

# PARP 抑制剂致血液系统不良反应的 Meta 分析<sup>Δ</sup>

黄艳华<sup>1\*</sup>, 余 昉<sup>2</sup>, 李青宴<sup>1</sup>, 沈 磊<sup>1#</sup>(1.大理大学药学与化学学院,云南大理 671000;2.解放军联勤保障部队第九二〇医院临床药学科,昆明 650100)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)20-2532-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.20.18

**摘要** 目的:系统评价聚腺苷二磷酸聚合酶(PARP)抑制剂在血液系统方面的安全性,为临床合理用药提供循证依据。方法:计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、ScienceDirect、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中国科技期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库,检索时限为2014年5月至2019年6月。收集单用PARP抑制剂或PARP抑制剂联合化学治疗药物(试验组)对比单用化学治疗药物或安慰剂或化学治疗药物联合安慰剂(对照组)的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析,同时进行敏感性分析和发表偏倚分析。结果:共纳入10项RCT,共计3 129例患者。Meta分析结果显示,试验组患者贫血 $\geq 3$ 级发生率[RR=7.27, 95% CI(2.74, 19.27),  $P < 0.000 1$ ]、中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级发生率[RR=2.46, 95% CI(1.43, 4.24),  $P = 0.001$ ]、白细胞减少 $\geq 3$ 级发生率[RR=1.71, 95% CI(1.15, 2.54),  $P = 0.008$ ]均显著高于对照组;两组患者血小板减少 $\geq 3$ 级发生率比较,差异无统计学意义[RR=3.54, 95% CI(0.66, 19.05),  $P = 0.14$ ]。亚组分析结果显示,单用PARP抑制剂和联用PARP抑制剂、化学治疗药物患者的贫血 $\geq 3$ 级发生率,中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级发生率以及联用PARP抑制剂、化学治疗药物患者的白细胞减少 $\geq 3$ 级发生率均显著高于单用安慰剂组、单用化学治疗药物或化学治疗药物联合安慰剂者( $P < 0.05$ )。敏感性分析支持上述结果,但存在发表偏倚的可能性较大。结论:PARP抑制剂治疗癌症可致患者发生血液系统不良反应,主要表现为贫血、中性粒细胞减少和白细胞减少。应谨慎解读上述结果。

**关键词** 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂;血液系统;不良反应;Meta分析

## Meta-analysis of Adverse Drug Reaction of Hematological System by PARP Inhibitors

HUANG Yanhua<sup>1</sup>, YU Fang<sup>2</sup>, LI Qingyan<sup>1</sup>, SHEN Lei<sup>1</sup>(1. College of Pharmacy and Chemistry, Dali University, Yunnan Dali 671000, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, No. 920 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Kunming 650100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the safety of PARP inhibitors in hematological system, and to provide evidence-based evidence for rational drug use in the clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, ScienceDirect, CNKI, CBM, VIP and Wanfang data from May 2014 to June 2019, randomized controlled trials (RCTs) about PARP inhibitors or PARP inhibitors combined with chemical treatment drugs (trial group) versus chemical treatment drugs alone, placebo alone or chemical treatment drugs combined with placebo (control group) were collected. After literature screening, data extraction and quality evaluation with bias risk assessment tool recommended by Cochrane systematic evaluator manual 5.1.0, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software, and sensitivity analysis and publication bias analysis. RESULTS: A total of 10 RCTs were included, involving 3 129 patients. Meta-analysis showed that the incidence of anemia $\geq$ grade 3 [RR=7.27, 95% CI (2.74, 19.27),  $P < 0.000 1$ ], neutropenia $\geq$ grade 3 [RR=2.46, 95% CI(1.43, 4.24),  $P = 0.001$ ], and leukopenia $\geq$ grade 3 in trial group [RR=1.71, 95% CI(1.15, 2.54),  $P = 0.008$ ] in trial group were significantly higher than control group. There was no statistically significant difference in the incidence of thrombocytopenia $\geq$ grade 3 between two groups [RR=3.54, 95% CI (0.66, 19.05),  $P = 0.14$ ]. Results of sub-group analysis showed that the incidence of anemia $\geq$ grade 3 and neutropenia $\geq$ grade 3 in the patients receiving PARP inhibitors alone, PARP inhibitors combined with chemical treatment drugs as well as the incidence of

leukopenia $\geq$ grade 3 in the patients receiving PARP inhibitors combined with chemical treatment drugs were significantly higher than those receiving placebo alone, chemical treatment drugs alone or chemical treatment drugs combined with placebo ( $P < 0.05$ ). Sensitivity analysis supported the above results;

<sup>Δ</sup> 基金项目:云南省地方本科高校(部分)基础研究联合专项项目(No.2018FH001-096)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:1959587102@qq.com

# 通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:神经药理学。电话:0872-2257412。E-mail:scort20009@163.com

howerer, publication bias was possibility. CONCLUSIONS: PARP inhibitor in the treatment of cancer can cause hematological system adverse drug reaction, mainly manifesting as anemia, neutropenia and leukopenia. These results should be interpreted with caution.

**KEYWORDS** PARP inhibitor; Hematologic system; Adverse drug reaction; Meta-analysis

靶向治疗是一类与多种分子靶标和信号通路作用相关的治疗手段,主要通过抑制肿瘤细胞增殖、转移,诱导细胞凋亡,调节免疫功能以及逆转多药耐药等机制而发挥抗肿瘤作用<sup>[1]</sup>。绝大多数肿瘤的发展与DNA损伤及其修复、缺失有关<sup>[2]</sup>。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)是介导DNA修复的重要因子,可通过募集或结合其他DNA修复蛋白来修复DNA损伤<sup>[3]</sup>。在PARP家族中,PARP-1的相关研究较多,且显示出对DNA修复和基因组稳定的特异活性<sup>[3]</sup>。PARP抑制剂是一种通过抑制PARP介导的DNA修复通路来达到合成致死目的的靶向治疗药物<sup>[2]</sup>。其可通过抑制PARP酶来抑制受损肿瘤细胞的碱基切除修复途径,使单链DNA断裂难以修复,而进一步发展为双链DNA断裂,使肿瘤细胞启动DNA双链断裂的修复通路——同源重组修复和非同源末端连接<sup>[4-5]</sup>,同源重组修复通路会因细胞中乳腺癌易感基因(*BRCA1/2*)突变而使功能受损,致使断裂的DNA双链无法被修复,导致易发生错误的非同源末端连接修复途径被激活,从而引起基因组不稳定、突变积累,最终导致肿瘤细胞死亡<sup>[2,6]</sup>。

目前,PARP抑制剂如奥拉帕尼、尼拉帕尼、卢卡帕尼均已被美国FDA批准用于对铂类药物敏感的复发性卵巢癌的维持治疗<sup>[7]</sup>。其中,奥拉帕尼是首个在我国上市的PARP抑制剂,该药应用较广泛,安全性数据较全,患者耐受性较好<sup>[7]</sup>。近年来,对PARP抑制剂的研究已逐渐由卵巢癌扩展到其他癌症如乳腺癌<sup>[8]</sup>、胰腺癌<sup>[8,9]</sup>、前列腺癌<sup>[8,10]</sup>、胃癌<sup>[11]</sup>和小细胞肺癌<sup>[12]</sup>等。但有研究发现,单用PARP抑制剂并未比现有化学治疗药物更有效,但当其与化学治疗药物联用时则可为患者带来更多的临床获益<sup>[8]</sup>。然而,PARP抑制剂可引起疲劳、胃肠道反应、肾毒性及血液系统不良反应的发生<sup>[13]</sup>。其中,血液系统不良反应是一类比较常见的不良反应,一般出现在患者使用PARP抑制剂的早期,是导致患者延迟用药、剂量调整和停药的主要原因,主要表现为贫血、中性粒细胞减少、血小板减少、白细胞减少,这些反应可不同程度地影响着患者的生存质量<sup>[13]</sup>。虽然已有研究对奥拉帕尼致贫血和疲劳进行了系统评价<sup>[14]</sup>,但未见有PARP抑制剂致中性粒细胞减少、白细胞减少和血小板减少的系统评价。为提高患者用药的安全性,本研究采用Meta分析的方法系统评价了PARP抑制剂治疗肿瘤致血液系统不良反应的发生情况,旨在为临床用药提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT);语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 接受过铂类药物或内分泌治疗的年龄 $\geq 18$ 岁且正在接受化学药物治疗(以铂类药物为基础的化疗方案)的癌症患者;美国东部肿瘤协作组(ECOG)全身功能状态评分为0~2分;器官和骨髓造血功能正常。

1.1.3 干预措施 试验组患者单用PARP抑制剂或PARP抑制剂联合化学治疗药物;对照组患者单用化学治疗药物或安慰剂或化学治疗药物联合安慰剂。

1.1.4 结局指标 ①贫血 $\geq 3$ 级发生率,即血红蛋白 $< 8.0$  g/dL或需要输血或药物治疗;②中性粒细胞减少症 $\geq 3$ 级发生率,即中性粒细胞计数为 $0.5 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>或更低;③白细胞减少症 $\geq 3$ 级发生率,即白细胞计数为 $1.0 \times 10^9 \sim 2.0 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>或更低;④血小板减少症 $\geq 3$ 级发生率,即血小板计数为 $25.0 \times 10^9 \sim 50.0 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>或更低。不良反应分级根据美国国家癌症研究所的常见药物不良反应评价标准(NCI-CTCAE)确定<sup>[15]</sup>。

1.1.5 排除标准 ①综述、会议论文;②基础研究(包括动物研究);③个案报道、重复发表的文献;④无以上任何一项结局指标的研究或无法获取全文的文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、ScienceDirect、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中国科技期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库。中文检索词为“奥拉帕尼”“尼拉帕尼”“卢卡帕尼”“维拉帕尼”“PARP抑制剂”“癌症”“肿瘤”“不良反应”“血液系统”;英文检索词为“Olaparib”“Niraparib”“Rucaparib”“Veliparib”“PARP inhibitor”“Cancer”“Tumor”“Adverse reaction”“Hematologic system”。检索时限均为2014年5月—2019年6月。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者按照纳入与排除标准阅读文献的标题、摘要,剔除明显与纳入标准不符的文献后,进一步阅读全文剔除研究设计不规范、治疗方案不合理、结局指标与本研究不相关、无法提取原始数据的文献,提取完成后进行交叉核对。若存在争议,则通过与第三方讨论决定。对于无法确定的数据,通过与第一作者或通信作

者联系后尽可能收集所需资料。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、年龄、临床分期、肿瘤类型、干预措施、结局指标等。

#### 1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,具体包括随机序列产生(分组过程中是否有随机成分)、分配隐藏(受试者和研究者是否能够预测分配结果)、盲法(受试者和研究者是否设盲)、结局评估的盲法(是否对结果进行盲法评估)、结果数据的完整性(是否缺失关键数据)、选择性结局报告(报道研究中是否预先申明结局)、其他偏倚(是否有与特定研究设计相关的潜在偏倚)。每项均分为“高风险偏倚”“低风险偏倚”和“不清楚”<sup>[16]</sup>。

#### 1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。计数资料以相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示。采用Q检验和I<sup>2</sup>检验进行异质性分析。若各研究间无统计学异质性(P>0.10,I<sup>2</sup><50%),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。采用敏感性分析评价结果的稳定性,采用倒漏斗图评价发表偏倚。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献476篇;按照纳入与排除标准,浏览标题和摘要并阅读全文后,最终纳入10项研究<sup>[9-12,17-22]</sup>,共计3129例患者,其中试验组1890例、对照组1239例。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

### 2.2 纳入文献质量评价结果

10项研究<sup>[9-12,17-22]</sup>均为RCT;9项研究<sup>[9-11,17-22]</sup>描述了随机序列产生的方法,6项研究<sup>[10-11,18-20,22]</sup>描述了分配隐藏;9项研究<sup>[9-12,17-21]</sup>对研究者和受试者采用盲法;8项研究<sup>[9-10,17-22]</sup>在结局评估时使用盲法;9项<sup>[9-12,17-20,22]</sup>研究结局数据完整;8项研究<sup>[9,11-12,17-19,21-22]</sup>未选择性报告结果;所

有研究均不清楚是否存在其他偏倚来源,详见图2、图3。

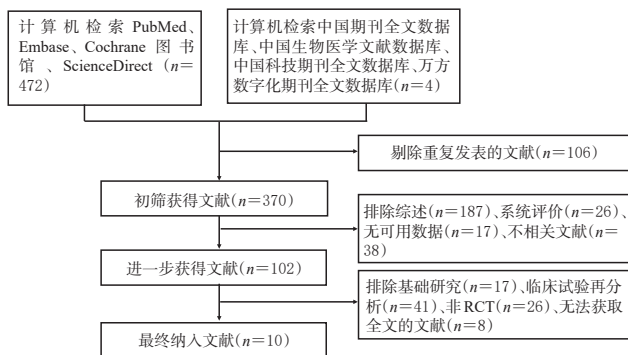


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 贫血≥3级发生率 10项研究<sup>[9-12,17-22]</sup>报道了贫血≥3级发生率,各研究间有统计学异质性(P<0.000 01,I<sup>2</sup>=77%),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者贫血≥3级发生率显著高于对照组[RR=7.27,95%CI(2.74,19.27),P<0.000 1]。

按是否联合用药进行亚组分析。6项研究<sup>[9,17-21]</sup>报道了单用PARP抑制剂对比安慰剂患者的贫血≥3级发生率,各研究间无统计学异质性(P=0.14,I<sup>2</sup>=40%),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,单用PARP抑制剂患者的贫血≥3级发生率显著高于单用安慰剂者[RR=11.75,95%CI(4.69,29.41),P<0.000 01]。4项研究<sup>[10-12,22]</sup>报道了PARP抑制剂联合化学治疗药物对比安慰剂联合化学治疗药物或单用化学治疗药物致患者贫血≥3级的发生率,各研究间无统计学异质性(P=0.12,I<sup>2</sup>=49%),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,PARP抑制剂联合化学治疗药物致患者贫血≥3级的发生率显著高于安慰剂联合化学治疗药物或单用化学治疗药物[RR=2.55,95%CI(1.03,

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	国家或地区, 个	例数		年龄,中位数(范围)		干预措施		临床分期	肿瘤类型	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			
Golan T 2019 <sup>[9]</sup>	12	91	60	57(37~84)	57(36~75)	奥拉帕尼 300 mg, bid	安慰剂	Ⅲ	胰腺癌	①
Clarke N 2018 <sup>[10]</sup>	11	71	71	70(65~75)	67(62~74)	奥拉帕尼 300 mg, bid + 化学治疗药物	安慰剂+化学治疗药物	Ⅱ	前列腺癌	①②
Bang YJ 2017 <sup>[11]</sup>	5	262	259	58(49~67)	59(50~65)	奥拉帕尼 300 mg, bid + 化学治疗药物	安慰剂+化学治疗药物	Ⅲ	晚期胃癌	①②③
Pietanza MC 2018 <sup>[12]</sup>	未提及	55	49	63(31~80)	62(35~84)	维拉帕尼 40 mg, bid + 化学治疗药物	安慰剂+化学治疗药物	Ⅱ	小细胞肺癌	①②③④
Moore K 2018 <sup>[17]</sup>	15	260	130	未提及	未提及	奥拉帕尼 300 mg, bid	安慰剂	Ⅲ	卵巢癌	①②④
Ledermann J 2014 <sup>[18]</sup>	16	136	128	57.5(38~89)	55(33~84)	奥拉帕尼 400 mg, bid	安慰剂	Ⅲ	复发性卵巢癌	①②
Pujade-Lauraine E 2017 <sup>[19]</sup>	16	195	99	56(51~63)	56(49~63)	奥拉帕尼 300 mg, bid	安慰剂	Ⅲ	复发性卵巢癌	①②③④
Coleman RL 2017 <sup>[20]</sup>	11	372	189	61(53~67)	62(53~68)	卢卡帕尼 600 mg, bid	安慰剂	Ⅲ	复发性卵巢癌	①②④
Mirza MR 2016 <sup>[21]</sup>	3	367	179	63(33~84)	63(33~84)	尼拉帕尼 300 mg, qd	安慰剂	Ⅲ	卵巢癌	①②④
Oza AM 2015 <sup>[22]</sup>	12	81	75	59(27~78)	62(31~79)	奥拉帕尼 200 mg, bid + 化学治疗药物	化学治疗药物	Ⅱ	卵巢癌	②③④

6.34),  $P=0.04$ ], 详见图4。

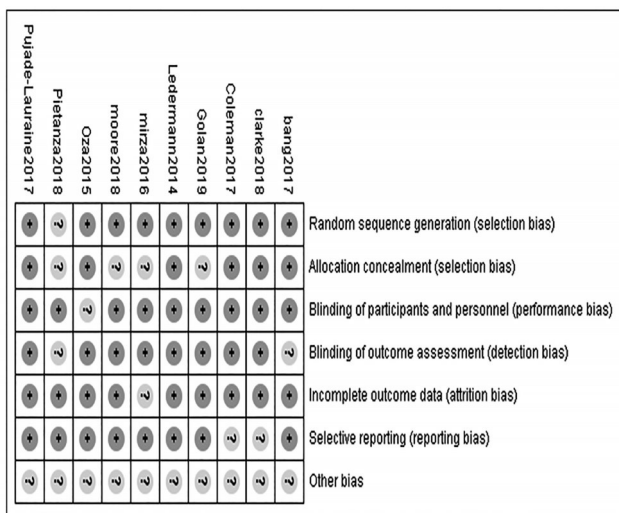


图2 偏倚风险图  
Fig 2 Bias risk map

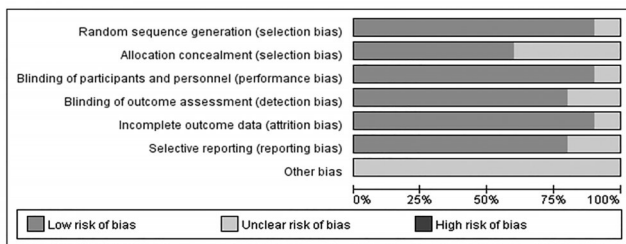


图3 偏倚风险条形图  
Fig 3 Bar chart of bias risk

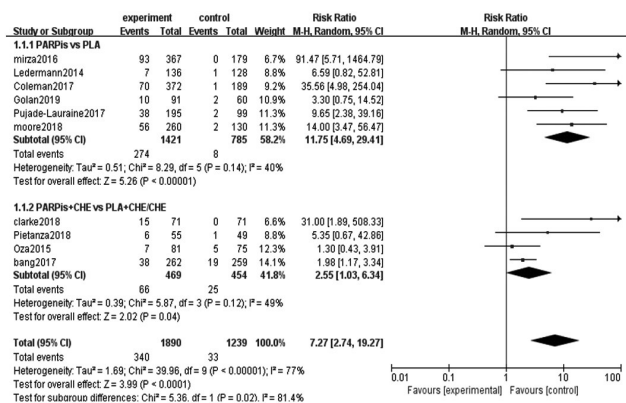


图4 两组患者贫血 $\geq 3$ 级发生率的Meta分析森林图  
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of anemia  $\geq$  grade 3 in 2 groups

2.3.2 中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级发生率 9项研究<sup>[10-12, 22]</sup>报道了中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级发生率,各研究间有统计学异质性( $P=0.0004$ ,  $I^2=72%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级发生率显著高于对照组[RR=2.46, 95% CI(1.43, 4.24),  $P=0.001$ ]。

按是否联合用药进行亚组分析。5项研究<sup>[17-21]</sup>报道了单用PARP抑制剂对比安慰剂患者的中性粒细胞减

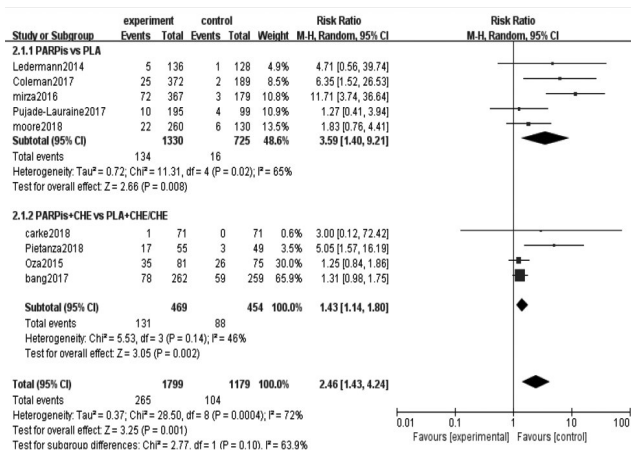


图5 两组患者中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of neutropenia  $\geq$  grade 3 in 2 groups

少 $\geq 3$ 级发生率,各研究间有统计学异质性( $P=0.02$ ,  $I^2=65%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,单用PARP抑制剂患者的中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级发生率显著高于单用安慰剂者[RR=3.59, 95% CI(1.40, 9.21),  $P=0.008$ ]。4项研究<sup>[10-12, 22]</sup>报道了PARP抑制剂联合化疗药物对比安慰剂联合化疗药物或单用化疗药物致患者中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级的发生率,各研究间无统计学异质性( $P=0.14$ ,  $I^2=46%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,PARP抑制剂联合化疗药物致患者中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级发生率显著高于安慰剂联合化疗药物或单用化疗药物[RR=1.43, 95% CI(1.14, 1.80),  $P=0.002$ ],详见图5。

2.3.3 白细胞减少 $\geq 3$ 级发生率 4项研究<sup>[11-12, 19, 22]</sup>报道了白细胞减少 $\geq 3$ 级发生率,各研究间无统计学异质性( $P=0.39$ ,  $I^2=1%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者白细胞减少 $\geq 3$ 级发生率显著高于对照组[RR=1.71, 95% CI(1.15, 2.54),  $P=0.008$ ]。

按是否联合用药进行亚组分析。1项研究<sup>[19]</sup>报道了单用PARP抑制剂对比安慰剂患者的白细胞减少 $\geq 3$ 级发生率。Meta分析结果显示,两组患者白细胞减少 $\geq 3$ 级发生率比较,差异无统计学意义[RR=3.57, 95% CI(0.19, 68.47),  $P=0.40$ ]。3项研究<sup>[11-12, 22]</sup>报道了PARP抑制剂联合化疗药物对比安慰剂联合化疗药物或单用化疗药物致患者白细胞减少 $\geq 3$ 级的发生率,各研究间无统计学异质性( $P=0.25$ ,  $I^2=27%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,PARP抑制剂联合化疗药物致患者白细胞减少 $\geq 3$

级的发生率显著高于安慰剂联合化学治疗药物或单用化学治疗药物[RR=1.68, 95% CI(1.13, 2.50),  $P=0.01$ ], 详见图6。

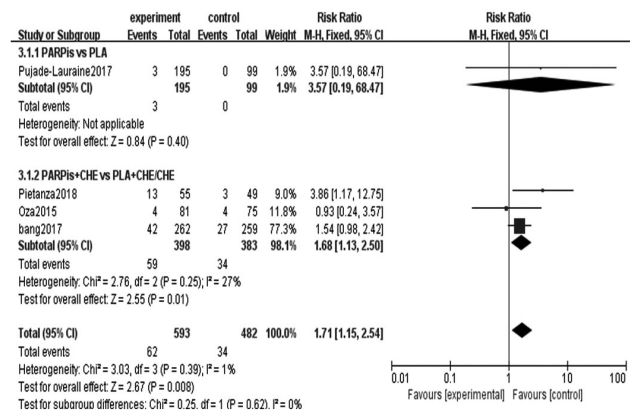


图6 两组患者白细胞减少 $\geq 3$ 级发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of leukopenia  $\geq$  grade 3 in 2 groups

2.3.4 血小板减少 $\geq 3$ 级发生率 6项研究<sup>[12, 17, 19-22]</sup>报道了血小板减少 $\geq 3$ 级发生率, 各研究间有统计学异质性 ( $P<0.0001$ ,  $I^2=84\%$ ), 采用随机效应模型进行Meta分析, 详见图7。Meta分析结果显示, 两组患者血小板减少 $\geq 3$ 级发生率比较, 差异无统计学意义[RR=3.54, 95% CI(0.66, 19.05),  $P=0.14$ ]。

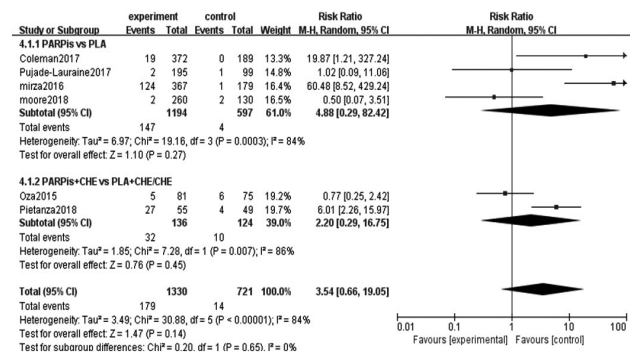


图7 两组患者血小板减少 $\geq 3$ 级发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of thrombocytopenia  $\geq$  grade 3 in 2 groups

按是否联合用药进行亚组分析。4项研究<sup>[17, 19-21]</sup>报道了单用PARP抑制剂对比安慰剂患者的血小板减少 $\geq 3$ 级发生率, 各研究间有统计学异质性 ( $P=0.0003$ ,  $I^2=84\%$ ), 采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示, 两组患者血小板减少 $\geq 3$ 级发生率比较, 差异无统计学意义[RR=4.88, 95% CI(0.29, 82.42),  $P=0.27$ ]。2项研究<sup>[12, 22]</sup>报道了PARP抑制剂联合化学治疗药物对比安慰剂联合化学治疗药物或单用化学治疗药物致患

者血小板减少 $\geq 3$ 级发生率, 各研究间有统计学异质性 ( $P=0.007$ ,  $I^2=86\%$ ), 采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示, 两组患者血小板减少 $\geq 3$ 级发生率比较, 差异无统计学意义[RR=2.20, 95% CI(0.29, 16.75),  $P=0.45$ ], 详见图7。

## 2.4 敏感性分析

以贫血 $\geq 3$ 级发生率为指标, 逐一剔除各项研究进行敏感性分析。结果, 当剔除Bang YJ等<sup>[11]</sup>的研究后, 各研究间异质性改变最显著 ( $P=0.003$ ,  $I^2=66\%$ ), Meta分析结果显示, 试验组患者贫血 $\geq 3$ 级发生率显著高于对照组[RR=8.84, 95% CI(3.25, 24.06),  $P<0.0001$ ]。以中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级发生率为指标, 逐一剔除各项研究进行敏感性分析。结果, 当剔除Mirza MR等<sup>[21]</sup>的研究后, 各研究间异质性改变最显著 ( $P=0.10$ ,  $I^2=42\%$ ), Meta分析结果显示, 试验组患者中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级发生率显著高于对照组[RR=1.75, 95% CI(1.19, 2.51),  $P=0.005$ ]。以白细胞减少 $\geq 3$ 级发生率为指标, 逐一剔除各项研究进行敏感性分析。结果, 当剔除Pujade-Lauraine E等<sup>[19]</sup>的研究后, 各研究间异质性改变最显著 ( $P=0.25$ ,  $I^2=27\%$ ), Meta分析结果显示, 试验组患者白细胞减少 $\geq 3$ 级发生率显著高于对照组[RR=1.68, 95% CI(1.13, 2.50),  $P=0.01$ ]。以血小板减少 $\geq 3$ 级发生率为指标, 逐一剔除各项研究进行敏感性分析。结果, 当剔除Mirza MR等<sup>[21]</sup>的研究后, 各研究间异质性改变最显著 ( $P=0.01$ ,  $I^2=70\%$ ), Meta分析结果显示, 两组患者血小板减少 $\geq 3$ 级发生率比较, 差异无统计学意义[RR=1.98, 95% CI(0.52, 7.52),  $P=0.32$ ]。上述指标的敏感性分析结果均提示本研究结果稳健、可信。

## 2.5 发表偏倚分析

以贫血 $\geq 3$ 级发生率为指标绘制倒漏斗图, 详见图8。由图8可知, 各研究散点均位于倒漏斗图中上方, 图形不对称且有2项研究<sup>[11, 22]</sup>分布在倒漏斗图外, 提示本研究存在发表偏倚的可能性较大(其余指标所得结果相似, 图略)。

## 3 讨论

随着相关研究的深入, PARP抑制剂已从用于治疗复发性卵巢癌延伸到其他类型癌症, 从用于BRCA基因突变的癌症延伸到非BRCA基因相关的癌症, PARP抑制剂的抗肿瘤活性正被研究者进一步发掘<sup>[23]</sup>。然而, 该药给癌症患者带来临床疗效的同时也导致了一些不良反应的发生, 如疲劳、胃肠道反应、肾毒性及血液系统不良反应等<sup>[13]</sup>。而血液系统不良反应几乎是所有PARP抑制剂较常见且较严重的不良反应, 主要表现为贫血、中性

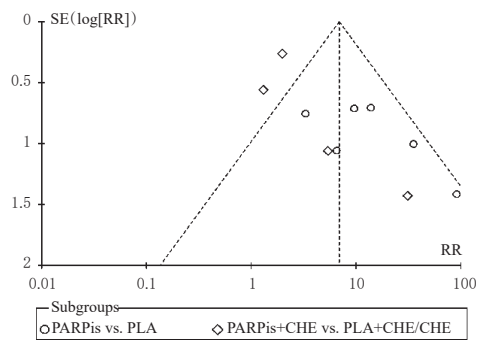


图8 贫血 $\geq 3$ 级发生率的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of the incidence of anemia  $\geq$  grade 3

粒细胞减少、白细胞较少和血小板减少,其中以贫血最为常见<sup>[13,24-25]</sup>。这些反应常出现在治疗的早期,且多为3级和4级不良反应,极易导致患者用药剂量调整和停药<sup>[13,21]</sup>,这使得PARP抑制剂的临床应用受到一定限制。

PARP-1/PARP-2酶在DNA修复中被募集,且在细胞增殖、分化和转化过程中发挥了重要作用<sup>[26]</sup>,PARP-1参与了细胞昼夜代谢活动,PRPA-2在调节红细胞生成中具有重要意义<sup>[27-30]</sup>。有研究表明,PARP-2能够适当地维持小鼠造血功能的动态平衡;而PARP-2的缺失会损伤小鼠红系细胞分化,增加复制压力和溶血反应,导致慢性贫血<sup>[28-29]</sup>。由于这些是基于动物的体内研究,而PARP酶系在人体内的血液学机制尚不清楚,故还需相关研究进一步阐明。此外,PARP酶系除可在DNA损伤修复过程中发挥作用外,还与细胞能量消耗、脂质代谢、胆固醇稳态以及T细胞成熟有关<sup>[30]</sup>,这些功能可能也与PARP抑制剂致血液系统不良反应有关。PARP抑制剂对肿瘤细胞和正常细胞无选择性,会干扰正常细胞的DNA修复途径,阻碍正常细胞的DNA修复,而致化学治疗药物的毒性(如骨髓抑制)增强,从而影响患者预后<sup>[25]</sup>。

本研究结果显示,试验组患者贫血 $\geq 3$ 级发生率、中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级发生率、白细胞减少 $\geq 3$ 级发生率均显示高于对照组。亚组分析结果显示,无论是PARP抑制剂单用还是联合化学治疗药物,贫血和中性粒细胞减少 $\geq 3$ 级发生率均显著高于对照组。尽管在白细胞减少 $\geq 3$ 级发生率的亚组分析中,单用PARP抑制剂与安慰剂比较,差异无统计学意义,但由于只纳入了1项研究,因此亚组分析结果还需更多研究证实。血小板减少 $\geq 3$ 级发生率的亚组分析结果显示,两组比较差异无统计学意义。敏感性分析支持上述结果,但发表偏倚分析显示存在发表偏倚的可能性较大。这提示,PARP抑制剂可致癌症患者发生血液系统不良反应,特别是贫血、中性粒细胞减少。因此,临床使用PARP抑制剂时应

充分考虑患者的造血功能,用药前需对其进行用药教育,用药时需对患者的血液指标进行监测,必要时调整药物剂量并辅以利血生、重组人红细胞生成素、重组粒细胞集落刺激因子等药物,用药后结合饮食疗法和运动疗法,以减少血液系统不良反应所致的不良后果。

本研究的局限性如下:(1)部分指标相关研究间的异质性较高,分析结果具有不确定性;(2)受试对象来自不同国家、不同地区和不同种族,本文并未对不同种族间血液毒性的风险是否存在显著性差异进行分析;(3)由于单个PARP抑制剂药物的试验数据有限,因此未评价单个PARP抑制剂致血液系统不良反应的风险差异,故此结论尚需更多大样本、多中心RCT进一步证实。

### 参考文献

- [1] KE X, SHEN L. Molecular targeted therapy of cancer: the progress and future prospect[J]. *Frontiers in Laboratory Medicine*, 2017, 1(2): 69-75.
- [2] WANG Y, LUO W, WANG Y. PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response[J]. *DNA Repair*, 2019. DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.102651.
- [3] LORD CJ, ASHWORTH A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic[J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152-1158.
- [4] AYMARD F, BUGLER B, SCHMIDT CK, et al. Transcriptionally active chromatin recruits homologous recombination at DNA double-strand breaks[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, 21(4): 366-374.
- [5] RADHAKRISHNAN SK, JETTE N, LEES-MILLER SP. Non-homologous end joining: emerging themes and unanswered questions[J]. *DNA Repair: Amst*, 2014. DOI: 10.1016/j.dnarep.2014.01.009.
- [6] WALSH CS. Two decades beyond BRCA1/2: homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy[J]. *Gynecologic Oncology*, 2015, 137(2): 343-350.
- [7] 高庆蕾, 孔北华, 尹如铁, 等. PARP抑制剂治疗复发性卵巢癌专家共识[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(10): 721-725.
- [8] KAMEL D, GRAY C, WALIA JS, et al. PARP inhibitor drugs in the treatment of breast, ovarian, prostate and pancreatic cancers: an update of clinical trials[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(1): 21-37.
- [9] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 317-327.
- [10] CLARKE N, WIECHNO P, ALEKSEEV B, et al. Olapa-

- rib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7):975-986.
- [11] BANG YJ, XU RH, CHIN K, et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD) : a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12) : 1637-1651.
- [12] PIETANZA MC, WAQAR SN, KRUG LM, et al. Randomized, double-blind, phase II study of temozolomide in combination with either veliparib or placebo in patients with relapsed-sensitive or refractory small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(23):2386-2394.
- [13] LAFARGUE CJ, DALMOLIN GZ, SOOD AK, et al. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1):15-28.
- [14] RUIZ-SCHUTZ VC, GOMES LM, MARIANO RC, et al. Risk of fatigue and anemia in patients with advanced cancer treated with olaparib: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.06.012.
- [15] TROTTI A, COLEVAS AD, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3):176-181.
- [16] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(2):147-148.
- [17] 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.
- [18] LEDERMANN J, HARTER P, GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8) : 852-861.
- [19] PUJADE-LAURAIN 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, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9):1274-1284.
- [20] COLEMAN RL, OZA AM, LORUSSO D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3) : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106) : 1949-1961.
- [21] 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.
- [22] OZA AM, CIBULA D, BENZAQUEN AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1) : 87-97.
- [23] CERRATO A, MORRA F, CELETTI A. Use of poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in cancer cells bearing DDR defects: the rationale for their inclusion in the clinic[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016. DOI: 10.1186/s13046-016-0456-2.
- [24] EVANS T, MATULONIS U. PARP inhibitors in ovarian cancer: evidence, experience and clinical potential[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(4) : 253-267.
- [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. DOI: 10.2147/DDDT.S147726.
- [26] TANGUTOORI S, BALDWIN P, SRIDHAR S. PARP inhibitors: a new era of targeted therapy[J]. *Maturitas*, 2015, 81(1):5-9.
- [27] ZHAO H, SIFAKIS EG, SUMIDA N, et al. PARP1 and CTCF-mediated interactions between active and repressed chromatin at the lamina promote oscillating transcription[J]. *Molecular Cell*, 2015, 59(6) : 984-997.
- [28] FARRÉS J, MARTÍN-CABALLERO J, MARTÍNEZ C, et al. PARP-2 is required to maintain hematopoiesis following sublethal -irradiation in mice[J]. *Blood*, 2013, 122(1) : 44-54.
- [29] FARRÉS J, LLACUNA L, MARTÍN-CABALLERO J, et al. PARP-2 sustains erythropoiesis in mice by limiting replicative stress in erythroid progenitors[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(7) : 1144-1157.
- [30] SUN QZ, GATI MI, KELLY GM. Serum-dependent and independent regulation of PARP2[J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(5) : 600-611.

(收稿日期:2020-05-13 修回日期:2020-08-24)

(编辑:陈 宏)