

·基于FAERS数据库的降糖药物安全性研究专题·

基于FAERS数据库的达格列净不良事件信号挖掘与分析



李皎月^{1#}, 刘岩^{2#}, 杨秋波³, 杨天绎⁴, 戴金琳¹, 赵琦瑶¹, 罗云鹏¹, 李萍¹, 黄子凡¹, 张力⁵, 杨晓晖¹

1. 北京中医药大学东直门医院肾病内分泌科 (北京 100700)
2. 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室 (北京 100700)
3. 威海市文登区中西医结合医院治未病科 (山东威海 264400)
4. 美国罗格斯大学 (美国新泽西州新布朗斯维克 08901)
5. 北京中医药大学东方医院科研处 (北京 100078)

【摘要】目的 挖掘达格列净上市后的不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中 2013 年第 1 季度至 2024 年第 3 季度达格列净 ADE 报告数据, 采用比例失衡法中的报告比值比法、综合标准法、贝叶斯置信区间递进神经网络法和多项式伽马泊松分布缩减法进行 ADE 信号挖掘。**结果** 经数据清洗后, 共收集到 55 832 份以达格列净为首要怀疑药品的 ADE 报告, 涉及患者 25 090 例, 男性 (44.99%) 多于女性 (41.18%), 年龄集中在 45~64 岁 (20.78%)。共检测到 ADE 信号 379 个, 涉及 22 个系统 / 器官分类 (SOC)。达格列净的 ADE 主要集中在感染及侵染类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应和代谢及营养类疾病等 SOC 中, 与该药品说明书记录一致。阴囊坏疽、会阴周围蜂窝组织炎、阴囊脓肿、血葡萄糖升高、尿酮体检出、胰腺炎等 ADE 信号未被药品说明书记载。**结论** 临床使用达格列净时应做好用药评估, 除密切关注糖尿病酮症酸中毒、真菌感染、急性肾损伤外, 还应关注未被说明书记载的潜在 ADE, 以确保用药安全。

【关键词】 达格列净; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 药品不良事件; FAERS 数据库; 信号挖掘; 药物警戒

Signals mining and analysis of adverse drug events of dapagliflozin based on FAERS database

LI Jiaoyue^{1#}, LIU Yan^{2#}, YANG Qiubo³, YANG Tianyi⁴, DAI Jinlin¹, ZHAO Qiyao¹, LUO Yunpeng¹, LI Ping¹, HUANG Zifan¹, ZHANG Li⁵, YANG Xiaohui¹

1. Department of Nephrology and Endocrinology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
2. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
3. Department of Preventive Medicine, Weihai Wendeng District Traditional Chinese and Western

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407063

共同第一作者

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81974541)

通信作者: 杨晓晖, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: yxh0616@126.com

张力, 博士, 研究员, Email: yty0616@hotmail.com

Medicine Hospital, Weihai 264400, Shandong Province, China

4. Rutgers University, New Brunswick, New Jersey 08901, USA

5. Department of Scientific Research, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

*Co-first authors: LI Jiaoyue and LIU Yan

Corresponding authors: YANG Xiaohui, Email: yxh0616@126.com; ZHANG Li, Email: yty0616@hotmail.com

【Abstract】 Objective To mine signals of post-marketing adverse drug events (ADEs) associated with dapagliflozin, and to provide insights for safe medication in clinical settings. **Methods** Data on ADEs related to dapagliflozin from U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were collected from the first quarter of 2013 to the third quarter of 2024. The analyses involved data mining and signal monitoring using disproportionality analysis techniques including the reporting odds ratio (ROR) method, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method, Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method, and multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS) method. **Results** After data cleaning, a total of 55 832 qualified dapagliflozin case reports were obtained, involving 25 090 patients, with a slightly higher percentage of males (44.99%) than females (41.18%). The predominant age group was 45 to 64 years (20.78%). A total of 379 ADE signals were detected across 22 system-organ classes (SOC). The ADEs of dapagliflozin were mainly concentrated in the SOC such as infections and infestations, general disorders and administration sites conditions, and metabolism and nutrition disorders, aligning with information provided in the drug instructions. Additionally, the ADE signals were not documented in drug inserts such as scrotal gangrene, periperineal cellulitis, scrotal abscess, hyperglycemia, ketonuria, and pancreatitis. **Conclusion** When clinically using dapagliflozin, it is essential to conduct a thorough medication assessment. In addition to closely monitoring diabetes ketoacidosis, fungal infection, and acute renal injury. The latent ADEs that are not mentioned in the instructions to should be noticed ensure safe medication.

【Keywords】 Dapagliflozin; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; Adverse drug event; FAERS database; Signal mining; Pharmacovigilance

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT-2i) 是一类新型降糖药, 通过抑制肾脏近端小管对葡萄糖的重吸收并促进尿糖排泄而发挥作用^[1]。2023 年美国糖尿病学会 (American Diabetes Association, ADA) 发布《糖尿病医学诊疗标准》^[2], 扩大了 SGLT-2i 的使用适应证, 对于存在动脉粥样硬化性心血管疾病 (arterio-sclerotic cardiovascular disease, ASCVD)、慢性肾脏病或心力衰竭的 2 型糖尿病患者, 无论糖化血红蛋白水平如何, 只要患者不存在此类药物的禁忌证, 均可在二甲双胍治疗基础上加用 SGLT-2i。目前, 全球范围内

已有 8 种 SGLT-2i 药物上市^[3], 其中包括获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和我国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准的卡格列净、达格列净、恩格列净和艾托格列净。达格列净作为首个获批的 SGLT-2i^[4], 在降低血糖方面效果显著, 同时还显示出体重控制、调整血脂、降低尿酸水平, 以及保护心脏和肾脏的作用, 可有效减少心血管死亡和心力衰竭住院的风险^[5]。虽然该药控制血糖作用明显, 但其安全性问题也不容忽视, 目前临床报道的相关药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 包括糖尿病

酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA)^[6]、真菌感染^[7]、急性肾损伤^[8]等。鉴于达格列净在我国上市时间较短,安全性信息相对有限,了解其 ADE 发生情况仍是一项挑战。本研究旨在利用美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库的数据,深入挖掘达格列净潜在的 ADE 信号,分析这些 ADE 的基本特征及其分布特点,以期为临床安全使用达格列净提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与提取

本研究数据来源于 FAERS 数据库,收集 2013 年第 1 季度至 2024 年第 3 季度共 47 个季度数据,导入 SAS 9.4 软件进行数据整理。检索药品名称“dapagliflozin”和商品名“Forxiga”“forziga”“farxiga”“Edistride”筛选与达格列净相关的 ADE 报告。

1.2 数据处理

无论单药治疗还是联合用药,每份 ADE 报告均会有唯一的首要怀疑(primary suspect, PS)药物,在确定目标使用人群时,只考虑 PS 药物是否为达格列净,若是,则作为目标药物人群纳入分析,其他患者则归入其他药物人群^[9]。同时根据 FDA 建议对重复和撤回报告进行数据清洗:当案件的编号(CASEID)相同时,仅保留 FDA 接受案件的日期(FDA_ID)值最大的记录;若 CASEID 和 FDA_DT 均相同时,则保留 FAERS 报告的唯一编号(PRIMARYID)值最大的记录。每个季度的数据包中均包含一个删除报告列表,去重操作完成后,依据该列表中的 CASEID 排除相关报告,以完成数据清洗工作。

所有系统/器官分类(system-organ classes, SOC)和首选术语(preferred terms, PT)名称均依据《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) 27.0 版进行标准化编码。

1.3 信号挖掘

采用比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法、英国药品和医疗保健产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)的综合标准法(以下简称“MHRA 法”)、贝叶斯置信区间递进神经网络(Bayesian

confidence propagation neural network, BCPNN)法和多项式伽马泊松分布缩减(multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS)法 4 种方法进行达格列净 ADE 信号的数据挖掘。同时满足:达格列净 ADE 报告数 ≥ 3 , ROR 的 95% 置信区间(confidence interval, CI)下限($ROR_{0.25}$) > 1 ^[10],比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)值 ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4$ ^[11],信息成分(information component, IC)的 95%CI 下限($IC_{0.25}$) > 0 ^[12],经验贝叶斯几何均数(empirical Bayesian geometric mean, EBGM)的 95%CI 下限($EBGM_{0.5}$) > 2 ^[10],被判定为阳性信号。信号强度判断指标为 $ROR_{0.25}$,数值越大,信号越强,表明目标药物与目标 ADE 之间的统计学关联强度越强^[10]。所有统计分析均使用 SAS 9.4 软件完成。

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共获得以达格列净为 PS 药物的 ADE 报告 55 832 份,涉及患者 25 090 例,男性患者(44.99%)比例高于女性(41.18%),年龄集中在 45~64 岁(20.78%)。绝大部分 ADE 由消费者(41.80%)和医师(37.99%)上报。前 5 位 ADE 报告国家为美国、日本、英国、中国、南非,其中美国上报数量的占比为 56.71%。大部分 ADE 为严重报告(73.90%),其转归包括住院、死亡、危及生命、残疾等,见表 1。

2.2 达格列净 ADE 累及 SOC 分布

达格列净 ADE 报告例次最多的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应(8 612 例,15.42%),其次为代谢及营养类疾病(6 508 例,11.66%)和感染及侵染类疾病(6 134 例,10.99%);经 ROR、MHRA、BCPNN、MGPS 四种方法共同筛选,挖掘出 PT 信号 379 个,涉及 22 个 SOC,以感染及侵染类疾病所包含的 PT 信号数量最多(82 个,22.64%),见表 2。

2.3 ADR 报告例次及信号强度排名前 30 位的信号

将达格列净 ADE 报告分别按照 PT 信号的例次和强度排序,取前 30 位,见表 3、表 4。发现风险信号报告次数排名前 5 位的 PT 为 DKA、死亡、真菌感染、体重降低、尿路感染等;信号强度排前 5 位的 PT 为阴囊坏疽、感染性龟头包皮炎、男性生殖器感染、酮症、会阴周围蜂

窝组织炎。报告例次排名前 30 位的 PT 中死亡、肾衰竭、糖化血红蛋白升高、特发性阴囊坏疽、胰腺炎等未被药品说明书记载。信号强度排名

前 30 位的 PT 中阴囊坏疽、会阴周围蜂窝组织炎、获得性包茎、阴囊脓肿、阴囊蜂窝织炎等未被药品说明书记载。

表1 达格列净ADE报告基本情况

Table 1. Basic information of dapagliflozin-related ADE reports

项目	例数	构成比 (%)	项目	例数	构成比 (%)
性别			涉及国家 (前5位)		
女性	10 332	41.18	美国	14 228	56.71
男性	11 287	44.99	日本	1 499	5.97
未知	3 471	13.83	英国	1 437	5.73
年龄 (岁)			中国	1 080	4.30
<18	29	0.12	南非	1 006	4.01
18-44	1 208	4.81	严重报告		
45-64	5 214	20.78	是	18 542	73.90
65-74	3 542	14.12	否	6 548	26.10
≥75	3 100	12.36	转归		
未知	11 997	47.82	住院	6 822	27.19
报告者			死亡	4 181	16.66
消费者	10 487	41.80	危及生命	1 654	6.59
医师	9 531	37.99	残疾	549	2.19
药师	2 656	10.59	干预措施	42	0.17
其他健康专业人员	603	2.40	先天性畸形	24	0.10
律师	67	0.27	其他	9 630	38.38
未知	2 008	10.04			

表2 达格列净ADE信号的SOC分布 (按ADE例次排序)

Table 2. SOC distribution of dapagliflozin-related ADE signals (sorted by number of ADE frequency)

	ADE例次	构成比 (%)	信号数	构成比 (%)
全身性疾病及给药部位各种反应	8 612	15.42	10	2.64
代谢及营养类疾病	6 508	11.66	30	7.92
感染及侵染类疾病	6 134	10.99	82	21.64
各类检查	5 926	10.61	69	18.21
胃肠系统疾病	4 040	7.24	5	1.32
各类神经系统疾病	4 000	7.16	15	3.96
肾脏及泌尿系统疾病	3 988	7.14	46	12.14
各类损伤、中毒及操作并发症	2 870	5.14	7	1.85
皮肤及皮下组织类疾病	2 326	4.17	8	2.11
心脏器官疾病	2 311	4.14	15	3.96
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1 523	2.73	3	0.79
呼吸系统、胸及纵隔疾病	1 487	2.66	1	0.26
生殖系统及乳腺疾病	1 273	2.28	51	13.46
精神病类	1 138	2.04	1	0.26
血管与淋巴管类疾病	1 101	1.97	10	2.64
良性、恶性及性质不明的肿瘤	810	1.45	9	2.37

续表2

	ADE例次	构成比 (%)	信号数	构成比 (%)
眼器官疾病	748	1.34	1	0.26
各种手术及医疗操作	345	0.62	7	1.85
血液及淋巴系统疾病	265	0.47	2	0.53
社会环境	184	0.33	2	0.53
各种先天性家族性遗传性疾病	148	0.27	4	1.06
内分泌系统疾病	95	0.17	1	0.26
合计	55 832	100.00	379	100.00

表3 达格列净ADE报告例次前30位PT (按例次排序)

Table 3. Top 30 PT of dapagliflozin-related ADE reports (sorted by frequency)

PT	例次	ROR (ROR ₀₂₅)	PRR (χ^2)	IC ₀₂₅	EBGM ₀₅
DKA	3 512	4.46 (4.31)	4.25 (8 812.83)	2.03	4.09
死亡 ^a	1 977	99.33 (94.72)	95.92 (165 123.00)	6.29	81.41
真菌感染	1 190	40.04 (37.75)	39.22 (42 194.70)	5.09	35.23
体重降低	1 008	4.01 (3.76)	3.95 (2 222.82)	1.88	3.70
尿路感染	898	5.71 (5.35)	5.64 (3 410.12)	2.38	5.24
血葡萄糖升高 ^a	871	5.32 (4.97)	5.25 (2 984.62)	2.28	4.88
酮症酸中毒	709	129.16 (119.24)	127.56 (76 345.90)	6.45	101.11
脱水	601	5.33 (4.92)	5.28 (2 077.14)	2.26	4.85
急性肾损伤	494	2.70 (2.47)	2.68 (521.21)	1.29	2.45
euDKA	480	150.53 (136.46)	149.27 (59 182.20)	6.49	113.43
尿频	471	12.80 (11.69)	12.71 (5 000.49)	3.48	11.42
身体不适	417	3.08 (2.80)	3.07 (580.39)	1.46	2.78
皮疹	391	3.07 (2.78)	3.06 (541.36)	1.46	2.76
肾衰竭 ^a	358	3.04 (2.74)	3.03 (485.37)	1.43	2.72
脓毒症	352	5.00 (4.50)	4.98 (1 113.64)	2.14	4.46
肾功能损害	339	4.44 (3.99)	4.42 (894.19)	1.97	3.96
糖化血红蛋白升高 ^a	322	13.48 (12.07)	13.41 (3 635.72)	3.51	11.82
脓毒症	292	2.98 (2.65)	2.97 (380.15)	1.39	2.64
特发性阴囊坏疽 ^a	289	141.75 (125.01)	141.04 (33 945.80)	6.22	105.20
有意误用产品 ^a	273	2.56 (2.27)	2.55 (256.37)	1.16	2.26
肾小球滤过率降低	272	25.25 (22.37)	25.14 (6 105.62)	4.31	21.59
肾脏疾病 ^a	225	5.23 (4.59)	5.22 (762.49)	2.16	4.55
低血糖	208	5.30 (4.63)	5.29 (718.88)	2.17	4.59
胰腺炎 ^a	201	4.99 (4.35)	4.98 (635.66)	2.08	4.31
代谢性酸中毒	201	7.32 (6.37)	7.30 (1 083.52)	2.61	6.30
排尿困难	198	6.13 (5.33)	6.11 (839.94)	2.36	5.28
血葡萄糖降低	193	4.82 (4.18)	4.81 (579.03)	2.02	4.15
心脏疾病	191	2.34 (2.03)	2.34 (145.96)	1.00	2.02
糖尿病控制不佳	187	12.84 (11.11)	12.80 (2 002.18)	3.36	10.91
高血糖症 ^a	178	6.04 (5.21)	6.02 (739.81)	2.32	5.16

注：^a达格列净中文现行版说明书中未记载的ADE；euDKA. 正常血糖性糖尿病酮症酸中毒 (euglycemic diabetic ketoacidosis)。

表4 达格列净ADE信号强度排名前30位PT (按ROR_{0.25}排序)

Table 4. Top 30 PT in signal intensity of dapagliflozin-related ADE reports (sorted by ROR_{0.25})

PT	例次	ROR (ROR _{0.25})	PRR (χ^2)	IC _{0.25}	EBGM ₀₅
阴囊坏疽 ^a	9	406.22 (181.07)	406.15 (2 378.31)	2.20	118.53
感染性龟头包皮炎	3	287.71 (76.32)	287.69 (623.34)	0.31	55.58
男性生殖器感染	11	272.28 (136.85)	272.23 (2 194.01)	2.56	101.12
酮症	169	268.12 (225.01)	267.33 (33 254.10)	6.27	166.59
会阴周围蜂窝组织炎 ^a	12	248.87 (129.77)	248.82 (2 236.49)	2.71	98.10
获得性包茎 ^a	23	238.54 (149.39)	238.45 (4 148.90)	3.75	114.07
糖尿病酮症	57	219.96 (163.84)	219.75 (9 648.25)	5.02	127.40
阴囊脓肿 ^a	58	206.21 (154.30)	206.00 (9 327.81)	5.03	121.68
阴囊蜂窝织炎 ^a	9	191.83 (92.40)	191.80 (1 366.57)	2.23	74.00
包茎 ^a	96	176.91 (141.69)	176.62 (13 626.90)	5.54	115.13
酒精性酮症酸中毒 ^a	3	164.40 (47.24)	164.40 (401.23)	0.37	38.96
酮尿 ^a	94	162.69 (130.21)	162.42 (12 445.50)	5.48	107.42
euDKA	480	150.53 (136.46)	149.27 (59 182.20)	6.49	113.43
男性外生殖器蜂窝织炎 ^a	15	147.57 (84.92)	147.53 (1 831.01)	3.05	71.29
泌尿生殖系统真菌感染	3	143.85 (41.91)	143.85 (358.37)	0.38	35.34
特发性阴囊坏疽 ^a	289	141.75 (125.01)	141.04 (33 945.80)	6.22	105.20
坏死性筋膜炎	28	141.39 (94.48)	141.32 (3 294.39)	3.98	79.85
酮症酸中毒	709	129.16 (119.24)	127.56 (76 345.90)	6.45	101.11
外阴蜂窝织炎	5	127.87 (49.61)	127.86 (539.45)	1.25	42.58
尿肌酸升高 ^a	3	121.14 (35.85)	121.13 (308.69)	0.39	31.00
会阴脓肿 ^a	45	117.52 (85.86)	117.43 (4 505.04)	4.54	74.50
血酮体升高	71	115.55 (90.02)	115.40 (6 999.40)	5.04	78.25
生殖器脓肿 ^a	40	112.08 (80.42)	112.00 (3 839.74)	4.38	70.22
龟头包皮炎	79	107.61 (85.02)	107.46 (7 308.48)	5.10	74.57
会阴坏死	4	105.83 (37.20)	105.82 (364.97)	0.88	32.73
DKA	1 977	99.33 (94.72)	95.92 (165 123.00)	6.29	81.41
尿酮体检出 ^a	115	92.18 (75.96)	92.00 (9 242.88)	5.31	67.78
睾丸坏死 ^a	3	92.07 (27.80)	92.06 (241.27)	0.41	24.85
尿糖检出	77	90.86 (71.74)	90.74 (6 111.25)	4.98	64.15
尿白蛋白/肌酐比率异常 ^a	6	90.27 (38.74)	90.26 (473.86)	1.55	34.70

注：^a达格列净中文现行版说明书中未记载的ADE；euDKA. 正常血糖性糖尿病酮症酸中毒 (euglycemic diabetic ketoacidosis)。

3 讨论

达格列净是 SGLT-2i 类降糖药物，因其在保护心肾、控制体重、降低低血糖发生风险等方面的特点和优势^[13]，上市以来被临床广泛应用，因此其安全性问题也越来越引起重视。本研究收集的达格列净 ADE 报告中，男性患者的数量多于女性，年龄主要集中在 45~65 岁，ADE 的上报者主要来自医师和消费者，表明大部分医疗专业人士和患者对安全用药有一定的了解，但也意味着来自非专业人士的报告可能在质量上存在差异，可能会对数据挖掘的结果

产生影响。本研究挖掘出的 ADE 信号涉及 22 个 SOC，显示出达格列净可能导致的 ADE 影响全身多个系统。其中，感染及侵染类疾病层级的 PT 信号数量排第 1 位，而全身性疾病及给药部位反应层级的报告次数最多；PT 层级中 DKA 发生例次最多，阴囊坏疽信号最强，在临床实践中应重点关注。本研究还发现了一些未被药品说明书记载的 ADE，如死亡、肾衰竭、糖化血红蛋白升高、特发性阴囊坏疽、胰腺炎、会阴周围蜂窝组织炎、获得性包茎等。

3.1 达格列净与感染及侵染类疾病

感染及侵染类疾病是 ADE 信号最多的 SOC，

涉及具体 PT 包括会阴周围蜂窝组织炎、阴囊囊肿、阴囊坏疽、特发性阴囊坏疽、阴囊蜂窝织炎、泌尿生殖系统真菌感染、坏死性筋膜炎等，主要集中在泌尿生殖系统。这与达格列净通过增加尿糖排泄，从而实现降低血糖的机制密切相关^[14]。2018年8月29日，美国FDA通报了SGLT-2i可致生殖器周围区域严重感染的风险^[15]。后续研究^[16]显示，使用达格列净治疗的患者发生泌尿和生殖系感染的风险高于对照组，且女性患者发生感染风险明显高于男性。然而，另一项研究^[17]显示SGLT-2i相关泌尿系统感染风险女性显著高于男性，但生殖系统感染风险男性高于女性^[18]。这可能与女性尿道较短，更易受细菌侵袭有关，同时阴道分泌物在会阴区的引流效果也可能是一个因素^[19]。针对该SOC，仍需更多药物流行病学或真实世界研究的支持。因此，临床医师在开具处方前应充分了解达格列净可能会引起感染及侵袭类疾病的风险。

3.2 达格列净与全身性疾病及给药部位各种反应

全身性疾病及给药部位各种反应是ADE累计报告例次最多的SOC，涵盖身体不适、疲劳、虚弱、药物无效、疼痛等ADE信号。这些ADE可能与2型糖尿病常伴随头晕、乏力等不典型症状相关；另一方面，部分ADE可能是糖尿病慢性并发症的具体表现，如糖尿病神经病变常有四肢皮肤感觉异常，如麻木、针刺、烧灼感，腹泻与便秘交替等。此外，死亡ADE报告例次排第2位，也被归类为全身型疾病及给药部位各种反应，这也可能是该SOC报告例次较高的原因之一。

3.3 达格列净与DKA

DKA在ADE监测中例次最多，可能与达格列净的降糖机制相关。FDA于2015年5月15日首次发布了SGLT-2i治疗糖尿病可能会引起DKA的声明^[15]，2018年发布的DECLARE研究^[20]也表明达格列净使用增加了患DKA的风险。此外，患者服用达格列净出现DKA时，血糖常接近正常或 $< 13.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，这种情况被称为正常血糖性糖尿病酮症酸中毒（euglycemic diabetic ketoacidosis, euDKA）。多项研究^[21-23]表明，2型糖尿病患者在使用达格列净后euDKA的风险增高。euDKA患者常以恶心、呕吐等消化道反应作为首发症状，同时伴有尿酮体升高，起病隐匿，

易漏诊及误诊。因此，在出现恶心、呕吐或临床应激反应时，医生应需加强对酮体、血pH值等实验室指标的监测，及时发现并调整治疗，以避免DKA或euDKA的发生，确保用药安全。

3.4 达格列净与急性肾损伤

2016年6月14日，FDA发布了关于达格列净导致肾毒性病例的警告^[24]。药物警戒相关研究证实了SGLT-2i与肾脏损伤风险的关联^[25-27]。然而，DECLARE-TIMI试验^[20]和EMPEROR-Reduced试验^[28]结果表明，SGLT-2i未增加肾毒性风险，且自2016年FDA发布肾毒性警告后，相关肾毒性事件的发生数量有所减少^[29]。此外，DAPA-CKD试验^[30]结果表明，达格列净能显著降低慢性肾脏病患者的肾功能恶化，可能的机制为通过抑制SGLT-2受体，恢复受损的管球反馈，使入球小动脉收缩，出球小动脉扩张，降低肾小球滤过压，减少尿蛋白，从而延缓肾脏病的进展^[31]。目前，达格列净已成为2型糖尿病合并慢性肾脏病患者的推荐用药^[2]，但使用时仍应警惕其肾毒性风险，并监测患者肾功和电解质水平，保障用药安全。

3.5 未被中文现行版药品说明书记载的ADE

未被达格列净中文现行版药品说明书记载的ADE大部分属于感染及侵袭类疾病范畴，如阴囊坏疽、会阴周围蜂窝组织炎、阴囊脓肿、外阴蜂窝织炎等。本研究发现胰腺炎、葡萄糖升高、尿酮体检出等ADE亦未被药品说明书记载。达格列净的说明书中仅提到胰腺炎可能是患者DKA的诱因，但并未将胰腺炎纳入说明书安全警示内容，而本研究发现达格列净可能增加胰腺炎风险。目前SGLT-2i致急性胰腺炎的作用机制尚不明确，有研究^[32]认为其潜在的发病机制可能与其他药源性胰腺炎类似，通常是由药物或其代谢物对特定系统/器官引发的免疫或细胞毒性作用所介导。尽管目前尚无文献发现其他ADE信号，但在临床实践中应保持警惕。

3.6 NMPA、FDA与欧洲药物管理局批准的药品说明书比较

本研究将我国NMPA、美国FDA与欧洲药物管理局（European Medicines Agency, EMA）批准的达格列净说明书进行对比。与EMA批准的说明书相比，NMPA与FDA批准的说明书更为相似，不同点在于，FDA批准的说明书强调了达格

列净可能致低密度脂蛋白胆固醇增加的警告和注意事项, 并指出其不应用于活动期膀胱癌患者, 而该 ADE 在 NMPA 批准的说明书中未提及。此外 NMPA 批准的说明书提及达格列净与二甲双胍、艾塞那肽联合治疗后可能致血清碳酸氢盐低, FDA 批准的说明书中该 ADE 缺失。

EMA 批准的说明书较 NMPA 和 FDA 批准的说明书更为全面, 一方面在于 EMA 批准的说明书将达格列净在临床研究和上市后监测到的 ADE 根据 SOC 进行分类, 并依据发生率不同分为非常常见 ($\geq 1/10$)、常见 ($\geq 1/100$ 且 $< 1/10$)、不常见 ($\geq 1/1\ 000$ 且 $< 1/100$)、罕见 ($\geq 1/10\ 000$ 且 $< 1/1\ 000$) 和非常罕见 ($< 1/10\ 000$), 因此 ADE 的展示更为简洁直观; 另一方面补充了 NMPA 和 FDA 批准的说明书缺失的 ADE, 指出包茎或获得性包茎常与生殖器感染同时发生, 必要时需行包皮环切术; 且包括在长期临床研究中观察到下肢截肢 (尤其是脚趾) ADE。

3.7 创新性及局限性

与既往 SGLT-2i 的 ADE 信号挖掘研究文献^[33-35]相比, 本文在研究方法上联合了 ROR 法、MHRA 法、BCPNN 法与 MGPS 法 4 种算法进行分析, 提高了检验阈值, 尽可能地减少偏倚和避免假阳性信号。在研究结果方面, 达格列净作为 SGLT-2i 的具体药物, 在 ADE 信号挖掘领域研究较少, 且既往研究与药品说明书记载的泌尿生殖系统感染类疾病种类不够全面, 国内对阴囊坏疽、会阴周围蜂窝组织炎、生殖器脓肿等风险关注不足, 因此本研究对未被达格列净说明书记载的信号进行系统解释及补充完善, 弥补了我国说明书在安全警示内容上的不足。此外, 本研究不仅提供了基于全球数据的全面视角, 还结合我国的临床实践背景进行了深入分析。特别是基于中国首项达格列净大规模真实世界安全性研究 (DONATE)^[36] 的背景, 本研究对达格列净的安全性评估更具临床参考价值, 为国内临床合理使用达格列净及其他 SGLT-2i 提供了科学依据和实践指导。

本研究也具有一定局限性: ①数据库中存在漏报、重复报告和ación不准确的情况, 例如某些案例中缺少患者性别信息、详细病史或诊疗数据; ② FAERS 数据库的数据道主要来源于北美和欧洲国家, 以英美人群众体为主体, 导致样本存在地域性偏差, 本研究结果可能不完全适用于亚洲人

群^[37]; ③未能充分考虑到药物相互作用和患者基础疾病对药物安全信号的可能影响。

综上, 本研究对 FAERS 数据库中达格列净潜在 ADE 信号进行全面分析, 发现其 ADE 主要集中在感染及侵染类疾病、全身性疾病及给药部位的各种反应和代谢及营养类疾病等方面。阴囊坏疽、会阴周围蜂窝组织炎、阴囊脓肿、血葡萄糖升高、尿酮体检出、胰腺炎等未被说明书记载的 ADE 信号强度较高。临床使用达格列净时应做好用药评估, 除密切关注糖尿病酮症酸中毒、真菌感染、急性肾损伤外, 还应关注未被说明书记载的潜在 ADE, 以确保安全合理用药。

参考文献

- 1 Preda A, Montecucco F, Carbone F, et al. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits[J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(5): 443-460. DOI: [10.1093/cvr/cvae047](https://doi.org/10.1093/cvr/cvae047).
- 2 ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Summary of revisions: standards of care in diabetes-2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S5-S9. DOI: [10.2337/dc23-Srev](https://doi.org/10.2337/dc23-Srev).
- 3 Shafi KM, Jamal FK, Kumar MS, et al. Glucose lowering efficacy and pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1307: 213-230. DOI: [10.1007/5584_2020_479](https://doi.org/10.1007/5584_2020_479).
- 4 朱路, 李华荣. 达格列净: 中国的首个 SGLT2 抑制剂 [J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(11): 1344-1347. [Zhu L, Li HR. Dapagliflozin: the first sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor in China[J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2017, 20(11): 1344-1347.] DOI: [10.14053/j.cnki.ppcr.201711030](https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.201711030).
- 5 Peikert A, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and previous myocardial infarction: a participant-level pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER[J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(4): 912-924. DOI: [10.1002/ehf.3184](https://doi.org/10.1002/ehf.3184).
- 6 Douros A, Lix LM, Fralick M, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for diabetic ketoacidosis: a multicenter cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(6): 417-425. DOI: [10.7326/M20-0289](https://doi.org/10.7326/M20-0289).
- 7 Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation[J].

- Health Technol Assess, 2017, 21(2): 1–218. DOI: [10.3310/hta21020](https://doi.org/10.3310/hta21020).
- 8 Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): the DERIVE study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(11): 2532–2540. DOI: [10.1111/dom.13413](https://doi.org/10.1111/dom.13413).
 - 9 Xiang Z, Xiaofei Y, Xiaojing G, et al. Safety of SGLT2 inhibitors: a pharmacovigilance study from 2013 to 2021 based on FAERS[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 766125. DOI: [10.3389/fphar.2021.766125](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.766125).
 - 10 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. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).
 - 11 Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio[J]. *Pharmacoevidem Dr S*, 2004, 13(8): 519–523. DOI: [10.1002/pds.1001](https://doi.org/10.1002/pds.1001).
 - 12 Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315–321. DOI: [10.1007/s002280050466](https://doi.org/10.1007/s002280050466).
 - 13 Kuchay MS, Farooqui KJ, Mishra SK, et al. Glucose lowering efficacy and pleiotropic effects of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1307: 213–230. DOI: [10.1007/5584_2020_479](https://doi.org/10.1007/5584_2020_479).
 - 14 王姗姗, 陆静尔, 杨迪. 2型糖尿病泌尿系统感染病原学特点及影响因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(5): 711–715. [Wang SS, Lu JE, Yang D. Etiological characteristics and influencing factors for urinary system infections in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2021, 31(5): 711–715.] DOI: [10.11816/en.ni.2021-201651](https://doi.org/10.11816/en.ni.2021-201651).
 - 15 FDA. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections[EB/OL]. (2023–08–23) [2024–06–02]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>.
 - 16 张爱玲, 李朵璐, 周玉冰, 等. 达格列净与2型糖尿病患者泌尿生殖系统感染相关性的Meta分析[J]. *医药导报*, 2019, 38(5): 650–655. [Zhang AL, Li DL, Zhou YB, et al. Correlation between the dapagliflozin and urinary tract infection or genital infection inpatients with type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis[J]. *Herald of Medicine*, 2019, 38(5): 650–655.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2019.05.026](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2019.05.026).
 - 17 Shen J, Yang J, Zhao B. A survey of the FDA's adverse event reporting system database concerning urogenital tract infections and sodium glucose cotransporter–2 inhibitor use[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(3): 1043–1050. DOI: [10.1007/s13300-019-0611-9](https://doi.org/10.1007/s13300-019-0611-9).
 - 18 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. DOI: [10.7326/M19-0085](https://doi.org/10.7326/M19-0085).
 - 19 Hu Y, Bai Z, 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. DOI: [10.1155/2020/3695101](https://doi.org/10.1155/2020/3695101).
 - 20 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)–TIMI 58 trial[J]. *Am Heart J*, 2018, 200: 83–89. DOI: [10.1016/j.ahj.2018.01.012](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.012).
 - 21 Tsutsui E, Hoshina Y, Homma H. Sodium–glucose cotransporter–2 inhibitor–induced euglycemic diabetic ketoacidosis followed by excessively low carbohydrate diet[J]. *Cureus*, 2021, 13(7): e16085. DOI: [10.7759/cureus.16085](https://doi.org/10.7759/cureus.16085).
 - 22 Papadokostaki E, Liberopoulos E. Euglycemic diabetic ketoacidosis secondary to dapagliflozin in a patient with colon malignancy[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2019, 2019: 3901741. DOI: [10.1155/2019/3901741](https://doi.org/10.1155/2019/3901741).
 - 23 Lee IH, Ahn DJ. Dapagliflozin–associated euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes mellitus: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(21): e20228. DOI: [10.1097/MD.00000000000020228](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020228).
 - 24 FDA. FDA drug safety communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR)[EB/OL]. (2019–09–02) [2024–06–02]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-strengthens-kidney-warnings->

- diabetes-medicines-canagliflozin.
- 25 Katsuhara Y, Ikeda S. Correlations between SGLT-2 inhibitors and acute renal failure by signal detection using FAERS: stratified analysis for reporting country and concomitant drugs[J]. *Clin Drug Invest*, 2021, 41(3): 235-243. DOI: [10.1007/s40261-021-01006-9](https://doi.org/10.1007/s40261-021-01006-9).
 - 26 Pleros C, Stamataki E, Papadaki A, et al. Dapagliflozin as a cause of acute tubular necrosis with heavy consequences: a case report[J]. *CEN Case Rep*, 2018, 7(1): 17-20. DOI: [10.1007/s13730-017-0283-0](https://doi.org/10.1007/s13730-017-0283-0).
 - 27 Phadke G, Kaushal A, Tolan DR, et al. Osmotic nephrosis and acute kidney injury associated with SGLT2 inhibitor use: a case report[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(1): 144-147. DOI: [10.1053/j.ajkd.2020.01.015](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.01.015).
 - 28 Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-reduced trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10): 1270-1278. DOI: [10.1002/ejhf.1536](https://doi.org/10.1002/ejhf.1536).
 - 29 潘晨, 田月, 郭明星, 等. 基于 FAERS 数据库分析钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂肾毒性特点 [J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(9):782-787. [Pan C, Tian Y, Guo MX, et al. Nephrotoxicity following the use of different sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors regimens: data analysis based on FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2022, 25(9): 782-787.] DOI: [10.14053/j.cnki.ppcr.202209004](https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.202209004).
 - 30 Tuttle KR. Forecasting therapeutic responses by albuminuria and eGFR slope during the DAPA-CKD trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(11): 727-728. DOI: [10.1016/S2213-8587\(21\)00265-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00265-5).
 - 31 Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, et al. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2018, 33(11): 2005-2011. DOI: [10.1093/ndt/gfx350](https://doi.org/10.1093/ndt/gfx350).
 - 32 Hung WY. Contemporary review of drug-induced pancreatitis: a different perspective[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(4): 405-415. DOI: [10.4291/wjgp.v5.i4.405](https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i4.405).
 - 33 胡晔, 李江帆, 王旭红. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂引起不良事件数据的挖掘与分析 [J]. *中国药物应用与监测*, 2021, 18(6): 386-392. [Hu Y, Li JF, Wang XH. Excavation and analysis of adverse events induced by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors[J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2021, 18(6): 386-392.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8157.2021.06.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8157.2021.06.010).
 - 34 郑淑芬, 钟诗龙. SGLT2 抑制剂不良反应信号的挖掘与评价 [J]. *中国药房*, 2021, 32(8): 986-990. [Zheng SF, Zhong SL. Mining and evaluation of adverse reaction signals of SGLT2 inhibitors[J]. *China Pharmacy*, 2021, 32(8): 986-990.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2021.08.15](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2021.08.15).
 - 35 陈琪莹, 李毅敏, 张吟. 基于 FAERS 对钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂不良反应的分析研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(14): 1729-1733. [Chen QY, Li YM, Zhang Y. Analysis and study of adverse reactions of sodium-glucose cotransporter-2 based on FAERS[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2021, 38(14): 1729-1733.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.14.012](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.14.012).
 - 36 Guo L, Wang J, Li L, et al. A multicentre, prospective, non-interventional study evaluating the safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes in routine clinical practice in China (DONATE)[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 212. DOI: [10.1186/s12916-023-02906-7](https://doi.org/10.1186/s12916-023-02906-7).
 - 37 秦宏花, 郭海嫵, 杨柳, 等. 基于 FAERS 数据库的 4 种 LAMA 药物不良事件信号挖掘与分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(10): 1081-1090. [Qin HH, Guo HY, Yang L, et al. Signal mining and analysis of adverse events of four LAMA drugs based on the FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(10):1081-1090.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202407026](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202407026).

收稿日期: 2024 年 07 月 29 日 修回日期: 2024 年 11 月 21 日
 本文编辑: 杨燕 洗静怡