

[10] 侯丹凤,张家红,宋鉴清. APTT 纠正试验结果常用判定方法临界值建立及诊断效能评价[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(6): 497-501.

[11] DEVREESE K M. Interpretation of normal plasma mixing studies in the laboratory diagnosis of lupus anticoagulants[J]. Thromb Res, 2007, 119(3): 369-376.

[12] SRIVASTAVA A, SANTAGOSTINO E, DOUGALL A, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition[J]. Haemophilia, 2020, 26 Suppl 6: 1-158.

[13] 杨仁池. 凝血因子Ⅷ/Ⅸ抑制物诊断与治疗中国指南(2018 年版)解读[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(1): 6-8.

[14] ISLAM M A, ALAM F, SASONGKO T H, et al. Antiphospholipid antibody-mediated thrombotic mechanisms in antiphospholipid syndrome: towards pathophysiology-based treatment[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22: 4451-4469.

[15] FEI Y, TANG N, ZHANG H, et al. Significantly prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time with no bleeding tendency: a patient with lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome positive for immunoglobulin M anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies[J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(4): 507-511.

[16] 寿玮龄. 狼疮抗凝物测定方法的优化选择及生物变异度研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.

[17] FAVALORO E. Mixing studies for lupus anticoagulant: mostly yes, sometimes no[J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 58(4): 487-491.

[18] 国家风湿病数据中心, 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会, 国家免疫疾病临床医学研究中心. 抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(7): 496-500.

[19] 中国研究型医院学会血栓与止血专业委员会. 狼疮抗凝物检测与报告规范化共识[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(2): 129-135.

[20] TANG N, CHEN Y, LI D, et al. Determining the cutoff value of the APTT mixing test for factor Ⅷ inhibitor[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(5): e88-e90.

[21] 张丽华, 谢智强, 庄和, 等. 凝血因子Ⅷ抑制物阳性血友病患者 APTT 纠正试验结果分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(6): 1791-1796.

[22] CORMIER M, BATTY P, TARRANT J, et al. Advances in knowledge of inhibitor formation in severe haemophilia A[J]. Br J Haematol, 2020, 189(1): 39-53.

(收稿日期: 2024-05-25 修回日期: 2024-11-20)

• 短篇论著 •

CTLA4 和 GPER1 在炎症性肠病患者中的表达及其与肠道菌群分布变化分析

刘海燕, 胥华猛, 陈 锦, 严 惠, 高玉蓉[△]
广元市第一人民医院检验科, 四川广元 628000

摘要:目的 探讨细胞毒性 T 细胞相关蛋白 4(CTLA4)和 G 蛋白偶联雌激素受体(GPER1)在炎症性肠病(IBD)患者中的表达及其与肠道菌群分布变化。**方法** 选择 2022 年 1 月至 2024 年 6 月该院收治的 102 例 IBD 患者(IBD 组), 同期选择 110 例体检健康受试者作为对照组; 采用酶联免疫吸附试验测定血清 CTLA4 和 GPER1 水平; 采集 IBD 患者新鲜粪便进行病原菌培养和鉴定; 评估 IBD 患者疾病活动期, 并分为活动期($n=72$)和缓解期($n=30$); 采用 Pearson 法分析血清 CTLA4、GPER1 水平和肠道菌群数量的相关性。**结果** 对照组和 IBD 组体重指数、性别、血糖水平、年龄比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 与对照组比较, IBD 组血清 CTLA4、GPER1 水平均降低($P<0.05$); 活动期患者较缓解期患者血清 CTLA4、GPER1 水平以双歧杆菌、乳酸杆菌、真杆菌数量减少, 肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌、消化球菌数量增加($P<0.05$); IBD 患者治疗后较治疗前血清 CTLA4、GPER1 水平及双歧杆菌、乳酸杆菌、真杆菌数量增加, 肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌、消化球菌数量减少($P<0.05$); IBD 患者血清 CTLA4、GPER1 水平与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈正相关($P<0.05$), 与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量呈负相关($P<0.05$)。**结论** IBD 患者血清 CTLA4、GPER1 水平降低, 二者水平与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈正相关, 与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量呈负相关。

关键词: 炎症性肠病; 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4; G 蛋白偶联雌激素受体 1; 肠道菌群

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.07.025

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2025)07-0892-05

文献标志码: A

炎症性肠病(IBD)是各种类型的肠道炎性疾病, 累及回肠、直肠、结肠等, 克罗恩病和溃疡性结肠炎是

IBD 的主要形式, 其典型特征是慢性腹泻(伴或不伴出血)、腹痛和体重减轻。此外, 微生物稳态的失衡也

[△] 通信作者, E-mail: p89ela@163.com。

会导致机会性致病菌在肠道定植和入侵,增加了宿主免疫反应的风险,促进 IBD 的发展。过去十年,基于病史、体格检查、实验室检查和内窥镜检查方法,IBD 的诊断和治疗效果得到明显改善,但还需要探寻新的生物标志物来评估肠道菌群的变化^[1-2]。毒性 T 细胞相关蛋白 4(CTLA4)是一种可溶性融合蛋白,有研究发现,微小 RNA-155(miR-155)可以靶向 CTLA4 在外周血调节性 T 细胞(Treg)和滤泡 Treg 细胞(Tfr)中的表达,直接抑制 Tfr 细胞的产生,促进生发中心 B 细胞活化和自身抗体过度产生,这可能是自身免疫性 IBD 患者严重肠道损伤的原因^[3]。G 蛋白偶联雌激素受体(GPER1)可作为雌激素的新型受体,在 IBD 发病过程中显示出抗炎作用,男性 IBD 患者促炎细胞因子增加的同时 GPER1 水平降低,这可能导致了 IBD 患者的性别差异^[4]。IBD 患者 CTLA4、GPER1 水平与肠道菌群分布变化的关系暂不清楚,二者的变化可能对诊治 IBD 有重大意义,因此,本研究将主要探讨这一问题,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 1 月至 2024 年 6 月本院收治的 102 例 IBD 患者(IBD 组),其中女 47 例,男 55 例,平均年龄(48.48±6.21)岁。纳入标准:(1)符合《炎症性肠病外科治疗专家共识》中 IBD 诊断标准^[5],且经临床表征检查、实验室检查和内窥镜检查确诊;(2)接受肠道菌群检测;(3)18~60 岁,临床资料完整。排除标准:(1)合并严重肝肾功能障碍、免疫系统相关疾病、原发性甲状腺功能亢进;(2)有肠道手术史;(3)近半年内患消化道糜烂、溃疡、感染性胃肠病;(4)30 d 内服用非甾体类抗炎药、他汀类、益生菌制剂、维生素 D 制剂等药物;(5)无法进行全结肠镜检查。同期选择 110 例于本院进行结肠镜检查的体检健康者作为对照组,其中女 50 例,男 60 例,平均年龄(48.67±6.44)岁。纳入标准:(1)经病史询问和体格检查确定无消化道相关疾病、自身免疫病史、恶性肿瘤病史;(2)接受肠道菌群检测;(3)18~60 岁。排除标准同 IBD 组。本研究已获得本院伦理委员会批准,受试者已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 CTLA4、GPER1 水平检测 IBD 患者入院次日、健康者体检当天采集空腹静脉血,离心,收集血清,待测;取 CTLA4、GPER1 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海科艾博生物技术有限公司,货号:CB20320-Hu;上海酶联生物科技有限公司,货号:ml161727)常温放置 20 min;先后取 100 μ L 血清样本加至反应条板中,放置 20 min;洗板,然后依次滴加酶

标抗体、底物显色液、终止反应液,共孵育;采用酶标仪(青岛聚创嘉恒分析仪器,货号:HBS-1096C)于 450 nm 波长处测定样品吸光度,计算血清中 CTLA4、GPER1 水平。

1.2.2 肠道病原菌培养和鉴定 采集患者入院次日新鲜粪便标本 0.5 g,10 倍法稀释,使用接种环取 1~2 环稀释后的标本分区划线接种在 6.5% 高盐琼脂培养基上,细菌培养箱中 35 $^{\circ}$ C 培养 24 h;观察菌落特征,取可疑菌落涂片镜检;将可疑菌落接种于甘露醇发酵管中,细菌培养箱中 35 $^{\circ}$ C 再次培养 24 h;取干净玻片,标记分区,加入无菌生理盐水 2~3 环,取 1 环细菌培养物加入其中一区,滴加 1 滴细菌抗血清,晃动玻片,10 min 后室温下镜检。整个取菌、培养过程保证无菌操作,密切观察菌群长势,使用全自动微生物鉴定药敏分析仪(郑州安图生物工程股份有限公司,型号:AutoMic i600)鉴定菌种,记录双歧杆菌、乳酸杆菌、真杆菌、肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌、消化球菌的菌落数量,以每克粪便中含有菌数的 log CFU/g 表示。

1.2.3 IBD 疾病活动期评估 对 IBD 患者进行疾病活动期评估,根据改良 Mayo 评分系统,评分 ≤ 2 分且每个单项评分均超过 1 分者为缓解期,其余为活动期^[6]。

1.2.4 基本情况收集 收集健康者及 IBD 患者的体重指数(BMI)、性别、血糖水平、年龄等资料。

1.2.5 治疗方法 IBD 患者予以常规治疗,包括维持电解质平衡、抗感染、卧床休息、营养支持(补充钾、蛋白质)等,并口服柳氮磺吡啶片(上海福达制药有限公司,国药准字 H31020840,0.25 克/片(肠溶薄膜衣片),4 片/次,4 次/天,4 周为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程(12 周)。治疗结束后再次检测血清 CTLA4、GPER1 水平,鉴定肠道病原菌。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计和分析数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较使用独立样本 t 检验,患者治疗前后血清 CTLA4、GPER1 水平和肠道菌群数量的比较使用配对样本 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较使用 χ^2 检验;采用 Pearson 法分析 IBD 患者血清 CTLA4、GPER1 水平和肠道菌群数量的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和 IBD 组基本情况及血清 CTLA4、GPER1 水平比较 对照组和 IBD 组 BMI、性别、血糖水平、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与对照组比较,IBD 组血清 CTLA4、GPER1 水平均降

低($P<0.05$)。见表 1。

2.2 缓解期和活动期 IBD 患者血清 CTLA4、GPER1 水平和肠道菌群数量比较 活动期患者较缓解期患者血清 CTLA4、GPER1 水平及双歧杆菌、乳酸杆菌、真杆菌数量减少($P<0.05$),肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌、消化球菌数量增加($P<0.05$)。见表 2。

2.3 IBD 患者治疗前后血清 CTLA4、GPER1 水平和肠道菌群数量比较 IBD 患者治疗后较治疗前血清 CTLA4、GPER1 水平及双歧杆菌、乳酸杆菌、真杆菌数量增加($P<0.05$),肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌、消化球菌数量减少($P<0.05$)。见表 3。

表 1 对照组和 IBD 组基本情况及血清 CTLA4、GPER1 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	对照组($n=110$)	IBD 组($n=102$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	48.67±6.44	48.48±6.21	0.218	0.827
性别			0.008	0.927
男	60(54.55)	55(53.92)		
女	50(45.45)	47(46.08)		
BMI(kg/m ²)	23.12±2.62	23.33±2.58	0.587	0.558
血糖(mmol/L)	5.14±0.66	5.18±0.70	0.428	0.669
CTLA4(pg/mL)	643.20±80.48	314.25±41.56	36.959	<0.001
GPER1(pg/mL)	135.52±22.27	73.91±10.54	25.422	<0.001

表 2 缓解期和活动期 IBD 患者血清 CTLA4、GPER1 水平和肠道菌群数量比较($\bar{x}\pm s$)

项目	缓解期($n=30$)	活动期($n=72$)	t/χ^2	P
CTLA4(pg/mL)	348.67±46.44	299.91±36.21	5.688	<0.001
GPER1(pg/mL)	94.09±14.69	65.50±9.63	11.610	<0.001
肠球菌(log CFU/g)	5.12±0.82	5.51±0.91	2.028	0.045
肠杆菌(log CFU/g)	7.22±0.84	7.96±0.95	3.704	<0.001
酵母菌(log CFU/g)	1.86±0.25	3.18±0.42	16.043	<0.001
双歧杆菌(log CFU/g)	7.50±0.93	6.59±0.83	4.868	<0.001
拟杆菌(log CFU/g)	4.45±0.72	5.10±0.73	4.114	<0.001
乳酸杆菌(log CFU/g)	7.58±0.97	5.61±0.86	10.148	<0.001
真杆菌(log CFU/g)	2.72±0.35	1.74±0.26	15.605	<0.001
消化球菌(log CFU/g)	6.72±1.05	7.74±1.26	3.902	<0.001

表 3 IBD 患者治疗前后血清 CTLA4、GPER1 水平和肠道菌群数量比较($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗前($n=102$)	治疗后($n=102$)	t	P
CTLA4(pg/mL)	314.25±41.56	505.01±70.91	53.241	<0.01
GPER1(pg/mL)	73.91±10.54	117.35±16.90	51.240	<0.01
肠球菌(log CFU/g)	5.40±0.90	4.19±0.64	26.970	<0.01
肠杆菌(log CFU/g)	7.74±0.91	7.03±0.80	15.197	<0.01
酵母菌(log CFU/g)	2.79±0.38	1.25±0.20	78.872	<0.01
双歧杆菌(log CFU/g)	6.86±0.90	9.17±1.14	40.360	<0.01
拟杆菌(log CFU/g)	4.91±0.72	3.63±0.67	33.978	<0.01
乳酸杆菌(log CFU/g)	6.19±0.91	8.28±1.08	38.104	<0.01
真杆菌(log CFU/g)	2.03±0.29	3.33±0.44	59.155	<0.01
消化球菌(log CFU/g)	7.44±1.12	5.87±0.97	27.417	<0.01

2.4 IBD 患者血清 CTLA4、GPER1 水平和肠道菌群数量的相关性 IBD 患者血清 CTLA4、GPER1 水

平与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈正相关($P<0.05$),与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 IBD 患者血清 CTLA4、GPER1 水平和肠道菌群数量的相关性

项目	CTLA4		GPER1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
肠球菌	-0.442	<0.001	-0.441	<0.001
肠杆菌	-0.520	<0.001	-0.565	<0.001
酵母菌	-0.511	<0.001	-0.610	<0.001
双歧杆菌	0.386	<0.001	0.431	<0.001
拟杆菌	-0.454	<0.001	-0.440	<0.001
乳酸杆菌	0.511	<0.001	0.463	<0.001
真杆菌	0.157	>0.05	0.218	>0.05
消化球菌	-0.142	>0.05	-0.103	>0.05

3 讨 论

多种微生物在肠道健康中发挥作用,其中包括细菌、真菌和病毒,它们以动态平衡的方式存在,以维持黏膜的内稳态。引起 IBD 首次炎症发作和复发的具体因素仍然未知,但已有研究证实,IBD 遗传易感性人群中,炎症反应可能是由针对肠道微生物抗原的免疫反应引起的,几种 IBD 相关易感基因与宿主对肠道细菌的反应相关,这表明肠道菌群也参与了 IBD 的发病机制^[7]。在 IBD 肠道细菌中,随着菌群多样性的降低,抗炎细菌(厚壁菌门)减少,促炎细菌(变形菌门)增加,这些因素可能导致肠道慢性炎症^[8]。肠道微生物群的扰动会破坏黏膜稳态,并与 IBD 的发生密切相关,预防或纠正微生物群失衡可能成为 IBD 新的预防或治疗策略^[9]。

CTLA4 是一种属于 CD28 免疫球蛋白亚家族的抑制性受体,主要由 T 细胞表达。CTLA4 的配体 CD80 和 CD86 通常存在于抗原呈递细胞表面,相互结合后产生共刺激或共抑制反应,因此,CTLA4 是 T 细胞稳态和自我耐受的重要调节因子,并作为一个关键的免疫检查点,在自身免疫和癌症领域作为治疗靶点取得了显著的研究进展^[10]。溃疡性结肠炎(UC)患者(静止和活动期)结肠黏膜中 CTLA4 mRNA 水平低于对照者,CTLA4 基因表达与 IBD 患者的临床病程和组织学活性相关,可能参与 UC 的发病机制^[11]。CTLA4 单倍体功能不全在极早发性炎症性肠病(VEO-IBD)患者中表现为广泛的肠病,TRAN 等^[12]提倡对 VEO-IBD 进行早期和常规的遗传检查,针对传统治疗方式没有反应的患者,使用 Abatacept(一种 CTLA4 激动剂)进行靶向治疗可能会收到较好收益。

本研究也发现,IBD 患者血清 CTLA4 水平下降,活动期 IBD 患者较缓解期患者血清 CTLA4 水平更低,推测下调的 CTLA4 表达可能通过与配体结合干扰 T 细胞稳态,放大炎症反应和炎症损伤,加重病情。另有研究提出,白细胞介素(IL)-23 是慢性炎症性疾病的主要介质和治疗靶点,在肠道内稳态或急性感染后也能发挥组织保护作用。肠道微生物和 IL-23 可以激活第 3 组先天淋巴样细胞(ILC3s)中 CTLA4,响应肠道炎症并与 IBD 的免疫调节相关,CTLA4 表达的抑制是淋巴细胞破坏和慢性炎症的重要检查点^[13]。本研究中,活动期 IBD 患者较缓解期患者菌群分布存在明显变化,以乳酸杆菌、双歧杆菌为代表的有益菌数量减少,以肠球菌、肠杆菌等为代表的机会致病菌数量增加,且患者血清 CTLA4 水平与有益菌数量呈正相关,与机会致病菌数量呈负相关,这些变化在患者治疗后会得到改善,推测低表达的 CTLA4 破坏免疫屏障,增加炎症反应程度,致使大量病原菌侵入肠道,诱发更严重的感染。

GPER 是一种从核雌激素受体(ER)阳性 MCF-7 细胞系克隆出来的跨膜受体,负责启动许多涉及次级信使的快速非基因组雌激素,最终导致次级基因表达变化。GPER 的活性不仅受 17β-雌二醇刺激,还受多种外来和植物雌激素(例如双酚和染料木黄酮)、临床相关的抗激素治疗剂(例如他莫昔芬和氟维司群)和合成的 GPER 选择性配体(例如 G-1、G15 和 G36)刺激,与生理学的许多方面有关^[14]。有研究揭示了 GPER 参与维持正常免疫系统、异常免疫疾病和炎症病变的过程,为改善免疫相关疾病和肿瘤免疫治疗提供了理论依据和潜在的临床靶点^[15]。小鼠模型实验结果显示,GPER 激活通过保护隐窝细胞来阻止葡聚糖硫酸钠诱导的急性结肠炎,表明其抑制隐窝细胞凋亡,保护隐窝细胞增殖,从而保护肠黏膜屏障,这种保护作用是通过抑制内质网应激实现的,GPER 有望成为结肠炎新的治疗靶点^[16]。葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导小鼠结肠炎模型经治疗后,结肠区域炎症减轻,下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)的神经元激活增加,约 80% 的活化 PVN 神经元也表达了新型雌激素 GPER1 受体,而 GPER1 敲除小鼠和局部 PVN GPER1 敲除小鼠结肠炎明显恶化,这些结果表明 PVN GPER1 阳性神经元在 DSS 诱导的结肠炎早期可能具有保护功能,这可能是中枢神经系统试图抑制肠道炎症以实现自我保护的机制^[17]。此外,GPER1 对炎症发挥负性调节效应并且参与了 IBD 的发病过程中,miR-155 可能通过 GPER1 调控肠道炎症^[18-19]。本研究也发现,IBD 患者血清 GPER1 水平降低,GPER1 水平与患者

肠道菌群分布有关,经治疗后菌群分布失调和 GPER1 表达下调情况得到改善,说明 GPER1 低表达不利于正常免疫系统稳态的维持,CTLA4 和 GPER1 表达的下调可能发挥协同作用,放大炎症反应,可能引起有益菌的丧失和机会致病菌的增加,从而可能影响 IBD 的进展。

综上所述,IBD 患者血清 CTLA4、GPER1 水平均降低,二者水平与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈正相关,与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量呈负相关。然而,使用抗菌制剂或 CTLA4、GPER1 靶向剂联合干预,可能更具临床价值,后续会增加此部分内容的探讨。

参考文献

[1] BRUNER L P, WHITE A M, PROKSELL S. Inflammatory bowel disease[J]. *Prim Care*, 2023, 50(3): 411-427.

[2] QIU P, ISHIMOTO T, FU L, et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 733992.

[3] CHAO G, LI X, JI Y, et al. miR-155 controls follicular Treg cell-mediated humoral autoimmune intestinal injury by inhibiting CTLA-4 expression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71: 267-276.

[4] SHAO X, LI J, XU F, et al. miR-155-mediated deregulation of GPER1 plays an important role in the gender differences related to inflammatory bowel disease[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2020, 2020: 8811477.

[5] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病外科治疗专家共识[J]. *中华炎性肠病杂志*, 2020, 4(3): 180-199.

[6] 李冬盎, 马晓芬, 曲湑湑, 等. IBD 患病人群肠道菌群分布特征及其与血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(3): 334-338.

[7] QUAGLIO A E V, GRILLO T G, DE OLIVEIRA E C S, et al. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(30): 4053-4060.

[8] NISHIDA A, NISHINO K, SAKAI K, et al. Can control of gut microbiota be a future therapeutic option for inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(23): 3317-3326.

[9] YUE B, YU Z L, LV C, et al. Regulation of the intestinal

microbiota: an emerging therapeutic strategy for inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 30(26): 4378-4393.

[10] VAN COILLIE S, WIERNICKI B, XU J. Molecular and cellular functions of CTLA-4 [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 7-32.

[11] CAMARILLO G F, GOYON E I, ZUÑIGA R B, et al. Gene expression profiling of mediators associated with the inflammatory pathways in the intestinal tissue from patients with ulcerative colitis [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 9238970.

[12] TRAN N N, SETTY M, CHAM E, et al. CTLA-4 haploinsufficiency presenting as extensive enteropathy in a patient with very early onset inflammatory bowel disease [J]. *JPGN Rep*, 2021, 2(3): e099.

[13] CHAO G, LI X, JI Y, et al. miR-155 controls follicular Treg cell-mediated humoral autoimmune intestinal injury by inhibiting CTLA-4 expression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71: 267-276.

[14] AHMED A, JOSEPH A M, ZHOU J, et al. CTLA-4-expressing ILC3s restrain interleukin-23-mediated inflammation [J]. *Nature*, 2024, 8018(630): 976-983.

[15] JACENIK D, BESWICK E J, KRAJEWSKA W M, et al. G protein-coupled estrogen receptor in colon function, immune regulation and carcinogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 30(25): 4092-4104.

[16] DONG H, ZENG X, XU J, et al. Advances in immune regulation of the G protein-coupled estrogen receptor [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 136: 112369.

[17] WANG Q, LI Z, LIU K, et al. Activation of the G protein-coupled estrogen receptor prevented the development of acute colitis by protecting the crypt cell [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 376(2): 281-293.

[18] JIANG T, WANG R, YIN W, et al. Hypothalamic paraventricular nucleus neurons activated by estrogen GPER1 receptors promote anti-inflammation effects in the early stage of colitis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(12): 1216-1222.

[19] 邵小娟. MiR155 通过 GPER1 调控 IBD 性别差异的机制研究[D]. 重庆: 陆军军医大学, 2020.

(收稿日期: 2024-08-25 修回日期: 2024-12-03)