

基于 R 语言探索宋康教授运用中药辅助吉非替尼辨治肺腺癌的用药规律

潘俊杰¹ 朱黎红² 宋康³ 杨宏宽⁴ 楼雅芳² 石亚杰² 管彩虹²

1. 杭州市中医院丁桥院区杭州 310021 2. 杭州市中医院 3. 浙江省中医院 4. 高州市人民医院

摘要: [目的] 探索宋康教授运用中药辅助吉非替尼辨治肺腺癌的用药规律。[方法] 将 1246 份宋康教授运用中药辅助吉非替尼辨治肺腺癌的中药处方录入 Excel 2010 建立处方数据库, 采用 R Language 和 R studio 对处方进行数据挖掘、频数法分析高频药物分布、Gap Statistic 法计算最优聚类数、K 均值聚类算法进行聚类分析并可视化、因子分析法提取处方公因子、Apriori 法分析药对与不良反应间关联度并用 Matrix-Bubble 可视化, 总结宋康教授运用中药辅助吉非替尼辨治肺腺癌的用药规律。[结果] 宋康教授运用中药辅助吉非替尼辨治肺腺癌的第一梯队药物 1 组: 半枝莲、半边莲、白花蛇舌草、穿山甲、白毛藤、龙葵、浙贝母、薏苡仁、鱼腥草; 第二梯队 1 组: 前胡、炒苏子、枇杷叶、桔梗、射干、炒白术、茯苓、陈皮、太子参。前胡、炒苏子等 11 种聚类组合, 半枝莲-半边莲-白花蛇舌草等 13 组公因子, 太子参-枇杷叶等 9 组药对缓解吉非替尼不良反应。[结论] 宋康教授运用中药辅助吉非替尼治疗肺腺癌, 体现了祛邪-扶正-兼顾不良反应的思想, 辨病-辨证-辨症相结合, 疗效肯定, 值得临床推广与应用。

关键词: 肺腺癌; 吉非替尼; R 语言; 数据挖掘; 宋康; 中医药; 用药规律; 名医经验

中图分类号: R273 文献标识码: A 文章编号: 1005-5509(2020)05-0419-07

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2020.05.003

Exploration Medication Rule of SONG Kang Applying Traditional Chinese Medicine to Assist Gefitinib in Syndrome Differentiation and Treatment of Lung Adenocarcinoma Based on R Language PAN Junjie¹, ZHU Lihong², SONG Kang³, et al 1. Dingqiao District Hospital of Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou (310021); 2. Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine; 3. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine

Abstract: [Objective] To explore the medication rule of SONG Kang applying traditional Chinese medicine to assist Gefitinib in syndrome differentiation and treatment of lung adenocarcinoma. 1246 TCM prescriptions were input into Excel 2010 to establish the prescription database, and R Language and R studio conducted data mining for prescriptions. Frequency method was used to analyze the distribution of high-frequency drugs, Gap Statistic method was used to calculate the optimal cluster number, K mean cluster algorithm was used for cluster analysis and visualization, factor analysis was used to extract common factors of prescription, Apriori method was used to analyze the correlation between drug pairs and adverse reactions, and Matrix Bubble was used for visualization. [Result] The first tier of drugs for the treatment of lung adenocarcinoma was obtained: Scutellaria Barbata, Chinese Lobelia, Oldenlandia Diffusa, Manis Pentadactyla, Solanum Lyratum Thunb, Black Nightshade, Thunberg Fritillary Bulb, Coix Seed, Cordate Houltuynia; the second echelon of drugs: Common Hogfennel Root, Perillaseed, Folium Eriobotryae, Platycodon Grandiflorum, Blackberry Lily, White Atractylodes Rhizome, Poria Cocos, Pericarpium Citri Reticulatae and Radix Pseudostellariae. There were 11 cluster combinations, such as Radix Peucedani and roasted Perilla Seed, 13 common factors, such as Scutellaria Barbata, Chinese Lobelia and Oldenlandia Diffusa, and 9 pairs of drugs to relieve adverse reactions of Gefitinib, such as Radix Pseudostellariae and Folium Eriobotryae. SONG Kang's utilization of TCM assisting Gefitinib in the treatment of lung adenocarcinoma reflects the idea of eliminating pathogenic factors, strengthening the healthy Qi and coping with adverse reactions, and combination of disease differentiation, syndrome differentiation and symptom differentiation, which has a positive effect and is worthy of clinical promotion and application.

Key words: lung adenocarcinoma; Gefitinib; R language; data mining; SONG Kang; traditional Chinese medicine; medication rule; famous doctor's experience

2018 全球癌症数据显示, 肺癌是发病率 (11.6%) 和死亡率 (18.4%) 均居首位的恶性肿瘤^[1]。非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌

的 85%, 其中腺癌是最常见的组织学亚型^[2], 大约 48% 的亚洲腺癌患者发生表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突变^[3]。随着精准

基金项目: 浙江省自然科学基金青年基金 (LQ20H290004); 浙江省中医药优秀青年人才基金 (2020ZQ039)

Fund projects: Zhejiang Provincial Natural Science Fund of Youth (LQ20H290004); Zhejiang TCM Excellence Young Talents Fund (2020ZQ039)

通讯作者: 楼雅芳, E-mail: louyafang18@126.com

医学时代的开启,第一代表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-receptor tyrosine kinase inhibitors,EGFR-TKIs)如吉非替尼的问世,部分EGFR基因突变的肺腺癌患者可从中获益,但通常会在治疗6~12个月后耐药^[4],同时不可避免诸如痤疮样皮疹、皮肤干燥瘙痒、腹泻、恶心呕吐、肝肾功能损伤等不良反应。如何发挥中医药在增效减毒方面的独特优势,提升吉非替尼有效率,延长无进展生存期,减少耐药和不良反应发生,是EGFR-TKIs治疗过程中亟待解决的问题。本文基于R语言探索浙江省名中医宋康教授运用中药辅助吉非替尼治疗肺腺癌有效病例,总结用药规律,为名医经验传承提供客观数据支撑。

1 资料与方法

1.1 病例来源 选取2015年1月1日至2017年12月31日宋康教授门诊中药辅助吉非替尼治疗肺腺癌有效病例106例,男49例,女57例,共1246份处方。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①根据《中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)原发性肺癌诊疗指南(2018版)》,经病理学或细胞学诊断为非小细胞肺癌;②根据《美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)临床实践指南:非小细胞肺癌(2019.V5)》,存在EGFR第19外显子缺失或21外显子基因突变且对吉非替尼敏感者;③患者服用吉非替尼≥6月,同时口服中药,肺部高分辨率CT(high resolution CT,HRCT)判定为临床获益

(缓解或无进展)。

1.2.2 排除标准 ①不符合上述纳入标准者;②存在严重心脏器质性病变、精神异常等;③各种原因导致中药处方不完整且个人门诊记录<3次者。

1.3 数据录入与规范 用Microsoft Office Excel 2010建立中药处方数据库。数据库采用两名医师单独录入并核对录入信息,同时规范中药名称。

1.4 数据分析 运用R Language Version 3.6.0和R studio Version 1.2.1335对中药处方进行数据挖掘,应用频数法分析高频药物分布,使用Gap Statistic法计算最优聚类数^[5],然后应用cluster、factextra包中的K均值聚类算法(K-means)对中药处方进行聚类分析并可视化。通过Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) 检验和Bartlett球体检验,明确处方数据适用因子分析并用主成分分析法提取公因子。药对与吉非替尼引起的不良反应间的关联性采用Apriori法并用Matrix-Bubble图将结果可视化。

2 结果

2.1 频数分析 收集中药联合吉非替尼治疗肺腺癌处方1246份,频次≥600的中药有20味,频次≥850的中药有9味,结合临床实际,都是辅助吉非替尼治疗肺腺癌的核心药物。见表1。

2.2 Gap Statistic 将频次≥100的前52味中药,运用R语言中Gap Statistic算法,设定聚类最多分26类(至少2味药为一类),计算最佳聚类数,结果提示:K值下降最快处即是最佳聚类数,即11类最佳。见图1。

2.3 聚类分析 指定聚类数为11并应用cluster、

表 1 频次≥600 的中药分布
Tab.1 Herbs of distribution frequency ≥600

序列	药物	频次	序列	药物	频次
1	穿山甲	1184	11	鱼腥草	734
2	半边莲	1073	12	炒白术	732
3	半枝莲	1071	13	猫爪草	672
4	浙贝母	984	14	太子参	668
5	白毛藤	951	15	射干	663
6	薏苡仁	942	16	茯苓	662
7	炒苏子	891	17	枇杷叶	655
8	白花蛇舌草	886	18	桔梗	644
9	龙葵	852	19	炒白芍	619
10	前胡	837	20	陈皮	616

潘俊杰,等:基于R语言探索宋康教授运用中药辅助吉非替尼治疗肺腺癌的用药规律

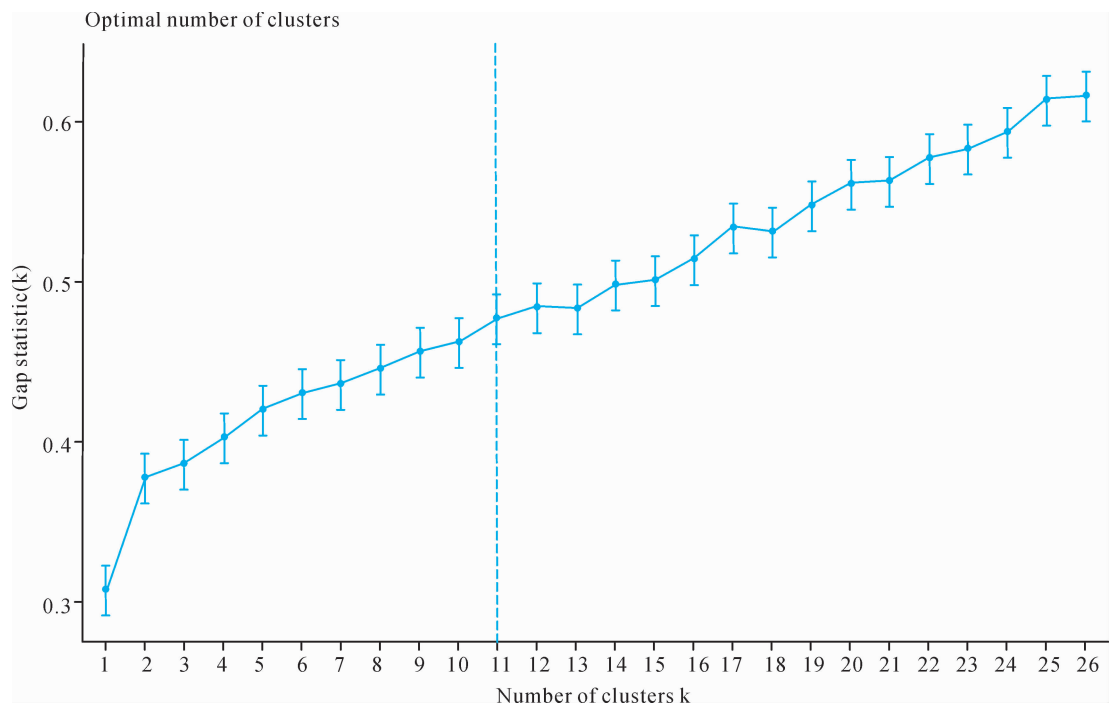


图 1 基于 Gap Statistic 的 52 味中药最佳聚类数分析
Fig.1 Analysis of optimal cluster number on 52 herbs based on Gap Statistic

facteoextra包中的K均值聚类算法(K-means)对52味中药进行聚类分析,得到11种药物组合。见表2、图2。
2.4 因子分析 将52味中药进行KMO(Kaiser-Meyer-Olkin)检验和Bartlett球体检验,KMO值0.710>0.5, Bartlett检验卡方值22608.91, 显著性检验P值0.000<0.01,达到显著水平,表明52味中药数据适用于因子

分析。采用主成分法进行公因子个数评估,获得初始特征值>1的成分13个,见图3。提取13个公因子,方差贡献率共54.1%。采用最大方差法旋转,得到载荷矩阵。选取载荷系数绝对值>0.350的变量归入各组公因子,载荷系数越高代表变量与该因子的关系越密切,得到各公因子所含中药。见表3。

表 2 基于 K-means 的 52 味中药聚类组合汇总
Tab. 2 Cluster combination of 52 herbs based on K-means

Cluster	药物组合
1	炒苏子、前胡
2	地肤子、鲜芦根、炙冬花、炙紫菀、白芷
3	桔梗、猫爪草、威灵仙
4	枇杷叶、蝉蜕、苦杏仁
5	炒白术、炒白芍、太子参
6	茯苓、陈皮、射干
7	川楝子、延胡索、山药
8	柏子仁、炒枣仁、百合、莲子、灵芝、琥珀、淮小麦、仙灵脾、夜交藤
9	半枝莲、半边莲、白花蛇舌草
10	穿山甲、白毛藤、龙葵、浙贝母、薏苡仁、鱼腥草
11	黄连、吴茱萸、黄芪、生地黄、石见穿、茯苓皮、生牡蛎、北沙参、姜半夏、肺形草、虎杖根、甘草

潘俊杰,等:基于 R 语言探索宋康教授运用中药辅助吉非替尼治疗肺腺癌的用药规律

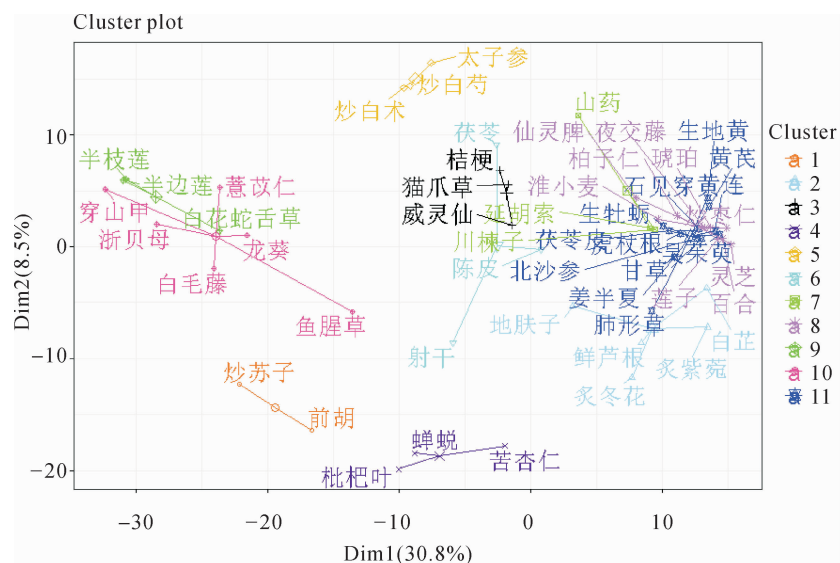


图 2 基于 K-means 的 52 味中药聚类分析

Fig. 2 Clustering analysis on 52 herbs based on K-means

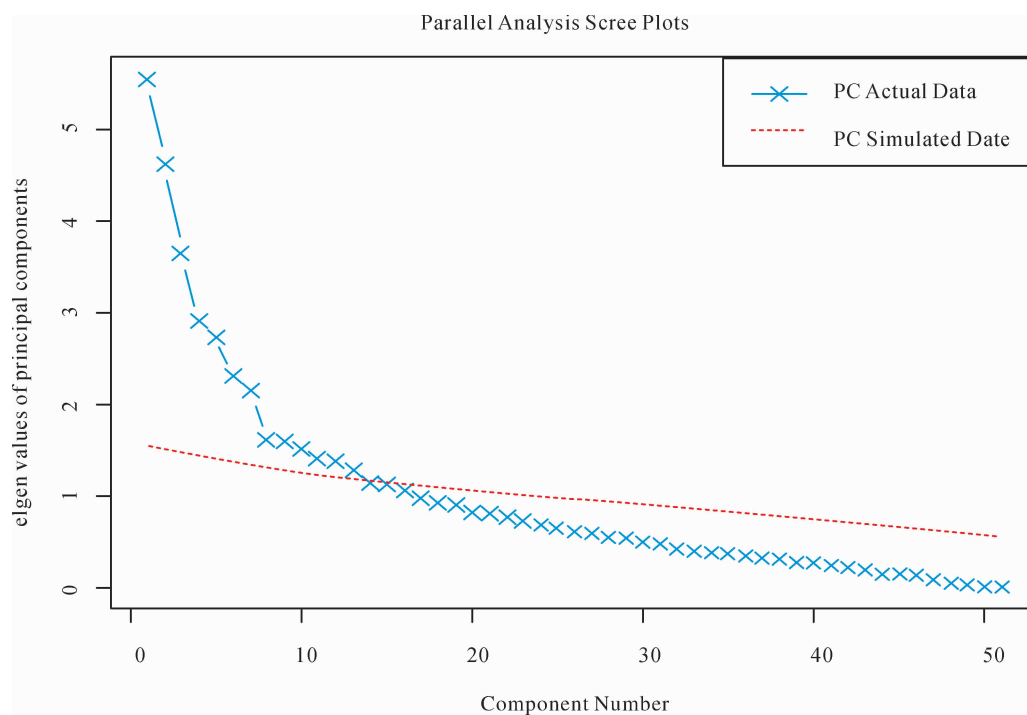


图 3 52 味中药因子分析图

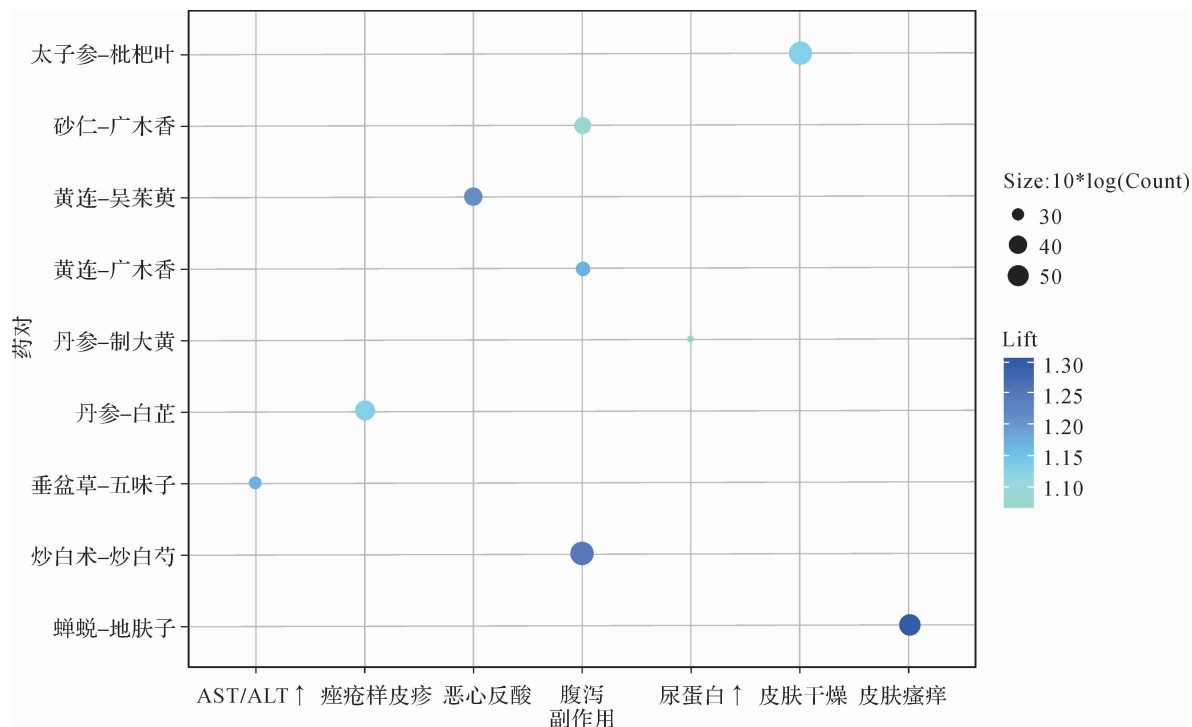
Fig.3 Factor analysis of 52 herbs

表 3 各组公因子药物组成、载荷系数与治则
Tab.3 Composition, load coefficient and treatment principle of common factor herbs in each group

公因子	药物与载荷系数	药物与载荷系数
ML1	白花蛇舌草 0.673, 半枝莲 0.960, 半边莲 0.966	清热解毒, 利水消癥
ML2	百合 0.932, 炒枣仁 0.754, 灵芝 0.861, 柏子仁 0.717, 琥珀 0.501, 莲子 0.974	健脾养血, 宁心安神
ML3	枇杷叶 0.975, 蝉蜕 0.813, 苦杏仁 0.681	祛风润肺, 止咳平喘
ML4	太子参 0.666, 炒白术 0.812, 炒白芍 0.774	益气养阴, 柔肝健脾
ML5	黄连 0.957, 吴茱萸 0.972	清肝泻火, 降逆止呕
ML6	延胡索 0.984, 川楝子 0.972	疏肝泄热, 活血止痛
ML7	炙紫菀 0.715, 炙冬花 0.815	润肺下气, 止咳化痰
ML8	夜交藤 0.736, 柏子仁 0.538, 琥珀 0.538	养血宁心, 镇惊安神
ML9	姜半夏 0.749, 茯苓 0.522, 陈皮 0.76	燥湿化痰, 理气和中
ML10	炒苏子 0.942, 前胡 0.713	清热化痰, 降气止咳
ML11	龙葵 0.395, 猫爪草 0.356, 生牡蛎 0.634, 石见穿 0.701	清热活血, 化痰散结
ML12	桔梗 0.617, 威灵仙 0.709	祛风宣肺, 化痰排脓
ML13	浙贝母 0.523, 薏苡仁 0.362	健脾利湿, 化痰散结

2.5 关联规则分析 采用Apriori法分析治疗肺腺癌的207味中药与吉非替尼引起不良反应间的关联性并可视化。太子参-枇杷叶缓解皮肤干燥；砂仁-广木香、黄连-广木香和炒白术-炒白芍缓解腹泻；黄连-

吴茱萸缓解恶心返酸；丹参-制大黄减少尿蛋白；丹参-白芷减少痤疮样皮疹；垂盆草-五味子保肝降酶；蝉蜕-地肤子缓解皮肤瘙痒。见图4。



注:Size:支持度,●越大支持度越高;Lift:提升度, Lift>1 且值越大关联度越高
Note: Size, support level.The greater the ●, the higher the support. Lift, lift degree. Lift >1, the more the value, the higher the correlation

图 4 基于 Apriori 法药对与吉非替尼临床副作用间的关联度
Fig. 4 Association degree between Apriori drug pairs and clinical side effects of Gefitinib

潘俊杰,等:基于 R 语言探索宋康教授运用中药辅助吉非替尼治疗肺腺癌的用药规律

3 讨论

目前,中药辅助EGFR-TKIs治疗肺腺癌已成为多数中晚期患者的基本治疗模式,临床上已显现出较好的疗效。通过频数法和K-means聚类法挖掘宋康教授应用中药辅助吉非替尼治疗肺腺癌有效病例106例,共1246份处方,结合公因子分析结果ML1和ML13,发现Cluster 9(半枝莲、半边莲、白花蛇舌草)和Cluster 10(穿山甲、白毛藤、龙葵、浙贝母、薏苡仁、鱼腥草)是治疗肺腺癌的第一梯队,是清肺解毒汤的核心药物,体现宋师以清热解毒为主、活血散结为辅的辨病用药思路^[6]。现代研究表明,白花蛇舌草、半枝莲、半边莲可以通过抗炎、抗血管新生、促进细胞凋亡、打破细胞免疫抑制等发挥抗肿瘤作用^[7-10]。在第一梯队的基础上,配合频次前20味中药中的前胡、炒苏子、枇杷叶清热化痰、降气止咳,桔梗、射干宣肺利咽、化痰排脓,炒白术、茯苓、陈皮、太子参益气养阴、理气健脾,是肺腺癌辨症治疗的常用药,位居第二梯队。

宋康教授辨治肺腺癌,主张首当辨病,次当辨证,三当辨症。采用聚类分析和因子分析法对零散无序的方药进行归纳,可揭示潜在病因病机和治疗原则。结果显示:①为了增强第一梯队药物的抗肿瘤作用,常搭配ML11(龙葵、猫爪草、生牡蛎、石见穿)和ML9(姜半夏、茯苓、陈皮),功在清热燥湿、理气化痰、活血散结,提示热毒、痰凝、瘀血、气滞是肺腺癌发生、发展的病理因素。Cluster 11药物组成有消瘰丸、二陈汤、补肺汤之意,益气养阴、活血化瘀、化痰散结,祛邪而不忘扶正。②多数患者伴有咳嗽咳痰、气急胸闷、咽痒不适等,常选用涵盖ML7、ML10、ML12和ML13在内的Cluster 1~4中的药物,寓有苏子降气汤、千金苇茎汤、射干麻黄汤、止嗽散之意,功在宣降肺气、祛风止咳、化痰平喘,提示风痰内扰、肺失宣肃是基本病机。③部分患者形体消瘦,脘腹胀滞伴有癌性疼痛,舌淡紫苔薄腻,边有齿痕,选用以ML4(太子参、炒白术、炒白芍)、ML9(姜半夏、茯苓、陈皮)和ML6(川楝子、延胡索)为主的Cluster 5~7,有参苓白术散、二陈汤和金铃子散之意,益气健脾、燥湿化痰、活血止痛,其内在病机为脾肺气虚、痰瘀内停,治当顾护后天之本,培土生金,兼化痰瘀。多数患者伴有不同程度的焦虑、失眠、急躁易怒等久病耗伤肝脾阴血之象,包括ML2和ML8在内的Cluster 8中的炒枣仁、柏子仁、百合、莲子、灵芝、琥珀、淮小麦、夜交藤、仙灵脾有酸枣仁汤、

柏子养心汤、甘麦大枣汤之意,起到健脾养血、宁心安神的作用。

吉非替尼常引起多种不良反应,例如痤疮样皮疹、皮肤干燥瘙痒、恶心呕吐返酸、腹泻、肝肾功能损伤,甚至大疱性皮肤病、多形性红斑、间质性肺病等。为了明确中药药对与各种不良反应间的关联性,采用R语言中Apriori法探索。(1)针对皮肤病变,研究结果显示:①丹参-白芷治疗痤疮样皮疹。两药合用,凉血活血,清热消痈,祛风燥湿,消肿排脓。现代药理研究表明,隐丹参酮是丹参的主要活性成分,抑制毛囊皮脂腺细菌生长,拮抗雄激素,减少皮脂分泌,改善皮肤微循环,促进新陈代谢和上皮细胞分化与脱落,调节皮脂腺导管角化过程^[11];白芷含有香豆素类等多种成分,具有抗炎抗菌、抗自由基、抗氧化作用,美白活性卓著,可能经白细胞介素(interleukin, IL)、JUN、TIMP-2、IGF-1、AR这5个靶标发挥抗痤疮作用^[12]。②太子参-枇杷叶缓解皮肤干燥。该药对益气健脾,养阴生津,润肺止咳,降逆止呕。肺主皮毛,脾主肌肉,通过调理脾肺,缓解皮肤干燥。③蝉蜕-地肤子治疗皮肤瘙痒。该药对祛风止痒,清热利湿,息风透疹。(2)针对胃肠道症状,研究结果提示:①黄连-吴茱萸缓解恶心返酸。该药对即左金丸,适用于肝郁化火、肝火犯胃者,功在清泄肝火、降逆止呕。取黄连善清心火,火为木之子,实则泻其子,且能清胃热、降胃气。佐以吴茱萸,制黄连之寒性而调和肝胃。②炒白术-炒白芍、黄连-广木香、砂仁-广木香治疗腹泻。此3个药对取香连丸、香砂六君子汤之意。若为湿热腹泻,黄连-广木香配合炒白术-炒白芍为宜;若为脾虚寒湿泄泻,则以砂仁-广木香配合炒白术-炒白芍为佳。(3)针对肝肾功能损伤,研究结果提示:①垂盆草-五味子护肝降酶。研究表明,由脂多糖、D-半乳糖、乙醇以及对乙酰氨基酚导致的肝功能损伤,垂盆草中的垂盆草苷,以及槲皮素、木犀草素等黄酮类可以降低丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)^[13-15];五味子含有五味子醇甲、五味子甲素,具有保护肝功能的作用^[16]。②丹参-制大黄降低尿蛋白。《神农本草经》对大黄有“下瘀血,血闭寒热,破癥瘕积聚……推陈致新,通利水谷,调中化食,安和五脏”的描述。研究表明,大黄对肾衰竭大鼠的肾功能具有保护作用^[17]。丹参中的丹参酚酸A可以降低尿蛋白、血尿

素氮、血清肌酐等^[18]。因此,大黄配丹参,破痰瘀、通脏腑、降湿浊、清热毒。

综上所述,宋康教授运用中药辅助吉非替尼治疗肺腺癌的临床用药体现了祛邪-扶正-兼顾不良反应的思想。祛邪从清热毒入手,以清肺解毒汤为核心的第一梯队药物为主,辅以理气化痰、活血散结类药物。扶正从顾护后天之本、补气养阴、调补肝脾阴血角度,明辨证型,合理选用药组。辨治不良反应体现了宋师症-药对应、精准用药的临床思维。辨病-辨证-辨症的临证思路指导遣方用药,屡获良效,值得临床推广与应用。

参考文献:

References:

- [1] Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *Ca Cancer J Clin*,2018,9(12):1-31.
- [2] Testa U,Castelli G,Pelosi E.Lung cancers:Molecular characterization,clonal heterogeneity and evolution,and cancer stem cells[J].*Cancers(Basel)*,2018,10(8):248.
- [3] Reck M,Rabe KF.Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J].*N Engl J Med*, 2017,377(9):849-861.
- [4] Russo A,Franchina T,Ricciardi GRR,et al.Third generation EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC:Where are we now and where are we going[J].*Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 117:38-47.
- [5] Tibshirani R,Walther G,Hastie T.Estimating the number of clusters in a data set via the gap statistic[J].*J R Statist Soc B*,2001,63(2):411-423.
- [6] 潘俊杰,张佳颖,杨宏宽,等.宋康教授从畅宣肺络论治肺癌的临证经验[J].*浙江中医药大学学报*,2017,41(9):715-718.
PAN Junjie,ZHANG Jiayin,YANG Hongkuan,et al.Clinical experience of Professor SONG Kang in treating lung carcinoma via regulating lung Qi activity and dredging collaterals[J].*Journal of Zhejiang Chinese Medical University*, 2017,41(9):715-718.
- [7] Li KC,Ho YL,Huang GJ,et al.Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Lobelia chinensis in vitro and in vivo[J].*Am J Chin Med*,2015,43(2):269-287.
- [8] Shiao AL,Shen YT,Hsieh JL,et al.Scutellaria barbata inhibits angiogenesis through downregulation of HIF-1 α in lung tumor[J].*Environ Toxicol*,2014,29(4):363-370.
- [9] Gong T,Wang CF,Yuan JR,et al.Inhibition of tumor growth and immunomodulatory effects of Flavonoids and Scutebarbatines of Scutellaria barbata D.Don in Lewis-

bearing C57BL/6 mice[J].*Evid Based Complement Alternat Med*,2015,2015:630760.

- [10] Chung TW,Choi H,Lee JM,et al.Oldenlandia diffusa suppresses metastatic potential through inhibiting matrix metalloproteinase-9 and intercellular adhesion molecule-1 expression via p38 and ERK1/2 MAPK pathways and induces apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells[J]. *J Ethnopharmacol*,2017,195:309-317.
- [11] 李国艳,于潮,陈亚会,等.丹参酮联合米诺环素治疗中、重度痤疮35例临床观察[J].*中国皮肤性病杂志*, 2017,31(2):235-236.
LI Guoyan,YU Chao,CHEN Yahui,et al. Efficacy and safety of oral tanshinone combined with minocycline in treatment of moderate to severe acne vulgaris[J].*The Chinese Journal of Dermatovenereology*,2017,31(2):235-236.
- [12] 陈湘君,刘靖.白芷治疗痤疮的网络药理学作用机制[J].*广州中医药大学学报*,2019,36(10):1624-1631.
CHEN Xiangjun,LIU Jing.Mechanism of Radix Angelicae Dahuricae for treatment of acne based on network pharmacology[J].*Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine*,2019,36(10):1624-1631.
- [13] Zhu M,Zhou X,Zhao J.Quercetin prevents alcohol-induced liver injury through targeting of PI3K/Akt/nuclear factor- κ B and STAT3 signaling pathway[J].*Exp Ther Med*, 2017, 14(6):6169-6175.
- [14] Tai M,Zhang J,Song S,et al.Protective effects of luteolin against acetaminophen-induced acute liver failure in mouse[J].*Int Immunopharmacol*,2015,27(1):164-170.
- [15] Lian LH,Jin X,Wu YL,et al.Hepatoprotective effects of Sedum sarmentosum on D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced murine fulminant hepatic failure[J].*J Pharmacol Sci*,2010,114(2):147-157.
- [16] 王陈萍,宣东平,陈霞,等.五味子醇甲和五味子甲素对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的保护作用及机制[J].*中国临床药理学杂志*,2019,35(8):791-794.
WANG Chenping,XUAN Dongping,CHEN Xia,et al.Protective effects of schisandrin and deoxyschisandrin on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice and its mechanism[J].*The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*,2019,35(8):791-794.
- [17] Zhang ZH,Wei F,Vaziri ND,et al.Metabolomics insights into chronic kidney disease and modulatory effect of rhubarb against tubulointerstitial fibrosis[J].*Sci Rep*, 2015, 5:14472.
- [18] Zhang HF,Wang YL,Gao C,et al. Salvianolic acid A attenuates kidney injury and inflammation by inhibiting NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways in 5/6 nephrectomized rats [J].*Acta Pharmacol Sin*,2018,39(12): 1855-1864.

(收稿日期:2019-11-13)

潘俊杰,等:基于 R 语言探索宋康教授运用中药辅助吉非替尼辨治肺腺癌的用药规律