

# 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂诱导的血小板减少症的防治研究进展

嵇映辰, 张素雅, 宋鹏飞, 封卫毅

西安交通大学第一附属医院药学部 (西安 710061)

**【摘要】**聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 (PARPi) 是过去 10 年卵巢癌治疗的突破性药物, 通过阻断参与 DNA 修复过程的酶发挥作用, 用于卵巢癌的维持治疗。但 PARPi 诱导的血小板减少不但增加患者出血风险、降低治疗药物剂量、延迟用药时间, 严重时可导致治疗终止, 应引起高度重视。本文重点介绍了 PARPi 诱导血小板减少症的发病率、发生机制、危险因素及防治方法, 为临床防治 PARPi 诱导的血小板减少症提供参考。

**【关键词】**聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂; 血小板减少症; 卵巢癌; 药品不良反应

## Poly ADP-ribose polymerase inhibitor-induced thrombocytopenia: recent advances in pathogenesis and treatments

Ying-Chen ZHUO, Su-Ya ZHANG, Peng-Fei SONG, Wei-Yi FENG

*Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an JiaoTong University, Xi'an 710061, China*

*Corresponding author: Wei-Yi FENG, Email: fengweiyi@mail.xjtu.edu.cn*

**【Abstract】** Poly ADP-ribose polymerase inhibitor (PARPi) is the breakthrough drug for ovarian cancer over the past decade. PARPi is used for the maintenance treatment of ovarian cancer by blocking enzymes involved in the DNA repair process. However, PARPi-induced thrombocytopenia not only increases the risk of bleeding in patients, reduces the dose of therapeutic drugs, delays the duration of medication, but also leads to the termination of treatment in severe cases, and great attention should be paid to PARPi-induced thrombocytopenia. This paper focuses on the incidence, mechanisms, risk factors, prevention and treatment methods for PARPi-induced thrombocytopenia, as to provide references for clinical prevention and treatment of PARPi-induced thrombocytopenia.

**【Keywords】** Poly ADP-ribose polymerase inhibitor; Thrombocytopenia; Ovarian cancer; Adverse drug reaction

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202311002

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2022JM-589)

通信作者: 封卫毅, 博士, 主任药师, Email: fengweiyi@mail.xjtu.edu.cn

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

卵巢癌是发病率和病死率最高的妇科恶性肿瘤之一。2020年我国约有5.5万卵巢癌新发病例，约有3.8万妇女死于卵巢癌<sup>[1]</sup>。手术和化疗是卵巢癌治疗的主要手段，但约70%的患者在初始治疗的3年内复发，5年总生存率仅为20%~30%<sup>[2]</sup>。随着近年上市的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂（poly ADP-ribose polymerase inhibitor, PARPi）的临床应用，卵巢癌患者的复发时间显著延迟，5年生存率显著提高<sup>[3]</sup>。PARPi是靶向作用于聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP）的抗肿瘤药物，可用于卵巢癌的维持治疗。截至目前，已有6种PARPi获得美国食品药品监督管理局（FDA）和（或）我国国家药品监督管理局（NMPA）批准上市，按照上市时间排序依次为奥拉帕利、卢卡帕利、尼拉帕利、他拉唑帕利、氟唑帕利和帕米帕利，为卵巢癌患者的治疗提供了更多选择。但随着PARPi在临床使用范围、强度的不断扩大，针对其不良反应的报道也日益增多。血小板减少症是PARPi治疗的常见血液学不良反应之一。鉴于PARPi诱导的血小板减少症治疗的困难性和出血风险的严重性，临床应用时应引起重视。本研究介绍了PARPi致血小板减少的发生率、发生机制及防治方法，并总结了血小板减少的风险因素、治疗建议以及可用于纠正血小板降低的治疗药物，以期为临床应用提供参考，促进对PARPi的合理使用和规范管理。

## 1 PARPi诱导的血小板减少症的发生率和发生时间

不同的PARPi引起血小板减少症的发生频率和严重程度存在差异。在全球人群中，奥拉帕利

相关血小板减少的平均发生率为14.0%，≥3级发生率为3.0%<sup>[4-5]</sup>。在亚洲人群中，奥拉帕利相关血小板减少的发生率为8.1%，≥3级发生率为2.7%<sup>[6]</sup>；其与贝伐珠单抗联合治疗致血小板减少症的发生率并未显著增加（总体发生率为8%，≥3级发生率为2%）<sup>[7]</sup>。卢卡帕利引起血小板减少症的发生率为29.0%，≥3级发生率为5.0%，因该不良反应导致治疗中断、减量或终止治疗的比例分别为17%、11%和3%<sup>[8]</sup>。尼拉帕利引发的血小板减少症更为常见，总体发生率为61.3%，≥3级发生率为33.8%，有3.3%的患者因出现严重血小板减少而终止治疗<sup>[9]</sup>。接受氟唑帕利治疗的患者，有50.3%出现血小板减少，其中3~4级占16.8%，导致治疗中断或减量的比例分别为16.0%和8.8%<sup>[10]</sup>。帕米帕利导致血小板减少的发生率为45.1%，≥3级发生率为8.8%，导致治疗中断、减量或终止治疗的比例分别为7.6%、3.2%和0.0%<sup>[11]</sup>。上述研究结果显示，不同PARPi引起血小板减少症的发生率存在显著差异，总体发生率从高到低依次为尼拉帕利、氟唑帕利、帕米帕利、卢卡帕利、奥拉帕利。此外，尼拉帕利、氟唑帕利和帕米帕利说明书提示，药物治疗至发生≥3级血小板减少的中位时间分别为23.0、29.0、35.0 d，见表1。

综上，与PARPi相关的血小板减少症通常发生于治疗早期且大多是1~2级，总体发生率为14.0%~61.3%，3级以上发生率为3.0%~33.8%，其中尼拉帕利相关血小板减少发生率较高更应引起重视。临床使用前，医务工作者应充分考虑患者的骨髓造血功能，服药期间做好用药教育，使患者在依从医嘱按时服药同时，重视可能引起的严重不良反应，定期监测血常规。

表1 PARPi诱导的血小板减少症的发生率和发生时间

Table 1. The incidence and timing of PARPi-induced thrombocytopenia

药名	发生率 (%)		发生比例 (%)			中位发生时间 (d)
	所有级别	≥3级	治疗中断	减量	终止治疗	
奥拉帕利	14.0	3.0	-	-	1.0	-
卢卡帕利	29.0	5.0	17.0	11.0	3.0	-
尼拉帕利	61.3	33.8	-	-	3.3	任何级别: 22.0; ≥3级: 23.0
氟唑帕利	50.3	16.8	16.0	8.8	-	≥3级: 29.0 (范围: 11~478)
帕米帕利	45.1	8.8	7.6	3.2	0.0	≥3级: 35.0 (范围: 5~624)

注：不良反应按照美国常见不良反应用语评定标准5.0（CTCAE 5.0）进行评定；-为无数据

## 2 PARPi导致血小板减少的发生机制

PARP 是由 17 种核酶构成的蛋白质超家族，在 DNA 单链断裂的碱基切除修复途径中起着重要作用。其中 PARP-1 和 PARP-2 是 PARP 家族中最主要的成员，分别承担家族 85%~90% 和 10%~15% 的功能<sup>[12]</sup>。PARPi 主要通过阻断 PARP-1 和（或）PARP-2，抑制 DNA 单链断裂的碱基切除修复途径，最终杀死癌细胞。目前主流观点认为，PARPi 的细胞毒作用可以归因于两个不同但相互关联的机制：一方面，PARPi 在结构上与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 + (NAD<sup>+</sup>) 类似，能够竞争性结合 PARP-1 和（或）PARP-2 催化活性位点，阻断多聚 ADP-核糖 (PAR) 链的合成，抑制 DNA 修复效应物的募集、染色质重塑和 DNA 修复，在癌细胞中诱导 DNA 损伤、凋亡和细胞死亡<sup>[13]</sup>。另一方面，PARPi 还能稳定 DNA-PARP 复合物，阻碍 DNA 和 PARP 的解离，导致 PARP-1 和（或）PARP-2 被困在 DNA 损伤处，这一过程被称为 PARP 的“捕获”，从而无法启动正常的 DNA 修复过程<sup>[2,13]</sup>。

PARPi 治疗相关不良反应与药物的脱靶效应相关。PARP-1 也表达于巨核细胞谱系中，参与调节骨髓细胞的分化，血小板是由成熟巨核细胞浆裂解形成的<sup>[14]</sup>。因此，PARPi 可通过抑制 PARP-1，影响巨核细胞增殖和成熟，从而减少血小板的生成<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>发现，PARPi 诱导的 PARP-1 捕获是骨髓毒性的关键驱动因素。临床使用的 PARPi 对 PARP-1 的捕获能力不同，强弱顺序依次为：他拉唑帕利 > 尼拉帕利 > 卢卡帕利 = 奥拉帕利 > 维利帕利，不同药物 PARP-1 捕获能力的差异在某种程度上与血小板毒性相关<sup>[13]</sup>。另外，PARP 也是细胞凋亡相关途径的作用底物，与血小板的生成相关，PARPi 也可能通过抑制这一途径诱发血小板减少<sup>[17]</sup>。

## 3 PARPi诱导的血小板减少症的危险因素

### 3.1 药物剂量

使用 PARPi 后血小板减少的发生与用药剂量密切相关，其发生率随着剂量的增加而增加<sup>[18-22]</sup>。研究<sup>[18]</sup>发现，分别使用 300 mg, bid 和 400 mg, bid 奥拉帕利片治疗，患者 ≥ 3 级血小板减少

症的发生率为 0% 和 18%。I 期临床研究<sup>[19-21]</sup>中，使用大剂量卢卡帕利、氟唑帕利、帕米帕利治疗的患者，血小板减少症发生率较使用小剂量的患者明显升高（71.4% vs. 12.5%，75.0% vs. 12.5%，42.9% vs. 0%）。尼拉帕利因血小板减少症而减量或停药的比例最高<sup>[9]</sup>。NOVA 研究<sup>[22]</sup>中，尼拉帕利日剂量 200 mg 或 100 mg 的患者发生 3/4 级血小板减少症的总体风险为 2.2%~3.9%，而日剂量调整为 300 mg 时，血小板减少症的风险上升至 33.8%。因此，PARPi 使用剂量过高可增大血小板减少症的发生风险。

### 3.2 药物相互作用

大多数 PARPi（奥拉帕利、卢卡帕利、氟唑帕利、帕米帕利）通过肝药酶代谢，当与其他肝药酶抑制剂合用时，可引起 PARPi 体内暴露量增加，导致严重不良反应<sup>[23]</sup>。如奥拉帕利主要由 CYP3A4/5 代谢，应避免与 CYP3A 强 / 中效抑制剂合用。卢卡帕利主要通过 CYP2D6 代谢，与 CYP2D6 抑制剂合并使用应谨慎。氟唑帕利主要由 CYP3A4 代谢，应避免与 CYP3A4 中效抑制剂合用。帕米帕利主要经 CYP2C8 代谢，与 CYP2C8 强抑制剂合用需谨慎。此外，奥拉帕利、尼拉帕利还是 P-糖蛋白 (P-gp) 底物，和 P-gp 强抑制剂合用也会增加奥拉帕利、尼拉帕利体内水平<sup>[24]</sup>。因此，任何肝药酶或 P-gp 抑制剂都可能与 PARPi 产生相互作用，增加 PARPi 血小板毒性的发生风险，在临床使用过程中应全面评估药物相互作用的影响、权衡利弊使用<sup>[24-25]</sup>。

### 3.3 患者基线体重与血小板计数

NOVA 研究<sup>[26]</sup>表明，患者基线体重或基线血小板计数 (Plt) 是尼拉帕利导致血小板减少的独立危险因素。接受标准剂量尼拉帕利治疗的第 1 个月内，基线体重 < 77 kg 或基线 Plt < 150 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup> 的患者，其严重血小板减少发生率 (35%) 约为基线体重 ≥ 77 kg 或基线 Plt ≥ 150 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup> 患者 (12%) 的 3 倍。然而，基线体重或基线 Plt 并非卢卡帕利相关血小板减少的风险因素<sup>[27]</sup>。其他 PARPi 相关血小板减少症与上述风险因素的关联有待进一步证实。

### 3.4 患者肾功能状态与血清白蛋白水平

PARPi 既是肾脏转运蛋白 MATE1 和 MATE2 的底物，又是其抑制剂<sup>[28]</sup>，可通过抑制 MATE 蛋白活性，从而减少 PARPi 或其代谢产物经肾脏

排泄, 导致血药浓度升高。同时, PARPi 血浆蛋白结合率高, 如果血清白蛋白水平降低则可能导致游离药物浓度增加, 进而增加潜在的毒性风险。一项小样本临床研究<sup>[28]</sup>结果显示, 肾功能不全(肌酐清除率 $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ )和低蛋白血症( $< 3.5 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ )可作为尼拉帕利诱发血小板减少的潜在风险因素。卢卡帕利的血药浓度在肾功能损伤患者中有所增加, 但并未观察到其血药浓度上升对药物安全性有临床意义的影响<sup>[29]</sup>。此外, 尚不清楚患者肾功能状态和血清白蛋白水平对其他 PARPi 相关血小板减少症发生风险的影响。

### 3.5 患者肝功能状态

在一项评估 6 例中度肝功能损伤患者使用卢卡帕利的安全性研究<sup>[30]</sup>中, 1 例患者出现了治疗相关的血小板减少。但截止目前, 肝功能状态能否作为卢卡帕利或其他 PARPi 致血小板减少症发生的风险因素还未得到很好的阐明。

综上, 目前尚未建立权威的 PARPi 致血小板减少的风险预测模型。因此, 用药期间定期检测血液学指标, 根据血小板计数变化及时调整用药或对症处理十分重要。

## 4 PARPi诱导的血小板减少症的防治

### 4.1 指南推荐的PARPi诱导的血小板减少症的防治方案

《中国临床肿瘤学会(CSCO)卵巢癌诊疗指南 2022 版》<sup>[31]</sup>建议, 在 PARPi 治疗期间, 应至少每 28 d 监测一次患者的血小板水平。若患者出现血小板减少, 还需排除其他可能引起 Plt 下降的原因, 一旦排除其他原因, 则根据 Plt 将不良反应严重程度分为 1~4 级。临床医生根据分级结果及不同 PARPi 的药物减量/停药原则进行处理。同时, 可选择药物治疗, 如重组人血小板生成素(rhTPO)、重组人白细胞介素 11(rhIL-11)和血小板生成素受体激动剂(TPO-RAs), 使 Plt 恢复正常。一般情况下, 当患者首次发生 1~2 级血小板减少( $50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{Plt} < \text{正常值下限}$ )时, 可在密切监测 Plt 及出血的情况下继续使用 PARPi, 必要时口服 TPO-RA 治疗<sup>[31-32]</sup>。当患者首次发生 3~4 级血小板减少( $\text{Plt} < 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ )时, 需暂停使用 PARPi, 并考虑输注血小板和(或)使用 rhIL-11、rhTPO、TPO-RA 对症治疗, 待 Plt 恢复至  $(50 \sim 75) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  以上时, 按规定减量

或停止 PARPi 治疗<sup>[31-32]</sup>。尼拉帕利的使用管理更加严格, 接受尼拉帕利治疗的患者首次发生 1~2 级血小板减少时, 就应暂停用药, 待 Plt 恢复至  $\geq 100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  时采用原剂量或按照说明书规定减量后重新开始治疗<sup>[31-32]</sup>。

### 4.2 PARPi诱导的血小板减少症治疗药物

#### 4.2.1 rhTPO

rhTPO 是以中国仓鼠卵巢细胞作为宿主细胞进行分泌型表达, 经提纯所制成的全长糖基化血小板生成素(TPO)。rhTPO 通过刺激巨核细胞生成的各阶段, 包括促进造血干细胞定向分化为巨核系祖细胞、促进巨核祖细胞的增殖和分化、促进血小板释放并调控血小板浓度及促进血小板活性等过程, 产生升高 Plt 的作用<sup>[33]</sup>。

rhTPO 需皮下注射、冷藏储存、用药成本高, 其用法用量、给药和停药时机等见表 2, 总体安全有效, 不良反应可控, 偶有发热、肌肉酸痛、头晕等, 一般无需处理, 多可自行恢复。需要注意的是, rhTPO 与内源性 TPO 相似, 使用后可能引起 TPO 中和性抗体的产生并导致血小板减少<sup>[34]</sup>。

#### 4.2.2 rhIL-11

rhIL-11 是由大肠埃希菌合成的融合蛋白经纯化、切割而获得的促血小板生长因子。rhIL-11 可直接刺激造血干细胞和巨核祖细胞的增殖, 诱导巨核细胞的成熟分化, 增加体内 Plt。研究显示, rhIL-11 可减低肿瘤治疗相关血小板减少的严重程度, 缩短病程, 减少血小板的输注<sup>[35]</sup>。

rhIL-11 的用法用量、给药和停药时机等见表 1。rhIL-11 的不良反应多数为轻至中度, 主要表现为乏力、发热、水肿、心动过速、过敏等, 停药后均能迅速消退。由于 rhIL-11 可能激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统导致水钠潴留, 甚至诱发心房颤动, 所以用药期间建议限制钠盐摄入量, 监测患者体重和观察患者体征, 适当可给予保钠排钾利尿剂。同时, 如患者合用抗血管新生药物有可能诱发心律失常<sup>[36]</sup>。

#### 4.2.3 TPO-RAs

TPO-RAs 尚未获批用于肿瘤治疗相关的血小板减少症, 但其对多种原因引起的血小板减少症也具有广泛疗效。多个早期临床试验和观察性研究显示, TPO-RAs 治疗恶性实体瘤患者化疗相关血小板减少具有较好的疗效和安全性, 且相较于 rhTPO 不会产生内源性 TPO 中和抗体<sup>[37-41]</sup>。因此,

表2 rhTPO与rhIL-11比较  
Table 2. Comparison between rhTPO and rhIL-11

项目	rhTPO	rhIL-11
用药时机	化疗后 6~24 h	化疗后 24~48 h
用法用量	300 U · kg <sup>-1</sup> , 皮下注射, qd	25~50 μg · kg <sup>-1</sup> , 皮下注射, qd
疗程	预防时疗程是14 d, 治疗时疗程与Plt提升情况有关	预防时疗程是14 d, 治疗时疗程与Plt提升情况有关
停药时机	Plt ≥ 100 × 10 <sup>9</sup> · L <sup>-1</sup> , 或较用药前升高 ≥ 50 × 10 <sup>9</sup> · L <sup>-1</sup> , 或使用超过14 d	Plt ≥ 100 × 10 <sup>9</sup> · L <sup>-1</sup> , 或较用药前升高 ≥ 50 × 10 <sup>9</sup> · L <sup>-1</sup> , 或使用超过14 d
注意事项	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 适用于Plt低于50 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>且医师认为有必要升高Plt治疗的患者;</li> <li>2. 使用过程中应定期检查血常规, 一般应隔日1次, 密切注意外周Plt变化, 达到所需指标时, 应及时停药;</li> <li>3. 过量使用或常规应用于特异质患者可能导致Plt过度升高, 可能会导致并发血栓/血栓栓子形成</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 器质性心脏病患者, 尤其是充血性心衰及房颤、房扑病史的患者慎用;</li> <li>2. 使用过程中应警惕过敏反应发生的可能, 一旦发生过敏反应应永久停用;</li> <li>3. 使用期间应注意毛细血管渗漏综合征的监测, 如体重增加、浮肿、胸腔积液等</li> </ol>

在评估患者的病情及治疗情况后, TPO-RA也是治疗 PARPi 相关血小板减少的选择, 《CSCO 卵巢癌诊疗指南 2023》中将 TPO-RA 纳入 II 级推荐<sup>[31]</sup>。目前国内获批上市的 TPO-RA 包括皮下注射的肽类药物罗普司亭和口服非肽类小分子药物艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、海曲泊帕。

罗普司亭是通过 DNA 重组技术产生的 IgG-Fc 融合蛋白, 可结合于骨髓巨核细胞上的 TPO 受体并激活下游信号通路, 促进血小板生成。目前, 罗普司亭应用于治疗肿瘤相关血小板减少症的研究最成熟, 能显著提高化疗相关血小板减少症患者的 Plt<sup>[37]</sup>。美国国立综合癌症网络造血生长因子指南 (2022 版)<sup>[38]</sup> 推荐罗普司亭用于治疗化疗相关血小板减少症。因此, 在征得患者知情同意的前提下, 罗普司亭可以超说明书用于治疗 PARPi 诱导的血小板减少症。需要注意的是, 罗普司亭 IgG-Fc 片段可与新生儿受体结合, 使其半衰期延长至 120~140 h, 给药频次为每周 1 次。不良反应方面, 罗普司亭可能增加患者静脉血栓栓塞的风险。

艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、海曲泊帕都是通过骨髓巨核细胞上的 TPO 受体的跨膜结构域结合, 刺激巨核细胞的增殖和分化, 促进血小板生成。目前, 已开展了多项艾曲波帕针对肿瘤治疗相关血小板减少的临床研究, 但这些临床研究都属于预防性用药范畴, 治疗性应用的临床效果及安全性尚有待进一步的验证<sup>[39-41]</sup>。阿伐曲泊帕已获批为罕见病用药, 指定用于治疗化疗相关血小

板减少。然而, 一项 III 期临床数据<sup>[42]</sup> 显示, 与接受安慰剂的患者相比, 阿伐曲泊帕可增加初次化疗的卵巢癌、肺癌或膀胱癌患者的 Plt, 但并未显著减少需要输注血小板、化疗剂量减少或化疗延迟的患者的比例 (主要终点), 因此, 有必要对阿伐曲泊帕的作用进行深入研究。海曲泊帕在肿瘤化疗所致血小板减少症领域的相关研究正在进行中, 期待能够带来预期的好结果。肝毒性是非肽类 TPO-RA 常见的不良反应, 在 TPO-RA 治疗期间应监测肝功能指标。非肽类 TPO-RA 使用时也可能增加患者血栓栓塞性并发症的风险。

## 5 结语

血小板减少症是 PARPi 的常见不良反应。用药前全面地风险评估和及时地治疗, 可保障 PARPi 治疗按时、足剂量、足疗程进行。PARPi 相关的血小板减少与多种因素有关, 但目前尚缺乏全面准确的风险预判模型。在治疗方面, 结合患者具体情况判断, 适时给予 rhIL-11、rhTPO、TPO-RA 等促血小板生成药物治疗, 可提高患者 Plt。同时, 强化 PARPi 诱导血小板减少的风险意识、建立风险评级, 对患者 PARPi 诱导血小板减少的防治给出个体化的合理安全的治疗、管理和监护。

## 参考文献

1 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2021, 13(3):

- 63–69. [Cao MM, Chen WQ. Interpretation on the global cancer statistics of GLOBOCAN 2020[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version), 2021, 13(3): 63–69.] DOI: 10.12037/YXQY.2021.03–10.
- 2 孔北华, 刘继红, 黄鹤, 等. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南 (2022 版) [J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(8): 561–572. [Kong BH, Liu JH, Huang H, et al. A clinical guide to using PARP inhibitors in ovarian cancer[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2022, 31(8): 561–572.] DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2022.08.001.
- 3 Makin S. What's next for PARP inhibitors?[J]. Nature, 2021, 600(7889): S36–S38. DOI: 10.1038/D41586–021–03714–W.
- 4 Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 620–631. DOI: 10.1016/S1470–2045(21)00073–5.
- 5 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858.
- 6 Gao QL, Zhu JQ, Zhao WD, et al. Olaparib maintenance monotherapy in Asian patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: phase III trial (L-MOCA)[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(11): 2278–2285. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–21–3023.
- 7 Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(25): 2416–2428. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361.
- 8 Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(5): 710–722. DOI: 10.1016/S1470–2045(20)30061–9.
- 9 Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(22): 2154–2164. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310.
- 10 Li N, Zhang YZ, Wang J, et al. Fuzuloparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (FZOCUS-2): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(22): 2436–2446. DOI: 10.1200/JCO.21.01511.
- 11 Wu X, Zhu J, Wang J, et al. Pamiparib monotherapy for patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian cancer previously treated with at least two lines of chemotherapy: a multicenter, open-label, phase II study[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(4): 653–661. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–21–1186.
- 12 Luo X, Kraus WL. On PAR with PARP: cellular stress signaling through poly (ADP-ribose) and PARP-1[J]. Genes Dev, 2012, 26(5): 417–432. DOI: 10.1101/gad.183509.111.
- 13 Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic[J]. Science, 2017, 355(6330): 1152–1158. DOI: 10.1126/science.aam7344.
- 14 Bai P. Biology of poly(ADP-Ribose) polymerases: the factotums of cell maintenance[J]. Molecular Cell, 2015, 58(6): 947–958. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.01.034.
- 15 Wang S, Guo M, Zhang X, et al. PARP inhibitor-related haemorrhages: what does the real-world study say?[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1070343. DOI: 10.3389/fonc.2023.1070343.
- 16 Hopkins TA, Ainsworth WB, Ellis PA, et al. PARP1 trapping by PARP inhibitors drives cytotoxicity in both cancer cells and healthy bone marrow[J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(2): 409–419. DOI: 10.1158/1541–7786.MCR–18–0138.
- 17 冯征, 吴小华. PARP 抑制剂用于铂敏感复发卵巢癌患者维持治疗的血液学毒性概述 [J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(4): 299–304. [Feng Z, Wu XH. Hematological toxicities of maintenance PARP inhibitors for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J]. China Oncology, 2020, 30(4): 299–304.] DOI: 10.19401/j.cnki.1007–3639.2020.04.009.
- 18 Mateo J, Moreno V, Gupta A, et al. An adaptive study to determine the optimal dose of the tablet formulation of the PARP inhibitor olaparib[J]. Target Oncol, 2016, 11(3): 401–415. DOI: 10.1007/s11523–016–0435–8.
- 19 Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I–II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with

- germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4095-4106. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2796.
- 20 Li H, Liu R, Shao B, et al. Phase I dose-escalation and expansion study of PARP inhibitor, fluzoparib (SHR3162), in patients with advanced solid tumors[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(3): 370-382. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.03.08.
- 21 Xu B, Yin Y, Dong M, et al. Pamiparib dose escalation in Chinese patients with non-mucinous high-grade ovarian cancer or advanced triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(1): 109-118. DOI: 10.1002/cam4.3575.
- 22 Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9): 882-892. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70240-7.
- 23 中国药师协会肿瘤专科药师分会, 中国抗癌协会肿瘤临床药学专业委员会, 浙江省抗癌协会肿瘤临床药学专业委员会, 等. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂药物相互作用管理中国专家共识(2023版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(7): 585-594. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20221223-00849.
- 24 Wang C, Li J. Haematologic toxicities with PARP inhibitors in cancer patients: an up-to-date meta-analysis of 29 randomized controlled trials[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(3): 571-584. DOI: 10.1111/jcpt.13349.
- 25 Zhou JX, Feng LJ, Zhang X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 3009-3017. DOI: 10.2147/DDDT.S147726.
- 26 Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1784-1792. DOI: 10.1093/annonc/mdy181.
- 27 Konecny GE, Oza AM, Tinker AV, et al. Population exposure-efficacy and exposure-safety analyses for rucaparib in patients with recurrent ovarian carcinoma from Study 10 and ARIEL2[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161: 668-675. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.03.015.
- 28 Smith JA, Le T, Martin GA, et al. Identifying the need to refine the potential patient risk factors for niraparib-induced thrombocytopenia[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(2): 265-269. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.11.024.
- 29 Green ML, Ma SC, Goble S, et al. Population pharmacokinetics of rucaparib in patients with advanced ovarian cancer or other solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2022, 89: 671-682. DOI: 10.1007/s00280-022-04413-7.
- 30 Grechko N, Skarbova V, Tomaszewska-Kiecana M, et al. Pharmacokinetics and safety of rucaparib in patients with advanced solid tumors and hepatic impairment[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 88: 259-270. DOI: 10.1007/s00280-021-04278-2.
- 31 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 编著. 中国临床肿瘤学会(CSCO)卵巢癌诊疗指南-2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- 32 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. DOI: 10.19538/j.fk2021110111.
- 33 Kuter DJ. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag[J]. *Blood Rev*, 2022, 53: 100909. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100909.
- 34 Yan D, Yang J, Gao YF, et al. Combination of thrombopoietin receptor agonist and recombinant human thrombopoietin for treating cancer therapy induced thrombopenia[J]. *Blood*, 2022, 140(S1): 1. DOI: 10.1182/BLOOD-2022-164490.
- 35 方静, 张荣艳, 肖承京. 白细胞介素 11 的细胞生物学作用及防治疾病的研究进展[J]. *实用临床医学*, 2005, 6(8): 150-152. [Fang J, Zhang RY, Xiao CJ. Research progress on the cellular biological effects of interleukin-11 and its prevention and treatment of diseases[J]. *Practical Clinical Medicine*, 2005, 6(8): 150-152.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-8194.2005.08.089.
- 36 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 中国临床肿瘤学会抗白血病联盟, 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会, 等. 重组人白介素-11 防治血小板减少症临床应用中国专家共识(2021年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(12): 1129-1137. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.12.014.
- 37 Soff GA, Miao Y, Bendheim G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. *J*

- Clin Oncol, 2019, 37(31): 2892–2898. DOI: 10.1200/JCO.18.01931.
- 38 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic growth factors (2023.v1)[EB/OL]. (2023) [2023-09-06]. [https://www.nccn.org/professional/physician\\_gls/pdf/growthfactors.pdf](https://www.nccn.org/professional/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf).
- 39 Winer ES, Safran H, Karaszewska B, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with advanced solid tumors receiving gemcitabine-based chemotherapy: a randomized, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(6): 765–776. DOI: 10.1007/s12185-017-2319-9.
- 40 Kellum A, Jagiello-Grusfeld A, Bondarenko IN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in patients receiving carboplatin/paclitaxel for advanced solid tumors[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(10): 2339–2346. DOI: 10.1185/03007995.2010.510051.
- 41 Winer ES, Safran H, Karaszewska B, et al. Eltrombopag with gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced solid tumors: a randomized phase I study[J]. *Cancer Med*, 2015, 4(1): 16–26. DOI: 10.1002/cam4.326.
- 42 Al-Samkari H, Kolb-Sielecki J, Safina SZ, et al. Avatrombopag for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-haematological malignancies: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(3): e179–e189. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00001-1.

收稿日期: 2023年04月29日 修回日期: 2023年09月06日  
本文编辑: 沈静怡 杨燕