

## 降压药物相关勃起功能障碍风险信号挖掘<sup>Δ</sup>

刘 施<sup>1,2,3\*</sup>, 杨 鹏<sup>4</sup>, 高 越<sup>1,2,3</sup>, 王 玉<sup>1,2,3</sup>, 高申蓉<sup>1,2,3</sup>, 严劲松<sup>1,2,3#</sup> (1. 湖北省中医院/湖北中医药大学附属医院/湖北省中医药研究院药学部, 武汉 430061; 2. 中医肝肾研究及应用湖北省重点实验室, 武汉 430061; 3. 湖北时珍实验室, 武汉 430061; 4. 湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

中图分类号 R969.3; R972+4

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2026)18-2389-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.18.07



**摘要** **目的** 基于真实世界数据挖掘降压药物相关勃起功能障碍(ED)的风险信号,为该类药物临床安全应用与风险监测提供参考。**方法** 提取美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库中15种目标降压药物相关ED报告,检索时段为2004年第一季度至2026年第一季度。采用报告比值比、比例报告比和经验贝叶斯几何均值3种比例失衡测量方法对各类降压药物相关ED的风险信号进行挖掘,并就患者年龄、体重进行分层分析。**结果** 共纳入15种降压药物相关ED报告997份;其中,男性患者居多(931份),年龄集中在18~<65岁(511份),体重集中在50~<100 kg(366份),报告人以消费者/患者为主(497份);报告数排前3位的药物依次是氨氯地平(413份)、美托洛尔(133份)、缬沙坦(82份),各药物相关报告的整体人口学分布特征相似;检出阳性信号的药物包括氨氯地平、美托洛尔等8种;阿替洛尔、坎地沙坦、美托洛尔、氢氯噻嗪、氯沙坦等药物相关ED多发生在用药后的30 d内,缬沙坦、培哚普利相关ED大多发生在用药360 d之后,氨氯地平相关ED的诱发时间则在各时间段均匀分布;严重报告共835份,其中钙通道阻滞剂(CCB)报告最多(占44.0%),血管紧张素转换酶抑制剂最少(占3.7%);氨氯地平相关ED风险信号强度随年龄增长、体重增加呈递增趋势,美托洛尔信号在45~<60岁及≥100 kg人群中最为突出,缬沙坦阳性信号则仅见于≥60岁及50~<75 kg、≥100 kg人群。**结论** 降压药物相关ED报告存在明显的品种异质性和诱发时间分布差异;CCB类药物的严重报告占比最高;氨氯地平、美托洛尔、缬沙坦相关ED风险信号与年龄、体重的关系亦呈明显异质性。

**关键词** 降压药物;勃起功能障碍;高血压;FAERS数据库

### Mining of risk signals for antihypertensive drug-related erectile dysfunction

LIU Shi<sup>1,2,3</sup>, YANG Peng<sup>4</sup>, GAO Yue<sup>1,2,3</sup>, WANG Yu<sup>1,2,3</sup>, GAO Shenrong<sup>1,2,3</sup>, YAN Jinsong<sup>1,2,3</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Hubei Provincial Hospital of TCM/Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine/Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 2. Hubei Key Laboratory of Theory and Application Research of Liver and Kidney in Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 3. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430061, China; 4. School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To mine the risk signals associated with erectile dysfunction (ED) related to antihypertensive drugs based on real-world data, and to provide a reference for the safe clinical use and risk monitoring of these drugs. **METHODS** Reports of ED associated with 15 target antihypertensive drugs were extracted from the US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, covering the period from the first quarter of 2004 to the first quarter of 2026. Three proportional disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting ratio, and empirical Bayesian geometric mean) were used to mine the risk signals for ED associated with various antihypertensive drugs, and stratified analyses were performed based on patient age and body weight. **RESULTS** A total of 997 ED reports associated with 15 antihypertensive drugs were included. The majority were male patients (931 reports), with age concentrated in the 18 to <65 years group (511 reports), body weight in the 50 to <100 kg group (366 reports), and reporters predominantly consumers/patients (497 reports). The top three drugs by number of

reports were amlodipine (413 reports), metoprolol (133 reports), and valsartan (82 reports); the overall demographic distribution characteristics of reports associated with each drug were similar. Positive signals were detected for 8 drugs, including amlodipine and metoprolol. ED associated with atenolol, candesartan, metoprolol, hydrochlorothiazide, and losartan mostly occurred within 30 days after medication; ED associated with valsartan and perindopril mostly occurred over 360 days after medication; and the onset time of amlodipine-

**Δ 基金项目** 全国中药特色技术传承人才培训项目(No. 国中医药人教函[2023]96号);国家中医药管理局中药材炮制技术传承基地建设项目(No. 鄂计财发[2015]68号);湖北省药品(医疗器械)不良反应监测中心合作课题(No. 20240123);中国中医科学院中医基础理论研究所“院所协同创新科研专项基金”项目(No. YZ-1840)

\* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: 1048823645@qq.com

# 通信作者 主任药师。研究方向: 制剂生产工艺及中药鉴定、药事管理。E-mail: 1062805238@qq.com

associated ED was evenly distributed across all time periods. There were a total of 835 serious reports, with calcium channel blockers (CCBs) accounting for the highest proportion (44.0%) and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the lowest (3.7%). The intensity of risk signals for amlodipine-associated ED increased with advancing age and higher body weight, while the signals for metoprolol were most pronounced in individuals aged 45 to <60 years and weighing  $\geq 100$  kg; positive signals for valsartan were observed only in individuals aged  $\geq 60$  years and those weighing 50 to <75 kg or  $\geq 100$  kg. **CONCLUSIONS** Reports of ED associated with antihypertensive drugs exhibit significant heterogeneity across drug types and differences in the distribution of onset times; CCBs have the highest proportion of serious reports; and the relationship between ED risk signals associated with amlodipine, metoprolol, and valsartan and age and body weight also shows marked heterogeneity.

**KEYWORDS** antihypertensive drugs; erectile dysfunction; hypertension; FAERS database

高血压是全球最常见的心血管疾病之一。据统计,全球约有13亿高血压患者,且患病率持续上升<sup>[1]</sup>。勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)是男性常见的性功能障碍。一项纳入40项研究、共计121 641例受试者的Meta分析结果显示,高血压与ED风险增加显著相关<sup>[2]</sup>。具有里程碑意义的马萨诸塞州男性老龄化研究(Massachusetts Male Aging Study, MMAS)结果显示,高血压男性的完全性ED患病率约为血压正常同龄人的2倍<sup>[3]</sup>。然而,降压药物本身能否诱发或进一步加重ED,现有临床证据尚存争议:部分研究认为,降压药物(如噻嗪类利尿剂、传统 $\beta$ 受体阻滞剂)可能引发或加重男性ED<sup>[3]</sup>;另一些研究则得出中性或保护性结论<sup>[4]</sup>。此外,高血压所致血管内皮损伤和动脉粥样硬化是ED发生的重要血管病因<sup>[2]</sup>,这一病理关联使得降压药物与ED之间的因果关系难以在常规临床研究或随机对照试验中被明确区分,而大规模真实世界数据恰好能够在识别此类隐匿、迟发的不良事件/反应方面弥补上述局限<sup>[5]</sup>。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,采用比例失衡测量方法,全面筛查降压药物相关ED的风险信号,识别报告比例显著升高的药物品种,并进一步分析对应人群特征,以期为降压药物的临床安全应用与风险监测提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与提取

本研究数据来源于FAERS数据库,检索时段为2004年第一季度至2026年第一季度。数据清洗与去重按照美国FDA推荐的流程执行:当案例编号相同时,保留最新接收日期的报告;当案例编号和美国FDA接收日期均相同时,保留其中数据量最大的记录<sup>[6-7]</sup>。此外,自2019年第一季度起,本课题组依据FAERS数据库提供的“已删除报告”列表,剔除所有标记为“已删除”的报告。清洗后的数据统一导入MySQL数据库(版本8.0)进行管理。

### 1.2 病例识别与变量定义

通过在FAERS数据库的“药物信息”文件中检索15种目标降压药物(氢氯噻嗪、螺内酯、美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔、依那普利、培哚普利、贝那普利、氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦、硝苯地平、氨氯地平、地尔硫草)的通用名“hydrochlorothiazide”“spironolactone”

“metoprolol”“bisoprolol”“atenolol”“enalapril”“perindopril”“benazepril”“losartan”“valsartan”“irbesartan”“candesartan”“nifedipine”“amlodipine”“diltiazem”(在“drug-name”和“prod\_ai”字段中检索)和常见商品名(在“drug-name”字段中检索),筛选出所有相关报告并仅保留角色代码(role\_cod)为“PS”(首要怀疑药物)的记录。

采用《国际医学用语词典24.0版》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities* 24.0, MedDRA 24.0)中的首选术语(preferred term, PT)对相关报告进行编码,筛选PT为“勃起功能障碍”[系统器官分类(system organ class, SOC)代码为10061461]的报告。从FAERS数据库的“人口统计学”文件中提取患者的性别、年龄、体重等基线信息,并从“结局”文件中提取严重结局(如死亡、残疾、住院等)信息。

本研究将“诱发时间”定义为药物开始使用日期(start\_dt)至不良事件发生日期(event\_dt)的间隔(天数)。在剔除任一日期缺失、不良事件发生日期早于药物开始使用日期、诱发时间 $<0$  d或 $>3\ 650$  d(约10年)的异常记录后获取有效报告,用于时间分布特征分析。

### 1.3 阳性信号挖掘

本研究采用比例失衡测量方法评估降压药物与ED的关联强度<sup>[8-9]</sup>,分别计算报告比值比(reporting odds ratio, ROR)、比例报告比(proportional reporting ratio, PRR)及经验贝叶斯几何均值(empirical Bayesian geometric mean, EBGM)。若同时满足ROR的95%置信区间(confidence interval, CI)下限 $>1$ 且报告数 $\geq 3$ ,  $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ ,以及EBGM的单侧95%CI下限( $EBGM_{05}$ ) $\geq 2$ ,判定为阳性信号;若仅满足上述部分条件,判定为提示性信号;若ROR的95%CI下限 $\leq 1$ ,则判为阴性信号<sup>[10]</sup>。

本研究在描述性统计部分采用涵盖面更广的分组范围,以客观呈现人群的总体分布特征。同时,为深入评估不同人群亚组间的信号差异,本研究以报告数排名前3位的降压药物为对象,对患者年龄和体重进行分层分析,以聚焦其潜在影响。参照WHO相关建议<sup>[11]</sup>和自身数据特点,根据年龄将纳入患者划分为18~<45岁、45~<60岁、 $\geq 60$ 岁3组;因FAERS数据库中身高数据的缺失率较高,故本研究以体重作为体重指数(body

mass index, BMI)的替代指标<sup>[12]</sup>,将纳入患者分为<50 kg、50~<75 kg、75~<100 kg、≥100 kg 4组。分别计算各亚组的ROR及其95%CI,结果以森林图呈现。

2 结果

2.1 数据提取结果

本研究从FAERS数据库获得相关报告24 812 425份,去重后获得报告20 690 897份,从中筛出降压药物相关不良事件报告204 012份,最终获得降压药物相关ED报告997份。筛选流程见图1。

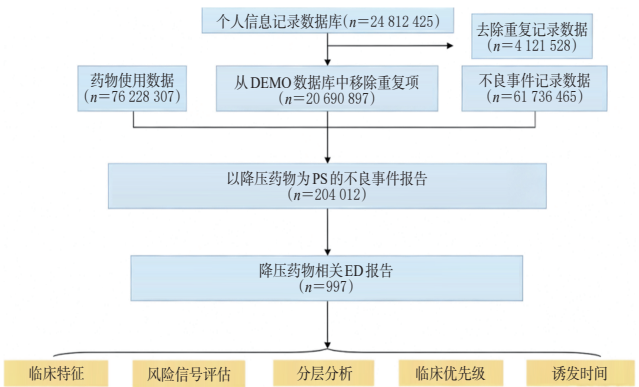


图1 降压药物相关ED报告的筛选流程图

2.2 纳入报告的患者基本信息

本研究共纳入997份报告,其中男性报告931份(占93.4%),女性报告仅3份(占0.3%),其余报告(63份)存在性别信息缺失。患者年龄以18~<65岁为主(511份,占51.3%),65~<85岁次之(204份,占20.5%)。531份有体重记录的报告中,≥100 kg的报告有161份(占全部报告的16.1%),50~<100 kg的报告有366份(占全部报告的36.7%)。临床结局方面,报告“残疾”的有91份(占9.1%),报告“需住院治疗”的有65份(占6.5%);严重不良事件报告有835份(占83.8%);报告人以消费者/患者为主(497份,49.8%),其次为医师(244份,24.5%)。结果见表1。

表2 15种降压药物相关ED报告的特征分布与风险信号检测结果[份(%)]

| 目标药品 | 报告数 | 特征分布情况/份(%) |           |           |           |          |          |          | 信号检测结果          |                      |                    |      |
|------|-----|-------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|-----------------|----------------------|--------------------|------|
|      |     | 男性          | 18~<65岁   | 体重≥100 kg | 严重病例      | 致残结局     | 住院结局     | 医师报告     | ROR(95%CI)      | PRR(χ <sup>2</sup> ) | EBGM <sub>05</sub> | 信号类型 |
| 氨氯地平 | 413 | 385(93.2)   | 202(48.9) | 69(16.7)  | 362(87.7) | 45(10.9) | 17(4.1)  | 98(23.7) | 4.99(4.53~5.50) | 4.98(1 294.38)       | 4.46               | 阳性   |
| 美托洛尔 | 133 | 127(95.5)   | 76(57.1)  | 26(19.5)  | 102(76.7) | 1(0.8)   | 12(9.0)  | 34(25.6) | 3.10(2.61~3.68) | 3.10(188.10)         | 2.60               | 阳性   |
| 阿替洛尔 | 63  | 59(93.7)    | 39(61.9)  | 4(6.3)    | 54(85.7)  | 14(22.2) | 2(3.2)   | 8(12.7)  | 4.25(3.32~5.45) | 4.25(156.20)         | 3.31               | 阳性   |
| 氯沙坦  | 64  | 60(93.8)    | 32(50.0)  | 11(17.2)  | 53(82.8)  | 5(7.8)   | 6(9.4)   | 8(12.5)  | 2.83(2.22~3.62) | 2.83(75.55)          | 2.21               | 阳性   |
| 比索洛尔 | 56  | 52(92.9)    | 34(60.7)  | 9(16.1)   | 54(96.4)  | 11(19.6) | 2(3.6)   | 16(28.6) | 2.88(2.22~3.75) | 2.88(68.69)          | 2.21               | 阳性   |
| 螺内酯  | 43  | 41(95.3)    | 20(46.5)  | 12(27.9)  | 33(76.7)  | 4(9.3)   | 1(2.3)   | 11(25.6) | 3.42(2.53~4.61) | 3.42(73.36)          | 3.41               | 阳性   |
| 坎地沙坦 | 36  | 34(94.4)    | 23(63.9)  | 11(30.6)  | 31(86.1)  | 2(5.6)   | 0(0)     | 19(52.8) | 2.89(2.08~4.01) | 2.89(44.40)          | 2.08               | 阳性   |
| 厄贝沙坦 | 35  | 32(91.4)    | 14(40.0)  | 2(5.7)    | 20(57.1)  | 4(11.4)  | 0(0)     | 5(14.3)  | 3.41(2.45~4.75) | 3.40(59.37)          | 3.40               | 阳性   |
| 缬沙坦  | 82  | 74(90.2)    | 34(41.5)  | 10(12.2)  | 75(91.5)  | 3(3.7)   | 20(24.4) | 20(24.4) | 1.93(1.55~2.40) | 1.93(36.57)          | 1.55               | 提示性  |
| 氢氯噻嗪 | 25  | 24(96.0)    | 18(72.0)  | 4(16.0)   | 15(60.0)  | 0(0)     | 2(8.0)   | 9(36.0)  | 2.01(1.36~2.98) | 2.01(12.73)          | 1.36               | 提示性  |
| 依那普利 | 18  | 18(100)     | 10(55.6)  | 1(5.6)    | 17(94.4)  | 1(5.6)   | 2(11.1)  | 6(33.3)  | 2.39(1.51~3.80) | 2.39(14.59)          | 1.51               | 提示性  |
| 培哚普利 | 13  | 11(84.6)    | 3(23.1)   | 0(0)      | 13(100)   | 0(0)     | 1(7.7)   | 7(53.8)  | 2.65(1.54~4.56) | 2.64(13.28)          | 1.53               | 提示性  |
| 硝苯地平 | 11  | 10(90.9)    | 5(45.5)   | 1(9.1)    | 5(45.5)   | 0(0)     | 0(0)     | 2(18.2)  | 1.55(0.86~2.80) | 1.55(2.15)           | 0.86               | 阴性   |
| 地尔硫草 | 3   | 3(100)      | 1(33.3)   | 1(33.3)   | 0(0)      | 0(0)     | 0(0)     | 1(33.3)  | 0.18(0.06~0.56) | 0.18(11.08)          | 0.06               | 阴性   |
| 贝那普利 | 2   | 1(50.0)     | 0(0)      | 0(0)      | 1(50.0)   | 2(100)   | 0(0)     | 0(0)     | 1.23(0.31~4.90) | 1.23(0.08)           | 0.31               | 阴性   |

表1 降压药物相关ED报告患者的基本信息

| 特征   | 类别      | 报告/份(%)   | 特征       | 类别         | 报告/份(%)   |
|------|---------|-----------|----------|------------|-----------|
| 性别   | 女       | 3(0.3)    | 体重       | <50 kg     | 4(0.4)    |
|      | 男       | 931(93.4) |          | 50~<100 kg | 366(36.7) |
|      | 缺失      | 63(6.3)   |          | ≥100 kg    | 161(16.1) |
| 年龄   | <18岁    | 0(0)      | 不良事件严重程度 | 缺失         | 466(46.7) |
|      | 18~<65岁 | 511(51.3) |          | 非严重        | 162(16.2) |
|      | 65~<85岁 | 204(20.5) |          | 严重         | 835(83.8) |
|      | ≥85岁    | 1(0.1)    | 是否致死     | 否          | 980(98.3) |
|      | 缺失      | 281(28.2) |          | 是          | 17(1.7)   |
| 临床结局 | 先天性异常   | 0(0)      | 报告人类型    | 消费者/患者     | 497(49.8) |
|      | 死亡      | 17(1.7)   |          | 医师         | 244(24.5) |
|      | 残疾      | 91(9.1)   |          | 药师         | 45(4.5)   |
|      | 需住院治疗   | 65(6.5)   |          | 其他医疗专业人员   | 74(7.4)   |
|      | 危及生命    | 19(1.9)   |          | 缺失         | 137(13.7) |
|      | 其他      | 805(80.7) |          |            |           |
|      |         |           |          |            |           |

2.3 15种降压药物相关ED报告的特征与风险信号

从药物类别来看,钙通道阻滞剂(calcium channel blockers,CCB)和β受体阻滞剂相关ED报告数最多;报告数排前3位的药物分别为氨氯地平(413份)、美托洛尔(133份)、缬沙坦(82份);血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors,ACEI)培哚普利、贝那普利等,以及部分非一线CCB(如地尔硫草),对应报告数偏少,均不超过18份。从各药物相关ED报告的人口学资料(表2)来看,其整体分布特征较为接近:年龄分布方面,多数药物报告以18~<65岁人群为主,其中阿替洛尔、比索洛尔、坎地沙坦、氢氯噻嗪报告中该年龄段患者占比尤为突出(依次为61.9%、60.7%、63.9%、72.0%);体重分布方面,在使用美托洛尔、坎地沙坦、螺内酯的患者中,体重≥100 kg的患者占比相对偏高(分别为19.5%、30.6%、27.9%)。

风险信号检测结果(表2)显示,氨氯地平、美托洛尔、阿替洛尔、氯沙坦、比索洛尔、螺内酯、坎地沙坦、厄贝沙坦8种药物检出ED阳性信号,缬沙坦、氢氯噻嗪、依那普利、培哚普利4种药物检出提示性信号,硝苯地平、地尔硫草、贝那普利3种药物检出阴性信号。

2.4 降压药物相关ED报告的诱发时间分布特征

有151份报告记录了明确的不良事件诱发时间,涉及14种降压药物;剔除ED信号阴性的药物后,最终纳入11种降压药物,相关ED报告共147份。由各药物诱发时间分布图(图2)可知,氨氯地平相关ED报告数最多(79份),诱发时间接近均匀分布,其中0~30 d的报告占31.6%(25/79),31~120 d者占34.2%(27/79),>360 d者占27.8%(22/79);缬沙坦相关ED报告有13份,超半数报告记录的诱发时间>360 d(7/13,53.8%),0~30 d者仅占23.1%(3/13);氯沙坦相关ED报告有11份,其诱发时间高度集中于用药初期,0~30 d者占90.9%(10/11);美托洛尔相关ED报告有10份,其诱发时间以0~30 d为主(占70.0%,7/10),同时还涉及151~180 d(1份)和>360 d(2份);阿替洛尔的7份报告中,诱发时间为0~30 d者占57.1%(4/7),另有报告的诱发时间分别为181~360 d(2份)和>360 d(1份);比索洛尔的7份报告中,早期报告(0~30 d)占42.9%(3/7),其余包括31~60 d(2份)、61~90 d(1份)、>360 d(1份);厄贝沙坦相关ED报告有6份,诱发时间0~30 d与>360 d者各占50.0%(3/6);坎地沙坦的5份报告中,80.0%(4/5)的诱发时间在30 d以内,仅1份出现在31~60 d;螺内酯的5份报告中,诱发时间较为分散,0~30 d、91~120 d、181~360 d、>360 d者分别有1、1、1、2份;3份氢氯噻嗪相关报告的诱发时间均为0~30 d;1份培哌普利相关报告的诱发时间超过360 d。总体而言,阿替洛尔、坎地沙坦、美托洛尔、氢氯噻嗪、氯沙坦等药物相关ED多发生在用药后的30 d内,报告占比均超过50%;缬沙坦(53.8%)、培哌普利(100%)相关ED大多发生在用药360 d之后;氨氯地平相关ED的诱发时间则在各时间段均匀分布。

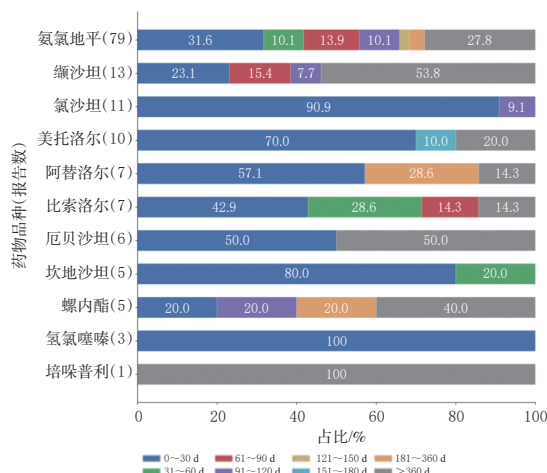


图2 降压药物相关ED的诱发时间分布图

2.5 降压药物相关ED报告的严重程度分布

835份严重报告中,CCB的报告占比最高(367份,占44.0%),其次依次为β受体阻滞剂210份(占25.1%)、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensinⅡ receptor blocker, ARB)179份(占21.4%)、利尿剂48份(占5.7%)、ACEI 31份(占3.7%);严重报告数排前3位的药物依次

为氨氯地平(362份)、美托洛尔(102份)和缬沙坦(75份)。结果见表3。

表3 不同类别降压药相关ED严重报告的分布情况

| 药物类型   | 药物品种(报告数)                         | 严重报告数 | 占严重报告总数的比例/% |
|--------|-----------------------------------|-------|--------------|
| CCB    | 氨氯地平(362)、硝苯地平(5)、地尔硫草(0)         | 367   | 44.0         |
| β受体阻滞剂 | 美托洛尔(102)、阿替洛尔(54)、比索洛尔(54)       | 210   | 25.1         |
| ARB    | 缬沙坦(75)、氯沙坦(53)、坎地沙坦(31)、厄贝沙坦(20) | 179   | 21.4         |
| 利尿剂    | 螺内酯(33)、氢氯噻嗪(15)                  | 48    | 5.7          |
| ACEI   | 依那普利(17)、培哌普利(13)、贝那普利(1)         | 31    | 3.7          |

2.6 降压药物相关ED报告的分层分析

由年龄分层森林图(图3)可知,18~<45岁、45~<60岁、≥60岁组氨氯地平相关ED报告的ROR(95%CI)分别为2.78(2.05~3.77)、5.04(4.18~6.09)、5.65(4.76~6.71),均为阳性信号;美托洛尔以45~<60岁组的信号最强[ROR(95%CI)为5.13(3.79~6.93)],且18~<45岁组和≥60岁组的信号亦为阳性[ROR(95%CI)分别为2.09(1.26~3.47)、2.74(1.98~3.81)];对于缬沙坦,仅≥60岁组的信号呈阳性[ROR(95%CI)为2.87(2.02~4.09)],而18~<45岁组、45~<60岁组的信号均呈阴性。由体重分层森林图(图3)可知,50~<75 kg、75~<100 kg、≥100 kg组氨氯地平相关ED报告的ROR(95%CI)分别为2.33(1.50~3.61)、6.44(5.44~7.62)、7.87(6.19~10.02),均为阳性信号;美托洛尔以≥100 kg组的信号最强[ROR(95%CI)为5.40(3.67~7.96)];对于缬沙坦,仅部分组别的信号呈阳性(50~<75 kg组和≥100 kg组)。因<50 kg组的样本量过小(如氨氯地平、美托洛尔均为0份),故暂未纳入分层分析。

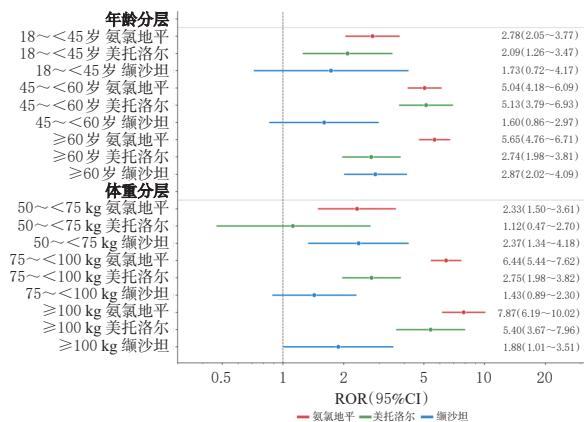


图3 3种降压药物相关ED报告的年龄、体重分层分析森林图

3 讨论

3.1 报告分布特征分析

本研究结果显示,CCB和β受体阻滞剂是ED相关报告数最多的两类药物,其严重报告分别占严重报告总数的44.0%和25.1%;ACEI的报告数较少,其严重报告数仅占严重报告总数的3.7%,为各类药物最低。其中,β受体阻滞剂相关ED报告较多,这一发现与既往研究关于该类药物对性功能影响的认识相吻合<sup>[3,13-14]</sup>;CCB相关ED报告较为集中,与部分文献认为CCB对性功能

影响呈中性的观点并不一致<sup>[13-14]</sup>,这可能与药物使用频率或报告偏倚有关;ACEI的报告比例最低,可能与ACEI对性功能影响较小这一传统认知<sup>[4]</sup>相符。

本研究结果显示,同类药物中不同品种的报告数也存在明显差异:CCB类药物中,氨氯地平的报告数(413份)远多于硝苯地平(11份)和地尔硫草(3份); $\beta$ 受体阻滞剂以美托洛尔(133份)的相关报告最多;ARB中,缬沙坦(82份)和氯沙坦(64份)的报告数多于坎地沙坦(36份)和厄贝沙坦(35份);利尿剂中,螺内酯报告数(43份)约为氢氯噻嗪(25份)的1.7倍。

需要说明的是,氨氯地平和美托洛尔作为全球使用最广泛的降压药物,其ED报告绝对数较高可能部分源于其庞大的用药人群。考虑到FAERS数据库无法提供药物在真实世界中的使用总人数,故报告数排序不等于安全风险的高低排序。 $\beta$ 受体阻滞剂中,美托洛尔、阿替洛尔、比索洛尔虽均有ED阳性信号检出,但报告数差异明显(133、63、56份)。既往研究提示, $\beta$ 受体阻滞剂相关ED的发生可能与其阻断 $\beta_2$ 受体介导血管舒张而导致阴茎血管收缩<sup>[13-14]</sup>、影响中枢交感张力和性激素水平<sup>[15]</sup>及“反安慰剂效应”<sup>[16]</sup>等因素有关,但同类药物相关报告数的差异提示,风险信号强弱可能还受用药人群规模、处方习惯等因素的影响,需结合具体药物独立评估。与此类似,ARB中,缬沙坦报告数最多(82份),但仅检出提示性信号;坎地沙坦(36份)、厄贝沙坦(35份)报告数虽少,但均检出阳性信号,进一步提示临床需针对降压药物具体类型独立评估相关ED风险信号,不应简单依据“类效应”进行统一判定,也不宜以不良事件/反应报告数的多少直接推断风险大小。有研究指出,螺内酯相关ED的发生可能与其抗雄激素作用有关<sup>[17]</sup>,氢氯噻嗪则可能涉及代谢紊乱<sup>[18]</sup>及平滑肌收缩效应<sup>[19]</sup>,机制各异;鉴于二者报告数(43、25份)有限,但仍有阳性、提示性信号检出,临床应谨慎分析其风险信号,并在使用利尿剂时密切关注药物对患者性功能的潜在影响。

### 3.2 报告诱发时间分析

14种降压药物的ED报告中,共151份可获得诱发时间信息(占ED报告总数的15.1%);剔除ED信号呈阴性的药物后,余下147份报告的诱发时间呈现以下3种分布特征——(1)早期集中模式(诱发时间集中于用药后30 d内):以氯沙坦、阿替洛尔、美托洛尔、氢氯噻嗪等为代表,其中氯沙坦、美托洛尔早期报告分别占其报告总数的90.9%、70.0%;(2)晚期集中模式(诱发时间普遍超出用药后的360 d):以缬沙坦、培哚普利为代表,其中缬沙坦诱发时间超出360 d的报告占其报告总数的53.8%;(3)全程分布模式(诱发时间在各时间段均有分布):以氨氯地平为代表,其相关ED报告的诱发时间在用药后0~30 d(31.6%)、31~120 d(34.2%)、>360 d(27.8%)时间段中的分布较为均匀。上述ED诱发时间的分布差异提示,不同降压药物相关ED可能发生在用药后的不同阶段。但需要指出的是,本研究纳入的相关

ED报告诱发时间的缺失率高达84.9%,且剩余数据多源于报告者回忆,存在一定的回忆偏倚和报告偏倚,因此本研究仅为探索性观察,所得结果尚不足以支撑降压药物与ED的因果关系推断。既往文献曾提出,某些降压药物可能通过短期急性血管舒缩<sup>[20]</sup>、长期内皮功能损伤<sup>[21]</sup>、诱导激素水平变化<sup>[22]</sup>等机制影响患者性功能。本研究所观察到的时间分布特征虽与上述机制假设方向一致,但由于FAERS数据库报告存在高缺失率、回忆偏倚等不足,故本文结果尚不能作为因果判断证据,仍需通过前瞻性队列研究加以验证。

### 3.3 基于年龄、体重的报告分层分析

本研究结果显示,18~<65岁是降压药物相关ED报告的主要患者人群,其报告数占报告总数的51.3%,其中该年龄段患者阿替洛尔、比索洛尔、坎地沙坦、氢氯噻嗪相关ED报告也较为集中(占60.7%~72.0%)。纳入报告中, $\geq 100$  kg、50~<100 kg者的相关报告居多,分别有161、366份。分层分析进一步揭示了不同药物在各亚组中的信号差异:年龄方面,氨氯地平相关ED风险信号强度随年龄增长呈递增趋势,18~<45岁、45~<60岁、 $\geq 60$ 岁组的ROR分别为2.78、5.04、5.65;美托洛尔在45~<60岁组的信号最强(ROR=5.13);缬沙坦的信号仅在 $\geq 60$ 岁组呈阳性(ROR=2.87)。体重方面,氨氯地平相关ED信号强度随体重增加呈递增趋势,50~<75 kg、75~<100 kg、 $\geq 100$  kg组的ROR分别为2.33、6.44、7.87;美托洛尔在 $\geq 100$  kg组的信号最强(ROR=5.40);缬沙坦的信号仅在50~<75 kg组和 $\geq 100$  kg组呈阳性。笔者分析认为,年龄亚组的分析结果可能与老年患者血管结构及功能退行性改变、合并症增多、药物机制差异有关;此外, $\geq 100$  kg患者的氨氯地平、美托洛尔相关ED报告信号较强,可能与其肥胖相关慢性炎症、内皮损伤及药代动力学改变有关<sup>[23-24]</sup>。需要指出的是,因<50 kg患者样本量过小(氨氯地平、美托洛尔均为0例),故该组别未被纳入分层分析,故低体重患者药代动力学改变对该类人群ED风险的影响尚需积累更多数据验证。

### 3.4 用药建议

基于上述发现,本课题组提出如下建议:对于18~<65岁男性高血压患者,尤其是有性生活质量需求的患者,可优先考虑ED风险信号较弱的药物,如依那普利等ACEI类药物,并加强性功能监测;对于必须使用氨氯地平、美托洛尔的患者,建议临床在用药早期及长期治疗中主动检测其性功能变化,以便及时发现并处理可能的药物相关ED;对于体重较大( $\geq 100$  kg)的患者,临床应在使用上述降压药物时加强安全监测。此外,本研究纳入的ED报告中,有49.8%来自消费者/患者本人,提示相当数量的性功能相关副作用由消费者/患者主动报告,临床应主动营造开放的沟通环境,鼓励其积极报告性功能相关副作用,从而提高用药安全性和患者生活质量。

## 4 结语

降压药物相关ED报告存在明显的品种异质性和诱发时间分布差异;CCB类药物的严重报告占比最高;氨氯地平、美托洛尔、缬沙坦相关ED风险信号与年龄、体重的关系亦呈明显异质性。临床在制订降压方案时,需综合考量患者年龄、体重、性功能需求及不同药物的风险信号特征,以保证在血压达标的同时维护其生活质量。然而,上述关联均基于FAERS数据库自发报告数据,存在报告偏倚明显、暴露总样本量缺乏、混杂因素多等固有局限,故本结论仍需通过多中心、大样本的前瞻性研究进一步验证。

**利益冲突** 本文所有作者声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants[J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 957-980.
- [2] Ning L, YANG L. Hypertension might be a risk factor for erectile dysfunction: a meta-analysis[J]. *Andrologia*, 2017, 49: e12644.
- [3] Corona G, Vena W, Pizzocaro A, et al. Anti-hypertensive medications and erectile dysfunction: focus on  $\beta$ -blockers[J]. *Endocrine*, 2025, 87(1): 11-26.
- [4] Farmakis I T, Pyrgidis N, Doundoulakis I, et al. Effects of major antihypertensive drug classes on erectile function: a network meta-analysis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(5): 903-914.
- [5] Thynne T R, Gabb G M. Limitations of randomised controlled trials as evidence of drug safety[J]. *Aust Prescr*, 2023, 46(2): 22-23.
- [6] 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.
- [7] Fan Q Q, Hu Y, Wang X, et al. Guillain-Barré syndrome in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Neurol*, 2021, 268(6): 2169-2174.
- [8] Scosyrev E, Behr S, Jain D, et al. Disproportionality analysis and causal inference in drug safety[J]. *Pharmaceut Med*, 2025, 39(2): 97-107.
- [9] Liu J H, Xue L P, Fang X Y, et al. Drug-associated hyperprolactinemia: a comprehensive disproportionality analysis based on the FAERS database[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 996: 177551.
- [10] Zhou X D, Xiang S X, Xu B T, et al. A scientific approach to hemorrhage risk assessment of SSRIs/SNRIs utilizing the FAERS database[J]. *Psychiatry Res*, 2025, 346: 116388.
- [11] 巩佳一, 李胜男, 谢连娣. 基于CiteSpace的中医药治疗中青年高血压研究的可视化分析[J]. *中国医药导报*, 2026, 23(8): 41-48.
- [12] Larsen S H, Wagner G, Heitmann B L. Sexual function and obesity[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2007, 31(8): 1189-1198.
- [13] Baumhäkel M, Schlimmer N, Kratz M, et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function: a systematic analysis[J]. *Int J Clin Pract*, 2011, 65(3): 289-298.
- [14] Czyzewski B, Czyzewska J, Dorota A, et al. The impact of commonly used medications on erectile dysfunction: which drugs deserve particular attention[J]. *Cureus*, 2025, 17(9): e93259.
- [15] Rosen R C, Kostis J B, Jekelis A W. Beta-blocker effects on sexual function in normal males[J]. *Arch Sexual Behav*, 1988, 17(3): 241-255.
- [16] Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(21): 1928-1932.
- [17] Dobrek Ł. Lower urinary tract disorders as adverse drug reactions: a literature review[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(7): 1031.
- [18] Carella M C, Froleo C, Stanca A, et al. Heart failure and erectile dysfunction: a review of the current evidence and clinical implications[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2023, 20(6): 530-541.
- [19] Gagliano-Jucá T, Napolitano M, Del Grossi Ferraz Carvalho F, et al. Hydrochlorothiazide potentiates contractile activity of mouse cavernosal smooth muscle[J]. *Sex Med*, 2016, 4(2): e113-e123.
- [20] Ertemi H, Mumtaz F H, Howie A J, et al. Effect of angiotensin II and its receptor antagonists on human corpus cavernous contractility and oxidative stress: modulation of nitric oxide mediated relaxation[J]. *J Urol*, 2011, 185(6): 2414-2420.
- [21] Li W J, Xu M X, Gu M, et al. Losartan preserves erectile function by suppression of apoptosis and fibrosis of corpus cavernosum and corporal veno-occlusive dysfunction in diabetic rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(1): 333-345.
- [22] Nicolai M P, Liem S S, Both S, et al. A review of the positive and negative effects of cardiovascular drugs on sexual function: a proposed table for use in clinical practice[J]. *Neth Heart J*, 2014, 22(1): 11-19.
- [23] Pizzol D, Smith L, Fontana L, et al. Associations between body mass index, waist circumference and erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21(4): 657-666.
- [24] Sankaralingam S, Kim R B, Padwal R S. The impact of obesity on the pharmacology of medications used for cardiovascular risk factor control[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(2): 167-176.

(收稿日期:2026-04-24 修回日期:2026-09-02)

(本文责编:张元媛)