

Musculin调控免疫细胞的研究进展

刘一佳^{1,2} 余静^{1*} 刘可^{1,2} 李遂焰² 高闻达³ 严军^{1*}

¹陆军军医大学野战外科研究部特殊环境战伤防治研究室, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400042;

²西南交通大学生命科学与工程学院, 成都 610031; ³Antagen Institute for Biomedical Research, Boston 02118, USA)

摘要 作为碱性螺旋-环-螺旋结构的新转录抑制因子, Musculin不仅参与哺乳动物骨骼肌的发生、组织发育和分化, 还可以调控T细胞、B细胞及天然淋巴细胞的分化与功能, 可能作为免疫疾病中相关免疫细胞的关键调控因子。因此, 该文就近年来Musculin调控免疫细胞的研究进展作一综述。

关键词 Musculin; 调控; 免疫细胞

Research Progress of Musculin in Regulating Immunocytes

LIU Yijia^{1,2}, YU Jing^{1*}, LIU Ke^{1,2}, LI Suiyan², GAO Wenda³, YAN Jun^{1*}

¹State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department of Special War Wound, Institute of Surgery Research, Army Medical University, Chongqing 400042, China; ²School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University,

Chengdu 610031, China; ³Antagen Institute for Biomedical Research, Boston 02118, USA)

Abstract Musculin, a new transcription suppressor of basic helix-loop-helix structure, is not only involved in the generation, tissue development and differentiation of mammalian skeletal muscle, but also regulates the differentiation and function of T lymphocytes, B lymphocytes and innate lymphoid cells, indicating that this factor has a certain relationship with immune cells and may be used as a key regulatory factor for immune cells involved in immune diseases. Therefore, this paper summarized the recent research progress of Musculin in regulating immunocytes.

Keywords Musculin; regulation; immunocytes

免疫功能包括先天性免疫和适应性免疫, 由机体免疫系统中若干免疫细胞[包括单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、T淋巴细胞(T细胞)、B淋巴细胞(B细胞)、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、天然淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC)等]共同完成, 引发免疫应答、炎症反应以及免疫性疾病导致的免疫失衡^[1-2]。因此, 寻找调控各类免疫细胞的关键因子始终是改善疾病预后、重建机体免疫内环境稳态的重要手段^[3-4]。新

近研究发现, 转录因子Musculin不仅在哺乳动物骨骼肌发生、组织发育、分化和再生中发挥了重要作用, 而且也参与了各类免疫细胞功能的调控。本文就近年来Musculin调控各类免疫细胞的研究进展进行综述。

1 Musculin概述

1.1 Musculin的结构和分布

MSC(Musculin), 又称MyoR、ABF-1, 属于基本

收稿日期: 2020-05-20 接受日期: 2020-07-14

国家自然科学基金(批准号: 81471863)、“重庆市基础科学与前沿”技术研究专项(批准号: cstc2016jcyjA0048)和重庆市自然科学基金(批准号: cstc2018jcyjAX0258)资助的课题

*通讯作者。Tel: 023-68757542, E-mail: 619561400@qq.com; Tel: 023-68757542, E-mail: 13883092250@163.com

Received: May 20, 2020 Accepted: July 14, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81471863), the Special Project of Basic Science and Frontier Technology Research of Chongqing (Grant No.cstc2016jcyjA0048) and Natural Science Foundation of Chongqing (Grant No.cstc2018jcyjAX0258)

*Corresponding authors. Tel: +86-23-68757542, E-mail: 619561400@qq.com; Tel: +86-23-68757542, E-mail: 13883092250@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5394>

螺旋-环-螺旋(basic-helix-loop-helix, bHLH)转录因子家族的成员,可分为201个氨基酸组成的Musculin 1a和180个氨基酸组成的Musculin 1b两种蛋白亚型^[5-7],其蛋白质分子大小约为23千道尔顿(kilodalton, kDa)。Musculin是一类高度保守的蛋白质,在低等至高等哺乳动物中具有相似的蛋白编码序列和空间结构^[5],可与多种蛋白相互作用。另外, Musculin可通过bHLH结构域与E蛋白形成异源二聚体,并与肌原性bHLH-E蛋白异源二聚体结合相同的DNA靶序列。Musculin还可作为一种有效的转录阻遏物,阻断E-box依赖性基因的发生和激活^[8]。

Musculin主要在胚胎骨骼肌谱系中表达^[9]。也有报道显示, Musculin最早在小鼠胚泡阶段的胚胎外胚层细胞,即胚胎癌细胞(embryonal carcinoma, EC)中表达^[10]。研究发现, Musculin不仅在非肌肉谱系的器官和组织(包括成年脑、心、肝、肺、小肠、扁桃体等)中表达^[10],而且在脾、胸腺和淋巴结等免疫器官中也有表达^[11],尤其是在成年人类淋巴组织(包括淋巴结、阑尾、骨髓)中高表达^[12]。另外, HISHIKAWA等^[11]发现, Musculin在成年人肾脏侧群细胞(side population, SP)中表达并且可调节其功能。

1.2 Musculin影响细胞的分化和发育

研究表明, Musculin在体外能够抑制视黄酸(retinoic acid, RA)诱导的内胚层分化,从而导致外源性Musculin在小鼠胚胎中过表达导致胚胎死亡,说明其表达与细胞分化呈负相关^[10]。组蛋白脱乙酰基酶抑制剂曲古抑菌素A(trichostatin A, TSA)可以促进EC细胞的分化,而TSA/RA处理NR1-6和F9细胞会导致Musculin的表达下降,表明Musculin可能参与维持细胞干性,其下调会导致细胞分化^[13]。BUAS等^[14]证明, Musculin的敲低并没有削弱Notch活性,而Notch通过多种途径(包括Hey1和Musculin途径)来抑制成肌分化。CHIU等^[15]证明, Musculin也可以抑制浆细胞的分化。

Musculin不仅在胚胎发育过程中扮演了重要的角色,而且在成人组织的再生过程中发挥了重要作用^[11]。Musculin调节白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)诱导的肾脏保护因子[例如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和骨形态发生蛋白7(bone morphologic protein 7, BMP7)等]的基因表达,有助于肾组织再生,提示

Musculin可能是肾衰竭中再生的新靶标^[11]。同时LUTCHEL等^[16]在Musculin的DNA结合结构域的ERXR基序内鉴定出一个复发性E116K突变,简称MSC^{E116K},该转录因子与其他转录因子形成异源二聚体,调节淋巴细胞的发育。

2 Musculin对免疫细胞的调控

2.1 Musculin与T细胞

T细胞是适应性免疫中重要的免疫细胞之一,主要参与细胞免疫。按免疫应答功能不同,可分为初始T细胞(naive T cell, Th0)、效应性T细胞(effector T lymphocyte, Te)、辅助性T细胞(helper T cell, T helper cell, Th)、记忆性T细胞(memory T cell, T memory cell, Tm)、调节/抑制性T细胞(regulatory T cell, T regulatory cell, Treg)、细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, T cytotoxic cell, Tc)等^[17]。根据分泌的细胞因子不同, Th0分化后产生的Th细胞包括Th1、Th2、Th17等^[18]。其中,滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh)是Th的一个独特亚群,专门用于帮助B细胞和抗体应答的调节,对于生发中心(germinal center, GC)的形成是必需的^[19]。这些激活的T细胞功能与其他免疫细胞协同作用,使免疫系统能够与外源抗原发生反应而无需启动自身免疫^[20-21]。

2.1.1 Musculin与Th1、Th17 研究发现,人Th17中Musculin的表达通过DNA甲基化进行表观遗传调控,似乎是维甲酸相关孤儿核受体 γ (retinoic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor gamma t, ROR γ t)依赖性的; Th17中高水平的蛋白磷酸酶2,调节性亚基B, β (protein phosphatase 2, regulatory subunit B, beta, PPP2R2B)是白细胞介素(interleukin, IL)-2信号转导的STAT5B-Ser-193磷酸化降低的原因,而Musculin上调PPP2R2B则会导致IL-2信号转导期间STAT5B-Ser-193磷酸化水平降低。无论是克隆的Th1还是体外分离的Th1,强化Musculin表达均可抑制其对IL-2的反应^[22]。

从幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)患者的外周血(peripheral blood, PB)和滑液(synovial fluid, SF)中分离出Th1(CD4⁺CD161⁻CCR6⁻IL-17⁻IFN- γ ⁺)、Th17(CD4⁺CD161⁺CCR6⁺IL-17⁺IFN- γ ⁻)、Th1和Th17衍生的Th1(CD161⁺CCR6⁺IL-17⁻IFN- γ ⁺),其中Th17中的Musculin mRNA水平高于Th1,而Th17衍生的Th1显示出中等的表达水平,这表明,在炎症条

件下Musculin与Th17相关^[22]。研究还表明,严重创伤后Musculin缺失可以影响Treg的分布,并使Treg-Th17平衡发生左移,提示Musculin可能成为严重创伤后恢复机体内环境免疫稳态的调节靶点^[23]。

2.1.2 Musculin与Th2、Treg Treg是T细胞的重要亚群之一,可介导免疫稳态和促进外周耐受^[24-25]。Treg可以从胸腺中产生,即胸腺源性Treg(thymus-derived Treg, tTreg),也可以从Th0直接诱导而来,即诱导性Treg(induced Treg, iTreg)。研究表明,在转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)存在情况下,T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)刺激Th0产生的iTregs(早期)能够诱导Musculin的表达^[26];另外,Musculin的缺失引起Foxp3表达的降低和iTreg抑制Th2反应功能受损,主要是因为Musculin通过与iTreg中的GATA3结合,抑制GATA3与Th2的DNA结合活性,从而介导T细胞功能的转化,因此,Musculin的缺失反而将iTregs转化为Th2。不同Treg中Musculin表达的丰度不一,例如,小鼠tTreg中Musculin的表达量很低^[26],人外周血(peripheral blood, PB)衍生的CD4⁺CD25^{high}Treg中不表达Musculin^[22]。还有研究报道,TGF- β -Smad3信号轴诱导的Musculin可通过沉默Th2相关的基因程序促进iTreg发育^[26]。文献还显示,调控Musculin在CD4⁺T细胞中的表达可能有助于iTreg在炎症肠病、哮喘和过敏反应中的治疗性调节作用^[26]。

2.1.3 Musculin与Tfh IL-6和IL-21通过促进STAT3的激活和转录阻遏物BCL6的表达来驱动Tfh分化,这被认为是体内Tfh细胞发育的关键调节因子^[27-32],但目前仍缺乏对Tfh分化过程中特异性转录因子的研究^[29,33]。DEBUISSON等^[18]证明,Musculin在Tfh分化过程中响应TCR刺激而表达,并且在IL-6/STAT3信号通路激活后其表达进一步增加;另外,Musculin与对明矾沉淀抗原反应的Tfh相关,这种表达模式表明,Musculin可能在Tfh分化或功能中起作用。研究还发现,Musculin在Tfh分化的后期达到峰值,与其他细胞亚群(例如Th1、Th2、Th17等)比较,Musculin仅在Tfh样细胞中有较高表达,表明Musculin可能参与Th细胞及其亚群的相关生物学功能调控^[18]。

全身感染[(淋巴细胞性脉络膜脑膜炎病毒(lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV)、水泡性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)和黏膜

感染(流感病毒)]均可以使Tfh快速持续分化以实现机体的自我保护功能^[34-35],因此,使用病毒感染的Musculin敲除型小鼠研究可能有助于进一步揭示Musculin在针对复制病毒的Tfh依赖性应答过程中的作用^[18]。

2.2 Musculin与B细胞

Musculin不仅能够调节T细胞,而且还可以调节B细胞。B细胞受到抗原刺激或淋巴因子刺激后活化,可进一步分化为效应B细胞(浆细胞)和记忆B细胞。虽然控制浆细胞生成的基因调控网络已被发现^[15],然而决定B细胞向记忆B细胞或浆细胞分化的分子机制尚不清楚。

研究发现,Musculin在许多B细胞系、淋巴组织以及活化的原代B细胞中表达,与其他II类bHLH蛋白一样,Musculin能够以异源二聚体的形式与永生淋巴母细胞系(lymphoblastoid cell lines, LCLs)的核提取物中的E2A蛋白结合E-box六核苷酸元件,此处表明,Musculin是通过抗原受体进行信号传导的下游目标^[12]。Tfh表达的Musculin会启动GC中的浆细胞向记忆B细胞分化,而表达B淋巴细胞诱导成熟蛋白-1(B lymphocyte-induced maturation protein-1, Blimp-1)的细胞可能会偏向浆细胞的形成,而浆细胞反过来又会降低Musculin的表达^[15],总的来说,Musculin可以促进记忆B细胞的形成,但阻止浆细胞分化^[15],这主要是通过诱导Blimp-1影响Musculin及其下游细胞增殖相关基因的表达,进而影响GC的浆细胞与记忆B细胞分化方向^[15,36]。作为调节细胞增殖和恶性转化的因子-弗里德白血病病毒插入位点1(friend leukemia virus integration 1, FLI1)^[37],Musculin下调FLI1可抑制记忆B细胞的增殖;另外,尽管单独使用抗IgM治疗可降低Musculin mRNA水平,但通过IL-21、抗CD40和抗IgM的联合治疗可诱导Musculin mRNA的表达,并且抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路,但不抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases, p38 MAPK)和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号^[15]。金黄色葡萄球菌(staphylococcus aureus cowan 1, SAC1)处理人外周血的B细胞后会引发Musculin显著升高^[12]。这些研究表明,转录因子Musculin在调控记忆B细胞与浆细胞命运期间起着关键的作用。

Musculin在许多类型的经典霍奇金淋巴瘤(class-

sical Hodgkin's lymphoma, cHL)中高表达,而在B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin's lymphomas, B-NHL)中启动子甲基化常常使Musculin沉默或低表达,因此,可以通过调节B-NHL中Musculin的表达为肿瘤的治疗带来有效的方案^[38]。另外,进一步了解在记忆B细胞中调控Blimp-1/Musculin途径可能有助于增强疫苗接种后的免疫反应^[15]。

2.3 Musculin与其他免疫细胞

2.3.1 Musculin与ILC ILC是共同淋巴前体(common lymphoid progenitor, CLP)来源的细胞,根据其细胞毒性活性、细胞因子敏感性和ILC分化过程中的转录要求^[39], ILC可分为T-bet ILC(ILC1)、GATA3 ILC(ILC2)和ROR γ t ILC(ILC3);根据产生的细胞因子类型,三者分别类似于Th1、Th2和Th17^[40]。研究表明,ILC在肠道内稳态、黏膜防御功能、淋巴组织发生和组织修复、重建等过程中起重要免疫调节作用^[41]。有文献报道,40周鼠龄的Musculin缺失小鼠iTregs发育存在缺陷,并在肠道和肺的黏膜部位也会发生自发性炎症^[26]。新近研究发现,炎症性肠病小鼠中Musculin缺失可以加大结肠损伤,可能是由于ILC3细胞过度分泌IL-22引起^[42],提示Musculin可能影响ILC3细胞的分化来调控细胞因子的分泌从而影响肠道炎症的转归,这为解决临床肠道炎症疾病提供了新的思路与方法。

2.3.2 Musculin与其他免疫细胞 目前未有文献报

道关于单核细胞、巨噬细胞、DC、NK细胞、中性粒细胞等免疫细胞与Musculin的关系,这将是后续研究需推进的方向。

3 结论与展望

Musculin是转录因子HLH家族的成员,直接影响特定免疫细胞及其亚群的发育、功能和相关性免疫性疾病的发生(图1)。例如, Musculin对于Tfh细胞的分化和功能是必不可少的^[18]; Musculin可以抑制人Th17细胞对IL-2的反应控制STAT5B活性,但Musculin过表达影响Th1细胞中IL-2的信号转导^[22]; Musculin通过抑制Th2转录程序促进外周Treg细胞的单向发育,也可影响B细胞的分化命运^[26]。另外,大量研究已经显示, ILC3在清除感染病原菌、控制炎症进展、预防全身系统性炎症中扮演着举足轻重的角色^[43-45],尤其是肠道炎症反应条件下局部病灶微环境存在的IL-17A和IL-22的动态平衡将直接影响病理进程和组织修复结局,而Musculin可以影响ILC3细胞的分泌水平从而影响肠道炎症的结局^[42],从而拓展了Musculin调控ILC3的研究领域。总之, Musculin可以调控相关淋巴细胞的功能,进一步影响疾病的转归,可有效应用于炎症与免疫研究,为免疫疾病的治疗提供新手段。

作为新型转录因子, Musculin分布于多个组织器官,在炎症疾病中发挥了重要的调节作用,可能成

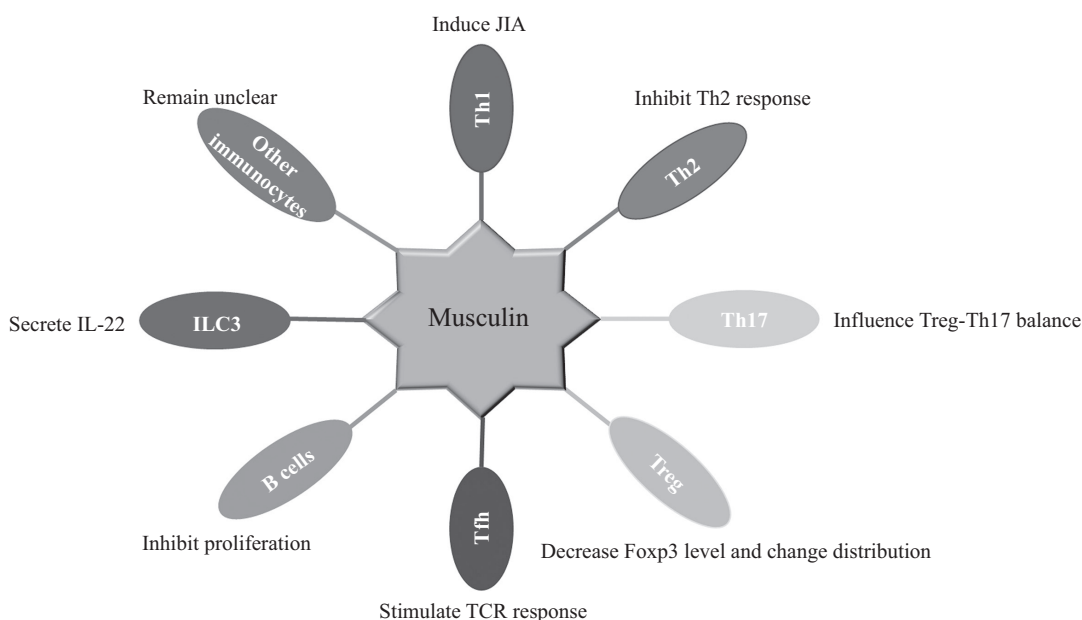


图1 Musculin对免疫细胞的调控

Fig.1 The regulation of Musculin on immunocytes

为调控机体免疫细胞的关键因子,但到底是通过何种信号途径来影响相关免疫疾病的结局仍然是未知的。除了T细胞、B细胞和ILC外, Musculin是否还与其他先天免疫细胞(单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞等)存在功能上的联系?其机制如何?这些问题仍有待于进一步探究。

参考文献 (References)

- [1] STOLARCZYK E, VONG C T, PERUCHA E, et al. Improved insulin sensitivity despite increased visceral adiposity in mice deficient for the immune cell transcription factor T-bet [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(4): 520-33.
- [2] MORAN-AUTH Y, PENNA-MARTINEZ M, et al. Vitamin D status and gene transcription in immune cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 136: 83-5.
- [3] SCOTT J M, LEBRATTI T J, RICHNER J M, et al. Cellular and humoral immunity protect against vaginal zika virus infection in mice [J]. *J Virol*, 2018, 92(7): e00038-18.
- [4] SHAO T, SHI W, ZHENG J Y, et al. Costimulatory function of Cd58/Cd2 Interaction in adaptive humoral immunity in a zebrafish model [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1204.
- [5] ZHAO P, HOFFMAN E P. Musculin isoforms and repression of MyoD in muscle regeneration [J]. *Biochem Biohys Res Commun*, 2006, 342(3): 835-42.
- [6] LU J R, BASSEL-DUBY R, HAWKINS A, et al. Control of facial muscle development by MyoR and capsulin [J]. *Science*, 2002, 298(5602): 2378-81.
- [7] MONCAUT N, CROSS J W, SILIGAN C, et al. Musculin and TCF21 coordinate the maintenance of myogenic regulatory factor expression levels during mouse craniofacial development [J]. *Development*, 2012, 139(5): 958-67.
- [8] LU J, WEBB R, RICHARDSON JA, et al. MyoR: a muscle-restricted basic helix-loop-helix transcription factor that antagonizes the actions of MyoD [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(2): 552-7.
- [9] ROBB L, HARTLEY L, WANG C C, et al. Musculin: a murine basic helix-loop-helix transcription factor gene expressed in embryonic skeletal muscle [J]. *Mech Dev*, 1998, 76(1/2): 197-201.
- [10] YU L, SANGSTER N, PEREZ A, et al. The bHLH protein MyoR inhibits the differentiation of early embryonic endoderm [J]. *Differentiation*, 2004, 72(7): 341-7.
- [11] HISHIKAWA K, MARUMO T, MIURA S, et al. Musculin/MyoR is expressed in kidneyside population cells and can regulate their function [J]. *J Cell Biol*, 2005, 169(6): 921-8.
- [12] KAMIURA N, HIRAHASHI J, MATSUZAKI Y, et al. Basic helix-loop-helix transcriptional factor MyoR regulates BMP-7 in acute kidney injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(9): F1159-66.
- [13] YU L, MIKLOUCICH J, SANGSTER N, et al. MyoR is expressed in nonmyogenic cells and can inhibit their differentiation [J]. *Exp Cell Res*, 2003, 289(1): 162-73.
- [14] BUAS M F, KABAK S, KADESCH T. Inhibition of myogenesis by Notch: evidence for multiple pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 218(1): 84-93.
- [15] CHIU Y K, LIN I Y, SU S T, et al. Transcription factor ABF-1 suppresses plasma cell differentiation but facilitates memory B cell formation [J]. *J Immunol*, 2014, 193(5): 2207-17.
- [16] LUCHTEL R A, ZIMMERMANN M T, HU G, et al. Recurrent MSC^{E116K} mutations in ALK-negative anaplastic large cell lymphoma [J]. *Blood*, 2019, 133(26): 2776-89.
- [17] 谭政, 龚非力. T细胞功能亚群[J]. *生命科学*(TAN Z, GONG F L. The functional subsets of T cells [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*), 2010, 22(6): 499-505.
- [18] DEBUISSON D, MARI N, DENANGLAIRE S, et al. Myor/ABF-1 mRNA expression marks follicular helper T cells but is dispensable for Tfh cell differentiation and function *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84415.
- [19] GENSOUS N, CHARRIER M, DULUC D, et al. T follicular helper cells in autoimmune disorders [J]. *Front Immunol*, 2018(9): 1637.
- [20] KATO T, MATSUDA T, IKEDA Y, et al. Effective screening of T cells recognizing neoantigens and construction of T-cell receptor-engineered T cells [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(13): 11009-19.
- [21] SALLUSTO F, LENIG D, FORSTER R, et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions [J]. *Nature*, 1999, 401(6754): 708-12.
- [22] SANTARLASCI V, MAZZONI A, CAPONE M, et al. Musculin inhibits human T-helper 17 cell response to interleukin 2 by controlling STAT5B activity [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(9): 1427-42.
- [23] 余静, 唐婉琦, 杨雪, 等. Musculin KO-Foxp3-GFPKI小鼠模型的制备及在严重创伤介导Treg-Th17的初步应用[J]. *第三军医大学学报*(YU J, TANG W Q, YANG X, et al. Establishment of a transgenic mouse model with musculin knockout and Foxp3-GFP knockout and Foxp3-GFP knockin and role of musculin in severe trauma-induced Treg-Th17 imbalance [J]. *Journal of Third Military Medical University*), 2018, 40(16): 1435-43.
- [24] JOSEFOWICZ S Z, LU L F, RUDENSKY A Y. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 531-64.
- [25] SAITO T, NISHIKAWA H, WADA H, et al. Two FOXP3(+) CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers [J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 679-84.
- [26] WU C, CHEN Z, DARDALHON V, et al. The transcription factor musculin promotes the unidirectional development of peripheral Treg cells by suppressing the TH2 transcriptional program [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(3): 344-53.
- [27] LEI L, HE Z Y, ZHAO C, et al. Elevated frequencies of CD4(+) IL-21(+)T, CD4(+) IL-21R(+)T and IL-21(+) Th17 cells, and increased levels of IL-21 in bleomycin-induced mice may be associated with dermal and pulmonary inflammation and fibrosis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2014, 19(4): 392-404.
- [28] WU H, XU L L, TEUSCHER P, et al. An inhibitory role for the transcription factor stat3 in controlling IL-4 and Bcl6 expression in follicular helper T cells [J]. *J Immunol*, 2015, 195(5): 2080-9.
- [29] EDDAHRI F, DENANGLAIRE S, BUREAU F, et al. Interleukin-6/STAT3 signaling regulates the ability of naive T cells to acquire B-cell help capacities [J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2426-33.
- [30] CARPIO V H, AUSSINAC F, PUEBLA-CLARK L, et al. T

- helper plasticity is orchestrated by STAT3, Bcl6 and Blimp-1 balancing pathology and protection in malaria [J]. *iScience*, 2020, 23(7): 101310.
- [31] YU D, RAO S, TSAI L M, et al. The transcriptional repressor Bcl-6 directs T follicular helper cell lineage commitment [J]. *Immunity*, 2009, 31(3): 457-68.
- [32] ETO D, LAO C, DITORO D, et al. IL-21 and IL-6 are critical for different aspects of B cell immunity and redundantly induce optimal follicular helper CD4 T cell (T_{fh}) differentiation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17739.
- [33] CROTTY S. The 1-1-1 fallacy [J]. *Immunol Rev*, 2012, 247(1): 133-42.
- [34] HALE J S, YOUNGBLOOD B, LATNER D R, et al. Distinct memory CD4⁺ T cells with commitment to T follicular helper and T helper 1-cell lineages are generated after acute viral infection [J]. *Immunity*, 2013, 38(4): 805-17.
- [35] RASHEED M A, LATNER D R, AUBERT R D, et al. Interleukin-21 is a critical cytokine for the generation of virus-specific long-lived plasma cells [J]. *J Virol*, 2013, 87(13): 7737-46.
- [36] XIA Y, XU-MONETTE Z Y, TZANKOV A, et al. Loss of PRDM1/BLIMP-1 function contributes to poor prognosis of activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2016, 31(3): 625-36.
- [37] TRUONG A H, BEN-DAVID Y. The role of Flt-1 in normal cell function and malignant transformation [J]. *Oncogene*, 2000, 19(55): 6482-9.
- [38] USHMOROV A, LEITHAUSER F, RITZ O, et al. ABF-1 is frequently silenced by promoter methylation in follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt's lymphoma [J]. *Leukemia*, 2008, 22(10): 1942-4.
- [39] MONTALDO E, JUELKE K, ROMAGNANI C. Group 3 innate lymphoid cells (ILC3s): origin, differentiation, and plasticity in humans and mice [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(8): 2171-82.
- [40] SPITS H, ARTIS D, COLONNA M, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(2): 145-9.
- [41] JIAO G H, WANG B M. Advances in study on differentiation of innate lymphoid cells and its interplay with gut microbiota regulation [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2013, 18(12): 753-5.
- [42] YU J, LIU Y, ZHANG W, et al. Musculin deficiency aggravates colonic injury and inflammation in mice with inflammatory bowel disease [J]. *Inflammation*, 2020, doi: 10.1007/s10753-020-01223-y.
- [43] WANG S, XIA P, CHEN Y, et al. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation [J]. *Cell*, 2017, 171(1): 201-16.
- [44] VIVIER E, SPITS H, CUPEDO T. Interleukin-22-producing innate immune cells: new players in mucosal immunity and tissue repair [J]? *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(4): 229-34.
- [45] HWANG Y Y, MCKENZIE A N J. Innate lymphoid cells in immunity and disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 785: 9-26.