

融合患者临床体征的图增强注意力药物推荐

周丽君^{1,2}, 张俊然¹, 王开元¹, 向军莲³

(1. 四川大学电气工程学院, 四川 成都 610000;

2. 西北民族大学电气工程学院, 甘肃 兰州 730000; 3. 德阳市人民医院, 四川 德阳 618000)

摘要: 通过对电子病历中的用药数据和患者临床体征进行深度挖掘, 利用深度学习模型预测药物组合, 以期提高临床疾病诊疗过程中用药推荐的准确性和安全性。提出一种融合患者临床体征的图增强注意力药物推荐模型, 首先融入患者临床体征来丰富患者特征表示, 并利用图神经网络(GNN)获取组合用药和药物相互作用(DDI)知识, 通过两阶段注意力模块获取融合了患者历史用药信息和 DDI 知识的全新患者表示, 最后以多标签学习方式进行药物推荐。在 MIMIC-III 公开数据集上进行实验验证, 此模型 Jaccard 相似度、精确率-召回率曲线下面积(PR-AUC)、F1 值及 DDI 率分别达到 0.517 2、0.766 1、0.673 1、0.070 3, 相较于最近的主流药物推荐模型, 其 DDI 率降低了 0.004 7 以上, Jaccard 相似度、PR-AUC、F1 值分别提升了 0.004 5、0.006 1 和 0.012 1 以上; 为了进一步验证此模型的性能, 在真实世界数据集上也做了对比实验, 结果表明此模型 Jaccard 相似度、PR-AUC、F1 值及 DDI 率分别达到 0.450 2、0.702 3、0.612 8、0.085 7, 均优于最近的主流药物推荐模型。以上实验结果表明此模型具有较好的性能和临床适用性, 对辅助医生制定更加科学有效的用药方案具有重要的现实意义。

关键词: 电子病历; 临床体征; 药物推荐; 图神经网络; 两阶段注意力机制; 患者特征嵌入表示

中图分类号: TP18

文献标志码: A

DOI: 10.19678/j.issn.1000-3428.0070144

Drug Recommendation Based on Graph-Enhanced Attention Integrating Clinical Features of Patients

ZHOU Lijun^{1,2}, ZHANG Junran¹, WANG Kaiyuan¹, XIANG Junlian³

(1. School of Electrical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610000, Sichuan, China;

2. School of Electrical Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730000, Gansu, China;

3. Deyang Urban People's Hospital, Deyang 618000, Sichuan, China)

【Abstract】 By deeply mining medication data and clinical features of patients from electronic medical records, this study leverages deep learning models to predict drug combinations. This study aims to enhance the accuracy and safety of medication recommendations in clinical disease management and proposes a graph-enhanced attention drug recommendation model that integrates the clinical features of patients to enrich patient representations. This model uses Graph Neural Network (GNN) to capture drug combination and Drug-Drug Interaction (DDI) knowledge. Through a two-stage attention mechanism, the model generates novel patient representations that combine historical medication information with DDI knowledge. Finally, a multi-label learning approach is employed for drug recommendation. Experiments on the MIMIC-III public dataset demonstrate that the proposed model achieves a Jaccard similarity, Precise-Recall Area Under the Curve (PR-AUC), F1 value, and DDI rate of 0.517 2, 0.766 1, 0.673 1, and 0.070 3, respectively. Compared to recent state-of-the-art drug recommendation models, the proposed model reduces the DDI rate by at least 0.004 7, and it improves Jaccard similarity, PR-AUC, and F1 value by 0.004 5, 0.006 1 and 0.012 1 or more, respectively. Comparative experiments on real-world datasets further validate the model's performance. The model outperforms recent state-of-the-art drug recommendation models with a Jaccard similarity, PR-AUC, F1 value, and DDI rate of 0.450 2, 0.702 3, 0.612 8, and 0.085 7, respectively. These experimental results indicate that the proposed model exhibits superior performance and clinical applicability, providing significant value in assisting physicians in developing more scientifically effective medication plans.

【Key words】 electronic medical record; clinical features; drug recommendation; Graph Neural Network (GNN); two-stage attention mechanism; patient characteristics embedded representation

基金项目: 国家自然科学基金“数学与医疗健康交叉”重点专项(12126606)及联合项目琶洲实验室(黄埔)研发项目(2023K0605); 德阳市科技计划(2021JBJZ007); 四川省科技计划(23DYF2913); 甘肃省科技计划(24JRRA996)。

作者简介: 周丽君, 女, 实验师、硕士, 主研方向为图神经网络、大数据分析; 张俊然, 教授、博士; 王开元, 学士; 向军莲(通信作者), 主任护师、硕士。

收稿日期: 2024-07-17

修回日期: 2024-09-13

E-mail: xjl730504@163.com

0 引言

随着电子病历、电子健康记录(EHR)等医疗数据的增长,如何利用丰富的医疗数据进行深度挖掘和有效应用逐渐成为研究热点^[1-2]。其中,科学合理的用药是重要的研究方向和临床诊疗的重要手段^[3-4]。在用药推荐涉及的各项研究中,准确获取患者的健康状况变化规律以构建患者表示向量是药物推荐的关键问题^[5-6]。在实际诊疗过程中,医生通常根据患者的临床检查结果(以下统称临床体征)判断患者患病情况和调整患者用药方案。研究表明,住院患者临床体征能客观地反映患者的健康状况,可以辅助医生诊断及制定药方。但是,现有研究在挖掘电子病历中用药方案时往往仅依赖于医生的经验,只使用医生诊断结果和手术代码表征患者,忽略了能反映患者健康状况的临床体征^[7]。因此,从繁杂的电子病历数据中挖掘用药与患者自身病史以及临床体征之间的联系,并融入药物相互作用(DDI)知识,通过科学的手段进行药物推荐,是临床决策支持相关研究中的重要课题,能够辅助医生更安全合理地制定用药方案。

传统的药物推荐算法,如基于协同过滤及改进模型的药物推荐算法仅考虑患者和药品之间的信息交互^[8],忽略了患者临床体征等生理特征信息,药物推荐结果存在很大局限性。近年来,随着深度学习技术的发展,研究者将深度学习融入药物推荐中,极大地弥补了传统推荐算法的不足。基于循环神经网络(RNN)^[9-10]、图神经网络(GNN)^[11-12]等推荐算法及改进模型,将患者的历史就诊信息和先验的 DDI 知识融入药物推荐过程中,极大地提高了药物推荐的准确性和安全性。同时,在药物推荐过程中,首先需要对患者的健康状况进行表征,将复杂的健康数据进行整理并嵌入到低维空间,从而进行药物组合预测。相关研究一般分为两种方式:一种是不考虑患者历史用药信息的基于实例的方法,另一种是考虑患者纵向病史的方法。还有一些方法考虑把患者异常体征^[13-14]融入药物推荐过程中,以提高药物推荐的准确性。但是,这些药物推荐算法仍然存在以下问题:1)只根据患者的诊断、手术结果对患者进行表征,忽略了患者临床体征数据;2)只依据患者的纵向病史推荐药物,忽略了可能导致不良结果的 DDI 的现有知识;3)没有将患者体征数据、纵向病史、药物 DDI 知识有效结合,不能从多角度整合电子病历中医疗实体信息。

针对以上问题,本文提出了融合患者临床体征

的图增强注意力药物推荐模型。首先,根据患者完整的医疗信息(诊断、手术和实验室检查结果)来表征患者,不仅可以从诊断和手术结果中学习医生的诊断经验,而且可以客观地获取患者健康状况,同时,通过门控神经网络(GRU)可以有效地捕获 EHR 中蕴含的患者健康状况变化规律;然后,在患者表征过程中,通过 GNN 有效利用组合药物知识和 DDI 知识,将其融入患者表征过程;最后,通过两阶段注意力模块读取融入了 DDI 知识的具有患者相似性和时间层面历史记录的患者用药信息,将药物推荐转化为多标签预测任务,以提高药物推荐的准确性和安全性。

1 相关工作

药物组合推荐对于患者的治疗至关重要。传统的药物推荐多基于规则,依赖于专家经验构建诊断和药物关系知识库,进而根据患者健康状况推荐药物。WRIGHT 等^[15]采用关联规则识别药物、实验室结果和问题之间的关联;WRIGHT 等^[16]采用序列模式挖掘来识别糖尿病药物之间的时间关系,预测糖尿病患者药物治疗方案的后续步骤。但是,此类方法难以将各种医疗实体整合起来,并发现其中深层次的联系。深度学习技术能够对相关电子病历数据进行分析处理,发掘电子病历数据中有价值的潜在信息和规律,辅助医生进行药物选择^[17-18]。由于患者医疗过程的复杂性和多变性,近年来,基于患者表征学习策略的方法逐渐成为主流研究方向,这类方法主要分为基于药物实例的推荐和基于患者纵向病史的推荐。基于药物实例的推荐方法仅考虑患者当前就诊情况进行药物推荐,往往忽略了患者纵向病史对患者当前诊断的重大影响。ZHANG 等^[19]提出的 LEAP 模型将药物推荐看作序列生成问题,使用强化学习对药物推荐过程进行修正,其忽略了患者纵向病史,会严重影响用药准确性。基于患者纵向病史的推荐模型考虑了患者自身就诊时间依赖性进行药物推荐,提升了药物推荐的准确性^[20]。LE 等^[21]提出的 DMNC 模型利用患者纵向病史中的时间依赖性预测未来的药物治疗方案,使用存储器存储不同角度数据间的交互信息,并用于自身数据的更新,提升了药物推荐的性能。CHOI 等^[22]提出的 RETAIN 方法采用逆向时间注意力并基于 RNN 捕获时间依赖性,提供药物组合的顺序预测。这类方法虽然提高了推荐用药的准确率,但是忽略了 DDI 知识,会导致用药安全问题。

最近几年随着 GNN 的出现为医药领域诸如预测 DDI^[23-25]、医药推荐^[5,26] 提供了研究思路。WANG 等^[27] 将药物的分子结构引入到药物推荐过程中,通过建模 DDI,为患者推荐安全的药物组合。SHANG 等^[28] 提出的 GAMENet 模型利用 GNN 对药物进行建模,并利用存储单元对患者纵向病史进行学习,极大地提高了药物推荐的准确性和安全性。ZHENG 等^[29] 利用患者病历和领域知识构建图,提高了组合用药的安全性,并在此工作基础上引入了序列生成和强化学习^[30],进一步提升了药物推荐效果。但是,这些方法在考虑患者表征时,忽略了电子病历中患者临床体征这一重要依据,患者的临床体征往往能更客观、准确、实时地反映患者的健康状况,更符合医生的诊断流程。李鹏飞等^[14] 提出的药物推荐模型通过对患者临床体征和医疗过程进行深度挖掘,成功预测了药物功效组合,说明患者的体征状态应该作为药物推荐的重要参考指标。成全等^[13] 提出的药物推荐模型利用了患者异常体征与药品之间构成的异构图进行建模,证明了患者异常体征与药品之间存在隐性的知识关联,能够有效表征患者健康状态,为本文融入患者临床体征从输入层面增强患者健康状况表征,从而提高药物推荐效果提供了依据。

2 研究方法

2.1 问题定义和图构建

2.1.1 问题定义

在患者电子病历的纵向病史记录中,每位患者的病例数据可以表示为一个多变量观察的序列 X_i , $X_i = [x_i^1, x_i^2, \dots, x_i^T]$, 其中, $i \in \{1, 2, \dots, N\}$ 表示患者, N 表示患者总数, T 表示第 i 个患者入院的总次数。那么,患者 i 的第 t 次入院记录可以表示为 $x_i^t = [d_i^t, p_i^t, l_i^t, m_i^t]$, 其中, d_i^t 、 p_i^t 、 l_i^t 、 m_i^t 是 multi-hot 向量表示,分别代表患者 i 第 t 次就诊的疾病诊断结果、手术治疗方案、患者临床体征和医嘱药物。疾病诊断结果的集合、手术治疗方案的集合、患者临床体征的集合、医嘱药物的集合分别表示为 S_d 、 S_p 、 S_l 、 S_m , $|\cdot|$ 表示病例数据的大小。

在药物推荐任务中,本文旨在通过给定患者 i 第 t 次就诊时疾病诊断结果、手术治疗方案、患者临床体征和患者 i 以往病史轨迹 $X_i^{1:t-1}$, 以及构建的 EHR 图和 DDI 图,生成多标签输出预测药物组合 $\hat{m}_i^t \in \{0, 1\}^{|S_m|}$, 使 $\hat{m}_i^t$ 尽可能接近医生开具的药物处方,同时尽可能减小药物之间的 DDI,提高用药安全性。构建的 EHR 图和 DDI 图在图构建部分详细

说明。

2.1.2 图构建

在图构建时,EHR 图和 DDI 图可以分别表示为无向图 $G_{ehr} = (V, E_{ehr})$ 和 $G_{ddi} = (V, E_{ddi})$, 其中节点 $V = S_m$ 表示药物集合,边集 E_{ehr} 被表示为已知的药物组合, G_{ehr} 被定义为一个二部图,如图 1 所示(彩色效果见《计算机工程》官网 HTML 版,下同)。边集 E_{ddi} 被表示为已知的 DDI, A_{ddi} 是图 G_{ddi} 的邻接矩阵,由式(1)表示。

$$A_{ddi}[i, j] = \begin{cases} 1, & \text{药物 } i \text{ 与 } j \text{ 有相互作用} \\ 0, & \text{药物 } i \text{ 与 } j \text{ 无相互作用} \end{cases} \quad (1)$$

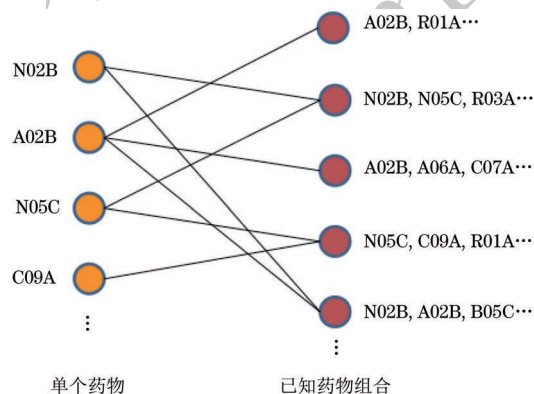


图 1 G_{ehr} 图构建过程

Fig. 1 The graph construction process of G_{ehr}

2.2 本文模型框架

本文旨在利用电子病历中患者诊断、手术、患者临床体征和组合用药中 DDI 知识以及患者纵向病史信息,通过图增强的注意力模块提高药物推荐的准确度和安全性。本文药物推荐模型的整体框架如图 2 所示,主要由患者病历编码表征模块和图增强注意力模块组成,随后将进行详细描述。

2.2.1 患者病历编码表征模块

对 EHR 进行编码表征的目的在于获取患者每次入院的健康状况表示向量^[7],并将此向量作为后续图增强注意力模块和最终药物推荐的基础。以往基于纵向病史的药物推荐方法在编码表征患者健康状况时,仅用患者每次入院的诊断和手术信息作为依据,这样可能会因为引入先验为主的医生经验来表征患者的健康状况。然而,往往只有患者的临床体征才能更客观、准确、实时地反映患者的健康状况,同时更符合医生的诊断流程,成全等^[13] 提出的工作也证实了患者的异常体征与药物之间存在的隐性知识关联有助于指导患者药物推荐。鉴于此,本文在编码患者表征向量时引入患者临床体征结果增强患者的表征,丰富患者的特征表示,从而使模型从训练中学习到的更有效的患者表示。这也是本文创新

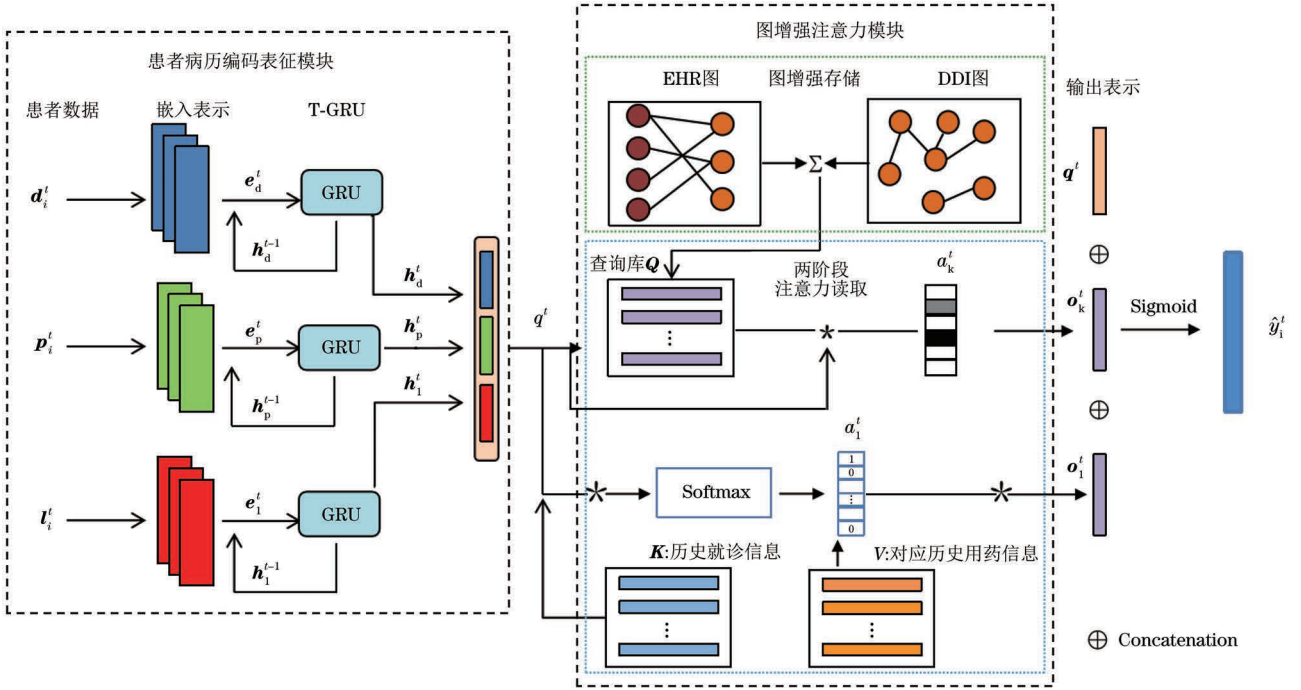


图 2 融合患者临床体征的图增强注意力药物推荐模型框架

Fig. 2 A framework for a drug recommendation model based on graph-enhanced attention incorporating clinical features of patients

点之一。首先,模型分别借助于 3 个嵌入矩阵 $\mathbf{W}_d \in \mathbb{R}^{|S_d| \times D}$, $\mathbf{W}_p \in \mathbb{R}^{|S_p| \times D}$ 和 $\mathbf{W}_l \in \mathbb{R}^{|S_l| \times D}$, 将输入 multi-hot 向量 $\mathbf{d}_i^t, \mathbf{p}_i^t, \mathbf{l}_i^t$ 做线性嵌入^[31]后转化为患者对应的诊断、手术、患者临床体征的特征向量 $\mathbf{e}_y^t$, $y = \{d, p, l\}$, 过程可以表示为式(2):

$$\mathbf{e}_y^t = \mathbf{W}_y \mathbf{y}_i^t \quad (2)$$

式中: D 是特征向量的维度。将 $\mathbf{e}_y^t$, $y = \{d, p, l\}$ 作为 GRU 当前时刻的输入, 并根据式(3)进行患者特征更新, 从而分别获取 $\mathbf{d}_i^t, \mathbf{p}_i^t, \mathbf{l}_i^t$ 的时序关系。GRU 的输出隐藏状态 $\mathbf{h}_y^t$, $y = \{d, p, l\}$ 拼接后经过线性变换, 最终获得患者 i 的第 t 次入院的健康表示向量 $\mathbf{q}^t$, 可以用式(4)描述。

$$\mathbf{h}_y^t = \text{GRU}(\mathbf{h}_y^{t-1}, \mathbf{e}_y^t) \quad (3)$$

$$\mathbf{q}^t = f(\mathbf{h}_d^t \parallel \mathbf{h}_p^t \parallel \mathbf{h}_l^t) \quad (4)$$

式中: $\mathbf{h}_y^t$, $y = \{d, p, l\}$ 表示患者前 $t-1$ 次入院的隐藏状态; f 表示转换函数, 是一个单隐层的全连接神经网络。

2.2.2 图增强注意力模块

本节图增强注意力模块主要分为图增强存储模块和两阶段注意力读取模块。对于图增强存储模块, 借助 GNN 捕获图结构数据邻居节点信息的能力, 把药物看作节点, 分别构建了 EHR 图和 DDI 图来捕捉患者用药记录中融入了基于先验 DDI 知识的组合用药关系。根据 GCN 的定义^[31], EHR 图和 DDI 图定义的邻接矩阵可以表示为式(5), 分别使用

2 层的 GCN 学习嵌入 DDI 知识的组合用药嵌入表示, 最终获取的节点特征为药品的表示向量, 计算过程如式(6)所示:

$$\tilde{\mathbf{A}}_\theta = \tilde{\mathbf{D}}^{-\frac{1}{2}} (\mathbf{A}_\theta + \mathbf{I}) \tilde{\mathbf{D}}^{-\frac{1}{2}}, \theta = \{\text{ehr}, \text{ddi}\} \quad (5)$$

$$\mathbf{Z}_\theta = \tilde{\mathbf{A}}_\theta \tanh(\tilde{\mathbf{A}}_\theta \mathbf{W}_\theta) \mathbf{W}, \theta = \{\text{ehr}, \text{ddi}\} \quad (6)$$

式中: $\tilde{\mathbf{D}}$ 是一个对角矩阵; $\mathbf{I}$ 是单位矩阵; $\mathbf{W}_\theta \in \mathbb{R}^{|S_m| \times D}$ 是 EHR 图和 DDI 图的嵌入学习矩阵, 每一个都包含了 $|S_m|$ 个 D 维的向量; $\mathbf{W} \in \mathbb{R}^{D \times D}$ 是隐层的权重参数矩阵。最后得到的 EHR 图和 DDI 图节点嵌入向量维度是 $\mathbf{Z}_\theta \in \mathbb{R}^{|S_m| \times D}$ 。将融合了不同药物图知识的患者信息存储在查询库 $\mathbf{Q}$ 中, 同时, 用 α 控制 EHR 图和 DDI 图的融合比例, 则有式(7):

$$\mathbf{M}_q = \mathbf{Z}_{\text{ehr}} + \alpha \mathbf{Z}_{\text{ddi}} \quad (7)$$

式中: $\mathbf{M}_q$ 是一个 $|S_m| \times D$ 存储矩阵。

两阶段注意力读取模块描述如下:

第一阶段, 模型基于注意力读取相似患者的用药记录。首先, 模型基于病人健康表示向量 $\mathbf{q}^t$ 和查询库 $\mathbf{M}_q$ 中存储的药物组合和 DDI 的先验知识之间的交互信息, 计算注意力权重 a_k^t , 计算过程如式(8)所示。随后, 模型通过注意力权重 a_k^t 从查询库中读取嵌入了药物信息的病人数据, 从而得到查询和存储具有相似患者的用药记录的结果 $\mathbf{o}_k^t$, 如式(9)所示。

$$a_k^t = \frac{\exp(\mathbf{M}_q \cdot \mathbf{q}^t)}{\sum_t \exp(\mathbf{M}_q \cdot \mathbf{q}^t)} \quad (8)$$

$$\mathbf{o}_k^t = \mathbf{M}_q^T \cdot \mathbf{a}_k^t \quad (9)$$

第二阶段,模型采用自注意力机制^[32]获取具有时间注意的相似历史患者表征,并通过注意力权重从时间层面检索查询库 $\mathbf{Q}$ 中 $\mathbf{M}_q$ 的交互信息,最终获取包含实验室检查结果等嵌入的相似历史患者的读取结果 $\mathbf{o}_1^t$ 。这也是本文的第二个创新点。一般来说,自注意力机制中注意力函数可以定义为将查询 $\mathbf{Q}$ 和一组键值对 $\{k, v\}$ 映射到输出 $\mathbf{o}$ 。对于每个位置 t ,将注意力权重表示为 $\mathbf{q}^t$ 和序列中每个其他位置的键向量 $\{k_i\}_{i=t-r}^{t-1}$,其中, r 是掩码的尺寸。然后使用注意力权重与值向量 $\{v_i\}_{i=t-r}^{t-1}$ 的加权组合得到输出 $\mathbf{o}$ 。最终由输出 $\mathbf{o}$ 通过一个前馈神经网络获取 t 的向量表示。在数学上,自注意力计算可以表示为式(10):

$$\text{Attention}(\mathbf{Q}, \mathbf{K}, \mathbf{V}) = \text{Softmax}\left(\frac{\mathbf{Q}\mathbf{K}^T}{\sqrt{d_{\text{dim}}}}\right)\mathbf{V} \quad (10)$$

式中: $\mathbf{Q}, \mathbf{K}, \mathbf{V}$ 分别是由查询向量、键向量和值向量构成的矩阵, $\mathbf{Q}$ 表示当前就诊患者表示, $\mathbf{K}$ 表示历史就诊患者表示, $\mathbf{V}$ 表示历史用药信息, d_{dim} 是键向量的维度,目的是避免由于点积中值太大导致的小梯度^[33]。由于本文仅使用自注意力,因此 $\mathbf{Q}, \mathbf{K}, \mathbf{V}$ 都对应于序列的带有位置编码^[34]的输入嵌入。隐式地,自注意力为序列创建了一个图结构,其中边表示了时间依赖性。在本文中,定义键向量为患者历史记录中的相似患者记录,可以用式(11)表示;定义值向量为由 multi-hot 向量表示的历史用药信息,如式(12)所示。

$$\mathbf{K} = \{\mathbf{q}^1, \mathbf{q}^2, \dots, \mathbf{q}^{t-1}\} \in \mathbb{R}^{(t-1) \times D} \quad (11)$$

$$\mathbf{V} = \{\mathbf{S}_m^1, \mathbf{S}_m^2, \dots, \mathbf{S}_m^{t-1}\} \in \mathbb{R}^{(t-1) \times |S_m|} \quad (12)$$

通过式(12)可以计算出具有历史用药分布的自注意力输出权重向量 $\mathbf{a}_1^t$,并通过注意力权重从时间层面检索查询库 $\mathbf{Q}$ 中 $\mathbf{M}_q$ 的交互信息,最终获取包含患者临床体征及历史用药信息的相似历史患者的读取结果 $\mathbf{o}_1^t$,可以套用式(9)进行表示。

最后,利用患者健康表示向量 $\mathbf{q}^t$,多种注意力读取输出 $\mathbf{o}_k^t, \mathbf{o}_1^t$ 拼接后,生成多标签预测进行药物推荐,过程可以由式(13)表示:

$$\hat{y}_i^t = \sigma(\mathbf{q}^t \parallel \mathbf{o}_k^t \parallel \mathbf{o}_1^t) \quad (13)$$

式中: $\hat{y}_i^t$ 表示药物推荐的匹配值; $\sigma(\cdot)$ 表示 Sigmoid 函数,当匹配值得分 $\hat{y}_i^t$ 大于设定的阈值参数 β 时,则得到最终的药物推荐组合 $\hat{m}_i^t$ 。总之,模型首先将患者历史数据进行向量化描述,通过构建 EHR 图

和使用 DDI 规则得到当前组合用药信息,并通过两阶段注意力机制获取相似患者的用药信息,以及对该患者历史用药信息的查询,最终将患者当前、相似患者、历史用药信息拼接之后通过 Sigmoid 函数给出药物推荐分数,取得分数最大的一个作为推荐结果输出。

2.3 训练和损失函数

本文模型采用端到端的训练方式,由 3 个损失函数对模型进行训练和调整。在训练阶段,模型同时学习 GRU 中的嵌入矩阵 $\mathbf{W}_d, \mathbf{W}_p, \mathbf{W}_l$, 以及 GCN 中权重参数矩阵 $\mathbf{W}_{\text{chr}}, \mathbf{W}_{\text{ddi}}$ 等参数,并通过综合考虑 3 个损失函数来平衡药物推荐结果的准确性和安全性。3 个损失函数分别为多标签预测损失、药物相互作用损失和组合损失,下面将详细介绍。

2.3.1 多标签预测损失

本文多标签预测损失 L_{bm} 使用了两种常见的多标签损失函数:一个是二元交叉熵损失 L_{bce} ,另一个是多标签边缘损失 L_{multi} 。 L_{bce} 可以用式(14)表示, L_{multi} 可以用式(15)表示:

$$L_{\text{bce}} = - \sum_t \sum_{i=1}^{|S_m|} [m_i^t \log_a(\hat{y}_i^t) + (1-m_i^t) \log_a(1-\hat{y}_i^t)] \quad (14)$$

$$L_{\text{multi}} = \sum_t \sum_{i,j: m_i^t=1, m_j^t=0} \frac{\max(0, 1-(\hat{y}_i^t - \hat{y}_j^t))}{|S_m|} \quad (15)$$

式中: m_i^t 是第 i 个患者的真实医嘱药物组合; $\hat{y}_i^t$ 是第 i 个患者的预测药物匹配值; T 表示患者总的就诊次数; $|S_m|$ 表示患者 i 医嘱药物的集合, $m_i^t=1$, $m_j^t=0$ 表示第 t 次就诊时患者真实药物组合;多标签边缘损失 L_{multi} 确保了真实标签的预测概率至少比其他标签大 1 的边界。最终,多标签预测损失 L_{bm} 是通过超参数 η 来调节二元交叉熵损失 L_{bce} 和多标签边缘损失 L_{multi} ,用式(16)表示:

$$L_{\text{bm}} = \eta L_{\text{bce}} + (1-\eta) L_{\text{multi}} \quad (16)$$

2.3.2 DDI 损失

本文使用 DDI 先验知识,在领域专家确认后构建了 DDI 矩阵 $A_{\text{ddi}}[i, j]=1$,表示药物 i 和药物 j 之间存在拮抗作用,药物相互作用损失 L_{ddi} 就是对求取的损失矩阵所有元素加和取平均,可以表示为式(17):

$$L_{\text{ddi}} = \frac{\sum_{i=1}^{|S_m|} \sum_{j=1}^{|S_m|} A_{\text{ddi}}[i, j] \cdot \hat{y}_i^t \cdot \hat{y}_j^t}{|S_m|^2} \quad (17)$$

2.3.3 组合损失

在训练时,错误预测的药物和正确预测的药物都可能增加 DDI 率。所以,必须在确保降低 DDI 的同时取得较高的预测准确率,需要控制 L_{bm} 和 L_{ddi} 之间的平衡。本文使用 GAMENet^[28] 中使用的模拟退火算法控制组合损失,有助于模型找到最佳参数组合,从而证明模型的有效性和安全性。为了与已有方法进行对比,本文设置阈值 $\beta=0.05$,与对比方法参数设置一致。

3 实验结果与分析讨论

本文实验在真实公开临床医疗数据集 MIMIC-III^[35] 和某三甲医院真实临床医疗数据上进行实验验证。MIMIC-III 是由美国麻省理工学院及贝斯以色列迪康医学中心和飞利浦医疗共同发布,是药物推荐研究领域公认的数据集。基于 Python 3.8 版本完成数据整合处理及分析,使用 PyG 完成患者用药图构建,数据集划分和整体模型搭建均基于 PyTorch 框架实现。

本文药物推荐模型实验具体参数设置为:将原始数据集按照 2/3:1/6:1/6 的比例划分为训练集、验证集和测试集,Adam 作为模型优化器,学习率为 0.000 2,加入 L2 正则化项来防止模型过拟合,其值设置为 5×10^{-4} ,训练迭代次数 Epoch 为 60 次。

3.1 数据来源及预处理

MIMIC-III v1.4 收集了 40 000 多名病人住院期间的临床数据,从不同角度记录了患者的健康状况及变化过程,数据包括患者的生命体征、实验室检查、医嘱信息、手术代码、诊断代码、住院时间及医嘱药物等信息。由于 EHR 中数据繁杂,为了确保历史健康记录的可用性,在数据预处理时,仅保留了多次就诊患者且都有实验室检查结果的 6 338 名患者的临床数据。本文从 TWOSIDES 数据集^[36] 中提取了 Top-40 的严重性 DDI 类型,并将药物代码从 NDC 转化为 ATC3 级代码,方便与已有模型进行对比。MIMIC-III 数据集的统计信息如表 1 所示。

私有数据:从某三甲医院收集了 2021 年至 2023 年心内科门诊病人的就诊数据,与 MIMIC-III 数据集相比,患者就诊队列更复杂,但每个患者的就诊次数要少得多,药物不再采用 ATC 3 级代码表示,而是具体药物,所以 DDI 种类细化到了具体药物。本文在此临床数据上进行了进一步实验验证,其数据统计情况如表 2 所示。

表 1 MIMIC-III 数据统计信息

Table 1 Statistical information on MIMIC-III data

项目	数量
患者	6 338
临床事件	15 008
诊断	4 553
手术	1 427
实验室检验	677
药物(ATC 3)	151
就诊平均值/总数	2.37/29
诊断平均值/总数	10.92/144
手术平均值/总数	3.85/50
实验室检验平均值/总数	40.57/252
药物平均值/总数(ATC 3)	11.87/68
DDI 种类	40

表 2 某三甲医院真实数据统计信息

Table 2 Statistical information on real data of a tertiary hospital

项目	数量
患者	1 174
临床事件	2 563
诊断	1 331
手术	214
实验室检验	594
药物种类	151
就诊平均值	2.12
诊断平均值	9.16
手术数量平均值	4.74
实验室检测平均值	39.53
药物平均值	13.44
DDI 种类数量	2 479

3.2 对比模型

为了说明本文模型的优越性,将本文模型与以下基线模型进行对比:

Nearest:简单推荐上次就诊时使用的相同的组合药物。

LR^[36]:使用具有 L2 正则化的逻辑回归,把药物推荐看作多标签输出任务,是一个基于实例的推荐模型。

RETAIN^[22]:基于两级神经注意力模型提供药物组合的顺序预测,利用历史病历记录检测有重大影响的历史就诊数据,用于提升药物推荐性能。

LEAP^[19]:基于实例的药物联合推荐模型。

DMNC^[21]:基于可微神经计算机的记忆增广神经网络的药物组合预测模型。

GAMENet^[28]:通过 GCN 学习 EHR 和 DDI 的知识并进行编码,设置动态存储器存储历史就诊用药信

息,并通过注意力机制读取数据,进行药物推荐。

MedSim^[37]:通过两种注意力机制学习结构化时序数据来表征患者,并计算患者就诊相似度丰富患者表示,从而将药物推荐看作多标签学习问题来提高药物推荐性能。

COGNet^[38]:基于 Transformer 架构的推荐模型,主要通过复制历史药品来辅助当前的药物推荐。

PERMIER^[39]:使用 GCN 来实现个性化医疗推荐。

3.3 模型评价指标

为了更好地说明本文方法预测药物的准确性和安全性,并与上述对比模型进行比较。本文采用 Jaccard 药物推荐相似度指数(Jaccard, I_{Jaccard})、F1 值(F_1 , F_1)、精确率-召回率曲线下面积(PR-AUC, $A_{\text{PR-AUC}}$)和 DDI 率(r_{DDI})作为评价指标对模型进行评价,指标计算方式由式(18)~式(21)给出:

$$I_{\text{Jaccard}} = \frac{1}{\sum_i \sum_t 1} \sum_i \sum_t \frac{|m_i^t \cap \hat{m}_i^t|}{|m_i^t \cup \hat{m}_i^t|} \quad (18)$$

$$\begin{cases} P_{\text{Avg}} = \frac{|m_i^t \cap \hat{m}_i^t|}{|m_i^t|} \\ R_{\text{Avg}} = \frac{|m_i^t \cap \hat{m}_i^t|}{|\hat{m}_i^t|} \\ F_1 = \frac{1}{\sum_i \sum_t 1} \sum_i \sum_t \frac{2 \times P_{\text{Avg}} \times R_{\text{Avg}}}{P_{\text{Avg}} + R_{\text{Avg}}} \end{cases} \quad (19)$$

$$A_{\text{PR-AUC}} = \frac{1}{T_i} \sum_{t=1}^{T_i} \sum_{k=1}^{|S_m|} R_{\text{Avg}}(k) (P_{\text{Avg}}(k) - P_{\text{Avg}}(k-1)) \quad (20)$$

$$r_{\text{DDI}} = \frac{\sum_k \sum_t \sum_{i,j} |\{(m_i, m_j \in \hat{m}_t^k \parallel (m_i, m_j \in E_{\text{ddi}})\}|}{\sum_k \sum_t \sum_{i,j} 1} \quad (21)$$

式(18)和式(19)中, m_i^t 和 $\hat{m}_i^t$ 分别表示真实医嘱药物和预测药物;式(19)~式(21)中, i 表示第 i 个患者, N 表示测试集中患者总数, T_i 表示患者 i 的总就诊次数;式(20)中, k 表示检索到的药物序列中的排名;式(21)中, T_k 表示第 k 个患者的就诊总数, N 表示测试集中患者总数, i 和 j 分别表示两种药物,药物对 (m_i, m_j) 属于 DDI 图中的边集 E_{ddi} ,则表明药物对之间存在相互作用。

3.4 结果与讨论

3.4.1 性能比较和分析讨论

本文模型与第 3.2 节中提到模型在两个数据集上分别进行对比实验,结果分别如表 3、表 4 所示(加粗数据表示最优值)。

表 3 不同预测模型评价指标对比结果(MIMIC-III 数据)

Table 3 Comparison results of evaluation indicators of different forecasting models (MIMIC-III data)

算法	Jaccard	PR-AUC	F1	DDI 率
Nearest	0.391 1	0.380 5	0.546 5	0.089 1
LR	0.407 5	0.671 6	0.565 8	0.088 1
LEAP	0.438 2	0.630 1	0.601 2	0.083 3
RETAIN	0.478 4	0.662 0	0.639 0	0.081 9
DMNC	0.484 3	0.685 6	0.593 4	0.088 1
GAMENet	0.490 8	0.690 4	0.657 9	0.079 5
MedSim	0.510 8	0.729 1	0.660 5	0.076 1
COGNet	0.512 6	0.753 9	0.660 9	0.083 2
PERMIER	0.512 7	0.760 0	0.661 0	0.075 0
ours	0.517 2	0.766 1	0.673 1	0.070 3

表 4 不同预测模型评价指标对比结果(私有数据)

Table 4 Comparison results of evaluation indicators of different forecasting models (private data)

算法	Jaccard	PR-AUC	F1	DDI 率
Nearest	0.365 1	0.601 3	0.518 2	0.119 8
LR	0.385 6	0.621 6	0.530 4	0.101 2
LEAP	0.394 2	0.633 0	0.513 2	0.098 4
RETAIN	0.402 1	0.651 0	0.553 6	0.091 6
DMNC	0.410 2	0.652 9	0.565 9	0.093 5
GAMENet	0.420 8	0.670 3	0.575 1	0.090 3
MedSim	0.437 5	0.692 7	0.590 8	0.089 6
COGNet	0.438 6	0.693 9	0.594 9	0.098 2
PERMIER	0.439 7	0.695 3	0.601 1	0.089 0
ours	0.450 2	0.702 3	0.612 8	0.085 7

从表 3(MIMIC-III 数据)可以看出,相较于其他对比模型,本文模型各项指标都有明显提升,其 Jaccard 指数、F1 值、PR-AUC 和 DDI 率分别达到 0.517 2、0.766 1、0.673 1 和 0.070 3。具体来说,早期方法 Nearest 和 LR 在所有对比模型中呈现出较低的 Jaccard 指数和较高的 DDI 率(除 LEAP 模型外),原因可能是模型只是简单推荐药物,没有关注到历史就诊信息对药物推荐的重要性。最近,对于基于深度学习方法的模型,基于实例的 LEAP 模型性能低于基于纵向病史的 RETARN、DMNC、GAMENet、MedSim、COGNet、PERMIER 等时间模型,证实了患者既往病史中时间信息的重要性。同时,Leap、RETARN、DMNC、COGNet 等模型都存在着较高的

甚至接近于 EHR 数据中基本的 DDI 率(经计算, MIMIC-III 数据集的真实 DDI 率为 0.089 1^[35]),这意味着如果没有先验的 DDI 知识作为指导,模型很难从临床数据中学习并去除已经存在的 DDI,然而,这恰恰是临床实践中对患者组合用药安全性不可缺少的部分。对于最近的方法 GAMENet、MedSim、PERMIER,它们都综合考虑了患者的纵向病史信息以及 DDI,所以取得了较高的 Jaccard 指数、F1 值、PR-AUC 值以及较低的 DDI 率。然而,以上模型都没有考虑患者实验室检查是对患者真实健康状况的最客观和最直接的反映,仅仅依赖医生诊断结果和手术信息来表征患者可能更多地融入了医生的经验,导致了次优的患者表征。所以,本文模型在综合考虑患者纵向病史和已知 DDI 知识的同时,还考虑使用患者实验室检查丰富患者的表征,从模型输入层面更客观、实时地表达患者的每一次就诊健康状况。从实验结果也可以看出,从推荐有效性上,本文模型比较新方法 PERMIER 在 Jaccard 相似度、PR-AUC、F1 值上分别提升了 0.004 5、0.006 1 和 0.012 1,进一步证实了使用患者临床体征能够有效地表征患者,有利于自注意力模块准确捕获患者历史健康史和历史用药信息;从推荐安全性上,本文利用注意力学习到了先验的

DDI 知识,有效控制了真实药方中的 DDI 率,DDI 率比 PERMIER 降低了 0.004 7,表明本文模型在推荐安全性和准确性之间取得了更好的平衡。

从表 4(某三甲医院真实数据集)可以看出,本文模型在 Jaccard 相似度、PR-AUC、F1 值方面仍然表现较好,进一步证明了本文方法的有效性,同时,在细分的 DDI 下仍然极大地降低了 DDI 率,进一步验证了本文模型在有效性和用药安全性方面取得了较好的平衡。

3.4.2 自注意力编码层选取分析

本节采用公开数据集 MIMIC-III 评估了不同自注意力编码层对模型结果的影响,并通过统计分析发现,在 6 338 个患者中,2 次就诊患者有 4 266 人,3 次就诊患者有 1 169 人,4 次就诊患者有 445 人,5~10 次就诊患者有 408 人,10 次以上就诊患者仅 50 人。所以本文分别对 2 次就诊、3 次就诊、4 次以上(≥ 4)就诊及全部患者(all)多次就诊进行了自注意力编码层(1~10 层)变化实验,验证自注意力编码层是否获取了患者的历史就诊信息。为了更直观地说明不同自注意力编码层对模型不同就诊次数药物推荐结果的影响,针对上述评价指标,绘制了不同自注意力编码层下不同评价指标的结果图,如图 3 所示,其中,不同颜色代表不同就诊次数。从结果可以看出:

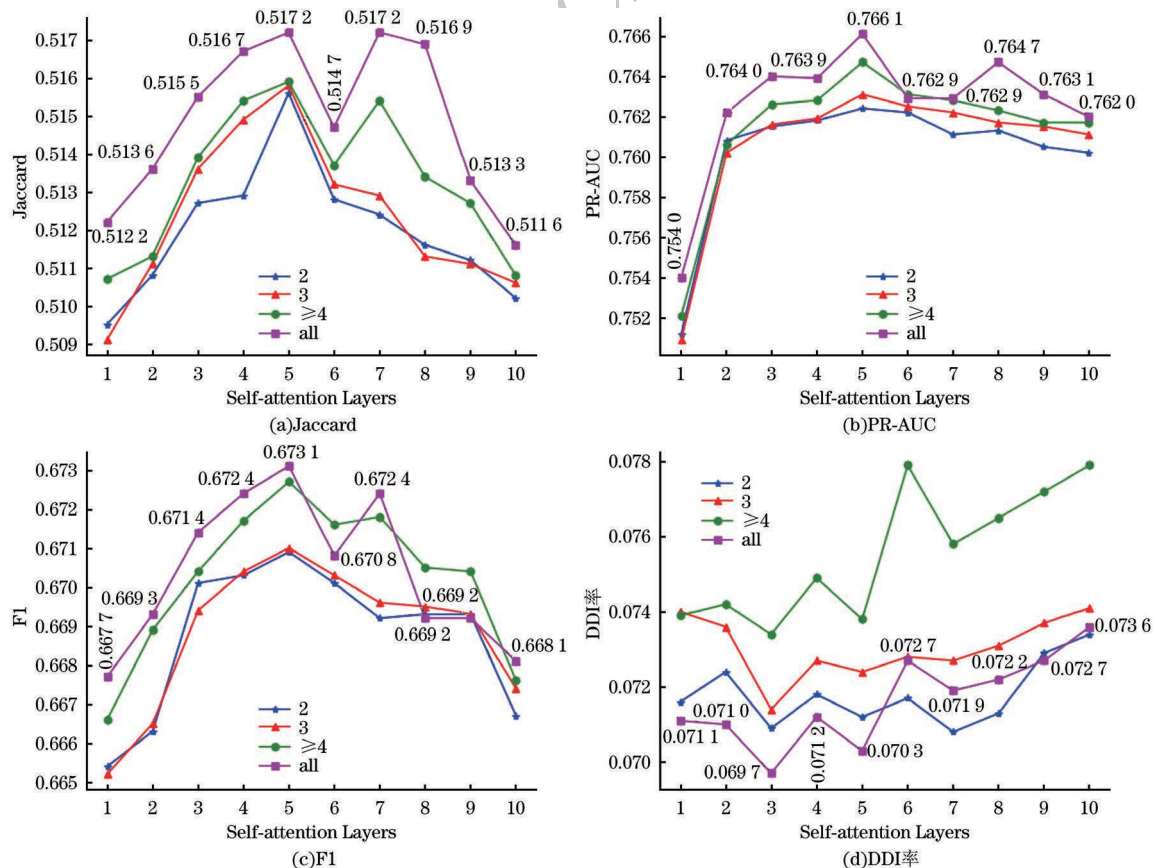


图 3 不同自注意力编码层下评价指标的对比结果

Fig. 3 Comparative results of evaluation indicators under different self-attention coding layers

1)不管患者几次就诊,自注意力编码层都能捕捉到患者的历史就诊信息,同时自注意力编码层对模型结果的整体影响呈现先上升后下降的趋势,整体来看,当层数为 5 层时,患者整体药物推荐结果表现为最优,取得了最高指标值。原因可能是当选择编码层数较少时,模型不能有效地读取到患者病历中的有效信息,从而导致药物推荐结果不理想;当选择编码层数过多时,可能会引入不必要的噪声信息,对模型的输出产生负面影响。

2)当自注意力编码层一定时,从图 3 可以看出,随着就诊次数增加,Jaccard 指数和 PR-AUC 两个指标呈现上升趋势,可能是因为自注意力机制对就诊历史比较敏感,就诊次数越多,推荐的药物也会更准确;DDI 率随着就诊次数增加,呈现增大的趋势,原因可能是患者疾病的复杂程度增加时(就诊次数增加),相应的用药数量增加,导致 DDI 率增大。但当考虑全部就诊历史时,取得了较低的 DDI 率,可能是因为组合损失在准确率和 DDI 率之间的有效平衡,使模型在获取更准确的推荐结果的同时,又能抑制 DDI 率的上升,从而推荐有效安全的药物组合。

3.4.3 消融实验分析

为了评估本文模型各组件的必要性,模型被拆解为去掉不同组件的变型。每次拆解会去除模型的一个组件,保留其余组件。去除的单一组件,对应作用也会消失,无法在药物推荐过程中发挥作用。拆解后不同变型如下:1)No-Labevents 表示去除实验室检查编码结果后只对诊断结果和手术结果两者编码的整合;2)No-DDI 表示去掉模型中 DDI 图及向量表示部分;3)No-self-attention 表示去掉模型中自注意力机制读取患者历史记录和用药模块,仅使用

动态记忆组件读取数据。消融实验的结果如表 5 所示。实验结果表明,本文模型获得了最佳的药物推荐效果,其 Jaccard 指数、F1 值、PR-AUC 和 DDI 率分别达到 0.517 2、0.766 1、0.673 1 和 0.070 3,证明了本文模型各个组件对于药物推荐的必要性。具体来说:No-Labevents 缺少了患者临床体征的嵌入,Jaccard 指数明显下降,DDI 率也明显上升,这说明忽略患者自身体征数据对患者表征有极大影响,导致了更多错误推荐用药的可能性;No-self-attention 去掉了自注意力机制对患者历史用药信息的读取,获得的性能同样欠佳,在 Jaccard 指数和 F1 值上也有明显下降,说明自注意力机制对患者历史用药信息读取结果影响显著;No-DDI 模块去掉了 DDI,模型 Jaccard 指数、F1 值、PR-AUC 虽然只有小幅度降低,但是 DDI 率明显升高,说明完备的 DDI 可以有效减小药物之间的相互作用,提升用药安全性。

表 5 消融实验结果分析(MIMIC-III 数据)

Table 5 Analysis of ablation experiment results(MIMIC-III data)

模型	Jaccard	PR-AUC	F1	DDI 率
No-Labevents	0.500 1	0.754 7	0.657 3	0.076 3
No-DDI	0.516 3	0.761 2	0.671 5	0.078 7
No-self-attention	0.502 3	0.753 8	0.652 9	0.073 2
ours	0.517 2	0.766 1	0.673 1	0.070 3

3.5 病例匹配度分析

为了进一步证明本文模型的有效性和安全性,从 MIMIC-III 数据集中选择了一个患者的两次医院到访就诊记录,分别使用本文模型、LEAP、RETAIN、DMNC、GAMENet 根据这个患者的历史病历数据预测药物组合,并与真实的医嘱药方进行对比分析,对比结果如表 6、表 7 所示。其中,“正

表 6 病例匹配度分析(第 1 次就诊)

Table 6 Case match analysis (first visit)

诊断情况	模型	推荐药物结果
第 1 次就诊	真实药方	(14):B01A, A12C, J01C, D06A, N02A, N01A, C07A, A02B, N02B, A06A, C03C, C10A, M01A, N05B
	LEAP	正确(9):B01A, A12C, N02A, C07A, A02B, N02B, A06A, C03C, C10A; 错误(11):A10A, B05C, A07A, A12B, C01B, J01D, R03A, R01A, C01A, C05A, C03D; 遗漏(5):J01C, D06A, N01A, M01A, N05B
	RETAIN	正确(10):B01A, A12C, J01C, N02A, C07A, A12B, N02B, A06A, C03C, C10A; 错误(2):A01A, B05C; 遗漏(4):D06A, N01A, M01A, N05B
	GAMENet	正确(9):B01A, A12C, N02A, C07A, A02B, N02B, A06A, C03C, C10A; 错误(6):A01A, B05C, A12A, A07A, A12B, R03A; 遗漏(5):J01C, D06A, N01A, M01A, N05B
	ours	正确(10):B01A, A12C, N02A, C07A, A02B, N02B, A06A, C03C, C10A, M01A; 错误(5):A01A, B05C, A12A, A12B, D04A; 遗漏(4):J01C, D06A, N01A, N05B

确”表示模型预测的药物与医嘱药方是一致的,“错误”表示预测的药物是医嘱药方中没有出现过的药物,“遗漏”表示医嘱药方中出现,而模型没有预测出的药物。从实验结果可以看出,相比之下,本文模型两次就诊都能较准确地预测出药方中的正确药物,而 LEAP 和 GAMENet 错误预测的概率较高,RETAIN 模型虽然错误率较低,但是推荐的药物总数也较少。需要指出的是,在患者第 2 次就诊时,所

有模型都不推荐医嘱药方中出现的 M01A(非甾体抗炎药和抗风湿药),分析发现 M01A 与 C07A(β -受体阻断药)、N02A(阿片碱类)和 A12B(钾)任何一种联合使用都会产生拮抗作用。患者无论第 1 次就诊还是第 2 次就诊时,LEAP 和 GAMENet 模型都推荐了 A07A(肠道抗感染药),其会与正确推荐药物中多种药物发生拮抗作用,而 RETAIN 和本文模型都不推荐,说明模型学到了先验的 DDI 知识。

表 7 病例匹配度分析(第 2 次就诊)
Table 7 Case match analysis (second visit)

诊断情况	模型	推荐药物结果
第 2 次就诊	真实药方	(20):C07A, A12C, B01A, N07A, A10A, A12A, N02A, N05C, M01A, A02B, N02B, A01A, A06A, B05C, N01A, C02D, C01E, N05B, C10A, A12B
	LEAP	正确(13):C07A, A12C, N07A, A10A, A12A, N02A, A02B, N02B, A01A, A06A, B05C, N01A, C10A; 错误(7):B01A, C01C, A07A, C03C, C01B, C01D, A03F; 遗漏(7):B01A, N05C, M01A, C02D, C01E, N05B, A12B
	RETAIN	正确(12):C07A, A12C, B01A, A12A, N02A, A02B, N02B, A01A, A06A, B05C, C10A, A12B; 错误(1):C03C; 遗漏(8):N07A, A10A, N05C, M01A, N01A, C02D, C01E, N05B
	GAMENet	正确(17):C07A, A12C, B01A, N07A, A10A, A12A, N02A, N05C, A02B, N02B, A01A, A06A, B05C, N01A, C02D, C10A, A12B; 错误(7):C01C, A07A, C03C, A02A, C01B, C01D, A03F; 遗漏(3):M01A, C01E, N05B
	ours	正确(17):C07A, A12C, B01A, N07A, A10A, A12A, N02A, N05C, A02B, N02B, A01A, A06A, B05C, N01A, C02D, C10A, A12B; 错误(2):C01C, C03C; 遗漏(3):M01A, C01E, N05B

4 结束语

本文提出了一种融合患者临床体征的图增强注意力药物推荐模型,旨在通过对患者结构化、时序电子病历数据的深度挖掘,提高临床疾病诊断过程中用药推荐的准确性和安全性。模型在真实的公开数据集 MIMIC-III 和某三甲医院私有数据上进行测试和验证,实验结果表明,本文模型在组合药物预测中相关性能均优于对比模型,取得了相对较好的 Jaccard 指数、F1 值、PR-AUC 和 DDI 率,为基于 GNN 的临床决策和用药推荐提供了新思路。本文针对患者个体的差异,使用了患者对应的实验室检查数据进行编码后作为模型输入,能够较客观地反映患者的健康状况,但是实验室检查会存在部分数据缺失问题,可能会影响患者的表征,后续工作中会考虑加入患者更多的生理监测数据,并改进模型,希望能够更好地捕捉患者健康状况的变化。其次,本

文考虑 DDI 知识时没有考虑细粒度药物分级的 DDI,考虑分级的 DDI 的细粒度的药物分析会是下一步的研究重点,以期进一步提高药物推荐的准确性和安全性。

参考文献

[1] KAWAHITO Y, MORINOBU A, KANEKO Y, et al. Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis-secondary publication [J]. Modern Rheumatology, 2023, 33(1): 21-35.

[2] MARCHETTI M, VANNUCCHI A M, GRIESSHAMMER M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations [J]. The Lancet Haematology, 2022, 9(4): 301-311.

[3] LI L, BENSKO J, BUCHHEIT K, et al. Safety, outcomes, and recommendations for two-step outpatient nonsteroidal anti-inflammatory drug challenges [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice, 2022, 10(5): 1286-1292.

- [4] KHAN D A, BANERJI A, BLUMENTHAL K G, et al. Drug allergy: a 2022 practice parameter update[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022, 150(6): 1333-1393.
- [5] YANG C Q, XIAO C, MA F L, et al. SafeDrug: dual molecular graph encoders for recommending effective and safe drug combinations[C]//*Proceedings of the 30th International Joint Conference on Artificial Intelligence*. Montreal, Canada: International Joint Conferences on Artificial Intelligence Organization, 2021: 3735-3741.
- [6] 江钰哲, 成全. 图嵌入式双层图卷积网络药物推荐模型[J]. *计算机工程与应用*, 2024, 60(7): 1-11.
JIANG Y Z, CHENG Q. Drug recommendation model for graph embedding dual graph convolutional network [J]. *Computer Engineering and Applications*, 2024, 60(7): 1-11. (in Chinese)
- [7] 王延达, 陈伟通, 皮德常, 等. 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[J]. *电子学报*, 2022, 50(4): 943-953.
WANG Y Y D, CHEN W T, PI D C, et al. Adaptive multi-hop reading on memory neural network with selective coverage mechanism for medication recommendation [J]. *Acta Electronica Sinica*, 2022, 50(4): 943-953. (in Chinese)
- [8] 于蒙, 何文涛, 周绪川, 等. 推荐系统综述[J]. *计算机应用*, 2022, 42(6): 1898-1913.
YU M, HE W T, ZHOU X C, et al. Review of recommendation system [J]. *Journal of Computer Applications*, 2022, 42(6): 1898-1913. (in Chinese)
- [9] ZHOU X, LI Y, LIANG W. CNN-RNN based intelligent recommendation for online medical pre-diagnosis support[J]. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2021, 18(3): 912-921.
- [10] 程淑玉, 黄淑桦, 印鉴. 融合知识图谱与循环神经网络的推荐模型[J]. *小型微型计算机系统*, 2020, 41(8): 1670-1675.
CHENG S Y, HUANG S Y, YIN J. Recommendation model based on knowledge graph and recurrent neural network [J]. *Journal of Chinese Computer Systems*, 2020, 41(8): 1670-1675. (in Chinese)
- [11] LYU Z Y, WU Y, LAI J J, et al. Knowledge enhanced graph neural networks for explainable recommendation[J]. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 2022, 35(5): 4954-4968.
- [12] 刘鑫, 梅红岩, 王嘉豪, 等. 图神经网络推荐方法研究[J]. *计算机工程与应用*, 2022, 58(10): 41-49.
LIU X, MEI H Y, WANG J H, et al. Research on graph neural network recommendation method [J]. *Computer Engineering and Applications*, 2022, 58(10): 41-49. (in Chinese)
- [13] 成全, 余德昕. 融合患者体征与用药数据的图神经网络药物推荐方法研究[J]. *数据分析与知识发现*, 2022, 6(9): 1-15.
CHEN Q, SHE D X. Research on drug recommendation based on graph neural network fusing patient's signs and medication data [J]. *Data Analysis and Knowledge Discovery*, 2022, 6(9): 1-15. (in Chinese)
- [14] 李鹏飞, 鲁法明, 包云霞, 等. 基于医疗过程挖掘与患者体征的药物推荐方法[J]. *计算机集成制造系统*, 2020, 26(6): 1668-1678.
LI P F, LU F M, BAO Y X, et al. Drug recommendation method based on medical process mining and patient signs [J]. *Computer Integrated Manufacturing Systems*, 2020, 26(6): 1668-1678. (in Chinese)
- [15] WRIGHT A, CHEN E S, MALONEY F L. An automated technique for identifying associations between medications, laboratory results and problems [J]. *Journal of Biomedical Informatics*, 2010, 43(6): 891-901.
- [16] WRIGHT A P, WRIGHT A T, MCCOY A B, et al. The use of sequential pattern mining to predict next prescribed medications [J]. *Journal of Biomedical Informatics*, 2015, 53: 73-80.
- [17] VAROQUAUX G, CHEPLYGINA V. Machine learning for medical imaging: methodological failures and recommendations for the future [J]. *NPJ Digital Medicine*, 2022, 5(1): 1-8.
- [18] NAGARAJ P, DEEPALAKSHMI P. An intelligent fuzzy inference rule-based expert recommendation system for predictive diabetes diagnosis [J]. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 2022, 32(4): 1373-1396.
- [19] ZHANG Y T, CHEN R, TANG J, et al. LEAP: learning to prescribe effective and safe treatment combinations for multimorbidity[C]//*Proceedings of the 23rd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. New York, USA: ACM Press, 2017: 1315-1324.
- [20] ARNDT B G, BEASLEY J W, WATKINSON M D, et al. Tethered to the EHR: primary care physician workload assessment using EHR event log data and time-motion observations [J]. *The Annals of Family Medicine*, 2017, 15(5): 419-426.
- [21] LE H, TRAN T, VENKATESH S. Dual memory neural computer for asynchronous two-view sequential learning[C]//*Proceedings of the 24th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. New York, USA: ACM Press, 2018: 1637-1645.
- [22] CHOI E, BAHADORI M T, KULAS J A, et al. RETAIN: an interpretable predictive model for healthcare using reverse time attention mechanism [C]//*Proceedings of the 30th International Conference on Neural Information Processing Systems*. Barcelona, Spain: MIT Press, 2016: 1-10.
- [23] FENG Y H, ZHANG S W, SHI J Y. DPDDI: a deep predictor for drug-drug interactions [J]. *BMC Bioinformatics*, 2020, 21(1): 419.
- [24] HE C X, LIU Y R, LI H, et al. Multi-type feature fusion based on graph neural network for drug-drug interaction prediction [J]. *BMC Bioinformatics*, 2022, 23(1): 224.
- [25] NGUYEN T, NGUYEN G T T, NGUYEN T, et al. Graph convolutional networks for drug response prediction [J]. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2022, 19(1): 146-154.
- [26] WANG Y D, CHEN W T, PI D C, et al. Multi-hop reading on memory neural network with selective coverage for medication recommendation [C]//*Proceedings of the 30th ACM International Conference on Information and Knowledge Management*. New York, USA: ACM Press, 2021: 2020-2029.
- [27] WANG X, CHAI Y B, LI H, et al. Link prediction in heterogeneous information networks: an improved deep graph convolution approach [J]. *Decision Support Systems*, 2021, 141: 113448.
- [28] SHANG J Y, XIAO C, MA T F, et al. GAMENet: graph augmented MEory networks for recommending medication combination [J]. *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence*, 2019, 33(1): 1126-1133.
- [29] ZHENG Z, WANG C, XU T, et al. Drug package recommendation via interaction-aware graph induction [C]//*Proceedings of the Web Conference 2021*. New York, USA: ACM Press, 2021: 1284-1295.
- [30] ZHENG Z, WANG C, XU T, et al. Interaction-aware drug package recommendation via policy gradient [J]. *ACM Transactions on Information Systems*, 2023, 41(1): 1-32.
- [31] KIPF T N, WELING M. Semi-supervised classification with graph convolutional networks [C]//*Proceedings of ICLR'17*. Toulon, France: [s. n.], 2017: 1-10.
- [32] SONG H, RAJAN D, THIAGARAJAN J, et al. Attend and diagnose: clinical time series analysis using attention models [J]. *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence*, 2018, 32(1): 1-10.

- [33] VASWANI A, SHAZEER N, PARMAR N, et al. Attention is all you need [J]. Advances in Neural Information Processing Systems, 2017, 30: 1-11.
- [34] HAN K, XIAO A, WU E, et al. Transformer in Transformer[J]. Advances in Neural Information Processing Systems, 2021, 34: 15908-15919.
- [35] JOHNSON A E, POLLARD T J, SHEN L, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database [J]. Scientific Data, 2016, 3: 160035.
- [36] LUACES O, DÍEZ J, BARRANQUERO J, et al. Binary relevance efficacy for multilabel classification[J]. Progress in Artificial Intelligence, 2012, 1(4): 303-313.
- [37] 吴佳伦, 张若楠, 康武林, 等. 基于患者相似性分析的药物推荐深度学习模型研究 [J]. 数据分析与知识发现, 2023, 7(6):148-160.
- [38] WU J L, ZHANG R N, KANG W L, et al. Research on deep learning model of drug recommendation based on patient similarity analysis [J]. Data Analysis and Knowledge Discovery, 2023, 7(6): 148-160. (in Chinese)
- [38] WU R, QIU Z P, JIANG J C, et al. Conditional generation net for medication recommendation [C]//Proceedings of the 2022 ACM Web Conference. New York, USA: ACM Press, 2022: 935-945.
- [39] BHOI S, LEE M L, HSU W, et al. Personalizing medication recommendation with a graph-based approach [J]. ACM Transactions on Information Systems, 2022, 40(3): 1-23.

文字编辑 金胡考
栏目编辑 赖玉玲