

- [21] 崔庆佳, 黄丽辉, 阮宇, 等. 915 例新生儿 GJB2 基因筛查单杂合突变测序结果分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(13): 1164—1167.
- [22] 冯永, 刘亚兰. 从遗传性聋基因筛查到基因诊断——我们的路还有多远[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(2): 55—56.
- [23] 戴朴, 于飞, 康东洋, 等. 线粒体 DNA1555 位点和 GJB2 基因及 SLC26A4 基因的诊断方法及临床应用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(10): 769—773.
- [24] WEI X, JU X, YI X, et al. Identification of sequence variants in genetic disease-causing genes using targeted next-generation sequencing[J]. PLoS One, 2011, 6:e29500.
- [25] REHMAN A U, MORELL R J, BELYANTSEVA I A, et al. Targeted capture and next-generation sequencing identifies C9orf75, encoding taperin, as the mutated gene in nonsyndromic deafness DFNB79[J]. Am J Hum Genet, 2010, 86: 378—388.
- [26] SIRMACEI A, WALSH T, AKAY H, et al. MASP1 mutations in patients with facial, umbilical, coccygeal, and auditory findings of Carnevale, Malpuech, OSA, and Michels syndromes[J]. Am J Hum Genet, 2010, 87: 679—686.
- [27] HUEBNER A K, GANDIA M, FROMMOLT P, et al. Nonsense mutations in SMPX, encoding a protein responsive to physical force, result in X-chromosomal hearing loss[J]. Am J Hum Genet, 2011, 88: 621—627.
- [28] SHEARER A E, DELUCA A P, HILDEBRAND M S, et al. Comprehensive genetic testing for hereditary hearing loss using massively parallel sequencing[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107: 21104—21109.
- [29] YANG T, WEI X, CHAI Y, et al. Genetic etiology study of the non-syndromic deafness in Chinese Hans by targeted next-generation sequencing[J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 85—85.
- [30] 林晓江, 陈东野, 吴皓, 等. 一个常染色体显性非综合征型耳聋大家系的临床特征及 79 个已知耳聋基因的检测分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(8): 654—658.
- [31] 范东艳, 于姝媛, 金鹏, 等. 西藏地区 92 例聋校藏族学生耳聋基因检测结果分析[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2013, 11(4): 271—274.
- [32] 刘穹, 王秋菊, 王荣光, 等. WFS1 基因在听神经病家系中的突变筛查[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2008, 15(1): 43—44.
- [33] 能玲玲, 董明敏. 河南地区青年和儿童感音神经性聋患者中大前庭水管综合征的临床和基因诊断[J]. 中华耳科学杂志, 2007, 5(4): 380—383.
- [34] MEHL A L, THOMSON V. The Colorado newborn hearing screening project, 1992—1999: on the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening[J]. Pediatrics, 2002, 109: E7.
- [35] LU Y, PENG H, JIN Z, et al. Preimplantation genetic diagnosis for a Chinese family with autosomal recessive Meckel-Gruber syndrome type 3 (MKS3)[J]. PLoS One, 2013, 8: e73245.

(收稿日期: 2015-11-09)

2 型固有淋巴细胞在气道炎症中的研究进展

范大川^{1△} 王向东^{1,2} 张罗^{1,2}

[关键词] 2 型固有淋巴细胞; 气道炎症; 过敏反应

doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.08.026

[中图分类号] R562 [文献标志码] A

A review on group 2 innate lymphoid cells in airway inflammation

Summary Inflammatory airway diseases, including allergic rhinitis and asthma, are type 2 immune responses induced by antigen presenting cells and T helper cells, resulting as a consequence of great recruitment of effect cells and release of cytokines. Group 2 innate lymphoid cells were originally described as a novel population of lineage-negative cells and play an important role in the onset and progression of airway inflammation by producing the critical Th2-type cytokines IL-5 and IL-13 in response to epithelial cell-derived IL-25, IL-33 and thymic stromal lymphopoietin. Along with a better understanding of regulatory and effect mechanism, targeting ILC2s could be a potential therapeutic approach in inflammatory airway diseases.

Key words group 2 innate lymphoid cell; airway inflammation; anaphylaxis

¹首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科和变态反应科(北京, 100730)²教育部耳鼻咽喉科重点实验室北京市耳鼻咽喉科研究所[△]现在哈尔滨医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科(哈尔滨, 150001)

通信作者: 张罗, E-mail: dr.luozhang@139.com

先天性免疫(innate immunity)处于机体免疫防御的第一线,它作为独立的免疫系统,能够非特异性、快速识别病原体或者变应原,直接对其产生免疫应答,并且进一步激发、引导和调节后天性免疫(adaptive immunity)。固有淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC)是一类新定义的细胞家族,大量存在于黏膜或者上皮屏障部位,在介导先天性免疫应答、淋巴样组织形成和炎症组织的重塑、修复中发挥重要作用。ILC 在形态上具有淋巴细胞的特征,但是不表达 T、B 细胞等免疫细胞的表面标记,根据其产生辅助性 T 细胞(T helper cell, Th),如与 Th1、Th2、Th17 有关的细胞因子的能力,可分成 ILC1、ILC2 和 ILC3 三大类。ILC1 由自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和产生干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的 non-NK 细胞组成,表达转录因子 T-bet,具有细胞毒作用;ILC2 是在 IL-25 和 IL-33 的作用下产生 IL-5、IL-9 和 IL-13 的一群淋巴细胞,表达转录因子 ROR α 和 GATA3,介导 2 型免疫应答;ILC3 由 ILC17、ILC22 和淋巴组织样诱导细胞组成,表达转录因子 ROR γ t,在淋巴器官的形成和维持上皮屏障的完整性中发挥重要作用。本综述主要针对 ILC2 的免疫学特性和在气道炎症中的作用进行论述。

2001 年, Fort 等^[1]用 IL-25 诱导 B 细胞和 T 细胞缺陷的小鼠发现 IL-4、IL-5 和 IL-13 的基因表达以及嗜酸粒细胞(eosinophil, Eos)、特异性 IgE 水平增高,并在肺、消化道组织出现类似 Th2 型免疫应答的病理改变,初步确定这种未知的效应细胞表面标记为 Lineage⁻ CD11c⁻ MHC II^{high},并推测这种细胞可通过受体 MHC II 向 T 细胞呈递抗原。2010 年 3 个独立的科研机构鉴定出上述特征的细胞,应用流式细胞技术研究发现这些细胞表面标记物和功能具有明显的相似性,但是命名各不相同:①natural helper cells(NHCs),②nuocytes(nu 是希腊字母的第 13 个字母),③type 2 innate helper cells(Ih2)。这种细胞分布在腹腔的肠系膜淋巴系统、脾脏、肺脏和肝脏,具有明显的淋巴细胞形态,体外培养不向其他类型细胞分化,细胞表面表达 c-kit, Sca-1, IL-7R 和 IL-33R,但缺少 Lineage 系的表面标记物(CD3 ϵ 、CD4、CD8 α 、TCR β 、TCR δ 、CD5、CD19、B220、NK1.1、Ter119、Gr-1、Mac-1、CD11c 和 Fc ϵ RI α)。这类细胞能够不依赖 T/B 细胞清除寄生虫/蠕虫感染,并在 IL-25/IL-33 的刺激下或者蠕虫、寄生虫感染时释放 IL-5、IL-9 和 IL-13 等 Th2 型细胞因子,介导 B1 细胞和杯状细胞增生和 Eos 增殖^[2-4]。

1 ILC2 的调控和功能

ILC2 的调控、功能与其表面受体有关(图 1)。根据目前的研究可将 ILC2 细胞表面受体分为五大类:①ILC2 细胞表达 MHC II、CD80 和 CD86,通过这些受体,ILC2 活化 CD4⁺ T 细胞,放大和调控抗原呈递细胞参与的后天性免疫应答^[5];另外,ILC2 细胞表面受体 OX40L 与 CD4⁺ T 表面分子 OX40 结合,能够影响 T 细胞的增殖和活化^[6];②ILC2 之间通过其表面可诱导共刺激分子(inducible costimulator, ICOS)/ICOS-L 交联及 STAT5 通路产生 IL-13,引起气道高反应^[7];ILC2 和 Treg 细胞同样通过二者表面的 ICOS/ICOS-L 交联,引起 Treg 细胞的增殖活化^[8];③活化型受体,如 ST2/IL-1RAP(IL-33 受体), IL-17RA/IL-17RB(IL-25 受体),胸腺基质淋巴细胞生成素受体(thymic stromal lymphopoietin receptor, TSLPR)/IL-7R α ^[9],半胱氨酸白三烯受体 1(cysteinyl leukotriene receptor 1, CysLT1R)^[10]等,与相应的细胞因子/配体结合产生 IL-5、IL-13,介导 2 型免疫应答;④抑制型受体,如脂氧素 A4 受体^[11], KLRG1(killer cell lectin-like receptor G1)^[12], IFN- γ 受体^[8];⑤趋化型受体,如 CRTH2(前列腺素 D2 受体, prostaglandin D2 受体, PGD2 受体)^[13]。对 ILC2 这些受体的研究进一步拓展了对其在气道炎症中作用的理解和认识,阻断活化型受体,如孟鲁司特能够阻断白三烯 D4 与其受体 CysLT1R 结合^[10],或活化抑制型受体,如 E-钙粘素与 KLRG1 结合^[12],或 Spred1 蛋白-Ras-ERK 通路^[14],都可以明显下调 ILC2 介导的免疫反应。

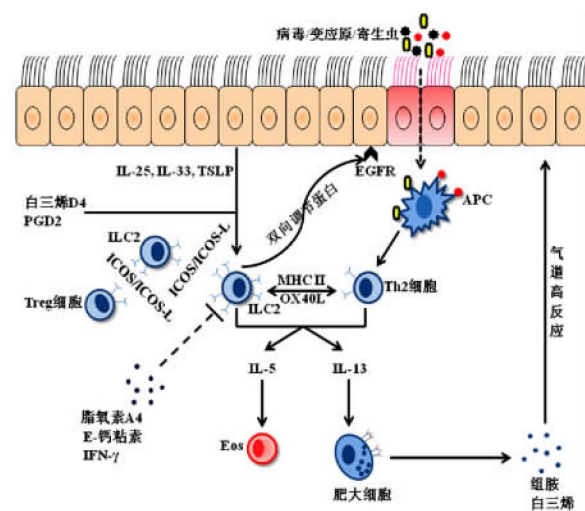


图 1 ILC2 在气道炎症中的功能以及调控机制

2 ILC2 与肺部疾病

早期的研究发现,ILC2 在清除寄生虫、蠕虫感染中发挥重要的作用。Neill 等^[3]研究发现,缺少 ILC2 细胞的小鼠清除蠕虫感染的能力明显下降,将活化的 ILC2 细胞转移其体内后小鼠恢复抗蠕虫感染的能力,经证实这种能力与 IL-13 的产生有关,在巴西鼠钩虫和类圆线虫感染的肺组织研究中同样发现 ILC2 的抗寄生虫能力^[15],这种能力和 ILC2 协同 CD4⁺T 细胞活化 M2 巨噬细胞密切相关^[16]。后来,在卵蛋白诱导的支气管哮喘的小鼠模型中发现,ILC2 在支气管肺泡灌洗液中的表达较对照组显著增高,而且 ILC2 的数量在卵蛋白诱导的 25 d 组明显高于诱导 12 d 组。该研究同时证实 ILC2 细胞是产生 IL-13 的主要来源,参与气道的高反应。将 ILC2 细胞转移到 IL-13 缺陷的小鼠体内,能够导致小鼠 Eos 增多和气道的高反应,说明 ILC2 细胞能够在 IL-13 缺失的情况下上调支气管哮喘的炎症反应^[17]。在我国,尘螨作为主要的过敏原,与支气管哮喘的发病密切相关。尘螨变应原活性很大程度上依赖其本身糜蛋白酶/胰蛋白酶活性。目前的研究发现 ILC2 是介导蛋白水解酶引起变应性肺部炎症和气道高反应的主要细胞,并且是 IL-5 和 IL-13 的主要来源^[18]。不仅如此,大气污染物能够明显诱发和加重气道的炎症反应,导致心血管和呼吸系统的多种疾病。臭氧作为常见的大气污染物,能够进一步引起 BALB/c 小鼠(真菌诱导支气管哮喘模型)支气管灌洗液中 Eos 增多和 IL-5 升高,以及肺组织中 IL-33mRNA 的表达增高,加重炎症气道的高反应。同时,该研究发现在臭氧引起的这种气道急性炎症中 ILC2 与 CD4⁺T 细胞比较,ILC2 是 Th2 型细胞因子 IL-5 和 IL-13 的主要来源^[19]。在最近的研究中,Bartemes 等^[20]发现人类支气管哮喘外周血中 ILC2 (Lineage⁻CD127⁺CRTH2⁺)的表达明显高于变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)和正常人,进一步的体外功能研究发现,在 IL-33/IL-25 刺激下 ILC2 是产生 IL-5/IL-13 的主要细胞,进一步确立了 ILC2 在变应性疾病发病中的地位。

此外,Monticelli 等^[21]定义了定植于小鼠及人类肺脏、在表型和功能上符合 ILC2 特征的一群细胞,在感染流感病毒后,ILC2 能够维持呼吸道上皮的完整性和参与肺组织的修复。这群肺部 ILC2 活化后分泌双向调节蛋白(amphiregulin)并通过与其表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor)结合促进上皮细胞增殖,其产生的 IL-5 和 IL-13 间接促进肺组织炎症重塑(图 1)。

3 ILC2 与鼻部疾病

2011 年,Mjösberg 等^[22]首次定义了一群人类 CD45⁺Lineage⁻CD127⁺CRTH2⁺淋巴细胞,它们表达 ST2 和 IL-17RA/IL-17RB mRNA,不表达转录因子 RORγt,体外实验应用 IL-33/IL-25 刺激这类细胞能够产生 IL-5 和 IL-13,完全符合 ILC2 的特征。该研究发现炎症鼻息肉(NP)组织中 ILC2 (0.1%~3.6%)显著高于正常鼻黏膜组织(0~0.1%),说明 ILC2 在 NP 的慢性炎症形成中起着重要作用。随后多个研究证实了上述结论^[23-26],并且进一步研究发现了慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)的内在分型与 ILC2 的关系^[25-26]。在 Eos-CRS 黏膜组织中 ILC2 数量显著高于非 Eos-CRS, Eos>100/高倍视野(high power field, HPF)黏膜组织中 ILC2 的数量明显高于 Eos≤100/HPF 的组织,而且 ILC2 的数量与外周血以及局部黏膜组织 Eos 的数量呈正相关。最新的研究发现外周血或者 NP 组织中 Eos 的数量可作为预测 CRSwNP 术后 2 年复发的可靠指标^[27],NP 组织中 Eos 的数量超过 27%或者 55/HPF,其术后复发的敏感度分别为 96.7%和 87.4%,特异度分别为 92.5%和 97.1%。最近 Nussbaum 等^[28]研究报道了 ILC2 不仅在肺脏组织炎症中释放 IL-5 和 IL-13 介导 Eos 活化因子的产生和 Eos 的募集,而且在小肠中参与全身 Eos 周期性变化的调控。在这项研究中,摄入食物后 10:00 时外周血 IL-5 和 ILC2 的数量明显高于 22:00 和禁食时的水平,并且进食食物的水平明显高于进食水的水平。在热量摄入后小肠释放血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide)与 ILC2 表面受体结合,周期性释放 IL-5 的水平与外周血 Eos 密切相关,进一步提示小肠 ILC2 能够调控外周血 Eos 的变化以及局部 Eos 的水平。这些研究结果说明 ILC2 能够调控重要的炎症细胞 Eos 的功能,其介导的炎症反应是 Eos-CRSwNP 重要的发病机制,为临床治疗以 Eos 为主的难治性 CRSwNP 提供了新的理论依据。不仅如此,Ho 等^[29]分析了以 Eos-CRSwNP 为主(Eos>10/HPF)的 NP 组织和其周围黏膜组织的炎症细胞组成,在 NP 中 ILC2、浆细胞、浆细胞样树突状细胞、活化的 CD8⁺T 细胞和 IgG⁺B 细胞明显高于黏膜组织,说明 ILC2 细胞能够促使炎症化的鼻腔黏膜形成 NP,这可能和双向调节蛋白、IL-5 和 IL-13 的产生引起黏膜组织重塑有关^[21]。其次,合并过敏状态或者支气管哮喘的 CRS 的黏膜组织中 ILC2 的数量显著高于非过敏组织,并且和血清 IgE 呈相关性^[24,26],提示变

应原激发的过敏状态能够加重 CRS 黏膜局部 ILC2 介导的炎症反应,是治疗 CRS 或者 CRSwNP 不容忽视的因素之一。另一方面,Miljkovic 等^[24]发现 CRSwNP 组织 ILC2 的数量与 Th2 细胞数量呈正相关,多次的鼻内镜手术或者系统性的糖皮质激素治疗可以明显降低 ILC2 的数量,减轻黏膜炎症的负荷。

在 AR 的研究中,Doherty 等^[30]采用变应原刺激猫毛过敏的患者,4 h 后发现外周血 ILC2 的数量明显增高,ILC2 表面表达的淋巴细胞激活信号分子 CD84 显著高于 Th2 细胞,初步说明变应原诱发的变态反应能够使 ILC2 迅速从骨髓趋化到外周血,介导 2 型的先天性免疫应答。在季节性 AR 发作期的研究中同样显示外周血 ILC2 明显高于非发作期,ILC2 的表达与患者的症状评分呈相关性,同时猫尾草提取液皮下免疫治疗 8~36 个月能够明显下调外周血 ILC2 细胞的表达,进一步提示 ILC2 参与 AR 的发生、发展过程,同时可作为预测皮下免疫治疗 AR 疗效的血清学指标^[31]。最近,我们在研究不同过敏原介导的 AR 患者外周血 ILC2 的表达和功能中发现,单一尘螨致敏患者外周血 ILC2 表达明显高于正常人和单一艾蒿致敏患者,体外应用 IL-33 和 IL-25 刺激外周血单个核细胞证实这两种不同过敏原介导的 AR 产生 IL-5 和 IL-13 的能力具有显著差异,而且这种差异主要是由 ILC2 的表达引起的^[32]。此外,我们进一步证实了采用安脱达皮下免疫治疗尘螨过敏 1.0~3.5 年能够明显下调外周血 ILC2 的数量,而且在免疫治疗 1 年后外周血 ILC2 的水平保持稳定的低表达状态。由于获取单纯性 AR 黏膜标本困难,ILC2 在 AR 局部黏膜中的作用有待进一步研究。

4 结语

ILC2 已成为当前免疫学研究的热点之一,这些研究的结果拓展了对先天性免疫的认识,尤其是 ILC2 参与病原体/变应原介导气道炎症反应,为临床治疗提供了新的思路。随着对 ILC2 及与其有关的细胞或细胞因子在气道炎症中作用的深入研究,以 ILC2 为治疗靶点的新方法有望应用于临床。

参考文献

- [1] FORT M M, CHEUNG J, YEN D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo[J]. *Immunity*, 2001, 15: 985—995.
- [2] MORO K, YAMADA T, TANABE M, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+) Sca-1(+) lymphoid cells[J]. *Nature*, 2010, 463: 540—544.
- [3] NEILL D R, WONG S H, BELLOSI A, et al. Nucleocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity[J]. *Nature*, 2010, 464: 1367—1370.
- [4] PRICE A E, LIANG H E, SULLIVAN B M, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 11489—11494.
- [5] OLIPHANT C J, HWANG Y Y, WALKER J A, 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: 283—295.
- [6] DRAKE L Y, IJIMA 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: 1300—1307.
- [7] 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: 538—551.
- [8] MOLOFSKY A B, VAN GOOL F, LIANG H E, et al. Interleukin-33 and Interferon- γ Counter-Regulate Group 2 Innate Lymphoid Cell Activation during Immune Perturbation[J]. *Immunity*, 2015, 43: 161—174.
- [9] MCKENZIE A N, SPITS H, EBERL G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity[J]. *Immunity*, 2014, 41: 366—374.
- [10] 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]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132: 205—213.
- [11] BARNIG C, CERNADAS M, DUTILE S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5: 174ra26.
- [12] 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]. *J Exp Med*, 2013, 210: 2939—2950.
- [13] WOJNO E D, MONTICELLI L A, TRAN S V, et al. The prostaglandin D2 receptor CRTH2 regulates accumulation of group 2 innate lymphoid cells in the inflamed lung[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8: 1313—1323.
- [14] SUZUKI M, MORITA R, HIRATA Y, et al. Spred1, a Suppressor of the Ras-ERK Pathway, Negatively Regulates Expansion and Function of Group 2 Innate Lymphoid Cells[J]. *J Immunol*, 2015, 195: 1273—1281.

- [15] LIANG H E, REINHARDT R L, BANDO J K, et al. Divergent expression patterns of IL-4 and IL-13 define unique functions in allergic immunity[J]. *Nat Immunol*, 2011, 13:58–66.
- [16] BOUCHERY T, KYLE R, CAMBERIS M, et al. ILC2s and T cells cooperate to ensure maintenance of M2 macrophages for lung immunity against hookworms[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6970–6970.
- [17] BARLOW J L, BELLOSI A, HARDMAN C S, et al. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129:191–198.
- [18] HALIM T Y, KRAUSS R H, SUN A C, et al. Lung natural helper cells are a critical source of Th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation[J]. *Immunity*, 2012, 36:451–463.
- [19] YANG Q, GE M Q, KOKALARI B, et al. Group 2 innate lymphoid cells mediate ozone-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137:571–578.
- [20] BARTEMES K R, KEPHART G M, FOX S J, et al. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134:671–678.
- [21] MONTICELLI L A, SONNENBERG G F, ABT M C, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12:1045–1054.
- [22] MJÖSBERG J M, TRIFARI S, CRELLIN N K, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR2 and CD161[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12:1055–1062.
- [23] SHAW J L, FAKHRI S, CITARDI M J, et al. IL-33-responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188:432–439.
- [24] MILJKOVIC D, BASSIOUNI A, COOKSLEY C, et al. Association between group 2 innate lymphoid cells enrichment, nasal polyps and allergy in chronic rhinosinusitis[J]. *Allergy*, 2014, 69:1154–1161.
- [25] WALFORD H H, LUND S J, BAUM R E, et al. Increased ILC2s in the eosinophilic nasal polyp endotype are associated with corticosteroid responsiveness[J]. *Clin Immunol*, 2014, 155:126–135.
- [26] HO J, BAILEY M, ZAUNDERS J, et al. Group 2 innate lymphoid cells(ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45:394–403.
- [27] LOU H, MENG Y, PIAO Y, et al. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29:350–356.
- [28] NUSSBAUM J C, VAN DYKEN S J, VON MOLTKE J, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis[J]. *Nature*, 2013, 502:245–248.
- [29] HO J, BAILEY M, ZAUNDERS J, et al. Cellular comparison of sinus mucosa vs polyp tissue from a single sinus cavity in chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5:14–27.
- [30] DOHERTY T A, SCOTT D, WALFORD H H, 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, 133:1203–1205.
- [31] LAO-ARAYA M, STEVELING E, SCADDING G W, et al. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134:1193–1195.
- [32] FAN D, WANG X, WANG M, et al. Allergen-Dependent Differences in ILC2s Frequencies in Patients With Allergic Rhinitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8:216–222.

(收稿日期:2016-01-17)