

# 玫瑰痤疮的发病机制的研究进展

谢天华<sup>1</sup>, 高 奥<sup>1</sup>, 郝 晋<sup>2</sup>, 胡云峰<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>暨南大学附属第一医院皮肤科, 广东 广州

<sup>2</sup>河北中医药大学中西医结合学院, 河北 石家庄

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月21日

## 摘 要

玫瑰痤疮是一种以面部慢性炎症为特征的皮肤疾病, 其发病机制尚未完全明确。近年来研究表明, 固有免疫异常激活、获得性免疫反应参与以及炎症因子网络失衡在疾病发生发展中发挥重要作用, 其中TLR2-LL-37-mTORC1轴、JAK-STAT信号通路及NLRP3炎性小体等通路尤为关键。此外, 补体系统及Toll样受体通路的调控异常亦参与炎症放大过程。本文综述玫瑰痤疮相关免疫炎症机制及其分子通路, 为疾病的靶向治疗和个体化干预提供理论依据。

## 关键词

玫瑰痤疮, 免疫机制, 神经-血管调节, TRPV受体, TLR受体, mTORC1信号通路, 肥大细胞

# Research Progress on the Pathogenesis of Rosacea

Tianhua Xie<sup>1</sup>, Ao Gao<sup>1</sup>, Jin Hao<sup>2</sup>, Yunfeng Hu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

<sup>2</sup>School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang Hebei

Received: March 17, 2026; accepted: April 11, 2026; published: April 21, 2026

## Abstract

Rosacea is a skin disease characterized by chronic facial inflammation, and its pathogenesis is not yet fully understood. Recent studies have shown that abnormalities in innate immune activation, involvement of adaptive immune responses, and imbalance in inflammatory factor networks play crucial roles in the development of the disease. Among these, the TLR2-LL-37-mTORC1 axis, JAK-STAT

\*通讯作者。

文章引用: 谢天华, 高奥, 郝晋, 胡云峰. 玫瑰痤疮的发病机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3725-3730. DOI: 10.12677/acm.2026.1641637

signaling pathway, and NLRP3 inflammasome are particularly important. Additionally, dysregulation of the complement system and Toll-like receptor pathways also contribute to the amplification of inflammation. This review summarizes the immune-inflammatory mechanisms and molecular pathways involved in rosacea, providing a theoretical basis for targeted treatment and personalized intervention.

## Keywords

Rosacea, Immune Mechanisms, Neurovascular Regulation, TRPV Receptors, TLR Receptors, mTORC1 Signaling Pathway, Mast Cells

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

玫瑰痤疮(Rosacea)是一种慢性炎症性皮肤病,通常影响面部,尤其是中面部区域。其临床表现包括持续性的红斑、毛细血管扩张、丘疹、脓疱等,严重时可能伴随眼部症状(眼玫瑰痤疮)。该病不仅影响患者的生理健康,严重者还可能对心理健康造成显著负面影响[1]。

全球范围内,玫瑰痤疮的患病率在不断上升,尤其在中年女性中更为常见。根据流行病学研究,约10%的成年人可能患有玫瑰痤疮,而40至50岁之间的女性群体发病率更高[2]。男性患者通常病情较重,且进展较快,且常伴有眼部症状[3]。玫瑰痤疮不仅局限于皮肤病变,越来越多的研究显示其具有系统性炎症特征,并与其他疾病如自身免疫性疾病、代谢异常及胃肠道共病存在显著关联[4][5]。玫瑰痤疮已经超越了传统的皮肤疾病范畴,成为涉及多个系统交互的复杂炎症状态。当前研究普遍认为玫瑰痤疮的发生是遗传易感背景与环境触发因素共同作用的结果,核心病理过程包括免疫系统过度激活、神经血管调节紊乱以及皮肤与肠道微生物组失衡[5][6]。基础研究揭示了多个关键信号通路的异常,如TLR2/LL-37/mTORC1轴、JAK-STAT通路、NLRP3炎性小体活化等,这些通路在不同亚型中表现出高度一致性[7][8]。

## 2. 固有免疫异常在玫瑰痤疮中的作用

固有免疫系统的异常激活被认为是玫瑰痤疮发病机制中的核心起始环节之一。多种内源性和外源性刺激,包括紫外线照射、温度变化、精神应激、微生物相关分子以及皮肤屏障功能受损,均可诱导角质形成细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等固有免疫细胞的异常活化,从而触发持续性炎症反应[9][10]。其中,TLR2-LL-37-mTORC1信号轴被认为是关键的上游调控通路之一,该通路激活后不仅可促进角质形成细胞释放IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等多种促炎介质,还可进一步影响血管内皮细胞、感觉神经末梢及免疫细胞,形成炎症扩增网络[11][12]。

研究发现,激肽释放酶5(KLK5)活性的增强可切割抗菌肽cathelicidin,生成具有更强生物活性的LL-37片段。LL-37不仅是局部炎症放大的关键介质,同时也是连接不同病理过程的重要枢纽。一方面,LL-37可与细菌DNA形成复合物并激活浆细胞样树突状细胞,诱导I型干扰素产生;另一方面,LL-37还可直接作用于角质形成细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞,促进炎症因子释放、血管扩张及新生血管形成[13][14]。因此,LL-37并非单一的促炎分子,而是连接先天免疫激活、血管反应异常和后续适应性免疫应答

的重要桥梁。

此外, NLRP3 炎性小体在玫瑰痤疮局部炎症放大中同样发挥重要作用。研究表明, LL-37 可通过 P2X7 受体进入巨噬细胞, 引发溶酶体不稳定并促进 NLRP3-ASC 炎性小体组装, 继而激活 caspase-1 并诱导 IL-1 $\beta$  成熟与释放。在动物模型中, NLRP3 基因缺失或应用 MCC950 抑制剂均可显著减轻 LL-37 诱导的玫瑰痤疮样表型[15]。这一发现提示, NLRP3 炎性小体可能位于 LL-37 下游炎症级联的关键节点, 也是连接局部刺激与持续性组织损伤的重要放大器。

蛋白质组学研究进一步证实, 在患者皮损及非皮损皮肤中, 中性粒细胞相关蛋白如 ELANE 及 S100A 家族蛋白显著上调, 提示即使在临床表现不明显区域, 皮肤仍处于“低度炎症预激活状态”[16][17]。这种背景性固有免疫激活可能解释了患者为何对外界刺激高度敏感, 也提示玫瑰痤疮并非单纯的局灶性炎症, 而是一种具有持续炎症阈值下降特征的慢性免疫失衡状态。

### 3. 获得性免疫反应在玫瑰痤疮中的参与机制

尽管玫瑰痤疮长期被认为主要由固有免疫异常驱动, 但越来越多证据表明, 获得性免疫反应在疾病迁延、复发及亚型分化过程中同样发挥重要作用[18]。系统评价显示, 玫瑰痤疮患者 Th1 和 Th17 相关通路被显著激活, 表现为 IFN- $\gamma$ 、IL-17 及相关趋化因子水平升高, 提示疾病炎症反应并非停留于先天免疫阶段, 而是逐步演变为先天免疫与适应性免疫共同参与的慢性炎症网络。

研究发现, LL-37 可在角质形成细胞中诱导 IFN 刺激基因如 CXCL10、CXCL11 表达显著上调, 该过程依赖 Jak1/STAT1 信号通路激活。CXCL10 通过 CXCR3 信号轴募集活化 T 细胞向皮损部位迁移, 进而形成持续性 T 细胞浸润[19][20]。这表示先天免疫激活产生的炎症介质并非终点, 而是进一步推动 T 细胞主导的慢性炎症反应, 构成“固有免疫启动—获得性免疫维持”的连续病理链条。

此外, STAT3 信号通路异常活化可直接结合 IL-36 $\gamma$  启动子并促进其转录, 从而增强角质形成细胞炎症反应, 并进一步促进 Th17 型炎症放大。研究表明, 抑制 STAT3 信号或使用抗 IL-36 $\gamma$  抗体均可显著减轻炎症反应, 这进一步支持了 Th17 相关通路在玫瑰痤疮慢性炎症维持中的重要作用[21]。从机制上看, JAK-STAT 与 IL-36 $\gamma$  通路不仅参与局部炎症扩增, 也可能影响不同临床亚型中丘疹脓疱形成与病情迁延程度。巨噬细胞在固有免疫与获得性免疫之间发挥关键桥梁作用, 其作用不宜仅视为炎症细胞浸润的伴随现象。活化的巨噬细胞一方面可响应 LL-37、TLR 配体及损伤相关分子模式信号, 分泌 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子; 另一方面又可通过抗原呈递、趋化因子分泌及细胞因子调控影响 T 细胞分化和募集[22][23]。因此, 巨噬细胞位于先天与适应性免疫的交汇点, 在推动 Th1/Th17 偏移、促进血管生成及诱导组织重塑方面具有中心作用。可以认为, 巨噬细胞介导的炎症放大是玫瑰痤疮由短暂炎症反应转向慢性复发性疾病的重要机制基础。

### 4. 关键炎症因子网络在玫瑰痤疮中的作用

在玫瑰痤疮的慢性炎症维持过程中, 多种炎症因子共同构成相互交织的调控网络, 其作用并非彼此孤立, 而是通过正反馈机制持续放大局部炎症反应。IL-1 $\beta$  作为 NLRP3 炎性小体的重要下游效应分子, 其释放可由 LL-37 介导, 并在患者皮损中显著升高[15]。IL-1 $\beta$  不仅参与局部炎症放大, 还可增强内皮激活、促进免疫细胞募集, 并与 IL-6、TNF- $\alpha$  共同推动炎症微环境持续化。

TNF- $\alpha$  由活化的巨噬细胞、角质形成细胞及其他炎症细胞分泌, 可与 VEGF-A、IL-6 协同作用, 破坏内皮屏障完整性并增加血管通透性, 从而加重红斑、灼热及水肿表现[24]。这提示炎症因子网络与神经血管异常之间存在明显交叉, 而非独立存在的两套病理过程。LL-37 作为 cathelicidin 的活性片段, 既具有抗菌效应, 又具有显著促炎功能。除激活 NLRP3 炎性小体外, LL-37 还可通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路

诱导 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  表达, 从而形成自我放大的炎症回路[25]。在这一网络中, LL-37 不仅处于上游触发位置, 也位于多条炎症通路的交汇处, 因此可能是解释玫瑰痤疮多亚型共享炎症基础的重要核心分子。此外, IL-36 $\gamma$  作为 IL-1 家族成员, 在 STAT3 信号调控下表达上调, 并可进一步促进角质形成细胞活化及炎症因子释放。系统性综述显示, IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9 及 IL-37 等炎症因子均与疾病活动度相关[18]。综合来看, 这些分子构成的并非线性通路, 而是一个多节点、多层级的炎症网络: 先天免疫触发炎症因子释放, 炎症因子促进血管异常与免疫细胞募集, 而后者又反过来增强角质形成细胞和巨噬细胞活化, 最终形成慢性炎症恶性循环。

## 5. 补体系统与 Toll 样受体通路的异常调控

补体系统是固有免疫的重要组成部分, 其异常激活被认为与玫瑰痤疮炎症的持续和放大密切相关。研究显示, 补体替代途径通过因子 B 介导的 C3/C5 转化酶活化, 在炎症放大过程中发挥关键作用[26]。补体激活不仅增强局部炎症细胞募集, 也可能通过影响血管通透性和组织损伤反应, 加剧红斑及炎症性损害。因此, 补体系统并非单纯的防御反应参与者, 而可能在维持慢性炎症状态中具有持续推动作用。

在凝集素途径中, collectins 如 MBL、CL-K1 和 CL-L1 参与病原识别和炎症调控, 其表达变化可能影响皮肤免疫稳态, 并与玫瑰痤疮发生发展相关。与此同时, Toll 样受体通路, 尤其是 TLR2 和 TLR4 的异常激活, 在疾病起始阶段发挥关键作用。TLR2 可被微生物产物或内源性损伤相关信号激活, 从而上调 KLK5 表达并促进 LL-37 生成[25]。这一过程提示, 微生物刺激、屏障损伤和炎症放大之间存在明确的分子衔接。此外, 连翘酯酸(LA)作为 KLK5 和 TLR4/NF- $\kappa$ B 双靶点抑制剂, 在动物模型中能够显著降低 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达水平, 这进一步验证了该通路在疾病发生发展中的关键作用[25]。此类研究也表明, 从单一通路抑制转向多节点协同干预, 可能更契合玫瑰痤疮复杂网络性炎症的治疗需求。

## 6. 总结

综上所述, 玫瑰痤疮是一种由多因素共同驱动的慢性炎症性皮肤病, 其发生发展涉及固有免疫异常激活、获得性免疫反应参与以及多种炎症因子网络的协同调控。近年来的研究不断揭示, TLR2-LL-37-mTORC1 信号轴、JAK-STAT 通路、NLRP3 炎性小体以及补体系统等关键分子通路在疾病的炎症放大和免疫失衡过程中发挥着重要作用。同时, 免疫反应、神经-血管调节及皮肤微生物群之间复杂的相互作用, 共同塑造了玫瑰痤疮独特的慢性炎症微环境。

随着多组学技术和系统生物学研究的不断发展, 人们对玫瑰痤疮发病机制的认识正从单一炎症反应逐步转向多系统协同失衡的综合性疾病模型。未来研究应进一步整合免疫、神经及微生物等多维度信息, 深入解析关键炎症通路及分子网络的调控机制, 发掘具有诊断和治疗价值的生物标志物, 并推动新型靶向治疗策略的发展。通过构建更加系统化和精准化的发病机制框架, 将有望为玫瑰痤疮的个体化治疗和临床管理提供更加坚实的理论基础。

## 参考文献

- [1] Two, A.M., Wu, W., Gallo, R.L. and Hata, T.R. (2015) Rosacea: Part I. Introduction, Categorization, Histology, Pathogenesis, and Risk Factors. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **72**, 749-758. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.08.028>
- [2] Wilkin, J., Dahl, M., Detmar, M., Drake, L., Feinstein, A., Odom, R., *et al.* (2002) Standard Classification of Rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **46**, 584-587. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.120625>

- [3] Ahn, C.S. and Huang, W.W. (2018) Rosacea Pathogenesis. *Dermatologic Clinics*, **36**, 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.11.001>
- [4] Sánchez-Pellicer, P., Eguren-Michelena, C., García-Gavín, J., Llamas-Velasco, M., Navarro-Moratalla, L., Núñez-Delegido, E., *et al.* (2024) Rosacea, Microbiome and Probiotics: The Gut-Skin Axis. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article ID: 1323644. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1323644>
- [5] Manfredini, M., Barbieri, M., Milandri, M., *et al.* (2025) Probiotics and Diet in Rosacea: Current Evidence and Future Perspectives. *Biomolecules*, **15**, Article 411. <https://doi.org/10.3390/biom15030411>
- [6] Chen, C., Wang, P., Zhang, L., Liu, X., Zhang, H., Cao, Y., *et al.* (2023) Exploring the Pathogenesis and Mechanism-Targeted Treatments of Rosacea: Previous Understanding and Updates. *Biomedicines*, **11**, Article 2153. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082153>
- [7] Holmes, A. D. and Steinhoff, M. (2017) Integrative Concepts of Rosacea Pathophysiology, Clinical Presentation and New Therapeutics. *Experimental Dermatology*, **26**, 659-667. <https://doi.org/10.1111/exd.13143>
- [8] Geng, R.S.Q., Bourkas, A.N., Mufti, A. and Sibbald, R.G. (2024) Rosacea: Pathogenesis and Therapeutic Correlates. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, **28**, 178-189. <https://doi.org/10.1177/12034754241229365>
- [9] Chen, L.X. and Hao, P.S. (2025) The Role of Skin Barrier and Immune Abnormalities in the Pathogenesis of Rosacea. *Clinical and Experimental Medicine*, **25**, Article 324. <https://doi.org/10.1007/s10238-025-01859-w>
- [10] Wang, H. and Zhou, C. (2025) Advances in the Pathogenesis of Rosacea. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1705588.
- [11] Alia, E. and Feng, H. (2022) Rosacea Pathogenesis, Common Triggers, and Dietary Roles: The Cause, the Trigger, and the Positive Effects of Different Foods. *Clinics in Dermatology*, **40**, 122-127. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.10.004>
- [12] Daou, H., Paradiso, M., Hennessy, K. and Seminario-Vidal, L. (2020) Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatology and Therapy*, **11**, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00460-1>
- [13] Zhu, W.T., Hamblin, M.R. and Wen, X. (2023) Role of the Skin Microbiota and Intestinal Microbiome in Rosacea. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article 1108661. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1108661>
- [14] Chen, L.Y., *et al.* (2025) Skin Barrier Dysfunction and Immune Response in Rosacea. Springer.
- [15] Gu, H., Hao, F., He, W., Jian, D., Jian, Z., Jiang, X., *et al.* (2021) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Rosacea in China (2021 Edition). *International Journal of Dermatology and Venereology*, **4**, 199-209. <https://doi.org/10.1097/JD9.000000000000197>
- [16] Baldin, H.E. (2012) Diagnosis and Treatment of Rosacea: State of the Art. *Journal of Drugs in Dermatology*, **11**, 473-481.
- [17] Alia, E. and Hu, J.L. (2021) Dietary Triggers and Rosacea Pathogenesis. *CID Journal*, **48**, 2080-2085.
- [18] Andrusiewicz, A., Khimuk, S., Mijas, D., Shmorhun, B. and Nowicka, D. (2025) Molecular Mechanisms in the Etiopathology of Rosacea—Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article Number 11292. <https://doi.org/10.3390/ijms262311292>
- [19] Yang, X. and Cai, M. (2023) New Insights into the Mutual Promotion of Rosacea, Anxiety, and Depression from Neuroendocrine Immune Aspects. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **2023**, 1363-1371. <https://doi.org/10.2147/CCID.S413237>
- [20] Geng, R.S.Q., Mohsen, S., Bestavros, S., Ramsay, K. and Sibbald, C. (2025) Prevalence of Rosacea: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *JAAD Reviews*, **3**, 57-59. <https://doi.org/10.1016/j.jdrv.2024.12.006>
- [21] Olah, P., Reuvers, N., Radai, Z., Varadi, A., Lierop, A.V., Wachtmeister, T., *et al.* (2025) Microbe-Host Interaction in Rosacea and Its Modulation through Topical Ivermectin. *Journal of Investigative Dermatology*, **145**, 2576-2587. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2025.03.031>
- [22] Jones, D. (2004) Reactive Oxygen Species and Rosacea. *Cutis*, **74**, 17-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15499754/>
- [23] Yan, Q.Y., Gao, C.Z., Li, M., Lan, R., Wei, S.H., Fan, R.S., *et al.* (2024) TRP Ion Channels in Immune Cells and Their Implications for Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 2719. <https://doi.org/10.3390/ijms25052719>
- [24] Seo, S.M., Hong, J.Y., Lee, H.J., Yang, N.G., Chung, E.H., Lee, S.Y., *et al.* (2021) Differential Expression of microRNAs in the Skin Tissue of Patients with Severe Papulopustular Rosacea. *Journal of Dermatological Science*, **101**, 210-213. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.12.005>
- [25] Mähönen, K., Hau, A., Bondet, V., Duffy, D., Eklund, K.K., Panelius, J., *et al.* (2022) Activation of NLRP3 Inflammasome in the Skin of Patients with Systemic and Cutaneous Lupus Erythematosus. *Acta Dermato-Venereologica*, **102**, Article 2293. <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.2293>

- [26] Sun, R., Fan, H.P., Liu, J.Y., Gao, G.M., Liu, C.Q., Zhang, D., *et al.* (2024) The Treatment of Tofacitinib for Rosacea through the Inhibition of the JAK/STAT Signaling Pathway. *Archives of Dermatological Research*, **316**, Article 566. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03314-4>