

生物节律对ILC3/Th17介导的肠道免疫应答的调控

畅佳丽, 邱菊[△]

中国科学院肿瘤与微环境重点实验室 中国科学院上海营养与健康研究所 中国科学院大学(上海 200031)

【摘要】 生物节律是一种被广泛认知的生物体随昼夜周期变化而呈现的生命活动周期性变化的现象。免疫系统的活跃状态也受到生物节律的调控。17型免疫应答是一种以转录因子类维生素A孤儿受体gamma t (ROR γ t)的表达以及白介素-17(IL-17)和白介素-22(IL-22)的分泌为特征的免疫反应类型,其过程主要由辅助性T细胞17(Th17)和三型天然淋巴细胞(ILC3)参与完成,与肠道免疫反应密切相关。近期研究发现,生物节律对Th17和ILC3介导的免疫应答有着精密调控,调控过程可通过各种节律调控分子完成,也可以在随着光照-黑暗周期变化而产生改变的其他外在因素,如饮食等的影响下完成。细胞因子的分泌则会伴随节律对Th17/ILC3的调控产生变化,进而对肠道细菌感染、自身免疫病等疾病发生和发展过程产生一定影响。研究免疫与节律的关系,可以更好地认知免疫系统的作用过程,为药物使用和疾病治疗提供重要理论依据。

【关键词】 生物节律 辅助性T细胞17 三型天然淋巴细胞

Regulation of ILC3/Th17-Mediated Intestinal Immune Response by Circadian Rhythm CHANG Jia-li, QIU Ju[△]. Key Laboratory of Tissue Microenvironment and Tumor, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, University of Chinese Academy of Science, Shanghai 200031, China

[△] Corresponding author, E-mail: qiuju@sibs.ac.cn

【Abstract】 The circadian rhythm is a widely-recognized phenomenon, according to which the life activities of organisms change periodically, synchronizing with the day and night cycles. The activities of the immune system are also regulated by the circadian rhythm. Group 3 innate lymphoid cells (ILC3s) and T helper 17 (Th17) cells (ILC3/Th17) are the innate and adaptive subsets of immune cells mediating type 17 immune response, which is featured by the expression of transcription factor retinoid orphan receptor gamma t (ROR γ t) and the production of interleukin (IL)-17 and IL-22. The processes of type 17 immune response are completed mainly through the participation of ILC3/Th17 and are closely associated with the intestinal immune response. Recent studies have found that the immune response mediated by ILC3/Th17 is intricately regulated by the circadian rhythm through molecular mechanisms controlling the circadian rhythm, or through other external factors that change according to the light-darkness cycle, for example the food intake rhythm. The secretion of cytokines changes along with the regulatory effect of circadian rhythm on ILC3/Th17, which in turn impacts, to a certain degree, on the onset and development of intestinal inflammatory diseases, including bacterial infection and autoimmune diseases. The understanding of mechanisms regulating ILC3/Th17 responses by the circadian rhythm may promote better understanding of the course of action of the immune system and facilitate the development and discovery of potential targets for treatment of intestinal inflammatory diseases.

【Key words】 Circadian rhythm Th17 ILC3

为适应自然环境的节律,生物需要依靠自身辨别昼夜等外界环境的变化而做出相应的反应。因此,客观存在的生物节律的内在调控与影响是科学界长期以来在不断探索的方向。在神经生物学领域,生物节律的研究取得了一定的成果,包括节律相关基因的发现以及经典调控环路模式的形成等。随着科学的发展,不同领域的研究成果往往形成交叉,带来新的思路与探索方向。免疫系统作为必不可少的系统,承担着维护生物体健康的责任。而免疫与节律的关系则成为了一个新的焦点。如何顺应节律治疗或预防疾病是人类共同关注的话题。本文将从三型天然淋巴细胞(ILC3)和辅助性T细胞17(Th17)

介导的17型免疫反应与节律的关系入手,分别阐述生物节律的经典调控环路以及生物节律对ILC3和Th17的调控模式,总结生物节律对免疫反应中的17型免疫应答的影响,为相关的炎症性疾病的预防与治疗提供新的思路与理论支持。

1 背景

1.1 生物节律(circadian rhythm)

生物节律是生物体内随着时间循环变化而呈现的有一定规律性变化的生理过程,又称为生物钟。一般与昼夜光照和自然循环中的周期性外在条件相关。生物节律的存在有利于生物本身对外界条件产生一定适应。生物

[△] 通信作者, E-mail: qiuju@sibs.ac.cn

体的生命活动也受生物节律的调控。比如人的休息、饮食、活动等过程与昼夜循环息息相关。一般以24 h为一周期,在一定时间段内一些生理活动较为频繁而另一些生理活动相对休眠。

科学家研究发现,哺乳动物超过1/3的基因受到节律的调控。研究发现的较为关键的生物钟蛋白有:脑骨骼肌ARNT-样基因1(ARNTL,又名BMAL1),昼夜运动输出周期Kaput蛋白(CLOCK),REV-ERB α 等^[1-2]。现为已知的分子钟蛋白受节律影响对细胞的调控一般包括三个环路,且重要参与基因有类维生素A孤儿受体(α , β , γ) [ROR(α , β , γ)]以及白介素-3调控核因子(nuclear factor interleukin 3, NFIL3)等在免疫细胞发育和功能中至关重要的基因。受到生物节律影响,动物体内循环系统的糖皮质激素、生长激素、褪黑激素等激素也会发生周期性变化,而这些激素对免疫细胞也有一定的调控作用^[3]。因此,免疫细胞与生物节律的关系显得至关重要。已有的研究表明,免疫细胞也会受到节律调控^[4],如巨噬细胞、T细胞^[5-6]、树突状细胞和B细胞以及天然淋巴细胞等^[7-8]。

1.2 17型免疫应答相关细胞

1.2.1 辅助性T细胞17 (Th17) Th17是一群能分泌IL-17的辅助性T细胞亚群。在17型免疫应答中发挥重要作用,是17型免疫应答的适应性免疫部分的关键成员。该细胞一般由转化生长因子- β (TGF- β),白介素-6(IL-6)和白介素-23(IL-23)诱导Th0细胞分化而来^[9-10],主要分泌IL-17和IL-22等细胞因子,其分化和功能行使依赖于核受体转录因子ROR γ t^[9]。Th17与许多炎症反应和自身免疫病相关,过度激活Th17会导致自身免疫性脑炎(EAE)^[11]和类风湿性关节炎(RA)等^[12]。Th17在肠道中的分布受到菌群的影响,其他环境因素(如饮食等)也会影响Th17的发育^[13]。

1.2.2 三型天然淋巴细胞 (ILC3) 与Th17互为镜像关系的ILC3是先天性免疫细胞中在17型免疫应答中发挥重要作用的成员。ILC3的发育依赖于NFIL3和ROR γ t,分泌IL-17和IL-22等17型免疫应答细胞因子,从而介导免疫反应的发生,在功能上与Th17相似^[14-15]。根据细胞表面的分子自然细胞毒性触发受体1(NKp46)和C-C基序趋化因子受体(CCR6),可以将ILC3分为三个亚群。分别为: NKp46⁻CCR6⁻的DN ILC3(double negative ILC3), NKp46⁺CCR6⁻的NKp46⁺ ILC3和NKp46⁻CCR6⁺的淋巴组织诱导样ILC3(LTi-like ILC3)^[16-19]。其中,LTi-like ILC3对淋巴结的形成非常关键,且这群ILC3的发育途径与其他两群有较大区别^[17, 20]。DN ILC3和NKp46⁺ ILC3在功能上也有区别, DN ILC3主要表达IL-17和IL-22,而NKp46⁺ ILC3主要表达IL-22和干扰素- γ (IFN- γ)^[20]。

2 生物节律与17型免疫应答相关细胞

2.1 分子钟的三个经典调节环路

已报道的生物节律调节机制与相应的分子钟密切相关。经典的分子钟调节模型有以下三种环路^[21]。

经典环路1: BMAL1和CLOCK可以形成异源二聚体BMAL1:CLOCK。该异源二聚体可以通过结合到E-盒(E-box)上促进下游的抑制分子Period1-3(PER1-3)和Cryptochrome1-2(CRY1-2)的表达。而PER1-3和CRY1-2的表达会反过来抑制BMAL1和CLOCK的表达。该环路会调控Per和Cry的转录本的量的振幅,也会调控BMAL1:CLOCK二聚体的活性。

经典环路2: 异源二聚体BMAL1:CLOCK可通过E-盒(E-box)活化核受体ROR(α , β , γ)和REV-ERB(α , β)(又名NR1D1和NR1D2)。ROR受体和REV-ERB进一步可结合在Bmal1基因的启动子区(ROREs)发挥相关作用。ROR受体可以激活Bmal1转录,相反,REV-ERB对Bmal1转录起到抑制作用^[22-23]。

经典环路3: 主要有NFIL3和D-盒结合蛋白(DBP)的参与。NFIL3又被称为E4BP4,可以通过ROREs来调节分子钟的震荡,而DBP主要通过环路1里的E-盒实现调控。这两者在D-盒相关基因,如Per等的调控中起到协同作用,共同调节生物分子节律。

这三条环路构成了分子钟调控节律相关基因表达的基础。许多其他因素导致的分子钟调节的改变都与这三个经典环路途径密切相关^[21]。

2.2 生物节律与Th17

Th17是一群表达IL-17(IL-17A和IL-17F)的CD4阳性辅助性T细胞(T helper cells, Th cells)^[10]。Th17存在于黏膜表面,对防止细菌和真菌感染至关重要,和一些炎症性疾病密切相关,属于适应性免疫的重要组成部分^[24]。Th17的发育和功能均依赖于转录因子ROR γ t^[10]。

NFIL3是节律调控通路的重要分子^[25]。而NFIL3敲除的SPF小鼠(Nfil3^{-/-})有大约10%会发生直肠脱垂和免疫细胞浸润^[26]。经检测发现,这样的小鼠肠道中Th17显著增加,而Th1和调节性T细胞没有明显变化,与此同时,脾脏中的Th17细胞也显著增加^[26]。而肠道微生物群的改变、人为控制小鼠性别和年龄,均不会影响该结论。采用慢病毒给Naïve CD4⁺ T细胞过表达NFIL3,会抑制细胞向Th17的分化。将Nfil3^{-/-}CD4⁺ T细胞过继转移给适应性免疫细胞缺乏的Rag1^{-/-}小鼠,发现与野生型CD4⁺ T细胞相比, Nfil3^{-/-}CD4⁺ T细胞更多分化为Th17,而IFN- γ ⁺ Th1的转化率没有差别。由此说明NFIL3的存在抑制了Th17的

发育,且这是细胞固有的特征^[26]。

ROR γ t是Th17的关键核内转录因子,而ROR γ t基因序列上的启动子区域存在NFIL3的结合位点(GTTACTTAA)。NFIL3结合在ROR γ t的启动子区,抑制ROR γ t的转录^[26]。Nfil3^{-/-}的Th17细胞比野生型表达更高水平的ROR γ t,在Jurkat T细胞中过表达NFIL3会抑制ROR γ t的表达。

对小鼠昼夜不同时期的Th17细胞的NFIL3和ROR γ t的表达水平进行测定发现: NFIL3在白天低表达,而夜间高表达, ROR γ t则恰好相反^[26]。白天分离得到的naïve CD4⁺ T细胞更容易向Th17分化。正常昼夜节律模式为12 h光照, 12 h黑夜循环往复。若对正常昼夜节律进行干扰,改为6 h光照, 6 h黑夜循环,小鼠脾脏和肠道中的Th17会明显增加,且该现象与肠道微生物以及细胞本身的存活能力无关。而敲除REV-ERBa和REV-ERB β 的情况下,对小鼠节律进行干扰则不会引起Th17的增加,说明Th17的分化受到节律影响,影响Th17分化的关键基因Nfil3和Rorc受到节律调控^[26]。

NFIL3作为节律调控通路中的重要成员,它的表达受到REV-ERBa和REV-ERB β 的负调控,而节律在CD4⁺ T细胞功能的调控作用中也有相关报道, ROR γ 又是节律调控环路2中的重要组成成分。REV-ERBa可以直接结合到Nfil3的基因序列上,抑制Nfil3的转录。在Rev-erba^{-/-}的小鼠中,肠道分化向Th17的细胞显著减少,将该小鼠的naïve CD4⁺ T细胞向Th17诱导的体外分化实验中,其分化能力也显著降低。而Th1的分化能力不受到影响。Clock ^{Δ 19/ Δ 19}小鼠的CLOCK的会失活, BMAL1:CLOCK异源二聚体的生物活性受到抑制,因而REV-ERBa的表达量受到影响。在Clock ^{Δ 19/ Δ 19}的小鼠中,活化的CD4⁺ T细胞Nfil3的表达显著上调, Th17的分化率显著下降^[26]。说明节律基因在Th17的分化过程中有重要作用。

2.3 生物节律与ILC3

2.3.1 生物节律环路分子对ILC3的调控

2.3.1.1 NFIL3和ROR γ t与ILC3 由于ILC3的发育和功能与NFIL3和ROR γ t密切相关,研究发现节律对ILC3也有一定的调控作用。仅根据NKp46的表达情况, ILC3可以被划分为NKp46⁺ ILC3和NKp46⁻ ILC3(包括DN ILC3和LTi-like ILC3)这两群细胞^[19]。生物节律对这两个亚群的ILC3细胞产生的调控作用既有共性,也有区别。

不同的节律相关基因在ILC3中有表达,如Clock、Per1、Nr1d1等,且这些基因的表达水平受到处死小鼠的时间的影响呈现周期性变化,在节律中起调控作用且对ILC3的功能和发育起重要作用的Nfil3和Rorc也有相关变化趋势^[27]。而ILC3的重要功能性细胞因子IL-17和IL-22也

随着昼夜节律呈现震荡趋势。打乱小鼠昼夜节律的SW(shift-work)模型,即光照和黑夜的时长由12 h变为8 h间隔,该实验中发现, SW组与正常节律组相比,小鼠小肠固有层淋巴细胞中, ILC3的比例和数目都未发生明显变化,但NKp46⁺ ILC3和NKp46⁻ ILC3的ROR γ t的表达水平明显下降,相应的Rorc的mRNA水平也下降^[8]。ILC3的功能受到SW影响也会降低,主要表现为IL-17和IL-22表达水平的下降^[8]。

2.3.1.2 REV-ERBa(NR1D1)对ILC3的调控 节律的关键调控蛋白之一REV-ERBa(编码基因为Nr1d1)被证明可以通过调控NFIL3来调控ROR γ t,或者直接调控Rorc的基因表达。而Nr1d1^{-/-}的小鼠小肠固有层的NKp46⁺ ILC3比例和细胞数大幅度减少,相反NKp46⁻ ILC3的比例和细胞数增加^[8]。说明REV-ERBa对ILC3影响很大。而所有造血细胞中特异性敲除REV-ERB β 的Vav1^{cre} Nr1d2^{fl/fl}小鼠的中, ILC3细胞数、ROR γ t的表达量以及细胞因子表达量未受到显著影响^[8]。说明REV-ERB β 在ILC3中有所冗余。在Nr1d1^{-/-}小鼠中, NKp46⁺ ILC3的ROR γ t表达水平显著下降, LTi-like ILC3和DN ILC3的ROR γ t表达水平不受影响。研究表明, REV-ERBa在NKp46⁺ ILC3的线粒体稳定性中也发挥重要作用, REV-ERBa的缺失会影响NKp46⁺ ILC3的线粒体功能,进而影响到细胞的数量。REV-ERBa对ILC3不同亚群的细胞因子表达能力影响也不同。在REV-ERBa缺失条件下, NKp46⁺ ILC3表达IL-22的能力显著下降,而其他ILC3亚群的IL-22表达能力变化很小; IL-17在LTi-like ILC3和DN ILC3中的表达能力有所升高,但IFN- γ 在NKp46⁺ ILC3中的表达能力不受REV-ERBa的影响^[8]。

综上, REV-ERBa对ILC3的影响主要体现在NKp46⁺ ILC3这个亚群上, REV-ERBa在LTi-like ILC3和DN ILC3中的缺失引起的影响会由其他的节律调控分子部分回补。虽然也有证据表明REV-ERBa对ROR γ t本身有一定调控作用,进而影响了ILC3功能和ROR γ t下游的细胞因子如IL-17的表达,但生物节律本身对ILC3的调控作用也是显而易见的。

2.3.1.3 ARNTL(BMAL1)对ILC3的调控 最新的研究发现,肠道的ILC3受到昼夜节律的影响, IL-22⁺ ILC3数目随着时间推移呈现周期性震荡,而IL-17⁺ ILC3的数目没有呈现类似变化。Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like protein 1(ARNTL)可以随节律变化结合在DNA上调控核心节律基因的表达,是生物节律调控的一个关键分子^[28]。

Arntl条件性敲除的小鼠中(IL7^{cre} Arntl^{fl/fl}), ILC3的数

量大大降低,且ILC3的IL-22表达能力也相应降低。且 *Arntl* 条件性敲除的小鼠IL-22⁺ ILC3的昼夜震荡依然存在,尽管数量明显减少,振幅降低^[28]。说明节律基因 *Arntl* 对ILC3的具有一定程度的调控作用。在 *ROR γ ^{cre}* *Arntl^{fl}* 的小鼠中,所有的成熟T细胞和ILC3的 *Arntl* 被条件性敲除。而Th17细胞总数和CD4⁺ T细胞总数在肠道没有显示变化,而ILC3的各个细胞亚群,包括DN ILC3、LTi-like ILC3、NKp46⁺ ILC3的数量,以及表达IL-22的ILC3的细胞数量都显著下降,而表达IL-17的ILC3细胞数没有呈现显著变化^[27]。

2.3.2 神经肽对ILC3的调控 除了生物节律环路分子本身对ILC3的调控,生物节律还可以通过其他方式影响ILC3的数量和功能。比如:神经肽对ILC3的调控作用;随着生物节律周期性变化的饮食、光照、微生物群变化等都可能对ILC3有直接或者间接的调控作用。

血管活性多肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)是一种广泛表达在初级免疫器官和淋巴滤泡中的一种对多种生理过程有显著调控作用的神经肽^[29]。VIP可以通过和其受体的结合调控小鼠的肠炎发生^[30]。VIP缺失的小鼠会显示明显的节律失调现象,尤其是在光照-黑暗循环中的黑暗条件下。已知VIP对T细胞、巨噬细胞的迁移,分裂增殖以及功能性细胞因子的表达都有调控作用。VIP可以促进辅助性T细胞向表达IL-17的Th17分化,且高的VIP水平可以促进调节性T细胞表达IL-17。VIP受体2(VIPR2)是VIP的一个重要受体,ILC3表达VIPR2,且空间上与表达VIP的肠道神经位置接近。VIP可以通过ILC3调控IL-22的表达量,且该调控依赖于VIP-VIPR2信号。VIP-VIPR2信号的破坏会引起肠道炎症损伤的修复减慢。*Vipr2^{-/-}* 的小鼠在葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导肠炎中的肠炎发生明显更重,且恢复更慢^[28]。

2.3.3 其他因素对节律调控ILC3的影响 用联合抗生素灌胃处理小鼠,可以杀灭细菌,改变小鼠的肠道菌群,使小鼠肠道微生物丰度和数量都明显下降,一定程度上模拟没有细菌刺激的情况。而抗生素处理不会改变ILC3随昼夜节律改变的曲线,不同时间喂食也同样不会对ILC3随昼夜节律改变造成影响^[27]。但改变光照会使得ILC3随昼夜节律变化的曲线相位发生改变。位于下丘脑的视交叉上核(suprachiasmatic nuclei, SCN)是哺乳动物感受光刺激的主要部位。电解损毁方法处理SCN会导致ILC3细胞数不再随昼夜节律变化而产生震荡^[27]。说明光照-黑暗循环是调节ILC3节律的重要因素之一。但也有其他研究表明,食物摄取会通过VIP影响ILC3,进而调控肠道的屏障功能^[31]。

3 总结与展望

现代生活的节奏加快,人们的作息不再规律,生物昼夜节律一定程度上被打乱。日常生活中还有一些特殊的工作需要,比如夜晚值班或者长期出差倒时差等,也会导致节律被迫打乱。而节律打乱造成的影响常常被忽视。

近期研究表明,生物节律的破坏会影响免疫细胞的正常功能,从而影响人体对疾病的抵抗和愈合能力^[3]。如本文所述,ILC3和Th17受到昼夜节律的影响已有较多报道,而ILC3和Th17分别作为17型免疫应答固有免疫和适应性免疫的重要成员,其分化和功能受到干扰会增加肠炎等疾病的患病风险^[32-34],临床上也会影响炎症性疾病的治疗效^[35-36]。小鼠实验证明,节律打乱的情况下,Th17数量显著增加,小鼠更加易感DSS诱导肠炎^[26]。

昼夜节律是否对二型免疫反应的有影响尚待研究。已有文章证实神经调节肽U对二型天然淋巴细胞ILC2的功能有显著影响。ILC2较高表达神经调节肽U的受体NMUR1,神经调节肽U可以激活ILC2表达二型免疫反应的细胞因子^[30]。有少量证据表明神经调节肽U受到昼夜节律的影响^[37],ILC2本身的活性可能也会受到节律的调控,具体机制有待研究。也有证据表明,ILC2受到昼夜节律的影响不如ILC3明显^[27],可能昼夜节律对免疫系统的影响是以影响17型免疫应答为主。

诚然,目前为止,我们对生物节律与免疫系统之间的作用和调控关系知之尚少,有许多问题亟待研究。如:1.是否其他类型的免疫细胞受到节律的调控或影响? 2.是否生物节律对人的ILC3/Th17的调控模式与小鼠相似? 3.是否各种疾病条件下生物节律依然对免疫系统做出相应调控? 4.是否有其他的生物节律调控相关的分子尚未被发现? 对这些问题的研究有助于进一步完善生物节律与免疫系统之间关系的认知,进而为各种疾病诊断和治疗提供更多的理论参考依据。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] GEKAKIS N, STAKNIS D, NGUYEN H B, *et al.* Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science*, 1998, 280(5369): 1564-1569.
- [2] TEBOUL M, DELAUNAY F. The orphan nuclear receptor Rev-erb alpha is a major component of the circadian clock. *Med Sci (Paris)*, 2003, 19(4): 411-413.
- [3] SCHEIERMANN C, KUNISAKI Y, FRENETTE P S. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(3): 190-198.

- [4] BOIVIN D B, JAMES F O, WU A B, *et al.* Circadian clock genes oscillate in human peripheral blood mononuclear cells. *Blood*, 2003, 102(12): 4143–4145.
- [5] KELLER M, MAZUCH J, ABRAHAM U, *et al.* A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(50): 21407–21412.
- [6] BOLLINGER T, LEUTZ A, LELIAVSKI A, *et al.* Circadian clocks in mouse and human CD4⁺ T cells. *PLoS One*, 2011, 6(12): e29801[2021-12-08]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029801>.
- [7] SILVER A C, ARJONA A, HUGHES M E, *et al.* Circadian expression of clock genes in mouse macrophages, dendritic cells, and B cells. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(3): 407–413.
- [8] WANG Q L, ROBINETTE M L, BILLON C, *et al.* Circadian rhythm-dependent and circadian rhythm-independent impacts of the molecular clock on type 3 innate lymphoid cells. *Sci Immunol*, 2019, 4(40): eaay7501[2021-12-08]. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.aay7501>.
- [9] JUSZCZAK M, GLABINSKI A. Th17 cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2009, 63: 492–501.
- [10] ZHU J F, YAMANE H, PAUL W E. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 445–489.
- [11] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 283–297.
- [12] YANG J F, SUNDRUD M S, SKEPNER J, *et al.* Targeting Th17 cells in autoimmune diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(10): 493–500.
- [13] ANG Q Y, ALEXANDER M, NEWMAN J C, *et al.* Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells. *Cell*, 2020, 181(6): 1263–1275.
- [14] MONTALDO E, JUELKE K, ROMAGNANI C. Group 3 innate lymphoid cells (ILC3s): Origin, differentiation, and plasticity in humans and mice. *Eur J Immunol*, 2015, 45(8): 2171–2182.
- [15] MJOSBERG J, SPITS H. Human innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(5): 1265–1276.
- [16] VONARBOURG C, MORTHA A, BUI V L, *et al.* Regulated expression of nuclear receptor ROR γ confers distinct functional fates to NK cell receptor-expressing ROR γ ⁺ innate lymphocytes. *Immunity*, 2010, 33(5): 736–751.
- [17] SAWA S, CHERRIER M, LOCHNER M, *et al.* Lineage relationship analysis of ROR γ ⁺ innate lymphoid cells. *Science*, 2010, 330(6004): 665–669.
- [18] KLOSE C S N, KISS E A, SCHWIERZECK V, *et al.* A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6⁺ROR γ ⁺ innate lymphoid cells. *Nature*, 2013, 494(7436): 261–265.
- [19] RANKIN L C, GROOM J R, CHOPIN M, *et al.* The transcription factor T-bet is essential for the development of NKp46⁺ innate lymphocytes via the Notch pathway. *Nat Immunol*, 2013, 14(4): 389–395.
- [20] VIVIER E, ARTIS D, COLONNA M, *et al.* Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell*, 2018, 174(5): 1054–1066.
- [21] CURTIS A M, BELLET M M, SASSONE-CORSI P, *et al.* Circadian clock proteins and immunity. *Immunity*, 2014, 40(2): 178–186.
- [22] PREITNER N, DAMIOLA F, LOPEZ-MOLINA L, *et al.* The orphan nuclear receptor REV-ERBa controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell*, 2002, 110(2): 251–260.
- [23] SATO T K, PANDA S, MIRAGLIA L J, *et al.* A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron*, 2004, 43(4): 527–537.
- [24] BEDOYA S K, LAM B, LAU K, *et al.* Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 986789[2021-12-08]. <https://doi.org/10.1155/2013/986789>.
- [25] WANG Y, KUANG Z, YU X, *et al.* The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock. *Science*, 2017, 357(6354): 912–916.
- [26] YU X, ROLLINS D, RUHN K A, *et al.* TH17 cell differentiation is regulated by the circadian clock. *Science*, 2013, 342(6159): 727–730.
- [27] GODINHO-SILVA C, DOMINGUES R G, RENDAS M, *et al.* Light-entrained and brain-tuned circadian circuits regulate ILC3s and gut homeostasis. *Nature*, 2019, 574(7777): 254–258.
- [28] SEILLET C, LUONG K, TELLIER J, *et al.* The neuropeptide VIP confers anticipatory mucosal immunity by regulating ILC3 activity. *Nat Immunol*, 2020, 21(2): 168–177.
- [29] COLWELL C S, MICHEL S, ITRI J, *et al.* Disrupted circadian rhythms in VIP- and PHI-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 285(5): R939–949.
- [30] KLOSE C S N, MAHLAKÖIV T, MOELLER J B, *et al.* The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation. *Nature*, 2017, 549(7671): 282–286.
- [31] TALBOT J, HAHN P, KROEHLING L, *et al.* Feeding-dependent VIP neuron-ILC3 circuit regulates the intestinal barrier. *Nature*, 2020, 579(7800): 575–580.
- [32] LEE J Y, HALL J A, KROEHLING L, *et al.* Serum amyloid A proteins induce pathogenic th17 cells and promote inflammatory disease. *Cell*, 2020, 180(1): 79–91.
- [33] ERMANN J, STATON T, GLICKMAN J N, *et al.* Nod/Ripk2 signaling in dendritic cells activates IL-17A-secreting innate lymphoid cells and drives colitis in T-bet^{-/-}Rag2^{-/-} (TRUC) mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(25): E2559–2566.
- [34] GOTO Y, OBATA T, KUNISAWA J, *et al.* Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science*, 2014, 345(6202): 1254009[2021-12-08]. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1254009>.
- [35] WITHERS D R, HEPWORTH M R, WANG X X, *et al.* Transient inhibition of ROR- γ t therapeutically limits intestinal inflammation by reducing TH17 cells and preserving group 3 innate lymphoid cells. *Nat Med*, 2016, 22(3): 319–323.
- [36] MOSCHEN A R, TILG H, RAINE T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 185–196.
- [37] SCOTT GRAHAM E, LITTLEWOOD P, TURNBULL Y, *et al.* Neuromedin-U is regulated by the circadian clock in the SCN of the mouse. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(3): 814–819.

(2021-10-08收稿, 2021-12-09修回)

编辑 汤洁