

基于机器学习构建药物相互作用预测模型的系统评价

张 晔^{1#}, 刘 岩^{1#}, 杨天绎², 张 力^{3*}, 赵志刚⁴, 李新辰⁴, 胡超越¹, 黄举凯¹, 杨晓晖^{1*}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

2. 罗格斯大学, 新布朗斯维克 新泽西州 08901

3. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

4. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070

摘要: 目的 评价采用机器学习 (ML) 算法构建的药物相互作用 (DDI) 风险预测模型性能, 为临床应用与科研提供参考。方法 检索 PubMed、Embase、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据知识服务平台、维普数据库 (VIP), 收集截至 2023 年 1 月 31 日的相关文献, 并使用 PROBAST 工具评估模型质量。结果 共纳入 54 个 DDI 预测模型, 主要使用 Drugbank、Twosides 数据库构建模型, 共涉及 21 种 ML 算法, 以图神经网络和深度神经网络使用最频繁。药物结构特征是最常用的预测因子, 药时曲线下面积 (AUC) 为 0.83~0.99。所有模型存在较高的偏倚风险, 主要源于信息偏倚和黑盒效应, 但整体适用性风险低。结论 基于 ML 构建 DDIs 风险预测模型对临床用药有一定参考价值, 但模型质量亟待提高, 未来应开发更具可解释性的模型并验证其临床实用性。

关键词: 药物相互作用; 机器学习; 预测模型; 偏倚风险; 神经网络

中图分类号: R969.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)03-0584-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.005

Machine learning methods applied to systematic review of drug-drug interaction prediction models

ZHANG Ye¹, LIU Yan¹, YANG Tianyi², ZHANG Li³, ZHAO Zhigang⁴, LI Xincheng⁴, HU Chaoyue¹, HUANG Jukai¹, YANG Xiaohui¹

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Rutgers University, New Brunswick, NJ 08901, USA

3. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

4. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Abstract: Objective To evaluate the performance of drug-drug interactions (DDI) risk prediction models constructed by machine learning (ML) algorithm, and to provide reference for clinical application and scientific research. **Methods** PubMed, Embase, WanFang Data, CNKI and VIP databases were electronically searched to retrieve all ML studies on predicting DDI from inception to January 31st, 2023. PROBAST tool was used to evaluate model quality. **Results** A total of 54 DDI prediction models were included. The models were mainly constructed using Drugbank and Twosides databases, involving 21 ML algorithms. Figure neural network and deep neural network were used most frequently. Drug structure characteristics were the most commonly used predictors, the AUC range of 0.83 to 0.99. All models have a high risk of bias, mainly due to information bias and black box effect, but the overall suitability risk was low. **Conclusions** Building DDI risk prediction models based on ML has certain reference value for clinical drug use, but the quality of the model needs to be improved. In the future, more interpretable models should be developed and their clinical practicability should be verified.

Key words: drug-drug interaction; machine learning; prediction models; risk of bias; neural network

收稿日期: 2024-08-30

基金项目: 中国药品监督管理局研究会研究课题-基于多元证据体探索中成药安全性评价方法的研究(2024-Y-Y-006); 临床研究和成果转化能力提升试点项目-中药制剂研发——治疗胃轻瘫中药复方佛香散(DZMG-ZJXY-23002)

作者简介: 张 晔, 女, 硕士研究生, 研究方向为内分泌代谢系统疾病的中医药临床与基础。E-mail: 18801114368@163.com

*共同第一作者: 刘 岩, 男, 医学博士, 副研究员, 研究方向为临床研究统计整合方法。E-mail: liuyantcm@163.com

*通信作者: 张 力, 医学博士, 研究员, 研究方向为临床评价与药物警戒。E-mail: yty0616@hotmail.com

杨晓晖, 医学博士, 教授、主任医师、博士生导师, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病、中药临床评价。E-mail: yxh0616@126.com

临床药物相互作用（DDI）的预测与诊断通常依赖于医生的经验，结合患者的用药史和生物检查结果进行判断^[1]。然而，这种基于经验的方法具有一定的主观性和个体差异，可能导致预测结果不够准确。相比之下，机器学习（ML）方法能够高效处理并分析海量、复杂的医疗数据^[2]，克服人为判断的局限性，显著提高 DDI 预测的客观性和准确度^[3]。近年来，ML 方法在 DDI 预测模型的应用上取得了积极进展，但由于模型^[4]构建方法各异，其性能表现存在显著差异，且模型的临床适用性尚需进一步验证。因此，本研究对基于 ML 的 DDI 预测模型进行系统评价，旨在为开发更准确、可靠的模型并优

化临床决策提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索中国学术期刊全文数据库（CNKI）、万方数据库（Wanfang Data）、维普生物医学数据库（VIP）、PubMed、Embase 等主要数据库，收集与研究目的相关的研究，检索时间均从建库至 2023 年 1 月 31 日。中文检索词包括：“药物相互作用”“相互作用”“机器学习”“预测”“预测模型”等；英文检索词包括：“drug-drug interaction”“predict”“model”。以 PubMed 为例，其具体检索策略见表 1。

表 1 PubMed 检索策略
Table 1 PubMed search strategy

#	检索条目
1	"predict*" [Title/Abstract] OR "progn*" [Title/Abstract] OR "model*" [Title/Abstract] OR "risk prediction" [Title/Abstract] OR "risk score" [Title/Abstract] OR "risk calculation" [Title/Abstract] OR "risk assessment" [Title/Abstract] OR "risk stratification" [Title/Abstract] OR "prediction model" [Title/Abstract] OR "c statistic" [Title/Abstract] OR "discrimination" [Title/Abstract] OR "calibration" [Title/Abstract] OR "AUC" [Title/Abstract] OR "area under the curve" [Title/Abstract] OR "area under the receiver operator characteristic curve" [Title/Abstract]
2	"drug interaction*" [Title/Abstract] OR "drug to drug interaction*" [Title/Abstract]
3	#1 AND #2
4	#1 AND #2 AND "English" [language]

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 （1）研究内容：基于 ML 方法构建 DDI 的预测模型；（2）结局指标：DDI。

1.2.2 排除标准 （1）会议记录、摘要、综述、基于系统评价或 Meta 分析建立的模型；（2）无法获取全文和无法进行质量评价的文章；（3）草药-药物相互作用、蛋白质-药物相互作用以及其他类型的相互作用。

1.3 文献筛选和数据提取

2 名研究者独自浏览每一篇文献的标题和摘要，初步筛选出符合纳入标准的研究，再对其全文进行详细阅读，如遇分歧，则咨询第 3 方协助判断，最终确定是否纳入。2 位研究者采用预先设计的表格提取数据；如果数据不完整，尝试联系原文作者获取数据。对于每 1 项研究，资料提取内容主要包括：第一作者、发表年份、国家、具体算法、数据集来源、药物属性、模型预测性能、偏倚风险评价和适用性评价的关键要素。

1.4 文献的偏倚风险和适用性评价

本研究采用预测模型偏倚风险评估和适用性

评估工具（PROBAST）^[5]对纳入研究的方法学质量进行独立评价。PROBAST 旨在评估诊断和预后预测模型研究的偏倚风险和适用性，其中偏倚风险评价内容包括研究对象、预测因子、结果、统计和分析 4 个领域，共 20 个条目。每个条目的回答均采用“是/可能是”“否/可能否”“无信息”，每个领域的偏倚风险和研究整体偏倚风险的回答均采用“高”“低”或“不清楚”。任意一个领域评为“高风险”或“不清楚”，则认为整体偏倚风险高，只有所有条目和领域均评为“低风险”，则整体偏倚风险低。适用性评价内容包括研究对象、预测因子、结果 3 个领域，每个领域的适用性的回答均采用“高”“低”或“不清楚”，任意一个领域评为“高风险”，则认为整体适用性风险高，3 个领域均评为“低风险”，则认为整体适用性风险低。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索后，共检索出 23 295 篇文献。根据纳入与排除标准，最终纳入 54 篇^[3,6-58]文献。文献筛选流程见图 1。

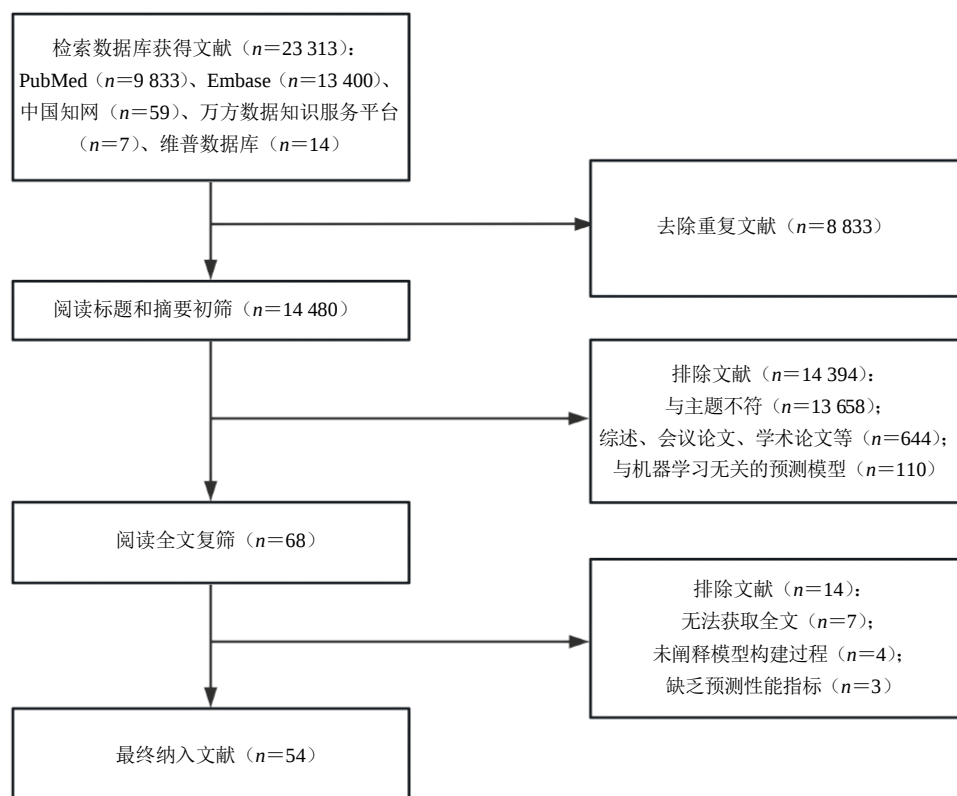


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Literature screening process and results

2.2 文献特征

本研究共纳入 54 篇文献^[3,6-58], 其中 48 篇文献^[3,6-19,21-25,28-30,32-46,48-49,51-54,55-58]发表于 2020 年及之后。文献来源中国 41 篇文献^[6-22,24-25,27-28,30,32-45,49,51,54,56-57], 美国 3 篇文献^[46,50,58], 伊朗 3 篇文献^[31,48,57], 其他国家 7 篇文献^[23,26,29,47,52-53,55]。

模型使用的数据集有 36 个来自于 Drugbank 数据库, 13 个来自于 Twosides 数据库, 11 个来自于 PubChem 数据库, 10 个来自于 KEGG 数据库, 7 个来自于 SIDER 数据库。ML 算法种类方面, 共涉及 21 种算法, 其中图神经网络 (GNN) 和深度神经网络 (DNN) 的出现频率最高, 各出现 8 次, 其次图卷积神经网络 (GCN) 出现 5 次, 深度学习 (deep learning) 出现 4 次和神经网络 (NN) 出现 4 次。

2.3 ML 模型表现

本研究纳入的预测模型主要综合 2 种及以上的药物属性进行预测, 其中药物结构特征 (化学结构、分子结构、亚结构等) 的纳入频率最高, 为 41 次, 其次为靶点 (23 次)、酶 (18 次)、通路 (13 次), 见图 2。

模型的数据集分为训练集、验证集和测试集。

仅 17 个^[7-10,12-13,17,22,24,34-35,44,46-47,49-50,58]模型明确提及数据集分配比例, 其中 29.41% 的训练集、验证集和测试集比例为 8:1:1。

模型的预测类型包括二分类预测和多分类预测。二分类预测是指模型可预测是否存在 DDI; 多分

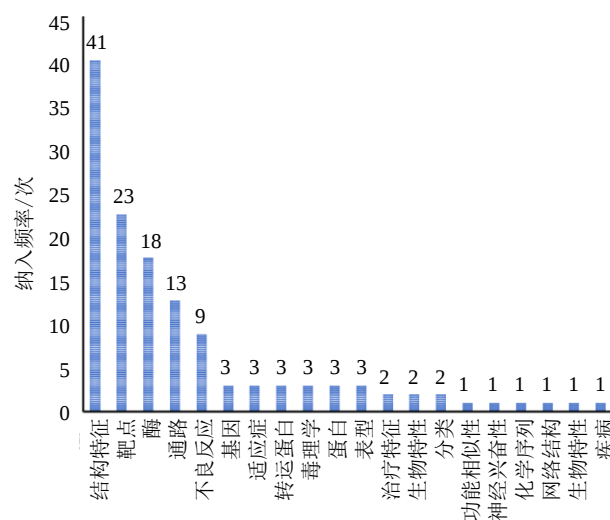


图 2 预测因子

Fig. 2 Predictive factors

类预测不仅能预测 DDI 是否存在,并可明确 DDI 的具体类型。本研究中 26 个模型属于二分类预测[3,8-10,13,15-16,19,26,31,33,35-36,40,42-47,49-51,54,56-57], 12 个模型为多分类预测[7,14,17,21,29-30,34,37,41,48,55,58], 其他模型未明确提及预测类型。

模型验证主要采用 k-fold 交叉验证,以 5-fold 交叉验证(5-CV)为主要方式。具体而言,28 个模型采用 5-CV[3,8,12-14,28-20,23-27,30,32,35-40,42,44,46-47,53,55-56], 7 个模型涉及 10-fold 交叉验证(10-CV)[3,22,26,28,31,39,46], 1 个模型涉及 3-fold 交叉验证(3-CV)[42], 1 个模型涉及 20-fold 交叉验证(20-CV)[52]。

性能指标主要涵盖曲线下面积(AUC)、F1-分数、精准度、召回率、准确度、特征曲线(ROC)。其中 36 个模型描述了 AUC(范围:0.67~0.99)[7-10,13-14,18-19,21,23-25,27-29,31,33-43,45,48-49,51,53-57]; 36 个模

型[3,6-11,14,16,18,20-21,24-26,28,30,33,35,37-45,48-49,51,54,56-58]描述了 F1-分数(0.67~0.98); 33 个模型描述了精准度(0.78~0.99)[3,6-8,10-11,13-14,16,18,20-21,24-26,28,30,33,35,38-43,45-46,48-49,54,56-58]; 27 个模型[3,6-8,10-11,14,20-21,25-26,28,30,33,35,38-43,45,48-49,54,56-57]描述了召回率(0.67~0.96); 20 个模型描述了准确度(0.86~0.96)[9-11,13-14,16-19,21,24-25,30,37-40,45,49,54]; 11 个[11-12,15-17,22,30,44,46,50,58]模型描述了 ROC(0.90~0.99)。40 个模型[3,6-20,22,24,26,28-31,33,35-39,41,44-46,48-51,53,55-58]的预测性能均在 0.8 及以上,表明现有的 DDI 预测模型具有较好的区分度。

2.4 模型的偏倚风险评价结果

采用 PROBAST 从研究对象、预测因素、结果和分析 4 个方面对预测模型研究进行偏倚风险和适用性评估,见表 2、3。所有预测模型研究的总体偏倚风险判定为高风险,但整体适用性风险低。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

Table 2 Results of risks of bias assessment of included studies

纳入研究	研究对象		预测因子			结果						分析								
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	⑰	⑱	⑲	⑳
Vo et al, 2023 ^[3]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
He et al, 2022 ^[6]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	Y	NI
Feng et al, 2023 ^[7]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Pang et al, 2022 ^[8]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Su et al, 2022 ^[9]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	Y	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Ren et al, 2022 ^[10]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Feng et al, 2022 ^[11]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Dai et al, 2021 ^[12]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	Y	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Li et al, 2023 ^[13]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	PY	Y	N	NI
Lin et al, 2022 ^[14]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Wang et al, 2022 ^[15]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Lin et al, 2023 ^[16]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Nyamabo et al, 2021 ^[17]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Yu et al, 2022 ^[18]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	PY	Y	N	NI
Mei et al, 2021 ^[19]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Deepika et al, 2018 ^[20]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Deng et al, 2020 ^[21]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	Y	NI
Ma et al, 2023 ^[22]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Schwarz et al, 2021 ^[23]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	Y	NI	NI	NI	PY	Y	N	NI
Ren et al, 2022 ^[24]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Zhang et al, 2022 ^[25]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Zheng et al, 2019 ^[26]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Yan et al, 2018 ^[27]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Feng et al, 2022 ^[28]	Y	NI	Y	PY	PY	PN	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Kim et al, 2022 ^[29]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Yu et al, 2022 ^[30]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Rohani et al, 2019 ^[31]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	N	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI

表 2 (续)

纳入研究	研究对象		预测因子			结果						分析								
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	⑰	⑱	⑲	⑳
Wang et al, 2021 ^[32]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	Y	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Liu et al, 2022 ^[33]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	Y	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Chen et al, 2020 ^[34]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	PY	Y	N	NI
Jain et al, 2022 ^[35]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Yan et al, 2022 ^[36]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	Y	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Hong et al, 2022 ^[37]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Lin et al, 2022 ^[38]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Lin et al, 2022 ^[39]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	PY	Y	N	NI
Guo et al, 2023 ^[40]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Chen et al, 2020 ^[41]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	Y	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Zhu et al, 2022 ^[42]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Zhang et al, 2020 ^[43]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
He et al, 2022 ^[44]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Kang et al, 2022 ^[45]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Burkhardt et al, 2022 ^[46]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Kastrin et al, 2018 ^[47]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
HussainAl-Rabeah et al, 2022 ^[48]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Feng et al, 2022 ^[49]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	PY	Y	N	NI
Vilar et al, 2014 ^[50]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Han et al, 2022 ^[51]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Dere et al, 2020 ^[52]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	Y	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Nguyen et al, 2022 ^[53]	Y	NI	Y	PY	PY	PN	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Yan et al, 2021 ^[54]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	Y	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Shi et al, 2018 ^[55]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Xie et al, 2022 ^[56]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Rohani et al, 2020 ^[57]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	NI	Y	N	NI
Yu et al, 2021 ^[58]	Y	NI	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	NI	NI	PY	NI	NI	NI	PY	Y	N	NI

Y-是; PY-可能是; N-否; PN-可能否; NI-缺少信息; ①-是否使用了适当的数据源, 例如队列研究、随机对照试验或嵌套病例-对照研究数据?

②-所有研究对象的纳入和排除是否合适? ③-所有研究对象的预测因子是否以类似的方式定义和评估? ④-预测因子的评估是否在了解结果数据的情况下进行的? ⑤-在使用模型时是否所有预测因子都可用? ⑥-结果是否被适当的确定? ⑦-是否使用了预先指定或标准的结果定义?

⑧-预测因子是否被排除在结果定义之外? ⑨-结果的定义和确定方式是否相似? ⑩-是否在不知道预测因子信息的情况下确定结果? ⑪-预测因子评估和结果确定之间的时间间隔是否合适? ⑫-结果事件数量是否合理? ⑬-连续变量和分类变量是否得到适当的处理? ⑭-所有登记的参与者是否都包括在分析中? ⑮-丢失数据的研究对象是否得到适当的处理? ⑯-是否避免了基于单变量分析的预测因子选择? ⑰-是否考虑了数据的复杂性(如数据删失、竞争风险、对照抽样)? ⑱-是否适当地评估了模型性能指标? ⑲-是否考虑了模型过度拟合、拟合不足等问题? ⑳-最终模型中的预测因子及其分配的权重是否与多变量分析的结果相符?

Y-Yes; PY-Probably yes; N-No; PN- Probably no; NI-no information; ①-Are appropriate data sources used, such as cohort studies, randomized controlled trials, or nested case-control studies? ②-Was the inclusion and exclusion of all subjects appropriate? ③-Were the predictors defined and assessed in a similar manner for all subjects studied? ④-Was the assessment of the predictors performed without knowledge of the outcome data? ⑤-Are all predictors available when using the model? ⑥-Were the results appropriately ascertained? ⑦-Was a prespecified or standard outcome definition used? ⑧-Are predictors excluded from the outcome definition? ⑨-Are outcomes defined and determined similarly? ⑩-Is the outcome determined without knowing the information about the predictors? ⑪-Is the time interval between assessment of a predictor and outcome determination appropriate? ⑫-Is the number of events reasonable? ⑬-Are continuous and categorical variables properly treated? ⑭-Were all registered participants included in the analysis? ⑮-Was the subject with missing data treated appropriately? ⑯-Does the sorting avoids the selection of predictors based on univariate analysis? ⑰-Has the complexity of the data (such as data censoring, competing risks, control sampling) been taken into account? ⑱-Have the model performance indicators been appropriately assessed? ⑲-Are the problems of over-fitting the model, under-fitting, etc., taken into account? ⑳-Do the predictors in the final model and their assigned weights match the results of the multivariate analysis?

表 3 纳入研究的质量评价结果

Table 3 Results of quality assessment of included studies

纳入研究	偏倚风险					适用性			
	研究对象	预测因子	结果	分析	整体评价	研究对象	预测因子	结果	整体评价
Vo et al, 2023 ^[3]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
He et al, 2022 ^[6]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Feng et al, 2023 ^[7]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Pang et al, 2022 ^[8]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Su et al, 2022 ^[9]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Ren et al, 2022 ^[10]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Feng et al, 2022 ^[11]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Dai et al, 2021 ^[12]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Li et al, 2023 ^[13]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Lin et al, 2022 ^[14]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Wang et al, 2022 ^[15]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Lin et al, 2023 ^[16]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Nyamabo et al, 2021 ^[17]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Yu et al, 2022 ^[18]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Mei et al, 2021 ^[19]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Deepika et al, 2018 ^[20]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Deng et al, 2020 ^[21]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Ma et al, 2023 ^[22]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Schwarz et al, 2021 ^[23]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Ren et al, 2022 ^[24]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Zhang et al, 2022 ^[25]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Zheng et al, 2019 ^[26]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Yan et al, 2018 ^[27]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Feng et al, 2022 ^[28]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Kim et al, 2022 ^[29]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Yu et al, 2022 ^[30]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Rohani et al, 2019 ^[31]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Wang et al, 2021 ^[32]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Liu et al, 2022 ^[33]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Chen et al, 2020 ^[34]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Jain et al, 2022 ^[35]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Yan et al, 2022 ^[36]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Hong et al, 2022 ^[37]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Lin et al, 2022 ^[38]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Lin et al, 2022 ^[39]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Guo et al, 2023 ^[40]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Chen et al, 2020 ^[41]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Zhu et al, 2022 ^[42]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Zhang et al, 2020 ^[43]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
He et al, 2022 ^[44]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Kang et al, 2022 ^[45]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Burkhardt et al, 2022 ^[46]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Kastrin et al, 2018 ^[47]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
HussainAl-Rabeah et al, 2022 ^[48]	高	低	高	高	高	低	低	低	低

表 3 (续)

纳入研究	偏倚风险					适用性			
	研究对象	预测因子	结果	分析	整体评价	研究对象	预测因子	结果	整体评价
Feng et al, 2022 ^[49]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Vilar et al, 2014 ^[50]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Han et al, 2022 ^[51]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Dere et al, 2020 ^[52]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Nguyen et al, 2022 ^[53]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Yan et al, 2021 ^[54]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Shi et al, 2018 ^[55]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Xie et al, 2022 ^[56]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Rohani et al, 2020 ^[57]	高	低	高	高	高	低	低	低	低
Yu et al, 2021 ^[58]	高	低	高	高	高	低	低	低	低

3 讨论

本研究系统检索了国内外基于 ML 构建 DDIs 预测模型的相关研究，最终纳入 54 个模型^[3,6-58]，涉及 21 种 ML 算法，详细描述了不同算法构建模型的基本特征和性能表现，并对模型的偏倚风险进行评价。

3.1 ML 构建 DDI 预测模型概述

通过 ML 构建 DDI 预测模型主要涵盖 3 个重要部分。首先，从数据库或临床实践中提取并筛选出所需的药物相关信息（包括药物的化学结构、药理特性等）。之后，将筛选后的药物信息放入 ML 模型中进行训练和验证。在此过程中，不断调整模型参数，优化 ML 的性能，以提高模型对 DDI 预测的准确性和可靠性。最后，将经过优化的预测模型应用于实际场景中，为临床用药决策提供有力支持，助力提升药物治疗的安全性和有效性。

ML 涵盖的算法种类极为丰富，不同算法均具有独特优势。现有的 ML 算法在 DDI 预测方面大致可分为 3 类：基于特征的监督学习、非监督学习以及深度学习^[59]。在监督学习中，支持向量机(SVM)主要应用于药物的二分类预测问题。其核心优势在于可借助核函数处理高维数据，这一特性使其极为适合应对 DDI 的复杂情况。在非监督学习方面，通过聚类算法能够挖掘药物数据中的潜在模式与结构。将具有相似特征的药物进行聚类，可初步探索药物之间的关联可能性。同时，利用无监督的降维方法，能从高维的药物特征数据中提取出关键的低维特征，降低数据的复杂性的同时又保留了对 DDIs 预测极具价值的信息，为后续分析提供更为有效的数据呈现。而在深度学习领域，GNN 和 DNN 表现

突出。GNN 能够将药物分子结构表示为节点和边的图，从而有效处理 DDI 的网络拓扑结构。并在处理稀疏数据时展现出卓越性能，能够高效捕捉不同药物之间的隐性关联。相比之下，DNN 更擅长处理大规模数据集，通过多层非线性结构能够精准地把握药物间的复杂关系。

3.2 DDI 预测模型性能

本研究纳入的模型预测性能较好，究其原因主要源于以下 3 个关键因素：①模型采用的是综合性药物数据库的数据资源，如：Drugbank、KEGG、Twosides 及 SIDER，其药物数据的数量和质量得到保证，在一定程度上可增强模型的性能^[60]。②模型构建综合考虑了药物的多重属性，包括药物的结构特征、通路、靶点等信息作为预测因子，从而使预测模型的结构与性能得以优化。本研究中 26 个模型^[3,8-10,13,15-16,19,26,31,33,35-36,40,42-47,49-51,54,56-57]功能集中于识别药物的相互作用，12 个模型^[7,14,17,21,29-30,34,37,41,48,55,58]对药物相互作用的多分类进行预测，通过模型可明确药物作用的剂量、安全性、药理学、药代动力学、临床疗效等信息^[60-61]。③模型采用的 k-fold 交叉验证可以充分利用数据库中的数据资源，有效防止过度拟合问题的产生^[62]，进而增强模型的预测能力。纵观这些模型的建立过程，应该重视不同药物属性之间的关联性，综合 ML 算法性能和临床实际应用价值两方面的能力^[63]，以期建立应用性、普适性更高的预测模型。

3.3 模型的偏倚风险

根据 PROBAST 评价结果，所有模型整体偏倚风险高，偏倚风险主要来自于统计分析领域。针对模型存在的高偏倚风险，主要从以下方面进行考虑：

①ML 本身存在“黑盒效应”^[64-65],即模型处理数据信息的过程不透明,缺乏合理的解释,使人难以理解模型内部的决策过程和原理。具体而言,主要表现为无法准确了解药物缺失数据的处理,预测因子的筛选方法及复杂数据的处理过程,亦不清楚最终纳入模型的药物属性及分配权重与分析结果是否一致。在纳入的研究中,仅 7 个研究^[13,18,23,34,38,49,58]指出其模型为药物预测提供可解释性,即我们能确切了解模型对数据的具体处理方式,其中 4 个研究^[10,13,27,34]提出了增强解释性的解决策略,如 BioDKG-DDI^[10]模型考虑改变药物功能相似性特征的提取方法,以优化和改进预测框架。DSN-DDI^[13]模型、GCN-BMP^[34]模型将药物分子进行可视化处理,以明确 DDI 的重要节点和结构,从而有助于增强 DDI 的可解释性。DDIGIP^[27]模型考虑结合运用可解释的增强模型,目前可解释性技术包括全局解释技术如特征重要性分析、部分依赖图、个体条件期待、特征交互、全局代理模型等;局部解释技术如本地代理模型(LIME)及 Shapley 价值解释^[66]等,这些技术的实现可以优化 DDIs 预测模型的透明度。②样本量不足可能导致错误估计模型的预测性能^[67]。3DGT-DDI^[6]模型、DDIMDL^[21]模型中指出在交互作用的数量不足的情况下,深度学习方法容易出现欠拟合,可通过数据扩充技术来扩大事件数据集以减少欠拟合情况的发生。

3.4 未来发展期望

本研究通过对纳入的 DDIs 预测模型进行偏倚风险评估和适用性评价,得出以下启示。①现有的评价标准主要为量化的性能指标,未来可进一步完善 DDI 预测模型评价通用标准^[61],纳入定性的评价标准,如对临床指南的依从性、可用性和用户满意度等,可便于更全面的评估模型的实用价值。②本研究纳入的模型尚未直接用于指导临床决策,未来可将 DDI 预测模型整合到电子健康记录(EHR)^[68]和临床决策支持系统(CDSS)^[10]中,提高临床医生和患者对 DDI 预测模型的可及性和使用率,当系统检测到潜在的 DDI 时,可以向临床医师提供实时警报和自动建议,从而增加患者的用药安全。③GCNMK 模型^[15]表示未来应扩大 DDI 的应用范围,不仅可以预测药物-药物之间的关系,还可以发展至预测药物-蛋白、药物-疾病等之间关系的领域。④DSN-DDI 模型^[13]指出未来可以进一步提高模型在归纳学习环境中的泛化能力,推进预测未知药物

的相互关系。

3.5 研究局限性

本研究存在一定局限性:①本研究仅纳入了可检索到的中、英文文献,可能存在发表偏倚;②由于不同研究的纳入标准、研究设计存在差异,导致仅对研究结果做定性分析,未做定量分析;③为了提高研究中的透明度和可重复性,以确保预测模型的结果在不同研究和实际应用中具有一定的可信度,使用了 PROBAST 评估工具,PROBAST 工具最初是为临床研究设计的,而由于当前尚无专门针对 DDI 预测模型的评估工具,因此借用 PROBAST 的框架来进行模型的评价,这也造成了一定的局限性,未来,希望针对 DDI 预测模型开发出更合适的评估方法。

4 结论

基于 ML 构建 DDI 预测模型为积极推行临床合理用药进行了有益的探索,但所有模型都存在较高偏倚风险,质量亟待提高。未来研究应注重可解释模型的开发,以及通过大规模临床数据验证这些模型的临床实用性,满足医疗临床需求,并为患者和临床医师提供实践指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈静,周峥.老年患者药物不良反应预测模型的研究进展[J].中国医药,2019,14(5):798-800.
Chen J, Zhou Z. Research progress of predicting tools for adverse drug reaction in the elderly [J]. China Med, 2019, 14(5): 798-800.
- [2] Hughes J E, Waldron C, Bennett K E, et al. Prevalence of drug-drug interactions in older community-dwelling individuals: A systematic review and Meta-analysis [J]. Drugs Aging, 2023, 40(2): 117-134.
- [3] Vo T H, Nguyen N T K, Le N Q K. Improved prediction of drug-drug interactions using ensemble deep neural networks [J]. Med Drug Discov, 2023, 17: 100149.
- [4] Han K, Cao P G, Wang Y, et al. A review of approaches for predicting drug-drug interactions based on machine learning [J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 814858.
- [5] Wolff R F, Moons K G M, Riley R D, et al. PROBAST: A tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies [J]. Ann Intern Med, 2019, 170(1): 51-58.
- [6] He H H, Chen G X, Chen C Y. 3DGT-DDI: 3D graph and text based neural network for drug-drug interaction prediction [J]. Brief Bioinform, 2022, 23(3): bbac134.

- [7] Feng Y H, Zhang S W, Feng Y Y, et al. A social theory-enhanced graph representation learning framework for multitask prediction of drug-drug interactions [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 24(1): bbac602.
- [8] Pang S C, Zhang Y, Song T, et al. AMDE: A novel attention-mechanism-based multidimensional feature encoder for drug-drug interaction prediction [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab545.
- [9] Su X R, Hu L, You Z H, et al. Attention-based knowledge graph representation learning for predicting drug-drug interactions [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(3): bbac140.
- [10] Ren Z H, Yu C Q, Li L P, et al. BioDKG-DDI: Predicting drug-drug interactions based on drug knowledge graph fusing biochemical information [J]. *Brief Funct Genomics*, 2022, 21(3): 216-229.
- [11] Feng Y Y, Yu H, Feng Y H, et al. Directed graph attention networks for predicting asymmetric drug-drug interactions [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(3): bbac151.
- [12] Dai Y F, Guo C H, Guo W Z, et al. Drug-drug interaction prediction with Wasserstein Adversarial Autoencoder-based knowledge graph embeddings [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(4): bbaa256.
- [13] Li Z M, Zhu S C, 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.
- [14] Lin S G, Wang Y J, Zhang L F, et al. MDF-SA-DDI: Predicting drug-drug interaction events based on multi-source drug fusion, multi-source feature fusion and transformer self-attention mechanism [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab421.
- [15] Wang F, Lei X J, Liao B, et al. Predicting drug-drug interactions by graph convolutional network with multi-kernel [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab511.
- [16] Lin J C, Wu L J, Zhu J H, et al. R2-DDI: Relation-aware feature refinement for drug-drug interaction prediction [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 24(1): bbac576.
- [17] Nyamabo A K, Yu H, Shi J Y. SSI-DDI: Substructure-substructure interactions for drug-drug interaction prediction [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(6): bbab133.
- [18] Yu H, Zhao S Y, Shi J Y. STNN-DDI: A substructure-aware tensor neural network to predict drug-drug interactions [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(4): bbac209.
- [19] Mei S Y, Zhang K. A machine learning framework for predicting drug-drug interactions [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17619.
- [20] Deepika S S, Geetha T V. A Meta-learning framework using representation learning to predict drug-drug interaction [J]. *J Biomed Inform*, 2018, 84: 136-147.
- [21] Deng Y F, Xu X R, Qiu Y, et al. A multimodal deep learning framework for predicting drug-drug interaction events [J]. *Bioinformatics*, 2020, 36(15): 4316-4322.
- [22] Ma M, Lei X J. A dual graph neural network for drug-drug interactions prediction based on molecular structure and interactions [J]. *PLoS Comput Biol*, 2023, 19(1): e1010812.
- [23] Schwarz K, Allam A, Perez Gonzalez N A, et al. AttentionDDI: Siamese attention-based deep learning method for drug-drug interaction predictions [J]. *BMC Bioinformatics*, 2021, 22(1): 412.
- [24] Ren Z H, Yu C Q, Li L P, et al. BioChemDDI: Predicting drug-drug interactions by fusing biochemical and structural information through a self-attention mechanism [J]. *Biology*, 2022, 11(5): 758.
- [25] Zhang C C, Lu Y, Zang T Y. CNN-DDI: A learning-based method for predicting drug-drug interactions using convolution neural networks [J]. *BMC Bioinformatics*, 2022, 23(Suppl 1): 88.
- [26] Zheng Y, Peng H, Zhang X C, et al. DDI-PULearn: A positive-unlabeled learning method for large-scale prediction of drug-drug interactions [J]. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20(Suppl 19): 661.
- [27] Yan C, Duan G H, Pan Y, et al. DDIGIP: Predicting drug-drug interactions based on Gaussian interaction profile kernels [J]. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20(Suppl 15): 538.
- [28] Feng Y H, Zhang S W, Zhang Q Q, et al. deepMDDI: A deep graph convolutional network framework for multi-label prediction of drug-drug interactions [J]. *Anal Biochem*, 2022, 646: 114631.
- [29] Kim E, Nam H. DeSIDE-DDI interpretable prediction of drug-drug interactions using drug-induced gene expressions [J]. *J Cheminform*, 2022, 14(1): 9.
- [30] Yu H, Li K K, Shi J Y. DGANDDI: Double generative adversarial networks for drug-drug interaction prediction [J]. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*, 2023, 20(3): 1854-1863.
- [31] Rohani N, Eslahchi C. Drug-drug interaction predicting by neural network using integrated similarity [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13645.
- [32] Wang M, Wang H F, Liu X, et al. Drug-drug interaction predictions via knowledge graph and text embedding: Instrument validation study [J]. *JMIR Med Inform*, 2021, 9(6): e28277.
- [33] Liu S C, Zhang Y, Cui Y X, et al. Enhancing drug-drug

- interaction prediction using deep attention neural networks [J]. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*, 2023, 20(2): 976-985.
- [34] Chen X, Liu X E, Wu J. GCN-BMP: Investigating graph representation learning for DDI prediction task [J]. *Methods*, 2020, 179: 47-54.
- [35] Jain S, Chouzenoux E, Majumdar A. Graph regularized probabilistic matrix factorization for drug-drug interactions prediction [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2023, 27(5): 2565-2574.
- [36] Yan C, Duan G H, Zhang Y Y, et al. Predicting drug-drug interactions based on integrated similarity and semi-supervised learning [J]. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*, 2022, 19(1): 168-179.
- [37] Hong Y, Luo P Y, Jin S T, et al. LaGAT: Link-aware graph attention network for drug-drug interaction prediction [J]. *Bioinformatics*, 2022, 38(24): 5406-5412.
- [38] Lin S G, Chen W Z, Chen G W, et al. MDDI-SCL: Predicting multi-type drug-drug interactions via supervised contrastive learning [J]. *J Cheminform*, 2022, 14(1): 81.
- [39] Lin K B, Kang L P, Yang F, et al. MFDA: Multiview fusion based on dual-level attention for drug interaction prediction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1021329.
- [40] Guo L, Lei X J, Chen M, et al. MSResG: Using GAE and residual GCN to predict drug-drug interactions based on multi-source drug features [J]. *Interdiscip Sci Comput Life Sci*, 2023, 15(2): 171-188.
- [41] Chen Y J, Ma T F, Yang X X, et al. MUFFIN: Multi-scale feature fusion for drug-drug interaction prediction [J]. *Bioinformatics*, 2021, 37(17): 2651-2658.
- [42] Zhu J J, Liu Y G, Zhang Y, et al. Multi-attribute discriminative representation learning for prediction of adverse drug-drug interaction [J]. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2022, 44(12): 10129-10144.
- [43] Zhang Y, Qiu Y, Cui Y X, et al. Predicting drug-drug interactions using multi-modal deep auto-encoders based network embedding and positive-unlabeled learning [J]. *Methods*, 2020, 179: 37-46.
- [44] 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.
- [45] Kang L P, Lin K B, Lu P, et al. Multitype drug interaction prediction based on the deep fusion of drug features and topological relationships [J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0273764.
- [46] Burkhardt H A, Subramanian D, Mower J, et al. Predicting adverse drug-drug interactions with neural embedding of semantic predications [R/OL]. *Bioinformatics*, 2019[2023-04-24]. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/752022>.
- [47] Kastrin A, Ferk P, Leskošek B. Predicting potential drug-drug interactions on topological and semantic similarity features using statistical learning [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196865.
- [48] Al-Rabeah M H, Lakizadeh A. Prediction of drug-drug interaction events using graph neural networks based feature extraction [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 15590.
- [49] Feng Y H, Zhang S W. Prediction of drug-drug interaction using an attention-based graph neural network on drug molecular graphs [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 3004.
- [50] Vilar S, Uriarte E, Santana L, et al. Similarity-based modeling in large-scale prediction of drug-drug interactions [J]. *Nat Protoc*, 2014, 9(9): 2147-2163.
- [51] Han X T, Xie R X, Li X T, et al. SmileGNN: Drug-drug interaction prediction based on the SMILES and graph neural network [J]. *Life*, 2022, 12(2): 319.
- [52] Dere S, Ayvaz S. Prediction of drug-drug interactions by using profile fingerprint vectors and protein similarities [J]. *Healthc Inform Res*, 2020, 26(1): 42-49.
- [53] Nguyen D A, Nguyen C H, Petschner P, et al. SPARSE: A sparse hypergraph neural network for learning multiple types of latent combinations to accurately predict drug-drug interactions [J]. *Bioinformatics*, 2022, 38(Suppl 1): i333-i341.
- [54] Yan X Y, Yin P W, Wu X M, et al. Prediction of the drug-drug interaction types with the unified embedding features from drug similarity networks [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 794205.
- [55] Shi J Y, Huang H, Li J X, et al. TMFUF: A triple matrix factorization-based unified framework for predicting comprehensive drug-drug interactions of new drugs [J]. *BMC Bioinformatics*, 2018, 19(Suppl 14): 411.
- [56] Xie J, Zhao C, Ouyang J M, et al. TP-DDI: A two-pathway deep neural network for drug-drug interaction prediction [J]. *Interdiscip Sci*, 2022, 14(4): 895-905.
- [57] Rohani N, Eslahchi C, Katanfroush A. ISCMF: Integrated similarity-constrained matrix factorization for drug-drug interaction prediction [J]. *Netw Model Anal Health Inform Bioinform*, 2020, 9(1): 11.
- [58] Yu Y, Huang K X, Zhang C, et al. SumGNN: Multi-typed drug interaction prediction via efficient knowledge graph summarization [J]. *Bioinformatics*, 2021, 37(18): 2988-2995.
- [59] Wu L L, Wen Y Q, Leng D J, et al. Machine learning

- methods, databases and tools for drug combination prediction [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab355.
- [60] Wang F, Kaushal R, Khullar D. Should health care demand interpretable artificial intelligence or accept “black box” medicine? [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(1): 59-60.
- [61] Visvikis D, Lambin P, Beuschaurot Mauridsen K, et al. Application of artificial intelligence in nuclear medicine and molecular imaging: A review of current status and future perspectives for clinical translation [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(13): 4452-4463.
- [62] Lin Z Y, Lai J, Chen X L, et al. Curriculum reinforcement learning based on K-fold cross validation [J]. *Entropy*, 2022, 24(12): 1787.
- [63] 吴秋硕, 陆宗庆, 刘瑜, 等. 机器学习应用于心脏骤停早期预测模型的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(8): 942-952.
- Wu Q S, Lu Z Q, Liu Y, et al. Machine learning for early warning of cardiac arrest: A systematic review [J]. *Chin J Evid Based Med*, 2021, 21(8): 942-952.
- [64] Bertini A, Salas R, Chabert S, et al. Using machine learning to predict complications in pregnancy: A systematic review [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 9: 780389.
- [65] Chen P P, Dong W, Wang J L, et al. Interpretable clinical prediction via attention-based neural network [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2020, 20(Suppl 3): 131.
- [66] Elshawi R, Al-Mallah M H, Sakr S. On the interpretability of machine learning-based model for predicting hypertension [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2019, 19(1): 146.
- [67] van der Ploeg T, Austin P C, Steyerberg E W. Modern modelling techniques are data hungry: A simulation study for predicting dichotomous endpoints [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14: 137.
- [68] Wong J, Horwitz M M, Zhou L, et al. Using machine learning to identify health outcomes from electronic health record data [J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2018, 5(4): 331-342.

[责任编辑 齐静雯]