

先天性肠闭锁患儿组织 STAT3 和血清 STAT3 mRNA, IL-12p40, IL-13R α 2 水平表达及与预后的相关性研究

董彦清, 牛会忠, 张鹏举, 任 慧, 陈 盼, 张治广, 牛波波 (河北省儿童医院普外一科, 石家庄 050031)

摘要: **目的** 探究先天性肠闭锁 (congenital intestinal atresia) 患儿组织信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和血清 STAT3 mRNA, IL-12p40 及 IL-13R α 2 水平表达及与预后的相关性。**方法** 收集 2020 年 1 月~2023 年 1 月在河北省儿童医院进行治疗的先天性肠闭锁患儿术中切除的 100 例肠闭锁病变组织、正常肠管组织及术前血清样本, 根据 Grosfeld 分型标准将患儿分为 I 型 39 例, II 型 22 例, III 型 30 例和 IV 型 9 例。根据术后 6 个月的恢复情况, 将患儿分为预后良好组 ($n=78$) 和预后不良组 ($n=22$); 并选取 93 例同期体检健康儿童的血清样本作为对照。免疫组织化学检测 STAT3 在组织中阳性表达及定位情况; Western blot 检测组织中 STAT3 蛋白表达; 荧光定量 PCR 法 (qPCR) 检测血清中 STAT3 mRNA 的表达水平。采用 Pearson 相关分析先天性肠闭锁患儿血清 STAT3 与炎症因子水平的相关性。采用 Logistic 回归分析影响先天性肠闭锁患儿预后的因素。利用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 STAT3 水平对先天性肠闭锁患儿预后的预测效能。**结果** 免疫组织化学结果显示, STAT3 阳性表达主要定位于细胞质和细胞核, 先天性肠闭锁组织中的阳性表达率 (86%) 显著高于正常肠管组织 (18%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=92.628$, $P<0.05$)。Western blot 结果显示 STAT3 在先天性肠闭锁组织中的相对表达量 (1.59 ± 0.21) 显著高于正常肠管组织中的相对表达水平 (0.81 ± 0.12), 差异具有统计学意义 ($t=30.567$, $P<0.05$)。qPCR 法结果显示先天性肠闭锁组患儿血清 STAT3 mRNA (2.13 ± 0.56), IL-12p40 ($0.89\pm0.13\text{ng/ml}$) 以及 IL-13R α 2 ($6.42\pm1.86\text{ng/ml}$) 水平均显著高于对照组 (1.06 ± 0.11 , $0.37\pm0.08\text{ng/ml}$, $1.35\pm0.41\text{ng/ml}$), 差异具有统计学意义 ($t=18.101$, 33.170 , 25.708 , 均 $P<0.05$)。随着患儿分型的增加, STAT3 mRNA 及 IL-12p40, IL-13R α 2 水平逐渐增加, 差异具有统计学意义 ($F=52.666$, 160.300 , 25.82 , 均 $P<0.05$)。Pearson 相关分析显示先天性肠闭锁患儿血清 STAT3 mRNA 与炎症因子 IL-12p40, IL-13R α 2 水平均呈显著正相关 ($r=0.496$, 0.564 , 均 $P<0.001$)。先天性肠闭锁患儿预后不良组血清 STAT3 mRNA (3.01 ± 0.75) 表达水平显著高于预后良好组 (1.88 ± 0.51), 差异具有统计学意义 ($t=8.212$, $P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, STAT3 mRNA, IL-12p40, IL-13R α 2 水平以及低出生质量均是先天性肠闭锁患儿预后不良的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。ROC 曲线可知血清 STAT3 评估先天性肠闭锁患儿预后的曲线下面积 (AUC) 为 0.916, 敏感度和特异度分别为 81.82%, 88.46%, 当血清 STAT3 mRNA 水平高于 2.47 时先天性肠闭锁患儿发生预后不良的几率较高。**结论** STAT3 在先天性肠闭锁患儿组织和血清中的表达显著升高, 血清 STAT3 对患儿预后情况具有一定的预测价值。

关键词: 先天性肠闭锁; 信号传导与转录激活因子 3

中图分类号: R657.11; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 05-035-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.007

Study on the Expression of Tissue STAT3 and Serum STAT3 mRNA, IL-12p40 and IL-13R α 2 Levels in Children with Congenital Intestinal Atresia and Their Correlation with Prognosis

DONG Yanqing, NIU Huizhong, ZHANG Pengju, REN Hui, CHEN Pan, ZHANG Zhiguang, NIU Bobo

(Department of General Surgery, Hebei Provincial Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of tissue signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and serum STAT3 mRNA, IL-12p40 and IL-13R α 2 levels in children with congenital intestinal atresia and their correlation with prognosis. **Methods** From January 2020 to January 2023, 100 cases of intestinal atresia lesion tissues, normal intestinal tissues and preoperative serum samples were collected from children with congenital intestinal atresia who underwent treatment in Hebei Children's Hospital. According to the Grosfeld typing criteria, these children were categorized into 39 cases of type I, 22 cases

基金项目: 河北省卫健委科研计划项目 (编号: 20231148)。

作者简介: 董彦清 (1978-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 小儿普外科、新生儿外科, E-mail: b47ovp@163.com。

通讯作者: 牛会忠 (1970-), 男, 本科, 主任医师, 研究方向: 小儿普外科、新生儿外科, E-mail: yuanchouy71@163.com。

of type II, 30 cases of type III and 9 cases of type IV. Based on the recovery situation at 6 months after surgery, these children were separated into a good prognosis group ($n=78$) and a poor prognosis group ($n=22$). Serum samples from 93 cases of healthy children undergoing medical examinations during the same period were regarded as control samples. Immunohistochemistry was applied to detect the positive expression and localization of STAT3 in tissues. Western blot was applied to detect the expression of STAT3 protein in tissues, and quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was applied to detect the expression level of STAT3 mRNA in serum. Pearson correlation was applied to analyze the correlation between serum STAT3 and inflammatory factor levels in children with congenital intestinal atresia. Logistic regression was used to analyze the factors affecting the prognosis of children with congenital intestinal atresia. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive efficacy of serum STAT3 level on the prognosis of children with congenital intestinal atresia. **Results** Immunohistochemical results showed that STAT3 positive expression was mainly localized in the cytoplasm and nucleus. The positive expression rate in congenital intestinal atresia tissue (86%) was higher than that in normal intestinal tissue (18%), and the difference was significant ($\chi^2=92.628$, $P<0.05$). Western blot results showed that the relative expression level of STAT3 in congenital intestinal atresia tissue (1.59 ± 0.21) was higher than that in normal intestinal tissue (0.81 ± 0.12), and the difference was significant ($t=30.567$, $P<0.05$). The results of qPCR showed that serum STAT3 (2.13 ± 0.56), IL-12p40 (0.89 ± 0.13 ng/ml), and IL-13R $\alpha 2$ levels (6.42 ± 1.86 ng/ml) in the congenital intestinal atresia group were higher than those in the control groups (1.06 ± 0.11 , 0.37 ± 0.08 ng/ml, 1.35 ± 0.41 ng/ml), and the differences were significant ($t=18.101$, 33.170 , 25.708 , all $P<0.05$). The levels of STAT3 and IL-12p40, IL-13R $\alpha 2$ were gradually increased with the increase of the children's subtypes, and the differences were significant ($F=52.666$, 160.300 , 25.82 , all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed a positive correlation between serum STAT3, IL-12p40, and IL-13R $\alpha 2$ levels in children with congenital intestinal atresia ($r=0.496$, 0.564 , all $P<0.001$). The expression level of serum STAT3 in poor prognosis group (3.01 ± 0.75) was higher than that in good prognosis group (1.88 ± 0.51), and the differences was statistically significant ($t=8.212$, $P<0.05$). Logistic regression showed that STAT3, IL-12p40, IL-13R $\alpha 2$, and low birth quality were all independent risk factors for poor prognosis in children with congenital intestinal atresia (all $P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) for evaluating the prognosis of children with congenital intestinal atresia by serum STAT3 expression was 0.916, with a sensitivity of 81.82% and a specificity of 88.46%, respectively. When the serum STAT3 mRNA level was higher than 2.47, children with congenital intestinal atresia had a higher probability of poor prognosis. **Conclusion** The expression of STAT3 is increased in the tissues and serum of children with congenital intestinal atresia. Serum STAT3 may have a predictive value for the prognosis of affected children.

Keywords: congenital intestinal atresia; signal transducer and activator of transcription 3

肠闭锁 (intestinal atresia) 是一种发生于新生儿的严重先天性消化道畸形疾病, 主要由肠管血供障碍、肠管空泡化、肠管炎症等引起, 并表现为黄疸、腹胀后胎粪不能排出以及胆汁性呕吐, 可能还会出现营养不良、体液平衡失调、肠梗阻等并发症, 近年来发病率呈上升趋势^[1-3]。信号传导与转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 是 STAT 家族中的重要一员, 参与细胞生长、分化和存活等过程^[4-5], 并在胚胎发生发育、免疫、造血和细胞迁移等生物学功能中具有至关重要的作用^[6], 研究表明, STAT3 的活化对炎症因子的释放发挥着促进作用, 在多种炎症反应中有重要作用。且研究发现 IL-12p40 是 IL-12 家族的促炎因子, 其在肠道稳态和炎症中起关键作用^[7]。ROY 等^[8]研究也显示 IL-13R $\alpha 2$ 可以调节 STAT3 的激活促进机体免疫应答反应, 进而加剧患者炎症损伤。多项研究显示 STAT3 的表达与常见炎症因子的分泌密切相关, 例如 IL-6, TNF- α 等^[9-10], 但针对先天性肠闭锁患儿中 STAT3 与 IL-12p40, IL-13R $\alpha 2$ 的关系

以及其与该疾病发生和预后的临床关联尚不明确。因此, 本研究通过检测先天性肠闭锁组织和血清中 STAT3 表达情况, 探究 STAT3 与先天性肠闭锁患儿炎症因子及预后的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2020 年 1 月 ~ 2023 年 1 月在河北省儿童医院进行治疗的 100 例先天性肠闭锁患儿术中切除的肠闭锁病变组织、正常肠管组织以及术前血清样本, 该组男患儿 52 例, 女患儿 48 例, 平均年龄 6.00 ± 0.85 天。根据 Grosfeld 分型标准将患儿分为 I 型 39 例, II 型 22 例, III 型 30 例和 IV 型 9 例。纳入标准: ①经 CT 等影像学确诊并符合肠闭锁诊断标准^[11]; ②术中成功获取组织标本并保存完整; ③家属同意参与本研究, 签署知情研究同意书。排除标准: ①肠道穿孔、坏死、缺血患儿; ②肝、肾或其他脏器功能有严重损伤患儿; ③并发恶性肿瘤患儿; ④有呼吸循环系统、内分泌系统、凝血系统等其他系统疾病患儿; ⑤临床资料信息不全。术后对受试患儿进行 6 个月随访, 并将患儿依

据预后效果分为预后良好组($n=78$)和预后不良组($n=22$)。预后良好组:存活且身体各项机能平稳、体重增长与健康同龄人一致、未出现腹痛呕吐、饮食及大便正常的患儿为预后良好组;预后不良组:未达到预后良好标准的患儿为预后不良组^[12]。并选取93例同期体检健康儿童的血清样本作为对照,该组男性47例,女性46例,平均年龄 6.18 ± 0.92 天,先天性肠闭锁组与对照组年龄和性别差异无统计学意义($\chi^2/t=1.413, 0.041$, 均 $P > 0.05$),具有可比性。所有受试儿童家属均知情同意,且本研究经过本院伦理委员会批准(伦理号:2019-50)。

1.2 仪器与试剂 兔源 STAT3 一抗,兔源 GAPDH 一抗(美国 CST 公司,货号:30835S, 2118);生物素标记的山羊抗兔二抗(英国 abcam 公司,货号:ab207995);Trizol 试剂,反转录试剂盒(北京伊塔生物科技有限公司,货号:YT2188, YT9036);SYBR Green Master Mix[翌圣生物科技(上海)股份有限公司,货号:11201ES08];白介素 IL-12/P40(interleukin 12, IL-12/P40),人白细胞介素 13 受体 $\alpha 2$ (interleukin-13 receptor $\alpha 2$, IL-13R $\alpha 2$)酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号:SEKH-0020, SEKH-0023)。光学显微镜(重庆莱奥仪器有限公司);荧光定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR)仪(美国 ABI 公司);qPCR 引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。

1.3 方法

1.3.1 样本收集:收集受试儿童先天性肠闭锁病变肠管组织和正常肠管组织。采集受试者静脉血 3 ~ 5 ml,血液静置一段时间后通过离心以获得血清,并置于 -80°C 下保存,待用。

1.3.2 S-P 免疫组织化学检测 STAT3 组织阳性表达及定位的方法:将先天性肠闭锁病变肠管组织和正常肠管组织用石蜡切片机处理为厚度约为 4 ~ 5 μm 的薄片,脱蜡,加入 3% (v/v) 甲醇双氧水静置 10 min 后用磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)冲洗,煮沸冷却并用 PBS 冲洗。将滴加稀释过的 STAT3 一抗组织在 4°C 下孵育过夜。再用 PBS 冲洗,加入生物素标记的二抗孵育, PBS 冲洗后加入链亲和素-过氧化物酶静置。加入 DAB 显色试剂,显色 10 min 后冲洗终止反应。最后复染,脱水,封片。在光学显微镜下观察组织中 STAT3 染色情况。以 PBS 代替一抗作阴性对照。根据细胞着色程度分级表示染色结果,(-)代表阴性细胞,(+)代表细胞为淡棕黄色,(++)代表细胞颜色在淡棕

黄色和深棕黄色之间,(+++)代表细胞为深棕黄色。

1.3.3 Western blot 检测组织中 STAT3 蛋白的方法:裂解先天性肠闭锁病变肠管组织和正常肠管组织总蛋白,记录蛋白总体积并检测蛋白浓度。采用 SDS-PAGE 分离蛋白、转膜并封闭后,加入稀释过的 STAT3 一抗(1 : 1 000), GAPDH 一抗(1 : 1 000)孵育过夜(4°C),清洗,加入山羊抗兔二抗(1 : 3 000)孵育 1h,清洗。加入 ECL 试剂使用凝胶成像系统分析 STAT3 蛋白表达量。

1.3.4 qPCR 检测血清中 STAT3 的方法:使用 Trizol 试剂提取血清总 RNA,采用反转录试剂盒将总 RNA 反转录为 cDNA。进一步采用 qPCR 对 cDNA 进行定量分析,qPCR 反应体系包括 10.0 μl SYBR Green Master Mix, 2.0 μl cDNA, 0.5 μl 上游引物, 0.5 μl 下游引物和 7.0 μl 无 RNA 酶水,混匀上述反应体系并瞬时离心后,置于 qPCR 仪中反应,反应条件为 95°C 变性 20 s, 58°C 退火 30 s, 62°C 延伸 30 s,循环 40 次。引物序列:STAT3 上游引物:5' -AGTCTCTTAAGCAGATTGA-3',下游引物:5' -TCAATCTGCTTAAGAGACT-3'; GAPDH 上游引物:5' -AAGGTCGGAGTCAACGGATT-3',下游引物:5' CATGAGTCCTTCCACGATAC-3'。

1.3.5 炎症因子检测方法:严格按照 ELISA 试剂盒的要求对血清 IL-12p40, IL-13R $\alpha 2$ 水平进行检测。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 24.0 软件进行统计处理,计数资料以 n (%) 表示,采用 χ^2 检验分析 STAT3 在先天性肠闭锁组及正常肠管组织中的表达情况;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验进行两组间组织 STAT3 蛋白水平,血清 STAT3 mRNA 水平比较,多组间比较采用单因素方差分析;采用 Pearson 相关分析先天性肠闭锁患儿血清 STAT3 mRNA 与炎症因子水平的相关性;采用 Logistic 回归分析影响先天性肠闭锁患儿预后的因素;血清 STAT3 水平对先天性肠闭锁患儿预后的预测效能采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行分析,利用约登指数分析各指标的敏感度及特异度。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 S-P 免疫组织化学法检测组织中 STAT3 的阳性表达与定位情况 见图 1。结果显示,STAT3 主要定位于细胞质和细胞核,STAT3 在先天性肠闭锁组织中的阳性表达率为 86%,在正常组织中的阳性表达率为 18%,与正常肠管组织相比,先天性肠闭锁组织中 STAT3 的阳性表达率明显升高,差异具有统计学意义($\chi^2=92.628, P < 0.05$)。

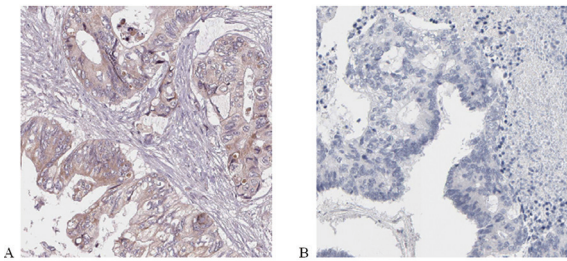


图 1 STAT3 在先天性肠闭锁组织和正常肠管组织中的表达 (免疫组织化学, $\times 200$)

2.2 Western blot 检测组织中 STAT3 蛋白的表达情况 由 Western blot 结果可知, STAT3 蛋白在先天性肠闭锁组织中的表达程度高于正常肠管组织, 经定量分析, STAT3 在先天性肠闭锁组织中的相对表达量为 1.59 ± 0.21 , 正常肠管组织中的相对表达水平为 0.81 ± 0.12 , 组间比较差异具有统计学意义 ($t=30.567, P < 0.05$)。

2.3 两组血清 STAT3 及炎症因子水平表达比较 qPCR

表 1 不同分型患儿血清 STAT3 及炎症因子水平表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	I 型 ($n=39$)	II 型 ($n=22$)	III 型 ($n=30$)	IV 型 ($n=9$)	<i>F</i>	<i>P</i>
STAT3	1.41 ± 0.43	1.99 ± 0.51	2.67 ± 0.69	3.75 ± 0.86	52.666	0.000
IL-12p40 (ng/ml)	0.55 ± 0.09	0.89 ± 0.12	1.15 ± 0.17	1.47 ± 0.24	160.300	0.000
IL-13R $\alpha 2$ (ng/ml)	4.73 ± 1.59	6.17 ± 1.86	7.78 ± 2.04	9.82 ± 2.45	25.823	0.000

2.5 先天性肠闭锁患儿血清 STAT3 mRNA 水平与炎症因子水平的相关性 经 Pearson 相关分析显示, 先天性肠闭锁患儿血清 STAT3 与 IL-12p40, IL-13R $\alpha 2$ 水平呈显著正相关 ($r=0.496, 0.564$, 均 $P < 0.001$)。

2.6 不同预后的先天性肠闭锁患儿血清 STAT3 mRNA 水平表达 与先天性肠闭锁预后良好组 (1.88 ± 0.51) 相比, 预后不良组血清 STAT3 表达水平 (3.01 ± 0.75) 明显升高, 差异具有统计学意

表 2 Logistic 回归分析先天性肠闭锁患儿预后不良的影响因素

因 素	单因素分析				多因素分析			
	SE	<i>P</i>	HR	95% CI	SE	<i>P</i>	HR	95% CI
性别	0.129	0.336	1.132	0.879~1.458	-	-	-	-
年龄	0.154	0.136	0.795	0.588~1.075	-	-	-	-
出生胎龄	0.108	0.340	0.902	0.730~1.115	-	-	-	-
STAT3 mRNA	0.176	0.000	1.926	1.364~2.719	0.149	0.003	1.563	0.167~2.093
IL-12p40	0.137	0.027	0.739	0.565~0.967	0.189	0.024	1.531	1.057~2.217
IL-12p40	0.135	0.048	1.306	1.002~1.702	0.156	0.004	0.637	0.469~0.865
低出生质量	0.162	0.005	1.583	1.152~2.175	0.197	0.000	2.016	1.370~2.966

2.8 ROC 曲线分析血清 STAT3 水平预测先天性肠闭锁患儿预后的价值 见图 3。以先天性肠闭锁患儿术后的预后情况作为状态变量 (预后不良 = 1,

法检测两组血清中 STAT3 mRNA 表达水平, 结果显示先天性肠闭锁组患儿血清 STAT3 mRNA 水平 (2.13 ± 0.56) 显著高于对照组 (1.06 ± 0.11), 差异具有统计学意义 ($t=18.101, P < 0.05$); ELISA 法检测两组炎症因子水平结果, 先天性肠闭锁组患儿血清 IL-12p40 (0.89 ± 0.13 ng/ml) 和 IL-13R $\alpha 2$ (6.42 ± 1.86 ng/ml) 水平显著高于对照组 (0.37 ± 0.08 ng/ml, 1.35 ± 0.41 ng/ml), 差异具有统计学意义 ($t=33.170, 25.708$, 均 $P < 0.001$)。



图 2 STAT3 在先天性肠闭锁组织和正常肠管组织中的表达 (Western blot)

2.4 不同分型患儿血清 STAT3 及炎症因子水平表达比较 见表 1。随着患儿分型的增加, STAT3 mRNA 及 IL-12p40, IL-13R $\alpha 2$ 水平逐渐增加, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

义 ($t=8.212, P < 0.05$)。

2.7 影响先天性肠闭锁患儿预后的单因素及多因素分析 见表 2。以先天性肠闭锁患儿预后为因变量 (预后不良 = 1, 预后良好 = 0), 以患儿性别、年龄、出生胎龄、STAT3 mRNA, IL-12p40, IL-13R $\alpha 2$ 水平为自变量, 构建 Logistic 回归模型, 探究先天性肠闭锁患儿预后不良的影响因素。回归结果显示, STAT3 mRNA, IL-12p40, IL-13R $\alpha 2$ 和低出生质量均是先天性肠闭锁患儿预后不良的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

预后良好 = 0), 血清 STAT3 表达水平为检验变量, 绘制 ROC 曲线评价血清 STAT3 表达水平预测先天性肠闭锁患儿预后情况的临床价值。由 ROC 曲线

分析可知,血清 STAT3 表达评估先天性肠闭锁患儿预后的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.916,敏感度和特异度分别为 81.82%, 88.46%, 约登指数为 0.703。

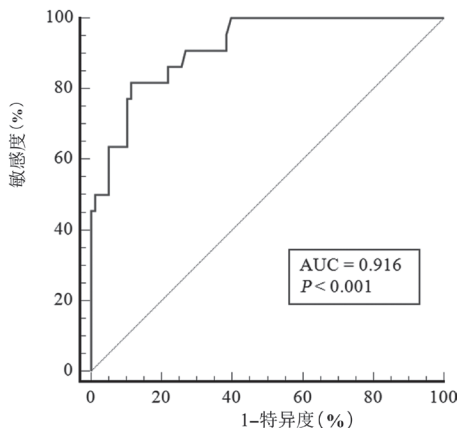


图3 ROC曲线评估血清 STAT3 表达水平预测先天性肠闭锁患儿预后情况的临床价值

3 讨论

先天性肠闭锁是新生儿消化道畸形的一种常见疾病,其发病率高,大约每 5 000 个婴儿中就有 1 例肠闭锁,十二指肠是肠闭锁发生最常见的部位,占近 50% 的病例,空肠和回肠约占 39% 的肠闭锁病例^[1,13]。先天性肠闭锁主要是由于肠管血供障碍、肠管空泡化、肠管炎症等引发^[2,14]。肠闭锁患儿的临床表现为黄疸、腹胀后胎粪不能排出以及胆汁性呕吐,通过超声波检查结合患儿的临床表现很容易作出明确诊断,肠闭锁患儿还容易出现营养不良、体液平衡失调、消化不良、肠梗阻等症状,甚至可能危及患儿的生命安全^[3,14]。手术是临床上治疗先天性肠闭锁的唯一方法,而部分患儿在术后仍会出现肠道功能紊乱或死亡,感染几率增加^[15-16],因此通过特异性指标密切关注并预测肠闭锁患儿术后情况,及时采取干预治疗,有助于患儿术后预后情况的改善。

IL-12p40 是 IL-12 和 IL-23 的共同亚基,是 IL-12 家族的促炎因子,由活化的巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞和小胶质细胞分泌的重要细胞因子之一,参与多种炎症反应^[17]。且有研究显示 IL-12p40 在肠道稳态和炎症中起关键作用,并与炎症性肠病的发病机制有关^[7]。GODA 等^[18] 研究显示胆道闭锁婴儿经肝门空肠吻合术后,血清 IL-12p40 水平趋于下降,且患儿术前血清 IL-12p40 水平明显高于正常婴儿,术前 IL-12p40 水平可作为胆道闭锁婴儿术后预后的潜在预测指标。IL-13R α 2 是抗炎性 Th2 细胞因子 IL-13 的高亲和力膜受体,IL-13R α 2 在机体受到感染发生炎症时过表达^[19]。

研究显示 IL-13R α 2 表达与肠道疾病密切相关,其通过抑制肠杯状细胞发育影响肠上皮细胞损伤后的恢复,并促进肠道炎症反应,影响肠道术后患者的预后^[20]。张燕妮等^[21] 人发现胆道闭锁新生儿术前体内的炎症因子呈现高表达,而在术后明显降低。本研究结果显示,与对照组儿童相比,先天性肠闭锁患儿血清 IL-12p40, IL-13R α 2 水平显著升高,提示肠管炎症可能是导致先天性肠闭锁的原因之一。此外,IL-12p40, IL-13R α 2 是先天性肠闭锁患儿发生预后不良的危险因素,提示应密切关注患儿 IL-12p40, IL-13R α 2 水平,并及时采取干预措施,有助于改善患儿预后情况。

STAT3 是 STAT 家族七个成员之一,是由 770 个氨基酸组成的蛋白质,位于 17 号染色体 (17q21.2) 上,有 24 个外显子,最初被描述为急性期反应因子^[6,22]。STAT3 在真核生物中是保守的,在胚胎发生、免疫、造血和细胞迁移等生物学功能中具有重要作用^[6],参与细胞生长、分化、存活、凋亡、免疫反应和血管生成的调控^[4-6]。研究表明,在未受刺激的细胞中,STAT3 受负性调节因子的严格调控,在细胞质中保持非活性状态^[22-23],而当机体受到刺激时,STAT3 被 gp130 受体亚基介导的细胞因子家族迅速激活并进入细胞核诱导炎症因子的释放,在机体炎症反应中发挥着至关重要的作用^[6,24]。本研究结果显示,先天性肠闭锁患儿组织 STAT3 蛋白和血清中 STAT3 mRNA 水平均显著升高,且预后不良组血清 STAT3 mRNA 表达水平显著高于预后良好组,STAT3 是先天性肠闭锁患儿发生预后不良的危险因素,提示 STAT3 可能通过调控肠管细胞的生长、分化、凋亡等生理过程以及调节炎症因子和存活和释放等过程进一步参与了先天性肠闭锁的发生和发展过程。有研究发现 IL-13 通过增加 STAT3 磷酸化并将其转移到线粒体中发挥促炎及促凋亡作用,进而参与多种疾病的发生发展,且有研究发现 IL-13R α 2 可以隔离环境中过量 IL-13 水平并激活 STAT3 调节机体免疫失调情况,以维持 IL-13 稳态^[8,25]。另外,STAT3 可在 T 细胞中被 IL-12 信号迅速激活,在维持宿主稳态、抗肿瘤和免疫调节方面发挥着关键作用^[26]。本研究证实先天性肠闭锁患儿血清 STAT3 mRNA 与炎症因子 IL-12p40, IL-13R α 2 水平均呈显著正相关,提示 STAT3 水平可能参与了先天性肠闭锁患儿炎症因子的生长、存活,促进了患儿机体炎症反应的发生,引发肠管炎症。进一步地,ROC 曲线提示血清 STAT3 表达评估先天性肠闭锁患儿预后的 AUC 为 0.916,敏感度和特异度分别为 81.82%, 88.46%,提示血清 STAT3 是预测先天性肠闭锁患儿预后不良的有效指标,临床

上应密切关注患儿血清 STAT3 水平, 以及及时制定治疗方案。

综上所述, 先天性肠闭锁患儿组织和血清 STAT3 表达异常升高, 且 STAT3 水平预测患儿预后的临床效能较高。但先天性肠闭锁的发病机制复杂, 后续可通过动物实验等深入探究 STAT3 与先天性肠闭锁的具体作用机制。

参考文献:

- [1] AGGERWAL N, SUGANDHI N, KOUR H, et al. Total intestinal atresia: revisiting the pathogenesis of congenital atresias[J]. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 2019, 24(4): 303-306.
- [2] 刘明坤, 方一凡, 黄文华, 等. 肠闭锁术后非计划再次手术原因分析及对策[J]. *福建医科大学学报*, 2020, 54(3): 200-203.
LIU Mingkun, FANG Yifan, HUANG Wenhua, et al. Analysis and countermeasures of unplanned reoperation after intestinal atresia[J]. *Journal of Fujian Medical University*, 2020, 54(3): 200-203.
- [3] LIN Qiling, SUN Xiufang, SHE Manyu. Analysis of influencing factors of gastrointestinal function recovery after congenital intestinal atresia in children[J]. *Minerva Gastroenterology*, 2023, 69(2): 319-322.
- [4] 胡鹏刚, 张昌明. 枸杞皂苷通过调控 Suv39H1/JAK2/STAT3 通路对鼻咽癌细胞增殖、侵袭和凋亡的影响[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(6): 27-33, 40.
HU Penggang, ZHANG Changming. Lycium barbarum baily saponins affect proliferation, invasion and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells by regulating the Suv39H1/JAK2/STAT3 pathway[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(6): 27-33, 40.
- [5] CHUN K S, JANG J H, KIM D H. Perspectives regarding the intersections between STAT3 and oxidative metabolism in cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2202.
- [6] LIU Yun, LIAO Shijie, BENNETT S, et al. STAT3 and its targeting inhibitors in osteosarcoma[J]. *Cell Proliferation*, 2021, 54(2): e12974.
- [7] VERSTOCKT B, SALAS A, SANDS B E, et al. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2023, 20(7): 433-446.
- [8] ROY S, LIU H Y, JAESON M I, et al. Unique IL-13R α 2/STAT3 mediated IL-13 regulation detected in lung conventional dendritic cells, 24 h post viral vector vaccination[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 1017.
- [9] MATSUDA T. The physiological and pathophysiological role of IL-6/STAT3-Mediated signal transduction and STAT3 binding partners in therapeutic applications[J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2023, 46(3): 364-378.
- [10] KIM H, LENG Kun, PARK J, et al. Reactive astrocytes transduce inflammation in a blood-brain barrier model through a TNF-STAT3 signaling axis and secretion of alpha 1-antichymotrypsin[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 6581.
- [11] 练涛峰, 樊亮, 杜酉寅. 120 例新生儿肠闭锁术后影响因素分析[J]. *罕少疾病杂志*, 2021, 28(6): 82-83.
LIAN Taofeng, FAN Liang, DU Youyin. Analysis of influencing factors after intestinal atresia in 120 neonates[J]. *Journal of Rare and Uncommon Diseases*, 2021, 28(6): 82-83.
- [12] 刘志杰, 阿里木江·阿不都热依木, 林峰, 等. 60 例先天性肠闭锁的临床诊疗总结[J]. *中国继续医学教育*, 2016, 8(15): 115-116.
LIU Zhijie, ALIMUJIANG Abudoureyimu, LIN Feng, et al. Summary of clinical diagnosis and treatment of 60 cases of congenital small Intestinal atresia[J]. *China Continuing Medical Education*, 2016, 8(15): 115-116.
- [13] 王龙, 张勇. 右美托咪定对新生儿肠闭锁术后苏醒质量及血清 NSE, S100 β 蛋白水平的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(1): 35-39, 43.
WANG Long, ZHANG Yong. Effect of dexmedetomidine on recovery quality and serum NSE and S100 β protein levels in patients undergoing neonatal intestinal atresia surgery[J]. *Journal of Bengbu Medical College*, 2020, 45(1): 35-39, 43.
- [14] XIA Ziqiang, DING Daokui, ZHANG Ning, et al. LncRNA-MEG3 protects against ganglion cell dysplasia in congenital intestinal atresia through directly regulating miR-211-5p/GDNF axis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2019, 111: 436-442.
- [15] 桂琳玲, 鲁巍, 邢福中, 等. 新生儿多发性肠闭锁的治疗及预后分析[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(1): 167-168.
GUI Linling, LU Wei, XING Fuzhong, et al. Treatment and prognosis analysis of neonates with multiple intestinal atresia[J]. *Journal of Practical Medicine*, 2019, 35(1): 167-168.
- [16] 康佳, 苏育敏, 黄咏欣, 等. 先天性肠闭锁术后患儿肠功能障碍危险因素分析[J]. *现代临床护理*, 2020, 19(12): 14-19.
KANG Jia, SU Yumin, HUANG Yongxin, et al. Analysis of risk factors of intestinal dysfunction in children after congenital atresia[J]. *Modern Clinical Nursing*, 2020, 19(12): 14-19.
- [17] LIU Menglin, WANG Zhen, ZHANG Jishou, et al. IL-12p40 deletion aggravates lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction in mice[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 9: 950029.
- [18] GODA S S, KHEDR M A, ELSHENAWY S Z, et al. Preoperative serum IL-12p40 is a potential predictor of kasai portoenterostomy outcome in infants with biliary atresia[J]. *Gastroenterology Research and Practice*, 2017, 2017: 9089068.
- [19] FURUE M, ULZII D, NAKAHARA T, et al. Implications of IL-13R α 2 in atopic skin inflammation[J]. *Allergy International*, 2020, 69(3): 412-416.
- [20] VERSTOCKT B, PERRIER C, DE HERTOUGH G, et al. Effects of epithelial IL-13R α 2 expression in inflammatory bowel disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2983.

- LI Jiamin, FANG Zhichao, WANG Shukai, et al. The role of mitochondrial dysfunction and abnormal mitophagy in acute pancreatitis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(12): 58-64.
- [10] 邓雍, 马涛, 张宁. 重症急性胰腺炎病人外周血微RNA-143-3p, 环氧合酶-2表达水平与辅助性T细胞17/调节性T细胞平衡的关系[J]. 安徽医药, 2023, 27(11): 2198-2202.
- DENG Yong, MA Tao, ZHANG Ning. The relationship between the expression levels of miR-143-3p, COX-2 and Th17/Treg balance in peripheral blood of patients with severe acute pancreatitis[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2023, 27(11): 2198-2202.
- [11] 杨卿青, 秦继武, 张超, 等. 血清抗凝血酶-Ⅲ联合改良CT严重指数评估急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(17): 1797-1800.
- YANG Qingqing, QIN Jiwei, ZHANG Chao, et al. Value of serum antithrombin-Ⅲ combined with modified CT severity index in evaluating the severity and prognosis of acute pancreatitis patients[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2023, 22(17): 1797-1800.
- [12] YANG Yi, HUANG Qilin, LUO Chen, et al. MicroRNAs in acute pancreatitis: from pathogenesis to novel diagnosis and therapy[J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235(3): 1948-1961.
- [13] 陈映群, 张卫星, 尹子涵, 等. 微小RNA-375在急性胰腺炎患者外周血中的表达及与并发急性肝损伤的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12): 2150-2153, 2158.
- CHEN Yingqun, ZHANG Weixing, YIN Zihan, et al. Expression of microRNA-375 in peripheral blood of patients with acute pancreatitis and its correlation with concurrent acute liver injury[J]. Journal of Molecular Diagnosis and Therapy, 2022, 14(12): 2150-2153, 2158.
- [14] VASU S, SARACINO G, DARDEN C M, et al. Clinical and biological significance of circulating miRNAs in chronic pancreatitis patients undergoing total pancreatectomy with islet autotransplantation[J]. Clinical and Translational Medicine, 2023, 13(10): e1434.
- [15] ZHOU Wence, DONG Shi, CHEN Zhou, et al. New challenges for microRNAs in acute pancreatitis: progress and treatment[J]. Journal of Translational Medicine, 2022, 20(1): 192.
- [16] KURASHIGE S, MATSUTANI N, AOKI T, et al. Evaluation of circulating miR-216a and miR-217 as biomarkers of pancreatic damage in the L-arginine-induced acute pancreatitis mouse model[J]. Journal of Toxicological Sciences, 2023, 48(10): 527-534.
- [17] ZHAN Ting, ZHU Qingxi, HAN Zheng, et al. MiR-455-3p functions as a tumor suppressor by restraining Wnt/ β -catenin signaling via TAZ in pancreatic cancer[J]. Cancer Management and Research, 2020, 12: 1483-1492.
- [18] ZHAN Yinchu, CHEN Chenlin, WU Zhiqiang, et al. MiR-455-3p ameliorates pancreatic acinar cell injury by targeting SLC2A1[J]. Peer J, 2023, 11: e15612.
- [19] YU Yali, DONG Guixiang, LI Zijun, et al. Circ-LRP6 contributes to osteosarcoma progression by regulating the miR-141-3p/HDAC4/HMGB1 axis[J]. International Journal of Oncology, 2022, 60(4): 38.
- [20] SONG Guodong, ZHOU Jia, SONG Ruimei, et al. Long noncoding RNA H19 regulates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in rats with severe acute pancreatitis by sponging miR-138-5p and miR-141-3p[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2020, 11(1): 420.
- 收稿日期: 2024-01-12
修回日期: 2024-04-09

(上接第40页)

- [21] 张燕妮, 孙晓花, 何海燕, 等. 腹腔镜肝门肠吻合术治疗新生儿胆道闭锁症疗效初步研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 920-923.
- ZHANG Yanni, SUN Xiaohua, HE Haiyan, et al. Preliminary study of laparoscopic hepatic portoenteral anastomosis in the treatment of neonatal with biliary atresia[J]. Journal of Practical Hepatology, 2019, 22(6): 920-923.
- [22] ZOU Sailan, TONG Qiyu, LIU Bowen, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy[J]. Molecular Cancer, 2020, 19(1): 145.
- [23] 吴长宝, 郝延磊. STAT3与帕金森病发病机制的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(12): 1935-1938.
- WU Changbao, HAO Yanlei. Research progress on STAT3 and pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Basic and Clinical Medicine, 2022, 42(12): 1935-1938.
- [24] 季春宜, 尹强, 袁妙贤, 等. STAT3及其下游miR-92a/KLF4/PI3K/Akt轴在先天性巨结肠病变组织中的表达[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(4): 493-498.
- JI Chunyi, YIN Qiang, YUAN Miaoxian, et al. Expressions of STAT3 and its downstream miR-92a/KLF4/PI3K/Akt axis in the affected tissue in Hirschsprung's disease[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(4): 493-498.
- [25] HONG Ting, LI Saiqi, GUO Xiaoyu, et al. IL-13 derived type 2 innate lymphocytes ameliorates cardiomyocyte apoptosis through STAT3 signaling pathway[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 742662.
- [26] LI Fengjie, ZHANG Rong, HU Changpeng, et al. Irradiation haematopoiesis recovery orchestrated by IL-12/IL-12R β 1/TYK2/STAT3-initiated osteogenic differentiation of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 729293.
- 收稿日期: 2023-09-07
修回日期: 2024-02-04