

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.12.007
文章编号: 1005-8982 (2026) 12-0043-08

综述

JAK/STAT 信号通路在变应性鼻炎中的免疫 调控机制及靶向治疗研究进展*

吴秋烨¹, 徐锦江¹, 桂雄斌²

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 广西南宁 530023)

摘要: 变应性鼻炎 (AR) 是一种以免疫球蛋白 E (IgE) 介导的鼻黏膜炎症为特征的慢性气道疾病, 其发病机制复杂, 现有治疗手段仍难以完全控制症状及疾病进展。Janus 激酶 (JAK) / 信号转导和转录激活因子 (STAT) 通路作为细胞内广泛表达的核心信号传导途径, 多维度、多靶点参与 AR 免疫平衡、上皮屏障损伤及组织重塑等免疫病理进程。近年来, 靶向 JAK/STAT 通路抑制剂及中药成分通过调节 Th1/Th2 免疫失衡、减少黏液分泌及减轻局部炎症, 展现出治疗 AR 的潜力。该文系统综述了 JAK/STAT 通路在 AR 中的多维调控网络及其靶向治疗策略, 以期探明 AR 发病机制、实现其免疫微环境重塑的更佳治疗策略提供理论依据, 并为 JAK/STAT 信号通路靶向治疗策略提供新思路。

关键词: 变应性鼻炎; JAK/STAT 信号通路; 免疫调控

中图分类号: R765.2

文献标识码: A

Research advances on the immunoregulatory mechanisms and targeted therapy of the JAK/STAT signaling pathway in allergic rhinitis*

Wu Qiu-ye¹, Xu Jin-jiang¹, Gui Xiong-bin²

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001, China; 2. Department of Otorhinolaryngology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530023, China)

Abstract: Allergic rhinitis (AR) is a chronic airway disease characterized by immunoglobulin E (IgE)-mediated inflammation of the nasal mucosa, featuring complex pathogenesis where current therapeutic approaches remain insufficient to fully control symptoms and disease progression. The Janus kinase (JAK)/signal transduction and activator of transcription (STAT) pathway, a core signaling cascade ubiquitously expressed in cells, demonstrates multidimensional and multitargeted involvement in immunopathological processes of AR, including immune homeostasis dysregulation, epithelial barrier impairment, and tissue remodeling. Recent advances reveal that JAK/STAT pathway-targeted inhibitors and herbal components exhibit therapeutic potential for AR by modulating Th1/Th2 immune imbalance, reducing mucus hypersecretion, and mitigating local inflammation. This review systematically summarizes the multidimensional regulatory network of the JAK/STAT pathway in AR and its targeted therapeutic strategies, aiming to provide theoretical foundations for elucidating AR pathogenesis and optimizing treatment approaches through immune microenvironment remodeling, and to propose novel insights for

收稿日期: 2025-07-22

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82460955); 广西研究生教育创新计划项目 (YCSW2024394)

[通信作者] 桂雄斌, E-mail: GuiXB2008@163.com

JAK/STAT-targeted therapeutic interventions.

Keywords: allergic rhinitis; JAK/STAT signaling pathway; immunoregulation

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是一种由2型辅助T细胞 (T helper 2 cell, Th2) 免疫应答主导的慢性气道炎症性疾病, 影响全球10%~40%人口, 在我国部分地区患病率高达24%, 成为严重的公共卫生负担^[1]。该疾病以特异性免疫球蛋白E (immunoglobulin E, IgE) 介导的鼻黏膜炎症为特征, 临床表现为鼻痒、喷嚏、鼻塞和清水样涕四联征, 其季节性反复发作的特点导致患者生活质量显著下降, 并与哮喘等共病形成“同一气道”恶性循环, 尽管现有治疗方案 (如抗组胺药、鼻用皮质激素) 能暂时缓解症状, 但部分患者疗效不佳, 且无法阻断疾病进展中的组织重塑^[2]。因此, 深入解析AR发病机制中关键信号通路, 并探索更有效的治疗策略, 已成为亟待解决的临床问题。

近年来, Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导和转录激活因子 (signal transduction and activator of transcription, STAT) 通路作为细胞因子信号传导的核心枢纽, 在自身免疫性疾病治疗中取得突破性进展^[3]。在AR的免疫病理进程中, 该通路同样发挥重要作用, 其关键机制为JAK/STAT6信号主导的Th2极化过程^[4]。尽管JAK/STAT通路在其他炎症性疾病中的调控机制已得到较为深入的研究, 但其在AR中对免疫细胞、上皮屏障及组织重塑等方面的调控功能, 以及不同JAK、STAT蛋白亚型在AR免疫机制中的具体作用, 仍有待进一步阐明。

本综述将通过整合通路靶向治疗与中药调控机制等新兴研究领域, 系统梳理JAK/STAT通路在AR中的多维调控特性, 期望为探明AR发病机制、实现其免疫微环境重塑的更有效的治疗提供理论依据, 并为JAK/STAT信号通路靶向治疗策略提供新思路。

1 AR的免疫病理特征

1.1 经典Th2型免疫应答的级联反应

AR的发病始于过敏原 (如尘螨、花粉) 穿透鼻黏膜屏障, 触发上皮细胞释放警报素, 如胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin,

TSLP)、白细胞介素-25 (Interleukin-25, IL-25)、IL-33等, 这些因子驱动树突状细胞 (dendritic cell, DCs) 向Th2极化方向分化^[5]。活化的DCs迁移至引流淋巴结, 通过主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) II类分子将抗原呈递给幼稚T细胞 (naive T cells, Th0), 其在IL-4作用下分化为Th2效应细胞, 引发AR。而这一过程的核心环节可概括为双相反应: Th2细胞分泌的IL-4、IL-13促进B细胞产生特异性IgE, 后者与肥大细胞表面高亲和力受体 (FcεRI) 结合, 形成IgE/FcεRI复合物, 使机体致敏, 当再次暴露于过敏原时, 肥大细胞脱颗粒释放组胺、白三烯等介质, 引发喷嚏、鼻痒等症状, 此为IgE介导的速发相反应; Th2源性IL-5招募嗜酸性粒细胞, 其释放的嗜酸性粒细胞阳离子蛋白和主要碱性蛋白导致持续性鼻塞和气道炎症, 此为嗜酸性粒细胞主导的迟发相反应^[6]。

1.2 上皮屏障功能障碍

近年研究发现, AR患者的鼻黏膜紧密连接蛋白 (包括Claudin-1、Claudin-4、Claudin-7及Occludin) 表达显著下降, 这种屏障缺陷促使过敏原渗透和局部炎症放大, 关键机制为损伤的上皮细胞释放TSLP、IL-25及IL-33等因子。其中, TSLP通过激活DCs以表达更多的T细胞共刺激受体OX40配体, 增强Th2细胞效应; 同时, TSLP诱导STAT6磷酸化, 上调炎症促进趋化因子配体17表达, 放大炎症反应^[7]。而IL-25属于IL-17细胞因子家族, 可与IL-17A/IL-17B受体结合, 激活并上调转录因子STAT6、GATA结合蛋白3 (GATA binding protein 3, GATA3) 和核因子κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 表达, 从而活化记忆性Th2细胞; 另一方面, IL-25抑制T-box转录因子 (T-box transcription factor, T-bet) 和STAT4等Th1/Th17相关转录因子, 减少IL-17A、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、干扰素-γ (interferon gamma, IFN-γ) 分泌, 破坏Th1/Th2免疫平衡, 进一步加重Th2极化免疫反应的趋势^[8]。此外, 受损上皮细胞还释放IL-33刺激杯状细胞化生和黏液过度分泌, 进一步破坏黏膜完整性^[9]。

1.3 神经免疫调控

研究揭示, AR 的特征性症状(如阵发性喷嚏、鼻痒)本质上是一种神经源性炎症反应, 人类鼻腔中痛觉感受器是 C 纤维, 通常对化学和物理刺激敏感, 其神经末梢表达多种受体和离子通道, 其中的瞬时受体电位离子通道 TRPV1 在过敏原刺激下释放 P 物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)^[10]。SP 与肥大细胞表面的神经激肽 1 受体结合, 触发炎症介质释放, 募集炎症细胞, 触发固有免疫应答^[11], 而 CGRP 可以诱导 2 型固有淋巴细胞释放 IL-5, 从而促进嗜酸性粒细胞浸润^[12]。

2 JAK/STAT 通路免疫调控机制

2.1 通路免疫调节

JAK/STAT 信号通路是一种在细胞因子刺激下激活的信号通路, 该通路主要由酪氨酸激酶 JAK 家族及转录因子 STAT 家族串联。其中, JAKs 是一类非受体型酪氨酸激酶, 由 JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2 4 种蛋白组成。在干扰素、白细胞介素、生长因子等不同细胞因子与其受体结合的刺激下, 单个或多个 JAKs 被激活, 进而磷酸化受体胞质尾上的残基, 从而为下游信号分子 STATs 创建对接位点。而 STAT 家族(包括 STAT1~6)在激活前, 是一种可不断穿梭于细胞质和细胞核之间的反平行二聚体。JAKs 使受体磷酸化后, 细胞质内的 STATs 被募集到受体上并同样磷酸化, STATs 二聚体复合物的空间重组, 形成活性的平行二聚体, 与受体分离并转移到细胞核, 结合特异的 DNA 序列, 促进特定靶基因的转录。STATs 随后在细胞核中去磷酸化并返回细胞质。这一过程循环往复, 介导机体多种细胞功能, 包括免疫调节、炎症、造血、组织修复、细胞凋亡等, 其中, JAK/STAT 的信号转导过程诱导免疫细胞如 T 细胞、B 细胞的发育与成熟, 调节炎症相关细胞因子的分泌, 同时影响机体的免疫耐受功能^[13]。在 AR 免疫失衡的炎症进程中, JAK/STAT 通路主要发挥两大核心作用: 一方面, STAT6 受 IL-4/IL-13 刺激驱动入核, 上调 Th2 关键转录因子表达, 不断促进 IgE 分泌; 另一方面, IL-5 驱动的 STAT5 信号持续激活, 促进嗜酸性粒细胞成熟与趋化, 加重鼻腔炎症反应^[14]。

2.2 负调控因子

JAK/STAT 信号通路具有迅速激活和失活的特点, 众多调节因子对 JAK/STAT 信号通路的激活起抑制作用。JAK/STAT 负调节因子主要有 3 类: 细胞因子信号转导抑制蛋白(suppressors of cytokine signaling, SOCS)、活化 STATs 蛋白抑制因子(protein inhibitors of activated STAT, PIAS)及蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatases, PTPs)。其中, SOCS 家族是抑制 JAK/STAT 信号通路的主要信号分子, 包括 SOCS1~SOCS7, 以及细胞因子可诱导含 SH2 蛋白的分子。SOCSs 通过与受体上的磷酸化酪氨酸位点结合, 从而阻断 STATs 结合受体, 或者直接结合 JAKs, 特异性抑制 JAKs 激酶活性, 又或诱导 JAKs 或 STATs 发生泛素化降解, 对 JAK/STAT 信号传导产生负调控作用, 维持免疫平衡, 例如 SOCS3 参与抑制 IL-2 信号传导, 进而减少 Th2 细胞因子如 IL-4、IL-5 和 IL-10 产生, 成为潜在的治疗 AR 靶点^[15]。而 PIAS 家族包括 PIAS1、PIAS3、PIASx、PIASy, PIASs 可以与 STATs 相互作用以阻止其二聚化或阻断 STAT 二聚体与 DNA 序列结合, 另外, 作为磷酸酶的 PTPs 可以与受体相互作用使 JAK 去磷酸化, 也可以直接去磷酸化 STAT 二聚体, 从而抑制 JAK/STAT 信号传导^[13]。

2.3 与 AR 其他相关通路串扰

JAKs 可以激活除经典的 JAK/STAT 信号传输路径外的其他路径, 从而形成多通路交叉串扰。其中, 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路和激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路与 AR 密切相关, 两者对细胞生长、发育、分化及死亡等起重要作用, 且深度参与机体免疫平衡调节^[16]。在信号传导过程中, JAKs 磷酸化受体, 使其产生 1 个位点, 可供含有 SH2 结构域的蛋白停靠。这些蛋白除 STATs 外, 还包括含有 Src 同源性的蛋白酪氨酸磷酸酶 2(SHP2)及 PI3K。一方面, SHP2 可以招募生长因子受体结合蛋白, 进一步活化 Ras 蛋白, 启动 MAPK 通路; 同时, RTKs/Ras 上游信号激活, 上调 MAPK 水平, 后者可磷酸化 STATs 结构域中 C 末端的丝氨酸, 大大增强 STATs 转录活性^[17]。另一方面, PI3K 也可与 JAKs 磷酸化的受体结合, 激活 PI3K/Akt 信号通路, 抑制凋亡相关蛋白的活性, 阻

止细胞凋亡，从而促进嗜酸性粒细胞的存活及浸润^[18]。JAK/STAT 与其他通路交织作用，组成庞大的信号通路网络，使得 AR 发病机制错综复杂，防治策略还需进一步研究。

3 JAK/STAT 调控 AR 免疫平衡的可能机制

3.1 免疫细胞

细胞因子诱导的 JAK/STAT 信号通路的激活在 AR 炎症进程中发挥关键作用，既能参与多种免疫细胞（T 细胞亚群、B 细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞）增殖和分化，还能调节免疫细胞相关炎症因子表达。JAK/STAT 信号通路介导 IL-4、IL-6 和 IL-13 等细胞因子的信号转导，影响 AR 核心机制 Th1/Th2 及多种免疫细胞平衡稳态，是 AR 炎症的产生、维持及组织病理改变的重要因素之一^[14]，其机制见图 1。

3.1.1 辅助性 T 细胞亚群 Th1/Th2 免疫失衡、Th2 优势应答是 AR 发病的关键因素，Th17 和调节性 T 细胞（regulatory T cells, Treg）在其过程中亦起重要作用。Th1 细胞因子 IFN- γ 通过和 IL-12 共同结合其受体，激活 JAK1/JAK2，进而磷酸化 STAT1 或 STAT4，诱导 Th1 的特征性转录因子 T-bet 表达，

再次促进 IFN- γ 的分泌，形成增强 Th1 反应的正反馈环^[19]。而 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-13 都可刺激 STAT6 磷酸化并促进 GATA3 表达，GATA3 作为 Th2 发育的关键转录因子，能上调 IL-4/IL-13 分泌，其正反馈效应不断推动平衡向 Th2 极化^[20]。Th17 是一类新型的促炎性辅助 T 淋巴细胞，其分化主要受 IL-6 调控：IL-6 通过 gp130 受体活化 STAT3，继而上调 Th17 型细胞因子 IL-17 和其特异性转录因子—维甲酸相关孤儿受体 γ t 表达，其中 IL-17 可激活 Th2 细胞，同时促使中性粒细胞浸润、活化巨噬细胞及增加黏液分泌，使得病情恶化。Treg 是一种在 AR 发病中主要起负调控作用的细胞。其特异性转录因子，也就是叉头翼螺旋转录因子（forkhead box P3, Foxp3），在 IL-2 的刺激下，通过 JAK1/JAK3 磷酸化 STAT5 来调控表达^[21]。

3.1.2 B 细胞 B 细胞受细胞因子刺激分化为浆细胞，产生特异性 IgE 与肥大细胞结合使机体致敏，是 AR 速发相反应的核心环节。JAK/STAT 通路参与其发育及分化。IL-4 通过结合 B 细胞表面受体，激活 JAK1/JAK3，磷酸化 STAT6 并诱导其核转位，可上调 CD23（低亲和力 IgE 受体）和 MHC II 类分子表达，增强 B 细胞的抗原提呈能力^[22]。T 滤泡辅助

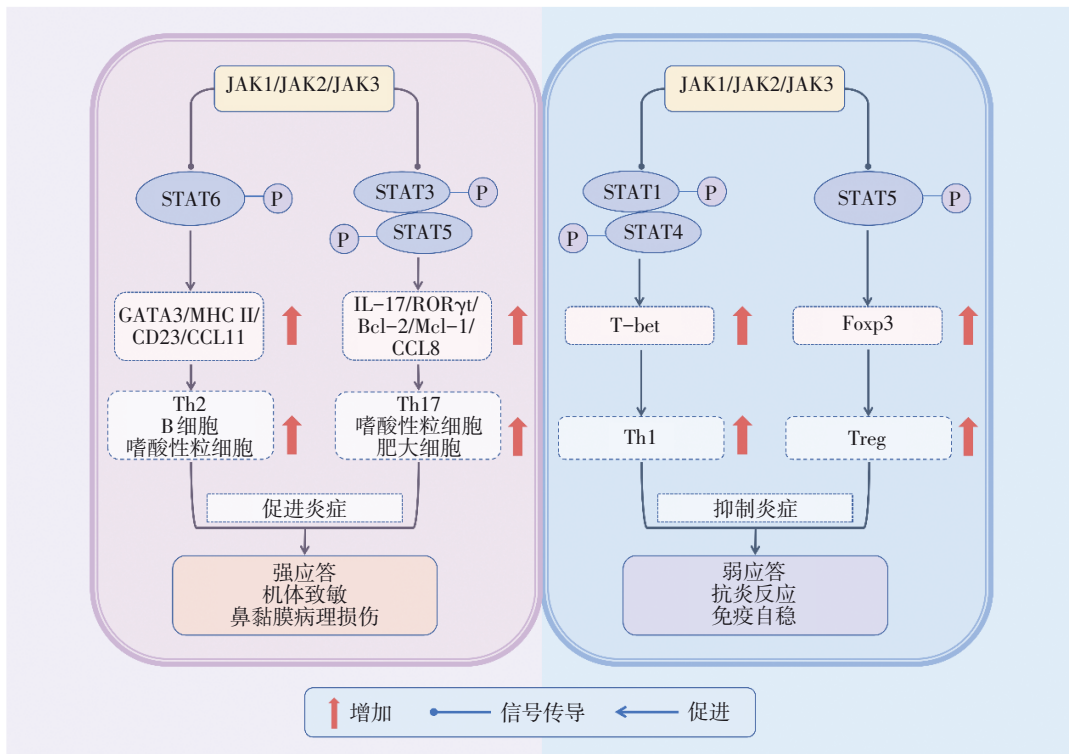


图 1 细胞因子通过 JAK/STAT 信号通路调控 AR 关键免疫细胞的机制

细胞 (follicular helper T cell, Tfh) 产生的细胞因子如 IL-21 对于 B 细胞的成熟至关重要, 其通过激活 JAK1/STAT3 信号促使 B 细胞向浆细胞分化, 而 IL-6 可联合 IL-12 通过 STAT3 影响 Tfh 分化^[23]。MA 等^[24] 研究也表明, STAT3 缺乏会导致 Tfh 分化不完全和 B 细胞活性降低。

3.1.3 嗜酸性粒细胞 嗜酸性粒细胞前体经 IL-5 驱动, 进一步分化、成熟后, 与淋巴细胞、单核细胞和浆细胞共同聚集在鼻腔黏膜处, 加剧鼻腔的炎症反应, 是 AR 迟发相反应的主要过程, 具体机制为: IL-5 与嗜酸性粒细胞表面受体结合, 信号经 JAK2/STAT5 传入核内, STAT5 通过上调抗凋亡蛋白 BCL-2 和 MCL-1 的表达, 促进嗜酸性粒细胞的骨髓分化与成熟, 同时调控相关基因 Cyclin D 和 Pim-1, 抑制嗜酸性粒细胞的凋亡^[25]。而 IL-4 诱导的 STAT6 活化后入核结合 CCL11 启动子, 促进其表达, 增强嗜酸性粒细胞向炎症部位的趋化能力^[26]。此外, STAT3 的活化可上调 CCL8 等, 同样吸引嗜酸性粒细胞向鼻黏膜浸润, 加剧局部炎症反应^[27]。

3.1.4 肥大细胞 过敏原与肥大细胞表面 IgE/FcεRI 复合物再次结合的过程, 会引发肥大细胞脱颗粒, 产生 TNF-α、白三烯 B4、IL-5、IL-6 等因子来推动炎症细胞活化, JAK/STAT 通路参与肥大细胞的增殖与存活: IL-3 通过活化 STAT5 并诱导其核转位, 上调抗凋亡蛋白的表达, 同时干细胞因子 (又称肥大细胞生长因子) 与其受体 c-Kit 结合, 可激活 JAK2/STAT5 信号通路, 与 IL-3 协同促进肥大细胞增殖及存活^[28]。另外, STAT5 与 NF-κB、p65 协同结合 TNF-α 启动子区域, 增强其转录活性, 二氢杨梅素可抑制 STAT5 磷酸化, 显著降低肥大细胞中 TNF-α 和 IL-6 的分泌水平^[29]。

3.2 上皮细胞-免疫调控

鼻黏膜上皮细胞是鼻腔第一道物理屏障, 主要包括基底细胞、纤毛细胞及具有功能的杯状细胞等, Th2 型细胞因子在杯状细胞的化生过程中占主要地位, 主要表现为 IL-4、IL-13 激活 STAT6, 促进杯状细胞增生及黏液分泌, 在 AR 中, 两者水平升高, 可导致杯状细胞过度增生, 同时, IL-6 通过激活 JAK1/JAK2/STAT3, 亦促进杯状细胞增殖和分化^[30]。研究发现, 氯雷他定缓解 AR 症状机制

之一即通过抑制 IL-6 转录, 从而下调信号, 达到抑制杯状细胞增殖、减少黏液分泌的效果^[31]。此外, IL-1β 作为一种有效促炎细胞因子, 主要由淋巴细胞、巨噬细胞及单核细胞分泌产生, 其可通过 STAT1 通路促进鼻黏膜上皮细胞释放多种炎性介质, 如 IL-6、IL-8 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子, 加剧炎症反应^[32]。而 IL-22 可激活 JAK1/JAK2, 磷酸化 STAT3, 促进鼻黏膜上皮细胞的修复和再生, 减少杯状细胞的过度增生, 对鼻黏膜的正常功能恢复有积极作用^[30]。

3.3 组织重塑机制

AR 具有长期性、季节性反复发作的特点, 反复的气道炎症和修复过程被认为是呼吸道结构改变的主要驱动力, 研究证实 JAK/STAT6 通路 with 呼吸道重塑密切相关, 核心机制为气道成纤维细胞的增殖及活化: IL-13 通过激活 STAT6, 诱发成纤维细胞血小板源性生长因子 AA, 其通过自分泌和旁分泌的方式激活成纤维细胞中的细胞外信号调节激酶信号通路, 导致成纤维细胞的活化^[33]。同时, IL-4 通过上调粘蛋白基因 MUC5、MUC4 促进黏液过度分泌, 其过程为 JAK3 通路介导, MUC4 作为配体激活人表皮生长因子受体 2, 在气道损伤时调节上皮细胞增殖^[34-35]。除此之外, 早期研究发现, STAT6 经 IL-13 激活后还可与胶原基因 COL1A1、COL1A2 启动子序列结合, 诱发两者的转录^[36], 而抑制 IL-13/STAT6 通路信号转导则可抑制成纤维细胞增殖、激活及胶原产生^[37]。

4 JAK/STAT 通路靶向治疗临床前景

4.1 现代药物靶向 JAK/STAT 通路干预 AR

目前, JAK 通路抑制剂已被批准用于治疗多种疾病, 主要为自身免疫性疾病, 包括类风湿性关节炎、银屑病、特应性皮炎等, 在 Th2 型气道炎症疾病中, 其对于哮喘的治疗取得一定效果。一项临床试验表明, GDC-0214 作为选择性 JAK1 抑制剂, 可特异性抑制 IL-4/IL-13 分泌, 降低轻度哮喘患者呼出气一氧化氮水平^[38]。在动物实验中, AZD0449 和 AZD4604 同作为 JAK1 靶向抑制剂, 均可抑制卵清蛋白 (Ovalbumins, OVA) 激发呼吸道炎症大鼠 STAT3/STAT5 磷酸化, 减轻嗜酸粒细胞浸润, 提示 JAK1 靶向抑制对 Th2 炎症的特异性

调控^[39]。

JAK/STAT 通路抑制剂在 AR 领域尚无临床应用,但多数临床前研究证据显示其对于治疗 AR 具有临床应用前景。以 JAK 靶向抑制剂为例,在慢性鼻窦炎伴鼻息肉小鼠模型中,以 JAK1/2 选择性抑制剂鲁索替尼干预,可显著改善鼻黏膜炎症及病理损伤,体外实验同样表明,鲁索替尼逆转了 IL-13 诱导的呼吸道上皮屏障破坏、纤毛功能障碍和杯状细胞增生^[40]。除此之外,鲁索替尼还可减少过敏模型小鼠中肥大细胞数量及介质释放^[41]。靶向 JAK2 药物 CYT387 在 AR 小鼠模型中,有效阻断 TSLP 诱导的 JAK/STAT 通路磷酸化,减少 MHC II 表达,降低 Th0 向 Th2 分化的能力,减轻嗜酸性粒细胞浸润^[42]。托法替布是一种新型 JAK3 抑制剂,在 OVA 诱发的过敏性疾病小鼠模型中,托法替布显著减轻炎症细胞浸润、组胺释放和 TNF- α 、IL-4 表达,其潜在机制可能涉及下调 JAK3/STATs 信号分子的磷酸化^[43]。在 STAT 靶向抑制剂方面,研究主要聚焦于 STAT3 及 STAT6 2 个靶点。实验表明小分子 STAT3 抑制剂 C188-9 可降低尘螨诱导的气道炎症模型小鼠血清中 IL-4、IL-5、IL-13 和 IL-17 水平,抑制 Th2/Th17 型细胞累积^[44]。AS1517499 作为 STAT6 抑制剂,在特应性皮炎诱发气道炎症模型小鼠中有效降低了 Th2 相关细胞因子水平,减轻气道嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润,并调节 GATA3/Foxp3 水平和上皮下胶原沉积程度^[45]。多数证据表明,小分子靶向通路抑制剂对于改善 Th2 型气道炎症有一定调节作用,在治疗 AR、缓解其临床症状方面有潜在可能。

4.2 中药靶向 JAK/STAT 通路干预 AR

除高选择性通路抑制剂外,一些中药复方及其主要成分同样起负向调节作用。黄芪是治疗 AR 经方——补中益气汤中的君药,其主要成分黄芪甲苷可有效缓解变应性炎症。陈旭青等^[46]予黄芪甲苷干预 AR 小鼠模型发现,小鼠鼻黏膜组织中 STAT6 磷酸化表达被抑制,致使嗜酸性粒细胞和肥大细胞减少,Th2 相关因子 IL-4、IL-13 及 p-JAK2 水平降低,Th1 相关因子 IFN- γ 水平升高,提示黄芪甲苷可抑制 JAK2/STAT6 信号缓解 AR 免疫失衡。 α -亚麻酸作为中药常见的有效成分,可降低 AR 小鼠血清中特异性 IgE 水平,通过增加 T-bet 和 STAT1

表达,降低 GATA3 和 STAT6 表达,显著调节 Th1/Th2 细胞失衡^[47]。另外,中药复方在调控 JAK/STAT 通路治疗 AR 方面同样展现出一定效果。益气温肺通窍方干预 OVA 联合烟熏与寒冷刺激诱导的肺气虚寒型 AR 大鼠模型后,可降低血清 IL-4、TNF- α 和卵清蛋白特异性 IgE 水平,减少鼻黏膜组织中 p-JAK1、p-STAT3 表达,调节 Th1/Th2 细胞因子平衡^[48]。颜水平等^[49]研究表明,疏风醒鼻方内服配合醒鼻凝胶滴鼻剂外用,AR 大鼠鼻黏膜组织中 IL-4、STAT5、STAT6、GATA3 表达均下降,病理炎症损伤减轻。中药复方川芎茶调散能减轻 AR 鼻黏膜炎症反应及黏液高分泌,同样通过上调 T-bet 和降低 STAT6 表达,达到调节 Th1/Th2 的作用^[50]。这些研究表明,中药对于多靶点作用 JAK/STAT 通路,改善 Th1/Th2 免疫失衡性炎症有一定的调节效果,其表现出临床应用潜力。

5 总结与展望

AR 是以 Th2 型免疫应答为主导的慢性气道炎症性疾病,其病理特征包括 IgE 介导的免疫炎症反应、鼻黏膜屏障功能障碍、神经源性高反应性及气道重塑。JAK/STAT 信号通路作为细胞因子信号转导的核心枢纽,通过调控 Th2 极化、嗜酸性粒细胞分化与存活、上皮屏障功能等过程,深度参与 AR 的免疫失衡与炎症进展。本文系统阐述了 JAK/STAT 通路在 AR 中的多维调控机制,包括 STAT6 介导的 Th2 分化与 IgE 分泌、STAT5 驱动的嗜酸性粒细胞浸润及 STAT3 相关的黏液高分泌,并探讨了靶向抑制该通路在缓解 AR 症状及调节免疫微环境中的潜在价值。然而,现有研究仍存在诸多局限性:首先,JAK/STAT 通路与其他信号网络的交叉调控机制尚未完全阐明,单一靶点研究难以揭示其复杂调控网络;其次,多数实验局限于动物模型或细胞水平,缺乏临床转化证据及大样本队列验证。未来研究应更加注重临床试验的开展,通过大规模、多中心、随机对照试验等高质量研究方法,利用生物信息学技术、多组学联合应用等研究手段阐明 AR 发生的具体机制,以增加现实世界的成果转化。此外,中药多成分、多靶点的作用特性与其对 JAK/STAT 通路的干预机制仍缺乏系统性解析。未来研究需考虑应用如基

因编辑技术、通路激动剂及抑制剂联用等多通路、多靶点研究策略, 深入解析中药复方通过调控 JAK/STAT 通路改善 AR 的分子机制, 并结合临床试验验证疗效。

综上所述, 靶向 JAK/STAT 信号通路为 AR 的免疫调控与精准治疗提供了新方向, 而中药的多靶点干预特性可能成为突破现有治疗瓶颈的关键, 但其机制探索与临床验证仍需进一步深化。

参 考 文 献 :

- [1] LI Q R, ZHANG X Y, FENG Q, et al. Common allergens and immune responses associated with allergic rhinitis in China[J]. *J Asthma Allergy*, 2023, 16: 851-861.
- [2] WISE S K, DAMASK C, ROLAND L T, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis - 2023[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(4): 293-859.
- [3] JINESH S, RADHAKRISHNAN R. Pharmaceutical aspects of JAK inhibitors: a comparative review[J]. *Inflammopharmacology*, 2025, 33(1): 91-104.
- [4] PELAIA C, CRIMI C, VATRELLA A, et al. Molecular targets for biological therapies of severe asthma[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 603312.
- [5] CAYROL C, GIRARD J P. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 31: 31-37.
- [6] SHAMJI M H, SHARIF H, LAYHADI J A, et al. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(3): 791-801.
- [7] WILLIAMS T C, JACKSON D J, MALTBY S, et al. Rhinovirus-induced CCL17 and CCL22 in asthma exacerbations and differential regulation by STAT6[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(3): 344-356.
- [8] JI T F, LI H Q. T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1149203.
- [9] ISHINAGA H, KITANO M, TODA M, et al. Interleukin-33 induces mucin gene expression and goblet cell hyperplasia in human nasal epithelial cells[J]. *Cytokine*, 2017, 90: 60-65.
- [10] LI X K, YANG H F, HAN Y W, et al. Tick peptides evoke itch by activating MrgprC11/MRGPRX1 to sensitize TRPV1 in pruriceptors[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(6): 2236-2248.e16.
- [11] LARSSON O, TENGROTH L, XU Y, et al. Substance P represents a novel first-line defense mechanism in the nose[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 128-136.e3.
- [12] SUI P F, WIESNER D L, XU J H, et al. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses[J]. *Science*, 2018, 360(6393): eaan8546.
- [13] XUE C, YAO Q F, GU X Y, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 204.
- [14] ZHANG S Y, WU W J, GU M, et al. House dust mite induced mucosal barrier dysfunction and type 2 inflammatory responses via the MAPK/AP-1/IL-24 signaling pathway in allergic rhinitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 148: 113972.
- [15] BACHUS H, MCLAUGHLIN E, LEWIS C, et al. IL-6 prevents Th2 cell polarization by promoting SOCS3-dependent suppression of IL-2 signaling[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(6): 651-665.
- [16] NOVOSAD J, KRČMOVÁ I, SOUČEK O, et al. Subsets of eosinophils in asthma, a challenge for precise treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5716.
- [17] XU Z Q, CHU M. Advances in immunosuppressive agents based on signal pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 917162.
- [18] LUO M C, JIN T, FANG Y, et al. Signaling pathways involved in acute pancreatitis[J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 2287-2303.
- [19] 张晗, 李雪, 刘元林, 等. miR-148a-3p 通过抑制 IL-12/IL-12Rβ1/IL-12Rβ2/IFN-γ 通路抑制 Th1 细胞极化[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(11): 816-823.
- [20] WANG L, DENG Z H, SUN Y, et al. The study on the regulation of Th cells by mesenchymal stem cells through the JAK-STAT signaling pathway to protect naturally aged sepsis model rats[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 820685.
- [21] DIKIY S, LI J, BAI L, et al. A distal Foxp3 enhancer enables interleukin-2 dependent thymic Treg cell lineage commitment for robust immune tolerance[J]. *Immunity*, 2021, 54(5): 931-946.e11.
- [22] MOURA R A, FONSECA J E. JAK inhibitors and modulation of B cell immune responses in rheumatoid arthritis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 607725.
- [23] SAADATDOUST Z, PANDURANGAN A K, ANANDA SADAGOPAN S K, et al. Dietary cocoa inhibits colitis associated cancer: a crucial involvement of the IL-6/STAT3 pathway[J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(12): 1547-1558.
- [24] MA C S, AVERY D T, CHAN A, et al. Functional STAT3 deficiency compromises the generation of human T follicular helper cells[J]. *Blood*, 2012, 119(17): 3997-4008.
- [25] SOHRABI S, ALIPOUR S, GHAHRAMANIPOUR Z, et al. STAT signaling pathways in immune cells and their associated mechanisms in cancer pathogenesis[J]. *Bioimpacts*, 2025, 15: 30030.
- [26] YAMASAKI A, SALEH A, KOUSSIH L, et al. IL-9 induces CCL11 expression via STAT3 signalling in human airway smooth muscle cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9178.
- [27] 王宏宇, 黄海云, 刘晓玲. CCL8 相关通路与过敏性疾病[J]. *生命的化学*, 2021, 41(10): 2119-2124.
- [28] MORALES J K, FALANGA Y T, DEPCRYNSKI A, et al. Mast cell homeostasis and the JAK-STAT pathway[J]. *Genes Immun*, 2010, 11(8): 599-608.
- [29] CHANG T M, HSIAO T C, YANG T Y, et al. IgE-induced mast

- cell activation is suppressed by dihydromyricetin through the inhibition of NF- κ B signaling pathway[J]. *Molecules*, 2021, 26(13): 3877.
- [30] LIN Y T, CHEN W C, TSAI M H, et al. JAK2 phosphorylation signals and their associated cytokines involved in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and correlated with disease severity[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 1059.
- [31] 宋丽, 朱志杰, 徐庆荣, 等. 基于 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路研究氯雷他定对过敏性鼻炎大鼠的保护作用[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(6): 735-740.
- [32] XIE X Y, WANG P, JIN M, et al. IL-1 β -induced epithelial cell and fibroblast transdifferentiation promotes neutrophil recruitment in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9101.
- [33] LIU S, CHEN L, SHANG Y X. CEACAM5 exacerbates asthma by inducing ferroptosis and autophagy in airway epithelial cells through the JAK/STAT6-dependent pathway[J]. *Redox Report*, 2025, 30(1): 2444755.
- [34] SAHNOON L, BAJBOUJ K, MAHBOUB B, et al. Targeting IL-13 and IL-4 in asthma: therapeutic implications on airway remodeling in severe asthma[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2025, 68(1): 44.
- [35] RAMSAUER V P, PINO V, FAROOQ A, et al. Muc4-ErbB2 complex formation and signaling in polarized CACO-2 epithelial cells indicate that Muc4 acts as an unorthodox ligand for ErbB2[J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(7): 2931-2941.
- [36] BÜTTNER C, SKUPIN A, RIEBER E P. Transcriptional activation of the type I collagen genes COL1A1 and COL1A2 in fibroblasts by interleukin-4: analysis of the functional collagen promoter sequences[J]. *J Cell Physiol*, 2004, 198(2): 248-258.
- [37] 杜明占, 沈继龙, 吴强, 等. 芍药苷通过 IL-13/STAT6 信号转导通路抑制成纤维细胞产生胶原[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2011, 29(2): 93-98.
- [38] BRAITHWAITE I E, CAI F, TOM J A, et al. Inhaled JAK inhibitor GDC-0214 reduces exhaled nitric oxide in patients with mild asthma: a randomized, controlled, proof-of-activity trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(3): 783-789.
- [39] NILSSON M, RHEDIN M, HENDRICKX R, et al. Characterization of selective and potent JAK1 inhibitors intended for the inhaled treatment of asthma[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 2901-2917.
- [40] ZHUANG M Y, JIAO J, ZHANG Q Q, et al. Ruxolitinib, a novel JAK/STAT-targeted therapy through restoring mucosal homeostasis for chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J/OL]. *J Allergy Clin Immunol*. (2025-08-05). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.07.020>.
- [41] YAMAKI K, YOSHINO S. Remission of food allergy by the Janus kinase inhibitor ruxolitinib in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 18(2): 217-224.
- [42] SHI Z H, JIANG W H, WANG M, et al. Inhibition of JAK/STAT pathway restrains TSLP-activated dendritic cells mediated inflammatory T helper type 2 cell response in allergic rhinitis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 430(1/2): 161-169.
- [43] LI Y Q, LIU X X, YU J F, et al. Tofacitinib suppresses mast cell degranulation and attenuates experimental allergic conjunctivitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106737.
- [44] GAVINO A C, NAHMOD K, BHARADWAJ U, et al. STAT3 inhibition prevents lung inflammation, remodeling, and accumulation of Th2 and Th17 cells in a murine asthma model[J]. *Allergy*, 2016, 71(12): 1684-1692.
- [45] LI X Y, HAN Z Q, WANG F, et al. The STAT6 inhibitor AS1517499 reduces the risk of asthma in mice with 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis by blocking the STAT6 signaling pathway[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2022, 18(1): 12.
- [46] 陈旭青, 马华安, 周龙云, 等. 黄芪甲苷对变应性鼻炎模型小鼠改善作用的机制初探[J]. *中国药房*, 2021, 32(10): 1187-1195.
- [47] REN M Y, WANG Y, LIN L, et al. α -Linolenic acid screened by molecular docking attenuates inflammation by regulating Th1/Th2 imbalance in ovalbumin-induced mice of allergic rhinitis[J]. *Molecules*, 2022, 27(18): 5893.
- [48] 周怡锦, 祝志朋, 田新磊, 等. 益气温肺通窍方通过调节 JAK1/STAT3 信号通路减轻肺气虚寒型变应性鼻炎大鼠炎症反应[J]. *中国医科大学学报*, 2025, 54(9): 826-831.
- [49] 颜水平, 庄翔莉, 邱彩霞, 等. 疏风醒鼻法对变应性鼻炎大鼠 Th1/Th2 免疫平衡的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(5): 2298-2303.
- [50] 任孟月, 肖颖, 唐铭蔚, 等. 川芎茶调散对变应性鼻炎小鼠的作用及机制研究[J]. *中成药*, 2022, 44(12): 4014-4018.

(李科 编辑)

本文引用格式: 吴秋烨, 徐锦江, 桂雄斌. JAK/STAT 信号通路在变应性鼻炎中的免疫调控机制及靶向治疗研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(12): 43-50.

Cite this article as: WU Q Y, XU J J, GUI X B. Research advances on the immunoregulatory mechanisms and targeted therapy of the JAK/STAT signaling pathway in allergic rhinitis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(12): 43-50.