

骨质疏松性疼痛的管理及研究进展 *

谢俊雄 申思敏 曹毅 刘紫道 张小梅[△]
(昆明医科大学第一附属医院疼痛科, 昆明 650032)

摘要 骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种影响全球数以千万计人口的全身性代谢性骨病。除导致骨折外, OP 产生的疼痛也是导致病人生活质量下降的重要原因。与传统骨折源性疼痛的单一观点不同, 骨质疏松性疼痛 (osteoporotic pain, OPP) 可能与骨代谢、肌骨结构、感觉、情感和认知等方面的变化有关。但常用的疼痛管理手段效果并不令人完全满意。本文从 OPP 的发生、管理及研究进展等方面进行综述, 以期发展基于机制、规范、全程、综合的 OPP 管理方案提供思路。

关键词 骨质疏松症; 疼痛管理; 机制; 骨代谢

随着全球人口老龄化进程的不断加速, 骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 的患病人数也在与日俱增, 俨然已成为一个严重的世界性公共卫生问题。OP 可引起脆性骨折、生活质量降低、失能、甚至死亡^[1] 等不良后果。通常认为, 骨质疏松性疼痛 (osteoporotic pain, OPP) 直接与骨折相关, 也是促使病人到医院特别是到疼痛科就诊, 继而被诊断为 OP 的最主要因素。OPP 的管理也多局限于发生骨折后的一段时间内, 但未骨折的 OP 病人也常因疼痛而感到巨大困扰。在一项调查中 89% 的 OP 病人存在背痛的症状, 其中 45% 的病人描述疼痛为“严重的”、“痛苦的”或“折磨的”, 疼痛持续 5 年以上的病人比例高达 43%^[2]。目前临床中对于未骨折病人 OPP 的识别率并不乐观, 甚至可能被误诊为其他肌骨系统退变性疼痛。传统镇痛药物对 OPP 的改善效果也并不令人满意, 并存在诸多显著的不良反应, 甚至可能直接干扰骨代谢、加重病情进展^[3,4]。如何更好的认识 OPP、识别 OPP、管理 OPP 值得我们进一步思考。随着对 OP 研究的深入及治疗的突破, OPP 的发生机制与潜在的新型干预手段也逐渐浮现, 但目前少有报道对此进行较为系统的梳理。为帮助在临床中更好的理解和管理 OPP, 本文回顾近年文献, 对原发性 OP 所致疼痛的发生机制、干预手段等方面的研究进展进行综述。

一、OPP 的发生机制

OP 是由破骨细胞 (osteoclast, OC) 介导的骨吸收活动大于成骨细胞 (osteoblast, OB) 介导的骨形成活动, 造成骨重建负平衡, 引起骨量不断减少、骨微结构改变、骨折易感性增加。OPP 的产生与 OP

的这一病理生理改变密切相关。

1. H⁺ 诱导疼痛

骨吸收过程中, 活化的 OC 通过其空泡型氢离子三磷酸腺苷转运酶 (vacuolar-type H⁺-translocating, ATPase, V-ATPase) 将 H⁺ 转运到骨表面, 营造酸性环境以助骨的吸收^[5]。高浓度的 H⁺ 可激活瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential family vanilloid subtype1, TRPV1) 和酸敏感离子通道 (acid-sensing ion channels, ASICs) 等通道受体产生疼痛信号。在 OP 动物模型中分别给予 V-ATPase、TRPV1 及 ASICs 拮抗剂处理, 可观察到小鼠的痛行为减少、疼痛阈值提高^[6,7]。

在这个过程中, 与 H⁺ 浓度升高相耦联的还有局部 ATP 水平升高, ATP 与骨骼中嘌呤能受体结合也是诱导疼痛产生的一种机制, 并且 P2X2/3 抑制剂处理同样也能改善这种疼痛^[7]。

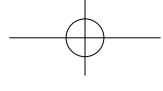
2. 脆性骨折诱导急、慢性疼痛

脆性骨折是最容易被认识到的致痛原因之一。骨折时, 呈网状密集分布于骨膜的 A δ 纤维和 C 纤维立即被骨膜形变的机械刺激激活, 产生剧痛。通常认为皮质骨中的 A δ 纤维和 C 纤维明显少于骨膜^[8], 当骨微结构变化未累及骨膜, 即发生所谓的“微骨折”时, 并不会导致剧烈的疼痛, 这也是 OP 被称为“沉默的疾病”的原因之一。

随后周围的基质细胞、炎症细胞等释放的大量炎性介质, 继续兴奋伤害性感受器, 维持了疼痛感受。此外骨折部位的神经直接机械性损伤还可导致神经异位出芽、形成神经瘤。异常的神经分布通常会随骨折愈合而被“修剪”恢复, 而 OP 病人骨愈

* 基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目 (2018Y049)

[△] 通信作者 张小梅 xm6408@hotmail.com



合能力减弱、骨折部位易发生再次形变,这种“修剪”机制似乎会受到干扰,而导致疼痛慢性化^[9],可能产生神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP),甚至复杂性区域疼痛综合征。

3. 前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 诱导疼痛

除直接接收 H⁺、机械形变和炎性因子等的刺激外,Chen 等^[10]研究发现,骨中的感觉神经可以感知 PGE2 水平而调节骨代谢。低骨量状态下,OB 可分泌 PGE2 及环氧化酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2),在与感觉神经中的 PGE2 受体亚型 4 (e-series of prostaglandin receptors subtype 4, EP4) 结合后,通过下丘脑中环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 通路抑制交感神经活性,减少破骨活动、促进成骨活动,此外 OB 分泌 PGE2 还与机械负荷相关。病理条件下一方面 OB 分泌的 PGE2 反应性增多,以调节亢进的骨吸收活动;另一方面由于单位体积骨组织承受的机械负荷相对增加,可刺激 OB 分泌更多的 PGE2。PGE2 是炎症反应期间产生的主要炎性介质,OP 时为调节骨重建过程而释放高于正常水平的 PGE2,也不可避免的诱导和敏化了疼痛。

4. 肌骨结构变化诱导疼痛

除骨折外 OP 还可导致其他肌骨结构改变,例如脊旁肌肉张力持续异常、关节失衡、腰椎间盘退变、脊柱关节退变等^[11],从而引发背部、腰部及肢体疼痛、肌肉痉挛,甚至日常生活行动受限。

5. OP、疼痛与抑郁的共病

包括抑郁在内的认知和情感变化在 OPP 维持和恶化中起着重要作用。疼痛与抑郁之间存在一些共同的神经生物学通路和共同的化学调节物质^[12,13]。一方面由于疼痛、骨折及并发症等带来的生活能力丧失、生活质量下降,OP 病人出现抑郁的风险显著增加^[14];另一方面抑郁也可进一步加重病人的异常感觉。此外抑郁也是 OP 的危险因素,三者可形成恶性循环。

二、OPP 的药物治疗

1. 非甾体消炎镇痛药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

NSAIDs 是临床上最常用的镇痛药物之一,也是多种肌肉骨骼疼痛的一线用药,其不良反应主要与增加消化道出血、心血管栓塞、肝肾功损害事件的风险有关。NSAIDs 以抑制 PG 生成为核心作用环节而产生抗炎、镇痛效应。而 PG 信号传递和 COX 活性在骨骼正常代谢、损伤修复和 OP 病理环境下

均有着不可替代的调节作用,长期应用 NSAIDs 似乎可对 OP 造成负面影响。在 NSAIDs 的应用上目前存在一些争议,有大量研究发现 NSAIDs 可能干扰骨代谢、影响骨折愈合^[3];也有系统评价称已发表的人体试验结果不能证明骨折术后接受 NSAIDs 镇痛治疗病人发生骨不连的概率增加^[15]。根据这些结果有学者建议,在高质量证据进一步确认 NSAIDs 对 OP 的影响前,短期内应用 NSAIDs 控制 OPP 应该仍是可选的。

2. 阿片类药物

阿片类药物作为强效镇痛剂,是中重度非 NP 控制的首选药物。有学者认为在老年病人的慢性疼痛管理中,因为避免了潜在的器官损伤风险,使用弱阿片类药物或小剂量强阿片类药物似乎比 NSAIDs 安全。但长期使用阿片类药物的病人骨密度 (bone mineral density, BMD) 下降程度比使用对乙酰氨基酚者更为显著^[4],且可增加跌倒和骨折的风险。这可能与阿片类药物的多种机制有关^[16]:①阿片类药物的眩晕、镇静等中枢不良反应;②通过直接作用影响骨代谢:阿片类药物与 OB 的阿片受体结合,可显著下调骨钙素的表达,降低 OB 活性;③通过间接作用影响骨代谢:阿片类药物作用于下丘脑-垂体-性腺轴,导致性腺功能低下、性激素分泌减少,通过内分泌系统使骨量降低。

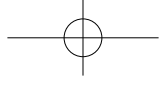
有趣的是其中某些药物的上述负面作用似乎更轻一些,例如曲马多对成年雌性小鼠的致 OP 作用要比吗啡和芬太尼弱^[17],这可能与曲马多具有阿片和非阿片双重机制有关。有学者认为另一种具有双重机制的中枢性镇痛药——他喷他多 (tapentadol),可能是 OPP 需要长期镇痛时潜在的理想选择,其具有 μ 受体激动和去甲肾上腺素再摄取抑制两种机制,具有比传统阿片类药物不良反应小、内分泌系统影响轻,而长期疗效与吗啡、羟考酮相似的特点^[18]。

3. 抗 OP 药物

抗 OP 药物按机制可分为抗骨吸收药和促骨形成药,常用的抗骨吸收药物包括双膦酸盐类 (bisphosphonate, Bps)、激素替代治疗 (hormone replacement therapy, HRT)、选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulator, SERMs)、降钙素、RANKL 抑制剂等,促骨形成药目前只有特立帕肽一种。在使用中发现这些药物通过共同和/或不同的机制,对 OP 病人产生明显的镇痛作用。

(1) 抗骨吸收药物

Bps: 是最常用的抗骨吸收药物,是绝经后 OP 病人的一线治疗用药,同时也是男性 OP 病人的首



选药物,其严重不良反应包括下颌骨坏死和不典型股骨骨折,但非常罕见^[19]。在大量研究中发现,Bps治疗可以显著缓解骨折及非骨折所致的OPP,提高生活质量。这种镇痛的机制与Bps的抗骨吸收作用有关,Bps可直接抑制OC的分化与活化、诱导OC凋亡,可减少微环境中因骨吸收活动而堆积的H⁺和ATP,减少对TRPV1、ASICs和P2X等伤害感受性受体的激活和敏化。目前常用的Bps(如阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸等)属于含氮Bps(N-Bps)。非含氮Bps(non-N-BPs)包括依替膦酸(etidronate)和氯膦酸盐(clodronate)等,无致骨坏死的不良反应,但由于抗骨破坏效应远不如N-BPs,现已很少用于OP的治疗。最近的研究发现,non-N-BPs具有更强的镇痛效应,其镇痛剂量小于抗骨破坏剂量,并且这种效应与抗骨破坏作用无关。Shima等^[20]发现依替膦酸和氯膦酸盐可能通过作用于谷氨酸和/或ATP相关的疼痛传递通路而发挥镇痛作用。Moriyama等^[21]认为氯膦酸盐是一个高选择性的囊泡膜核苷酸转运体(vesicular nucleotide transporter, VNUT)阻滞剂,可阻止突触前膜释放ATP,减少嘌呤能受体P2X、P2Y和P1腺苷受体的激活,从而减少炎症痛和NP信号的产生和传递;氯膦酸盐的抗NP作用甚至比加巴喷丁起效更快、作用更强、持续更久,还可改善炎症性代谢紊乱状态。基于non-N-BPs的独特性质应该重新考虑它们在OP和OPP治疗中的地位^[20,21]。

HRT与SERMs: 雌性激素的降低与增龄可导致抗氧化应激能力减弱、免疫系统活性降低、炎症水平增加等,是绝经后OP的重要致病因素。由于HRT可导致血栓、癌变、心血管风险增加等不良反应,现多被SERMs取代。SERMs(如雷洛昔芬、他莫昔芬)选择性激动骨骼上的雌激素受体,可减少骨吸收、同时减轻病人的疼痛、改善生活质量。除抑制骨吸收而产生的镇痛效应外,还有研究发现SERMs可抑制TRPV1及TRPA1、TRPM2(TRP超家族中的另两个亚家族成员)的激活,减少Ca²⁺内流、减少外周痛觉神经元氧化与损伤^[22]。

降钙素(calcitonin): 降钙素由甲状腺滤泡旁细胞分泌,对骨代谢与钙、磷代谢起生理性调节作用。在OP的治疗领域,降钙素是一类经典有镇痛作用的抗骨吸收药物。其镇痛机制与促进β-内啡肽、调节5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能系统以及特殊的电压门控钠通道调节有关^[23]。

RANKL抑制剂: 地诺单抗(denosumab),亦称迪诺塞麦、狄诺塞麦、地舒单抗等,是一种在国外

已广泛使用的抗骨吸收药物。同样地,除阻止骨丢失、预防骨折外,无论伴或不伴有脊柱脆性骨折,地诺单抗治疗都显著改善病人的疼痛,甚至缓解程度高于双膦酸盐治疗组^[24]。地诺单抗是一种单克隆抗体,对核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)受体活化因子配体(receptor activator of NF-κB ligand, RANKL)有高度亲和力,可与RANKL特异性结合,减少RANKL与其受体——OC前体细胞上的NF-κB受体活化因子(RANK)的结合,抑制RANKL-RANK-OPG(护骨素)信号通路对OC的激活,发挥强大的抗骨吸收作用,从而通过降低H⁺及ATP等的水平减少疼痛信号产生。地诺单抗也存在与Bps相似的不良反应,地舒单抗目前已在国内上市。

(2) 特立帕肽(teriparatide)

特立帕肽是目前唯一确认可促骨形成并用于临床的药物,是人内源性甲状旁腺激素的活性片段,可直接刺激OB活性并增加钙吸收、减少钙排泄、促进骨形成,降低OP病人再次骨折风险,缓解中到重度疼痛^[25]。通常认为,这种镇痛效应与特立帕肽促进骨形成、稳定骨结构有关。Dohke等^[26]发现这种效应还与特立帕肽下调了白细胞介素(interleukin, IL)-1β、IL-6和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α)的表达有关。

(3) 维生素D(vitamin D)

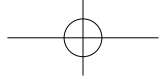
维生素D和钙剂都是OP防治中的基础营养补剂,其中维生素D的主要活性形式1,25-二羟维生素D3,有调节钙转运和磷酸盐代谢的作用。有证据表明与单用雷洛昔芬治疗的绝经后OP病人相比,联合维生素D治疗组可获得更明显的疼痛缓解和生活质量改善^[27]。除作为营养补剂以外,现已认识到维生素D缺乏与多种疼痛性疾病相关,补充维生素D可缓解疼痛,并可能是通过免疫调节和炎症抑制等作用而产生镇痛效能,但其应用剂量等问题还尚未明确^[28]。

三、OPP的非药物治疗

1. 运动治疗与物理治疗

运动治疗是OP整体防治方案中的一个重要组成部分,“锻炼-机械信号-促进肌骨合成代谢”模式除改善骨密度、逆转肌肉减少外,还可以限制脂肪堆积并改善代谢功能障碍^[29]。在临床医师和其他专业人士指导下的适当有氧负重锻炼、力量抗阻训练等还可改善病人的平衡能力、降低摔倒风险,减少骨折发生^[30],这对预防OP进展和改善由肌骨结构变化诱导的疼痛非常重要。

物理治疗简便、易得、无创,是一种病人接受



度较高的治疗方式。与药物联合治疗、物理治疗（如放射式体外冲击波等）可通过松解挛缩肌肉、增加局部血流、加速炎症因子清除、痛阈调节等机制有效缓解 OP 病人的疼痛。

2. 微创治疗

常用的 OPP 微创治疗主要包括神经阻滞与神经射频疗法、经皮椎体成形术 (percutaneous vertebroplasty, PVP) 与经皮椎体后凸成形术 (percutaneous kyphoplasty, PKP) 等。

(1) PVP 与 PKP: PVP 与 PKP 均是在影像学技术引导下经皮将工作通道穿刺入病变椎体并注入骨水泥的介入手术技术，主要用于治疗各种原因导致的椎体压缩性骨折。PVP 与 PKP 技术均可显著缓解骨质疏松性脊柱压缩性骨折病人的疼痛症状，通常认为它们的镇痛机制包括：①骨水泥的细胞毒效应和聚合热效应使椎体内神经失活；②恢复了椎体的正常高度，使脊柱趋于稳定。但 PVP 和 PKP 的远期疗效是否优于其他治疗方式，目前还存在一定争议。此外有研究报道在 12 个月的随访中，接受椎体成形术的病人并没有获得比假手术组更大的疼痛缓解和生活质量改善^[31]。

(2) 神经阻滞和神经射频疗法：神经阻滞和神经射频疗法具有简单、安全、有效的优点。尤其适用于拒绝或不适合接受 PVP 或 PKP 的椎体压缩性骨折病人、其他部位骨折导致慢性疼痛的病人、未骨折而由肌骨退变导致疼痛的病人。并可与 PKP 或 PVP 联合应用，解决部分病人术后疼痛残余的问题。

3. 手术治疗

对于严重脊柱畸形和发生于其他部位的脆性骨折（如髌部骨折、腕部骨折等）通常需要进行开放手术治疗，以恢复解剖结构、解除压迫、降低其他系统并发症发生率和死亡率。

四、结语

随着人均预期寿命的增长和人口老龄化的不断进展，OP 已成为最受关注的世界性公共卫生问题之一。基于 OP 病理生理特点和 OPP 的发生机制，处于任一病程阶段的病人都可能承受疼痛的困扰，导致身体、心理、精神、社会适应性的变化，并影响疾病本身的进展。对 OPP 的正确认识、及时识别和恰当处理是缓解 OP 病人疼痛、提高生活质量、预防脆性骨折的重要基础。

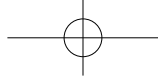
除上文提到的机制和治疗手段外，虽然近年的研究中还提到瘦素 (leptin)、 β 肾上腺素能受体 (β adrenergic receptors, β -ARs)、内源性大麻素系统

(endocannabinoid system, ECS) 等在 OP 发病与治疗中的独特作用，并且正在研发中的 V-ATPase、TRPV1、ASICs 和 P2X 等受体、通道阻滞剂也显示出良好的镇痛效果，但仍需更多的研究来证明它们与 OPP 的关系、有效性、安全性和应用前景。

虽然目前的各种治疗方法都有其不可忽视的不足，但仍应该认识到，OPP 管理的根本是基于机制的规范、全程、综合的 OP 防控。在临床实践中应以营养补充、生活方式改变、抗 OP 药物治疗为基石，以必要的镇痛药物介入为补充，并以适时的微创或手术治疗为解救措施。

参 考 文 献

- [1] Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis[J]. The Lancet, 2019, 393(10169):364-376.
- [2] Ryan PJ, Blake G, Herd R, *et al.* A clinical profile of back pain and disability in patients with spinal osteoporosis[J]. Bone, 1994, 15(1):27-30.
- [3] Lisowska B, Kosson D, Domaracka K. Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: The effects of these drugs on bone repair[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12:1809-1814.
- [4] Yoshida K, Yu Z, Greendale G A, *et al.* Effects of analgesics on bone mineral density: A longitudinal analysis of the prospective SWAN cohort with three-group matching weights[J]. Pharmacoevidiol Drug Saf, 2018, 27(2):182-190.
- [5] Rousselle AV, Heymann D. Osteoclastic acidification pathways during bone resorption[J]. Bone, 2002, 30(4):533-540.
- [6] Abe Y, Iba K, Sasaki K, *et al.* Inhibitory effect of bisphosphonate on osteoclast function contributes to improved skeletal pain in ovariectomized mice[J]. J Bone Miner Metab, 2015, 33(2):125-134.
- [7] Kanaya K, Iba K, Abe Y, *et al.* Acid-sensing ion channel 3 or P2X2/3 is involved in the pain-like behavior under a high bone turnover state in ovariectomized mice[J]. J Orthop Res, 2016, 34(4):566-573.
- [8] Alves CJ, Neto E, Sousa DM, *et al.* Fracture pain-traveling unknown pathways[J]. Bone, 2016, 85:107-114.
- [9] Chartier SR, Thompson ML, Longo G, *et al.* Exuberant sprouting of sensory and sympathetic nerve fibers in nonhealed bone fractures and the generation and maintenance of chronic skeletal pain[J]. Pain, 2014, 155(11):2323-2336.
- [10] Chen H, Hu B, Lv X, *et al.* Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):181.



- [11] 马海珍, 祝华, 陈娟, 等. 腰椎间盘突出对绝经后妇女骨密度的影响分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(11):1420-1424.
- [12] 盛海燕, 张玉秋. 慢性痛引起的认知和情感变化 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(12):885-889.
- [13] 谢晓燕, 张娟, 赵莉. 疼痛和抑郁共患机制的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(1):50-54.
- [14] Drosselmeyer J, Rapp MA, Hadji P, *et al.* Depression risk in female patients with osteoporosis in primary care practices in Germany[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(9):2739-2744.
- [15] Borgeat A, Ofner C, Saporito A, *et al.* The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing in humans: A qualitative, systematic review[J]. J Clin Anesth, 2018, 49:92-100.
- [16] Coluzzi F, Pergolizzi J, Raffa RB, *et al.* The unsolved case of "bone-impairing analgesics": The endocrine effects of opioids on bone metabolism[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11:515-523.
- [17] Boshra V. Evaluation of osteoporosis risk associated with chronic use of morphine, fentanyl and tramadol in adult female rats[J]. Curr Drug Saf, 2011, 6(3):159-163.
- [18] Vellucci R, Terenzi R, Kanis JA, *et al.* Understanding osteoporotic pain and its pharmacological treatment[J]. Osteoporos Int, 2018, 29(7):1477-1491.
- [19] Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(3):254-262.
- [20] Shima K, Nemoto W, Tsuchiya M, *et al.* The Bisphosphonates clodronate and etidronate exert analgesic effects by acting on glutamate-and/or ATP-related pain transmission pathways[J]. Biol Pharm Bull, 2016, 39(5):770-777.
- [21] Moriyama Y, Nomura M. Clodronate: A vesicular ATP release blocker[J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(1):13-23.
- [22] Yazgan Y, Naziroglu M. Ovariectomy-induced mitochondrial oxidative stress, apoptosis, and calcium ion influx through TRPA1, TRPM2, and TRPV1 are prevented by 17 β -estradiol, tamoxifen, and raloxifene in the hippocampus and dorsal root ganglion of rats[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(10):7620-7638.
- [23] Terashima Y, Takebayashi T, Jimbo S, *et al.* Analgesic effects of calcitonin on radicular pain in male rats[J]. J Pain Res, 2019, 12:223-230.
- [24] Tetsunaga T, Tetsunaga T, Nishida K, *et al.* Denosumab and alendronate treatment in patients with back pain due to fresh osteoporotic vertebral fractures[J]. J Orthop Sci, 2017, 22(2):230-236.
- [25] Kong M, Zhou C, Zhu K, *et al.* 12-month teriparatide treatment reduces new vertebral compression fractures incidence and back pain and improves quality of life after percutaneous kyphoplasty in osteoporotic women[J]. Clin Interv Aging, 2019, 14:1693-1703.
- [26] Dohke T, Iba K, Hanaka M, *et al.* Teriparatide rapidly improves pain-like behavior in ovariectomized mice in association with the downregulation of inflammatory cytokine expression[J]. J Bone Miner Metab, 2018, 36(5):499-507.
- [27] Ohta H, Hamaya E, Taketsuna M, *et al.* Quality of life in Japanese women with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene and vitamin D: Post hoc analysis of a postmarketing study[J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(1):85-94.
- [28] Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in pain management[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10):2170-2179.
- [29] Pagnotti GM, Styner M, Uzer G, *et al.* Combating osteoporosis and obesity with exercise: Leveraging cell mechanosensitivity[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(6):339-355.
- [30] Zhao R, Zhang M, Zhang Q. The effectiveness of combined exercise interventions for preventing postmenopausal bone loss: A systematic review and meta-analysis[J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2017, 47(4):241-251.
- [31] Firanesu CE, Vries J de, Lodder P, *et al.* Vertebroplasty versus sham procedure for painful acute osteoporotic vertebral compression fractures (VERTOS IV): Randomised sham controlled clinical trial[J]. BMJ, 2018, 361:k1551.