

PARP 抑制剂在卵巢癌患者维持治疗中的不良反应管理研究

李艺瞳¹ 李莉² (通讯作者)

1.青海大学 青海 西宁 810000

2.青海大学附属医院 青海 西宁 810000

【摘要】 卵巢癌作为妇科恶性肿瘤中致死率较高的疾病，其治疗模式随着PARP多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂的应用发生显著变革。PARP抑制剂在卵巢癌患者维持治疗中可有效延长无进展生存期，但药物相关不良反应常导致患者治疗依从性下降，甚至中断治疗，影响临床获益。本文通过梳理奥拉帕利、尼拉帕利、鲁卡帕利等主流PARP抑制剂在卵巢癌维持治疗中的常见不良反应类型，结合临床研究数据与实践经验，从预防监测、分级干预、剂量调整、患者教育等维度提出系统性管理策略，并探讨当前不良反应管理的研究进展与未来方向，旨在为临床优化PARP抑制剂治疗方案、提升患者耐受性与生存质量提供参考。

【关键词】 PARP抑制剂；卵巢癌；维持治疗；不良反应；管理策略

DOI:10.12417/2705-098X.26.02.020

引言

卵巢癌因早期症状隐匿，约70%患者确诊时已处于晚期，尽管初始手术联合化疗可实现病情缓解，但复发率高达70%-80%，5年生存率不足50%^[1]。维持治疗作为延缓复发、改善预后的关键环节，在卵巢癌治疗体系中地位日益凸显。PARP抑制剂通过“合成致死”机制，对BRCA1/2突变或同源重组修复缺陷（HRD）型卵巢癌具有高度选择性，多项III期临床研究证实，PARP抑制剂可使晚期卵巢癌患者无进展生存期延长2-3倍^[2-3]。然而，随着PARP抑制剂临床应用的普及，其不良反应问题逐渐显现。据统计，约30%-50%患者因无法耐受不良反应调整剂量，10%-20%患者终止治疗^[4]。因此，深入分析PARP抑制剂不良反应的发生特征，构建科学有效的管理体系，是保障卵巢癌患者维持治疗连续性、最大化药物获益的核心需求，也是当前临床肿瘤学领域的研究重点之一。

1 PARP抑制剂在卵巢癌维持治疗中的常见不良反应类型

1.1 血液系统毒性

血液系统毒性是PARP抑制剂最常见的不良反应，以贫血、中性粒细胞减少、血小板减少为主，不同药物的发生率与严重程度存在差异。奥拉帕利维持治疗中贫血发生率约40%-50%，其中III-IV级贫血占5%-10%；尼拉帕利贫血发生率略高，可达50%-60%，III-IV级占10%-15%^[5]。患者常表现为乏力、头晕、面色苍白，多在用药后1-3个月内出现。鲁卡帕利相关中性粒细胞减少发生率约30%-40%，III-IV级占5%-8%；奥拉帕利、尼拉帕利该不良反应发生率相对较低，约20%-30%，III-IV级占3%-5%^[6]。中性粒细胞减少可能增加感染风险，需密切监测。尼拉帕利血小板减少发生率显著高于其他PARP抑制剂，约30%-40%，III-IV级占10%-12%；奥拉帕利、鲁卡帕利血小板减少发生率约15%-20%，III-IV级占2%-3%^[7]。严重血小板减少可能导致出血倾向，需及时干预。

1.2 胃肠道反应

胃肠道反应为PARP抑制剂常见非血液毒性不良反应，包括恶心、呕吐、腹泻、便秘等，多为I-II级，患者耐受性较好。奥拉帕利恶心发生率约60%-70%，呕吐约20%-30%；尼拉帕利恶心发生率约50%-60%，呕吐约15%-25%^[8]。症状多在用药初期出现，随治疗进展可逐渐缓解，少数患者需药物干预。鲁卡帕利腹泻发生率约30%-40%，便秘约25%-35%；奥拉帕利、尼拉帕利腹泻与便秘发生率相近，均约20%-30%^[9]。长期腹泻可能导致电解质紊乱，便秘则可能引发腹胀、腹痛，需针对性处理。

1.3 疲劳

疲劳是PARP抑制剂治疗中影响患者生活质量的重要不良反应，发生率约50%-70%，其中III级疲劳占5%-10%^[10]。患者表现为持续性乏力、活动耐力下降，可能与药物对能量代谢的影响、贫血等因素相关，严重时可影响日常活动与治疗依从性。

1.4 其他不良反应

少数患者出现咳嗽、呼吸困难，奥拉帕利相关间质性肺病发生率约1%-2%，虽发生率低，但可能危及生命，需警惕^[11]。尼拉帕利可能引起高血压，发生率约15%-20%，III-IV级高血压占3%-5%；部分患者出现心悸、胸闷，需定期监测血压与心率^[12]。皮疹、口腔黏膜炎发生率约10%-20%，多为I-II级，经对症处理后可缓解^[13]。

2 PARP抑制剂不良反应的管理策略

2.1 预防与监测体系构建

用药前全面评估患者身体状况，包括血常规、肝肾功能、心肺功能、血压、电解质等指标；重点关注老年患者、合并基础疾病（如贫血、高血压、心肺疾病）患者的风险因素，制定个体化治疗方案。治疗初期（1-3个月）每2周复查血常规，3个月后若指标稳定可改为每月1次；每1-2个月复查肝肾功能；定期监测血压、心电图，出现呼吸道症状时及时行胸部CT检

查，排查间质性肺病^[14]。患者报告结局通过量表（如EORTCQLQ-C30）定期评估患者疲劳、胃肠道症状等主观感受，早期识别隐匿性不良反应，避免延误干预。

2.2 分级干预与对症治疗

2.2.1 血液系统毒性干预

根据不良反应严重程度参照CTCAE5.0标准采取分级处理措施。I-II级贫血给予铁剂、维生素B12、叶酸补充，鼓励患者增加富含铁的食物摄入；若伴乏力明显，可给予能量支持治疗。III-IV级贫血暂停PARP抑制剂治疗，给予促红细胞生成素（EPO），必要时输注红细胞悬液，待血红蛋白恢复至 $\geq 90\text{g/L}$ 后，重新评估是否恢复用药或调整剂量^[15]。

III-IV级中性粒细胞减少暂停用药，给予粒细胞集落刺激因子（G-CSF），预防感染；若合并发热，需联合抗生素治疗，待中性粒细胞计数恢复至 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 后，再考虑恢复治疗^[16]。III-IV级血小板减少暂停用药，给予血小板生成素（TPO）或输注血小板，待血小板计数恢复至 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 后，调整药物剂量重新开始治疗^[17]。

2.2.2 胃肠道反应干预

恶心呕吐I-II级可给予饮食调整（少食多餐、避免油腻辛辣食物），联合胃复安、昂丹司琼等止吐药；III级以上暂停用药，静脉给予止吐治疗，症状缓解后恢复用药并降低剂量^[18]。腹泻I-II级给予蒙脱石散、益生菌，补充电解质；III级以上暂停用药，静脉补液纠正电解质紊乱，待腹泻控制后恢复用药^[19]。便秘给予乳果糖、聚乙二醇等缓泻剂，鼓励患者增加膳食纤维摄入与饮水量，适当运动^[20]。

2.2.3 疲劳干预

I-II级疲劳指导患者制定规律作息计划，适当进行轻度运动，避免过度劳累；给予营养支持，补充蛋白质与维生素。III级疲劳暂停用药，评估是否合并贫血、甲状腺功能异常等诱因，针对性处理；待疲劳缓解后，以较低剂量恢复用药^[21]。

2.2.4 特殊不良反应干预

间质性肺病一旦怀疑，立即暂停用药，行肺功能检查与胸部高分辨率CT；确诊后给予糖皮质激素治疗，永久停用PARP抑制剂^[22]。定期监测血压，I-II级给予降压药（如钙通道阻滞剂）；III级以上暂停用药，调整降压方案，血压控制后恢复用药^[23]。

2.3 剂量调整原则

PARP抑制剂剂量调整需遵循“个体化、阶梯式”原则，结合患者不良反应严重程度、耐受性与治疗获益综合判断。奥拉帕利常规剂量300mg/d，出现III级不良反应时降至250mg/d，再次出现III级或首次出现IV级不良反应时降至200mg/d，仍无法耐受则永久停药^[24]。尼拉帕利常规剂量

300mgqd，体重 $<77\text{kg}$ 或血小板计数 $<150 \times 10^9/\text{L}$ 患者初始剂量可降至200mgqd；出现III级不良反应时降至200mgqd，再次出现则降至100mgqd，仍无法耐受则停药^[25]。鲁卡帕利常规剂量600mg/d，出现III级不良反应时降至400mg/d，再次出现则降至300mg/d，仍无法耐受则停药^[26]。

2.4 患者教育与多学科协作

用药前向患者及家属详细讲解PARP抑制剂的作用机制、常见不良反应与应对措施，发放健康教育手册；指导患者记录不良反应日记，及时反馈身体不适，提高治疗依从性。建立由肿瘤科、血液科、呼吸科、心血管内科、营养科等组成的MDT团队，针对复杂不良反应开展联合诊疗，制定个体化管理方案^[27]。

3 研究进展与未来方向

3.1 生物标志物指导下的不良反应预测

生物标志物在PARP抑制剂不良反应预测中的价值，正随着分子生物学研究的深入而不断凸显。BRCA突变类型的差异会直接影响患者对药物毒性的敏感性，这源于BRCA1与BRCA2在DNA修复通路中承担的不同功能。二者对造血干细胞的保护作用存在差异，进而导致不同突变类型患者在接受PARP抑制剂治疗时，血液系统毒性的发生风险呈现出明显区别^[28]。HRD状态作为PARP抑制剂疗效预测的重要指标，同时也与不良反应相关，因为HRD阳性患者的肿瘤细胞与正常细胞在DNA损伤修复能力上的差异更为显著。基于这些发现，未来通过检测相关生物标志物，能够实现对患者不良反应风险的精准分层，打破传统“一刀切”的治疗模式，为不同风险等级的患者制定“量体裁衣”式的治疗方案，既避免过度干预，又能提前做好针对性预防，从源头提升治疗的安全性。

3.2 联合治疗减毒策略

联合治疗已成为降低PARP抑制剂不良反应的重要探索方向，其核心逻辑在于通过药物间的协同作用或机制互补，在维持甚至提升疗效的同时，减少单一药物高剂量使用带来的毒性负担。在与抗血管生成药物联合应用时，两类药物分别作用于肿瘤治疗的不同环节，前者通过抑制肿瘤血管生成阻断营养供应，后者通过破坏DNA修复导致肿瘤细胞死亡，二者的协同效应使得各自的用药剂量可适当降低，从而减少PARP抑制剂相关的血液系统毒性，同时也减轻抗血管生成药物可能引发的高血压、蛋白尿等不良反应^[29]。益生菌的联合应用则聚焦于改善胃肠道不良反应，益生菌可通过调节肠道微生态平衡，增强肠道黏膜屏障功能，减少药物对肠道黏膜的直接刺激，缓解恶心、腹泻等症状，提升患者对治疗的耐受性^[30]。

3.3 数字化管理工具的应用

随着数字医疗的发展，可穿戴设备可实时监测患者心率、血压、活动量等指标，结合手机APP收集患者不良反应症状，通过人工智能算法实现不良反应早期预警与自动分级，为临床

干预提供及时依据。

4 结论

PARP 抑制剂为卵巢癌患者维持治疗带来革命性突破，但不良反应管理仍是临床实践中的关键挑战。通过构建“预防-监测-分级干预-剂量调整”的系统性管理体系，结合患者教育

与多学科协作，可有效降低不良反应对治疗的影响，提升患者耐受性。未来，随着生物标志物研究的深入、联合减毒策略的优化与数字化管理工具的应用，PARP 抑制剂不良反应管理将向“精准化、个体化”方向发展，进一步最大化卵巢癌患者的治疗获益，改善其生存质量。

参考文献：

- [1] 冯果,李昱樟,王雅.术前 FAR 及 NLR 值与行腹腔镜卵巢癌根治术患者预后的关系分析[J].航空航天医学杂志,2025,36(10):1169-1171.
- [2] 张武香,李永川,冯海霞,等.芦荟大黄素调控 circ_0008673/miR-502-5p 轴对卵巢癌 CAOV3 细胞恶性生物学行为的影响及作用机制[J].中国老年学杂志,2025,45(19):4815-4821.
- [3] Shohdy S K,Kassem L,Gabriel B,et al.Homologous Recombination Deficiency Testing in Women With Ovarian Cancer:An Egyptian Multicentre Study.[J].BJOG:an international journal of obstetrics and gynaecology,2025,
- [4] B.A O,Laurence G,M.D O,et al.Relacorilant and Nab-Paclitaxel in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer(ROSELLA):An Open-label,Randomized,Controlled,Phase 3 Trial[J].Obstetrical&Gynecological Survey,2025,80(10):636-638.
- [5] Huang X,Gu X,Xing L,et al.Impact of neoadjuvant chemotherapy on the efficacy of sugammadex for neuromuscular block reversal in ovarian cancer patients:A prospective cohort study.[J].Journal of clinical anesthesia,2025,107 112012.
- [6] Nikeghbal P,Zamanian D,Burke D,et al.Organoid models established from primary tumors and patient-derived xenograft tumors reflect platinum sensitivity of ovarian cancer patients[J].BMC Cancer,2025,25(1):1459-1459.
- [7] Yin X,Zhu X,Li N,et al.Fibrinolysis markers as predictive indicators of neoadjuvant chemotherapy efficacy in ovarian cancer patients.[J].Future oncology(London,England),2025,1-10.
- [8] Ribeiro F D A A,Ladeira Q T,Antunes G V M,et al.Molecular characterization of hereditary breast and ovarian cancer patients from a public precision medicine service in the Southeast Brazilian population[J].Scientific Reports,2025,15(1):33495-33495.
- [9] Liu X,Tao J.Knowledge,attitudes,and practices regarding chemotherapy-induced bone marrow suppression in ovarian cancer patients[J].World Journal of Surgical Oncology,2025,23(1):351-351.
- [10] 黄莹.协同护理干预联合康复指导对卵巢癌术后患者生存质量的影响[J].婚育与健康,2025,31(18):139-141.
- [11] Yuan H,Wang T,Yao H,et al.PARPis after PARPis in patients with recurrent epithelial ovarian cancer:a single institutional experience[J].Journal of Ovarian Research,2025,18(1):206-206.
- [12] 马云芳,史昭,张慧,等.上皮性卵巢癌患者血清 IGF-1、B7-H4、miR-362 水平与 ROMA 指数和预后的关系[J].检验医学与临床,2025,22(18):2504-2509.
- [13] 王春雨,杜龙舟,周文生,等.卵巢癌术后患者血浆 sEPCR、TF+MP、D-D 表达与下肢 DVT 发生的关联性研究[J].河北医药,2025,47(09):1435-1439.
- [14] 姚晓红,邵才颖.荧光腹腔镜技术在卵巢癌患者手术治疗中的应用进展[J].浙江创伤外科,2025,30(09):1796-1800.
- [15] 鲍敏,刘梦月,雷娜,等.贝伐珠单抗治疗晚期卵巢癌的研究进展[J].药物评价研究,2025,48(10):3017-3026.
- [16] Lawler L C,Klennert M S,Cole C K,et al.Implementation of a stepwise process for somatic testing in patients with a new diagnosis of germline negative epithelial ovarian cancer.[J].Gynecologic oncology reports,2025,61 101935.
- [17] 梁芳.益气温阳活血方对中晚期卵巢癌化疗后增效减毒作用及抗凋亡机制[J].医学理论与实践,2025,38(18):3151-3154.
- [18] 张敏,张海燕,路中,等.颈部原发性神经内分泌癌合并卵巢肿瘤 1 例[J].肿瘤防治研究,2025,52(09):806-809.
- [19] 杨金丛,张欣萍,王正营.贝伐珠单抗联合 TP 化疗方案治疗晚期卵巢癌患者的效果[J].中国民康医学,2025,37(18):83-85+107.
- [20] 马焱,马尔克亚·卡马力拜克,徐梦莉,等.卵巢癌患者 T 淋巴细胞亚群变化及临床治疗的研究进展[J].新疆医学,2025,55(09):1137-1141.

- [21] Bhima S,Pelluri R,Talluru S V,et al.Gemcitabine-Induced Bilateral Peripheral Edema with Hypersensitivity in a Patient with Ovarian Cancer[J].Indian Journal of Gynecologic Oncology,2025,23(4):121-121.
- [22] 杨春燕,张彩丽,张清华.卵巢癌肿瘤微环境中 CD4+T 淋巴细胞浸润水平与患者预后的关系[J].中国妇幼保健,2025,40(19):3633-3637.
- [23] Shan Y,Cui Z,Yin G.A comment on "A multi-modal model integrating MRI habitat and clinicopathology to predict platinum sensitivity in patients with high-grade serous ovarian cancer:a diagnostic study".[J].International journal of surgery(London,England),2025,
- [24] 裴佳,赵栋.近红外荧光分子七甲基菁类染料在卵巢癌治疗中的应用与探索[J].中国计划生育和妇产科,2025,17(09):53-57+113.
- [25] 桂凌,程峰,王平.基于生物信息学分析构建卵巢癌预后分子诊断模型及临床价值分析[J].西部医学,2025,37(09):1390-1395.
- [26] 钱昱呈,乔金飞,李平,等.基于“态靶辨证”理论探讨构建卵巢癌辨治体系[J].吉林中医药,2025,45(09):1016-1020.
- [27] Qu H,Wei Q,Gu W,et al.Retrospective Study of Elderly Patients with Advanced Ovarian Cancer Who Did Not Undergo Surgery.[J].The oncologist,2025,
- [28] Cánovas S M,Robles L J,Verdejo G J F,et al.PARP inhibitors-associated thrombosis in patients with ovarian cancer:a study of the Spanish Society of Medical Oncology(SEOM)thrombosis and cancer group.[J].Clinical&translational oncology:official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico,2025,(prepublish):1-8.
- [29] Tsolakidis D,Chatzistamatiou K,Markopoulou E,et al.Utilization of Ligasure® Maryland Jaw Open Sealer/Divider with Nanocoating Improves Perioperative Parameters in Women with Advanced Ovarian Cancer Subjected to Cytoreductive Surgery[J].Journal of Clinical Medicine,2025,14(17):6293-6293.
- [30] Lu X,Zhu H.Outcomes and prognostic factors in patients with synchronous endometrial and ovarian cancer.[J].Archives of gynecology and obstetrics,2025,(prepublish):1-9.