

## STAT1 功能获得性突变所致疾病研究进展

李琳鹏<sup>1\*</sup>, 马靖<sup>1\*</sup>, 谷昊<sup>1</sup>, 舒洲<sup>1</sup>, 毛华伟<sup>1,2</sup>

国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院<sup>1</sup> 免疫科

<sup>2</sup> 儿科重大疾病研究教育部重点实验室 出生缺陷遗传学研究北京市重点实验室, 北京 100045

通信作者: 毛华伟, E-mail: maohwei@qq.com

**【摘要】** 信号转导与转录激活因子 1 (STAT1) 是 STAT 家族的重要成员之一, 是一种关键的细胞质转录因子, 同时也是 JAK-STAT 信号通路的重要组成部分。STAT1 功能获得性 (GOF) 突变会使 STAT1 蛋白去磷酸化障碍, 从而介导细胞对 I、II 和 III 型干扰素 (IFN) 和白细胞介素-27 (IL-27)、IL-6、IL-10、IL-17 等多种细胞信号通路的增强并抑制 Th17 细胞。STAT1-GOF 突变临床表现多样, 包括慢性黏膜皮肤念珠菌病为主的感染性疾病及自身免疫性疾病。对于 STAT1-GOF 的治疗, 如针对 STAT1 过度磷酸化应用芦可替尼的靶向治疗, 对不同自身免疫受累系统应用免疫调节治疗及造血干细胞移植等可取得一定疗效。随着对于疾病机制的认识和新临床表型的发现, 本文聚焦 STAT1-GOF 所致疾病, 介绍其临床表现及治疗进展, 以促进对此类疾病的认识及其未来的诊治和研究。

**【关键词】** 原发性免疫缺陷病; STAT1 功能获得性突变; 慢性黏膜皮肤念珠菌病; Th17 细胞

**【中图分类号】** R593.31; R725.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2024)04-0431-07

**DOI:** 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.04.004

## Research Progress in Diseases Caused by STAT1 Gain-of-Function Mutations

LI Linpeng<sup>1\*</sup>, MA Jing<sup>1\*</sup>, GU Hao<sup>1</sup>, SHU Zhou<sup>1</sup>, MAO Huawei<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, <sup>2</sup>Ministry of Education Key Laboratory of Major Diseases in Children, Beijing Key Laboratory for Genetics of Birth Defects, National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: MAO Huawei, E-mail: maohwei@qq.com

**【Abstract】** Signal transduction and activator of transcription factor 1 (STAT1), one of the important members of the STAT family, is a key cytoplasmic transcription factor and an important component of the JAK-STAT signaling pathway. Gain-of-function mutations in STAT1 (STAT1-GOF) impaired the dephosphorylation of STAT1 protein, mediated the enhancement of cell signaling pathways such as type I, II, and III interferon (IFN) and interleukins-27 (IL-27), IL-6, IL-10, and IL-17, and inhibited Th17 cells. The clinical manifestations of STAT1-GOF are diverse, including chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune diseases. For the treatment of STAT1-GOF, such as targeted therapy with ruxolitinib for STAT1 hyperphosphorylation, immunomodulatory therapy and hematopoietic stem cell transplantation for

\* 共同第一作者

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2703100, 2021YFC2702005); 北京市医院管理中心“登峰”计划 (DFL20221001)

引用本文: 李琳鹏, 马靖, 谷昊, 等. STAT1 功能获得性突变所致疾病研究进展 [J]. 罕见病研究, 2024, 3 (4): 431-437. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.04.004.

different self-immune systems, certain curative effects can be obtained. With the understanding of disease mechanisms and the discovery of new clinical phenotypes, this review focuses on the diseases caused by gain-of-function mutations of STAT1, and introduces the clinical manifestations and treatment progress of STAT1-GOF to promote the understanding of such diseases and their future diagnosis, treatment and research works.

**【Key words】** primary immunodeficiency disease; *STAT1* gain-of-function mutations; chronic mucocutaneous candidiasis; Th17 cells

**Funding:** The National Key Research and Development Program of China (2022YFC2703100, 2021YFC2702005); Beijing Hospitals Authority's Ascent Plan (DFL20221001)

*J Rare Dis*, 2024,3(4):431-437

信号转导与转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, *STAT1*) 是 STAT 家族的重要成员之一, 位于人类 2 号染色体上, 是一种由 750 个氨基酸组成的蛋白质, 分子量为 91 kDa。其包含多个功能域: N 端域 (N-terminal domain, NTD)、螺旋域 (coiled coil domain, CCD)、DNA 结合域 (DNA binding domain, DBD)、连接域 (linker domain, L)、SH2 域 (SH2 domain, SH2D)、尾域 (tail segment domain, TSD), 以及转录激活域 (transactivation domain, TAD)<sup>[1]</sup>。这些结构域共同协作, 使 *STAT1* 能够响应细胞因子信号, 从细胞质转移到细胞核, 调节靶基因的转录, *STAT1* 功能结构域见图 1。

结构决定功能, *STAT1* 蛋白具有明显的双重功能特性, 既能起到转录激活的作用, 又可以作为信号传导器。并且 *STAT1* 作为一种转录因子, 其通常在细胞稳态环境里以失活状态游离于细胞质中, 等待与特异性信号分子结合<sup>[2-3]</sup>。由 *STAT1* 基因突变引起的免疫出生缺陷 (inborn errors of immunity, IEI) 分为 4 型: 常染色体显性 (autosomal dominant, AD) *STAT1* 免疫缺陷、AD *STAT1* 功能获得性 (gain-of-function, GOF) 突变、常染色体隐性 (autosomal recessive, AR) 完全 *STAT1* 免疫缺陷、AR 部分 *STAT1* 免疫缺陷<sup>[4]</sup>。在上述 4 种类型的 *STAT1* 相关疾病中, *STAT1*-GOF 最为常见。随着对于疾病机制的深入认识及新临床表型的发现, 本文聚焦 *STAT1*-GOF 突变所致疾病、介绍其临床表现及治疗进展, 以促进对

此类疾病的认识及其未来的诊治和研究。

## 1 *STAT1* 信号通路

*STAT1* 是一种关键的转录因子, 其作为 JAK-STAT 信号通路的重要组成部分, 介导细胞响应包括 I、II 和 III 型干扰素 (interferon, IFN) 和白细胞介素 (interleukin, IL)-27、IL-6、IL-10、IL-17 等多种细胞信号传导途径<sup>[5]</sup>。配体与受体的结合会激活 JAK-STAT 信号通路, Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 1/2 酪氨酸激酶活化, 进而磷酸化 *STAT1* 的酪氨酸和丝氨酸残基、*STAT1* 分子对接和二聚化, 并释放二聚化 *STAT1*。磷酸化的 *STAT1* 形成同源或异源二聚体, 由磷酸化的 *STAT1* 形成的同源二聚体  $\gamma$ -干扰素活化因子 (gamma-interferon activated factor, GAF), 是 *STAT1* 信号通路中的关键效应分子, 进入细胞核后, 会与细胞核内的一段特定 DNA 序列  $\gamma$ -干扰素活化位点 (gamma-interferon activated sites, GAS) 结合, 调节下游靶基因的表达。GAS 不仅是 GAF 特异的结合位点, 同时还可与 *STAT1* 信号通路中磷酸化的 *STAT1* 形成的反向平行同源二聚体 pSTAT1 相结合, 这种反向平行二聚体 pSTAT1 的形成, 可使得 *STAT1* 更有效地与 GAS 结合, 并激活下游靶基因的转录, 从而参与细胞生长、分化、凋亡及免疫应答等多种生物学过程<sup>[6]</sup> (图 2)。



图 1 *STAT1* 功能结构域

Fig. 1 *STAT1* functional domain

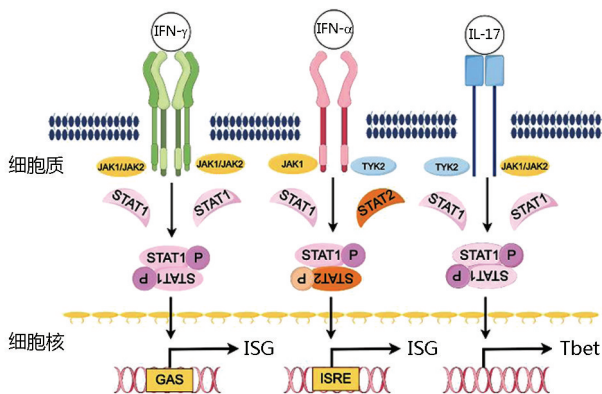


图 2 STAT1 胞内信号转导示意图

Fig. 2 Schematic diagram of intracellular signal transduction of STAT1

IFN- $\alpha/\gamma$ : 干扰素- $\alpha/\gamma$ ; IL-17: 白细胞介素-17;  
JAK1/2: Janus 激酶 1/2; TYK2: 酪氨酸激酶 2;  
STAT1/2: 信号转导与转录激活因子 1/2; pSTAT1/2:  
信号转导与转录激活因子 1/2 的反向平行同源二聚体;  
ISG: 干扰素刺激基因; Tbet: Th1 特异的转录因子;  
GAS:  $\gamma$ -干扰素活化位点; ISRE: 干扰素刺激反应  
元件

## 2 STAT1-GOF 突变的遗传学特征

目前报道了 105 种 GOF 的 STAT1 突变 (图 3)。相比之下, 导致功能缺失性 (loss-of-function, LOF) 的

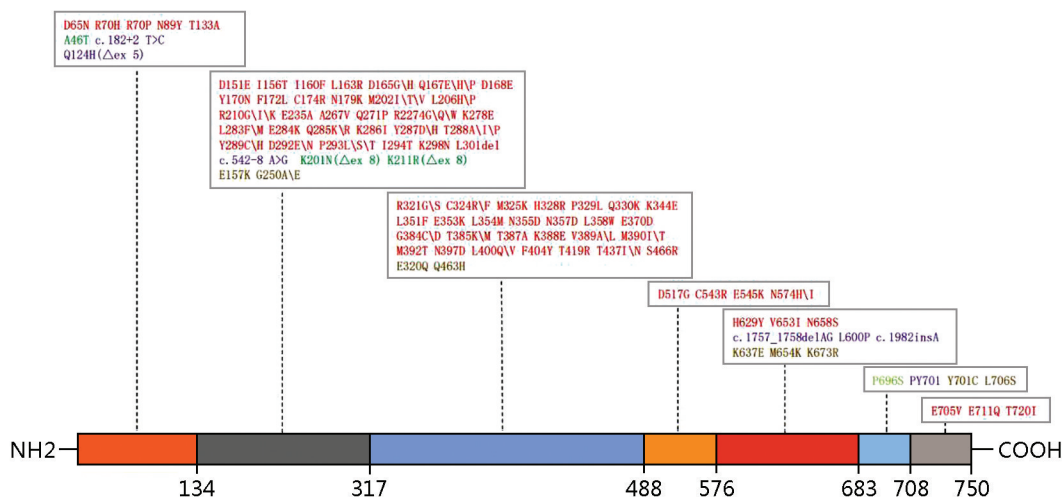


图 3 目前已知的 STAT1 功能获得性 (GOF) 突变

Fig. 3 Currently known gain-of-function (GOF) mutations in STAT1

已知的 STAT1-GOF 突变用红色标出, 而导致 AD-STAT1 缺陷、AR-STAT1 完全性缺陷和 AR-STAT1 部分性缺陷的功能缺失性突变分别用棕色、紫色和绿色标出; 具体涉及的结构域包括 N 端域、螺旋域、DNA 结合域、连接域、SH2 域、尾域及转录激活域

STAT1 突变数量较少, 其中包括导致 AR 完全性、AR 部分性和 AD-STAT1 缺陷的突变<sup>[1,7]</sup>。87.6% STAT1-GOF 突变位于 STAT1 的 CCD 和 DBD, 其中 CCD 的突变占有 GOF 突变的一半以上, 在已知的突变中, 热点突变为 A267V、R274Q、R274W 和 T385M<sup>[8]</sup>。STAT1-GOF 突变未出现基因组聚合数据库 (genome aggregation database, gnomAD) 中, 说明这些突变非常罕见, 并且通常与较高的致病性评分相关。目前对 GOF 突变的验证, 可以通过瞬时基因表达试验, 如报告基因分析来证明 GOF 突变, 而其他突变的验证可通过检测患者细胞中的异常 STAT1 磷酸化水平来证明。

## 3 STAT1-GOF 突变的分子生物学特征

STAT1 过度磷酸化是 STAT1-GOF 突变的关键分子机制之一, 目前认为其与去磷酸化过程的受损有关。STAT1 形成的反平行二聚体结构损伤可能使其对磷酸酶介导的去磷酸化产生抵抗<sup>[9]</sup>。有研究提出, STAT1 磷酸化水平的增加不仅仅源于去磷酸化受损, 还可能与 STAT1 蛋白总量的增加有关, 进而导致整体磷酸化水平的上升<sup>[2]</sup>。此外, 有研究报道, STAT1-GOF 突变导致磷酸化的 STAT1 过早入核, 但并不会改变其磷酸化或去磷酸化速率<sup>[10]</sup>。然而, STAT1-GOF 突变患者中 STAT1 过度激活的具体分子机制仍需进一步研究来明确。

## 4 STAT1-GOF 突变的临床表现

STAT1-GOF 突变完全外显,患病率男女基本相等,携带该突变的患者可以与多种临床表型相关,包括慢性黏膜皮肤念珠菌病、念珠菌病以外的真菌感染、细菌和病毒感染、分枝杆菌感染、自身免疫性疾病,以及癌症和动脉瘤等<sup>[11]</sup>。从临床角度看,STAT1-GOF 突变患者的表现具有广泛的异质性,症状复杂多样,个体化差异大(图4)。

### 4.1 感染性疾病

2016年,发表了一项关于 STAT1-GOF 突变临床表现的大规模系统性研究,这项研究涵盖了来自40个国家的274例患者,其中167例为家庭病例,涉及60个家庭<sup>[8]</sup>。在这274例患者中,98%的患者会出现慢性黏膜皮肤念珠菌病。感染部位主要包括口腔黏膜(254/274, 93%)、皮肤(155/274, 57%)、食道/生殖器黏膜(153/274, 56%)、指甲(56/274, 20%)和头皮(55/274, 20%)。28例患者出现了侵袭性真菌感染,包括侵袭性念珠菌病(10/274, 4%)、真菌性肺炎(17/274, 6%)或隐球菌性脑膜炎(3/274, 1%)。这些侵袭性感染的病原体主要为念珠菌(29%)、耶氏肺囊虫(18%)、隐球菌属(18%)、曲霉属(15%)和其他(20%)。许多患者还会出现细菌感染(202/274, 74%),感染部位主要包括下呼吸道(129/274, 47%)、耳鼻喉(121/274, 44%)和/或皮肤(77/274, 28%)。在99例患者中分离出的致病菌主要为金黄色葡萄球菌(36%)、链球菌属(20%)、铜绿假单胞菌(13%)、流感嗜血杆菌(9%)和其他(21%)。有18例患者出现分枝杆菌的感染,主要由结核分枝杆菌(35%)、卡介苗(30%)和其他分枝杆菌(35%)引起。该研究提示 STAT1-GOF 突变对分枝杆菌相对易感,但其背后的机制十分复杂,且尚未明确。在所有患者中,约38%的患者表现出对病毒的易感性,出现复发性黏膜皮肤病毒感染(88/274, 32%),或至少1种全身性或者非典型病毒感染(18/274, 6%)。皮肤黏膜感染主要由单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒引起。系统性的病毒感染多由巨细胞病毒或EB病毒引起。其他病毒如人疱疹病毒6、细小病毒、BK病毒、丙型肝炎病毒也有相关系统性或不典型感染的相关报道。此外,有2例患者还出现了减毒活疫苗后(天花和麻疹)的严重感染。

### 4.2 自身免疫性疾病

有研究表明,超过1/3的 STAT1-GOF 突变患者会出现自身免疫性疾病表现<sup>[12]</sup>。在 STAT1-GOF 突变患者中,内分泌器官是自身免疫主要攻击的靶器官<sup>[7]</sup>。有研究表明<sup>[1]</sup>,在116例伴有自身免疫性疾病的 STAT1-GOF 突变患者中,甲状腺功能减退(91/116, 78%)最为常见,其他还包括自身免疫性细胞减少症(37/116, 32%)、糖尿病(24/116, 21%)、性腺功能减退或肾上腺皮质功能不全(9/116, 7%)。31%( $n=35$ )的患者会出现皮损如白癜风或牛皮癣,12%( $n=14$ )的患者发展为系统性红斑狼疮,1例患者出现硬皮病。部分患者出现自身免疫性肝炎(14/116, 12%),血液系统受累(11/116, 9%)如免疫性血小板减少症、溶血性贫血等表现。7%( $n=9$ )的患者有炎性肠病的表现。除此之外,10例患者曾被报道X连锁多内分泌腺病肠病伴免疫失调(immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked, IPEX)综合征样表现,其中5例携带 T385M STAT1 突变<sup>[13]</sup>,表明特定的 GOF 突变可能与严重自身免疫病的发生相关。

### 4.3 其他

大宗队列研究发现6%的患者会出现动脉瘤,多数位于颅内<sup>[14]</sup>。已报道有1例多发性大动脉炎样表现患者和1例主动脉钙化患者<sup>[15]</sup>。这些患者动脉瘤的原因尚不清楚,部分患者通过组织学在动脉瘤组织中分离出念珠菌菌丝,表明可能与真菌感染相关。约3/4的患者动脉瘤与自身免疫症状共存,提示 STAT1-GOF 突变患者的动脉瘤与自身免疫之间的关系。

近年的报道也证实了既往研究,例如在 Deyà-Martínez 等<sup>[16]</sup>的研究中,95%的患者出现慢性黏膜皮肤念珠菌病感染,60%的患者出现了病毒感染,80%的患者有自身免疫性疾病表现,20%的患者有动脉瘤表现;Chen 等<sup>[17]</sup>报道,78%的患者出现慢性黏膜皮肤念珠菌病感染,55%的患者出现侵袭性真菌感染,22%的患者出现病毒感染,66%的患者有自身免疫性疾病表现,其中大多数患者都存在甲状腺功能减退。

## 5 STAT1-GOF 突变的免疫学特征

### 5.1 免疫细胞比例异常

在 STAT1-GOF 突变患者中,大规模队列研究( $n=274$ )显示,28%的患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例下降,16%的患者 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例下降,19%的患者 CD19<sup>+</sup>B

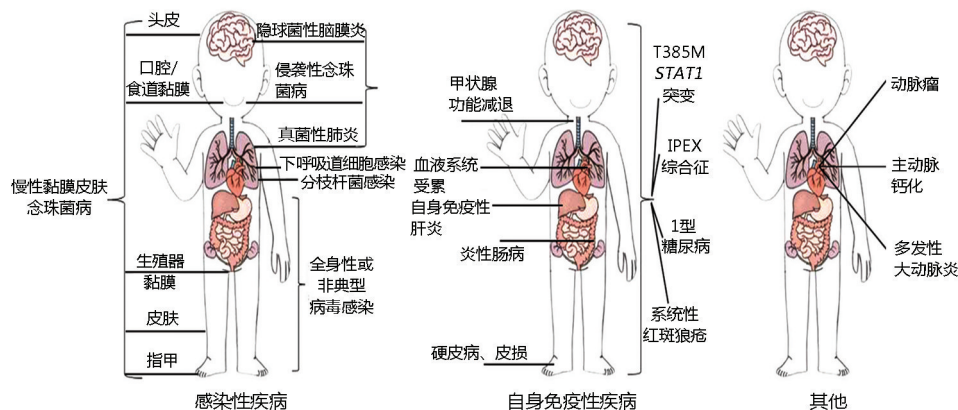


图 4 STAT1-GOF 患者的临床表现

Fig. 4 Clinical manifestations of STAT1-GOF patients

IPEX: X 连锁多内分泌腺病肠病伴免疫失调

细胞比例下降, 49% 的患者  $CD19^+CD27^+$  记忆 B 细胞减少, 25% 的患者  $CD16^+CD56^+$  自然杀伤细胞比例降低<sup>[8,18]</sup>。这些免疫细胞比例异常表明, STAT1-GOF 突变会导致广泛的免疫系统紊乱, 但这些变化在诊断上缺乏特异性, 难以单凭这些数据进行确诊。

## 5.2 抗体水平和功能异常

在 STAT1-GOF 突变患者中, 20% 表现出高免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 血症, 3% 表现出低 IgG 血症, 显示出该突变对抗体水平的双重影响。23% 的患者对破伤风、白喉类毒素及脊髓灰质炎病毒的抗原特异性抗体反应受损<sup>[19]</sup>。此外, 患者循环滤泡辅助 T 细胞显著减少, 且分泌高水平的 IFN- $\gamma$ , 抑制了滤泡辅助 T 细胞诱导的 B 细胞分化。以上表明 STAT1-GOF 突变患者存在体液免疫缺陷, 特别是 T 细胞依赖途径所产生的抗体受损。

## 5.3 Th17 细胞减少

STAT1-GOF 突变患者多伴有外周血 Th17 细胞比例降低, 部分解释了慢性黏膜皮肤念珠菌病的发生<sup>[20-22]</sup>。然而, Th17 减少的分子机制尚不清楚。I 型和 II 型干扰素及 IL-27 可通过 STAT1 信号抑制 Th17 细胞发育, 部分解释 Th17 细胞减少的原因。此外, 在 STAT1-GOF 突变患者的初始  $CD4^+$  T 细胞中, 细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 基础水平上调, 也被认为与 Th17 分化抑制有关<sup>[23]</sup>。

## 5.4 I 型干扰素相关特征

在 STAT1-GOF 患者中, 尽管循环系统中的 IFN- $\alpha$  水平并未维持显著性持续升高, 其基因表达却显著呈现出干扰素特征的增强<sup>[15]</sup>。这一现象, 加之患者展

现出皮肤黏膜病变、血管钙化, 以及系统性红斑狼疮样自身免疫性疾病的表现, 强烈提示 STAT1-GOF 突变患者倾向于发展出一种与干扰素信号通路密切相关的自身免疫反应模式。

## 6 STAT1-GOF 突变的治疗

由于 STAT1-GOF 突变的临床表现复杂多样, 治疗策略需要根据患者的具体情况进行个体化调整, 但大多数 STAT1-GOF 突变患者需要长期局部或全身抗真菌治疗。有队列研究表明, 氟康唑是主要的一线口服治疗, 其次是伊曲康唑或泊沙康唑<sup>[24]</sup>。约 39% 接受长期抗真菌治疗的患者表现出对至少一种抗真菌药物的临床耐药<sup>[25]</sup>。这些患者需要二线或三线治疗, 包括伏立康唑、棘白菌素、特比萘芬或两性霉素 B 脂质体。24% 的患者使用抗菌药物预防复发性下呼吸道感染, 主要是复方新诺明, 13% 的复发性肺炎患者需定期输注免疫球蛋白, 对于出现自身免疫性疾病的患儿需酌情使用免疫抑制治疗<sup>[8]</sup>。对于 STAT1-GOF 患儿出现的免疫相关性血细胞减少, 亦有应用西罗莫司治疗的报道<sup>[26]</sup>。

部分患者采用 JAK 抑制剂芦可替尼 (ruxolitinib)、巴瑞替尼 (baricitinib) 治疗后, 改善了大多数患者的慢性黏膜皮肤念珠菌病和自身免疫表现。Forbes 等<sup>[6]</sup>研究了 11 例使用芦可替尼治疗自身免疫或免疫失调的患者。其中 10 例患者口服芦可替尼后表现出显著的临床改善, 提示芦可替尼可能是大多数患者的有效治疗选择。然而, 也有报道指出, 芦可替尼治疗失败与真菌感染加重 (如慢性黏膜皮肤念珠菌病和

球虫菌病)和带状疱疹感染有关<sup>[27]</sup>。因此,在芦可替尼治疗期间,建议使用阿昔洛韦进行疱疹病毒感染的预防。

3例 *STAT1*-GOF 突变患者使用巴瑞替尼治疗后,炎症和自身免疫症状方面表现出良好的临床改善,表明巴瑞替尼在治疗 *STAT1*-GOF 突变患者上具有潜在价值<sup>[16,28-29]</sup>。

对于病情严重且药物治疗无效的患者,可考虑造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。研究显示,在一项涉及15例接受HSCT治疗的 *STAT1*-GOF 突变患者的研究中,所有患者均患有严重感染,其中5例患有诊断为IPEX综合征的严重自身免疫<sup>[16]</sup>。尽管HSCT可以消除与 *STAT1*-GOF 突变相关的症状,并可能成为该疾病的根治方法,但该方法显著增加了继发性移植物衰竭的风险及移植相关死亡率。因此,必须谨慎评估HSCT的风险与收益。

## 7 结语

本文从遗传学、分子生物学、临床表现、免疫学和治疗进展5个方面对 *STAT1*-GOF 突变所致疾病进行了回顾,重点聚焦在临床表现及治疗进展。*STAT1*-GOF 突变所致疾病具有广泛的临床表现,包括感染性疾病和自身免疫性疾病等,多样的临床表现也决定了其治疗方法的多元化和个体化,抗菌药、免疫球蛋白、JAK抑制剂及HSCT在临床上都有所应用,但是目前尚无治愈 *STAT1*-GOF 突变的有效手段。此外,即使 *STAT1* 的蛋白结构已经研究得较为透彻,但突变为GOF的具体分子机制和GOF突变患者中 *STAT1* 过度激活的具体分子机制仍未明确。未来需要进一步的研究来揭示上述两种分子机制,完善对 *STAT1*-GOF 突变的认识,以期发现治愈 *STAT1*-GOF 突变的有效手段。

**作者贡献:** 李琳鹏、马靖、谷昊、舒洲、毛华伟共同参与论文选题、文献检索、文章撰写、审阅及修改。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

[1] Zhang W, Chen X, Gao G, et al. Clinical relevance of gain-and loss-of-function germline mutations in *STAT1*: a systematic review [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 654406.

[2] Asano T, Noma K, Mizoguchi Y, et al. Human *STAT1* gain of function with chronic mucocutaneous candidiasis: a comprehensive review for strengthening the connection between bedside observations and laboratory research [J]. *Immunol Rev*, 2024, 322 (1): 81-97.

[3] Asano T, Utsumi T, Kagawa R, et al. Inborn errors of immunity with loss-and gain-of-function germline mutations in *STAT1* [J]. *Clin Exp Immunol*, 2023, 212 (2): 96-106.

[4] Mizoguchi Y, Okada S. Inborn errors of *STAT1* immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 72: 59-64.

[5] Domeier PP, Chodisetti SB, Soni C, et al. IFN- $\gamma$  receptor and *STAT1* signaling in B cells are central to spontaneous germinal center formation and autoimmunity [J]. *J Exp Med*, 2016, 213 (5): 715-732.

[6] Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, et al. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (*STAT1*) or *STAT3* mutations [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142 (5): 1665-1669.

[7] Lorenzini T, Dotta L, Giacomelli M, et al. *STAT* mutations as program switchers: turning primary immunodeficiencies into autoimmune diseases [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101 (1): 29-38.

[8] Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous *STAT1* gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype [J]. *Blood*, 2016, 127 (25): 3154-3164.

[9] Xiang Q, Yang Z, Nicholas J. *STAT* and Janus kinase targeting by human herpesvirus 8 interferon regulatory factor in the suppression of type-I interferon signaling [J]. *PLoS Pathog*, 2022, 18 (7): e1010676.

[10] Zimmerman O, Olbrich P, Freeman AF, et al. *STAT1* gain-of-function mutations cause high total *STAT1* levels with normal dephosphorylation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1433.

[11] Carey B, Lambourne J, Porter S, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis due to gain-of-function mutation in *STAT1* [J]. *Oral Dis*, 2019, 25 (3): 684-692.

[12] Chen R, Mu H, Chen X, et al. Qualitative immunoglobulin deficiency causes bacterial infections in patients with *STAT1* gain-of-function mutations [J]. *J Clin Immunol*, 2024, 44 (5): 124.

[13] Uzel G, Sampaio EP, Lawrence MG, et al. Dominant gain-of-function *STAT1* mutations in *FOXP3* wild-type immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked-like syndrome [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2013, 131 (6): 1611-1623.

- [14] Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol* 2011, 10 (7): 626-636.
- [15] 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.
- [16] Deyà-Martínez A, Rivière JG, Roxo-Junior P, et al. Impact of JAK inhibitors in pediatric patients with STAT1 gain of function (GOF) mutations-10 children and review of the literature [J]. *Clin Immunol*, 2022, 42 (5): 1071-1082.
- [17] Chen X, Xu Q, Li X, et al. Molecular and phenotypic characterization of nine patients with STAT1 GOF mutations in China [J]. *Clin Immunol*, 2020, 40 (1): 82-95.
- [18] Scott O, Visuvanathan S, Reddy E, et al. The human Stat1 gain-of-function T385M mutation causes expansion of activated T-follicular helper/T-helper 1-like CD4 T cells and sex-biased autoimmunity in specific pathogen-free mice [J]. *Frontiers Immunol*, 2023, 14: 1183273.
- [19] Olbrich P, Freeman AF. STAT1 and STAT3 mutations: important lessons for clinical immunologists [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14 (12): 1029-1041.
- [20] van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (1): 54-61.
- [21] 方辉, 张雷, 毛国顺, 等. STAT1 功能获得性突变 3 例临床特点及基因分析 [J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52 (9): 1237-1241.
- [22] 陈兰勤, 刘军, 姚瑶, 等. 常染色体显性遗传 STAT1 基因功能获得性变异免疫缺陷病二例 [J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59 (8): 700-702.
- [23] Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression [J]. *Cell reports*, 2017, 19 (6): 1189-1201.
- [24] Kudou M, Fukai K, Yamaguchi S, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis due to STAT1 gene mutation [J]. *J Dermatol*, 2023, 50 (11): e379-e380.
- [25] Lee PP, Lao-Araya M, Yang J, et al. Application of flow cytometry in the diagnostics pipeline of primary immunodeficiencies underlying disseminated *talaromyces marneffei* infection in HIV-negative children [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2189.
- [26] 谷昊, 张蕊, 贺建新, 等. STAT1 变异致慢性皮肤黏膜念珠菌病继发免疫性血细胞减少症一例 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55 (7): 544-545.
- [27] Bloomfield M, Zentsova I, Milota T, et al. Immunoprofiling of monocytes in STAT1 gain-of-function chronic mucocutaneous candidiasis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 983977.
- [28] Olbrich P, Cortés JI, Neth O, et al. STAT1 gain-of-function and hidradenitis suppurativa successfully managed with baricitinib [J]. *Clin Immunol*, 2023, 43 (5): 898-901.
- [29] Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, et al. Baricitinib treatment in a patient with a gain-of-function mutation in signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2018, 142 (1): 328-330.

(收稿: 2024-09-01 录用: 2024-10-01)

(本文编辑: 郝恺雯)