

重组人甲状旁腺素 1-84 单次及连续给药人体安全性及药动学研究

张凝¹, 曹唯仪², 訾明杰², 王淑阁², 赵迎盼², 陆芳², 高蕊², 杨春³, 张林红³, 郭心磊³, 李睿^{2*}

(1 北京中医药大学研究生院, 北京 100029; 2 中国中医科学院西苑医院临床药理研究所, 北京 100091;

3 四川泸州步长生物制药有限公司, 泸州 646000)

[摘要] **目的:**评价中国健康受试者对注射用重组人甲状旁腺素 1-84 单次给药和多次给药的安全性和耐受性,同时观察给药后健康人体内的药动学特征。**方法:**采用单中心、开放、单次给药/多次给药的实验设计。纳入健康受试者,设置 25,50,75,100 μg 这 4 个剂量组,其中 25 μg 剂量组只单次给药,其余 3 个剂量组在单次给药后继续进行连续给药试验。记录受试者体征,按方案规定的时间点采集生物样本进行药动学参数计算和分析,通过健康受试者的药动学参数以及不良反应的发生来评价不同剂量的重组人甲状旁腺素 1-84 的安全性。**结果:**共纳入健康受试者 28 例,25 μg 剂量组 4 例,剩余 3 组每组 8 例,男女均有,在安全性评价中,未观察到不良事件发生率与剂量存在相关性,且未发生严重不良事件,不良反应转归良好。药动学结果显示,重组人甲状旁腺素 1-84 在 50 ~ 100 μg 剂量范围内,单次给药和多次给药的 AUC 和 C_{max} 均与剂量相关,提示药物暴露与剂量具有正相关性。**结论:**重组人甲状旁腺素 1-84 在试验剂量下具有良好的临床安全性及耐受性。

[关键词] 重组人甲状旁腺素 1-84; I 期临床研究;药动学;安全性;耐受性

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2025)17-1820-06

Study on the safety, tolerance and pharmacokinetics of recombinant human parathyroid hormone 1-84 after single and continuous administration

ZHANG Ning¹, CAO Wei-yi², ZI Ming-jie², WANG Shu-ge², ZHAO Ying-pan², LU Fang², GAO Rui², YANG Chun³, ZHANG Lin-hong³, GUO Xin-lei³, LI Rui^{2*}

(1 Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Institute of Clinical Pharmacology of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 3 Sichuan Luzhou Buchang BIO-Pharmaceutical Co., Ltd., Luzhou 646000, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the safety and tolerance of a single administration versus multiple administrations of recombinant human parathyroid hormone 1-84 (PTH1-84) for injection in Chinese healthy volunteers, as well as to observe the pharmacokinetic characteristics in health individuals following drug administration. **Methods:** A single center, open, single administration/multiple administration trial was designed. The healthy subjects were divided into four dose groups: 25, 50, 75 and 100 μg , in which the 25 μg dose group was only given at a single dose, and the other three dose groups continued to conduct continuous administration after a single dose. The physical signs of the subjects were recorded, and the biological samples were collected at the time specified in the scheme to calculate and analyze the pharmacokinetic parameters. The safety of different doses of recombinant PTH1-84 was

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程资助项目(CI2021A04703)

[作者简介] 张凝,女,硕士在读,主要从事中西医结合临床方面的研究。

[通讯作者] *李睿,女,博士,主任医师,主要从事中医药临床疗效方法学研究。E-mail:crystal005@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.17.005

evaluated by the pharmacokinetic parameters of healthy subjects and the occurrence of adverse reactions. **Results:** A total of 28 healthy subjects were included in the study, with 4 participants in the 25 μg dosage group and 8 participants in each of the remaining three groups. In the safety evaluation, no correlation between the incidence of adverse events and dosages was observed, and no serious adverse events occurred. The reported adverse reactions resolved favorably. The pharmacokinetic results indicate that recombinant human parathyroid hormone 1-84, within the dosage range of 50 to 100 μg , demonstrates a dose-dependent relationship for both AUC and C_{max} following single and multiple administrations. This suggests a positive correlation between drug exposure and dosage. **Conclusion:** PTH1-84 has good clinical safety and tolerance at the experimental dose.

[**Key words**] recombinant human parathyroid hormone 1-84; phase I clinical study; pharmacokinetic; safety; tolerance

重组人甲状旁腺素 1-84 (recombinant human parathyroid hormone 1-84, rhPTH1-84) 临床拟用于绝经后女性骨质疏松症治疗, 国外已有研究证明其临床使用较为安全^[1-3], 但中国人群使用相关研究及报道较少。本研究以中国健康受试者为研究对象, 通过评价中国健康人群使用 rhPTH1-84 单次及连续给药的安全性、耐受性及药动学参数, 为 rhPTH1-84 的后续试验及临床合理用药提供依据。

材料与方法

1 药品与试剂

受试制剂: 注射用重组人甲状旁腺素 1-84 (中国山东丹红制药有限公司, 规格: 100 $\mu\text{g} \cdot \text{支}^{-1}$, 批号: S20170601); 重组人甲状旁腺素 1-34 (BACHE 公司, 规格: 1 $\text{mg} \cdot \text{瓶}^{-1}$, 批号: 1067417); 正常人血清 (Bioreclamation Inc 公司, 批号: HPS170518JIZ)。试剂盒信息: PTH (Intact, 1-84) ELISA Kit (Alpco 公司, 货号: 21-IPTHU-E01); HIGH Sensitivity Human PTH (1-34) ELISA Kit (Immutopics 公司, 货号: 60-3900)。

2 受试者选择

本研究经中国中医科学院西苑医院伦理委员会的审查和批准 (批准号: 2017XL020), 所有受试者均签署知情同意书。试验共入组 28 例健康受试者, 其中 A1 组 4 例, A2 组、A3 组、A4 组各 8 例, 男女各半, 平均年龄为 (28.6 ± 2.8) 岁, 平均身高 (164.24 ± 6.42) cm, 平均体质量 (60.20 ± 7.21) kg, 体质量指数 (BMI) 为 (22.27 ± 1.82) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

纳入标准: ① 年龄在 18 ~ 45 周岁的中国健康志愿者, 同批年龄相差 < 10 岁, 男女各半。② 男性体重 ≥ 50 kg, 女性体重 ≥ 45 kg; BMI (BMI = 体重/身

高²) 介于 19 ~ 26 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 之间 (含临界值)。③ 受试者经病史询问、体格检查、生命体征检查、实验室检查等结果正常, 女性尿妊娠试验阴性。④ 受试者理解并接受本研究的流程和限制要求, 自愿参加本临床研究, 并签署了书面的知情同意书。

排除标准: ① 存在研究者判定为有临床意义的疾病史 (如甲状旁腺疾病史、高钙血症、高钾血症、高尿酸血症等病史)。② 存在研究者判定为有临床意义的食物、药物过敏史。③ 有嗜烟、酗酒史, 吸毒史或药物滥用史者。④ 不同意避免影响药物吸收、分布、代谢、排泄等因素者。⑤ 3 个月内参加过其他任何临床试验者。⑥ 试验首次给药前 3 个月内曾使用抗骨质疏松药物或影响钙、磷平衡的药物者; 或试验首次给药前 14 d 内服用过任何药物者。⑦ 研究者认为不适合参加本临床研究的受试者。

3 分组及给药方法

本试验采用开放、单中心设计, 共设置 A1 组 (25 μg), A2 组 (50 μg), A3 组 (75 μg) 及 A4 组 (100 μg) 4 个剂量组。其中, A1 组仅进行单次给药试验, A2 ~ A4 组在完成单次给药试验后, 继续给予药物干预至 d 7, 进行多次给药试验观察。每个剂量组末次用药后至少 2 周进行安全性评估, A2 组、A3 组、A4 组的试验均于上一剂量组的安全性评估合格后进行。

每支粉针 (100 μg) 溶于 1 mL 无菌注射用水中, 现用现配。用无菌注射器抽取药品溶液, A1 组抽取 0.25 mL 液体, A2 组抽取 0.50 mL 液体, A3 组抽取 0.75 mL 液体, A4 组抽取全部液体。所有受试者均统一于早餐后在腹部进行皮下注射。

4 血样采集

A2 组、A3 组、A4 组受试者在第 1 次给药前

(-2 h, -1 h, 0 h), 第1次给药后 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 1.5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 24 h, 第5~7次早晨给药前, 第7次给药后 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 1.5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 24 h 的时间节点分别采集 5 mL 血样^[4]。血样采集后置于事先已贴好标签的促凝管中, 冰浴放置至少 0.5 h, 待血块收缩后在 4 ℃ 以 3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min 后分取血清。样本在 -20 ℃ 冰箱内暂存, 采集后 24 h 内转存至 (-80 ± 10) ℃ 冰箱保存。

5 方法学考察与评价

5.1 特异性 将空白基质、rhPTH1-84 HQC (300.01 pg·mL⁻¹) 和 LQC (25.73 pg·mL⁻¹) 分别加入以下浓度的 PTH1-34 (Cat: 4011474.0001): 500, 200, 100, 0 pg·mL⁻¹ (对照组), 配制一套特异性样品进行检测。

5.2 标准曲线 稀释标准品, 使其浓度分别为 5, 10, 20, 40, 80, 120, 240, 400, 600 pg·mL⁻¹。检测对应 OD 值, 以四参数逻辑回归方程进行拟合, 得到标准曲线。

5.3 精密度与准确度 配制 rhPTH1-84 及 rhPTH1-34 LLOQ, LQC, MQC, HQC 及 ULOQ 的质控样本, 每个质量浓度 6 份样品, 在不同天内连续测定 3 批, 计算得到日内及日间精密度及准确度数据。

5.4 稳定性 选择人血清 HQC (299.75 pg·mL⁻¹) 和 LQC (25.55 pg·mL⁻¹) 两组浓度的 rhPTH1-84 质

控样品进行稳定性检测, rhPTH1-34 质控样品的稳定性试验选择人血清 HQC (120.00 pg·mL⁻¹) 和 LQC (25.00 pg·mL⁻¹) 两组浓度的样品。考察 4 h 室温储存稳定性, 处理后的样品 2~8 ℃、20 h 稳定性, 5 次冻融循环稳定性及长期存储稳定性。

6 统计学处理

药动学 (PK) 参数计算由 Phoenix WinNonlin 8.0 完成, 其他使用 SAS 9.4 软件分析, 其中 proc mixed 用于分析连续型变量, proc freq 用于分析离散型变量。GraphPad Prism v. 9.1 用于统计分析和绘图。统计学显著性设定为 $P < 0.05$ 。

结 果

1 方法学考察与评价

1.1 特异性 结果显示每个特异性样品检测结果的偏差及精密度均在 20% 之内, 且当 PTH1-34 浓度达到 500 pg·mL⁻¹, PTH1-84 均具有很好的特异性。

1.2 标准曲线 rhPTH1-84 的曲线方程为 $y = -23.99 \cdot [1 + (x \cdot 3292^{-1})^{1.2}]^{-1} + 24.08$ ($R^2 = 0.998$), 权重因子为 y^{-2} , 定量范围为 10.00 ~ 400.00 pg·mL⁻¹。人血清中 rhPTH1-34 的曲线方程为 $y = -28.03862 \cdot [1 + (x \cdot 609^{-1})^{1.698}]^{-1} + 28.11$ ($R^2 = 0.996$), 权重因子为 y^{-2} , 定量范围为 10.00 ~ 200.00 pg·mL⁻¹。

1.3 精密度与准确度 结果显示, 各组样品精密度与准确度均符合预设接受标准。具体结果见表 1。

表 1 rhPTH1-84 及 rhPTH1-34 在人血清基质中的精密度与准确度

质控样品浓度 /pg·mL ⁻¹	批次内			批次间		
	测定值/pg·mL ⁻¹	精密度/%	偏差/%	测定值/pg·mL ⁻¹	精密度/%	偏差/%
rhPTH1-84						
10.00	8.50 ± 1.26	14.80	-15.00	9.01 ± 1.10	12.20	-9.90
25.55	21.52 ± 0.65	3.00	-15.80	24.48 ± 2.34	9.60	-4.20
100.03	96.27 ± 1.18	1.20	-3.80	103.38 ± 6.47	6.30	3.30
299.75	329.49 ± 3.51	1.10	9.90	329.14 ± 12.95	3.90	9.80
399.65	456.28 ± 13.34	2.90	14.20	456.17 ± 12.87	2.80	14.10
rhPTH1-34						
10.00	10.29 ± 0.96	9.30	2.90	10.18 ± 0.79	7.80	1.80
25.00	26.00 ± 0.83	3.20	4.00	25.20 ± 0.75	3.00	0.80
60.00	60.89 ± 0.63	1.00	1.50	60.01 ± 2.10	3.50	0.00
120.00	124.59 ± 0.76	0.60	3.80	123.17 ± 3.69	3.00	2.60
200.00	193.18 ± 1.63	0.80	-3.40	191.24 ± 2.75	1.40	-4.40

1.4 稳定性 结果显示,各检测条件下,样品检测浓度偏差不得超过 20%,精密度在 20% 以内,具有良好的稳定性。

2 血药浓度-时间曲线

将 d1 给药前 -2 h, -1 h 和 0 h 的血药浓度取

平均值为“平均基线浓度”,基线调整后的血药浓度 = 血药浓度 - 平均基线浓度。对于扣除基线以后浓度为负值者,按 0 处理。A2 组 ~ A4 组受试者基线校正后 PTH1-84 和 PTH1-34 的血药浓度-时间曲线详见图 1。

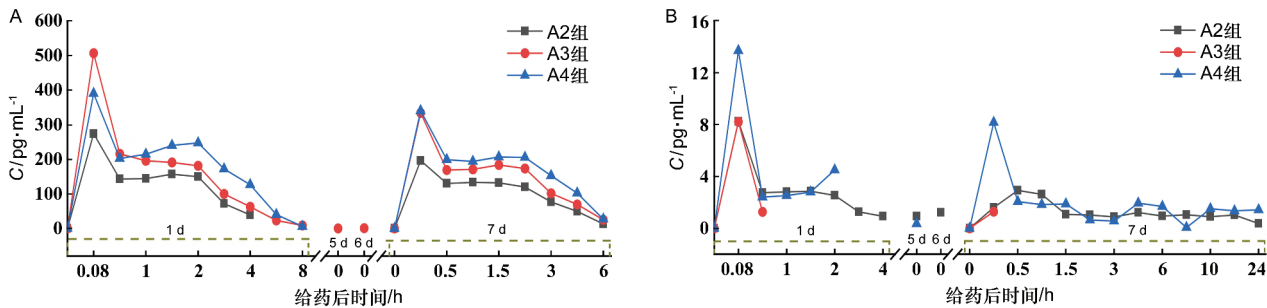


图 1 50,75 和 100 µg 的 rhPTH1-84 单次/连续给药后 PTH1-84(A) 及 PTH1-34(B) 平均血药浓度-时间曲线图(基线校正后)

3 药动学参数

单次及连续皮下注射 rhPTH1-84 后的主要药动学参数及与剂量的相关系数见表 2 和表 3。本试验中绝大多数受试者仅能在达峰时间附近检测到

PTH1-34 的浓度,而其他大部分时间点的 PTH1-34 浓度低于检测定量下限,这使得 PTH1-34 的药动学参数无法准确计算。

表 2 单次给药后 PTH1-84 及 PTH1-34 的药动学参数

药动学参数	单次给药剂量组			Pearson 相关系数	P 值
	50 µg	75 µg	100 µg		
PTH 1-84					
$C_{max}/pg \cdot mL^{-1}$	288.02 ± 8.21	513.10 ± 15.94	396.75 ± 11.99	0.24	0.262
$AUC_{0-24}/h \cdot pg \cdot mL^{-1}$	528.22 ± 11.53	775.92 ± 15.17	1 027.89 ± 12.90	0.77	<0.001
$AUC_{0-\infty}/h \cdot pg \cdot mL^{-1}$	553.39 ± 10.99	818.05 ± 15.29	1 080.93 ± 13.45	0.78	<0.001
T_{max}/h	0.20 ± 0.57	0.10 ± 0.24	0.50 ± 0.88	0.25	0.234
K_a/h^{-1}	0.25 ± 0.23	0.30 ± 0.36	0.19 ± 0.21	-0.26	0.226
$t_{1/2}/h$	1.74 ± 1.09	1.14 ± 0.55	1.55 ± 1.09	-0.08	0.711
$CL/mL \cdot h^{-1}$	95 183.16 ± 159.80	99 032.73 ± 173.20	94 825.42 ± 126.21	0.20	0.345
Vd/mL	237 465.21 ± 408.76	166 595.90 ± 279.65	227 588.31 ± 462.38	0.40	0.056
PTH 1-34					
$C_{max}/pg \cdot mL^{-1}$	10.15 ± 8.14	8.2 ± 3.02	15.74 ± 2.32	0.27	0.198
$AUC_{0-24}/h \cdot pg \cdot mL^{-1}$	35.70 ± 0	1.31 ± 1.17	12.22 ± 4.36	-0.24	0.347
$AUC_{0-\infty}/h \cdot pg \cdot mL^{-1}$	533.32 ± 3.12	—	619.47 ± 27.03	0.10	0.939
T_{max}/h	0.17 ± 0.58	0.04 ± 0.21	0.58 ± 0.88	0.33	0.222
K_a/h^{-1}	1.33 ± 1.36	1.92 ± 0	0.95 ± 0.95	-0.21	0.659
$t_{1/2}/h$	35.60 ± 0	—	37.66 ± 5.86	0.05	0.969
$CL/mL \cdot h^{-1}$	93 752.33 ± 0	—	53 104.50 ± 791.55	0.31	0.500
Vd/mL	4 815 318.78 ± 0	—	13 342 368.09 ± 2 783.54	0.73	<0.001



表3 多次给药后 PTH1-84 及 PTH1-34 的药动学参数

药动学参数	连续给药剂量组			Pearson 相关系数	P 值
	50 μg	75 μg	100 μg		
PTH1-84					
$AUC_{ss}/h \cdot \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	508.58 \pm 9.71	765.97 \pm 11.76	910.46 \pm 12.20	0.24	<0.001
$C_{ss,max}/\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	212.36 \pm 8.01	339.83 \pm 11.96	357.39 \pm 11.80	0.80	0.026
$C_{ss,min}/\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	0	0	0	0.75	—
$C_{avg}/\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	21.19 \pm 1.98	31.91 \pm 2.40	37.94 \pm 2.49	—	<0.001
$T_{ss,max}/h$	0.13 \pm 0.28	0.10 \pm 0.24	0.34 \pm 0.82	0.80	0.272
DF	9.94 \pm 1.46	10.38 \pm 1.67	9.60 \pm 1.96	0.23	0.824
PTH1-34					
$AUC_{ss}/h \cdot \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	88.10 \pm 10.49	0.43 \pm 0	65.64 \pm 10.23	-0.08	0.873
$C_{ss,max}/\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	3.32 \pm 2.48	1.28 \pm 1.90	8.48 \pm 3.18	0.29	0.173
$C_{ss,min}/\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	0	0	0	—	—
$C_{avg}/\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	3.67 \pm 2.14	0.02 \pm 0	2.74 \pm 2.09	-0.08	0.873
$T_{ss,max}/h$	0.04 \pm 0.30	0.01 \pm 0.17	0.55 \pm 1.18	0.26	0.216
DF	16.79 \pm 4.60	576 \pm 0	40.99 \pm 7.29	-0.08	0.871

$$DF = (C_{ss,max} - C_{ss,min})/C_{avg}$$

4 剂量相关性分析

单次给药 A2 组、A3 组和 A4 组三组的剂量差异对 PTH1-84 的 AUC_{0-24} 和 $AUC_{0-\infty}$ 具有极显著影响 ($P < 0.001$), 药动学参数与用药剂量的 Pearson 相关系数检验结果显示, 在 50 ~ 100 μg 剂量范围内, 单次皮下注射 rhPTH1-84 后, PTH1-84 的 AUC_{0-24} 和 $AUC_{0-\infty}$ 与用药剂量呈明显的正相关性。

多次给药 A2 组、A3 组和 A4 组三组的剂量差异对 PTH1-84 的 AUC_{ss} , C_{avg} 具有极显著影响 ($P < 0.001$), 对 PTH1-84 的 $C_{ss,max}$ 具有显著影响 ($P < 0.05$), 对 PTH1-84 的 $T_{ss,max}$, DF 无显著影响 ($P > 0.05$)。在 50 ~ 100 μg 剂量范围内, 多次皮下注射 rhPTH1-84 后, PTH1-84 的 AUC_{ss} , C_{ss} 与用药剂量呈明显的正相关性。

5 安全性分析

rhPTH1-84 在 28 例健康受试者中完成了单次及连续给药耐受性临床观察, 试验期间共 26 例受试者发生 96 例次不良事件, 没有发生严重不良事件, 所有不良事件的严重程度皆为“1 级”或“2 级”。不良反应发生率为 92.9%, 其中发生频率大于 10% 的常见不良反应有: 血钙升高 (64.3%)、尿钙升高 (21.4%)、血磷降低 (17.9%) 和贫血 (14.3%)、谷丙转氨酶升高 (10.7%) 和尿酸升高 (10.7%)。所有的药物不良反应严重级别均较低, 且转归良好, 提示 rhPTH1-84 临床安全性、耐受性较好。

讨 论

rhPTH1-84 在体内可以降解为 PTH1-34, 刺激骨松质层和骨皮质层的新骨形成, 改善骨小梁微结构^[5], 增加骨密度和骨强度^[6]。同类产品 Preotact 已于欧盟被批准用于治疗患有骨质疏松症和骨折风险高的绝经后妇女^[7]。

本研究结果显示, 在药动学方面, 本品单次给药各剂量组 PTH1-84 及 PTH1-34 的 T_{max} 均在 1 h 以内, 药物达峰较快, PTH1-84 的 $t_{1/2}$ 约 1 ~ 2 h, 而 PTH1-34 作为 PTH1-84 具有药理药效作用的降解产物, 在 50 及 100 μg 剂量组的 $t_{1/2}$ 在 35 ~ 40 h, 有利于药效的发挥。已有研究显示单次皮下注射 rhPTH1-84 后, 血清中的 PTH1-84 很快达到峰浓度, 并呈现明显的双峰, 提示 rhPTH1-84 可能通过一个快速和一个相对较慢的途径从注射部位吸收进入体循环, 另外 PTH1-84 和 PTH1-34 在体内的清除非常快^[8]。这与本次试验中观察到的 rhPTH1-84 的药动学特征基本一致。

PTH 作为调节血内钙、磷水平的主要激素之一, 主要作用于肾脏和骨骼^[9], 作用于肾脏时可促进肾小管对 Ca^{2+} 的重吸收, 减少钙质流失, 并促成活性维生素 D 的合成, 由于肾小管的重吸收作用, 导致尿酸排泄减少, 可能出现高尿酸血症的症状^[10-11]。因此认为, 试验过程中出现的常见不良反

应与 PTH 的药理作用相关,是可预期的不良反应。Tay 等^[11]进行了一项为期 8 年的 rhPTH1-84 治疗甲状旁腺功能减退症患者安全性前瞻性研究,结果表明 rhPTH1-84 在 25,50 及 100 μg 剂量的治疗方案中具有良好的安全性。本次试验中,在 25 ~ 100 μg 剂量范围内,未观察到严重的不良事件,表明此剂量范围内 rhPTH1-84 在中国受试者中具有良好的安全性及耐受性。

[参 考 文 献]

- [1] PULIANI G, HASENMAJER V, SIMONELLI I, *et al.* Safety and efficacy of PTH 1-34 and 1-84 therapy in chronic hypoparathyroidism: a meta-analysis of prospective trials[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(7): 1233 - 1250.
- [2] MARCUCCI G, BECCUTI G, CAROSI G, *et al.* Multicenter retro-prospective observational study on chronic hypoparathyroidism and rhPTH (1-84) treatment [J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(9): 1653 - 1662.
- [3] AYODELE O, REJNMARK L, MU F, *et al.* Five-year estimated glomerular filtration rate in adults with chronic hypoparathyroidism treated with rhPTH(1-84): a retrospective cohort study[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(11): 5013 - 5024.
- [4] LIU YN, SHI SJ, WU JH, *et al.* Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human parathyroid hormone after single- and multiple-dose subcutaneous administration in healthy Chinese volunteers[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 110(2): 154 - 161.
- [5] CUSANO NE, RUBIN MR, WILLIAMS JM, *et al.* Changes in skeletal microstructure through four continuous years of rhPTH(1-84) therapy in hypoparathyroidism[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(7): 1274 - 1281.
- [6] PORTALES-CASTILLO I, SIMIC P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 992666.
- [7] European Medicines Agency. Public statement on Preotact (PTH (parathyroid hormone)) [EB/OL]. (2014) [2018 - 09 - 22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-preotact-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.
- [8] CLARKE BL, BERG JK, FOX J, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: an open-label, single-dose, phase I study[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(5): 722 - 736.
- [9] BILEZIKIAN JP. Hypoparathyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): 1722 - 1736.
- [10] YOON SH, MEYER MB, AREVALO C, *et al.* A parathyroid hormone/salt-inducible kinase signaling axis controls renal vitamin D activation and organismal calcium homeostasis[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(9): e163627.
- [11] TAY YD, TABACCO G, CUSANO NE, *et al.* Therapy of hypoparathyroidism with rhPTH(1-84): a prospective, 8-year investigation of efficacy and safety[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11): 5601 - 5610.

编辑:刘卓越/接受日期:2025-05-25