

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2026.09.046

JAK抑制剂在玫瑰痤疮中的应用进展

吕心妍¹, 闵玮^{1, 2}

(1. 苏州大学附属第一医院, 江苏 苏州 215006;

2. 昆山市第一人民医院, 江苏 昆山 215399)

[摘要] 玫瑰痤疮是一种临床常见的慢性炎症性皮肤病, 其发病机制复杂, 病程迁延且易反复, 传统治疗方案疗效有限, 且常面临耐药问题。Janus激酶(JAK)抑制剂可通过特异性阻断JAK-STAT信号通路, 精准调控炎症与免疫应答, 已在多种免疫相关性皮肤病中显示出确切疗效。本文围绕JAK-STAT信号通路与玫瑰痤疮的关联、JAK抑制剂的作用机制、常用药物的临床应用及其安全性进行系统综述, 旨在明确其在玫瑰痤疮治疗中的价值与潜力, 为临床靶向治疗提供参考依据。

[关键词] 玫瑰痤疮; JAK抑制剂; JAK-STAT信号通路

[中图分类号] R758

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-4949(2026)09-0191-04

Research Progress on the Application of JAK Inhibitors in Rosacea

LYU Xinyan¹, MIN Wei^{1, 2}

(1. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China;

2. The First People's Hospital of Kunshan, Kunshan 215399, Jiangsu, China)

[Abstract] Rosacea is a clinically common chronic inflammatory skin disease with complex pathogenesis, protracted course and frequent recurrence. Traditional therapeutic regimens have limited efficacy and often face the problem of drug resistance. Janus kinase (JAK) inhibitors can specifically block the JAK-STAT signaling pathway and precisely regulate inflammatory and immune responses, which have shown definite efficacy in a variety of immune-related skin diseases. This paper systematically reviews the correlation between the JAK-STAT signaling pathway and rosacea, the mechanism of action of JAK inhibitors, the clinical application and safety of commonly used drugs, aiming to clarify the value and potential of JAK inhibitors in the treatment of rosacea and provide references for clinical targeted therapy.

[Key words] Rosacea; JAK inhibitors; JAK-STAT signaling pathway

玫瑰痤疮 (rosacea) 是一种主要累及面部中央区域的慢性炎症性皮肤病, 临床特征包括持续性红斑、毛细血管扩张及丘疹脓疱。该病全球发病率为2.3%~12.3%, 以浅肤色人群及35~50岁的中青年群体最为高发^[1]。目前, 临床治疗以外用药物、系统用药及激光治疗为主, 但疗效个体差异显著、难以根治, 部分患者还存在治疗不耐受、耐药或治疗失败等问题^[2]。随着靶向治疗研究的不断深入, JAK抑制剂在炎症性皮肤病中

展现出明显优势, 为玫瑰痤疮提供了新的治疗方向^[3]。基于此, 本文系统梳理JAK抑制剂治疗玫瑰痤疮的作用机制、临床应用及安全性, 以期为临床实践及后续研究提供循证依据。

1 JAK抑制剂对玫瑰痤疮的作用机制

JAK抑制剂能够特异性阻断JAK-STAT信号通路, 从免疫炎症、神经血管调节及皮肤屏障修复三个核心环节干预玫瑰痤疮的病理进程, 实现多

基金项目: 昆山市第一人民医院院级课题-院内高层次人才项目 (编号: gccrc2024002)

第一作者: 吕心妍 (2000.3-), 女, 安徽安庆人, 硕士研究生, 主要从事皮肤科方面研究

通讯作者: 闵玮 (1978.11-), 男, 江苏连云港人, 博士, 主任医师, 主要从事皮肤科方面研究

靶点的综合治疗。

1.1 JAK-STAT信号通路 JAK-STAT信号通路是介导免疫炎症及细胞增殖分化的核心信号网络,由JAK家族、STAT家族及其受体共同构成,在玫瑰痤疮的发病机制中发挥关键调控作用^[4]。其中,JAK家族包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2 4种亚型,STAT家族则包含STAT1~STAT6等7种亚型(STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6)^[5]。该通路的经典激活过程为:外源性信号分子与细胞表面受体结合,促使JAK磷酸化激活,进而导致受体酪氨酸残基磷酸化;STAT随后与之结合并被磷酸化,形成二聚体后转入细胞核,调控下游靶基因的转录,最终参与免疫应答、炎症释放及血管调节等病理生理过程^[6]。在玫瑰痤疮患者皮损中,JAK-STAT通路呈过度激活状态,持续驱动炎症因子释放、血管异常扩张及皮肤屏障损伤,直接诱发红斑、丘疹、灼热与刺痛等核心症状^[4]。

1.2 作用机制

1.2.1抑制免疫炎症反应 玫瑰痤疮皮损中,STAT3与JAK2呈现过度激活状态,并与TLR2形成级联反应,上调IL-36 γ 等促炎因子,进而诱导巨噬细胞及角质形成细胞的异常活化^[7]。JAK抑制剂可直接阻断JAK磷酸化,抑制JAK-STAT通路的过度激活,减少TLR2/LL37介导的炎症因子转录与释放,同时抑制肥大细胞脱颗粒及角质形成细胞活化。由此,该类药物可从源头阻断由天然免疫紊乱所引发的初始炎症反应,并纠正适应性免疫失衡,从而有效防止炎症级联放大^[8]。

1.2.2调节神经血管功能 IL-17等炎性介质可通过JAK-STAT通路上调血管内皮生长因子(VEGF),从而增加血管通透性并促进新生血管形成。同时,该通路的过度激活会加重氧化应激,生成大量活性氧,进而激活神经源性受体,加剧皮肤敏感与炎症反应^[9]。JAK抑制剂能够有效阻断上述信号传导,降低神经末梢敏感性,减少毛细血管扩张及炎性渗出,从而快速缓解潮红、灼热、刺痛等神经血管高反应症状。

1.2.3修复皮肤屏障功能 皮肤屏障损伤是玫瑰痤疮的重要病理基础,主要表现为角质层变薄、经皮水分丢失(TEWL)升高及紧密连接蛋白表达下降,易继发微生物感染并进一步加重炎症反应^[10]。JAK抑制剂可通过抑制炎症通路,减少炎症介质对屏障结构的破坏,促进角质层修复及

紧密连接蛋白的表达,从而重建皮肤屏障功能,提升对外界刺激的抵抗力,从根本上降低病情复发风险。

2 JAK抑制剂在玫瑰痤疮中的临床应用

目前应用于玫瑰痤疮研究的JAK抑制剂主要包括托法替尼、乌帕替尼、阿布昔替尼及鲁索替尼,涵盖泛JAK抑制剂、高选择性JAK1抑制剂及外用JAK抑制剂等多种类型。

2.1 托法替尼 托法替尼是第一代泛JAK抑制剂,主要作用于JAK1/JAK3,通过抑制炎症细胞因子 γ 链受体信号,减少促炎因子释放,从而控制玫瑰痤疮的炎症进展。作为较早应用于炎症性皮肤病的JAK抑制剂,托法替尼可同时阻断多条JAK依赖的细胞因子通路,对IL-2、IL-7、IL-9、IL-15等多个关键促炎通路均有抑制作用,能够全面下调炎症反应强度。因此,该药物对常规治疗难以控制的中重度、反复复发性玫瑰痤疮及激素诱导型病例具有独特的治疗价值。动物实验显示^[11],2%托法替尼外用可减轻玫瑰痤疮模型小鼠CD4⁺T细胞及肥大细胞的浸润,并下调STAT1/4/5a的表达。现有临床观察性研究表明^[12-14],口服或外用托法替尼可有效减轻此类患者的炎性浸润与红斑症状,部分顽固性病例在用药后实现长期无复发,提示其可作为多线治疗失败后的补充选项。托法替尼既可口服用于广泛、严重的皮损,也可外用针对局部顽固性红斑及丘疹脓疱,给药方式灵活,适合不同病情分层治疗。需要注意的是,托法替尼的疗效存在个体差异,偶可见皮损加重,停药后可缓解,用药前需进行全面评估。临床使用时应从小剂量起始,根据红斑、丘疹及脓疱的消退情况逐步调整剂量,同时密切监测皮肤刺激、感染等早期不良反应。对于合并病毒性感染、免疫功能低下或有血栓病史的患者,需严格评估风险与获益比,避免盲目用药,以确保治疗的安全性及可控性。

2.2 乌帕替尼 乌帕替尼是一种高选择性JAK1抑制剂,其对JAK1的抑制作用优于其他亚型。该药通过竞争性结合三磷酸腺苷(ATP)位点阻断JAK1活化,进而调节免疫反应、减轻炎症,已被纳入多种炎症性皮肤病的治疗推荐。相较于第一代非选择性JAK抑制剂,乌帕替尼对JAK1具有高度靶向性,可精准阻断与玫瑰痤疮发病密切相关的IL-4、IL-13、IL-6及干扰素- γ (IFN- γ)等

关键细胞因子信号，既能强效抑制炎症，又能减少对JAK2/JAK3等亚型的非必要抑制，从而降低全身不良反应风险，兼具疗效与安全性优势。因其靶向性强、作用温和持久，乌帕替尼更适合作为中重度玫瑰痤疮的系统靶向治疗选择，尤其适用于传统治疗无效或不耐受的患者。研究显示^[15, 16]，乌帕替尼治疗丘疹脓疱型难治性玫瑰痤疮，83.33%的患者实现皮损基本清除，91.67%获得显著改善；红斑毛细血管扩张型患者用药48 h内红斑、瘙痒快速缓解，12周基本消退。该药物起效速度优于常规系统用药，可快速控制急性炎症、减轻面部灼热与刺痛，提升患者治疗依从性与满意度。对于以反复潮红、持续性红斑为主要表现的红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮，乌帕替尼可通过抑制神经血管高反应性，快速降低皮肤敏感性，长期使用有助于稳定病情、减少急性发作频率。该药物起效快、清除率高，对丘疹脓疱型及红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮均显示良好效果。临床应用中建议采用固定剂量1次/d口服，无需频繁调整，便于长期管理；用药期间无需严格忌口或特殊护理，但仍需监测血常规与肝肾功能。对于有感染史、过敏体质或免疫功能偏低的患者，应在严密监护下使用，以确保疗效与安全性的平衡。

2.3 阿布昔替尼 阿布昔替尼是一种高选择性JAK1抑制剂，能够调控辅助性T细胞（Th1/Th2/Th17）分化，下调炎症因子及VEGF表达，从而改善血管通透性并修复皮肤屏障，对激素诱导型、肉芽肿性玫瑰痤疮疗效突出。作为第二代高选择性JAK1抑制剂，其对JAK1的抑制强度远高于JAK2、JAK3及TYK2，能够精准作用于玫瑰痤疮的核心炎症通路，减少非靶点抑制带来的全身性影响。该药物不仅可抑制炎症信号传导，还能降低VEGF水平，减轻面部红斑、肿胀与渗出，同时促进角质层修复及紧密连接蛋白表达，强化皮肤屏障功能，尤其适合长期外用激素所致屏障受损、敏感加剧的激素诱导型玫瑰痤疮。临床研究提供了初步证据^[17-19]：6例激素诱导型玫瑰痤疮患者经剂量调整治疗后均显著改善，其中3例顺利停药且无复发；肉芽肿性玫瑰痤疮患者口服阿布昔替尼100 mg/d治疗20周后皮损基本消退，减量维持后病情稳定；激素诱发玫瑰痤疮患者用药2周后皮疹明显好转，随访未见不良反应。临床应用中多采用阶梯剂量方案，初始足量以快速控制急性炎

症，症状改善后逐步延长给药间隔或降低剂量，既能迅速控制皮损，又能降低长期用药负担。对于表现为结节、肉芽肿性浸润的难治性病例，阿布昔替尼可显著减轻真皮炎症浸润，使增厚皮损逐渐平复，整体起效平稳、复发率低，患者耐受性良好。该药物靶向性强、安全性良好，适用于特殊类型的玫瑰痤疮。用药期间建议定期评估皮损改善程度及实验室指标，根据研究者整体评估（IGA）评分动态调整方案。肝肾功能异常、慢性感染及妊娠哺乳期人群需谨慎使用，阶梯式停药可进一步降低反跳风险，提升长期缓解率。

2.4 鲁索替尼 鲁索替尼是一种JAK1/JAK2抑制剂，可特异性阻断IL37介导的JAK2-STAT3信号通路，抑制肥大细胞活化，从而减轻炎症反应与皮损，目前以外用剂型为主。研究证实^[20, 21]，1.5%鲁索替尼乳膏联合甲硝唑外用治疗10个月，可使病程长达20年的难治性肉芽肿性玫瑰痤疮皮损完全消退；单纯外用4周即可显著缓解潮红、灼热等症状。无论是单用还是联合传统外用药物，鲁索替尼对局部难治性皮损及肉芽肿性玫瑰痤疮的维持治疗均显示出良好效果，能够有效缓解红斑与灼热不适。其外用剂型全身吸收少，安全性更高，能够精准作用于皮损部位，因此特别适合长期维持治疗。

3 JAK抑制剂治疗玫瑰痤疮的安全性

JAK抑制剂治疗玫瑰痤疮的整体安全性可控。常见不良反应包括感染、头痛、恶心，实验室检查可表现为贫血、肝酶升高及淋巴细胞减少等轻微异常。然而，临床应用中必须警惕恶性肿瘤、主要心血管不良事件、静脉血栓栓塞及带状疱疹等严重风险，其中带状疱疹的发生风险略高于其他免疫调节剂，但严重不良事件的总体发生率与常规免疫调节剂无显著差异^[22]。此外，少数患者在使用JAK抑制剂治疗其他皮肤病时，可能出现爆发性玫瑰痤疮或肉芽肿性玫瑰痤疮样皮炎，推测与治疗所致的免疫微环境波动、皮脂分泌改变或微生物定植变化相关^[23, 24]。因此，用药前应全面筛查感染与基础疾病，治疗期间定期监测血常规及肝肾功能，出现异常时及时减量或停药，以确保用药安全。

4 总结

JAK抑制剂通过阻断JAK-STAT信号通路，



从抑制免疫炎症、调节神经血管功能及修复皮肤屏障三个维度干预玫瑰痤疮的病理进程,为常规治疗失败的患者提供了新的治疗选择。其中,泛JAK抑制剂托法替尼在难治性及激素诱导型病例中展现出治疗潜力;高选择性JAK1抑制剂乌帕替尼与阿布昔替尼分别在丘疹脓疱/红斑型及激素诱导/肉芽肿型玫瑰痤疮中显示出优势;而外用鲁索替尼则为长期维持治疗提供了安全便捷的选项。目前临床证据多来自小样本研究及病例系列,随访周期较短,个体反应差异及远期安全性风险仍需持续关注。未来需开展大样本、长周期、多中心临床研究,以明确远期疗效与安全性,优化个体化给药方案,进一步完善玫瑰痤疮的靶向治疗体系,为更多常规治疗失败的患者带来实质性获益。

[参考文献]

[1] Sobolewska B, Schaller M, Zierhut M. Rosacea and Dry Eye Disease[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(3): 570-579.

[2] 中华医学会皮肤性病学分会玫瑰痤疮研究中心, 中国医师协会皮肤科医师分会玫瑰痤疮专业委员会. 中国玫瑰痤疮诊疗指南(2021版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(4): 279-288.

[3] 黄傲, 蔡梅. JAK抑制剂治疗难治性玫瑰痤疮的新进展[J]. *皮肤病与性病*, 2025, 47(3): 159-162.

[4] Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210.

[5] Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 402.

[6] Philips RL, Wang Y, Cheon H, et al. The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do[J]. *Cell*, 2022, 185(21): 3857-3876.

[7] Meng X, Zhong Y, Kuang X, et al. Targeting the STAT3/IL-36G signaling pathway can be a promising approach to treat rosacea[J]. *J Adv Res*, 2025, 71: 429-440.

[8] 王亚玲, 谢红付, 李吉, 等. JAK-STAT信号通路与玫瑰痤疮[J]. *中华皮肤科杂志*, 2023, 56(2): 169-172.

[9] Yang F, Wang L, Song D, et al. Signaling pathways and targeted therapy for rosacea[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1367994.

[10] Condrò G, Guerini M, Castello M, et al. Acne Vulgaris, Atopic Dermatitis and Rosacea: The Role of the Skin Microbiota-A Review[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2523.

[11] 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.

[12] 曹亚琪, 艾丽娅, 韩春雨, 等. 托法替尼治疗难治性玫瑰痤疮3例疗效评价[J]. *皮肤病与性病*, 2023, 45(1): 66-69.

[13] Li T, Wang H, Wang C, et al. Tofacitinib for the Treatment of Steroid-Induced Rosacea[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022, 15: 2519-2521.

[14] 曲芃, 刘永霞, 王广进. 托法替布治疗顽固性玫瑰痤疮一例[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2025, 41(9): 682-684.

[15] Xu B, Qing Y, Wang Y, et al. Efficacy and safety of oral JAK1 inhibitor upadacitinib monotherapy for papulopustular rosacea: A real-world study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2025, 93(2): 540-542.

[16] Zhang T, Liu X, Zhang L, et al. Treatment of rosacea with upadacitinib and abrocitinib: case report and review of evidence for Janus kinase inhibition in rosacea[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1416004.

[17] 孟潇琦, 刘亭微, 许阳. 阿布昔替尼治疗6例激素诱导的玫瑰痤疮样皮炎疗效观察[J]. *皮肤科学通报*, 2024, 41(6): 660-665.

[18] Ren M, Yang X, Teng Y, et al. Successful Treatment of Granulomatous Rosacea by JAK Inhibitor Abrocitinib: A Case Report[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2023, 16: 3369-3374.

[19] Xu B, Xu Z, Ye S, et al. JAK1 inhibitor abrocitinib for the treatment of steroid-induced rosacea: case series[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1239869.

[20] Fan H, Sun R, Ma Q, et al. LL37-driven mast cell degranulation and inflammation in rosacea via TLR2/JAK2/STAT3 axis[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1672021.

[21] Weiner JD, Khoshniyati S, Pierog O, et al. Complete Resolution of Granulomatous Rosacea With Topical Ruxolitinib[J]. *Cureus*, 2025, 17(4): e82457.

[22] 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.

[23] Thomas M, Paranjape M, Sinclair R. Rosacea fulminans following initiation of deucravacitinib[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2025, 4; 50(5): 1031-1032.

[24] Neumann K, Terheyden P, Thaçi D. Granulomatöse rosazeaartiges Exanthem unter Tofacitinib[J]. *Hautarzt*, 2021, 72(11): 1000-1002.