

# 固有淋巴细胞在炎症中的作用研究进展

张兰秋 王西墨

300100 天津市南开医院,天津市中西医结合急腹症研究所PI 课题组

通讯作者:王西墨, Email: wangximo@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.020

**【摘要】** 固有淋巴细胞(ILCs)是在小鼠和人类体内新发现的一群淋巴细胞,是固有免疫的重要效应细胞,可调节适应性免疫反应。ILCs参与炎症的启动、调节和缓解过程,在小鼠机体感染、炎症和组织修复过程中发挥重要作用,临床研究也提示ILCs在人类的健康和疾病中扮演重要的角色。对相关文章进行回顾,旨在总结ILCs的种类、在急性和慢性炎症中的作用及其在缓解炎症和组织修复中的效应,为进一步研究提供方向。

**【关键词】** 固有淋巴细胞; 感染; 炎症; 组织修复

**基金项目:** 天津市科技计划项目(13RCGFSY19300)

**Advance in the role of innate lymphoid cells in inflammation** Zhang Lanqiu, Wang Ximo

Principal Investigator Unit, Tianjin Institute of Integrative Medicine for Acute Abdominal Diseases, Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Corresponding author: Wang Ximo, Email: wangximo@126.com

**【Abstract】** Innate lymphoid cells (ILCs) are newly identified innate lymphocytes in humans and mice that are important and effective cells of innate immunity and regulate adaptive immunity. ILCs have been found to promote the start, regulation and resolution of inflammation. ILCs play an important role in the progress of infection, inflammation and tissue repair in the mouse model, and clinic researches also indicate the importance of ILCs in human health and disease. Based on the previous related researches, the types of ILCs and the role of these populations in promoting acute and chronic inflammation as well as resolution inflammation and tissue repair were mainly reviewed to provide new insights for the further study.

**【Key words】** Innate lymphoid cell; Infection; Inflammation; Tissue repair

**Fund program:** Tianjin Municipal Science and Technology Planning (13RCGFSY19300)

炎症往往伴随着红、肿、热、痛和功能丧失。急性炎症是一个保护机体抵抗感染和促进组织修复的必要过程,而慢性炎症则促成多种感染和代谢疾病的发病及病程进展。固有免疫及适应性免疫中的多种细胞和分子参与炎症过程,最近发现一种被命名为固有淋巴细胞(ILCs)的新型免疫细胞群体在炎症的启动、调节和缓解中同样发挥着重要作用。ILCs来源于共同淋巴样祖细胞(CLP),具有淋巴细胞形态,但不表达抗原特异性受体,即T细胞受体(TCR)或B细胞受体(BCR)<sup>[1]</sup>。ILCs在哺乳动物的皮肤、肺、肠道及脂肪组织等防御屏障中富集<sup>[2-3]</sup>,是抵抗病原体入侵和感染的第一道防线,在淋巴器官生成、调节炎症和维持机体组织稳态中具有重要作用。ILCs可分为不同的亚群,目前ILCs有两种分类方法,一种是根据杀伤功能性的强弱分为具有较强杀伤能力的自然杀伤细胞(NK细胞)和不具备或仅有较弱杀伤活性的辅助性ILCs<sup>[4]</sup>;另一种是根据表达特定的转录因子和细胞因子不同分为ILC1s、ILC2s及ILC3s 3个亚群。现将ILCs的分类、在急性和慢性炎症中的作用及其在缓解炎症和组织修复中的效应概述如下。

## 1 ILCs的分类

**1.1 ILC1s:** ILC1s在人和小鼠体内广泛存在,人ILC1s高表达转录因子T-bet,低表达维甲酸相关核受体 $\gamma$ t(ROR $\gamma$ t),主要分泌 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子

(TNF)等细胞因子<sup>[4-5]</sup>,参与抗病毒和胞内菌感染。

经典NK细胞是ILC1s的成员之一,是研究最为透彻的ILCs亚群,NK细胞并不是单一表型和功能的细胞,而是异质性的细胞群体,即不同组织器官分布的NK细胞表型和功能并不相同。NK1.1、NKp46和CD49b(DX5)等表型被用来鉴定小鼠NK细胞;而CD56<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>表型则被用来鉴定人NK细胞。CLP可以分化为能向特定细胞谱系分化的前体细胞,依赖转录因子DNA结合抑制子2(Id2)、白细胞介素-3介导的核因子(NFIL3)和胸腺细胞选择相关高迁移率族蛋白(Tox)分化为表达CXCR6和 $\alpha$ 4 $\beta$ 7的共同ILC前体细胞(CILP),CILP进而发育成为NK前体细胞(NKP)和辅助性共同ILC前体细胞(CHILP),从NKP发育至经典NK细胞需要脱中胚蛋白(Eomes)和白细胞介素-15(IL-15),而不需要T-bet和IL-7<sup>[4-7]</sup>。

上皮组织内的CD103<sup>+</sup>细胞也属于ILC1s,表达CD160、NKp46及NK1.1,其分化发育依赖于T-bet和Eomes,而非IL-15,但是发育至CD103<sup>+</sup>的ILC前体细胞还不明确<sup>[8]</sup>。CD127<sup>+</sup>ILC1s则不表达Eomes,其从CHILP和ILCp发育至成熟细胞均需要T-bet和IL-15,而不依赖IL-7<sup>[5]</sup>。

**1.2 ILC2s:** ILC2s广泛分布于人类和小鼠脂肪、脾脏、肠系膜淋巴结、肺脏及皮肤等多个部位,在促进呼吸道炎症、维持和修复呼吸道上皮、诱发异位性皮炎及抵御蠕虫感染等

过程中发挥重要作用。ILC2s 可对细胞因子 IL-25、IL-33 和胸腺基质淋巴生成素 (TSLP) 产生应答; 分泌细胞因子 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 和双向调节蛋白<sup>[9-11]</sup>; 生长发育过程中始终高表达转录因子 GATA 结合蛋白 3 (GATA3)。多数 ILCs 的发育需要 GATA3, 在人和小鼠, 成熟 ILC2s 的维持和正常功能发挥也必需 GATA3<sup>[12-13]</sup>。研究表明, 敲除 GATA3, ILC2s 的分化和维持受到严重影响, 而 ILC3s 变化不大<sup>[14]</sup>。还有研究表明, ROR $\alpha$  对于小鼠 ILC2s 的发育也是必需的, 但 ROR $\alpha$  在其他 ILCs 亚群也高表达, 其功能还不十分清楚<sup>[15-16]</sup>。另外, 转录因子 GFI1 和 Bcl11 在小鼠 ILC2s 的分化和表型稳定中也发挥重要作用<sup>[17-18]</sup>。

**1.3 ILC3s:** ILC3s 持续表达 ROR $\gamma$ t, 对细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-23 产生应答, 分泌细胞因子 IL-17 和(或)IL-22。在抵抗胃肠道感染和维持肠道黏膜内稳态中发挥重要作用, 也参与炎症性肠病和溃疡性结肠炎的病理反应。根据趋化因子受体 6 (CCR6) 表达情况, ILC3s 分为 CCR6<sup>+</sup> ILC3s 和 CCR6<sup>-</sup> ILC3s 两个亚群, 胚胎时期和成熟的 LTi 细胞即属于 CCR6<sup>+</sup> ILC3s 亚群, 表达 CCR6, 分泌 IL-22、IL-17 和淋巴毒素; CCR6<sup>+</sup> ILC3s 进一步分为 CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>-</sup> 两类。CCR6<sup>-</sup> ILC3s 表达转录因子 T-bet, 一般不表达 CD4, 但分泌 IL-22 和 IFN- $\gamma$ , 根据表达 NK 细胞毒性受体 (NCR) NKp46 与否, CCR6<sup>-</sup> ILC3s 进一步分为 NKp46<sup>+</sup> ILC3s 和 NKp46<sup>-</sup> ILC3s。LTi 细胞主要分布于肠道和淋巴组织, 而 CCR6<sup>-</sup> T-bet<sup>+</sup> ILC3s 主要分布于皮肤和肠道固有层<sup>[19-20]</sup>。

## 2 ILCs 在急性炎症中的作用

急性炎症是机体对抗各种病原微生物感染所必需的免疫反应, ILCs 通过调节局部上皮细胞、髓样细胞和粒细胞功能而在此过程中发挥重要作用。

**2.1 ILC1s 在急性炎症中的作用:** NK 细胞是快速抵抗病原菌的重要免疫调节细胞, 其功能特点在人类和小鼠研究中已明确, 可通过释放介质穿孔素或颗粒酶而直接杀伤感染细胞。此外, NK 细胞与烧伤<sup>[21]</sup>、脓毒症<sup>[22]</sup>的关系也非常密切, 但其他 ILC1s 亚群快速抵抗病原体的功能还不清楚。研究表明, ILC1s 可通过分泌 IFN- $\gamma$  和 TNF 及募集炎性细胞, 控制刚地弓形虫感染和鼠伤寒沙门菌感染<sup>[4, 19]</sup>。而 T-bet 基因缺陷小鼠更易感染刚地弓形虫, 且淋巴细胞缺陷小鼠 (*Ra2<sup>-/-</sup>Il2rg<sup>-/-</sup>*) 过继植入 ILC1s 后, 可激发免疫反应<sup>[4]</sup>。

**2.2 ILC2s 在急性炎症中的作用:** ILC2s 是机体感染寄生虫后快速启动免疫反应的重要组成部分。有研究表明, 小鼠在感染巴西钩虫后, ILC2s 是肠道组织中 IL-13 的重要来源<sup>[9, 11]</sup>。IL-13 通过促进杯状细胞产生黏液和提高肠道平滑肌的收缩力, 促使寄生虫排出消化道<sup>[23]</sup>。上皮细胞来源的 IL-25 和 IL-33 在小鼠感染寄生虫后, 通过扩增 ILC2s 数量及促进 ILC2s 分泌细胞因子来发挥作用<sup>[9, 11]</sup>。在小鼠感染其他寄生虫如鼠鞭虫后, ILC2s 促进 IL-13 介导的免疫反应与之前所述类似<sup>[24]</sup>。值得注意的是: 在机体缺乏维生素 A 时, ILC2s 引起的免疫反应增强<sup>[24]</sup>, 提示 ILC2s 可对饮食缺陷进行应答, 而且 2 型免疫反应可在机体营养不良时辅

助抵抗寄生虫的免疫应答。

**2.3 ILC3s 在急性炎症中的作用:** ILC3s 在小鼠感染细菌和真菌后也可以快速作出免疫应答。在小鼠, ILC3s 是肠道 IL-22 的主要来源, 例如革兰阴性雷登枸橼酸菌感染的小鼠, NCR<sup>+</sup> ILC3 即通过产生 IL-22 而有效抵抗细菌感染<sup>[25-26]</sup>。IL-22 缺陷的小鼠肠道炎症加重, 且迅速死于感染<sup>[27]</sup>。位于口腔黏膜的 ILC3s 主要通过促进 IL-17 依赖的固有免疫反应抵抗白色念珠菌引起的感染<sup>[28]</sup>。IL-17 可以单独或协同 IL-22 促进抗病原肽的产生, 通过诱导趋化因子 Cxcl1 和 Cxcl9 的表达募集中性粒细胞到达炎症部位<sup>[29-30]</sup>。在新生小鼠的实验研究中发现, ILC3s 来源的 IL-17 可通过调节中性粒细胞的功能而有效抵抗革兰阴性条件致病菌所引起的脓毒症, 此过程依赖肠道的共生细菌<sup>[31]</sup>。

## 3 ILCs 在慢性炎症中的作用

**3.1 ILC2s 在慢性炎症中的作用:** 在肺、皮肤和肠道慢性疾病中, ILCs 可促进慢性炎症的发生。ILC2s 在多种过敏性疾病中呈高反应性, 如 ILC2s 在慢性鼻窦炎患者的鼻息肉中大量富集, 并高表达前列腺 D2 受体 CRTH2<sup>[32]</sup>; ILC2s 数量在异位性皮炎患者的皮肤炎症部位明显增加, 且 IL-25 和 IL-33 表达上调<sup>[33-34]</sup>; 哮喘患者血液中 ILC2s 的反应也增强<sup>[35]</sup>。通过小鼠慢性炎症模型发现, 在机体接触过敏原、化学物、寄生虫或流感病毒后, 上皮细胞或髓样细胞来源的 TSLP、IL-25 及 IL-33 可促进 ILC2s 的扩增和活化<sup>[33-34, 36]</sup>。ILC2s 分泌的 IL-5 可促进嗜酸粒细胞聚集在肺或皮肤, 使组织炎症发生<sup>[37]</sup>。另外, ILC2s 分泌的 IL-13 可通过增加气道平滑肌的收缩性、上皮细胞黏液分泌, 极化巨噬细胞和增加胶原沉积, 使肺脏功能受损<sup>[38]</sup>。小鼠的 ILC2s 也可以与树突细胞及 CD4<sup>+</sup> T 细胞协调作用, 促进气道慢性炎症发生<sup>[39]</sup>。另外, ILC2s 参与肝脏慢性疾病的发生, 通过 IL-13 激发的信号途径活化肝脏星形细胞, 促使肝脏纤维化<sup>[40]</sup>。

**3.2 ILC3s 在慢性炎症中的作用:** 有研究表明, ILC3s 在肠炎相关的结肠癌、银屑病和哮喘中反应性增加<sup>[41-43]</sup>; 且 ILC3s 来源的 IL-17 和 IL-22 与银屑病发生有关<sup>[42]</sup>。虽然 ILC3s 并不存在于健康小鼠肺脏, 但在肥胖诱发的哮喘模型中, 巨噬细胞 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性复合体活化, IL-1 $\beta$  分泌增加, 从而使 ILC3s 数量增加, 促进气道高反应性<sup>[43]</sup>。临床研究表明, 多发硬化症患者体内 LTi-ILC3s 数量增加, 经抗 CD25 抗体治疗后, 炎症被有效控制, 且外周血中 LTi 数量也明显减少<sup>[44]</sup>。实验研究表明, 在 T 细胞非依赖的小鼠炎性肠病模型中, ILC3s 可通过分泌 IL-17 促进炎症发生<sup>[45]</sup>。另外, ILC1s 和分泌 IFN- $\gamma$  的 ILC3s 可引发小鼠结肠炎症, 阻断 IFN- $\gamma$  后可缓解炎症症状<sup>[45]</sup>。

## 4 ILCs 在缓解炎症和组织修复中的效应

ILCs 除启动急性炎症反应和促进慢性炎症发生外, 还可以缓解炎症和修复组织, 从而限制肺脏、淋巴组织及消化道炎症持续发生, 阻断重感染和恢复组织稳态。

**4.1 ILC2s 在缓解炎症和组织修复中的作用:** 研究表明, 小鼠在感染流感病毒后造成肺脏组织损伤, 激活的 ILC2s 通过

分泌双向调节蛋白而缓解组织损伤及改善肺功能<sup>[10]</sup>。另外,在小鼠感染巴西奴卡菌后,病菌迁移至肺脏后同样造成组织损伤,ILC2s通过自分泌IL-9维持自身的存活,通过双向调节蛋白使组织得到修复<sup>[46]</sup>。因此,ILC2s是肺脏促进组织修复的主要ILCs代表。虽然已经发现人类ILC2s在基因水平表达双向调节蛋白<sup>[34]</sup>,但其是否也分泌双向调节蛋白及介导组织修复还不清楚。而且,目前针对ILC2s在其他部位是否也可以促进组织修复尚未明确。另外,在小鼠的肠道,ILC2s可通过持续分泌IL-5调节循环系统嗜酸粒细胞稳态,而组织中的嗜酸粒细胞则通过IL-13和嗜酸粒细胞趋化因子控制稳态<sup>[47]</sup>。但是,ILC2s调控小肠嗜酸粒细胞稳态的意义还不清楚。ILC2s也可调控小鼠脂肪组织嗜酸粒细胞和替代性活化巨噬细胞的稳态<sup>[48]</sup>。ILC2s在调节代谢稳态上也发挥重要作用,研究表明,去除ILC2s的肥胖Rag1<sup>-/-</sup>小鼠,体重增加更明显,且导致胰岛素抵抗,而植入ILC2s细胞或外源性给予IL-25或IL-33则可使肥胖小鼠体重下降,稳定葡萄糖代谢稳态<sup>[38, 49]</sup>,其机制主要通过ILC2s释放IL-13或脑啡肽而诱发脂肪褐色化,从而使能量消耗增加,阻止胰岛素抵抗,达到代谢稳态。以上结果提示:ILC2s具有缓解炎症、组织修复和限制慢性炎症的作用。

**4.2 ILC3s在缓解炎症和组织修复中的作用:**有研究表明,机体感染病毒,受感染的基质细胞被杀死后,二级淋巴器官受损<sup>[50]</sup>,如果组织稳态不恢复将导致二次感染。小鼠淋巴组织结构被破坏后,LTi-ILC3s在局部聚集,通过表达淋巴毒素 $\alpha 1\beta 2$ (LT $\alpha 1\beta 2$ )与基质细胞上的淋巴毒素 $\beta$ 受体(LT $\beta R$ )结合,提高基质细胞的分化和存活,从而起到组织修复的作用<sup>[50]</sup>。另外,小鼠经放射线照射使胸腺组织受损后,LTi-ILC3s在IL-23刺激下表达IL-22增多,IL-22通过促进胸腺上皮细胞分化和存活而促进组织修复<sup>[51]</sup>。IL-22介导的组织修复作用在肝脏和肺脏部位也有报道<sup>[23, 52]</sup>。另外,ILC3s在肠道的组织修复中也发挥重要作用,多项研究已经证实炎性肠病患者肠道中的ILC3s数量下降<sup>[5, 53]</sup>。在注射葡聚糖硫酸钠盐诱发的小鼠肠炎模型中发现,ILC3s产生的IL-22促进了组织修复和维持肠道黏膜的屏障功能<sup>[54]</sup>,这一过程依赖肠道共生菌。由此可见,ILC3s在修复受损的淋巴组织、肝脏、肺脏和肠道中发挥重要作用。另外,ILC3s通过调节固有免疫和适应性免疫反应来限制慢性炎症发生,尤其发生在肠道的炎症,主要作用机制:在识别病原菌或共生菌后,髓样细胞和树突细胞产生IL-1 $\beta$ 、IL-23,活化ILC3s。如肠道黏膜共生菌所产生的IL-1 $\beta$ 可促进ILC3s表达粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),进而调节髓样细胞稳态及促进调节性T细胞(Treg)反应和食物耐受<sup>[55]</sup>;ILC3s固有的主要组织相容性复合体II类分子(MHC II)可以直接杀死依赖共生菌的CD4<sup>+</sup>T细胞,从而抑制CD4<sup>+</sup>T细胞介导的炎症<sup>[56]</sup>;ILC3s产生的LT $\alpha 1\beta 2$ 或LT $\alpha 3$ 可以通过T细胞依赖和非依赖途径,促进B细胞产生IgA,调节肠道共生菌的组成<sup>[57]</sup>;ILC3s产生的IL-22可以促进肠道上皮细胞产生抗菌肽以限制共生菌的定植,并且可以调节淋

巴组织共生菌的解剖定位<sup>[58]</sup>;另外,ILC3s来源的IL-22可以诱导肠道上皮细胞岩藻糖基化,从而促进肠道有益菌的定植,同时抑制病原菌或条件致病菌的生长,阻止肠道组织损伤<sup>[59]</sup>。这些研究提示,ILC3s在限制肠道慢性炎症和维持组织稳态上发挥了重要作用。

## 5 展望

ILCs是在人类和小鼠体内新发现的免疫细胞群体,极大丰富了人们对于免疫系统的认识。鉴于ILCs在急性、慢性炎症和组织修复中的重要作用,寻求调节ILCs反应以达到治疗疾病的方案非常必要。为此,在未来仍然需要进一步探索ILCs的分化发育机制,ILCs与其他固有细胞、适应性免疫细胞间的相互作用及其机制,ILCs与肠道共生菌群的相互作用及调节机制;同时,还需进一步研究ILCs家族的可塑性,以发现新的功能和调节ILCs反应的新途径。

## 参考文献

- [1] Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells [J]. Nature, 2015, 517 (7534): 293-301. DOI: 10.1038/nature14189.
- [2] Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13 (2): 145-149. DOI: 10.1038/nri3365.
- [3] Sonnenberg GF, Mjösberg J, Spits H, et al. SnapShot: innate lymphoid cells [J]. Immunity, 2013, 39 (3): 622-622.e1. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.021.
- [4] Klose CS, Flach M, Möhle L, et al. Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages [J]. Cell, 2014, 157 (2): 340-356. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.030.
- [5] Bernink JH, Peters CP, Munneke M, et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues [J]. Nat Immunol, 2013, 14 (3): 221-229. DOI: 10.1038/ni.2534.
- [6] Diefenbach A, Colonna M, Koyasu S. Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells [J]. Immunity, 2014, 41 (3): 354-365. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.005.
- [7] Yu X, Wang Y, Deng M, et al. The basic leucine zipper transcription factor NFIL3 directs the development of a common innate lymphoid cell precursor [J]. Elife, 2014, 3: DOI: 10.7554/eLife.04406.
- [8] Fuchs A, Vermi W, Lee JS, et al. Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of IL-12- and IL-15-responsive IFN- $\gamma$ -producing cells [J]. Immunity, 2013, 38 (4): 769-781. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.010.
- [9] Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of T<sub>H</sub>2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit<sup>+</sup>Sca-1<sup>+</sup> lymphoid cells [J]. Nature, 2010, 463 (7280): 540-544. DOI: 10.1038/nature08636.
- [10] Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus [J]. Nat Immunol, 2011, 12 (11): 1045-1054. DOI: 10.1031/ni.2131.
- [11] Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity [J]. Nature, 2010, 464 (7293): 1367-1370. DOI: 10.1038/nature08900.
- [12] Hoyler T, Klose CS, Souabni A, et al. The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells [J]. Immunity, 2012, 37 (4): 634-648. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.06.020.
- [13] Klein WRG, Serafini N, van Nimwegen M, et al. Essential, dose-dependent role for the transcription factor Gata3 in the development of IL-5<sup>+</sup> and IL-13<sup>+</sup> type 2 innate lymphoid cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110 (25): 10240-10245. DOI: 10.1073/pnas.1217158110.
- [14] Yagi R, Zhong C, Northrup DL, et al. The transcription factor GATA3 is critical for the development of all IL-7R $\alpha$ -expressing innate lymphoid cells [J]. Immunity, 2014, 40 (3): 378-388. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.012.
- [15] Wong SH, Walker JA, Jolin HE, et al. Transcription factor ROR $\alpha$  is critical for nuocyte development [J]. Nat Immunol, 2012, 13 (3): 229-236. DOI: 10.1038/ni.2208.
- [16] Robinette ML, Fuchs A, Cortez VS, et al. Transcriptional programs define molecular characteristics of innate lymphoid cell classes and subsets [J]. Nat Immunol, 2015, 16 (3): 306-317. DOI: 10.1038/ni.3094.
- [17] Spooner CJ, Lesch J, Yan D, et al. Specification of type 2 innate lymphocytes by the transcriptional determinant Gfi1 [J]. Nat Immunol, 2013, 14 (12): 1229-1236. DOI: 10.1038/ni.2743.
- [18] Yu Y, Wang C, Clare S, et al. The transcription factor Bel11b is

- specifically expressed in group 2 innate lymphoid cells and is essential for their development [J]. *J Exp Med*, 2015, 212 (6): 865–874. DOI: 10.1084/jem.20142318.
- [19] Klose CS, Kiss EA, Schwierzeck V, et al. A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6–ROR $\gamma^+$  innate lymphoid cells [J]. *Nature*, 2013, 494 (7436): 261–265. DOI: 10.1038/nature11813.
- [20] Mackley EC, Houston S, Marriott CL, et al. CCR7-dependent trafficking of ROR $\gamma^+$  ILCs creates a unique microenvironment within mucosal draining lymph nodes [J]. *Nat Commun*, 2015, 6 : 5862. DOI: 10.1038/ncomms6862.
- [21] 许永杰, 李学英, 王大忠, 等. 烧伤与自然杀伤细胞关系的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30 (1): 153–155. DOI: 10.3969/j.issn.1006–5725.2014.01.054.
- Xu YJ, Li XY, Wang DZ, et al. Advance in the relationship between burning injury and natural killer cell [J]. *J Pract Med*, 2014, 30 (1): 153–155. DOI: 10.3969/j.issn.1006–5725.2014.01.054.
- [22] 潘爱军, 邓艳如, 杨田军, 等. 脓毒症患者外周血自然杀伤细胞的表型和功能及其临床意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (11): 827–831. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2014.11.012.
- Pan AJ, Deng YR, Yang TJ, et al. Phenotype and functions of natural killer cells in septic patients and its clinical significance [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (11): 827–831. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2014.11.012.
- [23] Maizels RM, Hewitson JP, Smith KA. Susceptibility and immunity to helminth parasites [J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24 (4): 459–466. DOI: 10.1016/j.coi.2012.06.003.
- [24] Spencer SP, Wilhelm C, Yang Q, et al. Adaptation of innate lymphoid cells to a micronutrient deficiency promotes type 2 barrier immunity [J]. *Science*, 2014, 343 (6169): 432–437. DOI: 10.1126/science.1247606.
- [25] Cella M, Fuchs A, Vermi W, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL–22 for mucosal immunity [J]. *Nature*, 2009, 457 (7230): 722–725. DOI: 10.1038/nature07537.
- [26] Satoh-Takayama N, Vosshenrich CA, Lesjean-Pottier S, et al. Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46 $^+$  cells that provide innate mucosal immune defense [J]. *Immunity*, 2008, 29 (6): 958–970. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.11.001.
- [27] 熊化保, 司传平, 张惠. 固有淋巴细胞研究进展 [J]. *济宁医学院学报*, 2015, 38 (2): 77–81. DOI: 10.3969/j.issn.1000–9760.2015.02.001.
- Xiong HB, Si CP, Zhang H. Progress in research on innate lymphoid cells [J]. *J Jining Med Univ*, 2015, 38 (2): 77–81. DOI: 10.3969/j.issn.1000–9760.2015.02.001.
- [28] Gladiator A, Wangler N, Trautwein–Weidner K, et al. Cutting edge: IL–17–secreting innate lymphoid cells are essential for host defense against fungal infection [J]. *J Immunol*, 2013, 190 (2): 521–525. DOI: 10.4049/jimmunol.1202924.
- [29] Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL–22 [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12 (5): 383–390. DOI: 10.1038/ni.2025.
- [30] Sonnenberg GF, Nair MG, Kim TJ, et al. Pathological versus protective functions of IL–22 in airway inflammation are regulated by IL–17A [J]. *J Exp Med*, 2010, 207 (6): 1293–1305. DOI: 10.1084/jem.20092054.
- [31] Deshmukh HS, Liu Y, Menkiti OR, et al. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (5): 524–530. DOI: 10.1038/nm.3542.
- [32] Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL–25– and IL–33–responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161 [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12 (11): 1055–1062. DOI: 10.1038/ni.2104.
- [33] Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, et al. TSLP elicits IL–33–independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5 (170): 170ra16. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005374.
- [34] Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al. A role for IL–25 and IL–33–driven type–2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis [J]. *J Exp Med*, 2013, 210 (13): 2939–2950. DOI: 10.1084/jem.20130351.
- [35] Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, et al. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134 (3): 671–678.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.024.
- [36] Kabata H, Moro K, Fukunaga K, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation [J]. *Nat Commun*, 2013, 4 : 2675. DOI: 10.1038/ncomms3675.
- [37] Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, et al. Skin–specific expression of IL–33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis–like inflammation in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (34): 13921–13926. DOI: 10.1073/pnas.1307321110.
- [38] Hams E, Armstrong ME, Barlow JL, et al. IL–25 and type 2 innate lymphoid cells induce pulmonary fibrosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (1): 367–372. DOI: 10.1073/pnas.1315854111.
- [39] Halim TY, Steer CA, Mathä L, et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell–mediated allergic lung inflammation [J]. *Immunity*, 2014, 40 (3): 425–435. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.011.
- [40] McHedlidze T, Waldner M, Zopf S, et al. Interleukin–33–dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis [J]. *Immunity*, 2013, 39 (2): 357–371. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.018.
- [41] Kirchberger S, Royston DJ, Boulard O, et al. Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin–22 in a mouse model [J]. *J Exp Med*, 2013, 210 (5): 917–931. DOI: 10.1084/jem.20122308.
- [42] Villanova F, Flutter B, Tosi I, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44 $^+$  ILC3 in psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134 (4): 984–991. DOI: 10.1038/jid.2013.477.
- [43] Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, et al. Interleukin–17–producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity–associated airway hyperreactivity [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (1): 54–61. DOI: 10.1038/nm.3423.
- [44] Perry JS, Han S, Xu Q, et al. Inhibition of LTi cell development by CD25 blockade is associated with decreased intrathelial inflammation in multiple sclerosis [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4 (145): 145ra106. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004140.
- [45] Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin–23–dependent innate intestinal pathology [J]. *Nature*, 2010, 464 (7293): 1371–1375. DOI: 10.1038/nature08949.
- [46] Turner JE, Morrison PJ, Wilhelm C, et al. IL–9–mediated survival of type 2 innate lymphoid cells promotes damage control in helminth–induced lung inflammation [J]. *J Exp Med*, 2013, 210 (13): 2951–2965. DOI: 10.1084/jem.20130071.
- [47] Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von MJ, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis [J]. *Nature*, 2013, 502 (7470): 245–248. DOI: 10.1038/nature12526.
- [48] Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages [J]. *J Exp Med*, 2013, 210 (3): 535–549. DOI: 10.1084/jem.20121964.
- [49] Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity [J]. *Nature*, 2015, 519 (7542): 242–246. DOI: 10.1038/nature14115.
- [50] Scandella E, Bolinger B, Lattmann E, et al. Restoration of lymphoid organ integrity through the interaction of lymphoid tissue–inducer cells with stroma of the T cell zone [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9 (6): 667–675. DOI: 10.1038/ni.1605.
- [51] Dudakov JA, Hanash AM, Jenq RR, et al. Interleukin–22 drives endogenous thymic regeneration in mice [J]. *Science*, 2012, 336 (6077): 91–95. DOI: 10.1126/science.1218004.
- [52] Kumar P, Thakar MS, Ouyang W, et al. IL–22 from conventional NK cells is epithelial regenerative and inflammation protective during influenza infection [J]. *Mucosal Immunol*, 2013, 6 (1): 69–82. DOI: 10.1038/mi.2012.49.
- [53] Ciccia F, Accardo–Palumbo A, Alessandro R, et al. Interleukin–22 and interleukin–22–producing NKp44 $^+$  natural killer cells in subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (6): 1869–1878. DOI: 10.1002/art.34355.
- [54] Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, et al. IL–22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118 (2): 534–544. DOI: 10.1172/JCI33194.
- [55] Mortha A, Chudnovskiy A, Hashimoto D, et al. Microbiota–dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis [J]. *Science*, 2014, 343 (6178): 1249288. DOI: 10.1126/science.1249288.
- [56] Goc J, Hepworth MR, Sonnenberg GF. Group 3 innate lymphoid cells: regulating host–commensal bacteria interactions in inflammation and cancer [J]. *Int Immunol*, 2016, 28 (1): 43–52. DOI: 10.1093/intimm/dxv056.
- [57] Kruglov AA, Grivennikov SI, Kuprash DV, et al. Nonredundant function of soluble LT $\alpha$ 3 produced by innate lymphoid cells in intestinal homeostasis [J]. *Science*, 2013, 342 (6163): 1243–1246. DOI: 10.1126/science.1243364.
- [58] Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (7): 698–708. DOI: 10.1038/nm.3892.
- [59] Pickard JM, Maurice CF, Kinnebrew MA, et al. Rapid fucosylation of intestinal epithelium sustains host–commensal symbiosis in sickness [J]. *Nature*, 2014, 514 (7524): 638–641. DOI: 10.1038/nature13823.

(收稿日期: 2017–01–03)