

综述

T淋巴细胞亚群在玫瑰痤疮发病机制中的作用研究进展

吴宜玲, 张川西, 金慧, 杨洁*

华北理工大学附属医院皮肤科, 河北唐山 063210

[中图分类号] R758.7 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0105

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 吴宜玲, 张川西, 金慧, 等. T淋巴细胞亚群在玫瑰痤疮发病机制中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(4): 614-620.

[收稿日期] 2024-11-07 [录用日期] 2025-09-25 [上线日期] 2026-01-05

[摘要] 玫瑰痤疮是一种复杂的炎症性疾病, 主要表现为面中部红斑、丘疹及脓疱病变。其病理生理机制受多种外部因素和遗传因素的影响, 免疫系统的过度激活使发病机制更为复杂。近年来的研究显示, 不同T淋巴细胞亚群在玫瑰痤疮患者的皮损中呈现不同程度的表达, 在调节免疫反应、触发炎症及维持免疫稳态等方面发挥重要作用, 但其作用机制尚待阐明。本文综述T淋巴细胞在玫瑰痤疮中的作用机制, 特别是CD4⁺T细胞亚群中辅助性T细胞(Th)1、Th2和Th17及相关信号因子作用的研究进展, 旨在为未来靶向这些特化细胞的治疗提供参考。

[关键词] 玫瑰痤疮; T淋巴细胞; 免疫; 细胞因子; 发病机制

Research progress on the role of T lymphocyte subsets in the pathogenesis of rosacea

Wu Yi-Ling, Zhang Chuan-Xi, Jin Hui, Yang Jie*

Department of Dermatology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China

*Corresponding author, E-mail: yjj1971321@163.com

This work was supported by the Medical Sciences Research Program of Hebei Province (20221534)

[Abstract] Rosacea is a complex inflammatory disease characterized primarily by erythema, papules, and pustules in the central facial region. Its pathophysiological mechanisms are influenced by various external and genetic factors, with overactivation of the immune system further complicating the disease's pathogenesis. Recent research shows that different T lymphocyte subsets exhibit varying degrees of expression in the skin lesions of rosacea patients, which play crucial roles in regulating immune responses, triggering inflammation, and maintaining immune homeostasis. However, the specific mechanisms underlying their actions in rosacea remain to be fully elucidated. This review outlines the role of T cells in the pathogenesis of rosacea, with a focus on the research progress regarding the roles of CD4⁺T cell subsets, especially T helper (Th)1, Th2, Th17 cells, and their related signaling factors, aiming to provide a theoretical basis for future therapeutic strategies targeting these specialized cells.

[Key words] rosacea; T lymphocyte subsets; immunity; cytokines; pathogenesis

玫瑰痤疮是一种常见的慢性炎症性皮肤病, 主要发生在面中部, 特别是脸颊、下巴、鼻和前额中间区域。统计数据显示, 玫瑰痤疮的全球患病率为1%~22%^[1], 主要发生在30~50岁的中年女性。此外, 该疾病的严重程度似乎与患者的性别和年龄有关^[2]; 男性患者通常病情更为严重, 主要表现为鼻赘型和眼型。玫瑰痤疮的典型表现包括面部红斑、毛细血管扩张、丘疹和脓疱等, 患者出现皮肤不适与疼痛。

根据临床特征, 可分为四种基本类型: 红斑毛细血管扩张型(ETR)、丘疹脓疱型(PPR)、鼻赘型(phymatous)和眼型(ocular)^[3]。如治疗不及时, 在持续炎症刺激下, 甚至形成鼻部肥厚(鼻赘), 导致面部毁容性改变。研究显示, 玫瑰痤疮可能与心血管疾病、胃肠疾病和神经系统、自身免疫系统疾病及精神疾病、癌症的患病风险增加有关。但这些关联是否存在因果关系尚不明确^[4]。

[基金项目] 河北省医学科学研究计划项目(20221534)

[作者简介] 吴宜玲, 硕士研究生, 主要从事玫瑰痤疮等方面的研究

[通信作者] 杨洁, E-mail: yjj1971321@163.com

玫瑰痤疮的发病机制复杂,涉及遗传、免疫失调、血管和神经元功能障碍,以及微生物等多方面因素^[5-6]。免疫系统失调通常被认为是影响玫瑰痤疮发生和发展的关键因素。T淋巴细胞在炎症性皮肤病中起重要作用,不同亚群的T细胞及其分泌的细胞因子通过影响局部组织和免疫细胞的激活、迁移、分化及其功能,可促进或延缓玫瑰痤疮的进展。特别是CD4⁺T细胞在玫瑰痤疮患者中明显增多,主要以辅助性T细胞1型(T helper cell 1, Th1)和17型(Th17)细胞为主,伴有 γ 干扰素(IFN- γ)和白细胞介素(interleukin, IL)-17显著上调^[7],参与玫瑰痤疮的炎症及血管反应。Th2细胞还可能与蠕形螨感染有关。鉴于这些细胞在免疫应答中的重要性,亟须探究其在玫瑰痤疮中的具体作用机制。本文综述T淋巴细胞亚群及其分泌的细胞因子在玫瑰痤疮免疫炎症机制中的相关研究进展,旨在为理解和治疗玫瑰痤疮提供新的思路。

1 CD4⁺T细胞与玫瑰痤疮

在玫瑰痤疮皮损中,活化记忆CD4⁺T细胞的浸润明显高于健康对照,且与多个核心基因[如IL-1 β 、蛋白酪氨酸磷酸酶受体C(PTPRC)、CXC趋化因子配体8(CXCL8)等]呈正相关^[8-9];其中CD4⁺T细胞在丘疹脓疱型玫瑰痤疮中的表达最高,主要在毛囊周围;而在毛细血管扩张型及鼻赘型中,则主要分布在血管周围区域^[7]。CD4⁺T细胞是适应性免疫反应的重要组成部分,幼稚CD4⁺T细胞能够增殖并分化成多种效应亚群,包括传统的Th1、Th2、Th17、调节性T细胞(Treg)、Th9、Th22及滤泡辅助性T细胞(Tfh)。这些亚群通过分泌不同细胞因子并募集趋化因子在循环系统、次级淋巴器官及感染组织中,从而发挥各自独特的效应与功能^[10]。在玫瑰痤疮中,细胞内外的细菌、真菌等微生物可触发机体免疫反应,诱导CD4⁺T细胞产生,促进各类细胞因子分泌并加速炎症反应;这些细胞因子还可激活其他免疫细胞,如巨噬细胞和树突状细胞等,加剧并维持局部炎症状态。此外,在玫瑰痤疮的加重过程中,焦亡作为一种受调控的炎症细胞死亡形式,会释放IL-18和IL-1 β 等促炎介质,进而驱动T淋巴细胞向特定亚群(如Th1、Th2和Th17)的极化与活化^[11]。近年来的研究发现,天然植物提取物槲皮素和膳食中补充n-3多不饱和脂肪酸(n-3 PUFAs)能够通过抑制玫瑰痤疮动物模型的CD4⁺T细胞浸润,缓解玫瑰痤疮症状^[12-13],有望成为治疗玫瑰痤疮全新、安全有效的临床候选疗法。上述研究提示,CD4⁺T细胞在玫瑰痤疮的发生及发展中可发挥重要作用,并在一定程度上影响玫瑰痤疮的进程。

1.1 Th1细胞 Th1免疫反应可增强宿主对细菌、真菌和病毒等细胞内病原体的免疫防御能力,抵御外来病原微生物的侵袭。这些细胞内的病原体不仅能诱导树突状细胞和自然杀伤(NK)细胞产生细胞因子,还能促使初始T细胞向Th1细胞分化,进而分泌IFN- γ 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和IL-2等细胞因子。这一系列反应不仅可加速玫瑰痤疮中Th1细胞的增殖,还可显著增强细胞免疫效应。研究显示,玫瑰痤疮中Th1相关的细胞因子(如IFN- γ 、TNF- α)及转录因子(如TBX21)水平均明显升高^[14]。Chen等^[15]通过免疫共染CD4和IFN- γ ,发现IFN- γ 在LL37诱导的玫瑰痤疮小鼠模型病变皮肤的T细胞中显著上调,且与角质形成细胞的皮肤屏障功能损伤有关,而中和IFN- γ 可缓解该疾病的症状。

IFN可分为两种类型:一种是在先天免疫反应中首先产生,由浆细胞样树突状细胞分泌的IFN- α ;另一种是由NK细胞和活化的T细胞产生的IFN- γ ^[16]。Th1细胞激活后可通过IFN- γ 协同维持白细胞活化,诱导单核细胞、内皮细胞、成纤维细胞和角质形成细胞分泌CXCL8、CXCL9和CXCL10等趋化因子^[17-19],使玫瑰痤疮脓疱形成加重。Deng等^[20]发现,玫瑰痤疮病变中常见的上调基因与IFN- γ 信号通路密切相关;IFN- γ 可促进巨噬细胞活化,介导抗病毒和抗菌免疫,增强抗原呈递,还可协调先天免疫系统的激活;磷酸化信号转导子及转录激活子1(p-STAT1)和干扰素调节因子1(IRF1)在玫瑰痤疮患者的表皮和真皮浸润中表现出显著的核定位增加;提示IFN- γ /STAT1/IRF1通路在角质形成细胞分化过程中发挥重要作用,并促进先天免疫应答与角质形成细胞之间的炎症相互作用。此外,紫外线辐射诱导的IFN- γ 可激活JAK/STAT1通路,导致真皮层趋化因子上调并进一步加剧玫瑰痤疮的炎症反应^[21]。Zhang等^[22]发现,褪黑激素作为一种靶向IFN- γ 的药物,能够显著降低玫瑰痤疮样皮肤炎症并抑制Th1相关基因IFN- γ 、CCR5、CXCL9、CXCL10的表达。因此,IFN- γ 可能成为治疗玫瑰痤疮的潜在分子靶标。

此外,TNF在玫瑰痤疮的发生与发展中也发挥重要的促进作用^[3,23]。一方面,TNF- α 是一种关键的促炎因子,可通过多种机制参与玫瑰痤疮炎症反应。TNF- α 促使更多的炎性细胞浸润及激活,从而增强NOD样受体热蛋白结构域蛋白3(NLRP3)炎性小体的组装和活化,后者可催化胱天蛋白酶-1(caspase-1)的激活,进而促使IL-1 β 和IL-18的成熟和分泌。研究显示,玫瑰痤疮中NLRP3炎性小体、caspase-1、IL-1 β 、IL-8及TNF- α 等因子表达均上调^[24-25]。IL-1 β 和IL-18可进一步促进TNF- α 的产生,形成正反馈机

制,加重炎症反应。TNF- α 介导的炎症扩增反应和IL-8介导的中性粒细胞趋化,会导致局部炎症反应加剧,表现为玫瑰痤疮的丘疹和脓疱形成。TNF- α 还可参与皮损局部发热及直接激活核因子- κ B(NF- κ B)信号通路,进一步促进炎症介质(如IL-1 β 、IL-6、IL-8等)的合成和释放^[5],炎症持续加重,导致慢性炎症,是玫瑰痤疮慢性病程发展的关键因子。另一方面,TNF- α 还可影响玫瑰痤疮的血管反应,作用于血管内皮细胞,诱导血管生长因子(VEGF)的分泌,使血管生成增加和血管扩张,导致玫瑰痤疮患者面部潮红和血管扩张形成^[26]。有证据显示,活化T细胞产生的VEGF可促进炎症部位的血管生成,而VEGF可通过正反馈回路促进Th1细胞分化^[27-28]。TNF- α 还可增加血管的通透性,导致体液和白细胞渗出,进一步加重炎症反应和肿胀。

总之,Th1细胞及其相关细胞因子可促进玫瑰痤疮的发病和进展,未来研究如能进一步揭示其具体作用机制,则可为玫瑰痤疮的治疗提供新策略。

1.2 Th2细胞 玫瑰痤疮的发展一直被怀疑与蠕形螨感染有关^[29]。Forton^[30]认为,几乎所有伴有丘疹脓疱的玫瑰痤疮病例中均可观察到较高的蠕形螨密度,且用局部杀螨剂治疗有效。Gazi等^[31]发现,玫瑰痤疮患者Th1细胞水平升高,但Th2细胞水平变化不显著;而玫瑰痤疮合并蠕形螨感染的患者,Th2细胞水平高于单纯玫瑰痤疮患者。这一结果提示,合并蠕形螨感染可增强Th2型免疫反应,而玫瑰痤疮患者中Th2细胞水平升高是否与蠕形螨感染有关尚待进一步验证。Th2细胞可通过分泌IL-4、IL-5和IL-13等细胞因子,激活嗜酸性粒细胞,帮助抵抗细胞外病原体,特别是寄生虫感染,同时促进B细胞增殖并分化为浆细胞,产生抗体,发挥体液免疫作用。蠕形螨感染在玫瑰痤疮的免疫反应中可能通过释放不同的免疫成分(如螨的外骨骼成分)或携带的微生物,进一步影响Th2细胞的反应。

近年来,特应性皮炎患者在度普利尤单抗治疗期间出现类似玫瑰痤疮的皮炎症状^[32-33];通过直接刮取脓疱分泌物进行检查,发现有活蠕形螨定植^[34];怀疑是度普利尤单抗通过阻断IL-4和IL-13信号通路,降低Th2表型而缓解特应性皮炎,同时向Th1/Th17细胞群偏移,并削弱对蠕虫感染的免疫应答。Th2免疫被抑制、Th1/Th17极化及蠕形螨的过度生长都可能为玫瑰痤疮的发展提供有利的炎症环境,进而引发或加重玫瑰痤疮样病变。这在Th2受损的小鼠模型中得到了验证^[35-36]。因此,对于同时患有玫瑰痤疮和蠕形螨感染的患者,治疗时应考虑适当调节Th1和Th2免疫反应的平衡,避免过度抑制Th2反应。

生理状态下Th1/Th2处于动态平衡,可调节机体免疫功能。Th1细胞分泌的IFN- γ 可抑制Th2细胞的活化,反之,Th2细胞也可通过分泌保护性细胞因子IL-4、IL-10,抑制Th1细胞的活化,防止Th1免疫反应的炎性小体激活诱导的免疫反应加剧组织损伤^[37]。这种平衡对于防止免疫系统的过度反应或不当反应至关重要。毛辉等^[38]发现,红细胞分化调节因子(Erd1)能够抑制Th1类细胞因子的活性,增强Th2类细胞因子的活性,从而调节小鼠体内的Th1/Th2失衡,促使玫瑰痤疮中Th1/Th2细胞的分化向Th2型倾斜,可抑制过度炎症,减轻皮肤损伤,进而延缓玫瑰痤疮的病理发展。

虽然Th2细胞在玫瑰痤疮中作用的相关研究相对较少,但总的来说,玫瑰痤疮患者常表现为Th1型免疫反应增强,而Th2水平的变化往往与蠕形螨感染有关;调节Th1/Th2平衡,增强Th2反应,有助于缓解炎症和抑制疾病进展。

1.3 Th17细胞 Th17细胞是一类主要参与自身免疫性疾病及抗细胞外细菌和真菌感染的辅助性T细胞亚群;其通过分泌IL-17A、IL-17F、IL-22、IL-6和TNF等细胞因子发挥免疫调节作用^[39-40]。Buhl等^[7]通过全转录组分析发现,玫瑰痤疮患者皮损中IL-17A和IL-22的表达水平明显升高,同时伴有明显的Th17细胞极化现象。Hayran等^[41]也发现,玫瑰痤疮患者血清IL-17水平明显高于健康对照者。此外,在中重度丘疹脓疱型玫瑰痤疮患者中,使用IL-17A抑制剂司库奇尤单抗进行16周的全身治疗后,面部丘疹计数显著下降,同时玫瑰痤疮严重程度和中位RosaQOL评分也有所下降^[42]。Th17细胞的异常分化及其相关细胞因子介导的免疫调控紊乱,可能是促进玫瑰痤疮发生发展的重要机制;抑制Th17细胞分化和阻断IL-17信号转导可能为玫瑰痤疮治疗开辟新的方向^[43]。

LL-37在玫瑰痤疮患者中表达水平升高,且在小鼠模型中能够诱发玫瑰痤疮样皮损特征^[44],是玫瑰痤疮发病机制中的核心抗菌肽。其产生和功能受到IL-17的多层次调控。一方面,IL-17能够刺激基质金属蛋白酶9(MMP-9)的表达,进而将释放酶-5(KLK-5)的酶原形式裂解为活性形式,KLK-5的激活促使LL-37前体(hCAP18)转化为活性形式^[41,45];另一方面,IL-17A能够显著增强维生素D₃诱导的抗菌肽基因转录,增加LL-37在角质形成细胞中的合成^[46]。LL-37可通过多种途径加剧玫瑰痤疮的进展,例如,LL-37产生后,可与IL-17形成正反馈循环,两者协同促进CXCL8的释放,增强中性粒细胞的迁移和活化,从而加剧炎症反应^[47],并推动玫瑰痤疮脓疱的形成;LL-37还可激活肥大细胞,促进其脱颗粒,释

放蛋白酶、组胺、MMP-9,进一步加重皮肤炎症和血管生成,导致成纤维细胞的增殖,参与组织重塑,促进玫瑰痤疮皮肤纤维化的发生^[24]。此外,LL-37还可调节VEGF的表达及内皮细胞增殖,促进新生血管的形成。LL-37还被认为是一种强有力的Th17增强剂;它可通过转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)依赖性途径增强芳烃受体(AHR)和维A酸相关孤儿受体 γ t(ROR γ t)的表达,促进Smad2/3和信号转导与转录激活因子3(STAT3)的磷酸化,诱导T细胞转向Th17表型^[48]。在多项关于LL-37诱导的玫瑰痤疮样小鼠模型研究中,观察到小鼠真皮层内有大量CD4⁺T细胞,主要呈Th1/Th17极化,同时伴随IL-17的显著上调^[49-50]。

玫瑰痤疮患者常表现为面中部特征性持续性红斑,这与面部血管不可逆的扩张和增生及血管通透性增加密切相关。一直以来,人们怀疑IL-17可能影响脉管系统,因为它可诱导CXCL5、CXCL6和CXCL8等趋化因子;这些趋化因子均为血管生成的有效介质,可通过C-X-C基序趋化因子受体2(CXCR2)作用于内皮细胞,刺激其迁移和增殖。Chen等^[51]发现,CXCL5可与受体CXCR2结合传递信号,促进下游VEGF的表达,从而诱导血管生成。Zhang等^[52]也发现,IL-17A中和抗体可通过抑制IL-17A-CXCL5-CXCR2轴的激活,缓解玫瑰痤疮的炎症及血管生成。IL-17还可促进TGF- β 的分泌,进而诱导内皮细胞上VEGF受体的过表达,并增强这些细胞对VEGF的反应,维持血管的持续生成,导致玫瑰痤疮患者红斑及血管扩张持续加重^[53]。此外,IL-17也可通过促进VEGF的表达,进而诱导内皮细胞的有丝分裂和迁移,并促进细胞发芽和血管形成。Long等^[54]通过对不同年龄组玫瑰痤疮发病率的综合分析,辅以玫瑰痤疮样小鼠模型和体外研究,发现玫瑰痤疮发病率随年龄增长而下降,老年小鼠表现出较轻的红斑痤疮样症状,微血管密度降低,血管生成相关因子表达减少,Th1/Th17免疫反应减弱。以上研究进一步验证了Th1/Th17免疫防御对脉管系统的影响,而衰老可减轻玫瑰痤疮中与Th1/Th17极化相关的炎症和血管生成。

水通道蛋白3(AQP3)在玫瑰痤疮T细胞分化过程中的表达上调;作为一种介导水/甘油运输的通道蛋白,它与T细胞迁移密切相关,并可能通过促进STAT3磷酸化,诱导Th17细胞分化,有助于玫瑰痤疮的炎症发展^[55]。除此以外,玫瑰痤疮患者的感觉神经元密度显著增高,物理、化学刺激会促进血管活性肠肽(VIP)等血管活性神经肽释放,导致玫瑰痤疮神经源性炎症^[56];VIP还可进一步促使T细胞转移为极化的Th17^[57]。既往研究显示,玫瑰痤疮可能导

致患抑郁症和焦虑症的风险增大^[58]。Th17细胞分化可促进其他免疫细胞的募集和小胶质细胞的过度激活,并增强内侧前额叶皮层神经元的激活,导致焦虑和抑郁的发作^[59]。Yang等^[60]同样报道,外周血IL-1 β 、IL-17和IL-8水平升高与玫瑰痤疮患者焦虑和抑郁的发生呈正相关;这些促炎因子可通过激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴或影响神经递质代谢而引起玫瑰痤疮患者发生焦虑、抑郁。上述研究提示焦虑、抑郁与玫瑰痤疮之间存在共同的致病途径,可能相互促进。

1.4 其他CD4⁺T细胞 初始CD4⁺T细胞在活化后,受到不同细胞因子的调控,可分化为Th1、Th2、Th17、Th22、滤泡辅助性T细胞(T_{fh})及调节性T细胞(T_{reg})等不同亚群。其中,T_{fh}细胞在生发中心的形成中发挥重要作用,可协助B细胞的发育与成熟,并促进高亲和力抗体的产生^[61]。与此相对,T_{fr}细胞被认为具有负向调节生发中心反应的能力,与传统的T_{reg}细胞具有不同的功能特点^[62]。之前报道玫瑰痤疮患者皮肤中B细胞及浆细胞相关标记物有所上调^[7],提示可能参与玫瑰痤疮免疫应答调控机制。近年的研究发现,玫瑰痤疮患者的外周血CD4⁺T细胞中T_{fh}和T_{fr}细胞的含量均有所增加,T_{fr}细胞的增多可能是为了应对体液免疫应答的反应,但未能完全抑制T_{fh}细胞对B细胞的辅助作用^[63]。此外,高密度的*B. oleronius*芽孢杆菌和活性增高的KLK5是玫瑰痤疮的关键致病触发因素。皮肤损伤后,LL-37可通过浆细胞样树突状细胞诱导产生短暂的I型IFN,起到免疫保护作用^[64]。Mylonas等^[65]发现,玫瑰痤疮相关的皮肤共生菌*B. oleronius*可通过LL-37在体内诱导致病性I型IFN生成,过度激活的I型IFN能够诱导Th22细胞产生IL-22,并上调内皮细胞上的IL-22受体,从而驱动新血管生成;该研究结果验证了这一途径在玫瑰痤疮中的致病作用。

2 CD8⁺T细胞与玫瑰痤疮

Brown等^[66]发现,与CD4⁺T细胞相比,玫瑰痤疮患者细胞毒性CD8⁺T细胞含量相对较少,平均CD4⁺/CD8⁺T细胞的比值为2.80,与之前的关于丘疹脓疱型玫瑰痤疮的研究基本一致^[67]。在炎症小体组装后,CD8⁺T细胞活化的关键调节因子IL-18被蛋白水解激活。在玫瑰痤疮患者体内,IL-18与炎症小体中含有的凋亡相关微粒蛋白(ASC)会一同被降解,炎症小体成分ASC和IL-18的下调可能导致CD8⁺T细胞活化不足^[25,68]。但在变异亚型肉芽肿性玫瑰痤疮中,CD8⁺T细胞增多可能在肉芽肿形成过程中起关键作用^[69]。CD8⁺T细胞可促进INF- γ 的产生,激活M1型巨噬细胞并促进趋化因子和TNF- α 的表达。由

此推测, CD8⁺ T细胞可能参与巨噬细胞的活化, 从而阻止肉芽肿结构的形成。M1型巨噬细胞和CD8⁺ T细胞可能通过趋化因子和细胞因子进行串扰^[70]。在额部纤维化脱发(FFA)和玫瑰痤疮患者中, CD8⁺ T细胞的单样本基因集富集分析(ssGSEA)评分与M1型巨噬细胞的CIBERSORT免疫浸润评分的相关性分析结果显示, 这两类细胞免疫浸润评分之间存在相关性, 为它们之间的这种串扰提供了线索^[19]。

3 总结与展望

本文综述了T细胞亚群在玫瑰痤疮中的相互作用及相关分子机制, 阐述了CD4⁺ T细胞在玫瑰痤疮复杂的免疫炎症网络中扮演核心角色。Th1和Th17细胞是玫瑰痤疮的主要致病亚群, 可分泌IFN- γ 、TNF- α 和IL-17等细胞因子, 驱动角质形成细胞免疫异常、炎性细胞浸润、血管生成及扩张, 并损伤皮肤屏障, 导致典型炎症、丘疹脓疱和持续红斑。而Th2细胞主要与蠕形螨感染密切相关, 过度抑制Th2免疫(如使用度普利尤单抗)可能导致Th1/Th17免疫偏移, 从而诱发或加重玫瑰痤疮样皮损。近年来, 针对Th1/Th17-IL-17、JAK/STAT等通路的新生物制剂和小分子药物^[52,71-72], 凭借良好的疗效、使用便捷等优势, 正被越来越多地应用于玫瑰痤疮的治疗。然而, 当前研究多局限于基础研究领域, 且该细胞亚群对玫瑰痤疮的详细机制探讨仍显不足, 它们在特定亚型或特定条件下的作用机制尚不清晰, 临床转化证据也相对不足。此外, 不同临床亚型玫瑰痤疮的T细胞免疫谱可能存在差异, 但目前缺乏系统的分型比较研究。综上, 未来需继续深入解析T细胞亚群在玫瑰痤疮中的调控规律, 加强其临床干预研究, 将有助于开发靶向T细胞及其细胞因子的新型疗法。此外, 还可通过单细胞测序等高通量技术, 精确绘制不同玫瑰痤疮临床亚型的T细胞及其他免疫细胞的浸润图谱, 为玫瑰痤疮的精准分型和新药研发提供靶点。

【参考文献】

- [1] Zuo Z, Wang B, Shen M, *et al.* Skincare habits and rosacea in 3,439 Chinese adolescents: a university-based cross-sectional study[J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(6): adv00081.
- [2] Alinia H, Tuchayi SM, James SM, *et al.* Measurement of disease severity in a population of rosacea patients[J]. *Dermatol Clin*, 2018, 36(2): 97-102.
- [3] Yang F, Wang L, Song D, *et al.* Signaling pathways and targeted therapy for rosacea[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1367994.
- [4] van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, *et al.* Rosacea: new concepts in classification and treatment[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(4): 457-465.
- [5] Chen C, Wang P, Zhang L, *et al.* Exploring the pathogenesis and mechanism-targeted treatments of rosacea: previous understanding and updates[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(8): 2153.
- [6] Hu XM, Li ZX, Zhang DY, *et al.* Current research and clinical trends in rosacea pathogenesis[J]. *Heliyon*, 2022, 8(10): e10874.
- [7] Buhl T, Sulk M, Nowak P, *et al.* Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(9): 2198-2208.
- [8] Liang J, Chen Y, Wang Z, *et al.* Exploring the association between rosacea and acne by integrated bioinformatics analysis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3065.
- [9] Wang Y, Chen J, Shen ZY, *et al.* Screening of diagnostic biomarkers and immune infiltration characteristics linking rheumatoid arthritis and rosacea based on bioinformatics analysis[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 5177-5195.
- [10] Nguyen QP, Deng TZ, Witherden DA, *et al.* Origins of CD4⁺ circulating and tissue-resident memory T-cells[J]. *Immunology*, 2019, 157(1): 3-12.
- [11] Hu XM, Zheng SY, Mao R, *et al.* Pyroptosis-related gene signature elicits immune response in rosacea[J]. *Exp Dermatol*, 2024, 33(1): e14812.
- [12] Meng X, Li Y, Wang F, *et al.* Quercetin attenuates inflammation in rosacea by directly targeting p65 and ICAM-1[J]. *Life Sci*, 2024, 347: 122675.
- [13] Shen S, Yan G, Cao Y, *et al.* Dietary supplementation of n-3 PUFAs ameliorates LL37-induced rosacea-like skin inflammation via inhibition of TLR2/MyD88/NF- κ B pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114091.
- [14] Geng RSQ, Bourkas AN, Sibbald RG, *et al.* Biomarkers in rosacea: a systematic review[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024, 38(6): 1048-1057.
- [15] Chen M, Yang L, Zhou P, *et al.* Single-cell transcriptomics reveals aberrant skin-resident cell populations and identifies fibroblasts as a determinant in rosacea[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 8737.
- [16] Yusoff FM, Wong KK, Redzwan NM. Th1, Th2, and Th17 cytokines in systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmunity*, 2020, 53(1): 8-20.
- [17] Chen X, Takai T, Xie Y, *et al.* Human antimicrobial peptide LL-37 modulates proinflammatory responses induced by cytokine milieu and double-stranded RNA in human keratinocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 433(4): 532-537.
- [18] Tokunaga R, Zhang W, Naseem M, *et al.* CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation - a target for novel cancer therapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 63: 40-47.
- [19] Liu L, Chen Y, Chen J, *et al.* Association between frontal fibrosing alopecia and rosacea: results from clinical observational studies and gene expression profiles[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 985081.
- [20] Deng Z, Liu F, Chen M, *et al.* Keratinocyte-immune cell crosstalk in a STAT1-mediated pathway: novel insights into rosacea pathogenesis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 674871.
- [21] Sun R, Fan H, Liu J, *et al.* The treatment of Tofacitinib for rosacea through the inhibition of the JAK/STAT signaling pathway[J]. *Arch Dermatol Res*, 2024, 316(8): 566.
- [22] Zhang H, Zhang Y, Li Y, *et al.* Bioinformatics and network pharmacology identify the therapeutic role and potential mechanism of melatonin in AD and rosacea[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 756550.

- [23] Zhang C, Kang Y, Zhang Z, *et al.* Long-term administration of LL-37 can induce irreversible rosacea-like lesion[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(4): 2703-2716.
- [24] Kang Y, Zhang C, He Y, *et al.* Thalidomide attenuates skin lesions and inflammation in rosacea-like mice induced by long-term exposure of LL-37[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 4127-4138.
- [25] Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics[J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(8): 659-667.
- [26] Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 12035.
- [27] Yang X, Cai M. New insights into the mutual promotion of rosacea, anxiety, and depression from neuroendocrine immune aspects[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2023, 16: 1363-1371.
- [28] Zhao Z, Liu T, Liang Y, *et al.* N2-polarized neutrophils reduce inflammation in rosacea by regulating vascular factors and proliferation of CD4⁺ T cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(7): 1835-1844. e1832.
- [29] Ferčec I, Ozretić P, Zanze L, *et al.* The role of skin microbiota in facial dermatoses and related factors: a narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(18): 8857.
- [30] Forton FMN. Rosacea, an infectious disease: why rosacea with papulopustules should be considered a demodicosis. A narrative review[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(7): 987-1002.
- [31] Gazi U, Gureser AS, Oztekin A, *et al.* Skin-homing T-cell responses associated with demodex infestation and rosacea[J]. *Parasite Immunol*, 2019, 41(8): e12658.
- [32] Grote C, Zirckenbach F, Wagner JN, *et al.* Rosacea-like skin reaction under treatment with dupilumab for atopic dermatitis[J]. *J Dermatolog Treat*, 2025, 36(1): 2452987.
- [33] Wei F, Li L, Kong Y, *et al.* Evidence for the clinical association between demodex and rosacea: a review[J]. *Dermatology*, 2024, 240(1): 95-102.
- [34] Krakowski AC, Senft SC, Heymann WR. Demodex folliculitis and recent dupilumab administration[J]. *Pediatrics*, 2021, 147(5): e2020029520.
- [35] de Bruin-Weller M, Graham NMH, Pirozzi G, *et al.* Could conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab be caused by colonization with demodex and increased interleukin-17 levels?: reply from the authors[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178(5): 1220-1221.
- [36] Safa G, Paumier V. Psoriasis induced by dupilumab therapy[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2019, 44(3): e49-e50.
- [37] Martynova E, Rizvanov A, Urbanowicz RA, *et al.* Inflammasome contribution to the activation of Th1, Th2, and Th17 immune responses[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 851835.
- [38] 毛辉, 石年. 红细胞分化调节因子1对小鼠玫瑰痤疮模型Th1/Th2细胞分化的作用及影响[J]. *中国中西医结合皮肤性病杂志*, 2023, 22(1): 23-26.
- [39] Wu B, Wan Y. Molecular control of pathogenic Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106187.
- [40] Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 283-297.
- [41] Hayran Y, Şen O, Oğuz EF, *et al.* Serum IL-17 levels in patients with rosacea[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(3): 1147-1153.
- [42] Kumar AM, Chiou AS, Shih YH, *et al.* An exploratory, open-label, investigator-initiated study of interleukin-17 blockade in patients with moderate-to-severe papulopustular rosacea[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 183(5): 942-943.
- [43] Ye M, Hao P, Luo N, *et al.* Mechanisms and recent advances of small-molecule therapeutics in rosacea treatment[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2025, 18: 1459-1470.
- [44] Yamasaki K, Nardo AD, Bardan A, *et al.* Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea[J]. *Nat Med*, 2007, 13(8): 975-980.
- [45] Woo YR, Lim JH, Cho DH, *et al.* Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1562.
- [46] Peric M, Koglin S, Kim SM, *et al.* IL-17A enhances vitamin D₃-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes[J]. *J Immunol*, 2008, 181(12): 8504-8512.
- [47] Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease[J]. *Immunology*, 2010, 129(3): 311-321.
- [48] Minns D, Smith KJ, Alessandrini V, *et al.* The neutrophil antimicrobial peptide cathelicidin promotes Th17 differentiation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1285.
- [49] Qing Y, Wu J, Xu B, *et al.* DNAJB2 attenuates rosacea skin inflammation and angiogenesis by inhibiting the endoplasmic reticulum stress-mediated TLR2/Myd88/NF-κB pathway[J]. *Inflammation*, 2025, 48: 3472-3486.
- [50] Zeng Q, Yang J, Yan G, *et al.* Celastrol inhibits LL37-induced rosacea by inhibiting Ca²⁺/CaMKII-mTOR-NF-κB activation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113292.
- [51] Chen C, Lin LY, Chen JW, *et al.* Correction: CXCL5 suppression recovers neovascularization and accelerates wound healing in diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 196.
- [52] Zhang C, Jin H, Kang Y, *et al.* IL-17A-neutralizing antibody ameliorates inflammation and fibrosis in rosacea by antagonizing the CXCL5/CXCR2 axis[J]. *FASEB J*, 2024, 38(19): e70096.
- [53] Yang Y, Jin G, Cao X, *et al.* *In vitro* evaluation of rhBMP-2-induced expression of VEGF in human adipose-derived stromal cells[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 222-230.
- [54] Long J, Deng Z, Chen M, *et al.* Impaired angiogenesis and Th1/Th17 polarization: a possible explanation for the decreased incidence of rosacea in the aged[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(12): e70108.
- [55] Chen M, Peng Q, Tan Z, *et al.* Targeting aquaporin-3 attenuates skin inflammation in rosacea[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(16): S160-S173.
- [56] Jin R, Luo L, Zheng J. The Trinity of skin: skin homeostasis as a neuro-endocrine-immune organ[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(5): 725.
- [57] Ding W, Manni M, Stohl LL, *et al.* Pituitary adenylate cyclase-activating peptide and vasoactive intestinal polypeptide bias Langerhans cell Ag presentation toward Th17 cells[J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(4): 901-911.
- [58] Chang HC, Huang YC, Lien YJ, *et al.* Association of rosacea with depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2022, 299: 239-245.
- [59] Medina-Rodriguez EM, Rice KC, Jope RS, *et al.* Comparison of inflammatory and behavioral responses to chronic stress in female and male mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 106: 180-197.
- [60] Yang X, Feng Z, Cai M. Elevated specific pro-inflammatory

- cytokines in peripheral circulation indicate an increased risk of anxiety and depression in rosacea[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 4443-4452.
- [61] Tangye SG, Ma CS, Brink R, *et al*. The good, the bad and the ugly - TFH cells in human health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(6): 412-426.
- [62] Qi J, Liu C, Bai Z, *et al*. T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1178792.
- [63] 高翠娥, 李健, 葛兰, 等. 玫瑰痤疮患者外周血滤泡辅助性T细胞和滤泡调节性T细胞的测定和意义初探[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(7): 612-617.
- [64] Gregorio J, Meller S, Conrad C, *et al*. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(13): 2921-2930.
- [65] Mylonas A, Hawerkamp HC, Wang Y, *et al*. Type I IFNs link skin-associated dysbiotic commensal bacteria to pathogenic inflammation and angiogenesis in rosacea[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(4): e151846.
- [66] Brown TT, Choi EY, Thomas DG, *et al*. Comparative analysis of rosacea and cutaneous lupus erythematosus: histopathologic features, T-cell subsets, and plasmacytoid dendritic cells[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(1): 100-107.
- [67] Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, *et al*. Increased density of *Demodex folliculorum* and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001, 15(5): 441-444.
- [68] Casas C, Paul C, Lahfa M, *et al*. Quantification of *demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation[J]. *Exp Dermatol*, 2012, 21(12): 906-910.
- [69] Jiang Y, Huang Y, Ma G, *et al*. Granulomatous rosacea in Chinese patients: clinical-histopathological analysis and pathogenesis exploration[J]. *J Dermatol*, 2023, 50(7): 856-868.
- [70] Yunna C, Mengru H, Lei W, *et al*. Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090.
- [71] Sarsam S, Murrell DF. Interleukin-17 inhibitors for the management of severe rosacea[J]. *Australas J Dermatol*, 2024, 65(8): 660-662.
- [72] Hu Y, Li B, Hu R, *et al*. A review on the mechanisms and clinical advances of JAK inhibitors in the treatment of rosacea[J]. *J Cutan Med Surg*, 2025, 29(5): 515-519.

(责任编辑: 蒋铭敏, 郭蕊)

解放军医学杂志®