

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260635

胰腺疾病治疗药物联合应用协同作用的评价方法与策略

刘书源^{1,2,3}, 马殊荣^{1,3}, 尚东^{1,2,3}

1 大连医科大学附属第一医院中西医结合临床国家重点学科实验室, 辽宁 大连 116000

2 大连医科大学中西医结合研究院(学院), 辽宁 大连 116000

3 大连医科大学附属第一医院普外科, 辽宁 大连 116000

通信作者: 尚东, shangdong@dmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-5003-5998); 马殊荣, mashurong@dmu.edu.cn (ORCID: 0009-0006-4136-6713)

摘要: 胰腺疾病具有诊治困难、作用机制复杂等特征。多药联用通过协同作用可实现增强药效、逆转耐药以及减少不良反应, 已成为改善胰腺疾病治疗的重要策略。本综述系统归纳了目前常用的药物联用协同作用评价方法, 包括等效线图解法、Chou-Talalay法、金正均法及权重配方法, 详细阐述了其理论基础、适用范围与局限性, 并总结其在胰腺癌与急性胰腺炎等疾病中的应用进展。通过比较不同方法在测量精度及实验依赖性方面的特点, 构建了面向胰腺疾病的多药联用效应评价框架, 为联合用药方案的筛选与优化提供依据, 并为未来协同评价模型的创新与联合治疗策略的开发提供思路。

关键词: 胰腺疾病; 药物协同作用; 药物评价

基金项目: 国家自然科学基金(82374248, 82304943); 辽宁省自然科学基金(2025-MS-250)

Evaluation methods and strategies for the synergistic effect of drug combinations in pancreatic diseases

LIU Shuyuan^{1,2,3}, MA Shurong^{1,3}, SHANG Dong^{1,2,3}

1. Clinical Key Laboratory of Integrated Medicine, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China; 2. Institute (College) of Integrative Medicine, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China; 3. Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China

Corresponding authors: SHANG Dong, shangdong@dmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-5003-5998); MA Shurong, mashurong@dmu.edu.cn (ORCID: 0009-0006-4136-6713)

Abstract: Pancreatic diseases are characterized by difficulties in diagnosis and treatment, as well as complex pathogenic mechanisms. Combined drug therapy can enhance therapeutic efficacy, overcome drug resistance, and reduce adverse effects through synergistic interactions and has thus emerged as an important strategy for improving the treatment of pancreatic diseases. This article systematically reviews the commonly used methods for evaluating the synergistic effect of drug combinations, including isobologram analysis, the Chou-Talalay method, Jin's formula, and the weighted sum method, as well as the theoretical basis, applicability, and limitations of each method, and this article also summarizes the recent advances in their application in pancreatic diseases including pancreatic cancer and acute pancreatitis. By comparing the characteristics of different methods in terms of measurement accuracy and experimental dependence, this article further proposes a framework for evaluating the effect of multi-drug combinations tailored to pancreatic diseases, thereby providing a basis for the screening and optimization of drug combination regimens, as well as new perspectives for the future development of synergistic evaluation models and combined therapeutic strategies.

Key words: Pancreatic Diseases; Drug Synergism; Drug Evaluation

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82374248, 82304943); Natural Science Foundation of Liaoning Province (2025-MS-250)

多药联用是指同时使用两种或两种以上的药物治疗疾病。大量研究表明,科学的药物组合可扬长避短,发挥减毒增效的作用^[1]。药物联用的协同作用,特指联合用药的效果超越各药物单独使用的总和,实现“1+1>2”的效应。胰腺疾病整体呈现病情危重、诊治复杂等特点,其中以胰腺癌和急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)最具代表性。胰腺癌起病隐匿,预后极差,被誉为“癌中之王”^[2];而AP起病急骤,并发症多,被视为“炎症之王”^[3]。随着对其发病机制理解的不断深化,单一靶点或单药治疗模式已难以完全满足临床需求,开发针对多个病理环节、能够有效协同发挥作用的联合治疗方案已成为重要趋势^[4]。当前研究中,多药联用在胰腺疾病领域的应用持续扩展,但其协同效应的科学评价仍缺乏统一标准。为此,系统梳理现有评价方法,对于推动更精准、高效的联合用药策略的设计与应用具有重要意义。本文旨在综述多药联用协同作用的评价方法,并探讨其在胰腺疾病中的应用价值。

1 胰腺疾病发病特点与多药联用的科学背景

胰腺癌是消化系统常见的恶性肿瘤,具有起病隐匿、早期诊断困难、转移性强以及病死率高等特点。临床上,适合手术根治的患者比例较低,且化疗获益有限^[3,5]。AP则以病程急骤、并发症多和重症患者病死率高为特征^[6]。然而,针对胰腺疾病治疗,目前尚缺乏疗效确切的药物方案^[6]。药物联用通过作用于多个靶点、多个亚群、多种疾病,有望实现更优的治疗效果。已有充分证据证明,药物联用在应对抗生素耐药性、治疗癌症及艾滋病等各种难治性疾病中广泛应用,且疗效显著^[7-8]。

药物联用主要有以下3种作用:相加作用,即联合用药药效等于预期药效;协同作用,即实际药效大于预期药效;拮抗作用,即实际药效小于预期药效。其中,药物联合协同作用,对于开发新的药物组合尤为重要。其能够提高药效,增强治疗效果,主要包括:(1)增加治疗有效性;(2)在降低剂量的同时维持或提升疗效,并减少毒性;(3)延缓或逆转耐药性的产生;(4)提供针对靶标与宿主反应的选择性协同作用^[9]。鉴于协同作用在优化治疗方面展现出的显著优势,本文深入探讨并着重阐述多药联用治疗中协同作用在胰腺疾病领域的具体应用。

2 常用的评价药物联用协同作用的方法

2.1 等效线图解法 等效线图解法主要通过计算 q 值来判断药物的协同作用,公式如下: $q=d_A/D_A+d_B/D_B$ 。式中,

d_A 、 d_B 分别代表药物A、B单独用药时产生与联合用药同等效应的剂量;而 D_A 、 D_B 代表与A、B药物联用时等效的剂量。根据 D_A 、 D_B 绘制等效线图,当 $q>1$, d_A 、 d_B 的交点位于等效线以上,呈凸形,联合用药为拮抗性;当 $q=1$, d_A 、 d_B 的交点与等效线重合,联合用药为相加性;当 $q<1$, d_A 、 d_B 的交点位于等效线以下,呈凹形,联合用药为协同性^[10-11]。

2.2 Chou-Talalay 法 Chou-Talalay 法由 Chou 和 Talalay 于1984年共同提出,是一种定量分析药物联合作用的方法,用于测得药物的协同作用。通过质量守恒定律中的中位效应方程,推导出联合指数(combination index, CI)公式,测得CI以判断药物间相互作用性质及强度大小,CI<1表示联合用药性质为协同;CI=1表示相加性;CI>1表示拮抗性,具体计算原理与细节请参考文献^[9,12-13]。

2.3 金正均法 金正均法也称概率相加法,通过计算合并效应值 Q 以判断两种药物之间是否具有协同作用,公式如下: $Q=E_{A+B}/(E_A+E_B-E_A \times E_B)$ 。式中, E_A 、 E_B 分别表示单独给A、B药物的效应; E_{A+B} 表示A、B药物联用时的效应。分子代表实际测得的合并效应值,分母代表合并效应的期望值, Q 为两者之比。若 $0.85 \leq Q < 1.15$,表明两种药物具有相加性;若 $Q \geq 1.15$,表明两种药物具有协同性;若 $Q < 0.85$,表明两种药物具有拮抗性^[14]。

2.4 权重配方法 权重配方法是结合优化拉丁方设计与均匀设计原理,针对复方药物量效关系特点,构建的一种新型数据分析法。通过前期实验得到多个药物有效剂量范围,根据一定的剂量梯度设计药物的6组不同剂量配比,通过进一步实验分析验证药物联用协同作用以及最佳药物剂量配比。该方法通过在预设剂量范围内引入权重分配与组合设计,可在有限实验次数下筛选潜在的最优配伍方案,因而在中药复方剂量优化研究中得到较为广泛的应用^[15]。

2.5 其他方法 此外,尚有多种评价方法,如简单代数法和相加法、等效半量相加法、Finney调和平均数法、 Q 值统计检验法、Webb分数乘积法、映射分析法、Logistic回归模型分析法、Weaver氏法和正交 t 值法等。

3 多药联用协同作用评价方法在胰腺疾病中的应用

3.1 Chou-Talalay 法 大量研究使用CI定量评估胰腺癌药物组合的协同效应。例如,热休克蛋白90抑制剂ICPD47联合吉西他滨(gemcitabine, GEM)或5-氟尿嘧啶时,不同效应水平下的CI值均<1,说明该组合在多剂量区间均呈稳定的协同效应^[16]。同类研究还证实,厄洛替尼+GEM、蛋白激酶B抑制剂GSK690693+腺苷、司美匹

韦联合多类靶向药等组合均在胰腺癌细胞系中表现出明确的协同作用^[17-19]。

这些案例揭示出 Chou-Talalay 法在胰腺癌研究中的典型适用场景:当单药剂量-效应关系清晰且可获得多点剂量反应数据时,该方法能够敏感捕捉协同趋势,并提供不同效应水平下的量化结果。因此,Chou-Talalay 法尤其适用于体外细胞模型中单药剂量-效应关系明确的研究场景,常用于机制研究及候选联合方案的精细筛选^[20]。但对于剂量反应不典型或存在平台效应的药物组合,其量化结果的稳定性仍需进一步验证。

3.2 等效线图解法 在他莫昔芬和壳梭孢素衍生物 ISIR-042 联合研究中,通过绘制等效线图可见曲线明显下凹,提示两种药物在 Panc-1 细胞中产生协同作用^[21]。类似地,他莫昔芬与蛋白酶体抑制剂 PS-341 联用时,半数抑制水平下的分数浓度总和均 <1 ,呈现典型凹形曲线^[22];榄香烯联合 GEM 的半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})亦落于等效线下方,同样说明存在协同作用^[23]。

上述应用表明,等效线图解法在胰腺癌中主要用于快速、可视化判断“是否存在协同”^[24]。当实验已获得多个剂量点,且药物效应呈连续变化时,该方法能够清晰呈现“协同-相加-拮抗”的几何特征。因此,该方法在机制探索及早期验证阶段具有较强的直观判别优势;但在剂量点稀疏或效应波动较大的情况下,其判读结果的稳定性和可靠性相对受限。

3.3 金正均法 金正均法常用于体内实验或仅能获得单一效应终点的研究。例如,在两亲性聚乙二醇-聚胶束联合还原响应性 GEM 前药 LA-SS-GE 的动物研究中,抑瘤率达 96.79%, Q 值为 1.17,提示存在明显的协同作用^[25]。同样,TTK 抑制剂 NMS-P715 联合低浓度 FOLFIRINOX 方案(奥沙利铂、伊立替康、亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶)、ATR 抑制剂 VE-822 联合 FOLFIRINOX 等组合在动物模型中均获得 $Q>1.15$ 的协同结果^[26-27]。

上述案例表明,金正均法适用于评价体内抑瘤率、生存率等质反应终点,可在数据点有限或难以绘制完整剂量-效应曲线时对药物相互作用提供快速判定^[28]。在胰腺癌动物实验中,由于数据常以二元或半定量形式呈现,金正均法能高效筛选出具有协同趋势的药物组合,为后续的体外机制验证及剂量优化提供依据。

3.4 权重配方法 在重症 AP 动物模型中,大黄素与黄芩素的不同配比通过权重配方法进行系统筛选。基于预设剂量梯度构建的 6 组组合显示,当二者比例为 1:2.2

时,在改善胰腺组织学损伤及降低血清 α -淀粉酶水平方面的效果最为显著^[29]。该研究体现了权重配方法在复方药物优化中的典型优势:可在实验次数有限的条件下快速确定最优组合,尤其适用于成分明确、剂量范围已知的中药复方研究。

上述结果表明,在涉及多成分、多剂量的胰腺炎治疗研究中,权重配方法可作为“配比优化工具”,提供明确的最优配方候选,但其结果仍需结合机制研究进一步确认^[16,30-31]。

综上所述,不同评价方法在胰腺疾病研究中的适用性与结论一致性仍存在明显差异,这也为协同效应的准确判定带来了新的挑战。

4 胰腺疾病中药物联用效应的评价挑战与方法优化策略

4.1 评价偏差的来源:胰腺微环境与传统评价体系的错配 胰腺疾病具有显著的纤维化、致密间质、低灌注及高度异质性等病理特征。上述因素共同导致药物在胰腺组织内的实际暴露呈现明显的空间不均一性,从而使剂量-效应关系在不同区域间发生显著波动^[2-3]。受此影响,常用协同评价方法的数学假设与数据依赖性被进一步放大,这可能导致不同方法对同一组数据得出截然不同的协同判断。

不同方法在胰腺疾病中易出现的偏差包括:Chou-Talalay 法依赖曲线的连续可拟合性,在胰腺癌中常出现低剂量区域的协同效应不稳定现象;等效线图解法基于单一等效点,容易因效应阈值波动而导致“错判”;金正均法忽略了剂量-效应非线性,因此无法揭示“中剂量有协同、低剂量无效”的常见现象;权重配方法则需要依赖通路信息设定权重,而胰腺疾病的信号通路交叉极其复杂,导致权重设定的敏感性高,影响结果的普适性。值得注意的是,4 种评价方法在纵向分析同一药物组合时可能得到相互矛盾的结论。例如,在部分胰腺癌药物组合研究中,Chou-Talalay 法在 50% 抑制水平下显示显著协同,而基于 IC_{50} 的等效线分析结果则可能仅判定为相加效应。这种差异主要源于胰腺癌剂量-效应曲线的非对称特征,使不同效应水平下的协同程度并不一致。同样,金正均法在动物实验中呈协同效应,但 Chou-Talalay 法在体外却可能显示拮抗效应,这通常源于体内药代动力学-药效动力学过程改变了药物的有效暴露区间。因此,对药物组合的评价应采用跨方法、跨模型的纵向整合分析,而非依赖单一方法得出结论。

4.2 方法改进方向:模型、算法与转化工具的多层级融合 为提升协同评价在胰腺疾病中的可解释性与转化价值,可从以下维度进行优化。(1)模型层面:使用高生理相关性模型减少体内外偏差。类器官、3D共培养模型及患者来源异种移植模型等能更好地模拟胰腺微环境^[32-36],将CI/Q值等指标延伸至这些高维模型,可显著改善体外-体内推断的不一致性。(2)数据层面:利用算法联用辅助剂量-效应曲线拟合。近年来,算法联用策略在胰腺疾病协同评价研究中逐渐展现出独特优势。相较于传统拟合方法,随机森林及深度学习模型在高噪声数据条件下更有利于稳定估算剂量-效应曲线的关键参数,并预测潜在协同区间^[37-39],从而降低传统方法对数据质量的敏感性。此外,基于多组学数据的预测算法,可在实验前筛选潜在协同组合,显著降低实验成本、缩短实验周期。例如,已有研究利用深度学习模型预测胰腺癌细胞对不同药物组合的敏感性,实现了从模型预测到体外验证的闭环^[40-41]。影像组学与算法联合应用,也在胰腺疾病的诊断中取得突破,为后续将协同药效预测与影像诊断结合提供了新方向^[42-43]。(3)转化层面:融合药代动力学-药效动力学模型进行剂量窗口预测。通过将体外协同指标与体内药物分布、传输限制与药代动力学参数结合,可以实现剂量区间推算与联用方案优化,从而提升结果的临床前转化价值^[44]。(4)场景化方法选择:基于研究目的的协同评价指南。初筛阶段:优先使用等效线图解法或金正均法,便于可视化判断。机制确认与精量化阶段:采用Chou-Talalay法评估多个效应水平的协同强度,适合曲线完整的体外模型。配方优

化:使用权重配方法快速定位最佳配比,并结合机制实验校准权重。临床前转化阶段:将金正均法/Chou-Talalay法与药代动力学-药效动力学、类器官/患者来源异种移植模型整合,校正体外-体内药物暴露水平差异。

最终,上述步骤可共同构建出:“初筛→精证→体内验证→配比优化”的评价路径。这种分阶段、多方法整合的策略有助于更全面、可靠地评价胰腺疾病中多药联用的协同效应。为便于对比参考,现将胰腺疾病中常用多药联合协同作用评价方法的特点、局限性及改进策略总结于表1。

5 总结与展望

多药联用作为提升胰腺疾病治疗效果的重要途径,其协同效应的科学评价对优化治疗策略具有关键意义。本文从多角度系统总结了4类常用评价方法(Chou-Talalay法、等效线图解法、金正均法及权重配方法)的理论依据、使用场景与局限性,并结合大量基础与临床前研究,梳理了其在胰腺癌和胰腺炎中的应用特点。现有证据显示,合理的药物联用策略在克服胰腺癌耐药性、改善炎症反应和调控胰腺微环境等方面发挥显著作用,显示出联合治疗在胰腺疾病中的巨大潜力。

尽管研究已取得显著进展,但仍面临若干关键挑战亟待突破:(1)当前,学界对协同、相加和拮抗等关键术语的界定缺乏统一标准^[45],各评价方法之间的数学假设与数据要求差异较大,导致结果的可比性与一致性有限。因此,未来需推动建立标准化、跨模型适用的协同效应评价体系,并加强该方法与人工智能、机器学习等

表1 胰腺疾病中应用多药联合协同作用评价方法的比较

Table 1 Comparison of assessment methods for synergistic effects of drug combinations in pancreatic diseases

评价方法	核心假设	胰腺疾病中特异性 偏倚来源	局限性	改进策略	最适研究阶段
Chou-Talalay法	基于质量作用定律与剂量-效应曲线	药物渗透不均→曲线斜率/IC ₅₀ 不稳定	低/高效应区的协同判断过于敏感	增加实验剂量点;引入3D类器官等高维模型;结合算法模型进行参数不确定性评估	体外精确验证
等效线图解法	剂量等效原则	效应跨区间波动→等效点偏移	依赖单一等效点,易受效应阈值波动影响;剂量点稀疏→可靠性受限	绘制多个效应区间(20%/50%/70%)进行交叉验证	体外初筛+3D交叉验证
金正均法	概率相加	无法识别剂量-效应非线性	不能辨别剂量窗口(如“中剂量协同、低剂量无效”)的动态协同现象	结合体外CI/等效线结果校正有效剂量	动物/患者来源异种移植模型、体内验证
权重配方法	基于药物贡献度加权	受预设剂量范围与组合矩阵限制	主观性强、依赖机制信息	引入多组学/机制网络数据定量权重	机制研究、配伍探索

注:CI,联合指数;IC₅₀,半数抑制浓度。

先进技术的融合应用,以期实现联合用药方案更高效、精准的探索和优化。(2)现有评价体系在表征复杂胰腺病理环境中的适用性存疑。未来需结合定量药理学、胰腺组织工程学及生物信息学等多学科方法,构建能够动态模拟胰液分泌、酶原激活等生理过程的体内外药效评价模型。(3)当前药物联用数据库存在显著偏差,肿瘤学研究占据主导地位,而针对胰腺特有病理机制的联用数据严重匮乏。亟需建立涵盖不同胰腺疾病分型的高质量多组学数据集,以支撑可精准预测药物协同网络的深度学习模型的构建与验证。(4)中药在治疗胰腺疾病中具有巨大潜力,而分子配伍已成为当代研究中药制剂的优选方案,其特点是以中医药“君臣佐使”理念为基础,通过将结构、药效清晰的多个有效分子进行组合,具有成分精简、质量稳定可控以及疗效确切等优势。未来研究应超越简单的配比优化,运用网络药理学、化学蛋白质组学和代谢组学等技术,深入解析中药复方多成分、多靶点和多通路协同作用的生物学基础,阐明其在调节胰腺微环境、逆转耐药以及抑制炎症风暴等方面的作用机制,从而为中药复方的现代化和国际化提供科学依据。

综上所述,药物联用协同效应研究将持续在推动胰腺疾病治疗策略创新方面发挥核心作用。随着先进实验模型、数据科学方法与跨学科研究的不断发展,未来将有望构建更加精准、可预测和可临床转化的联合用药体系,为胰腺疾病患者带来更多有效的治疗选择。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 刘书源负责文章总体设计与构思,起草论文;马殊荣负责对全文进行修订、润色与校对;尚东负责指导撰写文章并最终定稿。

参考文献:

- [1] PEARSON RA, WICHA SG, OKOUR M. Drug combination modeling: Methods and applications in drug development[J]. J Clin Pharmacol, 2023, 63(2): 151-165. DOI: 10.1002/jcph.2128.
- [2] NIU NN, SHEN XQ, WANG Z, et al. Tumor cell-intrinsic epigenetic dysregulation shapes cancer-associated fibroblasts heterogeneity to metabolically support pancreatic cancer[J]. Cancer Cell, 2024, 42(5): 869-884. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.03.005.
- [3] ANEY KJ, JEONG WJ, VALLEJO AF, et al. Novel approach for pancreas transcriptomics reveals the cellular landscape in homeostasis and acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2024, 166(6): 1100-1113. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.01.043.
- [4] JIN HJ, WANG LQ, BERNARDS R. Rational combinations of targeted cancer therapies: Background, advances and challenges[J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(3): 213-234. DOI: 10.1038/s41573-022-00615-z.
- [5] DU N, WEI MY, XU J. Advancements and frontiers in targeted therapy for pancreatic cancer[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2025, 30(2): 183-192. DOI: 10.10292/j.issn.1009-2501.2025.02.004.
- [6] 杜楠, 魏妙艳, 徐近. 胰腺癌的靶向治疗进展及前沿[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(2): 183-192. DOI: 10.10292/j.issn.1009-2501.2025.02.004.
- [7] QU YX, CAO F, DING YX, et al. Clinical characteristics and prognosis of acute pancreatitis with different etiologies[J]. Chin J Dig Surg, 2025, 24(5): 623-629. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250305-00086.
- [8] 曲元旭, 曹锋, 丁乙轩, 等. 不同病因急性胰腺炎的临床特征及预后情况[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(5): 623-629. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250305-00086.
- [9] XIA YS, WEI XY, GAO P, et al. Bismuth-based drugs sensitize *Pseudomonas aeruginosa* to multiple antibiotics by disrupting iron homeostasis[J]. Nat Microbiol, 2024, 9(10): 2600-2613. DOI: 10.1038/s41564-024-01807-6.
- [10] JAAKS P, COKER EA, VIS DJ, et al. Effective drug combinations in breast, colon and pancreatic cancer cells[J]. Nature, 2022, 603(7899): 166-173. DOI: 10.1038/s41586-022-04437-2.
- [11] CHOU TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies[J]. Pharmacol Rev, 2006, 58(3): 621-681. DOI: 10.1124/pr.58.3.10.
- [12] TALLARIDA RJ. Revisiting the isobole and related quantitative methods for assessing drug synergism[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 342(1): 2-8. DOI: 10.1124/jpet.112.193474.
- [13] LAM GKY. Analysis of interaction for mixtures of agents using the linear isobole[J]. Bull Math Biol, 1989, 51(3): 293-309. DOI: 10.1016/S0092-8240(89)80077-1.
- [14] CHOU TC. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method[J]. Cancer Res, 2010, 70(2): 440-446. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1947.
- [15] CHOU TC. The mass-action law based algorithms for quantitative econo-green bio-research[J]. Integr Biol, 2011, 3(5): 548-559. DOI: 10.1039/c0ib00130a.
- [16] WEI LS, LIN Q, LU YN, et al. Cancer-associated fibroblasts-mediated ATF4 expression promotes malignancy and gemcitabine resistance in pancreatic cancer via the TGF- β 1/SMAD2/3 pathway and ABCC1 transactivation[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 334. DOI: 10.1038/s41419-021-03574-2.
- [17] IANNUZZI JP, KING JA, LEONG JH, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: A systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2022, 162(1): 122-134. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.
- [18] ZHENG QS, SUN RY. Quantitative design of drug compatibility by weighted modification method[J]. Acta Pharmacol Sin, 1999, 20(11): 1043-1051.
- [19] ZHANG Q, QIN AY, QIN YG. Preliminary study of gemcitabine combined with erlotinib in the treatment of pancreatic cancer[J]. Anhui Med Pharm J, 2020, 24(10): 1952-1957. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.009.
- [20] 张强, 秦爱玉, 秦玉刚. 吉西他滨与厄洛替尼联合治疗胰腺癌的试验研究[J]. 安徽医药, 2020, 24(10): 1952-1957. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.009.
- [21] YANG DQ, ZHANG Q, MA YF, et al. Augmenting the therapeutic efficacy of adenosine against pancreatic cancer by switching the Akt/p21-dependent senescence to apoptosis[J]. EBioMedicine, 2019, 47: 114-127. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.068.
- [22] KATTAN WE, LIU JC, MONTUFAR-SOLIS D, et al. Components of the phosphatidylserine endoplasmic reticulum to plasma membrane transport mechanism as targets for KRAS inhibition in pancreatic cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(51): e2114126118. DOI: 10.1073/pnas.2114126118.
- [23] WANG SQ, ZHU YZ, YE H, et al. Study on schedule-dependent synergism and antagonism of the combination of 5-FU and baicalin in human carcinoma cells in vitro[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2014, 31(2): 129-133. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.02.019.
- [24] 王士群, 朱宇珍, 叶华, 等. 5-FU和黄芩苷在人类恶性上皮瘤细胞系中体

- 外联合给药方案依赖性效应研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(2): 129-133. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.02.019.
- [21] MIYAKE T, HONMA Y, URANO T, et al. Combined treatment with tamoxifen and a fusicoccin derivative (ISIR-042) to overcome resistance to therapy and to enhance the antitumor activity of 5-fluorouracil and gemcitabine in pancreatic cancer cells[J]. Int J Oncol, 2015, 47(1): 315-324. DOI: 10.3892/ijo.2015.2979.
- [22] BAI JR, DEMIRJIAN A, SUI JH, et al. Histone deacetylase inhibitor trichostatin A and proteasome inhibitor PS-341 synergistically induce apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 348(4): 1245-1253. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.07.185.
- [23] SONG JF, QIAN YF, CHENG JA, et al. Studies on the synergistic effects of elemene in combination with Gemcitabine on pancreatic cancer cells[J]. Strait Pharm J, 2014, 26(1): 142-144. 宋剑飞, 钱亚芳, 程建安, 等. 榄香烯协同吉西他滨杀伤胰腺癌细胞的实验研究[J]. 海峡药学, 2014, 26(1): 142-144.
- [24] ZHANG L, ZHANG MZ, HANG YN. Drug interaction analysis with isobolograms[J]. Int J Anesthesiol Resusc, 2007, 28(5): 472-476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2007.05.026. 张凌, 张马忠, 杭燕南. 等效线图解法在药效学相互作用研究中的应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2007, 28(5): 472-476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2007.05.026.
- [25] HUANG X. In situ self-assembly polypeptide combined with gemcitabine prodrug for pancreatic cancer treatment[D]. Changchun: Jilin University, 2022. 黄旭. 原位构建聚氨基酸组装体协同吉西他滨前药用于胰腺癌治疗[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [26] ZHENG XZ. The effect of a TTK inhibitor in combination with the FOLFIRINOX regimen on pancreatic cancer cell growth[D]. Zhanjiang: Guangdong Medical University, 2023. 郑旭圳. TTK抑制剂联合FOLFIRINOX方案对胰腺癌细胞生长的影响[D]. 湛江: 广东医科大学, 2023.
- [27] GONG ZY. Effects of ATR inhibitor on proliferation of pancreatic cancer cells and its mechanism[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2023. 龚志玉. ATR抑制剂对胰腺癌细胞增殖的影响及其机制[D]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [28] ZHAO WG, SUN Y, ZHUANG J, et al. Evaluation of the synergistic effect of matrine combined with adriamycin on human breast cancer cells by Jung-Kun Kim Q value method[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2018, 29(1): 33-36. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2018.01.011. 赵文歌, 孙月, 庄静, 等. 金正均Q值法评价苦参碱联合阿霉素对人乳腺癌细胞的协同作用[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(1): 33-36. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2018.01.011.
- [29] LI J, HUANG N, REN S, et al. Dosage optimization of compound emodin-baicalein on severe acute pancreatitis on the basis of weighted modification method[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2018, 38(9): 1099-1105. DOI: 10.7661/j.cjim.20180612.060. 李君, 黄娜, 任松, 等. 基于权重配方法的复方大黄素黄芩素治疗重症急性胰腺炎的组分配伍优化研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(9): 1099-1105. DOI: 10.7661/j.cjim.20180612.060.
- [30] HUANG JH, ZHANG M, WANG M, et al. Weighted modification model for analyzing drug interactions by the nonlinear mixed effect model: A case study[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2011, 16(10): 1121-1125. 黄继汉, 张密, 王民, 等. 权重配方模型的非线性混合效应分析: 一个药物相互作用研究实例[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(10): 1121-1125.
- [31] GE YL, SONG HY, ZHANG L, et al. Research on optimizing components compatibility of Jiangzhi granula in NAFLD treatment[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2011, 21(6): 363-365. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2011.06.014. 葛迎利, 宋海燕, 张莉, 等. 基于权重配方法的降脂颗粒治疗非酒精性脂肪性肝病组分配伍优化研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(6): 363-365. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2011.06.014.
- [32] NAVARRO-SERER B, WOOD LD. Organoids: A promising preclinical model for pancreatic cancer research[J]. Pancreas, 2022, 51(6): 608-616. DOI: 10.1097/MPA.0000000000002084.
- [33] SCHUTH S, LE BLANC S, KRIEGER TG, et al. Patient-specific modeling of stroma-mediated chemoresistance of pancreatic cancer using a three-dimensional organoid-fibroblast co-culture system[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 312. DOI: 10.1186/s13046-022-02519-7.
- [34] BAHL R, VENEGAS MATA C, NETH B, et al. Growing desmoplastic three-dimensional pancreatic cancer spheroids from co-culture[J]. J Vis Exp, 2024(211): e66625. DOI: 10.3791/66625.
- [35] DAS KK, HEEG S, PITARRESI JR, et al. ETV5 regulates ductal morphogenesis with Sox9 and is critical for regeneration from pancreatitis[J]. Dev Dyn, 2018, 247(6): 854-866. DOI: 10.1002/dvdy.24626.
- [36] DILLY J, HOFFMAN MT, ABBASSI L, et al. Mechanisms of resistance to oncogenic KRAS inhibition in pancreatic cancer[J]. Cancer Discov, 2024, 14(11): 2135-2161. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0177.
- [37] MUKHERJEE S, PATRA A, KHASAWNEH H, et al. Radiomics-based machine-learning models can detect pancreatic cancer on pre-diagnostic computed tomography scans at a substantial lead time before clinical diagnosis[J]. Gastroenterology, 2022, 163(5): 1435-1446. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.066.
- [38] ZHANG QH, LI HT, FANG GX, et al. Application and prospect of deep learning in primary liver cancer-related diagnostic model[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(1): 20-25. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.003. 张清华, 李海涛, 方国旭, 等. 深度学习在原发性肝癌相关诊断模型中的应用与前景[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 20-25. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.003.
- [39] SINKALA M, MULDER N, MARTIN D. Machine learning and network analyses reveal disease subtypes of pancreatic cancer and their molecular characteristics[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1212. DOI: 10.1038/s41598-020-58290-2.
- [40] POURMOUSA M, JAIN S, BARNAEVA E, et al. AI-driven discovery of synergistic drug combinations against pancreatic cancer[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 4020. DOI: 10.1038/s41467-025-56818-6.
- [41] GE J, GE J, TANG G, et al. Machine learning-based identification of biomarkers and drugs in immunologically cold and hot pancreatic adenocarcinomas[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 775. DOI: 10.1186/s12967-024-05590-0.
- [42] DING XL, CHEN X, CHEN MY, et al. Application of a multimodal model based on radiomics and 3D deep learning in predicting severe acute pancreatitis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(10): 2110-2117. DOI: 10.12449/JCH251022. 丁祥林, 陈鑫, 陈美玉, 等. 基于影像组学与3D深度学习的多模态模型在重症急性胰腺炎预测中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(10): 2110-2117. DOI: 10.12449/JCH251022.
- [43] ZOU LW, CAO YY, NIE ZW, et al. Segment Like A Doctor: Learning reliable clinical thinking and experience for pancreas and pancreatic cancer segmentation[J]. Med Image Anal, 2025, 102: 103539. DOI: 10.1016/j.media.2025.103539.
- [44] CHENG C, REN C, LI MZ, et al. Pharmacologically significant constituents collectively responsible for anti-sepsis action of XueBiJing, a Chinese herb-based intravenous formulation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(5): 1077-1092. DOI: 10.1038/s41401-023-01224-1.
- [45] MEYER CT, WOOTEN DJ, LOPEZ CF, et al. Charting the fragmented landscape of drug synergy[J]. Trends Pharmacol Sci, 2020, 41(4): 266-280. DOI: 10.1016/j.tips.2020.01.011.

收稿日期: 2025-10-12; 录用日期: 2025-12-19

本文编辑: 王莹

引证本文: LIU SY, MA SR, SHANG D. Evaluation methods and strategies for the synergistic effect of drug combinations in pancreatic diseases[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(6): 1475-1480. 刘书源, 马殊荣, 尚东. 胰腺疾病治疗药物联合应用协同作用的评价方法与策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(6): 1475-1480.