

· 综 述 ·

T 淋巴细胞在股骨头坏死发生发展及临床诊疗中的作用

朱烜烨¹, 梁浩博¹, 贾宇东², 刘又文²

(1. 河南中医药大学研究生院, 河南 郑州 450046;

2. 河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 洛阳 471002)

摘 要 股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是骨科领域较为常见的一种难治性疾病,其确切的发病机制至今尚未完全明确。近年来,随着骨免疫学的发展,学界对 ONFH 的发病机制有了新的认识。T 淋巴细胞作为骨免疫系统的关键细胞类型,在 ONFH 的发生发展中起着至关重要的作用。本文概述了 T 淋巴细胞在机体免疫应答中的作用,对 T 淋巴细胞在 ONFH 发生发展及临床诊疗中的作用进行了综述。

关键词 股骨头坏死; T-淋巴细胞; 综述

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是股骨头血供中断或受损,引起骨细胞或骨髓成分死亡及随后的修复,继而导致股骨头结构改变及塌陷,引起髋关节疼痛及功能障碍的疾病^[1]。该病是骨科领域较为常见的难治性疾病之一,其病因复杂,病程发展缓慢,严重影响患者的生活质量。既往研究认为,ONFH 的发病机制主要与血液供应障碍、长期大量饮酒、长期服用皮质类固醇类药物、遗传因素等有关^[2-3]。近年来,随着骨免疫学的发展,学界对 ONFH 的发病机制有了新的认识。骨免疫学是研究免疫系统与骨骼系统之间相互关系的学科^[4]。骨免疫学认为,ONFH 的根本原因是骨免疫平衡的失调,而这种平衡失调的核心在于炎症反应的持续性,即免疫系统的异常反应导致骨组织受到持续的炎症攻击,从而引发骨组织的破坏和坏死。T 淋巴细胞来源于骨髓中的造血干细胞,是适应性免疫应答中的核心介质。在免疫应答过程中,T 淋巴细胞能够产生多种细胞因子。这些因子能够促进或抑制炎症反应,从而在调节免疫反应中发挥核心作用。在 ONFH 的发病过程中,T 淋巴细胞的活动可能会导致炎症反应的持续,从而影响股骨头的血供,最终引发股骨头的损伤和坏死^[5-7]。本文就 T 淋巴细胞在 ONFH 发生发展及临床诊疗中的作用综述如下。

1 T 淋巴细胞在机体免疫应答中的作用

T 淋巴细胞是一类重要的免疫细胞,主要分布于

人体的淋巴系统中,如胸腺、淋巴结、脾脏、骨髓及其他组织中^[8]。T 淋巴细胞源自造血干细胞,并在胸腺中经历发育和选择,最终形成具有特异性的 T 淋巴细胞。T 淋巴细胞具有识别和清除感染病原体、调节机体免疫反应及抗肿瘤和抗自身免疫疾病等作用^[9]。T 淋巴细胞在机体免疫应答中起着重要作用,是机体免疫系统的重要组成部分。T 淋巴细胞能够通过其受体识别并结合特异性配对的抗原,从而激活 T 淋巴细胞,引导其攻击并清除感染病原体,如病毒、细菌等;可以分泌多种细胞因子,如干扰素、白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子等,这些细胞因子能够调节机体的免疫反应,包括促进或抑制免疫应答、调节炎症反应等^[10]。例如,Th1 细胞可以促进细胞免疫应答;Th2 细胞则可以促进体液免疫应答;调节性 T 细胞能够调节自身免疫反应,防止自身免疫疾病的发生。总之,T 淋巴细胞在机体免疫应答中扮演着重要角色,不仅能够直接清除感染病原体,还能够调节机体的免疫反应,从而保持机体健康。

2 T 淋巴细胞在 ONFH 发生发展中的作用

最近的研究表明,T 淋巴细胞在 ONFH 的发生发展中起着重要的作用^[11]。T 淋巴细胞通过参与炎症反应、骨代谢、血管新生和免疫应答等多个过程,来促进或抑制 ONFH 的发生发展。

2.1 参与炎症反应

炎症反应是 ONFH 的典型特征之一。持续的炎症反应可导致股骨头的微血管损伤和骨组织破坏,而引起股骨头缺血和坏死。炎症反应是机体对于感染、损伤及其他刺激的一种免疫防御反应^[12]。T 淋巴

细胞作为免疫系统中的重要组成部分,在炎症反应中起着重要的作用^[13]。T 淋巴细胞在 ONFH 的炎症反应中的主要作用包括调控炎症反应、调节机体免疫反应、识别和清除感染病原体等。T 淋巴细胞在炎症反应中的一个重要作用是分泌细胞因子,这些细胞因子能够调节机体免疫反应^[14]。例如, Th1 细胞主要分泌干扰素 γ 和 IL-2 等细胞因子,这些细胞因子能够促进机体的细胞免疫应答^[15];而 Th2 细胞则主要分泌 IL-2、IL-4、IL-5、IL-10 等细胞因子,这些细胞因子能够促进机体的体液免疫应答; Th17 细胞能够分泌 IL-2 等细胞因子,促进炎症反应的发生和发展;调节性 T 细胞能够通过分泌细胞因子和表达共刺激分子来抑制其他 T 淋巴细胞的活化和分化,从而调节免疫反应的强度和方向。此外, T 淋巴细胞还能够识别和清除病原体,从而发挥其直接杀伤作用,抵御病原体的侵袭。然而, T 淋巴细胞过度活化可能会引发过度的炎症反应,导致炎症失去控制,进而导致骨组织的破坏和坏死。ONFH 等疾病的发生发展通常与 T 淋巴细胞的异常活化及过度分泌炎性细胞因子有关。

2.2 调节骨代谢

T 淋巴细胞通过分泌多种细胞因子,如 IL-1、IL-6、IL-17、IL-4 等,调节骨代谢^[16]。这些细胞因子能够直接或间接地作用于骨细胞,影响其分化、增殖、凋亡等生物学过程,进而影响股骨头的代谢。IL-1 和 IL-6 能够促进成骨细胞的增殖和分化,从而促进骨形成;而 IL-17 则能够促进炎症反应和破骨细胞的活化,从而促进骨吸收^[17-20]。在 ONFH 的病理过程中存在成骨分化不足和破骨细胞分化过度的现象^[21],而 T 淋巴细胞能够通过调节骨形成和骨吸收之间的平衡来影响股骨头的代谢^[22]。T 淋巴细胞还能够直接作用于骨细胞,从而影响骨代谢。研究^[16]表明, T 淋巴细胞还能够通过表达核因子 κ B 受体活化因子配体和骨保护素等分子来直接调节破骨细胞的活化和分化,进而影响骨吸收。此外, T 淋巴细胞还能够通过分泌神经肽、神经递质等物质,直接作用于骨细胞和骨髓基质细胞,影响骨代谢。T 淋巴细胞在骨代谢中扮演着重要的角色。它们通过分泌多种细胞因子,间接或直接影响骨细胞的生物学过程,调节 ONFH 的骨代谢过程,从而影响 ONFH 的进展。然而, T 淋巴细胞在 ONFH 的骨代谢过程中的具体作用机制尚未完全明确,仍需进一步探究。

2.3 促进血管新生

T 淋巴细胞参与 ONFH 的血管新生过程。血管内血流的改变被认为是 ONFH 启动的潜在机制。皮质类固醇的长期使用和过度饮酒被认为是导致 ONFH 的重要原因。长期使用皮质类固醇会导致血管收缩,并促进促凝血因子的产生。刘从瑶等^[10]的研究表明, T 淋巴细胞能够通过分泌血管生成素等物质,促进血管新生,从而影响股骨头的代谢。T 淋巴细胞在血管新生中发挥着重要的作用。在 ONFH 的治疗过程中,血管新生是一个至关重要的环节^[23]。

2.4 调节免疫应答

ONFH 的发病机制尚不完全清楚^[24]。近年来的研究表明, T 淋巴细胞参与了 ONFH 的发生和发展。Zou 等^[25-26]研究发现, T 淋巴细胞分泌的 IL-1、IL-6 等炎症因子能够促进核因子 κ B 的转录,激活破骨细胞,加剧骨破坏。T 淋巴细胞是免疫系统的重要组成部分,它们能够通过调节免疫应答,影响 ONFH 的发生发展^[19-20,27]。在 ONFH 的病理过程中, T 淋巴细胞参与了免疫调节的过程,而失衡的 T 淋巴细胞亚群则影响了股骨头的正常代谢^[17,28]。

3 T 淋巴细胞在 ONFH 临床诊疗中的作用

T 淋巴细胞数量和亚群分布的改变可以提示炎症反应和免疫异常的发生,这有助于 ONFH 的诊断^[17]。在临床上,通过调节 T 淋巴细胞数量和亚群分布,可以缓解 ONFH 的症状和改善预后。鉴于 T 淋巴细胞在 ONFH 的发生发展中的作用,免疫细胞疗法、细胞因子疗法等干预方法可以被采用^[29]。在 ONFH 的诊断和病情监测中,对 T 淋巴细胞的检测具有重要的临床意义。ONFH 患者的 T 淋巴细胞水平和亚群分布与健康人群存在显著差异, T 淋巴细胞的异常可能与 ONFH 疾病的发生发展有关^[17]。Liu 等^[30]的研究发现,与健康人相比, ONFH 患者的外周血中总淋巴细胞计数、CD3⁺ T 细胞、CD3⁺ CD8⁺ T 细胞的数量显著增加,这提示这些指标可作为 ONFH 的预后指标。尽管 T 淋巴细胞检测已作为 ONFH 的辅助诊断和监测手段,但其准确性和临床意义仍需进一步的研究和探讨。

4 小 结

虽然目前的研究已经证实 T 淋巴细胞在 ONFH 的发生发展中发挥着重要作用,但 ONFH 的病理过程较为复杂,涉及多种分子和细胞的相互作用。因此,

未来的研究仍需更加深入地探讨 ONFH 的病理过程,以期更全面、更深入地认识 ONFH,从而提高其诊断的准确性和治疗的有效性;同时,还应在分子和细胞层面上深入探索 ONFH 的免疫学机制,以期对股骨头坏死的治疗提供新的思路和方法。

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):1356-1376.
- [2] 余华晨. 淫羊藿苷干预骨微血管内皮细胞防治激素性股骨头坏死的实验研究[D]. 北京:北京协和医学院,2020.
- [3] KONARSKI W, POBOZY T, SLIWICZYŃSKI A, et al. Avascular necrosis of femoral head-overview and current state of the Art[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(12):7348.
- [4] HU K, SHANG Z, YANG X, et al. Macrophage polarization and the regulation of bone immunity in bone homeostasis[J]. J Inflamm Res, 2023, 16:3563-3580.
- [5] JIN T, ZHANG Y, SUN Y, et al. IL-4 gene polymorphisms and their relation to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Chinese population[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(3):e563.
- [6] WU X, FENG X, HE Y, et al. IL-4 administration exerts preventive effects via suppression of underlying inflammation and TNF-alpha-induced apoptosis in steroid-induced osteonecrosis[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(5):1827-1837.
- [7] MA J, GE J, GAO F, et al. The role of immune regulatory cells in nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a retrospective clinical study[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:1302015.
- [8] RON S, YARDEN W, YOAV N, et al. The total mass, number, and distribution of immune cells in the human body[J/OL]. Proc Nati Acad Sci U S A, 2023, 120(44):e2308511120 [2023-11-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37871201/>.
- [9] 吴亚洲,陈威,赵海燕,等. 骨骼疾病巨噬细胞与破骨细胞交互作用的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志,2023, 31(19):1778-1782.
- [10] 刘从瑶,葛冰磊,俞善春,等. 老年骨肉瘤患者外周血管内皮生长因子、半乳糖凝集素 3、T 淋巴细胞亚群和血管生成素-2 表达水平及其临床意义分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(4):106-110.
- [11] 程征,李可大,宋梦,等. 基于 TGF- β /BMP/Smad 信号通路治疗激素性股骨头坏死的中医药研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报,2023 [2023-11-03]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1543.R.20230913.1248.004>.
- [12] 陈要臻. 骨相关间充质基质细胞中 NLRP3 和 Caspase-11 炎症小体功能的研究[D]. 西安:空军军医大学,2019.
- [13] 王亚东. 骨髓间充质干细胞外泌体对创伤性颅脑损伤后神经炎症的影响及其机制研究[D]. 杭州:浙江大学,2021.
- [14] RAMIREZ-VELAZQUEZ C, PAREDES-PALMA J C, PATZI-VARGAS S V. Natural killer T cells: a powerful via in the regulation of non communicable chronic diseases[J]. Clin Med Res, 2019, 8(6):137.
- [15] ROSSHIRT N, TRAUTH R, PLATZER H, et al. Proinflammatory T cell polarization is already present in patients with early knee osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1):37.
- [16] 郭曹培,程飘涛,杨成兵,等. 骨免疫与骨代谢[J]. 中国组织工程研究,2024,28(14):2261-2266.
- [17] CHEN C, ZHAO X, LUO Y, et al. Imbalanced T-cell subsets may facilitate the occurrence of osteonecrosis of the femoral head[J]. J Inflamm Res, 2022, 15:4159-4169.
- [18] ZHU J, PAUL W E. CD4 T cells:fates, functions, and faults[J]. Blood, 2008, 112(5):1557-1569.
- [19] GONZÁLEZ-OSUNA L, SIERRA-CRISTANCHO A, ROJAS C, et al. Premature senescence of T-cells favors bone loss during osteolytic diseases. A new concern in the osteoimmunology arena[J]. Aging Dis, 2021, 12(5):1150-1161.
- [20] LONCAR S R, HALCROW S E, SWALES D. Osteoimmunology: the effect of autoimmunity on fracture healing and skeletal analysis[J]. Forensic Sci Int Synerg, 2023, 6:100326.
- [21] 郭英俊. Th17 及其相关细胞因子在股骨头坏死所致的疼痛中的重要意义[D]. 济南:山东大学,2016.
- [22] 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.
- [23] LUCCA L E, DOMINGUEZ-VILLAR M. Modulation of regulatory T cell function and stability by co-inhibitory receptors[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(11):680-693.
- [24] 王本杰. 股骨头坏死多模态影像与病理对照及治疗研究[D]. 大连:大连理工大学,2016.
- [25] 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.
- [26] 蔡李骏,王秋入,陈长军,等. 免疫细胞调节股骨头坏死发生发展的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2022, 36(11):1428-1433.

(下转第 74 页)

- determinants[J]. J Orthop Surg Res, 2022, 17(1):39.
- [8] VOSOUGHI A R, SHAYAN Z, SALEHI E, et al. Agreement between Sanders classification of intraarticular calcaneal fractures and assessment during the surgery[J]. Foot Ankle Surg, 2020, 26(1):94-97.
- [9] VOSOUGHI A R, BORAZJANI R, GHASEMI N, et al. Different types and epidemiological patterns of calcaneal fractures based on reviewing CT images of 957 fractures[J]. Foot Ankle Surg, 2022, 28(1):88-92.
- [10] 聂伟志. 7 种骨折的中医优势技术介绍[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(7):70-75.
- [11] 金永翔, 周晨, 吴刚, 等. 戴氏逐步复位法在跟骨骨折治疗的临床应用[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(2):373-376.
- [12] 卢治宇, 王锴波, 陈书本. 手法整复夹板外固定治疗跟骨关节内骨折 36 例[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(8):984-985.
- [13] 王和鸣, 刘俊宁. 中医传统正骨在海外的影响——历史源流与现状[J]. 中医正骨, 2009, 21(2):2.
- [14] 孙轶韬, 马奇翰, 戴宇祥, 等. 桡骨远端骨折的中医非手术治疗及相关并发症的研究进展[J]. 中医正骨, 2021, 33(1):43-45.
- [15] 孙强, 李峰, 伍亮, 等. 正骨夹板外固定和手术内固定治疗高龄骨质疏松性桡骨远端骨折的效果比较[J]. 医学信息, 2021, 34(10):128-130.
- [16] 刘丽, 张厚君, 于睿钦, 等. 基于中医骨伤流派传承现状探析骨伤科发展体系[J]. 中医学报, 2023, 38(4):762-765.
- [17] 俞鹏飞, 裴帅, 沈晓峰, 等. 龚氏四步复位法术前复位对旋后外旋型 IV 度踝关节骨折围手术期疗效的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29(11):71-75.
- [18] 梁群, 熊杰, 熊祯. 正骨结合股骨近端锁定板治疗股骨粗隆间骨折临床观察[J]. 光明中医, 2023, 38(11):2124-2127.
- [19] 段来宝, 毕宏政, 赵磊. 手法整复髓内钉内固定治疗肱骨近端骨折的临床对照研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2023, 31(7):27-33.
- [20] 江一帆, 林德健. 中医正骨治疗踝关节骨折临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(13):53-55.
- [21] 徐应堂, 龙江. 中医正骨手法复位配合外固定治疗老年股骨粗隆间骨折的疗效评价[J]. 中医临床研究, 2021, 13(22):104-107.
- [22] 王李钢, 盛志中, 马长生, 等. 平乐郭氏正骨法联合经皮弹性髓内钉内固定治疗青少年锁骨中段严重移位骨折[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2021, 36(3):282-284.
- [23] 肖大庆, 赵基民, 潘腾飞, 等. 手法整复结合 Mippo 技术在胫骨骨折治疗中的应用[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(8):1553-1556.
- [24] 胡永召, 张健, 阮志华, 等. 手法牵引复位在胸腰椎骨折经皮椎弓根钉内固定术中的应用[J]. 中医正骨, 2021, 33(12):62-64.
- [25] 赵廷虎, 陈汉鑫, 贾斌, 等. 关节镜下平乐郭氏正骨旋撬复位结合经皮空心螺钉内固定治疗 Pilon 骨折[J]. 中医正骨, 2021, 33(12):54-57.
- [26] 张伦广, 郑志刚, 潘三元, 等. 牵拉按压分骨正骨手法结合弹性髓内钉治疗儿童尺桡骨中段骨折 42 例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(2):57-60.
- [27] 娄磊, 倘艳锋, 马源, 等. 跗骨窦入路平乐郭氏正骨旋撬复位钢板内固定治疗 Sanders II、III 型跟骨骨折[J]. 中医正骨, 2023, 35(4):62-64.
- [28] 郭德华, 刘小舟, 吴成林, 等. 早期和延期行切开复位内固定治疗肱骨近端骨折的临床疗效[J]. 江西中医药, 2023, 54(10):61-63.
- [29] 董政麟, 马捷, 顾剑华, 等. 空心钉联合跗骨窦入路与外侧 L 型入路钢板固定治疗 Sanders II、III 型跟骨骨折的疗效比较[J]. 中国微创外科杂志, 2023, 23(7):511-516.
- [30] 邹剑, 章璋, 张长青, 等. 跟骨骨折切开复位内固定术后伤口并发症的临床分析[J]. 中华创伤骨科杂志, 2006, 8(7):647-649.
- [31] 庄泽, 陈郁鲜, 梁堂钊, 等. 跟骨骨折内固定术后切口愈合不良影响因素分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2018, 33(2):206-208.
- [32] 翟亚业, 秦晓彬, 李森, 等. 老年股骨转子间骨折股骨近端防旋髓内钉内固定术后髋关节功能恢复的影响因素分析[J]. 中医正骨, 2022, 34(12):29-35.

(收稿日期:2023-11-06 本文编辑:郭毅曼)

(上接第 70 页)

- [27] MISHRA S, SRINIVASAN S, MA C, et al. CD8⁺ regulatory T cell—A mystery to be revealed[J]. Front Immunol, 2021, 12:708874.
- [28] 丁柳, 石彬, 白冰. $\gamma\delta$ T 淋巴细胞及其受体多样性的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(7):645-650.
- [29] HU Z, ZOU Q, SU B. Regulation of T cell immunity by cellular metabolism[J]. Front Med, 2018, 12(4):463-472.
- [30] LIU T, ZHENG X, WANG C, et al. The m⁶A “reader” YTHDF1 promotes osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells through translational control of ZNF839[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(11):1078.

(收稿日期:2023-11-27 本文编辑:时红磊)