

· 论 著 ·

基于数据挖掘研究治疗慢性肾衰竭中药复方专利的用药规律*

李西云¹, 韩朋朋², 袁智宇¹, 张琳琪^{1△}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 南阳市中心医院, 河南 南阳 473000)

[摘要] **目的** 通过分析慢性肾功能衰竭(CRF)中药复方专利的用药及配伍规律,为中药新药研发提供参考。**方法** 应用计算机检索国家知识产权局中国专利公布公告网站中治疗 CRF 的中药复方专利数据,采用古今医案云平台、SPSS Modeler 18.0 Web 等软件进行频次统计、关联规则、层次聚类、复杂网络等分析。**结果** 纳入建库至 2024 年 3 月治疗 CRF 的中药复方专利 86 项,涉及药物 231 种,常用药物为黄芪(52 次,60.47%),置信度较高的关联规则有“丹参→大黄”(0.90)、“丹参→黄芪”(0.79);核心药物为黄芪、大黄、丹参等。**结论** 临床治疗 CRF 时,应以扶正驱邪的治则,采用健脾益气、温肾助阳、活血化瘀等治法,从而提高临床功效。

[关键词] 慢性肾功能衰竭; 专利; 配伍规律; 中药复方; 数据挖掘

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.003 **中图法分类号:**R692

文章编号:1009-5519(2025)02-0297-06 **文献标识码:**A

Medical rule of Chinese herbal compound prescriptions for chronic renal failure based on data mining*LI Xiyun¹, HAN Pengpeng², YUAN Zhiyu¹, ZHANG Linqi^{1△}

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China)

[Abstract] **Objective** To provide reference for the research and development of new drugs of traditional Chinese medicine by analyzing the medication and compatibility rules of Chinese herbal compound prescriptions for chronic renal failure (CRF). **Methods** The patent data of traditional Chinese medicine compound for the treatment of CRF in the Chinese Patent Announcement Website of the State Intellectual Property Office was retrieved by computer. The frequency statistics, association rules, hierarchical clustering and complex network analysis were carried out by using the ancient and modern medical case cloud platform, IBM SPSS Modeler 18.0 Web and other software. **Results** A total of 86 Chinese medicine compound patents for the treatment of CRF from the establishment of the database to March 2024 were included, involving 231 drugs, and the commonly used drug was Astragalus (52 times, 60.47%). The association rules with high confidence were “Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae → Radix et Rhizoma rhei”(0.90) and “Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae → Radix Astragali”(0.79). The core drugs were Radix Astragali, Radix et Rhizoma rhei, Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae, etc. **Conclusion** In the clinical treatment of CRF, the treatment principle of strengthening the body resistance and expelling pathogenic factors should be adopted, and the treatment methods of strengthening the spleen and replenishing qi, warming the kidney and helping yang, promoting blood circulation and removing blood stasis should be adopted to improve the clinical efficacy.

[Key words] Chronic renal failure; Patent; Compatibility rule; Traditional Chinese medicine compound; Data mining

慢性肾功能衰竭(CRF)是因各种原因引起肾脏 功能受损,并呈进行性肾脏实质损害恶化的临床综合

* 基金项目:第七批全国老中医药专家学术经验继承项目[国家中医药人教函(2022)76号]。

作者简介:李西云(1985—),硕士研究生,主治医师,主要从事中医药治疗内科疾病的研究。△ 通信作者, E-mail: zllq971688@126.com。

征,最终引起水、电解质及酸碱平衡等全身代谢功能紊乱及各系统组织损伤^[1],是各种肾脏疾病持续发展的最终结局。本病起病隐匿、并发症较多且复杂、预后较差,严重影响患者的生存质量和生存率^[2]。慢性肾脏疾病成为影响公共健康日益严重的重大疾病,其发病率在全球范围呈持续增高的趋势,预计 2040 年将在最常见的死亡疾病中排名第五^[3],西医治疗目前主要以积极控制原发病、避免和纠正危险因素、防治并发症为目标^[4]。腹膜透析、血液透析及肾脏移植、肾脏替代疗法等治疗方式,虽然有效延长 CRF 患者的生存周期,但存在经济负担严重等诸多问题^[5-6]。近年来,中医药以其独特的治疗特色在延缓肾病进展、改善患者肾功能等方面的优势逐渐被人们所重视^[7],在优化临床治疗方案中 CRF 显得尤为重要^[8]。本研究通过挖掘国家专利数据库中治疗 CRF 中药复方专利数据,分析其用药规律及优势,为中医药治疗 CRF 提供参考与思路。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 资料来源 为了确保查询结果的准确性,选用具有高度权威性和准确性的中国国家知识产权局的中国专利公布公告网站作为数据的来源,用户可以通过高级查询功能,选择专利类型中的“发明授权”或“发明公布”作为检索路径,以获取相关专利的详细信息。以“慢性肾衰竭”或“慢性肾功能不全”或“慢性肾功能衰竭”为关键词在文本栏的名称/摘要选项中检索,在构建数据库的过程中,作者设定了检索时间范围为建库之初至 2024 年 3 月 20 日,以确保数据的全面性和时效性。针对这一时间跨度内的信息,作者执行了初步检索涵盖所有符合条件的记录,再经过筛选与合并,形成统一、规范的数据集,应用 Excel2016 软件来建立数据库。

1.1.2 纳入标准 以中药方剂内服治疗 CRF 的专利,如“一种治疗慢性肾功能衰竭的中药汤剂”;含中药提取物的专利,如《一种用于治慢性肾功能衰竭的药物组合物》中含有玉米须和黄芪提取物。对于专利名称未明确指出治疗 CRF 的专利,若摘要中包含对于 CRF 及慢性肾功能不全的描述,纳入研究数据库。

1.1.3 排除标准 数据库中非治疗 CRF 的专利,如《一种治疗慢性肾功能衰竭所导致的高血磷症的药物及其制备方法》;治疗慢性肾功能不全的外用类、器械类专利,如《慢性肾功能衰竭腹透患者透析液恒温加压装置》;西药使用的专利,如《以缓释片剂形式制备含有吡非尼酮的药物组合物的方法及其在人慢性肾

功能衰竭、乳房包膜挛缩和肝纤维化的复原中的应用》;治疗 CRF 的非口服制剂,如《一种灌肠治疗慢性肾功能衰竭的药液》《一种治疗慢性肾功能衰竭中药复方注射剂的制备工艺以及应用》;食品、保健品类,如《一种慢性肾功能衰竭患者特殊医学用途配方食品》。药物组成相同而专利号不同者,只取其中 1 项。

1.2 方法

1.2.1 数据规范与处理 依据《中国药典》(2020 年版)^[9]、《中华本草》^[10]、全国高等中医药院校“十三五”规划教材《中药学》^[11]对中药名称及功效进行规范化处理,中药提取物依照吴葳等^[12]提出的标准化进行规范,因炮制方式不同而作用类似的中药,保留规范名称,如“法半夏、清半夏、姜半夏”统一为“半夏”;因产地不同而名称不同的统一规范为统一名称,如“藏红花”规范为“红花”、“广藿香”规范为“藿香”、“淮山药”规范为“山药”;规范名称不同实为一种药材的药物,如“北五味子”规范为“五味子”、“云苓”规范为“茯苓”;属同一药物不同药用部位但《中国药典》中已将其不同命名的,仍保留其原命名,如“天花粉、全瓜蒌、瓜蒌皮”;若药物提取物在《中国药典》中已明确主要成分,并且在其他药物中含量较少,则规范药物提取物名称为原中药饮片名称,如“丹参酮”规范为“丹参”。如果药物提取物能够在多个中药饮片中均被成功提取出来,作者应保持并沿用这些提取物原有的成分名称。

1.2.2 数据录入 首先将数据进行规范整理,然后由 2 位研究者根据双盲录入原则分别录入数据表格中,并进行二次核对。

1.3 统计学处理 应用古今医案云平台的药物分析模块对药物频次、类别、性味归经等进行统计分析。应用古今医案云平台的关联规则分析及药物层次聚类方法进行关联规则及药物层次聚类分析。采用 SPSS Modeler 18.0 Web 进行复杂网络分析,根据药物之间的强弱关系绘制用药整体网络图。

2 结果

2.1 专利筛选 利用国家知识产权局的专利公布公告网站作为数据源,检索并收集到了共计 121 项相关专利项目。本研究依据既定标准对这批专利进行了初步筛选,剔除了 23 项不符合要求的专利,剩余 98 项作为原始专利集合。为进一步提升数据的准确性和有效性,进行了去重处理。识别并去除了 6 项药物组合完全相同的重复专利,使得专利数量缩减至 92 项。对剩余专利进行了药名规范化处理,并在此基础上再次进行了去重操作,最终成功筛选出 86 项完全

符合标准的专利。本研究纳入的所有专利公布时间均限定在自建库至 2024 年 3 月 20 日,确保了数据的时效性和全面性。见图 1。

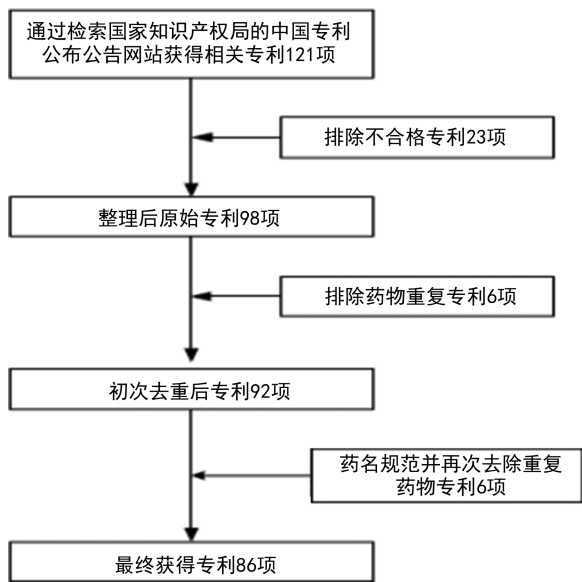


图 1 专利筛选流程图

2.2 用药频次 本研究探讨了 231 种不同药物的应用,最高使用频率的药物出现了 52 次,而最低频率的药物则仅被使用了 1 次,所有药物的总使用频次达到了 811 次。为了更直观地展示高频药物的使用情况,将使用频次达到或超过 10 次的药物整理成表 1,共涵盖 17 种药物。作者发现黄芪、大黄、丹参、当归、茯苓、白术、甘草、附子、牡蛎和山药这 10 种药物的使用频率位居前列。进一步对这些药物进行功效类别的分析,结果显示,最为突出的 2 种功效是逐瘀通经和生津止血,这 2 种功效在所选药物中占据了前 2 位的排名。见表 2。

本项针对 231 种中药的研究中,作者发现了药物属性的显著分布特征。其中,温性药物的使用占据频率最高,共被选用 173 次,占比高达 21.33%,之后是寒性药物与平性药物,两者均达到 170 次(20.96%),可见其在治疗中的应用广泛。见图 2。分析药物的五味属性,甘味药物以绝对优势位居首位,其使用频次高达 470 次,占比 57.95%,充分展现了甘味药物在调和药性、补益身体方面的独特作用。苦味药物和辛味药物分别以 293 次(36.13%)和 214 次(26.39%)的使用频次居于其后,体现了其在清热燥湿、行气活血等方面的治疗优势。相比之下,淡味药物的使用频次较少,为 62 次,仅占 7.64%,而微酸药物的使用则极为罕见,仅出现 1 次,占比 0.12%。见图 3。

此外,药物的归经统计结果显示,这些药物主要作用于肝、脾、肾、肺 4 条经络,这 4 条经络在中医理

论中占据着至关重要的地位,与人体多个系统的功能密切相关,因此也成为本研究所涉及药物的主要作用靶点。见图 4。

表 1 复方专利治疗 CRF 的高频药物(n=86)

序号	药物	频次(n)	频率(%)
1	黄芪	52	60.47
2	大黄	51	59.30
3	丹参	29	33.72
4	当归	28	32.56
5	茯苓	26	30.23
6	白术	21	24.42
7	甘草	18	20.93
8	附子	17	19.77
9	牡蛎	15	17.44
10	山药	15	17.44
11	熟地黄	12	13.95
12	牛膝	11	12.79
13	生地黄	11	12.79
14	积雪草	10	11.63
15	益母草	10	11.63
16	泽泻	10	11.63
17	桂枝	10	11.63

注:使用频率 ≥ 10 次的药物。

表 2 复方专利治疗 CRF 药物的功效分类

序号	功效	频次(n)	频率(%)
1	逐瘀通经	64	7.89
2	生津养血	59	7.27
3	利水消肿	58	7.15
4	清热泻火	55	6.78
5	利湿退黄	54	6.66
6	凉血解毒	53	6.54
7	行滞通痹	52	6.41
8	敛疮生肌	52	6.41
9	托毒排脓	52	6.41
10	固表止汗	52	6.41

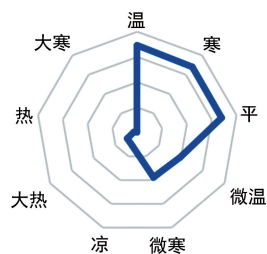


图 2 药物四气雷达图

2.3 关联规则分析 借助古今医案云平台技术,探讨了高频药物之间的潜在联系,采用支持度阈值设定

为 20% 与置信度阈值设定为 50% 的标准, 为作者提供了高可信度的药物配伍与相互作用信息。提升度 ≥ 1 , 获得不同组方药组 8 组。见表 3。得出多为黄芪、大黄、丹参、茯苓等的组合。

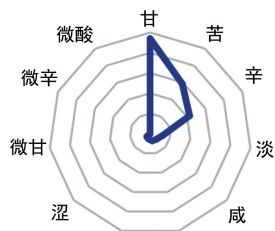


图 3 药物五味雷达图

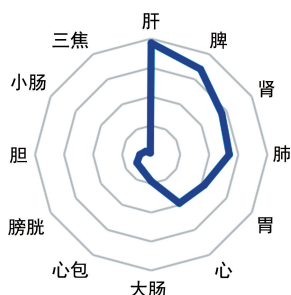


图 4 药物归经雷达图

表 3 关联规则分布

序号	后项	前项	支持度	置信度	提升度	共现度
1	黄芪	大黄	0.41	0.67	1.13	35
2	大黄	黄芪	0.41	0.69	1.14	35
3	大黄	丹参	0.30	0.51	1.51	26
4	丹参	大黄	0.30	0.90	1.52	26
5	丹参	黄芪	0.27	0.79	1.31	23
6	茯苓	黄芪	0.23	0.77	1.27	20
7	当归	大黄	0.22	0.68	1.15	19
8	茯苓	大黄	0.21	0.69	1.16	18

2.4 中药层次聚类 选择前 10 位高频药物进行聚类分析, 距离类型为欧式距离, 聚类方法选择最长距离法, 结果通过横向聚类图展现。见图 5。将药物聚为 3 类: 其一, 黄芪、大黄、丹参; 其二, 当归、附子、牡蛎; 其三, 茯苓、白术、甘草、山药。见表 4。

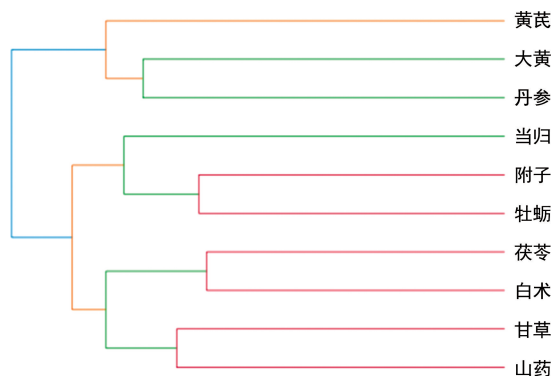


图 5 高频药物层次聚类分析图

2.5 复杂网络分析 利用 SPSS Modeler 18.0 Web 版中的复杂网络分析功能, 深入剖析了药物间的相互作用网络, 精准捕捉了药物之间的链接强度等关键信息。将这些复杂的数据关系转化为直观的网络图, 其中, 粗线代表药物间强烈的链接, 细线则反映了相对较弱的联系, 而虚线则用于标识一种特殊或不确定的关联程度。见图 6。

表 4 高频药物聚类分组表

组别	中药组成	功效
1	黄芪、大黄、丹参	补气升阳, 推陈致新, 凉血散瘀
2	当归、附子、牡蛎	补火助阳, 补血活血, 平肝潜阳
3	茯苓、白术、甘草、山药	益气健脾

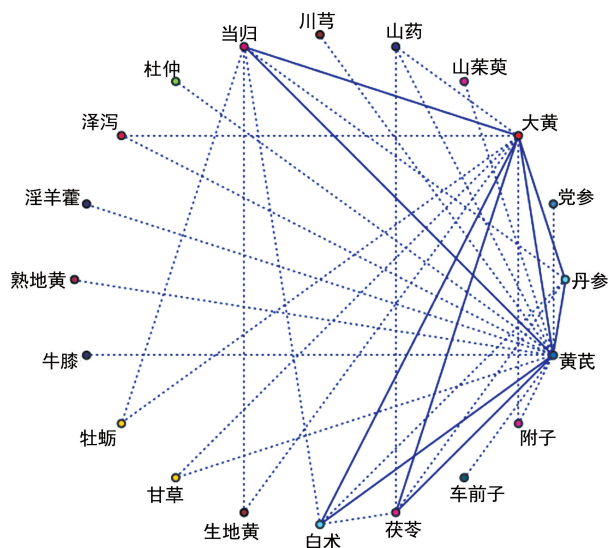


图 6 复杂网络图

3 讨论

在中医学无 CRF 的病名记载, 临床依据本病病理特点及症状, 类属于“腰痛”“关格”“水肿”“癃闭”“肾劳”等疾病范畴^[13]。《灵枢·本输》中云:“三焦者……实则闭癃, 虚则遗溺。”可以看出三焦气化不利, 水液停聚为其发病特点; 总体病机属于本虚标实, 其本虚多由气虚发展而来, 初损阳气, 最终进展为阴阳两虚; 标实则是气机失调, 津液代谢异常, 而致瘀血、痰饮、水湿、溺毒等形成^[14]。本病成因复杂, 病程缠绵难愈, 就病位而言, 以脾肾两脏为主, 并与心、肺、肝、膀胱等脏腑密切相关。脾运化失调则水湿、湿浊内生; 肾气失司, 则气化失常, 不能调控水液代谢, 久则水湿、湿浊停聚, 致浊毒、瘀血形成。因此, CRF 的治疗, 以补肾健脾为本, 祛邪为标, 同时结合个体化的病情, 辨证论治。

从高频药物频次分析可以看出, 所纳入专利复方中治疗 CRF 的药物, 经统计有 231 种, 研究发现特别

高频使用的中药,出现次数均超过了 10 次,这些中药包括了黄芪、大黄、丹参、当归、茯苓、白术、甘草、附子、牡蛎、山药、熟地黄、牛膝、生地黄、积雪草、益母草、泽泻、桂枝,可见 CRF 的治疗中所应用的中药种类是多样的。其中频率居前 10 位的药物为黄芪、大黄、丹参、当归、茯苓、白术、甘草、附子、牡蛎、山药,以健脾益气、温肾助阳、活血化瘀为主;显然,针对 CRF 的治疗,健脾温肾与活血化瘀被视为核心策略。在这些治疗策略中,黄芪、大黄与丹参因其卓越疗效而占有优势,使用频率显著。特别是黄芪,其性味甘温,主要归经于肺与脾,功效上擅长补气固表、利尿托毒,对于补气健脾有着独到之处,因而在 CRF 的治疗中占据了举足轻重的地位。现代药理研究表明,黄芪含有的黄芪多糖等成分具有免疫调节、保肝护肾、抗肾脏细胞凋亡及氧化应激、抗肾脏纤维化的作用^[15]。大黄,以其独特的苦寒之味,主要作用于脾、胃、大肠、肝及心包等经络。其功效卓越,擅长于泻热通肠,能有效清除体内热邪,畅达肠道。大黄还可凉血解毒,对于血热毒盛之症有显著疗效;此外,因其具有逐瘀通经的作用,能够推动血行,消散瘀血,通畅经络。《神农本草经》言其:“下瘀血,血闭,寒热,破症瘕积聚,留饮宿食,荡涤肠胃,推陈致新,通利水谷。”肠道是 CRF 患者毒素排泄的重要通道,大黄的通腑泄浊可以实现“浊阴出下窍”的治疗效果。何剑川等^[16]研究表明,大黄中含有的大黄素甲醚二葡萄糖苷可减少细胞凋亡、抑制细胞外基质合成、降低异常脂质代谢,进而有效延缓 CRF 进展。丹参具有祛瘀止痛、活血通经、清心除烦的功效。CRF 病程迁延日久,久病则瘀血内阻,活血化瘀是该病的重要治法,故选用丹参以活血化瘀。由此可见,健脾益气、温肾助阳、活血化瘀为 CRF 的重要治法。

在针对治疗 CRF 的复方专利研究中,深入分析了所用中药的药性及归经。从所选用中药的药性特征及其归经情况来看,温性与寒性药物在应用中占据了主导地位。温药具有温中、助阳、生气、补虚的作用,在治疗 CRF 时,能够温补肾阳、健脾益气,增强患者的体质和抵抗力。寒药具有清热、解毒、泄火、凉血的作用,在治疗 CRF 时,寒性药能够清除体内的热邪,减轻患者的症状,促进疾病的康复,通过对温性和寒性药的合理使用,能够更好地调和患者的阴阳气血,恢复其脾肾功能,从而达到治疗目的,研究分析结果符合 CRF 患者“本虚标实”的病理机制。五味中甘味药、苦味、辛味药物使用较多,甘味能补、能缓、能和,《素问·至真要大论》言:“辛甘发散为阳,……淡

味渗泄为阳”,亦符合 CRF 以正虚为本的病理机制^[17],因此,在临证中多用甘药。归经统计结果显示,筛选药物归经主要归于肝、脾、肾经、肺经。CRF 病位主要在肾,涉及脾、心、肺、肝等脏腑,用药则以肝经较多,突出气机在 CRF 进程中的重要地位。脾肾亏虚,影响气机运行,则肝主疏泄、调达舒畅的作用难以维系,气机失调,则津液输布受阻,进而导致水、湿、瘀、毒的形成。由此可见,现代医家在 CRF 治疗过程中有寒热共用、甘温兼施、辛开苦泄的用药特点。

根据关联规则的统计结果,作者可以发现那些具有较高支持度的药物组合,其共同特点往往是围绕健脾益气、温肾助阳及活血化瘀的治疗原则进行配伍。这些组合不仅体现了中医药理论的精髓,还反映了在临床实践中,针对特定病症,通过综合运用多种药物以达到最佳治疗效果。如黄芪—大黄、大黄—丹参、丹参—黄芪、茯苓—黄芪等,多为健脾温肾、清热活血的组合。药物聚类结果显示,辨治 CRF 的核心药组:黄芪—大黄—丹参;当归、附子、牡蛎;茯苓、白术、甘草、山药;基本药组以健脾温肾、活血化瘀、清热凉血为主要治法;复杂网络分析形成以黄芪、大黄、丹参、当归、茯苓、白术为核心的基础方。

总之,本研究通过对这些专利的药物组成和配伍特点的深入分析,揭示了 CRF 的病机核心所在——脾肾亏虚,而病性则表现为本虚标实的特点。这意味着在治疗 CRF 时,临床上需要特别关注患者的脾肾功能,并采取相应的治疗方法来调和虚实。临床上的治疗方法主要围绕着温肾健脾、清热凉血、活血化瘀等原则展开。旨在通过这些治疗手段,调和患者的阴阳气血,恢复其脾肾功能,对于预防和控制 CRF 的发展具有重要意义。

本研究通过数据挖掘技术获得了新的复方及药物组合。这些新复方不仅为临床诊治 CRF 提供了新的思路与借鉴,还为中药复方的研究与发展注入了新的活力。这些新复方和药物组合在药物组成、配伍特点等方面都具有一定的创新性和实用性,有望为 CRF 的治疗提供新的有效手段。由于复方专利多数未明确其证型范围,且数据量较少,来源各异,时间跨度较长。因此,这些研究结果在一定程度上具有一定的主观性和局限性。因此,在临床辨治过程中,作者仍需要恪守病机,谨慎处方,根据患者的具体情况随证加减。只有这样,才能确保治疗的有效性和安全性,为患者带来更好的治疗效果。

参考文献

[1] HERNÁNDEZ M L S, ORTEGA M H M, BLANCOÁ E

- M, et al. Novel approaches in chronic renal failure without renal replacement therapy: A review[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(10): 223-229.
- [2] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733.
- [3] LI T K P, GARCIA G G, LUI F S, et al. Kidney health for everyone everywhere—from prevention to detection and equitable access to care[J]. *Terapevticheski arkhiv*, 2020, 92(6): 4-14.
- [4] 陈香美, 倪兆慧, 刘玉宁, 等. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. *河北中医*, 2016, 38(2): 313-317.
- [5] LIYANAGE T, NINOMIYA T, JHA V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 62(4): 1089.
- [6] ROBINSON B M, AKIZAWA T, JAGER K J, et al. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: Differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices[J]. *Lancet*, 2016, 388(10041): 294-306.
- [7] CHEN H Y, PAN H C, CHEN Y C, et al. Traditional Chinese medicine use is associated with lower end-stage renal disease and mortality rates among patients with diabetic nephropathy: A population-based cohort study[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 81.
- [8] 陈金娜, 谢丽萍, 黄源铭, 等. 中医药治疗慢性肾衰竭的研究进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2024, 38(1): 81-83.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 23-29.
- [10] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 32-35.
- [11] 钟赣生. 中药学[M]. 北京: 中国中医学出版社, 2017: 40-43.
- [12] 吴葳, 封亮, 贾晓斌. 关于中药提取物与组分名称的标准化探讨[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(4): 1126.
- [13] 高旋, 李唯尊, 邓德强. 慢性肾衰竭的中医治疗进展[J]. *新疆中医药*, 2023, 41(3): 112-115.
- [14] 易珍文, 郭义然, 李金生. 李金生辨治慢性肾衰经验[J]. *国医论坛*, 2023, 38(2): 58-60.
- [15] 郑玲. 黄芪治疗慢性肾脏病研究进展[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(46): 145.
- [16] 何剑川, 陈明, 邹小康. 大黄治疗慢性肾衰竭的网络药理学研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(9): 801-804.
- [17] 任倩倩, 向少伟, 许雯雯, 等. 中医药治疗慢性肾衰竭的研究进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35(2): 49-51.
- (收稿日期: 2024-07-11 修回日期: 2024-10-18)
-
- (上接第 296 页)
- [13] WIMALAWANSA S J. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 175: 177-189.
- [14] AMREIN K, SCHERKL M, HOFFMANN M, et al. Vitamin D deficiency 2. 0: An update on the current status worldwide[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2020, 74(7): 867-878.
- [15] CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019(COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(12): 343-346.
- [16] RHODES J M, SUBRAMANIAN S, LAIRD E, et al. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity—plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis[J]. *J Intern Med*, 2021, 289(1): 97-115.
- [17] RASOULI N, BRODSKY I G, CHATTERJEE R, et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion in prediabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(1): 230-240.
- [18] CHEN M, ZHU B, CHEN D, et al. COVID-19 may increase the risk of insulin resistance in adult patients without diabetes: A 6-month prospective study[J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(8): 834-841.
- [19] HARINARAYAN C V, ARVIND S, JOSHI S, et al. Improvement in pancreatic β -cell function with vitamin d and calcium supplementation in vitamin D-deficient nondiabetic subjects[J]. *Endocr Pract*, 2014, 20(2): 129-138.
- [20] TAMILSELVAN B, SESHADRI K G, VENKATRAMAN G. Role of vitamin D on the expression of glucose transporters in L6 myotubes[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(Suppl 1): S326-S328.
- [21] GRIFFIN G, HEWISON M, HOPKIN J, et al. Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19[J]. *Clin Med(Lond)*, 2021, 21(2): e144-e149.
- (收稿日期: 2024-05-15 修回日期: 2024-11-08)