· 流行病与统计方法 ·

衰弱对心力衰竭风险的影响和代谢组学的中介效应分析

叶泳华,许欢,程盼,唐雪薇,杨黄毅,廖伟,张菊英,赵星
四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院流行病与卫生统计学系,四川 成都 610041

摘要:目的　探究衰弱与心衰发病的关联,同时确定介导衰弱和心衰之间关系的代谢组学特征。**方法**　基于英国生物银行(UK Biobank, UKB),纳入 255 160 名基线检测了 168 种代谢物的参与者。获取 Fried 衰弱表型评估数据,分为非衰弱(0)、衰弱前期(1 ~ 2)和衰弱(≥3)三组,Cox 比例风险模型分析衰弱与心衰风险之间的关系。同时,对代谢物进行中介分析,评估代谢标志物在衰弱与心衰关系间的中介作用。**结果**　与非衰弱参与者相比,衰弱前期和衰弱状态参与者的心力衰竭风险增加,风险比(Hazard Ratio,*HR*)分别为 1.441(95% *CI*:1.374 ~ 1.55)和 2.544(95% *CI*:2.323 ~ 2.785)。中介分析显示,小的高密度脂蛋白相关代谢物和低密度脂蛋白组分在衰弱与心衰关系中起到重要的介导作用,相应的中介比例为 3.8% ~ 5.5%。**结论**　衰弱状态与心衰风险增加有关,以小的高密度脂蛋白和低密度脂蛋白为特征的血浆代谢物可能是介导衰弱与心衰关联的关键标志物。

关键词:衰弱;心力衰竭;代谢组学;中介分析
中图分类号:R541.6　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1003 - 8507(2025)24 - 4431 - 06
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202506272

The association of frailty with heart failure risk and the mediating effect of metabolomics

YE Yong - hua, XU Huan, CHENG Pan, TANG Xue - wei, YANG Huang - yi, LIAO Wei, ZHANG Ju - ying, ZHAO Xing
Departmentof Epidemiology and Biostatistics, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, *China*

Abstract:Objective　To investigate the association between frailty and heart failure onset, and to identify the metabolomic features mediating the relationship between frailty and heart failure. **Methods**　Based on the UK Biobank (UKB), 255 160 participants who underwent baseline testing for 168 metabolites were included. The Fried frailty phenotype assessment data were obtained and divided into three groups: non - frailty (0), pre - frailty (1 - 2), and frailty (≥3). The Cox proportional hazards model was used to analyze the relationship between frailty and the risk of heart failure. Additionally, a mediation analysis was conducted on metabolites to assess the mediating role of metabolic markers in the relationship between frailty and heart failure. **Results**　Compared with non - frail participants, participants in the pre - frailty and frailty states had an increased risk of heart failure, with hazard ratios (*HR*) of 1.441 (95% *CI*: 1.374 - 1.55) and 2.544 (95% *CI*: 2.323 - 2.785), respectively. Mediation analysis revealed that small high - density lipoprotein - related metabolites and low - density lipoprotein components played an important mediating role in the relationship between frailty and heart failure, with corresponding mediation proportions of 3.8% - 5.5%. **Conclusion**　Frailty is associated with an increased risk of heart failure, and plasma metabolites characterised by small high - density lipoproteins and low - density lipoproteins may be key biomarkers mediating the association between frailty and heart failure.

Keywords: Frailty; Heart failure; Metabolomics; Mediation analysis

心力衰竭(heart failure, HF)是全球范围内导致死亡和住院的主要原因之一,其发病率和死亡率逐年攀升,造成了巨大的医疗成本和个人负担[1-2]。尽管近年来在心衰的诊断、治疗和管理方面取得了一定进展[3],但其发病机制尚未完全阐明,探索潜在的危险因素及病理生理机制对于心衰的早期预防和精准治疗具有重要意义。

基金项目:国家自然科学基金(82073667);四川省自然科学基金项目(2025ZNSFSC1784)
作者简介:叶泳华(2000—),男,硕士在读,研究方向:流行病与卫生统计学
通信作者:张菊英,E - mail: juying109@163.com

衰弱(frailty)是一种以多系统生理储备下降和应激适应能力减弱为特征的老年综合征[4-5]。近年来,衰弱已被广泛认为是心血管疾病,尤其是心力衰竭发生和进展的独立危险因素[6]。研究表明,衰弱与心衰密切相关,表现为再入院率升高、生活质量下降及死亡风险增加[7]。然而,二者之间的潜在生物学联系仍不清晰,尤其缺乏从分子和代谢层面对相关机制的系统研究。

与此同时,代谢紊乱被认为是心血管疾病的重要病理生理基础[8-9],而衰弱状态常伴随一系列代谢和内分泌异常,如慢性低度炎症、脂质代谢紊乱及激素水平改变等[10-11]。这提示,特定的代谢生物标志物可能在衰弱与心力衰竭之间的关系中发挥关键的介导作用。现有研究主要集中于一般临床特征和指标,而基于大规模代谢组学数据的系统性探索非常有限。代谢组学的引入有望揭示潜在的分子中介环节,从而为阐明衰弱与心力衰竭的关系提供新的视角。

因此,本研究基于英国生物银行的代谢组学数据,旨在探究衰弱与心衰发病的关联,并确定介导二者关系的血浆代谢生物标志物,为揭示衰弱-心衰关系的潜在代谢机制提供新的科学证据。

1 资料与方法

1.1 *研究对象* 英国生物银行(UK Biobank, UKB)是一项前瞻性队列研究,在 2006—2010 年期间从英国各地的 22 个评估中心招募 50 万名 40~69 岁的参与者。在进行基线研究时,通过触摸屏问卷、身体测量和生物样本检测获得参与者的相关数据。UKB 获得了西北多中心研究伦理委员会的批准,所有参与者都签署了知情同意书。本研究中纳入了有代谢组数据的参与者(n = 261 031),排除基线患有心衰(n = 1 450)、衰弱测量数据和血浆代谢组学数据缺失(n = 4 421)的参与者。最终分析包括 255 160 名参与者。

1.2 *代谢组学分析* UKB 利用 Nightingale Health 公司提供的高通量核磁共振代谢组学平台,对基线时采集的血浆样本进行了代谢组学分析,确定了 249 个代谢生物标志物(包括 168 个绝对水平和 81 个衍生比率)[12]。这些指标包括脂质、脂肪酸、氨基酸、酮体等。本研究重点研究 168 种代谢物的绝对水平。

1.3 *衰弱评估* 使用 UKB 的调查问卷及检测数据,采用由 Fried 等人提出的衰弱表型来测量身体衰弱。该表型有 5 个标准,包括无意的体重减轻、体力活动少、行走速度慢、疲劳和握力弱[13]。根据符合标准的数量,参与者被进一步分为非衰弱(0)、衰弱前期(1~2)和衰弱(≥3)[14]。

1.4 *结局定义* 随访期间的心衰诊断根据国际疾病分类-第 10 版(International Classification of Diseases-10th edition, ICD-10)代码 I50 确定。该信息是从 UKB 中首次出现的健康结果中提取,主要基于相关的住院、死亡登记、初级保健记录和小部分自我报告的数据。随访时间自招募之日开始计算,直至首次发生心衰事件、死亡、失访、删失或随访结束,以最早发生的事件时间作为随访终止时间。

1.5 *协变量* 本研究包括以下潜在混杂因素:年龄、性别、种族、教育程度、Townsend 贫困指数(TDI)、饮食评分、体重指数(Body mass index, BMI)、吸烟状况、饮酒状况、高血压和糖尿病。其中,年龄、TDI、饮食评分和 BMI 为连续变量,其他为分类变量。

1.6 *统计分析* 在参与者的基本特征描述中,对于连续性变量用 $\bar{x} \pm s$ 标准差表示,对于分类变量用频数(百分比)表示。

在分析之前,所有代谢物都进行了基于秩的逆正态转换和标准化处理[15]。使用多元线性回归模型来研究衰弱和每个代谢物之间的关系。采用 Cox 比例风险模型分析代谢标志物和 HF 发病的关系以及评估衰弱和 HF 发病的风险比(Hazard Ratio, *HR*)及其 95% 置信区间(Confidence Interval, *CI*)。对于在上述两步分析中筛选出的共同代谢标志物,使用基于回归的因果中介模型进行中介分析[16],以探讨代谢物在衰弱与 HF 之间关系中的介导作用。在涉及代谢组学标志物的分析中,经过 Bonferroni 校正后,检验水准 $\alpha = 0.05$。所有研究分析均使用 R 软件 4.3.1 版进行。

2 结 果

2.1 *参与者基本特征* 研究人群的基线特征分布见表 1。本研究共有 255 160 名参与者,其中女性占 54.0%,男性占 46.0%,平均年龄为 56.5 岁。在 13.1 年的中位随访期内,共有 7 932 例心衰患者。与未发生心衰的人相比,心衰患者年龄较大,收入和受教育程度较低,更有可能吸烟和摄入不健康的饮食,高血压和糖尿病患病者更多,衰弱程度更高。

2.2 *衰弱和心衰发病的关联* 衰弱与心衰发病关联的 Cox 比例风险模型结果如表 2 所示。在多变量调整后的模型 2 中,衰弱状态会增加心力衰竭发生风险。与非衰弱组相比,衰弱前期的心衰风险为非衰弱者的 1.441 倍(*HR* = 1.441, 95% *CI*: 1.374~1.511),衰弱者的心衰风险为非衰弱者的 2.544 倍(*HR* = 2.544, 95% *CI*: 2.323~2.785)。

2.3 *衰弱、代谢物和心衰的关联* 对 168 个代谢组学标志物分别与衰弱和心衰发病进行关联分析,其结果如图 1 所示。经 Bonferroni 校正后,衰弱和心衰分

表 1　参与者的基本特征描述

Table 1　Baseline characteristics of study participants

基本特征	总人数(n = 255 160)	心衰	
		不发病(n = 247 228)	发病(n = 7 932)
年龄(岁,$\bar{x} \pm s$)	56.5 ± 8.1	56.3 ± 8.1	62.2 ± 6.1
性别[n(%)]			
女	137 784(54.0)	134 887(54.6)	2 897(36.5)
男	117 376(46.0)	112 341(45.4)	5 035(63.5)
种族[n(%)]			
白人	242 394(95.0)	234 812(95.0)	7 582(95.6)
其他	11 928(4.7)	11 609(4.7)	319(4.0)
未知	838(0.3)	807(0.3)	31(0.4)
教育[n(%)]			
高中及以上	195 742(76.7)	190 958(77.3)	4 784(60.3)
其他	56 934(22.3)	53 895(21.8)	3 039(38.3)
未知	2 484(1.0)	2 375(0.9)	109(1.4)
体重指数(Kg/m^2,$\bar{x} \pm s$)	27.4 ± 4.7	27.3 ± 4.7	29.8 ± 5.8
Townsend 贫困指数(分,$\bar{x} \pm s$)	−1.4 ± 3.0	−1.4 ± 3.0	−0.8 ± 3.3
饮酒[n(%)]			
从不	10 715(4.2)	10 284(4.2)	431(5.4)
以前饮酒	8 821(3.5)	8 313(3.4)	508(6.4)
现在饮酒	235 375(92.2)	228 398(92.4)	6 977(88.0)
未知	249(0.1)	233(0.1)	16(0.2)
吸烟[n(%)]			
从不	139 603(54.7)	136 487(55.2)	3 116(39.3)
以前吸烟	88 319(34.6)	84 795(34.3)	3 524(44.4)
现在吸烟	26 354(10.3)	25 108(10.2)	1 246(15.7)
未知	884(0.3)	838(0.3)	46(0.6)
饮食评分(分,$\bar{x} \pm s$)	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1.2	2.3 ± 1.1
高血压[n(%)]			
否	187 749(73.6)	184 049(74.4)	3 700(46.6)
是	67 411(26.4)	63 179(25.6)	4 232(53.4)
糖尿病[n(%)]			
否	248 724(97.5)	241 614(97.7)	7 110(89.6)
是	6 436(2.5)	5 614(2.3)	822(10.4)
衰弱[n(%)]			
非衰弱	158 219(62.0)	154 552(62.5)	3 667(46.2)
衰弱前期	90 591(35.5)	86 969(35.2)	3 622(45.7)
衰弱	6 350(2.5)	5 707(2.3)	643(8.1)
衰弱得分(分,$\bar{x} \pm s$)	0.5 ± 0.8	0.5 ± 0.7	0.9 ± 1.0

表 2　英国生物银行研究中衰弱与心力衰竭风险的关联

Table 2　Associations of frailty with HF risk in the UK Biobank study

衰弱状态	模型 1		模型 2	
	HR (95% *CI*)	*P* 值	*HR* (95% *CI*)	*P* 值
非衰弱	1.000 (参照组)		1.000 (参照组)	
衰弱前期	1.889(1.804 ~ 1.978)	<0.001	1.441(1.374 ~ 1.511)	<0.001
衰弱	5.439(5.000 ~ 5.915)	<0.001	2.544(2.323 ~ 2.785)	<0.001
衰弱得分	1.693(1.657 ~ 1.731)	<0.001	1.353(1.321 ~ 1.387)	<0.001

注:模型 1 根据年龄、性别进行调整;模型 2 进一步调整了种族、教育程度、TDI、饮食评分、BMI、吸烟状况、饮酒状况、高血压和糖尿病。

别与 148 个和 144 个代谢标志物存在统计学关联。最终,筛选出 131 个共同相关代谢物,包括总胆固醇(Total_C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL − C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL − C)、亚油酸(LA)等。

对筛选出的 131 种共同代谢物进行中介分析,结果如图 2。分析显示,其中 120 个代谢物具有统计学意义。研究重点展示了中介效应比例排名前 30 的代谢物,其中多种脂蛋白亚类及其组分显示出中介作用。值得注意的是,小的高密度脂蛋白相关代谢物(如 S_HDL_P、S_HDL_C 和 S_HDL_CE 等)和低密度脂蛋白组分(如 LDL_C、LDL_CE、LDL_FC 等)在衰弱与心衰风险关联中的中介效应尤为突出(中介比例

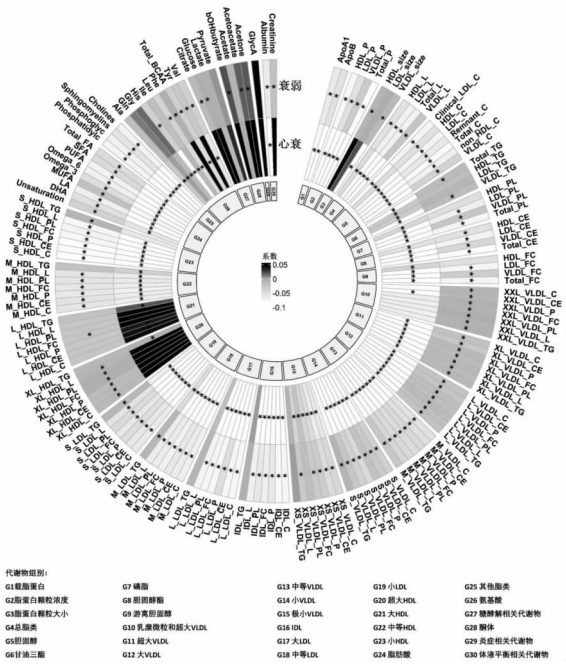


图 1　衰弱、代谢组学标志物与心力衰竭风险之间的关联

Fig. 1　Associations between frailty, metabolomic markers, and the risk of HF

3.8% ~5.5%)。此外,进行多代谢物联合中介分析,结果显示这些脂蛋白代谢物共同解释了衰弱与心衰关联的 13.6%(95% *CI*:12.1% ~15.0%)。

3　讨　论

研究利用代谢组学数据,探讨了衰弱状态与心衰发病的关联以及介导二者关联的主要代谢标志物。结果显示,与非衰弱人群相比,衰弱前期和衰弱的参与者发生心衰的风险更高。此外,小的高密度脂蛋白相关代谢物和低密度脂蛋白组分介导了衰弱对心衰风险增加的影响。这些发现提示脂质代谢异常可能是衰弱状态下促进心衰发生的重要机制之一。

衰弱是老年人群中常见的临床综合征,表现为多系统功能储备下降。越来越多的研究表明,衰弱状态与心力衰竭的发生和发展关系密切相关[17-18]。本研究结果显示,与非衰弱人群相比,衰弱前期和衰弱状态均与更高的心衰风险相关,其风险比分别为 1.441(95% *CI*: 1.374 ~1.511)和 2.544(95% *CI*: 2.323 ~2.785)。这一结果与既往研究一致[19],进一步支持

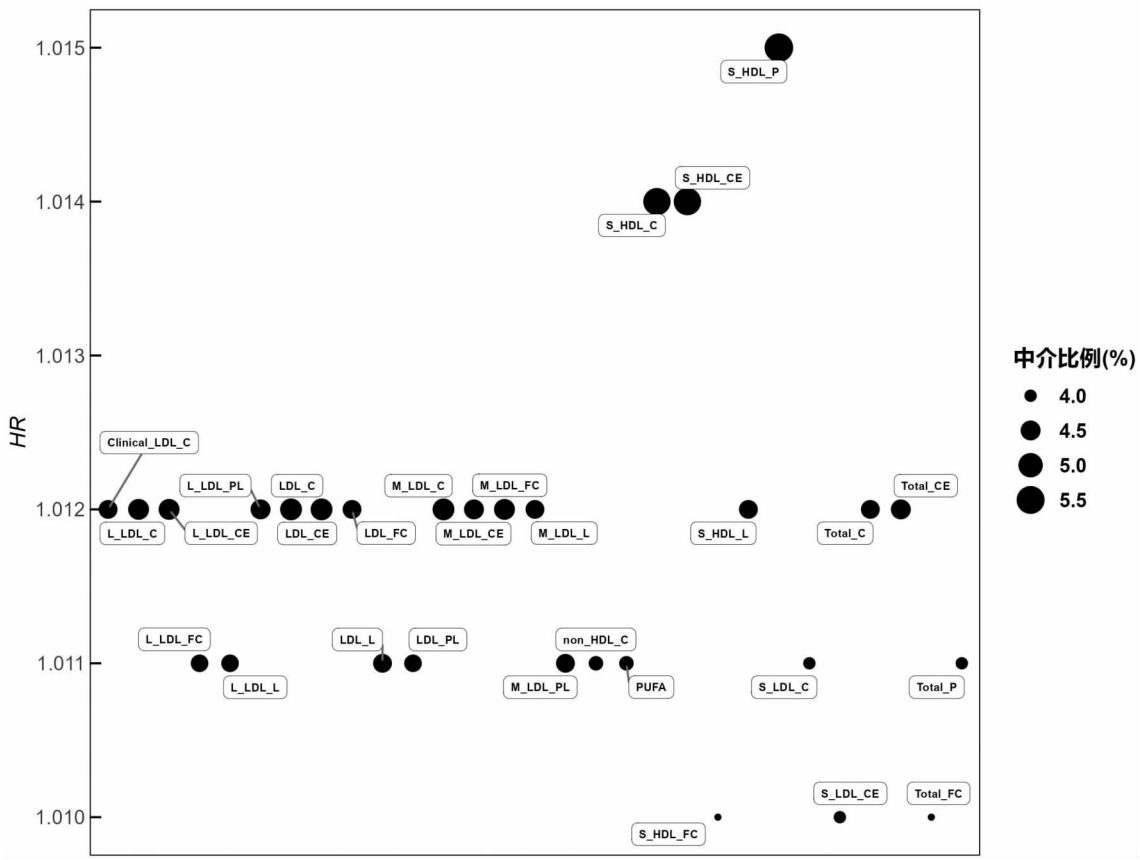


图 2　代谢物在衰弱与心衰风险关系间的中介作用

Fig. 2　Mediating effects of metabolites on the relationship between frailty and HF risk

了衰弱作为心衰重要危险因素的观点。然而,关于衰弱通过何种代谢途径影响心衰风险的证据仍较为有限。

为进一步探索潜在机制,本研究基于血浆代谢组

学数据进行了中介分析。结果显示,脂蛋白在二者关系中发挥重要中介作用。其潜在机制可能在于:衰弱常伴随慢性低度炎症、氧化应激及内分泌紊乱,这些全身性改变可扰动肝脏脂蛋白的合成、转运与清除,进而导致脂蛋白谱的功能和组成异常。具体而言,HDL 在逆向胆固醇转运、抗氧化和抗炎反应中发挥重要作用[20-21],其中小 HDL 颗粒尤为关键,其减少可能削弱胆固醇清除能力、加剧动脉壁炎症,间接影响心肌能量代谢和线粒体功能[22-24]。同时,这些病理改变还可促进小而密 LDL 的形成,使其更易沉积于血管壁并诱发内皮损伤和炎症反应[25-26]。上述环节可共同导致冠脉微循环受损与心肌能量失衡,从而在衰弱基础上加速心衰的发生与发展。

综上所述,本研究结合代谢组学,定量揭示了脂蛋白在衰弱与心衰关系中的中介作用。研究不仅补充了衰弱影响心衰的分子机制证据,还提示脂蛋白异常可能成为衰弱人群心衰风险评估与干预的重要靶点。本研究具有多方面优势。首先,基于英国生物银行大规模前瞻性队列,样本量大、随访时间长,结果具有较高的代表性和稳健性。其次,创新性地结合衰弱表型与血浆代谢组学数据,通过中介分析,识别出以小 HDL 和 LDL 为代表的脂质代谢物作为重要中介。然而,本研究也存在局限性。研究对象主要为中老年白人个体,结果的外部推广性有限。代谢组学数据仅来源于基线单次测量,无法反映代谢状态的动态变化及其对衰弱与心衰关系的影响。此外,作为观察性研究,无法建立明确的因果关系。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. 2024 heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American heart association[J]. Circulation, 2024, 149(8): e347 - e913.

[2] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. Cardiovascular Research, 2023, 118(17): 3272 - 3287.

[3] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 ACC/AHA/HFSA guideline for the management of heart failure[J]. Journal of Cardiac Failure, 2022, 28(5): e1 - e167.

[4] Fried LP, Cohen AA, Xue QL, et al. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony [J]. Nat Aging, 2021, 1(1): 36 - 46.

[5] Dent E, Martin FC, Bergman H, et al. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions [J]. Lancet, 2019, 394(10206): 1376 - 1386.

[6] Xu Z, Wang Y, Li X, et al. Interacting and joint effects of frailty and inflammation on cardiovascular disease risk and the mediating role of inflammation in middle - aged and elderly populations[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2025, 25(1): 118.

[7] Talha KM, Pandey A, Fudim M, et al. Frailty and heart failure: State - of - the - art review[J]. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2023, 14(5): 1959 - 1972.

[8] Pinto YM. Heart failure with preserved ejection fraction - a metabolic disease? [J]. New England Journal of Medicine, 2023, 389(12): 1145 - 1146.

[9] Zhang XX, Liu HY, Gao J, et al. Metabolic disorder in the progression of heart failure[J]. Science China. Life Sciences, 2019, 62(9): 1153 - 1167.

[10] Clegg A, Hassan - Smith Z. Frailty and the endocrine system[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(9): 743 - 752.

[11] Mishra M, Wu J, Kane AE, et al. The intersection of frailty and metabolism[J]. Cell Metabolism, 2024, 36(5): 893 - 911.

[12] Ritchie SC, Surendran P, Karthikeyan S, et al. Quality control and removal of technical variation of NMR metabolic biomarker data in ~120,000 UK Biobank participants[J]. Sci Data, 2023, 10(1): 64.

[13] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. The Journals of Gerontology. Series a, Biological Sciences and Medical Sciences, 2001, 56(3): M146 - M156.

[14] Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, et al. Frailty and pre - frailty in middle - aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants[J]. Lancet Public Health, 2018, 3(7): e323 - e332.

[15] Han X, Metabolomicsr LL. A streamlined workflow to analyze metabolomic data in R[J]. Bioinform Adv, 2022, 2(1): 67.

[16] Naimi AI. Tyler J VanderWeele. explanation in causal inference: methods for mediation and interaction[J]. European Journal of Epidemiology, 2016, 31(10): 1065 - 1066.

[17] Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty is intertwined with heart failure: mechanisms, prevalence, prognosis, assessment, and management[J]. JACC. Heart Failure, 2019, 7(12): 1001 - 1011.

[18] Heckman GA, Rockwood K. Frailty, risk, and heart failure care: commission or omission? [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2022, 80(12): 1144 - 1146.

[19] Shi QF, Huang J, Wan JX, et al. Physical frailty, genetic predisposition, and incident heart failure[J]. JACC Asia, 2024, 4(7): 547 - 556.

[20] Teis A, Cediel G, Amigó N, et al. Particle size and cholesterol content of circulating HDL correlate with cardiovascular death in chronic heart failure[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 3141.

[21] Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and reverse cholesterol transport: basic mechanisms and their roles in vascular health and disease[J]. Circulation Research, 2019, 124(10): 1505 - 1518.

[22] Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events [J]. New England Journal of Medicine, 2014, 371(25): 2383 - 2393.

[23] Groenen AG, Halmos B, Tall AR, et al. Cholesterol efflux pathways, inflammation, and atherosclerosis[J]. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 2021, 56(4): 426 - 439.

[24] Diab A, Valenzuela Ripoll C, Guo Z, et al. HDL composition, heart failure, and its comorbidities[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 846990.

(下转第 4506 页)

institutions in China in recent five years: An empirical analysis based on Nvivo[J]. Journal of Shaanxi Xueqian Normal University, 2024, 40(2): 78 - 85. (In Chinese)

[4] 哈日,朱平华. 国内外 3 岁以下婴幼儿托育服务实践与启示[J]. 黑龙江科学,2023,14(5):135 - 139.
Han R, Zhu PH. Practice and Enlightenment of infant care service under below 3 years old at home and abroad[J]. Heilongjiang Science, 2023, 14(5): 135 - 139. (In Chinese)

[5] 王静,张晓梅. 国外 0 ~ 3 岁婴幼儿普惠性托育服务发展经验及启示[J]. 宁波教育学院学报,2024,26(1):8 - 13, 64.
Wang J, Zhang XM. Experience and Enlightenment in development of inclusive childcare service for infants aged 0 ~ 3 in foreign country[J]. Journal of Ningbo Institute of Education, 2024, 26(1): 8 - 13, 64. (In Chinese)

[6] 索长清,王秀青. 国外 0 ~ 3 岁婴幼儿托育服务供给的经验、问题及启示 ——以美、英、日为例[J]. 河北师范大学学报:教育科学版,2023,25(1):121 - 128.
Suo CQ, Wang XQ. Child care services supply for 0? 3years old children in the US, the UK and Japan: experience, limitations and reference for China[J]. Journal of Hebei Normal University (Educational Science Edition), 2023, 25(1): 121 - 128. (In Chinese)

[7] 常玉奇. 上海普惠性托育服务供给侧改革研究[D]. 上海:上海工程技术大学,2022.
Chang YQ. Research on the supply - side reform of Universal childcare services in Shanghai[D]. Shanghai: Shanghai University of Engineering Sciences, 2022. (In Chinese)

[8] 吕武. 江苏婴幼儿托育服务需求:研究回顾与政策建议[J]. 江苏教育研究,2023(9):20 - 24.
Lv W. Demand for infant and childcare services in Jiangsu: Research review and policy suggestions[J]. Jiangsu Education Research, 2023(9): 20 - 24. (In Chinese)

[9] 洪秀敏,勾嘉雯,赵思婕. 普惠托育服务精准供给的优化路径:基于家庭需求的差别化识别[J]. 北京师范大学学报:社会科学版,2025(4):67 - 75.
Hong XM, Gou JW, Zhao SJ. The optimization of pathways to the precisesupply of Universal childcare services: based on the differentiated identification of family demands[J]. Journal of Beijing Normal University (Social Science), 2025(4): 67 - 75. (In Chinese)

[10] 郭明雯,蔡弘,丁仁船. "后家庭化"时期城市家庭婴幼儿送托决策及其对托育发展的启示[J]. 人口与发展,2025,31(1):23 - 35.
Guo MW, Cai H, Ding RC. The Decision - Making of urban families in the "Post - Familial" stage and its Enlightenment to the development of childcare[J]. Population and Development, 2025, 31(1): 23 - 35. (In Chinese)

[11] 郭凯. OECD 国家托育服务立法经验及其对我国的启示[J]. 中国人民大学教育学刊,2024,(1):149 - 160.
Guo K. The legislative experience of childcare services in OECD countries and its Enlightenment to China[J]. Journal of Education of Renmin University of China, 2024, (1): 149 - 160. (In Chinese)

[12] 农丽颖,廖琛. 基于 Kano 模型的 0 ~ 3 岁婴幼儿托育服务需求要素满意度及模式体系研究——以广西桂东地区为例[J]. 内蒙古科技与经济,2022,(1):32 - 35, 71.
Nong LY, Liao C. Research on satisfaction of demand elements and model system of childcare services for children aged 0 - 3 based on Kano model: A case study of Eastern Guangxi[J]. Inner Mongolia Science Technology & Economy, 2022, (1): 32 - 35, 71. (In Chinese)

[13] 薛敏. 构建 0 ~ 3 岁托育服务体系的思考——基于温州瑞安市的启示[J]. 统计科学与实践,2022(6):53 - 55, 59.
Xue M. Thoughts on constructing a childcare service system for children aged 0 - 3: Enlightenment from Rui'an City, Wenzhou[J]. Zhejiang Statistics, 2022(6): 53 - 55, 59. (In Chinese)

[14] 杨菊华. 市场改革、社会转型与城镇地区托儿所体系的消失——基于供给 - 需求的理论分析[J]. 社会学评论,2022,10(4):110 - 130.
Yang JH. The market reform, social transformation, and the disappearance of childcare service system: a Demand - Supply framework[J]. Sociological Review of China, 2022, 10(4): 110 - 130. (In Chinese)

[15] 杨建良,杨梦萍,朱佳佳. 0 ~ 3 岁婴幼儿家庭对托育服务的需求及选择偏好研究[J]. 早期教育,2024,(44):2 - 7.
Yang JL, Yang MP, Zhu JJ. Research on the demand and choice preferences of families with children aged 0 - 3 for childcare services[J]. Early Education, 2024, (44): 2 - 7. (In Chinese)

[16] 尚子娟,张帆帆,石智雷. 我国公共托育服务中政府与市场的关系研究:合作与边界[J]. 成都师范学院学报,2022,38(10):101 - 110.
Shang ZJ, Zhang FF, Shi ZL. A research on the relationship between the government and the market in public childcare service in China: cooperation and boundary[J]. Journal of Chengdu Normal University, 2022, 38(10): 101 - 110. (In Chinese)

[17] 刘晋祎. 构建城市托育服务体系的思考[J]. 江南论坛,2023,(10):66 - 70.
Liu JY. Thoughts on constructing an urban childcare service system[J]. Jiangnan Forum, 2023, (10): 66 - 70. (In Chinese)

[18] 阚唯. 城市代际育儿中的合作,矛盾及调适[D]. 长春:吉林大学,2024.
Kan W. Conflict and adjustment in urban intergenerational parenting[D]. Changchun: Jilin University, 2024. (In Chinese)

收稿日期:2025-07-17

(上接第 4435 页)

[25] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low - density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. European Heart Journal, 2017, 38(32): 2459 - 2472.

[26] Guijarro C, Cosín - Sales J. Colesterol LDL y aterosclerosis: evidencias[J]. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, 2021, 33, Supplement 1: 25 - 32.

收稿日期:2025-06-17