

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.18.006

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240710.2132.006\(2024-07-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240710.2132.006(2024-07-13))

高尿酸血症肾损的特征性因素分析及其诊断模型建立*

孙筱丹¹, 吴天晨², 李鸣³, 季娟¹, 吴学苏³, 孔文文^{3△}

(1. 南京中医药大学, 南京 210000; 2. 南京中医药大学附属南京市中医院脑病科, 南京 210000;

3. 南京中医药大学附属南京市中医院内分泌科, 南京 210000)

[摘要] 目的 筛选高尿酸血症患者发生肾损的特征性因素, 分析其诊断价值并建立诊断模型。

方法 选取南京医科大学附属南京市中医院 2018 年 12 月至 2022 年 12 月诊断为高尿酸血症的住院患者 2 405 例。根据估算肾小球滤过率(eGFR)将其分为肾损组($n=1\ 343$)及非肾损组($n=1\ 062$)。通过 Lasso 和 logistic 回归筛选并分析高尿酸血症肾损的特征性因素, 建立诊断模型, 利用受试者工作特征(ROC)曲线评估各特征性因素及诊断模型的诊断价值, 限制性立方样条(RCS)拟合发现特征性因素与结果间的变化规律。

结果 年龄、尿酸(UA)、胱抑素-C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP)是高尿酸血症肾损的特性因素。联合诊断模型: $\text{logit}(P) = -8.70 + 0.602 \times \text{年龄}(10\text{岁}) + 0.033 \times \text{UA}(10\ \mu\text{mol/L}) + 0.277 \times \text{Cys-C}(0.1\ \text{mg/L}) + 0.189 \times \text{RBP}(10\ \text{mg/L})$, 联合诊断模型 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.893, 95%CI: 0.880~0.905。血 UA 每升高 10 $\mu\text{mol/L}$, 高尿酸血症造成肾损的风险增加 3%; 年龄每增长 10 岁, 高尿酸血症造成肾损的风险增加 83%; RBP 每升高 10 mg/L, 高尿酸造成肾损的风险增加 21%; Cys-C 每升高 0.1 mg/L, 高尿酸血症造成肾损的风险增加 32%。

结论 联合诊断模型对高尿酸血症患者是否发生肾损具有较好的诊断价值, Cys-C 值得重点关注。

[关键词] 高尿酸血症; 肾损; 诊断模型

[中图分类号] R589.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)18-2750-05

Analysis of characteristic factors and establishment of diagnostic model for hyperuricemia caused renal impairment*

SUN Xiaodan¹, WU Tianchen², LI Ming², JI Juan¹, WU Xuesu², KONG Wenwen^{3△}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China; 2. Department of Brain Disease, Affiliated Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China; 3. Department of Endocrine, Affiliated Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China)

[Abstract] **Objective** To screen the characteristic factors of renal impairment occurrence in the patients with hyperuricemia, and to analyze its diagnostic value and establish a diagnostic model. **Methods** A total of 2 405 inpatients with diagnosed hyperuricemia in the Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine from December 2018 to December 2022 were selected and divided into the kidney lesion group ($n=1\ 343$) and the non-kidney lesion group ($n=1\ 062$) according to eGFR. The characteristic factors of hyperuricemia caused renal impairment were screened and analyzed by Lasso and logistic regression and the diagnostic model was constructed. The diagnostic value of characteristic factors and diagnostic model were evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve, and the change rule between the characteristic factors and the results was found by the restricted cubic splines (RCS) fitting. **Results** The age, uric acid (UA), cystatin-C (Cys-C) and retinol-binding protein (RBP) were the characteristic factors of hyperuricemia caused renal impairment. The combined diagnostic model: $\text{logit}(P) = -8.70 + 0.602 \times \text{age}(10\ \text{years old}) + 0.033 \times \text{UA}(10\ \mu\text{mol/L}) + 0.277 \times \text{Cys-C}(0.1\ \text{mg/L}) + 0.189 \times \text{RBP}(10\ \text{mg/L})$, the area under the ROC curve (AUC) of the combined diagnosis model was 0.893 (95%CI: 0.880-0.905). For every 10 $\mu\text{mol/L}$ increase in blood UA, the risk of renal impairment occurrence in hyperuricemia was increased by 3%; for every 10 years increase in age, the risk of renal impairment occurrence in hyperu-

ricemia was increased by 83%; for every 10 mg/L increase in RBP, the risk of kidney damage occurrence of renal impairment in hyperuricemia was increased by 21%; for every 0.1 mg/L increase in Cys-C, the risk of renal impairment occurrence in hyperuricemia was increased by 32%. **Conclusion** The combined diagnostic model for whether the renal impairment in the patients with hyperuricemia occurring has good diagnostic value, and Cys-C deserves more attention.

[Key words] hyperuricemia; renal impairment; diagnostic model

高尿酸血症是一种以尿酸(uric acid, UA)水平升高为特征的慢性代谢性疾病^[1],是肾功能受损的独立危险因素^[2]。近年来,高尿酸血症的发生率日益增加,截至目前我国的高尿酸血症人群已高达 1.4 亿^[3-4]。而慢性肾病的早期防治一直是临床诊疗的难题,国家卫生健康委员会数据显示:至 2040 年,慢性肾病将成为全球第 5 位的致死病因^[5]。高尿酸血症与肾损之间存在关联,且易相互促进^[6],及时干预 UA 异常升高,或可有效预防痛风、肾脏疾病等并发症的发生^[7]。临床上,患者往往病情复杂多样,UA 可作为肾损的独立危险因素,或与其他危险因素如血糖、血脂等共同影响肾损的发生,同时,如胱抑素-C(cystatin C, Cys-C)、视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)等指标的升高也在一定程度上增加肾损发生风险。因此本研究旨在通过筛选人口学及实验室相关指标,构建高尿酸血症肾损联合诊断模型,并通过曲线拟合发现特征性因素与结局事件的变化规律。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南京中医药大学附属南京市中医院 2018 年 12 月至 2022 年 12 月诊断为高尿酸血症的住院患者 2 405 例。纳入标准:正常嘌呤饮食状态下,非同日两次空腹血 UA > 420 $\mu\text{mol/L}$ ^[8]。排除标准:(1)实验室数据严重缺失者;(2)近 1 个月内发生过严重并发症;(3)存在严重肾病病史或半年内合并有心脑血管疾病或造血系统等严重原发性疾病者;(4)妊娠或哺乳期女性。采用简化 MDRD 公式计算估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR), eGFR < 90 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 者纳入肾损组($n=1\ 343$), eGFR $\geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 者纳入非肾损伤组^[9]。本研究已获得南京中医药大学附属南京市中医院伦理委员会批准(审批号:KY2024040)。

1.2 方法

经查阅相关文献资料,收集可能提示高尿酸血症肾损的相关指标,包括人口学指标:年龄,性别;代谢

指标:白细胞计数(white blood cell, WBC)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、UA、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GGT)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、系统免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)、甘油三酯-葡萄糖指数(triglyceride glucose index, TyG)、动脉粥样硬化指数(atherosclerosis index, AI);肾损指标:Cys-C、RBP。采集所有患者空腹静脉血,进行常规离心操作后,采用高效液相分析法测定 HbA1c;采用日立公司 HITACHI 7600 全自动生化分析仪检测代谢指标及肾损指标,所有操作均由南京中医药大学附属南京市中医院检验科完成。

1.3 统计学处理

采用 R4.2.1 软件行数据整理及统计分析,偏态分布的计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验;计数资料用例数或百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,分类转化为独热变量带入模型。采用 miceR 包进行缺失值分析及多重插补,采用 Lasso 回归进行特征性因素的筛选。通过调整惩罚系数进行变量的收敛,本研究选择以惩罚系数为 lambda.1se 时作为截断点。通过 Lasso 回归筛选后的特征进入 logistic 回归建立模型,并构建联合诊断模型,通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)检验各特征性因素及联合诊断模型的诊断价值,通过绘制限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)拟合模型中的特征性因素与肾损发生的曲线关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

肾损组和非肾损组间人口学指标、代谢指标、肾损指标比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

项目	非肾损组($n=1\ 062$)	肾损组($n=1\ 343$)	Z/ χ^2	P
年龄[M(Q_1, Q_3), 岁]	44.00(34.00, 58.00)	68.00(57.00, 79.00)	-27.26	<0.001
性别[n(%)]			49.63	<0.001
男	890(83.80)	962(71.63)		

续表 1 两组患者基线资料比较

项目	非肾损组($n=1\ 062$)	肾损组($n=1\ 343$)	Z/χ^2	P
女	172(16.20)	381(28.37)		
WBC[$M(Q_1, Q_3)$, $\times 10^9/L$]	7.10(5.80, 8.30)	6.60(5.30, 8.12)	-3.92	<0.001
HbA1c[$M(Q_1, Q_3)$, %]	5.90(5.47, 6.88)	6.10(5.70, 7.00)	-3.26	0.005
LDL-C[$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	2.96(2.38, 3.56)	2.52(1.93, 3.21)	-9.73	<0.001
UA[$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	482.50(449.00, 532.00)	503.00(462.00, 565.00)	-7.33	<0.001
ALT[$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	22.00(16.00, 30.00)	20.00(15.00, 26.00)	-5.08	<0.001
AST[$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	31.00(19.00, 51.00)	19.00(13.00, 29.00)	-15.26	<0.001
γ -GGT[$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	42.60(37.23, 49.58)	37.40(28.00, 43.70)	-11.96	<0.001
ALB[$M(Q_1, Q_3)$, g/L]	42.80(37.40, 50.00)	37.45(29.00, 43.40)	-12.30	<0.001
TBIL[$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	12.60(9.70, 16.60)	11.20(7.90, 16.00)	-5.72	<0.001
SII[$M(Q_1, Q_3)$]	404.08(294.24, 574.87)	474.47(310.84, 750.50)	-5.48	<0.001
TyG[$M(Q_1, Q_3)$]	7.61(7.16, 8.10)	7.33(6.90, 7.82)	-8.77	<0.001
AI[$M(Q_1, Q_3)$]	3.82(3.09, 4.85)	3.16(2.36, 4.10)	-10.93	<0.001
Cys-C[$M(Q_1, Q_3)$, mg/L]	0.82(0.70, 0.96)	1.40(1.12, 1.96)	-24.20	<0.001
RBP[$M(Q_1, Q_3)$, mg/L]	46.20(37.20, 54.42)	48.55(38.50, 60.60)	-3.69	<0.001

SII=血小板计数 \times 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数;TyG= $\ln(\text{甘油三酯}\times\text{血糖}/2)$;AI=(总胆固醇-高密度脂蛋白-胆固醇)/高密度脂蛋白-胆固醇)。

2.2 Lasso 回归分析

两组中存在差异的变量进入 Lasso 模型,通过 Lasso 回归路径图及交叉验证图, $\text{Log}(\lambda) = -3.48$ 为 λ 的 1se 时,筛选出 4 个系数不为零的特征性因素分别为年龄、UA、Cys-C、RBP,见图 1、2。

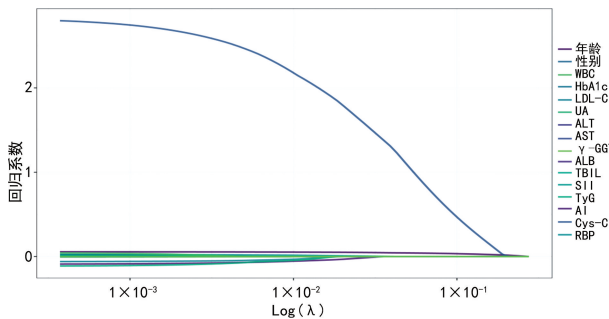
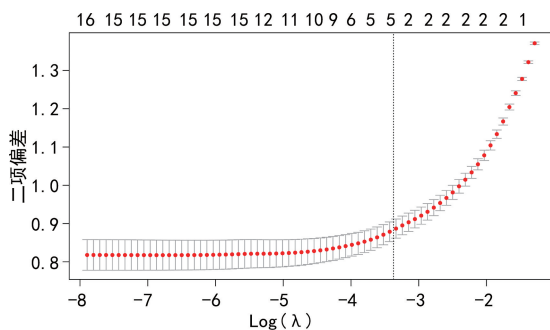


图 1 Lasso 回归筛选变量动态过程图

图 2 交叉验证最佳参数 λ 的选择流程图

2.3 高尿酸血症肾损特征性因素的 logistic 回归分析结果

根据 Lasso 回归筛选出的 4 个特征性因素纳入

logistic 回归先进行单因素分析,提示 4 个特征性因素均是高尿酸血症肾损发生的影响因素($P < 0.05$),故全部纳入进行多因素分析。考虑到数值资料的分布特点及方便临床解释,将以上 4 个特征变量进行数据变换。并建立联合诊断模型: $\text{logit}(P) = -8.70 + 0.602 \times \text{年龄}(10 \text{ 岁}) + 0.033 \times \text{UA}(10 \mu\text{mol/L}) + 0.277 \times \text{Cys-C}(0.1 \text{ mg/L}) + 0.189 \times \text{RBP}(10 \text{ mg/L})$ 。UA 每升高 $10 \mu\text{mol/L}$,高尿酸血症造成肾损的风险增加 3%;年龄每增长 10 岁,高尿酸血症造成肾损的风险增加 83%;Cys-C 每升高 0.1 mg/L ,高尿酸血症造成肾损的风险增加 32%;RBP 每升高 10 mg/L ,高尿酸血症造成肾损的风险增加 21%,见表 2。

表 2 高尿酸血症肾损特征变量的 logistic 回归分析

变量	β	SE	OR	95%CI	P
年龄	0.602	0.041	1.83	1.69~1.98	<0.001
UA	0.033	0.008	1.03	1.02~1.05	<0.001
Cys-C	0.277	0.020	1.32	1.27~1.37	<0.001
RBP	0.189	0.037	1.21	1.12~1.30	<0.001

2.4 联合诊断模型 ROC 曲线分析

年龄、UA、Cys-C、RBP 单独诊断高尿酸血症肾损伤时,ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.817(95%CI:0.801~0.834)、0.587(95%CI:0.565~0.610)、0.866(95%CI:0.852~0.880)、0.552(95%CI:0.530~0.575)。联合诊断模型 ROC AUC 为 0.893(95%CI:0.880~0.905),见图 3。

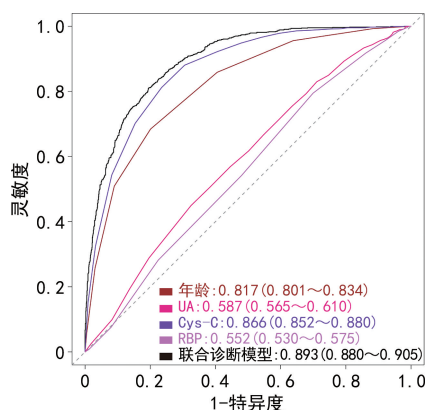
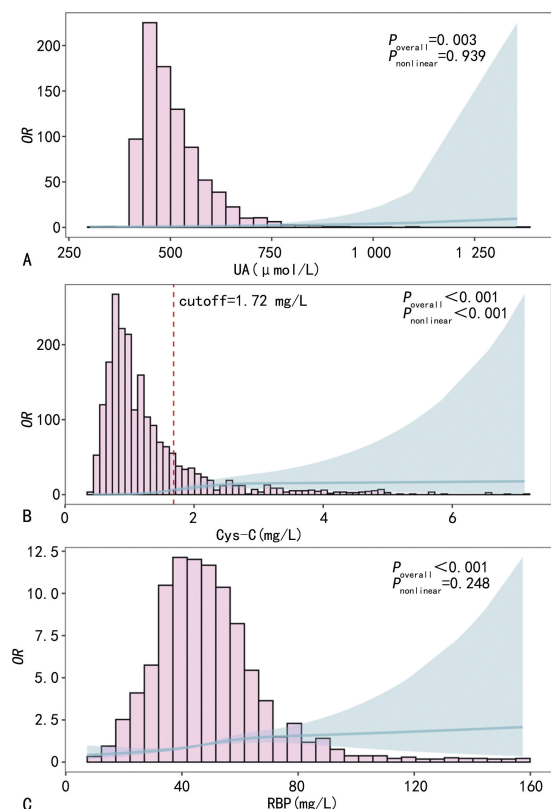


图 3 4 个特征性因素单独和联合诊断高尿酸血症肾损的 ROC 曲线

2.5 RCS 曲线拟合

UA 与高尿酸血症患者发生肾损的变化趋势为线性关系 ($P_{\text{nonlinear}} > 0.001$), 见图 4A。Cys-C 和高尿酸血症患者发生肾损的变化趋势为非线性关系 ($P_{\text{nonlinear}} < 0.001$), 这个转折点为 Cys-C=1.72 mg/L (图 4B 虚线所示), 超过该点后变化趋势将逐渐趋于稳定, 呈水平走向。RBP 与高尿酸血症患者发生肾损的变化趋势为线性关系 ($P_{\text{nonlinear}} > 0.001$), 见图 4C。



A: UA; B: Cys-C; C: RBP。

图 4 RCS 曲线拟合

3 讨论

高尿酸血症是嘌呤代谢障碍所致的代谢性疾病^[10]。UA 具有抗氧化性, 但 UA 水平过高可能会减弱抗氧化作用, 甚至引起一系列炎症信号通路的激

活, 对肾脏造成损伤^[11-12]。慢性肾病的发病率正逐年上升, UA 升高是其独立危险因素^[13]。现有研究表明, UA 会对肾功能有影响, 或引起肾脏结构的改变^[14]。体内 70% 的 UA 从肾脏排泄, 肾功能受损会在一定程度上限制 UA 的排出, 高尿酸血症患病风险增加^[15], 两者互为因果。

王嘉楠等^[16]就 UA 与肾损间的关系进行探讨, 并且对高尿酸血症的影响因素进行了分析, 结果显示 UA 与肾功能相互影响, 年龄大、甘油三酯升高、高密度脂蛋白-胆固醇升高、肾功能不全都是影响高尿酸血症发生肾损伤的独立危险因素。本研究通过变量筛选发现年龄、UA、Cys-C、RBP 可能是高尿酸血症患者出现肾损的特征性因素。并且由此建立的联合诊断模型的诊断水平较高, ROC AUC 为 0.893 (95% CI: 0.880~0.905)。

年龄是高尿酸血症肾损的不可控因素。随着年龄的增长, 人体新陈代谢逐渐减慢, 肾功能也会逐渐下降, 导致 UA 在体内代谢水平降低, 容易导致 UA 积累而引发高尿酸血症。范晶等^[17]、黄迁等^[18]对老年高尿酸血症患者进行分析, 发现年龄和 UA 对肾损的作用存在正向相加交互作用。本研究通过建立的联合诊断模型提示, 年龄与结局事件高度相关, 年龄每增长 10 岁, 高尿酸血症造成肾损的风险增加 83%, 并且这种趋势也是符合疾病发展本身特点的。

本研究发现, 在高尿酸血症人群中, 在基线水平上, 每个人对 UA 的耐受度是不一样的, 但有一点可以肯定的是, 随着 UA 的逐渐升高, 这种耐受平衡将被打破, 肾功能损伤将随之而来。JOO 等^[19]研究发现, 在韩国普通青年人群中, UA 水平上升与肾功能异常风险增加之间存在剂量-反应关系。OH 等^[20]发现血 UA 每增加 1 mg/dL, 慢性肾脏病患者进展为肾衰竭的风险将增加 28%。虽然现有的研究证明 UA 与肾功能受损间存在联系, 但降低 UA 水平的治疗对肾脏结局的影响不明确^[21-23], 尚需进一步研究。

Cys-C 在肾损伤患者中的表达变化研究较多^[24-27], 但在高尿酸血症肾损患者中的检测相对不足。张彩香等^[24]进行高尿酸血症患者 Cys-C 与肾功能的相关性分析显示, Cys-C 可直接或间接反映高尿酸血症肾损情况。本研究中, Cys-C 作为高尿酸血症肾损的特征性因素, 诊断高尿酸血症肾损的灵敏度、特异度较高, 这与既往研究结果相符。构建联合诊断模型并控制其他混杂因素后发现, Cys-C 与高尿酸血症肾损发生为非线性关系, 当水平到达 1.72 mg/L 后, 关系趋于平稳。对于中老年患者, 平日 UA 控制不佳伴有 RBP 升高的患者, 其 Cys-C 水平值得重视。但高尿酸血症人群出现严重肾功能损害, Cys-C 水平

可能处于转折点之后,可能会出现临床误判的情况,所以需要引起重视,因为两者并不呈现线性关系。

RBP 绝大部分由肾小管重吸收,是早期肾损害的灵敏指标之一^[28]。HONG 等^[29]在横断面分析中国人群 RBP 与高尿酸血症的相关性中发现高尿酸血症患者的 RBP 水平明显升高,RBP 水平与 UA 水平呈正相关,本研究提示 RBP 对诊断高尿酸血症肾损有价值,但单独使用时预测效果较低。

综上所述,本研究构建的联合诊断模型较各自单独诊断高尿酸血症肾损 AUC 高,具有较好的诊断效能;单一诊断效能比较中,Cys-C 价值最高。然而,本研究尚存在一些不足之处,首先,本研究为回顾性研究,不可避免地受到选择偏差的影响;其次,构建的诊断模型并未进行后续的验证,因此,本研究仅作为机器学习在临床实验室数据挖掘整理的初步讨论,需要更深入的研究进行验证。

参考文献

[1] 中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会. 痛风及高尿酸血症中西医结合诊疗指南[J]. 中医杂志,2023,64(1):98-106.

[2] 周晓燕,赵琦,王娜,等. 上海市松江区社区居民高尿酸血症与慢性肾病的相关性研究[J]. 中华疾病控制杂志,2019,23(3):278-282.

[3] SONG J, JIN C, SHAN Z, et al. Prevalence and risk factors of hyperuricemia and gout: a cross-sectional survey from 31 provinces in Chinese mainland[J]. J Transl Int Med,2022,10(2):134-145.

[4] ENE-IORDACHE B, PERICO N, BIKBOV B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study[J]. Lancet Glob Health, 2016,4(5):e307-319.

[5] 董尔丹,聂静. 肾脏病诊治:任重道远[J]. 生物学转化,2022,3(2):1.

[6] 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识专家组. 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识[J]. 中华肾脏病杂志,2017,33(6):463-469.

[7] 徐朝辉,朱刚,刘传森,等. 基于数据挖掘对中医药治疗无症状高尿酸血症的组方用药规律分析[J]. 中药药理与临床,2021,37(4):204-208.

[8] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)[J]. 中华肾脏病杂志,2022,5(38):453-464.

[9] 焦文举,袁文明,赵占正. 不同胱抑素 C 方程与简化 MDRD 方程在评估慢性肾脏病患者 GFR 中的关系[J]. 实用医学杂志,2014,30(3):434-437.

[10] 中华中医药学会风湿病分会. 痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志,2021,62(14):1276-1288.

[11] WANG J, YU Y, LI X, et al. Serum uric acid levels and decreased estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes: a cohort study and meta-analysis[J]. Diabetes Metab Res Rev,2018,34(7):e3046.

[12] YOKOI Y, KONDO T, OKUMURA N, et al. Serum uric acid as a predictor of future hypertension: stratified analysis based on body mass index and age[J]. Prev Med,2016,90:201-206.

[13] BORGHI C, ROSEI E A, BARDIN T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease[J]. J Hypertens Suppl, 2015, 33(9):1729-1741.

[14] 辛家东,周嘉宝,吴志远,等. 尿酸排泄及其相关转运蛋白在高尿酸血症中的研究进展[J]. 中国全科医学,2023,26(15):1916-1922.

[15] 张彩霞,侯艳培,李冰. 高尿酸血症的肾损害[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2019,20(4):366-368.

[16] 王嘉楠,谈文峰,孙国民,等. 某社区中老年居民高尿酸血症患病情况及影响因素分析[J]. 解放军医学杂志,2020,45(2):212-218.

[17] 范晶,魏珊,李丽秋,等. 社区老年人群蛋白尿及肾功能异常发生率及其影响因素研究[J]. 中国全科医学,2024,27(9):1048-1053.

[18] 黄迁,徐健,袁雪丽,等. 深圳市社区 65 岁及以上老年人高尿酸血症与慢性肾病的相关性研究[J]. 中国慢性病预防与控制,2023,31(8):606-610.

[19] JOO H J, KIM G R, CHOI D W, et al. Uric acid level and kidney function: a cross-sectional study of the Korean national health and nutrition examination survey (2016-2017)[J]. Sci Rep,2020,10(1):21672.

[20] OH T R, CHOI H S, KIM C S, et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study[J]. Sci Rep,2019,9(1):6681. (下转第 2760 页)