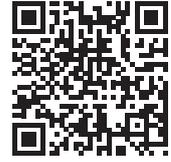


·基于FAERS数据库的降糖药物安全性研究专题·

基于FAERS数据库的沙格列汀不良事件信号挖掘与分析



黄子凡^{1#}, 刘岩^{2#}, 杨天绎³, 李皎月¹, 戴金琳¹, 李萍¹, 赵琦瑶¹, 罗云鹏¹, 张力⁴, 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. 美国罗格斯大学 (美国新泽西州新布朗斯维克 08901)
4. 北京中医药大学东方医院科研处 (北京 100078)

【摘要】目的 挖掘真实世界的沙格列汀不良事件 (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 2 季度沙格列汀相关 ADE 报告, 采用报告比值比法和贝叶斯置信区间递进神经网络法进行 ADE 信号挖掘。结果 经数据清洗后, 共获得合格的沙格列汀 ADE 报告 2 036 份, 共 4 497 例次, 涉及 19 个系统 / 器官分类中的 131 个 ADE 信号, 包括心脏器官系统疾病 (20.61%)、各类检查 (10.69%)、胃肠道疾病 (13.74%) 等。其中, 心力衰竭、胰腺炎、胰腺癌、低血糖昏迷均为高强度信号。结论 临床使用沙格列汀时应控制适应证, 避免在既往心衰病史或合并动脉粥样硬化性心血管疾病高风险因素的人群中单独使用。用药过程中, 应密切关注患者心脏和胰腺等重要脏器的定期评估结果, 以确保用药安全。

【关键词】沙格列汀; 药品不良事件; FAERS 数据库; 信号挖掘

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

HUANG Zifan^{1#}, LIU Yan^{2#}, YANG Tianyi³, LI Jiaoyue¹, DAI Jinlin¹, LI Ping¹, ZHAO Qiyao¹, LUO Yunpeng¹, ZHANG Li⁴, YANG Xiaohui¹

1. 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. Rutgers University, New Brunswick, New Jersey 08901, USA
4. Department of Scientific Research, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

[#]Co-first authors: HUANG Zifan and LIU Yan

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

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407066

[#] 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

【Abstract】Objective To mine the real-world risk signals associated with saxagliptin-related adverse drug event (ADE), and to provide insights for evidence-based use of the drug in clinical practice. **Methods** Data on ADE related to saxagliptin 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, and analyzed using the reporting odds ratio (ROR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) techniques. **Results** After data cleaning, the study analyzed 2 036 qualified case reports from patients who were using saxagliptin, uncovering 4 497 adverse events and identifying 131 adverse event signals across 19 system-organ classes (SOCs), including cardiac organ system diseases (20.61%), various types of investigations (10.69%), and gastrointestinal tract diseases (13.74%). Among them, heart failure, pancreatitis, pancreatic cancer, and hypoglycaemic coma were high-intensity signals. **Conclusion** In clinical practice, the indications for saxagliptin should be strictly managed. It is advisable to avoid using saxagliptin as monotherapy in patients with a history of heart failure or in patients at elevated risk for arteriosclerotic cardiovascular disease. Continuous monitoring of essential organ functions, especially cardiac and pancreatic, is essential throughout the course of treatment to ensure the safety of the medication.

【Keywords】 Saxagliptin; Adverse drug events; FAERS database; Signals mining; Pharmacovigilance

二肽基肽酶IV抑制剂 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4i) 通过抑制二肽基肽酶IV活性降低胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 的体内失活率, 提高内源性GLP-1水平, 进而增加胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌, 达到降低血糖的目的^[1]。目前广泛用于临床的DPP-4i包括西格列汀、阿格列汀、利格列汀、维格列汀和沙格列汀等药物, 临床研究^[2]显示该类药品不良事件 (adverse drug events, ADE) 的发生及其影响的器官系统存在明显差异, 特别是沙格列汀自2009年上市以来, 其心血管安全性一直存在争议, 临床研究结果也不尽相同^[3]。

随着全球2型糖尿病患者数量的不断增加, 基于真实世界数据评估沙格列汀的安全性特征变得尤为重要。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) 是美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 维护的ADE自发报告系统数据库, 定期收集、更新并分析药品上市后的潜在安全问题。因此, 本研究对FAERS数据库中沙格列汀相关ADE报告进行信号挖掘与分析, 旨在反映真实世界中的药物使用情况, 并为临床安全用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

沙格列汀于2011年在我国上市, 作为2型糖尿病二线用药或在二甲双胍不耐受情况下的替代用药, 2013年被《老年糖尿病诊疗措施的专家共识 (2013年版)》^[4]推荐为老年2型糖尿病患者的一线治疗用药。故本研究收集FAERS数据库中2013年第1季度至2024年第2季度的ADE数据, 导入SAS 9.4软件进行数据整理与统计分析。以“沙格列汀”和“saxagliptin”作为药物通用名称进行检索, 筛选沙格列汀相关ADE报告。

1.2 数据处理

依照FDA文件对重复和撤回的报告进行清洗: 当个人信息记录 (DEMO) 表中的案件编号 (CASEID) 字段相同时仅保留FDA收到案件的日期 (FDA_DT) 最大值记录; 当CASEID与FDA_DT均相同时则保留FAERS报告的唯一编号 (PRIMARYID) 的最大值记录。去重操作完成后, 基于每一季度数据包中的删除报告列表的CASEID字段排除相关报告^[5]。当首要怀疑药物为沙格列汀时则作为目标药物人群纳入分析。所有系统/器官分类 (system-organ class, SOC) 和首选术语 (preferred term, PT) 名称均依据国际医学用

语辞典 (*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*, MedDRA) 第 27 版进行标准化编码。

1.3 信号挖掘

本研究采用报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR) 与贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法筛选沙格列汀 ADE 报告中的阳性信号。利用 ROR 法的高灵敏度和 BCPNN 法的高特异性以降低单一方法引起的结果偏差, 提高分析结果的可靠性^[6-7]。阳性信号判断标准: 当沙格列汀 ADE 发生例次 ≥ 3 , 同时 ROR 的 95% 置信区间下限 > 1 , 且 BCPNN 法中信息成分 (information component, IC) 的 95% 置信区间下限 (IC_{025}) > 0 。同时, 依据 IC 强度分级标准对中、高强度信号进行二次筛选: $0 < IC_{025} \leq 1.5$ 判定为弱信号 (+); $1.5 < IC_{025} \leq 3.0$ 判定为中等

强度信号 (++) ; $3.0 < IC_{025}$ 判定为高强度信号 (+++) [8]。

2 结果

2.1 沙格列汀 ADE 基本情况

经数据处理后获得以沙格列汀为首要怀疑药物的 ADE 报告 2 036 份, 共 4 497 例次。2 036 份报告中, 男性 (44.99%) 与女性 (44.35%) 占比相近, 45~64 岁人群占比最大为 26.96%, 美国是主要的报告来源国家 (54.47%), 上报人群以患者为多 (47.74%), 具体见表 1。从时间分布来看, 大多数报告 (90.72%) 集中在 2013—2019 年 (图 1)。

2.2 ADE 的 SOC 和 PT 情况

共挖掘到以沙格列汀为首要怀疑药物的 ADE 信号 131 个, 发生 ADE 4 497 例次, 涉及 19 个 SOC, 见表 2。心脏器官疾病、各类检查、胃肠

表 1 沙格列汀 ADE 报告的基本信息

Table 1. Basic information on the ADE report for saxagliptin

项目	例数	构成比 (%)	项目	例数	构成比 (%)
性别			中国	70	3.44
女	903	44.35	严重 ADE		
男	916	44.97	是	1 408	69.16
缺失	217	10.66	否	628	31.97
年龄 (岁)			转归		
<18	2	0.10	危及生命	100	4.91
18~44	55	2.70	住院	651	31.97
45~64	549	26.96	残疾	34	1.67
65~74	431	21.17	死亡	203	9.97
≥ 75	387	19.01	先天性畸形	2	0.10
缺失	612	30.06	干预措施	5	0.25
报告人群			其他	764	37.52
患者	972	47.74	不良事件发生时间 (d)		
律师	3	0.15	0~30	148	7.27
医师	527	25.88	31~60	55	2.70
药师	168	8.25	61~90	34	1.67
其他健康专业人员	90	4.42	91~120	44	2.16
缺失	276	13.56	121~150	20	0.98
报告涉及国家 (前 5 位)			151~180	23	1.13
美国	1 179	57.91	181~360	91	4.47
日本	301	14.78	>360	166	8.15
巴西	102	5.01	缺失或异常值 (<0)	1 455	71.46
法国	72	3.54			

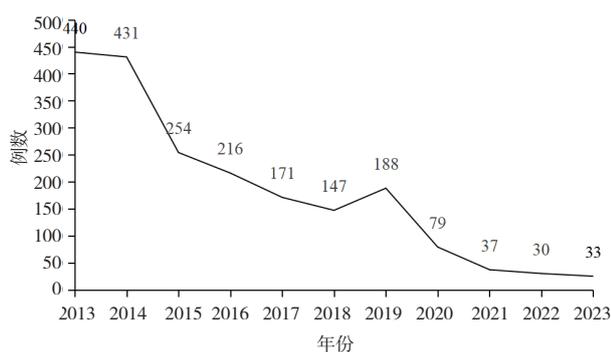


图1 沙格列汀ADE报告数量年度分布
Figure 1. Annual distribution map of ADE number of saxagliptin

系统疾病中阳性信号和 ADE 发生例次居于前列。依据信号强度和 ADE 例次降序排布取前 15 位分别得到表 3、表 4。信号强度排名前 3 的 PT 分别是慢性左心室衰竭、急性左心室衰竭、低血糖昏迷；发生例次排名前 3 的 PT 分别是充血性心力衰竭、心力衰竭、血葡萄糖升高。按信号强度分级标准再次筛选后得到各 SOC 中、高强度信号分布 (表 5)：心脏器官疾病中高强度信号数最多，包括各类心力衰竭、心肌梗死、心律失常等；其余 SOC 中表现为高强度信号的有急性胰腺炎、低血糖昏迷、胰腺癌。

表2 沙格列汀ADE信号的SOC分布
Table 2. SOC distribution of ADE for saxagliptin

SOC	信号数	构成比 (%)	ADE例次	构成比 (%)
心脏器官疾病	27	20.61	652	14.50
胃肠道系统疾病	14	10.69	570	12.68
各类检查	18	13.74	454	10.10
全身性疾病及给药部位各种反应	5	3.82	447	9.94
各类神经系统疾病	8	6.11	326	7.25
各类损伤、中毒及操作并发症	6	4.58	274	6.09
皮肤及皮下组织类疾病	7	5.34	250	5.56
代谢及营养类疾病	7	5.34	194	4.31
感染及侵染类疾病	3	2.29	189	4.20
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	7	5.34	177	3.94
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	1.53	167	3.71
肾脏及泌尿系统疾病	10	7.63	166	3.69
呼吸系统、胸及纵隔疾病	5	3.82	157	3.49
肝胆系统疾病	5	3.82	76	1.69
精神病类	0	0	78	1.73
血管与淋巴管类疾病	2	1.53	71	1.58
眼器官疾病	0	0	61	1.36
血液及淋巴系统疾病	0	0	40	0.89
免疫系统疾病	0	0	32	0.71
各种手术及医疗操作	1	0.76	28	0.62
耳及迷路类疾病	1	0.76	26	0.58
社会环境	2	1.53	15	0.33
产品问题	0	0.00	14	0.31
生殖系统及乳腺疾病	1	0.76	13	0.29
妊娠期、产褥期及围产期状况	0	0	10	0.22
内分泌系统疾病	0	0	8	0.18
各种先天性家族性遗传性疾病	0	0	2	0.04
总计	131	100.00	4 497	100.00

注：信号数指SOC层级下PT名称检出的信号数量；ADE例次指SOC层级下累积发生的ADE例次。

表3 沙格列汀相关ADE信号强度排名前30位的PT (按IC₀₂₅排序)Table 3. Top 30 PT in terms of signal intensity of ADE reports related to saxagliptin (sorted by IC₀₂₅)

PT	例次	ROR (95%CI)	IC ₀₂₅
慢性左心室衰竭	23	859.12 (560.17, 1 317.59)	9.62
急性左心室衰竭	24	490.48 (325.10, 740.00)	8.86
低血糖昏迷	15	86.51 (51.99, 143.95)	6.42
胰腺肿块	6	78.62 (35.19, 175.67)	6.28
左心室衰竭	15	68.80 (41.37, 114.43)	6.09
高血压性心脏病	7	67.30 (31.98, 141.63)	6.06
胰腺肿瘤	5	59.45 (24.66, 143.29)	5.88
糖尿病肾病	7	44.94 (21.38, 94.49)	5.48
血清阴性关节炎	3	41.27 (13.27, 128.33)	5.36
胰腺腺癌	4	37.60 (14.08, 100.42)	5.23
胰腺炎	103	32.97 (27.11, 40.09)	5.01
糖化血红蛋白降低	4	32.41 (12.14, 86.55)	5.01
主动脉瓣疾病	3	28.42 (9.15, 88.29)	4.82
类天疱疮	15	28.24 (17.00, 46.91)	4.81
充血性心力衰竭	145	28.01 (23.73, 33.06)	4.76
急性胰腺炎	38	26.93 (19.56, 37.07)	4.74
心力衰竭	140	25.72 (21.73, 30.44)	4.64
缺血性心脏病	4	23.15 (8.68, 61.79)	4.53
慢性胰腺炎	3	21.15 (6.81, 65.70)	4.40
急性心力衰竭	10	20.99 (11.28, 39.07)	4.39
糖尿病控制不佳	24	20.51 (13.72, 30.64)	4.35
胆管结石	4	19.71 (7.39, 52.60)	4.30
胰腺癌	51	19.71 (14.95, 25.98)	4.28
直肠癌	4	18.29 (6.86, 48.81)	4.19
血葡萄糖波动	13	17.97 (10.42, 30.98)	4.16
转移性胰腺癌	4	17.26 (6.47, 46.04)	4.11
胃肠坏死	3	16.69 (5.38, 51.82)	4.06
酮症酸中毒	8	15.68 (7.83, 31.40)	3.97
脂肪酶升高	7	14.43 (6.87, 30.29)	3.85
外周动脉闭塞性疾病	4	13.40 (5.02, 35.75)	3.74

表4 沙格列汀相关ADE报告前30位PT (按ADE例次排序)

Table 4. Top 30 PT of saxagliptin-related ADE reported (sorted by ADE cases)

PT	例次	ROR (95%CI)	IC ₀₂₅
充血性心力衰竭	145	28.01 (23.73, 33.06)	4.76
心力衰竭	140	25.72 (21.73, 30.44)	4.64
血葡萄糖升高	110	8.50 (7.03, 10.72)	3.05
胰腺炎	103	32.97 (27.11, 40.09)	5.01
死亡	85	1.30 (1.05, 1.61)	0.37

续表4

PT	例次	ROR (95%CI)	IC ₀₂₅
产品漏用问题	77	1.89 (1.51, 2.37)	0.91
药物无效	62	0.59 (0.46, 0.76)	-0.75
恶心	58	1.04 (0.80, 1.34)	0.05
腹泻	54	1.12 (0.86, 1.47)	0.17
体重降低	51	2.54 (1.93, 3.35)	1.33
胰腺癌	51	19.71 (14.95, 25.98)	4.28
皮疹	46	1.39 (1.04, 1.86)	0.46
心肌梗死	45	4.44 (3.31, 5.96)	2.14
头晕	45	1.28 (0.95, 1.72)	0.35
头痛	45	0.97 (0.73, 1.30)	0.04
急性胰腺炎	38	26.93 (19.56, 37.07)	4.74
低血糖	37	11.91 (8.61, 16.46)	3.56
瘙痒	36	1.30 (0.94, 1.81)	0.38
呕吐	34	1.06 (0.75, 1.48)	0.08
疲劳	32	0.54 (0.38, 0.76)	-0.89
体重增加	31	1.99 (1.40, 2.84)	0.99
呼吸困难	30	0.73 (0.51, 1.05)	-0.45
肾功能损伤	30	4.96 (3.47, 7.11)	2.30
难受	28	0.82 (0.56, 1.19)	-0.29
腹痛	28	1.74 (1.20, 2.52)	0.79
感染性肺炎	27	1.09 (0.74, 1.59)	0.12
上腹痛	27	1.84 (1.26, 2.68)	0.87
关节痛	27	0.88 (0.60, 1.28)	-0.19
虚弱	26	0.97 (0.66, 1.42)	-0.05
跌倒	26	1.08 (0.73, 1.59)	0.11

表5 沙格列汀中等强度及以上的ADE风险信号

Table 5. Signals of high risk for ADE at moderate strength and above for saxagliptin

SOC	PT (例次)	信号数
心脏器官疾病	充血性心力衰竭 (145)、心力衰竭 (140)、急性左心室衰竭 (24)、慢性左心室衰竭 (23)、心肌梗死 ^a (45)、冠状动脉疾病 ^a (21)、急性心肌梗死 (21)、心律失常 ^a (20)、心绞痛 ^a (17)、左心室衰竭 (15)、心肌病 ^a (12)、心血管疾病 (12)、急性心力衰竭 (10)、高血压性心脏病 ^a (7)	14
各类检查	血糖升高 (110)、糖化血红蛋白升高 (23)、血糖降低 (22)、血糖异常 (15)、血糖波动 (13)	5
代谢及营养类疾病	低血糖 (37)、糖尿病控制不佳 (24)、高血糖症 (21)、酮症酸中毒 (8)	4
胃肠道系统疾病	胰腺炎 (103)、急性胰腺炎 (38)、胰腺肿物 ^a (6)	3
各类神经系统疾病	脑梗死 ^a (21)、低血糖昏迷 ^a (15)	2
肾脏及泌尿系统疾病	肾功能损伤 (30)、糖尿病肾病 (7)	2
皮肤及皮下组织类疾病	血管性水肿 (19)、类天疱疮 (15)	2
良性、恶性及性质不明的肿瘤	胰腺癌 ^a (51)	1
肝胆系统疾病	肝功能异常 ^a (18)	1

注：^a为沙格列汀中文现行版说明书中未记载的ADE。

3 讨论

3.1 沙格列汀ADE基本情况分析

沙格列汀相关 ADE 报告呈现出特定的人口学特征,其中男女患者比例接近,且以 45~75 岁的中老年人群为主,可能与该年龄段 2 型糖尿病高发病率相关^[9]。同样,沙格列汀于美国首先获批上市可能是该国成为主要报告来源国家的原因。自 2019 年以来,沙格列汀相关 ADE 报告数量明显呈下降趋势,这一变化可能与 GLP-1 受体激动剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等新药的上市相关。

3.2 沙格列汀高强度ADE分析

3.2.1 心脏器官疾病相关信号

尽管 DPP-4i 已被证实可通过改变体内多肽水平、抑制氧化应激和炎症等机制,对心血管功能产生积极影响。但自沙格列汀上市以来,其心血管安全性一直存在争议,尤其是美国 FDA 对其可能增加心力衰竭风险的警告引发了广泛关注^[10-11]。这与本研究标记心力衰竭的高强度信号结果一致。CVOT 试验研究^[12-13]显示沙格列汀不会增加 2 型糖尿病患者的主要心血管不良事件风险及死亡风险,但可能增加有心血管疾病高风险患者的心力衰竭住院风险。然而 SAVOR 试验研究^[3]的中国亚组人群未观察到沙格列汀与因心衰而住院风险增加相关。有国内研究^[14]显示,对应用 6 个月沙格列汀治疗的 2 型糖尿病患者进行心脏磁共振成像检查,未观察到沙格列汀对心室结构和功能的有害影响,射血分数、体积、质量和左室应变等观察指标也无显著变化。这些发现可能因于人种差异以及本研究亚洲病例报告数占比少等局限性,因此在没有更多试验验证的情况下,应持续关注沙格列汀对心血管的影响。

3.2.2 胃肠系统疾病与肿瘤疾病相关信号

急性胰腺炎、胰腺肿物和胰腺癌同为高强度 ADE 信号且发病部位相同故合并讨论。SAVOR 试验^[3]也观察到沙格列汀组急性胰腺炎的发病率(0.2%)高于安慰剂组(0.1%),推测其机制与免疫反应、药物代谢蓄积等因素相关^[15]。研究^[16]显示当前上市的 DPP-4i 均表现出不同程度的胰腺炎发病风险及较强的肿瘤相关 ADE,与既往研究中沙格列汀不增加胰腺癌或其他恶性肿瘤风险的结论存在冲突。国内前瞻性研究^[17]发现 2 型

糖尿病患者并发胰腺癌的概率在病程 1~3 年时出现升高趋势,推测与沙格列汀通过 GLP-1 间接增加胰岛素分泌进而导致肿瘤细胞生长加快相关^[18]。不同病程的患者急性胰腺炎、胰腺癌发生风险不一,临床试验中纳入人群的差异可能影响药物-ADE 风险的分析,宜通过完善药物警戒体系中“ADE 发生时间-用药日期”的相关数据对病源性、药源性因素进行梳理。

3.3 中文现行版说明书未记载的中、高强度ADE分析

沙格列汀中文现行版说明书未记载的中、高强度 ADE 集中于心脏器官疾病和胃肠系统疾病,包括心肌梗死、心律失常、冠状动脉疾病、高血压性心脏病、胰腺癌、胰腺肿物等。为进一步完善相关 ADE 描述,本研究选择外文说明书进行同步对比。本研究中沙格列汀 ADE 报告主要涉及美国和日本,且两国药品警戒体系相对完善,故选用美国 FDA、日本药品通用名称数据库(Japanese Accepted Names, JAN)批准的说明书信息并集后,与中文现行版说明书进行对比。

心律失常、心肌梗死等心脏器官 ADE 未见于三版说明书,其病理基础可能与沙格列汀增加心衰风险的机制相似,但尚缺乏研究佐证。肝功能异常仅见于日版说明书,表现为丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶等指标数值升高,该结果与本研究一致,推测与沙格列汀经肝代谢途径相关,代谢产物的蓄积和刺激相关。但临床研究显示沙格列汀对肝功能异常患者并无明显影响,故三版说明书均不推荐对肝功能异常患者调整用量。此外,相较于中文现行版说明书,美版说明书增加了横纹肌溶解的相关警告,日版说明书则提及既往腹部手术史患者用药后存在肠梗阻风险。

3.4 中文现行版说明书记载而本研究未标记的ADE分析

重度和失能性关节痛作为近年被美国 FDA 警告的 ADE 而见于三版说明书,相关药理研究认为 DPP-4i 与炎性因子灭活、C-反应蛋白水平改变等因素相关^[19]。一项纳入 9 979 例患者的 Meta 分析^[20]也显示沙格列汀可能增加关节痛风险。本研究在信号强度排序中仅识别到血清阴性关节炎信号而未标记关节痛相关风险信号。临床用药经验显示该 ADE 可于停药 1 个月内症状缓解,但再次使用 DPP-4i 会加重关节疼痛^[20],对于出现持续

关节疼痛的患者应及时更换降糖药物。

3.5 局限性

受制于地域、人种等因素的影响，基于 FAERS 数据库的研究不能准确反映我国患者用药后的不良事件情况^[21]。同时，自发呈报系统报告来源以患者为主，数据质量不一，无法支持对结果的进一步分析，如本研究中不能明确沙格列汀与何种类型的心衰更有相关性，也难以对用药后 ADE 高发期作出判断。另外，本研究仅为提示药物与 ADE 的统计关联而非因果关联，无法区分部分 ADE（如血糖波动、糖尿病肾病等）发生是否为疾病进展或药物因素所致。

综上，本研究基于真实世界数据对沙格列汀的安全性特征进行描述，通过 ROR 法和 BCPNN 法对阳性 ADE 信号进行联合检测，发现沙格列汀 ADE 集中于心脏器官疾病、胃肠道疾病等方面，这与既往研究结果基本一致。本研究还补充了药品说明书中未提及的 ADE 及其信号强弱等级，包括胰腺癌、心律失常等，提示用药过程中应加强对心脏、胰腺的监测，上述研究结果可对沙格列汀临床安全用药提供的参考依据。

参考文献

- 1 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. [Li N, Miao H, Jia YH, et al. Research progress in dipeptidyl peptidase IV inhibitors[J]. Central South Pharmacy, 2017, 15(5): 545-553.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2017.05.001.
- 2 王雪, 孙冠男, 田会景, 等. 二肽基肽酶 4 抑制剂对 2 型糖尿病疗效的网状 Meta 分析 [J]. 中国药物评价, 2021, 38(3): 235-244. [Wang X, Sun GN, Tian HJ, et al. Efficacy of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a network Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2021, 38(3): 235-244.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2021.03.016.
- 3 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1317-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
- 4 中国老年学学会老年医学分会老年内分泌代谢专业委员会, 老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组. 老年糖尿病诊疗措施专家共识 (2013 年版) [J]. 中华

- 内科杂志, 2014, 53(3): 243-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.03.027.
- 5 周瑞珊, 卢佩雯, 陈君恒, 等. 药品不良反应数据挖掘技术在药物警戒中的应用 [J]. 中国现代应用药理学, 2024, 41(6): 864-870. [Zhou R, Lu PW, Chen JH, et al. Application of adverse drug reaction of data mining in pharmacovigilance[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2024, 41(6): 864-870.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224098.
- 6 Subeesh V, Maheswari E, Singh H, et al. Novel adverse events of iloperidone: a disproportionality analysis in U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(1): 21-26. DOI: 10.2174/1574886313666181026100000.
- 7 Norén GN, Bate A, Orre R, et al. Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events[J]. Stat Med, 2006, 25(21): 3740-3757. DOI: 10.1002/sim.2473.
- 8 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.
- 9 中华医学会糖尿病学分会. 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. [Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2021, 13(4): 315-409.] DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- 10 ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes—2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(Supplement_1): S140-S157. DOI: 10.2337/dc23-S009.
- 11 Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10193): 121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- 12 White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.

- 13 Guo JY, Chen HH, Yang YC, 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 Complicat*, 2020, 34(3): 107515. DOI: [10.1016/j.jdiacomp.2019.107515](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.107515).
- 14 符礼孔, 孟思, 吕佳洋, 等. 心脏磁共振成像评估沙格列汀对心脏结构和功能的影响: 基于16例单中心前瞻性研究[J]. *分子影像学杂志*, 2022, 45(2): 223–228. [Fu LK, Meng S, Lyu JY, et al. A Prospective study of the effects of salbutamol on cardiac structure and function by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *Journal of Molecular Imaging*, 2022, 45(2): 223–228.] DOI: [10.12122/j.issn.1674-4500.2022.02.12](https://doi.org/10.12122/j.issn.1674-4500.2022.02.12).
- 15 赵紫楠, 梁良, 牛愿超, 等. 二肽基肽酶-4抑制剂治疗2型糖尿病与胰腺炎和/或胰腺癌发生风险相关性的系统评价和Meta分析[J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(5): 397–404. [Zhao ZN, Liang L, Zhu YC, et al. Using RCT data to evaluate the association of DPP-4 inhibitors on pancreatitis and/or pancreatic cancer risk in T2DM: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2018, 53(5): 397–404.] DOI: [10.11669/cpj.2018.05.017](https://doi.org/10.11669/cpj.2018.05.017).
- 16 王虎, 董文娟, 周春巧, 等. 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[J]. *中国药业*, 2022, 31(17): 105–110. [Wang H, Dong WJ, Zhou CQ, et al. Signal mining and analysis of adverse drug reaction of DPP-4 inhibitors after marketing[J]. *China Pharmaceuticals*, 2022, 31(17): 105–110.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2022.17.028](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2022.17.028).
- 17 陈伦文, 周阳, 闫国栋, 等. 2型糖尿病恶性肿瘤风险: 一项基于人群的前瞻性研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(26): 3238–3245. [Chen LW, Zhou Y, Yan GD, et al. Risk of malignant tumor in patients with type 2 diabetes: a prospective population-based study[J]. *Chinese General Practice*, 2023, 26(26): 3238–3245.] DOI: [10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0079](https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0079).
- 18 Zhu B, Qu S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 800995. DOI: [10.3389/fendo.2022.800995](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.800995).
- 19 Mascolo A, Rafaniello C, Sportiello L, et al. Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor-induced arthritis/arthritis: a review of clinical cases[J]. *Drug Saf*, 2016, 39: 401–407. DOI: [10.1007/s40264-016-0399-8](https://doi.org/10.1007/s40264-016-0399-8).
- 20 黄文辉, 张亚坤, 侯幸赟, 等. 二肽基肽酶-4抑制剂致关节痛风险 Meta 分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(4): 261–272. [Huang WH, Zhang YK, Hou XY, et al. Risk of arthralgia due to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a Meta-analysis[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2016, 18(4): 261–272.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.04.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.04.005).
- 21 章萌, 聂晓璐, 刘佐相, 等. 中美两国2009—2020年不同人群 ADR/ADE 报告分析及对中国药物警戒工作的启示[J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(12): 808–814. [Zhang M, Nie XL, Liu ZX, et al. Analysis of adverse drug reactions or adverse drug events of different populations in China and the United States from 2009 to 2020 and implications for pharmacovigilance in China[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(12): 808–814.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.005](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.005).

收稿日期: 2024年07月29日 修回日期: 2024年12月02日
本文编辑: 洗静怡 杨燕