

基于双曲图对比学习增强的储备药物推荐方法

安 洋¹, 孙豫峰², 赵利辉¹, 李志媛¹

(1. 中北大学 软件学院, 山西 太原 030051; 2. 中北大学 信息与通信工程学院, 山西 太原 030051)

摘 要: 储备药物推荐可以通过预测疾病演变主动提供用药建议, 是优化预防性医疗库存管理的关键。针对电子健康记录中医疗编码的长尾分布特征, 以及现有模型对多源关系挖掘不足和任务间协同机制缺失等挑战, 亟需提升复杂医学关联下的表征学习能力。本文提出了一种基于双曲图对比学习的多关系增强型储备药物推荐方法(HGCL-MR)。该方法首先整合诊断本体、药物本体及病历统计规律, 构建异构多源先验知识图以表征复杂的医疗关联。在此基础上, 设计双视图双曲图对比学习机制, 利用庞加莱球模型在统一的双曲空间内对齐本体知识与统计特征, 发挥其负曲率特性以精准捕捉医学编码的层次化结构, 提升长尾节点的表征能力。为显式建模任务间的交互逻辑, 引入包含软约束的可学习关联矩阵, 通过强化跨任务的知识传递与先验引导, 实现疾病预测与药物推荐的协同优化。最后, 采用分层多任务解码架构, 利用序列学习网络捕捉患者动态病程演进, 并通过关联矩阵实现疾病预测向量向药物推荐空间的跨空间映射。在MIMIC-III数据集上的实验结果显示, HGCL-MR在两类任务中的Jaccard指标分别提升了约3.5%与3.6%, F1指标提升约1.9%与1.8%。消融实验验证了双曲几何表示对缓解类别不平衡的增益效果, 且当权重参数 $\lambda_R=0.12$ 、 $\lambda_{con}=0.2$ 时模型性能达到均衡。因此, 该方法能够缓解医疗数据稀疏带来的建模难题, 通过显式刻画任务关联提升预测性能, 为智能化医疗决策提供了技术支撑。

关键词: 双曲图对比学习; 储备药物推荐; 疾病预测; 知识增强

中图分类号: TP391

文献标识码: A

doi: 10.62756/jnuc.issn.1673-3193.2025.10.0015

引用格式: 安洋, 孙豫峰, 赵利辉, 等. 基于双曲图对比学习增强的储备药物推荐方法[J]. 中北大学学报(自然科学版), 2026, 47(3): 374-384.

AN Yang, SUN Yufeng, ZHAO Lihui, et al. Hyperbolic graph contrastive learning enhanced medication stocking recommendation[J]. Journal of North University of China(Natural Science Edition), 2026, 47(3): 374-384.

Hyperbolic Graph Contrastive Learning Enhanced Medication Stocking Recommendation

AN Yang¹, SUN Yufeng², ZHAO Lihui¹, LI Zhiyuan¹

(1. School of Software, North University of China, Taiyuan 030051, China;

2. School of Information and Communication Engineering, North University of China, Taiyuan 030051, China)

Abstract: Medication stocking recommendation, which proactively provides medication suggestions by forecasting disease evolution, is critical for optimizing preventive healthcare inventory management. To address challenges such as the long-tail distribution of medical codes in electronic health records (EHRs), insufficient multi-source relational mining, and the lack of inter-task coordination mechanisms, it is essential to enhance representation learning capabilities under complex medical associations. This paper proposed a multi-relational

收稿日期: 2025-10-23

基金项目: 山西省基础研究计划资助项目(202203021212114); 2022年中北大学人才科研启动项目

作者简介: 安 洋(1990—), 男, 讲师, 博士, 主要从事多源异构数据挖掘、人工智能方面的研究。E-mail: 20220006@nuc.edu.cn.

enhanced medication stocking recommendation method based on hyperbolic graph contrastive learning (HGCL-MR). The method first integrated diagnosis ontologies, medication ontologies, and clinical statistical patterns to construct a heterogeneous multi-source prior knowledge graph for representing complex medical associations. On this basis, a dual-view hyperbolic graph contrastive learning mechanism was designed, which utilized the Poincaré ball model to align ontological knowledge with statistical features in a unified hyperbolic space. By leveraging the negative curvature properties of hyperbolic space, the model precisely captured the hierarchical structure of medical codes and enhanced the representation capability for long-tail nodes. To explicitly model inter-task interaction logic, a learnable association matrix with soft constraints was introduced to achieve collaborative optimization between disease prediction and medication recommendation through cross-task knowledge transfer and prior guidance. Finally, a hierarchical multi-task decoding architecture was adopted, utilizing a sequential learning network to capture dynamic patient disease evolution and performing cross-space mapping from disease prediction vectors to the medication recommendation space via the association matrix. Experimental results on the MIMIC-III dataset demonstrated that HGCL-MR improved Jaccard scores by approximately 3.5% and 3.6% in the two respective tasks, and increased $F1$ scores by about 1.9% and 1.8%. Ablation studies validated the gains of hyperbolic geometric representation in alleviating label imbalance. The model achieved balanced performance when the weight parameters were set to $\lambda_R = 0.2$ and $\lambda_{con} = 0.2$. The proposed HGCL-MR can alleviate modeling difficulties caused by medical data sparsity and improve prediction performance by explicitly characterizing task associations, thereby providing robust technical support for intelligent medical decision-making.

Key words: hyperbolic graph contrastive learning; medication stocking recommendation; disease prediction; knowledge augmentation

0 引 言

随着医疗大数据和智能医疗的快速发展,基于电子健康记录(EHRs)提前预测患者的疾病进展和所需药物,从而实现主动、预防性的储备药物管理,成为现代医疗管理的重要课题^[1]。精准的储备药物不仅关系到医疗资源的优化配置,更直接影响患者的临床预后,尤其在二级预防和应急场景中更显重要。

当前,储备药物推荐任务面临两个核心挑战:

1) EHR 数据中的疾病和药物编码普遍呈现长尾分布,常见编码占据主导地位,而大量罕见编码数据稀缺,导致传统数据驱动方法对长尾节点的表达能力有限,难以覆盖临床上关键但罕见的用药需求^[2]。现有研究表明,仅依赖数据训练的模型在不常见编码上的性能不足,简单增加样本并不可行。因此,将国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)、解剖学治疗学及化学分类系统(Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC)等医学本体论中的层次先验知识引入模型尤为关键^[2],而双

曲几何嵌入在捕捉树状结构与层次关系方面表现突出,特别适用于改善长尾类别的表示效果^[3-4]。

2) 临床上存在丰富的多关系结构,包括诊断共现、药物协同、疾病-药物治疗关系等,这些信息对提升预测精度具有重要作用^[5]。现有方法多关注单一结构或单任务建模,缺乏对异构医学关系与任务间相互依赖的统一建模^[5-6]。此外,以监督学习为主的欧氏空间方法难以有效融合外部医学知识并保证疾病预测与药物推荐输出间的一致性,而双曲图网络在层次结构建模方面具有先天优势,可为上述问题提供更合适的表示空间^[4]。

针对上述不足,本文提出了一种基于双曲图对比学习的多关系增强型储备药物推荐方法,主要贡献体现在3个方面:

1) 提出双视图双曲图对比学习机制,将医学本体知识图与数据驱动的统计共现图分别嵌入统一的双曲空间,并通过对比学习对齐编码在两种视图下的表示,实现权威领域知识与真实数据模式的有效融合,尤其提升了长尾编码的表达能力。

2) 设计了疾病-药物先验知识矩阵并以软约束方式引入多任务解码,既保留了多源知识图中重要的疾病-药物关联,又允许模型根据实际临床

数据动态优化相关性,实现结构性知识与数据驱动学习的协同。

3) 构建了相关性引导的多任务解码器,通过疾病预测与药物推荐之间的关联矩阵,显式强化输出的一致性与临床可解释性,使药物建议能够逻辑溯源到预测的疾病,实现了端到端的知识增强型预测模型。

1 相关工作

1.1 药物推荐与疾病预测

EHR序列建模是临床预测任务的核心。早期的研究主要利用循环神经网络(RNN)捕捉患者病程演进,如DoctorAI^[7]和RETAIN^[8]分别利用时间序列建模和注意力机制提升了诊断与用药预测的精度。近年来,学者在医疗序列建模方面也取得了显著进展,如在融合患者多维特征的疾病风险预测中,通过改进注意力机制显著提升了模型的可解释性^[9]。随后,面向药物安全性的研究,如GAMENet^[10]与SafeDrug^[11]通过引入药物相互作用(DDI)知识及双分子图编码,有效抑制了有害药物联用。为缓解数据稀疏性,Med-BERT^[12]开启了大规模预训练范式,而基于Med-BERT的词向量增强与图注意力融合模型,能为后续疾病预测任务提供有效支撑^[13]。针对“主动储备”场景,RAHM与KAMPNet分别从层次化多任务架构和多级图对比学习角度实现了“疾病预测-药物推荐”的联合建模。然而,现有方法多将两者视为相对独立的预测任务,缺乏对疾病进展与用药逻辑之间依赖关系的显式建模。本文在此基础上,拟通过构建关联矩阵实现更显式的任务耦合。

1.2 医学知识的融合与表征

引入医学本体(如ICD、ATC)等先验知识是缓解EHR数据长尾分布与数据稀疏问题的关键。代表性方法GRAM^[2]通过“祖先注意力”机制将层次先验注入表征学习,显著改善了罕见代码的预测效果。研究人员在知识增强的医疗推荐领域也进行了深入探讨,并提出融合医疗领域知识图谱的表征学习方法,以提升推荐系统的语义表达能力^[14]。在多关系建模方面,KGCN^[15]与G-BERT^[16]通过整合外部知识库,实现了疾病与药物间高阶关系的有效建模。但是,现有研究往往难以平衡通用医学知识与特定病历数据之间的分

布偏差,导致在处理罕见编码时表征鲁棒性不足。与上述方法不同,本文侧重于通过本体图与统计共现图的双视图对齐,并利用软约束矩阵实现知识与数据的平滑融合。

1.3 图对比学习与双曲表征学习

图对比学习^[17-19]通过构造不同视图的互信息最大化来增强节点表征,如GRACE^[20]在节点级对齐上表现出稳健的性能。同时,双曲几何凭借其在处理具有层次结构或幂律分布数据时的低失真特性,在医学编码表征中展现出独特优势,如HGCN^[4]与HyperCore^[20]分别实现了对双曲消息传递与ICD编码层级关联的有效刻画。此外,非欧几里得几何学习领域的研究亦不断深化,例如:王强等^[21]系统梳理了复杂网络的双曲空间表征学习方法,为利用双曲嵌入解决复杂网络长尾分布等问题提供了理论与技术支撑。尽管如此,多数现有对比学习方法仍局限于欧氏空间,无法有效捕捉医学本体中天然存在的幂律分布与树状拓扑,导致对长尾节点的建模精度受限。最新研究表明,将对比学习与双曲几何相结合(如HCTS模型^[22])能显著提升模型对长尾节点的敏感度。据此,本文尝试在双曲空间实施双视图对比学习,以强化罕见病症与药物的特征表示。

2 问题定义和符号表示

假设一个EHR数据集包含一组患者记录。每个患者的历史可以表示为按时间顺序排列的访问序列 $(v_1, v_2, \dots, v_t)$ 。每次访问 v_t 包含该次访问期间记录的一组诊断编码(来自编码集 D ,例如ICD编码)和一组药物编码(来自编码集 M ,例如ATC或处方药编码)。给定患者到当前时间 t 的历史记录,目标是预测对于未来时间(例如下次访问或下个时期)患者可能发展或患有的疾病/状况集合(疾病进展预测),以及应该准备的药物集合(用于库存的药物推荐),可将其视为分别在编码集 D 和 M 上的多标签分类问题。

设 $|D|=N_D$ 为数据中不同疾病编码的数量; $|M|=N_M$ 为不同药物编码的数量;用 x_i^d 表示疾病编码 i 的学习嵌入表示($i=1, \dots, N_D$); x_j^m 表示药物编码 j 的嵌入($j=1, \dots, N_M$),这些编码嵌入将通过本文的HGCL模块学习;将患者到访问时间 t 的历史数据表示为 $H=(v_1, \dots, v_t)$;预测目标为 $Y^d \subseteq D$,表示感兴趣的未来诊断集合; $Y^m \subseteq M$,表示需要准备

的药物集合。

本文提出的双曲图对比学习增强的储备药物推荐方法如图 1 所示,由 3 个主要组件构成:

1) 双曲图编码器,通过对比学习融合知识图和共现图信息来学习 x_i^d 和 x_j^m ;

2) 任务相关矩阵,连接疾病和药物嵌入并纳入训练;

3) 多任务层级预测解码器,给定患者病史的情况下,预测疾病和推荐药物,并使用相关矩阵来约束多任务间的一致性。

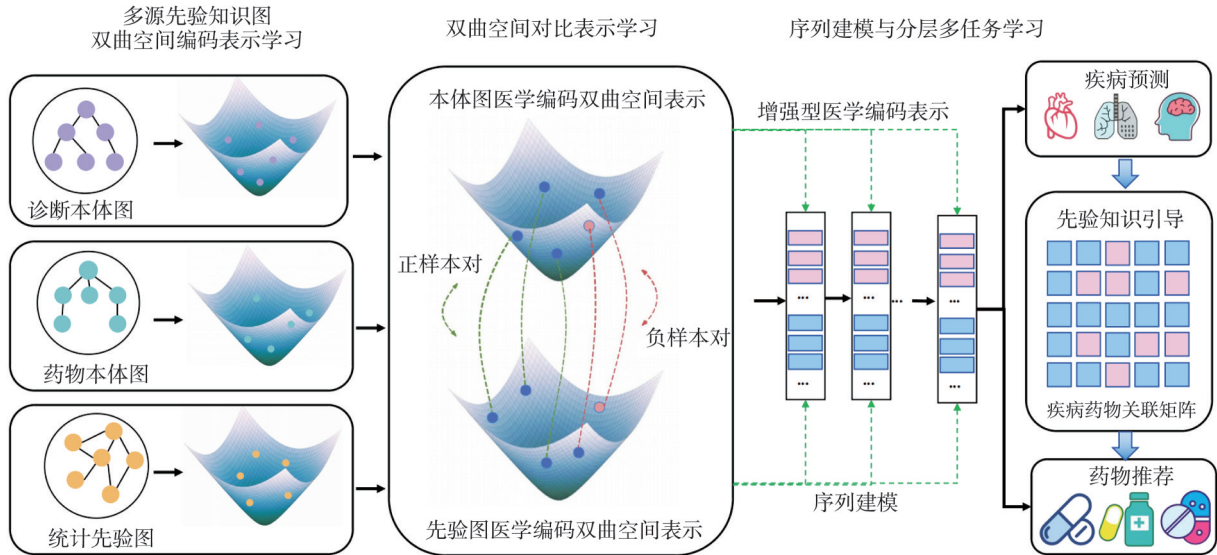


图 1 双曲图对比学习增强的储备药物推荐方法示意图

Fig. 1 Schematic diagram of hyperbolic graph contrastive learning enhanced medication stocking recommendation method

3 双曲图对比学习 (HGCL)

3.1 多源先验知识图构建

首先,根据文献[5]中提出的知识图构建方法,构建出多源先验知识图,包括本体知识图以及基于电子病历数据的统计先验图。

1) 诊断本体图: $G^d = (V^d, E^d)$ 。 V^d 为诊断编码(如 ICD-10)节点集合; E^d 为本体父子/同义/上下位等层次关系的边集合;加权邻接为 A^d 。

2) 药物本体图: $G^m = (V^m, E^m)$ 。 V^m 为药物编码(如 ATC)节点集合; E^m 为药物本体父子/同义/上下位等层级关系的边集合;加权邻接为 A^m 。

3) 统计先验图: $G^c = (V^c, E^c)$ 。由 EHR 构建, V^c 为其中的疾病及药物节点集合; E^c 为覆盖共病、共处方、疾病-药物治疗/共现关系的边集合;边权重由 PMI 共现率估计,加权邻接矩阵为 A^c 。

3.2 双曲图对比学习增强的医疗编码表示学习

基于所构建的多源先验知识图,采取双曲图对比学习增强的医疗编码表示学习方法以获得诊断编码和药物编码的嵌入表示,使来自两个图的知识 and 先验得到整合。首先,基于双曲图卷积网

络获得医学编码表示,然后,再利用对比学习网络增强医学编码表示的表达能力。

3.2.1 基于双曲图卷积网络的节点表示学习

双曲空间中的图卷积可以通过以下方式实现:首先,将节点表示映射到原点处的切空间(近似欧几里得),执行消息传递聚合;然后,将结果映射回双曲流形。设 $\exp$ 和 $\log$ 分别表示庞加莱球的指数映射和对数映射,在 GCN 的第 l 层,节点 i 从其邻居 N_i 收集消息。

$$h_i^{(l, \text{Euc})} = \sum_{j \in N_i \cup \{i\}} \alpha_{ij}' \log(h_j^{(l-1)}), \quad (1)$$

式中: $h_j^{(l-1)}$ 是节点 j 在前一层的双曲嵌入(在流形上), α_{ij}' 是聚合权重,其均可通过且空间中的注意力机制获得相应权重。

$$\alpha_{ij} = \frac{\exp(\text{att}(\log(h_j), \log(h_i)))}{\sum_{j \in N_i} \exp(\text{att}(\log(h_j), \log(h_i)))}. \quad (2)$$

在计算欧几里得聚合消息 $h_i^{(l, \text{Euc})}$ 后,经非线性变换后映射回双曲空间,从而可获得更新后的双曲嵌入表示 $h_i^l \in \mathbb{B}^d$ 。

$$h_i^l = \exp(\sigma(\mathbf{W}^l h_i^{(l, \text{Euc})} + b^l)), \quad (3)$$

式中: $\mathbf{W}^l$ 和 b^l 是第 l 层的可训练权重和偏置(应用于切空间/欧几里得空间); $\sigma(\cdot)$ 为激活函数。而

针对药物本体图 G^m 、诊断本体图 G^d 和统计先验图 G^c , 则可分别通过相应的双曲图神经网络获得相应的医学编码表示。

$$\begin{aligned} h^d &= \text{HypGCN}_d(v, G^d; \Theta_d), \\ h^m &= \text{HypGCN}_m(v, G^m; \Theta_m), \\ h^c &= \text{HypGCN}_c(v, G^c; \Theta_c), \end{aligned} \quad (4)$$

其中, 各个双曲图神经网络编码器的权重参数 Θ 不同。

3.2.2 双曲图对比学习增强型医学编码表示

基于同一实体节点在两种视图中的表示尽量接近, 而不同节点的表示区分开。本文将采取双曲图对比学习的方法以增强医学编码表示的表达能力。对于来自图 G^d 中的 h^d 或来自图 G^m 的 h^m 与来自图 G^c 的医疗编码 h^c 构成正样本对, 否则为负样本对。

首先, 通过使用庞加莱球中的双曲距离 $d_B(u, v)$ 来解决双曲空间中的距离测量或相似性度量的问题, 对于两个点 $u, v \in B^d$ 。

$$d_B(u, v) = \text{arcosh} \left(1 + 2 \frac{\|u - v\|^2}{(1 - \|u\|^2)(1 - \|v\|^2)} \right). \quad (5)$$

此处, 可将距离转换为相似性, 即 $\text{sim}(u, v) = -d_B(u, v)$, 表示距离越近的点具有越高的相似性。

其次, 计算医学表示编码对的 infoNCE 损失函数

$$L_{\text{con}, i} = -\log \frac{\exp(\text{sim}(h_i^{\text{ont}}, h_i^{\text{rel}})/\tau)}{\sum_{j=1}^{N_D + N_M} \exp(\text{sim}(h_i^{\text{ont}}, h_j^{\text{rel}})/\tau)}, \quad (6)$$

式中: τ 为一个温度超参数, 用于调节梯度硬度。

然后, 对疾病和药物两个域中所有医疗编码 i 计算相应损失。整体的 HGCL 损失为

$$L_{\text{HGCL}} = \frac{\sum_{i \in D \cup M} (L_{\text{con}, i})}{N_D + N_M}. \quad (7)$$

最后, 通过最小化损失函数 L_{HGCL} , 实现两个不同视图嵌入空间的医疗编码嵌入表示的对齐, 使得每个编码的本体衍生特征和数据衍生特征得以融合。最后, 需要在双曲图的切空间中计算得到增强的医学编码嵌入表示向量 h_v^{final} , 其携带了来自两个视图的信息。实际上, 该多视图的双曲对比训练增强了编码表示: 本体视图注入了关于稀有编码关系的结构化知识, 而共现视图注入了可能在本体中没有明确表示的真实世界共用模式 (例如, 两种疾病在生物学上没有关联但经常一起出现, 或者是替代药物)。

3.3 基于先验知识的疾病-药物关联矩阵

双视图对比学习提供了高质量的节点表示, 但是仍未显式建模疾病预测任务与药物推荐任务之间的联系, 因此, 本文将引入一个疾病-药物先验关联矩阵来建模两个任务间的相关性。

先验关联矩阵定义: 疾病-药物先验关联矩阵 $R^{\text{prior}} \in \mathbb{R}^{|V_d| \times |V_m|}$ 的构造主要是基于 $G^{(c)}$ 中疾病与药物连接边的统计估计, 用作跨任务软约束与初始化依据。

可学习关系模块: 模型将引入一个可训练的参数矩阵 R (尺寸与 R^{prior} 相同), 用于连接疾病预测和药物推荐两个子任务。从而, 将 R^{prior} 用于初始化 R 的值, 即初始时 $R = R^{\text{prior}}$ 。同时, 由于直接采用先验会忽略数据相关性, 故允许 R 在训练中更新, 以适应数据并学习更精准的关联。此外, 为防止 R 偏离医学常识太远, 本文对 R 的训练增加一个软约束正则项

$$L_{\text{reg}} = \lambda_R \|R - R^{\text{prior}}\|_F^2. \quad (8)$$

式中: $\|\cdot\|_F$ 为 Frobenius 范数; λ_R 为权重系数, 控制对先验的信任度, 通常使用相对较小的 λ_R 以免过度约束学习。

3.4 分层多任务预测架构

通过双曲图对比学习增强获得的医学编码表示 h_v^{final} , 以及疾病和药物间先验关联关系 R 以后, 治疗药物推荐模型的预测部分可设计为分层多任务结构: 疾病预测模块和药物推荐模块。即在给定患者历史 H 的情况下, 预测未来时间的疾病集合 $\hat{Y}^d$ 和药物集合 $\hat{Y}^m$ 。

3.4.1 患者表示与序列编码

假设使用的是以患者就诊序列为基础的预测模式。对于每个患者, 按时间顺序有访问记录 $v_1, v_2, \dots, v_t$, 每次访问包含若干诊断过的疾病和开立的药物。

首先, 计算患者 t 时刻访问就诊时的医学特征表示向量

$$e_t = \frac{\sum h_v^{\text{final}}}{|v_t|}. \quad (9)$$

然后, 采用 LSTM 捕捉序列依赖关系, 以建模患者的疾病演进过程, 从而计算当前时刻的患者表示向量

$$h_t = \text{LSTM}(e_t, h_{t-1}). \quad (10)$$

3.4.2 疾病预测模块

基于计算得到的前 t 次就诊时的患者表示向量, 模型在输出层对隐藏状态 h_{t-1} 进行非线性映射变换后, 得到疾病预测输出

$$y^d = \sigma(W^d h_{t-1} + b^d), \quad (11)$$

式中: $W^d \in \mathbb{R}^{|D| \times d_h}$ 表示映射矩阵, 将隐状态映射到疾病标签空间; $b^d \in \mathbb{R}^{|D|}$ 为疾病预测偏置项; $\sigma(\cdot)$ 表示激活函数 Sigmoid; $y^d \in \mathbb{R}^{|D|}$ 。每个维度表示相应疾病在第 t 次就诊中发生的概率。

而针对疾病预测的损失函数则采用交叉熵损失函数

$$L_d = - \frac{\sum_{i=1}^{|D|} [y_i^{(d, \text{true})} \log y_i^d + (1 - y_i^{(d, \text{true})}) \log (1 - y_i^d)]}{|D|}. \quad (12)$$

3.4.3 药物推荐模块

药物推荐也可建模为多标签预测问题, 即对于下一次就诊需要的药物集合进行预测。首先, 基于 3.3 节中计算得到的疾病-药物关联矩阵 R , 将上述预测的未来疾病风险概率向量 y^d 投影到药物空间, 得到疾病驱动的药物先验

$$a = (y^d)^\top R. \quad (13)$$

然后, 融合患者时序表示向量与疾病驱动的药物先验, 得到患者联合表征

$$\hat{h} = \text{ReLU}(W_{\text{cat}}[h_{t-1}; a] + b_{\text{cat}}). \quad (14)$$

式中: $W_{\text{cat}} \in \mathbb{R}^{d_c \times (d_h + |M|)}$ 为融合映射矩阵; $b_{\text{cat}} \in \mathbb{R}^{d_c}$ 为融合偏置项。

再基于患者联合表征, 可计算得到药物推荐概率

$$y^m = \sigma(W_m \hat{h} + b_m). \quad (15)$$

式中: $W_m \in \mathbb{R}^{|M| \times d_c}$ 为投影矩阵, 将融合表示映射到药物空间; $b_m \in \mathbb{R}^{|M|}$ 为药物推荐偏置项。同样, 药物推荐模块的损失函数也采用交叉熵损失函数

$$L_m = - \frac{\sum_{j=1}^{|M|} [y_j^{(m, \text{true})} \log y_j^m + (1 - y_j^{(m, \text{true})}) \log (1 - y_j^m)]}{|M|}. \quad (16)$$

3.5 训练目标和优化

整个网络(序列编码器、相关矩阵和预测头)可以端到端地进行训练。整个模型的损失函数是所有组件的加权和

$$L = L_d + L_m + \lambda_{\text{con}} L_{\text{HGCL}} + L_{\text{reg}}. \quad (17)$$

式中: λ_{con} 用于平衡对比学习的影响。实验中, 可基于验证集选择这些超参数, 通常采用适中的 λ_{con} 来确保任务间的通信。算法模型详细训练过程如下:

算法 1 HGCL-MR 训练过程

输入: 电子健康记录数据集 D , 包含患者 P 的就诊序列集合 $\{H\}$;

多源先验知识图: 诊断本体图 G^d 、药物本体图 G^m 、统计先验图 G^c ;

超参数: 学习率 η 、批大小 B 、训练轮数 E 、温度系数 τ 、权重系数 λ_{con} 和 λ_R

输出: 训练完成的模型参数 Θ

1. 初始化模型参数 Θ 及双曲空间参数;
2. 基于 G^c 中的共现统计, 构造先验关联矩阵 R^{prior} ;
3. 初始化可学习关联矩阵 $R \leftarrow R^{\text{prior}}$;
4. 将 EHR 按批次划分为训练集 EHR_{train} , 初始化 Adam 优化器 $O(\eta)$;
5. for $epoch = 1$ to E
6. 对 EHR_{train} 随机采样批次样本 $B = \{H_1, \dots, H_{\text{batch}}\}$, H_i 为第 i 个患者的就诊序列;
7. 分别通过双曲图编码器得到编码表示:

$$h^d \leftarrow \text{HypGCN}_d(G^d; \Theta),$$

$$h^m \leftarrow \text{HypGCN}_m(G^m; \Theta),$$

$$h^c \leftarrow \text{HypGCN}_c(G^c; \Theta);$$
8. 按式(5)~式(7)计算双曲对比损失 L_{HGCL} ;
9. for 每个患者就诊序列 $H \in B$ do
10. 按式(9)计算各就诊时刻特征 e_t , 通过 LSTM 按式(10)得到患者时序表征 h_t ;
11. 按式(11)完成疾病预测 y^d , 计算疾病预测损失 L_d (式(12));
12. 按式(13)将 y^d 投影至药物空间得到 a , 按式(14)融合表征, 式(15)完成药物预测 y^m , 计算药物推荐损失 L_m (式(16));
13. end for
14. 按式(8)计算正则损失 $L_{\text{reg}} = \lambda_R \|R - R^{\text{prior}}\|_F^2$;
15. 按式(17)计算总损失: $L = L_d + L_m + \lambda_{\text{con}} L_{\text{HGCL}} + L_{\text{reg}}$;
16. 对 L 反向传播求梯度, 通过 O 更新模型参数 Θ (含 R);
17. end for
18. return 模型参数 Θ

4 实验

4.1 数据集和实验设置

数据预处理: 本文在一个大型公开可用的重症

监护数据库MIMIC-III^[23]数据集上进行实验。同文献[6]中的数据处理过程一致,本文专注于超过两次就诊的患者。患者入院后24 h内通常是获得快速、准确治疗的关键阶段,因此将此时间段内每位医生开具的药物作为其用药集合,同时以序列的方式使用数据。此外,将药物编码从NDC转换为ATC第3级,以便与MIMIC-III数据集整合,详细统计结果如表1所示。这种标签空间维度与样本量的悬殊比例,内在决定了数据呈现显著的长尾分布特征:除了少部分常见编码高频出现外,绝大多数编码仅在极少数诊疗记录中稀疏存在。

表1 MIMIC-III数据集统计

Tab. 1 Statistics of the MIMIC-III datasets

统计对象	统计数量
访问不超过2次患者	35271
诊断编码	1809
药物编码	323
访问不少于3次患者	1635
诊断编码	1809
药物编码	133
平均访问次数	3.95

本文所采用的诊断本体图、药物本体图以及统计先验图均根据文献[5]中所提的知识图构建方法进行构建。

实验设置: MIMIC-III数据集被切分为训练集、验证集和测试集,其比例为4:1:1;隐藏层的嵌入维度设为 $d=128$;双曲GCN编码器的层数为3;图节点嵌入表示维度为64;使用通过切空间操作实现的Poincaré球模型;初始嵌入作为参数学习;对比损失的温度参数 τ 设置为0.1;对于序列编码,GRU的隐藏大小为128;在GRU输入和循环连接上使用0.3的Dropout来防止过拟合;权

重超参数选择为 $\lambda_{\text{con}}=0.2$, $\lambda_R=0.12$ 。优化器选择Adam,学习率为 5×10^{-4} ,训练epoch为50。

评价指标: 鉴于MIMIC-III数据集中的医学编码呈现显著的长尾分布特性,导致存在严重的标签类别不均衡问题,常规指标难以全面反映模型对稀疏标签的预测能力。因此,为了更严谨地评估模型在这一非平衡场景下的疾病预测和药物推荐性能,本文将采用Jaccard、PR-AUC、Recall以及F1值作为评价指标。其中,PR-AUC和F1值能有效衡量模型在长尾分布下的综合表现。

基线模型: 为了评估模型HGCL-MR的有效性,本文将其与健康信息学领域中多个先进的基线模型进行了比较。在预测实验中,除了用于多任务预测任务的LSTM_{F+}、LSTM_{P+}以及RAHM外,其他基线模型均用于相应的单任务预测任务。在这些基线模型中,RETAIN、Dipole、Med-BERT三个模型则专门被提出以序列化预测疾病进展;而G-BERT、KAMPNet模型则专门被提出以用于药物推荐。因此,上述基线模型在健康信息学领域均具有代表性。

4.2 结果与讨论

4.2.1 总体性能对比

表2表明:在疾病预测任务上,HGCL-MR相比传统的RETAIN与Dipole模型分别在Jaccard提升了14.7%和29.9%,在PR-AUC提升了12.9%和6.5%,在F1提升了10.0%和23.3%。这表明HGCL-MR在判别能力与预测均衡性方面均显著优于传统方法。值得注意的是,尽管在Recall上Med-BERT(57.17%)略高于HGCL-MR(54.25%),但HGCL-MR在其他三项指标上均取得了更好平衡,说明其在疾病预测场景中具备整体最优的鲁棒性。

表2 HGCL-MR与基线模型的性能对比

Tab. 2 Performance comparison between HGCL-MR and baseline models

模型	任务							
	疾病预测				药物推荐			
	Jaccard	PR-AUC	Recall	F1	Jaccard	PR-AUC	Recall	F1
RETAIN	0.333 0	0.551 0	0.561 7	0.483 1	—	—	—	—
Dipole	0.293 8	0.584 0	0.371 6	0.430 8	—	—	—	—
Med-BERT	0.331 5	0.547 9	0.571 7	0.481 1	—	—	—	—
LEAP	—	—	—	—	0.329 6	0.523 6	0.507 0	0.485 6
G-BERT	—	—	—	—	0.353 9	0.591 4	0.492 5	0.517 7
KAMPNet	—	—	—	—	0.367 1	0.595 3	0.571 9	0.536 4
LSTM _{F+}	0.368 2	0.609 3	0.515 5	0.520 5	0.386 8	0.618 6	0.568 8	0.546 6
LSTM _{P+}	0.343 6	0.589 9	0.486 2	0.494 0	0.384 9	0.607 1	0.557 0	0.543 7
RAHM	0.368 9	0.612 1	0.535 5	0.521 3	0.388 6	0.610 4	0.584 1	0.548 1
HGCL-MR	0.381 9	0.622 1	0.542 5	0.531 3	0.402 6	0.621 4	0.591 3	0.558 2

在药物推荐任务中, HGCL-MR 同样展现了优异的性能。与 LEAP、G-BERT 和 KAMPNet 相比, HGCL-MR 在 Jaccard 上的提升幅度分别为 22.2%、13.9% 和 9.7%, 在 PR-AUC 上的提升幅度分别为 18.6%、5.1% 和 4.6%, 在 Recall 上的提升幅度分别为 16.6%、20.0% 和 3.5%。

更为突出的是, 在 F1 指标上, HGCL-MR 相比最优的 KAMPNet 仍有 4.0% 的提升, 验证了其在多标签复杂预测下的稳健性与覆盖能力。鉴于 F1 指标对召回率短板的敏感性, 该提升表明模型并未忽略长尾样本, 反映出 HGCL-MR 在药物推荐中能够更好地捕捉药物间的交互关系, 并有效缓解类别不均衡问题。

在多任务学习框架下, HGCL-MR 依然表现优异。在疾病预测任务中, 相较于 LSTM_{F+} 与 LSTM_{P+}, HGCL-MR 分别在 Jaccard 提升了 3.7% 与 11.1%, 在 PR-AUC 提升了 2.1% 与 5.4%, 在 Recall 提升了 5.3% 与 11.5%, 在 F1 提

升了 2.1% 与 7.5%。在药物推荐任务中, HGCL-MR 在四项指标上同样全面领先, 其中, 在 Recall 上的提升尤为显著(相比 LSTM_{F+} 提升 4.0%, 相比 LSTM_{P+} 提升 6.1%)。这些结果验证了 HGCL-MR 在融合疾病与药物信息方面的优势, 其设计能够更充分地挖掘跨任务的潜在关联性, 从而显著提升预测精度与泛化能力。

4.2.2 消融实验分析

从表 3 可知: 首先, 从疾病预测任务来看, 完整的 HGCL-MR 在 Jaccard、PR-AUC、Recall 和 F1 上分别优于其他变体。与仅采用普通图对比学习的 HGCL-H 相比, HGCL-MR 在 Jaccard 上提升了 2.8%, 在 PR-AUC 上提升了 1.6%, 在 Recall 上提升了 0.9%, 在 F1 上提升了 2.3%。类似地, 在药物推荐任务中, HGCL-MR 相比 HGCL-H 在 Jaccard 上提升了 3.9%, 在 Recall 上提升了 2.4%, 在 F1 上提升了 2.0%。这些结果表明, 双曲几何表示和跨模态关系建模能显著增强模型的性能。

表 3 基于模型关键组件的消融实验

Tab. 3 Ablation experiments on critical model components

方法	任务							
	疾病预测				药物推荐			
	Jaccard	PR-AUC	Recall	F1	Jaccard	PR-AUC	Recall	F1
HGCL-H	0.371 5	0.612 5	0.538 1	0.519 7	0.387 5	0.613 8	0.577 6	0.547 1
HGCL-R	0.372 2	0.613 3	0.543 3	0.524 4	0.383 7	0.609 7	0.572 8	0.542 8
HGCL-R-C	0.365 3	0.606 8	0.531 9	0.513 6	0.375 3	0.604 4	0.560 9	0.534 1
HGCL-MR	0.381 9	0.622 1	0.542 5	0.531 3	0.402 6	0.621 4	0.591 3	0.558 2

与不考虑疾病药物关系矩阵的 HGCL-R 相比, HGCL-MR 在疾病预测的 Jaccard 与 F1 上分别提升了 2.6% 与 1.3%; 在药物推荐任务上, HGCL-MR 在 Jaccard、PR-AUC 和 F1 上分别提升了 4.7%、2.0% 与 2.8%。进一步观察 HGCL-R-C(既不考虑双曲图卷积网络也不考虑疾病药物关联性), 其性能在两个任务上均显著下降。例如在药物推荐的 Recall 上仅为 0.560 9, 相比 HGCL-MR 低了 5.1%, 凸显了跨域关联信息在药物推荐中的关键作用。

整体而言, 消融实验表明 HGCL-MR 的核心优势来源于双曲图对比学习结构与疾病-药物关系矩阵的联合建模。单独移除任一模块都会造成性能下降, 而当两者同时被移除(HGCL-R-C)时, 性能降幅最为显著。这说明模型能够通过双曲空间捕捉更精细的层次关系, 同时依赖跨模态的疾病-药物关联来增强表示学习, 从而在疾病预测和药物推荐两类任务中均展现出稳健的性能优势。

4.2.3 多源先验增强型医学编码嵌入于现有模型的影响

整体来看, 将多源先验增强型医学编码嵌入作为统一表示后, 现有模型在疾病预测与药物推荐两类任务上均显著提升。如表 4 所示, 以疾病预测任务为例, RETAIN、Dipole 和 Med-BERT 分别在 Jaccard 上提升至 0.345、0.305 8、0.343 5, PR-AUC 达到 0.561、0.594、0.557 9, 其中 Recall 与 F1 同时得到改善, 表明引入多源先验有助于增强模型对患者潜在病程变化的捕捉能力。

在药物推荐任务中, LEAP、G-BERT、KAMPNet 等方法同样受益明显, 例如, G-BERT 的 PR-AUC 提升至 0.601 4, F1 提升至 0.527 7, KAMPNet 的 F1 达到 0.546 4。进一步观察多任务学习方法, LSTM_{F+}、LSTM_{P+} 与 RAHM 在 Jaccard、PR-AUC 和 Recall 上均实现优于原始版本的表现(如 LSTM_{F+} 的 Jaccard 提升至 0.398 8, PR-AUC 提升至 0.628 6)。这些结果验证了多源先验

增强能够为不同类别的模型提供更具判别性与鲁棒性的表示空间,不仅提升了预测精度,也改善

了模型在类别不平衡与复杂临床场景下的泛化能力。

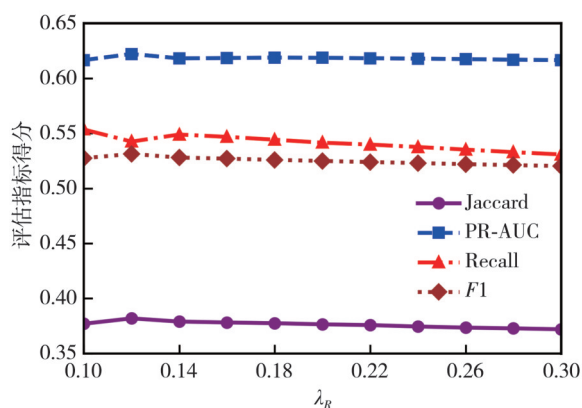
表 4 现有模型采用多源先验增强型医学编码嵌入作为输入的表现

Tab. 4 Performance of existing models using multi-source prior-enhanced medical code embedding

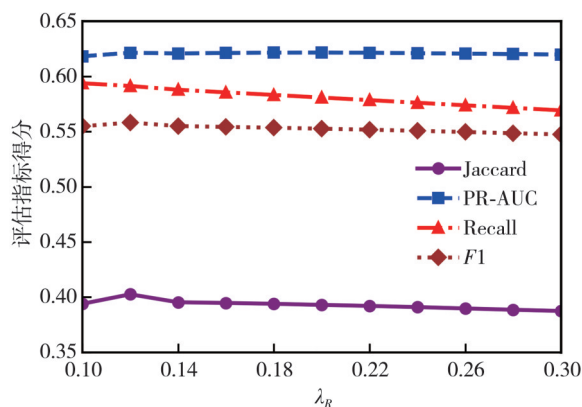
模型	任务							
	疾病预测				药物推荐			
	Jaccard	PR-AUC	Recall	F1	Jaccard	PR-AUC	Recall	F1
RETAIN	0.345	0.561	0.568 7	0.493 1	—	—	—	—
Dipole	0.305 8	0.594	0.378 6	0.440 8	—	—	—	—
Med-BERT	0.343 5	0.557 9	0.578 7	0.491 1	—	—	—	—
LEAP	—	—	—	—	0.341 6	0.533 6	0.514	0.495 6
G-BERT	—	—	—	—	0.365 9	0.601 4	0.499 5	0.527 7
KAMPNet	—	—	—	—	0.379 1	0.605 3	0.578 9	0.546 4
LSTM _{F+}	0.380 2	0.619 3	0.522 5	0.530 5	0.398 8	0.628 6	0.575 8	0.556 6
LSTM _{P+}	0.355 6	0.599 9	0.493 2	0.504	0.396 9	0.617 1	0.564	0.553 7
RAHM	0.379 5	0.617 7	0.551 3	0.528 6	0.395 7	0.620 3	0.590 4	0.555 1

4.2.4 超参数 λ_R 和 λ_{con} 的影响

从图 2 可以看出,超参数 λ_R 对疾病预测与药物推荐的整体性能均产生了一定影响,但趋势较为平稳。



(a) λ_R 对疾病预测的影响



(b) λ_R 对于药物推荐的影响

图 2 超参数 λ_R 对储备药物推荐性能的影响

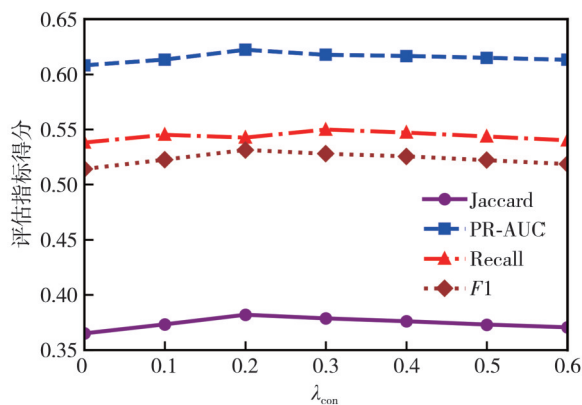
Fig. 2 The impact of Hyperparameters on the recommendation performance of medication stocking

在疾病预测任务中,当 $\lambda_R=0.12$ 时,Jaccard和F1达到相对最优,分别约为0.3819和

0.5313,相比 $\lambda_R=0.30$ 分别提高2.6%和2.2%;而PR-AUC在区间 $[0.12, 0.20]$ 内维持在0.621左右,表明模型判别能力对该参数不敏感。在药物推荐任务中,Jaccard和Recall在 $\lambda_R=0.12$ 附近表现最佳,随后随着 λ_R 的增大略有下降,其中Recall从0.5913降至0.5308,降幅约10.2%。总体而言,适中的 λ_R 有助于平衡正则化约束与表示学习能力,使模型在各项指标上达到更优的均衡表现,而过大或过小的权重则会导致性能退化。

从图 3 可以看出,超参数 λ_{con} 对疾病预测与药物推荐的性能均具有一定影响。

在疾病预测任务中,当 $\lambda_{con}=0.2$ 时,模型在Jaccard与F1上分别达到0.3819和0.5313,相比 $\lambda_{con}=0$ 分别提升了3.5%与3.3%,说明适度的约束有助于提升整体预测表现;而当 λ_{con} 继续增大至0.6时,性能出现轻微下降。在药物推荐任务中,同样在 $\lambda_{con}=0.2$ 附近取得最优,Recall从0.5780提升至0.5913,增幅约2.3%,F1亦从0.5460上升至0.5582。



(a) λ_{con} 对疾病预测的影响

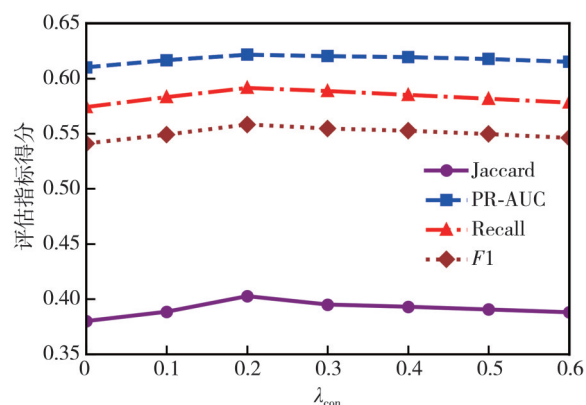
(b) λ_{con} 对药物推荐的影响图 3 超参数 λ_{con} 对储备药物推荐性能的影响

Fig. 3 Impact of hyperparameters on the recommendation performance of medication stocking

说明 λ_{con} 的引入有效地增强了模型对样本间隐含关系的挖掘能力, 通过对比约束提升了特征的代表质量; 但过高的权重会导致模型过度关注样本间的对齐, 从而对主推荐任务产生“目标偏移”的影响。因此, 适中的 λ_{con} 能够在正则化约束与特征学习之间取得平衡, 从而带来更加稳健的预测性能, 而过小或过大的取值则会导致性能下降。

5 结 论

本文所提出的 HGCL-MR 框架通过将双曲图对比学习与多关系知识表示相结合来改进药物库存预测。该方法通过在双曲空间中对齐本体和数据驱动视图, 以及使用可学习的疾病-药物相关矩阵实现跨任务协同, 有效解决了医疗编码的长尾分布和结构化知识利用两大挑战。在 MIMIC-III 数据集上的实验表明, HGCL-MR 在宏观准确率和罕见疾病召回率方面均优于现有方法, 消融实验证实了双曲对比模块和相关性引导解码器的重要性。该模型在预测不常见诊断和药物方面表现突出, 为医疗决策支持系统提供了有前景的工具。未来研究将探索结合大语言模型 (LLMs) 处理非结构化医疗文本, 并利用其生成药品推荐的解释理由, 以进一步提升模型的语义深度与临床可解释性。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors declare no relevant conflict of interests.

参考文献:

- [1] RAJKOMAR A, OREN E, CHEN K, et al. Scalable and accurate deep learning with electronic health records[J]. npj Digital Medicine, 2018, 1: 18.
- [2] CHOI E, BAHADORI M T, SONG L, et al. GRAM: Graph-based attention model for healthcare representation learning [C]//Proceedings of the 23rd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, 2017: 787-795.
- [3] NICKEL M, KIELA D. Poincaré embeddings for learning hierarchical representations [C]//Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems, 2017: 6341-6350.
- [4] CHAMI I, YING R, RÉ C, et al. Hyperbolic graph convolutional neural networks [C]//Advances in Neural Information Processing Systems. 2019(32): 4869-4880.
- [5] AN Y, TANG H, JIN B, et al. KAMPNet: Multi-source medical knowledge augmented medication prediction network with multi-level graph contrastive learning [J]. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2023, 23(1): 243.
- [6] AN Y, MAO Y, ZHANG L, et al. RAHM: Relation augmented hierarchical multi-task learning framework for reasonable medication stocking [J]. Journal of Biomedical Informatics, 2020, 108: 103502.
- [7] CHOI E, BAHADORI M T, SCHUETZ A, et al. Doctor AI: Predicting clinical events via recurrent neural networks [DB/OL]. (2016-09-28) [2025-10-23]. <https://arxiv.org/abs/1511.05942>.
- [8] CHOI E, BAHADORI M T, SUN J, et al. RETAIN: An interpretable predictive model for healthcare using reverse time attention mechanism [DB/OL]. (2017-02-26) [2025-10-23]. <https://arxiv.org/abs/1608.05745>.
- [9] 单文琦, 王波, 黄青松, 等. 基于加权层级注意力机制的疾病预测模型 [J]. 中文信息学报, 2023, 37(1): 97-103.
SHAN Wenqi, WANG Bo, HUANG Qingsong, et al. Disease prediction based on weighted hierarchical attention mechanism [J]. Journal of Chinese Information Processing, 2023, 37(1): 97-103. (in Chinese)
- [10] SHANG J, XIAO C, MA T, et al. GAMENet: Graph augmented Memory networks for recommending medication combination [J]. Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence, 2019, 33(1): 1126-1133.
- [11] YANG C, XIAO C, MA F, et al. SafeDrug: Dual

- molecular graph encoders for recommending effective and safe drug combinations [DB/OL]. (2022-07-17) [2025-10-23]. <https://arxiv.org/abs/2105.02711>.
- [12] RASMY L, XIANG Y, XIE Z, et al. Med-BERT: Pretrained contextualized embeddings on large-scale structured electronic health records for disease prediction[J]. *npj Digital Medicine*, 2021, 4: 86.
- [13] 赵珍珍, 董彦如, 刘静, 等. 融合词信息和图注意力的医学命名实体识别[J]. *计算机工程与应用*, 2024, 60(11): 147-155.
ZHAO Zhenzhen, DONG Yanru, LIU Jing, et al. Medical named entity recognition incorporating word information and graph attention [J]. *Computer Engineering and Applications*, 2024, 60(11): 147-155. (in Chinese)
- [14] 沈希宇, 蔡肖红, 曹慧. 融合医疗知识图谱的推荐系统研究进展[J]. *计算机工程与应用*, 2023, 59(19): 40-51.
SHEN Xiyu, CAI Xiaohong, CAO Hui. Research progress of recommendation system based on medical knowledge graph [J]. *Computer Engineering and Applications*, 2023, 59(19): 40-51. (in Chinese)
- [15] WANG H, ZHAO M, XIE X, et al. Knowledge graph convolutional networks for recommender systems[C]//The World Wide Web Conference, 2019: 3307-3313.
- [16] SHANG J, MA T, XIAO C, et al. Pre-training of graph augmented transformers for medication recommendation [C]//Proceedings of the Twenty-Eighth International Joint Conference on Artificial Intelligence, 2019: 5953-5959.
- [17] VELIČKOVIĆ P, FEDUS W, HAMILTON W, et al. Deep graph infomax [DB/OL]. (2018-12-21) [2025-10-23]. <https://arxiv.org/abs/1809.10341>.
- [18] YOU Y N, CHEN T L, SUI Y D, et al. Graph contrastive learning with augmentations[DB/OL]. (2021-04-03) [2025-10-23]. <https://arxiv.org/abs/2010.13902>.
- [19] ZHU Y, XU Y, YU F, et al. Deep graph contrastive representation learning [DB/OL]. (2020-07-13) [2025-10-23]. <https://arxiv.org/abs/2006.04131>.
- [20] CAO P, CHEN Y, LIU K, et al. HyperCore: Hyperbolic and co-graph representation for automatic ICD coding [C]//Proceedings of the 58th Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics, 2020: 3105-3114.
- [21] 王强, 江昊, 羿舒文, 等. 复杂网络的双曲空间表征学习方法[J]. *软件学报*, 2021, 32(1): 93-117.
WANG Qiang, JIANG Hao, YI Shuwen, et al. Hyperbolic representation learning for complex networks [J]. *Journal of Software*, 2021, 32(1): 93-117. (in Chinese)
- [22] YANG X, CHANG H, LAI Z, et al. Hyperbolic contrastive learning for cross-domain recommendation [C]//Proceedings of the 33rd ACM International Conference on Information and Knowledge Management, 2024: 2920-2929.
- [23] JOHNSON A E W, POLLARD T J, SHEN L, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database[J]. *Scientific Data*, 2016, 3: 160035.