

中图分类号: R95; R977.1*5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)09-0136-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.09.028



3 类新型降血糖药物相关严重皮肤不良反应*

张萍, 梅玫, 李蓉[△]

(重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

摘要:目的 促进新型降血糖药物二肽基肽酶-4抑制剂(DPP-4i)、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂(SGLT-2i)和胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)的合理、安全应用。方法 采用计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库中自建库起至2025年10月30日有关DPP-4i、SGLT-2i、GLP-1RA相关严重皮肤不良反应(SCAR)的文献,总结其临床特征、潜在机制与管理策略。结果 3类新型降血糖药物相关SCAR的总发生率极低,一旦发生,常起病急、进展快,具有潜在致命风险。DPP-4i与大疱性类天疱疮(BP)关联最明确,亦涉及Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症(SJS/TEN);SGLT-2i主要关联福尼埃坏疽,偶见SJS/TEN及Sweet综合征;GLP-1RA少见BP、急性泛发性发疹性脓疱病等SCAR。结论 新型降血糖药物相关SCAR虽罕见,但可能造成严重临床后果。临床治疗时应加强用药监测与皮肤症状识别,以促进合理、安全用药。

关键词:二肽基肽酶-4抑制剂;钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂;胰高血糖素样肽-1受体激动剂;严重皮肤不良反应;大疱性类天疱疮;Stevens-Johnson综合征;中毒性表皮坏死松解症

Severe Cutaneous Adverse Reactions Associated with Three Kinds of Novel Hypoglycemic Agents

ZHANG Ping, MEI Mei, LI Rong[△]

(The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To prompt the rational and safe drug use of novel hypoglycemic agents including dipeptidyl peptidase - 4 inhibitors (DPP - 4i), sodium - glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT - 2i), and glucagon - like peptide - 1 receptor agonists (GLP - 1RA). **Methods** Relevant studies on severe cutaneous adverse reactions (SCAR) associated with DPP - 4i, SGLT - 2i, and GLP - 1RA in the PubMed, Web of Science, Embase, CNKI, and WanFang databases were searched from the inception of each database to October 30, 2025. Their clinical characteristics, underlying mechanisms, and management strategies were summarized. **Results** The overall incidence rates of SCAR associated with three kinds of novel hypoglycemic agents are extremely low. Once occurring, it typically manifests with an acute on - set and rapid progression, and post potential life - threatening risks. DPP - 4i exhibits the most definitively associated with bullous pemphigoid (BP), and it is also involved in Stevens - Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis (SJS / TEN). SGLT - 2i is mainly associated with Fournier's gangrene, and SJS / TEN and Sweet syndrome are occasionally observed. GLP - 1RA rarely induces SCAR such as BP or acute generalized exanthematous pustulosis. **Conclusion** Although the incidence of SCAR associated with novel hypoglycemic agents is relatively low, it may induce severe clinical consequences. During the clinical treatment, medication monitoring and skin symptoms recognition should be strengthened to

*基金项目:白求恩·默克糖尿病研究基金[KY20210618]。

第一作者:张萍,女,硕士研究生在读,研究方向为药品不良反应监测,(电子信箱)1582282180@qq.com。

[△]通信作者:李蓉,女,博士研究生,主任医师,研究方向为内分泌与代谢性疾病的临床及药品不良反应监测,(电子信箱)rong-li@hospital.cqmu.edu.cn。

interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(12): 1849 - 1859.

[14] LAWRENCE KR, ADRA M, GILLMAN PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data [J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(11): 1578 - 1583.

[15] GATTI M, RASCHI E, DE PONTI F. Serotonin syndrome by drug interactions with linezolid: clues from pharmacovigilance - pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(2): 233 - 239.

[16] BAI AD, MCKENNA S, WISE H, et al. Association of Linezolid with Risk of Serotonin Syndrome in Patients Receiving Antidepressants [J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(12): e2247426.

[17] KUFEL WD, PARSELS KA, BLAINE BE, et al. Real - world evaluation of linezolid - associated serotonin toxicity with and without concurrent serotonergic agents [J]. Int J Antimicrob Agents, 2023, 62(1): 106843.

[18] 陈杰, 唐可京, 舒文莹. 噁唑烷酮类抗菌药物临床应用指引 [J]. 今日药学, 2025, 35(7): 481 - 492.

[19] 苟军强, 王晓锋, 李倩, 等. 利奈唑胺相关血小板减少风险预测模型构建及应用 [J]. 中国药业, 2024, 33(13): 59 - 64.

[20] 赵艳, 盛雪鹤, 伍葵. 利奈唑胺血药浓度与感染患者肝、肾功能的相关性 [J]. 中国药业, 2023, 32(17): 49 - 52.

(收稿日期: 2025 - 07 - 29; 修回日期: 2025 - 11 - 10)

promote rational and safe drug use.

Key words: DPP - 4i; SGLT - 2i; GLP - 1RA; severe cutaneous adverse reaction; bullous pemphigoid; Stevens - Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis

2型糖尿病(T2DM)是一种累及多系统的慢性代谢性疾病,随着全球患病率的持续上升,其长期药物治疗需求不断增加。皮肤是糖尿病常见受累部位之一,约有79.2%的患者在疾病过程中会出现至少1种皮肤不适表现,其既可能与疾病本身有关,也可能由治疗药物引起^[1]。近年来,以二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂(DPP-4i)、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂(SGLT-2i)和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂(GLP-1RA)为代表的新型降血糖药物因其显著的降血糖效益及心肾获益被广泛应用,但其引发的严重皮肤不良反应(SCAR)也逐渐引起临床关注。SCAR通常指一类发病率低、可危及生命、以广泛皮肤损害伴或不伴内脏受累为特征的超敏反应,主要包括Stevens-Johnson综合征(SJS)、中毒性表皮坏死松解症(TEN)、药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状综合征(DRESS)、急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)^[2-3]。此外,自身免疫性大疱病[如大疱性类天疱疮(BP)]、福尼埃坏疽[FG]、过敏性休克及中性粒细胞性皮肤病(如Sweet综合征)虽未全部归入常见SCAR范畴,但因同样具有潜在致命性且与药物相关,本研究中一并纳入讨论。近年来,有关新型降血糖药物与SCAR的报道逐渐增多,鉴于不同降血糖药物在免疫调控路径上存在差异,其相关SCAR可能呈现类别特异性。本研究中采用计算机检索PubMed、Web of Science、Embase、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库中自建库起至2025年10月30日的相关文献,采用主题词与自由词相结合的方式检索,以SCAR及药物相关术语为关键词,纳入原始研究、病例报告、相关综述等,按药物类别对DPP-4i, SGLT-2i, GLP-1RA相关SCAR进行系统梳理,并结合现有研究对其临床特征、潜在机制与管理策略进行综合分析,以期临床监测与合理、安全用药提供参考。现报道如下。

1 DPP - 4i 与 SCAR

1.1 概述

DPP-4i通过抑制DPP-4(CD26),延长内源性GLP-1和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽的作用,从而发挥降血糖作用。常用制剂包括西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀等。ALOKE等^[4]的研究结果显示,DPP-4i与免疫介导性皮肤不良反应的相关性较其他新型降血糖药物更显著,主要包括BP, DRESS, SJS/TEN等。详见表1。

表1 新型降血糖药物相关严重皮肤不良反应(SCAR)类型与临床表现

Tab.1 Types and clinical manifestations of SCAR associated with novel hypoglycemic agents

药物类别	主要SCAR类型	临床表现
二肽基肽酶-4抑制剂	大疱性类天疱疮(BP)	瘙痒,风团样红斑,紧张性大疱
酶-4抑制剂	药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状综合征(DRESS)	发热,弥漫性皮疹,淋巴结肿大
Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症(SJS/TEN)	Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症(SJS/TEN)	黏膜受累,大面积表皮坏死
过敏性休克	过敏性休克	咽喉水肿,低血压
福尼埃坏疽	福尼埃坏疽	会阴剧痛,红肿,败血症
SJS/TEN	SJS/TEN	黏膜受累,表皮坏死
Sweet综合征	Sweet综合征	痛性水肿性斑块,发热
DRESS	DRESS	皮疹,黏膜受累
BP	BP	瘙痒,风团样红斑,紧张性大疱
过敏性休克	过敏性休克	水肿,低血压
急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)	急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)	光暴露部位无菌性脓疱
白细胞破碎性血管炎(LCV)	白细胞破碎性血管炎(LCV)	紫癜
嗜酸性筋膜炎	嗜酸性筋膜炎	肌痛,水肿

1.2 BP

BP为老年人常见的自身免疫性大疱性疾病,临床表现为瘙痒、风团样红斑及紧张性大疱,死亡率较高。自2013年以来,大量病例报告、病例系列与药物警戒分析提示DPP-4i与BP存在稳定关联。临床观察显示,患者使用西格列汀、维格列汀、利格列汀等药物数周至数月后出现BP,多数患者经停药并予糖皮质激素治疗后好转^[5]。观察性研究和荟萃分析结果显示,DPP-4i暴露者发生BP的风险高于未暴露者^[6-7]。药物警戒数据库持续出现不成比例上报信号,其中维格列汀的相关报告尤为突出^[8-9]。近期也有研究报道,阿格列汀等其他DPP-4i同样可能诱发BP^[10-11]。上述药物相关风险差异可能与其化学结构特征及酶结合动力学特性有关。维格列汀含有氰基吡咯烷结构,可与DPP-4活性中心丝氨酸共价结合,呈缓慢解离动力学;其氰基还能与蛋白质中的半胱氨酸残基发生非酶促反应,形成噻唑啉环,可能诱导新抗原产生,触发异常免疫应答^[4,12]。而西格列汀、利格列汀和阿格列汀不含氰基吡咯烷结构,为非共价竞争性抑制剂,与DPP-4结合呈快速可逆性^[13]。这种结合动力学差异被认为是维格列汀相关BP报告率较高的潜在机制。作用机制上,DPP-4i可能通过扰动基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)轴及相关免疫信号通路诱发BP。SDF-1 α 是DPP-4的重要底物,DPP-4切割其氮端可降低其与CXC趋化因子受体4

(CXCR4)的亲合力, DPP-4i应用后, SDF-1 α 降解受阻,可能促进CXCR4⁺免疫细胞向皮肤归巢,参与免疫炎症反应^[14-15]。

NÄTYNKI等^[16]研究发现, BP患者皮肤中SDF-1表达水平升高,使用格列汀类药物的BP患者血清SDF-1 α 表达水平下降,提示SDF-1轴紊乱与BP相关。此外, DPP-4抑制可能促进Th2型免疫偏移,通过Janus激酶信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)信号通路增强抗BP180抗体产生;核因子- κ B(NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路参与炎症放大,基质金属蛋白酶9(MMP9)作为基底膜破坏效应分子,可能通过上述信号通路介导组织损伤^[17-18]。部分患者呈低炎症表型伴特定BP180表位偏向,提示个体易感性在发病中具有一定作用^[19]。因此,临床使用DPP-4i时应加强对瘙痒、新发水疱等早期皮肤症状的监测。

1.3 DRESS

DRESS为一种可危及生命的延迟性药物超敏反应,常在用药后2~8周起病,表现为发热、弥漫性皮疹、淋巴结肿大、嗜酸性粒细胞升高及多器官功能损害。近年来, DPP-4i相关DRESS的病例报道逐渐增多。

SIN等^[20]报道了1例66岁女性在使用西格列汀约3周后出现高热、弥漫性红斑、淋巴结肿大及嗜酸性粒细胞增多,皮肤活检支持DRESS,停药并予糖皮质激素后缓解。PANDA等^[21]报道了1例52岁男性在加用西格列汀5~10 d后出现面部及四肢水肿、弥漫性皮炎及发热,伴明显嗜酸性粒细胞增多和肝、肾功能异常,停药后约2周恢复。欧洲药品管理局(EMA)在2019年至2021年已将DRESS风险加入若干DPP-4i的药品说明书,这与临床观察相互印证。因此,鉴于DRESS的潜在严重性,临床医师在遇到皮疹伴系统症状或器官功能异常时应高度警惕,及时停药并评价多器官受累情况。

1.4 SJS/TEN

SJS/TEN为罕见但病死率高的药物诱导性表皮剥脱性皮肤反应,常在用药后数日至数周起病,表现为急性弥漫性皮炎、黏膜受累及大面积表皮坏死。上市后药物监测显示, DPP-4i可能为可疑触发因素。

GARG等^[22]报道了1例88岁男性在加用西格列汀后发生SJS,停药并予糖皮质激素与对症治疗缓解,相关评估提示“可能相关”。DESAI等^[23]基于美国食品和药物管理局(FDA)的数据发现,48例西格列汀相关可疑过敏/皮肤反应病例,其中26例为SCAR(含SJS/TEN),多数于短期用药后发生且需住院治疗。潜在作用机制可能与DPP-4i的免疫特性相关, DPP-4广泛表达于T淋巴细胞表面,其抑制可降低免疫调控阈值,促使药物特异性CD₈⁺T淋巴细胞异常活化^[24];同时,

DPP-4i可改变趋化因子代谢,增强皮肤向性T淋巴细胞募集,放大局部炎症反应^[15,25]。

1.5 过敏性休克

过敏性休克是一种由免疫球蛋白E(IgE)介导或非免疫性机制触发的急性全身性超敏反应,可累及呼吸、循环、皮肤黏膜等多个系统。皮肤症状(荨麻疹、血管性水肿)常为其首发表现,但核心危害在于咽喉水肿、支气管痉挛及循环衰竭,若不及时处理可危及生命。本研究将其纳入SCAR讨论,强调全身性特征,便于对新型降血糖药物相关风险进行早期警戒。近年来,多份病例报告描述了在首次或短期使用DPP-4i(如西格列汀、维格列汀、利格列汀)后出现面唇或咽喉水肿、低血压甚至休克,部分患者停药并接受急救处理后迅速恢复,再次用药仍复发^[23]。

DESAI等^[23]的回顾分析结果显示,48例可疑过敏/皮肤反应患者中,有15例为过敏性休克或急性全身过敏反应,中位潜伏期约5 d^[22],其他监测数据亦有类似信号^[26-27]。作用机制上, DPP-4可降低免疫反应阈值,并减少缓激肽等血管活性肽降解,增加血管通透性,联用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)可能叠加风险^[28]。

2 SGLT-2i与SCAR

2.1 概述

SGLT-2i通过抑制肾近曲小管SGLT-2,增加尿糖排泄,从而发挥降血糖作用,常用药物包括达格列净、恩格列净、卡格列净等。该类药物的心肾获益明确,但也出现若干罕见但严重的皮肤或感染相关不良反应,包括FG、SJS/TEN、Sweet综合征、DRESS等。详见表1。

2.2 FG

FG为细菌快速侵袭会阴部、外生殖器及肛周区域筋膜和皮下组织的致命性感染。2018年, FDA基于多例SGLT-2i相关FG报告发布黑框警告。目前,文献已记录超50例,主要涉及卡格列净、达格列净与恩格列净,临床表现为会阴剧痛、红肿及快速进展的败血症,需紧急手术清创^[29-30]。

HU等^[31]从FDA不良事件报告系统(FAERS)中检索到542例SGLT-2i相关FG报告,其中恩格列净的报告比值比(ROR)最高[ROR = 54.79, 95%CI(31.56, 95.12)]。WANG等^[32]的嵌套病例-对照研究提示, SGLT-2i使用者住院FG风险上升(OR = 3.64),在用药后30 d内的风险最高(OR = 5.65)。作用机制上, SGLT-2i可能通过增加尿糖排泄,促进局部微生物生长,从而增加感染风险;若伴皮肤破溃,感染可沿筋膜

间隙迅速扩散;同时,糖尿病患者本身免疫功能受损也是重要易感因素^[33]。

2.3 SJS/TEN

现有零星个案和药品不良反应(ADR)数据库信号提示,恩格列净等可能与SJS/TEN的发生存在关联^[34-35]。但这些病例常伴多药合用等混杂因素,因果关系尚不明确。临床用药过程中仍应提高警惕,若患者在用药早期出现广泛皮疹、黏膜受累、发热、表皮坏死或内脏功能异常,应高度警惕其为SJS/TEN的早期表现,及时停药、评估并上报。

2.4 Sweet 综合征

Sweet综合征是以急性痛性红斑斑块、发热及真皮中性粒细胞浸润为特征的炎性皮肤病。MATTIS等^[36]报道了1例75岁女性使用达格列净1周后出现广泛痛性水肿性斑块、发热,组织学示真皮中性粒细胞浸润,停药并行糖皮质激素治疗后缓解。虽为个案,但与已知多种药物可诱发Sweet综合征的经验一致,其潜在作用机制可能涉及免疫介导反应及中性粒细胞异常活化等^[37]。

2.5 DRESS

DRESS为累及多器官的严重迟发型药物超敏反应。BADAWI等^[38]描述了1例52岁男性使用达格列净约1个月后出现广泛皮疹(累及>50%体表面积)、多部位黏膜受累及肝肾功能损害,欧洲SCAR登记处标准(RegiSCAR)评分为“可能的DRESS”,并检出人类疱疹病毒6(HHV-6)再激活,提示可能具有免疫-病毒双相机制。虽然时间学关系及临床病理证据提示达格列净具有一定致病可能,但因患者长期多药联合使用,因果关系难以明确。临床用药早期若出现发热、泛发皮疹或黏膜受累,应警惕DRESS发生的可能。

3 GLP-1RA 与 SCAR

3.1 概述

GLP-1RA通过模拟内源性GLP-1作用降血糖,兼具减重与心血管保护作用,常用药物包括利拉鲁肽、司美格鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽等。其总体耐受性良好,最常见皮肤不良反应为注射部位反应,但少数个体可能诱发SCAR,如BP、AGEP、白细胞破碎性血管炎(LCV)、过敏性休克及嗜酸性筋膜炎。详见表1。

3.2 BP

多国病例报告提示,GLP-1RA也可能诱发BP,临床表现与典型BP一致^[39]。度拉糖肽、司美格鲁肽及利拉鲁肽相关BP多在用药后数周至2个月内发生,停药并予糖皮质激素治疗后缓解^[40-41]。作用机制上,GLP-1RA可能通过调节树突状细胞与巨噬细胞活化,促进自身抗体产生^[42],且炎性皮损中GLP-1受体表达上调可能

增强局部免疫应答反应^[43]。但大样本研究未发现显著统计学关联 $[aOR = 1.08, 95\%CI(0.42, 2.78)]$ ^[44]。因此,病例证据应作为潜在因果线索审慎参考。此外,GLP-1RA作为多肽或蛋白类生物制剂,其氨基酸序列、分子修饰及构型存在差异,可能影响抗原呈递和免疫系统识别。利拉鲁肽通过脂肪酸侧链修饰增强与白蛋白结合^[45],司美格鲁肽通过结构延长半衰期^[46],度拉糖肽则为Fc融合蛋白结构^[47]。既往免疫原性监测显示,不同GLP-1RA抗药抗体发生率存在差异(利拉鲁肽约8.6%,度拉糖肽约1.6%),多为低滴度且临床意义有限,但可能在少数易感个体中触发免疫异常和超敏反应^[48]。这为不同种类BP报告强度差异提供理论解释,仍需进一步的作用机制研究验证。

3.3 过敏性休克

过敏性休克的皮肤黏膜表现为早期提示,应引起临床高度重视。GLP-1RA的整体耐受性良好,但个别患者可能出现速发型超敏反应。LIU等^[49]报道了1例47岁男性使用艾塞那肽后迅速出现呼吸困难和低血压,皮肤点刺试验与嗜碱性粒细胞活化试验均呈阳性,停药并予糖皮质激素及抗过敏治疗后缓解。利拉鲁肽和司美格鲁肽的相关病例多表现为急性面部或口咽部血管性水肿,部分需肾上腺素干预^[50-51]。大规模数据库研究显示,GLP-1RA诱发过敏性休克的总体发生率极低,但需关注个体风险^[52]。其作用机制可能与IgE介导的I型超敏反应相关,导致肥大细胞与嗜碱性粒细胞脱颗粒、释放组胺等炎性介质,从而触发急性全身性反应。临床在初始或重新给药时应保持警惕,一旦出现快速进展的面部或口咽部水肿、呼吸困难或低血压,应立即停药,并按过敏性休克流程处理,同时上报ADR,以提升相关安全性证据质量。

3.4 AGEP

AGEP是一种急速出现的以无菌性小脓疱性皮炎为特征的皮疹,GLP-1RA诱发AGEP的报道非常罕见。COGEN等^[53]报道了利拉鲁肽导致光分布变异型AGEP,表现为光暴露部位无菌性脓疱伴真皮中性粒细胞浸润,停药后恢复。BESEMER等^[54]曾报道利拉鲁肽与二甲双胍联用后出现脓疱样皮疹。其潜在作用机制可能与GLP-1RA通过白细胞介素(IL)-6/IL-8轴促进中性粒细胞趋化,以及增强Th17相关炎症反应相关^[55]。尽管病例数量有限,但明确的时间相关性提示其在部分易感个体中可能成为AGEP的诱发因素。

3.5 LCV

LCV为小血管免疫介导性炎症反应,临床表现为重力依赖部位可触及性紫癜。PINHEIRO等^[56]报道了1例73岁男性在使用司美格鲁肽后出现局限性LCV,停药

后完全缓解。FARASAT等^[57]报道了1例65岁男性口服司美格鲁肽后发生LCV,停药后消退。其作用机制可能涉及药物诱发的免疫复合物沉积或迟发型超敏反应,引发补体激活和中性粒细胞募集而触发小血管炎^[58-59]。故在GLP-1RA治疗期间出现不明原因紫癜,应尽早进行皮肤活检,并考虑停药。

3.6 嗜酸性筋膜炎

嗜酸性筋膜炎为一种罕见的纤维化性疾病。POSSO-OSORIO等^[60]报道了1例42岁女性使用司美格鲁肽约2周后出现四肢肌痛、明显水肿及外周嗜酸性粒细胞增多,磁共振成像(MRI)示浅深筋膜水肿,停药并予糖皮质激素和环磷酰胺治疗后显著改善。该个案提示,GLP-1RA可能在少数患者中诱发全身性嗜酸性炎性反应,未来需更多研究证实。

4 结语

新型降血糖药物相关SCAR虽总体罕见,但部分类型潜在危害巨大,临床需引起高度重视。其中,DPP-4i与BP的因果关联证据最充分,并存在SJS/TEN等药物警戒信号;SGLT-2i与GLP-1RA相关SCAR较少见,但其免疫及代谢通路影响提示潜在风险。鉴于现有证据多来源于自发报告与病例个案研究,未来仍需开展大规模流行病学与作用机制研究,以明确风险差异及易感因素。临床治疗时应加强药物警戒,早期识别皮肤损害,并及时停药干预,以保障患者用药安全。

参考文献

- [1] KOWALSKA J, WRZEŚNIOK D. Skin-Related Adverse Reactions Induced by Oral Antidiabetic Drugs: A Review of Literature and Case Reports [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(7):847.
- [2] LIPSON J. Update in Diagnosis and Management of Severe Cutaneous Adverse Reactions: Emerging Therapies and Evolving Presentations [J]. *Canadian Dermatology Today*, 2025, 6(1): 23-28.
- [3] OWEN CE, JONES JM. Recognition and Management of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions (Including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis) [J]. *Med Clin North Am*, 2021, 105(4):577-597.
- [4] ALOKE C, ADELUSI OA, ONISURU OO, et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Novel Therapeutic Agents in the Management of Type II Diabetes Mellitus [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2025, 34(12):e70277.
- [5] TASANEN K, VARPULUOMA O, NISHIE W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1238.
- [6] JEDLOWSKI PM, JEDLOWSKI MF, FAZEL MT. DPP-4 Inhibitors and Increased Reporting Odds of Bullous Pemphigoid: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from 2006 to 2020 [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(6):891-900.
- [7] KRIDIN K, COHEN AD. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 85(2):501-503.
- [8] 周灵妍, 吴斌, 何治尧, 等. 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 [J]. *中国药业*, 2020, 29(23):77-81.
- [9] 幸婷婷, 陈光华, 李文东. 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 [J]. *中国药业*, 2024, 33(2):105-109.
- [10] 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.
- [11] 张涛, 郑明琳, 杨晗, 等. 阿格列汀药品不良反应文献分析 [J]. *中国药业*, 2025, 34(18):121-126.
- [12] MIZUNO K, TAKEUCHI K, UMEHARA K, et al. Identification of a novel metabolite of vildagliptin in humans: Cysteine targets the nitrile moiety to form a thiazoline ring [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 156:312-321.
- [13] DEACON CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(1):7-18.
- [14] JUNGRAITHMAYR W, DE MEESTER I, MATHEEUSSEN V, et al. CD26/DPP-4 inhibition recruits regenerative stem cells via stromal cell-derived factor-1 and beneficially influences ischaemia-reperfusion injury in mouse lung transplantation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(5):1166-1173.
- [15] ZHONG J, RAJAGOPALAN S. Dipeptidyl Peptidase-4 Regulation of SDF-1/CXCR4 Axis: Implications for Cardiovascular Disease [J]. *Front Immunol*, 2015, 6:477.
- [16] NÄTYNKI A, LEISTI P, TUUSA J, et al. Use of gliptins reduces levels of SDF-1/CXCL12 in bullous pemphigoid and type 2 diabetes, but does not increase autoantibodies against BP180 in diabetic patients [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:942131.
- [17] NOZAWA K, SUZUKI T, KAYANUMA G, et al. Lisinopril prevents bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase 4 inhibitors via the Mas receptor pathway [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1084960.
- [18] DE NICOLAS-RUANES B, BALLESTER-MARTINEZ A, GARCIA-MOURONTE E, et al. From Molecular Insights to Clinical Perspectives in Drug-Associated Bullous Pemphigoid [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23):16786.
- [19] MAI S, MAI Y, UJIIE I, et al. Identification of distinct epitopes in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid [J]. *Science Advances*, 2025, 11(31):eadv9423.
- [20] SIN C, MAHÉ E, SIGAL ML. Drug reaction with eosinophilia

- and systemic symptoms (DRESS) in a patient taking sitagliptin[J]. *Diabetes & Metabolism*, 2012, 38(6): 571 – 573.
- [21] PANDA SK, DASH S, PANIGRAHY S, et al. Suspected drug – induced hypersensitivity reaction (DRESS Syndrome) following sitagliptin addition in a diabetic patient on glimepiride and metformin: A case report [J]. *Student's Journal of Health Research Africa*, 2025, 6(6): 6.
- [22] GARG M, JOSEPH G, BHATTI N, et al. Sitagliptin induced Stevens Johnson Syndrome in an Elderly Diabetic Patient[J]. *Metabolism*, 2008, 10(10): 959 – 969.
- [23] DESAI S, BRINKER A, SWANN J, et al. Sitagliptin – associated drug allergy: review of spontaneous adverse event reports[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(13): 1169 – 1171.
- [24] KLEMMANN C, WAGNER L, STEPHAN M, et al. Cut to the chase: a review of CD26 / dipeptidyl peptidase – 4's (DPP4) entanglement in the immune system [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 185(1): 1 – 21.
- [25] CHEN ZA, GAO Z, XIA KLL, et al. Dysregulation of DPP4 – CXCL12 Balance by TGF – β_1 / SMAD Pathway Promotes CXCR4⁺ Inflammatory Cell Infiltration in Keloid Scars [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 4169 – 4180.
- [26] OHYAMA K, SHINDO J, TAKAHASHI T, et al. Pharmacovigilance study of the association between dipeptidyl peptidase – 4 inhibitors and angioedema using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13122.
- [27] SRIDHARAN K, SIVARAMAKRISHNAN G. Interaction between dipeptidyl – peptidase – 4 inhibitors and drugs acting on renin angiotensin aldosterone system for the risk of angioedema: a pharmacovigilance assessment using disproportionality and interaction analyses [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2025, 17(1): 7.
- [28] CASSANO N, NETTIS E, DI LEO E, et al. Angioedema associated with dipeptidyl peptidase – IV inhibitors [J]. *Clin Mol Allergy*, 2021, 19(1): 24.
- [29] 钱玉兰, 张文豪, 曹铮利, 等. 20例钠 – 葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂致福涅尔坏疽病例及文献分析[J]. *中国药业*, 2024, 33(9): 139 – 144.
- [30] BERSOFF – MATCHA SJ, CHAMBERLAIN C, CAO C, et al. Fournier Gangrene Associated with Sodium – Glucose Cotransporter – 2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(11): 764 – 769.
- [31] HU Y, BAI ZY, TANG Y, et al. Fournier Gangrene Associated with Sodium – Glucose Cotransporter – 2 Inhibitors: A Pharmacovigilance Study with Data from the U. S. FDA Adverse Event Reporting System [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3695101.
- [32] WANG TT, PATEL SM, HICKMAN A, et al. SGLT2 Inhibitors and the Risk of Hospitalization for Fournier's Gangrene: A Nested Case – Control Study[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(3): 711 – 723.
- [33] SINGH A, AHMED K, AYDIN A, et al. Fournier's gangrene. A clinical review [J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2016, 88(3): 157 – 164.
- [34] MEDERLE AL, DUMITRESCU P, BORZA C, et al. Cutaneous Adverse Drug Reactions Associated with SGLT2 Inhibitors[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2024, 14(1): 188.
- [35] RASCHI E, PARISOTTO M, FORCESI E, et al. Adverse events with sodium – glucose co – transporter – 2 inhibitors: A global analysis of international spontaneous reporting systems[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(12): 1098 – 1107.
- [36] MATTIS DM, LIMOVA M, MULLY T. Dapagliflozin – induced sweet syndrome[J]. *Cutis*, 2019, 104(2): E22 – E24.
- [37] COHEN PR. Sweet's syndrome: a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 34.
- [38] BADAWI R, AKL L, CHAFAI K, et al. DRESS syndrome with the use of dapagliflozin: A case report and review of literature[J]. *Diabetes Epidemiology and Management*, 2025 (19 / 20) : 100278.
- [39] SALAZAR CE, PATIL MK, AIHIE O, et al. Rare cutaneous adverse reactions associated with GLP – 1 agonists: a review of the published literature [J]. *Arch Dermatol Res*, 2024, 316(6): 248.
- [40] BENEDETTA S, ENRICO Z, IRIS Z, et al. Bullous pemphigoid triggered by dulaglutide: a case report and a review of the literature[J]. *Dermatology Reports*, 2023, 15(3): 9676.
- [41] BURRUSS CP, JONES JM, BURRUSS JB. Semaglutide – associated bullous pemphigoid [J]. *JAAD Case Rep*, 2021, 15: 107 – 109.
- [42] CHEN J, MEI AH, WEI YY, et al. GLP – 1 receptor agonist as a modulator of innate immunity[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 997578.
- [43] FAURSCHOU A, PEDERSEN J, GYLDENLØVE M, et al. Increased expression of glucagon – like peptide – 1 receptors in psoriasis plaques[J]. *Exp Dermatol*, 2013, 22(2): 150 – 152.
- [44] VARPULUOMA O, JOKELAINEN J, HUILAJA L, et al. GLP – 1 Analogs and SGLT2 Inhibitors Do Not Increase Risk of Bullous Pemphigoid [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(12): 2969 – 2972.
- [45] KNUDSEN LB, LAU J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 155.
- [46] LAU J, BLOCH P, SCHÄFFER L, et al. Discovery of the Once – Weekly Glucagon – Like Peptide – 1 (GLP – 1) Analogue Semaglutide[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(18): 7370 – 7380.
- [47] GLAESNER W, VICK AM, MILLICAN R, et al. Engineering and characterization of the long – acting glucagon – like peptide – 1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(4): 287 – 296.
- [48] KALRA S, BARUAH MP, SAHAY RK, et al. Glucagon – like peptide – 1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabe-