综　述

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003838

PD-1/PD-L1通路在2型固有淋巴细胞功能及哮喘病理机制中的作用研究进展

付佳瑶[1]，曹诗荷[1]，王晓红[2]

（1.山西医科大学第一临床医学院，太原　030001；2.山西医科大学第一医院儿科，太原　030001）

【摘　要】2型固有淋巴细胞（type 2 innate lymphoid cells，ILC2）作为一种免疫细胞亚群，在呼吸道疾病中的作用备受关注。ILC2通过产生白细胞介素-5（interleukin-5，IL-5）和白细胞介素-13（interleukin-13，IL-13）等细胞因子，参与了呼吸道炎症、过敏反应以及组织修复等过程。近年来的研究表明，在哮喘、慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）、支气管扩张等呼吸道疾病中，ILC2的活化和异常增生与疾病的发生和发展密切相关。ILC2在呼吸道疾病的发病机制中扮演着重要的角色。此外，程序性细胞死亡蛋白1（programmed cell death protein 1，PD-1）/程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）通路在调控ILC2的功能中起着重要作用。PD-1/PD-L1通过抑制ILC2的细胞因子产生和增殖，可能对哮喘等疾病的病程产生调节作用。因此，深入研究ILC2及其与PD-1/PD-L1通路的相互作用不仅有助于更好地理解呼吸道疾病的发病机制，也为疾病的治疗提供了新的靶点和策略。

【关键词】2型固有淋巴细胞；呼吸道疾病；白细胞介素；程序性细胞死亡蛋白1/程序性死亡受体配体1

【中图分类号】R562.25　　【文献标志码】A

Research progress on the role of PD-1/PD-L1 pathway in the function of type 2 innate lymphoid cells and pathogenesis of asthma

Fu Jiayao[1]，*Cao Shihe*[1]，*Wang Xiaohong*[2]

（*1. The First Clinical Medical School，Shanxi Medical University；2. Department of Pediatrics，First Hospital of Shanxi Medical University*）

【**Abstract**】The role of type 2 innate lymphoid cells（ILC2），a subpopulation of immune cells，in respiratory diseases has attracted much attention. ILC2 are involved in respiratory inflammation，allergic reactions，and tissue repair through the production of cytokines such as interleukin-5 and interleukin-13. Recent studies have shown that in respiratory diseases such as asthma，chronic obstructive pulmonary disease，and bronchiectasis，the activation and abnormal proliferation of ILC2 are closely related to the onset and progression of the diseases. ILC2 play an important role in the pathogenesis of respiratory diseases. In addition，the PD-1/PD-L1 pathway plays an important role in regulating the function of ILC2. By inhibiting the cytokine production and proliferation of ILC2，PD-1/PD-L1 may regulate the course of diseases such as asthma. Therefore，an in-depth study of ILC2 and their interaction with the PD-1/PD-L1 pathway not only contributes to a better understanding of the pathogenesis of respiratory diseases，but also provides new targets and strategies for disease treatment.

【**Key words**】type 2 innate lymphoid cell；respiratory disease；interleukin；programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1

哮喘是一种常见的慢性呼吸道疾病，主要表现为气道炎症、气道高反应性及可逆性气道阻塞，严重影响患者的健康和生活质量。尽管哮喘的发病机制复杂，涉及遗传、环境及免疫反应等多种因素，但近年来，关于哮喘免疫病理机制的研究取得了显著进展[1-2]。其中，2型固有淋巴细胞（type 2 innate lymphoid cells，ILC2）作为调节哮喘病理过程中2型辅助性T细胞（T helper 2 cell，Th2）型免疫反应的关键细胞，逐渐成为研究的重点。

作者介绍：付佳瑶，Email：f826885262@163.com，研究方向：儿童呼吸系统疾病。

通信作者：王晓红，Email：wangxh7230177@126.com。

基金项目：国家自然科学基金面上资助项目（编号：82370024）；2023年山西省基础研究计划（自由探索类）面上资助项目（编号：202303021221215）；；山西省2024年度研究生教育创新计划各类资助项目（编号：2024KY377）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250418.1611.002　2025-04-21

近年来，随着免疫学技术的进步，研究者对ILC2在哮喘中的作用有了更深入的理解[3-4]。尤其是程序性细胞死亡蛋白1（programmed cell death protein 1，PD-1）/程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）通路的调节作用引起了广泛关注。PD-1及其配体PD-L1是免疫检查点的重要组成部分，已被证实在调控免疫反应中发挥关键作用[5]。研究表明，PD-1/PD-L1通路通过负向调控ILC2的增殖和细胞因子分泌，可能在哮喘的免疫反应中起到抑制作用[6-7]。PD-1的表达能够限制ILC2的活化，减轻气道炎症和重塑，而PD-L1的高表达则可能促进ILC2的活性，加剧气道炎症。因此，PD-1/PD-L1通路不仅在T细胞中起作用，也在ILC2的免疫调节中扮演着重要角色[8-9]。

本综述旨在总结近年来关于ILC2及其通过PD-1/PD-L1通路调节在哮喘中的作用的研究进展，探讨这一通路对ILC2功能的影响，并展望未来ILC2相关研究的方向与挑战。通过调控PD-1/PD-L1通路，可能为哮喘的预防、诊断和治疗提供新的思路和方法。

1 ILC的定义及激活途径

ILC2是固有淋巴细胞（innate lymphoid cells，ILCs）家族的重要成员，属于先天免疫细胞，主要通过分泌2型细胞因子，如白细胞介素-5（interleukin-5，IL-5）、白细胞介素-13（interleukin-13，IL-13），在过敏性鼻炎、哮喘等Th2型炎症疾病中发挥关键作用[10-11]。ILC2不依赖抗原特异性受体，而是通过识别环境中的细胞因子（如IL-25、IL-33和TSLP）来介导免疫反应[12-13]。在激活巨噬细胞、肥大细胞、成纤维细胞及上皮细胞的过程中，ILC2生成IL-5和IL-13等促炎细胞因子，促进平滑肌收缩、嗜酸性粒细胞浸润和杯状细胞增生，从而放大并激活气道炎症反应[14-15]。

ILC2的激活途径主要受多种信号通路的调控。ILC2可以通过IL-33、IL-25和TLR信号通路被激活，进而释放IL-5和IL-13等细胞因子[16-17]。此外，ILC2还受到来自神经元、上皮细胞、肥大细胞等的多种细胞因子的调节，这些信号进一步促进哮喘的发病过程。具体而言，IL-1（interleukin-1，IL-1）家族细胞因子（如IL-33、IL-25）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）及其相关途径能够通过激活丝裂原使蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）和激活核因子-κB（nuclear factor κB，NF-κB）信号通路促进ILC2分泌IL-5和IL-13[18-19]；IL-2、IL-7、胸腺基质淋巴细胞生成素（thymic stromal lymphopoietin，TSLP）等细胞因子则通过激活STAT5（signal transducer and activator of transcription 5）通路，增强ILC2介导的Th2型炎症反应[20-21]。脂质介质（如LTC4、LTD4、PGD2）也通过激活活化的T细胞核内因子（nuclear factor of activated T-cells，NFAT）通路促进ILC2生成Th2型细胞因子，如IL-4、IL-5和IL-13[22]；神经肽如神经髓质U（neuromedin U，NMU）、血管活性肠肽（vasoactive intestinal polypeptide，VIP）和降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）则参与ILC2的激活，促进Th2型免疫反应[23-24]。

Th2细胞是辅助性T细胞的一个亚群，在过敏反应和抗寄生虫免疫中发挥重要作用。过敏原、细菌、蠕虫和病毒等可以作用于上皮细胞，引发一系列反应。从信号来源来看，包括细胞因子、脂质介质和神经肽，这些信号可以激活多种细胞内信号通路，如MAPK、NF-κB、STAT5和NFAT等。ILC2处于关键位置，它在信号刺激下可引发Th2炎症反应，导致气道炎症和气道重塑，还能促使促炎细胞因子的释放，招募嗜酸性粒细胞等免疫细胞，进一步加重炎症反应（图1）。

2 ILC2与哮喘

哮喘患者的气道上皮细胞在过敏原、病毒感染和空气污染物等刺激下，会分泌IL-25、IL-33和TSLP，激活ILC2细胞。ILC2细胞受这些因子刺激后，开始分泌IL-5、IL-9和IL-13等2型细胞因子，导致气道炎症和损伤。此外，ILC2细胞不仅在初次暴露于过敏原时发挥作用，还在重复暴露于同一过敏原时继续响应，从而在哮喘的慢性炎症和症状持续中扮演重要角色。通过分泌IL-5，ILC2持续招募嗜酸性粒细胞和其他炎症细胞，促进气道的慢性炎症[25-26]。因此，研究人员正在探索阻断ILC2激活或其分泌因子的治疗策略，如IL-5或IL-13的生物制剂，以改善哮喘患者的症状和生活质量[27-28]。

3 PD-1/PD-L1的定义

PD-1和PD-L1是近年来在免疫学研究中备受关注的2个重要分子。PD-1是由程序性细胞死亡基因1（programmed cell death 1 gene，PDCD1）编码的跨膜蛋白，属于免疫球蛋白超家族，主要在活化的$CD4^+$ T细胞、$CD8^+$ T细胞和自然杀伤细胞等上表达。PD-L1是其主要的配体之一，同样属于免疫球蛋白超家族，广泛表达于多种细胞类型，包括造血细胞（T细胞、B细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞等）和非造血组织（心脏、肝脏、肺脏、胰腺、血管内皮等）[29]。

4 PD-1/PD-L1的生物学功能及免疫调节

PD-1和PD-L1通路在免疫系统中扮演着至关重要的角色，其生物学功能主要体现在调节免疫反应、维持免疫稳态以及防止过度免疫反应所导致的自身免疫性疾病[30]。

PD-1/PD-L1通路的生物学功能首先在于其对T细胞活性的负调控作用。当PD-1与其配体PD-L1结合时，会抑制T细胞受体（T cell receptor，TCR）信号传导，降低T细胞的增殖和细胞因子的分泌，从而减弱免疫反应。这一过程对于防止自身免疫反应的发生至关重要。研究表明，当机体遭遇病原体感染或异物入侵时，PD-1/PD-L1通路通过抑制过度的免疫反应，保护机体组织免受免疫系统的攻击[31]。

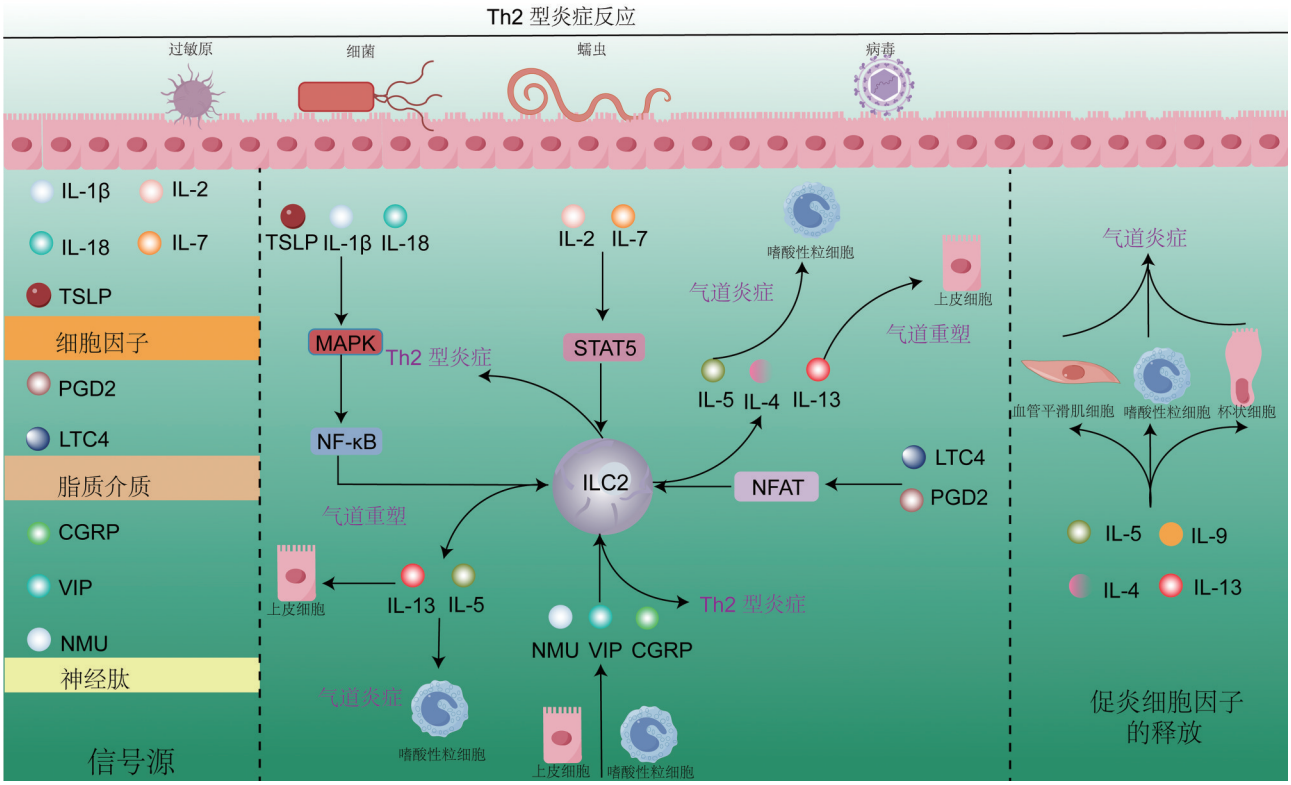


图 1　Th2 型炎症反应

此外，PD-1/PD-L1 通路在维持免疫稳态中也发挥重要作用。在慢性炎症或慢性感染的情况下，PD-1/PD-L1 通路的活化可导致“免疫耗竭”现象，即 T 细胞功能逐渐减弱，无法有效清除病原体。这一现象在病毒性慢性感染（如 HIV、HBV）和肿瘤微环境中尤为突出[32]。尽管免疫耗竭在某些情况下是病理性的，但它也有助于防止长期的慢性炎症对机体造成持续性损伤。

最后，PD-1/PD-L1 通路在抗肿瘤免疫中的作用也备受关注。肿瘤细胞通过表达 PD-L1 与 T 细胞上的 PD-1 结合，抑制 T 细胞的活化和功能，逃避机体的免疫监视。这一机制成为近年来肿瘤免疫疗法的研究热点，通过阻断 PD-1/PD-L1 通路，可以解除对 T 细胞的抑制，增强其抗肿瘤活性[33]，临床上已开发出多种 PD-1/PD-L1 抑制剂，并在多种肿瘤治疗中显示出显著疗效。

总之，PD-1/PD-L1 通路在免疫调节中具有双刃剑的作用，既能防止自身免疫和慢性炎症，又可能导致免疫耗竭和肿瘤免疫逃逸。对该通路生物学功能的深入研究，不仅有助于理解其在正常生理和病理状态下的作用机制，还为开发新型免疫疗法提供了重要的理论基础和实践指导。

5　PD-1/PD-L1 通路与 ILC2 的交互作用

5.1　免疫抑制信号的调节

ILC2 细胞通过表达 PD-1 接收来自 PD-L1 的抑制性信号，这可能会降低它们的活性和功能。当 PD-1/PD-L1 通路在 ILC2 上被激活时，可以抑制这些细胞分泌 Th2 型细胞因子，如 IL-5 和 IL-13，这些细胞因子是哮喘炎症反应的关键介质。通过这种方式，PD-1/PD-L1 通路的激活不仅降低了 ILC2 的炎症促进作用，而且有助于减轻哮喘的症状[34]。

5.2　免疫耐受的建立

此外，通过 PD-1/PD-L1 通路抑制 ILC2 的活性，可能有助于建立对吸入性过敏原的免疫耐受。在哮喘患者中，ILC2 的过度活化与对环境过敏原的过敏反应密切相关。因此，调节这一通路不仅可以抑制炎症反应，还可能通过增强耐受性来减少哮喘发作的频率和严重性[35]。

这些发现为 ILC2 在哮喘中的作用及其通过 PD-1/PD-L1 通路的潜在调节机制提供了新的视角，同时也指明了针对这一通路的潜在治疗策略，可能为哮喘治疗带来新的希望。

6　PD-1/PD-L1 与哮喘

6.1　PD-1/PD-L1 在哮喘中的发病机制

PD-1/PD-L1 通路在哮喘中的具体发病机制仍在研究中。针对 PD-1/PD-L1 通路在哮喘中的影响有以下几种发病机制：①T 细胞的激活与调节：在哮喘患者中，PD-1 的表达通常上调，这一机制可能用于抑制过度的免疫反应。激活 PD-1/PD-L1 通路可以导致 T 细胞在 G0/G1 期增多，阻止细

胞继续分裂，进而抑制相关的免疫反应[36-37]。②信号转导机制：PD-L1 与 PD-1 结合后，会导致 PD-1 的 ITIM 和 ITSM 位点磷酸化，招募酪氨酸磷酸酶 SHP-1 和 SHP-2，从而抑制基因转录、信号传导及细胞增殖相关的通路，如 PKCθ、AKT 和 ERK 通路，以实现对 T 细胞的负向免疫调节[38-40]。③气道炎症：PD-1/PD-L1 通路的激活还可能影响 ILC2 细胞的增殖与功能，这些细胞在过敏性反应中发挥重要作用。PD-1 通过抑制 STAT5 的磷酸化和代谢途径（如氨基酸代谢及糖酵解），进一步影响气道的免疫微环境[41-42]。④Th2 细胞极化：此外，PD-1/PD-L1 通路促进了 Th2 细胞特异性转录因子 GATA3 的表达和极化[43-44]。初始 $CD4^+$ T 细胞中 GATA3 表达增加的机制仍未完全明了，但可能与负调控 GATA3 的转录因子 T-bet 的下调[45]、TCR 信号强度的降低以及 STAT[46]与 Raptor-mTORC1 复合物的调节有关[47]。

6.2 PD-1/PD-L1 通路在哮喘中的表达与调节作用研究

在哮喘患者中，PD-1/PD-L1 通路的表达和功能可能发生改变，从而影响免疫调控。根据近年来基础实验相关研究可以证实：①气道炎症中的 PD-1 表达：研究表明，在哮喘患者和动物模型中，PD-1 的表达明显上调。1 项基础实验通过流式细胞术发现，特定刺激（如过敏原）的作用下，活化 T 细胞中 PD-1 的表达明显增加[48]，进而证实 PD-1 在持续气道炎症过程中发挥着重要作用。②T 细胞活性的调节：研究者通过 ELISA 和 qPCR 论证了在哮喘小鼠模型中，PD-1 的过表达与 Th2 型细胞因子（如 IL-4、IL-5、IL-13）的高水平表达相关[49]。抑制 PD-1 信号可增强 T 细胞的活性及炎症反应，支持了 PD-1 作为气道炎症的负调节因子的假设。③气道上皮细胞的 PD-L1 表达：研究通过免疫组化分析显示，哮喘患者气道上皮细胞中 PD-L1 的表达增加，提示其在调节气道局部免疫反应中的潜在作用[50]。

此外，在相应动物模型研究中也进一步论证了 PD-1/PD-L1 通路在哮喘发病中的生物学作用：①过敏性哮喘小鼠模型：利用卵清蛋白（OVA）诱导的小鼠哮喘模型中，PD-1 缺失小鼠表现出更为明显的气道炎症和气道高反应性[51]。对照组与实验组的比较进一步验证了 PD-1 在气道炎症中的负向调节功能。②PDCD1 敲基因组小鼠模型：使用 PD-1 小鼠基因敲除模型，研究发现 PDCD1 敲基因组小鼠中，$CD4^+$ $IFN-\gamma^+$T 细胞及 $CD4^+$ $IL-17A^+$T 细胞比例升高，与此同时，IFN-γ 和 IL-17A 的表达升高，提示 PD-1/PD-L1 通路可能通过抑制 Th17 细胞活性进而参与哮喘的发病[52]。

以上通过基础实验和动物模型的实验研究均揭示了 PD-1/PD-L1 通路在哮喘发病生物学中的重要作用，表明该通路通过调节 T 细胞活性、气道炎症及反应性对哮喘的发生和发展具有重要影响。

6.3 PD-1/PD-L1 靶向治疗在哮喘中的潜力

目前，PD-1/PD-L1 抑制剂主要用于肿瘤治疗，但近年来，已有一些基础研究和临床前研究开始探索这些抑制剂在哮喘及其他免疫性疾病中的应用潜力。研究主要集中于哮喘的免疫机制以及 PD-1/PD-L1 通路在其中的作用。有研究发现，PD-1/PD-L1 通路在某些类型的哮喘（尤其是嗜中性粒细胞性哮喘）中具有保护性作用[53]。通过调节 ILC2 活性，该通路能够减轻气道反应过度（airway hyperresponsiveness，AHR）和肺部炎症。因此，有研究探讨了 PD-1 通路激动剂的潜在治疗效果，结果显示这种激动剂能够减少 ILC2 产生的炎症因子，从而减轻哮喘症状。

在相关的临床前动物模型中的研究：在哮喘的动物模型中，阻断 PD-1/PD-L1 通路可能会增加气道炎症，尤其是在嗜中性粒细胞性哮喘中[54]。另一方面，PD-1 激动剂则有助于减少 ILC2 依赖的气道反应。此外，在人源化小鼠模型中，通过 PD-1 激动剂抑制 IL-5 和 IL-13 的产生，可以显著减少炎症和气道过敏反应。

因此，由于 PD-1/PD-L1 通路在免疫调控和炎症反应中的具有重要作用，靶向这一通路的治疗策略在哮喘治疗中具有潜力。①阻断抗体的应用：PD-1 和 PD-L1 阻断抗体已经在癌症免疫治疗中取得显著成果。类似地，这些抗体在哮喘治疗中的潜在应用也引起了关注。抗 PD-1 抗体：通过阻断 PD-1，可以解除对 T 细胞的抑制，提高其活化水平，从而增强免疫反应[55]。然而，在哮喘患者中，这种增强的免疫反应可能需要谨慎控制，以避免过度的炎症反应。抗 PD-L1 抗体：阻断 PD-L1 同样可以解除对 T 细胞的抑制，但其作用可能更为复杂，因为 PD-L1 在多种细胞类型中表达。②免疫调节治疗：除了直接阻断 PD-1/PD-L1 通路，免疫调节治疗也是一个潜在方向。例如，通过调节性 T 细胞的增强，可以促进免疫耐受，减少哮喘患者的过敏反应。

7 基于 PD-1/PD-L1 通路如何具体影响 ILC2 的活性及其在哮喘中的具体作用，开发潜在的治疗策略

基于 PD-1/PD-L1 与 ILC2 相互作用的机制，开发新的治疗策略可能为哮喘治疗提供新方向：①抑制剂和激动剂的开发：根据 PD-1/PD-L1 在 ILC2 上的作用，可以开发新的免疫抑制剂或激动剂。例如，使用 PD-L1 激动剂来增强 PD-1/PD-L1 信号，从而抑制 ILC2 的过度活化和 Th2 型炎症反应[56]。②靶向药物的设计：设计专门针对 ILC2 的 PD-1 或 PD-L1 的抗体或小分子抑制剂，这些药物可以更精确地调节哮喘患者中 ILC2 的活性，减少非特异性免疫抑制。③联合疗法：考虑将针对 PD-1/PD-L1 的治疗与其他抗哮喘治疗（如皮质类固醇）结合，评估这种联合疗法在控制哮喘中的效果和安全性。

8 小 结

在过去的几年中，关于 ILC2 在哮喘中作用的研究已经取得了明显的进展，极大地丰富了对哮喘复杂免疫病理机制的理解。ILC2 作为一种重要的免疫细胞，通过产生 IL-5 和

IL-13等Th2型细胞因子，在哮喘的气道炎症、气道重塑以及气道超敏反应等关键病理过程中发挥着至关重要的作用。研究表明，ILC2不仅在哮喘的早期激活和病理发展中起着核心角色，而且与其他免疫细胞之间的相互作用进一步加剧了哮喘的免疫应答。

尽管ILC2在哮喘病理中的作用已逐步被揭示，但仍存在许多未解之谜，如ILC2的精确调控机制、其在不同类型哮喘中的具体作用差异，以及如何通过靶向ILC2来优化哮喘治疗策略等。未来的研究需要进一步探讨ILC2与哮喘之间更深层次的联系，特别是在哮喘异质性和个体化治疗方面的应用潜力。此外，尽管近年来关于PD-1/PD-L1通路在哮喘中的研究取得了显著进展，但PD-1/PD-L1通路靶向治疗在哮喘中的临床应用依然前景广阔，其安全性和有效性仍需进一步验证。现有研究主要集中在动物模型和初步临床试验阶段，未来需要开展大规模、多中心、长期随访的临床试验，以评估PD-1/PD-L1抑制剂在哮喘患者中的疗效和安全性。另外，我们也可以基于PD-1/PD-L1通路与ILC2的交互作用的机制，进而影响ILC2的活性及其在哮喘中的具体作用，进一步开发新的治疗策略可能为哮喘治疗提供新的方向。

总之，随着对ILC2角色的进一步了解，针对ILC2的靶向治疗策略有望为哮喘患者提供新的治疗选择。未来研究的深入，不仅能够促进对哮喘复杂免疫调节机制的理解，也将为哮喘的临床治疗带来新的曙光。

参 考 文 献

[1] Helou DG, Shafiei-Jahani P, Lo R, et al. PD-1 pathway regulates ILC2 metabolism and PD-1 agonist treatment ameliorates airway hyperreactivity[J]. Nat Commun, 2020, 11: 3998.

[2] Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma[J].J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(3): 1133-1141.

[3] Massoth L, Anderson C, McKinney KA. Asthma and chronic rhinosinusitis: diagnosis and medical management[J]. Med Sci(Basel), 2019, 7(4): E53.

[4] Ferreira A, Szeto A, Heycock M, et al. RORα is a critical checkpoint for T cell and ILC2 commitment in the embryonic thymus[J]. Nat Immunol, 2021, 22(2): 166-178.

[5] Vinokurova D, Apetoh L. The emerging role of IL-9 in the anticancer effects of anti-PD-1 therapy[J]. Biomolecules, 2023, 13(4): 670.

[6] Jacquelot N, Xiong L, Cao WHJ, et al. PD-1 regulates ILC3-driven intestinal immunity and homeostasis[J]. Mucosal Immunol, 2024, 17(3): 371-386.

[7] Zeng L, Zhou YL, Xu QQ, et al. Dynamic cytokines signature predicts survival outcome from severe Immune-related hepatitis with PD-1/PD-L1 blockade in lung cancer[J]. Lung Cancer, 2023, 184: 107350.

[8] Liu X, Zhao A, Xiao S, et al. PD-1: a critical player and target for immune normalization[J]. Immunology, 2024, 172(2): 181-197.

[9] Topczewska PM, Rompe ZA, Jakob MO, et al. ILC2 require cell-intrinsic ST2 signals to promote type 2 immune responses[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1130933.

[10] Si YW, Zhang YY, Zuloaga K, et al. The role of innate lymphocytes in regulating brain and cognitive function[J]. Neurobiol Dis, 2023, 179: 106061.

[11] Zhang JJ, Qiu JX, Zhou WY, et al. Neuropilin-1 mediates lung tissue-specific control of ILC2 function in type 2 immunity[J]. Nat Immunol, 2022, 23: 237-250.

[12] Burrows K, Ngai L, Wong F, et al. ILC2 activation by protozoan commensal microbes[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): E4865.

[13] Zhou W, Toki S, Zhang J, et al. Prostaglandin I2 signaling and inhibition of group 2 innate lymphoid cell responses[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(1): 31-42.

[14] Ziegler-Heitbrock L, Ohteki T, Ginhoux F, et al. Reclassifying plasmacytoid dendritic cells as innate lymphocytes[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23: 1-2.

[15] Santosa EK, Sun JC. Cardinal features of immune memory in innate lymphocytes[J]. Nat Immunol, 2023, 24: 1803-1812.

[16] Mantani PT, Dunér P, Ljungcrantz I, et al. ILC2 transfers to apolipoprotein E deficient mice reduce the lipid content of atherosclerotic lesions[J]. BMC Immunol, 2019, 20(1): 47.

[17] Wang X, Shen Y, Hong S, et al. Changes in type 2 innate lymphoid cells and serum cytokines in sublingual immunotherapy in pediatric patients with allergic rhinitis[J]. BMC Pediatr, 2023, 23(1): 13.

[18] Qi X, Zhuo H, Wang Y, et al. Neuromedin U induces activation of peripheral group 2 innate lymphoid cells through the ERK pathway in allergic rhinitis patients[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2023, 184(1): 1-11.

[19] Lu HF, Zhou YC, Luo DD, et al. ILC2s: Unraveling the innate immune orchestrators in allergic inflammation[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 131: 111899.

[20] Gong G, Huang P, Yang C, et al. Effects of blocking NLRP3 inflammasome on type Ⅱ innate lymphoid cell response in allergic rhinitis [J]. Iran J Immunol, 2023, 20(3): 287-302.

[21] Zeng YH, Zeng QX, Wen YQ, et al. Apolipoprotein A-I inhibited group Ⅱ innate lymphoid cell response mediated by microRNA-155 in allergic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol Glob, 2024, 3(2): 100212.

[22] Wang C, Zhuo JJ, Li WQ, et al. Role of autophagy and mitophagy of group 2 innate lymphoid cells in allergic and local allergic rhinitis[J]. World Allergy Organ J, 2024, 17(2): 100852.

[23] Malinowska K, Merecz-Sadowska A, Paprocka-Zjawiona M, et al. PD-1 and PDL-1 gene expression in nasal polyp tissue from patients with asthma exacerbated by non-steroidal anti-inflammatory drugs correlates with the severity of the disease[J]. Otolaryngol Pol, 2023, 77(2): 1-5.

[24] Malinowska K, Kowalski A, Merecz-Sadowska A, et al. *PD-1* and *PD-L1* expression levels as a potential biomarker of chronic rhinosinusitis and head and neck cancers[J]. J Clin Med, 2023, 12(5): 2033.

[25] Kliem CV, Schaub B. The role of regulatory B cells in immune regulation and childhood allergic asthma[J]. Mol Cell Pediatr, 2024, 11(1):1.

[26] Wang X, Kong Y, Zheng B, et al. Tissue-resident innate lymphoid cells in asthma[J]. J Physiol, 2023, 601(18):3995-4012.

[27] Angelina A, Martín-Cruz L, de la Rocha-Muñoz A, et al. C-type lectin receptor mediated modulation of T2 immune responses to allergens[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2023, 23(3):141-151.

[28] Zheng C, Shi Y, Zou Y. T cell co-stimulatory and co-inhibitory pathways in atopic dermatitis[J]. Front Immunol, 2023, 14:1081999.

[29] Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(3):727-742.

[30] Fanelli G, Romano M, Nova-Lamperti E, et al. PD-L1 signaling on human memory $CD4^+$ T cells induces a regulatory phenotype[J]. PLoS Biol, 2021, 19(4):e3001199.

[31] Chen LP, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13:227-242.

[32] Ferrando-Martinez S, Snell Bennett A, Lino E, et al. Functional exhaustion of HBV-specific CD8 T cells impedes PD-L1 blockade efficacy in chronic HBV infection[J]. Front Immunol, 2021, 12:648420.

[33] Ai L, Xu A, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1248:33-59.

[34] Cai J, Wang D, Zhang G, et al. The role of PD-1/PD-L1 Axis in treg development and function: implications for cancer immunotherapy [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:8437-8445.

[35] Beenen AC, Sauerer T, Schaft N, et al. Beyond cancer: regulation and function of PD-L1 in health and immune-related diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15):8599.

[36] Galván Morales MA, Montero-Vargas JM, Vizuet-de-Rueda JC, et al. New insights into the role of PD-1 and its ligands in allergic disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21):11898.

[37] Galván Morales MA, Montero-Vargas JM, Vizuet-de-Rueda JC, et al. New insights into the role of PD-1 and its ligands in allergic disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21):11898.

[38] Lama JK, Iijima K, Kobayashi T, et al. Blocking the inhibitory receptor programmed cell death 1 prevents allergic immune response and anaphylaxis in mice[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 150(1):178-191.

[39] Strazza M, Adam K, Lerrer S, et al. SHP2 targets ITK downstream of PD-1 to inhibit T cell function[J]. Inflammation, 2021, 44(4):1529-1539.

[40] Fanelli G, Romano M, Nova-Lamperti E, et al. PD-L1 signaling on human memory $CD4^+$ T cells induces a regulatory phenotype[J]. PLoS Biol, 2021, 19(4):e3001199.

[41] Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, et al. Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses[J]. Science, 2019, 364(6440):558-566.

[42] Morianos I, Semitekolou M. Dendritic cells: critical regulators of allergic asthma[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21):E7930.

[43] Tang J, Yang L, Guan F, et al. The role of *Raptor* in lymphocytes differentiation and function[J]. Front Immunol, 2023, 14:1146628.

[44] Li P, Wang Y, Hu H, et al. Role of PD-L1 in mediating the effect of lipid on ulcerative colitis: a mediation Mendelian randomization study [J]. Front Genet, 2025, 16:1390605.

[45] Ye R, Li S, Li Y, et al. Revealing the role of regulatory b cells in cancer: development, function and treatment significance[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2025, 74(4):125.

[46] Chen KY, Sun WL, Wu SM, et al. Reduced tolerogenic program death-ligand 1-expressing conventional type 1 dendritic cells are associated with rapid decline in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cells, 2024, 13(10):878.

[47] Wang L, Mu M, Guo Y, et al. PD-1/PD-L1 Provides Protective Role in Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling[J]. Hypertension, 2024, 81(8):1822-1836.

[48] Helou DG, Quach C, Fung M, et al. Human PD-1 agonist treatment alleviates neutrophilic asthma by reprogramming T cells[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(2):526-538.

[49] Oflazoglu E, Swart DA, Anders-Bartholo P, et al. Paradoxical role of programmed death-1 ligand 2 in Th2 immune responses in vitro and in a mouse asthma model in vivo[J]. Eur J Immunol, 2004, 34(12):3326-3336.

[50] Li AG, Cai AH, Li HJ, et al. Research progress of PD-L1 in inflammatory lung diseases[J]. Sheng Li Xue Bao, 2024, 76(2):346-352.

[51] Helou DG, Quach C, Fung M, et al. Human PD-1 agonist treatment alleviates neutrophilic asthma by reprogramming T cells[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(2):526-538.

[52] Huang J, Wang X, Zhang J, et al. Fecal microbiota transplantation alleviates food allergy in neonatal mice via the PD-1/PD-L1 pathway and change of the microbiota composition[J]. World Allergy Organization Journal, 2024, 17(10):100969.

[53] Taylor MH, Lee CH, Makker V, et al. Phase Ⅰ B/Ⅱ Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(11):1154-1163.

[54] Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2024, 46(3):221-231.

[55] Liu J, Chen Z, Li Y, et al. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in tumor immunotherapy[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:731798.

[56] Dammeijer F, van Gulijk M, Mulder EE, et al. The PD-1/PD-L1-checkpoint restrains T cell immunity in tumor-draining lymph nodes[J]. Cancer Cell, 2020, 38(5):685-700.

（收稿：2024-08-18；修回：2025-03-28；录用：2025-04-03）

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

付佳瑶，曹诗荷，王晓红. PD-1/PD-L1 通路在 2 型固有淋巴细胞功能及哮喘病理机制中的作用研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(12):1683-1688.