基于 FAERS 数据库的 PARP 抑制剂相关血小板减少不良事件信号挖掘Δ

杨　敏[1*]，符大天[2]，张　卓[3]，苏　贺[1]，刘秦香[1]，程　蒙[1]，魏志霞[1#]（1. 海南省肿瘤医院肿瘤内科，海口 570100；2. 海南省妇女儿童医学中心药学部，海口 570100；3. 海南省肿瘤医院放疗科，海口 570100）

中图分类号　R969.3；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2026)10-1258-06
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2026.10.023

摘　要　目的：对引起血小板减少的肿瘤靶向治疗药物聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP）抑制剂进行数据分析及信号挖掘，为临床安全应用提供参考。方法：基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）数据库提取 2004 年第 1 季度至 2025 年第 2 季度呈报的数据，通过比例失衡法中报告比值比（ROR）法以及比例报告比（PRR）评价尼拉帕利、卢卡帕利、奥拉帕利、他拉唑帕利与血小板减少事件之间的相关性，并对血小板减少事件的主要特点（性别、年龄、发生时间及转归结局等）进行描述性分析。结果：本研究从 FAERS 数据库中共获得 PARP 抑制剂相关血小板减少不良事件报告 5 668 例，女性患者共 4 704 例（82.99%），65 岁以上患者共 2 621 例（46.24%），数据主要来源于美国 4 194 例（73.99%），不良事件结局中危及生命 623 例（10.99%）、死亡 255 例（4.50%）。尼拉帕利、卢卡帕利、奥拉帕利、他拉唑帕利相关血小板减少不良事件报告分别为 4 466 例（78.79%）、624 例（11.01%）、488 例（8.61%）、90 例（1.59%）。ROR 值分别为 6.68、3.18、2.45、7.99；PRR 值分别为 6.34、3.13、2.39、7.59。发生血小板减少的中位时间分别为 21.5、25.0、27.5、22.0 d。结论：不同 PARP 抑制剂致血小板减少的风险存在异质性，本研究观察到尼拉帕利引起血小板减少不良事件报告数最多，他拉唑帕利的使用与血小板减少事件发生的相关性最高；首次用药后的 3~4 周是重点监测时期。随着 PARP 抑制剂适应证的不断拓展，临床需高度警惕该类药物所致血小板减少。

关键词　美国食品药品监督管理局不良事件报告系统；聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂；尼拉帕利；卢卡帕利；奥拉帕利；他拉唑帕利；血小板减少

Signal Mining of Adverse Events Related to Thrombocytopenia Induced by PARP Inhibitors Based on the FAERS Database[Δ]

YANG Min[1], FU Datian[2], ZHANG Zhuo[3], SU He[1], LIU Qinxiang[1], CHENG Meng[1], WEI Zhixia[1]（1. Dept. of Medical Oncology, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570100, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou 570100, China; 3. Dept. of Radiation Oncology, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570100, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE: To perform data analysis and signal mining on poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors, a class of tumor-targeted therapeutic agents that induce thrombocytopenia, so as to provide references for their safe clinical application. METHODS: Data reported from the first quarter of 2004 to the second quarter of 2025 were extracted from the Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS) database. The reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods in disproportionality analysis were adopted to evaluate the correlation between four PARP inhibitors (niraparib, rucaparib, olaparib, talazoparib) and thrombocytopenia. A descriptive analysis was performed on the key characteristics of thrombocytopenia events, including gender, age, onset time, outcome and other relevant dimensions. RESULTS: A total of 5 668 thrombocytopenia adverse event reports associated with PARP inhibitors were retrieved from the FAERS database. Of these cases, 4 704 (82.99%) were female patients, 2 621 (46.24%) were aged over 65 years, and 4 194

Δ 基金项目：海南省卫生健康科技创新联合项目（No. WSJK2024QN104）
* 主治医师。研究方向：恶性肿瘤的内科药物治疗。E-mail：81747509@qq.com
# 通信作者：主任医师。研究方向：各种恶性肿瘤的化疗、生物免疫治疗、内分泌治疗等综合治疗。E-mail：zhixiawei@126.com

(73.99%) were reported from the United States. In terms of adverse event outcomes, 623 cases (10.99%) were life-threatening and 255 cases (4.50%) resulted in death. The thrombocytopenia reports related to niraparib, rucaparib, olaparib and talazoparib were 4 466 (78.79%), 624 (11.01%), 488 (8.61%) and 90 (1.59%), respectively. The corresponding ROR values were 6.68, 3.18, 2.45 and 7.99; the PRR values were 6.34, 3.13, 2.39 and 7.59. The median onset time of thrombocytopenia for the four agents was 21.5 d, 25.0 d, 27.5 d and 22.0 d, respectively. CONCLUSIONS: There is heterogeneity in the risk of thrombocytopenia induced by different PARP inhibitors. This study demonstrates that niraparib accounts for the largest number of thrombocytopenia adverse event reports, while talazoparib shows the strongest correlation with the occurrence of thrombocytopenia. The 3-4 weeks following initial medication serves as a critical monitoring window. With the continuous expansion of clinical indications for PARP inhibitors, high vigilance against thrombocytopenia induced by this class of agents is required in clinical practice.

KEYWORDS Food and Drug Administration adverse event reporting system; Poly (ADP-ribose) polyrerose inhibitors; Niraparib; Rucaparib; Olaparib; Talazoparib; Thrombocytopenia

肿瘤治疗所致血小板减少症(cancer therapy-induced thrombocytopenia,CTIT)指因化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等抗肿瘤治疗过程导致的血小板减少。已有数据显示聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose)polymerase,PARP]抑制剂、达沙替尼、舒尼替尼、恩美曲妥珠单抗是较常见的引起严重血小板减少症的靶向药物[1]。PARP 抑制剂导致血小板减少的机制已被证实与巨核细胞增殖和成熟的可逆性减少有关,PARP1 在巨核细胞谱系中表达,并参与血小板形成过程,而 PARP 抑制剂可通过抑制 PARP1 从而减少血小板形成[2]。CTIT 不仅会延长患者住院时间、增加医疗费用,还会降低抗肿瘤治疗的剂量强度、推迟给药时间,甚至增加出血风险造成治疗暂停,进而影响肿瘤治疗效果,严重降低患者的生存期与生活质量[3]。

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system,FAERS)数据库是一个开放性的药物警戒数据库,可对所有美国食品药品监督管理局(FDA)批准的药物不良反应进行自发性上报,有助于发现药品上市后的潜在风险信号,同时可有效地捕捉到药品说明书之外的不良事件[4],已被证实了其应用的可靠性[5-6]。本研究对 FAERS 数据库中 PARP 抑制剂相关血小板减少症的不良事件数据进行挖掘并进一步分析,旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源及处理

本研究数据来源于 FDA 官网下载的 FAERS 原始数据库,本研究下载 2004 年第 1 季度(首次对外公开,数据每季度更新发布 1 次)至 2025 年第 2 季度原始 ASCII 数据包,并导入 SAS 9.4 软件中进行数据清理及统计分析。首先根据 FDA 官方指导文件[7]提出的相应数据去重的规则进行去重。其次,自 2019 年第 1 季度后,每个季度的数据包中均存在删除报告列表,根据列表中的 CASEID 剔除报告。本研究统计不涉及缺失数据,对缺失数据未做处理。

1.2 不良反应信号挖掘

在数据库中,每一份报告均会有唯一的“首要怀疑(PS)”的药物。本研究中患者首要怀疑药物为 FDA 已批准上市的 PARP 抑制剂尼拉帕利(NIRAPARIB)、卢卡帕利(RUCAPARIB)、奥拉帕利(OLAPARIB)、他拉唑帕利(TALAZOPARIB)中的一种,同一患者的同一事件只保留唯一的报告,得到上述 4 种药物的所有不良事件报告。FAERS 数据库中不良事件名称采用《监管活动医学词典》[8](MedDRA)中的首选术语(PT)进行描述,因 MedDRA 词典每年 3 月和 9 月份进行更新,因此本研究采用 28.0 版本 MedDRA 词典对 FAERS 数据库中的 PT 名称重新校正,并获取最新版本 MedDRA 中的 PT 进行后续分析。基于上述标准,在提取的所有 PARP 抑制剂不良事件数据中,以关键词“platelet count decreased”“thrombocytopenia”“platelet production decreased”为 PT,提取以上 4 种药物相关血小板减少不良事件。

1.3 数据挖掘与统计分析

通过比例失衡法中报告比值比(ROR)法以及比例报告比(PRR)法进行统计分析。根据比例失衡法四格表和 PT 对应的报告例数计算相应的 ROR 值、PRR 值、χ^2 值和 95%置信区间(CI)。ROR 法中当 a(由目标药物导致目标事件例次数)≥3,95%CI(下限)>1,提示生成 1 个信号;PRR 法中当 a≥3,PRR 值≥2 且 χ^2≥4 则生成 1 个信号[9]。

1.4 时间-事件分析的数据清洗与处理

基于不良事件发生日期(EVENT_DT)与药物开始用药日期(START_DT)之差(TTO=EVENT_DT-START_DT)进行计算。自 FAERS 数据库中提取 START_DT、EVENT_DT,将所有日期字段统一转换为 YYYY-MM-DD 格式,无法解析的日期标记为无效日期,予以剔除;若 START_DT 或 EVENT_DT 任一缺失,则该报告不纳入时间-事件分析;若 TTO<0 则认为该报告存在因果时序倒置,予以剔除;将 TTO>365 d 的报告定义为极端值,予以剔除。

2 结果

2.1 PARP 抑制剂相关血小板减少不良事件报告的基本情况

根据上述数据处理及信号挖掘方法,2004 年第 1 季度至 2025 年第 2 季度共获得 4 种 PARP 抑制剂相关血小板减少不良事件累计报告 5 668 例。所有不良事件报告均符合美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准中关于严重不良事件的定义[10],且所有病例均具备完整的不良事件报告结局记录。

4 种药物按照事件数量排序为尼拉帕利>卢卡帕利>奥拉帕利>他拉唑帕利。分析发现，PARP 抑制剂相关血小板减少不良事件报告的基本情况有如下特点。(1)女性主导，性别分布呈现女性倾斜情况(占 82.99%)，这与 PARP 抑制剂的核心适应证为卵巢癌高度相关。值得注意的是，他拉唑帕利组中男性比例(28.89%)高于其他药物，这与其获批用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的适应证密切相关。(2)老龄化特征，近半数(46.24%)血小板减少事件发生在≥65 岁的老年患者中，卢卡帕利组中≥65 岁患者占比最高(52.72%)，提示临床在使用 PARP 抑制剂治疗老年患者时，需格外警惕血小板减少的风险。(3)卵巢癌为主要病种，作为 PARP 抑制剂最主要的应用领域，卵巢癌贡献了最多的血小板减少报告[4 534 例(79.99%)]，主要集中在尼拉帕利(83.97%)和卢卡帕利(83.49%)。20.01%的报告来自胰腺癌、输卵管癌等其他瘤种，提示随着 PARP 抑制剂适应证的不断扩展，血小板减少的风险监测需覆盖更广泛的人群。(4)医师及药师主导，接近 80%的报告来自医师、药师等专业人员，保证了不良事件信号的高可信度。(5)高住院率，28.07%的血小板减少事件导致了住院或住院时间延长，其中，他拉唑帕利的住院率最高(43.33%)，奥拉帕利次之(29.92%)，结合其较高的致死率，提示这些药物相关的血小板减少可能具有更强的临床冲击力。(6)全球范围内共监测到 255 例致死性结局，他拉唑帕利(21.11%)及奥拉帕利(17.83%)的致死率远高于尼拉帕利(3.00%)和卢卡帕利(2.40%)。这种差异可能源于药物机制或基础疾病状态，需要结合用药时长及合并用药进行进一步分析。(7)美国主导(73.99%)，由于 FAERS 是美国数据库，美国本土报告占主导；中国和日本贡献了亚洲的主要报告。奥拉帕利相关报告在中国(7.99%)和日本(25.00%)的占比较高，反映了亚洲人群在真实世界中使用 PARP 抑制剂的安全性特征。见表 1。

表 1　纳入不良事件报告的基本信息[例(%)]

项目	尼拉帕利(n=4 466)	卢卡帕利(n=624)	奥拉帕利(n=488)	他拉唑帕利(n=90)	合计(n=5 668)
性别					
女	3 708 (83.03)	568 (91.03)	366 (75.00)	62 (68.89)	4 704 (82.99)
男	115 (2.58)	34 (5.46)	63 (12.91)	26 (28.89)	238 (4.20)
未知	643 (14.39)	22 (3.53)	59 (12.00)	2 (2.22)	726 (12.81)
年龄/岁					
<18	3 (0.06)	-	1 (0.20)	1 (1.11)	5 (0.09)
18~44	223 (4.99)	75 (12.02)	24 (4.92)	18 (20.00)	340 (6.00)
45~64	1 324 (29.65)	114 (18.27)	149 (30.53)	39 (43.33)	1 626 (28.69)
≥65	2 068 (46.31)	329 (52.72)	200 (40.99)	24 (26.67)	2 621 (46.24)
未知	848 (18.99)	106 (16.99)	114 (23.36)	8 (8.89)	1 076 (18.98)
报告者					
医师	2 359 (52.82)	281 (45.03)	253 (51.84)	53 (58.89)	2 946 (51.98)
药师	1 159 (25.96)	174 (27.88)	117 (23.98)	23 (25.56)	1 473 (25.99)
消费者	704 (15.76)	116 (18.59)	83 (17.01)	3 (3.33)	906 (15.98)
其他	244 (5.46)	53 (8.50)	35 (7.17)	11 (12.22)	343 (6.05)
疾病类型					
卵巢癌	3 750 (83.97)	521 (83.49)	263 (53.89)	-	4 534 (79.99)
乳腺癌	17 (0.38)	3 (0.48)	53 (10.87)	40 (44.44)	113 (1.99)
前列腺癌	18 (0.40)	15 (2.40)	54 (11.06)	15 (16.67)	102 (1.80)
其他	681 (15.25)	85 (13.62)	118 (24.18)	35 (38.89)	919 (16.22)
报告国家					
美国	3 511 (78.63)	480 (76.94)	168 (34.43)	35 (38.89)	4 194 (73.99)
日本	320 (7.17)	46 (7.37)	122 (25.00)	11 (12.22)	499 (8.80)
中国	77 (1.72)	17 (2.72)	39 (7.99)	8 (8.89)	141 (2.49)
法国	58 (1.29)	16 (2.56)	25 (5.12)	8 (8.89)	107 (1.89)
英国	39 (0.87)	16 (2.56)	8 (1.64)	-	63 (1.11)
其他	461 (10.32)	49 (7.85)	126 (25.82)	28 (31.11)	664 (11.72)
不良事件结局[a]					
危及生命	530 (11.87)	6 (0.96)	70 (14.34)	17 (18.89)	623 (10.99)
住院或住院时间延长	1 287 (28.82)	119 (19.07)	146 (29.92)	39 (43.33)	1 591 (28.07)
致残	8 (0.18)	-	10 (2.05)	2 (2.22)	20 (0.35)
致死	134 (3.00)	15 (2.40)	87 (17.83)	19 (21.11)	255 (4.50)

注：[a]表示 1 个不良事件可能有多个结局；因数据库中严重报告结局是多选项，因此各项例数之和不等于严重报告的例数。

2.2　PARP 抑制剂相关血小板减少不良事件的报告数及信号强度

尼拉帕利、卢卡帕利、奥拉帕利、他拉唑帕利相关血小板减少事件分别为 4 466 例(78.79%)、624 例(11.01%)、488 例(8.61%)、90 例(1.59%)。ROR(95%CI)分别为 6.68(6.38~6.82)、3.18(2.92~3.40)、2.45(2.20~2.61)、7.99(6.47~

9.64)；PRR(95% CI)分别为 6.34(6.10～6.54)、3.13(2.89～3.35)、2.39(2.19～2.59)、7.59(6.27～9.18)。通过“1.3 数据挖掘与统计分析”中列出的 ROR、PRR 计算方法计算各药物相关血小板减少不良事件的信号强度。分析表明，尼拉帕利、卢卡帕利、奥拉帕利、他拉唑帕利均与血小板减少的发生具有显著相关性，信号强度排序：他拉唑帕利>尼拉帕利>卢卡帕利>奥拉帕利。

2.3 PARP 抑制剂相关血小板减少不良事件的时间-事件分析

5 668 例不良事件中，START_DT 和 EVENT_DT 均完整且可解析的报告共 4 602 例(81.19%)。TTO<0 剔除 92 例，TTO>365 d 剔除 73 例，最终纳入时间-事件分析的样本量为 4 437 例(占原始报告的 78.28%)。尼拉帕利、卢卡帕利、奥拉帕利、他拉唑帕利发生血小板减少的中位时间分别为 21.5、25.0、27.5、22.0 d，主要集中在用药后的前 3～4 周。见表 2。各药物发生血小板减少不良事件时间的特征：(1)尼拉帕利中位发生时间最短(21.5 d)，且下四分位数(P_{25})仅为 6.0 d，为四者中最低，提示部分患者在用药后第 1 周内即可出现血小板计数下降，这一发现与尼拉帕利的药品说明书(http://www.nhsa.gov.cn/attach/Ypsn2023/YPSN202300130/YPSN202300130-N1.pdf)中强调的用药第 1 个月内需每周监测血小板的建议高度吻合。(2)他拉唑帕利发生血小板减少的中位时间与尼拉帕利相近，但其 P_{25}(14.0 d)高于尼拉帕利(6.0 d)，提示其血小板减少的发生虽然也属于早期事件，但极少在用药第 1 周内出现。(3)卢卡帕利和奥拉帕利发生血小板减少中位时间分别为 25.0、27.5 d，四分位间距跨度最大，提示与尼拉帕利相比，奥拉帕利和卢卡帕利引发的血小板减少可能在用药后的 3～4 周更为常见，且两者的上四分位数(P_{75})均超过 75 d，提示存在迟发型血小板减少的可能，推测可能与药物暴露量累积或骨髓储备功能下降有关。

表 2 PARP 抑制剂相关血小板减少不良事件的时间-事件样本纳入情况

项目	尼拉帕利(n=4 466)	卢卡帕利(n=624)	奥拉帕利(n=488)	他拉唑帕利(n=90)
时间事件报告数/例(%)	3 649(81.71)	511(81.89)	371(76.02)	71(78.89)
剔除 TTO<0 报告数/例	77	7	7	1
剔除 TTO>365 报告数/例	54	9	6	4
最终纳入报告数/例(%)	3 518(78.77)	495(79.33)	358(73.36)	66(73.33)
事件发生时间/[$M(P_{25},P_{75})$,d]	21.5(6.0,51.0)	25.0(8.0,83.0)	27.5(13.0,77.0)	22.0(14.0,69.0)

3 讨论

PARP 抑制剂是一类新型的抗肿瘤靶向药物。PARP 酶在细胞内参与 DNA 单链断裂的修复过程，PARP 抑制剂通过抑制 PARP 酶的活性，阻断 DNA 单链断裂的修复，同时在存在同源重组修复缺陷(如 *BRCA* 基因突变)的肿瘤细胞中，进一步导致 DNA 双链断裂无法修复，引发“合成致死”效应，选择性地诱导肿瘤细胞死亡，目前在多种肿瘤治疗中均展现出了显著疗效[11]。尼拉帕利由于强大的 PARP 捕获机制，在晚期卵巢癌人群中具有明显获益[12-13]。卢卡帕利结合 PARP3 抑制，在铂类敏感性复发的卵巢癌中显示出良好疗效[14]。奥拉帕利首次在 *BRCA* 突变的卵巢癌患者中显示出显著的无进展生存期(PFS)优势[15]。奥拉帕利和他拉唑帕利获批用于 *BRCA* 突变的重组人源化抗人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌患者，其中他拉唑帕利比奥拉帕利表现出更优越的 PARP 捕获和更强大的肿瘤回归反应，即具有更强的血液学毒性[16]。奥拉帕利在 PROfound 试验后被批准用于 *BRCA* 突变的去势抵抗性前列腺癌患者中[17]。然而，随着临床越来越广泛的应用，该类药物所引发的并发症也逐渐受到重视。其中，PARP 抑制剂相关血小板减少因较高的发生率以及可能导致的治疗中断，使临床医生尤为关注。PARP 抑制剂引起血小板减少发生率为 14%～61%，其中 3/4 级血小板减少发生率为 1%～34%[18]。尼拉帕利的临床试验还显示出宿主因子依赖性模式，即体重较低或基础血小板计数较低的患者，血小板减少的发生率更高，因此，基于体重和血小板计数的个体化起始剂量已成为减轻严重血液学不良事件的标准做法[19-20]。

本研究通过 FAERS 数据库挖掘尼拉帕利、卢卡帕利、奥拉帕利、他拉唑帕利 4 种 PARP 抑制剂相关血小板减少的数据。结果显示，尼拉帕利的血小板减少报告数量远高于其他 PARP 抑制剂，信号强度亦居高位。他拉唑帕利绝对报告数较少，但 ROR、PRR 值最高。卢卡帕利与奥拉帕利信号强度相对较弱，但 ROR、PRR 值均>1。以上结果提示血小板减少是 PARP 抑制剂的类效应。这一发现与既往临床研究及 PRAP 抑制剂的作用机制基本一致：PARP 抑制剂通过抑制 PARP-1 和 PARP-2 酶活性，不仅干扰肿瘤细胞的 DNA 损伤修复，同时也影响骨髓中巨核细胞祖细胞的增殖与分化，从而导致血小板生成减少[18]。但需注意的是，不同 PARP 抑制剂的血小板减少信号强度存在差异，他拉唑帕利>尼拉帕利>卢卡帕利>奥拉帕利。这一梯度与各类 PARP 抑制剂的 PARP 捕获能力高度相关。PARP 捕获是指 PARP 抑制剂将 PARP 酶锁定在 DNA 损伤位点，形成毒性复合物的能力。不同的 PARP 抑制剂捕获能力差异巨大，他拉唑帕利是目前公认的 PARP 捕获能力最强的抑制剂，其捕获能力明显高于尼拉帕利，约为奥拉帕利的 100 倍[21-22]。更强的 PARP 捕获能力意味着对造血干细胞产生更强的抑制作用[23]，这解释了本研究中他拉唑帕利报告数最少但信号强度最高的现象。尼拉帕利也具有较强的 PARP 捕获能力，其组织分布广泛，骨髓暴露量较高，这与其报告数最多、信号强度居高的结果相吻合。而奥拉帕利主要以催化抑制为主，PARP 捕获能力相对较弱，因此其血小板减少信号强度最低[24]。同时，4 种药物发生血小板减少的中位时间分别为 21.5、25.0、27.5、22.0 d，主要集中在用药后的前 3～4 周。这一时间窗与 PARP 抑制剂对骨髓中巨核细胞祖细胞的抑制作用时相一致，巨核细胞分化为血小板需要 7～10 d，

而 PARP 抑制剂诱导的骨髓抑制通常在暴露后 2~3 周达到高峰[25]。上述结论与《卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南(2025 版)》[26]及所述临床研究基本一致,证明了本研究结果的可靠性。

根据本研究数据,参考上述临床研究结果及指南共识,建议临床应用 PARP 抑制剂时根据不同药物导致血小板减少的具体情况进行临床风险分层管理。(1)尼拉帕利。强调基线评估和前 2 周的密集监测,临床实践中,建议尼拉帕利采用基于基线血小板计数和体重的个体化起始剂量策略(300 mg 或 200 mg),以规避早期风险。对于基线血小板<150×10^9 L^{-1} 或体重<77 kg 的患者,应采用 200 mg 起始剂量,并在第 1 个月每周监测血常规。(2)他拉唑帕利。需关注第 3~4 周的血小板计数低谷期,前 2 个月监测频率不宜低于每 2 周 1 次。(3)奥拉帕利/卢卡帕利。虽然早期风险相对较低,但需警惕迟发型血小板减少的可能(第 2~3 个月),监测频率不应因早期无事件而放松。这一现象可能与以下机制有关:奥拉帕利主要经肾脏排泄(约 44%),在肾功能轻度减退的患者中药物半衰期延长、血药浓度缓慢累积,导致血小板抑制作用逐渐增强[27]。

本研究基于真实世界大样本数据,系统描述了 PARP 抑制剂相关血小板减少的人群特征、信号强度及发生时间,为临床风险管理提供了循证依据。但是本研究仍然存在以下局限性:(1)FAERS 数据库为自发报告,可能存在数据漏报、低报、错报、缺失或偏倚等情况;(2)FAERS 数据中仅有转归结局,未对不良反应做出分级,无法获取不同药物相关血小板减少严重程度及持续时间;(3)FAERS 数据库中不良事件报告仅关注单一药物,未考虑联合用药时药物之间的相互作用或协同效应,可能导致信号被错误归因或高估;(4)无法校正药物剂量,药物暴露水平是血小板减少不良事件发生的关键影响因素,但 FAERS 数据库中缺乏系统、准确的剂量信息,可能遗漏剂量依赖性信号且无法区分高风险给药方案;(5)无法获得患者的基线血小板水平,血小板减少不良事件的诊断与基线值密切相关,无法获知治疗前血小板计数,可能将已存在的血小板减少或由其他潜在疾病导致的下降低误判为药物相关事件,从而产生混杂偏倚;(6)难以完全去除混杂因素的影响,肿瘤本身(血液系统肿瘤或骨转移等)、并发症或其他伴随治疗均可能直接导致血小板减少,尽管本研究试图通过数据挖掘方法进行控制,但 FAERS 固有的自发报告性质使得完全剥离这些混杂效应极为困难。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库对 PARP 抑制剂相关血小板减少不良事件的数据进行挖掘,系统地分析了该类不良事件的特点。同时回顾相关文献,发现血小板减少是 PARP 抑制剂的早期剂量限制性毒性,不同药物在信号强度和发生时间上存在差异,其梯度分布与 PARP 捕获能力密切相关。临床实践中应根据药物类型及患者基线特征(年龄、性别、瘤种、肾功能),采取个体化的监测策略,以期在保证疗效的同时最大限度地降低严重血小板减少事件的发生风险,以避免推迟治疗或暂停治疗,改善患者预后并延长生存期,进一步提高肿瘤患者的生存期及生活质量。

参考文献

[1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤治疗所致血小板减少症诊疗指南 2025[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025: 7-37.

[2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. PARP 抑制剂不良反应管理的中国专家共识(2021 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(11): 1119-1130.

[3] 孙熙木, 周涵, 李雁铭, 等. 基于美国 FAERS 数据库的免疫检查点抑制剂相关血小板减少症信号挖掘与分析[J]. 中国药物警戒, 2025, 22(1): 23-28.

[4] Chen Jiaojiao, Huo Xuechen, Wang Shaoxia, et al. Data mining for adverse drug reaction signals of daptomycin based on real-world data: a disproportionality analysis of the US Food and Drug Administration adverse event reporting system[J]. Int J Clin Pharm, 2022, 44(6): 1351-1360.

[5] Jiang Wanting, Yin Shudan, Li Lingmin, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for Definity[J]. PLoS One, 2025, 20(8): e0331444.

[6] Wang Jun, Zou Dongna, Li Yuchao, et al. Drug-induced tooth discoloration: an analysis of the US Food and Drug Administration adverse event reporting system[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1161728.

[7] U. S. Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard[EB/OL]. (2017-09-28)[2026-04-10]. https://fis.fda.gov/extensions/fpdwidgets/2e01da82-13fe-40e0-8c38-4da505737e36.

[8] Zhao-Wong C A, 朱丽琳. 监管活动医学词典术语集简介与应用[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(1): 74-78.

[9] Zorych I, Madigan D, Ryan P, et al. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases[J]. Stat Methods Med Res, 2013, 22(1): 39-56.

[10] U. S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 6.0[EB/OL]. (2025-07-22)[2026-04-10]. https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverseevents/ctcae-v6.pdf.

[11] Wang Fei, Guo Zhuyi, Carr M J, et al. PARPs and PARP inhibitors: molecular mechanisms and clinical applications[J]. Mol Biomed, 2025, 6(1): 152.

[12] Wang Ling, Wang Qi, Xu Yangchun, et al. Advances in the treatment of ovarian cancer using PARP inhibitors and the underlying mechanism of resistance[J]. Curr Drug Targets, 2020, 21(2): 167-178.

[13] Li Ning, Zhu Jianqing, Yin Rutie, et al. Treatment with niraparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(9): 1230-1237.

[14] Monk B J, Parkinson C, Lim M C, et al. A randomized, phase Ⅲ trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(34): 3952-3964.

[15] Banerjee S, Moore K N, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a *BRCA* mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(12): 1721-1731.

[16] Sharma N, Bhati A, Aggarwal S, et al. PARP pioneers: using BRCA1/2 mutation-targeted inhibition to revolutionize breast cancer treatment[J]. Curr Pharm Des, 2025, 31(9): 663-673.

[17] Saad F, Armstrong A J, Shore N, et al. Olaparib monotherapy or in combination with abiraterone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and a *BRCA* mutation[J]. Target Oncol, 2025, 20(3): 445-466.

[18] Lafargue C J, Dal Molin G Z, Sood A K, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1): e15-e28.

[19] Wu Xiaohua, Zhu Jianqing, Yin Rutie, et al. Niraparib maintenance therapy using an individualised starting dose in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NORA): final overall survival analysis of a phase 3 randomised, placebo-controlled trial[J]. EClinicalMedicine, 2024, 72: 102629.

[20] Vulsteke C, Chambers S K, Pérez M J R, et al. Tolerability of the niraparib individualized starting dose in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib first-line maintenance therapy[J]. Eur J Cancer, 2024, 208: 114157.

[21] Murai J, Huang S Y N, Das B B, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors[J]. Cancer Res, 2012, 72(21): 5588-5599.

[22] Murai J, Huang SY, Renaud A, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib[J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(2):433-443.

[23] Zou Yutian, Zhang Hanqi, Chen Pangzhou, et al. Clinical approaches to overcome PARP inhibitor resistance[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 156.

[24] Ribeiro J, Hansen K, van Beek L, et al. Genetic evidence for PARP1 trapping as a driver of PARP inhibitor efficacy in *BRCA* mutant cancer cells[J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(22): gkaf1398.

[25] Shu Yamin, Ding Yufeng, He Xucheng, et al. Hematological toxicities in PARP inhibitors: a real-world study using FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J]. Cancer Med, 2023, 12(3): 3365-3375.

[26] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南(2025 版)[J]. 现代妇产科进展, 2025, 34(2): 81-94.

[27] Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(26): 2495-2505.

(收稿日期:2026-02-15　修回日期:2026-05-16)

(上接第 1257 页)

开展精准化培训,针对高频问题,由药学相关专家开展药学讲堂,编写《门诊常用药物使用速查手册》《特殊人群用药调整指南》等小工具,方便医师随时查阅;建立正向激励机制,将处方合理性指标纳入科室和医师的绩效考核体系。

综上所述,高质量的处方是患者安全、合理用药的保障。医院应定期对处方前置审核系统拦截处方问题进行回顾性点评,通过帕累托图分析汇总,发现影响不合理处方的主要问题,精准形成干预策略,不断提升合理用药管理水平。

参考文献

[1] 杨琼, 陈小华. 门急诊处方前置审核系统在保障患者用药安全中的应用效果[J]. 中国当代医药, 2022, 29(20): 144-146, 150.

[2] 陈婉文, 何燕, 何莹. 某院合理用药前置审方系统智能化刚性拦截处方分析[J]. 中国处方药, 2025, 23(1): 41-44.

[3] 林杰, 刘微, 左益檠, 等. 处方前置审核降低静脉药物调配中心用药不适宜医嘱比例的效果探讨[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(12): 1529-1532.

[4] 贾子欣. 静脉用药调配中心护理中的院内感染预防效果分析[J]. 世界临床药物, 2022, 43(5): 638.

[5] 黄萍, 朱和平. 基于帕累托图分析法的 1 800 张门诊中成药处方用药情况调查研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(8): 999-1002.

[6] 王素梅, 王晶, 谢宁, 等. 处方前置审核系统对我院门诊处方质量的影响[J]. 上海医药, 2020, 41(13): 53-56.

[7] 中国人民解放军实施《中华人民共和国药品管理法》办法[J]. 解放军药学学报, 2025, 38(2): 104-107.

[8] 卫生部. 中华人民共和国卫生部令(第 53 号): 处方管理办法[EB/OL]. (2006-02-14)[2025-11-25]. https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100068/200602/890d7c8eb1d64405a060922c93c9f900.shtml.

[9] 卫生部. 医院处方点评管理规范(试行): 卫医管发〔2010〕28 号[EB/OL]. (2010-03-03)[2025-11-25]. https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100067/201003/cab97504075048a183ffa73809db3ad1.shtml.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知: 中药成方制剂卷: 2020 年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2022: 1172.

[11] 马医宗, 丁亦凡, 陆晓彤, 等. 系统前置审核联合药师人工复核降低儿科门急诊不合理处方率的干预实践[J]. 儿科药学杂志, 2026, 32(6): 37-41.

[12] 彭燕. 基于前置审方系统的药学干预在提升门诊合理用药中的应用效果[J]. 临床医学研究与实践, 2026, 11(9): 148-151.

(收稿日期:2025-10-10　修回日期:2025-12-23)