

药物源性男性不育症不良事件信号挖掘与风险特征分析：一项真实世界研究^Δ

龚卓之, 郭 军, 冯秋润, 赵子维, 吴 霜, 刘胜京* (中国中医科学院西苑医院男科, 北京 100091)

中图分类号 R994.11 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)06-0754-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.06.024



摘要 目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 挖掘与男性不育症相关的药物不良事件信号, 识别高风险药物并分析其风险特征。方法 从 FAERS 数据库提取 2004 年第 1 季度至 2025 年第 2 季度不良事件报告数据, 采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值法、贝叶斯可信传播神经网络法和多项伽马泊松缩减器法四种比例失衡分析方法联合挖掘药物源性男性不育症的不良事件信号。基于 MedDRA 28.0 选择 13 个男性生殖毒性相关术语作为目标事件。构建“药物-适应证”网络并进行社区检测。对单一药物暴露人群进行敏感性分析。结果 共纳入 2 173 份男性不育症相关不良事件报告。信号挖掘共识别出 34 种男性不育症相关阳性信号药物, 涵盖抗肿瘤药、激素类药物、神经系统用药等。报告频次靠前药物为非那雄胺 ($n=469$)、睾酮 ($n=211$) 和亮丙瑞林 ($n=88$)。信号强度居前的为长春碱 ($ROR=371$)、甲羟孕酮 ($ROR=58.09$) 和博来霉素 ($ROR=57.29$)。网络分析识别出 18 个功能社区, 包括男性内分泌与性健康集群、生殖肿瘤化疗集群和精神类药物集群等。敏感性分析检出 22 种阳性信号药物。结论 本研究识别出 34 种男性不育症相关阳性信号药物, 其中非那雄胺、睾酮等药物具有较高风险。临床应用时需警惕男性生殖毒性, 对育龄期男性患者应加强用药监测和生育咨询。

关键词 男性不育症; 药物不良事件; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库; 比例失衡分析; 药物警戒

Signal Mining and Risk Characterization of Drug-Induced Male Infertility Adverse Events: A Real-World Study^Δ

GONG Zhuozhi, GUO Jun, FENG Qiuqian, ZHAO Ziwei, WU Shuang, LIU Shengjing (Dept. of Andrology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To mine adverse drug event signals associated with male infertility, identify high-risk drugs, and characterize their risk profiles using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. **METHODS:** Adverse event report data from first quarter of 2004 to second quarter of 2025 were extracted from the FAERS database. Four disproportionality analysis methods were jointly employed to mine adverse event signals of drug-induced male infertility: Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PRR), Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN), and Multi-item Gamma Poisson Shrinker (MGPS). Thirteen male reproductive toxicity-related terms were selected as target events based on MedDRA v28.0. A drug-indication network was constructed and community detection was performed. Sensitivity analysis was conducted on single-drug exposure populations. **RESULTS:** A total of 2,173 adverse event reports related to male infertility were included. Signal mining identified 34 drugs significantly associated with male infertility, including antineoplastic agents, hormonal drugs, and nervous system medicines. The drugs with the highest number of reports were finasteride ($n=469$), testosterone ($n=211$), and leuprolide ($n=88$). The drugs with the highest signal strength were vinblastine ($ROR=371$), medroxyprogesterone ($ROR=58.09$), and bleomycin ($ROR=57.29$). Network analysis identified 18 functional communities, including male endocrine and sexual health clusters, reproductive tumor chemotherapy clusters, and psychiatric drug clusters. Sensitivity analysis detected 22 positive signal drugs. **CONCLUSIONS:** This study identified

^Δ 基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (7254520); 国家自然科学基金资助项目 (82505601); 宁夏自然科学基金资助项目 (2024AAC03715); 中国博士后科学基金面上资助 (2025M784009); 中国博士后科学基金特别资助 (2025T181076); 国家资助博士后研究人员计划资助 (GZB20250910); 第十届中国科协青年人才托举工程 (YESS20240193); 中华中医药学会 2024—2026 年度青年人才托举工程 (CACM-2024-QNRC2-B17); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyydxk-2023238)

* 博士研究生。研究方向: 中医药防治男性生殖系统疾病。E-mail: gzzzz@88.com

通信作者: 主治医师。研究方向: 中医药防治男性生殖系统疾病。E-mail: shengjingcm@163.com

34 drugs significantly associated with male infertility, with finasteride and testosterone carrying a higher risk. Clinical vigilance regarding male reproductive toxicity is warranted, and medication monitoring and fertility counseling should be strengthened for male patients of reproductive age.

KEYWORDS Male infertility; Adverse drug events; FDA adverse event reporting system database; Disproportionality analysis; Pharmacovigilance

男性不育症已成为全球重要的公共健康问题^[1-3],其发生与遗传、内分泌、感染、环境暴露、生活方式及药物应用等多种因素有关。近年来,随着药物治疗种类和使用人群的不断扩大,药物对男性生殖功能的潜在影响逐渐受到关注。既往研究已提示部分抗生素、抗肿瘤药物、激素类药物、神经精神类药物、心血管系统药物乃至泌尿生殖系统药物与男性生殖毒性相关^[4-10],但不同药物的风险强度、报告特征及临床应用背景仍缺乏系统性真实世界证据。对于需长期用药或接受抗肿瘤、内分泌及精神神经系统等药物治疗的育龄男性,系统评估药物相关生殖毒性风险具有重要临床意义^[11]。传统安全性评价主要依赖上市前临床试验,难以充分反映真实世界风险。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)是全球最大的药物警戒数据库,收集了全球范围内药品上市后不良事件报告,可从大规模真实世界数据中识别特定药物与不良事件之间的潜在统计学关联,为临床风险预警和后续机制研究提供线索。本研究基于 FAERS 对近 20 年药物诱导男性不育症信号进行系统挖掘与风险分析,以期对育龄男性用药风险评估、生育力保护及药物警戒研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

本研究数据来源 FDA 官方网站 (<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>), 获取自 2004 年第 1 季度至 2025 年第 2 季度的全部数据。按 FDA 规范进行数据处理:去重采用 FDA 接收日期最新原则(日期相同时保留主报告编号最大的记录);采用 MedDRA 28.0 版编码不良事件,将低位术语映射至首选术语;采用 WHO 药物词典规范化药物名称;按 ATC 一级类分类,多代码药物按主要适应证选择主类别。

1.2 研究对象与目标事件定义

FAERS 数据库初始检索获得 23 168 942 例患者上报的数据,经 FDA 去重规则处理后剔除相同患者重复上报数据 3 916 613 例,保留患者 19 252 329 例,涉及不良事件记录 57 212 790 份。经进一步筛选纳入 6 701 047 例患者的 19 344 257 份报告进行分析。目标不良事件(adverse drug event, ADE)聚焦男性生殖系统毒性。考虑到男性不育症常伴有精液参数异常及睾丸器质性损伤,本研究基于 MedDRA 28.0 词典筛选了 13 个相关首选术语(preferred term, PT)作为目标 ADE。这些术语包括: Teratospermia、Oligospermia、Asthenospermia、Spermatogenesis abnormal、Infertility male、Oligoasthenoteratozoospermia、Oligoasthenozoospermia、Reproductive toxicity、Necrospermia、Aspermia、Azoospermia、Testicular

necrosis 和 Testicular atrophy。

1.3 信号检测方法

本研究采用比例失衡分析方法挖掘药物源性男性不育症的不良反应信号,具体包括报告比值比(ROR)法、比例报告比值(PRR)法、贝叶斯可信传播神经网络(BCPNN)法和多项伽马泊松缩减器(MGPS)法 4 种算法^[12-14]。本研究采用 4 种方法联合使用,以降低假阳性信号的风险^[15]。当满足以下所有标准时,认为药物与男性不育症之间存在阳性信号:①报告数(*n*)≥3;②ROR 的 95% 置信区间(CI)下限>1;③PRR≥2 且 $\chi^2 \geq 4$;④IC-2SD>0;⑤EBGM 的 95%CI 下限(EBGM05)>2。以 ROR 值评价信号强度,ROR 值越大,表明药物与男性不育症的关联性越强^[16]。

1.4 药物-首要怀疑药物适应证的网络构建

为探索药物应用的系统性特征,本研究构建了药物-首要怀疑药物适应证共现网络。首先删除标注为“适应证不明”或“未指定”的记录,保留有效的药物-适应证关联数据。采用 Louvain 社区检测算法识别网络中的功能模块。该算法基于模块度优化原理,能够自动识别网络中联系紧密的节点群组。网络构建与社区检测使用 R 语言的 igraph 包实现,以药物-适应证关联频次作为边的权重,网络可视化使用 ggraph 包完成。

1.5 药物给药途径分布特征

为进一步探索引起男性不育症药物的临床使用特征,统计各药物的给药途径分布。计算每个药物-给药途径组合的使用频次。数据可视化使用 R 语言 ggplot2 包完成。

1.6 敏感性分析

为评估合并用药对信号检测结果的潜在混杂影响,本研究进行敏感性分析。在主分析基础上,排除含其他联合用药的报告,仅保留单一目标药物暴露的人群,重新计算比例失衡指标,并比较敏感性分析与主分析的信号强度及方向,以检验结果的稳健性。

1.7 统计分析与伦理声明

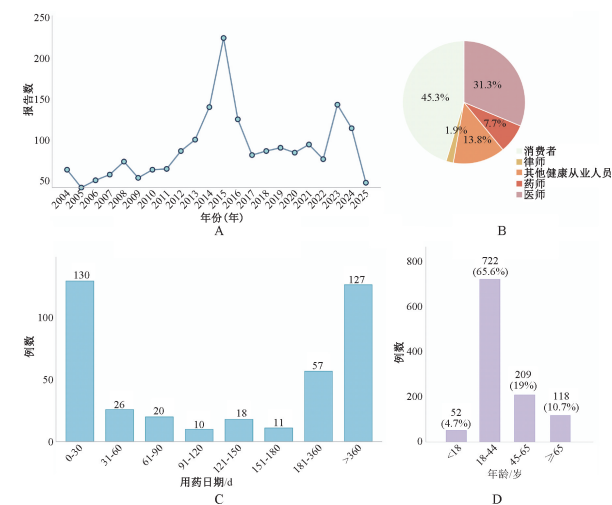
所有数据处理与统计分析使用 SAS 9.4 软件、R 语言(版本 4.4.3)及相关扩展包完成。本研究使用 FAERS 数据库的公开数据,所有数据均已完全匿名化和去标识化,不包含任何可识别的个人信息。根据《赫尔辛基宣言》,本研究无需伦理审查和知情同意。

2 结果

2.1 纳入报告的基本特征

经数据清洗与去重后,FAERS 数据库中共纳入 1 955 例发生男性不育症相关不良事件的患者,涉及 2 173 份不良反应报告。报告数呈波动上升趋势,2015 年达峰值(225 例),见图

1A。主要报告者为消费者和医师,见图 1B;不良事件发生时间呈双峰分布,0~30 d 内发生最多,其次为>360 d,见图 1C;患者年龄集中在 18~44 岁,见图 1D。



A. 2004—2025 年报告数量的时间趋势折线图;B. 报告者类型的饼图分布;C. 不良事件发生时间的柱状图分布;D. 患者年龄的柱状图分布。

图 1 男性不育症相关不良事件报告的基本特征分布

表 1 导致男性不育症的药物信号检测结果

药物名称	ATC 一级类	报告数	ROR(95% CI)	PRR(95% CI)	χ^2	IC(IC025)	EBGM(EBGM05)
非那雄胺	G 泌尿生殖系统和性激素	469	73.90 (66.70~81.87)	73.43 (66.31~81.31)	26 276.90	5.85 (5.54)	57.79 (52.17)
睾酮	G 泌尿生殖系统和性激素	211	23.09 (20.03~26.61)	23.03 (19.99~26.54)	4 015.88	4.39 (4.05)	20.89 (18.13)
亮丙瑞林	L 抗肿瘤和免疫调节剂	88	5.75 (4.65~7.12)	5.75 (4.64~7.11)	331.23	2.47 (2.09)	5.56 (4.49)
丙戊酸	N 神经系统	49	6.40 (4.82~8.49)	6.40 (4.82~8.49)	218.02	2.65 (2.09)	6.27 (4.73)
帕罗西汀	N 神经系统	27	3.94 (2.69~5.76)	3.94 (2.69~5.75)	58.44	1.96 (1.27)	3.90 (2.67)
卡马西平	N 神经系统	26	5.83 (3.96~8.58)	5.83 (3.96~8.58)	102.72	2.53 (1.73)	5.77 (3.92)
西酞普兰	N 神经系统	26	7.13 (4.84~10.50)	7.13 (4.84~10.49)	135.36	2.82 (1.97)	7.05 (4.79)
多柔比星	L 抗肿瘤和免疫调节剂	25	7.12 (4.80~10.56)	7.11 (4.80~10.55)	129.81	2.82 (1.94)	7.04 (4.75)
氨氯地平	C 心血管系统	25	3.23 (2.17~4.79)	3.23 (2.17~4.78)	37.95	1.68 (0.99)	3.20 (2.16)
度他雄胺	G 泌尿生殖系统和性激素	22	12.74 (8.37~19.39)	12.72 (8.36~19.36)	235.22	3.66 (2.46)	12.60 (8.28)
顺铂	L 抗肿瘤和免疫调节剂	19	4.71 (3.00~7.40)	4.71 (3.00~7.40)	55.06	2.23 (1.33)	4.68 (2.98)
艾司西酞普兰	N 神经系统	19	5.88 (3.74~9.23)	5.87 (3.74~9.22)	76.15	2.54 (1.58)	5.83 (3.71)
米诺地尔	D 皮肤科用药	17	3.30 (2.04~5.31)	3.29 (2.04~5.31)	26.95	1.71 (0.86)	3.28 (2.03)
长春碱	L 抗肿瘤和免疫调节剂	15	371.39 (221.20~623.54)	356.65 (216.82~586.66)	5 283.66	8.47 (3.20)	354.19 (210.96)
依托泊苷	L 抗肿瘤和免疫调节剂	15	7.11 (4.28~11.81)	7.10 (4.28~11.80)	78.13	2.82 (1.63)	7.06 (4.25)
博来霉素	L 抗肿瘤和免疫调节剂	14	57.29 (33.82~97.06)	56.93 (33.72~96.13)	764.44	5.82 (2.84)	56.57 (33.39)
坦索罗辛	G 泌尿生殖系统和性激素	14	3.57 (2.11~6.03)	3.57 (2.11~6.03)	25.68	1.83 (0.85)	3.55 (2.10)
羟基脲	L 抗肿瘤和免疫调节剂	13	24.04 (13.92~41.49)	23.97 (13.91~41.33)	284.53	4.58 (2.40)	23.84 (13.81)
米氮平	N 神经系统	12	4.26 (2.42~7.51)	4.26 (2.41~7.51)	29.76	2.08 (0.96)	4.24 (2.40)
柳氮磺吡啶	A 消化道和代谢系统	11	15.52 (8.58~28.08)	15.49 (8.57~28.01)	148.41	3.95 (1.97)	15.42 (8.52)
螺内酯	C 心血管系统	10	7.57 (4.07~14.10)	7.57 (4.07~14.08)	56.72	2.91 (1.37)	7.54 (4.05)
比卡鲁胺	L 抗肿瘤和免疫调节剂	9	7.58 (3.94~14.58)	7.57 (3.93~14.56)	51.11	2.92 (1.27)	7.54 (3.92)
别嘌醇	M 肌肉-骨骼系统	9	4.59 (2.38~8.83)	4.58 (2.38~8.82)	25.11	2.19 (0.84)	4.57 (2.37)
美法仑	L 抗肿瘤和免疫调节剂	8	7.55 (3.77~15.12)	7.54 (3.77~15.10)	45.25	2.91 (1.16)	7.52 (3.75)
瑞卢戈利	L 抗肿瘤和免疫调节剂	8	6.02 (3.01~12.06)	6.02 (3.01~12.05)	33.37	2.59 (0.98)	6.00 (3.00)
绒促性素	G 泌尿生殖系统和性激素	7	46.82 (22.25~98.52)	46.58 (22.22~97.64)	311.25	5.54 (1.77)	46.43 (22.07)
曲普瑞林	L 抗肿瘤和免疫调节剂	5	8.58 (3.56~20.63)	8.57 (3.56~20.60)	33.35	3.10 (0.74)	8.55 (3.55)
依那普利	C 心血管系统	5	5.25 (2.18~12.62)	5.25 (2.18~12.61)	17.14	2.39 (0.44)	5.24 (2.18)
雌二醇	G 泌尿生殖系统和性激素	4	23.61 (8.84~63.03)	23.55 (8.84~62.71)	86.20	4.55 (0.80)	23.50 (8.80)
甲羟孕酮	G 泌尿生殖系统和性激素	4	58.09 (21.71~155.42)	57.72 (21.71~153.45)	222.58	5.85 (0.93)	57.62 (21.54)
米诺环素	J 全身用抗感染药	4	6.25 (2.34~16.67)	6.25 (2.34~16.65)	17.59	2.64 (0.31)	6.24 (2.34)
阿夫唑嗪	G 泌尿生殖系统和性激素	4	7.49 (2.81~19.99)	7.49 (2.81~19.96)	22.44	2.90 (0.41)	7.47 (2.80)
复方制剂:度他雄胺/坦索罗辛	G 泌尿生殖系统和性激素	4	9.65 (3.62~25.74)	9.64 (3.62~25.69)	30.91	3.27 (0.53)	9.62 (3.61)
利司扑兰	M 肌肉-骨骼系统	4	12.39 (4.64~33.07)	12.38 (4.64~32.98)	41.76	3.63 (0.62)	12.36 (4.63)
阿那曲唑	L 抗肿瘤和免疫调节剂	3	22.43 (7.22~69.71)	22.38 (7.22~69.34)	61.19	4.48 (0.37)	22.35 (7.19)

2.2 与男性不育症相关的阳性信号药物

信号挖掘共检出 34 种阳性信号药物,均同时满足 ROR、PRR、BCPNN 和 MGPS 4 种方法的检测标准,提示与男性不育症存在统计学关联。报告数量方面,非那雄胺最多,其次为睾酮和亮丙瑞林;在报告数≥50 例的药物中,非那雄胺信号强度最高,睾酮次之;从信号强度分析,长春碱与男性不育症的关联强度最高,其次为甲羟孕酮。见表 1。

2.3 药物-首要怀疑药物适应证网络的拓扑特征与社区结构分析

Louvain 算法识别 18 个社区,网络呈模块化结构。各社区对应不同治疗领域:睾酮集群关联性腺机能减退症和勃起功能障碍;非那雄胺-米诺地尔集群涵盖脱发和前列腺增生治疗;化疗集群(依托泊苷、顺铂)针对睾丸肿瘤;精神类药物社区(艾司西酞普兰、帕罗西汀)关联抑郁和焦虑,见图 2。

2.4 药物给药途径分布特征

本研究对药物给药途径进行系统分析,结果显示,给药途径分布呈现明显不均衡性,涵盖口服、注射(肌肉、静脉、皮下)和外用(局部、经皮)等多种方式。口服给药占据主导地位,报告频次最高的为非那雄胺,其次为度他雄胺、艾司西酞普兰、西酞普兰、丙戊酸等。注射给药中,肌肉注射主要涉及睾酮、亮丙瑞林、绒促性素等激素类药物;静脉注射主要为顺

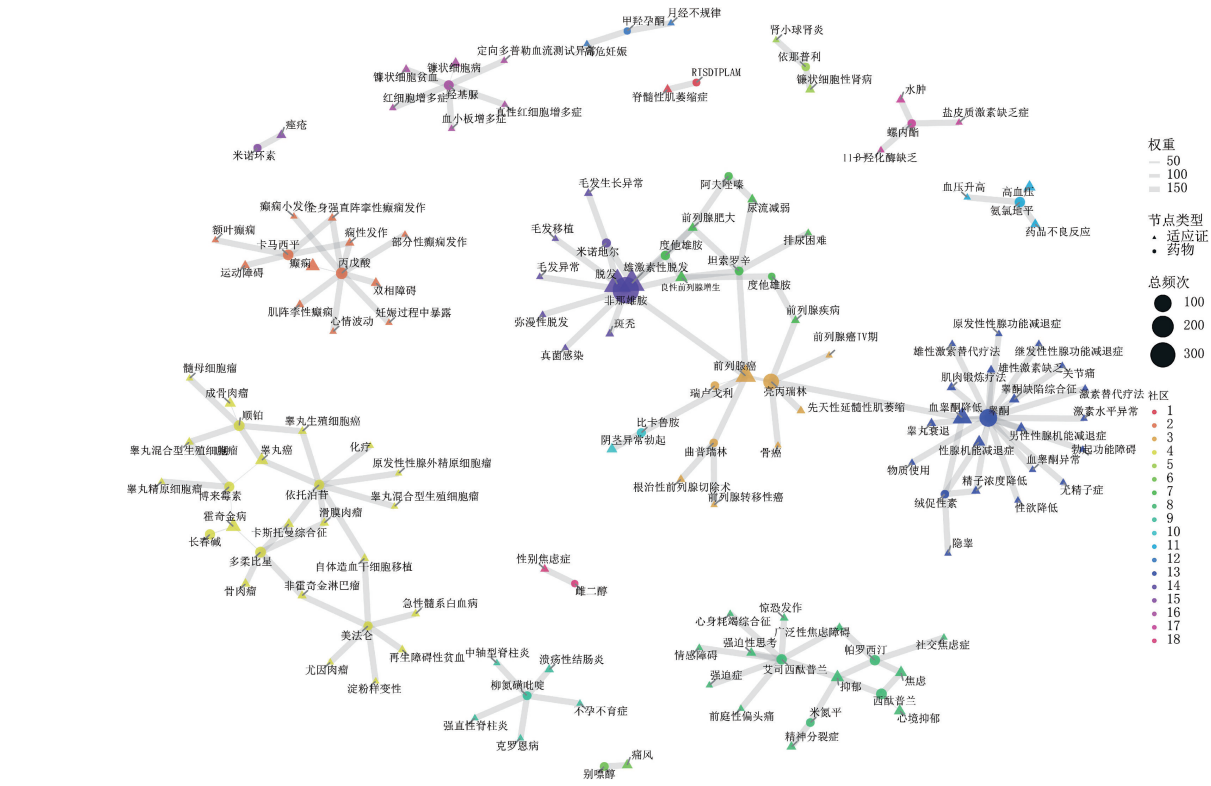


图2 药物-首要怀疑药物适应证网络的社区结构分析

铂、多柔比星、依托泊苷等化疗药物;皮下注射以亮丙瑞林为主,也包括少量睾酮。外用给药中,局部用药主要为睾酮和米诺地尔,经皮给药主要涉及睾酮、米诺地尔和雌二醇。见图3。

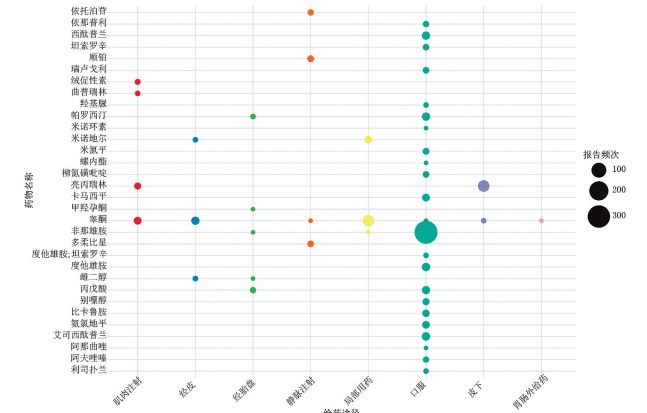


图3 药物给药途径分布特征

2.5 敏感性分析

为评估合并用药的潜在影响,本研究排除联合用药报告,仅纳入单一药物暴露人群进行敏感性分析。结果显示,共检出22种阳性信号药物,均符合4种方法的判定标准。虽然阳性信号药物数量较主分析减少,但主要药物的信号方向保持一致,提示结果稳健性良好。报告数量方面,非那雄胺仍最多,其次为睾酮;信号强度方面,非那雄胺最高,较主分析略降但仍为强信号;羟基脲、阿那曲唑、绒促性素和螺内酯也显示较高信号强度。部分报告数较少的药物(如长春碱、博来霉素等)在敏

感性分析中未检出信号。见表2。

3 讨论

本研究基于2004—2025年美国FAERS数据库,纳入1 955例患者、2 173份报告,系统评估了药物致男性不育的真实世界信号。结果显示,相关报告数量呈上升趋势,2015年达峰值,患者主要集中在18~44岁生育年龄段。药物不良反应事件呈双峰分布,多在用药后30 d内或1年后出现,提示相关不良事件报告可能存在早期报告和迟发报告并存的特点。

本研究通过信号挖掘识别出34种阳性信号药物,主要涉及ATC一级类L(抗肿瘤和免疫调节剂)、G(泌尿生殖系统和性激素)、N(神经系统)及C(心血管系统)等。敏感性分析证实主要药物信号稳定,不受合并用药影响。药物-适应证网络呈现模块化结构特征:非那雄胺-米诺地尔聚焦脱发治疗,睾酮关联性腺功能减退,依托泊苷和顺铂用于睾丸肿瘤治疗,精神类药物形成独立社区,为理解不同药物类别的生殖风险提供了可视化、系统性证据。

在泌尿生殖系统及内分泌药物方面,非那雄胺和度他雄胺报告数量多、信号强度高,二者均通过抑制5 α 还原酶降低双氢睾酮水平,进而影响精子数量和活力;停药4~6个月后多数患者可恢复^[17],其高强度信号可能与临床广泛应用及患者对性功能变化的高度敏感性有关。抗雄激素药物比卡鲁胺和螺内酯呈中等信号强度,其中螺内酯的生殖毒性具有剂量依赖性^[18-19]。外源性睾酮通过负反馈抑制下丘脑-垂体-性腺轴,降低促性腺激素分泌,抑制精子发生,停用后1年内多数患者恢复^[20]。GnRH激动剂(亮丙瑞林、曲普瑞林)则可通过长期抑

表 2 敏感性分析中导致男性不育症的药物信号检测结果

药物名称	ATC 一级类	报告数	ROR(95% CI)	PRR(95% CI)	χ^2	IC(1C025)	EBGM(EBGM05)
非那雄胺	G 泌尿生殖系统和性激素	353	69.32 (61.19~78.54)	68.86 (60.82~77.96)	16 582.20	5.60 (5.25)	48.66 (42.95)
睾酮	G 泌尿生殖系统和性激素	155	22.41 (18.92~26.54)	22.35 (18.88~26.46)	2 748.68	4.29 (3.88)	19.56 (16.52)
亮丙瑞林	L 抗肿瘤和免疫调节剂	47	4.06 (3.04~5.44)	4.06 (3.03~5.44)	104.23	1.98 (1.47)	3.94 (2.94)
丙戊酸	N 神经系统	32	8.31 (5.85~11.81)	8.30 (5.85~11.80)	200.07	3.02 (2.23)	8.11 (5.70)
帕罗西汀	N 神经系统	19	6.39 (4.06~10.05)	6.38 (4.06~10.04)	84.87	2.65 (1.66)	6.30 (4.00)
氨氯地平	C 心血管系统	16	8.11 (4.95~13.28)	8.10 (4.95~13.26)	98.21	3.00 (1.80)	8.00 (4.88)
卡马西平	N 神经系统	15	8.02 (4.82~13.34)	8.01 (4.81~13.32)	90.85	2.99 (1.74)	7.92 (4.76)
度他雄胺	G 泌尿生殖系统和性激素	14	20.56 (12.13~34.85)	20.50 (12.11~34.70)	256.68	4.34 (2.40)	20.27 (11.96)
西酞普兰	N 神经系统	13	10.52 (6.09~18.19)	10.51 (6.09~18.15)	110.67	3.38 (1.86)	10.41 (6.02)
羟基脲	L 抗肿瘤和免疫调节剂	12	53.82 (30.41~95.24)	53.43 (30.32~94.16)	611.22	5.73 (2.60)	52.90 (29.89)
螺内酯	C 心血管系统	10	37.17 (19.91~69.37)	36.98 (19.88~68.81)	347.19	5.20 (2.23)	36.68 (19.65)
艾司西酞普兰	N 神经系统	8	6.61 (3.30~13.26)	6.61 (3.30~13.24)	37.82	2.72 (1.05)	6.57 (3.28)
柳氮磺吡啶	A 消化道和代谢系统	6	18.48 (8.27~41.25)	18.43 (8.27~41.07)	98.42	4.20 (1.30)	18.34 (8.22)
瑞卢戈利	L 抗肿瘤和免疫调节剂	6	6.74 (3.02~15.03)	6.73 (3.02~15.01)	29.14	2.74 (0.79)	6.70 (3.00)
西罗莫司	L 抗肿瘤和免疫调节剂	4	6.57 (2.46~17.55)	6.57 (2.46~17.52)	18.81	2.71 (0.34)	6.55 (2.45)
美法仑	L 抗肿瘤和免疫调节剂	3	25.06 (8.05~77.96)	24.97 (8.06~77.39)	68.87	4.64 (0.39)	24.91 (8.01)
环磷酰胺	L 抗肿瘤和免疫调节剂	3	19.96 (6.42~62.06)	19.90 (6.42~61.70)	53.73	4.31 (0.35)	19.86 (6.38)
比卡鲁胺	L 抗肿瘤和免疫调节剂	3	10.74 (3.46~33.38)	10.73 (3.46~33.28)	26.39	3.42 (0.20)	10.70 (3.44)
阿那曲唑	L 抗肿瘤和免疫调节剂	3	53.15 (17.05~165.74)	52.77 (17.07~163.17)	152.00	5.72 (0.47)	52.64 (16.88)
伊曲康唑	J 全身用抗感染药	3	11.49 (3.70~35.72)	11.48 (3.70~35.61)	28.62	3.52 (0.22)	11.45 (3.68)
维拉帕米	C 心血管系统	3	9.63 (3.10~29.92)	9.62 (3.10~29.84)	23.11	3.26 (0.16)	9.59 (3.09)
绒促性素	G 泌尿生殖系统和性激素	3	47.62 (15.28~148.40)	47.31 (15.29~146.34)	135.66	5.56 (0.46)	47.19 (15.14)

制垂体功能,降低体内促性腺激素与雄激素水平,进而影响精子生成^[21]。

此外,抗肿瘤药物中,烷化剂、铂类药物及抗代谢药物等都可能影响精子发生。环磷酰胺、美法仑等可损伤生精细胞,顺铂可通过 DNA 损伤、氧化应激及炎症反应加重睾丸组织损害^[22-23];长春碱和博来霉素风险信号最强,提示含这些药物的化疗方案会增加精子 DNA 损伤^[24];羟基脲可诱发精液参数恶化,严重时可导致无精症,停药后生殖功能可部分恢复^[25]。这些发现提示癌症治疗前进行生育咨询和精子冷冻保存的必要性。神经精神药物同样存在潜在生殖毒性;丙戊酸剂量依赖性降低精子数量和活力,停用后恢复^[26];卡马西平可能通过干扰睾酮合成抑制睾丸功能;帕罗西汀、西酞普兰和艾司西酞普兰等选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂损害精液质量,且损伤程度随用药时长增加而加重^[27];米诺环素、伊曲康唑等抗感染及皮肤用药中,部分抗真菌药可减少精子活力或导致精浆果糖下降^[28-30]。心血管系统药物中,氨氯地平、螺内酯、依那普利和维拉帕米等呈阳性信号。米诺地尔在本研究中按皮肤科用药归类,亦呈阳性信号,且常与非那雄胺联合用于脱发治疗,与药物-适应证网络分析结果一致。目前关于外用米诺地尔经皮吸收后影响激素水平、干扰精子发生的机制尚未明确,有待进一步深入研究。

本研究基于全球最大的药物不良事件数据库 FAERS,利用四种比例失衡方法联合挖掘并通过敏感性分析验证结果稳健性,药物-适应证网络分析为理解不同药物类别的临床背景提供了系统性视角,具有较好的临床指导意义;对于治疗非生命威胁性疾病的药物(如非那雄胺、度他雄胺、帕罗西汀、氨氯地平等),临床医生应在处方前充分告知育龄男性患

者潜在的生殖风险,优先选择对生育影响小的替代药物或短期使用,治疗前进行精液分析并定期监测;对于需接受化疗、放疗或内分泌治疗的肿瘤患者,应在治疗前进行生育力保存咨询,建议有生育需求者完成精子冷冻保存;对于可能导致可逆性不育的药物,应定期检查精子数量、活力及激素水平,出现异常时及时调整方案。因精子发生周期约 74 d,停药后建议观察至少 3 个月。男性不育症药物管理需建立从用药前评估、用药中监测到用药后随访的全程管理体系,通过多学科协作优化用药方案,在保障疾病治疗的同时最大限度保护生育能力。

然而研究仍存在一定局限:FAERS 为自发报告系统,存在报告滞后、信息缺失等问题^[31],可能低估或高估风险;数据库缺乏剂量、疗程及基线精液参数,无法进行剂量-反应关系分析;年龄、既往疾病、生活方式等混杂因素难以控制;比例失衡分析仅提示统计关联,不能证明因果关系。因此,研究结果应视为生成性证据,需结合临床观察和机制研究进一步验证。

本研究基于 FAERS 数据库识别出 34 种与男性不育相关的药物不良事件信号,其中非那雄胺、睾酮、亮丙瑞林、丙戊酸、长春碱、博来霉素和羟基脲等信号较强。强信号药物主要集中于抗肿瘤、内分泌及泌尿生殖系统药物,同时部分皮肤科、心血管和精神类常用药物也显示出潜在风险。临床实践中,应针对有生育需求的育龄男性加强用药前风险评估、用药中监测和用药后随访,尤其在肿瘤治疗前应主动开展生育力保存咨询。后续应开展前瞻性队列研究和基础实验,探索药物与男性不育的因果关系、剂量效应和个体易感性,为个体化治疗提供科学证据。

[1] 刘胜京,王福,郭军. 男性不育症中药新药研发的瓶颈、策略与思考[J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(3): 463-468.

[2] SHAN Z J, CHEN S, ZHOU W J, et al. Analysis of the burden of disease for male infertility globally and in China from 1990 to 2021 [J]. Transl Androl Urol, 2025, 14(5): 1363-1378.

[3] DEL GIUDICE F, KASMAN A M, CHEN T, et al. The association between mortality and male infertility: systematic review and meta-analysis[J]. Urology, 2021, 154: 148-157.

[4] TESARIK J. Lifestyle and environmental factors affecting male fertility, individual predisposition, prevention, and intervention [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(6): 2797.

[5] SCIORIO R, GRECO P F, GRECO E, et al. Potential effects of environmental toxicants on sperm quality and potential risk for fertility in humans[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2025, 16: 1545593.

[6] DRUMOND A L, WENG C C, WANG G S, et al. Effects of multiple doses of cyclophosphamide on mouse testes: accessing the germ cells lost, and the functional damage of stem cells[J]. Reprod Toxicol, 2011, 32(4): 395-406.

[7] LEVINE J. Fertility preservation in children and adolescents with cancer[J]. Minerva Pediatr, 2011, 63(1): 49-59.

[8] SAMPLASKI M K, NANGIA A K. Adverse effects of common medications on male fertility[J]. Nat Rev Urol, 2015, 12(7): 401-413.

[9] ALSABHAN J F, ALMALAG H M, ALNUAIM L A, et al. Evaluating the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and male infertility: a critical retrospective study[J]. J Clin Med, 2024, 13(7): 2129.

[10] 刘胜京,晏斌,安晓静,等. 奥硝唑诱导弱精子症与少弱精子症大鼠模型的建立[J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(8): 1208-1215.

[11] BREZINA P R, YUNUS F N, ZHAO Y L. Effects of pharmaceutical medications on male fertility[J]. J Reprod Infertil, 2012, 13(1): 3-11.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 宋海驰,张敏,刘静,等. 基于美国 FAERS 数据库的仑伐替尼在不同实体瘤中的药品不良事件信号挖掘[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(10): 1242-1246.

[15] 赵喆,王涛,唐彦,等. 质子泵抑制剂导致的急性泛发性发疹性脓疱病:基于真实世界的药物警戒研究[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(6): 965-971.

[16] ZHANG L, MAO W, LIU D, et al. Risk factors for drug-related acute pancreatitis: an analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1231320.

[17] GUDE D. Finasteride and male fertility[J]. J Hum Reprod Sci, 2011, 4(2): 101-102.

[18] 秦博,陈诚,黄银,等. 抗高血压药物的男性生殖风险[J]. 医药导报, 2019, 38(7): 843-848.

[19] STRIPP B, TAYLOR A A, BARTTER F C, et al. Effect of spironolactone on sex hormones in man [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1975, 41(4): 777-781.

[20] CROSNOE L E, GROBER E, OHL D, et al. Exogenous testosterone: a preventable cause of male infertility [J]. Transl Androl Urol, 2013, 2(2): 106-113.

[21] 麦伍拉尼·马木提,阿孜古力·克热木,艾克拜尔·吾曼尔,等. 不同 LHRH 激动剂治疗转移性激素敏感性前列腺癌中 PSA 和睾酮水平的差异对照研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(12): 974-979.

[22] WETZELS J F M. Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? [J]. Neth J Med, 2004, 62(10): 347-352.

[23] ZAVATTARO M, LANFRANCO F, SALVAGNO F, et al. Gonadal failure and infertility in cancer survivors: clinical management and strategies for prevention[J]. Front Horm Res, 2021, 54: 58-68.

[24] MASELLI J, HALES B F, CHAN P, et al. Exposure to bleomycin, etoposide, and cis-platinum alters rat sperm chromatin integrity and sperm head protein profile[J]. Biol Reprod, 2012, 86(5): 166, 1-10.

[25] CILIO S, FALLARA G, LUPO STANGHELLINI M T, et al. Impact of hydroxyurea to treat haematological disorders on male fertility: two case reports and a systematic review[J]. World J Mens Health, 2024, 42(3): 531-542.

[26] KOSE-OZLECE H, ILIK F, CECEN K, et al. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate[J]. Iran J Neurol, 2015, 14(3): 164-167.

[27] 王焱,丁彩飞,马健雄,等. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂对精液质量影响的 Meta 分析[J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(12): 1870-1878.

[28] PONT A, GRAYBILL J R, CRAVEN P C, et al. High-dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans [J]. Arch Intern Med, 1984, 144(11): 2150-2153.

[29] EL-MEDANY A H, HAGAR H H. Effect of fluconazole on the fertility of male rabbits[J]. Arzneimittelforschung, 2002, 52(8): 636-640.

[30] GULATI A, TIWARY A K, JAIN S, et al. Intraspem Ca²⁺ modulation and human ejaculated sperm viability: influence of miconazole, clotrimazole and loperamide[J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58(8): 1145-1151.

[31] 张卓,符大天,杨敏,等. 基于美国 FAERS 数据库的抗肿瘤药物相关间质性肺病不良事件信号挖掘[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(8): 1016-1019, 1024.

(收稿日期:2025-12-09 修回日期:2026-03-04)