

## 从药物信息学角度研究药物协同性的研究进展

陈倩倩, 李雪, 陈石秀, 鹿振辉, 郑培永, 杨铭\* (上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

**摘要:** 目前临床上很多单一药物的使用已经不能满足复杂疾病的治疗需求, 而多药物的联合使用, 往往可以增强药效或者降低药物的不良反应, 从而体现药物联用的协同性优势。因此药物协同性研究不论对于新药创制还是临床治疗方案的优化均具有积极的意义。相对于传统的实验手段, 应用药物信息学方法研究药物的协同性, 具有“快速、低成本、绿色”的优势。本文从药物信息学的角度对相关的资源数据库(包括药物及疾病的相关信息)、不同的预测模型以及应用情况进行详细描述, 从而为开发新的分析模型提供参考。

**关键词:** 药物信息学; 药物协同性效应; 资源数据库; 预测模型

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)24-3051-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.24.020

引用本文: 陈倩倩, 李雪, 陈石秀, 等. 从药物信息学角度研究药物协同性的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(24): 3051-3056.

### Research Progress on the Synergistic Effect of Drug Combination from the Perspective of Pharmacoinformatics

CHEN Qianqian, LI Xue, CHEN Shixiu, LU Zhenhui, ZHENG Peiyong, YANG Ming\* (Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

**ABSTRACT:** The use of single-agent no longer meets the requirements of complex disease treatment in current clinical practice. The combination of multiple drugs can often enhance the efficacy or reduce the adverse reaction of drugs, thus reflecting the synergistic advantages of drug combination. Therefore, the investigation of drug synergy is meaningful for the new drug discovery as well as the optimization of clinical treatment programme. Compared with the traditional experimental methods, pharmacoinformatics is a promising way to identify the synergistic effect of drug combination because of its fast, lower-cost, and green characteristics. This article reviews the advances in the databases that include the information of drug and disease, computational models and applications of the synergistic effect of drug combination from the perspective of pharmacoinformatics approaches, so as to provide reference for the development of new analysis models for drug synergy.

**KEYWORDS:** pharmacoinformatics; synergistic effect of drug combination; information databases; computational models

多种疾病往往呈现出复杂的致病机制, 过去一种药物治疗一种疾病的方式, 已经不能满足当前一些复杂疾病的治疗。多种药物的联合应用可以同时作用于多个靶点、多个亚群, 在对肿瘤、艾滋病、心血管系统等复杂疾病的治疗中显示了明显的优势<sup>[1]</sup>, 如高活性抗逆转录病毒疗法是通过至少 3 种针对逆转录酶、蛋白酶和整合酶的抗逆转录病毒药物的有效组合, 来防止艾滋病毒自我复制<sup>[2]</sup>; 格列本脲与二甲双胍通过增加胰岛素分泌, 减少胰岛素抵抗, 在治疗 II 型糖尿病方面具有互补作用<sup>[3]</sup>; 吡仑帕奈与奎酸联合使用能够抑制

癫痫的发作<sup>[4]</sup>。

以组合药物为主的治疗方式, 体现出了药物联用的协同性优势, 这种协同性主要是指  $\geq 2$  种药物合用时产生的效应(通常通过不同的作用机制)大于各个药物单独作用时药效的简单加和。对于组合药物协同性的评估, 不论对于新药创制还是临床治疗方案的优化均具有积极意义。但是, 目前所使用的药物组合大多数都是根据临床经验或试验策略开发的, 如何充分利用现有药物组合的信息, 建立一种对药物组合协同性进行评估的模式是需要解决的关键问题。相对于传统的

**基金项目:** “重大新药创制” 国家科技重大专项(2017ZX09304001); 国家十三五传染病防治科技重大专项(2017ZX10305501-002); 上海市科学技术委员会科研计划项目(18495810600); 上海中医药大学预算内科研项目(18LK036)

**作者简介:** 陈倩倩, 女, 硕士生 Tel: 15601798646 E-mail: 761278560@qq.com \*通信作者: 杨铭, 男, 博士, 副主任药师 Tel: (021)64385700-1319 E-mail: yangpluszhu@sina.com

实验手段,药物信息学方法以其“快速、低成本、绿色”的优势得到了广泛的关注。该方法主要使用化学信息学与生物信息学方法对药物进行综合分析,通过建立有判别能力的计算机模型,实现对药物组合的协同性评估。本研究从药物信息学角度对近年来药物协同性研究进展进行综述。

## 1 数据库

基于药物信息学技术进行药物的协同性研究需要高质量数据的支持,充分利用已有的各类信息资源是重要的前提,一些常用的数据库见表1,如 DCDB<sup>[5]</sup>、ASDCD<sup>[6]</sup>以及一些其他相关联的数据库<sup>[5-17]</sup>,如 DrugBank<sup>[7]</sup>、ChEMBL<sup>[8]</sup>、TTD<sup>[9]</sup>、STRING<sup>[10]</sup>、KEGG<sup>[11]</sup>、Gene Ontology<sup>[12]</sup>等。其中,DCDB 是收集和整理药物组合的数据库,该数据库根据>14 万例的临床数据与 FDA 批准的橙皮书制定了包括 1 363 种药物组成的 866 种药物组合。ASDCD 是抗真菌协同药物组合数据库,该数据库包括 210 种抗真菌增效药物组合和 1 225 种药物-靶标相互作用数据。DrugBank 是一个关于药物、机制、相互作用和目标的全面的分子信息数据库,包括 2 358 个 FDA 批准的药物。ChEMBL 为几乎所有可用的小化合物提供化学信息,包括大量药物类生物活性化合物的绑定、功能和附件信息。TTD 是一个专门用于注释已知和探索的大分子药

物靶点的数据库,包括已批准药物、临床试验和实验药物的蛋白、核酸、靶标、疾病蛋白信息、通路的治疗靶标。KEGG 为药物提供代谢信息,为药物靶点提供蛋白质注释,包括系统信息、基因组信息、化学信息和卫生信息。Gene Ontology (GO)是基因本体数据库,包括分子功能、细胞组件和生物过程 3 个方面,常用的软件有 DAVID<sup>[18]</sup>、Cytoscape<sup>[19]</sup>、Metascape<sup>[20]</sup>等。

## 2 计算方法及研究模型

### 2.1 基于药效学组合效应的评估模型

1983—1984 年, Talalay 教授提出了“组合指数”,它描述了什么是联合用药的相加作用[联合药物指数(combination index,  $CI$ )=1]、协同作用( $CI<1$ )和拮抗作用( $CI>1$ )<sup>[21-22]</sup>。Chou 等<sup>[23]</sup>在此基础上,根据质量作用定律开发了第一代剂量效应分析计算机软件。药物组合的 Chou-Talalay 方法是建立在质量-作用定律原理导出的中效方程的基础上的,质量-作用定律原理是一种统一的理论,它提供了单个实体与多个实体、一级与高级动力学之间的共同联系,该理论利用  $CI$  图和等效面进行分析<sup>[24]</sup>,为自动模拟在任何效应和剂量水平上的协同作用和/或拮抗作用提供了算法支持。常用预测模型有最高单药模型<sup>[25]</sup>、Loewe 可加性模型<sup>[26]</sup>和 Bliss 独立模型<sup>[27]</sup>。

表 1 药物综合信息及其协同性相关的常用数据库

Tab. 1 Common databases for drug synthesis information and its synergy

名称	描述	应用	网址	参考文献
DCDB	收集和整理药物组合信息的可用数据库	检索药物组合	<a href="http://www.cls.zju.edu.cn/dcdb/">http://www.cls.zju.edu.cn/dcdb/</a>	[5]
ASDCD	包括协同抗真菌药物组合、化学结构、靶点、靶信号通路、适应证及其他相关数据	检索抗真菌类药物组合	<a href="http://ASDCD.amss.ac.cn/">http://ASDCD.amss.ac.cn/</a>	[6]
DrugBank	包含关于药物、其机制、相互作用及其靶点的全面分子信息的数据库	对已批准药物的全面分析	<a href="http://www.drugbank.ca/">http://www.drugbank.ca/</a>	[7]
ChEMBL	包含大量药物类生物活性化合物的绑定、功能和附件信息的数据库	检索化合物与药物信息	<a href="https://www.ebi.ac.uk/chembl/">https://www.ebi.ac.uk/chembl/</a>	[8]
TTD	提供已批准药物、临床试验和实验药物的蛋白、核酸、靶标、疾病蛋白信息、通路的治疗靶标数据库	识别药物靶点	<a href="http://bidd.nus.edu.sg/group/ttd/ttd.asp/">http://bidd.nus.edu.sg/group/ttd/ttd.asp/</a>	[9]
STRING	已知和预测蛋白质相互作用的数据库	检索蛋白质-蛋白质相互作用	<a href="http://string-db.org/">http://string-db.org/</a>	[10]
KEGG	包括系统信息、基因组信息、化学信息和卫生信息的数据库	检索蛋白质-蛋白质相互作用、通路	<a href="http://www.kegg.jp/">http://www.kegg.jp/</a>	[11]
Gene Ontology	基因本体数据库,包括分子功能、细胞组件和生物过程以及 GO 注释	基因本体的富集	<a href="http://geneontology.org/">http://geneontology.org/</a>	[12]
Reactome	有关人体内各项反应及生物学路径的数据库	检索生物学通路	<a href="http://www.reactome.org/">http://www.reactome.org/</a>	[13]
STITCH	蛋白质-化学相互作用数据库	预测蛋白质-化学相互作用	<a href="http://stitch.embl.de/">http://stitch.embl.de/</a>	[14]
DisGeNET	整合了人类疾病相关基因与变异信息的数据库	靶标基因的获取	<a href="http://www.disgenet.org/">http://www.disgenet.org/</a>	[15]
TCMSP	提供药物、靶点、疾病、相互作用关系的中药系统药理学数据库与分析平台	中药的综合分析	<a href="http://sm.nwsuaf.edu.cn/lsp/tcmsp.php/">http://sm.nwsuaf.edu.cn/lsp/tcmsp.php/</a>	[16]
化学专业数据库	提供化合物结构与鉴定、天然产物与药物化学、安全与环保、化学文献、化学反应与综合信息、化合物 ADME、体内靶点实验、相关基因等数据	有效成分的检索	<a href="http://www.organchem.csdb.cn/scdb/">http://www.organchem.csdb.cn/scdb/</a>	[17]

## 2.2 基于机器学习的预测模型

因为不同药物组合后的数量会以指数的形式激增,在现有药物协同性数据库的基础上,建立训练数据集,应用一些基于机器学习的算法建立预测模型,如支持向量机(support vector machine, SVM)<sup>[28]</sup>、随机森林(random forest, RF)<sup>[29-30]</sup>和贝叶斯分类器<sup>[30-31]</sup>常用来构建分类模型。Preuer等<sup>[32]</sup>提出了深度协同的概念,通过对39个人肿瘤细胞株、38种不同抗肿瘤药物进行测试,评价其协同评分、化学描述符与基因组特征,输入层的神经元接受细胞株的基因表达值(即协同评分)和2种药物的化学描述符作为输入,然后,信息通过深层协同网络的各层传播,直到产生预测协同得分的输出单元,并使用归一化法和交叉验证对其标准化。该方法与弹性网、SVM、RF和梯度提升树相比较,具有更好的预测能力。Gao等<sup>[33]</sup>根据有限的实验数据,考虑连续剂量空间中细胞与微环境的相互作用,建立了多细胞体系中药物组合协同效应的多尺度模型,利用该模型不仅从三维的角度将肿瘤细胞的微环境可视化,还可以预测出药物组合在复杂的多细胞系统中的协同作用。Chen等<sup>[34]</sup>提出了一种新的算法-基于网络的拉普拉斯正则最小二乘协同药物组合预测方法(network-based Laplacian regularized least square synergistic drug combination prediction, NLLSS),通过整合已知的协同药物组合、未标记的组合(所有没有已知协同证据的药物组合)、药物-目标相互作用以及药物化学结构等多种类型的信息来进行计算“筛选”,相似度评分越高的药物组合所具有的协同性能越高,发现协同活性可能与化学结构有关,结构越相似产生协同性的可能性就越高。Xu等<sup>[35]</sup>通过PDC-SGB模型,对化合物的结构、结构相似度、ATC编码、化学-化学相互作用、疾病通路的定性定量分析,以及PPI网络的分析,最终检测到17组组合药物的置信分数>0.6。

## 2.3 基于相似度网络的预测模型

组合药物大多具有相似的化学结构或能够作用于相同靶点,可以通过协同机制对抗系统的病理状态,进而产生协同作用。这种基于网络药理学的方法,利用各种相似性度量建立起药物相关信息的网络,在网络上开发预测模型,如李梢等<sup>[36]</sup>利用基于网络目标的多元协同识别(network target-based identification of multicomponent

synergy, NIMS)在分子水平上计算了协同药物的协同分数并对其进行排序,从网络的角度对描述了多组分药物协同的潜在机制。Hu等<sup>[37]</sup>认为,具有相似化学结构的分子具有相似的性质,可以构造相似的网络;Xu等<sup>[38]</sup>通过对药物信息的处理,构建了药物鸡尾酒网络,发现有效组合中的药物往往具有相似的治疗效果和共享更多的互动伙伴,并进一步利用统计学,通过网络的拓扑结构来预测可能的药物组合;Yin等<sup>[39]</sup>根据具有相似化学基因组图谱的药物更有可能具有协同作用<sup>[40]</sup>的观点建立了三点酶网络,以筛选出具有协同作用的2种药物组合,这种基于网络拓扑结构的新型协同药物组合设计可以为酶系统中合理的药物组合设计提供参考;Chen等<sup>[41]</sup>从通路-通路相互作用网络研究药物协同性时发现,如果2种药物通过不同的靶点作用于同一通路,或者它们协同调控几个高度相关的通路,那么2种药物更有可能产生协同组合效应;Ligeti等<sup>[42]</sup>引入靶点重叠评分(target overlap score, TOS),认为靶点所受到的扰动在网络上是可以传播的,通过研究曲妥单抗与其他治疗乳腺癌药物联合使用时药物扰动重叠靶点占药物影响的所有靶点的比例,来筛选协同效应较强的组合药物,最终发现曲妥单抗与多西他赛联用治疗乳腺癌时疗效最好。Chen等<sup>[43]</sup>通过从系统生物学的角度分析药物协同性,举例说明了系统生物学建模如何提供更好地理解药物协同作用的策略,包括基于蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络的方法、路径动态模拟、协同作用网络主题识别、综合药物特征计算和基因组支持的分析。

## 2.4 基于多维度整合的预测模型

多维度分析通过整合药物、靶标的多维度信息,应用多种方法建立整合分析模型,为研究药物协同性提供了更可靠的结果。Tung等<sup>[44]</sup>认为在使用模型之前,应先确定一个特定的生物学终点,因此提出了ChemDIS-Mixture系统,用于分析多种化学物质所具有的共同目标蛋白、共同富集的功能、途径和疾病。孙怡等<sup>[45]</sup>提出了一种名为抗癌协同排名系统(ranking-system of anti-cancer synergy, RACS)的半监督模型,用于预测治疗肿瘤的协同药物组合,通过对41对抗肿瘤药物的基于GO的互信息熵、PPI网络中两蛋白间的平均距离、药物组合间的干扰、疗效,以及不相关的映

射路径对的分析,规定排序方法,以阳性样本的不同数量和组成作为诱饵,对多种排序的性能进行评价,建立模型;提取 2 个因素,再进行二次排序,最后对具有协同作用的药物组合进行验证。试验结果表明 RACS 模型具有更高的协同预测能力。Jeon 等<sup>[46]</sup>通过使用 Combenefit 分析了基因组信息、药物靶标和药理学信息预测药物间的协同作用,计算了基于 Loewe 可加性模型的预期加性效应与实际加性效应之间的差异,并将其分为协同效应与拮抗效应;还比较了线性回归、径向基函数核基岭回归与极端随机树模型,最终得到基于随机树模型的回归与分类性能最好。赵兴明等<sup>[47]</sup>利用 FDA 批准药物的特征、靶蛋白及解剖学治疗学及化学分类系统 (anatomical therapeutic chemical, ATC) 编码等信息对药物组合进行预测,并使用 FDA 批准的药物作为训练集,进行筛选,排除已知组合。预测了 16 种可能的药物组合,置信度均>0.4,其中 11 种已被文献报道。为了深入了解药物组合的作用机制,他们还提出了药物-蛋白质网络和药物治疗网络,通过整合分子与药理学的相关数据,预测并解释药物组合的作用机制。此外,陈雷等<sup>[48]</sup>通过整合药物相互作用的信息、靶标网络的相关性及 KEGG 通路富集的相关特征,采用最小冗余最大相关结合增量特征选择作为特征选择技术,随机林作为分类模型,得到 55 个分类模型性能最好的最优特征,并在此基础上开发了预测模型。

常见药物协同性研究方法与模型见表 2。

### 3 药物协同性的应用

联合用药已成为治疗复杂疾病的一种常见方法,可以通过增强疗效或者减少不良反应等,进而达到治疗疾病的作用。组合药物的主要优点是:①组合药物之间会产生协同或相加效应,达到单个药物无法达到的治疗效果,减少用药剂量。如阿司匹林、布他比妥和咖啡因 3 药联用,镇痛效果增强<sup>[49]</sup>;②可以降低单味药物使用时产生的不良反应。如阿霉素在治疗乳腺癌时会引发心脏毒性,姜黄素由于它抗氧化性、抗菌、抗炎、抗肿瘤和抗血管生成的活性,对肿瘤、自体免疫、神经系统、代谢、肺、肝、心血管疾病等多种疾病具有保护作用,因此姜黄素能够降低阿霉素对心脏的毒性,从而降低对心脏的损害<sup>[50]</sup>;③可以降低机体对一些药物的耐受性,例如硝酸酯类药物

表 2 常见药物协同性研究方法与模型

Tab. 2 Research methods and models of common drug synergies

类别	方法	参考文献
基于药效学组合效应的评估模型	组合指数	[21-22]
	最高单药模型	[25]
	Loewe 可加性模型	[26]
基于机器学习的预测模型	Bliss 独立模型	[27]
	支持向量机	[28]
	随机森林	[29-30]
	贝叶斯分类器	[30-31]
	深度协同	[32]
	NLLSS	[34]
基于相似度网络的预测模型	PDC-SGB	[35]
	NIMS	[36]
	药物鸡尾酒网络	[38]
	三点酶网络	[39]
	基于通路的研究模型	[41]
	TOS	[42]
	基于系统药理学研究模型	[43]
整合维度	ChemDIS-Mixture	[44]
	RACS	[45]
	药物特征与网络结合的研究方法	[46]
	分子与药理学结合的方法	[47]
	基于 KEGG 通路特征的预测方法	[48]

治疗冠心病和充血性心力衰竭相当有效,但连续用药时会产生耐受性,导致疗效降低。当使用巯基供体乙酰半胱氨酸或蛋氨酸给冠心病和充血性心力衰竭及健康人补充巯基时,可降低机体对硝酸酯类所产生的耐受性。含有巯基的转换酶抑制剂卡托普利可加强硝酸酯类扩血管作用,可防止产生耐受性<sup>[51]</sup>;④在一些疾病领域可以达到标本兼治。在治疗疾病时要达到增强疗效,治愈疾病的目的,除抑制症状外,应消除病因。例如,引起呼吸系统疾病的主要原因是炎症,咳、痰、喘是三大继发症状,治疗时首先考虑用抗菌药物治疗炎症,同时要配合镇咳、祛痰、平喘药,达到标本兼治的效果<sup>[50]</sup>。

中医治疗疾病是将人体看作一个整体,其组方原则讲究君臣佐使,性味归经。中药成分复杂,药效物质基础及其作用机制尚不明确<sup>[52]</sup>。对中药复方协同性的研究,可以利用系统药理学方法,分析其作用机制。系统药理学整合了系统生物学和药动学-药效学,能够筛选药物活性成分、预测靶点、探讨药物的作用机制和筛选具有协同性的

药物配伍等<sup>[42]</sup>。刘建玲等<sup>[53]</sup>分析了藏红花复方中麝香、海狸香和藏红花对心血管疾病的协同作用,通过模型预测、构建网络靶标图,从组分、网络、路径 3 个方面分析了这 3 种药物对心血管疾病的协同作用机制。杨洋等<sup>[54]</sup>在利用系统药理学研究瓜蒌薤白汤对冠心病的协同作用机制时,发现瓜蒌薤白汤还具有抗炎、血管舒张、促进糖代谢的作用。李梢等<sup>[36]</sup>通过网络药理学的研究,发现六味地黄丸异病同治的协同作用机制可能是通过作用于内分泌和免疫系统的相关信号通路实现的。

#### 4 展望

单一药物通常不能满足复杂疾病的治疗需求,多种药物的联合应用,与单一药物相比,体现出更多的优势。但同时由于药物之间的相互作用,也可能发生不可预期的毒性与不良反应<sup>[55]</sup>。随着网络数据的不断更新、应用算法的不断开发和完善,基于药物信息学方法研究药物协同作用的领域也在不断扩展。采用药物信息学方法筛选潜在的具有协同性的药物组合,结合传统的实验验证手段,在提高研究效率的同时,可降低研究成本。

药物产生协同性效应不仅取决于靶标,其他因素如吸收、分布、代谢和排泄过程也会对药物治疗结果产生重要影响<sup>[43]</sup>。利用网络药理学的方法对复方生物靶标网络进行分析,在揭示复方配伍协同作用靶点的同时,还能够体现中医整体观的思想<sup>[56]</sup>。药物协同性效应可能存在着复杂的分子机制,而基于药物信息学的协同性研究对于揭示中药成分作用机制、中医复方的配伍规律及治疗原则具有重要的理论价值及实践意义,同时也为中药新药创制提供研究基础。

#### REFERENCES

- [1] CHOU T C. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies [J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3): 621-681.
- [2] LUCAS G M, CHAISSON R E, MOORE R D. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(2): 81-87.
- [3] BOKHARI S U, GOPAL U M, DUCKWORTH W C. Beneficial effects of a glyburide/metformin combination preparation in type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Med Sci*, 2003, 325(2): 66-69.
- [4] AUGUSTIN K, WILLIAMS S, CUNNINGHAM M, et al. Peramppanel and decanoic acid show synergistic action against AMPA receptors and seizures [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(11):

e172-e178.

- [5] LIU Y B, WEI Q, YU G S, et al. DCDB 2.0: A major update of the drug combination database [J]. *Database (Oxford)*, 2014 (2014): bau 124. Doi: 10. 1093/database/bau124.
- [6] CHEN X, REN B, CHEN M, et al. ASDCD: antifungal synergistic drug combination database [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86499.
- [7] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, et al. DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1074-D1082.
- [8] GAULTON A, BELLIS L J, BENTO A P, et al. ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(D1): D1100-D1107.
- [9] ZHU F, SHI Z, QIN C, et al. Therapeutic target database update 2012: A resource for facilitating target-oriented drug discovery [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(D1): D1128-D1136.
- [10] SZKLARCZYK D, MORRIS J H, COOK H, et al. The STRING database in 2017: Quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D362-D368.
- [11] KANEHISA M, FURUMICHI M, TANABE M, et al. KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D353-D361.
- [12] CONSORTIUM T G O. Expansion of the Gene Ontology knowledgebase and resources [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D331-D338.
- [13] JOSHI-TOPE G, GILLESPIE M, VASTRIK I, et al. Reactome: a knowledgebase of biological pathways [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(suppl\_1): D428-D432.
- [14] KUHN M, SZKLARCZYK D, PLETSCHER-FRANKILD S, et al. STITCH 4: Integration of protein-chemical interactions with user data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(D1): D401-D407.
- [15] PIÑERO J, BRAVO À, QUERALT-ROSINACH N, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D833-D839.
- [16] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminformatics*, 2014, 6(1): 1-6.
- [17] 中国科学院上海有机化学研究所. 化学专业数据库 [DB/OL]. <http://www.orgchem.csdb.cn>. [1978-2019].
- [18] DENNIS G, SHERMAN B T, HOSACK D A, et al. DAVID: database for annotation, visualization, and integrated discovery [J]. *Genome Biol*, 2003, 4(5): 1.
- [19] VAN PARYS T, MELCKENBEECK I, HOUBRAKEN M, et al. A Cytoscape app for motif enumeration with ISMAGS [J]. *Bioinformatics*, 2017, 33(3): 461-463.
- [20] ZHOU Y Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 1523.
- [21] CHOU T C, TALALAY P. Analysis of combined drug effects: A new look at a very old problem [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1983(4): 450-454.
- [22] CHOU T C, TALALAY P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: The combined effects of multiple drugs or

- enzyme inhibitors [J]. *Adv Enzym Regul*, 1984(22): 27-55.
- [23] CHOU J H, CHOU T C. Dose-effect analysis with microcomputers: quantitation of ED<sub>50</sub>, ID<sub>50</sub>, synergism, antagonism, low-dose risk, receptor ligand binding and enzyme kinetics: computer software for the IBM PC series [CP]. Cambridge (UK): Elsevier- Biosoft, 1989.
- [24] CHOU T C. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2): 440-446.
- [25] TAN X, HU L, LUQUETTE L J III, et al. Systematic identification of synergistic drug pairs targeting HIV [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(11): 1125-1130.
- [26] LOEWE S. The problem of synergism and antagonism of combined drugs [J]. *Arzneim-Forsch*, 1953, 3(6): 285-290.
- [27] BLISS C I. The toxicity of poisons applied jointly [J]. *Ann Appl Biol*, 1939, 26(3): 585-615.
- [28] YU H, CHEN J X, XU X, et al. A systematic prediction of multiple drug-target interactions from chemical, genomic, and pharmacological data [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37608.
- [29] BUREAU A, DUPUIS J, FALLS K, et al. Identifying SNPs predictive of phenotype using random forests [J]. *Genet Epidemiol*, 2005, 28(2): 171-182.
- [30] DENHAM M C, WHITTAKER J C. A Bayesian approach to disease gene location using allelic association [J]. *Biostatistics*, 2003, 4(3): 399-409.
- [31] ZHANG L, MUKHERJEE B, GHOSH M, et al. Bayesian modeling for genetic association in case-control studies: Accounting for unknown population substructure [J]. *Statistical Modelling*, 2006, 6(4): 352-372.
- [32] PREUER K, LEWIS R P I, HOCHREITER S, et al. DeepSynergy: predicting anti-cancer drug synergy with deep learning [J]. *Bioinformatics*, 2018, 34(9): 1538-1546.
- [33] GAO H J, YIN Z J, CAO Z W, et al. Developing an agent-based drug model to investigate the synergistic effects of drug combinations [J]. *Molecules*, 2017, 22(12): 2209.
- [34] CHEN X, REN B, CHEN M, et al. NLLSS: predicting synergistic drug combinations based on semi-supervised learning [J]. *PLoS Comput Biol*, 2016, 12(7): e1004975.
- [35] XU Q, XIONG Y, DAI H, et al. PDC-SGB: Prediction of effective drug combinations using a stochastic gradient boosting algorithm [J]. *J Theor Biol*, 2017(417): 1-7.
- [36] LI S, ZHANG B, ZHANG N B. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine [J]. *BMC Syst Biol*, 2011, 5(1): 1-13.
- [37] HU T, SINNOTT-ARMSTRONG N A, KIRALIS J W, et al. Characterizing genetic interactions in human disease association studies using statistical epistasis networks [J]. *BMC Bioinform*, 2011, 12(1): 1-13.
- [38] XU K J, SONG J N, ZHAO X M. The drug cocktail network [J]. *BMC Syst Biol*, 2012, 6(Suppl 1): S5.
- [39] YIN N, MA W Z, PEI J F, et al. Synergistic and antagonistic drug combinations depend on network topology [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93960.
- [40] LIU J L, ZHU J L, XUE J, et al. In silico-based screen synergistic drug combinations from herb medicines: A case using *Cistanche tubulosa* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16364.
- [41] CHEN D, ZHANG H M, LU P, et al. Synergy evaluation by a pathway-pathway interaction network: A new way to predict drug combination [J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(2): 614-623.
- [42] LIGETI B, PÉNZVÁLTÓ Z, VERA R, et al. A network-based target overlap score for characterizing drug combinations: High correlation with cancer clinical trial results [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129267.
- [43] CHEN D, LIU X, YANG Y P, et al. Systematic synergy modeling: Understanding drug synergy from a systems biology perspective [J]. *BMC Syst Biol*, 2015, 9(1): 1-10.
- [44] TUNG C W, WANG C C, WANG S S, et al. ChemDIS-Mixture: An online tool for analyzing potential interaction effects of chemical mixtures [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10047.
- [45] SUN Y, SHENG Z, MA C, et al. Combining genomic and network characteristics for extended capability in predicting synergistic drugs for cancer [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 8481.
- [46] JEON M, KIM S, PARK S, et al. In silico drug combination discovery for personalized cancer therapy [J]. *BMC Syst Biol*, 2018, 12(Suppl 2): 16.
- [47] ZHAO X M, ISKAR M, ZELLER G, et al. Prediction of drug combinations by integrating molecular and pharmacological data [J]. *PLoS Comput Biol*, 2011, 7(12): e1002323.
- [48] CHEN L, LI B Q, ZHENG M Y, et al. Prediction of effective drug combinations by chemical interaction, protein interaction and target enrichment of KEGG pathways [J]. *Biomed Res Int*, 2013(2013): 1-10.
- [49] ZHENG Q S, GUI C Q, SUN R Y. Quantitative analysis of analgesic effect and acute toxicity of aspirin, butabital and caffeine in combination to mice [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2000, 17(2): 93-97.
- [50] 高秋, 杨松, 陈燕春, 等. 姜黄素对阿霉素致大鼠心脏毒性的保护作用及机制探讨[J]. *山东医药*, 2014, 54(16): 27-29.
- [51] LIU Y B. Drug combination database construction and mechanism analysis [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2011.
- [52] YAO Y. Deciphering the combination principles and mechanism of action of traditional Chinese medicine from a systems pharmacology perspective [D]. Northwest A&F University, 2014.
- [53] LIU J L, LIU J J, SHEN F X, et al. Systems pharmacology analysis of synergy of TCM: An example using saffron formula [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 380.
- [54] YANG Y, HUANG C, SU X, et al. Deciphering the multicomponent synergy mechanism from a systems pharmacology perspective: Application to Gualou Xiebai Decoction for coronary heart disease [J]. *J Funct Foods*, 2018(47): 143-155.
- [55] HECHT J R, MITCHELL E, CHIDIAC T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5): 672-680.
- [56] YUAN H D, MA Q Q, CUI H Y, et al. How can synergism of traditional medicines benefit from network pharmacology? [J]. *Molecules*, 2017, 22(7): 1135-1154.

收稿日期: 2019-09-25

(本文责编: 曹粤锋)