

从JAK-STAT信号通路视角审视梅毒血清固定的免疫机制

任波^{1*}, 牛楚楚^{2*}, 卢彬^{3#}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院医学影像与检验学院, 山东 济宁

³济宁医学院附属医院皮肤科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年7月5日; 录用日期: 2026年7月29日; 发布日期: 2026年8月5日

摘要

梅毒是世界上最常见的性传播疾病之一, 青霉素的问世曾一度让人类看到了消灭梅毒的曙光。但是也伴随着一个长期未解、临床意义重大且令学界困惑的现象: 抗梅毒治疗后非梅毒螺旋体血清学试验持续低滴度阳性而不能血清学转阴, 即梅毒血清固定, 其发病机制迄今仍未厘清。越来越多的证据表明, 机体免疫应答的失调是血清固定发生的核心环节。JAK-STAT信号通路作为多种细胞因子共享的信号转导中枢, 主导着T细胞分化命运的决定和免疫应答的精准调控, 但其在血清固定中的角色长期缺乏系统审视。因此, 本文将JAK-STAT通路置于梅毒血清固定发病机制的中心位置, 首先论述其对Th1/Th2分化的调控, 继而分析IFN- γ 基因多态性介导的信号传导差异, 由此论证JAK-STAT信号转导异常构成血清固定免疫病理级联反应的上游分子基础。在此基础上, 文章又构建了以JAK-STAT通路为核心的血清固定整合免疫病理模型, 最终据此提出靶向JAK-STAT信号节点的免疫调节治疗策略, 真正为打破血清固定的临床僵局提供了新视角、新思路。

关键词

梅毒血清固定, JAK-STAT信号通路, Th1/Th2失衡, IFN- γ 基因多态性, 免疫调节治疗

Revisiting the Immune Mechanism of Syphilis Serofixation from the Perspective of the JAK-STAT Signaling Pathway

Bo Ren^{1*}, Chuchu Niu^{2*}, Bin Lu^{3#}

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 任波, 牛楚楚, 卢彬. 从 JAK-STAT 信号通路视角审视梅毒血清固定的免疫机制[J]. 医学诊断, 2026, 16(4): 370-377. DOI: 10.12677/md.2026.164049

¹Department of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong²College of Medical Imaging and Laboratory, Jining Medical University, Jining Shandong³Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: July 5, 2026; accepted: July 29, 2026; published: August 5, 2026

Abstract

Syphilis stands as one of the most prevalent sexually transmitted diseases worldwide. The introduction of penicillin once offered a glimmer of hope for the eradication of syphilis. Nevertheless, a perplexing clinical phenomenon—persistent low-titer positivity in non-*Treponema pallidum* serological tests following anti-syphilis treatment, without achieving serological negativity, known as syphilis serofixation—continues to pose a challenge, with its pathogenesis remaining elusive. Accumulating evidence suggests that immune response dysregulation constitutes the core mechanism underlying serofixation. The JAK-STAT signaling pathway, serving as a shared signal transduction hub for various cytokines, governs the fate determination of T cell differentiation and the precise regulation of immune responses; however, its role in serofixation has long been overlooked in systematic reviews. This paper positions the JAK-STAT pathway at the forefront of the pathogenesis of syphilis serofixation. By examining the pathway's regulation of Th1/Th2 differentiation and the signaling disparities mediated by IFN- γ gene polymorphisms, it systematically demonstrates that abnormalities in JAK-STAT signal transduction form the upstream molecular basis for the immunopathological cascade of serofixation. Concurrently, an integrated immunopathological model of serofixation centered on the JAK-STAT pathway is constructed, and an immunomodulatory treatment strategy targeting JAK-STAT signaling nodes is proposed, offering a novel theoretical perspective for overcoming the clinical stalemate of serofixation.

Keywords

Syphilis Serofixation, JAK-STAT Signaling Pathway, Th1/Th2 Imbalance, IFN- γ Gene Polymorphism, Immunomodulatory Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

梅毒是一种慢性全身性的性传播疾病, 由苍白密螺旋体苍白亚种(TP)感染所致。TP 的传染性很强, 性传播、垂直传播和血液传播都是其常见的传染方式。在疾病早期, TP 可以通过黏膜或破损的皮肤侵入人体, 感染后, 可迅速侵入循环系统, 并穿过血 - 胎盘、血 - 视网膜和血 - 脑等屏障扩散至全身各大系统, 几乎可以对机体的所有器官造成损害[1][2]。根据不同时期梅毒的临床特征可将其分为以下 5 种: 一期梅毒、二期梅毒、三期梅毒、潜伏梅毒和先天梅毒(胎传梅毒)。一、二期梅毒合称为早期梅毒, 此时期梅毒的传染性较强但是破坏力弱, 而三期梅毒被称为晚期梅毒, 该期梅毒的传染性弱但对人体的破坏力极大。随着青霉素的出现, 梅毒患者的预后得到了极大的改善。患者经过规范治疗后, 可达到临床及血清学治愈, 即临床症状消失, 在规定的随访期内非特异性抗体滴度转阴。然而, 有相当一部分梅毒患者在规范治疗后出现一种特殊血清学现象, 即临床症状消失, 但在规定的随访期内非特异性抗体滴度持续

阳性,已排除生物学假阳性、再感染及神经梅毒等其他全身感染。该现象被称为“梅毒血清固定”。血清固定不仅给患者带来持续的心理负担和反复就医的经济压力,更带来了各种各样的临床疑问,包括是否仍携带具有传染性的 TP、是否需要追加治疗、长期预后如何等[3]-[5]。

然而,梅毒血清固定的成因及机制至今仍未十分清楚,早期研究多从 TP 抗原变异及耐药性入手,而近年来越来越多的证据指向宿主免疫应答的失调是问题的核心。血清固定患者存在系统的细胞免疫抑制,表现为 CD4⁺ T 细胞减少、CD8⁺ T 细胞升高, Th1 细胞减少、Th2 细胞增加, Th1 型细胞因子减少、Th2 型细胞因子增加[6][7]。这些现象提示,血清固定并非单纯由病原体残留或抗原刺激所能解释,更可能涉及 T 细胞分化程序及其上游信号网络的持续偏移。

从经典免疫学过程看,初始 CD4⁺ T 细胞向 Th1、Th2、Th17 或 Treg 等亚群分化,需要 IL-12、IFN- γ 、IL-4、IL-6、IL-21、TGF- β 等细胞因子信号的时序性驱动。其中,IL-12 和 IFN- γ 主要通过 STAT4/STAT1 诱导 T-bet 表达并推动 Th1 分化,IL-4 则通过 STAT6 诱导 GATA-3 表达并推动 Th2 分化[8]-[11]。虽然这些细胞因子来源和功能各异,但其胞内传导在很大程度上共同依赖 JAK-STAT 通路。因此,将 JAK-STAT 通路置于血清固定的免疫机制框架中,很有可能将上述分散发现串联为连续的分子级联。JAK-STAT 通路是真核生物中一条进化保守的信号转导途径,由 4 种 JAK 激酶(JAK1, JAK2, JAK3, TYK2)和 7 种 STAT 转录因子(STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6)构成,广泛参与细胞的增殖、分化、凋亡、造血和免疫调节等众多关键生物学过程[12]-[16]。在 T 细胞免疫中,JAK-STAT 通路更是决定 Th0 前体细胞向 Th1、Th2、Th17 或调节性 T 细胞(Treg)方向分化的“分子开关”[8]。

本文从 JAK-STAT 信号通路的角度总结了该通路在梅毒血清固定免疫病理机制中的核心作用,先讨论 JAK-STAT 通路对 Th1/Th2 分化的调控及其与血清固定的关系,再引出 IFN- γ 基因多态性通过 JAK-STAT 轴影响血清学转归的遗传学证据,由此提出以 JAK-STAT 通路为核心的血清固定整合免疫病理模型及相应的治疗展望。

2. JAK-STAT 通路与 Th1/Th2 分化:血清固定的免疫学基石

2.1. JAK-STAT 概述

JAK-STAT 通路是一种跨膜信号转导机制,可以使细胞与外部环境进行通信。该通道涉及跨膜受体、受体相关的胞质酪氨酸激酶(即 JAK)以及信号转导子和转录激活子(即 STAT)[17]。JAK 家族有 4 个成员: JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。每种激酶都充当细胞因子信号转导的细胞内衔接蛋白。JAK 蛋白分为四个功能域: FERM 结构域、SH2 样结构域、假激酶域和激酶催化域。FERM 结构域和 SH2 样结构域主要负责 JAK 与受体的结合、假激酶域调控激酶活性、激酶催化域负责酪氨酸磷酸化和激活下游 STAT 蛋白[8][18]。JAK 家族的四个已知成员各自与特定的细胞因子受体相互作用并招募相应的 STAT 来发挥不同的生物学功能。STAT 家族成员包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6。STAT 蛋白在结构上具有高度的相似性,均由多个功能域组成,即 N 端结构域(ND)、卷曲螺旋结构域(CCD)、DNA 结合结构域(DBD)、接头结构域、SH2 结构域和 C 端反式激活结构域(TAD)。N 端和 SH2 结构域介导同源或异二聚体的形成,螺旋结构域调节核输入和输出的过程。DNA 结合域使 STAT 能够作为转录因子结合 DNA[19]。每种 STAT 蛋白都可以与 JAK 家族的不同成员结合,发挥特定的生物学功能[8]。

特定的细胞因子可以激活 JAK-STAT 通路,发挥相应的生物学功能。其具体作用机制如下:细胞因子与相应受体结合以后受体发生构象变化,继而招募相关 JAK,后者发生磷酸化并招募相应 STAT,STAT 被磷酸化后从受体上解离,最后以同二聚体或异二聚体形式进入细胞核调节靶基因的转录[20][21]。因此,外部信号得以迅速、可靠地传入细胞核。

许多调节因子可以抑制 JAK-STAT 信号通路的激活。JAK-STAT 通路负调控主要分为三种类型: CIS/SOCS(细胞因子信号传导抑制剂)、PIAS(激活 STAT 的蛋白抑制剂)和 PTP(蛋白酪氨酸磷酸酶)[22]。CIS/SOCS 家族是减弱 JAK-STAT 通路的主要信号分子, 包括 CIS、SOCS1、SOCS2、SOCS3、SOCS4、SOCS5、SOCS6 和 SOCS7。其通过直接结合 JAK 或 JAK 受体来抑制 JAK 激酶活性、结合受体酪氨酸激酶位点来拦截 STAT-受体结合、或形成酶复合物来降解 JAK 或 STAT 来负调节 JAK-STAT 通路[23]。PIAS 家族包括 PIAS1、PIAS3、PIASx 和 PIASy, 主要与 STAT 二聚体相互作用, 抑制 STAT 与 DNA 结合, 从而阻断 JAK-STAT 信号转导[24]。PTP 家族主要通过去磷酸化激活的受体、JAK 和 STAT 来负向调节 JAK/STAT 通路[25]。

2.2. JAK-STAT 通路与 T 细胞分化

T 细胞免疫应答的走向在很大程度上取决于初始 CD4⁺ T 细胞(Th0)在抗原刺激下的分化走向。而这一分化决策的核心调控机制就是 JAK-STAT 信号通路。抗原提呈细胞(树突状细胞和巨噬细胞)摄取 TP 之后会分泌相应的细胞因子, 由此引导 Th0 细胞向不同方向分化[26][27]。在抗 TP 感染的免疫防御中, Th1 型应答是保护性的主导力量, 其通过分泌 IFN- γ 激活巨噬细胞的杀菌功能, 促进细胞毒性 T 细胞的杀伤活性, 从而清除胞内外病原体[27]。Th1 分化的分子程序由 IL-12 触发: IL-12 与其受体结合后激活与受体胞内段偶联的 JAK2 和 TYK2, 磷酸化的受体募集 STAT4, 后者形成同源二聚体后转位入核, 启动 T-bet 基因的转录[8]。T-bet 作为 Th1 谱系的“主控转录因子”, 进一步驱动 IFN- γ 的分泌, 形成正反馈环路以巩固 Th1 分化命运[9]。

与之相对, Th2 型应答主要通过 IL-4-JAK1/JAK3-STAT6-GATA-3 轴介导。IL-4 激活 STAT6 后, STAT6 入核启动 GATA-3 的转录, GATA-3 继而诱导 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子的表达, 主要驱动 B 细胞的抗体产生和体液免疫应答[10][11]。在生理状态下, Th1 和 Th2 之间通过 T-bet 与 GATA-3 的相互拮抗维持动态平衡[28]。值得注意的是, T-bet 与 GATA-3 这两种谱系特异性转录因子本身的表达就受 JAK-STAT 通路的直接控制, STAT4 和 STAT1 是 T-bet 的主要转录激活因子, 而 STAT6 是 GATA-3 的上游激活信号。因此, JAK-STAT 通路实质上构成了比 T-bet/GATA-3 更为上层的调控层级, 任何影响 JAK-STAT 信号传导效率的因素, 都将通过信号级联逐级传导, 最终影响整个 Th1/Th2 免疫轴的平衡。

2.3. JAK-STAT 通路与血清固定中的 Th1/Th2 失衡

血清固定患者存在 Th1/Th2 免疫失衡。早期采用流式细胞术的研究就明确揭示了血清固定患者外周血中 Th1 细胞比例显著减少、Th2 细胞比例升高、Th1/Th2 比值明显下降的现象[29]。边可等又对血清固定患者外周血单个核细胞(PBMC)中 T-bet 和 GATA-3 mRNA 表达水平进行了检测, 结果显示 T-bet/GATA-3 比值与 Th1/Th2 比值之间存在显著正相关, 血清固定组 T-bet mRNA 表达水平及 T-bet/GATA-3 比值均显著低于正常对照组, 而 GATA-3 mRNA 表达水平在各组间无显著差异[30]。这一发现支持了转录因子层面的失衡是细胞层面失衡的上游原因, 同时也提示血清固定患者的 Th1/Th2 失衡可能并非源于 Th2 的过度活化, 而是由 Th1 分化的特异性缺陷所致, 即血清固定患者的 T 细胞面临的是“启动 Th1 程序”的困难, 而非“Th2 程序过度活跃”的问题。Qiang 等进一步采用抗体微阵列技术对血清固定患者治疗前的血清进行筛查, 鉴定出一组差异表达的细胞因子, 包括 IL-17F、TNFRI、TNFRII、IL-16 等 Th1 相关因子显著降低, 而 MCP-3、LIF、G-CSF 等因子升高[31]。进一步印证了血清固定患者在治疗起始阶段即存在免疫应答的方向性偏差, 这种偏差甚至可能在治疗前就注定了血清学转归的命运。

T-bet/GATA-3 失衡是血清固定 Th1/Th2 偏移的直接原因, T-bet 与 GATA-3 本身的表达又受 JAK-

STAT 通路的直接控制。因此, JAK-STAT 通路可能参与 Th1/Th2 偏移。在已知的转录调控网络中, T-bet 的表达主要受 STAT4 和 STAT1 的协同调控, STAT4 提供初始激活信号, 而 STAT1 通过 IFN- γ 的自分泌正反馈维持 T-bet 的持续表达[9] [32]。从理论上讲, STAT4 磷酸化效率的降低、STAT4 核转位受阻、或 STAT4 与 T-bet 基因启动子结合能力的减弱, 均可能导致 T-bet 表达不足。而 STAT4 的激活又严格依赖于上游 JAK2 和 TYK2 的活性。因此, JAK2/TYK2-STAT4-T-bet 轴中任何一个节点的功能削弱, 都可能以级联放大的方式最终表现为 Th1 免疫应答的不足。此外, STAT6-GATA-3 轴的相对优势也可能通过交叉抑制机制加剧 Th1 缺陷。GATA-3 本身虽未在血清固定患者中显著升高, 但 STAT6 的活性可能因 IL-4 信号的存在而维持在基础水平以上, 而 STAT6 可通过诱导抑制性因子间接抑制 STAT1 的磷酸化[33]。综上, 血清固定中的 Th1/Th2 失衡可能是 STAT4 活性降低和 STAT6 活性相对维持两者共同作用的结果, 其根本症结在于 JAK-STAT 通路内部的信号平衡被打破。

3. IFN- γ 基因多态性: JAK-STAT 通路与血清固定的遗传学桥梁

IFN- γ 是抗 Tp 免疫中最重要的效应细胞因子, 其核心地位可从三个方面来阐述: IFN- γ 通过激活巨噬细胞的氧化爆发和吞噬溶酶体融合, 直接参与对 Tp 的杀伤; IFN- γ 促进抗原提呈细胞上调 MHC-II 类分子的表达, 增强抗原提呈能力; IFN- γ 以自分泌正反馈方式促进 Th1 细胞自身 T-bet 的表达, 巩固 Th1 分化, 这一正反馈回路正是通过 JAK1/JAK2-STAT1 通路实现的[9] [34]。

一项前瞻性观察研究发现, 转阴的梅毒患者在治疗前和治疗后 8 小时的 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-6 水平均显著高于最终发展为血清固定的患者, 提示宿主能否发动强有力的促炎性免疫应答可能是血清学转归的关键因素[35]。由此也自然地引出若干重要问题: 免疫应答的差异, 尤其是 IFN- γ 表达的个体差异是否由遗传因素决定, IFN- γ 的遗传变异是否通过影响 JAK-STAT 信号传导而决定血清学转归。2025 年, Kaminiów 等发表了一项具有里程碑意义的前瞻性观察研究, 可以回答上述问题。该研究提示, 不同的 IFN- γ 多态性和单倍型与梅毒的血清学结果有关, +874 T>A 和+2109 A>G 变异体影响 IFN- γ 水平, 可能调节免疫反应和血清学恢复[36]。由此可提出一个假说: 对于携带高 IFN- γ 产生基因型的个体而言, 初始 IFN- γ 水平虽然也未必远高于阈值, 但 JAK-STAT 的正反馈机制(STAT1 通过 IFN- γ 的自分泌正反馈维持 T-bet 的持续表达)可能足以将微弱的初始信号放大为充分的 Th1 应答; 而对于携带低 IFN- γ 产生基因型的个体, 初始信号过低以至于可能无法触发有效的正反馈, 整个 Th1 免疫应答便陷入“启动失败”的困境。该假说将宿主遗传因素、JAK-STAT 信号传导和血清学转归三者联系起来, 后续仍需统计模型来进一步定量验证。

4. 整合免疫病理模型与治疗展望

4.1. 以 JAK-STAT 通路为核心的血清固定整合模型

综合以上论述, 本文提出以 JAK-STAT 通路为核心的血清固定整合免疫病理模型(图 1)。该模型强调: IFN- γ 基因多态性可能通过影响 IFN- γ 产生水平及促炎性免疫应答强度, 进而影响血清学转归。基于经典 T 细胞分化机制推测, IFN- γ 信号不足可能削弱 JAK1/JAK2-STAT1 正反馈, 并影响 IL-12-JAK2/TYK2-STAT4 轴对 T-bet 的维持作用, 使 T-bet/GATA-3 平衡向 Th1 不足方向偏移, 最终造成 Th1 分化受限、Th2 相对占优, 促炎细胞因子和巨噬细胞活化不足, 病原抗原或炎性刺激清除不充分, 最终表现为非梅毒螺旋体抗体滴度持续阳性。该链条中, IFN- γ 水平、Th1/Th2 失衡及血清学转归之间的关联已有临床研究支持; 但 JAK-STAT 信号转导效率差异及其对 T-bet/GATA-3 轴的直接影响仍需通过 p-STAT1、p-STAT4、p-STAT6 及 SOCS 表达等功能性指标进一步验证。

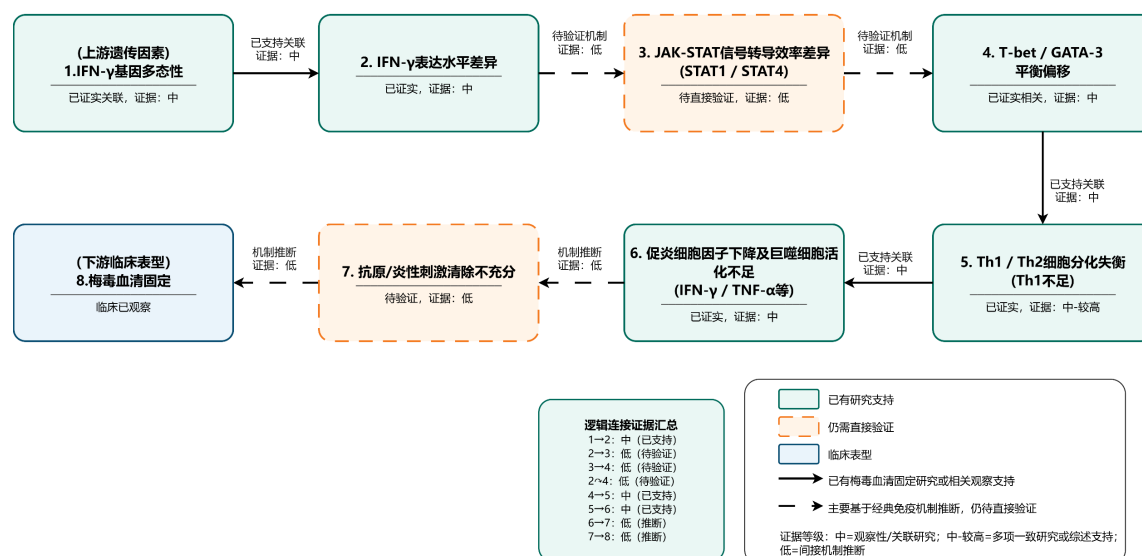


Figure 1. JAK-STAT-centered integrated immunopathological model of syphilis serofixation

图 1. 以 JAK-STAT 为核心的梅毒血清固定整合免疫病理模型

4.2. 靶向 JAK-STAT 通路的免疫调节治疗前景

从上述模型可以引出靶向 JAK-STAT 通路的免疫调节治疗打破血清固定僵局的新思路。对于 IFN- γ 产生不足的患者, 外源性补充 IFN- γ 或使用 JAK-STAT 通路激动剂以增强 STAT1/STAT4 的磷酸化水平, 理论上可恢复 Th1 分化。然而, 系统性使用 IFN- γ 存在安全性顾虑, 短期使用可能是更可行的方案。鉴于血清固定的多因素机制, 单一靶点的干预可能不足以完全逆转免疫失衡。将 JAK-STAT 通路调节与其他免疫干预手段联合, 可能是更有效的治疗策略。当然, 也必须客观、审慎地看待靶向 JAK-STAT 通路的干预, JAK-STAT 通路参与广泛的生理过程, 其过度激活可能增加自身免疫和炎症性疾病的风险。因此, 任何基于 JAK-STAT 通路的免疫调节治疗策略都必须在精准识别适应人群之后实施, 即先用基因分型和免疫表型分析筛选最可能从该治疗中获益的患者, 再据此进行精准调控, 绝不可简单激活。

5. 结语与未来方向

梅毒血清固定是临床梅毒学中最困难、最富争议的未解难题之一。因此, 本文从 JAK-STAT 信号通路的角度做了有层次、有逻辑的论证, 明确地展示了该通路异常在血清固定发病机制中的核心作用。尽管这一理论框架为血清固定的研究和治疗提供了新思路, 但目前直接证明 JAK-STAT 通路在血清固定中功能状态的研究尚十分薄弱。故而, 未来研究可在以下方向展开: 在血清固定患者和血清学治愈患者的 T 细胞中直接检测 JAK/STAT 蛋白的磷酸化水平, 系统比较两组患者 JAK-STAT 通路的激活状态差异; 在体外 T_p 刺激模型中验证 JAK-STAT 通路调节剂对 T 细胞分化和效应功能的影响; 前瞻性评估 JAK-STAT 通路相关生物标志物(磷酸化 STAT 蛋白水平、SOCS 表达水平、T-bet/GATA-3 比值)对血清固定的预测价值。总之, 把 JAK-STAT 信号通路引入梅毒血清固定的研究体系, 既是对该复杂临床现象新的分子机制的极好阐述, 也自然地打破血清固定治疗僵局开辟出从“经验治疗”走向“精准免疫调节”的新途径。

参考文献

- [1] Li, W., Yuan, W., Huang, S., Zou, L., Zheng, K. and Xie, D. (2023) Research Progress on the Mechanism of Treponema

- Pallidum Breaking through Placental Barrier. *Microbial Pathogenesis*, **185**, Article ID: 106392. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106392>
- [2] Zhou, Y., Xie, Y. and Xu, M. (2024) Potential Mechanisms of Treponema Pallidum Breaching the Blood-Brain Barrier. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **180**, Article ID: 117478. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117478>
 - [3] Lawrence, D., Cresswell, F., Whetham, J. and Fisher, M. (2015) Syphilis Treatment in the Presence of HIV. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **28**, 44-52. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000132>
 - [4] Kiołbasa, M., Kaminiów, K. and Pastuszczyk, M. (2025) Serofast State after Syphilis Treatment: Implications and Recommendations for Clinical Practice. Narrative Review. *Advances in Dermatology and Allergology*, **42**, 215-220. <https://doi.org/10.5114/ada.2024.147332>
 - [5] Cao, Q., Li, Y., Hu, Y., He, B., Tang, Y., Cao, T., et al. (2024) Serofast Status in Syphilis: Pathogenesis to Therapeutics. *Clinica Chimica Acta*, **560**, Article ID: 119754. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119754>
 - [6] Zeng, Y.X., Yang, L., He, Y., Deng, Z., Ke, W. and Wang, H. (2026) An Integrated Immunopathological Model of Syphilis Serofast: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article 1758075. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1758075>
 - [7] 李蕾, 崔晓腾, 于文颖. 梅毒血清固定患者 NLRP3 炎性小体通路、TLRs 通路表达水平与 Th1/Th2 的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2025, 35(11): 1644-1649.
 - [8] Djidjik, R., Lamara Mohammed, L., Berkani, L.M., Allam, I., Benmoussa, A.H., Gharnaout, M., et al. (2025) JAK/STAT in Human Diseases: A Common Axis in Immunodeficiencies and Hematological Disorders. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1669688. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1669688>
 - [9] Knosp, C.A. and Johnston, J.A. (2012) Regulation of CD4⁺ T-Cell Polarization by Suppressor of Cytokine Signalling Proteins. *Immunology*, **135**, 101-111. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03520.x>
 - [10] Huang, I.H., Chung, W., Wu, P. and Chen, C. (2022) JAK-STAT Signaling Pathway in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis: An Updated Review. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1068260. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1068260>
 - [11] Ogulur, I., Mitamura, Y., Yazici, D., Pat, Y., Ardicli, S., Li, M., et al. (2025) Type 2 Immunity in Allergic Diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, **22**, 211-242. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01261-2>
 - [12] Samra, S., Bergerson, J.R.E., Freeman, A.F. and Turvey, S.E. (2025) JAK-STAT Signaling Pathway, Immunodeficiency, Inflammation, Immune Dysregulation, and Inborn Errors of Immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **155**, 357-367. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.09.020>
 - [13] Agashe, R.P., Lippman, S.M. and Kurzrock, R. (2022) JAK: Not Just Another Kinase. *Molecular Cancer Therapeutics*, **21**, 1757-1764. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-22-0323>
 - [14] Lv, Y., Qi, J., Babon, J.J., Cao, L., Fan, G., Lang, J., et al. (2024) The JAK-STAT Pathway: From Structural Biology to Cytokine Engineering. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 221. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01934-w>
 - [15] Yang, W., Lu, J., Luo, P., Xu, Z., Yan, H., Yang, B., et al. (2025) An Exhaustive Examination of the Research Progress in Identifying Potential JAK Inhibitors from Natural Products: A Comprehensive Overview. *Chinese Medicine*, **20**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s13020-025-01176-0>
 - [16] Wu, Z., Lian, G., He, L., Hu, P., Guo, Y. and Su, Z. (2026) Targeting JAK-STAT Signaling for Autoimmune Diseases: Current Understanding, Clinical Advances, and Emerging Directions. *Immunology & Cell Biology*, **104**, 172-191. <https://doi.org/10.1111/imcb.70078>
 - [17] Xue, C., Yao, Q., Gu, X., Shi, Q., Yuan, X., Chu, Q., et al. (2023) Evolving Cognition of the JAK-STAT Signaling Pathway: Autoimmune Disorders and Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01468-7>
 - [18] Ferrao, R. and Lupardus, P.J. (2017) The Janus Kinase (JAK) FERM and SH2 Domains: Bringing Specificity to JAK-Receptor Interactions. *Frontiers in Endocrinology*, **8**, Article 71. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00071>
 - [19] Corry, J., Mott, H.R. and Owen, D. (2020) Activation of STAT Transcription Factors by the Rho-Family GTPases. *Biochemical Society Transactions*, **48**, 2213-2227. <https://doi.org/10.1042/bst20200468>
 - [20] Perner, F., Pahl, H.L., Zeiser, R. and Heide, F.H. (2025) Malignant JAK-Signaling: At the Interface of Inflammation and Malignant Transformation. *Leukemia*, **39**, 1011-1030. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02569-8>
 - [21] Parveen, S., Fatma, M., Mir, S., Dermime, S. and Uddin, S. (2025) JAK-STAT Signaling in Autoimmunity and Cancer. *ImmunoTargets and Therapy*, **14**, 523-554. <https://doi.org/10.2147/itt.s485670>
 - [22] Mahmoudi, A., Atkin, S.L., Nikiforov, N.G. and Sahebkar, A. (2022) Therapeutic Role of Curcumin in Diabetes: An Analysis Based on Bioinformatic Findings. *Nutrients*, **14**, Article 3244. <https://doi.org/10.3390/nu14153244>
 - [23] Cui, R. and Zhang, J. (2025) Research Progress of SOCS in Autoimmune Diseases: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1604271. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1604271>

- [24] Jabłońska, K., Kmiecik, A., Nowińska, K., Piotrowska, A., Suchański, J., Ratajczak-Wielgomas, K., *et al.* (2025) Association of Selected STAT Inhibitors with Prolactin-Induced Protein (PIP) in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 1416. <https://doi.org/10.3390/ijms26041416>
- [25] Pan, W., Tsokos, M.G., Li, W. and Tsokos, G.C. (2025) Protein Phosphatases in Systemic Autoimmunity. *Immunometabolism*, **7**, e00056. <https://doi.org/10.1097/in9.000000000000056>
- [26] Waugh, S., Ranasinghe, A., Reynolds, L.A. and Cameron, C.E. (2025) Treponema Pallidum Induces Pro-Inflammatory Cytokine Secretion in Macrophages and Macrophage-Endothelial Co-Cultures. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article 1681813. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1681813>
- [27] Kaminiów, K., Kiołbasa, M. and Pastuszczyk, M. (2024) The Significance of the Cell-Mediated Host Immune Response in Syphilis. *Microorganisms*, **12**, Article 2580. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12122580>
- [28] Li, Y., Wang, T., He, M., Wang, Y. and He, J. (2025) GATA3 Regulates Th1/Th2 Balance in Allergic Rhinitis by Interacting with RUNX1. *Future Science OA*, **11**, Article ID: 2541503. <https://doi.org/10.1080/20565623.2025.2541503>
- [29] 谢海莉, 赵进, 李伟, 等. 梅毒血清固定患者细胞免疫功能检测分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27(1): 49-51.
- [30] 边可, 熊琦, 雷微, 等. 梅毒血清固定患者外周血单个核细胞中转录因子 T-bet/GATA-3 的表达[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(3): 258-262.
- [31] Qiang, D., Wang, J., Ci, C., Tang, B., Ke, G., Chang, X., *et al.* (2020) Evaluation of Serum Cytokines to Predict Serofast in Syphilis Patients. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **26**, 970-976. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.04.020>
- [32] Fang, D., Cui, K., Cao, Y., Zheng, M., Kawabe, T., Hu, G., *et al.* (2022) Differential Regulation of Transcription Factor T-Bet Induction during NK Cell Development and T Helper-1 Cell Differentiation. *Immunity*, **55**, 639-655.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.03.005>
- [33] Wang, H., Wang, J. and Xia, Y. (2017) Defective Suppressor of Cytokine Signaling 1 Signaling Contributes to the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 1292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01292>
- [34] Hawley, K.L., Cruz, A.R., Benjamin, S.J., La Vake, C.J., Cervantes, J.L., LeDoyt, M., *et al.* (2017) IFN γ Enhances CD64-Potentiated Phagocytosis of Treponema Pallidum Opsonized with Human Syphilitic Serum by Human Macrophages. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 1227. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01227>
- [35] Pastuszczyk, M., Gozdzińska, A., Jakiela, B., Obtulowicz, A., Jaskiewicz, J. and Wojas-Pelc, A. (2017) Robust Pro-Inflammatory Immune Response Is Associated with Serological Cure in Patients with Syphilis: An Observational Study. *Sexually Transmitted Infections*, **93**, 11-14. <https://doi.org/10.1136/sextans-2016-052681>
- [36] Kaminiów, K., Kiołbasa, M. and Pastuszczyk, M. (2025) IFN- γ Gene Polymorphisms +874 T/A and +2109 A/G Are Associated with the Serofast State after Early Syphilis Treatment: A Prospective Observational Study. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1602527. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1602527>