



ILCs在哮喘疾病中作用的研究进展

闫成花¹, 况文东², 靳亮², 马广强^{1*}

1. 江西中医药大学中医学院/生命科学学院, 南昌 330004;

2. 江西省科学院微生物研究所, 南昌 330029

* 联系人, E-mail: maguangqiang@163.com

收稿日期: 2021-08-31; 接受日期: 2021-12-13; 网络版发表日期: 2022-04-13

国家自然科学基金(批准号: 81960808)和江西中医药大学2020年博士科研启动金(批准号: 2020BSZR012)资助

摘要 哮喘是一种容易反复发作的气道炎症性疾病, 病人会出现气道高反应性(airway hyperresponsiveness, AHR)、黏液分泌增多、气道重塑以及气流受限等临床症状。引发哮喘的因素较多, 如遗传因素、环境因素等。按照临床表型, 哮喘可分为过敏性哮喘和非过敏性哮喘。T细胞2(T helper 2, Th2)长期以来被认为在过敏性哮喘疾病中发挥关键的调节作用, 故过敏性哮喘又称Th2型哮喘。随着非Th2型哮喘以及固有淋巴细胞(innate lymphocytes, ILCs)的发现, ILCs在哮喘疾病中的功能逐渐成为研究的焦点。最近的研究发现, ILCs是II型细胞因子IL-5和IL-13的有效来源, 并可调节适应性免疫应答, 在哮喘疾病中发挥重要作用。本文主要综述ILCs在哮喘疾病中作用的最新研究进展。

关键词 过敏性哮喘, 非过敏性哮喘, ILCs

哮喘是一种受多因素影响的由多种免疫细胞参与的慢性炎症性疾病, 是世界上最常见的疾病之一, 该疾病多在夜间和凌晨发作, 病人常出现咳嗽以及喘息等症状, 严重时导致呼吸困难休克甚至死亡^[1]。据统计, 目前全世界哮喘患者约有3亿多人^[2], 随着社会的发展, 该疾病发病率明显升高, 死亡率也呈上升趋势。中国3000万哮喘患者中, 儿童发病率高于成人, 成人发病率约为1/12, 儿童发病率约为1/10^[3]。由于哮喘发病因素的复杂性, 哮喘病人个体差异性, 哮喘治疗很困难, 目前治疗哮喘常用药物为糖皮质激素和类固醇激素, 该类药物仅对过敏性哮喘治疗效果较好, 对其他类型以及混合型哮喘病人治疗效果不佳。因此, 控制哮喘

疾病的发生发展, 寻找更为有效的缓解或治疗哮喘的靶点药物尤为关键。据报道, 先天性免疫细胞和适应性免疫细胞在预防不同类型的哮喘中具有重要功能。

近年来, ILCs作为新的细胞亚群, 自发现以来引起了广泛关注^[4]。ILCs(innate lymphocytes)是一种既具有固有免疫细胞特性又具有适应性免疫细胞特性的细胞, 故命名为固有淋巴细胞。它虽然缺乏抗原特异性T细胞受体(T cell receptor, TCR)和B细胞受体(B cell receptor, BCR), 但能快速感应微环境, 接受刺激, 迅速活化, 分泌细胞因子, 调节炎症反应以及组织损伤修复, 并参与启动适应性免疫应答^[5]。ILCs广泛存分布于全身的淋巴组织和非淋巴组织, 尤其是黏膜部位较丰

引用格式: 闫成花, 况文东, 靳亮, 等. ILCs在哮喘疾病中作用的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 359–366

Yan C H, Kuang W D, Jin L, et al. Research progress on the role of ILCs in asthma (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 359–366, doi: [10.1360/SSV-2021-0328](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0328)

富. 根据表面分子、转录因子和细胞受体等不同, 可将ILCs主要分为三大类: I型ILCs(group 1 innate lymphoid cells, ILC1), II型ILCs(group 2 innate lymphoid cells, ILC2)和III型ILCs(group 3 innate lymphoid cells, ILC3). 大量研究表明, ILCs在哮喘疾病的发生发展中具有重要作用, 尤其是ILC2, 该细胞通过表面受体接受细胞因子白细胞介素-33(interleukin-33, IL-33)、白细胞介素-25(interleukin-25, IL-25)、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)刺激, 迅速活化增殖并产生大量II型细胞因子, 主要是白细胞介素-5(interleukin-5, IL-5)和白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13). IL-5和IL-13通过调节气道炎症反应在哮喘发病中起重要作用, 其中IL-13通过调节杯状细胞分泌黏液, 引起气道高反应性, IL-5促进嗜酸性粒细胞浸润, 引起气道炎症^[6,7]. 本文主要关注ILCs对哮喘疾病的影响, 并讨论ILCs在人类哮喘疾病治疗干预中的潜在靶向性, 提出ILCs治疗哮喘的可能策略.

1 哮喘分类

哮喘是一种受多因素影响由多种细胞参与的异质性疾病, 主要分为Th2型哮喘与非Th2型哮喘. 21世纪之前, 人们认为哮喘是一种由过敏原诱导, Th2细胞介导, 以嗜酸性粒细胞浸润为主, 血清中免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)含量升高的气道炎症性疾病, 即现在所熟知的Th2型哮喘. 皮质类固醇治疗该种哮喘效果较好. 非Th2型哮喘主要由空气污染、肥胖等因素引起, 仅有少量嗜酸性粒细胞浸润, 无IgE反应及Th2细胞的参与^[8]. 根据疾病的发病机制、临床特征和生理特征, 每种类型可进一步细分为若干亚型. 根据发病年龄, Th2型哮喘分为早发过敏性哮喘、晚发过敏性哮喘. 有研究发现, 早发过敏性哮喘病人的痰液和血液中嗜酸性粒细胞数量少于晚发性哮喘, 症状一般轻于晚发过敏性哮喘^[9]. 非Th2型哮喘根据发病机制主要分为中性粒细胞性哮喘和肥胖相关的哮喘. 中性粒细胞性哮喘患者的典型特征是痰中有大量的嗜中性粒细胞, 占痰细胞的40%~76%^[10,11]. 2019年研究发现, 儿童肥胖容易引发哮喘, 肥胖儿童患哮喘的风险增加40%, 超重儿童患哮喘的风险增加20%^[12]. 个人饮食习惯、营养代谢以及肠道微生物等都可能是肥胖影响哮喘的因素^[13], 关于肥胖如何影响哮喘, 目前仍在研究.

2 ILCs分类

ILCs是一种由骨髓中的共同淋巴祖细胞(common lymphoid progenitor, CLP)发育而来的固有淋巴细胞, 除骨髓外, 胎儿的肝脏中也存在ILC祖细胞, 成熟的ILCs主要分布在组织中, 如气道、肠道、皮肤等黏膜部位, 通过细胞表面受体接受微环境中的信号刺激, 迅速活化并释放细胞因子以及其他介质, 快速调节免疫反应^[14]. ILCs具有固有免疫细胞的特征, 可以迅速被活化, 表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC), 递呈抗原, 活化下游适应性免疫细胞, 起到开关和放大器的作用; 又具有适应性免疫细胞的特性和功能, 但缺乏重组抗原特异性受体^[14,15]. 根据ILCs表面分子、转录因子以及功能等不同, 将其分为3个细胞亚群, group 1 ILCs(包括ILC1和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)), group 2 ILCs(ILC2)和group 3 ILCs(包括CCR6⁺ILC3和LTi(lymphoid tissue inducer, LTi)细胞), 其中ILC1, ILC2以及ILC3分别与辅助性T细胞1(T helper 1, Th1)、Th2、辅助性T细胞17(T helper 17, Th17)相似, 具有相似的功能以及细胞因子受体. 肠道中最新发现的调节性ILC亚群(regulatory subpopulation of ILCs, ILCreg), 与调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)相似, 通过分泌细胞因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10), 抑制ILC1和ILC3的活化, 通过分泌转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β), 维持自身增殖, 减轻肠道炎症, 发挥重要的保护作用^[16]. 但ILCreg不表达Treg细胞的特异性转录因子Foxp3. 固有淋巴细胞具有多重生物学作用, 不仅具有保护作用, 抵抗病原体入侵机体, 参与组织损伤修复, 维持黏膜组织稳态, 也具有促炎作用, 与多种疾病的发生发展密切相关^[17,18].

3 ILCs在哮喘中的功能

3.1 ILC1

ILC1类似于Th1细胞, 发育及功能受重要的转录因子T-bet调控, 在多种细胞因子, 如白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)、白细胞介素-15(interleukin-15, IL-15)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)刺激后活化, 主要通过产生 γ 干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α), 调节由

病毒感染以及肿瘤细胞引起的免疫反应。由于ILC1与NK细胞都产生效应细胞因子IFN- γ , 表达转录因子T-bet, 因此将ILC1与NK细胞统一划归为I型ILCs。但ILC1与NK细胞在发育与功能方面又有所不同, NK细胞主要由NK细胞前体细胞(natural killer cell progenitor, NKP)发育而来, 而ILC1则由ILC1细胞前体(group 1 innate lymphoid cell progenitor, ILC1P)发育而来。最近的研究发现, ILC1P也可以发育为NK细胞^[19,20]。NK细胞主要通过分泌穿孔素、颗粒酶等杀伤性效应分子, 杀伤被病毒感染的细胞以及肿瘤细胞, 被称为细胞毒性的自然杀伤细胞^[21]。ILC1在接触病原体后迅速活化, 数量迅速增加, 主要通过分泌大量细胞因子IFN- γ 以抵抗并清除病原体, 在多种慢性炎症性疾病, 如慢性阻塞性肺疾病、克罗恩病中具有重要调节功能^[22,23]。研究发现, NK细胞和ILC1在小鼠肺部炎症中均具有重要功能, 通过分泌IFN- γ 抑制ILC2细胞的增殖及II型细胞因子产生, 抑制炎症^[24]。关于ILC1能否调控哮喘疾病的发生发展尚需进一步研究。

3.2 ILC2

ILC2于2010年被三位科学家发现, 并分别命名为“natural helper cells”^[25]、“nuocytes细胞”^[26]、“Th2细胞”^[27], 这三种细胞具有共同的特点, 即发育活化都受到转录因子GATA3的调控, 活化后分泌II型细胞因子IL-5和IL-13, 在抗蠕虫感染中具有重要作用, 后来这三种细胞被统称为ILC2。CLP逐级发育分化为成熟的ILC2, ILC2成熟后广泛分布于多种组织, 如皮肤、肠、肺、肝脏等。Th2重要的转录因子GATA3对ILC2的分化发育以及功能的发挥至关重要, 研究证实, GATA3缺失, CLP不能发育为成熟的ILC2^[28,29]。后期大量研究发现, 除GATA3外, ILC2的发育和功能也受转录因子, 如TCF1, ROR α , BCL11b等影响, ILC2发育成熟后主要表达表面分子ST2(IL-33R), CD127, IL-17BR以及CD90等, 接受外界刺激, 快速分泌效应分子, 参与流感病毒感染后的组织修复、过敏性哮喘等多种炎症性疾病^[30]。在过敏性哮喘疾病中, 上皮细胞作为机体的第一道防御屏障, 首先感知过敏原等外界刺激信号, 并分泌大量IL-25, IL-33, TSLP, 这些细胞因子通过ILC2细胞表面的受体, 如IL-33R, IL-17BR以及TSLPR, 迅速激活ILC2细胞。ILC2细胞活化后一方面迅速增殖产生大量细胞因子IL-5, IL-13, 调节肺部炎

症性细胞的浸润以及杯状细胞分泌黏液。另一方面, 递呈抗原给Th2细胞, 启动适应性免疫应答, 进一步促进气道炎症反应^[31]。

有研究发现, 具有酶活性的木瓜蛋白酶可以诱导T, B细胞缺陷的Rag1^{-/-}小鼠产生大量嗜酸性粒细胞以及调节杯状细胞分泌黏液, 促进气道高反应, 却不能诱导T, B细胞以及ILC2同时缺陷的Rag1^{-/-} IL-2rg^{-/-}小鼠产生肺部炎症, 表明ILC2在蛋白酶诱导的哮喘模型中具有不可替代的作用^[6]。进一步研究发现, 在IL-33诱导小鼠肺部炎症的模型中, ILC2表面共刺激分子ICOS缺失后, ILC2的增殖受到抑制, 细胞因子的产生明显减弱, 气道炎症明显减轻, 表明ILC2在IL-33诱导小鼠肺部炎症的模型中同样具有重要作用^[32,33]。此外, 用木瓜蛋白酶处理后, 野生型小鼠以及缺乏白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)的小鼠, 均可表现正常的Th2免疫应答, 而缺乏IL-13的小鼠Th2免疫应答明显减弱。进一步分析发现ILC2来源的IL-13可作用于树突状细胞(dendritic cells, DCs)表面IL-13受体, 促进CD11b⁺ cDCs迁移到淋巴结, 活化naive T cells分化为Th2细胞, 也可以促进IRF4⁺CD11b⁺ DCs产生趋化因子(C-C基序)配体CCL17, 招募更多的Th2细胞。该实验表明, ILC2来源的IL-13对于DC细胞的活化, 迁移以及Th2细胞的分化具有重要调节作用^[34,35]。ILC2在肺部炎症中的功能也会受环境中代谢产物的影响, 有研究揭示厌氧菌发酵膳食纤维产生的丁酸盐可通过调节ILC2细胞中组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)信号通路, 影响转录因子GATA3表达, 从而抑制ILC2细胞功能, 对肺部炎症具有保护作用^[36]。

临床研究发现, 接触过敏原24 h后, 轻度哮喘患者痰液中ILC2明显增加^[37]。与轻度哮喘患者相比, 重症哮喘患者痰液和血液中产生细胞因子IL-5和IL-13的ILC2数量显著增加^[38]。与健康人相比, 哮喘患者血中ILC2明显增加, 而且嗜酸性粒细胞哮喘患者血液中ILC2水平显著高于非嗜酸性粒细胞哮喘患者^[39]。提示ILC2细胞与哮喘疾病密切相关。随着研究深入, 发现与健康人相比, 哮喘患者的ILC2分泌II型细胞因子、表达相关转录因子和信号转导分子明显增加^[40]。哮喘患者的ILC2通过上调血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)表达, 促进嗜酸性粒细胞浸润, 杯状细胞分泌黏液以及DC细胞活化, 促进气道高反应性^[41]。慢性哮喘患者气道IL-33与

ILC2显著增加, ILC2通过产生细胞因子IL-13促进上皮细胞分泌IL-33, IL-33又可以通过ILC2细胞表面受体作用于ILC2细胞, 促进其继续活化增殖, 产生更多的IL-13, 引发持续的肺部炎症^[42]。研究发现, 哮喘患者痰液中ILC2数量较健康人明显增加, ILC2s作用于M2巨噬细胞, 促进其增殖极化, 增强气道炎症反应^[43]。哮喘患者接触过敏原后, 气道中IL-25显著增加, 可以迅速活化ILC2细胞, 促进疾病的发展。TSLP也是促进ILC2细胞活化的重要细胞因子, 在哮喘患者的气道中TSLP表达明显升高, 且TSLP表达越高, 疾病越严重。目前临床上常采用糖皮质激素等激素类药物治疗哮喘, 该类药可以缓解大多数病人的病情, 但对少数病人无效。研究发现, 糖皮质激素可以有效抑制Th2细胞功能, 但却不能有效抑制TSLP活化的ILC2细胞功能^[44]。另有研究发现, 对糖皮质激素治疗后效果差的患者, 外周血中IL-13⁺ ILC2的水平显著升高^[45]。有些糖皮质激素治疗效果差的哮喘患者, 服用的大剂量糖皮质激素仅抑制Th2细胞功能, 但ILC2细胞功能不受影响, 仍可产生大量II型细胞因子发挥促炎功能, 提示ILC2可能是一些哮喘病人对糖皮质激素应答不敏感的重要因素^[38], 关于其生物学机制有待进一步研究。

综上, ILC2细胞主要由以上3种细胞因子IL-25, IL-33, TSLP活化, 且活化后的ILC2细胞分泌哮喘相关的炎症因子IL-5和IL-13, 促进炎症性细胞浸润和气道高反应, 同时可以直接或间接通过DC细胞进一步活化Th2细胞, 因此ILC2细胞在过敏性哮喘疾病中发挥非常重要的功能。在哮喘疾病的治疗中, 尤其是糖皮质激素治疗无效的病人中可以将ILC2细胞作为新的潜在治疗靶点。

3.3 ILC3

ILC3细胞发育和功能受转录因子ROR γ t调控, 主要产生细胞因子白细胞介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)和白细胞介素-22(interleukin-22, IL-22)。

CCR6⁻ ILC3: 该类ILC3主要根据细胞表面是否表达自然细胞毒性受体, 分为小鼠的NKP46⁺ ILC3和NKP46⁻ ILC3, 人的NKP44⁺ ILC3和NKP44⁻ ILC3^[5]。ILC3与Th17、辅助性T细胞22(T helper 22, Th22)细胞非常相似, 发育和功能受重要的转录因子ROR γ t和芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)调控, 发育成熟的ILC3在白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和

白细胞介素-23(interleukin-23, IL-23)刺激下活化, 活化后的ILC3主要分泌IL-17A和IL-22等细胞因子, 在感染性疾病中发挥关键作用。此外, ILC3也可调节肠道菌群, 维持肠道黏膜稳态^[46,47]。ILC3广泛分布于全身器官组织, 如肺、肝、肠、脾、皮肤和次级淋巴组织, 在黏膜免疫中具有重要功能^[48]。据报道, ILC3与哮喘尤其是非Th2型哮喘的发生发展有关。高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导AHR模型, 该模型很好地模拟了人类肥胖相关的非Th2型哮喘, 研究发现, IL-17A在该肥胖型小鼠哮喘模型中明显增加, 而IL-17缺陷的肥胖小鼠则不能诱导哮喘, 说明IL-17A是肥胖型小鼠诱发哮喘的关键。通过进一步实验发现, ILC3非Th17是产生IL-17A的主要细胞, 过继转移IL-17A⁺ ILC3s可在缺乏适应性免疫的受体小鼠中诱导AHR。肥胖型小鼠ILC3细胞经IL-1 β 激活后, 大量分泌IL-17A促进小鼠哮喘的发生^[49]。此外, ILC3特征性基因在成人重症哮喘患者的痰液、组织中表达升高^[50]。用尘螨提取物HDM处理小鼠, 诱导哮喘模型, 发现与瘦小鼠相比, 肥胖小鼠肺组织IL17⁺ ILC3的细胞数量明显增加, 如果用抗CD90的抗体敲除ILCs, 小鼠的过敏性气道炎症明显减轻, 说明ILC3可能是肥胖型小鼠易发哮喘的重要元素^[51]。有临床研究发现, 与非超重组相比, 超重哮喘儿童外周血的ILC3比例显著升高, IL-17A和IL-22 mRNA表达上调^[52]。以上研究均表明, ILC3主要通过产生细胞因子参与调节哮喘疾病的发生发展。

LTi: 除CCR6⁻ ILC3外, ILC3细胞亚群还包括LTi细胞, 该细胞是20世纪90年代研究发现的, 在早期胚胎发育的小鼠淋巴结中存在的特殊细胞亚群^[53]。小鼠的LTi主要表达c-Kit, CCR6, CD4等表面分子, 但缺乏自然细胞毒性受体(natural cytotoxicity receptor, NCR)。LTi细胞与ILC3细胞均在ROR γ t的调控下发育成熟, 活化后分泌细胞因子IL-22和IL-17A, 参与维持黏膜稳态^[54]。PLZF是一种重要的转录因子, 在多种细胞发育中发挥重要功能。最近研究发现, CCR6⁻ ILC3细胞发育需要转录因子PLZF, 在PLZF的调控下, 由ILC前体细胞(innate lymphoid cell progenitor, ILCP)发育而来, LTi则由不表达PLZF的前体细胞(lymphoid tissue inducer cell progenitor, LTiP)发育而来^[55]。ILC3细胞主要在黏膜部位发挥作用, 而LTi细胞主要参与淋巴器官形成。在胚胎发育过程中, LTi可以在趋化因子受体作用下迁移到外周次级淋巴组织, 参与其形成。机体出生

1~2周后, LT α 通过与肠道基质细胞相互作用, 参与肠道隐窝小体形成^[56,57]. 此外, LT α 也可以通过与T, B细胞相互作用, 参与适应性免疫应答^[58]. 截至目前, 尚无关于LT α 与哮喘疾病关系的相关报道.

3.4 IL Creg

IL Creg 是新近发现的一种ILC亚群, 该类细胞表达CD127, CD25, Sca-1等ILC特征性基因, 但不表达转录因子T-bet, GATA3, ROR γ t以及Foxp3, 会表达特异性转录因子Id3和Sox4, 因此不同于已发现的ILCs和Treg. IL Creg 直接由共同辅助先天性淋巴祖细胞(common helper innate lymphoid progenitors, CHILP)在转录因子ID3的调控下发育而来. 该细胞主要通过分泌细胞因子IL-10和TGF- β 发挥负向免疫调节作用, TGF- β 1可维持IL Creg 自身的存活和增殖, IL-10则可抑制ILC1和ILC3活化, 进而抑制由这两种细胞参与的肠道炎症反应, 对肠道起到保护作用^[16]. 同年, Seehus等人^[59]研究发现了肺组织中的一群特殊的ILC2细胞, 该细胞可以产生IL-10, 故命名为ILC2 $_{10}$, 该细胞也不表达Foxp3, 表达Thy1.1, 在肺部炎症的发生发展中发挥重要作用.

4 展望

综上所述, 由于哮喘发病受多因素影响, 因此关于其发病机制, 目前尚不十分清楚. ILCs作为一种新的固有淋巴细胞, 自发现以来, 已被报道在多种疾病中具有重要功能, 尤其是炎症性疾病, 对这些特定细胞亚群的研究已经为免疫相关疾病的发展带来了新的见解, 如

哮喘通常被广泛认为是一种Th2细胞介导的疾病. 然而, 在过去几年中, 随着ILCs不同亚群的发现, 众多研究表明, ILCs是效应细胞因子IL-5, IL-13和IL-17的重要来源, 可直接促进不同类型哮喘的发展. 此外, ILCs还可影响其他免疫细胞在哮喘中的功能, 例如, ILCs可通过调节树突状细胞促进T细胞活化, 也可直接活化T细胞. 因此, 深入研究ILCs影响哮喘发病的作用机制, 有助于确定该疾病新的预防和治疗靶标, ILCs的发现为研究哮喘的发病机制及治疗提供了新的思路.

经过十余年研究, 科学家对ILCs与哮喘发病的关系有了更深入的理解. 一些研究表明, ILC2主要参与以嗜酸性粒细胞浸润为主的过敏性哮喘的发病, ILC1/ILC3则介导非过敏性哮喘的发病, ILCs与哮喘的发生和发展密切相关, 但由于研究技术和研究材料的限制, ILCs对某些类型哮喘影响的详细机制仍不清楚或存在争议, 如ILC1和IL Creg 在哮喘中的作用尚不明确, 还需深入研究. ILCs各种亚型在哮喘发病中的相互调节以及亚型转化还有待进一步探索. 由于ILCs与T细胞存在很多相似之处, 如发育及功能受相同的转录因子调控、活化后分泌相同的细胞因子以及在多种疾病中发挥相似的功能等, 而且尚未发现ILCs特异性的标志等, 导致目前哮喘治疗策略缺乏特异性, 有些病人药物治疗效果差. 因此, 研究ILCs调控哮喘疾病的发病机制, 寻找ILCs特异性的标志, 有望治疗目前药物难以缓解的哮喘疾病. 此外, 关于ILCs在哮喘中的作用的大多数结论都是从小鼠实验中得出的, 只有少数研究是在人类身上进行的. 因此, 在ILCs被视为治疗哮喘的靶点之前, 需要对人类进行更精确的研究.

参考文献

- Gauthier M, Ray A, Wenzel S E. Evolving concepts of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192: 660–668
- Beasley R, Hancox R J. Reducing the burden of asthma: time to set research and clinical priorities. *Lancet Respir Med*, 2020, 8: 943–944
- Papi A, Brightling C, Pedersen S E, et al. Asthma. *Lancet*, 2018, 391: 783–800
- Kansler E R, Li M O. Innate lymphocytes—lineage, localization and timing of differentiation. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16: 627–633
- Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell*, 2018, 174: 1054–1066
- Halim T Y F, Krauss R H, Sun A C, et al. Lung natural helper cells are a critical source of Th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation. *Immunity*, 2012, 36: 451–463
- Akdis C A, Arkwright P D, Brüggemann M C, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*, 2020, 75: 1582–1605
- Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2: 645–648; quiz 649
- van Veen I H, Ten Brinke A, Gauw S A, et al. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124: 615–617.e2

- 10 Chung K F. Neutrophilic asthma: a distinct target for treatment? *Lancet Respir Med*, 2016, 4: 765–767
- 11 Huang C, Li F, Wang J, et al. Innate-like lymphocytes and innate lymphoid cells in asthma. *Clin Rev Allerg Immunol*, 2020, 59: 359–370
- 12 Deng X, Ma J, Yuan Y, et al. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: an updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes*, 2019, 14: e12532
- 13 Peters U, Dixon A E, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141: 1169–1179
- 14 Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature*, 2015, 517: 293–301
- 15 Eberl G, Colonna M, Di Santo J P, et al. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology. *Science*, 2015, 348: aaa6566
- 16 Wang S, Xia P, Chen Y, et al. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation. *Cell*, 2017, 171: 201–216.e18
- 17 Ebbo M, Crinier A, Vély F, et al. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 665–678
- 18 Panda S K, Colonna M. Innate lymphoid cells in mucosal immunity. *Front Immunol*, 2019, 10: 861
- 19 Walker J A, Clark P A, Crisp A, et al. Polychromic reporter mice reveal unappreciated innate lymphoid cell progenitor heterogeneity and elusive ILC3 progenitors in bone marrow. *Immunity*, 2019, 51: 104–118.e7
- 20 Xu W, Cherrier D E, Chea S, et al. An Id2RFP-reporter mouse redefines innate lymphoid cell precursor potentials. *Immunity*, 2019, 50: 1054–1068.e3
- 21 Stokic-Trtica V, Diefenbach A, Klose C S N. NK cell development in times of innate lymphoid cell diversity. *Front Immunol*, 2020, 11: 813
- 22 Spits H, Bernink J H, Lanier L. NK cells and type 1 innate lymphoid cells: partners in host defense. *Nat Immunol*, 2016, 17: 758–764
- 23 Nabekura T, Shibuya A. Type 1 innate lymphoid cells: soldiers at the front line of immunity. *Biomed J*, 2021, 44: 115–122
- 24 Moro K, Kabata H, Tanabe M, et al. Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. *Nat Immunol*, 2016, 17: 76–86
- 25 Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of T_H2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit⁺Sca-1⁺ lymphoid cells. *Nature*, 2010, 463: 540–544
- 26 Neill D R, Wong S H, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*, 2010, 464: 1367–1370
- 27 Price A E, Liang H E, Sullivan B M, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 11489–11494
- 28 Mjösberg J, Bernink J, Golebski K, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity*, 2012, 37: 649–659
- 29 Kasal D N, Liang Z, Hollinger M K, et al. A *Gata3* enhancer necessary for ILC2 development and function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2106311118
- 30 Kabata H, Moro K, Koyasu S. The group 2 innate lymphoid cell (ILC2) regulatory network and its underlying mechanisms. *Immunol Rev*, 2018, 286: 37–52
- 31 Boonpiyathad T, Sözen Z C, Satitsuksanoa P, et al. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol*, 2019, 46: 101333
- 32 Maazi H, Patel N, Sankaranarayanan I, et al. ICOS:ICOS-ligand interaction is required for type 2 innate lymphoid cell function, homeostasis, and induction of airway hyperreactivity. *Immunity*, 2015, 42: 538–551
- 33 Paclik D, Stehle C, Lahmann A, et al. ICOS regulates the pool of group 2 innate lymphoid cells under homeostatic and inflammatory conditions in mice. *Eur J Immunol*, 2015, 45: 2766–2772
- 34 Halim T Y F, Hwang Y Y, Scanlon S T, et al. Group 2 innate lymphoid cells license dendritic cells to potentiate memory TH2 cell responses. *Nat Immunol*, 2016, 17: 57–64
- 35 Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev*, 2017, 278: 162–172
- 36 Thio C L P, Chi P Y, Lai A C Y, et al. Regulation of type 2 innate lymphoid cell-dependent airway hyperreactivity by butyrate. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142: 1867–1883.e12
- 37 Chen R, Smith S G, Salter B, et al. Allergen-induced increases in sputum levels of group 2 innate lymphoid cells in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196: 700–712
- 38 Smith S G, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137: 75–86.e8
- 39 Liu T, Wu J, Zhao J, et al. Type 2 innate lymphoid cells: A novel biomarker of eosinophilic airway inflammation in patients with mild to

- moderate asthma. *Respir Med*, 2015, 109: 1391–1396
- 40 Lombardi V, Beuraud C, Neukirch C, et al. Circulating innate lymphoid cells are differentially regulated in allergic and nonallergic subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138: 305–308
 - 41 Shen X, Pasha M A, Hidde K, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote airway hyperresponsiveness through production of VEGFA. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141: 1929–1931.e4
 - 42 Christianson C A, Goplen N P, Zafar I, et al. Persistence of asthma requires multiple feedback circuits involving type 2 innate lymphoid cells and IL-33. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136: 59–68.e14
 - 43 Kim J, Chang Y, Bae B, et al. Innate immune crosstalk in asthmatic airways: Innate lymphoid cells coordinate polarization of lung macrophages. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143: 1769–1782.e11
 - 44 Liu S, Verma M, Michalec L, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: the role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141: 257–268.e6
 - 45 Jia Y, Fang X, Zhu X, et al. IL-13⁺ type 2 innate lymphoid cells correlate with asthma control status and treatment response. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55: 675–683
 - 46 Pearson C, Thornton E E, McKenzie B, et al. ILC3 GM-CSF production and mobilisation orchestrate acute intestinal inflammation. *eLife*, 2016, 5: e10066
 - 47 Ghaedi M, Takei F. Innate lymphoid cell development. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147: 1549–1560
 - 48 Kim J, Ryu S, Kim H Y. Innate lymphoid cells in tissue homeostasis and disease pathogenesis. *Mol Cells*, 2021, 44: 301–309
 - 49 Kim H Y, Lee H J, Chang Y J, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med*, 2014, 20: 54–61
 - 50 Hekking P P, Loza M J, Pavlidis S, et al. Pathway discovery using transcriptomic profiles in adult-onset severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141: 1280–1290
 - 51 Everaere L, Ait-Yahia S, Molendi-Coste O, et al. Innate lymphoid cells contribute to allergic airway disease exacerbation by obesity. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138: 1309–1318.e11
 - 52 Wu Y, Yue J, Wu J, et al. Obesity may provide Pro-ILC3 development inflammatory environment in asthmatic children. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 1–9
 - 53 Mebius R E, Rennert P, Weissman I L. Developing lymph nodes collect CD4⁺ CD3⁺ LTβ⁺ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. *Immunity*, 1997, 7: 493–504
 - 54 Shi Z, Ohno H, Satoh-Takayama N. Dietary derived micronutrients modulate immune responses through innate lymphoid cells. *Front Immunol*, 2021, 12: 670632
 - 55 Zhong C, Zheng M, Cui K, et al. Differential expression of the transcription factor GATA3 specifies lineage and functions of innate lymphoid cells. *Immunity*, 2020, 52: 83–95.e4
 - 56 van de Pavert S A, Mebius R E. New insights into the development of lymphoid tissues. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10: 664–674
 - 57 Melo-Gonzalez F, Hepworth M R. Functional and phenotypic heterogeneity of group 3 innate lymphoid cells. *Immunology*, 2017, 150: 265–275
 - 58 Hepworth M R, Sonnenberg G F. Regulation of the adaptive immune system by innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27: 75–82
 - 59 Seehus C R, Kadavallore A, Torre B, et al. Alternative activation generates IL-10 producing type 2 innate lymphoid cells. *Nat Commun*, 2017, 8: 1900

Research progress on the role of ILCs in asthma

YAN ChengHua¹, KUANG WenDong², JIN Liang² & MA GuangQiang¹

1 Center for Translational Medicine/College of Life Sciences, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2 Institute of Microbiology, Jiangxi Academy of Sciences, Nanchang 330029, China

Asthma is an inflammatory disease of the airway that is prone to recurring episodes. Patients have clinical symptoms such as airway hyperresponsiveness (AHR), airway remodeling, increased mucus secretion, and airflow limitation. The incidence of asthma is affected by many factors such as genetic factors and environmental factors. Asthma is mainly divided into allergic asthma and non-allergic asthma. T helper 2 (Th2) cells have long been considered to play a key role in regulating the adaptive immune response in airway inflammation. Allergic asthma is also known as Th2 asthma. With the discovery of non Th2 asthma and innate lymphocytes (ILCs), the function of ILCs in asthma has gradually become the research focus. Recent research demonstrates that ILC2s represent a crucial source of cytokines and could regulate the adaptive immune response in both allergic asthma and non-allergic asthma. In this review, we summarize the latest advances in the function of ILCs in asthma.

allergic asthma, non-allergic asthma, ILCs

doi: [10.1360/SSV-2021-0328](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0328)