

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.20.012

过敏性鼻炎-哮喘综合征患儿外周血单个核细胞 STAT1、STAT3 的表达水平及其临床意义*

江晓宇,赵晓敏[△],单凯莉,郭翠翠

河北省邯郸市中心医院儿科,河北邯郸 056400

摘要:目的 探讨过敏性鼻炎-哮喘综合征(CARAS)患儿外周血单个核细胞 STAT1、STAT3 的表达水平及其临床意义。方法 选择 2021 年 3 月至 2023 年 3 月邯郸市中心医院收治的 80 例 CARAS 患儿作为 CARAS 组、80 例过敏性鼻炎(AR)患儿作为 AR 组、80 例支气管哮喘(BA)患儿作为 BA 组,另选取同期在邯郸市中心医院体检健康儿童 80 例作为健康对照组。检测并比较 4 组 STAT 1 mRNA、STAT 3 mRNA 表达水平、肺功能相关指标[包括用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量(FEV₁)、最大呼气峰流速(PEF)占预计值百分比(PEF%pred)、FEV₁/FVC]、外周血辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)水平、辅助性 T 淋巴细胞 2(Th2)水平及 Th1/Th2。采用 Pearson 相关分析 CARAS 患儿 STAT 1 mRNA、STAT 3 mRNA 表达水平与肺功能相关指标和 Th1 细胞水平、Th2 细胞水平、Th1/Th2 的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 CARAS 发生的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 STAT 1 mRNA、STAT 3 mRNA 对 CARAS 患儿的诊断价值。结果 CARAS 组、BA 组、AR 组 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平高于健康对照组,且 CARAS 组、BA 组 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平高于 AR 组,CARAS 组 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平高于 BA 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CARAS 组、BA 组、AR 组 Th1 细胞水平及 Th1/Th2 低于健康对照组,Th2 细胞水平高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);CARAS 组、BA 组 Th1 细胞水平及 Th1/Th2 低于 AR 组,Th2 细胞水平高于 AR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);CARAS 组 Th1 细胞水平及 Th1/Th2 低于 BA 组,Th2 细胞水平高于 BA 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CARAS 组、BA 组、AR 组 FEV₁、FEV₁/FVC、PEF%pred 低于健康对照组,且 CARAS 组与 BA 组 FEV₁、FEV₁/FVC、PEF%pred 均低于 AR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,CARAS 患儿 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平与 Th1 细胞水平、Th1/Th2 及 FEV₁、FEV₁/FVC、PEF 均呈负相关($P < 0.05$),与 Th2 细胞水平均呈正相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平升高是 CARAS 发生的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,STAT1 联合 STAT3 诊断儿童 CARAS 的曲线下面积为 0.889,明显高于 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 联单独诊断的 0.756、0.831($P < 0.05$)。结论 CARAS 患儿 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平上调,与外周血 Th1/Th2 免疫失衡及肺功能有关,STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 对 CARAS 发生有一定的诊断价值,且二者联合检测的诊断价值更高,故 STAT1、STAT3 有望成为诊断 CARAS 的潜在靶向分子标志物。

关键词:过敏性鼻炎-哮喘综合征; STAT1; STAT3; Th1/Th2; 肺功能; 诊断价值

中图法分类号:R765.21;R725.6;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)20-2808-06

Expression levels and clinical significance of STAT1 and STAT3 in peripheral blood mononuclear cells of children with allergic rhinitis asthma syndrome*

JIANG Xiaoyu,ZHAO Xiaomin[△],SHAN Kaili,GUO Cuicui

Department of Pediatric, Handan Central Hospital, Handan, Hebei, 056400, China

Abstract: Objective To investigate expressions and clinical significance of STAT1 and STAT3 in peripheral blood mononuclear cells of children with allergic rhinitis asthma syndrome (CARAS). **Methods** A total of 80 children with CARAS who were admitted to Handan Central Hospital were selected from March 2021 to March 2023 were selected as the CARAS group, 80 children with allergic rhinitis (AR) as AR group, and 80 children with bronchial asthma (BA) as BA group, additionally, 80 healthy children who underwent physical examinations in Handan Central Hospital during the same period were selected as the healthy control group. Expression levels of STAT1 mRNA and STAT3 mRNA, pulmonary function indicators [forced vital capacity

* 基金项目:河北省重点研发计划卫生健康创新专项资助项目(21377760D)。
作者简介:江晓宇,女,主治医师,主要从事儿科学方向的研究。 [△] 通信作者,E-mail:hhr84525@163.com。
引用格式:江晓宇,赵晓敏,单凯莉,等.过敏性鼻炎-哮喘综合征患儿外周血单个核细胞 STAT1、STAT3 的表达水平及其临床意义[J]. 检验医学与临床,2025,22(20):2808-2813.

(FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1), peak expiratory flow (PEF) to predicted value ($PEF\%pred$), FEV_1/FVC], level of helper T lymphocyte 1 (Th1) and helper T lymphocyte 2 (Th2) cell in peripheral blood, and Th1/Th2 in the 4 groups were detected and compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the expression levels of STAT1 mRNA, STAT3 mRNA in CARAS children and lung function related indicators as well as Th1, Th2 levels and Th1/Th2. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of CARAS occurrence. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of STAT1 mRNA and STAT3 mRNA for CARAS children. **Results** The expression levels of STAT1 mRNA and STAT3 mRNA in CARAS group, BA group, and AR group were higher than those in the control group, moreover, the expression levels of STAT1 mRNA and STAT3 mRNA in CARAS group and BA group were higher than those in AR group, and the expression levels of STAT1 mRNA and STAT3 mRNA in CARAS group were higher than those in BA group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The level of Th1 and Th1/Th2 in the CARAS group, BA group and AR group were lower than those in the healthy control group, while the Th2 cell level was higher than that in the healthy control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the Th1 cell level and Th1/Th2 in the CARAS group and BA group were lower than those in the AR group, while the Th2 level was higher than that in the RA group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the Th1 cell level and Th1/Th2 in CARAS group were lower than those in the BA group, while the Th2 cell level was higher than that in the BA group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). FEV_1 , FEV_1/FVC and $PEF\%pred$ in the CARAS group, BA group and AR group were lower than those in the healthy control group, moreover, FEV_1 , FEV_1/FVC and $PEF\%pred$ in the CARAS group and BA group were lower than those in AR group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that expression levels of STAT1 mRNA and STAT3 mRNA in CARAS children were negatively correlated with Th1 cell level, Th1/Th2, FEV_1 , FEV_1/FVC and PEF ($P < 0.05$), and positively correlated with Th2 cell level ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated expression levels of STAT1 mRNA and STAT3 mRNA were risk factors for the occurrence of CARAS ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of STAT1 combined with STAT3 in the diagnosis of CARAS in children was 0.889, which was significantly higher than 0.756 and 0.831 of STAT1 mRNA and STAT3 mRNA alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of STAT1 mRNA and STAT3 mRNA in CARAS children are upregulated, which are related to the immune imbalance of Th1/Th2 in peripheral blood and lung function; STAT1 mRNA and STAT3 mRNA have certain diagnostic value for the occurrence of CARAS, and the combined detection of the two has a higher diagnostic value, so STAT1 and STAT3 are expected to become potential targeted molecular markers for diagnosing CARAS in children.

Key words: allergic rhinitis asthma syndrome; STAT1; STAT3; Th1/Th2; lung function; diagnostic value

过敏性鼻炎-哮喘综合征(CARAS)指同时发生上呼吸道过敏[过敏性鼻炎(AR)]和下呼吸道过敏[哮喘(BA)]的疾病,与单纯 AR 及 BA 相比,儿童 CARAS 呼吸系统更加恶化^[1]。CARAS 的发生与多种免疫因素密切相关,其中辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)/辅助性 T 淋巴细胞 2(Th2)细胞因子的平衡状态起着至关重要的作用^[2]。有研究发现, Th2 型细胞因子的过量产生和 Th1 型细胞因子的减少,患儿体内免疫失衡,发生炎性改变,形成炎性浸润,加剧气道高反应性,进而诱导了儿童 CARAS 的发生、发展,并且气道高反应性过程会进一步影响患儿肺功能^[3]。单个核细胞信号转导与转录激活因子(STAT)1 和 STAT3 作为信号转导和转录激活因子,能够响应细胞因子的刺激,调控相关基因的转录和表达,从而影响免疫细胞的活化和功能^[4-5]。有研究显示, STAT1 可诱导鼻嗜酸性粒细胞增多症,并且可促进小鼠 AR 期间鼻淋

巴细胞产生 Th2 型细胞因子,参与疾病进展^[6]。王宏宇^[7]实验发现 AR 鼻黏膜上皮细胞 CCL8、STAT3 表达均上调, CCL8 可能通过调控 STAT3 信号途径,参与 AR 的免疫通路调节。本研究分析了 CARAS 患儿外周血中 STAT1 和 STAT3 与肺功能指标、Th1/Th2 的关系,探讨了 STAT1、STAT3 对 CARAS 患儿的诊断价值,以期探寻新的靶向分子标志物,进一步揭示 CARAS 发生、发展的分子机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3 月至 2023 年 3 月邯郸市中心医院收治的 80 例 CARAS 患儿作为 CARAS 组、80 例 AR 患儿作为 AR 组、80 例 BA 患儿作为 BA 组。CARAS 组中男 49 例,女 31 例;年龄 3~13 岁,平均 (7.25 ± 2.16) 岁;体质指数(BMI) 15~23 kg/m^2 ,平均 $(18.56 \pm 1.75) kg/m^2$;病程 6 个月至 3

年,平均 (1.12 ± 0.27) 年;既往激素使用率为 $100.00\%(80/80)$ 。AR组中男45例,女35例;年龄 $4\sim12$ 岁,平均 (7.31 ± 1.25) 岁;BMI $15\sim22\text{ kg/m}^2$,平均 $(18.24\pm1.81)\text{ kg/m}^2$;病程8个月至3年,平均 (1.09 ± 0.23) 年;既往激素使用率为 $100.00\%(80/80)$ 。BA组中男43例,女37例;年龄 $4\sim13$ 岁,平均 (7.35 ± 2.19) 岁;BMI $15\sim23\text{ kg/m}^2$,平均 $(18.13\pm1.56)\text{ kg/m}^2$;病程7个月至4年,平均 (1.04 ± 0.26) 年;既往激素使用率为 $92.50\%(74/80)$ 。纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[8]BA相关诊断标准和《儿童变应性鼻炎诊断和治疗的专家共识(2010,重庆)》^[9]AR诊断标准;(2)首次确诊。排除标准:(1)重度AR,急性发作期或慢性持续期BA;(2)合并严重心肝肾功能障碍;(3)合并严重糖尿病或心血管系统疾病;(4)合并血液系统疾病。另选取同期在邯郸市中心医院体检的健康儿童80例作为健康对照组。健康对照组中男42例,女38例;年龄 $3\sim12$ 岁,平均 (7.32 ± 2.31) 岁;BMI $15\sim22\text{ kg/m}^2$,平均 $(18.68\pm1.82)\text{ kg/m}^2$ 。4组性别、年龄、BMI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得邯郸市中心医院医学伦理委员会批准(审批号:KYLL-2021-042)。所有研究对象监护人均知晓本研究,并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 肺功能检测 采用肺功能仪(江苏德朗电子设备有限公司)检测4组研究对象的肺功能指标,包括用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气量(FEV_1)、最大呼气峰流速(PEF)占预计值百分比($PEF\%\text{pred}$),并计算 FEV_1/FVC 。

1.2.2 血液标本采集 患儿于入院次日(治疗前)、健康儿童于体检当日采集空腹外周静脉血6 mL,均分为2管,1管用于Th1、Th2细胞水平检测,另1管用于STAT1 mRNA、STAT3 mRNA检测。

1.2.3 Th1、Th2 细胞检测 采用FACSCalibur流式细胞仪(美国BD Biosciences公司)检测外周血Th1细胞水平和Th2细胞水平,并计算Th1/Th2。

1.2.4 外周血单个核细胞 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 检测 用淋巴分离液分离单个核细胞,采用Trizol试剂(南京巨匠生物科技有限公司)提取细胞总RNA,采用反转录酶方法合成互补RNA(cDNA),以cDNA为模板进行实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)扩增。扩增反应调节: $95\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下预变性1 min,变性5 s, $60\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下退火30 s,延伸30 s,共40个循环。qRT-PCR结束后,拷贝数据,获取Ct值。以 β -actin为内参,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法检测STAT1、STAT3 mRNA相对表达量。STAT1正向引物序列:5'-TC-CGAGACACCTCGTCAAAC-3',反向引物序列:5'-GTGACGTGGACATCCGCAA-3'。STAT3正向引物序列:5'-GAGGAGGCATTCGGAAAG-3',反向引物序列:5'-TCGTTGGTGTACACAGAT-3'。 β -actin正向引物序列:5'-GTGACGTGGACATCCG-

CAAA-3',反向引物序列:5'-GGAAGGTGGA-CAGCGAGGC-3'。所有引物均由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。

1.3 统计学处理 采用SPSS26.0统计软件进行数据处理与分析。计量资料的数据均通过正态性检验(Shapiro-Wilk检验)及方差齐性检验(Levene检验),以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间的比较采用独立样本 t 检验,多组间的比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用Tukey HSD检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。采用Pearson相关分析CARAS患儿STAT1 mRNA、STAT3 mRNA表达水平与肺功能相关指标和Th1/Th2的相关性。采用多因素Logistic回归分析CARAS发生的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析STAT1 mRNA、STAT3 mRNA对CARAS患儿的诊断价值,曲线下面积(AUC)的比较采用DeLong检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组外周血单个核细胞 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平比较 4组STAT1 mRNA、STAT3 mRNA表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CARAS组、BA组、AR组STAT1 mRNA、STAT3 mRNA表达水平高于健康对照组,且CARAS组、BA组STAT1 mRNA、STAT3 mRNA表达水平高于AR组,CARAS组STAT1 mRNA、STAT3 mRNA表达水平高于BA组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表 1 4 组外周血单个核细胞 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	STAT1 mRNA	STAT3 mRNA
健康对照组	80	1.02 ± 0.15	0.28 ± 0.04
AR 组	80	2.73 ± 1.01^a	0.42 ± 0.05^a
BA 组	80	3.65 ± 1.16^{ab}	0.47 ± 0.08^{ab}
CARAS 组	80	4.15 ± 1.22^{abc}	0.58 ± 0.12^{abc}
<i>F</i>		155.628	198.326
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与AR组比较,^b $P<0.05$;与BA组比较,^c $P<0.05$ 。

2.2 4 组外周血 Th1、Th2 细胞水平及 Th1/Th2 比较 4组外周血Th1、Th2细胞水平及Th1/Th2比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CARAS组、BA组、AR组Th1细胞水平及Th1/Th2低于健康对照组,Th2细胞水平高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);CARAS组、BA组Th1细胞水平及Th1/Th2低于AR组,Th2细胞水平高于AR组,差异均有统计学意义($P<0.05$);CARAS组Th1细胞水平及Th1/Th2低于BA组,Th2细胞水平高于BA组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 4 组肺功能指标比较 4组 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、 $PEF\%\text{pred}$ 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CARAS组、BA组、AR组 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、 $PEF\%$

pred 低于健康对照组,且 CARAS 组与 BA 组 FEV₁、FEV₁/FVC、PEF%pred 低于均低于 AR 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);CARAS 组 FEV₁、FEV₁/FVC、PEF%pred 低于 BA 组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 4 组外周血 Th1、Th2 细胞水平及 Th1/Th2 比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	Th1 细胞水平(%)	Th2 细胞水平(%)	Th1/Th2
健康对照组	80	12.65±2.53	6.27±1.30	2.54±1.17
AR 组	80	7.97±1.07 ^a	7.53±0.83 ^a	0.94±0.19 ^a
BA 组	80	6.75±1.03 ^{ab}	8.16±0.81 ^{ab}	0.83±0.16 ^{ab}
CARAS 组	80	5.27±0.85 ^{abc}	9.64±0.77 ^{abc}	0.61±0.12 ^{abc}
<i>F</i>		349.427	174.766	171.246
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与 AR 组比较,^b $P<0.05$;与 BA 组比较,^c $P<0.05$ 。

表 3 4 组肺功能指标比较($\bar{x}\pm s, \%$)				
组别	<i>n</i>	FEV ₁	FEV ₁ /FVC	PEF%pred
健康对照组	80	92.22±6.77	91.41±7.81	89.59±6.62
AR 组	80	84.15±6.19 ^a	76.59±6.92 ^a	73.60±6.30 ^a
BA 组	80	70.85±5.81 ^{ab}	67.09±6.46 ^{ab}	65.72±6.17 ^{ab}
CARAS 组	80	69.37±5.29 ^{ab}	66.34±6.60 ^{ab}	63.85±5.91 ^{ab}
<i>F</i>		263.622	224.465	280.921
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与 AR 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 CARAS 患儿 STAT 1mRNA、STAT 3 mRNA 表达水平与肺功能指标和外周血 Th1/Th2 的相关性 Pearson 相关分析结果显示,CARAS 患儿 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平与 Th1 细胞水平、Th1/Th2 及 FEV₁、FEV₁/FVC、PEF 均呈负相关($P<0.05$),与 Th2 细胞水平均呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 CARAS 患儿 STAT1mRNA、STAT3 mRNA 表达水平与肺功能指标和外周血 Th1/Th2 的相关性				
指标	STAT1 mRNA		STAT3 mRNA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Th1 细胞水平	−0.532	<0.001	−0.528	<0.001
Th2 细胞水平	0.587	<0.001	0.575	<0.001
Th1/Th2	−0.614	<0.001	−0.606	<0.001
FEV ₁	−0.458	<0.001	−0.452	<0.001
FEV ₁ /FVC	−0.465	<0.001	−0.469	<0.001
PEF%pred	−0.478	<0.001	−0.482	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 CARAS 发生的影响因素 以是否发生 CARAS 为因变量(赋值:发生=1,否=0),以表 1、表 2、表 3 中 $P<0.05$ 的指标为自变量(均做两分类降维转化,阈值均以总样本的均值按临床操作习惯适当取整,以保证回归模型的稳健性)纳入多因素 Logistic 回归模型,其中 Th1、Th2 细胞水平和 Th1/Th2 有共线关系,仅纳入后者,FEV₁、FEV₁/FVC、PEF%pred 均为患者病情诊断的辅助指标,不能再作为影响因素,故未纳入回归模型。结果显示,STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平升高是 CARAS 发生的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

2.6 STAT1 mRN、STAT3 mRNA 对 CARAS 患儿的诊断价值 以是否发生 CARAS 为状态变量(赋值:发生=1,否=0),以 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 为状态变量绘制 ROC 曲线。结果显示,STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 诊断 CARAS 患儿的 AUC 分别为 0.756、0.831,STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 联合诊断 CARAS 患儿的 AUC 为 0.889,明显高于 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 单独诊断的 AUC ($Z=2.917, P=0.004; Z=2.017, P=0.046$)。见表 6。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 CARAS 发生的影响因素							
因素	赋值	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
常数项	—	−0.270	0.128	4.443	0.035	—	—
Th1/Th2	$\geq 0.90=1$,否=0	−0.397	0.212	3.504	0.061	0.672	0.444~1.019
STAT1 mRNA	$\geq 3.80=1$,否=0	0.566	0.162	12.188	<0.005	1.762	1.282~2.419
STAT3 mRNA	$\geq 0.50=1$,否=0	0.827	0.211	15.375	<0.005	2.286	1.512~3.458

注:—表示无数据。

表 6 STAT1 mRN、STAT3 mRNA 对 CARAS 患儿的诊断价值						
指标	AUC(95% <i>CI</i>)	最佳截数值	灵敏度	特异度	约登指数	<i>P</i>
STAT1 mRNA	0.756(0.505~0.984)	3.70	0.738	0.725	0.463	<0.05
STAT3 mRNA	0.831(0.743~0.910)	0.50	0.800	0.850	0.650	<0.05
2 项联合	0.889(0.786~0.977)	—	0.850	0.894	0.744	<0.05

注:—表示无数据;联合诊断采用 Log P 模型,即以结果 2.5 回归结果构建 2 因子联合应用模型。模型表达式为 $\ln(P/1-P)=0.566\times X_{\text{STAT1 mRNA}}+0.827\times X_{\text{STAT3 mRNA}}-0.270$,各样本的 2 个指标均以回归哑变量值代入参与分析。

3 讨 论

儿童 CARAS 是一种同时发生 AR 和 BA 的儿科疾病,容易导致患儿肺功能受损和气道高反应性和气

道炎症的发生,也与免疫功能紊乱有关^[10]。AR 和 BA 在其起源、共存和相似性概念方面表现出密切的联系,例如由相同的病原体触发、相同的炎症细胞概

况、存在于呼吸系统中^[11],这表明 AR 和 BA 可能代表同一疾病的 2 种表现。Th1 和 Th2 细胞是 2 种主要的辅助性 T 淋巴细胞亚群,它们分别产生不同的细胞因子并调节免疫应答^[12]。在儿童 CARAS 中, Th1/Th2 平衡状态可能会被打破,可能导致 Th2 细胞反应过强,从而引发过敏反应和 BA 症状^[13]。Th2 细胞分泌的 IL-4、IL-5 等细胞因子会增多,进一步促进 B 淋巴细胞产生免疫球蛋白 E(IgE)抗体, IgE 抗体与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的受体结合,导致这些细胞脱颗粒并释放炎症介质,从而引发过敏反应^[14]。STAT 是一类胞浆蛋白,由 STAT1、STAT3 介导的 JAK/STAT 信号通路参与支气管及肺组织的免疫调节机制^[15]。Th1/Th2 能够激活 STAT1、STAT3,调节自身免疫应答与炎症反应^[16]。有文献报道,STAT1 在 BA 患儿中的表达水平增加,并与肺功能指数呈负相关,提示 STAT1 可能在 BA 中发挥重要作用,参与 BA 的病理生理过程^[17]。还有研究显示,BA 儿童 STAT3 表达和气道炎症因子水平呈正相关,促进疾病炎症反应^[18]。付维等^[19]研究表明,AR 发病机制不仅与经典 Th1/Th2 细胞失衡学说有关,还可能通过 STAT3 影响其他辅助性 T 淋巴细胞参与 AR 疾病进展,以上研究提示 STAT1、STAT3 可能参与了 CARAS 的发生、发展。

本研究结果显示,CARAS 组、BA 组、AR 组 Th1 细胞水平及 Th1/Th2 低于健康对照组,Th2 细胞水平高于健康对照组,且 CARAS 组、BA 组 Th1 细胞水平及 Th1/Th2 低于 AR 组,Th1 细胞水平高于 AR 组,CARAS 组 Th1 细胞水平及 Th1/Th2 低于 BA 组,Th2 细胞水平高于 BA 组。提示 CARAS 患儿免疫反应程度高于 AR 与 BA 患儿。分析原因可能是 CARAS 同时影响患者下呼吸道和上呼吸道,这种双重反应由共同的炎症途径和过敏触发因素介导,导致系统性免疫反应,并且 AR 通过增强下呼吸道炎症和过敏原鼻腔刺激可能会加重下呼吸道炎症及高反应性,进一步加剧患者炎症反应^[20]。虽然 IL-4 和 IL-5 都是 Th2 细胞主要分泌的关键细胞因子,但它们诱导不同的途径,其中 IL-5 主要激活 STAT-3,而 IL-4 激活 STAT-6,而干扰素 γ (IFN- γ)则主要与 STAT-1 激活途径有关^[21]。本研究结果还显示,CARAS 组、BA 组、AR 组 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平高于对照组,STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平与 Th1 细胞水平、Th1/Th2 及 FEV₁、FEV₁/FVC、PEF 均呈负相关,与 Th2 细胞水平均呈正相关,提示 CARAS 患儿 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平明显上调,与患儿肺功能下降及 Th1/Th2 免疫失衡有关。本研究还发现 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平升高是 CARAS 发生的危险因素,STAT 信号通路是影响包括 BA、AR 在内的炎症性疾病的重要介导路径,STAT1 通常被视为促炎转录因子,STAT1 具有促炎功能,并且参与了 IFN- γ 的信号转导过程以及 IFN- γ 调节气道炎症及免疫反应的

过程^[22]。STAT1 表达上调,可抑制 Th1 细胞释放细胞因子,降低白细胞介素(IL)-2、IFN- γ 等细胞因子水平,加剧炎症反应,表现为气道高炎症反应,逐渐导致气管痉挛、气流受限,降低患儿肺功能^[23]。STAT3 在 Th2 细胞分化和过敏性肺部炎症中也发挥关键作用^[24]。STAT3 通过控制 Th2 细胞释放细胞因子,在过敏性疾病中发挥关键作用^[25]。IL-5 是 Th2 相关细胞因子,在过敏性炎症中比在其他炎症性疾病中分泌水平更高。有研究发现,Th1/Th2 平衡是保持机体免疫功能的关键,当接触到引发过敏炎症的过敏原时,会启动 Th2 免疫反应,STAT1 表达上调,IL-5 的分泌增加^[26]。Th2 细胞分泌的 IL-5 可促进嗜酸性粒细胞的招募,刺激 B 淋巴细胞开始产生特异性 IgE 抗体,这些抗体与肥大细胞表面的特定受体相互作用,以促进肥大细胞脱粒并释放过敏性介质,导致促炎性细胞因子和趋化因子的释放增加,进而可加重患儿气道炎症、平滑肌增殖及呼吸道重塑,降低患儿肺功能^[27]。另外,STAT3 的增强激活可以作为 STAT1 激活的平衡,STAT3 和 STAT1 的激活可相互调节,它们在磷酸化水平中的平衡是保持适当免疫反应的关键^[28]。因此,CARAS 患儿在 AR 与 BA 相互影响下,Th1/Th2 降低最显著,肺功能受损最严重,STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平上调最明显。此外,本研究 ROC 曲线分析结果显示,STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 检测对诊断 CARAS 发生有一定价值,且 2 项联合检测的诊断价值优于各指标单独检测,说明 STAT1、STAT3 可能是诊断 CARAS 患儿的潜在生物标志物。

综上所述,CARAS 患儿外周血单个核细胞 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 表达水平显著上调,且与患儿肺功能及 Th1/Th2 免疫失衡有关。STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 可能共同参与 CARAS 的发生、发展,干扰或阻断 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 的表达可能有助于阻止 CARAS 的发生、发展;同时联合检测外周血单个核细胞 STAT1 mRNA、STAT3 mRNA 水平对 CARAS 患儿的诊断效能更高。但本研究也存在以下不足:(1)样本源于单中心,样本量偏少,有待后续扩大样本量进一步验证本研究的结论;(2)本研究未对 STAT1/STAT3 与 Th1/Th2 分化进行实验验证,未来还需开展基础研究加以深入探讨,以了解 STAT1、STAT3 与 CARAS 发生、发展的潜在分子机制。(3)本研究虽然初步揭示了 STAT1、STAT3 作为诊断 CARAS 的潜能,但未与现有临床标志物如 IgE、嗜酸性粒细胞等进行对比,尚不能确定其增量价值,其实际临床应用价值仍需要未来更多的循证医学证据及临床研究来证实。

参考文献

- [1] LIU Z G, SUN C, SHI Y J, et al. MiR-4454 in combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS): clinical significance and mechanistic insights into airway inflam-

- mation[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2024, 70(3): 225-232.
- [2] 杨艳,薛征. Th1/Th2 平衡在 CARAS 中的免疫学机制及诊疗新靶点[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(10): 12-15.
- [3] 郝现伟,闫哲,张丽,等. 脾氨肽联合糖皮质激素对过敏性鼻炎-哮喘综合征患儿外周血 Th1/Th2 细胞因子表达的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(9): 2007-2010.
- [4] MADANI A Y, MAJEED Y, ABDESSELEM H B, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) suppresses STAT1/interferon signaling pathway and inflammation in senescent preadipocytes[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(2): 334.
- [5] XIONG P, LIU T, CHEN Y, et al. Interferon- γ stimulates interleukin-27 derived from dendritic cells to regulate Th9 differentiation through STAT1/3 pathway[J]. Dis Markers, 2022, 40(10): 1542112.
- [6] HATTORI H, ROSAS L E, OKANO M, et al. STAT1 is involved in the pathogenesis of murine allergic rhinitis [J]. Am J Rhinol, 2007, 21(2): 241-247.
- [7] 王宏宇. CCL8 介导 STAT3 信号通路在变应性鼻炎发病机制中的作用研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2022.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 47-61.
- [9] 《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗的专家共识(2010 年, 重庆)[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(2): 116-117.
- [10] 李定富,黄健,蔡枚龄,等. 过敏性鼻炎-哮喘综合征患儿血清 25(OH)D 与病情控制的相关性[J]. 检验医学, 2022, 37(1): 32-35.
- [11] 中国妇幼保健协会儿童变态反应专业委员会.《中国实用儿科杂志》第六届编辑委员会成员名单[J]. 中国实用儿科杂志, 2006(12): 168-176.
- [12] 陈黔,杨霞,谭亚茜. 中药对过敏性鼻炎患者 Th1/Th2 细胞因子影响的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(11): 217-220.
- [13] 邓玫. 黄芪颗粒治疗过敏性鼻炎哮喘综合征患儿的疗效及对血清 Th1、Th2 细胞因子的影响[J]. 中医药学报, 2017, 45(2): 68-71.
- [14] GOETZL E J. Th2 cells in rapid immune responses and protective avoidance reactions[J]. FASEB J, 2024, 38(4): e23485.
- [15] 彭炜,周明,赵艾君. JAK/STAT 信号通路在变应性鼻炎大鼠鼻黏膜组织中的表达及意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(20): 2155-2158.
- [16] 杜坤,李秀琴,杨友琴. 系统性红斑狼疮合并细菌性感染患者 STAT1、STAT3、IL-1 β 表达与 Th1/Th2 平衡的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(9): 1313-1316.
- [17] 杨晶,薛国昌,任明星. sE-SLT、sICAM-1 及 STAT1 在小儿支气管哮喘中的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(10): 1611-1614.
- [18] 杜明红,周云,刘成军. 支气管哮喘患儿肺泡灌洗液 miR-98-5p 及靶蛋白 STAT3 的表达与气道炎症的相关性分析[J]. 东南大学学报(医学版), 2021, 40(5): 599-605.
- [19] 付维,蒋卫红. STAT3 转录因子和辅助性 T17 细胞与变应性鼻炎[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 36(3): 146-149.
- [20] NAPPI E, PAOLETTI G, MALVEZZI L, et al. Comorbid allergic rhinitis and asthma: important clinical considerations[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2022, 18(7): 747-758.
- [21] SHILOVSKIY I P, KOVCHINA V I, TIMOTIEVICH E D, et al. Role and molecular mechanisms of alternative splicing of Th2-cytokines IL-4 and IL-5 in atopic bronchial asthma[J]. Biochemistry (Mosc), 2023, 88(10): 1608-1621.
- [22] 李浩,艾日法特·艾尼瓦尔,贾金文,等. 苍耳子对慢性鼻-鼻窦炎大鼠炎症反应、NLRP3 炎症小体及 JAK2STAT3 信号通路的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(15): 2822-2826.
- [23] CHEN X, YUE R C, LI X M, et al. Surfactant protein A modulates the activities of the JAK/STAT pathway in suppressing Th1 and Th17 polarization in murine OVA-induced allergic asthma[J]. Lab Invest, 2021, 101(9): 1176-1185.
- [24] ZHANG M M, ZHOU L X, XU Y J, et al. A STAT3 palmitoylation cycle promotes TH17 differentiation and colitis[J]. Nature, 2020, 586(7829): 434-439.
- [25] KUMAGAI J, KIUCHI M, KOKUBO K, et al. The USP7-STAT3-granzyme-Par-1 axis regulates allergic inflammation by promoting differentiation of IL-5-producing Th2 cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(49): e2302903120.
- [26] ZHOU J, LU Y, WU W, et al. Taurine promotes the production of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg cells through regulating IL-35/STAT1 pathway in a mouse allergic rhinitis model[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2021, 17(1): 59.
- [27] LAMBRECHT B N, HAMMAD H, FAHY J V. The cytokines of asthma[J]. Immunity, 2019, 50(4): 975-991.
- [28] LU D, LU J, JI X, et al. IL27 suppresses airway inflammation, hyperresponsiveness and remodeling via the STAT1 and STAT3 pathways in mice with allergic asthma[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(2): 641-652.