

· 综述 ·

心血管-肾脏-代谢综合征视角下动脉粥样硬化性心血管疾病的现状与管理策略

殷钰喆 李喆 吴永健

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院冠心病中心, 北京 100037)

【摘要】 心血管-肾脏-代谢 (CKM) 综合征是由肥胖、糖尿病、慢性肾脏病和心血管疾病之间的病理生理相互作用导致的全身性疾病。动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 作为最重要的心血管疾病之一, 对其的预防和管理是改善心血管疾病预后的核心。随着 CKM 综合征概念的提出, 结合心血管系统以外其他系统共同管理以预防和治疗 ASCVD 得到越来越多的关注。现以 CKM 综合征中 ASCVD 为切入点, 深入探讨在 CKM 综合征背景下 ASCVD 的流行病学现状、病理生理机制及治疗管理策略。建议通过多学科共同诊疗开展对 ASCVD 的综合管理, 并建立系统的全年龄段筛查, 以确立针对这一人群更早期、有效的管理计划。

【关键词】 心血管-肾脏-代谢综合征; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 2 型糖尿病; 慢性肾脏病

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 04. 001

Current Status and Management Strategies of Atherosclerotic Cardiovascular Disease from The Perspective of Cardio-Renal-Metabolic Syndrome

YIN Yuzhe, LI Zhe, WU Yongjian

(Coronary Heart Disease Center, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome is a systemic disease caused by the pathophysiological interactions among obesity, diabetes, chronic kidney disease and cardiovascular disease. Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), as one of the most important cardiovascular diseases, its prevention and management are the core to improve the prognosis of cardiovascular diseases. With the introduction of the concept of CKM syndrome, more and more attention has been paid to ASCVD by combining the management of other systems outside the cardiovascular system. This review takes ASCVD in CKM syndrome as the entry point to deeply discuss the epidemiological status, pathophysiological mechanism and treatment management strategies of ASCVD in the context of CKM syndrome. It is recommended to carry out comprehensive management of ASCVD through multidisciplinary diagnosis and treatment and establish a systematic screening for all ages to establish an earlier and more effective management plan for this population.

【Keywords】 Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome; Atherosclerotic cardiovascular disease; Type 2 diabetes mellitus; Chronic kidney disease

随着人口老龄化、不健康生活方式和饮食习惯的改变, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)、慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 和代谢性疾病, 如 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、代谢综合征等的患病率不断上升, 成为威胁人类健康的主要疾病。越来越多的研究^[1]提示肾脏、心血管系统和全身代谢危险因素之间存在更加综合广泛的交互作用。近期 AHA 提出心血管-肾脏-代谢 (cardiovascular-kidney-metabolic, CKM) 综合征, 其定义为由肥胖、糖尿病、CKD 和 CVD [包括心力衰竭 (heart failure, HF)、心

房颤动、冠心病、脑卒中和外周动脉疾病] 之间的病理生理相互作用导致的全身性疾病^[2-3]。动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 作为最重要的 CVD 之一, 常伴随着全身多器官脏器共病。ASCVD、T2DM、CKD 具有部分相同的危险因素, 如高血压、血脂异常、肥胖、吸烟等, 通过共同病理生理途径加速动脉粥样硬化进程^[1]。然而在临床实践中, 这些疾病往往在病程后期才被发现和治疗, 且跨学科协同治疗比例偏低, 导致 ASCVD 治疗效果受到限制。随着 CKM 综合征概念的提出, 全流程、

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费资助 (零余额 2023-GSP-GG-38)

通信作者: 李喆, E-mail: ada521521@126.com; 吴永健, E-mail: yongjianwu_nccd@163.com

多角度干预 CVD、CKD 和 T2DM 等慢性疾病成为防治 ASCVD 的新策略。本综述以 ASCVD 综合管理为切入点,深入探讨在 CKM 综合征这一概念背景下,ASCVD 的流行病学现状、病理生理机制及治疗管理策略,以期对相关临床实践提供参考。

1 CKM 综合征相关的 ASCVD 的流行病学现状

AHA 把 CKM 综合征划分为四期,涵盖从无明显危险因素到临床 CVD 的连续过程^[2]。本节将依照各分期介绍其流行病学现状。

1.1 IV 期 CKM 综合征

IV 期 CKM 综合征定义为伴有肥胖、代谢危险因素或 CKD 的临床 CVD^[2]。Arnold 等^[4]评估了美国 530 747 例 T2DM 患者的疾病共存情况,约 51% 患有三种或以上其他 CKM 疾病,包括高血压、高脂血症、冠心病和各期 CKD 等。Ostrominski 等^[5]研究发现,与单独患 HF 的患者相比,伴有三种 CKM 共病的患者发生心血管死亡或 HF 加重的风险最高 ($HR = 2.16$, 95% CI 1.72 ~ 2.72)。对 19 025 例中国 T2DM 患者随访 54 260 年发现,与非糖尿病相关肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 组相比,有白蛋白尿的 DKD 患者无论是否合并估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 下降,全因死亡率、CVD、HF 入院及 CKD 进展的风险均增高^[6]。

1.2 III 期 CKM 综合征

III 期 CKM 综合征为亚临床 CVD 期,此期患者具有肥胖、代谢异常或 CKD 等危险因素,并存在亚临床 ASCVD 证据^[2]。亚临床动脉粥样硬化指无症状个体经颈动脉、股动脉超声,超声心动图或冠状动脉 CT 等非侵入性影像学检查偶然发现的动脉粥样硬化证据^[7]。NEFRONA 队列研究^[8]纳入了 2 445 例无既往 CVD 的 3~5 期 CKD 患者,结果显示基线时伴有 T2DM 的 CKD 患者斑块发生率更高,随访 24 个月后 T2DM 患者斑块进展更快。进一步研究^[9]发现,在患有 T2DM 的 CKD 参与者中,基线时存在斑块的区域数量是首次心血管事件的唯一预测变量,显示在 III 期 CKM 综合征对亚临床 ASCVD 干预的重要性。

1.3 I ~ II 期 CKM 综合征

I ~ II 期 CKM 综合征人群虽然尚未出现亚临床或临床 CVD,但已存在肥胖、代谢紊乱等危险因素,亦与未来 ASCVD 风险相关^[2]。对 UK Biobank 队列的研究^[10]发现,即使缺乏其他代谢异常,体重指数 (body mass index, BMI) ≥ 30 kg/m² 的人群未来 ASCVD 风险仍是正常人群的 1.18 倍。对 38 297 例无 T2DM 及其他传统 ASCVD 危险因素的受试者随访约 11 年发现,随着糖耐量异常的加重,ASCVD 发病风险亦增加^[11]。

纳入 226 955 例 20~39 岁韩国年轻人的队列研究^[12]指出,血压、胆固醇和血糖等代谢因素介导了肥胖对中年时期 ASCVD 的发生发展。

2 CKM 综合征相关的 ASCVD 的病理生理机制

2.1 代谢功能障碍是 CKM 综合征发生发展的始动因素

过多或功能失调的脂肪组织是 CKM 综合征发生发展的始动因素^[3]。肥胖个体脂肪组织巨噬细胞浸润明显增多,促氧化和促炎介质在全身组织积聚,诱导胰岛素抵抗与代谢紊乱^[13]。Huang 等^[14]研究发现,异位沉积在冠状动脉病变处的脂肪组织促进 M1 型巨噬细胞活化,分泌多种炎症因子,参与冠心病发生发展。肾周和肾内异常脂肪积聚可能导致高血压和血压变异性异常^[15]。

2.2 代谢功能障碍引起 ASCVD 的机制

胰岛素抵抗、T2DM 等代谢性疾病是 ASCVD 的主要危险因素。高血糖可通过蛋白激酶 C、晚期糖基化终末产物等多种机制损伤血管内皮,引起内皮功能障碍和炎症反应,促进斑块进展^[16]。胰岛素抵抗可引起巨噬细胞凋亡增加和对凋亡细胞的吞噬清除减少,可能导致凋亡后坏死增加,脂质丰富核心变大,炎症更严重和更复杂、易损的斑块^[17]。

2.3 肾功能不全引起 ASCVD 的机制

CKD 是 ASCVD 的独立危险因素,可通过多种机制加速动脉粥样硬化进程。Peng 等^[18]指出,CKD 可能通过氧化应激、炎症、交感神经激活等多种途径与心血管系统相互作用,形成恶性循环,导致不良预后。CKD 的炎症状态与过氧化可直接损伤血管内皮,并通过诱导单核细胞黏附、迁移和浸润等加速动脉粥样硬化斑块形成^[19]。

CKM 综合征的发生发展涉及心肾功能、糖代谢、脂代谢等,多系统、多器官的调控。在无 ASCVD,仅有早期危险因素时即 CKM 综合征的 I 期和 II 期时,各项危险因素之间即相互影响,诱导 ASCVD 发生。在亚临床及临床 ASCVD 期,各合并症之间相互作用,加速心肾损伤和 ASCVD 进展。因此,在 CKM 综合征早期及时对其病理生理相互作用进行干预,对控制和延缓 CKM 综合征进展具有重要意义。

3 CKM 综合征角度的 ASCVD 药物治疗

3.1 钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂

3.1.1 ASCVD 相关临床证据

多项大型随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT) 证实了钠-葡萄糖耦联转运体 2 (sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2) 抑制剂在 ASCVD 二级预防中的获益。在 EMPA-REG OUTCOME 试

验^[20]中,恩格列净显著降低了心血管死亡、非致命性心肌梗死和非致命性卒中的主要复合终点,心血管死亡降低 38%。在 CANVAS 研究^[21]中,卡格列净可使 T2DM 伴 ASCVD 或高危因素患者的主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 风险显著降低 ($HR = 0.86$, 95% CI 0.75 ~ 0.97)。DECLARE-TIMI 58 研究^[22]显示,达格列净并未显著降低 MACE 风险和全因死亡率,但减少了心血管死亡。总之,多项 RCT 支持 SGLT2 抑制剂可减少 ASCVD 患者心血管死亡,但对心肌梗死和卒中二级预防获益尚不明确^[23]。

3.1.2 ASCVD 危险因素相关临床证据

SGLT2 抑制剂对 ASCVD 多个危险因素具有积极影响。荟萃分析^[24]显示,SGLT2 抑制剂可使 T2DM 患者收缩压下降 3.62 mmHg (1 mmHg=0.133 3 kPa),舒张压下降 1.70 mmHg,且降压效应呈剂量依赖性。SGLT2 抑制剂具有显著的减重作用,DURATION-8 研究^[25]显示艾格列净联合依司那肽治疗可使超重/肥胖 T2DM 患者 52 周内体重降低 3.4 kg。基于近年来 18 项 RCT 的荟萃分析^[26]证实,SGLT2 抑制剂可影响 T2DM 患者脂肪组织分布,显著降低内脏脂肪、皮下脂肪和异位肝脏脂肪含量。此外,SGLT2 抑制剂还具有降低血浆肾素活性、改善血管内皮功能等多靶点作用^[27]。

3.2 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂

3.2.1 ASCVD 相关临床证据

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂可显著改善 ASCVD 预后。LEADER 试验^[28]纳入 9 340 例 T2DM 合并 ASCVD 或高心血管风险患者,利拉鲁肽可使 MACE 风险下降 13%,心血管死亡风险下降 22%。SUSTAIN-6 研究^[29]发现,1.0 mg 剂量司美格鲁肽可使该人群 MACE 风险降低 26%,卒中风险降低 39%。REWIND 研究^[30]显示,度拉糖肽可使 MACE 风险下降 12%,卒中风险下降 24%。纳入 8 项心血管结局试验的荟萃分析^[31]显示,对于高 ASCVD 风险的 T2DM 患者,GLP-1 受体激动剂可使 MACE 风险降低达 14%。《2023 ESC 糖尿病患者心血管疾病管理指南》^[32]指出,对于 ASCVD 高风险及极高风险者,推荐应用 GLP-1 受体激动剂和/或 SGLT2 抑制剂 (I 级推荐 A 类证据)。

3.2.2 ASCVD 危险因素相关临床证据

GLP-1 受体激动剂可显著降低 T2DM 患者的颈动脉内膜中层厚度,改善亚临床动脉粥样硬化进展^[33]。GLP-1 受体激动剂具有显著的降糖、减重效应。SUSTAIN 系列研究^[34]表明,1.0 mg 司美格鲁肽治疗

30 周可使糖化血红蛋白 A1c (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c) 下降 1.55%、减重 4.53 kg,获益随剂量增加而增多。AWARD 研究^[35]发现,1.5 mg 度拉糖肽较格列美脲在 HbA1c 控制和体重改善上效果更优。此外,GLP-1 受体激动剂对血脂有调节作用,荟萃分析^[36]显示利拉鲁肽可降低低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和甘油三酯水平。

3.3 非甾体盐皮质激素受体拮抗剂

FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 试验^[37-38]显示,非奈利酮可显著降低 T2DM 伴 CKD 人群心血管复合风险。FIDELITY 研究的亚组分析^[39]进一步表明,非奈利酮的心血管获益不受有无 ASCVD 病史影响,基线合并 ASCVD 者从非奈利酮治疗中的获益更大。现有证据支持非奈利酮可降低伴 CKD 的 T2DM 患者 ASCVD 风险,但在无 CKD 人群中预防 ASCVD 的效果尚不明确。

4 CKM 综合症的器官消融治疗

考虑到 CKM 综合征存在慢性交感神经激活状态,交感神经消融术可能是相比药物治疗更强效且稳定的干预方式。去肾神经术 (renal denervation, RDN) 通过消融围绕肾动脉的交感神经以抑制交感神经系统过度激活,现已作为难治性高血压的一种治疗选择。高润霖团队^[40]的最新研究显示,RDN 联合三联降压药物治疗在 6 个月时显著降低了 24 小时平均收缩压和诊室血压,证实了 RDN 在中国人群的有效性和安全性。RDN 对血压的控制存在长期益处,多项长期随访中,RDN 的降压效果维持至术后 3 年及以上^[41]。对于不同基线 ASCVD 风险评分患者,RDN 均显示出相似的诊室和 24 小时血压降低效果,但基线 ASCVD 风险较高者 3 年不良事件发生率较高^[42]。此外,RDN 可能对代谢调节产生有益影响。动物研究^[43]显示,RDN 组小鼠斑块大小增加延缓,且可减少循环中性粒细胞和单核细胞积聚,改善斑块炎症。研究^[44]发现,RDN 可显著降低难治性高血压患者术后 3 个月的空腹血糖、胰岛素、C 肽水平,改善胰岛素抵抗。RDN 降压外的临床潜力仍需进一步探索。

肝脏作为代谢的核心器官,交感神经系统的过度活化可导致糖代谢失调及脂肪代谢异常。肝动脉消融 (hepatic artery denervation, HADN) 通过减少肝脏交感神经传导,显著改善糖脂代谢并降低肝脏胰岛素抵抗^[45]。目前已有几项人体 HADN 研究开始进行。COMPLEMENT 研究 (NCT02278068)^[46]是在新西兰进行的首个人体 HADN 的可行性研究,1 年初步研究表明,46 例受试者中没有报告严重不良事件。DeLIVER 研究 (NCT04285554)^[47]旨在评估使用集成射频去神

经支配系统(iRF 系统)进行 HADN 在 T2DM 受试者中的安全性和性能,尚未公布研究结果。

5 CKM 综合征的风险预测

随着 CKM 综合征概念的提出,ASCVD 的早期预防关口进一步前移。AHA 建议在整个生命过程中定期筛查 CKM 综合征危险因素,并且明确规定了筛查周期^[2]。对于 II 期及以下 CKM 综合征个体,建议每年评估 BMI、血压、空腹血糖和血脂,积极控制代谢危险因素;对于 III~IV 期 CKM 综合征,应增加筛查频率,每 3~6 个月复查肾功能、尿蛋白、心脏超声等指标,以早期发现靶器官损害证据。

中国最新的心血管病一级预防指南^[48]建议将 T2DM 或 3/4 期 CKD 患者直接列为 CVD 高危人群进行干预,无需再进行 10 年和余生风险评估。PREVENT 模型是由 AHA 心肾代谢健康科学委员会最新开发的性别特异性模型,可用于预测 10 年和 30 年总心血管风险,包括 ASCVD 和 HF 事件^[49-50]。相较既往 ASCVD 预测模型,PREVENT 模型不仅涵盖了传统危险因素,还首次引入了 eGFR 和尿蛋白-肌酐比值水平,并且根据性别和种族进行校准。此外,该模型还增加了不良健康社会决定因素,将社会背景对 CKM 综合征的影响纳入考虑。PREVENT 模型有望成为临床常规应用的 CKM 综合征风险评估工具。

CKM 综合征理念强调 CKD、CVD 和 T2DM 之间的共病机制和疾病谱系,为 ASCVD 超早期防治提供新思路。临床医生应充分认识心肾代谢危险因素的聚集效应,将降压、调脂、降糖、肾脏保护作为高危人群的常规防治策略。对于合并 CKD、T2DM 的高危个体,即使尚未发生 ASCVD,也应考虑尽早启动治疗,延缓疾病进程。此外,CKM 综合征患者应定期评估 ASCVD 风险,及时发现和干预无症状 ASCVD^[2]。未来亟须开展前瞻性队列和 RCT 研究,进一步探索 CKM 综合征背景下 ASCVD 的发病机制和最佳防治措施,推动心血管领域精准医学发展。

参考文献

- [1] Whaley-Connell A, Sowers JR. Basic science: pathophysiology: the cardiorenal metabolic syndrome[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(8): 604-606.
- [2] Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2023, 148(20): 1606-1635.
- [3] Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2023, 148(20): 1636-1664.
- [4] Arnold SV, Kosiborod M, Wang J, et al. Burden of cardio-renal-metabolic conditions in adults with type 2 diabetes within the diabetes collaborative registry [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(8): 2000-2003.
- [5] Ostrominski JW, Thierer J, Claggett BL, et al. Cardio-renal-metabolic overlap, outcomes, and dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2023, 11(11): 1491-1503.
- [6] Jin Q, Luk AO, Lau ESH, et al. Nonalbuminuric diabetic kidney disease and risk of all-cause mortality and cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetes: findings from the Hong Kong diabetes biobank[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 80(2): 196-206. e1.
- [7] Fernandez-Friera L, Fuster V, Lopez-Melgar B, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(24): 2979-2991.
- [8] Palanca A, Castelblanco E, Perpinan H, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in patients with chronic kidney disease and diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 276: 50-57.
- [9] Palanca A, Castelblanco E, Betriu A, et al. Subclinical atherosclerosis burden predicts cardiovascular events in individuals with diabetes and chronic kidney disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 93.
- [10] Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, et al. Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381, 363 UK Biobank participants[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(9): 1963-1972.
- [11] Zuo Y, Han X, Tian X, et al. Association of impaired fasting glucose with cardiovascular disease in the absence of risk factor [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(4): e1710-e1718.
- [12] Jee Y, Ryu M, Ryou IS, et al. Mediators of the effect of obesity on stroke and heart disease risk: decomposing direct and indirect effects [J]. *J Epidemiol*, 2023, 33(10): 514-520.
- [13] Wu H, Ballantyne CM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity [J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1549-1564.
- [14] Huang WH, Xue YJ, Zhou YJ, et al. KLF7 promotes macrophage activation by activating the NF-κB signaling pathway in epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12): 7002-7014.
- [15] Ma ZP, Wang SW, Xue LY, et al. A study on the application of radiomics based on cardiac MR non-enhanced cine sequence in the early diagnosis of hypertensive heart disease [J]. *BMC Med Imaging*, 2024, 24(1): 124.
- [16] Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature [J]. *Circ Res*, 2010, 106(5): 842-853.
- [17] Tajbakhsh A, Kovanen PT, Rezaee M, et al. Regulation of efferocytosis by caspase-dependent apoptotic cell death in atherosclerosis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 120: 105684.
- [18] Peng X, Zhang HP. Acute cardiorenal syndrome: epidemiology, pathophysiology, assessment, and treatment [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2023, 24(2): 40.
- [19] Dusing P, Zietzer A, Goody PR, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(3): 335-348.
- [20] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [21] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657.
- [22] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357.
- [23] Seo B, Su J, Song Y. Exploring heterogeneities of cardiovascular efficacy and effectiveness of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: an umbrella review of evidence from randomized clinical trials versus real-world observational studies [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(8): 1205-1216.
- [24] Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response meta-analysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(4): 693-700.

- [25] Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(12):1004-1016.
- [26] Wang X, Wu N, Sun C, et al. Effects of SGLT-2 inhibitors on adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1):113.
- [27] Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(4):422-434.
- [28] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):311-322.
- [29] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1834-1844.
- [30] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193):121-130.
- [31] Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(10):653-662.
- [32] Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(39):4043-4140.
- [33] Rizzo M, Rizvi AA, Patti AM, et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1):162.
- [34] Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(4):251-260.
- [35] Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(9):849-958.
- [36] Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(1):225-241. e8.
- [37] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(6):474-484.
- [38] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24):2252-2263.
- [39] Filippatos G, Anker SD, Pitt B, et al. Finerenone efficacy in patients with chronic kidney disease, type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022, 9(1):85-93.
- [40] Jiang X, Mahfoud F, Li W, et al. Efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation in chinese patients with uncontrolled hypertension: the randomized, sham-controlled, multi-center iberis-HTN trial[J]. *Circulation*, 2024, 150(20):1588-1598.
- [41] Reyes KRL, Rader F. Long-term safety and antihypertensive effects of renal denervation: current insights[J]. *Integr Blood Press Control*, 2023, 16:59-70.
- [42] Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Renal denervation in high-risk patients with hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(23):2879-2888.
- [43] Chen H, Wang R, Xu F, et al. Renal denervation mitigates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via the suppression of inflammation[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(9):5362-5380.
- [44] Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study[J]. *Circulation*, 2011, 123(18):1940-1946.
- [45] Kiuchi MG, Camagari R, Matthews VB, et al. Multi-organ denervation: a novel approach to combat cardiometabolic disease[J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(7):1747-1758.
- [46] Metavention. COMPLEMENT Study—A first in human study of metabolic neuromodulation therapy [EB/OL]. (2020-03-26) [2024-09-08]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02278068>.
- [47] Metavention. Evaluation of the integrated radio frequency denervation system to improve glycemic control in type 2 diabetic subjects (DeLIVER) [EB/OL]. (2023-03-15) [2024-09-08]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04285554>.
- [48] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会, 中国老年学和老年医学会心脏专业委员会, 等. 中国心血管病一级预防指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(12):1000-1038.
- [49] Khan SS, Coresh J, Pencina MJ, et al. Novel prediction equations for absolute risk assessment of total cardiovascular disease incorporating cardiovascular-kidney-metabolic health: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023, 148(24):1982-2004.
- [50] Khan SS, Matsushita K, Sang Y, et al. Development and validation of the American Heart Association's PREVENT equations[J]. *Circulation*, 2024, 149(6):430-449.

收稿日期:2024-09-08