

· 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.11.013

针刺调控哮喘相关第 2 组先天淋巴样细胞功能的研究进展

董敏¹, 李好¹, 潘嘉欣¹, 张昆^{1, 2, 3}✉, 郭斌⁴

(1. 中山大学附属第三医院肇庆医院针灸科, 广东 肇庆 526040; 2. 中山大学附属第三医院针灸科, 广东 广州 510630; 3. 中山大学附属第三医院过敏科, 广东 广州 510630; 4. 宁夏医科大学, 宁夏 银川 750004)

【摘要】 文章综合国内外文献, 从第 2 组先天淋巴样细胞 (ILC2) 在支气管哮喘 (哮喘) 发病过程的作用、针刺调控 ILC2 治疗哮喘的研究两方面进行总结。研究初步表明针刺可能是通过影响 ILC2 的分泌和迁移功能等途径, 达到减轻哮喘气道炎症、抑制气道高反应性、改善气道重塑的目的, 但现有仍存在针刺调控哮喘的 ILC2 相关通路尚未明确、动物实验及临床研究少、缺乏针刺经 ILC2s 途径改善激素抵抗性哮喘的机制研究等问题。

【关键词】 针刺; 第 2 组先天淋巴样细胞; 支气管哮喘; 糖皮质激素

Research progress on acupuncture regulation of asthma related group 2 innate lymphoid cell function

DONG Min¹, LI Hao¹, PAN Jiaxin¹, ZHANG Kun^{1, 2, 3}✉, GUO Bin⁴

(1. Department of Acupuncture and Moxibustion, Zhaoqing Hospital, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhaoqing 526040, China; 2. Department of Acupuncture and Moxibustion, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 3. Department of Allergy, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 4. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

Corresponding author: ZHANG Kun, E-mail: zhangk58@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 This paper reviews the role of innate lymphoid cells (ILC2s) in the pathogenesis of bronchial asthma and explores the evidence for acupuncture's regulatory effects on ILC2s in asthma treatment. Preliminary findings suggest that acupuncture may mitigate airway inflammation, curb airway hyperresponsiveness, and enhance airway remodeling in asthma patients by modulating ILC2 secretion and migration. Despite these insights, several challenges remain, including the unclear pathways through which ILC2s are regulated by acupuncture in asthma, a scarcity of animal experiments and clinical studies, and a lack of understanding regarding how acupuncture might improve the mechanisms underlying hormone-resistant asthma via the ILC2 pathway.

【Key words】 Acupuncture; ILC2; Bronchial asthma; Glucocorticoid

支气管哮喘 (哮喘) 是由多种炎症细胞和细胞成分参与的慢性气道炎症性疾病, 以气道炎症、气道高反应性等为特征^[1], 以 2 型辅助性 T 细胞 (helper T cell 2, Th2) 占优势的 Th1/Th2 失衡是哮喘的免疫发病机制之一^[2]。全球现有超过 3 亿哮喘患者, 且仍在逐年递增, 寻找更为有效的防治方法已刻不容缓。前沿研究表明, 先天淋巴样细胞 (innate lymphoid cell, ILC) 在哮喘的发病中起着重要作用^[3]。第 2 组先天淋巴样细胞

(2 innate lymphoid cell, ILC2) 广泛分布于肠、肺、扁桃体和外周血中, 主要依靠白介素-33 (interleukin-33, IL-33) 及生长刺激表达基因 2 蛋白受体 (suppression of tumorigenicity 2, ST2) 刺激, 分泌 Th2 型细胞因子, 具有突出的记忆迁移和聚集能力。近年来, ILC2 相关研究已成为哮喘防治的热点^[4,5]。

目前, 针灸治疗哮喘已在世界范围内得到广泛应用和肯定。美国国立卫生研究院 (National

收稿日期: 2024-08-12

基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划 (2022BEG02040)

作者简介: 董敏, 住院医师, 研究方向: 针灸防治临床疾病的研究, E-mail: DongMin2725@163.com; 张昆, 通信作者, 副主任医师, 研究方向: 神经系统疾病及过敏性疾病的基础和临床研究, E-mail: zhangk58@mail.sysu.edu.cn

Institutes of Health, NIH) 早已将针灸作为治疗哮喘有前景的方法进行推荐^[6]。业已证实, 针刺能有效改善哮喘症状, 对与哮喘相关的免疫细胞产生显著的调节作用^[7-8]。针刺可通过抑制肺部 ILC2 的流入, 干预细胞因子的产生, 进而缓解哮喘症状, 这可能是针刺防治哮喘的关键起效因素^[9]。现就近 10 年来针刺调控 ILC2 细胞功能和相关信号通路, 改善哮喘症状的基础研究进行综述, 为今后进一步探索针刺调控 ILC2 的功能及相关作用机制夯实科学基础。

1 ILC2 在支气管哮喘中的作用

1.1 ILC2 参与 2 型免疫过程

哮喘发病机制与免疫系统密切相关。ILC2 作为免疫系统中的重要组成部分, 在炎症反应、代谢稳态、组织修复中有重要作用^[10]。ILC2 的增殖受到抑制, 相应 IL-5、IL-13 等 2 型细胞因子分泌也会随之减少, 小鼠肺部急性过敏性炎症反应随之减弱^[11]。

IL-25、IL-33 及胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 均可免疫应答 ILC2^[12]。IL-17 家族成员之一的 IL-25, 可作用于气道炎症及气道高反应性发生发展过程中的重要环节。IL-33 作为 IL-1 细胞因子家族分支, 通过结合肺树突细胞表面 ST2 受体, 诱导 Th2 型免疫应答; IL-7 样细胞因子 TSLP 可经树突状细胞和肥大细胞, 进而引起 Th2 型炎症反应发生^[13]。骨髓淋巴祖细胞经转录因子视黄酸受体相关孤儿受体 α (retinoic acid receptor-related orphan receptor α , ROR α) 和 GATA 结合蛋白 3 (GATA binding protein 3, GATA3) 产生 ILC2, 在变应原的刺激下, IL-25、IL-33 和 TSLP 免疫应答 ILC2, 产生大量 Th2 细胞因子如 IL-13、IL-5, 促进炎症细胞浸润及杯状细胞分泌黏液, 引起炎症反应, 参与哮喘气道炎症的发生^[12, 14]。

另外, 活化的 ILC2 还可分泌双调蛋白和集落刺激因子 2, 与多种细胞、表皮生长因子配体、炎症因子等相互作用, 共同参与哮喘的炎症反应和气道重塑的过程^[15]。上述研究表明, ILC2 及其上下游物质参与哮喘机体免疫的过程, 在气道炎症、气道高反应性以及气道重塑的发生、发展中扮演着重要角色。

1.2 ILC2 的“记忆迁移”作用

ILC2 的迁移主要由 IL-33、IL-25 诱导进行, 多种相关黏附分子及趋化因子在此过程中发挥着重要作用。当受到过敏原攻击时, 机体产生大量促敏因子 IL-25、IL-33 和 TSLP, 它们与 ILC2 表面受体结合, 刺激 Th2 型细胞因子分泌, 增加嗜酸性粒细胞数量, 进而诱发病道炎症, 驱动气道高反应性, 导致哮喘的发作^[16]。

IL-33 是外周组织中 ILC2 的标志性激活剂, 与其受体 ST2 结合诱导多种下游免疫反应。骨髓中最成熟的 ILC2 谱系细胞, 称为 ILC2 祖细胞 (ILC2 progenitor, ILC2P)。有研究者检测 IL-33 基因敲除 (IL-33 knockout, IL-33^{-/-}) 小鼠和生长刺激表达基因 2 蛋白受体基因敲除 (ST2 knockout, ST2^{-/-}) 小鼠与野生型 (wild type, WT) 小鼠 ILC2P、ILC2 数量, 结果显示, 小鼠骨髓中 ILC2P 的数量明显增加, 外周组织中 ILC2 的数量减少, 提示 ST2 和 IL-33 是 ILC2 的重要媒介, 小鼠肺组织中 ILC2 数量的迅速增加可能是来源于骨髓中 ILC2P; 同时 ILC2P 在 ST2^{-/-} 小鼠表达更高水平的 CXCR4, 可能参与 IL-33 依赖的 ILC2 迁移途径^[17]。有研究者将重组 IL-33 (recombinant IL-33, rIL-33) 注入 IL-13 增强型绿色荧光蛋白融合基因 (IL-13 enhanced green fluorescent protein, IL13-eGFP), 肺切片显示 ILC2 聚集在支气管周围和血管周围空间, 且大多数 ILC2 展示了“变形虫样”迁移运动, 同时将 rIL-33 模型小鼠注入 C-C 基序趋化因子受体 8 [chemokine (C-C motif) receptor 8, CCR8] 阻断抗体, 结果显示 ILC2 在支气管周围区域的积累明显减少, CCR8 阻断后 ILC2 迁移减少, 证明 IL-33 诱导肺部炎症时, ILC2 聚集在大血管周围的组织, 并表现出“变形虫样”迁移运动, CCR8 在此迁移过程中具有重要作用^[18]。IL-33 可以促进 ILC2 产生前列腺素 D2 的能力, 进而通过趋化因子受体同源分子表达的 Th2 细胞 (chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cell, CRTH2) 调节 ILC2 的迁移, 与普通小鼠相比, CRTH2^{-/-} 缺乏小鼠肺中的 IL-33 诱导的 ILC2 积累, 但 ILC2 的增殖或凋亡不受其影响^[19-20]。

IL-25 受体 (IL-25 receptor, IL-25R) 被认为是肺脏记忆性 ILC2 的可能分子标志^[21]。通过检测屋尘螨诱导的过敏性哮喘模型小鼠气管、肺、纵隔淋巴结、小肠固有层、肠系膜淋巴结以及外周

血等部位淋巴系细胞标志物阴性 - 杀伤细胞凝集素样受体 G1 阳性的 IL-25 受体阳性 -2 型固有淋巴细胞 (lineage-negative killer cell lectin-like receptor G1 positive IL-25R-positive ILC2, Lin-KLRG1⁺IL-25R⁺ILC2) 细胞的分布、数量以及存留时间, 发现肺部和小肠中 Lin-KLRG1⁺IL-25R⁺ILC2 增加, 而外周血、气管、纵隔淋巴结、肠系膜淋巴结中未见明显改变, 提示这类细胞可能是具有“记忆”样特征的 ILC2 细胞; 在哮喘缓解第 90 天, 还可小肠固有层检测到大量“记忆”样 ILC2 细胞, 说明小肠固有层可能是记忆性 ILC2 细胞在过敏缓解期的静息停驻部位, 等待快速应答下一次过敏^[22]。实验给药阻断肠中炎症性 ILC2 (inflammatory ILC2, iILC2) 迁移至肺部后, 发现肺及小肠组织中 IL-25 mRNA 和鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SPHK1) mRNA、小肠组织中鞘氨醇 -1- 磷酸受体 1 (sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1) 及 ILC2 (GATA3⁺ 上皮细胞黏附分子⁺IL-17 受体 β 链)、小肠组织中 iILC2 和天然淋巴样细胞 (natural ILC2, nILC2) 以及肺 iILC2 表达水平明显降低, 但对肺组织中 nILC2 的表达水平无影响, 模型小鼠的气道黏液分泌及炎症细胞浸润减轻, 炎症状态改善, 哮喘样症状明显缓解^[23]。另有研究者使芬戈莫德 (FTY720) 抑制 S1P 趋化性途径, 通过 IL-25 给药触发肠 ILC2 的局部增殖和激活, 发现肠 ILC2 进入淋巴系统受阻, 远端部位出现的 ILC2 数量减少, 只有少量出现肠系膜淋巴结, 说明 S1PR 为此类迁移途径的重要受体; IL-25 诱导产生炎症性 iILC2 细胞, 下调 CD69 表达, 上调 S1PR, 并以 S1P 依赖的方式穿过绒毛淋巴管内皮, 经血液系统聚集在肺部, 炎症反应后期, 部分 iILC2 转化为肺部驻留的 nILC2, 另有部分重新回到小肠固有层、肺及肠中的 ILC2 共同参与了肺部炎症反应的过程^[24-25]。

ILC2 增殖并分泌细胞因子后, 停止分泌细胞因子到达静止收缩期, 哮喘症状缓解。其中某些特定亚型的 ILC2 (如对 IL-33、IL-25 记忆的 ILC2) 再次暴露于过敏原后, 迅速从静息部位迁移至过敏部位, 诱发变态反应, 具有“记忆迁移”样特征^[26]。某种程度解释了中医学“肺肠同治”的机制, 肠道及呼吸道簇状细胞产生的 IL-25 可能参与了这一过程^[27]。

2 针灸调控 ILC2 相关分子的研究

虽然哮喘最初被认为主要与 Th2 有关, 但近期研究表明 ILC2 实际上可能也是哮喘发展的一个关键驱动因素^[28]。抑制和阻断 ILC2 的迁移分泌途径和相关蛋白表达已成为治疗哮喘的又一可能途径。目前关于针灸如何调控 ILC2 功能的机制尚不明确, 且相关研究较少。

业已证明, IL-25、IL-33 和 TSLP 在 ILC2 的分泌和迁移的过程中具有重要作用。针刺中脘、足三里、照海、申脉等穴位 5~10 mm, 留针 20 min, 每 5 min 捻转行针 30 s, 连续治疗 5 d, 结果大鼠血清及海马中肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-25 水平降低^[29]。有学者应用电针针刺足三里穴 5 mm, 选择连续波治疗 20 min, 每天 1 次, 连续治疗 7 d, 发现电针针刺足三里可使 IL-33 诱导的大鼠组织肥大细胞浸润减少, 抑制局部炎症区细胞因子 IL-33 分泌, 下调细胞炎症性因子 IL-6、TNF、IL-13、单核细胞趋化蛋白 -1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的释放及核因子 - κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 蛋白的表达, 减轻炎症反应^[30]。另有学者应用“邵氏五针法”针刺肺俞 (双)、大椎、风门 (双)、印堂、上迎香 (双)、合谷 (双) 13~20 mm, 得气基础上行平补平泻手法, 每日 1 次, 留针 30 min, 每 10 min 行针 1 次, 起针后大椎、肺俞 (双) 各留火罐 10 min, 每日治疗 1 次, 10 次为 1 个疗程, 共 2 个疗程, 疗程间隔 3 d, 结果表明“邵氏五针法”针刺加拔罐治疗可降低血清 TSLP、IL-33 水平^[31]。在大鼠清醒状态下电针直刺双侧曲池、血海穴 3~5 mm, 选用频率 2 Hz 疏密波型, 电流强度 1 mA, 连接电针的肢体出现轻微不自主的震颤即可, 留针 20 min, 每天 1 次, 持续治疗 7 d, 结果表明电针曲池、血海可抑制 IL-33/ST2 表达, 降低血清 IgE 水平, 减少肥大细胞脱颗粒以及组胺释放^[32]。

作用于 ILC2 免疫应答的 IL-25、IL-33 和 TSLP 等关键细胞或相关蛋白分子, 进而影响哮喘的发生和发展, 是针刺有效治疗哮喘的可能机制。有研究者以针刺大椎、肺俞治疗卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 诱导的哮喘小鼠, 治疗后气道阻力检测结果发现气道阻力降低而肺动态顺应性增加, 支气管肺泡灌洗液中 IL-5、IL-13、IL-9、IL-25 和 IL-33 明显减少, 可溶性 IL-33 受体增加, 表明针刺对 ILC2 的抑制作用可能与 IL-33/ST2 信

号通路和 IL-25 水平有关^[9]。TSLP 的表达可以调控 Th2, 调节炎症介质释放, 从而影响哮喘的发作。研究显示, 针刺双侧肾俞、合谷、足三里穴联合有烟艾灸关元、神阙穴可降低鼻窦黏膜中 TSLP 的表达水平, 减轻小鼠炎性反应, 抑制组织结构改变^[33]。众所周知, ILC2 可免疫应答 TSLP, 促进 Th2 细胞因子产生, 加重气道炎症, 致使哮喘症状发作。TSLPR^{-/-} 缺陷哮喘小鼠肺中 ILC2 的活化和过敏气道炎症反应均受到抑制, 表明在 TSLP 应答 ILC2 的过程中, 特异性 TSLP 受体 (TSLP receptor, TSLPR) 具有重要作用^[34]。

依据上述研究不难发现, 针刺可能经调控 ILC2 达到抑制相关蛋白表达及上下游分子分泌, 影响其相关信号通路, 改善哮喘相关气道炎症及气道高反应性, 缓解哮喘症状。已有学者对针刺调控 IL-33/ST2 信号通路进行研究, 并取得了一定成果。然而, 针刺是否还能通过 IL-25/ILC2 或 TSLP/ILC2 等途径, 进一步调控 ILC2 细胞的分泌和迁移功能, 从而抑制 Th2 细胞因子的产生、缓解气道炎症、改善气道重塑以及减轻哮喘症状, 是未来研究的重要方向。

3 讨论

鉴于 ILC2 在哮喘的发作过程中的重要作用, 以 ILC2 为切入点研究针刺改善哮喘的起效机制具有可行性。目前研究也初步表明针刺改善哮喘症状可能是通过调控 ILC2 来实现的, 但仍有诸多未能明确、亟待探索的角落。

3.1 针刺调控 TSLP/ILC2 通路治疗哮喘尚未明确

外部刺激 TSLP 进而影响 ILC2 的作用机制复杂。短亚型 TSLP (short form TSLP, sTSLP) 调节人体健康动态平衡, 而长亚型 TSLP (long form TSLP, lTSLP) 多在炎症时高表达^[35]。TSLP 诱导哮喘的机制可能是外部刺激增加 lTSLP 表达量, 通过 ILC2 引起 Th2 型炎症反应, 导致了气道炎症和气道高反应性^[36]。有研究者予 IL-7r^{Cref/+}TSLPR^{fl/fl} 小鼠木瓜蛋白酶鼻内给药, 小鼠嗜酸性粒细胞和 ILC2 数量减少以及 ILC2 产生的 2 型细胞因子减少, 肺部炎症被抑制, 表明 IL-7R 及 TSLPR 在 TSLP 应答 ILC2 的过程中具有重要作用; TSLP 与 TSLPR 形成 TSLP-TSLPR 复合体; 但 TSLPR 亲和力较低, 需与亲和力较高的 IL-7R α 结合, 启动 ILC2 细胞内活化信号, 刺激信号转导和转录激活因子 5 磷

酸化并增强 GATA3 表达, 产生大量的 Th2 炎症因子, 同时破坏气道平滑肌细胞内 Ca²⁺ 平衡, 导致气道平滑肌细胞收缩^[37-39]。

上述研究结果表明, 有效阻断 TSLP (主要是 lTSLP) 可减轻气道炎症和气道高反应性。以 TSLP、ILC2 为治疗靶点, 是当下哮喘治疗研究的前沿热点。既往研究发现针刺对 TSLP、ILC2 均有影响, 但尚未有研究探讨针刺与二者之间的关系, 同时针刺作用于 TSLP/ILC2 通路的靶点因子亦不清楚, 未来可以 TSLP/ILC2 为切入点, 进一步研究针刺治疗哮喘的内在机制。

3.2 针刺调控 ILC2 的临床及动物实验研究较少

针刺调控 ILC2 机制与多种途径密切相关。在过敏性哮喘中, 针刺调控 ILC2 的迁移聚集, 影响相关上下游物质分泌机制, 作用于其生物网络中的不同靶点和多种效应物质, 抑制气道炎症、气道高反应性以及气道重塑, 最终影响疾病的预后与转归。针刺对 ILC2 功能的调控有 2 种: 一是通过抑制 ILC2 迁移聚集, 减少产生 Th2 型细胞因子, 缓解免疫反应和气道高反应性, 肠道中的 ILC2 可能参与了这一过程。二是经调控 ILC2 表面受体蛋白及相关信号通路以抑制 ILC2 增殖分泌, 其中 IL-25、IL-33 以及 TSLP 在气道炎症、IgE 产生和 AHR 中起关键作用。两者诱导 Th2 型免疫的机制有所不同, 但在 ILC2 的增殖和 Th2 型细胞因子产生过程中具有协同作用^[40]。针刺调控 ILC2 是治疗哮喘起效机制的中间环节, 其过程极其复杂, 目前相关的临床及动物实验研究较少, 亟待进一步研究挖掘其内在机制。

3.3 针刺治疗激素抵抗性哮喘的起效机制仍需更进一步研究

已发现 ILC2 与多种难治性哮喘 (如激素抵抗性哮喘) 的发生关系密切, 且与病情严重程度有关^[41]。Th2 和 ILC2 均为 2 型细胞因子的来源, 但研究发现糖皮质激素 (激素) 仅能抑制 Th2, 而不能抑制 ILC2; ILC2 可根据局部炎症环境, 改变人体对激素的敏感性, 导致激素抵抗性哮喘的发生或加重^[42]。研究发现 TSLP/ILC2 通路可能参与了激素抵抗性重症哮喘的发生^[43]。现代医学治疗激素抵抗性哮喘手段有限, 有研究者予健康大鼠和肾上腺切除的大鼠注射 OVA 诱发哮喘, 然后在太椎 (GV14)、双侧风门 (BL12) 和双侧肺俞 (BL13) 进行针刺治疗, 结果发现针刺治疗的 2 组大鼠气道阻力均降低, 嗜酸性粒细胞计数减少, 同时证

明了内源性激素并非针刺治疗哮喘起效作用的关键因素,针刺治疗可能是通过其他的途径改善哮喘症状^[44]。研究针刺治疗对 TSLP/ILC2 的调控,可为进一步明确针刺治疗激素抵抗性哮喘的起效途径提供新的方向。

4 结语与展望

基于 ILC2 探讨针刺改善哮喘症状的作用机制具有可行性及必要性,且已取得了一定的研究结果,但仍存在针刺调控 TSLP/ILC2 通路治疗哮喘尚未明确、临床及动物实验研究少、缺乏针刺经 ILC2 途径改善激素抵抗性哮喘的机制研究等问题,这有待于今后进一步研究探讨。

参 考 文 献

- [1] SUISSA S, ARIEL A. US Food and Drug Administration-mandated trials of long-acting β -agonists safety in asthma: will we know the answer[J]. Chest, 2013, 143 (5): 1208-1213. DOI: 10.1378/chest.12-2881.
- [2] 李俊玲. 三子养亲汤对哮喘模型大鼠 Th1/Th2 失衡的干预及相关调节机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
LI J L. Intervention and related mechanisms of *Sanziyangqin* Decoction on the Th1/Th2 imbalance in the rat model of asthma [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [3] WANG X, KONG Y, ZHENG B, et al. Tissue-resident innate lymphoid cells in asthma[J]. J Physiol, 2023, 601 (18): 3995-4012. DOI: 10.1113/JP284686.
- [4] 易拉, 魏颖, 崔洁, 等. IL-33/ST2/ILC2s 轴在哮喘发病中的作用及中医药干预研究进展[J]. 老年医学与保健, 2019, 25 (6): 860-864. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2019.06.047.
YI L, WEI Y, CUI J, et al. Research progress on the role of IL-33/ST2/ILC2s axis in asthma and the TCM intervention[J]. Geriatr Health Care, 2019, 25 (6): 860-864. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2019.06.047.
- [5] 刘北星, 朱文文, 王佳, 等. 2 型固有淋巴细胞在哮喘发生中的作用研究进展[J]. 微生物学杂志, 2020, 40 (6): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7021.2020.06.001.
LIU B X, ZHU W W, WANG J, et al. The role of type 2 innate lymphoid cells in the development of asthma[J]. J Microbiol, 2020, 40 (6): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7021.2020.06.001.
- [6] NURWATI I, MUTHMAINAH M, HUDA K N. Acupuncture for asthma: its potential significance in clinical practice[J]. Med Acupunct, 2020, 32 (5): 272-279. DOI: 10.1089/acu.2020.1443.
- [7] 马艺菲, 张建. 支气管哮喘的中西医治疗研究进展[J]. 新疆中医药, 2021, 39 (6): 120-124.
MA Y F, ZHANG J. Research progress on treatment of bronchial asthma with traditional Chinese and western medicine[J]. Xinjiang J Tradit Chin Med, 2021, 39 (6): 120-124.
- [8] 张雪, 程觅, 史阳琳, 等. 针灸对哮喘相关免疫细胞调节作用的研究进展[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39 (11): 1465-1472. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2020.11.1465.
ZHANG X, CHENG M, SHI Y L, et al. Research progress on the regulation of acupuncture and moxibustion on asthma-related immune cells[J]. Shanghai J Acupunct Moxibustion, 2020, 39 (11): 1465-1472. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2020.11.1465.
- [9] CUI J, DONG M, YI L, et al. Acupuncture inhibited airway inflammation and group 2 innate lymphoid cells in the lung in an ovalbumin-induced murine asthma model[J]. Acupunct Med, 2021, 39 (3): 217-225. DOI: 10.1177/0964528420924033.
- [10] KABATA H, MORO K, KOYASU S. The group 2 innate lymphoid cell (ILC2) regulatory network and its underlying mechanisms[J]. Immunol Rev, 2018, 286 (1): 37-52. DOI: 10.1111/imr.12706.
- [11] 李倩阳, 杨柳, 赵坤宇, 等. 伊洛前列素对 ILC2s 介导的小鼠急性过敏性气道炎症的作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34 (8): 1217-1221. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.08.018.
LI Q Y, YANG L, ZHAO K Y, et al. Effects of iloprost on ILC2s in a mouse model of acute allergic airway inflammation[J]. Chin J Immunol, 2018, 34 (8): 1217-1221. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.08.018.
- [12] MCKENZIE A N J. Type-2 innate lymphoid cells in asthma and allergy[J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11 (Suppl 5): S263-S270. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201403-097AW.
- [13] 韩曙光. MiR-146a 调控 2 型固有淋巴细胞 (ILC2s) 在哮喘中的作用与分子机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2019.
HAN S G. The role and molecular mechanism of MiR-146a in regulating type 2 innate lymphocytes (ILC2s) in asthma [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2019.
- [14] 李为强, 郑晔, 姜晓峰. 气道上皮细胞在过敏性哮喘固有免疫应答中的作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39 (9): 2003-2007. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.09.036.
LI W Q, ZHENG Y, JIANG X F. Research progress on role of airway epithelial cells in innate immune response of allergic asthma[J]. Chin J Immunol, 2023, 39 (9): 2003-2007. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.09.036.
- [15] 高玲, 许昱. 双调蛋白及其在气道炎症性疾病中作用的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32 (1): 77-80. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.01.016.
GAO L, XU Y. Research progress of amphiregulin and its role in airway inflammatory disease[J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2018, 32 (1): 77-80. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.01.016.
- [16] ARON J L, AKBARI O. Regulatory T cells and type 2 innate lymphoid cell-dependent asthma[J]. Allergy, 2017, 72 (8): 1148-1155. DOI: 10.1111/all.13139.
- [17] STIER M T, ZHANG J, GOLENIEWSKA K, et al. IL-33

- promotes the egress of group 2 innate lymphoid cells from the bone marrow[J]. *J Exp Med*, 2018, 215 (1): 263-281. DOI: 10.1084/jem.20170449.
- [18] PUTTUR F, DENNEY L, GREGORY L G, et al. Pulmonary environmental cues drive group 2 innate lymphoid cell dynamics in mice and humans[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4 (36): eaav7638. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav7638.
- [19] LI Y, WANG W, YING S. Factors affecting the migration of ILC2s in allergic disease[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18 (8): 2069-2070. DOI: 10.1038/s41423-021-00703-x.
- [20] OYESOLA O O, DUQUE C, HUANG L C, et al. The prostaglandin D₂ receptor CRTH2 promotes IL-33-induced ILC2 accumulation in the lung[J]. *J Immunol*, 2020, 204 (4): 1001-1011. DOI: 10.4049/jimmunol.1900745.
- [21] 王宪伟, 田志刚. 记忆性 ILCs 研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35 (7): 769-775. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.07.001.
- WANG X W, TIAN Z G. Immunological memory of innate lymphoid cells[J]. *Chin J Immunol*, 2019, 35 (7): 769-775. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.07.001.
- [22] 包凯帆. 基于 ILC2 细胞“记忆”及体内迁移特征探讨玉屏风散抗过敏性炎症作用机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020. DOI: 10.27253/d.cnki.gnjzu.2020.000082.
- BAO K F. Mechanism of anti-allergic inflammation effect of *Yupingfeng Powder* based on ILC2 cell “memory” and *in vivo* migration characteristics[D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2020. DOI: 10.27253/d.cnki.gnjzu.2020.000082.
- [23] 傅榕冰. 化痰活血方通过抑制 ILC2s 干预哮喘的作用及机制研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020. DOI: 10.27460/d.cnki.gzyzc.2020.000126.
- FU R B. Study on the effect and mechanism of *Huatan Huoxue Formula* in intervening asthma by inhibiting ILC2s[D]. Kunming: Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, 2020. DOI: 10.27460/d.cnki.gzyzc.2020.000126.
- [24] HUANG Y, MAO K, CHEN X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense[J]. *Science*, 2018, 359 (6371): 114-119. DOI: 10.1126/science.aam5809.
- [25] GERMAIN R N, HUANG Y. ILC2s - resident lymphocytes pre-adapted to a specific tissue or migratory effectors that adapt to where they move[J]. *Curr Opin Immunol*, 2019, 56: 76-81. DOI: 10.1016/j.coi.2018.11.001.
- [26] MARTINEZ-GONZALEZ I, MATHÄ L, STEER C A, et al. Allergen-experienced group 2 innate lymphoid cells acquire memory-like properties and enhance allergic lung inflammation[J]. *Immunity*, 2016, 45 (1): 198-208. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.06.017.
- [27] BOUCHERY T, LE GROS G, HARRIS N. ILC2s-trailblazers in the host response against intestinal helminths[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 623. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00623.
- [28] LI B W S, STADHOUDERS R, DE BRUIJN M J W, et al. Group 2 innate lymphoid cells exhibit a dynamic phenotype in allergic airway inflammation[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1684. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01684.
- [29] 黄迎华, 李倩, 杨萍, 等. 针刺对胃黏膜损伤大鼠睡眠时间 & 血清和海马中肿瘤坏死因子- α 及白介素-25 含量的影响[J]. *针刺研究*, 2015, 40 (2): 131-135. DOI: 10.13702/j.1000-0607.2015.02.009.
- HUANG Y H, LI Q, YANG P, et al. Effects of acupuncture stimulation of different acupoint groups on sleeping latency, serum and hippocampal TNF- α and IL-25 contents in rats with gastric mucosal injury[J]. *Acupunct Res*, 2015, 40 (2): 131-135. DOI: 10.13702/j.1000-0607.2015.02.009.
- [30] 陈姣姣, 陶文婷, 熊勇, 等. 针刺大鼠足三里触发 IL-33 信号的负反馈调节发挥对接触性过敏性皮炎的抑制作用[J]. *湖北中医药大学学报*, 2019, 21 (4): 16-20. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2019.04.04.
- CHEN J J, TAO W T, XIONG Y, et al. Effect of electro-acupuncture at acupoint ST36 on rats of inflammation associated with allergic contact dermatitis[J]. *J Hubei Univ Chin Med*, 2019, 21 (4): 16-20. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2019.04.04.
- [31] 何竹青, 邵素菊, 黄郁晴, 等. “邵氏五针法”为主对过敏性鼻炎患者血清 TSLP、IL-33 的影响[J]. *中医药信息*, 2020, 37 (5): 82-85. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.200138.
- HE Z Q, SHAO S J, HUANG Y Q, et al. Effect of “*SHAO's Five-Needling Method*” as the main treatment on serous TSLP and IL-33 in patients with AR[J]. *Inf Tradit Chin Med*, 2020, 37 (5): 82-85. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.200138.
- [32] 刘思佳. 针刺曲池穴、血海穴对荨麻疹大鼠肥大细胞及 IL-33/ST2 表达的作用研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021. DOI: 10.27213/d.cnki.glnzc.2021.000456.
- LIU S J. Study on the effects of acupuncture at *Quchi* and *Xuehai Points* on mast cells and IL-33/ST2 expression in urticaria rats[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021. DOI: 10.27213/d.cnki.glnzc.2021.000456.
- [33] 朱鑫, 李辉, 朱天民, 等. 针刺结合无烟/有烟艾灸调节慢性鼻-鼻窦炎小鼠免疫功能的研究[J]. *针刺研究*, 2021, 46 (9): 757-762. DOI: 10.13702/j.1000-0607.201021.
- ZHU X, LI H, ZHU T M, et al. Acupuncture combined with smokeless or smoky moxibustion for regulating immune function of experimental chronic rhinosinusitis mice[J]. *Acupunct Res*, 2021, 46 (9): 757-762. DOI: 10.13702/j.1000-0607.201021.
- [34] 伍林泽, 胡旭红, 傅榕冰, 等. 清热润燥口服液对哮喘小鼠 ILC2s 上下游细胞因子的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31 (9): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.09.001.
- WU L Z, HU X H, FU R B, et al. Effect of *Qingre Runzao Oral Liquid* on chemokines and ILC2s and their upstream and downstream cytokines in asthmatic mice[J]. *Chin J Comp Med*, 2021, 31 (9): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.09.001.
- [35] BJERKAN L, SCHREURS O, ENGEN S A, et al. The short form of TSLP is constitutively translated in human keratinocytes and has characteristics of an antimicrobial peptide[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8 (1): 49-56. DOI: 10.1038/mi.2014.41.
- [36] NIAN S, ZHU J, YU H, et al. Development and identification

- of a fully human single-chain variable fragment 29 against TSLP[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66 (4): 510-516. DOI: 10.1002/bab.1747.
- [37] HIRATA H, YUKAWA T, TANAKA A, et al. Th2 cell differentiation from naive CD4⁺ T cells is enhanced by autocrine CC chemokines in atopic diseases[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49 (4): 474-483. DOI: 10.1111/cea.13313.
- [38] KABATA H, FLAMAR A L, MAHLAKÖIV T, et al. Targeted deletion of the TSLP receptor reveals cellular mechanisms that promote type 2 airway inflammation[J]. *Mucosal Immunol*, 2020, 13 (4): 626-636. DOI: 10.1038/s41385-020-0266-x.
- [39] 周巧, 徐尤年, 赵睿含, 等. 胸腺基质淋巴细胞生成素在哮喘发病机制和治疗中的研究进展[J]. *医学综述*, 2022, 28 (1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.01.001.
- ZHOU Q, XU Y N, ZHAO R H, et al. Research progress of thymic stromal lymphopoietin in pathogenesis and treatment of asthma[J]. *Med Recapitul*, 2022, 28 (1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.01.001.
- [40] IJIMA K, KOBAYASHI T, HARA K, et al. IL-33 and thymic stromal lymphopoietin mediate immune pathology in response to chronic airborne allergen exposure[J]. *J Immunol*, 2014, 193 (4): 1549-1559. DOI: 10.4049/jimmunol.1302984.
- [41] 毕俊杰, 倪振华, 王雄彪. 2 型固有淋巴细胞与哮喘发病机制关系的研究进展[J]. *现代免疫学*, 2021, 41 (1): 70-73.
- BI J J, NI Z H, WANG X B. Research progress on the relationship between type 2 intrinsic lymphocytes and the pathogenesis of asthma[J]. *Curr Immunol*, 2021, 41 (1): 70-73.
- [42] TOYOSHIMA S, OKAYAMA Y. Neuro-allergology: mast cell-nerve cross-talk[J]. *Allergol Int*, 2022, 71 (3): 288-293. DOI: 10.1016/j.alit.2022.04.002.
- [43] NAKAJIMA S, KABATA H, KABASHIMA K, et al. Anti-TSLP antibodies: targeting a master regulator of type 2 immune responses[J]. *Allergol Int*, 2020, 69 (2): 197-203. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.001.
- [44] WANG W Q, XU Y D, CUI L P, et al. Acupuncture has a positive effect on asthmatic rats in a glucocorticoid-independent manner[J]. *Acupunct Med*, 2016, 34 (6): 433-440. DOI: 10.1136/acupmed-2015-010934.

(责任编辑: 林燕薇)

