

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230540

• 综述 •

固有淋巴样细胞在慢性阻塞性肺疾病中的作用及研究进展

陈东海, 岳雪亭, 董宇超, 张景熙*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院呼吸与危重症医学科, 上海 200433

[摘要] 固有淋巴样细胞是先天黏膜免疫的重要组成部分, 通过分泌效应细胞因子和调节其他免疫细胞的功能参与免疫应答。它们在转录因子和分泌细胞因子方面与辅助性 T 细胞相似, 但同时也具有一些独特的功能。不同固有淋巴样细胞亚群依据各自特点在慢性阻塞性肺疾病中发挥不同的作用, 与适应性淋巴细胞相比, 固有淋巴样细胞在淋巴组织中相对较少, 只占肺部免疫细胞的一小部分, 但这些淋巴样细胞对慢性阻塞性肺疾病的发生、发展起着至关重要的作用。本文主要就固有淋巴样细胞在慢性阻塞性肺疾病中的作用及相关研究进展进行综述。

[关键词] 固有淋巴样细胞; 慢性阻塞性肺疾病; 白细胞介素类; 免疫调节

[引用本文] 陈东海, 岳雪亭, 董宇超, 等. 固有淋巴样细胞在慢性阻塞性肺疾病中的作用及研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(3): 381-386. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230540.

Role of innate lymphoid cells in chronic obstructive pulmonary disease: a recent progress

CHEN Donghai, YUE Xueting, DONG Yuchao, ZHANG Jingxi*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Innate lymphoid cells are an important part of innate mucosal immunity and participate in immune response by secreting effector cytokines and regulating the functions of other immune cells. They are similar to T helper cells in transcription factors and secretory cytokines, but they also have some unique functions. Different innate lymphocyte subsets play different roles in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to their respective characteristics. Compared with adaptive lymphocyte, innate lymphocyte is relatively less in lymphoid tissue, accounting for only a small part of lung immune cells, but these lymphocyte cells play a crucial role in the development and progression of COPD. In this paper, the role of innate lymphoid cells in COPD and the related research progress were reviewed.

[Key words] innate lymphoid cells; chronic obstructive pulmonary disease; interleukins; immunomodulation

[Citation] CHEN D, YUE X, DONG Y, et al. Role of innate lymphoid cells in chronic obstructive pulmonary disease: a recent progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(3): 381-386. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230540.

固有淋巴样细胞 (innate lymphoid cell, ILC) 是一种重要的先天免疫细胞群, 广泛分布于呼吸道和肠道黏膜、皮肤、脂肪以及某些黏膜相关的淋巴组织中。ILC 属于淋巴谱系, 具有淋巴细胞形态, 但不表达抗原特异性 B 细胞或 T 细胞受体。ILC 在免疫学领域的研究历史尚浅, 近年来, 其越来越受到研究者的关注, 许多研究深入探索了 ILC 的生物学功能, 包括其在宿主防御病原体、炎症调控、组织修复以及维持代谢稳态等方面的重要作用^[1-2]。在呼吸系统领域, 既往研究主要致力于探索 ILC

与哮喘之间的关系, 本文主要就 ILC 在慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 中的作用及相关研究进展进行综述。

1 免疫反应在 COPD 中的作用

COPD 是最常见的慢性呼吸系统疾病, 是一种以永久性和进行性肺功能丧失为特征的呼吸系统疾病, 与吸烟和暴露于有害刺激有关^[3]。COPD 在全球每年造成至少 300 万人死亡, 根据全球疾病负担研究的数据和 WHO 报道, COPD 已成为世界第三

[收稿日期] 2023-09-26

[接受日期] 2024-04-30

[基金项目] 上海市科技计划项目 (22ZR1478300)。Supported by Shanghai Science and Technology Project (22ZR1478300).

[作者简介] 陈东海, 硕士生. E-mail: chendonghai2292@126.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161311, E-mail: jingxizhang2000@126.com

大死亡原因和世界第五大经济负担^[4]。

长期吸入的有害气体和颗粒物是COPD发生、发展的主要病因,它们能够诱发大气道和小气道炎症,并将炎症扩散至肺实质,造成肺泡壁破坏,进而导致肺气肿^[5]。研究表明,大量炎症介质参与诱导免疫炎症细胞的浸润及其破坏性酶的产生和释放,这些炎症介质与COPD患者肺部的进行性破坏有关,并引发中央气道、远端气道和肺实质的重塑^[6]。此外,吸入有害气体和颗粒物产生的氧化应激会在气道和肺组织中引发复杂的炎症反应,最终导致COPD的病理学改变。先天性和适应性免疫应答是COPD炎症的基础,在COPD的发病机制中起关键作用,该过程主要涉及巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞及淋巴细胞等^[7]。其中巨噬细胞是气道中细胞因子和炎症介质的主要来源之一,除具有吞噬颗粒、细菌和凋亡细胞作用外,产生和分泌的炎症介质也促进了其他炎症细胞的积累,如中性粒细胞。中性粒细胞从肺毛细血管迁移到气道,并通过活性氧、抗菌蛋白和降解酶(如弹性蛋白酶)来杀死病原微生物(真菌、细菌、病毒等)。这些潜在的组织损伤分子的过度产生、释放以及中和不足已被证明会导致COPD的组织破坏^[8]。此外,这些浸润性炎症免疫细胞可以通过调节肺组织中抗原提呈细胞(包括树突状细胞和巨噬细胞)提呈抗原,从而激活适应性免疫反应。介导适应性免疫反应的细胞主要为T细胞和B细胞。T细胞有2个主要亚群,CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞。CD4⁺T细胞可进一步分化为辅助性T(helper T, Th)1细胞和Th2细胞,参与细胞免疫和体液免疫,Th1/Th2反应失调与哮喘和慢性支气管炎等多种慢性炎症性气道疾病有关;CD8⁺T细胞能分泌杀死感染细胞和肿瘤细胞的分子。B细胞可产生Ig介导体液免疫。这些免疫反应特别是下游的适应性免疫反应在COPD中持续存在,将导致长期吸烟停止后肺组织破坏的持续^[9]。

不同于上述介导适应性免疫的淋巴细胞,肺部还存在着ILC,其在肺部先天性免疫调节以及COPD的发生、发展过程中发挥着重要作用,并受到越来越多的关注。

2 ILC概述

2.1 ILC来源 ILC来源于共同淋巴祖细胞(common

lymphoid progenitor cell, CLP细胞),这些细胞主要在胎儿肝脏或成人骨髓中发育。CLP细胞可以在T细胞因子1和DNA结合抑制因子2等影响下分化为共同辅助固有淋巴祖细胞(common helper innate lymphoid progenitor cell, CHILP细胞),也可以在脱中胚蛋白(ecomesodermin, EOMES)和核因子白细胞介素3因子作用下分化为自然杀伤祖细胞(natural killer cell progenitor cell, NKP细胞)。CHILP细胞继续分化为淋巴组织诱导祖细胞(lymphoid tissue-inducer progenitor cell, LTiP细胞)和ILC祖细胞(ILC progenitor cell, ILCP细胞)。而后LTiP细胞进一步分化为淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer cell, LTi细胞),ILCP细胞分化为ILC1、ILC2或ILC3亚群^[10]。

自然杀伤(natural killer, NK)细胞和LTi细胞的表型、发育和功能特性分别与ILC1和ILC3有很大的重叠,一般将ILC分为3组,第1组为ILC1和NK细胞,第2组为ILC2,第3组为ILC3和LTi细胞^[10],此外,近年在肠道中还发现了一种调节性ILC亚群,被认为是一种新的亚群^[11]。ILC属于淋巴细胞的一个家族,可通过微生物产物、脂质介质、神经元递质受体以及组织损伤时释放的细胞因子受体和营养成分来感应微环境的变化,并可以分泌细胞因子,对致病性组织损伤做出快速反应,介导适应性免疫^[12]。

2.2 ILC不同亚群的表型特征 ILC1存在于肝脏、脂肪、肠道和唾液腺等组织中,受IL-12、IL-15或IL-18刺激分泌干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ),IFN- γ 通过诱导主要组织相容性复合物和黏附分子的表达,促进巨噬细胞和树突状细胞消除细胞内细菌和抗原提呈的能力。NK细胞在血液或淋巴系统中循环,被认为是细胞毒性ILC,借助不同的表面激活或抑制受体和强大的细胞毒性来消灭肿瘤细胞或病原微生物。ILC1的典型特征和功能与NK细胞在很大程度上重叠,但是NK细胞高表达穿孔素和颗粒酶,因此比ILC1具有更强的细胞溶解潜能^[10];ILC1可以通过诱导细胞死亡的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体杀死靶细胞^[13]。

ILC2存在于黏膜组织,如肺、胃肠道、扁桃体和皮肤中,作用类似于Th2细胞,受胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、IL-25和IL-33刺激分泌2型细胞因子,如IL-4、

IL-5、IL-9、IL-13 和双调节蛋白^[14]。IL-13 和双调节蛋白有助于修复由蠕虫和病毒感染引起的组织损伤^[14]。尽管人和小鼠 ILC2 有许多共同的表面标记,但两者之间 CD44 和 CD161 的表达情况不同。小鼠 ILC2 表达 CD44 而不表达 CD161,人类 ILC2 则相反^[14]。根据 ILC2 对 IL-33 和 IL-25 反应的应答情况,通常将它们分为 2 组,其中参与 IL-33 反应应答的 ILC2 被称为天然 ILC2 (natural ILC2, nILC2),参与 IL-25 反应或在蠕虫感染时应答的 ILC2 被称为炎症 ILC2 (inflammatory ILC2, iILC2)^[15]。

ILC3 在肠黏膜、皮肤、肺和肠系膜淋巴结中含量丰富,作用类似于 Th17 细胞,受 IL-23 或 IL-1 β 刺激产生 IL-22 和 IL-17。此外,ILC3 还能产生 IL-2、IL-8、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 和 TNF- α 等细胞因子^[16-17]。LTi 细胞来源于胎儿肝祖细胞,与 ILC3 一样分泌 IL-22 和 IL-17,并可通过表达淋巴毒素与基质组织细胞上的淋巴毒素 β 受体结合,驱动次级淋巴器官的发育;在成人中,LTi 细胞聚集形成肠道隐斑,隐斑进而扩展成富含 B 细胞的孤立淋巴滤泡^[18]。

2.3 ILC 在肺部的功能特点 随着研究的深入,ILC 在肺部的免疫作用越来越受到重视。人肺中大约 60% 的 ILC 是 ILC3,其中最丰富的 ILC3 是自然细胞毒性受体阴性的 ILC3 (natural cytotoxic receptor negative ILC3, NCR⁻ ILC3),ILC1 和 ILC2 分别占 10% 和 30%^[19]。ILC2 虽然数量不多,但通过分泌 2 型细胞因子和组织生长因子,在先天性免疫和疾病进展中发挥重要作用。肺中超过 95% 的 ILC 为组织驻留细胞,主要通过局部自我更新和扩增来维持稳定,在肺部感染期间,ILC 也可以从骨髓或淋巴器官前体增殖分化得到补充^[20]。

最近的研究结果表明,ILC 是流感病毒感染后维持气道屏障完整性和组织稳态的关键因素^[21]。ILC2 分泌的细胞因子有助于维持肺部稳态,其中 ILC2 分泌 IL-9 参与维持黏膜上皮细胞的稳定,并能增强 IL-5 和 IL-13 的产生,促进气道黏液产生和组织修复。当流感病毒感染肺组织后,呼吸道黏膜上皮的 ILC2 不断耗竭导致上皮细胞的生成受损,甚至变性和坏死,损害黏膜上皮的完整性,破坏肺功能。此外,肺中 ILC3 产生的 IL-22 也参与肺上皮细胞功能的维持和肺部炎症的负性调控^[22]。

3 ILC 在 COPD 中的研究进展

3.1 ILC 与 COPD 发生、发展的关系 在一项人肺 ILC 亚群表型和定量的研究中,研究者根据是否患有 COPD 设置 COPD 组和对照组,通过流式细胞术对消化后的人肺进行 ILC 亚群鉴定,基于特定的表面标志物进一步定义子集。研究发现在对照组中,ILC2 和 NCR⁻ ILC3 都是最丰富的 ILC 亚群;而在 COPD 组中,肺 ILC 亚群以 NCR⁻ ILC3 为主^[23]。虽然已经在气道中确定了所有 3 种 ILC 亚群,但迄今为止的大多数研究都集中在 ILC2 上,强调了它在组织修复、防止蠕虫感染和参与多种过敏性疾病中的重要性^[14]。然而,ILC3 实际上是人类肺组织中最常见 ILC 亚群。ILC3 和 LTi 细胞能快速分泌 IL-17 和 IL-22,推动 COPD 的发展。在小鼠中,香烟烟雾暴露会导致支气管肺泡灌洗液中所有 ILC 亚群的增加,特别是 IFN- γ ⁺ 和 IL-17⁺ ILC^[22]。IL-17 被认为是 COPD 中性粒细胞炎症的关键驱动因素,能诱导中性粒细胞的成熟和募集,后者通过释放蛋白酶 (弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G、蛋白酶 3),促进黏液分泌和肺泡破坏。COPD 患者痰液中 IL-17 高于非吸烟对照组,COPD 患者支气管活检中也发现表达 IL-17、IL-22 和 IL-23 的细胞增加^[24]。ILC3 分泌的 GM-CSF 在过敏性气道疾病、人肺抗微生物防御功能以及肺泡表面活性剂稳态中至关重要^[25]。ILC1、Th1 细胞和 CD8⁺ T 细胞都可以产生 IFN- γ ,IFN- γ 通过诱导肺泡巨噬细胞产生弹性蛋白酶和一氧化氮导致肺气肿,参与 COPD 发病机制^[9]。

3.2 ILC 与 COPD 严重程度的关系 Blomme 等^[26]根据慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD) 将研究对象中的 COPD 患病人群分为 GOLD I 组、GOLD II 组、GOLD III 组,将健康人群分为不吸烟组、戒烟组和吸烟组。通过组织学、免疫组织化学和流式细胞术相结合的方法,对 ILC 亚群与 COPD 严重程度的临床和功能标志物进行 Spearman 相关分析,结果发现 COPD 患者外周血中 ILC1 含量升高,并且与吸烟和呼吸系统症状的严重程度有关。在已建立的 COPD 小鼠模型中,香烟烟雾的暴露显著增加了 3 种 ILC 亚群的总数,尤其是 ILC1,严重 COPD 患者外周血中 ILC1 水平明显升高,且血液中 ILC1/ILC2 比值高低与疾病严重程度呈正

相关^[27],因此ILC1可以用作疾病进展的生物标志物。此外,香烟烟雾暴露也对免疫反应有不利影响,特别是对NK细胞的功能。事实上,吸烟对小鼠和人类NK细胞的数量和功能有着双重影响^[28-29],这取决于不同的病理状况或病情以及具有不同表面标志物的NK细胞亚群。在COPD患者中,NK细胞诱导肺实质细胞凋亡比例高于非COPD吸烟者^[30];与戒烟或不吸烟人群相比,当前吸烟人群的外周血NK细胞活性随着吸烟指数的增加而下降^[31]。这表明疾病的发病机制本身影响NK细胞的功能。COPD患者肺部树突状细胞通过IL-15R α 信号转导启动NK细胞毒性,NK细胞分泌颗粒酶和穿孔素损伤肺组织,这与肺功能恶化和肺气肿相关^[32]。

3.3 ILC与COPD急性加重的关系 Bal等^[33]在严重COPD患者的肺标本中观察到ILC2和NKp44⁺ILC3的数量相对于健康受试者减少,而ILC1的数量增加。与健康受试者相比,严重COPD患者ILC总量未见变化,进一步研究发现,在肺部炎症期间,ILC2可在IL-1 β 和IL-12等作用下转化为ILC1,这与COPD急性加重有关。在COPD病理条件下ILC2可以转化为ILC1,这表明在COPD中倾向于1型免疫反应^[23]。然而,ILC2本身也通过促进2型免疫反应在COPD病理过程中发挥重要作用。研究发现,ILC2参与了COPD Th1/Th2免疫紊乱引起的慢性炎症反应。ILC2可通过上调主要组织相容性复合体II表达调节Th2型免疫应答,或通过Notch-GATA3通路分泌IL-13和IL-4,为Th2细胞提供分化微环境,促进Th2型免疫应答,进而导致COPD炎症反应的急性加重^[4]。ILC2可分为2种不同的类型(iILC2和nILC2)^[15],病理条件下,iILC2可通过肺肠轴从肠远端募集到肺,与肺内的nILC2联合参与炎症信号的应答,COPD小鼠肺中nILC2和iILC2的数量随着炎症程度的加重而增加,尤其是iILC2^[14]。研究表明,丁酸盐通过抑制iILC2特征标志物的表达抑制IL-13和IL-4的表达,当COPD急性加重时,丁酸盐浓度降低,从而失去了对ILC2向iILC2转化的抑制作用,增加了肠内iILC2,并最终影响肺部炎症^[30]。

4 基于ILC的诊治策略研究

基于ILC在肺稳态和疾病中发挥重要作用的研究结果,迫切需要研究ILC反应的调节能否成为

一种具有临床益处的实用治疗策略。目前针对调节ILC的发育、细胞间相互作用、效应分子、细胞因子受体以及组织修复功能和维持等环节,已经开发了多种治疗策略,如一些针对ILC的疗法被用于治疗多发性硬化症或克罗恩病患者^[34]。另一方面,ILC作为疾病的生物标志物也是一个重要的临床研究方向,如ILC2是患者嗜酸性气道炎症的替代生物标志物,可以区分轻度至重度哮喘患者^[35]。

在许多人类肺部疾病中,包括癌症、COPD、结核病和肺炎,ILC的鉴定仍处于起步阶段,因此很难说这些细胞的调节是否可以作为未来治疗的一部分。同样,尽管ILC可以在人类肺部检测到,但几乎没有机制证据表明消除这些细胞或其细胞因子产物可以治疗肺部疾病。然而,小鼠研究和人类临床试验确实提供了一些线索,表明使用单克隆抗体技术靶向调控ILC2可能在治疗2型免疫驱动的严重过敏性哮喘方面富有成效^[36]。

目前有关ILC对COPD治疗作用的研究,更多的是关注传统药物(包括皮质类固醇、长效 β 2受体激动剂和长效毒蕈碱拮抗剂等)如何调节ILC活性来发挥治疗效果^[1]。据报道,地塞米松可以抑制ILC2产生Th2型细胞因子^[37],抑制静息CD45RA⁺ILC2向炎性CD45RO⁺ILC2的转化,而IL-7和TSLP通过IL-7R α 和STAT5诱导耐药^[38]。这些研究表明ILC2活性可以通过类固醇治疗来控制,但炎症环境可能会改变类固醇的反应性。一些研究尝试探索靶向ILC2治疗呼吸系统疾病的疗效,如抗IL-4和抗IL-13受体在治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉和嗜酸性哮喘患者中具有良好的效果^[39-41]。同样,用Th2细胞趋化因子受体同源分子(chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cell, CRTH2)拮抗剂抑制ILC2功能可以恢复哮喘患者的肺功能^[42]。目前有关在COPD中针对ILC进行干预治疗的报道较少,仍有待进一步研究。

5 小结与展望

ILC能够感知环境变化并迅速做出反应,具有产生效应细胞因子、限制病原体传播、启动组织恢复、调节上皮细胞分化、激活其他免疫细胞等功能;根据不同细胞标志物可将其分为不同的亚群,这些亚群通过直接或间接作用介导适应性免疫;与适应性淋巴细胞相比,ILC在淋巴组织中相对较少,

只占肺部免疫细胞的一小部分,但其对 COPD 的发生、发展起着至关重要的作用。

ILC 在疾病研究中仍是一个发展中的领域。了解 ILC 在 COPD 中的作用,将有助于深入了解 COPD 是如何启动和转变为慢性状态的。目前大多数有关 ILC 的研究都是基于小鼠模型,是在缺乏适应性反应的重度联合性免疫缺陷小鼠中进行的,在具备完整适应性反应的情况下选择性敲除 ILC 的动物模型尚不成熟,因此得出的结论存在一定的局限。而且,ILC 的鉴定程序复杂,研究难度大,其表型也可能因其可塑性、微环境和分化阶段而进一步复杂化。了解 ILC 如何被调节以及它们如何调节免疫反应,有望帮助我们开发策略,将其在疾病中的驱动作用转化为治疗潜力。

[参 考 文 献]

- [1] PANDA S K, COLONNA M. Innate lymphoid cells in mucosal immunity[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 861. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00861.
- [2] ARTIS D, SPITS H. The biology of innate lymphoid cells[J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 293-301. DOI: 10.1038/nature14189.
- [3] MURPHY J M, NGAI L, MORTHA A, et al. Tissue-dependent adaptations and functions of innate lymphoid cells[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 836999. DOI: 10.3389/fimmu.2022.836999.
- [4] JIANG M, TAO S, ZHANG S, et al. Type 2 innate lymphoid cells participate in IL-33-stimulated Th2-associated immune response in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 3109-3116. DOI: 10.3892/etm.2019.7924.
- [5] HOGG J C, PARÉ P D, HACKETT T L. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(2): 529-552. DOI: 10.1152/physrev.00025.2015.
- [6] SUZUKI M, SZE M A, CAMPBELL J D, et al. The cellular and molecular determinants of emphysematous destruction in COPD[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9562. DOI: 10.1038/s41598-017-10126-2.
- [7] KOTLYAROV S. Involvement of the innate immune system in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 985. DOI: 10.3390/ijms23020985.
- [8] GOPALLAWA I, DEHINWAL R, BHATIA V, et al. A four-part guide to lung immunology: invasion, inflammation, immunity, and intervention[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1119564. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1119564.
- [9] STEFANO A D, GNEMMI I, DOSSENA F, et al. Pathogenesis of COPD at the cellular and molecular level[J]. *Minerva Med*, 2022, 113(3): 405-423. DOI: 10.23736/S0026-4806.22.07927-7.
- [10] VIVIER E, ARTIS D, COLONNA M, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on[J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1054-1066. DOI: 10.1016/j.cell.2018.07.017.
- [11] WANG S, XIA P, CHEN Y, et al. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation[J]. *Cell*, 2017, 171(1): 201-216.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.027.
- [12] BANDO J K, COLONNA M. Innate lymphoid cell function in the context of adaptive immunity[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(7): 783-789. DOI: 10.1038/ni.3484.
- [13] PICARDA G, GHOSH R, MCDONALD B, et al. Cytomegalovirus evades TRAIL-mediated innate lymphoid cell 1 defenses[J]. *J Virol*, 2019, 93(16): e00617-e00619. DOI: 10.1128/JVI.00617-19.
- [14] 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.
- [15] HUANG Y, PAUL W E. Inflammatory group 2 innate lymphoid cells[J]. *Int Immunol*, 2016, 28(1): 23-28. DOI: 10.1093/intimm/dxv044.
- [16] 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.
- [17] CARREGA P, LOIACONO F, DI CARLO E, et al. NCR⁺ ILC3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8280. Epub 20150923. DOI: 10.1038/ncomms9280.
- [18] SHIKHAGAIE M M, BJÖRKLUND Å K, MJÖSBORG J, et al. Neuropilin-1 is expressed on lymphoid tissue residing LT α i-like group 3 innate lymphoid cells and associated with ectopic lymphoid aggregates[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(7): 1761-1773. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.01.063.
- [19] CHU S, MA L, YANG X, et al. NCR negative group 3 innate lymphoid cell (NCR⁻ ILC3) participates in abnormal pathology of lung in cigarette smoking-induced COPD mice[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(3): e816. DOI: 10.1002/iid3.816.
- [20] GASTEIGER G, FAN X, DIKIY S, et al. Tissue residency of innate lymphoid cells in lymphoid and nonlymphoid organs[J]. *Science*, 2015, 350(6263): 981-985. DOI: 10.1126/science.aac9593.
- [21] PIERSMA S J. Tissue-specific features of innate

- lymphoid cells in antiviral defense[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024. DOI: 10.1038/s41423-024-01161-x.
- [22] HOFFMANN J P, KOLLS J K, MCCOMBS J E. Regulation and function of ILC3s in pulmonary infections[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672523. DOI: 10.3389/fimmu.2021.672523.
- [23] SILVER J S, KEARLEY J, COPENHAVER A M, et al. Inflammatory triggers associated with exacerbations of COPD orchestrate plasticity of group 2 innate lymphoid cells in the lungs[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(6): 626-635. DOI: 10.1038/ni.3443.
- [24] HENEN C, JOHNSON E A, WIESEL S. Unleashing the power of IL-17: a promising frontier in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatment[J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e41977. DOI: 10.7759/cureus.41977.
- [25] GURCZYNSKI S J, MOORE B B. IL-17 in the lung: the good, the bad, and the ugly[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(1): L6-L16. DOI: 10.1152/ajplung.00344.2017.
- [26] BLOMME E E, PROVOOST S, DE SMET E G, et al. Quantification and role of innate lymphoid cell subsets in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Transl Immunology*, 2021, 10(6): e1287. DOI: 10.1002/cti2.1287.
- [27] HSU A T, GOTTSCHALK T A, TSANTIKOS E, et al. The role of innate lymphoid cells in chronic respiratory diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 733324. DOI: 10.3389/fimmu.2021.733324.
- [28] THERESINE M, PATIL N D, ZIMMER J. Airway natural killer cells and bacteria in health and disease[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 585048. DOI: 10.3389/fimmu.2020.585048.
- [29] QIU F, LIANG C L, LIU H, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: up and down or upside down?[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 268-284. DOI: 10.18632/oncotarget.13613.
- [30] JIANG M, LI Z, ZHANG F, et al. Butyrate inhibits iILC2-mediated lung inflammation via lung-gut axis in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 163. DOI: 10.1186/s12890-023-02438-z.
- [31] JUNG Y S, PARK J H, PARK D I, et al. Impact of smoking on human natural killer cell activity: a large cohort study[J]. *J Cancer Prev*, 2020, 25(1): 13-20. DOI: 10.15430/JCP.2020.25.1.13.
- [32] FINCH D K, STOLBERG V R, FERGUSON J, et al. Lung dendritic cells drive natural killer cytotoxicity in chronic obstructive pulmonary disease via IL-15R α [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(9): 1140-1150. DOI: 10.1164/rccm.201712-2513OC.
- [33] BAL S M, BERNINK J H, NAGASAWA M, et al. IL-1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(6): 636-645. DOI: 10.1038/ni.3444.
- [34] CREYNS B, JACOBS I, VERSTOCKT B, et al. Biological therapy in inflammatory bowel disease patients partly restores intestinal innate lymphoid cell subtype equilibrium[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1847. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01847.
- [35] 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[J]. *Respir Med*, 2015, 109(11): 1391-1396. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.016.
- [36] BARLOW J L, MCKENZIE A N J. Innate lymphoid cells of the lung[J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 429-452. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114630.
- [37] 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]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 257-268.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.032.
- [38] VAN DER PLOEG E K, GOLEBSKI K, VAN NIMWEGEN M, et al. Steroid-resistant human inflammatory ILC2s are marked by CD45RO and elevated in type 2 respiratory diseases[J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(55): eabd3489. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd3489.
- [39] MITTHAMSIRI W, PRADUBPONGSA P, SANGASAPAVILIYA A, et al. Decreased CRTH2 expression and response to allergen re-stimulation on innate lymphoid cells in patients with allergen-specific immunotherapy[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(6): 662-674. DOI: 10.4168/aa.2018.10.6.662.
- [40] WENZEL S, CASTRO M, CORREN J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 31-44. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)30307-5.
- [41] BAGNASCO D, FERRANDO M, VARRICCHI G, et al. A critical evaluation of anti-IL-13 and anti-IL-4 strategies in severe asthma[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016, 170(2): 122-131. DOI: 10.1159/000447692.
- [42] SINGH D, RAVIA, SOUTHWORTH T. CRTH2 antagonists in asthma: current perspectives[J]. *Clin Pharmacol*, 2017, 9: 165-173. DOI: 10.2147/cpaa.S119295.

[本文编辑] 商素芳