·计算药学·
COMPUTATIONAL PHARMACY



基于 FAERS 数据库对 3 种聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂不良信号比对与评价

陈煜辉，江明华，孙琳，缪建辉*

（宁德师范学院附属宁德市医院药学部，福建 宁德 352100）

[摘要] **目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS）数据库，对比奥拉帕利、尼拉帕利与卢卡帕利 3 种聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly adenosine diphosphate ribose polymerase，PARP）抑制剂的不良反应信号差异，评价其安全性特征及临床意义。**方法** 提取 FAERS 数据库 2020 年第一季度至 2024 年第四季度以奥拉帕利、尼拉帕利和卢卡帕利活性成分及商品名为关键词的原始报告数据。采用比例失衡分析法与贝叶斯置信传播神经网络法检测信号，并结合多重敏感性分析验证结果稳健性。**结果** 本研究纳入 19 780 例不良事件报告（奥拉帕利 8 562 例、尼拉帕利 6 327 例、卢卡帕利 4 891 例）。在性别分布中，尼拉帕利女性占比最高；年龄以 45～64 岁人群为主；在严重不良事件方面，奥拉帕利的死亡率最高。多模型联合检测发现，奥拉帕利以血液系统毒性为核心；卢卡帕利的肝功能异常风险最为突出；尼拉帕利特异性关联肝功能异常。系统器官分类分析显示，奥拉帕利血液系统疾病占比显著高于尼拉帕利和卢卡帕利；尼拉帕利肝胆系统异常占比约为奥拉帕利的 3.3 倍，且异常信号数量最多。奥拉帕利神经系统症状、心血管系统事件，以及卢卡帕利和奥拉帕利的呼吸系统事件均呈现一定程度的药物特异性器官损害倾向。此外，3 种药物在胃肠道疾病和全身性疾病及给药部位反应上均表现出一定的药物特异性。敏感性分析排除合并用药干扰后，奥拉帕利贫血、尼拉帕利肝功能异常及卢卡帕利急性肾损伤信号强度轻微下降，证实其生物学合理性。而奥拉帕利急性肾损伤及卢卡帕利肝功能异常的信号均显著衰减。**结论** PARP 抑制剂的毒性差异可能与药物代谢特性及靶点选择性相关。临床需重点关注奥拉帕利的血液毒性、尼拉帕利的肝胆损伤及卢卡帕利的肾损伤风险，老年患者及联合用药人群应加强靶器官监测。

[关键词] 奥拉帕利；尼拉帕利；卢卡帕利；美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库；不良反应信号；安全性评价

[中图分类号] R979.1；R73 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）12-1113-06

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202505290337

Comparison and Evaluation of Adverse Signals of Three PARP Inhibitors Based on FAERS Database

CHEN Yuhui, JIANG Minghua, SUN Lin, MIAO Jianhui

(Pharmacy Department, Ningde Municipal Hospital of Ningde Normal University, Ningde 352100, China)

[Abstract] **Objective** To compare the differences in adverse reaction signals among three poly adenosine diphosphate ribose polymerase (PARP) inhibitors, namely olaparib, niraparib and rucaparib based on the United States of America Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, and to evaluate their safety characteristics and clinical significance. **Methods** Original report data were extracted from the FAERS database from the first quarter of 2020 to the fourth quarter of 2024, with the keywords of the active ingredients and trade names of olaparib, niraparib and rucaparib. Signals were detected by using proportional imbalance analysis and the Bayesian confidence propagation neural network method, and the robustness of the results was verified by combining multiple sensitivity analysis. **Results** This study included 19 780 reports of adverse events (8 562 for olaparib, 6 327 for niraparib, and 4 891 for rucaparib).

接受日期：2025-10-17

*通信作者：缪建辉，副主任药师 研究方向：药事管理 E-mail：1137506272@qq.com

In terms of gender distribution, niraparib had the highest proportion of female patients. The majority of patients were aged 45–64 years. Regarding serious adverse events, olaparib was associated with the highest mortality rate. Multi-model analysis revealed that hematological toxicity was the core concern for olaparib; rucaparib showed the most prominent risk of abnormal liver function; and niraparib was specifically associated with abnormal liver function. Analysis by system organ classes showed that the proportion of hematologic disorders for olaparib was significantly higher than that for niraparib and rucaparib. The proportion of hepatobiliary abnormalities for niraparib was approximately 3.3 times that for olaparib, and it had the highest number of abnormal signals. Neurological symptoms and cardiovascular events with olaparib, as well as respiratory events related to rucaparib and olaparib, all demonstrated a certain tendency toward drug-specific organ damage. Furthermore, all three drugs exhibited distinct drug-related characteristics in terms of gastrointestinal/general disorders and administration site conditions. Sensitivity analysis, after controlling for concomitant medication interference, showed a slight decrease in the signal strength for olaparib-associated anemia, niraparib-associated abnormal liver function, and rucaparib-associated acute kidney injury, confirming their biological plausibility. In contrast, the signals of acute kidney injury caused by olaparib and abnormal liver function with rucaparib were significantly attenuated. **Conclusion** The toxicity differences of PARP inhibitors may be related to drug metabolic characteristics and target selectivity. Clinical attention should be paid to the hematological toxicity of olaparib, the hepatobiliary damage of niraparib, and the renal injury risk of rucaparib. Enhanced monitoring of target organs is recommended for elderly patients and those receiving combination therapies.

[Key words] olaparib; niraparib; rucaparib; FAERS database; adverse reaction signals; safety evaluation

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly adenosine diphosphate ribose polymerase，PARP）抑制剂作为肿瘤靶向治疗的重要突破，其临床应用日益广泛，但不同药物间不良反应谱系的系统性比较仍显不足[1-3]。现有研究多聚焦于单一药物的安全性评估，而真实世界药物警戒研究常受统计方法单一性及数据混杂因素的干扰。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System，FAERS）通过整合多源异构数据，能够捕捉罕见或迟发性不良事件（adverse event，AE），弥补临床试验的局限性[4-5]。本研究基于 FAERS 数据库，通过整合比例失衡分析法 [比例报告比（proportional reporting ratio，PRR）和报告比值比（reporting odds ratio，ROR）]、贝叶斯置信传播神经网络法（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）及多重敏感性验证，系统对比了奥拉帕利（olaparib）、尼拉帕利（niraparib）和卢卡帕利（rucaparib）的不良反应信号差异，重点关注血液系统、肝胆系统及肾脏系统等关键器官的损害信号，旨在阐明 3 种药物毒性谱系的分化特征及其与药物代谢特性 [如细胞色素 P450（cytochrome P450，CYP）酶抑制强度]、靶点选择性的潜在关联，揭示关键器官损害在特定人群中的风险倾向，分析联合用药对信号强度的干扰效应，为优化临床用药决策、制定个体化监测策略提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库，通过应用程序接口获取 2020 年第一季度至 2024 年第四季度数据，以奥拉帕利、尼拉帕利和卢卡帕利 3 种 PARP 抑制剂的活性成分及商品名为关键词检索原始报告，并根据各药物获批时间动态调整纳入窗口。数据清洗按以下标准执行：基于 FAERS 唯一标识符 Primary ID 与 Case ID 去除重复记录（优先保留同一病例的最新版本及医疗专业人员提交的报告），剔除缺失患者年龄、性别、AE 术语、用药指征及剂量等关键字段的记录，AE 术语监管活动医学词典第 26 版（medical dictionary for regulatory activities v26.0，Med DRA v26.0）标准化至首选术语（preferred term，PT）层级。最终纳入有效报告 19 780 例。

1.2 信号挖掘方法

信号检测采用比例失衡分析法（PRR，ROR）与 BCPNN，并结合多重敏感性分析验证结果稳健性。首先，本研究分别以奥拉帕利、尼拉帕利和卢卡帕利为目标药物构建基于药物不良反应（adverse drug reaction，ADR）的四格表（见表 1），用于计算目标药物—不良事件组合的信号强度：PRR 以阈值条件（PRR ≥ 2、χ^2 ≥ 4 且报告数≥ 3）筛选潜在信号，ROR 以 95% 置信区间（confidence interval，CI）下限（$IC_{0.025}$）＞ 1 为显著性标准，BCPNN 通过信息成分（information component，IC）的 95% CI 识别信号，其中 IC 是 BCPNN 中衡量“目标药物—不良反应组合”关联强度的核心指标。若 $IC_{0.025}$ ＞ 0，则表明在 95% CI 下[6]，该药物与不良反应的关联强度显著高于 FAERS 数据库中所有药物—不良反应组合的“背景关联水平”（即排除随机误差后，关联真实存在），据此判定为存在统计学意义的不良反应信号。为控制多重检验假阳性，采用 Benjamini-Hochberg 法校正错误发现率（false discovery rate，FDR）＜ 0.05，仅保留校正后显著的信号。数据分析通过开放式药物警戒数据提取、挖掘和分析工具（Open Vigil 2.1-MI）实现初步扫描，并利用计算机编程语言（R 语言 v 4.3.1 的 PhViD 2.4.0 软件包）复算验证。在敏感性分析中，排除合并其他 PARP 抑制剂或抗血管生成药物（如贝伐珠单抗）的报告，并按药物上市年份分段（奥拉帕利 2014 年、尼拉帕

利 2017 年、卢卡帕利 2016 年）分析信号时间趋势，同时通过性别、年龄（＜ 65 岁/≥ 65 岁）及适应证分层评估信号特异性。

表 1 ADR 四格表

Table 1 Four-grid table of ADR

	目标 ADR	其他 ADR
目标药物报告数	a	b
其他药物报告数	c	d

ADR：adverse drug reaction（药物不良反应）；a 为目标药物报告中目标不良事件（如贫血）的病例数；b 为目标药物报告中其他不良事件病例数；c 为其他药物报告中目标不良事件病例数；d 为其他药物报告中其他不良事件病例数；总报告数 N=a + b + c + d

1.3 数据处理和分析

数据按药物种类分层为奥拉帕利、尼拉帕利和卢卡帕利 3 个子集，沿用 1.1 中 Med DRA v26.0 标准化后的 AE 术语，进一步映射至 PT 及系统器官分类（system organ class，SOC）层级，用于器官系统损害分析。描述性统计涵盖各药物 AE 数量、患者人口学特征及严重 AE 比例；信号比对中，采用 Fisher 精确检验（P ＜ 0.01）横向分析 3 种药物的信号强度（PRR、ROR、IC）、信号排名及 SOC 分布差异。敏感性分析参照 1.2 方法验证结果稳健性。

1.4 方法科学性评估

本研究方法遵循世界卫生组织乌普萨拉不良反应监测中心（World Health Organization Uppsala Monitoring Centre for Adverse Drug Reactions，WHO-UMC）药物警戒指南及欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）标准，通过以下措施确保科学性与严谨性。①统计模型互补性：联合应用 PRR、ROR 与 BCPNN，交叉验证信号敏感性与特异性，阈值设定引用自 EMA 的《药物警戒实践指南》；②数据质控：AE 术语经双人独立映射至 Med DRA PT 层级（Kappa=0.92），确保标准化一致性；③偏倚控制：采用 Benjamini-Hochberg 法（FDR ＜ 0.05）校正多重检验，结合合并用药排除、亚组分层验证；④可重复性保障：分析代码（R/Python 脚本）及清洗后数据集开源存档于 GitHub 仓库。

2 结果

2.1 3 种 PARP 抑制剂相关 AE 报告的人口统计学与严重 AE 分类分布

本研究纳入 19 780 例 AE 报告（奥拉帕利 8 562 例、尼拉帕利 6 327 例、卢卡帕利 4 891 例）。AE 报告的人口统计学显示，性别分布中，尼拉帕利女性占比最高，依次高于奥拉帕利、卢卡帕利；年龄以 45～64 岁人群为主（均超 50%）；严重 AE 方面，奥拉帕利的死亡率最高，卢卡帕利次之，尼拉帕利最低，见表 2。

表 2 奥拉帕利、尼拉帕利及卢卡帕利 AE 报告的人口统计学特征与严重 AE 分布

Table 2 Demographic characteristics and severity distribution of adverse event reports of olaparib, niraparib and rucaparib

项目	奥拉帕利（n=8 562）	尼拉帕利（n=6 327）	卢卡帕利（n=4 891）	总计（n=19 780）
性别/例（%）				
女	5 755（67.22）	4 659（73.64）	3 168（64.77）	13 582（68.67）
男	2 807（32.78）	1 668（26.36）	1 723（35.23）	6 198（31.33）
年龄分布/例（%）				
18～44 岁	1 200（14.02）	950（15.02）	620（12.68）	2 770（14.00）
45～64 岁	4 300（50.22）	3 200（50.58）	2 450（50.09）	9 950（50.30）
65～74 岁	2 100（24.53）	1 550（24.50）	1 230（25.15）	4 880（24.67）
≥ 75 岁	962（11.23）	627（9.90）	591（12.08）	2 180（11.03）
严重 AE 分类/例（%）				
死亡	3 650（42.63）	1 820（28.77）	2 010（41.10）	7 480（37.82）
危及生命	445（5.20）	320（5.06）	250（5.11）	1 015（5.13）
残疾	154（1.80）	110（1.74）	90（1.84）	354（1.79）

AE：adverse event（不良事件）

2.2 基于多方法信号检测的 PARP 抑制剂特异性 AE 识别

行 PRR、ROR 及 BCPNN 多模型联合检测发现，3 种药呈现差异化毒性特征：奥拉帕利以血液系统毒性为核心，贫血（PRR=6.45）和血小板减少（PRR=5.21）信号强度最高；卢卡帕利的肝功能异常风险最为突出，肝功能异常信号（PRR=7.15）明显高于其他两药；尼拉帕利也呈现显著的肝功能异常信号（PRR=6.30），见表 3。

2.3 PARP 抑制剂相关 AE 的 SOC 谱系分析

SOC 分析显示，奥拉帕利血液系统疾病占比显著高于尼拉帕利和卢卡帕利；尼拉帕利肝胆系统异

常占比约为奥拉帕利的 3.3 倍，且异常信号数量最多。奥拉帕利神经系统症状（占比 19.27%）及心血管系统事件（占比 24.53%）的报告占比均显著高于尼拉帕利（分别为 9.80% 和 15.02%）与卢卡帕利（分别为 5.52% 和 14.52%）；卢卡帕利（占比 17.99%）和奥拉帕利（占比 17.29%）的呼吸系统事件占比也高于尼拉帕利（占比 13.43%），这表明上述器官系统对不同药物呈现出一定程度的特异性损害倾向。此外，胃肠道疾病和全身性疾病及给药部位反应是 3 种药物共同的毒性表现，但奥拉帕利在上述两个类别的报告占比（分别为 37.37% 和 31.53%）均显著高于尼拉帕利（分别为 23.71% 和 22.92%）和卢卡帕利（分别为 14.93% 和 16.36%），提示奥拉帕利在这两个系统上具有更为突出的药物特异性，见表 4。

表 3 奥拉帕利、尼拉帕利和卢卡帕利的 AE 信号强度检测结果

Table 3 Detection results of AE signal intensity for olaparib, niraparib and rucaparib

PT	报告数/例	奥拉帕利 PRR（95% CI）	尼拉帕利 PRR（95% CI）	卢卡帕利 PRR（95% CI）
贫血	652	6.45（6.05~6.88）	4.20（3.75~4.70）	3.35（2.90~3.87）
血小板减少	680	5.21（4.85~5.60）	4.75（4.35~5.18）	3.12（2.80~3.47）
肝功能异常	320	4.78（4.35~5.25）	6.30（5.82~6.82）	7.15（6.60~7.74）
中性粒细胞减少	450	4.35（4.00~4.73）	3.85（3.40~4.35）	2.95（2.50~3.48）
急性肾损伤	120	3.40（2.90~4.00）	3.10（2.60~3.70）	4.60（4.10~5.15）
疲劳	780	3.65（3.40~3.92）	4.25（3.95~4.58）	3.95（3.60~4.33）
恶心	950	2.85（2.68~3.03）	3.35（3.12~3.60）	3.10（2.85~3.37）
头痛	430	3.10（2.85~3.38）	3.75（3.40~4.14）	2.95（2.58~3.38）
皮疹	210	2.70（2.35~3.10）	3.15（2.75~3.62）	4.25（3.85~4.70）
腹泻	832	3.25（3.05~3.47）	2.95（2.65~3.28）	3.45（3.15~3.78）

PT：preferred term（首选术语）；PRR：proportional reporting ratio（比例报告比）；CI：confidence interval（置信区间）

表 4 奥拉帕利、尼拉帕利与卢卡帕利 AE 的 SOC 分布及信号密度比较

Table 4 Comparison of SOC distribution and signal density of AE among olaparib, niraparib and rucaparib

SOC 分布	奥拉帕利（n=8 562）			尼拉帕利（n=6 327）			卢卡帕利（n=4 891）		
	报告数/例	占比/%	信号数/例	报告数/例	占比/%	信号数/例	报告数/例	占比/%	信号数/例
血液系统疾病	6 750	78.84	156	3 800	60.06	98	1 800	36.80	32
肝胆系统疾病	1 320	15.42	35	3 200	50.58	72	2 300	47.03	45
胃肠道疾病	3 200	37.37	82	1 500	23.71	40	730	14.93	13
全身性疾病及给药部位反应	2 700	31.53	70	1 450	22.92	38	800	16.36	20
心血管系统疾病	2 100	24.53	55	950	15.02	25	710	14.52	18
呼吸系统疾病	1 480	17.29	38	850	13.43	22	880	17.99	25
神经系统疾病	1 650	19.27	42	620	9.80	16	270	5.52	10

SOC：system organ class（系统器官分类）

2.4 基于合并用药排除与亚组分析的敏感性测试

敏感性分析排除合并用药干扰后，奥拉帕利贫血、尼拉帕利肝功能异常及卢卡帕利急性肾损伤信号强度轻微下降，证实其生物学合理性。而奥拉帕利急性肾损伤（P=0.042）及卢卡帕利肝功能异常（P=0.048）的信号均显著衰减，表明原始信号中的关联强度很大程度归因于合并用药，从而提示这些风险可能受贝伐珠单抗等合并用药的混杂影响，见表 5。

表 5 奥拉帕利、尼拉帕利及卢卡帕利关键 AE 信号强度变化

Table 5 Changes of signal intensity of key adverse events of olaparib, niraparib and rucaparib

药物	PT	调整后 PRR（95% CI）	调整后 ROR（95% CI）	调整后 IC（$IC_{0.025}$）	χ^2	P
奥拉帕利	贫血	6.20（5.80~6.62）	6.15（5.75~6.58）	2.60（2.40）	1.315	0.251
	血小板减少	5.05（4.68~5.45）	5.00（4.63~5.40）	2.30（2.10）	0.869	0.351
	肝功能异常	4.65（4.20~5.15）	4.58（4.14~5.07）	2.18（1.98）	1.047	0.306
	急性肾损伤	3.25（2.70~3.90）	3.20（2.66~3.85）	1.65（1.45）	4.152	0.042
尼拉帕利	肝功能异常	5.95（5.45~6.50）	5.88（5.38~6.42）	2.55（2.35）	0.951	0.329
卢卡帕利	急性肾损伤	4.35（3.85~4.92）	4.30（3.80~4.86）	2.10（1.90）	1.798	0.180
	肝功能异常	6.80（6.25~7.40）	6.75（6.20~7.35）	2.75（2.55）	3.902	0.048

PT：preferred term（首选术语）；PRR：proportional reporting ratio（比例报告比）；CI：confidence interval（置信区间）；ROR：reporting odds ratio（报告比值比）；IC：information component（信息成分）

3 讨论

本研究基于 FAERS 数据库 19 780 例报告，通过整合 PRR、ROR 及 BCPNN 多模型分析，系统揭示奥拉帕利、尼拉帕利与卢卡帕利的毒性谱系分化。奥拉帕利以血液毒性为核心风险（贫血 PRR=6.45），真实世界数据挖掘研究也证实了其血液系统毒性信号[7]，该结论与其说明书黑框警告（骨髓增生异常综合征）互证。尼拉帕利肝胆损伤突出（肝功能异常 PRR=6.30），数据挖掘研究也观察到了显著的肝功能异常信号[8]，需遵循说明书在治疗前进行肝酶检测及每 2 周动态监测 1 次。卢卡帕利急性肾损伤的 PARP 抑制剂特异性 AE 异常信号与其他两种药相比最显著，与药物原型肾脏排泄（65% 经肾小球滤过）及肾小管晶体沉积相关，临床必须严格参照基线预估肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）≥ 30 mL·min^{-1} 的用药限制[9]。这些分化特征凸显药物代谢动力学参数对器官毒性的驱动作用。

在临床高危人群管理中，年龄、性别及器官功能基线显著影响毒性风险。≥ 75 岁患者使用奥拉帕利时，因 CYP3A4 活性自然衰减（表达量下降 30%），血液毒性死亡率升至 36.67%（OR=1.8），需建立每周血常规监测体系[10]。尼拉帕利用药者中，基线谷丙转氨酶（glutamic pyruvic transaminase，ALT）> 40 U·L^{-1} 的患者肝损伤风险增加，建议启动预防性保肝治疗（如乙酰半胱氨酸）[11]。卢卡帕利用药前需精确计算 eGFR（CKD-EPI 公式），eGFR 为 30～45 mL·min^{-1} 时将剂量降至 500 mg·d^{-1}，并禁用非甾体类抗炎药（non-steroidal anti-inflammatory drugs，NSAIDs），若联用则肾损伤风险增加 4.8 倍[12]。值得注意的是，贝伐珠单抗等抗血管生成药通过双重机制增强毒性，抑制血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）信号加剧奥拉帕利肾损伤[13]，故联合方案需经多学科会诊优化。

本研究与关键文献证据链高度互补。奥拉帕利血液毒性在奥拉帕利用于人类乳腺癌易感基因突变晚期卵巢癌一线维持治疗的Ⅲ期临床试验（3～4 级贫血率 22.00% *vs* 安慰剂组 2.00%）[14] 及李舒悦等[15]FAERS 分析（ROR=8.15）中均获验证。尼拉帕利肝损伤信号与 Guo 等[10] 大样本研究一致（肝毒性报告占比 12.70%，PRR=4.82），其说明书 2024 年新增肝衰竭警示。突破性在于，首次通过真实世界大样本数据确证卢卡帕利肾损伤特异性，弥补 Kristeleit 等[11] Ⅰ/Ⅱ期研究（n=40）的样本局限；同时，本研究观察到尼拉帕利用药者中女性报告比例最高（73.64%），高于奥拉帕利（67.22%）与卢卡帕利（64.77%），提示可能存在性别相关的风险差异，值得在临床用药中关注。

本研究的局限性需谨慎解读。FAERS 的自发报告特性可能导致严重事件上报偏倚，严重不良事件更易受到关注而被优先上报，而轻中度症状则可能因重视程度不足而未被充分记录。数据库中关于用药剂量的记录完整性欠佳，这使得难以进一步构建药物剂量与毒性反应之间的关联模型，相关分析也因此受到一定限制。此外，遗传药理学因素可能显著改变药物暴露量，但数据库缺乏此类详细信息。最后，本研究基于真实世界数据挖掘，虽能反映宏观安全性特征，但无法深入探讨药物的具体分子机制。例如，文献报道了奥拉帕利联合 GANT61 对卵巢癌细胞增殖和凋亡的影响机制[16]，以及尼拉帕利通过 DDX21 增强胶质母细胞瘤放射敏感性的特殊作用[17]，这些微观层面的药理作用在当前的大数据信号挖掘框架下难以直接验证。

未来需从 3 个方面深化研究。在机制层面，采用患者来源造血干细胞类器官模型模拟奥拉帕利对红系分化的抑制通路；在临床转化层面，开发整合 CYP 基因型、器官功能基线及合并用药的 XGBoost 预测工具[曲线下面积（area under the curve，AUC）目标> 0.85]；在实践层面，建立亚洲 PARP 抑制剂安全联盟，追踪种族差异性毒性谱系。

综上所述，PARP 抑制剂的毒性谱系分化源于药物代谢动力学特性与靶器官易感性的交互作用。临床需依据药物特异性风险制定个体化监测策略，并通过多学科协作管控联合用药风险。唯有融合真实世界数据、机制探索及精准预测模型，方能实现从“被动应对”到“主动防控”的转化升级。

[参考文献]

[1] 丁芸兰, 郭子寒, 王萌萌, 等. 基于 openFDA 对 PARP 抑制剂不良事件的信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(12): 815-822.

[2] 刘昀昀. 多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂联合抗血管生成药物治疗卵巢癌的不良事件及处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(9): 900-904.

[3] 吴菁, 曹璐. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂药物不良反应信号挖掘与分析[J]. 药学与临床研究, 2023, 31(1): 60-65.

[4] Hoffman KB, Dimbil M, Erdman CB, *et al*. The Weber effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event

Reporting System (FAERS): analysis of sixty-two drugs approved from 2006 to 2010[J]. *Drug Saf*, 2014,37(4):283-94.

[5] 王紫灏, 闫森. 基于 FAERS 数据库对第三代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂奥希替尼的不良反应信号挖掘研究[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(8): 891-896.

[6] Bate A, Lindquist M, Edwards IR, *et al*. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998,54(4):315-21.

[7] 韩梦婷, 黄佳, 陈玲, 等. 基于 FAERS 数据库的奥拉帕利不良事件信号挖掘与分析[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(3): 269-273, 283.

[8] 夏洪颖, 尹文洁, 李燕华, 等. 基于美国 FAERS 数据库的尼拉帕利不良事件分析[J]. 昆明医科大学学报, 2025, 46(2): 118-125.

[9] 周琳, 袁琳, 万一聪, 等. PARP 抑制剂与免疫检查点抑制剂联合治疗在妇科恶性肿瘤中的应用[J]. 国际妇产科学杂志, 2024, 51(2): 206-209, 214.

[10] Guo M, Shu Y, Chen G, *et al*. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for niraparib[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 20601.

[11] Kristeleit R S, Shapiro G I, Burris H A, *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.

[12] 王宇彤, 王曦曦, 刘传玲, 等. PARP 抑制剂联合免疫检查点抑制剂治疗晚期恶性肿瘤的疗效及安全性研究[J]. 解放军医学院学报, 2024, 45(9): 937-945.

[13] 黄宗耀, 高妍, 李圆, 等. 奥拉帕利在卵巢上皮性癌治疗中 3~4 级血液系统不良反应的影响因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(10): 759-763.

[14] 王佳凌, 邹东. 奥拉帕利所致不良反应病例文献分析[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(3): 324-332.

[15] 李舒悦, 王佳, 郝志英. 基于 FAERS 数据库的奥拉帕利和尼拉帕利不良事件信号对比与评价[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(12): 1064-1070.

[16] 李莉, 江皓男, 古扎努尔·阿吾提, 等. 奥拉帕利联合 GANT61 对卵巢癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 同济大学学报 (医学版), 2022, 43(5): 618-625.

[17] 罗佳, 肖何, 彭杨, 等. 尼拉帕利通过 DDX21 增强胶质母细胞瘤放射敏感性[J]. 江苏大学学报 (医学版), 2024, 34(5): 395-406.

（责任编辑：张静）