

基于FAERS数据库的未成年人使用重组人生长激素不良事件信号挖掘与分析



董家潇¹, 王轶雷², 李修政¹, 李杰³, 徐益春⁴, 许晓东¹

1. 苏州大学附属张家港医院药剂科 (江苏苏州 215000)
2. 太仓市中医院药剂科 (江苏苏州 215000)
3. 昆山市第三人民医院药剂科 (江苏苏州 215000)
4. 宜兴市人民医院药剂科 (江苏无锡 214000)

【摘要】目的 挖掘并分析重组人生长激素在未成年人群体中出现的不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全用药提供依据。**方法** 从美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中检索 2014 年第 3 季度至 2024 年第 2 季度与重组人生长激素相关的 ADE 报告, 采用《国际医学用语词典》对 ADE 报告进行标准化处理与分类, 通过报告比值比法和贝叶斯置信区间递进神经网络法挖掘重组人生长激素与 18 岁以下未成年人之间的 ADE 信号。**结果** 共检索到未成年人使用重组人生长激素的 ADE 报告 33 642 份, 剔除与 ADE 无关的信号 (产品问题、社会问题等) 后, 最终得到 358 个 ADE 信号, 涉及 21 个系统 / 器官分类。全身性疾病及给药部位各种反应和各类检查报告数最多, 分别为 3 621 个和 3 259 个, 其中心血管疾病相关的各类检查、精神病类、生殖系统及乳腺疾病等相关 ADE 信号未被药品说明书记载, 包括血肌酐降低、血碱性磷酸酶升高、血红蛋白分布宽度减少、哭泣、攻击、性生殖腺发育不全等。**结论** 未成年人使用重组人生长激素时, 除了需注意血糖变化、脊柱侧凸等常见的 ADE, 还应关注患儿血常规指标变化、精神相关问题、生殖系统及乳腺疾病等潜在的 ADE, 以确保用药安全。

【关键词】 重组人生长激素; 数据挖掘; 药品不良事件; 未成年人; 药物警戒

【中图分类号】 R 977.1 **【文献标识码】** A

Signals mining and analysis of adverse drug events in minors using recombinant human growth hormone based on the FAERS database

DONG Jiexiao¹, WANG Yilei², LI Xiuzheng¹, LI Jie³, XU Yichun⁴, XU Xiaodong¹

1. Department of Pharmacy, Zhangjiagang Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China
 2. Department of Pharmacy, Taicang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China
 3. Department of Pharmacy, Kunshan Third People's Hospital, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China
 4. Department of Pharmacy, Yixing People's Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China
- Corresponding author: XU Xiaodong, Email: xxdxzy@163.com

【Abstract】Objective To mine and analyze adverse drug events (ADEs) signals in minors

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407021

基金项目: 苏州市科技局医疗卫生科技创新-应用基础研究 (SKYXD2022001); 江苏省药学会-天晴医院药学基金 (Q202055)
通信作者: 许晓东, 主任药师, Email: xxdxzy@163.com

using recombinant human growth hormone (rhGH), and to provide reference for clinically safe use of drugs. **Methods** Based on the the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, the data of ADE reports related to rhGH from the third quarter of 2014 to the second quarter of 2024 were retrieved. The ADE reports were standardized and categorized using the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). The reporting odds ratio (ROR) method and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method were employed to mine and analyze ADE signals between rhGH and individuals under 18 years of age. **Results** A total of 33,642 ADE reports related to the use of rhGH in minors were retrieved. After excluding signals unrelated to ADEs (product issues, social issues, etc.), 358 ADE signals were ultimately identified, involving 21 system organ classes (SOCs). The most frequently reported ADEs were general disorders and administration site reactions (3,621 cases), as well as various laboratory test abnormalities (3,259 cases). Notably, ADE signals related to cardiovascular system tests, psychiatric disorders, and reproductive system and breast disorders, such as decreased serum creatinine, elevated alkaline phosphatase, reduced red blood cell distribution width, crying, aggression, and hypogonadism, were not documented in the drug package insert. **Conclusion** When administering rhGH to minors, in addition to monitoring common ADEs such as changes in blood glucose levels and scoliosis, attention should also be given to potential ADEs, including alterations in hematological parameters, psychiatric issues, and reproductive system and breast disorders, to ensure medication safety.

【Keywords】 Recombinant human growth hormone; Data mining; Adverse drug events; Minors; Pharmacovigilance

生长激素 (growth hormone, GH) 是一种肽类激素, 由 191 个氨基酸组成, 对骨骼、内脏和全身生长具有促进作用, 并影响蛋白质合成及脂肪和矿物质代谢。重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 通过基因重组技术生产, 与天然 GH 在氨基酸序列和结构上完全一致, 可明显促进儿童的身高增长, 并改善其全身各器官组织的生长发育, 是目前治疗儿童生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 最有效的药物之一。同时, rhGH 在生殖领域、烧伤领域及抗衰老领域也有着重要的作用, 已广泛应用于临床^[1]。目前, rhGH 的剂型主要有短效粉针剂、短效注射液和长效注射液等, 根据《中国儿童生长激素缺乏症诊治指南》^[2]指出, 长效和短效 rhGH 的疗效和安全性相当, 均是 GHD 患儿可选择的治疗方案, 其中长效 rhGH 可降低注射频率, 有助于减轻患儿的心理负担, 提高依从性, 但价格更高。在 rhGH 使用的 30 余年中, 其安全性和有效性一直受到严格审查, 其药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 主要与诱导生长过程本身或效果有关, 包括脊柱侧凸、良性颅内高压、胰岛素敏感性降低等, 均在药品说明书中有详细说明。然而, 长期使用 rhGH 的

安全性评价尚无定论, 目前关注的热点仍是心血管疾病、精神疾病、生殖系统及乳腺疾病等方面的 ADE^[3-4], 需要依据真实世界数据对药品的安全性进行更全面、更准确的评估。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) 数据库包含全球范围内提交的 ADE 报告, 有助于识别国内外未成年人使用 rhGH 相关 ADE 的共性和潜在差异, 全面了解其安全性^[5], 该数据库包含多维度数据和分析工具, 支持深入挖掘和分析 ADE 信号。本研究基于 FAERS 数据库近 10 年 (2014—2024 年) 的数据, 对 rhGH 在未成年人中的 ADE 报告进行信号挖掘与分析, 为临床安全使用 rhGH 提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

通过 FAERS 数据库提取 2014 年第 3 季度至 2024 年第 2 季度的原始数据, 包括人口统计信息 (DEMO) 表、不良事件记录 (REAC) 表、药品使用记录 (DRUG) 表、治疗结果记录 (OUTC) 表、报告来源 (RPSR) 表、治疗时间 (THER) 表和诊断 (INDI) 表, 获取与 rhGH 相关的 ADE

报告信息。依据 FDA 推荐的变量匹配方法进行去重,选择患者人口统计和管理信息 (DEMO) 表中的唯一编号 (PRIMARYID)、FAERS 案件的编号 (CASEID) 和 FDA 收到案件的日期 (FDA_DT 字段) 进行排序,对具有相同 CASEID 的报告,保留 FDA_DT 值最大的,并根据该 PRIMARYID 建立数据间的映射关系,对年龄、体重等异常值进行处理。

1.2 数据筛选与标准化

通过 Navicat Premium 16.3 软件管理数据,以 rhGH 的通用名 “recombinant human growth hormone” 和商品名 “genotropin” “omnitrope” “saizen” “norditropin” “nutropin” 等为检索词,在 “drug name” 字段进行模糊匹配,得到 rhGH 相关的所有 ADE 报告,排除用药错误、格式错误等,以 “PS” (primary suspect drug, 主要怀疑药物) 和 “age” 为条件进行筛选,年龄的筛选范围为 < 18 岁,对筛选后的数据使用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary For Drug Regulatory Activities, MedDRA) 25.1 版中的首选术语 (preferred term, PT) 和系统 / 器官分类 (system organ class, SOC) 进行汉化处理、匹配及分类。

1.3 统计学分析

1.3.1 信号挖掘与分析

采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法进行 ADE 信号检测,确定药物与 ADE 之间的统计学关联。当 ROR 法中报告数 (a) ≥ 3 、且 ROR 值的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 时,提示检出 1 个信号;当 BCPNN 法中信息成分 (information component, IC) 值的 95%CI 下限 ($IC_{0.25}$) > 0 时,则提示检出 1 个信号,ROR 值与 $IC_{0.25}$ 值越大,说明关联性越强^[6-8]。同时符合 2 种检测方法的检出标准,提示生成 1 个阳性信号,选择同时满足算法标准的信号作为可疑信号进行进一步研究。数据分析采用 Microsoft Excel 2010 软件和 R 语言 4.1 版本。

1.3.2 数据可视化方法

使用 R 语言软件的 “ggplot2” 包等绘图工具,绘制 ADE 诱发时间图和说明书中未记载 ADE 的火山图,使结果更加清晰易懂,直观展示与分析 rhGH 在未成年人中的 ADE 信号。

2 结果

2.1 ADE报告的基本信息

共提取出 rhGH 的 ADE 报告 81 700 份,按上述数据筛选后得到 33 642 份未成年人使用 rhGH 相关的 ADE 报告,其中男性患者多于女性患者,患者年龄多集中于 7~15 岁 (74.11%),美国上报例数最多;自 2016 年以来,年度上报例数总体呈上升趋势,2018—2019 年上报例数最多;在上报的不良转归中,其他严重事件和住院时间延长的构成比最高,分别达到 18.78% 和 8.14%,在适应证中,GH 缺乏的构成比最高 (16.02%),见表 1。多数报告 (72.60%) 由消费者上报,医生、药师 2 类卫生专业人员的构成比仅 15.06%;在报告数排名前 20 位的 PT 层级 ADE 中,消费者上报的注射部位反应 (19.28%)、注射恐惧 (0.35%)、哭泣 (0.39%) 等方面的 ADE 比例较高,而卫生专业人员上报比例较高的 ADE 为胰岛素样生长因子升高 (5.51%)、低血糖 (0.83%)、骨密度升高 (1.47%) 和维生素 D 缺乏 (1.68%) 等。

2.2 rhGH相关ADE的的SOC分布

剔除与 ADE 无关的信号 (产品问题、社会问题等) 后,共获得 ADE 信号 358 个,涉及 21 个 SOC。其中各类检查对应信号数最多 (117 个),全身性疾病及给药部位各种反应对应的报告数最多 (3 621 份),见表 2。

2.3 ADE报告数及信号强度排名前20位的PT

ADE 报告数排名前 5 位的 PT 分别是注射部位反应、头痛、胰岛素样生长因子升高、生长迟缓、胰岛素样生长因子降低,与药品说明书的描述一致,新的 ADE 信号中报告数排名前 5 位的 PT 依次为血肌酐降低、哭泣、血碱性磷酸酶升高、攻击、注射恐惧,见表 3。

ADE 信号强度排名前 5 位的 PT 分别是血红蛋白分布宽度减少、淋巴增生、性生殖腺发育不全、透明质酸升高、中枢神经系统胚组织瘤,见表 4。

2.4 ADE诱导时间分布情况

排除不准确、缺失或未知的诱导时间报告后,共 5 399 份 ADE 报告记录了 ADE 的诱导时间。开始使用 rhGH 的 1 个月内出现 ADE 的比例最高,达到 35.34% ($n=1 908$),提示应特别

表1 未成年人rhGH相关ADE报告的基本信息

Table 1. Basic information on the rhGH ADE reports in minors

项目	报告数	构成比 (%)	项目	报告数	构成比 (%)
性别			上报年份		
男性	21 830	64.89	2014年	270	0.80
女性	11 398	33.88	2015年	940	2.79
未知	414	1.23	2016年	900	2.68
年龄 (岁)			2017年	1 466	4.36
0~3	1 517	4.51	2018年	2 546	7.57
4~6	3 016	8.96	2019年	2 236	6.65
7~9	5 634	16.75	2020年	2 154	6.40
10~12	10 111	30.05	2021年	3 792	11.27
13~15	10 703	31.81	2022年	5 554	16.51
16~17	2 661	7.91	2023年	8 125	24.16
体重 (kg)			2024年	5 653	16.81
0~	204	0.60	未知	6	0.02
10~	3 182	9.46	转归		
30~60	4 463	13.27	死亡	263	0.78
>60	975	2.90	危及生命	223	0.66
未知	24 818	73.77	残疾或先天畸形	130	0.39
上报人员			导致住院或延长住院时间	2 737	8.14
消费者	24 423	72.60	需作处置以防永久性损害	4	0.01
药师	891	2.65	其他严重的医疗事件	6 318	18.78
医生	4 176	12.41	未知	23 967	71.24
其他	4 152	12.34	适应证		
国家			GH缺乏	5 389	16.02
美国	23 264	69.15	身材矮小	1 641	4.88
哥伦比亚	2 873	8.54	特纳综合征	711	2.11
阿根廷	1 231	3.66	用途不明	1 830	5.44
未知	1 074	3.20	垂体机能减退	1 325	3.94
其他国家	5 200	15.46	其他	5 951	17.69
			未知	16 795	49.92

表2 rhGH相关 ADE 风险信号的SOC分布 (按报告数排序)

Table 2. SOC distribution of risk signals of rhGH ADE (ranked by frequency)

SOC	信号数	构成比 (%)	报告数	构成比 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应	21	5.87	3 621	25.57
各类检查	117	32.68	3 259	23.02
各类神经系统疾病	18	5.03	1 977	13.96
血液及淋巴系统疾病	15	4.19	1 480	10.45
精神病类	12	3.35	740	5.23
内分泌系统疾病	20	5.59	516	3.64
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	22	6.15	473	3.34
呼吸系统、胸及纵隔疾病	14	3.91	399	2.82
良性、恶性及性质不明的肿瘤	26	7.26	341	2.41
代谢及营养类疾病	12	3.35	339	2.39
感染及侵袭类疾病	11	3.07	290	2.05
皮肤及皮下组织类疾病	14	3.91	200	1.41
生殖系统及乳腺疾病	12	3.35	132	0.93
胃肠系统疾病	11	3.07	90	0.64
肾脏及泌尿系统疾病	4	1.12	81	0.57
免疫系统疾病	4	1.12	69	0.49
各种先天性家族性遗传性疾病	10	2.79	49	0.35
眼器官疾病	6	1.68	42	0.30
心脏器官疾病	4	1.12	23	0.16
耳及迷路类疾病	3	0.84	19	0.13
妊娠期、产褥期及围产期状况	2	0.56	19	0.13

表3 rhGH在未成年人中ADE报告数排名前20位的PT
Table 3. The top 20 PT with the highest frequency in ADE report of rhGH in minors

PT	报告数	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)
注射部位反应	4 231	5.27 (5.10, 5.45)	2.23 (2.18)
头痛	1 615	1.51 (1.43, 1.58)	0.57 (0.49)
胰岛素样生长因子升高	373	90.64 (80.08, 101.32)	5.97 (5.81)
生长迟缓	203	50.84 (43.97, 58.79)	5.23 (5.01)
胰岛素样生长因子降低	197	144.35 (122.99, 169.43)	6.15 (5.92)
脊柱侧凸	176	15.98 (13.74, 18.97)	3.83 (3.61)
血肌酐降低 ^a	148	25.20 (21.35, 29.74)	4.37 (4.13)
哭泣 ^a	132	2.46 (2.07, 2.92)	1.28 (1.02)
血碱性磷酸酶升高 ^a	130	3.98 (3.35, 4.73)	1.95 (1.69)
攻击 ^a	119	1.87 (1.56, 2.23)	0.88 (0.62)
注射恐惧 ^a	114	8.52 (7.08, 10.26)	2.97 (2.70)
维生素D降低 ^a	112	6.58 (5.46, 7.93)	2.63 (2.35)
异常行为 ^a	108	2.15 (1.78, 2.59)	1.08 (0.8)
低血糖	107	1.57 (1.30, 1.90)	0.64 (0.36)
食欲增加	106	3.77 (3.11, 4.57)	1.87 (1.59)
病毒感染	100	1.66 (1.37, 2.02)	0.72 (0.43)
血促甲状腺激素升高	98	5.92 (4.85, 7.22)	2.48 (2.18)
骨密度升高	97	97.13 (78.02, 120.92)	5.47 (5.15)
血葡萄糖降低	96	1.36 (1.12, 1.67)	0.44 (0.15)
血三酰甘油升高	95	4.34 (3.54, 5.32)	2.06 (1.76)

注：^a为药品说明书未记载的ADE。

表4 rhGH在未成年人中ADE信号强度排名前20位的PT (按ROR排序)
Table 4. The top 20 PT ranked by ADEs signal strength of rhGH in minors (ranked by ROR)

PT	报告数	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)
血红蛋白分布宽度减少 ^a	3	347.49 (77.77, 1 552.69)	1.98 (0.21)
淋巴增生	3	277.99 (66.43, 1 163.29)	1.97 (0.24)
性生殖腺发育不全 ^a	4	231.67 (69.76, 769.38)	2.28 (0.76)
透明质酸升高 ^a	3	198.56 (51.34, 767.92)	1.97 (0.28)
中枢神经系统胚组织瘤	3	173.74 (46.09, 654.94)	1.96 (0.29)
乳房脂肪沉积	3	154.44 (41.81, 570.49)	1.96 (0.31)
脐血肿 ^a	3	154.44 (41.81, 570.49)	1.96 (0.31)
肢端肥大	9	148.95 (70.28, 315.68)	3.21 (2.18)
胰岛素样生长因子降低	197	144.35 (122.99, 169.43)	6.15 (5.92)
颅咽管瘤	54	143.19 (105.51, 194.31)	5.20 (4.77)
获得性GH抵抗	3	138.99 (38.25, 505.08)	1.96 (0.32)
视隔发育不全	19	131.45 (78.97, 218.81)	4.07 (3.36)
骶滑脱	36	128.43 (88.77, 185.80)	4.77 (4.24)
偏身肥大	3	126.36 (35.25, 452.96)	1.95 (0.33)
获得性脊髓空洞症 ^a	4	109.02 (36.68, 324.01)	2.26 (0.83)
血25-羟胆钙化醇降低 ^a	60	99.81 (75.50, 131.94)	5.14 (4.74)
17-羟孕酮升高	3	99.28 (28.53, 345.50)	1.95 (0.35)
骨密度升高	97	97.13 (78.02, 120.92)	5.47 (5.15)
肝母细胞瘤 ^a	12	94.26 (50.67, 175.36)	3.49 (2.62)
血卵泡刺激素减低 ^a	22	93.57 (59.17, 147.95)	3.02 (1.98)

注：^a为药品说明书未记载的ADE。

关注患者使用 rhGH 后 1 个月内的 ADE，早期识别 rhGH 引起的 ADE，可减轻患儿可能发生的 ADE，见图 1-A。

2.5 高频未记载 ADE 的结果分析情况

药品说明书未记载部分高频出现的生殖系统及乳腺疾病、精神病类、心脏器官疾病（心血管病相关 PT）、各类检查（心血管病相关 PT）等 SOC 层级的 ADE，对同时满足两种方法的阳性信号按 PT 分类汇总，通过火山图进行可视化分析，结果显示，在生殖系统及乳腺疾病 SOC 层级中，报告数最多、显著性最高的是性早熟 [n=30，

ROR=32.96，95%CI (22.76， 47.75)]，见图 1-B。在心血管病相关方面，报告数前 3 位的是血碱性磷酸酶升高 [n=130，ROR=3.98，95%CI (3.35， 4.73)]、睡眠呼吸暂停综合征 [n=106，ROR=2.71，95%CI (2.24， 3.28)]、血三酰甘油升高 [n=95，ROR=4.38，95%CI (3.58， 5.36)]，显著性最高的是血 25-羟胆钙化醇降低 [n=60，ROR=99.81，95%CI (75.50， 131.94)]，见图 1-C。在精神疾病相关方面，尖叫 [n=36，ROR=4.44，95%CI (3.19， 6.16)] 的报告数、信号强度和显著性均为最高，见图 1-D。

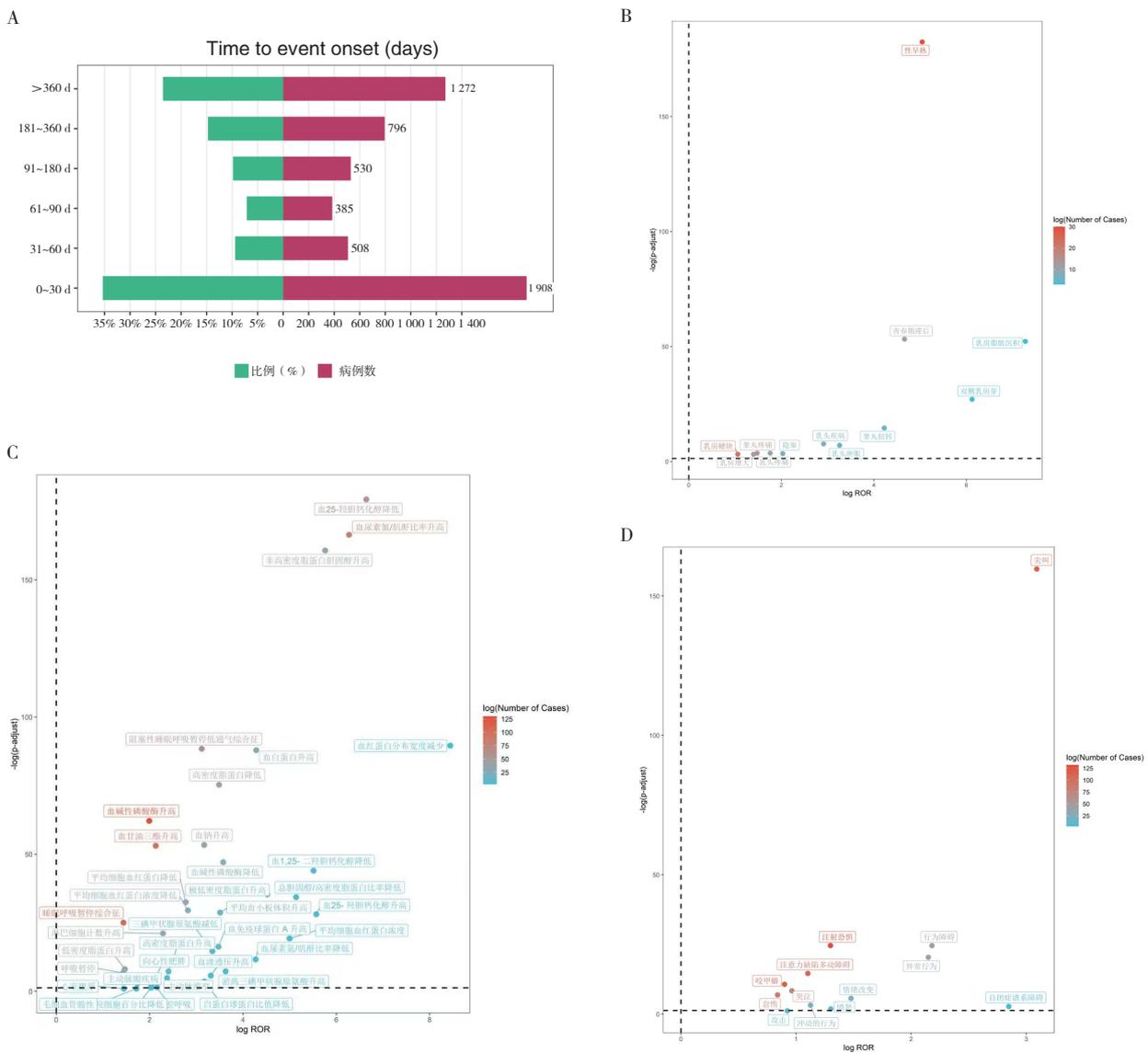


图1 rhGH相关 ADE 发生的时间分布情况以及药品说明书未记载的部分PT

Figure 1. Time distribution of rhGH-related ADE occurrence and undocumented part of the drug insert PT

注：A. ADE 发生的时间分布情况；B. 生殖系统及乳腺疾病相关PT；C. 心血管疾病相关PT；D. 精神病类PT。

3 讨论

2014 年第 3 季度至 2024 年第 2 季度, FAERS 数据库共收集到 33 642 份未成年人使用 rhGH 相关的 ADE 报告。其中, 男性患者多于女性患者, 这可能与真实世界中使用 rhGH 的人群比例有关; 患者年龄多集中于 7~15 岁 (74.11%), 这一分布与《儿童生长激素缺乏症诊治指南》中推荐的使用年龄段基本一致。报告来源以消费者为主 (72.60%), 且消费者倾向于报告主观症状 (如注射部位反应、异常行为) 或直接可感知的 ADE, 而卫生专业人员更关注需要客观检测或专业知识判断的 ADE (如胰岛素样生长因子升高、低血糖等)。目前, rhGH 在临床应用广泛, 且被认为安全性较好, 但转归方面, 死亡的构成比为 0.78%, 与现有临床证据存在一定差异。结合使用该药的适应证进行分析, 垂体功能减退的构成比为 7.86%, 其死亡率高于一般人群^[9], 说明 rhGH 所致死亡的构成比较高可能与其相关。

本次挖掘共获得 ADE 信号 358 个, 涉及 21 个 SOC。这些信号与 rhGH 说明书记载的 ADE 所累及的 SOC 基本吻合, 说明本研究结果较为可信。本研究发现, 在心血管疾病相关方面出现频次或强度较高的 ADE 分别是血碱性磷酸酶升高、睡眠呼吸暂停综合征、血三酰甘油升高、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征等, 尽管这些 ADE 的报告数量相对较少, 但其与 rhGH 的相关性较强, 仍需引起重视。在 rhGH 的临床使用中, 一些血象指标变化、精神相关问题等也值得关注。出现这些 ADE 的原因可能与骨骼代谢、胆固醇升高或者直接作用于脂肪组织等相关, 涉及多种生物学机制和个体差异^[10], 需要进一步进行机制研究和探讨。一项长期随访研究^[11]显示, 高剂量 [$> 50 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$] rhGH 治疗可能增加儿童患者蛛网膜下腔出血或脑内出血的风险, 尤其在低出生体重患儿中。然而, 荷兰、比利时和瑞典的多中心 SAGhE 队列研究^[12]提出异议, 指出在接受 rhGH 治疗的患者中, 大多数的死亡由自杀和事故导致, 而非心血管疾病。另一项纳入 24 232 例患者的 SAGhE 研究^[13]表明, 在 25 年的随访中, 患有 GHD 或特发性矮小症低风险患者的全因死亡率未增加, 而被诊断为小于胎龄儿的中风险患者全因死亡率显著增加, 高风险患者 (如

肿瘤相关疾病) 的死亡率进一步升高, 对于任何风险组, 死亡率与 rhGH 的平均日剂量或累积剂量无关。此外, Tidblad 等^[14]对 rhGH 治疗的患者心血管疾病发病率进行研究, 共纳入 53 444 例 (包括 3 408 例患者和 50 036 例年龄及性别匹配的普通人群对照组), 随访 25 年, 结果显示, 在记录的 1 809 例次心血管事件中, 患者心血管疾病发病率为 25.6/10 000, 对照组为 22.6/10 000, 与对照组相比, 患者所有心血管事件的校正风险比更高, 表明长时间的 rhGH 治疗、总累积剂量与更高的心血管疾病风险相关。综上所述, 关于使用 rhGH 是否会导致心血管疾病尚无明确结论。现有的研究证据表明, 短期使用 rhGH 引起心血管 ADE 的风险较低, 但其影响因素较多, 包括患者是否有潜在合并症、产品质量, 甚至受到国家或地区地方人群健康差异的影响, 需要结合患者自身情况权衡利弊使用^[3, 15]。

本研究在生殖系统及乳腺疾病 SOC 层级中检出新的 ADE 信号主要是性早熟、性生殖腺发育不全和乳房硬块, 目前药品说明书中尚未记载 rhGH 在该 SOC 层级中的导致 ADE 信息。现有的证据表明, rhGH 可以用作辅助生殖中的促性腺激素, 特别是在卵巢反应不佳的患者中^[16]。此外, rhGH 能通过上调促性腺激素受体的表达来增强颗粒细胞对促性腺激素的反应性, 提示其可能与内分泌信号系统之间存在一定的调节关系^[17]。虽然 rhGH 在改善 GHD 和小于胎龄儿等方面取得了显著疗效, 但其在生殖系统及乳腺疾病 SOC 层级的潜在 ADE 仍需要高度重视。在一项小样本的研究中, 健康男性连续 3 周皮下注射 rhGH, 剂量按 0.01 、 0.02 、 $0.03 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ 递增, 观察到 rhGH 及其主要的下游调控因子 - 胰岛素生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 会影响血清促性腺激素浓度, 也有研究表明 rhGH 治疗可以减小睾丸体积和诱发高促性腺激素功能减退症^[18-19], 与本研究发现新的 ADE 类似。Albrecht 等^[20]对 188 例青春期 GHD 的男童进行 GH 激发试验 (前 7 d 接受庚酸睾酮治疗), 结果发现 5 例男童出现 ADE, 包括 2 例严重低流量阴茎异常勃起并需要干预, 1 例自限性阴茎异常勃起, 2 例睾丸疼痛, ADE 发生率为 2.7%, 且有无 ADE 男童之间的血清睾酮水平没有明显差异。另一项纳入 8 例先天性发育迟缓或特发性矮小男童

的回顾性研究^[21]中,患儿均使用 rhGH 治疗,根据治疗前后及至青春期发育完成后的资料结果显示,除 1 例患儿出现精液异常外,其余患儿表现出正常的睾丸体积和激素水平。因此,需要更多大样本、多中心的临床试验,以验证 rhGH 与生殖系统 ADE 的相关性,并及时更新药品说明书。

rhGH 在精神病类 SOC 层级导致的 ADE 也备受关注,药品说明书中已记载焦虑、抑郁甚至自残想法等常见 ADE,但未记载本研究检出的哭泣、攻击、注射恐惧、尖叫等 ADE 信号。这些 ADE 可能会影响患者及家庭的生活质量,必要时需要进行一定的临床干预,目前尚无确切证据明确 rhGH 导致精神病类 ADE 的机制。rhGH 可显著改变患者体内激素水平,尤其是 GH/IGF-1。这些激素不仅影响身体的生长和代谢,还会通过血脑屏障进入中枢神经系统,影响神经元的功能和行为表现。研究^[22-23]表明,IGF-1 在大脑中具有神经保护作用,并参与神经元的生长和突触可塑性,然而,激素水平的急剧变化可能导致神经回路失调,从而引发情绪和行为的异常。另外,不同个体对 rhGH 的反应存在显著差异,这可能与基因、年龄、性别和既往精神疾病史等因素有关。儿童和青少年的大脑仍处于发育阶段,可能对激素水平的变化更敏感,而女性由于激素周期的波动,可能更易出现情绪波动和精神病类 ADE。通过早期识别、个体化治疗、多学科合作和心理支持等综合管理策略,可有效减少精神病类 ADE 的发生,提高治疗效果。

本研究仍具有多种局限性:① FAERS 数据库为 ADE 的自发性报告系统,本研究收集的 ADE 报告数据中 70% 以上由消费者上报,其数据质量无法保证,可能会造成统计结果的偏倚^[24];②报告主要来自美国,国内上报的 ADR 报告数据较少,本研究结果可能不完全适用于我国人群;③该数据库中可能存在漏报、重复报告和 information 不准确的情况;④部分受媒体关注点和文献报道的 ADE 可能会影响报告行为。

综上,本研究基于真实世界对未成年人使用 rhGH 的 ADE 数据进行挖掘并分析,发现其 ADE 主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、各类神经系统疾病等方面,与说明书记载的基本一致。另外,本研究还补充了未被药品说明书记载的 ADE,涉及精神病类、各类检查、

生殖系统及乳腺疾病、心脏器官疾病等,提示用药过程中应加强对行为变化、血象异常等的监测,卫生专业人员应指导患者如何早期识别 ADE 症状,及时采取对应措施,提高 rhGH 在临床使用的安全性。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Ranke MB, Wit JM. Growth hormone – past, present and future[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 285–300. DOI: [10.1038/nrendo.2018.22](https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.22).
- 2 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中国儿童生长激素缺乏症诊治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(1): 5–11. [The Subspecialty Group of Endocrinology, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pediatric growth hormone deficiency[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2024, 62(1): 5–11.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112140-20230914-00183](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20230914-00183).
- 3 Bamba V, Kanakatti Shankar R. Approach to the patient: safety of growth hormone replacement in children and adolescents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(3): 847–861. DOI: [10.1210/clinem/dgab746](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab746).
- 4 Huh K, Nah WH, Xu Y, et al. Effects of recombinant human growth hormone on the onset of puberty, leydig cell differentiation, spermatogenesis and hypothalamic KISS1 expression in immature male rats[J]. *World J Mens Health*, 2021, 39(2): 381–388. DOI: [10.5534/wjmh.200152](https://doi.org/10.5534/wjmh.200152).
- 5 Patel NM, Stottlemeyer BA, Gray MP, et al. A pharmacovigilance study of adverse drug reactions reported for cardiovascular disease medications approved between 2012 and 2017 in the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS) database[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(2): 309–322. DOI: [10.1007/s10557-021-07157-3](https://doi.org/10.1007/s10557-021-07157-3).
- 6 魏安华, 曾露, 王璐, 等. 基于 FAERS 数据库的替诺福韦二吡呋酯和丙酚替诺福韦不良事件分析及肾脏安全性比较[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(12): 1362–1370. [Wei AH, Zeng L, Wang L, et al. Comparison of adverse events and renal safety between tenofovir disoproxil and tenofovir propofol based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(12): 1362–1370.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202312006](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202312006).
- 7 Shu YM, He XC, Liu YX, et al. A real-world disproportionality analysis of olaparib: data mining of the public version of FDA adverse event reporting system[J]. *Clin Epidemiol*, 2022, 14: 789–802. DOI: [10.2147/CLEP.S365513](https://doi.org/10.2147/CLEP.S365513).
- 8 陈欢, 文朋. 基于 BCPNN 法对来迪派韦 / 索磷布韦药物警戒信号的挖掘[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(16): 1631–1636.

- [Chen H, Wen P. Pharmacovigilance signal detection of ledipasvir/sofosbuvir based upon Bayesian confidence propagation neural network[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(16): 1631–1636.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2021.16.07](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2021.16.07).
- 9 Fleseriu M, Christ-Crain M, Langlois F, et al. Hypopituitarism[J]. Lancet, 2024, 403(10444): 2632–2648. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)00342-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00342-8).
 - 10 Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2021, 22(1): 101–108. DOI: [10.1007/s11154-020-09604-2](https://doi.org/10.1007/s11154-020-09604-2).
 - 11 Säwendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, the Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(2): E213–E217. DOI: [10.1210/jc.2011-2882](https://doi.org/10.1210/jc.2011-2882).
 - 12 Carel JC, Ecosse E, Landier F, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(2): 416–425. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1995>.
 - 13 Säwendahl L, Cooke R, Tidblad A, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(8): 683–692. DOI: [10.1016/S2213-8587\(20\)30163-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30163-7).
 - 14 Tidblad A, Bottai M, Kieler H, et al. Association of childhood growth hormone treatment with long-term cardiovascular morbidity[J]. JAMA Pediatr, 2021, 175(2): e205199. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2020.5199](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5199).
 - 15 Rogol AD. Safety of rhGH, early vs late: the hare seems fine, but what about the tortoise?[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(6): e2450–e2451. DOI: [10.1210/clinem/dgab116](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab116).
 - 16 Chang CW, Sung YW, Hsueh YW, et al. Growth hormone in fertility and infertility: mechanisms of action and clinical applications[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1040503. DOI: [10.3389/fendo.2022.1040503](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1040503).
 - 17 Pan P, Huang X. The clinical application of growth hormone and its biological and molecular mechanisms in assisted reproduction[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10768. DOI: [10.3390/ijms231810768](https://doi.org/10.3390/ijms231810768).
 - 18 Andreassen M, Frystyk J, Faber J, et al. Growth hormone (GH) activity is associated with increased serum oestradiol and reduced anti-Müllerian hormone in healthy male volunteers treated with GH and a GH antagonist[J]. Andrology, 2013, 1(4): 595–601. DOI: [10.1111/j.2047-2927.2013.00096.x](https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00096.x).
 - 19 Bertelloni S, Baroncelli GI, Viacava P, et al. Can growth hormone treatment in boys without growth hormone deficiency impair testicular function?[J]. J Pediatr, 1999, 135(3): 367–370. DOI: [10.1016/s0022-3476\(99\)70136-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70136-8).
 - 20 Albrecht A, Penger T, Marx M, et al. Short-term adverse effects of testosterone used for priming in prepubertal boys before growth hormone stimulation test[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31: 21–24. DOI: [10.1515/jpem-2017-0280](https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0280).
 - 21 Radicioni AF, Paris E, De Marco E, et al. Testicular function in boys previously treated with recombinant-human growth hormone for non-growth hormone-deficient short stature[J]. J Endocrinol Invest, 2007, 30(11): 931–936. DOI: [10.1007/BF03349240](https://doi.org/10.1007/BF03349240).
 - 22 Christiansen LI, Holmqvist B, Pan X, et al. Insulin-like growth factor-1 supplementation promotes brain maturation in preterm pigs[J]. eNeuro, 2023, 10(4): ENEURO.0430–22.2023. DOI: [10.1523/ENEURO.0430-22.2023](https://doi.org/10.1523/ENEURO.0430-22.2023).
 - 23 Merino E, Raya-Salom D, Teruel-Martí V, et al. Effects of acute stress on the oscillatory activity of the hippocampus-amygdala-prefrontal cortex network[J]. Neuroscience, 2021, 476: 72–89. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2021.09.009](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.09.009).
 - 24 章萌, 聂晓璐, 刘佐相, 等. 中美两国 2009—2020 年不同人群 ADR/ADE 报告分析及对中国药物警戒工作的启示 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(12): 808–814. [Zhang M, Nie XL, Liu ZX, et al. Analysis of adverse drug reactions or adverse drug events of different populations in China and the United States from 2009 to 2020 and implications for pharmacovigilance in China[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(12): 808–814.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.005](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.005).

收稿日期: 2024 年 07 月 10 日 修回日期: 2025 年 01 月 21 日
本文编辑: 杨燕 洗静怡