

孟德尔随机化探究循环中免疫T细胞与克罗恩病之间的关系

张翊林^{1*}, 陈立涛^{1*}, 陈建勇², 王爱瑶^{2#}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²江西省人民医院消化内科, 江西 南昌

收稿日期: 2026年7月20日; 录用日期: 2026年8月13日; 发布日期: 2026年8月24日

摘要

目的: 克罗恩病(Crohn's disease, CD)是病因未明的慢性胃肠道炎症性疾病, 免疫紊乱尤其是T细胞异常活化在其发病中起关键作用, 通过两样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法, 阐明特定循环免疫T细胞表型与克罗恩病之间的因果关系。方法: 利用大型公共全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)数据库, 进行MR分析, 以逆方差加权法(Inverse variance weighted, IVW)为主要方法, 评估246种循环免疫T细胞表型与CD之间的关系, 进行多效性与异质性检验, 同时采用留一法敏感性分析以进一步验证结果的稳健性。结果: 筛选出8种不同T细胞免疫表型与CD存在关联, CD45RA⁺ CD8⁺调节性T细胞绝对计数[IVW: 比值比(odds ratio, OR) = 1.032, 95%置信区间(confidence interval, CI): 1.001~1.603, P < 0.05]、效应记忆CD4⁺CD8⁺ T细胞比例(Effector Memory CD4⁺CD8⁺ T cell % CD4⁺CD8⁺ T cell) (IVW: OR = 1.054, 95% CI: 1.019~1.090, P < 0.05)、HLA DR⁺ T细胞上的CD3表达水平(CD3 on HLA DR⁺ T cell) (IVW: OR = 1.243, 95% CI: 1.083~1.427, P < 0.05)和终末分化CD8⁺ T细胞上的CD8表达水平(CD8 on Terminally Differentiated CD8⁺ T cell) (IVW: OR = 1.249, 95% CI: 1.029~1.516, P < 0.05)与CD风险增加存在因果关系; 而终末分化CD4⁺CD8⁺ T细胞绝对计数(Terminally Differentiated CD4⁺CD8⁺ T cell Absolute Count) (IVW: OR = 0.947, 95% CI: 0.915~0.981, P < 0.05)、终末分化CD4⁺CD8⁺ T细胞比例(Terminally Differentiated CD4⁺CD8⁺ T cell % T cell) (IVW: OR = 0.950, 95% CI: 0.919~0.982, P < 0.05)、CD28⁺CD127⁺CD25⁺ CD8⁺ T细胞绝对计数(IVW: OR = 0.798, 95% CI: 0.664~0.958, P < 0.05)和CD28⁺CD25⁺ CD8⁺ T细胞绝对计数(IVW: OR = 0.840, 95% CI: 0.737~0.958, P < 0.05)与CD风险降低存在因果关系。结论: 研究确定了八个与CD相关的循环免疫T细胞表型, 需进一步研究验证这些发现并探索新的治疗途径。

关键词

克罗恩病, 免疫T细胞, 孟德尔随机化

*共同第一作者。

#通讯作者。

Mendelian Randomization Investigating the Association between Circulating Immune T Cells and Crohn's Disease

Yilin Zhang^{1*}, Litao Chen^{1*}, Jianyong Chen², Aiyao Wang^{2#}

¹The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Gastroenterology, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang Jiangxi

Received: July 20, 2026; accepted: August 13, 2026; published: August 24, 2026

Abstract

Objective: Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disorder of the gastrointestinal tract with unknown etiology. Immune dysregulation, particularly abnormal T-cell activation, plays a key role in its pathogenesis. This study aimed to elucidate the causal relationship between specific circulating immune T-cell phenotypes and Crohn's disease using a two-sample Mendelian randomization (MR) approach. **Methods:** Using data from large-scale public genome-wide association studies (GWAS), we performed MR analysis with inverse variance weighted (IVW) as the primary method to evaluate associations between 246 circulating immune T-cell phenotypes and CD. Pleiotropy and heterogeneity tests were conducted, and leave-one-out sensitivity analysis was performed to further validate the robustness of the results. **Results:** Eight distinct T-cell immune phenotypes were identified to be associated with CD. Absolute count of CD45RA⁺ CD8⁺ regulatory T cells (IVW: odds ratio [OR] = 1.032, 95% confidence interval [CI]: 1.001~1.603, $P < 0.05$), proportion of effector memory CD4⁺CD8⁺ T cells (Effector Memory CD4⁺CD8⁺ T cell % CD4⁺CD8⁺ T cell) (IVW: OR = 1.054, 95% CI: 1.019~1.090, $P < 0.05$), CD3 expression on HLA DR⁺ T cells (CD3 on HLA DR⁺ T cell) (IVW: OR = 1.243, 95% CI: 1.083~1.427, $P < 0.05$), and CD8 expression on terminally differentiated CD8⁺ T cells (CD8 on Terminally Differentiated CD8⁺ T cell) (IVW: OR = 1.249, 95% CI: 1.029~1.516, $P < 0.05$) were causally associated with an increased risk of CD. Conversely, absolute count of terminally differentiated CD4⁺CD8⁺ T cells (Terminally Differentiated CD4⁺CD8⁺ T cell Absolute Count) (IVW: OR = 0.947, 95% CI: 0.915~0.981, $P < 0.05$), proportion of terminally differentiated CD4⁺CD8⁺ T cells (Terminally Differentiated CD4⁺CD8⁺ T cell % T cell) (IVW: OR = 0.950, 95% CI: 0.919~0.982, $P < 0.05$), absolute count of CD28⁺CD127⁺CD25⁺ CD8⁺ T cells (IVW: OR = 0.798, 95% CI: 0.664~0.958, $P < 0.05$), and absolute count of CD28⁺CD25⁺ CD8⁺ T cells (IVW: OR = 0.840, 95% CI: 0.737~0.958, $P < 0.05$) were causally associated with a reduced risk of CD. **Conclusion:** This study identified eight circulating immune T-cell phenotypes associated with CD. Further studies are warranted to validate these findings and explore novel therapeutic avenues.

Keywords

Crohn's Disease, Immune T Cells, Mendelian Randomization

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种胃肠道慢性炎症性疾病,发病因素可能是由遗传易感性、环境因素和肠道微生物群改变三者之间的相互作用引起的,从而导致先天性和适应性免疫反应失调。CD 的炎症可累及整个肠道,回肠远端是最常见的受累部位。在病程中反复经历发作期和缓解期。其典型的临床表现是患者出现腹痛、慢性腹泻、体重减轻及乏力[1] [2]。

克罗恩病的发病机制目前尚不是十分明确。在 CD 患者的肠粘膜中,总是发现免疫系统的各种成分失调,最明显的变化是 T 细胞过度活跃,其中细胞因子 IL-12 和 IFN- γ 的产生促进 TH1 淋巴细胞的产生。此外, TNF- α 的产生也被证明可以增加 CD4⁺ FoxP3⁺ TREG 细胞的数量,特别是在受 CD 影响的儿童肠粘膜中[3]。此外 IL-34 也在 CD 的发生过程中起重要作用, IL34 的表达在活动性炎症区域更为明显,其通过 ERK 介导的机制诱导 TNF- α 和 IL-6 的表达[4]。相反, IL-25 与 IBD 患者的炎症状态呈负相关,与健康受试者相比, CD 患者的 IL-25 减少,与同一受试者的周围邻近正常组织相比,结肠受累区域的 IL-25 也减少[5] [6]。克罗恩病的治疗主要包括氨基水杨酸类药物、糖皮质激素类药物、免疫抑制剂、生物制剂等,生物制剂是通过现代生物技术制备的具有明确靶向性的单克隆抗体或抗体融合蛋白类生物大分子药物,能精准地作用于 CD 炎症反应中的特定靶点,在 CD 的治疗中占据着极其重要的地位[7] [8],而通过对免疫性细胞与 CD 之间的关联性研究可能为 CD 的治疗提供新的方向。

孟德尔随机化是一种利用与暴露因素强相关的遗传变异作为工具变量,来推断该暴露因素与健康结局之间因果关系的流行病学方法。相比于随机对照试验,它的主要优势在于成本低、周期短,可利用现有遗传数据开展,同时能有效规避混杂因素的干扰和反向因果关系,从而提供更可靠的因果推断证据。本研究通过两样本孟德尔随机化分析探究循环免疫 T 细胞与克罗恩病之间的关系。

2. 资料与方法

2.1. 研究设计与数据来源

本研究通过两样本 MR 分析探究 246 种 T 细胞表型与 CD 之间的因果关系, T 细胞性状的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量, CD 为结局变量。MR 随机化分析须满足 3 个核心假设。① 基因工具必须与暴露变量相关(即相关性);② 基因变异必须与暴露-结果关联的先决因素无关(即可交换性);③ 基因变异只能通过暴露因素对结局产生作用[9]。T 细胞表型的数据来源于 IEU OPEN GWAS。该研究由来自意大利撒丁岛中部东海岸的 3757 名普通人群的 GWAS 数据组成。这些 T 细胞特征包括 T 细胞的各种亚型(双阴性、双阳性、CD4⁺、CD8⁺)、调节性 T (Treg)、成熟阶段(中枢记忆/效应记忆/终末分化)以及不同 T 细胞上的细胞标记表达水平。CD 数据来源于 IEU OPEN GWAS 数据库,数据标识号为 finn-b-K11_KELACROHN,数据集年份为 2021 年。其包含 940 名欧洲血统病例其 SNP 总数量为 16,380,466 个。

2.2. 研究方法

2.2.1. 工具变量筛选

该研究利用 R 软件(版本为 4.5.1)从暴露结果中筛选出工具变量,为了确保工具变量的有效性和可靠性,我们对不同 T 细胞表型的遗传工具进行了严格筛选。首先,从暴露 GWAS 中选取与 T 细胞表型 SNP 作为候选工具变量。以 1×10^{-5} 为显著性阈值。其次,为避免连锁不平衡对因果效应估计的干扰,设置参数 $r^2 < 0.01$ 、遗传距离为 10,000 kb。随后,从克罗恩病的结局 GWAS 中提取上述 SNP 的效应信息,若某

SNP 在结局数据中缺失, 则寻找与其高度连锁平衡($r^2 \geq 0.8$)的替代 SNP。同时, 剔除效应等位基因方向无法判定的模糊 SNP 以及具有回文结构的 SNP, 以保证暴露与结局数据间的等位基因方向一致。此外, 我们利用 F 统计量评估各工具变量的强度, 剔除 $F < 10$ 的弱工具, F 统计量计算公式为: $F = R^2 (n - k - 1) / k (1 - R^2)$ 。通过上述筛选, 最终获得一组强效、独立且可靠的 SNP 作为工具变量, 用于分析不同 T 细胞表型对克罗恩病的潜在因果效应[10]。

2.2.2. 孟德尔随机化分析

本研究通过 R 软件中特定的 R 包进行孟德尔随机化分析, 其中包含了逆方差加权法(IVW)、加权中位数(WM)、简单模式法(simple mode)、加权模式法(weighted mode)及 MR-Egger 回归的方法进行分析[11], 由于 IVW 方法的稳健性较高, 该实验数据结果以 IVW 方法作为主要的参考目标。为避免水平多效性及异质性的影响, 本研究采用 MR-Egger 截距分析及 MR-PRESSO 方法进行多效性检验, 采用 Cochra’s Q 检验来排查异质性。本研究还进行了留一法分析, 来评估单个 SNP 对总体效应的影响并排除离群值[12]。

3. 结果

3.1. MR 分析结果

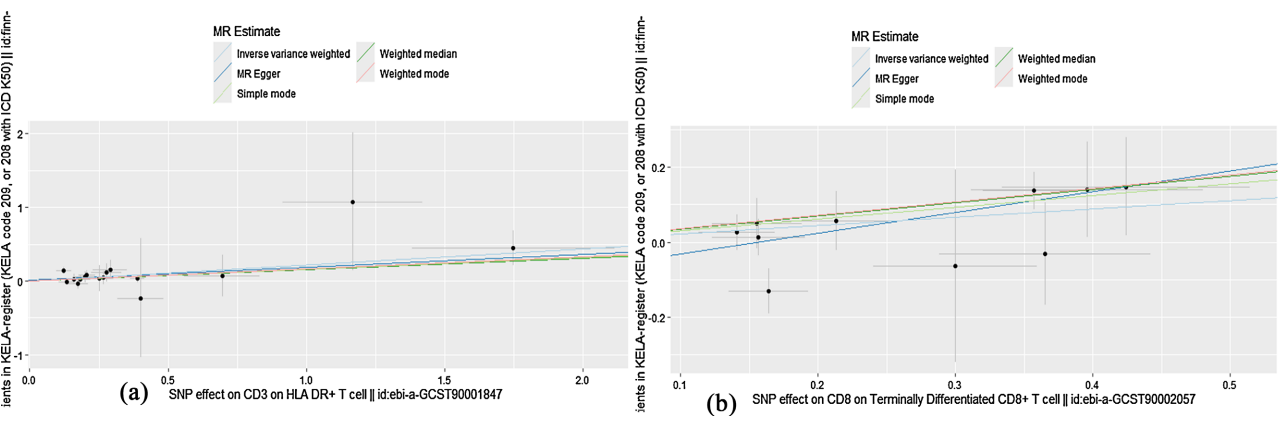
通过对 246 种不同 T 细胞表型的筛选评估, 最后筛选出 8 种不同 T 细胞免疫表型与 CD 间存在关联(见表 1), 其中 CD45RA⁺ CD8⁺ T cell Absolute Count [OR = 1.032; 95% CI (1.001~1.603); P < 0.05]、Effector Memory CD4-CD8-T cell %CD4-CD8-T cell [OR = 1.054; 95% CI (1.019~1.090); P < 0.05]、CD3 on HLA DR⁺ T cell [OR = 1.243; 95% CI (1.083~1.427); P < 0.05]、CD8 on Terminally Differentiated CD8⁺ T cell [OR = 1.249; 95% CI (1.029~1.516); P < 0.05]呈正向关联(见图 1), Terminally Differentiated CD4-CD8-T cell Absolute Count [OR = 0.947; 95% CI (0.915~0.981); P < 0.05]、Terminally Differentiated CD4-CD8-T cell %T cell [OR = 0.950; 95% CI (0.919~0.982); P < 0.05]、CD28-CD127-CD25⁺⁺ CD8⁺ T cell Absolute Count [OR = 0.798; 95% CI (0.664~0.958); P < 0.05]、CD28-CD25⁺⁺ CD8⁺ T cell Absolute Count [OR = 0.840; 95% CI (0.737~0.958); P < 0.05]呈负向关联(见图 2)。

Table 1. Causal relationship between T cells and Crohn’s disease
表 1. T 细胞与 CD 之间的因果关系

T 细胞表型	SNP 数量	方法	OR 值	P 值	Cochran’s Q P 值	MR-Egger intercept P 值
CD45RA ⁺ CD8 ⁺ T cell Absolute Count	15	MR Egger	1.032	0.069	0.770	0.937
		Weighted median	1.037	0.066		
		Inverse variance weighted	1.032	0.038		
		Simple mode	1.121	0.146		
		Weighted mode	1.031	0.016		
Effector Memory CD4-CD8- T cell %CD4-CD8- T cell	20	MR Egger	1.053	0.010	0.495	0.887
		Weighted median	1.054	0.031		
		Inverse variance weighted	1.054	0.002		
		Simple mode	1.093	0.449		
		Weighted mode	1.054	0.027		

续表

CD3 on HLA DR ⁺ T cell	16	MR Egger	1.192	0.170	0.735	0.679
		Weighted median	1.168	0.100		
		Inverse variance weighted	1.243	0.002		
		Simple mode	1.173	0.282		
		Weighted mode	1.179	0.130		
CD8 on Terminally Differentiated CD8 ⁺ T cell	10	MR Egger	1.738	0.040	0.313	0.149
		Weighted median	1.423	0.003		
		Inverse variance weighted	1.248	0.024		
		Simple mode	1.367	0.116		
		Weighted mode	1.429	0.018		
Terminally Differentiated CD4- CD8-T cell Absolute Count	11	MR Egger	0.946	0.014	0.770	0.792
		Weighted median	0.947	0.016		
		Inverse variance weighted	0.947	0.002		
		Simple mode	0.951	0.746		
		Weighted mode	0.947	0.026		
Terminally Differentiated CD4- CD8-T cell %T cell	17	MR Egger	0.949	0.010	0.898	0.949
		Weighted median	0.950	0.039		
		Inverse variance weighted	0.949	0.002		
		Simple mode	1.011	0.926		
		Weighted mode	0.948	0.018		
CD28- CD127-CD25 ⁺⁺ CD8 ⁺ T cell Absolute Count	12	MR Egger	0.944	0.803	0.875	0.420
		Weighted median	0.840	0.187		
		Inverse variance weighted	0.797	0.015		
		Simple mode	0.843	0.411		
		Weighted mode	0.861	0.353		
CD28- CD25 ⁺⁺ CD8 ⁺ T cell Absolute Count	14	MR Egger	0.820	0.068	0.464	0.741
		Weighted median	0.844	0.076		
		Inverse variance weighted	0.840	0.009		
		Simple mode	0.848	0.340		
		Weighted mode	0.860	0.203		



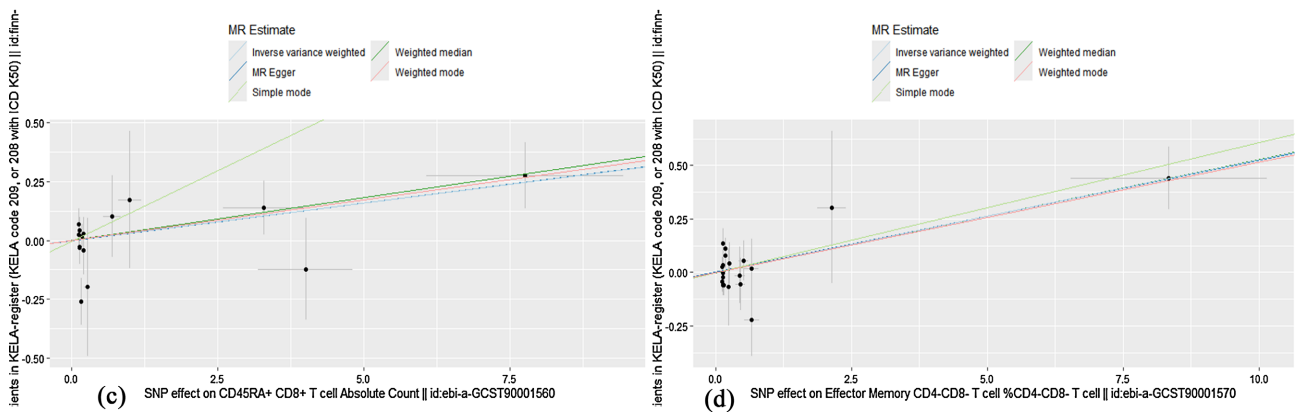
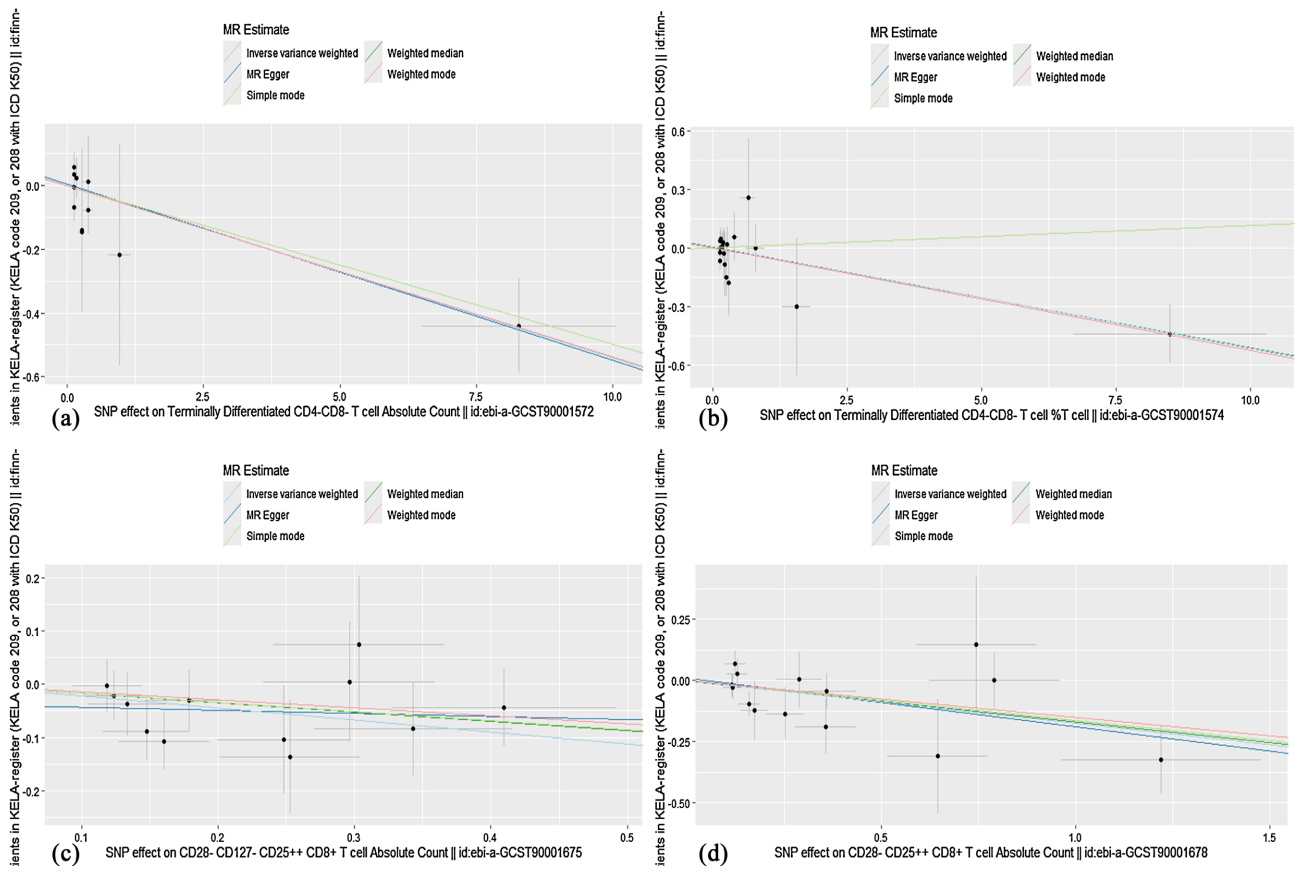


Figure 1. Scatter plot of the positive causal associations between T-cell traits and Crohn's disease

图 1. 散点图展示 T 细胞中与 CD 呈现正相关



注：图 1 及图 2 中每个数据点代表一个独立的遗传变异(SNP)，横坐标为其与暴露(T 细胞表型)的关联效应，纵坐标为其与结局(克罗恩病)的关联效应。回归线的斜率直观地表现了孟德尔随机化方法估计的因果效应大小。

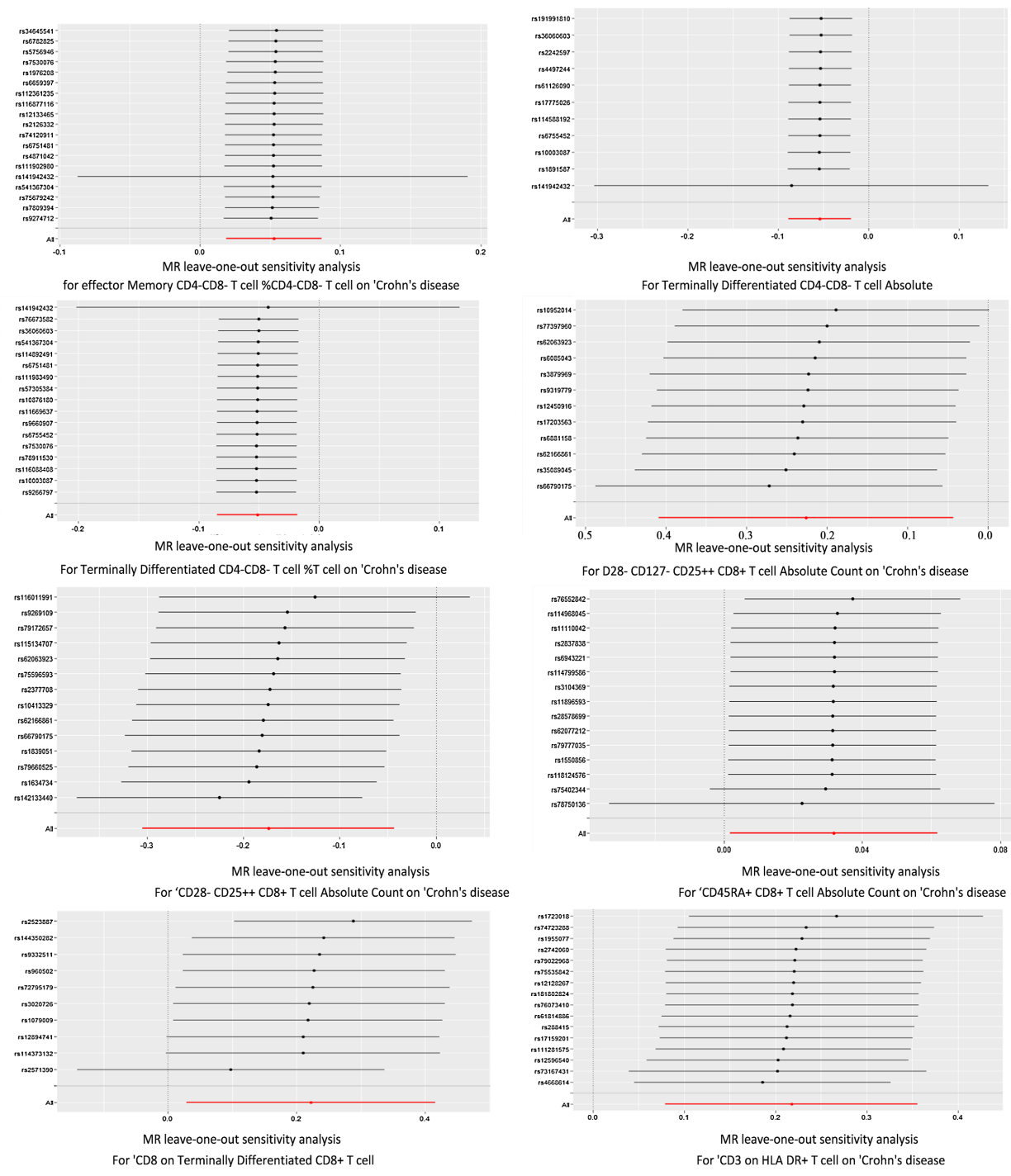
Figure 2. Scatter plot showing negative associations between T cells and Crohn's disease

图 2. 散点图展示 T 细胞中与 CD 呈现负相关

3.2. 敏感性分析

通过对以上 8 种 T 细胞表型进行水平多效性及异质性分析，得出结果(表 1 所示)其 Cochran's Q 的 P 值及 MR-Egger intercept 的 P 值均大于 0.05 表明未有显著水平多效性及异质性。运用留一法依次剔除一

个 SNP，计算其余 SNP 的合并因果效应，以评估结果的稳健性和潜在异常点的影响，其结果并未发生改变，提示研究结果具有稳固性和可靠性(见图 3)。



注：图中每个条目代表依次剔除一个工具 SNP 后，由剩余 SNP 重新计算得到的孟德尔随机化合并效应，标注“AII”的条目为纳入全部 SNP 时的总效应估计；横坐标为因果效应的估计值。若剔除任意单个 SNP 后，各次效应的方向、大小与总效应均无明显偏离，说明研究结果不受单个遗传变异的过度驱动，因果关联的结论稳定可靠。

Figure 3. Leave-one-out sensitivity analysis for the association between T cells and Crohn's disease
图 3. 留一法敏感性分析 T 细胞与 CD 之间的关系

4. 讨论

T 细胞根据分类方式的不同可差分成许多亚群, 主要包括 $\alpha\beta$ T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、 $CD4^+$ T 细胞(辅助 T 细胞)、 $CD8^+$ T 细胞(杀伤 T 细胞)、双阴性 T 细胞等。一项研究通过对 CD 患者和对照组的肠道组织样本进行单细胞 RNA 测序、流式细胞术和质谱流式技术分析, 系统揭示了肠道上皮内淋巴细胞(IEL)和固有层细胞(LP)的异质性及其在疾病状态下的变化, 其结果显示, IEL 中 TH17 增加、Treg/TFH 减少、 $CD8^+$ 和 $\gamma\delta$ T 细胞减少; LP 中 $CD8^+$ T 细胞和 TH17 增加, Treg/TFH 减少; 并发现一群独特的 $NKp30^+ \gamma\delta$ T 细胞, 可能通过 IL-26 发挥保护作用[13]。本 MR 分析中, $CD45RA^+ CD8^+$ T cell Absolute Count、 $CD8$ on Terminally Differentiated $CD8^+$ T cell 都属于 $CD8^+$ T 的不同亚型。其都表现出与 CD 之间存在正相关, 而一项研究通过单细胞多组学技术揭示了 $CD8^+$ T 细胞在克罗恩病中与先天免疫细胞的异常通讯网络, 识别出 IL-1 β 、IL-18、GZMB、ALCAM-CD6 等关键信号通路, 提示这些细胞间交互可能是驱动肠道炎症的重要机制[14]。Effector Memory $CD4$ - $CD8$ - T cell % $CD4$ - $CD8$ -T cell 在本研究中同样起正向作用, Effector Memory $CD4$ - $CD8$ -T cell % $CD4$ - $CD8$ -T cell 属于双阴性 T 细胞, 双阴性(DN)T 细胞是成熟外周 T 细胞的一个小亚群[15]。DN T 细胞的起源和功能尚不清楚, 对其讨论也存在争议。虽然 DN T 细胞在健康人中类似于一个罕见的异质性 T 细胞亚群, 但在一些炎症情况下, $TCR\alpha\beta^+$ DN T 细胞的数量会增加, 它们也会表现出不同的效应表型并浸润炎症组织。因此, DN T 细胞可能参与了系统性红斑狼疮、斯约格伦综合征和银屑病等自身免疫/炎症性疾病的全身炎症和组织损伤[16]。而 $CD3$ on $HLA\ DR^+$ T cell 属于活化 T 细胞, $CD3$ 是 TCR 复合物的一部分。该指标上调意味着 T 细胞整体处于高度活化状态, 更易对肠道抗原产生过激反应。外周血活化的 $CD3$ on $HLA\ DR^+$ T 细胞可作为新型生物标志物的预测价值[17]。最新一项研究发现了一种 $CD4^+$ 组织驻留记忆 T 细胞(T_{rm})亚群, 这种亚群在 CD 中增多, 显示出独特的炎症特性。在发炎的肠道粘膜中观察到了功能和转录上不同的 $CD4^+$ T_{rm} 亚群, 其中一个 CD 特异性 $CD4^+$ T_{rm} 亚群表达 $CD161$ 和 $CCR5$ 以及 $CD103$ 显示了以前未被识别的先天和多效性特征[18]。

而调节性 T 细胞(Treg), 主要在 CD 中体现出保护效应, Treg 是 $CD4^+$ T 细胞亚群, Treg 通过多种机制维持肠道免疫稳态: ① 抑制性细胞因子: IL-10、TGF- β 、IL-35; ② 代谢干扰: 高表达 $CD25$ 竞争性消耗 IL-2, 抑制效应 T 细胞增殖; ③ 共表达 $CD39/CD73$: 将 ATP 转化为腺苷, 抑制 T 细胞功能; ④ 抑制 DC 功能: 通过 CTLA-4 捕获 $CD80/CD86$, ⑤ 抑制共刺激信号; 细胞毒性: 通过颗粒酶 B、TRAIL 等诱导效应 T 细胞凋亡; ⑥ 组织修复: 产生双调蛋白, 促进肠黏膜修复[19]。而本研究中 $CD28$ - $CD127$ - $CD25^{++} CD8^+$ T cell Absolute Count、 $CD28$ - $CD25^{++} CD8^+$ T cell Absolute Count 为 $CD8^+$ T 却显示出保护效应($CD28$ - $CD25^{++} CD8^+$ T cell Absolute Count 是一个更宽泛的计数, 衡量的是所有不表达 $CD28$ 、但高表达 $CD25$ 的 $CD8^+$ T 细胞。 $CD28$ - $CD127$ - $CD25^{++} CD8^+$ T cell Absolute Count 则是一个更精确的计数, 它在前者的基础上, 额外要求这些细胞也不表达 $CD127$, 从而衡量一个更特定的亚群)。可能传统 Treg 主要指 $CD4^+Foxp3^+$ T 细胞, 但近年的研究已明确 $CD8^+$ T 细胞中也存在多种具有免疫抑制功能的亚群[20]。这类调节细胞包括 $CD8^{(+)}CD28^{(-)}$ 、 $CD8^{(+)}CD103^{(+)}$ 、 $CD8^{(+)}FoxP3^{(+)}$ 和 $CD8^{(+)}CD122^{(+)}$ 亚群[21]。这些调节细胞的作用机制尚不完全清楚; 不过, 在各种模型中, 白细胞介素(IL)-4、IL-10 和转化生长因子 β (TGF- β)等免疫抑制细胞因子的分泌以及通过 Fas L/Fas 和穿孔素/酶 B 途径直接杀死靶细胞的作用已得到证实[22] [23]。研究中的保护性 Terminally Differentiated $CD4$ - $CD8$ -T cell Absolute Count、Terminally Differentiated $CD4$ - $CD8$ -T cell %T cell 同样属于双阴性 T 细胞这表明双阴性 T 细胞内部的功能异质性——既有致病性亚群, 也有保护性亚群。

本研究仍存在一定的局限性, 需要在后续研究中加以改进。第一, 所有免疫细胞表型的遗传数据均来自欧洲人群, 但由于遗传特征在不同种族之间存在差异, 当前结论能否直接适用于其他人群尚不确定。

目前也缺乏证据支持其他种族中存在相同的免疫遗传变异及其对 CD 的影响模式。因此,未来有必要在更多样化的种族群体中开展验证研究,以提升结果的外部有效性。第二,本研究仅涉及外周血中的免疫细胞特征,无法直接反映 CD 患者肠道局部的免疫细胞状态,这在一定程度上限制了对疾病局部免疫机制的深入理解。

参考文献

- [1] Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. and Peyrin-Biroulet, L. (2017) Crohn's Disease. *The Lancet*, **389**, 1741-1755. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31711-1)
- [2] Petagna, L., Antonelli, A., Ganini, C., Bellato, V., Campanelli, M., Divizia, A., *et al.* (2020) Pathophysiology of Crohn's Disease Inflammation and Recurrence. *Biology Direct*, **15**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s13062-020-00280-5>
- [3] de Souza, H.S.P. and Fiocchi, C. (2016) Immunopathogenesis of IBD: Current State of the Art. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 13-27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
- [4] Franzè, E., Dinallo, V., Rizzo, A., Di Giovangiulio, M., Bevivino, G., Stolfi, C., *et al.* (2018) Interleukin-34 Sustains Pro-Tumorigenic Signals in Colon Cancer Tissue. *Oncotarget*, **9**, 3432-3445. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23289>
- [5] Neurath, M.F. (2019) Targeting Immune Cell Circuits and Trafficking in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Immunology*, **20**, 970-979. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0415-0>
- [6] Fina, D., Franzè, E., Rovedatti, L., Corazza, G.R., Biancone, L., Sileri, P.P., *et al.* (2011) Interleukin-25 Production Is Differently Regulated by TNF-A and TGF-B1 in the Human Gut. *Mucosal Immunology*, **4**, 239-244. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.68>
- [7] 郁文刘, 李芸. 治疗克罗恩病的药物研究新进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(10): 1270-4.
- [8] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心, 陈旻湖, 等. 中国克罗恩病诊治指南(2023 年·广州) [J]. 胃肠病学, 2024, 29(4): 200-235.
- [9] Ference, B.A., Holmes, M.V. and Smith, G.D. (2021) Using Mendelian Randomization to Improve the Design of Randomized Trials. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **11**, a040980. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040980>
- [10] Li, P., Wang, H., Guo, L., Gou, X., Chen, G., Lin, D., *et al.* (2022) Association between Gut Microbiota and Preeclampsia-Eclampsia: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 443. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02657-x>
- [11] Bowden, J., Del Greco M, F., Minelli, C., Zhao, Q., Lawlor, D.A., Sheehan, N.A., *et al.* (2019) Improving the Accuracy of Two-Sample Summary-Data Mendelian Randomization: Moving Beyond the NOME Assumption. *International Journal of Epidemiology*, **48**, 728-742. <https://doi.org/10.1093/ije/dvy258>
- [12] Verbanck, M., Chen, C., Neale, B. and Do, R. (2018) Detection of Widespread Horizontal Pleiotropy in Causal Relationships Inferred from Mendelian Randomization between Complex Traits and Diseases. *Nature Genetics*, **50**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>
- [13] Jaeger, N., Gamini, R., Cella, M., Schettini, J.L., Bugatti, M., Zhao, S., *et al.* (2021) Single-Cell Analyses of Crohn's Disease Tissues Reveal Intestinal Intraepithelial T Cells Heterogeneity and Altered Subset Distributions. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1921. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22164-6>
- [14] Duong, H.G., Choi, E.J., Hsu, P., Chiang, N.R., Patel, S.A., Olvera, J.G., *et al.* (2023) Identification of CD8+ T-Cell-Immune Cell Communications in Ileal Crohn's Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **14**, e00576. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000576>
- [15] D'Acquisto, F. and Crompton, T. (2011) CD3⁺CD4⁺CD8⁻ (Double Negative) T Cells: Saviours or Villains of the Immune Response? *Biochemical Pharmacology*, **82**, 333-340. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.05.019>
- [16] Brandt, D. and Hedrich, C.M. (2018) TCRαβ⁺CD3⁺CD4⁺CD8⁻ (Double Negative) T Cells in Autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, **17**, 422-430. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.02.001>
- [17] Koeck, S., Hetzenauer, G., Peschel-Schaar, I., Wolf, D., Steiner, N. and Nachbaur, D. (2025) Decreased HLA-DR⁺CD3⁺ T Cells Three Months after Allogeneic Stem Cell Transplantation Predict Severe Chronic GVHD and Transplant-Related Mortality. *Journal of Leukocyte Biology*, **117**, qiaf106. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiaf106>
- [18] Yokoi, T., Murakami, M., Kihara, T., Seno, S., Arase, M., Wing, J.B., *et al.* (2023) Identification of a Unique Subset of Tissue-Resident Memory CD4⁺ T Cells in Crohn's Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **120**, e2204269120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2204269120>
- [19] Clough, J.N., Omer, O.S., Tasker, S., Lord, G.M. and Irving, P.M. (2020) Regulatory T-Cell Therapy in Crohn's Disease:

-
- Challenges and Advances. *Gut*, **69**, 942-952. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319850>
- [20] Luo, S., Larson, J.H., Blazar, B.R., Abdi, R. and Bromberg, J.S. (2025) Foxp3⁺CD8⁺ Regulatory T Cells: Bona Fide Tregs with Cytotoxic Function. *Trends in Immunology*, **46**, 324-337. <https://doi.org/10.1016/j.it.2025.02.010>
- [21] Shi, Z., Rifa'i, M., Lee, Y.H., Shiku, H., Isobe, K. and Suzuki, H. (2008) Importance of CD80/CD86-CD28 Interactions in the Recognition of Target Cells by CD8⁺CD122⁺ Regulatory T Cells. *Immunology*, **124**, 121-128. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02747.x>
- [22] Dai, Z., Li, X., Su, J., Xie, Q. and Xu, Y. (2014) Role of CD8⁺ Regulatory T Cells in Organ Transplantation. *Burns & Trauma*, **2**, 18-23. <https://doi.org/10.4103/2321-3868.126086>
- [23] Molloy, M.J., Zhang, W. and Usherwood, E.J. (2011) Suppressive CD8⁺ T Cells Arise in the Absence of CD4 Help and Compromise Control of Persistent Virus. *The Journal of Immunology*, **186**, 6218-6226. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003812>