

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.17.028

二肽基肽酶-4抑制剂上市后药品不良反应 信号挖掘与分析*

王 虎¹,董文娟¹,周春巧¹,张雪林¹,丁晓莉¹,王 松¹,刘海林^{1,2△}

(1. 重庆两江新区第一人民医院,重庆 401121; 2. 中国人民解放军陆军军医大学药学院药物研究所,重庆 400038)

摘要:目的 促进二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀的临床安全、合理用药。方法 采用计算机检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统2004年1月1日至2021年3月31日西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀的药品不良反应(ADR)报告,采用报告比值比(ROR)法检测4种DPP-4抑制剂的ADR信号,重点关注ROR较高、药品说明书尚未提及及文献报道较少的ADR信号。结果 共纳入63 944份ADR报告,分别为西格列汀48 265份、沙格列汀6 969份、阿格列汀1 654份、利格列汀7 056份。4种DPP-4抑制剂在内分泌疾病,新陈代谢与营养不良,血管病,肝胆疾病,胃肠道疾病,肾脏和泌尿系统疾病,良性、恶性肿瘤及不明新生物(包括囊肿和息肉)中ADR信号均较强。其中,胃食管静脉曲张方面,沙格列汀($ROR = 15.67$)和阿格列汀($ROR = 13.53$)ADR信号均较强;阿格列汀血栓性脑梗死($ROR = 114.03$)ADR信号较强;西格列汀坏死性胰腺炎ADR信号较强($ROR = 8.03$);抗利尿激素分泌异常方面,沙格列汀($ROR = 2.10$)和阿格列汀($ROR = 6.66$)ADR信号均较强,但该类ADR药品说明书及相关文献中均未提及。结论 临床医务人员应加强对DPP-4抑制剂西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀主要ADR差异性的认识,重点关注药品说明书中未提及及文献报道较少、但发生率又较高的ADR。应用该类药物时须考虑患者的合并症、疾病史及潜在ADR,从而促进临床安全、合理用药。

关键词:二肽基肽酶-4抑制剂;西格列汀;沙格列汀;阿格列汀;利格列汀;药品不良反应;信号挖掘

中图分类号:R95;R977.1*5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)17-0105-06

Signal Mining and Analysis of Adverse Drug Reaction of DPP-4 Inhibitors After Marketing

WANG Hu¹, DONG Wenjuan¹, ZHOU Chunqiao¹, ZHANG Xuelin¹, DING Xiaoli¹, WANG Song¹, LIU Hailin^{1,2}

(1. The First People's Hospital of Chongqing Liang Jiang New Area, Chongqing, China 401121; 2. Institute of Materia Medica, College of Pharmacy, Army Medical University, Chongqing, China 400038)

Abstract: Objective To promote the safe and rational use of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors such as sitagliptin, saxagliptin, alogliptin and linagliptin in the clinic. **Methods** The adverse drug reaction (ADR) reports of sitagliptin, saxagliptin, alogliptin and linagliptin from January 1, 2004 to March 31, 2021 in the the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were searched by the computer. The ADR signals of the above four DPP-4 inhibitors were detected by the reporting odds ratio (ROR) method, focusing on the ADR signals with a high ROR, not mentioned in the drug instructions and less reported in the studies. **Results** A total of 63 944 ADR reports were obtained, including 48 265 reports of sitagliptin, 6 969 reports of saxagliptin, 1 654 reports of alogliptin and 7 056 reports of linagliptin. The ADR signals of the above four DPP-4 inhibitors were strong in the endocrine diseases, metabolism and malnutrition, vascular diseases, hepatobiliary diseases, gastrointestinal diseases, kidney and urinary system diseases, benign and malignant tumors, unknown new organisms (including cysts and polyps). Among them, the ADR signals of saxagliptin ($ROR = 15.67$) and alogliptin ($ROR = 13.53$) were strong in the gastroesophageal varicosis. The ADR signal of alogliptin was strong in the thrombotic cerebral infarction ($ROR = 114.03$). The ADR signal of sitagliptin ($ROR = 8.03$) was strong in the necrotizing pancreatitis. The ADR signals of saxagliptin ($ROR = 2.10$) and alogliptin ($ROR = 6.66$) were strong in the abnormal secretion of antidiuretic hormone, which were not mentioned in the drug instructions and relevant studies. **Conclusion** Clinical staff should strengthen the understanding of the differences of the main ADR of DPP-4 inhibitors such as sitagliptin, saxagliptin, alogliptin and linagliptin, and focus on the ADR that is not mentioned in the drug instructions, less reported in the studies but has a high incidence. The complications, history of disease of patients, and potential ADR of DPP-4 inhibitors should be considered when using these drugs to promote the safe and rational drug use in the clinic.

Key words: dipeptidyl peptidase-4; sitagliptin; saxagliptin; alogliptin; linagliptin; adverse drug reaction; signal mining

糖尿病是一种因遗传因素和环境因素相互作用而引起的慢性代谢性疾病。我国18岁及以上居民糖尿病

*基金项目:重庆市技术创新与应用发展专项面上项目[cstc2019jcsx-msxmX0096]。

第一作者:王虎,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药理学与不良反应监测,(电子信箱)530310536@qq.com。

△通信作者:刘海林,男,博士研究生,副主任药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)719204899@qq.com。

患病率为11.9%,已成为全球糖尿病患者最多的国家^[1]。糖尿病涉及心、脑、肾、眼、足、周围神经等,其并发症已成为最终导致糖尿病患者死亡的主要原因^[2]。二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂为新型口服降血糖药物,可显著降低2型糖尿病患者的血糖及糖化血红蛋白水平,并抑制或延缓糖尿病并发症的进展^[3],且具有不增加体质质量、低血糖发生率低、用药依从性好等特点,已被广泛应用于2型糖尿病的一线治疗。目前,国内应用较广的DPP-4抑制剂主要有西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀。由于该类药物上市时间较短,其药品不良反应(ADR)相关资料多来源于临床研究,缺乏真实世界的安全数据对比。美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)为美国药品上市后的主要监测体系,会实时收集发生在全球各个国家与用药相关的安全报告及上市后临床研究报告^[4]。该数据库已收集超过1 000万份ADR报告,可有效用于发现新的、潜在的ADR及评估药物使用风险,为用药决策提供参考。本研究中对西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀上市后的ADR信号进行挖掘与分析,以促进临床合理用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

采用计算机检索FAERS 2004年1月1日至2021年3月31日的西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀的ADR报告;提取数据时限定目标药物药品通用名为“Sitagliptin”“Saxagliptin”“Alogliptin”“Linagliptin”。所有ADR数据均以《国际医学用语词典》的首选语进行编码。排除重复、非怀疑药品和信息不完整报告,最终得到以目标药物为首要怀疑药物的ADR报告数据。

1.2 ADR信号检测

报告比值比(ROR)法是药品ADR信号挖掘的常用方法,其灵敏度高、偏倚小,故采用ROR法检测西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀的ADR。重点关注ROR较高、药品说明书尚未提及及文献报道较少的ADR信号。信号检测标准:1) $a \geq 3$; 2) 当ROR的95%置信区间(CI)下限 > 1 时,提示1个可疑信号生成。ROR算法列表见表1。 $ROR = (a/c) / (b/d)$; ROR的95%CI = $e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$ 。

表1 ROR算法列表

Tab. 1 ROR algorithm list

药品	目标ADR报告数量	其他ADR报告数量	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>

2 结果

2.1 ADR报告基本情况

共纳入63 944份ADR报告,分别为西格列汀

48 265份、沙格列汀6 969份、阿格列汀1 654份、利格列汀7 056份。排除信息未知报告,西格列汀和利格列汀的女性ADR报告数量高于男性;沙格列汀和阿格列汀的男性ADR报告数量高于女性。ADR主要年龄范围西格列汀为65~74岁;沙格列汀、阿格列汀和利格列汀为45~64岁。西格列汀、阿格列汀、利格列汀ADR上报人群多为医师或其他医务人员,药师上报数量较少;沙格列汀ADR主要上报人员为其他(患者或社区工作人员等),提示沙格列汀ADR已被引起重视。详见表2。

表2 ADR报告基本情况[份(%)]

Tab. 2 Basic information of ADR reports [case (%)]

指标		西格列汀 (<i>n</i> = 48 265)	沙格列汀 (<i>n</i> = 6 969)	阿格列汀 (<i>n</i> = 1 654)	利格列汀 (<i>n</i> = 7 056)
性别	女	21 619(44.79)	3 256(46.72)	711(42.99)	3 450(48.89)
	男	20 051(41.54)	3 325(47.71)	728(44.01)	2 971(42.11)
	未知	6 595(13.66)	388(5.57)	215(13.00)	635(9.00)
年龄	<18岁	62(0.13)	0(0)	0(0)	32(0.45)
	18~44岁	2 413(5.00)	35(0.50)	78(4.72)	282(4.00)
	45~64岁	13 524(28.02)	2 709(38.87)	493(29.81)	1 792(25.40)
	65~74岁	18 829(39.01)	1 843(26.45)	397(24.00)	1 453(20.59)
	≥75岁	6 285(13.02)	1 099(15.77)	414(25.03)	1 644(23.30)
	未知	7 152(14.82)	1 283(18.41)	272(16.44)	1 853(26.26)
上报人群	医师	13 514(28.00)	1 944(27.89)	623(37.67)	2 258(32.00)
	其他医务人员	16 799(34.81)	1 643(23.58)	498(30.11)	1 966(27.86)
	药师	7 240(15.00)	418(6.00)	146(8.83)	993(14.07)
	其他(患者或社区工作人员等)	7 793(16.15)	2 246(33.23)	261(15.78)	1 406(19.93)
	未知	2 919(6.05)	718(10.30)	126(7.62)	433(6.14)

2.2 ADR信号及强度

4种DPP-4抑制剂在器官/系统分类中的ADR信号检测结果见表3。将4种DPP-4抑制剂作为一个整体,其总体ADR信号强度在器官/系统分类中存在差异,详见图1(器官/系统分类编号同表3)。可见,4种DPP-4抑制剂涉及内分泌疾病,新陈代谢与营养不良,血管病,肝胆疾病,胃肠道疾病,肾脏和泌尿系统疾病,良性、恶性肿瘤及不明新生物(包括囊肿和息肉)的总体ADR信号强度较强[ROR(95%CI) > 1.5]。4种DPP-4抑制剂在主要器官/系统分类中的ADR信号检测结果见表4。

3 讨论

在机体的糖代谢过程中,胰高血糖素样肽-1是一种重要的肠促胰岛素,其通过与特定的G蛋白偶联受体结合,促进胰岛B细胞分泌胰岛素,并抑制胰高血糖素分泌,从而发挥降血糖作用^[5]。生理条件下,胰高血糖素样肽-1会迅速被内源性DPP-4降解;DPP-4抑制剂则可通过抑制DPP-4对胰高血糖素样肽-1的降解而

表3 4种DPP-4抑制剂在器官/系统分类中的ADR信号检测结果
Tab.3 Results of ADR signal detection of four DPP-4 inhibitors in the organ/system classification

编号	器官/系统分类	ROR(95%CI)			
		西格列汀	沙格列汀	阿格列汀	利格列汀
1	内分泌疾病	5.62(5.49,5.76)	4.93(4.62,5.25)	3.41(2.92,3.97)	5.85(5.50,6.22)
2	心脏疾病	1.21(1.17,1.24)	1.51(1.41,1.61)	1.36(1.17,1.58)	0.95(0.88,1.04)
3	医学检查	1.21(1.17,1.24)	1.22(1.13,1.32)	1.87(1.63,2.15)	1.07(0.99,1.16)
4	新陈代谢与营养不良	2.15(2.09,2.21)	1.80(1.66,1.95)	1.96(1.65,2.31)	1.91(1.77,2.07)
5	血管病	1.58(1.53,1.64)	1.42(1.30,1.55)	2.31(1.97,2.71)	1.14(1.04,1.26)
6	肝胆疾病	1.99(1.91,2.07)	1.36(1.18,1.56)	3.34(2.75,4.05)	0.85(0.72,1.00)
7	神经系统疾病	0.73(0.72,0.75)	0.67(0.64,0.71)	0.58(0.50,0.66)	0.69(0.65,0.73)
8	皮肤和皮下组织疾病	1.06(1.03,1.08)	1.16(1.09,1.24)	1.24(1.08,1.42)	1.25(1.18,1.34)
9	眼部疾病	1.02(0.98,1.07)	1.05(0.93,1.18)	1.46(1.19,1.80)	0.97(0.86,1.09)
10	骨骼肌和结缔组织疾病	1.10(1.08,1.13)	0.85(0.79,0.91)	0.90(0.77,1.04)	0.88(0.82,0.94)
11	创伤、中毒和操作并发症	0.79(0.77,0.81)	0.82(0.76,0.87)	0.48(0.40,0.57)	0.69(0.65,0.74)
12	呼吸道、胸腔和纵隔疾病	1.13(1.10,1.16)	0.84(0.77,0.9)	0.97(0.83,1.14)	0.99(0.92,1.07)
13	外科和内科操作	2.29(2.20,2.40)	0.69(0.54,0.89)	1.24(0.81,1.88)	0.63(0.49,0.81)
14	胃肠道疾病	2.48(2.43,2.52)	1.95(1.86,2.05)	1.59(1.44,1.76)	1.88(1.79,1.97)
15	感染和传染性疾病	1.13(1.10,1.17)	1.10(1.02,1.20)	1.44(1.23,1.68)	1.18(1.09,1.27)
16	血液和淋巴系统疾病	1.34(1.29,1.40)	0.94(0.82,1.08)	1.92(1.57,2.34)	0.97(0.84,1.11)
17	生殖系统和乳腺疾病	0.53(0.46,0.61)	0.49(0.33,0.72)	1.00(0.50,2.00)	0.57(0.39,0.84)
18	一般病情和用药部位的表现	0.79(0.77,0.80)	0.69(0.65,0.72)	0.50(0.45,0.56)	0.63(0.60,0.66)
19	免疫系统疾病	0.80(0.75,0.85)	0.90(0.78,1.06)	1.25(0.92,1.70)	0.69(0.57,0.83)
20	肾脏和泌尿系统疾病	2.28(2.22,2.35)	2.06(1.90,2.23)	2.06(1.73,2.45)	2.34(2.17,2.53)
21	良性、恶性肿瘤及不明新生物(包括囊肿和息肉)	2.45(2.36,2.55)	1.45(1.28,1.65)	3.85(3.24,4.59)	1.09(0.95,1.25)
22	耳与迷路疾病	0.81(0.72,0.91)	1.08(0.84,1.39)	3.04(1.76,5.24)	0.75(0.56,1.02)
23	社会环境	0.83(0.73,0.93)	0.78(0.55,1.11)	1.36(0.82,2.27)	0.56(0.36,0.87)
24	精神疾病	0.73(0.71,0.76)	0.63(0.57,0.70)	0.96(0.80,1.15)	0.75(0.68,0.83)
25	产品问题	0.71(0.67,0.76)	0.80(0.56,1.14)	1.95(0.49,7.81)	0.43(0.27,0.68)

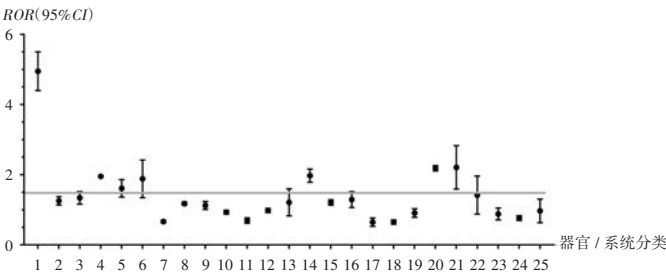


图1 4种DPP-4抑制剂在器官/系统分类中的总体ADR信号强度比较

Fig.1 Comparison of overall ADR signal intensity of four DPP-4 inhibitors in the organ/system classification

起到降低血糖作用^[6]。目前,使用较广泛的DPP-4抑制剂主要有西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀。作为一类新型口服降血糖药物,DPP-4抑制剂降血糖效果好、不影响患者体质量,且低血糖风险低,已成为临床2型糖尿病重要的一线治疗药物^[7],但其ADR也会影响治疗效果。

低血糖是降血糖药物治疗过程中最常见的ADR。DPP-4抑制剂以葡萄糖依赖性方式促进胰岛素分泌,发生低血糖的风险较低。DPP-4抑制剂单药治疗及与其他不引起低血糖的降血糖药物联用均不会升高低血糖的发生率^[8]。本研究中,4种DPP-4抑制剂低血糖ADR信号均较高,可能与其联用其他降血糖药物有关^[9-10]。由表4可知,在内分泌疾病系统中,4种DPP-4抑制剂痛风ADR信号均较强。KUTOH等^[11]和FUCHI-GAMI等^[12]的研究显示,阿格列汀在使用过程中,患者的血尿酸水平明显升高,与本研究结果一致。DPP-4抑制剂可引起甲状腺炎^[13]。本研究结果显示,4种DPP-4抑制剂在甲状腺疾病方面ADR信号明显。抗利尿激素分泌异常的ADR在药品说明书及相关文献中均未提及,使用过程中应重点监测。

心血管并发症是糖尿病主要的慢性并发症,降低糖尿病患者心血管风险是评价降血糖药物有效性及

表 4 4 种 DPP-4 抑制剂在主要器官 / 系统分类中的 ADR 信号检测结果

Tab. 4 Results of ADR signal detection of four DPP-4 inhibitors in the main organ / system classification

西格列汀			沙格列汀			阿格列汀			利格列汀		
首选语	例数	ROR(95%CI)	首选语	例数	ROR(95%CI)	首选语	例数	ROR(95%CI)	首选语	例数	ROR(95%CI)
内分泌疾病											
低血糖	35	3.65(2.61,5.11)	低血糖	97	4.23(3.46,5.17)	低血糖	4	114.81(42.52,310.05)	急性甲状腺炎	5	104.7(41.78,262.42)
痛风	118	2.49(2.07,2.99)	痛风	16	2.34(1.43,3.82)	痛风	1	22.11(3.1,157.83)	低血糖	3	20.14(6.42,63.14)
甲状腺功能减退	168	2.31(1.98,2.69)	抗利尿激素分泌异常	8	2.10(1.05,4.21)	急性甲状腺炎	2	11.82(2.95,47.40)	痛风	22	3.17(2.08,4.82)
甲状腺疾病	59	1.52(1.18,1.97)	甲状腺功能亢进症	7	1.60(0.76,3.36)	抗利尿激素分泌异常	6	6.66(2.98,14.85)	甲状腺功能亢进症	5	1.12(0.46,2.71)
甲状腺功能亢进症	29	0.96(0.66,1.38)	甲状腺功能减退	15	1.43(0.86,2.37)	甲状腺功能减退	2	0.80(0.20,3.21)	甲状腺疾病	6	1.05(0.47,2.36)
新陈代谢与营养不良											
高脂血症	262	5.49(4.85,6.22)	低蛋白血症	7	5.34(2.54,11.22)	高淀粉酶血症	2	37.06(9.21,149.14)	乳酸酸中毒	34	3.72(2.65,5.21)
维生素B ₁₂ 下降	29	4.61(3.19,6.68)	乳酸酸中毒	33	3.65(2.59,5.15)	高尿酸血症	9	21.97(11.39,42.36)	高钾血症	47	3.49(2.62,4.66)
乳酸酸中毒	266	4.25(3.77,4.81)	维生素B ₁₂ 缺乏症	4	2.75(1.03,7.33)	血脂异常	4	8.19(3.07,21.87)	低镁血症	16	3.42(2.09,5.59)
缺铁性贫血	93	3.50(2.85,4.30)	高钾血症	33	2.48(1.76,3.49)	乳酸酸中毒	14	6.55(3.87,11.09)	营养不良	12	2.77(1.57,4.89)
高钾血症	259	2.81(2.48,3.18)	低密度脂蛋白增加	7	2.34(1.11,4.91)	高磷血症	1	5.96(0.84,42.41)	贪食	4	2.50(0.94,6.67)
代谢性酸中毒	197	2.75(2.39,3.17)	缺铁性贫血	9	2.34(1.22,4.51)	维生素B ₁₂ 下降	1	4.64(0.65,33.02)	代谢性酸中毒	22	2.10(1.38,3.20)
维生素D缺乏	68	2.47(1.94,3.13)	高钠血症	4	2.09(0.78,5.59)	高钠血症	1	2.21(0.31,15.67)	血脂异常	4	1.92(0.72,5.11)
低镁血症	72	2.25(1.78,2.84)	低磷血症	5	1.94(0.81,4.67)	缺铁性贫血	2	2.19(0.55,8.78)	高尿酸血症	3	1.71(0.55,5.30)
血管病											
主动脉瓣钙化	25	6.82(4.57,10.18)	胃静脉曲张	3	15.67(5.01,48.99)	血栓性脑梗死	3	114.03(36.22,358.92)	周围动脉闭塞性疾病	5	18.87(7.79,45.70)
周围性血管疾病	81	4.42(3.54,5.51)	主动脉硬化	11	9.56(5.28,17.32)	多系统萎缩	1	36.44(5.09,260.91)	动脉闭塞性疾病	13	3.54(2.05,6.10)
冠状动脉硬化	96	4.20(3.43,5.15)	动脉闭塞性疾病	18	4.96(3.12,7.89)	脑梗死	51	21.69(16.40,28.68)	内部出血	14	3.11(1.84,5.25)
门静脉血栓形成	31	3.34(2.34,4.77)	冠状动脉硬化	16	4.85(2.97,7.93)	食道静脉曲张大出血	3	13.53(4.35,42.07)	食道静脉曲张	3	2.38(0.77,7.38)
周围动脉闭塞性疾病	37	3.18(2.29,4.40)	周围循环不良	8	4.72(2.36,9.46)	门静脉血栓形成	4	12.61(4.72,33.69)	血管性水肿	30	1.97(1.37,2.82)
动脉硬化	78	2.50(2.00,3.13)	血管性水肿	53	3.53(2.69,4.63)	冠状动脉狭窄	6	9.21(4.13,20.55)	低血容量症	4	1.42(0.53,3.80)
肝胆疾病											
胆管梗阻	60	7.10(5.48,9.20)	非酒精性脂肪性肝炎	3	8.76(2.81,27.31)	胆囊增生症	1	116.81(16.04,850.73)	肝脏出血	4	11.18(4.17,29.95)
肝脏损害	60	5.66(4.38,7.33)	胆管梗阻	4	3.28(1.23,8.75)	胆道扩张	2	12.91(3.22,51.77)	肝性昏迷	3	6.30(2.03,19.62)
肝囊肿	48	4.78(3.58,6.37)	胆囊炎急性	7	2.59(1.23,5.44)	胆囊息肉	1	12.28(1.72,87.45)	黄疸	16	1.21(0.74,1.97)
脂肪肝变性	202	3.85(3.35,4.43)	肝硬化	17	2.56(1.59,4.13)	胆囊肿大	1	11.36(1.60,80.89)	肝损伤	6	1.16(0.52,2.58)
胆管炎	49	3.67(2.76,4.87)	肝肿大	10	2.09(1.12,3.89)	药物引起的肝损伤	13	9.70(5.62,16.75)	急性肝衰竭	5	1.13(0.47,2.71)
胆管结石	30	3.24(2.26,4.65)	急性肝衰竭	9	2.06(1.07,3.96)	胆管炎	4	8.74(3.28,23.35)	胆囊炎	6	1.11(0.50,2.46)
肝硬化	115	2.50(2.08,3.01)	胆石病	31	1.94(1.36,2.76)	肝脏功能异常	25	8.08(5.44,11.99)	肝硬化	7	1.04(0.50,2.19)
胃肠道疾病											
急性胰腺炎	596	9.95(9.16,10.82)	咽喉肿痛	5	87.2(35.05,216.97)	胰腺衰竭	1	85.95(11.88,621.91)	胃部pH值升高	3	78.12(24.19,252.34)
肠憩室	107	9.69(7.97,11.78)	胰腺萎缩	7	44.02(20.67,93.76)	小肠溃疡	3	51.63(16.53,161.29)	急性胰腺炎	305	12.55(11.18,14.09)
坏死性胰腺炎	41	8.03(5.87,11.00)	胰腺功能不全	7	21.57(10.20,45.60)	肠道血管性水肿	1	50.06(6.97,359.45)	胃肠道壁增厚	3	11.82(3.79,36.88)
大肠息肉	85	6.16(4.96,7.65)	慢性胰腺炎	19	18.56(11.79,29.23)	胃静脉曲张出血	1	32.08(4.49,229.46)	胃肠道梗阻	3	6.93(2.23,21.58)
脐疝	48	4.21(3.16,5.61)	反流性胃炎	4	10.47(3.91,28.04)	机械性肠梗阻	1	31.20(4.36,223.13)	口腔黏膜糜烂	3	6.01(1.93,18.70)
胃排空障碍	74	4.10(3.26,5.17)	急性胰腺炎	84	9.71(7.83,12.06)	胃十二指肠溃疡	1	23.85(3.34,170.29)	胰腺囊肿	3	4.33(1.39,13.45)
腹部疝	42	3.29(2.42,4.46)	胰腺假性囊肿	3	7.65(2.46,23.82)	出血性胰腺炎	1	18.67(2.62,133.15)	坏死性胰腺炎	3	4.02(1.29,12.49)
消化性溃疡	35	3.18(2.28,4.44)	坏死性胰腺炎	4	5.43(2.03,14.50)	急性胰腺炎	35	17.21(12.31,24.07)	胃酸过多	5	3.32(1.38,7.99)
食管裂孔疝	135	3.16(2.66,3.74)	腹壁水肿	4	4.88(1.83,13.02)	大肠息肉	8	16.97(8.46,34.04)	口腔黏膜水泡	7	2.99(1.42,6.27)
慢性胰腺炎	142	20.03(16.82,23.86)	口咽部不适	5	3.84(1.60,9.25)	喉部疾病	1	15.34(2.15,109.31)	牙龈肿胀	6	2.96(1.33,6.61)
十二指肠炎	27	2.75(1.88,4.02)	十二指肠溃疡出血	5	3.61(1.50,8.69)	肠道积气	3	14.97(4.81,46.55)	腹部不适	121	2.30(1.92,2.75)

续表4 4种DPP-4抑制剂在主要器官/系统分类中的ADR信号检测结果

Continued Tab. 4 Results of ADR signal detection of four DPP-4 inhibitors in the main organ/system classification

西格列汀			沙格列汀			阿格列汀			利格列汀		
首选语	例数	ROR(95%CI)	首选语	例数	ROR(95%CI)	首选语	例数	ROR(95%CI)	首选语	例数	ROR(95%CI)
肾脏和泌尿系统疾病											
肾囊肿	213	9.04(7.87,10.38)	输尿管结石	3	15.90(5.08,49.71)	急性肾小球肾炎	1	48.98(6.82,351.64)	蛋白尿	4	23.60(8.76,63.57)
前列腺肥大	68	6.36(4.99,8.11)	肾小球滤过率下降	18	5.77(3.63,9.17)	尿道出血	1	16.69(2.34,118.96)	肾小球滤过率下降	33	10.46(7.42,14.75)
慢性肾脏疾病	155	5.20(4.43,6.10)	慢性肾脏疾病	19	4.41(2.81,6.93)	尿路结石	2	13.00(3.24,52.14)	肾功能检查异常	10	7.00(3.76,13.05)
良性前列腺增生	89	5.16(4.18,6.38)	急性肾前性衰竭	4	3.84(1.44,10.24)	肾脏病变	1	11.42(1.60,81.30)	慢性肾脏疾病	25	5.74(3.87,8.51)
肾病	59	3.70(2.86,4.80)	肾囊肿	12	3.52(2.00,6.20)	膜型肾孟肾炎	1	10.69(1.50,76.13)	急性肾前性衰竭	6	5.69(2.55,12.69)
急性肾损伤	609	3.51(3.24,3.81)	膀胱出血	3	3.48(1.12,10.80)	肾衰竭	1	10.31(1.45,73.37)	急性肾损伤	134	5.32(4.48,6.31)
肾小球滤过率下降	76	3.51(2.80,4.41)	肾疼痛	13	3.38(1.96,5.84)	肾脏萎缩	1	8.18(1.15,58.20)	尿量减少	17	4.09(2.54,6.59)
急性肾前的衰竭	25	3.46(2.33,5.15)	前列腺肥大	5	3.24(1.35,7.79)	肾脏梗塞	1	7.14(1.00,50.80)	肾脏出血	3	3.08(0.99,9.58)
尿量增加	28	3.36(2.31,4.89)	肾脏出血	3	3.12(1.00,9.69)	肾囊肿	4	4.94(1.85,13.20)	肾疼痛	11	2.83(1.56,5.11)
良性、恶性肿瘤及不明新生物(包括囊肿和息肉)											
胰腺癌	1693	43.85(41.53,46.31)	甲状腺髓样癌	5	64.36(26.10,158.72)	乳头状淋巴瘤	1	207.07(27.89,1537.16)	甲状腺髓样癌	4	50.85(18.64,138.68)
膀胱移行细胞癌	77	16.76(13.25,21.20)	胰腺肿瘤	7	13.47(6.39,28.40)	输尿管肿瘤	1	175.21(23.76,1291.98)	血管瘤	3	25.83(8.22,81.21)
膀胱癌	757	10.53(9.78,11.35)	转移性胰腺癌	18	12.55(7.88,19.98)	甲状腺恶性肿瘤	1	151.85(20.70,1114.2)	胰腺癌	80	13.83(11.08,17.27)
乳头状甲状腺癌	38	8.39(6.05,11.63)	结肠癌	4	7.10(2.66,18.99)	淋巴瘤	1	91.11(12.58,659.95)	肝癌	10	5.25(2.82,9.78)
结肠癌	26	5.77(3.90,8.54)	膀胱癌	68	6.51(5.13,8.28)	尿道癌	1	89.32(12.34,646.77)	膀胱癌	32	3.01(2.13,4.26)
甲状腺癌	86	5.25(4.23,6.51)	乳头状甲状腺癌	4	6.12(2.29,16.35)	食道鳞状细胞癌	2	72.93(18.02,295.11)	肾癌	7	2.45(1.17,5.15)

安全性的重要指标。DPP-4抑制剂可通过增加体内胰高血糖素样肽-1和其他血管活性肽的水平,发挥潜在的心脏保护作用^[14]。也有研究显示,DPP-4抑制剂不增加也不降低2型糖尿病患者的心血管疾病发生率或病死率^[15]。西格列汀可能增加心力衰竭患者的住院风险^[16-18],但需进一步确认。本研究结果显示,在首选语血管病层级,阿格列汀较西格列汀、沙格列汀、利格列汀ADR信号更强,提示阿格列汀可能与血管相关性ADR关系更密切。本研究中,4种DPP-4抑制剂对心力衰竭ADR信号强度均较弱 $[ROR(95\%CI) < 1.5]$,但阿格列汀血栓性脑梗死ADR信号强度高于西格列汀、沙格列汀和利格列汀。沙格列汀和阿格列汀胃食管静脉曲张ADR信号较强,故在使用过程中需进一步关注。

2010年,FDA通过审查2006年10月至2009年2月FAERS收到的88份使用西格列汀相关药物的ADR报告,评价其关联性后,修订药品说明书中关于发生急性胰腺炎的ADR信息。YANG等^[19]回顾了中国台湾高雄市某医院2009年1月至2014年12月向台湾ADR通报中心报告的DPP-4抑制剂引起的急性胰腺炎ADR病例,其中4例怀疑由列汀类药物引起的急性胰腺炎,包括1例严重ADR。KUNJATHAYA等^[20]报道了1例接受维格列汀治疗的患者发生急性坏死性胰腺炎,提示在使用此类药物时应注意胰腺炎发生风险。SCHUETZ

等^[21]的研究显示,与对照组相比,利格列汀增加了胰腺炎的发生率。CHIU等^[22]的研究显示,在接受利格列汀治疗的4687例患者中,有11例发生胰腺炎。目前,药物引起胰腺炎的总体发生率较低,其作用机制可能与免疫反应、直接毒性作用、毒性代谢物的积累、缺血、血管内血栓形成、胰液黏度增加等相关。由表4可知,阿格列汀发生急性胰腺炎和出血性胰腺炎ADR信号强度高于其他3种DPP-4抑制剂,西格列汀坏死性胰腺炎ADR信号强度高于其他3种DPP-4抑制剂,提示应用时需关注胰腺炎发生风险。

体外研究显示,在接受西格列汀治疗至少1年的7例患者和联合胰高血糖素样肽-1类似物治疗的1例患者中,胰腺细胞癌前病变的发生率增加^[23]。然而,DPP-4抑制剂生产商提供的临床试验数据表明,该抑制剂不会增加癌症的发生风险。Meta分析结果提示,随机对照研究中,服用西格列汀与接受安慰剂或其他降血糖药物治疗的患者之间的癌症风险无明显差异^[24]。长期对照研究表明,使用沙格列汀与胰腺癌或其他恶性肿瘤发病率的增加不相关^[15]。本研究中,西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀均表现出较强的肿瘤ADR相关,提示在使用该类药物治疗过程中应给予重视。

FAERS数据库作为一种自发呈报系统,具有一定

局限性,如数据缺乏验证,无合并用药信息,未描述患者自身肝、肾功能状况等,且存在一定漏报及重复报告现象。故数据挖掘信号与药物使用间不能表现强烈的因果关系,但可能反映药物与ADR信号的统计学关联性。故医务人员应给予足够警惕,应用西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀时必须考虑患者的合并症、病史及潜在ADR,以降低临床用药风险。

参考文献

- [1] 心洁,壹图.《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》国务院新闻办公室2020年12月23日新闻发布会(摘要)[J]. 中老年保健,2021(2):14-21.
- [2] LIU JL, REN ZH, QIANG H, et al. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention[J]. BMC Public Health, 2020, 20(1): 1415.
- [3] 李娜,苗卉,贾一鹤,等. 二肽基肽酶IV抑制剂研究进展[J]. 中南药学, 2017, 15(5): 545-553.
- [4] 刘海林,袁红梅,王虎,等. 氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑上市后不良反应信号的挖掘与分析[J]. 中国药房, 2020, 31(9): 1118-1123.
- [5] 林珊珊,王亚楼. 治疗2型糖尿病药物二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2009, 17(6): 480-485.
- [6] MULVIHILL EE, DRUCKER DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. Endocr Rev, 2014, 35(6): 992-1019.
- [7] 母义明,翟所迪. 基于肠促胰素治疗药物临床应用的快速建议指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(6): 448-454.
- [8] SINGH AK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Novel mechanism of actions[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2014, 18(6): 753-759.
- [9] RAZ I, HANEFELD M, XU L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2006, 49(11): 2564-2571.
- [10] FASS AD, GERSHMAN JA. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with metformin[J]. Adv Ther, 2013, 30(4): 337-353.
- [11] KUTOH E, WADA A, HAYASHI J. Regulation of Free Fatty Acid by Sitagliptin Monotherapy in DRUG-NAIVE Subjects With Type 2 Diabetes[J]. Endocr Pract, 2018, 24(12): 1063-1072.
- [12] FUCHIGAMI A, SHIGIYAMA F, KITAZAWA T, et al. Efficacy of dapagliflozin versus sitagliptin on cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective, randomized study (DIVERSITY-CVR)[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 1.
- [13] UEHARA R, OKADA J, YAMADA E, et al. Painless thyroiditis induced by the cessation of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor[J]. Annals of Thyroid, 2018, 3: 31.
- [14] FISMAN EZ, TENENBAUM A. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2015(14): 129.
- [15] SISTI LG, DAJKO M, CAMPANELLA P, et al. The effect of multifactorial lifestyle interventions on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of trials conducted in the general population and high risk groups[J]. Prev Med, 2018, 109: 82-97.
- [16] GREEN JB, BETHEL MA, ARMSTRONG PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(3): 232-242.
- [17] WEIR DL, MCALISTER FA, SENTHILSELVAN A, et al. Sitagliptin use in patients with diabetes and heart failure: a population-based retrospective cohort study[J]. JACC Heart Fail, 2014, 2(16): 573-582.
- [18] WANG KL, LIU CJ, CHAO TF, et al. Sitagliptin and the risk of hospitalization for heart failure: a population-based study[J]. Int J Cardiol, 2014, 177(1): 86-90.
- [19] YANG TL, SHEN MC, YU ML, et al. Acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. Journal of Food and Drug Analysis, 2016, 24(2): 450-454.
- [20] KUNJATHAYA P, RAMASWAMI PK, KRISHNAMURTHY AN, et al. Acute necrotizing pancreatitis associated with vildagliptin[J]. JOP, 2013, 14(1): 81-84.
- [21] SCHUETZ CA, ONG SH, BLÜHER M. Clinical trial simulation methods for estimating the impact of DPP-4 inhibitors on cardiovascular disease[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2015, 7: 313-323.
- [22] CHIU WY, SHIH SR, TSENG CH. A Review on the association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and thyroid cancer[J]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012: 924168.
- [23] BUTLER AE, CAMPBELL-THOMPSON M, GUROL T, et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors[J]. Diabetes, 2013, 62(7): 2595-2604.
- [24] GROSS JL, ROGERS J, POLHAMUS D, et al. A novel model-based meta-analysis to indirectly estimate the comparative efficacy of two medications: an example using DPP-4 inhibitors, sitagliptin and linagliptin, in treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. BMJ Open, 2013, 3(3): e001844.

(收稿日期:2021-12-03;修回日期:2022-03-19)