

引用本文: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.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.09.049.



◇ 药物警戒 ◇

## 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

张科<sup>1</sup>,孙璇<sup>1</sup>,邵佳<sup>2</sup>,袁恒杰<sup>1</sup>,李正翔<sup>1</sup>

作者单位:<sup>1</sup>天津医科大学总医院药剂科,天津300052;<sup>2</sup>天津市第一中心医院药学部,天津300192

通信作者:李正翔,男,主任药师,硕士生导师,研究方向为医院药学,Email:13820893896@163.com

基金项目:天津市自然科学基金项目(20JCQNJC01810);天津市卫生健康科技项目(ZC20212)

**摘要:** **目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库比较5种二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂上市后的关节不良事件的情况。**方法** 检索2006年10月16日至2021年12月31日FAERS数据库中所有DPP-4抑制剂的药品不良事件(ADE)报告数据,筛选出这些报告中与关节有关的不良事件,采用报告比值比(ROR)法对关节不良事件报告进行分析。**结果** 最终得到阿格列汀3份,利格列汀186份,沙格列汀119份,西格列汀1396份,维格列汀87份ADE报告。这些报告中女性多于男性,主要集中于>50~75岁年龄段病人,且美国地区的上报数最多,这些报告中(除阿格列汀外)以关节痛和关节肿胀上报数最多。经ROR法检测发现,仅关节痛(ROR=1.391)、关节肿胀(ROR=1.346)、多关节炎(ROR=2.321)在西格列汀中出现可疑信号,其他DPP-4抑制剂未检测出关节不良事件的可疑信号。**结论** 虽然5种DPP-4抑制剂上市后的关节不良事件报告数量相对较少,而且经ROR法检测仅在西格列汀中发现可疑信号;但在临床使用这类药物时,如果出现严重和持续性的关节不良事件,应考虑将其视为可能的原因,同时医务人员应考虑终止该类药物的治疗,避免对病人造成损害。

**关键词:** 二肽基肽酶IV抑制剂; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库; 关节不良事件; 关节痛; 报告比值比

### Postmarketing study on joint adverse events of five dipeptidyl peptidase IV inhibitors based on the FAERS database

ZHANG Ke<sup>1</sup>,SUN Xuan<sup>1</sup>,SHAO Jia<sup>2</sup>,YUAN Hengjie<sup>1</sup>,LI Zhengxiang<sup>1</sup>

Author Affiliations:<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China;

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

**Abstract:** **Objective** Comparison of postmarketing joint adverse events for five dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitors based on the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database.**Methods** Adverse drug event (ADE) report data for all DPP-4 inhibitors in the FAERS database from October 16, 2006, to December 31, 2021, were retrieved, and reported joint-related adverse events were screened using the reported odds ratio (ROR).**Results** Finally, 3 reports of alogliptin, 186 of linagliptin, 119 of saxagliptin, 1396 of sitagliptin and 87 of vildagliptin were obtained. There are more women than men in these reports, mainly concentrated in patients >50-75 years old, and the United States has the largest number of reports. Among these reports (except alogliptin), joint pain and joint swelling are reported the most. It was found by the ROR method that only joint pain (ROR=1.391), joint swelling (ROR=1.346) and polyarthritis (ROR=2.321) had suspicious signals in sitagliptin, and other DPP-4 inhibitors did not detect suspicious signals of joint adverse events.**Conclusion** Although the number of reports of postmarketing joint adverse events for five DPP-4 inhibitors was relatively small and only suspicious signals were found in sitagliptin by the ROR method; when these drugs are used clinically, serious and persistent joint adverse events should be considered as possible causes, and medical staff should consider terminating the treatment of such drugs to avoid harm to the patient.

**Key words:** Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; FAERS database; Joint adverse events; Arthralgia; Report odds ratio

药物引起的关节疾病,例如关节痛、关节炎和关节肿胀等,经常在药物不良事件报告和药品说明书中提及。然而,在实际治疗过程中往往很难确定是否由药物导致的这些症状的发生<sup>[1]</sup>。药物引起的关节疾病会影响病人生活质量,甚至导致恐惧、焦

虑、抑郁或易怒情绪的产生,给病人带来心理压力,影响原发性疾病的治疗。因此,在药物的临床使用中应充分重视与药物有关的关节疾病。T细胞表面抗原CD26,也称二肽基肽酶IV(DPP-4),是一种在人类免疫系统细胞和肌肉细胞中表达的酶。DPP-4

抑制剂可以通过选择性抑制 DPP-4 酶的活性来降低血糖<sup>[2]</sup>。自 2006 年首款 DPP-4 抑制剂上市以来,该药已广泛用于 2 型糖尿病的治疗<sup>[3]</sup>。DPP-4 抑制剂的降糖的疗效与抑制 DPP-4 活性的能力直接相关,并由其保护性底物肠促胰岛素(GIP)和胰高血糖素样肽 1(GLP-1)介导。它可以防止肠促胰岛素被 DPP-4 酶水解,从而升高血浆内活性 GLP-1 和 GIP 水平来增加胰岛素的释放并降低胰高血糖素水平,此作用与葡萄糖呈依赖性,且不易诱发低血糖和增加体重,故 DPP-4 抑制剂发生低血糖的风险非常低<sup>[4]</sup>。但是 2015 年 8 月,美国食品药品监督管理局警告称,DPP-4 抑制剂可能会导致严重的关节疼痛,使用 DPP-4 抑制剂与炎症疾病和关节炎/关节疼痛的风险增加有关,可能出现在病人服用的第 1 天或数年之后不等。病人在停用 DPP-4 抑制剂后 1 个月左右症状即可消失,但在换了一种 DPP-4 抑制剂后,关节疼痛再次出现甚至可能加重<sup>[5]</sup>。

药品不良事件(ADE)是指药物治疗过程中所发生的任何不幸的医疗卫生事件,而其不一定与药物治疗有因果关系。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)是一个免费公开的用于收集药品上市后药物不良事件信息的自发呈报数据库,常用于开展药物不良事件的信号挖掘研究<sup>[6]</sup>。DPP-4 抑制剂上市多年,但是目前仅有基于 FAERS 数据库对于 DPP-4 抑制剂的大疱性类天疱疮<sup>[7]</sup>、肌病<sup>[8]</sup>、心力衰竭<sup>[9]</sup>、静脉血栓栓塞<sup>[10]</sup>等不良事件的研究报道,还没有对其关节不良事件相关研究。本研究应用 FAERS 数据库,采用特定的信号挖掘方法,即报告比值比(ROR)法对 5 种 DPP-4 抑制剂的关节不良事件进行信号挖掘和分析,为该类药物的临床安全使用提供依据<sup>[11]</sup>。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源** 本研究以“阿格列汀”“利格列汀”“沙格列汀”“西格列汀”“维格列汀”为目标药物,以“anagliptin”“linagliptin”“saxagliptin”“sitagliptin”“vildagliptin”为检索词,时间设定为 2006 年 10 月 16 日至 2021 年 12 月 31 日。使用 Web 的查询工具 OpenVigil 2.1 获取 FAERS 数据库中所有 DPP-4 抑制剂的不良事件报告,其中含有以上 5 种 DPP-4 抑制剂的复合制剂也纳入研究,例如:西格列汀/艾格列净、利格列汀/恩格列净、二甲双胍/利格列汀、二甲双胍/沙格列汀、二甲双胍/维格列汀、二甲双胍/西格列汀。

**1.2 数据处理** 从“1.1”得到的数据中筛选所有涉及“关节”的不良事件,同时报告的 Role code 设定为“Primary Suspect Drug”“Secondary Suspect Drug”“Concomitant”。由于 FAERS 数据存在许多局限性,

包括重复和不完整的报告,报告不能确定因果关系,报告中的信息未经来源核实,发生率无法确定,一份报告也可能包含多种药物和多种药物不良反应(ADR)。因此,需要对数据进行处理,包括排除重复、非药物及药物名称不确定的报告。收集纳入研究的报告中对应的基本信息,包括上报年份、病人性别和年龄、呈报国家等。

**1.3 信号检测方法** 目前常用的 ADR 信号检测方法主要为比值失衡法,ROR 是比值失衡法中最常用的一种 ADR 信号挖掘的方法,其灵敏度较高,且能消除较多偏倚,计算过程使用四格表法<sup>[12-13]</sup>。当 ADR 报告数 $\geq 3$ ,且 ROR 的 95%CI 下限 $>1$ 时,即生成一个可疑信号,ROR 值的大小表示药物与 ADR 之间的关联性强弱。本研究采取 ROR 法对 DPP-4 抑制剂的关节不良事件信号进行分析。

## 2 结果

### 2.1 关节不良事件报告的基本信息

**2.1.1 关节不良事件报告的年度分布情况** 2007—2021 年 FAERS 数据库共报告了使用 DPP-4 抑制剂的病人伴随关节不良事件共 1 791 份。首个 DPP-4 抑制剂是默沙东于 2006 年 10 月 17 日在美国上市的磷酸西格列汀(商品名:捷诺维),上市后 1 年共计上报了 68 份关节不良事件报告。此后 2007—2010 年关节不良事件报告份数比较平稳,2011 年达到了 99 份,此后报告份数有一定的波动。2015 年时增加趋势比较明显,报告数达到了 188 份,此后在 2019 年报告数达到最多为 203 份。1 791 份使用 DPP-4 抑制剂伴随关节的报告中,阿格列汀 3 份,利格列汀 186 份,沙格列汀 119 份,西格列汀 1 396 份,维格列汀 87 份,其中西格列汀的关节不良事件报告数约占所有报告的 77.95%,阿格列汀的关节不良事件报告数最少,可能的原因与其上市时间短和上市后使用该药治疗的病人数量较少以及该药本身的关节不良事件较少有关。见表 1。

**2.1.2 关节不良事件报告的病人和呈报国家情况** 在 1 791 份 DPP-4 抑制剂的关节不良事件的报告中,排除 151 份(占 8.43%)未注明病人性别的报告,其余报告中女性(929 份,占 51.87%)多于男性(711 份,占 39.70%)。关节不良事件报告病人的年龄分布(年龄缺失的报告除外),30~50 岁的报告数约占总数的 8.93%, $>50\sim 75$  岁的报告数约占总数的 40.82%。关节不良事件报告主要呈报国家数据分析结果如下(未知者除外):美国 1069 份(59.69%),加拿大 266 份(14.85%),两国呈报数量合计占比 74.54%。见表 2。

**2.2 DPP-4 抑制剂关节不良事件情况** DPP-4 抑

表1 2007—2021年5种二肽基肽酶Ⅳ(DDP-4)抑制剂  
关节不良事件报告1 791份的年度分布情况/份

| 年份   | 药物名称 |      |      |       |      | 合计    |
|------|------|------|------|-------|------|-------|
|      | 阿格列汀 | 利格列汀 | 沙格列汀 | 西格列汀  | 维格列汀 |       |
| 2007 | 0    | 0    | 0    | 68    | 0    | 68    |
| 2008 | 0    | 0    | 0    | 53    | 0    | 53    |
| 2009 | 0    | 0    | 0    | 61    | 0    | 61    |
| 2010 | 0    | 0    | 9    | 41    | 0    | 50    |
| 2011 | 0    | 1    | 22   | 76    | 0    | 99    |
| 2012 | 0    | 9    | 8    | 77    | 0    | 94    |
| 2013 | 0    | 5    | 3    | 50    | 2    | 60    |
| 2014 | 0    | 3    | 11   | 66    | 3    | 83    |
| 2015 | 0    | 17   | 16   | 150   | 5    | 188   |
| 2016 | 1    | 23   | 17   | 120   | 5    | 166   |
| 2017 | 2    | 12   | 8    | 153   | 4    | 179   |
| 2018 | 0    | 26   | 9    | 138   | 20   | 193   |
| 2019 | 0    | 31   | 8    | 156   | 8    | 203   |
| 2020 | 0    | 22   | 3    | 110   | 25   | 160   |
| 2021 | 0    | 37   | 5    | 77    | 15   | 134   |
| 合计   | 3    | 186  | 119  | 1 396 | 87   | 1 791 |
| 年均份数 | 0.5  | 16.9 | 9.9  | 93.1  | 8.7  | 119.4 |

制剂的关节不良事件按照国际医学用语词典(Med-DRA, 24.0版)中的首选术语进行分类统计,结果显示5种DPP-4抑制剂关节不良事件的类型和数量存在一定的差异,见表3。这些关节不良事件中阿格列汀上报份数最少,主要类型为类风湿性关节炎和

多关节炎;利格列汀主要类型为关节痛、关节肿胀和类风湿性关节炎,占该药关节不良事件报告总数的91.40%;沙格列汀主要类型为关节痛、关节肿胀、关节刚度、类风湿性关节炎,占该药关节不良事件报告总数的93.28%;维格列汀主要类型为关节痛、关节肿胀和类风湿性关节炎,占该药关节不良事件报告总数的93.28%;西格列汀的关节不良事件上报份数最多,所涉及的种类也最多,主要为关节痛、关节肿胀、类风湿性关节炎、关节刚度和关节损伤等。同时由表中可知除阿格列汀外其余4种DPP-4抑制剂的关节不良事件中均包括关节痛、关节肿胀和类风湿性关节炎。

**2.3 主要关节不良事件信号检测结果比较** 采用ROR法对5种DPP-4抑制剂的主要关节不良事件进行信号检测。以阿格列汀的类风湿性关节炎不良反应的ROR计算为例:通过OpenVigil 2.1获取研究时间范围内的FAERS中阿格列汀的不良事件报告数据,统计汇总后得到阿格列汀的类风湿性关节炎不良反应的数量为2例,其他不良反应数量为34 890例;其他药物类风湿性关节炎不良反应的数量为84例,其他不良反应数量为9 182 205例。按照ROR计算公式,得到ROR值为6.266[95%CI:(1.542,25.471)]。可疑信号按照ADR报告数≥3,且ROR的95%CI下限>1的条件进行筛选,结果显示:仅关节痛、关节肿胀、多关节炎在西格列汀中出现

表2 5种二肽基肽酶Ⅳ(DDP-4)抑制剂关节不良事件报告1 791份的基本情况

| 类别      | 阿格列汀(n=3) |        | 利格列汀(n=186) |       | 沙格列汀(n=119) |       | 西格列汀(n=1 396) |       | 维格列汀(n=87) |       | 合计   |       |
|---------|-----------|--------|-------------|-------|-------------|-------|---------------|-------|------------|-------|------|-------|
|         | 份数        | 占比/%   | 份数          | 占比/%  | 份数          | 占比/%  | 份数            | 占比/%  | 份数         | 占比/%  | 份数   | 占比/%  |
| 性别      |           |        |             |       |             |       |               |       |            |       |      |       |
| 女性      | 3         | 100.00 | 73          | 39.25 | 58          | 48.74 | 750           | 53.72 | 45         | 51.72 | 929  | 51.87 |
| 男性      | 0         | 0.00   | 98          | 52.69 | 35          | 29.41 | 537           | 38.47 | 41         | 47.13 | 711  | 39.70 |
| 未知      | 0         | 0.00   | 15          | 8.06  | 26          | 21.85 | 109           | 7.81  | 1          | 1.15  | 151  | 8.43  |
| 年龄      |           |        |             |       |             |       |               |       |            |       |      |       |
| <30岁    | 0         | 0.00   | 0           | 0.00  | 0           | 0.00  | 2             | 0.14  | 0          | 0.00  | 2    | 0.11  |
| 30~50岁  | 0         | 0.00   | 21          | 11.29 | 8           | 6.72  | 111           | 7.95  | 20         | 22.99 | 160  | 8.93  |
| >50~75岁 | 3         | 100.00 | 78          | 41.94 | 47          | 39.50 | 569           | 40.76 | 34         | 39.08 | 731  | 40.82 |
| >75岁    | 0         | 0.00   | 16          | 8.60  | 11          | 9.24  | 114           | 8.17  | 6          | 6.90  | 147  | 8.21  |
| 未知      | 0         | 0.00   | 71          | 38.17 | 53          | 94.64 | 600           | 42.98 | 27         | 31.03 | 751  | 41.93 |
| 上报国家    |           |        |             |       |             |       |               |       |            |       |      |       |
| 美国      | 0         | 0.00   | 109         | 58.60 | 97          | 81.51 | 863           | 61.82 | 0          | 0.00  | 1069 | 59.69 |
| 加拿大     | 0         | 0.00   | 34          | 18.28 | 6           | 5.04  | 226           | 16.19 | 0          | 0.00  | 266  | 14.85 |
| 英国      | 0         | 0.00   | 19          | 10.22 | 0           | 0.00  | 34            | 2.44  | 0          | 0.00  | 53   | 2.96  |
| 澳大利亚    | 0         | 0.00   | 2           | 1.08  | 0           | 0.00  | 1             | 0.07  | 0          | 0.00  | 3    | 0.17  |
| 韩国      | 0         | 0.00   | 2           | 1.08  | 0           | 0.00  | 0             | 0.00  | 1          | 1.15  | 3    | 0.17  |
| 日本      | 3         | 100.00 | 4           | 2.15  | 1           | 0.84  | 69            | 4.94  | 21         | 24.14 | 98   | 5.47  |
| 其他      | 0         | 0.00   | 11          | 5.91  | 6           | 5.04  | 172           | 12.32 | 34         | 39.08 | 223  | 12.45 |
| 未知      | 0         | 0.00   | 5           | 2.69  | 9           | 7.56  | 31            | 2.22  | 31         | 35.63 | 76   | 4.24  |



表3 5种二肽基肽酶Ⅳ(DPP-4)抑制剂关节不良事件报告1 791份情况

| 药物名称 | 份数    | 关节不良事件名称(份数)                                                                                                                                          |
|------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 阿格列汀 | 3     | 类风湿性关节炎(2),多关节炎(1)                                                                                                                                    |
| 利格列汀 | 186   | 关节痛(112),关节肿胀(39),类风湿性关节炎(19),关节损伤(5),关节刚度(5),多关节炎(3),关节活动度降低(2),关节脱位(1)                                                                              |
| 沙格列汀 | 119   | 关节痛(78),关节肿胀(19),关节刚度(9),类风湿性关节炎(5),关节损伤(3),颞下颌关节综合征(2),多关节炎(2),关节置换术(1)                                                                              |
| 西格列汀 | 1 396 | 关节痛(895),关节肿胀(237),类风湿性关节炎(168),关节刚度(34),关节损伤(23),多关节炎(18),关节脱位(4),颞下颌关节综合征(4),关节置换术(3),关节手术(2),关节活动度降低(2),关节破坏(2),关节积液(1),关节不稳定(1),关节锁(1),小面关节症候群(1) |
| 维格列汀 | 87    | 关节痛(67),关节肿胀(10),类风湿性关节炎(5),关节脱位(2),关节损伤(3)                                                                                                           |

可疑信号;同时西格列汀的药品说明书中有使用期间可能出现关节痛的风险警示,而对于关节肿胀、多关节炎未出现在说明书中。见表4。

### 3 讨论

**3.1 DPP-4抑制剂国内使用情况** 自2009年9月首个DPP-4抑制剂西格列汀进入国内市场以来,该类药物在我国降糖药市场占据举足轻重的地位。根据国内7个城市87家样本医院的数据,2014年1月至2018年12月样本医院DPP-4抑制剂销售额为1 642.81万元。排名前3位产品为西格列汀销售额为828.63万元、沙格列汀销售额为393.12万元、维格列汀销售额为188.15万元,市场份额分别为50.44%、23.93%和11.45%<sup>[14]</sup>。其中,西格列汀占DPP-4抑制剂一半以上的市场份额,其他产品较同期也都保持较高的增长速度,由于该类药物的巨大市场潜力使得国内各大厂家争相效仿。

**3.2 DPP-4抑制剂关节不良事件发生的可能机制** 随着DPP-4抑制剂的广泛应用,使用该类药物的病人发生关节不良事件的报道越来越多。2015年国家食品药品监督管理总局也发布警示:DPP-4抑制药可能会引起关节痛,严重时致残,关节痛开

始出现的时间不等,可为用药第1天至用药后数年;通常停药后1个月内症状缓解,重新开始使用同一药物或其他DPP-4抑制药后,部分病人再次出现重度关节痛<sup>[15]</sup>。目前,发生严重关节疼痛最多的是西格列汀,可能与其是第一个上市的DPP-4抑制药且应用最广泛有关。研究显示,DPP-4抑制剂诱发关节炎的病理生理学可能与其药理作用机制有关<sup>[16]</sup>。血浆DPP-4水平与血浆C反应蛋白(CRP)水平呈负相关,与骨关节炎病人相比,类风湿关节炎(RA)病人血浆DPP-4水平降低<sup>[17]</sup>。同时,除了GLP-1之外,DPP-4酶还可以降解几种细胞因子,包括参与RA诱导的促炎性趋化因子-干细胞衍生因子-1(SDF1)、胰高血糖素超家族、激素等。此外,抑制DPP-4酶不仅增加了SDF-1的表达,还增加了RA滑膜成纤维细胞中基质金属蛋白酶(MMP)-1和MMP-3的表达,从而加重RA病人的关节炎症<sup>[16]</sup>。在临床中除了考虑DPP-4抑制剂和关节不良事件的关联,还应考虑到糖尿病与骨关节炎相关性。2015年发表的一项糖尿病与骨关节炎之间关系的系统文献综述和荟萃分析显示,糖尿病与自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎)有关<sup>[18]</sup>。这种相关性可能与体内炎性介质

表4 5种二肽基肽酶Ⅳ(DPP-4)抑制剂主要关节不良事件报告1 791份信号检测结果

| 关节不良事件名称 | 阿格列汀 |                           | 利格列汀 |                        | 沙格列汀 |                        | 西格列汀 |                        | 维格列汀 |                        |
|----------|------|---------------------------|------|------------------------|------|------------------------|------|------------------------|------|------------------------|
|          | 份数   | ROR 95%CI                 | 份数   | ROR 95%CI              | 份数   | ROR 95%CI              | 份数   | ROR 95%CI              | 份数   | ROR 95%CI              |
| 关节痛      | 0    |                           | 112  | 0.861<br>(0.715,1.038) | 78   | 0.896<br>(0.717,1.121) | 895  | 1.391<br>(1.302,1.487) | 67   | 1.138<br>(0.894,1.448) |
| 关节肿胀     | 0    |                           | 39   | 1.100<br>(0.803,1.507) | 19   | 0.801<br>(0.510,1.257) | 237  | 1.346<br>(1.184,1.530) | 10   | 0.622<br>(0.334,1.157) |
| 类风湿性关节炎  | 2    | 6.266<br>(1.542,25.471)   | 19   | 0.578<br>(0.368,0.906) | 5    | 1.548<br>(0.805,2.977) | 168  | 1.027<br>(0.882,1.196) | 5    | 0.336<br>(0.140,0.807) |
| 关节刚度     | 0    |                           | 5    | 0.574<br>(0.239,1.379) | 9    | 0.227<br>(0.095,0.547) | 34   | 0.784<br>(0.559,1.097) | 0    |                        |
| 关节损伤     | 0    |                           | 5    | 0.742<br>(0.309,1.784) | 3    | 0.667<br>(0.215,2.068) | 23   | 0.686<br>(0.455,1.033) | 3    | 0.985<br>(0.317,3.055) |
| 多关节炎     | 1    | 65.194<br>(9.071,468.157) | 3    | 1.920<br>(0.618,5.958) | 2    | 1.914<br>(0.478,7.660) | 18   | 2.321<br>(1.459,3.694) | 0    |                        |

CRP、白细胞介素-6和肿瘤坏死因子的水平有关<sup>[16]</sup>。

**3.3 研究结论** 本研究基于FAERS数据库对5种DPP-4抑制剂的关节不良事件进行信号挖掘分析, 研究结果显示: 仅关节痛、关节肿胀、多关节炎在西格列汀中出现可疑信号。同时西格列汀的药品说明书中有关于使用期间可能出现关节痛的风险警示, 而对于关节肿胀、多关节炎未出现在说明书中。因此, 对于接受这些药物治疗的病人进行随访是非常重要的。具体来说, 这些不良事件发生率相对较低, 通常在易感病人中才会出现; 因此, 对易感的病人医务人员应仔细随访。服用DPP-4抑制剂的病人如果出现严重和持续的关节疼痛, 应立刻与医生联系。医生应考虑DPP-4抑制剂是导致严重关节疼痛的一个可能因素, 在适当的情况下, 建议病人停止用药。同时, 对于这类药物监管机构应加强不良反应监测, 及时更新药物不良事件数据, 为药物的临床安全使用提供保障。

**3.4 研究的不足** 美国FAERS数据库收集了超过千万份药物不良事件报告, 数据信息量极大, 可有效用于药品上市后安全性风险监测及评价<sup>[19]</sup>。本研究基于FAERS数据库对5种DPP-4抑制剂的关节不良事件进行信号挖掘分析, 但本研究也存在一定的局限性。Web的查询工具OpenVigil为医生和药剂师提供了一个直观的访问FAERS药物警戒数据的方法。它提供了自定义用户界面, 以解决常见的临床问题<sup>[20]</sup>。本研究使用该工具获取FAERS数据库中的数据进行分析, 通过这种方法得到药物警戒的结果原则上不能证明药物和不良事件的关联性。常见的临床实践目标是尽可能减少对病人的潜在损害, 通过OpenVigil进行研究发现的任何信号, 虽然有些不完善, 但可以用于提示后期进一步药物研究。

### 参考文献

- [1] ZUFFEREY P. Drug-induced iatrogenic arthropathies [J]. Rev Med Suisse, 2017, 13(553): 559-564.
- [2] SAYINER ZA, OKYAR B, KISACIK B, et al. DPP-4 inhibitors increase the incidence of arthritis/arthritis but do not affect autoimmunity [J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2018, 14(4): 473-476.
- [3] DEACON CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(11): 642-653.
- [4] 王天洋. 磷酸西格列汀用于2型糖尿病治疗的临床研究[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(5): 733-734.
- [5] 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, 2015, 12(11): 701-704.
- [6] 孔金霞, 白雪霏, 谢昊, 等. 基于FAERS的非索非那定药品不良反应信号挖掘研究[J]. 中南药学, 2020, 18(7): 1137-1142.
- [7] 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.
- [8] ANTONAZZO IC, POLUZZI E, FORCESI E, et al. Myopathy with DPP-4 inhibitors and statins in the real world: investigating the likelihood of drug-drug interactions through the FDA adverse event reporting system [J]. Acta Diabetologica, 2020, 57(1): 71-80.
- [9] FADINI GP, SARANGDHAR M, AVOGARO A. Pharmacovigilance evaluation of the association between DPP-4 inhibitors and heart failure: stimulated reporting and moderation by drug interactions [J]. Diabetes Therapy, 2018, 9(2): 851-861.
- [10] LU W, SUN S, WEI J, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of venous thromboembolism: data mining of FDA adverse event reporting system [J]. Int J Clin Pharm, 2020, 42(5): 1364-1368.
- [11] VERDEN A, DIMBIL M, KYLE R, et al. Analysis of spontaneous postmarket case reports submitted to the FDA regarding thromboembolic adverse events and JAK inhibitors [J]. Drug Saf, 2018, 41(4): 357-361.
- [12] TIAN X, YAO Y, HE G, et al. Systematic analysis of safety profile for darunavir and its boosted agents using data mining in the FDA Adverse Event Reporting System database [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 12438.
- [13] 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.
- [14] 周洋, 石秀锦, 彭文星, 等. 2014—2018年我国七城市二肽基肽酶IV抑制剂和胰高血糖素样肽1受体激动剂及钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂使用情况调查[J]. 中国医药, 2020, 15(1): 130-134.
- [15] 黄文辉, 张亚坤, 侯幸赞, 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.
- [16] 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(5): 401-407.
- [17] OSPALT C, MERTENS JC, JUNGEL A, et al. Inhibition of fibroblast activation protein and dipeptidylpeptidase 4 increases cartilage invasion by rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(5): 1224-1235.
- [18] LOUATI K, VIDAL C, BERENBAUM F, et al. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis [J/OL]. RMD Open, 2015, 1(1): e000077. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000077.
- [19] 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.
- [20] RUWEN B, LEOCADIE VH, THOMAS H, et al. OpenVigil FDA - Inspection of U.S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157753. DOI: 10.1371/journal.pone.0157753.

(收稿日期: 2022-03-10, 修回日期: 2022-04-13)