

• 综 述 •

系统性红斑狼疮疾病致骨质疏松危险因素的分析

王泽芳¹(综述),李玉珍¹,靳洪涛²(审校)

(1.中国人民解放军总医院研究生院基础医学教研室,北京 100853;2.河北医科大学第二医院
风湿免疫科,河北 石家庄 050000)

[摘要] 骨质疏松是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)常见并发症,严重影响患者的生活质量,激素的长期应用所致骨质疏松已成为临床共识,而疾病本身也参与着骨质疏松的发生、发展过程,本文通过对 SLE 疾病本身致骨质疏松相关危险因素进行了简述分析。在疾病及药物的双重作用下,骨质疏松已是不容忽视的问题,在关注 SLE 疾病本身诊治的同时,希望提高大家对骨质疏松这一合并症的重视。

[关键词] 红斑狼疮,系统性;骨质疏松;综述文献 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.01.020

[中图分类号] R593.241 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)01-0120-05

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是由于自身免疫功能紊乱,体内出现多种自身抗体及反应性细胞引起的以慢性炎症和多器官损害为特点的弥漫性结缔组织病。随着 SLE 患者的生存率的不断提高,其并发症的发病率及病死率的增加受到了更多的关注。骨质疏松作为 SLE 患者常见并发症之一,严重影响其预后及生活质量。国内外大量研究结果证明糖皮质激素的应用与骨质疏松密切相关^[1-2],但有研究^[3]表明,SLE 患者比普通应用激素的患者发生脆性骨折的风险性更高,这提示着除药物因素外,SLE 疾病本身也促进骨质疏松的进展,本文将对 SLE 疾病本身因素对骨质疏松的影响进行综述。

1 SLE 患者 OPG/RANKL 动态平衡紊乱

人体的骨组织时刻处于重建过程中,骨的吸收与骨形成处于动态平衡,一旦破骨与成骨过程的偶联发生失衡,可导致骨量和骨质的异常变化。SLE 患者细胞核因子 κ B 受体激活剂配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)水平升高,骨保护素(osteoprotegerin, OPG)水平降低^[4-5]。而 OPG/RANKL/RANK 信号系统是骨代谢中的一个重要信号通路^[6],RANKL 与破骨细胞前体细胞或破骨细胞表面上的 RANK 结合,促进破骨细胞的分化和激活,并抑制其凋亡。OPG 对 RANKL 的竞争

结合能力优于 RANK,可阻断前体破骨细胞分化为成熟破骨细胞的信号传递,阻断破骨细胞作用^[7],OPG,RANKL,RANK 三者的关系最终影响着骨密度和强度。SLE 患者血清 RANKL 水平升高、OPG 水平降低,RANKL/OPG 比值增大,破骨细胞活化增多,骨吸收大于骨形成,进而影响骨密度。该过程可受炎症、免疫功能、代谢等因素影响,改变成骨细胞和破骨细胞脱偶联,打破 OPG、RANKL、RANK 三者平衡,引发骨质疏松。

2 SLE 患者高炎症水平

SLE 的基本病理改变是血管炎,在疾病过程中出现多种异常升高的炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-11、IL-17 等参与疾病的发生发展。这些炎症因子不仅激发机体的炎症反应,而且能够激活骨退化、抑制骨形成^[6],炎症程度与全身性骨质疏松程度有很强的相关性。TNF- α 通过直接作用于破骨细胞前体促进破骨细胞生成来刺激骨吸收,它还能作用于成骨细胞诱导 RANKL 的产生,Sakunrangsit 等^[8]在探讨 TNF- α 是否是狼疮 Fc γ RIIb-/-模型下颌骨丢失的关键介质研究中发现,删除 Fc γ RIIb 会增加促炎细胞因子,包括 TNF- α 、干扰素 γ 、IL-6 和 IL-17A,诱导松质骨和皮质骨部位的下颌骨丢失,用依那西普治疗后,松质骨和皮质骨体积的增加与骨形成的增加和骨吸收的减少有关。TNF- α 抑制成骨细胞基因和分化因子(如 RUNX2),减少骨胶原合成,TNF- α 还抑制胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor I, IGF-

[收稿日期]2023-07-24

[作者简介]王泽芳(1988-),女,河北邯郸人,中国人民解放军总医院助教,医学硕士,从事基础医学研究。

I)对成骨细胞的合成代谢作用并诱导成骨细胞凋亡^[9]。TNF- α 和IL-6在炎症和骨质流失的发病机制中起着协同作用,不仅促进破骨细胞骨吸收,而且限制骨形成和修复,这通过抑制Wnt信号通路实现的^[10]。Korcwska等^[11]发现炎症标志物(α -1酸性糖蛋白、CRP)与I型胶原交联羧基末端肽(type I collagen carboxy-terminal peptide,CTX)有显著相关性,而CTX为骨吸收标志物;骨吸收与IL-6水平呈正相关,在亚组分析中,SLE患者与对照组相比IL-6水平、骨碱性磷酸酶同工酶和脱氧吡啶啉有显著差异性。Shevchuk等^[12]对乌克兰SLE女性的研究结果显示,女性SLE患者骨密度降低及骨折的发生与IL-6水平升高密切相关。IL-1可通过激活OPG/RANKL/RANK信号通路介导破骨细胞生成并抑制其凋亡,导致骨吸收增加,促进骨质疏松的发生发展,IL-1还能通过调节Wnt通路促进骨质疏松的进展,上调硬化蛋白和dickkopf相关蛋白1的表达而抑制成骨细胞活性,导致骨形成减少;IL-1 α 可上调巨噬细胞集落刺激因子和前列腺素E2的表达介导骨质疏松的发生,IL-1 β 、TNF- α 、IL-6联合作用可增强破骨细胞活性^[13]。由Th17细胞表达的IL-17,可促进滑膜细胞产生RANKL和炎症细胞因子,IL-17还诱导先天免疫系统细胞中炎症因子的表达,如TNF- α 、IL-6和IL-1,并与其他炎症因子一起诱导成纤维细胞表达,创造促进局部破骨细胞分化的微环境,打破骨形成与骨吸收平衡^[14]。

3 SLE患者激素水平

骨质代谢受雌激素、甲状腺激素、甲状旁腺激素、1,25双羟维生素D、降钙素等调节。雌激素不仅存在于生殖系统,它也参与免疫功能调节及骨组织代谢。其中在骨吸收与骨形成过程中起重要作用,可抑制破骨细胞分化、促进破骨细胞凋亡,激活成骨细胞、促进骨形成^[15]。女性绝经后骨质疏松发病率明显升高,其中一个重要原因是雌激素水平显著降低,导致骨量减少、骨折风险增加,而SLE患者与对照组相比月经周期不规律的发生率更高,平均绝经年龄提早1.9~4.3岁^[16],雌激素缺乏一方面通过直接影响骨吸收与骨形成之间的平衡,骨合成代谢和抗破骨作用减弱,导致持续的骨破坏;另一方面雌激素降低可致炎症细胞因子水平升高(IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等)、自身免疫活动加剧,间接促进了骨吸收^[16-17]。雌激素通过其受体发挥生物学效应,雌激素受体(estrogen receptor,ER)有两个亚型,分别为ER- α 和ER- β ,ER- α 、ER- β 分别表达于成骨细

胞和破骨细胞^[18],郑一君等^[19]对SLE患者雌激素表达与骨量异常关系研究中发现,SLE患者体内ER- α 基因与对照组比较差异无统计学意义,而ER- β 基因表达增高,但其结果未显示出与骨量减少有相关性,可能原因与样本量不足、年龄、体重、疾病活动度等有关,需要更多的研究验证。

同SLE一样,甲状腺疾病多为自身免疫功能紊乱,体内抗甲状腺抗体生成增多,致甲状腺功能异常。多项研究发表指出SLE患者易合并甲状腺功能异常^[20-21],原发性及亚临床甲状腺功能减退症是SLE患者最常见的甲状腺疾病^[22],伴有甲状腺自身抗体(抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体)增高,血清游离T₃、T₄浓度降低。T₃可以调节软骨形成和骨矿物质化,能够刺激IL-6、IL-8,增强IL-1、IL-6的生物学作用,并且增加骨钙素和胶原蛋白I的合成,促进成骨细胞的增值分化与凋亡;此外,甲状腺功能减退通常引起基础代谢率降低,骨形成过程减缓50%,骨吸收过程减缓40%;甲状腺功能减退可增加骨折风险,但它的作用机制目前尚不明确^[23]。一项甲状腺病理对骨质疏松及骨折风险的影响的综述显示^[24],甲状腺疾病对骨代谢和骨折风险有重要影响,如甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退和亚临床甲状腺功能亢进与骨密度降低和骨折风险增加有关。Lademann等^[25]的研究结果显示,严重甲状腺功能减退的小鼠骨转换减少,出现骨小梁骨量增加,但股骨皮质骨强度受损,导致骨质量受损、骨脆性增加。

甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)、1,25双羟维生素D、降钙素三者之间相互协调共同维持机体钙代谢、骨吸收与骨形成的平衡。25羟D₃需经肾脏产生的1- α 羟化酶的活化后转变为1,25-双羟维生素D,发挥更大的生物学效应,而SLE患者多合并肾脏受累,此过程也相应受到抑制。当出现肾功能不全时,钙、磷、1,25双羟维生素D代谢紊乱,诱导继发甲状旁腺功能亢进,PTH的分泌过于旺盛,进一步加重了上述物质的代谢紊乱,进而影响骨形成与骨吸收平衡,促进骨质疏松的进展^[26]。

4 SLE患者维生素D水平

维生素D是骨矿化及维持骨量的必需营养素,大多数健康人可以通过饮食、适量补充和短时间日晒满足其对维生素D的需求。维生素D是一种脂溶性类固醇激素,主要有两种存在形式^[27]:维生素D₂(麦角钙化醇)和维生素D₃(胆钙化醇),维生素D₂是植物来源,主要通过饮食获得,被小肠吸收,储

存于肝脏和脂肪组织中,维生素 D₂ 首先在肝脏中转化成 25 羟基麦角钙化醇[25(OH)D₂],然后在肾脏中生成活性的 1,25-二羟基麦角钙化醇[骨化三醇或 1,25(OH)₂D₂];维生素 D₃ 主要是皮肤经紫外线照射后合成的,其在肝脏转化为 25 羟胆钙化醇,并进一步在肾脏及免疫系统代谢转化为具有生物活性的 1,25 双羟维生素 D(骨化三醇)。骨化三醇通过与靶组织细胞核上的维生素 D 受体结合,来维持体内钙及骨矿含量的平衡。多项研究报告 SLE 患者中维生素 D 缺乏的患病率很高^[28-29],原因可能有以下几点:①SLE 患者多有光敏现象,光照减少致皮肤合成不足;②SLE 病变易累及肾脏,25 羟 D₃ 活化为骨化三醇所必须的酶是由肾脏合成的,在肾功能不全或肾脏衰竭时这一过程可能会受到抑制,此外,维生素 D 在狼疮肾炎患者自身抗体诱导的足细胞损伤中起保护作用,进而降低尿蛋白排泄^[30],可见维生素 D 缺乏又促进肾功能恶化;③炎症水平、疾病活动性与维生素 D 缺乏相关,有研究发现 SLE 患者中 25 羟维生素 D 水平与 SLE 疾病活动指数、24 h 尿蛋白定量升高均呈负相关,与补体 C₃ 降低呈正相关^[31];Shevchuk 等^[29] 研究指出,维生素 D 缺乏与 SLE 高炎症活动性(疾病活动性指数、ESR、CRP、IL-6)、器官损伤严重程度(损伤指数)有关,维生素 D 可以抑制 1 型促炎细胞因子如 IL-12、干扰素 γ 、IL-6、IL-8、TNF- α 和 IL-9 的产生而发生的,同时促进 2 型抗炎细胞因子的产生,如 IL-4、IL-5 和 IL-10;此外可抑制 B 细胞的增殖,使其向浆细胞和记忆 B 细胞分化,并促进细胞凋亡,导致自身抗体合成受到抑制。

维生素 D 除了在骨代谢中发挥重要作用外,有证据表明,其在自身免疫性疾病中有重要的调节作用,它可以调节抗原的表达、T 细胞及 B 细胞作用、自身抗体的产生等^[32]。多种流行病学研究表示,缺乏维生素 D 与自身免疫性疾病的高发病率有关联,例如 1 型糖尿病、自身免疫性甲状腺疾病、多发性硬化症、SLE、类风湿关节炎、炎症性肠病^[33]。在自身免疫性和炎症性疾病中,维生素 D 干预先天和适应性免疫系统,动物实验中给予维生素 D 或其类似物可以影响多种免疫相关疾病的发生和进展,表明维生素 D 可以改变疾病的发病率和严重程度^[34]。维生素 D 与自身免疫性疾病的作用机制尚不明确,但其与 SLE 疾病活动性呈负相关、参与疾病的免疫反应、调节骨代谢等密切相关,为是否能作为判断 SLE 的临床指标提供了一个重要方向。

5 SLE 患者血清免疫学因素

免疫功能紊乱是 SLE 的发病特点,血清中出现以抗核抗体为代表的多种自身抗体,直接作用于内生抗原,攻击自身细胞及组织。这些抗体包括抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 Ro(SSA)抗体和抗心磷脂抗体等。关于自身抗体在 SLE 患者骨代谢的研究非常少,在此主要简述以下抗体对骨的影响。抗 ds-DNA 抗体几乎仅见于 SLE,与疾病活动性相关,并且参与肾脏疾病的活动。高亲和力的病理性抗 ds-DNA 抗体可以通过补体激活引起炎症和组织破坏^[35],其可诱导人单核细胞产生 IL、TNF- α 、干扰素 γ 等促炎因子,间接促进骨破坏。在一项关于老年女性风湿病人群的心血管疾病和骨骼健康的综述中指出,低水平的 C₄、缺乏抗 smith 抗体、抗 ro/SSA 抗体、狼疮抗凝物、使用抗凝剂、使用抗癫痫药物、FOK-I 维生素 D 受体 FF 或 Ff 基因型和低水平的血清脱氢表雄酮是 SLE 患者骨质流失的危险因素^[36]。抗瓜氨酸抗体滴度与骨关节破坏的严重程度呈正相关,含有抗瓜氨酸抗体的免疫复合物已被证明可以激活破骨细胞前体上的 Fc γ 受体,从而促进破骨细胞分化^[14],由于此抗体多见于类风湿关节炎,但 SLE 患者出现抗瓜氨酸抗体,同样会对骨量的减少起促进作用。SLE 患者基本病理改变是免疫复合物介导的血管炎,血管内易形成微血栓,致微循环障碍,骨血供中断,引起骨矿物质丢失,骨小梁变细,出现骨质疏松或骨坏死,这在 SLE 合并抗磷脂综合征或抗心磷脂抗体阳性患者中更突出^[37]。研究^[38]报道抗核抗体与维生素 D 缺乏相关,在抗核抗体阳性的健康个体及 SLE 患者中均发现维生素 D 水平的下降,这可能是 SLE 疾病早期,尚无临床表现的一种疾病信号。SLE 患者血清总补体 C₄、C₃ 浓度的降低提示补体成分大量消耗,有研究表明 C₃、C₄ 降低的 SLE 患者更易合并骨质疏松^[39]。

6 SLE 疾病活动性及脏器受累

根据 SLE 疾病活动指数评分标准可知组织、器官脏器受累情况是疾病活动的一大重要内容,有多项研究指出疾病活动度与 SLE 患者骨量减少或骨质疏松关系密切^[12,40],疾病活动性又与炎症状态、维生素 D 缺乏等相关,炎症、维生素 D 对骨质的影响可见上文。SLE 病变累及部位涉及皮肤、关节、肾脏、消化系统、中枢神经系统、心血管系统等。组织器官受损的严重程度一方面表现疾病的活动性,

另一方面代表着炎症反应的严重性,两者均可导致钙磷代谢异常、骨质丢失。SLE 皮肤组织损伤,直接影响维生素 D 的合成,且避免日晒进一步减少维生素 D 的生成;消化系统受累时,尤其是合并肠系膜血管炎,肠壁增厚、水肿,出现腹痛、恶心、呕吐等症状,减少维生素 D 及钙的摄入及吸收,血钙水平降低从而引起甲状旁腺功能亢进、PTH 分泌增多,致钙磷代谢异常,骨吸收增加;SLE 肾脏病变会抑制 25 羟 D₃ 的活化过程,血液中骨化三醇水平降低,若肾小管受累则可直接减少钙的重吸收^[27],从而影响骨代谢;神经精神狼疮患者,在应用抗狼疮基础药物治疗的同时,也会给与对症治疗,如抗癫痫药物,一项研究^[41]结果显示 SLE 抗癫痫治疗及其持续时间是发生脆性骨折的危险因素,所有抗癫痫药物都与骨质流失加速和骨质疏松性脆性骨折的风险增加有关;有研究^[1,39]报道骨密度降低与心血管疾病相关,患者合并冠心病是骨质疏松的危险因素。

除疾病本身因素外,SLE 患者骨量减少或骨质疏松的发生率还与性别、年龄、体重指数、月经状态、种族、药物等因素有关,相关研究较多,本文不再赘述。

综上所述,SLE 继发性骨量减少或骨质疏松存在于疾病发生、发展的每个环节,是骨质疏松的主要继发原因之一。当今 SLE 的治疗药物仍以糖皮质激素为主,这在疾病本身对骨质的影响下,又是一雪上加霜的因素。骨质疏松带给人们的不仅是生活质量的降低,而且会加重经济负担。ACR 指南建议在糖皮质激素开始前 6 个月内进行骨密度的检测,此时骨质流失速度最快^[2]。然而疾病本身也是骨质疏松的重要危险因素,在疾病早期同样应重视预防及干预治疗,在控制原发病的基础上,建议定期检查骨密度,了解骨骼健康状况,权衡治疗策略,及时调整药物剂量及种类,降低骨质疏松及骨折的风险。

[参考文献]

[1] 孙雨涵,林智明,林禾,等.系统性红斑狼疮合并骨质疏松的影响因素研究[J].新医学,2022,53(5):366-371.

[2] Boone JB, Wheless L, Camai A, et al. Low prevalence of bone mineral density testing in patients with systemic lupus erythematosus and glucocorticoid exposure[J]. *Lupus*, 2021, 30(3):403-411.

[3] Jimmy DA, Diane LK. The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(3):137-139.

[4] Hao S, Zhang J, Huang B, et al. Bone remodeling serum markers in children with systemic lupus erythematosus[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2022, 20(1):54.

[5] 韦芳,黄小林,荣曦,等.绝经前系统性红斑狼疮合并骨质疏松症患者血清中 RANKL 表达水平及临床意义[J].中国继续教育医学教育,2016,8(10):16-18.

[6] Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, et al. RANKL/RANK/OPG pathway: a mechanism involved in exercise-induced bone remodeling[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6910312.

[7] Hooshair SH, Tobeiha M, Jafarnejad S. Soy isoflavones and bone health: focus on the RANKL/RANK/OPG pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:8862278.

[8] Sakunrangsit N, Metheepakornchai P, Kumpunya S, et al. Etanercept prevents TNF- α mediated mandibular bone loss in Fc γ R II b -/- lupus model[J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0250215.

[9] Metzger CE, Narayanan SA. The role of osteocytes in inflammatory bone loss[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:285.

[10] Fassio A, Adami G, Idolazzi L, et al. Wnt inhibitors and bone turnover markers in patients with polymyalgia rheumatica and acute effects of glucocorticoid treatment[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:551.

[11] Korczowska I, Olewicz-Gawlik A, Hrycaj P, et al. The effect of long-term glucocorticoids on bone metabolism in systemic lupus erythematosus patients: the prevalence of its anti-inflammatory action upon bone resorption[J]. *Yale J Biol Med*, 2003, 76(2):45-54.

[12] Shevchuk SV, Denyshchych LP, Marynych LI, et al. Peculiarities of bone mineral density in women of different reproductive age with systemic lupus erythematosus[J]. *Wiad Lek*, 2021, 74(2):303-309.

[13] 李崇,罗晓婷,纪舒舒,等.炎症因子在骨质疏松发病机理中的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(10):1516-1522.

[14] Maeda K, Yoshida K, Nishizawa T, et al. Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis: molecular mechanisms of joint destruction and pharmacological treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5):2871.

[15] Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1376.

[16] Karvonen-Gutierrez CA, Leis A. Impact of menopause on women with systemic lupus erythematosus[J]. *Maturitas*, 2021, 154:25-30.

[17] Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 123:14-21.

[18] Shang DP, Lian HY, Fu DP, et al. Relationship between estrogen receptor 1 gene polymorphisms and postmenopausal osteoporosis of the spine in Chinese women[J]. *Genetics Mol Res*, 2016, 15(2):1-6.

[19] 郑一君,李治琴,戴青,等.初发系统性红斑狼疮患者雌激素受体表达及与骨量异常的关系[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(3):225-227.

- [20] Pawar A, Joshi P, Singhai A. An Assessment of thyroid dysfunction and related parameters in patients with systemic autoimmune disorders[J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e42783.
- [21] Liu YC, Lin WY, Tsai MC, et al. Systemic lupus erythematosus and thyroid disease-experience in a single medical center in Taiwan[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(3): 480-486.
- [22] Klionsky Y, Antonelli M. Thyroid disease in lupus: an updated review[J]. *ACR Open Rheumatol*, 2020, 2(2): 74-78.
- [23] Dominika T, Marek B. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism[J]. *Thyroid Res*, 2014, 7(1): 12.
- [24] Apostu D, Lucaci O, Oltean-Dan D, et al. The influence of thyroid pathology on osteoporosis and fracture risk: a review [J]. *Diagnostics(Basel)*, 2020, 10(3): 149.
- [25] Lademann F, Rauner M, Bonnet N, et al. Low bone turnover due to hypothyroidism or anti-resorptive treatment does not affect whole-body glucose homeostasis in male mice [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(9): 1462.
- [26] Rodríguez-Ortiz ME, Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease[J]. *F1000 Res*, 2020, 9: F1000-1077.
- [27] Pop TL, Sirbe C, Benka G, et al. The Role of vitamin D and vitamin D binding protein in chronic liver diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10705.
- [28] Ding Y, Yang S, Fan S, et al. Is Vitamin D deficiency the cause or the effect of systemic lupus erythematosus: evidence from bidirectional mendelian randomization analysis [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 8689777.
- [29] Shevchuk S, Marynych L, Malovana T, et al. Vitamin D level in patients with systemic lupus erythematosus: its relationship to disease course and bone mineral density[J]. *Lupus Sci Med*, 2023, 10(2): e000968.
- [30] Yu Q, Qiao Y, Liu D, et al. Vitamin D protects podocytes from autoantibodies induced injury in lupus nephritis by reducing aberrant autophagy[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 19.
- [31] 邹健梅, 武丽君, 罗采南, 等. 血清 25-羟维生素 D 与系统性红斑狼疮活动的关系[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2021, 53(5): 938-941.
- [32] Charoenngam N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10659.
- [33] Harrison SR, Li D, Jeffery LE, et al. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106(1): 58-75.
- [34] Sirbe C, Rednic S, Grama A, et al. An Update on the effects of vitamin D on the immune system and autoimmune diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9784.
- [35] Krisztian P, Peter V, Renata H, et al. Immune complex signatures of patients with active and inactive SLE revealed by multiplex protein binding analysis on antigen microarrays [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44824.
- [36] Cabling MG, Sandhu VK, Downey CD, et al. Cardiovascular disease and bone health in aging female rheumatic disease populations: A review[J]. *Womens Health (Lond)*, 2023, 19: 17455057231155286.
- [37] Sangle S, D'Cruz DP, Khamashta MA, et al. Antiphospholipid antibodies, systemic lupus erythematosus, and non-traumatic metatarsal fractures[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(10): 1241-1243.
- [38] Lauren LR, Sherry RC, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(9): 1569-1574.
- [39] 钟岩, 李正芳, 杨一纯, 等. 系统性红斑狼疮发生骨质疏松的相关危险因素分析[J]. *新疆医学*, 2023, 53(3): 253-257.
- [40] 刘萍. 系统性红斑狼疮炎症与骨质疏松相关性的临床研究[J]. *皮肤病与性病*, 2019, 41(1): 64-65.
- [41] Carli L, Tani C, Spera V, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus Sci Med*, 2016, 3(1): e000098.

(本文编辑:刘斯静)