肠道菌群治疗在肥胖相关性肾病中的研究进展

赵培君，谭慧芳，陈愔音
湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院）肾内科，湖南长沙　410000

[摘要] 肥胖相关性肾小球病是肥胖导致的严重并发症之一，致病机制复杂且早期症状不明显，疾病进展至慢性肾脏病及终末期肾病后可严重危害患者的健康。近年来，随着肠–肾轴理论在肥胖、代谢性疾病及肾脏疾病中不断拓展，给肥胖相关性肾病的治疗带来新的希望。本文综述肠道菌群在肥胖相关性肾病发生发展中可能的作用，并探讨肠道菌群治疗肥胖相关性肾病的潜在治疗策略。

[关键词] 肥胖；肥胖相关性肾病；肠道菌群
[中图分类号] R58　　[文献标识码] A　　[DOI] 10.3969/j.issn.1673–9701.2026.15.023

肥胖已成为全球性的健康危机，患病率正极速增长。中国已成为全球成年肥胖人口最多的国家，形势尤为严峻[1]。肥胖被视为慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）的独立危险因素，可通过脂毒性、慢性炎症和胰岛素抵抗等复杂机制直接促进CKD的发病，导致肥胖相关性肾小球病（obesity-related glomerular nephropathy，ORG）的组织学改变[2]。ORG在病理学上表现为患者体质量指数≥30kg/m^{2}时存在肾小球增大，可能伴有局灶性节段性肾小球硬化。ORG已成为终末期肾病（end-stage renal disease，ERSD）的重要原因，是肥胖患者的主要肾脏疾病。美国ORG诊断率在10年间从0.2%上升至2.0%；中国的大规模病例分析显示ORG年发病率从2009年的0.86%升至2018年的1.65%，凸显其日益加重的疾病负担[3]。ORG临床起病隐匿，最常见的首发症状是非肾病范围蛋白尿（约70%患者<3.5g/d）。因此，需要积极寻找ORG的早期诊断生物标志物和有效干预手段。自2011年Meijers等[4]提出CKD进展和干预的肠–肾轴理论后，其便成为国际上延缓CKD进展的研究热点之一，即肾脏和结肠之间具有双向调节作用。本综述旨在聚焦肠–肾轴的双向通信机制，深入探讨肥胖如何引致肠道菌群失调，并重点解析其衍生的代谢物如何作为关键介导因子，通过促进炎症、氧化应激及纤维化驱动肾脏损伤，期望为肠道菌群及其代谢物作为ORG新型诊断生物标志物和治疗靶点提供可靠的理论支持。

1　ORG与肠道菌群

肠道微生物群是由数万亿微生物组成的动态生态系统，其构成和作用均和宿主的健康状况紧密相关。研究表明肠道菌群失调可通过免疫激活与炎症反应，参与多种肾脏疾病的进程，如在免疫球蛋白（immunoglobulin A，IgA）肾病中驱动IgA1的异常产生[5]；在糖尿病肾病中，肠道生态失调可通过加剧胰岛素抵抗导致肾脏出现严重的蛋白尿和肾小球硬化[6]。肠道微生物群及其代谢物在许多代谢性疾病的发生和发展中均发挥至关重要的作用，包括肥胖、2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、心血管疾病等[7]。与非肥胖人群相比，肥胖人群的肠道菌群呈多样性下降和组成失衡的特征，在门水平上厚壁菌门/拟杆菌门比率增加，益生菌如克里斯滕森菌科、甲烷短杆菌属、乳酸杆菌属、双歧杆菌属和阿克曼氏菌属的相对丰度通常与肥胖呈负相关[8]。以上肠道菌群失调可能造成细菌代谢物生成与合成的多种改变。肠道菌群产生的三甲胺（trimethylamine，TMA）、支链脂肪酸含量升高及短链脂肪酸（short-chain fatty acid，SCFA）水平降低可对脂质代谢和炎症反应产生不良影响。肠上皮细胞内紧密连接功能紊乱可引发“漏肠”现象。革兰阴性菌的脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）可通过“漏肠”进入血液循环导致血清中LPS浓度上升并诱发全身性炎症[9]。肾功能损伤加重时对甲酚、吲哚酚等尿毒症毒素可在肠道内蓄积随后在肝脏转化为对甲酚硫酸盐（p-cresyl sulfate，PCS）与硫酸吲哚酚（indoxyl sulfate，IS）进一步推动肾脏病变发展。肥胖、CKD病情进展与肠道菌群三者间的复杂关联被认为由“漏肠”介导。紧密连接的损伤可促使肠道与肾脏内炎症微环境形成[2]。上述研究表明肠道菌群与ORG病情进展存在关联，肠道微生物组通过肠–肾轴调控肾脏功能有望成为治疗ORG病情进展的潜在靶点。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82470759）；湖南省自然科学基金资助项目（2024JJ3022）
通信作者：陈愔音，电子信箱：chenyinyin1212@hunnu.edu.cn

2 肠道菌群失调与肾损伤关联机制

肠道菌群失衡打破宿主–微生物稳态在CKD病情发展中发挥关键作用，致病核心机制包括肠道屏障完整结构受损导致细菌及相关产物移位、对肾脏有保护作用的代谢物（如短链脂肪酸）含量下降、具有肾脏毒性的代谢物（如尿毒症毒素）持续堆积，这些改变通过引发轻度炎症反应激活免疫机制产生直接细胞毒性，促使肾功能损伤[5]。

2.1 肠道屏障破坏与全身炎症

CKD患者的全身性微炎症状态是导致不良预后的关键因素，胃肠道是这类炎症的主要产生部位。肾脏功能减退导致含氮废物（如尿素）在体液积聚并扩散至肠道内部，尿素被肠道菌群中的脲酶分解成氨，氨进一步损害肠上皮紧密连接蛋白（occludin、claudin-1及ZO-1）并导致肠道通透性增加[10]。肠道屏障受损使LPS等病原相关分子易移位入血，通过激活Toll样受体4调控的免疫应答，促使巨噬细胞分泌白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α等促炎因子，引发全身性炎症[11]。具有保护作用的代谢产物丁酸盐含量不足可进一步削弱肠道屏障功能并加重炎症反应，形成加剧CKD进展的恶性循环[12]。

2.2 肠道来源代谢物介导的肾效应

2.2.1 IS与PCS 两类代表性肠源性尿毒症毒素的血清浓度与肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）降低及CKD患者心血管事件风险、死亡概率呈正相关[13]。IS通过引发氧化应激、启动丝裂原活化蛋白激酶/核转录因子-κB通路及推动肾纤维化（如启动转化生长因子-β/Smad3蛋白通路）损伤肾[14]。PCS促使活性氧生成，增强氧化应激，最终诱导肾小管上皮细胞发生上皮–间质转化，加重肾间质纤维化[15]。

2.2.2 甲胺N–氧化物 三甲胺N–氧化物（trimethylamine N-oxide，TMAO）是胆碱、磷脂酰胆碱等日常饮食中的成分经肠道菌群代谢形成的化合物。研究显示CKD患者体内TMAO水平显著升高，且与全身炎症反应增强、远期生存概率下降存在关联[16]。动物研究结果表明TMA与TMAO可随肾功能下降逐步增加，并诱发肾损伤、血管炎症及胆固醇代谢异常，TMAO通过激活NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3炎症小体、诱发氧化应激及纤维化通路（如p38/MAPK）直接加重肾小管损伤和肾功能恶化[17]。阻断TMAO的生成可延缓CKD病程进展并降低心血管并发症的发生风险[18]。

2.2.3 SCFA SCFA（乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐）由膳食纤维经肠道菌群发酵产生，具有抗炎和维护肠屏障的作用[19]。在CKD/ESRD患者中，产SCFA菌群丰度及血清SCFA水平显著降低[20]。SCFA通过结合G蛋白偶联受体和抑制组蛋白去乙酰化酶等机制发挥肾脏保护效应，丁酸盐已被证实可增强肠道屏障、减少炎症并促进调节性T细胞分化，从而在动物模型中减轻肾损伤[21]。

2.2.4 胆汁酸 胆汁酸（bile acid，BA）是肝脏中胆固醇的衍生产物，经肠道微生物（如厚壁菌门、拟杆菌属等）转化为次级胆汁酸，通过肠肝循环调控宿主代谢过程。BA 作为核心信号分子主要依靠法尼醇X受体（farnesoid X receptor，FXR）和武田G蛋白偶联受体5发挥作用，二者在正常肾组织中均呈高表达状态。FXR的肾脏保护效应主要借助脂质代谢调控、氧化应激反应调控、促炎细胞因子调控及促纤维化因子调控实现，进而减少蛋白尿产生、降低足细胞损伤、抑制系膜扩张及肾脏脂质沉积[22]。FXR激动剂可下调脂肪酸合成关键基因，如固醇调节元件结合蛋白-1c、硬脂酰辅酶A去饱和酶-1、乙酰辅酶A羧化酶，同时上调脂肪酸氧化与分解相关基因，如过氧化物酶体增殖物激活受体α、肉碱棕榈酰转移酶1a、过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子-1α，展现出肾脏保护效能[23]。

3 基于肠道菌群的干预策略

肥胖与肠道菌群失调可通过诱发全身炎症反应导致肾功能受损，肾脏损伤又可能加重菌群紊乱并促进尿毒症毒素积累，形成肾病进展的恶性循环。通过益生菌或益生元定向调控结肠菌群已成为缓解肥胖相关炎症性肾损伤的潜在靶向策略。尽管肠道微生物靶向干预在CKD和肥胖治疗中展现潜力，但其对ORG的临床疗效仍需大规模研究验证[24]。

3.1 益生菌、益生元与合生元在肥胖和CKD中的应用证据

益生菌、益生元及合生元通过调节肠道菌群在肥胖和CKD防治中具有应用价值，作用机制包括恢复肠道微生态稳定、增强肠屏障功能和调控机体代谢过程。如嗜黏蛋白阿克曼菌可改善胰岛素抵抗和体质量[25]；普氏栖粪杆菌在小鼠模型中的使用表明其在恢复肠道屏障结构中发挥作用，并正在作为一种可能的人类治疗剂进行研究[26]。在CKD方面，特定益生菌株（如鼠李糖乳杆菌L34和双歧杆菌A6）可改善CKD中的尿毒症性菌群失调并延缓肾纤维化进展[27]。合生元可降低产吲哚梭菌的丰度，降低肠道吲哚水平，并减轻肾纤维化[28]。对肥胖相关性肾

病目前研究较少，但有动物实验表明补充益生菌可减轻肾脏炎症、内质网应激和细胞凋亡，导致肥胖大鼠肾功能和肾有机阴离子转运蛋白3功能改善[29]。

3.2　饮食干预策略：膳食纤维与多不饱和脂肪酸

饮食干预是代谢性疾病和CKD管理的基础，因为饮食直接影响肠道微生物群的组成和代谢活动[30]。高纤维和低动物蛋白的饮食促进产生SCFA的有益菌生长，SCFA与尿毒症毒素的产生减少有关[31]。SCFA具有抗炎特性，可增强肠道屏障，减少影响肾脏的肠道炎症[32]。植物性饮食和地中海饮食可提供益生元纤维，促进有益菌，降低尿毒症毒素水平，增强整体肠道和肾脏健康[33]。定期纳入这些饮食调整可减少全身炎症和氧化应激，潜在减缓CKD进展。这些作用可能是由肠上皮紧密连接恢复、氧化应激减弱及炎症和纤维化减少介导，部分是通过产生SCFA的细菌增加介导[34]。Fava等[35]研究发现两种高单不饱和脂肪酸饮食（无论血糖指数高低）均导致肠道总体细菌数量的减少，而高饱和脂肪饮食的参与者粪便SCFA增加。这可能是克服过量能量摄入的代偿过程。

3.3　粪菌移植在代谢性肾损伤中的探索与挑战

粪菌移植是通过将健康供体的肠道微生物转移至患者体内恢复菌群平衡，已在代谢疾病领域引发关注。研究表明该方法可调节CKD患者肠道菌群、增加有益菌并降低尿毒症毒素[36]；研究显示粪菌移植或有助于改善肾功能和减轻肾纤维化[37]。动物实验发现尽管粪菌移植可缓解菌群紊乱和降低PCS水平，但未能显著改善肾功能指标，也未有效抑制促纤维化与炎症因子表达，提示其单一治疗效果有限[38]。在肥胖和代谢综合征方面，粪菌移植展现出更明确的临床效果。在肥胖患者中，成功移植可促进粪杆菌属和嗜黏蛋白阿克曼菌等有益菌的定植，恢复SCFA与BA代谢水平，通过调节胰高血糖素样肽-1途径改善胰岛素敏感度，且单独补充嗜黏蛋白阿克曼菌同样可改善胰岛素敏感度并降低血胆固醇及体脂[39]。总之，粪菌移植在代谢性肾损伤防治中具有潜力，但仍有疗效不一致、感染及免疫排斥等风险，未来仍需设置更严谨的实验设计，进一步明确其作用机制与临床应用前景。

3.4　新兴工具和未来方向

肠道微生物群可作为治疗肾脏疾病的关键靶点，具有巨大的临床开发潜力。靶向肠道微生物群的药物正在成为治疗肾脏疾病的潜在策略。如针对特定微生物酶开发的小分子抑制剂——TMA裂解酶抑制剂可降低循环TMAO水平并改善血栓形成风险，而泛色氨酸酶抑制剂可阻断小鼠肠道中吲哚的形成，并随后降低血清中硫酸吲哚酚水平[40]。研究发现血管紧张素转换酶2（angiotensin-converting enzyme 2，ACE2）缺乏可加重组织相关的肾损伤，刺激脂质积聚和炎症反应，且ACE2过表达可重新激活核因子E2相关因子2途径，并通过减少脂肪沉积和减少炎症反应改善ORG症状[41]。另外，已有研究通过改造乳酸杆菌基因，使其能够表达人源的ACE2而降低动物血压[42]。因此通过肠道菌群–靶向治疗的策略正在兴起，未来需更深入研究肠道菌群与肾脏之间复杂的分子机制，为ORG新型诊断生物标志物和治疗靶点提供可靠的理论依据。

4　小结与展望

肠–肾轴在肥胖相关性肾病发生发展中具有核心作用。肥胖引起的肠道菌群失调不仅导致有益菌减少和有害菌增多，更关键的是破坏菌群代谢产物的平衡状态。保护性代谢物如SCFA和次级胆汁酸的减少，与TMAO、IS等有害代谢物的积累共同作用，通过破坏肠道屏障、引发全身炎症、氧化应激和纤维化等机制，促使肾脏发生脂毒性损伤和功能下降。目前，基于肠–肾轴的菌群靶向治疗策略已在肥胖人群及CKD人群中显示出可见的治疗效果，但关于ORG的治疗仍有待探索，通过补充益生菌可改善肥胖大鼠肾功能，然而临床转化仍面临挑战，未来研究需重点解决几个关键问题：①利用多组学技术精准识别驱动疾病进展的关键菌群和代谢通路；②通过大规模临床研究验证菌群标志物的诊断价值并评估个体化治疗方案；③深入探索菌群与宿主相互作用的分子机制开发新型精准疗法；④通过跨学科合作建立标准化体系，将有助于把肠–肾轴理论转化为临床实践，最终实现对肥胖相关性肾病的早期预警和精准防治。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990—2021, with forecasts to 2050: A forecasting study for the global burden of disease study 2021[J]. Lancet, 2025, 405(10481): 813–838.

[2] KOUNATIDIS D, VALLIANOU N G, STRATIGOU T, et al. The kidney in obesity: Current evidence, perspectives and controversies[J]. Curr Obes Rep, 2024,

13(4): 680–702.

[3] HU R, QUAN S, WANG Y, et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in central China: A 10-year retrospective study based on 34 630 cases[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10994.

[4] MEIJERS B K I, EVENEPOEL P. The gut–kidney axis: Indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(3): 759–761.

[5] CHEN Y Y, CHEN D Q, CHEN L, et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 5.

[6] MAO Z H, GAO Z X, LIU D W, et al. Gut microbiota and its metabolites-molecular mechanisms and management strategies in diabetic kidney disease[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1124704.

[7] WU J, WANG K, WANG X, et al. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases[J]. Protein Cell, 2021, 12(5): 360–373.

[8] LIU B N, LIU X T, LIANG Z H, et al. Gut microbiota in obesity[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(25): 3837–3850.

[9] PAGE M J, KELL D B, PRETORIUS E. The role of lipopolysaccharide-induced cell signalling in chronic inflammation[J]. Chronic Stress, 2022, 6: 1–8.

[10] CASTILLO-RODRIGUEZ E, FERNANDEZ-PRADO R, ESTERAS R, et al. Impact of altered intestinal microbiota on chronic kidney disease progression[J]. Toxins, 2018, 10(7): 300.

[11] O'CALLAGHAN A A, DEMPSEY E, IYER N, et al. Intestinal metabolites influence macrophage phagocytosis and clearance of bacterial infection[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 622491.

[12] IKEE R, SASAKI N, YASUDA T, et al. Chronic kidney disease, gut dysbiosis, and constipation: A burdensome triplet[J]. Microorganisms, 2020, 8(12): 1862.

[13] MEYER T W, HOSTETTER T H. Uremic solutes from colon microbes[J]. Kidney Int, 2012, 81(10): 949–954.

[14] SUN C Y, CHANG S C, WU M S. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e34026.

[15] WATANABE H, MIYAMOTO Y, HONDA D, et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase[J]. Kidney Int, 2013, 83(4): 582–592.

[16] MISSAILIDIS C, HÄLLQVIST J, QURESHI A R, et al. Serum trimethylamine-N-oxide is strongly related to renal function and predicts outcome in chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0141738.

[17] ZEISEL S H, WARRIER M. Trimethylamine N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease[J]. Annu Rev Nutr, 2017, 37: 157–181.

[18] ZHANG W, MIIKEDA A, ZUCKERMAN J, et al. Inhibition of microbiota-dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 518.

[19] GONZALEZ A, KRIEG R, MASSEY H D, et al. Sodium butyrate ameliorates insulin resistance and renal failure in CKD rats by modulating intestinal permeability and mucin expression[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(5): 783–794.

[20] WANG S, LV D, JIANG S, et al. Quantitative reduction in short-chain fatty acids, especially butyrate, contributes to the progression of chronic kidney disease[J]. Clin Sci, 2019, 133(17): 1857–1870.

[21] PARK J, KIM M, KANG S G, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway[J]. Mucosal Immunol, 2015, 8(1): 80–93.

[22] ZHAO H, YANG C E, LIU T, et al. The roles of gut microbiota and its metabolites in diabetic nephropathy[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1207132.

[23] KIM D H, PARK J S, CHOI H I, et al. The role of the farnesoid X receptor in kidney health and disease: A potential therapeutic target in kidney diseases[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(2): 304–312.

[24] WANCHAI K, PONGCHAIDECHA A, CHATSUDTHIPONG V, et al. Role of gastrointestinal microbiota on kidney injury and the obese condition[J]. Am J Med Sci, 2017, 353(1): 59–69.

[25] DEPOMMIER C, EVERARD A, DRUART C, et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: A proof-of-concept exploratory study[J]. Nat Med, 2019, 25(7): 1096–1103.

[26] TANASE D M, GOSAV E M, NECULAE E, et al. Role of gut microbiota on onset and progression of microvascular complications of type 2 diabetes (T2DM)[J].

Nutrients, 2020, 12(12): 3719.

[27] TUNGSANGA S, KATAVETIN P, PANPETCH W, et al. Lactobacillus rhamnosus L34 attenuates chronic kidney disease progression in a 5/6 nephrectomy mouse model through the excretion of anti-inflammatory molecules[J]. Nephrol Dial Transplant, 2022, 37(8): 1429–1442.

[28] YANG C Y, CHEN T W, LU W L, et al. Synbiotics alleviate the gut indole load and dysbiosis in chronic kidney disease[J]. Cells, 2021, 10(1): 114.

[29] WANCHAI K, YASOM S, TUNAPONG W, et al. Probiotic Lactobacillus paracasei HII01 protects rats against obese-insulin resistance-induced kidney injury and impaired renal organic anion transporter 3 function[J]. Clin Sci, 2018, 132(14): 1545–1563.

[30] ZHANG P. Influence of foods and nutrition on the gut microbiome and implications for intestinal health[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9588.

[31] XU T, WU X, LIU J, et al. The regulatory roles of dietary fibers on host health via gut microbiota-derived short chain fatty acids[J]. Curr Opin Pharmacol, 2022, 62: 36–42.

[32] CAO C, ZHU H, YAO Y, et al. Gut dysbiosis and kidney diseases[J]. Front Med, 2022, 9: 829349.

[33] D'ALESSANDRO C, GIANNESE D, PANICHI V, et al. Mediterranean dietary pattern adjusted for CKD patients: The MedRen diet[J]. Nutrients, 2023, 15(5): 1256.

[34] CHIAVAROLI L, MIRRAHIMI A, SIEVENPIPER J L, et al. Dietary fiber effects in chronic kidney disease: A systematic review and Meta-analysis of controlled feeding trials[J]. Eur J Clin Nutr, 2015, 69(7): 761–768.

[35] FAVA F, GITAU R, GRIFFIN B A, et al. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome'at-risk'population[J]. Int J Obes, 2013, 37(2): 216–223.

[36] CAGGIANO G, STASI A, FRANZIN R, et al. Fecal microbiota transplantation in reducing uremic toxins accumulation in kidney disease: Current understanding and future perspectives[J]. Toxins, 2023, 15(2): 115.

[37] LIU X, ZHANG M, WANG X, et al. Fecal microbiota transplantation restores normal fecal composition and delays malignant development of mild chronic kidney disease in rats[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 1037257.

[38] BARBA C, SOULAGE C O, CAGGIANO G, et al. Effects of fecal microbiota transplantation on composition in mice with CKD[J]. Toxins, 2020, 12(12): 741.

[39] AGUS A, CLÉMENT K, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders[J]. Gut, 2021, 70(6): 1174–1182.

[40] BLOOM P P, GARRETT W S, PENNISTON K L, et al. Microbiota and kidney disease: The road ahead[J]. Nat Rev Nephrol, 2025, 21(10): 702–716.

[41] CHEN Y Y, HONG H, LEI Y T, et al. ACE2 deficiency exacerbates obesity-related glomerulopathy through its role in regulating lipid metabolism[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 401.

[42] MEI X, MELL B, ARYAL S, et al. Genetically engineered Lactobacillus paracasei rescues colonic angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and attenuates hypertension in female ACE2 knock out rats[J]. Pharmacol Res, 2023, 196: 106920.

（收稿日期：2025–12–06）
（修回日期：2026–05–14）