

利格列汀片致口腔炎1例

李 杰, 刘晓燕, 韩 怡



张家港市中医医院药学部 (江苏张家港 215600)

【摘要】 1 例 65 岁男性 2 型糖尿病患者口服利格列汀片半年后发生口腔炎, 使用曲安奈德口腔软膏和康复新液治疗 2 周后症状未改善。临床药师会诊考虑为利格列汀引起, 建议患者停用利格列汀片并被医生采纳, 同时嘱患者前往内分泌科调整降糖方案。患者停药 3 d 后口腔病变开始好转, 第 3 周随访时口腔病变完全愈合。采用 Naranjo's 评估量表对利格列汀与口腔炎进行关联性评价, 结果为“可能有关”。口腔炎为利格列汀的罕见不良反应, 常规局部使用糖皮质激素和含漱液可能治疗无效, 需要及时停药或减量。本文可为临床处理类似事件提供参考。

【关键词】 利格列汀; 口腔炎; 药品不良反应

【中图分类号】 R 977.1+5 **【文献标识码】** A

Stomatitis caused by linagliptin tablet: a case report

LI Jie, LIU Xiaoyan, HAN Yi

Department of Pharmacy, Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang 215600, Jiangsu Province, China

Corresponding author: HAN Yi, Email: hanxg2@sina.com

【Abstract】 A 65-year-old male patient with type 2 diabetes developed who took linagliptin tablets for 6 months stomatitis liquid. After two weeks of treatment with triamcinolone oral ointment and Kangfuxin liquid, the symptoms did not improve. Clinical pharmacist consultation considered it to be caused by linagliptin tablets and advised the patient to discontinue linagliptin tablets, which was adopted by doctor. And, the patient was referred to the endocrinology department to adjust the glucose-lowering regimen. The oral lesions began to improve three days after discontinuation of the medication, and were completely healed at the third week of follow-up. The Naranjo's Assessment Scale was used to evaluate the association between linagliptin and stomatitis, with the result indicating 'possibly related'. Stomatitis is a rare adverse reaction of linagliptin. Conventional local use of corticosteroids and mouthwashes may be ineffective, and timely discontinuation or reduction of the medication is necessary. This article may serve as a reference for clinical management of similar events.

【Keywords】 Linagliptin; Ulcerative stomatitis; Adverse drug reactions

2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 是全球性的公共卫生难题, 其发病率及相关致死率逐年上升, 对全球人民的健康福祉构成了严重威胁^[1],

应用降糖药物是控制高血糖的主要策略之一。利格列汀是一种新型二肽基肽酶 IV (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂, 通过竞争性抑

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202503081

基金项目: 苏州市科技发展计划项目 (SKYD2023228)

通信作者: 韩怡, 硕士, 副主任中药师, Email: hanxg2@sina.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

制 DPP-4 减少胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 的体内失活以发挥降糖作用。DPP-4 抑制剂拥有良好的降糖效果, 对体重无影响且无低血糖风险^[2], 与其他降糖药物存在互补的作用机制, 被国内外指南推荐作为治疗 T2DM 的主要药物之一^[3-4]。利格列汀常见不良反应为上呼吸道感染、头痛、鼻咽炎等^[5], 尚未见到利格列汀致口腔炎的国内文献报道。本文报道 1 例 T2DM 患者口服利格列汀片后发生口腔炎的病例并进行分析, 以期临床处置类似事件提供参考。本研究已获得患者知情同意。

1 病例资料

患者, 男, 65 岁, 身高 170 cm, 体重 65.5 kg, 身体质量指数 $22.66 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。患者既往有糖尿病病史 4 年, 长期服用盐酸二甲双胍片 1 g, bid 和格列美脲片 4 mg, qd, 因血糖控制不佳, 2024 年 2 月患者到我院内分泌科随诊, 查空腹血糖 $8.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 餐后 2 h 血糖 $11.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 7.6%, 血肌酐 $103 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 预估肾小球滤过率 (改良 MDRD 公式) $68.64 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。考虑到患者为老年男性, 为不增加肾脏负担, 予调整降糖方案, 加用利格列汀片 (勃林格殷格翰国际公司, 批号: EBJB014) 5 mg, qd。2024 年 6 月随诊, 空腹血糖 $7.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, HbA1c 6.8%, 提示血糖控制尚可。

2024 年 8 月 25 日患者因“口腔黏膜疼痛、糜烂 3 个月”到我院口腔科就诊, 否认近 1 年内有口腔炎病史, 否认食物、药物过敏史, 否认其他疾病史, 家族史无特殊。口腔检查发现, 患者舌缘黏膜增红, 局部存在炎症表现, 舌黏膜背面有开放性裂痕, 伴少量口腔溃疡, 考虑为“口腔炎”。实验室检查: 白细胞计数 $13.73 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 中性粒细胞计数 $11.40 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 单核细胞计数 $0.65 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板计数 $48 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 微量元素检查无异常, 问诊得知患者饮食结构相对均衡, 暂不考虑患者微量元素缺乏。给予曲安奈德口腔软膏适量外用, tid 联合康复新液 10 mL, po, tid 对症治疗。2 周后患者口腔病变无变化, 到我院口腔科复诊, 口腔科医生邀请临床药师会诊。临床药师查询文献, 怀疑为利格列汀所致口腔炎, 建议停用利格列汀片并被医生采纳, 同时嘱患者

前往内分泌科调整降糖方案。患者停用利格列汀片 3 d 后口腔病变开始好转, 第 3 周随访时口腔病变完全愈合。患者降糖方案最终调整为盐酸二甲双胍片 1 g, bid, 达格列净片 10 mg, qd, 同时予甘精胰岛素注射液 8 U, 皮下注射, qn, 血糖基本保持稳定。

2 讨论

2.1 药品不良反应关联性分析

本例患者既往糖尿病病史 4 年, 规律口服盐酸二甲双胍片和格列美脲片控制血糖, 未发生过口腔炎。因血糖控制不佳, 加用利格列汀片半年后发生口腔炎, 停用利格列汀后口腔病变开始好转, 约 3 周后痊愈。患者口腔炎的发生与利格列汀有合理的时间相关性。利格列汀说明书在上市后经验中提到了口腔溃疡、口腔炎, 但明确指出这些报告未量化, 未确定与药物暴露的因果关系。检索文献, 国外已有其他 DPP-4 抑制剂导致口腔炎的病例报道^[6-9]。二甲双胍与格列美脲说明书均未提及口腔炎不良反应, 但需要注意的是, 糖尿病患者本身因高血糖导致唾液分泌减少、口腔微生物群失调, 口腔炎发生率高于健康人群, 二甲双胍使用者若合并维生素 B₁₂ 缺乏, 可引发周围神经病变, 导致口腔感觉异常和黏膜自洁能力下降, 可能加剧黏膜修复障碍, 间接促进创伤性溃疡或感染性口炎^[10]。该患者规律服用二甲双胍, 但微量元素检查及问诊结果提示患者微量元素并不缺乏, 没有明显证据显示是患者自身原因及服用二甲双胍导致此次不良反应。综上, 考虑利格列汀所致口腔炎可能性大。采用 Naranjo's 评估量表对利格列汀与口腔炎的关联性进行评价, 得分为 4 分 (表 1), 提示该不良反应与利格列汀的关联性为可能有关。

2.2 利格列汀致口腔炎的文献概述

药物是诱发口腔炎的一种常见形式, 其临床表现多样, 从浅表的、非特异性溃疡到广泛的黏膜糜烂不等^[11]。收集到 4 例由 DPP-4 抑制剂诱发口腔炎的报道, Jinbu 等^[6]报道了 1 例 77 岁女性患者服用西格列汀 1.5 年后发生了口腔溃疡, Aizawa 等^[7]报道了 1 例 64 岁女性患者口服西格列汀 2 年后发生左侧腭部口腔溃疡, Sankar 等^[8]报道了 1 例 54 岁女性患者口服维格列汀 4 个月发生了口腔黏膜炎, Terry 等^[9]报道了 1 例 60

表1 利格列汀片致口腔炎的Naranjo's评估量表评价结果
Table 1. Naranjo's Assessment Scale scores for stomatitis caused by linagliptin tablets

相关问题	问题分值			得分	理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应是否有结论性报告?	+1	0	0	+1	有同类药物引发该不良反应的个案报道
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	+2	使用利格列汀片后发生
3. 该不良反应是否在停用可疑药物或应用拮抗剂后缓解?	+1	0	0	+1	停药后症状消失
4. 再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现?	+2	-1	0	0	未再使用
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应?	-1	+2	0	-1	患者高龄合并糖尿病, 长期使用二甲双胍, 是发生该不良反应的高风险人群
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未检测药物在血液中浓度
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	未知
9. 患者是否曾暴露于同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0	否
10. 是否有客观证据证实该不良反应?	+1	0	0	+1	口腔检查证实
总分值				4	

注: 总分值≥9分, 表明关联性为肯定; 5~8分为很可能有关; 1~4分为可能有关; ≤0分为可疑或基本无关。

岁男性患者口服阿格列汀 4 d 后出现了舌肿胀和口腔溃疡。上述文献提示口腔炎可能是 DPP-4 抑制剂共有的不良反应, 而本文为国内首次报道利格列汀引发口腔炎。该病例口腔炎发生在服用利格列汀半年后, 而文献中不良反应的发生时间最短为 4 d^[9], 最长是 2 年^[7], 表明口腔炎的发生与 DPP-4 抑制剂的服用时间可能无关。张科等^[12]通过美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库挖掘 5 种 DPP-4 抑制剂的不良事件信号, 其中利格列汀信号强度排名前 10 位的不良事件信号分别为血糖升高、急性肾损伤、胰腺炎、低血糖症、体重减轻、肾衰竭、糖尿病酮症酸中毒、糖化血红蛋白增加、慢性肾病、类天疱疮, 提示口腔炎并非利格列汀的常见不良反应。

2.3 DPP-4抑制剂致口腔炎的可能机制

DPP-4 与辅助性 T 细胞 (helper T cells, Th) 1 辅助细胞表面抗原 CD26 相同, 具有多种功能, 在肺、肝、肾、肠道和包括 T 淋巴细胞在内的各种细胞中普遍表达^[13]。大疱性类天疱疮 (bullous pemphigoid, BP) 是由于自身抗体与靶抗原 (如 BP180) 结合, 在嗜酸性粒细胞和其他细胞中诱导炎症细胞浸润而发生的。DPP-4 抑制剂导致口腔 BP 的机制还未完全阐明, 可能与以下途径有关^[14]: ①抑制 Th1 辅助细胞表面抗原 CD26 能加速 Th2 辅助细胞分化, 增加 Th2 细

胞的促炎细胞因子分泌, 并诱导嗜酸性粒细胞和其他炎性细胞的发育; ②促炎细胞因子的增加会促进嗜酸性粒细胞趋化因子 (eotaxin) 的表达, eotaxin 可以促进嗜酸性粒细胞的迁移活性; ③ DPP-4 是一种细胞表面纤溶酶原受体, 有助于纤溶酶的形成。纤溶酶参与 BP180 的裂解, 通过抑制其裂解可影响抗原性。此外, DPP-4 在 CD4⁺ T 细胞的活化及淋巴细胞与上皮细胞之间的相互作用中发挥重要作用^[15], 其抑制可能导致免疫耐受丧失, 从而导致口腔免疫相关不良事件, 类似于细胞程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抑制所引发的不良事件^[16]。

2.4 药物性口腔炎的治疗

药物导致的口腔炎在临床分为 2 种类型, 第 1 种是广泛的黏膜炎和溃疡, 主要由抗肿瘤化疗的细胞毒性药物引起, 化疗开始后的几天内会出现广泛的脱落和溃疡, 相关疼痛常需阿片类药物治

DPP-4 抑制剂诱发口腔炎的个案国内鲜有报道, 临床医生遇到此类案例, 往往会依靠经验使用糖皮质激素及含漱液进行治疗, 然而这种经验性治疗方案可能会导致治疗的失败。这需要引起口腔科医师、内分泌科医师及临床药师的重视。本文提示使用 DPP-4 抑制剂治疗的 T2DM 患者若出现口腔炎, 临床医生需要仔细了解患者的用药史, 及时停用可疑药物, 调整治疗方案, 确保患者用药安全。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants[J]. *Lancet*, 2024, 404(10467): 2077–2093. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)02317-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02317-1).
- 2 中华医学会糖尿病学分会. 基于胰高血糖素样肽 1 降糖药物的临床应用共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(1): 14–20. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.01.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.01.004).
- 3 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(1): 16–139. [Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of diabetes mellitus in China (2024 edition)[J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2025, 17(1): 16–139] DOI: [10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705).
- 4 American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2024[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(Suppl 1): S158–S178. DOI: [10.2337/dc24-S009](https://doi.org/10.2337/dc24-S009).
- 5 李力任, 阮洁, 朱柏霖, 等. 5 个原研二肽基肽酶 4 抑制剂的综合评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(8): 989–994. [Li LR, Ruan J, Zhu BL, et al. Comprehensive evaluation of five original dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospitals of China*, 2024, 24(8): 989–994.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.021](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.021).
- 6 Jinbu Y, Sase M, Kashimura K, et al. Oral ulceration due to a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (sitagliptin): report of a case[J]. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*, 2013, 25(2): 164–166. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2012.09.002>.
- 7 Aizawa E, Jinbu Y. Oral ulceration of the left palate induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (sitagliptin): a case report[J]. *Oral Therapeutics and Pharmacology*, 2020, 39(3): 127–131. DOI: [10.11263/jsotp.21.07](https://doi.org/10.11263/jsotp.21.07).
- 8 Sankar P, Jagadeesan S, Ahmed WN. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (Vildagliptin) induced oral mucositis: a case report[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 15(2): 509–511. DOI: [10.1016/j.dsx.2021.02.011](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.011).
- 9 Terry D, Eads AV. Alogliptin induced stomatitis: an adverse drug event case report[J]. *J Pharm Pract*, 2023, 36(6): 1516–1518. DOI: [10.1177/08971900221108721](https://doi.org/10.1177/08971900221108721).
- 10 Verhulst MJL, Loos BG, Gerdes VEA, et al. Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 56. DOI: [10.3389/fendo.2019.00056](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00056).
- 11 Jinbu Y, Demitsu T. Oral ulcerations due to drug medications[J]. *Jpn Dental Sci Rev*, 2014, 50(2): 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2013.12.001>.
- 12 张科, 邵佳, 孙璇, 等. 基于 FAERS 的二肽基肽酶 4 抑制剂相关不良事件信号挖掘 [J]. *中国药房*, 2022, 33(24): 3015–3019. [Zhang K, Shao J, Sun X, et al. Excavation of adverse event signals of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors based on FAERS[J]. *China Pharmacy*, 2022, 33(24): 3015–3019.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2022.24.14](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2022.24.14).
- 13 Gaudin O, Seta V, Alexandre M, et al. Gliptin accountability in mucous membrane pemphigoid induction in 24 out of 313 patients[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1030. DOI: [10.3389/fimmu.2018.01030](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01030).
- 14 Yanai Y, Kori Y, Fujimoto T, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-related bullous pemphigoid diagnosed by oral manifestation[J]. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*, 2023, 35(6): 528–533. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2023.03.007>.
- 15 Klemann 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. DOI: [10.1111/cei.12781](https://doi.org/10.1111/cei.12781).
- 16 Klein BA, Alves FA, de Santana Rodrigues Velho J, et al. Oral manifestations of immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Oral Dis*, 2022, 28(1): 9–22. DOI: [10.1111/odi.13964](https://doi.org/10.1111/odi.13964).

收稿日期: 2025 年 03 月 11 日 修回日期: 2025 年 05 月 19 日

本文编辑: 周璐敏 洗静怡