

中图分类号: R969.3; G353.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)02-0105-05
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.02.026



基于 FAERS 的二肽基肽酶 - IV 抑制剂皮肤不良事件 信号挖掘与评价*

幸婷婷, 陈光华[△], 李文东

(川北医学院附属医院, 四川 南充 637000)

摘要:目的 为临床合理使用二肽基肽酶 - IV (DPP - 4) 抑制剂提供参考。方法 通过美国食品和药物管理局药品不良事件报告系统 (FAERS) 收集 2010 年至 2021 年各季度以全球已上市 DPP - 4 抑制剂为首要怀疑药物的药品不良事件 (ADE) 报告, 采用报告比值比 (ROR) 法挖掘 DPP - 4 抑制剂的 ADE 信号, 并利用《监管活动医学词典》(MedDRA) 中的系统器官分类 (SOC) 提取并整理其中的皮肤 ADE 信号。结果 以吉格列汀、奥格列汀、曲格列汀、安奈格列汀、依格列汀为首要怀疑药物的 ADE 报告数均为 0 份; 以西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、替格列汀为首要怀疑药物的 ADE 报告数分别为 192 131, 2 034, 6 787, 3 635, 4 532, 2 份, 对应的皮肤 ADE 信号数依次为 20, 4, 15, 10, 14, 0 个, 且其中分别有 18, 2, 7, 9, 8, 0 个 ADE 信号未在相应药品说明书中提及。在发生皮肤 ADE 的患者中, 阿格列汀用药患者女性多于男性, 其余 4 种药物反之; 年龄多在 65 岁以上; 维格列汀用药时长集中在 0.5~1 年, 其余 4 种药物的用药时长集中在半年内或 1 年以上; 西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀用药剂量依次集中在 100, 50, 5, 25, 5 mg/d。使用西格列汀、阿格列汀的患者临床结局大多为住院, 其余 3 种药物多为其他临床结局。结论 DPP - 4 抑制剂可致多种皮肤 ADE, 临床用药时应密切监测。

关键词: 二肽基肽酶 - IV 抑制剂; 皮肤不良事件; FAERS; 报告比值比法; 信号挖掘

Mining and Evaluation of Skin Adverse Event Signals Induced by Dipeptidyl Peptidase - 4 Inhibitors Based on FAERS

XING Tingting, CHEN Guanghua, LI Wendong

(The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of dipeptidyl peptidase - 4 (DPP - 4) inhibitors in clinical practice. **Methods** The adverse drug event (ADE) reports with DPP - 4 inhibitors marketed in the world as the primary suspected drugs for each quarter from 2010 to 2021 in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were collected. The ADE signals of DPP - 4 inhibitors were mined by the reporting odds ratio (ROR) method, and the skin ADE signals were extracted and analyzed by the system and organ classification (SOC) in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). **Results** There was zero ADE report with gemigliptin, omarigliptin, trelagliptin, anagliptin and evogliptin as the primary suspected drugs. There were 192 131, 2 034, 6 787, 3 635, 4 532 and two ADE reports with sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin and teneligliptin as the primary suspected drugs respectively, corresponding to twenty, four, fifteen, ten, fourteen and zero skin ADE signals respectively, among which, there were eighteen, two, seven, nine, eight and zero ADE signals not mentioned in the drug instructions respectively. Among the patients with skin ADEs, there were more females than males taking alogliptin, while more males than females taking sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and linagliptin; most people were over 65 years; the duration of medication was mainly half a year to one year for vildagliptin, while that was mainly within six months or more than one year for sitagliptin, saxagliptin, alogliptin and linagliptin; the main dosages of sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin and linagliptin were 100, 50, 5, 25, and 5 mg/d respectively; the clinical outcome of patients taking sitagliptin and alogliptin was mostly hospitalization, while that of patients taking the vildagliptin, saxagliptin and linagliptin was mostly others. **Conclusion** DPP - 4 inhibitors can induce various skin ADEs, and close monitoring should be carried out during its clinical use.

Key words: dipeptidyl peptidase - 4 inhibitor; skin adverse event; FAERS; reporting odds ratio; signal mining

二肽基肽酶 - IV (DPP - 4) 抑制剂是治疗 2 型糖尿病的新药, 它通过抑制 DPP - 4, 提高肠促胰岛素水平, 促进胰岛素分泌, 从而达到直接降血糖的目的^[1-2]。

DPP - 4 抑制剂已成为近年使用率增长最快的降糖药^[3-4]。目前全球已上市的 DPP - 4 抑制剂包括西格列汀、维格列汀、沙格列汀、吉格列汀、奥格列汀、利格列

* 基金项目: 四川省南充市 2019 年市校合作科研专项 [19SXHZ0163]。

第一作者: 幸婷婷, 女, 大学本科, 中药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) 793473364@qq.com。

[△] 通信作者: 陈光华, 男, 大学本科, 主管中药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱) 397510461@qq.com。

汀、阿格列汀、替格列汀、曲格列汀、安奈格列汀、依格列汀^[5-6],以西格列汀上市最早(2006年,美国)。然而,随着使用的增多,该类药的皮肤安全问题也日渐引起关注。有研究发现,使用利格列汀、维格列汀、阿格列汀治疗出现了红斑、大疱性类天疱疮(BP)^[7]。还有研究发现,西格列汀与史蒂文斯—约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解症及各种“大疱、脱屑、水疱、剥脱、荨麻疹或出汗反应”有关^[8-9]。另有研究进行临床和组织病理学特征分析发现,使用替格列汀、西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀的患者会发生BP、苔藓样皮炎、牛皮癣样皮炎、海绵状皮炎等相关皮肤病^[10-11]。目前,DPP-4抑制剂的相关安全数据主要源于临床试验,少见药品不良事件(ADE)报告评价,也缺乏同类药物的数据对比。在此,检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS),对已上市的DDP-4抑制剂的皮肤ADE信号进行挖掘,以期为临床合理使用该类药物提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

选取2010年至2021年各季度FAERS中的数据。该数据库主要采用监管活动医学词典(MedDRA)的首选语(PT)对ADE进行编码^[12]。选择药物信息(DRUG)、患者信息(DEMO)、不良事件(REAC)、事件结局(OUTC)4个子数据集的信息进行汇总与分析。

1.2 数据处理

依据FAERS中附带的说明去除DEMO中的重复报告,再通过“primary id”栏将4个子数据集的信息关联起来。利用“drugname”栏删除非药物的报告。纳入“role-cod”栏为首要怀疑(PS)药物且“drugname”栏分别为“sitagliptin”“vildagliptin”“saxagliptin”“alogliptin”“linagliptin”“gemigliptin”“teneligliptin”“trelagliptin”“anagliptin”“omarigliptin”“evogliptin”“zafatek”“metoana”“marizev”“sugaron”“januvia”“galvus”“onglyza”“nesina”“trajenta”“zemiglo”“tenelia”的报告。

1.3 信号挖掘与整理

采用偏倚少、灵敏度高^[13]的报告比值比(ROR)法分析,比例失衡法四格表见表1。计算公式为 $ROR = ad/bc$; ROR 95% 置信区间(CI) = $e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$ 。ROR值越大,提示药品与ADE的相关性越强^[14]。 $a \geq 3$ 且ROR值的95%CI下限 > 1,则提示生成1个ADE信号。将挖掘出的信号按MedDRA的系统器官分类(SOC)整理,收集皮肤和皮下组织病症信号。

1.4 统计学处理

采用 χ^2 检验和秩和检验比较药物间的用药情况差异,两两比较采用Bonferroni法进行校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 比例失衡法四格表

Tab.1 Fourfold table of disproportionality measure

项目	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	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>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>N = a + b + c + d</i>

2 结果

2.1 信号挖掘

以吉格列汀、奥格列汀、曲格列汀、安奈格列汀、依格列汀为PS药物的ADE报告数均为0份,以西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、替格列汀为PS药物的ADE报告数分别为192 131, 2 034, 6 787, 3 635, 4 532, 2份,对应的ADE信号数依次为1 794, 108, 247, 166, 176, 0个,其中皮肤ADE信号数依次为20, 4, 15, 10, 14, 0个,且仅分别有2, 2, 8, 1, 6, 0个信号在药品说明书中提及。详见表2至表6。

表2 西格列汀皮肤不良事件信号

Tab.2 Skin ADE signals of sitagliptin

ADE信号		报告例数	ROR(95%CI)	药品说明书是否提及
英文名称	中文名称			
pemphigoid	类天疱疮	174	9.29(7.99, 10.81)	是
skin ulcer	皮肤溃疡	93	7.41(6.02, 9.11)	否
decubitus ulcer	褥疮	85	2.99(2.41, 3.70)	否
skin neoplasm excision	皮肤肿瘤切除术	53	21.75(16.43, 28.80)	否
abscess drainage	脓肿引流	48	13.78(10.30, 18.43)	否
ecchymosis	瘀斑	47	2.02(1.51, 2.69)	否
stasis dermatitis	瘀血性皮炎	37	14.28(10.25, 19.90)	否
dermoid cyst	皮样囊肿	24	19.47(12.85, 29.50)	否
skin abrasion	皮肤擦伤	24	1.76(1.18, 2.63)	否
skin lesion excision	皮损切除	22	54.44(34.31, 86.37)	否
cutaneous vasculitis	皮肤血管炎	15	3.11(1.87, 5.17)	是
eczema asteatotic	乏脂性湿疹	15	9.59(5.73, 16.06)	否
skin cyst excision	皮肤囊肿切除术	9	92.78(43.13, 199.62)	否
skin oedema	皮肤水肿	9	2.89(1.50, 5.58)	否
photodermatitis	光性皮肤病	8	5.50(2.73, 11.08)	否
skin turgor decreased	皮肤张力下降	7	5.15(2.44, 10.90)	否
dermabrasion	皮肤磨削术	4	34.13(12.00, 97.08)	否
excessive skin	皮肤增生	4	5.62(2.09, 15.15)	否
erythema annulare	环状红斑	3	4.39(1.40, 13.76)	否
skin operation	皮肤手术	3	4.42(1.41, 13.84)	否

2.2 用药信息

西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀皮肤ADE涉及患者依次为684, 45, 115, 143, 167例。患者中男多于女(除使用阿格列汀患者外),年龄多在65岁以上;药物(除维格列汀外)疗程集中在半年内或1年以上;西格列汀、阿格列汀的临床结局多为住院,其

表3 维格列汀皮肤不良事件信号

Tab. 3 Skin ADE signals of vildagliptin

ADE信号		报告例数	ROR(95%CI)	药品说明书是否提及
英文名称	中文名称			
skin injury	皮肤损伤	21	184.32(119.71,283.80)	否
skin discolouration	皮肤色素异常	18	11.23(7.06,17.87)	否
dermatitis bullous	大疱性皮炎	3	13.73(4.42,42.62)	是
pemphigoid	类天疱疮	3	13.70(4.41,42.52)	是

表4 沙格列汀皮肤不良事件信号

Tab. 4 Skin ADE signals of saxagliptin

ADE信号		报告例数	ROR(95%CI)	药品说明书是否提及
英文名称	中文名称			
urticaria	荨麻疹	31	1.90(1.33,2.70)	是
stevens-johnson syndrome	史蒂文斯-约翰逊综合征	15	6.86(4.13,11.39)	否
pemphigoid	类天疱疮	13	17.98(10.43,31.01)	是
herpes zoster	带状疱疹	11	1.50(1.13,2.71)	否
ecchymosis	瘀斑	8	9.27(4.63,18.56)	否
skin ulcer	皮肤溃疡	8	2.57(1.28,5.14)	是
petechiae	瘀点	4	3.48(1.31,9.28)	否
squamous cell carcinoma of skin	皮肤鳞状细胞癌	4	5.59(2.09,14.89)	否
acarodermatitis	脂溢性皮炎	3	22.47(7.23,69.83)	否
dermatitis exfoliative	剥脱性皮炎	3	5.74(1.85,17.81)	是
dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮炎	3	9.98(3.22,30.98)	是
generalised erythema	全身红斑	3	3.79(1.22,11.77)	否
shin reaction	皮肤反应	3	1.99(1.04,6.19)	是
dermatitis allergic	过敏性皮炎	3	2.38(1.77,7.40)	是
drug eruption	药疹	3	1.62(1.32,5.05)	是

表5 阿格列汀皮肤不良事件信号

Tab. 5 Skin ADE signals of alogliptin

ADE信号		报告例数	ROR(95%CI)	药品说明书是否提及
英文名称	中文名称			
pemphigoid	类天疱疮	80	206.63(165.29,258.31)	是
toxic skin eruption	中毒性皮炎	17	30.68(19.04,49.43)	否
eczema	湿疹	12	7.08(4.01,12.47)	否
erythema multiforme	多形性红斑	11	20.50(11.34,37.07)	否
papule	丘疹	5	13.24(5.50,31.83)	否
skin ulcer	皮肤溃疡	5	2.94(1.22,7.07)	否
rash papular	皮疹丘疹	4	3.01(1.13,8.02)	否
dermatitis contact	接触性皮炎	3	4.49(1.45,13.93)	否
rash vesicular	水疱性皮炎	3	12.25(3.95,38.03)	否
skin erosion	皮肤糜烂	3	16.17(5.21,50.21)	否

余药物多为其他严重后果。详见表7至表11(表10中,在同一项目内,与西格列汀比较,* $P < 0.05$;与阿格列汀比较,# $P < 0.05$;与维格列汀比较,[^] $P < 0.05$)。

3 讨论

已上市DPP-4抑制剂中,吉格列汀、奥格列汀、曲

表6 利格列汀皮肤不良事件信号

Tab. 6 Skin ADE signals of linagliptin

ADE信号		报道例数	ROR(95%CI)	药品说明书是否提及
英文名称	中文名称			
pemphigoid	类天疱疮	47	4.34(1.95,9.66)	是
rash pruritic	皮疹瘙痒	20	11.61(4.83,27.92)	是
dermatitis bullous	大疱性皮炎	18	40.18(25.27,63.89)	否
urticaria	荨麻疹	17	66.64(34.58,128.42)	是
skin lesion	皮肤损害	14	6.25(2.01,19.38)	否
skin ulcer	皮肤溃疡	11	24.93(9.34,66.53)	否
fournier's gangrene	福尼尔坏疽	9	101.91(76.35,136.02)	否
dermatitis	皮炎	6	4.70(1.51,14.58)	否
dermatitisacneiform	痤疮样皮炎	5	5.99(3.86,9.29)	否
rash vesicular	水疱性皮炎	5	17.50(7.27,42.09)	是
vasculitic rash	血管炎性皮炎	5	7.00(4.14,11.83)	是
infected skin ulcer	感染性皮肤溃疡	4	5.55(3.07,10.02)	否
gangrene	坏疽	3	1.64(1.02,2.65)	否
pemphigus	天疱疮	3	89.49(37.09,215.91)	是

表7 皮肤不良事件报告用药信息统计[例(%)]

Tab. 7 Medication information of skin ADE reports [case (%)]

项目	西格列汀 (n=684)					维格列汀 (n=45)					沙格列汀 (n=115)					阿格列汀 (n=143)					利格列汀 (n=167)					χ^2/H 值	P值
	性别	男	女	缺失	年龄	25~44岁	45~65岁	>65岁	缺失	用药时长	≤30 d	31~180 d	181~365 d	>365 d	缺失	用药剂量	2.5 g/d	5 g/d	6.25 g/d	12.5 g/d	25 g/d	50 g/d	100 g/d	缺失			
性别	男	384(56.14)	37(82.22)	80(69.57)	62(43.36)	106(63.47)																					
	女	300(43.86)	8(17.78)	35(30.43)	79(55.24)	60(35.93)																				31.87	<0.001
	缺失	0(0)	0(0)	0(0)	2(1.40)	1(0.60)																					
年龄	25~44岁	0(0)	0(0)	2(1.74)	0(0)	8(4.79)																					
	45~65岁	28(4.09)	3(6.67)	51(44.35)	38(26.57)	24(14.37)																				150.08	<0.001
	>65岁	166(24.27)	42(93.33)	58(50.43)	104(72.73)	127(76.05)																					
	缺失	490(71.64)	0(0)	4(3.48)	1(0.70)	8(4.79)																					
用药时长	≤30 d	15(2.19)	0(0)	0(0)	23(16.08)	23(13.77)																					
	31~180 d	42(6.14)	0(0)	10(8.70)	24(16.78)	22(13.17)																					
	181~365 d	29(4.24)	7(15.56)	0(0)	4(2.80)	11(6.59)																				35.56	<0.001
	>365 d	87(12.72)	0(0)	8(6.96)	14(9.79)	31(18.56)																					
	缺失	511(74.71)	38(84.44)	97(84.35)	78(54.55)	80(47.90)																					
用药剂量	2.5 g/d					8(4.79)																					
	5 g/d		2(0.29)		4(3.48)																						
	6.25 g/d																										
	12.5 g/d																										
	25 g/d		12(1.75)																								
	50 g/d		136(19.88)		22(48.89)																						
	100 g/d		429(62.72)		21(46.67)																						
	缺失		105(15.35)		2(4.44)	111(96.52)																					

格列汀、安奈格列汀、依格列汀、替格列汀均无皮肤ADE报告,考虑可能与上述药物未在美国上市有关。西格列汀的报告数明显较其他DPP-4抑制剂多,这可能与西格列汀上市时间最长,临床使用较多有关。西格列

表8 皮肤不良事件报告临床结局

Tab. 8 Clinical outcomes in skin ADE reports

药物	住院或时间延长	死亡	危及生命	残疾	先天性异常	其他严重后果
西格列汀(n=684)	246	115	54	48		221
维格列汀(n=45)	14	11		4		16
沙格列汀(n=115)	47	2	2	1		63
阿格列汀(n=143)	68	13	3		1	58
利格列汀(n=167)	56	5	6	6		94
χ^2/H 值				67.20		
P值				<0.001		

表9 皮肤不良事件报告上报国家(前5名)

Tab. 9 Top five countries reporting large quantity of skin ADE reports

药物	国别	例数	药物	国别	例数
西格列汀(n=684)	美国	512	阿格列汀(n=143)	法国	16
	法国	77		巴西	10
	日本	73		英国	7
	英国	6		日本	141
	德国	5		中国	2
维格列汀(n=45)	墨西哥	23	利格列汀(n=167)	英国	41
	法国	2		意大利	28
	西班牙	1		新加坡	12
	不详	19		西班牙	9
沙格列汀(n=115)	日本	26		墨西哥	8
	美国	25			

表10 患者性别及临床结局两两比较结果

Tab. 10 Pairwise comparison of patients' genders and clinical outcomes

项目	西格列汀	维格列汀	沙格列汀	阿格列汀	利格列汀
性别 男	384	37 [#]	80 [#]	62	106 [#]
女	300	8 [#]	35 [#]	79	60 [#]
结局 死亡	115	11	2 [△]	13 [△]	5 [△]
住院或时间延长	246	14	47	68	56
其他严重后果	221	16	63 [*]	58	94 [#]

表11 患者年龄及用药时长两两比较结果

Tab. 11 Pairwise comparison of patients' ages and duration of medication

项目	两两比较	H值	P值	项目	两两比较	H值	P值
年龄	阿格列汀-西格列汀	28.23	1.000	用药时长	阿格列汀-利格列汀	35.42	0.256
	阿格列汀-维格列汀	46.02	1.000		阿格列汀-维格列汀	62.19	1.000
	阿格列汀-沙格列汀	60.44	0.068		阿格列汀-西格列汀	77.01	<0.001
	阿格列汀-利格列汀	220.61	<0.001		阿格列汀-沙格列汀	88.91	0.006
	西格列汀-维格列汀	17.79	1.000		利格列汀-维格列汀	-26.77	1.000
	西格列汀-沙格列汀	32.21	1.000		利格列汀-西格列汀	-41.60	0.011
	西格列汀-利格列汀	192.38	<0.001		利格列汀-沙格列汀	-53.49	0.328
	维格列汀-沙格列汀	14.43	1.000		维格列汀-西格列汀	-14.83	1.000
	维格列汀-利格列汀	174.59	<0.001		维格列汀-沙格列汀	26.72	1.000
	沙格列汀-利格列汀	160.17	<0.001		西格列汀-沙格列汀	11.90	1.000

汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀大多皮肤 ADE 信号的 ROR 值较高,表明 DPP-4 抑制剂与这些皮肤 ADE 关联较强,提醒医务工作者需留心观察患者用药期间的皮肤变化,避免严重 ADE 的发生,已有严重皮肤病或易过敏体质者应谨慎用药。值得注意的是,本研究中挖掘出的多为新的 ADE 信号,其中西格列汀包括脓肿引流、光性皮肤病、环状红斑等;维格列汀包括皮肤损伤、皮肤色素异常;沙格列汀包括皮肤鳞状细胞癌、脂溢性皮炎等;阿格列汀包括多形性红斑、中毒性皮疹、水疱性皮疹等;利格列汀包括福尼尔坏疽、大疱性皮炎、皮肤溃疡等,提示临床用药时若出现上述症状时,需考虑可能为 DPP-4 抑制剂所致,应评估病情并及时停药,减少患者伤害。

目前,DPP-4 抑制剂致皮肤 ADE 的机制仍未明确,NAKATANI 等^[15]指出西格列汀的化学结构中具有苯环、羰基和显示 3 个吸收峰的吸收光谱,它的光敏机制可能是皮疹、瘙痒、水肿发生的原因。FORSSMANN 等^[16]推测可能与 DPP-4 的抑制增加了嗜酸性粒细胞的动员和募集,从而促进体内由趋化因子配体 11 (CCL11)介导的过敏样反应有关。此外,现有研究表明,DPP-4 抑制剂暴露增加了 BP 的发生风险。BP 是常见的类天疱疮病,BENE 等^[17]通过挖掘法国药物警戒数据库首次提示 DPP-4 抑制剂与 BP 存在关联。LEE 等^[18]开展的病例对照研究发现 DPP-4 抑制剂会增加 BP 的风险,其中维格列汀的风险最高,其次是西格列汀、利格列汀,尤其是男性患者。BP180 作为存在于真表皮交界处的 II 型跨膜蛋白,被认为是 BP 致病自身抗体识别最主要的自身抗原^[19],对于 DPP-4 抑制剂引发 BP 的机制,有研究认为可能与 DPP-4 抑制剂抑制 BP180 的裂解,从而影响 BP180 的功能和抗原性有关^[20];也有研究认为可能与 DPP-4 抑制剂具有多种生物功能从而可改变表皮基底膜抗原性质和(或)调节免疫反应有关^[21]。本研究中西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀均挖掘出类天疱疮 ADE 信号,且 ROR 值均较高,进一步证实 DPP-4 抑制剂引起类天疱疮的可能性较大。

发生皮肤 ADE 的患者中,年龄集中在 65 岁以上,除使用阿格列汀患者为女性略多于男性外,其他药物为男性多于女性,用药剂量均处于药品说明书推荐范围内。在用药时长上,缺失数据较多,7 例使用维格列汀的患者用药时长为 0.5~1 年,其他药物多集中在半年内或 1 年以上。可见,DPP-4 抑制剂导致皮肤 ADE 的涉及人群广泛,用药时应针对不同性别、年龄、用药剂量、

用药时长给予同等关注,尤其注意65岁以上、用药半年内和1年以上人群。从临床结局来看,5种药物以患者需住院治疗或住院时间延长及其他严重后果为多,其次为死亡,危及生命、残疾等较少,表明DPP-4抑制剂所致皮肤ADE可对机体造成严重损害,临床应高度重视。目前,DPP-4抑制剂所致皮肤ADE的上报国家集中在欧美、日本等国,可能与药品主要在这些国家上市有关,是否存在地区和人种差异有待进一步研究。

需要指出的是,FAERS中缺乏对患者病情的描述,故本研究中未考虑疾病本身对信号的影响,如患者原本可能患某种皮肤肿瘤或病变而行皮肤肿瘤切除术或皮肤手术,并非药物所致;FAERS的漏报、报告偏倚等也可能影响研究结果^[22]。此外,数据挖掘出的信号是基于统计学特点而非生物学关联,不代表药物与ADE之间存在必然的因果联系,有待进一步分析^[23]。

综上所述,本研究中利用数据挖掘方法对目前已上市的DPP-4抑制剂进行了皮肤安全性问题的探讨,不仅可为DPP-4抑制剂的合理使用提供数据支持,也可为进一步的安全性研究提供参考。

参考文献

- [1] GALLWITZ B. Clinical Use of DPP - 4 Inhibitors [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 19(10): 1 - 10.
- [2] SUN ZG, LI ZN, ZHU HL. The Research Progress of DPP - 4 Inhibitors [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(17): 1709 - 1718.
- [3] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. DPP-4抑制剂临床应用专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(11): 899 - 903.
- [4] LIPSKA KJ, YAO X, HERRIN J, et al. Trends in drug utilization, glycemic control and rates of severe hypoglycemia, 2006 - 2013 [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(4): 468 - 475.
- [5] 陈文文, 党和勤, 耿涛, 等. 新型降糖药 DPP - IV 抑制剂研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(6): 511 - 517.
- [6] 董琳琳, 昌盛. 二肽基肽酶 - IV 抑制剂的研究进展 [J]. *吉林医药学院学报*, 2017, 38(2): 130 - 134.
- [7] YOSHIJI S, MURAKAMI T, HARASHIMA SI, et al. Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase - 4 inhibitors: A report of five cases [J]. *Diabetes Investig*, 2018, 9(2): 445 - 447.
- [8] SKANDALIS K, SPIROVA M, GAITANIS G, et al. Drug - induced 3 bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase - IV inhibitors plus metformin [J]. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(2): 249 - 253.
- [9] AOUIDAD I, FITE C, MARINHO E, et al. A case report of bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase - 4 inhibitors [J]. *AMA Dermatol*, 2013, 149(2): 243 - 245.
- [10] TOSHIYUKI S, AKIKO T, KAORI K, et al. Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2013, 10(7): 796 - 803.
- [11] DURAISAMY P, JAGADEESAN S, EAPEN M, et al. Dipeptidyl Peptidase - 4 inhibitor associated cutaneous eruptions A retrospective observational study [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2022, 47(7): 1283 - 1290.
- [12] WANG L, LI M, CAO Y, et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Fracture at Specific Sites: Data Mining of the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5527 - 5536.
- [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] 陈琪莹, 陈添玉, 李毅敏. 基于 FAERS 对依洛尤单抗安全警戒信号的挖掘与评价 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(17): 1627 - 1632.
- [15] NAKATANI K, KUROSE T, HYO T, et al. Drug - induced generalized skin eruption in a diabetes mellitus patient receiving a dipeptidyl peptidase - 4 inhibitor plus metformin [J]. *Diabetes Ther*, 2012, 3(1): 14.
- [16] FORSSMANN U, STOETZER C, STEPHAN M, et al. Inhibition of CD26 / dipeptidyl peptidase IV enhances CCL11 / eotaxin - mediated recruitment of eosinophils in vivo [J]. *J Immunol*, 2008, 181(2): 1120 - 1127.
- [17] 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]. *Br J Dermatol*, 2016, 175(2): 296 - 301.
- [18] 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.
- [19] 程军. 二肽基肽酶 - 4 抑制剂致大疱性类天疱疮国内外文献分析 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(18): 2237 - 2240.
- [20] ZUMI K, NISHIE W, MAI Y, et al. Autoantibody profile differentiates between inflammatory and noninflammatory bullous pemphigoid [J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(11): 2201 - 2210.
- [21] ATTAWAY A, MERSFELDER TL, VAISHNAV S, et al. Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. A case report and review of literature [J]. *J Dermatol Case Rep*, 2014, 8(1): 24 - 28.
- [22] 刘巍, 陈易新. 美国药品不良反应信息收集系统分析与启示 [J]. *中国执业药师*, 2008, 5(12): 25 - 27.
- [23] KAREN M. 药品监测与安全信号发掘 [J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(3): 191 - 192.

(收稿日期: 2023 - 04 - 24; 修回日期: 2023 - 07 - 30)