·综述·

机器学习在多重用药不良事件预测中的应用：典型方法与案例的综述

龙昱军[1, 2, 3#]，刘剑钊[1, 3, 4#]，杨智荣[1, 3, 5]

1. 中国科学院深圳先进技术研究院（广东深圳 518055）
2. 中国科学院大学（北京 100049）
3. 深圳理工大学计算机科学与人工智能学院计算生物与医疗大数据系（广东深圳 518107）
4. 南方科技大学生物医学工程系（广东深圳 518055）
5. 深圳理工大学人工智能研究院循证医学与人工智能中心（广东深圳 518107）

【摘要】老年群体中多重用药现象普遍存在，不当用药易引发药品不良事件（ADE）。部分 ADE 在单一药物使用时发生率较低，仅在多重用药情境下由特定药物组合触发，因此可能呈现罕见特征。传统统计模型受假设条件限制及数据处理能力不足的影响，预测准确性欠佳；而机器学习技术凭借对数据的有效处理能力，可显著提升预测效能，在药物相互作用预测方面表现尤为突出。本文旨在综述机器学习在多重用药 ADE 预测中的研究进展，聚焦其在分子微观层面与人群宏观层面的应用案例。在分子微观层面，图卷积神经网络 Decagon 基于多模态生物网络建模实现 ADE 预测；SimplE 模型借助张量分解技术大幅缩短训练时间；双视角药物表征学习网络整合药物原子结构信息后获得较高的预测精度。在人群层面研究中，结合电子健康记录数据，随机森林算法和图神经网络均能针对不同类别药物相关的 ADE 进行预测。然而，该领域目前仍面临诸多挑战，如模型可解释性不足、对数据质量要求严苛以及跨机构数据共享存在壁垒等。未来，通过融合因果推断与机器学习技术，实现对个性化治疗安全性的精准评估，从而帮助降低多重用药 ADE 风险。

【关键词】多重用药；药品不良事件；机器学习；图卷积神经网络；预测模型

【中图分类号】R969.3；TP181　　**【文献标识码】**A

Machine learning for predicting adverse drug events in polypharmacy: a review of methods and case studies

LONG Yujun[1,2,3#], LIU Jianzhao[1,3,4#], YANG Zhirong[1,3,5]

1. Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

3. Department of Computational Biology and Medical Big Data, Faculty of Computer Science and Artificial Intelligence, Shenzhen University of Advanced Technology, Shenzhen 518107, Guangdong Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202505005

[#] 共同第一作者

基金项目：国家自然科学基金面上项目（72274193）；深圳市科技计划资助项目（JCYJ20220530154409021）；深圳市医学研究专项资金（A2403063）

通信作者：杨智荣，博士，助理教授，博士研究生导师，Email：yangzhirong@suat-sz.edu.cn

4. Department of Biomedical Engineering, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China
5. Center for AI in Medicine, Artificial Intelligence Research Institute, Shenzhen University of Advanced Technology, Shenzhen 518107, Guangdong Province, China
#Co-first authors: LONG Yujun and LIU Jianzhao
Corresponding author: YANG Zhirong, Email: yangzhirong@suat-sz.edu.cn

【Abstract】Polypharmacy is prevalent among older adults, often leading to adverse drug events (ADEs). In the context of polypharmacy, certain ADEs have a low incidence during the use of a single drug, but are triggered only by specific drug combinations, thereby manifesting as rare events. While traditional statistical models suffer from limited assumptions and data processing capacity, machine learning significantly improves prediction efficacy, particularly for drug-drug interactions. This review aims to summarize recent advances in applying machine learning to predict ADEs associated with polypharmacy, focusing on case studies at both the molecular and population levels. At the molecular level, graph convolutional networks (Decagon) predict drug side effects via multimodal biological networks, while tensor factorization (SimplE) substantially reduces training time. The dual-view substructure learning network for drug-drug interaction prediction further enhances DDI prediction by integrating atomic substructures and interaction relationships. Population-level studies using electronic health records employ random forests algorithms and graph neural networks for ADE prediction across drug classes. However, this field still faces many challenges, such as insufficient model interpretability, strict requirements for data quality, and barriers to cross-institutional data sharing. In the future, causal inference and machine learning technology can be integrated to achieve accurate evaluation of the safety of personalized treatment, thereby effectively reducing the risk of ADE associated with polypharmacy.

【Keywords】Polypharmacy; Adverse drug events; Machine learning; Graph convolutional neural network; Prediction model

随着人口老龄化加剧及慢性病负担的不断加重，多重用药（polypharmacy）在临床中的应用日益普遍。多重用药通常是指每日使用 5 种及以上药物 [1–2]，在老年多病共存人群中尤为常见 [3–4]。合理的联合用药虽能有效控制疾病进展，但药物相互作用及个体差异也显著增加了药品不良事件（adverse drug event，ADE）的发生风险，给患者健康与医疗系统均带来挑战。因此，如何有效预测多重用药引发的 ADE，已成为药物流行病学与临床药学领域的重要研究方向 [5]。

传统 ADE 预测方法多依赖临床试验、药物警戒数据库及专家经验，在复杂多药组合场景中存在局限。一方面，药物组合数量庞大，且不同药物间的交互关系呈现高度非线性特征；另一方面，真实世界数据具有明显异质性，基于规则或简单线性模型的传统方法难以对其进行全面解析 [3, 6]。近年来，机器学习（machine learning，ML）凭借其在高维、大规模数据中挖掘潜在关联模式的能力，为破解这一难题提供了新的思路。已有研究 [7] 证实，基于 ML 方法在 ADE 预测中的性能优于传统方法。然而，ML 在该领域的应用仍面临数据质量参差不齐、模型可解释性不足及临床转化困难等挑战 [8]。

本文重点解析多重用药 ADE 预测领域具有代表性的 ML 方法及其应用案例，进一步探讨当前面临的挑战与未来发展趋势，以期为后续研究及临床实践提供有益参考，从而推动该领域的规范化发展与实际应用。

1 从传统方法到ML：多重用药ADE预测

在多重用药 ADE 预测的研究领域，早期研究主要基于规则和专家判断的处方筛查工具；此后，基于传统线性统计模型的风险预测工具逐步得到开发与应用；近年来，随着数据规模的持续扩大和数据复杂性的不断提升，ML 已逐渐成为该领

域的重要研究手段。

1.1 基于标准的方法避免多重用药ADE

为避免 ADE 发生，研究人员开发了基于规则与专家判断的处方筛查工具，如美国老年医学会（American Geriatrics Society，AGS）制定的、用于评估老年患者潜在不适当用药的Beers标准，以及老年人潜在不适当处方筛查工具（screening tool of older persons' prescriptions，STOPP）/ 处方遗漏筛查工具（screening tool to alert to right treatment，START）标准等[9]。然而，此类工具在临床应用中多依赖人工查阅，不仅操作过程费时费力、工具更新滞后，还难以应对患者用药方案中的复杂情况，如多种药物间的相互作用或多种共病的管理等问题[4]。

1.2 传统线性统计方法预测多重用药ADE

目前，研究者已基于传统线性模型开发出多种多重用药 ADE 预测工具。Stevenson 等[6]2014 年发表的系统综述，评估了针对老年人群开发的 ADE 预测模型，这类模型主要采用传统线性统计方法，如多因素逻辑回归分析，以识别与 ADE 风险相关的各种影响因素，包括年龄、性别、合并疾病、用药种类和用药数量等。该方法可使研究者和临床医生清晰理解各因素的影响程度，且模型具备良好的可重复性，便于验证。尽管如此，传统线性统计模型在预测老年人群 ADE 风险时，仍存在预测准确性有限等问题。Stevenson 等[6]的研究结果显示，相关模型的受试者工作特征曲线下面积（area under the receiver operating characteristic curve，AUROC）范围为 0.62~0.73，且多数研究未充分考虑老年人群的生理异质性和多重用药的复杂性，使模型预测能力仅处于中等水平。此外，这类模型在开发过程中还普遍存在样本量不足、变量定义模糊及对连续变量的二值化处理等问题，进一步限制了模型的预测准确性和外部验证的可行性。传统线性统计模型的构建还需依赖于一系列严格的假设条件，如误差分布类型、线性预测变量的可加性和比例风险等，这些假设在处理简单、线性和低维度的数据时基本能够成立，但在多重用药这一复杂情境下往往难以满足[6, 10]。因此，传统线性统计模型在多重用药 ADE 预测中的应用受到一定限制。

1.3 ML算法预测多重用药ADE的优势

ML 是人工智能（artificial intelligence，AI）领域的重要分支，旨在通过算法使计算机从大量数据中学习规律并构建模型，从而实现对新样本的识别和预测[11]。另一方面，过去数十年间生物医学数据集的规模与复杂性均大幅提升，需要采用高阶方法处理多重用药 ADE 研究中常见的图结构以及多标签分类问题，而决策树、支持向量机、随机森林及深度学习算法等 ML 算法在处理复杂数据、挖掘潜在模式方面具有独特优势，已逐渐成为解决此类问题的有效工具[12-14]。

2 多重用药ADE预测的ML典型算法及应用案例

在多重用药的情境下，药物与药物之间、药物与蛋白质之间，乃至药物分子内部往往存在错综复杂的相互作用关系，这类关系具有显著的结构化特征，因而天然适合通过图结构开展系统建模与解析。传统分类预测方法（如支持向量机、随机森林）通常需将图数据转换成向量形式（如计算图的特征向量、邻接矩阵特征值等），但转化过程中会丢失大量图结构信息，导致预测精度降低[15]。图神经网络（graph neural networks，GNN）是一种专门用于处理图结构数据的神经网络模型，图卷积神经网络（graph convolutional networks，GCN）作为 GNN 的变体，能巧妙利用图的结构信息，通过在图上进行卷积操作学习节点（vertex）的表示，最终实现分类预测。GCN 的核心思想是将传统卷积运算的概念拓展至图结构数据领域，通过聚合节点邻域信息更新节点的特征表示，且该过程可多次迭代，从而捕捉图的结构特征和节点间的复杂关系[16]。GCN 网络层的基础公式如下：

$$H^{(l+1)} = \sigma(\tilde{D}^{-\frac{1}{2}}\tilde{A}\,\tilde{D}^{-\frac{1}{2}}H^{(l)}W^{(l)}) \quad \text{公式（1）}$$

其中 $H^{(l)}$ 是第 l 层的节点特征矩阵，$W^{(l)}$ 为第 l 层可学习的权重矩阵，用于特征变换；$\tilde{A}$ 是加上自连接（self-loop）的邻接矩阵；$\tilde{D}$ 为 $\tilde{A}$ 的度矩阵；σ 为非线性激活矩阵，如 ReLU。模型训练中需要设置的参数通常包括：①优化器（optimizer），如自适应矩估计（adaptive moment estimation，Adam）、随机梯度下降（stochastic gradient descent，SGD）等；②学习率（learning rate），其控制参数更新幅度；③嵌入层维度（embedding size），其决定节点表示的特征维数；

④隐藏层层数（hidden layers），即模型深度与表达能力；⑤批量大小（batch size），即每次迭代中处理的样本数量；⑥正则化项（regularization），其用于防止过拟合；⑦ Dropout 率（dropout rate），提高模型泛化能力。

GNN 可用于分子和人群层面的多重用药 ADE 预测，模型可以将患者个体信息、药物、蛋白质等视为图中的节点，例如患者基线信息（年龄、经济状况等）、药物的化学结构特征（分子指纹、官能团信息等）、药理特性（药物的作用靶点、代谢途径等）、蛋白质的序列特征、功能特性等[17]。边（edge）表示药物之间、药物与蛋白质之间的相互关系，边属性可以包括药物之间的相互作用强度（如协同作用、拮抗作用的程度）、药物与蛋白质结合的亲和力大小、相互作用的类型（如是否通过特定的代谢途径相互作用）等[18-19]。这些边属性特征能够刻画节点之间的关联紧密程度和相互作用方式，有助于深入理解多重用药过程中各种成分之间的复杂交互。图结构的全局特征能够反映图的整体性质，例如网络的密度可以体现药物之间相互作用的复杂程度，平均路径长度可以反映药物之间信息传递或相互影响的效率，图的聚类系数可以揭示药物相互作用的聚集模式等[20]。通过有效地整合这些多源异构的特征信息，能够全面、深入地理解多重用药系统中各种因素之间的复杂关系，从而显著提升多重用药 ADE 预测的准确率，为临床合理用药提供更有力的支持。多重用药 GNN 预测 ADE 的一般流程见图 1。

2.1 分子微观层面

在药物相互作用层面，针对多重用药 ADE 预测的模型构建，关键在于增加输入特征的类型、优化特征提取方式、采用图结构表示及改进模型架构，这些举措提升了模型的训练效率与预测准确性。

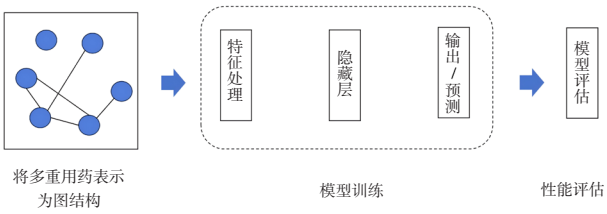

图1 多重用药GNN预测ADE的一般流程图

Figure 1. General flowchart of predicting ADE using a multi-drug graph neural network

2.1.1 基于图结构编码和张量分解的GCN

2018 年，Zitnik 等[21]开发了一种新的 GCN—Decagon 模型，构建了一个包含蛋白质-蛋白质相互作用[数据来自 STITCH（search tool for interactions of chemicals）数据库]、药物-蛋白质相互作用（数据来自 STITCH 数据库）以及药物-药物相互作用[数据来自 SIDER（side effect resource）数据库、OFFSIDES（off-label side effects）数据库]多关系连接的多模态 GCN 模型。该模型以图作为输入，其中节点代表药物或蛋白质，连接节点的边则表示各类交互作用或药物组合所产生的 ADE。Decagon 主要由两部分构成：①编码器，作用于图结构并将图嵌入 GCN；②解码器，采用张量分解模型对多重用药 ADE 进行模拟。对于每种类型的多重用药 ADE，Decagon 模型会将与之相关的药物对分成训练集、验证集和测试集，且验证集与测试集的药物对占比各为 10%。该模型可以预测特定药物组合在临床中可能出现的具体 ADE，为利用大量药物基因组学数据和患者群体数据标记并优先处理多重用药 ADE 提供了参考依据。同时，Decagon 模型还可用于探索新发现药物的 ADE，也为多重用药后续正式的药理学研究指明了方向[21-22]。尽管 Decagon 模型展现了较好的性能（AUROC 为 0.872），但仍存在假阳性率较高的问题，且模型本身具有一定局限性，高度依赖于训练数据的质量和数量，泛化能力有限[23]。

2.1.2 基于主成分分析降维的神经网络模型

2021 年，Masumshah 等[24]提出了一种基于神经网络的多重用药 ADE 预测（neural network-based method for polypharmacy side effects prediction，NNPS）方法。该方法使用了与 Decagon 模型相同的数据，即蛋白质-蛋白质相互作用、药物-蛋白质相互作用以及药物-药物相互作用数据。研究团队为 645 种药物构建了对应的矩阵，并定义了新的特征向量。为确保数据的有效性并降低维度，研究团队运用主成分分析（principal components analysis，PCA）方法，选取能保留各矩阵中 95% 方差的最小主成分数量。经过处理，原本维度分别为 645 × 10 184 和 645 × 8 934 的矩阵，被简化为 645 × 503 和 645 × 22。随后，将这两个简化后的矩阵进行连接，得到维度为 645 × 525 的药物特征矩阵。在预测阶段，对于给定的药物对，

将其特征进行拼接后输入到神经网络中，以预测964 种药物相关 ADE。NNPS 方法通过训练一个具有三层隐藏层的神经网络模型，并采用 5 折交叉验证法进行评估，其 AUROC 达到 0.966，在准确度和时间复杂度方面也优于其他已建立的方法（如Decagon 方法）。

2.1.3 基于张量分解的快速预测模型

Lloyd 等[25]开发了一种基于张量分解的快速预测模型 SimplE（simple enhancement of canonical polyadic）。SimplE 测试了 2 种将图读取为三元组结构（主语，谓语，宾语）的方法：① self-loops 结构，包含单药 ADE 自循环边、2 种药物 ADE 相互连接边、蛋白质作用连接边及药物-蛋白质连接边；② non-naive 结构，包含 2 种药物 ADE 相互连接边、蛋白质作用连接边及药物-蛋白质连接边。随后，通过 PCA 对上述特征进行降维处理，进而为嵌入的每个可能维度大小创建一个较小的矩阵。基于 Decagon 相同的数据集（通过随机删除各类 ADE 的 10% 药物对的边创建留出数据），SimplE 在 963 种药物相关 ADE 的预测研究中实现了 0.978 的 AUROC 值。值得注意的是，在 NVIDIA GeForce RTX 2080 Ti 显卡的运行环境中，仅 2 个训练周期（约 4 min）后，该模型便达到了其最优性能的 98.3%。这一结果表明，基于张量分解的 SimplE 模型在保持预测准确性的同时，还具备训练速度更快、能源消耗更低的优势。

2.1.4 加入药物原子结构信息的双视角药物表征学习网络

2023 年，Li 等[26]提出了一种创新方法双视图子结构学习的药物-药物相互作用预测网络（dual-view substructure learning network for drug-drug interaction prediction，DSN-DDI），该方法将药物原子结构纳入网络构建中。在此方法里，药物被同时视为单分图和二分图。在单分图中，边代表原子节点之间的化学键；在二分图中，存在潜在相互作用的药物对具有从每个原子到另一个分子中所有原子的边。该方法通过子结构学习模块（substructure learning module）和药物表征学习（drug representation learning）模块，分别对“药物间”和“药物内”的特征信息进行处理，并将不同视图的信息整合到共同注意力机制解码器中，进而实现多重用药 ADE 预测。在数据处理方面，采用与 Decagon 相同的数据集，按照 6∶2∶2 比例拆分为训练集、验证集和测试集。最终，基于 Decagon 相同的数据集及 Drug bank 数据集，该方法构建模型的 AUROC 均超过 0.99。此外，Li 等[26]基于现有药物数据训练得到的 DSN-DDI 模型，评估了Drug bank 中美国食品药品管理局（food and drug administration，FDA）新批准药物的相互作用预测能力[27]，该模型的 AUROC 值达到 0.820，展现了 DSN-DDI 在协同药物组合 ADE 预测方面具备良好的可转移性，也揭示了其作为药物发现领域的通用框架的应用潜力。

2.2 人群宏观层面

在多重用药人群的 ADE 预测领域，各类模型方法不断发展。从传统多标签学习模型到基于GNN 的方法，每个新模型均在数据利用方面与模型架构设计上实现创新，从而逐步提升多重用药ADE 预测的准确性和适用性。

2.2.1 随机森林识别华法林药物相互作用

Hansen 等[28]基于丹麦医疗保健数据，针对接受华法林治疗且国际标准化比值（international normalized ratio，INR）稳定的非瓣膜性心房颤动患者，运用随机森林算法预测其用药后 INR 的变化，并识别出与华法林发生相互作用（药物-药物相互作用作为 ADE）最重要的药物组合。该研究把患者注册表数据分为 4 份，其中 3 份作为训练集，1 份作为验证集。在训练集中通过交叉验证完成随机森林算法的训练，依据变量重要性排序确定关键药物组合，再利用另一部分测试集在低维空间中对这些药物组合进行逻辑回归分析。在基于 3 个类别输出（无事件、INR 升高、INR 降低）的模型中，袋外估计的 AUROC 值范围为 0.66~0.72。最终，在 61 190 个新处方中分析了220 个药物组合，发现 5 组可导致 INR 降低、6 组可导致 INR 升高的药物组合。该方法虽对药物相互作用的检出率较低，但因实施简便，仍可作为现有药物相互作用评估系统的有效补充。

2.2.2 多标签学习方法识别阿片类药物相互作用

Chen 等[29]基于美国 FDA 药物不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库，利用多标签学习模型开展多重用药 ADE 的预测研究。鉴于每个样本（即 1 份药物组合报告）可能关联多个标签（多种类型

ADE），研究据此构建了多标签输入与结局的对应关系。在此框架下，采用5折交叉验证方法将数据划分为5个部分，其中4个部分（80%）用于模型训练，剩余20%用于模型测试。研究运用了3种监督学习模型：①以逻辑回归为基础学习器的二元关联方法（binary relevance with logistic regression，BR.lr）；②基于逻辑回归的分类链方法（classifier chains with logistic regression，CC.lr）；③多分类的回归随机森林模型（random forest adapted for multilabel classification，RFSRC）。结果显示，RFSRC在5种严重ADE（如肾衰竭、肺栓塞）的预测中表现最优，可有效预测阿片类药物与非阿片类药物联用后的相关ADE，其AUROC值的范围为0.81~0.88。且该方法能有效重现多重用药中与阿片类药物相关的常见ADE。然而，FAERS数据库仅包含发生ADE的患者数据，缺乏未发生ADE的对照组，限制了对个体差异引发ADE发生风险差别的全面分析。因此，后续研究需补充更多数据及个体层面的特征信息，以深入探究个体差异对ADE的影响。

2.2.3 基于药理特征和作用方式的GCN预测药物相互作用

2024年，Dara等[30]基于电子健康记录和药物警戒数据库的集成数据中，提取药物相互作用（依据药理特征和作用方式捕获药物间可能存在的相互作用，将其归为ADE范畴）及患者人口统计学数据（包含年龄、性别和其他人口统计信息，用于解释影响药物相互作用的患者个体化特征）。随后，采用独热编码（one-hot encoding）技术构建交互图，并将其输入两层GNN以预测多重用药相关的ADE。其中，模型输入的人口图中，节点表示药物，边表示基于药理特性的相互作用，而输出则为基于人口图的ADE预测结果。研究结果显示，该GNN方法对不同作用靶点的药物取得了不同的预测效果：对于心血管系统靶向药物，其AUROC值为0.897；对于呼吸系统靶向药物，AUROC值为0.919；对于神经系统靶向药物，AUROC值则为0.888。这种融合药理学特征与电子健康记录的建模方法，为多重用药中的精准医疗提供了有价值的参考。

各类适用于多重用药ADE预测模型的优缺点及适用情况见表1。

综上，ML在多重用药ADE预测领域已取得显著进展，相关模型也在持续优化中。无论是在分子微观层面还是人群宏观层面的预测研究，其预测准确性与分析效率均得到有效提升。合理运用这些模型，能够在一定程度上改善多重用药处方实践，提高临床用药的安全性。

3 结语

近年来，随着临床药物研究的不断深入，上市药品数量大幅增长，相关数据特征也日趋复杂，包含多特征因素、存在非线性关联的多重用药数据等。在此背景下，相较于传统的回归模型对多

表1 多重用药ADE预测模型的优缺点以及适用情况

Table 1. Advantages, disadvantages, and applicable scenarios of the ADE prediction model for polypharmacy

案例	算法构成	优点	缺点	适用情况
分子层面				
Decagon [21]	GCN+张量分解	保持原有输入信息，适合多模态输入	模型计算资源消耗大；泛化能力有限	预测给定药物对ADE
NNPS [24]	神经网络+PCA	神经网络结构简洁；结合降维方法降低了模型复杂度	降维后可解释性较差	适用于药物特征维度较高的ADE预测
SimplE [25]	张量分解	节省计算资源的同时性能优异	可解释性较差	适用于资源有限或快速部署场景
DSN-DDI [26]	GNN+药物表征学习	模型泛化能力较好，对未见药物有良好预测能力	可解释性有限；模型复杂度较高	适用于新药ADE预测或迁移学习任务
人群层面				
Hansen随机森林 [28]	随机森林	实现简单，训练快速	缺乏对药物相互作用的建模能力	适用于药物分类或初步ADE风险筛查
RFSRC [29]	随机森林+多标签学习方法	一份药物组合报告可关联多个标签	数据来源仅限ADE患者，样本偏倚风险较高	适用于已知ADE类型的多标签预测
Dara [30]	GCN	融合统计与电子病历，预测性能较优	数据主要来自老年患者，泛化能力受限	结合了人口统计学以及药物相互作用数据

重用药 ADE 预测的方法，ML 算法在处理高维数据处理中凸显出重要应用价值，已被广泛用于多重用药 ADE 监测、药物相互作用检测等多个领域。然而，多重用药 ADE 预测模型在实际应用中仍面临着一些问题和挑战。

首先，在分子微观层面，相关预测模型近年来在性能与泛化能力方面取得了明显提升。例如，DSN-DDI 模型对“从未见过”的新药物组合仍能表现出良好的泛化能力，体现出其在新药 ADE 预测方面的应用潜力。同时，采用降维技术（如 PCA）的应用有助于提高模型训练效率，简化输入维度，如 SimplE、NNPS 等模型均展现出优异的计算效率。然而，此类技术的使用也可能降低模型的可解释性。在多重用药的临床应用情境中，模型可解释性是协助医生理解预测结果及其临床意义的关键。尽管已有研究尝试引入 SHAP、LIME 等模型解释方法提升模型透明度，但这些方法通常评估的是特征对模型预测输出的“数学贡献”，而非在真实医学语境下的“临床重要性”。尤其当模型存在偏差或过拟合风险时，相关解释性指标甚至可能误导临床判断。因此，如何在提升模型预测能力的同时，确保其临床可解释性，是未来需要重点解决的问题之一[8, 31-32]。

其次，在人群宏观层面，模型的预测效果相较分子层面整体偏弱，且相关研究数量仍较有限。一个重要原因在于真实世界数据质量参差不齐，如电子病历和 ADE 报告中存在数据缺失、不规范记录及 ADE 标签模糊等问题。此外，药物特征与 ADE 的表征方式尚未完全标准化，限制了模型在不同数据源之间的迁移能力[33]。另一个重要挑战是当前模型的外部有效性不足。在实际应用中，多重用药 ADE 预测模型需要面对“从未见过”的新药物组合或个体患者，在这种情形下，现有模型的泛化能力尚待加强。未来研究需更注重模型的跨数据集泛化能力、对新药适应性，以及对个体差异的建模能力，同时推动药物数据、ADE 编码和人口特征信息的标准化，为临床落地应用提供更坚实的基础[34]。

另外，基于因果推断的 ML 算法正在为医学诊疗大数据分析开辟新的路径，其不仅能根据数据中的模式进行结果预测，还能探究改变某一变量会对结果产生何种影响[35]。Wang 等[36]开发了基于多治疗多结果的因果 ML 模型，但尚未在多重用药 ADE 预测方面得到应用。未来，这种因果 ML 的算法有望为人群层面上多重用药这类复杂治疗引发的 ADE 问题提供新的见解。同时，结合因果推断的深度学习算法还能够辅助临床估算个性化的治疗效果和 ADE，进而根据个体患者的特征制定个性化的临床决策[37-39]。

综上，ML 相比传统方法能以更高的精准度和更快的速度处理多重用药相关问题，有效提升临床精准用药水平，帮助降低 ADE 发生风险[3, 40]。相信在未来的多重用药 ADE 监测、预警及个体化用药实践中，ML 将发挥更大的作用，助力实现智能化的个体治疗精准干预。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

1 Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions[J]. BMC Geriatrics, 2017, 17(1): 230. DOI: 10.1186/s12877-017-0621-2.

2 Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences[J]. Eur Geriatr Med, 2021, 12(3): 443-452. DOI: 10.1007/s41999-021-00479-3.

3 Mehta RS, Kochar BD, Kennelty K, et al. Emerging approaches to polypharmacy among older adults[J]. Nat Aging, 2021, 1(4): 347-356. DOI: 10.1038/s43587-021-00045-3.

4 Wang X, Liu K, Shirai K, et al. Prevalence and trends of polypharmacy in U.S. adults, 1999-2018[J]. Glob Health Res Policy, 2023, 8(1): 25. DOI: 10.1186/s41256-023-00311-4.

5 《医养结合机构衰弱老年人多重用药安全管理中国专家共识（2022 版）》编写组，中国老年医学学会医养结合促进委员会. 医养结合机构衰弱老年人多重用药安全管理中国专家共识（2022 版）[J]. 中国心血管杂志，2022, 27(5): 403-410. [Writing Group of Chinese Expert Consensus on Safety Management of Polypharmacy for Frail Elderly People in the Institutions of Combination of Medical and Senior Health Care (2022 version), Committee for the Promotion of Combination of Medical and Senior Health Care of Chinese Geriatrics Society. Chinese expert consensus on safety management of polypharmacy for frail elderly people in the institutions of combination of medical and senior health care (2022 version)[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2022, 27(5): 403-410.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2022.05.002.

6 Stevenson JM, Williams JL, Burnham TG, et al. Predicting adverse drug reactions in older adults; a systematic review of the risk prediction models[J]. Clin Interv Aging, 2014, 9: 1581-1593. DOI:

10.2147/CIA.S65475.

7 Rozenblum R, Rodriguez-Monguio R, Volk LA, et al. Using a machine learning system to identify and prevent medication prescribing errors: a clinical and cost analysis evaluation[J]. Jt Comm J Qual Patient Saf, 2020, 46(1): 3-10. DOI: 10.1016/j.jcjq.2019.09.008.

8 Vo TH, Nguyen NTK, Kha QH, et al. On the road to explainable AI in drug-drug interactions prediction: a systematic review[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2022, 20: 2112-2123. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.04.021.

9 张倩 , 李沭 , 李朋梅 , 等 . 美国老年医学会老年人潜在不适当用药 Beers 标准 2023 版解读 [J]. 中国全科医学 , 2023, 26(35): 4372-4381. [Zhang Q, Li Shu, Li PM, et al. Interpretation of the *2023 AGS Beers Criteria: Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*[J]. Chinese General Practice, 2023, 26(35): 4372-4381.] DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0336.

10 Sommer J, Viviani R, Wozniak J, et al. Dealing with adverse drug reactions in the context of polypharmacy using regression models[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 27355. DOI: 10.1038/s41598-024-78474-4.

11 Badillo S, Banfai B, Birzele F, et al. An introduction to machine learning[J]. Clin Pharmacol Ther, 2020, 107(4): 871-885. DOI: 10.1002/cpt.1796.

12 Greener JG, Kandathil SM, Moffat L, et al. A guide to machine learning for biologists[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(1): 40-55. DOI: 10.1038/s41580-021-00407-0.

13 Ngiam KY, Khor IW. Big data and machine learning algorithms for health-care delivery[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): e262-e273. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30149-4.

14 Hu Q, Tian F, Jin Z, et al. Developing a warning model of potentially inappropriate medications in older Chinese outpatients in tertiary hospitals: a machine-learning study[J]. J Clin Med, 2023, 12(7): 2619. DOI: 10.3390/jcm12072619.

15 Li YF, Zhao WC, Bo D, et al. Research on adverse drug reaction prediction model combining knowledge graph embedding and deep learning[C]. Zhuhai, China: 2024 4th International Conference on Machine Learning and Intelligent Systems Engineering (MLISE), 2024: 322-329. DOI: 10.1109/MLISE62164.2024.10674360.

16 Zhang S, Tong H, Xu J, et al. Graph convolutional networks: a comprehensive review[J]. Comput Soc Netw, 2019, 6(1): 11. DOI: 10.1186/s40649-019-0069-y.

17 Lukashina N, Kartysheva E, Spjuth O, et al. SimVec: predicting polypharmacy side effects for new drugs[J]. J Cheminform, 2022, 14(1): 49. DOI: 10.1186/s13321-022-00632-5.

18 Xue R, Liao J, Shao X, et al. Prediction of adverse drug reactions by combining biomedical tripartite network and graph representation model[J]. Chem Res Toxicol, 2020, 33(1): 202-210. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00238.

19 Wang Y, Liu J, Zhao Y, et al. Multi-relational hierarchical embedding with multi-graph neural networks for drug-drug interaction prediction[C]. Rochester, NY: Social Science Research Network, 2025: 1. DOI: 10.2139/ssrn.5136595.

20 Gao Y, Zhang X, Sun Z, et al. Precision adverse drug reactions prediction with heterogeneous graph neural network[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 12(4): 2404671. DOI: 10.1002/advs.202404671.

21 Zitnik M, Agrawal M, Leskovec J. Modeling polypharmacy side effects with graph convolutional networks[J]. Bioinformatics, 2018, 34(13): i457-i466. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty294.

22 Stage TB, Brøsen K, Christensen MMH. A comprehensive review of drug-drug interactions with metformin[J]. Clin Pharmacokinet, 2015, 54(8): 811-824. DOI: 10.1007/s40262-015-0270-6.

23 Nováček V, Mohamed SK. Predicting polypharmacy side-effects using knowledge graph embeddings[J]. AMIA Jt Summits Transl Sci Proc, 2020, 2020: 449-458. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477666/.

24 Masumshah R, Aghdam R, Eslahchi C. A neural network-based method for polypharmacy side effects prediction[J]. BMC Bioinformatics, 2021, 22(1): 385. DOI: 10.1186/s12859-021-04298-y.

25 Lloyd O, Liu Y, Gaunt TR. Fast polypharmacy side effect prediction using tensor factorization[J]. Bioinformatics, 2024, 40(12): btae706. DOI: 10.1093/bioinformatics/btae706.

26 Li Z, Zhu S, Shao B, et al. DSN-DDI: an accurate and generalized framework for drug-drug interaction prediction by dual-view representation learning[J]. Brief Bioinform, 2023, 24(1): bbac597. DOI: 10.1093/bib/bbac597.

27 Mullard A. 2020 FDA drug approvals[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(2): 85-90. DOI: 10.1038/d41573-021-00002-0.

28 Hansen PW, Clemmensen L, Sehested TSG, et al. Identifying drug-drug interactions by data mining: a pilot study of warfarin-associated drug interactions[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2016, 9(6): 621-628. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003055.

29 Chen J, Wu G, Michelson A, et al. Mining reported adverse events induced by potential opioid-drug interactions[J]. JAMIA Open, 2020, 3(1): 104-112. DOI: 10.1093/jamiaopen/ooz073.

30 Dara ON, Ibrahim AA, Mohammed TA. Advancing medical imaging: detecting polypharmacy and adverse drug effects with Graph Convolutional Networks (GCN)[J]. BMC Medical Imaging, 2024, 24(1): 174. DOI: 10.1186/s12880-024-01349-7.

31 Vimbi V, Shaffi N, Mahmud M. Interpreting artificial intelligence models: a systematic review on the application of LIME and SHAP in Alzheimer's disease detection[J]. Brain Inform, 2024, 11(1): 10. DOI: 10.1186/s40708-024-00222-1.

32 Ponce-Bobadilla AV, Schmitt V, Maier CS, et al. Practical guide to SHAP analysis: explaining supervised machine learning model predictions in drug development[J]. Clin Transl Sci, 2024, 17(11): e70056. DOI: 10.1111/cts.70056.

33 Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, et al. Quality of interaction database management systems[J]. Farm Hosp, 2009, 33(3): 134-146. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19712597/.

34 Kanehisa M, Goto S, Furumichi M, et al. KEGG for representation and analysis of molecular networks involving diseases and drugs[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(Database issue): D355-D360. DOI: 10.1093/nar/gkp896.

35 Feuerriegel S, Frauen D, Melnychuk V, et al. Causal machine learning for predicting treatment outcomes[J]. Nat Med, 2024, 30(4): 958–968. DOI: 10.1038/s41591–024–02902–1.

36 Wang YR, Li HX, Zhu MQ, et al. Causal inference with complex treatments: a survey[J]. J ACM, 2023, 37(4): 111. https://doi.org/10.48550/arXiv.2407.14022.

37 Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available[J]. Am J Epidemiol, 2016, 183(8): 758–764. DOI: 10.1093/aje/kwv254.

38 Bica I, Alaa AM, Lambert C, et al. From real–world patient data to individualized treatment effects using machine learning: current and future methods to address underlying challenges[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 109(1): 87–100. DOI: 10.1002/cpt.1907.

39 Jiao L, Wang Y, Liu X, et al. Causal inference meets deep learning: a comprehensive survey[J]. Research (Wash D C), 2024, 7: 0467. DOI: 10.34133/research.0467.

40 Hung A, Kim YH, Pavon JM. Deprescribing in older adults with polypharmacy[J]. BMJ, 2024, 385: e074892. DOI: 10.1136/bmj–2023–074892.

收稿日期：2025 年 05 月 04 日 修回日期：2025 年 09 月 26 日
本文编辑：杨 燕 冼静怡