

· 专家述评 ·



熊毅，研究员，博士研究生导师。教育部“长江学者奖励计划”青年学者，上海市计算机学会生物信息学专业委员会秘书长。聚焦于人工智能驱动的生物大分子功能预测与设计、药物发现及疫苗设计等研究方向。主持多项国家重点研发计划课题和国家自然科学基金面上项目。以通信作者在*Nature Machine Intelligence*等SCI收录期刊上发表论文40余篇。

## 人工智能赋能癌症协同药物组合预测的现状与挑战

谭洪<sup>1,2</sup>，林圣庚<sup>1,2</sup>，熊毅<sup>1,2</sup>

1. 上海交通大学生命科学技术学院，上海 200240；  
2. 上海交通大学张江高等研究院人工智能生物医药中心，上海 201203

〔摘要〕近年来，癌症的发病率和死亡率不断攀升，耐药性已成为目前癌症治疗的重大挑战。传统的单一化治疗方法并不能有效地应对肿瘤细胞的异质性及其多重耐药，常导致疗效不理想。药物联合治疗作为一种重要的治疗策略，可通过多药协同作用提高疗效并延缓耐药性的发展。然而，传统的药物组合筛选方法耗时且成本高昂。随着数据的积累和计算方法的发展，人工智能特别是深度学习在癌症协同药物组合预测中展现出巨大潜力。通过人工智能技术，研究人员可以更高效地预测药物组合是否存在协同作用，降低实验成本，发现新的潜在协同药物组合。然而，人工智能模型仍存在可解释性差、特征融合不充分及标注数据缺乏等问题。本文就人工智能在癌症药物组合协同作用预测中的应用进展予以综述。首先，介绍药物耐药机制及联合治疗的挑战，指出传统方法在药物组合筛选中的局限性。然后，介绍不同深度学习模型在癌症协同药物组合预测中的优缺点，包括前馈神经网络、图神经网络、自编码器、可见神经网络、Transformer及其扩展模型等。针对现有深度学习模型普遍存在的问题，本文提出了解决方案，包括利用多模态数据增强模型的泛化能力，采用迁移学习和多任务学习应对数据不足问题，以及设计更具可解释性的模型以推动临床应用。未来，药物协同组合预测领域有望通过开发标准化的协同指标、提升模型的可解释性、整合多模态数据及应对数据稀缺问题，进一步推动模型从实验室研究走向临床应用，从而为癌症治疗提供更有效的解决方案。

〔关键词〕癌症；协同药物组合；人工智能；深度学习

中图分类号：TP181 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.09.001

**Current status and challenges of artificial intelligence-enabled prediction of synergistic cancer drug combinations** TAN Hong<sup>1,2</sup>, LIN Shenggen<sup>1,2</sup>, XIONG Yi<sup>1,2</sup> (1. School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; 2. Artificial Intelligence Biomedical Center, Zhangjiang Institute for Advanced Study, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201203, China)

Correspondence to: XIONG Yi E-mail: xiongyi@sjtu.edu.cn

〔Abstract〕 In recent years, the incidence and mortality rates of cancer have been rising steadily, with drug resistance becoming a major challenge in cancer treatment. Traditional monolithic treatment approaches have proven ineffective in addressing the

基金项目：国家重点研发计划重点专项（2023YFC2506400）；国家自然科学基金面上项目（62172274）。

第一作者：谭洪（0009-0008-8030-6670），硕士。

通信作者：熊毅（0000-0003-2910-6725），博士，研究员，E-mail: xiongyi@sjtu.edu.cn。

heterogeneity of tumor cells and their multiple resistance mechanisms, leading to suboptimal therapeutic outcomes. Drug combination therapy, as a critical strategy, aims to enhance efficacy and delay the development of drug resistance through the synergistic action of multiple drugs. However, conventional methods for screening drug combinations are time-consuming and costly. With the accumulation of data and advances in computational methods, artificial intelligence, particularly deep learning, has demonstrated great potential in predicting synergistic drug combinations for cancer treatment. Artificial intelligence technologies allow researchers to efficiently predict whether drug combinations exhibit synergistic effects, reducing experimental costs and identifying novel potential synergistic combinations. Nevertheless, artificial intelligence models still face challenges such as poor interpretability, insufficient feature integration, and a lack of labeled data. This paper provided a comprehensive review of the advancements in artificial intelligence applications for predicting synergistic drug combinations in cancer therapy. First, it discussed the mechanisms of drug resistance and the challenges of combination therapy, highlighting the limitations of traditional drug combination screening methods. Then, it presented the advantages and disadvantages of various deep learning models used for predicting synergistic drug combinations, including feedforward neural networks, graph neural networks, autoencoders, visible neural networks, Transformer and their extended models. In response to the common issues in current deep learning models, this review proposed several solutions, such as leveraging multimodal data to enhance model generalization, employing transfer learning and multitask learning to address data scarcity, and designing more interpretable models to facilitate clinical application. In the future, the field of synergistic drug combination prediction is expected to benefit from the development of standardized synergy metrics, improvements in model interpretability, integration of multimodal data, and effective handling of data limitations, further advancing the transition of models from laboratory research to clinical practice, ultimately providing more effective solutions for cancer treatment.

[ **Key words** ] Cancer; Synergistic drug combinations; Artificial intelligence; Deep learning

## 1 引言

### 1.1 癌症耐药的困境

近年来, 全球新发癌症病例和死亡人数持续上升。国际癌症研究机构的最新数据<sup>[1]</sup>显示, 2022年全球新发癌症病例接近2 000万例, 癌症死亡人数达970万, 预计到2050年, 将有超过3 500万新发癌症病例, 比2022年增加约77%。与此同时, 人工智能技术正在迅速发展, 并在各个领域展示出巨大潜力。使用人工智能助力癌症治疗将是未来应对癌症挑战的关键方法之一。本文就人工智能助力癌症药物协同组合预测的研究进展予以综述。

目前, 抗肿瘤药物的多重耐药使癌症治疗变得更加复杂和充满挑战。癌症耐药机制主要包括药物灭活<sup>[2]</sup>、上皮-间充质转化<sup>[3]</sup>、药物外排<sup>[4]</sup>、运输抑制<sup>[5]</sup>、靶标改变<sup>[6]</sup>、DNA损伤修复<sup>[7]</sup>、细胞死亡抑制<sup>[8]</sup>及肿瘤异质性<sup>[9]</sup>等。在大多数情况下, 对于表型相同的癌症患者, 目前采用相同的治疗方法, 这种单一化的治疗方法没有考虑到每个肿瘤都是由不同类型细胞组成的, 这些细胞在突变和表观遗传标记上存在差异, 某些细胞可能对特定药物具有天然

耐药性或通过突变迅速获得耐药性, 导致疗效不佳<sup>[10]</sup>。

### 1.2 药物联合治疗策略的挑战与机遇

药物联合治疗被认为是提高抗癌药物疗效和克服耐药性的重要策略。联合治疗的理论依据是多种药物可用于发病机制中涉及的多条通路或多个靶点<sup>[11]</sup>, 从而降低药物剂量和毒性, 延缓耐药性的发展, 最终显著提升癌症治疗效果<sup>[12]</sup>。目前, 研究人员正在进行大量临床试验以寻找协同药物组合, 并取得了一定成果。例如, 紫杉醇、多西他赛、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合可以有效地治疗人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性的转移性乳腺癌<sup>[13]</sup>, 多西他赛和顺铂的组合可以有效地治疗胃癌<sup>[14]</sup>。

然而, 通过传统临床试验识别潜在药物协同组合既耗时又费力。为了加快这一过程, 研究人员通常使用两种主要的临床前测试方法: 细胞系测试 (体外) 和患者来源的异种移植模型测试。然而, 这两种方法各有其局限性: 首先, 癌细胞系不能完全反映患者体内的分子畸变<sup>[15]</sup>, 限制了其在临床应用中的可行性; 其次, 尽管异

种移植模型在保留患者肿瘤特性方面具有优势，但高昂的成本和复杂的操作流程限制了其广泛使用<sup>[16]</sup>。除了方法上的局限性，随着药物数量的增加，药物组合的搜索空间呈指数级增长，使得筛选所有可能的药物组合变得更加困难。

幸运的是，数据的积累助力了计算方法的发展。系统的大规模筛选技术，包括高通量筛选方法<sup>[17]</sup>和用于相互作用化合物的多重筛选方法<sup>[18]</sup>，已经积累了大量的药物组合数据库。在这些数据库中，每一个“药物-药物-细胞系”组合都有多种协同指标。例如，DrugComb数据库包含739 964种药物组合，提供了详细的协同效应评估<sup>[19]</sup>。此外，药理基因组学数据库如癌细胞系百科全书提供了来自不同谱系和种族的1 072个癌细胞系的综合特征，包括基因、RNA剪接、DNA甲基化、组蛋白H3修饰和microRNA表达等<sup>[20]</sup>。DrugBank数据库收录了药物和药物靶点的信息<sup>[21]</sup>。这些资源为开发计算方法提供了有力支撑，显著加速了协同药物组合的发现。

### 1.3 协同药物组合预测的计算方法

在过去的几十年里，各种计算方法被广泛应用于预测药物组合，包括系统生物学方法<sup>[22]</sup>、基于动力学模型的方法<sup>[23]</sup>、随机搜索算法<sup>[24]</sup>和机器学习算法<sup>[25]</sup>等。系统生物学方法侧重于生物网络的分析，通过研究生物分子之间的相互作用来预测药物组合的效果。然而，许多药物的生物学机制和药理学作用尚不清楚，使得该方法应用受限。基于动力学模型的方法是使用动力学方程模拟真实生物网络中节点的动态变化，以理解药物在细胞水平上的作用机制，但在定义生物网络时可能会遇到困难。随机搜索算法则通过迭代地组合并测量药物的疗效（如细胞存活率、抑制率等），以寻找最佳的药物组合，但其耗时较长且成本高昂。相比之下，机器学习算法作为数据驱动的方法不受这些限制。在有足够数据的情况下，它们可以学习输入特征（如药物和细胞系的表示）与输出（如Loewe协同评分）之间的复杂非线性关系。现有的机器学习算法可以分为经典机器学习算法（如随机森林<sup>[26]</sup>、贝叶斯网络<sup>[27]</sup>及逻辑回归<sup>[28]</sup>）和深度学习模型。

在许多情况下，特别是处理大规模药物组合数据时，深度学习模型已被发现优于经典机器学习算法。深度学习模型可以自动从原始数据中提取特征，消除对人工特征的依赖，并且更好地捕捉数据中的复杂关系和非线性模式。同时，深度学习模型可以有效地集成多模态异构数据。因此，本综述将重点介绍基于深度学习的协同药物组合预测方法。

## 2 深度学习在协同药物组合预测中的应用

### 2.1 深度学习模型的优缺点分析

深度学习在协同药物组合预测中的应用正在迅速发展，已经成为该领域的前沿技术之一。在协同药物组合预测中，常用的深度学习模型包括前馈神经网络<sup>[29]</sup>、图神经网络<sup>[30]</sup>、自编码器<sup>[31]</sup>、可见神经网络<sup>[32]</sup>、Transformer架构及基于Transformer的大语言模型<sup>[33]</sup>。本节将介绍上述深度学习模型的优缺点。

#### 2.1.1 前馈神经网络

前馈神经网络是一种基础的深度学习模型，由多个全连接层组成，通过简单的反向传播算法进行训练。由于结构简单，前馈神经网络已成为协同药物组合预测任务中被广泛使用的基准模型。Preuer等<sup>[29]</sup>提出的DeepSynergy采用了三层前馈神经网络架构，将基因表达作为细胞系特征，将3种类型的化学特征（扩展连接指纹、物理化学性质和二进制毒性特征）作为药物特征。通过在隐藏层中结合细胞系和药物组合信息，DeepSynergy构建了一个综合的隐特征向量，从而对药物组合的协同作用进行预测。DeepSynergy的提出标志着深度学习被首次应用于协同药物组合预测中。自2018年DeepSynergy发布以来，若干基于前馈神经网络的架构被提出。例如，Kuru等<sup>[34]</sup>在2021年提出了MatchMaker，MatchMaker相较于DeepSynergy的主要优势在于其使用了双重前馈神经网络结构，从而更有效地融合了药物-细胞系特征。这个改进使MatchMaker能够更好地处理药物与细胞系之间的复杂关系，从而提高了协同药物组合预测的准确性。

前馈神经网络在协同药物组合预测中具有架

构简单、计算效率高等优点,但无法处理药物与细胞系特征的复杂交互关系,此外也容易产生局部最优的情况<sup>[35]</sup>。

### 2.1.2 图神经网络

图神经网络能够将复杂的药物分子结构表示为图,从而捕捉重要的结构信息,因此在协同药物组合预测中获得了越来越多的关注。在图神经网络中,药物分子的原子被表示为图中的节点,原子之间的化学键被表示为边。Wang等<sup>[30]</sup>提出了DeepDDS,该方法应用图卷积网络和图注意力网络提取药物隐特征向量并使用前馈神经网络整合细胞系基因表达信息以预测协同药物组合。该方法的优越性在于通过注意力得分确定了药物的重要子结构,增强了深度学习的可解释性。除了对药物化学结构采用图表示外,Liu等<sup>[36]</sup>还提出了基于协同数据构建超图的方法,该方法从宏观层面建模,将细胞系和药物视为超图中的节点,若存在协同关系则建立边。超图中的边连接多个节点,因此可以自然地表示两种药物在不同细胞系中的协同情况。将药物和细胞系特征作为节点的属性,利用超图神经网络从药物-细胞系超图中更新节点特征以预测药物组合的协同作用。此外,该方法还重构了药物和细胞系的相似性网络,增强了模型的泛化能力。然而,该方法有一个显著缺点,即将所有药物协同组合视为一张超图,这意味着每次有新的药物组合加入时,都需要重新训练整个模型,导致模型更新的灵活性较差。

图神经网络在药物协同预测中具有能够捕捉药物分子结构信息、增强模型可解释性和处理复杂关系等优点,但具有高计算资源需求、训练时间长及泛化性差等缺点。

### 2.1.3 自编码器

自编码器是广泛用于生成任务的深度学习模型,常用于生成图像或语义文本。自编码器可以将高维数据映射到低维空间,从而降低数据的维度,同时保留尽可能多的原始信息。在协同药物组合预测中,由于细胞系的多组学数据通常涉及上千个基因或蛋白质的表达量,因此通过自编码器可以有效地处理这些高维数据。

AuDNNsynergy模型<sup>[31]</sup>利用3个自编码器来降低癌细胞系的基因表达、拷贝数变异和基因突变数据的维度,然后,将这些自建码器的输出与药物的化学描述符拼接起来,输入到前馈神经网络中,以预测药物组合的协同评分。自编码器在特征处理阶段发挥关键作用,但其存在可解释性差的重要缺陷。

### 2.1.4 可见神经网络

可见神经网络是一种独特的深度学习模型,旨在提供对特定过程潜在机制的可解释性。一个基于可见神经网络的模型实例是DrugCell<sup>[32]</sup>,它可以预测人类癌细胞对单一药物疗法的反应。该模型结合了可见神经网络和传统神经网络,借助基因本体论的先验知识来模拟细胞子系统的层次结构。这种模块化设计可以计算模型预测能力的相对局部改进分数,其表示每种药物反应中子系统模拟的生物机制的重要性,这些分数用于对DeepSynergy研究<sup>[29]</sup>中的25种药物进行排序,以识别潜在的协同药物组合。尽管DrugCell在预测准确性方面可能不如其他模型,但它提供了一种解释协同药物组合预测的方法。

### 2.1.5 Transformer架构及基于Transformer的大语言模型

Transformer架构在协同药物组合预测任务中展现出强大的特征提取能力和多模态数据融合能力,具有高度的可扩展性和灵活性。Hu等<sup>[37]</sup>提出的DTSyn模型使用细粒度和粗粒度的Transformer编码器捕捉药物化学亚结构-细胞系基因和基因-基因的关联,以及药物对之间和药物-细胞系的交互。这种多层次特征提取方法使特征进一步融合,提高了预测精度。

SynerGPT<sup>[38]</sup>和CancerGPT<sup>[33]</sup>作为基于Transformer的大语言模型,最大的优势在于利用了预训练的大规模文本语料库,从而能够进行少样本学习甚至零样本学习的协同药物组合预测。此外,SynerGPT通过创新的预训练方案(完全基于已知药物协同作用的数据进行训练),能够在上下文中学习药物组合的协同信息,而不依赖于其他领域的知识,这增加了其泛化能力。然而,这些模型也存在一些显著缺陷。首先,训练大模

型对计算资源的要求非常高，需要强大的计算能力和存储空间。此外，尽管这些模型在少量数据的情况下表现优异，但在数据量较大时，其性能提升的边际效益可能会减少。最后，这些模型在处理 and 解释生物学机制时，可能会产生“幻觉”现象，即作出预测并不完全基于事实，因而需要进一步验证其预测的准确性和合理性。

## 2.2 深度学习方法的局限性及解决方案

### 2.2.1 模型可解释性差

大部分现有的协同药物组合预测模型都能够预测两种药物之间是否存在协同作用，但在新药研发过程中，研究者不仅需要知道这两种药物是否存在协同作用，还需要知道这两种药物产生协同作用的原因及作用机制。当前各种模型的可解释性亟待提高，开发具有可解释性的深度学习模型至关重要。研究人员需要理解模型是如何得出某个预测结论的，以便信任并接受模型的建议。

解决方案：同时考虑药物靶标信息和系统生物学特征将提高模型的预测性能和生物学可解释性。例如，在亚通路水平上模拟药物对细胞的影响可能会提供更具启发性和更精细的信息，从而反映潜在的信号转导机制<sup>[39]</sup>。此外，设计将网络药理学模型和深度学习模型相结合的框架也可以帮助提高可解释性。

### 2.2.2 特征表示的缺陷

现有模型大多依赖于药物的一维和二维特征，药物的三维结构明显未得到充分利用。有研究<sup>[40]</sup>表明，药物的三维构象对于理解药物间的相互作用至关重要。除药物特征外，细胞系特征也表示也值得重新评估。据观察，在留细胞系交叉验证策略下，许多模型的表现不尽如人意<sup>[41-43]</sup>，留细胞系交叉验证策略尤其具有启发性，因为它代表了模型在实际应用中的预测能力<sup>[44]</sup>。这表明需要重新考虑这些模型中表征细胞系的方式。目前的大多数方法未能实现药物之间以及药物与细胞系之间特征的充分融合。此外，对于特征的评估也很重要。尽管大量复杂数据可以为模型提供更为丰富的药物和细胞系特征，但也可能引入大量背景噪声，从而导致模型过拟合，降低模型的泛化性。

解决方案：Liu等<sup>[45]</sup>提出的GraphMVP为有效利用药物的三维结构信息提供了范式，通过利用小分子的二维拓扑结构和三维几何视图进行自监督学习，GraphMVP能够有效地捕捉更丰富且更具有区分性的三维几何信息。此外，可以在现有的分子建模工具中，增加对三维构象的优化步骤，确保模型能够准确地捕捉和利用三维信息。在特征融合方面，重新评估细胞系特征表示，除了基因表达数据，还应考虑细胞系的其他表型数据，如蛋白质表达、代谢物水平等。在模型中综合整合药物之间以及药物与细胞系之间的信息，避免过度依赖单一特征，筛选出对模型预测最有贡献的特征，降低噪声影响。

### 2.2.3 数据缺乏

数据缺乏是使用深度学习预测协同药物组合的主要挑战之一<sup>[35]</sup>。药物组合数据库中根据不同组织进行分类后，数据呈现长尾分布。此外，对于包含新药物的组合，训练数据往往不足，这使得模型难以学习有效特征，导致预测结果不准确。

解决方案：建立多任务学习框架，利用不同任务之间的共享信息使模型学习到更丰富的知识，以弥补数据不足的缺陷，例如，可以将药物敏感性、药物协同预测及药物重利用等多个相关任务结合起来。通过共享底层特征表示，不仅可以提高数据利用效率，还可以提升模型的泛化能力。此外，迁移学习作为一种能够将已有知识应用于新领域的方法，为药物组合数据不足提供了解决方案，将预训练模型在新任务上进行微调，可以显著减少对大量标注数据的需求。

## 3 未来展望

综上所述，药物协同预测领域或将迎来几个重要的研究方向。首先，需要开发标准化的协同指标，以更好地评估和比较不同模型的性能。目前的指标如Loewe、Bliss、HSA和ZIP缺乏统一标准。其次，深度学习模型的“黑箱”特性限制了其在临床中的应用，因此需要开发更具有可解释性的模型，使研究人员和临床医师能够理解模型的预测过程，增强对预测结果的信任。多模态数据集集成也是未来的一个重要方向，通过进一步整

合基因表达、蛋白质相互作用和药物化学结构等多种数据,可以更全面地理解药物组合的协同效应,从而提高预测的准确性。此外,解决数据稀缺问题也是关键,通过数据增强、迁移学习和多任务学习等方法,提高模型在小样本数据上的表现。最后,需要注重模型在实际临床环境中的可行性和有效性,推动协同药物组合预测模型从实验室研究走向临床应用。通过在以上研究方向上的努力,协同药物组合预测有望在未来取得更大突破,为癌症的治疗提供更有效的解决方案。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

谭洪: 文章初稿撰写;

林圣庚: 文章审阅和修订, 文章写作指导;

熊毅: 文章审阅和修订, 提供基金支持。

#### [参 考 文 献]

- [ 1 ] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [ J ] . CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229–263.
- [ 2 ] MEIJER C, MULDER N H, TIMMER-BOSSCHA H, et al. Relationship of cellular glutathione to the cytotoxicity and resistance of seven platinum compounds [ J ] . Cancer Res, 1992, 52(24): 6885–6889.
- [ 3 ] HEERBOTH S, HOUSMAN G, LEARY M, et al. EMT and tumor metastasis [ J ] . Clin Transl Med, 2015, 4: 6.
- [ 4 ] ABOLHODA A, WILSON A E, ROSS H, et al. Rapid activation of *MDR1* gene expression in human metastatic sarcoma after *in vivo* exposure to doxorubicin [ J ] . Clin Cancer Res, 1999, 5(11): 3352–3356.
- [ 5 ] THOMAS J, WANG L H, CLARK R E, et al. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance [ J ] . Blood, 2004, 104(12): 3739–3745.
- [ 6 ] PAO W, MILLER V A, POLITI K A, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain [ J ] . PLoS Med, 2005, 2(3): e73.
- [ 7 ] BAO S D, WU Q L, MCLENDON R E, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response [ J ] . Nature, 2006, 444(7120): 756–760.
- [ 8 ] SETHI T, RINTOUL R C, MOORE S M, et al. Extracellular matrix proteins protect small cell lung cancer cells against apoptosis: a mechanism for small cell lung cancer growth and drug resistance *in vivo* [ J ] . Nat Med, 1999, 5(6): 662–668.
- [ 9 ] BYLER S, GOLDFAR S, HEERBOTH S, et al. Genetic and epigenetic aspects of breast cancer progression and therapy [ J ] . Anticancer Res, 2014, 34(3): 1071–1077.
- [ 10 ] BYLER S, SARKAR S. Do epigenetic drug treatments hold the key to killing cancer progenitor cells? [ J ] . Epigenomics, 2014, 6(2): 161–165.
- [ 11 ] MADANI TONEKABONI S A, SOLTAN GHORAIE L, MANEM V S K, et al. Predictive approaches for drug combination discovery in cancer [ J ] . Brief Bioinform, 2018, 19(2): 263–276.
- [ 12 ] 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.
- [ 13 ] SWAIN S M, BASELGA J, KIM S B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer [ J ] . N Engl J Med, 2015, 372(8): 724–734.
- [ 14 ] ROTH A D, MAIBACH R, MARTINELLI G, et al. Docetaxel (Taxotere)–cisplatin (TC): an effective drug combination in gastric carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), and the European Institute of Oncology (EIO) [ J ] . Ann Oncol, 2000, 11(3): 301–306.
- [ 15 ] GILLET J P, VARMA S, GOTTESMAN M M. The clinical relevance of cancer cell lines [ J ] . J Natl Cancer Inst, 2013, 105(7): 452–458.
- [ 16 ] CHOI S Y, LIN D, GOUT P W, et al. Lessons from patient-derived xenografts for better *in vitro* modeling of human cancer [ J ] . Adv Drug Deliv Rev, 2014, 79/80: 222–237.
- [ 17 ] LEHÁR J, KRUEGER A S, AVERY W, et al. Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity [ J ] . Nat Biotechnol, 2009, 27(7): 659–666.
- [ 18 ] TAN X, HU L, LUQUETTE L J 3rd, et al. Systematic identification of synergistic drug pairs targeting HIV [ J ] . Nat Biotechnol, 2012, 30(11): 1125–1130.
- [ 19 ] ZHENG S Y, ALDAHDOOH J, SHADBAHR T, et al. DrugComb update: a more comprehensive drug sensitivity data repository and analysis portal [ J ] . Nucleic Acids Res, 2021, 49(W1): W174–W184.
- [ 20 ] GHANDI M, HUANG F W, JANÉ-VALBUENA J, et al. Next-generation characterization of the cancer cell line encyclopedia [ J ] . Nature, 2019, 569(7757): 503–508.
- [ 21 ] 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.
- [ 22 ] YANG K, BAI H J, OUYANG Q, et al. Finding multiple target optimal intervention in disease-related molecular network [ J ] . Mol Syst Biol, 2008, 4: 228.
- [ 23 ] SUN X Q, BAO J G, YOU Z H, et al. Modeling of signaling crosstalk-mediated drug resistance and its implications on drug combination [ J ] . Oncotarget, 2016, 7(39): 63995–64006.
- [ 24 ] ZINNER R G, BARRETT B L, POPOVA E, et al. Algorithmic guided screening of drug combinations of arbitrary size for

- activity against cancer cells [ J ] . *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(3): 521–532.
- [ 25 ] WU L L, WEN Y Q, LENG D J, et al. Machine learning methods, databases and tools for drug combination prediction [ J ] . *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab355.
- [ 26 ] SIDOROV P, NAULAERTS S, ARIEY-BONNET J, et al. Predicting synergism of cancer drug combinations using NCI-ALMANAC data [ J ] . *Front Chem*, 2019, 7: 509.
- [ 27 ] 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.
- [ 28 ] HUANG H, ZHANG P, QU X A, et al. Systematic prediction of drug combinations based on clinical side-effects [ J ] . *Sci Rep*, 2014, 4: 7160.
- [ 29 ] 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.
- [ 30 ] WANG J X, LIU X J, SHEN S Y, et al. DeepDDS: deep graph neural network with attention mechanism to predict synergistic drug combinations [ J ] . *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab390.
- [ 31 ] ZHANG T Y, ZHANG L W, PAYNE P R O, et al. Synergistic drug combination prediction by integrating multiomics data in deep learning models [ J ] . *Methods Mol Biol*, 2021, 2194: 223–238.
- [ 32 ] KUENZI B M, PARK J, FONG S H, et al. Predicting drug response and synergy using a deep learning model of human cancer cells [ J ] . *Cancer Cell*, 2020, 38(5): 672–684.e6.
- [ 33 ] LI T H, SHETTY S, KAMATH A, et al. CancerGPT for few shot drug pair synergy prediction using large pretrained language models [ J ] . *NPJ Digit Med*, 2024, 7(1): 40.
- [ 34 ] KURU H I, TASTAN O, CICEK A E. MatchMaker: a deep learning framework for drug synergy prediction [ J ] . *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*, 2022, 19(4): 2334–2344.
- [ 35 ] PAN Y C, REN H T, LAN L, et al. Review of predicting synergistic drug combinations [ J ] . *Life*, 2023, 13(9): 1878.
- [ 36 ] LIU X, SONG C Z, LIU S C, et al. Multi-way relation-enhanced hypergraph representation learning for anti-cancer drug synergy prediction [ J ] . *Bioinformatics*, 2022, 38(20): 4782–4789.
- [ 37 ] HU J, GAO J, FANG X M, et al. DTSyn: a dual-transformer-based neural network to predict synergistic drug combinations [ J ] . *Brief Bioinform*, 2022, 23(5): bbac302.
- [ 38 ] EDWARDS C, NAIK A, KHOT T, et al. SynerGPT: in-context learning for personalized drug synergy prediction and drug design [ EB/OL ] . (2023-10-24) [ 2024-08-06 ] . <http://arxiv.org/abs/2307.11694>.
- [ 39 ] XU Y J, DONG Q, LI F, et al. Identifying subpathway signatures for individualized anticancer drug response by integrating multi-omics data [ J ] . *J Transl Med*, 2019, 17(1): 255.
- [ 40 ] HE H H, CHEN G X, CHEN C Y C. 3DGT-DDI: 3D graph and text based neural network for drug-drug interaction prediction [ J ] . *Brief Bioinform*, 2022, 23(3): bbac134.
- [ 41 ] WANG X W, ZHU H M, CHEN D Y, et al. A complete graph-based approach with multi-task learning for predicting synergistic drug combinations [ J ] . *Bioinformatics*, 2023, 39(6): btad351.
- [ 42 ] ZHANG P, TU S K. MGAE-DC: predicting the synergistic effects of drug combinations through multi-channel graph autoencoders [ J ] . *PLoS Comput Biol*, 2023, 19(3): e1010951.
- [ 43 ] PRETO A J, MATOS-FILIBE P, MOURÃO J, et al. SYNPREDE: prediction of drug combination effects in cancer using different synergy metrics and ensemble learning [ J ] . *Gigascience*, 2022, 11: giac087.
- [ 44 ] WANG Y, WANG J J, LIU Y. Deep learning for predicting synergistic drug combinations: state-of-the-arts and future directions [ J ] . *Clin Transl Discov*, 2024, 4(3): e317.
- [ 45 ] LIU S C, WANG H C, LIU W Y, et al. Pre-training molecular graph representation with 3D geometry [ EB/OL ] . (2022-05-29) [ 2024-08-06 ] . 2110.07728. <http://arxiv.org/abs/2110.07728>.

(收稿日期: 2024-08-07 修回日期: 2024-09-13)

(责任编辑: 李广涛)