

固有淋巴细胞研究进展

熊化保^{1,2} 司传平 张 惠¹

(¹ 济宁医学院免疫学与分子医学研究所, 山东 济宁 272067; ² 美国西奈山医学院免疫学研究所, 纽约 10029-6574)



熊化保, 美国纽约西奈山医学院免疫学研究所副教授、博士生导师, 山东省“泰山学者海外特聘专家”, 济宁医学院特聘教授、免疫学与分子医学研究所副所长。主要研究方向为免疫性疾病中 TH17 细胞的作用及调节机制; 阐明了 Toll 样受体调节 T、B 细胞的机制, 开发了 TLR2 细胞通透性肽并验证了其治疗动物炎症性肠病的作用, 在 Science, Lancet, Nature Immunology, Nature Medicine, Nature Communications, Journal of Experimental Medicine, Immunity 等多种国际知名杂志发表 SCI 论文 86 篇。其中关于

Toll 样受体在肿瘤细胞中的作用机制发表于 Cancer Research, 被引用约 417 次。

摘 要 固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)是近年来新发现的一群淋巴细胞, 来源于共同淋巴样祖细胞(common lymphoid progenitor, CLP)。ILCs 由多个细胞亚群构成, 参与机体抗感染免疫, 创伤愈合, 组织修复及炎症和肿瘤的发生。本文就 ILCs 的表型、功能、转录调控以及与疾病的关系作一综述。

关键词 固有淋巴细胞; 转录调控; 炎症; 肿瘤

中图分类号: R392.12 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2015)04-077-05

Progress in research on innate lymphoid cells

XIONG Huabao, SI Chuanping, HUI Zhang

(Immunology and Molecular Medicine Institute, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Innate lymphoid cells(ILCs), identified in recent five years, are a group of innate lymphocytes. As part of innate immune system, ILCs arise from a common lymphoid progenitor cells (CLP). The ILC family include a variety of cell subsets, which involve in infection immunity, wound healing, tissue repair and the development of inflammation and tumor. This article reviews the phenotype, function, transcriptional regulation and the role of ILCs in the pathogenesis of disease.

Keywords: Innate Lymphoid Cells; Transcriptional Regulation; Inflammation; Tumor

大量研究已证实固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)来源于共同淋巴样祖细胞(common lymphoid progenitor cells, CLP), 是固有免疫系统的重要组成部分, 在调节免疫、调控炎症以及维持机体组织稳态中具有重要意义。ILC 的分化发育和功能受到多种分子的调控^[1-2]。目前, ILC 的表型鉴定, 发育调控及其与疾病的关系成为免疫学研究的热点。本文我们将就这些方面的最新研究进展进行综述。

1 ILC 的概念

ILC 家族包括自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)、淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer cells, LTi)以及最新发现的非细胞毒性 ILC(non-cytotoxic ILCs)。NK 细胞因其无需致敏, 可直接杀伤某些病毒感染细胞和肿瘤细胞而得名; LTi 于 1997 年被发现, 其功能主要是在胎儿期促进淋巴结的形成^[3]。所有的 ILC 家族成员在形态上类似于淋巴细胞, 但不表达细胞谱系标志

(Lin-)^[1-2,4,]。同时 ILCs 不表达体细胞重排基因编码的抗原识别受体(TCR 和 BCR)^[1-2]。ILCs 可表达某些细胞因子受体亚单位,包括 IL-2 受体 α 亚单位(即 CD25)以及 IL-7 受体 α 亚单位(即 CD127)。非细胞毒性 ILCs 根据转录因子表达、细胞因子分泌以及效应功能的不同可分为三大类:Ⅰ类 ILC(ILC1s)、Ⅱ类 ILC(ILC2s)和Ⅲ类 ILC(ILC3s),包括 LTi 细胞^[1-2,5-6]。从细胞因子表达和效应功能角度分析,ILC1,ILC2 和 ILC3 与 TH 细胞具有明显的相似性^[1-2]。ILC1s 大部分为非细胞毒性、Lin-的细胞,可分泌 γ -干扰素(IFN γ)和肿瘤坏死因子(TNF),参与抗胞内菌和寄生虫感染^[7]。ILC2s 主要分泌 TH2 型细胞因子(如 IL-4, IL-5, IL-9 和 IL-13)和/或双调蛋白(amphiregulin,表皮生长因子受体的配体),主要参与抗蠕虫感染,过敏性炎症及组织修复^[8]。ILC3s 通过分泌 IL-17A、IL-17F、IL-22、GM-CSF、TNF,参与抗菌免疫、慢性炎症或组织修复^[9]。根据 CCR6 的表达,小鼠体内的 ILC3s 可分成两个亚群,其中 CCR6⁺ ILC3s 包括 CD4⁺ 和 CD4⁺ LTi 细胞;CCR6⁻ ILC3s 根据自然细胞毒性受体(natural cytotoxicity receptor, NCR)NKp46 的表达也可分成两个亚群。在人类体内的 ILC3s 几乎都表达 CCR6 和 CD117(即 c-kit);根据 NCR NKp44 的表达情况,也可将 ILC3s 分成不同的亚群。

2 ILCs 的分化调控

已经证实,所有的淋巴细胞都来源于共同淋巴样祖细胞(common lymphoid progenitor, CLP)。CLP 分化为能向特定细胞谱系分化的前体细胞^[4],其中部分前体细胞表达整联蛋白 $\alpha 4\beta 7$,称为 α -淋巴样前体细胞(α -lymphoid precursor, α LP)。表达 CXCR6 的 α LP 细胞包括共同 ILC(common ILC)的前体细胞和传统 NK 细胞(conventional NK, cNK)的前体细胞,可分化为 ILC3s 和 cNK^[6,9];表达转录因子 Id2 (inhibitor of DNA binding 2, Id2)的前体细胞,可分化为 ILCs 和 cNK 细胞^[1,9]。研究发现,部分 Id2⁺ ILC 前体细胞可表达 CD127 和整联蛋白 $\alpha 4\beta 7$,但不表达 FLT3 和 CD93(CLPs 表达 FLT3 和 CD93),这部分前体细胞可分化为 ILC1s,ILC2s 和 ILC3s(包括 LTi 细胞),但不能分化成 cNK^[6]。另一转录因子-PLZF (promyeloid leukaemia zinc finger,由 *Zbtb16* 基因编码)对 NKT 细胞的成熟具有重要作用。研究发

现,存在于胎肝和成人骨髓中的 PLZF⁺ CD3 ϵ ⁻ 细胞,同时表达 CD127、 $\alpha 4\beta 7$ 、Thy1 和 CD117,可在体内、外分化成 CD127⁺ ILC1s、ILC2s 和 ILC3s 细胞,但不能分化成 LTi 细胞或 cNK 细胞。以上研究结果提示 Id2⁺ PLZF⁺ LTi/ILC 前体细胞位于 Id2⁺ PLZF⁺ ILC 前体细胞的上游。我们推测至少存在 3 群 ILC 前体细胞,其分化潜能逐渐降低。另外,骨髓中还发现另外一群能分化为 ILC2 的前体细胞^[10],同时在小鼠体内也发现了可以向 ILC1 和 ILC3 亚群分化的前体细胞^[6,9,11]。进一步明确 ILC 各亚群的前体细胞及其发育过程,对阐明 ILC 的分化及功能调控具有重要意义。

最新的实验数据表明众多转录因子参与 ILC 各亚群细胞发育和功能的调控。研究发现 ILCs 的早期发育依赖于 Id2 的表达,Id2 缺陷小鼠体内 ILCs 和 NK 细胞缺失,但不影响 T、B 细胞的发育^[9]。有研究表明 Id2 通过与 E 蛋白(包括 E2A, HEB, E12 和 E47)相互作用参与 ILCs 细胞的分化发育^[2];然而 Id2 在 ILCs 发育过程中的具体调节机制有待于进一步研究。同时,Id2 对 NK 细胞发育的晚期阶段,即 pre-NK 向未成熟 NK 细胞转变发挥重要作用^[6]。另外,转录因子 TOX 和 NFIL3 也参与 ILCs 和 NK 细胞的早期分化^[12-13]。在 CD127⁺ ILCs 发育过程中,TCF-1 与 GATA3 也是关键的转录因子^[5,14]。造血干细胞内 GATA3 基因消融后可抑制所有 ILC 亚群和 T 细胞发育,而对 NK 细胞或 B 细胞无影响^[5]。将成熟 ILCs 内的 GATA3 敲除,只对 ILC2 产生影响,而 ILC3 变化不大^[5,15],提示 GATA3 对 ILC2s 的晚期发育维持和存活具有重要作用。转录因子 GFI1 可辅助 GATA3 在 ILC2s 中的作用,GFI1 可作用与 *Gata3* 基因,GFI1 缺陷的 ILC2s 细胞内 GATA3 表达下降^[16]。

某些 ILCs 亚群可与辅助性 T 细胞共用转录因子。作为 TH1 细胞的关键转录因子,T-bet 对 ILC1s 的发育和 IFN γ 分泌功能至关重要^[17]。另外,对于 CCR6⁻ ILC3s 细胞 NKp46 表达和 IFN γ 分泌,T-bet 同样重要^[6,18]。有研究发现 ROR γ t 对 ILC3 的发育也是必不可少的^[19]。芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)是一种配体活化的转录因子,可调控 ILC3 和 TH17 细胞的分化和功能^[20]。对 T 细胞发育必不可少的 Notch 信号,参与 ILC3s^[9,20] 和 ILC2s^[21] 的发育调控。ILCs 与辅助性 T 细胞共用转录因子,进一步提示 ILCs

与相应的辅助性 T 细胞亚群在功能上具有相似性。需要指出的是,某些转录因子只作用于 ILC,对相应的辅助性 T 细胞亚群无影响,如 ROR α 对 ILC2s 细胞具有重要的调节作用,但对 TH2 细胞的发育和功能无明显作用^[10,21]。

在调控细胞分化发育的同时,转录因子还对 ILCs 的功能具有重要的调节作用。在小鼠模型中,随着转录因子 ROR γ t 和 T-bet 的梯度表达,ILC3s 的功能可发生改变^[22]。在 IL-12 和 IL-18 的刺激下,ILC3s 高表达 T-bet,低表达 ROR γ t,IFN γ 分泌增加,IL-17 和 IL-22 产生减少^[22]。该细胞被命名为 ex-ROR γ t⁺ ILC3s,表现为 ILC1 样的功能。在人类也发现了 ILC3 向 ILC1 的功能转变^[7],以上数据表明 ILCs 在功能上具有可塑性。但 ILCs 功能具有可塑性的生物学意义尚不清楚。

3 ILCs 功能的多样性

越来越多的研究证实 ILCs 具有多种功能,包括免疫防御,创伤愈合,组织修复,在某些条件下,还可促进炎症和肿瘤的发生。

3.1 ILCs 与感染免疫

ILCs 常聚集在机体的组织屏障表面,在机体对病毒、细菌、真菌以及寄生虫的固有免疫中具有重要作用。ILC 向屏障组织的募集发生于胚胎期,在炎症发生的过程中发生进一步迁移。上皮细胞和髓系细胞协调作用感知感染和/或组织损伤的发生,并产生细胞因子和警报素,促进 ILCs 快速募集^[1]。同时,宿主来源的细胞因子和生长因子可促进 ILCs 的快速活化^[1-2]。

NK 细胞的功能早已明确,可通过颗粒酶和/或穿孔素介导的细胞毒作用直接杀伤病毒感染细胞。ILC1s 和 ILC3s 对抗胞内菌和寄生虫感染具有重要作用。研究发现,ILC1s 通过分泌 IFN γ 参与抗鼠伤寒沙门氏菌和刚地弓形虫感染^[6,22]。ILC3 来源的 IL-22 对抗革兰氏阴性胞外菌鼠柠檬酸杆菌感染具有重要意义,IL-22 可促进抗菌肽表达,维持肠道上皮的屏障功能^[23]。IL-22 缺陷的小鼠表现为肠道炎症加重,肠道上皮屏障功能丧失,并迅速死于感染。另外,作为 IL-22 的重要来源,ILC3s 参与抗肺炎链球菌感染^[24]和肺炎链球菌细菌感染^[25]。ILC2s 主要参与某些胞外蠕虫感染引起的 II 型炎症反应^[1]。II 型炎症反应的特点表现为大量细胞因子的产生,包括 IL-4,IL-5,IL-9 和 IL-13 等。小鼠继发性肠道线虫-巴西钩虫感染模型

中,ILC2s 作为 IL-13 的主要来源,参与巴西钩虫的清除^[4]。

3.2 ILC 与组织重塑,愈合和修复

ILCs 通过促进组织重塑,创伤愈合修复以维持组织稳态^[1-2]。LTi 细胞可在胎儿期和出生后促进组织重塑^[2]。LTi 可促进刺激淋巴器官的形成,如肠道的 Peyer's 集合淋巴结。出生后,LTi 参与淋巴滤泡的形成,淋巴滤泡是肠道免疫应答发生的重要场所。ILC3s 在淋巴组织的损伤修复中具有重要作用。ILC3s 还可分泌 IL-22 促进炎症肠道和放射所致胸腺组织损伤的修复和再生^[26]。另外,ILC3s 参与抑制气道高反应性。ILC2s 表达表皮生长因子家族成员 amphiregulin,促进支气管上皮的修复。以上结果提示 ILC2s 和 ILC3s 参与组织重塑和修复的不同阶段以维持组织稳态。

3.3 ILCs 与慢性炎症性疾病

研究发现 ILC 的慢性活化参与炎症性疾病的发病过程^[3]。在小鼠,肠道上皮内的 ILC1s 和分泌 IFN γ 的 ILC3s 可引发炎症发生,阻断 IFN γ 可改善多种结肠炎模型疾病的发病^[27]。分泌 IFN γ 的 ILCs 同样参与人类炎症性肠病的发病过程。研究发现,Crohn's 病人的肠组织中,ILC1s 增加,而分泌 IL-22 的 ILC3s 减少^[7]。在小鼠 T 细胞非依赖的炎症性肠病模型中,ILC3s 通过分泌 IL-17 参与疾病的发生^[27]。以上研究提示 ILC1s 和 ILC3s 在肠道炎症发病过程中具有重要作用。动物实验发现,ILC2s 可促进多种炎症性疾病的发生^[1],如过敏性肺炎,慢性鼻窦炎^[8]以及特应性皮炎^[1]等。过敏性肺炎小鼠体内,在某些细胞因子和警报素的作用下 ILC2 数量增加;同时 ILC2 可分泌 IL-4,IL-5,IL-9 和 IL-13 促进肺部炎症的发生^[16,28]。最新研究发现,粘膜部位的 ILC2s 与树突状细胞及 CD4⁺ T 细胞协调作用,促进气道过敏性炎症的发生^[29]。尽管还不清楚 ILC2s 在人类肺部炎症发病过程中发挥多大的作用,但哮喘病人外周血中 ILC2s 明显增加;同时,ILC2s 相关的基因包括 IL1RL1 (IL-33 受体组成单位),ROR α 和 IL-13 的编码基因上调,表明 ILC2s 在哮喘的发病过程中具有重要意义^[30]。研究发现,ILC3s 分泌的 IL-17 和 IL-22 与寻常型银屑病的发生有关^[31]。鉴于 ILCs 在多种炎症和自身免疫性疾病的作用,为寻求相关疾病的有效治疗手段提供了新的策略。针对 ILC2 型细胞因子的抗体,如 IL-5 和 IL-13 单克隆抗体已用于临床试验治疗过敏性疾病如哮喘

和慢性鼻窦炎。多发性硬化症的病人体内 ILC3s 增加,抗 IL-2R 抗体治疗可有效改善炎症反应,同时下调外周血中 ILC3s^[32]。此外,小分子化合物 (small molecular compounds, SMCs) 可改善 ILC 的功能,用以治疗某些疾病,如花生四烯酸代谢产物可调解 ILC2 的功能。作用于 ILC3 的 SMCs,包括 ROR γ t 拮抗剂,可影响 ROR γ t 依赖的 TH17 的功能^[33]。以 ILC 为治疗靶点可能为临床上治疗多种炎症性疾病提供新的研究方向。

3.4 ILCs 与肿瘤的发生

大量证据已证实 NK 细胞参与机体的抗肿瘤免疫, NK 细胞可有效的杀伤肿瘤细胞。而 CD127⁺ ILCs 在肿瘤免疫中的作用知之甚少。有研究发现 CCR7⁺ CD4⁺ ILC3s 可促进黑色素瘤细胞的生长^[34]。另外,某些细胞因子如 IL-23 和 IL-22 通过调节 ILCs 的活化和效应功能参与肿瘤的发生。研究表明, IL-23 受体在人大肠癌表达升高; IL-23 转基因小鼠,易发生起源于十二指肠的腺癌。IL-22 对结肠上皮细胞修复非常重要,并受到可溶性 IL-22 受体 (IL-22 结合蛋白, IL-22BP) 的严密调控。IL-22BP 缺失会导致 IL-22 的大量产生从而促进肿瘤的发生^[35]。此外,由大肠癌引起的小鼠炎症模型中,结肠中依赖 ROR γ t 的 IL-22 和 IL-17 分泌细胞 ILC3s 参与炎症的发生和肿瘤的生长^[36]。IL-22 在人大肠癌的发病过程中具有重要作用。在人大肠癌组织局部,分泌 IL-22 的肿瘤浸润淋巴细胞增多;与非肿瘤组织相比,肿瘤局部的 IL-22 水平明显上升^[36]。但 IL-22 在肿瘤发生以及分泌 IL-22 的 ILC3s 在大肠癌发病中的确切作用有待进一步研究。以上研究提示 ILCs 可促进肿瘤的发生。但也有研究发现, ILC3 可通过 IL-12 抑制皮肤源性 B16 黑色素瘤细胞^[37],但其抑制肿瘤的机制尚不清楚。

4 展望

ILCs 作为新发现的一群淋巴细胞,极大的拓展了人们对免疫系统,特别是对固有免疫系统的认识。对其功能的研究加深了我们对健康和疾病状态下固有免疫应答调控机制的理解。尽管在组织中相对数量较少,但 ILCs 在淋巴组织和非淋巴组织的选择性分布表明 ILCs 参与多种生理过程。目前 ILCs 已成为免疫学研究的热点,并取得了一系列重要突破,但仍有许多问题有待解决。例如各 ILCs 亚群的确切分化发育机制及转录调控机制尚

不清楚; ILCs 与适应性免疫细胞之间的相互作用和调节机制仍需进一步探索; ILCs 在某些疾病发病过程中的作用还有待研究。随着新的研究手段和方法的出现将解决这些问题,并有可能发现更多的固有免疫细胞群体,有利于进一步加深我们对免疫细胞网络复杂性的理解。另外,深入研究感染,自身免疫性疾病,慢性炎症性疾病及肿瘤等条件下 ILC 的功能调节,将为相关疾病的治疗开辟新的途径。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells[J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 293-301.
- [3] Mebius R E, Rennert P, Weissman I L. Developing lymph nodes collect CD4⁺ CD3⁺ LT β ⁺ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells[J]. *Immunity*, 1997, 7(4): 493-504.
- [4] Neill D R, Wong S H, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1367-1370.
- [5] Yagi R, Zhong C, Northrup D L, et al. The transcription factor GATA3 is critical for the development of all IL-7R α -expressing innate lymphoid cells[J]. *Immunity*, 2014, 40(3): 378-388.
- [6] Klose C S, 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.
- [7] Bernink J H, Peters C P, Munneke M, et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(3): 221-229.
- [8] Mjösberg J M, Trifari S, Crellin N K, 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.
- [9] Cherrier M, Sawa S, Eberl G. Notch, Id2, and ROR γ t sequentially orchestrate the fetal development of lymphoid tissue inducer cells[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(4): 729-740.
- [10] Halim T Y, MacLaren A, Romanish M T, et al. Retinoic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor alpha is required for natural helper cell development and allergic inflammation[J]. *Immunity*, 2012, 37(3): 463-474.
- [11] van de Pavert S A, Ferreira M, Domingues R G, et al. Maternal retinoids control type 3 innate lymphoid cells and set the offspring immunity[J]. *Nature*, 2014, 508(7494): 123-127.
- [12] Fuchs A, Vermi W, Lee J S, et al. Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of IL-12- and IL-15-re-

- sponsive IFN-gamma-producing cells[J]. *Immunity*, 2013, 38(4):769-781.
- [13] Geiger T L, Abt M C, Gasteiger G, et al. Nfil3 is crucial for development of innate lymphoid cells and host protection against intestinal pathogens[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(9): 1723-1731.
- [14] Serafini N, Klein Wolterink R G, Satoh-Takayama N, et al. Gata3 drives development of ROR γ t⁺ group 3 innate lymphoid cells[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(2):199-208.
- [15] Klein Wolterink R G, Serafini N, van Nimwegen M, et al. Essential, dose-dependent role for the transcription factor Gata3 in the development of IL-5⁺ and IL-13⁺ type 2 innate lymphoid cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(25):10240-10245.
- [16] Spooner C J, Lesch J, Yan D, et al. Specification of type 2 innate lymphocytes by the transcriptional determinant Gfil[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(12):1229-1236.
- [17] Gordon S M, Chaix J, Rupp L J, et al. The transcription factors T-bet and Eomes control key checkpoints of natural killer cell maturation[J]. *Immunity*, 2012, 36(1):55-67.
- [18] Rankin L C, Groom J R, Chopin M, et al. The transcription factor T-bet is essential for the development of NKp46⁺ innate lymphocytes via the Notch pathway[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(4):389-395.
- [19] Ivanov I I, McKenzie B S, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells[J]. *Cell*, 2006, 126(6):1121-1133.
- [20] Lee J S, Cella M, McDonald K G, et al. AHR drives the development of gut ILC22 cells and postnatal lymphoid tissues via pathways dependent on and independent of Notch[J]. *Nat Immunol*, 2011, 13(2):144-151.
- [21] Wong S H, Walker J A, Jolin H E, et al. Transcription factor ROR α is critical for nuocyte development[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(3):229-236.
- [22] Klose C S, Kiss E A, Schwierzeck V, et al. A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6-ROR γ t⁺ innate lymphoid cells[J]. *Nature*, 2013, 494(7436):261-265.
- [23] Sonnenberg G F, Fouser L A, 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.
- [24] 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.
- [25] Van Maele L, Carnoy C, Cayet D, et al. Activation of type 3 innate lymphoid cells and interleukin 22 secretion in the lungs during *Streptococcus pneumoniae* infection[J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(3):493-503.
- [26] Dudakov J A, Hanash A M, Jenq R R, et al. Interleukin-22 drives endogenous thymic regeneration in mice[J]. *Science*, 2012, 336(6077):91-95.
- [27] Buonocore S, Ahern P P, Uhlig H H, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology[J]. *Nature*, 2010, 464(7293):1371-1375.
- [28] Barnig C, Cernadas M, Dutile S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(174):174ra26.
- [29] Halim T Y, Steer C A, 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.
- [30] Bartemes K R, Kephart G M, Fox S J, 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.
- [31] 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.
- [32] Perry J S, Han S, Xu Q, et al. Inhibition of LT α i cell development by CD25 blockade is associated with decreased intrathecal inflammation in multiple sclerosis[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(145):145ra106.
- [33] Solt L A, Kumar N, Nuhant P, et al. Suppression of TH17 differentiation and autoimmunity by a synthetic ROR ligand[J]. *Nature*, 2011, 472(7344):491-494.
- [34] Shields J D, Kourtis I C, Tomei A A, et al. Induction of lymphoid-like stroma and immune escape by tumors that express the chemokine CCL21[J]. *Science*, 2010, 328(5979): 749-752.
- [35] Huber S, Gagliani N, Zenewicz L A, et al. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine[J]. *Nature*, 2012, 491(7423):259-263.
- [36] Kirchberger S, Royston D J, 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.
- [37] Eisenring M, vom Berg J, Kristiansen G, et al. IL-12 initiates tumor rejection via lymphoid tissue-inducer cells bearing the natural cytotoxicity receptor NKp46[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(11):1030-1038.

(收稿日期 2015-04-15)