

• 文献综述 •

辅助性 T 细胞 17 在股骨头坏死发生发展中的作用

朱烜烨^{1,2} 梁浩博^{1,2} 张蕾蕾² 贾宇东² 刘又文^{1,2}

[摘要] 股骨头坏死是指股骨头血供中断引起骨组织坏死的一种疾病,其确切的发病机制至今尚未完全明确。辅助性 T 细胞 17(Helper T Cell 17,Th17)作为骨免疫系统的关键细胞类型 T 淋巴细胞(T-lymphocyte)的亚群,在股骨头坏死的发生发展中起着至关重要的作用。概述 Th17 细胞在股骨头坏死炎症反应、股骨头细胞凋亡、股骨头血管生成中的作用以及 Th17 细胞与其他免疫细胞的相互作用,探讨其在股骨头坏死中的作用机制。Th17 细胞的调控作用可能成为股骨头坏死治疗的一种新的方向和选择,其具体机制需要进一步的实验室研究和临床验证。

[关键词] 股骨头坏死;辅助性 T 细胞 17;信号通路;炎症

[中图分类号] R681.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2024)11-0093-04

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.241119

The Role of Helper T Cells 17 in the Development of Osteonecrosis of the Femoral Head

ZHU Xuanye^{1,2} LIANG Haobo^{1,2} ZHANG Lei Lei² JIA Yudong² LIU Youwen^{1,2}

¹ Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

² Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Luoyang 471000, Henan China.

Abstract Osteonecrosis of the femoral head (ONFH) is a disease in which the blood supply to the femoral head is interrupted and the exact pathogenesis of bone tissue is not fully understood. Helper T cell 17 (Th17), as a subset of T-lymphocytes, a key cell type of the bone immune system, plays a crucial role in the occurrence and development of ONFH. This article summarizes the role of Th17 cells in ONFH inflammatory response, apoptosis of femoral head cells, angiogenesis of femoral head, and the interaction of Th17 cells with other immune cells, explores its mechanism of action in ONFH as well. The regulatory role of Th17 cells may become a new direction and option for ONFH treatment, and its specific mechanism needs further laboratory and clinical validation.

Keywords: osteonecrosis of the femoral head; helper T cell 17; signaling pathway; inflammation

股骨头坏死(ONFH)常见于中青年男性,通常为双侧但不对称^[1]。其病因尚不明确,但长期饮酒、使用激素、吸烟、糖尿病、高血脂、肥胖、关节损伤等因素被认为是主要风险。此外,一些常见的炎症及免疫性疾病,如类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮等也可能会增加股骨头坏死的风险^[2-8]。同时,Th17 细胞通过分泌白细胞介素-17(Interleukin-17, IL-17)、白细胞介

素-21(Interleukin-21, IL-21)等炎症细胞因子,促进炎症反应和促进关节软骨、骨破坏,导致股骨头坏死。

1 Th17 细胞的基本特征和生物学功能

Th17 细胞是一类 T 细胞亚群,主要产生 IL-17 等炎症因子,参与免疫防御和炎症反应。Th17 细胞在多种疾病的发生和发展中起着重要作用,如自身免疫性疾病、感染性疾病、肿瘤和神经系统疾病等^[9-11]。Th17 细胞的分化和功能受白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-23(Interleukin-23, IL-23)、转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)和白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)等细胞因子的调控,但在免疫反应中,Th17 细胞主要通过产生 IL-17 吸引中性粒细胞和单

基金项目:河南省二〇二三年科技发展计划项目(232102311219)

洛阳市公益性项目行业医疗卫生专项(2022007A)

¹ 河南中医药大学(郑州,450046)

² 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)

核细胞,增强宿主炎症反应,帮助清除病原体。Th17 细胞还能参与自身免疫反应,促进 T 细胞和 B 细胞的活化,导致股骨头坏死的发生和发展^[12-13]。

2 Th17 细胞与股骨头坏死的关系

Th17 细胞与股骨头坏死的发生和发展密切相关。研究表明,股骨头坏死患者的骨髓和血液中 Th17 细胞的数量明显增加,而且其产生的炎症因子 IL-17 和 IL-23 也有明显上升^[14]。此外,Th17 细胞通过促进骨髓细胞的凋亡和炎症反应,加剧病变区域的炎症反应,从而加速股骨头坏死的进展^[15]。与 Th17 分化相关的因子如 TGF- β 和 IL-6 的异常激活,可能会导致 Th17 细胞的过度分化和活化,从而加速股骨头坏死的进展^[16]。

虽然 Th17 细胞与股骨头坏死的关系已经得到了初步的探究,但其具体作用机制仍需进一步研究。未来的研究还需要探究 Th17 细胞在股骨头坏死发生和发展中的确切作用和相应的治疗策略。

3 Th17 细胞在股骨头坏死中的作用

3.1 Th17 细胞在炎症过程中的作用

Th17 细胞通过分泌 IL-17、IL-6、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 等炎症因子,促进机体炎症反应和骨组织吸收,可能加速股骨头的坏死进程。研究表明,股骨头坏死患者的血液中的 Th17 细胞数量明显升高,提示其在股骨头坏死免疫调节中具有重要作用。此外,Th17 细胞还可以通过促进免疫细胞的浸润,进一步加剧炎症反应和骨组织的损伤^[17-18]。

3.2 Th17 细胞在细胞凋亡中的作用

近年来研究表明,Th17 细胞通过诱导成骨细胞凋亡,影响骨代谢和质量,导致股骨头的损伤和坏死。例如,IL-17 可以促进成骨细胞的凋亡和坏死,从而影响骨代谢和骨质量^[19]。同时,研究发现人富血小板血浆外泌体可以通过 Akt/Bad/Bcl-2 信号通路抑制糖皮质激素相关内质网应激诱导的大鼠股骨头坏死细胞凋亡^[20]。Th17 细胞分泌的一些炎性因子也可以诱导细胞凋亡,如 TNF- α 等^[20-22]。

3.3 Th17 细胞在股骨头血管生成中的作用

股骨头坏死的病理过程中涉及到骨髓供血不足、缺氧等因素,因此血管生成也是股骨头坏死的重要研究方向之一。研究表明 Th17 细胞参与股骨头坏死的发生和发展过程中,可能通过促进血管生成,对股骨头坏死的治疗和预防具有一定的作用。Th17 细胞通过分泌血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)等生长因子促进血管生成和修复。但同时,Th17 细胞也可以释放一些抗血管生成的因子,如血小板反应蛋白抑制剂(TSP-1)等,对血管生成产生负调控作用^[23-27]。

Th17 细胞在股骨头坏死中的具体作用机制还需要进一步探讨。近年来,对于 Th17 细胞的调控和干预,有望成为股骨头坏死治疗的新方向。通过抑制 Th17 细胞的分泌 IL-17 等炎性因子,可以阻断炎症反应和细胞凋亡,从而减缓股骨头坏死的进展。同时,通过促进血管生成和修复,有望改善股骨头坏死的病理变化,促进股骨头的修复和再生。

4 Th17 细胞与其他免疫细胞的相互作用对股骨头坏死的影响

4.1 Th17 细胞和 T 细胞的相互作用对股骨头坏死的影响

Th17 细胞通过分泌多种炎症因子促进 T 细胞活化和增殖,在股骨头坏死中引发自身免疫反应。在股骨头坏死中,Th17 细胞分泌的炎症因子(如 IL-17、IL-21 等)能够刺激 T 细胞分化成 Th17 细胞,增强其炎症反应和免疫应答^[28-29]。同时,Th17 细胞和 T 细胞的相互作用在自身免疫性疾病中也有重要作用。在类风湿性关节炎中,Th17 细胞和 T 细胞的相互作用能够引发自身免疫反应,导致关节的炎症和损伤^[30-31],这种类似的机制在股骨头坏死中也常有发生。T 细胞还可以通过分泌 IL-2、IL-21 等因子抑制 Th17 细胞的分化和增殖,从而减弱其炎症反应,减缓股骨头坏死过程。这些相互作用涉及多种信号通路和分子,如特征性转录因子(ROR γ t)和信号传导和转录激活因子 STAT 3(Signal Transducer and Activator of Transcription 3, STAT 3),调节 Th17 细胞和 T 细胞的功能^[32-34]。

4.2 Th17 细胞和 B 细胞的相互作用对股骨头坏死的影响

Th17 细胞促进 B 细胞分化和抗体产生,增强免疫应答。B 细胞分泌的调节因子也影响 Th17 细胞功能,加速股骨头坏死进展。B 细胞是一种产生抗体的免疫细胞,主要通过分泌抗体参与机体的免疫反应。Th17 细胞和 B 细胞之间也存在着复杂的相互作用关系。一方面,Th17 细胞可以促进 B 细胞的分化和功能,从而增强机体的免疫应答和抗体产生。另一方面,B 细胞也可以对 Th17 细胞的分化和功能产生影响^[35]。B 细胞分泌的 IL-21 等因子也能促进 Th17 细胞的分化和功能,影响股骨头坏死进程。一些研究表明,Th17 细胞和 B 细胞在自身免疫性疾病和炎症性疾病的发生和发展中也存在着密切的关系^[36-37],从而产生对股骨头坏死的影响。同时,在多发性硬化症中,Th17 细胞和 B 细胞的相互作用也能够引发自身免疫反应,导致神经元的损伤和破坏^[38],影响多发性硬化症的进程。

4.3 Th17 细胞和巨噬细胞的相互作用对股骨头坏死的影响

Th17 细胞分泌炎症因子刺激巨噬细胞极化,增强

其吞噬能力和炎症反应。巨噬细胞分泌的炎症因子也促进 Th17 细胞分化和增殖。巨噬细胞是免疫系统中的重要成分,能够吞噬和清除体内的病原体和细胞垃圾等,同时也能够分泌多种炎症因子,参与炎症反应和免疫应答^[39]。在这个过程中,Th17 细胞通过分泌 IL-17、IL-21 等多种炎症因子,刺激巨噬细胞极化为 M1 型,增强其吞噬能力和炎症反应。与此同时,Th17 细胞也能够分泌白介素-22 (Interleukin-22, IL-22) 等因子,这些因子能够促进巨噬细胞的生存和活化,增强其免疫功能^[32]。反之,巨噬细胞分泌的白介素 1 β (Interleukin-1 β)、IL-6、IL-23 等因子也能促进 Th17 细胞的分化和增殖,并增强其炎症反应^[40],导致股骨头坏死的发生发展。

4.4 Th17 细胞与树突状细胞的相互作用对股骨头坏死的影响

树突状细胞通过抗原递呈和分泌促 Th17 细胞分化因子,促进 Th17 细胞活化和分化,引发炎症反应,导致股骨头坏死。在这个过程中,树突状细胞首先通过吞噬外源性抗原或自身抗原,并将其处理成小片段,然后这些抗原片段被递呈到树突状细胞表面的主要组织相容性复合体(MHC)分子上,形成 MHC-抗原复合物。当 Th17 细胞和树突状细胞发生接触时,Th17 细胞的表面上的 T 细胞受体(TCR)就能够识别并结合树突状细胞表面的 MHC-抗原复合物^[41]。

除此之外,树突状细胞还能够分泌促进 Th17 细胞分化的因子,如 IL-6、白介素 33 (Interleukin-33, IL-33) 等^[42]。这些因子能够刺激 Th17 细胞的增殖和分化,并促使其分泌大量的 IL-17、IL-21 等炎性因子,从而引发炎症反应和免疫应答,导致股骨头坏死的发生。反之,Th17 细胞也通过分泌 IL-17 等因子,促进树突状细胞分化为 IL-23 分泌亚群^[43],加剧股骨头坏死进程。

综上所述,Th17 细胞与其他免疫细胞的相互作用在股骨头坏死的发生和发展中具有重要作用。这些相互作用复杂,涉及多种细胞、多种信号通路和分子。对这些相互作用的研究对理解股骨头坏死的机制及其治疗具有重要意义。

5 结论与展望

Th17 细胞在股骨头坏死中的关键作用已经被逐步揭示,其在炎症反应、细胞凋亡和血管生成中的多重效应表明其在股骨头坏死发展中的重要性。通过调控 Th17 细胞及其分泌的炎性因子,可能为股骨头坏死的治疗提供新的思路。然而,Th17 细胞的具体作用机制仍需进一步研究。未来的研究有助于深入理解 Th17 细胞在股骨头坏死中的作用,为开发新的治疗策略提供基础。

参考文献

[1] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会,

中华医学会骨科分会骨显微修复学组,国际骨循环学会中国区. 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020)[J]. 中华骨科杂志,2020,40(20):1365-1376.

- [2] 高宇鹤,张晓峰,徐西林,等. 酒精致股骨头坏死的中西医结合研究进展[J]. 中医药学报,2021,49(11):109-114.
- [3] 黄为,刘琴,韦宗波,等. 激素性股骨头坏死研究现状及趋势可视化分析[J]. 世界中西医结合杂志,2023,18(2):225-235.
- [4] LAI S W, LIN C L, LIAO K F. Real-world database examining the association between avascular necrosis of the femoral head and diabetes in taiwan[J]. Diabetes Care, 2019,42(1):39-43.
- [5] FAN R, LIU K, ZHOU Z. Abnormal lipid profile in fast-growing broilers with spontaneous femoral head necrosis[J]. Front Physiol, 2021,12:685968.
- [6] ZHOU Z, PAN C, WANG N, et al. A high-fat diet aggravates osteonecrosis through a macrophage-derived IL-6 pathway[J]. Int Immunol, 2019,31(4):263-273.
- [7] WANG Y, ZHONG W, WANG S, et al. FTO rs62033406 A>G associated with the risk of osteonecrosis of the femoral head among the Chinese Han population[J]. BMC Med Genomics, 2022,15(1):132.
- [8] TANI T, ANDO W, FUKUSHIMA W, et al. Geographic distribution of the incidence of osteonecrosis of the femoral head in Japan and its relation to smoking prevalence[J]. Mod Rheumatol, 2022,32(1):186-192.
- [9] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Semin Immunopathol, 2019,41(3):283-297.
- [10] SHI Y, WEI B, LI L, et al. Th17 cells and inflammation in neurological disorders: possible mechanisms of action[J]. Front Immunol, 2022,13:932152.
- [11] YANG Y M, KIM S Y, SEKI E. Inflammation and liver cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. Semin Liver Dis, 2019,39(1):26-42.
- [12] ZHANG W, LIU X, ZHU Y, et al. Transcriptional and posttranslational regulation of Th17/Treg balance in health and disease[J]. Eur J Immunol, 2021,51(9):2137-2150.
- [13] CERBONI S, GEHRMANN U, PREITE S, et al. Cytokine-regulated Th17 plasticity in human health and diseases[J]. Immunology, 2021,163(1):3-18.
- [14] ZOU D, ZHANG K, YANG Y, et al. Th17 and IL-17 exhibit higher levels in osteonecrosis of the femoral head and have a positive correlation with severity of pain[J]. Endokrynol Pol, 2018,69(3):283-290.
- [15] 吴元胜,马茂潇,朱英杰,等. Th17/Treg 在骨科疾病中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2023,29(5):713-718.
- [16] GAO Y H, DONG N, YANG C, et al. Elevated synovial fluid IL-33 and IL-6 levels and cartilage degeneration in stage III osteonecrosis of the femoral head[J]. Technol Health Care, 2020,28(2):203-212.
- [17] CHENG J H, JHAN S W, HSU C C, et al. Extracorporeal

- shockwave therapy modulates the expressions of proinflammatory cytokines IL33 and IL17A, and their receptors ST2 and IL17RA, within the articular cartilage in early avascular necrosis of the femoral head in a rat model[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021:9915877.
- [18] HUANG W, MABROUK M E, SYLVESTER J, et al. Enhanced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-4 gene in human osteoarthritic synovial membranes and its differential regulation by cytokines in chondrocytes[J]. *Open Rheumatol J*, 2011, 5:81-87.
- [19] 凡一诺, 陈明海, 李伟峰, 等. 祛痰逐瘀治疗股骨头坏死的网络药理学分析[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(35): 5638-5643.
- [20] TAO S C, TAN Y, RUI B Y, et al. Exosomes derived from human platelet-rich plasma prevent apoptosis induced by glucocorticoid-associated endoplasmic reticulum stress in rat osteonecrosis of the femoral head via the Akt/Bad/Bcl-2 signal pathway[J]. *Theranostics*, 2017, 7(3):733-750.
- [21] GUERADO E, CASO E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head; an update[J]. *Injury*, 2016, 47 (Suppl 6):S16-S26.
- [22] FAN Z Q, BAI S C, XU Q, et al. Oxidative stress induced osteocyte apoptosis in steroid-induced femoral head necrosis[J]. *Orthop Surg*, 2021, 13(7):2145-2152.
- [23] KANG P, WU Z, ZHONG Y, et al. A network pharmacology and molecular docking strategy to explore potential targets and mechanisms underlying the effect of curcumin on osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus[J]. *Biomed Res Int*, 2021:5538643.
- [24] NAN K, ZHANG Y, ZHANG X, et al. Exosomes from miRNA-378-modified adipose-derived stem cells prevent glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head by enhancing angiogenesis and osteogenesis via targeting miR-378 negatively regulated suppressor of fused (Sufu)[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):331.
- [25] HEILIG J, DIETMAR H F, BRACHVOGEL B, et al. Collagen IX deficiency leads to premature vascularization and ossification of murine femoral heads through an imbalance of pro- and antiangiogenic factors[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(7):988-999.
- [26] 沈琼, 朱琰, 杨光辉. 西地那非对系统性红斑狼疮合并肺动脉高压患者的临床疗效及对血清 Th17、TSP-1 水平的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2021, 28(4): 480-483.
- [27] LUO Q, JIANG Z H, JIANG J Y, et al. Tsp-1+ microglia attenuate retinal neovascularization by maintaining the expression of Smad3 in endothelial cells through exosomes with decreased miR-27a-5p[J]. *Theranostics*, 2023, 13(11):3689-3706.
- [28] LEE G R. The balance of Th17 versus treg cells in autoimmunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3):730.
- [29] WU X F, SUN Q B, LI X, et al. Halofuginone inhibits osteoclastogenesis and enhances osteoblastogenesis by regulating Th17/Treg cell balance in multiple myeloma mice with bone lesions[J]. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 2024, 40(3):407-414.
- [30] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3):283-297.
- [31] HARRISON S R, LI D, JEFFERY L E, et al. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106(1):58-75.
- [32] YANG J, SUNDRUD M S, SKEPNER J, et al. Targeting Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(10):493-500.
- [33] SAMUELS J S, HOLLAND L, LOPEZ M, et al. Prostaglandin E2 and IL-23 interconnects STAT3 and ROR γ pathways to initiate Th17 CD4(+) T-cell development during rheumatoid arthritis[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(7):589-596.
- [34] WEI L, LAURENCE A, O'SHEA J J. New insights into the roles of Stat5a/b and Stat3 in T cell development and differentiation[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19(4):394-400.
- [35] LUCAS C, PERDRIGER A, AME P. Definition of B cell helper T cells in rheumatoid arthritis and their behavior during treatment[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(5):867-872.
- [36] SINGH B, SUMMERS K L, KERFOOT S M. Novel regulatory Th17 cells and regulatory B cells in modulating autoimmune diseases[J]. *Cell Immunol*, 2019, 339:29-32.
- [37] BAO Y, CAO X. The immune potential and immunopathology of cytokine-producing B cell subsets; a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2014, 55:10-23.
- [38] VAN LANGELAAR J, RIJVERS L, SMOLDERS J, et al. B and T cells driving multiple sclerosis: identity, mechanisms and potential triggers[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:760.
- [39] SCHINOCCA C, RIZZO C, FASANO S, et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases; an overview[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:637829.
- [40] SCHMITT H, NEURATH M F, ATREYA R. Role of the IL-23/IL-17 pathway in Crohn's disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:622934.
- [41] YIN X, CHEN S, EISENBARTH S C. Dendritic cell regulation of T helper cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39:759-790.
- [42] PARK S H, KIM M S, LIM H X, et al. IL-33-matured dendritic cells promote Th17 cell responses via IL-1 β and IL-6[J]. *Cytokine*, 2017, 99:106-113.
- [43] ZELANTE T, WONG A Y, PING T J, et al. CD103(+) dendritic cells control Th17 cell function in the lung[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(11):1789-1801.

(收稿日期:2024-04-12)