

肠道菌群在天然免疫系统中的作用

焦禹豪, 陈蓓迪, 张 烜

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科 风湿免疫学教育部重点实验室, 北京 100730

通信作者: 张 烜 电话: 010-69158797, E-mail: zxpumch2003@sina.com

【摘要】 人体微生物群在调控黏膜局部稳态中的重要性受到广泛重视, 有关微生物群与免疫相互作用的研究在近几年亦取得了很大进展。肠道菌群作为人体微生物群的重要组成部分, 在维持肠道宿主防御和免疫耐受二者平衡方面发挥关键作用。肠道菌群失调也被众多研究证实与免疫系统改变相关。本文主要围绕肠道相关淋巴组织、天然免疫淋巴细胞和吞噬细胞等几个方面, 阐述肠道菌群在天然免疫系统中的作用。

【关键词】 肠道菌群; 天然免疫; 天然免疫淋巴细胞; 吞噬细胞

【中图分类号】 R378; R593 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2019)03-0257-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.03.012



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Interplay between the Gut Microbiota and the Innate Immune System

JIAO Yu-hao, CHEN Bei-di, ZHANG Xuan

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; Key Laboratory of Rheumatology & Clinical Immunology, Ministry of Education, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Xuan Tel: 86-10-69158797, E-mail: zxpumch2003@sina.com

【Abstract】 The significance of microbiota in regulating mucosal homeostasis has been addressed intensively in recent years. Meanwhile, research on human microorganism communities and their interaction with the immune system has achieved great advancement. As an essential component of the human microbiota, the gut commensal flora plays a unique role in maintaining a sophisticated balance between host defense and immune tolerance. Dysbiosis of gut microbiota may result in alterations of the innate immune system via multiple strategies. This review summarizes the underlying mechanisms of the interplay between microbiota and the innate immune system, focusing on gut-associated lymphoid tissue, innate lymphoid cells, and phagocytes.

【Key words】 gut microbiota; innate immunity; innate lymphoid cells; phagocytes

Med J PUMCH, 2019,10(3):257-262

单细胞生物是地球生物演化历史中的先驱者, 细菌作为其中的代表, 已经存在超过 30 亿年^[1]。随着多细胞生物的诞生, 细菌等微生物与之共同演化, 逐渐形成了共生的微生物生态群体, 即微生物群^[2]。微生物能够在人体皮肤、消化道、呼吸道和泌尿生殖道表面定植, 通过与黏膜组织和相关免疫系统的交互作用在这些局部区域形成各具特征的稳定的微生物群。

人类与体内微生物共存的历史已久, 而我们对其

仍知之甚少。长期以来, 医学研究也将人体视作一个独立的多细胞生物个体, 并未考虑到与人类共生的微生物与人体的相互关系。直到 2000 年, Lederberg 才首次提出了“微生物群”的概念, 同时揭示了其与人体健康和疾病相关的可能性^[3]。近年来随着研究的逐步深入, 人们对于微生物群与健康关系的了解逐渐加深, 认识到人类并非单纯的多细胞生物体, 而是与大量微生物群共存的“超级生物体”, 每个个

体均包含人类细胞和非人类细胞,亦即包含人类基因组和千百倍于自身基因组的微生物基因组^[4]。这些与人体共存的微生物对于人体稳态、某些疾病的致病机制以及对疾病的影响程度在免疫学界、微生物学界均引起了广泛讨论和更深入的研究。

肠道黏膜是人体与外界接触的面积最大的黏膜系统,具有最大量和最丰富的细菌群落,据估计肠道包含超过 500 种细菌^[5],其总数约为 $10^{14} \sim 10^{15}$ 量级,为人体细胞数量的 10~100 余倍^[6]。有关肠道菌群的研究成为认识人体微生物群的重要一环。基于目前认识,肠道菌群在辅助消化、合成维生素、宿主防御和免疫系统的形成方面具有重要作用,而环境、宿主的饮食和免疫系统反过来又会影响肠道菌群^[2]。这样的“宿主-肠道菌群”交互作用是维持机体内稳态,尤其是肠道局部稳态的关键。近年来,一些研究亦表明肠道菌群会通过影响肠道局部免疫系统进而改变机体的整体免疫系统格局,为解答一些自身炎症性疾病和自身免疫性疾病(如炎症性肠病、类风湿关节炎、脊柱关节炎等)的发病机制提供了思路。

天然免疫系统作为人体的第一道防线,处于和肠道菌群交互的第一线。天然免疫系统的建立和完善,与肠道菌群微生物生态群落的形成密切相关^[7]。深入探讨天然免疫系统和肠道菌群相互作用能够为解释众多生理和病理机制提供扎实的依据。

1 历史沿革

肠道菌群与免疫系统相关性研究仍然是一门年轻的学科,这一研究过程历经了 3 个历史阶段。第一阶段始于 20 世纪 60 年代“无微生物(germ-free, GF)”动物模型^[8]的建立。人们利用 GF 级动物模型发现了肠道菌群对于肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)的发生和成熟具有重要作用^[9-10]。第二阶段始于 20 世纪 90 年表达于肠上皮和众多天然免疫细胞模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)家族的发现,天然免疫细胞可通过 PRR 家族分子非特异性地识别微生物,起到“哨位”免疫监视的功能^[11]。这一发现革新了人们对于天然免疫系统的认识,也为 GALT 和微生物系统的相互作用提供了分子水平依据。第三阶段开始于 21 世纪初,人们开始利用高通量测序等分子生物学手段对肠道微生物系统进行基因组学研究,从 16s 核糖体 RNA 测序(ribosomal RNA sequencing, rRNAseq)及其数据库的建立,进一步发展到利用深度测序技术的宏基因组学

的研究。通过这些高通量测序手段,可以得到大量有关人体皮肤和黏膜微生物群结构数据,再结合宏转录组、宏代谢组等分子生态学信息,可以为“环境-免疫-疾病”研究提供大量分子生物学依据。

目前人们已从组织发育、细胞功能、分子机制等多个层面,对以肠道菌群为代表的人体皮肤和黏膜微生物群进行了详细研究,随着新兴生物组学及生物信息学等学科的发展,未来对于人体微生物群的研究必将达到更高的层次。

2 肠道菌群在天然免疫系统建立及稳态中的作用

2.1 肠道相关淋巴组织及黏膜防御

GALT 主要存在于肠道及其周围组织中,由特定的免疫细胞和免疫组织构成。作为肠道黏膜免疫的“第一防线”,GALT 的首要功能为非特异性识别并杀伤致病菌的识别及提呈抗原并激活下游的适应性免疫应答,此外 GALT 在维持机体免疫耐受方面也具有重要作用。而 GALT 此两方面功能也恰恰与肠道菌群密切相关,二者的相互作用亦是相关研究的重点所在。

GALT 从组织学上主要包括肠道集合淋巴结、隐窝结、孤立淋巴滤泡(isolated lymphoid follicle, ILF)、阑尾以及肠系膜淋巴结(mesenteric lymph node, mLN)等结构。GALT 的细胞组成包括非免疫细胞如 M 细胞,其不具备抗原处理和抗原呈递能力,但具有抗原转移能力^[12];亦包括免疫细胞如辅助性 T(helper T, Th)细胞、调节性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞、产 IgA 的 B 细胞等,非传统淋巴细胞如天然免疫淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC)以及吞噬细胞如树突状细胞(dendritic cell, DC)和巨噬细胞等^[13]。

从 GALT 的发生来看,多个研究均表明其正常发育依赖于肠道菌群。GF 级动物和无特定病原(specific-pathogen-free, SPF)级动物的 GALT 发育均存在障碍,主要体现在隐窝结和 ILF 的形成障碍^[14-15]。肠道集合淋巴结、ILF 和 mLN 作为肠道相关的二级淋巴组织,其形成依赖于淋巴组织诱导(lymphoid tissue inducer, LTi)细胞^[16-17]。LTi 细胞是 3 型 ILC 的一大亚群,肠道菌群在诱导其正常功能中具有显著作用,缺乏肠道菌群可导致 LTi 活性降低继而无法诱导二级淋巴组织如 ILF 的正常发生^[15]。反之,在 GF 级小鼠中,如果通过菌群移植的方式重建肠道微生物系统,则能够诱导小鼠重新产生 GALT^[9]。

随着 PRR 的发现,人们进一步认识到 ILF 的正常

发育与天然免疫系统和 PRR 的识别机制密切相关。不同 PRR 如 2 型 Toll 样受体 (Toll-like receptor 2, TLR2)^[18]、核苷酸结合寡聚化结构域 1/2 (nucleotide-binding oligomerization domain 1/2, NOD1/2)^[15, 19] 等的缺失小鼠均产生了回肠和结肠 ILF 形成障碍。由此推断, 肠道菌群对于 GALT 的正常发育一定程度上依赖其表面病原相关分子模式 (pathogen associated molecular pattern, PAMP) 与相应的 PRR 结合并激活下游的信号通路。但由于以上各项研究所使用的小鼠品系、实验室环境等均有可能造成小鼠肠道菌群不一致, 因此 GALT 发育所具体依赖的 PRR-PAMP 对, 以及相应的效应分子和关键细胞仍然不甚明了。

肠道菌群与 PRR 不仅促进 GALT 相关结构的正常发育, 对于 GALT 的宿主防御功能也具有重要影响。有研究将 GF 级小鼠和大剂量抗生素清除肠道菌群的小鼠模型进行对比发现, 正常肠道菌群通过 TLR 等通路预激活肠道集合淋巴结来调控抗菌肽 REG III β 和 REG III γ 的正常释放, 而抑制这一通路中的 TLR 相关分子则会进一步提高肠道病原微生物感染的易感性^[20-21]。此外, 共生肠道菌群所产生的代谢副产物如短链脂肪酸 (short chain fatty acid, SCFA), 对于抑制某些病原微生物的繁殖也有一定作用。据近 10 年研究结果, 除外肠道微生物本身, SCFA 等代谢副产物对于 GALT 免疫反应的激活/抑制以及表观遗传学均有影响。例如, 肠道菌群代谢生成的丁酸盐能够通过抑制组蛋白去乙酰化酶, 调节结肠局部巨噬细胞维持肠道对于正常菌群的免疫耐受^[22]。这方面的研究进一步表明了肠道菌群对于 GALT 的影响是多层次的, 从组织学的正常形成和功能, 到免疫细胞的正常功能, 再到免疫分子和表观遗传学的调控均有影响。

2.2 天然免疫淋巴细胞

ILC 是 GALT 天然免疫系统组成中重要的成员。相对于传统的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞, ILC 是淋巴细胞家族中近年来天然免疫学领域研究的热点之一^[23]。ILC 之所以被称为“天然免疫淋巴细胞”, 与 T 细胞和 B 细胞最大的不同点在于 ILC 的发育未历经基因重排, 即非依赖于重排激活基因 (recombinant activating gene, RAG), 因此 ILC 不表达基因重排后产生的 T 细胞受体和 B 细胞受体等类似受体, 而是通过其表面的激活性受体、抑制性受体、细胞因子受体和其他信号通路来识别机体的免疫状态, 进而释放杀伤/抑制信号^[24]。

值得注意的是, ILC 根据其关键转录因子和分泌的细胞因子, 主要分为 3 大亚群, 这 3 大亚群非常巧

合地与 Th 细胞在某种程度上相匹配, 因此也有人提出 ILC 是 Th 细胞不历经基因重排的天然免疫系统中的“镜像细胞”^[25]。1 型 ILC, 类似于 Th1 细胞, 受转录因子 T-bet 调控, 以分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 为主^[26-27]。目前认为 1 型 ILC 包括具备细胞毒作用的传统自然杀伤 (conventional natural killer, cNK) 细胞和不具备细胞毒作用的 ILC1^[28]。2 型 ILC 类似于 Th2 细胞, 为 GATA3 依赖, 并以分泌白细胞介素 (interleukin, IL)-5 和 IL-13 为特征^[29-30]。3 型 ILC 类似于 Th17 和 Th22 细胞, 依赖于 ROR γ t, 以分泌 IL-17 和 IL-22 为主, 并包括以表达趋化因子受体 6 (chemokine receptor-6, CCR6) 为特征的 L_{Ti} 细胞和 CCR6 阴性的 ILC3 两大亚群^[31]。

相对于循环免疫细胞而言, ILC 较少循环于外周血, 更多驻留于非循环组织中, 例如肠道、肝脏、唾液腺等, 表现为组织驻留特性, 起到免疫监视的作用^[32]。有趣的是, 不同组织间的 ILC 也具有一定转录谱和功能上的异质性^[33]。此外, 即便是对于此前通过转录因子、特征细胞因子分泌或细胞表面蛋白 (如 CD56、CD127、CD117、CRTH2 等) 划分的同一 ILC 群体, 也被单细胞 RNA 测序技术确认存在转录谱层次上的群体细胞功能异质性^[34-35]。目前对于这种功能异质性产生的原因尚不清楚, 有人提出可能与 ILC 组织来源不同相关, 也有人提出可能与局部暴露的免疫原性物质具有差异相关, 如营养物质和微生物群。肠道 ILC 是人体 ILC 的重要组成部分, 也是 GALT 防线的重要力量。有关 ILC 的发育, GF 级和 SPF 级小鼠的相关研究表明, 其主要发育来源为共同淋巴祖细胞, 且分化发育不依赖于肠道菌群^[36], 但其正常功能 (细胞毒及细胞因子分泌) 可能依赖于肠道菌群^[37-38]。

目前有关肠道菌群和 ILC 的研究主要集中于 ILC3。有研究表明 ILC3 的分化和 IL-22 的正常产生取决于共生肠道菌群的存在^[37], 但也有研究提出相反观点, 认为共生肠道菌群抑制 ILC3 产生 IL-22 但不影响 ILC3 的分化生成^[39]。有关 ILC3 对肠道菌群及其宿主产生影响的研究也不在少数, 例如 ILC3 可防御肠道鼠柠檬酸杆菌感染, 其分泌的 IL-22 是发挥作用的主要机制^[38, 40]。在 IL-22 敲除模型和分泌 IL-22 的 ILC 敲除模型中, 抗菌肽 REG III β 和 REG III γ 的生成受到抑制^[41-42], 且有研究观察到潜在致病菌木糖氧化产碱菌的过度生长、菌群移位和播散^[43]。

肠道菌群对于 ILC3 的影响并不仅仅局限于 ILC3 和 IL-22 本身, 而会与免疫系统中的其他免疫细胞甚至非免疫细胞相互作用, 从而产生广泛的免疫效应, 如

宿主防御和免疫耐受。ILC3 所释放的淋巴毒素 $\alpha 3$ 能够促进黏膜相关 IgA 的释放, 参与维持肠道菌群的稳态并抵抗病原菌过度繁殖^[44]。ILC3 经肠道菌群诱导所产生的 IL-33 被证实可刺激肠上皮表达岩藻糖转移酶 2 并使肠上皮细胞表面的蛋白岩藻糖基化, 这一过程对于肠道抵御病原微生物的天然免疫防线建立也具有重要意义^[45]。ILC3 对于共生肠道微生物抗原提呈作用能够限制相应的共生肠道微生物特异性 CD4⁺ T 细胞的免疫活性反应, 从而能够介导局部免疫耐受的产生^[46-47]。

以上相关研究均提示了肠道菌群对于 ILC3 成熟、分泌、抗原呈递功能的重要性, 肠道菌群的缺乏及紊乱可能造成 ILC3 功能失调, 进而可能造成致病菌的增殖和播散, 或者免疫耐受的失调。但肠道菌群调控 ILC3 的确切机制尚无明确答案, 同时人体共生菌群与小鼠亦不同, 在人体肠道菌群和 ILC3 生理功能上是否具有保留性尚待商榷。

对于 ILC 的其他亚群, 肠道菌群对于其功能完善亦有重要意义。在 GF 小鼠中, cNK 细胞的活性显著下降^[48]; 而肠道菌群能够通过刺激 DC 释放 IL-6 及干扰素“预激活”肠道 cNK 细胞, 使其能够获得正常的细胞毒作用和细胞因子分泌能力^[49]。同样, 在肠道菌群存在的刺激下, 肠上皮通过释放 IL-25, IL-33 以及胸腺基质淋巴细胞生成素“预激活”ILC2, 使其具有完备的 IL-5 和 IL-13 分泌能力^[50]。

随着生物信息学和分子生物学的发展, 利用这些手段对肠道菌群和 ILC 的全面研究也在近些年得以开展。2016 年, Gury-BenAri 等^[51]利用单细胞 RNA 测序和全基因组染色质分析 (iChIP-seq 及 ATAC-seq) 等技术在不同层次探讨了小肠固有层中 ILC 整体与肠道菌群的相互关系, 该研究再次证实肠道菌群对于肠道 ILC 的类型和功能具有各种层次的影响, 且发现各亚群 ILC 对于肠道菌群具有不同程度依赖; 更重要的是, 该研究发现在 GF 小鼠中, 整体 ILC 均发生了 ILC3 的特征表观遗传学元件上调, 提示肠道菌群可能天然抑制肠道 ILC3 相关通路免疫应答, 这一发现也为解释与 ILC3/Th17 异常活化相关的自身免疫疾病致病机理提供了一些思路。

ILC 作为黏膜防线的重要成员, 在其形成的造血生发阶段并不依赖于肠道菌群, 但其功能成熟和完善依赖于共生菌群的刺激。对于 ILC3, 其正常功能既能够防御致病菌, 也能够诱导适应性免疫系统形成免疫耐受, 因此肠道菌群 ILC 的正常功能处于天然免疫系统和适应性免疫系统的桥梁位置, 是免疫平衡的重要一环。ILC 和菌群的相互作用及其对宿主的影响值得进一步探讨。

2.3 吞噬细胞

除 ILC 外, 肠道菌群对于髓系细胞影响也相当显著。人们在 GF 级小鼠中发现不仅仅肠道局部髓系细胞发生了改变, 甚至骨髓中的髓系造血也发生了改变, 大大降低了小鼠对于细菌感染的清除能力^[52]。研究表明, 髓系造血与肠道中群落的多样性呈正相关, 同时也与血浆中 TLR 受体水平相关^[53]。这表明肠道局部菌群可能通过 PRR-PAMP 途径影响了远处造血过程。此外, 亦有研究发现肠道菌群代谢副产物 SCFA 也能够影响远处骨髓中的髓系造血^[52]。

抗原呈递细胞作为髓系细胞中的一大类, 在维持肠道菌群稳态, 即共生菌群的免疫耐受和致病菌的免疫识别平衡中发挥关键作用。在 GF 级小鼠中, DC 无法诱导 I 型干扰素、IL-6、IL-12、IL-18 和肿瘤坏死因子的生成, 主要体现在表观遗传学层次上的改变, 而非炎症信号通路。研究发现, 在 DC 中受到病原刺激后, PRR 信号通路、核受体 (nuclear factor, NF)- κ B 和干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 的核内转运均表现正常, 而 GF 级小鼠 DC 中的 H3K4 三甲基化程度显著降低, 进而导致 NF- κ B 和 IRF3 无法与相应的细胞因子启动子结合, 从而导致此类细胞因子分泌障碍。由于缺乏此类炎症因子刺激, NK 细胞的活化亦受到影响, 进而可能导致对于病毒易感^[49], 这再一次从表观遗传学角度提出了肠道菌群对于区域免疫系统的影响。

在肠道菌群存在的状态下, GALT 中的 CD103⁺ (即 α E 整合素) DC 表达 CCR7, 这群细胞具备从肠道局部迁移至肠系膜淋巴结的功能^[54], 并促使 T 细胞向肠道转移^[55]。另一群 CX3CR1⁺ 吞噬细胞与 CD103⁺ DC 相比, 迁移能力不显著且激活 T 细胞的能力更弱^[55], 但被认为能够在肠上皮中形成跨上皮树突, 进而能够吞噬肠道侵袭性病原菌, 并处理和呈递相关抗原的作用^[56]。相反, 在肠道菌群紊乱的情况下, 在痢疾小鼠模型中, CD103⁺ DC 被发现聚集于肠上皮形成跨上皮树突, 并吞噬病原菌^[57]。在葡聚糖硫酸钠诱导肠炎模型、抗生素诱导肠炎模型以及 Myd88 敲除小鼠模型中, 均发现了 CX3CR1⁺ DC 具备明显的向肠系膜淋巴结迁移的能力且能呈递相关抗原^[53]。从以上相关研究可知, 正常的肠道菌群能够阻断 CX3CR1⁺ DC 向肠系膜淋巴结迁移, 但不会影响 CD103⁺ DC 迁移或呈递病原微生物相关抗原, 而紊乱的菌群则可能打破这种平衡, 导致正常菌群抗原或自身抗原被呈递, 尽管尚未在相关疾病模型中被证实, 但也为自身免疫病和自身炎症性疾病的发病机制提供了解释^[58]。

3 小结

微生物群已被很多学者接纳为人体的第九大系统,可在细胞水平、分子水平、表观遗传学水平等不同层面对机体产生影响。其中肠道菌群,不仅能够对肠道水平影响机体代谢,协同防御病原微生物,亦参与肠道局部免疫系统的稳态建立。肠道菌群失调可能改变机体对于肠道菌群免疫防御功能和免疫耐受功能的平衡,进而可能导致自身炎症性或自身免疫病的产生。在各类疾病中,菌群失调的原因尚不明确,可能与环境相关,亦可能与遗传易感性相关。菌群失调参与各类自身免疫疾病发病机制,而这一系列的新发现,也为人们寻找新的治疗手段,改进现有治疗措施提供了理论依据。

在肠道菌群和免疫学的研究上,学科交叉是大势所趋。随着生物信息学的不断发展,人类计算手段的提高,组学时代的来临将会让人们更深入了解二者之间的关系!

参 考 文 献

- [1] Schopf JW, Packer BM. Early Archean (3.3-billion to 3.5-billion-year-old) microfossils from Warrawoona Group, Australia [J]. *Science*, 1987, 237: 70-73.
- [2] Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system [J]. *Nature*, 2012, 489: 231-241.
- [3] Lederberg J. Infectious history [J]. *Science*, 2000, 288: 287-293.
- [4] Gill SR, Pop M, DeBoy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome [J]. *Science*, 2006, 312: 1355-1359.
- [5] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota [J]. *Biochem J*, 2017, 474: 1823-1836.
- [6] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [J]. *PLoS Biol*, 2016, 14: e1002533.
- [7] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity [J]. *J Cell*, 2006, 124: 783-801.
- [8] Abrams GD, Bauer H, Sprinz H. Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. A comparison of germ-free and conventional mice [J]. *Lab Invest*, 1963, 12: 355-364.
- [9] Pollard M, Sharon N. Responses of the Peyer's patches in germ-free mice to antigenic stimulation [J]. *Infect Immun*, 1970, 2: 96-100.
- [10] Cebra JJ, Periwal SB, Lee G, et al. Development and maintenance of the gut-associated lymphoid tissue (GALT): the roles of enteric bacteria and viruses [J]. *J Immunol Res*, 1998, 6: 13-18.
- [11] Medzhitov R, Janeway Jr C. The Toll receptor family and microbial recognition [J]. *Trends Microbiol*, 2000, 8: 452-456.
- [12] Mabbott NA, Donaldson DS, Ohno H, et al. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium [J]. *Mucosal Immunol*, 2013, 6: 666-677.
- [13] Min YW, Rhee PL. The role of microbiota on the gut immunology [J]. *Clin Ther*, 2015, 37: 968-975.
- [14] Gordon HA, Bruckner-Kardoss E, Wostmann BS. Aging in germ-free mice: life tables and lesions observed at natural death [J]. *J Gerontol*, 1966, 21: 380-387.
- [15] Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis [J]. *Nature*, 2008, 456: 507-510.
- [16] Mebius RE, Rennert P, Weissman IL. Developing lymph nodes collect CD4⁺CD3⁻LTβ⁺ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells [J]. *Immunity*, 1997, 7: 493-504.
- [17] Adachi S, Yoshida H, Kataoka H, et al. Three distinctive steps in Peyer's patch formation of murine embryo [J]. *Int Immunol*, 1997, 9: 507-514.
- [18] Round JL, Lee SM, Li J, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota [J]. *Science*, 2011, 332: 974-977.
- [19] Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, et al. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity [J]. *Nat Med*, 2010, 16: 228-231.
- [20] Asquith MJ, Boulard O, Powrie F, et al. Pathogenic and protective roles of MyD88 in leukocytes and epithelial cells in mouse models of inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139: 519-529, e2.
- [21] Dessein R, Gironella M, Vignal C, et al. TLR2 is critical for induction of REG3β expression and intestinal clearance of *Yersinia pseudotuberculosis* [J]. *Gut*, 2009, 58: 771-776.
- [22] Chang PV, Hao L, Offermanns S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 2247-2252.
- [23] Spits H, Cupedo T. Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships, and function [J]. *Ann Rev Immunol*, 2012, 30: 647-675.
- [24] Chiocci L, Dumas PY, Vienne M, et al. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 671-688.
- [25] Cherrier DE, Serafini N, Di Santo JP. Innate Lymphoid Cell Development: A T Cell Perspective [J]. *Immunity*, 2018, 48: 1091-1103.
- [26] 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: 769-781.
- [27] Klose CS, Flach M, Möhle L, et al. Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages [J]. *Cell*, 2014, 157: 340-356.

- [28] Jiao Y, Huntington ND, Belz GT, et al. Type 1 Innate Lymphoid Cell Biology: Lessons Learnt from Natural Killer Cells [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 426.
- [29] 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: 634-648.
- [30] Roediger B, Kyle R, Yip KH, et al. Cutaneous immunosurveillance and regulation of inflammation by group 2 innate lymphoid cells [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14: 564-573.
- [31] Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On [J]. *Cell*, 2018, 174: 1054-1066.
- [32] Vivier E, Ugolini S, Blaise D, et al. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 239-252.
- [33] Colonna M. Innate Lymphoid Cells: Diversity, Plasticity, and Unique Functions in Immunity [J]. *Immunity*, 2018, 48: 1104-1117.
- [34] Björklund AK, Forkel M, Picelli S, et al. The heterogeneity of human CD127⁺ innate lymphoid cells revealed by single-cell RNA sequencing [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17: 451-460.
- [35] Yu Y, Tsang JC, Wang C, et al. Single-cell RNA-seq identifies a PD-1 hi ILC progenitor and defines its development pathway [J]. *Nature*, 2016, 539: 102-106.
- [36] Sawa S, Cherrier M, Lochner M, et al. Lineage relationship analysis of ROR γ t⁺ innate lymphoid cells [J]. *Science*, 2010, 330: 665-669.
- [37] Sanos SL, Bui VL, Mortha A, et al. ROR γ t and commensal microflora are required for the differentiation of mucosal interleukin 22-producing NKp46⁺ cells [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10: 83-91.
- [38] Satoh-Takayama N, Voshchenrich CA, Lesjean-Pottier S, et al. Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46⁺ cells that provide innate mucosal immune defense [J]. *Immunity*, 2008, 29: 958-970.
- [39] Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N, et al. ROR γ t⁺ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12: 320.
- [40] Sonnenberg GF, Monticelli LA, Elloso MM, et al. CD4⁺ lymphoid tissue-inducer cells promote innate immunity in the gut [J]. *Immunity*, 2011, 34: 122-134.
- [41] Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens [J]. *Nat Med*, 2008, 14: 282.
- [42] Vaishnava S, Yamamoto M, Severson KM, et al. The anti-bacterial lectin Reg III γ promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine [J]. *Science*, 2011, 334: 255-258.
- [43] Sonnenberg GF, Monticelli LA, Alenghat T, et al. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria [J]. *Science*, 2012, 336: 1321-1325.
- [44] Kruglov AA, Grivennikov SI, Kuprash DV, et al. Nonredundant function of soluble LT α 3 produced by innate lymphoid cells in intestinal homeostasis [J]. *Science*, 2013, 342: 1243-1246.
- [45] Goto Y, Obata T, Kunisawa J, et al. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation [J]. *Science*, 2014, 345: 1254009.
- [46] Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4⁺ T-cell responses to intestinal commensal bacteria [J]. *Nature*, 2013, 498: 113-117.
- [47] Hepworth MR, Fung TC, Masur SH, et al. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4⁺ T cells [J]. *Science*, 2015, 348: 1031-1035.
- [48] Bartizal KF, Salkowski C, Balish E, et al. The effect of microbial flora, diet, and age on the tumoricidal activity of natural killer cells [J]. *J Leukoc Biol*, 1984, 36: 739-750.
- [49] Ganal SC, Sanos SL, Kallfass C, et al. Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota [J]. *Immunity*, 2012, 37: 171-186.
- [50] Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 141-153.
- [51] Gury-BenAri M, Thaiss CA, Serafini N, et al. The Spectrum and Regulatory Landscape of Intestinal Innate Lymphoid Cells Are Shaped by the Microbiome [J]. *Cell*, 2016, 166: 1231-1246, e13.
- [52] Khosravi A, Yáñez A, Price JG, et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15: 374-381.
- [53] Balmer ML, Schürch CM, Saito Y, et al. Microbiota-derived compounds drive steady-state granulopoiesis via MyD88/TI-CAM signaling [J]. *J Immunol*, 2014, 193: 5273-5283.
- [54] Schulz O, Jaensson E, Persson EK, et al. Intestinal CD103⁺, but not CX3CR1⁺, antigen sampling cells migrate in lymph and serve classical dendritic cell functions [J]. *J Exp Med*, 2009, 206: 3101-3114.
- [55] Johansson-Lindbom B, Svensson M, Pabst O, et al. Functional specialization of gut CD103⁺ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing [J]. *J Exp Med*, 2005, 202: 1063-1073.
- [56] Niess JH, Brand S, Gu X, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance [J]. *Science*, 2005, 307: 254-258.
- [57] Farache J, Koren I, Milo I, et al. Luminal bacteria recruit CD103⁺ dendritic cells into the intestinal epithelium to sample bacterial antigens for presentation [J]. *Immunity*, 2013, 38: 581-595.
- [58] Thaiss CA, Levy M, Suez J, et al. The interplay between the innate immune system and the microbiota [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 26: 41-48.

(收稿日期: 2019-02-13)