

# SGLT2抑制剂不良反应信号的挖掘与评价<sup>△</sup>

郑淑芬<sup>1,2\*</sup>, 钟诗龙<sup>1,2#</sup> (1.南方医科大学药学院, 广州 510515; 2.广东省人民医院药学部, 广州 510080)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)08-0986-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.08.15

**摘要** 目的:挖掘和评价钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂卡格列净、达格列净、恩格列净上市后的不良反应(ADR)信号,为临床合理用药提供参考。方法:采用比例报告比法(PRR)和报告比值比法(ROR)对2013年第2季度至2020年第3季度美国FDA不良事件报告系统自发呈报系统中接收的卡格列净、达格列净、恩格列净等3种SGLT2抑制剂的ADR进行信号挖掘,分析ADR报告中对应患者的基本信息(包括性别、年龄、上报年份、上报国家、严重ADR)和安全警告信号。结果:收集到的6 029 375份ADR报告中,SGLT2抑制剂为伴随和怀疑药物的ADR报告有43 807份,其中卡格列净ADR报告19 301份、达格列净ADR报告10 960份、恩格列净ADR报告13 546份。除性别未知和年龄缺失的ADR报告外,纳入报告患者的性别分布均衡,主要集中在50~75岁范围内,上报年份主要在2018年,主要上报国家为美国,以“住院或住院时间延长”为主要的严重ADR。共挖掘得到ADR信号573个,累及系统26个,主要集中在代谢与营养类疾病、内分泌失调、肾脏及泌尿系统疾病、感染及侵袭类疾病等方面。卡格列净、达格列净、恩格列净ADR频数排序前10位的主要ADR信号共14个,达格列净、恩格列净的ADR信号中强度最强的信号都依次为酮症酸中毒(PRR值分别为119.64、140.11,ROR值的95%CI下限分别为148.28、178.78)和真菌感染(PRR值分别为47.76、34.77,ROR值的95%CI下限分别为50.69、36.28);而卡格列净除上述2个信号较强外,截趾(PRR值为489.79,ROR值的95%CI下限为520.15)和骨髓炎(PRR值为61.42,ROR值的95%CI下限为65.38)的信号也较强。结论:SGLT2抑制剂在代谢与营养类疾病、内分泌失调、肾脏及泌尿系统疾病、感染及侵袭类疾病方面的安全风险较高。达格列净、卡格列净、恩格列净易引起酮症酸中毒、真菌感染等ADR,卡格列净还易引起截趾、骨髓炎等ADR。

**关键词** 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂;卡格列净;达格列净;恩格列净;数据挖掘;不良事件报告系统;不良反应信号

## Excavation and Evaluation of ADR Signals of SGLT2 Inhibitors

ZHENG Shufen<sup>1,2</sup>, ZHONG Shilong<sup>1,2</sup> (1. College of Pharmacy, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Dept. of Pharmacy, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To excavate and evaluate ADR signals of SGLT2 inhibitors as canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: The proportional reporting ratio (PRR) and reporting odds ratio (ROR) were used to find the adverse drug reactions (ADR) signal of SGLT2 inhibitors as canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin from the second quarter of 2013 to the third quarter of 2020 in the US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). The basic information (including gender, age, reporting year, reporting country, severe ADR) and safety warning signals of corresponding patients in ADR report were analyzed. RESULTS: Among 6 029 375 ADR reports, SGLT2 inhibitors of 43 807 ADR reports were concomitant and suspected drugs; there were 19 301 ADR reports of canagliflozin, 10 960 ADR reports of dapagliflozin, 13 546 ADR reports of empagliflozin. Except for the ADR patients with unknown gender and missing age, the gender distribution of the included reports was balanced, mainly in the range of 50-75 years old. The reporting year was mainly in 2018, and the main reporting country was the United States, with "hospitalization or prolonged hospitalization" as the main serious ADR. A total of 573 ADR signals were obtained, involving 26 systems, mainly focusing on metabolic and nutritional diseases, endocrine disorders, kidney and urinary system disease, infection and invasion diseases, etc. The results showed that there were 14 main ADR signals in the top 10 ADR of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin. The strongest ADR signals of dapagliflozin and empagliflozin were ketoacidosis (PRR=119.64/140.11, 95% CI lower limit of ROR=148.28/178.78) and fungal infection (PRR=47.76/34.77, 95% CI lower limit of ROR=50.69/36.28); except above signals in addition, toe amputation (PRR=489.79, 95% CI lower limit of ROR=520.15) and osteomyelitis (PRR=61.42, 95% CI lower limit of ROR=65.38) were strong in the ADR signals of canagliflozin. CONCLUSIONS: SGLT2 inhibitors have a higher security risk in metabolic and nutritional diseases, endocrine disorders, kidney and urinary system, and infection and intrusion diseases.

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81872934);广东省重点领域研发计划项目“精准医学与干细胞”专项(No.2019B020229003)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。E-mail:2631677075@qq.com

# 通信作者:研究员,博士生导师。研究方向:临床药理学、药物基因组学、药物代谢。电话:020-83827812-51157。E-mail:zhongsl@hotmail.com

Dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin are prone to cause ADR such as ketoacidosis and fungal infection, while canagliflozin is easy to cause ADRs such as toe amputation and osteomyelitis.

**KEYWORDS** SGLT2 inhibitors; Canagliflozin; Dapagliflozin; Empagliflozin; Data mining; ADR reporting system; ADR signal

钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂是一类新型的抗糖尿病药,是通过抑制SGLT2在肾脏的表达、减少肾脏对葡萄糖的重吸收,使过量的葡萄糖从尿液中排出,从而降低患者血浆葡萄糖水平。与其他口服降糖药不同,SGLT2抑制剂的疗效不依赖于对胰岛素分泌或抵抗的改善,只依赖于血糖水平和肾小球滤过率<sup>[1]</sup>。2013年,首种SGLT2抑制剂卡格列净获得美国FDA批准用于治疗2型糖尿病;2017年3月,达格列净在我国获批上市,成为国内第1个上市的SGLT2抑制剂<sup>[2]</sup>。尽管SGLT2抑制剂的试验数据证实其具有整体安全性<sup>[3-6]</sup>,但是随着临床的广泛应用,与其相关的不良反应(ADR)报告日益增多。美国FDA提出,SGLT2抑制剂涉及多方面的安全问题,包括酮症酸中毒、泌尿生殖道感染、尿毒症、急性肾损伤、下肢截肢和骨折等<sup>[7-8]</sup>。因此,严密监测SGLT2抑制剂上市后药品安全性、准确及时发现其ADR至关重要。

药品的上市后监督(PMS)是对上市药品进行临床试验后ADR监测的过程<sup>[9]</sup>。利用自发呈报系统(SRS)进行ADR的信号检测和分析是上市后药物安全监测的主要手段<sup>[10-11]</sup>。为了规范PMS,美国FDA建立了不良事件报告系统(FAERS),以收集来自医疗保健专业人员、患者和制药公司等ADR报告,FAERS数据可公开获得并按季度更新,每季度数据包含7个报告表,涉及人口统计学、药物信息、患者结局和报告来源等数据。目前,我国已批准上市的SGLT2抑制剂主要包括卡格列净、达格列净和恩格列净。由于SGLT2抑制剂在我国上市时间不长,上报至国家药品不良反应监测系统的数据有限。基于此,本研究通过数据挖掘技术,对FAERS系统中上述药品相关的ADR信号进行分析,探讨SGLT2抑制剂在临床使用中的安全性问题,了解其ADR发生的特点,加强临床医务人员对达格列净、恩格列净和卡格列净相关主要ADR差异性的认知,以期临床合理使用SGLT2抑制剂提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

FAERS数据库中的ADR根据《药事管理医学用语词典》(MedDRA)首选术语(PTs)进行编码。本研究使用开放工具OpenVigil 2.1(<http://openvigil.sourceforge.net/>)查询FAERS数据库。OpenVigil 2.1是FAERS数据库的药物警戒数据提取、清洁、挖掘和分析工具。本研究选取2013年第2季度至2020年第3季度FAERS数据库接收的达格列净、恩格列净和卡格列净的ADR报告。

### 1.2 数据处理

本研究以“达格列净”“卡格列净”“恩格列净”为目标药物,检索药物名称包括“Dapagliflozin”“Canagliflozin”“Empagliflozin”,依次限定目标药物的通用名为“Forxiga”“Invokana”“Jardiance”并进行复合检索,得到目标药物为怀疑(含首要怀疑、次要怀疑)及伴随药物

的ADR报告。排除重复、非药物及药物名称不确定的ADR报告。收集纳入ADR报告中对应患者的基本信息(包括性别、年龄、上报年份、上报国家、严重的ADR)和安全警告信号等。

### 1.3 挖掘方法

现用于药物ADR信号检测的数据挖掘技术主要分为两大类,即频率法和贝叶斯法,其中最常用的频率法包括比例报告比法(PRR)和报告比值比法(ROR),贝叶斯法包括多项伽玛-泊松缩量估计法(MGPS)和贝叶斯置信传播神经网络算法(BCPNN),目前暂无挖掘方法的“金标准”。作为最早出现的ADR信号检测算法,PRR法的应用十分广泛;而ROR法最早应用于荷兰药物警戒中心,该方法计算简单、灵敏度高、结果偏倚少<sup>[11]</sup>。已有研究报道,PRR法和ROR法发现的信号相对较多,MGPS和BCPNN法发现的信号较少<sup>[12]</sup>。基于此,本研究采取PRR法和ROR法对达格列净、卡格列净、恩格列净等3种SGLT2抑制剂的ADR信号进行挖掘。检测标准:(1)报告数≥3例;(2)ROR值的95%置信区间(CI)下限>1;(3)PRR值>2。信号检测计算方法见表1。

表1 信号检测计算方法

Tab 1 The algorithm of signal detection

方法	计算公式	参数
ROR法	$ROR = (a/c)/(b/d) = ad/bc$ $\text{标准误} SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$ $95\% CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$	a为目标药物的目标ADR报告数 b为目标药物其他ADR报告数 c为其他药物的目标ADR报告数 d为其他药物其他ADR报告数
PRR法	$PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $SE(\ln PRR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}}$ $95\% CI = e^{\ln PRR \pm 1.96 \left(\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}\right)}$	

### 1.4 信号分析

本研究按照MedDRA术语对挖掘出的ADR信号进行系统器官分类(SOC),重点针对ADR信号数量最多的累及系统展开分析。另取达格列净、恩格列净和卡格列净信号频数排序前10位的ADR信号,去重后记为SGLT2抑制剂的主要ADR信号。

## 2 结果

### 2.1 SGLT2抑制剂ADR报告基本情况

2013年第2季度至2020年第3季度共收集ADR报告6 029 375份,SGLT2抑制剂为伴随和怀疑药物的ADR报告有43 807份,其中卡格列净、达格列净、恩格列净的ADR报告分别有19 301、10 960、13 546份。排除5 895份报告未注明患者性别外,其余报告患者为女性的有18 612份(占42.49%)、男性19 300份(占44.06%)。ADR报告患者的主要年龄范围为50~75岁。SGLT2抑制剂、卡格列净、达格列净、恩格列净ADR报告上报数量最多的年份分别是2018、2015、2018和2019年,主要上报国家为美国。43 807份ADR报告中,严重的ADR报告有13 325份(占30.42%),以“住院或住院时间延长”为主,详见表2。

表2 SGLT2抑制剂ADR报告的基本情况

Table 2 Basic information of ADR reports of SGLT2 inhibitor

类别	卡格列净		达格列净		恩格列净		合计	
	份数	占比,%	份数	占比,%	份数	占比,%	份数	占比,%
性别								
女性	7 800	40.41	5 198	47.43	5 614	41.44	18 612	42.49
男性	8 201	42.49	4 609	42.05	6 490	47.91	19 300	44.06
未知	3 300	17.10	1 153	10.52	1 442	10.65	5 895	13.46
年龄,岁								
<18	10	0.05	13	0.12	14	0.10	37	0.08
18~<50	2 635	13.65	1 459	13.31	1 468	10.84	5 562	12.70
50~<75	5 913	30.64	3 850	35.13	4 787	35.34	14 550	33.21
≥75	544	2.82	441	4.02	763	5.63	1 748	3.99
缺失	10 199	52.84	5 197	47.42	6 514	48.09	21 910	50.01
发生年份								
2013	121	0.63	13	0.12	1	0.01	135	0.31
2014	474	2.46	850	7.76	48	0.35	1 372	3.13
2015	5 447	28.22	1 582	14.43	471	3.48	7 500	17.12
2016	2 857	14.80	1 520	13.87	1 198	8.84	5 575	12.72
2017	3 973	20.58	1 631	14.88	1 602	11.83	7 206	16.44
2018	3 795	19.66	2 118	19.32	2 910	21.48	8 823	20.13
2019	1 905	9.87	1 932	17.63	4 508	33.28	8 345	19.04
2020	729	3.78	1 314	11.99	2 808	20.73	4 851	11.07
上报国家								
美国	16 531	85.65	5 886	53.70	7 773	57.38	30 190	68.89
日本	1 059	5.49	699	6.38	716	5.29	2 474	5.64
英国	472	2.45	1 044	9.53	738	5.45	2 254	5.14
加拿大	635	3.29	335	3.06	445	3.29	1 415	3.23
其他	604	3.13	2 996	27.34	3 874	28.60	7 474	17.05
严重的ADR								
死亡	278	1.44	258	2.35	215	1.59	751	1.71
危及生命	123	0.64	257	2.34	257	1.90	637	1.45
残疾	176	0.91	102	0.93	134	0.99	412	0.94
住院或住院时间延长	5 284	27.38	2 754	25.13	3 487	25.74	11 525	26.31

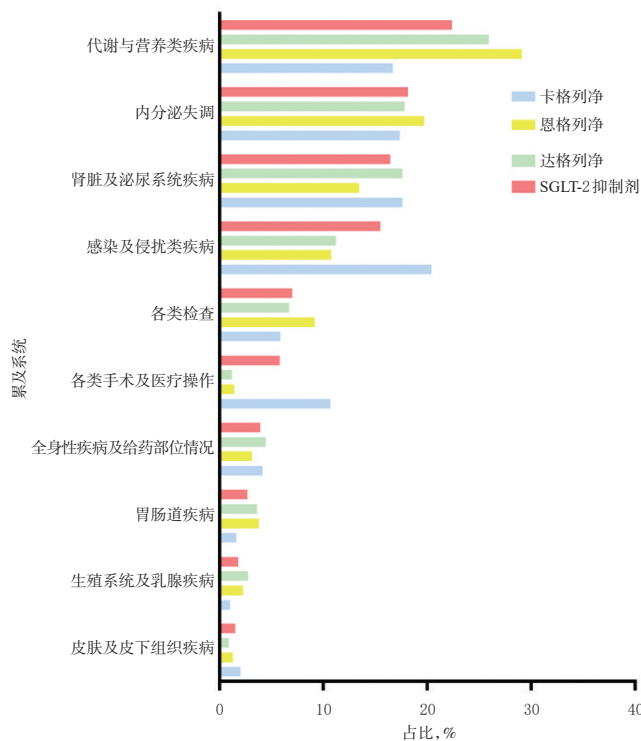


图1 SGLT-2抑制剂ADR信号占比排序前10位的SOC分布

Fig 1 SOC distribution of the top 10 in proportion ranking of ADR signal of SGLT2 inhibitor

例次)和尿路感染(1 493例次)的频数均较高;感染及侵扰类疾病相关ADR中,生殖器感染的信号强度值(PRR值为472.74,ROR值的95%CI下限为386.40)最高,真菌感染的频数(2 273例次)最高,详见表3。

### 2.4 SGLT2抑制剂的主要ADR信号

取达格列净、恩格列净和卡格列净ADR信号频数排序前10位的ADR信号,经去重后得到14个PTs,分别为酮症酸中毒、真菌感染、急性肾损伤、体质量减轻、血糖升高、尿路感染、恶心、骨髓炎、头晕、截趾、脱水、呕吐、腹泻、肾衰竭。其中,达格列净、恩格列净的ADR信号中强度最强的信号都依次为酮症酸中毒(PRR值分别为119.64、140.11,ROR值的95%CI下限分别为148.28、178.78)和真菌感染(PRR值分别为47.76、34.77,ROR值的95%CI下限分别为50.69、36.28);而卡格列净除上述2个信号较强外,截趾(PRR值为489.79,ROR值的95%CI下限为520.15)和骨髓炎(PRR值为61.42,ROR值的95%CI下限为65.38)的信号也较强,详见表4。

### 3 讨论

本研究纳入的43 807份ADR报告中,除5 895份没有注明患者性别外,其余报告患者的性别分布均衡。除21 910份报告缺失患者年龄外,其余报告涉及患者主要集中在50~75岁。通过ROR法及PRR法挖掘到的已上市的3种SGLT2抑制剂达格列净、卡格列净、恩格列净的ADR信号主要累及系统涉及代谢与营养类疾病、内分泌失调、肾脏及泌尿系统疾病、感染及侵扰类疾病等,

### 2.2 SGLT2抑制剂ADR信号挖掘结果

43 807份ADR报告中,经ROR法和PRR法共挖掘得到573个ADR信号,主要累及26个系统。SGLT2抑制剂的ADR信号主要集中在代谢与营养类疾病、内分泌失调、肾脏及泌尿系统疾病、感染及侵扰类疾病等方面,其中恩格列净和达格列净在代谢与营养类疾病的占比最大,而卡格列净的ADR信号主要集中在感染及侵扰类疾病、肾脏及泌尿系统疾病、各类手术及医疗操作等方面,排序前10位ADR信号的SOC分布详见图1。

### 2.3 SGLT2抑制剂ADR报告主要累及系统的ADR信号

由图1可见,SGLT2抑制剂ADR报告主要累及系统涉及代谢与营养类疾病、内分泌失调、肾脏及泌尿系统疾病、感染及侵扰类疾病。代谢与营养类疾病相关ADR中,酮症酸中毒的信号强度值(PRR值为190.91,ROR值的95%CI下限为236.27)和频数(8 444例次)均最高;内分泌失调相关ADR中,糖尿病足感染的信号强度值(PRR值为111.81,ROR值的95%CI下限为99.85)和频数(394例次)均最高;肾脏及泌尿系统疾病相关ADR中,ADR信号强度值差异不大,其中急性肾损伤(1 895

表3 SGLT2抑制剂ADR报告主要累及系统的ADR信号检测结果

Tab 3 ADR signal detection results of main involved system of ADR reports of SGLT2 inhibitors

SOC	ADR信号(PTs)	频数,例次	PRR值	ROR值的95%CI下限	说明书存在情况	
代谢与营养类疾病	酮症酸中毒	8 444	190.91	236.27	是	
	血糖异常	331	9.59	8.65	是	
	代谢性酸中毒	549	8.83	8.20	否	
	高血糖症	343	4.64	4.19	否	
	血糖升高	1 767	4.39	4.32	否	
	乳酸性酸中毒	271	4.23	3.77	否	
	脱水	1 126	4.09	3.92	否	
	低血糖症	426	3.94	3.61	是	
	体质量减轻	1 832	3.66	3.61	否	
	血糖下降	376	3.55	3.23	否	
	高钾血症	232	3.53	3.11	是	
	内分泌失调	糖尿病足感染	394	111.81	99.85	否
		糖尿病性溃疡	117	90.38	72.99	否
		糖尿病控制不力	277	7.62	6.79	否
胰岛素抵抗		17	4.34	2.68	否	
糖尿病昏迷		25	2.29	1.54	否	
糖尿病性神经病		27	2.09	1.43	否	
肾脏及泌尿系统疾病	尿糖	229	14.00	12.31	否	
	多尿	223	13.22	11.60	否	
	尿频	796	9.84	9.31	否	
	急性肾损伤	1 895	7.14	7.09	是	
	尿路感染	1 493	4.84	4.71	是	
	排尿困难	248	3.24	2.87	否	
	血尿	219	2.84	2.50	否	
	肾衰竭	886	2.35	2.22	是	
	感染及侵袭类疾病	285	472.74	386.40	是	
坏疽	546	52.04	47.96	是		
真菌感染	2 273	43.77	44.00	是		
骨髓炎	1 234	22.85	21.94	否		
蜂窝织炎	524	5.16	4.78	否		
败血症	545	2.57	2.38	否		

与SGLT2抑制剂药品说明书记录及用药警示信息基本一致,进一步证实了本研究ADR信号挖掘的可信度。43 807份ADR报告中,频数排名第1位的是酮症酸中毒(8 444例次),其次是真菌感染(2 273例次),提示SGLT2

抑制剂相关性酮症酸中毒及真菌感染应为临床关注的重点。此外,急性肾损伤(1 334例次)、截趾(1 129例次)和骨髓炎(1 187例次)在卡格列净的ADR报告中也多次出现,提示临床在使用该药时还应当重点关注急性肾损伤、截趾、骨髓炎等ADR。

酮症酸中毒是一种需要紧急住院治疗的危及生命的严重疾病<sup>[13]</sup>。一项基于2004年第1季度至2016年第3季度包含2 589例使用SGLT2抑制剂的糖尿病患者酮症酸中毒ADR报告的研究显示,与SGLT2相关的酮症酸中毒可能不限于任何特定的人口统计学或共病亚群,并且可能在SGLT2抑制剂使用的任何时期发生<sup>[14]</sup>。本研究的挖掘结果显示,酮症酸中毒是3种SGLT2抑制剂ADR报告中频数最多、信号强度较强的ADR信号。因此,一方面建议临床在使用SGLT2抑制剂治疗前需考虑患者病史中可能导致酮症酸中毒的因素以降低临床用药风险;另一方面对于已接受SGLT2抑制剂治疗且出现重度代谢性酸中毒症状的患者,应尽快评估是否是酮症酸中毒,如果是需迅速对患者采取对症治疗。

本研究显示,3种SGLT2抑制剂都易引起真菌感染2 273例次。一项回顾性队列研究报告显示,老年患者使用SGLT2抑制剂会在30天内增加其生殖器真菌感染的风险<sup>[15]</sup>。一项来自II b/III期临床试验的安全性数据汇总分析显示,达格列净和安慰剂的ADR和严重的ADR的总体发生率相似,但是达格列净致生殖器感染的发生率高于安慰剂<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,与达格列净和恩格列净相比,急性肾损伤和骨髓炎在卡格列净ADR报告中频数较高,截趾在卡格列净ADR信号中强度最强。一项回顾性队列研究显示,与二甲双胍、磺脲类药物或噻唑烷二酮药物使用者相比,SGLT2抑制剂使用者具有更高的骨髓炎发生率<sup>[17]</sup>。虽然骨髓炎在SGLT2抑制剂药品说明书中并未被收录,但在使用卡格列净时仍需重点关注。2017年5月,美国FDA发布了《关于使用卡格列净导致脚和腿截肢的风险增加的药物安全通报》,该警告基于两项临床试验的证据,在卡格列净产品的标签

表4 SGLT2抑制剂的主要ADR信号的检测结果

Tab 4 The main ADR signal detection results of SGLT2 inhibitors

ADR信号(PTs)	达格列净			卡格列净			恩格列净			频数合计,例次	说明书存在情况
	频数,例次	PRR值	ROR值的95%CI下限	频数,例次	PRR值	ROR值的95%CI下限	频数,例次	PRR值	ROR值的95%CI下限		
酮症酸中毒	2 132	119.64	148.28	3 365	237.13	286.98	2 947	140.11	178.78	8 444	是
真菌感染	648	47.76	50.69	1 041	44.20	46.66	584	34.77	36.28	2 273	是
急性肾损伤	238	3.94	4.01	1 334	11.89	12.69	323	4.26	4.33	1 895	是
体质量减轻	506	4.39	4.55	668	3.25	3.33	658	4.58	4.75	1 832	否
血糖升高	571	6.07	6.35	567	3.42	3.49	629	5.40	5.60	1 767	否
尿路感染	402	5.96	6.14	707	5.83	6.01	384	4.62	4.71	1 493	是
恶心	366	1.03	1.02	493	0.77	0.76	587	1.31	1.32	1 446	否
骨髓炎	15	1.93	1.93	1 187	61.42	65.38	32	2.86	2.86	1 234	否
头晕	291	1.24	1.25	403	0.96	0.95	539	1.81	1.84	1 233	否
截趾	39	19.86	19.92	1 129	489.79	520.15	62	24.19	24.29	1 230	是
脱水	267	4.64	4.73	529	5.05	5.16	330	4.59	4.67	1 126	否
呕吐	273	1.31	1.31	327	0.88	0.87	503	1.90	1.93	1 103	否
腹泻	264	1.05	1.05	351	0.78	0.77	389	1.23	1.23	1 004	否
肾衰竭	95	1.29	1.29	684	4.69	4.82	107	1.16	1.16	886	是

上标注了带框警告<sup>[18]</sup>。卡格列净心血管评估研究(CANVAS)试验结果显示,与安慰剂相比,使用卡格列净的截肢风险显着提高<sup>[19]</sup>。一项队列研究表明,与胰高血糖素样肽1受体激动剂相比,使用SGLT2抑制剂与下肢截肢和糖尿病性酮症酸中毒的风险增加有关,但与当前关注的其他严重的ADR(如骨折、急性肾损伤、严重尿路感染、静脉血栓栓塞症或急性胰腺炎等)无关<sup>[20]</sup>。在两项涉及2型糖尿病和心血管疾病风险较高的患者的临床试验中,与接受安慰剂的患者相比,接受卡格列净治疗的患者发生心血管事件的风险较低,但截肢的风险较高,主要是在脚趾或跖骨位置<sup>[21]</sup>,这与本研究结果趋势一致。

本研究具有一定的局限性,如未考虑药物相互作用及疾病本身对安全信号的影响。除此之外,FAERS数据库属于SRS,数据库中部分ADR报告存在低报漏报、内容不完整等情况<sup>[9]</sup>;同时,PRR法和ROR法检测到的ADR信号只能表明药物与ADR信号有统计学关联,仅具提示作用,明确的因果关系还需要进一步研究和评估。

综上所述,SGLT2抑制剂在代谢与营养类疾病、内分泌失调、肾脏及泌尿系统、感染和侵扰类疾病方面的安全风险较高。达格列净、卡格列净、恩格列净易引起酮症酸中毒、真菌感染等ADR,此外卡格列净还易引起截趾、骨髓炎等ADR。本次研究的结果可促进SGLT2抑制剂药物警戒信号的深入研究,有利于临床合理用药,提高SGLT2抑制剂的安全性。

#### 参考文献

[1] VALLON V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus[J]. *Annu Rev Med*, 2015,66:255-270.

[2] 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.

[3] FIORETTO P, GIACCARI A, SESTI G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2)inhibitor, in diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2015,14:142.

[4] CAHN A, MOSENZON O, WIVIOTT S D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in the elderly: analysis from the DECLARE-TIMI 58 study[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2):468-475.

[5] SCHEEN A J. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs*, 2015,75(1):33-59.

[6] VASILAKOU D, KARAGIANNIS T, ATHANASIADOU E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*,2013,159(4):262-274.

[7] MCGILL J B, SUBRAMANIAN S. Safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(Suppl 1):S45-S52.

[8] ZHOU X, ZHOU Y, LI X, et al. Safety concerns of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 1 diabetes:

a real-world study from the perspective of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System[J]. *Diabetes Obes Metab*,2020,22(11):2204-2206.

[9] ALOMAR M, TAWFIQ A M, HASSAN N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future[J]. *Ther Adv Drug Saf*,2020,11:1-11.

[10] VARALLO F R, PLANETA C S, MASTROIANNI P C. Effectiveness of pharmacovigilance: multifaceted educational intervention related to the knowledge, skills and attitudes of multidisciplinary hospital staff[J]. *Clinics (Sao Paulo)*,2017,72(1):51-57.

[11] 王盼,朱文涛,郭国富,等.药品不良反应信号检测研究现状[J].*中国药房*,2013,24(2):97-100.

[12] 代菲,陈盛新,舒丽蕊,等.5种信号挖掘方法在药物不良反应检测中的分析和应用[J].*中国医院药学杂志*,2012,32(20):1674-1677.

[13] DHATARIYA K K, GLASER N S, CODNER E, et al. Diabetic ketoacidosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2020,6(1):40.

[14] FADINI G P, BONORA B M, AVOGARO A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(8):1385-1389.

[15] LEGA I C, BRONSKILL S E, CAMPITELLI M A, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: a population-based study of older women and men with diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*,2019,21(11):2394-2404.

[16] JABBOUR S, SEUFERT J, SCHEEN A, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase II b/III clinical trials[J]. *Diabetes Obes Metab*,2018,20(3):620-628.

[17] CHANG H Y, SINGH S, MANSOUR O, et al. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes[J]. *Jama Intern Med*,2018,178(9):1190-1198.

[18] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E, et al. Heart disease and stroke statistics: 2020 update: a report from the american heart association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139-e151.

[19] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*,2017,377(7):644-657.

[20] UEDA P, SVANSTRÖM H, MELBYE M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study[J]. *BMJ*,2018,363:k4365.

[21] WATTS N B, BILEZIKIAN J P, USISKIN K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2016,101(1):157-166.

(收稿日期:2020-12-24 修回日期:2021-03-03)  
(编辑:邹丽娟)