

特应性皮炎治疗药物应用管理专家共识 (2024 版)

中国医师协会皮肤科医师分会 中华医学会皮肤性病学分会 中国医疗保健国际交流促进会皮肤医学分会 疑难重症及罕见病国家重点实验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心

通信作者:晋红中,Email:jinhongzhong@263.net;高兴华,Email:gaobarry@hotmail.com

【摘要】 特应性皮炎是一种常见的慢性复发性炎症性皮肤病,既往治疗药物包括外用糖皮质激素、外用钙调磷酸酶抑制剂、口服抗组胺药、系统性免疫抑制剂及糖皮质激素等。近年来,生物制剂及多种小分子药物陆续获批用于本病的治疗。中国医师协会皮肤科医师分会、中华医学会皮肤性病学分会、中国医疗保健国际交流促进会皮肤医学分会、疑难重症及罕见病国家重点实验室和国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心组织专家,基于近年特应性皮炎研究进展及国内外指南/共识,结合专家临床经验,针对特应性皮炎治疗药物的临床应用策略、不良反应监测及管理、特殊人群用药管理等内容形成特应性皮炎治疗药物应用管理专家共识。

【关键词】 皮炎,特应性;药物疗法管理;生物制剂;分子靶向治疗;药物毒性;特殊人群;专家共识

基金项目:中央高水平医院临床科研业务费(2022-PUMCH-B-092);国家重点研发计划项目(2022YFC3601800)

DOI:10.35541/cjd.20230358

Expert consensus on the application and management of therapeutic drugs for atopic dermatitis (2024)

China Dermatologist Association; Chinese Society of Dermatology; Dermatology Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care; State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases; National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases

Corresponding authors: Jin Hongzhong, Email: jinhongzhong@263.net; Gao Xinghua, Email: gaobarry@hotmail.com

【Abstract】 Atopic dermatitis is a common chronic recurrent inflammatory skin disease. Previous therapeutic drugs include topical glucocorticoids, topical calcineurin inhibitors, oral antihistamines, systemic immunosuppressants and glucocorticoids, etc. In recent years, biologics and a variety of small-molecule drugs have been approved for the treatment of atopic dermatitis. Based on recent research progress, Chinese and international guidelines or consensus, and experts' clinical experience, China Dermatologist Association, Chinese Society of Dermatology, Dermatology Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, and National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases convened experts to develop this consensus on strategies for the clinical application of therapeutic drugs for atopic dermatitis, monitoring and management of adverse drug reactions, and drug management in special populations, aiming to provide a reference for the application and management of therapeutic drugs for atopic dermatitis.

【Key words】 Dermatitis, atopic; Medication therapy management; Biological agents; Molecular targeted therapy; Drug toxicity; Special population; Expert consensus

Fund programs: National High-Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-092); National Key R&D Program of China (2022YFC3601800)

DOI: 10.35541/cjd.20230358

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种常见的慢性复发性炎症性皮肤病,遗传易感性、皮肤屏障功能障碍、皮肤菌群紊乱、免疫失调等因素参与其发病^[1-2]。世界范围内儿童AD患病率为15%~20%,成人为6%~10%^[1]。2019年我国AD相关疾病负担在369种疾病中排名第24位。

AD的治疗药物既往包括外用糖皮质激素(topical corticosteroids, TCS)、外用钙调磷酸酶抑制剂(topical calcineurin inhibitors, TCI)、口服抗组胺药、系统性免疫抑制剂和糖皮质激素(下文简称激素)等。近年来,生物制剂及多种小分子药物陆续获批用于治疗AD,为临床提供了更多选择,也给患者的个体化管理带来更多挑战。为加强临床医生对AD治疗药物的认识,优化治疗方案,中国医师协会皮肤科医师分会、中华医学会皮肤性病学分会、中国医疗保健国际交流促进会皮肤医学分会、疑难重症及罕见病国家重点实验室和国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心组织相关专家,基于大量参考文献及国内外相关指南/共识,结合专家临床经验,对AD治疗药物的临床应用策略、不良反应监测及管理、特殊人群用药管理等内容进行讨论,最终形成本共识,供皮肤科及其他相关学科医师在临床工作中参考使用。

一、AD外用药物的应用管理

(一)TCS

TCS可作用于T淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突细胞等多种免疫细胞,干扰抗原加工并抑制促炎细胞因子的释放,从而发挥抗炎作用,还可作用于角质形成细胞、成纤维细胞等非免疫细胞。根据作用强度不同,TCS可分为超强效、强效、中效和弱效4级。

1. 临床应用策略:TCS是目前AD的一线治疗方法,合理使用可迅速控制病情,减轻炎症和瘙痒,需根据患者年龄、皮损部位及病情严重程度选择不同剂型和强度的TCS^[2]。皮肤薄嫩部位首选弱效或中效,掌跖首选中效或强效,但不宜长期大面积使用,一般超强效和强效TCS连续使用不超过2~3周,中效TCS连续使用不超过4~6周,皮肤薄嫩部位酌情缩短疗程。

大多数TCS治疗AD时建议每天使用2次,但有证据表明,某些强效TCS每天使用1次可能与使用2次疗效大致相同,如0.05%丙酸氟替卡松乳膏、

0.1%哈西奈德乳膏、0.1%氟轻松乳膏等^[3]。急性发作期患者在炎症减轻后可考虑改为每天使用1次以减少不良反应^[4]。中重度或反复发作的AD患者在皮损控制后可每周使用2次TCS或TCI主动维持治疗以减少复发^[2,4]。不推荐TCS与保湿剂混合使用,建议二者间隔15~20 min使用,若TCS为软膏剂型,则先使用霜剂/乳膏剂型的保湿剂、后使用TCS,以免涂抹软膏后影响保湿剂渗透。

2. 不良反应监测及管理:若长期连续应用激素,可能造成的皮肤不良反应包括皮肤萎缩变薄、屏障功能破坏、萎缩纹、玫瑰痤疮、口周皮炎、痤疮、紫癜、多毛症、色素沉着、伤口愈合延迟、皮肤感染加重、接触性皮炎等^[4]。应定期评估TCS的皮肤不良反应,尤其是长期使用强效TCS或皮肤薄嫩部位使用TCS的患者。

皮肤不良反应大部分可在停药数月后消退,而萎缩纹发生后不可逆转^[4,5]。可通过以下方法降低不良反应风险:①联合使用非激素类外用药物;②改用强度更弱的TCS;③减少给药频次,选择TCS/TCI进行主动维持治疗;④联合适当的系统治疗以减少TCS剂量^[4,6]。

长期大剂量使用强效TCS可能引起系统性不良反应,如下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制、高血压、高脂血症、糖尿病和库欣综合征等^[4,7-8],建议长期大剂量使用TCS或将TCS应用于屏障功能受损的皮损时定期监测系统性不良反应^[4,5]。

3. 特殊人群用药管理

妊娠期/哺乳期患者:有研究表明,TCS与出生缺陷、早产、胎儿死亡等不良妊娠结局之间无显著关联^[9]。若妊娠期强效或超强效TCS总用量超过300 g,新生儿低出生体重的风险增加^[10],故建议妊娠期/哺乳期把TCS尽可能作为二线治疗,且尽量使用弱效/中效TCS^[9]。乳房部位用药后避免立即哺乳,哺乳前注意清洁乳房。目前0.1%糠酸莫米松乳膏、0.1%丁酸氢化可的松乳膏、0.05%丙酸氟替卡松乳膏均为妊娠C级,尚无妊娠A/B级TCS。

儿童患者:外用药物更容易经皮吸收^[11],故不良反应风险增加。尽可能选择弱效TCS,尤其是面部、生殖器及褶皱部位;12岁以下的儿童连续使用中效TCS一般不超过2周,不应长期大面积使用^[11];超强效和强效TCS尽量不用于12岁以下的儿童。

老年患者:发生皮肤不良反应的可能性更高^[12],使用时应注意监测。

(二)TCI

通过阻断T细胞、巨噬细胞、肥大细胞产生和释放炎症细胞因子及介质而发挥抗炎作用。目前获批用于治疗AD的TCI类药物包括他克莫司软膏和吡美莫司乳膏。0.03%及0.1%他克莫司软膏批准用于不宜使用传统疗法或对传统疗法反应不充分或无法耐受的中度至重度AD患者,1%吡美莫司乳膏批准用于无免疫受损的3月龄及以上的轻度至中度AD患者。

1. 临床应用策略:TCI的经皮吸收率低于TCS,长期使用安全性良好,不会引起皮肤屏障破坏、萎缩等不良反应,可作为面颈、褶皱部位及乳房、肛门、外生殖器等敏感部位AD的一线治疗,或用于其他皮肤部位,单独或与TCS序贯使用,也可用于长期主动维持治疗^[8,13]。不建议1%吡美莫司乳膏用于黏膜部位或封包治疗。

2. 不良反应监测及管理:最常见的不良反应为用药部位烧灼感,多为轻至中度,持续治疗后皮肤屏障得到改善,通常烧灼感在1周内逐渐减弱^[13]。使用前冷藏药物,或先外用保湿剂,间隔15~20 min后再应用TCI,可以减轻灼烧感。若急性期患者不能耐受TCI的局部刺激反应,建议先用TCS控制急性症状后再转换为TCI维持治疗^[2]。其他常见不良反应包括用药部位瘙痒、红斑等。目前尚无临床证据表明TCI会增加恶性肿瘤风险^[14-15]。尚无确切证据表明TCI具有潜在的光致癌性,但仍建议使用TCI的患者进行紫外线防护,避免TCI和光疗联合使用^[8]。

3. 特殊人群用药管理

妊娠期/哺乳期患者:尚无相关临床研究,建议妊娠期/哺乳期患者慎用。避免用药后立即哺乳,且哺乳前注意清洁乳房^[4,8,16]。

儿童患者:1%吡美莫司乳膏已批准用于3月龄及以上儿童患者,0.03%及0.1%他克莫司软膏在1岁以上儿童中的安全性亦被证实^[17]。3个月以下儿童应用TCI的安全性尚未明确。

老年患者:TCI在老年患者中的用药管理与其他成年患者一致。

(三)磷酸二酯酶4(phosphodiesterase 4,PDE-4)抑制剂

通过抑制炎症细胞中PDE-4的活性而减少促炎介质产生,发挥抗炎作用。2%克立硼罗软膏是首个获批用于治疗AD的外用PDE-4抑制剂,在我国批准用于2岁及以上儿童和成人轻中度AD患

者。0.3%地法米司特(difamilast)软膏于2021年在日本获批用于2岁及以上儿童和成人AD的局部治疗,在我国尚未获批。

1. 临床应用策略:可用于包括皮肤薄嫩部位和褶皱部位的所有部位皮损^[18]。初始可与TCS联合使用,如应用TCS的间歇期应用PDE-4抑制剂,皮损改善后使用PDE-4抑制剂维持治疗。尽量避免用于感染部位和溃疡、糜烂部位及黏膜。

2. 不良反应监测及管理:克立硼罗的常见不良反应为用药部位灼痛或刺痛感,发生率约4%^[19],大多可自行缓解,使用前冷敷可减轻不适感^[6];其他不良反应包括皮肤感染、感觉异常、瘙痒和原有皮损加重等,多为轻至中度,可自行缓解,长期应用无严重不良反应^[20]。地法米司特软膏的不良反应包括皮肤色素沉着、瘙痒、感染、痤疮、接触性皮炎等,使用期间应监测不良反应发生情况。

3. 特殊人群用药管理

妊娠期/哺乳期患者:缺乏临床数据,安全性尚不明确。动物研究显示,高剂量地法米司特具有胎儿毒性,可经乳汁分泌,哺乳期患者若使用需充分权衡利弊。

儿童患者:2%克立硼罗在国内尚未获批用于2岁以下轻中度AD患儿,在国外已获批用于3个月至2岁的轻中度AD患儿。地法米司特软膏在2岁以下儿童患者中的疗效和安全性尚不明确。

老年患者:尚缺乏临床数据。

(四)Janus激酶(Janus kinase,JAK)抑制剂

JAK抑制剂的作用靶点为Janus激酶的结构域部分,通过抑制激酶结构域从而抑制JAK-STAT信号通路。1.5%鲁索替尼(ruxolitinib)乳膏于2021年在美国被批准用于12岁以上经其他外用药治疗未得到充分控制的非免疫功能低下的轻中度AD患者的短期和非连续性长期治疗。0.25%迪高替尼(delgocitinib)软膏于2020年在日本被批准用于6月龄以上AD患者,具有良好的疗效及安全性^[21]。上述两种外用药在国内尚未获批。

1. 临床应用策略:鲁索替尼乳膏每天使用2次,每次使用面积不超过体表面积20%,总用量不超过60 g/周或100 g/2周。当AD症状和体征消退时则停用,若使用8周无改善则停用。避免用于局部/全身活动性感染或严重感染的患者。不建议鲁索替尼与生物制剂、其他JAK抑制剂或免疫抑制剂(如硫唑嘌呤或环孢素)联合使用。

迪高替尼软膏每天使用2次,每次使用面积不

超过体表面积的30%,每次总用量不超过5 g^[4]。避免应用于皮肤感染部位、黏膜、糜烂面,避免封包^[4]。若使用4周无改善则停用。

2. 不良反应监测及管理:鲁索替尼乳膏不良反应发生率 $\geq 1\%$,包括鼻咽炎、支气管炎、扁桃体炎、毛囊炎、嗜酸性粒细胞计数增加、荨麻疹、腹泻等。使用期间建议防晒,定期复查血常规。

迪高替尼的不良反应主要包括涂抹部位红斑或刺激或瘙痒、毛囊炎、痤疮、Kaposi水痘样疹、单纯疱疹、带状疱疹、脓疱疮、接触性皮炎等,大多不良反应较轻微。使用期间若出现毛囊炎、痤疮及疱疹病毒感染等,则停止在相应部位用药并酌情进行抗感染治疗^[4]。

3. 特殊人群用药管理

妊娠期或哺乳期患者:缺乏临床数据,建议在使用鲁索替尼乳膏治疗期间及停用4周内避免哺乳。动物研究显示,迪高替尼具有生殖毒性,可经乳汁分泌,妊娠期或哺乳期患者若使用需充分权衡利弊。

儿童患者:鲁索替尼乳膏在12岁以下儿童AD患者中的安全性和有效性尚不明确,迪高替尼软膏在6月龄以下婴儿AD患者中的疗效和安全性尚不明确。

老年患者:鲁索替尼乳膏的应用同成人患者,迪高替尼软膏尚无临床数据。

二、AD系统药物的应用管理

(一)抗组胺药

口服抗组胺药常被用作AD瘙痒的辅助治疗,尤其合并过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、荨麻疹的患者,其作用可能与改善瘙痒-搔抓循环、抗炎及促进睡眠等相关^[22]。

1. 临床应用策略:单独使用抗组胺药治疗AD疗效尚不明确,常与TCS等外用药物联合使用,但尚无一致证据表明在局部治疗基础上联合应用抗组胺药可进一步获益。第一代抗组胺药可能透过血脑屏障产生中枢抑制,不建议长期使用;第二代抗组胺药不易透过血脑屏障,中枢抑制效应低,可在控制症状的前提下小剂量用药,病情缓解后采用间歇给药维持,直至停用。

2. 不良反应监测及管理:第一代抗组胺药的常见不良反应包括嗜睡、眼压升高、视物模糊、口干、便秘、勃起功能障碍、排尿困难等。第二代抗组胺

药不良反应较少,但应注意部分药物可能引起严重的不良反应,如咪唑斯汀、依巴斯汀可引起Q-T间期延长等^[4]。乙醇、镇痛药、催眠药等可加重第一代及某些第二代抗组胺药的中枢抑制作用,应避免同时服用。

3. 特殊人群用药管理

妊娠期/哺乳期患者:不建议妊娠期患者常规使用抗组胺药,尤其避免妊娠前3个月内使用。根据FDA妊娠分级,第一代抗组胺药中苯海拉明、氯苯那敏和第二代抗组胺药中氯雷他定、西替利嗪均为B级。苯海拉明有导致子宫收缩的风险,若确需使用,可优先选择氯苯那敏、氯雷他定或西替利嗪^[23]。用药期间建议停止哺乳^[4]。

儿童患者:第一代及某些第二代抗组胺药的中枢抑制作用可对学习能力产生影响,建议选择无中枢抑制作用的二代抗组胺药。

老年患者:由于第一代抗组胺药的中枢抑制作用导致老人跌倒风险升高,且抗胆碱作用会加重青光眼、排尿困难、便秘、心律失常等不良反应,故尽量避免使用第一代抗组胺药。

肝肾功能不全患者:肝功能不全者首选西替利嗪、左西替利嗪、非索非那定,无需调整剂量。第一代和部分第二代抗组胺药如依巴斯汀、咪唑斯汀、氯雷他定、地氯雷他定,肝功能不全者在使用时应减低剂量,严重肝功能不全者禁用咪唑斯汀。轻度肾功能不全者首选依巴斯汀、非索非那定,无需调整剂量。其他药物在肾功能不全者中应用均需根据肾功能调整剂量,严重肾功能不全者禁用西替利嗪。

(二)免疫抑制剂

免疫抑制剂适用于常规疗法不易控制的重度AD患者。临床上常用于AD的免疫抑制剂包括环孢素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等,目前仅环孢素获批AD适应证。

1. 环孢素:通过抑制T淋巴细胞增殖活化和细胞因子转录、表达发挥免疫抑制作用。可较快降低AD严重程度,短期使用耐受性良好^[24],在我国获批用于16岁以上常规疗法无效或不适用的重度AD患者。

(1) 临床应用策略:推荐起始剂量为 $2.5 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分2次口服,病情控制后每2周减少 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[25],逐渐减至最小剂量($0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)维持^[2]。疗程建议不超过1~2年,疗程结束后可考虑间隔3~6个月后开始新的疗程^[2]。

(2)不良反应监测及管理:常见不良反应为高血压和肾毒性,包括血清肌酐和尿素氮水平增高,其他不良反应包括胃肠反应、牙龈炎、牙龈增生、震颤无力、头痛、感觉异常、惊厥、多毛等,罕见不良反应包括淋巴瘤等。治疗前及治疗期间需监测血清肌酐、尿素氮、钾、镁、胆红素、转氨酶、尿酸、血脂、血常规和尿常规等,并定期监测血压^[24]。治疗前需筛查乙型/丙型肝炎和HIV感染,并在治疗期间对高危患者进行持续临床监测。治疗期间不建议联合光疗。与抑制或诱导细胞色素P450酶活性的药物同时应用可影响环孢素血药浓度,故治疗前需了解患者的合并用药情况^[26]。

(3)特殊人群用药管理

妊娠期/哺乳期患者:尚无妊娠期临床数据,使用前应充分权衡利弊。需长期系统治疗的重度AD孕妇,环孢素是一线选择^[27]。环孢素可进入乳汁,用药期间不宜哺乳。

儿童患者:超适应证应用,应充分权衡利弊,慎重使用。

老年患者:发生恶性肿瘤和器官毒性的风险增加,不建议使用^[28]。

肝肾功能不全患者:不建议使用。

疫苗接种者:建议接种疫苗至少4周后再开始环孢素治疗,环孢素治疗停止后3个月内避免接种活疫苗^[26]。

2. 其他免疫抑制剂:硫唑嘌呤、甲氨蝶呤也被用于治疗重度AD,但均属于超适应证使用,二者疗效类似^[29]。使用硫唑嘌呤前建议进行巯基嘌呤甲基转移酶基因分型检测,使用期间严密监测血象,若有白细胞及血红蛋白减少,应立即停药。甲氨蝶呤用药前应询问肝病史、血液病史及饮酒史等,使用前及使用期间严密监测血常规、肝肾功能。

(三)系统应用激素

1. 临床应用策略:仅用于病情严重、其他药物难以控制的急性发作期AD患者,建议短期应用^[2, 30]。推荐剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (以泼尼松计)^[2],病情控制后应尽快减量或停药^[27]。不能用于诱导病情长期缓解^[24]。

2. 不良反应监测及管理:使用前建议进行感染筛查,尤其细菌、真菌、结核分枝杆菌活动性感染,注意有无高血压、应激性胃溃疡出血、血糖升高及眼损害等。使用期间监测感染、睡眠障碍、情绪变化、高血压、类固醇性糖尿病、消化道溃疡、青光眼、白内障、骨质疏松、股骨头坏死、库欣综合征、肾上

腺皮质功能不全等不良反应^[27, 31]。不良反应与激素剂量和疗程相关。

3. 特殊人群用药管理

妊娠期/哺乳期患者:尽量避免使用,特殊情况需充分权衡利弊后方可使用,常用泼尼松或泼尼松龙,避免使用长效激素。

儿童患者:风险高,需充分权衡利弊,谨慎使用。

老年患者:发生高血压、糖尿病、骨质疏松风险均升高,应谨慎使用。

肝肾功能不全患者:泼尼松及可的松需经肝脏活化,肝功能不全者优先选择无需经肝脏活化的泼尼松龙及氢化可的松,倍他米松、地塞米松、甲泼尼龙均可用于肝功能不全者。肾功能不全者现有指南无明确推荐,激素可用于治疗多种肾脏病,但激素引起血压升高、水钠潴留可能影响肾功能,需慎重使用。

(四)生物制剂

1. 度普利尤单抗(dupilumab):是白细胞介素4(interleukin 4, IL-4)受体 α 链的全人源单克隆抗体,可靶向阻断IL-4和IL-13信号传导^[1],在国内被批准用于外用药物控制不佳或不建议使用外用药物的6个月及以上儿童和成人中重度AD的治疗。一项荟萃分析共纳入6项针对成人中重度AD患者的随机双盲对照临床试验,结果显示,皮下注射度普利尤单抗4~52周(300 mg每周1次或2周1次),与安慰剂相比,度普利尤单抗显著改善了湿疹面积和严重程度指数(eczema area and severity index, EASI)评分[标准化均数差(SMD) = -0.89; 95%置信区间(CI): -1.0, -0.78]、体表面积(BSA)百分比(SMD = -0.183; 95% CI: -0.90, -0.75)、瘙痒数值评定量表(NRS)评分(SMD = -0.81; 95% CI: -0.16, -0.66)和皮肤病学生活质量指数(DLQI)评分(SMD = -0.78; 95% CI: -0.89, -0.66),并显著增加研究者整体评分法(investigator's global assessment, IGA)评分达到0/1的患者比例($RR = 3.82$; 95% CI: 3.23, 4.51)^[32]。

(1)临床应用策略:成人初始剂量600 mg,后续300 mg每2周1次,皮下注射给药。可单用或与TCS、TCI及光疗联合应用^[33-35]。除用于诱导中重度AD缓解,也可用于维持治疗,治疗4年疗效持久,安全性良好^[36]。

(2)不良反应监测及管理:常见不良反应包括眼部不良反应、注射部位反应、口腔疱疹、头痛等。

其中眼部不良反应较为常见,包括结膜炎、角膜炎、睑缘炎等,可表现为结膜充血、刺痛、瘙痒、分泌物增多、光敏感等^[37]。治疗期间可使用人工泪液预防眼部不良反应^[38]。若出现结膜充血、流泪、眼干、眼部异物感及瘙痒等症状,可使用热敷、人工泪液、滋润类眼膏或眼用凝胶对症治疗。若患者本身合并变应性结膜炎,可使用局部抗组胺滴眼液或口服抗组胺药。若 1~2 周内症状未缓解,可使用他克莫司滴眼液或双氯芬酸钠滴眼液^[39]。若应用以上处理方法 1~2 周症状仍未好转,或患者出现视力下降、眼部疼痛明显、化脓性分泌物、角膜受累、结膜瘢痕等表现,或佩戴隐形眼镜的患者出现眼部症状,建议眼科医师评估^[39]。眼科医师可根据病情选择渗透率相对较低的激素滴眼液治疗,如氟米龙滴眼液,使用期间密切监测眼压;若 2~3 周症状仍未改善,可考虑外用环孢素滴眼液(1 mg/ml)或利非斯特(lifitegrast)滴眼液(50 mg/ml)^[39]。

此外,有报道注射度普利尤单抗后 AD 显著改善,但出现面颈部皮炎,伴瘙痒或疼痛,称为“度普利尤单抗面部红斑”(dupilumab facial redness, DFR)^[40],需与过敏性接触性皮炎、激素依赖性皮炎、玫瑰痤疮、口周皮炎、头颈部皮炎、脂溢性皮炎及结缔组织病鉴别,根据病因酌情使用 TCI、抗真菌剂、抗生素等,避免使用强效 TCS 或长期使用 TCS,严重者需停用度普利尤单抗^[41]。

(3) 特殊人群用药管理

妊娠期/哺乳期患者:动物研究未显示对妊娠有害,临床数据有限,病例报告显示无不良影响。不建议妊娠期/哺乳期患者使用,仅当潜在获益大于潜在风险时方可使用^[42]。

儿童患者:6 个月至 5 岁儿童推荐剂量:体重 5~<15 kg,初始剂量 200 mg,后续 200 mg 每 4 周 1 次;15~<30 kg,初始剂量 300 mg,后续 300 mg 每 4 周 1 次。6~17 岁儿童推荐剂量:体重 15~<30 kg,初始剂量 600 mg,后续 300 mg 每 4 周 1 次;30~<60 kg,初始剂量 400 mg,后续 200 mg 每 2 周 1 次;≥60 kg,初始剂量 600 mg,后续 300 mg 每 2 周 1 次。在儿童/青少年中的长期安全性与成人患者一致^[43]。

老年患者:同成人患者,无需调整剂量。

肝肾功能不全患者:在肝功能不全者中尚无数据;轻/中度肾功能不全者无需调整剂量,严重肾功能不全者中的数据有限。

疫苗接种者:治疗期间可接种灭活或非活疫

苗^[44]。活疫苗和减毒活疫苗与度普利尤单抗同时应用的临床安全性和有效性尚未确定,不建议同时应用,若必须接种,应在度普利尤单抗治疗前 4 周或停止治疗后 10 周接种^[44]。

2. 曲罗芦单抗(tralokinumab):是一种全人源 IgG4 单克隆抗体,可靶向阻断 IL-13,于 2021 年首先在欧盟获批用于治疗 12 岁及以上青少年和成人中重度 AD,在国内尚未获批。一项荟萃分析共纳入 8 项针对 12 岁及以上青少年和成人中重度 AD 患者的随机对照临床试验,结果显示,皮下注射曲罗芦单抗治疗 12 至 16 周(初始剂量 600 mg,后续 300 mg 每 2 周 1 次),与安慰剂相比,曲罗芦单抗显著降低 SCORAD 评分(SMD = -0.53; 95% CI: -0.62, -0.44; $P < 0.000 01$), EASI75 应答率(OR = 2.44; 95% CI: 2.00, 29.97; $P < 0.000 01$)和 IGA 评分达到 0/1 患者数量均显著增加(OR = 2.12; 95% CI: 1.71~2.63; $P < 0.000 01$)^[45]。

(1) 临床应用策略:初始剂量 600 mg,后续 300 mg 每 2 周 1 次,皮下注射。治疗 16 周后若皮损清除或几乎清除,可考虑每 4 周给药 1 次。治疗 16 周无应答的患者应停止治疗。

(2) 不良反应监测及管理:安全性和耐受性良好,治疗期间无需常规监测^[27]。最常见的不良反应为上呼吸道感染、注射部位反应和结膜炎,大多为轻至中度^[46]。眼部症状的处理同度普利尤单抗。

(3) 特殊人群用药管理

妊娠期/哺乳期患者:数据有限,建议妊娠期避免使用,哺乳期若使用需充分权衡利弊。

儿童患者:尚无在 12 岁以下儿童 AD 患者中的安全性和有效性数据。

老年患者:在 75 岁以上 AD 患者中的数据有限,不建议调整剂量。

肝/肾功能不全患者:轻度肝功能不全者无需调整剂量,在中/重度肝功能不全者中数据有限。轻/中度肾功能不全者无需调整剂量,在重度肾功能不全者中数据有限。

疫苗接种者:治疗期间可接种灭活或非活疫苗;活疫苗和减毒活疫苗与曲罗芦单抗同时应用的临床安全性和有效性尚未确定。

(五) JAK 抑制剂

目前在国内获批用于治疗 AD 的口服 JAK 抑制剂包括乌帕替尼、阿布昔替尼,巴瑞替尼在国外获批 AD 适应证,在国内尚未获批。乌帕替尼获批用于对其他系统治疗(如激素或生物制剂)应答不佳

或不适宜上述治疗的成人和 12 岁及以上青少年的难治性、中重度 AD 患者。乌帕替尼治疗 12 岁及以上青少年和成人中重度 AD 的两项 III 期随机双盲安慰剂对照试验 (Measure Up 1 及 Measure Up 2 研究) 显示, 治疗 16 周, 与安慰剂相比, 乌帕替尼 15 mg 组和 30 mg 组 EASI75 应答率显著更高 (Measure Up 1 研究: 15 mg 组 70%, 30 mg 组 80%, 安慰剂组 16%; Measure Up 2 研究: 15 mg 组 60%, 30 mg 组 73%, 安慰剂组 13%), 乌帕替尼组 IGA 评分达到 0/1 患者比例也显著更高 (Measure Up 1 研究: 15 mg 组 48%, 30 mg 组 62%, 安慰剂组 8%; Measure Up 2 研究: 15 mg 组 39%, 30 mg 组 52%, 安慰剂组 5%)^[47], 治疗 52 周疗效稳定^[48]。阿布昔替尼获批用于对其他系统治疗 (如激素或生物制剂) 应答不佳或不适宜上述治疗的难治性、中重度成人 AD 患者。一项纳入 4 项针对成人中重度 AD 患者的随机对照试验的荟萃分析显示, 与安慰剂相比, 12 周时阿布昔替尼 (100 mg 或 200 mg) 显著提高了 IGA 应答 (评分较基线降低 2 分以上) 率 ($RR = 3.52, 95\% CI: 2.78 \sim 4.46, P < 0.000 01$)、EASI 75 应答率 ($RR = 3.35, 95\% CI: 2.54 \sim 4.41, P < 0.000 01$) 和峰值瘙痒 NRS 应答 (评分较基线改善 4 分以上) 率 ($RR = 2.54, 95\% CI: 1.95 \sim 3.30, P < 0.000 01$)^[49]。

1. 临床应用策略: 乌帕替尼在 ≥ 12 岁且体重 ≥ 40 kg 的青少年和 < 65 岁的成人中, 推荐起始剂量为 15 mg 每日 1 次口服, 重度患者或应答不佳者可调整至 30 mg 每日 1 次, 单独使用或与外用药物联合使用^[50]。

阿布昔替尼推荐剂量为 100 mg 每日 1 次口服, 重度患者或未充分应答者可调整至 200 mg 每日 1 次 (短期使用, ≤ 12 周), 若仍未充分应答则停用。充分应答的患者可使用最低有效剂量维持治疗, 通常为 100 mg 每日 1 次, 细胞色素 (cytochrome, CY) P2C19 弱代谢者或服用强效 CYP2C19 抑制剂者 50 mg 每日 1 次, 后续可根据疗效和耐受性增加或降低维持剂量, 减少皮损复发^[51-52]。

2. 不良反应监测及管理: 常见的不良反应包括上呼吸道感染、恶心、痤疮、鼻咽炎、单纯疱疹、带状疱疹、头痛、血肌酸磷酸激酶 (creatinine phosphokinase, CK) 升高、低密度脂蛋白胆固醇升高、贫血、中性粒细胞减少等^[47]。治疗前应筛查血常规、肝肾功能、血脂、CK、结核、乙型/丙型病毒性肝炎, 治疗后 1 个月及之后的每 3 个月应复查血常规、肝肾功能、血脂、CK^[27, 53]。有血栓风险因素者,

如老龄、肥胖、既往深静脉血栓/肺栓塞病史、使用避孕药或激素替代治疗、大型外科手术、长期制动、长期口服激素者, 治疗前需同时筛查 D-二聚体和凝血功能, 必要时完善下肢静脉超声。淋巴细胞绝对计数 $< 0.5 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞绝对计数 $< 1 \times 10^9/L$ 或血红蛋白 $< 80 g/L$ 的患者避免使用。

合并活动性结核病、活动性乙型/丙型病毒性肝炎患者避免使用, 非活动期患者谨慎使用, 至少需在 JAK 抑制剂治疗前 4 周开始预防性抗结核/肝炎治疗^[54]。

合并严重感染的患者避免使用, 若治疗期间发生严重感染应停用 JAK 抑制剂, 感染控制后方可恢复治疗。

≥ 65 岁、长期吸烟和心血管疾病风险增加的人群若长期使用, 需警惕严重感染、恶性肿瘤、主要心血管不良事件及血栓形成等严重不良事件的风险, 并降低剂量。

3. 特殊人群用药管理

妊娠期/哺乳期患者: 妊娠期禁用, 哺乳期不建议使用。育龄期患者在末次乌帕替尼治疗结束 4 周后方可妊娠。

儿童患者: 乌帕替尼在 12 岁以下儿童患者中的安全性和疗效尚不明确。阿布昔替尼在 18 岁以下儿童和青少年中的安全性和疗效尚不明确。

老年患者: 乌帕替尼在 ≥ 65 岁患者中推荐剂量为不超过 15 mg 每日 1 次, 在有其他治疗选择的情况下不建议首选乌帕替尼。阿布昔替尼对老年患者淋巴细胞和血小板的影响较为明显^[55], 在有其他治疗选择的情况下不建议将阿布昔替尼用于老年 AD 患者的长期治疗。

肝肾功能不全患者: 轻/中度肝功能不全者均无需调整剂量, 重度肝功能不全者不建议使用。乌帕替尼在轻/中度肾功能不全者中无需调整剂量, 重度肾功能不全者应谨慎使用。阿布昔替尼在轻度肾功能不全者中无需调整剂量, 中度肾功能不全者推荐剂量减半, 重度肾功能不全者避免使用。

疫苗接种者: 不建议 JAK 抑制剂治疗开始前 4 周内、治疗期间和停药后 1 周内接种活疫苗和减毒活疫苗。

(六) 其他

生物制剂中, 正在研发或临床试验中的药物包括白细胞介素 13 (IL-13) 特异性拮抗剂来瑞珠单抗 (lebrikizumab)、靶向 IL-33 的 IgG1 单克隆抗体艾托奇单抗 (etokimab)、OX40 人源化单克隆抗体 GBR

830、靶向 IL-31 α 受体的人源化单克隆抗体奈莫利珠单抗(nemolizumab)等,已在临床研究中显示出良好疗效^[1,56]。小分子药物方面,系统性 PDE-4 抑制剂阿普米司特目前未获批 AD 适应证,但陆续有应用阿普米司特治疗 AD 有效的病例报道。

传统药物中,雷公藤多苷、复方甘草酸苷、白芍总苷等治疗 AD 未获批适应证。雷公藤多苷具有抗炎及抑制细胞免疫和体液免疫等作用,可单独应用或与其他疗法联用治疗 AD^[57];常见不良反应包括转氨酶升高、白细胞或血小板下降、女性月经紊乱、生殖毒性等;严重不良反应包括急性中毒性肝损伤、胃出血、粒细胞缺乏、全血细胞减少、急性肾功能衰竭等。育龄期有妊娠计划者、妊娠/哺乳期、严重贫血、白细胞和血小板显著低于正常值的患者禁用。用药期间应定期监测血常规及肝肾功能。

复方甘草酸苷具有较强的抗炎、抗变态反应等激素样作用和一定的免疫调节作用,与其他药物联合应用疗效更优^[58]。不良反应为假性醛固酮增多症(低血钾症、血压升高、钠及液体潴留、浮肿、尿量减少、体重增加等)以及横纹肌溶解症症状(肌痛、肌无力、四肢痉挛、麻痹等),在使用过程中应注意监测。高龄者服用有易发低血钾不良反应倾向,应慎用。

白芍总苷具有抗炎、调节免疫、保护肝脏和保护血管内皮的作用,不良反应较少,应用于慢性炎症性疾病和自身免疫性疾病的辅助治疗^[59],常见不良反应包括软便、腹泻,可酌情调整药物剂量。

三、AD 患者药物治疗的全病程管理

AD 的慢性和复发性特征决定了临床医师需要对患者进行长期管理,治疗及管理策略主要为基于严重程度进行的阶梯治疗及达标治疗^[27,60]。根据 AD 评分(SCORing atopic dermatitis, SCORAD),AD 分为轻度(0~24 分)、中度(25~50 分)、重度(>50 分)。针对 AD 患者药物治疗的全病程管理,本共识提出以下建议。

(一)局部治疗及系统治疗的时机

在保湿润肤基础上,根据患者及皮损特征选择合适强度和剂型的 TCS 是轻度患者的一线疗法,不适合 TCS 的患者可使用 TCI 或 PDE-4 抑制剂代替^[61-62]。面颈部、褶皱部位及乳房、肛门、外生殖器敏感部位首选 TCI。急性渗出性皮炎湿敷治疗,亚急性期皮损可外用氧化锌糊等,继发细菌感染时

外用抗生素软膏,头皮皮疹可外用搽剂或洗剂。皮损控制后转换为弱效 TCS 或 TCI/PDE-4 抑制剂进行主动维持治疗,在预防复发的同时降低不良反应风险。瘙痒严重者可辅以抗组胺药治疗。

中重度患者应启动系统治疗。在药物可及的情况下,生物制剂可作为外用药控制不佳或不建议使用外用药的中重度患者的一线系统用药^[6]。病情程度偏重或经其他系统治疗控制不佳的难治性中重度患者,若年龄 < 65 岁且无心血管或恶性肿瘤危险因素,可考虑 JAK 抑制剂治疗^[63]。免疫抑制剂适用于常规疗法(如局部治疗、抗组胺药等)无效或不适用的重度患者。系统应用激素不能诱导长期缓解,仅考虑用于病情严重、其他药物难以控制的急性发作期患者,且只能短期应用。

(二)达标治疗

需系统治疗的中重度患者可采用达标治疗(treatment to target, T2T)策略进行管理^[64-65]。短期目标是快速诱导缓解,长期目标是维持缓解和预防复发。可接受的短期目标是 3 个月瘙痒缓解、皮损改善、生活质量改善;优化的短期目标是 6 个月瘙痒持续控制、皮损持续改善、生活质量显著改善。长期治疗(6~12 个月)的目标是瘙痒持续控制、皮损持续改善、生活质量显著改善、疾病长期控制^[64](具体指标见图 1)。急性期诱导缓解治疗时,选择系统药物应遵循三项基本原则:尽早起始,在平衡获益与风险的前提下选择可快速控制炎症及瘙痒的治疗方案,足程治疗。同时,以外用药物作为基础治疗利于更快应答,并可延长缓解时间,降低复发风险。

(三)联合治疗

对于采用单一系统疗法未获得满意效果的患者,可考虑联合其他疗法,如治疗 AD 的生物制剂联合激素、环孢素、甲氨蝶呤或窄谱中波紫外线^[66]。JAK 抑制剂与其他系统疗法联合应用的安全性及疗效尚未得到评估^[27],目前不建议与生物制剂或其他免疫抑制剂联合使用。部分患者在使用新型系统治疗药物时可能出现疗效衰减,在确保良好依从性及充分局部治疗的基础上,可考虑酌情增加单次给药剂量或缩短给药间隔,也可联用传统系统治疗药物^[38],或改用其他系统治疗药物。

(四)治疗转换

接受系统治疗的患者若出现疗效不足或安全性问题,可考虑转换为其他系统治疗药物。从一种系统治疗药物转换为另一种系统治疗药物时,根据

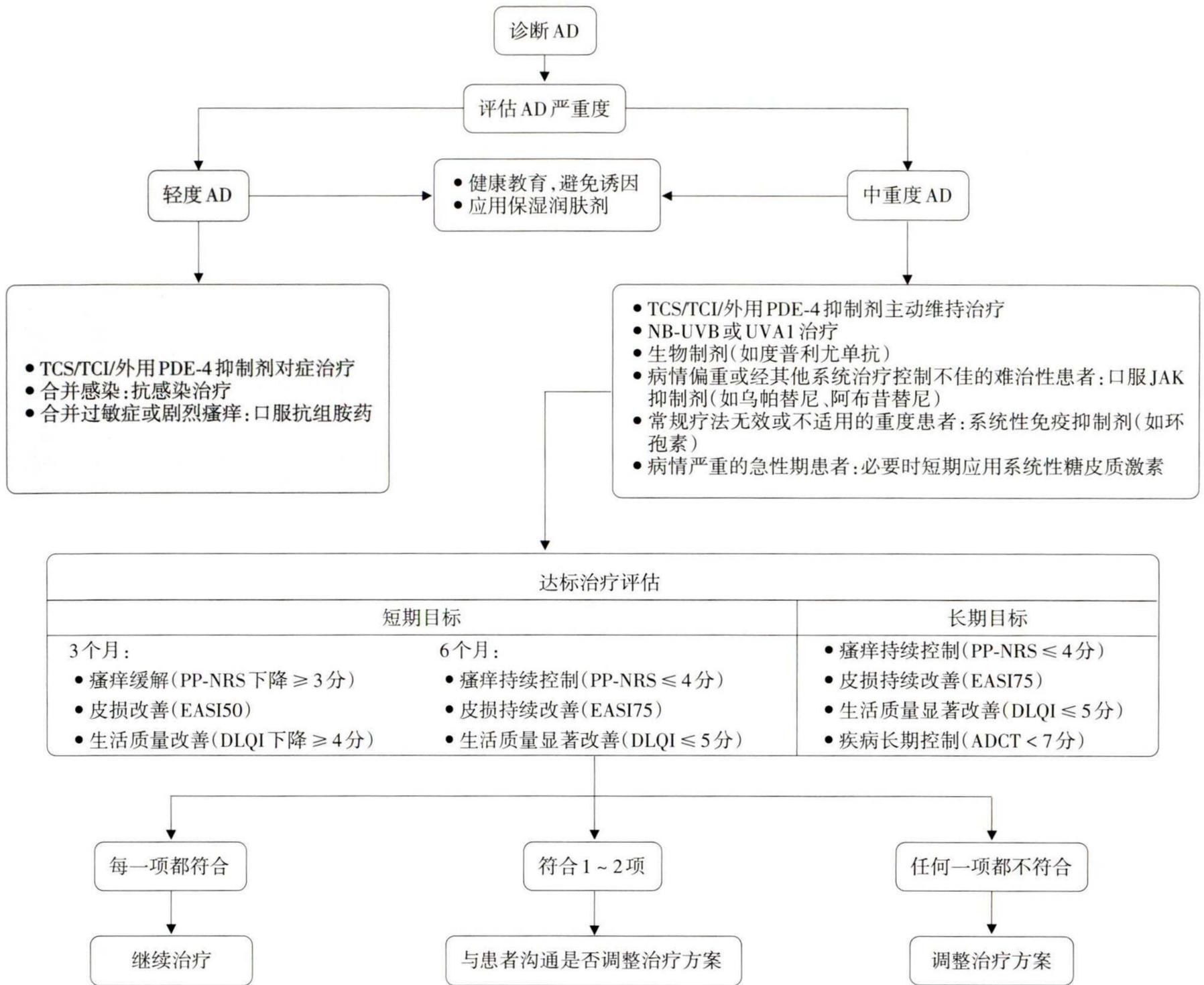


图1 特应性皮炎(AD)患者药物治疗的全病程管理 轻度AD[AD评分(SCORAD):0~24分]、中度AD(SCORAD 25~50分)、重度AD(SCORAD: > 50分);TCS:外用糖皮质激素;TCI:外用钙调磷酸酶抑制剂;PDE-4:磷酸二酯酶4;NB-UVB:窄谱中波紫外线;UVA1:长波紫外线1;JAK:Janus激酶;PP-NRS:峰值瘙痒数字分级量表;EASI:湿疹面积和严重程度指数评分;EASI50:湿疹面积和严重程度指数评分改善50%;EASI75:湿疹面积和严重程度指数评分改善75%;DLQI:皮肤病生活质量指数;ADCT:AD控制工具

患者对新药物的临床反应逐渐减停先前所用药物,避免病情加重。如系统免疫抑制剂转换为度普利尤单抗,建议在度普利尤单抗治疗的前8周内系统免疫抑制剂保持原来的剂量,第8周后若疾病控制,再逐渐减少免疫抑制剂剂量:使用环孢素的患者将剂量减少至75%,若反应良好则在第10周后减少至50%,第12周后减少至25%,第14周后停用;使用其他免疫抑制剂的患者将剂量减少至50%,反应良好者第12周后停止使用^[67]。由环孢素转换为小分子药物时,第1周时可将环孢素剂量减少至50%,第2周时减少至25%,第4周时停用^[68]。巴瑞替尼治疗8周无效、乌帕替尼/阿布昔替尼治疗12周无效、生物制剂治疗16周无效的患者可考虑转换治疗^[69]。从生物制剂转换为小分子药物无需

逐渐减停,如接受度普利尤单抗的患者转换为JAK抑制剂时,可在末次注射度普利尤单抗后立即开始使用JAK抑制剂^[68]。若因安全性或耐受性问题换药,则可考虑直接停用先前的药物^[38]。

(五)维持治疗

皮损控制后应过渡到长期主动维持治疗,即逐渐调整系统治疗药物的使用剂量和间隔,同时在易复发的原有皮损区间歇性使用外用药物,配合全身外用保湿润肤剂。接受度普利尤单抗治疗的患者,推荐进行3~6个月的标准治疗,在达EASI90或IGA0/1后,可尝试逐步延长给药间隔,如每3~4周1次。建议中度AD维持治疗3~6个月,重度AD维持治疗1年。经系统治疗缓解者若停药后复发,在综合评估病情后可考虑重新使用原来的治

疗方案^[69]。

(六) 瘙痒的管理

AD患者通常伴有剧烈瘙痒,严重影响生活质量,控制瘙痒是AD治疗的主要目标之一。润肤剂、TCS及TCI、口服抗组胺药、系统性免疫抑制剂及激素、光疗、生物制剂、JAK抑制剂对于缓解瘙痒均有一定疗效,其中JAK抑制剂控制瘙痒速度更快。对于上述药物难以控制的慢性顽固性瘙痒,可尝试米氮平、普瑞巴林、帕罗西汀、纳屈酮等系统止痒药治疗,但要注意监测其不良反应^[2]。

四、结语

AD治疗药物发展迅速,临床医生将面临更多选择与挑战,遂需不断更新知识,优化治疗方案。本共识的制定,为皮肤科及其他相关学科医师在临床工作中选择治疗AD的药物提供一定参考。随着临床应用的不断积累和新型药物的问世,本共识未来将定期修订、更新。

参与本共识制定的专家名单(以姓氏汉语拼音为序):

常建民(北京医院)、陈柳青(武汉市第一医院)、丁艳(海南省皮肤病医院)、高兴华(中国医科大学附属第一医院)、顾恒(中国医学科学院皮肤病医院)、何焱玲(首都医科大学附属北京朝阳医院)、蒋献(四川大学华西医院)、晋红中(中国医学科学院北京协和医院)、康晓静(新疆维吾尔自治区人民医院)、李承新(解放军总医院第一医学中心)、李邻峰(首都医科大学附属北京友谊医院)、李玉叶(昆明医科大学第一附属医院)、梁云生(南方医科大学皮肤病医院)、鲁严(南京医科大学第一附属医院)、骆肖群(复旦大学附属华山医院)、潘炜华(海军军医大学附属长征医院)、沈柱(广东省人民医院)、宋志强(陆军军医大学西南医院)、宋璞(空军军医大学西京皮肤医院)、孙青(山东大学齐鲁医院)、陶娟(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、王飞(东南大学附属中大医院)、王华(重庆医科大学附属儿童医院)、王惠平(天津医科大学总医院)、王文慧(北京大学第三医院)、吴超(中国医学科学院北京协和医院)、肖凤丽(安徽医科大学第一附属医院)、曾跃平(中国医学科学院北京协和医院)

执笔者:吴超、晋红中

利益冲突 所有专家均声明无利益冲突。所有专家均声明参与本共识的制定,坚持客观立场,以专业知识、研究数据和临床经验为依据,经充分讨论,全体专家一致同意后形成共识。本共识的制定未接受任何企业、任何形式的赞助

免责声明 本共识内容仅代表参与制定共识的专家意见,供临床医师参考。尽管参考了大量文献,且进行了广泛讨论,但可能存在不全面之处。本共识所提供的建议并非强制性意见,与本共识不一致的做法并不意味着错误或不当。特应性皮炎治疗药物发展迅速,随着临床经验的不断积累和新型生物制剂及小分子药物的不断涌现,本共识未来需定期修订、更新

参 考 文 献

- [1] Yamamura K, Nakahara T. The dawn of a New Era in atopic dermatitis treatment [J]. *J Clin Med*, 2022,11 (20):6145. doi: 10.3390/jcm11206145.
- [2] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020,53(2):81-88. doi: 10.35541/cjd.20191000.
- [3] Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema [J]. *BMJ*, 2007,334(7606):1272. doi: 10.1136/bmj.39195.636319.80.
- [4] Saeki H, Ohya Y, Furuta J, et al. English version of clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2021 [J]. *J Dermatol*, 2022,49 (10):e315-e375. doi: 10.1111/1346-8138.16527.
- [5] Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014,71 (1):116-132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
- [6] Butala S, Paller AS. Optimizing topical management of atopic dermatitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022,128(5):488-504. doi: 10.1016/j.ana.2022.03.004.
- [7] Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006,54 (1):1-15; quiz 16-18. doi: 10.1016/j.jaad.2005.01.010.
- [8] Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022,36 (11):1904-1926. doi: 10.1111/jdv.18429.
- [9] Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al. Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017,31(5):761-773. doi: 10.1111/jdv.14101.
- [10] Chi CC, Wang SH, Mayon-White R, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study [J]. *JAMA Dermatol*, 2013,149 (11):1274-1280. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5768.
- [11] Sathishkumar D, Moss C. Topical therapy in atopic dermatitis in children [J]. *Indian J Dermatol*, 2016,61 (6):656-661. doi: 10.4103/0019-5154.193677.
- [12] Howell AN, Ghamrawi RI, Strowd LC, et al. Pharmacological management of atopic dermatitis in the elderly [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020,21(7):761-771. doi: 10.1080/14656566.2020.1729738.
- [13] Remitz A, De Pittà O, Mota A, et al. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018,32 (12):2074-2082. doi: 10.1111/jdv.15272.
- [14] Lam M, Zhu JW, Tadrous M, et al. Association between topical calcineurin inhibitor use and risk of cancer, including lymphoma, keratinocyte carcinoma, and melanoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Dermatol*, 2021,157(5):549-558. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0345.
- [15] Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020,83(2):375-381. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.075.
- [16] Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019,33 (9):1644-

1659. doi: 10.1111/jdv.15709.
- [17] Salava A, Perälä M, Pelkonen A, et al. Safety of tacrolimus 0.03% and 0.1% ointments in young children with atopic dermatitis: a 36-month follow-up study [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2022,47(5):889-902. doi: 10.1111/ced.15024.
- [18] Zane LT, Hughes MH, Shakib S. Tolerability of crisaborole ointment for application on sensitive skin areas: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study in healthy volunteers [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2016,17(5):519-526. doi: 10.1007/s40257-016-0204-6.
- [19] Yang H, Wang J, Zhang X, et al. Application of topical phosphodiesterase 4 inhibitors in mild to moderate atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Dermatol*, 2019,155(5):585-593. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0008.
- [20] McDowell L, Olin B. Crisaborole: a novel nonsteroidal topical treatment for atopic dermatitis [J]. *J Pharm Technol*, 2019,35(4):172-178. doi: 10.1177/8755122519844507.
- [21] Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: a phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021,85(4):854-862. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.014.
- [22] Hur MS, Choe YB, Ahn KJ, et al. Synergistic effect of H1-antihistamines on topical corticosteroids for pruritus in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Dermatol*, 2019,31(4):420-425. doi: 10.5021/ad.2019.31.4.420.
- [23] Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: part I. Pregnancy [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014,70(3):401.e1-14; quiz 415. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.010.
- [24] Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007,21(5):606-619. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x.
- [25] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018,32(6):850-878. doi: 10.1111/jdv.14888.
- [26] Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, et al. Consensus on the use of cyclosporine in dermatological practice. Italian Consensus Conference [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2014,149(5):607-625.
- [27] Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022,36(9):1409-1431. doi: 10.1111/jdv.18345.
- [28] Tanei R. Atopic dermatitis in older adults: a review of treatment options [J]. *Drugs Aging*, 2020,37(3):149-160. doi: 10.1007/s40266-020-00750-5.
- [29] Lee JH, Kim JE, Park GH, et al. Consensus update for systemic treatment of atopic dermatitis [J]. *Ann Dermatol*, 2021,33(6):497-514. doi: 10.5021/ad.2021.33.6.497.
- [30] Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement [J]. *Br J Dermatol*, 2018,178(3):768-775. doi: 10.1111/bjd.15928.
- [31] Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, et al. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018,78(4):733-740.e11. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.074.
- [32] Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, et al. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Dermatol Sci*, 2018,90(2):190-198. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.01.016.
- [33] de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) [J]. *Br J Dermatol*, 2018,178(5):1083-1101. doi: 10.1111/bjd.16156.
- [34] Matsutani M, Imai Y, Inoue Y, et al. Effectiveness and safety of tacrolimus ointment combined with dupilumab for patients with atopic dermatitis in real-world clinical practice [J]. *J Dermatol*, 2021,48(10):1564-1568. doi: 10.1111/1346-8138.16039.
- [35] Rossi M, Rovati C, Arisi M, et al. A short cycle of narrow-band UVB phototherapy in the early phase of dupilumab therapy can provide a quicker improvement of severe atopic dermatitis [J]. *Dermatology*, 2021,237(3):407-415. doi: 10.1159/000512456.
- [36] Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022,23(3):393-408. doi: 10.1007/s40257-022-00685-0.
- [37] Neagu N, Dinzani C, Avallone G, et al. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022,36(6):820-835. doi: 10.1111/jdv.17981.
- [38] Papp KA, Hong CH, Lansang MP, et al. Practical management of patients with atopic dermatitis on dupilumab [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021,11(5):1805-1828. doi: 10.1007/s13555-021-00586-w.
- [39] Guex-Crosier Y, Di-Lucca J, Häusermann P, et al. Management of dupilumab-associated ocular surface diseases in atopic dermatitis patients [J]. *Swiss Med Wkly*, 2021,151:w30020. doi: 10.4414/SMW.2021.w30020.
- [40] 薛璐, 王惠平, 李燕. 度普利尤单抗治疗特应性皮炎引起"度普利尤单抗面部红斑"1例 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2022,55(4):337-338. doi: 10.35541/cjd.20210453.
- [41] Muzumdar S, Skudalski L, Sharp K, et al. Dupilumab facial redness/dupilumab facial dermatitis: a guide for clinicians [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022,23(1):61-67. doi: 10.1007/s40257-021-00646-z.
- [42] Pope EM, Laageide L, Beck LA. Management of allergic skin disorders in pregnancy [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2023,43(1):117-132. doi: 10.1016/j.iac.2022.05.012.
- [43] Koskeridis F, Evangelou E, Ntzani EE, et al. Treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis [J]. *J Cutan Med Surg*, 2022,26(6):613-621. doi: 10.1177/12034754221130969.
- [44] Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: a randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019,80(1):158-167.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.048.
- [45] Zhao DJ, Huang LM, Xiao J, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023,102(31):e34516. doi: 10.1097/MD.00000000000034516.
- [46] Simpson EL, Merola JF, Silverberg JI, et al. Safety of tralokinumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: pooled analysis of five randomized, double-blind, placebo-controlled phase II and phase III trials [J]. *Br J Dermatol*, 2022,187(6):888-899. doi: 10.1111/bjd.21867.
- [47] Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with

- moderate - to - severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double - blind, randomised controlled phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2021,397(10290):2151-2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2.
- [48] Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the measure up 1 and measure up 2 randomized clinical trials [J]. *JAMA Dermatol*, 2022,158(4):404-413. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0029.
- [49] Meher BR, Mohanty RR, Padhy BM. Efficacy and safety of abrocitinib for the treatment of moderate - to - severe atopic dermatitis: a meta - analysis of randomized clinical trials [J]. *J Dermatolog Treat*, 2022,33(4):2335-2343. doi: 10.1080/09546634.2021.1961997.
- [50] Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: week 52 AD up study results[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022,149(3):977-987. e14. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036.
- [51] Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, et al. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate - to - severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021,22(5):693-707. doi: 10.1007/s40257-021-00618-3.
- [52] Gooderham MJ, Pink AE, Simpson EL, et al. Abrocitinib 100 mg once daily for moderate-to-severe atopic dermatitis: a review of efficacy and safety, and expert opinion on use in clinical practice [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023,13(9):1893-1907. doi: 10.1007/s13555-023-00948-6.
- [53] Narla S, Silverberg JI. The suitability of treating atopic dermatitis with Janus kinase inhibitors [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2022,18(5):439-459. doi: 10.1080/1744666X.2022.2060822.
- [54] Clarke B, Yates M, Adas M, et al. The safety of JAK-1 inhibitors [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021,60(Suppl 2):ii24-ii30. doi: 10.1093/rheumatology/keaa895.
- [55] Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022,86(1):104-112. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.075.
- [56] Dodson J, Lio PA. Biologics and small molecule inhibitors: an update in therapies for allergic and immunologic skin diseases [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2022,22(12):183-193. doi: 10.1007/s11882-022-01047-w.
- [57] Liu L, Luo Y, Zhou M, et al. Tripterygium agents for the treatment of atopic eczema: a bayesian analysis of randomized controlled trials [J]. *Phytomedicine*, 2019,59:152914. doi: 10.1016/j.phymed.2019.152914.
- [58] 周俐宏, 孙晓丽, 柳舟, 等. 口服复方甘草酸苷联合常规疗法治疗皮炎湿疹疗效及安全性的Meta分析[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2019,18(2):97-102. doi: 10.3969/j.issn.1672-0709.2019.02.001.
- [59] 树叶, 刘向宇, 罗鸯鸯, 等. 白芍总苷治疗儿童特应性皮炎的临床疗效[J]. *中国医师杂志*, 2021,23(12):1881-1883. doi: 10.3760/cma.j.cn431274-20210409-00401.
- [60] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 特应性皮炎的全程管理共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2023,56(1):5-15. doi: 10.35541/cjd.20220618.
- [61] Carrascosa JM, de la Cueva P, de Lucas R, et al. Patient journey in atopic dermatitis: the real-world scenario [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021,11(5):1693-1705. doi: 10.1007/s13555-021-00592-y.
- [62] Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, et al. Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(1):10-22.e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.039.
- [63] Wollenberg A, Thyssen JP, Bieber T, et al. A detailed look at the European Medicines Agency's recommendations for use of Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023,37(10):2041-2046. doi: 10.1111/jdv.19255.
- [64] De Bruin-Weller M, Biedermann T, Bissonnette R, et al. Treat-to-target in atopic dermatitis: an international consensus on a set of core decision points for systemic therapies [J]. *Acta Derm Venereol*, 2021,101(2):adv00402. doi: 10.2340/00015555-3751.
- [65] 申晨, 陶娟. 特应性皮炎长期控制的评估演变与达标治疗 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2022,55(5):442-445. doi: 10.35541/cjd.20210680.
- [66] Gori N, Chiricozzi A, Malvaso D, et al. Successful combination of systemic agents for the treatment of atopic dermatitis resistant to dupilumab therapy [J]. *Dermatology*, 2021,237(4):535-541. doi: 10.1159/000512890.
- [67] de Wijs L, Thyssen JP, Vestergaard C, et al. An approach for the transition from systemic immunosuppressants to dupilumab [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021,35(3):e221-e223. doi: 10.1111/jdv.16941.
- [68] Rick JW, Lio P, Atluri S, et al. Atopic dermatitis: a guide to transitioning to janus kinase inhibitors [J]. *Dermatitis*, 2023,34(4):297-300. doi: 10.1097/DER.0000000000000950.
- [69] Saeki H, Akiyama M, Abe M, et al. English version of Japanese guidance for the use of oral Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatments of atopic dermatitis [J]. *J Dermatol*, 2023,50(1):e1-e19. doi: 10.1111/1346-8138.16635.

(收稿日期:2023-06-20)

(本文编辑:尚淑贤)

更正

《中华皮肤科杂志》2024年第57卷第1期第71页《Janus激酶-信号转导及转录激活因子信号通路抑制剂在白癜风治疗中的新进展》一文中,第72页右栏第35~36行“培非替尼为TYK2/JAK1抑制剂”改为“培非替尼对JAK1、JAK2、JAK3以及TYK2均有抑制作用”,第48~49行“巴瑞替尼为TYK2/JAK1抑制剂”改为“巴瑞替尼为JAK1/JAK2抑制剂”。特此更正。