

固有淋巴细胞与病毒感染的研究进展

崔 伟, 张志伟, 杨二霞, 姜 莉*

(艾美康淮生物制药(江苏)有限公司, 中国江苏 泰州 225300)

摘要: 固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)是新发现的淋巴系统家族成员,在介导免疫反应、调节组织稳态和炎症方面发挥着重要作用。根据效应功能、所分泌的细胞因子及转录因子的差异,其可分为几种不同的亚群: I 型 ILCs、II 型 ILCs、III 型 ILCs。ILCs 在组织中分布广泛,并可能是病毒感染期间,率先产生免疫应答的细胞之一。本文主要就 ILCs 发育、分型及其在严重急性呼吸综合征冠状病毒 2、呼吸道合胞病毒、肠道病毒等病毒感染过程中引发的免疫应答等方面的最新研究进展进行综述,旨在利用 ILCs 免疫机制,为新型抗病毒方法的开发提供思路。

关键词: 固有淋巴细胞(ILC); 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2); 呼吸道合胞病毒(RSV); 肠道病毒; 免疫应答

中图分类号: Q25, R373.9

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2022)04-0334-07

Innate Lymphoid Cells and Virus Infection

CUI Wei, ZHANG Zhi-wei, YANG Er-xia, JIANG Li*

(Aimei Kanghuai Biopharmaceutical (Jiangsu) Co. Ltd., Taizhou 225300, Jiangsu, China)

Abstract: Innate lymphoid cells (ILCs) are newly discovered members of the lymphatic system family and play important roles in mediating immune responses, regulating tissue homeostasis and inflammation. According to the differences in effector function, cytokines and transcription factors secreted, they can be divided into several different subgroups: type I ILCs, type II ILCs, and type III ILCs. ILCs are widely distributed in tissues and may be one of the first cells to generate an immune response during viral infection. This article mainly reviews the latest research progress in the development, typing of ILCs and their immune responses in the process of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, respiratory syncytial virus, enterovirus and other viral infections. The immune mechanism provides ideas for the development of new antiviral methods.

Key words: innate lymphoid cell (ILC); severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); respiratory syncytial virus (RSV); enterovirus; immune response

(*Life Science Research*, 2022, 26(4): 334~340)

固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)来自共同淋巴样祖细胞(common lymphoid progenitor, CLP),是一群具有获得性免疫功能的天然淋巴细胞家族。ILCs 广泛分布于肺部、结肠、口腔黏膜、淋巴结,甚至胚胎组织^[1]。其主要对寄生虫感染及病原体胞内感染产生免疫反应^[2],同时对机体抵抗感染所诱发的炎症反应进行调节,以维持和

重建屏障系统^[3]。此外,ILCs 在非淋巴系统中的分布,预示其不仅具有抗炎作用,亦可能对组织的发育、完整性及稳态具有重要作用。当病原体入侵机体时,ILCs 由于分布的位置优势往往成为与病原体率先发生作用的细胞之一,并由此引发获得性免疫。本文主要就 ILCs 细胞亚群的不同表型的功能特性及其在抗病毒感染中的作用

收稿日期: 2021-04-17; 修回日期: 2021-07-09; 网络首发日期: 2022-03-09

基金项目: 国家科技重大专项“重大新药创新”(2014ZX0909102042)

作者简介: 崔伟(1981—),男,云南昆明人,博士,主要从事人用甲型肝炎灭活疫苗和二价手足口病联合疫苗开发;崔伟和张志伟对本文的贡献相同,为本文共同第一作者; *通信作者: 姜莉(1957—),女,辽宁新民人,研究员,主要从事人用甲型肝炎灭活疫苗和二价手足口病联合疫苗开发, E-mail: jiangli_may@163.com。

等研究进展进行综述。

1 ILCs的表型、发育及功能特点

成熟的 ILCs 具有 3 个典型特征: 缺乏重组激活基因(recombination activating gene, RAG)依赖的抗原受体重排; 缺乏其他淋巴细胞和髓系相关细胞表面标记物; 不表达 T 细胞或 B 细胞受体(T/B cell receptor, TCR/BCR)。根据 ILCs 效应功能、所分泌细胞因子及表达的转录因子的差异, 其分为 3 种类型: I 型 ILCs、II 型 ILCs、III 型 ILCs。Tufa 等^[4]将获得 CD48 和 CD52 的人类 CLPs (CD34⁺CD117⁺α437⁺Lin⁻)定义为 ILC 前体(ILC precursors, ILCps)和 NK 祖细胞(NK progenitors, NKPs)。ILCps 存在于 CD34⁺CD117⁺α437⁺Lin⁻CD48⁺CD52⁺亚群中, 能分化发展为 ILC1s、ILC2s 和 NCR+ILC3s。因此, 在细胞因子和表面受体信号的调节指导下, 先天性淋巴祖细胞会发展不同亚型的 ILCs^[5]。

I 型 ILCs 包括经典的自然杀伤细胞(natural killer cells, NK cells)和 ILC1。NK 细胞表达 Eomes 和 T-bet 转录因子, 与细胞毒性 CD8⁺T 细胞相似。ILC1 是非细胞毒性的 I 型 ILCs, 由白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)、IL-15、IL-18^[6]激活后产生 γ 干扰素(interferon-γ, IFN-γ)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α), 表型为 T-bet⁺Eomes⁻, 在功能上与 CD4⁺T 辅助细胞 1 型(Th1)相似^[7]。I 型 ILCs 参与 I 型天然免疫应答, 具有抗胞内病原体感染(如病毒感染)和抗肿瘤免疫功能^[7]。

ILC2 由 IL-33、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、IL-25 激活, 产生的细胞因子部分与 CD4⁺Th2 相似, 如 IL-5、IL-9 和 IL-13^[8]。其发育及成熟需要转录因子 α 型维 A 相关孤儿受体(retinoid orphan nuclear receptor α, RORα)^[9]和 B 细胞淋巴瘤/白血病 11B (B cell lymphoma/leukemia 11B, Bcl11b)的辅助^[10], 在 2 型天然免疫反应中发挥重要作用, 参与胞外寄生虫感染和过敏反应。此外, 有研究表明, ILC2 分泌的双调蛋白(amphiregulin, Areg)参与组织损伤修复^[11]。

III 型 ILCs 包括 ILC3 和淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer cells, LTi)。根据趋化因子受体 CCR6 的表达差异, III 型 ILCs 可分为 CCR6⁻ILC3、CCR6⁺LTi^[12], 其中, LTi 细胞又可分为 CD4⁺LTi 细胞或 CD4⁻LTi 细胞^[13]两个亚群, CCR6-ILC3 细胞则可根据 NK 细胞毒性受体(natural killer cell

receptor, NCR)^[14]的表达进行细分。ILC3 可被 IL-23 和 IL-1β^[6]激活, 表达 RORγt, 分泌 IL-17、IL-22、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和效应细胞因子 TNF-α^[15]。ILC3 的功能与 Th17 细胞相似, 在抗细胞外微生物感染(如细菌和真菌感染)中承担着重要角色。

Eken 等^[16]将人类 ILCs 表型做出定义, ILC1 为 Lin⁻cKit⁺CRTH2⁺CD127⁺CD161⁺CD3⁻, ILC2 为 Lin⁻CRTH2⁺CD127⁺CD161⁺CD3⁻, ILC3 为 Lin⁻cKit⁺CRTH2⁺CD127⁺CD161⁺CD3⁻。但是, ILCs 分组不是绝对的^[17], 因为 ILC2 和 ILC3 在一定的条件下都可以转化为 ILC1^[18], 且 ILC1 与 ILC3 在发育过程中所依赖的转录因子部分相似, 这可能预示着 ILCs 具有一定的可塑性。例如, 小鼠体内的早期 Lin⁻CD127⁺Flt3⁻淋巴祖细胞, 可以分化出所有的 ILCs 亚群^[19], 面对环境刺激时, 会分泌细胞因子、神经肽、激素等^[20]。总体而言, 这些 ILCs 群体在不同物种及不同组织中的表达具有差异性, 对其表型描述的探索研究仍在继续, 相信随着研究的不断深入, 其表型将更加明确。

2 ILCs 在抗病毒感染中的作用

研究表明, ILCs 可以促进与病毒感染相关的天然免疫和获得性免疫^[21]。但 ILCs 亚群放大或限制免疫应答的具体机制目前尚不明确。根据已有研究资料, 我们将 ILCs 对不同病毒感染的免疫应答方式进行整理和介绍。由于 NK 细胞和 LTi 细胞的免疫功能已有相关综述报道, 本文着重综述 ILC1、ILC2 和 ILC3 亚群在抗病毒感染中的效用。

2.1 ILCs 与严重急性呼吸综合征冠状病毒 2

有别于其他病毒, 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)的病毒载量无法作为区分病症严重程度的指标, 例如: 轻症儿童的病毒载量可能会与重病成人相当^[22]。研究发现, 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的严重程度仅受年龄依赖性的疾病耐受机制影响, 而 ILCs 等淋巴细胞, 与促进疾病耐受性有密切关联^[23]。也有研究者发现, COVID-19 重症患者除了呼吸窘迫、缺氧、器官衰竭等病症外, 过度激活的免疫反应也可能发生, 从而触发全身性细胞因子风暴循环障碍, 导致循环休克^[24-26]。因此, 有理由相信 ILCs 能在 COVID-19 的诊断和治疗中承担一定作用。

Silverstein 等^[23]的研究显示, ILCs 丰度与 COVID-19 患者的住院需求、住院时间和炎症严重程度有关。同龄、同性别的健康人群的 ILCs 丰度是 COVID-19 住院患者的 1.78 倍(95% CI: 2.34~1.36; $P=4.55\times 10^{-5}$); 住院患者的 ILCs 丰度每增加两倍, 住院时间减少 9.38 d^[23]。Kuri-Cervantes 等^[27]研究发现, COVID-19 重症患者的 ILCs 水平异常, 表现为远低于中症、康复和健康对照人群。García 等^[28]发现, 中、重症患者体内总 CD127⁺ILCs 和 ILCps 下降, ILC1 丰度相对保持不变, 但 ILC2 却有所区别; 总 ILC2 和 CD117-ILC2 在中度患病组升高, 却在重度 COVID-19 患者中下降。其原因可能是 ILC2 的趋化因子受体(CXCR3 和 CCR6)表达失调。同时, ILC2 与系统性生物标志物(D-二聚体凝血因子)水平、器官/肌肉损伤标志物(肌红蛋白、肌钙蛋白 T、乳酸脱氢酶)水平以及症状出现后的天数呈负相关, 说明低水平的 ILC2 是病情加重的重要标志。Zizzo 等^[29]报道, IL-33 是驱动 COVID-19 所有阶段(即无症状、轻度-中度、重度-临界和慢性-纤维化)的关键因素: IL-33 诱导 ILC2 的分化, 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)增强 ILC2 上 ST2 的表达, 促进 IL-9 的产生。效应记忆 V γ 9V δ 2⁺T 细胞因 IL-9 反刺激作用得到扩张增殖, 表达 CXCR3, 并被 CXCL9 和 CXCL10 募集到肺部; IL-33-ST2 会增加表达 GM-CSF 的 T 细胞数量, 抑制抗病毒干扰素反应, 引发过度炎症, 并促进血栓形成。也有研究表明, IL-18 刺激并诱导 NKG2D⁺ILC2 表达增加, NKG2D⁺ILC2 在 NKG2D 受体与其配体结合时产生抗炎介质, 有利于终止炎症^[30]。综上可知, ILCs 在 COVID-19 患者病情诊断与减少重症患者高死亡率背后发挥着重要作用。

2.2 ILCs 与呼吸道合胞病毒

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染在婴幼儿和老年人群中具有较高的发病率与死亡率, 严重威胁着公众的健康。通常情况下, RSV 率先感染肺部上皮细胞, 严重的 RSV 感染可以引起气管上皮细胞破坏及脱落黏液生成、细支气管炎及肺功能障碍^[31]。已有研究表明, 肺部驻留的 ILC2 是 RSV 感染早期 IL-13 的主要来源, ILC2 很大程度上通过 TSLP 依赖性机制分泌 IL-13。TSLP 通过与 ILC2 表面的 TSLP 受体结合, 直接作用于 ILC2, 使其增殖并分泌 IL-13、IL-5。但在体外环境下 TSLP 不能直接激活 ILC2, 这表

明在体内环境中 TSLP 对 ILC2 的激活需要其他信号分子的协同作用^[32], 例如: IL-33、IL-25、促炎分子[如半胱氨酸白三烯(白三烯 D₄)]和 TNF 家族细胞因子(尤其是 TLIA)^[33-34]。另外, Stier 等^[35]的研究报道, 在 RSV 感染过程中, 信号转导及转录激活因子 1 (signal transduction and activator of transcription 1, STAT1)通过调控 IL-33 和 IL-23 进而调控 ILCs 的应答, STAT1 信号通路可通过多种机制发挥 ILC1 的抗病毒作用, 并抑制免疫病理相关的 ILC2 和 ILC3 反应。因此, 在 RSV 感染过程中, ILCs 所诱发的协同免疫效应使机体在清除病毒的同时, 也可能限制免疫病理反应。但刺激 ILCs 活化所需的细胞因子网络有待进一步研究。

2.3 ILCs 与流感病毒

流感病毒感染小鼠会导致肺部 ILCs 的累积, 具体表现为: 流感病毒感染诱导肺泡巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)分泌 IL-33, 进而诱导 ILC2 活化产生 IL-5 和 IL-13, 使肺内嗜酸性粒细胞聚集^[36], 从而诱导呼吸道高压反应^[37]。Li 等^[36]研究表明, 抗 CD90.2 处理可以使 Rag2^{-/-}小鼠体内的 ILC2 耗竭, 抑制 H3N1 诱导的呼吸道高压反应。这表明 ILC2 产生的 IL-5 和 IL-13 可能与哮喘加重有关。但 ILCs 缺失会导致气管上皮完整性丧失、肺功能下降和气管重塑受损。Vashist 等^[38]发现, 在流感病毒感染两天后肺组织中的 ILC1 (分泌 IFN- γ)会显著增加。而且, 初次感染的小鼠肝脏内留存的记忆样 ILC1 被过继转移至感染流感的 Rag1^{-/-}小鼠体内后, 会产生明显保护作用^[36]。此外, 甲型流感病毒虽然会刺激 ILC2, 引起急性气道高压反应, 但在感染恢复期, ILC2 却发挥着治愈的作用, 例如: ILC2 分泌的 Areg 有助于促进肺稳态的形成^[39]。ILC2 对肺稳态的调节效应在 Duerr 等^[40]的研究结果中亦有体现: 流感病毒感染使 ILC2 表面标志分子 GATA3 及 IL-33 受体 ST2 表达降低, IL-33-IL-33R 信号通路受损的小鼠在流感病毒感染后肺组织中的 ILCs 显著减少、肺功能和呼吸道上皮组织严重受损。综上所述, ILC2 在流感病毒感染早期的快速增殖, 使得炎性细胞聚集, 从而引发一定的呼吸系统病理反应, 但在恢复期对气管和肺部发挥稳态调节作用。因此, 对 ILC2 的相关研究, 有助于流感病毒感染的早期治疗和后期恢复。

2.4 ILCs 与免疫缺陷病毒

肠道完整性丧失, 伴有大量微生物产物快速

地从肠腔转移到固有层、血液、淋巴结和肝脏,是人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)和猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)的病原性感染特征之一。同时,产生的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、可溶性 CD14 分子(soluble cluster of differentiation 14, sCD14)等微生物易位标志物,激活机体免疫并产生炎症反应。ILCs (尤其是 ILC3)在维持肠道组织建模、修复和完整性中发挥着重要作用^[41],因此 ILCs 可能在 HIV/SIV 感染致病的病理生理学中,亦扮演着重要角色。

Xu 等^[42]通过研究感染 SIV 的恒河猴发现,黏膜组织 ILC3 表达高水平的 ROR γ t,较 NK 细胞更早产生 IL-17、IL-22 和 TNF- α 。另有研究报道,感染 SIV 后,ILC3 产生大量的 TNF- α 、IFN- γ 、人巨噬细胞炎症蛋白 1 β (macrophage inflammatory protein 1 β , MIP-1 β),但 IL-17 水平显著降低^[43]。该结论在另一项研究中得以证实,在 SIV 急性致病性感染期间(感染后 7~14 d),产生 IL-17 的 ILC3 显著减少,感染后 14~21 d ILCs 的总数量增加,感染后 28 d ILCs 再次减少并伴有病情恶化^[44]。

Dillon 等^[45]研究发现,在 HIV-1 慢性感染未治疗期间,结肠中表达 IFN- γ 的炎症性 NKp44⁺ ILCs 数量增多。Krämer 等^[46]却报道, HIV 感染者体内 ILCs 的耗竭与 CD127⁺ILC1 和 ILC3 的减少相关。HIV 在小鼠模型上的研究表明,持续的 HIV-1 感染会将 ILC3 耗尽,缺少 ILC3 导致感染者肠道内稳态难以维持,但有效的抗逆转录病毒疗法(antiretroviral therapy, ART)逆转了这一损失^[47]。相同结论在 Li 等^[48]的研究中也有提及, HIV 患者血液中的 3 种 ILCs 亚群在感染后均被耗尽,但 ART 的早期应用使得所有 ILCs 亚群在耗尽后再次恢复;同时,该研究还发现,若感染后 5~14 d 内不给药,则只有 ILC3 部分恢复,ILC1 和 ILC2 仍处于衰竭状态。不同的是,在 HIV 感染的哺乳期妇女血液中 ILCs 显著减少,但母乳淋巴细胞中的 ILCs 与未感染者无显著差异^[49]。

HIV 感染导致 ILC3 丢失并非由于直接感染,因为 ILCs 不表达 SIV/HIV 的受体,在这类细胞中人们也未能检测到 SIV/HIV;进一步的研究发现,免疫缺陷病毒的黏膜急性感染导致 ILC3 丢失,是因为凋亡细胞增加、炎性细胞因子(如 TGF- β 、IL-2、IL-12、IL-15)抑制 ROR γ t 表达^[50]。Kløverpris 等^[51]也发现,在 HIV-1 急性感染期,ILCs 表达的膜联蛋白 V 上调与细胞凋亡密切相关;ILCs 丢失

与 CD69、组织归巢标志 α 4 β 7 和 Fas 凋亡受体 CD95 高表达相关。Xu 等^[43]特别指出,慢性感染期微生物移位,使外周及肠道中脂磷壁酸和 LPS 等产物与 ILC3 表面 Toll 样受体 2/4 (Toll-like receptor 2/4, TLR2/4)结合,进而导致 ILC3 细胞凋亡,且 ILC3 的丢失与 CD4⁺T、Th17、Th22 细胞的减少具有一定的相关性。综上可知, HIV 感染导致 ILCs 丢失与细胞凋亡有关。

2.5 ILCs 与鼻病毒

鼻病毒(rhinovirus, RV)感染是儿童哮喘发作的重要诱因^[50],但具体的发病机制目前尚不清楚。RV 病毒可引起哮喘儿童 PBMCs 中 IL-33、IL-25 表达上调,此类细胞因子具有激活 ILC2 的效应^[52]。患哮喘疾病的儿童在感染鼻病毒后,血液中 ILC2 标志分子 ST2 降低^[53],这可能与血清中 25(OH)-VitD3 和 ILC2 活化相关的细胞因子 IL-33 发生中和作用有关^[54]。上述分析表明, ILC2 在儿童 RV 病毒感染诱发哮喘的过程中发挥着重要作用。

研究发现, IFN- γ 可抑制 RV 感染的幼鼠体内的 ILC2 的增殖和 IL-13 的表达,减少黏液化生和哮喘发生^[55]。还有研究发现, ROR α 抑制剂(SR-3335)可阻止 RV 诱导的肺组织中的 ILC2 增加^[56],并抑制 IL-13 的表达^[57],这可在一定程度上控制 RV 引起的哮喘表型。这些研究表明,对细胞免疫通路的深入研究将有助于识别预防哮喘的细胞和分子靶点。

2.6 ILCs 与肝炎病毒

肝炎病毒感染已被认为是肝炎发展的一个关键因素,并导致持续性炎症状态,影响肝脏结构和功能。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关肝炎的潜在分子机制主要涉及宿主对 HBV 病原体的免疫应答。在慢性乙肝病人肝组织中, ILC1 分化相关的转录因子 T-bet、效应分子 IFN- γ 、信号分子 IL-12/IL-12R 显著上升,相比之下, IL-33、ST2、GATA3、IL-13 等 ILC2 相关因子的升高程度均低于 ILC1,且 ILC2 的活性与 HBV 拷贝数或肝损伤程度均无相关性^[58]。研究发现, ILC1 在慢性乙型肝炎发病机制中可能具有促炎作用^[59];肝组织损伤后释放的 IL-33 可激活 ILC2 表达 IL-13、IL-5,从而参与免疫介导型肝炎^[60]; ILC3 分泌 IL-22 在急性肝炎中发挥保护作用^[61]。在慢性丙型肝炎患者中, ILC1 表达的 NKG2A 增加^[62],抑制 IFN- γ ⁺NK 细胞募集所需的 CXCL9 表达,而 IFN- γ 对 DC 细胞活化及病毒特异性 CD8⁺T 细胞

启动至关重要。因此,阻断 ILC1 中 NKG2A 表达,使得 DC 细胞向肝组织靶向递送抗原,可产生持续的 CD8⁺T 细胞反应,从而显著提高疫苗的疗效,有利于肝组织病原体的清除。这为新型肝炎病毒疫苗的开发提供了新策略。

2.7 ILCs 与肠道病毒

柯萨奇病毒 A16 型(Coxsackie virus A16, CA16)作为肠道病毒家族成员之一^[63],与肠道病毒 71 型(enterovirus 71, EV71)类似,是引起儿童手足口病(hand, foot, and mouth disease, HFMD)的主要病原体,这两种病毒引起的 HFMD 病例达总病例的 80%^[64]。有研究发现, EV71 病毒感染的重症患者 PBMCs 的 ILC1 (CRTH2⁺CD117⁺)增加,可能是 ILC1 的关键转录因子 T-bet、GATA3 和 ROR γ t 的高表达导致,而高频率的循环 ILC1 使得病毒性脑脊髓膜炎和病毒性脑炎风险提高 2.9 倍^[65]。

为了弄清在 CA16 病毒和 EV71 病毒感染过程中 ILCs 发挥何种作用,以及 CA16 和 EV71 灭活抗原能否诱导核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号转导通路激活并表达相关免疫信号分子,笔者团队进行了一系列基础研究,发现活病毒和灭活的病毒抗原均能使诱导 ILCs 活化所需的信号通路分子表达增加,进而使 ILCs 分泌的细胞因子(TNF- α 、RANKL、GITRL 等)增加^[66]; CA16 和 EV71 病毒抗原与 ILC1/ILC3 分别存在共定位现象,病毒抗原进入呼吸道黏膜组织后,ILCs 被明显激活^[67]。此外,笔者团队还发现,将 EV71 和 CA16 抗原接种到上皮组织中能够诱导与 ILCs 有关的多免疫信号分子的表达,如将抗原刺激传递至 DC 细胞。DC 细胞和 ILCs 之间的协调作用有助于新生小鼠成功获得针对疫苗抗原的完整适应性免疫反应,并潜在地发挥着类似于自然病毒感染诱导的临床保护作用^[68]。

3 总结与展望

ILCs 作为一种新的非 B、非 T 淋巴细胞,在进化起源、谱系特异性转录因子、发育功能方面与天然淋巴细胞和适应性淋巴细胞有极大的相似性。但 ILCs 主要作为屏障防御的管理者发挥作用,这使它们与适应性淋巴细胞不同。ILCs 的发现和研

究改变了人们对免疫调节以及免疫系统如何维持组织稳态的认识。ILCs 是天然免疫细胞网络中必不可少的一类细胞,在抗病毒感染中发挥免疫保护和维持免疫平衡的作用,其激活和增殖依赖特

参考文献(References):

- [1] GASTEIGER G, FAN X Y, DIKIY S, *et al.* Tissue residency of innate lymphoid cells in lymphoid and nonlymphoid organs[J]. *Science*, 2015, 350(6263): 981-985.
- [2] MONTICELLI L A, SONNENBERG G F, ABT M C, *et al.* Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus[J]. *Nature Immunology*, 2011, 12(11): 1045-1054.
- [3] SPITS H, DI SANTO J P. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling[J]. *Nature Immunology*, 2011, 12(1): 21-27.
- [4] TUFA D M, YINGST A M, TRAHAN G D, *et al.* Human innate lymphoid cell precursors express CD48 that modulates ILC differentiation through 2B4 signaling[J]. *Science Immunology*, 2020, 5(53): eaay4218.
- [5] 李倩文,白羽,卞正颖,等. 固有淋巴细胞在病毒感染性疾病中作用的研究进展[J]. 感染、炎症、修复(LI Qian-wen, BAI Yu, BIAN Zheng-ying, *et al.* Research progress on the role of innate lymphoid cells in viral infectious diseases[J]. *Infection, Inflammation, Repair*), 2019, 20(2): 119-124.
- [6] SHAH S V, MANICKAM C, RAM D R, *et al.* Innate lymphoid cells in HIV/SIV infections[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1818.
- [7] SPITS H, BERNINK J H, LANIER L. NK cells and type 1 innate lymphoid cells: partners in host defense[J]. *Nature Immunology*, 2016, 17(7): 758-764.
- [8] HONG J Y, BENTLEY J K, CHUNG Y, *et al.* Neonatal rhinovirus induces mucous metaplasia and airways hyperresponsiveness through IL-25 and type 2 innate lymphoid cells[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 134(2): 429-439.
- [9] MORO K, YAMADA T, TANABE M, *et al.* Innate production of T_H2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit⁺Sca-1⁺ lymphoid cells[J]. *Nature*, 2010, 463(7280): 540-544.
- [10] WONG S H, WALKER J A, JOLIN H E, *et al.* Transcription factor ROR α is critical for nuocyte development[J]. *Nature Immunology*, 2012, 13(3): 229-236.
- [11] ROEDIGER B, WENINGER W. Group 2 innate lymphoid cells in the regulation of immune responses[J]. *Advances in Immunology*, 2015, 125: 111-154.
- [12] MONTALDO E, JUELKE K, ROMAGNANI C. Group 3 innate lymphoid cells (ILC3s): origin, differentiation, and plasticity in humans and mice[J]. *European Journal of Immunology*, 2015, 45(8): 2171-2182.
- [13] SONNENBERG G F, ARTIS D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation[J]. *Nature Medicine*, 2015, 21(7): 698-708.

- [14] KLOSE C S N, KISS E A, SCHWIERZECK V, *et al.* A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6-ROR γ t⁺ innate lymphoid cells[J]. *Nature*, 2013, 494(7436): 261–265.
- [15] CELLA M, FUCHS A, VERMI W, *et al.* A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity[J]. *Nature*, 2009, 457(7230): 722–725.
- [16] EKEN A, YETKIN M F, VURAL A, *et al.* Fingolimod alters tissue distribution and cytokine production of human and murine innate lymphoid cells[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 217.
- [17] DIEFENBACH A, COLONNA M, KOYASU S. Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells[J]. *Immunity*, 2014, 41(3): 354–365.
- [18] BELZ G T. ILC2s masquerade as ILC1s to drive chronic disease[J]. *Nature Immunology*, 2016, 17(6): 611–612.
- [19] CHERRIER M, RAMACHANDRAN G, GOLUB R. The interplay between innate lymphoid cells and T cells[J]. *Mucosal Immunology*, 2020, 13(5): 732–742.
- [20] ARTIS D, SPITS H. The biology of innate lymphoid cells[J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 293–301.
- [21] HIROSE S, WANG S H, TORMANEN K, *et al.* Roles of type 1, 2, and 3 innate lymphoid cells in herpes simplex virus 1 infection *in vitro* and *in vivo*[J]. *Journal of Virology*, 2019, 93(13): e00523–19.
- [22] LU X X, ZHANG L Q, DU H, *et al.* SARS-CoV-2 infection in children[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(17): 1663–1665.
- [23] SILVERSTEIN N J, WANG Y T, MANICKAS-HILL Z, *et al.* Innate lymphoid cells and disease tolerance in SARS-CoV-2 infection[J/OL]. *medRxiv*, 2021.01.14.21249839. DOI: 10.1101/2021.01.14.21249839.
- [24] AZKUR A K, AKDIS M, AZKUR D, *et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19[J]. *Allergy*, 2020, 75(7): 1564–1581.
- [25] MAHMUDPOUR M, ROOZBEH J, KESHAVERZ M, *et al.* COVID-19 cytokine storm: the anger of inflammation[J]. *Cytokine*, 2020, 133: 155151.
- [26] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *The Lancet*, 2020, 395(10229): 1033–1034.
- [27] KURI-CERVANTES L, PAMPENA M B, MENG W Z, *et al.* Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19[J]. *Science Immunology*, 2020, 5(49): eabd7114.
- [28] GARCÍA M, KOKKINO E, CARRASCO GARCÍA A, *et al.* Innate lymphoid cell composition associates with COVID-19 disease severity[J]. *Clinical & Translational Immunology*, 2020, 9(12): e1224.
- [29] ZIZZO G, COHEN P L. Imperfect storm: is interleukin-33 the Achilles heel of COVID-19? [J]. *The Lancet. Rheumatology*, 2020, 2(12): e779–e790.
- [30] GOMEZ-CADENA A, SPEHNER L, KROEMER M, *et al.* Severe COVID-19 patients exhibit an ILC2 NKG2D⁺ population in their impaired ILC compartment[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2021, 18(2): 484–486.
- [31] JOHNSON J E, GONZALES R A, OLSON S J, *et al.* The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection[J]. *Modern Pathology*, 2007, 20(1): 108–119.
- [32] DOHERTY T A, KHORRAM N, LUND S, *et al.* Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, 132(1): 205–213.
- [33] STIER M T, BLOODWORTH M H, TOKI S, *et al.* Respiratory syncytial virus infection activates IL-13-producing group 2 innate lymphoid cells through thymic stromal lymphopoietin[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 138(3): 814–824.e11.
- [34] YU X, PAPPU R, RAMIREZ-CARROZZI V, *et al.* TNF superfamily member TL1A elicits type 2 innate lymphoid cells at mucosal barriers[J]. *Mucosal Immunology*, 2014, 7(3): 730–740.
- [35] STIER M T, GOLENIIEWSKA K, CEPHUS J Y, *et al.* STAT1 represses cytokine-producing group 2 and group 3 innate lymphoid cells during viral infection[J]. *Journal of Immunology*, 2017, 199(2): 510–519.
- [36] LI T T, WANG J, WANG Y S, *et al.* Respiratory influenza virus infection induces memory-like liver NK cells in mice[J]. *Journal of Immunology*, 2017, 198(3): 1242–1252.
- [37] CHANG Y J, KIM H Y, ALBACKER L A, *et al.* Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity[J]. *Nature Immunology*, 2011, 12(7): 631–638.
- [38] VASHIST N, TRITTEL S, EBENSEN T, *et al.* Influenza-activated ILC1s contribute to antiviral immunity partially influenced by differential GITR expression[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 505.
- [39] SALIMI M, BARLOW J L, SAUNDERS S P, *et al.* A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2013, 210(13): 2939–2950.
- [40] DUERR C U, MCCARTHY C D A, MINDT B C, *et al.* Type 1 interferon restricts type 2 immunopathology through the regulation of group 2 innate lymphoid cells[J]. *Nature Immunology*, 2016, 17(1): 65–75.
- [41] 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.
- [42] XU H, WANG X, LIU D X, *et al.* IL-17-producing innate lymphoid cells are restricted to mucosal tissues and are depleted in SIV-infected macaques[J]. *Mucosal Immunology*, 2012, 5(6): 658–669.
- [43] XU H B, WANG X L, LACKNER A A, *et al.* Type 3 innate lymphoid cell depletion is mediated by TLRs in lymphoid tissues of simian immunodeficiency virus-infected macaques[J]. *FASEB Journal*, 2015, 29(12): 5072–5080.
- [44] LI H Y, RICHERT-SPUHLER L E, EVANS T I, *et al.* Hypercytotoxicity and rapid loss of NKp44⁺ innate lymphoid cells during acute SIV infection[J]. *PLoS Pathogens*, 2014, 10(12): e1004551.
- [45] DILLON S M, CASTLEMAN M J, FRANK D N, *et al.* Brief report: inflammatory colonic innate lymphoid cells are increased during untreated HIV-1 infection and associated with markers of gut dysbiosis and mucosal immune activation[J]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2017, 76(4): 431–437.
- [46] KRÄMER B, GOESER F, LUTZ P, *et al.* Compartment-specific distribution of human intestinal innate lymphoid cells is altered in HIV patients under effective therapy[J]. *PLoS Pathogens*, 2017, 13(5): e1006373.
- [47] ZHANG Z, CHENG L, ZHAO J J, *et al.* Plasmacytoid dendritic cells promote HIV-1-induced group 3 innate lymphoid cell depletion[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(9): 3692–3703.
- [48] LI H Y, REEVES R K. Functional perturbation of classical natural killer and innate lymphoid cells in the oral mucosa during SIV infection[J]. *Frontiers in Immunology*, 2013, 3: 417.

- [49] BEDIN A S, MOLÈS J P, RUTAGWERA D, *et al.* MALT cells, TCR $\gamma\delta$ + cells and ILCs cells in human breast milk and blood from HIV infected and uninfected women[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2019, 30(4): 479–487.
- [50] LEMANSKE R F, Jr, JACKSON D J, GANGNON R E, *et al.* Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, 116(3): 571–577.
- [51] KLØVERPRIS H N, KAZER S W, MJØSBERG J, *et al.* Innate lymphoid cells are depleted irreversibly during acute HIV-1 infection in the absence of viral suppression[J]. *Immunity*, 2016, 44(2): 391–405.
- [52] BEALE J, JAYARAMAN A, JACKSON D J, *et al.* Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation[J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(256): 256ra134.
- [53] HAAG P, SHARMA H, RAUH M, *et al.* Soluble ST2 regulation by rhinovirus and 25(OH)-vitamin D3 in the blood of asthmatic children[J]. *Clinical & Experimental Immunology*, 2018, 193(2): 207–220.
- [54] HAYAKAWA H, HAYAKAWA M, KUME A, *et al.* Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(36): 26369–26380.
- [55] HAN M Y, HONG J Y, JAIPALLI S, *et al.* IFN- γ blocks development of an asthma phenotype in rhinovirus-infected baby mice by inhibiting type 2 innate lymphoid cells[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2017, 56(2): 242–251.
- [56] KUMAR N, KOJETIN D J, SOLT L A, *et al.* Identification of SR3335 (ML-176): a synthetic ROR α selective inverse agonist[J]. *ACS Chemical Biology*, 2011, 6(3): 218–222.
- [57] RAJPUT C, CUI T, HAN M Y, *et al.* ROR α -dependent type 2 innate lymphoid cells are required and sufficient for mucous metaplasia in immature mice[J]. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2017, 312(6): L983–L993.
- [58] LIU M, ZHANG C. The role of innate lymphoid cells in immune-mediated liver diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 695.
- [59] YANG Z Q, TANG T Q, WEI X L, *et al.* Type 1 innate lymphoid cells contribute to the pathogenesis of chronic hepatitis B[J]. *Innate Immunity*, 2015, 21(6): 665–673.
- [60] NEUMANN K, KARIMI K, MEINERS J, *et al.* A proinflammatory role of type 2 innate lymphoid cells in murine immune-mediated hepatitis[J]. *Journal of Immunology*, 2017, 198(1): 128–137.
- [61] MATSUMOTO A, KANAI T, MIKAMI Y, *et al.* IL-22-producing ROR γ t-dependent innate lymphoid cells play a novel protective role in murine acute hepatitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62853.
- [62] NATTERMANN J, FELDMANN G, AHLENSTIEL G, *et al.* Surface expression and cytolytic function of natural killer cell receptors is altered in chronic hepatitis C[J]. *Gut*, 2006, 55(6): 869–877.
- [63] YANG T, XIE T H, LI H, *et al.* Immune responses of a CV-A16 live attenuated candidate strain and its protective effects in rhesus monkeys[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(1): 2136–2146.
- [64] FAN S T, LIAO Y, JIANG G R, *et al.* Study of integrated protective immunity induced in rhesus macaques by the intradermal administration of a bivalent EV71-CA16 inactivated vaccine[J]. *Vaccine*, 2020, 38(8): 2034–2044.
- [65] LI Q W, WANG Y M, BIAN Z Y, *et al.* Abnormalities of ILC1 in children with hand, foot and mouth disease during enterovirus 71 infection[J]. *Virology*, 2020, 551: 36–45.
- [66] 李好, 张莹, 王丽春, 等. 肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A 组 16 型 VP1 蛋白在人支气管上皮细胞中对天然免疫相关信号分子的表达及 T 细胞免疫反应的影响[J]. *中国生物制品学杂志*(LI Hao, ZHANG Ying, WANG Li-chun, *et al.* Effect of VP1 proteins of enterovirus 71 and coxsackievirus A 16 on expression of natural immunity-associated signaling molecules and immune response of T cells in human bronchial epithelial cells[J]. *Chinese Journal of Biologicals*), 2019, 32(3): 255–260, 264.
- [67] 王永蓉, 廉亚茹, 蒋国润, 等. 柯萨奇病毒 A16 型抗原与呼吸道黏膜上皮组织内先天淋巴细胞的相互关系及其疫苗应用价值[J]. *微生物与感染*(WANG Yong-rong, LIAN Ya-ru, JIANG Guo-run, *et al.* Relationship between coxsackievirus A16 antigen and innate lymphoid cells in respiratory tract epithelia and immunological analysis of its vaccine development[J]. *Journal of Microbes and Infections*), 2018, 13(6): 350–361.
- [68] FAN S T, LIAO Y, LIAN Y R, *et al.* Role of innate lymphoid cells and dendritic cells in intradermal immunization of the enterovirus antigen[J]. *NPJ Vaccines*, 2019, 4: 14.