神经激肽1受体拮抗剂联合5-羟色胺3受体拮抗剂、地塞米松预防HEC相关性恶心呕吐的有效性预测模型研究Δ

张靖悦[1*]，张涵煦[1]，杨　翀[2]，孙银娟[3]，钟殿胜[3]，张琳琳[3]，袁恒杰[1#]（1.天津医科大学总医院药剂科，天津 300052；2.天津市环湖医院药剂科，天津　300350；3.天津医科大学总医院肿瘤科，天津　300052）

中图分类号　R911　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）02-0220-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.02.15

摘　要　目的　构建一种基于可解释深度学习的预测模型，用于评估三联止吐方案（神经激肽1受体拮抗剂+5-羟色胺3受体拮抗剂+地塞米松）预防高致吐性化疗（HEC）相关性恶心呕吐的有效性。**方法**　回顾性收集2018年1月至2022年12月就诊于天津医科大学总医院肿瘤科接受HEC且采用三联止吐方案的癌症患者的临床数据，整合人口学、临床及代谢等相关变量，数据预处理后，分别采用深度随机森林和全连接神经网络2种深度学习算法以及4种机器学习算法（支持向量机、分类提升、随机森林、决策树）构建预测模型，并进行模型性能评估和模型可解释性分析。**结果**　6种模型中，深度随机森林模型在测试集中表现出最优预测性能，受试者工作特征曲线下面积为0.850，准确率为0.911，精确率为0.805，召回率为0.783，F1值为0.793，Brier评分为0.075。该模型可解释性分析结果表明，肌酐清除率（Ccr）为关键预测因子，低Ccr水平、女性、低龄患者、高致吐性药物（特别是含顺铂化疗方案）、存在预期性恶心呕吐与HEC相关性恶心呕吐的发生风险呈正相关。**结论**　深度随机森林模型在预测三联止吐方案预防HEC相关性恶心呕吐的有效性方面表现最优，该模型关键预测因子以Ccr、预期性恶心呕吐、性别、年龄、高致吐性药物为主。

关键词　高致吐性化疗；化疗相关性恶心呕吐；神经激肽1受体拮抗剂；5-羟色胺3受体拮抗剂；地塞米松；预测模型

Study on the predictive model for the efficacy of neurokinin-1 receptor antagonists combined with 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy

ZHANG Jingyue[1], ZHANG Hanxu[1], YANG Chong[2], SUN Yinjuan[3], ZHONG Diansheng[3], ZHANG Linlin[3], YUAN Hengjie[1]（1. Dept. of Pharmacy, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China; 2. Dept. of Pharmacy, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China; 3. Dept. of Medical Oncology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To construct a predictive model for evaluating the efficacy of a triple antiemetic regimen (neurokinin-1 receptor antagonist+5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist+dexamethasone) for preventing nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy (HEC) based on interpretable deep learning algorithms. **METHODS** Clinical data of cancer patients who received HEC and were treated with the standard triple antiemetic regimen in the oncology department of Tianjin Medical University General Hospital from January 2018 to December 2022 were collected retrospectively. Demographic, clinical and metabolism-related variables were integrated. After data pre-processing, two deep learning algorithms (deep random forest and dense neural network) and four machine learning algorithms (support vector machine, categorical boosting, random forest and decision tree) were used to build predictive models. Subsequently, model performance evaluation and model interpretability analysis were conducted. **RESULTS** Among the six candidate models, the deep random forest model demonstrated the best predictive performance on the test set, with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.850, an accuracy of 0.911, a precision of 0.805, a recall of 0.783, an F1 score of 0.793, and a Brier score of 0.075. Interpretability analysis revealed that creatinine clearance rate (Ccr) was the key predictive factor, and low Ccr levels, female gender, younger age, highly emetogenic drugs (particularly cisplatin-containing chemotherapy regimens), and anticipatory nausea and vomiting were positively correlated with the risk of HEC-related nausea and vomiting. **CONCLUSIONS** The deep random forest model exhibits the best performance in predicting the efficacy of triple antiemetic regimen for preventing HEC-related nausea and vomiting. The key predictors in this model primarily include Ccr,

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.72404207）

＊**第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：医院药学。E-mail：13032286389@163.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学。电话：022-60362951。E-mail：yuanhengjie006@sina.com

anticipatory nausea and vomiting, gender, age, and highly emetogenic drugs.
KEYWORDS highly emetogenic chemotherapy; chemotherapy-induced nausea and vomiting; neurokinin-1 receptor antagonist; 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist

化疗相关性恶心呕吐是接受高致吐性化疗（highly emetogenic chemotherapy，HEC）患者治疗过程中的常见不良反应，严重影响患者的治疗依从性和生存质量[1]。基于神经激肽1受体拮抗剂（neurokinin-1 receptor antagonist，NK-1 RA）联合5-羟色胺3受体拮抗剂（5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist，5-HT_3 RA）和地塞米松的“三联止吐方案”已被国内外指南列为HEC相关性恶心呕吐的标准预防策略[2]，但其完全缓解（complete response，CR）率在不同患者群体中仍存在显著异质性，这种差异可能与患者的性别、年龄、心理以及化疗方案等多种因素相关[3-4]。由于传统统计模型受限于线性假设和固定效应结构，难以有效解析上述因素间的多维非线性关系，进而导致个体化预测与干预策略的制订缺乏精准依据[5]。

近年来，深度学习技术在医疗预测领域展现出巨大潜力，其通过多层非线性网络可捕捉高维数据中的复杂交互效应[6]，但传统深度学习模型的决策过程缺乏可解释性，这一缺陷限制了其在临床实践中的应用[7]。可解释深度学习技术通过结合注意力机制、特征重要性分析等方法，能够揭示模型决策的关键因素，进而为临床决策提供透明且可信的依据[8]。因此，开发兼具预测性能与临床可解释性的深度学习预测模型，已成为优化三联止吐方案、实现精准医学目标的重要研究方向。本研究旨在构建一种基于可解释深度学习的预测模型，用于评估三联止吐方案预防HEC相关性恶心呕吐的有效性，以期为个体化止吐方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2018年1月至2022年12月就诊于天津医科大学总医院肿瘤科接受HEC且采用三联止吐方案（NK-1 RA联合5-HT_3 RA、地塞米松）癌症患者的病历资料。本研究患者的纳入标准包括：（1）年龄≥18岁；（2）诊断为癌症；（3）接受标准剂量HEC方案；（4）有完整的三联止吐方案用药记录；（5）有完整的HEC相关性恶心呕吐随访数据。本研究患者的排除标准为：（1）妊娠期患者；（2）同时进行放射治疗患者；（3）使用阿片类药物患者；（4）中枢神经系统转移或胃肠道梗阻患者。本研究已通过天津医科大学总医院伦理委员会审批（编号：IRB2021-WZ078），所有患者数据均经过脱敏处理。

1.2 数据收集

参考相关文献[4]与临床实践收集以下数据——（1）人口学信息：性别、年龄；（2）既往史：饮酒史、孕吐史、化疗前夜患者睡眠时间＜7 h、上个周期化疗后发生HEC相关性恶心呕吐、院外止吐治疗；（3）心理因素：预期性恶心呕吐；（4）临床特征：高致吐性药物（highly emetogenic drugs，HED）、化疗周期数；（5）代谢相关指标：肌酐清除率（creatinine clearance rate，Ccr）、丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）、总蛋白（total proteins，TP）、白蛋白（albumin，ALB）、球蛋白（globulin，GLB）、总胆红素（total bilirubin，TBILI）、直接胆红素（direct bilirubin，DBILI）。

1.3 预防失败判断标准

主要终点为CR，定义为化疗后0～14 d内无呕吐且无需急救治疗，即三联止吐方案预防有效，反之预防失败。患者通过电子日记记录每日呕吐次数、恶心强度及急救药物使用情况，护士每日核查数据完整性。出院患者通过电话或即时通讯工具进行随访，以补充相关记录。

1.4 数据预处理

本研究采用多元填补链式方程[9]对缺失率＜40%的变量进行填补，并剔除缺失率≥40%的变量。对于分类变量，采用标签编码使数据符合机器学习计算要求：男性赋值为1，女性赋值为0；孕吐史、饮酒史、预期性恶心呕吐、上周期化疗后发生HEC相关性恶心呕吐、院外止吐治疗为肯定者赋值为1，否定者赋值为0；基于蒽环类+环磷酰胺的化疗赋值为1，基于卡铂[药时曲线下面积（area under the concentration-time curve，AUC）≥4 mg/（mL·min）]的化疗赋值为2，基于顺铂的化疗赋值为3。为消除量纲差异和异常值的影响，对变量进行Z-score标准化处理。按分层随机法将数据分为训练集（80%）与测试集（20%），其中训练集用于模型构建，测试集用于评估模型性能。为了解决数据的不平衡性问题，在训练集中应用合成少数类过采样技术[10]生成合成样本，使CR样本与非CR样本达到数据平衡。

1.5 模型构建与优化

本研究分别采用深度随机森林[11]和全连接神经网络（dense neural network，DNN）2种深度学习算法以及4种机器学习算法[支持向量机（support vector machine，SVM）、分类提升（categorical boosting，CatBoost）、随机森林、决策树]构建预测模型。每个模型均使用Optuna框架进行超参数优化，并选择受试者工作特征曲线下面积（area under the receiver operating characteristic curve，AUROC）最高的超参数组合为最优超参数。

1.6 模型性能评估

通过准确率、召回率、精确率、F1值及AUROC量化模型的预测性能。绘制校准曲线评估模型预测概率与实际概率的一致性，采用Brier评分评估模型的校准性能，通过决策曲线评价模型的临床决策能力。

1.7 模型可解释性分析

为提高模型的可解释性，本研究采用沙普利加性解释法（Shapley additive explanations，SHAP）[12]构建双层特征分析框架：在全局维度上，通过聚合所有样本的SHAP值贡献度生成特征重要性矩阵图和蜂群图，以揭示影响模型预测的主导因素及其整体作用方向；在局部维度上，针对单个预测样本生成瀑布图，解析各特征对输出标签的差异化影响，并精确量化具体特征值对预测结果的促进效应（红色表示正向SHAP值）或抑制效应（蓝色表示负向SHAP值）。

1.8 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学处理，符合正态分布的连续变量以$\bar{x}\pm s$表示，不符合正态分布的连续变量以$M(P_{25},P_{75})$表示，分类变量以频数或率（%）表示。用Python 3.8.3、Anaconda 3集成开发环境，用Scikit-learn库构建模型，用Scikit-learn metrics库计算AUROC、准确率、召回率、精确率、F1值等，用Matplotlib库和NumPy库进行数据可视化处理。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入1 409例接受三联止吐方案预防HEC相关性恶心呕吐的癌症患者，患者中位年龄64岁，女性占38.6%，66.3%为肺癌患者，13.0%的患者有孕吐史，30.4%的患者有饮酒史。化疗类型主要为基于顺铂（51.9%）和基于卡铂[AUC≥4 mg/（mL·min）]（43.7%）的治疗方案。患者的一般资料见表1。

2.2 6种预测模型的建立

数据预处理后，采用训练集数据用于模型优化与训练。分别对深度随机森林、DNN、SVM、CatBoost、随机森林及决策树共6种模型进行超参数优化，通过200次试验，确定AUROC最高的超参数组合为最优超参数。6种模型的超参数配置如下——深度随机森林模型：max layers=11，n estimators=4，min samples split=3，min samples leaf=5，delta=0.000 250 841 573 097 396 44；DNN模型：units=46，batch size=29；SVM模型：kernel=poly；CatBoost模型：loss function=MultiRMSE，iterations=194，learning rate=0.029 304 540 686 373 69，depth=10，bagging temperature=0.008 390 032 359 576 841；随机森林模型：criterion=friedman mse，n estimators=64，min samples split=5，min samples leaf=4；决策树模型：criterion=poisson，max depth=8。基于上述最优超参数，使用训练集数据分别建立6种预测模型。

表1 患者的一般资料（n=1 409）

项目	患者	项目	患者
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	64(58.0,69.0)	院外止吐治疗/例(%)	
化疗周期数[$M(P_{25},P_{75})$]/个	2(1.0,4.0)	有	107(7.6)
性别/例(%)		无	1 302(92.4)
男	865(61.4)	上周期化疗后发生HEC相关性恶心	
女	544(38.6)	呕吐/例(%)	
癌症类别/例(%)		有	254(18.0)
肺癌	934(66.3)	无	1 155(82.0)
乳腺癌	60(4.3)	化疗类型/例(%)	
妇科肿瘤	76(5.4)	基于顺铂	731(51.9)
胃肠癌	201(14.2)	基于卡铂[AUC≥4 mg/(mL·min)]	616(43.7)
食管癌	138(9.8)	基于蒽环类+环磷酰胺	62(4.4)
孕吐史[a]/例(%)		代谢相关指标[$M(P_{25},P_{75})$]	
有	183(13.0)	Ccr/(mL/min)	100.6(81.5,129.9)
无	1 226(87.0)	TP/(g/L)	70.0(66.0,74.0)
饮酒史/例(%)		ALB/(g/L)	39.0(35.0,42.0)
有	429(30.4)	GLB/(g/L)	31.0(28.0,35.0)
无	511(36.3)	AST/(U/L)	20.0(16.0,25.0)
缺失	469(33.3)	ALT/(U/L)	17.0(12.0,25.0)
化疗前夜患者睡眠时间<7 h/例(%)		TBILI/(μmol/L)	8.1(6.2,10.4)
是	422(30.0)	DBILI/(μmol/L)	2.2(1.6,3.1)
否	987(70.0)	ALP/(U/L)	86.0(70.0,108.5)
预期性恶心呕吐/例(%)			
是	280(19.9)		
否	1 129(80.1)		

a：有孕吐史表示该女性患者既往有孕吐史，无孕吐史表示男性和既往无孕吐史的女性。

2.3 模型性能评估结果

6种模型预测性能评估结果（表2）显示，深度随机森林模型在测试集中展现出最优预测性能，准确率为0.911，精确率为0.805，召回率为0.783，F1值为0.793，AUROC为0.850。校准曲线对比结果（图1）显示，深度随机森林模型的校准最佳，Brier评分为0.075。决策曲线对比结果（图2）显示，深度随机森林模型的净获益更高，表明其具有最佳决策能力。

表2 6种模型预测性能评估结果

模型	AUROC	准确率/%	精确率/%	召回率/%	F1值
深度随机森林	0.850	0.911	0.805	0.783	0.793
DNN	0.799	0.780	0.638	0.744	0.655
SVM	0.760	0.713	0.612	0.729	0.606
CatBoost	0.829	0.794	0.660	0.787	0.681
随机森林	0.828	0.848	0.698	0.794	0.728
决策树	0.766	0.723	0.612	0.723	0.610

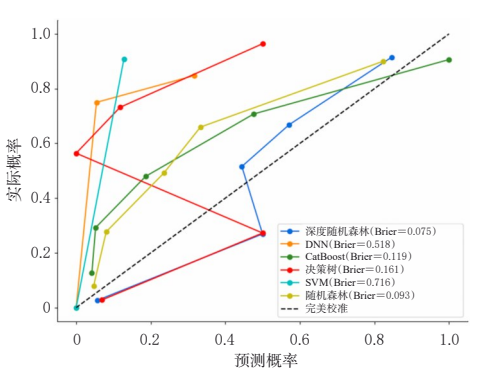


图1 6种模型的校准曲线图

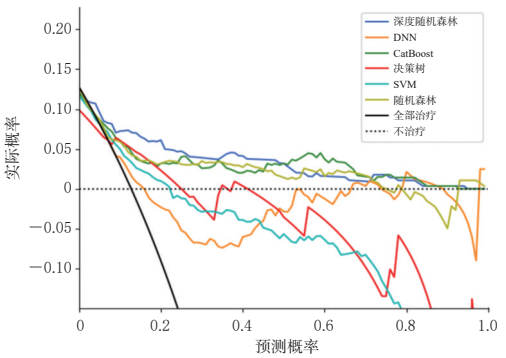
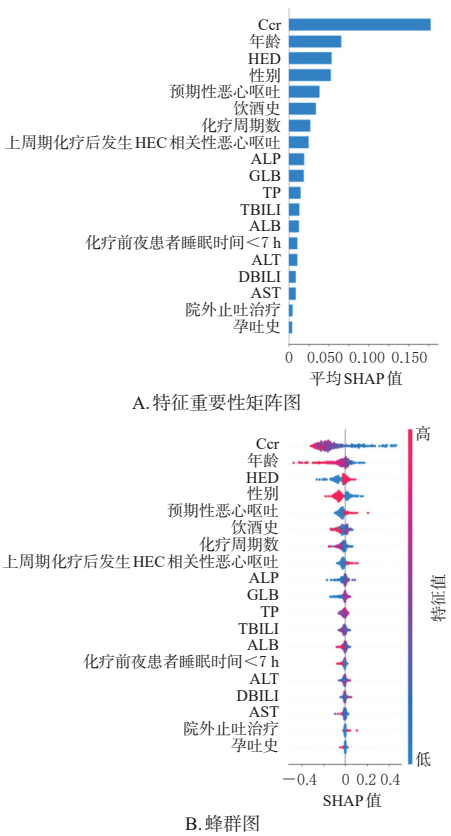


图2　6种模型的决策曲线图

2.4　模型可解释性分析结果

使用SHAP对深度随机森林模型进行可解释性分析，特征重要性矩阵图结果（图3A）显示，Ccr、预期性恶心呕吐、性别、年龄、HED对模型预测具有显著贡献，其中，Ccr表现出最强的预测效力；蜂群图结果（图3B）显示，低Ccr水平、低龄、女性、HED（特别是基于顺铂的化疗方案）和存在预期性恶心呕吐与HEC相关性恶心呕吐的发生风险呈正相关。

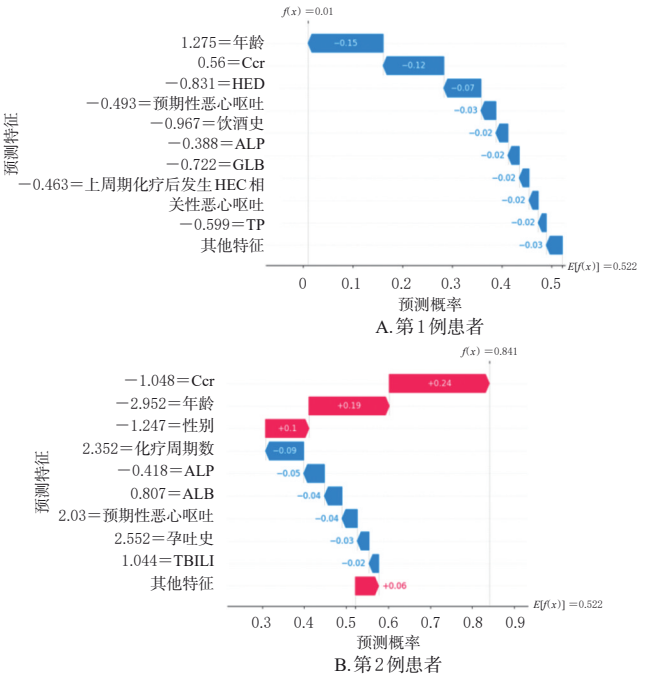


A.特征重要性矩阵图

B.蜂群图

图3　深度随机森林模型的可解释性分析图

2例深度随机森林模型的SHAP瀑布图结果（图4）显示，使用三联止吐方案预防HEC的第1例患者发生HEC相关性恶心呕吐的预测概率为0.010，高Ccr和高龄是不发生HEC相关性恶心呕吐的决定因素；第2例患者发生HEC相关性恶心呕吐的预测概率为0.841，低Ccr和低龄是发生HEC相关性恶心呕吐的决定因素。



A.第1例患者

B.第2例患者

红色：正向SHAP值；蓝色：负向SHAP值。

图4　深度随机森林模型的SHAP瀑布图（以其中的2例患者为例）

3　讨论

HEC相关性恶心呕吐因其复杂的病理生理机制和多元风险因素，一直是肿瘤支持治疗领域的重要临床挑战。在接受HEC的患者中，HEC相关性恶心呕吐的发生可能导致化疗剂量调整或治疗中断，从而直接影响肿瘤控制效果和患者预后[1]。NK-1 RA联合5-HT_3 RA、地塞米松的三联止吐方案，虽已被国内外指南推荐为HEC相关性恶心呕吐的标准预防方案，但其CR率仍存在个体差异[2−3]。因此，精准识别接受三联止吐方案预防HEC相关性恶心呕吐的高风险患者群体并实施分层管理，对优化个体化止吐方案具有重要的临床价值。

3.1　模型性能提升与关键指标的临床机制解析

目前临床应用的HEC相关性恶心呕吐风险评估工具在预测效能方面存在明显局限。例如，Dranitsaris模型首次将焦虑等心理维度指标纳入预测变量体系，虽然证实了心理因素的重要性，但其模型的预测性能有限，AUROC仅为0.69[13]；Hu等[14]针对中/高致吐化疗相关性恶心呕吐开发的列线图模型，C指数为0.65（95%置信区间为0.58～0.72），模型的泛化能力仍显不足。与现有HEC相关性恶心呕吐预测工具相比，本研究通过整合Ccr等代谢相关指标及优化算法架构，实现了预测效能的显著提升（AUROC＞0.8）。这一突破提示，传统模型因忽略药物代谢因素，可能低估部分患者HEC相关性恶心呕吐的发生风险，而本研究为临床提供了更全面的风险评估框架。值得注意的是，Ccr是贡献最大的预测因子，且低Ccr水平与HEC相关性恶心呕吐发生风险呈正相关。这可能是由于超过90%的入组患者化疗方案包

括顺铂或卡铂，而这两种药物主要通过肾脏代谢，当Ccr下降时，其血浆半衰期延长，AUC升高，患者暴露时间延长，持续刺激胃肠道5-HT_3受体及延髓化学感受器触发区，上调5-HT_3受体表达，从而导致HEC相关性恶心呕吐发生风险显著增加[15—17]。而在止吐方案中，NK-1 RA、5-HT_3 RA、地塞米松主要通过肝脏代谢，肾脏排泄比例较低，因此肾功能不全时游离药物浓度增加不明显，不会显著影响疗效[18]。根据HEC相关性恶心呕吐防治指南的建议，肾功能不全患者的止吐方案与肾功能正常患者相同，通常无需调整药物剂量[18]。需要注意的是，NK-1 RA作为细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）3A4的中度抑制剂，可能会增加地塞米松的血药浓度，因此在临床应用中应考虑适当降低地塞米松的剂量。但需特别说明的是，与其他NK-1 RA不同，罗拉匹坦不会抑制CYP3A4活性，因此与地塞米松联合使用时无需调整地塞米松的剂量[19]。此外，女性、低龄患者及存在预期性恶心呕吐与HEC相关性恶心呕吐的发生呈正相关，这与既往研究[4,13]一致。化疗方案的致吐性已被确认为HEC相关性恶心呕吐发生的关键风险因素，治疗方案的整体致吐风险等级主要由所含最高致吐风险等级的细胞毒性药物所决定[2,20]。本研究结果还显示，HED（特别是基于顺铂的化疗方案）与HEC相关性恶心呕吐的发生呈正相关，与既往研究[2,20]一致。

3.2 模型优势与可解释性的临床价值

深度随机森林模型通过多粒度扫描与级联森林结构，实现了高维特征的自动提取与非线性关系的精准建模，克服了传统模型依赖人工特征工程的局限性[11]。本研究采用深度随机森林算法构建预测模型，模型性能佳，优于传统机器学习算法与DNN，能够精准预测三联止吐方案预防HEC相关性恶心呕吐的有效性。尽管深度森林模型能够提供精确的预测结果，但因其多层级联的亿万条决策路径共同作用而无法被清晰追溯的“黑箱”特性，在很大程度上限制了其在实际应用中的泛化能力[11,21]。在深度学习领域，模型的可解释性已成为研究热点，其旨在提升模型预测过程的透明度，使研究人员和实践者能够更好地理解模型的决策机制，从而增强模型在不同应用场景中的适应性和可靠性[22]。本研究采用SHAP不仅量化了特征贡献度，还通过可视化直观展示个体化风险驱动因素，增强了临床医生对模型决策的信任。该可解释性模型的临床应用可帮助医生识别HEC相关性恶心呕吐高风险患者，指导分层管理：高风险患者，推荐强化止吐方案，即四联止吐方案（奥氮平+NK-1 RA+5-HT_3 RA+地塞米松）；低风险患者，可考虑三联止吐方案以减少药物副作用及医疗成本[23—24]。

3.3 研究局限性

本研究也存在一定的局限性：（1）本研究为单中心研究，虽然采用连续入组方式，避免了主观选择偏倚，但机构特异性偏倚不可避免，未来需结合多中心数据验证模型的泛化能力，尤其关注不同医疗资源背景下的性能稳定性。（2）研究数据来源于中国人群，未涵盖种族多样性。有研究发现，亚洲女性HEC相关性恶心呕吐发生率高于高加索人[25]，这可能与CYP酶基因多态性有关。Kaiser等[26]研究了*CYP2D6*基因型对5-HT_3 RA治疗效果的影响，发现携带弱代谢者（poor metabolizers，PMs）等位基因的患者5-HT_3 RA血液浓度更高，并对HEC相关性恶心呕吐具有更好的预防效果。另一项研究发现，携带3个活跃*CYP2D6*等位基因（即超快代谢者）的患者在接受预防性昂丹司琼治疗后，HEC相关性恶心呕吐的CR率下降[27]。在欧美白种人中，约95%的*CYP2D6* PMs携带有*CYP2D6**3、*CYP2D6**4、*CYP2D6**5、*CYP2D6**6这4个等位基因中任意组合的2个拷贝，而在中国人群中，携带上述等位基因的频率极低[28]。这种独特的基因分布可能造成亚洲患者5-HT_3 RA暴露量不足，HEC相关性恶心呕吐风险升高。（3）化疗输注时间等关键参数因原始记录缺失未能纳入分析，这可能低估毒性反应的异质性。研究显示，输注时间是化疗毒性反应的独立预测因素，紫杉醇3 h输注比24 h输注的神经毒性风险更高[29]。（4）急性期（0～1 d）、延迟期（2～5 d）和持续期（6～14 d）的病理机制差异可能影响预测精度，未来需开发分阶段模型。

综上所述，深度随机森林模型在预测三联止吐方案预防HEC相关性恶心呕吐的有效性方面表现最优，该模型关键预测因子以Ccr、预期性恶心呕吐、性别、年龄、HED为主。

参考文献

[1] PIECHOTTA V, ADAMS A, HAQUE M, et al. Antiemetics for adults for prevention of nausea and vomiting caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 11(11): CD012775.

[2] KENNEDY S K F, GOODALL S, LEE S F, et al. 2020 ASCO, 2023 NCCN, 2023 MASCC/ESMO, and 2019 CCO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients[J]. Support Care Cancer, 2024, 32(5): 280.

[3] YEO W, NGAI N T Y, YIP C C H, et al. Risk factors associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting among women with breast cancer receiving highly emetogenic chemotherapy: individual patient-based analysis of three prospective antiemetic trials[J]. Cancer Manag Res, 2024, 16: 283-297.

[4] MOSA A S M, HOSSAIN A M, LAVOIE B J, et al. Patient-related risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 329.

[5] KHOSRAVI B, WESTON A D, NUGEN F, et al. Demystifying statistics and machine learning in analysis of structured tabular data[J]. J Arthroplasty, 2023, 38(10): 1943-1947.

[6] EGGER J, GSAXNER C, PEPE A, et al. Medical deep learning: a systematic meta-review[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2022, 221: 106874.
[7] QAMAR T, BAWANY N Z. Understanding the black-box: towards interpretable and reliable deep learning models [J]. PeerJ Comput Sci, 2023, 9: e1629.
[8] ROBSON B, COOPER R. Glass box and black box machine learning approaches to exploit compositional descriptors of molecules in drug discovery and aid the medicinal chemist[J]. ChemMedChem, 2024, 4: e202400169.
[9] MUL FEDELE M L, DEL PILAR LÓPEZ GABEIRAS M, SIMONELLI G, et al. Multivariate analysis of the impact of sleep and working hours on medical errors: a MICE approach[J]. BMC Public Health, 2023, 23(1): 2317.
[10] ALKHAWALDEH I M, ALBALKHI I, NASWHAN A J. Challenges and limitations of synthetic minority oversampling techniques in machine learning[J]. World J Methodol, 2023, 13(5): 373-378.
[11] ZHOU Z H, FENG J. Deep forest[J]. Natl Sci Rev, 2019, 6(1): 74-86.
[12] LUNDBERG S M, ERION G, CHEN H, et al. From local explanations to global understanding with explainable AI for trees[J]. Nat Mach Intell, 2020, 2(1): 56-67.
[13] DRANITSARIS G, MOLASSIOTIS A, CLEMONS M, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. Ann Oncol, 2017, 28(6): 1260-1267.
[14] HU Z H, LIANG W H, YANG Y P, et al. Personalized estimate of chemotherapy-induced nausea and vomiting: development and external validation of a nomogram in cancer patients receiving highly/moderately emetogenic chemotherapy[J]. Medicine, 2016, 95(2): e2476.
[15] AGUIAR ZDOVC J, VAUPOTIČ M, MAROLT G, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in small cell lung cancer patients guided with informative priors[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2022, 90(4): 301-313.
[16] BÉGUIN J, MAHFOUDHI S, UZEL M, et al. Population pharmacokinetics modelling for clinical dose adjustment of carboplatin in dogs[J]. BMC Vet Res, 2024, 20(1): 575.
[17] IMAMURA Y, KIYOTA N, TAHARA M, et al. Effect of acute kidney injury and overall survival in patients with postoperative head and neck cancer who received chemoradiotherapy with cisplatin: a supplementary analysis of the phase Ⅱ/Ⅲ trial of JCOG1008[J]. Cancer Med, 2024, 13(18): e70235.
[18] 中国药学会医院药学专业委员会. 化疗所致恶心呕吐的药物防治指南[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(5): 457-473.
[19] 程颖, 柳菁菁. 《中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022年版)》解读[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(5): 351-353.
[20] NAVARI R M, AAPRO M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. N Engl J Med, 2016, 374(14): 1356-1367.
[21] PETCH J, DI S, NELSON W. Opening the black box: the promise and limitations of explainable machine learning in cardiology[J]. Can J Cardiol, 2022, 38(2): 204-213.
[22] BLACKMAN J, VEERAPEN R. On the practical, ethical, and legal necessity of clinical artificial intelligence explainability: an examination of key arguments[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2025, 25(1): 111.
[23] SAKAI C, SHIMOKAWA M, IIHARA H, et al. Low-dose olanzapine plus granisetron and dexamethasone for carboplatin-induced nausea and vomiting in patients with thoracic malignancies: a prospective multicenter phase Ⅱ trial[J]. Oncologist, 2021, 26(6): e1066-e1072.
[24] SARMA I D, BURAGOHAIN S, LAHON J, et al. Aprepitant versus olanzapine in patients of breast cancer on adriamycin and cyclophosphamide regimen: role in effectiveness of prevention of nausea and vomiting[J]. Acta Med Litu, 2025, 32(1): 118-119.
[25] BOURDEANU L, FRANKEL P, YU W, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in Asian women with breast cancer receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy[J]. J Support Oncol, 2012, 10(4): 149-154.
[26] KAISER R, SEZER O, PAPIES A, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(12): 2805-2811.
[27] PERWITASARI D A, GELDERBLOM H, ATTHOBARI J, et al. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics[J]. Int J Clin Pharm, 2011, 33(1): 33-43.
[28] ELIASEN A, DALHOFF K, MATHIASEN R, et al. Pharmacogenetics of antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 149: 102939.
[29] MEHROTRA S, SHARMA M R, GRAY E, et al. Kinetic-pharmacodynamic model of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with metastatic breast cancer treated with paclitaxel, nab-paclitaxel, or ixabepilone: CALGB 40502 (alliance)[J]. AAPS J, 2017, 19(5): 1411-1423.

(收稿日期: 2025-07-22 修回日期: 2025-12-13)
(编辑: 舒安琴)