他汀类药物相关乳腺疾病风险：一项上市后监测数据的真实世界分析

莫小凤，李　特*

云南省阜外心血管病医院/昆明医科大学附属心血管病医院，云南 昆明　650102

摘　要：目的　挖掘和评价他汀类药物和乳腺疾病不良事件的关联性及特点。**方法**　收集美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）中 2004 年 1 季度—2025 年 2 季度的他汀（阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀和匹伐他汀）乳腺不良事件报告，采用报告比值比（ROR）、比例报告比（PRR）、贝叶斯置信度递进神经网络法（BCPNN）及伽马泊松分布缩减法（MGPS）4 种方法对报告数据进行信号检测。**结果**　共提取他汀类药物的乳腺相关不良事件（ADE）1 063 份，其中阿托伐他汀 485 份，瑞舒伐他汀 391 份，辛伐他汀 148 份，普伐他汀 20 份，氟伐他汀 11 份，匹伐他汀 4 份，洛伐他汀 4 份。阿托伐他汀和瑞舒伐他汀年龄＞85 岁发生乳腺 ADE 比例最高，分别是 167（34.4%）和 164（41.9%）。所有他汀类药物严重乳腺 ADE 比例＞45%。经过信号检测，阿托伐他汀乳腺 ADE 阳性信号数最多（包括乳头肿胀、乳头疼痛）；瑞舒伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀阳性信号均为 1 个，分别是乳腺导管内乳头状瘤、乳房萎缩、乳房膨胀、乳房脓肿；匹伐他汀与洛伐他汀未检出乳腺相关 ADE 阳性信号；辛伐他汀引起乳房萎缩 ROR[40.13，95%置信区间（CI）＝（23.34，68.99）]，ROR_{025} 值最大。**结论**　他汀类药物与乳腺不良事件显著相关（匹伐他汀与洛伐他汀除外），其中辛伐他汀引起乳房萎缩关联性最强。应监测乳腺不良事件的发生情况，尤其辛伐他汀，以保障用药安全。

关键词：他汀类药物；美国 FDA 不良事件报告系统（FAERS）数据库；乳腺不良反应；报告比值比法；比例报告比法；贝叶斯置信度递进神经网络法；伽马泊松分布缩减法

中图分类号：R965　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 6376(2026)11 - 3989 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.11.016

Risk of breast disease associated with statins: A real-world analysis of postmarketing surveillance data

MO Xiaofeng, LI Te

Fuwai Yunnan Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences/Affiliated Cardiovascular Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650102, China

Abstract: Objective　To systematically detect, characterize, and evaluate potential associations between statin medications and breast-related adverse drug events (ADEs). **Methods**　Individual case safety reports (ICSRs) involving seven statins—atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin, and pitavastatin—and breast-related ADEs were retrieved from the U.S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) for the period Q1 2004 to Q2 2025. Four quantitative signal detection methods were applied: reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN), and gamma Poisson shrinker (GPS). **Results**　A total of 1,063 breast-related ADE reports were identified across all statins: Atorvastatin (n = 485), rosuvastatin (n = 391), simvastatin (n = 148), pravastatin (n = 20), fluvastatin (n = 11), and both pitavastatin and lovastatin (n = 4 each). Among patients aged >80 years, the highest proportions of breast ADEs occurred with atorvastatin (41.9%, 164/391) and rosuvastatin (34.4%, 167/485). Over 45% of all reported breast ADEs were classified as serious per FAERS criteria. Signal detection revealed statistically robust associations for several statin–ADE pairs: atorvastatin calcium showed the greatest number of positive signals—namely nipple swelling and nipple pain—while single positive signals were detected for rosuvastatin (intraductal papilloma), simvastatin (breast atrophy), fluvastatin (breast swelling), and pravastatin (breast abscess). No statistically significant signals were identified for pitavastatin or lovastatin. Notably, simvastatin-associated breast atrophy exhibited the highest strength of association (ROR = 40.13; 95% CI: 23.34, 68.99). **Conclusion**　Statins as a class demonstrate a statistically significant pharmacovigilance signal for breast-related ADEs, with the exception of pitavastatin and lovastatin. Simvastatin shows the strongest empirical association with breast atrophy.

收稿日期：2026-05-31

作者简介：莫小凤，本科，主管药师，从事神经内科、心内科临床药学工作。E-mail: moxiaofeng085@163.com

***通信作者：**李　特，硕士，副主任药师，从事药事管理、医院药学工作。E-mail: at1029@163.com

These findings underscore the need for heightened clinical awareness and prospective monitoring—particularly for older adults receiving simvastatin—to support safe prescribing and early identification of breast-related complications.

Key words: statins; US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database; breast adverse reactions; reporting odds ratio method; proportional reporting ratio method; Bayesian confidence progressive neural network method; Gamma Poisson distribution reduction method

他汀类药物是高胆固醇血症治疗的基础药物，广泛用于心脑血管疾病。目前有 7 种主要药物可供选择：阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀和匹伐他汀[1]。近年来他汀不良事件（ADE）的报告日益增多，如肌肉疼痛、肝功能异常和新发糖尿病等[2-4]。乳腺相关 ADE 也有报道[5]，但是说明书并没有乳腺相关 ADE 记载，也无乳腺 ADE 的系统研究。只有关于他汀类药物对性激素的影响研究，但研究结果存在争议：一些研究表明他汀类药物可降低男性患者的雄激素水平，并产生了显著的临床影响[6]。而另一些研究则未发现其对性腺类固醇激素有影响[7-8]。这给临床医生在权衡药物耐受性方面带来了挑战。

美国食品药品监督管理局（FDA）不良事件报告系统（FAERS）是全球最大的自发报告数据库，其中包含向美国食品药品监督管理局提交的超过 3 100 万份 ADE 报告，能够反映真实临床环境中的完整 ADE 概况。此外，针对该数据库的信号检测数据挖掘算法也已成熟，即“阳性信号”意味着 ADE 与药物之间存在统计学关联。凭借这些优势，FAERS 数据库如今被广泛用于预警潜在的药物相关 ADE。本研究旨在基于 FAERS 数据，对他汀类药物相关乳腺 ADE 进行信号挖掘和对比分析，以期为临床用药安全提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据的纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 乳腺相关 ADE 的定义。在 FAERS 数据库中，ADE 使用医学监管活动术语表（MedDRA）中的 PT 进行编码。在本研究中，乳腺相关的 ADE 由 169 个 PT 定义。此外，根据 MedDRA 术语的结构层次，这 169 个首选术语（PT）由 14 个高位术语（HLT）组成：乳腺和乳头恶性肿瘤（10006290）、乳房症状和体征（10052767）、乳腺和乳头良性肿瘤（10006287）、各种哺乳期疾病（10013316）、乳腺治疗类操作（不另分类）（10027659）、乳房的各种切除术（10026879）、各种乳腺疾病（不另分类）（10040675）、各种乳房放射疗法（10006304）、各种乳腺感染（10006261）、恶性不明确的乳腺肿瘤（10006292）、良性和恶性乳房肿瘤（10006289）、乳房肿瘤摘除（10006269）、乳腺感染和炎症（10021883）、各种乳突疾病（10026895）。

1.1.2 排除标准 本研究分析目标药物或首要怀疑药物为他汀类的报告，剔除他汀类未列为首要怀疑药物的报告。

1.2 数据来源及检索方法

本研究数据来源于美国 FAERS 数据库。以他汀类调脂药阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀和匹伐他汀为检索词进行检索，提取数据库中 2004 年 1 季度至 2025 年 2 季度的 ADE 报告。

1.3 数据处理

本研究筛选每个他汀类药物乳腺相关 ADE，利用《国际医学用语词典》（MedDRA）27.1 版本筛选乳腺相关 ADE。根据 FDA 建议的删除原则对 DEMO 表重复报告进行去重，并通过 primaryid 字段映射到 DRUG 等其他 6 个表格，实现全部数据去重。筛除拼写错误药品报告、重复报告以及无关 ADE 后，将 ADE 用 MedDRA27.1 版本的 PT 进行规范化编码，并按照系统器官分类（SOC）进行分类。

1.4 信号挖掘

采用报告比值比（ROR）、比例报告比（PRR）、贝叶斯置信度递进神经网络法（BCPNN）及伽马泊松分布缩减法（MGPS）4 种方法对报告数据进行信号检测[9-12]。信号强度判断指标为 ROR 法 95%置信区间（CI）下限（ROR_{025}），数值越大，信号越强，表明目标药物与目标 ADE 之间的统计学关联强度越强[9]。比例失衡分析法四格表见表 1，4 种方法计算公式和评价标准见表 2。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Proportional imbalance method four-cell table

药物	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	*a*	*b*	*a*＋*b*
其他药物	*c*	*d*	*c*＋*d*
合计	*a*+*c*	*b*+*d*	*n*=*a*+*b*+*c*+*d*

表 2　4 种方法的公式和评价标准

Table 2　Formulas and evaluation criteria of four methods

方法	公式	评价标准
ROR	ROR＝(a/b)/(c/d)	95% CI 下限 (ROR_{025})＞1，n≥3
	95% CI＝e ln(ROR)±1.96(1/a＋1/b＋1/c＋1/d)$^{0.5}$	
PRR	PRR＝[a/(a＋c)]/[b/(b＋d)]	PRR≥2，n≥3，χ^2≥4
	95% CI＝e ln(PRR)±1.96(1/a＋1/b＋1/c＋1/d)$^{0.5}$	
BCPNN	IC＝log2a(a＋b＋c＋d)/[(a＋c)(a＋b)]	95% CI 下限 (IC_{025})＞0
	IC_{025}＝e ln(IC)－1.96(1/a＋1/b＋1/c＋1/d)$^{0.5}$	
MGPS	EBGM＝a(a＋b＋c＋d)/[(a＋c)(a＋b)]	95% CI 下限 ($EBGM_{05}$)＞2
	$EBGM_{05}$＝e ln(EBGM)－1.64(1/a＋1/b＋1/c＋1/d)$^{0.5}$	

2　结果

2.1　ADE 报告基本信息

共检索他汀类药品的乳腺相关 ADE 1 063 例。其中阿托伐他汀 485 例，瑞舒伐他汀 391 例，辛伐他汀 148 例，普伐他汀 20 例，氟伐他汀 11 例，匹伐他汀 4 例，洛伐他汀 4 例。由表 3 可见，他汀类乳腺相关 ADE，女性多于男性。年龄构成方面，阿托伐他汀与瑞舒伐他汀＞85 岁最多，分别是 167 例（34.4%），164 例（41.9%），7 种他汀药物乳腺相关 ADE 发生集中在体质量 50～100 kg。严重 ADE 占比不低，阿托伐他汀 279 例（57.53%），瑞舒伐他汀 176 例（45.01%），匹伐他汀 2 例（50%），氟伐他汀 9 例（81.82%），洛伐他汀 2 例（50%），辛伐他汀 86 例（58.11%），普伐他汀 9 例（45%）。

表 3　他汀相关乳腺 ADE 报告的基本信息

Table 3　Basic information of statin-related breast ADE

报告信息		阿托伐他汀 (n＝485)	瑞舒伐他汀 (n＝391)	匹伐他汀 (n＝4)	氟伐他汀 (n＝11)	洛伐他汀 (n＝4)	辛伐他汀 (n＝148)	普伐他汀 (n＝20)
性别/例(占比/%)	男	176 (36.3)	103 (26.3)	1 (25.0)	4 (36.4)	2 (50.0)	62 (41.9)	3 (15.0)
	女	278 (57.3)	281 (71.9)	2 (50.0)	7 (63.6)	2 (50.0)	79 (53.4)	17 (85.0)
	未知	31 (6.4)	7 (1.8)	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)	7 (4.7)	0 (0)
年龄/例(占比/%)	＜18 岁	5 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	≥18 岁～＜65 岁	8 (1.6)	2 (0.5)	0 (0)	4 (36.4)	2 (50.0)	68 (45.9)	6 (30.0)
	≥65 岁～≤85 岁	144 (29.7)	139 (35.5)	0 (0)	5 (45.5)	1 (25.0)	39 (26.4)	9 (45.0)
	＞85 岁	167 (34.4)	164 (41.9)	2 (50.0)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
	未知	161 (33.2)	86 (22.0)	2 (50.0)	1 (9.1)	1 (25.0)	41 (27.7)	4 (20.0)
体质量/例（占比/%）	＜50 kg	11 (2.3)	2 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (25.0)	0 (0)	2 (10.0)
	≥50～≤100 kg	175 (36.1)	133 (34.0)	1 (25.0)	6 (54.5)	1 (25.0)	53 (35.8)	4 (20.0)
	＞100 kg	34 (7.0)	10 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (5.4)	2 (10.0)
	未知	265 (54.6)	246 (62.9)	3 (75.0)	5 (45.5)	2 (50.0)	87 (58.8)	12 (60.0)
不良发应类型/例(占比/%)	严重ADE (包括死亡、危及生命、住院、致残、先天畸形及其他严重事件)	279 (57.53)	176 (45.01)	2 (50.0)	9 (81.82)	2 (50.0)	86 (58.11)	9 (45.0)
	其他ADE	206 (42.47)	215 (54.99)	2 (50.0)	2 (18.18)	2 (50.0)	62 (41.89)	11 (55.0)

2.2　风险信号检测结果

匹伐他汀与洛伐他汀均未检出乳腺相关 ADE 风险信号，表明上述药物与乳腺 ADE 总体上无显著关联。阿托伐他汀乳腺 ADE 阳性信号数最多（包括乳头肿胀、乳头疼痛），瑞舒伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀阳性信号均为 1 个，分别是乳腺导管内乳头状瘤、乳房萎缩、乳房膨胀、乳房脓肿。其中辛伐他汀引起乳房萎缩 ROR［40.13，95% CI＝(23.34，68.99)］，ROR_{025} 值最大。见表 4。

表 4 他汀相关乳腺事件信号检测结果

Table 4 Detection results of statin-related breast event signals

ADE	阿托伐他汀		瑞舒伐他汀		氟伐他汀		辛伐他汀		普伐他汀	
	例数	ROR (95% CI)	例数	ROR (95% CI)	例数	ROR (95% CI)	例数	ROR (95% CI)	例数	ROR (95% CI)
乳头肿胀	15	15.69 (9.3, 26.46)	—	—	—	—	—	—	—	—
乳头疼痛	28	3.47 (2.39, 5.04)	—	—	—	—	—	—	—	—
乳房膨胀	—	—	—	—	4	13.93 (5.22, 37.17)	—	—	—	—
乳腺导管内乳头状瘤	—	—	6	20.64 (9.08, 46.89)	—	—	—	—	—	—
乳房萎缩	—	—	—	—	—	—	14	40.13 (23.34, 68.99)	—	—
乳房脓肿	—	—	—	—	—	—	—	—	3	9.8 (3.16, 30.46)

3 讨论

调节乳腺组织生长的机制十分复杂，尚未完全阐明[13-14]。乳腺组织含有许多雌激素和雄激素受体。雌激素可刺激乳腺导管增生，并促进基质血管化和结缔组织肥大，而睾酮则抑制这一过程[15-16]。男性乳房发育症的主要发病因素之一是这些激素失衡，导致雌激素水平升高[17]。他汀类药物是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶的抑制剂，该酶通过阻断胆固醇合成途径来降低血清脂质水平。也可能通过抑制胆固醇生物合成来抑制肾上腺和性腺类固醇的合成，从而破坏乳腺组织中雌二醇与睾酮的比例。一项荟萃分析[18]表明，接受他汀类药物治疗的患者血清睾酮水平降低。

3.1 他汀乳腺 ADE 性别特点

本研究显示乳腺相关 ADE 报告最多的是阿托伐他汀（485 例），其次是瑞舒伐他汀（391 例）。可能是因为阿托伐他汀上市时间 1996 年，较瑞舒伐他汀上市时间 2003 年早。检索到阿托伐他汀的总 ADE 86 613 例，多于瑞舒伐他汀 45 571 例，接近瑞舒伐他汀的 2 倍。

除洛伐他汀女性等于男性外，其他 6 种他汀类药物乳腺 ADE 女性都多于男性。这与之前的研究结果一致，即女性报告 ADE 的比例较高[19]。可能归因于多种因素，包括药动学差异[20]、雌激素相互作用[21]以及遗传多态性，如溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1（SLCO1B1）变异[22]等。其中药动学差异有充分的文献记载，女性通常对他汀类药物的全身暴露量更高，这与身体成分的差异有关，包括肌肉量较低和脂肪百分比较高，这些因素会影响药物的分布和代谢。此外，女性对细胞色素 P450 3A4 酶（CYP3A4）底物的代谢速度更快，这可能会改变药动学，从而加剧不良反应。有研究发现正常老年男性的血清睾酮水平大约是绝经后女性的 10 倍[23-25]。结合他汀类药物降低血清睾酮水平[26]，雌激素水平相对升高机制，从而导致女性乳腺相关 ADE 多于男性。

3.2 他汀乳腺 ADE 年龄特点

阿托伐他汀和瑞舒伐他汀年龄＞85 岁发生乳腺 ADE 比例最高，分别是 167 例（34.4%）和 164 例（41.9%）。在男性和女性中，睾酮在一生中呈线性下降，甚至在老年时也是如此[27]。因此，在 80 岁以上的高龄患者中，睾酮水平通常已处于很低的基线状态。结合他汀类药物降低血清睾酮水平[26]，雌激素水平相对升高，继而发生了乳腺相关 ADE。也可能是美国冠心病患者集中在 80 岁以上。美国国家健康和营养调查（NHANES）显示 2015—2018 年美国每 10 万人中，80 岁以上冠心病的患病率占 55.5%[28]。

3.3 他汀乳腺 ADE 严重不良反应分析

他汀药物乳腺严重 ADE 占比不低，阿托伐他汀 279 例（57.53%），瑞舒伐他汀 176 例（45.01%），匹伐他汀 2 例（50%），氟伐他汀 9 例（81.82%），洛伐他汀 2 例（50%），辛伐他汀 86 例（58.11%），普伐他汀 9 例（45%）。阿托伐他汀严重 ADE 中其他重大事件 219 例（78.5%）最多，导致住院或延长现有住院时间次之 45 例（16.1%），功能丧失 8 例（2.9%）；瑞舒伐他汀其他重大事件 125 例（71.0%），导致住院或延长现有住院时间 39 例（22.2%），功能丧失 9 例（5.1%）；辛伐他汀其他重大事件 70 例（81.4%），导致住院或延长现有住院时间 9 例（10.5%），危及生命 3 例（3.5%）。普伐他汀其他重大事件 7 例（77.8%），导致住院或延长现有住院时

间 1 例（11.1%），危及生命 1 例（11.1%）；洛伐他汀其他重大事件 3 例（75.0%），功能丧失 1 例（25.0%）；匹伐他汀其他重大事件 1 例（50.0%）；氟伐他汀其他重大事件 9 例（100%）。

3.4　他汀乳腺 ADE 阳性信号分析

本研究阿托伐他汀乳腺 ADE 阳性信号数最多，有 2 个，乳头肿胀、乳头疼痛。瑞舒伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀阳性信号均为 1 个，分别是乳腺导管内乳头状瘤、乳房萎缩、乳房膨胀、乳房脓肿，说明他汀与乳腺疾病显著相关。辛伐他汀引起乳房萎缩 ROR[40.13，95% CI=（23.34，68.99）]、PRR[40.13，χ^2=499.32]，IC（5.23，IC_{025}=2.68）和 EBGM（37.58，$EBGM_{05}$=21.86）值最大，关联性最强。有病例报道，每日 20 mg 阿托伐他汀引起乳房发育症[5]。有研究显示他汀类药物对性腺类固醇生成的影响可能与特定活性成分的降脂效力[26]以及剂量强度有关。另一研究也发现高强度他汀类药物治疗显著降低了 2 型糖尿病男性患者的雄激素水平，并产生了显著的临床影响[6]。

3.5　本研究优势及局限性

本研究是国内外首个利用 FAERS 数据库，深度挖掘他汀类潜在的乳腺 ADE 信号，评价他汀类药物和乳腺疾病的关联性及特点的研究。它基于 FAERS 数据库的真实世界用药数据，评估了他汀与乳房 ADE 的相关性。本研究联合 ROR、MHRA、BCPNN 与 MGPS 法 4 种算法进行数据分析，提高了 ADE 信号的检验阈值，减少数据偏倚以避免假阳性信号。

本研究也存在一些局限性，FAERS 数据库是自发呈报的系统，容易出现数据缺失、错报或漏报等问题，且因缺乏对照试验组，数据可能存在一定偏倚。其次，通过 openFDA 不能直接获取原始数据，无法通过治疗剂量、用药持续时间及合并用药等方面进行分析。最后，本研究虽采用 ROR、PRR 及 BCPNN 和 MGPS 法统计分析，仍不排除出现假阳性结果的可能性。风险信号仅表示存在统计学相关性，而无法证明其存在明确的因果关系。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Blumenthal R S, Morris P B, Gaudino M, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of dyslipidemia a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. JACC, 2026, 87(19): 2624-2757.

[2] Lee S J, Joo J H, Park S, et al. Combination therapy with moderate-intensity atorvastatin and ezetimibe *vs* high-intensity atorvastatin monotherapy in patients treated with percutaneous coronary intervention in practice: Assessing RACING generalizability [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2025, 10(8): 676-685.

[3] Reith C, Baigent C, Blackwell L, et al. Effect of statin therapy on muscle symptoms: An individual participant data Meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials [J]. Lancet, 2022, 400(10355): 832-845.

[4] Shan Y T, Cheung L, Zhou Y Q, et al. A systematic review on sex differences in adverse drug reactions related to psychotropic, cardiovascular, and analgesic medications [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1096366.

[5] Famularo G, Sarrecchia C. Atorvastatin-associated gynecomastia [J]. Ann Pharmacother, 2021, 55(10): 1300-1301.

[6] Chihaoui M, Terzi A, Hammami B, et al. Effects of high-intensity statin therapy on steroid hormones and vitamin D in type 2 diabetic men: A prospective self-controlled study [J]. Lipids, 2024, 59(5): 135-144.

[7] Braamskamp M J A M, Kusters D M, Wiegman A, et al. Gonadal steroids, gonadotropins and DHEAS in young adults with familial hypercholesterolemia who had initiated statin therapy in childhood [J]. Atherosclerosis, 2015, 241(2): 427-432.

[8] Jay R H, Sturley R H, Stirling C, et al. Effects of pravastatin and cholestyramine on gonadal and adrenal steroid production in familial hypercholesterolaemia [J]. Br J Clin Pharmacol, 1991, 32(4): 417-422.

[9] Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system [J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7): 796-803.

[10] Evans S J, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2001, 10(6): 483-486.

[11] Bate A, Lindquist M, Edwards I R, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1998, 54(4): 315-321.

[12] Yang H Y, Wan Z, Chen M L, et al. A real-world data analysis of topotecan in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database [J]. Expert Opin Drug Metab

Toxicol, 2023, 19(4): 217-223.

[13] Narula H S, Carlson H E. Gynaecomastia: Pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(11): 684-698.

[14] Kanakis G A, Nordkap L, Bang A K, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management [J]. Andrology, 2019, 7(6): 778-793.

[15] Skeldon S C, Carleton B, Brophy J M, et al. Statin medications and the risk of gynecomastia [J]. Clin Endocrinol, 2018, 89(4): 470-473.

[16] Rosen H, Webb M L, DiVasta A D, et al. Adolescent gynecomastia: Not only an obesity issue [J]. Ann Plast Surg, 2010, 64(5): 688-690.

[17] Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast [J]. Menopause, 2003, 10(4): 292-298.

[18] Braunstein G D. Gynecomastia [J]. N Engl J Med, 2007, 357(12): 1229-1237.

[19] Kao D P, Martin J L, Aquilante C L, et al. Sex-differences in reporting of statin-associated diabetes mellitus to the US Food and Drug Administration [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2024, 12(6): e004343.

[20] Faubion S S, Kapoor E, Moyer A M, et al. Statin therapy: Does sex matter? [J]. Menopause, 2019, 26(12): 1425-1435.

[21] Zanger U M, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation [J]. Pharmacol Ther, 2013, 138(1): 103-141.

[22] Bakar N S, Neely D, Avery P, et al. Genetic and clinical factors are associated with statin-related myotoxicity of moderate severity: A case–control study [J]. Clin Pharm Ther, 2018, 104(1): 178-187.

[23] Paoletti A M, Congia S, Lello S, et al. Low androgenization index in elderly women and elderly men with Alzheimer's disease [J]. Neurology, 2004, 62(2): 301-303.

[24] Rasmuson S, Näsman B, Carlström K, et al. Increased levels of adrenocortical and gonadal hormones in mild to moderate Alzheimer's disease [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2002, 13(2): 74-79.

[25] Militello A, Vitello G, Lunetta C, et al. The serum level of free testosterone is reduced in amyotrophic lateral sclerosis [J]. J Neurol Sci, 2002, 195(1): 67-70.

[26] Hammons K B, Edwards R F, Rice W Y. Golf-inhibiting gynecomastia associated with atorvastatin therapy [J]. Pharmacotherapy, 2006, 26(8): 1165-1168.

[27] Fabbri E, An Y, Gonzalez-Freire M, et al. Bioavailable testosterone linearly declines over a wide age spectrum in men and women from the Baltimore longitudinal study of aging [J]. J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci, 2016, 71(9): 1202-1209.

[28] Virani S S, Newby L K, et al. 2023AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the management of patients with chronic coronary disease: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. Circulation, 2023, 148(9): e9-e119.

[责任编辑 齐静雯]