

基于 FAERS 数据库与孟德尔随机化的阿托伐他汀生殖不良反应关联药物警戒研究

徐寅鹏¹, 徐才兵², 肖亚平², 黄 鸊^{3*}

1. 郑州市第九人民医院 药学部, 河南 郑州 450000
2. 重庆大学附属三峡医院 药学部, 重庆 404000
3. 郑州市妇幼保健院 药学部, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 使用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)中来自真实世界的数据, 分析阿托伐他汀与生殖相关不良反应之间的统计学关系, 并采用孟德尔随机化来评估潜在的因果关系, 为临床安全用药提供参考。方法 收集 FAERS 数据库中阿托伐他汀引起生殖相关不良反应的报告。采用报告比值比法(ROR)、比例报告比值比法(PPR)和贝叶斯置信区间传播神经网络法(BCPNN)检测阿托伐他汀的高危生殖相关不良反应信号。将数据库中检测到的能够引起生殖不良反应的阿托伐他汀作为暴露因素, 阿托伐他汀引起的不同生殖不良反应作为结局因素, 采用两样本孟德尔随机化评价其之间的因果关系。结果 最终在数据库中新发现 300 例阿托伐他汀相关的 11 种生殖不良反应, 其中男性占比最多(231 例, 77.0%), 主要发病年龄集中在 60~79 岁(111 例, 37.0%), 2019 年上报的不良反应最多(47 例, 15.7%), 主要上报欧洲国家为英国(189 例, 63.0%), 上报生殖不良反应最多的是勃起功能障碍(163 例, 54.3%), 检测信号强度最高的生殖不良反应是盆底肌无力, ROR 为 28.44[95% 置信区间(CI): 12.78~63.31], 报告显示在用药 0~30 d 发生生殖不良反应最多(29.25%), 且男性患者(ROR=9.71)较女性患者(ROR=6.74)生殖不良反应的风险更高, 80 岁以上患者风险最高(ROR=16.47)。对阿托伐他汀和检测到的生殖不良反应进行两样本孟德尔随机化分析, 发现阿托伐他汀和勃起障碍得到阳性结果, 逆方差加权法(IVW)显示比值比(OR)值为 23.914(95% CI: 1.570~64.249, $P=0.022 < 0.05$), 证明阿托伐他汀的使用与勃起障碍之间存在因果关系。结论 通过药物警戒分析显示阿托伐他汀与生殖相关不良反应之间存在显著的统计学关联。通过孟德尔随机化分析表明阿托伐他汀的使用与勃起障碍之间存在因果关系。这些研究结果提示在使用阿托伐他汀治疗心血管疾病时需要考虑潜在生殖相关不良反应。

关键词: 阿托伐他汀; 生殖相关不良反应; 美国 FAERS 数据库; 孟德尔随机化分析; 药物警戒

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)02-0648-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.024

Pharmacovigilance studies on association between atorvastatin and reproductive adverse reactions based on FAERS database and Mendelian randomization

XU Yinpeng¹, XU Caibing², XIAO Yaping², HUANG Li³

1. Department of Pharmacy, The Ninth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China
2. Department of Pharmacy, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404000, China
3. Department of Pharmacy, Women and Infants Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To use real-world data from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), the statistical relationship between atorvastatin and reproductive adverse reactions was analyzed, and Mendelian randomization was used to evaluate potential causality, so as to provide reference for clinical safety of drug use. **Methods** The FAERS database of reproductive-related adverse reactions caused by statins was collected. Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio, (PPR) and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) were used to detect signals of high-risk reproduction-related adverse effects of atorvastatin. Atorvastatin, which can cause adverse reproductive reactions detected in the database, was taken as the

收稿日期: 2025-10-02

基金项目: 郑州市医疗卫生领域科技创新指导计划项目(2025YLZDJH158)

作者简介: 徐寅鹏, 男, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为药物不良反应数据挖掘。E-mail: 361133955@qq.com

*通信作者: 黄 鸊, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: huangxixi1988@163.com

exposure factor, and different adverse reproductive reactions caused by atorvastatin were taken as the outcome factor, and the causal relationship between them was evaluated by using two-sample Mendelian randomization. **Results** Finally, 300 new cases of 11 kinds of adverse reproductive reactions related to atorvastatin were found in the database, of which males accounted for the most (231 cases, 77.0%), and the main age of onset was concentrated in 60—79 years old (111 cases, 37.0%), and the most adverse reactions were reported in 2019 (47 cases, 15.7%). The main reported European country was the United Kingdom (189 cases, 63.0%), the most reported reproductive adverse reaction was erectile dysfunction (163 cases, 54.3%), and the highest detected signal intensity was pelvic floor muscle weakness, with a ROR of 28.44 (95% CI: 12.78—63.31), reported that reproductive adverse reactions occurred most (29.25%) at 0—30 d of administration, and male vaccinators (ROR = 9.71) had a higher risk of reproductive adverse reactions than female vaccinators (ROR = 6.74), with the highest risk in patients over 80 years of age (ROR = 16.47). A two-sample Mendelian randomization analysis was performed for atorvastatin and detected reproductive adverse reactions, and a positive result was found for atorvastatin and erectile dysfunction. Inverse variance weighted method (IVW) showed an odds ratio (OR) value of 23.914 (95% CI: 1.570—64.249, $P = 0.022 < 0.05$), demonstrating a causal relationship between atorvastatin use and erectile dysfunction. **Conclusion** Pharmacovigilance analysis showed a statistically significant association between atorvastatin and reproduction-related adverse reactions. A causal relationship between atorvastatin use and erectile dysfunction was demonstrated by Mendelian randomization analysis. These findings suggest that potential reproduction-related adverse effects need to be considered when using atorvastatin for cardiovascular disease.

Key words: atorvastatin; reproductive related adverse reactions; American FAERS database; Mendelian randomization analysis; pharmacovigilance

阿托伐他汀是治疗高脂血症和预防心脑血管疾病的重要药物^[1]。目前全球使用他汀类药物人群有年轻化的趋势。近年来,随着心血管疾病发病率的年轻化趋势,他汀类药物,包括阿托伐他汀,在全球范围内的使用人群呈现年轻化倾向。尽管阿托伐他汀在心血管保护方面疗效显著,但其潜在的生殖系统不良反应日益受到关注。有研究提示他汀类药物可能通过诱导氧化应激或影响生殖细胞功能等机制,导致性功能障碍、生育力下降或内分泌紊乱等生殖相关不良事件^[2]。Corona^[3]的研究显示,45~60岁的成年人服用阿托伐他汀后更容易发生勃起功能障碍,因此这些人是勃起功能障碍的高危患者。在动物实验中, Bolat 等^[4]发现阿托伐他汀可降低大鼠海绵体内压力,降低睾酮水平并影响性功能。鉴于阿托伐他汀在全球范围内的大规模使用,即使是不常见的生殖不良反应,一旦发生,也可能影响大量具有生育需求的年轻患者,或对老年患者的生理功能和生活质量造成负面影响。因此,对于有生育计划的年轻患者以及关注生活质量的老年患者而言,阿托伐他汀的生殖安全性是一个不容忽视的临床问题。然而,目前关于阿托伐他汀具体生殖不良反应的发生率、风险因素及其潜在机制的系统性研究和大数据分析仍显不足,特别是在亚洲人群中的数据尤为匮乏。

在过去的几年里,世界各地的研究人员通过对大型不良事件自发呈报数据库[例如:美国食品药

品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)、日本药物不良事件报告系统(JADER)、加拿大药物警戒不良反应在线数据库(CVARD)]进行大规模的统计和临床分析,评估药物临床使用的安全性^[5-7],并且促进各国药品监管机构在药物上市后进行药物不良事件监测,减少各方面损失^[8]。孟德尔随机化分析(MR)是一种基于全基因组测序(GWAS)数据,利用单核苷酸多态性(SNP)作为变量工具评估药物与不良反应之间因果关系的一种研究方法^[9]。由于遗传变异在分配时是平等、随机和独立的,因此利用这种研究方法能够较少受到混杂因素的干扰。本研究采用FAERS数据库对阿托伐他汀相关的生殖不良反应进行药物警戒分析,同时使用MR探寻两者之间的因果关系,为阿托伐他汀的安全使用提供参考。

1 材料和方法

1.1 数据来源

为排除不同人群的异质性问题,本研究提取的阿托伐他汀相关的生殖不良反应数据来源于2004年1月—2024年9月的FAERS数据库中的欧洲地区数据。MR的数据来自于英国生物银行数据库和IEU Open GWAS数据库等公开数据库,以减少偏倚。

1.2 数据处理

FAERS数据库每季度FAERS数据文件都包含7个不同的文件:(1)患者人口学信息表(DEMO)、(2)药物/生物信息表(DRUG)、(3)不良事件表

(REAC)、(4) 患者结果表(OUTC)、(5) 报告来源表(RPSR)、(6) 药物治疗开始和结束日期表(THER)、(7) 使用/诊断指征表(INDI)。数据处理阶段实施 FDA 推荐的去重方法以确保数据集的可靠性。首先统一药物的通用名称, 在 DEMO 表中, 具有相同 CASEID(用于识别 FAERS 中的病例编号)的报告, 保留最新的 FDA-DT(FDA 接收案例的日期)报告。然后在 CASEID 和 FDA-DT 都相同的报告中, 则优先保留 PRIMARYID 最大(用于识别 FAERS 中不良事件报告的唯一编号)的报告。根据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 26 版中的系统器官分类(SOC)、高级别组术语(HLGT)、高级别术语(HLT)、首选术语(PT)对生殖相关不良反应进行分类和描述。然后通过报告编码、性别、国家等信息来解决不良事件报告重复的问题。

MR 从阿托伐他汀(作为暴露因素)相关的 GWAS 数据库中筛选 SNPs($P < 1 \times 10^{-8}$)作为工具变量, 以证明其与暴露强度相关, 然后去除含有连锁不平衡(LD)的 SNPs, 最后计算 SNPs 的 F 值, 选择 $F > 10$ 的工具变量, 以避免弱工具变量带来的偏移。

1.3 数据分析

1.3.1 药物警戒不成比例分析 使用经典四格表, 通过估算实际发生的不良事件数量与其他药物实

际发生不良事件数量的比值衡量药物和不良事件之间的关联性(表 1)。贝叶斯置信区间传播神经网络法(BCPNN)使用信息成分(IC)作为比例失衡的 1 个度量, 来衡量药物与不良事件之间的关联程度。统计指标为报告比值比(ROR)、比例报告比(PPR)、IC。当目标不良事件的 ROR、PPR、IC 越大, 不良事件信号越强, 说明目标药物与目标不良事件之间统计学关系越强^[10]。表 2 列出 ROR、PPR、IC 的计算公式^[11-13]。在本研究中, 只有被上述 3 种方法同时检测到的生殖不良反应才判定为与阿托伐他汀有统计学关联。

1.3.2 MR MR 主要使用逆方差加权法(IVW)等 5 种方法对暴露因素(阿托伐他汀)与结局(生殖不良反应)之间的因果关系做出推断, 并利用 MR Egger 法进行水平多效性检验, Cochran's Q 方法进行异质性检验, 留一法进行敏感度分析来验证结果

表 1 比值失衡测量法四表格

Table 1 Four tables of ratio imbalance measurement method

纵标目	生殖不良反应报告数		合计
	报告数	报告数	
阿托伐他汀	A	B	$A+B$
其他药品	C	D	$C+D$
合计	$A+C$	$B+D$	$A+B+C+D=N$

表 2 ROR/PPR/IC 信号检测方法的检测指标和计算公式

Table 2 Detection indicators and calculation formulas for ROR/PPR/IC signal detection methods

检测指标	计算公式	信号生成满足条件
ROR	$ROR = (A/C)/(B/D) = AD/BC$ $95\% \text{CI} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$	$A \geq 3$; 95%置信区间(CI)下限 > 1
PPR	$PPR = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$ $\chi^2 = \frac{N(AD-BC)^2}{(A+B)(C+D)(A+C)(B+D)}$	$A \geq 3$; $PPR \geq 2$; $\chi^2 \geq 4$
IC	$E(IC) = \log_2 \frac{\gamma(A+\lambda)}{N+\gamma}$ $\gamma = \frac{\lambda(N+\sigma)(N+\eta)}{(A+B+\alpha)(A+C+\beta)}$ $V(IC) = (\frac{1}{\ln 2})^2 \left[\frac{N-A+\gamma-\lambda}{(A+\lambda)(1+N+\lambda)} + \frac{N-A-B+\sigma-\alpha}{(A+B+\alpha)(1+N+\sigma)} + \frac{N-A-C+\eta-\beta}{(A+C+\beta)(1+N+\eta)} \right]$ $IC = E(IC), \alpha = \beta = \lambda = 1, \sigma = \eta = 2$ $IC_{025} = IC - 2\sqrt{V(IC)}$	$IC > 0, IC_{025} > 0$

的稳定性。进行 MR 分析需满足 3 个条件假设:①选定的工具变量应与暴露因素有很强的关联性;②工具变量必须与暴露因素和结局之间的潜在的混杂因素无关;③工具变量与结局没有直接关系,只能通过暴露因素进行因果联系。孟德尔随机化设计示意图见图 1,整个研究的技术路线图见图 2。

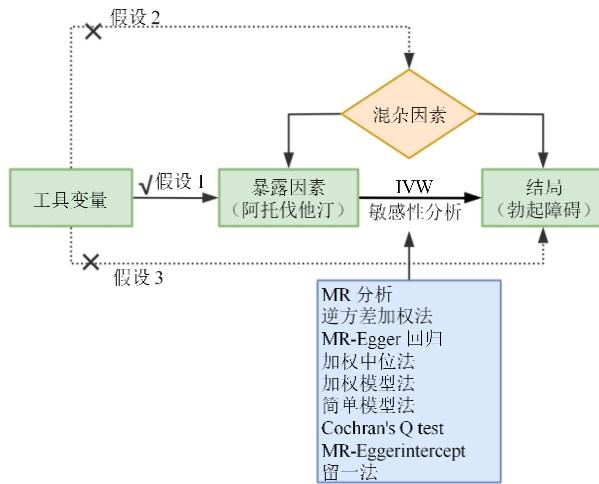


图 1 孟德尔随机化设计示意图

Fig. 1 Schematic diagram of Mendelian randomization design

2 结果

2.1 药物警戒分析结果

2.1.1 上报患者的基本信息 FAERS 数据库自建立至今共收到欧洲地区 21 035 995 例不良事件报告, 经过数据挖掘和去重后, 最终得到阿托伐他汀相关的生殖不良反应 300 例。表 3 显示服用阿托伐他汀患者引起生殖不良反应的基线信息, 结果显示男性患者数量最多 (231 例, 占比 77.0%), 患者数量最多的年龄区间为 60~79 岁 (111 例, 占比 37.0%)。使用阿托伐他汀剂量的均值 (标准差) 为 33.1 mg (20.9), 中位剂量 (最小剂量~最大剂量) 为 20.0 mg (10.0~80.0 mg), 图 3 显示每年上报报告数量的整体趋势是逐年增加。

2.1.2 不良反应信号挖掘结果 表 4 列出阿托伐他汀相关生殖不良反应报告的统计数据, 在使用 3 种统计方法分析风险信号后新发现 11 种药品说明书中未收录的生殖不良反应。其中上报例数前 3 的生殖不良反应是勃起功能障碍 (163 例)、男性乳腺发育 (95 例)、生殖器肿胀 (9 例)。根据 ROR 值药物和不良反应统计学关联性前 3 是盆底肌无力 (ROR=28.44)、生殖器水疱 (ROR=19.5)、生殖器肿胀

(ROR=14.63)。图 4 提供 FAERS 数据库中阿托伐他汀相关生殖不良反应 ROR 值的热图。另外还绘制火山图分析阿托伐他汀与生殖不良反应的关系, 横轴取 $lgROR$ 为刻度, 纵轴取 $-lgP$ 为刻度, 表示经过 Fisher 精确检验和 Bonferroni 校正后的 P 值, 当 $P=0.05$, $-lgP \approx 1.3$, 纵坐标越大表示差异越显著。圆点的颜色表示病例报告数, 颜色越红报告的数量越多, 图中虚线上方的不良反应表示具有显著的信号强度和差异。见图 5。

2.1.3 不良反应的性别和年龄亚组分析 针对 FAERS 数据库 300 例阿托伐他汀相关生殖不良反应的报告, 使用 ROR 值进行亚组分析, 结果显示男性 (ROR=9.71) 较女性 (ROR=6.74) 生殖不良反应发生的风险更高, 虽然 80 岁以上患者的报告数量较少 (19 例), 但是患者风险最高 (ROR=16.47)。见图 6。

2.1.4 不良反应的诱发时间和隶属关系 FAERS 数据库共检索到 106 例标注阿托伐他汀诱发生殖不良反应时间的报告。其中用药后 0~30 d 发生生殖不良反应的有 31 例, 占比 29.25%; 用药后 31~60 d 发生生殖不良反应的有 8 例, 占比 7.55%; 超过一半的患者 (58.49%) 在用药后 180 d 内发生生殖不良反应, 具体结果见图 7。图 8 提供数据挖掘的结果结合 MedDRA 26 制作的生殖相关不良反应与其他等级的隶属关系。

2.1.5 不良反应的上报国家和结局分析 在 FAERS 数据库 300 例的阿托伐他汀相关生殖不良反应的报告中, 上报前 3 名欧洲国家是英国 (189 例)、荷兰 (26 例)、西班牙 (20 例); 发生该不良反应后患者最终结局残疾 (40 例)、住院 (22 例)、危及生命 (2 例)。见图 9。

2.2 MR 结果

从 FAERS 数据库中挖掘到的阿托伐他汀和生殖不良反应两两配对做两样本 MR, 发现以阿托伐他汀作为暴露因素, 勃起功能障碍作为结局的分析得到阳性结果。

2.2.1 数据选择 阿托伐他汀的遗传数据来自英国生物银行数据库, 其中包括 462 933 名受试者。勃起功能障碍的遗传数据来自欧洲生物信息研究所数据库, 其中包括 223 805 名受试者。本研究设置总胆固醇作为阳性对照组, 其遗传数据来自 IEU Open GWAS 数据库, 其中包括 24 612 名受试者。见表 5。

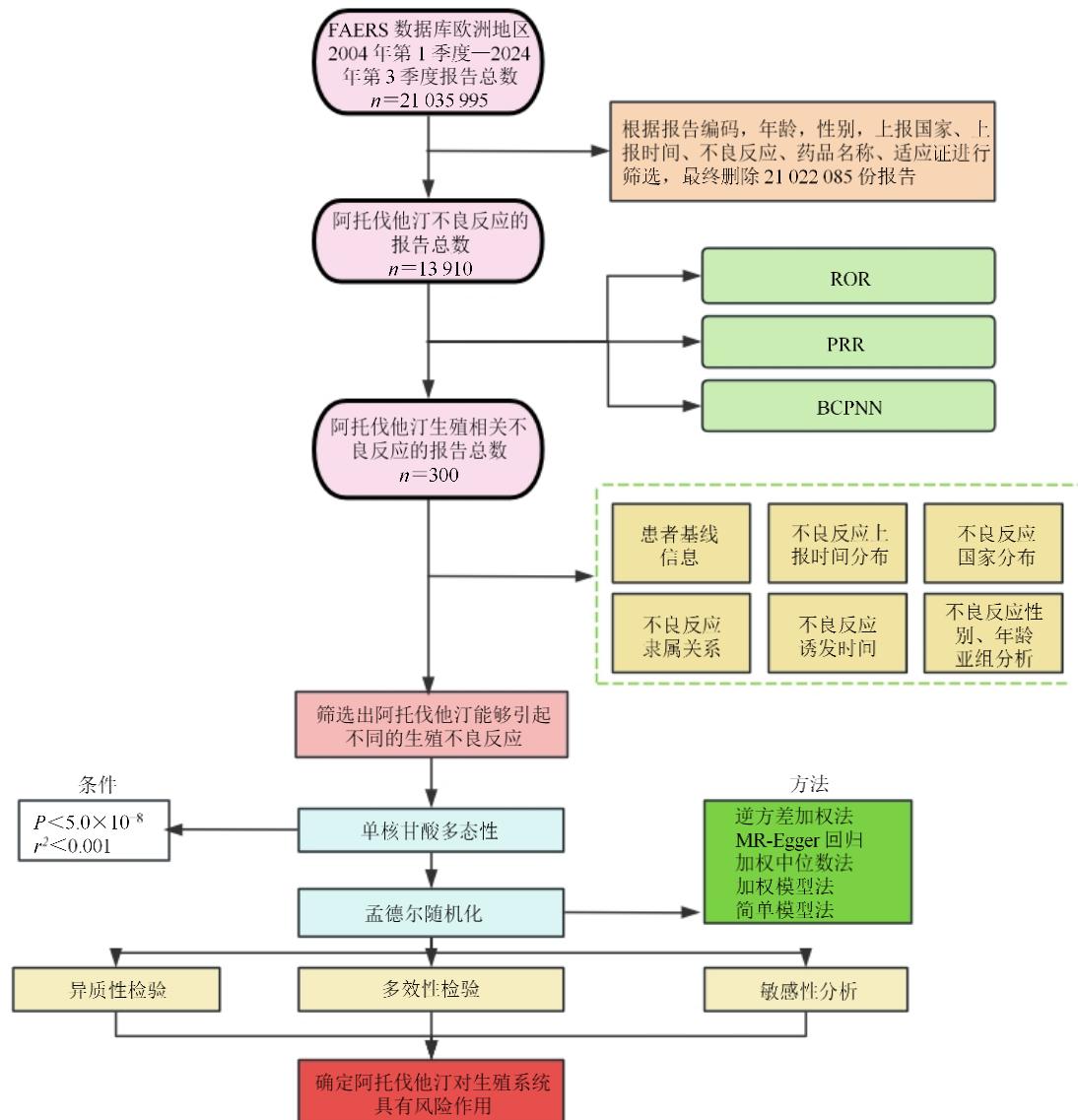


图 2 筛选阿托伐他汀所引起生殖相关不良反应相关报告流程

Fig. 2 Flowchart of process for screening reports of reproductive-related adverse events caused by atorvastatin

表 3 阿托伐他汀引起的生殖相关不良反应报告患者信息

Table 3 Patient information for reproductive system-related adverse reactions caused by atorvastatin

项目		阿托伐他汀
性别/例	男性	231 (77.00%)
(占比/%)	女性	23 (7.67%)
	缺失	46 (15.33%)
年龄/例	<18 岁	0
(占比/%)	≤18 岁~<60 岁	88 (29.3%)
	≤60 岁~<80 岁	111 (37.0%)
	≥80 岁	19 (6.3%)
	缺失	82 (27.4%)
剂量/mg	均值(标准差)	33.1 (20.9)
	中位数(最小值~最大值)	20.0 (10.0~80.0)

2.2.2 阳性对照组分析 阳性对照组两样本 MR 的比值比(OR)值为 2.64×10^{-7} (95% CI: $3.10 \times 10^{-6} \sim 2.02 \times 10^{-4}$, $P=2.64 \times 10^{-9}$), 表明阿托伐他汀是总胆固醇的保护因素, 与降低总胆固醇具有正向因果关联。其结果与真实世界一致, 表明工具变量的有效性, 具体结果见图 10。

工具变量去除连锁不平衡后筛选出 23 个显著 SNPs, F 值的均值和范围为 75.73(30.76~211.39), 且均 >10 , 说明没有弱的工具变量, 具体 SNPs 基本信息见表 6。

2.2.3 阿托伐他汀对勃起功能障碍影响的分析 IVW 分析结果 OR 值为 23.914 (95% CI: 1.570~64.249, $P=0.022 < 0.05$), 表明阿托伐他汀是勃起

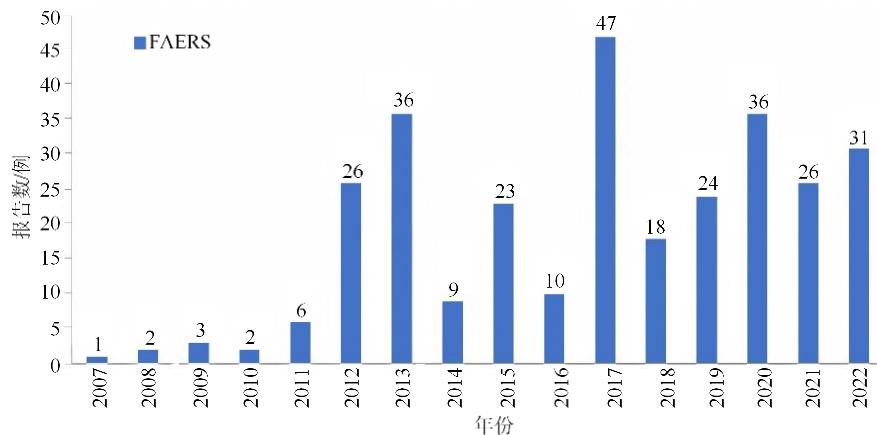


图3 阿托伐他汀引起的生殖相关不良反应报告的时间分布图

Fig. 3 Time distribution of reproductive-related adverse events reported with atorvastatin

表4 FAERS数据库中阿托伐他汀引起的生殖相关不良反应信号检测

Table 4 Detection of reproductive-related adverse event signals associated with atorvastatin in FAERS database

PT	报告数量	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)
勃起功能障碍	163	4.56 (3.90~5.33)*	4.55 (439.7)*	2.16 (0.49)*
男性乳腺发育	95	10.57 (8.59~13.01)*	10.55 (773.83)*	3.32 (1.65)*
生殖器肿胀	9	14.63 (7.40~28.90)*	14.62 (105.22)*	3.76 (2.07)*
盆底肌无力	7	28.44 (12.78~63.31)*	28.44 (158.83)*	4.62 (2.90)*
血精症	5	4.61 (1.90~11.21)*	4.61 (13.77)*	2.18 (0.50)*
生殖器水疱	4	19.50 (6.93~54.87)*	19.50 (63.00)*	4.14 (2.41)*
乳头疼痛	4	3.71 (1.38~9.99)*	3.71 (7.75)*	1.87 (0.19)*
生殖器灼烧感	4	3.50 (1.30~9.42)*	3.50 (7.00)*	1.79 (0.11)*
阴茎出血	3	4.74 (1.50~14.93)*	4.74 (8.61)*	2.21 (0.53)*
前列腺癌	3	5.50 (1.74~17.38)*	5.50 (10.71)*	2.42 (0.73)*
乳腺癌	3	5.88 (1.86~18.60)*	5.88 (11.76)*	2.52 (0.82)*

*表示检测到不良反应的风险信号。

*indicates that detection of a risk signal for adverse reactions.

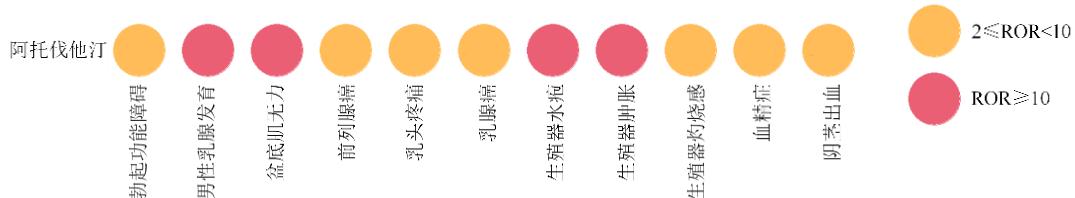


图4 FAERS数据库阿托伐他汀引起的生殖相关不良反应ROR值热图

Fig. 4 Heatmap of ROR values for reproductive-related adverse events caused by atorvastatin in FAERS

功能障碍的危险因素，其会导致勃起功能障碍，MR Egger、Weighted median、Simple mode、Weighted mode 的结果见表 7。

2.2.4 水平多效性检验 使用 MR-Egger 分析得到的 $P=0.759$ ，大于 0.05，截距 = 0.003 8，与 0 非常

接近，提示没有水平多效性，不会对结果造成偏倚。

2.2.5 异质性检验 采用 Cochran's Q 检验对结果进行异质性检验，MR-Egger 结果的 $Q=7.477$ ($P=0.991$, >0.05)，表明纳入的工具变量没有显著的异质性。

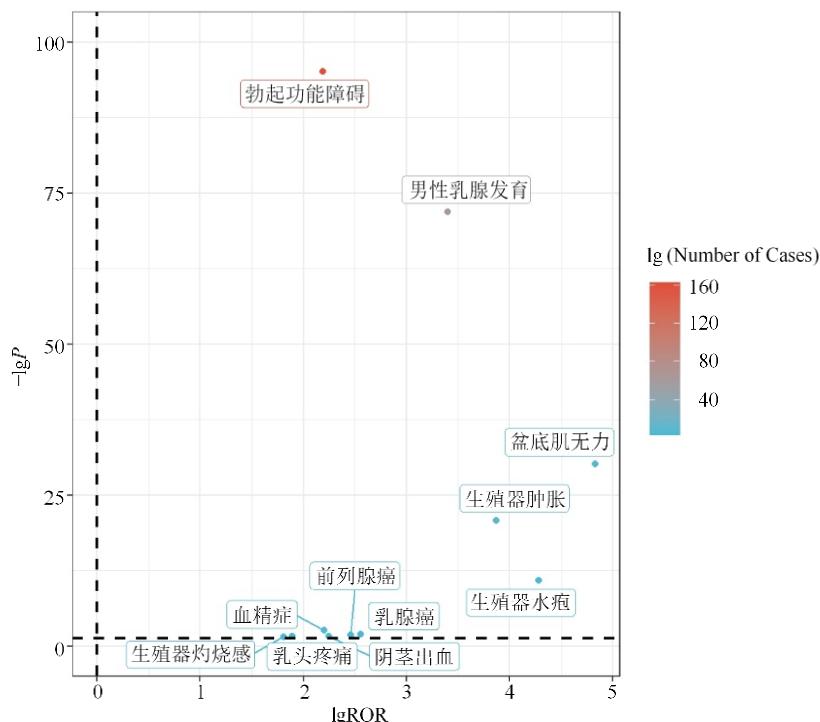


图 5 FAERS 数据库中阿托伐他汀引起生殖相关不良反应 lgROR 的火山图

Fig. 5 Volcano plot of lgROR for reproductive-related adverse events caused by atorvastatin in FAERS database

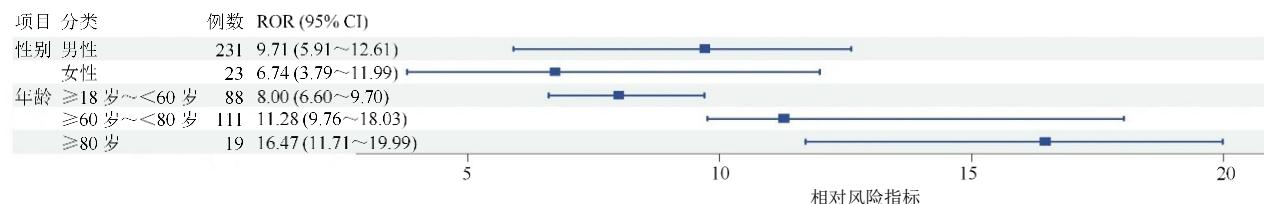


图 6 FAERS 数据库中阿托伐他汀相关的生殖不良反应的性别和年龄亚组分析森林图

Fig. 6 Forest plot of gender and age subgroup analysis of reproductive adverse events associated with atorvastatin in FAERS database

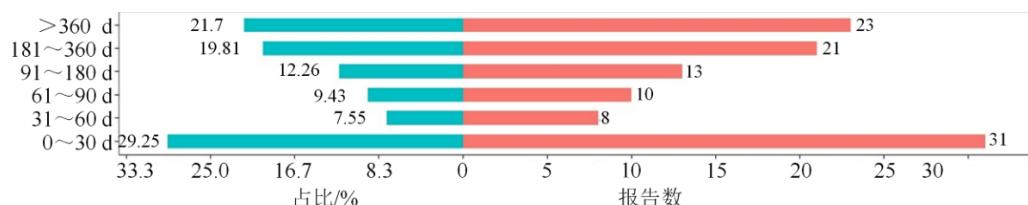


图 7 FAERS 数据库中阿托伐他汀诱发生殖相关不良反应时间图

Fig. 7 Time course of reproductive adverse events induced by atorvastatin in FAERS database

2.2.6 敏感性分析 本研究采用留一法检测 MR 结果的敏感性。在去除某个 SNP 后没有对整体因果估计产生影响, 证明该研究结果稳健。见图 11。

3 讨论

本研究综合运用药物警戒分析和 MR 分析, 旨 在全面评估阿托伐他汀相关的生殖不良反应及其

潜在的因果关联。鉴于阿托伐他汀的广泛应用及他汀类药物使用人群年轻化的趋势, 深入探究其对生殖健康的影响具有重要的临床意义。

3.1 药物警戒分析结果的讨论

本研究的药物警戒分析结果显示, 在 FAERS 数据库中, 阿托伐他汀相关的生殖不良反应报告数量

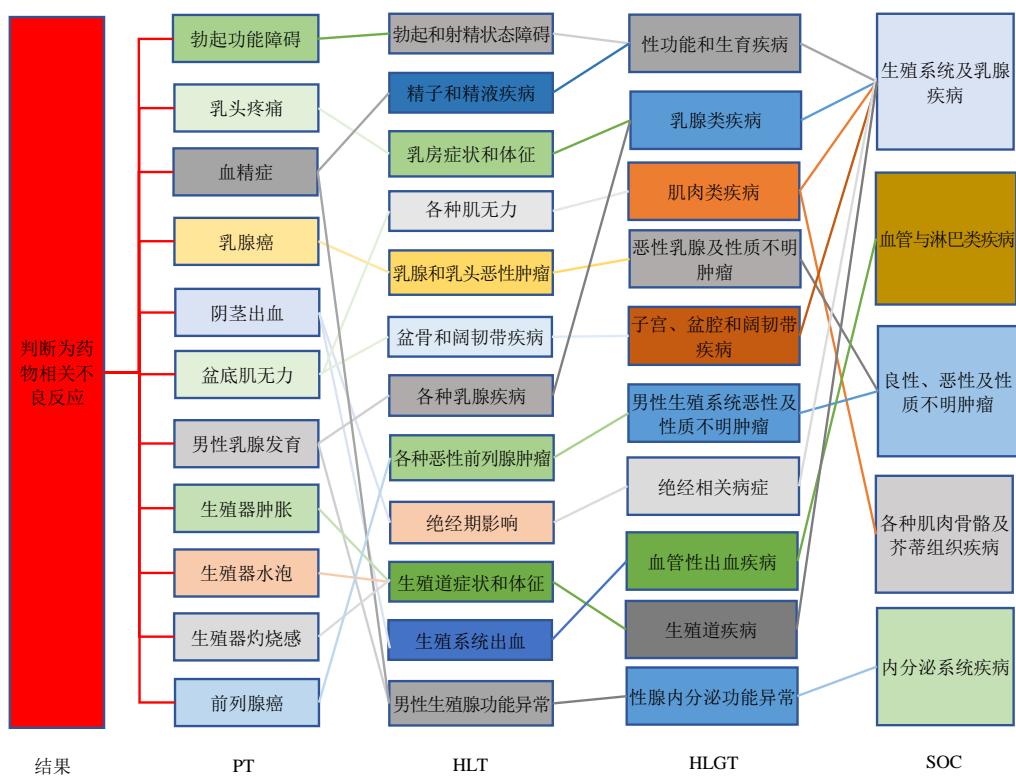


图8 生殖相关不良反应的判定结果以及其他等级的隶属关系

Fig. 8 Determination results of reproductive-related adverse reactions and their membership in other categories

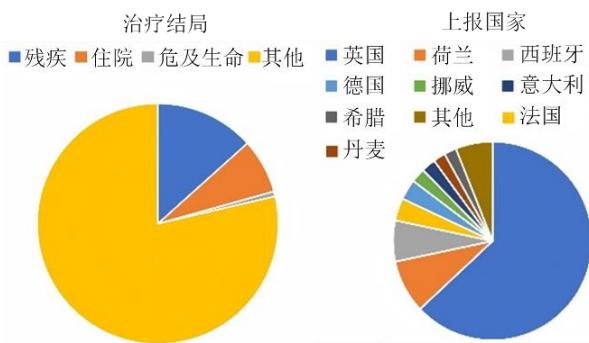


图9 阿托伐他汀引起的生殖相关不良反应报告的上报国家和结局

Fig. 9 Reported countries and outcomes of reproductive-related adverse reactions caused by atorvastatin

呈逐年上升趋势, 这与他汀类药物全球使用量的增长及其应用范围的扩大密切相关, 提示临床医生和

患者应提高警惕。在所有报告中, 男性患者(77.0%)明显多于女性患者, 且60~79岁年龄段的患者报告数量最多(37.0%), 但80岁以上患者的ROR值最高(16.47)。这一性别和年龄分布特征可能反映多方面因素的叠加: 首先, 男性生殖系统不良反应(如勃起功能障碍、男性乳腺发育)的症状更为显性且易于识别和报告; 其次, 老年患者由于合并症多、基础用药复杂, 对药物不良反应的敏感性可能更高。然而, 对于年轻患者, 虽然报告数量相对较少, 但考虑到其生育需求, 即使是低发生率的生殖不良反应也应引起足够重视。

通过对FAERS数据库进行信号挖掘, 本研究识别出多种与阿托伐他汀相关的生殖不良反应信号, 其中勃起功能障碍(163例)、男性乳腺发育(95例)是报告例数最多的。这些发现与现有文献报道^[2-4]中

表5 暴露/结局具体数据

Table 5 Specific data on exposure/outcome

暴露/结局	年份	样本量	SNPs 数量	数据来源
阿托伐他汀(暴露)	2018	462 933	9 851 867	英国生物银行数据库
勃起功能障碍(结局)	2018	223 805	9 310 196	欧洲生物信息研究所数据库
总胆固醇	2022	24 612	21 307 140	IEU Open GWAS 数据库

表 6 与阿托伐他汀关联的 SNPs 基本信息

Table 6 Basic information on SNPs associated with atorvastatin

SNPs	CHR	位置	EA	OA	EAF	B	SE	P	F
rs12748266	1	55494017	C	T	0.208 713	-0.002 738 78	0.000 436 208	3.40×10^{-10}	39.42
rs629301	1	109818306	T	G	0.777 941	0.005 762 75	0.000 424 926	6.70×10^{-42}	183.92
rs4915853	1	63191577	A	C	0.594 079	0.002 146 08	0.000 359 947	2.50×10^{-9}	35.55
rs34468875	2	21383353	T	C	0.438 013	0.003 181 51	0.000 356 593	4.60×10^{-19}	79.60
rs13022873	2	27815510	C	A	0.256 896	0.002 770 76	0.000 404 878	7.70×10^{-12}	46.83
rs4299376	2	44072576	T	G	0.676 763	-0.003 180 07	0.000 377 978	4.00×10^{-17}	70.78
rs12916	5	74656539	C	T	0.400 551	0.002 914 11	0.000 360 716	6.50×10^{-16}	65.26
rs10455872	6	161010118	G	A	0.078 896	0.008 739 83	0.000 655 603	1.50×10^{-40}	177.71
rs56130071	7	21598753	C	G	0.216 982	0.002 423 32	0.000 430 096	1.80×10^{-8}	31.75
rs17411168	8	19855600	C	T	0.265 617	-0.002 475 30	0.000 400 203	6.20×10^{-10}	38.26
rs28601761	8	126500031	G	C	0.418 699	-0.003 896 84	0.000 362 357	5.70×10^{-27}	115.65
rs2519093	9	136141870	T	C	0.184 629	0.002 543 07	0.000 455 223	2.30×10^{-8}	31.21
rs10738606	9	22088090	T	A	0.488 832	0.002 495 35	0.000 353 232	1.60×10^{-12}	49.90
rs12260037	10	114791490	T	C	0.282 988	0.002 174 56	0.000 392 109	2.90×10^{-8}	30.76
rs964184	11	116648917	C	G	0.866 372	-0.006 059 27	0.000 519 301	1.90×10^{-31}	136.14
rs1169288	12	121416650	C	A	0.316 338	0.002 500 52	0.000 382 077	6.00×10^{-11}	42.83
rs58542926	19	19379549	T	C	0.074 649	-0.003 985 51	0.000 672 915	3.20×10^{-9}	35.085
rs2927472	19	45349369	C	T	0.836 693	0.003 428 69	0.000 481 073	1.00×10^{-12}	50.80
rs61194703	19	11192193	T	A	0.119 069	-0.006 672 66	0.000 546 065	2.40×10^{-34}	149.32
rs2569550	19	11228745	C	T	0.592 859	0.002 550 37	0.000 360 519	1.50×10^{-12}	50.04
rs429358	19	45411941	C	T	0.154 145	0.007 118 60	0.000 489 615	6.80×10^{-48}	211.39
rs117113213	20	39165692	A	G	0.032 671	0.006 088 86	0.001 005 610	1.40×10^{-9}	36.66
rs6093446	20	39780932	A	G	0.287 861	0.002 242 78	0.000 390 397	9.20×10^{-9}	33.00

CHR-染色体编号; EA-效应等位基因; OA-非效应等位基因; EAF-效应等位基因频率; B-回归系数; SE-标准差。

CHR-chromosome; EA-effect allele; OA-other allele; EAF-effect allele frequency; B-beta coefficient; SE-standard error.

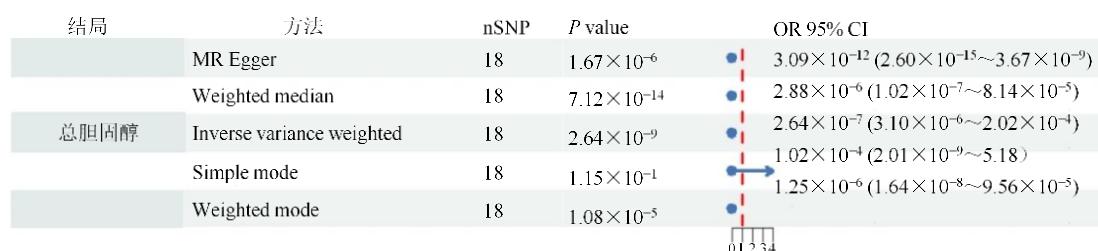


图 10 阿托伐他汀对总胆固醇的 MR 分析森林图

Fig. 10 Forest plot of MR analysis of atorvastatin on total cholesterol

表 7 阿托伐他汀对勃起功能障碍的孟德尔随机化结果

Table 7 Mendelian randomization results of atorvastatin on erectile dysfunction

暴露因素	结局因素	MR 分析法	SNPs	OR (95% CI)	P 值
阿托伐他汀	勃起障碍	MR Egger	21	9.517 (0.156, 5 801.269)	0.499
		Weighted median	21	31.470 (0.781, 1 267.778)	0.067
		Inverse variance weighted	21	23.914 (1.570, 64.249)	0.022
		Simple mode	21	19.839 (0.035, 11 255.205)	0.367
		Weighted mode	21	17.506 (0.623, 4 874.875)	0.331

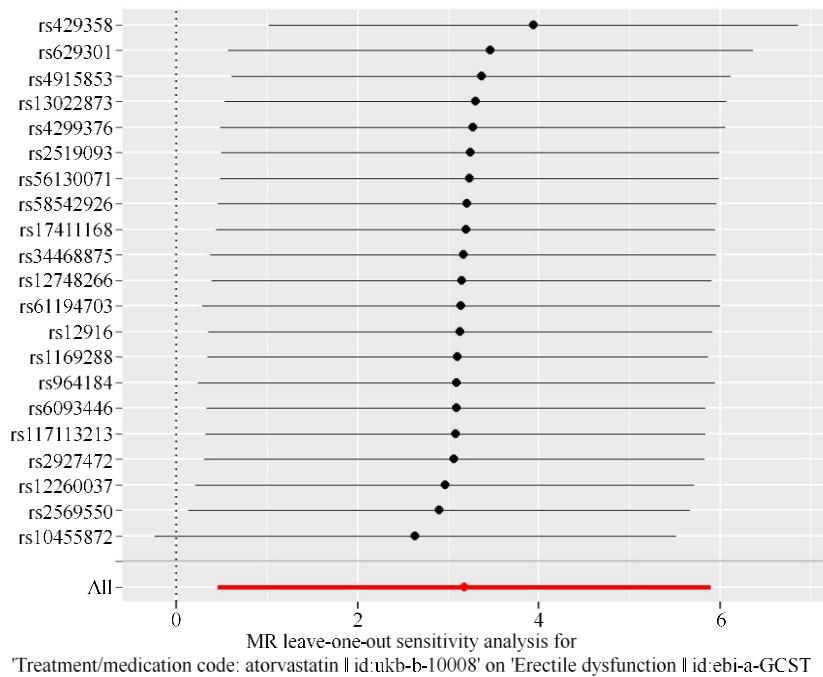


图 11 阿托伐他汀对勃起功能障碍因果影响的留一法森林图

Fig. 11 Leave-one-out forest plot showing causal effect of atorvastatin on erectile dysfunction

关于他汀类药物影响男性生殖健康的报道相符。值得注意的是,本研究还新发现 11 种药品说明书中未收录的生殖不良反应信号,如盆底肌无力 (ROR=28.44)、生殖器水疱 (ROR=19.5) 等,这提示现有药物说明书可能未完全覆盖阿托伐他汀的生殖安全性风险,需要进一步的临床验证和监管机构的关注。其中,盆底肌无力具有最高的 ROR 值,虽然报告例数不多,但其强烈的统计学关联性提示可能存在未被充分认识的风险。

关于不良反应的诱发时间,结果显示超过一半的患者 (58.49%) 在用药后 180 d 内发生生殖不良反应,其中 0~30 d 内发生的比例最高 (29.25%)。这表明阿托伐他汀引起的生殖不良反应可能具有相对较快的发生时间特征,临床医生在患者开始服用阿托伐他汀后的早期随访中应特别关注生殖健康状况。不良事件报告的国家分布以英国 (189 例) 居首,这可能与英国在 FAERS 数据库中的报告积极性或数据收集策略有关,并不直接反映该国患者的真实发病率。此外,部分患者出现残疾 (40 例)、住院 (22 例) 甚至危及生命 (2 例) 的严重结局,进一步强调阿托伐他汀生殖安全性的重要性。

3.2 MR 结果的讨论

为验证药物警戒分析中观察到的关联是否具有因果关系,本研究进一步引入 MR。MR 分析结

果明确指出,阿托伐他汀是勃起功能障碍的危险因素,两者之间存在显著的正向因果关联 (IVW 法: OR=23.914, $P=0.022$)。这一发现不仅为 FAERS 数据库中勃起功能障碍的高报告率提供强有力的因果证据,也进一步证实 Corona 等^[3]的临床观察结果以及 Bolat 等^[4]在动物实验中的发现。

MR 分析的优势在于其能够有效减少传统流行病学研究中常见的混杂因素干扰。本研究通过严格筛选工具变量 (F 值均大于 10),并进行水平多效性检验 (MR-Egger 的 $P=0.759$) 和异质性检验 (Cochran's Q 的 $P=0.991$),结果均表明本研究的工具变量选择合理且无显著的水平多效性或异质性,增强 MR 分析结果的可靠性。敏感性分析 (留一法) 也进一步验证结果的稳健性。

此外,本研究通过设置总胆固醇作为阳性对照组,验证阿托伐他汀是总胆固醇的保护因素,并与其降低总胆固醇具有正向因果关联 (OR=2.64×10⁻⁷, $P=2.64\times 10^{-9}$)。这一结果与阿托伐他汀的已知药理作用完全一致,印证本研究 MR 分析流程和工具变量选择的有效性,从而间接支持阿托伐他汀与勃起功能障碍之间因果关联的结论。

3.3 阿托伐他汀与生殖不良反应的研究进展和潜在机制

近年来已有不少学者发现两者之间可能有潜

在的关联。例如 Bruckert 等^[14]发现, 他汀类药物治疗的早期虽然可以改善高血脂, 但会引起男性勃起功能障碍。Pons-Rejraji 等^[15]学者研究发现, 患者使用阿托伐他汀 3 个月后, 精子的总数、活力、形态发生显著变化, 并且前列腺和附睾功能发生改变。Li 等^[16]研究发现他汀类药物会显著增加患者发生卵巢癌的风险。通过以上研究可推断生殖不良反应与阿托伐他汀也许存在一定的关联。

阿托伐他汀和生殖不良反应之间目前存在以下 3 种可能的机制: (1) 阿托伐他汀会诱导和调节一氧化氮 (NO) 合成增加, 阴茎海绵体组织的平滑肌细胞在 NO 的作用下松弛, 最终导致勃起功能障碍^[17]; (2) 阿托伐他汀会诱导辅酶 Q10 水平下降, 该酶是精子细胞内一种重要的抗氧化剂, 其在精液中的浓度与精子活力相关^[18]; (3) 对 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 基因表达升高的宫颈癌患者, 当使用 HMGCR 抑制剂 (例如阿托伐他汀) 后会引起宫颈癌风险的增加^[19]。

3.4 本研究的局限性与未来展望

本研究虽然为阿托伐他汀生殖安全性提供重要见解, 但仍存在一些局限性。首先, FAERS 数据库是一个自发呈报系统, 存在报告不足、信息不完整、重复报告以及信息偏倚 (如选择性报告、时间偏倚等) 的固有局限性。例如, 女性生殖不良反应的报告数量较少, 可能反映其症状隐匿性或报告意愿较低, 而非真实发病率低。其次, 尽管本研究采用去重方法并聚焦欧洲地区数据以减少异质性, 但 FAERS 数据仍无法提供患者完整的临床信息, 限制对不良事件机制的深入探讨。最后, 纳入病例的患者缺失年龄占 27.4% (82 例), 如果缺失数据在不同年龄组之间不是随机分布的, 那么可能会扭曲已观察到的年龄分布, 并且也会削弱统计效力, 使得检测数据可能存在的趋势变得不稳定。

在 MR 方面, 虽然它在推断因果关系方面具有优势, 但仍依赖于 SNP 工具变量的有效性假设。尽管本研究通过多项检验验证了这些假设, 但仍需注意的是, 并非所有潜在的生殖不良反应都能在现有 GWAS 数据库中找到匹配的遗传数据进行 MR 分析。例如, 本研究中仅能对勃起功能障碍进行 MR 分析, 其他新发现的生殖不良反应信号 (如盆底肌无力、生殖器水疱等) 因缺乏相应的 GWAS 数据而未能进行因果验证。

未来研究可以从以下几个方面展开: 第一, 鼓

励并完善全球范围内的药物不良反应主动监测系统, 特别是针对特殊人群 (如年轻患者、备孕患者) 的生殖健康监测。第二, 开展前瞻性队列研究或更严格的临床试验, 以评估阿托伐他汀在不同剂量、不同疗程下对男性和女性生殖功能、性激素水平、配子质量等指标的长期影响。第三, 随着 GWAS 数据的不断丰富, 未来可以尝试对更多新发现的生殖不良反应信号进行 MR, 从而更全面地揭示阿托伐他汀的生殖安全性图谱。此外, 深入的机制研究, 如探讨阿托伐他汀影响胆固醇代谢、氧化应激、炎症反应或特定信号通路对生殖细胞和器官功能的影响, 也将有助于阐明其生殖毒性的潜在生物学机制。

4 结论

本研究通过药物警戒分析揭示阿托伐他汀相关生殖不良反应的报告趋势、特征及新信号, 并利用 MR 首次从遗传学层面证实阿托伐他汀与勃起功能障碍之间的因果关联。这些发现为阿托伐他汀的临床安全使用提供重要参考, 提示临床医生在开具阿托伐他汀处方时, 尤其对于有生育需求或关注生活质量的患者, 应充分告知其潜在的生殖风险, 并加强监测。同时, 本研究也强调继续完善药物不良反应监测系统和开展深入机制研究的重要性, 以期更全面地保障患者用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Stone N J, Robinson J G, Lichtenstein A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25 Pt B): 2889-2934.
- [2] Favorito L A. Systematic review and metaanalysis in urology: How to interpret the forest plot [J]. Int Braz J Urol, 2023, 49(6): 775-778.
- [3] Corona G, Cucinotta D, Di Lorenzo G, et al. The Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS), along with ten other Italian Scientific Societies, guidelines on the diagnosis and management of erectile dysfunction [J]. J Endocrinol Invest, 2023, 46(6): 1241-1274.
- [4] Bolat M S, Bakırtaş M, Fırat F, et al. The effect of atorvastatin on penile intracavernosal pressure and cavernosal morphology in normocholesterolemic rats [J]. Turk J Urol, 2019, 45(2): 91-96.
- [5] Chiappini S, Vickers-Smith R, Guirguis A, et al. Pharmacovigilance signals of the opioid epidemic over 10

- years: Data mining methods in the analysis of pharmacovigilance datasets collecting adverse drug reactions (ADRs) reported to EudraVigilance (EV) and the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(6): 675.
- [6] Ide N, Sako K I, Takigawa M, et al. Risk and time-to-onset of acute kidney injury with vancomycin plus piperacillin-tazobactam combination: Analysis using JADER [J]. *In Vivo*, 2024, 38(3): 1436-1442.
- [7] Maity T, Longo C. Adverse drug reactions in Canada in 2009–2018: Insights from the Canada vigilance database [J]. *Hcq*, 2020, 23(1): 40-46.
- [8] Meng L, Huang J, Jia Y T, et al. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system [J]. *Int J Clin Pract*, 2019, 73(5): e13331.
- [9] 李威, 柴金莲, 贾海峰, 等. 微量营养素与骨坏死的因素关系: 来自双向孟德尔随机试验的证据 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(33): 5308-5314.
Li W, Chai J L, Jia H F, et al. Causal association of micronutrients with osteonecrosis: Evidence from a bidirectional Mendelian randomization trial [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2024, 28(33): 5308-5314.
- [10] Böhm R, von Hehn L, Herdegen T, et al. OpenVigil FDA - inspection of U.S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157753.
- [11] Zorych I, Madigan D, Ryan P, et al. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases [J]. *Stat Methods Med Res*, 2013, 22(1): 39-56.
- [12] 陈文戈, 李婵娟, 江静, 等. 基于 BCPNN 法的药品不良反应信号检测与自动预警技术研究 [J]. *计算机应用研究*, 2009, 26(4): 1394-1397.
Chen W G, Li C J, Jiang J, et al. Research of signal detection and automatic warning technology for adverse drug reaction based on BCPNN method [J]. *Appl Res Comput*, 2009, 26(4): 1394-1397.
- [13] Doğru M T, Başar M M, Simşek A, et al. Effects of statin treatment on serum sex steroids levels and autonomic and erectile function [J]. *Urology*, 2008, 71(4): 703-707.
- [14] Bruckert E, Giral P, Heshmati H M, et al. Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction [J]. *J Clin Pharm Ther*, 1996, 21(2): 89-94.
- [15] Pons-Rejraji H, Brugnon F, Sion B, et al. Evaluation of atorvastatin efficacy and toxicity on spermatozoa, accessory glands and gonadal hormones of healthy men: A pilot prospective clinical trial [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014, 12: 65.
- [16] Li J S, Yang Z X, Wang T, et al. Causal relationship between lipid-lowering drugs and ovarian cancer, cervical cancer: A drug target mendelian randomization study [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 667.
- [17] Rikitake Y, Liao J K. Rho GTPases, statins, and nitric oxide [J]. *Circ Res*, 2005, 97(12): 1232-1235.
- [18] Balercia G, Mancini A, Paggi F, et al. Coenzyme Q10 and male infertility [J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(7): 626-632.
- [19] Hólm H, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): e50.

[责任编辑 齐静雯]