

• 论 著 •

血清 circUSP36、circBPTF 水平与糖尿病视网膜病变严重程度的相关性*

任 敏¹, 申旭龙¹, 张 霞¹, 石梅琴^{2△}

1. 泸州市人民医院眼科, 四川泸州 646000; 2. 成都中医大银海眼科医院眼科, 四川成都 610036

摘 要:目的 探讨糖尿病视网膜病变(DR)患者血清 circUSP36、circBPTF 水平与疾病病情严重程度相关性。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 10 月在泸州市人民医院就诊的 175 例 DR 患者作为研究对象, 根据国际临床 DR 分级标准分为无明显 DR 组(NDR 组)、非增殖性 DR 组(NPDR 组)和增殖性 DR 组(PDR 组), 其中 NDR 组 72 例, NPDR 组 63 例, PDR 组 40 例, 另选取同期 50 例体检健康者作为对照组。采用荧光定量 PCR 测定各组血清 circUSP36、circBPTF 表达水平, 采用 Pearson 法分析 PDR 组患者血清 circUSP36、circBPTF 表达水平的相关性, 采用 Logistic 回归分析 DR 病情的因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 DR 患者血清 circUSP36、circBPTF 表达水平对 DR 病情的评估价值。结果 NDR 组、NPDR 组、PDR 组与对照组 circUSP36、circBPTF、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平比较差异有统计学意义($P<0.05$), circUSP36、circBPTF、FPG、2 hPG、HbA1c 水平随 DR 病情严重程度增加而增加($P<0.05$)。PDR 组患者血清 circUSP36、circBPTF 表达水平呈正相关($r=0.441, P=0.004$)。2 型糖尿病(T2DM)病程长、高 circUSP36、高 circBPTF 均是 PDR 发生的独立危险因素($P<0.05$)。血清 circUSP36、circBPTF 单独及联合预测 NPDR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.678、0.698、0.775, 血清 circUSP36、circBPTF 联合的预测价值优于各自单独检测($P<0.05$); 血清 circUSP36、circBPTF 单独及联合预测 PDR 的 AUC 分别为 0.788、0.787、0.859, 二者联合优于各自单独检测($P<0.05$)。结论 血清 circUSP36、circBPTF 在 DR 患者中表达水平升高, 且随着 DR 病情加重, 二者表达水平呈上升趋势, 二者联合检测对 DR 严重程度具有一定预测价值。

关键词: circUSP36; circBPTF; 糖尿病视网膜病变; 病情严重程度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.22.009

中图法分类号: R587.2

文章编号: 1673-4130(2025)22-2738-05

文献标志码: A

Correlation between serum circUSP36, circBPTF and severity of diabetic retinopathy*

REN Min¹, SHEN Xulong¹, ZHANG Xia¹, SHI Meiqin^{2△}

1. Department of Ophthalmology, Luzhou People's Hospital, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. Department of Ophthalmology, Ineye Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu, Sichuan 610036, China

Abstract: **Objective** To explore the correlation between the levels of serum circUSP36 and circBPTF in patients with diabetic retinopathy (DR) and the severity of the disease. **Methods** Totally 175 DR patients who visited Luzhou People's Hospital from January 2022 to October 2024 were selected as the research subjects. According to the international clinical DR classification standard, they were divided into the non-significant DR group (NDR group), non-proliferative DR group (NPDR group), and proliferative DR group (PDR group), with 72 cases in the NDR group, 63 cases in the NPDR group, and 40 cases in the PDR group. Another 50 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. The levels of serum circUSP36 and circBPTF in each group were determined by fluorescence quantitative PCR. The correlation between the expression levels of serum circUSP36 and circBPTF in patients of the PDR group was analyzed by Pearson method. Logistic regression analysis was used to analyze the factors of DR. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the evaluation value of the expression levels of serum circUSP36 and circBPTF in DR patients for the severity of DR. **Results** There were statistically significant differences in the levels of circUSP36, circBPTF, fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2 hPG), glyated hemoglobin (HbA1c) between the NDR group, the NPDR

* 基金项目: 四川省成都市医学科研课题(2022039)。

作者简介: 任敏, 女, 主治医师, 主要从事眼部疾病中西医结合防治方向研究。 △ 通信作者, E-mail: yinghuacao2025@163.com。

group, the PDR group and the control group ($P < 0.05$). The levels of circUSP36, circBPTF, FPG, 2 hPG and HbA1c increased with the severity of DR ($P < 0.05$). The expression levels of serum circUSP36 and circBPTF in patients of the PDR group were positively correlated ($r = 0.441, P = 0.004$). The duration of T2DM, high circUSP36, and high circBPTF were all independent risk factors for PDR ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum circUSP36 and circBPTF alone and in combination for predicting NPDR were 0.678, 0.698, and 0.775, respectively, and the predictive value of the combination of serum circUSP36 and circBPTF was superior to that of their individual detections ($P < 0.05$). The AUCs of serum circUSP36 and circBPTF alone and in combination for predicting PDR were 0.788, 0.787, and 0.859, respectively, and the combination of the two was superior to their individual detections ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum circUSP36 and circBPTF are elevated in DR patients, and with the aggravation of DR, the expression levels of both show an upward trend. The combined detection of the two has certain predictive value for the severity of DR.

Key words: circUSP36; circBPTF; diabetic retinopathy; severity of disease

糖尿病视网膜病变(DR)是一种由高血糖引起的视网膜血管疾病,是糖尿病患者最常见的并发症之一^[1-2]。该病主要影响视网膜的微小血管,导致血管渗漏、出血和新生血管的形成,最终可能引发严重的视力丧失甚至失明^[3-5]。DR 早期可能无明显症状,但随着病情进展,患者可能会出现视力模糊、眼前黑影、夜间视力下降等症状^[6]。因此,寻找准确有效的生物学标志物对判断 DR 患者疾病发展程度,对其视力健康意义重大。环状 RNA(circRNA)作为一种新发现的非编码 RNA(ncRNA),无 5'-3'的极性和聚腺苷化尾部,在真核细胞的细胞核和细胞质中均有表达^[7]。circRNA 在 DR 中的作用已经得到了广泛研究和关注,近年来,随着分子生物学技术的发展,研究者们逐渐揭示了 circRNA 在 DR 中的重要调控作用, circUSP36、circBPTF 与内皮功能障碍有关,而糖尿病诱导的 PKC 激活可能导致内皮素在视网膜中的上调,影响一氧化氮(NO)的合成^[8-9]。因此,本研究探究 DR 患者血清 circUSP36、circBPTF 水平变化,分析二者表达水平变化与 DR 病情严重程度关系,以期临床方面判断 DR 病情提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2024 年 10 月泸州市人民医院收治的 175 例 DR 患者作为研究对象,另选取同期 50 例健康体检者作为对照组。纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病(T2DM)相关诊断标准^[10];(2)并发 DR 的 T2DM 患者符合 DR 相关诊断标准^[11];(3)眼压正常;(4)年龄 >18 岁。排除标准:(1)合并血液系统疾病;(2)合并自身免疫性疾病;(3)存在免疫抑制剂用药史;(4)合并除 DR 外其他眼部相关疾病;(5)合并恶性肿瘤。所有参与者对本研究内容知晓并签署同意书,本研究已获泸州市人民医院伦理委员会批准(批准号:202103015)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集参与者年龄、性别,以及实验室相关检查指标等资料。

1.2.2 DR 病情严重程度分组 根据国际临床 DR 分级标准将入选患者分为无明显 DR 组(NDR 组)、非增殖性 DR 组(NPDR 组)和增殖性 DR 组(PDR 组),其中 NDR 组 72 例, NPDR 组 63 例, PDR 组 40 例。

1.2.3 荧光定量 PCR 测定血清 circUSP36、circBPTF 水平 采集参与者空腹静脉血 3 mL,离心后取上清置于 -80°C 备用。采用荧光定量 PCR 的方法检测血清 circUSP36、circBPTF 表达水平。提取总 RNA(试剂盒购自 Sigma 公司),按照试剂盒说明书完成裂解、抽提、乙醇洗涤、吸附、溶解等步骤后获得样本总 RNA。将总 RNA 逆转录为 cDNA,进行荧光定量 PCR 反应。以 β -actin 作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 circUSP36、circBPTF 相对表达水平。

1.3 统计学处理 使用 SPSS25.0 软件进行统计学分析,所有计量数据经正态性检验均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行 t 检验,多组间比较行 F 检验。采用 Pearson 法分析血清 circUSP36、circBPTF 表达水平的相关性, Logistic 回归分析发生 PDR 的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 DR 患者血清 circUSP36、circBPTF 表达水平对 DR 病情程度的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料比较 各组空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平差异有统计学意义($P < 0.05$); PDR 组患者 FPG、2 hPG、HbA1c 水平最高, NDR 组、NPDR 组、PDR 组 FPG、2 hPG、HbA1c 水平随 DR 病情严重程度加重而升高($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组血清 circUSP36、circBPTF 表达水平比较 各组 FPG、2 hPG、HbA1c 水平差异有统计学意义($P < 0.05$); PDR 组患者血清 circUSP36、circBPTF 表

达水平最高,血清 circUSP36、circBPTF 表达水平随患者病情严重程度加重而升高($P<0.05$)。见表 2。

表 1 不同分级 DR 患者与健康者临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	T2DM 病程(年)	FPG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)	HbA1c(%)
对照组	50	51.42±8.48	—	4.59±0.51	6.46±0.55	4.17±0.52
NDR 组	72	50.97±8.22	2.06±0.25	7.22±0.84 ^a	9.38±1.06 ^a	6.99±0.74 ^a
NPDR 组	63	52.13±7.15	4.25±0.57 ^b	8.68±0.93 ^{ab}	12.33±1.29 ^{ab}	8.75±0.93 ^{ab}
PDR 组	40	51.60±8.25	7.06±0.89 ^{bc}	9.71±1.04 ^{abc}	15.71±1.62 ^{abc}	11.22±1.36 ^{abc}
<i>F</i>		0.067	1006.837	330.700	538.900	3542.000
<i>P</i>		0.978	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与 NDR 组相比,^b $P<0.05$;与 NPDR 组相比,^c $P<0.05$;—表示无数据。

表 2 不同 DR 患者与健康群体血清 circUSP36、circBPTF 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	circUSP36	circBPTF
对照组	50	1.08±0.12	0.98±0.09
NDR 组	72	1.10±0.15	1.11±0.12 ^a
NPDR 组	63	1.22±0.14 ^{ab}	1.23±0.16 ^{ab}
PDR 组	40	1.37±0.20 ^{abc}	1.35±0.18 ^{abc}
<i>F</i>		36.320	220.600
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与 NDR 组相比,^b $P<0.05$;与 NPDR 组相比,^c $P<0.05$ 。

2.3 Pearson 法分析 PDR 组患者血清 circUSP36、circBPTF 表达水平相关性 Pearson 相关法分析显示,PDR 组患者血清 circUSP36、circBPTF 表达水平呈正相关($r=0.441,P=0.004$)。

2.4 PDR 发生的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生 PDR(是=1,否=0)为因变量,以病程时间、

FPG、2 hPG、HbA1c、circUSP36、circBPTF 水平为自变量(连续变量原值录入)进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,病程时间、高 circUSP36、高 circBPTF 均是 PDR 发生的独立危险因素($P<0.05$),FPG、2 hPG、HbA1c 水平与 DR 患者病情发展无明显相关性($P>0.05$)。见表 3。

2.5 血清 circUSP36、circBPTF 水平对 NPDR、PDR 的预测价值 绘制 ROC 曲线分析血清 circUSP36、circBPTF 表达水平对 NPDR 的预测价值,结果显示,血清 circUSP36、circBPTF 单独预测及二者联合预测 NPDR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.678、0.698、0.775,二者联合优于血清 circUSP36、circBPTF 单独预测($Z=2.332、2.246,P=0.020、0.025$),见表 4、图 1。血清 circUSP36、circBPTF 单独预测及二者联合预测 PDR 的 AUC 分别为 0.788、0.787、0.859,二者联合优于血清 circUSP36、circBPTF 单独预测($Z=2.334、2.386,P=0.020、0.017$)。见表 5、图 2。

表 3 PDR 发生的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
病程时间	0.813	0.254	10.260	2.256	1.371~3.711	0.001
FPG	0.691	0.371	3.470	1.996	0.965~4.130	0.062
2 hPG	0.669	0.381	3.082	1.952	0.925~4.119	0.079
HbA1c	0.805	0.428	3.539	2.237	0.967~5.176	0.060
circUSP36	0.886	0.311	8.113	2.425	1.318~4.461	0.004
circBPTF	0.997	0.306	10.622	2.711	1.488~4.939	0.001

表 4 血清 circUSP36、circBPTF 表达水平对 NPDR 的预测价值

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	cut-off 值	AUC	95% <i>CI</i>	Youden 指数
circUSP36	63.49	69.44	1.15	0.678	0.566~0.791	0.329
circBPTF	55.56	80.55	1.13	0.698	0.578~0.817	0.361
二者联合	79.36	66.67	—	0.775	0.675~0.876	0.460

注:—表示无数据。

表 5 血清 circUSP36、circBPTF 表达水平对 PDR 的预测价值

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	cut-off 值	AUC	95%CI	Youden 指数
circUSP36	67.50	76.39	1.29	0.788	0.700~0.877	0.439
circBPTF	62.50	77.78	1.27	0.787	0.688~0.886	0.403
二者联合	82.50	66.67	—	0.859	0.780~0.939	0.492

注：—表示无数据。

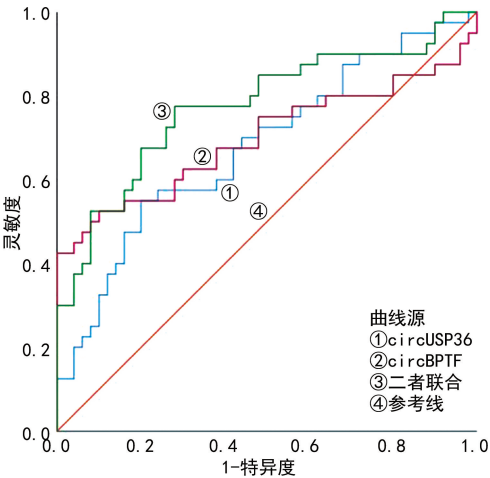


图 1 血清 circUSP36、circBPTF 表达水平预测 NPDR 的 ROC 曲线

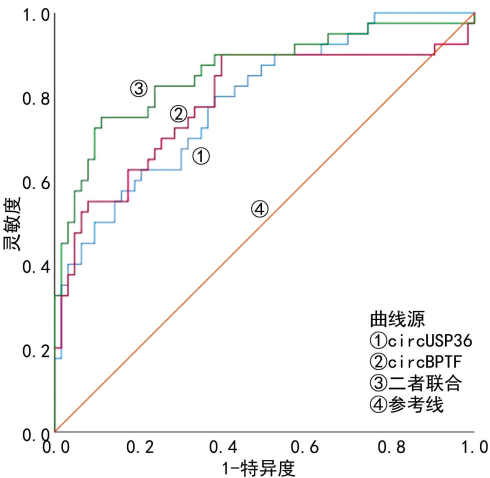


图 2 血清 circUSP36、circBPTF 表达水平预测 PDR 的 ROC 曲线

3 讨论

DR 是糖尿病患者中常见的微血管并发症,同时也是成年人失明的主要原因之一,随着糖尿病的发病率持续攀升,DR 的发病率亦逐年上升^[12]。目前,DR 的诊断主要依赖于眼底检查和荧光素眼底血管造影等技术,然而这些技术存在局限性,例如主观判断的成分较多且具有侵入性^[13]。因此,发现可靠的生物标志物对于 DR 的早期诊断和病情监测显得尤为重要。

本研究结果发现,circUSP36 在 DR 患者血清中表达上调且与 DR 严重程度紧密相关,这一现象背后蕴含着复杂的分子调控网络。已有研究表明,circUSP36 可通过与多种 miRNA 相互作用,进而对其靶基因的表达产生深远影响,在细胞增殖、凋亡及炎

症等关键生物学过程中扮演重要角色^[8]。高糖环境中,circUSP36 的表达显著增加,进而激活 PI3K/Akt 信号通路,导致血管内皮生长因子(VEGF)等与血管生成密切相关的因子表达上调^[14]。VEGF 的过度表达直接导致视网膜新生血管的形成,这是 DR 增殖期的典型病理特征。此外,circUSP36 还可能与其他细胞内信号分子相互作用,共同调节视网膜细胞的代谢和功能,例如,circUSP36 可能影响线粒体功能,改变细胞的能量代谢状态,使得视网膜细胞在高糖应激下更易受损,从而进一步促进 DR 的病理进程^[15]。本研究还发现,circBPTF 在 DR 患者血清中的高表达且其表达水平与 DR 严重程度呈正相关,这表明 circBPTF 在 DR 发病机制中的潜在关键地位。circBPTF 通过与特定转录因子或信号分子形成复合物,对 ECM 相关基因的表达进行精细调控,而过量的 ECM 沉积会破坏视网膜血管的正常结构与功能,影响血管的通透性和营养物质交换,为 DR 的进一步发展奠定病理基础^[16-17]。同时,circBPTF 与氧化应激反应之间也存在复杂的相互作用,在糖尿病状态下,视网膜组织内的氧化应激水平显著升高,这会对细胞内的各种生物分子造成损伤,circBPTF 可能通过调节抗氧化酶基因的表达或活性,打破细胞内氧化还原平衡,加剧氧化应激损伤^[18]。结合本研究结果可以发现,circUSP36、circBPTF 水平升高在一定程度上促进了 DR 的病情发展,该因子可用于对 DR 患者的病情评估。

综上所述,本研究揭示了血清 circUSP36 和 circBPTF 水平与 DR 患者病变严重程度之间的关系。这两种 circRNA 可能通过复杂的生物学机制参与 DR 的发病及进展,涉及从视网膜血管内皮细胞功能稳态的干扰到细胞外基质代谢的调节,从视网膜神经胶质细胞正常生理功能的扰乱到氧化应激损伤的加剧等多个方面^[19]。尽管如此,本研究的涉及地域样本量较少的局限性不容忽视,未来有必要开展更大规模、多中心、多层次的研究,以及通过整合不同地区、临床特征的 DR 患者数据,结合分子生物学技术与生物信息学分析方法,深入分析 circUSP36 和 circBPTF 的调控网络及其与其他已知 DR 相关分子的相互作用,为 DR 的精准诊断、个性化治疗和有效预防提供理论基础和实践指导。

参考文献

[1] FUNG T H, PATEL B, WILMOT E G, et al. Diabetic

retinopathy for the non-ophthalmologist[J]. Clin Med, 2022,22(2):112-116.

[2] TAN T E,WONG T Y. Diabetic retinopathy;looking forward to 2030[J]. Front Endocrinol,2022,13:1077669.

[3] LIN K Y,HSIH W H,LIN Y B,et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12 (8): 1322-1325.

[4] JONAS J B. Diabetic retinopathy[J]. Asia Pac J Ophthalmol,2024,13(3):100077.

[5] KOUR V,SWAIN J,SINGH J,et al. A review on diabetic retinopathy [J]. Curr Diabetes Rev, 2024, 20 (6): e201023222418.

[6] CHONG D D,DAS N,SINGH R P. Diabetic retinopathy: screening, prevention, and treatment [J]. Cleve Clin J Med,2024,91(8):503-510.

[7] LI Q,REN X,WANG Y,et al. CircRNA:a rising star in leukemia[J]. PeerJ,2023,11:e15577.

[8] MIAO J,WANG B,SHAO R,et al. CircUSP36 knock-down alleviates oxidized low-density lipoprotein-induced cell injury and inflammatory responses in human umbilical vein endothelial cells via the miR-20a-5p/ROCK2 axis [J]. Int J Mol Med,2021,47(4):40-52.

[9] 黄德磊,傅宏,王梗. 沉默环状 RNA 溴域 PHD 手指转录因子通过靶向 miR-15a-5p 对高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞损伤影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2023,31(4):284-290.

[10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-398.

[11] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(4):241-247.

[12] 李朵,韩笑言,蒋沁,等. 糖尿病视网膜病变的生物治疗研究最新进展[J]. 眼科新进展,2024,44(4):317-323.

[13] 蔡丽,韩樱,罗小林,等. 2 型糖尿病病人对糖尿病视网膜病变认知及健康教育需求的质性研究[J]. 护理研究,2024,38(10):1864-1867.

[14] YIN W,ZHANG Z,XIAO Z,et al. Circular RNAs in diabetes and its complications:current knowledge and future prospects[J]. Front Genet,2022,13:1006307.

[15] WU Y,ZOU H. Research progress on mitochondrial dysfunction in diabetic retinopathy[J]. Antioxidants, 2022, 11(11):2250.

[16] MADÈ A,BIBI A,GARCIA-MANTEIGA J M,et al. circRNA-miRNA-mRNA deregulated network in ischemic heart failure patients[J]. Cells,2023,12(21):2578.

[17] YANG J,LIU D,LIU Z. Integration of metabolomics and proteomics in exploring the endothelial dysfunction mechanism induced by serum exosomes from diabetic retinopathy and diabetic nephropathy patients[J]. Front Endocrinol,2022,13:830466.

[18] ZHANG Y,CHEN Y,WAN Y,et al. Circular RNAs in the regulation of oxidative stress[J]. Front Pharmacol, 2021,12:697903.

[19] 梁明明,冯冰. 下调 circ_USP36 靶向 miR-326 对高糖诱导的 RPE 细胞损伤的影响[J]. 中国中医眼科杂志,2022,32(12):939-944.

(收稿日期:2025-03-10 修回日期:2025-08-02)

(上接第 2737 页)

[15] MATOBA K,NAGAI Y,SEKIGUCHI K,et al. Deletion of podocyte Rho-associated,coiled-coil-containing protein kinase 2 protects mice from focal segmental glomerulosclerosis[J]. Commun Biol,2024,7(1):402.

[16] CUI L,YU M,CUI X. MiR-30c-5p/ROCK2 axis regulates cell proliferation,apoptosis and EMT via the PI3K/AKT signaling pathway in HG-induced HK-2 cells[J]. Open Life Sci,2020,15(1):959-970.

[17] KAKUTANI Y,MORIOKA T,YAMAZAKI Y,et al. Association of serum syndecan-1 concentrations with albuminuria in type 2 diabetes[J]. Diab Vasc Dis Res, 2024,21(4):14791641241278362.

[18] GUO M,XU J,ZHAO S,et al. Suppressing syndecan-1 shedding to protect against renal ischemia/reperfusion injury by maintaining polarity of tubular epithelial cells[J]. Shock,2022,57(2):256-263.

[19] D' ARCY C,ZIMMERMANN C C,ESPINOZA-SANCHEZ N A,et al. The heparan sulphate proteoglycan Syndecan-1 (CD138) regulates tumour progression in a 3D model of ductal carcinoma in situ of the breast[J]. IUBMB Life,2022,74(10):955-968.

[20] MEYER A,ZACK S R,NIJIM W,et al. Metabolic reprogramming by Syntenin-1 directs RA FLS and endothelial cell-mediated inflammation and angiogenesis[J]. Cell Mol Immunol,2024,21(1):33-46.

[21] WANG Q,LIU X,ZHAI A,et al. Expression of apelin-13 and its negative correlation with TGF-β1 in patients with diabetic kidney disease[J]. Exp Ther Med,2024,27(3):110.

[22] GAO Z,ZHONG X,TAN Y X,et al. Apelin-13 alleviates diabetic nephropathy by enhancing nitric oxide production and suppressing kidney tissue fibrosis[J]. Int J Mol Med, 2021,48(3):175.

[23] OZDEMIR N,TORAMAN A,TANELI F,et al. An evaluation of both serum Klotho/FGF-23 and apelin-13 for detection of diabetic nephropathy[J]. Hormones,2023,22(3):413-423.

(收稿日期:2025-01-02 修回日期:2025-06-20)