



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.14

文章编号: 2095-1264(2025)04-0536-08

基于 FAERS 数据库与全表型孟德尔随机化分析的尼拉帕利不良反应信号挖掘^{*}

郑胜安^{1,2}, 李贺², 程全^{3*}, 姚晓蝶¹, 盛家佳^{1,2}, 王莹¹

(¹大理大学药学院, 云南大理, 671000; ²湖南省肿瘤医院, 湖南长沙, 410013;

³中南大学湘雅医院, 湖南长沙, 410008)

摘要: **目的** 挖掘和分析尼拉帕利上市后的药品不良事件(ADE)信号,为其临床安全用药提供参考。**方法** 采用ROR法、PRR法及EBGM法对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库2017年第二季度至2023年第四季度尼拉帕利不良事件进行数据挖掘和分析,并通过全表型孟德尔随机化(MR)分析从药物基因组学层面进行验证。**结果** 提取到以尼拉帕利为首要怀疑药物的17 693例病例,共获得124 708个不良事件信号,涉及27个系统器官分类(SOC)。按ROR值排名前5位的SOC依次是:各类检查($n=22\ 295$, 17.88%)、胃肠道系统疾病($n=20\ 232$, 16.22%)、血液及淋巴系统疾病($n=3\ 182$, 2.55%)、各种手术及医疗操作($n=2\ 230$, 1.79%)、良性或恶性及性质不明的肿瘤($n=4\ 139$, 3.32%);其中药品说明书中未提及的首选术语(PT)包括:糖类抗原125(CA125)升高(各类检查)、硬便(胃肠道系统疾病)、淋巴结病(血液及淋巴系统疾病)等,并在之后的全表型MR分析中得到了验证。**结论** 患者使用尼拉帕利发生不良反应的持续时间普遍为22~61天,其中心脏、鼻咽、肌肉部位最容易发生不适,在使用尼拉帕利前应做好用药评估,特别是女性及55~79岁的患者更易发生血小板计数降低、恶心、疲劳等不良反应。医护人员需充分告知患者使用尼拉帕利发生不良反应的可能,并据此制定相应的应对方案,提高患者的用药安全性。

关键词: 尼拉帕利;不良事件报告系统;比例失衡法;数据挖掘;全表型孟德尔随机化分析

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A

Adverse reaction signal mining of niraparib based on FAERS database and phenome-wide MR analysis^{*}

ZHENG Shengan^{1,2}, LI He², CHENG Quan^{3*}, YAO Xiaodie¹, SHENG Jiajia^{1,2}, WANG Ying¹

(¹School of Pharmacy, Dali University, Dali, Yunnan, 671000; ²Hunan Cancer Hospital, Hunan, Changsha, 410013;

³Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, 410008, Hunan, China)

Abstract: Objective To explore and analyze the signals of adverse drug events (ADEs) following the marketing of niraparib, providing insights for its safe clinical usage. **Methods** ROR, PRR, and EBGM were employed to mine and analyze adverse events reported in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database from the second quarter of 2017 to the fourth quarter of 2023. Furthermore, we validated our data at the genetic level through phenome-wide Mendelian randomization (MR) analysis. **Results** A total of 17 693 cases with niraparib identified as the primary suspected drug yielded 124 708 adverse event signals across 27 systemic organ categories. The top 5 systemic organ categories ranked by ROR were: various examinations ($n=22\ 295$, 17.88%), gastrointestinal diseases ($n=20\ 232$, 16.22%), blood and lymphatic system diseases ($n=3\ 182$, 2.55%), various surgeries and medical procedures ($n=2\ 230$, 1.79%), benign or malignant tumors un-

^{*}基金项目:国家自然科学基金青年项目(82303035)。

作者简介:郑胜安,硕士研究生,研究方向为临床药学。

^{*}通信作者:程全,博士,副主任医师,研究方向为临床药理学。

known ($n=4\ 139$, 3.32%). Preferred terms (PTs) not mentioned in the drug label included elevated carbohydrate antigen 125 (various tests), hard stools (gastrointestinal diseases), and lymphadenopathy (blood and lymphatic system diseases), and in Phenome-wide Mendelian Randomization, our findings were also validated at the genetic level. **Conclusion** Patients using niraparib commonly experience adverse reactions that last between 22 and 61 days, with discomfort most frequently reported in the heart, nasopharynx, and muscle areas. Therefore, prior to administering niraparib, a thorough medication assessment is recommended, particularly for female patients and those aged 55 to 79, who are more likely to have adverse reactions such as decreased platelet count, nausea, and fatigue. Healthcare professionals should fully inform patients about potential adverse reactions associated with niraparib use and develop corresponding strategies to minimize harm.

Keywords: Niraparib; Adverse event reporting system; Disproportionality analysis; Data mining; Phenome-wide MR analysis

0 前言

多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂[poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, PARPi]是一类靶向抑制 PARP1/2 的小分子药物,其中 PARP1 在 DNA 单链损伤修复过程中发挥关键作用^[1]。PARPi 通过“合成致死”机制阻断 BRCA1/2 突变或同源重组修复缺陷 (homologous recombination repair deficient, HRD) 肿瘤细胞 DNA 损伤修复途径,从而诱导细胞凋亡^[2-3]。因此,PARPi 主要用于治疗 BRCA1/2 突变相关的恶性肿瘤,如卵巢癌和乳腺癌^[4-6]。尼拉帕利作为临床常用的 PARPi,适用于铂敏感卵巢癌的一线维持治疗及复发性卵巢癌的后续治疗,但贫血、血小板减少等不良反应限制了其临床应用^[7-8]。

本研究基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 数据库,挖掘尼拉帕利相关药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 的风险信号^[9],并通过全表型孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析验证结果,旨在为尼拉帕利的临床安全用药提供理论依据。FAERS 作为药物安全监测的重要工具,尽管存在数据不完整等局限性,仍可有效识别潜在的药物安全性风险信号^[10]。全表型 MR 分析则可在控制混杂因素的条件下,利用遗传变异评估暴露与结局的因果关系,从而系统性了解尼拉帕利的不良反应谱^[11]。本研究通过挖掘和分析 FAERS 数据库中尼拉帕利相关 ADE 风险信号,筛选并通过全表型 MR 分析验证尼拉帕利潜在 ADE 信号,以期临床安全用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

收集 FAERS 数据库 (<https://open.fda.gov/data/>

faers/)2017 年第二季度 (尼拉帕利首次上市时间) 至 2023 年第四季度的数据。采用尼拉帕利的通用名“niraparib”和商品名“Zejula”作为检索词,限定怀疑对象条件为“首要怀疑 (primary suspect, PS) 药物”^[12],获得尼拉帕利的 ADE 报告数据,并导入 Rstudio 4.2.3 软件进一步筛选和分析。

1.2 信号挖掘方法

本研究采用基于四格表的比例失衡法进行信号挖掘,通过比较目标药物与其他药物的不良事件报告比例,检测潜在 ADE 信号^[13](表 1)。当目标药物与不良事件之间的频次和信号强度均超过设定阈值时,提示存在失衡,生成信号^[14]。检测方法包括报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法^[15]、比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR)^[16]法和经验贝叶斯几何平均值 (empirical Bayes geometric mean, EBGM) 法^[17]。

表 1 比例失衡法 2×2 四格表

Tab. 1 2×2 contingency table for disproportionality analysis

	目标不良事件数	其他不良事件数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

1.3 数据处理与分析

利用 Rstudio 4.2.3 软件对去重前的 20 214 432 例次患者人口统计学信息 (demographics, DEMO) 数据进行处理,去重后得到 DEMO 数据 16 964 230 例次。采用 ROR 法、PRR 法和 EBGM 法对数据进行分析,设定评价标准为: $n \geq 10$ 、 $ROR \geq 1$ 、 $PRR \geq 1$ 且 $EBGM \geq 1$ (表 2)。

1.4 尼拉帕利全表型 MR 分析

通过 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、DGIdb (<https://dgidb.org/>) 和 DrugBank ([- 537 -](https://go.</p></div><div data-bbox=)

表 2 评估尼拉帕利和 ADEs 之间潜在关联的主要算法
 Tab. 2 Primary algorithm for assessing the potential association between niraparib and ADEs

算法	方程式
ROR	$ROR=(a/c)/(b/d)$ $95\% CI=e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)^{0.5}}$
PRR	$PRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $95\% CI=e^{\ln(PRR) \pm 1.96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)^{0.5}}$
EBGM	$EBGM=a(a+b+c+d)/(a+c)/(a+b)$ $95\% CI=e^{\ln(EBGM) \pm 1.96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)^{0.5}}$

drugbank.com/) 网站查找尼拉帕利相关基因信息。从 GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 获取并下载所有涉及基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 信息。根据公式计算 R^2 值和 F 值, 筛选出 $R^2 < 0.02$ 且 $F > 10$ 的 SNPs 作为变量工具^[18] (表 3)。同时, 剔除吸烟、饮酒、BMI 等可能的混杂因素^[19]。最后, 从 PheWeb 网站 (<https://pheweb.org/>) 下载 4 756 项基因组关联研究作为结局因素, 探索基因与特定特征 (如疾病) 之间的关联。

表 3 全表型 MR 分析中的 F 值与 R^2 值计算
 Tab. 3 Overview of F -statistic and R -squared values in phenome-wide MR analysis

统计量	方程式
R^2	$R^2 = \{ [2 \times eaf \times (1 - \beta) \times \beta^2] / [2 \times eaf \times (1 - eaf) \times \beta^2 + [2 \times eaf \times (1 - eaf) \times N \times se^2]] \}$
F -statistic	$F\text{-statistic} = (R^2 \times (N - 2)) / (1 - R^2)$

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

本研究共收集 17 693 例尼拉帕利相关不良事件报告 (表 4)。报告覆盖 41 个国家, 其中美国占比最高 (14 427 例, 81.54%) (图 1A)。报告来源分析显示, 用药者自发报告占主导 (12 031 例, 68.00%)。体重分布方面, 50~100 kg 患者占比 9.43% (1 669 例); 年龄分布方面, 18~<65 岁与 ≥65 岁患者分别占 14.43% (2 553 例) 和 15.38% (2 721 例) (图 1B); 性别分布显示, 女性患者占绝对优势 (11 410 例, 64.49%), 而男性患者仅占 1.29% (228 例) (图 1C)。临床适应证分析发现, 尼拉帕利主要用于治疗卵巢癌 (1 977 例, 34.47%) (图 1D)。不良反应分析显示,

表 4 尼拉帕利 ADE 报告基本信息

Tab. 4 ADE report basic information for Niraparib

类别	报告/例	占比/%		
性别	女	11 410	64.49	
	男	228	1.29	
	不详	6 055	34.22	
体重/kg	<50	150	0.85	
	>100	143	0.81	
	50~100	1 669	9.43	
	不详	15 731	88.91	
	年龄/岁	<18	4	0.02
18~<65		2 553	14.43	
	≥65	2 721	15.38	
	不详	12 415	70.17	
	报告国家	美国	14 427	81.54
日本		1 123	6.35	
	加拿大	525	2.97	
	英国	256	1.45	
	法国	243	1.37	
	意大利	218	1.23	
	中国	189	1.07	
	德国	168	0.95	
	其他国家	544	3.07	
	预后情况	死亡	1 093	5.11
		残疾	41	0.19
住院		3 886	18.17	
危及生命		764	3.57	
其他		8 920	41.73	
永久性损伤		3	0.01	
不详		6 670	31.20	

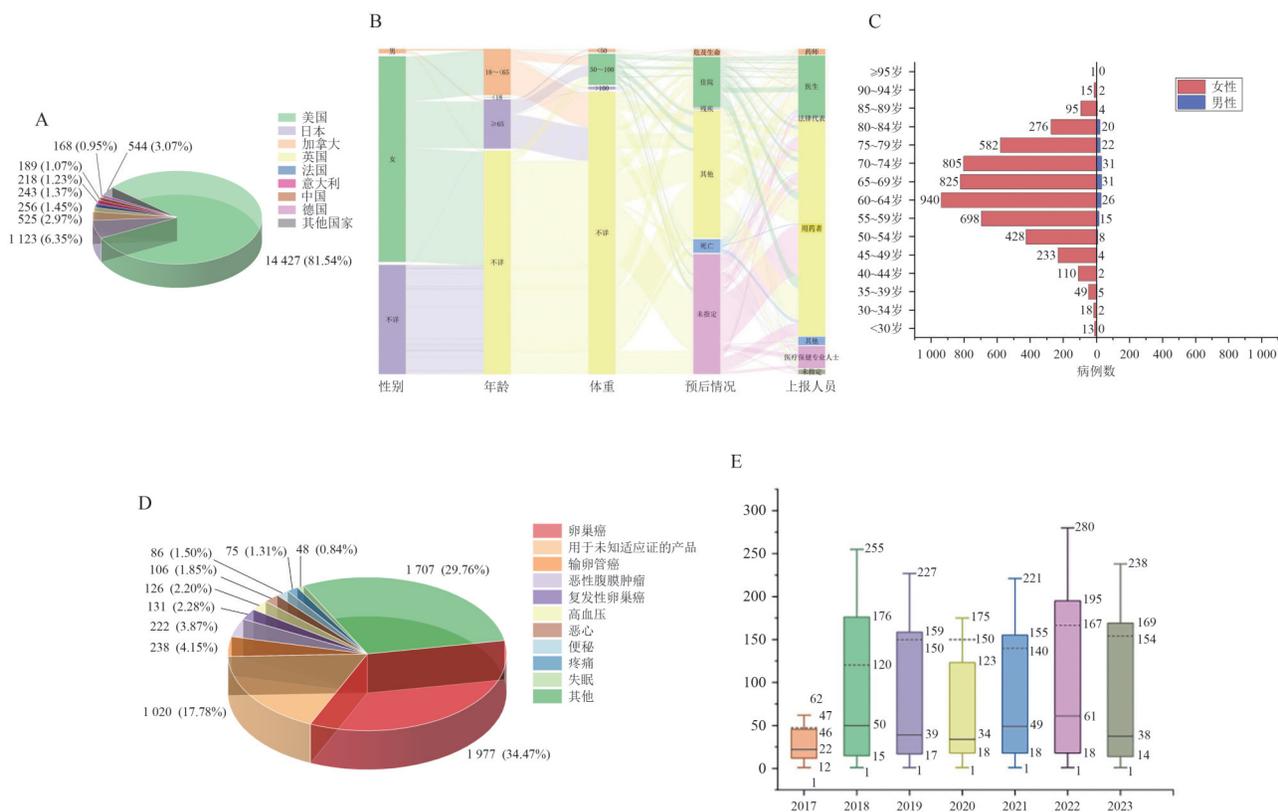
不良反应持续时间呈增长趋势, 其中位数均集中于 22~61 天 (图 1E)。

2.2 ADE 信号的 SOC 分类

本研究共涉及 27 个系统器官分类 (system organ class, SOC), 除说明书提及的 10 个 SOC 外, 新增 17 个 SOC, 包括各类检查、血液及淋巴系统疾病、各种手术及医疗操作等。按 ROR 值排名前 5 的 SOC 依次为: 各类检查 (ROR=3.31), 胃肠系统疾病 (ROR=2.08), 血液及淋巴系统疾病 (ROR=1.53), 各种手术及医疗操作 (ROR=1.38), 良性、恶性及性质不明的肿瘤 (ROR=1.23) (图 2)。

2.3 各 PT 系统不良事件报告及信号检测情况

以 $n \geq 10$ 、ROR ≥ 1 、PRR ≥ 1 且 EBGM ≥ 1 为筛选条件, 对首选术语 (preferred term, PT) 系统逐一进行



注：(A)不良反应报告数排名前8位的国家；(B)性别、年龄、体重、预后情况、上报人员以及数据缺失情况；(C)不良反应病例年龄分布；(D)尼拉帕利排名前10位的适应症；(E)尼拉帕利诱发不良反应的时间分布，其中虚线表示均值，实线表示中位值。

Note: (A) Proportion of adverse reaction cases by country relative to the total number of cases; (B) Sankey diagram depicting the relationships between gender, age, weight, outcome, reporter data, and the presence of missing data; “Unspecified” indicates data missing; (C) Distribution of adverse reaction cases by age; (D) Top 10 proportions of niraparib treatment purposes; (E) Distribution of time to onset of adverse reactions induced by niraparib, the dotted line represents the mean line and the solid line represents the median line.

图1 病例基本特征

Fig. 1 Basic characteristics of cases

信号检测并排序,共获得429个符合条件的PT信号,累计94685例次。除说明书提及的63个PT外,本研究新增366个未提及的PT信号。按ROR值排序前五位的PT信号依次为:糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)升高(ROR=530.28)、东部合作肿瘤学组表现状态(ROR=405.34)、复发性卵巢癌(ROR=172.17)、复发癌(ROR=109.03)、扫描异常(ROR=90.86)(图3)。

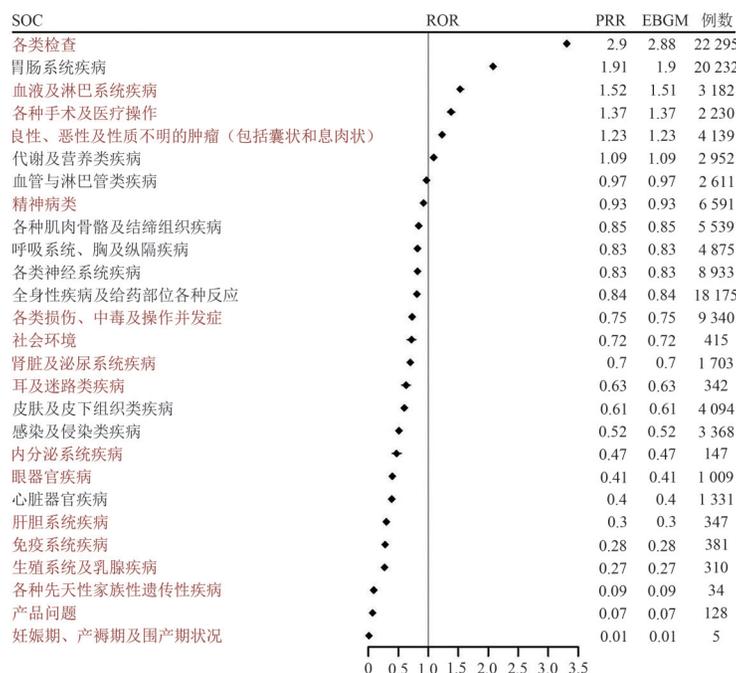
2.4 尼拉帕利不良反应的器官分布特征

对PT系统信号进行条件筛选,共筛选出ROR≥1且发生在具体器官的信号10624次,并按人体33个器官分类。尼拉帕利引起的不良反应主要集中于心脏(n=1929)、鼻咽(n=1649)、肌肉(n=1353)、肾(n=1058)和胃(n=848)等器官。其中,心脏不良反应主要表现为心率升高、心悸和心律失常;鼻咽

不良反应主要表现为鼻咽炎、口咽疼痛和鼻衄;肌肉不良反应主要表现为肌痛、肌痉挛和肌无力(图4)。

2.5 尼拉帕利全表型MR分析验证

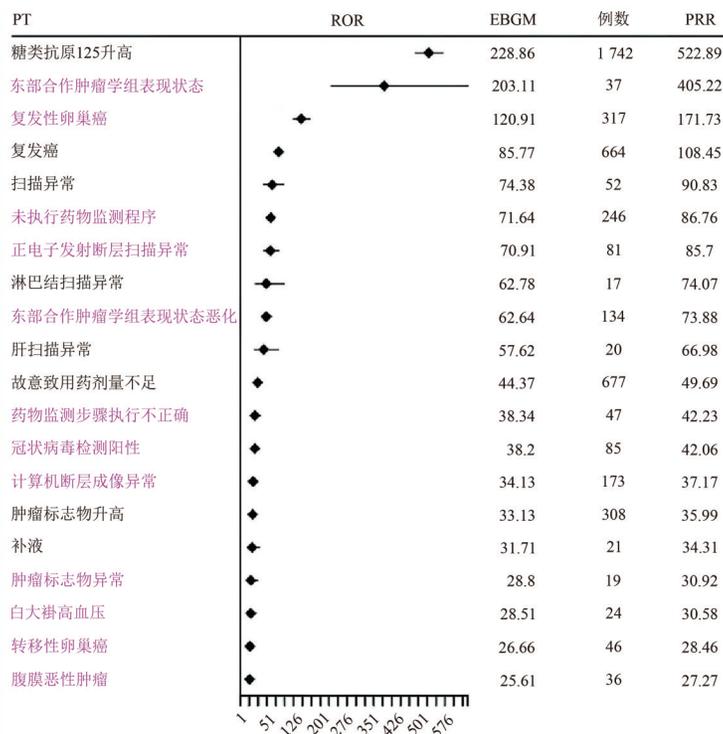
通过尼拉帕利全表型MR分析,筛选出包括PARP1/2、BRCA1/2、ATM、ATR在内的30个基因,涵盖PMID号、P值、阈值等信息。经Bonferroni校正P值后,剔除不显著基因,确定尼拉帕利涉及的22个关键域。其中,按例次排序,前3位的依次为代谢学(308例次,31.60%)、免疫学(225例次,23.08%)和精神病学(86例次,8.83%)。鉴于尼拉帕利主要靶向PARP1/2,重点分析了这两个基因,结果表明尼拉帕利主要通过影响PARP1导致血小板计数异常,与FAERS数据库筛选结果一致,进一步验证了本研究结果的可靠性(图5)。



注：红色标注的SOC信号代表尼拉替尼说明书中未曾提及的信号，ROR值分布情况以森林图表示。

Note: The SOC signals marked in red indicate those not mentioned in the Niraparib product label. A forest plot illustrates the distribution of ROR (reporting odds ratio) values.

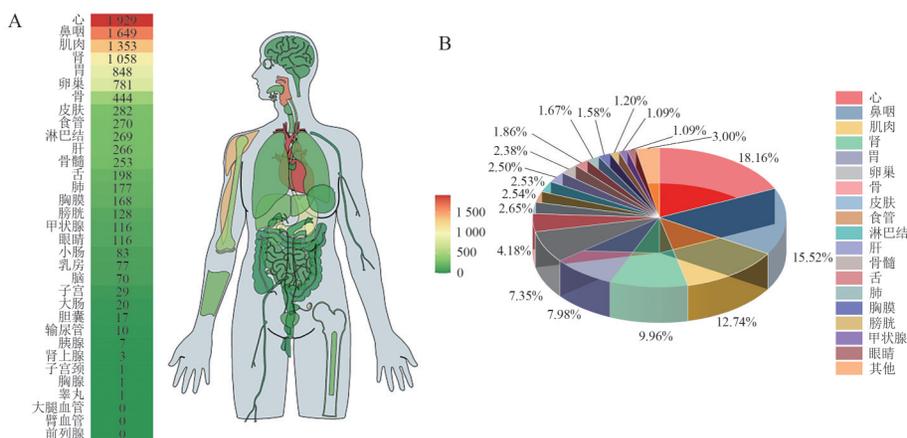
图2 ADE信号的SOC分类情况
 Fig. 2 SOC signal detection status



注：红色标注的PT信号代表现有同类型报道中未出现过的PT信号；ROR值分布情况以森林图表示。

Note: The PT signals marked with red color represent the PT signals that have not appeared in existing reports of the same type. A forest plot is used to illustrate the distribution of ROR values.

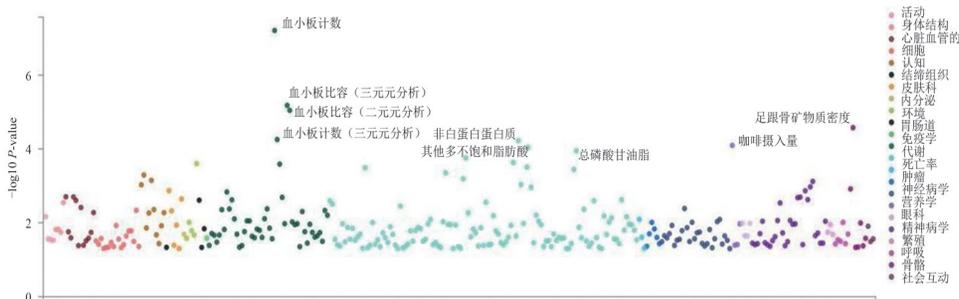
图3 PT信号检测情况
 Fig. 3 PT signal detection status



注:(A)发生在人体33个器官的不良反应病例数,越偏红色代表不良反应在该器官的发生频率越高;越偏绿色代表不良反应在该器官的发生频率越低;(B)病例数大于100的不良反应在各个器官的占比。

Note: (A)Number of cases of adverse reactions occurring in 33 organs, with shades of red indicating a higher frequency of adverse reactions in that organ, and shades of green indicating a lower frequency of adverse reactions in that organ.(B)Proportion of adverse reaction frequencies in various organs (with case numbers > 100).

图4 各器官信号检测情况
Fig. 4 Signal detection status of each organ



注:散点图中不同颜色的点代表尼拉帕利主要作用靶点PARP1涉及的不同领域。纵坐标代表P值大小,P值越小,-log10P越大,结果越显著,表明因果关联的证据强度越高。

Note: Different colored dots represent different domains associated with the main target PARP1 of niraparib. The vertical axis indicates the magnitude of P-values, where a smaller P-value (larger -log10 P-value) indicates a more significant result, strongly supporting the presence of the tested causal relationship.

图5 PARP1基因全表型MR分析验证结果
Fig. 5 The phenome wide MR analysis of PARP1

3 讨论

本研究发现,尼拉帕利相关不良事件报告主要集中于55~79岁女性患者(约占全部患者73.19%)。因此,医护人员在指导患者使用尼拉帕利时,应重点关注该群体。此外,FAERS数据库分析显示,尼拉帕利不良反应持续的中位时间和平均时间随上报年份的更新呈增长趋势,但个体间存在显著差异,不良反应持续时间可能为1天至多年。鉴于此,建议医护人员应告知患者不良反应可能发生在用药后的任何时间,并指导患者进行自我监测,及时

报告潜在症状。同时,医护人员应根据数据趋势保持警惕,制定监测计划和应急预案,以减轻不良反应的影响。

在27个系统器官分类中,胃肠道疾病的不良事件报告数($n=20\ 232$)和ROR值($ROR=2.08$)均位列第二,仅次于各类检查($n=22\ 295$, $ROR=3.31$),这一发现与药品说明书描述一致,证实尼拉帕利易引发胃肠道疾病。其机制可能包括直接和间接因素。直接因素方面,尼拉帕利通过抑制PARP酶活性干扰DNA损伤修复,从而抑制胃肠道黏膜细胞的修复与再生,导致胃肠道功能紊乱和炎症反应^[20]。间接

因素方面,尼拉帕利引起的血红蛋白水平下降和白细胞减少可能分别削弱胃肠道动力和免疫功能,从而导致恶心、腹泻等症状^[21]。

在 PT 信号检测时发现“CA125 升高”为说明书中提及的不良事件信号,且在所有 PT 信号中,无论按病例数还是 ROR 值排序,该信号均居首位。CA125 是一种主要存在于女性生殖系统细胞(尤其是卵巢上皮细胞)表面的蛋白质,常作为卵巢癌等恶性肿瘤的重要标志物^[22]。CA125 升高可能提示卵巢癌复发或进展,甚至可能暗示患者对尼拉帕利产生耐药。因此,建议临床实践中对出现 CA125 升高的患者进行治疗方案评估与调整^[23-24]。

尼拉帕利作为卵巢癌的治疗药物,常见不良反应包括血小板减少($n=123$, 6.22%)、恶心($n=85$, 4.30%)和疲劳($n=78$, 3.95%)。在器官系统特异性分析中,心脏不良反应最为常见,包括心动过速($n=1106$, ROR=5.57)、心脏扑动($n=45$, ROR=3.44)、心律失常($n=29$, ROR=2.70)、心悸($n=599$, ROR=2.33)和心率不齐($n=100$, ROR=2.03)。其潜在机制可能与胃肠道不良反应类似,即尼拉帕利在杀死肿瘤细胞的同时,也可能损伤正常心肌细胞,影响心脏功能^[25]。然而,有研究显示,只有在过量使用尼拉帕利时才会有较高的心脏受损风险,在推荐剂量(300 mg/日)范围内,尼拉帕利并未表现出具有临床意义的心脏复极化影响或明确的心血管毒性^[26]。因此,为减少心脏不良反应,建议患者在用药前检查心功能,并严格遵循安全剂量。

FAERS 数据库分析显示,尼拉帕利的主要不良反应为血小板计数降低,但具体原因尚未明确。全表型 MR 分析发现,血小板计数降低可能与尼拉帕利特异性抑制 PARP1(而非 PARP2)表达相关。此外,精神疾病的发生可能与药物对 ABCB1 基因表达的影响有关,而尿酸升高可能与药物对 ABCG2 基因表达的影响有关。

本研究基于 2017 年至 2023 年的数据开展系统性分析,样本量充足,确保了研究结果的时效性和精确性。研究基于尼拉帕利药品说明书,并结合同类文献,通过引入 EBG 值辅助 ROR 值分析,成功识别出多个未被报道的 PT 和 SOC 信号。此外,研究还深入分析了各器官不良事件、不良反应发生时间和适应证信息等多维度数据,为全面评估尼拉帕利的不良反应提供了依据。全表型 MR 分析进一步排除了环境因素的干扰,从药物基因组学角度验证了

本研究结果。

FAERS 数据库作为重要的药物不良事件报告系统,亦存在一定的局限性:①缺乏详细临床信息,如具体临床参数缺失,限制了深入分析;②缺乏对照组,存在报告偏倚,难以确定不良事件与药物的直接关联;③报告不完整性,存在数据偏差风险。值得注意的是,本研究引入全表型 MR 分析,使研究从病例总结转向基因与药物的深入研究,具有一定的创新性。

综上所述,利用 FAERS 数据库研究尼拉帕利的不良反应,有助于医药监管机构和医疗人员发现未知不良反应,提前预警并预防不良反应的发生与发展,减少不良反应对患者的影响,促进尼拉帕利临床安全用药。

参考文献

- [1] DEA S. PARP and PARC inhibitors in cancer treatment [J]. *Genes Dev*, 2020, 34(5/6): 360-394. DOI: 10.1101/gad.334516.119.
- [2] LI H, LIU Z Y, WU N Y Y, et al. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 107. DOI: 10.1186/s12943-020-01227-0.
- [3] ROSE M, BURGESS J T, O'BYRNE K, et al. PARP inhibitors: clinical relevance, mechanisms of action and tumor resistance [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 564601. DOI: 10.3389/fcell.2020.564601.
- [4] JIANG X, LI X Y, LI W H, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2303-2313. DOI: 10.1111/jcmm.14133.
- [5] WANG S S Y, JIE Y E, CHENG S W, et al. PARP inhibitors in breast and ovarian cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(8): 2357. DOI: 10.3390/cancers15082357.
- [6] HONG T, LEI G, CHEN X, et al. PARP inhibition promotes ferroptosis via repressing SLC7A11 and synergizes with ferroptosis inducers in BRCA-proficient ovarian cancer [J]. *Redox Biol*, 2021, 42: 101928. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101928.
- [7] TEW W P, LACCHETTI C, ELLIS A, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(30): 3468-3493. DOI: 10.1200/jco.20.01924.
- [8] LI N, ZHU J Q, YIN R T, et al. Treatment with niraparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: a phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(9): 1230-1237. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.2283.
- [9] SHU Y M, HE X C, LIU Y X, et al. A real-world disproportionality analysis of olaparib: data mining of the public version of FDA adverse event reporting system [J]. *Clin Epidemiol*, 2022, 14: 789-802. DOI: 10.2147/CLEP.S365513.
- [10] SCHILDER J M, GOLEMBESKY A, BOYLE T A C, et al. Commentary: adverse event profiles of PARP inhibitors: analysis of spontaneous reports submitted to FAERS [J]. *Front Phar-*

- macol, 2023, 14: 1241524. DOI: 10.3389/fphar.2023.1241524.
- [11] LARSSON S C, BUTTERWORTH A S, BURGESS S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(47): 4913–4924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad736.
- [12] SHU Y M, DING Y F, HE X C, et al. Hematological toxicities in PARP inhibitors: a real-world study using FDA adverse event reporting system (FAERS) database [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(3): 3365–3375. DOI: 10.1002/cam4.5062.
- [13] ZHAO D H, LONG X Q, WANG J S. Adverse events with pemigatinib in the real world: a pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(5): 599–605. DOI: 10.1080/14740338.2024.2338250.
- [14] LI Z, GUO C Y, LIU X F, et al. Post-marketing safety evaluation of lurbinedetin: a pharmacovigilance analysis based on the FAERS database [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1368763. DOI: 10.3389/fphar.2024.1368763.
- [15] HUANG F, SAN X, LIU Q Q, et al. Signal mining and risk analysis of Alprazolam adverse events based on the FAERS database [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 7489. DOI: 10.1038/s41598-024-57909-y.
- [16] HE Z M, LIU C M, LIN L, et al. Real-world safety of levetiracetam: mining and analysis of its adverse drug reactions based on FAERS database [J]. *Seizure*, 2024, 117: 253–260. DOI: 10.1016/j.seizure.2024.03.009.
- [17] LE H, HONG H X, GE W G, et al. A systematic analysis and data mining of opioid-related adverse events submitted to the FAERS database [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2023, 248(21): 1944–1951. DOI: 10.1177/15353702231211860.
- [18] PAPADIMITRIOU N, DIMOU N, TSILIDIS K K, et al. Physical activity and risks of breast and colorectal cancer: a Mendelian randomisation analysis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 597. DOI: 10.1038/s41467-020-14389-8.
- [19] ESCALA-GARCIA M, MORRA A, CANISIUS S, et al. Breast cancer risk factors and their effects on survival: a Mendelian randomisation study [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 327. DOI: 10.1186/s12916-020-01797-2.
- [20] SUN W, LI J, ZHANG Z, et al. Gastrointestinal events with PARP inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of phase II/III randomized controlled trials [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(2): 241–255. DOI: 10.1111/jcpt.13300.
- [21] MONK B J, GONZÁLEZ-MARTIN A, BUCKLEY L, et al. Safety and management of niraparib monotherapy in ovarian cancer clinical trials [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(6): 971–981. DOI: 10.1136/ijgc-2022-004079.
- [22] GLASGOW C G, PACHECO-RODRIGUEZ G, STEAGALL W K, et al. CA-125 in disease progression and treatment of lymphangioleiomyomatosis [J]. *Chest*, 2018, 153(2): 339–348. DOI: 10.1016/j.chest.2017.05.018.
- [23] DOCHEZ V, CAILLON H, VAUCEL E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 28. DOI: 10.1186/s13048-019-0503-7.
- [24] KIM B, PARK Y, KIM B, et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(1): e22624. DOI: 10.1002/jcla.22624.
- [25] STAROPOLI N, CILIBERTO D, LUCIANO F, et al. The impact of PARP inhibitors in the whole scenario of ovarian cancer management: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 193: 104229. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104229.
- [26] MOORE K, CHAN J K, SECORD A A, et al. Effect of niraparib on cardiac repolarization in patients with platinum-sensitive, recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(4): 717–726. DOI: 10.1007/s00280-019-03774-w.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 郑胜安, 李贺, 程全, 等. 基于 FAERS 数据库与全表型孟德尔随机化分析的尼拉帕利不良反应信号挖掘[J]. *肿瘤药理学*, 2025, 15(4): 536–543. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.14.

Cite this article as: ZHENG Shengan, LI He, CHENG Quan, et al. Adverse reaction signal mining of Niraparib based on FAERS database and phenome-wide MR analysis[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(4): 536–543. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.14.