doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2502011

论著·临床研究

10例*STAT*基因功能缺失/功能获得变异患儿临床特征分析及免疫治疗初步探索

李洪伟　王艳红　吴上志　张碧云　徐诗惠　徐佳兴　黄展航　卢成瑜　陈德晖

（广州医科大学附属第一医院儿科，广东广州　510120）

［摘要］**目的**　分析*STAT*基因变异患儿的临床特征，并探索相应的免疫治疗策略。**方法**　回顾性总结2015年10月—2024年10月广州医科大学附属第一医院儿科收治的10例*STAT*基因变异患儿的临床资料，对部分难治性病例实施探索性免疫治疗，并评估治疗前后症状、影像学表现及细胞因子水平的变化。**结果**　10例患儿的主要临床表现为出生后反复出现皮疹（7/10）、咳嗽（8/10）、喘息（5/10）、咳痰（4/10）和脓涕（4/10）。基因分型结果显示，*STAT1*基因功能缺失（loss-of-function, LOF）杂合变异1例，*STAT3*基因LOF杂合变异4例，*STAT3*基因功能获得（gain-of-function, GOF）杂合变异5例。2例*STAT3*基因LOF变异患儿接受奥马珠单抗治疗后，白介素-6水平下降，临床症状及影像学表现均有改善；3例*STAT3*基因GOF变异患儿接受甲泼尼龙（每天0.5 mg/kg）治疗后病情得到有效控制；2例*STAT3*基因GOF变异患儿接受JAK抑制剂治疗后症状亦有所缓解。**结论**　对反复皮疹伴呼吸道化脓性感染的患儿，应考虑*STAT*基因变异筛查。常规治疗无效时，靶向免疫治疗可能改善临床预后。

［中国当代儿科杂志，2025，27（8）：951-958］

［关键词］*STAT*基因；功能获得变异；功能缺失变异；免疫治疗；儿童

Clinical features and immunotherapy for children with loss-of-function/gain-of-function mutations in the *STAT* gene: an analysis of 10 cases

LI Hong-Wei, WANG Yan-Hong, WU Shang-Zhi, ZHANG Bi-Yun, XU Shi-Hui, XU Jia-Xing, HUANG Zhan-Hang, LU Cheng-Yu, CHEN De-Hui. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China (Chen D-H, Email: dehuichen2022@163.com)

Abstract: Objective　To investigate the clinical features of children with *STAT* gene mutations, and to explore corresponding immunotherapy strategies. **Methods**　A retrospective analysis was performed for the clinical data of 10 children with *STAT* gene mutations who were admitted to the Department of Pediatrics of the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, from October 2015 to October 2024. Exploratory immunotherapy was implemented in some refractory cases, and the changes in symptoms, imaging manifestations, and cytokine levels were assessed after treatment. **Results**　For the 10 children, the main clinical manifestations were recurrent rash since birth (7/10), cough (8/10), wheezing (5/10), expectoration (4/10), and purulent nasal discharge (4/10). Genotyping results showed that there was one child with heterozygous loss-of-function (LOF) mutation in the *STAT1* gene, four children with heterozygous LOF mutation in the *STAT3* gene, and five children with heterozygous gain-of-function (GOF) mutation in the *STAT3* gene. Two children with LOF mutation in the *STAT3* gene showed decreased interleukin-6 levels and improved clinical symptoms and imaging findings after omalizumab treatment. Three children with GOF mutation in the *STAT3* gene achieved effective disease control after treatment with methylprednisolone (0.5 mg/kg per day). Two children with GOF mutation in the *STAT3* gene received treatment with JAK inhibitor and then showed some improvement in symptoms. **Conclusions**　*STAT* gene mutation screening should be considered for children with recurrent rash and purulent respiratory tract infections. Targeted immunotherapy may improve prognosis in patients with no response to conventional treatment.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(8): 951-958]

［收稿日期］2025-02-05；［接受日期］2025-06-27

［作者简介］李洪伟，男，博士，主治医师。

［通信作者］陈德晖，女，主任医师，教授。Email：dehuichen2022@163.com。

Key words: *STAT* gene; Gain-of-function mutation; Loss-of-function mutation; Immunotherapy; Child

信号转导和转录激活物（signal transducers and activators of transcription, STAT）蛋白家族（STAT1、STAT2、STAT3、STAT5）介导细胞因子与生长因子的信号转导，通过转录及表观遗传调控参与炎症反应[1-2]。*STAT*相关基因变异主要包括*STAT1*、*STAT3*基因功能缺失（loss-of-function, LOF）或功能获得（gain-of-function, GOF）等变异。其中，*STAT1*基因激活主要由干扰素（interferon, IFN）-α和白介素（interleukin, IL）-2介导，而*STAT3*基因激活主要由IL-6介导[3-5]。*STAT1*基因变异导致的免疫出生缺陷主要有4种，分别是：常染色体显性遗传的*STAT1*基因GOF免疫缺陷、常染色体显性遗传的*STAT1*基因LOF免疫缺陷、常染色体隐性遗传的*STAT1*完全LOF免疫缺陷、常染色体隐性遗传的*STAT1*部分LOF免疫缺陷[6]。*STAT3*基因LOF变异对应遗传性高免疫球蛋白E综合征（hyper-IgE syndrome, HIES），GOF变异对应婴儿期发病的多系统自身免疫病（autoimmune disease, multisystem, infantile onset, ADMIO）[5, 7]。*STAT*单基因变异累及多器官系统，缺乏特异性诊断标准，尚无共识指南，传统治疗（抗感染、被动免疫、气道管理）效果有限。*STAT*基因GOF变异起病更早（婴儿期），感染症状轻微而自身免疫表现突出，易误诊漏诊（尤其非典型病例）[7]。目前报道该类病例和相关研究较少。本研究通过分析10例*STAT*基因变异患儿的临床特征及探索性治疗，旨在提升临床医生对该类疾病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入2015年10月—2024年10月广州医科大学附属第一医院儿科收治的10例确诊为*STAT*基因变异患儿为研究对象。本研究已通过我院医学伦理委员会审核（ES-2024-K003-02），所有患儿监护人或授权人均已签署知情同意书。

1.2 资料收集

所有数据来自我院医疗记录系统。（1）人口统计资料：性别、年龄、家族史；（2）临床表现：呼吸系统、消化系统、内分泌系统、皮肤及淋巴结表现；（3）实验室检查：血常规、淋巴细胞亚群检测、免疫球蛋白、细胞因子、基因检测结果；（4）胸部CT及支气管镜检查结果；（5）治疗：常规治疗的基础上是否加用免疫治疗及治疗药物；（6）结局：定期返院随访，结局为症状及影像学改善，随访时间范围为3~6个月。

2 结果

2.1 一般情况及临床特征分析

10例*STAT*基因变异患儿中，男性4例，女性6例。10例患儿主要临床症状累及皮肤和呼吸系统，表现为出生后反复皮疹（7/10）、咳嗽（8/10）、喘息（5/10，其中1例为反复喉喘鸣）、咳痰（4/10）、脓涕（4/10）；7例患儿有不同程度的骨骼发育异常（颧骨外凸3例、乳牙脱落延迟4例、漏斗胸3例）。10例患儿均通过基因检测及免疫功能检测确诊为免疫出生缺陷，分别是1例*STAT1*基因LOF变异c.820C>T；4例*STAT3*基因LOF杂合变异，基因变异分别为1例c.1832G>A和3例c.1144C>T；5例*STAT3*基因GOF杂合变异，基因变异分别为3例c.1781_1786del、1例c.2144C>T和1例c.1709A>G（表1）。

表1 10例*STAT*基因变异患儿临床特征及基因变异情况分析

病例	发病年龄	性别	呼吸系统	消化系统	皮肤黏膜及淋巴结	内分泌系统	变异基因	变异位点	ACMG变异分级[8]	变异类型	遗传模式	变异来源	GOF/LOF	诊断	治疗方法	结局
1	12岁	男	反复咳嗽、咳痰、口腔溃疡、肺结核、马尔尼菲篮状菌感染	反复口腔溃疡	无	无	*STAT1*	c.820C>T	可能致病	杂合	AD	新发	LOF	显性负性LOF STAT1缺乏症	抗结核及支气管镜下注射抗结核药物	死亡

表 1（续）

病例	发病年龄	性别	呼吸系统	消化系统	皮肤黏膜及淋巴结	内分泌系统	变异基因	变异位点	ACMG变异分级[8]	变异类型	遗传模式	变异来源	GOF/LOF	诊断	治疗方法	结局
2	3岁	男	反复咳嗽、气促、喘息、活动耐量下降、间质性肺炎	无	全身皮肤散在大片风团样皮疹、淋巴结肿大	先天性甲状腺功能减退	*STAT3*	c.1709 A>G	可能致病	杂合	AD	新发	GOF	ADMIO	口服甲泼尼龙	好转
3	3岁	男	反复发热、咳嗽、气促、卡氏肺孢子肺炎、间质性肺炎	无	反复皮疹、淋巴结肿大	无	*STAT3*	c.2144 C>T	致病	杂合	AD	新发	GOF	ADMIO	JAK抑制剂+口服甲泼尼龙	好转
4	3月龄	女	反复咳嗽、咳痰、脓涕	反复腹泻、肛周脓肿、肛瘘	无	无	*STAT3*	c.1832 G>A	可能致病	杂合	AD	新发	LOF	HIES	抗感染	死亡
5	6月龄	女	湿疹、咳嗽伴喘息、生长发育迟缓	无	面部红疹、淋巴结肿大	无	*STAT3*	c.1781_1786del	意义未明	杂合	AD	父亲	GOF	ADMIO	抗感染+JAK抑制剂	好转
6	1岁	女	湿疹、喘息、生长发育迟缓	肠套叠	湿疹、皮肤化脓、破溃、淋巴结肿大	无	*STAT3*	c.1781_1786del	意义未明	杂合	AD	父亲	GOF	ADMIO	抗过敏+免疫调节	好转
7	1岁	女	湿疹、喘息、生长发育迟缓	肠套叠	湿疹、淋巴结肿大	无	*STAT3*	c.1781_1786del	意义未明	杂合	AD	父亲	GOF	ADMIO	抗过敏+免疫调节	好转
8	1 d	男	咳嗽、咳痰、脓涕伴喘息、肺脓肿	反复腹泻	反复脓疱疹	无	*STAT3*	c.1144 C>T	致病	杂合	AD	未知	LOF	HIES	奥马珠单抗	好转
9	3月龄	女	反复咳嗽、咳痰、脓涕、气促、继发肺动脉高压	无	皮肤粗糙	无	*STAT3*	c.1144 C>T	致病	杂合	AD	新发	LOF	HIES	奥马珠单抗	好转
10	1 d	女	反复咳嗽、咳痰、脓涕	无	皮肤湿疹	无	*STAT3*	c.1144 C>T	致病	杂合	AD	新发	LOF	HIES	抗感染	好转

注：［AD］常染色体显性遗传；［LOF］功能缺失；［GOF］功能获得；［ADMIO］婴儿期发病的多系统自身免疫病；［HIES］遗传性高免疫球蛋白E综合征；［ACMG］美国医学遗传学与基因组学学会。

2.2 免疫功能及细胞因子水平分析

*STAT1*基因LOF变异患儿表现为T细胞比例升高，B细胞比例降低；*STAT3*基因LOF变异患儿T、B细胞比例大多数正常。*STAT1*基因LOF变异患儿IL-6及IL-10水平高于正常范围，而IL-2、IL-4、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）-α及IFN-γ水平均正常。*STAT3*基因LOF和GOF变异患儿（病例3除外）IL-6水平均有不同程度升高，部分病例伴IL-10或/和TNF-α升高（表2）。

2例*STAT3*基因GOF变异患儿接受JAK抑制剂治疗后出现血清IL-6水平升高；2例*STAT3*基因LOF变异患儿基线外周血IL-6显著升高，经奥马珠单抗治疗后IL-6水平显著降低（表3）。

表2　10例*STAT*基因变异患儿相关实验室检查指标分析

病例	白细胞计数（×10⁹/L）	血小板计数（×10⁹/L）	T（%）	CD4⁺ T（%）	CD8⁺ T（%）	B（%）	IgG（mg/L）	IgM（mg/L）	IgA（mg/L）	IgE（mg/L）	IL-2（pg/mL）	IL-4（pg/mL）	IL-6（pg/mL）	IL-10（pg/mL）	TNF-α（pg/mL）	IFN-γ（pg/mL）
1	正常	344	94.8	24.00	66.1	3.1	10.30	正常	0.21	正常	正常	正常	13.96	11.50	正常	正常
2	25.50	352	80.9	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	5.32	6.44	5.33	正常
3	正常	56	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
4	15.50	正常	正常	正常	正常	26.1	20.90	4.50	正常	1 882.00	正常	正常	30.01	正常	正常	正常
5	22.06	640	正常	正常	正常	24.2	正常	3.25	正常	535.38	正常	正常	8.09	正常	8.42	正常
6	11.07	473	正常	正常	正常	26.7	正常	正常	正常	342.10	正常	正常	7.55	5.89	3.42	正常
7	正常	387	正常	正常	正常	21.8	正常	2.89	正常	246.33	正常	正常	8.55	7.35	正常	正常
8	18.60	346	87.2	正常	正常	正常	正常	正常	正常	35 271.00	正常	正常	45.62	正常	正常	正常
9	12.00	344	正常	正常	正常	正常	16.60	3.31	2.00	4 414.00	正常	正常	27.92	正常	3.41	正常
10	29.51	523	正常	24.30	正常	19.0	27.90	正常	正常	25 625.00	正常	正常	2 513.80	13.95	正常	正常

注：［IL］白介素；［TNF-α］肿瘤坏死因子α；［IFN-γ］干扰素γ。正常范围：白细胞计数为（4~10）×10⁹/L；血小板计数为（100~300）×10⁹/L；T淋巴细胞比例为50%~84%；CD4⁺ T淋巴细胞比例为30%~60%；CD8⁺ T淋巴细胞比例为13%~41%；B淋巴细胞比例为5%~18%；IgG为7~16 mg/L；IgM为0.4~2.8 mg/L；IgA为0.7~5.0 mg/L；IgE为<100 mg/L；IL-2为0~5.71 pg/mL；IL-4为0~2.80 pg/mL；IL-6为0~5.30 pg/mL；IL-10为0~4.91 pg/mL；TNF-α为0~2.31 pg/mL；IFN为0~7.42 pg/mL。

表3　4例*STAT3*基因变异患儿治疗前后的细胞因子水平变化

项目	2例*STAT3*基因GOF变异经JAK抑制剂治疗				2例*STAT3*基因LOF变异经奥马珠单抗治疗			
	治疗前		治疗后		治疗前		治疗后	
	病例3	病例5	病例3	病例5	病例8	病例9	病例8	病例9
IL-2 (pg/mL)	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
IL-4 (pg/mL)	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
IL-6 (pg/mL)	正常	8.09	10.25	13.22	45.62	27.92	14.40	6.00
IL-10 (pg/mL)	正常	正常	正常	6.33	正常	正常	正常	正常
TNF-α (pg/mL)	正常	8.42	7.33	4.32	正常	3.41	正常	正常
IFN-γ (pg/mL)	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常

注：［IL］白介素；［TNF-α］肿瘤坏死因子-α；［IFN-γ］干扰素-γ。正常范围：IL-6为0~5.30 pg/mL；TNF-α为0~2.31 pg/mL。

2.3　胸部影像学及支气管镜下特点

1例*STAT1*基因LOF变异患儿胸部CT显示双肺结节影，考虑结核感染；5例*STAT3*基因GOF变异患儿均可见间质性肺病表现，其中1例伴肺气囊，治疗后缩小，考虑为炎性空洞后遗；4例*STAT3*基因LOF变异患儿可见广泛支气管扩张伴肺大泡形成。8例患儿行支气管镜检查，均有支气管黏膜水肿和充血；5例LOF变异患儿可见黏稠分泌物或肉芽组织阻塞支气管开口，符合慢性机会致病菌或化脓菌感染的特征；3例GOF变异患儿中，1例声门下狭窄，2例仅见少量分泌物。见表4。

表4　10例*STAT*基因变异患儿胸部CT及支气管镜检查结果

病例	支气管镜检查	胸部CT
1	右中叶、右下叶支气管开口肉芽、干酪样组织堵塞，右下叶支气管呈疤痕样狭窄	双肺结节影
2	支气管内膜炎	间质性肺炎
3	支气管内膜炎	间质性肺炎
4	喉部后联合见两侧散在乳白色点状物覆盖，难以吸除。右上叶和右下叶背段支气管开口见散在乳白色分泌物覆盖，难以吸除。	支气管扩张伴肺大泡
5	声门下狭窄（Ⅲ级），气管软化（上段，轻度）	间质性肺炎，左上肺肺气囊
6	未做	间质性肺炎
7	未做	间质性肺炎
8	见较多黏稠分泌物	支气管扩张伴肺大泡
9	气道见大量黄色黏稠分泌物，支气管扩张	支气管扩张伴肺大泡
10	塑形性支气管炎、闭塞性支气管炎（右下基底段）	支气管扩张伴肺大泡

2.4　治疗及预后

1例*STAT1*基因LOF变异患儿肺泡灌洗液检出马尔尼菲篮状菌（*Talaromyces marneffei*, TM）合并结核感染，诱导期予伏立康唑静脉滴注抗真菌联合标准四联抗结核药物治疗，终因重症感染死亡。5例*STAT3*基因GOF变异患儿中，3例口服小剂量甲泼尼龙（每天0.5 mg/kg）后显著改善；1例（病例5）复发性喉喘鸣，首次支气管镜钬激光再通术后复发，二次手术联合JAK抑制剂治疗，治疗3个月后无复发且影像学改善（图1）；1例（病例3）全身淋巴结肿大、皮疹及间质性肺病，JAK抑制剂单药治疗好转。4例*STAT3*基因LOF变异患儿中，3例经抗感染治疗好转出院，其中2例（病例8、9）常规治疗（抗感染+气道廓清）后仍反复感染伴持续肺部浸润灶，加用奥马珠单抗（10 mg/kg）治疗6个月，湿疹显著消退，咳喘缓解，病灶进行性吸收（图2）；1例合并肺结核、肺炎克雷伯菌感染及广泛支气管扩张，经四联抗结核治疗联合支气管镜黏膜下注药后好转；1例重症肺炎并发脓毒症死亡。

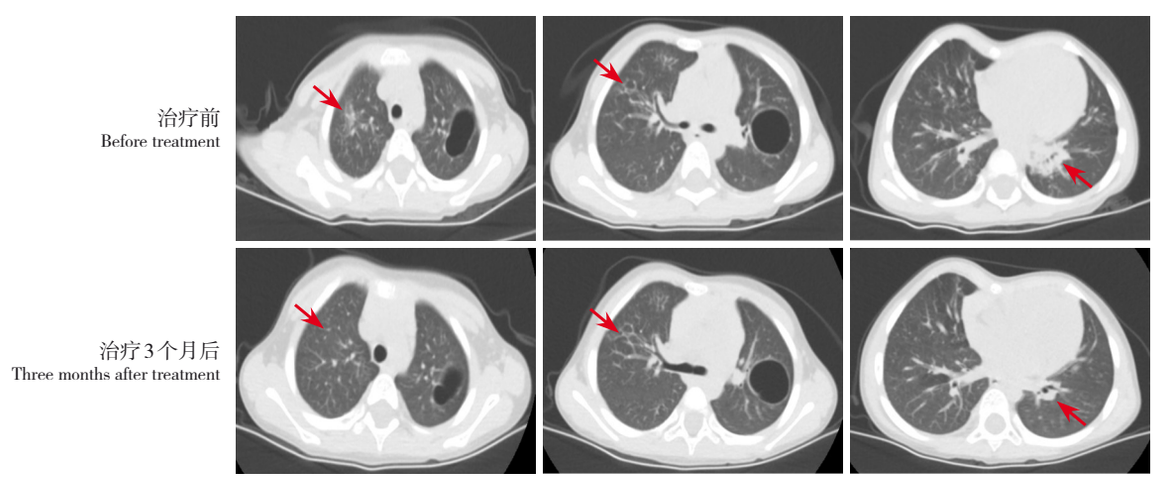


图1　*STAT3*基因GOF变异患儿（病例5）治疗前后胸部影像学变化情况　治疗前双肺可见多发渗出性病灶，左肺可见肺囊腔性病变，经JAK抑制剂治疗3个月后病灶较前吸收、囊腔较前缩小。箭头所指为病变部位。

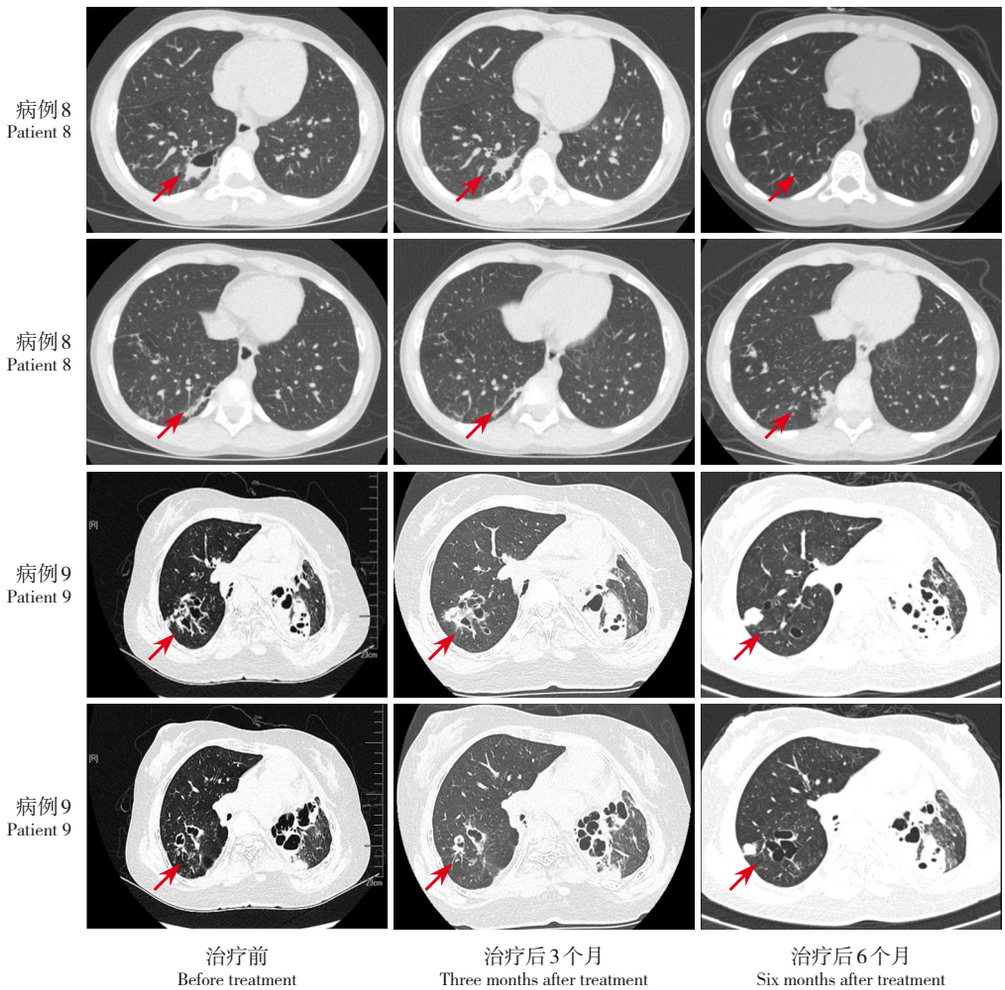


图2　2例*STAT3*基因LOF变异患儿（病例8、9）奥马珠单抗治疗前后影像学变化情况　病例8经常规抗感染治疗，右侧肺部病灶难以吸收，经奥马珠单抗治疗后病灶逐渐吸收；病例9使用常规治疗后仍有反复感染，肺部病灶无改善，加用奥马珠单抗治疗后，肺部病灶逐渐好转。箭头所示为病灶部位。

3　讨论

JAK/STAT作为进化保守的信号通路，可介导细胞因子刺激后的胞内信号转导至核内，调控DNA转录，并通过调节T、B细胞分化与功能参与炎症反应、免疫应答及免疫耐受[1]。*STAT1*基因定位于2q32.2-q32.3，是IFN-γ与IFN-α/β受体的关键信号转导蛋白[9]。*STAT1*基因缺陷的临床表现取决于变异对蛋白功能的影响：LOF变异导致播散性卡氏分枝杆菌等反复感染，GOF变异则因辅助性T细胞17减少引发慢性黏膜皮肤念珠菌病[10]。本研究1例*STAT1*基因LOF变异患儿表现为反复咳嗽、发热、肺部团块影合并结核与TM感染。研究表明，*STAT1*基因LOF变异需长期抗真菌治疗（首选伊曲康唑/泊沙康唑），唑类耐药者联用两性霉素B脂质体等二线药物[6, 10]。本例于诱导期予伏立康唑静脉滴注及四联抗结核治疗，终因感染急剧进展死亡。

STAT3作为免疫调节的关键因子，其变异可致免疫失调，增加感染及自身免疫的发生风险。*STAT3*基因LOF变异引发HIES，特征为反复皮肤/肺部感染、顽固性湿疹、特殊面容、乳牙迟脱，伴IgE及嗜酸性粒细胞升高[11]。本研究中的4例HIES患儿均表现为难治性全身湿疹、骨骼发育异常（颅/胸廓）、复发性肺部感染伴广泛支气管扩张。*STAT3*基因GOF变异则导致早发性免疫失调，表现为自身免疫性溶血性贫血、肠炎、间质性肺炎、内分泌疾病、关节炎及淋巴增殖性肝脾大[12-13]。机制上，STAT3通过介导IL-6/IL-23/IL-21信号促进辅助性T细胞17极化（诱导视黄酸相关孤儿受体及IL-17/IL-22表达），同时抑制调节性T细胞的发育[14-16]。GOF变异可导致辅助性T细胞

17/调节性T细胞失衡。本研究中2例*STAT3*基因GOF变异患儿使用JAK抑制剂后出现IL-6水平升高，但临床症状改善。考虑IL-6升高为JAK下游分子受抑制后的代偿性反应，而IL-6的作用已被药物阻断。本研究5例*STAT3*基因GOF变异患儿中，3例为同胞三姐妹，均有皮肤瘙痒、湿疹、间质性肺病及颈部淋巴结肿大（其中1例合并复发性气道狭窄）；另2例表现为孤立性间质性肺病。

对于HIES复发性感染患者，以敏感抗生素治疗及预防为主，目前尚无靶向疗法。奥马珠单抗（抗IgE单抗）获批用于哮喘与慢性自发性荨麻疹[17]。本研究中2例HIES患儿表现为多病原体复发性感染、肺脓肿形成，经多药抗感染治疗失败（1例继发肺动脉高压伴湿疹恶化、IgE>20 000 mg/L）。在抗感染基础上加用奥马珠单抗后，随访6个月显示，湿疹、喘息及影像学显著缓解。该药在IgE相关难治性哮喘/皮肤病的疗效已明确，但HIES适应证尚未确立。文献报道其可改善HIES肺部感染及湿疹[18-20]，与本研究中*STAT3*基因LOF变异病例疗效一致，提示联合奥马珠单抗或可增强疗效，然而具体机制仍需大样本研究验证。

在*STAT3*基因GOF变异的治疗中，抗IL-6受体单抗（如托珠单抗）与JAK抑制剂（如托法替布）是有效手段[13]。体外实验证实，二者均可抑制IL-6介导的STAT3磷酸化，靶向调控JAK-STAT通路。据此，我们对2例重症*STAT3*基因GOF变异患儿实施免疫治疗：病例5为间质性肺病合并复发性气道狭窄者，JAK抑制剂联合支气管镜钬激光再通术；病例3使用JAK抑制剂单药治疗。2例患儿症状均显著改善。

综上所述，STAT3变异治疗需综合考虑疾病表型、分期及治疗风险获益比。对于反复皮疹、呼吸道化脓性感染（咳嗽、脓痰、脓涕）患儿，应筛查STAT通路缺陷；常规治疗无效时，免疫靶向治疗或可获益。

作者贡献声明：李洪伟负责数据分析、文章撰写及修改；王艳红负责数据收集、文章撰写及修改；吴上志、张碧云、徐诗惠、徐佳兴、黄展航、卢成瑜负责数据收集；陈德晖负责文章构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Hu Q, Bian Q, Rong D, et al. JAK/STAT pathway: extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1110765. PMID: 36911202. PMCID: PMC9995824. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1110765.

[2] Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(6): 323-337. PMID: 32203403. DOI: 10.1038/s41575-020-0273-0.

[3] Li YJ, Zhang C, Martincuks A, et al. STAT proteins in cancer: orchestration of metabolism[J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23(3): 115-134. PMID: 36596870. DOI: 10.1038/s41568-022-00537-3.

[4] Ren F, Li J, Wang Y, et al. The effects of *Angelica sinensis* polysaccharide on tumor growth and iron metabolism by regulating hepcidin in tumor-bearing mice[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(3): 1084-1094. PMID: 29843136. DOI: 10.1159/000490185.

[5] Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity[J]. J Clin Immunol, 2022, 42(7): 1508-1520. PMID: 36198931. DOI: 10.1007/s10875-022-01352-z.

[6] 陈学梅, 徐祺玲, 安云飞, 等. *STAT1*基因突变引起的原发性免疫缺陷病研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(7): 599-601. DOI:10.19538/j.ek2019070618.

[7] Costagliola G, Cappelli S, Consolini R. Autoimmunity in primary immunodeficiency disorders: an updated review on pathogenic and clinical implications[J]. J Clin Med, 2021, 10 (20): 4729. PMID: 34682853. PMCID: PMC8538991. DOI: 10.3390/jcm10204729.

[8] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[9] Lyra PT, Falcão ACAM, Cruz RA, et al. Gain-of-function *STAT1* mutation and visceral leishmaniasis[J]. Einstein (Sao Paulo), 2022, 20: eRC0048. PMID: 36102410. PMCID: PMC9444186. DOI: 10.31744/einstein_journal/2022RC0048.

[10] Okada S, Asano T, Moriya K, et al. Human *STAT1* gain-of-function heterozygous mutations: chronic mucocutaneous candidiasis and type I interferonopathy[J]. J Clin Immunol, 2020, 40(8): 1065-1081. PMID: 32852681. PMCID: PMC8561788. DOI: 10.1007/s10875-020-00847-x.

[11] Hashemi H, Mohebbi M, Mehravaran S, et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome: genetics, immunopathogenesis, clinical findings, and treatment modalities [J]. J Res Med Sci, 2017, 22: 53. PMID: 28567072. PMCID: PMC5426098. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_1050_16.

[12] Duran JSC, Sayed S, Dalalo MC, et al. Altered purinergic signaling and $CD8^+$ T cell dysregulation in *STAT3* GOF syndrome[J]. bioRxiv[Preprint]. (2024-12-13) [2025-01-05].

PMID: 39713308. PMCID: PMC11661228. DOI: 10.1101/2024.12.12.626682.

[13] Freeman AF, Bergerson JRE. A multifaceted disease: the stats of *STAT3* GOF[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(4): 901-903. PMID: 36813184. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.02.010.

[14] Mauracher AA, Eekels JJM, Woytschak J, et al. Erythropoiesis defect observed in *STAT3* GOF patients with severe anemia[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(4): 1297-1301. PMID: 31857100. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.042.

[15] Buchacher T, Shetty A, Koskela SA, et al. PIM kinases regulate early human Th17 cell differentiation[J]. Cell Rep, 2023, 42(12): 113469. PMID: 38039135. PMCID: PMC10765319. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113469.

[16] 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. PMID: 38324068. PMCID: PMC10849914. DOI: 10.1084/jem.20230683.

[17] Kumar C, Zito PM. Omalizumab[M]//StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2025.

[18] Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children [J]. Paediatr Drugs, 2014, 16(6): 491-502. PMID: 25404353. PMCID: PMC4250568. DOI: 10.1007/s40272-014-0107-z.

[19] Gomes N, Miranda J, Lopes S, et al. Omalizumab in the treatment of hyper-IgE syndrome: 2 case reports[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2020, 30(3): 191-192. PMID: 31820738. DOI: 10.18176/jiaci.0469.

[20] Guo T, Wei L, Karki S, et al. Omalizumab and dupilumab for the treatment of autosomal-recessive DOCK8 hyper-IgE syndrome [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2025, 91(1): 94-96. PMID: 38031685. DOI: 10.25259/IJDVL_348_2023.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）