

# 固有淋巴细胞与临床疾病

薛庆节<sup>1</sup>, 张瑞华<sup>2</sup>, 熊化保<sup>2</sup>

(1. 济宁医学院 基础医学院, 济宁 272067; 2. 美国西奈山医学院 免疫学研究所, 纽约 10029)

**摘要:** ILC 是一组新的淋巴细胞群, 主要定位在黏膜组织、皮肤和黏膜相关的淋巴器官中。根据 ILC 表达和分泌的细胞因子不同, 把它们分为 NK 细胞、ILC1、ILC2、ILC3 和淋巴组织诱导物(lymphoid tissue induction, LTi)5 个细胞亚群, 它们在创伤愈合、炎症性肠病、抗感染免疫和肿瘤的发生、发展中起着重要作用。文章就其发育、调控以及与临床疾病关系的最新研究成果进行综述。

**关键词:** 固有淋巴细胞; 细胞因子; 肿瘤

**中图分类号:** R392.11

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-2478(2019)05-0407-05

ILC 为近几年被发现的一组新的淋巴细胞, 与 T 细胞和 B 细胞不同, 其缺乏重组激活基因(RAG-1 或 RAG-2), 因此不表达重排的抗原特异性受体。其起源于共同淋巴祖细胞(common lymphoid progenitor, CLP), 可引起固有免疫和特异性免疫, 在免疫调节中起重要作用。另外有研究还发现, 机体的炎症控制以及机体稳态的维持也离不开 ILC 的参与<sup>[1]</sup>。根据 ILC 表型和功能特征将其分为三大类: ILC1 依赖于 T-bet 转录因子并产生 IFN- $\alpha$ , ILC2 表达 GATA 结合蛋白 3(GATA binding protein 3, GATA 3) 转录因子并产生 IL-5、IL-4 和 IL-13, 而 ILC3 表达维甲酸受体相关孤儿受体(retinoic acid receptor related orphan receptor, ROR $\gamma$ t) 转录因子并产生 IL-17 和 IL-22。ILC 可在病原体感染的早期为机体提供防御功能并参与受损组织的修复<sup>[2]</sup>。三类 ILC 在机体的免疫系统中起着重要作用, 它们不但与组织修复、淋巴器官形成有关, 而且可以抵抗病原生物体的感染及入侵。近年来有专家建议根据 ILC 的发育(图 1)和功能(表 1)将 ILC 分为 5 个细胞亚群, 即 NK 细胞、ILC1、

ILC2、ILC3 和淋巴组织诱导物(lymphoid tissue induction, LTi), 并得到了国际免疫学会联合会(International Union of Immunological Societies, IUIS)的同意和认可<sup>[3]</sup>。

## 1 ILC 的分化、发育与调控

ILC 与适应性 T 细胞和 B 细胞不同, 不表达重排的抗原特异性受体<sup>[4]</sup>。虽然 ILC 在人体内分化和发育的完整系统树还没有最后被确证, 但其分化和发育的大体情况可用模式图表示出来(图 1)。ILC 效应因子和转录因子部分类似于 T 细胞, 因此 ILC 被分为杀伤性 ILC 和辅助性 ILC, 分别呈现为 CD8<sup>+</sup> CTL 和 CD4<sup>+</sup> Th<sup>[4]</sup>。杀伤性 ILC 是由 NK 细胞呈现的, NK 细胞显示细胞溶解活性并产生细胞因子, 主要是 IFN- $\gamma$ 。NK 细胞表达的 Eomesodermin(Eomes)和 T-box 转录因子 T-bet 对 ILC 的发育和功能起重要作用。在人类和小鼠中, NK 细胞通过 NK 细胞前体(NK cell precursor, NKp)从早期先天淋巴祖细胞(early innate lymphoid progenitor, EILP)发育而来<sup>[3]</sup>。ILC1 表达 T-bet 和分泌 IFN- $\gamma$ , 但与 NK 细胞不同, 其没有细胞溶解活性<sup>[5]</sup>; ILC2 在其发育过程中依赖于 GATA 3 的表达, 并产生 IL-13 和 IL-5; ILC3 表达 ROR $\gamma$ t 并产生“17 型”细胞因子, 主要是 IL-17 和 IL-22。ILC3 包括 LTi, 其在胚胎发生过程中驱动次级淋巴器官发育, 以及胎儿出生后参与组织稳态和防御细胞外病原体<sup>[4]</sup>。

**收稿日期:** 2018-06-07

**基金项目:** 国家自然科学基金(31500056)、山东省重点研发计划项目(2018GSF118137)、山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS339)、山东省高等学校科技计划项目(J17KB085)、济宁医学院青年教师科研扶持基金(JY2017KJ019)、济宁医学院国家自然科学基金培育项目(2016)

**作者简介:** 薛庆节(1973-), 男, 硕士, 教授, 主要从事医学微生物与免疫学研究

**通信作者:** 熊化保(E-mail: qjxue9797@126.com)

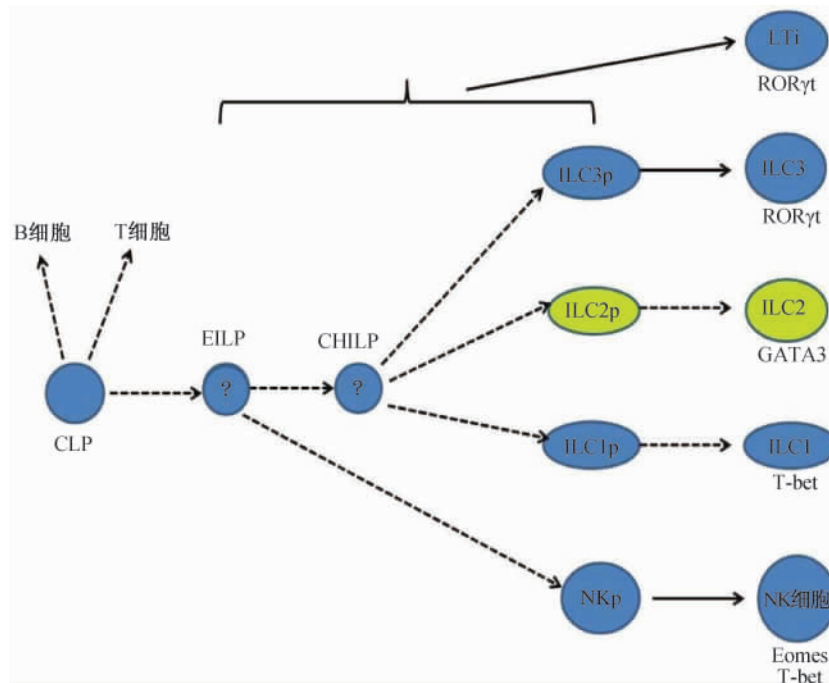


图 1 人体内 ILC 的发育模式图

注：CHILP 为共同辅助淋巴样前体细胞 (co-assisted lymphoid precursor cell)

表 1 ILC 亚群的种类和功能

分类	主要功能
NK 细胞	与抗肿瘤、抗病毒、免疫调节、超敏反应、自身免疫性疾病相关
ILC1	抗寄生虫以及胞内菌，杀伤肿瘤细胞
ILC2	抗寄生虫，在呼吸道疾病、过敏性炎症、组织修复、促呼吸道炎症以及诱导异位性皮炎等疾病中起作用
ILC3	保持肠道稳态，促黑色素瘤、大肠癌等
LTi	保持肠道稳态，促进炎症反应，抗病原菌感染

有研究表明，Th 与某些 ILC 亚群在其基因转录时可共用转录因子，如 T-bet 为 Th1 的转录因子，它在细胞中的存在对 ILC1 的发育至关重要；此外，其对 CCR6-ILC3 的 NKp46 表达也十分重要<sup>[6]</sup>。Notch 信号因子是 T 细胞分化和发育所必需的，也参与了 ILC2 和 ILC3 的表达与调控，Th 与 ILC 能够共用转录因子，说明其与 ILC 在功能上有一定的共性和相似性。但有些转录因子对 Th 没有影响，它们只作用于 ILC，如 ROR $\alpha$  转录因子只对 ILC2 的发育和功能有必要的调节作用，而对 Th2 无明显作用<sup>[7]</sup>。有研究表明，至少有 3 群 ILC 前体细胞参与了 ILC 的形成和分化，但分化潜能有所不同<sup>[8]</sup>。研究者在人的骨髓中也发现 ILC 前体细胞可分化为 ILC2<sup>[9-10]</sup>。这些都为进一步阐明

ILC 的前体细胞、分化、发育、功能与调控奠定了基础，具有重要的意义。

## 2 NK 细胞

NK 细胞是机体非常重要的免疫细胞，与抗病毒、抗肿瘤、免疫调节、超敏反应和自身免疫性疾病密切相关。NK 细胞与 ILC1 功能不同，NK 细胞是高表达细胞穿孔素的专用细胞毒性细胞，而 ILC1 只具有低水平的穿孔素表达；NK 细胞是在血流中循环的专用细胞毒性细胞，可杀死受病毒感染的正常人体细胞和肿瘤细胞<sup>[3]</sup>。

## 3 I 类 ILC

NK 细胞是第 1 个 ILC 亚型，它和黏膜 ILC1 一起组成 I 类 ILC，其共同特点是以分泌 TNF-1 和 IFN- $\gamma$  细胞因子为主，分化与发育依赖于 IL-15<sup>[11-14]</sup>。最近在小鼠和人类的研究结果表明，ILC1 为组织中的正常细胞，而在外周血中几乎不能被检测到<sup>[15]</sup>。人类 CD127<sup>+</sup> T-bet<sup>+</sup> Eomes<sup>-</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> (CD161<sup>+</sup> CD56<sup>-</sup> NKp44<sup>-</sup> KIR<sup>-</sup> 穿孔素) ILC1 在肠内已被鉴定出来，并且 CD 患者的肠道中被证实富集这种细胞<sup>[16-17]</sup>。同时，研究人员发现的“上皮内 ILC1”是胃肠道上皮和扁桃体中 CD127<sup>+</sup> 的一个群体，以 CD56<sup>+</sup> NKp44<sup>+</sup> CD103<sup>+</sup> 表型为特征，但

也表达 Eomes。随后,在皮肤中也鉴定出  $CD127^{+}CD161^{+}NKp44^{-}ILC1^{[18]}$ 。有趣的是,Marquardt 等<sup>[19]</sup>确定了肝内  $CD3^{-}CD56^{+}CD49a^{+}(NKp44^{-}CD103^{-}KIR^{+}CD57)$  的群体,其表达 T-bet,而不是 Eomes,类似于小鼠肝脏 ILC1。

研究人员发现扁桃体和肠道等黏膜部位存在的 ILC1 可表达穿孔素、颗粒酶和 CD160,并且能有效杀伤机体内的肿瘤细胞,但其与 NK 细胞相比黏附分子表达谱有很大的不同;该研究还发现,在小鼠的肠道上皮细胞中也找到与此类细胞相似的 ILC1,其在用 CD40 抗体诱导制备的小鼠肠炎模型的炎症发生中起到促进该部位炎症的作用<sup>[15]</sup>。黏膜 ILC1 可在肠道炎症患者的回肠部大量聚集,说明其可能与该部位肠道炎症有密切联系。黏膜 ILC1 能分泌 IFN- $\gamma$  和 TNF,由 CHILP 分化而来,这种 ILC1 的特点与肝脏 NK 细胞相似。ILC1 一般无细胞毒性,可分泌 TNF 和 IFN- $\gamma$ ,常参与机体内抗寄生虫以及胞内菌的感染<sup>[16]</sup>。(表 1)

#### 4 II 类 ILC

ILC2 是分布于肠道、肺部、淋巴组织和皮肤等多个部位,能分泌 IL-13、IL-5 等 2 型细胞因子的 ILC。2001 年,ILC2 群最初在小鼠中被鉴定为 2 型细胞因子的固有来源,但直到 2010 年,它们才被完全确定<sup>[20]</sup>。实验小鼠模型表明 ILC2 有助于抗蠕虫反应。然而,它们也可能在哮喘、肺和皮肤疾病的实验模型中起致病作用<sup>[21]</sup>。有报道称在蠕虫感染患者的外周血中有 ILC2 比例的改变,但这些细胞在人类抗蠕虫反应中的实际作用还没有被最后界定<sup>[22]</sup>。ILC2 通过产生 2 型细胞因子 IL-13、IL-5 和 IL-4 而发挥作用,有报道称 ILC2 还可产生促炎细胞因子如 GM-CSF、IL-8、IL-3、IL-9 和 IL-21<sup>[23]</sup>。值得注意的是,前列腺素 D<sub>2</sub>(prostaglandin D<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>)可诱导皮肤 ILC2 的迁移,并增强其细胞因子的产生<sup>[20, 24-26]</sup>。这些结果提示,人 ILC2 可能对上皮源性细胞因子和肥大细胞来源的代谢物有反应。最近的一项报道还显示,体内分离和体外激活的 ILC2 表达 NK 细胞表面蛋白 P30(NK cell surface protein, NKP30)天然细胞毒性受体(natural cytotoxic receptor, NCR),通过 NKP30 介导的 B7H6 细胞刺激诱导 2 型细胞因子的产生<sup>[24]</sup>。

有研究发现,ILC2 能够促进机体过敏性炎症(如过敏性肺炎、鼻窦炎)的发生、发展,对 ILC2 能

够促进机体过敏性炎症的机制进行研究,发现动物模型肺黏膜部位的 ILC2 与  $CD4^{+}T$  细胞、DC 相互作用,从而促进过敏性肺炎的发生、发展<sup>[27]</sup>。虽然对于 ILC2 在过敏性肺炎发生、发展过程中所发挥的作用大小还没完全搞清楚,但研究证实哮喘患者的血液中,ILC2 显著增加,这充分表明 ILC2 与人类哮喘的发病密切相关<sup>[23]</sup>。另外,有研究表明 ILC2 在动物的机体内作为感受细胞,当遇到组织损伤的时候,可以修复组织损伤,但在组织损伤持续存在时,又能加重炎症,促进组织纤维化的发生、发展<sup>[26]</sup>。(表 1)

#### 5 III 类 ILC

机体能分泌 IL-17A、IL-22、IL-17F、TNF 以及 GM-CSF 的 ILC 群体为 ILC3(III 类 ILC),该群体能参与机体的慢性炎症、抗菌免疫及组织修复。小鼠出生后,ILC3 为肠道内隐匿性和孤立性淋巴滤泡发育、感染后淋巴结(lymph node, LN)重建/修复以及肠上皮屏障平衡所必需的<sup>[28]</sup>。ILC3 衍生的 IL-22 可通过肠上皮细胞诱导抗菌蛋白的释放,从而有助于保护宿主对抗细胞外病原体。人 ILC3 首先在小肠被报道,其特征为典型 NK 细胞受体 NKp44 的表达和 IL-22 的产生,它们最初被称为 NK22<sup>[29]</sup>。根据 ILC3 分为  $NCR^{+}$  和  $NCR^{-}$  的分类方式,  $NKp44^{+}ILC3$  随后被命名为 ILC3,而  $NKp44^{-}ILC3$  亚群可以表达 NKp46<sup>[30]</sup>。因此,  $NCR^{+}ILC3$  的定义不仅依赖于 NKp44,而且依赖于 NKp46 的表达,成熟 ILC3 的不同亚群在其细胞因子系谱上有所不同。除 IL-22 之外,人类扁桃体  $NCR^{+}ILC3$  也可以因为受不同刺激而分泌 TNF、IL-2、GM-CSF 和 IFN 等细胞因子。现在,ILC3 已在人类的脾、子宫内脱膜、皮肤和肺等多个组织器官中被证实,脾 ILC3 主要定位于边缘区(marginal zone, MZ),通过 TNF 家族 B 细胞激活因子(B cell-activating factor belong to TNF family, BAFF)和 CD40L 的表达促进 MZ 中 B 细胞的存活和分化。此外,来源于 ILC3 的 GM-CSF 可促进脾中性粒细胞的存活和活化,后者又表达增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL),可促进 MZ 中的 B 细胞产生 IgA<sup>[4]</sup>。人蜕膜包含  $NCR^{+}$  和  $NCR^{-}ILC3$ 。值得注意的是,  $CD56^{+}NCR^{+}ILC3$  可产生大量的 IL-8,这是早期妊娠所需要的关键细胞因子<sup>[31]</sup>。这 2 个亚组已显

示出促进蜕膜基质细胞上黏附分子上调的作用,这可能表明这些细胞在组织重塑中具有一定的作用。此外,由于产生 IL-8 和 GM-CSF,蜕膜 NCR<sup>+</sup> ILC3 可促进嗜中性粒细胞的募集和存活<sup>[2, 5]</sup>。ILC3 在人类皮肤中的存在与炎症如银屑病有关<sup>[32]</sup>。ILC3 也被确定与人类非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)相关,肿瘤组织中 ILC3 的比例高于正常组织。

ILC3 包括 2 个主要的细胞亚群,即胎儿 LTi 和出生后 ILC3。LTi 可维持黏膜的稳定状态和促进炎症反应。有研究发现,小鼠 LTi 产生于肠道致病性病原菌感染的早期阶段,可分泌 IL-22,是机体内 IL-22 细胞因子的主要来源,如清除 LTi,则机体内 IL-22 细胞因子与抗菌肽会明显减少,甚至消失,小鼠的生存期大大缩短,死亡率增加,这进一步说明 LTi 可在肠道致病性病原菌感染的早期发挥防御作用<sup>[28]</sup>(表 1)。LTi 与组织重塑有密切关系,可在动物胚胎的形成、发育以及出生后参与组织重塑;另外,其还可刺激和促进肠道中派氏集合淋巴结的形成,这说明 LTi 与机体内淋巴器官的发育和形成有关<sup>[31]</sup>。

有研究表明,在引起大肠癌的小鼠炎症模型中,其结肠部位的 ILC3 分泌了 IL-17 和 IL-22,参与炎症的形成及肿瘤的发生、发展。ILC3 对人类黑色素瘤的生长也有促进作用,IL-22 及 IL-23 可调节 ILC 的活性和功能,参与机体肿瘤的形成<sup>[18]</sup>。尤其是 IL-22 在人类大肠癌的发生过程中起十分重要的作用,在其肿瘤组织中,分泌 IL-22 的淋巴细胞明显增多,IL-22 在肿瘤部位的含量明显增加。有研究还发现,在人类寻常型银屑病的发病过程中,ILC3 分泌的 IL-22、IL-17 与疾病密切相关<sup>[31]</sup>。此外,ILC3 还与多发性硬化存在密切的相关性,有研究发现多发性硬化患者体内 ILC3 明显增加<sup>[32]</sup>。

## 6 结语

近年来,ILC 作为一个新的研究方向和领域,拓宽了人类对机体免疫网络的认识。在治疗 ILC 相关疾病的过程中,选择性地对 ILC 的效应因子如 IFN- $\gamma$ 、IL-22 进行靶向中和,极可能是有效的途径。现在,对 ILC 的分类及其发育途径已基本清楚,但还有一些仍未彻底解决的问题需要研究。如 ILC 亚群与参与适应性免疫的各成员间相互关系如

何?其机制是什么?机体环境对其分化、发育和功能有什么影响?此外,虽然 ILC2 可以在体外产生,但 ILC2 的前体识别信号和驱动有效 ILC2 分化的信号仍然缺乏。关于 ILC 在稳态和疾病中相互作用的重要问题仍然没有答案,深入分析 ILC 的功能和分化过程将为此提供新的研究线索。所有这些对于感染免疫、炎症以及肿瘤免疫的研究等都有非常重要的意义,将会引起越来越多研究人员的兴趣和关注。

## 参考文献

- [1] Moretta L, Locatelli F. Innate lymphoid cells in normal and disease: An introductory overview[J]. *Immunol Lett*, 2016, 179: 1.
- [2] Robinette ML, Fuchs A, Cortez VS, *et al.* Transcriptional programs define molecular characteristics of innate lymphoid cell classes and subsets[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(3): 306-317.
- [3] Vivier E, Artis D, Colonna M, *et al.* Innate lymphoid cells: 10 years on[J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1054-1066.
- [4] Cording S, Medvedovic J, Aychek T, *et al.* Innate lymphoid cells in defense, immunopathology and immunotherapy[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(7): 755-757.
- [5] Cortez VS, Colonna M. Diversity and function of group 1 innate lymphoid cell[J]. *Immunol Lett*, 2016, 179(8): 19-24.
- [6] Del Zotto G, Marcenaro E, Vacca P, *et al.* Markers and function of human NK cells in normal and pathological conditions[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2017, 92(2): 100-114.
- [7] Liu SC, Verma M, Michalec L, *et al.* Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: The role of thymic stromal lymphopoietin[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 257-268.
- [8] Lim AI, Li Y, Lopez-Lastra S, *et al.* Systemic human ILC precursors provide a substrate for tissue ILC differentiation[J]. *Cell*, 2017, 168(6): 1086-1100.
- [9] Martinez-Gonzalez I, Matha L, Steer CA. Immunological memory of group 2 innate lymphoid cells[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(6): 423-431.
- [10] Maric J, Ravindran A, Mazzurana L, *et al.* Prostaglandin E-2 suppresses human group 2 innate lymphoid cell function[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1761-1773.
- [11] Jeffery HC, McDowell P, Lutz P, *et al.* Human intrahepatic ILC2 are IL-13<sup>positive</sup> amphiregulin<sup>positive</sup> and their frequency correlates with model of end stage liver disease score[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0188649.
- [12] Li J, Doty A, Glover SC. Aryl hydrocarbon receptor signaling involves in the human intestinal ILC3/ILC1 conversion in the inflamed terminal ileum of Crohn's disease patients[J]. *Inflamm Cell Signal*, 2016, 3(3): e1404.

- [13] Croxatto D, Micheletti A, Montaldo E, *et al.* Group 3 innate lymphoid cells regulate neutrophil migration and function in human deciduas[J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(6): 1372-1383.
- [14] Goldberg R, Prescott N, Lord GM, *et al.* The unusual suspects-innate lymphoid cells as novel therapeutic targets in IBD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(5): 271-283.
- [15] Doisne JM, Balmas E, Boulenouar S, *et al.* Composition, development, and function of uterine innate lymphoid cells [J]. *J Immunol*, 2015, 195(8): 3937-3945.
- [16] Mackley EC, Houston S, Marriott CL, *et al.* Corrigendum: CCR7-dependent trafficking of ROR $\gamma$ (+) ILCs creates a unique microenvironment within mucosal draining lymph nodes[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(10): 11186.
- [17] Lopez-Lastra S, Masse-Ranson G, Fiquet O, *et al.* A functional DC cross talk promotes human ILC homeostasis in humanized mice[J]. *Blood Adv*, 2017, 1(10): 601-614.
- [18] Cephus JY, Stier MT, Fuseini H, *et al.* Testosterone attenuates group 2 innate lymphoid cell-mediated airway inflammation [J]. *Cell Rep*, 2017, 21(9): 2487-2499.
- [19] Marquardt N, Béziat V, Nyström S, *et al.* Cutting edge: Identification and characterization of human intrahepatic CD49a+ NK cells [J]. *J Immunol*, 2015, 194(6): 2467-2471.
- [20] Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, *et al.* Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity[J]. *Nature*, 2015, 519(7542): 242-246.
- [21] Doherty TA. At the bench: Understanding group 2 innate lymphoid cells in disease[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(3): 455-467.
- [22] Chevalier MF, Trabanelli S, Racle J, *et al.* ILC2-modulated T cell-to-MDSC balance is associated with bladder cancer recurrence[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(8): 2916-2929.
- [23] Wojno ED, Monticelli LA, Tran SV, *et al.* The prostaglandin D<sub>2</sub> receptor CRTH2 regulates accumulation of group 2 innate lymphoid cells in the inflamed lung [J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(6): 1313-1323.
- [24] Salimi M, Xue L, Jolin H, *et al.* Group 2 innate lymphoid cells express functional NKp30 receptor inducing type 2 cytokine production[J]. *J Immunol*, 2016, 196(1): 45-54.
- [25] Von Moltke J, Ji M, Liang HE, *et al.* Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2-epithelial response circuit[J]. *Nature*, 2016, 529(7585): 221-225.
- [26] Spencer SP, Wilhelm C, Yang Q, *et al.* Adaptation of innate lymphoid cells to a micronutrient deficiency promotes type 2 barrier immunity[J]. *Science*, 2014, 343(6169): 432-437.
- [27] 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.
- [28] Guo CJ, Zhang W, Gershwin ME. Long noncoding RNA lncKdm2b: A critical player in the maintenance of group 3 innate lymphoid cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(1): 5-7.
- [29] Zhong H, Fan XL, Yu QN, *et al.* Increased innate type 2 immune response in house dust mite-allergic patients with allergic rhinitis[J]. *Clinical Immunology*, 2017, 183: 293-299.
- [30] Mattner J, Wirtz S. Friend or foe? The ambiguous role of innate lymphoid cells in cancer development [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(1): 29-38.
- [31] Carrega P, Loiacono F, Di Carlo E, *et al.* NCR(+) ILC3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 8280.
- [32] Dadi S, Chhangawala S, Whitlock BM, *et al.* Cancer immunosurveillance by tissue-resident innate lymphoid cells and innate-like T cells[J]. *Cell*, 2016, 164(3): 365-377.