

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.23.021

基于 FAERS 的二肽基肽酶-4 抑制剂相关自身免疫性大疱性皮肤病事件数据挖掘研究*

周灵妍^{1,2}, 吴斌², 何治尧², 徐珽^{2,Δ}

(1. 四川大学华西临床医学院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院临床药理学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 为临床安全使用二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂抗2型糖尿病药物提供参考。方法 从美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中提取2004年第1季度至2018年第4季度(共60个季度)的数据,通过MedEx药品名称标准化、MedDRA不良事件系统分类等对数据进行分析筛选,得到DPP-4抑制剂相关自身免疫性大疱性皮肤病(AIBDs)事件,采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法进行信号检测。结果 共提取到DPP-4抑制剂相关AIBDs事件383条,其中西格列汀178条(0.20%),维格列汀128条(14.81%),阿格列汀51条(2.81%),沙格列汀13条(0.18%)和利格列汀13条(0.54%);2个首选语(天疱疮和类天疱疮)检索到药品不良事件(ADE)报告,5种DPP-4抑制剂类药品均在“类天疱疮”提示信号,西格列汀在“天疱疮”提示信号。结论 应重视DPP-4抑制剂相关AIBDs事件风险,加强临床用药监测,以便及时发现和处理ADE。

关键词:二肽基肽酶-4抑制剂;天疱疮;类天疱疮;不良事件报告系统;数据挖掘

中图分类号:R986

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)23-0077-05

Data Mining of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Related Adverse Events of Autoimmune Bullous Dermatoses Based on FAERS

ZHOU Lingyan^{1,2}, WU Bin², HE Zhiyao², XU Ting²

(1. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus(T2DM). Methods A total of 60 quarters of FAERS data from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2018 were downloaded. After drug names standardized by MedEx and adverse events classified by MedDRA, the autoimmune bullous dermatoses(AIBDs) related to DPP-4 inhibitors were searched and the safety signals were detected by ROR and PRR methods. Results A total of 383 AIBDs events related to DPP-4 inhibitors were obtained, including 178(0.20%) reports for sitagliptin, 128(14.81%) reports for vildagliptin, 51(2.81%) reports for alogliptin, 13(0.18%) reports for saxagliptin and 13(0.54%) reports for linagliptin. Adverse drug events(ADE) were detected in 2 phosphotransferase system(PTs) domains(pemphigus and pemphigoid), all the five DPP-4 inhibitors had signal detected in pemphigoid, and sitagliptin had signal detected in pemphigus. Conclusion It is suggested that more attention should be paid to the AIBDs events related to DPP-4 inhibitors, and the monitoring of clinical drug use should be strengthened to detect and deal with ADE in time.

Key words: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; pemphigoid; pemphigus; adverse event report system; data mining

列汀类药物,即二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂,一疗法或与其他抗糖尿病药物(通常为二甲双胍)联用^[11],是一类治疗2型糖尿病(T2DM)的口服降糖药,可用于单常用品种有西格列汀、利格列汀、维格列汀、沙格列汀、

*基金项目:2018年四川省干部保健科研课题[川干研2018-104]。

第一作者:周灵妍,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学与循证药学,(电子信箱)379705704@qq.com。

Δ通信作者:徐珽,男,博士研究生,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)tingx2009@163.com。

- Evidence for involvement of mu, delta and kappa receptors[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1989, 248(3):1269-1275.
- [8] TEGEDER I, MEIER S, BURIAN M, et al. Peripheral opioid analgesia in experimental human pain models[J]. Brain, 2003, 126:1092-1102.
- [9] HENNEBERG SW, HOLE P, MADSEN DHI, et al. Epidural morphine for postoperative pain relief in children[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1993, 37(7):664-667.
- [10] SWAIN S, NAG DS, SAHU S, et al. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends[J]. World J Clin Cases, 2017, 5(8):307-323.
- [11] HONG D, FLOOD P, DIAZ G. The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia[J]. Anesth Analg, 2008, 107(4):1384-1389.
- [12] RAUCH E. Intrathecal hydromorphone for postoperative analgesia after cesarean delivery: a retrospective study[J]. AANA J, 2012, 80(Suppl 4):S25-S32.

(收稿日期:2020-07-22)

阿格列汀等。DPP-4 抑制剂能使 DPP-4 失活,阻碍其对胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和抑胃肽(GIP)的降解,促进胰岛素分泌的同时抑制胰高血糖素的产生,以控制血糖^[2]。DPP-4 抑制剂不会引起低血糖,对胃肠道影响较小,且口服生物利用度与进食无关,尤其适合老年人使用。自身免疫性大疱性皮肤病(AIBDs)是一类以皮肤和/或黏膜内黏附分子为靶点的自身抗体所引起的异质性皮肤病,根据靶向的黏附分子和起水泡位置可分为天疱疮病和类天疱疮病两大类^[3]。无论是天疱疮病还是类天疱疮病,女性发病率均高于男性^[4]。大疱性类天疱疮(BP)是最常见的类天疱疮病,主要表现为全身皮下弥漫性紧张型水泡,破裂后留下糜烂皮损^[5-6]。BP 多发于 70 岁以上的老年人,发病率与年龄呈正相关,80 岁以上人群中,每年每百万人中有 190~312 人患病^[7]。近年来的研究提示,DPP-4 抑制剂可能与 BP 相关^[8-10]。2019 年 5 月,新西兰药品和医疗器械安全管理局(Medsafe)也对列汀类药物的 BP 风险发出警告^[11]。本研究中拟着眼于 DPP-4 抑制剂对 AIBDs 的影响,开展基于大数据的 AIBDs 挖掘研究。不良事件报告系统(AERS)是目前收集药品不良事件(ADE)相关数据最有效的系统,为了加强药品上市后的安全监测,世界各国也逐渐形成了基于 AERS 大数据的 ADE 信号挖掘方法^[12-14]。美国食品和药物管理局(FDA)的 AERS(FAERS)因数据量大且免费对外开放而成为数据挖掘应用最广泛的数据库之一。本研究中拟挖掘 FAERS 中 DPP-4 抑制剂相关 AIBDs 事件的数据,为 DPP-4 抑制剂类药物的临床安全使用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

ADE 源数据:数据来源于 FAERS,提取 2004 年第 1 季度至 2018 年第 4 季度(共 60 个季度)的 ASC II 数据,选择个人信息记录(DEMO)、不良事件记录(REAC)和药物使用记录(DRUG)3 个子数据集进行分析。

药品 ADE 编码系统:FAERS ADE 数据采用国际人用药品注册技术协调会(ICH)国际医学用语词典(MedDRA)的首选语进行编码。本研究即基于首选语进行数据提取和统计与分析。

DPP-4 抑制剂药品来源:用于 T2DM 治疗的 DPP-4 抑制剂类药物中,选择世界卫生组织(WHO)ATC 编码中 A10BH 项下单一成分的西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀、吉格列汀和依格列汀进行研究。

1.2 数据处理

数据预处理:根据 FAERS 说明文件去除 DEMO 表重复报告。采用 Medex_UIMA_1.3.7 系统对 DRUG 列表中

各个药品名称进行标准化处理,并赋予其 RxCUI 编码^[15]。

药品提取:筛选标准化 DRUG 列表中的西格列汀(sitagliptin, RxCUI=593 411)、维格列汀(vildagliptin, RxCUI=596554)、沙格列汀(saxagliptin, RxCUI=857974)、阿格列汀(alogliptin, RxCUI=1 368 001)、利格列汀(linagliptin, RxCUI=1 100 699)、吉格列汀(gemigliptin, RxCUI 尚无)和依格列汀(evogliptin, RxCUI 尚无)的记录作为目标药品。

ADE 提取:筛选 REAC 表中首选语编码为 10004265(良性家族性天疱疮)、10034277(类天疱疮)、10034280(天疱疮)、10057056(副肿瘤性天疱疮)和 10067776(眼天疱疮)的记录作为 AIBDs 相关 ADE。

信号分析:本研究中采用比例失衡分析(DPA)法中的报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法对 DPP-4 抑制剂类药物 ADE 信号进行计算,该算法基于比值失衡四格表(见表 1)。ROR 法双侧检验 95% 可信区间下限 ≥ 1 时提示信号;PRR 法的报告数 ≥ 3 , $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 提示信号,当 ROR 法和 PRR 法同时检出信号时确定为检出信号^[16]。计数资料采用率(%)表示,计量资料采用 $\bar{X} \pm s$ 和中位数 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示。根据 DRUG 表计算处方日剂量(PDD),2018 年,WHO ATC&DDD 索引系统确定限定日剂量(DDD),采用 PDD/DDD 值对药物日剂量水平进行评价。采用 Graphpad Prism 8.0.2 和 Microsoft Excel 2016 软件进行统计与分析。

表 1 比值失衡四格表

药品类别	目标不良事件报告数	其他事件报告数	合计
DPP-4 抑制剂	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

$$ROR = \frac{a}{b} \div \frac{c}{d}, ROR 95\% CI = \exp^{[\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}]};$$

$$PRR = \frac{a}{a+b} \div \frac{c}{c+d},$$

$$PRR 95\% CI = \exp^{[\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}}]}。$$

2 结果

2.1 ADE 报告情况

FAERS 数据库中 2004 年至 2018 年的药品 ADE 报告共 9 289 249 条,其中吉格列汀和依格列汀未检出 AIBDs 相关事件报告;其余 5 种 DPP-4 抑制剂所有事件报告数(目标事件报告数)分别为西格列汀 89 860 条(178 条,0.20%),维格列汀 871 条(128 条,14.81%),沙格列汀 7 070 条(13 条,0.18%),阿格列汀 1 780 条(51 条,2.81%),利格列汀 2 410 条(13 条,0.54%)。详见表 2 和图 1。

表2 5种DPP-4抑制剂AIBDs事件报告基本信息

维度	亚类	报告例数[例(%)]					
		合计	西格列汀	维格列汀	沙格列汀	阿格列汀	利格列汀
报告例数	2008年至2018年	383	178(46.48)	128(33.42)	13(3.39)	51(13.32)	13(3.39)
性别	男	189	101(53.44)	40(21.16)	7(3.70)	30(15.87)	11(5.82)
	女	143	61(42.66)	61(42.66)	4(2.80)	15(10.49)	2(1.40)
	不清楚	51	16(31.37)	27(52.94)	2(3.92)	6(11.76)	0(0)
年龄	$\bar{X} \pm s$	74 ± 9	74 ± 10	72 ± 8	80 ± 9	79 ± 9	75 ± 7
	$M(P_{25} \sim P_{75})$	76(69 ~ 82)	76(70 ~ 80)	72(64 ~ 79)	81(80 ~ 90)	82(76 ~ 82)	79(72 ~ 79)
报告者	其他健康专家	163	55(33.74)	87(53.37)	5(3.07)	6(3.68)	10(6.13)
	医师	133	55(41.35)	35(26.32)	5(3.76)	38(28.57)	0(0)
	消费者	70	59(50.00)	5(7.14)	3(4.29)	2(2.86)	1(1.43)
	药师	14	7(50.00)	0(0)	0(0)	5(35.71)	2(14.29)
	不清楚	3	2(66.67)	1(33.33)	0(0)	0(0)	0(0)
报告国 (前三)	法国	131	72(54.96)	54(41.22)	5(3.82)	0(0)	0(0)
	日本	101	50(49.50)	8(7.92)	4(3.96)	37(36.63)	2(1.98)
	西班牙	34	8(23.53)	25(73.53)	1(2.94)	0(0)	0(0)

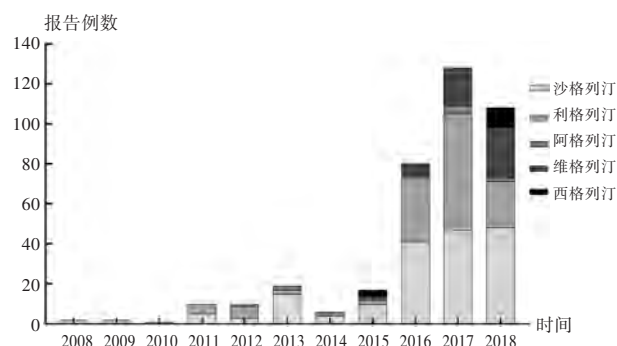


图1 2008年至2018年5种DPP-4抑制剂相关AIBDs事件报告数量

2.2 信号检测结果

经PRR法和ROR法信号检验,共报告类天疱疮362例,5种DPP-4抑制剂均检出信号;报告天疱疮

21例,仅检出西格列汀信号。详见表3。

2.3 药物使用剂量分析

118例报告有详细的日剂量数据,其中沙格列汀和利格列汀的平均/中位日剂量与WHO推荐值(5 mg/5 mg)一致,但报告病例数量太少(3例和2例);西格列汀和阿格列汀的平均/中位日剂量均低于WHO推荐值(100 mg/25 mg);维格列汀的平均日剂量高于WHO推荐值(100 mg),但有1例2 000 mg日剂量的报告。详见表4。

2.4 合并用药分析

AIBDs病例合并用药频率最高的药品为抗糖尿病药物,包括二甲双胍、格列美脲、格列本脲、格列齐特和吡格列酮。除降糖药外,利尿剂、肾素-血管紧张素系统

表3 5种DPP-4相关AIBDs事件信号检测结果

药品名称	报告例数(例)	PRR	PRR 95% CI	ROR	ROR 95% CI	χ^2 值
西格列汀	157	13.81	11.75 ~ 16.23	13.86	11.78 ~ 16.29	1 748.73
维格列汀	129	581.18	493.13 ~ 684.96	682.05	563.32 ~ 825.81	70 872.45
沙格列汀	13	6.87	3.99 ~ 11.85	6.88	3.99 ~ 11.88	64.93
阿格列汀	50	106.66	80.92 ~ 140.58	109.71	82.59 ~ 145.74	5 129.88
利格列汀	13	20.18	11.72 ~ 34.74	20.28	11.74 ~ 35.03	235.75
西格列汀*	21	3.88	2.52 ~ 5.97	3.88	2.52 ~ 5.97	43.97

注:*表示首选语为天疱疮,其余为类天疱疮。

表4 AIBDs事件中5种DPP-4抑制剂使用剂量分析

药品名称	报告剂量 例数(例)	WHO- DDD 值(mg)	日剂量(mg)		PDD/DDD 值	
			$\bar{X} \pm s$	$M(P_{25} \sim P_{75})$	$\bar{X} \pm s$	$M(P_{25} \sim P_{75})$
西格列汀	78	100	71.25 ± 26.71	50.00(50.00 ~ 100.00)	0.71 ± 0.27	0.50(0.50 ~ 1.00)
维格列汀	13	100	226.92 ± 533.31	100.00(50.00 ~ 100.00)	2.27 ± 5.33	1.00(0.50 ~ 1.00)
沙格列汀	3	5	5.00 ± 0.00	5.00(5.00 ~ 5.00)	1.00 ± 0.00	1.00(1.00 ~ 1.00)
阿格列汀	22	25	16.48 ± 8.31	12.50(7.81 ~ 25.00)	0.66 ± 0.33	0.50(0.31 ~ 1.00)
利格列汀	2	5	5.00 ± 0.00	5.00(5.00 ~ 5.00)	1.00 ± 0.00	1.00(1.00 ~ 1.00)

抑制剂和钙离子通道阻滞剂等降压药合用的频率也很高。其中,雷米普利的药品说明书提示有极少天疱疮 ADR 发生;有病例对照研究提示,呋塞米有诱发 BP 的风险^[17-18]。其他合并使用的药物还包括调血脂药、抗血栓药和抗酸药等。目前,除雷米普利和呋塞米外,合并使用的前 10 种药品(见表 5),其药品说明书中 ADR 尚未记载 AIBDs,检索 CNKI、VIP、万方和 PubMed 等数据库均未发现诱发 AIBDs 的相关报道;一项基于芬兰全境人群的研究证明,单用二甲双胍与 AIBDs 的发生无关^[19],且文献[20]提出他汀类药物或治疗 BP 有效,故引发 AIBDs 的可能性较小。

表 5 DPP-4 抑制剂相关 AIBDs 事件合并使用前 10 位药品
[例(%), n=383]

药品名称	报告例数	药品名称	报告例数
二甲双胍	192(50.13)	劳拉西泮	27(7.05)
氢氯噻嗪	41(10.70)	格列美脲	26(6.79)
雷米普利	29(7.57)	呋塞米	24(6.27)
格列齐特	27(7.05)	阿司匹林	26(6.79)
辛伐他汀	27(7.05)	阿托伐他汀钙	19(4.96)

3 讨论

3.1 报告病例信息

本研究中分析以 T2DM 为主要适应证的 DPP-4 抑制剂。T2DM 通常发生于 45 岁后,78 岁发病率达 43%^[21-22]。纳入的病例报告中,平均年龄为 74 岁,中位年龄为 76 岁, P_{25} 为 69 岁, P_{75} 为 82 岁,基本符合目标患者的年龄特征;虽然 AIBDs 多发于女性,但本研究结果显示性别无显著差异,提示临床应对不同性别的老年患者应予以相同程度的重视。

DPP-4 抑制剂相关类天疱疮事件报告数量自 2016 年起突然增多,近两年的报告数均超过 100 例。从报告者角度分析,其他健康专家、医师、消费者及药师报告占比分别为 42.56%, 34.73%, 18.28%, 3.66%, 提示其中潜在药学监护点也可能为药师服务提供新的机会。从报告国家来看,报告例数排名前三的分别为法国、日本和西班牙,而天疱疮年均发病率前三的国家或地区分别为北美[犹太人种(32 例/百万人)]、以色列(16.1 例/百万人)和伊朗(10 例/百万人)^[23];类天疱疮为英国(42.8 例/百万人)、美国(明尼苏达州,24 例/百万人)和法国(3 个地区,21.7 例/百万人)^[17]。发病率与报告数量在地区上并未表现出明显的相关性,故可排除区域自然发病差异带来的影响。

3.2 DPP-4 抑制剂与 AIBDs 不良事件

检索 MedDRA 中 AIBDs 不良事件相关的 5 个首选语,其中 2 个检索到 ADE 报告。在“类天疱疮”事件中均

检出 5 种 DPP-4 抑制剂药品信号,在“天疱疮”事件中有西格列汀信号检出。

类天疱疮为 DPP-4 抑制剂类药品说明书中没有的严重 ADR,尚不清楚其病理机制。有研究认为,DPP-4 抑制剂可能会通过改变表皮基底膜的抗原性质或调节免疫反应,导致类天疱疮的发生^[24-25]。本研究结果显示,类天疱疮风险信号强度排为维格列汀>阿格列汀>利格列汀>西格列汀>沙格列汀。维格列汀和阿格列汀的类天疱疮风险信号强度较高,提示有较强关联,故使用这两种药品时应特别注意患者的皮肤病变情况。

西格列汀检出天疱疮风险信号。与类天疱疮不同,天疱疮的好发人群多为 20~40 岁的青中年患者,而类天疱疮多发于 70 岁以上的老年人^[3-4]。类天疱疮为尼氏征阴性,病理组织显示表皮下水疱,皮损表现为紧张型水疱;天疱疮为尼氏征阳性,显示表皮内水疱,皮损表现为不易愈合的松弛型水疱。报告的 21 例天疱疮患者中,有 9 例合并使用西格列汀和雷米普利。由于雷米普利有诱发天疱疮的风险,且根据现有数据无法判断天疱疮发生的具体原因,故临床用药时应更加警惕。

目前,中国关于 DPP-4 抑制剂与 AIBDs 事件相关性的报道较少。一项基于台湾全民健康保险研究数据库的回顾性队列研究分析了 2009 年 1 月至 2015 年 12 月 31 700 例 T2DM 患者的临床资料,其中 6 340 例患者使用了 DPP-4 抑制剂,25 360 例患者未使用^[26]。研究结果显示,DPP-4 抑制剂的使用与 BP 的发生显著相关,且诱发 BP 的风险大小顺序为维格列汀>沙格列汀>西格列汀>利格列汀,阿格列汀与 BP 在统计学上无显著相关性。由于阿格列汀 2015 年才在台湾地区获批上市,其结果可能受样本量的限制而出现假阴性,故仍需进一步研究。另一项台湾人群的回顾性队列研究发现,患有中风、癫痫、帕金森病的老年 T2DM 患者,由 DPP-4 抑制剂引发 BP 的风险高于无上述基础疾病的患者,故临床用药过程中应当更加注意有神经系统疾病的老年患者^[27]。

3.3 研究局限性

由于 FAERS 数据来源的多样性导致某些数据项(如用药时间)可能存在缺失现象,难以分析合并使用某些同样具有诱发 AIBDs 风险药品的报告。FAERS 中漏报、低报的情况也会使分析结果存在信号低估的可能。此外,虽然本研究结果提示 DPP-4 抑制剂类药物与 AIBDs 事件有显著相关性,但其因果关联仍需进一步做前瞻性研究的验证和评估。

3.4 小结

本研究中基于 FAERS 大数据信号挖掘的方法,评

价临床治疗 T2DM 常用的 DPP-4 抑制剂与 AIBDs 事件发生的关联性,为上市后药品的安全评价提供了新的思路,以期促进 DPP-4 抑制剂类药物的临床安全使用。

参考文献:

- [1] BAPTIST GALLWITZ. DPP-4 inhibitors in clinical use. Therapy without the risk of hypoglycaemia[J]. Pharmazie in Unserer Zt, 2010,39(2):114-118.
- [2] MUNIR KM, LAMOS EM. Diabetes type 2 management: what are the differences between DPP-4 inhibitors and how do you choose? [J]. Expert Opin Pharmacol, 2017, 18(9):839-841.
- [3] IZUMI K, BIEBER K, LUDWIG RJ. Current Clinical Trials in Pemphigus and Pemphigoid[J]. Front Immunol, 2019, 10:978.
- [4] ZHAO CY, MURRELL DF. Autoimmune blistering diseases in females: a review[J]. Int J Womens Dermatol, 2015, 1(1):4-12.
- [5] ZENZO GD, TORRE RD, ZAMBRUNO G, et al. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench[J]. Clin Dermatol, 2012, 30(1):3-16.
- [6] ZHAO CY, MURRELL DF. Advances in understanding and managing bullous pemphigoid[J]. F1000Res, 2015, 4: F1000 Faculty Rev - 1313.
- [7] KRIDIN K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations[J]. Immunol Res, 2018, 66(1):6-17.
- [8] LEE SG, LEE HJ, YOON MS, et al. Association of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Use With Risk of Bullous Pemphigoid in Patients With Diabetes[J]. Jama Dermatol, 2019, 155(2):172-177.
- [9] CARNOVALE C, MAZHAR F, ARZENTON E, et al. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic/pharmacokinetic assessment through an analysis of the vigibase[J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(11):1099-1108.
- [10] KRIDIN K, BERGMAN R. Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients[J]. Jama Dermatol, 2018, 154(10):1152-1158.
- [11] Medsafe. Bullous pemphigoid - A blistering problem[EB/OL]. (2019-05-07) [2020-02-01]. <https://msd-safe.govt.nz/profs/PUArticles/March2019/Bullous%20pemphigoid%20blistering%20problem.htm>.
- [12] JI HH, TANG XW, DONG Z, et al. Adverse Event Profiles of Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Monoclonal Antibodies Alone or in Combination: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to FAERS[J]. Clin Drug Invest, 2019, 39(3):319-330.
- [13] LERTXUNDI U, EREZUMA I, HERNANDEZ R, et al. Antipsychotics and pituitary tumors: an analysis of the European pharmacovigilance database (EudraVigilance) [J]. Int Clin Psychopharm, 2019, 34(2):89-92.
- [14] SUBEESH V, MAHESWARI E, SINGH H, et al. Novel Adverse Events of Iloperidone: A Disproportionality Analysis in US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database[J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(1):21-26.
- [15] 吴斌, 吴逢波, 罗敏, 等. MedEx 在 FAERS 药品名称标准化中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(19):1989-1992.
- [16] MENG L, HUANG J, JIA YT, et al. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. Int J Clin Pract, 2019, 73(5):e13331.
- [17] BAZ K, IKIZOGLU G, KAYA TI, et al. Furosemide-induced bullous pemphigoid[J]. J Eur Acad Dermatol, 2002, 16(1):81-82.
- [18] LEE JJ, DOWNHAM TF. Furosemide-induced bullous pemphigoid: case report and review of literature[J]. J Drugs Dermatol, 2006, 5(6):562-564.
- [19] VARPULUOMA O, FORSTI AK, JOKELAINEN J, et al. Vildagliptin Significantly Increases the Risk of Bullous Pemphigoid: A Finnish Nationwide Registry Study[J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(7):1659-1661.
- [20] NAMAZI MR. Statins: novel additions to the dermatologic arsenal? [J]. Exp Dermatol, 2004, 13(6):337-339.
- [21] ASSOC AD. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018[J]. Diabetes Care, 2018, 41:S13-S27.
- [22] LEE DC, YOUNG T, KOZIATEK CA, et al. Age Disparities Among Patients With Type 2 Diabetes and Associated Rates of Hospital Use and Diabetic Complications[J]. Prev Chronic Dis, 2019, 16(8):e101.
- [23] ALPSOY E, AKMAN-KARAKAS A, UZUN S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid[J]. Arch Dermatol Res, 2015, 307(4):291-298.
- [24] BENE J, MOULIS G, BENNANI I, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database[J]. Brit J Dermatol, 2016, 175(2):296-301.
- [25] SKANDALIS K, SPIROVA M, GAITANIS G, et al. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin[J]. J Eur Acad Dermatol, 2012, 26(2):249-253.
- [26] HUNG CT, LIU JS, CHENG CY, et al. Increased risk of bullous pemphigoid in dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan[J]. J Dermatol, 2020, 47(3):245-250.
- [27] GUO JY, CHEN HH, YANG YC, et al. The association of dipeptidyl peptidase IV inhibitors and other risk factors with bullous pemphigoid in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study[J]. J Diabetes Complications, 2020, 34(3):107515.

(收稿日期:2020-04-27;修回日期:2020-06-25)