

基于 FAERS 和 JADER 数据库挖掘与分析二肽基肽酶-IV 抑制剂骨折相关不良反应事件信号

陈世春, 梁淑贞, 陈敏仪, 谢保城*

南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院) 药学部, 广东 东莞 523059

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) 数据库和日本药物不良事件报告 (JADER) 数据库, 挖掘与分析已上市的二肽基肽酶-IV (DPP-4) 抑制剂 (西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、替格列汀、曲格列汀、奥格列汀) 骨折相关不良反应信号, 为 2 型糖尿病伴有骨疾病患者的安全合理用药提供参考。**方法** 收集 FAERS 数据库和 JADER 数据库中 DPP-4 抑制剂与骨折相关不良事件, 分别检索各类 DPP-4 抑制剂上市时间至 2025 年 1 月, 分析性别、年龄和体质量因素对骨折相关不良事件的影响, 采用报告比值比 (ROR) 法进行骨折相关不良事件检测, 提取报告数 $a \geq 3$ 且 95% 置信区间 (CI) 下限 > 1 的信号。利用国际医学用语词典 (MedDRA) 的首选系统器官分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 对挖掘的信号进行统计分类和分析。**结果** 本研究共提取到 DPP-4 抑制剂骨折相关不良事件报告数为 1 643 例, 其中包括西格列汀 969 例、维格列汀 177 例、沙格列汀 120 例、阿格列汀 73 例、利格列汀 304 例、替格列汀 9 例、曲格列汀 12 例、奥格列汀 3 例。按照 MedDRA 共提取出 20 个与骨折相关的可疑信号。不良事件报告患者年龄主要集中在 > 50 岁, 病例上报的国家主要来自美国、日本, 性别上无显著性差异, 体质量 ≥ 70 kg 的患者居多。本研究在对致患者不同部位骨折事件报告的分析结果显示, DPP-4 抑制剂中西格列汀和沙格列汀与骨折事件的发生均无显著的相关性, 而维格列汀、阿格列汀、利格列汀、替格列汀和奥格列汀与骨折风险可能有较低的相关性。**结论** 2 型糖尿病患者应用 DPP-4 抑制剂时出现骨折风险较低。

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; 日本药物不良事件报告数据库; 骨折; 西格列汀; 维格列汀; 沙格列汀; 阿格列汀; 利格列汀; 替格列汀; 曲格列汀; 奥格列汀

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)10-2630-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.10.035

Excavation and analysis of fracture-related adverse event signals with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors based on FAERS database and the JADER database

CHEN Shichun, LIANG Shuzhen, CHEN Minyi, XIE Baocheng

Department of Pharmacy, The Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University (Dongguan People's Hospital), Dongguan 523059, China

Abstract: Objective To excavation and analyze fracture-related adverse reaction signals of marketed dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) inhibitors (sitagliptin, vigagliptin, saxagliptin, alogliptin, ligagliptin, teneligliptin, trelagliptin and omarigliptin) based on the FAERS database and JADER database. To provide reference for safe and rational drug use in type 2 diabetes patients with bone disease. **Methods** DPP-4 inhibitors and fracture-related adverse reaction were collected from the FAERS database and the JADER database. The time of listing of each DPP-4 inhibitor to January 2025 was searched, and the effects of gender, age and weight on fracture-related adverse event were analyzed. The ROR method was used to detect fracture-related adverse event. Extract signals with report number $a \geq 3$ and lower limit of 95% CI > 1 . The excavation signals were statistically classified and analyzed using SOC and PT of the MedDRA. **Results** A total of 1 643 of adverse event related to fractures with DPP-4 inhibitor were extracted, including 969 of sitagliptin, 177 of vigliptin, 120 of saxagliptin, 73 of alogliptin, 304 of lishagliptin, 9 of teneligliptin, 12 of trelagliptin, 3 of omarigliptin. According to MedDRA, a total of 20 suspicious signals related to fractures were extracted. The age of adverse event patients was

投稿日期: 2025-07-30

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82000842); 广东省医学科研基金项目 (A2024138, B2025580); 广东省医院药学研究基金 (2025A01002)

作者简介: 陈世春, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为医院药学研究。E-mail: 477912514@qq.com

*通信作者: 谢保城, 男, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学研究。E-mail: baochengxie@126.com

mainly > 50 years old, and the countries reported cases were mainly from the United States and Japan. There was no significant difference in gender, and most patients with body weight ≥ 70 kg were reported. Analysis of fracture event reports at different sites in patients showed that the DPP-4 inhibitors of midogliptin and saxagliptin were not significantly associated with the occurrence of fracture events, while vigogliptin, alogliptin and rigliptin may have a lower risk of fracture. **Conclusion** There is little to no increased risk of fractures when DPP-4 inhibitors are used in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; FAERS database; JADER database; fractures; sitagliptin; vigagliptin; saxagliptin; alogliptin; ligagliptin; teneligliptin; trelagliptin; omarigliptin

根据世界卫生组织的数据, 糖尿病的患病率正逐步递增, 多达 4.22 亿成年人患有糖尿病, 糖尿病严重危害着公众的健康。已有研究认为, 糖尿病与骨代谢和骨折风险增加有关^[1-2]。2 型糖尿病患者发生骨质疏松症和骨折的风险均随年龄增长而升高^[3]。因此降糖类药物对糖尿病患者骨折的影响倍受关注, 研究表明长期使用降糖药如噻唑烷二酮的患者会导致骨折风险增加, 尤其是 64 岁以下的女性患者^[4]。同时, 有多篇循证医学证据表明磺酰脲类药物致使 2 型糖尿病患者骨折的风险与噻唑烷二酮类药物相似^[5-6]。因此针对 2 型糖尿病的临床治疗策略不仅要有效控制血糖水平, 还要尽量减少长期服用降糖药诱发的骨代谢疾病发生风险。

二肽基肽酶-IV (DPP-4) 抑制剂作为新型口服降糖药, 其作用机制独特, 降糖疗效确切, 且不增加低血糖风险和体质量, 胃肠道不良反应少, 被广泛应用于临床。近年来, DPP-4 抑制剂对骨代谢的影响的研究层出不穷, 许多的研究结果存在复杂和不一性。首先, DPP-4 抑制可能通过底物 GIP、GLP-1、GLP-2 等的增加、神经肽 Y 的减少以及维生素 D 相关途径影响骨代谢, 促进骨骼生长和骨重塑^[7]; 其次, DPP-4 抑制剂可能通过抑制其他相关 (如 Akt、ERK) 信号通路减少破骨细胞生成, 达到防治骨质疏松症的作用^[8]。Eom 等^[9]在 2 型糖尿病大鼠模型研究中, 发现维格列汀对吡格列酮诱导的骨质流失具有保护作用。在 1 项针对 28 项随机对照试验的 Meta 分析中发现, 患者接受 DPP-4 抑制剂治疗持续时间 ≥ 52 周时, DPP-4 抑制剂对骨骼健康的积极作用表达得更强烈^[10]。这表明骨折风险可能与 DPP-4 抑制剂治疗持续的时间与活性强度有关。Majumdar 等^[11]进行的 1 项 Meta 分析的结果显示, 西格列汀与骨折风险增加无关。而 Yang 等^[12]纳入 75 项随机对照试验指出, 沙格列汀发生骨折风险概率为最高。Bunck 等^[13]研究提到, 维格列汀的临床试验显示骨形成和吸收标志物都没有变化。1 项纳入 75 项随机对照试验 Meta 分析报告中显示,

阿格列汀可能与骨折风险相关^[12]。因此, DPP-4 抑制剂对 2 型糖尿病骨折相关不良事件是否存在关联, 仍有争议的。

美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库和日本药物不良事件报告 (JADER) 数据库收录时间早 (2004 年始) 且包含大量数据, 如患者性别、年龄、体质量、上报年份、上报的国家、上报人职业、转归等。通过该数据库的数据获取, 可快速评价药物上市后对患者的安全性, 为公共数据的挖掘与分析提供新思路。本研究基于 FAERS 数据库和 JADER 数据库的相关数据, 对西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、替格列汀、曲格列汀、奥格列汀 8 种药物骨折相关的不良事件进行信号挖掘, 分析 DPP-4 抑制剂应用后的安全性问题, 为 2 型糖尿病临床合理用药提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库和 JADER 数据库, 获得与 DPP-4 抑制剂骨折相关不良事件的数据, 人口学资料包括患者性别、年龄、体质量、上报年份、上报的国家、上报人职业、严重程度及转归等信息, 并对数据库中记录的 8 种 DPP-4 抑制剂与骨折相关不良事件进行信号分析。

1.2 数据处理与筛选

根据不同 DPP-4 抑制剂上市时间和地区, 本研究通过 FAERS 数据库获得 DPP-4 抑制剂 (西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀) 2006 年 1 月—2025 年 1 月收录的药品不良事件报告信息, 而替格列汀、曲格列汀和奥格列汀均在日本上市并应用居多, 采用 JADER 数据库收录的药品不良事件报告信息分析, 检索目标药物通用名 “Sitagliptin” “Vildagliptin” “Saxagliptin” “Alogliptin” “Linagliptin” “Teneligliptin (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物)” “Trelagliptin (トレラグリブチンコハク酸塩)” “Omarigliptin (オマリグリブチン)”

及商品名“Januvia”“Galvus”“Onglyza”“Nesina”“Tradjenta”“Tenelia (テネリア)”“Zafatek (ザファテック)”“Marizev (マリゼブ)”得到 8 种以 DPP-4 抑制剂为首要怀疑 (PS) 药物的不良事件报告, 筛选提取与目标不良事件“骨折 (fracture)”相关数据, 并统计分析不良事件的信号强度。不良事件分类和定义编码参照第 26.0 版《国际医学用语词典》(MedDRA) 系统器官类别 (SOC) 和首选术语 (PT)。

1.3 数据分析

药物警戒不良事件信号挖掘方法有很多种, 最常用的是比值失衡测量法, 可分为 2 大类频数法及贝叶斯法。前者包括报告比值比 (ROR)、比例报告比值比法 (PRR) 等, 后者包括贝叶斯置信区间递进神经网络法 (BCPNN) 和伽玛泊松分布缩减法 (GPS) 等。ROR 法通过计算报告比值比和置信区间, 为评估药物与不良反应的关联性提供了一种有效的方法。本研究根据筛选 DPP-4 抑制剂致骨折事件检索结果, 提取骨折事件相关 PT。采用基于比值失衡测量法四格表 (表 1) 的 ROR 和信息成分 (IC) 法对 DPP-4 抑制剂致骨折风险的相关性数据分析。检测标准为: 当目标药物的目标不良事件报告数 $a \geq 3$, 且 ROR 的 95% CI 下限 > 1 时, 表明药物与目标不良事件之间的相关性具有统计学意义。通常统计指标 $ROR > 2$ 时, 说明有一定的关联性, 值越大表示关联性越强。ROR 及 95% CI 计算公式如下:

$$ROR = ad/bc$$

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln ROR \pm 1.96 \times s}$$

$$s = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$$

表 1 比值失衡测量法四格表

Table 1 Four table of ratio imbalance measurement method

药物	目标不良反应	其他不良反应	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

2 结果

2.1 不良事件报告基本情况

本研究提取 FAERS 数据库和 JADER 数据库中 8 种 DPP-4 抑制剂的不良事件报告数据, 并统计分析患者性别、年龄、体质量、上报年份、上报的国

家、上报人职业、严重程度及转归等基本信息。如表 2 所示, FAERS 数据库共收到不良事件报告 17 706 745 例。以 DPP-4 抑制剂为 PS 药物的不良事件报告数 141 189 例。在 JADER 数据库共收到不良事件报告 961 171 例。其中涉及西格列汀 92 690 例, 维格列汀 9 861 例, 沙格列汀 10 703 例, 阿格列汀 4 554 例, 利格列汀 23 381 例。DPP-4 抑制剂致骨折相关不良事件报告为 1 643 例, 其中包括西格列汀 969 例, 维格列汀 177 例, 沙格列汀 120 例, 阿格列汀 73 例, 利格列汀 304 例, 替格列汀 9 例, 曲格列汀 12 例, 奥格列汀 3 例。

在性别分布方面, 经西格列汀、沙格列汀治疗后的女性患者不良事件发生率高于男性, 而应用维格列汀、阿格列汀、利格列汀、替格列汀、曲格列汀、奥格列汀的不良事件的发生率则为男性患者高于女性。

年龄分布结果显示, 8 种 DPP-4 抑制剂不良事件发生率多集中在患者 > 50 岁的年龄段, 这可能与 2 型糖尿病患者发病年龄有关。体质量 $\geq 70 \text{ kg}$ 的患者不良事件发生率高, 毕竟大多数肥胖患者容易患上糖尿病。

上报者职业多数来自医务工作者 (医师、药师和其他卫生专业人员), 还有少数为律师和消费者或非卫生专业人员。病例上报的国家主要来自美国、日本, 这可能与不同国家药物审批和上市时间差异有关, 且 FAERS 数据库属于国外数据库, JADER 数据库属于日本数据库。

不良事件上报的年份分布结果显示, 西格列汀的不良事件上报数较多, 主要原因是西格列汀是首个获批上市的 DPP-4 抑制剂, 不仅上市时间长, 且上市后使用该药治疗的患者数量较多。2015 年西格列汀和沙格列汀报告数最高分别为 9 263、1 210 例, 替格列汀、曲格列汀、奥格列汀均在日本上市应用, 但获得的数据不多, 见图 1。

2.2 骨折相关不良事件信号检测结果

本研究采用 ROR 法和 IC 法对 8 种 DPP-4 抑制剂 PS 药物的不良事件报告进行信号检测, 按照 MedDRA 提取出 20 个与骨折相关的 PT, 见表 3。8 种 DPP-4 抑制剂骨折相关不良事件的类型和数量存在一定的差异。西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、替格列汀、曲格列汀、奥格列汀分别涉及 10、14、13、10、13、4、6、3 个 PT。

通过计算 ROR 法和 IC 法分析后发现, 西格列

表 2 DPP-4 抑制剂不良事件报告的基本情况

Table 2 Basic information of patients with DPP-4 inhibitors related adverse events

基本信息	西格列汀		维格列汀		沙格列汀		阿格列汀		利格列汀		替格列汀		曲格列汀		奥格列汀	
	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
性别 男	41 726	47.47	5 387	54.63	5 192	48.51	2 594	56.96	11 830	50.60	630	58.40	122	51.05	140	58.33
女	43 212	49.07	4 472	45.35	5 463	51.04	1 922	42.20	11 442	48.94	427	39.60	110	46.03	94	39.17
未知	938	3.46	2	0.02	48	0.45	38	0.83	109	0.47	22	2.00	7	2.93	6	2.50
年龄/ <18	425	0.46	89	0.90	160	1.49	120	2.64	290	1.24	3	0.28	0	0.00	2	0.83
岁 18~49	5 475	5.91	618	6.27	657	6.14	273	5.99	1 135	4.85	47	4.36	14	5.86	11	4.58
50~74	36 773	39.67	4 538	46.02	4 221	39.44	2 067	45.39	9 097	38.91	679	62.93	122	51.05	136	56.67
≥75	50 017	53.96	4 616	46.81	5 665	52.93	2 094	45.98	12 859	55.00	350	32.44	103	43.10	91	37.92
体质 ≤50	3 745	4.04	627	6.36	387	3.62	650	14.27	1 344	5.75	140	12.97	23	9.62	17	7.08
量kg 50~70	23 479	25.33	3 256	33.02	2 282	21.32	1 578	34.65	6 058	25.91	437	40.50	52	21.76	22	9.17
≥70	65 466	70.63	5 978	60.62	8 034	75.06	2 326	51.08	15 979	68.34	502	46.52	164	68.62	6	2.50
上报医生	27 789	29.98	3 914	39.69	3 212	30.01	2 116	46.46	8 142	34.82	875	81.09	203	84.94	205	85.42
人 职药师	7 785	8.40	889	9.01	653	6.10	557	12.23	2 153	9.21	160	14.83	31	12.97	32	13.33
业 其他专	16 239	17.52	2 025	20.54	1 611	15.05	965	21.19	4 159	17.79	15	1.39	2	0.84	2	0.83
业卫生																
人员																
律师	1 640	1.77	4	0.04	127	1.19	14	0.31	194	0.83	0	0.00	0	0.00	0	0.00
消费者	39 237	42.33	3 029	30.72	5 100	47.65	902	19.81	8 733	37.35	29	2.69	3	1.26	1	0.42
或非健																
康专业																
人员																
严重严重不	61 348	66.19	9 676	98.12	6 927	64.72	3 830	84.10	16 290	69.67	—	—	—	—	—	—
程度 良事件																
其他不	31 342	33.81	185	1.88	3 776	35.28	724	15.90	7 091	30.33	—	—	—	—	—	—
良事件																
转归 已痊愈	20 274	21.87	2 853	28.93	2 363	22.08	1 295	28.44	5 913	25.29	433	40.13	92	38.49	79	32.92
恢复中	9 937	10.72	1 725	17.49	1 054	9.85	754	16.56	2 464	10.54	443	41.06	60	25.10	68	28.33
未恢复	16 191	17.47	1 311	13.29	1 900	17.75	636	13.97	4 325	18.50	128	11.86	14	5.86	29	12.08
后遗症	917	0.99	182	1.85	133	1.24	72	1.58	489	2.09	25	2.32	3	1.26	4	1.67
死亡	6 803	7.34	698	7.08	689	6.44	323	7.09	1 499	6.41	111	10.29	57	23.85	25	10.42
未知	38 568	41.61	3 092	31.36	4 564	42.64	1 474	32.37	8 691	37.17	14	1.30	13	5.44	35	14.58
上 报美国	55 450	59.82	—	—	6 842	63.93	1 107	24.31	11 593	49.58	—	—	—	—	—	—
国家 日本	5 814	6.27	2 442	26.76	568	5.31	2 093	45.96	3 015	12.90	1 079	100.00	239	100.00	240	100.00
法国	5 575	6.01	1 731	17.55	389	3.63	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
英国	242	0.26	—	—	315	2.94	605	13.29	2 029	8.68	—	—	—	—	—	—

“—” 表示为数据库中检索不到该数据。

“—” indicates that the data cannot be retrieved from the database.

汀 969 例, ROR (95% CI) [1.04 (1.10, 0.97)], 维格列汀 177 例, ROR (95% CI) [1.61 (1.87, 1.39)], 沙格列汀 120 例, ROR (95% CI) [1.00 (1.20, 0.84)], 阿格列汀 73 例, ROR (95% CI) [2.39 (3.01, 1.89)], 利格列汀 304 例, ROR (95% CI) [1.27 (1.42, 1.13)], 替格列汀 9 例, ROR (95% CI) [1.2 (2.18, 0.66)],

曲格列汀 12 例, ROR (95% CI) [7.11 (11.94, 4.23)], 奥格列汀 3 例, ROR (95% CI) [1.44 (4.50, 0.46)]。维格列汀、阿格列汀和利格列汀的 PT 目标事件数 $a > 3$ 且 ROR 的 95% CI 下限 > 1 , 表明其与骨折不良反应风险信号有相关性。而替格列汀、曲格列汀和奥格列汀整体骨折事件数 $a > 3$, 结果进行条件筛

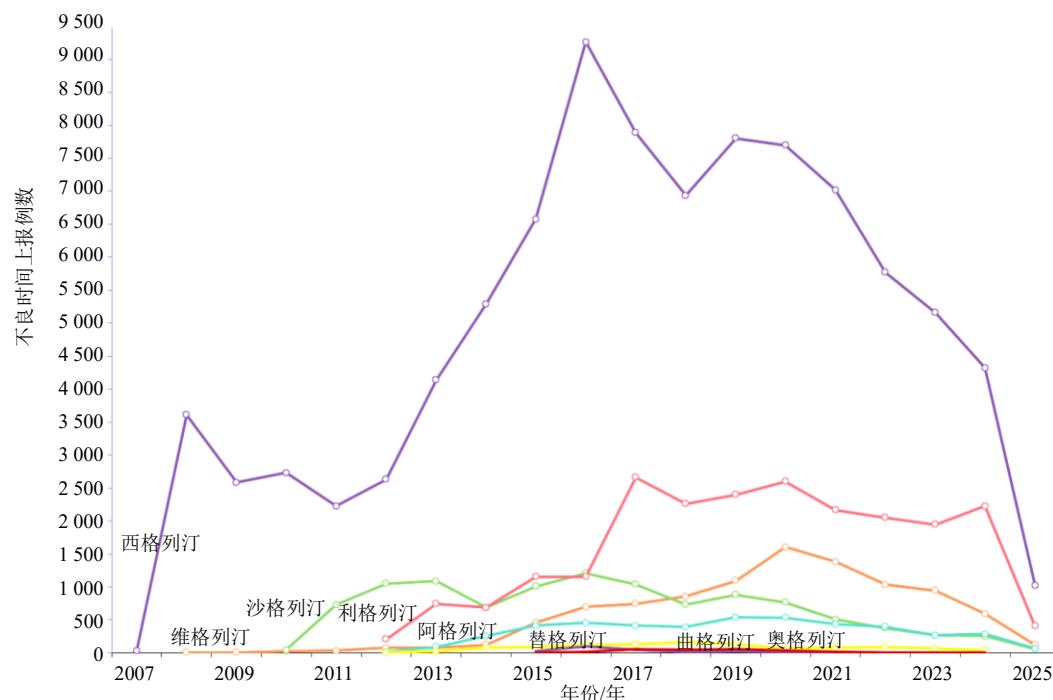


图 1 8 种 DPP-4 抑制剂不良反应报告数年度分布

Fig. 1 Annual distribution of adverse reaction reports for 8 DPP-4 inhibitors

选后,可疑信号显示,西格列汀和沙格列汀与骨折相关不良反应无相关性,维格列汀、阿格列汀、利格列汀、替格列汀、奥格列汀与骨折相关不良反应存在较低相关性,曲格列汀骨折风险性较高。本研究将 PT 作为骨折相关不良事件的名称,按照发生的频数进行排列。替格列汀最大关联性为压缩性骨折,曲格列汀关联性最大为股骨颈骨折和骨折。不同药物发生骨折不良事件的部位不同,通过不同骨折部位的 ROR 值相比较发现,维格列汀与股骨颈骨折、肱骨骨折和脊髓压迫性骨折关联性最大,而西格列汀与各部位骨折没有关联性。

3 讨论

3.1 2 型糖尿病患者与骨折相关性

2 型糖尿病与骨骼健康之间一直存在着复杂的相互作用关系。普通的骨折患者往往与骨密度(BMD)下降有关,而 2 型糖尿病患者的骨代谢异常可能会使 BMD 值升高、降低或不变^[14-15],在这样 BMD 患病率不一的情况下,仍然面临更高的骨折风险,提示评估骨折不能只看 BMD^[16]。患者年龄方面分析,即使都是 2 型糖尿病患者,但骨代谢能力也是不同的。骨折风险的增加与年龄呈正相关,其中,增加骨折风险的一大危险因素是跌倒倾向,在老年可能患有虚弱综合征、微血管病或大血

管病并发症等,跌倒倾向高,骨折发生率也就更高。对于性别方面分析,许多因素(如男性体质量、BMI 与脂肪量;女性处在青春期、妊娠期、绝经期的激素水平变化)的影响,男性和女性发生骨折风险也有所不同^[17]。此外,糖尿病患者中,肥胖者发生骨折的风险特别高^[18]。本研究人口资料学汇总也可以看出,服用 DPP-4 治疗 2 型糖尿病且出现不良事件例数多的患者体质量比例居高。

3.2 DPP-4 抑制剂与骨折相关性

DPP-4 抑制剂是一类广泛应用于临床的新型抗 2 型糖尿病药物,它们对骨代谢的影响是复杂且多方向的。Glorie 等^[19]研究发现,首个 DPP-4 抑制剂西格列汀可改善链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠骨小梁数量的减少和骨小梁间距的增加,减少骨吸收并防止皮质骨生长停滞,从而导致股骨力量增加。Kanda 等^[20]研究以 2 型糖尿病小鼠为模型,探究药物对骨脆性的影响,结果发现利格列汀可以通过抑制骨吸收和增加骨形成来改善其骨结构。目前,在大多数研究中,DPP-4 抑制剂的应用与骨折风险呈负相关,对糖尿病患者骨骼健康的有益作用。1 项基于人群的队列研究纳入了 34 629 例 2 型糖尿病患者,与接受其他降糖药(磺脲类降糖药、胰岛素或噻唑烷二酮类药物)治疗的患者相比,接受 DPP-

表 3 8 种 DPP-4 抑制剂骨折不良事件信号监测结果

Table 3 Signal monitoring results of 8 DPP-4 inhibitors drug-related fracture disease adverse events

分类	西格列汀		维格列汀		沙格列汀		阿格列汀		利格列汀		替格列汀		曲格列汀		奥格列汀	
	n/	ROR	n/	ROR	n/	ROR	n/	ROR	n/	ROR	n/	ROR	n/	ROR	n/	ROR
	例	(95%CI)	例	(95%CI)	例	(95%CI)	例	(95%CI)	例	(95%CI)	例	(95%CI)	例	(95%CI)	例	(95%CI)
脚骨伤	130	1.50 (1.78, 1.26)	13	1.40 (2.42, 0.81)	11	1.09 (1.98, 0.61)	—	—	21	0.96 (1.47, 0.62)	—	—	—	—	—	—
髌骨折	130	0.91 (1.08, 0.77)	25	1.65 (2.44, 1.11)	11	0.67 (1.20, 0.37)	—	—	29	0.80 (1.16, 0.56)	—	—	—	—	—	—
上肢骨折	130	1.40 (1.66, 1.17)	21	2.12 (3.25, 1.38)	13	1.21 (2.08, 0.70)	7	1.53 (3.21, 0.73)	25	1.06 (1.57, 0.72)	—	—	—	—	—	—
肋骨骨折	112	1.21 (1.46, 1.01)	7	0.71 (1.49, 0.34)	13	1.22 (2.10, 0.71)	14	3.09 (5.23, 1.83)	29	1.25 (1.79, 0.87)	—	—	1	2.23 (159.53, 3.12)	—	—
骨折	103	1.20 (1.46, 0.99)	10	1.09 (2.03, 0.59)	5	0.50 (1.21, 0.21)	10	2.37 (4.41, 1.28)	48	2.22 (2.95, 1.67)	1	0.57 (4.05, 0.08)	4	9.63 (25.83, 3.59)	1	2.51 (17.90, 0.35)
大腱骨伤	102	0.69 (0.84, 0.57)	27	1.73 (2.53, 1.19)	15	0.89 (1.47, 0.53)	8	1.11 (2.22, 0.56)	—	—	1	0.77 (5.48, 0.11)	1	3.22 (22.96, 0.45)	1	3.40 (24.21, 0.48)
踝关节 破碎	80	1.13 (1.41, 0.91)	6	0.80 (1.77, 0.36)	8	0.98 (1.96, 0.49)	—	—	33	1.85 (2.61, 1.32)	—	—	—	—	—	—
脊柱骨折	69	0.79 (1.01, 0.63)	11	1.19 (2.15, 0.66)	8	0.80 (1.60, 0.40)	3	0.70 (2.18, 0.23)	25	1.14 (1.69, 0.77)	—	—	—	—	—	—
下肢骨折	62	0.77 (0.99, 0.60)	14	1.64 (2.78, 0.97)	9	0.97 (1.87, 0.51)	—	—	13	0.64 (1.11, 0.37)	—	—	—	—	—	—
牙齿断裂	51	1.01 (1.33, 0.77)	9	1.67 (3.22, 0.87)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肱骨骨折	—	—	11	4.65 (8.41, 2.57)	6	2.33 (5.20, 1.05)	3	2.74 (8.51, 0.88)	—	—	—	—	2	60.31 (244.24, 14.89)	—	—
脊髓压迫 性骨折	—	—	11	2.50 (4.51, 1.38)	6	1.25 (2.79, 0.56)	9	4.43 (8.52, 2.30)	21	2.01 (3.09, 1.31)	—	—	—	—	—	—
股骨颈 骨折	—	—	7	2.88 (6.04, 1.37)	—	—	11	9.81 (17.70, 5.43)	22	3.82 (5.81, 2.51)	2	3.60 (14.44, 0.90)	3	22.75 (71.09, 7.28)	—	—
面骨骨折	—	—	5	2.46 (5.92, 1.02)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
多发性 骨折	—	—	—	—	8	0.87 (1.74, 0.44)	—	—	14	0.70 (1.18, 0.41)	—	—	—	—	—	—
头颅骨折	—	—	—	—	7	8.30 (17.40, 3.95)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
锁骨骨折	—	—	—	—	—	—	4	4.68 (12.50, 1.76)	11	2.51 (4.54, 1.39)	—	—	—	—	—	—
压缩性 骨折	—	—	—	—	—	—	4	4.14 (11.00, 1.55)	—	—	5	3.80 (9.16, 1.58)	1	3.16 (22.52, 0.44)	1	3.40 (24.21, 0.48)
手骨骨折	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
腕骨骨折	—	—	—	—	—	—	—	—	13	0.95 (1.64, 0.55)	—	—	—	—	—	—
合计	969	1.04 (1.10, 0.97)	177	1.61 (1.87, 1.39)	120	1.00 (1.20, 0.84)	73	2.39 (3.01, 1.89)	304	1.27 (1.42, 1.13)	9	1.20 (2.18, 0.66)	12	7.11 (11.94, 4.23)	3	1.44 (4.50, 0.46)

“—” 表示为数据库中检索不到该数据。

“—” indicates that the data cannot be retrieved from the database.

4 抑制剂治疗的发生脆性骨折的风险没有增加^[21]。

本研究结果显示,西格列汀和利格列汀与骨折相关的不良反应事件多于维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、替格列汀、曲格列汀和奥格列汀,这可能与药物的上市时间、销售推广地区和药理学特性有关。西格列汀是国内第 1 个上市用于治疗 2 型糖尿病的 DPP-4 抑制剂,具有强抑制活性和高选择性,可改善骨密度以及骨转换标志物,在代谢性骨疾病中有治疗潜力^[22]。替格列汀、曲格列汀和奥格列汀早在 2012 年和 2015 年在日本上市,但地区应用范围小,不良反应纳入的数量少。在代谢方面,利格列汀是唯一极少通过肾脏排出的 DPP-4 抑制剂(经肾脏排泄比例<5%),主要以原形由胆汁和肠道排出体外,无论是普通患者还是肾功能不全的患者均可应用,无需调整剂量和额外监测肝肾功能,则临床应用相对较多。通过骨折相关不良事件 ROR 分析显示,2 型糖尿病患者接受 8 种 DPP-4 抑制剂治疗后骨折风险呈负相关性排序为:西格列汀、沙格列汀、替格列汀、利格列汀、奥格列汀、维格列汀、阿格列汀、曲格列汀。可疑信号提示,西格列汀和沙格列汀治疗 2 型糖尿病后与骨折相关事件无关,这与多数研究证据一致。利格列汀、维格列汀和阿格列汀与较低骨折风险有关,这与部分研究得到的信号一致。因此,本研究通过 DPP-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病后对骨折相关事件的分析具有一定的提示作用,也为患者提供了除降低血糖和改善代谢作用之外的额外优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Poiana C, Capatina C. Fracture risk assessment in patients with diabetes mellitus [J]. *J Clin Densitom*, 2017, 20(3): 432-443.
- [2] Napoli N, Chandran M, Pierroz D D, *et al*. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 208-219.
- [3] Dede A D, Tournis S, Dontas I, *et al*. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk [J]. *Metabolism*, 2014, 63(12): 1480-1490.
- [4] Chen H H, Horng M H, Yeh S Y, *et al*. Glycemic control with thiazolidinedione is associated with fracture of T2DM patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e135530.
- [5] Zhang Z, Cao Y, Tao Y J, *et al*. Sulfonylurea and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 159: 107990.
- [6] Zhang Y S, Zheng Y D, Yuan Y, *et al*. Effects of anti-diabetic drugs on fracture risk: A systematic review and network Meta-analysis [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 735824.
- [7] Kitaura H, Ogawa S, Ohori F, *et al*. Effects of incretin-related diabetes drugs on bone formation and bone resorption [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6578.
- [8] Wang C D, Xiao F, Qu X H, *et al*. Sitagliptin, an anti-diabetic drug, suppresses estrogen deficiency-induced osteoporosis *in vivo* and inhibits RANKL-induced osteoclast formation and bone resorption *in vitro* [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 407.
- [9] Eom Y S, Gwon A R, Kwak K M, *et al*. Protective effects of vildagliptin against pioglitazone-induced bone loss in type 2 diabetic rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e168569.
- [10] Monami M, Dicembrini I, Antenore A, *et al*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(11): 2474-2476.
- [11] Majumdar S R, Josse R G, Lin M, *et al*. Does sitagliptin affect the rate of osteoporotic fractures in type 2 diabetes? Population-based cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5): 1963-1969.
- [12] Yang J, Huang C, Wu S S, *et al*. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e187537.
- [13] Bunck M C, Poelma M, Eekhoff E M, *et al*. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients [J]. *J Diabetes*, 2012, 4(2): 181-185.
- [14] Kim J H, Choi H J, Ku E J, *et al*. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 475-482.
- [15] Madduri S, Shenoy S S, Nunlee-Bland G L, *et al*. Bone mineral density and fractures in urban African Americans with type 2 diabetes [J]. *J Clin Densitometry*, 2014, 17(3): 424.
- [16] Zhang X W, Krishnamoorthy S, Tang C T, *et al*. Association of bone mineral density and bone turnover markers with the risk of diabetes: Hong Kong osteoporosis study and mendelian randomization [J]. *J Bone Miner Res*, 2023, 38(12): 1782-1790.
- [17] 熊丹, 刘丽君, 贺佩祥, 等. 2 型糖尿病患者内脏脂肪与骨密度及骨折风险的相关性研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(6): 682-688.

- [18] Hofbauer L C, Busse B, Eastell R, *et al.* Bone fragility in diabetes: Novel concepts and clinical implications [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(3): 207-220.
- [19] Glorie L, Behets G J, Baerts L, *et al.* DPP IV inhibitor treatment attenuates bone loss and improves mechanical bone strength in male diabetic rats [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(5): E447-E455.
- [20] Kanda J, Furukawa M, Izumo N, *et al.* Effects of the linagliptin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on bone fragility induced by type 2 diabetes mellitus in obese mice [J]. *Drug Discov Ther*, 2020, 14(5): 218-225.
- [21] Gamble J M, Donnan J R, Chibrikov E, *et al.* The risk of fragility fractures in new users of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to sulfonylureas and other anti-diabetic drugs: A cohort study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 136: 159-167.
- [22] Yang Y Q, Zhao C H, Liang J, *et al.* Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone metabolism and the possible underlying mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 487.

[责任编辑 高源]