

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.11.1279

• 综述 •

固有淋巴细胞 3 群与肠道菌群的相互作用研究进展

马佳怡, 胡良峰*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院消化内科, 上海 200433

[摘要] 近年来, 肠道菌群的宏基因组、代谢组学的研究进展迅速, 但与肠道免疫细胞的相互作用尚不十分清楚。固有淋巴细胞 3 群(ILC3)是一类富集于肠黏膜的固有免疫细胞, 是抵御肠道微生物感染的重要防线。一方面, 肠道菌群及其代谢产物直接或间接地影响 ILC3 的发育、增殖及功能, 在不同的微生物信号的作用下, ILC3 表型可以发生转变, 其作用亦具有两面性; 另一方面, ILC3 维护了肠道菌群的共生平衡, 并调节了其他免疫细胞对共生菌的反应。本文就 ILC3 与肠道菌群相互作用的研究进展进行综述。

[关键词] 固有淋巴细胞 3 群; 肠道菌群; 胃肠道微生物组; 肠道疾病; 免疫细胞

[中图分类号] R 574

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2021)11-1279-05

Interaction between group 3 innate lymphoid cells and intestinal flora: research progress

MA Jia-yi, HU Liang-hao*

Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] In recent years, the research on metagenomics and metabonomics of intestinal flora has progressed rapidly, but the interaction with intestinal immune cells remains unclear. Group 3 innate lymphoid cells (ILC3) are a population of innate immune cells enriched in the intestinal mucosa, which is an important defense against intestinal microbial infection. On the one side, intestinal flora and its metabolites can directly or indirectly affect the development, proliferation and function of ILC3, and ILC3 may transform into different phenotypes and play a double-edged-sword role according to different microbial signals; on the other side, ILC3 can maintain the balance of resident microbiota and regulate responses of other immune cells to intestinal commensal bacteria. This article reviews the interaction between ILC3 and intestinal flora.

[Key words] group 3 innate lymphoid cells; intestinal flora; gastrointestinal microbiome; intestinal disease; immune cells

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(11): 1279-1283]

广义的肠道微生物由超过 1 000 多种的物种组成, 包括细菌、病毒、真菌、古细菌和原生生物等^[1]。在健康状态下, 细菌占据了肠道微生物的主导地位, 而非细菌微生物少量存在。在门水平, 厚壁菌门与拟杆菌门的相对丰度之和达到了 95%^[2]。食物、宿主和其他微生物的共同作用塑造了不同的肠道菌群^[3]。在疾病状态下, 各作用力下的平衡状态被打破, 表现出竞争优势的细菌占主导地位。某种菌群过度生长将导致总体多样性下降, 这与功能性胃肠病、炎症性肠病、结肠癌等多种肠道疾病的发生与进展相关^[4-6]。在众多影响因素中, 宿主因

素具有极大的异质性。宿主基因、抗菌肽及 IgA 分泌、黏液屏障及上皮屏障、代谢物及氧利用、免疫细胞均影响肠道菌群的组成^[3]。然而, 肠道菌群可以通过肠上皮细胞、潘氏细胞影响宿主营养物质利用和绒毛的血管网生成, 甚至调节机体的免疫细胞增殖和功能^[7-8]。固有淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC)是富集于机体黏膜免疫系统的固有免疫细胞, 在皮肤、肺组织及肠黏膜中扮演着重要的角色^[9], 可被炎症信号迅速激活并产生细胞因子, 是宿主对抗病原体入侵和感染的重要防线。自 2000 年被发现以来, ILC 即成为肠道免疫研究的新热

[收稿日期] 2021-03-24

[接受日期] 2021-08-26

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81700460)。Supported by National Natural Science Foundation of China for Young Scholars (81700460)。

[作者简介] 马佳怡, 博士, 主治医师。E-mail: 504043536@qq.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161335, E-mail: zxwht@163.com

点。根据发育所需的转录因子和分泌的细胞因子不同, ILC 细胞可分为 3 个亚群, 即 ILC1、ILC2、ILC3, 本文对在肠道固有层中富集的 ILC3 与肠道菌群的相互作用进行阐述。

1 ILC3 概述

ILC 细胞由 3 个主要特点定义: 缺乏重组活化基因 (recombination activating gene, Rag) 依赖的重排抗原受体, 缺乏髓样细胞和树突状细胞表型, 以及具备淋巴细胞样形态^[10]。ILC 与 T、B 淋巴细胞由共同淋巴样祖细胞 (common lymphoid progenitor, CLP) 分化而来, 在特定转录因子 DNA 结合抑制因子 2 (inhibitor of DNA binding 2, Id2)、核因子和白细胞介素 3 调控因子 (nuclear factor, interleukin 3 regulated factor, Nfil3)、GATA 结合因子 3 (GATA-binding factor 3, Gata3) 的调控下, CLP 失去了向 T、B 淋巴细胞的分化潜能, 而朝着 ILC 方向分化^[11]。ILC 的 3 个亚群 ILC1、ILC2、ILC3 分别镜像 Th1、Th2、Th17 细胞。ILC1 包含 NK 细胞, 表达转录因子 T 细胞表达的 T-box (T-box expressed in T cells, T-bet), 分泌 γ 干扰素和 TNF- α , 抵御细胞内细菌及原虫感染; ILC2 表达转录因子 Gata3, 分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13, 参与蠕虫感染及过敏反应; ILC3 的发育和功能依赖于转录因子维甲酸相关孤儿受体 γ t (retinoic acid-related orphan receptor γ t, ROR γ t) 和芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR), 分泌 IL-22、IL-17、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 和 TNF- α , 参与机体黏膜免疫反应。根据是否表达天然细胞毒性受体 (nature cytotoxicity triggering receptor, NCR), ILC3 可进一步分为 NCR⁺NKp44⁺ ILC3 (小鼠则为 NKp46)、NCR⁻NKp44⁻ ILC3 和淋巴样组织诱导细胞 (lymphoid tissue inducer cell, LTi)^[12-13]。与 T 淋巴细胞不同的是, ILC 不存在 Rag 基因依赖的重排抗原受体, 故缺乏特异性抗原识别功能, 往往通过接受上皮细胞和其他免疫细胞及肠道微生物的信号, 快速分泌细胞因子发挥相应效应。其中分泌 IL-22 是 ILC 最核心的功能。IL-22 的表达受到抗原提呈细胞所产生的 IL-23、IL-6、IL-1 β 的调控。肠道固有层树突状细胞识别细菌的鞭毛蛋白后将

产生 IL-23, 从而进一步促进 ILC3 产生 IL-22^[14]。IL-22 与结肠上皮细胞表面 IL-22 受体结合, 介导后者分泌再生基因蛋白 (regenerating gene protein, Reg) 家族抗菌肽 Reg III β 和 Reg III γ , 维护肠道抗感染免疫^[15]。IL-22 还可以促进肠上皮细胞产生黏液蛋白, 进一步维护肠上皮屏障的完整^[16]。在肠上皮细胞遭受细胞毒药物、放射辐照、移植物抗宿主反应等打击下, IL-22 通过作用于隐窝内富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5 (leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 5, Lgr5)⁺ 小肠干细胞的 IL-22 受体维持肠干细胞生长、介导上皮细胞增殖及组织修复、减轻肠道炎症反应^[17-18]。

2 ILC3 与肠道菌群的相互作用

2.1 ILC3 的发育和功能依赖肠道共生菌 LTi 细胞是最早发现的 ILC3, 负责胚胎及新生儿时期淋巴结和派尔集合淋巴结的发育, 可以说是最早接触肠道共生菌的免疫细胞。近年研究发现, LTi 细胞也表达模式识别受体 Toll 样受体 2, 并可通过 NF- κ B 信号通路表达 IL-22^[19]。这意味着 LTi 细胞或许可以直接感知革兰阳性菌的细胞壁组分, 但其生物学意义尚不十分清楚, 因为 LTi 细胞在无菌条件下仍然可以形成淋巴结、派尔集合淋巴结及孤立淋巴滤泡。NCR⁺ ILC3 的发育是否依赖于肠道共生菌还存在争议。有学者研究发现, 在无菌鼠和抗生素干预的小鼠中 NCR⁺ ILC3 的数量及其表达的 IL-22 减少^[11]。但也有学者在无菌鼠和抗生素干预的小鼠中发现 NCR⁺ ILC3 的数量并不会发生变化, 而在肠道菌群定植后 IL-22 表达减少, 提示肠道菌群对 NCR⁺ ILC3 功能有抑制作用; 当适应性免疫缺乏或肠上皮遭受炎症打击时这种抑制作用减弱, NCR⁺ ILC3 增多, 并产生更多的 IL-22^[20]。缺乏适应性免疫细胞 (T、B 淋巴细胞) 的 Rag^{-/-} 小鼠是研究固有免疫细胞的重要工具, 研究发现在 P-选择素糖蛋白配体 1 (P-selectin glycoprotein ligand 1, PSGL-1, 又简称 Selplg, 可招募淋巴细胞至炎症区域并在次级淋巴组织归巢中起重要作用) 缺陷的 Rag^{-/-} 小鼠中 ILC3 明显减少, 但这种作用并非 PSGL-1 缺陷所致。因为当 Selplg^{-/-} Rag^{-/-} 小鼠与 Rag^{-/-} 小鼠共居实现粪菌转移时, Rag^{-/-} 小鼠的 ILC3 也减少。应用广谱抗生素的 Selplg^{-/-} Rag^{-/-}

小鼠中 ILC3 数量可得到恢复。研究人员通过 16S rRNA 测序发现 *Selp1g*^{-/-} *Rag*^{-/-} 小鼠肠道内的螺杆菌属可抑制 ILC3 数量。进一步对野生型小鼠进行 *Selp1g*^{-/-} *Rag*^{-/-} 小鼠的粪菌移植发现, 野生型小鼠并未表现出 ILC3 数量减少。这提示螺杆菌属对 ILC3 细胞的抑制仅在免疫缺陷的小鼠中发生, ILC3 受到了适应性免疫的保护^[21]。因此, ILC3 受到肠道菌群的调节, 且这种调节作用会根据机体免疫状态及肠上皮环境的改变发生变化。

结肠菌群发酵未被消化的碳水化合物的主要代谢产物为短链脂肪酸 (包括乙酸、丙酸和丁酸), 短链脂肪酸不仅是机体的能源, 而且在宿主免疫系统的发育和功能中起着重要作用^[22]。短链脂肪酸的受体游离脂肪酸受体 2 (free fatty acid receptor 2, FFAR2) 在结肠 ILC3 表面高表达。研究发现, 醋酸盐通过 FFAR2 加速中性粒细胞募集至炎症部位促进炎性小体活化、IL-1 β 释放, 并促进 ILC3 表达 IL-1 受体, 使 IL-22 分泌增加, 从而协同中性粒细胞和 ILC3 增强宿主对艰难梭菌感染的固有免疫反应; ILC3 特异性敲除 *FFAR2* 的小鼠 (*FFAR2*^{*ΔRorc*}) CCR6⁺ ILC3 数量和 IL-22 产生均减少, 导致黏液蛋白和抗菌肽的产生也减少, 从而加重艰难梭菌肠炎; 反之, 喂饲短链脂肪酸或 FFAR2 激动剂后小鼠结肠 ILC3 和 IL-22 产生增加, 对艰难梭菌肠炎及葡聚糖硫酸钠肠炎小鼠具有保护作用^[23-24]。另有研究发现, 丁酸盐对 ILC3 及 IL-22 产生具有负向调节作用^[22]。由以上研究结果可见, 肠道菌群的代谢产物对 ILC3 的数量和功能起着促进或抑制的双向调节作用, 并且这种作用与短链脂肪酸的具体种类有关。

肠道菌群还可以利用肠道内的营养物质调节 ILC3 活性。AhR 是 ILC3 维持生存和功能的重要转录因子, 其配体可来源于环境污染物、食物、宿主细胞及微生物^[25]。如乳酸菌可以利用色氨酸的代谢衍生物吲哚-3-醛, 后者即为 AhR 配体, 使依赖 AhR 的 ILC3 发生 IL-22 转录, 产生的 IL-22 一方面维护丰富的微生物群落生存, 另一方面抵抗真菌如白念珠菌定植, 从而保护黏膜免受炎症侵害^[26]。肠道菌群的数量和结构随着时间的推移而发生变化, 这意味着 IL-22 的含量也在不断地调整。在 10¹³ 数量级的肠道共生菌及其庞大复杂的衍生物中筛选出调节 ILC 活性的特定物种或物质是一项重大

挑战。

2.2 肠道菌群可使 ILC3 的功能和表型发生转变 研究者在 *Rag*^{-/-} 小鼠中利用 ILC3 的调控因子 IL-23 对 ILC3 在肠道疾病中的作用展开研究。Buonocore 等^[27]发现肝螺杆菌可以诱导 IL-23 依赖的结肠炎, IL-23 作用于胸腺细胞分化抗原 1 (thymus cell antigen 1, Thy1)⁺ ILC3 使其下游的 IL-17 及 γ 干扰素引发固有免疫反应介导的肠道炎症; 当利用 Thy1⁺ 抗体特异性去除 ILC3 后, 肠黏膜组织中 IL-17、 γ 干扰素明显下降, 肠炎得到缓解。Castellanos 等^[28]发现, 黏附于克罗恩病患者肠黏膜的侵袭性大肠杆菌, 将诱导固有层 C-X3-C 基序趋化因子受体 1 (C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1)⁺ 单核巨噬细胞表达肿瘤坏死因子样配体 1A (tumor necrosis factor-like ligand 1A, TL1A), 后者促使 ILC3 产生 IL-22, 在急性炎症期起黏膜修复作用。以上研究结果表明, 肠道菌群诱导 ILC3 在肠道疾病中的作用具有两面性。

在正常稳态, NKp44⁺ ILC3 约占人小肠和结肠淋巴细胞的 5%^[9]。在克罗恩病和溃疡性结肠炎患者的肠道中, 炎症部位 NKp44⁺ ILC3 数量减少, 且与疾病活动度相关; 而在非炎症部位 NKp44⁺ ILC3 数量则与健康对照无明显差异, 提示 ILC3 在炎症性肠病中可能起到保护作用; 相应地, 克罗恩病患者肠道炎症部位中 IL-22 的表达较非炎症部位减少^[29]。然而保护性的 NKp44⁺ ILC3 减少是以表达致病性 γ 干扰素的 ILC1 增加为代价的。这种 ILC 组成的变化受到微生物信号诱导产生的 IL-12 调控。在肠道微生物的作用下, 抗原提呈细胞分泌 IL-12, 使 ILC3 的 ROR γ t 表达丢失、T-bet 表达增加, 从而发生 ILC3 向 ILC1 的转化。ILC3 的异质性和可塑性、用于识别 ILC3 的不同门控策略及所使用的小鼠模型的多样性, 一定程度上造成了对 ILC3 认识的混乱, 但无论如何, ILC3 在肠道疾病中的作用不可一概而论。期待未来更多的基础研究带来对 ILC3 更全面的理解。

2.3 ILC3 与其他免疫性细胞及肠道菌群的相互作用 随着对 ILC3 认识的深入, *Rag*^{-/-} 小鼠逐渐不能满足研究需要。在非免疫缺陷的个体中, T 淋巴细胞、单个核细胞的数量远远大于 ILC3。在此基础上, 研究人员对 ILC3 与适应性免疫细胞、

髓系细胞的相互作用展开了研究。与维甲酸相关孤儿受体 γ (retinoic acid-related orphan receptor γ , *Rorc*)^{+/+}小鼠相比, *Rorc*^{-/-}小鼠外周血中Ki-67⁺CD4⁺T细胞增殖和效应/记忆CD44^{high}CD62^{low}CD4⁺T细胞的数量显著增加, 共生菌特异性血清IgG水平升高, 而应用抗生素的*Rorc*^{-/-}小鼠上述表现均逆转^[30]。去除ILC3或阻断IL-22将导致共生菌逃离肠道中原本限定的定植位置, 扩散至肝脏及脾脏引起系统性炎症^[31]。这提示ILC3可以控制肠道菌群的定植和过度生长, ILC3缺乏将打破肠道菌群的共生平衡, 同时导致共生菌对T细胞的激活。有研究利用*IL-22*^{-/-}小鼠、*IL-17A*^{-/-}及主要组织相容性复合体II (major histocompatibility complex class II, *MHC* II)^{-/-}小鼠发现ILC3的这一作用与其效应分子IL-22、IL-17A无关, 而是依赖于ILC3表面的MHC II分子^[32]。这表明在缺乏共刺激分子条件下, ILC3虽具有抗原提呈能力但无法刺激T细胞增殖, 从而限制了T细胞的功能。这一研究结果提示在一些因适应性免疫细胞对共生菌过度反应导致的疾病中ILC3起到了负性调节作用, 这与炎症性肠病患者中MHC II⁺ILC3减少的现象一致。GM-CSF是维持肠道树突状细胞、巨噬细胞、Treg细胞功能和数量的重要细胞因子。研究人员利用*Rorc*^{-/-}小鼠发现ROR γ t⁺ILC3是肠道GM-CSF的主要来源。巨噬细胞感受到微生物信号后产生IL-1 β , 从而促进ILC3产生GM-CSF, 在应用广谱抗生素的小鼠中GM-CSF的含量明显减少, 进一步导致树突状细胞及Treg细胞的增殖和功能受限^[33]。因此, ILC3可以调节其他免疫细胞对共生菌的反应, 共生菌也可以通过ILC3维持其他肠道免疫细胞的功能。

3 小结

ILC3尽管仅占据肠道淋巴细胞中非常小的比例, 但它在肠道疾病的发展中却起到了举重若轻的作用。ILC3与肠道微生物、肠道免疫细胞有着复杂的相互调控关系, 如何与这些“邻居”共同维持肠道环境的平衡、确保在稳态及炎症条件下按需产生相应的细胞因子是肠道免疫性疾病中的重要研究课题。过去, 环境差异及饮食多样性、巨大的个体基因型和健康状态差异是肠道菌群研究的障碍。如今, 高通量测序和生物信息学工具及在无菌小鼠中

进行的功能性动物实验极大地促进了人们对肠道菌群的了解^[34], ILC3与肠道菌群的相互作用也将得到更新、更全面的认识。

参考文献

- [1] ZOETENDAL E G, VAUGHAN E E, DE VOS W M. A microbial world within us[J]. *Mol Microbiol*, 2006, 59: 1639-1650.
- [2] ALLABAND C, MCDONALD D, VÁZQUEZ-BAEZA Y, MINICH J J, TRIPATHI A, BRENNER D A, et al. Microbiome 101: studying, analyzing, and interpreting gut microbiome data for clinicians[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17: 218-230.
- [3] CHANG C S, KAO C Y. Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2019, 26: 59. DOI: 10.1186/s12929-019-0554-5.
- [4] 陈丹, 李玥, 钱家鸣. 肠道类器官在炎症性肠病研究中的作用与进展[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40: 354-357.
- [5] 冯锦凯, 陈振华, 武宇轩, 程树群. 肠道菌群在慢性肝病和肝细胞癌中的作用及临床意义[J]. *第二军医大学学报*, 2020, 41: 1246-1249.
- [6] FENG J K, CHEN Z H, WU Y X, CHENG S Q. Role and clinical significance of gut microbiota in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2020, 41: 1246-1249.
- [7] 郝志远, 曾欣, 林勇. 肠道微生态与肝胆疾病诊治[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40: 69-70.
- [8] BÄCKHED F, DING H, WANG T, HOOPER L V, KOH G Y, NAGY A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *PNAS*, 2004, 101: 15718-15723.
- [9] HOOPER L V, STAPPENBECK T S, HONG C V, GORDON J I. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4: 269-273.
- [10] BUELA K A, OMENETTI S, PIZARRO T T. Cross-talk between type 3 innate lymphoid cells and the gut microbiota in inflammatory bowel disease[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31: 449-455.
- [11] SPITS H, ARTIS D, COLONNA M, DIEFENBACH A, DI SANTO J P, EBERL G, et al. Innate lymphoid cells: a proposal for uniform nomenclature[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 145-149.
- [12] EBERL G, COLONNA M, DI SANTO J P, MCKENZIE A N. Innate lymphoid cells. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology[J/OL]. *Science*, 2015, 348: aaa6566. DOI: 10.1126/science.aaa6566.
- [13] GEREMIA A, ARANCIBIA-CÁRCAMO C V. Innate lymphoid cells in intestinal inflammation[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1296. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01296.

- [13] MONTALDO E, JUELKE K, ROMAGNANI C. Group 3 innate lymphoid cells (ILC3s): origin, differentiation, and plasticity in humans and mice[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45: 2171-2182.
- [14] KINNEBREW M A, BUFFIE C G, DIEHL G E, ZENEWICZ L A, LEINER I, HOHL T M, et al. Interleukin 23 production by intestinal CD103⁺CD11b⁺ dendritic cells in response to bacterial flagellin enhances mucosal innate immune defense[J]. *Immunity*, 2012, 36: 276-287.
- [15] ZHENG Y, VALDEZ P A, DANILENKO D M, HU Y, SA S M, GONG Q, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens[J]. *Nat Med*, 2008, 14: 282-289.
- [16] MIZOGUCHI A, YANO A, HIMURO H, EZAKI Y, SADANAGA T, MIZOGUCHI E. Clinical importance of IL-22 cascade in IBD[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53: 465-474.
- [17] APARICIO-DOMINGO P, ROMERA-HERNANDEZ M, KARRICH J J, CORNELISSEN F, PAPAIZIAN N, LINDENBERGH-KORTLEVE D J, et al. Type 3 innate lymphoid cells maintain intestinal epithelial stem cells after tissue damage[J]. *J Exp Med*, 2015, 212: 1783-1791.
- [18] KONYA V, MJÖSBERG J. Innate lymphoid cells in graft-versus-host disease[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15: 2795-2801.
- [19] CRELLIN N K, TRIFARI S, KAPLAN C D, SATOH-TAKAYAMA N, DI SANTO J P, SPITS H. Regulation of cytokine secretion in human CD127⁺ LTi-like innate lymphoid cells by Toll-like receptor 2[J]. *Immunity*, 2010, 33: 752-764.
- [20] SAWA S, LOCHNER M, SATOH-TAKAYAMA N, DULAUIROY S, BÉRARD M, KLEINSCHKE M, et al. RORγt⁺ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12: 320-326.
- [21] BOSTICK J W, WANG Y T, SHEN Z L, GE Y, BROWN J, CHEN Z M E, et al. Dichotomous regulation of group 3 innate lymphoid cells by nongastric *Helicobacter* species[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 24760-24769.
- [22] ZHOU W, SONNENBERG G F. Activation and suppression of group 3 innate lymphoid cells in the gut[J]. *Trends Immunol*, 2020, 41: 721-733.
- [23] CHUN E, LAVOIE S, FONSECA-PEREIRA D, BAE S, MICHAUD M, HOVEYDA H R, et al. Metabolite-sensing receptor Ffar2 regulates colonic group 3 innate lymphoid cells and gut immunity[J/OL]. *Immunity*, 2019, 51: 871-884.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.09.014.
- [24] FACHI J L, SÉCCA C, RODRIGUES P B, MATO F C P, DI LUCCIA B, FELIPE J S, et al. Acetate coordinates neutrophil and ILC3 responses against *C. difficile* through FFAR2[J/OL]. *J Exp Med*, 2020, 217: jem.20190489. DOI: 10.1084/jem.20190489.
- [25] QIU J, ZHOU L. Aryl hydrocarbon receptor promotes RORγt⁺ group 3 ILCs and controls intestinal immunity and inflammation[J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35: 657-670.
- [26] ZELANTE T, IANNITTI R G, CUNHA C, DE LUCA A, GIOVANNINI G, PIERACCINI G, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22[J]. *Immunity*, 2013, 39: 372-385.
- [27] BUONOCORE S, AHERN P P, UHLIG H H, IVANOV I I, LITTMAN D R, MALOY K J, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology[J]. *Nature*, 2010, 464: 1371-1375.
- [28] CASTELLANOS J G, WOO V, VILADOMIU M, PUTZEL G, LIMA S, DIEHL G E, et al. Microbiota-induced TNF-like ligand 1A drives group 3 innate lymphoid cell-mediated barrier protection and intestinal T cell activation during colitis[J/OL]. *Immunity*, 2018, 49: 1077-1089.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.10.014.
- [29] FORKEL M, VAN TOL S, HÖÖG C, MICHAËLSSON J, ALMER S, MJÖSBERG J. Distinct alterations in the composition of mucosal innate lymphoid cells in newly diagnosed and established Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *J Crohn's Colitis*, 2019, 13: 67-78.
- [30] HEPWORTH M R, MONTICELLI L A, FUNG T C, ZIEGLER C G, GRUNBERG S, SINHA R, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4⁺ T-cell responses to intestinal commensal bacteria[J]. *Nature*, 2013, 498: 113-117.
- [31] SONNENBERG G F, MONTICELLI L A, ALENGHAT T, FUNG T C, HUTNICK N A, KUNISAWA J, et al. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria[J]. *Science*, 2012, 336: 1321-1325.
- [32] HEPWORTH M R, FUNG T C, MASUR S H, KELSEN J R, MCCONNELL F M, DUBROT J, et al. Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4⁺ T cells[J]. *Science*, 2015, 348: 1031-1035.
- [33] MORTHA A, CHUDNOVSKIY A, HASHIMOTO D, BOGUNOVIC M, SPENCER S P, BELKAID Y, et al. Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis[J/OL]. *Science*, 2014, 343: 1249288. DOI: 10.1126/science.1249288.
- [34] ADOLPH T E, MAYR L, GRABHERR F, SCHWÄRZLER J, TILG H. Pancreas-microbiota cross talk in health and disease[J]. *Annu Rev Nutr*, 2019, 39: 249-266.