

基于多源信息结构化序列建模的药物推荐方法^{*}

邹鑫¹, 唐厂¹, 刘新旺², 郑晓², 刘袁缘¹, 安山³

¹(中国地质大学(武汉) 计算机学院, 湖北 武汉 430078)

²(国防科技大学 计算机学院, 湖南 长沙 410073)

³(天津大学 电气自动化与工程学院, 天津 300072)

通信作者: 唐厂, E-mail: tangchang@cug.edu.cn



摘 要: 药物推荐旨在依据患者的临床问诊信息, 制定出最适宜的药物治疗方案. 然而, 现有的药物推荐方法往往缺少对患者问诊序列中纵向和结构化特征的有效挖掘. 针对这一问题, 提出了一种端到端的基于多源信息结构化序列建模的药物推荐方法. 具体地, 该方法首先构建了高效的压缩编码器来刻画细粒度的 EHR 编码信息; 然后, 设计了一个循环注意力网络, 在时间维度上通过掩码注意力机制来捕捉问诊序列中的全局依赖关系, 允许网络在学习时动态地调整历史问诊的权重, 从而更准确地捕获问诊序列的纵向依赖关系; 此外, 引入图对比学习策略和知识增强检索模块以提高模型的结构化表征能力, 帮助理解药物之间的结构关系并降低 DDI 风险. 在 MIMIC-III 和 MIMIC-IV 等真实世界数据集上的实验结果表明, 所提方法在多个性能指标上都优于对比方法.

关键词: 药物推荐; 电子健康记录; 图对比学习; 多源信息; 注意力机制

中图法分类号: TP18

中文引用格式: 邹鑫, 唐厂, 刘新旺, 郑晓, 刘袁缘, 安山. 基于多源信息结构化序列建模的药物推荐方法. 软件学报, 2026, 37(3): 1374–1392. <http://www.jos.org.cn/1000-9825/7500.htm>

英文引用格式: Zou X, Tang C, Liu XW, Zheng X, Liu YY, An S. Drug Recommendation Method Based on Structured Sequence Modeling with Multi-source Information. Ruan Jian Xue Bao/Journal of Software, 2026, 37(3): 1374–1392 (in Chinese). <http://www.jos.org.cn/1000-9825/7500.htm>

Drug Recommendation Method Based on Structured Sequence Modeling with Multi-source Information

ZOU Xin¹, TANG Chang¹, LIU Xin-Wang², ZHENG Xiao², LIU Yuan-Yuan¹, AN Shan³

¹(School of Computer Science, China University of Geosciences, Wuhan 430078, China)

²(College of Computer Science and Technology, National University of Defense Technology, Changsha 410073, China)

³(School of Electrical and Information Engineering, Tianjin University, Tianjing 300072, China)

Abstract: Drug recommendation aims to formulate the most suitable medication treatment plan based on patients' clinical consultation information. However, existing drug recommendation methods usually lack effective exploration of longitudinal and structured features in patient consultation sequences. To address this issue, this study proposes an end-to-end drug recommendation method based on structured sequence modelling with multi-source information. Specifically, this method first constructs an efficient compression encoder to depict fine-grained EHR-encoded information. Then, a recurrent attention network is designed, which captures the global dependencies in the consultation sequence through a masked attention mechanism on the temporal dimension, allowing the network to dynamically adjust the weight of historical visits during learning. This enhances the accuracy of capturing longitudinal dependencies in consultation sequences. Moreover, by introducing a graph contrastive learning strategy and a knowledge-enhanced retrieval module, the model's capability for

* 基金项目: 国家自然科学基金 (62076228); 中国地质大学(武汉) 教学实验室开放基金 (SKJ2023234)

收稿时间: 2024-06-15; 修改时间: 2025-02-20; 采用时间: 2025-06-27; jos 在线出版时间: 2025-11-20

CNKI 网络首发时间: 2025-11-21

structured representation is improved, facilitating the understanding of the structural relationships among drugs and reducing the risk of DDI. Experimental results on real-world datasets (i.e., MIMIC-III and MIMIC-IV) demonstrate that the proposed method outperforms comparative methods across multiple performance metrics.

Key words: drug recommendation; electronic health record; graph contrastive learning; multi-source information; attention mechanism

近年来, 随着医疗领域数字化飞速发展, 先进的医疗机构积累了大量电子健康记录 (electronic health record, EHR)^[1]数据. 这些数据包括患者的个人信息、病历记录、检查结果和诊断等, 是医疗决策和患者管理的重要依据. 然而, 由于数据的庞大和复杂性, 传统的数据处理方法已经无法满足对数据的深入分析和利用的需求. 在此背景下, 人工智能 (artificial intelligence, AI) 技术开始在医疗领域中发挥重要作用^[2], 通过对海量的医疗数据进行分析 and 挖掘^[3], 提取其中的关联知识, 为医生和研究人员提供更为全面和准确的信息支持^[4]. 与此同时, AI 在数据挖掘^[5]方面的潜力也催生出了许多创新的医疗应用^[6], 包括复杂的随访咨询^[7]、医学影像分析^[8,9]以及慢性病管理^[10,11]等, 对未来医疗实践的潜在影响是十分深远的.

药物推荐是医疗实践中的一个重要环节, 它涉及对患者的疾病诊断、药物治疗方案的选择和调整等方面^[12-15]. 传统的药物选择过程需要医生花费大量时间和精力进行文献研究和经验判断, 存在一定的局限性. 而基于 AI 的药物推荐系统可以快速地为医生提供多个可选的药物组合方案, 根据患者的具体情况进行用药指导和评估, 帮助医生更好地根据患者健康状况制定安全有效的用药方案^[16]. 此外, 药物推荐系统还可以促进临床决策的科学化和规范化. 这有助于提高医疗质量和安全性, 减少误诊和漏诊的风险^[17]. 另一方面, 与目前热门的医学影像处理等领域所取得的进展相比, 药物推荐算法的研究仍然处于早期阶段. 对于药物推荐的预测准确性和安全性等方面仍然存在许多待解决的难题^[18]. 特别是在训练和验证这些模型时需要大规模、高质量、真实世界的数据集, 同时在利用患者数据进行模型开发时, 如何保护患者在诊治过程的健康数据, 避免被泄露等问题也亟待解决^[19].

药物推荐方法通过挖掘患者的纵向 EHR 数据, 结合临床指南、专家知识和药物信息, 由此建立模型来预测患者对不同药物的反应和疗效, 从而更全面地了解患者的健康状况, 给出安全有效的药物组合^[20]. 具体来说, 模型需要参考患者的历史问诊记录, 对患者的健康状况进行评估, 并根据历史用药信息和不断演变的病况为其定制安全且有效的用药方案. 如图 1 给出的纵向电子健康记录的简化示例所示, 直观上看, 临床医生能够评估各种健康状况随着时间的演变和相互作用, 从而开具有效且适合患者不断变化的健康状况的药物组合. 这种方法体现了对患者的药物治疗需求随着时序变化的微妙理解^[21], 旨在挖掘患者在历史诊断条件和当前诊断条件下的健康信息, 从而推荐安全可靠、具有针对性治疗效果的药物组合.

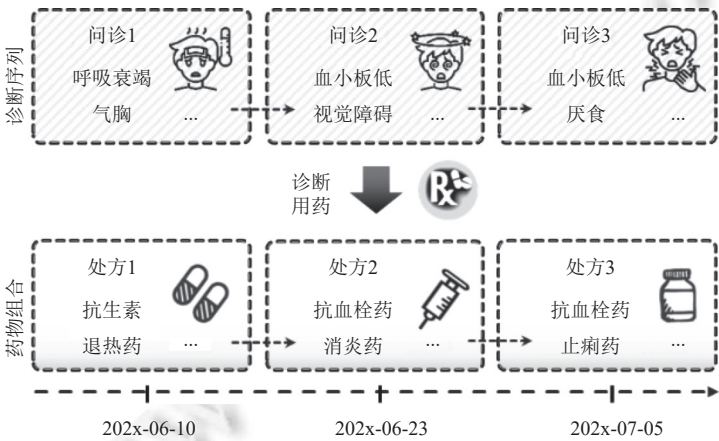


图 1 纵向电子健康记录的简化示例

与传统的商品推荐^[22-25]有所不同, 药物组合推荐面临着两个主要挑战. 首先, 传统的商品推荐系统通常是基于协同过滤或者基于内容推荐算法, 旨在找到所属同一群体喜爱的物品或是其他用户购买过的同类物品来推荐给

用户, 具体来说通常是计算单个物品表征与用户表征的匹配分数来向用户推荐单个物品^[26]. 然而, 在药物推荐中, 不同患者之间的疾病表现和治疗反应可能存在很大的差异, 因此需要根据不同患者的历史健康信息个性化地推荐一组治疗药物. 相对于传统的商品推荐, 药物推荐是一项更为复杂的任务; 其次, 不同的药物之间可能产生相互作用, 不当的药物组合会增加患者发生副作用的风险, 因而建模这些药物之间复杂的相互作用, 同时兼顾有效性和安全性是不可或缺的. 模型需要确保推荐的药物组合中不存在引起毒性或副作用的药物, 且 DDI (drug-drug interaction)^[27]等指标需要在安全阈值之内, 这对确保患者安全至关重要. 药物推荐模型往往需要根据患者历史问诊信息给出针对患者当前健康状况所适合的药物组合, 如图 2 所示, 这个过程包括如何有效挖掘历史问诊序列的纵向依赖信息这一挑战, 以及如何建模药物间 DDI 知识, 以优化患者治疗效果并最大程度降低与药物使用相关的风险. 据我们所知, 现有的药物推荐方法尚未充分挖掘和整合这些关键信息, 削弱了其在制定个性化治疗策略时的有效性.

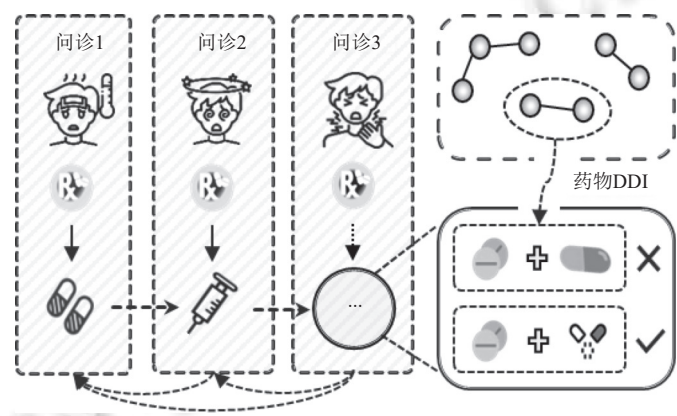


图 2 药物推荐过程的纵向依赖和 DDI 感知

针对上述两个挑战, 本文融合患者多源问诊信息, 设计了一种基于多源信息结构化序列建模的药物推荐方法 (drug recommendation method based on structured sequence modeling with multi-source information, SSMD), 其具备自适应地捕获 EHR 数据中存在的纵向依赖信息和结构化关系的能力. 具体而言, 为了有效模拟患者在多次问诊过程中的纵向信息依赖, 构建了一个循环注意力网络, 在时间维度上通过掩码注意力机制来捕捉问诊序列内的全局依赖关系, 允许网络在学习时动态地调整历史问诊的权重, 从而更精准地建模问诊序列的纵向依赖; 此外, 为了增强模型对结构化信息的表征能力, 引入了图对比学习策略, 设计了一个知识增强检索模块以深化模型对药物之间的结构关系的理解, 并致力于降低 DDI 风险. 通过这种结构化序列建模方法, 模型可以生成具有全局结构信息的拓扑表征. 在此基础上, 采用了一个朴素的全连接神经网络作为解码器, 用以生成符合当前患者特定需求的个性化药物治疗方案. 在 MIMIC-III 和 MIMIC-IV 两个真实数据集上的实验结果表明, 本文提出的药物推荐方法可以有效建模历史问诊序列的纵向依赖信息和结构化特征, 且相比于其他基线模型有明显的性能提升.

本文的主要贡献包括以下 3 个方面.

- 1) 提出了一种基于多源信息结构化序列建模的药物推荐方法 SSMD, 以挖掘患者在多次问诊中的纵向依赖关系和历史用药信息, 并利用药物 DDI 知识实现安全且有效的药物组合推荐.
- 2) 设计了一种循环注意力网络, 旨在学习问诊序列之间的依赖关系和历史用药信息, 利用掩码注意力机制增强原数据的语义关系, 提高模型可解释性.
- 3) 提出了一种基于图对比学习的药物检索框架来捕获药物之间的结构化关系嵌入, 通过构建的患者-药物字典查询并生成包含全局信息的拓扑表征.

本文第 1 节介绍药物推荐的相关方法和研究现状. 第 2 节介绍本文构建的基于多源信息结构化序列建模的药物推荐模型. 第 3 节通过对比实验和消融实验验证所提模型的有效性. 最后总结全文.

1 相关工作

1.1 图神经网络

在近几年, 深度学习技术对广泛的机器学习任务产生了显著的影响, 这些任务包括图像分类、视频处理、语音识别和自然语言理解等. 在这些任务中, 数据通常以欧几里得空间的形式表示. 然而, 随着应用领域的不断扩展, 越来越多的数据源自非欧几里得域, 并以图结构的形式存在, 其节点之间展现出复杂的关系和相互依赖性^[28]. 为了解决图数据的半监督学习问题, 研究者们提出了多种方法. Kipf 等人^[29]提出了一种图卷积网络 (graph convolutional network, GCN) 的方法. Li 等人^[30]则提出了一种门控图神经网络 (gated graph neural network, GGNN), 这是一种适用于处理非序列和序列输出的图神经网络变体. Hamilton 等人^[31]提出了 GraphSAGE 方法, 其核心思想是通过采样和聚合节点的局部邻域特征来生成节点嵌入. Veličković 等人^[32]引入了图注意力网络 (graph attention network, GAT), 利用带掩码的自注意力机制来自适应性地为每个节点分配邻居节点的权重, 无需高代价的矩阵运算, 为后续研究提供了新的思路. 接着, Gilmer 等人^[33]进一步提出, 现有图神经网络的核心在于学习一个信息传递算法和一个聚合过程, 用以计算输入图的全局函数. 他们将现行模型统一为一种称为消息传递神经网络 (message passing neural network, MPNN) 的通用框架.

图神经网络 (graph neural network, GNN) 以其出色的表征学习能力, 在多个领域已展现出广泛的应用潜力. 特别是在医疗保健领域, GNN 已经取得了显著的进展. 在药物相关性研究方面, GNN 的应用已经证明了其独特的优势. Ma 等人^[34]利用图神经网络构建了一个药物相关性图, 编码药物的多视角知识, 从而捕获药物之间的复杂关系. 通过这种方式, 研究人员能够更深入地理解药物之间的相互作用, 从而为药物研发提供了新的视角. Shang 等人^[35]在他们提出的 GAMENet 模型中, 将图神经网络应用于电子健康记录 (EHR) 图和药物-药物相互作用 (DDI) 图的编码工作. 通过这种方法, 他们成功地整合了关键的医疗和药物信息, 这对于提高医疗服务的质量和安全性具有重要意义. Wang 等人^[36]专注于利用图神经网络学习药物相关关系之间的依赖性, 并开发了一种动态多关系药物图, 该图能够有效表示药物之间的动态和多层次的关系, 为药物研究提供了更为丰富的数据支持. 在 SafeDrug^[37]模型中, Yang 等人利用图神经网络增强了基于药物分子结构的药物嵌入技术. 这种方法不仅显著提升了药物分子结构分析的精确度, 同时也为药物安全性评估带来了一种强有力的新型工具. 在这些突破性研究成果的启发下, 本研究也采用了图神经网络技术对 EHR 图和 DDI 图进行编码, 旨在进一步优化药物推荐系统. 我们期望能够向医疗专业人员提供更精确、个性化的药物选择建议, 以期提升治疗效果并最大限度地降低 DDI 的风险.

1.2 药物组合推荐

药物推荐是近年来一个很有前途的研究领域, 其关键挑战是如何将患者复杂的健康状况与安全有效的药物治疗方案进行精确匹配. 这项任务依赖于对患者健康数据的准确表征、对药物属性的有效编码以及深入的领域知识, 包括理解药物间相互作用和药物分子结构的特性. 目前, 对于药物组合推荐的研究可以大致分为 3 个主要类别: 基于规则的推荐方法、基于实例的推荐方法以及基于纵向数据的推荐方法.

基于规则的推荐方法主要依赖于预先定义的规则库, 这些规则通常由领域专家的知识构成, 用以指导药物选择和组合的过程. 这类方法比较少, 代表方法有: Gunlicks-Stoessel 等人^[38]开发的一种遵循硬编码协议的药物推荐系统, 专为青少年抑郁症患者的个性化治疗而设计. 这类方法的优势在于能够直接应用医学专家的知识和经验, 但其往往缺乏灵活性, 难以适应不同患者的具体情况, 因此在适用性方面存在限制. 此外, 在面对复杂多变的医疗需求时, 将这些传统规则与不断更新的医疗知识库相结合也是一大挑战.

基于实例的推荐方法则侧重于利用患者当前的健康信息构建患者表征模型, 忽略了历史问诊情况. Zhang 等人^[39]的研究就是一个很好的例子, 他们在多实例多标签的药物推荐框架下, 对患者当前问诊情况进行编码和建模, 从而预测药物组合. CompNet^[36]将其表述为无序马尔可夫决策过程, 通过深度 Q 学习来捕捉药物之间的相关性. 而 Gong 等人^[40]则采用了更为复杂的方法, 通过整合多种数据源和构建大型异构图来揭示患者疾病与用药之间的深层关系, 从而进行用药推荐. Tan 等人^[41]提出了一个基于症状的模型, 该模型仅使用症状和药物集, 并通过比较

这两组的表示来推荐药物. 此外, MedRec^[42]引入了知识图谱来提取症状与药物集之间的关系. 尽管如此, 这些方法往往忽视了对患者历史健康信息的深入挖掘和利用.

为了克服这一不足, 研究者们提出了一系列基于纵向数据的推荐方法, 这些方法专注于对患者的长期健康状况进行编码和分析, 以识别潜在的药物组合模式. 例如, DMNC 采用记忆网络来建模患者病史中诊断和程序的内部视图和跨视图关系. MetaCare++^[43]采用元学习技术来捕捉患者临床就诊之间的关系, 以预测冷启动诊断. Shang 等人^[35]利用循环神经网络 (recurrent neural network, RNN) 设计了一种基于记忆的网络结构, 该结构能够将患者的历史用药信息存储为字典形式, 从而构建出一个全面的纵向健康信息模型, 通过将长期患者记录与 EHR 图和药物知识库作为 DDI 图联合建模来处理 DDI 冲突关系. Yang 等人^[44]则采用了基于图的指纹消息传递神经网络 (MPNN) 来编码药物分子的功能性和连接性. 此外, Yang 等人提出了 MICRON^[44]模型, 该模型通过递归残差网络来模拟患者纵向记录中的变化趋势. 与 MICRON 相比, COGNet 捕获当前与所有历史记录之间的关系, 并通过复制历史处方中的药物来进行推荐. 值得注意的是, G-Bert 也采用预训练技术用于药物推荐. 具体而言, 它预训练了一个访问编码器, 用于建模单次就诊记录, 并在多次就诊数据上进行微调. MoleRec^[20]利用分子子结构感知的注意力方法来建模子结构之间的相互作用及其与患者健康状况的相关性. 更进一步的是, Wu 等人^[45]介绍了一种新型的 copy-or-predict 机制来生成药物. 然而, 这些方法并未针对患者医疗诊断和程序的时序信息和药物 DDI 相关的结构化信息进行统一建模, 导致性能受限.

1.3 多源信息融合

在多源信息融合领域, 融合策略通常基于信息处理的不同阶段被分类为早期融合、中期融合和晚期融合. 早期融合方法倾向于直接结合来自不同数据源的特征, 但这种方法由于在表征学习^[46]过程的早期阶段进行, 可能不足以解决特征维度不匹配或数据异构性问题, 从而可能导致融合后的特征空间含有冗余信息. 中期融合策略得到了广泛应用, 它允许模型在不同层级结构中整合于非同源的特征, 这通常有助于捕获更为丰富的与任务相关的信息. 晚期融合方法则着重于处理不同数据源之间的差异性, 通过分别对每个数据源执行特征提取和预测, 最后将得到的预测标签或特征进行合并, 缺点是模态间的交互较少, 可能会丢失一些细节信息和潜在的深层次关系, 导致融合结果不稳定. 多源数据的特征集成是一项具有挑战性的任务^[47], 需要仔细考虑数据的独特属性、特定任务的需求, 以及可用的计算资源. 例如, 早期融合可能因数据异构性和特征维度不匹配导致冗余信息, 而晚期融合可能因模态间交互不足导致信息损失. 因此, 在选择融合策略时, 需要根据任务的具体需求、数据的特点以及计算资源的限制进行权衡.

研究人员在药物推荐系统中引入了多源信息融合方法, 旨在通过整合来自不同数据源的信息, 如临床记录、实验室结果和基因组学数据, 以提高药物推荐系统的准确性和个性化程度. 通过综合考虑患者多方面信息, 医生可以更全面地了解患者的健康状况, 从而制定更有针对性的治疗方案. 例如文献 [35,37,41,45], 通过将诊断、手术等信息作为联合输入以更准确地刻画患者的健康轮廓. 在这一多源信息融合框架的支撑下, 药物推荐系统能够更精确地预测患者对特定药物组合的反应, 有效规避潜在的药物相互作用和不良反应, 从而提高治疗的有效性并减少患者用药风险. 此外, 多源信息的整合^[48]能够弥补单一数据源的不足, 提供更全面的健康信息视图. 这不仅丰富了药物推荐系统的知识基础, 也为医生在制定治疗决策时提供了更为坚实的信息支持, 增强了决策的科学性和合理性. 在实际应用中, 多源信息融合技术为药物推荐系统带来的优势不仅体现在预测精度的提升, 还体现在对患者个体差异的精准把握上.

2 结构化序列建模方法

为了解决现有方法在如何利用患者的历史健康信息, 以及如何处理不同输入之间的复杂关联上面临的问题, 本文提出了基于多源信息结构化序列建模的药物推荐方法, 方法的总体框架如图 3 所示. 本节首先对研究中使用的关键术语和概念进行了明确的定义, 然后详细概述了模型的 4 个模块: EHR 信息编码、患者纵向表征、结构化关系表征和药物表征.

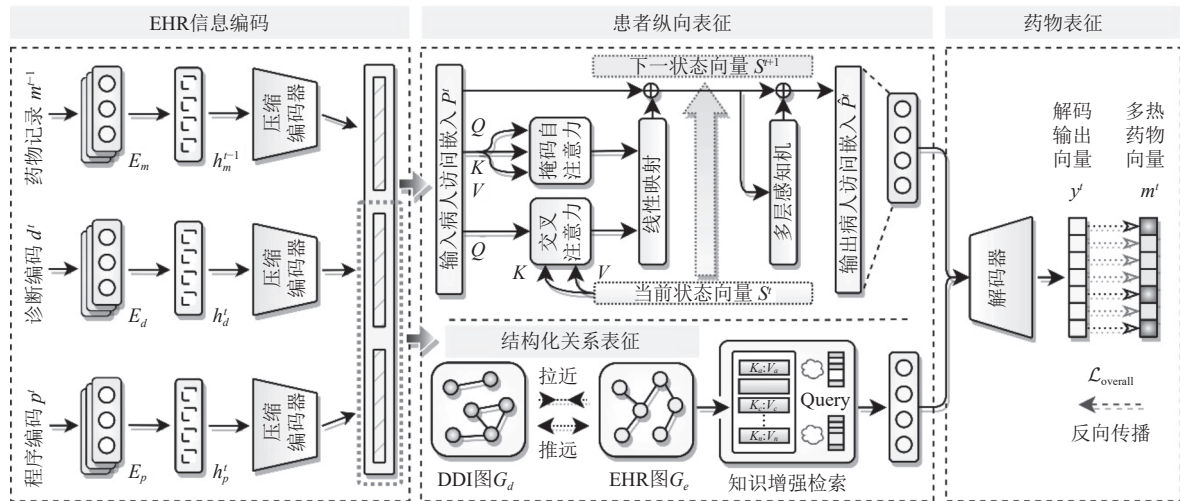


图3 基于多源信息结构化序列建模的药物推荐方法的总体框架

2.1 基本定义

定义 1. 纵向电子健康记录. 纵向电子健康记录是一种详细记录患者医疗历史信息的数据结构, 它以纵向向量的形式存储了患者的完整病史. 这种数据结构包括了诊断代码、手术代码和药物代码, 这些代码都是以二进制的形式表示的, 即多热向量. 这些向量可以表示为 $[d^t, p^t, m^t]_{t=1}^V$, 其中 $d^t \in \{0, 1\}^{|\mathcal{D}|}$, $p^t \in \{0, 1\}^{|\mathcal{P}|}$, $m^t \in \{0, 1\}^{|\mathcal{M}|}$, 跨越不同的时间点直到当前时间点 T . $\mathcal{D}$ 、 $\mathcal{P}$ 、 $\mathcal{M}$ 表示相应的集合.

定义 2. 药物组合推荐. 给定患者的电子健康记录 (EHR) 数据, 包括诊断序列 $\langle d^1, d^2, \dots, d^t \rangle$ 和手术序列 $\langle p^1, p^2, \dots, p^t \rangle$, 药物序列 $\langle m^1, m^2, \dots, m^{t-1} \rangle$, 以及药物-药物相互作用 (DDI) 邻接矩阵 A_d , 我们的目标是学习一个药物推荐函数 Rec , 根据患者在时间点 t 的诊断代码 d^t 、手术代码 p^t , 产生一个多热输出 y^t .

2.2 EHR 信息编码

在临床诊疗过程中, 医师通常根据患者当前的诊断和手术信息来制定相应的药物治疗方案. 此外, 当患者拥有过往的医疗记录时, 医师还会综合考虑患者的病史、手术史以及用药史, 以便为患者提供更为个性化的药物治疗建议. 为了实现这一目标, 可以通过编码这些医疗信息来生成一个密集且高质量的患者健康表征. 本文使用诊断、手术和药物这 3 个代码序列作为输入, 其中药物代码始终位于其他两个医疗记录之后. 对于仅有单次就诊记录的患者, 由于缺乏历史医疗信息, 本文采用了填充嵌入的方法来处理药物代码输入. 这种方法旨在捕捉患者健康状况与药物治疗之间的关联性, 且允许模型处理不同长度的输入序列, 确保模型能够在只有有限医疗记录的情况下也能为患者提供合理的药物组合方案.

为了有效挖掘纵向 EHR 数据中患者健康信息, 本研究构建了两个嵌入矩阵 E_d 和 E_p , $E_d \in \mathbb{R}^{|\mathcal{D}| \times \dim}$ 和 $E_p \in \mathbb{R}^{|\mathcal{P}| \times \dim}$ 的每一行分别对应于一个特定诊断或手术的嵌入向量, 其中 $\dim$ 代表嵌入空间的维度. 给定一个多热编码的诊断向量 $d^t \in \{0, 1\}^{|\mathcal{D}|}$ 和手术向量 $p^t \in \{0, 1\}^{|\mathcal{P}|}$, 本文通过输入向量与嵌入矩阵的点积操作将相应的诊断和手术代码映射到嵌入空间中, 具体映射过程如下所示:

$$h_d^t = d^t E_d, h_p^t = p^t E_p \quad (1)$$

其中, h_d^t 是诊断代码的嵌入向量, h_p^t 是手术代码的嵌入向量. 该嵌入方法使得模型能够在嵌入空间中捕获诊断与手术之间的语义关联, 进而提高模型对 EHR 数据的挖掘能力. 同样地, 药物输入向量也被映射成相应的嵌入向量 $h_m^{t-1} = m^{t-1} E_m$, 其中 m^{t-1} 表示前一次问诊 $t-1$ 时间点的药物记录向量, 通过这样的映射, 药物信息也能够与诊断和手术信息建立起内在联系.

进一步地, 为了充分挖掘 EHR 数据中隐含的细粒度信息, 本文构建了压缩编码器将前期学到的嵌入映射至一

个更为紧凑的特征空间中. 该编码器以代码级嵌入作为输入, 并且利用自注意力机制来捕捉和学习医疗事件之间的结构关系. 具体而言, 压缩编码器由原型对齐引导的自注意力模块构成, 其数学表达如下:

$$C'_* = \mathcal{A}(H'_*, Z'_*, Z'_*) \quad (2)$$

$$\mathcal{A}(Q, K, V) = \text{Softmax}\left(QK^T / \sqrt{\Upsilon}\right) \cdot V \quad (3)$$

其中, $Z'_* = \mathcal{A}(Q'_*, H'_*, H'_*)$ 且 $* \in \{m, d, p\}$, Q'_* 为可学习的原型矩阵, Υ 为相关系数. 在获得 3 个医疗事件 (诊断、手术、药物) 的编码集表示后, 将这些表征整合为患者综合表征 P' , 作为当前就诊中患者的综合状态表征, 具体形式如下:

$$P' = [\Xi(C_m^{-1}) \oplus \Xi(C_d) \oplus \Xi(C_p)] \quad (4)$$

其中, Ξ 表示求和操作, 用于合并历史问诊信息, 例如对于前一次问诊的药物使用信息 C_m^{-1} , 通过求和操作可以将不同时间点关于药物使用的相关信息进行整合, 突出药物使用的总体趋势和累积影响; $\oplus$ 代表拼接操作, C_m^{-1} 、 C_d 和 C_p 分别表示前一次问诊的药物使用信息、当前的诊断信息和手术信息. 通过这一操作, 综合了多源的特征信息, 为后续患者-药物交互建模提供高判别性的表征基础.

2.3 患者纵向表征

在具体的临床诊断中, 医生为了做出准确的诊断往往需要参考患者的病史. 现有的模型在处理患者病史数据时, 通常采用循环神经网络 (RNN) 来对这部分信息进行建模, 以学习患者的纵向表征, 即从患者的历史医疗信息中挖掘出随时间变化的健康特征和规律. RNN 模型存在着一些明显的局限性. 一方面, 当面对长时间序列的数据时, RNN 在建模过程中会遇到梯度消失或梯度爆炸等问题, 导致无法有效地对长序列进行建模, 从而难以充分捕捉患者长时间内积累的病史信息. 另一方面, RNN 无法根据不同序列输入的重要程度动态调整权重, 这使得它在处理复杂的患者病史数据时, 不能准确地突出关键信息, 无法充分建模患者的纵向依赖信息, 即无法很好地理解患者不同时间点的医疗信息之间的关联和依赖关系. 受到 block-recurrent Transformer 等工作^[49,50]的启发, 本文设计了一个循环注意力网络 RAN, 旨在将注意力机制与 RNN 模型相结合来更好地建模患者纵向表征. 在循环注意力网络中, 患者综合表征和隐藏状态向量之间的更新流至关重要, 因为这决定了模型如何理解患者数据.

在处理患者医疗信息时, 考虑到患者隐私的极端重要性, 本文借鉴 GPT (generative pre-trained Transformer)^[51] 大模型的思想, 通过添加掩码向量以防止在建模患者历史问诊记录时个人健康信息被泄露. 具体来说, 就是通过添加掩码向量的方式来防止在对患者历史问诊记录进行建模时特征被意外泄露, 使得模型在学习过程中不会直接接触到这些隐私数据, 从而在保证模型性能的同时, 最大程度地保护患者的隐私. 具体地, 通过状态向量结合注意力机制来挖掘患者问诊信息:

$$Q'_c = \mathcal{A}(P', S', S') \quad (5)$$

$$Q'_s = \mathcal{A}(P', P', P') \quad (6)$$

其中, S' 表示隐藏状态, 其在处理序列数据时负责存储和传递患者问诊的时序信息, 可以理解为一个携带了患者历史信息的“记忆单元”, 随着模型对序列数据的逐步处理, 它不断更新并保留患者在不同时间点的关键信息. Q'_c 和 Q'_s 分别表示通过交叉注意力和自注意力后的表征, 在这个过程中, 相当一部分信息更新的任务被委托到生成注意力权重的过程中.

为了使模型能够更好地捕获患者历史问诊记录中的纵向信息, RAN 模型对隐藏状态向量和问诊级别表示之间的更新流进行了优化. 问诊级表征的更新流从当前问诊中的隐藏状态和患者综合表征中学习纵向信息, 即基于历史状态表征来更新信息, 具体公式如下:

$$\hat{P}' = \mathcal{F}([Q'_c \oplus Q'_s] W_\pi^T + P') \quad (7)$$

其中, $\mathcal{F}: \mathbb{R}^{d_p} \rightarrow \mathbb{R}^{dim}$ 是一个残差映射, $W_\pi \in \mathbb{R}^{n_p \times d_p}$ 是一个可学习的权重矩阵.

隐藏状态向量 S' 携带患者的时间信息, 问诊级表征基于历史状态表征更新信息, 使得模型能够在处理当前问诊信息时, 充分利用患者的历史信息, 从而更准确地理解患者的健康状况. 类似于问诊级表征更新流, 状态向量的更新函数可以表示如下:

$$S^{t+1} = g_1(h'_\Delta, h'_\Delta) \quad (8)$$

$$h'_\Delta = g_2(\mathcal{A}(S', P', P'), \mathcal{A}(S', S', S')) \quad (9)$$

其中, g_* 表示门控机制, 用于控制信息在网络中的流动. 在本研究中采用的是 LSTM (长短期记忆) 门控机制, 以处理传统 RNN 中存在的梯度消失和梯度爆炸问题, 具体实现细节如下:

$$g(u', s') = u' \odot i' + z' \odot k' \quad (10)$$

$$z' = \tanh(W_z s' + b_z) \quad (11)$$

$$i' = \sigma(W_i s' + b_i + 1) \quad (12)$$

$$k' = \sigma(W_k s' + b_k - 1) \quad (13)$$

其中, $\odot$ 表示哈达玛积, $W_z \in \mathbb{R}^{n_z \times d_z}$ 、 $W_i \in \mathbb{R}^{n_i \times d_i}$ 、 $W_k \in \mathbb{R}^{n_k \times d_k}$ 分别表示不同的可学习权重矩阵, $b_* \in \mathbb{R}^{d_*}$ 是可学习的偏置向量.

2.4 结构化关系表征

GCN 可以视为拉普拉斯平滑的一种特殊实现. 具体而言, 图卷积操作将图中顶点的特征与其邻域节点的特征融合. 这种平滑操作通过对同一聚类区域内的顶点特征执行平均化处理, 降低了进行节点分类时卷积图结构复杂性的障碍, 这也是 GCN 在图数据处理中有效的主要原因之一. 然而, GCN 的应用同时引入了过度平滑的风险, 这可能导致节点特征变得过分同质化, 进而使得属于不同聚类区域的节点之间的区分度下降. 例如, 在对医学病例数据进行图卷积处理之后, 可能会在已知的药物组合使用和潜在的 DDI 之间生成边. 为了平衡药物组合推荐任务中对 EHR 信息的编码与 DDI 知识的约束, 本文开发了一种基于图对比学习的结构化关系表征框架, 进一步优化图卷积学习过程. 具体来说, 首先采用朴素的图卷积网络作为图编码器来捕获局部结构信息, 公式如下:

$$\tilde{A}_* = D^{-1/2}(A_* + I)D^{-1/2} \quad (14)$$

其中, D 是一个对角矩阵, $D_{ii} = \sum_j A_{ij}$, I 为单位矩阵, $\tilde{A}_*$ 表示图卷积算子. 接着, 通过两层 GCN 来编码 EHR 药物组合信息和 DDI 嵌入.

$$G_e = \tilde{A}_e \text{ReLU}(\tilde{A}_e \mathbb{E}_e) W_e \quad (15)$$

$$G_d = \tilde{A}_d \text{ReLU}(\tilde{A}_d \mathbb{E}_d) W_d \quad (16)$$

其中, W_e 和 $W_d \in \mathbb{R}^{dim \times dim}$ 为隐藏权重参数矩阵, $\mathbb{E}_e$ 和 $\mathbb{E}_d \in \mathbb{R}^{|M| \times dim}$ 为来自 EHR 图和 DDI 图的药物嵌入表征, 所有 W_* 在训练阶段进行更新.

为了进一步挖掘节点之间的拓扑信息与图结构属性的关系, 本文设计了一种图对比学习算法. 首先, 关于正负样本对的选取, 本研究将具有 DDI 的药物治疗组合视为负样本对, 而不存在 DDI 的药物视为正样本对. 通过计算 EHR 图和 DDI 图之间的差异, 将具有 DDI 的药物组合 (负样本对) 推远, 降低推荐组合的 DDI, 即通过最大化输入与正样本之间的互信息, 以提高推荐的准确性和可靠性. 本文采用随机混合具有 DDI 的药物治疗组合来创建负例, 因为图对比编码器需要以形式为 (推荐药物, DDI 图) 的正负例进行训练. 对于负样本对的约束, 旨在它们的嵌入之间设置一个间距 ϕ . 图对比损失的具体定义为:

$$\mathcal{L}_c = \frac{1}{2} [\mathbb{I}_p \|G_e - G_d\|^2 + (1 - \mathbb{I}_p) \Omega^2] \quad (17)$$

其中, $\Omega = \max(0, \phi - \|G_e - G_d\|)$, $\mathbb{I}_p$ 表示如果 DDI 出现在药物推荐方案中则匹配为 1, 如果没有出现在药物组合中则等于 0. 通过图对比学习可以捕获结构化信息, 并约束药物组合中的 DDI 率.

为了进一步提高模型的结构化表征质量, 本文设计了知识增强检索模块, 以在时间上定位最相似患者表征, 并检索最相关的药物组合. 具体来说, 通过计算不同药物注意力来检索与患者健康向量 u' 最相关的信息作为输出表征, 如公式 (18) 所示:

$$\hat{H}' = G_e^T [\sigma(\mathbb{D}_k^t u') \cdot \mathbb{D}_v^t] \quad (18)$$

其中, $u^t = [\Xi(C_d^t) \oplus \Xi(C_p^t)] W_1^T \in \mathbb{R}^{dim}$, σ 表示 Sigmoid 激活函数, $\mathbb{D}^t = \{u^i : m^i\}_{i=1}^{t-1}$ 可以视为一个向量化的可索引字典, $\mathbb{D}_k^t = [u^1; \dots; u^{t-1}]$ 代表键值对中的键向量, $\mathbb{D}_v^t = [m^1; \dots; m^{t-1}]$ 表示值向量, 当 $t = 1$ 时, $\mathbb{D}^t$ 不存在. $\sigma(\mathbb{D}_k^t u^t) \cdot \mathbb{D}_v^t$ 可表示为通过计算问诊注意力从字典 $\mathbb{D}^t$ 的药物向量中生成历史药物分布的过程. 通过这种方式, 我们能够在患者的历史健康记录和当前病状的基础上, 推荐出最相关的药物组合.

2.5 药物表征

为了预测患者的药物治疗方案, 首先将获得的患者综合健康表征 $\hat{P}^t$ 和结构化嵌入 $\hat{H}^t$ 进行整合, 这里采用了直接的拼接操作, 以获得一个全面的表征, 包含了患者的健康状况信息, 还反映了患者与可能治疗方案之间的关联性. 接着, 本文将整合后的表征作为解码网络的输入, 具体数学公式表示如下:

$$\hat{y}^t = \text{Decoder}([\hat{P}^t \oplus \hat{H}^t]) \quad (19)$$

其中, $\text{Decoder}: \mathbb{R}^{(d_p+d_h)} \rightarrow \mathbb{R}^{|\mathcal{M}|}$ 表示由一层全连接神经网络构成的解码器, $\hat{y}^t$ 表示最终的药物治疗向量. 在实际应用中, 通常不会为患者推荐所有可能的药物, 而是会选择那些得分较高的药物. 为此, 我们引入了一个阈值 δ . 只有当某种药物的得分大于这个阈值时, 才会将这种药物纳入推荐的药物列表. 这样, 就得到了一个包含了一系列药物的多热向量 $\hat{C}^t$, 具体如下:

$$\hat{C}^t = \{\hat{y}_i^t | \hat{y}_i^t > \delta, 1 \leq i \leq |\mathcal{M}|\} \quad (20)$$

其中, $\hat{C}^t$ 中的每个元素都对应一种药物, 其值表示了这种药物是否被推荐. 如果某种药物的得分大于阈值 δ , 那么在 $\hat{C}^t$ 中相应位置的元素会被标记为 1, 否则被标记为 0. 医生便可以根据这一结果列表, 综合考虑患者的具体病情和个体差异, 为患者定制最为适宜的药物组合方案进行治疗.

2.6 模型训练和推理

在训练阶段, 所有可学习的参数都会被优化以最小化损失函数. 在推理阶段, 模型的工作流程与训练时相同, 即接收输入数据并通过网络结构产生输出结果. SSMD 通过综合损失进行端到端训练, 这意味着从输入到输出的整个处理流程都在一个统一的框架内被学习和优化.

本文将药物组合推荐视为一项多标签二元分类任务. 每种药物的预测被视为一个单独的子问题, 采用二元交叉熵损失作为目标的一部分. 此外, 本研究还根据经验采用了多标签合页损失以确保真实标签的得分与其他标签相比保持明显的优势, 从而使结果更加稳健. 二元交叉熵损失的计算公式如下:

$$\mathcal{L}_B = - \sum_{i=1}^{|\mathcal{M}|} m^i \log \hat{y}_i^t + (1 - m^i) \log (1 - \hat{y}_i^t) \quad (21)$$

其中, m^t 表示真实的多标签药物向量, $\hat{y}_i^t$ 表示预测的药物推荐向量. 多标签合页损失的计算公式如下:

$$\mathcal{L}_M = \frac{1}{|\mathcal{M}|} \sum_{j=1}^{|\mathcal{M}|} \sum_{i=1}^{|\mathcal{M}|} \max(0, 1 - \hat{y}^t[\hat{C}_i^t] + \hat{y}^t[j]) \quad (22)$$

其中, $\hat{y}^t[i]$ 表示第 t 次问诊时向量第 i 行的值, $\hat{y}^t[\hat{C}_i^t]$ 表示第 t 次问诊时由预测标签集 $\hat{C}_i^t$ 索引的第 i 行预测标签. 最后本文构建的总损失函数表示为:

$$\mathcal{L}_{\text{overall}} = \mathcal{L}_B + \alpha \mathcal{L}_M + \beta \mathcal{L}_C \quad (23)$$

其中, α 和 β 是用于平衡不同损失的权重参数. 通过优化 $\mathcal{L}_{\text{overall}}$ 可以得到整个模型. 模型的优化如算法 1 所示.

算法 1. SSMD 模型学习过程.

输入: 训练集 $\mathcal{T}$, 超参数 α, β 和 DDI 矩阵 A_d ;

输出: $\text{Rec}(m^{t-1}, d^t, p^t | \Theta)$; /*预测函数*/

1. for X in $\mathcal{T}$ /*迭代*/

2. $\{m^{t-1}, d^t, p^t\}_{i=1}^V \leftarrow X$; /*构建训练样本*/

```

3.  for  $t$  in  $1 : V$  /*循环每次问诊*/
4.       $h_s^t = *E_s$ ; /*嵌入表征, 公式 (1)*/
5.       $P^t = [\Xi(C_m^{t-1}) \oplus \Xi(C_d^t) \oplus \Xi(C_p^t)]$ ; /*患者健康表征, 公式 (4)*/
6.       $\hat{P}^t = \mathcal{F}([Q_c^t \oplus Q_s^t] W_2^T + P^t)$ ; /*更新的患者纵向表征, 公式 (7)*/
7.       $G_s^t = \tilde{A}_s \text{ReLU}(\tilde{A}_s E_s) W_s$ ; /*EHR 和 DDI 图编码, 公式 (15), 公式 (16)*/
8.       $\hat{H}^t = G_e^T [\sigma(\mathbb{D}_k^t u^t) \cdot \mathbb{D}_v^t]$ ; /*图结构引导的知识增强检索, 公式 (18)*/
9.       $\hat{y}^t = \text{Decoder}([\hat{P}^t \oplus \hat{H}^t])$ ; /*公式 (19)*/
10. end for
11.  $\mathcal{L}_{\text{overall}} = \mathcal{L}_B + \alpha \mathcal{L}_M + \beta \mathcal{L}_C$ ; /*计算损失*/
12. end for
13. 根据损失优化网络参数  $\Theta$ ; /*模型训练*/

```

算法 1 的时间复杂度, 主要在于以下 5 个核心组件的计算成本: 1) EHR 信息编码: 每个患者的 EHR 数据需要经过诊断、手术和药物信息的嵌入转换, 复杂度为 $O(d)$, 其中 d 为嵌入维度患者的 EHR 数据包含 T 次问诊, 则每次问诊的编码复杂度为 $O(d)$, 总计为 $O(T \cdot d)$. 2) 患者纵向表征更新 (RAN 模块): 每次问诊的处理过程需要通过循环注意力机制更新患者的纵向表征. RAN 模块的计算复杂度与问诊次数 T 和嵌入维度 d 成正比. 由于每次计算中涉及注意力权重的计算和历史状态的更新, 其时间复杂度为 $O(T \cdot d^2)$. 3) 图对比学习模块: 图对比学习模块包括 EHR 图和 DDI 图的编码. 假设药物空间的大小为 $|M|$, 药物的嵌入维度为 d , 则图卷积计算复杂度为 $O(|M| \cdot d^2)$ (公式 (15) 和 (16)). 该复杂度与药物数量和嵌入维度相关, 并且在图卷积计算过程中, 需要进行两层图卷积运算. 此外, 图对比学习损失的计算 (公式 (17)) 需要对正负样本对进行计算, 计算复杂度为 $O(|M|^2)$ (即需要遍历所有药物组合). 4) 知识增强检索: 在知识增强检索中, 我们需要基于患者的健康表征 u^t 和历史药物组合 D^t 计算相似度 (公式 (18)). 历史药物记录的数量为 T , 每次计算的复杂度为 $O(T \cdot d)$ (通过注意力机制来计算历史药物的加权聚合). 5) 解码器: 解码器 (公式 (19)) 需要将患者的综合表征和结构化嵌入作为输入, 进行全连接操作. 假设解码器的输出维度为药物空间大小 $|M|$, 则计算复杂度为 $O(|M| \cdot d)$. 总体时间复杂度为 $O(T \cdot d^2 + |M| \cdot d^2 + T \cdot d)$.

3 实验分析

为了验证本研究所提出算法的有效性, 本文在公开可用的 MIMIC-III 和 MIMIC-IV 两个临床数据集上进行实验, 并采取通用的评价标准, 以对模型的性能进行量化评估. 以下是具体的实验细节与结果分析.

3.1 实验数据

为了展示本文提出的 SSMD 模型的有效性, 本文在 MIMIC-III^[52]和 MIMIC-IV^[53]这两个公开可用的电子健康记录数据集上进行了完整实验. 关于所使用数据集的详尽统计数据已在表 1 中提供. 诊断信息和手术序列是通过 ICD-9 (详见 <http://www.icd9data.com/>) 编码的. 此外, 本文从 Twosides 数据库^[54]中筛选了排名靠前的 40 类 DDI, 具体数据由 ATC 第 3 级代码报告.

表 1 已处理数据集的统计信息

统计项	MIMIC-III	MIMIC-IV
患者数量	6350	9036
问诊次数	15032	20616
平均/最大问诊次数	2.37/29	2.28/28
诊断空间	1958	1892
手术空间	1430	4939
药物空间	112	131

本文实验是基于 Python 3.7.16 的 PyTorch 1.11.0 实现, 在具有 256 GB RAM 和 NVIDIA Titan V GPU 的 Intel Xeon E5-2678 机器上完成测试. 基于验证集选择最佳超参数. 模型使用 Adam 优化器, 学习率设置为 1×10^{-3} , 批大小为 4, 训练 50 个 epoch.

3.2 评价指标及基准模型

在本研究中, 为了深入评估所提出模型的综合性能, 我们采用了 4 种广泛使用的评估指标, 包括 *Jaccard* 相似系数 (*Jaccard*)、*F1* 分数 (*F1-score*)、精确率-召回率曲线下面积 (*PRAUC*) 以及药物-药物相互作用率 (也称 *DDI rate*). 其中, *DDI* 率是一种关键的安全性能指标, 用于衡量预测结果中成对药物相互作用发生的概率. 接下来, 我们将对上述各项评估指标进行详细定义和解释:

Jaccard 系数可以用于确定预测的药物组合与实际药物组合的相似度. 我们通过对患者 x 的总体问诊次数进行平均计算得出最终的 *Jaccard* 相似性得分:

$$Jaccard = \frac{1}{N_x} \sum_{i=1}^{N_x} \frac{|\{i : m'_i = 1\} \cap \{i : \hat{y}'_i = 1\}|}{|\{i : m'_i = 1\} \cup \{i : \hat{y}'_i = 1\}|} \quad (24)$$

其中, $\cap$ 表示集合的交集运算, $\cup$ 表示集合的并集运算, N_x 表示患者 x 的问诊总数.

F1 分数是一种衡量分类模型性能的指标, 它同时考虑了模型的精度和召回率, 适用于类别分布不均衡的情况. 在医学数据分析中, *F1* 分数常用于评估模型的诊断性能. 对于患者 x , *F1* 分数计算如下:

$$Precision^f = \frac{|\{i : m'_i = 1\} \cap \{i : \hat{y}'_i = 1\}|}{|\{i : \hat{y}'_i = 1\}|} \quad (25)$$

$$Recall^f = \frac{|\{i : m'_i = 1\} \cap \{i : \hat{y}'_i = 1\}|}{|\{i : m'_i = 1\}|} \quad (26)$$

$$F1-score = \frac{2}{N_x} \sum_{i=1}^{N_x} \frac{Recall^f \cdot Precision^f}{Precision^f + Recall^f} \quad (27)$$

PRAUC 则通过对精确率-召回率曲线下的面积进行积分来度量模型的整体性能. 我们将药品推荐视为一个检索问题, *PRAUC* 的计算方法如下:

$$PRAUC = \frac{1}{N_x} \sum_{i=1}^{N_x} \sum_{k=1}^{|M|} Precision(k)^f \Delta Recall(k)^f \quad (28)$$

$$\Delta Recall(k)^f = Recall(k)^f - Recall(k-1)^f \quad (29)$$

其中, k 是检索到的药品在排序中的排名, $Precision(k)$ 是在排序后的检索列表中截止 k 时的精度, $\Delta Recall(k)$ 是从药品 $k-1$ 到 k 的召回率变化.

DDI 率是指模型预测为正例的药物对中, 真实存在 *DDI* 的比例, 具体定义为预测药物中存在的 *DDI* 对数除以可能的药物组合对的对数, 即: *DDI* 率=*DDI* 对数/可能的药物组合对的对数.

$$DDI\ rate = \frac{1}{N_x} \sum_{i=1}^{N_x} \frac{\sum_{l,k=1}^{|\hat{C}^i|} \mathbf{1}\{[A_d]_{lk} = 1\}}{\sum_{l,k=1}^{|\hat{C}^i|} 1} \quad (30)$$

其中, $\hat{C}^i$ 为预测结果, 而 $\mathbf{1}\{\cdot\}$ 是一个函数, 当 $\{\cdot\}$ 中的表达式为真时返回 1, 否则返回 0.

为了验证我们提出的 SSMD 模型在药物组合推荐任务中的优越性, 本文选取了 13 种基线方法进行对比实验. 具体来说, 这些比较方法包括如下.

1) LR (logistic regression): 一种带有 L2 正则化的逻辑回归模型, 广泛应用于分类问题. 采用 One-vs-Rest (OvR) 多类策略进行多标签预测, 即一类样本拟合一个分类器.

2) ECC (ensembles classifier chain)^[55]: 使用多热向量对诊断和手术集进行编码, 并利用多个 SVM 分类器进行

多标签预测. 通过 `scikit-learn` 包实现.

3) RETAIN^[56]: 基于 RNN 的序列预测模型, 利用注意机制和门控机制来提高预测的可解释性. 实现了两个 64 维的 GRU 作为双层 RNN, 采用 Adam 作为优化器, 学习速率范围为{1E-5, 5E-5, 1E-4}.

4) LEAP^[39]: 采用基于 LSTM 的生成模型, 根据诊断信息来进行药物组合推荐. 因为 LEAP 是一个基于序列的模型, 最大药物组合大小被设置为 20.

5) DMNC^[57]: 依靠深度记忆网络结构来捕捉长期依赖关系, 增强模型编码能力. 采用 64 维的嵌入表来表示医疗代码, 解码器是一个 64 维的 GRU. 与 LEAP 相同, 最大药物组合大小同样设置为 20.

6) GAMENet^[35]: 进一步结合记忆增强神经网络和图神经网络, 以此推荐药物组合. 使用了原文提供的超参数, 采用 64 维的嵌入和 64 维的 GRU 作为 RNN.

7) MICRON^[44]: 采用循环残差学习来预测药物变化的模型, 根据药物变化和最后一次问诊的用药进行药物推荐. 学习速率范围为{1E-5, 5E-5, 1E-4}.

8) SafeDrug^[37]: 使用局部和全局编码器捕获药物分子的结构信息, 来预测安全的用药组合. 学习速率范围为{1E-5, 5E-5, 1E-4}.

9) 4SDrug^[41]: 用于推荐小型药物集, 以确保更少的 DDI. 学习速率在{1E-5, 5E-5, 1E-4}.

10) Carmen^[58]: 设计了一种上下文感知的图神经网络, 并提出了一种非传递 DDI 编码方案, 以此学习更好和更高可区分性的药物嵌入.

11) SHAPE^[50]: 提出药物推荐的分级编码机制, 可以从患者的各种记录中挖掘更准确的表示, 同时设计了一个自适应课程学习模块, 用于可变的患者访问记录. 学习速率在{1E-5, 5E-5, 1E-4}.

12) AKA-SafeMed^[59]: 基于注意力机制和知识扩充策略的药物推荐模型, 采用自关注机制从患者的历史就诊中学习诊断和过程向量的权重. 学习率为原论文设置的 2E-4, 采用 Adam 优化器, 训练 50 epoch.

13) VITA^[60]: 基于相关就诊选择和目标意识注意力机制以捕捉当前和过去就诊之间的关系 (即相关性的程度). 应用原论文表格中展示的实验结果.

3.3 实验结果与分析

表 2 展示了不同对比方法在 MIMIC-III 和 MIMIC-IV 数据集上的实验结果. 可以看出本研究提出的 SSMD, 在性能上超越其他基准模型. 进一步观察发现, 将药物推荐视作序列生成问题的方法, 如 ECC、LEAP 以及 DMNC 模型, 其性能并未达到预期水平. 相对而言, 将药物推荐任务视为多标签分类问题的处理方式, 展现出更高的效率和效果. 这表明, 构建药物推荐任务为多标签分类问题可能是一种更为直观且合理的策略. 值得注意的是, LR 和 RETAIN 模型在推荐过程中并未充分考虑 DDI 知识, 这可能是其推荐药物组合中 DDI 风险较高的原因. 尽管 GAMENet 是基于患者的既往医疗历史数据进行预测, 但实际医疗记录中较高的基础 DDI 率对其预测安全性构成了挑战. 与此同时, SafeDrug 模型在确保推荐安全性的同时, 有效利用了 DDI 知识, 保持了良好的治疗效果. 然而, 4SDrug 和 Carmen 模型在挖掘患者与药物间的相互作用信息方面的能力则尚显不足. SHAPE 模型则因仅考虑时序信息而未考虑药物间的结构化关系, 导致其性能受限. AKA-SafeMed 和 VITA 方法均未考虑对时序依赖关系和结构化信息的统一建模, 导致模型存在较低的性能.

表 2 在 MIMIC-III 和 MIMIC-IV 数据集上不同方法的性能比较

模型	MIMIC-III			MIMIC-IV		
	<i>Jaccard</i>	<i>F1-score</i>	<i>PRAUC</i>	<i>Jaccard</i>	<i>F1-score</i>	<i>PRAUC</i>
LR	0.4865±0.0021	0.6434±0.0019	0.7509±0.0018	0.4732±0.0018	0.6303±0.0017	0.7380±0.0016
ECC	0.4857±0.0035	0.6438±0.0031	0.7590±0.0029	0.4403±0.0010	0.6016±0.0009	0.7139±0.0006
RETAIN	0.4887±0.0028	0.6481±0.0027	0.7556±0.0033	0.4398±0.0014	0.6013±0.0008	0.7140±0.0002
LEAP	0.4521±0.0024	0.6138±0.0026	0.6467±0.0034	0.4350±0.0023	0.5963±0.0020	0.6321±0.0040
DMNC	0.4864±0.0025	0.6529±0.0030	0.7580±0.0039	0.4673±0.0025	0.6322±0.0022	0.7389±0.0034
GAMENet	0.5037±0.0018	0.6601±0.0019	0.7653±0.0026	0.4784±0.0017	0.6364±0.0017	0.7395±0.0028

表 2 在 MIMIC-III 和 MIMIC-IV 数据集上不同方法的性能比较 (续)

模型	MIMIC-III			MIMIC-IV		
	Jaccard	F1-score	PRAUC	Jaccard	F1-score	PRAUC
MICRON	0.5097±0.0036	0.6652±0.0035	0.7687±0.0028	0.4382±0.0025	0.6032±0.0026	0.7106±0.0018
SafeDrug	0.5119±0.0034	0.6622±0.0031	0.7608±0.0028	0.4837±0.0062	0.6435±0.0054	0.7401±0.0031
4SDrug	0.4927±0.0022	0.6516±0.0024	0.7675±0.0020	0.4792±0.0022	0.6368±0.0019	0.7353±0.0017
Carmen	0.5267±0.0021	0.6812±0.0016	0.7736±0.0021	0.5049±0.0009	0.6615±0.0011	0.7513±0.0013
SHAPE	0.5438±0.0018	0.6828±0.0017	0.7861±0.0016	0.5170±0.0014	0.6702±0.0013	0.7683±0.0015
AKA-SafeMed	0.5164±0.0000	0.6725±0.0000	0.7709±0.0000	0.4905±0.0026	0.6498±0.0022	0.7480±0.0021
VITA	0.5280±0.0000	0.6820±0.0000	0.7670±0.0000	0.5220±0.0000	0.6690±0.0000	0.7150±0.0000
SSMD	0.5563±0.0016	0.7027±0.0015	0.7924±0.0016	0.5256±0.0015	0.6785±0.0013	0.7720±0.0014

实验从测试集随机抽取 80% 的数据进行一轮评估, 并使用 10 轮的结果进行图 4 中的折线图展示, 图 4 清晰地展示了不同药物推荐模型在 MIMIC-III 和 MIMIC-IV 数据集上的药物数量和 DDI 率的实验对比结果, 可以展现出问诊次数对效果的影响 (代码已在 GitHub 上开源, 地址为 <https://github.com/Obananas/SSMDrug>). 我们观察到传统的非深度学习分类技术, 如 LR 和 ECC 模型, 在推荐药物的总量上相对较低, 并且在其预测的药物组合中 DDI 率较高. 当推荐的药物数量增加时, 新增加的药物可能与患者当前使用的药物产生新的相互作用, 从而增加了 DDI 的风险. 在多药联合治疗的情况下, 药物总量的增加不仅提高了相互作用的可能性, 还增加了相互作用机制的复杂性. 药物间的相互作用可能包括协同作用和拮抗作用等多种类型. 为了应对这一挑战, SSMD 模型通过综合考虑患者的多源问诊信息和药物间的结构化关系, 旨在提供一个更为精确和个性化的药物推荐方案. SSMD 模型即使在药物总量较大的情况下, 也能够有效为患者提供安全的治疗方案. 这一点在图 4 的对比分析中得到体现, SSMD 模型在推荐相同数量药物的情况下, 展现出了更低的 DDI 率, 这表明了其在药物推荐安全性方面的优势.

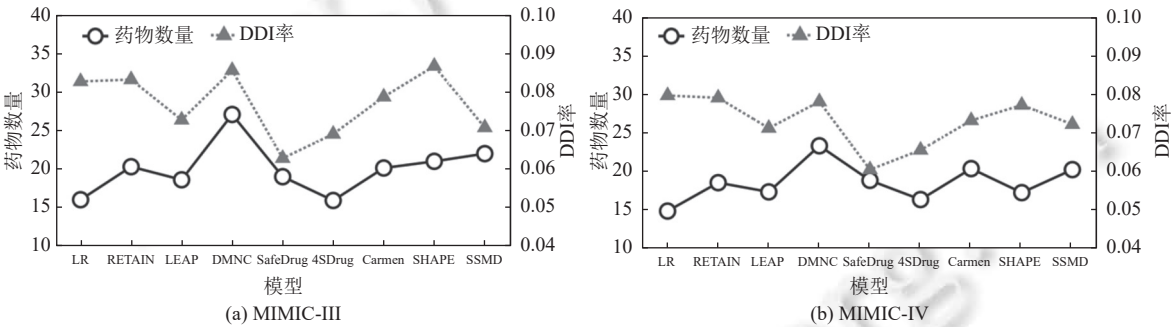


图 4 不同方法在 MIMIC-III 和 MIMIC-IV 两数据集上的药物数量和 DDI 率对比

为了研究嵌入维度对模型性能的影响, 我们设置嵌入维度区间为 [32, 64, 128, 256, 512] 进行实验. 如图 5 所示, 随着嵌入维度的增加, 模型的预测效能起初显著提升; 然而, 当维度持续增加时, 效能逐渐趋于稳定, 甚至出现下降趋势. 这些发现暗示了一个适中的嵌入维度能够促进模型性能的提升, 而过高的维度则可能导致模型过度拟合. 我们发现, 在嵌入维度设定为 64–256 的区间时, 模型展现出最佳的效能, 这一范围有效地平衡了模型的表示能力和泛化能力. 进一步地, 可以观察到, 随着嵌入维度的扩大, 虽然模型容量增加, 但所获得的边际效益逐渐减少, 且可能会削弱模型的泛化能力. 综上所述, 我们的实验结果阐明了嵌入维度如何影响模型性能, 并且识别出了一种最优化的嵌入维度设置, 该设置能够最大化预测精度, 同时避免模型过度拟合.

为了研究 SSMD 在建模患者纵向依赖信息方面的表现, 本文设计并实施了一项对比实验, 该实验旨在分析在 MIMIC-III 和 MIMIC-IV 数据集中, 患者问诊频次对模型性能所产生的影响. 实验结果通过图 6 进行直观展示, 清晰地揭示了在不同的就诊频率区间内, SSMD 模型在大多数情况下均展现出了卓越的性能. 进一步地分析发现患者就诊频次的增加与 SSMD 模型性能的提升之间存在显著的正相关关系. 这证明 SSMD 模型能够有效地整合患者的长期医疗信息, 进而在药物推荐任务中实现更为精确的预测.

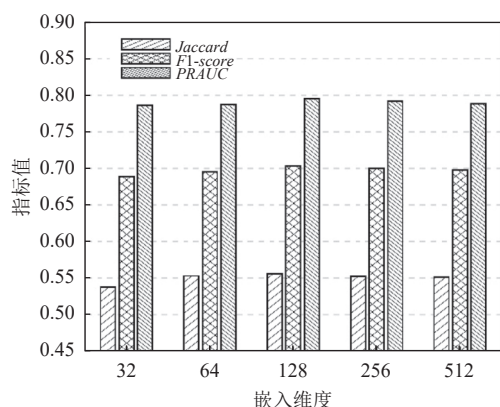


图5 嵌入维数对不同评价指标的影响

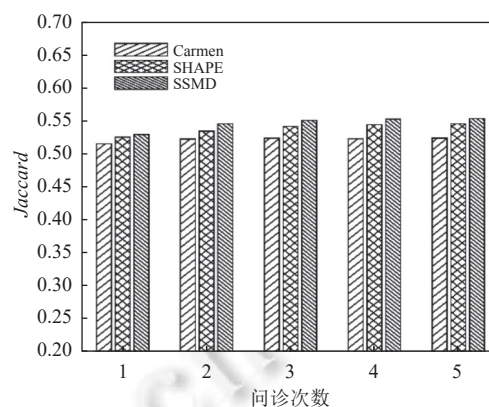


图6 问诊次数对模型性能的影响

本文存在 α 和 β 这两个超参数,通过设置不同参数组合来敏感性分析以测试模型的可靠性和稳定性.为了检查这些参数的不同值对算法性能的敏感性,我们调整了参数 α 和 β 的值,将搜索范围设置为 $\{1E-6, 1E-5, 1E-4, 1E-3, 1E-2, 1E-1, 1\}$.在图7中,我们以直图的形式呈现了在不同 α 和 β 参数设置下SSMD在MIMIC-III数据集上的性能指标的变化.可以发现SSMD的性能受到参数扰动的影响较小.

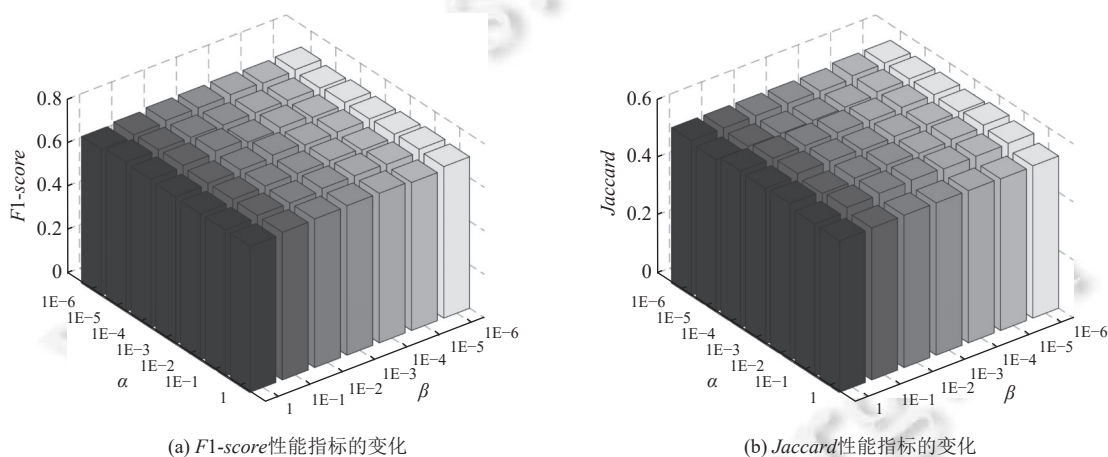


图7 MIMIC-III数据集上的参数敏感性分析

3.4 消融实验

为了验证本文所提出的SSMD各模块的有效性,我们在MIMIC-III和MIMICIV数据集上执行了全面的消融实验.具体来说,我们构建了多个变体以研究不同组成部分的影响: (1) 不纳入患者的诊断信息(称为SSMD w/o Dig); (2) 排除问诊时的手术信息(称为SSMD w/o Pro); (3) 移除压缩编码器(称为SSMD w/o Enc); (4) 使用循环神经网络GRU替代用于捕获纵向信息的循环注意力网络(称为SSMD w/o RA); (5) 移除整个结构化关系表征模块,并仅利用患者综合表征进行预测(称为SSMD w/o SR); (6) 丢弃图对比学习损失,直接用EHR图的编码嵌入作为知识检索模块的输入(称为SSMD w/o CL).实验结果在表3中展示.

表3展示了SSMD及其不同变体的实验结果.实验数据表明,缺乏诊断或手术信息时,模型性能出现了显著的下降,这强调了多源信息在医疗模型中的重要性.与基础的SSMD模型相比,SSMD w/o Enc变体在总体指标上性能有所下降.这表明,对于复杂医疗代码序列,一个更加紧凑的编码器能够提供更优的表征能力.此外,当移除所提出的循环注意力网络时,观察到模型性能明显下降了,这进一步证实了对患者纵向信息进行有效建模的必要性.

此外,从表 3 中还可以观察到 SSMD w/o SR 变体性能的减弱,这表明药物间结构化关系的挖掘有利于促进药物拓扑表征的学习.为了评估 DDI 知识对模型性能的影响,我们构建了 SSMD w/o CL 变体.实验结果表明,图对比学习有助于模型更好地捕获结构化信息,并在降低 DDI 风险方面发挥了重要作用.

表 3 MIMIC-III 和 MIMIC-IV 数据集上 SSMD 不同成分的消融研究

模型	MIMIC-III			MIMIC-IV		
	Jaccard	F1-score	PRAUC	Jaccard	F1-score	PRAUC
SSMD w/o Dig	0.4962±0.0019	0.6521±0.0017	0.7587±0.0019	0.4853±0.0018	0.6489±0.0016	0.7421±0.0019
SSMD w/o Pro	0.5019±0.0018	0.6608±0.0015	0.7624±0.0017	0.4921±0.0020	0.6538±0.0018	0.7485±0.0022
SSMD w/o Enc	0.5294±0.0020	0.6820±0.0018	0.7743±0.0021	0.5059±0.0023	0.6621±0.0019	0.7523±0.0024
SSMD w/o RA	0.5291±0.0016	0.6823±0.0015	0.7742±0.0017	0.5046±0.0017	0.6615±0.0015	0.7524±0.0019
SSMD w/o SR	0.5465±0.0013	0.6873±0.0011	0.7869±0.0013	0.5183±0.0012	0.6724±0.0011	0.7685±0.0012
SSMD w/o CL	0.5527±0.0017	0.6995±0.0016	0.7891±0.0017	0.5220±0.0015	0.6743±0.0014	0.7692±0.0014
SSMD	0.5563±0.0016	0.7027±0.0015	0.7924±0.0016	0.5256±0.0015	0.6785±0.0013	0.7720±0.0014

为了更清晰地展示图对比学习对 EHR 图嵌入表征的影响,本文采用 t-SNE^[61]降维算法对使用图对比学习前后 EHR 图嵌入表征进行了二维可视化,如图 8 所示,我们可以直观地发现使用图对比学习前的 EHR 图嵌入 $\mathbb{E}_e$ 中的药物分布比较紧凑,这可能导致模型输出的药物有更高概率出现 DDI;而使用图对比学习后的 EHR 图嵌入 $\tilde{\mathbb{E}}_e$ 则更具判别性,图中可以发现药物分布具有清晰的类簇结构,从而使得模型更容易输出具有协同效果的药物组合,降低 DDI 的风险.

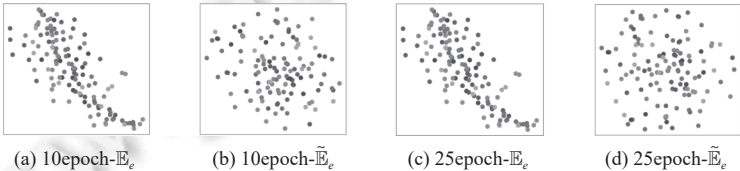


图 8 使用图对比学习前后 EHR 图嵌入表示的可视化

综合以上实验观察,我们可以得出结论:SSMD 模型能够有效地整合纵向患者问诊信息和药物结构化关系,为患者推荐合适的药物组合.这一综合能力对于提高临床决策的准确性和安全性具有重要意义.

3.5 案例实验

为了更直观地展示 SSMD 模型推荐的药物组合优势,我们将 SafeDrug、4SDrug、Carmen、SHAPE 以及本文提出的 SSMD 在 MIMIC-III 数据集上推荐的药物组合方案进行了对比实验.以 MIMIC-III 测试集上的患者病例作为参照,分析了各方法预测的药物组合和实际临床药物标签之间的一致性,进一步验证 SSMD 模型在真实世界场景下的准确性.

根据表 4 所示数据,我们对比了规定的药物治疗方案与不同模型所预测的结果.在首次问诊中,本文提出的 SSMD 模型展现了最佳的性能,准确预测 17 种药物,并推荐了 3 种先前未见过的药物.与之对比, SafeDrug 模型则预测出了 15 种正确的药物及 5 种未见过药物,这些预测的药物具有相对较低的 DDI 率.4SDrug 模型预测了 14 种正确的药物,3 种未见过的药物,有 3 种实际需要的药物被遗漏,说明这一方法倾向于预测较少的药物,可能导致一些重要的药物被遗漏. Carmen 模型预测了 15 种正确的药物,5 种未见过的药物,遗漏了 2 种药物. SHAPE 模型则预测正确了 16 种药物,仅有 1 种药物遗漏. VITA 模型推荐了 15 种正确的药物,遗漏了 2 种,并预测了其他 6 种未见过的药物.针对同一患者的治疗,SSMD 共推荐了 20 种药物,其中正确药物的数目为 17 种.通过比较可以知道,SSMD 不仅在预测药物组合方面更有效和安全,而且在药物数量方面也足够丰富.对于第 2 次问诊,SSMD 的性能表现与此类似,准确预测了 17 种正确的药物和 4 种未见过的药物,尽管遗漏 1 种实际需要的药物.综合前面的实验结果,通过这些案例研究进一步验证了本文提出的 SSMD 在预测准确性和安全性方面的能力.

表 4 MIMIC-III 上病例的推荐药物示例

诊断次数	诊断 (案例x)	模型	推荐的药物组合
第1次问诊	脑部恶性肿瘤、 高脂血症、 痛风	真实的药物标签 (17类药)	B05C, A07A, C07A, A06A, N02B, C02D, B01A, A02B, A12C, H03A, N03A, A01A, N05A, C09A, C10A, C08C, A12B
		SafeDrug (20类药)	15正确+5未见过(N06A, C10A, JO1D, A04A, HO1C) / 2遗漏
		4SDrug (17类药)	14正确+3未见过 (N05C, A04A, NO5B) / 3遗漏
		Carmen (20类药)	15正确+5未见过 (NO2A, B01A, N06A, JO1D, NO5B) / 2遗漏
		SHAPE (21类药)	16正确+5未见过 (NO2A, B01A, N06A, JO1D, A04A) / 1遗漏
		VITA (21类药)	15正确+6未见过 (NO2A, B01A, N06A, C10A, A04A, HO1C) / 2遗漏
		SSMD (20类药)	17正确+3未见过 (NO2A, N06A, A04A) / 0遗漏
第2次问诊	脑部恶性肿瘤、 脑水肿型高胆固 醇血症、 痛风	真实的药物标签 (18类药)	N02B, A01A, A02B, A06A, A12A, B05C, A12C, CO1C, A10A, NO1A, C07A, C03C, A12B, NO7A, C02D, CO1B, JO1D, C10A
		SafeDrug (21类药)	16正确+5未见过 (A07A, A11C, NO2A, NO2A, CO1D) / 2遗漏
		4SDrug (17类药)	14正确+3未见过 (A07A, NO2A, A02A) / 4遗漏
		Carmen (20类药)	15正确+5未见过 (A07A, NO2A, B01A, NO5C, CO1D) / 3遗漏
		SHAPE (21类药)	17正确+4未见过 (A07A, NO2A, NO2A, CO1D) / 1遗漏
		VITA (20类药)	15正确+5未见过 (A07A, A11C, NO2A, B01A, CO1D) / 3遗漏
		SSMD (20类药)	17正确+3未见过 (A07A, NO2A, CO1D) / 1遗漏

注: “正确”表示正确的预测, “未见过”是指不符合实际标签的预测药物, “遗漏”是指符合实际需要但未预测的药物

4 总 结

本文综合了患者的多源问诊信息, 提出了一种创新的药物推荐方法, 该方法基于结构化序列建模. 所构建的循环注意力网络能够通过掩码注意力机制在时间维度捕捉问诊序列的全局依赖性, 动态调整历史问诊信息的权重, 有效捕获问诊序列的纵向依赖信息. 此外, 本研究引入了图对比学习策略, 并通过知识增强的检索模块提升了模型对药物结构关系的表征能力, 旨在降低药物相互作用 (DDI) 风险, 并构建包含全局结构信息的拓扑表征. 本研究为全面建模患者问诊序列提供了新的视角, 并构建了一个端到端的框架, 用以生成符合患者个性化需求的药物治疗方案. 然而, 本研究也存在一些局限性. 注意力机制在处理长序列数据时可能会增加计算和内存的负担, 而掩码向量的使用虽然有助于保护患者隐私, 但也可能对模型性能产生影响. 针对这些问题, 我们计划在未来的研究中探索更高效的注意力机制和更灵活的隐私保护策略. 同时, 确保系统的公平性和减少偏见也是我们关注的重点, 以避免在不同人群中产生医疗不平等. 我们将致力于通过透明的算法设计和公平的数据采样, 确保系统对所有人群的公正性和普适性. 我们倡导建立患者参与机制, 使患者能够更深入地理解并参与到医疗决策过程中, 从而增强他们对治疗方案的信任. 通过建立开放的沟通渠道, 积极收集并融合患者的反馈和建议, 以更精准地满足患者的个性化治疗需求.

References

[1] Overhage JM, McCallie D Jr. Physician time spent using the electronic health record during outpatient encounters: A descriptive study. *Annals of Internal Medicine*, 2020, 172(3): 169–174. [doi: 10.7326/M18-3684]

[2] Tjoa E, Guan CT. A survey on explainable artificial intelligence (XAI): Toward medical XAI. *IEEE Trans. on Neural Networks and Learning Systems*, 2021, 32(11): 4793–4813. [doi: 10.1109/TNNLS.2020.3027314]

[3] Hua Y, Li JX, Feng ZH, Song XN, Sun J, Yu DJ. Protein-drug interaction prediction based on attention feature fusion. *Journal of Computer Research and Development*, 2022, 59(9): 2051–2065 (in Chinese with English abstract). [doi: 10.7544/issn1000-1239.20210134]

[4] Kato S, Kim KH, Lim HJ, Boichard A, Nikanjam M, Weihe E, Kuo DJ, Eskander RN, Goodman A, Galanina N, Fanta PT, Schwab RB, Shatsky R, Plaxe SC, Sharabi A, Stites E, Adashek JJ, Okamura R, Lee S, Lippman SM, Sicklick JK, Kurzrock R. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-one strategy. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 4965. [doi: 10.1038/s41467-020-18613-3]

[5] Liang K, Meng LY, Liu M, Liu Y, Tu WX, Wang SW, Zhou SH, Liu XW, Sun FC, He KL. A survey of knowledge graph reasoning on graph types: Static, dynamic, and multi-modal. *IEEE Trans. on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2024, 46(12): 9456–9478 [doi:

- [10.1109/TPAMI.2024.3417451](https://doi.org/10.1109/TPAMI.2024.3417451)]
- [6] You YN, Tang C, Liu XW, Zou X, Liu YY, Jiang LX, Zhang CQ. High-order graph fusion for multi-view clustering. *Scientia Sinica Informationis*, 2024, 54(9): 2098–2115 (in Chinese with English abstract). [doi: [10.1360/SSI-2023-0217](https://doi.org/10.1360/SSI-2023-0217)]
 - [7] Kraus S. Intelligent agents for rehabilitation and care of disabled and chronic patients. In: *Proc. of the 29th AAAI Conf. on Artificial Intelligence*. Austin: AAAI, 2015. 4032–4036. [doi: [10.1609/aaai.v29i1.9770](https://doi.org/10.1609/aaai.v29i1.9770)]
 - [8] Kaissis GA, Makowski MR, Rückert D, Braren RF. Secure, privacy-preserving and federated machine learning in medical imaging. *Nature Machine Intelligence*, 2020, 2(6): 305–311. [doi: [10.1038/s42256-020-0186-1](https://doi.org/10.1038/s42256-020-0186-1)]
 - [9] Haghighi F, Taher MRH, Gotway MB, Liang JM. DiRA: Discriminative, restorative, and adversarial learning for self-supervised medical image analysis. In: *Proc. of the 2022 IEEE/CVF Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition*. New Orleans: IEEE, 2022. 20792–20802. [doi: [10.1109/CVPR52688.2022.02016](https://doi.org/10.1109/CVPR52688.2022.02016)]
 - [10] Liang WH, Yao JH, Chen AL, *et al.* Early triage of critically ill COVID-19 patients using deep learning. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 3543. [doi: [10.1038/s41467-020-17280-8](https://doi.org/10.1038/s41467-020-17280-8)]
 - [11] Nambiar M, Ghosh S, Ong P, Chan YE, Bee YM, Krishnaswamy P. Deep offline reinforcement learning for real-world treatment optimization applications. In: *Proc. of the 29th ACM SIGKDD Conf. on Knowledge Discovery and Data Mining*. Long Beach: ACM, 2023. 4673–4684. [doi: [10.1145/3580305.3599800](https://doi.org/10.1145/3580305.3599800)]
 - [12] Haldane V, de Foo C, Abdalla SM, Jung AS, Tan M, Wu SS, Chua A, Verma M, Shrestha P, Singh S, Perez T, Tan SM, Bartos M, Mabuchi S, Bonk M, McNab C, Werner GK, Panjabi R, Nordström A, Legido-Quigley H. Health systems resilience in managing the COVID-19 pandemic: Lessons from 28 countries. *Nature Medicine*, 2021, 27(6): 964–980. [doi: [10.1038/s41591-021-01381-y](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01381-y)]
 - [13] Jiang YZ, Cheng Q. Drug recommendation model for graph embedding dual graph convolutional network. *Computer Engineering and Applications*, 2024, 60(7): 315–324 (in Chinese with English abstract). [doi: [10.3778/j.issn.1002-8331.2211-0402](https://doi.org/10.3778/j.issn.1002-8331.2211-0402)]
 - [14] Wang YD, Chen WT, Pi DC, Yue L. Adaptive multi-hop reading on memory neural network with selective coverage mechanism for medication recommendation. *Acta Electronica Sinica*, 2022, 50(4): 943–953 (in Chinese with English abstract). [doi: [10.12263/DZXB.20210968](https://doi.org/10.12263/DZXB.20210968)]
 - [15] Li PF, Lu FM, Bao YX, Zeng QT, Zhu GY. Drug recommendation method based on medical process mining and patient signs. *Computer Integrated Manufacturing Systems*, 2020, 26(6): 1668–1678 (in Chinese with English abstract). [doi: [10.13196/j.cims.2020.06.023](https://doi.org/10.13196/j.cims.2020.06.023)]
 - [16] Bhoi S, Lee ML, Hsu W, Fang HSA, Tan NC. Personalizing medication recommendation with a graph-based approach. *ACM Trans. on Information Systems*, 2021, 40(3): 55. [doi: [10.1145/3488668](https://doi.org/10.1145/3488668)]
 - [17] Galeano D, Li ST, Gerstein M, Paccanaro A. Predicting the frequencies of drug side effects. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 4575. [doi: [10.1038/s41467-020-18305-y](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18305-y)]
 - [18] Li QB, Wen ZY, Wu ZM, Hu SX, Wang NB, Li Y, Liu X, He BS. A survey on federated learning systems: Vision, hype and reality for data privacy and protection. *IEEE Trans. on Knowledge and Data Engineering*, 2023, 35(4): 3347–3366. [doi: [10.1109/TKDE.2021.3124599](https://doi.org/10.1109/TKDE.2021.3124599)]
 - [19] Chen Z, Yang C, Zhu ML, Peng Z, Yuan YX. Personalized retrogress-resilient federated learning toward imbalanced medical data. *IEEE Trans. on Medical Imaging*, 2022, 41(12): 3663–3674. [doi: [10.1109/TMI.2022.3192483](https://doi.org/10.1109/TMI.2022.3192483)]
 - [20] Yang NZ, Zeng KP, Wu QT, Yan JC. MoleRec: Combinatorial drug recommendation with substructure-aware molecular representation learning. In: *Proc. of the 2023 ACM Web Conf.* Austin: ACM, 2023. 4075–4085. [doi: [10.1145/3543507.3583872](https://doi.org/10.1145/3543507.3583872)]
 - [21] Hu KX, Li L, Wu XH, Xie Q, Yuan JL. A sequential recommendation method enhanced by peer knowledge. *Acta Automatica Sinica*, 2023, 49(7): 1456–1470 (in Chinese with English abstract). [doi: [10.16383/j.aas.c220347](https://doi.org/10.16383/j.aas.c220347)]
 - [22] Wu L, He XN, Wang X, Zhang K, Wang M. A survey on accuracy-oriented neural recommendation: From collaborative filtering to information-rich recommendation. *IEEE Trans. on Knowledge and Data Engineering*, 2023, 35(5): 4425–4445. [doi: [10.1109/TKDE.2022.3145690](https://doi.org/10.1109/TKDE.2022.3145690)]
 - [23] Shi MH, Shen DR, Kou Y, Nie TZ, Yu G. Next point-of-interest recommendation approach with global and local feature fusion. *Ruan Jian Xue Bao/Journal of Software*, 2023, 34(2): 786–801 (in Chinese with English abstract). <http://www.jos.org.cn/1000-9825/6712.htm> [doi: [10.13328/j.cnki.jos.006712](https://doi.org/10.13328/j.cnki.jos.006712)]
 - [24] Chen JM, Zhang WD, Tan RP. Medication recommendation algorithm based on dialogue structure and graph attention network. *Journal of Frontiers of Computer Science and Technology*, 2024, 18(8): 2130–2139 (in Chinese with English abstract). [doi: [10.3778/j.issn.1673-9418.2309100](https://doi.org/10.3778/j.issn.1673-9418.2309100)]
 - [25] Qian ZS, Zhao C, Yu QY, Li DM. Information fusion recommendation approach combining attention CNN and GNN. *Ruan Jian Xue Bao/Journal of Software*, 2023, 34(5): 2317–2336 (in Chinese with English abstract). <http://www.jos.org.cn/1000-9825/6405.htm> [doi: [10.13328/j.cnki.jos.006405](https://doi.org/10.13328/j.cnki.jos.006405)]
 - [26] He XN, Deng K, Wang X, Li Y, Zhang YD, Wang M. LightGCN: Simplifying and powering graph convolution network for recommendation. In: *Proc. of the 43rd Int'l ACM SIGIR Conf. on Research and Development in Information Retrieval*. ACM, 2020. 639–648. [doi: [10.1145/3397271.3401063](https://doi.org/10.1145/3397271.3401063)]
 - [27] Deng YF, Xu XR, Qiu Y, Xia JB, Zhang W, Liu SC. A multimodal deep learning framework for predicting drug-drug interaction events.

- Bioinformatics, 2020, 36(15): 4316–4322. [doi: [10.1093/bioinformatics/btaa501](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa501)]
- [28] Wu B, Liang X, Zhang SS, Xu R. Advances and applications in graph neural network. Chinese Journal of Computers, 2022, 45(1): 35–68 (in Chinese with English abstract). [doi: [10.11897/SP.J.1016.2022.00035](https://doi.org/10.11897/SP.J.1016.2022.00035)]
- [29] Kipf TN, Welling M. Semi-supervised classification with graph convolutional networks. arXiv:1609.02907, 2017.
- [30] Li YJ, Tarlow D, Brockschmidt M, Zemel R. Gated graph sequence neural networks. arXiv:1511.05493, 2017.
- [31] Hamilton WL, Ying R, Leskovec J. Inductive representation learning on large graphs. In: Proc. of the 31st Int'l Conf. on Neural Information Processing Systems. Long Beach: Curran Associates Inc., 2017. 1025–1035.
- [32] Veličković P, Cucurull G, Casanova A, Romero A, Liò P, Bengio Y. Graph attention networks. arXiv:1710.10903, 2018.
- [33] Gilmer J, Schoenholz SS, Riley PF, Vinyals O, Dahl GE. Neural message passing for quantum chemistry. In: Proc. of the 34th Int'l Conf. on Machine Learning. Sydney: JMLR.org, 2017. 1263–1272.
- [34] Ma TF, Xiao C, Zhou JY, Wang F. Drug similarity integration through attentive multi-view graph auto-encoders. In: Proc. of the 27th Int'l Joint Conf. on Artificial Intelligence. Stockholm: AAAI, 2018. 3477–3483.
- [35] Shang JY, Xiao C, Ma TF, Li HY, Sun JM. GAMENet: Graph augmented memory networks for recommending medication combination. In: Proc. of the 33rd AAAI Conf. on Artificial Intelligence. Honolulu: AAAI, 2019. 1126–1133. [doi: [10.1609/aaai.v33i01.33011126](https://doi.org/10.1609/aaai.v33i01.33011126)]
- [36] Wang SS, Ren PJ, Chen ZM, Ren ZC, Ma J, de Rijke M. Order-free medicine combination prediction with graph convolutional reinforcement learning. In: Proc. of the 28th ACM Int'l Conf. on Information and Knowledge Management. Beijing: ACM, 2019. 1623–1632. [doi: [10.1145/3357384.3357965](https://doi.org/10.1145/3357384.3357965)]
- [37] Yang CQ, Xiao C, Ma FL, Glass L, Sun JM. SafeDrug: Dual molecular graph encoders for recommending effective and safe drug combinations. In: Proc. of the 30th Int'l Joint Conf. on Artificial Intelligence. Montreal: IJCAI.org, 2021. 3735–3741. [doi: [10.24963/ijcai.2021/514](https://doi.org/10.24963/ijcai.2021/514)]
- [38] Gunlicks-Stoessel M, Mufson L, Westervelt A, Almirall D, Murphy S. A pilot SMART for developing an adaptive treatment strategy for adolescent depression. Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 2016, 45(4): 480–494. [doi: [10.1080/15374416.2015.1015133](https://doi.org/10.1080/15374416.2015.1015133)]
- [39] Zhang YT, Chen R, Tang J, Stewart WF, Sun JM. LEAP: Learning to prescribe effective and safe treatment combinations for multimorbidity. In: Proc. of the 23rd ACM SIGKDD Int'l Conf. on Knowledge Discovery and Data Mining. Halifax: ACM, 2017. 1315–1324. [doi: [10.1145/3097983.3098109](https://doi.org/10.1145/3097983.3098109)]
- [40] Gong F, Wang M, Wang HF, Wang S, Liu MY. SMR: Medical knowledge graph embedding for safe medicine recommendation. Big Data Research, 2021, 23: 100174. [doi: [10.1016/j.bdr.2020.100174](https://doi.org/10.1016/j.bdr.2020.100174)]
- [41] Tan YC, Kong CJ, Yu LS, Li P, Chen CC, Zheng XL, Hertzberg VS, Yang C. 4SDrug: Symptom-based set-to-set small and safe drug recommendation. In: Proc. of the 28th ACM SIGKDD Int'l Conf. on Knowledge Discovery and Data Mining. Washington: ACM, 2022. 3970–3980. [doi: [10.1145/3534678.3539089](https://doi.org/10.1145/3534678.3539089)]
- [42] Zhang YY, Wu X, Fang Q, Qian SS, Xu CS. Knowledge-enhanced attributed multi-task learning for medicine recommendation. ACM Trans. on Information Systems, 2023, 41(1): 17. [doi: [10.1145/3527662](https://doi.org/10.1145/3527662)]
- [43] Tan YC, Yang C, Wei XY, Chen CC, Liu WM, Li LF, Zhou J, Zheng XL. MetaCare++: Meta-learning with hierarchical subtyping for cold-start diagnosis prediction in healthcare data. In: Proc. of the 45th Int'l ACM SIGIR Conf. on Research and Development in Information Retrieval. Madrid: ACM, 2022. 449–459. [doi: [10.1145/3477495.3532020](https://doi.org/10.1145/3477495.3532020)]
- [44] Yang CQ, Xiao C, Glass L, Sun JM. Change Matters: Medication change prediction with recurrent residual networks. In: Proc. of the 30th Int'l Joint Conf. on Artificial Intelligence. Montreal: IJCAI.org, 2021. 3728–3734.
- [45] Wu R, Qiu ZP, Jiang JC, Qi GL, Wu X. Conditional generation net for medication recommendation. In: Proc. of the 2022 ACM Web Conf. ACM, 2022. 935–945. [doi: [10.1145/3485447.3511936](https://doi.org/10.1145/3485447.3511936)]
- [46] Sun ZQ, Cui YN, Hu W. Lifelong representation learning of multi-sourced knowledge graphs via linked entity replay. Ruan Jian Xue Bao/Journal of Software, 2023, 34(10): 4501–4517 (in Chinese with English abstract). <http://www.jos.org.cn/1000-9825/6887.htm> [doi: [10.13328/j.cnki.jos.006887](https://doi.org/10.13328/j.cnki.jos.006887)]
- [47] Nie RC, Cao JD, Zhou DM, Qian WH. Multi-source information exchange encoding with PCNN for medical image fusion. IEEE Trans. on Circuits and Systems for Video Technology, 2021, 31(3): 986–1000. [doi: [10.1109/TCSVT.2020.2998696](https://doi.org/10.1109/TCSVT.2020.2998696)]
- [48] Liang PP, Zadeh A, Morency LP. Foundations & trends in multimodal machine learning: Principles, challenges, and open questions. ACM Computing Surveys, 2024, 56(10): 264. [doi: [10.1145/3656580](https://doi.org/10.1145/3656580)]
- [49] Hutchins D, Schlag I, Wu YH, Dyer E, Neyshabur B. Block-recurrent Transformers. In: Proc. of the 36th Int'l Conf. on Neural Information Processing Systems. New Orleans: Curran Associates Inc., 2022. 33248–33261.
- [50] Liu SC, Wang XL, Du JC, Hou YS, Zhao XB, Xu H, Wang H, Xiang Y, Tang BZ. SHAPE: A sample-adaptive hierarchical prediction network for medication recommendation. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 2023, 27(12): 6018–6028. [doi: [10.1109/JBHI.2023.3320139](https://doi.org/10.1109/JBHI.2023.3320139)]
- [51] Radford A, Narasimhan K, Salimans T, Sutskever I. Improving language understanding by generative pre-training. 2018. <https://www.mikecaptain.com/resources/pdf/GPT-1.pdf>

- [52] Johnson AEW, Pollard TJ, Shen L, Lehman LWH, Feng ML, Ghassemi M, Moody B, Szolovits P, Celi LA, Mark RG. MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Scientific Data*, 2016, 3(1): 160035. [doi: [10.1038/sdata.2016.35](https://doi.org/10.1038/sdata.2016.35)]
- [53] Johnson AEW, Stone DJ, Celi LA, Pollard TJ. The MIMIC Code Repository: Enabling reproducibility in critical care research. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2018, 25(1): 32–39. [doi: [10.1093/jamia/ocx084](https://doi.org/10.1093/jamia/ocx084)]
- [54] Tatonetti NP, Ye PP, Daneshjou R, Altman RB. Data-driven prediction of drug effects and interactions. *Science Translational Medicine*, 2012, 4(125): 125ra31. [doi: [10.1126/scitranslmed.3003377](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003377)]
- [55] Read J, Pfahringer B, Holmes G, Frank E. Classifier chains for multi-label classification. *Machine Learning*, 2011, 85(3): 333–359. [doi: [10.1007/s10994-011-5256-5](https://doi.org/10.1007/s10994-011-5256-5)]
- [56] Choi E, Bahadori MT, Kulas JA, Schuetz A, Stewart WF, Sun JM. RETAIN: An interpretable predictive model for healthcare using reverse time attention mechanism. In: *Proc. of the 30th Int'l Conf. on Neural Information Processing Systems*. Barcelona: Curran Associates Inc., 2016. 3512–3520.
- [57] Le H, Tran T, Venkatesh S. Dual memory neural computer for asynchronous two-view sequential learning. In: *Proc. of the 24th ACM SIGKDD Int'l Conf. on Knowledge Discovery and Data Mining*. London: ACM, 2018. 1637–1645. [doi: [10.1145/3219819.3219981](https://doi.org/10.1145/3219819.3219981)]
- [58] Chen QY, Li X, Geng KN, Wang MZ. Context-aware safe medication recommendations with molecular graph and DDI graph embedding. In: *Proc. of the 37th AAAI Conf. on Artificial Intelligence*. Washington: AAAI, 2023. 7053–7060. [doi: [10.1609/aaai.v37i6.25861](https://doi.org/10.1609/aaai.v37i6.25861)]
- [59] Yu XM, Li X, Zhao FC, Yan XY, Zheng XW, Li T. AKA-SafeMed: A safe medication recommendation based on attention mechanism and knowledge augmentation. *Information Sciences*, 2024, 670: 120577. [doi: [10.1016/j.ins.2024.120577](https://doi.org/10.1016/j.ins.2024.120577)]
- [60] Kim T, Heo J, Kim H, Shin K, Kim SW. VITA: 'Carefully Chosen and Weighted Less' is better in medication recommendation. In: *Proc. of the 38th AAAI Conf. on Artificial Intelligence*. Vancouver: AAAI, 2024. 8600–8607. [doi: [10.1609/aaai.v38i8.28704](https://doi.org/10.1609/aaai.v38i8.28704)]
- [61] van Der Maaten L, Hinton G. Visualizing data using t-SNE. *Journal of Machine Learning Research*, 2008, 9: 2579–2605.

附中文参考文献

- [3] 华阳, 李金星, 冯振华, 宋晓宁, 孙俊, 於东军. 注意力特征融合的蛋白质-药物相互作用预测. *计算机研究与发展*, 2022, 59(9): 2051–2065 [doi: [10.7544/jssn1000-1239.20210134](https://doi.org/10.7544/jssn1000-1239.20210134)]
- [6] 尤运宁, 唐厂, 刘新旺, 邹鑫, 刘袁缘, 蒋良孝, 张长青. 基于高阶图融合的多视图聚类算法. *中国科学: 信息科学*, 2024, 54(9): 2098–2115. [doi: [10.1360/SSI-2023-0217](https://doi.org/10.1360/SSI-2023-0217)]
- [13] 江钰哲, 成全. 图嵌入式双层图卷积网络药物推荐模型. *计算机工程与应用*, 2024, 60(7): 315–324. [doi: [10.3778/j.issn.1002-8331.2211-0402](https://doi.org/10.3778/j.issn.1002-8331.2211-0402)]
- [14] 王延达, 陈炜通, 皮德常, 岳琳. 一种自适应记忆神经网络多跳读取与覆盖度机制结合的推荐模型. *电子学报*, 2022, 50(4): 943–953. [doi: [10.12263/DZXB.20210968](https://doi.org/10.12263/DZXB.20210968)]
- [15] 李鹏飞, 鲁法明, 包云霞, 曾庆田, 朱冠焯. 基于医疗过程挖掘与患者体征的药物推荐方法. *计算机集成制造系统*, 2020, 26(6): 1668–1678. [doi: [10.13196/j.cims.2020.06.023](https://doi.org/10.13196/j.cims.2020.06.023)]
- [21] 胡开喜, 李琳, 吴小华, 解庆, 袁景凌. 一种同伴知识互增强下的序列推荐方法. *自动化学报*, 2023, 49(7): 1456–1470. [doi: [10.16383/j.aas.c220347](https://doi.org/10.16383/j.aas.c220347)]
- [23] 石美惠, 申德荣, 寇月, 聂铁铮, 于戈. 融合全局和局部特征的下一个兴趣点推荐方法. *软件学报*, 2023, 34(2): 786–801. <http://www.jos.org.cn/1000-9825/6712.htm> [doi: [10.13328/j.cnki.jos.006712](https://doi.org/10.13328/j.cnki.jos.006712)]
- [24] 陈江美, 张文德, 谭睿璞. 基于对话结构与图注意力网络的药物推荐算法. *计算机科学与探索*, 2024, 18(8): 2130–2139. [doi: [10.3778/j.issn.1673-9418.2309100](https://doi.org/10.3778/j.issn.1673-9418.2309100)]
- [25] 钱忠胜, 赵畅, 俞情媛, 李端明. 结合注意力 CNN 与 GNN 的信息融合推荐方法. *软件学报*, 2023, 34(5): 2317–2336. <http://www.jos.org.cn/1000-9825/6405.htm> [doi: [10.13328/j.cnki.jos.006405](https://doi.org/10.13328/j.cnki.jos.006405)]
- [28] 吴博, 梁循, 张树森, 徐睿. 图神经网络前沿进展与应用. *计算机学报*, 2022, 45(1): 35–68. [doi: [10.11897/SP.J.1016.2022.00035](https://doi.org/10.11897/SP.J.1016.2022.00035)]
- [46] 孙泽群, 崔员宁, 胡伟. 基于链接实体回放的多源知识图谱终身表示学习. *软件学报*, 2023, 34(10): 4501–4517. <http://www.jos.org.cn/1000-9825/6887.htm> [doi: [10.13328/j.cnki.jos.006887](https://doi.org/10.13328/j.cnki.jos.006887)]

作者简介

邹鑫, 博士生, 主要研究领域为多模态学习, 机器学习.

唐厂, 博士, 教授, 博士生导师, CCF 高级会员, 主要研究领域为多模态学习, 聚类.

刘新旺, 博士, 教授, 博士生导师, CCF 杰出会员, 主要研究领域为多核学习, 聚类.

郑晓, 博士生, CCF 学生会会员, 主要研究领域为机器学习, 医学数据分析.

刘袁缘, 博士, 副教授, 博士生导师, CCF 高级会员, 主要研究领域为计算机视觉, 情感计算和理解, 深度学习.

安山, 博士, 副教授, CCF 高级会员, 主要研究领域为扩展现实, 机器人视觉, 医疗人工智能.