

中图分类号: R979.1+9; R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)22-0044-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.22.010



卵巢癌治疗中超高效液相色谱串联质谱法监测奥拉帕利 血药浓度的初步应用*

谭文明, 张清华, 李键威, 陈俊威, 伍炜培, 张 贝, 魏继红[△]

(广东省江门市中心医院, 广东 江门 529000)

摘要:目的 建立同时快速测定人血浆中奥拉帕利、尼拉帕利及氟唑帕利质量浓度的超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法, 探索奥拉帕利药物浓度与卵巢癌维持治疗中疗效和不良反应的关系。方法 色谱条件, 色谱柱为 Agilent SB-C₁₈ 柱(100 mm×2.1 mm, 2.7 μm), 流动相为 10.0 mmol/L 乙酸铵水溶液(含 0.1% 甲酸)-甲醇(30:70, V/V), 流速为 0.25 mL/min, 柱温为 50℃, 进样量为 2 μL; 质谱条件, 电喷雾离子化源(ESI), 多反应监测正离子模式, 分析时间为 1.8 min。采集江门市中心医院以奥拉帕利片维持治疗卵巢癌患者的血样进行治疗药物监测, 观察临床疗效及不良反应发生情况, 并绘制受试者工作特征(ROC)曲线。结果 血浆中奥拉帕利、尼拉帕利及氟唑帕利质量浓度线性范围分别为 0.050~30.00 μg/mL, 0.030~5.00 μg/mL, 0.030~5.00 μg/mL, 方法学考察结果符合 2020 年版《中国药典(四部)》附录要求。10 例接受奥拉帕利 600 mg 日剂量患者的稳态谷浓度为 0.206~2.33 μg/mL, 疗效评价均为临床有效。ROC 曲线分析表明, 奥拉帕利剂量限制性毒性预警值为 1.41 μg/mL, 干预值为 2.01 μg/mL。结论 建立了同时测定人血浆中 3 种 PARP 抑制剂的方法, 以及奥拉帕利药物浓度监测值双阈值体系, 可用于指导奥拉帕利的个体化治疗。

关键词: 奥拉帕利; 超高效液相色谱串联质谱法; PARP 抑制剂; 治疗药物监测; 卵巢癌

Preliminary Application of UPLC-MS/MS in Monitoring Olaparib Plasma Concentration During Ovarian Cancer Treatment

TAN Wenming, ZHANG Qinghua, LI Jianwei, CHEN Junwei, WU Weipei, ZHANG Bei, WEI Jihong
(Jiangmen Central Hospital, Jiangmen, Guangdong, China 529000)

Abstract: Objective To establish UPLC-MS/MS method for the simultaneous and rapid determination of the mass concentration of olaparib, niraparib and fluzoparib in human plasma, and to investigate their correlation with therapeutic efficacy and adverse reactions in the maintenance therapy of ovarian cancer. **Methods** The chromatographic conditions were as follows: the chromatographic column was Agilent SB-C₁₈ column (100 mm×2.1 mm, 2.7 μm), the mobile phase was 10.0 mmol/L ammonium acetate aqueous solution (containing 0.1% formic acid)-methanol (30:70, V/V), the flow rate was 0.25 mL/min, the column temperature was 50℃, and the injection volume was 2 μL. The mass spectrometry conditions were as follows: electrospray ionization source (ESI), positive ion mode multi reaction monitoring, with analysis time of 1.8 min. Blood samples were collected from ovarian cancer patients receiving maintenance treatment with Olaparib Tablets in Jiangmen Central Hospital for therapeutic drug monitoring, the clinical efficacy and incidence of adverse reactions were observed, and the receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted. **Results** The linear ranges of the mass concentrations of olaparib, niraparib, and fluzoparib in plasma were 0.050-30.00 μg/mL, 0.030-5.00 μg/mL, and 0.030-5.00 μg/mL, respectively. The methodological investigation results met the requirements of the Appendix of Chinese Pharmacopoeia (Volume IV) (2020 edition). The steady-state trough concentration of 10 patients receiving a daily dose of 600 mg olaparib were 0.206-2.33 μg/mL, all efficacy evaluations of them were clinically effective. ROC curve analysis showed that the dose limiting toxicity warning value of olaparib was 1.41 μg/mL, and the intervention value was 2.01 μg/mL. **Conclusion** A method for simultaneous determination of the three PARP inhibitors in human plasma and a dual threshold system for monitoring the concentration of olaparib have been established, which can be used to guide personalized treatment of olaparib.

Key words: olaparib; UPLC-MS/MS; PARP inhibitors; therapeutic drug monitoring; ovarian cancer

卵巢癌发病率低(仅占女性肿瘤的 1.3%~2.5%),但早期症状隐匿,诊断困难,多数患者确诊时已进展至晚期且复发率、致死率高^[1]。临床研究显示,奥拉

帕利片维持治疗可降低复发风险,显著延长患者的无进展生存期(PFS)^[2],作用机制为通过抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)活性阻断 DNA 单链断裂修复与

*基金项目:广东省江门市医疗卫生领域科技计划项目[2022YL01049]。

第一作者:谭文明,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为体内药物分析、临床药学、精准用药,(电子信箱)2307757932@qq.com。

[△]通信作者:魏继红,女,硕士研究生,主任医师,研究方向为妇科肿瘤诊疗,(电子信箱)1169871212@qq.com。

细胞分裂,导致肿瘤细胞的合成受阻。然而,PARP抑制剂的3-4级血液学不良事件是导致奥拉帕利治疗中断、剂量调整和停药的主要原因^[3-4]。有研究显示,在中国患者中奥拉帕利导致 ≥ 3 级贫血的发生率为31.5%,用药前3个月因贫血而暂停用药的发生率为53.5%^[5]。本研究旨在建立同时快速测定奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利等3种PARP抑制剂血药浓度的超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法,并综合考虑患者年龄、体质量、用药剂量等因素的影响,探索奥拉帕利剂量限制性毒性(DLT)相关阈值,指导临床个体化治疗方案,为PARP抑制剂治疗卵巢癌及乳腺癌、前列腺癌等其他癌种提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1290型液相色谱-串联6460C三重四极杆质谱仪,含Agilent Data Acquisition色谱工作站(美国Agilent公司);XS205DU型微量分析天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为0.01 mg);SIGMA/3-18K型高速冷冻离心机(德国Sigma Aldrich公司);BL10-250型超声波清洗机(上海比朗仪器有限公司)。

1.2 试剂

奥拉帕利对照品(上海吉至生化科技有限公司,批号为#O80336026,含量 $\geq 98\%$);甲苯磺酸尼拉帕利对照品(批号为420105-202101,含量96.4%),氟唑帕利对照品(批号为420099-202001,含量99.6%),卡马西平对照品(批号为J1N8-X2A0,含量100%),均购自中国食品药品检定研究院;甲醇、乙腈均为色谱纯,乙酸铵、甲酸均为分析纯,水为怡宝纯净水。

2 方法与结果

2.1 试验条件

色谱条件:色谱柱为Agilent SB-C₁₈柱(100 mm $\times$ 2.1 mm,2.7 μ m);流动相为10.0 mmol/L乙酸铵水溶液(含0.1%甲酸)-甲醇(30:70,V/V)^[6];流速为0.25 mL/min;柱温为50 $^{\circ}$ C;进样量为2 μ L。

质谱条件:电喷雾离子化源(ESI),多反应监测(MRM)正离子模式检测,毛细管电压3 500 V,干燥气温度350 $^{\circ}$ C,干燥气流速12 L/min,雾化气压力50 psi,0.6 min时切入质谱,共采集1.8 min。系列质谱参数(离子对、裂解电压、碰撞能、加速电压),氟唑帕利 m/z 473.0 $\rightarrow$ 281.0,150 V,30 V,4 V;奥拉帕利 m/z 435.1 $\rightarrow$ 280.9,140 V,30 V,4 V;尼拉帕利 m/z 321.0 $\rightarrow$ 304.0,120 V,25 V,4 V;卡马西平 m/z 237.1 $\rightarrow$ 194.0,113 V,32 V,5 V。

2.2 溶液制备

分别取奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利对照品适量,精密称定,分别置10 mL容量瓶中,用二甲基亚砜

(DMSO)溶解、定容,配制成质量浓度分别为1.04,1.06,1.01 mg/mL(经纯度校正并扣除酸根)的单一对照品溶液。各取适量,置同一10 mL容量瓶中,用DMSO-甲醇(30:70,V/V)稀释,得1 mg/mL的混合贮备液,再逐级稀释成系列混合对照品溶液。另同法制备质量浓度为225,37.5,8.00,1.50,0.900,0.500,0.300 μ g/mL的混合质控工作液。取卡马西平对照品适量,精密称定,用甲醇超声(功率250 W,频率40 kHz)溶解,制成质量浓度为1.05 mg/mL的贮备液;用甲醇稀释,制成10.0 μ g/mL的内标溶液。

2.3 样品预处理

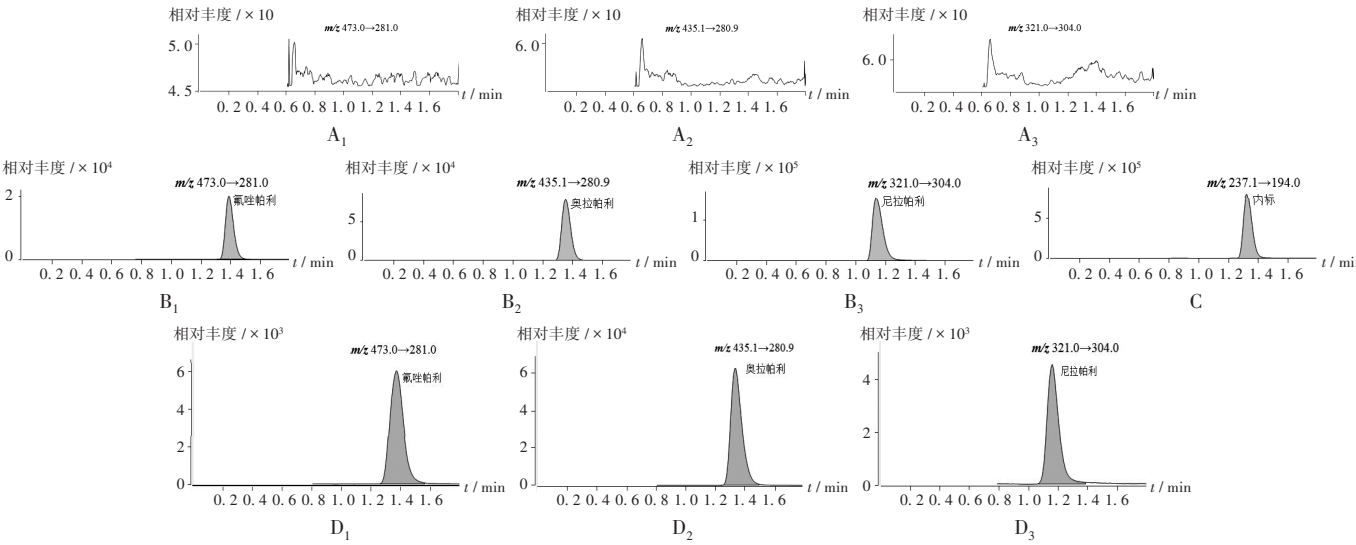
采用乙腈蛋白沉淀法。精密吸取血浆样品200 μ L,置2 mL离心管中,精密加入卡马西平内标溶液20 μ L,乙腈600 μ L,涡旋混匀3 min,15 000 r/min离心10 min,吸取上清液200 μ L,加入流动相100 μ L,混匀。

2.4 方法学考察

专属性试验:取空白血浆、空白血浆+对照品、空白血浆+内标、用药后血浆+内标各适量,按2.1项下试验条件进样测定,记录色谱图。结果内源性杂质对氟唑帕利、奥拉帕利、尼拉帕利及卡马西平(内标)不干扰测定,色谱峰峰形较好,详见图1,表明方法专属性良好。

线性关系与定量下限考察:精密吸取空白血浆180 μ L,置2 mL离心管中,加入2.2项下不同质量浓度的混合对照品溶液20 μ L,涡旋混匀,得含氟唑帕利、尼拉帕利均为0.030,0.050,0.200,0.500,2.00,5.00 μ g/mL,含奥拉帕利0.050,0.200,0.500,2.00,5.00,10.0,20.0,30.00 μ g/mL的血浆样品。按2.3项下方法预处理,按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积。以待测成分色谱峰面积和内标峰面积的比值(Y)为纵坐标、以待测成分的质量浓度(X , μ g/mL)为横坐标进行线性回归[采用加权最小二乘法(权重系数为 $1/X^2$)拟合],得回归方程,氟唑帕利 $Y_1=0.0110X_1+0.00003(r=0.9974)$,奥拉帕利 $Y_2=0.0499X_2-0.00001(r=0.9967)$,尼拉帕利 $Y_3=0.0743X_3+0.0015(r=0.9947)$;质量浓度线性范围分别为0.030~5.00 μ g/mL、0.050~30.00 μ g/mL、0.030~5.00 μ g/mL,以线性范围最低值为定量下限,结果分别为0.030,0.050,0.030 μ g/mL。

精密度与准确度试验:精密吸取空白血浆180 μ L,置2 mL离心管中,加入低、中、高质量浓度质控工作液20 μ L,按线性关系考察项下方法制备质控工作液(含氟唑帕利0.030,0.090,0.800,3.75 μ g/mL;含奥拉帕利0.05,0.015,0.800,3.75,22.5 μ g/mL;含尼拉帕利0.030,0.090,0.800,3.75 μ g/mL),每个质量浓度平行配制5份样本,按2.3项下方法预处理后,按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积。每天1批,连续测定3 d,根据随行标准曲线求得实测质量浓度,计算批内与批



1. 氟唑帕利 2. 奥拉帕利 3. 尼拉帕利
A₁ - A₃, 空白血浆 B₁ - B₃, 空白血浆 + 对照品 C. 空白血浆 + 内标 D₁ - D₃, 用药后血浆 + 内标
图 1 离子色谱图

1. Fluzoparib 2. Olaparib 3. Niraparib

A₁ - A₃, Blank plasma B₁ - B₃, Blank plasma + reference substance C. Blank plasma + internal standard D₁ - D₃, Plasma after medication + internal standard

Fig. 1 Ion chromatograms

表 1 精密度、准确度试验结果

Tab. 1 Results of precision and accuracy tests

待测成分	理论质量浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	批内 (%)		批间 (%)	
		精密度	准确度	精密度	准确度
氟唑帕利	0.03	9.40	106.33	12.16	109.67
	0.09	8.57	103.78	9.46	105.67
	0.80	4.18	95.75	5.55	94.63
	3.75	2.83	103.73	3.32	104.53
奥拉帕利	0.05	11.58	103.60	11.41	105.20
	0.15	8.44	102.67	10.19	104.67
	0.80	2.91	98.88	3.49	96.63
	3.75	3.00	97.87	3.91	95.47
尼拉帕利	22.50	2.17	98.22	3.29	101.33
	0.03	11.90	112.00	11.73	113.67
	0.09	9.39	94.67	10.58	94.56
	0.80	3.31	101.88	4.91	99.25
	3.75	3.01	97.60	3.34	95.73

间精密度和准确度,结果见表 1。3 种药物定量下限的准确度偏差均在参考值的 $\pm 15\%$ 以内,精密度 $< 15\%$ 。

基质效应和提取回收率试验:取空白血浆,同 2.2 项下方法配制成低、中、高质量浓度的质控工作液,均平行制备 6 份,按 2.3 项下方法预处理,按 2.1 项下试验条件进样测定,记录待测成分峰面积(A₁);另取空白血浆,加乙腈沉淀蛋白后,于上清液中加入低、中、高质量浓度的混合质控工作液,均平行制备 6 份^[7-8],记录

待测成分峰面积(A₂);计算提取回收率($= A_1 / A_2 \times 100\%$)。另以水代替空白血浆,同法配制成低、中、高质量浓度的质控样本,均平行制备 6 份,按 2.3 项下方法预处理,按 2.1 项下试验条件进样测定,记录待测成分峰面积(A₃);计算基质效应($= A_2 / A_3 \times 100\%$)。同法测定内标卡马西平的提取回收率与基质效应。结果氟唑帕利、奥拉帕利、尼拉帕利、内标卡马西平平均提取回收率分别为 92.03%~98.74%、91.52%~94.88%、91.81%~99.44%、96.46%,精密度结果的 RSD 均小于 15%。基质效应结果分别为 82.61%~92.29%、84.63%~89.57%、97.54%,精密度结果的 RSD 均小于 15%。上述结果表明,本研究的样品预处理方法适用于待测成分的提取分析,且基质中的内源性物质对测定结果的影响不明显。

稳定性试验:取 3 种 PARP 抑制剂的低、中、高质量浓度质控样品溶液,分别于室温放置 12 h、-70℃条件下反复冻融 4 次、-70℃保存 30 d 及处理后样本自动进样器放置 3 d 条件下,按 2.1 项下试验条件进样测定,记录峰面积。结果的 RSD $< 15\%$,表明样品在各处理条件下稳定。

残留效应考察:在 3 种 PARP 抑制剂进样定量上限(30 $\mu\text{g}/\text{mL}$)样品后,进样分析双空白样品,循环进样 6 次,结果待测成分出峰位置无明显干扰峰,6 个双空白样品中待测成分的平均峰面积响应值与同分析批定量下限样品平均峰面积响应值的比值均小于 20.0%,表明该方法残留效应符合要求。

2.5 奥拉帕利用药与药物浓度监测方案

2.5.1 资料与方法

纳入标准:初治行乳腺癌易感基因(*BRCA* 基因)检测;我院妇科、肿瘤科门诊随访及住院且服用奥拉帕利片(瑞典 AstraZeneca AB 公司,国药准字 HJ20180049,规格为每片 150 mg),II – IV 期高级别浆液性癌、G2 / 3 卵巢子宫内膜样癌,或 *BRCA1 / 2* 突变的透明细胞癌和癌肉瘤,完成一线治疗后达完全缓解或部分缓解;铂敏感复发治疗后维持治疗。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号:江心医伦理审查[2022]214 号)。

服药方案:化疗结束后 8 周内开始用药,推荐起始剂量为每次 300 mg,每日 2 次,持续治疗直至疾病进展或出现不可接受的毒性反应。

药品不良反应(ADR)处理:1 级或 2 级可继续服药,对症治疗;如仍未控制,暂时中断治疗或减量(第 1 次减为早晨 150 mg、晚上 300 mg,第 2 次减量至 150 mg、每日 2 次,下同);≥ 3 级则应暂缓治疗,至 ADR 缓解后再减低剂量恢复治疗;≥ 3 级持续 > 28 d 且奥拉帕利已是最低剂量,则停用。

指标监测:在血药浓度达稳态后(服药疗程 > 1 个月),采集患者用药前 30 min 全血,以乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,按 2.3 项下方法预处理,并按 2.1 项下试验条件进样测定。评价患者的临床疗效[连续服药 12 个月后,原发疾病未出现及出现影像学进展(肿瘤体积扩大 > 25% 或出现新病灶)分别为有效及无效],依据美国国家癌症研究所(NCI)不良事件通用评价标准(CTCAE 5.0)监测 ADR 发生情况。治疗前及每 4 周复查血常规、肝肾功能、肿瘤指标、奥拉帕利血药浓度等。

2.5.2 结果

纳入患者 11 例,获得稳态谷浓度数据 20 份。患者年龄 42 ~ 72 岁,体质量 45 ~ 67 kg。2 例患者因 ADR 短暂停药 1 个月后重启,1 例患者经历 2 次减量;8 例患者出现了不同程度的不良反应,包括肌酐升高 6 例次,贫血、胃肠道反应各 3 例次等;11 例患者 20 次稳态谷浓度为 0.206 ~ 2.33 $\mu\text{g} / \text{mL}$,疗效结果均为临床有效。另有 5 例患者因仅检测了稳态峰浓度未纳入组,疗效评价均为临床有效。详见表 2 至表 4(表 2 中*为稳态峰浓度,同列其余项为稳态谷浓度;表 3、表 4 中 HGSOC 为卵巢高级别浆液性癌;FLT 为一线维持治疗,2L 为复发二线治疗)。

受试者工作特征(ROC)曲线分析表明,稳态谷浓度对卵巢癌患者剂量调整具有显著预测价值[药时曲线下面积(AUC) = 0.867,95%CI(0.679, 1.000), $P = 0.016$],根据 Youden 指数最大化确定奥拉帕利“DLT 相关阈值”的最佳临界值为 2.01 $\mu\text{g} / \text{mL}$,有效识别需干预的耐受不良患者(敏感性为 60.0%,特异性为

表 2 奥拉帕利服药剂量与血药浓度检测结果

Tab. 2 Results of the dosage and blood concentration of olaparib

服药剂量 (mg)	患者 (例)	检测次数 (次)	稳态浓度($\mu\text{g} / \text{mL}$)	
			几何均值(几何变异系数)	中位值(范围)
600	10	16	1.12(55.1%)	1.26(0.206, 2.33)
450	1	1	0.600	
300	2	3	0.809(105%)	1.03(0.247, 2.08)
600	5	5	4.57*(51.7%)	3.87(2.83, 7.82)

100.0%, Youden 指数为 0.600),可作为剂量调整或暂时停药的决策临界值。同时 ROC 曲线分析结果提示,1.41 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 可作为毒副作用的“早期预警阈值”(敏感性为 80.0%,特异性为 80.0%, Youden 指数为 0.600),建议加强治疗监测以早期识别毒性风险,避免不良事件进展。

3 讨论

3.1 检测方法的优化

本研究中聚焦奥拉帕利治疗药物监测(TDM),方法学验证阶段发现,3 种 PARP 抑制剂均有苯并咪唑类核心结构,理化性质相似,经预试验优化条件后建立了同时快速测定人血浆中奥拉帕利、尼拉帕利及氟唑帕利浓度的 UPLC – MS / MS 法,3 种 PARP 抑制剂同时达到最优的响应且不受基质效应的干扰。当前,氟唑帕利监测仅涉及 2 例患者,尼拉帕利数据尚在持续收集,现阶段先报道奥拉帕利的 TDM 应用成果,尼拉帕利的系统研究将作为后续重点方向进行专项分析。

3.2 奥拉帕利 TDM 在卵巢癌维持治疗中的初步应用

本研究中测得 10 例接受 600 mg 日剂量患者的奥拉帕利稳态谷浓度均值为 1.12 $\mu\text{g} / \text{mL}$,且个体差异较大,不同种族患者服用奥拉帕利(600 mg)后的谷浓度存在差异且变异系数较大,欧洲白种人为 1.70 ~ 1.84 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ^[9-10]比东亚人群(中国为 0.80 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ^[11],日本为 1.29 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ^[12])高,因此,国外推荐的用药方案不一定适合国内患者。2 号患者在医师和药师团队协作下开展奥拉帕利 TDM,经 2 次减量后接受 300 mg 日剂量治疗,仍表现出明显胃肠道反应和全身乏力症状,监测其稳态谷浓度为 2.08 $\mu\text{g} / \text{mL}$,明显高于本研究均值。12 号患者连续服药 15 个月后出现严重贫血,随即永久停药,监测得其稳态峰浓度为 7.82 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 。本研究中监测的 16 例患者(11 例监测了稳态谷浓度的入组患者,5 例监测了稳态峰浓度的未入组患者)疗效评价均为临床有效,总不良事件及发生率与文献报道相近,但暂时停药率为 13.3%,低于中国文献报道的 53.5%,且严重不良反应停药率为 6.7%,低于报道的 31.5%^[5]。

3.3 奥拉帕利血药浓度阈值与不良反应的关系

文献报道 22 例欧洲患者奥拉帕利谷浓度超过 2.50 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 阈值时,与 *BRCA* 突变卵巢癌患者严重不良事件的发生率存在明显相关性,这一阈值可能有助

表 3 患者稳态谷浓度检测结果及药品不良反应发生情况

Tab. 3 Results of the patients' steady - state trough concentration detection and incidence of adverse drug reactions								
患者 编号	年龄 (岁)	体质量 (kg)	临床诊断	治疗阶段	日剂量 (mg)	稳态谷浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	暂时停药 或减量	ADR(分级)
1	50	50	HGSOC III C 期	2L	600	0.898		肌酐升高(1级)
2	71	67	HGSOC IV 期	FLT	300	2.08	减量	胃肠道反应(2级)、全身乏力(2级)、肌酐升高(1级)
2	72	60	HGSOC IV 期	2L	300	1.03		肌酐升高(1级)
3	49	47.5	HGSOC III C 期	FLT	600	0.206		
4	63	45	HGSOC IV 期	FLT	600	1.27		
5	46	61	HGSOC IV 期	2L	600	1.82		
5	46	61	HGSOC IV 期	2L	600	1.94		
6	63	50	HGSOC III C 期	2L	600	1.14		肌酐升高(1级)
7	42	56	HGSOC III B 期	FLT	600	2.33	暂时停药	肌酐升高(1级)
8	60	48	HGSOC IV 期	FLT	600	1.29		贫血(1级)
8	60	48	HGSOC IV 期	FLT	600	0.839		
8	60	48	HGSOC IV 期	FLT	600	1.60		
9	47	58	HGSOC III C 期	FLT	600	1.52	暂时停药	贫血(2级)
9	47	58	HGSOC III C 期	FLT	600	2.16	暂时停药	贫血(2级)
10	57	49	HGSOC III C 期	FLT	600	1.25		外周感觉神经障碍(1级)
10	57	49	HGSOC III C 期	FLT	600	0.632		
10	57	49	HGSOC III C 期	FLT	600	0.561		
11	56	53	HGSOC III C 期	FLT	600	1.08	减量	胃肠道反应(2级)、全身乏力(2级)
11	56	53	HGSOC III C 期	FLT	450	0.600		胃肠道反应(2级)、全身乏力(2级)
11	57	53	HGSOC III C 期	FLT	300	0.247		肌酐升高(1级)

表 4 5 名服用奥拉帕利患者的稳态峰浓度检测结果及药品不良反应
Tab. 4 Results of five patients' steady - state peak concentration
detection taking olaparib and adverse drug reactions

患者 编号	年龄 (岁)	体质量 (kg)	临床诊断	治疗阶段	峰浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	永久 停药	ADR (分级)
1	50	50	HGSOC III _c 期	2L	2.83	否	
12	58	59	HGSOC III _c 期	FLT	7.82	是	贫血(3级)
13	48	55	HGSOC IV 期	FLT	6.56	否	
14	53	40	HGSPC III _c 期	2L	3.56	否	
15	57	57	HGSOC III _c 期	2L	3.87	否	

于指导剂量调整^[13]。本研究中,11 例入组患者奥拉帕利的谷浓度增加与药品不良反应的发生体现了一定相关趋势,但因为本研究中 1 级、2 级贫血不良反应发生率较低,通过 Logistic 回归分析发现,稳态谷浓度(自然对数值)与 1 级、2 级贫血事件的发生无统计学关联,需继续监测更多患者数据再做进一步统计分析,寻找东亚人群的不良反应阈值。

本研究从临床治疗时患者耐受需要暂时停药或减量的维度,揭示了奥拉帕利稳态谷浓度与 DLT 的定量关联特征(呈双峰分布),计算出了有统计学意义的预警双阈值。稳态谷浓度 $\geq 1.41 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时即现毒性预警信号,应建立动态监测机制,启动双周动态监测药物浓

度;稳态谷浓度 $\geq 2.01 \mu\text{g}/\text{mL}$ 是剂量调整或暂时停药的决策临界值,建议启动剂量调整(减少 25% ~ 50%)并每周监测血常规等。相较于 ADR 的宽泛关联,DLT 阈值体系具有明确临床指向性,可实现奥拉帕利 DLT 分级预警与精准干预。

参考文献

[1] 郑荣寿,陈 茹,韩冰峰,等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2024,46(3):221 - 231.

[2] BANERJEE S, MOORE KN, COLOMBO N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1 / GOG 3004): 5 - year follow - up of a randomised, double - blind, placebo - controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(12):1721 - 1731.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 王红国,郑 虹,高雨农,等. 奥拉帕利在卵巢癌真实世界治疗中的不良反应[J]. 肿瘤药学,2023,13(5):597 - 603.

[6] BRUIN MAC, DE VRIES N, LUCAS L, et al. Development and validation of an integrated LC - MS / MS assay for therapeutic