

三型固有淋巴细胞在肠道免疫中的作用

卢晨雨, 汪 浏*

(浙江大学 基础医学院 感染与免疫研究中心, 中国浙江 杭州 310058)

摘要: 固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)是近年来的研究热点,它们在体内广泛分布,在不同组织发挥重要的作用。其中淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue-inducer cell, LTi)和其他新近发现的三型固有淋巴细胞主要分布在肠道固有层,在肠道抗感染免疫、维持肠道稳态以及自身免疫病中发挥重要作用,进一步揭开了固有淋巴细胞的神秘面纱。

关键词: 固有淋巴细胞(ILCs); 发育; 肠道感染; 肠道稳态; 自身免疫病; 肿瘤

中图分类号: Q28, R392.12

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2018)02-0167-06

The Role of ILC3 in Intestinal Immunity

LU Chen-yu, WANG Lie*

(Institute of Infection and Immunity, School of Basic Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, Zhejiang, China)

Abstract: Innate lymphoid cells (ILCs) have been researched extensively in recent years. It is now clear that ILCs populate almost every tissue and have important roles. Lymphoid tissue-inducer cell and other newly found ILC3 subgroups, which are distributed mainly in the intestinal lamina propria, proved to play important roles in defense against infectious intestinal diseases, maintaining tissue homeostasis and regulating autoimmune diseases. These further indicate the importance of ILCs.

Key words: innate lymphoid cells (ILCs); development; intestinal infection; intestinal homeostasis; autoimmune disease; tumor

(Life Science Research, 2018, 22(2): 167~172)

固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)是具有适应性免疫功能的固有免疫细胞。除了早前发现的自然杀伤细胞(natural killer cells, NK cells)^[1]和淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue-inducer cells, LTi)^[2]外, ILCs 还包括近年来发现的非细胞毒性固有淋巴细胞。ILCs 不表达抗原特异性受体,但是其表面表达细胞因子受体 IL-2R α (CD25)、IL-7R α (CD127)等,因此 ILCs 主要通过接受细胞因子刺激发挥免疫功能^[3]。ILCs 在体内分布广泛,如皮肤、肺、肠道、脂肪组织,其中有一群 ILCs 主要分布在肠道固有层,发挥维持肠道稳态、抵御外界病原体的重要作用^[4]。本文主要就该群 ILCs 在肠道免疫中的作用展开综述。

1 固有淋巴细胞分类

尽管 ILCs 不表达抗原特异性受体,但它表达的主要转录因子及效应功能和 T 细胞惊人的相似,因此 ILCs 又被称为 T 细胞的“镜像”细胞。根据转录因子和主要效应细胞因子的表达,固有淋巴细胞可以分为四类:一型固有淋巴细胞,包括 NK 细胞和 ILC1;二型固有淋巴细胞 ILC2;三型固有淋巴细胞 ILC3^[5];调节性固有淋巴细胞(regulatory innate lymphoid cells, ILCregs),该类细胞是中国科学家于 2017 年报道的、存在于人类和小鼠肠道中的 ILCs 新亚群^[6]。

ILC1、ILC2、ILC3 以及 ILCregs 分泌的主要细

收稿日期:2017-11-21;修回日期:2018-01-02

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划(91442101)

作者简介:卢晨雨(1993-),女,江苏扬州人,硕士研究生,主要从事肠道固有淋巴细胞研究;*通讯作者:汪浏(1976-),男,浙江杭州人,博士,浙江大学教授,主要从事 T 细胞胸腺内发育研究以及固有淋巴细胞研究,E-mail: wanglie@zju.edu.cn。

胞因子和 Th1、Th2、Th17、Tregs 相似^[7]。ILC1 表达转录因子 T-bet, 分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 在抗胞内感染方面发挥重要作用。ILC2 的发育依赖于转录因子 GATA3, 可以分泌白介素-4 (interleukin-4, IL-4)、IL-5、IL-9、IL-13 和双调蛋白, 在机体抗寄生虫免疫、组织修复以及过敏反应过程中发挥作用。ILC3 的发育功能依赖转录因子 ROR γ t, 可以分泌淋巴毒素 α 1 β 2 (lymphotoxin α 1 β 2, LT α 1 β 2)、IL-17A、IL-22、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 和 TNF- α 。ILCregs 可以通过分泌 IL-10 来抑制 ILC1 和 ILC3 的激活, 而且还可以通过自分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的方式来维持和扩增该群细胞^[6]。

三型固有淋巴细胞具有很强的异质性, 根据趋化因子受体 6 (chemokine receptor 6, CCR6) 的表达, 可以分为两群, 即 CCR6⁺ ILC3 和 CCR6⁻ ILC3。CCR6⁺ ILC3 即淋巴组织诱导细胞 LTi, 部分 CCR6⁺ LTi 细胞可以表达 CD4。在小鼠胚胎发育过程中, LTi 对淋巴结和派氏结的产生十分重要; 而在成年小鼠中, LTi 和基质细胞 B 细胞以及树突状细胞 (dendritic cell, DC) 聚集在一起, 形成独立淋巴滤泡。CCR6⁻ ILC3 可以根据 NKp46 的表达分为两群, 即 CCR6⁻ NKp46⁺ ILC3 和 CCR6⁻ NKp46⁻ ILC3。其中 CCR6⁻ NKp46⁺ ILC3 除表达 ROR γ t 外还表达转录因子 T-bet, T-bet 的表达对 CCR6⁻ ILC3 分化为 NKp46⁺ ILC3 以及分泌 IFN- γ 十分重要^[8]。和 T 细胞一样, ILCs 也有一定程度的可塑性。ILC3 在接受 IL-12 和 IL-18 的刺激后, 会下调 ROR γ t 同时上调 T-bet。这群细胞不再分泌 IL-17 和 IL-22, 转而分泌 IFN- γ , 因而这群细胞被称为 ex-ROR γ t⁺ ILC3, T-bet 和 ROR γ t 的表达是控制这群固有淋巴细胞可塑性的关键因素^[8]。

2 固有淋巴细胞发育

2.1 固有淋巴细胞前体以及重要转录因子

固有淋巴细胞由淋巴样祖细胞 (common lymphoid progenitor, CLP) 发育而来^[9], 已有实验证明胎肝或是成体小鼠骨髓中的 CLP 可以发育为 ILCs^[10]。目前已经鉴别出的 ILC 前体细胞有 α 淋巴细胞前体 (α -lymphoid precursors, α LPs)、辅助性固有淋巴细胞共同前体 (common helper innate lym-

phoid cell precursors, CHILPs) 以及 PLZF⁺ 固有淋巴前体细胞 (PLZF⁺ ILC progenitors, PLZF⁺ ILCPs)^[11, 12]。从 α LPs 发育成某一特定群的 ILCs 是一个循序渐进的过程, α LPs 可以发育成包括 NK 细胞在内的所有固有淋巴细胞。和 CLP 的不同是, α LPs 表达整合素 α 4 β 7 和趋化因子受体 CXCR6。从 CLP 发育成 α LPs 需要 IL-3 介导的核因子 (nuclear factor IL-3 regulated protein, NFIL3) 的参与。NFIL3 在多种组织中表达, 可以执行多种生物学功能, 如调节昼夜节律。近期研究表明, NFIL3 缺失会导致多种固有淋巴细胞的缺陷, 如分泌 IFN- γ 的 ILC1 缺失, ILC3 细胞数减少等^[13]。此外, NFIL3 可以通过调控转录因子 TOX 的表达来控制 NK 细胞以及其他 ILCs 的发育^[14]。DNA 结合抑制蛋白 2 (DNA-binding protein inhibitor, ID2) 对 ILCs 的发育也十分重要。ID2 是属于 DNA 结合抑制蛋白家族的转录抑制因子, 研究发现 ID2 敲除的小鼠没有 NK 细胞和其他辅助性固有淋巴细胞。研究者认为, ID2 结合顺式作用原件 E47 并使之失活, 而 E47 的表达可以阻断 NK 细胞和 LTi 的发育^[15]。因此 ID2 的表达与否决定了前体细胞是否能够向固有淋巴细胞发育。值得注意的是, ID2 的缺失并不影响 ILCregs 的发育。相反, ID 家族的另一个分子 ID3 对 ILCregs 细胞的发育、维持起到至关重要的作用。和其他 ILCs 亚群不同, ILCregs 可以表达 ID3 分子, ID3 敲除后小鼠肠道中无 ILCregs 细胞, 但其他 ILCs 亚群的发育不受影响^[6]。

CHILPs 存在于小鼠胎肝和骨髓中, 是一群异质性细胞, 可以发育为包括 LTi 在内的所有辅助性固有淋巴细胞, 但不能发育成为 NK 细胞。CHILPs 细胞表面表达 CD127 以及整合素 α 4 β 7, 但不表达 ILCs 各亚群的主要转录因子如 T-bet、GATA3、ROR γ t^[16]。此外, CHILPs 中有一群细胞可以表达转录因子 PLZF, 被称为 PLZF⁺ ILCPs。PLZF⁺ ILCPs 可以发育为除 LTi 以外的所有辅助性固有淋巴细胞^[9]。

2.2 固有淋巴细胞分化

固有淋巴细胞从上述前体细胞发育而来, 进一步分化为不同亚群, 这一过程主要由不同的转录因子调控。T-bet 是 ILC1 的主要转录因子, 控制 IFN- γ 的表达。T-bet 可以结合到 *Ifng* 基因位点, 从而通过结合其他转录因子如 Runt 相关转录因子 3 (runt-related transcription factor 3, RUNX3) 上调 IFN- γ 表达^[17]。在 Th1 分化过程中, IFN- γ 和

IL-12 可以分别诱导信号转导和激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)、STAT4 信号^[18], 从而诱导 T-bet 的表达, 然而 ILC1 是否通过这一方式调控 T-bet 表达还需进一步研究。成熟 ILC2 的主要转录因子是 GATA3, GATA3 可以激活 Th2 型细胞因子的表达, 并且可以维持 ILC2 的存活^[19]。Th2 细胞中 GATA3 的上调依赖于 STAT6 信号, 然而 ILC2 是否也是通过该机制还未可知。转录因子 ROR γ t 对 ILC3 的发育十分重要。小鼠胎肝 α 4 β 7+ 前体细胞中 ROR γ t 的表达预示其将往 ILC3 方向发育^[20], 但是调控 ROR γ t 在该阶段表达的因素尚在研究中。

3 ILC3 与肠道稳态

肠道不断接受外界的刺激, 如食物中的抗原、肠道共生菌、外来的致病菌等, 因此肠道免疫系统不但要时刻保护机体免受外来致病菌的感染, 还参与维持机体稳态。ILC3 对于维持肠道稳态起到十分重要的作用^[21]。当巨噬细胞接收肠道共生菌的信号分泌 IL-1 β 时, ILC3 可以通过表面受体接收信号, 从而分泌 GM-CSF。而 GM-CSF 可以调控树突状细胞(DC)、巨噬细胞分泌视黄酸 (retinoic acid, RA)、IL-10 等细胞因子, 从而控制调节性 T 细胞的数目, 维持肠道稳态^[22]。肠道上皮细胞的岩藻糖基化是维持肠道稳态的另一种重要因素。肠道共生菌可以诱导上皮细胞的岩藻糖基化, 上皮细胞产生的岩藻糖可供共生菌代谢, 从而维持稳态。而 ILC3 对肠道上皮细胞的岩藻糖基化必不可少, 其可以通过分泌 IL-22 和淋巴毒素来诱导肠道上皮细胞表达岩藻糖转移酶, 促进岩藻糖基化, 从而维持肠道稳态^[23]。此外, ILC3 表达主要组织相容性复合体 II 类分子 (major histocompatibility complex II, MHCII), MHCII+ ILC3s 的作用与胸腺上皮细胞相似, 可以直接诱导针对肠道共生菌的 T 细胞死亡, 从而调节肠道稳态^[24]。

4 ILC3 与肠道感染

4.1 ILC3 在鼠柠檬酸杆菌感染中的作用

鼠柠檬酸杆菌 (*Citrobacter rodentium*) 感染模型被用于研究人类肠道粘附抹平性感染 (human attaching-and-effacing intestinal infections)。人类肠道粘附抹平性感染是由肠道致病性大肠杆菌或肠道出血性大肠杆菌引起的, 世界各地均有一定的发病率以及死亡率^[25]。因此, 利用鼠柠檬酸杆菌

模型研究 ILCs 如何参与到感染过程中, 对感染的治疗十分有帮助。尽管清除鼠柠檬酸杆菌需要 CD4+ T 细胞和 B 细胞, 但是 T、B 细胞缺失的小鼠可以在感染鼠柠檬酸杆菌后存活 30 d^[26], 而且 T 细胞 B 细胞缺失的小鼠依旧能够抵御鼠柠檬酸杆菌的感染, 说明固有免疫在抗感染过程中起到十分重要的作用。

在机体对鼠柠檬酸杆菌的抗感染免疫中, IL-22 起到至关重要的作用, IL-22 缺失的小鼠在感染早期 8~12 d 即死亡^[27]。目前研究表明, IL-22 可以结合其位于非造血细胞上的受体, 如上皮细胞、间充质基质细胞。IL-22 信号刺激肠道上皮细胞后, 使 STAT3 磷酸化, 激活下游信号通路, 产生抗菌肽 Reg3 γ 等^[28]。在 IL-22 敲除的小鼠中表达 Reg3 γ , 小鼠抵抗鼠柠檬酸杆菌感染的能力得以恢复, 表明 IL-22 可能通过调控 Reg3 γ 控制鼠柠檬酸杆菌感染。

近年的研究揭示, 在鼠柠檬酸杆菌感染过程中, ILC3 是感染早期 IL-22 的主要来源^[29]。Rag $^{-/-}$ IL2rg $^{-/-}$ 小鼠 (缺失 T 细胞 B 细胞以及 ILCs) 感染鼠柠檬酸杆菌后快速死亡。该研究组在 Rag $^{-/-}$ 小鼠中注射 anti-CD90 抗体, 以此来清除 ILCs。他们发现 ILCs 被清除后, Rag $^{-/-}$ 小鼠对鼠柠檬酸杆菌更易感^[29]。上述实验表明, 固有淋巴细胞对小鼠控制鼠柠檬酸杆菌感染十分重要。进一步的研究揭示, Tbx21 $^{-/-}$ 小鼠 (缺少 NKp46+ ILC3) 依旧可以抵抗鼠柠檬酸杆菌的感染, 表明 NKp46+ ILC3 并不是鼠柠檬酸杆菌感染过程中发挥主要作用的亚群, 因此推测 CD4+ ILC3 是控制鼠柠檬酸杆菌的主要亚群^[30]。已有实验证明 CD4+ ILC3 被清除后, 小鼠感染鼠柠檬酸杆菌会快速死亡^[30]。此外, CD4+ ILC3 需要 IL-23 信号刺激分泌 IL-22^[29, 31]。芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 作为调控 ILC3 的重要转录因子^[32], 在 ILC3 抵抗鼠柠檬酸杆菌中也发挥一定作用。AhR 是细胞质中多环化合物的感受器, 在细胞质结合配体后, 转位到细胞核中。转位后的 AhR 作为转录因子, 调控基因表达。研究者在针对 AhR 与 ILC3 的功能研究中发现, 对于 AhR 缺失的小鼠, 其分泌的 IL-22 会减少, AhR 通过与 ROR γ t 协同作用, 控制 IL-22 的表达^[33]。另外, AhR 缺失的小鼠中 CCR6- ILC3 细胞数大幅下降, 分泌 IL-22 的细胞大幅减少, 导致小鼠对柠檬酸杆菌易感。因此, ILC3 可以通过分泌 IL-22, 调节上皮细胞抗菌肽分泌等方式来控制早期鼠柠

柠檬杆菌的感染。

4.2 ILC3在肠道沙门氏菌诱导的结肠炎中的作用

人类由非伤寒性沙门氏菌引起的肠胃炎是一种自限性疾病。其特征是恶心、呕吐、发热、腹泻和痉挛。研究者一直在寻找其合适的小鼠模型。然而,小鼠感染沙门氏菌不会导致病原菌的肠道定植也不会引起肠道炎症,而是会引起全身性疾病,如菌血症和感染性损伤,这些症状与人类伤寒型沙门氏菌病类似^[34]。有研究发现,小鼠使用链霉素预处理后再感染沙门氏菌可以诱导小肠结肠炎,此方法可以用于模拟人类由非伤寒性沙门氏菌引起的结肠炎^[35]。早前的研究认为T细胞是控制沙门氏菌感染的主要免疫细胞,但随着近年来对固有淋巴细胞的深入研究,人们发现ILCs在沙门氏菌感染早期起到十分重要的作用。

IFN- γ 是控制沙门氏菌的主要细胞因子^[36, 37],可以激活单核吞噬细胞的抗菌效应、促进T细胞响应,从而控制细菌在粘膜组织的散播^[38]。IFN- γ 结合基质细胞如肠道细胞、杯状细胞上的IFN- γ 受体后,可以促进粘液分泌。因此,IFN- γ 不仅促进固有免疫也可以控制杯状细胞的粘液分泌,加强表皮屏障。

固有淋巴细胞是IFN- γ 产生的主要来源。Rag2^{-/-} Il2rg^{-/-}鼠中只有很少的分泌IFN- γ 的细胞;并且,在沙门氏菌感染的Rag2^{-/-}小鼠中注射anti-Thy1抗体清除所有ILCs细胞后,小鼠无IFN- γ 产生^[36]。沙门氏菌感染后IFN- γ 的具体来源目前尚不是很清楚,大部分研究者认为NK细胞是感染早期的IFN- γ 来源,然而ILC3也表达NK细胞受体如NKp46和NK1.1^[39]。近来研究者发现ILC3参与到沙门氏菌感染后的小肠结肠炎中。沙门氏菌感染后,大约80%的IFN- γ 是由NKp46⁺ T-bet⁺的固有淋巴细胞产生的,只有20%的IFN- γ 是由传统的NK细胞产生^[8]。该研究进一步借助ROR γ t fate map小鼠(该种小鼠体内表达ROR γ t的细胞会同时表达红色荧光蛋白)展开实验,发现NKp46⁺ T-bet⁺ ILC3可以通过下调ROR γ t产生IFN- γ 。另外,干扰ILC3的IFN- γ 表达后小鼠的肠道炎症会减轻^[8]。因此,IFN- γ ⁺固有淋巴细胞能够通过分泌IFN- γ 控制肠道沙门氏菌的感染,但是过量的IFN- γ 分泌也会导致肠道炎症的发生。

5 ILC3与自身免疫病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)

包括溃疡性结肠炎和克罗恩氏病,是一种涉及回肠、直肠、结肠的肠道炎症性疾病^[40]。IBD近年来发病率日趋升高,逐渐成为全球关注的公共健康问题。尽管目前学术界对IBD发生的具体病因未知,但目前普遍认为IBD的发生是基因、环境、微生物感染以及个体免疫水平共同造成的,其中ILC3与IBD的发生发展密不可分。相关研究表明,ILC3可以通过分泌GM-CSF从而招募大量单核细胞,诱导炎症^[41]。此外,ILC3还可以通过分泌IL-17和IFN- γ 加重肠道炎症。相反,ILC3分泌的IL-22则起到保护作用,在鼠柠檬杆菌感染模型中,ILC3接收单核细胞信号后分泌IL-22,小鼠炎症减轻。因此,ILC3对炎症性肠病的作用十分复杂,有待进一步阐述。但目前公认,在克罗恩氏病患者肠道中,ILCs的数目和种类较正常人会发生变化。克罗恩病人肠道中ILC1数目增多,ILC3数目减少,并且IL-17⁺ ILC3增多,而IL-22⁺ ILC3减少,提示ILCs种类的变化可能和克罗恩病的发生相关^[42]。此外,正常小鼠体内ILC3表达MHC II类分子,并通过MHC II类分子维持机体稳态,限制炎症;而克罗恩病人的ILC3 MHC II类分子表达下调,Th17细胞增多^[24],表明ILC3参与到克罗恩氏病的发病过程。

6 ILC3与肿瘤发生

目前研究发现,ILC3既有抗肿瘤的效应,也可能促进肿瘤的发生。已有研究组证实,在黑色素肿瘤模型中,NKp46⁺ ILC3在收到IL-12信号后可以上调肿瘤血管中黏附分子的表达,从而招募更多的单核细胞参与到抗肿瘤免疫中^[43]。然而在肠道中,ILC3是否也发挥相似的抗肿瘤功能仍待研究。尽管分泌IL-22的ILC3在多种感染模型中起到保护作用,但是在某些肿瘤模型下,IL-22会促进肿瘤生长,提示IL-22⁺ ILC3可能参与到肿瘤的形成过程^[44]。

7 结语

近年来,固有淋巴细胞新亚群的发现以及对其功能的研究,很大程度地拓宽了研究者对免疫系统的认知。固有淋巴细胞在机体免疫、炎症诱发以及组织稳态维持方面都发挥着重要的作用。三型固有淋巴细胞ILC3主要定植于肠道中,在维持肠道稳态、抵御肠道病原体感染等过程中发挥重要作用。ILC3可以通过表面MHC II类分子调

节 T 细胞功能, 促进肠道上皮细胞糖基化, 从而维持肠道稳态; 也可以通过分泌 IL-17、IFN- γ 以及 IL-22 抵御肠道致病菌的侵袭, 不过这些细胞因子可能与肠道自身免疫病 IBD 发生发展相关; 此外, ILC3 对肿瘤的发生可能也起到双重作用。然而 ILC3 如何发挥这些作用, 肠道微环境以及肠道神经系统如何调控固有淋巴细胞的功能, 研究并不十分详尽。相信未来会有更多的研究致力于肠道免疫图谱的绘制中。

参考文献(References):

- [1] Kiessling R, Klein E, Pross H, *et al.* "Natural" killer cells in the mouse. Cytotoxic cells with specificity for mouse moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell[J]. *European Journal of Immunology*, 1975, 5(2): 117-121.
- [2] Lane P J, McConnell F M, Withers D, *et al.* Lymphoid tissue inducer cells: bridges between the ancient innate and the modern adaptive immune systems[J]. *Mucosal Immunology*, 2009, 2(6): 472-477.
- [3] Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells[J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 293-301.
- [4] Kim C H, Hashimoto-Hill S, Kim M. Migration and tissue tropism of innate lymphoid cells[J]. *Trends Immunology*, 2016, 37(1): 68-79.
- [5] Spits H, Artis D, Colonna M, *et al.* Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2013, 13(2): 145-149.
- [6] Wang S, Xia P, Chen Y, *et al.* Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation[J]. *Cell*, 2017, 171(1): 201-216.e18.
- [7] Klose C S, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis[J]. *Nature Immunology*, 2016, 17(7): 765-774.
- [8] Klose C S, Kiss E A, Schwierzeck V, *et al.* A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6⁺ROR γ ⁺ innate lymphoid cells[J]. *Nature*, 2013, 494(7436): 261-265.
- [9] Zook E C, Kee B L. Development of innate lymphoid cells[J]. *Nature Immunology*, 2016, 17(7): 775-782.
- [10] Yang Q, Saenz S A, Zlotoff D A, *et al.* Cutting edge: natural helper cells derive from lymphoid progenitors[J]. *Journal of Immunology*, 2011, 187(11): 5505-5509.
- [11] Constantinides M G, McDonald B D, Verhoef P A, *et al.* A committed precursor to innate lymphoid cells[J]. *Nature*, 2014, 508(7496): 397-401.
- [12] Seillet C, Mielke L A, Amann-Zalcenstein D B, *et al.* Deciphering the innate lymphoid cell transcriptional program[J]. *Cell Reports*, 2016, 17(2): 436-447.
- [13] Seillet C, Rankin L C, Groom J R, *et al.* Nfil3 is required for the development of all innate lymphoid cell subsets[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2014, 211(9): 1733-1740.
- [14] Xu W, Domingues R G, Fonseca-Pereira D, *et al.* NFIL3 orchestrates the emergence of common helper innate lymphoid cell precursors[J]. *Cell Reports*, 2015, 10(12): 2043-2054.
- [15] Boos M D, Yokota Y, Eberl G, *et al.* Mature natural killer cell and lymphoid tissue-inducing cell development requires Id2-mediated suppression of E protein activity[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2007, 204(5): 1119-1130.
- [16] Ishizuka I E, Chea S, Gudjonson H, *et al.* Single-cell analysis defines the divergence between the innate lymphoid cell lineage and lymphoid tissue-inducer cell lineage[J]. *Nature Immunology*, 2016, 17(3): 269-276.
- [17] Ebihara T, Song C, Ryu S H, *et al.* Runx3 specifies lineage commitment of innate lymphoid cells[J]. *Nature Immunology*, 2015, 16(11): 1124-1133.
- [18] Vahedi G, C Poholek A, Hand T W, *et al.* Helper T-cell identity and evolution of differential transcriptomes and epigenomes[J]. *Immunological Reviews*, 2013, 252(1): 24-40.
- [19] Klein Wolterink R G, Serafini N, Van Nimwegen M, *et al.* Essential, dose-dependent role for the transcription factor Gata3 in the development of IL-5⁺ and IL-13⁺ type 2 innate lymphoid cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2013, 110(25): 10240-10245.
- [20] Scoville S D, Mundy-Bosse B L, Zhang M H, *et al.* A progenitor cell expressing transcription factor ROR γ t generates all human innate lymphoid cell subsets[J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 1140-1150.
- [21] Hashiguchi M, Kashiwakura Y, Kojima H, *et al.* Peyer's patch innate lymphoid cells regulate commensal bacteria expansion[J]. *Immunology Letters*, 2015, 165(1): 1-9.
- [22] Mortha A, Chudnovskiy A, Hashimoto D, *et al.* Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis[J]. *Science*, 2014, 343(6178): 1249-1254.
- [23] Goto Y, Obata T, Kunisawa J, *et al.* Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation[J]. *Science*, 2014, 345(6202): 1254-1259.
- [24] Hepworth M R, Fung T C, Masur S H, *et al.* Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4⁺ T cells[J]. *Science*, 2015, 348(6238): 1031-1035.
- [25] Koroleva E P, Halperin S, Gubernatorova E O, *et al.* *Citrobacter rodentium*-induced colitis: a robust model to study mucosal immune responses in the gut[J]. *Journal of Immunological Methods*, 2015, 421: 61-72.
- [26] Vallance B A, Deng W, Knodler L A, *et al.* Mice lacking T and B lymphocytes develop transient colitis and crypt hyperplasia yet suffer impaired bacterial clearance during *Citrobacter rodentium* infection[J]. *Infection and Immunity*, 2002, 70(4): 2070-2081.
- [27] Zheng Y, Valdez P A, Danilenko D M, *et al.* Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens[J]. *Nature Medicine*, 2008, 14(3): 282-289.

- [28] Zenewicz L A, Yancopoulos G D, Valenzuela D M, *et al.* Innate and adaptive interleukin-22 protects mice from inflammatory bowel disease[J]. *Immunity*, 2008, 29(6): 947-957.
- [29] Sonnenberg G F, Monticelli L A, Elloso M M, *et al.* CD4⁺ lymphoid tissue-inducer cells promote innate immunity in the gut[J]. *Immunity*, 2011, 34(1): 122-134.
- [30] Song C, Lee J S, Gilfillan S, *et al.* Unique and redundant functions of NKp46⁺ ILC3s in models of intestinal inflammation[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2015, 212(11): 1869-1882.
- [31] Konya V, Czarnewski P, Forkel M, *et al.* Vitamin D downregulates the IL-23 receptor pathway in human mucosal group 3 innate lymphoid cells[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 141(1): 279-292.
- [32] Lee J, Cella M, McDonald K, *et al.* AHR drives the development of gut ILC22 cells and postnatal lymphoid tissues via pathways dependent on and independent of Notch[J]. *Nature Immunology*, 2011, 13(2): 144-151.
- [33] Qiu J, Heller J J, Guo X, *et al.* The aryl hydrocarbon receptor regulates gut immunity through modulation of innate lymphoid cells[J]. *Immunity*, 2012, 36(1): 92-104.
- [34] Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla-Martinez L, *et al.* Pretreatment of mice with streptomycin provides a *salmonella enterica* serovar Typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host[J]. *Infection and Immunity*, 2003, 71(5): 2839-2858.
- [35] Hapfelmeier S, Hardt W D. A mouse model for *S. typhimurium*-induced enterocolitis[J]. *Trends in Microbiology*, 2005, 13(10): 497-503.
- [36] Klose C S N, Flach M, Mohle L, *et al.* Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages[J]. *Cell*, 2014, 157(2): 340-356.
- [37] Rhee S J, Walker W A, Cherayil B J. Developmentally regulated intestinal expression of IFN- γ and its target genes and the age-specific response to enteric *Salmonella* infection[J]. *Journal of Immunology*, 2005, 175(2): 1127-1136.
- [38] Songhet P, Barthel M, Stecher B, *et al.* Stromal IFN- γ R-signaling modulates goblet cell function during *Salmonella* Typhimurium infection[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22459.
- [39] Luci C, Reynders A, Ivanov I I, *et al.* Influence of the transcription factor ROR γ t on the development of NKp46⁺ cell populations in gut and skin[J]. *Nature Immunology*, 2009, 10(1): 75-82.
- [40] Zhang Y Z, Li Y Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(1): 91-99.
- [41] Pearson C, Thornton E E, McKenzie B, *et al.* ILC3 GM-CSF production and mobilisation orchestrate acute intestinal inflammation[J]. *eLife*, 2016, 5: e10066.
- [42] Bernink J H, Peters C P, Munneke M, *et al.* Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues[J]. *Nature Immunology*, 2013, 14(3): 221-229.
- [43] Eisenring M, Vom Berg J, Kristiansen G, *et al.* IL-12 initiates tumor rejection via lymphoid tissue-inducer cells bearing the natural cytotoxicity receptor NKp46[J]. *Nature Immunology*, 2010, 11(11): 1030-1038.
- [44] Huber S, Gagliani N, Zenewicz L A, *et al.* IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine[J]. *Nature*, 2012, 491(7423): 259-263.