

玫瑰痤疮“脸红”密码解开了

● 本报记者 王昊昊

“有太多患者被玫瑰痤疮折磨得生不如死,那种灼热感让他们无法入睡、无法工作,甚至无法面对自己。总有人找到解决办法。”10多年前,国内对玫瑰痤疮的认识仍有限,中南大学湘雅医院教授李吉、邓智利等就开始基于大量临床案例,围绕玫瑰痤疮发病机制等展开深入研究。

如今,他们联合山东大学教授孙金鹏、郭璐璐团队,终于找到玫瑰痤疮这种“红脸蛋”背后血管异常扩张的分子“开关”,还利用人工智能(AI)精准设计了“解药”。相关成果近日发表于《细胞》。

被误解的疾病和被忽视的患者

玫瑰痤疮是一种常见于面部的慢性炎症性皮肤病,常被患者误解为过敏或皮肤敏感。最典型的特征是面部潮红、持续性红斑,遇热、情绪激动或辛辣饮食后红得发烫,且极易反复发作,严重影响患者的社交与心理健康。

李吉介绍,此前全球科研界对玫瑰痤疮的研究多聚焦于炎症、皮肤屏障等方向,且停留在表型研究层面,机制探索并不深入。“我们期待从上游找病因,这样才能‘断根’。”

李吉对玫瑰痤疮开展深入研究,始于门诊的“意外发现”。2012年前后,她注意到一类脸红发烫的患者越来越多,查阅国外文献后才得知,这个病叫玫瑰痤疮。

“10余年前,国内皮肤科没有对玫瑰痤疮的系统描述。”李吉说,她读书时,课本上只有酒渣鼻的描述。持续研究后,李吉才发现,所谓酒渣鼻其实是玫瑰痤疮的一种亚型,表现为鼻头增生肥大。

由于对玫瑰痤疮的认识较晚,过去很多医生和患者并不认可相关诊疗方法。10多年前,国内皮肤科的研究重点多集中在银屑病、湿疹等传统病种上,玫瑰痤疮尚未进入主流视野,患者出现皮肤问题也喜欢去美容院、药店解决。

“当时有人觉得,玫瑰痤疮是不致命的小病,不值得花大力气去研究。但我们始终认为,疾病不分大小,有一群人在等待答案,我们就要行动起来。”自2013年起,李吉团队开始收集这类患者的症状、照片和血液、皮肤样本等,围绕玫瑰



李吉(前排左)在和患者沟通病情。

武海亮 / 摄

痤疮的发病机制、诊断、治疗等逐步展开研究。

“痤疮和玫瑰痤疮也常被混淆。”临床研究中,李吉团队厘清了二者本质区别,“痤疮是皮脂腺肥大、毛囊口堵塞引发的毛囊炎,发病机制较为清晰;而玫瑰痤疮是毛囊周围的炎症,核心问题在于血管扩张,受热、情绪激动后血管异常舒张,进而引发红斑、灼热。二者是‘邻居’,分别在毛囊和毛囊周围发病。”

四年解开一个困惑

湘雅医院每年接诊皮肤病患者近20万名。基于此,研究团队创建了全球最大的玫瑰痤疮临床资料大数据库和生物样本库,完成全国首个玫瑰痤疮大样本社区人群流行病学调查,并揭示了中国人玫瑰痤疮的疾病特征和危险因素。

“中国与西方的玫瑰痤疮患者在症状表现、敏感程度等方面存在差异。比如,中国人以面颊潮红、红斑最为常见,多伴有灼热等敏感症状,鼻头肥大表现一般较轻,而西方人出现鼻赘的比例更高。”李吉介绍。基于这些发现,团队牵头制定首个《中国玫瑰痤疮诊疗专家共识(2016版)》和《中国玫瑰痤疮诊疗指南(2021版)》,让中国的玫瑰痤疮诊疗有了自己的“标尺”。

数据库建起来了,临床经验积累了,但新的问题又来了。

为什么有人一怀孕症状就加重?为什么有人能自愈?为什么有的药对一些人有效,却对另一些人没用?团队逐步发现问题越来越多,已有的临床经验都无法解释。“必须把机制讲清楚。”李吉说。

团队试图从遗传、神经等多方向进

行探索。一次偶然的临床发现,让团队将研究重点转向了代谢领域。

他们分析了上千名患者的数据,发现一个有意思的现象——玫瑰痤疮患者虽然看起来不胖,血糖、血脂等代谢指标却处于临界值或偏

高。国外的研究也报道,玫瑰痤疮和糖尿病、高血压等有共病关系。

团队还发现,玫瑰痤疮的发病与激素水平密切相关。性成熟后的女性、孕期女性因激素变化,病情会明显加重,而儿童则极少发病,这也为代谢调控的研究方向提供了佐证。

在对患者和健康人群的代谢物进行全面检测时,一种名为 α -酮戊二酸的代谢物进入了团队视野。玫瑰痤疮患者血清中的 α -酮戊二酸含量升高,且与病情严重程度呈正相关。

按照常规科研思维,与病情正相关的物质往往被认定为“致病因子”。既然 α -酮戊二酸在患者血清里是升高的,而且病情越重越高,那它应该是个“坏东西”。但团队在小鼠实验中却发现,给小鼠补充 α -酮戊二酸,反而能显著减轻玫瑰痤疮的红斑症状。

为何有这种“反差”? α -酮戊二酸“是敌是友”?这个困惑持续了近4年。“这是该研究的最大卡壳点,甚至一度导致团队想放弃课题。”李吉说。

后来,他们换了一个思路——这会不会是身体的自救信号?

“机体是复杂的,得病后会自己想办法抵抗。”李吉解释, α -酮戊二酸升高,可能是身体在试图“救火”,分泌一些“好东西”来对抗疾病。只是“好东西”生成速度没有“坏东西”快,所以才发病。

顺着这个思路,团队终于解开玫瑰痤疮发病机制。孙金鹏进行了通俗解释: α -酮戊二酸像一把钥匙,能精准识别并打开血管平滑肌细胞上的一个特殊“锁”——受体OXGR1。钥匙插入锁孔,信号被激活,就会给过度扩张的血管下“收缩”指令,从而让红斑消退。

“如果你调理得好,身体的自救力量就会占上风,这也解释了为什么部分患者短期能自行缓解。”李吉表示。

AI设计“新钥匙”迈向精准治疗

阐明机制只是第一步。如何把这一重要发现变成造福患者的良药?两个团队借助AI技术开启了靶向药物研发。

OXGR1受体属于GPCR受体家族,这类受体是药物研发的重要靶点,但传统方法仅能获得其基础三维构象,无法为后续精准药物设计提供有效支撑。基于山东大学科研团队在GPCR药理学及生物化学领域的长期研究优势,双方解析了OXGR1受体三维精细构象,发现其具有区别于经典GPCR受体的独特“双酸识别口袋”。这一特征为精准药物设计提供了关键分子机制和结构基础。

基于此,团队通过AI算法对海量化合物进行筛选和设计,得到系列针对OXGR1受体的新型激动剂,并通过反复实验验证,筛选出兼具高活性与高选择性的候选药物A-1。动物实验结果显示,低剂量的A-1就能显著改善小鼠的红斑表型,疗效与临床一线药物相当,且安全性更高,解决了传统药物副作用显著的问题。

“药物研发是个‘十年磨一剑’的过程,从发现到上市,需要经过毒理、药理实验,以及一期、二期、三期临床试验,任何一个环节都不能掉以轻心。”李吉介绍,目前候选药物A-1正处于毒理药理实验阶段,后续将按照国家相关规定申报临床试验,获批后将逐步开展人体临床试验。

“很多患者喜欢去美容院,或者自己买各种护肤品往脸上试,反而破坏了皮肤屏障。”李吉表示,玫瑰痤疮存在遗传易感性,有相关体质的人群应避免过度去角质、使用成分复杂的护肤品,防止破坏皮肤屏障;日常做好保湿和防晒,选择成分简单的功效性护肤品,减少面部刺激;同时保持良好的作息和心态。若出现面部反复潮红、灼热等症状,应及时到正规医院的皮肤科就诊,避免误诊、误治。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.01.036>