

# 甲状旁腺激素制剂治疗代谢性骨病

吕芳 李梅

**【摘要】** 甲状旁腺激素(PTH)是调节钙平衡及骨转换的重要内分泌激素。目前已有 PTH 氨基端 1-34 片段和 PTH 1-84 全段两种重组甲状旁腺激素,用于治疗严重原发性及糖皮质激素诱发性骨质疏松。最近研究发现,PTH 制剂对甲状旁腺功能减退症、成骨不全症、低磷酸酶症等代谢性骨病也有良好疗效。

**【关键词】** 甲状旁腺激素制剂;代谢性骨病;治疗

**Parathyroid hormone in the treatment of metabolic bone diseases** Lyu Fang, Li Mei. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrine, Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China  
Corresponding author: Li Mei, Email: limeizh@sina.com

**【Abstract】** Parathyroid hormone (PTH) is an important hormone in maintaining calcium balance and modulating bone remodeling. Now there are two forms of recombinant PTH (PTH 1-34 and PTH 1-84) in the treatment of severe primary osteoporosis and glucocorticoid induced osteoporosis. Recently, PTH has been found to be effective in other metabolic bone diseases, such as hypoparathyroidism, osteogenesis imperfecta and hypophosphatasia.

**【Key words】** Parathyroid hormone; Metabolic bone diseases; Treatment

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 180-183)

甲状旁腺激素(PTH)是由甲状旁腺主细胞分泌的含有 84 个氨基酸的多肽类激素。PTH 的主要生理作用是维持机体钙浓度的稳定,并调节成骨细胞与破骨细胞活性,生物活性结构域位于氨基端 1-34 片段。目前已有 PTH 氨基端 1-34 片段(PTH 1-34)和 PTH 全段(PTH 1-84)两种 PTH 制剂上市,用于治疗严重原发性及糖皮质激素诱发性骨质疏松。近年来研究发现,PTH 制剂对甲状旁腺功能减退症、成骨不全症、低磷酸酶症等代谢性骨病也有良好的应用前景。由于我国目前尚无 PTH 1-84,本文重点就 PTH1-34 的作用机制、在骨质疏松及其他代谢性骨病中的临床应用进行综述。

## 1 PTH 制剂促进骨形成的作用机制

PTH 对骨骼具有双重作用,既可刺激骨形成,也可增加骨吸收,取决于 PTH 的用药方式及剂量。持续使用 PTH 可增加骨吸收,间断给予 PTH 则刺激骨形成。研究发现,注射特立帕肽后,骨形成首先发生在

骨表面,随后骨重建单元激活导致骨转换加速。PTH 的促骨细胞形成作用大多是因为刺激骨重建使成骨细胞活性超过破骨细胞活性。临床上观察到:PTH 首先促进骨形成(骨形成指标增加),随后骨重建过程激活(骨吸收指标增加)。研究者根据该顺序提出了 PTH 的最佳作用时间,即“促合成窗”。其机制可能为:PTH 使成骨细胞胰岛素样生长因子-1(IGF-1)表达增多,促进骨形成;增加 c-fos 的表达,提高成骨细胞活性,促进成骨细胞表达骨基质蛋白;降低骨硬化蛋白水平,减少其对 Wnt 信号通路的抑制,Wnt 信号通路对骨形成具有重要作用;对成骨细胞凋亡有直接抑制作用;促进骨衬细胞转化为骨细胞,并使间充质细胞向成骨细胞转化<sup>[1]</sup>。因此,间断使用 PTH 调节骨重建时,成骨细胞大量生成,使得骨形成率显著增加,研究者利用 PTH 的上述重要作用治疗骨质疏松等代谢性骨病。

## 2 PTH 制剂用于绝经后女性骨质疏松的治疗

临床研究证实,PTH1-34(特立帕肽)不仅增加脊柱、股骨及全身骨密度,而且降低绝经后女性脊柱和非脊柱骨折的风险。1 637 例脊柱骨折的绝经后骨质疏松患者,随机接受特立帕肽 20 μg/d、40 μg/d 或安慰剂治疗 21 个月,结果显示,特立帕肽 20 μg/d 和 40 μg/d 分别使腰椎骨密度提高 9%和 13%,使股

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.03.010

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81100623);国家临床重点专科课题(WBYZ 2011-873)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院内分泌科,卫生部内分泌重点实验室

通信作者:李梅,Email: limeizh@sina.com

骨颈骨密度提高 3% 及 6%, 但 40  $\mu\text{g}/\text{d}$  组使桡骨远端骨密度下降 2%; 新发椎体骨折在安慰剂组为 14%, 在 20  $\mu\text{g}/\text{d}$  和 40  $\mu\text{g}/\text{d}$  特立帕肽组分别为 5% 和 4%, 新发非椎体骨折在安慰剂和特立帕肽组分别为 6% 和 3%<sup>[2]</sup>。表明特立帕肽可以提高腰椎和股骨颈骨密度, 降低椎体及非椎体骨折风险, 疗效与特立帕肽剂量成正比, 但剂量增加可能导致桡骨远端骨折风险增加。一项对 2 388 例患者的荟萃分析也发现类似结果, 特立帕肽使腰椎和髌部骨密度分别增加 8.1% 和 2.5%, 椎体和非椎体骨折风险分别下降 70% 和 38%<sup>[3]</sup>。

有研究探索关于 PTH1-34 的剂量及给药时间对骨转换的影响。52 例绝经后骨质疏松女性随机分为两组, 第 1 组给予特立帕肽 30  $\mu\text{g}/\text{d}$  治疗 18 个月; 第 2 组前 6 个月给予特立帕肽 20  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 6 ~ 12 个月时给予特立帕肽 30  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 12 ~ 18 个月时给予特立帕肽 40  $\mu\text{g}/\text{d}$ 。12 个月以后, 第 1 组骨转换指标下降, 而第 2 组患者的骨转换指标稳定不变或上升, 但两组骨密度变化无显著差异<sup>[4]</sup>。该研究提示 PTH 1-34 阶梯式剂量上升比维持一个剂量更能使骨转换生化指标维持在较高水平, 但对骨密度的提高和骨折风险的降低意义不大, 可能是骨密度变化晚于骨转换指标, 也可能与特立帕肽总剂量相同有关。有研究探索特立帕肽注射时间对疗效的影响。50 例绝经后骨质疏松女性随机每天早上或晚上注射 PTH 1-34 20  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 治疗 12 个月显示, 早上注射组骨密度增加大于晚上组 (分别为 9.1% 和 4.8%), 桡骨远端骨密度均下降, 股骨近端骨密度无显著变化<sup>[5]</sup>。研究者认为晚上注射特立帕肽可能使夜间骨吸收效应增强, 早上注射可能避免增加夜间骨吸收效应, 因而早上注射特立帕肽疗效优于晚上。由于特立帕肽需每日皮下注射, 使用不便, 限制了其临床应用。有研究发现注射特立帕肽 56.5  $\mu\text{g}$  或 28.2  $\mu\text{g}$  后血药浓度于 1 h 达峰, 2 d 后 1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 上升 80%, 14 d 后骨钙素和 I 型前胶原氨基末端肽水平上升 10%, I 型胶原交联氨基末端肽下降 10% ~ 12%, 提示注射 1 次特立帕肽对骨转换的影响可持续 1 周以上, 为特立帕肽每周使用 1 次提供了理论依据<sup>[6]</sup>。TOWER 研究对 578 例曾患脊柱骨折的患者分别给予特立帕肽 56.5  $\mu\text{g}/\text{周}$  或安慰剂治疗 72 周, 结果显示, 特立帕肽组新发椎体骨折率为 3.1%, 安慰剂组为 14.5%, 特立帕肽组腰椎、全髌、股骨颈骨密度分别增加 6.4%, 3.0% 和 2.3%, 提示每周注射 1 次为有效且更方便的给药方式<sup>[7]</sup>。研究表明, 每周给予 28.2  $\mu\text{g}$  特立帕肽也可降低原发性骨质疏松患者腰椎骨折的风险, 316 例

原发性骨质疏松患者随机给予小剂量特立帕肽 28.2  $\mu\text{g}/\text{周}$  或安慰剂治疗 78 周后, 28.2  $\mu\text{g}/\text{周}$  组新发腰椎骨折患者为 3.3%, 而安慰剂组高达 12.6%, 特立帕肽组腰椎骨密度增加 4.4%, 显著高于安慰剂组<sup>[8]</sup>。证明每周注射 1 次方便, 值得进一步探讨。

PTH 制剂与其他抗骨质疏松药物的疗效有何差异, 能否与其他抗骨质疏松药物序贯治疗或联合治疗? 一项荟萃分析显示, PTH 增加腰椎骨密度优于双膦酸盐, 但对桡骨远端骨密度的作用不如双膦酸盐<sup>[9]</sup>。一项研究将 42 例雷诺昔芬治疗至少 1 年的骨质疏松女性, 随机分为继续雷诺昔芬 60  $\text{mg}/\text{d}$  治疗组, 特立帕肽 25  $\mu\text{g}/\text{d}$  治疗组, 治疗 12 个月, 两组均再继续雷诺昔芬治疗 12 个月, 治疗 24 个月时, PTH 组腰椎和股骨颈的骨密度分别增加 7.1% 和 2.3%, 桡骨骨密度下降 3.7%, 全程雷诺昔芬治疗组腰椎和股骨颈的骨密度变化不大, 提示 PTH 与雷诺昔芬序贯治疗效果优于单用雷诺昔芬治疗<sup>[10]</sup>。研究显示, 阿仑膦酸钠与 PTH 同时使用不增加 PTH 促进骨形成的效果, 甚至可能影响 PTH 的效果<sup>[11]</sup>。一项荟萃分析表明, 与激素替代治疗联合可使 PTH 作用增强, 而与阿仑膦酸钠合用 PTH 作用减弱<sup>[3]</sup>。但有研究表明唑来膦酸与 PTH 合用虽不能使二者疗效加倍, 但不减弱 PTH 的疗效。将 412 例骨质疏松女性随机分为 3 组: 唑来膦酸每年 5  $\text{mg}$  联合特立帕肽 20  $\mu\text{g}/\text{d}$ 、单用唑来膦酸每年 5  $\text{mg}$  及单用特立帕肽 20  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 治疗 52 周, 腰椎骨密度在合用组、唑来膦酸组、特立帕肽组分别增加 7.5%, 4.4% 和 7.0%, 表明唑来膦酸不干扰特立帕肽对成骨细胞的作用<sup>[12]</sup>。有研究尝试特立帕肽与 denosumab 单克隆抗体联合应用, 将 100 例骨折风险较高的 45 岁以上女性随机分成 3 组: 特立帕肽 20  $\mu\text{g}/\text{d}$  联合 denosumab 单克隆抗体每 6 个月 60  $\mu\text{g}$ 、单用特立帕肽 20  $\mu\text{g}/\text{d}$  或单用 denosumab 单克隆抗体每 6 个月 60  $\mu\text{g}$ 。治疗 12 个月, 联合组脊柱骨密度增加 9.1%, 高于特立帕肽组 (6.2%) 和 denosumab 单克隆抗体组 (5.5%), 股骨颈和全髌骨密度也呈类似变化, 提示 PTH 可以与 denosumab 单克隆抗体联合应用<sup>[13]</sup>。由此可见, PTH 1-34 可与其他抗骨质疏松药物序贯使用, 但与骨吸收抑制剂同时使用的疗效有待于进一步探讨。

### 3 PTH 制剂对男性骨质疏松的临床疗效

PTH 制剂同样可以增加男性骨质疏松患者的骨密度、降低骨折率。437 例男性骨质疏松患者随机接受安慰剂、特立帕肽 20  $\mu\text{g}/\text{d}$  或 40  $\mu\text{g}/\text{d}$  治疗 11 个月, 20  $\mu\text{g}/\text{d}$  组及 40  $\mu\text{g}/\text{d}$  组脊柱骨密度分别增加



5.9%和 9.0%,股骨颈骨密度增加 1.5%和 2.9%,桡骨骨密度无明显变化,但 40  $\mu\text{g/d}$  组不良反应高于其他两组;355 例男性停用特立帕肽后,骨密度逐渐下降,但 30 周后腰椎和全髋骨密度仍高于基线水平,提示序贯使用抗骨吸收药物可能防止骨密度下降,使骨密度进一步提高<sup>[14]</sup>。

#### 4 PTH 制剂对特殊类型骨质疏松的临床疗效

糖皮质激素性骨质疏松是最常见的继发性骨质疏松。428 例糖皮质激素性骨质疏松患者随机接受特立帕肽 20  $\mu\text{g/d}$  或阿仑膦酸钠 10  $\text{mg/d}$  治疗 36 个月,特立帕肽和阿仑膦酸钠组腰椎骨密度分别增加 11.0%和 5.3%,全髋骨密度分别增加 5.2%和 2.7%,特立帕肽组椎体骨折率低于阿仑膦酸钠组,非椎体骨折率两组相似,提示 PTH 制剂对糖皮质激素诱发骨质疏松同样有效<sup>[15]</sup>。

妊娠、哺乳相关性骨质疏松非常少见,可引起明显骨痛,甚至脆性骨折。病例报道显示 PTH 1-34 制剂可快速减轻患者骨痛、升高骨密度<sup>[16-17]</sup>。对于妊娠期、哺乳期骨质疏松患者,当其他药物无效或禁忌时,可考虑使用 PTH 1-34。

#### 5 PTH 制剂对甲状旁腺功能减退症的临床疗效

甲状旁腺功能减退症是较为少见的内分泌疾病,属于少数尚不能用激素替代治疗的激素缺乏性疾病,目前治疗药物仅限于钙剂及维生素 D 制剂,但长期钙剂和维生素 D 治疗可能引起高尿钙、肾结石和高磷血症等。尽管 PTH 尚未被批准用于甲状旁腺功能减退症的治疗,但已有研究表明 PTH 的疗效优于钙剂和维生素 D 制剂。27 例甲状旁腺功能减退症患者随机接受每天皮下注射 2 次 PTH 1-34(每日补充 1 000  $\text{mg}$  元素钙)或钙剂和骨化三醇治疗(每日补充 1 000  $\text{mg}$  元素钙和 0.91  $\mu\text{g}$  骨化三醇)3 年,结果表明,两组血清钙均在正常或略低于正常水平,无明显差异;但 PTH 组尿钙水平正常,骨化三醇组尿钙高于正常范围;两组骨密度无差异,证明每天注射 2 次 PTH 1-34,可安全有效替代骨化三醇,在维持血钙水平的同时不引起尿钙水平升高<sup>[18]</sup>。62 例甲状旁腺功能减退症患者随机接受皮下注射 PTH 1-84 100  $\mu\text{g/d}$  或安慰剂治疗 24 个月,两组均补充钙剂和活性维生素 D,结果两组血钙和尿钙水平差异无统计学意义,但 PTH 组钙剂补充量及骨化三醇剂量分别减少 75%和 73%<sup>[19]</sup>。一项长达 4 年的研究得出类似结论,PTH 1-84 可使甲状旁腺功能减退症患者钙剂补充量减少 37%,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 补充量减少 45%;26%(7 例)患者完全停用 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,但血钙浓度保持

稳定,尿钙、磷排泄减少,腰椎骨密度增加( $5.5 \pm 9\%$ ),股骨颈和全髋的骨密度保持稳定,严重不良反应如高钙血症不常见,且可通过调整钙剂及 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的补充量而减少其发生<sup>[20]</sup>。有病例报道 PTH 对甲状旁腺功能减退症-生长迟滞-畸形(HRD)综合征(Hypoparathyroidism retardation-dysmorphism)也有良好的疗效<sup>[21]</sup>。

甲状旁腺功能减退症患者每天皮下注射 1 次 PTH 可使血钙和尿钙维持正常水平,但注射 12 h 后血钙水平开始下降,常低于正常,因此每天注射 2 次 PTH 效果好于每天 1 次,且 1 天注射两次 PTH 可减少钙剂及 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 用量,节约药费<sup>[22]</sup>。研究显示,间断泵入特立帕肽可使血钙波动更小,尿钙排泄量降低 50%以上,血镁水平升高,且维持正常血钙所需 PTH 剂量减少 65%,效果优于每天注射 2 次<sup>[23]</sup>。由此可见,PTH 间断泵入是甲状旁腺功能减退症安全有效的治疗方式。

#### 6 PTH 制剂对其他代谢性骨病的临床疗效

成骨不全症是以低骨量、骨脆性增加和骨骼畸形为特征的骨骼疾病,常为 I 型胶原基因突变所致,目前尚无特效治疗药物。13 例接受过奈立膦酸治疗至少 2 年的绝经后成骨不全症女性均发生新的椎体骨折,给予 PTH 1-34 治疗 18 个月,椎体骨密度增加 3.5%,髋部骨密度无显著变化<sup>[24]</sup>。提示 PTH 1-34 制剂可能对成骨不全症有效,但需要更大样本研究证实。

成人低磷酸酶症是一种罕见的以血和骨骼碱性磷酸酶缺乏,导致骨骼和牙齿矿化障碍的遗传性代谢性骨病。成人低磷酸酶症没有标准治疗方案,有病例报道 PTH 1-84 可以缓解疼痛,促进骨折愈合,但确切疗效仍需进一步探索<sup>[25]</sup>。

#### 7 PTH 制剂的安全性

PTH 制剂常见的不良反应为头痛、恶心、呕吐、轻度高钙血症、眩晕、直立性低血压等,均为轻度一过性反应,患者可耐受。最值得关注的不良反应为动物实验发现 PTH 1-34 可能增加骨肉瘤的风险。PTH 1-34 制剂上市后研究者监测了使用者骨肉瘤的发生情况,随访 7 年间,549 例成年骨肉瘤患者都未接受过特立帕肽治疗<sup>[26]</sup>。而在接受特立帕肽治疗的患者中,仅有几例发生骨肉瘤,但未发现骨肉瘤与特立帕肽之间有明确的因果关系<sup>[27]</sup>。

#### 8 对 PTH 制剂应用前景的展望

PTH 制剂不仅增加绝经后骨质疏松女性的骨密度、降低新发骨折率,可与其他抗骨质疏松药物

序贯使用,而且对男性骨质疏松、糖皮质激素性骨质疏松、甲状旁腺功能减退症有肯定疗效。未来可能在罕见的代谢性骨病,如妊娠、哺乳相关性骨质疏松、成骨不全症、成人低磷酸酶血症等方面有应用价值。此外,PTH 1-34 制剂的使用方法及多种新型的 PTH 制剂,如 PTH 1-31、环形 PTH、PTH 经皮贴剂等,也在不断的研发中。PTH 制剂将在代谢性骨病领域具有更为广阔的应用前景。

### 参 考 文 献

- [1] Aslan D, Andersen MD, Gede LB, et al. Mechanisms for the bone anabolic effect of parathyroid hormone treatment in humans[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2012, 72(1): 14-22.
- [2] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2001, 344(19): 1434-1441.
- [3] Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Int J Clin Pract, 2012, 66(2): 199-209.
- [4] Yu EW, Neer RM, Lee H, et al. Time-dependent changes in skeletal response to teriparatide: escalating *vs.* constant dose teriparatide (PTH 1-34) in osteoporotic women[J]. Bone, 2011, 48(4): 713-719.
- [5] Michalska D, Luchavova M, Zikan V, et al. Effects of morning *vs.* evening teriparatide injection on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(12): 2885-2891.
- [6] Shiraki M, Sugimoto T, Nakamura T. Effects of a single injection of teriparatide on bone turnover markers in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(1): 219-226.
- [7] Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, et al. Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9): 3097-3106.
- [8] Fujita T, Fukunaga M, Itabashi A, et al. Once-weekly injection of low-dose Teriparatide (28.2 µg) reduced the risk of vertebral fracture in patients with primary osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int, 2014, 94(2): 170-175.
- [9] Shen L, Xie X, Su Y, et al. Parathyroid hormone versus bisphosphonate treatment on bone mineral density in osteoporosis therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26267.
- [10] Cosman F, Nieves JW, Zion M, et al. Effect of prior and ongoing raloxifene therapy on response to PTH and maintenance of BMD after PTH therapy[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(4): 529-535.
- [11] Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(4): 1838-1845.
- [12] Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(3): 503-511.
- [13] Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial[J]. Lancet, 2013, 382(9886): 50-56.
- [14] Cusano NE, Costa AG, Silva BC, et al. Therapy of osteoporosis in men with teriparatide[J]. J Osteoporos, 2011, 2011: 463675.
- [15] Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(11): 3346-3355.
- [16] Hellmeyer L, Boekhoff J, Hadji P. Treatment with teriparatide in a patient with pregnancy-associated osteoporosis [J]. Gynecol Endocrinol, 2010, 26(10): 725-728.
- [17] Choe EY, Song JE, Park KH, et al. Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures[J]. J Bone Miner Metab, 2012, 30(5): 596-601.
- [18] Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6): 2680-2688.
- [19] Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, et al. The effect of adding PTH (1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(10): 2358-2370.
- [20] Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH (1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): 137-144.
- [21] Cho YH, Tchan M, Roy B, et al. Recombinant parathyroid hormone therapy for severe neonatal hypoparathyroidism [J]. J Pediatr, 2012, 160(2): 345-348.
- [22] Rejnmark L, Sikjaer T, Underbjerg L, et al. PTH replacement therapy of hypoparathyroidism [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(5): 1529-1536.
- [23] Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(2): 391-399.
- [24] Gatti D, Rossini M, Viapiana O, et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I [J]. Calcif Tissue Int, 2013, 93(5): 448-452.
- [25] Schalin-Jäntti C, Mornet E, Lamminen A, et al. Parathyroid hormone treatment improves pain and fracture healing in adult hypophosphatasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(12): 5174-5179.
- [26] Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(12): 2429-2437.
- [27] Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(12): 2419-2428.

(收稿日期: 2013-11-23)