

基于改进图注意力与子结构交互的药物-药物相互作用预测模型

倪健¹ 王子鹏^{1*} 程丽娟²

NI Jian WANG Zipeng CHENG Lijuan

摘要

随着人工智能技术在药物发现领域的深入应用, 药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 预测已成为保障用药安全的重要任务。传统方法依赖人工特征提取与生物实验, 效率低且泛化性弱。文章提出了一种基于改进图注意力机制与子结构交互融合的 DDI 预测模型——TransGAT2-DDI。该模型结合边感知图注意力网络 (GATv2-DMPNN) 以提取药物的全局拓扑和关键子结构特征, 并通过多头交叉注意力机制建模药物间的子结构交互关系。在 DrugBank 数据集上的热启动与冷启动实验中, 模型在多个指标上均优于现有方法, 验证了其在 DDI 预测任务中的有效性与先进性。

关键词

深度学习; 药物-药物相互作用预测; 图神经网络

doi: 10.3969/j.issn.1672-9528.2026.03.037

0 引言

随着机器学习领域的高速发展, 人工智能技术被广泛应用于药物发现任务, 例如预测药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) [1]。DDI 预测是分子特征表示的重要应用, 指两种药物联用产生的良好或不良效果, 可能引发不良药物事件和副作用。为避免此类问题, 研发计算机辅助的 DDI 检测方法至关重要。

当前研究的关键问题在于如何从分子结构中提取有效的特征表示 [2]。传统方法多依赖手工特征, 且需大量生物实验 [3]。SMILES 是一种基于化学规则的分子线性表示法 [4], 用于编码分子拓扑结构, 但其序列形式较难捕捉复杂的空间关系, 且在标签稀缺场景下性能受限。目前, 图神经网络 (GNN) 凭借其深度学习架构, 成为建模分子数据的有力工具。分子可被视为图, 原子为节点, 化学键为边, 通常映射为无向图 $G = (V, E)$, V 和 E 分别代表原子和化学键集合。为更好地编码原子间相互作用, 设计了消息传递神经网络 (MPNN), 利用原子和边的属性特征, 通过邻域特征聚合和池化获取结构信息, 适用于节点嵌入或图表示学习 [5-6]。

经证明, 药物间的相互作用往往是由其内部某些关键子结构之间的作用关系所导致。因此, 近年来多项研究尝试引入子结构感知机制以提升分子表示质量。GMPNN-CS [7] 引入了门控消息传递神经网络, 能从药物分子图表示学习不同大小和形状的化学子结构。门控权重虽然是通过学习得到的, 但在多次消息传递迭代中保持恒定, 没有随着消息传递过程中节点表示的更新而动态调整, 限制了模型充分利用药物结

构信息的能力。SA-DDI [8] 使用具有子结构注意机制的有向消息传递网络来提取不同大小和形状的子结构。DGNN-DDI [9] 利用对偶 GNN 提取药物特征, 着重关注药物关键子结构的影响。RFSA-DDI [10] 提出了一个子结构感知的图神经网络结合关系特征的方法。SRR-DDI [11] 提出一种基于子结构子注意机制的方法, 引入药物相似性特征帮助提取药物间的潜在关联。尽管上述方法在提取子结构层面取得一定进展, 但 DDI 的产生本质上是跨药物之间特定结构之间的作用结果。换言之, 相同的子结构在不同的交互组合中可能产生完全不同的生物效应, 仅依赖静态结构表示难以感知这种上下文依赖性。因此, DDI 预测模型不仅要学习单个药物的结构表征, 更应建模跨药物子结构之间的交互机制, 以更准确地反映潜在的药理作用模式。

针对现有方法的局限性, 本文提出了一种基于改进图注意力与子结构交互的药物-药物相互作用预测模型——TransGAT2-DDI。该模型引入基于改进图注意力的有向消息传递网络模块, 能够同时提取药物分子的全局拓扑结构特征和局部子结构特征。与传统 GNN 聚合权重与边无关不同, 该模块通过边感知注意力动态调整聚合强度。同时, GATv2 架构增强了多层关键子结构的信息传递能力, 缓解有向消息传递迭代次数固定导致的远距离依赖建模不足。另外, 提出融合药物间特征的子结构相互作用模块通过多头交叉注意力机制来实现药物间子结构的交互特征。融合交互特征与原始特征, 通过预测层输出药物相互作用的概率。

1 方法

1.1 问题定义

本文将药物相互作用预测任务建模为分类任务, 将两种

1. 河北工程大学 信息与电气工程学院 河北邯郸 056038

2. 中国船舶集团有限公司第七一八研究所 河北邯郸 056000

不同药物和一种相互作用类型作为输入，并生成一个输出，指示它们之间是否存在相互作用。即给定包含两种药物和相互作用类型的三元组 (d_x, d_y, r) ，其中 d_x, d_y 来自药物集合 $D=\{d_1, d_2, \dots, d_x, d_y, \dots, d_n\}$ ， r 是两种药物之间的相互作用类型，来自相互作用类型集合 $R=\{r_1, r_2, \dots, r_n\}$ 。DDI 预测任务是找到一个模型 $f: D \times D \times R \rightarrow \{0, 1\}$ 来预测两种药物之间发生这种相互作用类型的概率。

1.2 模型设计

1.2.1 总体框架

本文提出了一种基于改进图注意力与子结构交互的药物-药物相互作用预测模型——TransGAT2-DDI。模型整体架构分为两部分，如图 1 所示。

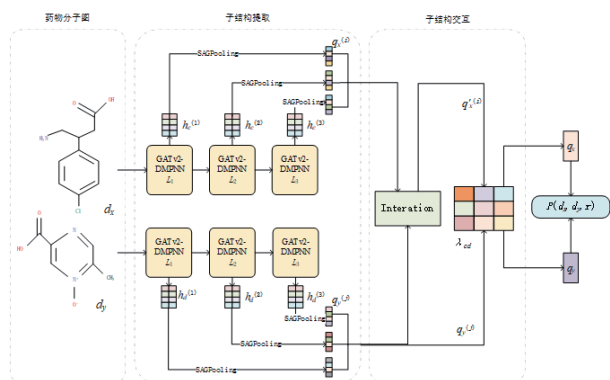


图 1 网络框架图

第一部分：子结构提取 GATv2-DMPNN 模块：将两种药物的分子图利用有向消息传递分别提取到以节点 v 为中心 t 层的子结构特征，再融合用改进的图注意力机制获得的节点 v 的直接邻居节点以及相连边的原始特征，得到药物的子结构特征表示。

第二部分：子结构交互 DiffSIM 模块：将多个 GATv2-DMPNN 模块提取得到的每个药物的各层子结构特征进行堆叠，形成深度特征表示，利用 Transformer 捕捉药物之间的复杂交互特征，得到交互后的特征后，利用共同注意力机制获得药物间每对子结构交互的得分，再通过最终的药物表示子结构交互得分和相互作用类型 r 进行关系预测。

1.2.2 基于改进图注意力的有向消息传递网络模块

GATv2-DMPNN 模块设计的初衷是更准确地提取药物子结构。最初的药物用分子图表示，其中节点表示原子，边表示化学键。节点通过一次次迭代加权聚合邻居节点以及节点间边的信息来更新，最后在第 t 次迭代中提取到半径为 t 的子结构。

在 GATv2-DMPNN 中，每个节点 v_c 在每次消息传递时本身会存在隐藏特征 $h_c^{(t)}$ ，其中 $h_c^{(0)} = x_c$ ；每条边 $e_{c \rightarrow d}$ 的隐藏特征为 $h_{cd}^{(t)}$ ，初始化键级隐藏特征：

$$h_{cd}^{(0)} = \frac{1}{3}(\mathbf{w}_c x_c + \mathbf{w}_d x_d + \mathbf{w}_{cd} x_{cd}) \quad (1)$$

式中： $\mathbf{w}_c, \mathbf{w}_d \in \mathbf{R}^{m \times d}$ ， $\mathbf{w}_{cd} \in \mathbf{R}^{m \times d'}$ 是可学习的权重矩阵。

在第 t 步，通过子结构感知全局池化计算每个节点键级邻域特征，得到键级图表示 $q^{(t)}$ ，即：

$$q^{(t)} = \sum_{c=1}^n \sum_{v_d \in N(v_c)} \beta_{cd} h_{dc}^{(t)} \quad (2)$$

式中：键重要性 β_{cd} 通过自注意力图池化机制 SAGPooling (Self-Attention Graph Pooling) 计算得到。

GATv2-DMPNN 可以利用键级图表示 $q^{(t)}$ 计算每一层的注意力分数，之后进行归一化处理，与每一层键级特征结合得到 h_{dc} ，再返回节点级特征：

$$h_c = f(h_c + \sum_{v_d \in N(v_c)} h_{dc}) \quad (3)$$

式中： f 表示多层感知机； h_c 表示以 v_c 为中心的子结构信息。

通过多轮的消息传递，聚合了节点 v_c 的多层邻居特征和边特征，生成了一个包含周围 t 层邻居信息的节点特征 h_c ，代表的是以节点 v_c 为中心的 t 阶子结构特征，包含了较广泛的上下文信息。在这一基础上，进一步聚焦于节点 v_c 的直接邻居，以应对之前随着网络层数的增加出现的过平滑导致节点特征模糊问题。

每个节点 v_c 的新特征由其自身特征和邻居节点的特征加权构成最终用公式表示为：

$$h_c' = \sigma\left(\frac{1}{|N(v_c)|} \sum_{v_d \in N(v_c)} \alpha_{cd} (\mathbf{W} h_d + \mathbf{V} h_{dc})\right) + h_c \quad (4)$$

式中： $N(v_c)$ 是节点 v_c 的邻居节点集合； $\mathbf{W}$ 和 $\mathbf{V}$ 是可学习的权重矩阵，分别用于变换节点特征和边特征； σ 是激活函数； α_{cd} 是节点 v_c 和节点 v_d 之间的注意力权重，用公式表示为：

$$\alpha_{cd} = \text{softmax}(\text{LeakyReLU}(\mathbf{a}^T \text{concat}(\mathbf{W} h_c, \mathbf{V} h_{dc}, \mathbf{W} h_d))) \quad (5)$$

式中： $\mathbf{a}$ 是注意力向量，用于计算注意力权重。

1.2.3 融合药物间特征子结构相互作用模块

针对浅层卷积无法完全表示药物的全局结构，通过堆叠多个 GATv2-DMPNN 块聚合加权每层节点特征 h_c 来获得药物的图表示。DiffSIM 模块与传统 Transformer 中多头自注意力用于捕捉序列内部的依赖关系不同，这里用多头交叉注意力，即一种药物作为查询，另一种药物作为键和值，捕捉药物之间的复杂交互特征，得到交互后的特征 q_x' 。

$$q_x^{(t)} = \sum_{c=1}^n \beta_c h_c^{(t)} \quad (6)$$

$$q_x' = \text{Transformer}(q_x, q_y) \quad (7)$$

在获得输入两种药物的图表示后，用共同注意力机制来获得这两种药物间每对子结构交互的重要性：

$$\lambda_{cd} = b^T \tanh(\mathbf{W}_x q_x^{(c)} + \mathbf{W}_y q_y^{(d)}) \quad c, d = 1, 2, \dots, l \quad (8)$$

最后，药物 d_x 的最终表示由公式 (9) 所示，药物 d_y 可同样得出：

$$q_x = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^l \lambda_{cd} q_x^{(c)} \quad c = 1, 2, \dots, l \quad (9)$$

1.2.4 药物相互作用预测

给定一个 DDI 元组 (d_x, d_y, r) ，DDI 的预测可以表示为元

组的联合概率:

$$P(d_x, d_y, r) = \sigma(q_x^T I_r q_y)$$

(10)

式中: I_r 是两种药物子结构交互的可学习矩阵。

模型的学习过程可以用最小化交叉熵损失函数来实现, 该函数用公式表示为:

$$\text{Loss} = -\frac{1}{\eta} \sum_{i=1}^{\eta} y_i \log p_i + (1 - y_i) \log(1 - p_i)$$

(11)

式中: η 表示训练样本的总数; y_i 表示样本的真实标签; $y_i=1$ 表示 d_x 、 d_y 存在相互作用, 否则为 0。

2 实验

2.1 数据集与数据预处理

本研究聚焦于药物 - 药物相互作用 (DDI) 的预测, 所采用的 DrugBank^[12] 是一个集成了药物详细数据和全面药物靶点信息的专属生物与化学信息学资源库。其涵盖 1 706 种药物以及 191 808 个 DDI 组合, 这些组合包含了 86 种相互作用类型, 能够阐释一种药物对另一种药物代谢产生的影响。对于每种药物, 采用简化的分子输入行输入系统 (SMILES) 进行表示, 并借助 RDKit 工具将其转化为分子图的形式。DrugBank 中的每个 DDI 组合被视作正样本, 本研究运用随机采样法挑选相同数量的未知药物作为负样本使用。在 DrugBank 数据集中, 每对药物仅与一种相互作用类型相连。在实际的实验操作中, 数据集被依照训练集、验证集与测试集 6:2:2 的比例进行划分。

2.2 实验设置

本文模型消息传递步骤数 T 为 3, 多图神经网络 (Multi-GNN) 层数 L 为 3, 学习速度设置为 0.000 1。批量大小设置为 256。为了避免过拟合, 本文应用了 5×10^{-4} 的权重衰减。模型经过 200 轮的训练, 每轮包含整个数据集的数据, 以帮助模型逐渐收敛到最佳性能。

本文实验在 Python3.8, PyTorch (版本 1.12.0+CU113) 上实现, 硬件环境为 NVIDIA GeForce RTX 4090 (24 GB)。代码使用 Python 语言编写, 使用 PyTorch 构建网络层框架。

2.3 评价指标

准确率 (Accuracy, ACC) 是指预测正确的样本数量在全部样本数量中所占的比例。公式为:

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{TP} + \text{TN}}{\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}}$$

(12)

式中: TP 是真正例 (true positive); TN 是真负例 (true negative); FP 是假正例 (false positive); FN 是假负例 (false negative)。

AUC (Area Under the ROC Curve) 是接收者操作特征曲线 (ROC Curve) 下的面积, 能够反映模型区分不同类别样本的能力。AUC 值越接近 1, 表明模型的分类性能越出色。

F_1 -score 是通过精确率 (Precision) 和召回率 (Recall) 计算得出的调和平均数, 用于衡量二分类模型的性能。公式为:

$$F_1 = 2 \times \frac{(\text{Precision} \times \text{Recall})}{(\text{Precision} + \text{Recall})}$$

(13)

式中: Precision 是在所有被预测为正类的样本中, 实际为正类的比例; Recall 是在所有实际为正类的样本中, 被正确预测为正类的比例。

均精度 (average precision, AP) 是在不同召回率阈值下, 精确率的平均值。用于评估模型在不同阈值下的综合性能, 重点考量了模型对正样本进行排序的能力, 即模型对正样本的排序质量。

2.4 对比试验

为验证模型 TransGAT2-DDI 的有效性, 采用五折交叉验证方法与五种基于图神经网络的方法进行性能比较, 对各模型进行评估的结果展示如表 1 所示, 模型 TransGAT2-DDI 在各个指标上均优于其他基准模型。

表 1 与其他模型的对比实验结果 (热启动)

单位: %

模型	ACC	AUC	F_1	Prec	Rec	AP
GMPNN-CS	95.18	98.36	95.27	93.32	97.31	97.80
SA-DDI	95.94	98.59	96.00	94.69	97.41	98.00
DGNN-DDI	95.97	98.84	96.04	94.50	97.90	98.46
RFSA-DDI	95.85	98.73	95.91	94.49	97.38	98.29
SRR-DDI	96.37	98.88	96.43	94.82	98.10	98.52
TransGAT2-DDI	96.72	99.16	96.77	95.33	98.26	98.89

TransGAT2-DDI 在转导实验 (热启动) 和归纳实验 (冷启动) 下进行对比。在转导实验中, 测试集中的药物在训练集中出现过, 这样可以测试模型对于已知药物的记忆能力和泛化能力。归纳实验中, DrugBank 数据集中 20% 的药物被随机选择为未知药物, 其余为已知药物, 然后把测试集分为两种方案: s_1 测试组中的 DDI 三元组包含未知药物和训练集出现过的药物; s_2 测试组中的所有药物均是训练集未出现过的药物。另外, 转导实验和归纳实验中的三元组都是唯一的, 如表 2 所示。

表 2 与其他模型的对比实验结果 (冷启动)

单位: %

模型	ACC	AUC	F_1	Prec	Rec	AP
GMPNN-CS	72.18	80.30	67.33	81.53	57.34	80.49
SA-DDI	75.04	82.98	70.93	84.92	60.90	82.83
DGNN-DDI	74.84	82.65	69.12	82.57	65.77	81.86
s_1 RFSA-DDI	73.04	80.52	69.35	80.34	61.00	81.51
SRR-DDI	75.12	82.19	71.78	85.26	65.34	82.78
Our	76.16	84.26	73.92	86.25	67.57	84.72

模型	ACC	AUC	F_1	Prec	Rec	AP
GMPNN-CS	60.75	68.67	42.66	79.11	57.65	70.67
SA-DDI	65.34	71.66	61.74	78.48	60.87	71.82
DGNN-DDI	63.49	72.51	60.46	79.16	60.92	71.32
s_2 RFSA-DDI	64.66	71.98	61.61	81.04	60.62	71.44
SRR-DDI	65.16	73.23	64.56	81.11	61.45	72.56
Our	66.54	74.09	62.57	83.78	62.51	74.78

2.5 消融实验

为了验证 TransGAT2-DDI 各模块的有效性,考虑了以下变体(实验如表 3 所示):

Our_GATv2: 用改进图注意机制代替 GATv2-DMPNN 实现药物子结构特征的提取。

Our_dmpnn: 用有向消息传递机制实现药物子结构特征的提取。

Our_GATv2+dmpnn: 仅用 GATv2-DMPNN 模块提取子结构特征并不对药物间特征信息进行交互更新。

表 3 在 DrugBank 数据集上的消融实验结果

单位: %							
变体	ACC	AUC	F_1	Prec	Rec	AP	AUPR
Our_GATv2	86.42	92.92	86.92	83.95	90.39	91.13	91.14
Our_dmpnn	96.09	98.91	96.17	94.58	97.94	98.51	98.52
Our_GATv2+dmpnn	96.45	99.04	96.51	94.96	98.16	98.73	98.73
TransGAT2-DDI	96.72	99.17	96.77	95.33	98.37	98.91	98.93

在转导实验中,TransGAT2-DDI 各项指标均优于其他方法,说明 GATv2-DMPNN 和 DiffSIM 模块均是模型不可缺少的组成部分。

3 结论

本文建立了一种用于预测药物相互作用的模型 TransGAT2-DDI。药物间的反应通常取决于药物子结构相互作用,利用有向消息传递网络和改进边图注意机制得到药物的子结构特征表示,然后提出了基于 Transformer 的交叉注意力模块,通过融合其他药物子结构的相关信息来丰富子结构表示。再通过对药物间不同分子结构交互得分预测是否发生相互作用。本文设置了两个实验场景来测试模型的性能。在转导实验和归纳实验两种情况下,TransGAT2-DDI 的各种评价指标均比现有的方法有所改进。

参考文献:

[1] ZAIKIS D, VLAHAVAS I. TP-DDI: transformer-based pipeline for the extraction of Drug-Drug interactions[J]. Artificial intelligence in medicine, 2021, 119: 102153.

[2] YANG K, SWANSON K, JIN W G, et al. Analyzing learned molecular representations for property prediction[J]. Journal

of chemical information and modeling,2019,59(8):3370-3388.

[3] LIN X, QUAN Z, WANG Z J,et al.A novel molecular representation with BiGRU neural networks for learning atom[J]. Briefings in bioinformatics,2020,21(6):2099-2111.

[4] XU Z, WANG S, ZHU F Y, et al. Seq2seq fingerprint: an unsupervised deep molecular embedding for drug discovery[C]// Proceedings of the 8th ACM International Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics. NewYork:ACM,2017: 285-294.

[5] GASTEIGER J, GROß J, GÜNNEMANN S. Directional message passing for molecular graphs[EB/OL].(2022-04-05) [2026-01-22].https://doi.org/10.48550/arXiv.2003.03123.

[6] WANG Z Y, LIU M, LUO Y Z, et al. Advanced graph and sequence neural networks for molecular property prediction and drug discovery[J]. Bioinformatics, 2022, 38(9): 2579-2586.

[7] NYAMABO A K, YU H, LIU Z, et al. Drug-drug interaction prediction with learnable size-adaptive molecular substructures[J]. Briefings in bioinformatics, 2022, 23(1): bbab441.

[8] YANG Z D, ZHONG W H, LÜ Q J, et al. Learning size-adaptive molecular substructures for explainable Drug-Drug interaction prediction by substructure-aware graph neural network[J]. Chemical science, 2022, 13(29): 8693-8703.

[9] MA M, LEI X J. A dual graph neural network for Drug-Drug interactions prediction based on molecular structure and interactions[J]. PLOS computational biology, 2023, 19(1): e1010812.

[10] DONG L C, FENG B M, DENG Z Q, et al. A substructure-aware graph neural network incorporating relation features for Drug-Drug interaction prediction[J]. Quantitative biology, 2024, 12(3): 255-270.

[11] NIU D J, XU L, PAN S R, et al. SRR-DDI: a Drug-Drug interaction prediction model with substructure refined representation learning based on self-attention mechanism[J]. Knowledge-based systems, 2024, 285: 111337.

[12] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. Nucleic acids research, 2018, 46(1): 1074-1082.

【作者简介】

倪健(1975—),女,河北邯郸人,硕士,教授,研究方向:计算机视觉。

王子鹏(1999—),通信作者(email: 255338782@qq.com),男,河北邯郸人,硕士研究生,研究方向:计算机应用技术。

程丽娟(1996—),女,河北邯郸人,硕士,工程师,研究方向:控制理论与控制工程。

(收稿日期: 2025-07-28 修回日期: 2026-02-28)