

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.033

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.033>

· 综述 ·

肠道 3 型固有淋巴样细胞的研究进展

吴艳玲 综述 杨辉 审校

(南京医科大学附属儿童医院消化科, 南京 210008)

[摘要] 3型固有淋巴样细胞(type 3 innate lymphoid cells, ILC3s)多见于胃肠道固有层、皮肤黏膜、肺等处, 是肠道黏膜屏障固有免疫的关键细胞之一, 具有连接固有免疫与适应性免疫, 调节肠道黏膜免疫和维持肠稳态的重要作用。ILC3s在肠道受到微生物、神经递质、昼夜节律、饮食及代谢产物等的调节, 参与肠道感染、肿瘤及自身免疫性疾病等的发病过程, 为进一步研究ILC3s在肠道疾病中的作用机制及可能的治疗靶点奠定了基础。

[关键词] 3型固有淋巴样细胞; 肠道稳态; 黏膜免疫

Research progress of intestinal type 3 innate lymphoid cells

WU Yanling, YANG Hui

(Department of Digestive, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China)

Abstract Type 3 innate lymphoid cells (ILC3s) are mostly located in the skin mucosa, lungs, gastrointestinal lamina propria, etc., and are one of the key cells for the inherent immunity of the mucosal barrier. It has an important role in connecting innate immunity with adaptive immunity, regulating mucosal immunity, and maintaining intestinal homeostasis. ILC3s are regulated by microorganisms, neurotransmitters, circadian rhythms, diet and metabolites in the gut, and are involved in the pathogenesis of infections, tumors and autoimmune diseases. Mechanism of action and possible therapeutic targets laid the foundation for further research.

Keywords type 3 innate lymphoid cells; intestinal homeostasis; mucosal immune

人体免疫反应主要分为固有免疫和适应性免疫。固有淋巴样细胞(innate lymphoid cells, ILCs)具有适应性免疫功能, 其表面虽不表达抗原特异性受体, 但表达细胞因子受体, 通过接受细胞因子刺激并分泌细胞因子发挥免疫功能。ILCs根据

转录因子和效应细胞因子不同分为4类, 在机体的不同部位发挥重要作用, 其中3型固有淋巴样细胞(type 3 innate lymphoid cells, ILC3s)主要分布在胃肠道、皮肤黏膜、肺等处, 是肠道黏膜屏障的重要组成部分^[1]。

收稿日期 (Date of reception): 2022-03-05

通信作者 (Corresponding author): 杨辉, Email: xinghui7325@sina.com

基金项目 (Foundation item): 国家重点实验室开放基金 (SKLKF202006); 江苏省妇幼保健协会课题 (FYX202034)。This work was supported by the State Key Laboratory Open Fund (SKLKF202006), and Jiangsu Provincial Maternal and Child Health Association Project (FYX202034), China.

1 ILCs的分类、发育分化和功能

ILCs来源于胎肝或骨髓内的淋巴祖细胞, 根据转录因子和效应细胞因子的不同, ILCs可以分为4类, 即1型固有淋巴样细胞[包括自然杀伤(natural killer, NK)细胞和ILC1s]、ILC2s、ILC3s和调节性固有淋巴样细胞ILCregs^[2]。ILCs具有可塑性, 各型之间在不同环境下可以相互转化。

根据趋化因子受体6(chemokine receptor 6, CCR6)的表达, ILC3s可以分为两群, 即CCR6⁺ILC3s和CCR6⁻ILC3s。CCR6⁺ILC3s即淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducers, LTis), 在小鼠胚胎发育过程中, LTis对淋巴结和派氏结的产生十分重要; 在成年小鼠中, LTis又参与形成孤立淋巴滤泡。CCR6⁻ILC3s根据天然细胞毒性受体NKp46的表达又可分为两群, 即CCR6⁻NKp46⁺ILC3s和CCR6⁻NKp46⁻ILC3s^[3]。ILC3s的发育功能依赖转录因子ROR γ t, 可以分泌淋巴毒素(lymphotoxin, LT)、白细胞介素(interleukin, IL)17A、IL-22、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)。

ILC3s对于维持肠稳态具有重要作用。肠道具有重要屏障功能, 可抵御外界病原体的入侵。非特异性的固有免疫作为肠道免疫屏障的第一道防线, 也维持着肠道内环境的稳态, 其中在肠道大量富集的ILC3s更是“先导哨兵”, 通过分泌IL-22, ILC3s能够修复屏障功能、维持内环境稳态以及抑制肠道炎症。肠道上皮细胞的岩藻糖基化是维持肠道稳态的一种重要因素, ILC3s对肠道上皮细胞的岩藻糖基化必不可少, 可通过分泌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^[4]。

2 肠道ILC3s的功能调节

2.1 微生物暴露及其代谢产物

肠道内微生物及其代谢产物与ILC3s关系密切: ILC3s通过产生细胞因子调节上皮屏障的完整性和对侵袭性微生物的免疫防御功能; 微生物也可通过直接刺激或间接调节上皮细胞和髓样细胞的功能影响ILC3s^[5]。在人和小鼠结肠, 细菌发酵产生的主要代谢物是短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA), 其受体如FFAR2、FFAR3、GPR109A等在多种免疫细胞中均有表达, 其中小

鼠结肠ILC3s高度表达FFAR2。SCFA在小鼠结肠中通过AKT-STAT3和ERK-STAT3信号通路调节ILC3s从而调节IL-22的产生^[6], ILC3s特异的FFAR2基因缺失可抑制CCR6⁺ILC3s的增殖和IL-22的产生, 从而使机体对鼠柠檬酸杆菌的防御屏障受损。乳杆菌消化色氨酸后产生可作为芳基烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)配体的代谢产物, 而AhR直接与小鼠IL-22位点结合以控制细胞因子的产生。除了促进机体对病原体的防御外, AhR介导ILC3s产生IL-22还促进上皮干细胞DNA损伤后的保护性反应。Gronke等^[7]发现: 相比于正常饮食的小鼠, 食用AhR配体不足饮食的小鼠表现出ILC3s产生IL-22的能力减弱以及暴露于致癌物后DNA损伤增加, 会导致更多的基因突变和肿瘤发生。

此外, 微生物还借助于刺激髓样细胞或上皮细胞产生细胞因子间接调节ILC3s的功能。研究^[8]证明: 在Rag1基因缺失小鼠中, 分节丝状菌(*Segmented filamentous bacteria*, SFB)的定植增强了来自CCR2⁺髓系细胞的IL-23以及随后的STAT3通路在ILC3s和肠上皮细胞中的激活。小鼠肠道内轮状芽胞杆菌的感染通过ILC3s的衍生产物淋巴毒素与其在树突状细胞上的相应受体结合, 刺激树突状细胞、巨噬细胞或吞噬细胞释放IL-23, 从而导致IL-22在T-bet⁺ILC3s和CCR6⁺ILC3s中的表达增加, 进一步发挥屏障及抗感染的作用^[9]。余香^[10]研究发现: 肠道菌群失调导致ILC3s减少及其分泌的IL-22降低, 使肠上皮细胞岩藻糖基化水平降低, 导致肠道屏障受损, 从而导致新生儿坏死性结肠炎的发生。

2.2 神经系统及递质

作为自主神经系统最大的组成部分, 肠道黏膜神经系统富含成千上万个神经元, 近期的研究表明神经系统通过相应的神经递质直接调节肠道ILC3s。神经胶质细胞释放胶质细胞源性神经营养因子(glial cell derived neurotrophic factor, GDNF)激活ILC3s上的酪氨酸激酶Ret, 通过在小鼠体内触发STAT3和p38MAPK/ERK-AKT信号级联, 促进ILC3s中IL-22的转录^[11]。一项小鼠的研究^[12]显示: 与摄食相关的血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)受体VIPR2在小肠CCR6⁺ILC3s高度表达, 与VIP结合后, 减少了IL-22的分泌, 从而允许SFB生长, 即ILC3s通过识别VIP-VIPR2信号以响应食物消化, 并对肠道微生物谱系的构成至关重要。在另一项研究^[13]中, 相比于野生型小鼠, VIPR2基因敲除小鼠ILC3s分

泌IL-22减少, 并且伴有更严重的肠道炎症。除了VIPR2, ILC3s还表达包括Chrm1、Chrm2、Chrm4和Chrm5的胆碱能受体, 小鼠迷走神经切断术能够减少ILC3s的数量, 并延迟大肠杆菌感染的好转; 相反, 注射了迷走神经来源的神经递质乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)激活的ILC3s可以恢复迷走神经切除小鼠对大肠杆菌的防御功能^[14]。

2.3 昼夜节律

胃肠道昼夜节律参与调节肠道的吸收及微生物谱系, ILC3s也与生物钟有关。小鼠肠道中ILC3s表达大量的生物钟基因, 如*Clock*、*ARNTL*、*PER1*、*PER2*、*PER3*、*Cry1*、*Cry2*、*Nr1d1*和*Nfil3*等, 故ILC3s表现出昼夜节律表达模式, 产生的IL-17A及IL-22也表现出昼夜振荡^[15]。微生物谱系、进食方式及明暗循环是小鼠肠道ILC3s昼夜节律的调节器。ILC3s的昼夜节律变化原因很多, 一方面, 时钟基因*ARNTL*缺失的ILC3s与野生型ILC3s相比, 肠道固有层的归巢分子CCR9、 $\alpha 4$ 、 $\beta 7$ 和CXCR4的表达减少, 从而导致ILC3s向肠黏膜的迁移减少; 另一方面, ILC3s中*ARNTL*的缺失导致促凋亡通路Bcl211、Bax和Bim的过度激活和参与, 也可能导致小鼠肠道中ILC3s的减少。有趣的是, 小鼠ILC3s中由于*ARNTL*缺失导致的表型可以被抗生素治疗逆转, 这表明微生物至少部分驱动ILC3s的过度激活和促凋亡基因的诱导作用^[16-17]。另一项研究表明: 昼夜节律基因*Nr1d1*的缺失也会影响小鼠肠道内ILC3s的稳态。在*Nr1d1*基因缺失小鼠和在NCR⁺ILC3s中条件敲除*Nr1d1*的小鼠中, ILC3s数量显著减少, 这表明*Nr1d1*在这个ILC3s亚群的发展中发挥了作用^[15]。

2.4 饮食及代谢产物

胃肠道作为机体消化吸收的主要部位, 饮食及代谢产物可影响对胃肠道免疫反应。维甲酸(retinoic acid, RA)是维生素A的代谢产物, 在RAs缺乏时, 肠道ILC2s数量增高, 并表达IL-13, 但当RAs存在时, 肠道ILC3s高度富集。其可能的机制是在维生素A存在的情况下, ILC2s下调IL-7R α 的表达, 从而使ILC3s在与生长因子的竞争中得利, 即ILC2s与ILC3s的平衡是以维生素A依赖的方式维持肠道屏障功能的调节^[18]。人类和小鼠的ILC3s, 特别是ILC3s的CD4⁺LTi亚群, 在肠道中表达GPR183, 即胆固醇的代谢产物氧化甾醇的受体。通过与GPR183结合, 氧合甾醇在结肠和小肠中引导ILC3s向隐斑和孤立淋巴滤泡迁移^[19]。在小

鼠中, ILC3s中的GPR183信号能保护机体免受轮状芽胞杆菌的感染^[19]。然而, 结肠炎可以上调氧化甾醇-GPR183通路, 进而促进小鼠的肠道炎症, 这可能是因为溃疡性结肠炎与氧化甾醇合成所需的酶的表达有关^[20]。此外, 肠道ILC3表达高浓度的维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)。VDR的全面缺失显著减少了结肠中NKp46⁺ILC3s和LTi样ILC3s, 而ILC3s靶向缺失VDR主要通过限制细胞增殖来减少LTi样ILC3s亚群的扩增^[21]。相比于对照小鼠, 缺乏VDR的小鼠体内IL-22含量减少, 且更容易感染轮状芽胞杆菌。

2.5 ILC3s的负调节

ILC3s及其分泌的IL-17A、IL-22与肠道稳态、屏障功能以及各种疾病相关, 但ILC3s及其效应细胞因子的过表达也可能进一步加重疾病, 因此, 针对ILC3s的负调节因子进行的一系列相关研究发现ILC3s与T细胞之间存在交叉调节作用。Th17细胞通过降低小肠SFB的丰度间接抑制ILC3s, 而Treg则抑制CCR2⁺髓系细胞产生IL-23, 从而限制小鼠ILC3s的激活^[8]。这些交叉调节途径在肠道与微生物群的初始定植过程中可能特别重要, 其中在抗原特异性CD4⁺T细胞反应产生之前ILC3s的激活被促进, 从而促进适当的微生物群定植并限制免疫激活^[22]。此外, 固有免疫也参与调节ILC3s。巨噬细胞中的IL-10信号有助于控制ILC3s的激活, 而巨噬细胞中IL-10受体的缺失导致小鼠小肠中ILC3s的IL-22表达失控^[23]。 κB 受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κB ligand, RANKL)作为肿瘤坏死因子超家族的一员, 在ILC3s表面高度表达, 具有诱导破骨细胞生产活化、抑制破骨细胞凋亡的作用, 同时会导致肿瘤的生长及转移。ILC3s中RANKL的缺失增加了小鼠肠道CCR6⁺ILC3s的数量, 以及在IL-23和轮状芽胞杆菌感染刺激下IL-17A和IL-22的产生^[24]。

3 ILC3s与消化系统疾病

ILC3s具有节律性、可塑性、可迁移、异质性以及具有某些专职抗原提呈细胞的特性, 能够调控淋巴器官发育、抗感染、调控炎症反应、参与肿瘤发生及神经免疫的调节^[25]。ILC3s大量存在于肠道固有层, 广泛参与胃肠道疾病的发生及发展。

3.1 ILC3s与感染

ILC3s通过分泌IL-22调节抗菌肽来控制鼠

柠檬酸杆菌的早期感染, 以及通过下调ROR γ t并分泌IFN- γ 来控制沙门氏杆菌感染。一方面, Pian等^[26]提出: 在李斯特菌感染过程中, 存在着既往未知的ILC3s-IECs相互作用, 且利用LT-LT β R-RelB信号轴控制肠上皮杯状细胞的分化, 从而实现肠道的防御功能; 另一方面, 死亡受体3(death receptor 3, DR3)作为肿瘤因子超家族成员, 可诱导细胞凋亡或NF- κ B活化。TL1A/DR3信号可通过磷酸化p38信号通路促进ILC3分泌GM-CSF, 后者通过招募髓系细胞到肠道组织而加重肠道炎症^[27]。此外, Lee等^[1]研究发现: 肠道固有层中的ILC3s通过分泌IL-17以响应蓝氏贾第鞭毛虫感染从而导致相应的病理改变。

3.2 ILC3s与肿瘤

ILC3s与肿瘤的关系是双向的。一方面, ILC3s可以促进肿瘤的生长与侵袭; 另一方面, ILC3s又能够抑制肿瘤的生长。蛋白激酶B也被称为AKT, 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 在细胞存活和凋亡中起重要作用。在胰腺癌中, ILC3s通过IL-22/AKT信号通路促进胰腺癌细胞的增殖和侵袭^[28]; 而Ikeda等^[29]提出NKp44⁺ILC3s与抗肿瘤免疫反应相关。三级淋巴样结构(tertiary lymphoid structure, TLS)在抑制肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用, NKp44⁺ILC3s高度表达TLS形成相关基因。NKp44⁺ILC3s、TLSs在结直肠癌早期增多, 晚期则减少, 且低表达TLS形成相关基因, 提示ILC3s可能抑制肿瘤的进一步扩散。

3.3 ILC3s与自身免疫性疾病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病机制以及确切病因尚不明确, 学术界普遍认为IBD的发生与遗传、环境、感染以及个人免疫水平相关。研究^[30]显示: ILC3s亚群的比例及功能失调会导致IL-17、GM-CSF、IFN- γ 表达上调, 并伴随IL-22表达的下调从而促进IBD的进展。Qi等^[31]研究发现: 染色质重塑复合体的亚基Brg1在ILC3s中表达, 并调节ILC3s亚群的分化、维持、增殖及功能, 抑制ILC3s表达致炎性细胞因子GM-CSF、IL-17F的表达, 进而防止肠道炎症性疾病的发生。一种新发现的环状RNA CircKcnt2基因的缺失会导致小鼠肠道ILC3s激活, 最终造成严重先天性结肠炎^[32]。此外, 硫酸葡聚糖钠盐(dextran sulfate, DSS)诱导的溃疡性结肠炎小鼠模型中, ILC3s及其表达的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)II类分子能够调

节效应性T细胞亚群的平衡, 参与局部肠道稳态的维持, 从而参与发病^[33]。

4 结语

ICLs虽然身为固有免疫细胞, 却能够产生效应细胞因子, 通过旁分泌或者内分泌的作用激活效应细胞, 从而介导免疫反应, 模糊了固有免疫与适应性免疫的界限。ILC3s广泛存在于胃肠道, 参与了肠道稳态及屏障功能的维护, 肠道内的微生物暴露及代谢产物也决定着ILC3s的分化方向及功能。不仅如此, 神经递质、昼夜节律、饮食及代谢产物等也是ILC3s重要的调节因素, 但相关机制尚不明确。此外, ILC3s在肿瘤的生长发展中还发挥着“双刃剑”的作用, 但具体作用机制还有待进一步研究。

参考文献

1. Lee HY, Park EA, Lee KJ, et al. Increased innate lymphoid cell 3 and IL-17 production in mouse lamina propria stimulated with giardia lamblia[J]. Korean J Parasitol, 2019, 57(3): 225-232.
2. 卢晨雨, 汪溯. 三型固有淋巴细胞在肠道免疫中的作用[J]. 生命科学, 2018, 22(2): 167-172.
3. LU Chenyu, WANG Lie. The role of ILC3 in intestinal immunity[J]. Life Science Research, 2018, 22(2): 167-172.
3. Melo-Gonzalez F, Hepworth MR. Identification and functional characterization of murine group 3 innate lymphoid cell (ILC3) subsets in the intestinal tract and associated lymphoid tissues[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2121: 37-49.
4. Domingues RG, Hepworth MR. Immunoregulatory sensory circuits in group 3 innate lymphoid cell (ILC3) function and tissue homeostasis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 116.
5. Zhou L, Chu C, Teng F, et al. Innate lymphoid cells support regulatory T cells in the intestine through interleukin-2[J]. Nature, 2019, 568(7752): 405-409.
6. Chun E, Lavoie S, Fonseca-Pereira D, et al. Metabolite-sensing receptor ffar2 regulates colonic group 3 innate lymphoid cells and gut immunity[J]. Immunity, 2019, 51(5): 871-884.
7. Gronke K, Hernández PP, Zimmermann J, et al. Interleukin-22 protects intestinal stem cells against genotoxic stress[J]. Nature, 2019, 566(7743): 249-253.
8. Mao K, Baptista AP, Tamoutounour S, et al. Innate and adaptive lymphocytes sequentially shape the gut microbiota and lipid metabolism[J]. Nature, 2018, 554(7691): 255-259.

9. Wang B, Lim JH, Kajikawa T, et al. Macrophage β 2-integrins regulate IL-22 by ILC3s and protect from lethal *Citrobacter rodentium*-induced colitis[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(6): 1614-1626.
10. 余香. 肠道菌群对肠上皮细胞糖基化的影响及在新生儿坏死性小肠结肠炎中的机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021. SHE Xiang. Effect of intestinal microbiota on intestinal epithelial fucosylation in neonatal necrotizing enterocolitis[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2021.
11. Ibiza S, García-Cassani B, Ribeiro H, et al. Glial-cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence[J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 440-443.
12. Talbot J, Hahn P, Kroehling L, et al. Feeding-dependent VIP neuron-ILC3 circuit regulates the intestinal barrier[J]. *Nature*, 2020, 579(7800): 575-580.
13. Seillet C, Luong K, Tellier J, et al. The neuropeptide VIP confers anticipatory mucosal immunity by regulating ILC3 activity[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(2): 168-177.
14. Dalli J, Colas RA, Arnardottir H, et al. Vagal regulation of group 3 innate lymphoid cells and the immunoresolvent PCTRI controls infection resolution[J]. *Immunity*, 2017, 46(1): 92-105.
15. Wang Q, Robinette ML, Billon C, et al. Circadian rhythm-dependent and circadian rhythm-independent impacts of the molecular clock on type 3 innate lymphoid cells[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(40): eaay7501.
16. Godinho-Silva C, Domingues RG, Rendas M, et al. Light-entrained and brain-tuned circadian circuits regulate ILC3s and gut homeostasis[J]. *Nature*, 2019, 574(7777): 254-258.
17. Teng F, Goc J, Zhou L, et al. A circadian clock is essential for homeostasis of group 3 innate lymphoid cells in the gut[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(40): eaax1215.
18. Ochel A, Tiegs G, Neumann K. Type 2 innate lymphoid cells in liver and gut: from current knowledge to future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1896.
19. Chu C, Moriyama S, Li Z, et al. Anti-microbial functions of group 3 innate lymphoid cells in gut-associated lymphoid tissues are regulated by G-protein-coupled receptor 183[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(13): 3750-3758.
20. Emgård J, Kammoun H, García-Cassani B, et al. Oxysterol sensing through the receptor GPR183 promotes the lymphoid-tissue-inducing function of innate lymphoid cells and colonic inflammation[J]. *Immunity*, 2018, 48(1): 120-132.
21. He L, Zhou M, Li YC. Vitamin D/vitamin D receptor signaling is required for normal development and function of group 3 innate lymphoid cells in the gut[J]. *iScience*, 2019, 17: 119-131.
22. Zhou W, Sonnenberg GF. Activation and suppression of group 3 innate lymphoid cells in the gut[J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(8): 721-733.
23. Bernshtein B, Curato C, Ioannou M, et al. IL-23-producing IL-10R α -deficient gut macrophages elicit an IL-22-driven proinflammatory epithelial cell response[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(36): eaau6571-eaau6571.
24. Bando JK, Gilfillan S, Song C, et al. The tumor necrosis factor superfamily member RANKL suppresses effector cytokine production in group 3 innate lymphoid cells[J]. *Immunity*, 2018, 48(6): 1208-1219. e4.
25. 王新, 陈正涛, 唐华. 肠道3型固有淋巴样细胞研究进展[J]. 泰山医学院学报, 2021, 42(5): 347-357. WANG Xin, CHEN Zhengtao, TANG Hua. Research progress of intestinal type 3 innate lymphoid cells[J]. *Journal of Taishan Medical College*, 2021, 42(5): 347-357.
26. Pian Y, Chai Q, Ren B, et al. Type 3 innate lymphoid cells direct goblet cell differentiation via the LT-LT β R pathway during listeria infection[J]. *J Immunol*, 2020, 205(3): 853-863.
27. Li J, Shi W, Sun H, et al. Activation of DR3 signaling causes loss of ILC3s and exacerbates intestinal inflammation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3371.
28. Xuan X, Zhou J, Tian Z, et al. ILC3 cells promote the proliferation and invasion of pancreatic cancer cells through IL-22/AKT signaling[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(4): 563-575.
29. Ikeda A, Ogino T, Kayama H, et al. Human NKp44+ group 3 innate lymphoid cells associate with tumor-associated tertiary lymphoid structures in colorectal cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(6): 724-731.
30. Zeng B, Shi S, Ashworth G, et al. ILC3 function as a double-edged sword in inflammatory bowel diseases[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 315.
31. Qi X, Qiu J, Chang J, et al. Brg1 restrains the pro-inflammatory properties of ILC3s and modulates intestinal immunity[J]. *Mucosal Immunol*, 2020, 14(1): 37.
32. Mauro D, Macaluso F, Fasano S, et al. ILC3 in Axial Spondyloarthritis: the gut angle[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2019; 21(7): 37.
33. 周长琳, 郑学宝, 黄晓其, 等. 黄芩汤通过调节ILC3s-Th细胞反应减轻小鼠的溃疡性结肠炎[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(2): 256-263. ZHOU Changlin, ZHENG Xuebao, HUANG Xiaoqi, et al. Huangqin decoction alleviates ulcerative colitis by regulating ILC3s-TH cell response[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2021, 41(2): 256-263.

本文引用: 吴艳玲, 杨辉. 肠道 3 型固有淋巴样细胞的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(8): 2009-2013. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.033

Cite this article as: WU Yanling, YANG Hui. Research progress of intestinal type 3 innate lymphoid cells[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(8): 2009-2013. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.033