

- alopecia[J]. *An Bras Dermatol*, 2025,100(2):308-321.
- [27]Raval R S, Nohria A, Desai D, et al. The use of minoxidil in the treatment of alopecia areata: A systematic review[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2024,91(3):508-509.
- [28]Tansathien K, Ngawhirunpat T, Rangsimawong W, et al. In vitro biological activity and in vivo human study of porcine-placenta-extract-loaded nanovesicle formulations for skin and hair rejuvenation[J]. *Pharmaceutics*, 2022,14(9):1846.
- [29]An N, Yasen G, Li X, et al. Nanoparticle adjuvants incorporating haptens drive potent immune tolerance to accelerate hair regrowth[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025,17(4):6679-6688.
- [30]Yuan A, Xia F, Bian Q, et al. Ceria nanozyme-integrated microneedles reshape the perifollicular microenvironment for androgenetic alopecia treatment[J]. *ACS Nano*, 2021,15(8):13759-13769.
- [31]Zhang C, Yu Y, Shi S, et al. Machine learning guided discovery of superoxide dismutase nanozymes for androgenetic alopecia[J]. *Nano Lett*, 2022,22(21):8592-8600.
- [32]宋元明, 李遇梅. 细胞外囊泡促进毛发生长的研究进展[J]. *中国美容医学*, 2025,34(6):187-190.
- [33]Bray E R, Oropallo A R, Grande D A, et al. Extracellular vesicles as therapeutic tools for the treatment of chronic wounds[J]. *Pharmaceutics*, 2021,13(10):1543.
- [34]Ding Y W, Li Y, Zhang Z W, et al. Hydrogel forming microneedles loaded with VEGF and Ritlecitinib/polyhydroxyalkanoates nanoparticles for mini-invasive androgenetic alopecia treatment[J]. *Bioact Mater*, 2024,38:95-108.
- [35]Gao J, Weng Z, Zhang Z, et al. Traditional scraping (gua sha) combined with copper-curcumin nanoparticle oleogel for accurate and multi-effective therapy of androgenic alopecia[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024,13(8):2303095.
- [36]Zhang Z, Li W, Chang D, et al. A combination therapy for androgenic alopecia based on quercetin and zinc/copper dual-doped mesoporous silica nanocomposite microneedle patch[J]. *Bioact Mater*, 2023, 24:81-95.
- [37]Yang Y, Wang P, Gong Y, et al. Curcumin-zinc framework encapsulated microneedle patch for promoting hair growth[J]. *Theranostics*, 2023,13(11):3675-3688.
- [38]Wu J, Ma J, Zhuang H, et al. 3D bioprinting of calcium molybdate nanoparticles-containing immunomodulatory bioinks for hair regrowth[J]. *Nano Today*, 2023,51:101917.
- [39]He X T, Li X, Zhang M, et al. Role of molybdenum in material immunomodulation and periodontal wound healing: Targeting immunometabolism and mitochondrial function for macrophage modulation[J]. *Biomaterials*, 2022,283:121439.

[收稿日期]2025-07-04

本文引用格式: 李家铖, 王瑞龙, 罗洋. 纳米材料在促毛囊增殖策略中的研究进展[J]. *中国美容医学*, 2026,35(5):175-180.

2型固有淋巴细胞在皮肤疾病中的作用和研究进展

邵帅 陈雨彤 王贝至 综述, 谭谦 审校

(南京大学医学院附属鼓楼医院整形烧伤科 江苏南京 210008)

[摘要] 2型固有淋巴细胞 (Group 2 Innate Lymphoid Cells, ILC2s) 是一类近年来新发现的具备获得性免疫功能的固有免疫细胞, 它起源于骨髓淋巴祖细胞, 表面不表达特异性抗原识别受体, 属于非B/非T型淋巴细胞。ILC2s主要以组织驻留型的形式存在, 广泛分布于皮肤、肠道和肺等黏膜组织, 参与黏膜免疫的建立。皮肤中的ILC2s能够感知来自上皮细胞、神经细胞及基质细胞分泌的预警信号, 迅速分泌2型免疫反应细胞因子, 并调节下游效应细胞功能。本文概述了ILC2s的生物学特性, 阐明了其在皮肤疾病中的重要性, 旨在为皮肤疾病的临床诊疗提供参考。

[关键词] 固有免疫; 2型固有淋巴细胞; 2型免疫反应; 预警信号; 皮肤疾病

[中图分类号] R322.99 [文献标志码] A [文章编号] 1008-6455 (2026) 05-0180-06

The Role and Research Progress of Group 2 Innate Lymphoid Cells in Skin Diseases

SHAO Shuai, CHEN Yutong, WANG Beizhi, TAN Qian

(Department of Burns and Plastic Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (编号: 81974288)

通信作者: 谭谦, 科主任、教授、主任医师、博士生导师; 研究方向为体表器官的修复重建, 乳房整形, 鼻整形, 会阴部整形等。

E-mail: njtanqian@nju.edu.cn

第一作者: 邵帅, 南京大学博士研究生; 研究方向为慢性创面的临床和基础研究, 乳房整形, 面部年轻化等。E-mail: proshaoshuai@163.com

Abstract: Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are a type of immune cell with newly discovered acquired immune functions in recent years. They originate from bone marrow lymphoid progenitor cells, lack expression of specific antigen recognition receptors on their surface, and are non-B/non-T lymphocytes. ILC2s are primarily distributed in tissue-resident cells and are widely present in mucosal tissues, including the skin, intestines, and lungs. They play a crucial role in establishing mucosal immunity. ILC2s in the skin are capable of sensing early warning signals secreted by epithelial cells, nerve cells, and stromal cells. In response, they rapidly secrete type 2 immune response cytokines and regulate the function of downstream effector cells. This article provides an overview of the biological characteristics of ILC2s and clarifies their importance in skin diseases, with the aim of providing a reference for the clinical diagnosis and treatment of skin diseases.

Key words: innate immunity; group 2 innate lymphoid cells; type 2 immune response; warning signals; skin diseases

固有淋巴细胞 (Innate Lymphoid Cells, ILCs) 是一类具备获得性免疫功能的免疫细胞, 由于缺乏抗原受体及典型标志物, ILCs属于非B/非T细胞的淋巴细胞, 它们起源于共同淋巴样祖细胞 (Common Lymphoid Progenitor Cells, CLP) [1]。转录因子DNA抑制子2 (Inhibitor of DNA Binding 2, ID-2) 能够抑制CLPs向T/B细胞的分化, 但ILCs可以产生与辅助性T细胞 (Helper T Cells, Th) 亚群相应的效应细胞因子, 因此被视为Th细胞的“镜像细胞” [2]。国际免疫学会联合会根据ILCs的发育轨迹和转录因子的表达, 将它们细分为五个亚群: 自然杀伤 (Natural Killer, NK) 细胞、1型固有淋巴细胞 (Group 1 Innate Lymphoid Cells, ILC1s)、2型固有淋巴细胞 (Group 2 Innate Lymphoid Cells, ILC2s)、3型固有淋巴细胞 (Group 3 Innate Lymphoid Cells, ILC3s) 和淋巴组织诱导细胞 (Lymphoid Tissue Inducer Cells, LTi) [3]。由于NK细胞与ILC1s有诸多共同特征, 因此被归类为ILC1s, LTi因与ILC3s相似而被归为ILC3s。基于ILCs与Th细胞的功能相似性, ILC1s、ILC2s和ILC3s分别对应于Th1、Th2和Th17细胞亚群。

ILC2s在淋巴组织和血液中的表达相对较少, 主要集中于黏膜屏障组织, 如皮肤、肠道和肺部 [3]。虽然ILC2s的数量不及Th2细胞庞大, 但作为Th2细胞的“镜像细胞”, 活化后的ILC2s展现出更强的生物活性。在皮肤中, ILC2s能够识别“警报”细胞因子, 并通过分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13、双调素 (Amphiregulin, AREG)、粒细胞单核细胞集落刺激因子 (Granulocyte-macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF)、嗜酸性粒细胞趋化因子和甲硫氨酸-脑啡肽等来调节下游效应细胞的功能, 从而在皮肤的过敏性和免疫性疾病中发挥重要作用 [2]。本文概述了ILC2s的生物学特性, 阐明了ILC2s在皮肤疾病中的重要性, 旨在为皮肤疾病的临床诊疗提供思路。

1 ILC2s的生物学特性

1.1 ILC2s的分化: 在胚胎发育的早期阶段, 造血干细胞首先在胚胎肝脏中生成, 随后迁移至骨髓以进行后续的分化过程。在此过程中, 造血干细胞逐渐转变为多种前

体细胞, 包括淋巴活化多能祖细胞 (Lymphoid Primed Multipotent Progenitors, LMPP), LMPP可分化为CLP, 参与淋巴系细胞发育的过程 [4]。CLP主要在骨髓中形成, 并在发育过程中迁移至胸腺及外周淋巴组织以实现进一步的成熟。作为淋巴系统的初始前体, CLP具备分化为多种淋巴细胞的潜能。在胸腺细胞选择相关的高迁移率蛋白盒毒素 (Thymocyte Selection-Associated High Mobility Group Box Protein, TOX), ID-2, T细胞因子1 (T Cell Factor 1, TCF-1) 和转录因子白介素3介导核因子 (IL-3-Mediated Nuclear Factor, NFIL3) 的调控下, CLP进一步分化成共同先天淋巴祖细胞 (Common Innate Lymphoid Progenitors, CILP)。CILP能够分化为自然杀伤细胞前体 (Natural Killer Cell Precursors, NKP) 或共同辅助先天淋巴祖细胞 (Common Helper Innate Lymphoid Progenitors, CHILP)。根据转录因子GATA结合蛋白3 (GATA Binding Factor 3, GATA-3) 和转录因子早幼粒细胞白血病锌指 (Promyelocytic Leukemia Zinc Finger, PLZF) 的表达情况, CHILP能够分化为GATA-3⁻ PLZF⁻ 的淋巴组织诱导祖细胞 (Lymphoid Tissue Inducer Progenitors, LTiP) 和GATA-3⁺ PLZF⁺ 的先天淋巴样细胞前体 (Innate Lymphoid Cell Precursors, ILCP)。依赖于转录因子GATA-3、B细胞淋巴瘤/白血病11B (B cell lymphoma/leukemia 11B, Bcl11B)、维甲酸相关孤儿核受体α (Retinoic Acid Related Orphan Receptor α, RORα) 和自主生长因子1 (Growth Factor Independent 1, GFI1) 的调控, ILCP最终分化为ILC2s [1,4] (见图1)。

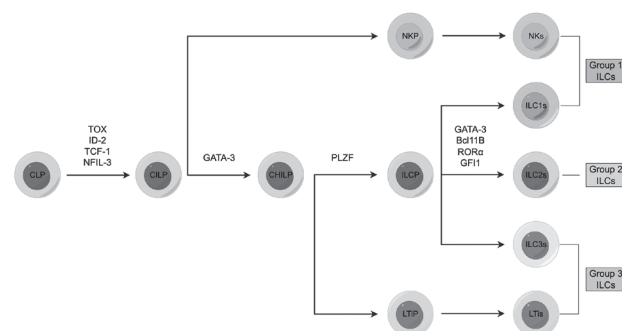


图1 ILC2s的分化

1.2 皮肤中ILC2s的异质性与分布：皮肤作为人体最大的屏障器官，具有多种功能的先天和适应性免疫细胞。其中，ILC2s被视为连接先天免疫与适应性免疫反应的重要桥梁。近年来，越来越多的研究证据表明，ILC2s由功能多样的异质细胞群体构成，并根据其驻留位置展现出不同的表型特征。ILC2s富集于屏障组织，由于皮肤的解剖结构和生理功能与肠道和肺的不同，皮肤ILC2s与肠道和肺中的ILC2s互有异质性^[5]。

小鼠皮肤ILC2s的表面标记物包括致癌性抑制基因(Suppression of Tumorigenicity 2, ST2)、白细胞介素17受体B (Interleukin 17 Receptor B, IL-17RB)、细胞因子受体样因子 2 (Cytokine Receptor-like Factor 2, CRLF2)、IL-2Ra、IL-4R α 、IL-7R、IL-18R1、杀伤细胞凝集素样受体G1 (Killer Cell Lectin-Like Receptor G1, KLRG1)、诱导性协同刺激分子 (Inducible Co-stimulator, ICOS)、Th2细胞趋化受体同源分子 (Th2-related Chemokine Receptors, CRTH2) 等，相关的转录因子则包含GATA-3与ROR α ^[6]。在人体皮肤中，ILC2s的表面标记物有ST2、IL-17RB、CRLF2、IL-2Ra、IL-7R、KLRG1、ICOS、分化簇103 (Cluster of Differentiation 103, CD103) 及CRTH2等，转录因子则包括GATA-3、ROR α 及芳香烃受体 (Aryl Hydrocarbon Receptor, AHR)^[7]。

皮肤由三层解剖结构组成，分别是表皮层、真皮层和皮下组织，每一层都具备独特的形态和生理功能。表皮层是皮肤的最外层，也是物理和免疫防御的第一道防线，含有特定的T细胞和树突状细胞亚群；真皮层主要由致密的结缔组织构成，富含多种免疫细胞，如巨噬细胞、树突状细胞和肥大细胞；皮下组织则富含脂肪细胞，同时也有与脂肪细胞相互作用的免疫细胞。皮肤每层的免疫微环境均不相同，ILC2s在不同位置表达出不同的细胞表型。皮肤中的ILC2s可以分为两个不同的亚群：组织驻留的天然ILC2s (Natural ILC2s, nILC2s) 和具有迁移能力的炎性ILC2s (Inflammatory ILC2s, iILC2s)。nILC2s是主要组织相容性复合体 II 类 (Major Histocompatibility Complex II, MHC II) 阴性，而iILC2s是MHC II类阳性，并被认为具有抗原呈递能力^[8]。与稳态条件下驻留于皮肤中的nILC2s不同，iILC2s可在皮肤受损时循环至淋巴组织和血液，因此，ILC2s又被称为“哨兵”细胞。近期有研究通过对小鼠皮肤进行流式细胞分选和单细胞RNA测序，揭示了皮肤中不同亚群ILC2s的存在^[9]。小鼠真皮层中的ILC2s可分为表面标记物为ICOS⁺CD103⁺IL-18R1⁺的亚群和表面标记物为CCR6⁺KLRG1⁺的iILC2s，皮下组织中含有表面标记物为ST2⁺Sca-1⁺IL-2Ra⁺CD90⁺的nILC2s^[9]。在人体皮肤中，免疫荧光染色技术无法检测到ILC2s，但流式细胞分选结果显示，ILC2s仅存在于真皮层，约占ILCs总数的10%^[10]。单细胞转录组学分析进一步揭示了皮肤ILC2s存在此前未知的亚群，如表达CD81的致病性IL-13⁺ILC2亚群，成为新型的治疗特应性皮炎的靶点^[11]。

1.3 皮肤中ILC2s的调控网络：来自上皮细胞、神经细胞、基质细胞和其他免疫细胞分泌的信号，可以与皮肤ILC2s的表面受体结合，从而调控ILC2s的功能（见图2）。

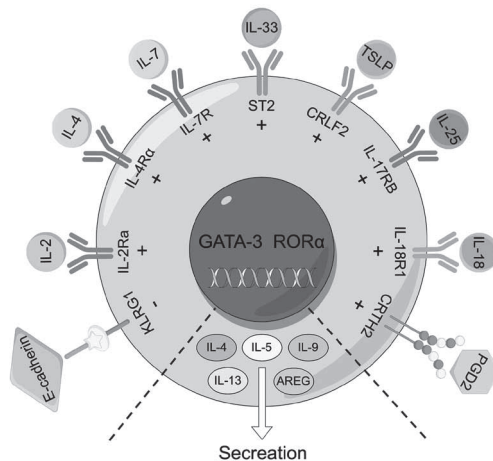


图2 皮肤中ILC2s的信号因子与受体

皮肤中的调控信号包括细胞因子、脂质介质和细胞间相互作用分子。常见的细胞因子包括白细胞介素33 (Interleukin 33, IL-33)、IL-25、胸腺基质淋巴细胞生成素 (Thymic Stromal Lymphopoietin, TSLP)、IL-2、IL-4、IL-7和IL-18，常见的脂质介质是前列腺素D₂ (Prostaglandin D₂, PGD₂)，常见的细胞间相互作用分子有E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 和可诱导共刺激分子配体 (Inducible T cell Co-stimulator Ligand, ICOSL)^[12]。IL-33、IL-25、TSLP、IL-2、IL-4、IL-7、IL-18和PGD₂分别与对应受体ST2、IL-17RB、CRLF2、IL-2Ra、IL-4R α 、IL-7R、IL-18R1和CRTH2结合激活ILC2s的功能，E-cadherin则与KLRG1结合抑制ILC2s的功能（见表1）。尽管在皮肤ILC2s中也有报道ICOSL可以与受体ICOS结合，但是具体功能尚未确定。

1.3.1 IL-33/ST2：IL-33是一种属于IL-1细胞因子家族的蛋白质，它在多种类型的细胞中，如上皮细胞、内皮细胞和间充质细胞的细胞核中，维持着高水平的表达。当这些细胞遭受损伤或受到预警信号激活时，它们会迅速释放IL-33。ST2与IL-1受体辅助蛋白 (Interleukin-1 Receptor Accessory Protein, IL-1RAcP) 结合，共同形成IL-33的受体^[13]。IL-33激活ST2后，该受体通过与人髓样分化主要反应基因88 (Human Myeloid Differentiation Factor Primary Response Gene 88, MYD88)、白细胞介素-1受体相关激酶1/4 (Interleukin-1 Receptor Associated Kinase 1/4, IRAK1/4) 以及肿瘤坏死因子受体相关因子6 (Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor 6, TRAF6) 结合传递细胞信号^[13]。这一信号传导过程最终导致丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK) 的激活，p38 MAPK的激活引起GATA-3的磷酸化，并促进GATA-3与ILC2s中IL-5和IL-13的启动子区域结合^[14]。ILC2s在IL-33的激活

表1 皮肤中ILC2s的调控网络

信号因子/受体	模型	下游效应
IL-33/ST2	特应性皮炎/黑素瘤/创面	加重皮炎症状/抑制肿瘤生长/促进创面愈合
IL-25/IL-17RB	过敏性皮炎/创面	加重皮炎症状/促进创面愈合
TSLP/CRLF2	特应性皮炎/毛囊损伤	加重皮炎症状/促进毛发生长
IL-2/IL-2Ra	过敏性皮炎/创面	加重皮炎症状/促进创面愈合
IL-4/IL-4R α	特应性皮炎	加重皮炎症状
IL-7/IL-7R	特应性皮炎/过敏性皮炎	加重皮炎症状
IL-18/IL-18R1	特应性皮炎	加重皮炎症状
PGD ₂ /CRTH2	特应性皮炎/过敏性皮炎	加重皮炎症状
E-cadherin/KLRG1	特应性皮炎/系统性硬化	缓解皮炎症状/缓解皮肤纤维化

下,参与了特应性皮炎、黑素瘤和创面愈合等多种病理过程,并在这些过程中发挥重要作用^[15-17]。

1.3.2 IL-25/IL-17RB: IL-25,是IL-17细胞因子家族的一个重要成员,该细胞因子主要在过敏原刺激和炎症反应中由多种细胞类型产生,包括Th2细胞、肥大细胞、肺泡巨噬细胞、嗜碱性细胞和嗜酸性粒细胞。IL-25与IL-17RA和IL-17RB构成的异二聚体受体结合,通过TRAF6和核因子 κ B激活剂(Nuclear Factor- κ B Activator 1, ACT1)激活MAPK和核因子 κ B(Nuclear Factor- κ B, NK- κ B)通路^[18]。研究发现,在特应性皮炎患者的皮肤中,ILC2s的IL-17RB表达水平显著增加^[19]。在小鼠糖尿病创面模型中,皮下注射重组蛋白IL-25能够促进创面愈合^[20]。

1.3.3 TSLP/CRLF2: TSLP是一种具有多重生物学功能的细胞因子,最初从小鼠的胸腺基质细胞系中分离出来,它的来源包括皮肤、肺、肠道及胸腺的上皮细胞。CRLF2为I型跨膜蛋白,属于造血细胞因子受体家族。TSLP与CRLF2结合形成复合物,随后该复合物与IL-7R α 结合,激活酪氨酸蛋白激酶(Janus Kinase, JAK)/信号转导及转录活化因子5(Signal Transducer and Activator of Transcription 5, STAT5)依赖的信号通路^[21]。在小鼠皮炎模型中,观察到一种不依赖于IL-33的炎症机制,其中TSLP对于ILC2s的增殖至关重要^[22]。最新研究表明,在损伤的皮囊中皮内注射TSLP可以有效地诱导毛发的新生^[23]。

1.3.4 IL-2/IL-2Ra: IL-2是一种具有多重功能的细胞因子,主要由CD4⁺ T细胞在抗原刺激后分泌,能够诱导多种淋巴细胞的发育、增殖、分化及存活。高亲和力的IL-2受体由三个亚基组成:IL-2Ra、IL-2Rb和细胞因子共用受体 γ 链。IL-2与IL-2Ra结合后,形成的复合物会招募IL-2Rb和细胞因子共用受体 γ 链,激活STAT5并启动信号传导^[24]。此外,IL-2还可以激活磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K)/蛋白激酶B(Protein Kinase B, PKB)和MAPK信号通路,促进ILC2s的增殖与存活^[24]。在过敏性皮炎中,ILC2s中IL-2Ra表达水平有所增加,IL-2可以促进真皮中的ILC2s分泌IL-5^[25]。

1.3.5 IL-4/IL-4R α : IL-4的主要来源包括肥大细胞、嗜碱性

粒细胞、嗜酸性粒细胞、T淋巴细胞以及在特定刺激条件下的ILC2s。IL-4通过与其受体IL-4R α 结合形成复合物,可在淋巴细胞中招募细胞因子共用受体 γ 链,或在髓系细胞中招募白介素13受体 α 1^[26]。IL-4受体复合物的激活是依赖于由STAT6介导的信号转导过程^[27]。在小鼠特应性皮炎模型中,皮肤中ILC2s的增殖和炎症反应依赖于嗜碱性粒细胞来源的IL-4^[28]。

1.3.6 IL-7/IL-7R: IL-7在免疫和非免疫细胞中广泛表达,包括基质细胞、角化细胞、肠上皮细胞、滤泡树突状细胞、巨噬细胞、单核细胞及B细胞。IL-7R α 与细胞因子共用受体 γ 链结合形成IL-7受体,该受体与IL-7结合后激活JAK/STAT(包括STAT1、STAT3和STAT5)及MAPK信号通路^[29]。作为淋巴样细胞发育的重要细胞因子,IL-7对包括ILC2s在内的各种淋巴细胞的形成具有关键作用。有研究表明,在小鼠真皮中发现了大量依赖IL-7且具有独特表型的ILC2s,这些细胞持续分泌IL-13^[30]。

1.3.7 IL-18/IL-18R1: IL-18是IL-1家族细胞因子的成员,与IL-33存在密切关联,IL-18与受体IL-18R1结合后可激活PI3K/Akt和MAPK信号通路。与肺部ILC2s主要响应IL-33不同,皮肤ILC2s的激活更依赖于IL-18,IL-18通过Caspase-1信号通路在特应性皮炎皮肤中驱动致病性ILC2s的活化^[31]。近期有研究通过单细胞RNA测序分析,揭示了小鼠ILC2s的组织特异性表达谱,发现IL-18受体在皮肤ILC2s中具有特异性表达^[32]。IL-18在体内对ILC2s的功能发挥至关重要。缺乏IL-18的小鼠在MC903刺激下,皮肤ILC2s的增殖与激活表现出明显缺陷。此外,IL-18显著促进了皮肤中ILC2s的IL-5和IL-13的表达^[32]。

1.3.8 PGD₂/CRTH2: PGD₂是由花生四烯酸通过环氧合酶途径合成的,该过程主要发生在肥大细胞、巨噬细胞和其他免疫细胞中。CRTH2作为PGD₂的受体,是人类用于鉴定ILC2s的常见前列腺素受体之一。CRTH2是一种与G_i蛋白偶联的受体,通过降低细胞内环磷酸腺苷水平并诱导钙离子动员来调节细胞功能。有研究报道PGD₂在皮肤中发挥重要作用,作为IL-25和IL-33的协同信号,激活皮肤ILC2s,促进ILC2s的迁移,诱导与2型免疫反应相关的细胞因子的表达^[33]。

1.3.9 E-cadherin/KLRG1: E-cadherin是一种关键的细胞

黏附蛋白，属于钙黏蛋白家族，主要在上皮细胞中表达，参与细胞间的黏附及信号传导，对上皮组织的结构完整性和功能维持至关重要。KLRG1是成熟ILC2s的特征标志，KLRG1通常被视为抑制性受体，E-cadherin与KLRG1相互结合能够抑制ILC2s的活性，从而影响免疫应答。在特应性皮炎的组织中，角质细胞E-cadherin表达下调，提示E-cadherin低表达可能促进ILC2s活化，从而导致疾病进展^[12]。

2 ILC2s相关的皮肤疾病

已有大量研究表明，ILC2s在肺部和肠道疾病中发挥着重要作用，近年来，越来越多的研究发现ILC2s也参与了一些皮肤疾病的发病机制。这些研究揭示了ILC2s可能通过调节局部免疫反应和炎症因子的释放，与其他免疫细胞相互作用，影响皮肤屏障的完整性及功能，从而加重或缓解皮肤病的进展（见图3）。因此，针对ILC2s的干预策略可能为皮肤疾病的治疗开辟新的方向。

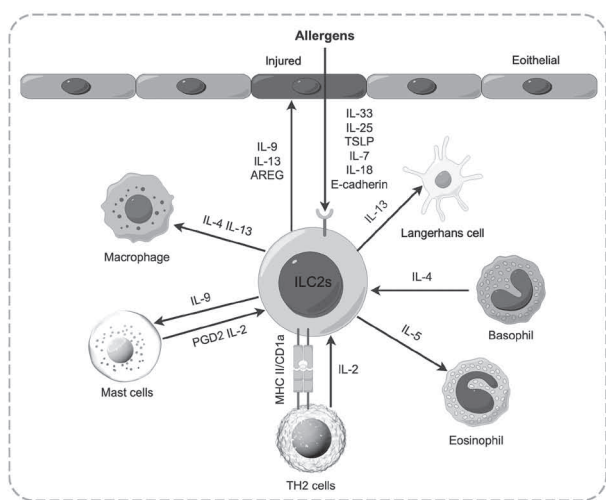


图3 ILC2s在皮肤疾病中的作用

2.1 特应性皮炎：特应性皮炎是一种慢性、反复发作且伴有瘙痒的炎症性皮肤病，其临床表现具有间歇性特征，但皮肤屏障的长期损伤与免疫系统功能的异常则是持续存在的。特应性皮炎的发病与ILCs密切相关，其中ILC2s被认为是特应性皮炎发病机制中关键的ILCs亚型。在特应性皮炎的病理过程中，受损的角质形成细胞释放IL-25、IL-33、IL-18及TSLP，进而激活ILC2s并促使其大量分泌Th2细胞因子^[34]。其中，IL-5能够促进嗜酸性粒细胞的激活，并导致其释放炎症因子，从而加剧皮肤的炎症反应。同时，IL-13刺激表皮的朗格汉斯细胞，使其通过MHCII抗原呈递迁移至区域淋巴结，诱导初始T细胞的分化，促进Th2细胞的形成，后者可产生IL-4、IL-5、IL-13及IL-31。最新研究指出，在特应性皮炎样皮肤炎症小鼠模型中，ILC2s数量显著增加，通过分泌IL-4和IL-13直接作用于真皮成纤维细胞，促进胶原蛋白过度沉积，单独去除ILC2s即可显著降

低皮肤胶原蛋白水平，改善皮肤增厚和经皮水分丢失等病理指标^[35]。在特应性皮炎患者的皮肤中，可观察到大量嗜碱性粒细胞的浸润和ILC2s的聚集^[36]。ILC2s被嗜碱性粒细胞分泌的IL-4激活后，显著增强了IL-5、IL-9和IL-13的分泌，从而加重嗜酸性粒细胞的活化。此外，ILC2s可作为Th2效应细胞的抗原呈递细胞，通过MHCII或CD1a进行抗原呈递，促使其产生IL-2，从而维持ILC2s的活化与存活^[36]。ILC2s和Th2细胞是IL-24的主要来源，而IL-24反过来作用于角质形成细胞，加剧皮肤屏障功能障碍和炎症，形成ILC2s-IL-24-角质形成细胞的致病环路，为未来干预提供了新靶点^[37]。这些细胞因子共同作用，促进皮肤的瘙痒感，加剧炎症反应，促进免疫球蛋白G (Immunoglobulin G, IgG) 和免疫球蛋白E (Immunoglobulin G, IgE) 的生成，降低皮肤屏障的完整性，推动特应性皮炎的发病进程。在此基础上，近年来研究还提出了“远程致敏”理论，表皮受损后释放的IL-33可激活皮肤中的ILC2s，而这些活化的ILC2s不仅参与局部炎症反应，还能通过循环系统或免疫细胞间的相互作用，远程调控肠道黏膜免疫，促进肠道中肥大细胞的扩增及IgE的类别转换。婴儿期严重特应性皮炎常伴随高发食物过敏的现象，即使在局部使用糖皮质激素控制住表面炎症后，皮肤中活化的ILC2s仍可通过远程调节肠道免疫细胞，持续加剧过敏反应^[38]。

2.2 创面愈合：皮肤创面的愈合过程通常被划分为四个关键阶段：凝血阶段、炎症阶段、增殖阶段及重塑阶段，这些阶段各自发挥着重要的生理功能，促进伤口愈合。研究表明，IL-33与ILC2s在皮肤上皮与免疫系统之间起着重要的桥梁作用。在皮肤急性创面中，IL-33的分泌量会显著增加，ILC2s在皮肤伤口愈合过程中以IL-33依赖的方式发挥作用，通过增加再上皮化促进急性伤口的愈合^[17]。在小鼠糖尿病创面中，高血糖状态抑制了IL-33在真皮伤口中的表达，而外源性补充重组IL-33则能有效提升伤口组织中的IL-33水平，增强ILC2s的活性，并促进伤口组织中IL-13和IL-4的表达，进而加快巨噬细胞从M1型向M2型的转变，最终促进糖尿病创面愈合^[39]。

2.3 黑素瘤：黑素瘤是一种高度侵袭性的癌症，能够从皮肤或黏膜的原发部位扩散至全身内脏。在人类黑素瘤中，ILC2s的高浸润与良好的临床预后呈正相关。ILC2s是细胞因子GM-CSF的重要来源，该因子负责调节嗜酸性粒细胞的募集与激活，从而增强抗肿瘤反应。同时，黑素瘤浸润性ILC2s表达程序性细胞死亡蛋白-1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1)，限制了其在肿瘤内的积聚、增殖及抗肿瘤效应。而抑制PD-1则会导致ILC2s的数量、细胞因子产生及整体细胞功能的增加^[40]。因此，联合使用IL-33与PD-1阻断剂能够显著提升抗黑素瘤的效果，这表明IL-33/ILC2s/嗜酸性粒细胞通路在抗黑素瘤治疗中发挥着重要作用。

2.4 硬皮病：硬皮病是一种以结缔组织的纤维化或硬化为特征的疾病，主要表现为皮肤的局部或广泛增厚和硬化。ILC2s与转化生长因子β (Transforming Growth

Factor- β , TGF- β) 之间的相互作用可能是诱发皮肤成纤维细胞纤维化的部分机制。在硬皮病患者中, TGF- β 的表达显著增高, 受其刺激的ILC2s会增强白三烯合成酶的表达, 可能产生白三烯C4, 这会强烈刺激真皮成纤维细胞合成胶原。同时, 硬皮病中KLRG1的表达下调, 导致IL-10分泌减少, 从而促进成纤维细胞的纤维化过程^[41]。

2.5 皮肤移植排斥反应: 排斥反应主要源于受体的免疫系统对移植组织中外源性抗原的识别, 移植的皮肤组织中包含供体细胞及抗原, 免疫系统可能将这些抗原视为异物, 从而启动免疫攻击, 导致移植皮肤功能受损或失败。为了防止同种异体移植中的排斥反应, 通常需要终身进行免疫抑制, 这可能导致宿主免疫功能的显著下降。此外, 非选择性抑制宿主T细胞会增加受者发生机会性感染和恶性肿瘤的风险。有研究表明, AJI-100 (JAK2和Aurora激酶A的双重抑制剂) 能够促进ILC2s的扩增, 这些ILC2s能够大量分泌与组织修复相关的双调节素, 从而减轻皮肤移植的排斥反应, 并提供持久的同种异体失活效应^[42]。GATA-3的激活依赖于STAT5的磷酸化, 而AJI-100通过抑制Aurora激酶A来维持ILC2s中STAT5磷酸化的水平^[42]。同时, AJI-100显著减少了人类皮肤移植中的致病性Th2细胞和外周Th1细胞的数量, 并通过限制皮肤淋巴细胞相关抗原的表达来抑制T细胞的归巢, 显著降低皮肤移植排斥反应。

2.6 荨麻疹: 荨麻疹是一种普遍的皮肤疾病, 其主要症状包括皮肤出现红肿和瘙痒的风团, 常伴有不同程度的烧灼感。在过敏性荨麻疹的情况下, 角质形成细胞释放IL-33, 这一过程激活了皮肤内的ILC2s, 并引发Th2细胞的极化及2型细胞因子的分泌。此外, B细胞产生的特异性IgE与肥大细胞表面的抗原复合物相互作用, 最终导致肥大细胞的活化。在小鼠接触性荨麻疹的实验模型中, 缺失IL-33的小鼠表现出显著减轻的接触性荨麻疹症状^[43]。

2.7 肥大细胞增多症: 肥大细胞增多症是一种血液疾病, 其主要特征是由于CD117受体的获得性突变导致肥大细胞异常增殖, 患者常出现皮肤瘙痒的症状。在一项将21例全身性肥大细胞增多症患者与18例健康对照者进行比较的研究中发现, 伴随皮肤病变和瘙痒的患者体内ILC2s水平显著升高, 这可能是ILC2s的激活引起了细胞因子环境的变化, 从而加重了炎症及皮肤瘙痒等临床表现^[44]。

3 小结和展望

过去十年, ILC2s在免疫系统中的作用逐渐受到关注, 许多研究揭示了ILC2s在肺部和肠道疾病中的关键角色, 但对其在皮肤疾病中所扮演的角色仍缺乏深入了解。作为Th2细胞的“镜像细胞”, ILC2s在皮肤的2型免疫反应中起着重要作用。与T细胞和B细胞不同, 皮肤中的ILC2s缺乏抗原特异性受体, 而是受到多种介质的直接调控, 包括细胞因子、脂质介质及细胞间相互作用分子等。ILC2s能够感知来自其他免疫细胞、上皮细胞、神经细胞及基质细胞释放的

信号, 并迅速分泌2型免疫反应相关的细胞因子, 以调节下游效应细胞的功能。已有研究表明, ILC2s在一些皮肤疾病中(特别是特应性皮炎和黑素瘤)发挥核心作用, 直接影响这些疾病的预后。然而, 目前尚未研发出针对ILC2s相关皮肤疾病的治愈药物, 可能是因为对ILC2s在皮肤中的生物学特性认识不足所致。目前的研究表明, ILC2s在小鼠和人类皮肤中均有存在, 但其异质性较高, ILC2s的亚群及其功能随皮肤层的不同而变化。尽管一些科学家确认了nILC2s和iILC2s两种主要亚型的存在, 但两者之间是否存在显著差异仍不明确。目前, 对皮肤疾病中ILC2s的研究主要集中在小鼠模型上, 由于人类皮肤ILC2s的数量较少且分离增殖培养效率低, 导致ILC2s在人类皮肤疾病的研究中面临挑战。但人类皮肤中的ILC2s同样表现出与小鼠相似的异质性和可塑性, 因此, 亟需更为全面和具体的方法来研究和评估ILC2s在人体皮肤疾病中的作用及其作为未来治疗靶点的潜在价值。

为了更深入地研究皮肤中ILC2s的生物学特性, 可以从以下几个方面展开: ①利用质谱、流式细胞术和单细胞分析等先进技术, 对ILC2s的表面特异性标记物及其在皮肤中的分布进行详细分析; ②加强对ILC2s起源的理解, 提高体外分离和培养ILC2s的效率, 以探讨不同微环境中细胞因子的种类及浓度与ILC2s表型异质性之间的关系; ③研究各种皮肤疾病模型中iILC2s的迁移路径, 重点关注它们与免疫细胞或非免疫细胞之间相互作用的具体机制, 以完善ILC2s在皮肤疾病中的免疫调控网络。

利益冲突声明: 本文不涉及任何利益冲突。

【参考文献】

- [1]Wang X, Tian Z, Peng H. Tissue-resident memory-like ILCs: innate counterparts of TRM cells[J]. Protein Cell, 2020,11(2):85-96.
- [2]Naito M, Kumanogoh A. Group 2 innate lymphoid cells and their surrounding environment[J]. Inflamm Regen, 2023,43(1):21.
- [3]Ricardo-Gonzalez R R, Molofsky A B, Locksley R M. ILC2s-development, divergence, dispersal[J]. Curr Opin Immunol, 2022,75:102168.
- [4]Qin M, Fang Y, Zheng Q, et al. Tissue microenvironment induces tissue specificity of ILC2[J]. Cell Death Discov, 2024,10(1):324.
- [5]Kral M, van der Vorst E P C, Weber C, et al. (Multi-) omics studies of ILC2s in inflammation and metabolic diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2024,12:1473616.
- [6]Yin Z, Zhou Y, Turnquist H R, et al. Neuro-epithelial-ILC2 crosstalk in barrier tissues[J]. Trends Immunol, 2022,43(11):901-916.
- [7]Kobayashi T, Moro K. Tissue-specific diversity of group 2 innate lymphoid cells in the skin[J]. Front Immunol, 2022,13:885642.
- [8]Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, et al. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system[J]. Int Immunol, 2008,20(6):791-800.
- [9]Kobayashi T, Voisin B, Kim D Y, et al. Homeostatic control of sebaceous glands by innate lymphoid cells regulates commensal bacteria equilibrium[J]. Cell, 2019,176(5):982-997.

- [10]Brüggen M C, Bauer W M, Reininger B, et al. In situ mapping of innate lymphoid cells in human skin: evidence for remarkable differences between normal and inflamed skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2016,136(12):2396-2405.
- [11]Nishimura M, Imai Y, Matsushima Y, et al. K. Comprehensive analysis of Type 2 innate lymphoid cell (ILC2) heterogeneity and identification of CD81 as a marker for pathogenic IL-13+ ILC2s in atopic dermatitis skin[J]. *Allergy*, 2026,81(2):580-584.
- [12]Kim B S, Artis D. Group 2 innate lymphoid cells in health and disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015,7(5):a016337.
- [13]Shakerian L, Kolahdooz H, Garousi M, et al. IL-33/ST2 axis in autoimmune disease[J]. *Cytokine*, 2022,158:156015.
- [14]Zhou Y, Xu Z, Liu Z. Role of IL-33-ST2 pathway in regulating inflammation: current evidence and future perspectives[J]. *J Transl Med*, 2023,21(1):902.
- [15]Jin M, Bang J S, Ha D L, et al. Dermatophagoides farinae extract induces interleukin 33-mediated atopic skin inflammation via activation of RIP1[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(6):5228.
- [16]Howard E, Hurrell B P, Helou D G, et al. PD-1 blockade on tumor microenvironment-resident ILC2s Promotes TNF- α production and restricts progression of metastatic melanoma[J]. *Front Immunol*, 2021,12:733136.
- [17]Rak G D, Osborne L C, Siracusa M C, et al. IL-33-dependent group 2 innate lymphoid cells promote cutaneous wound healing[J]. *J Invest Dermatol*, 2016,136(2):487-496.
- [18]Borowczyk J, Shutova M, Brembilla N C, et al. IL-25 (IL-17E) in epithelial immunology and pathophysiology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021,148(1):40-52.
- [19]Akdis C A, Arkwright P D, Brüggen M C, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs[J]. *Allergy*, 2020,75(7):1582-1605.
- [20]Li S, Ding X, Zhang H, et al. IL-25 improves diabetic wound healing through stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022,106:108605.
- [21]Nakajima S, Kabata H, Kabashima K, et al. Anti-TSLP antibodies: Targeting a master regulator of type 2 immune responses[J]. *Allergol Int*, 2020,69(2):197-203.
- [22]Kim B S, Siracusa M C, Saenz S A, et al. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation[J]. *Sci Transl Med*, 2013,5(170):170ra16.
- [23]Shannon J L, Corcoran D L, Murray J C, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls hair growth[J]. *Stem Cell Reports*, 2022,17(3):649-663.
- [24]Shouse A N, LaPorte K M, Malek T R. Interleukin-2 signaling in the regulation of T cell biology in autoimmunity and cancer[J]. *Immunity*, 2024,57(3):414-428.
- [25]Artusa S, Mazzuca G, Piacentini G, et al. Paediatric atopic dermatitis: the unexpected impact on life with a specific look at the molecular level[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(9):4778.
- [26]Shankar A, McAlees J W, Lewkowich I P. Modulation of IL-4/IL-13 cytokine signaling in the context of allergic disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022,150(2):266-276.
- [27]Wang X, Mao D, Jia J, et al. Benvitimod Inhibits IL-4- and IL-13-induced tight junction impairment by activating AHR/ARNT pathway and inhibiting stat6 phosphorylation in human keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2024,144(3):509-519.
- [28]Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021,17(8):835-852.
- [29]Meyer A, Parmar P J, Shahrara S. Significance of IL-7 and IL-7R in RA and autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2022,21(7):103120.
- [30]Roediger B, Kyle R, Yip K H, et al. Cutaneous immunosurveillance and regulation of inflammation by group 2 innate lymphoid cells[J]. *Nat Immunol*, 2013,14(6):564-573.
- [31]Kim H, Lim J, Baek J, et al. Tissue-resident ILC2s across organs: heterogeneity, niche crosstalk, and shared regulatory circuits[J]. *Immune Netw*, 2025,25(6):e40.
- [32]Ricardo-Gonzalez R R, Van Dyken S J, Schneider C, et al. Tissue signals imprint ILC2 identity with anticipatory function[J]. *Nat Immunol*, 2018,19(10):1093-1099.
- [33]Xue L, Salimi M, Panse I, et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014,133(4):1184-1194.
- [34]Schuler C F 4th, Billi A C, Maverakis E, et al. Novel insights into atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023,151(5):1145-1154.
- [35]Yoon J, Lee J, Park A, et al. Type 2 innate lymphoid cells and skin fibrosis in a murine model of atopic dermatitis-like skin inflammation[J]. *J Korean Med Sci*, 2024,39(30):e221.
- [36]Mashiko S, Mehta H, Bissonnette R, et al. Increased frequencies of basophils, type 2 innate lymphoid cells and Th2 cells in skin of patients with atopic dermatitis but not psoriasis[J]. *J Dermatol Sci*, 2017,88(2):167-174.
- [37]Song X, Lan D, Liu F. Interleukin-24 in type 2 immune diseases[J]. *Front Immunol*, 2026,17:1776623.
- [38]Chau C A, Cyr S L, Gupta R, et al. Atopic comorbidities and topical steroids in early childhood atopic dermatitis: are we missing a piece of the puzzle?[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2026,69(1):3.
- [39]Li Y, Lin S, Xiong S, et al. Recombinant expression of human IL-33 protein and its effect on skin wound healing in diabetic mice[J]. *Bioengineering*, 2022,9(12):734.
- [40]Jacquelot N, Seillet C, Wang M, et al. Blockade of the co-inhibitory molecule PD-1 unleashes ILC2-dependent antitumor immunity in melanoma[J]. *Nat Immunol*, 2021,22(7):851-864.
- [41]Laurent P, Allard B, Manicki P, et al. TGF β promotes low IL10-producing ILC2 with profibrotic ability involved in skin fibrosis in systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021,80(12):1594-1603.
- [42]Walton K, Walker K, Riddle M, et al. Dual JAK2/Aurora kinase A inhibition prevents human skin graft rejection by allo-inactivation and ILC2-mediated tissue repair[J]. *Am J Transplant*, 2022,22(3):717-730.
- [43]Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, et al. Immediate-type contact hypersensitivity is reduced in interleukin-33 knockout mice[J]. *J Dermatol Sci*, 2014,74(2):159-161.
- [44]van der Ploeg E K, Hermans M A W, van der Velden V H J, et al. Increased group 2 innate lymphoid cells in peripheral blood of adults with mastocytosis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021,147(4):1490-1496.

[收稿日期]2024-11-16

本文引用格式: 邵帅, 陈雨彤, 王贝至, 等. 2型固有淋巴细胞在皮肤疾病中的作用和研究进展[J]. 中国美容医学, 2026, 35(5): 180-186.