

## • 综述 •

## 2型固有淋巴细胞在变应性鼻炎中的研究现状\*

江远航<sup>1</sup> 刘月辉<sup>1△</sup>

[关键词] 鼻炎,变应性;2型固有淋巴细胞;白细胞介素-33

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.04.023

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

## Current status of research on group 2 innate lymphocytes in allergic rhinitis

**Summary** Innate lymphoid cells(ILCs) have been found to be involved in innate immune responses in recent years, and one of the subtypes of group 2 innate lymphoid cells is essential for the development of allergic airway inflammation. They are regulated by a variety of protein molecules to express corresponding cytokines and play different roles. This article will briefly describe the immunological properties of current ILC2 and its role in allergic rhinitis.

**Key words** rhinitis, allergic; group 2 innate lymphoid cells; interleukin-33

固有淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC)主要存在于黏膜屏障中,是固有免疫中的重要效应细胞,在淋巴样组织的形成和炎症重塑中起着重要作用。ILC是一个起源于共同的淋巴祖细胞,但缺乏抗原特异性受体的非T非B淋巴细胞的异质群体。过去根据它们产生的标记细胞因子和驱动其分化的转录因子来划分3个组:①自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞和1型固有淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC1),依赖T-BET转录因子并产生IFN- $\gamma$ ;②2型固有淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC2),依赖GATA-3和ROR $\alpha$ 转录因子并产生IL-5、IL-13等;③天然细胞毒性受体(NCR)-ILC3、NCR<sup>+</sup>ILC3和淋巴组织诱导因子(lymphoid tissue-inducer cells, LTi)细胞,它们都依赖ROR $\gamma$ t转录因子并产生IL-17和(或)IL-22。根据以往对ILC的研究,基于其发育和功能重新分为5个组:①NK细胞,专门释放含有穿孔素和颗粒酶的裂解溶酶体,因此被认为是细胞毒性CD8<sup>+</sup>T细胞的先天对应物,介导早期免疫应答;②ILC1,响应于细胞内病原体如病毒和肿瘤;③ILC2,响应于大的细胞外寄生虫和过敏原;④ILC3,对抗细胞外微生物(如细菌和真菌);⑤LTi细胞,在胚胎发育过程中对淋巴结的形成起着至关重要的作用<sup>[1]</sup>。其中ILC2与过敏性炎症联系最为密切,本文将对目前ILC2免疫学特性及在变应性鼻炎中的作用加以简述。

## 1 ILC2概述

2001年研究报道了一群非T非B细胞,这群

细胞在IL-25刺激下分泌大量IL-5和IL-13,同时在体内实验中这群细胞在IL-25刺激下介导了肺、肠道等黏膜组织损伤和嗜酸粒细胞增多症,之后将这群细胞命名为非淋巴样辅助细胞<sup>[2]</sup>。2010年Moro等<sup>[3]</sup>、Neill等<sup>[4]</sup>和Price等<sup>[5]</sup>相继在小鼠中发现了天然辅助细胞、 $\nu$ 细胞和固有II型辅助细胞,因而ILC2逐渐引起研究者的关注。Moro等<sup>[3]</sup>在肠道脂肪相关的淋巴群中发现表型Lin<sup>-</sup>c-Kit<sup>+</sup>Sca-1<sup>+</sup>细胞,它们在IL-33刺激或寄生虫感染时可分泌大量的IL-5和IL-13,从而引起杯状细胞增生。同年,Neill等<sup>[4]</sup>在小鼠肠系膜淋巴结中检测到一种非T细胞,在IL-25刺激下产生IL-13以对抗寄生虫感染。而Price等<sup>[5]</sup>也发现了一群相似的谱系阴性并能产生IL-13的细胞,广泛存在脾脏、肺脏、骨髓以及肠系膜淋巴结中。目前已将这3种细胞统称为ILC2。另外,CRTH2和CD161在人外周血ILC2中表达增高<sup>[6]</sup>。ILC2来源于骨髓中共同淋巴样祖细胞,其发育和分化受到多种转录因子的调控<sup>[7]</sup>,如GATA结合因子3(GATA-binding factor 3, GATA3)<sup>[8]</sup>,维甲酸相关孤核受体(retinoic acid receptor related orphan receptor  $\alpha$ )<sup>[9]</sup>,独立生长因子1(growth factor independence 1)<sup>[10]</sup>和T细胞因子-1(T cell factor-1)<sup>[11]</sup>等。各个转录因子在调控ILC2发育中的相互作用尚不清楚。

## 2 ILC2的调控

## 2.1 上皮细胞源性细胞因子

IL-33、IL-25和胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等气道上皮细胞源性细胞因子是激活ILC2激活所必需的。当气道接触变应原时,损伤的气道上皮会分泌IL-33、IL-25和TSLP等细胞因子,这些细胞因子可激活ILC2,活化后的ILC2可产生大量IL-4、

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81760184)

<sup>1</sup> 南昌大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科(南昌,330006)<sup>△</sup> 审校者

通信作者:刘月辉, E-mail: liuyuehuiclark@21cn.com

IL-5 和 IL-13 等 Th2 型炎症因子。有研究发现,在阻断小鼠中 IL-33 受体后 IL-5、IL-13<sup>+</sup> ILC2 数目明显减少,并且 ILC2 产生 IL-13 又可诱导 IL-33 的表达<sup>[12]</sup>。Mjösberg 等<sup>[6]</sup>证实了人类外周血及胎儿肠道中 ILC2 在 IL-33 的作用下可以生成 IL-13。在小鼠中,鼻内给予 IL-25 可单独诱导肺内 ILC2 介导的 2 型炎症<sup>[13-14]</sup>。IL-33 通过刺激 ILC2 迅速扩增而在快速诱导气道收缩中起着关键作用,而 IL-25 诱导的反应则较慢且不那么有效<sup>[13-14]</sup>。TSLP 由 TOLL 样受体(toll-like receptor, TLR)激动剂、过敏原所诱导,其在固有免疫和适应性免疫介导的 2 型炎症免疫应答中均发挥重要作用。在人类,TSLP 刺激的 ILC2 能上调 GATA3 并产生 2 型细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13,但最近的一项研究表明,TSLP 促进人 ILC2 的活性增强,但不能诱导 ILC2 的增殖或细胞因子的产生,然而 TSLP 与 IL-33 联合使用对小鼠和人 ILC2 的增殖及产生 Th2 型细胞因子有协同作用<sup>[15]</sup>。

## 2.2 受体-配体相互作用

除了调节 ILC2 的可溶性因子外,已显示许多受体-配体相互作用介导 ILC2 活化。肿瘤坏死因子样配体 1A(tumor necrosis factor-like ligand, TL1A)由内皮细胞和骨髓细胞表达,并结合由 T 细胞和 ILC2 表达的死亡域受体 3(death domain-containing receptors, DR3)。体内和体外研究表明 TL1A-DR3 相互作用导致 ILC2 增殖和 IL-5 表达,并且在 IL-7 刺激下能增强该反应,但其程度远低于 IL-33 诱导的反应<sup>[16-18]</sup>。与小鼠模型一样,TL1A 在人类中的效力低于 IL-33 和 IL-25,但与 2 种因子协同作用能驱动最佳的 ILC2 反应。在过敏性小鼠的肺中,发现 ILC2 表达诱导 T 细胞共刺激分子(inducible T cell costimulator, ICOS)以及其配体 ICOS-L,并且观察到 ICOS 与 ICOS-L 的相互作用通过 STAT5 信号传导促进 ILC2 的细胞因子产生、增殖和存活<sup>[19]</sup>。相反,杀伤细胞凝集素样受体 G1(kill cell lectin-like receptor G1, KLRG1)表达及其与 E-钙黏蛋白的结合抑制人 ILC2 功能<sup>[20]</sup>。

## 2.3 脂质递质

半胱氨酰白三烯(cysteinyl leukotrienes, Cys-LTs)是由花生四烯酸合成的脂质递质,在促进 2 型气道炎症中具有良好的作用。白三烯 D4(leukotriene D4, LTD4)对 ILC2 表达的半胱氨酰白三烯受体 1(cysteinyl leukotriene receptor 1, CysLT1R)具有非常高的亲和力<sup>[21]</sup>。当缺乏 CysLT1R 时导致在气道炎症或蠕虫感染期间产生 IL-13 的 ILC 的频率降低,表明白三烯有助于 ILC2 应答。另外,已显示与 IL-33 组合给予的 LTC4 通过激活 CysLT1R 直接增强 ILC2 产生 IL-5 和

IL-13<sup>[22]</sup>。前列腺素 D2(prostaglandin D2, PGD2)是前列腺素驱动 2 型炎症反应的关键,其受体 CRTH2 在人 Th2 细胞和 ILC2 上有选择性表达。PGD2-CRTH2 通路能诱导 ILC2 迁移、IL-4 产生及增强 IL-25 和 IL-33 介导的反应。在小鼠中,PGD2 也显示出在气道中驱动 ILC2 的功能和积累<sup>[23-24]</sup>。

另外,脂质递质还可负调控 ILC2 的功能。前列腺素 I2(prostaglandin I2, PGI2)与其受体 IP 结合可抑制 ILC2 增殖并诱导细胞凋亡。当暴露于链格孢属真菌时,PGI2 受体缺陷小鼠在肺中显示出更高的 IL-5 和 IL-13 表达的 ILC2<sup>[25]</sup>。脂氧素 A4(lipoxin A4, LXA4)具有抗炎作用,能与 ILC2 表达 LXA/FPR2 受体结合。它可抑制 IL-2、IL-25、IL-33 和 PGD2 共培养时 ILC2 的 IL-13 产生,从而减轻气道炎症<sup>[26-27]</sup>。Masresin-1 则是另一种促进炎症消退的递质,可直接或通过刺激 TGF- $\beta$  诱导的 Treg 分化来抑制 ILC2 细胞因子的分泌,使过敏性炎症消退<sup>[28]</sup>。

## 2.4 激素

Laffont 等<sup>[29]</sup>的研究表明,雄性激素可以抑制 ILC2 反应。在该研究中,与 IL-33 诱导的气道炎症模型中的雌性小鼠相比,在雄性小鼠中观察到降低的 ILC2 频率和更少的气道炎症。阉割雄性小鼠可使 ILC2 的频率和气道炎症恢复到雌性小鼠中观察到的水平,表明雄性激素对 ILC2 的负调节,而睾酮是引起雄性小鼠和雌性小鼠差异的原因。然而,现今对 ILC2 的激素控制知之甚少。

## 2.5 微小 RNA

微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性非编码 RNA,广泛参与免疫应答,在细胞发育分化、细胞增殖与凋亡中有着重要作用。活化后 ILC2 小 RNA 序列分析 miRNA 表达,结果显示 miRNA-21a、miRNA-98、miRNA-134、miRNA-146、miRNA-155、miRNA-409 和 miRNA-541 表达上调,并且 miRNA-126a、miRNA-203、miRNA-151 和 let-7c 都被下调。研究者还发现 miRNA-17~92 簇是 ILC2 扩增所必需的,并在 IL-33 刺激后通过靶向抑制细胞因子信号传导 1 和 A20 基因来促进 IL-5 和 IL-13 的产生<sup>[30]</sup>。最近的一项报道在小鼠气道变应性炎症模型中,IL-33 可诱导 ILC2 高表达 miRNA-155,并且 miRNA-155 介导调控了 IL-33 诱导的 ILC2 扩增和分泌 IL-13<sup>[31]</sup>。这些结果确立了 miRNA 在作为 ILC2 生物学重要调节因子而介导 IL-33 诱导的 Th2 型免疫中发挥了不可或缺的作用。

## 2.6 神经递质

神经元可以通过产生神经递质来促进 ILC2 的反应。ILC2 表达血管活性肠肽(vasoactive intesti-

nal peptide, VIP) 的受体 VPAC1 和 VPAC2, 用 VIP 或 VPAC2 激动剂刺激促进 IL-5 的产生。血清 IL-5 水平和嗜酸粒细胞频率与昼夜节律和小鼠的进食周期相关, 表明神经元响应热量摄入而分泌的 VIP 促进体内 ILC2 活化, 从而调节嗜酸粒细胞稳态<sup>[32]</sup>。最近研究确定了另一种神经肽 U (neuro-medin U, NMU), 可促进过敏性气道炎症和蠕虫清除。神经肽 U 受体 1 (neuromedin U receptor 1, Nmur1) 是 NMU 的受体, 由 ILC2 而不是其他 ILC 表达, 并且 NMU/Nmur1 信号传导在体外和体内通过 ILC2 诱导 IL-5 和 IL-13 的产生。还有, IL-25 和 NMU 的协同可诱导肺 ILC2 中显著产生 IL-5 和 IL-13<sup>[33]</sup>。总之, 神经系统和免疫系统的联系对过敏性疾病的治疗具有意义。

### 3 ILC2 的功能

ILC2 具有组织保护和促炎效应功能。ILC2 产生的 IL-13, 可以不依赖 IL-5, 促进簇细胞和杯状细胞增生, 激活 DC 以迁移至淋巴结, 它们促进 Th2 分化, 并诱导 CD103-DC 产生 CCL17, 其将记忆 T 细胞募集至炎症部位。ILC2 还通过产生 IL-5 诱导嗜酸粒细胞增多、B1 细胞扩增和 B 细胞产生 IgM, 并产生 IL-9, 导致自分泌激活。ILC2 通过 OX40-L-OX40 结合, 影响 T 细胞增殖和分化, 并且通过 MHC II 和 PD-L1 与 Th2 细胞的相互作用促进 Th2 分化和效应子功能。另外, ILC2 还可通过 ICOSL-ICOS 结合促进 Treg 细胞积累。虽然这些细胞因子和表面分子有助于组织炎症的发展, 但表皮生长因子双调蛋白对组织稳态和修复很重要<sup>[34]</sup>。

### 4 ILC2 与变应性鼻炎

变应性鼻炎是由 IgE 介导的对吸入过敏原的炎症反应, 其涉及许多炎性细胞, 如 T 细胞、B 细胞、肥大细胞和嗜酸粒细胞等。当 IgE 在肥大细胞或肥大细胞上的交联诱导如组胺等递质释放, 导致气道炎症。临床表现为鼻痒、阵发性喷嚏、清水样鼻涕和鼻塞<sup>[35]</sup>。除了经树突状细胞抗原递呈 T 细胞、B 细胞等可引起过敏反应的经典途径外, 研究还发现气道过敏炎症反应可不依赖 T 细胞而产生 Th2 细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-13 等。ILC2 在变应性鼻炎中的研究甚少。Doherty 等<sup>[36]</sup>发现用变应原激发猫毛过敏患者, 4 h 后患者外周血 ILC2 含量增加, 可能是由于体液和(或)细胞机制引起的骨髓 ILC2 的募集增强。由花粉引起的 AR 患者在花粉季节时外周血 ILC2 增加, 并且在皮下免疫治疗后检测到外周血 ILC2 明显下降, 进一步提示 ILC2 参与 AR 的发生、发展过程<sup>[37]</sup>。单一尘螨致敏患者外周血中 ILC2 明显高于健康组和单一艾蒿致敏患者, 并且在皮下免疫治疗后患者 ILC2 数量显著降低, 可能提示尘螨过敏原与植物性过敏原引

起炎症反应的机制不同, 具有更高的过敏原性<sup>[38]</sup>。屋尘螨介导的直接非特异性损伤和呼吸道上皮细胞的过敏反应是由与螨过敏原相关的胰蛋白酶/胰凝乳蛋白酶样酶活性诱导的, 这种作用可能潜在地导致更大的上皮细胞衍生的 IL-33 释放和系统性 ILC2 的产生<sup>[39]</sup>。Zhong 等<sup>[39]</sup>发现屋尘螨致敏的变应性鼻炎患者外周血中 ILC2 表达增高, 且外周血 ILC2 与临床症状严重程度及血浆中功能性细胞因子 IL-13 水平呈显著正相关, 说明变应性鼻炎患者外周血 ILC2 含量升高。另一项研究发现哮喘患者外周血中的 ILC2 数量明显高于健康组和变应性鼻炎组, 而变应性鼻炎组与健康组比较 ILC2 数量差异无统计学意义<sup>[40]</sup>。这可能是只有少部分的变应性鼻炎患者对尘螨敏感, 而其他的变应性鼻炎患者对季节性过敏原(如豚草)敏感, 研究者没有报告变应性鼻炎患者是否在过敏期间或非过敏季期间入组, 而造成变应性鼻炎组与健康组外周血中 ILC2 无变化的原因。当用 IL-33 或 IL-25 刺激变应性鼻炎患者的外周血单核细胞培养时, 检测出显著的 IL-5 和 IL-13 水平。与之相比, 屋尘螨过敏原也能促进屋尘螨 AR 患者外周血单核细胞中产生 IL-5 和 IL-13, 但却低很多<sup>[39]</sup>。这提示 IL-33/IL-25 对 AR 患者的外周血单核细胞具有更强的作用, 诱导 Th2 细胞因子的产生, 表明不同的过敏原可以引起不同的过敏反应。这与先前关于在不同过敏原致敏引起外周血 ILC2 含量不同的结果一致<sup>[38]</sup>。另外, 有研究提示, 在变应性鼻炎模型的鼻相关淋巴组织中 OVA 可以诱导 ILC2, 它们被重组 IL-25 诱导分泌 IL-5 和 IL-13, 并且 IL-17RB 的阻断导致培养物中这些细胞因子的产生减少<sup>[41]</sup>。研究者继续从正常小鼠和变应性鼻炎小鼠的鼻相关淋巴组织中分离出 ILC2, 再使用流式细胞术分析将细胞进一步定义为 ICOS<sup>+</sup>MHC II<sup>+</sup>, 并通过免疫细胞化学和共聚焦显微镜定性鉴定 MHC II 分子在 ILC2 上的表达, 表明在 AR 小鼠中 MHC II 的 mRNA 和蛋白表达高于正常小鼠。与未刺激的样品相比, CD4<sup>+</sup>T 细胞与 ILC2 共培养后 IL-5 和 IL-13 蛋白及 mRNA 的产生被上调。然而, 在组合的抗 MHC II 抗体或抗 CD4 抗体处理后, 表达水平均下调。结果表明, CD4<sup>+</sup>T 细胞通过 MHC II 和 CD4 分子共同作用、相互作用途径提高 ILC2 对 IL-5 和 IL-13 的产生<sup>[42]</sup>。

总之, 在 AR 中 ILC2 能引起变应性炎症的发生、发展, 但在细胞分子层面的发生机制还需更多实验研究揭示。已有研究表明, miRNA-155 可调控 ILC2 的功能从而引起气道过敏反应<sup>[31]</sup>, 但 miRNA-155 具体靶向调控机制尚不清楚。然而, 文献发现 miRNA-155 能靶向 T 细胞中 c-maf 引起细胞因子的改变<sup>[43]</sup>, c-maf 也被证实是能结合 IL-4



启动子从而促进 IL-4 的表达,那么在 ILC2 中是否 miRNA-155 也通过靶向 c-maf 影响其功能呢? 这个问题值得我们去探索。

## 5 展望

ILC2 作为新发现的固有淋巴细胞群,是连接固有免疫和适应性免疫的桥梁。虽然 ILC2 在变应性哮喘中的研究取得了一些成果,但是在变应性鼻炎等过敏性疾病中的研究还只是初步阶段。ILC2 不仅是变态反应炎症早期的重要来源之一,其也维持炎症晚期的浸润作用。现今对 AR 的研究多在于 ILC2 表达是否增加,证明了 AR 与 ILC2 的正相关性,但在深层面关于 AR 中 ILC2 具体影响病理炎症的发生机制以及信号通路笔者还未见相关研究。另外,在 AR 中 ILC2 与其他免疫细胞如 Th2 细胞、Th17 细胞和调节性 T 细胞等的关系需进一步阐明。在 AR 中研究 ILC2 主要从鼻黏膜和外周血获得 ILC2,但因 ILC2 含量过低且鼻黏膜过少,为研究其功能带来了一定困难。值得肯定的是,通过靶向调控 ILC2 的途径可以为临床治疗变应性鼻炎提供新的思路。

## 参考文献

- [1] Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells; 10 years on[J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1054—1066.
- [2] Fort MM, Cheung J, Yen D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo[J]. *Immunity*, 2001, 15(6): 985—995.
- [3] Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of Th2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup> lymphoid cells[J]. *Nature*, 2010, 463(7): 540—544.
- [4] Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity[J]. *Nature*, 2010, 464(9): 1367—1370.
- [5] Price AE, Liang HE, Sullivan BM, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(25): 11489—11494.
- [6] Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, 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.
- [7] Ebihara T, Taniuchi I. Transcription factors in the development and function of group 2 innate lymphoid cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1377—1377.
- [8] Tufa DM, Yingst AM, Shank T, et al. Transient expression of GATA3 in hematopoietic stem cells facilitates helper innate lymphoid cell differentiation[J]. *Front Immunol*, 2019, 3(10): 510—510.
- [9] Wong SH, Walker JA, Jolin HE, et al. Transcription factor ROR $\alpha$  is critical for nuocyte development[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(3): 229—236.
- [10] Spooner CJ, Lesch J, Yan D, et al. Specification of type 2 innate lymphocytes by the transcriptional determinant Gfi1[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(12): 1229—1236.
- [11] Yang Q, Monticelli LA, Saenz SA, et al. T cell factor 1 is required for group 2 innate lymphoid cell generation[J]. *Immunity*, 2013, 38(4): 694—704.
- [12] Christina CA, Goplen NP, Zafar I, et al. Persistence of asthma requires multiple feedback circuits involving type 2 innate lymphoid cells and IL-33[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(1): 59—68.
- [13] Barlow JL, Peel S, Fox J, et al. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(4): 933—941.
- [14] Barlow JL, Bellosi A, Hardman CS, et al. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(1): 191—198.
- [15] Alshami A, Spolski R, Kelly J, et al. A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(6): 829—839.
- [16] Meylan F, Hawley ET, Barron L, et al. The TNF-family cytokine TL1A promotes allergic immunopathology through group 2 innate lymphoid cells[J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(4): 958—968.
- [17] Yu X, Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, et al. TNF superfamily member TL1A elicits type 2 innate lymphoid cells at mucosal barriers[J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(3): 730—740.
- [18] Ferdinand JR, Richard AC, Meylan F, et al. Cleavage of TL1A differentially regulates its effects on innate and adaptive immune cells[J]. *J Immunol*, 2018, 200(4): 1360—1369.
- [19] 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[J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 538—551.
- [20] Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(13): 2939—2950.
- [21] Doherty TA, Khorram N, Lund S, et al. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates Th2 cytokine production[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(1): 205—213.
- [22] Lund SJ, Portillo A, Cavagnero K, et al. Leukotriene C4 potentiates IL-33-induced group 2 innate lymphoid cell activation and lung inflammation[J]. *J Immunol*, 2017, 199(3): 1096—1104.
- [23] Xue L, Salimi M, Panse I, et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on

- TH2 cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(4): 1184–1194.
- [24] Maric J, Ravindran A, Mazzurana L, et al. Cytokine-induced endogenous production of prostaglandin D2 is essential for human group 2 innate lymphoid cell activation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143, (6): 2202–2214.
- [25] Zhou W, Toki S, Zhang J, et al. Prostaglandin I2 signaling and inhibition of group 2 innate lymphoid cell responses[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(1): 31–42.
- [26] Barnig C, Cernadas M, Dutilleul S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(1): 174–174.
- [27] Lu X, Fu H, Han F, et al. Lipoxin A4 regulates PM2.5-induced severe allergic asthma in mice via the Th1/Th2 balance of group 2 innate lymphoid cells[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(3): 1449–1459.
- [28] Krishnamoorthy N, Burkett PR, Dalli J, et al. Cutting edge: Maresin-1 Engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation[J]. *J Immunol*, 2015, 194(3): 863–867.
- [29] Laffont S, Blanquart E, Savignac M, et al. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(6): 1581–1592.
- [30] Singh PB, Pua HH, Happ HC, et al. MicroRNA regulation of type 2 innate lymphoid cell homeostasis and function in allergic inflammation[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(12): 3627–3643.
- [31] Johansson K, Malmhäll C, Ramos-Ramírez P, et al. MicroRNA-155 is a critical regulator of type 2 innate lymphoid cells and IL-33 signaling in experimental models of allergic airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(3): 1007–1016.
- [32] Talbot S, Abdounour RE, Burkett PR, et al. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation[J]. *Neuron*, 2015, 87(2): 341–354.
- [33] Cardoso V, Chesné J, Ribeiro H, et al. Neuronal regulation of type 2 innate lymphoid cells via neuromedin U[J]. *Nature*, 2017, 549(7671): 277–281.
- [34] Wallrapp A, Riesenfeld SJ, Burkett PR, et al. Type 2 innate lymphoid cells in the induction and resolution of tissue inflammation[J]. *Immunol Rev*, 2018, 286(1): 53–73.
- [35] Shin YS, Jung CG, Park HS, et al. Prevalence and clinical characteristics of local allergic rhinitis to house dust mites[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018, 18(1): 10–15.
- [36] Doherty TA, Scott D, Walford HH, et al. Allergen challenge in allergic rhinitis rapidly induces increased peripheral blood type 2 innate lymphoid cells that express CD84[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(4): 1203–1205.
- [37] Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, et al. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(5): 1193–1195.
- [38] Fan D, Wang X, Wang M, et al. Allergen-dependent differences in ILC2 s frequencies in patients with allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8(3): 216–222.
- [39] Zhong H, Fan XL, Yu QN, et al. Increased innate type 2 immune response in house dust mite-allergic patients with allergic rhinitis[J]. *Clin Immunol*, 2017, 183(2): 293–299.
- [40] Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, 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.
- [41] Lin L, Dai F, Wei JJ, et al. Allergic inflammation is exacerbated by allergen-induced type 2 innate lymphoid cells in a murine model of allergic rhinitis[J]. *Rhinology*, 2017, 55(4): 339–347.
- [42] Lin L, Chen Z, Wei JJ, et al. CD4<sup>+</sup> T cells induce productions of IL-5 and IL-13 through MHC II on ILC2 s in a murine model of allergic rhinitis[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(4): 533–541.
- [43] Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function[J]. *Science*, 2007, 316(4): 608–611.

(收稿日期: 2019-05-06)