

2 型固有淋巴细胞介导辅助型 T 细胞 2 免疫调控变应性鼻炎的研究进展

姚丽君¹,熊俊^{1,2},胡菡¹,林萌¹,李建衡¹

(1. 江西中医药大学 研究生院,江西 南昌 330004;2. 南昌大学第二附属医院 中医科,江西 南昌 330008)

摘 要:变应性鼻炎 (AR)是典型的 2 型免疫炎症性病,而辅助型 T 细胞 2 (Th2)和 2 型固有淋巴细胞 (ILC2)产生 2 型细胞因子是 2 型免疫反应过程中的中心环节。ILC2 能够在免疫失调早期被迅速激活,与相对后期活化的 Th2 细胞发挥协同作用,成为固有免疫与适应性免疫之间的桥梁,共同介导疾病的发展全过程。Th2 与 ILC2 的协同作用构成了 2 型免疫反应中的复杂调控体系。本文旨在了解 ILC2 的激活与抑制机制,梳理先天 ILC2 和适应性 Th2 细胞之间的相互作用,并对二者在 2 型免疫反应中的关系进行分析,有助于进一步深入理解 AR 的发病机制。

关 键 词:2 型固有淋巴细胞;Th2 细胞;变应性鼻炎;2 型免疫反应

中图分类号:R765. 21

Research progress on ILC2-mediated Th2 immune regulation of allergic rhinitis

YAO Lijun¹, XIONG Jun^{1,2}, HU Han¹, LIN Meng¹, LI Jianheng¹

(1. Graduate School, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330008, China)

Abstract: Allergic rhinitis (AR) is a typical type 2 immunoinflammatory disease. The production of cytokines type 2 by Th2 (T helper 2 cell, Th2) and intrinsic lymphocytes type 2 (ILC2) is the central link in the process of type 2 immune response. ILC2 can be rapidly activated in the early stage of immune dysregulation. ILC2 exerts a synergistic effect with Th2 cells that is relatively activated in the later stage, which can serve as a bridge between intrinsic and adaptive immunity in the entire process of disease development. The synergistic effect of Th2 cells and ILC2 constitutes a complex regulatory system in type 2 immune response. This paper reviews the interaction between innate ILC2 and adaptive Th2 cells and analyzes their relationship in type 2 immune responses. It will contribute to a further in-depth understanding of the pathogenesis of AR.

Keywords: Intrinsic lymphocytes type 2; Th2 cells; Allergic rhinitis; Type 2 immune response

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR), 又称过敏性鼻炎, 是一种当人体接触过敏原时引起的、由特异性免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导鼻黏膜慢性非感染性炎症反应。AR 被认为是典型的辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2) 驱动的免疫应答, 其特征是 T 淋巴细胞识别过敏原产生 2 型细胞因子, 包括白细胞介素 (interleukin, IL)-4、IL-5 和 IL-13 等^[1]。个体吸入过敏原诱导 B 细胞在特定区域的

引流淋巴结和鼻腔局部生成特异性 IgE, 并与聚集在鼻黏膜的肥大细胞和嗜碱粒细胞表面的高亲和力 IgE 受体相结合, 至此机体进入致敏状态^[2]。当个体再次暴露于相同的过敏原时, 过敏原与已锚定在肥大细胞和嗜碱粒细胞表面的 IgE 相结合, 产生交联进而触发细胞内的信号级联反应, 导致细胞活化脱颗粒, 释放多种炎症介质, 使得 2 型免疫炎症反应持续并加剧^[3]。随着人们对 AR 以及 2 型免疫反应

基金项目:国家自然科学基金项目(82060893);江西省博士后科研项目择优资助(2020KY08);江西省教育厅科技计划重点项目(GJJ190629);江西省博士后日常资助项目(2021RC13);江西省 2023 年度研究生创新专项资金项目(YC2023-S769)。
第一作者简介:姚丽君,女,在读硕士研究生。
通信作者简介:熊俊,男,博士,教授。

的深入研究,固有淋巴样细胞(innate lymphoid cell, ILC)逐渐进入了人们的视野。ILC是一群非T非B淋巴细胞、大量存在于黏膜的组织驻留细胞,是先天性黏膜免疫的重要组成部分^[4]。ILC亚群和Th亚群之间存在高度相似性,根据其发育途径、谱系决定转录因子和效应器功能细分为5类:自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、ILC1、ILC2、ILC3、淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer, LTi)。其中ILC1、ILC2、ILC3分别与Th1、Th2、Th17镜像对应,ILC1和Th1响应细胞内病原体,如病毒和肿瘤,ILC1的发育和功能依赖于T-box转录因子家族成员T-bet,它们产生干扰素(interferon, IFN)- γ ; ILC2和Th2则针对大型细胞外寄生虫和过敏原作出反应,ILC2则依赖于转录因子GATA结合蛋白3(GATA-binding protein 3, GATA3)和维甲酸相关孤核受体 α (retinoid-related orphan nuclear receptor α , ROR α)产生2型细胞因子,主要是IL-4、IL-5和IL-13; ILC3和Th17则主要负责对抗细胞外的微生物,包括细菌和真菌,ILC3又包括天然细胞毒性受体(natural cytotoxicity receptors, NCR)⁻ ILC3、NCR⁺ ILC3,共同依赖于转录因子ROR γ t,并能产生IL-17或IL-22^[5]。

Th2与ILC2功能镜像相似,二者共享主转录因子GATA3,产生相似免疫效应分子驱动、调节免疫反应。既往研究发现当机体受到过敏原刺激后ILC2表达升高,诱导异常激活的Th2反应和嗜酸性粒细胞募集。AR患者鼻腔受过敏原刺激后,外周血和鼻刮拭标本中ILC2水平明显升高,且标本中ILC2表达与嗜酸性粒细胞数和IL-5浓度呈正相关^[6]。作为2型免疫反应的关键参与者,二者相互作用并形成复杂的调控网络^[7]。ILC2和T细胞可通过提供细胞因子信号进行正负反馈,进一步推动机体免疫应答。本文旨在通过总结梳理ILC2的生物学研究进展,探讨固有免疫ILC2和适应性免疫Th2之间的关系,旨在阐明二者在AR的发病机制中的关键作用,为AR的治疗提供新思路。

1 ILC2免疫生物学特性

1.1 ILC的发展

ILC最初存在于胎儿肝脏,成人时进入骨髓^[8]。共同辅助ILC祖细胞(common helper innate lymphoid cell progenitor, CHILP),可以产生除了NK外的其他ILC亚群,在早幼粒细胞白血病锌指(promyelo-

cytic leukemia zinc finger, PLZF)的转录作用下发育为ILC2的前身即辅助ILC祖细胞(innate lymphoid cell progenitor, ILCP)。ILC2的分化过程中需要多种转录因子的协同作用^[9],包括Th2的主转录因子GATA-3^[10],以及对ILC2发育不可或缺的转录因子B细胞淋巴瘤/白血病11B蛋白(B-cell lymphoma/leukemia-11B, Bcl-11b)、ROR α 、生长因子独立性1(growth factor independence 1, Gfi1)等。GATA-3对于CHILP的各级分化是必需的,尤其在分化优势偏向ILC2亚群时表达水平更高。动物实验结果显示,小鼠外周淋巴组织中成熟的ILC2高表达Bcl-11b,但ILCP缺陷导致Bcl-11b缺失的小鼠感染寄生虫时则无法分化ILC2发挥抗蠕虫作用。同时,小鼠体内ILC3群体中ROR γ t的表达呈现出扩大的趋势,这说明Bcl-11b不仅可以调控ILC2发育,还可能负性调节限制ILC3谱系发展^[11]。具有类似功能的ROR α 则主要是限制T细胞的生长并促进ILC2的发育,对维持ILC2的身份和功能有重要意义^[12]。Gfi1则能够促进ILC2的发育,并控制其对寄生虫和过敏原诱导的肺部炎症的反应性。除此之外还可通过基因编码激活IL-33受体,调节ILC2对IL-33的反应^[13]。综上所述,这些转录因子限制了CHILP与ILCP的分化,保证抑制B细胞和T细胞的生成并促进各类ILC的发育,对其分化、发育、维持细胞功能及增殖存活有重要意义。

1.2 ILC的异质性及可塑性

异质性是指细胞在不同组织之间和组织内部的表型和功能存在差异,ILC在全身器官普遍存在,但细胞标记物的表达因器官而异^[14]。即使在同一器官下其标志物的表达也并非绝对,随着生理、病理状态及刺激因素的变化,细胞表面抗原和转录因子的表达也会发生改变。目前对ILC2的异质性研究主要聚焦于肺部,它们在固有免疫介导的2型气道炎症反应中发挥着关键作用。鉴于ILC组织高度异质性特征,研究者们进一步发现其可塑性,当局部环境条件发生变化时会刺激成熟的ILC各亚群间发生功能和表型特征转换。ILC可塑性具有微环境依赖性,即受所在微环境的影响由特定的细胞因子和关键转录因子之间平衡驱动,且不需要从其他组织来源募集ILC。这种可塑性特征揭示了其功能的广泛多样性,使得ILC能够根据特定组织微环境中的分子信号和介质,精确调控基因表达,合成多种细胞因子,以适应不断变化的免疫挑战。尤其是在炎症性微环境中,ILC展现出高效的响应能力,迅速调整其

功能以参与免疫应答^[15]。ILC 亚群间存在显著双向可塑性,以 ILC2 举例:ILC2、ILC3 的可塑性是由 IL-1 β 、IL-23 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的产生共同驱动的,这可上调 ROR γ t、下调 GATA3 的表达^[16];IL-12 和 IL-1 β 共同驱动诱导 GATA3 的下调和 T-bet 的上调向 ILC1 样转化^[17];而 IL-4 也可以通过诱导 GATA3 表达逆转 ILC2 可塑性进程^[18]。对于 ILC 可塑性的具体机制尚未完全阐明,现常采用单细胞转录组研究以及谱系追踪、条形码和表观遗传学分析等技术进行跟踪检测^[19]。

2 ILC2 的激活与抑制

ILC2 的激活对于启动和放大 2 型免疫有重要作用。ILC2 由于结构缺乏抗原特异性受体,因此不依赖特定抗原激活,不经历基因组受体重排或克隆选择。ILC2 在细胞表面表达多种受体和表面分子,这使得当过敏原刺激机体产生多种炎性介质快速激活 ILC2,进而引发连锁免疫反应。

ILC2 的主要调节因子可大体分为 3 类:首先是由上皮细胞分泌的警报素如 IL-25、IL-33 和胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP),分别与 ILC2 表面的 CD127 (IL-7R α)、T1/ST2 (IL-33 受体)和 TSLPR 负责激活 ILC2 产生下游 IL-4、IL-5、IL-13 和双调节蛋白等炎性递质^[20]。当 IL-33 与 IL-2、IL-7 和 TSLP 等共同刺激细胞因子联合作用时,可以有效激活 ILC2,并展现出更显著的生物学活性。例如 IL-33 和 TSLP 对 ILC2 的激活显著上调了细胞表面 c-Kit 表达,同时下调了特异性标志物 IL-7R α 和 CCR2 的表达^[21];除此之外,维持 ILC2 正常生理功能运转所必需共刺激因子主要包括 γ 链家族细胞因子 (IL-2、IL-4、IL-7、IL-9)、肿瘤坏死因子超家族 (TNFSF1A、GITRL) 可以通过 γ 受体发出信号增强 ILC2 的增殖活化;最后将其他介质归为一大类,包括脂质介质 (PGD2、LTD4)、神经介质 U、血管活性肠肽 (VIP)、性激素和 ILC2 抑制因子簇 (IL-10、TGF- β)^[22]。

在调节因子存在的同时,ILC2 至少需要 3 种主要信号才能完全激活并稳定地产生 2 型细胞因子。首先是 IL 家族细胞因子 (IL-1b、IL-18、IL-33), IL-25 和 TNF 超家族激活核因子 κ B (nuclear factor κ -B, NF- κ B) 和激活蛋白-1 (activated protein-1, AP-1) 途径,并通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 Mi-

togen-activated protein kinase, p38 MAPK) 通路激活转录因子 GATA-3,从而明显诱导细胞增殖和促进 IL-5 和 IL-13 的产生^[23];其次,脂质介质 (LTC4、LTD4、PGD2) 和神经介质 U 通过活化 T 细胞核因子途径促进 IL-4 的产生^[24];最后, γ -c 家族细胞因子激活信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 通路,诱导 ILC2 存活并增强细胞因子的产生。STAT-5 的激活对于有效诱导细胞因子和脂质介质介导的 2 型细胞因子的产生是必要的^[25]。IL-2 激活磷脂酰肌醇 3-激酶激活蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 和 MAPK 通路,促进 ILC2 的增殖,IL-4 则激活 STAT6 以维持 ILC2 的表型稳定性。当 IL-7 与 IL-7R α 和 γ -c 结合,激活雅努斯激酶/信号传导和转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 途径、MAPK 和 PI3K/Akt 通路,促进 ILC2 的发育、成熟和存活^[26]。

控制 ILC2 活性在炎症后恢复体内平衡方面十分重要。通过上文的梳理,我们对 ILC2 抑制途径的理解也变得更加清晰。除此之外,多种免疫细胞通过产生的细胞因子影响相关通路信号如 NK、T 细胞、浆细胞样树突状细胞和间质巨噬细胞产生的 I 型和 II 型 IFN 和 IL-27 并通过激活 STAT1 抑制 ILC2 功能,改变了 ILC2 的细胞因子产生和增殖,并加速 ILC2 的死亡^[27]。 β 2-肾上腺素、前列腺素介导的抑制作用通过环磷酸腺苷和蛋白激酶 A 通路发生^[28]。糖皮质激素、睾酮、IL-10、IL-27 和 TGF- β 也能抑制 ILC2 介导的 2 型细胞因子的产生。

3 Th2 和 ILC2 互相作用

3.1 细胞-细胞直接接触

ILC2 与 Th2 共同培养的实验结果表明,ILC2 可以通过细胞间作用直接促进 Th2 极化^[29]。与其他抗原提呈细胞不同,虽然 ILC2 在其表面表达主要组织相容性复合体 II 类 (major histocompatibility complex class II molecules, MHC-II) 含量与树突状细胞 (dendritic cells, DC) 亚群或 B 细胞相比较低,但仍能通过加工病原体和呈递抗原肽来激活 Th2。激活的 ILC2 将通过同源 MHC-II-TCR 与共刺激分子相互作用的直接抗原呈递 CD4⁺T 细胞,主要通过白细胞分化抗原 (cluster of differentiation, CD) 80、CD86、OX40 配体 (OX40 ligand, OX40L) 和程序性死亡配

体1(programmed death-ligand 1,PD-L1)等与MHC-II联合参与促进幼稚T细胞向Th极化,共同构成T细胞活化和存活所必须的信号^[30]。ILC2表面表达的OX40L与CD4⁺T细胞上表达的OX40的连接在触发和调节2型免疫应答中发挥着至关重要的作用。在动物实验中,实验者观察到经IL-33给药刺激后,小鼠体内ILC2上OX40L的表达上调且伴随Th2和调节性T细胞的扩增,进一步促进了2型免疫应答。然而当ILC2特异性缺失OX40L时,这种现象便消失了,这表明OX40L的存在是触发和维持这一免疫应答过程所必需的^[31]。PD-1受体与其配体PD-L1相互作用在ILC2的免疫调节过程中发挥负调控机制。研究发现,在使用PD-1激动剂对过敏性哮喘小鼠进行治疗后,观察到ILC2的数量明显减少,肺部炎症得到有效缓解,嗜酸性粒细胞的数量也显著下降,同时气道上皮的厚度也呈现减少趋势^[32]。在过敏原暴露后的PD-1受体与其配体PD-L1的结合限制了ILC2的活力并下调了效应功能,进而可抑制CD4⁺T细胞介导的免疫反应^[33]。在转录水平上,阻断PD-1上调了ILC2中的关键转录因子GATA-3的水平,引起IL-5及IL-13分泌增多导致过度的炎症和组织损伤。诱导性共刺激分子(inducible costimulator,ICOS)是ILC2表达的另一种共刺激分子,ICOS及其配体的相互作用已被证实是肺黏膜炎症中的关键因素,主要调控Th2因子的产生从而参与调节炎症过程^[34-35]。ILC2表面同时表达ICOS和ICOS-L,它们的表达可与IL-2和IL-7诱导结合^[36]。ILC2之间的ICOS-ICOS-L相互作用可通过STAT-5信号通路引起ILC2的增殖和活化,有利于维持ILC2的存活和产生IL-5和IL-13^[37]。

在补体系统中,补体C3a在ILC2介导的变态反应及IL-33触发的炎症反应中发挥着核心推动作用^[38]。基于ILC2表达C3aR,补体C3a能够直接调控ILC2功能。它不仅能够显著增强IL-33诱导的ILC2的数量及活性,还能够促进IL-13和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor,GM-CSF)的产生,同时抑制ILC2中抑炎因子IL-10的生成。对于ILC-T细胞信号串扰,ILC2既通过C3a信号传导直接发挥抗原呈递作用,又可促进MHC-II依赖性T细胞的活化,从而促进Th2的分化和增殖,进一步增强Th2免疫应答^[39]。

3.2 细胞因子的分泌

虽然Th2在体内的数量远超过ILC2,但ILC2

在激发和调节炎症反应方面的能力不容小觑。当过敏原入侵机体时,二者响应机制和应答速度存在差异。幼稚T细胞需在淋巴结内完成启动、激活与极化,经过抗原呈递和克隆扩增的过程并迁移至炎症部位,这一过程往往需要数小时到数天。而ILC2作为组织驻留免疫细胞,在早期应答阶段被迅速募集,发挥即时响应优势,为T细胞迁移至效应位点争取关键时间,对早期免疫防御至关重要。研究者发现在疾病早期时IL-4初始来源主要来自于ILC2而不是Th2^[40]。在ILC缺陷小鼠蠕虫感染过程中,由于缺乏ILC2来源的IL-4导致CD4⁺T细胞生成及分泌2型细胞因子功能障碍。ILC2与CD4⁺T细胞之间的信号串扰和直接相互作用可能有助于CD4⁺T细胞的启动、扩增和效应细胞因子的分泌以及ILC2的维持^[41]。同样当CD4⁺T细胞接受到抗原刺激和共刺激信号时,它们会通过细胞表面的受体与抗原呈递细胞相互作用,并释放IL-2。IL-2进一步作用于CD4⁺T细胞自身,通过与其表面的IL-2受体结合,促使CD4⁺T细胞的增殖和分化。这种正反馈回路可以增强免疫应答,并支持免疫细胞的活化和功能。对于ILC2来说细胞表面IL-2受体复合物与IL-2结合可以促进ILC2的细胞存活扩增和分泌IL-13有重要意义。

除此之外,激活后的ILC2能迅速分泌大量的2型细胞因子,通过激活多种免疫细胞来启动和放大2型炎症反应,协调下游效应细胞免疫反应^[19]。例如ILC2分泌IL-13增强活化的DC细胞向淋巴结迁移活化、发挥抗原提呈功能,促进幼稚T细胞向Th2的分化,并为记忆性T细胞的形成营造炎症环境,与AR发生发展核心要素IgE的类别转换密切相关;IL-5则能够促进嗜酸性粒细胞的增殖和活化,释放多种炎性介质导致鼻塞、流涕、打喷嚏和鼻部瘙痒等AR典型临床症状^[42];肥大细胞产生上皮源性细胞因子(TSLP、IL-25和IL-33),通过进一步激活ILC2和Th2来驱动2型免疫炎症。综上所述,ILC的激活不仅是感染初始阶段局部效应细胞因子的关键来源,还在先天免疫反应中发挥了起始作用并为后续的、更具针对性的T细胞反应提供募集信号和必要的指导。ILC2在连接先天免疫与适应性免疫反应的过程中起到了桥梁作用,确保了免疫系统的有效协调和响应^[43]。

4 结语与展望

Th2和ILC2共享相同的主转录因子和细胞因

子谱系,作为2型免疫反应的核心参与者,通过复杂的信号网络将先天免疫和适应性免疫联系起来,确保免疫系统能够迅速且精确地识别和响应不同的抗原挑战,维持机体的免疫稳态。通过对其深入研究探讨推动了我们对2型免疫反应以及AR的发病机制理解。

ILC2在AR临床治疗中未来应用前景广阔,目前众多研发者针对ILC2的免疫生物学特点进行生物制剂研究,并将其作为新的生物标志物和治疗靶点进行精准治疗,期望通过特异性抑制或阻断ILC2的激活、信号通路及ILC2与Th2免疫应答来调节免疫反应,进而有效抑制AR的发生发展。根据ILC2免疫表型及相关细胞因子受体靶点治疗降低ILC2的激活,目前已运用于临床的单克隆抗体药物包括抗IgE奥马利珠单抗、抗IL-5美泊利珠单抗、抗IL-5R α 贝那利珠单抗和抗IL-4R α 度普利尤单抗,阻断IL-4和IL-13通路^[44]。部分生物制剂仍处于研究阶段,如靶向IL-33/ST2通路的药物依特吉单抗等尚未获得美国食品药品监督管理局批准,阻断TSLP通路包括特折利尤单抗在内的多种药物处于2期临床试验阶段^[26]。部分学者针对脂质介质、神经肽等因素开展靶向调控ILC2活性抑制或是靶向ILC多信号通路的阻断,如JAK抑制剂巴瑞替尼,能够阻断JAK家族激酶,影响ILC2的JAK-STAT信号通路。另外,如果通过利用ILC的可塑性生物学特点,就能够更精准地预测疾病的发展轨迹和预后,从而针对性地实施治疗策略,引导ILC的可塑性向我们所希望的方向演化,这对于优化免疫效益和避免病理恶化有重要意义,可能是一种潜在的治疗策略,为临床防治AR提供新思路。

参考文献:

- [1] Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):95.
- [2] Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis -2023[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2023, 13(4):293-859.
- [3] Yao Y, Chen CL, Wang N, et al. Correlation of allergen-specific T follicular helper cell counts with specific IgE levels and efficacy of allergen immunotherapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(1):321-324.
- [4] Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on[J]. Cell, 2018, 174(5):1054-1066.
- [5] Abt MC, Lewis BB, Caballero S, et al. Innate immune defenses mediated by two ILC subsets are critical for protection against acute clostridium difficile infection[J]. Cell Host Microbe, 2015, 18(1):27-37.
- [6] 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.
- [7] 中华医学会变态反应学分会. 2型炎症性疾病机制及靶向治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(42):3349-3373.
- [8] Constantinides MG, McDonald BD, Verhoef PA, et al. A committed precursor to innate lymphoid cells[J]. Nature, 2014, 508(7496):397-401.
- [9] 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.
- [10] Hoyler T, Klose CS, Souabni A, et al. The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells[J]. Immunity, 2012, 37(4):634-648.
- [11] Walker JA, Oliphant CJ, Englezakis A, et al. Bcl11b is essential for group 2 innate lymphoid cell development[J]. J Exp Med, 2015, 212(6):875-882.
- [12] Ferreira ACF, Szeto ACH, Heycock MWD, et al. ROR α is a critical checkpoint for T cell and ILC2 commitment in the embryonic thymus[J]. Nat Immunol, 2021, 22(2):166-178.
- [13] 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.
- [14] Ricardo-Gonzalez RR, Van Dyken SJ, Schneider C, et al. Tissue signals imprint ILC2 identity with anticipatory function[J]. Nat Immunol, 2018, 19(10):1093-1099.
- [15] Korchagina AA, Koroleva E, Tumanov AV. Innate lymphoid cell plasticity in mucosal infections[J]. Microorganisms, 2023, 11(2):461.
- [16] Golebski K, Ros XR, Nagasawa M, et al. IL-1 β , IL-23, and TGF- β drive plasticity of human ILC2s towards IL-17-producing ILCs in nasal inflammation[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):2162.
- [17] Fuchs A, Vermi W, Lee JS, et al. Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of IL-12- and IL-15-responsive IFN- γ -producing cells[J]. Immunity, 2013, 38(4):769-781.
- [18] Bernink JH, Ohne Y, Teunissen M, et al. c-Kit-positive ILC2s exhibit an ILC3-like signature that may contribute to IL-17-mediated pathologies[J]. Nat Immunol, 2019, 20(8):992-1003.
- [19] Kabil A, Shin SB, Hughes MR, et al. "Just one word, plastic!": Controversies and caveats in innate lymphoid cell plasticity[J]. Front Immunol, 2022, 13:946905.
- [20] 王雪,熊俊,项洁,等. 2型免疫反应在变应性鼻炎发病机制中的研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 45(4):219-222.
- [21] Camelo A, Rosignoli G, Ohne Y, et al. IL-33, IL-25, and TSLP induce a distinct phenotypic and activation profile in human type 2 innate lymphoid cells[J]. Blood advances, 2017, 1(10):577-589.

- [22] Zheng H, Zhang Y, Pan J, et al. The role of type 2 innate lymphoid cells in allergic diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 586078.
- [23] Verstrepen L, Bekaert T, Chau TL, et al. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(19): 2964 – 2978.
- [24] Ting SM, Zhao X, Zheng X, et al. Excitatory pathway engaging glutamate, calcineurin, and NFAT upregulates IL-4 in ischemic neurons to polarize microglia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(3): 513 – 527.
- [25] Guo L, Junttila IS, Paul WE. Cytokine-induced cytokine production by conventional and innate lymphoid cells[J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(12): 598 – 606.
- [26] Lu H, Zhou Y, Luo D, et al. ILC2s: Unraveling the innate immune orchestrators in allergic inflammation. [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111899.
- [27] Duerr CU, Mccarthy CD, Mindt BC, et al. Type I interferon restricts type 2 immunopathology through the regulation of group 2 innate lymphoid cells[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(1): 65 – 75.
- [28] Wang Z, Wei X, Ji C, et al. PGE2 inhibits neutrophil phagocytosis through the EP2R-cAMP-PTEN pathway[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2022, 10(7): e662.
- [29] Drake LY, Iijima K, Kita H. Group 2 innate lymphoid cells and CD4⁺ T cells cooperate to mediate type 2 immune response in mice[J]. *Allergy*, 2014, 69(10): 1300 – 1307.
- [30] Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, et al. MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4⁺ T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion[J]. *Immunity*, 2014, 41(2): 283 – 295.
- [31] Halim T, Rana B, Walker JA, et al. Tissue-restricted adaptive type 2 immunity is orchestrated by expression of the costimulatory molecule ox40l on group 2 innate lymphoid cells[J]. *Immunity*, 2018, 48(6): 1195 – 1207.
- [32] Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 975 – 991.
- [33] Helou DG, Shafiei-Jahani P, Lo R, et al. PD-1 pathway regulates ILC2 metabolism and PD-1 agonist treatment ameliorates airway hyperreactivity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3998.
- [34] Gonzalo JA, Tian J, Delaney T, et al. ICOS is critical for T helper cell-mediated lung mucosal inflammatory responses[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(7): 597 – 604.
- [35] Mcadam AJ, Chang TT, Lumelsky AE, et al. Mouse inducible costimulatory molecule (ICOS) expression is enhanced by CD28 costimulation and regulates differentiation of CD4⁺ T cells[J]. *J Immunol*, 2000, 165(9): 5035 – 5040.
- [36] 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.
- [37] Paclik D, Stehle C, Lahmann A, et al. ICOS regulates the pool of group 2 innate lymphoid cells under homeostatic and inflammatory conditions in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10): 2766 – 2772.
- [38] 钱振, 辛培源, 华瑞, 等. 阻断补体 C3a 抑制 ILC2 功能对小鼠哮喘的影响研究[J]. *华南国防医学杂志*, 2022, 36(7): 499 – 502.
- [39] Gour N, Smole U, Yong H M, et al. C3a is required for ILC2 function in allergic airway inflammation [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(6): 1653 – 1662.
- [40] Halim TY, Steer CA, Mathä L, et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation[J]. *Immunity*, 2014, 40(3): 425 – 435.
- [41] Pelly VS, Kannan Y, Coomes SM, et al. IL-4-producing ILC2s are required for the differentiation of T(H)2 cells following Heligmosomoides polygyrus infection [J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(6): 1407 – 1417.
- [42] Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production[J]. *Cytokine*, 2015, 75(1): 14 – 24.
- [43] Kato A. Group 2 innate lymphoid cells in airway diseases[J]. *Chest*, 2019, 156(1): 141 – 149.
- [44] 杨贵, 廖芸, 张维天, 等. 免疫调节剂治疗鼻部炎症性疾病专家共识(2023, 深圳)[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(1): 1 – 14.

(收稿日期: 2024 – 09 – 07)

本文引用格式:姚丽君, 熊俊, 胡茵, 等. 2型固有淋巴细胞介导辅助型T细胞2免疫调控变应性鼻炎的研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2025, 31(3): 34 – 39. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202524349

Cite this article as: YAO Lijun, XIONG Jun, HU Han, et al. Research progress on ILC2-mediated Th2 immune regulation of allergic rhinitis[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2025, 31(3): 34 – 39. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202524349