arXiv:2301.01849v1 [cs.LG] 4 Jan 2023

NODAGS-Flow：非线性循环因果结构学习 g

Muralikrishnna G. Sethuraman
佐治亚理工学院

Romain Lopez
斯坦福大学、基因泰克

Rahul Mohan
基因泰克

Faramarz Fekri
佐治亚理工学院

Tommaso Biancalani
基因泰克

Jan-Christian H¨utter
基因泰克，通讯作者

摘要

学习变量之间的因果关系是统计学中的一个研究充分的问题，在科学领域有许多重要应用。然而，对现实世界系统进行建模仍然颇具挑战，因为现有大多数算法都假设底层因果图是无环的。尽管这一框架便于开展有关因果推理和推断的理论研究，但在实际系统中，这一建模假设很可能不成立，因为反馈回路十分常见（例如在生物系统中）。尽管已有少数方法尝试搜索循环因果模型，但它们通常依赖某种形式的线性假设，这同样具有局限性，或者缺乏清晰的底层概率模型。在本研究中，我们提出了一种名为 NODAGS-Flow 的新框架，用于从干预数据中学习非线性循环因果图模型。我们通过直接优化似然进行推断，并采用残差归一化流中的技术进行似然估计。通过合成实验以及在单细胞高内涵扰动筛选数据上的应用，我们表明，与最先进的方法相比，我们的方法在结构恢复和预测性能方面均取得了显著改进。

1 引言

理解相互作用变量之间的因果关系是科学中的一个基本问题（Sachs 等人，2005；Zhang 等人，2013；Segal 等人，2005），因为对因果机制的理解是正确预测此前未观察到的干预对系统的影响的基础。此类系统可以用有向图建模，其中系统中的每个变量都对应一个节点，边则表示因果关系。

除少数值得注意的例外（Hyttinen 等，2012；Richardson，1996；Mooij 和 Heskes，2013；Bongers 等，2016）外，大多数因果结构学习研究都依赖这样一个假设：连接各变量的底层图是有向无环图（DAG）。这一假设使得我们能够针对观测变量定义概率分布，即使函数关系非常一般。它还通过缩小与观测到的概率分布相容的图类（马尔可夫等价类），为估计问题提供了额外的正则化（Richardson，1996）。然而，有力证据表明，反馈回路在许多现实系统中十分常见，例如基因调控网络中的反馈回路（Sachs 等，2005；Freimer 等，2022），这违背了无环性假设。不过，借助基于 CRISPR/Cas9 和单细胞RNA测序的生物检测技术的最新进展，我们可以对这些网络实施大量干预（Dixit 等，2016；Frangieh 等，2021），从而不再需要 DAG 约束所提供的额外正则化。此外，强制要求无环意味着必须在庞大的组合搜索空间中搜索候选解，这使算法设计更加复杂。综合来看，这表明在此情形下，循环因果图（CCG）更适合对因果语义进行建模。

在本研究中，我们提出了一种新颖的因果发现框架，它不依赖 DAG 假设，而是允许底层图中存在环，同时对观测节点之间灵活的非线性关系进行建模。该框架基于将观测模型表述为离散动力系统的稳态（Hyttinen 等，2012）。这种方法巧妙地允许底层图中存在环，但代价是在似然评估时必须计算支配这些函数关系的梯度。

预印本，正在审稿。

我们提出采用归一化流框架（Papamakarios 等人，2021），尤其是压缩残差流（Behrmann 等人，2019；Chen等人，2019），来应对这一难题。我们将名为 NODAGS-Flow 的框架与最先进的结构学习方法，在多种图恢复和预测任务上进行了比较。

在讨论相关工作（第 2 节）之后，我们将在第 3 节介绍问题设定，包括相关背景和建模假设。接着，我们将介绍所提出的 NODAGS-Flow 框架（第 4 节），通过使用压缩残差流进行似然优化，解决非线性循环因果发现问题。最后，我们将在多种合成基准数据集以及包含遗传干预的真实世界数据上验证 NODAGS-Flow（第 5 节）。在这些基准测试中，NODAGS-Flow 在非线性问题上优于最先进的算法，即使底层图为无环图也是如此，这凸显了 NODAGS-Flow 的实际优势。

2 相关工作

因果发现的主要目标是从观测数据及可能包含干预的数据中恢复底层因果图及其对应的条件概率分布。接下来，我们将讨论针对无环图和循环图的已有方法，随后介绍我们方法的主要贡献。

2.1 无环因果发现

迄今为止，大多数因果发现算法处理的都是无环图，并且通常分为基于约束的方法、基于评分的方法和混合方法。基于约束的方法，例如 PC 算法（Spirtes et al., 2000；Triantafillou and Tsamardinos, 2015；Heinze-Deml et al., 2018），旨在通过因果图所编码的条件独立关系所给出的约束来恢复底层图。大多数基于约束的方法可扩展性较差，并且需要复杂的算法设计来处理图约束。

基于评分的方法，例如 GES（Meek, 1997；Hauser and B¨uhlmann, 2012），通过在候选模型上优化评分函数来学习图结构。在频率学派设定中，常用的评分函数是似然函数；在贝叶斯表述中，则是后验似然及其正则化变体，例如贝叶斯信息准则（BIC）。由于搜索空间的规模呈超指数增长，这些方法通常采用贪心方法。

近来，NOTEARS 方法（Zheng等，2018）引入了一种连续约束，用于将优化问题的搜索空间限制为有向无环图，从而缩小了有向无环图学习与连续优化之间的差距，避免了针对组合结构进行显式贪婪搜索。随后出现了若干扩展（Yu 等人，2019；Ng等，2020；Zheng等，2020；Lee 等人，2019；Brouillard 等人（2020）），使得人们能够在对潜在因果系统作出各种假设的情况下学习有向无环图。特别是，Brouillard 等人（2020）引入了邻接矩阵和干预掩码的 Gumbel-Softmax 参数化，将该方法扩展到能够处理不完全干预。尽管 NOTEARS 框架大幅简化了有向无环图学习的算法设计，但它需要依次求解多个优化问题，这使得其非线性扩展难以应用于更大的图，除非进一步进行正则化（Lopez等，2022）。

混合方法结合了前述两种方法（Tsamardinos 等，2006；Solus 等，2017；Wang 等，2017）。值得注意的是，一种已提出的混合方法（Khemakhem 等，2021）使用自回归归一化流作为底层模型，但它严重依赖无环性假设来确定排序，并依赖基于约束的方法来估计底层图的骨架。

NODAGS-Flow 是一种基于评分的方法，在理念上与 NOTEARS 算法族最为接近，因为它从一个简单的评分函数出发，并完全基于连续优化。不过，它也适用于有环情形，因此无需通过序贯优化来处理 DAG 约束。事实上，在存在干预数据的情况下，我们在第 4.3 节和第 5.1 节展示了，当底层图为有向无环图时，它的表现如何优于 NOTEARS 及类似算法。

2.2 循环因果发现

循环因果发现方法允许底层因果机制中存在反馈回路，这使得定义恰当的因果语义变得更加复杂。早期关于这一主题的研究将基于约束的方法扩展到了这种情形（Richardson，1996），从而能够恢复底层的马尔可夫等价类。然而，与无环图相比，精确恢复循环图更具挑战性。例如，在线性情形下，如果不采用忠实性或稀疏性等假设，就无法仅凭观测数据识别循环图；但如果干预满足有序节点对的“成对条件”，则可以通过 LLC 算法一致地恢复循环图（Hyttinen 等，2012）。关于如何为有环模型建立因果语义的更全面讨论，参见 Bongers 等人（2016）。

其他值得关注的研究包括 Huetter and Rigollet (2020) 和 Mooij and Heskes (2013)，它们使用似然最大化进行循环因果发现，但两者都仅限于

线性情形，或依赖于数据均值附近因果机制的线性近似，分别如此。

与因果发现领域文献联系较少的相关研究，直接将因果或机制关系建模为源自动力系统，并已展现出在生物系统建模方面的潜力（Yuan 等人，2021；Nilsson 等人，2022）。然而，这些研究缺乏精确的似然模型。

与这些方法相比，NODAGS-Flow 提供了定义明确且易于扩展的似然模型，能够处理非线性因果关系。

2.3 贡献

NODAGS-Flow 赋予图与 Mooij and Heskes（2013）和 Hyttinen 等人（2012）所述相似的语义，将数据建模为由具有显式噪声模型的动力系统稳态生成。然而，我们不再采用线性函数关系，而是允许使用丰富多样的非线性结构函数。与 NOTEARS（Zheng等，2018）及其非线性扩展方法不同，后者需要通过求解一系列优化问题来处理无环约束，而 NODAGS-Flow 仅需进行一次优化，从而大大简化了算法设计。具体而言，我们的模型自然拓展了经典的结构方程模型（SEM）概念（Bollen，1989；Pearl，2009），并将这些模型中的有向无环图估计作为一种特例。

3 问题设定

3.1 基于结构方程的循环因果模型

令 $G = (V, E)$ 表示一个因果图，其中 V 和 E 分别表示顶点集和边集。每个顶点 $v_i \in V$ 都关联一个随机变量 x_i，对应于其观测值，而 $x = (x_1, \ldots, x_d)$ 表示完整的观测值向量。遵循 Bollen（1989）和 Pearl（2009）提出的框架，我们使用结构方程模型（SEM），也称为结构因果模型（SCM），来表示该系统。也就是说，

$$x_i = f_i(x_{\mathrm{pa}(i)}) + \varepsilon_i \quad i = 1, \ldots, d, \tag{1}$$

其中，$\mathrm{pa}(i) \subseteq \{1, \ldots, d\} \setminus \{i\}$ 是 x_i的父节点集合，f_i表示 x_i 对其父节点的函数依赖，也称为 x_i的因果机制。结构方程模型所定义的父子关系编码了 G中的边，即边 $x_j \to x_i$ 存在，当且仅当 $j \in \mathrm{pa}(i)$。变量（ε_1、……、ε_d）称为扰动变量。将式（1）应用于 $i = 1$、……、d，并记作 $f = (f_1$、……、$f_d)$，可得以下向量化形式：

$$x = f(x) + \varepsilon. \tag{2}$$

此外，SEM 还指定了一个定义在扰动变量上的概率密度$p_E(\varepsilon)$。我们假设该系统不存在混杂因素，即扰动变量彼此独立。最后，对于 ε的一次随机取值，我们将 x 定义为方程组（1）的解。

在经典的结构方程模型（SEM）中，底层图是无环的，因此沿图的拓扑排序进行前向代入，自然可以求得方程（1）的解。这里，我们则明确假设映射 $x \mapsto \varepsilon = (\mathrm{id} - f)(x)$ 可逆，其中 id 是恒等映射，并且 $(\mathrm{id} - f)$ 和 $(\mathrm{id} - f)^{-1}$ 均可微。这保证了每个扰动向量 ε 都唯一对应一个 x。在这些条件下，x 的概率密度是良定义的，可利用密度函数的变量变换公式求得：

$$p_X(x) = p_E\big((\mathrm{id} - f)(x)\big)\,\big|\det J_{(\mathrm{id}-f)}(x)\big|, \tag{3}$$

其中，$J_{(\mathrm{id}-f)}$ 表示函数 $(\mathrm{id} - f)$ 在 x 处的雅可比矩阵。

3.2 干预建模

推断因果模型的关键之一，是预测系统在干预下行为的能力。遵循 Spirtes 等人（2000）和 Pearl（2009）的做法，我们考虑手术式干预，即移除所有指向受干预变量的因果影响。~~这会产生一个删边图 G，其中 G 中受干预的节点没有入边。遵循 Hyttinen 等人（2012）的记号惯例，我们考虑 K 干预实验，并将其中一个实验记为 $\mathcal{E}_k = (\mathcal{I}_k, \mathcal{U}_k)$，其中 $\mathcal{I}_k$ 是受干预节点的集合，$\mathcal{U}_k$ 是被动观测节点的集合。令 $\boldsymbol{U}_k \in \{0,1\}^{d\times d}$ 为一个对角矩阵，使得 $(\boldsymbol{U}_k)_{ii} = 1$ 当且仅当 $v_i \in \mathcal{U}_k$。在干预设置 $\mathcal{E}_k$ 下，结构方程模型（SEM）现在变为

$$x = \boldsymbol{U}_k f(x) + \boldsymbol{U}_k \varepsilon + c, \tag{4}$$

其中，c 表示受干预变量的取值，即当 $i \in \mathcal{I}_k$ 时为 $c_i = x_i$，否则为 0。方程 (4) 对应于如下假设：受干预节点保持固定，而被动观测变量的方程保持不变。与之前类似，我们假设对于所有 k，函数 $(\mathrm{id} - \boldsymbol{U}_k f)$ 都是可逆的。根据方程 (2)，实验 $\mathcal{E}_k$ 的密度函数 x 为

$$p_X(x) = p_X(x_{\mathcal{I}_k}) p_E\big([(\mathrm{id} - \boldsymbol{U}_k f)(x)]_{\mathcal{U}_k}\big) \\ \big|\det J_{(\mathrm{id}-\boldsymbol{U}_k f)}(x)\big|, \tag{5}$$

其中，$p_E\big([(\mathrm{id}-\boldsymbol{U}_k f)(x)]_{\mathcal{U}_k}\big)$ 表示仅针对 $\mathcal{U}_k$ 中的变量计算似然。这里，我们假设采用上述介绍的手术式

干预，且已知干预目标。

给定一组干预，我们希望通过最大化生成数据的似然来学习图中潜在的父子关系。这要求对每个样本都能有效计算 $|\det J_{(\mathrm{id}-U_k f)}(x)|$。为此，我们采用归一化流来建模映射 $x \mapsto \varepsilon$（见第4.1节）。归一化流提供了一类丰富的函数，其雅可比行列式易于计算。

4 NODAGS-FLOW：用于因果学习的 ResidualFlow

本节介绍 NODAGS-Flow 框架的各个组成部分，即用于计算对数行列式项的压缩残差流、用于建模 f的神经网络架构、用于实现 DAG 学习的对角预条件，以及最终要优化的完整评分函数。为便于记号表达，以下如无特别说明，我们将所有模型参数汇总为一个向量 θ。

4.1 用于因果学习的压缩残差流

残差流是一类具有以下形式的可逆函数：

$$z' = z + g(z). \tag{6}$$

这个名称源于其与残差网络结构的相似性（He等人，2016）。注意，对 ε 求解式（2）后，决定我们因果模型的关系为$\varepsilon = x - f(x)$，其形式与式（6）相同，其中$g(z) = -f(z)$。为确保模型定义良好，我们需要该变换具有可逆性，并且式（4）中的每一种可能干预下都具有可逆性。 f 的压缩性是保证其可逆性的一项约束。接下来，我们将概述 Behrmann 等人（2019）和 Chen等人（2019）引入的方法，以利用这一约束实现易于处理的生成建模，并将其用于结构学习。

如果存在常数 $L < 1$，使得对于任意两点$\boldsymbol{z}_1$, $\boldsymbol{z}_2 \in \mathbb{R}^d$，函数 $f\colon\ \mathbb{R}^d \to \mathbb{R}^d$ 就称为压缩的。

$$\|f(\boldsymbol{z}_1) - f(\boldsymbol{z}_2)\| \le L\|\boldsymbol{z}_1 - \boldsymbol{z}_2\|.$$

因此，根据巴拿赫不动点定理（Rudin，1953），如果 f 是压缩的，那么对于任意掩码矩阵 $\boldsymbol{U}_k$，残差变换 $\mathrm{id} - \boldsymbol{U}_k f$ 都是可逆的。

尽管巴拿赫不动点定理保证了可逆性，但我们没有逆函数的解析形式。不过，可以通过不动点迭代获得逆函数。也就是说，从任意 x_0开始，反复计算 $x_{k+1} = f(x_k) + \varepsilon$ 对所有 $k > 0$均成立。巴拿赫不动点定理保证该过程收敛。此外，收敛速度关于迭代次数 k 呈指数级，并且由 $O(L^k)$界定。这种不动点迭代还以具有固定扰动的离散动力系统的形式，为该系统的因果语义提供了明确的解释。

为了高效地近似压缩函数并计算（5），仍有两个技术挑战需要解决：如何保证压缩性，以及如何计算雅可比矩阵的对数行列式。为解决第一个问题，我们采用神经网络来近似 f，并注意到，正如 Behrmann 等人（2019）和 Miyato 等人（2018）所示，通过用谱范数对神经网络层的权重进行缩放，可以为该层设定固定的 Lipschitz 常数。多个此类Lipschitz层的复合仍然是利普希茨函数。

为解决第二个挑战，我们采用 Chen等人（2019）提出的对数行列式项无偏估计量。由于 f 是压缩的，将 $\log(1+x)$ 的幂级数展开推广到矩阵后，我们有

$$\begin{aligned}\log|\det J_{(\mathrm{id}-f)}(x)| &= \log|\det(\boldsymbol{I} - J_f(x))| \\ &= -\sum_{k=1}^{\infty}\frac{1}{k}\mathrm{Tr}\Big\{J_f^k(x)\Big\},\end{aligned} \tag{7}$$

其中 $\boldsymbol{I}$ 表示单位矩阵。 f的压缩性保证了上述级数的收敛。 $J_f^k(x)$的迹可以使用*Hutchinson*迹估计量（Hutchinson，1989）高效计算：

$$\mathrm{Tr}\Big\{J_f^k(x)\Big\} = \mathbb{E}_w[w^\top J_f^k(x) w], \tag{8}$$

其中 w 是一个均值为零、协方差矩阵为单位矩阵的随机向量。Behrmann 等人（2019）通过将上述幂级数截断为有限项来进行计算。然而，这种方法的缺点是会产生偏差。Chen等人（2019）通过在计算中加入额外的随机化改进了这一方法：在随机 截断点 $n \sim p(N)$处截断幂级数，其中 p 是定义在自然数 $\mathbb{N}$ 上的概率分布，并对幂级数中的各项重新加权，从而得到无偏估计量。因此，我们在 NODAGS-Flow 中使用的最终估计量为：

$$\log|\det J_{(\mathrm{id}-f)}(x)| = -\mathbb{E}_{n,w}\left[\sum_{k=1}^{n}\frac{w^\top J_f^k(x) w}{k \cdot P(N \ge k)}\right]. \tag{9}$$

这里，我们选择 $n \sim \mathrm{Poi}(N)$，即强度为 N 的泊松分布，并将其视为超参数。

4.2 参数化与稀疏性惩罚

最初，我们用多层感知机（MLP）来实现因果机制 f，但这种朴素的实现并未产生

理想的结果，因为存在自循环（从某个节点 v 指向其自身的依赖关系）。为了解决这一问题，并同时对 f 的依赖结构施加稀疏性惩罚，我们添加了一个对角线为零的依赖掩码 $\boldsymbol{M}' \in \{0,1\}^{d\times d}$，通过屏蔽 x 中的元素来应用该掩码。也就是说，我们引入一个多层感知机 g_θ 并设置

$$[f_\theta(x)]_i = [g_\theta(\boldsymbol{M}'_{i,*} \odot x)]_i, \quad i = 1,\dots,d, \tag{10}$$

其中 $\odot$ 表示哈达玛积。与 Brouil- lard 等人（2020）和 Lopez 等人（2022）类似，为了在训练期间高效学习 $\boldsymbol{M}'$，我们将其各项建模为来自 Gumbel-Softmax 分布 $\boldsymbol{M}' \sim \boldsymbol{M}_\theta$（Jang 等人，2016）的样本，并采用直通梯度估计。随后，在损失函数中加入 $\lambda \mathbb{E}_{\boldsymbol{M}'\sim\boldsymbol{M}_\theta}[\|\boldsymbol{M}'\|_1]$，并使用正则化参数 $\lambda > 0$，以实现稀疏性惩罚；其期望值可根据 $\boldsymbol{M}_\theta$的参数显式计算。Gumbel-Softmax 参数化 $\boldsymbol{M}_\theta$ 还提供了一个底层图的估计量。

我们注意到，在一层多层感知机的特殊情况下，f_θ（x）$=\sigma$（$\boldsymbol{W}^\top x$），对于权重矩阵 $\boldsymbol{W}$和激活函数σ，我们可以通过对 $\boldsymbol{W}$ 强制施加零对角线约束，并直接对 $\boldsymbol{W}$的各项进行 ℓ_1惩罚，从而更高效地实现上述目标。

4.3 通过预条件化扩展到非收缩 DAG

尽管压缩性足以保证 id $-f$ 的可逆性，但它并非必要条件。事实上，对于有向无环图的情况，因果机制 f 无需满足压缩性，id $-f$ 也能保持可逆，因为不动点迭代总会在 d 步后收敛。然而，如上所述，f 具有压缩性仍有助于高效估计雅可比行列式的绝对值。通过对模型参数进行对角缩放（或预条件化），我们可以显著扩大可由压缩函数 f 表示的模型范围。特别是，这包括所有底层图为有向无环图的模型，如下述命题所示。

命题 1（从非压缩到压缩）。设（G、f）分别表示一个因果有向无环图及其因果机制。若 f 是 ˜ 非压缩函数，则存在一个形如 $\tilde{f} = \Lambda \circ f \circ \Lambda^{-1}$ 的 f，其中 Λ 表示与一个对角线元素均为正数的 ˜ 对角矩阵相乘，使得 f 具有压缩性。

上述命题的证明请参见附录。当底层图是有向无环图时，命题 1 使我们能够将结构方程模型完全改写为压缩函数（f）和对角矩阵（Λ）的形式，其中˜。也就是说，

$$x = \Lambda^{-1} \circ \tilde{f} \circ \Lambda(x) + \varepsilon. \tag{11}$$

因此，对于给定的观测集合 $\mathcal{U}_k$，其对数雅可比矩阵的行列式现在变为

$$\begin{aligned}
&\log|\det J_{\Lambda^{-1}\circ(I-\boldsymbol{U}_k\tilde{f})\circ\Lambda}| \\
&\quad= \log|\det\Lambda^{-1}| + \log|\det\Lambda| + \log|\det J_{(I-\boldsymbol{U}_k\tilde{f})}| \\
&\quad= \underbrace{\log|\det\Lambda| - \log|\det\Lambda|}_{=0} + \log|\det J_{(I-\boldsymbol{U}_k\tilde{f})}| \\
&\quad= \log|\det J_{(I-\boldsymbol{U}_k\tilde{f})}|,
\end{aligned} \tag{12}$$

它只取决于一个压缩函数，因此可以使用第4.1节中详述的流程高效地进行估计。在训练模型时，我们将 Λ 视为可学习参数，并通过对数似然函数进行优化。

4.4 可微因果学习的评分函数

给定一组干预实验 $\{\mathcal{E}_k\}_{k=1}^K$ 及相应的观测值，我们希望学习图结构以及决定父子关系的底层函数。为此，类似于先前的工作（Brouillard 等人，2020；Lopez 等人，2022），我们使用未受干预节点的对数似然作为评分函数。也就是说，将对数行列式项近似为式（9）后，我们考虑

$$\begin{aligned}
&\mathcal{L}\Big(\theta, f_\theta, \{x^{(k,i)}\}_{k=1,i=1}^{M,N_k}\Big) = \\
&\quad\sum_{k=1}^{M}\sum_{i=1}^{N_k}\Bigg[\log p_{E,\theta}\Big([(\mathrm{id}-\boldsymbol{U}_k f_\theta)(x^{(k,i)})]_{\mathcal{U}_k}\Big) \\
&\qquad - \mathbb{E}_{n,w}\Bigg\{\sum_{r=1}^{n}\frac{w^\top\big[J^r_{\boldsymbol{U}_k f_\theta}\big(x^{(i,k)}\big)\big]w}{r\cdot P(N\geq r)}\Bigg\}\Bigg],
\end{aligned} \tag{13}$$

其中，$x^{(i,k)}$ 表示第 k个实验中的第 i个样本，而$p_{E,\,\theta}$ 被参数化为具有可学习均值和标准差的独立高斯分布。结合第4.2节中引入的 ℓ_1 惩罚项（参数为 $\lambda > 0$）以及第4.3节中的预条件化，通过使用随机优化方法求解以下优化问题来进行推断：

$$\max_{\theta,\Lambda} \mathcal{L}(\theta, \Lambda^{-1}\circ f_\theta \circ \Lambda) - \lambda\,\mathbb{E}_{\boldsymbol{M}'\sim\boldsymbol{M}_\theta}[\|\boldsymbol{M}'\|_1]. \tag{14}$$

5 实验

我们在合成数据集和真实世界数据集上测试了 NODAGS-Flow。我们将 NODAGS-Flow 的表现与一些现有最先进的因果发现算法进行了比较，包括 LLC（Hyttinen 等，2012）（线性且循环图）、GOLEM（Ng等，2020）（线性且无环）、NOTEARS（Zheng等，2018）（线性且无环）以及 DCDI（Brouillard等，2020）（非线性且无环）。在选取的基线方法中，只有 DCDI 和 LLC 能够开箱即用地处理干预数据；另外两种

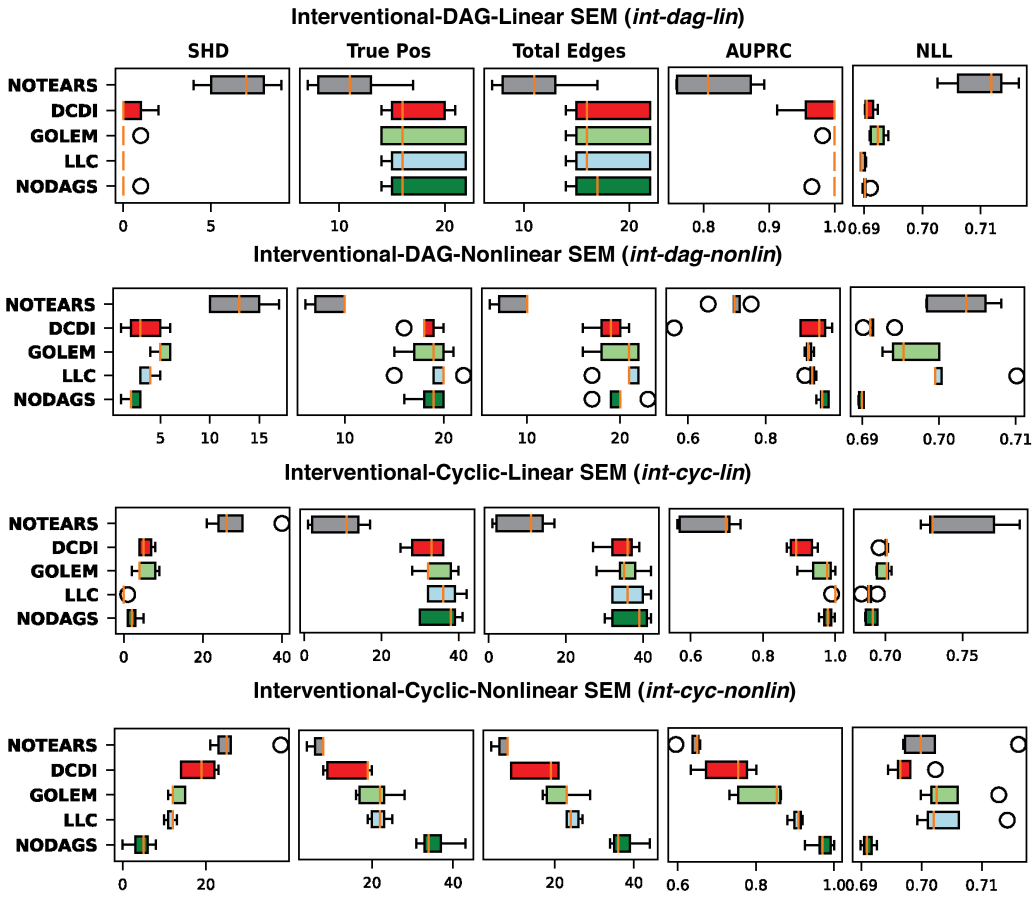

图 1：合成干预数据上的性能。箱线图展示了多次独立试验的中位数和四分位距。

算法经过修改后，可以通过对不同实验方案求和，并屏蔽与被干预节点对应的损失项，从而利用干预数据进行学习，如式（13）所示。

5.1 合成数据实验

我们在合成数据集上同时考察了观测数据和干预数据。我们假设干预是已知目标节点的完全干预。每个数据集由包含 $d = 20$ 个节点的图生成；对于每次干预，均采样 5000 个观测值。观测数据由从图中采样的 20,000 个样本组成。对于函数 f，我们考察了三种不同情况，即 (1) 线性函数，$f(x) = \boldsymbol{W}^\top x$；(2) 非线性函数，$f = \text{ReLU}(\boldsymbol{W}^\top x)$，即采用 ReLU（修正线性单元）激活函数的单层多层感知机，并通过算子范数重新缩放以确保其压缩性；(3) 非压缩的非线性函数，$f = \text{SELU}(\boldsymbol{W}^\top x)$，即采用 SELU（缩放指数线性单元）激活函数的单层多层感知机，其中底层图为有向无环图。

合成实验设置总共有 6 种不同的设置

表 1：合成实验设置。

设置	干预	SEM	循环
int-dag-lin	True	线性	否
int-dag-nonlin	True	非线性	否
int-cyc-lin	True	线性	True
int-cyc-nonlin	True	非线性	True
观测线性	假	线性	否
观测非线性	否	非线性	否

实验结果汇总于表 1。对于*int-dag-nonlin*设置，因果机制 f 取自案例 (3)；对于*int-cyc-nonlin* 和观测非线性设置，f 取自案例 (2)。潜在分布 $p_E(\varepsilon)$ 选为具有相同方差的高斯分布。图采用 Erd˝os-R´enyi 随机图模型生成，期望边密度为 2，并允许存在环；而在案例 (3) 中，我们通过建立因果顺序，并确保每个节点的父节点始终来自该因果顺序中的前序节点，来保证图无环。权重矩阵从均匀分布中采样，并在之后进行缩放，以确保

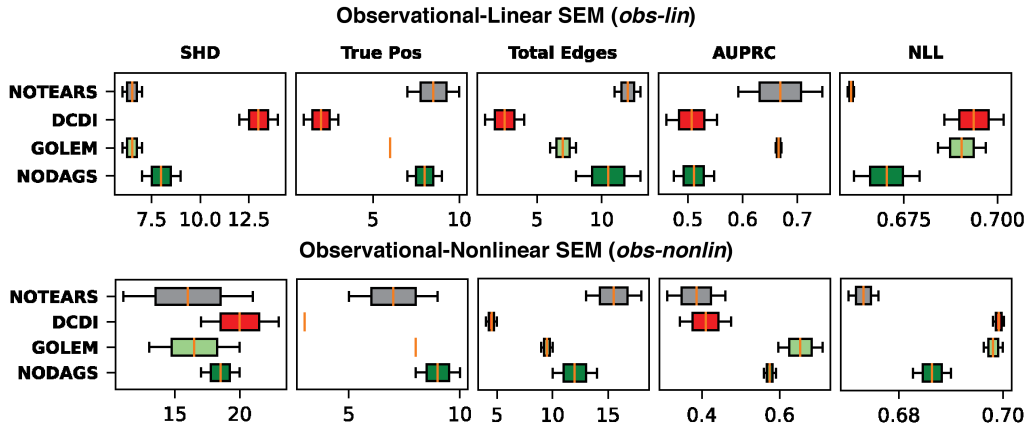

图2：合成观测数据上的性能。箱线图显示了多次独立试验的中位数和四分位距。

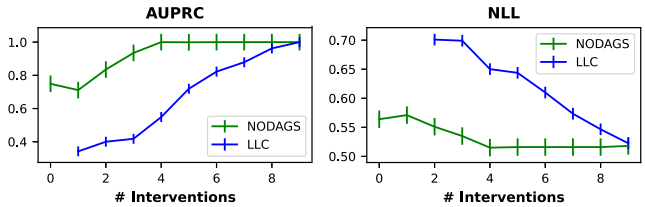

图3：在一个包含10个节点的图上，随着用于训练模型的干预次数从0增加到9，LLC与NODAGS-Flow的性能对比。

ov前两个设置下的整体函数是压缩的　　项。

性能评估我们根据以下指标评估性能：(1) 结构汉明距离(SHD)，(2) 预测出的真正例边的总数(True Pos)，(3) 预测出的总边数(Total Edges)，(4) 精确率-召回率曲线下面积(AUPRC)，以及(5) 留出干预负对数似然(NLL)(Gentzel 等人，2019)，即未见干预上的负对数似然。SHD、True Pos、Total Edges和AUPRC用于衡量恢复出的图结构的准确性，而NLL用于衡量模型对未见干预的预测能力。对于干预数据集，训练数据包含针对所有节点的单节点干预。对于干预数据集和观测数据集，测试集均由针对两个或三个节点的干预构成（以相同概率随机选取），并从全部节点中随机抽样。

合成实验的结果见图 1 和图 2。在这两幅图中，箱线图展示了独立试验的中位数和四分位距。在图 1 和图 2 中，每一列展示了不同设置下、按该列顶部所示指标衡量的性能，这些设置见表 1。对于线性干预数据（图 1，*int-dag-lin* 和 *int-cyc-lin*），NODAGS-Flow 的表现与 LLC 相当（LLC 专为线性干预场景设计），无论是在图结构恢复还是在预测未见干预方面都是如此。在*int-dag-lin*中，GOLEM 和 NOTEARS 的表现与 LLC 和 NODAGS-Flow 相当，因为该设置符合这些模型的假设。正如预期的那样，引入环后，GOLEM 和 DCDI 的性能会下降（图 1，*int-cyc-lin*）。

在非线性干预数据上（图 1），当图中包含环（*int-cyc-nonlin*）时，NODAGS-Flow 的表现最佳，其次是 LLC。当因果图为有向无环图且因果机制为非压缩的（图 1，*int-dag-nonlin*）时，新增的可学习参数 Λ al- 使 NODAGS-Flow 能够通过将压缩函数 f 按 Λ 重新缩放，学习非压缩函数。在这种情况下，NODAGS-Flow 和 DCDI 是表现最佳的模型。这凸显了，与专门强制施加有向无环图约束相比，我们的方法为结构学习提供了更大且可能更简单的搜索空间所带来的优势。

另一方面，在观测设定下，由于搜索空间未限定为有向无环图而导致固有的可识别性问题，NODAGS-Flow 的表现逊于其他施加 DAG 约束的方法，见图2。图2中未包含 LLC，因为它无法处理纯观测数据。

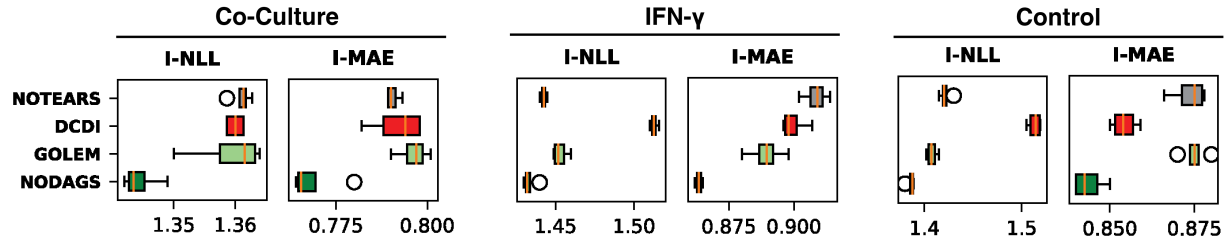

图4：在 Perturb-CITE-seq Frangieh 等人（2021）数据集上的性能比较。箱线图显示了多次独立试验的中位数和四分位距。

干预扩展 在前面的实验中，我们确保模型获得了图中所有单个节点上的干预数据。在此，我们测试模型在干预信息有限的情况下学习图结构的能力。对于线性收缩结构方程模型，我们逐步增加训练期间提供的干预数量，并比较 NODAGS-Flow 与 LLC。

从图（3）可以看出，与 LLC 相比，NODAGS-Flow 所需的干预显著更少：在一个包含 a $d = 10$ 个节点的图上，仅需约 4 次干预即可实现近乎完美的结构恢复。还需注意，LLC 无法处理纯观测数据，因为它会根据已执行的干预对数据进行子集筛选；而 NODAGS-Flow 开箱即用，既能处理观测数据，也能处理干预数据。

5.2 真实世界转录组学数据实验

在此，我们介绍一项实验，旨在利用包含遗传干预的基因表达数据（Perturb-seq）学习基因调控网络。这类数据集使研究者能够以前所未有的规模对生物学进行因果研究。近期的进展（Dixit 等人，2016）使大规模实施此类遗传干预成为可能（涉及数百或数千个基因；Replogle 等人，2022），并能够测量数十万个细胞中完整基因表达谱的影响。

我们重点研究了一个 Perturb-CITE-seq（Frangieh等，2021）数据集，该数据集探究了对免疫检查点抑制剂（免疫检查点抑制剂）产生耐药性的驱动因素。该数据集包含从 218,331 个黑色素瘤细胞中获取的基因表达数据，这些细胞被分为三种不同的条件，即：（1）对照（57,627 个细胞）、（2）共培养（73,114 个细胞）和（3）干扰素（IFN）-γ（87,590 个细胞）。每次测量均包含目标基因的标识，以及基因组中每个基因的表达谱。

由于实际和计算方面的限制，我们将实验范围限定在基因组中约 20,000 个基因里的 61 个基因子集。对于干预，我们选择了与这些基因相对应的所有单基因干预，这 61 个基因。每种条件都视为一个独立数据集，我们分别在这些数据集上训练 NODAGS-Flow 和基线方法。由于没有可用的真实有向无环图，我们根据模型对未见干预的预测能力来评估模型。为此，我们将每个数据集划分 5 次，每次划分为 90% 的训练干预和 10% 的测试干预。我们使用干预负对数似然（I-NLL）和干预平均绝对误差（I-MAE）作为模型的评估指标。I-MAE 的计算方法是：对留出数据集中的所有观测值，取 $\|f(x) - x\|_1/d$ 的均值x。

从图（4）中可以看出，就这两个指标而言，NODAGS-Flow 的表现优于所有基线方法。在所有基线方法中，LLC 的表现似乎最差，因此我们在附录中更详细地讨论了与 LLC 的性能比较。这表明，在图中学习环有助于更好地学习潜在分布，从而提升模型的预测能力。图5展示了在 Perturb-CITE-seq数据集的共培养分区上，由 NODAGS-Flow 学习得到的邻接矩阵所生成的聚类图。

6 讨论

我们提出了 NODAGS-Flow，这是一种新颖的因果发现方法，能够通过简单的优化框架学习变量之间的非线性和循环关系，避免了 NOTEARS 等方法中带有复杂约束的优化问题。在合成干预数据上的实验表明，对于线性数据，该方法的表现与最先进的方法（LLC）相当；而在恢复非线性关系方面，无论是在循环还是无环因果图模型中，其表现均更优。

我们还展示了该方法在具有遗传干预的真实世界基因表达数据（Perturb-CITE-seq）上的应用，并据此学习了一个涵盖61个基因的基因调控网络。NODAGS-Flow通过一种允许存在反馈回路的可解释机制模型，在预测未见过的干预方面取得了更好的表现。我们希望，在更多生物学数据集上的应用能够加深对

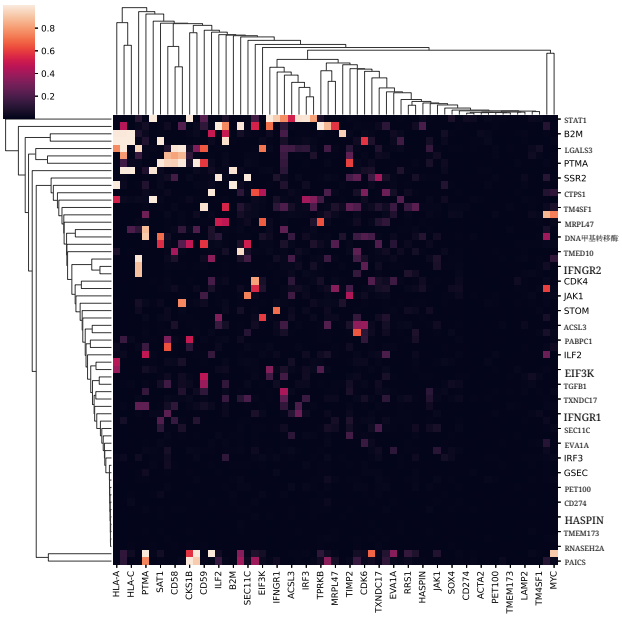

图5：NODAGS-Flow 在 Perturb-CITE-seq 数据集（共培养）上学习到的图的邻接矩阵。

转录组调控的理解，并有助于设计新型扰动。

我们模型有几个值得探索的扩展方向：(1) 纳入更真实的测量噪声模型，这已被证明会显著影响转录组机器学习工具的质量（Gr¨un 等，2014；Lopez 等人，2018）；(2) 探索不完全干预，以及干预目标未知的情况——这在生物学场景中相当常见；(3) 扩展模型，使其能够处理更大的图，或可通过纳入低秩模型的思路来实现（Segal 等，2005；Lopez等，2022）。

7 致谢

我们感谢 Kathryn Geiger-Schuller 和 Oana Ursu 就转录组学数据实验的预处理和基因筛选提出宝贵建议。

参考文献

Ambrosio, L., Fusco, N., and Pallara, D. (2000). 有界变差函数与自由不连续问题. CourierCorporation.

Bakshy, E., Dworkin, L., Karrer, B., Kashin, K., Letham, B., Murthy, A., and Singh, S. (2018). Ae：一个用于自适应实验的领域无关平台。载于神经信息处理系统会议，第 1–8 页。

Behrmann, J., Grathwohl, W., Chen, R. T., Duvenaud, D. 和 Jacobsen, J.-H.（2019）。可逆残差网络。发表于国际机器学习会议，第 573–582 页。PMLR。Bollen, K. A.（1989）。带潜变量的结构方程，第 210 卷。John Wiley & Sons。Bongers, S., Peters, J., Sch¨olkopf, B. 和 Mooij, J. M.（2016）。循环结构因果模型的理论方面。*arXiv* 预印本 *arXiv:1611.06221*。Brouillard, P., Lachapelle, S., Lacoste, A., Lacoste-Julien, S. 和 Drouin, A.（2020）。从干预数据中进行可微因果发现。神经信息处理系统进展，33:21865–21877。Chen, R. T., Behrmann, J., Duvenaud, D. K. 和 Jacobsen, J.-H.（2019）。用于可逆生成建模的残差流。神经信息处理系统进展，32。Dixit, A., Parnas, O., Li, B., Chen, J., Fulco, C. P., Jerby-Arnon, L., Marjanovic, N. D., Dionne, D., Burks, T., Raychowdhury, R., Adamson, B., Norman, T. M., Lander, E. S., Weissman, J. S., Friedman, N. 和 Regev, A.（2016）。Perturb-Seq：通过对混合遗传筛选进行可扩展的单细胞 RNA 分析来解析分子回路。《*Cell*》，167(7):1853–1866.e17。Frangieh, C. J., Melms, J. C., Thakore, P. I., Geiger-Schuller, K. R., Ho, P., Luoma, A. M., Cleary, B., Jerby-Arnon, L., Malu, S., Cuoco, M. S. 等（2021）。患者模型中的多模态混合 Perturb-CITE-seq 筛选揭示癌症免疫逃逸机制。《*Nature Genetics*》，53(3):332–341。Freimer, J. W., Shaked, O., Naqvi, S., Sinnott-Armstrong, N., Kathiria, A., Garrido, C. M., Chen, A. F., Cortez, J. T., Greenleaf, W. J., Pritchard, J. K. 和 Marson, A.（2022）。系统性发现并扰动人类 T 细胞中的调控基因，揭示免疫网络的架构。《*Nature Genetics*》，第 1–12 页。Gentzel, A., Garant, D. 和 Jensen, D.（2019）。主张使用干预测量和经验数据评估因果模型。神经信息处理系统进展，32。Gr¨un, D., Kester, L. 和 Van Oudenaarden, A.（2014）。单细胞转录组学噪声模型的验证。《*Nature Methods*》，11(6):637–640。Hauser, A. 和 B¨uhlmann, P.（2012）。有向无环图的干预马尔可夫等价类的刻画与贪心学习。《机器学习研究杂志》，13(1):2409–2464。He, K., Zhang, X., Ren, S. 和 Sun, J.（2016）。用于图像识别的深度残差学习。载于*IEEE* 计算机视觉与模式识别会议论文集，第 770–778 页。

Heinze-Deml, C., Peters, J. 和 Meinshausen, N.（2018）。非线性模型的不变因果预测。因果推断杂志，6(2)。Huetter, J.-C. 和 Rigollet, P.（2020）。稀疏线性循环因果模型的估计速率。载于 Peters, J. 和 Sonntag, D.（编），第*36*届人工智能不确定性会议（*UAI*）论文集，机器学习研究论文集第 124 卷，第 1169–1178 页。PMLR。Hutchinson, M. F.（1989）。用于拉普拉斯平滑样条的影响矩阵迹的随机估计量。统计学通讯：模拟与计算，18(3):1059–1076。Hyttinen, A., Eberhardt, F. 和 Hoyer, P. O.（2012）。利用潜变量学习线性循环因果模型。《机器学习研究杂志》，13(1):3387–3439。Jang, E., Gu, S. 和 Poole, B.（2016）。使用 Gumbel-Softmax 进行分类重参数化。*arXiv* 预印本 *arXiv:1611.01144*。Khemakhem, I., Monti, R., Leech, R. 和 Hyvarinen, A.（2021）。因果自回归流。载于人工智能与统计国际会议，第 3520–3528 页。PMLR。Kingma, D. P. 和 Ba, J.（2015）。Adam：一种随机优化方法。载于*ICLR*（海报）。Lee, H.-C., Danieletto, M., Miotto, R., Cherng, S. T. 和 Dudley, J. T.（2019）。使用 NO-BEARS 扩展结构学习以推断因果转录组网络。载于*2020*年太平洋生物计算研讨会，第 391–402 页。世界科学出版社。Lopez, R., H¨utter, J.-C., Pritchard, J. K. 和 Regev, A.（2022）。因子图的大规模可微因果发现。载于神经信息处理系统进展。Lopez, R., Regier, J., Cole, M. B., Jordan, M. I. 和 Yosef, N.（2018）。单细胞转录组学的深度生成建模。《*Nature Methods*》，15(12):1053–1058。Meek, C.（1997）。图模型：因果模型与统计模型的选择。博士论文，卡内基梅隆大学。Miyato, T., Kataoka, T., Koyama, M. 和 Yoshida, Y.（2018）。生成对抗网络的谱归一化。*arXiv* 预印本 *arXiv:1802.05957*。Mooij, J. M. 和 Heskes, T.（2013）。从连续平衡数据中进行循环因果发现。载于人工智能中的不确定性。Ng, I., Ghassami, A. 和 Zhang, K.（2020）。稀疏性与 DAG 约束在线性 DAG 学习中的作用。神经信息处理系统进展，33:17943–17954。Nilsson, A., Peters, J. M., Meimetis, N., Bryson, B. 和 Lauffenburger, D. A. (2022). 人工神经网络实现了细胞内信号传导的基因组尺度模拟。《自然·通讯》，13(1):1–16. Papamakarios, G., Nalisnick, E. T., Rezende, D. J., Mohamed, S. 和 Lakshminarayanan, B. (2021). 用于概率建模与推断的归一化流。*J.Mach.Learn. Res.*, 22(57):1–64. Pearl, J. (2009). 因果关系。剑桥大学出版社，第2版。Replogle, J. M., Saunders, R. A., Pogson, A. N., Hussmann, J. A., Lenail, A., Guna, A., Mascibroda, L., Wagner, E. J., Adelman, K., Lithwick-Yanai, G. 等 (2022). 利用基因组尺度的 Perturb-Seq 绘制信息丰富的基因型-表型景观。《*Cell*》。Richardson, T. (1996). 有向循环图的发现算法。载于第十二届人工智能不确定性国际会议论文集，第454–461页。Rudin, W. (1953). 《数学分析原理》。麦格劳-希尔图书公司，纽约-多伦多-伦敦。Sachs, K., Perez, O., Pe'er, D., Lauffenburger, D. A. 和 Nolan, G. P. (2005). 从多参数单细胞数据中推导因果蛋白质信号网络。《科学》, 308(5721):523–529. Segal, E., Pe'er, D., Regev, A., Koller, D., Friedman, N. 和 Jaakkola, T. (2005). 模块网络学习。《机器学习研究杂志》, 6(4). Solus, L., Wang, Y., Matejovicova, L. 和 Uhler, C. (2017). 基于排列的因果推断算法的一致性保证。*arXiv* 预印本 *arXiv:1702.03530*。Spirtes, P., Glymour, C. N., Scheines, R. 和 Heckerman, D. (2000). 《因果、预测与搜索》。麻省理工学院出版社。Triantafillou, S. 和 Tsamardinos, I. (2015). 基于约束的因果发现：对重叠变量集进行多重干预。《机器学习研究杂志》，16(1):2147–2205. Tsamardinos, I., Brown, L. E. 和 Aliferis, C. F. (2006). 最大-最小爬山贝叶斯网络结构学习算法。《机器学习》, 65(1):31–78. Wang, Y., Solus, L., Yang, K. 和 Uhler, C. (2017). 结合干预的基于排列的因果推断算法。神经信息处理系统进展, 30. Yu, Y., Chen, J., Gao, T. 和 Yu, M. (2019). DAG-GNN：利用图神经网络进行有向无环图结构学习。载于国际机器学习会议，第7154–7163页。PMLR。

Yuan, B., Shen, C., Luna, A., Korkut, A., Marks, D. S., Ingraham, J. 和 Sander, C. (2021). Cellbox：用于扰动生物学的可解释机器学习，并应用于癌症联合治疗的设计。*Cell Systems*, 12(2):128–140. Zhang, B., Gaiteri, C., Bodea, L.-G., Wang, Z., McElwee, J., Podtelezhnikov, A. A., Zhang, C., Xie, T., Tran, L. 和 Dobrin, R. (2013). 综合系统方法识别出晚发性阿尔茨海默病中的遗传节点和网络。《*Cell*》, 153(3):707–720. Zheng, X., Aragam, B., Ravikumar, P. K. 和 Xing, E. P. (2018). DAGs with NO TEARS：用于结构学习的连续优化。载于 Bengio, S., Wallach, H., Larochelle, H., Grauman, K., Cesa-Bianchi, N. 和 Garnett, R. 编, 神经信息处理系统进展，第31卷。Zheng, X., Dan, C., Aragam, B., Ravikumar, P. 和 Xing, E. (2020). 稀疏非参数有向无环图学习。载于 Chiappa, S. 和 Calandra, R. 编，第二十三届人工智能与统计国际会议论文集，第108卷，第3414–3425页。

附录

附录的组织如下：附录 A 给出命题 1 的证明，附录 B 和附录 C 分别介绍实现细节以及有关真实世界实验的更多细节。

A 证明

A.1 命题 1 的证明

本节将详细证明命题 1。

命题 2 (从非压缩到压缩)。 设(G, f) 表示一个因果有向无环图及其因果机制。如果 $f:\mathbb{R}^d \to \mathbb{R}^d$是一个 L-利普希茨函数，那么存在一个形式为 $\tilde{f} = \Lambda \circ f \circ \Lambda^{-1}$ 的 $\tilde{f}$，其中 Λ 表示与˜一个对角线元素为正的对角矩阵相乘（也记作 Λ），使得 f 是压缩的。

证明。 为简化记号，我们假设 f 处处可微，并将其雅可比矩阵记为 J_f。一般情形的证明类似，因为根据拉德马赫定理，利普希茨函数几乎处处可微（Ambrosio 等人，2000）。

不失一般性，我们假设图 G 按索引 $i = 1, \dots, d$进行了拓扑排序。否则，我们可以相应地重新排列 f 的维度。由此，雅可比矩阵 J_f 是一个严格下三角矩阵。对于给定的压缩常数 $0 < c < 1$，我们递归地定义对角矩阵 $\Lambda \in \mathbb{R}^{d\times d}$ 的各项如下：

$$\begin{aligned} \Lambda_{d,d} &= 1, \\ \Lambda_{i,i} &= \frac{d^2 L}{c} \max_{j>i} \Lambda_{j,j}, \quad \text{for } i < d. \end{aligned} \tag{15}$$

定义 $\tilde{f} = \Lambda \circ f \circ \Lambda^{-1}$，可得 $J_{\tilde{f}} = \Lambda J_f \Lambda^{-1}$。对于任意 $x \in \mathbb{R}^d$， $J_{\tilde{f}}$的第（i, j）项因此为

$$(J_{\tilde{f}}(x))_{i,j} = \frac{\Lambda_{i,i}}{\Lambda_{j,j}} (J_f(\Lambda^{-1}x))_{i,j}. \tag{16}$$

令 $y = \Lambda^{-1}x$。由于 根据柯西-施瓦茨不等式，并且对所有 $z \in \mathbb{R}^d$， $\|z\|_2 \le \|z\|_1$，我们得到 n

$$|(J_f(y))_{i,j}| \le \sup_{z:\|z\|_1\le 1} \|J_f(y)[z]\|_1 \le \sup_{z:\|z\|_2\le 1} \sqrt{d}\|J_f(y)[z]\|_2 \le \sqrt{d}\|J_f(y)\|_{\text{op}} \le \sqrt{d}L. \tag{17}$$

I于是， $J_{\tilde{f}}$的各项可按如下方式界定：对于 $i > j$，结合式 (17) 与 Λ (15) 的定义，我们得到

$$|(J_{\tilde{f}}(x))_{i,j}| = \frac{\Lambda_{i,i}}{\Lambda_{j,j}} |(J_f(y))_{i,j}| \le \frac{1}{\Lambda_{j,j}} \sqrt{d} L \max_{k\ge i} \Lambda_{k,k} \le \frac{c}{d^{3/2}}. \tag{18}$$

对于 $i \le j$，由于 J_f，因此根据定义， $J_{\tilde{f}}$是严格下三角的，$(J_{\tilde{f}}(x))_{i,\ j} = 0$。

最后，应用与式 (17) 中类似的推理以及式 (18) 中的界，我们得到 $J_{\tilde{f}}$ 的算子范数的一个界，

$$\left\|J_{\tilde{f}}(x)\right\|_{\text{op}} = \sup_{z:\|z\|_2\le 1} \|J_{\tilde{f}}(x)[z]\|_2 \le \sup_{z:\|z\|_1\le \sqrt{d}} \|J_{\tilde{f}}(x)[z]\|_1 = \sqrt{d} \max_j \sum_{i=1}^{d} |(J_{\tilde{f}}(x))_{i,j}| \le d^{3/2} \frac{c}{d^{3/2}} = c < 1.$$

˜由此完成证明，表明 f 是压缩的。 □

B 实现细节

本节介绍 NODAGS-Flow 的实现细节、基线方法以及实验设置。

表 2：所有模型的超参数空间。

	超参数空间
NODAGS-Flow	$\log_{10}(\lambda) \in [-4, 2]$ # 隐藏单元 $\in \{0, 1, 2, 3\}$ $n_L \in \{5, 10, 15\}$
LLC	$\log_{10}(\lambda) \in [-4, 2]$
GOLEM	$\log_{10}(\lambda) \in [-4, 2]$ $\lambda_{DAG} \in [-3, 3]$
NOTEARS	$\log_{10}(\lambda) \in [-4, 2]$
DCDI	$\log_{10}(\lambda) \in [-4, 2]$

B.1 NODAGS-Flow

我们考虑参数化的神经网络（NN）族，记为 g_θ，用于建模因果函数 f。如论文正文第4.2节所述，通过在模型中引入依赖掩码 $\boldsymbol{M}' \in \{0, 1\}^{d \times d}$ 来编码依赖结构（父子关系）。随后使用 $\boldsymbol{M}'$ 对每个节点的输入进行掩码处理，如论文正文中的公式 (10) 所示。对于神经网络架构，我们将每个隐藏层的神经元数量固定为相同的值（$= d$），并改变模型中隐藏层的数量。如果数据具有非线性，我们会在神经网络的每一层添加 ReLU 激活函数，使 NODAGS-Flow 能够学习非线性父子关系。

为保持神经网络的压缩性，每一层的权重都会使用其谱范数进行重新缩放，这与 Behrmann 等人（2019）和 Miyato 等人（2018）的方法类似。每次更新权重时都会执行此操作，也就是每次反向传播之后。实际上，我们将神经网络的 Lipschitz 常数设为 0.9。为了计算对数雅可比行列式，我们从参数为 σ（初始化为 2）的泊松分布中采样幂级数的项数。此外，σ 在训练过程中被视为一个需要学习的参数。在训练阶段，我们使用 Behrmann 等人（2019）提出的对数雅可比行列式估计器的 Neumann 梯度级数形式，因为这种形式能够更高效地对雅可比矩阵的各个元素进行反向传播。而在验证阶段，我们使用对数雅可比行列式的标准估计器。隐藏层的数量、正则化参数 λ，以及用于计算权重谱范数的项数（n_L）都被视为需要调优的参数。

B.2 基线方法

现在我们提供实验中所使用基线方法的实现细节。Hyttinen 等人（2012）提出的 LLC 算法经过重新实现，并添加了稀疏正则化项，以使 LLC 求解与 NODAGS-Flow 及其他基线方法相同的目标函数。按照 Hyttinen 等人（2012）提出的方法，我们假设干预节点彼此独立，并从标准正态分布中采样。在所使用的其他基线方法中，只有 DCDI（Brouillard等，2020）开箱即用地支持干预数据。因此，我们依据 Lopez 等人（2022）的方法重新实现了 NOTEARS（Zheng等，2018）和 GOLEM（Ng等，2020）。对于 NOTEARS、DCDI 和 GOLEM，我们使用阈值 t 对邻接矩阵（对于 DCDI，则为边的概率）进行阈值化处理；该阈值通过二分搜索获得，并使用 $T = 20$ 次无环性检验，以便从估计的权重矩阵中找到可能的最大有向无环图。

B.3 超参数调优

我们使用 Ax 库（Bakshy 等，2018）对所有方法进行了穷举式超参数搜索。该库能够对超参数集合进行联合贝叶斯优化和赌博机优化。表 2 总结了各模型选定的超参数。Ax 从为每个参数提供的取值范围中进行采样，随后使用采样得到的参数训练模型，并在验证集上进行评估。对于合成实验，训练集由图中所有节点的单节点干预构成，验证集则由针对随机选取的 2–3 个节点的干预构成。对于 Perturb-CITE-seq 数据集，我们随机抽取 10 % 的干预作为验证集，其余干预作为训练集。我们分别针对合成实验和真实世界实验进行超参数调优，并使用 Ax 为相应实验提供的最优参数值。此外，我们将学习率固定为 10^{-2}，并使用 Adam 优化器（Kingma 和 Ba，2015）最大化对数似然。

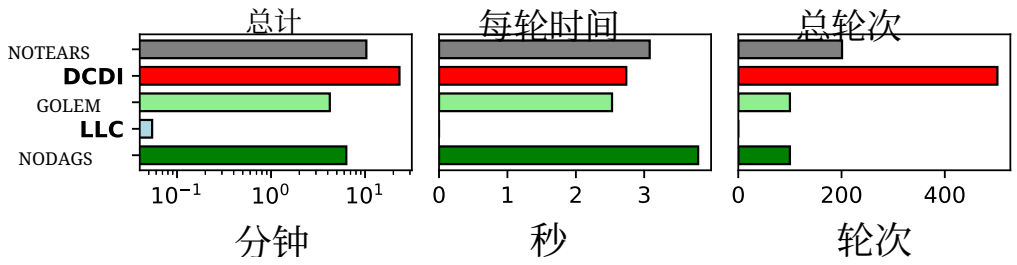

图6：所选方法运行时间的比较

B.4 计算时间分析

在图6中，我们比较了 NODAGS-Flow 与所选基线方法的运行时间。需要注意的是，LLC（与 NODAGS-Flow、DCDI、GOLEM 和 NOTEARS 不同）并非基于深度学习的方法，因此无需通过随机梯度方法进行训练。相反，它根据每种干预所估计的协方差矩阵求解简单的线性回归问题。因此，如图6所示，LLC 的速度明显快于其他算法。此外，由于 LLC 无需训练，因此未纳入每轮时间图和总轮数图。除 LLC 外，其他方法的总运行时间和每轮运行时间相近。具体而言，NODAGS-Flow 每轮都需要进行对数行列式近似，因此其每轮计算成本最高。不过，由于无需通过增广拉格朗日法求解约束优化问题，NODAGS-Flow 的整体速度仍比另一种采用非线性机制的方法 DCDI 快 3.5 倍以上。

B.5 代码声明

我们使用 Python 中的 PyTorch 库实现了模型，并计划在论文发表后将其公开发布到 GitHub。

C 真实世界实验

数据集下载自博德研究所的单细胞门户（登录代码 SCP1064）。我们移除了表达基因少于 500 个的细胞，以及在少于 500 个细胞中表达的基因。由于计算限制，我们从基因组中的全部基因中选取了 61 个基因（表3），并确保所有选定基因均受到扰动。三种不同的条件（共培养、IFN-γ 和对照）被划分为彼此独立的数据集。模型分别在这三个数据集上进行训练和评估。图 8 和图 9 分别展示了 IFN-γ and 对照数据集的学习所得邻接矩阵聚类图。

表3：Perturb-CITE-seq数据集中选定基因列表（Frangieh等，2021）。

ACSL3	ACTA2	B2M	CCND1	CD274	CD58	CD59	CDK4	CDK6
CDKN1A	CKS1B	CST3	CTPS1	DNA甲基转移酶1 EIF3K		EVA1A	FKBP4	FOS
GSEC	GSN	HASPIN	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-E	IFNGR1 IFNGR2	
ILF2	IRF3	JAK1	JAK2	LAMP2 LGALS3		MRPL47 MYC		P2RX4
PABPC1	PAICS	PET100	PTMA	PUF60	RNASEH2A	RRS1	SAT1	SEC11C
SINHCAF SMAD4		SOX4	SP100	SSR2	STAT1	STOM	TGFB1	TIMP2
TM4SF1	TMED10 TMEM173 TOP1MT TPRKB				TXNDC17	VDAC2		

C.1 NODAGS-Flow 与 LLC 的比较

图7展示了 NODAGS-Flow 与 LLC 的性能比较。可以看出，在所有三种条件下，NODAGS-Flow 在两项评估指标上均优于 LLC。这表明，学习非线性关系确实具有优势；不过，我们也将 LLC 表现不佳归因于其对干预节点的处理方式与这些节点的实际行为不符。也就是说，LLC 认为干预节点是

相互独立、均值为零且方差为单位方差的，但数据集中的情况并非如此，因此其表现明显逊于其他基线方法。

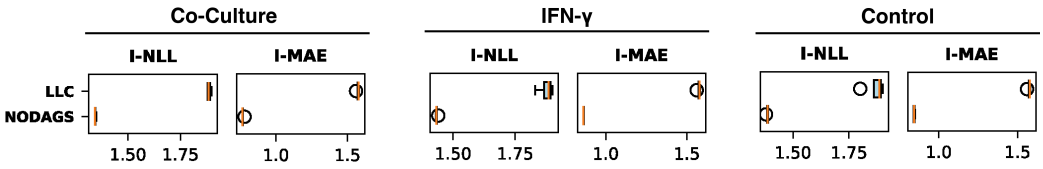

图7：NODAGS-Flow与LLC在Perturb-CITE-seq数据集上的性能比较。

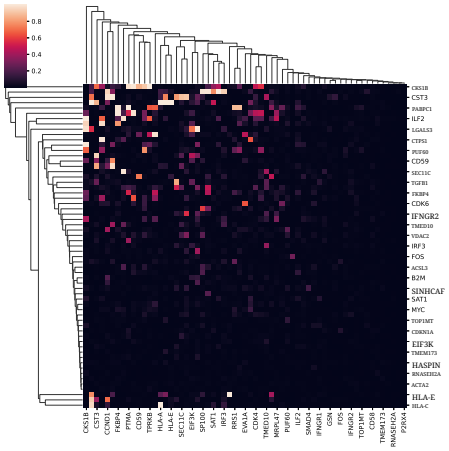

图8：NODAGS-Flow在IFN-γ datas上学习到的邻接矩阵聚类热图 ets.

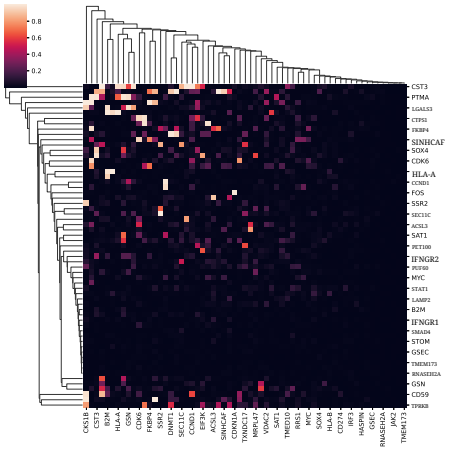

图9：NODAGS-Flow 在对照数据集上学习得到的邻接矩阵聚类热图