

STAT3 介导的信号网络调控哮喘气道重塑的研究现状

Research status of STAT3 – mediated signaling network regulation of airway remodeling in asthma

张悦, 王志旺, 黄柯婷,
梁可克, 赵跃, 全革

(甘肃中医药大学药学院, 甘肃兰州 730000)

ZHANG Yue, WANG Zhi – wang,
HUANG Ke – ting, LIANG Ke – ke,
ZHAO Yue, QUAN Ping

(College of Pharmacy, Gansu University
of Chinese Medicine, Lanzhou 730000,
Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(82260852, 81460668); 甘肃省自然
科学基金资助项目(20JR5RA183、
1606RJZA011、1310RJZA086); 甘肃
省高校研究生“创新之星”基金资助
项目(2025CXZX – 934)

作者简介: 张悦(2001 –), 女, 硕士研究生, 主要
从事呼吸系统疾病药物的相关研究

通信作者: 王志旺, 教授, 硕士生导师

Tel: (0931) 8765395

E – mail: wzw0933@126.com

摘要: 气道重塑是哮喘主要病理特征之一, 也是哮喘患者肺功能不可逆性降低的直接原因。信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 可驱动辅助型 T 细胞 (Th) 2、Th17 细胞分化及其细胞因子的表达, 在哮喘气道上皮杯状细胞 (GC) 化生、细胞外基质 (ECM) 沉积以及气道平滑肌细胞 (ASMCs) 增殖引起的上皮 – 间质转化 (EMT) 等气道重塑过程中发挥了关键的调控作用, 故 STAT3 调控哮喘气道重塑相关信号网络已成为近年来研究的新热点。本文从 Janus 激酶 2 (JAK2)、核因子 – κ B (NF – κ B)、转化生长因子 – β 1 (TGF – β 1)、白细胞介素 – 17 (IL – 17) 以及 IL – 6 等信号网络的角度, 综述 STAT3 调控哮喘气道重塑的作用机制, 为哮喘气道重塑机制研究以及新药研发提供理论依据。

关键词: 支气管哮喘; 气道重塑; 信号转导与转录激活因子 3; 信号网络

DOI: 10.13699/j.cnki.1001 – 6821.2025.05.024

中图分类号: R97 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 – 6821 (2025) 05 – 0722 – 05

Abstract: Airway remodeling is one of the pathological features of asthma and the direct cause of irreversible decline in lung function in asthma patients. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) can drive the differentiation of helper tlymphocyt (Th) 2 and Th17 cells and the expression of cytokines. It plays a key regulatory role in airway remodeling processes such as metaplasia of bronchial epithelial goblet cells (GC), deposition of extracellular matrix (ECM), and epithelial mesenchymal transition (EMT) induced by proliferation of airway smooth muscle cells (ASMCs) in asthma. Therefore, the regulation of asthma airway remodeling related signal networks by STAT3 has become a new research hotspot in recent years. This article reviews the mechanism of STAT3 in regulating asthma airway remodeling from the perspective of signaling networks such as Janus kinase 2 (JAK2), nuclear factor kappa B (NF – κ B), transforming growth factor – β 1 (TGF – β 1), interleukin – 17 (IL – 17), IL – 6, providing a theoretical basis for the study of asthma airway remodeling mechanisms and the development of new drugs.

Key words: bronchial asthma; airway remodeling; signal transducer and activator of transcription 3; signaling network

支气管哮喘(简称哮喘)是一种反复发作性气道炎症性疾病,反复的炎症反应促使气道组织重新塑造(即气道重塑)是哮喘、特别是慢性哮喘的基础病理学特征,而在气道重塑基础上出现气道高反应性、黏液高分泌,则可诱发重症哮喘,甚至猝死^[1]。炎症是哮喘气道

重塑的主要原因,而信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)及其介导的炎症反应网络通过活化并诱导炎症细胞浸润,促使气道上皮化生、气道平滑肌(airway smooth muscle, ASM)增厚以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积等病理学变化而调控哮喘气道重塑的病理学过程^[2]。本文就 STAT3 介导的信号网络调控哮喘气道重塑进行综述,以期对哮喘气道重塑的实验研究与新药研发提供理论依据。

1 哮喘气道重塑与 STAT3

1.1 哮喘及其气道重塑

哮喘是一种气道免疫炎症性疾病,以胸闷、气喘、咳嗽以及呼吸困难为主要表现临床。目前全球哮喘患者约 3.58 亿,其中我国成年哮喘患者超过 4 500 万,且近年来哮喘患病率有逐年上升的趋势,因此哮喘已成为严重威胁人类生命健康的常见慢性疾病^[3]。气道炎症是哮喘的基本病理学特征,而反复的炎症损伤及其引起的修复反应可引起气道重新塑造(即气道重塑),主要表现为气道上皮杯状细胞(goblet cell, GC)生化、气道平滑肌细胞(airway smooth muscle cells, ASMCs)增殖、肥大并出现上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),成纤维细胞异常激活而引起 ECM 沉积并出现纤维化^[4]。ECM 大量沉积并在持续增厚的 ASM 牵拉下挤压气道,使气道空间结构发生变化、阻力增加而使肺功能出现不可逆的下降;GC 增生、黏蛋白(Mucin, Muc)高表达引起哮喘黏液高分泌,黏稠的黏液裹挟大量炎症活性物质而滞留在气道,影响肺通气功能(即肺功能)的同时加重了气道炎症反应,重症哮喘或哮喘急性加重时,在气道重塑的基础上出现的黏液高分泌是哮喘加重、甚至猝死的主要原因^[5]。

1.2 STAT3 与哮喘气道重塑

STAT 参与细胞因子与生长因子的相关信号转导通路,并作为转录因子而参与基因转录的调控过程,目前已克隆成功的 STAT 有 7 种,其中 STAT3 广泛参与哮喘气道免疫炎症反应,在哮喘气道重塑过程中发挥了关键的调控作用。1994 年,由 NIKOLSKII 等^[6]发现的 STAT3 是 1 个由 770 个氨基酸组成的保守蛋白,按结构与功能可分为 6 个功能结构域,由细胞因子激活并参与免疫细胞生长、分化以及免疫疾病的发生、发展等多种生物学过程。近年来研究表明,哮喘气道炎症与辅助型 T 细胞 2(helper lymphocyte 2, Th2)、辅助型 T 细胞 17(helper lymphocyte 17, Th17)细胞优势应答有密切的关系,STAT3 可驱动 Th2、Th17

细胞分化及其细胞因子的表达,进而促进炎症细胞的浸润与活化,加重气道炎症并促进哮喘气道重塑的发生与发展,如在卵清蛋白(ovalbumin, OVA)复制哮喘模型的过程中,发现哮喘小鼠 STAT3 表达明显升高,且升高程度与气道重塑程度呈正相关,而在西地那非治疗后 p-STAT3/STAT3 从 0.86 ± 0.09 降至 0.21 ± 0.02 ,降幅可达 75.6%,提示 STAT3 与哮喘气道重塑有密切的关系^[7]。在 C188-9(STAT3 抑制药)干预哮喘模型的研究中发现,C188-9 可抑制哮喘气道 GC 增生、上皮及 ASM 增厚等哮喘气道重塑病理学变化,提示 STAT3 抑制药在治疗哮喘、特别是哮喘气道重塑过程中有明显的优势^[8]。

2 STAT3 介导的信号网络调控哮喘气道重塑

2.1 STAT3 介导 Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)信号通路调控哮喘气道重塑

20 世纪 80 年代初,MONTERO 等^[9]发现了 Janus 激酶(Janus kinase, JAKs),作为非受体型蛋白酪氨酸激酶家族的 JAKs 主要有 JAK1 ~3 及 Tyk2 4 个亚型, JAK 能催化与之相连的细胞因子受体发生酪氨酸磷酸化而参与多种膜受体启动过程中的信号转导。细胞因子激活 JAKs 后使 STAT 的 SH2 结构域 Tyr(Y)705 位点磷酸化, p-STAT 与 SH2-pY705 形成二聚体而活化,入核后调控靶基因的转录与蛋白合成,故 JAK/STAT 是多种细胞因子共用的信号传导途径^[10]。近年来,研究显示,JAK2/STAT3 信号通路在哮喘炎症及其引起的气道重塑中发挥了关键作用,用 OVA 复制哮喘小鼠模型过程中发现,在 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 穿山龙皂苷干预后,小鼠肺组织 JAK2 和 STAT3 分别从 0.92 ± 0.04 、 0.95 ± 0.04 下降为 0.11 ± 0.02 、 0.13 ± 0.04 ,同时肺顺应性升高,弹性阻力降低,哮喘气道重塑得到了明显的改善^[11]。ASMCs 异常增生、肥大是哮喘气道重塑的关键病理变化,在哮喘小鼠 ASMCs 实验中发现,AG490(特异性 JAK2 拮抗药)通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的活化,进而逆转 ASMCs 收缩表型蛋白的表达,哮喘气道重塑的病理状态亦得到有效缓解,抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活已成为目前治疗哮喘气道重塑的重要靶点^[12]。

2.2 STAT3 介导核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路调控哮喘气道重塑

NF- κ B 主要由 p50、p52 及 p65 等 5 个亚基组成,作为炎症共同通路的 NF- κ B 广泛参与免疫炎症反应^[13]。NF- κ B 与 NF- κ B 抑制蛋白(inhibitor of κ B, I κ B)结合成无活性的复合物存在于细胞质中,炎

症活性物质可激活 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKKs), 使 I κ B 磷酸化并与泛素蛋白结合而发生降解, 活化的 NF- κ B p65 入核加速 STAT3 转录与翻译, 而异常活化的 NF- κ B/STAT3 信号通路参与炎症反应以及由炎症损伤-修复引起的组织重塑^[14]。哮喘是气道免疫炎症性疾病, NF- κ B 广泛参与哮喘气道炎症反应, 而 NF- κ B/STAT3 信号通路与哮喘黏液高分泌、ASMCs 肥大以及 ECM 沉积等气道重塑有密切的关系。用 OVA 复制哮喘模型过程中, 小鼠肺组织 NF- κ B p65、p-STAT3 表达水平明显升高, 给予黄嘌呤治疗后 NF- κ B p65、p-STAT3 表达下降, 同时气道 GC 增生、Muc5ac 高表达引起的黏液高分泌以及 ASMCs 增生等病理学变化得到明显缓解^[15]。张文斌等^[16]研究证实, 健脾益肺汤能够有效改善 OVA 诱导的大鼠哮喘, 给予哮喘大鼠 $9\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 健脾益肺汤治疗后, 气道 NF- κ B 与 STAT3 表达分别从 1.24 ± 0.09 、 1.04 ± 0.09 下降至 0.62 ± 0.05 、 0.62 ± 0.03 , 同时苏木精-伊红染色法显示 ASM 和支气管壁厚度明显降低, 提示 NF- κ B/STAT3 信号通路与哮喘气道重塑有密切的关系。

2.3 STAT3 介导转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 信号通路调控哮喘气道重塑

TGF- β 1 是 TGF- β 超家族成员之一, 主要由 T、B 细胞分泌的 TGF- β 1 是诱导肌成纤维细胞分化最有效的生长因子, 可促进肺泡上皮细胞 EMT 沉积而诱导肺纤维化, 在哮喘气道重塑过程中发挥重要调控作用^[17]。STAT3 作为 TGF- β 1 信号传导的下游因子, 活化的 TGF- β 1 激活 STAT3 并共同参与调控哮喘气道重塑^[18]。动物实验与临床试验结果显示^[19], 哮喘患者 TGF- β 1/STAT3 信号通路异常激活, 一方面促进气道上皮 GC 增生并加速分泌富含 Muc5ac 的黏液, 使气道进入黏液高分泌状态, 另一方面促进 ASMCs 增殖并抑制细胞凋亡而加速 EMT 沉积, 故 TGF- β 1/STAT3 通路在哮喘气道重塑中发挥关键作用。研究证实, 在 0.3 、 0.6 、 $0.9\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 黄芪皂苷 II 干预哮喘过程中, 幼年大鼠哮喘症状得到有效缓解, 其中高剂量组效果最好, 肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 与血清 TGF- β 1 含量分别从模型组 (78.62 ± 5.31)、(83.29 ± 6.54) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 降至 (38.47 ± 2.56)、(35.61 ± 4.03) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 降幅可达 51.07% 和 57.25% , 肺组织中 STAT3 蛋白表达水平明显降低, 同时肺组织炎症细胞浸润以及黏液高分泌状态得到缓解^[20]。这提示下调 TGF- β 1 而抑制 STAT3

表达是缓解哮喘气道重塑的主要机制之一。

2.4 STAT3 介导白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 信号通路调控哮喘气道重塑

IL-17 主要是由 Th17 细胞产生的促炎性细胞因子, 可促进中性粒细胞等炎症细胞浸润而介导靶器官炎症反应^[21]。Th17 细胞优势应答是哮喘气道炎症的免疫学基础, 作为 Th17 细胞特征性细胞因子的 IL-17 在引起哮喘气道炎症、加速炎症损伤-修复过程中直接参与了气道重塑^[22]。IL-17 与其受体 (IL-17R) 结合募集 STAT3 并加速 Tyr705 位点磷酸化, 活化的 STAT3 发生构象变化而暴露出 SH2 结构域, 与 Tyr705 位点相互作用形成二聚体, 入核后与 Th17 细胞分化相关基因的启动子结合, 加速 Th17 细胞分化以及 IL-17 的分泌, 促进炎症细胞浸润而参与哮喘炎症反应以及气道重塑^[23]。如将哮喘小鼠暴露于 PM_{2.5} 和 PM₁₀ 的环境中发现, 模型组 BALF 中 IL-17 表达水平为 (8.63 ± 1.23) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; PM_{2.5} 组和 PM₁₀ 组的上述指标分别为 (14.77 ± 3.34) 和 (24.52 ± 3.15) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, STAT3 蛋白表达水平明显升高, 提示 PM_{2.5} 和 PM₁₀ 可通过激活 IL-17 而上调 STAT3 表达, 加重炎症反应并加速哮喘气道重塑^[24]。

2.5 STAT3 介导 IL-6 信号通路调控哮喘气道重塑

作为多效细胞因子 IL-6 的在调控细胞增殖、分化中参与免疫炎症反应、促进组织修复与结构重建^[25]。IL-6 与其受体结合后加速信号转导分子 GPI30 磷酸化, 活化的酪氨酸残基与 STAT3 上的 SH2 结构域结合进而激活 STAT3, 入核后通过调控基因转录而诱导 Th2、Th17 细胞免疫优势应答; 同时过度刺激的 IL-6 亦可诱导成纤维细胞激活蛋白酪氨酸磷酸酶 (src homology 2-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP2), 抑制其对 STAT3 磷酸化的负调节作用^[26]。异常激活的 IL-6/STAT3 信号通路广泛参与哮喘气道炎症反应, 驱动炎症“损伤-修复”向病理性组织纤维化发展, 故 IL-6/STAT3 通路可通过介导炎症反应、加速 ECM 沉积而直接参与哮喘气道重塑过程^[27]。研究表明, 用商陆皂苷甲干预哮喘模型小鼠, IL-6 和 STAT3 表达分别从 36.20 ± 3.84 、 41.38 ± 1.02 降至 9.13 ± 1.05 、 10.05 ± 1.49 , STAT3 降幅高达 75.7% , 气道炎症及其重塑程度得到了相应缓解, 提示抑制 IL-6 激活而下调 STAT3 的表达是缓解哮喘气道重塑的机制之一^[28]。

2.6 STAT3 介导其他信号通路调控哮喘气道重塑

诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 主要由巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞产

生,活化的 STAT3 可促进 iNOS 基因转录,而 iNOS 用一氧化氮的氧化应激来协助免疫细胞参与炎症反应,故 STAT3/iNOS 通路参与哮喘炎症及其引起的气道重塑过程^[29]。给予哮喘小鼠地塞米松治疗后, p-STAT3、iNOS 表达由 0.94 ± 0.10 、 0.90 ± 0.11 下降为 0.16 ± 0.02 、 0.23 ± 0.03 ,同时 ASM 增生等气道重塑指标明显下降^[30]。鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)是一种重要的生物活性脂质分子,激活其受体 S1PR2 后可诱导 STAT3 磷酸化,进而参与哮喘气道重塑过程,给予欧前胡素干预哮喘模型后, S1PR2、p-STAT3 表达水平下降,同时气道壁与 ASM 厚度分别从 (18.70 ± 1.64) 、 $(10.50 \pm 1.18) \mu\text{m}$ 下降为 (11.90 ± 3.84) 、 $(7.20 \pm 1.93) \mu\text{m}$,哮喘气道重塑进程亦得到一定程度的缓解^[31]。细胞因子信号传导抑制因子 3(suppressor of cytokine signaling, SOCS3)在体内通过负向调控炎症细胞因子所介导的信号通路而参与哮喘气道重塑过程,在对 55 例哮喘患者临床治疗过程中发现,外周血中转录因子 SOCS3 表达从治疗前的 0.99 ± 0.14 上升至 2.65 ± 0.42 ,相反, STAT3 表达从治疗前 1.04 ± 0.19 下降为 0.44 ± 0.08 ;结果表明 SOCS3 与细胞因子受体结合后可阻断 STAT3 蛋白的激活,进而缓解哮喘气道重塑,提示 SOCS3 可能是治疗 STAT3 诱导的哮喘气道重塑的新途径^[32]。

3 讨论

哮喘是一种气道免疫炎症性疾病,反复的炎症损伤引起的过度修复是气道重塑的病理学基础,而重塑使气道顺应性降低、肺通气阻力增加,这也是肺功能出现不可逆降低的直接原因,在气道重塑的基础上出现黏液高分泌是重症哮喘、哮喘急性发作,甚至哮喘猝死的主要原因,因此缓解,甚至逆转气道重塑已成为目前治疗哮喘的主要目标之一^[33]。STAT3 参与 Th2 和 Th17 细胞免疫反应的优势应答,在调控 IL-6、IL-17 等细胞因子转录的过程中与 JAK2、NF- κ B 以及 TGF- β 1 等靶点形成级联免疫反应瀑布,共同参与哮喘的炎症反应而调控哮喘气道重塑过程,在哮喘气道 GC 化生与黏液高分泌、成纤维细胞活化与 ECM 沉积、ASMCs 增殖与 ASM 牵拉扭曲过程中发挥关键的调控作用,因此 STAT3 介导的信号网络调控哮喘气道重塑已成为哮喘治疗的研究热点。但是, STAT3 介导上述信号网络调控哮喘气道重塑的研究多源于动物实验,缺乏大规模的临床试验和大样本多中心的研究结果。此外,现有研究多集中于单一或少数靶点,缺乏多靶点的综合评价及其相互关

联的系统分析。

STAT3 及其介导的信号网络与哮喘气道重塑密切相关,而抑制 STAT3 及其介导的上述信号网络参与的多种生物学过程是治疗哮喘、缓解气道重塑的潜在治疗靶点,后续研究应进一步结合气道 GC 化生、ASMCs 表型变化以及 ECM 降解等关键事件,探讨 STAT3 及其相关靶点在哮喘气道重塑中的相互关系,以期临床防治哮喘气道重塑及新药开发提供参考。

参考文献:

- [1] 黄柯婷,王志旺,梁可克,等. IL-13 激活杯状细胞参与哮喘气道黏液高分泌的研究新进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(10):1416—1421.
- [2] YU Q, YU X, ZHONG X, et al. Melatonin modulates airway smooth muscle cell phenotype by targeting the STAT3/Akt/GSK-3 β pathway in experimental asthma [J/OL]. *Cell Tissue Res*, 2020, 380:e129—e142. 2019-12-23 [2024-07-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867684/>.
- [3] 孙傲,王镜奎,刘文娟,等. 成人重度哮喘的免疫学特征和生物靶向治疗现状及展望[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(4):415—422.
- [4] 王忠照,唐昊. 哮喘的气道重构机制研究进展[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2023, 4(2):158—163.
- [5] GUIDA G, RICCIO A M. Immune induction of airway remodeling [J/OL]. *Semin Immunol*, 2019, 46:e101346—e101368. 2019-11-14 [2024-07-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734128/>.
- [6] NIKOLSKII A A, SHILOVSKIY I P, BARVINSKAIA E D, et al. Role of STAT3 transcription factor in pathogenesis of bronchial asthma [J/OL]. *Biochemistry (Mosc)*, 2021, 86:e1489—e1501. 2021-11-12 [2024-07-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34906042/>.
- [7] 陈丽娜,薛岑,杜丽娟,等. 西地那非通过 STAT3 和 Akt/GSK-3 β 途径对哮喘小鼠气道炎症和重塑的作用研究[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(6):856—862, 868.
- [8] KASEMBELI M M, BHARADWAJ U, ROBINSON P, et al. Contribution of STAT3 to inflammatory and fibrotic diseases and prospects for its targeting for treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2299.
- [9] MONTERO P, MILARA J, ROGER I, et al. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases; Molecular and cellular mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6211.
- [10] BAI J, ZHANG X, SHI D, et al. Exosomal miR-128-3p promotes epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer cells by targeting FOXO4 via TGF- β /SMAD and JAK/STAT3 signaling [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:e568738—e568744. 2021-02-09 [2024-07-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634112/>.
- [11] 王智,武蕾. 穿山龙总皂苷通过 JAK2/STAT3 通路对哮喘大鼠肺功能及肺组织炎症和气道重塑的影响[J]. 天津中医药,

- 2023,40(4):518—523.
- [12] 苗青,王燕,任亦欣,等. AG490 拮抗 STAT3 信号通路对慢性哮喘小鼠气道重塑的影响[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020,14(3):190—196.
- [13] PIAO C H, SONG C H, LEE E J, *et al.* Saikosaponin A ameliorates nasal inflammation by suppressing IL-6/ROR- γ t/STAT3/IL-17/NF- κ B pathway in OVA-induced allergic rhinitis [J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2020, 315: e108874—e108908. 2019-10-21 [2024-07-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669322/>.
- [14] 崔爽,张明倩,梁五林,等. 基于网络药理学探讨四臣止咳颗粒治疗慢性支气管炎急性发作的作用机制[J]. 中南药学, 2022, 20(5):1063—1071.
- [15] CHANG J, GAO J, LOU L, *et al.* Xanthatin alleviates airway inflammation in asthmatic mice by regulating the NF- κ B/STAT3 signaling pathway [J/OL]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2020, 281: e103491—e103498. 2020-07-09 [2024-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653534/>.
- [16] 张文斌,王杰,王玮,等. 健脾益肺汤抑制 NF- κ B/STAT3 信号通路改善哮喘模型大鼠气道炎症及气道重塑作用研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(5):806—808, 832.
- [17] HE H, JI X, CAO L, *et al.* Medicine targeting epithelial-mesenchymal transition to treat airway remodeling and pulmonary fibrosis progression [J]. *Can Respir J*, 2023, 2023(1):3291957.
- [18] GUADAGNINE, MÁZALA D, CHEN Y. STAT3 in skeletal muscle function and disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2265.
- [19] LI J, CHEN R, LU Y, *et al.* The microRNA-1278/SHP-1/STAT3 pathway is involved in airway smooth muscle cell proliferation in a model of severe asthma both intracellularly and extracellularly [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(5):1439—1451.
- [20] 伍爽,李微,黎达,等. 黄芪皂苷 II 对哮喘幼年大鼠 IL-21/STAT3 通路及气道炎症反应的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(12):53—59.
- [21] RITZMANN F, LUNDING L P, BALS R, *et al.* IL-17 cytokines and chronic lung diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(14):2132.
- [22] LIU D, TAN Y, BAKA O, *et al.* Th17/IL-17 axis regulated by airway microbes get involved in the development of asthma[J/OL]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 20: e1—e9. 2020-03-14 [2024-07-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172346/>.
- [23] 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.
- [24] 葛丹丹,连珠兰,杨运刚. PM₁₀和 PM_{2.5}对哮喘小鼠 Th17 细胞分化的影响[J]. 福建医药杂志, 2023, 45(6):136—139, 181.
- [25] WANG Y, SANG X, SHAO R, *et al.* Xuanfei Baidu Decoction protects against macrophages induced inflammation and pulmonary fibrosis via inhibiting IL-6/STAT3 signaling pathway [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: e114701—e114712. 2021-10-01 [2024-07-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34606948/>.
- [26] BEQUIGNON E, MANGIN D, BÉCAUD J, *et al.* Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Role of IL-6 in airway epithelial cell dysfunction [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):136.
- [27] XUE Y, ZHOU Y, BAO W, *et al.* STAT3 and IL-6 contribute to corticosteroid resistance in an OVA and ozone-induced asthma model with neutrophil infiltration [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 8: e717962—e717976. 2021-10-25 [2024-07-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34760922/>.
- [28] 王静,徐畅,宋艺兰,等. 商陆皂苷甲对哮喘小鼠气道炎症的缓解作用及对肺组织中 IL-6 和 STAT3 表达水平的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(2):299—307.
- [29] ANAVI S, TIROSH O. iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions [J/OL]. *Free Radical Biol Med*, 2020, 146: 16—35. 2019-12-30 [2024-07-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672462/>.
- [30] 乔迪,胡赤,吴珏,等. STAT3/iNOS 通路在慢性阻塞性肺疾病伴气道重塑中的作用[J]. 广西医学, 2022, 44(22):2634—2640, 2678.
- [31] WANG D, CUI Y, GAO F, *et al.* Effects of imperatorin on airway remodeling in bronchial asthma through S1PR2/STAT3 signaling pathway [J]. *Cell Mol Biol*, 2023, 69(15):1—5.
- [32] 孙妍. 西替利嗪口服联合布地奈德吸入对小儿哮喘急性发作过程中免疫炎症反应的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(23):3271—3274.
- [33] SAVIN I A, ZENKOVA M A, SEN' KOVA A V. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16042.

(收稿日期 2024-09-20)