睾酮治疗相关严重不良事件分析

赵　晖，颜明明，张　千，邱晓燕，钟明康*
（复旦大学附属华山医院药剂科，上海 200040）

摘要：目的 基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库探讨睾酮替代疗法（testosterone replacement therapy，TRT）相关严重不良反应。**方法** 运用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和贝叶斯置信传播神经网络模型，分析数据库中 2004 年 1 月至 2023 年 6 月的不良反应报告。**结果** 筛选出 16 702 例睾酮使用者进行分析，可得到 424 个药物警戒信号，其中 155 个为较强信号，涉及心血管、生殖、神经以及内分泌等 29 个系统器官。包括红细胞增多症［ROR 149.10，95%CI 128.65 ～ 172.80，信息组件下限（lower limit of information component，IC_{025}）6.05］、睾丸萎缩（ROR 114.47，95%CI 89.88 ～ 145.79，IC_{025} 4.92）、肾透明细胞癌（ROR 86.97，95%CI 64.47 ～ 117.32，IC_{025} 4.23）及急性心肌梗死（ROR 20.40，95%CI 18.77 ～ 22.17，IC_{025} 4.14）等。**结论** TRT 相关的严重不良反应主要为血栓形成、严重的心血管事件以及肿瘤风险，显著增加致死率和致残率。医务工作者应重视 TRT 潜在的严重不良反应风险，平衡其获益与风险。

关键词：药物警戒；睾酮；不良反应；严重心血管事件；血栓；数据挖掘
中图分类号：R977.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)02-0119-09
DOI：10.13683/j.wph.2024.02.003

Analysis of serious adverse events related to testosterone treatment

ZHAO Hui, YAN Mingming, ZHANG Qian, QIU Xiaoyan, ZHONG Mingkang*
(*Department of Pharmacy, Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the association between testosterone replacement therapy (TRT) and serious adverse events, based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database. ***Method*** Reporting odds ratio (ROR) and Bayesian confidence propagation neural network were applied to analyze the adverse reaction reports in FAERS database from January 2004 to June 2023. ***Result*** A total of 16 702 testosterone users were included according to the including/excluding criteria, and 424 pharmacovigilance signal were detected, among which 155 were strong signals, referring to 29 system organ classes, such as cardiovascular, reproductive, nervous and endocrine systems. The most significant adverse events including polycythemia [ROR 149.10, 95%CI 128.65—172.80, lower limit of information component (IC_{025}) 6.05], testis atrophy (ROR 114.47, 95%CI 89.88—145.79, IC_{025} 4.92), clear cell renal cell carcinoma (ROR 86.97, 95%CI 64.47—117.32, IC_{025} 4.23), and acute myocardial infarction (ROR 20.40, 95%CI 18.77—22.17, IC_{025} 4.14). ***Conclusion*** The serious adverse reactions associated with TRT were mainly thrombosis, serious cardiovascular events and tumor risk, which significantly increased the mortality and disability rate. Health care workers should pay more attention to the potential risk of TRT-related erious adverse events and balance the benefits and risks.

Key words: pharmacovigilance; testosterone; major adverse cardiovascular events; embolism; data mining

睾酮是一种由男性睾丸或女性卵巢分泌的类固醇激素，对维持肌肉力量和质量、骨密度和强度以及保持男性第二性征有不可替代的作用。如因肥胖、性功能减退等因素导致血清睾酮水平明显降低[1—2]，将会给健康带来风险，甚至可能导致前列腺癌（prostatic cancer）等恶性肿瘤的发生[3]。睾酮替代疗法（testosterone replacement therapy，TRT）作为一种安全、有效的睾酮补充疗法被广泛使用[2]。然而随

收稿日期：2023-09-04
作者简介：赵晖，主管药师，研究方向：临床药学、药物流行病学。
通信作者：钟明康，药剂科主任，复旦大学药学院医院药学教研室主任，博士生导师，研究方向：临床药学、药物流行病学。

着不良事件（adverse events，AE）报告的积累，特别是TRT与心肌病[4]、血栓[5—7]以及心血管事件[8]的关联，提示TRT可能会增加心肌梗死（myocardial infarction，MI）、脑卒中[9—10]以及心源性猝死（sudden cardiac death，SCD）的发生风险[11]，TRT的必要性和安全性逐渐引起争议。同时也有研究显示，TRT对心脑血管事件无不良影响，甚至有益[12]，如改善动脉粥样硬化、高血压和动脉夹层增厚，降低全因死亡率[13]，特别是对于基础患有糖尿病（diabetes mellitus，DM）和性腺机能减退的患者[14]。本文采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法结合贝叶斯置信传播神经网络（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）模型，通过对美国FDA不良反应上报系统（FDA AE reporting system，FAERS）数据库中睾酮相关AE报告进行数据挖掘，分析TRT相关严重不良反应。

1 资料与方法

1.1 研究资料

本文数据来自FAERS数据库（https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html）开放下载的公开数据；提取2004年1月1日至2023年6月30日之间上报的涉及睾酮的全部报告，并根据纳入排除标准进行数据整理。纳入标准：①数据集中睾酮治疗为首要怀疑和次要怀疑的AE报告进行分析；如患者具有多次不良反应记录，则选取每位患者最新一次记录。②选择RxTerm作为药品名称词典数据库[15]。④将FAERS中涉及睾酮的通用名和全部商品名，包括“testosterone”“fortesta”“testim”“vogelxo”“axiron”“natesto”“testopel”“androderm”“androgel”“striant”。排除标准：①FDA官方明确删除的报告。②重复报告。③性别、年龄、上报日期有确实或者明显错误的报告。同时，对睾酮使用者涉及到的基础疾病，即“indi_pt”字段涉及的除性腺功能减退相关的其他疾病进行数据提取，包括高血压、血胆固醇升高、糖尿病、抑郁症、胃食管反流、焦虑以及甲状腺功能减退等。

1.2 分组

根据对生成的药物警戒信号（以下简称“信号”）进行分组分析。信号名称由AE的首选语表述，来自人用药品技术要求国际协调理事会国际医学用语词典（medical dictionary for regulatory activities，MedDRA）22.1版[16—17]。MedDRA有简单的5级纵向固定层级结构：依次为系统器官分类（system organ classes，SOC）、高位组语、高位语、首选语以及低位语。标准MedDRA分析查询（standard MedDRA queries，SMQ）是指与特定医学状况或关注领域相关的一组术语，可来自1个或多个SOC，旨在辅助病例识别。本文将识别到的有效信号按照SOC分组，体现TRT相关AE的全局分布；对于严重信号按照SMQ分组，进行细节的探讨。

1.3 统计学方法

采用ROR法和BCPNN模型进行数据挖掘。ROR法基于四格表[18—19]，当目标AE和目标药物可能存在关联时，这一特定药物-AE组合在数据集中出现的频次将会高于其他药物-AE的组合[20]，即“比例失衡”。以目标药物-AE组合的计数为a，a＋b为目标药物相关的药物-AE组合计数，a＋c为目标AE相关药物-AE计数，N为数据库中所有药物-AE组合的总计数，见表1。a/c与b/d的比值比即为ROR值，见表2（公式1）。本文根据文献[21—22]，将ROR的阈值设定为：a≥3，95%置信区间（confidence interval，CI）的下限＞1（公式2、3）。由于ROR的数据并不直接反应信号的强弱，且当样本量过小时很可能产生假阳性，本文采用BCPNN法进行验证。BPCNN模型通过计算每个季度的信息组件（information component，IC），模拟真实世界数据库新获取信息，对先前药物不良反应（adverse drug reaction，ADR）报告进行再次评价，利用预测值与真实值的偏差，进行自主性学习与拟合，即通过先验概率来推断变量之间的关系[23]，计算IC预测值下限（IC_{025}）来进行判定（公式4～6），其中E为IC值，V即为IC_{025}，α_1、α_2、β_1、β_2、γ_{11}均为超参

表 1 比例失衡法使用的四格表

Table 1 Four tables used in the proportional imbalance method

内容	目标ADR	其他ADR	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

数，初始值被定义为：$\gamma_{11}=1$，$\alpha_1=\alpha_2=1$，$\alpha=\alpha_1+\alpha_2=2$，$\beta=\beta_1+\beta_2=2$，$N=a+b+c+d$。$IC_{025}>0$ 为统计信号检测的阈值。$IC_{025}\leqslant 0$ 时无信号，$0<IC_{025}\leqslant 1.5$ 时信号为弱信号，$1.5<IC_{025}\leqslant 3$ 时信号为中等信号，$IC_{025}>3$ 时信号为强信号[22,24]。同时，本文对 AE 报告涉及的主要并发症和不良反应的统计学相关性进行上述计算，以考察基础疾病对不良反应的影响，提高结果的可信度。药物 -AE 的 IC_{025} 越大，并发疾病 -AE 的 IC_{025} 越小或无信号，则表明 AE 和疾病的相关性越可信。数据计算由统计软件 SPSS 19.0 实现，作图由 R Studio 4.1.2 实现。

表 2 相关公式

Table 2 Correlation formula

序号	公式
1	$ROR=\frac{a/c}{b/c}=\frac{ac}{bc}$
2	$SE(\ln ROR)=\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}$
3	$95\%CI=e^{(\ln ROR)\pm 1.96SE(\ln ROR)}=e^{(\ln ROR)\pm 1.96\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}}$
4	$E(IC)=\log_2\frac{(a+\gamma_{11})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+\alpha_1)(a+c+\beta_1)}$
5	$\gamma=\gamma_{11}\times\frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_1)(a+c+\beta_1)}=\frac{(N+2)^2}{(a+b+1)(a+c+1)}$
6	$V(IC)=\frac{1}{(\log_2)^2}\left[\frac{N-\alpha+\gamma-\gamma_{11}}{(a+\gamma_{11})(1+N+\gamma)}+\frac{N-a-b+\alpha-\alpha_1}{(a+b+\alpha_1)(1+N+\alpha)}+\frac{N-a-c+\beta-\beta_1}{(a+c+\beta_1)(1+N+\beta)}\right]$

2 结果

2.1 一般资料

共检索到 56 356 例与睾酮相关的 AE 报告，根据纳入排除标准，筛选出 16 702 例，平均年龄（54.15±14.75）岁，中位年龄 56.00（46.00，64.00）岁，其他一般资料详见表 3。

2.2 系统器官分类

共得到 424 个信号，其中 155 个信号较为强烈（$IC_{025}>1.5$），涉及心血管、生殖、神经及内分泌等 29 个 SOC，详见图 1。其中较为常见的有血管与淋巴管类疾病 92 个，生殖系统及乳腺疾病 57 个，各类损伤、中毒及手术并发症 59 个，心脏器官疾病 52 个，全身性疾病及给药部位各种反应 52 个，精神病类 37 个等。皮肤及皮下组织类疾病、内分泌系统疾病、各类神经系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病等系统相关信号较为少见（＜ 10%）。涉及其他 SOC 的信号较为罕见，见图 1。

2.3 栓塞和血栓相关

TRT 关联血栓和栓塞事件产生最多信号，总计

表 3 一般资料

Table 3 Baseline characteristics

项目		例数	占比/%	项目		例数	占比/%
性别	男/女	15 557/1 113	93.14/6.66		高血压	1 858	11.12
	住院或延长	5 205	31.16		血胆固醇升高	931	5.57
	其他严重后果	6 370	38.14		糖尿病	696	4.17
	残疾	1 292	7.74	适应证	抑郁症	585	3.50
事件结局	死亡	630	3.77		胃食管反流病	579	3.47
	威胁生命	577	3.45		焦虑	434	2.60
	需要干预	75	0.45		甲状腺功能减退症	335	2.01
	出生缺陷	6	0.04				

47 个，详见表 4。

2.4 心脏相关

严重 AE 主要有：心源性死亡，SCD 以及心房颤动等。心力衰竭相关 AE 有左心室功能障碍、舒张功能紊乱以及心源性休克等。心肌病 AE 主要有缺血性心肌病、心肌纤维化以及心血管疾病等，详见表 5。缺血性心脏病和中枢神经系统血管相关 AE 与血栓和栓塞相关，此处不赘述。

2.5 其他严重不良反应

较强的肿瘤信号有肾脏透明细胞癌、前列腺特异性抗原升高以及淋巴增生疾病等。涉及视神经病变和视网膜病变中较强的信号有视网膜静脉闭塞、脉络膜视网膜病变以及视神经乳头水肿等。涉及肾脏的严重 AE 有局灶性节段性肾小球硬化症及涉及生殖系统的睾丸萎缩等，见表 6。

3 讨论

研究表明，外源性睾酮会增加心血管事件的发生风险[25]。此外，血栓和栓塞事件亦与视网膜疾病相关，如眼压增高、造成视网膜病变和腹侧浆液性脉络膜视网膜病变[26]。本文结果表明，视网膜静脉闭塞、脉络膜视网膜病变以及视网膜动脉闭塞等信号较强。本文结果显示，缺血性心脏病的不良信号多与血栓相关，而涉及心力衰竭的 AE 有左心室功能障碍、舒张功能紊乱以及心源性休克等信号较弱，提示 TRT 与心力衰竭之间的关联可能不及 TRT 和血栓事件紧密。文献[4]指出外源性睾酮可能会增强肌肉力量但会弱化心肌，导致心肌病。本文通过数据挖掘，发现缺血性心肌病、心肌纤维化、心血管疾病、心肌病以及充血性心肌病等一系列心肌病相关信号。此外，TRT 与严重心律失常相关，佐证血浆睾酮水

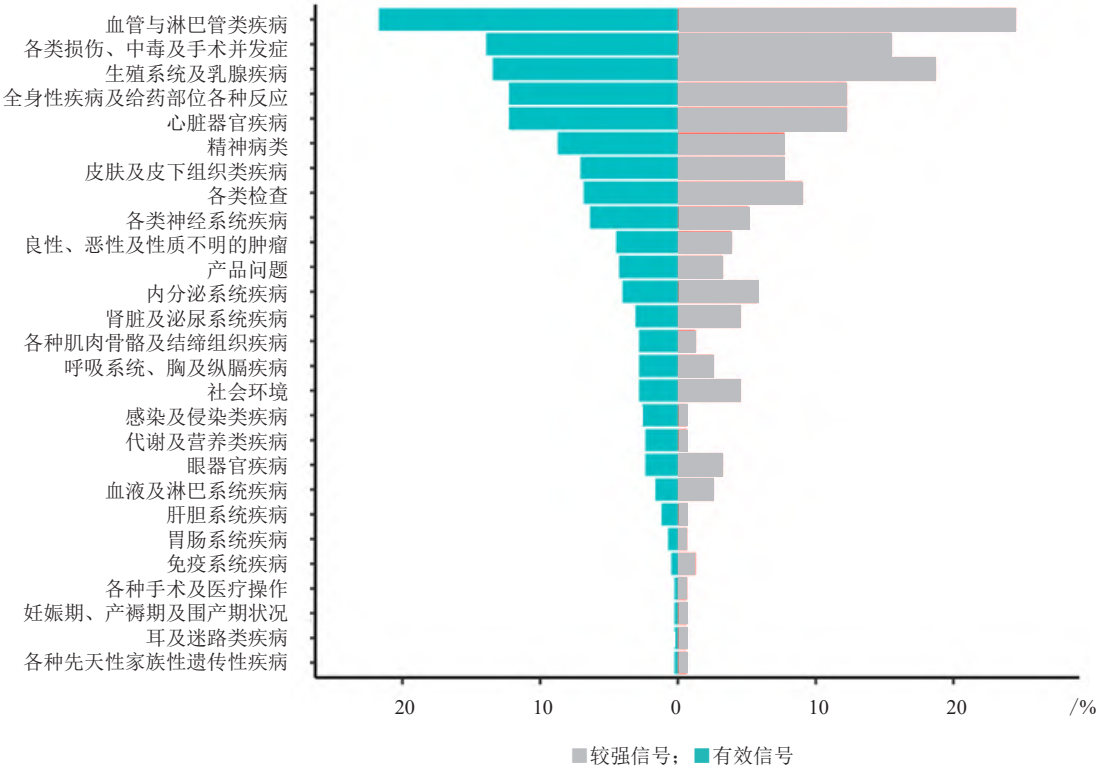


图 1 睾酮相关不良反应的器官系统分类

Figure 1 Organ system classification of testosterone related adverse reactions

表 4 睾酮与血栓、栓塞相关 AE

Table 4 Testosterone and AE related to thrombosis and embolism

AE	例数	ROR	95%CI	药物-AEIC$_{025}$	并发疾病-AEIC$_{025}$						
					焦虑	胆固醇升高	抑郁	糖尿病	食管返流症	高血压	甲状腺功能减退
动脉血栓											
肾动脉血栓形成	14	52.31	30.52～89.65	1.96				0.13		0.99	
基底节梗死	9	29.41	15.14～57.12	1.07				1.47		0.15	
急性心肌梗死	573	20.40	18.77～22.17	4.14				2.39		0.69	0.08
冠状动脉血栓形成	33	15.76	11.17～22.23	2.84							
腔隙性脑梗死	32	12.78	9.01～18.11	2.63		0.16	0.40	1.89		1.21	
缺血性脑梗死	12	10.46	5.92～18.48	1.50						0.49	
MI	1 541	8.84	8.40～9.30	3.01		0.44		2.30			
短暂性脑缺血发作	227	7.02	6.16～8.01	2.57		0.83		1.31	0.08	0.55	0.20
缺血性卒中	99	5.96	4.89～7.26	2.20				0.46		0.61	0.43
冠状动脉闭塞	83	5.85	4.71～7.26	2.13		2.70		1.74	0.95	0.97	0.36
颈动脉闭塞	18	5.07	3.19～8.07	1.31	0.02	2.18		1.33	0.22	0.95	0.19
动脉闭塞性疾病	26	3.37	2.29～4.96	1.04		2.22		1.61		0.98	
静脉血栓											
肺油微栓栓塞	50	970.54	651.68～1 445.41	4.23							
肠系膜静脉血栓形成	40	44.44	32.35～61.04	3.75							0.16
深静脉血栓形成	1 063	17.17	16.15～18.26	3.94	0.05						
肺梗死	41	16.78	12.32～22.85	3.06	0.23		0.05				0.34
浅表性血栓性静脉炎	50	14.65	11.08～19.38	3.05	0.56		0.06				0.07
门静脉血栓形成	39	13.34	9.73～18.31	2.81			0.33				0.63
肺栓塞	1 009	11.37	10.68～12.11	3.36	0.13						
视网膜静脉闭塞	27	10.88	7.45～15.91	2.35						0.21	0.06
静脉血栓	23	8.68	5.76～13.09	2.02							
脑静脉血栓形成	14	8.14	4.81～13.78	1.52							0.48
血栓性静脉炎	18	5.18	3.26～8.23	1.33							
肺血栓形成	31	3.22	2.26～4.58	1.05						0.28	
混合血栓											
肾梗死	34	26.41	18.78～37.15	3.27							
丘脑梗死	10	17.43	9.32～32.59	1.36							
冠状动脉血栓形成	33	15.76	11.17～22.23	2.84		0.07		1.56			
心室血栓形成	11	15.40	8.49～27.96	1.51							
小脑梗死	20	12.45	8.01～19.35	2.20				1.08		0.47	0.17
脑干梗死	13	11.98	6.93～20.71	1.67				1.81		0.97	
脑血管意外	1 050	6.52	6.14～6.94	2.58							
血栓形成	446	5.89	5.37～6.47	2.39				0.22			
心内血栓	19	5.54	3.53～8.69	1.43				1.65		0.06	
脑血管障碍	16	4.79	2.93～7.84	1.17				1.11		0.87	
大脑梗死	78	3.33	2.67～4.16	1.36				0.62			

注：如无数据则缺如，视为无统计学影响。

Note: if there is no data, it is missing and considered as having no statistical impact.

表 5 睾酮与心脏相关 AE

Table 5 Testosterone and heart related AE

AE	例数	ROR	95%CI	药物-AEIC$_{025}$	并发疾病-AEIC$_{025}$						
					焦虑	胆固醇升高	抑郁	糖尿病	食管返流症	高血压	甲状腺功能减退
心律失常											
心源性死亡	21	16.59	10.78～25.55	2.44				1.55			
SCD	29	8.11	5.63～11.69	2.11				1.97		0.18	
右束支阻滞	21	4.55	2.96～6.98	1.29	0.46		0.71	0.53		0.94	0.67
心房扑动	28	3.67	2.53～5.32	1.18				0.48		0.76	0.04
心室颤动	35	3.34	2.40～4.66	1.14		0.62	0.43	0.71		1.44	0.55
心房颤动	259	2.94	2.60～3.33	1.36		0.26		0.64		0.13	
心力衰竭											
舒张功能紊乱	16	5.47	3.35～8.95	1.30				0.63		0.25	0.12
左心室功能障碍	30	4.98	3.48～7.13	1.57			0.14	0.35		1.29	
左心室衰竭	14	4.36	2.58～7.37	0.98				0.51		0.75	
急性心力衰竭	21	3.72	2.42～5.71	1.06				0.78		1.49	0.09
心源性休克	37	3.16	2.29～4.37	1.09		0.73		1.18		0.68	
心脏扩大	39	2.99	2.19～4.10	1.03	0.09		0.57	0.70		1.03	
充血性心力衰竭	198	2.40	2.09～2.76	1.04				2.94		1.71	0.33
心肌病											
心肌纤维化	19	25.00	15.85～39.44	2.51						0.00	
缺血性心肌病	45	13.77	10.26～18.49	2.93		0.08		3.02		0.04	
SCD	29	8.11	5.63～11.69	2.11				1.97		0.18	
心血管疾病	165	6.03	5.18～7.03	2.31				1.10		0.00	
充血性心肌病	28	5.87	4.05～8.52	1.73			0.66	1.02		0.00	
心室运动功能减退	19	5.72	3.65～8.99	1.47						0.36	
心肌病	80	5.68	4.56～7.08	2.08				1.10		0.00	
舒张功能紊乱	16	5.47	3.35～8.95	1.30				0.63		1.29	
心室肥厚	16	5.25	3.21～8.58	1.26	0.40	0.00	0.70	0.05		1.02	0.20
左心室功能障碍	30	4.98	3.48～7.13	1.57			0.14	0.35		0.25	0.12
夜尿症	44	4.28	3.18～5.75	1.54	0.00	0.97			0.50	0.32	
急性心力衰竭	21	3.72	2.42～5.71	1.06				0.78		1.49	0.09
心脏扩大	39	2.99	2.19～4.10	1.03	0.09		0.57	0.70		1.03	
充血性心力衰竭	198	2.40	2.09～2.76	1.04				2.94		0.68	

注：如无数据则缺如，视为无统计学影响。

Note: if there is no data, it is missing and considered as having no statistical impact.

平较高的右心室心肌病患者更易发生威胁生命的室性心律失常和进行性的心室功能不全[27]。与本文发掘的一系列较强的信号相符。

本文研究结果显示未见报道的新信号，肾细胞癌和 ccRcc。肾细胞癌每年影响超过 40 万人[28]，其中 70% 为 ccRcc 以及终末期肾病相关的获得性囊性肾病等[29]，多达 1/3 的患者会伴有或发展为转移性 ccRcc[30]，预后较差[31—32]。肾细胞癌的发病机制涉及冯·希佩尔·林道（von Hippel–Lindau，*VHL*）基因表达的产物 VHL 蛋白。当 *VHL* 基因被沉默或失活，肿瘤抑制因子 VHL 蛋白表达受到影响，一系列被 VHL 蛋白抑制的缺氧诱导基因，如血管内皮生长

表 6 睾酮与其他严重 AE

Table 6 Testosterone and other severe AE

AE	例数	ROR	95%CI	药物-AEIC$_{025}$	并发疾病-AEIC$_{025}$					
					胆固醇升高	抑郁	糖尿病	食管返流症	高血压	甲状腺功能减退
肿瘤										
宫颈癌Ⅳ期	12	100.37	55.29～182.19	1.20					0.05	
肾透明细胞癌（clear cell renal cell carcinoma，ccRcc）	47	86.97	64.47～117.32	4.23	0.25					
淋巴增生疾病	47	18.76	14.05～25.05	3.26						
前列腺特异性抗原升高	193	15.67	13.59～18.07	3.62				1.84		
乳腺导管内增生性病变	13	11.61	6.72～20.06	1.66				0.48		0.11
肾细胞癌	26	5.46	3.71～8.03	1.61					0.25	
肝肿瘤	17	5.39	3.35～8.68	1.33				2.72		
浸润性导管乳腺癌	12	4.91	2.79～8.67	0.96				0.57		0.40
眼睛										
视网膜新生血管形成	13	64.41	36.70～113.05	1.70					0.21	0.06
眼静脉血栓症	9	44.59	22.84～87.07	0.87						
脉络膜视网膜病变	21	13.62	8.85～20.96	2.31						
视网膜静脉闭塞	27	10.88	7.45～15.91	2.35						
缺血性视神经病变	18	7.43	4.67～11.81	1.68		0.36	0.12		0.21	
视神经乳头水肿	28	6.76	4.66～9.80	1.89		0.22				0.16
视网膜动脉闭塞	9	4.21	2.19～8.11	0.56						
视野缺损	28	3.93	2.71～5.70	1.26					0.44	
肾脏										
肾动脉血栓形成	14	52.31	30.52～89.65	1.96				0.06		0.06
肾栓塞	7	39.63	18.60～84.48	0.18						
局灶性节段性肾小球硬化症	45	34.76	25.81～46.82	3.73			0.13		0.99	
肾梗死	34	26.41	18.78～37.15	3.27						
生殖										
血睾酮异常	139	169.80	141.66～203.54	5.80	0.49					
睾丸萎缩	74	114.47	89.88～145.79	4.92						
继发性性腺功能减退症	19	83.29	52.07～133.24	2.56		0.28				0.34
男性不育	17	39.14	24.09～63.61	2.41						
无精子症	12	31.80	17.88～56.55	1.72						
性腺机能减退症	18	18.67	11.71～29.78	2.32						
睾丸病变	15	15.56	9.34～25.92	1.99						
精液量降低	11	11.33	6.25～20.54	1.41						
不育	15	10.35	6.22～17.22	1.76						

注：如无数据则缺如，视为无统计学影响。

Note: if there is no data, it is missing and considered as having no statistical impact.

基因、生长转化因子 α 基因、糖摄取相关基因以及酸碱平衡调节相关等得以表达，上述因子的过表达会导致血管生成和组织增殖，局灶性的病变如肾细胞癌就可能发生，60% 的 ccRcc 患者均发现有 *VHL* 基因缺陷[33]，此外一些遗传性的肾细胞癌还会发生 3 号染色体 3p14 片段的易位，同时影响 *VHL* 表达[34]。本文纳入的患者主要是 50 岁以上人群，占总例数的 67.30%，平均年龄是 54.15 岁，中位年龄 56 岁，

符合肾细胞癌的好发人群，肾细胞癌、ccRcc 与 TRT 的强相关性具有合理性。由于睾酮缺乏症是 TRT 的主要适应证，仅凭数据挖掘很难将睾酮缺乏与 TRT 数据集区分开来，因此难以确定睾酮缺乏或 TRT 与肾细胞癌的发生相关，需要进一步的临床队列研究加以验证。

乳腺癌是与 TRT 显著相关的 AE[2]，有报道 1 例 28 岁变性人接受 TRT 后发生乳腺癌，雌、孕激素受体阴性、人类表皮生长因子受体 2 阳性，超过 200 个乳腺癌相关基因上调；机制可能为乳腺周围组织中睾酮甾环芳烃化、转化为雌激素，以及雄激素受体上调，从而引发细胞增殖、分化[35]。然而，本文并未获得乳腺癌信号，仅有男性乳腺癌显示为弱信号。可能本文考察的对象 93.14% 为男性，因此并未得到文献报道的相同结论。同时也应该注意到，男性乳腺癌依旧与睾酮相关。接受 TRT 患者的前列腺特异性抗原＞ 3 ng/ml 时，发生前列腺癌的风险较高[3]，美国泌尿协会则指出需＞ 4 ng/ml[36]。本文前列腺癌风险为弱信号，但有前列腺特异抗原升高、前列腺肥大以及良性前列腺增生等较强信号，可见 TRT 与前列腺癌发生的论断证据不充分。

本文存在一定的局限性。接受 TRT 的患者总数无从获取，无法计算与睾酮相关的 AE 实际发生率；其次 AE 与 TRT 之间的关联无法仅通过数据挖掘确定，本文结果显示“血睾酮升高”和“血睾酮降低”均与 TRT 强烈相关，提示医务工作者对结果的判断应该慎重；此外数据挖掘的结果不可避免的受文献报道的影响。2014 年 FDA 专家咨询委员会提出应对 TRT 导致心血管事件给予足够重视后[37]，有关 TRT 的心血管 AE 报告明显增加，可能影响报告的可信度。

4 结论

基于 FAERS 证据，TRT 可能会增加患者重大心血管 AE 发生风险，包括血栓事件、心脑血管事件、心肌梗塞和心肌病。此外，TRT 可能还会增加视网膜相关疾病及恶性肿瘤的发生风险。医务工作者应对 TRT 潜在的收益和风险有全面的认识，以便提高 TRT 的有效性和安全性。

参考文献：

[1] Liu Z, Liu J, Shi X, *et al*. Dynamic alteration of serum testosterone with aging: a cross-sectional study from Shanghai, China[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015, 13: 111.

[2] Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, *et al*. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(5): 1715-1744.

[3] Xu X, Zhang X, Zhong Y, *et al*. Dynamic patterns of testosterone levels in individuals and risk of prostate cancer among hypogonadal men: a longitudinal study[J]. J Urol, 2018, 199(2): 465-473.

[4] Doleeb S, Kratz A, Salter M, *et al*. Strong muscles, weak heart: testosterone-induced cardiomyopathy[J]. ESC Heart Fail, 2019, 6(5): 1000-1004.

[5] Bertola G, Bianchi R, Giambona S, *et al*. Greater saphenous vein thrombosis and testosterone replacement therapy: an occasional association?[J]. Recenti Prog Medicina, 2017, 108(5): 239-241.

[6] Poirier-Blanchette L, Koolian M, Schwartz B. Testosterone replacement therapy causing extensive portal and mesenteric vein thrombosis[J]. Am J Med, 2021, 134(7): e426-e427.

[7] Baillargeon J, Urban RJ, Morgentaler A, *et al*. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy[J]. Mayo Clin Proc, 2015, 90(8): 1038-1045.

[8] Elagizi A, Kohler TS, Lacie CJ. Testosterone and cardiovascular health[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93(1): 83-100.

[9] Seftel AD. Re: Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy[J]. J Urol, 2016, 195(2): 441-442.

[10] Vigen R, O'donnell C, Barón A, *et al*. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels[J]. J Am Med Assoc, 2013, 310(17): 1829-1836.

[11] Esposito M, Salerno M, Calvano G, *et al*. Impact of anabolic androgenic steroids on male sexual and reproductive function: a systematic review[J]. Panminerva Med, 2023, 65(1): 43-50.

[12] Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ, *et al*. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among

men with androgen deficiency[J]. J Am Med Assoc Intern Med, 2017, 177(4): 491-499.

[13] Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A, *et al*. Testosterone and cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(5): 545-557.

[14] Wang C, Jackson G, Jones TH, *et al*. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2011, 34(7): 1669-1675.

[15] Nelson SJ, Zeng K, Kilborne J, *et al*. Normalized names for clinical drugs: RxNorm at 6 years[J]. J Am Med Inform Assoc, 2011, 18(4): 441-448.

[16] Almenoff J, Tonning J, Gould AL, *et al*. Perspectives on the use of data mining in pharmaco-vigilance[J]. Drug safety, 2005, 28(11): 981-1007.

[17] 吴相雷, 戚晨冬, 顾圣莹, 等. 基于 FDA 不良事件数据库对伊立替康和氟尿嘧啶安全信号的挖掘与分析 [J]. 世界临床药物, 2023, 44(3): 268-274.

[18] Napke E. Drug adverse reaction alerting program[J]. Can Fam Physician, 1968, 14(5): 65-71.

[19] Moore N, Thiessard F, Begaud B. The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005, 14(4): 285-286.

[20] Almeoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, *et al*. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs[J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 82(2): 157-166.

[21] Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance[J]. Br J Clin Pharmacol, 2004, 57(2): 127-134.

[22] 赵晖, 张千, 颜明明, 等. 基于上海市临床药事质量控制中心数据库的药物致血小板减少回顾性分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(7): 454-462.

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

[24] 张千, 颜明明, 赵晖, 等. 基于 FAERS 数据库芬戈莫德在多发性硬化患者中的肿瘤风险信号挖掘 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(9): 961-968.

[25] Xu L, Freeman G, Cowling BJ, *et al*. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials[J]. Bio Med Central Med, 2013, 11: 108.

[26] Grieshaber MC, Staub JJ, Flammer J. The potential role of testosterone in central serous chorioretinopathy[J]. Br J Ophthalmol, 2007, 91(1): 118-119.

[27] Ren J, Chen L, Zhang N, *et al*. Plasma testosterone and arrhythmic events in male patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(4): 1547-1559.

[28] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[29] Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2005, 353(23): 2477-2490.

[30] Rini B, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma[J]. Lancet, 2009, 373(9669): 1119-1132.

[31] Jonasch E, Walker C, Rathmell WK. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(4): 245-261.

[32] Clark DJ, Dhanasekaran SM, Petralia F, *et al*. Integrated proteogenomic characterization of clear cell renal cell carcinoma[J]. Cell, 2019, 179(4): 964-983. e31.

[33] Kim WY, Kaelin WG. Role of *VHL* gene mutation in human cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(24): 4991-5004.

[34] Cohen AJ, Li FP, Berg S, *et al*. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation[J]. N Engl J Med, 1979, 301(11): 592-595.

[35] Barghouthi N, Turner J, Perini J. Breast cancer development in a transgender male receiving testosterone therapy[J]. Case Rep Endocrinol, 2018, 2018: 3652602.

[36] Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, *et al*. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline[J]. J Urol, 2018, 200(2): 423-432.

[37] Garnick MB. Testosterone replacement therapy faces FDA scrutiny[J]. J Am Med Assoc, 2015, 313(6): 563-564.

（编辑：沈佳婕）