

· 论著 · 二次研究 ·

奥拉帕利所致不良反应病例文献分析



王佳凌¹, 邹东²

1. 宁波市第六医院药学部 (浙江宁波 315040)
2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院药学部 (杭州 310016)

【摘要】目的 探讨奥拉帕利不良反应的发生规律和临床特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索 CNKI、WanFang Data、VIP、PubMed、Web of Science、Embase 数据库, 搜集关于奥拉帕利不良反应的个案报道或病例分析, 并对患者基本信息、药物使用情况以及不良反应的诱导时间、临床表现、处理和转归等信息进行统计分析。**结果** 共收集到奥拉帕利不良反应个案报道 20 篇, 涉及 23 例患者, 25 例次不良反应; 其中男性 6 例, 女性 17 例; 50 岁以上患者居多 (20 例, 86.96%), 平均年龄 (61.60 ± 9.52) 岁; 原患疾病主要为卵巢癌 (14 例, 60.87%); 不良反应诱导时间在 180 d 内的病例较多 (20 例次, 80.00%); 不良反应主要涉及血液系统 (28.00%)、呼吸系统 (24.00%) 和皮肤 (24.00%); 3 例患者停药后好转, 2 例患者减少剂量使用后好转, 11 例患者停药并对症治疗好转; 1 例患者停药并对症治疗死亡, 4 例患者未停药后死亡; 2 例患者未提及好转情况。**结论** 奥拉帕利相关不良反应需引起高度重视, 要加强用药监测, 在发生不良反应后及时减量或停止给药, 以降低临床用药风险。

【关键词】 奥拉帕利; 药品不良反应; 病例报道; 文献分析

【中图分类号】 R 979.1 **【文献标识码】** A

Literature analysis of adverse reactions induced by olaparib

WANG Jialing¹, ZOU Dong²

1. Department of Pharmacy, Ningbo No.6 Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China
 2. Department of Pharmacy, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China
- Corresponding author: ZOU Dong, Email: zoudong16@zju.edu.cn

【Abstract】Objective To analyze the occurrence regularities and clinical characteristics of the adverse reactions induced by olaparib, and provide a reference for rational drug use in clinical practice. **Methods** The case reports and case analyses of the adverse reactions induced by olaparib were retrieved from databases of CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed, Web of Science, Embase, and conduct statistical analysis on the basic information of patients, the use of drugs, the induction time of adverse reactions, clinical manifestations, treatment, and outcomes. **Results** A total of 20 case reports of adverse reactions to olaparib were collected, involving 23 patients and 25 adverse reactions, including 6 males and 17 females. The majority of patients were over 50 years old (20 cases, 86.96%), with an average age of (61.60±9.52) years. The main underlying disease was ovarian cancer (14 cases, 60.87%). The occurrence time of adverse reactions is relatively evenly distributed

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202411077

通信作者: 邹东, 硕士, 主管药师, Email: zoudong16@zju.edu.cn

in different periods, with a higher probability of occurring within 180 days (20 cases, 80.00%). Adverse reactions mainly involved the blood system (28.00%), respiratory system (24.00%), and skin system (24.00%). Three patients recovered after discontinuing the medication, two patients recovered after reducing the dosage, and 11 patients recovered after discontinuing the medication and receiving symptomatic treatment. One patient died after discontinuing medication and receiving symptomatic treatment, while four patients died before discontinuing medication. Two patients did not mention any improvement. **Conclusion** Adverse reactions related to olaparib should be highly valued, and medication monitoring should be strengthened to reduce or stop administration promptly after adverse reactions occur, to reduce the risks of clinical medication.

【Keywords】 Olaparib; Adverse drug reactions; Case report; Literature analysis

奥拉帕利是一种口服聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerases, PARP) 抑制剂, 于 2014 年 12 月获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 2018 年 8 月获我国国家药品监督管理局批准上市, 2019 年被纳入我国国家基本医疗保险药品目录。PARP 参与 DNA 转录和 DNA 断裂的修复, 奥拉帕利作为 PARP 抑制剂, 通过结合 PARP1 或 PARP2 催化位点, 抑制 PARP 酶活性, 以“合成致死”的机制诱导细胞死亡从而抑制 DNA 修复能力发挥抗肿瘤作用^[1]。同源 DNA 修复存在明显缺陷 (双链断裂修复存在缺陷) 的肿瘤似乎易受 PARP 抑制剂治疗的影响, 包括与乳腺癌相关基因 1/2 (breast cancer-related gene 1/2, *BRCA 1/2*) 种系或体细胞突变相关的肿瘤^[2]。国内外多项诊疗指南与专家共识^[3-5]推荐奥拉帕利用于卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌等恶性肿瘤的术后维持治疗。奥拉帕利中英文说明书中记载的常见不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 包括恶心、呕吐、腹泻、疲劳、贫血、中性粒细胞减少症等。随着临床应用增加, 其 ADR 报道也越来越多。目前国内对奥拉帕利所致 ADR 的研究较少, 为进一步了解该药临床应用的安全性, 本研究收集奥拉帕利所致 ADR 的国内外文献病例报道进行分析, 为临床安全用药和相关 ADR 的识别与处理提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

(1) 奥拉帕利导致 ADR 的病例报道, 包括个案报道或病例分析; (2) 患者一般资料与临床治疗信息相对完整, 至少包括患者性别、年龄

以及主要 ADR 临床表现; (3) 采用 Naranjo's 评估量表^[6]对奥拉帕利与 ADR 的关联性进行评估, 或对因果关系进行推断性叙述的文献; (4) 文献语种为中文、英文。

1.1.2 排除标准

(1) 综述类文献; (2) 重复文献; (3) 临床资料不完整或根据《药品不良反应报告和监测管理办法》无法判断 ADR 关联性的文献; (4) 无法获取原文或非公开发表文献, 如会议论文。

1.2 文献检索策略

检索 CNKI、WanFang Data、VIP、PubMed、Web of Science、Embase 数据库, 搜集关于奥拉帕利 ADR 的个案报道或病例分析, 检索时限均从建库至 2024 年 6 月。中文检索词包括: 奥拉帕利、利普卓、不良反应、PARP 抑制剂, 英文检索词包括: olaparib、lynparza、adverse event、induced、case report、PARP inhibitor。以 Web of Science 为例, 具体检索策略见框 1。

```
#1 "olaparib" AND "induced"  
#2 "olaparib" AND "case report"  
#3 #1 OR #2
```

框1 Web of Science的文献检索策略

Box 1. Literature retrieval strategies of Web of Science

1.3 文献筛选与资料提取

详细阅读检索获得的病例报道文献, 由 2 位研究员根据纳排标准独立进行文献筛选和资料提取, 如遇分歧则通过讨论达成一致。采用 Microsoft Excel 2016 软件建立表格, 提取并录入文献中的信息, 包括患者性别、年龄、原患疾病, 奥拉帕利的用法用量、合并用药情况, ADR 诱导时间、临床表现、处理及转归等信息。采用《国

际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*, MedDRA) 17.0 版对奥拉帕利相关 ADR 累及的系统 / 器官进行分类。对因果关系仅为定性描述的病例, 采用 Naranjo's 评估量表^[6]进行关联性评价, 总分值 ≥ 9 分, 表明奥拉帕利与 ADR 的关联性为“肯定有关”; 评分 5~8 分为“很可能有关”; 1~4 分为“可能有关”; ≤ 0 分为“可疑”。已采用 Naranjo's 评估量表进行关联性评价的病例, 对其评分进行复核。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由两位研究员采用乔安娜·布里格斯研究所 (JBI) 的病例报告质量评价工具^[7-8]对纳入文献独立进行质量评价并交叉核对评价结果。JBI 质量评价工具共 8 个条目, 每个条目均采用是、否、不清楚及不适用进行判定。

1.5 统计学分析

将提取的资料数据用 Microsoft Excel 2016 软件进行录入整理, 采用 SPSS 26.0 软件进行描述性统计分析, 计数资料以频数 (n) 和构成比 (%) 表示。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索获得中英文文献 328 篇, 依据纳排标准筛选后, 共纳入奥拉帕利相关 ADR 个案报道 20 篇^[9-28], 其中中文文献 6 篇, 英文文献 14 篇。见图 1。

2.2 纳入文献的偏倚风险评价结果

依据 JBI 质量评价工具的 8 个条目, 对纳入文献进行偏倚风险评价, 结果 20 篇文献的 8 个条目均判定为“是”。

2.3 患者的基本情况

20 篇文献共涉及 23 例患者, 来自 9 个国家, 其中日本 7 例, 中国 6 例, 美国 3 例, 比利时 2 例, 意大利、巴西、加拿大、菲律宾、土耳其各 1 例。共涉及 25 例次 ADR, 其中 2 例次发生 ADR 后未停药, 减量后仍旧出现 ADR。23 例患者中, 男性 6 例, 女性 17 例; 年龄最小 45 岁, 最大 80 岁, 平均年龄 (61.60 ± 9.52) 岁; 50 岁以上患者 20 例, 占比 86.96%。具体见表 1。

2.4 用药原因及剂量、合并用药情况

23 例患者中, 14 例用于治疗卵巢癌, 4 例用于治疗前列腺癌, 2 例用于乳腺癌, 2 例用于胰

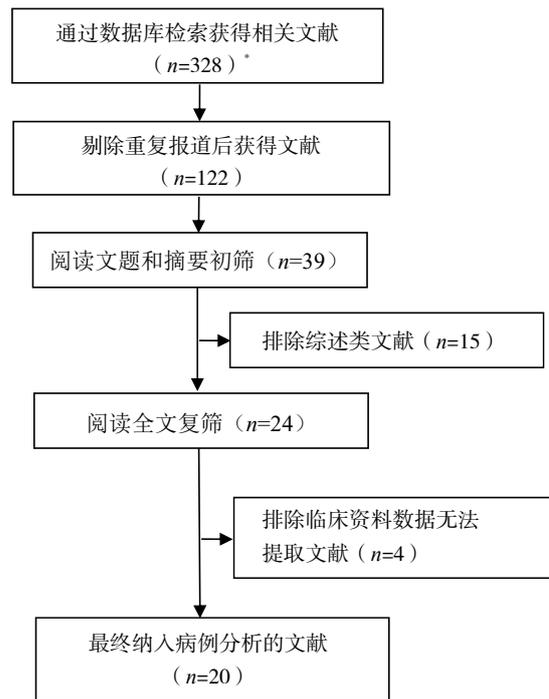


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flowchart of literature screening

注: *检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed ($n=85$)、Web of Science ($n=94$)、Embase ($n=88$)、CNKI ($n=21$)、VIP ($n=17$)、WanFang Data ($n=23$)。

表1 患者性别与年龄分布

Table 1. Gender and age distribution of patients

年龄 (岁)	男	女	合计	构成比 (%)
40~49	1	2	3	13.04
50~59	1	5	6	26.09
60~69	3	4	7	30.43
70~79	1	5	6	26.09
80~89	0	1	1	4.35
合计	6	17	23	100.00

腺癌, 1 例用于子宫内膜癌。15 例患者使用常规推荐剂量 (300 mg, bid), 2 例出现 ADR 后减量为 250 mg, bid 和早 150 mg 晚 300 mg, 1 例使用大剂量 (400 mg, bid)、1 例使用极低剂量 (40 mg, qd)、其余 6 例未报道给药剂量。23 例患者中仅 1 例联合使用贝伐珠单抗治疗, 其余为化疗后单药治疗或未提及联合用药情况。

2.5 ADR 诱导时间

25 例次 ADR 的诱导时间最短为用药后 3 d, 最长为用药后 12 个月, 其中 180 d 内发生 ADR 的病例最多 (20 例, 80.00%), 另有 1 例未提及 ADR 诱导时间。见表 2。

2.6 ADR 累及系统/器官及临床表现

25 例次 ADR 涉及 6 个系统 / 器官。其中

血液及淋巴系统疾病、呼吸系统、胸及纵隔疾病、皮肤及皮下组织类疾病占比最高，分别占比 28.00%、24.00%、24.00%。具体见表 3。

2.7 治疗及转归

23 例患者中，3 例患者停药后好转；2 例患者减少剂量使用后好转；11 例患者停药并对症治疗

后好转；1 例患者停药并对症治疗 47 d 后因出血性休克死亡；2 例患者未停药 1 个月后死亡；2 例患者未停药 5 个月后死亡；2 例患者未提及转归情况。

2.8 关联性评价

23 例患者中，22 例关联性评价为“很可能有关”，1 例为“可能有关”。

表2 不良反应诱导时间分布
Table 2. Time distribution of adverse reactions

时间 (d)	例数	构成比 (%)	累及器官/系统 (例次)
1~30	7	28.00	血液及淋巴系统疾病 (3)，呼吸系统、胸及纵隔疾病 (1)，皮肤及皮下组织类疾病 (3)
31~90	7	28.00	血液及淋巴系统疾病 (3)，皮肤及皮下组织类疾病 (1)，肝胆系统疾病 (2)，呼吸系统、胸及纵隔疾病 (1)
91~180	6	24.00	呼吸系统、胸及纵隔疾病 (3)，肝胆系统疾病 (1)，免疫系统疾病 (1)，良性、恶性及性质不明肿瘤 (1)
>180	4	16.00	血液及淋巴系统疾病 (1)，呼吸系统、胸及纵隔疾病 (1)，良性、恶性及性质不明肿瘤 (1)，皮肤及皮下组织类疾病 (1)
未提及	1	4.00	皮肤及皮下组织类疾病 (1)

表3 不良反应累及系统/器官及主要临床表现分布

Table 3. Distribution of adverse reactions involving organs systems and main clinical manifestations

系统/器官	主要临床表现 (例次)	合计例次	构成比 (%)
血液及淋巴系统疾病	骨髓抑制 (2)，血小板减少症 (3)，贫血 (2)	7	28.00
呼吸系统、胸及纵隔疾病	嗜酸性粒细胞增多性肺炎 (1)，间质性肺炎 (5)	6	24.00
皮肤及皮下组织类疾病	手足综合征 (1)，结节性红斑 (1)，皮肤血管炎 (1)，紫癜性药疹 (1)，皮疹 (1)，假性卟啉症 (1)	6	24.00
肝胆系统疾病	肝损伤 (3)	3	12.00
良性、恶性及性质不明肿瘤	胰腺癌的脑转移 (1)，胰腺癌的皮肤转移 (1)	2	8.00
免疫系统疾病	血清阴性刺激性关节炎 (1)	1	4.00

3 讨论

3.1 ADR与患者年龄、性别的关系

奥拉帕利上市时间较短，涉及的 ADR 个案报道主要以国外文献为主。纳入研究的 23 位患者男女性别比例为 1:2.8，50 岁以上患者 20 例，占比 86.96%，其中 50~59 岁、60~69 岁、70~79 岁分别占比 26.09%、30.43% 和 26.09%，可能与该药治疗的疾病多发于中老年人有关。本研究纳入的患者大多见于卵巢癌 (14 例)，而卵巢癌的高发人群为女性，所以性别比例可能与原患疾病相关，而与用药无关。有研究^[29]表明，超过 80% 的卵巢癌是在 50 岁以上的妇女中被诊断出来，与本研究中 ADR 多见于 50 岁以上患者一致。此外，奥拉帕利及其代谢产物主要经肾脏和肝脏两条途径代谢，大约 44% 的剂量通过尿液排出，42% 经粪便排出^[30]。而老年患者肝肾功能有所下降，同时肿瘤疾病常伴有不同

程度的肝肾损伤，胃肠道消化功能减弱，奥拉帕利代谢缓慢，导致药物半衰期延长，可能更容易导致不良反应发生，由于缺少详细的药物使用数据，无法计算发生率，尚不可推断老年患者使用奥拉帕利的 ADR 发生率高于年轻人。但鉴于老年患者的肝肾功能相对更弱，且在本研究中的构成比较高，提示临床仍应重视老年患者的用药安全监测。

3.2 ADR与给药时间的关系

本研究纳入的 23 例患者 (25 例次) ADR 诱导时间不定，跨度较大，最短的在用药后 3 d，最长的为用药后 12 个月。其中，ADR 在给药后 30 d 内和 31~90 d 一样，均占 28.00%，总体各个时间段构成比相差不大。不同系统 ADR 诱导时间不一致，其中血液及淋巴系统疾病和皮肤及皮下组织类疾病多见于用后 90 d 内，良性、恶性及性质不明肿瘤疾病多见于用药 90 d 以后，呼吸系统、胸及纵隔疾病则是在各个时间段都存在。一

项关于奥拉帕利治疗卵巢癌的临床试验研究^[31]提到,血液及淋巴系统疾病(贫血、血小板减少症等)在用药后12周内发生率最高,这与本研究统计结果相符,提示在药物治疗的不同阶段应监测患者可能发生的ADR,及时采取对应措施,保证患者用药安全。

3.3 ADR与原患疾病分布的关系

本研究中的23例患者,奥拉帕利用于卵巢癌术后的维持治疗报道最多(14例,60.87%),其次是前列腺癌的术后维持治疗(4例,17.39%)。国际癌症研究机构统计了全球各地区2022年的癌症数据,前列腺癌的发病人数显著大于卵巢癌^[32],但尚无统计数据指出奥拉帕利用于前列腺癌的人数远大于卵巢癌,所以暂不能推断卵巢癌术后患者使用奥拉帕利ADR发生率高于前列腺癌患者,有待进一步研究。

3.4 ADR与用药剂量的关系

本研究纳入的23例患者中,15例使用常规推荐剂量(300 mg, bid),2例在出现ADR后减量为250 mg, bid和早150 mg晚300 mg,1例使用大剂量(400 mg, bid),1例使用极低剂量(40 mg, qd)。奥拉帕利剂量与ADR的关系总体尚不明确,但可以认为剂量增加使得血药浓度升高可能会导致潜在ADR增加。一项关于奥拉帕利单药治疗晚期癌症及BRCA1/2基因突变的临床试验研究^[33]表明,298例接受大剂量奥拉帕利(400 mg, bid)治疗的患者总体肿瘤缓解率仅为26.2%,绝大多数均出现ADR,最常见的ADR是疲劳、恶心和呕吐,54%的患者报告有≥3级不良事件,17%的患者出现贫血。本研究中2例患者使用推荐剂量出现ADR后,减少剂量并继续使用后好转,并未再次出现ADR,提示给予较低剂量的奥拉帕利可能减少ADR的发生。临床应密切关注血药浓度升高风险较高患者的耐受性,对常规剂量治疗后出现ADR的患者,若疾病的进展不允许完全停药,可考虑降低奥拉帕利的剂量继续治疗并观察。

3.5 ADR累及系统/器官与临床表现

3.5.1 血液及淋巴系统疾病

本研究中的25例次ADR中,血液及淋巴系统疾病是发病率最高的系统/器官,主要表现为骨髓抑制、血小板减少和贫血等。一项随机双

盲III期临床试验^[34],奥拉帕利作为铂敏感、复发性卵巢癌和BRCA1/2突变患者的维持治疗,结果发现最常见的3级及以上不良事件是血小板减少和贫血。骨髓抑制也是PARP抑制剂最常见的血液学毒性反应,主要表现为贫血、血小板减少和中性粒细胞减少^[10]。PARP的常见亚型包括PARP1、PARP2、PARP3和PARP13,PARP1除参与DNA的修复以外,还可以参与调节血液系统中的红细胞分化,在红细胞的生成调节过程中发挥重要作用^[9,35]。此外,PARP2在巨核细胞谱系中也有表达,而血小板是从骨髓成熟的巨核细胞胞浆裂解脱落下来的小块胞质,因此PARP对造血干细胞也具有一定调节作用^[36]。所以,奥拉帕利作为PARP抑制剂,通过抑制PARP1和PARP2,减少血小板的形成和红细胞的分化,是导致血小板减少和贫血的可能原因。考虑到奥拉帕利引起的血小板减少症的严重程度和剂量呈正相关,按照PARP抑制剂致血液学毒性分级管理原则^[37],对于III度以上骨髓抑制,应停药对症处理,恢复至I度以下可考虑重启奥拉帕利治疗;对于超过28d骨髓抑制仍未恢复的患者,应终止奥拉帕利治疗。根据相关指南,重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)和重组人白细胞介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)可作为奥拉帕利相关血液学毒性的一线对症治疗方案;对于既往已经使用rhTPO或rhIL-11,但反应不佳的患者可考虑使用艾曲泊帕^[38];若血小板计数 $< 10.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或具有高出血风险应及时输注血小板。本研究中累及的血液及淋巴系统ADR大部分在停药及对症治疗后都好转,1例患者在未停药情况下死于失血性休克。提示临床医师,尽管血小板减少或贫血等是奥拉帕利常见的ADR,但说明书中提及的一般是轻症或3级以下的ADR,在临床用药期间仍应对患者进行血常规检查,一旦出现血常规异常,可按上述指南进行治疗,必要时终止奥拉帕利给药,以防严重不良反应发生。

3.5.2 呼吸系统、胸及纵隔疾病

本研究纳入的23例患者中,呼吸系统疾病包括1例嗜酸性粒细胞增多性肺炎,5例间质性肺炎,其中1例在未停药情况5个月后死亡。奥拉帕利说明书中并未提及可能致呼吸系统相关的

ADR。既往一项应用奥拉帕利治疗转移性前列腺癌的随机双盲临床试验^[39]表明,间质性肺炎的发生率为 2%;一项纳入 16 个试验 5 771 例患者的 Meta 分析^[40]结果显示,治疗组奥拉帕利所致肺炎发生率仅为 0.79%,但美国 FDA 不良事件报告系统数据库的 ADE 报告,79 例奥拉帕利诱发肺炎患者中有 13 例死亡。提示在使用奥拉帕利治疗时,尽管肺炎的发生率不高,但导致死亡的比例较高,必须给予足够的重视。目前奥拉帕利引起间质性肺炎或嗜酸性粒细胞增多性肺炎的机制尚不清楚,有研究^[11,41]认为 PARP 抑制剂可能是通过改变机体对氧化应激的敏感性而影响肺部炎症,因为 PARP 与气道高反应和气道重塑有关。间质性肺炎的主要临床表现为进行性呼吸困难、干咳、胸痛,肺部 CT 呈毛玻璃样;嗜酸性粒细胞增多性肺炎临床表现主要为干咳、呼吸急促、呼吸困难、发热等,并伴随肺部出现纤维化肺泡胶原性增厚和嗜酸性粒细胞增多。两者的临床表现较为相似,应注意鉴别,早期的明确诊断对于治疗至关重要,临床应用奥拉帕利治疗出现呼吸道症状时,应警惕 ADR 发生,通过影像学和实验室检查评估,及时停药并对症治疗。

3.5.3 皮肤及皮下组织类疾病

累及皮肤及皮下组织类疾病的主要临床表现为手足综合征、结节性红斑、皮肤血管炎、紫癜性药疹、皮疹和假性卟啉症。奥拉帕利说明书中并未提及可能致皮肤及皮下组织类疾病相关的 ADR。手足综合征是手掌-足底感觉迟钝,表现为麻木、感觉迟钝和异常,一般在接受化疗(如卡培他滨^[42])或分子靶向治疗的过程中可能出现。结节性红斑是脂膜炎或皮下脂肪发炎的一种,典型表现是皮肤和皮下组织出现疼痛的红斑性结节。由于这类皮肤疾病(包括结节性红斑、皮肤血管炎、紫癜性药疹、皮疹)大多数是自限性的,可在数周内痊愈^[43],通常停药或者减量即可。有报道^[44]指出,严重的结节性红斑可使用非甾体类抗炎药、碘化钾疗法或皮质类固醇等药物治疗,该病例使用非甾体类抗炎药联合对乙酰氨基酚治疗后 1 d 好转,1 周后痊愈。结节性红斑为过敏反应,但免疫介导机制尚不明确。该案例中,奥拉帕利胶囊致结节性红斑的严重程度显著高于奥拉帕利片剂,很可能是胶囊中的辅料引起的迟发性过敏反应,提示临床治疗时若出现该类 ADR,

可考虑改变剂型。

假性卟啉症相较于前几种皮肤系统 ADR 在临床表现上会显得更严重一些,是由 9 种血红素生物合成途径功能异常(酶异常)的疾病,水疱、红疹可累及于全身,是一种罕见的大疱性光皮病。假性卟啉症与迟发性皮肤卟啉症(porphyrria cutanea tarda, PCT)临床表现非常相似,典型的 PCT 患者血浆总卟啉水平升高,而假性卟啉症患者血浆总卟啉水平无异常。但关于奥拉帕利致假性卟啉症机制尚不清楚,有一项关于卢卡帕利(一种与奥拉帕利密切的 PARP 抑制剂)的研究^[45]表明,服用卢卡帕利后有 17% 的患者出现了光敏性皮肤反应。卢卡帕利诱导的光毒性可能归因于其诱导光敏损伤脂质、蛋白质和 DNA 的能力^[46],所以猜测奥拉帕利可能具有类似的光毒性。临床使用 PARP 抑制剂时,应建议患者使用防晒霜、帽子和防晒衣物进行防晒,避免光毒性皮肤反应发生。

3.5.4 肝胆系统疾病

累及肝胆系统疾病的主要临床表现为肝损伤,相关肝酶升高。奥拉帕利导致肝损伤的机制尚不明确,但有趣的是,有研究表明 PARP 抑制剂在其他肝脏疾病中具有保护作用,PARP 抑制剂通过抗炎和抗纤维化作用减轻继发于高脂饮食或酒精的肝损伤^[47]。因此,继发于 PARP 抑制剂的肝损伤可能是由于免疫应答而不是线粒体功能障碍和代谢改变^[48]。但奥拉帕利主要通过细胞色素 P450 被肝脏代谢,半衰期为 14.9 h,可能导致药物累及从而引发肝毒性,特别是对于本身肝肾功能较弱的老年患者。尽管这类 ADR 在停药后通常得以改善,但仍有可能进展为暴发性肝衰竭风险,提示临床用药时应定期监测患者肝功能,特别是老年患者,若出现黄疸、右上腹不适、厌食等疑似肝脏不良事件,应及时检查肝功能,并根据结果调整剂量或停药。

3.5.5 良性、恶性及性质不明肿瘤

本研究纳入的 23 例患者有 2 例发生癌转移,包括胰腺癌的脑转移和胰腺癌的皮肤转移。一般腹膜转移和淋巴结转移是疾病进展中较为常见,而无论脑转移还是皮肤转移都是极其罕见的,一旦出现大多束手无策,而这 2 例患者也均在出现癌转移的 1 个月内死亡。生殖细胞 *BRCA* 突变与一般的胰腺癌脑转移风险之间没

有联系,然而, Song 等^[49]报道了 *BRCA 1/2* 突变的乳腺癌患者比非携带者更容易发生中枢神经系统转移。PARP 抑制剂由于可导致癌细胞 DNA 损伤的持续存在,从而加速了死亡。以上案例提示,早期的脑部核磁共振检查可能对于尽早发现癌转移有至关重要的作用,从而及时停药。

3.5.6 免疫系统疾病

奥拉帕利说明书中并未提及可能导致风湿免疫系统相关 ADR。相反, PARP 抑制被认为是一些炎症性风湿病的有效治疗方法,有研究^[50]表明, PARP 抑制剂可抑制成纤维细胞增殖,并使胶原诱导的关节炎小鼠模型中的滑膜炎症状消退。然而, PARP 抑制剂却可能诱导人类风湿免疫炎症的出现,可能与免疫系统失调、触发促炎性细胞因子级联反应和 B 细胞再激活等机制有关。

综上所述,奥拉帕利可广泛应用于乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌以及胰腺癌等的维持治疗,但 ADR 随着应用的增加而逐渐增多。本研究纳入的奥拉帕利相关 ADR 涉及多个系统/器官,其中间质性肺炎、肝损伤、癌转移以及皮肤系统相关 ADR 均未在说明书中记载。因此,在奥拉帕利给药期间,应定期监测患者情况,尽早发现 ADR,并及时减量或停药,在保证疗效的同时降低用药风险,保证患者用药安全。但本研究中仅以公开发表的奥拉帕利致 ADR 的个案报道为研究对象,文献报道的 ADR 相对较严重且典型,所以样本量较少;可能还有许多 ADR 病例未被发表,或资料收集不全,因此所得结论有一定局限性。另外,本研究收集的案例由于文献篇幅的限制,可能存在信息不全,故统计分析结果可能存在一定的偏差,ADR 关联性评价结果的准确性也可能受影响,有待今后搜集更全面的该药 ADR 监测资料进行分析,使其能更安全地应用于临床。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic[J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152–1158. DOI: [10.1126/science.aam7344](https://doi.org/10.1126/science.aam7344).
- 2 Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly (ADP-ribose)

polymerase[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 913–917. DOI: [10.1038/nature03443](https://doi.org/10.1038/nature03443).

- 3 杨振宇,李永红,韩辉. 美国国立综合癌症网络临床实践指南: 前列腺癌 (2023.V4) 更新解读 [J]. *临床外科杂志*, 2024, 32(1): 55–57. [Yang ZY, Li YH, Han H. National comprehensive cancer network clinical practice guidelines: updated interpretation of prostate cancer (2023. V4)[J]. *Journal of Clinical Surgery*, 2024, 32(1): 55–57.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.015).
- 4 苏怡,杨国旺,杨雯靖. 从价值医疗视角探讨晚期卵巢癌多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂维持治疗的用药选择 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(8): 897–900, 907. [Su Y, Yang GW, Yang JW. Exploring medication selection for maintenance therapy of advanced ovarian cancer with poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitors from the perspective of value medicine[J]. *Evaluation and Analysis of Medication Use in Chinese Hospitals*, 2023, 23(8): 897–900, 907.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.001](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.001).
- 5 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]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8(3): 64–77. [Kong BH, Liu JH, Huang H, et al. Clinical application guidelines for PARP inhibitors in ovarian cancer (2022 Edition)[J]. *Electronic Journal of Comprehensive Cancer Treatment*, 2022, 8(3): 64–77.] DOI: [10.12151/JMCM.2022.03-07](https://doi.org/10.12151/JMCM.2022.03-07).
- 6 Naranjo C, Busto U, Sellers E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 7 Ma LL, Wang YY, Yang ZH, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 7. DOI: [10.1186/s40779-020-00238-8](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00238-8).
- 8 李柄辉,警豪,李路遥,等. 医学领域一次研究和二次研究的方法学质量 (偏倚风险) 评价工具 [J]. *医学新知*, 2021, 31(1): 51–58. [Li BH, Ji H, Li LY, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. *New Medicine*, 2021, 31(1): 51–58.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07).
- 9 姚海荣,刘世凯. 奥拉帕利相关骨髓增生异常综合征 [J]. *药物不良反应杂志*, 2023, 25(11): 702–704. [Yao HR, Liu SK. Myelodysplastic syndrome associated with olaparib[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2023, 25(11): 702–704.] DOI: [10.3760/cma.j.cn114015-20221103-01023](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn114015-20221103-01023).
- 10 王祺茹,左丽,杜琼,等. 1 例奥拉帕利致 IV 度骨髓抑制患者的药学监护 [J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(10): 1176–1180. [Wang QR, Zuo L, Du Q, et al. Pharmaceutical monitoring of a patient with grade IV bone marrow suppression induced by olaparib[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2023, 20(10): 1176–1180.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20230166](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20230166).
- 11 司倩,毛新奇,李文杰,等. 临床药师参与 1 例前列腺癌患者应用奥拉帕利致间质性肺炎伴发热的治疗实践 [J]. *中国合理用药探索*, 2024, 21(3): 50–56. [Si Q, Mao XQ, Li WJ, et al. Clinical pharmacist participated in the treatment practice of a prostate cancer patient with Olaparib

- induced interstitial pneumonia accompanied by fever[J]. *China Rational Drug Use*, 2024, 21(3): 50–56.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3327.2024.03.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3327.2024.03.009).
- 12 袁梦, 杨春艳, 武元竹, 等. 奥拉帕利致免疫性血小板减少症[J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(10): 549–551. [Yuan M, Yang CY, Wu YZ, et al. Olaparib induced immune thrombocytopenia[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2022, 24(10): 549–551.] DOI: [10.3760/cma.j.cn114015-20220215-00124](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn114015-20220215-00124).
 - 13 孙红玲. 奥拉帕利致嗜酸粒细胞增多性肺炎 [J]. *药物不良反应杂志*, 2024, 26(1): 23–55. [Sun HL. Olaparib-induced eosinophilic pneumonia[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2024, 26(1): 23–55.] DOI: [10.3760/cma.j.cn114015-20230727-00559](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn114015-20230727-00559).
 - 14 王燕婷, 李一帆, 杨璐, 等. 1 例铂敏感复发卵巢癌患者服用奥拉帕利致血小板减少症的药学监护 [J]. *中国药学杂志*, 2021, 56(20): 1659–1663. [Wang YT, Li YF, Yang J, et al. Pharmaceutical care for olaparib-induced thrombocytopenia in a platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patient[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2021, 56(20): 1659–1663.] DOI: [10.11669/cpj.2021.20.007](https://doi.org/10.11669/cpj.2021.20.007).
 - 15 Ishimoto H, Sakamoto N, Kido T, et al. Drug-induced interstitial lung disease caused by olaparib: three case reports and review of the Japanese Adverse Drug Event Report database and literature[J]. *BMC Pulm Med*. 2023, 23(1): 289. DOI: [10.1186/s12890-023-02569-3](https://doi.org/10.1186/s12890-023-02569-3).
 - 16 Tufoni M, Serena Ricci C, Zaccherini G. A case of immune-mediated liver injury induced by Olaparib[J]. *Hepatology*, 2018, 68(5): 2039–2041. DOI: [10.1002/hep.30119](https://doi.org/10.1002/hep.30119).
 - 17 Zhu K, Drew Y, Jayakumar S. Challenges in PARP inhibitor therapy: a case of olaparib-induced liver injury and successful rechallenge with Niraparib[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2024, 54: 101439. DOI: [10.1016/j.gore.2024.101439](https://doi.org/10.1016/j.gore.2024.101439).
 - 18 Alshelleh M, Park J, John V, et al. Olaparib-induced immune-mediated liver injury[J]. *ACG Case Rep J*, 2022, 9(1): e00735. DOI: [10.14309/crj.0000000000000735](https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000735).
 - 19 Kobak S. Olaparib-related seronegative inflammatory arthritis: first report in the literature[J]. *Scand J Rheumatol*, 2021, 50(1): 74–75. DOI: [10.1080/03009742.2020.1732462](https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1732462).
 - 20 Wheelden M, Cream L, Sivik J, et al. A novel adverse event associated with olaparib therapy in a patient with metastatic breast cancer[J]. *Case Rep Oncol Med*, 2018, 2018(1): 9529821. DOI: [10.1155/2018/9529821](https://doi.org/10.1155/2018/9529821).
 - 21 Clark A, Weissman AS, Crowson AN, et al. Olaparib-induced pseudoporphyria in a patient with ovarian cancer[J]. *JAAD Case Rep*, 2023, 39: 58–60. DOI: [10.1016/j.jder.2023.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jder.2023.07.011).
 - 22 Kaitsumaru M, Shiota M, Takamatsu D, et al. Interstitial pneumonia after regression by olaparib for neuroendocrine prostate cancer with BRCA1 mutation: a case report[J]. *Int Canc Conf J*, 2023, 12(2): 131–136. DOI: [10.1007/s13691-022-00592-5](https://doi.org/10.1007/s13691-022-00592-5).
 - 23 Maiko F, Ken S, Satoshi Y, et al. Olaparib-induced cutaneous vasculitis in a patient with recurrent ovarian cancer[J]. *Eur J Dermatol*, 2022, 32(5): 655–656. DOI: [10.1684/ejd.2022.4343](https://doi.org/10.1684/ejd.2022.4343).
 - 24 Gou R, Horikawa N, Kosaka K. Olaparib-induced cutaneous side effects in a patient with recurrent ovarian cancer[J]. *BMJ Case Rep*, 2022, 15(4): e249177. DOI: [10.1136/bcr-2022-249177](https://doi.org/10.1136/bcr-2022-249177).
 - 25 da Costa REAR, Valença RJV. A case of hand-foot syndrome with olaparib[J]. *Pan Afr Med J*, 2022, 43: 216. DOI: [10.11604/pamj.2022.43.216.38384](https://doi.org/10.11604/pamj.2022.43.216.38384).
 - 26 Shammo JM, Usha L, Richardson KJ, et al. Olaparib-induced severe folate deficiency in a patient with advanced ovarian cancer[J]. *J Oncol Pract*, 2019, 15(7): 405–407. DOI: [10.1200/JOP.18.00705](https://doi.org/10.1200/JOP.18.00705).
 - 27 Sekine M, Terui H, Fujimura T, et al. Olaparib-induced purpuric drug eruption in a patient with castration-resistant prostate cancer[J]. *Case Rep Oncol*, 2023, 16(1): 419–421. DOI: [10.1159/000530981](https://doi.org/10.1159/000530981).
 - 28 Assaf I, Mans L, Sakr R, et al. Unusual metastasis in BRCA mutated pancreatic cancer while on maintenance olaparib: two case reports and review of the literature[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 157: 63–67. DOI: [10.1016/j.ejca.2021.07.042](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.042).
 - 29 Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview[J]. *Am Fam Physician*, 2009, 80(6): 609–616. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19817326/>.
 - 30 Rolfo C, de Vos-Geelen J, Isambert N, et al. Pharmacokinetics and safety of olaparib in patients with advanced solid tumours and renal impairment[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(9): 1165–1174. DOI: [10.1007/s40262-019-00754-4](https://doi.org/10.1007/s40262-019-00754-4).
 - 31 Friedlander M, Lee YC, Tew WP. Managing adverse effects associated with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer: a synthesis of clinical trial and real-world data[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2023, 43: e390876. DOI: [10.1200/EDBK_390876](https://doi.org/10.1200/EDBK_390876).
 - 32 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
 - 33 Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3): 244–250. DOI: [10.1200/JCO.2014.56.2728](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2728).
 - 34 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*, 2017, 18(9): 1274–1284. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2).
 - 35 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](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0138).
 - 36 de Botton S, Sabri S, Daugas E, et al. Platelet formation is the consequence of caspase activation within megakaryocytes[J]. *Blood*, 2002, 100(4): 1310–1317. DOI: [10.1182/blood-2002-03-0686](https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0686).

- 37 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](https://doi.org/10.19538/j.fk2021110111).
- 38 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会 . 中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识 (2023 版) [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(33): 2579–2590. [Chinese Anti Cancer Association Clinical Chemotherapy Professional Committee, Chinese Anti Cancer Association Tumor Support Treatment Professional Committee. Expert consensus on diagnosis and treatment of thrombocytopenia related to cancer drugs in China (2023 Edition)[J]. Chinese Journal of Medicine, 2023, 103(33): 2579–2590.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20230409-00575](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20230409-00575).
- 39 Roubaud G, Özgüroğlu M, Penel N, et al. Olaparib tolerability and common adverse-event management in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: further analyses from the PROfound study[J]. Eur J Cancer, 2022, 170: 73–84. DOI: [10.1016/j.ejca.2022.04.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.04.016).
- 40 Ma Z, Sun X, Zhao Z, et al. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with PARP inhibitors: a Meta-analysis of randomized controlled trials and a pharmacovigilance study of the FAERS database[J]. Gynecol Oncol, 2021, 162(2): 496–505. DOI: [10.1016/j.ygyno.2021.05.012](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.012).
- 41 Zhang Y, Huang W, Zheng Z, et al. Cigarette smoke-inactivated SIRT1 promotes autophagy-dependent senescence of alveolar epithelial type 2 cells to induce pulmonary fibrosis[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 166: 116–127. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.013](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.013).
- 42 王威威, 张羽瑶, 王家玉, 等 . 临床药师参与 1 例卡培他滨致晚期乳腺癌患者手足综合征治疗实践 [J]. 中国药业, 2023, 32(22): 143–147. [Wang WW, Zhang YY, Wang JY, et al. Clinical pharmacist participated in the treatment of hand foot syndrome in a patient with advanced breast cancer caused by capecitabine[J]. China Pharmaceuticals, 2023, 32(22): 143–147.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2023.22.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2023.22.033).
- 43 Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Erythema nodosum[J]. World J Pediatr, 2018, 14(6): 548–554. DOI: [10.1007/s12519-018-0191-1](https://doi.org/10.1007/s12519-018-0191-1).
- 44 Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases[J]. Clin Exp Rheumatol, 2007, 25(4): 563–570. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888212/>.
- 45 Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10106): 1949–1961. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32440-6).
- 46 Mateos-Pujante A, Jiménez MC, Andreu I. Evaluation of phototoxicity induced by the anticancer drug rucaparib[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 3434. DOI: [10.1038/s41598-022-07319-9](https://doi.org/10.1038/s41598-022-07319-9).
- 47 Mukhopadhyay P, Horváth B, Rajesh M, et al. PARP inhibition protects against alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Hepatol, 2017, 66(3): 589–600. DOI: [10.1016/j.jhep.2016.10.023](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.023).
- 48 Alshelleh M, Park J, John V, et al. Olaparib-induced immune-mediated liver injury[J]. ACG Case Rep J, 2022, 9(1): e00735. DOI: [10.14309/crj.0000000000000735](https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000735).
- 49 Song Y, Barry WT, Seah DS, et al. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers[J]. Cancer, 2020, 126(2): 271–280. DOI: [10.1002/encr.32540](https://doi.org/10.1002/encr.32540).
- 50 Miesel R, Kurpisz M, Kröger H. Modulation of inflammatory arthritis by inhibition of poly(ADP ribose) polymerase[J]. Inflammation, 1995, 19(3): 379–387. DOI: [10.1007/BF01534394](https://doi.org/10.1007/BF01534394).

收稿日期: 2024 年 11 月 26 日 修回日期: 2025 年 02 月 13 日

本文编辑: 洗静怡 周璐敏