固有淋巴细胞在结肠炎相关性结直肠癌中的作用及相关药物干预研究进展

赵子瑄[1,2]，钟　昊[1]，杨珅珅[2*]，于海洋[1*]
1．天津中医药大学　现代中药创制全国重点实验室，天津 301617
2．天津中医药大学　中药学院，天津 301617

摘　要：固有淋巴细胞（ILC）是先天免疫系统中的一类特殊淋巴细胞，广泛存在于黏膜组织中，根据其转录因子、表型标志物与细胞因子的表达可分为 ILC1、ILC2、ILC3、ILCreg 等不同亚群。ILC 具有高度异质性，可通过分泌不同的细胞因子、相互转化等方式参与炎症微环境、肿瘤微环境的调控。越来越多的研究表明 ILC 与结肠炎相关性结直肠癌（CAC）的发展密切相关，可能成为逆转结肠炎向结直肠癌转化的重要因素。重点关注 ILC1、ILC2、ILC3 以及 ILCreg 等细胞亚群在 CAC 发展中的作用，加深对 CAC 病理过程的理解，并回顾肠 ILC 当前的相关治疗靶点或干预药物研究进展，为未来 CAC 的临床治疗和药物研发提供参考。

关键词：固有淋巴细胞；结肠炎相关性结直肠癌；炎癌转化；肿瘤微环境；炎症微环境
中图分类号：R735.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 6376(2025)06 - 1688 - 09
DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.06.028

Research progress of innate lymphocytes in colitis-associated colorectal cancer and related drugs intervention

ZHAO Zixuan[1,2], ZHONG Hao[1], YANG Shenshen[2], YU Haiyang[1]
1. National Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Innate lymphoid cells (ILC) are a special type of lymphocytes in the innate immune system, which are widely present in mucosal tissues. According to the expression of transcription factors, phenotypic markers and cytokines, they can be divided into ILC1, ILC2, ILC3, ILCreg and other different subgroups. ILC are highly heterogeneous and can participate in the regulation of inflammatory microenvironment and tumor microenvironment by secreting different cytokines and transforming each other. More and more evidence suggests that ILC are closely related to the development of colitis-associated colorectal cancer (CAC) and may be an important factor in reversing the transformation of colitis to colorectal cancer. This article focuses on the role of cell subsets such as ILC1, ILC2, ILC3, and ILCreg in the development of CAC, deepens the understanding of the pathological process of CAC, and reviews the current therapeutic targets or intervention drugs of intestinal innate lymphocytes. Research progress provides a reference for future clinical treatment and drug development of CAC.

Key words: innate lymphoid cells; colitis-associated colorectal cancer; inflammation-cancer transformation; inflammatory microenvironment; tumor microenvironment

先天免疫系统作为人体免疫的重要防线，通过触发炎症和抗菌反应防御入侵的病原体。急性炎症反应通过病原体清除发挥宿主防御功能，但持续的免疫稳态失衡（如慢性炎症状态）可能通过诱导基因

收稿日期：2025-01-21
基金项目：国家自然科学基金资助项目（82474217）；天津市自然科学基金项目（23JCZXJC00150）
作者简介：赵子瑄（2000—），硕士研究生，主要从事中药抗肿瘤药理研究。E-mail: zhaozixuan131@163.com
***通信作者：**杨珅珅（1984—），副教授，主要从事中药成分胃肠转运的机制研究及剂型设计研究。E-mail: shine2099@163.com
于海洋（1983—），教授，主要从事中药及天然药物抗肿瘤分子作用机制、抗肿瘤药物药理研究。E-mail: HYYU@tjutcm.edu.cn

组不稳定性及促进肿瘤微环境形成，最终成为驱动肿瘤发生发展的重要因素[1]。研究表明，慢性炎症是促使低度和高度异型增生转化为结直肠癌（CRC）的关键危险因素，约 10%～15%的 CRC 患者死于炎症性肠病（IBD），且发生 CRC 的风险随着结肠炎病程的延长而显著升高[2]。结肠炎相关性结直肠癌（CAC）属于 CRC 的一个亚型，是由结肠炎症发展而来，IBD 患者发生结直肠癌的风险是普通人群的 1.4～3.0 倍[3]。其发病机制涉及炎症演变过程的多个阶段，包括从正常的黏膜上皮发展到异常的隐窝病灶、腺瘤、腺癌、非典型增生和致癌作用[4]。在 CAC 的发生发展过程中，免疫微环境发挥着重要作用。近年来，固有淋巴细胞（ILC）在癌症免疫微环境的形成尤其是在 CAC 中受到广泛关注[5-6]。

1 ILC 概述

ILC 由共同先天淋巴样祖细胞（CILP）发育而来，是先天免疫系统中的一类重要的淋巴细胞，广泛存在于胃肠道、胰腺和肝脏的黏膜组织中[7]。作为黏膜组织中的一类重要细胞，ILC 可通过增强免疫反应、维持黏膜完整性以及促进淋巴器官生成来发挥其重要生理功能[8]。根据其转录因子、表型标志物与细胞因子的表达可分为 1 型 ILC 细胞、2 型 ILC 细胞、3 型 ILC 细胞[9]。

1 型 ILC 细胞包括自然杀伤（NK）细胞与 ILC1 细胞。T 细胞表达的 T-box（T-bet）为二者共同的转录因子，且均分泌肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、γ 干扰素（IFN-γ）等促炎因子为主要特征[10]。但二者在发育途径和具体功能上还存在着许多差异。ILC1 由 CILP 经先天淋巴样细胞前体细胞发育而来，能少量分泌穿孔素。而 NK 细胞由 CILP 经 NK 前体细胞发育而来，其发育不完全依赖于 T-bet，且 NK 细胞作为细胞毒性免疫细胞，能够大量分泌穿孔素。

2 型 ILC 细胞包括 ILC2 和调节性 ILC 细胞（ILCreg）。相较于 ILC1 和 ILC3 两群细胞，ILC2 分化程度更高。由共同辅助先天淋巴祖细胞分化为 ILC2 祖细胞，再分化为 ILC2，因此涉及到较多的转录因子，包括维甲酸相关孤儿受体 α、GATA 结合蛋白 3（GATA3）、DNA 结合抑制因子 2（ID2）等[11]。ILC2 在白细胞介素-25（IL-25）和胸腺基质淋巴细胞生成素（TSLP）的刺激下可生成 IL-5 和 IL-13[12]。ILCreg 在转录因子 DNA 结合抑制因子 3（ID3）和转录因子 Y 染色体上的性别决定区相关高迁移率族盒蛋白 4（SOX4）的存在下，受到 IL-2 的刺激分泌 IL-10 和转化生长因子-β（TGF-β），IL-10 能够在肠道炎症环境中抑制 ILC1 和 ILC3 的激活，从而保护肠道免受先天炎症。值得注意的是 TGF-β 又会促进 ILCreg 生长和增殖[8]。

3 型 ILC 细胞包括 ILC3 以及淋巴组织诱导细胞（LTi）。ILC3 在维甲酸相关孤核受体 γt（RORγt）和芳基烃受体（AHR）存在下，受到 IL-23 和/或 IL-1β 的刺激能够分泌 IL-22、IL-17 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）[13]。LTi 的发育依赖 IL-2 受体 γ 链和 ID2 的参与，在这一点上与 NK 细胞、ILCreg 等发育相似。其在分泌因子方面与 ILC3 相似，通过产生细胞因子 IL-22 和 IL-17A 来维持肠道稳态[14]，这些细胞因子可促进肠道上皮细胞增殖、抗菌肽产生和紧密连接蛋白丰度[15]。因此，亦将 LTi 作为 ILC3 亚群中的一类细胞进行讨论。ILC 部分细胞亚群总结见表 1。

表 1 ILC 代表性细胞亚群

Table 1 Representative cell subpopulations of ILC

细胞亚群	主要转录因子	主要激活物	主要产物
ILC1	T-bet	IL-12、IL-18	IFN-γ
ILC2	GATA3	IL-25、IL-33、TSLP	IL-4、IL-5、IL-9、IL-13、趋化因子配体 11 (CCL11)
ILC3	RORγt	IL-1β、IL-23	IL-22、IL-17
ILCreg	ID3、SOX4	IL-2	IL-10、TGF-β

2 结肠炎-CRC 转化

CAC 的发生通常被认为是炎症诱导癌变的发生，本质上是慢性炎症驱动多阶段癌变的级联过程，炎症引发氧化应激、肠道屏障功能受损、组织再生异常，最终完成炎癌转化。

在长期慢性炎症的环境下，大量的炎性细胞因子可诱导氧化应激反应。当活性氧（ROS）和活性氮（RNS）进入组织微环境，可导致肠上皮细胞 DNA 的多重损伤，包括单链和双链断裂、核苷酸修饰和脱碱基位点的形成[16]。此外，由炎症引起的 DNA 损伤会进一步刺激炎症信号通路，形成一个增加基因突变频率的正反馈循环。

其次，肠道炎症导致肠上皮屏障功能受损。肠道炎症持续存在时，促炎因子（如 TNF-α、IL-1β）通过下调闭锁小带蛋白-1 和闭合蛋白的表达，破坏

肠上皮细胞间紧密连接结构；同时，杯状细胞分泌的黏液层厚度减少，最终导致肠上皮屏障完整性显著下降。这一病理改变不仅让肠道干细胞暴露于潜在的致癌物质环境中，还可能使其靠近释放遗传毒性化合物的活性炎症细胞，且屏障功能失调会触发微生物群的侵袭，使肠上皮细胞与具有促肿瘤特性的微生物群直接接触[17]。

慢性肠道炎症还会导致过度组织再生，触发原始肿瘤细胞的增殖和克隆扩增以及非干细胞向干细胞样的去分化以使受损组织再生[18]。而去分化的有丝分裂后细胞已被证实具有肿瘤起始能力。因此，炎症环境会增加基因突变概率以及潜在的肿瘤起始细胞数量，为恶性转化奠定基础。最终，免疫细胞比例失衡及周围基质细胞发生改变，共同促使细胞发生恶性转化[3,19]。与散发性CRC 不同，在 CAC 中，*TP53* 基因的功能获得性突变可在病程早期被检测到，并且该突变通过增强 TNF、NF-κB 和 STAT3 等信号通路[20]，直接推动肿瘤发生发展。

在这个过程中，免疫抑制性肿瘤微环境也在逐步构建形成。免疫抑制性细胞的募集以及大量免疫抑制性炎症因子的释放，共同导致机体免疫功能被抑制，促使炎症从最初的防御修复功能异化为肿瘤促进因素[21-22]。

ILC 作为具有高度异质性的一类淋巴细胞，大量研究表明，其通过分泌细胞因子或参与特定细胞间信号传递进而调控上述炎癌转化的关键节点。ILC 与慢性炎症及其相关细胞因子、肿瘤免疫微环境共同形成了复杂的调控网络，动态影响肿瘤的发生发展[23]（图 1）。

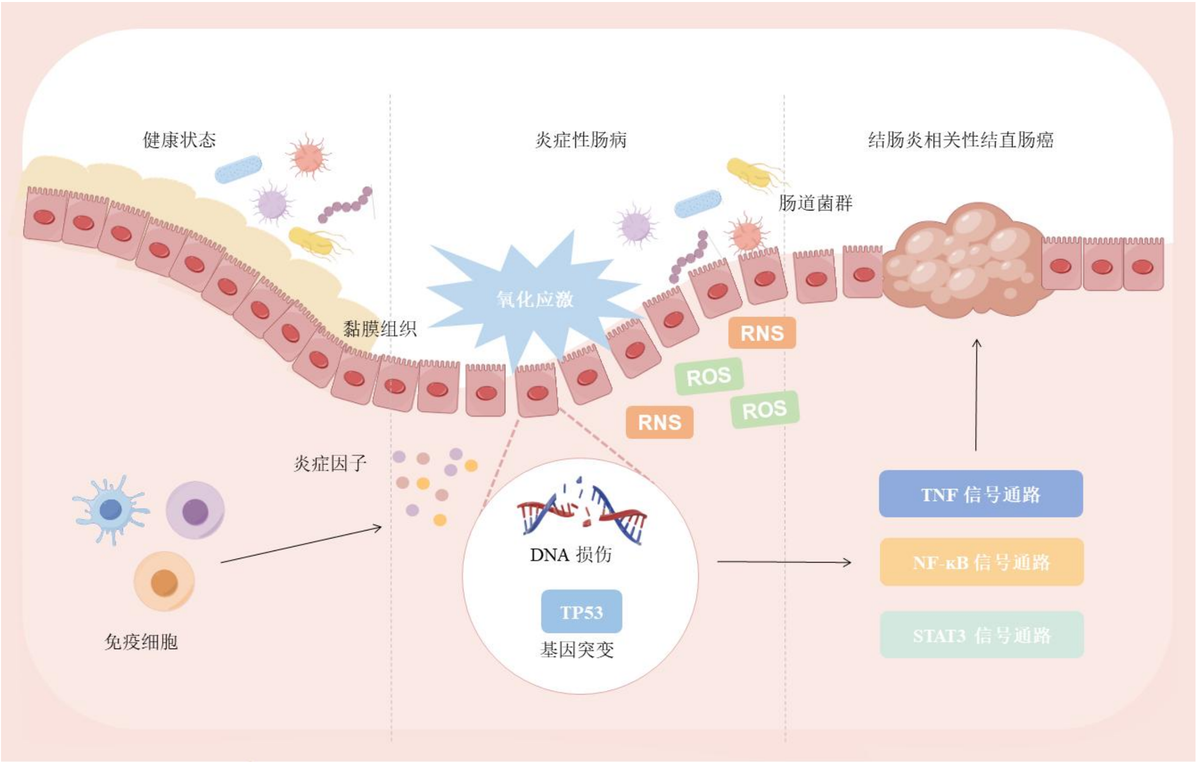

图 1　CRC 的发生机制

Fig. 1　Mechanisms of CRC

3　不同 ILC 在 CRC 进程中的作用

ILC 亚群通过动态调控炎症微环境与免疫微环境的交互作用，在 CAC 的“炎癌转化”进程中扮演关键角色。其功能异质性不仅是微环境信号网络复杂性的生物学映射，更可为靶向干预“炎癌转化”路径提供精准调控的切入点。

3.1　NK 与 ILC1 细胞在 CRC 进程中的作用

在 CRC 肿瘤浸润的 ILC 中，NK 细胞与一种响应 IL-12 和 IL-15 并产生 IFN-γ 的 ILC1 亚群（被鉴定为 ieILC1s 的细胞[24]）占比最高，约占肿瘤浸润 ILC 的 95%[25]。

在正常情况下，NK 细胞对肠道炎症以及 CRC

的进展发挥抑制作用。然而在肿瘤微环境中，NK 细胞的这种抑制功能极有可能被削弱或逆转[26]。研究显示，与肿瘤细胞共培养后，NK 细胞的脱颗粒能力、细胞毒分子和 IFN-γ 的分泌能力均显著下降[27]。此时，NK 细胞转化为蜕膜自然杀伤性细胞（dNK）表型，通过分泌促血管内皮生长因子（VEGF），直接推动 CRC 的进展[28]。

ILC1 主要分布在小鼠和人类的肠固有层，在 IBD 患者中，ILC1 的比例明显升高[24]。研究表明，ILC1 过量分泌的 IFN-γ 会加剧克罗恩病（CD）小鼠的结肠炎症状[29]。此外，上皮内淋巴细胞通过支持 ILC1 样细胞的存活，进一步促进肠道炎症的发展[30]。在此种肠道炎症环境中，ILC1 可通过诱导细胞外基质重塑，从而营造一种促进肿瘤生长的环境[31]。值得注意的是，当 IBD 发展为 CRC 之后，晚期 CRC 中 ILC1 分泌 IFN-γ 的能力被抑制，提示 ILC1 在 CRC 发展过程中发生了功能转换。

3.2　ILC2 在 CRC 进程中的作用

目前 ILC2 在结肠炎中的作用机制尚未完全阐明，但已有研究表明，IL-33 可通过诱导 ILC2 表达生长因子两性调节蛋白（AREG），缓解葡聚糖硫酸钠（DSS）结肠炎模型小鼠肠道炎症反应，促进肠上皮屏障功能修复[32]发挥抗炎作用。

ILC2 在 CAC 中的功能呈现双向调控作用，兼具抑制与促进抗肿瘤免疫的双重特性。促癌机制方面，IL-25 通过激活 ILC2，维持髓源性抑制细胞（MDSC）的肿瘤浸润状态，进而抑制抗肿瘤免疫应答，构建促进癌症发展的微环境[33]；此外，由 ILC2 表达的 AREG 在结肠炎中发挥屏障修复作用，却在 CRC 中表现出促癌效应。研究表明，高水平的 AREG 表达与 CRC 恶性程度呈正相关，且 AREG 通过增强调节性 T 细胞的功能来抑制肿瘤免疫[34]。抑癌机制方面，ILC2 是 CRC 中主要的 IL-9 分泌细胞亚群，IL-9 可通过激活细胞毒性 T 淋巴（$CD8^+T$）细胞进而抑制 CRC 的发展[35]；动物实验表明，缺乏 ILC2 小鼠的肿瘤负荷显著升高，且肿瘤中 ILC2 特征基因的高表达与 CRC 预后改善相关[36]。

值得注意的是，ILC 的表达可塑性在肠道炎症调控中起关键作用。在炎症环境下，ILC2 能够在 IL-1β 或 IL-33 与 IL-12 的信号诱导下转分化为 ILC1 亚群，进而加剧炎症反应。但在孟德尔遗传分枝杆菌易感性个体中，由于缺乏 IL-12 受体亚基 β1，ILC2 不能转分化为 ILC1[37]。

3.3　ILC3 在 CRC 进程中的作用

研究证实，所有 ILC3 亚群在胎儿和成人肠道中都显示出 CD 相关基因转录本的富集特征[38]。提示 ILC3 在结肠炎以及 CRC 的进展中发挥至关重要的作用。

通常情况下，ILC3 的“巡逻”行为能够促进 IL-22 扩散，通过抑制肠上皮细胞凋亡，增强肠道屏障的完整性[39]。然而，ILC3 受环境影响较大，在 CD、溃疡性结肠炎患者的回肠或结肠中，ILC3 比例显著降低，且其减少程度与 IBD 的组织学和内镜评分呈负相关[40]。剩余的 ILC3 通过分泌较少的 IL-22 等组织保护因子而导致其自身功能失调[41]。其数量急剧下降可能与 ILC1 增殖或迁移的增加、促凋亡信号的持续刺激或向其他器官或淋巴结构迁移[42]等多重因素相关。此外，CD 患者肠道中可观察到 IL-12 驱动的 ILC3 向 ILC1 转分化现象[43]，进一步揭示微环境信号对 ILC 谱系可塑性的决定性作用。

部分亚群的 ILC3 会加重炎症的发展。在肠道炎症小鼠模型中，一类依赖于 RORγt，响应 IL-23 产生 IL-17 和 IFN-γ，并共同表达 T-bet 和趋化因子受体 6，但不表达表面抗原分化簇 4（CD4）或 NK 细胞蛋白 46 的细胞被定义为炎性 ILC3 细胞（iILC3）。该亚群在慢性炎症期间经 IL-23 或 IL-1 诱导显著扩增，并产生大量 IL-17、IL-22、GM-CSF 和 IFN-γ，从而导致结肠炎加重[42]。在缺乏适应性免疫的情况下，ILC3 因持续被细胞因子过度激活，导致中性粒细胞或巨噬细胞的激活，从而破坏肠道屏障功能并驱动慢性炎症进程。但这一现象在原发性免疫缺陷的 IBD 患者中更为显著，而 $CD4^+T$ 细胞的转移可恢复肠道稳态[44]。

另一方面，ILC3 能够抑制 CAC 的进展。与 IL-22 在肿瘤发展早期的保护作用一致，在肠道炎症模型中，IL-22 浓度在肠屏障损伤 7 d 后达到峰值，从而限制炎症并促进肠上皮修复[45]。此外，ILC3 衍生的 IL-22 是上皮干细胞中 DNA 损伤信号的有效激活剂，从而减少基因组的不稳定性，这既可以防止肿瘤的发生，也可以防止促炎条件下的生长。ILC3 通过介导主要组织相容性复合体Ⅱ类抗原呈递，限制炎症 T 细胞对微生物群的过度反应，进而调控微生物组成以抑制肿瘤生长和侵袭[46]。然而，与健康人和小鼠的结肠组织相比，ILC3 在 CRC 中的频率显著降低。对小鼠晚期肿瘤来源肠道 ILC 的命运图谱显示，其存在向 ILC3 前体细胞转化的趋势，最

终通过上调 IL-10 分泌促进肿瘤生长[47]。

3.4　ILCreg 在 CRC 进程中的作用

ILCreg 在炎症刺激过程中被诱导产生，其通过分泌 IL-10 有效抑制 ILC1 和 ILC3 的激活，进而在肠道炎症的消退过程中发挥关键作用。此外，在先天性肠道炎症反应中，ILCreg 可诱导 TGF-β1 的产生，而自分泌的 TGF-β1 能够维持 ILCreg 的持续扩增[8]。因此，ILCreg 在先天免疫反应中主要发挥抑制作用，这一特性，一方面有利于肠道炎症的消退，另一方面，其免疫功能也会在一定程度上为肿瘤的发展提供有利条件。此外，在结直肠癌肿瘤进展阶段，ILC3 可在 TGF-β 的刺激下可转分化为 ILCreg，进而抑制机体的抗肿瘤免疫应答[47]。

综上所述，ILC 各亚群通过动态调控在 CRC 进程中发挥关键功能（图 2），深入探索相关机制将为基于 ILC 的 CRC 防治策略奠定基础。

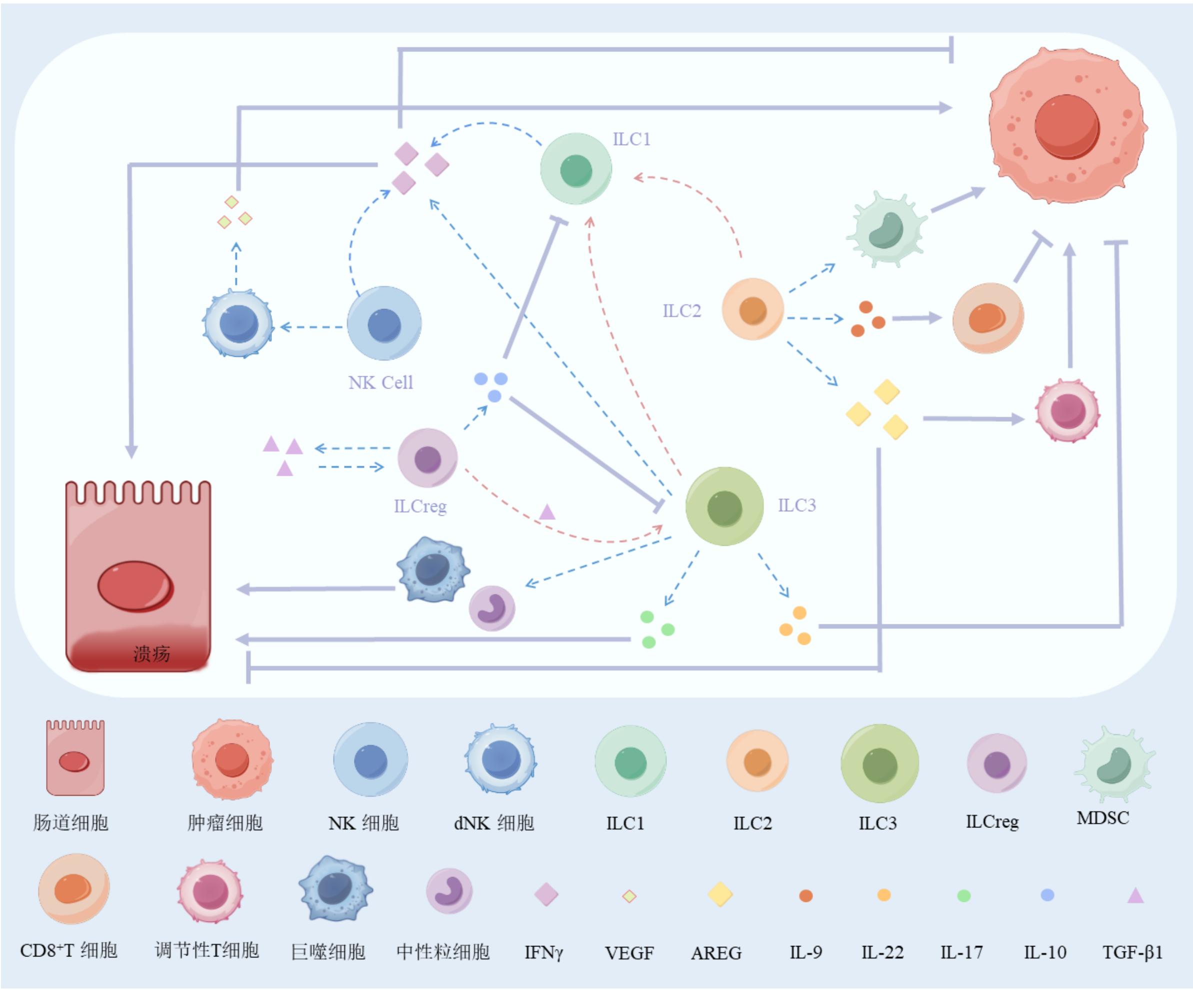

图 2　ILC 在 CRC 进程中的作用

Fig. 2　The role of ILC in the progression of CRC

4　肠 ILC 相关治疗药物和靶点

从 IBD 发展为 CAC，其潜在的诱因正是长期慢性炎症，因此抑制慢性炎症是防止癌变的关键环节。目前，IBD 的内科治疗手段主要包括氨基水杨酸制剂、免疫抑制剂等，但临床实践证明这些疗法效果不佳且存在不同程度的不良反应。近期研究发现，ILC 与 CAC 的发病机制紧密关联，ILC 有望成为 CAC 新的治疗靶点。

4.1　ILC1 相关治疗药物和靶点

ILC1 通过分泌 IFN-γ 和 TNF-α 加剧肠道炎症反应，其功能和细胞比例在 CAC 进展中呈现动态变化特征。目前针对 ILC1 的干预策略主要聚焦于抑制其过度活化或降低其细胞比例。来自于黄芩等中药中的黄酮类化合物汉黄芩素不仅可以修复 IBD 的肠道黏膜损伤，还能直接与 AHR 结合通过激活 AHR 通路阻止 ILC3 向 ILC1 转化改善结肠炎[48]。

4.2 ILC2 相关治疗药物和靶点

ILC2 在 CAC 中具有抗炎与促癌的双重功能，其干预策略需精准平衡不同信号通路的调控作用。研究发现，诱导 ILC2 活化和调控 IL-33-ILC2-胰凝乳蛋白酶轴，可能为 IBD 患者治疗提供新方向[32]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸代谢产物 β-烟酰胺单核苷酸可通过缓解因肝损伤导致的 ILC2 分泌 AREG 减少，进而减轻肠道炎症反应[49]。此外，胆汁酸可通过增强真核生物起始因子 2α 磷酸化，抑制 ILC2 功能，降低修复蛋白 AREG 表达，促进结肠炎进展[50]。

利拉鲁肽作为人工合成的酰化人胰高血糖素样肽-1 类似物，在治疗糖尿病以及减重等方面具有显著疗效。研究证实，其可通过降低 ILC2 比例，同时显著提升 ILC3 及其分泌的细胞因子 IL-22 水平，延缓 DSS 诱导的小鼠结肠炎发展，并促进肠黏膜组织修复[51]。

4.3 ILC3 相关治疗药物和靶点

ILC3 通过分泌 IL-22 维持肠道屏障稳态，其功能失调与 CAC 进展密切相关。目前，针对 ILC3 的干预策略主要聚焦于关键信号通路调控以及微生物互作网络重建调节两大方向。

ILC3 中的沉默信息调节因子 2 相关酶类 6（SIRT6）参与调控肠道炎症，研究表明，SIRT6 缺失可显著提高小鼠对 DSS 诱导性肠炎的抵抗能力[52]。AHR 作为治疗 CD 的潜在靶点，对维持肠道中 ILC3 功能及抑制结肠炎模型小鼠的炎症反应至关重要。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 参与调控 ILC3 中 IL-22 的生成，与肠道稳态维持和抗感染过程密切相关[54]。

在干预策略方面，RORγt 抑制剂 GSK805 可显著缓解急性结肠炎小鼠的炎性反应，且不影响 ILC3 的细胞数量[55]；选择性激活肠道中的法尼醇 X 受体（FXR）可通过阻断 ILC3 分泌 IL-17，抑制炎症驱动的 ILC3 细胞比例异常升高，从而对 IBD 模型小鼠发挥肠道保护作用[56]；中药成分小檗碱则可通过上调 ILC3 比例，并激活 Wnt/β-catenin 通路，改善 DSS 诱导的肠黏膜屏障功能障碍[57]。

人类肠道中的微生物群也能通过 ILC 有效预防结肠炎症的发生。研究发现，嗜黏蛋白阿克曼菌和狄氏副拟杆菌可通过提高结肠中 ILC3 的比例、改善肠道上皮完整性，在急性和慢性结肠炎模型中协同发挥保护作用[58]。中药复方芍药汤具有清脏腑热，清热燥湿，调气和血等功效，临床常用于湿热痢疾的治疗。研究发现，芍药汤可通过促进 ILC3 与肠道菌群之间的相互作用，修复肠道屏障功能障碍[59]，对 DSS 诱导的慢性结肠炎模型小鼠具有肠黏膜保护作用；复方苦参结肠溶胶囊具有清热燥湿、解毒敛疮、凉血止血等功效。研究表明，该制剂可通过促进肠道益生菌的繁殖，驱动代谢产物丁酸的生物合成，诱导 ILC3 细胞表型由 Lti ILC3 向 NCR^+ ILC3 分化，纠正病理状态下 Lti ILC3 与 NCR^+ILC3 的亚群比例失调，进而通过分泌 IL-22 增强肠道上皮屏障功能[60]，最终显著缓解结肠炎症状。

尽管当前 ILC 作用于 CRC 的相关治疗研究还较少，但 ILC 对于其他癌种的治疗靶点已取得进展，如肠簇状细胞和 ILC2 之间串扰所呈现的促肿瘤特性，对胃癌的治疗及预防具有重要意义[61]。随着相关研究的不断深入，将会有越来越多的以 ILC 或其相关调节因子为靶点的治疗药物被开发用于 CRC 以及其他癌症的治疗。

5 结语与展望

慢性炎症作为一种持续性病理状态，其核心特征在于炎症刺激的长期存在及由此引发的进行性组织损伤。与急性炎症的瞬时防御机制不同，当促炎因子过度表达或抗炎信号通路受损时，免疫微环境将形成自我维持的恶性循环：持续活化的炎症细胞不断分泌 IL-6、TNF-α 等促癌因子加剧组织损伤，还可通过氧化应激诱导 DNA 损伤累积，同时，抑制性免疫微环境的建立，会削弱机体抗肿瘤免疫应答，这些机制共同构成了 CAC 发生的病理基础。另一方面，在 CAC 临床治疗中许多疗法虽然能够诱导免疫原性细胞死亡，发挥抗肿瘤作用，但也诱导了炎症的发生。因此，控制炎症是预防以及治疗 CAC 的重要途经之一[62]。

当前 CAC 的治疗手段日益丰富，靶向药物、免疫疗法等创新方法不断涌现，例如，嵌合抗原受体工程化的 T 细胞、NK 细胞等在内的疗法，使患者生存率有所提高[63]。然而，仍存在部分患者对这些创新疗法反应不佳或无效果，且临床数据显示，约 25%的 CAC 患者确诊时已处于疾病晚期，面临有效治疗手段有限的临床困境[64]。越来越多的研究强调了 ILC 在 IBD 以及 CRC 中的重要作用。因此，靶向 ILC 亚群的精准干预策略有望成为 CAC 治疗的新方向。但 ILC 不同亚群在不同疾病不同阶段的机

制尚未完全阐明，其作为先天免疫细胞，进一步探索或为开发用于过继性免疫治疗方案提供重要理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Hashash J G, Hartman D J. Inflammatory cells implicated in neoplasia development in idiopathic inflammatory bowel disease [J]. Cell Immunol, 2019, 343: 103720.

[2] Ullman T A, Itzkowitz S H. Intestinal inflammation and cancer [J]. Gastroenterology, 2011, 140(6): 1807-1816.

[3] Shah S C, Itzkowitz S H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Mechanisms and management [J]. Gastroenterology, 2022, 162(3): 715-730.e3.

[4] Wang D F, Zhu L, Liu H F, et al. Altered gut metabolites and metabolic reprogramming involved in the pathogenesis of colitis-associated colorectal cancer and the transition of colon “inflammation to cancer” [J]. J Pharm Biomed Anal, 2025, 253: 116553.

[5] Calabrò A, Drommi F, De Pasquale C, et al. Microbiota and plasticity of antigen-presenting ILC3s: Impact on antitumor immune response [J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2390135.

[6] Zhang Y S, Feng X F, Chen J, et al. Controversial role of ILC3s in intestinal diseases: A novelty perspective on immunotherapy [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1134636.

[7] Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on [J]. Cell, 2018, 174(5): 1054-1066.

[8] Wang S, Xia P Y, Chen Y, et al. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation [J]. Cell, 2017, 171(1): 201-216.e18.

[9] Srivastava R K, Sapra L, Bhardwaj A, et al. Unravelling the immunobiology of innate lymphoid cells (ILCs): Implications in health and disease [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2023, 74: 56-75.

[10] Spits H, Bernink J H, Lanier L. NK cells and type 1 innate lymphoid cells: Partners in host defense [J]. Nat Immunol, 2016, 17(7): 758-764.

[11] Li B W S, Stadhouders R, de Bruijn M J W, et al. Group 2 innate lymphoid cells exhibit a dynamic phenotype in allergic airway inflammation [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1684.

[12] Brestoff J R, Kim B S, Saenz S A, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity [J]. Nature, 2015, 519(7542): 242-246.

[13] Atreya I, Kindermann M, Wirtz S. Innate lymphoid cells in intestinal cancer development [J]. Semin Immunol, 2019, 41: 101267.

[14] Sécca C, Bando J K, Fachi J L, et al. Spatial distribution of LTi-like cells in intestinal mucosa regulates type 3 innate immunity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(23): e2101668118.

[15] Eyerich K, Dimartino V, Cavani A. IL-17 and IL-22 in immunity: Driving protection and pathology [J]. Eur J Immunol, 2017, 47(4): 607-614.

[16] Canli Ö, Nicolas A M, Gupta J, et al. Myeloid cell-derived reactive oxygen species induce epithelial mutagenesis [J]. Cancer Cell, 2017, 32(6): 869-883.e5.

[17] Janney A, Powrie F, Mann E H. Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer [J]. Nature, 2020, 585(7826): 509-517.

[18] Schmitt M, Schewe M, Sacchetti A, et al. Paneth cells respond to inflammation and contribute to tissue regeneration by acquiring stem-like features through SCF/c-kit signaling [J]. Cell Rep, 2018, 24(9): 2312-2328.e7.

[19] Itzkowitz S H, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The role of inflammation [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 287(1): G7-17.

[20] Schulz-Heddergott R, Stark N, Edmunds S J, et al. Therapeutic ablation of gain-of-function mutant p53 in colorectal cancer inhibits Stat3-mediated tumor growth and invasion [J]. Cancer Cell, 2018, 34(2): 298-314.e7.

[21] Yao D B, Dong M, Dai C L, et al. Inflammation and inflammatory cytokine contribute to the initiation and development of ulcerative colitis and its associated cancer [J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(10): 1595-1602.

[22] Ye L Y, Jin K Z, Liao Z Y, et al. Hypoxia-reprogrammed regulatory group 2 innate lymphoid cells promote immunosuppression in pancreatic cancer [J]. EBioMedicine, 2022, 79: 104016.

[23] Shen G L, Wang Q, Li Z R, et al. Bridging chronic inflammation and digestive cancer: The critical role of innate lymphoid cells in tumor microenvironments [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(12): 4799-4818.

[24] Fuchs A, Vermi W, Lee J S, 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(4): 769-781.

[25] Simoni Y, Fehlings M, Kløverpris H N, et al. Human innate lymphoid cell subsets possess tissue-type based heterogeneity in phenotype and frequency [J]. Immunity, 2017, 46(1): 148-161.

[26] Loyon R, Jary M, Salomé B, et al. Peripheral innate lymphoid cells are increased in first line metastatic colorectal carcinoma patients: A negative correlation with Th1 immune responses [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2121.

[27] Rocca Y S, Roberti M P, Arriaga J M, et al. Altered phenotype in peripheral blood and tumor-associated NK cells from colorectal cancer patients [J]. Innate Immun, 2013, 19(1): 76-85.

[28] Bruno A, Bassani B, D'Urso D G, et al. Angiogenin and the MMP9-TIMP2 axis are up-regulated in proangiogenic, decidual NK-like cells from patients with colorectal cancer [J]. FASEB J, 2018, 32(10): 5365-5377.

[29] Bernink J H, Peters C P, Munneke M, et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues [J]. Nat Immunol, 2013, 14(3): 221-229.

[30] Nazmi A, Hoek K L, Greer M J, et al. Innate CD8αα+ cells promote ILC1-like intraepithelial lymphocyte homeostasis and intestinal inflammation [J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0215883.

[31] Jowett G M, Norman M D A, Yu T T L, et al. ILC1 drive intestinal epithelial and matrix remodelling [J]. Nat Mater, 2021, 20(2): 250-259.

[32] Monticelli L A, Osborne L C, Noti M, et al. IL-33 promotes an innate immune pathway of intestinal tissue protection dependent on amphiregulin-EGFR interactions [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(34): 10762-10767.

[33] Jou E, Rodriguez-Rodriguez N, Ferreira A F, et al. An innate IL-25-ILC2-MDSC axis creates a cancer-permissive microenvironment for Apc mutation-driven intestinal tumorigenesis [J]. Sci Immunol, 2022, 7(72): eabn0175.

[34] Zaiss D M W, van Loosdregt J, Gorlani A, et al. Amphiregulin enhances regulatory T cell-suppressive function via the epidermal growth factor receptor [J]. Immunity, 2013, 38(2): 275-284.

[35] Wan J, Wu Y Q, Huang L, et al. ILC2-derived IL-9 inhibits colorectal cancer progression by activating CD8+ T cells [J]. Cancer Lett, 2021, 502: 34-43.

[36] Huang Q T, Jacquelot N, Preaudet A, et al. Type 2 innate lymphoid cells protect against colorectal cancer progression and predict improved patient survival [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(3): 559.

[37] Ghaedi M, Takei F. Innate lymphoid cell development [J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(5): 1549-1560.

[38] Elmentaite R, Kumasaka N, Roberts K, et al. Cells of the human intestinal tract mapped across space and time [J]. Nature, 2021, 597(7875): 250-255.

[39] Patrolling ILC3 cells monitor intestinal tissue in response to inflammation [J]. Nat Immunol, 2022, 23(9): 1305-1306.

[40] Forkel M, van Tol S, Höög C, et al. Distinct alterations in the composition of mucosal innate lymphoid cells in newly diagnosed and established Crohn's disease and ulcerative colitis [J]. J Crohns Colitis, 2019, 13(1): 67-78.

[41] Zhou L, Chu C, Teng F, et al. Innate lymphoid cells support regulatory T cells in the intestine through interleukin-2 [J]. Nature, 2019, 568(7752): 405-409.

[42] Horn V, Sonnenberg G F. Group 3 innate lymphoid cells in intestinal health and disease [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21(6): 428-443.

[43] Bernink J H, Krabbendam L, Germar K, et al. Interleukin-12 and-23 control plasticity of CD127+ group 1 and group 3 innate lymphoid cells in the intestinal Lamina propria [J]. Immunity, 2015, 43(1): 146-160.

[44] Mao K R, Baptista A P, Tamoutounour S, et al. Innate and adaptive lymphocytes sequentially shape the gut microbiota and lipid metabolism [J]. Nature, 2018, 554(7691): 255-259.

[45] Huber S, Gagliani N, Zenewicz L A, et al. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine [J]. Nature, 2012, 491(7423): 259-263.

[46] Goc J, Lv M Z, Bessman N J, et al. Dysregulation of ILC3s unleashes progression and immunotherapy resistance in colon cancer [J]. Cell, 2021, 184(19): 5015-5030.e16.

[47] Wang S, Qu Y, Xia P Y, et al. Transdifferentiation of tumor infiltrating innate lymphoid cells during progression of colorectal cancer [J]. Cell Res, 2020, 30(7): 610-622.

[48] Ye Q J, Huang S W, Wang Y, et al. Wogonin improves colitis by activating the AhR pathway to regulate the plasticity of ILC3/ILC1 [J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155425.

[49] 翟云姣. 肝脏 NAD^+代谢通过调控肠道 2 型固有淋巴细胞维持肠道稳态的机制研究 [D]. 济南：山东大学, 2022.
Zhai Y J. Hepatic NAD^+metabolism intestinal type 2 innate lymphoid cells to pledge the gut homeostasis [D], Jinan: Shangdong University, 2022.

[50] 袁茜. 胆汁酸调控 2 型固有淋巴细胞参与肠道损伤修复的机制研究 [D]. 济南：山东大学, 2023.
Yuan X. Bile acids participate in the intestinal repair by regulating group 2 innate lymphocyte cells [D]. Jinan: Shangdong University, 2022.

[51] 李月，孙寒晓，殳洁，等. 利拉鲁肽作用肠道固有淋巴

细胞改善小鼠炎症性肠病 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(6): 745-751, 744.

Li Y, Sun H X, Shu J, et al. Anti-inflammatory effects of liraglutide on innate lymphoid cells in mice with inflammatory bowel disease [J]. J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci, 2020, 40(6): 745-751, 744.

[52] 苏小惠, 沈蕾. III型固有淋巴细胞中 SIRT6 在小鼠结肠炎中作用的初探 [J]. 现代免疫学, 2019, 39(5): 370-377.

Su X H, Shen L. Study on the role of SIRT6 in group 3 innate lymphoid cells in mouse colitis [J]. Curr Immunol, 2019, 39(5): 370-377.

[53] 邓凡. 肠道菌群代谢产物米那普仑通过活化芳烃受体促进 3 型固有淋巴细胞释放白介素-22 减轻肠缺血/再灌注损伤 [D]. 广州: 南方医科大学，2021.

Deng F. Intestinal flora metabolite milnacipran reduces intestinal ischemia/ reperfusion injury by activating aryl hydrocarbon receptor to promote the release of IL-22 from type 3 innate lymphoid cells [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2021.

[54] 刘健悦, 沈蕾. 雷帕霉素靶蛋白复合物 1 对肠道 3 型固有淋巴细胞功能的影响 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(4): 464-471.

Liu J Y, Shen L. Effect of mTORC1 on intestinal group 3 innate lymphocytes function [J]. J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci, 2020, 40(4): 464-471.

[55] Withers D R, Hepworth M R, Wang X X, et al. Transient inhibition of ROR-γt therapeutically limits intestinal inflammation by reducing TH17 cells and preserving group 3 innate lymphoid cells [J]. Nat Med, 2016, 22(3): 319-323.

[56] Fu T, Li Y, Oh T G, et al. FXR mediates ILC-intrinsic responses to intestinal inflammation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(51): e2213041119.

[57] Dong Y L, Fan H, Zhang Z, et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/β-catenin pathway [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(4): 1381-1397.

[58] Gaifem J, Mendes-Frias A, Wolter M, et al. Akkermansia muciniphila and Parabacteroides distasonis synergistically protect from colitis by promoting ILC3 in the gut [J]. mBio, 2024, 15(4): e0007824.

[59] Huang S W, Ye Q J, Wang A J, et al. Paeoniae Decoction restores intestinal barrier dysfunction by promoting the interaction between ILC3 and gut flora [J]. Phytomedicine, 2024, 132: 155873.

[60] Chen M J, Feng Y, Gao L, et al. Composite Sophora colon-soluble capsule ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in mice via gut microbiota-derived butyric acid and NCR+ ILC3 [J]. Chin J Integr Med, 2023, 29(5): 424-433.

[61] O’Keefe R N, Carli A L E, Baloyan D, et al. A tuft cell - ILC2 signaling circuit provides therapeutic targets to inhibit gastric Metaplasia and tumor development [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6872.

[62] Xie H L, Ruan G T, Ge Y Z, et al. Inflammatory burden as a prognostic biomarker for cancer [J]. Clin Nutr, 2022, 41(6): 1236-1243.

[63] Sivori S, Pende D, Quatrini L, et al. NK cells and ILCs in tumor immunotherapy [J]. Mol Aspects Med, 2021, 80: 100870.

[64] Marchalot A, Mjösberg J. Innate lymphoid cells in colorectal cancer [J]. Scand J Immunol, 2022, 95(4): e13156.

[责任编辑　孙英杰]