

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂相关骨骼与关节不良事件的风险评估：基于 FAERS、JADER 与 CVARD 数据库的多源药物警戒研究

梁志广, 陈世春, 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 3 大数据库, 通过深度挖掘大规模真实世界上市后监测 20 年的数据, 剖析胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RAs) 中 7 种不同药物与骨骼及关节不良事件之间的相关性, 为临床用药安全、药物监管决策及后续研究提供高效、可靠的初步证据。**方法** 挖掘和提取截至 2025 年第 2 季度的美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS)、日本药物不良事件报告数据库 (JADER) 和加拿大警戒不良反应数据库 (CVARD) 中与 GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件报告。应用报告比值比 (ROR)、比例报告比值比法 (PRR) 和信息成分法 (IC) 检测骨骼与关节不良事件阳性信号, 并分析 GLP-1RAs 不同药物对其信号的影响。**结果** 共提取到 GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件报告 5 511 例 (FAERS 数据库 5 475 例, JADER 数据库 7 例, CVARD 数据库 29 例), 按照国际医学用语词典 (MedDRA) 共提取出 65 个骨骼与关节相关首选术语 (PT)。检测报告显示, 在 FAERS 数据库中, GLP-1RAs 类药物中的艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、度拉糖肽、司美格鲁肽、替尔泊肽与阿必鲁肽 7 类药物, 大多表现出无显著相关性, 仅有利拉鲁肽与神经病性关节炎、司美格鲁肽与肩骨折及椎间盘损伤存在风险信号。在 JADER 和 CVARD 数据库中, 这 7 类药物信号皆为阴性, 仅是司美格鲁肽与骨折、利拉鲁肽与肢体疼痛也呈现出阳性信号。但由于这些阳性信号上报病例较少, 难以评估 GLP-1RAs 与骨骼及关节不良事件之间是否存在关联。结合火山图的结果分析表明, 与 GLP-1RAs 相关联的 PT 虽包括关节痛、类风湿性关节炎、关节肿胀和骨坏死, 但与信号检测的 PT 不一致, 证实无统计学显著性的风险信号。**结论** 从整体分析层面看, GLP-1RAs 与骨骼及关节不良事件无显著关联性, 但需重点关注的是, 应对高风险人群 (如高龄、绝经女性, 以及有骨折或骨质疏松症病史) 开展个体化评估, 定期监测其骨密度及关节症状, 平衡 GLP-1RAs 的降糖、减重方面的获益与骨骼关节安全风险, 为患者的用药决策提供参考依据。

关键词: GLP-1RAs; 骨骼与关节不良事件; FAERS 数据库; JADER 数据库; CVARD; 信息挖掘; 药物警戒

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)03-0944-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.019

Risk assessment of GLP-1 receptor agonist related bone and joint adverse events: A multisource pharmacovigilance study based on FAERS, JADER, and CVARD Databases

LIANG Zhiguang, CHEN Shichun, XIE Baocheng

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

Abstract: Objective Based on three major databases, this study aims to analyze the associations between seven different glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) bone and joint adverse events by in-depth mining of large-scale real-world post-marketing surveillance data spanning 20 years. It is intended to provide efficient and reliable preliminary evidence for clinical medication safety, drug regulatory decisions, and subsequent research. **Methods** Reports of GLP-1RAs related bone and joint adverse events were extracted from the U.S. Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS), Japanese Adverse Drug Event Report Database (JADER), and Canadian Vigilance Adverse Reaction Database (CVARD) up to the second quarter of 2025.

收稿日期: 2025-10-31

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82000842); 广东省医学科研基金项目 (A2024138, B2025580)

作者简介: 梁志广 (1987—), 男, 主管药师, 本科, 研究方向为临床药学研究。E-mail: 332591360@qq.com

*通信作者: 谢保城 (1992—), 男, 主管药师, 硕士研究生, 研究方向为临床药学研究。E-mail: baochengxie@126.com

Positive signals of bone and joint adverse events were detected using the reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), and Information Component (IC) methods, and the effects of different GLP-1RAs on these signals were analyzed. **Results** A total of 5 511 reports of GLP-1RA-related musculoskeletal and joint adverse events were retrieved (5 475 from FAERS, seven from JADER, and 29 from CVARD), corresponding to 65 preferred terms (PTs) related to bones and joints according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Disproportionality analysis revealed that among the seven GLP-1RAs evaluated (exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide, tirzepatide, and albiglutide), most did not exhibit significant associations in the FAERS database. Significant risk signals were only detected for Liraglutide associated with neuropathic arthropathy, and for Semaglutide associated with shoulder fracture and intervertebral disc injury. In the JADER and CVARD databases, no positive signals were identified for the seven drugs, with the exception of Semaglutide associated with fracture and Liraglutide associated with limb pain. However, due to the limited number of reported cases for these positive signals, it is difficult to definitively assess the potential association between GLP-1RAs and musculoskeletal adverse events. Supplementary analysis of the volcano plots indicated that while GLP-1RAs associated PTs included joint pain, rheumatoid arthritis, joint swelling, and osteonecrosis, these specific PTs did not coincide with those identified by the disproportionality analysis, confirming the absence of statistically significant risk signals for these conditions. **Conclusion** Overall, our analysis suggests that GLP-1RAs are not significantly associated with musculoskeletal and joint adverse events. However, it is crucial to emphasize the need for individualized risk assessment in high-risk populations, such as the elderly, postmenopausal women, and patients with a history of fractures or osteoporosis. Regular monitoring of bone mineral density and joint symptoms is recommended to balance the therapeutic benefits of GLP-1RAs (e.g., glycemic control and weight reduction) against potential musculoskeletal risks, thereby providing a solid evidence base for clinical decision-making.

Key words: glucagon-like peptide-1 receptor agonists; bone and joint adverse events; FAERS database; JADER database; CVARD; Information mining; pharmacovigilance

2 型糖尿病 (T2DM) 作为一种代谢紊乱性疾病, 已然成为全球范围内最为主要的公共卫生挑战之一。依据国际糖尿病联盟 (IDF) 的数据, 截至 2023 年, 全球成年 T2DM 患者数量已突破 5.37 亿, 预计到 2045 年将增长至 7.83 亿以上^[1]。其较高的患病率与人口老龄化、肥胖、久坐的生活方式以及膳食结构的改变等因素紧密相关。诸多证据表明, T2DM 与骨代谢之间存在着复杂且紧密的关联, 与普通人群相比, T2DM 患者发生骨折的易感性明显更高^[2]。有研究^[3]显示, 长期使用噻唑烷二酮类降糖药的患者, 其骨折风险会有所增加, 尤其是 64 岁以下的女性患者。1 项涵盖 11 项研究的 Meta 分析^[4]表明, 磺脲类药物的使用与 T2DM 患者的骨折风险相关。磺脲类药物引发的骨折风险与噻唑烷二酮类药物相近, 且高于二甲双胍。因此, 针对 T2DM 的临床治疗策略不仅要有效控制血糖水平, 还应尽量预防长期服用降糖药物所引发的骨代谢疾病风险。

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RAs) 作为 T2DM 及肥胖治疗的一线药物, 凭借其显著的降血糖、减轻体重效果以及对心肾的保护作用而被临床广泛应用。随着 GLP-1RAs 用药群体的扩大以及随访时间的延长, 其在肌肉骨骼系统方面的安全性争议愈发显著。现有临床研究显示, GLP-1RAs 或许可通过抑制滑膜炎、保护软骨细胞, 从而改

善膝骨关节炎的发展进程^[5-7]。但也有 Meta 分析报道称, 艾塞那肽与骨折风险增加相关^[8]。这种“双向影响”使得临床在对 GLP-1RAs 的骨骼与关节安全风险认知上存在明显分歧。因此, 鉴于上述争议情况, 采用真实数据挖掘方法, 针对 GLP-1RAs 在 20 年现实世界中与 T2DM 患者骨骼及关节不良事件的相关性开展信号检测与风险评估十分必要。本研究旨在协助临床医生在 T2DM 治疗选择药物时, 做出更多基于循证依据的决策, 进而保障患者在骨骼与关节健康方面获得潜在益处。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究使用的数据来源于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 公开的数据库、日本药物不良事件报告 (JADER) 数据库和加拿大药物不良反应数据库 (CVARD)。FAERS 数据文件涵盖 7 种不同类型的数据文档, 分别为人口统计与管理信息 (DEMO)、不良事件信息 (REAC)、药物信息 (DRUG)、患者结局 (OUTC)、报告来源 (RPSR)、报告药物的治疗起始与结束日期 (THER)、给药适应证 (INDI)。在 FAERS 数据库架构中, 这些文件通过唯一的标识号链接在一起, 例如 PRIMARYID (用于识别 FAERS 报告的唯一编号, 并删除重复记录以确保数据完整性)。

1.2 数据采集

本研究探究 7 种 GLP-1RAs 对骨骼与关节的潜在影响，提取自 2005 年第 1 季度 (2005Q1)—2025 年第 3 季度 (2025Q3) 期间记录的 20 年所有不良事件报告。FAERS 数据库利用 PubMed、Cochrane 和 Google 检索 GLP-1RAs 类药物的通用名称、商品名及上市时间，检索关键词包括 GLP-1RAs 类药物通用名“艾塞那肽 (Exenatide)”“利拉鲁肽 (Liraglutide)”“利司那肽 (Lixisenatide)”“度拉糖肽 (Dulaglutide)”“司美格鲁肽 (Semaglutide)”“替尔泊肽 (Tirzepatide)”与“阿必鲁肽 (Albiglutide)”，以及商品名“Byetta, Bydureon”“Victoza, Saxenda”“Lyxumia, Adlyxin”“Trulicity”“Ozempic, Wegovy, Rybelsus”“Zepbound, Mounjaro”与“Tanzeum, Eperzan”。在 JADER 数据库中需使用其日本药品通用名，“エキセナチド”“リラグルチド”“セマグルチド”“チルゼパチド”。对于 CVARD 的数据，采用与 FAERS 相同的检索关键词。

1.3 数据提取与筛选

为了解决非目标药物名称潜在的重复项及合并用药的混杂效应，采用 FDA 推荐的重复数据删除程序，该程序将检索出以 GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件作为首要怀疑 (PS) 药物的报告。参照《国际医学用语词典》(MedDRA) 28.0 版，由高到低的排序分为系统器官类别 (SOC)、高级组术语 (HLGT)、高级术语 (HLT)、首选术语 (PT) 和最低级别 (LLT)。借助 MedDRA 工具，成功筛选出骨骼与关节器官疾病相关的 SOC“各种肌肉骨骼及结缔组织疾病”和“各类损伤、中毒及操作并发症”。在 HLGT 分类的“骨骼及关节损伤”“各种骨折”“骨骼类疾病 (不包括先天性疾病及骨折)”以及“关节类疾病”中，获得与骨骼和关节相关的不良事件 335 个 PT。清洗数据后，提取与 GLP-1RAs 类药物相关的骨骼及关节不良事件的报告，数据提取流程如图 1 所示。

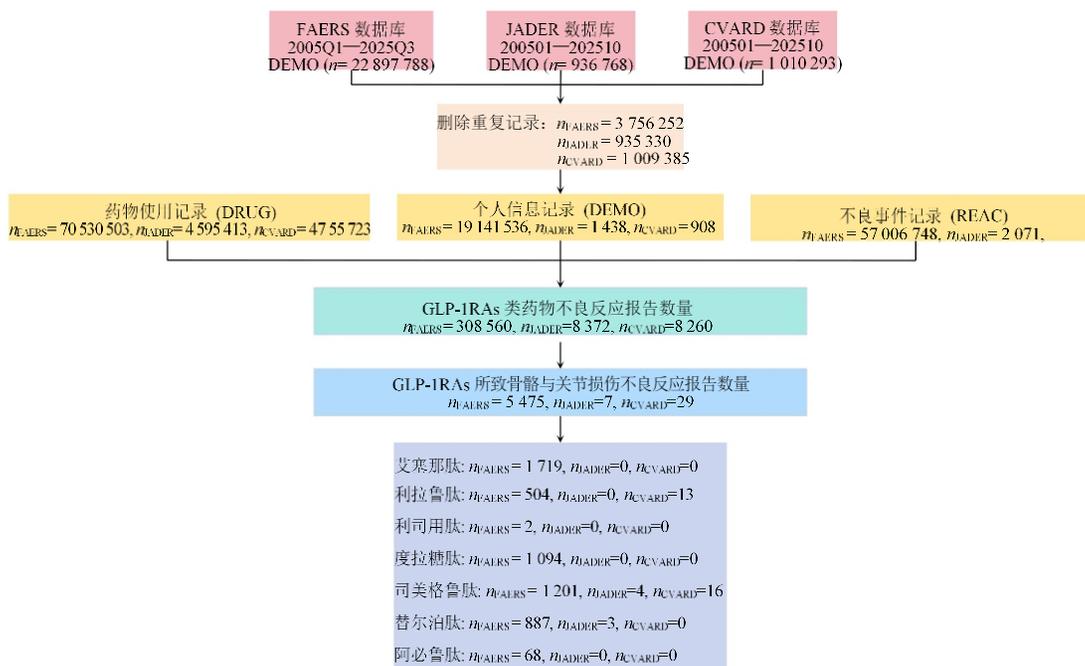


图 1 筛选并提取 GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件的数据流程

Fig. 1 Flowchart for screening and extracting GLP-1RAs related bone and joint adverse events

1.4 信号挖掘与分析

药物不良反应信号计算方法是数据库研究的基础与核心，常见的计算方法有报告比值比法 (ROR)^[9]、成比例报告比值比法 (PRR)^[10]、贝叶斯置信区间神经网络传播法 (BCPNN)^[11]和多重伽玛-泊松收缩估计法 (MGPS)^[12]。本研究主要运用 ROR 和贝叶斯信息分量 (IC)，以 PRR 和 BCPNN

辅助评估。ROR、PRR 和 BCPNN 在药物警戒领域中被广泛用作信号检测工具，旨在评估目标药物与不良事件之间的潜在关联。当目标药物的目标不良事件报告数量 (a) ≥ 3 ，且 95%置信区间 (CI) 下限 > 1 时，ROR 值越大，表明该药物与不良事件的关联性越强，信号强度也越高。当 $PRR \geq 2$ ，且 $\chi^2 \geq 4$ 也提示生成 1 个信号。主要运用基于比值失衡测量

法四格表 (表 1) 计算 ROR 和 95% CI, 对目标药物致骨骼与关节疾病风险的相关性数据分析。

$$ROR = \frac{a/c}{b/d}$$

$$SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96SE}$$

$a \geq 3$, 95% CI 下限 > 1

表 1 比值失衡测量法四格表

Table 1 Four table of ratio imbalance measurement method

项目	骨骼与关节相关 不良事件报告数	其他不良事 件报告数	合计
GLP-1RAs	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>n=a+b+c+d</i>

2 结果

2.1 描述性分析

本研究提取 3 大数据库中 7 种 GLP-1RAs 相关骨骼与关节的不良事件报告数据, 依据目标药物的筛选结果, 确定了 65 个 PT。通过对 FAERS 数据库的检索, 共获得 5 475 例相关不良事件报告, 其中艾塞那肽 1 719 例、利拉鲁肽 504 例、利司那肽 2 例、度拉糖肽 1 094 例、司美格鲁肽 1 201 例、替尔泊肽 887 例、阿必鲁肽 68 例。在 JADER 数据库中, 提取出与骨骼与关节相关的不良事件报告仅有 7 例(司美格鲁肽 4 例和替尔泊肽 3 例)。在 CVARD 中, 记录的骨骼与关节相关不良事件报告总数为 29 例(利拉鲁肽 13 例和司美格鲁肽 16 例)。除了部分缺失或未知的数据外, FAERS、JADER 和 CVARD 数据库的信息一致表明, 大多数女性在使用 GLP-1RAs 后, 报告的骨骼与关节不良事件比例高于男性。在 3 个数据库中, T2DM 均被明确列为主要适应证。体质量分布数据显示, 与体质量 $< 50 \text{ kg}$ 的患者相比, 体质量超过 50 kg 的患者发生的不良事件明显较多。在年龄分布方面, 成年人占据绝大多数, 仅有极少数报告涉及未成年人。由于 3 个数据库的地域性差异, 病例分布的地区也有所区别。FAERS 报告主要来自美国, 其次为英国、日本和德国, 其覆盖范围广泛, 数据量丰富。然而, JADER 和 CVARD 仅显示日本和加拿大的报告, 数据相对较少。关于骨骼与关节结局指标, 致命结果极为罕见, 绝大多数患者处于住院治疗、康复阶段或残疾, 这些病例的详细临床和人口学特征见表 2。3 个数据

库中 GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件的年度报告趋势分别如图 2 所示。在 FAERS 数据库中, GLP-1RAs 的报告数量每年均不低于 20 例, 维持在相对较高的水平。相比之下, JADER 和 CVARD 数据库中的报告数量则相对较少。

2.2 骨骼与关节相关不良事件的风险信号分析

本研究通过计算 ROR 及其 95% 置信区间(CI), 以 $a \geq 3$ 且 95% CI 下限 > 1 作为筛选标准, 基于 3 大数据库对 GLP-1RAs 的 7 种具体药物相关的骨骼与关节不良事件进行全面的信号风险检测。FAERS 数据库中, 按照 MedDRA 提取出 65 个相关骨骼与关节不良事件的 PT。信号强度报告指出, GLP-1RAs 类药物中的艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、度拉糖肽、司美格鲁肽、替尔泊肽与阿必鲁肽 7 类药物, 除替尔泊肽无上报相关报告外, 大多表现出无显著相关性。仅发现利拉鲁肽与神经病性关节炎(ROR = 3.73, 95% CI: 1.2~11.6, $a=3$) 具有关联性; 司美格鲁肽与肩骨折(ROR = 4.38, 95% CI: 2.35~8.16, $a=10$)、椎间盘损伤(ROR = 3.26, 95% CI: 1.05~10.16, $a=3$) 均表现出相关性, 结果如表 3 所示。鉴于 JADER 和 CVARD 数据库的数据有限, 在检测结果中发现, 司美格鲁肽与骨折(ROR = 3.3, 95% CI: 1.06~10.26, $a=3$) 之间存在关联, 利拉鲁肽与肢体疼痛(ROR = 2.27, 95% CI: 1.49~3.45, $a=22$) 也呈现出阳性信号, 结果如表 4 所示。但鉴于呈现阳性信号的病例数量均较少, 故而难以判定 GLP-1RAs 与这些不良事件之间是否存在关联。

为全面评估 GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件的潜在风险, 绘制火山图, 以分析其间的关联强度及统计学的可靠性。满足“X 轴 (lgROR) 绝对值大 (关联强度高)”且“Y 轴 (-lgP) 数值高 (可靠性高)”的点, 是需要重点关注的可疑不良反应信号。右侧颜色条颜色越深 (偏红), 说明该不良事件的报告例数越多。在 FAERS 数据库中, 着重关注图示中虚线所标示的“左上区域”, 该区域代表 GLP-1RAs 与不良事件展现出显著的信号强度和差异性, 主要包括关节痛、类风湿关节炎、关节肿胀和骨坏死, 见图 3-A。在 JADER 和 CVARD 数据库中, 存在关节痛的风险信号, 具体可见图 3-B。然而, 由于火山图结果与信号强度检测报告不一致, GLP-1RAs 相关的骨骼与关节不良事件风险信号不具有统计学显著性。

表 2 FAERS 数据库中 GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件报告的临床特征

Table 2 Clinical characteristics of GLP-1RAs related bone and joint adverse event reports in FAERS database

基本信息		艾塞那肽/ 例(占比/%)	利拉鲁肽/ 例(占比/%)	利司那肽/ 例(占比/%)	度拉糖肽/ 例 (占比/%)	司美格鲁肽/ 例 (占比/%)	替尔泊肽/ 例 (占比/%)	阿必鲁肽/ 例 (占比/%)	
性别	女性	1 182 (68.8)	368 (73.0)	2 (100)	686 (62.7)	828 (68.9)	609 (68.7)	45 (66.2)	
	男性	506 (29.4)	122 (24.2)	0 (0)	353 (32.3)	312 (26.0)	161 (18.2)	21 (30.9)	
	未知	31 (1.8)	14 (2.8)	0 (0)	55 (5.0)	61 (5.1)	117 (13.2)	2 (2.9)	
体质量	<50 kg	6 (0.3)	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0)	
	>100 kg	443 (25.8)	27 (5.4)	0 (0)	18 (1.6)	84 (7.0)	38 (4.3)	0 (0)	
	≥50 kg~≤100 kg	637 (37.1)	72 (14.3)	1 (50)	39 (3.6)	151 (12.6)	93 (10.5)	4 (5.9)	
	未知	633 (36.8)	404 (80.2)	1 (50)	1 036 (94.7)	964 (80.3)	755 (85.1)	64 (94.1)	
年龄	<18岁	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	2 (0.2)	0 (0)	0 (0)	
	>85岁	13 (0.8)	2 (0.4)	0 (0)	10 (0.9)	10 (0.8)	6 (0.7)	0 (0)	
	≥18岁~<65岁	651 (37.9)	183 (36.3)	0 (0)	222 (20.3)	344 (28.6)	431 (48.6)	25 (36.8)	
	≥65岁~≤85岁	502 (29.2)	139 (27.6)	2 (100)	283 (25.9)	365 (30.4)	177 (20.0)	15 (22.1)	
	未知	551 (32.1)	179 (35.5)	0 (0)	579 (52.9)	480 (40.0)	273 (30.8)	28 (41.2)	
报告记录者	消费者	1 260 (73.3)	387 (76.8)	0 (0)	1 002 (91.6)	936 (77.9)	829 (93.5)	62 (91.2)	
	医疗专业人员	7 (0.4)	11 (2.2)	0 (0)	27 (2.5)	71 (5.9)	26 (2.9)	0 (0)	
	律师	2 (0.1)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	医师	192 (11.2)	69 (13.7)	2 (100)	34 (3.1)	141 (11.7)	22 (2.5)	3 (4.4)	
	未知	218 (12.7)	3 (0.6)	0 (0)	4 (0.4)	3 (0.2)	1 (0.1)	1 (1.5)	
	其他卫生专业人员	31 (1.8)	23 (4.6)	0 (0)	6 (0.5)	3 (0.2)	0 (0)	0 (0)	
	药师	9 (0.5)	11 (2.2)	0 (0)	20 (1.8)	47 (3.9)	9 (1.0)	2 (2.9)	
	注册护士	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	结局	先天畸形	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)
		死亡	4 (0.2)	1 (0.2)	0 (0)	8 (0.7)	6 (0.5)	1 (0.1)	0 (0)
残疾		7 (0.4)	17 (3.4)	0 (0)	31 (2.8)	56 (4.7)	21 (2.4)	1 (1.5)	
住院		158 (9.2)	73 (14.5)	2 (100)	199 (18.2)	211 (17.6)	100 (11.3)	9 (13.2)	
危及生命		7 (0.4)	5 (1.0)	0 (0)	1 (0.1)	7 (0.6)	1 (0.1)	0 (0)	
未知		1 324 (77.0)	228 (45.2)	0 (0)	584 (53.4)	389 (32.4)	530 (59.8)	49 (72.1)	
其他		219 (12.7)	180 (35.7)	0 (0)	271 (24.8)	531 (44.2)	234 (26.4)	9 (13.2)	
上报国家	美国	1 650 (96.0)	401(79.6)	1 (50)	983 (89.9)	1 002 (83.4)	731 (82.4)	67 (98.5)	
	英国	9 (0.5)	2 (0.4)	0 (0)	7 (0.6)	27 (2.2)	108 (12.2)	0 (0)	
	德国	7 (0.4)	1 (0.2)	0 (0)	8 (0.7)	6 (0.5)	3 (0.3)	0 (0)	
	巴西	4 (0.2)	9 (1.8)	0 (0)	5 (0.5)	17 (1.4)	3 (0.3)	0 (0)	
	中国	4 (0.2)	2 (0.4)	0 (0)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0)	
	澳大利亚	3 (0.2)	2 (0.4)	0 (0)	2 (0.2)	8 (0.7)	0 (0)	0 (0)	
	法国	3 (0.2)	7 (1.4)	0 (0)	8 (0.7)	9 (0.7)	1 (0.1)	0 (0)	
	韩国	3 (0.2)	1 (0.2)	1 (50)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	日本	2 (0.1)	3 (0.6)	0 (0)	50 (4.6)	22 (1.8)	28 (3.2)	0 (0)	
	以色列	2 (0.1)	8 (1.6)	0 (0)	2 (0.2)	3 (0.2)	0 (0)	0 (0)	
	墨西哥	0 (0)	5 (1.0)	0 (0)	0 (0)	4 (0.3)	2 (0.2)	0 (0)	
严重案件	否	1 324 (77.0)	228 (45.2)	0 (0)	584 (53.4)	389 (32.4)	530 (59.8)	49 (72.1)	
	是	395 (23.0)	276 (54.8)	2 (100)	510 (46.6)	812 (67.6)	357 (40.2)	19 (27.9)	
致死性	否	1 715 (99.8)	503 (99.8)	2 (100)	1 086 (99.3)	1 195 (99.5)	886 (99.9)	68 (100)	
	是	4 (0.2)	1 (0.2)	0 (0)	8 (0.7)	6 (0.5)	1 (0.1)	0 (0)	

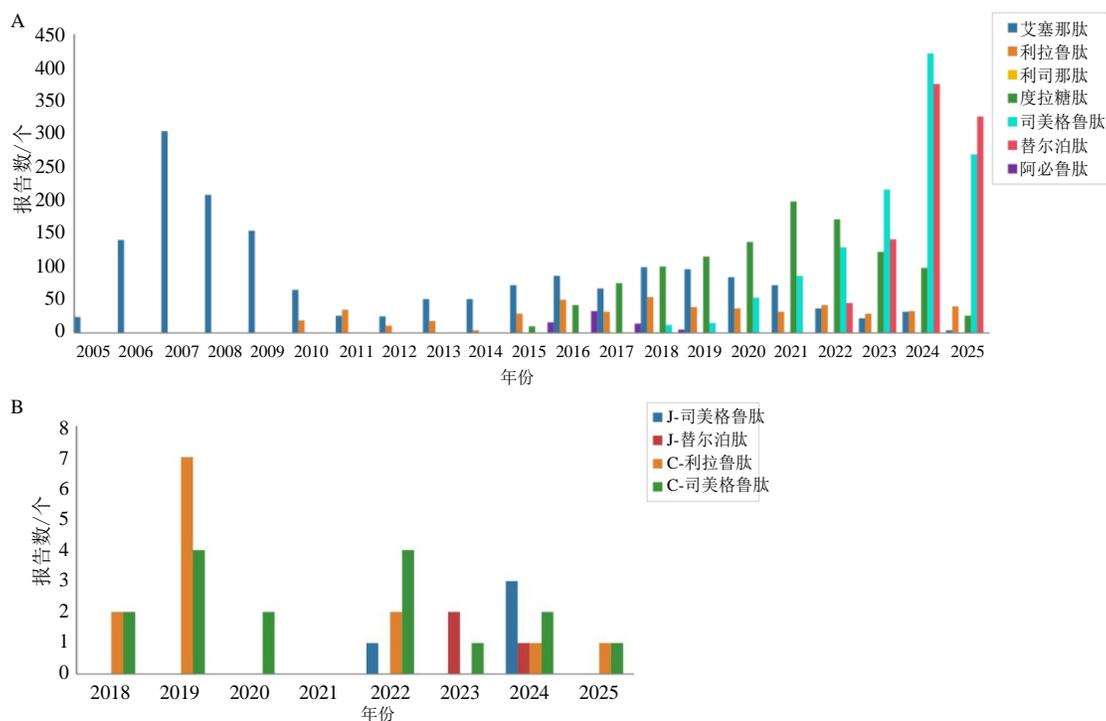


图 2 FAERS 数据库 (A) 和 JADER 和 CVARD 数据库 (B) GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件的年度报告趋势

Fig. 2 Annual reporting trend of GLP-1RAs related bone and joint adverse events in FAERS (A) and JADER and CVARD (B) database

表 3 FAERS 数据库中 GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件的信号检测

Table 3 Signal detection of GLP-1RAs related bone and joint adverse events in FAERS database

HLT	PT	艾塞那肽		利拉鲁肽		度拉糖肽		司美格鲁肽		替尔泊肽		阿必鲁肽	
		<i>n</i>	ROR (95% CI)	<i>n</i>	ROR (95% CI)								
骨骼及踝部骨折		49	0.72 (0.54~0.95)	19	0.99 (0.63~1.55)	42	1.06 (0.78~1.43)	36	1.20 (0.87~1.67)	17	0.40 (0.25~0.65)	—	—
关节													
损伤 软骨损伤		9	0.82 (0.43~1.58)	—	—	3	0.47 (0.15~1.46)	6	1.25 (0.56~2.79)	—	—	—	—
颈椎骨折		5	0.33 (0.14~0.80)	—	—	8	0.92 (0.46~1.84)	—	—	5	0.54 (0.23~1.3)	—	—
压缩性骨折		13	0.22 (0.13~0.38)	—	—	7	0.21 (0.10~0.43)	12	0.47 (0.27~0.83)	4	0.11 (0.04~0.3)	—	—
颅面骨折		10	0.51 (0.28~0.95)	—	—	5	0.44 (0.18~1.06)	7	0.82 (0.39~1.72)	4	0.33 (0.12~0.89)	—	—
股骨颈骨折		—	—	—	—	7	0.54 (0.26~1.13)	3	0.31 (0.10~0.95)	5	0.36 (0.15~0.87)	—	—
股骨骨折		19	0.14 (0.09~0.21)	6	0.15 (0.07~0.34)	19	0.23 (0.15~0.37)	9	0.15 (0.08~0.28)	4	0.05 (0.02~0.12)	—	—
足部骨折		47	0.56 (0.42~0.74)	19	0.80 (0.51~1.26)	30	0.61 (0.43~0.88)	29	0.79 (0.55~1.14)	22	0.42 (0.28~0.65)	—	—
骨折		5	0.06 (0.02~0.14)	—	—	22	0.46 (0.30~0.69)	21	0.58 (0.38~0.89)	12	0.23 (0.13~0.41)	—	—
手骨折		18	0.58 (0.36~0.92)	4	0.46 (0.17~1.22)	11	0.61 (0.34~1.1)	11	0.81 (0.45~1.46)	6	0.31 (0.14~0.7)	—	—

表 3 (续)

HLT	PT	艾塞那肽		利拉鲁肽		度拉糖肽		司美格鲁肽		替尔泊肽		阿必鲁肽	
		<i>n</i>	ROR (95% CI)	<i>n</i>	ROR (95% CI)	<i>n</i>	ROR (95% CI)						
骨骼及腕部骨折	关节	40	0.29 (0.21~0.39)	11	0.28 (0.16~0.51)	22	0.27 (0.18~0.41)	30	0.49 (0.34~0.7)	11	0.13 (0.07~0.23)	—	—
损伤	肘骨折	9	0.42 (0.22~0.80)	3	0.50 (0.16~1.54)	4	0.32 (0.12~0.85)	4	0.43 (0.16~1.13)	—	—	—	—
	关节脱位	22	0.48 (0.32~0.73)	—	—	7	0.26 (0.13~0.55)	6	0.3 (0.14~0.67)	7	0.25 (0.12~0.52)	—	—
	关节损伤	84	0.89 (0.72~1.11)	20	0.76 (0.49~1.17)	39	0.71 (0.52~0.98)	35	0.85 (0.61~1.19)	16	0.28 (0.17~0.45)	3	0.41 (0.13~1.27)
	下肢骨折	38	0.47 (0.34~0.64)	12	0.53 (0.30~0.93)	28	0.59 (0.41~0.86)	28	0.79 (0.54~1.14)	15	0.30 (0.18~0.50)	—	—
	腰椎骨折	5	0.25 (0.11~0.61)	—	—	4	0.35 (0.13~0.94)	6	0.70 (0.31~1.56)	—	—	—	—
	半月板损伤	27	0.80 (0.55~1.17)	8	0.85 (0.42~1.69)	14	0.72 (0.42~1.21)	17	1.16 (0.72~1.86)	7	0.34 (0.16~0.71)	—	—
	多发性骨折	6	0.08 (0.04~0.18)	3	0.14 (0.05~0.44)	—	—	5	0.15 (0.06~0.36)	—	—	—	—
	髌骨骨折	9	0.88 (0.46~1.69)	—	—	3	0.50 (0.16~1.56)	7	1.56 (0.74~3.28)	—	—	—	—
	骨盆骨折	8	0.22 (0.11~0.43)	—	—	5	0.23 (0.10~0.56)	4	0.25 (0.09~0.66)	—	—	—	—
	桡骨骨折	3	0.28 (0.09~0.86)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	肋骨骨折	35	0.39 (0.28~0.54)	6	0.24 (0.11~0.53)	23	0.44 (0.29~0.66)	20	0.51 (0.33~0.79)	10	0.18 (0.10~0.34)	—	—
	脊柱骨折	25	0.29 (0.20~0.43)	6	0.25 (0.11~0.56)	21	0.42 (0.28~0.65)	17	0.45 (0.28~0.73)	12	0.23 (0.13~0.40)	—	—
	胸骨骨折	3	0.56 (0.18~1.73)	—	—	—	—	4	1.70 (0.64~4.54)	—	—	—	—
	应力性骨折	6	0.24 (0.11~0.54)	3	0.43 (0.14~1.35)	4	0.28 (0.11~0.75)	—	—	—	—	—	—
	胫骨骨折	5	0.24 (0.10~0.58)	4	0.69 (0.26~1.83)	—	—	3	0.33 (0.11~1.03)	—	—	—	—
	上肢骨折	62	0.70 (0.54~0.89)	12	0.48 (0.27~0.84)	45	0.87 (0.65~1.17)	27	0.69 (0.48~1.01)	14	0.26 (0.15~0.43)	—	—
	腕部骨折	23	0.44 (0.29~0.66)	—	—	11	0.36 (0.20~0.65)	22	0.95 (0.63~1.45)	8	0.25 (0.12~0.49)	—	—
	肩骨折	—	—	3	2.03 (0.65~6.31)	6	1.97 (0.88~4.39)	10	4.38 (2.35~8.16)*	6	1.86 (0.83~4.14)	—	—
	锁骨骨折	—	—	—	—	3	0.30 (0.10~0.95)	4	0.54 (0.20~1.44)	3	0.29 (0.09~0.89)	—	—
	腓骨骨折	—	—	—	—	—	—	3	0.53 (0.17~1.64)	—	—	—	—
	尾骨骨折	—	—	—	—	—	—	3	1.26 (0.40~3.9)	3	0.89 (0.29~2.77)	—	—
	椎间盘损伤	—	—	—	—	—	—	3	3.26 (1.05~10.16)*	—	—	—	—

表 3 (续)

HLT	PT	艾塞那肽		利拉鲁肽		度拉糖肽		司美格鲁肽		替尔泊肽		阿必鲁肽	
		<i>n</i>	ROR (95% CI)										
骨骼类 疾病 (不包 括先 天性 疾病 及骨 折)	骨骼疾病	22	0.26 (0.17~0.40)	7	0.30 (0.14~0.63)	20	0.41 (0.27~0.64)	6	0.17 (0.07~0.37)	4	0.08 (0.03~0.21)	—	—
	骨痛	28	0.11 (0.08~0.16)	15	0.21 (0.13~0.35)	31	0.21 (0.15~0.3)	24	0.21 (0.14~0.32)	42	0.27 (0.20~0.36)	3	0.15 (0.05~0.47)
	外生性 骨疣	34	0.85 (0.61~1.19)	—	—	11	0.47 (0.26~0.86)	5	0.29 (0.12~0.69)	4	0.16 (0.06~0.43)	—	—
	骨质减少	16	0.23 (0.14~0.38)	—	—	—	—	3	0.10 (0.03~0.31)	4	0.09 (0.04~0.25)	—	—
	骨质疏 松症	26	0.14 (0.10~0.21)	10	0.19 (0.10~0.36)	7	0.07 (0.03~0.14)	15	0.19 (0.1~0.31)	9	0.08 (0.04~0.15)	—	—
	颌骨疼痛	30	0.24 (0.17~0.34)	9	0.25 (0.13~0.49)	8	0.11 (0.05~0.22)	15	0.27 (0.16~0.45)	28	0.36 (0.25~0.52)	3	0.30 (0.10~0.95)
	脊柱疾病	27	0.64 (0.44~0.94)	—	—	10	0.41 (0.22~0.76)	8	0.44 (0.22~0.87)	9	0.35 (0.18~0.67)	—	—
	脊柱疼痛	10	0.19 (0.10~0.36)	—	—	8	0.27 (0.13~0.53)	9	0.40 (0.21~0.76)	8	0.25 (0.13~0.5)	—	—
	椎骨病损	—	—	—	—	3	2.33 (0.75~7.25)	—	—	—	—	—	—
	骨质流失	—	—	—	—	—	—	4	0.13 (0.05~0.35)	4	0.09 (0.04~0.25)	—	—
	尾骨疼痛	—	—	—	—	—	—	5	1.81 (0.75~4.36)	—	—	—	—
	骨坏死	—	—	—	—	—	—	4	0.06 (0.02~0.16)	—	—	—	—

—表示为数据库中检索不到该数据；*表示检测到不良事件的可疑风险信号。

—indicates that the data is not retrievable in the database; *indicates the detection of a suspected risk signal for an adverse event.

表 4 JADER 和 CVARD 数据库中 GLP-IRAs 相关骨骼与关节不良事件的信号检测

Table 4 Signal detection of GLP-IRAs related bone and joint adverse events in JADER and CVARD database

数据库	药物	PT	<i>n</i>	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (95% 下限)	IC (IC ₀₂₅)
JADER	司美格鲁肽	骨折	3	3.30 (1.06~10.26)*	3.29 (4.77)*	3.28 (1.06)*	1.72 (0.04)*
CVARD	利拉鲁肽	肢体疼痛	22	2.27 (1.49~3.45)*	2.25 (15.32)*	2.25 (1.47)*	1.17 (-0.50)
		关节痛	10	0.55 (0.29~1.02)	0.55 (3.69)	0.55 (0.30)	-0.86 (-2.53)
		背痛	7	0.91 (0.43~1.91)	0.91 (0.06)	0.91 (0.43)	-0.13 (-1.80)
		关节肿胀	6	0.99 (0.45~2.22)	0.99 (0)	0.99 (0.45)	-0.01 (-1.68)
	司美格鲁肽	关节痛	7	0.30 (0.14~0.62)	0.30 (11.65)	0.30 (0.14)	-1.74 (-3.41)
		背痛	7	0.70 (0.34~1.48)	0.71 (0.86)	0.71 (0.34)	-0.50 (-2.17)

*表示检测到不良事件的风险信号。

*indicates the detection of a risk signal for an adverse event.

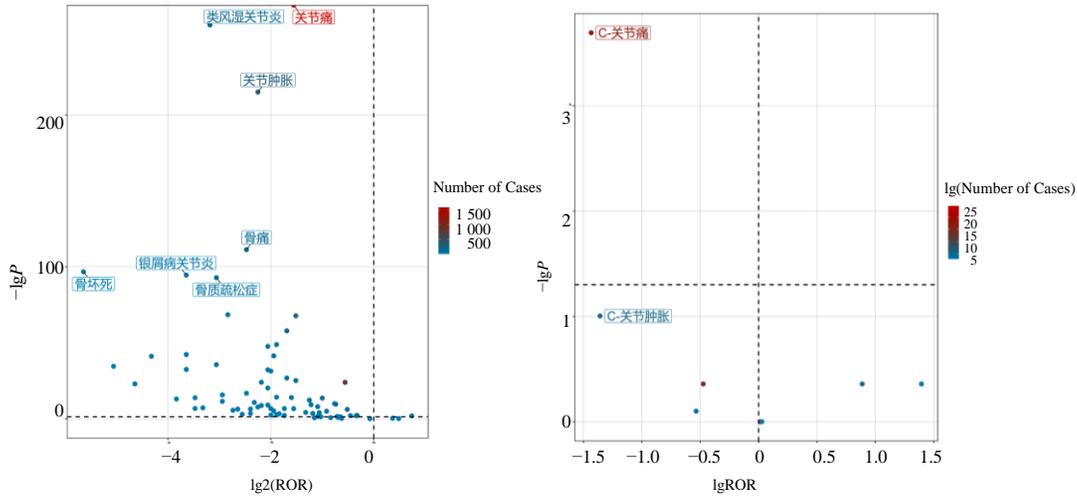


图 3 FAERS 数据库(A)、JADER 和 CVARD 数据库 (B) 中 GLP-1RAs 相关骨骼与关节的 lgROR 的火山图
 Fig. 3 Volcano Plots of lgROR for GLP-1RAs related bone and joint adverse events in FAERS database (A), JADER and CVARD Databases (B)

2.3 不良事件诱发时间分析

深入分析 FAERS 数据库中 GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件的诱发时间，具体结果见图 4。在 GLP-1RAs 类药物中，替尔泊肽和阿必鲁肽的中位时间分别为 7d[四分位距(IQR): 1~41 d]和 7 d(IQR: 1~14 d)，且 IQR 上限相对较低，表明这 2 种药物

可能相对较快地诱发不良事件。利拉鲁肽和艾塞那肽的中位时间分别为 59 d (IQR: 6~284 d) 和 122 天 (IQR: 31~424.5 d)，且 IQR 范围较宽，意味着这 2 种药物诱发不良事件的时间分布较为分散。利司那肽的 IQR 值为 0，这可能表明其诱发不良事件的时间分布较为集中，主要围绕中位时间附近。

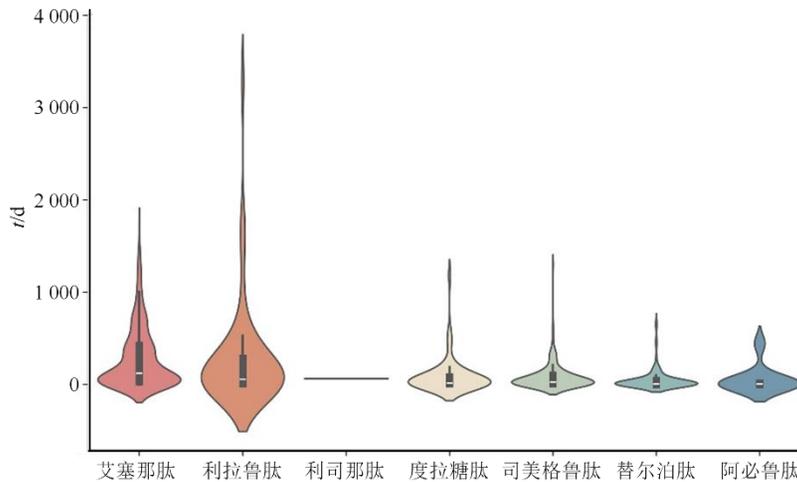


图 4 FAERS 数据库中 GLP-1RAs 相关骨骼与关节的不良事件诱发时间分布图
 Fig. 4 Distribution plot of onset time for GLP-1RAs related bone and joint adverse events in FAERS Database

3 讨论

3.1 一般临床特征分析

本研究基于 FAERS、JADER 和 CVARD 3 大数据库，全面探究 T2DM 患者应用 GLP-1RAs 后对骨骼与关节是否存在潜在影响。通常而言，一般患者骨折与骨密度下降存在关联，而 T2DM 患者

的骨代谢异常，可能致使骨密度升高、降低或保持不变，在这样的情形下，T2DM 患者的骨折风险大幅增加^[13-14]。在收集人口学资料时，发现普通健康人群随着年龄的增长（尤其是 65 岁之后），机体免疫稳态会出现失衡，细胞会衰老，干细胞会耗竭^[15]，随之骨组织可能会发生退行性改变，进而引发骨骼

与关节疾病,更何况是 T2DM 患者。Chang 等^[16]研究发现 T2DM 病程 ≥ 6 年者髌部骨折风险较无 T2DM 者升高 120%。在性别方面的分析中,绝经后妇女因激素水平发生变化,尤其容易患上骨质疏松症及其严重后遗症。其原因可能是雌激素水平与骨密度呈正相关,对预防骨质疏松性骨折起到保护作用^[17]。此外,T2DM 患者在肥胖群体中更为常见,相较于正常体质量者,他们的关节因承受过度压力,面临骨折和关节损伤的风险相对更高。艾塞那肽的不良事件报告数量较多,这可能是因为与其他药物相比,它的上市时间(2005 年)较早,且上市后使用该药进行治疗的患者数量较多。在 GLP-1RAs 药物中,除利司那肽于欧盟上市外,其余药物均在美国上市,故而 FAERS 数据库的报告量较多。

3.2 GLP-1RAs 对骨骼与关节的影响

GLP-1RAs 作为一类兼具降糖、减重及心肾保护作用的药物,其在肌肉骨骼系统的影响可能存在“协同作用”,既通过调控骨代谢、抑制关节炎带来潜在益处,也会因药物直接作用或减重相关间接效应降低特定骨骼与关节不良事件风险。结合临床研究数据展开分析,GLP-1RAs 能够通过“直接作用于关节组织”以及“间接改善代谢环境”这两种途径,对骨关节发挥作用。一方面,GLP-1RAs 涉及不同的生理机制,包括减少晚期糖基化终产物(AGE)的积累,刺激成骨细胞的 GLP-1 受体,调节 β -连环蛋白信号转导,以及增加骨保护素基因的表达,从而诱导成骨细胞的激活、增殖和分化,抑制破骨细胞和骨量形成^[18-19]。另一方面,GLP-1 受体在软骨细胞、滑膜组织中均有表达,且 GLP-1RAs 可通过激活这些受体直接调控关节微环境,包括抑制滑膜组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 等,促炎因子分泌,减少基质金属蛋白酶(MMP-3/13)对软骨基质的降解,同时保护软骨细胞免受活性氧(ROS)诱导的凋亡^[20]。GLP-1RAs 通过保留骨骼肌、减少脂肪浸润并增强纤维形成和功能,进而改善肌肉脂肪浸润、增强关节稳定性,间接降低关节损伤风险^[21]。

1 项涵盖 44 项随机对照试验的研究^[22]发现,GLP-1RAs 能够降低 T2DM 患者的骨折风险,且其有益效果与治疗时长相关。与安慰剂及其他抗 T2DM 药物相比,利拉鲁肽可显著降低患者的骨折风险。1 项为期 52 周的临床研究^[23]探究 GLP-1RAs 对 T2DM 患者骨密度的影响,结果显示:艾塞那肽

组总髌关节骨密度增加,度拉糖肽组仅股骨颈骨密度下降(但降幅小于安慰剂组);整体而言,与安慰剂相比,艾塞那肽、度拉糖肽 2 类 GLP-1RAs 治疗后患者多部位骨密度增加,且不会加剧骨质疏松性。

3.3 GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件的风险分析

本研究依托 FAERS、JADER 和 CVARD 数据库,针对 GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件开展了药物警戒分析。通过计算 GLP-1RAs 相关骨骼与关节 PT 的 ROR (95% CI) 来量化药物与不良事件的关联强度,快速识别目标药物阳性信号,再结合火山图对药物-不良事件关联强度与统计学显著性进行可视化处理,快速筛选、呈现并解读潜在的药物安全性信号。对比结果显示,ROR (95% CI) 阳性信号与火山图强关联性的 PT 并不一致。因此,可从差异本质、分层解读和整合策略这 3 个维度展开分析。ROR 的阳性标准仅判断关联是否具有统计学显著性(即 95% CI 是否包含 1),而火山图筛选的是“高关联强度+高统计学可靠性”的信号。判断信号可分为以下几种情况:①若 ROR (95% CI) 呈阳性,但火山图显示无强关联,此类信号表明目标药物与该 PT 属于“弱关联但显著”,可将其作为潜在弱风险记录;②若 ROR (95% CI) 未呈阳性,而火山图显示强关联,这表明存在“强关联但统计显著性不足”的情况,可将其视为潜在高风险记录,此现象可能是样本量极端分布所导致的,需结合病例数以及临床经验作进一步验证;③ROR (95% CI) 呈阳性且火山图显示强关联,这提示可能存在显著的核心风险。综上,在评估 GLP-1RAs 相关骨骼与关节不良事件风险时,分析过程中需综合考量两者情况进行判断。从不同维度为药物警戒提供信息,方能更全面地识别具有临床意义的不良反应信号。

本研究得到的结果是,GLP-1RAs 与骨关节系统存在潜在的风险信号:一方面,它与“高发炎症性症状”(如关节痛、关节肿胀、类风湿关节炎)存在较强关联,会显著影响用药依从性;另一方面,它与“低发损伤性事件”(神经病性关节炎、肩骨折、椎间盘损伤)存在 ROR 阳性信号关联,虽然这类事件的发生率较低,但临床危害较高。对于高发炎症性事件,应着重进行症状监测与对症干预;对于低发损伤性事件,应着重开展高风险人群筛查与结构监测;同时,需向患者告知这 2 类潜在风险,权衡药物降糖/减重获益与关节安全风险。

3.4 GLP-1RAs 对骨骼与关节效应的潜在关联分析

根据描述性研究与随机对照试验的综合证据表明, GLP-1RAs 对骨骼与关节具有积极效应。不过, 这类积极效应可能会受到治疗剂量、疗程及特定人群等因素的影响, 个别患者中虽表现出阳性风险信号, 但因上报数量有限, 定期监测即可应对。一项针对 T2DM 患者的纵向队列研究显示, 由于该类药物在用药初期(1~3 个月)对机体的调节作用尚未稳定, 快速减重或抑制食欲可能导致关节周围肌肉量流失, 进而增加跌倒及关节不稳的风险; 而疗程 6 个月后, 随着血糖、体质量趋于稳定, 骨折风险也会显著降低^[24]。正如司美格鲁肽用于减重的相关影响常引发担忧, 对于高龄、女性绝经后雌激素缺乏或合并骨质疏松等患者而言, 肌少症及随后疲劳的临床后果(包括突发骨折、残疾甚至死亡)已有充分研究记载^[25]。此外, 若上报者隐瞒自身存在的其他基础疾病, 或联合使用其他药物, 将无法判定该可疑信号是由 GLP-1RAs 类药物引起, 还是由原发疾病进展所致。

3.5 局限性

本课题针对 GLP-1RAs 不同药物对骨骼与关节损伤相关不良事件的影响展开研究, 为 T2DM 患者的骨骼健康以及降糖疗法的选择提供了一定的参考价值, 但该研究仍存在一定局限: FAERS、JADER、CVARD 3 大数据库汇集了众多药物的不良事件报告, 信息量极为庞大, 处理过程相对复杂; 数据库中的不良事件报告属于自发呈报, 呈报人员复杂, 可能存在信息重复、遗漏填写或内容缺失等问题; 数据库中不良事件报告主要由发达国家上报, 其他地区上报例数较少, 种族差异与药物适用不知是否有影响。

4 结论

基于 FAERS、JADER 和 CVARD 3 大数据库, 本研究对 T2DM 患者应用 GLP-1RAs 后对骨骼与关节不良事件产生的影响进行了全面评估。根据研究结果, GLP-1RAs 与骨骼及关节不良事件无显著关联。此外, 骨骼与关节不良事件风险的升高可能也受多种因素的影响, 涵盖高龄、绝经女性、有骨折或骨质疏松症病史、疾病严重程度、病程长短、联合用药情况或并发症。因此, 在为患者挑选降 T2DM 药物时, 应全面考量患者的病情, 尽可能降低潜在的伤害骨关节风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tönnies T, Rathmann W, Hoyer A, et al. Quantifying the underestimation of projected global diabetes prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1): e002122.
- [2] Koromani F, Ghatan S, van Hoek M, et al. Type 2 diabetes mellitus and vertebral fracture risk [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2021, 19(1): 50-57.
- [3] 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): e0135530.
- [4] 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): e0187537.
- [5] Zhu H Y, Zhou L N, Wang Q K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a disease-modifying therapy for knee osteoarthritis mediated by weight loss: Findings from the Shanghai Osteoarthritis Cohort [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(9): 1218-1226.
- [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] Chen J, Xie J J, Shi K S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and the associated inflammatory response in chondrocytes and the progression of osteoarthritis in rat [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 212.
- [8] Su B, Sheng H, Zhang M N, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Endocrine*, 2015, 48(1): 107-115.
- [9] Rothman K J, Lanes S, Sacks S T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(8): 519-523.
- [10] Evans S J, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486.
- [11] Bate A, Lindquist M, Edwards I R, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315-321.
- [12] Szarfman A, Machado S G, O'Neill R T. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in

- the US FDA's spontaneous reports database [J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6): 381-392.
- [13] 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.
- [14] 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 Densitom*, 2014, 17(3): 424.
- [15] Dang Y F, Liu Y H, Zhang B J, et al. Aging microenvironment in osteoarthritis focusing on early-stage alterations and targeted therapies [J]. *Bone Res*, 2025, 13(1): 84.
- [16] Chang Y, Huang Y D, Li R N, et al. Association between diabetes of different durations and hip fracture in middle-aged and older people: A stratified cohort study from CHARLS 2011-2020 [J]. *BMC Public Health*, 2025, 25(1): 691.
- [17] Long G H, Liu C, Liang T, et al. Predictors of osteoporotic fracture in postmenopausal women: A Meta-analysis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 574.
- [18] Wikarek A, Grabarczyk M, Klimek K, et al. Effect of drugs used in pharmacotherapy of type 2 diabetes on bone density and risk of bone fractures [J]. *Medicina*, 2024, 60(3): 393.
- [19] Luo G J, Liu H, Lu H Y. Glucagon-like peptide-1(GLP-1) receptor agonists: Potential to reduce fracture risk in diabetic patients? [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(1): 78-88.
- [20] Ryan M, Megyeri S, Nuffer W, et al. The potential role of GLP-1 receptor agonists in osteoarthritis [J]. *Pharmacotherapy*, 2025, 45(3): 177-186.
- [21] Gatto A, Liu K, Milan N, et al. The effects of GLP-1 agonists on musculoskeletal health and orthopedic care [J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2025, 18(10): 469-480.
- [22] Zhang Y, Chen G H, Wang W M, et al. Association of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists use with fracture risk in type 2 diabetes: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Bone*, 2025, 192: 117338.
- [23] Cai T T, Li H Q, Jiang L L, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus: A 52-week clinical study [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 3361309.
- [24] Suzuki Y, Suzuki H, Maruo K, et al. Longitudinal association of SGLT2 inhibitors and GLP-1RAs on falls in persons with type 2 diabetes [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 9178.
- [25] Mohamad A A. A case report of semaglutide induced sarcopenia: Causes of fatigue in older adults [J]. *Korean J Fam Med*, 2025, 46(4): 288-291.

[责任编辑 齐静雯]