

徐凯, 玄萍. 基于空洞卷积神经网络的药物和副作用关联预测[J]. 智能计算机与应用, 2025, 15(3): 33-38. DOI: 10.20169/j.issn.2095-2163.250305

基于空洞卷积神经网络的药物和副作用关联预测

徐凯¹, 玄萍^{1,2}

(1 黑龙江大学 计算机科学技术学院, 哈尔滨 150080; 2 汕头大学 计算机科学技术系, 广东 汕头 515063)

摘要: 越来越多的研究表明识别药物相关的副作用有利于降低药物研发的成本和时间。新近的方法侧重于整合药物和副作用的多源数据,以预测药物的有潜力的候选副作用。然而,多个药物-副作用异构图中的节点的多样属性尚未得到充分利用。本文提出了新的药物-副作用关联预测方法,来编码和整合来自多个异构图的多样属性。针对2种药物相似性,分别构建了2个药物-副作用异构图,以整合和表示药物与副作用相关的相似性和关联连接。每个异构图具有其特定的属性,不同属性表示对于预测药物相关的候选副作用的贡献不同,本文建立了表示级注意机制来对其自适应地加以融合。同时进一步建立了基于空洞卷积神经网络的药物-副作用关联预测策略,通过扩大卷积核的感受野来增强卷积层的特征提取能力。本文采用五倍交叉验证的方法进行相关实验,实验结果表明本文的预测模型优于其他几个对比方法。

关键词: 药物-副作用关联预测; 表示层级注意力机制; 空洞卷积神经网络; 结点对特征学习

中图分类号: TP391

文献标志码: A

文章编号: 2095-2163(2025)03-0033-06

Prediction of associations between drugs and side effects based on dilation convolution neural networks

XU Kai¹, XUAN Ping^{1,2}

(1 School of Computer Science and Technology, Heilongjiang University, Harbin 150080, China;

2 Department of Computer Science and Technology, Shantou University, Shantou 515063, Guangdong, China)

Abstract: A increasing number of evidences have shown that inferring drug-related side effects can help reduce drug development cost and time. Recent methods focused on integrating multi-source data about the drugs and side effects to predict potential candidate side effects for the drugs. However, the various node attributes in the multiple drug-side effect heterogeneous graphs have not been fully utilized. The paper proposes a novel drug-side effect association prediction method to encode and integrate diverse attributes from multiple heterogeneous graphs. For two kinds of drug similarities, two drug-side effect heterogeneous graphs are constructed respectively to denote the similarity and association connections among the drug and side effect nodes. Each heterogeneous graph has its own specific attributes, and the representations from multiple graphs have different contribution to the prediction of drug-related candidate side effects, therefore representation-level attention is built to adaptively fuse them. A drug-side effect association prediction strategy based on a dilation convolutional neural network is further established to enhance the feature extraction capability of the convolutional layer by extending the receptive field of the convolutional kernel. The paper performs five-fold cross validation for estimating the prediction method, and the experimental results show that the proposed prediction method outperforms several advanced prediction methods.

Key words: drug-side effect association prediction; representation-level attention mechanism; dilation convolutional neural network; pairwise feature learning

0 引言

药物相关副作用是指应用药物后引起的超出治疗预期的不利变化,会造成药物在临床试验的失

败^[1-3]。因此,识别药物相关副作用有助于降低药物开发的成本和时间^[4-5],计算机预测方法已经被证实有助于为后续的生物实验筛选可靠的药物相关副作用候选^[6-7]。

基金项目: 国家自然科学基金(61972135,62172143); 黑龙江省自然科学基金(LH2023F044); 汕头大学科研启动基金项目(NTF22032)。

作者简介: 徐凯(1998—),男,硕士研究生,主要研究方向:生物信息学,深度学习。

通信作者: 玄萍(1979—),女,博士,教授,主要研究方向:复杂生物网络分析,深度学习,生物信息学。Email:pxuan@stu.edu.cn。

收稿日期: 2023-09-16

现有的工作大致可以分为3类。具体如下。

(1)第一类方法。是利用了与药物相关的生物信息来预测潜在的副作用。Iorio等学者^[8]和Wishart等学者^[9]分别利用药物治疗后多个细胞系的基因表达谱的相似性来预测药物意外的不良反应。然而,这2种方法受限于存在未知的分子差异^[9]。因此,难以大规模应用此类方法预测可靠的药物相关副作用候选。

(2)第二类方法。通过建立基于机器学习的模型预测药物和副作用之间的关联。Pauwels等学者分别采用4种机器学习算法用于构建预测模型来预测药物的潜在副作用,包括K近邻算法和支持向量机^[10]。此外,Zhang等学者^[11]根据已知的药物-副作用关联和可用的药物特征提出特征派生图正则化矩阵分解方法来预测药物中尚未观察到的副作用。然而,这些方法都是浅层预测模型,无法有效学习药物和副作用节点之间更深层次的关联。

(3)第三类方法。基于深度学习整合药物和副作用节点间更深层的特征以提高模型预测性能。Une等学者建立了基于多层感知器(MLP)、残差连接MLP、多模态神经网络等5种预测模型^[12]。一些研究整合药物和副作用的相似性信息,并通过深度神经网络^[13]和图注意力神经网络^[14]来预测药物相关副作用。但是这些方法都忽视了由多种关系构建的异构网络对预测药物潜在相关副作用的重要性。本文提出了一个RADCN预测模型,通过表示级注意力机制从不同异构图中编码和融合其特有的节点属性信息^[15],利用空洞卷积扩大感受野^[16],增强卷积层的特征提取能力来提高模型预测性能。

1 材料和方法

研究的主要目的是预测给定药物的潜在相关副作用。考虑到与药物和副作用相关的多源数据,建立了一个具有表示层级注意力机制的空洞卷积预测模型。首先,基于2种类型的药物相似性、副作用相似性和药物-副作用关联构建了2个不同的双层异构图。接下来,又提出一种新的注意力机制以深度整合2个异构图中的属性表示,并从中提取药物-副作用的节点对。通过空洞卷积来编码整合后的药物-副作用节点对属性的细节和特征,获得关联预测得分,这反映出药物具有相应副作用的可能性。

1.1 相关数据集

数据集来自文献^[17],最初收集自SIDER数据库和比较毒理基因组学数据库(CTD)。包含药物-

副作用关联、药物-疾病关联和药物相似性。共有708个药物和4192个副作用被分析,涵盖了由SIDER数据库提供的80164对已知关联。从比较毒理基因组学数据库中提取到199214对药物-疾病关联,涉及了708个药物和5603个疾病^[18]。药物相似性基于化学亚结构计算。

1.2 药物和副作用的多源数据矩阵表示

1.2.1 药物-副作用异构图

分别基于化学子结构和药物相关疾病的2种药物相似性,构建2个不同的药物-副作用异构图。分别表示为 $G^{\text{chem}} = (V^{\text{chem}}, E^{\text{chem}})$ 和 $G^{\text{dise}} = (V^{\text{dise}}, E^{\text{dise}})$,其中节点集 $V = \{V^m \cup V^s\}$,这里 V^m 是药物节点的集合, V^s 表示副作用节点的集合。边集 E 由节点之间边组成,节点 v_i 和 v_j 之间的边用 $e_{ij} \in E$ 表示。异构图 G^{chem} 和 G^{dise} 都包含3种类型的边,分别是药物-药物相似性连接边、副作用-副作用相似性连接边和药物-副作用关联边。

1.2.2 药物相似性表示

基于药物的化学子结构和药物相关的疾病,研究获得了2个药物相似性矩阵,定义如下:

$$\mathbf{M}^k = \begin{cases} \mathbf{M}^{\text{chem}} = (\mathbf{M}^{\text{chem}})_{ij} \in \mathbb{R}^{N_r \times N_r} \\ \mathbf{M}^{\text{dise}} = (\mathbf{M}^{\text{dise}})_{ij} \in \mathbb{R}^{N_r \times N_r} \end{cases} \quad (1)$$

其中, N_r 表示药物数量, $\mathbf{M}^k(k = \text{chem}, \text{dise})$ 分别是基于药物的化学亚结构和药物相关疾病计算得到的相似性。

当2个药物 r_i 和 r_j 具有更多共同的化学子结构时,通常具有更相似的功能。基于这一生物前提, $\mathbf{M}^{\text{chem}}$ 由LRSSL^[19]使用余弦相似性度量计算得到。在计算 $\mathbf{M}^{\text{dise}}$ 时,如果2个药物有着越多相同的关联疾病,意味着这2种药物具有越高的相似度。使用Wang等学者的方法^[20],研究中以药物 r_i 和 r_j 为例,要先获得与 r_i 相关的疾病集 $D_{r_i} = B\{d_{i_1}, d_{i_2}, \dots, d_{i_n}\}$ 和与 r_j 相关的疾病集 $D_{r_j} = \{d_{j_1}, d_{j_2}, \dots, d_{j_m}\}$ 。本次研究将 D_{r_i} 和 D_{r_j} 之间的相似性,作为药物 r_i 和 r_j 之间的相似性。

1.2.3 副作用相似性表示

副作用相似性由矩阵 $\mathbf{S}$ 表示:

$$\mathbf{S} = (\mathbf{S})_{ij} \in \mathbb{R}^{N_s \times N_s} \quad (2)$$

其中, N_s 表示副作用的节点数量。当副作用 s_i 和 s_j 具有更多相同的关联药物时,彼此之间更可能相似。由此使用Wang等学者的方法^[20],首先分别获得与副作用 s_i 和 s_j 相关的药物集 M_{s_i} 和 M_{s_j} 。计算出药物集 M_{s_i} 和 M_{s_j} 之间的相似性,得出的结果作

为副作用 s_i 和 s_j 之间的相似性,然后得到副作用相似性矩阵。 $(S)_{ij}$ 表示 s_i 和 s_j 之间的相似程度,变化范围在 0~1 之间,值越大表示对应相似性越高。

1.2.4 药物-副作用关联表示

矩阵 O 记录药物和副作用之间已知关联情况,定义为:

$$O = (O)_{ij} \in \mathbb{R}^{N_r \times N_s} \quad (3)$$

根据观察到的药物与副作用相关性,矩阵显示了 N_r 个药物和 N_s 个副作用之间的关联案例。每行和每列分别表示一个药物和一个副作用。如果药物 r_i 和副作用 s_j 相关,则 $(O)_{ij}$ 设为 1,否则为 0。

1.2.5 药物-副作用异构图的邻接矩阵

为了整合药物副作用之间的多种联系,研究构建了 2 个双层异构图的属性矩阵 H^k 。根据已知的

药物-副作用关联案例,就在药物相似性和副作用相似性网络之间添加边,连接 N_r 个药物和 N_s 个副作用节点。当 $(O)_{ij} = 1$ 时,将药物 r_i 和副作用 s_j 连接。计算公式如下:

$$H^k = \begin{bmatrix} M^k & O \\ O^T & S \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{N_v \times N_v} \quad (4)$$

其中, N_v 表示药物和副作用的节点总数 ($N_v = N_r + N_s$)。 O 的转置矩阵定义为 O^T ,这里 $k = \text{chem}$ 或 dise 。

1.3 药物-副作用关联预测模型

本次研究中建立了一个具有表示层级注意力机制的空洞卷积神经网络模型用于预测药物-副作用关联见图 1。通过空洞卷积来学习药物-副作用异构图中注意力增强后的节点对属性表示。

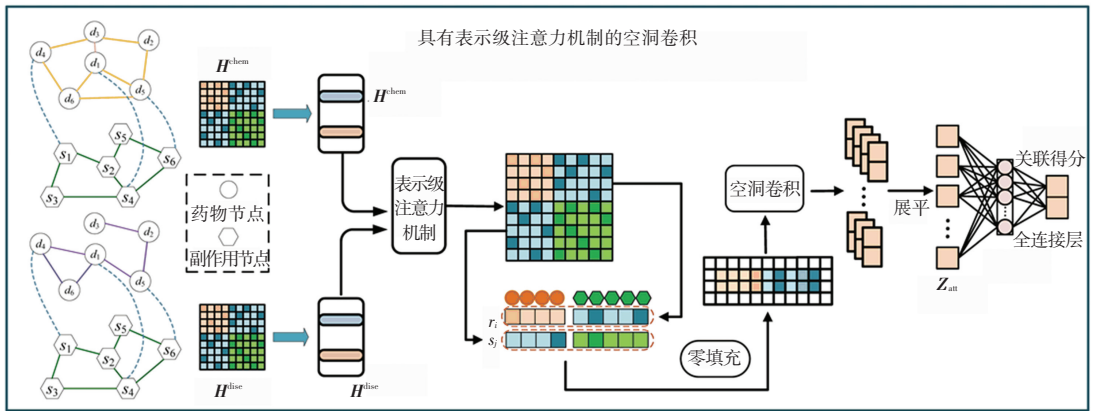


图 1 基于空洞卷积神经网络的模型示意图

Fig. 1 Prediction model based on dilation convolution neural networks

1.3.1 表示级注意力机制及药物-副作用节点对的属性嵌入

面对 2 个药物-副作用异构图,研究提出一种注意力机制来编码和融合每个异构图的属性信息。给定属性矩阵 H^{chem} 和 H^{dise} ,以 H^{chem} 的第 i 行 H_i^{chem} 为例,这是节点 v_i 的属性向量,对应的特征对预测药物的潜在相关副作用具有不同的贡献。因此,一种表示级的注意力机制被提出,用来获得更具信息量的特征。节点 v_i 的 N_f 个特征的注意力分值形成分值向量 s_i^{chem} :

$$s_i^{\text{chem}} = \text{LeakyReLU}(\mathbf{W}_{\text{fea}}^{\text{chem}} \times \mathbf{H}_i^{\text{chem}} + \mathbf{b}_{\text{fea}}^{\text{chem}}) \quad (5)$$

其中, $s_i^{\text{chem}} = \{s_{i,1}, s_{i,2}, s_{i,3}, \dots, s_{i,N_f}\}$ 表示不同特征的重要性; LeakyReLU 表示激活函数; $\mathbf{W}_{\text{fea}}^{\text{chem}}$ 和 $\mathbf{b}_{\text{fea}}^{\text{chem}}$ 分别表示可学习的权重矩阵和偏置向量。 α_{ij} 表示 H_i^{chem} 中第 j 个特征的归一化注意力得分,推得公式如下:

$$\alpha_{ij} = \frac{\exp(s_{ij}^{\text{chem}})}{\sum_k \exp(s_{ik}^{\text{chem}})} \quad (6)$$

类似地,向量 H_i^{dise} 的每个特征被分配一个注意力权重形成 s_i^{dise} 。 s_i^{dise} 的定义如下:

$$s_i^{\text{dise}} = \text{LeakyReLU}(\mathbf{W}_{\text{fea}}^{\text{dise}} \times \mathbf{H}_i^{\text{dise}} + \mathbf{b}_{\text{fea}}^{\text{dise}}) \quad (7)$$

其中, $\mathbf{W}_{\text{fea}}^{\text{dise}}$ 和 $\mathbf{b}_{\text{fea}}^{\text{dise}}$ 分别表示权重矩阵和偏置向量。 β_{ij} 表示 s_i^{dise} 归一化后的注意力权重:

$$\beta_{ij} = \frac{\exp(s_{ij}^{\text{dise}})}{\sum_k \exp(s_{ik}^{\text{dise}})} \quad (8)$$

因此,节点 v_i 通过注意力机制增强后得到的特征向量可以表示为 h_i :

$$h_i = (\alpha_i \otimes H_i^{\text{chem}} + H_i^{\text{chem}}) + (\beta_i \otimes H_i^{\text{dise}} + H_i^{\text{dise}}) \quad (9)$$

其中,“ $\otimes$ ”表示逐元素乘积运算符。

文中对 H^{chem} 和 H^{dise} 中的每个节点的特征向量

执行注意力融合操作来生成增强的属性表示 $\mathbf{H} \in \mathbb{R}^{(N_r + N_s) \times N_f}$ 。为了获得药物副作用节点对 $r_i - s_j$ 的拓扑嵌入,研究分别提取 $\mathbf{H}$ 中药物 r_i 和副作用 s_j 对应的向量,分别命名为 $\mathbf{x}_1$ 和 $\mathbf{x}_2$ 。 $\mathbf{x}_1$ 和 $\mathbf{x}_2$ 通过上下堆叠形成 $r_i - s_j$ 增强后的属性嵌入 $\mathbf{X}_{\text{att}}$,其数学公式如下:

$$\mathbf{X}_{\text{att}} = \begin{bmatrix} \mathbf{x}_1 \\ \mathbf{x}_2 \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{2 \times N_f} \quad (10)$$

1.3.2 基于空洞卷积神经网络学习成对节点属性

在传统 CNN 中,池化层已广泛用于降低输入尺寸的同时,获得较大感受野,但却不可避免地丢失了特征图中的属性信息。虽然反卷积层可以减轻信息丢失,但增加了额外的计算量。空洞卷积可以不通过池化层也能获得较大感受野。对于药物 r_i 和副作用 s_j 的节点对而言, $\mathbf{X}_{\text{att}}$ 中每个元素都是该节点对的特征,每个特征和其周围的节点存在着上下文的联系。为了在不损失信息的情况下增大感受野,让每个卷积输出都包含较大范围的信息,研究中通过建立基于空洞卷积的属性学习网络来编码上下文信息。

在卷积层引入新参数、即扩张率 d 。该参数定义了卷积核各点间距,传统卷积的扩张率 $d = 1$ 。感受野 F 的计算公式为:

$$F = k + (k - 1) \times (d - 1) \quad (11)$$

其中, k 表示卷积核大小,经过扩张操作后用 $\mathbf{W}_F$ 表示权重矩阵。

$\mathbf{X}_{\text{att}}$ 经过空洞卷积提取节点对的特征嵌入形成 $\mathbf{Y}_{\text{att}}$,即:

$$\mathbf{Y}_{\text{att}} = \sigma(\mathbf{W}_F * \mathbf{X}_{\text{att}} + \mathbf{b}_F) \quad (12)$$

其中,“ $*$ ”表示卷积操作, $\mathbf{b}_F$ 和 σ 分别表示偏差向量和激活函数 Sigmoid。

1.3.3 损失函数

给定所学习的成对属性表示 $\mathbf{Z}_{\text{att}}$,首先将其展平为向量 $\mathbf{z}_{\text{att}}$,并馈入到全连接层和 Softmax 层来获得药物 r_i 和副作用 s_j 的关联概率分布,可用如下公式来描述:

$$\text{score}_{\text{att}} = \text{Softmax}(\mathbf{W}_{\text{att}} \mathbf{z}_{\text{att}} + \mathbf{b}_{\text{att}}) \quad (13)$$

其中, $\mathbf{W}_{\text{att}}$ 和 $\mathbf{b}_{\text{att}}$ 分别表示权重矩阵和偏差向量, Softmax 表示激活函数。 $\text{score}_{\text{att}} = [(\text{score}_{\text{att}})_0, (\text{score}_{\text{att}})_1]$,这里 $(\text{score}_{\text{att}})_1$ 和 $(\text{score}_{\text{att}})_0$ 分别表示药物 r_i 和副作用 s_j 之间存在关联概率和不存在关联概率。药物-副作用关联的真实标签和预测概率 $\text{score}_{\text{att}}$ 之间的交叉熵损失定义为:

$$\text{loss}_{\text{att}} = - \sum_{i=1}^T [y_{\text{label}} \times \log(\text{score}_{\text{att}})_1 + (1 - y_{\text{label}}) \times \log(1 - (\text{score}_{\text{att}})_0)] \quad (14)$$

其中, T 表示一组训练样本, y_{label} 表示药物和副作用之间的实际关联情况。如果已知药物 r_i 和副作用 s_j 关联,则 y_{label} 为 1, 否则 y_{label} 为 0。

2 实验结果与分析

2.1 评价指标

通过五倍交叉验证来评估本文提出的模型和其他对比模型的预测性能。将所有已知的药物-副作用关联视为正例样本,所有尚未观察到关联都视为反例样本。所有正例样本被随机等分为 5 个正例样本子集,其中 4 个子集用于训练,1 个子集用于测试。选择与正例样本数量相同的反例样本进行训练,剩余的反例样本用于测试。

评估指标包括接收者操作特征曲线 (ROC) 下的面积 (AUC) 和精确召回曲线下的面积 (AUPR)。AUC 被广泛用于评估预测模型的性能,由于负样本的数量远小于正样本,存在不平衡分布,因此 AUPR 比 AUC 更具信息量,有助于评估模型性能。

真阳率 (TPR) 和假阳率 (FPR) 定义为:

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN} \quad FPR = \frac{FP}{FN + TP} \quad (15)$$

其中, TP (TN) 表示正确预测的阳性 (阴性) 样本数, FP (FN) 表示错误预测的阳性 (阴性) 样本数。

AUC 广泛用于评估概率估计预测模型的性能。考虑到具有已知和未知关联的药物候选疾病是不平衡的 (1: 36), 在这种情况下,研究使用 AUPR 对预测方法进行了评估。精确度和召回率的定义如下:

$$\text{Precision} = \frac{TP}{TP + FP}, \quad \text{Recall} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (16)$$

其中, Precision 表示所有预测为阳性的样本中正确识别阳性样本的百分比,召回率与 TPR 相同。文中在交叉验证期间分别计算了每一倍的 AUC 和 AUPR,取五倍交叉验证的平均 AUC 和 AUPR 作为最终结果。

2.2 与其他方法的比较

为了评估预测模型性能,将 RADCN 与 6 种最先进的药物副作用关联预测方法进行比较,包括 GCRS, SDPred, Galeaon's method, RW-SHIN, Ding's method 和 FGRMF。在交叉验证过程中,为了使比较结果更具说服力, RADCN 与所有比较方法使用相同

的训练集和测试集。

图2显示了使用708个药物的所有方法的平均ROC和PR曲线。分析可知,本文提出的模型RADCN平均AUC为0.973,比次优的GCRS高出1.6%,比SDPred高出2.7%,比Galeaon's method高出6.1%,比RW-SHIN高出8.1%,比Ding's

method和FGRMF分别高出2.8%和5.4%。对于708个药物,RADCN的平均AUPR最高,达到了0.305,分别比GCRS,SDPred、Galeaon's method,RW-SHIN,Ding's method,FGRMF高出3.3%,7.9%,17.4%,20.6%,11.4%和12.6%。

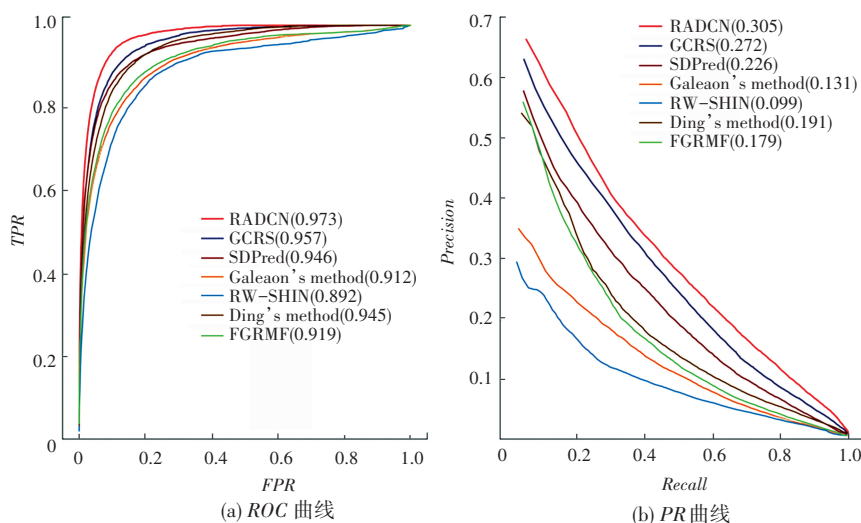


图2 本文方法和其他对比方法在药物副作用关联预测方面的ROC曲线和PR曲线

Fig. 2 ROC curves and PR curves of the proposed method and the compared methods for drug-side effect association prediction

与其他方法相比,本文的方法(RADCN)获得了最高性能,GCRS的性能紧随其后。SDPred和Ding's method分别整合了多种药物相似性,但忽略了异构图的属性信息,因此对应方法的性能不如本文的方法RADCN。FGRMF和Galeaon都是基于矩阵分解的浅层预测模型来预测药物相关副作用,无法有效学习药物和副作用节点之间深层的关联,导致这些对比方法的性能略低。从结果来看,RW-SHIN的性能不如其他方法,因为该方法只学了药物节点的属性信息,没有考虑到副作用节点的属性信息。RADCN性能提升主要归因于通过注意力机制从多个异构图中捕获了药物和副作用节点对的属性信息,并通过基于扩大了卷积核的空洞卷积增强特征的提取能力。

3 结束语

本文提出了新的药物-副作用关联预测方法。从多个异构图中编码和融合多种相似性和关联,用于预测药物潜在相关副作用。构建2个药物-副作用异构图,有利于编码每个网络中特有的药物与副作用节点的相似性和关联。随后又提出了新的表示级注意力机制,为更重要的属性表示分配更高的权重并生成增强的表示。在本文构建的空洞卷积神经

网络中,可以在不损失信息的情况下通过更大的感受野学习得到药物-副作用的节点对特征。在交叉验证过程中,RADCN在AUC和AUPR方面均优于其他对比模型,预测潜在的药物-副作用关联的能力得到了进一步展示。

参考文献

- [1] DING Yijie, TANG Jijun, GUO Fei. Identification of drug-side effect association via semisupervised model and multiple kernel learning[J]. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 2018, 23: 2619-2632.
- [2] CAKIR A, TUNCER M, TAYMAZ-NIKEREL H, et al. Side effect prediction based on drug-induced gene expression profiles and random forest with iterative feature selection[J]. The Pharmacogenomics Journal, 2021, 21: 673-681.
- [3] ZHANG Fei, SUN Bo, DIAO Xiaolin, et al. Prediction of adverse drug reactions based on knowledge graph embedding[J]. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2021, 21: 38.
- [4] SACHDEV K, GUPTA M K. A comprehensive review of computational techniques for the prediction of drug side effects[J]. Drug Development Research, 2020, 81: 650-670.
- [5] JIANG Hao, QIU Yushan, HOU Wenpin, et al. Drug side-effect profiles prediction: From empirical to structural risk minimization[J]. IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, 2018, 17(2): 402-410.
- [6] GREENE N. Computer systems for the prediction of toxicity: an update[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, 54(3):

417–431.

[7] LI Jiao, ZHENG Si, CHEN Bin, et al. A survey of current trends in computational drug repositioning [J]. Briefings in Bioinformatics,2016, 17(1): 2–12.

[8] IORIO F, BOSOTTI R, SCACHERI E, et al. Discovery of drug mode of action and drug repositioning from transcriptional responses[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107: 14621–14626.

[9] WISHART D S, KNOX C, GUO A C, et al. Drugbank: A knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets [J]. Nucleic Acids Research, 2008, 36: D901–D906.

[10] BRESSO E, GRISONI R, MARCHETTI G, et al. Integrative relational machine – learning for understanding drug side – effect profiles[J]. BMC Bioinformatics,2013, 14: 1–11.

[11] ZHANG Wen, LIU Xinrui, CHEN Yanlin, et al. Feature–derived graph regularized matrix factorization for predicting drug side effects[J]. Neurocomputing,2018, 287: 154–162.

[12] ZHENG Yi, PENG Hui, GHOSH S, et al. Inverse similarity and reliable negative samples for drug side–effect prediction[J]. BMC Bioinformatics,2019, 19: 91–104.

[13] ZHAO Haocheng, WANG Shaokai, ZHENG Kai , et al. A similarity – based deep learning approach for determining the frequencies of drug side effects[J]. Briefings in Bioinformatics, 2022, 23(1): bbab449.

[14] HU Baofang, WANG Hong, YU Zhenmei. Drug side – effect prediction via random walk on the signed heterogeneous drug network[J]. Molecules,2019,24: 3668.

[15] XUAN P, XU K, CUI H, et al. Graph generative and adversarial strategy enhanced node feature learning and self – calibrated pairwise attribute encoding for prediction of drug – related side effects[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1257842.

[16] YU F, KOLTUN V. Multi–scale context aggregation by dilated convolutions[J]. arXiv preprint arXiv,1511.07122, 2015.

[17] LUO Yunan, ZHAO Xinbin, ZHOU Jingfan, et al. Network integration approach for drug – target interaction prediction and computational drug repositioning from heterogeneous information [J]. Nature Communications, 2017,8: 573.

[18] XUAN Ping, LI Peiru, CUI Hui, et al. Learning Multi–types of neighbor node attributes and semantics by heterogeneous graph transformer and multi–view Attention for drug–related side–effect rediction[J]. Molecules, 2023, 28(18): 6544.

[19] LIANG Xujun, ZHANG Pengfei, YAN Lu, et al. Lrssl: Predict and interpret drug – disease associations based on data integration using sparse subspace learning[J]. Bioinformatics,2017,33(8): 1187–1196.

[20] XUAN Ping, WANG Meng, LIU Yong, et al. Integrating specific and common topologies of heterogeneous graphs and pairwise attributes for drug – related side effect prediction [J]. Briefings in Bioinformatics,2022,23(3): bbac126.