

基于贝叶斯核机器回归的醛类物质与高尿酸血症关联性研究



邴爽^{1#}, 黄茹^{2#}, 张艺滢¹

1. 佳木斯大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室 (黑龙江佳木斯 154007)
2. 四川省犍为县人民医院肾内科 (四川乐山 614400)

【摘要】目的 基于贝叶斯核机器回归 (BKMR) 模型分析成人 6 种醛类物质单一或联合暴露与高尿酸血症 (HUA) 和血清尿酸 (SUA) 水平的关系, 并探讨醛类物质暴露导致 HUA 的相关因素。**方法** 选取 2013—2014 年美国健康与营养调查 (NHANES) 中 20 岁及以上、具有可用醛类物质检测数据的受访者作为研究对象。采用 BKMR 模型分析几种醛类物质单一或联合暴露与 HUA 和 SUA 水平间的复杂关联。通过多因素 Logistic 回归模型分析评估醛类物质与 HUA 的关系, 并建立多元线性回归模型分析其与 SUA 水平的线性关系。采用分层分析探讨不同特征人群中醛类物质与 HUA 的相关性。**结果** 共纳入 1 952 例研究对象, 其中 346 例 (17.73%) 被诊断患有 HUA; 丁醛 [OR=1.59, 95%CI (1.23, 2.07)]、庚醛 [OR=1.58, 95%CI (1.18, 2.13)] 及己醛 [OR=1.68, 95%CI (1.15, 2.45)] 与 HUA 密切相关, 即丁醛、庚醛或己醛浓度每增加 1 个单位, 患 HUA 的风险分别增加约 59%、58% 和 68%。BKMR 模型结果显示, 醛类物质暴露的联合效应与 HUA 和 SUA 有正向关联, 其中己醛的后验包含概率最高 (PIP=0.324), 贡献最大。6 种醛类物质与肾小球滤过率 (GFR) 降低和三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平升高呈显著正相关。**结论** 醛类物质单一或联合暴露与 HUA 之间呈正相关, 这种关联可能与 GFR 降低以及 TG 和 LDL-C 水平升高等因素有关。

【关键词】 醛类物质; 尿酸; 高尿酸血症; 贝叶斯核机器回归

【中图分类号】 R 589.7 **【文献标识码】** A

Association between aldehydes and hyperuricemia based on Bayesian kernel machine regression

BING Shuang^{1#}, HUANG Ru^{2#}, ZHANG Yiyong¹

1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Jiamusi University, Jiamusi 154007, Heilongjiang Province, China

2. Department of Nephrology, People's Hospital of Qianwei County, Leshan 614400, Sichuan Province, China

[#]Co-first authors: BING Shuang and HUANG Ru

Corresponding author: ZHANG Yiyong, Email: zhangyiyong@jmsu.edu.cn

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202503175

[#] 共同第一作者

基金项目: 龙江科技英才春雁支持计划 (CYQN24035); 黑龙江省自然科学基金项目 (PL2024H018); 黑龙江省本科高校优秀青年教师基础研究支持计划 (YQJH2024238); 黑龙江省教育厅创新团队项目 (2024-KYYWF-0620); 佳木斯大学东极学术团队 (DJXSTD202412)
通信作者: 张艺滢, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: zhangyiyong@jmsu.edu.cn

【Abstract】Objective To analyze the complex relationships between individual or combined exposures to six aldehydes and hyperuricemia (HUA) and serum uric acid (SUA) levels in adults by Bayesian kernel machine regression (BKMR), and to explore the factors associated with aldehyde exposure leading to HUA. **Methods** Participants aged 20 years and older with available aldehyde data were selected from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. The study employed BKMR to explore the complex associations between individual or combined exposure to multiple aldehydes and both HUA and SUA. Multivariable Logistic regression analysis was performed to evaluate the association between aldehydes and HUA, while multiple linear regression models were used to examine the linear relationship between aldehydes and SUA. Stratified analysis was conducted to explore the association between aldehydes and HUA across populations with different characteristics. **Results** A total of 1,952 participants were included in the analysis, of whom 346 (17.73%) were diagnosed with HUA. Butyraldehyde [OR=1.59, 95%CI (1.23, 2.07)], heptaldehyde [OR=1.58, 95%CI (1.18, 2.13)], and hexaldehyde [OR=1.68, 95%CI (1.15, 2.45)] were significantly associated with HUA. For each one-unit increase in the concentration of butyraldehyde, heptaldehyde, or hexaldehyde, the risk of developing HUA increased by approximately 59%, 58%, and 68%, respectively. The results from the BKMR model indicated that the combined effect of aldehyde exposure was positively associated with both HUA and SUA. Among the individual aldehydes, hexaldehyde showed the highest posterior inclusion probability (PIP=0.324), suggesting the greatest contribution to the observed association. Six aldehydes were also significantly positively correlated with reduced glomerular filtration rate (GFR) and elevated levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). **Conclusion** Individual or combined exposure to aldehydes was positively associated with HUA. This association may be attributed to factors such as reduced GFR, as well as elevated levels of TG and LDL-C.

【Keywords】 Aldehydes; Uric acid; Hyperuricemia; Bayesian kernel machine regression

贝叶斯核机器回归 (Bayesian kernel machine regression, BKMR) 作为一种新兴的统计方法, 在环境健康研究、流行病学和公共卫生等领域应用广泛。与传统的多元回归模型相比, BKMR 在分析复杂数据关系方面优势显著, 尤其在应对非线性效应、交互作用及多重共线性问题时表现突出^[1]。高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 是因体内尿酸盐代谢紊乱, 导致血清尿酸 (serum uric acid, SUA) 生成过多或排泄障碍而引起的一种常见慢性代谢性疾病^[2]。遗传和环境因素与 HUA 发病的两个主要机制相关, 即外源性和内源性尿酸生成过多以及尿酸盐排泄不足^[3]。研究^[4-6]表明, HUA 与高血压、糖尿病、血脂异常等心血管代谢疾病、全因死亡及慢性肾脏病等多种疾病密切相关, 在 ≥ 7 岁男性人群中, 由 HUA 诱发的痛风患病率高达 65%。这些疾病不断上升的患病率显著增加了社会的总体公共卫生负担^[7]。2015—2017 年在中国开展的一项全国性代表性调查^[8]显示, HUA 的总患病率为 15.1%, 且呈增长趋势并逐渐低龄化。近期研究^[9-10]表明, 单一或联合暴露于环境中的

有毒污染物, 可能会增加 HUA 的患病风险。

醛类物质是一类在环境中广泛存在且易被人体接触的有毒污染物, 常见于城市和工业污染、空气污染、家庭环境和吸烟等场景^[11-12]。醛类物质具有强亲电性和高反应活性, 易与脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA)、核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 及蛋白质形成加合物, 进而引发多种健康损害^[13]。已有研究^[14-17]表明, 醛类物质可能在高血压、糖尿病及血脂异常等疾病的发生发展中发挥作用, 而这些疾病被认为是 HUA 发展的关键因素^[2-3, 5]。此外, 醛类物质可能通过影响跨膜转运体功能, 干扰尿酸的重吸收与分泌^[18]; 还可能因对肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 存在潜在不良影响, 进一步加剧尿酸代谢紊乱^[19]。因此, 将醛类物质作为暴露标志物开展人群健康研究具有重要意义。然而, 目前尚无研究明确醛类物质是否导致 HUA。本研究采用 BKMR 模型分析成人 6 种醛类物质单一或联合暴露与 HUA 和 SUA 水平的复杂关系, 以探讨醛类物质暴露导致 HUA 的相关因素。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据来源于美国健康与营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)。NHANES 旨在评估美国人口的健康和营养状况^[16], 其相关数据包括访谈、体检和实验室评估, 可通过 NHANES 网站 (<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>) 下载。该调查的数据收集工作由国家卫生统计中心 (National Center for Health Statistics, NCHS) 负责监督, 已通过其伦理审查委员会的审批, 且所有研究对象均签署书面知情同意书^[17]。

1.2 研究对象

选取 2013—2014 年 NHANES 中 20 岁及以上、具有可用醛类物质检测数据的受访者作为研究对象。纳入标准: ①具有完整的 SUA 数据; ②年龄 ≥ 20 岁的成年人; ③有可用的醛类物质检测数据。排除标准: ①妊娠期的妇女; ②缺失年龄、性别、种族、教育水平、收入、身体质量指数 (body mass index, BMI)、体力活动、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、血脂异常、心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 和慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 等协变量的数据。

1.3 变量的定义

1.3.1 血清醛暴露的测定

血清醛暴露的测定采用固相微萃取 (solid phase microextraction, SPME) 结合气相色谱 (gas chromatography, GC) 与高分辨率质谱 (high-resolution mass spectrometry, HRMS) 的自动化分析方法^[11, 14-15]。通过选择离子质谱检测和同位素稀释技术测量人血清中存在的 12 种源自蛋白质加合物的痕量醛^[16-17], 所有样本均进行重复测定, 以降低实验室测量误差。有关血液样本采集与处理的具体操作详见 NHANES 实验室 / 医疗技术人员操作手册^[20]。既往研究^[14, 16]显示, 超过 75% 的研究对象仅检出 6 种醛类物质。因此, 本研究主要分析其中的异戊醛、苯甲醛、丁醛、庚醛、己醛和丙醛。

1.3.2 HUA 的定义与分组

根据实验室记录中的 SUA 数据可识别患有 HUA 的个体。HUA 的诊断标准: 男性 SUA 阈值 $\geq 416 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 女性 SUA 阈值

为 $\geq 357 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[21-22], 达到或超过该阈值即可诊断为 HUA。研究对象按是否发生 HUA, 分为 HUA 组与无 HUA 组。

1.3.3 其他协变量的定义

采集人口学特征及体力活动等基线资料, 所有数据均按照标准化方案进行收集^[23-24]。协变量包括: ①社会人口统计学因素, 即年龄、性别、种族 (墨西哥裔美国人、非西班牙裔白色人种、非西班牙裔黑色人种和其他)、教育水平 (高中以下学历、高中或同等学历、大学及以上学历)、家庭收入 (高收入、中等收入、低收入); ②生活方式因素, 即体力活动 (根据体力活动问卷, 分为很少、中度 / 剧烈活动)、吸烟状况、饮酒状况; ③健康相关因素, 即 BMI、糖尿病史、高血压史、CKD 史、CVD 史等^[9, 14, 16, 24]。

1.4 统计学分析

采用 R 4.3.1 软件和 Stata 17.0 软件进行统计分析。NHANES 采用多阶段复杂抽样设计, 并结合抽样权重, 以合理反映调查框架的复杂性。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两样本 t 检验和单因素方差分析; 不符合正态分布的连续变量以中位数和四分位数间距表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验和 Kruskal-Wallis H 检验; 分类变量以 n (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。由于数据呈偏态分布, 因此对所有醛水平应用了 \log_2 变换, 然后进行 Spearman 相关系数分析。

通过多因素 Logistic 回归模型分析评估醛与 HUA 之间的关系, 逐步调整混杂因素, 模型 1 调整年龄、性别和种族; 模型 2 在模型 1 的基础上调整 BMI、教育水平、家庭收入、体力活动、吸烟状况和饮酒状况; 模型 3 进一步调整 CVD、糖尿病、高血压、血脂异常和 CKD。采用 BKMR 模型分析醛单一或联合暴露与 HUA 的复杂关系。BKMR 是一种用于分析环境化学物质或其混合物对健康影响的方法^[9, 11]。研究对象根据年龄、性别、BMI、饮酒和吸烟状况等分为不同的亚组。此外, 为评估研究结果的稳健性, 进行了多项敏感性分析, 包括: 排除患有糖尿病者; 排除患有 CVD 者; 将 BMI 进一步划分为 4 组; 扩大研究对象的年龄范围, 增加 18~20 岁的人群。并采用调整的加权线性回归分析研究醛与血脂 [包括三酰甘油 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total

cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)] 及 GFR 之间的关系。 $P < 0.05$ 为具有统计学意义, 所有检验均采用双侧检验。

2 结果

2.1 研究对象的基线特征

最终纳入 1 952 例研究对象, 研究对象筛选流程见图 1。研究对象的平均年龄为 (47.1 ± 0.41) 岁, 女性占 50.4%, 一般特征见表 1。研究对象中 HUA 患病率为 17.73%, 男性 (52.9%) 和女性 (47.1%) 的 HUA 患病率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与无 HUA 组患者相比, HUA 组患者主要特征为白色人种、年龄较大、BMI 和教育程度较高, 患高血压、糖尿病、CKD 的个体 ($P < 0.05$)。

2.2 醛类物质的相关性

Spearman 相关性分析表明, 丁醛和丙醛之间存在显著的相关性 ($r_s=0.76$), 这两种醛类物质的浓度变化具有线性关系。此外, 异戊醛和丙醛之间也存在显著的相关性 ($r_s=0.77$), 见图 2。

2.3 单一醛暴露水平与HUA之间的关联

醛与 HUA 的 Logistic 回归分析结果见图 3。经完全调整的 Logistic 回归模型 (模型 3) 显示, 丁醛 [OR=1.59, 95%CI (1.23, 2.07), $P=0.002$]、庚醛 [OR=1.58, 95%CI (1.18, 2.13), $P=0.005$] 及己醛 [OR=1.68, 95%CI (1.15, 2.45), $P=0.011$] 与 HUA 密切相关, 即每增加 1 个单位的丁醛、庚醛或己醛浓度, 患 HUA 的风险分别增加了约 59%、58% 和 68%。3 个加权 Logistic 回归模型一致显示, 丁醛、庚醛、己醛与 HUA 存在关联。

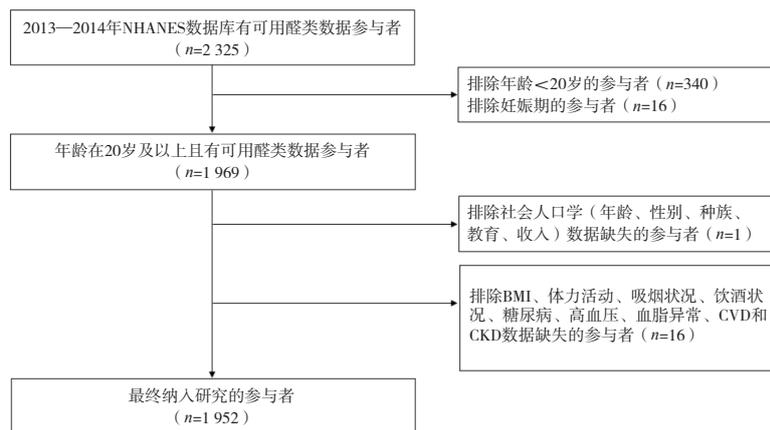


图1 研究对象筛选流程

Figure 1. Flowchart of study participants

表1 按HUA分组的研究对象基线特征[$\bar{x} \pm s$, n (%)]

Table 1. Baseline characteristics of participants grouped by HUA status[$\bar{x} \pm s$, n (%)]

变量	总人群	HUA组	无HUA组	t/χ^2	P
样本例数	1 952	346	1 606	—	—
年龄 (岁)	47.1 ± 0.41	50.0 ± 0.48	46.5 ± 0.47	2.03	0.043
性别				3.65	0.056
男	969 (49.6)	183 (52.9)	786 (48.9)		
女	983 (50.4)	163 (47.1)	820 (51.1)		
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	28.9 ± 0.22	32.5 ± 0.50	28.2 ± 0.23	7.99	<0.001
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) 分布				52.32	<0.001
<25.0	598 (30.6)	57 (16.5)	541 (33.7)		
25.0~<30.0	630 (32.3)	99 (28.6)	531 (33.0)		
≥30.0	724 (37.1)	190 (54.9)	534 (33.3)		
种族				8.38	0.039
墨西哥裔美国人	248 (12.7)	24 (6.9)	224 (13.9)		
其他	396 (20.3)	66 (19.1)	330 (20.6)		

续表1

变量	总人群	HUA组	无HUA组	t/χ^2	<i>P</i>
非西班牙裔白色人种	953 (48.8)	181 (52.3)	772 (48.1)		
非西班牙裔黑色人种	355 (18.2)	75 (21.7)	280 (17.4)		
教育水平				8.98	0.011
高中以下学历	446 (22.9)	59 (17.0)	387 (24.1)		
高中或同等学历	457 (23.4)	94 (27.2)	363 (22.6)		
大学及以上	1 049 (53.7)	193 (55.8)	856 (53.3)		
家庭收入				0.60	0.742
低收入	702 (36.0)	118 (34.1)	584 (36.4)		
中等收入	730 (37.4)	141 (40.8)	589 (36.6)		
高收入	520 (26.6)	87 (25.1)	433 (27.0)		
体力活动				0.18	0.670
很少	1 053 (53.9)	193 (55.8)	860 (53.5)		
中等强度或剧烈	899 (46.1)	153 (44.2)	746 (46.5)		
吸烟状况				0.54	0.464
否	830 (42.5)	153 (44.2)	677 (42.2)		
是	1 122 (57.5)	193 (55.8)	929 (57.8)		
饮酒状况				0.22	0.640
是	1 302 (66.7)	233 (67.3)	1 069 (66.6)		
否	650 (33.3)	113 (32.7)	537 (33.4)		
糖尿病史				4.53	0.033
是	313 (16.0)	79 (22.8)	234 (14.6)		
否	1 639 (84.0)	267 (77.2)	1 372 (85.4)		
CVD史				2.50	0.114
是	201 (10.3)	49 (14.2)	152 (9.5)		
否	1 751 (89.7)	297 (85.8)	1 454 (90.5)		
高血压史				66.92	<0.001
是	816 (41.8)	216 (62.4)	600 (37.4)		
否	1 136 (58.2)	130 (37.6)	1 006 (62.6)		
CKD史				64.20	<0.001
是	146 (7.5)	66 (19.1)	80 (5.0)		
否	1 806 (92.5)	280 (80.9)	1 526 (95.0)		

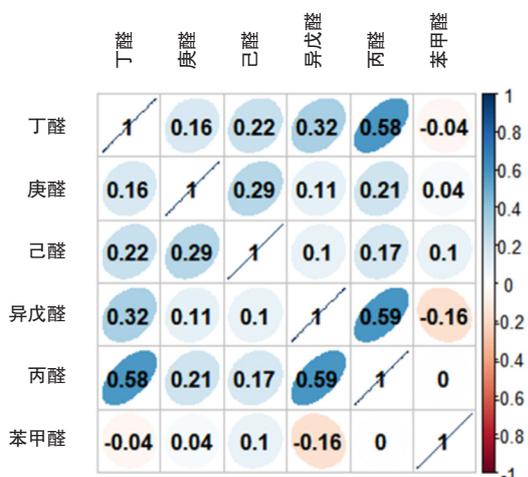


图2 醛类物质之间相关性分析

Figure 2. Correlation analysis among aldehydes

注：右侧标尺表示模型拟合的决定系数 (R^2)。

完全调整协变量后，醛类物质各四分位数 (Q1 至 Q4) 与 HUA 之间的 Logistic 回归分析结果见图 4。丁醛 [Q3: OR=2.12, 95%CI (1.18, 3.78), $P=0.015$; Q4: OR=2.73, 95%CI (1.63, 4.56), $P=0.001$]、庚醛 [Q3: OR=1.66, 95%CI (1.01, 2.75), $P=0.048$; Q4: OR=1.86, 95%CI (1.22, 2.85), $P=0.007$] 和 己醛 [Q3: OR=2.27, 95%CI (1.44, 3.60), $P=0.002$; Q4: OR=2.76, 95%CI (1.81, 4.23), $P < 0.001$] 与 HUA 之间的关联性最强。

2.4 醛类物质联合暴露与HUA之间的复杂关联

鉴于多种单一醛与 HUA 之间存在显著关联，本研究进一步采用 BKMR 模型分析其联合暴露效应，结果显示，醛类物质联合暴露与

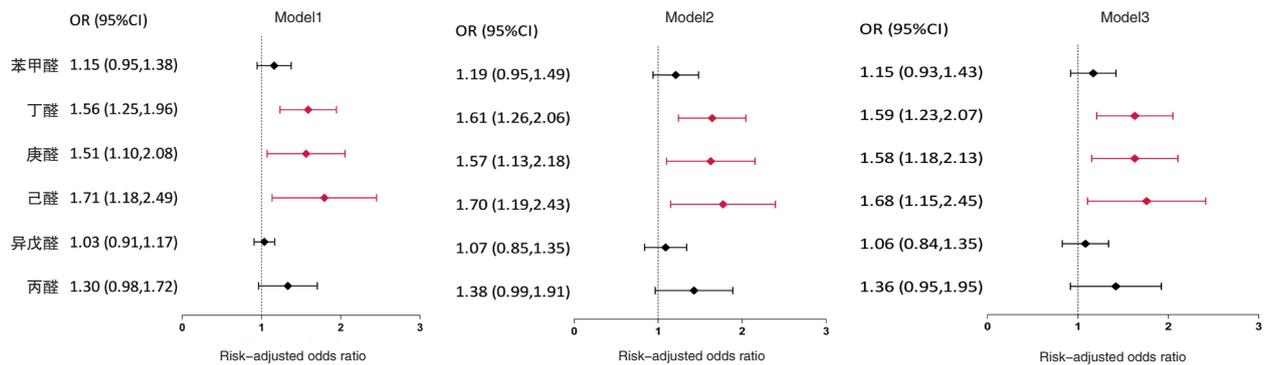


图3 醛类物质与HUA的Logistic回归分析

Figure 3. The Logistic regression analysis for aldehydes and HUA

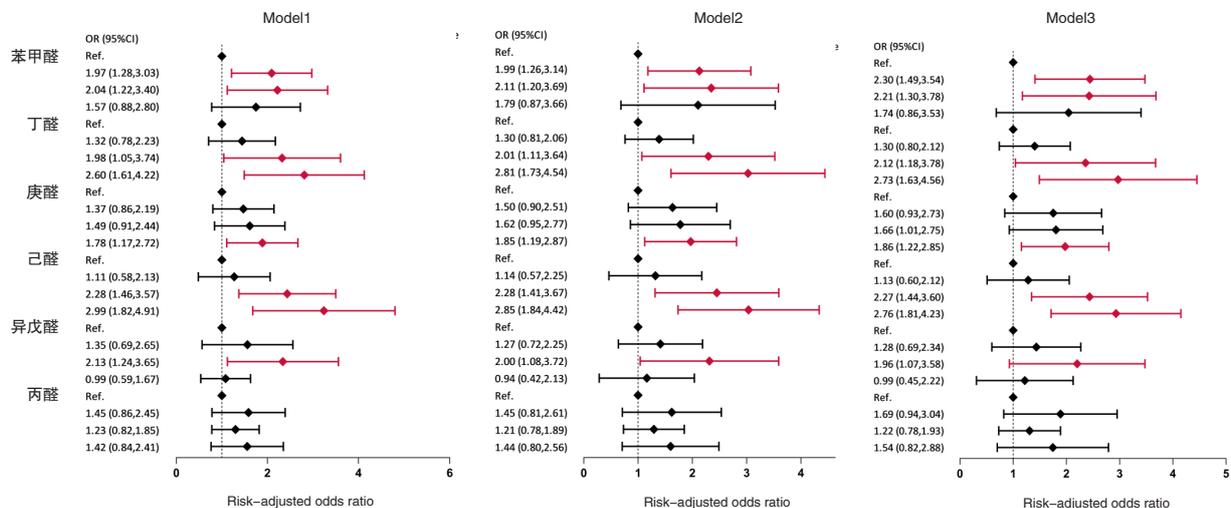


图4 醛类四分位数与高尿酸血症的Logistic回归分析

Figure 4. The Logistic regression analysis for quartiles of aldehydes and hyperuricemia

注：根据血清醛水平的四分位数将其划分为四个分类组（Q1：P_{25}，Q2：$P_{25}\sim P_{50}$，Q3：$P_{50}\sim P_{75}$，Q4：$\geq P_{75}$），并以Q1组作为参照组，采用多因素 Logistic 回归模型评估各单一醛类物质与HUA之间的关联性。

HUA 风险呈正向关联，随着暴露水平升高，HUA 风险显著增加。该模型综合考虑了每种醛类物质的暴露水平，以评估其联合效应对 HUA 的综合作用。根据 BKMR 模型结果，己醛的后验包含概率（posterior inclusion probabilities, PIP）最高（PIP=0.324），提示其在联合暴露中对 HUA 的影响最为显著，可能在 HUA 的发生发展中起重要作用。见图 5。该模型结果显示，庚醛和己醛浓度与 HUA 呈显著正向关联；丁醛呈适度正向趋势，丙醛与异戊醛亦显示出轻微影响。见图 6。

2.5 醛类物质暴露水平与SUA之间的关联

完全调整的加权线性回归分析显示，丁醛与己醛浓度均与 SUA 水平呈正相关。在控制潜在混杂因素后，两者与 SUA 水平变化呈现一致的上升趋势，提示其浓度升高可能与 SUA 水平增加密切

相关。见表 2。

2.6 醛类物质联合暴露与SUA之间的关联

BKMR 模型分析结果显示，醛类物质联合暴露与 SUA 水平呈正向关联，随着暴露水平升高，SUA 水平亦显著上升。该模型综合考虑了各醛类物质的暴露浓度，用于评估其联合效应对 SUA 的综合作用。见图 7。

2.7 醛类物质与GFR及血脂的关系

加权线性回归分析显示，醛类物质与血脂指标及 GFR 之间存在一定的关联。在完全调整的统计模型中，尽管不同醛类物质的影响程度有所差异，但多数醛类物质与血脂水平、GFR 及 HUA 呈不同程度的相关性，见表 3。

2.8 亚组分析

在按年龄、性别、BMI、饮酒和吸烟状态进行的亚组分析中，未发现丁醛、庚醛和己醛与

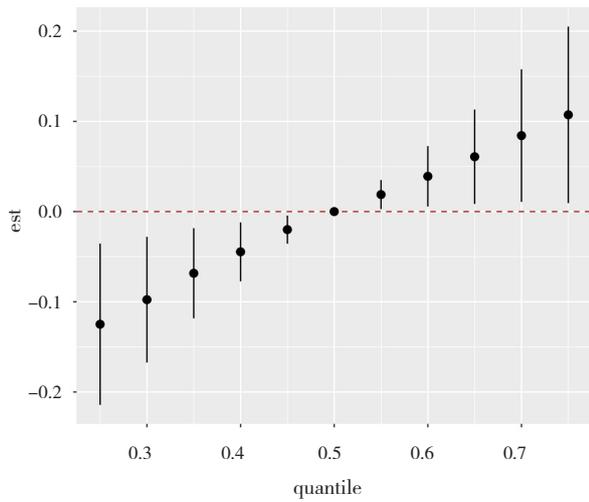


图5 采用BKMR模型分析评估醛类物质联合暴露与HUA之间的关联

Figure 5. Association between combined exposure to aldehydes and HUA assessed by the BKMR model

注：与50%分位数的醛类物质联合暴露相比，当所有醛类物质联合暴露分位数<50%时，因为醛类物质联合暴露分位数减少HUA风险呈下降趋势。

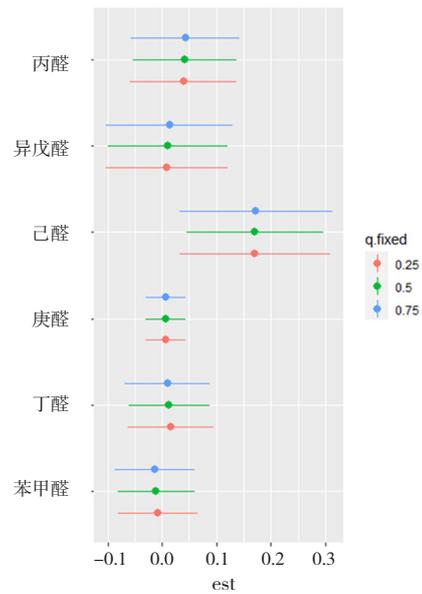


图6 单一醛浓度对HUA风险的影响

Figure 6. Impact of individual aldehyde concentrations on the risk of HUA

注：计算单一醛在第25~75百分位数的HUA结局变化，当其他成员被设定为第75、50和25百分位数时，该醛浓度对HUA产生的影响。

表2 血清醛与血尿酸的线性回归分析[β (95%CI)]

Table 2. The linear regression analysis for serum aldehydes and blood uric acid [β (95%CI)]

醛类物质	模型1	模型2	模型3
苯甲醛	2.43 (-3.48, 8.35)	2.58 (-2.99, 8.14)	1.63 (-2.71, 5.96)
丁醛	11.04 (4.74, 17.33)	12.23 (5.81, 18.65)	11.40 (4.89, 17.91)
庚醛	6.51 (-7.30, 20.31)	7.29 (-4.79, 19.36)	6.48 (-4.96, 17.91)
己醛	14.51 (6.59, 22.43)	13.22 (6.95, 19.50)	12.68 (5.78, 19.58)
异戊醛	-4.59 (-9.37, 0.19)	-2.27 (-7.03, 2.49)	-2.69 (-7.71, 2.33)
丙醛	4.84 (-4.76, 14.45)	8.90 (0.40, 17.41)	7.94 (-1.57, 17.44)

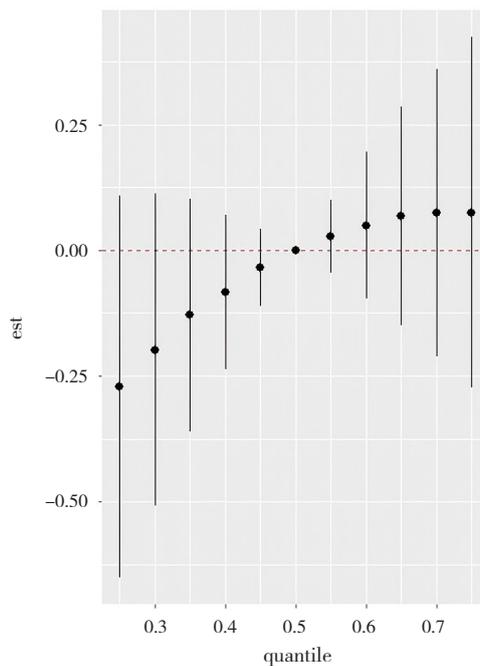


图7 采用BKMR模型分析评估醛类物质联合暴露与SUA之间的关联

Figure 7. Association between combined exposure to aldehydes and SUA assessed by BKMR model

表3 醛类物质与血脂指标和GFR之间的相关性[β (95%CI)]
Table 3. Correlation between aldehydes and lipid indices as well as GFR [β (95%CI)]

醛类物质	指标	模型1	模型2	模型3
己醛	GFR	-2.59 (-4.18, -1.00)	-2.40 (-3.78, -1.02)	-2.36 (-3.64, -1.08)
	TG	13.74 (4.49, 23.00)	15.03 (6.61, 23.46)	14.56 (6.27, 22.84)
	TC	12.07 (8.25, 15.89)	11.94 (8.64, 15.24)	11.94 (8.76, 15.12)
	HDL-C	0.34 (-0.70, 1.39)	-0.02 (-0.91, 0.88)	0.02 (-0.83, 0.87)
	LDL-C	10.76 (3.61, 17.92)	10.52 (3.67, 17.37)	10.97 (3.90, 18.03)
苯甲醛	GFR	-0.77 (-1.83, 0.29)	-0.76 (-1.75, 0.23)	-0.68 (-1.70, 0.34)
	TG	3.37 (-7.64, 14.39)	8.72 (-4.22, 21.66)	8.47 (-4.54, 21.49)
	TC	1.66 (-0.40, 3.73)	2.47 (-0.04, 4.99)	2.62 (0.12, 5.19)
	HDL-C	0.97 (-0.34, 2.28)	0.45 (-0.53, 1.42)	0.50 (-0.43, 1.42)
	LDL-C	0.27 (-2.64, 3.18)	-0.14 (-3.72, 3.45)	0.33 (-3.01, 3.68)
丁醛	GFR	-1.19 (-2.44, 0.05)	-1.19 (-2.60, 0.22)	-1.24 (-2.66, 0.19)
	TG	11.02 (1.16, 20.88)	7.38 (-2.37, 17.13)	7.56 (-1.37, 16.49)
	TC	3.42 (-0.86, 7.71)	2.98 (-1.31, 7.27)	2.80 (-1.51, 7.10)
	HDL-C	0.003 (-1.27, 1.27)	0.53 (-0.32, 1.38)	0.48 (-0.38, 1.34)
	LDL-C	1.26 (-3.97, 6.47)	1.64 (-2.86, 6.14)	1.56 (-3.08, 6.20)
庚醛	GFR	-0.98 (-3.05, 1.10)	-0.96 (-2.67, 0.75)	-1.01 (-2.78, 0.75)
	TG	37.10 (11.48, 62.71)	34.08 (11.36, 56.80)	36.12 (11.18, 61.07)
	TC	5.28 (1.39, 9.18)	4.90 (0.98, 8.82)	4.54 (0.63, 8.45)
	HDL-C	0.43 (-1.61, 2.46)	0.84 (-0.80, 2.49)	0.62 (-0.98, 2.23)
	LDL-C	0.02 (-3.55, 3.58)	1.41 (-2.18, 4.99)	1.26 (-2.74, 5.26)
异戊醛	GFR	-0.18 (-1.39, 1.03)	-1.05 (-1.98, -0.12)	-0.99 (-1.91, -0.08)
	TG	15.61 (7.65, 23.58)	13.64 (5.53, 21.75)	13.08 (5.10, 21.07)
	TC	2.97 (0.49, 5.46)	3.79 (0.59, 6.99)	3.90 (0.62, 7.17)
	HDL-C	-0.91 (-1.90, 0.09)	-0.01 (-1.00, 0.98)	0.05 (-0.96, 1.07)
	LDL-C	0.30 (-1.71, 2.31)	0.69 (-2.59, 3.97)	1.38 (-2.15, 4.92)
丙醛	GFR	0.26 (-1.12, 1.63)	0.06 (-1.01, 1.13)	0.09 (-0.92, 1.11)
	TG	21.60 (6.75, 36.44)	14.47 (2.01, 26.93)	14.27 (1.83, 26.72)
	TC	7.29 (3.00, 11.59)	7.13 (2.76, 11.49)	6.97 (2.57, 11.36)
	HDL-C	0.29 (-1.17, 1.76)	1.82 (0.81, 2.82)	1.82 (0.72, 2.93)
	LDL-C	1.42 (-3.78, 6.63)	1.45 (-3.96, 6.87)	1.76 (-3.41, 6.94)

HUA之间存在显著交互作用。然而,在女性、肥胖、饮酒及吸烟人群中,上述醛类物质与HUA的相关性更为明显。见图8。

2.9 敏感性分析

敏感性分析的结果与主分析基本一致,证实了研究结果的稳健性。见表4。

3 讨论

本研究采用BKMR模型评估成人人群中多种醛类物质的单一或联合暴露与HUA之间的复杂关联,并进一步探讨醛类暴露可能参与HUA发生的相关因素。研究结果显示,丁醛、庚醛和己醛等醛类物质无论是单一还是联合暴露,都与HUA存在正向关联。其中以己醛的效应最为显著。此外,醛类物质暴露还与GFR下降以及TG、TC

及LDL-C水平升高呈正相关。为评估结果的稳健性,本研究进一步开展亚组与敏感性分析,所得结论与主分析一致,不仅进一步支持了醛类物质在HUA发生机制中可能存在的潜在作用,也增强了研究结论的可信度。总体而言,醛类暴露与HUA存在显著关联,且这种关联可能涉及多种潜在机制。

既往研究^[25-26]表明,醛类物质可能对肾功能产生潜在影响。肾脏是尿酸排泄的主要器官,承担了人体约2/3的尿酸盐排泄量^[27]。尿酸的排泄主要在近端小管完成,而肾小管尿酸转运机制异常与多种尿酸代谢紊乱有关疾病密切相关^[28]。GFR下降是导致HUA的重要肾脏因素,且尿酸与GFR存在相关性^[19]。多项研究^[25-26]表明醛类物质可能对肾小球功能产生潜在的有害影响,本

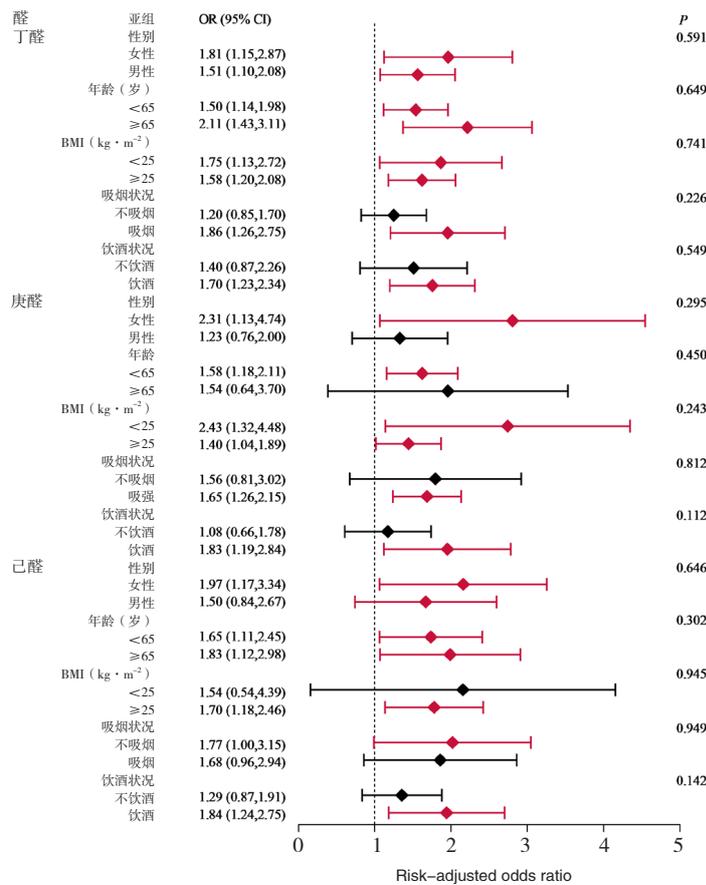


图8 亚组分析结果

Figure 8. The results of subgroup analysis

表4 敏感性分析结果[OR (95%CI)]

Table 4. The results of sensitivity analysis [OR (95%CI)]

醛类物质	模型1	模型2	模型3
排除糖尿病患者 (n=1 639)			
苯甲醛	1.18 (0.96, 1.45)	1.24 (0.95, 1.61)	1.20 (0.93, 1.55)
丁醛	1.53 (1.18, 1.98)	1.54 (1.16, 2.06)	1.54 (1.13, 2.09)
庚醛	1.65 (1.14, 2.39)	1.65 (1.12, 2.45)	1.61 (1.09, 2.38)
己醛	1.83 (1.18, 2.83)	1.81 (1.19, 2.75)	1.78 (1.15, 2.76)
异戊醛	1.02 (0.90, 1.15)	0.94 (0.73, 1.20)	0.92 (0.71, 1.19)
丙醛	1.31 (0.98, 1.75)	1.33 (0.95, 1.86)	1.29 (0.90, 1.85)
排除心血管疾病者 (n=1 751)			
苯甲醛	1.09 (0.94, 1.28)	1.14 (0.93, 1.38)	1.12 (0.92, 1.35)
丁醛	1.55 (1.21, 1.98)	1.57 (1.21, 2.03)	1.55 (1.18, 2.03)
庚醛	1.40 (1.04, 1.90)	1.40 (1.01, 1.92)	1.44 (1.07, 1.95)
己醛	1.71 (1.19, 2.45)	1.69 (1.19, 2.39)	1.70 (1.16, 2.48)
异戊醛	1.02 (0.89, 1.17)	1.02 (0.82, 1.29)	1.02 (0.82, 1.27)
丙醛	1.33 (0.97, 1.84)	1.41 (1.00, 1.99)	1.38 (0.96, 1.98)
将BMI进一步划分为4组 (n=1 952)			
苯甲醛	1.15 (0.95, 1.38)	1.19 (0.95, 1.48)	1.15 (0.93, 1.42)
丁醛	1.56 (1.25, 1.96)	1.61 (1.26, 2.06)	1.59 (1.23, 2.07)
庚醛	1.51 (1.10, 2.08)	1.57 (1.13, 2.17)	1.59 (1.18, 2.13)
己醛	1.71 (1.18, 2.49)	1.70 (1.19, 2.43)	1.68 (1.15, 2.44)
异戊醛	1.03 (0.91, 1.17)	1.07 (0.86, 1.35)	1.06 (0.84, 1.35)

续表4

醛类物质	模型1	模型2	模型3
包括18岁及以上者 (n=1 952)			
苯甲醛	1.15 (0.95, 1.38)	1.19 (0.95, 1.49)	1.15 (0.93, 1.43)
丁醛	1.56 (1.25, 1.96)	1.61 (1.26, 2.06)	1.59 (1.23, 2.07)
庚醛	1.51 (1.10, 2.08)	1.57 (1.13, 2.18)	1.58 (1.18, 2.13)
己醛	1.71 (1.18, 2.49)	1.70 (1.19, 2.43)	1.68 (1.15, 2.45)
异戊醛	1.03 (0.91, 1.17)	1.07 (0.85, 1.35)	1.06 (0.84, 1.35)
丙醛	1.30 (0.98, 1.72)	1.38 (0.99, 1.91)	1.36 (0.95, 1.95)

研究结果与此一致,提示醛类物质与GFR存在一定相关性。有研究^[29]指出,反应性醛类物质与肾损伤的潜在发病机制有关。该结果支持本研究的假设,即醛类物质可能通过损害肾小球功能,进而导致尿酸代谢紊乱。不过,仍需进一步研究来阐明醛类影响肾脏的生理和病理机制。

本研究结果表明,醛类物质与血脂水平呈正相关,提示其可能通过升高血脂以增加HUA的发生风险。此外,观察性研究^[30]发现,减少醛类物质暴露有助于降低全身炎症反应和血脂异常的风险。动物实验^[31-32]也提供了支持性证据,表明醛类物质可能在血脂异常的发生中发挥一定作用。醛类物质可能升高尿酸水平的另一种潜在机制是其对跨膜转运蛋白的影响。在肾脏中,多种跨膜转运蛋白参与尿酸的重吸收与分泌过程^[2]。有证据^[18,33]表明,醛类物质可通过美拉德反应与体内多种蛋白质发生反应,这或许可以解释本研究的观察结果。然而,醛类物质与HUA的关联仍需通过临床试验进一步验证。

多元Logistic回归分析结果显示,丁醛、庚醛和己醛与HUA呈显著正相关。本研究进一步采用BKMR模型评估醛类物质单一或联合暴露对HUA的影响。BKMR能有效估算包含非线性和非加性效应的暴露-反应函数^[34],且无需预先假设变量间的关系形式。这一优势使其在分析环境化学物暴露、多因素联合作用及复杂生物学机制时更具适用性。BKMR模型分析结果显示,丁醛、庚醛和己醛呈正趋势。现有证据表明,醛类物质可能通过影响GFR、TG和LDL-C水平,增加HUA的发生率。鉴于研究结果显示醛类物质对HUA存在显著影响,本研究进一步开展了亚组分析,结果显示,在女性、肥胖、饮酒和吸烟人群中,丁醛、庚醛和己醛与HUA的关联性更强。上述分析在一定程度上揭示了醛类物质与HUA之间的复杂关系,也增强了研究结论的稳健性与可信度。

目前关于醛类物质与HUA之间关系的研究仍较为有限。其研究的稀缺性主要源于醛类物质在人体内具有挥发性和高反应活性,导致检测过程复杂且需多步骤操作^[14]。尽管现有文献对醛类物质在HUA发病机制中所起作用的证据支持有限,但已有的相关研究仍为解释本研究的观察结果提供了一定帮助。醛类物质具有高反应性和毒性^[35],与多种疾病有关,包括CVD、肝脏疾病、糖尿病和其他与年龄相关的疾病^[36]。研究表明,醛类物质可增加CVD^[14]、糖尿病^[16]的发病风险,还会提高全身性炎症和血脂异常的发生率^[30],而这些疾病状态均与HUA存在显著关联。因此,有必要开展进一步研究,以阐明醛类物质与这些疾病及HUA之间的复杂关系。HUA不仅对个体健康造成威胁,还会给社会带来显著的经济和公共卫生负担。因此,减少醛类物质暴露可能会减轻与HUA相关的疾病负担和经济负担。在制定个体化防治策略时,应综合评估个体的暴露水平、整体健康状况及其他相关健康风险因素,从而确保干预措施的安全性与有效性。结合合理的药物干预与生活方式调整,有望减轻醛类物质对健康的不良影响,进而降低HUA及相关代谢性疾病的发生风险。

本研究存在局限性:①基于横断面研究设计,难以明确暴露因素与结局事件之间的时间先后顺序,因此尚无法确立两者的因果关联^[10,14];②由于本研究为二次分析,受原始数据可获得性的限制,无法补充收集新信息,可能因未测量潜在协变量而存在残余混杂。尽管遗传因素在HUA的发生发展中具有一定作用,但本研究未纳入与该疾病相关的遗传变量。这一局限性主要源于NHANES数据库中缺乏可获取的遗传学相关信息^[9]。尽管存在上述固有局限性,本研究仍具有多项优势:①较为全面地调整了多种与HUA相关的混杂因素,并将其作为多因素分析中的协变

量；②本研究所采用的 NHANES 数据具有全国代表性^[18]。且 NHANES 项目实施过程中有着严格的质量控制程序，保障了本研究中对暴露因素与结局指标测量的准确性和可靠性。更重要的是，在多种敏感性分析中，本研究的主要结果均保持稳健一致，进一步增强了研究结论的可信度。本研究提示，醛类物质暴露可能与 HUA 存在正向关联，突显了其潜在的健康风险。上述发现强调有必要进一步探索相关的特异性生物标志物，以深入阐明醛类物质对 HUA 发生发展的影响机制。未来仍需开展更多研究，验证醛类物质暴露水平与 HUA 之间的关联性，并进一步明确其潜在的作用机制。

综上所述，醛类物质单一或联合暴露与 HUA 之间呈正相关。此关联可能与 GFR 降低以及 TG 和 LDL-C 水平升高等因素有关。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Du H, Wang Q, Chen Y, et al. Association between mixed exposure of phenols, parabens, phthalates and cognitive function in US elders[J]. *J Affect Disord*, 2025, 382: 139–147. DOI: [10.1016/j.jad.2025.04.079](https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.04.079).
- 2 Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, et al. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(6): 341–353. DOI: [10.1038/s41584-018-0004-x](https://doi.org/10.1038/s41584-018-0004-x).
- 3 Singh JA, Cleveland JD. Gout is associated with a higher risk of chronic renal disease in older adults: a retrospective cohort study of U.S. Medicare population[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 93. DOI: [10.1186/s12882-019-1274-5](https://doi.org/10.1186/s12882-019-1274-5).
- 4 Luo Q, Cai Y, Zhao Q, et al. Effects of allopurinol on renal function in patients with diabetes: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 806–814. DOI: [10.1080/0886022X.2022.2068443](https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2068443).
- 5 Oku F, Hara A, Tsujiguchi H, et al. Association between dietary fat intake and hyperuricemia in men with chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2637. DOI: [10.3390/nu14132637](https://doi.org/10.3390/nu14132637).
- 6 Otaki Y, Konta T, Ichikawa K, et al. Possible burden of hyperuricaemia on mortality in a community-based population: a large-scale cohort study[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8999. DOI: [10.1038/s41598-021-88631-8](https://doi.org/10.1038/s41598-021-88631-8).
- 7 Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the united states and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(6): 991–999. DOI: [10.1002/art.40807](https://doi.org/10.1002/art.40807).
- 8 Reginato AM, Mount DB, Yang I, et al. The genetics of hyperuricaemia and gout[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(10): 610–621. DOI: [10.1038/nrrheum.2012.144](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.144).
- 9 Tan Y, Fu Y, Yao H, et al. Relationship between phthalates exposures and hyperuricemia in U.S. general population, a multi-cycle study of NHANES 2007–2016[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 859(Pt 1): 160208. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2022.160208](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160208).
- 10 Scinicariello F, Buser MC, Balluz L, et al. Perfluoroalkyl acids, hyperuricemia and gout in adults: analyses of NHANES 2009–2014[J]. *Chemosphere*, 2020, 259: 127446. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2020.127446](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127446).
- 11 Dator RP, Solivio MJ, Villalta PW, et al. Bioanalytical and mass spectrometric methods for aldehyde profiling in biological fluids[J]. *Toxics*, 2019, 7(2): 32. DOI: [10.3390/toxics7020032](https://doi.org/10.3390/toxics7020032).
- 12 O'Brien PJ, Siraki AG, Shangari N. Aldehyde sources, metabolism, molecular toxicity mechanisms, and possible effects on human health[J]. *Crit Rev Toxicol*, 2005, 35(7): 609–662. DOI: [10.1080/10408440591002183](https://doi.org/10.1080/10408440591002183).
- 13 Ahmed LA, Younus H. Aldehyde toxicity and metabolism: the role of aldehyde dehydrogenases in detoxification, drug resistance and carcinogenesis[J]. *Drug Metab Rev*, 2019, 51(1): 42–64. DOI: [10.1080/03602532.2018.1555587](https://doi.org/10.1080/03602532.2018.1555587).
- 14 Xu C, Liang J, Xu S, et al. Increased serum levels of aldehydes are associated with cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in adults[J]. *J Hazard Mater*, 2020, 400: 123134. DOI: [10.1016/j.jhazmat.2020.123134](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123134).
- 15 Liao S, Zhang J, Shi S, et al. Association of aldehyde exposure with cardiovascular disease[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 206: 111385. DOI: [10.1016/j.ecoenv.2020.111385](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111385).
- 16 Weng X, Chen J, Fei Q, et al. The association of aldehydes exposure with diabetes mellitus in US population: NHANES 2013–2014[J]. *Chemosphere*, 2022, 291(Pt 2): 133019. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2021.133019](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133019).
- 17 Chen Y, Shen X, Li G, et al. Association between aldehyde exposure and kidney stones in adults[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 978338. DOI: [10.3389/fpubh.2022.978338](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.978338).
- 18 Cox PJ. Cyclophosphamide cystitis—identification of acrolein as the causative agent[J]. *Biochem Pharmacol*, 1979, 28(13): 2045–2049. DOI: [10.1016/0006-2952\(79\)90222-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(79)90222-3).
- 19 Yanai H, Katsuyama H, Hakoshima M, et al. Urate transporter 1 can be a therapeutic target molecule for chronic kidney disease and diabetic kidney disease: a retrospective longitudinal study[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 567. DOI: [10.3390/biomedicines11020567](https://doi.org/10.3390/biomedicines11020567).
- 20 Silva LK, Hile GA, Capella KM, et al. Quantification of 19 aldehydes in human serum by headspace SPME/GC/high-resolution mass spectrometry[J]. *Environ Sci Technol*, 2018, 52(18): 10571–10579. DOI: [10.1021/acs.est.8b02745](https://doi.org/10.1021/acs.est.8b02745).
- 21 Ma Y, Hu Q, Yang D, et al. Combined exposure to multiple metals on serum uric acid in NHANES under three statistical models[J]. *Chemosphere*, 2022, 301: 134416. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2022.134416](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134416).

- 22 Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(17): 1811–1821. DOI: [10.1056/NEJMra0800885](https://doi.org/10.1056/NEJMra0800885).
- 23 Wang S, Liu Y, Liu J, et al. Mitochondria-derived methylmalonic acid, a surrogate biomarker of mitochondrial dysfunction and oxidative stress, predicts all-cause and cardiovascular mortality in the general population[J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101741. DOI: [10.1016/j.redox.2020.101741](https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101741).
- 24 Peters S, Muntner P, Woodward M. Sex differences in the prevalence of, and trends in, cardiovascular risk factors, treatment, and control in the United States, 2001 to 2016[J]. *Circulation*, 2019, 139(8): 1025–1035. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035550](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035550).
- 25 Zhang B, Li S, Men J, et al. Long-term exposure to crotonaldehyde causes heart and kidney dysfunction through induction of inflammatory and oxidative damage in male Wistar rats[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2019, 29(4): 263–275. DOI: [10.1080/15376516.2018.1542474](https://doi.org/10.1080/15376516.2018.1542474).
- 26 Siems W, Grune T. Intracellular metabolism of 4-hydroxynonenal[J]. *Mol Aspects Med*, 2003, 24(4–5): 167–175. DOI: [10.1016/s0098-2997\(03\)00011-6](https://doi.org/10.1016/s0098-2997(03)00011-6).
- 27 Wang Y, Yang R, Cao Z, et al. The association of food groups and consumption time with hyperuricemia: the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2018[J]. *Nutrients*, 2023, 15(14): 3109. DOI: [10.3390/nu15143109](https://doi.org/10.3390/nu15143109).
- 28 Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(6): 999–1008. DOI: [10.1007/s00467-013-2549-x](https://doi.org/10.1007/s00467-013-2549-x).
- 29 Soulage CO, Pelletier CC, Florens N, et al. Two toxic lipid aldehydes, 4-hydroxy-2-hexenal (4-HHE) and 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE), accumulate in patients with chronic kidney disease[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(9): 567. DOI: [10.3390/toxins12090567](https://doi.org/10.3390/toxins12090567).
- 30 Feng X, Liang R, Shi D, et al. Urinary acrolein metabolites, systemic inflammation, and blood lipids: results from the National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Chemosphere*, 2022, 286(Pt 2): 131791. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2021.131791](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131791).
- 31 Aydin B, Atli SZ, Sekeroglu V. Effects of whey protein and conjugated linoleic acid on acrolein-induced cardiac oxidative stress, mitochondrial dysfunction and dyslipidemia in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 901–907. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.08.081](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.081).
- 32 Conklin DJ, Haberzettl P, Jagatheesan G, et al. Role of TRPA1 in acute cardiopulmonary toxicity of inhaled acrolein[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 324: 61–72. DOI: [10.1016/j.taap.2016.08.028](https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.08.028).
- 33 Petersen DR, Doorn JA. Reactions of 4-hydroxynonenal with proteins and cellular targets[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 37(7): 937–945. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.012](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.012).
- 34 Bobb JF, Claus HB, Valeri L, et al. Statistical software for analyzing the health effects of multiple concurrent exposures via Bayesian kernel machine regression[J]. *Environ Health*, 2018, 17(1): 67. DOI: [10.1186/s12940-018-0413-y](https://doi.org/10.1186/s12940-018-0413-y).
- 35 Singh S, Brocker C, Koppaka V, et al. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 56: 89–101. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.010](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.010).
- 36 Pontel LB, Rosado IV, Burgos-Barragan G, et al. Endogenous formaldehyde is a hematopoietic stem cell genotoxin and metabolic carcinogen[J]. *Mol Cell*, 2015, 60(1): 177–188. DOI: [10.1016/j.molcel.2015.08.020](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.08.020).

收稿日期: 2025年03月23日 修回日期: 2025年06月02日

本文编辑: 杨燕 沈静怡