

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20210892

· 论 著 ·

SGLT2 抑制剂的生殖毒性：基于美国 FDA 不良事件报告系统的信号挖掘与分析

徐 宵¹, 叶小飞², 周 祥¹, 刘东旭¹, 董子唯¹, 贺 佳^{1,2*}

1. 同济大学医学院, 上海 200092

2. 海军军医大学(第二军医大学)卫生勤务学系军队卫生统计学教研室, 上海 200433

[摘要] **目的** 利用美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 对钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂的生殖系统药物毒性进行全面分析, 挖掘潜在的生殖系统不良事件信号, 以期临床合理用药提供参考。**方法** 采用压缩估计的不相称测定分析, 选取报告比值比法 (ROR) 和成分信息法 (IC) 对 FAERS 中 2013 年第 1 季度至 2021 年第 2 季度有关 SGLT2 抑制剂的数据进行挖掘, 借助重要医疗事件 (IME) 列表筛选出生殖系统 IME。所有的不良事件及 IME 均由《国际医学用语词典》(MedDRA) 24.0 版编码。分析患者的临床特征、预后、信号检测结果及指定不良事件的事件发生时间 (TTO)。**结果** 将 SGLT2 抑制剂作为“首要怀疑”和“次要怀疑”的生殖系统不良事件报告纳入分析, 共获得 2 700 条记录。男性生殖系统不良事件发生频率 (57.59%, 1 555/2 700) 高于女性 (35.70%, 964/2 700), 单药治疗与生殖不良事件的关联强度高于联合用药 (IC 的 95% CI 下限: 1.40 vs 1.21; ROR 的 95% CI 下限: 2.65 vs 2.37)。在单药治疗中共检测出 56 个信号, 出现 8 个强信号和 13 个 IME。常见的生殖系统不良事件是 Fournier 坏疽、生殖器真菌感染、龟头包皮炎等。说明书中未提及的 IME 共 10 个, 包括男性外生殖器蜂窝织炎、乳腺癌、阴茎癌等。**结论** 除了已知的生殖系统不良事件, SGLT2 抑制剂还存在其他重要的生殖系统不良事件信号。不同 SGLT2 抑制剂的生殖毒性存在差异性, 临床医师应充分考量用药的风险与收益, 对严重不良事件进行重点监测。

[关键词] 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 生殖毒性; 不良事件; 美国 FDA 不良事件报告系统; 不相称测定分析

[中图分类号] R 994.11; R 977.6

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-1338(2023)01-0028-10

Reproductive toxicity of SGLT2 inhibitors: signal mining and analysis based on the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

XU Xiao¹, YE Xiao-fei², ZHOU Xiang¹, LIU Dong-xu¹, DONG Zi-wei¹, HE Jia^{1,2*}

1. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China

2. Department of Military Health Statistics, Faculty of Medical Services, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To conduct a comprehensive analysis on the reproductive toxicity of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors and to uncover the potential signals based on the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), hoping to provide references for rational clinical drug use. **Methods** We selected the data from the first quarter of 2013 to the second quarter of 2021 in FAERS to conduct disproportionality analysis. Two approaches, based on statistical shrinkage transform, reported odds ratio (ROR) and information component (IC), were used to evaluate the correlation between SGLT2 inhibitors and reproductive adverse events (AEs). Based on the important medical event (IME) list, we screened the IMEs of reproduction. The definition of AEs and IMEs relied on the preferred terms by the Medical

[收稿日期] 2021-09-08 **[接受日期]** 2022-11-10

[基金项目] 国家自然科学基金(82073671), 上海市公共卫生体系建设三年行动计划学科带头人计划(GWV-10.2-XD22), 上海市卫生和计划生育委员会优秀青年医学人才培养计划(2018YQ47), 上海市公共卫生体系建设三年行动计划优青计划(GWV-10.2-YQ33), 上海市公共卫生体系建设三年行动计划学科建设项目“大数据与人工智能应用”(GWV-10.1-XK05), 军队双重建设项目-03. Supported by National Natural Science Foundation of China (82073671), Leading Talents Plan of Three-Year Action Program for Public Health System Construction of Shanghai (GWV-10.2-XD22), Training Plan for Excellent Young Medical Talents of Municipal Commission of Health and Family Planning of Shanghai (2018YQ47), Excellent Young Scholars Plan of Three-Year Action Program for Public Health System Construction of Shanghai (GWV-10.2-YQ33), “Big Data and Artificial Intelligence” Item of Three-Year Action Program for Public Health System Construction of Shanghai (GWV-10.1-XK05), and Military Key Discipline Construction Project-03.

[作者简介] 徐 宵, 硕士生. E-mail: xuxiaoEmily@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81871441, E-mail: hejia63@yeah.net

Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 24.0. The clinical characteristics of patients, prognosis, signal detection results and time to onset (TTO) for specified AEs were analyzed. **Results** A total of 2 700 records of reproductive AEs were associated with SGLT2 inhibitors, with “primary suspect” and “secondary suspect” used as filters. In general, males were more prone to reproductive AEs, with a much higher proportion than females (57.59% [1 555/2 700] vs 35.70% [964/2 700]). Monotherapy (IC_{025} : 1.40; ROR_{025} : 2.65) was associated with a higher strength of reproductive AEs than the combination (IC_{025} : 1.21; ROR_{025} : 2.37). In monotherapy, a total of 56 signals were detected, with 8 strong signals and 13 IMEs. The common reproductive AEs included Fournier’s gangrene, genital infection fungal, and balanoposthitis. There were 10 IMEs which were not mentioned in the instructions, including male external genital cellulitis, breast cancer, and penile cancer. **Conclusion** In addition to the known reproductive AEs, there remain other important reproductive signals of SGLT2 inhibitors. The reproductive toxicity varies among SGLT2 inhibitors, and clinicians should be reminded to fully consider the risk-benefit balance and prioritize IMEs for surveillance.

[**Key words**] sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors; reproductive toxicity; adverse events; Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; disproportionality analysis

[Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(1): 28-37]

钠-葡萄糖共转运蛋白2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制剂是一类相对较新的口服降糖药, 相比其他口服降糖药, 它在糖尿病重要共病如动脉粥样硬化性心血管疾病、心力衰竭及慢性肾脏病中发挥明显的保护作用。美国糖尿病学会《糖尿病诊疗标准 (2021 年版)》和《中国2型糖尿病防治指南 (2020 年版)》中均将 SGLT2 抑制剂推荐为优选的二联降糖药^[1-2]。目前全球范围内已上市 8 种单药 SGLT2 抑制剂^[3], 其中美国 FDA 批准的有卡格列净 (canagliflozin)、达格列净 (dapagliflozin)、恩格列净 (empagliflozin) 和艾托格列净 (ertugliflozin)。

SGLT2 抑制剂通过选择性地抑制肾小管对葡萄糖的重吸收并增加尿糖的排出降低血糖水平。由于其独特的作用机制, 服用 SGLT2 抑制剂可增加泌尿生殖系统感染的风险, 这也是其最常见的不良事件^[4]。已在说明书中列出的 SGLT2 抑制剂生殖系统不良反应有各种生殖器感染、阴道炎、宫颈炎、阴道瘙痒、前列腺炎、包皮龟头炎等, 以及一种危及生命且极其罕见的会阴坏死性筋膜炎 (Fournier 坏疽)。尽管尚无确切的因果证据, 但基于病例报告或数据库的药物安全性研究均显示 Fournier 坏疽的发生与 SGLT2 抑制剂存在关联^[5-8], 且 FDA 于 2018 年也发布了关于 Fournier 坏疽的黑盒警告。虽然既往研究已对 SGLT2 抑制剂相关的 Fournier 坏疽或生殖器感染进行了分析, 但大多是以单个或部分生殖系统不良事件为目标事件, 可能还存在未被发现的生殖系统不良事件, 因此对 SGLT2 抑制剂的生殖系统不良事件进行全面的挖掘分析非常必要。本研究基于美国 FDA 不良事

件报告系统 (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS), 以整个生殖系统为目标集, 利用数据挖掘方法来识别不同的 SGLT2 抑制剂 (包括种类和用药方案) 潜在的生殖风险, 展示了更详细的患者特征、预后结果及事件发生时间 (time to onset, TTO) 信息, 可以作为既往研究的数据补充, 为临床合理用药提供参考。

1 材料和方法

1.1 数据来源与数据处理 FAERS 数据库是一个公开的自发报告系统, 收集全球范围内的不良事件报告以支持 FDA 对药品和生物制品的上市后监测, 可用于识别和量化药品与不良事件之间的潜在联系^[9-10]。FAERS 数据按季度更新, 包含患者基线资料、出现的不良反应、用药情况、治疗开始和结束时间、药品适应证等信息。本研究在开始分析前, 先对整个数据库进行去重处理, 根据 FDA 的建议^[11], 当报告的 CASEID 相同时, 保留最新的 FDA_DT, 当 CASEID 和 FDA_DT 均相同时, 通过选择最新的 PRIMARYID 来删除重复的记录。从 FAERS 数据库中选取 2013 年第 1 季度 (FDA 首次批准 SGLT2 抑制剂) 至 2021 年第 2 季度 (可获取的最新数据) 所有关于 SGLT2 抑制剂的报告。由于数据库中药品名称未标准化, 使用 SGLT2 抑制剂所有的单药和联合用药的通用名和商品名在 DRAGNAME 和 PROD_AI 中检索。在提取所有关于 SGLT2 抑制剂的记录后, 排除首选术语 (preferred term, PT)、ROLE_COD 字段缺失的记录, 并删去目标药品作为 “concomitant” (伴随) 和 “interacting” (交互作用) 的报告, 只保留

SGLT2 抑制剂为“primary suspect”（首要怀疑）和“second suspect”（次要怀疑）的药品记录。在本研究中，SGLT2 抑制剂单药治疗定义为单独使用某一种 SGLT2 抑制剂，即某一特定的 SGLT2 抑制剂在 DRUG 文件的 ROLE_COD 字段中是“首要怀疑”，且在同一报告中没有其他药品作为“次要怀疑”“伴随”或“交互作用”的记录；联合治疗定义为同时使用 SGLT2 抑制剂和其他降糖药，即这一 SGLT2 抑制剂作为“首要怀疑”或“次要怀疑”，而同一报告中的另一个降糖药是其余作用角色的记录^[12]。不良事件的 TTO 是字段 EVENT_DT（不良事件发生日期）和 START_DT（开始使用研究药品的日期）之间的时间间隔。此外，我们借助欧洲药品管理局制定的重要医疗事件（important medical event, IME）术语列表筛选出 SGLT2 抑制剂生殖系统中的 IME。FDA 未公开此类列表，但 FAERS 中的不良事件术语和 IME 术语列表均依据国际人用药品注册技术协调会的《国际医学用语词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）24.0 版按 PT 进行编码，因此使用此列表是可行的。本研究中的生殖系统不良事件是指 MedDRA 中系统器官分类（system organ class, SOC）为“reproductive system and breast disorders”包含的全部 PT。严重的患者结局定义为死亡、危及生命、住院、残疾和先天畸形^[9]。意外的信号是指在药品说明书中未提及的不良事件。

1.2 统计学处理 研究涉及的数据处理和统计分析均使用 SAS 9.4 软件完成。使用不相称测定分析（disproportionality analysis）中常用的报告比值比法（reporting odds ratio, ROR）和信息成分法（information component, IC），并结合压缩估计方法，以减少事件发生频数很低时出现的虚假信号^[13]，压缩估计的不相称测定分析可以使信号检测结果更稳定且更易于发现危险信号^[14-15]，压缩估计参数通常取 0.5。当 ROR 的 95% CI 下限（ ROR_{025} ） >1 且药品-不良反应的组合数 ≥ 3 ，或者 IC 的 95% CI 下限（ IC_{025} ） >0 时，认为该药品与特定不良反应存在关联，数值越大则关联强度越强。同时，将 $IC_{025} \geq 4$ 的信号定义为强信号^[9,16]。计量资料以中位数（下四分位数，上四分位数）表示，计数资料以频次和百分数表示。

2 结果

2.1 基线资料 从 2013 年第 1 季度至 2021 年第 2 季度，FDA 共收到 11 822 884 份报告，与 SGLT2

抑制剂相关的报告共 57 818 份，其中以 SGLT2 抑制剂为“首要怀疑”或“次要怀疑”的生殖系统相关不良事件记录共 2 700 条（“首要怀疑”2 642 条、“次要怀疑”58 条），占有 SGLT2 抑制剂报告的 4.67%。在 SGLT2 抑制剂的生殖系统不良事件中，男性占 57.59%，高于女性（35.70%），而在其他药品相关的生殖系统不良事件中出现相反的情况。患者年龄为 60（52，67）岁，分布集中在 18~64 岁；体重为 94.0（80.0，112.5）kg。报告数随着年份呈双峰分布，在 2015 年和 2019 年到达峰值。推测原因可能是 FDA 在 2015 年发布了 SGLT2 抑制剂可能会导致糖尿病酮症酸中毒、骨密度降低等黑盒警告，并在 2018 年 8 月发布了警惕 SGLT2 抑制剂可能引起的 Fournier 坏疽的警告，这些警告和媒体宣传引起大家对此类药物的关注进而促使相关报告的增加。患者结局主要是住院（22.93%）和其他严重不良事件（28.63%），并且危及生命的事件比例（2.67%）远高于对照药品（0.74%）。详见表 1。

2.2 信号挖掘结果 如表 2 所示，无论是从整体上，还是从单一疗法或联合用药上看，SGLT2 抑制剂均与生殖系统不良事件存在关联。与联合用药相比，单一疗法的关联强度更大（ IC_{025} : 1.40; ROR_{025} : 2.65）。恩格列净的报告频率最高且其信号值也最大（ IC_{025} : 1.69; ROR_{025} : 3.25）。尽管艾托格列净的生殖不良事件仅有 32 例，但信号强度却高于卡格列净。类似的情形也出现在 SGLT2 抑制剂与二甲双胍、二肽基肽酶 4（dipeptidyl peptidase 4, DPP-4）抑制剂联合用药的比较中。与其他药品联合使用，并没有加强 SGLT2 抑制剂的生殖毒性（ IC_{025} : -0.24; ROR_{025} : 0.86）。

本研究分别对 SGLT2 抑制剂单药和联合用药进行具体生殖系统不良事件的信号挖掘，IC 和 ROR 的信号检测结果基本一致。由表 3 可见，在单药治疗中，共检测出 56 个阳性信号，出现 8 个强信号和 13 个 IME。有 35 个生殖系统不良事件在说明书中没有被提及，其中 10 个属于 IME。恩格列净涉及的不良事件最多，共有 49 个阳性信号，其中 Fournier 坏疽、龟头包皮炎、外阴阴道瘙痒、生殖器瘙痒为强信号，对应的 IC_{025} 值分别为 7.60、5.17、4.74、4.48。Fournier 坏疽、生殖器真菌感染和龟头包皮炎是达格列净和卡格列净共有的强信号，前 3 种单药的共有 IME 是 Fournier 坏疽和男性外生殖器蜂窝织炎。此外，血尿的报告频率相对较高且与 SGLT2 抑制剂存在关联。

表 1 SGLT2 抑制剂及其他药物的生殖系统不良事件基线情况

Tab 1 Baseline characteristics of reproductive adverse events for SGLT2 inhibitors and other drugs					
n (%)					
Characteristic	SGLT2 inhibitor N=2 700	Other drugs N=197 601	Characteristic	SGLT2 inhibitor N=2 700	Other drugs N=197 601
Gender			Reported year		
Male	1 555 (57.59)	57 956 (29.33)	2013	10 (0.37)	13 373 (6.77)
Female	964 (35.70)	119 916 (60.69)	2014	99 (3.67)	14 939 (7.56)
Missing	181 (6.70)	19 729 (9.98)	2015	568 (21.04)	19 147 (9.69)
Age distribution/year			2016	239 (8.85)	18 596 (9.41)
<18	2 (0.07)	5 033 (2.55)	2017	195 (7.22)	19 133 (9.68)
18-64	1 046 (38.74)	69 727 (35.29)	2018	220 (8.15)	18 108 (9.16)
65-84	494 (18.30)	22 404 (11.34)	2019	626 (23.19)	20 664 (10.46)
≥85	17 (0.63)	1 795 (0.91)	2020	508 (18.81)	30 042 (15.20)
Missing	1 141 (42.26)	98 642 (49.92)	2021 ^a	235 (8.70)	43 599 (22.06)
Outcome			Reporter's country		
Death	21 (0.78)	4 576 (2.32)	United States	41 130 (71.14)	12 865 (57.08)
Life-threatening	72 (2.67)	1 470 (0.74)	Japan	3 398 (5.88)	2 059 (9.14)
Hospitalization	619 (22.93)	17 530 (8.87)	Great Britain	2 209 (3.82)	1 363 (6.05)
Disability	43 (1.59)	1 651 (0.84)	Other countries	580 (21.48)	60 808 (30.78)
Congenital anomaly	1 (0.04)	577 (0.29)			
Other serious adverse events	773 (28.63)	106 397 (53.84)			
Required intervention	6 (0.22)	175 (0.09)			
Missing	1 165 (43.15)	65 225 (33.01)			

^a: Including the data in the first and second quarters. SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2.

表 2 不同 SGLT2 抑制剂治疗策略与生殖系统不良事件的关联

Tab 2 Association of reproductive adverse effects with different SGLT2 inhibitor strategies							
Strategy and drug	n	IC	IC ₀₂₅	IC ₉₇₅	ROR	ROR ₀₂₅	ROR ₉₇₅
Total	2 700	1.46	1.40	1.51	2.76	2.65	2.86
Monotherapy	2 531	1.46	1.40	1.51	2.75	2.65	2.87
Canagliflozin	944	1.15	1.04	1.23	2.22	2.08	2.37
Empagliflozin	959	1.80	1.69	1.87	3.47	3.25	3.71
Dapagliflozin	596	1.51	1.38	1.61	2.86	2.63	3.10
Ertugliflozin	32	1.82	1.24	2.24	3.54	2.48	5.07
Polytherapy	169	1.47	1.21	1.65	2.76	2.37	3.23
SGLT2 inhibitor+metformin	104	1.35	1.03	1.59	2.55	2.10	3.11
Canagliflozin+metformin	34	0.90	0.33	1.30	1.86	1.32	2.62
Empagliflozin+metformin	66	1.63	1.22	1.92	3.09	2.41	3.96
Dapagliflozin+metformin	2						
Ertugliflozin+metformin	2						
SGLT2 inhibitor+DPP-4 inhibitor	65	1.67	1.26	1.97	3.19	2.48	4.09
Empagliflozin+linagliptin	65	1.73	1.32	2.03	3.33	2.59	4.27
Polytherapy vs monotherapy	169	0.01	−0.24	0.20	1.01	0.86	1.18

IC₀₂₅>0 is deemed a significant signal, ROR₀₂₅>1 with at least 3 cases is a significant signal. The bold font denotes significant signal. SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2; DPP-4: Dipeptidyl peptidase 4; IC: Information component; IC₀₂₅: The lower limit of 95% confidence interval for IC; IC₉₇₅: The upper limit of 95% confidence interval for IC; ROR: Reporting odds ratio; ROR₀₂₅: The lower limit of 95% confidence interval for ROR; ROR₉₇₅: The upper limit of 95% confidence interval for ROR.

表3 SGLT2抑制剂单药治疗中生殖系统不良事件的阳性信号

Tab 3 Significant signals of reproductive adverse effects for different SGLT2 inhibitor monotherapies

Preferred term	n	Canagliflozin		Empagliflozin		Dapagliflozin		Ertugliflozin		IME	Mentioned
		IC ₀₂₅	ROR ₀₂₅	IC ₀₂₅	ROR ₀₂₅	IC ₀₂₅	ROR ₀₂₅	IC ₀₂₅	ROR ₀₂₅		
Fournier's gangrene	667	6.04	66.18	7.60	191.38	5.84	58.63	1.30	3.12	Yes	Yes
Genital infection fungal	277	7.19	139.03	3.36	11.08	4.21	19.61	2.56	6.84	No	Yes
Balanoposthitis	172	5.72	52.80	5.17	37.00	5.09	35.15			No	Yes
Haematuria	156	1.07	2.21	1.41	2.80	2.56	6.15			No	No
Vulvovaginal mycotic infection	75	4.66	26.01	2.01	4.58	2.92	8.35	1.85	4.38	No	Yes
Vulvovaginal pruritus	62	3.05	8.96	4.74	27.79	2.82	7.87			No	Yes
Genital rash	49	2.66	6.93	3.36	11.08	3.93	16.23			No	Yes
Prostatitis	48	3.77	14.40	3.50	12.14					No	Yes
Erectile dysfunction	47	0.15	1.21	-0.46	0.82	0.91	2.05			Yes	No
Pruritus genital	39	2.96	8.47	4.48	22.88	1.11	2.71			No	Yes
Genital infection	34	3.56	12.30	2.84	7.85	2.67	7.06	0.73	2.18	No	Yes
Vaginal infection	32	3.23	10.04	1.65	3.66	1.13	2.66			No	Yes
Phimosis	30	2.17	5.13	0.44	1.80	4.38	21.15			No	No
Benign prostatic hyperplasia	30	0.42	1.51	0.50	1.63	1.44	3.05			No	No
Breast cancer female	26			0.27	1.36	1.21	2.55			Yes	No
Genital discomfort	25	0.29	1.62	3.36	10.98	2.37	5.87	0.73	2.19	No	No
Cellulitis of male external genital organ	23	2.31	5.53	2.91	8.09	2.45	6.10			Yes	No
Acquired phimosis	22			2.04	4.74	4.01	16.51			No	No
Balanitis candida	21			3.91	14.84	1.28	2.95			No	Yes
Epididymitis	19			1.49	3.33	3.03	9.00			Yes	No
Genital burning sensation	17	2.29	5.52	1.49	3.39	1.09	2.67			No	No
Vulvovaginal burning sensation	17	-1.91	0.36	1.67	3.54					No	No
Libido decreased	15	0.53	1.69	0.27	1.48	-0.62	0.88			No	No
Genital erythema	14			2.09	4.86	2.46	6.10			No	No
Perineal abscess	14			3.25	10.16					Yes	No
Penis disorder	13			1.15	2.70	2.01	4.68			No	No
Orchitis	13			2.33	5.74	0.98	2.48			No	No
Vulvovaginal discomfort	11	-0.54	0.93	0.95	2.36	-0.03	1.32			No	No
Genital pain	10			1.87	4.30	0.42	1.78			No	No
Penile infection	10	1.77	3.70			1.34	2.90			No	Yes
Vaginal disorder	10	1.87	4.23							No	No
Penile swelling	9			1.06	2.61	1.14	2.75			No	Yes
Genital herpes	9			1.43	3.19					No	No
Scrotal abscess	9			1.72	3.85	1.27	2.94			Yes	No
Penile erythema	9	1.19	2.76	1.76	3.89					No	No
Vulvovaginitis	9	0.61	1.89	1.82	3.81					No	Yes
Perineal pain	9			2.44	5.97					No	Yes
Perineal infection	9			2.52	5.72					Yes	No
Vulvovaginal candidiasis	8	1.55	3.46	0.50	1.86					No	Yes
Vulval abscess	8			2.09	4.86					Yes	Yes
Lichen sclerosis	7	0.12	1.45	0.31	1.65					No	No
Penile discharge	7			0.59	1.95	0.63	1.99			No	No
Genital candidiasis	7	0.54	1.87	0.61	1.95					No	Yes
Vulvovaginal pain	7			1.22	2.84					No	No
Prostatic abscess	7					0.68	1.96			Yes	No
Genital infection male	6			1.35	2.72					No	Yes
Penile abscess	6	0.68	1.69							Yes	Yes
Penile discomfort	5			0.71	1.39					No	No
Genitourinary tract infection	5			1.26	2.89					No	No
Genital ulceration	5			1.63	3.69					No	No
Genital infection bacterial	5			1.83	3.74					No	No
Perineal rash	5			1.86	3.10					No	Yes
Penile burning sensation	4	0.54	1.87							No	No
Prostate infection	4	0.06	1.39							Yes	No
Penile cancer	3			0.51	1.87					Yes	No
Scrotal pain	3			0.68	1.91					No	No

IC₀₂₅>0 is deemed a significant signal, ROR₀₂₅>1 with at least 3 cases is a significant signal; IC₀₂₅≥4 is deemed a strong signal. The bold font denotes strong signal. SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2; IC: Information component; IC₀₂₅: The lower limit of 95% confidence interval for IC; ROR: Reporting odds ratio; ROR₀₂₅: The lower limit of 95% confidence interval for ROR; IME: Important medical event.

由表 4 可见, 在所有联合用药中, Fournier 坏疽均为阳性信号, 且所有信号事件可在单药引起不良事件的列表 (表 3) 中找到。由表 5 可见, 不同 SGLT2 抑制剂与某些独特的生殖系统不良事件存在关联, 如卡格列净与前列腺感染、恩格列净与阴茎癌、恩格列净和二甲双胍联用与女性乳腺癌等。

表 4 SGLT2 抑制剂联合用药治疗中生殖系统不良事件的阳性信号

Tab 4 Significant signals of reproductive adverse effects for different SGLT2 inhibitor polytherapies									
Preferred term	n	Canagliflozin+metformin		Empagliflozin+metformin		Empagliflozin+linagliptin		IME	Mentioned
		IC ₀₂₅	ROR ₀₂₅	IC ₀₂₅	ROR ₀₂₅	IC ₀₂₅	ROR ₀₂₅		
Fournier's gangrene	55	2.07	5.01	5.08	35.59	4.29	21.08	Yes	Yes
Genital infection fungal	12	1.80	4.24			2.18	5.39	No	Yes
Vulvovaginal mycotic infection	12					3.20	10.36	No	Yes
Balanoposthitis	10	1.32	3.16			1.31	3.15	No	Yes
Haematuria	6					0.61	1.87	No	No
Breast cancer female	6			0.69	2.06			Yes	No
Genital infection	5					1.88	4.37	No	Yes
Perineal abscess	4			1.38	3.23			Yes	No
Libido decreased	3	0.55	1.90					No	No

IC₀₂₅>0 is deemed a significant signal, ROR₀₂₅>1 with at least 3 cases is a significant signal; IC₀₂₅≥4 is deemed a strong signal. The bold font denotes strong signal. SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2; IC: Information component; IC₀₂₅: The lower limit of 95% confidence interval for IC; ROR: Reporting odds ratio; ROR₀₂₅: The lower limit of 95% confidence interval for ROR; IME: Important medical event.

表 5 SGLT2 抑制剂单药和联合用药治疗中特有及意外的生殖系统不良事件信号

Tab 5 Unique and unexpected reproductive adverse effect signals in SGLT2 inhibitor monotherapy and polytherapy				
Drug	Signal	IC ₀₂₅	IME	Mentioned
Canagliflozin	Vaginal disorder	1.87	No	No
	Penile burning sensation	0.54	No	No
	Prostate infection	0.06	Yes	No
Empagliflozin	Perineal abscess	3.25	Yes	No
	Perineal infection	2.52	Yes	No
	Genital infection bacterial	1.83	No	No
	Vulvovaginal burning sensation	1.67	No	No
	Genital ulceration	1.63	No	No
	Genital herpes	1.43	No	No
	Genitourinary tract infection	1.26	No	No
	Vulvovaginal pain	1.22	No	No
	Vulvovaginal discomfort	0.95	No	No
	Penile discomfort	0.71	No	No
	Scrotal pain	0.68	No	No
	Penile cancer	0.51	Yes	No
	Prostatic abscess	0.68	Yes	No
Dapagliflozin	Libido decreased	0.55	No	No
Canagliflozin+metformin	Perineal abscess	1.38	Yes	No
Empagliflozin+metformin	Breast cancer female	0.69	Yes	No
Empagliflozin+linagliptin	Haematuria	0.61	No	No

IC₀₂₅>0 is deemed a significant signal. SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2; IC: Information component; IC₀₂₅: The lower limit of 95% confidence interval for IC; IME: Important medical event.

2.3 其他分析结果 针对单一和联合疗法中报告频数较高且出现较强关联的生殖不良事件, 包括 Fournier 坏疽、生殖器真菌感染、龟头包皮炎和外阴道真菌感染, 我们进一步分析了每种 SGLT2 抑制剂出现这 4 种不良事件的 TTO, 见图 1。Fournier 坏疽在单一疗法中的 TTO 约为 250 d, 在部分联合用药中发生 Fournier 坏疽的时间延长。SGLT2 抑制剂单一疗法中共 703 例出现严重不良事件结局, 表 6 列出了单药治疗信号事件中出现严重结局的 IME。Fournier 坏疽在每种严重事件结局中均有分布, 且有 13 例患者死亡。男性外生殖器蜂窝织炎、女性乳腺癌也被频繁报道且均为意外信号。此外, 我们对报道频次排前 4 位的 PT 作亚组分析 (图 2), 整体上, 接受 SGLT2 抑制剂治疗的男性患者出现生殖不良事件的风险更高 (IC₀₂₅: 0.19)。Fournier 坏疽更容易发生在成年男性中 (IC₀₂₅: 0.16), 患者发生其他特定不良事件的风险在年龄和性别亚组中并无差别。

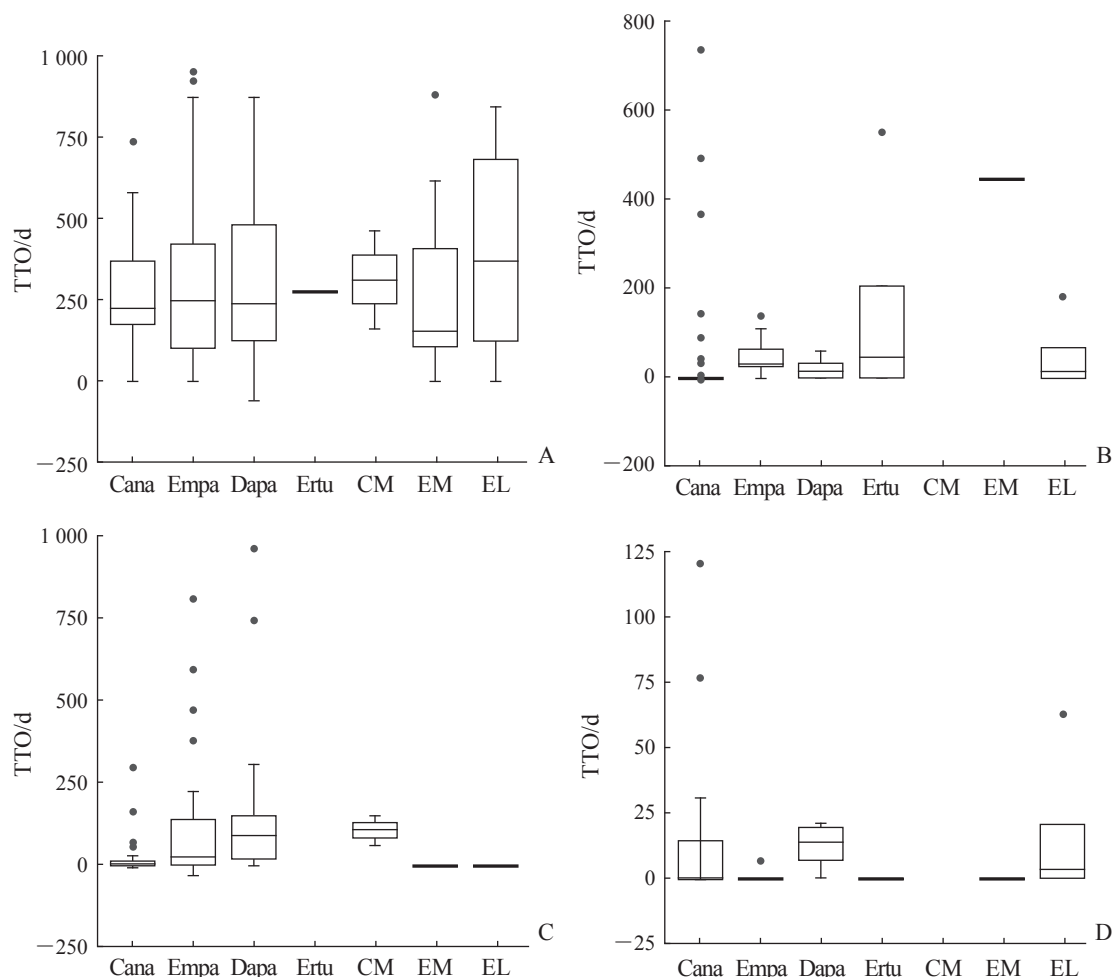


图 1 不同 SGLT2 抑制剂中常见的 4 种生殖系统不良事件的 TTO

Fig 1 TTO for 4 common reproductive adverse events in different SGLT2 inhibitors

A: Fournier's gangrene; B: Genital infection fungal; C: Balanoposthitis; D: Vulvovaginal mycotic infection. SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2; TTO: Time to onset; Cana: Canagliflozin; Empa: Empagliflozin; Dapa: Dapagliflozin; Ertu: Ertugliflozin; CM: Canagliflozin+metformin; EM: Empagliflozin+metformin; EL: Empagliflozin+linagliptin.

表 6 SGLT2 抑制剂单一疗法生殖系统不良事件信号中发生严重结局的 IME

Tab 6 IMEs with serious outcomes in SGLT2 inhibitor monotherapy of reproductive adverse effect signals

Serious outcome	IME	Record <i>n</i>	Mentioned
Death	Fournier's gangrene	13	Yes
Life-threatening	Fournier's gangrene	50	Yes
	Breast cancer female	2	No
	Prostatic abscess	1	No
	Fournier's gangrene	353	Yes
Hospitalization	Cellulitis of male external genital organ	17	No
	Breast cancer female	8	No
	Perineal abscess	6	No
	Scrotal abscess	6	No
	Penile abscess	6	Yes
	Epididymitis	5	No
	Prostatic abscess	3	No
	Vulval abscess	3	Yes
	Erectile dysfunction	1	No
	Prostate infection	1	No
	Perineal infection	1	No
Disability	Fournier's gangrene	15	Yes
Congenital anomaly	Fournier's gangrene	1	Yes

SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2; IME: Important medical event.

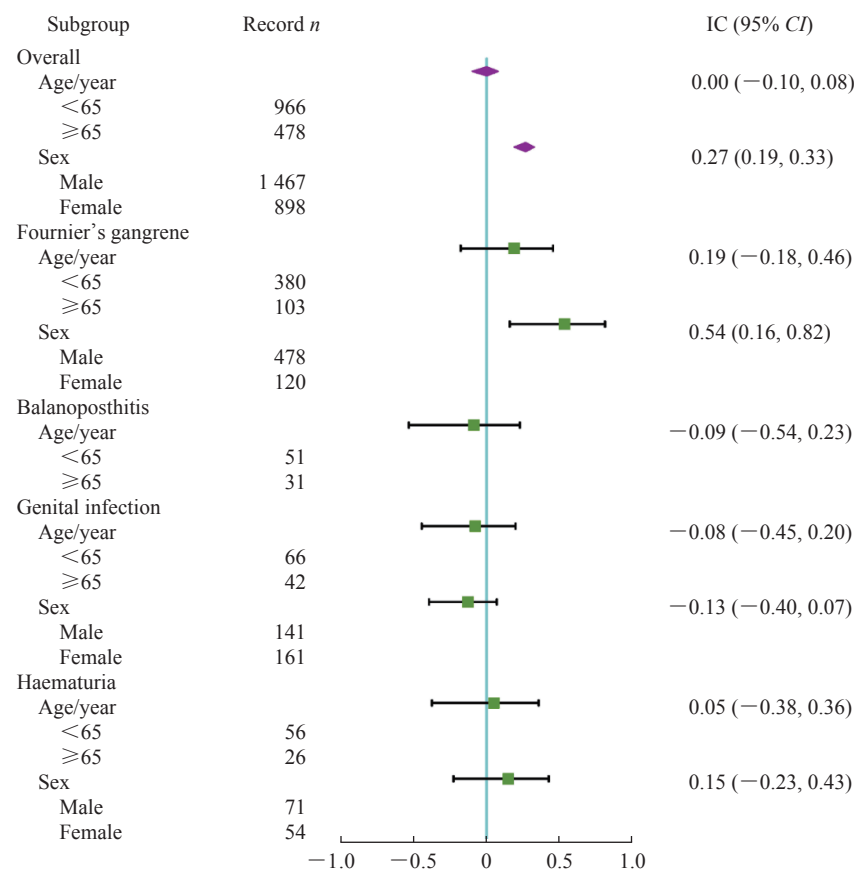


图 2 SGLT2 抑制剂常见生殖系统不良事件的年龄、性别亚组分析

Fig 2 Age and sex subgroup analysis of the common SGLT2 inhibitor-associated reproductive adverse events

SGLT2: Sodium-glucose co-transporter 2; IC: Information component; *CI*: Confidence interval.

3 讨论

SGLT2 抑制剂作为 2 型糖尿病的一类口服治疗药, 不仅有显著的降糖效果, 且在心肾保护、体重控制、低血糖风险降低等多方面具有优势^[3]。与其相关的药品安全问题也一直是研究热点。已有研究证明 SGLT2 抑制剂不良反应涉及感染、代谢、生殖、肾脏及泌尿系统^[17-19]。此类药品发生生殖感染的风险大约是其他口服降糖药的 3 倍^[20]。本研究着眼于 SGLT2 抑制剂的生殖毒性, 使用大型药物警戒数据库 FAERS 中 2013 年第 1 季度至 2021 第 2 季度的数据, 从单一疗法和联合疗法的角度全面挖掘了卡格列净、达格列净、恩格列净和艾托格列净 4 种 SGLT2 抑制剂潜在的生殖信号。同时, 借助 IME 列表, 筛选出 SGLT2 抑制剂相关的 IME。本研究主要发现如下。

3.1 男性发生生殖系统不良事件的报告数量明显高于女性 本研究发现男性的生殖系统不良事件占比远高于女性 [57.59% (1 555/2 700) vs 35.70% (964/2 700)], 而在其他药品中完全相反。亚组

分析也证实了这一点。其他针对 SGLT2 抑制剂与生殖器感染的研究也发现了类似情况^[4,21]。本研究进一步分析发现, 2 型糖尿病成年男性更容易发生 Fournier 坏疽, 在不同年龄患者中无明显差别。流行病学研究发现大多数 Fournier 坏疽病例出现在 30~60 岁男性人群中^[22]。女性发生 Fournier 坏疽的频率较低, 原因可能是女性阴道分泌物在会阴区可以更好地引流^[23]。

3.2 SGLT2 抑制剂的生殖毒性在不同疗法中的强度不同 SGLT2 抑制剂单药治疗与生殖系统不良事件的关联强度明显高于联合用药。目前尚无研究证明联合用药会降低其生殖毒性, 但研究发现 SGLT2 抑制剂与 DPP-4 抑制剂联用时, 由于两者的作用机制互补, 不但提高了疗效而且没有造成额外的安全问题^[24-25]。但与二甲双胍联用时, 可能会增加患者代谢性酸中毒的风险^[26]。本研究结果有助于为 SGLT2 抑制剂联合用药的安全性提供依据。在单一疗法中, 恩格列净的信号检测结果最高, 尽管大量研究证明其具有显著的心脏保护作用, 但也有研究发现相比于其他单药, 恩格列净及其联合用

药与生殖器感染、Fournier 坏疽的关联更强^[8,23]。

3.3 不同 SGLT2 抑制剂单药的生殖毒性谱不同 本研究结果显示恩格列净的生殖系统毒性谱更广,其次是达格列净和卡格列净;并且同样的不良事件在不同 SGLT2 抑制剂中的关联强度和 TTO 也不同。Fournier 坏疽是 4 种单药均出现的信号,但恩格列净的信号强度最大,艾托格列净最小。大部分联合用药治疗延长了 Fournier 坏疽的 TTO。一项关于 SGLT2 抑制剂与 Fournier 坏疽的研究^[23]结果与本研究一致。但恩格列净与二甲双胍联用时发生 Fournier 坏疽的 TTO 明显低于其他药品,考虑到在 FAERS 数据库中 TTO 存在大量缺失,本研究结果仅作为提示,还需要更多的临床证据。在本研究中, Fournier 坏疽涉及各种严重结局,其中 13 例患者死亡。虽然糖尿病本身就是 Fournier 坏疽的危险因素之一,但这种危及生命的严重不良事件仍是罕见的。目前尚无临床试验证据证明 SGLT2 抑制剂与 Fournier 坏疽的因果关系,但已有病例报告和真实世界数据表明 SGLT2 抑制剂与 Fournier 坏疽存在关联。因此在实际使用中,若服用 SGLT2 抑制剂的患者出现疑似 Fournier 坏疽的症状,应立即停止使用此类药品并及时治疗。生殖器真菌感染和外阴道真菌感染也是 4 种单药共有不良事件,卡格列净表现出最高关联。与安慰剂相比, SGLT2 抑制剂与生殖器真菌感染的发生率存在显著差异,并且女性外阴阴道真菌感染率较高^[27]。这可能是由于尿糖排泄增加导致泌尿生殖道中真菌的繁殖。值得注意的是,男性外生殖器蜂窝织炎在 SGLT2 抑制剂说明书中被提及且属于 IME,并造成 17 例患者住院治疗的结局。一项 meta 分析曾报道 1 例接受 SGLT2 抑制剂治疗的患者出现蜂窝织炎^[28],但另一项基于 FAERS 的信号挖掘研究显示与 SGLT2 抑制剂相关的蜂窝织炎患者共 524 例^[19]。这从一定程度上反映出真实世界数据对药物不良反应研究的重要性。不同的 SGLT2 抑制剂可能会引起独特的生殖 IME,除前列腺脓肿、会阴脓肿外,恩格列净相关的阴茎癌与女性乳腺癌也出现阳性信号。基于临床试验的 meta 分析结果显示 SGLT2 抑制剂可能会增加膀胱癌的风险,特别是恩格列净^[29]。也有研究发现服用达格列净的患者膀胱癌和乳腺癌的发病率高于对照组^[30]。虽然癌症类型与本研究结果不同,但 SGLT2 抑制剂与癌症相关性的评价价值

得关注,今后需要更多长期的纵向数据加以验证。

本研究也存在一定的局限性。首先, FAERS 数据库存在固有缺陷,如大量漏报、少报情况且缺少患者既往病史、诊疗信息等,无法分析其对报告中不良事件的影响程度;第二,虽然不相称测定分析已在药物警戒领域中大量使用,但该方法没有判断结果的金标准,测定结果只能说明目标药物与事件的关联性,无法证实其因果关系;第三,本研究未对其他口服降糖药进行数据挖掘、对比分析,只参考了同样使用 FAERS 数据库的相关文献。

随着 SGLT2 抑制剂在 2 型糖尿病领域的广泛使用,其相关不良事件的报道越来越多,充分探究其相关的不良事件可为今后的安全用药提供保障。本研究全面分析了 SGLT2 抑制剂潜在的生殖风险,发现不同 SGLT2 抑制剂疗法和种类引起的生殖事件类型、程度存在差异。除了已知的生殖系统不良事件外,本研究还发现了乳腺癌、阴茎癌、男性外生殖器蜂窝织炎等意外信号。但这些意外信号仍需更多的药物流行病学研究加以验证。临床医师在开具处方前应充分了解不同 SGLT2 抑制剂的生殖系统不良事件特异性,尽可能规避不良事件的发生。

[参 考 文 献]

- [1] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S111-S124.
- [2] 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]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41: 482-548.
- [3] KUCHAY M S, FAROOQUI K J, MISHRA S K, MITHAL A. Glucose lowering efficacy and pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1307: 213-230.
- [4] FADINI G P, SARANGDHAR M, DE PONTI F, AVOGARO A, RASCHI E. Pharmacovigilance assessment of the association between Fournier's gangrene and other severe genital adverse events with SGLT-2 inhibitors[J/OL]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2019, 7: e000725. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000725.
- [5] ZHANG N, YU X, ZHANG K, LIU T J. A retrospective case series of Fournier's gangrene: necrotizing fasciitis in perineum and perianal region[J/OL]. *BMC Surg*, 2020, 20: 259. DOI: 10.1186/s12893-020-00916-3.
- [6] INSUA-PEREIRA I, FERREIRA P C, TEIXEIRA S, BARREIRO D, SILVA Á. Fournier's gangrene: a review of reconstructive options[J]. *Cent European J Urol*, 2020, 73: 74-79.

- [7] BERSOFF-MATCHA S J, CHAMBERLAIN C, CAO C, KORTEPETER C, CHONG W H. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170: 764-769.
- [8] 商永光, 张镭, 郭冬杰, 邵宏. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂与生殖器感染不良事件: 基于真实世界的上市后监测数据分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40: 1739-1743.
- [9] ZHAI Y H, YE X F, HU F Y, XU J F, GUO X J, ZHUANG Y L, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7: 286. DOI: 10.1186/s40425-019-0754-2.
- [10] PENG L, XIAO K, OTTAVIANI S, STEBBING J, WANG Y J. A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for baricitinib[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19: 1505-1511.
- [11] WONG C K, HO S S, SAINI B, HIBBS D E, FOIS R A. Standardisation of the FAERS database: a systematic approach to manually recoding drug name variants[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015, 24: 731-737.
- [12] FAN Q, HU Y, YANG C, ZHAO B. Myocarditis following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a real-world analysis of post-marketing surveillance data[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105866. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105866.
- [13] VAN PUIJENBROEK E P, BATE A, LEUFKENS H G M, LINDQUIST M, ORRE R, EGBERTS A C G. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11: 3-10.
- [14] 汪晶. 我国药品不良反应自发呈报系统信号检测中压缩估计参数的探索[D]. 上海: 第二军医大学, 2015.
- [15] 史文涛, 叶小飞, 张天一, 郭晓晶, 汪晶, 朱田田, 等. 不相称测定分析中存在的问题及分析策略[J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23: 437-440.
- [16] 史文涛, 侯永芳, 叶小飞, 朱田田, 张天一, 吴桂芝, 等. 我国药品不良反应自发呈报系统中信号强度分级阈值的探索[J]. *药物流行病学杂志*, 2015, 24: 466-469.
- [17] RASCHI E, PARISOTTO M, FORCESI E, LA PLACA M, MARCHESINI G, DE PONTI F, et al. Adverse events with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a global analysis of international spontaneous reporting systems[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27: 1098-1107.
- [18] SCHEEN A J. An update on the safety of SGLT2 inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18: 295-311.
- [19] 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: 986-990.
- [20] DAVE C V, SCHNEEWEISS S, PATORNO E. Comparative risk of genital infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21: 434-438.
- [21] WANG T T, PATEL S M, HICKMAN A, LIU X Y, JONES P L, GANTZ I, et al. SGLT2 inhibitors and the risk of hospitalization for Fournier's gangrene: a nested case-control study[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11: 711-723.
- [22] SORENSEN M D, KRIEGER J N. Fournier's gangrene: epidemiology and outcomes in the general US population[J]. *Urol Int*, 2016, 97: 249-259.
- [23] HU Y, BAI Z Y, TANG Y, LIU R J, ZHAO B, GONG J, 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/OL]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3695101. DOI: 10.1155/2020/3695101.
- [24] LI D D, SHI W L, WANG T S, TANG H L. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 1972-1976.
- [25] MOLINA-VEGA M, MUÑOZ-GARACH A, FERNÁNDEZ-GARCÍA J C, TINAHONES F J. The safety of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor combination therapies[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17: 815-824.
- [26] DONNAN K, SEGAR L. SGLT2 inhibitors and metformin: dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 846: 23-29.
- [27] PUCKRIN R, SALTIEL M P, REYNIER P, AZOULAY L, YU O H Y, FILION K B. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55: 503-514.
- [28] CHEWCHARAT A, PRASITLUMKUM N, THONGPRAYOON C, BATHINI T, MEDAURA J, VALLABHAJOSYULA S, et al. Efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors for treatment of diabetes mellitus among kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Med Sci (Basel)*, 2020, 8: 47. DOI: 10.3390/medsci8040047.
- [29] TANG H L, DAI Q, SHI W L, ZHAI S D, SONG Y Q, HAN J L. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Diabetologia*, 2017, 60: 1862-1872.
- [30] TENTOLOURIS A, VLACHAKIS P, TZERAVINI E, ELEFTHERIADOU I, TENTOLOURIS N. SGLT2 inhibitors: a review of their antidiabetic and cardioprotective effects[J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16: 2965. DOI: 10.3390/ijerph16162965.