

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.10.018

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250725.1448.002\(2025-07-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250725.1448.002(2025-07-25))

JAK2/STAT3 通路介导的 Treg/Th17 平衡失调在牛奶蛋白过敏患儿中的作用机制研究^{*}

潘 炜,叶 姗,王忠敏,邓芸芸,汤卫红[△]

(杭州市儿童医院消化内科,杭州 310014)

[摘要] **目的** 探讨 Janus 激酶 2(JAK2)/信号转导与转录激活因子 3(STAT3)通路介导的调节性 T 细胞(Treg)/辅助性 T 细胞(Th)17 平衡失调在牛奶蛋白过敏患儿中的作用机制及饮食回避对其的影响。**方法** 回顾性分析 2022 年 2 月至 2023 年 10 月于该院就诊的 103 例牛奶蛋白过敏患儿的临床资料,根据过敏分型分为 IgE 型过敏组($n=38$)和非 IgE 型过敏组($n=65$),对所有患儿实施为期 3 个月的饮食回避。选取同期在该院体检中心进行健康体检、无食物过敏史及其他免疫相关疾病的 100 例健康儿童作为健康对照组。采用流式细胞术检测 Treg、Th17 百分比,qPCR 检测 JAK2、STAT3、细胞因子信号抑制因子(SOCS)1、SOCS3 mRNA 表达水平,分析组间差异及饮食回避前后的变化情况,采用 Pearson 检验分析各指标与临床症状的相关性。**结果** 与健康对照组比较,IgE 型过敏组和非 IgE 型过敏组 Treg 百分比和 SOCS1、SOCS3 mRNA 表达水平更低,Th17 百分比和 JAK2、STAT3 mRNA 表达水平更高($P<0.05$)。与回避前(IgE、非 IgE 型过敏组)比较,饮食回避后 Treg 百分比和 SOCS1、SOCS3 mRNA 表达水平更高,Th17 百分比和 JAK2、STAT3 mRNA 表达水平更低($P<0.05$)。饮食回避后的非 IgE 型过敏组 Treg 百分比升高幅度大于 IgE 型过敏组,Th17 百分比降低幅度大于 IgE 型过敏组,SOCS1、SOCS3 mRNA 升高幅度小于 IgE 型过敏组,差异有统计学意义($P<0.05$)。logistic 回归分析结果显示,JAK2、STAT3、SOCS1、SOCS3 mRNA 是 Treg、Th17 百分比的影响因素($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,过敏症状评分和血清牛奶特异性 IgE 水平均与 JAK2、STAT3 mRNA 和 Th17 百分比呈正相关,与 SOCS1、SOCS3 mRNA 和 Treg 百分比、Treg/Th17 呈负相关($P<0.05$)。**结论** 饮食回避可调节 JAK2/STAT3 通路活性,且对非 IgE 型牛奶蛋白过敏患儿改善效果更优。

[关键词] JAK2/STAT3 通路;牛奶蛋白过敏;Treg;Th17;SOCS1;SOCS3

[中图法分类号] R725.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)10-2342-06

Mechanism of JAK2/STAT3 signaling pathway-mediated Treg/Th17 imbalance in children with cow's milk protein allergy^{*}

PAN Wei, YE Shan, WANG Zhongmin, DENG Yunyun, TANG Weihong[△]

(Department of Gastroenterology, Hangzhou Children's Hospital,
Hangzhou, Zhejiang 310014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of JAK2/STAT3 signaling pathway mediated Treg/Th17 imbalance in children with cow's milk protein allergy and the effect of dietary avoidance on the imbalance. **Methods** A total of 103 children with cow's milk protein allergy in the hospital were enrolled and divided into the IgE-mediated group ($n=38$) and the non-IgE-mediated group ($n=65$). All patients underwent a 3-month strict dietary avoidance intervention. A total of 100 healthy children who underwent health checkups at the hospital's physical examination center during the same period, with no history of food allergy or other immune-related diseases, were selected as the healthy control group. The percentages of Treg and Th17 cells were measured by flow cytometry. The mRNA expression levels of JAK2, STAT3, SOCS1, and SOCS3 were determined by qPCR. Differences between groups, changes before and after dietary avoidance, and correlations between these indicators and clinical symptoms were analyzed using Pearson's test. **Results** At baseline, both the IgE-mediated group and the non-IgE-mediated group had significantly lower Treg percentages and SOCS1/

^{*} 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY1006)。 [△] 通信作者,E-mail:wh_tang@163.com。

SOCS3 mRNA levels, and higher Th17 percentages and JAK2/STAT3 mRNA levels compared to the healthy control group ($P < 0.05$). After dietary avoidance, Treg percentages and SOCS1/SOCS3 mRNA levels increased, while Th17 percentages and JAK2/STAT3 mRNA levels decreased in the IgE-mediated group and the non-IgE-mediated group ($P < 0.05$). The increase of Treg percentage and the decrease of Th17 percentage in the non-IgE-mediated group were greater than in the IgE-mediated group, whereas the increases of SOCS1 and SOCS3 mRNA levels were smaller in the non-IgE-mediated group ($P < 0.05$). Logistic regression identified JAK2, STAT3, SOCS1, and SOCS3 mRNA levels as factors influencing Treg and Th17 percentages ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis revealed that allergic symptom scores and serum milk-specific IgE levels were positively correlated with JAK2/STAT3 mRNA levels and Th17 percentage, and negatively correlated with SOCS1/SOCS3 mRNA levels, Treg percentage, and the Treg/Th17 ratio ($P < 0.05$). **Conclusion** Dietary avoidance can modulate the activity of JAK2/STAT3 signaling pathway, with a more pronounced improvement in non-IgE-mediated cow's milk protein allergy.

[Key words] JAK2/STAT3 signaling pathway; cow's milk protein allergy; Treg; Th17; SOCS1; SOCS3

牛奶蛋白过敏是儿童早期常见的食物过敏相关疾病,其发病与免疫系统失调密切相关^[1]。CD4⁺ T 淋巴细胞亚群中,调节性 T 细胞(regulatory T, Treg)通过 Foxp3⁺ 依赖性免疫抑制功能维持免疫耐受,而辅助性 T 细胞(T helper, Th)17 则通过分泌 IL-17 等细胞因子介导促炎反应,二者的动态平衡是调控过敏性疾病的关键环节^[2-3]。Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)/信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路作为免疫细胞分化的核心调控途径,可通过磷酸化激活促进 Th17 极化并抑制 Treg 发育,而其负调控因子中的细胞因子信号抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)1、SOCS3 则通过竞争性结合磷酸化 JAK2/STAT3 蛋白抑制通路过度活化,参与维持 Treg/Th17 的免疫稳态^[4-5]。目前, Treg/Th17 平衡失调在过敏性疾病中的作用已被证实^[6-8],但 JAK2/STAT3/SOCS 通路在牛奶蛋白过敏患儿 Treg/Th17 分化及功能调控中的具体机制尚不明确。此外,饮食回避作为牛奶蛋白过敏的主要管理策略,其对 JAK2/STAT3 通路活性及 Treg/Th17 平衡的影响亦需进一步探讨^[9-11]。因此,本研究旨在探讨 JAK2/STAT3 通路介导的 Treg/Th17 平衡失调在牛奶蛋白过敏中的作用,为基于免疫调控的精准诊疗提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2022 年 2 月至 2023 年 10 月于本院就诊的 103 例牛奶蛋白过敏患儿的临床资料。纳入标准:符合《国际牛奶蛋白过敏初级诊疗指南(2023 版)》中牛奶蛋白过敏的诊断标准^[12],即存在包括胃肠道症状或皮肤症状的迟发型过敏症状,诊断性回避试验持续 4 周后症状改善 $> 50\%$ 或完全消失定义为阳

性。排除标准:(1)合并其他食物过敏或过敏性疾病;(2)患有慢性炎症性疾病、先天性免疫缺陷疾病、感染性疾病或恶性肿瘤;(3)3 个月内使用过免疫调节剂或益生菌制剂。103 例患儿中男 54 例,女 49 例,平均 (6.48 ± 2.04) 个月。选取同期在本院体检中心进行健康体检、无食物过敏史及其他免疫相关疾病的 100 例健康儿童作为健康对照组,其中男 50 例,女 50 例,平均 (6.11 ± 2.32) 个月。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已通过本院医学伦理委员会批准[审批号:(2021)年伦审(临床)第(40)号],免除受试者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器

RPMI-1640 细胞培养基(货号 11875119)、胎牛血清(货号 10099141)购自美国 Gibco 公司; eBioscienceTM 细胞刺激混合物(含蛋白转运抑制剂,货号 00-4975-9)、别藻蓝蛋白标记的 CD3 抗体(货号 17-0038-42)、异硫氰酸荧光素标记的 CD4 抗体(货号 11-0041-82)及 PE 标记的 IL-17A(货号 12-7178-42)购自美国 Thermo 公司;人调节性 T 细胞染色试剂盒(货号 KTR101)、FIX&PERM 试剂盒固定破膜剂(货号 GAS005)购自杭州联科生物科技股份有限公司;高纯总 RNA 快速提取试剂盒(货号 GK3016)购自上海捷瑞生物工程有限公司;HiScript-II Q RT Super Mix 逆转录试剂盒(货号 R222-01)、ChamQ SYBR Color qPCR Master Mix 试剂(货号 Q411-02)购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司;无 RNase、DNase 和无热源分子生物学耗材(Tip 头、EP 管等)购自美国 Kirgen 公司;实验引物由上海桑尼生物科技有限公司合成。3111 型 CO₂ 培养箱、BD LSRFortessa 多色流式细胞分析仪、Merinton SMA4000 高精度分光光度计、CFX connect Real-Time PCR System 定量 PCR 仪。

1.2.2 流式细胞术检测 Treg、Th17 亚群

采集患儿空腹肘静脉血 5 mL,经 $400\times g$ 离心 5 min 后,弃上清液并加入红细胞裂解液处理,重复洗涤离心后,将细胞重悬于含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 完全培养基中,加入细胞刺激混合物,于 CO_2 培养箱中培养 5 h;刺激结束后洗涤细胞,依次进行表面抗原 CD3 和 CD4 抗体孵育 30 min,经固定破膜剂处理并过夜后,加入细胞因子抗体 Foxp3、IL-17A 孵育 30 min,制备待上机检测标本。流式分析采用设门策略,首先圈定 $CD3^+$ 细胞作为主体细胞群,继而在 $CD3^+$ 细胞中检测 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ 、 $CD4^+IL-17^+$ 比例,分别对应 Treg、Th17 百分比。

1.2.3 qPCR 检测 JAK2、STAT3、SOCS1、SOCS3 mRNA 表达

本研究引物设计针对 JAK2、STAT3、SOCS1、SOCS3 及内参基因 β -actin,由上海桑尼生物科技有限公司合成并纯化。Homo β -actin 正向引物为 5'-TGA CGT GGA CAT CCG CAA AG-3' (20 bp),反向引物为 5'-CTG GAA GGT GGA CAG CGA GG-3' (20 bp),扩增产物 205 bp;Homo JAK2 正向引物为 5'-TCT GGG GAG TAT GTT GCA GAA-3' (21 bp),反向引物为 5'-AGA CAT GGT TGG GTG GAT ACC-3' (21 bp),扩增产物 210 bp;Homo STAT3 正向引物为 5'-CAG CAG CTT GAC ACA CGG TA-3' (20 bp),反向引物为 5'-AAA CAC CAA AGT GGC ATG TGA-3' (21 bp),扩增产物 150 bp;Homo SOCS1 正向引物为 5'-CAC GCA CTT CCG CAC ATT C-3' (19 bp),反向引物为 5'-TAA GGG CGA AAA AGC AGT TCC-3' (21 bp),扩增产物 191 bp;Homo SOCS3 正向引物为 5'-CCT GCG CCT CAA GAC CTT C-3' (19 bp),反向引物为 5'-GTC ACT GCG CTC CAG TAG AA-3' (20 bp),扩增产物 99 bp。以 β -actin 为内参基因,采用 qPCR 技术进行检测,通过内参标准化方法计算目标基因的相对表达水平。

1.2.4 资料收集

(1)过敏症状评分:采用改良的儿童食物过敏症状评分量表^[13],从皮肤、消化、呼吸三大系统进行量化评估。皮肤症状中无皮疹计 0 分,出现荨麻疹或红斑计 1~2 分,伴皮肤水肿计 3~4 分,严重湿疹或剥脱性皮炎计 5~6 分;消化系统症状中无呕吐/腹泻计 0 分,偶发呕吐或腹泻计 1~2 分,频繁呕吐(≥ 3 次/24 h)或血便计 3~4 分,出现脱水症状计 5~6 分;呼吸系统症状中无喘息/咳嗽计 0 分,偶发咳嗽或气促计 1~2 分,持续喘息或呼吸困难计 3~4 分;总分范围

0~16 分,分值越高提示过敏症状越严重。(2)饮食回避时间:针对牛奶蛋白过敏患儿(饮食回避后),详细记录自临床确诊至标本采集时的饮食回避持续时间,包括接受深度水解蛋白配方奶或氨基酸配方奶喂养的完整周期。(3)过敏分型^[14]:符合以下任一条件者判断为 IgE 型过敏,①血清牛奶 sIgE ≥ 0.35 kU/L 且皮肤点刺试验红晕直径 ≥ 3 mm;②进食牛奶蛋白后 2 h 内出现荨麻疹、喉头水肿等速发过敏症状。非 IgE 型过敏表现为无速发过敏症状,具体为慢性腹泻、血便、生长发育迟缓等,经食物回避-激发试验确诊,且血清牛奶 sIgE < 0.35 kU/L。根据过敏分型将 103 例牛奶蛋白过敏患儿分为 IgE 型过敏组($n=38$)和非 IgE 型过敏组($n=65$)。

1.2.5 饮食回避方法

103 例确诊为牛奶蛋白过敏的患儿进行饮食回避干预,干预周期为 3 个月。具体方案如下,(1)母乳喂养儿:要求母亲严格回避饮食中所有来源的牛奶及奶制品,同时由营养师指导补充钙剂与维生素 D,确保母婴营养均衡;(2)配方奶喂养儿:根据过敏严重程度及分型,更换为氨基酸配方奶粉进行喂养;(3)已添加辅食患儿:在以上基础上,严格回避含牛奶成分的辅食。干预期间,由研究团队通过定期电话随访监督饮食回避依从性,并记录不良事件或症状变化。饮食回避后检测细胞亚群等指标以评估饮食回避的干预效果。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验或单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用秩和检验;logistic 回归分析影响因素, Pearson 检验分析相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Treg、Th17 百分比

与健康对照组比较,IgE 型过敏组和非 IgE 型过敏组 Treg 百分比更低,Th17 百分比更高($P<0.05$)。与回避前(IgE、非 IgE 型过敏组)比较,饮食回避后 Treg 百分比更高,Th17 百分比更低($P<0.05$)。饮食回避后的非 IgE 型过敏组 Treg 百分比升高幅度大于 IgE 型过敏组,非 IgE 型过敏组 Th17 百分比降低幅度大于 IgE 型过敏组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 JAK2、STAT3、SOCS1、SOCS3 mRNA 表达水平

与健康对照组比较,IgE 型过敏组和非 IgE 型过

敏组 JAK2、STAT3 mRNA 表达水平更高,SOCS1、SOCS3 mRNA 表达水平更低($P<0.05$)。与回避前(IgE、非 IgE 型过敏组)比较,饮食回避后 JAK2、STAT3 mRNA 表达水平更低,SOCS1、SOCS3 mRNA 表达水平更高($P<0.05$)。与 IgE 型过敏组比较,非 IgE 型过敏组 JAK2、STAT3 mRNA 表达水平更低($P<0.05$);饮食回避后的非 IgE 型过敏组

SOCS1、SOCS3 mRNA 升高幅度小于 IgE 型过敏组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 JAK2、STAT3、SOCS1、SOCS3 mRNA 对 Treg、Th17 百分比影响的 logistic 回归分析

logistic 回归分析结果显示,JAK2、STAT3、SOCS1、SOCS3 mRNA 是 Treg、Th17 百分比的影响因素($P<0.05$),见表 3。

表 1 Treg、Th17 百分比比较($\bar{x}\pm s, \%$)

项目	健康对照组($n=100$)	IgE 型过敏组($n=38$)	非 IgE 型过敏组($n=65$)	饮食回避后($n=103$)
Treg	5.68±0.10	1.02±0.15 ^a	0.95±0.16 ^a	3.77±0.36 ^{bc}
Th17	1.87±0.34	2.71±0.48 ^a	3.05±0.55 ^a	2.08±0.39 ^{bc}

^a: $P<0.05$,与健康对照组比较;^b: $P<0.05$,与 IgE 型过敏组比较;^c: $P<0.05$,与非 IgE 型过敏组比较。

表 2 JAK2、STAT3、SOCS1、SOCS3 mRNA 表达水平比较

项目	健康对照组($n=100$)	IgE 型过敏组($n=38$)	非 IgE 型过敏组($n=65$)	饮食回避后($n=103$)
JAK2 mRNA	0.48±0.03	1.42±0.08 ^a	1.19±0.06 ^{ab}	0.95±0.08 ^{bc}
STAT3 mRNA	0.36±0.09	1.35±0.11 ^a	1.05±0.09 ^{ab}	0.79±0.10 ^{bc}
SOCS1 mRNA	1.16±0.17	0.31±0.03 ^a	0.48±0.04 ^a	0.94±0.09 ^{bc}
SOCS3 mRNA	1.23±0.15	0.35±0.04 ^a	0.46±0.05 ^a	1.04±0.10 ^{bc}

^a: $P<0.05$,与健康对照组比较;^b: $P<0.05$,与 IgE 型过敏组比较;^c: $P<0.05$,与非 IgE 型过敏组比较。

表 3 JAK2、STAT3、SOCS1、SOCS3 mRNA 对 Treg、Th17 百分比影响的 logistic 回归分析

项目	β	SE	P	OR	95%CI
JAK2 mRNA					
Treg	-0.85	0.32	0.008	0.43	0.23~0.80
Th17	1.00	0.35	0.004	2.72	1.36~5.45
STAT3 mRNA					
Treg	-0.90	0.34	0.008	0.41	0.21~0.79
Th17	1.15	0.38	0.002	3.16	1.50~6.65
SOCS1 mRNA					
Treg	0.82	0.31	0.008	2.27	1.24~4.16
Th17	-0.78	0.29	0.007	0.46	0.26~0.81
SOCS3 mRNA					
Treg	0.88	0.33	0.008	2.41	1.26~4.61
Th17	-0.95	0.36	0.008	0.39	0.19~0.78

2.4 临床指标与免疫分子/细胞亚群的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,过敏症状评分和血清牛奶特异性 IgE 水平均与 JAK2、STAT3 mRNA 和 Th17 百分比呈正相关,与 SOCS1、SOCS3 mRNA 和 Treg 百分比、Treg/Th17 呈负相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 临床指标与免疫分子/细胞亚群的相关性分析(r)

项目	过敏症状评分	血清牛奶特异性 IgE
JAK2 mRNA	0.721 ^a	0.653 ^a
STAT3 mRNA	0.689 ^a	0.628 ^a
SOCS1 mRNA	-0.586 ^a	-0.523 ^a
SOCS3 mRNA	-0.612 ^a	-0.557 ^a
Th17	0.698 ^a	0.653 ^a
Treg	-0.634 ^a	-0.591 ^a
Treg/Th17	-0.689 ^a	-0.627 ^a

^a: $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究聚焦 JAK2/STAT3/SOCS 通路对 Treg、Th17 亚群的调控作用及饮食回避的干预效果,结果发现回避前(IgE、非 IgE 型过敏组)Th17 百分比及 JAK2、STAT3 mRNA 表达水平高于健康对照组($P<0.05$),Treg 百分比及 Treg/Th17 明显降低($P<0.05$)。logistic 回归分析证实 JAK2、STAT3 mRNA 对 Th17 百分比有正向影响($P<0.05$)。这一结果与王蕾等^[15]动物实验结果高度一致,也与本课题组既往研究^[16]结果相互印证,即 JAK2/STAT3 通路在牛奶蛋白过敏患儿中异常激活,且与 CD4⁺T 细胞平衡失调密切相关[既往研究显示,在牛奶蛋白过敏患儿(饮食回避前)和健康对照儿童中,Th1 百分比

分别为 $(1.83 \pm 0.22)\%$ 、 $(5.69 \pm 0.51)\%$ ($P < 0.01$); Th2 百分比分别为 $(3.67 \pm 0.12)\%$ 、 $(0.91 \pm 0.16)\%$ ($P < 0.01$); Th17 百分比分别为 $(2.94 \pm 0.52)\%$ 、 $(1.87 \pm 0.34)\%$ ($P < 0.05$)^[16], 证实了 STAT3 磷酸化通过表观遗传修饰开放 IL-17A 基因位点, 同时招募 DNMT1 甲基化 Foxp3 启动子区域, 直接驱动 Treg/Th17 平衡失调^[17-19], 同时, JAK2/STAT3 通路活化通过促进 Th17 极化、抑制 Treg 发育, 打破二者动态平衡, 诱发过敏反应^[20-22]。

此外, 本研究发现 STAT3 mRNA 表达水平与血清牛奶特异性 IgE 水平呈正相关 ($P < 0.05$), 提示该通路可能通过双重机制参与牛奶蛋白过敏发病, 一方面直接调控 Treg/Th17 分化, 另一方面增强 B 细胞胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 反应性, 促进 IgE 类别转换^[23-25], 与 Treg/Th17 平衡失调形成协同效应, 驱动牛奶蛋白过敏的多维度免疫紊乱^[26]。本课题组既往研究发现, IgE 型与非 IgE 型牛奶蛋白过敏存在免疫通路差异, 且 IgE 型牛奶蛋白过敏患儿 JAK2/STAT3 高活化与 Th2 极化强相关 ($P < 0.05$)^[16], 符合速发型过敏的 Th2/IgE 轴心机制^[1,14], STAT3 通过增强 TSLP 反应性促进 IgE 类别转换^[24], 解释其血清 sIgE 水平明显高于非 IgE 型过敏组; 而非 IgE 型过敏组则以 Treg/Th17 平衡失调为特征, 且 SOCS3 抑制受损与肠道屏障破坏直接相关^[26]。IgE、非 IgE 型过敏组 SOCS1、SOCS3 mRNA 表达水平明显低于健康对照组 ($P < 0.05$), 且与 Th17 百分比呈正相关 ($P < 0.05$), 与 Treg 百分比呈负相关 ($P < 0.05$)。饮食回避后 SOCS1、SOCS3 mRNA 表达水平明显升高 ($P < 0.05$), 伴随 Treg/Th17 平衡改善。

值得注意的是, 饮食回避后的非 IgE 过敏组 SOCS1、SOCS3 mRNA 表达水平升高幅度明显小于 IgE 过敏组, 印证其更依赖上皮细胞 JAK2/STAT3/SOCS 通路稳态调控^[12,16]。周斌等^[27]研究为本现象提供了分子解释: SOCS3 通过 SH2 结构域竞争性结合磷酸化 JAK2 ($K_d = 4.3 \text{ nmol/L}$), 阻断 STAT3 二聚化核转位, 同时招募 E3 泛素连接酶加速 STAT3 降解。这一结果表明 SOCS1/SOCS3 通过抑制 JAK2/STAT3 通路过度活化, 促进 Treg 分化、抑制 Th17 增殖^[28-29], 且 SOCS3 表达水平与 Th1 百分比呈正相关 ($r = 0.62$, $P < 0.01$)^[16], 表明其可能通过抑制 STAT3 干扰 T-bet 的转录^[30-31], 间接维持 Th1 抗炎优势[既往研究显示, 在牛奶蛋白过敏患儿(饮食回避前)和健康对照儿童中, Th1 百分比分别为 $(1.83 \pm 0.22)\%$ 、 $(5.69 \pm 0.51)\%$ ($P < 0.05$)^[16], 在多重 T 细

胞亚群平衡中起核心调节作用。上述发现为两类牛奶蛋白过敏的精准干预提供了依据, 即 IgE 型过敏需靶向 JAK2/STAT3-IgE 通路以阻断速发反应, 而非 IgE 型过敏则需侧重 SOCS3 介导的 Treg/Th17 重建以修复黏膜屏障稳态。

综上所述, JAK2/STAT3 通路活化及 SOCS1、SOCS3 负调控减弱共同介导 Treg/Th17 平衡失调参与了牛奶蛋白过敏发病。饮食回避可明显调节 JAK2/STAT3/SOCS 通路活性, 且在非 IgE 型过敏患儿中 SOCS3 表达水平升高更明显, 有效改善了 Treg、Th17 百分比。本研究首次阐明了分型特异的免疫通路差异, 为牛奶蛋白过敏的精准分型干预提供了新靶点。

参考文献

- [1] SICHERER S H, SAMPSON H A. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(1): 41-58.
- [2] 刘懿, 陈尧, 李小平. 辅助性和调节性 T 淋巴细胞亚群与特应性皮炎严重程度的相关性[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2024, 38(11): 1220-1228.
- [3] ZHANG W, LIU X, ZHU Y, et al. Transcriptional and posttranslational regulation of Th17/Treg balance in health and disease[J]. Eur J Immunol, 2021, 51(9): 2137-2150.
- [4] LIU W, LIU S, VERMA M, et al. Mechanism of Th2/Th17-predominant and neutrophilic Th2/Th17-low subtypes of asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(5): 1548-1558.
- [5] 王永生, 于志丹, 李小芹. 氨基酸配方替代喂养对重度牛奶蛋白过敏婴儿肠道菌群特征的影响[J]. 广西医学, 2024, 46(1): 39-47.
- [6] 方瑞康, 张冬娜, 李菁菁, 等. 白术内酯Ⅲ在小鼠慢性炎性肠病模型中通过抑制 STAT3 信号维持 Th17/Treg 平衡[J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(12): 2336-2342.
- [7] 马志华, 布力布丽·巴哈提, 阿布来提·阿不都哈尔. 小儿过敏性紫癜性肾炎 SOCS-3 及 HMGB1 与 Th17/Treg 细胞失衡的关系[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(1): 91-94.
- [8] 曾晓燕, 胡波, 李传应, 等. JAK2-STAT 3/STAT 5 信号通路与儿童食物过敏 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群变化的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(6): 897-901.
- [9] 张凌伟, 锁海虹, 苏学艳, 等. 特应性皮炎患儿外

- 周血 miR-122a 和 miR-146a 水平与 Th1/Th2/Th17 免疫平衡的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(9): 1751-1755.
- [10] D' AURIA E, SALVATORE S, POZZI E, et al. Cow's milk allergy: immunomodulation by dietary intervention [J]. *Nutrients*, 2019, 11(6): 1399.
- [11] VENTER C, ROTH-WALTER F, VASSILOPOULOS E, et al. Dietary management of IgE and non-IgE-mediated food allergies in pediatric patients [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2024, 35(3): e14100.
- [12] AZANI L, LANDAU T, BRANDWEIN M, et al. The effect of infant cow's milk protein consumption on subsequent IgE-mediated cow's milk allergic outcomes in a high-risk pediatric population[J]. *Clin Nutr*, 2025, 48: 38-47.
- [13] 仲越. 基于 ASQ 评估的幼儿食物过敏与生理、心理发育关系的研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2019, 29(3): 334-338.
- [14] KOLETZKO S, NIGGEMANN B, ARATO A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 55(2): 221-229.
- [15] 王蕾. 黑胡椒提取物通过抑制 Th2 细胞与调节 Th17/Treg 平衡改善小鼠食物过敏反应[D]. 温州: 温州医科大学, 2022.
- [16] PAN W, TANG W, WANG Z, et al. Correlation study of JAK2-STAT3 signaling pathway and CD4⁺ T lymphocyte subset changes in CMPA children[J]. *Technol Health Care*, 2025, 22: 9287329251360089.
- [17] WANG X, HAN C, YANG D, et al. STAT3 and SOX-5 induce BRG1-mediated chromatin remodeling of RORCE2 in Th17 cells[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 10.
- [18] 张玉红, 单新洁, 周俊. miR-155 通过 SOCS1/STAT3 途径调控类风湿性关节炎中炎症反应和 Th17/Treg 失衡[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(13): 1791-1796.
- [19] 庄学玲, 王飞玲, 孙红霞. 牛奶蛋白过敏患儿治疗中游离氨基酸联合辅助性维生素 D 的应用分析[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(3): 458-460.
- [20] 刘思远, 戴岳. Smad3 对 Th17 细胞分化与转分化的调控作用与机制[J]. 药物资讯, 2023, 12(4): 309-316.
- [21] 鲍彬彬, 沈国美. 食物过敏患儿肠道菌群特征及其与外周血 Treg/Th17 的相关性[J]. 中国微生物生态学杂志, 2023, 35(10): 1192-1195.
- [22] 邓亚胜, 习兰花, 范燕萍, 等. 中药活性成分调节哮喘 Th1/Th2、Th17/Treg 免疫应答平衡的作用及机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(4): 1000-1021.
- [23] 任佳营, 宋桂华, 孙萌萌, 等. 加味小青龙汤影响 Treg/Th17 细胞失衡改善小鼠哮喘的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(3): 532-537.
- [24] 朱东宁, 安庆. 曲安奈德对特应性皮炎小鼠血清白细胞介素-33、白细胞介素-25、胸腺基质淋巴细胞生成素和 Th1/Th2 平衡影响的实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(1): 7-11.
- [25] DU Z, CHEN A, HUANG L, et al. STAT 3 couples with 14-3-3 σ to regulate BCR signaling, B-cell differentiation, and IgE production[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5): 1907-1923.
- [26] MATSUI S, KATAOKA H, TANAKA J I, et al. Dysregulation of intestinal microbiota elicited by food allergy induces IgA-mediated oral dysbiosis [J]. *Infect Immun*, 2019, 88(1): e00741.
- [27] 周斌, 万少兵, 王瑛, 等. SOCS3 通过调控 JAK2/STAT 3 信号通路改善急性肺损伤[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(6): 778-784.
- [28] 刘杨梅. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨肝脾同治方对 Th17/Treg 细胞分化影响的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [29] QIN Z, WANG R, HOU P, et al. TCR signaling induces STAT3 phosphorylation to promote Th17 cell differentiation[J]. *J Exp Med*, 2024, 221(3): e20230683.
- [30] KAMINSKIY Y, MELENHORST J J. STAT3 role in T-cell memory formation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2878.
- [31] CAPUTO L S, ALVES C L, LARANJEIRA I M, et al. Copaiba oil minimizes inflammation and promotes parenchyma re-epithelization in acute allergic asthma model induced by ovalbumin in BALB/c mice [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1356598.