基于FAERS的二肽基肽酶4抑制剂相关不良事件信号挖掘Δ

张　科[1*]，邵　佳[2]，孙　璇[1]，李　波[1]，宋　崟[1]，李正翔[1#]（1.天津医科大学总医院药剂科，天津　300052；2.天津市第一中心医院药学部，天津　300192）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）24-3015-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.24.14

摘　要　目的　挖掘二肽基肽酶4（DPP-4）抑制剂相关不良事件（AE）的风险信号，为该类药物的临床安全使用提供参考。**方法**　收集FAERS数据库中2006年10月17日至2021年12月31日上报的5种DPP-4抑制剂（西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀、阿格列汀）的AE报告。采用报告比值比（ROR）法进行数据挖掘，利用《国际医学用语词典》（24.0版）药物不良反应术语集中的系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）进行分类统计。**结果**　共检索到DPP-4抑制剂相关AE报告120 510份，风险信号1 707个，其中西格列汀（80 570份，717个）、沙格列汀（10 009份，173个）、利格列汀（18 214份，317个）、维格列汀（7 893份，375个）、阿格列汀（3 824份，125个）。这些报告中，女性（47.27%）多于男性（44.61%），患者年龄以61～75岁（28.37%）为主，以美国数量最多（56.17%）；严重AE报告有65 458份（54.32%），以住院或住院时间延长为主（36.28%）。西格列汀、沙格列汀和阿格列汀均以胃肠系统疾病为主，利格列汀主要为内分泌系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、各类检查等，维格列汀主要为内分泌系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、神经系统疾病等；其中西格列汀和利格列汀的风险信号均以血糖升高为主，沙格列汀以充血性心力衰竭和心力衰竭为主，维格列汀和阿格列汀分别以类天疱疮和呕吐为主。以2个及以上药物共同PT进行分析的结果显示，血糖升高、胰腺炎与西格列汀的关联性最大；体质量减轻与沙格列汀的关联性最大；肾衰竭与利格列汀的关联性最大；糖尿病酮症酸中毒与阿格列汀的关联性最大；低血糖症、急性肾损伤、糖化血红蛋白增加、类天疱疮以及乳酸性酸中毒与维格列汀的关联性最大。**结论**　临床在使用DPP-4抑制剂时，应监测患者的血糖水平和其他血液生化指标，关注皮肤、胰腺和肾功能；若发生相关AE，应及时采取干预措施，以保障患者的用药安全。

关键词　二肽基肽酶4抑制剂；不良事件；信号挖掘；2型糖尿病

Excavation of adverse event signals of dipeptidyl deptidase-4 inhibitors based on FAERS

ZHANG Ke[1], SHAO Jia[2], SUN Xuan[1], LI Bo[1], SONG Yin[1], LI ZhengXiang[1]（1. Dept. of Pharmacy, Tianjin Medical College General Hospital, Tianjin 300052, China; 2. Dept. of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To excavate the risk signals of adverse events (AE) related to dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, and to provide reference for clinical safe use of these drugs. **METHODS** AE reports of five DPP-4 inhibitors (sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, vildagliptin, anagliptin) reported in FAERS database from October 17th, 2006 to December 31st, 2021 were collected. The reporting odds ratio (ROR) method was used for data mining, and the systematic organ classification (SOC) and preferred terms (PT) in the drug ADR terminology set of the *Medical Dictionary for Regulatory Activitios* (24.0 edition) were used for classification statistics. **RESULTS** A total of 120 510 AE reports related to DPP-4 inhibitors were retrieved, with 1 707 risk signals, including sitagliptin (80 570 reports, 717 signals), saxagliptin (10 009 reports, 173 signals), linagliptin (18 214 reports, 317 signals), vildagliptin (7 893 reports, 375 signals) and anagliptin (3 824 reports, 125 signals). In these reports, women (47.27%) were more than men (44.61%); the age of the patients mainly ranged from 61 to 75 years old (28.37%). The United States had the largest number (56.17%); there were 65 458 serious AE reports (54.32%), mainly hospitalization or prolonged hospitalization time (36.28%). Sitagliptin, saxagliptin and anagliptin mainly induced gastrointestinal diseases; sitagliptin mainly caused endocrine system diseases, kidney and urinary system diseases, various examinations; vildagliptin mainly resulted in endocrine system diseases, systemic diseases and various reactions at the administration site, nervous system diseases, etc. Among them, risk signals of sitagliptin and liggliptin mainly manifested as the increase of blood glucose, those of saxagliptin as the congestive heart failure and heart failure, and those of vildagliptin and anagliptin as pemphigoid and vomiting respectively. The results of PT analysis of two or more drugs showed that the increase of blood glucose and pancreatitis had the greatest correlation with sitagliptin; the weight loss had the greatest correlation with saxagliptin; renal failure had the greatest correlation with linagliptin; diabetic ketoacidosis had the greatest correlation with anagliptin.

Δ**基金项目**　天津市科技计划项目（No.20JCQNJC01810）；天津市卫生健康科技项目（No.ZC20212）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：医院药学、药物安全警戒。电话：022-60118932。E-mail：zhangke06045114@163.com

＃**通信作者**　主任药师。研究方向：医院药学。电话：022-60363702。E-mail：13820893896@163.com

Hypoglycemia, acute kidney injury, increased glycated hemoglobin, pemphigoid and lactic acidosis were the most associated with vildagliptin. **CONCLUSIONS** When DPP-4 inhibitors were used clinically, the blood glucose level and other blood biochemical indexes of patients should be monitored, and skin condition, the pancreas and kidney function should be paid attention to. If related AE occurred, timely intervention measures should be taken to ensure the medication safety of patients.

KEYWORDS DPP-4 inhibitors; adverse event; signal excavation; type 2 diabetes

糖尿病是一种常见的内分泌代谢疾病，绝大多数为原发性，具有明显的遗传倾向，其基本病理为绝对或相对胰岛素分泌不足引起的糖、蛋白质、脂肪、水及电解质代谢紊乱，严重时可导致酸碱平衡失调，引起多种并发症，而影响患者的生存质量，因此加强糖尿病的防治已成为临床医学的重要课题[1-2]。2型糖尿病是糖尿病分型中的一种，多见于中老年人，主要由基因遗传、肥胖以及环境等因素导致胰岛素抵抗和伴有不同程度的胰岛素分泌不足所致。随着我国老龄化社会的到来，2型糖尿病发病率逐年升高，每年新增患者700多万[3]。目前，临床暂无根治2型糖尿病的方法，患者在确诊后需终身治疗[4-5]。

二肽基肽酶4（dipeptidyl deptidase-4，DPP-4）是一种细胞表面的丝氨酸蛋白酶[6]，在肠道中表达最高，肝脏、胰腺、胎盘、胸腺中也有表达。DPP-4抑制剂作为新型肠促胰岛素类降糖药物，可阻止肠促胰岛素被DPP-4水解，从而升高血浆内活性胰高血糖素样肽1和肠促胰岛素水平，增加胰岛素的释放，降低胰高糖素水平，此作用与血糖值呈依赖性，且不易诱发低血糖和增加体质量[7-8]。随着DPP-4抑制剂的广泛使用，其不良反应的报道也相应增加，主要包括胰腺炎、严重低血糖、类天疱疮、乳酸性酸中毒等[9-10]，目前尚缺乏其真实世界数据的安全性评价报道，因此有必要对其不良事件（adverse events，AE）的风险信号进行挖掘与分析。

自发呈报系统是发现药物风险信号的主要数据来源，在药物警戒领域，美国食品药品监督管理局不良事件呈报系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库是应用最为广泛的自发呈报系统，可在一定程度上反映真实世界中药物AE的发生情况。通过美国食品药品监督管理局公共数据开放项目（US Food and Drug Administration Public Data Open Project，OpenFDA）提供的程序接口（application programming interface，API），可以快速地搜索、查阅和调用FAERS数据库中的数据进行药物警戒研究[11-13]。基于此，本研究对DPP-4抑制剂的AE信号进行挖掘和分析，旨在为该类药物的临床安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

收集FAERS数据库中2006年10月17日（全球首个DPP-4抑制剂磷酸西格列汀上市时间）至2021年12月31日上报的关于DPP-4抑制剂的AE报告，以“西格列汀”“沙格列汀”“利格列汀”“维格列汀”“阿格列汀”“sitagliptin”“saxagliptin”“linagliptin”“vildagliptin”“anagliptin”为检索词，从相关AE报告中筛选以DPP-4抑制剂为首要怀疑药物的AE报告，同时删除重复、非药物及药物名称不确定的报告，收集和统计纳入研究报告的呈报时间、呈报人员类型、患者性别和年龄以及国家或地区等信息。

1.2 数据处理

利用《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）（24.0版）药物不良反应术语集中的系统器官分类（system organ classification，SOC）和首选术语（preferred term，PT）进行分类统计[14]。

1.3 数据挖掘

报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法、比例报告比值比（proportional reporting ratio，PRR）法和贝叶斯置信度递进神经网络（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）法是数据挖掘的常用方法，其中ROR法灵敏度较高，且能消除较多偏倚，是最常用的风险信号挖掘方法[15]，故本研究采用ROR法对DPP-4抑制剂的AE信号进行挖掘和分析。基于比例失衡法的四格表[16-17]（表1），并按以下公式分别计算ROR、标准误差（standard error，SE）、95%置信区间（confidence interval，CI）。

表1 比例失衡四格表

药物	目标AE数	其他AE数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

$$\mathrm{ROR}=\frac{(a/c)}{(b/d)}=\frac{ad}{bc} \quad (1)$$

$$\mathrm{SE}(\ln\mathrm{ROR})=\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)} \quad (2)$$

$$95\%\mathrm{CI}=e^{\ln\mathrm{ROR}\pm 1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}} \quad (3)$$

ROR值越大，表明该药物发生对应AE的风险越高，信号强度越强，目标药物与风险信号的关联性越大[18]。本研究中目标药物相关风险信号的检测阈值设定以$a\geq 3$且95%CI（下限）>1表示生成一个风险信号[17]。

2 结果

2.1 AE报告的基本情况

2.1.1 报告年度分布 共检索到120 510份DPP-4抑制剂相关的AE报告，年均7 531.9份。其中，西格列汀80 570份（66.86%）、沙格列汀10 009份（8.31%）、利格列汀18 214份（15.11%）、维格列汀7 893份（6.55%）、阿格列汀3 824份（3.17%）。结果见图1。

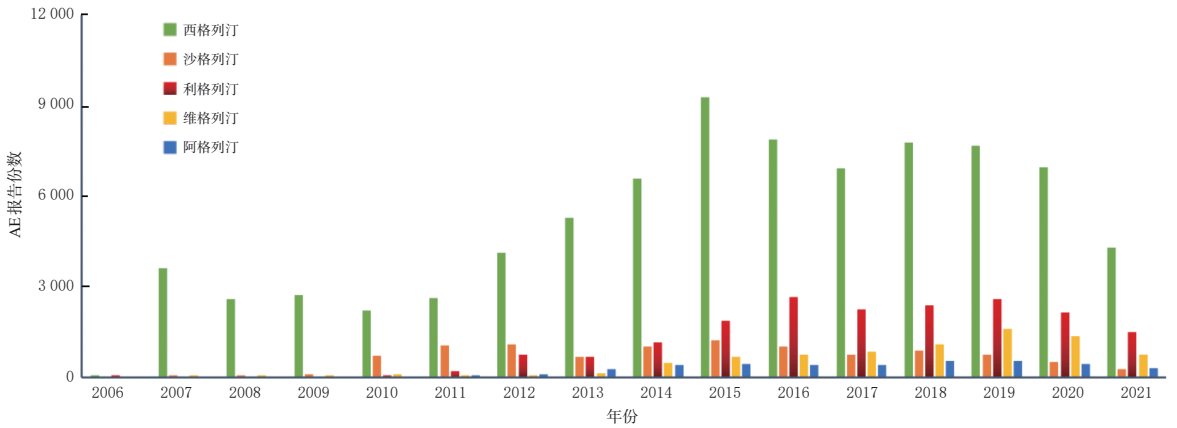


图1　AE报告年度分布图

2.1.2　AE报告的基本信息　120 510份报告中，女性（47.27%）多于男性（44.61%），患者年龄以61～75岁（28.37%）为主，以美国数量最多（56.17%）；严重AE有65 458份（54.32%），以住院或住院时间延长为主（36.28%）。结果见表2。

表2　AE报告的基本情况

项目	分类	西格列汀		沙格列汀		利格列汀		维格列汀		阿格列汀		合计	
		报告数	占比/%	报告数	占比/%	报告数	占比/%	报告数	占比/%	报告数	占比/%	报告数	占比/%
性别	女性	37 674	46.76	4 637	46.33	8 573	47.07	4 077	51.65	2 003	52.38	56 964	47.27
	男性	36 128	44.84	4 429	44.25	8 271	45.41	3 402	43.10	1 527	39.93	53 757	44.61
	未知	6 768	8.40	943	9.42	1 370	7.52	414	5.25	294	7.69	9 789	8.12
年龄	<18岁	334	0.41	161	1.61	228	1.25	54	0.68	115	3.01	892	0.74
	18～60岁	15 462	19.19	2 023	20.21	3 162	17.36	1 480	18.75	736	19.25	22 863	18.97
	61～75岁	22 478	27.90	2 655	26.53	5 277	28.97	2 908	36.84	1 300	34.00	34 618	28.73
	>75岁	11 610	14.41	1 131	11.30	3 613	19.84	1 876	23.77	837	21.89	19 067	15.82
	未知	30 686	38.09	4 039	40.35	5 934	32.58	1 575	19.95	836	21.86	43 070	35.74
上报国家	美国	50 357	62.50	6 618	66.12	9 810	53.86	0	0	901	23.56	67 686	56.17
	日本	5 757	7.15	525	5.25	2 371	13.02	5 934	75.18	1 943	50.81	16 530	13.72
	英国	2 372	2.94	322	3.22	1 237	6.79	870	11.02	434	11.35	5 235	4.34
	巴西	2 065	2.56	239	2.39	382	2.10	99	1.25	111	2.90	2 896	2.40
	意大利	441	0.55	25	0.25	324	1.78	194	2.46	77	2.01	1 061	0.88
	韩国	172	0.21	12	0.12	161	0.88	80	1.01	48	1.26	473	0.39
	缺失信息	19 406	24.09	2 268	22.66	3 929	21.57	716	9.07	310	8.11	26 629	22.10
严重AE	死亡	7 638	9.48	700	6.99	1 546	8.49	907	11.49	381	9.96	11 172	9.27
	危及生命	4 543	5.64	426	4.26	870	4.78	718	9.10	281	7.35	6 838	5.67
	残疾	2 662	3.30	215	2.15	525	2.88	187	2.37	143	3.74	3 732	3.10
	住院或住院时间延长	27 934	34.67	3 258	32.55	6 827	37.48	3 962	50.20	1 735	45.37	43 716	36.28

2.2　风险信号主要累及系统/器官

120 510份报告中，共挖掘到风险信号1 707个，其中西格列汀717个、沙格列汀173个、利格列汀317个、维格列汀375个、阿格列汀125个，共累及24个系统/器官，主要为内分泌系统疾病、胃肠系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、神经系统疾病、各类检查、全身性疾病及给药部位各种反应、肝胆系统疾病、心脏器官疾病、皮肤及皮下组织类疾病、呼吸系统和胸及纵隔疾病等方面。其中，西格列汀、沙格列汀和阿格列汀在胃肠系统疾病的占比最大，分别为15.06%、15.61%、15.20%；利格列汀主要为内分泌系统疾病（14.51%）、肾脏及泌尿系统疾病（12.62%）、各类检查（9.78%）、神经系统疾病（7.57%）等，维格列汀主要为内分泌系统疾病（16.00%）、全身性疾病及给药部位各种反应（10.13%）、神经系统疾病（9.33%）、各类检查（8.53%）等。结果见图2（DPP-4抑制剂的复合制剂合并在各自的DPP-4抑制剂中计算，下同）。

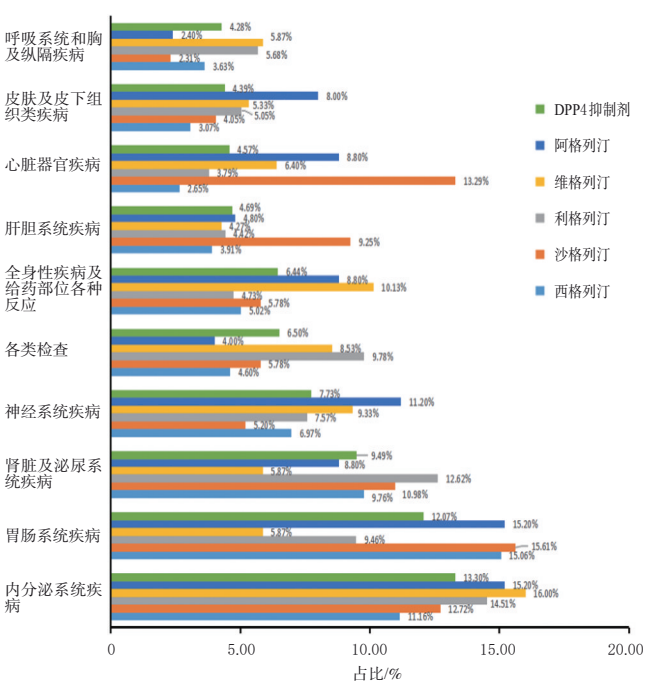


图2　DPP-4抑制剂风险信号主要累及系统/器官

2.3　DPP-4抑制剂的主要风险信号

5种DPP-4抑制剂排名前10位的AE信号存在差异。西格列汀和利格列汀的风险信号均以血糖升高为主，沙格列汀以充血性心力衰竭和心力衰竭为主，维格列汀和阿格列汀分别以类天疱疮和呕吐为主。结果见表3。

为了系统地了解该类药物共同的不良反应，本研究从5种DPP-4抑制剂排名前10位的AE信号中，以2个及

表3　5种DPP-4抑制剂排名前10位的AE信号

药物	风险信号(例)
西格列汀	血糖升高(3 098)、胰腺炎(2 229)、胰腺癌(1 731)、低血糖症(1 311)、急性肾损伤(1 181)、体质量减轻(1 123)、肾衰竭(804)、糖化血红蛋白增加(750)、糖尿病控制不充分(668)、乳酸性酸中毒(621)
沙格列汀	充血性心力衰竭(549)、心力衰竭(499)、血糖升高(345)、胰腺炎(273)、皮疹(222)、心血管疾病(222)、体质量减轻(183)、急性肾损伤(128)、周围水肿(113)、低血糖症(112)
维格列汀	类天疱疮(379)、血糖升高(251)、急性肾损伤(236)、高血糖(224)、乳酸性酸中毒(222)、糖尿病(189)、低血糖症(185)、药物相互作用(178)、高血压(135)、糖化血红蛋白增加(117)
利格列汀	血糖升高(581)、急性肾损伤(345)、胰腺炎(280)、低血糖症(238)、体质量减轻(218)、肾衰竭(218)、糖尿病酮症酸中毒(172)、糖化血红蛋白增加(165)、慢性肾病(157)、类天疱疮(149)
阿格列汀	呕吐(53)、胰腺炎(46)、乳酸性酸中毒(37)、血糖升高(35)、腹痛(32)、糖尿病酮症酸中毒(32)、低血糖症(32)、急性肾损伤(30)、低血压(27)、类天疱疮(26)

以上药物共同的PT指标，对5种DPP-4抑制剂共同PT的AE信号进行分析，分别为血糖升高、胰腺炎、低血糖症、急性肾损伤、体质量减轻、糖化血红蛋白增加、肾衰竭、糖尿病酮症酸中毒、类天疱疮、乳酸性酸中毒。结果显示，血糖升高、胰腺炎与西格列汀的关联性最大；体质量减轻与沙格列汀的关联性最大；肾衰竭与利格列汀的关联性最大；糖尿病酮症酸中毒与阿格列汀的关联性最大；低血糖症、急性肾损伤、糖化血红蛋白增加、类天疱疮以及乳酸性酸中毒与维格列汀的关联性最大。结果见表4。

3　讨论

DPP-4抑制剂AE报告的年度分布结果显示，西格列汀的AE报告数较多，主要原因为西格列汀是首个获批上市的用于糖尿病的DPP-4抑制剂，相比其他DPP-4抑制剂，西格列汀的市场份额占比较高；阿格列汀的AE报告数相对较少，主要与该药上市时间较晚（2013年1月25日）、AE报道力度相对不足有关。AE报告的上报国家主要是美国和日本等，这可能与不同国家药物审批和上市时间差异有关。患者年龄以61～75岁为主，这与2型糖尿病患者发病年龄相关[19]。此外，本研究结果还显示，AE报告中女性多于男性，可能是由于女性对于AE的重视程度以及耐受度与男性不同。严重AE报告主要以住院或住院时间延长为主，其原因可能为DPP-4抑制剂引起的AE大部分可以通过住院或延长住院时间得到缓解。

本研究发现，5种DPP-4抑制剂AE累及系统/器官具有一定的差异性，其中沙格列汀、阿格列汀和西格列汀以胃肠系统疾病为主，利格列汀主要为内分泌系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、胃肠系统疾病、各类检查、神经系统疾病，维格列汀主要为内分泌系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、神经系统疾病；共有PT的AE信号在不同DPP-4抑制剂中的关联度也不同。这提示，临床使用DPP-4抑制剂时，应监测患者的血糖水平和其他血液生化指标，防止出现低血糖、酮症酸中毒、乳酸性酸中毒，同时定期监测患者胰腺和肾功能，根据患者情况进行个体化给药。

据上市后的病例报告报道，有患者在使用DPP-4抑制剂后出现胰腺炎[20]，而本研究中也发现不同DDP-4抑制剂与胰腺炎的发生具有相关性。美国FDA曾对沙格列汀和阿格列汀可能会引起患者心力衰竭给予黑框警告，尤其是对于那些原患疾病中存在心血管疾病或心力衰竭的患者[21－23]。本研究结果显示，沙格列汀以充血性心力衰竭和心力衰竭发生例数较多。DPP-4抑制剂与类天疱疮之间的关联性已得到越来越多研究的认可[24]，2019年新西兰药品和医疗器械安全管理局发布信息，警告列汀类抗糖尿病药物引起的大疱性类天疱疮风险[25]。本研究发现，5种DPP-4抑制剂均存在发生类天疱疮的风险，尤以维格列汀和阿格列汀的风险信号较强，这提示患者在使用DPP-4抑制剂时，如皮肤出现紧张性水疱或大疱，同时伴有不同程度的瘙痒症状时，应警惕类天疱疮的发生。

综上所述，5种DPP-4抑制剂AE累及系统/器官具有一定的差异性，且共有PT的AE信号在不同DPP-4抑制剂中的关联度也有所不同，西格列汀和利格列汀均以血糖升高为主，沙格列汀以充血性心力衰竭和心力衰竭为主，维格列汀和阿格列汀分别以类天疱疮和呕吐为主。临床在使用DPP-4抑制剂时，应监测患者的血糖水平和其他血液生化指标，关注皮肤、胰腺以及肾功能，若发生相关AE，应及时采取干预措施，以保障患者的用药

表4　5种DPP-4抑制剂共同PT的AE信号检测结果

SOC	PT	西格列汀		沙格列汀		利格列汀		维格列汀		阿格列汀	
		例数	95%CI下限	例数	95%CI下限	例数	95%CI下限	例数	95%CI下限	例数	95%CI下限
各类检查	血糖升高	3 098	7.171	345	5.381	581	6.412	251	5.860	35	2.331
胃肠系统疾病	胰腺炎	2 229	16.956	273	10.865	280	9.251			46	10.861
内分泌系统疾病	低血糖症	1 311	10.909	112	5.801	238	9.573	185	15.691	32	7.478
肾脏及泌尿系统疾病	急性肾损伤	1 181	3.653	128	2.656	345	5.168	236	8.351	30	2.668
全身性疾病及给药部位各种反应	体质量减轻	1 123	1.971	183	2.284	218	1.867	100	1.768		
各类检查	糖化血红蛋白增加	750	14.968	92	11.280	165	15.494	117	21.221	14	6.802
肾脏及泌尿系统疾病	肾衰竭	804	1.967			218	2.716				
内分泌系统疾病	糖尿病酮症酸中毒	487	7.312	55	4.941	172	12.870	72	9.239	32	16.361
皮肤及皮下组织类疾病	类天疱疮	187	12.743	12	3.540	149	51.520	379	386.031	26	54.736
内分泌系统疾病	乳酸性酸中毒	621	8.130	59	5.097	123	6.670	222	31.967	37	11.794

安全。本研究的局限性：(1)FAERS数据库属于自发呈报数据库，呈报人员复杂，上报的信息存在缺失、重复以及错误等问题；(2)上报国家中来自中国的不良反应报告较少，由于种族差异，本研究所得结果是否适用于我国人群需进一步验证；(3)虽然使用ROR法可以减少一定的偏倚，但也存在假阳性或部分信号遗漏的可能；(4)本研究所得风险信号，仅表示这些信号与目标药物存在关联性，而非必然具有临床意义。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会，朱大龙. 中国2型糖尿病防治指南：2020年版[J]. 中华糖尿病杂志，2021，13(4)：315-409.

[2] 姜露，厉平. GLP-1类似物和受体激动剂对2型糖尿病合并肥胖及单纯肥胖患者体重影响的研究进展[J]. 医学综述，2020，26(2)：341-345.

[3] 王小文，黄哲，黄超，等. 1998－2013年我国2型糖尿病患者降糖药物使用和血糖控制趋势分析的系统评价[J]. 现代预防医学，2018，45(17)：3227-3230，3234.

[4] 卓雅芬，孙志纯，洪真真，等. 利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗对新诊断2型糖尿病患者长期临床缓解的疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志，2021，29(10)：733-737.

[5] 蔡昕筱，冯萍，梁江敏，等. 西格列汀联合门冬胰岛素治疗老年2型糖尿病患者的疗效及对脂代谢、炎症因子、同型半胱氨酸的影响[J]. 中国现代医学杂志，2021，31(8)：23-26.

[6] 王玉莹，刘蕴玲. 二肽基肽酶4抑制剂对骨代谢影响的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志，2022，30(2)：144-146.

[7] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会，王卫庆. 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.

[8] 杨莉，岳仁宋. DDP-4抑制剂在2型糖尿病中临床应用进展[J]. 中国新药杂志，2014，23(23)：2753-2757.

[9] 谢婧，纪立伟，朱晓虹，等. DPP-4抑制剂与GLP-1受体激动剂比较治疗2型糖尿病有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国药学杂志，2016，51(18)：1600-1607.

[10] 汤云昭，田琳琳，倪长霖. DPP-4抑制剂的安全性研究进展[J]. 医学综述，2018，24(4)：770-775.

[11] 包旭. 美国OpenFDA公众健康项目介绍[J]. 中国执业药师，2015，12(10)：18-22.

[12] 耿宇宇，蔡俊，谢菡，等. 基于openFDA对枸橼酸芬太尼及枸橼酸舒芬太尼不良反应的分析[J]. 中南药学，2020，18(4)：706-710.

[13] 蒙龙，唐学文，季欢欢，等. 他汀类药物相关不良反应的信号挖掘与评价：基于美国OpenFDA公共数据开放项目的数据挖掘研究[J]. 中国新药杂志，2019，28(2)：244-248.

[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] 张科，孙璇，邵佳，等. 基于FAERS数据库的5种二肽基肽酶Ⅳ抑制剂上市后关节不良事件研究[J]. 安徽医药，2022，26(9)：1904-1908.

[16] 田晓江，唐学文，季欢欢，等. 基于FDA不良事件数据库对5种他汀类药物肌肉不良事件性别差异的数据挖掘和分析[J]. 中国医院药学杂志，2019，39(14)：1480-1484.

[17] 陈乾，陈力，程艺. 基于美国FAERS数据库亮丙瑞林和戈舍瑞林不良反应信号检测[J]. 医药导报，2020，39(10)：1366-1374.

[18] 王育苗，李睿. 伊伐布雷定的不良反应信号挖掘与评价[J]. 安徽医药，2021，25(8)：1693-1696.

[19] 赵雯. 老年2型糖尿病患者流行病学特征调查分析[J]. 实用糖尿病杂志，2021，17(1)：23-24.

[20] 陈丽凤，王琦，黄秋波. 西格列汀相关性急性胰腺炎的文献分析[J]. 药物流行病学杂志，2018，27(8)：556-559.

[21] 国家药品不良反应监测中心. 药物警戒快讯[J]. 中国药物警戒，2016，13(1)：61-64.

[22] KANKANALA S R，SYED R，GONG Q，et al. Cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors：recent evidence on heart failure[J]. Am J Transl Res，2016，8(5)：2450-2458.

[23] XIA C，GOUD A，D'SOUZA J，et al. DPP_4 inhibitors and cardiovascular outcomes：safety on heart failure[J]. Heart Fail Rev，2017，22(3)：299-304.

[24] GUO J Y，CHEN H H，YANG Y C，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.

[25] 新西兰警告列汀类降糖药的大疱性类天疱疮风险[J]. 中国医药导刊，2019，21(7)：441.

（收稿日期：2022-05-09　修回日期：2022-10-14）

（编辑：陈　宏）