

特应性皮炎的合理用药指引

(广东省药学会 2021 年 8 月 31 日发布)

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病, 通常伴有剧烈瘙痒, 且合并过敏性鼻炎、哮喘等特应性疾病, 故通常被认为是一种系统性疾病。近年来 AD 患病率逐渐增加, 且其中重度患者比率高、儿童患病持续时间长, 给患者的工作、学习、生活带来了极大的不便和影响。为规范和指导 AD 的诊断和治疗, 中华医学会皮肤性病学会免疫学组制定了《中国特应性皮炎诊疗指南 (2020 版)》, 给 AD 的诊疗提供了科学和权威的参考依据。该指南主要从临床治疗角度进行了阐述, 涵盖了 AD 的定义、患病率、发病机制、分类、诊断、预防和治疗方案, 但由于篇幅所限, 在药物治疗方面的信息只做了概括性介绍。一方面, AD 的治疗药物较多, 传统的主要包括外用药物 (外用糖皮质激素、外用钙调神经磷酸酶抑制剂)、系统用药 (抗组胺药、免疫抑制剂、糖皮质激素)。随着医药技术的发展, AD 治疗的生物制剂和 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂的研究成果也在不断出现。另一方面, 与成年人期 AD 相比, 婴幼儿、儿童期 AD 在药物选择和使用方面有明显不同。因此, 为了更好的规范 AD 的药物治疗, 促进婴幼儿、儿童、妊娠哺乳期女性、老年人等特殊人群的合理用药和药学监护, 提高治疗效果和安全性, 由广东省药学会医院药专业委员会指导, 广东省药学会医院药专业委员会青年委员会结合目前临床 AD 的诊疗发展和实际制定了特应性皮炎的合理用药指引, 以期给各医疗机构药学人员进行处方点评、处方审核、用药指导工作提供指引, 也给临床进行用药决策提供参考依据。

一、特应性皮炎概述

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病。其临床表现多种多样, 最基本的特征是皮肤干燥、慢性湿疹样皮损和明显瘙痒。

AD 的发病与遗传、环境和心理等因素关系密切^[1]。父母亲等家族成员有过敏性疾病史是本病的最强风险因素^[2], 遗传因素主要影响皮肤屏障功能与免疫平衡。环境因素包括气候变化、生活方式改变、不正确的洗浴、感染原和变应原刺激等。此外, 心理因素如精神紧张、焦虑、抑郁等也在 AD 的发病中发挥一定作用^[1, 3]。

根据实验室检查特征和皮肤炎症模式, 可将 AD 分为若干类型:

①根据总 IgE 水平和是否有特异性 IgE, 分为内源型和外源型, 内源型指血清总 IgE 水平正常 ($<200 \text{ KU}\cdot\text{L}^{-1}$), 无特应性疾病史, 缺乏过敏原特异性 IgE; 外源型指以高水平 IgE 为特征, 有个人或家族性的特应性疾病史及食物和/或吸入性过敏原特异性 IgE 水平增高^[4];

②根据皮肤炎症模式, 分为以 Th2、Th22、Th17 和 Th1 为主, 或者几种混合的炎症模式。儿童期 AD 以 Th2 型炎症为主, 而成人期 AD 则以 Th2/Th22 型混合炎症为主,

亚裔以 Th2/Th17 混合炎症为主^[5]。

二、特应性皮炎的诊断标准、严重度评价与治疗方法

1、AD 的诊断标准

目前,AD 国外常用的诊断标准包括 Hanifin-Rajka 标准和 Williams 标准(主要标准:皮肤瘙痒;次要标准:① 关节处皮肤湿疹表现;② 哮喘或过敏性鼻炎史;③ 近年来全身皮肤干燥史。确定诊断:主要标准+2 条以上次要标准)。Williams 标准在过去数年中应用较广。

中华医学会皮肤性病学会免疫学组发布的《中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)》中提及的中国 AD 诊断标准为^[6]:①病程超过 6 个月的对称性湿疹;②特应性个人史和/或家族史(包括湿疹、过敏性鼻炎、哮喘、过敏性结膜炎等);③血清总 IgE 升高和/或外周血嗜酸性粒细胞升高和/或过敏原特异性 IgE 阳性(过敏原特异性 IgE 检测 2 级或 2 级以上阳性)。符合第 1 条,另外加第 2 条或第 3 条中的任何 1 条即可诊断 AD。此标准多推荐用于成人/青少年 AD 的诊断。指南提及的中国儿童 AD 临床诊断标准为^[7]:①瘙痒;②关节处湿疹或大范围干皮;③慢性或慢性复发性病程。同时具备以上 3 条即可诊断 AD。

2、AD 严重程度的评价方法

AD 严重度的评价方法常用的有 AD 评分(SCORAD)、湿疹面积和严重程度指数评分(EASI)、研究者整体评分法(IGA)、瘙痒程度评分包括视觉模拟量表(VAS)、数字评分量表(NRS)、言语评分量表(VRS)等。其中 SCORAD 评分将病情分为轻度(SCORAD: 0~24 分)、中度(SCORAD: 25~50 分)、重度(SCORAD: >50 分)。疾病严重程度评估可作为制定治疗方案的依据。

3、AD 的治疗原则

AD 治疗的目的是缓解或消除临床症状,消除诱发和/或加重因素,减少和预防复发,减少或减轻合并症,提高患者的生活质量。正规和良好的治疗及疾病管理可使 AD 症状完全消退或显著改善,患者可享受正常生活。

4、AD 的诊断与治疗流程

AD 的诊断与管理流程见图 1,轻度 AD 的治疗流程见图 2,中度 AD 的治疗流程见图 3,重度 AD 的治疗流程见图 4。

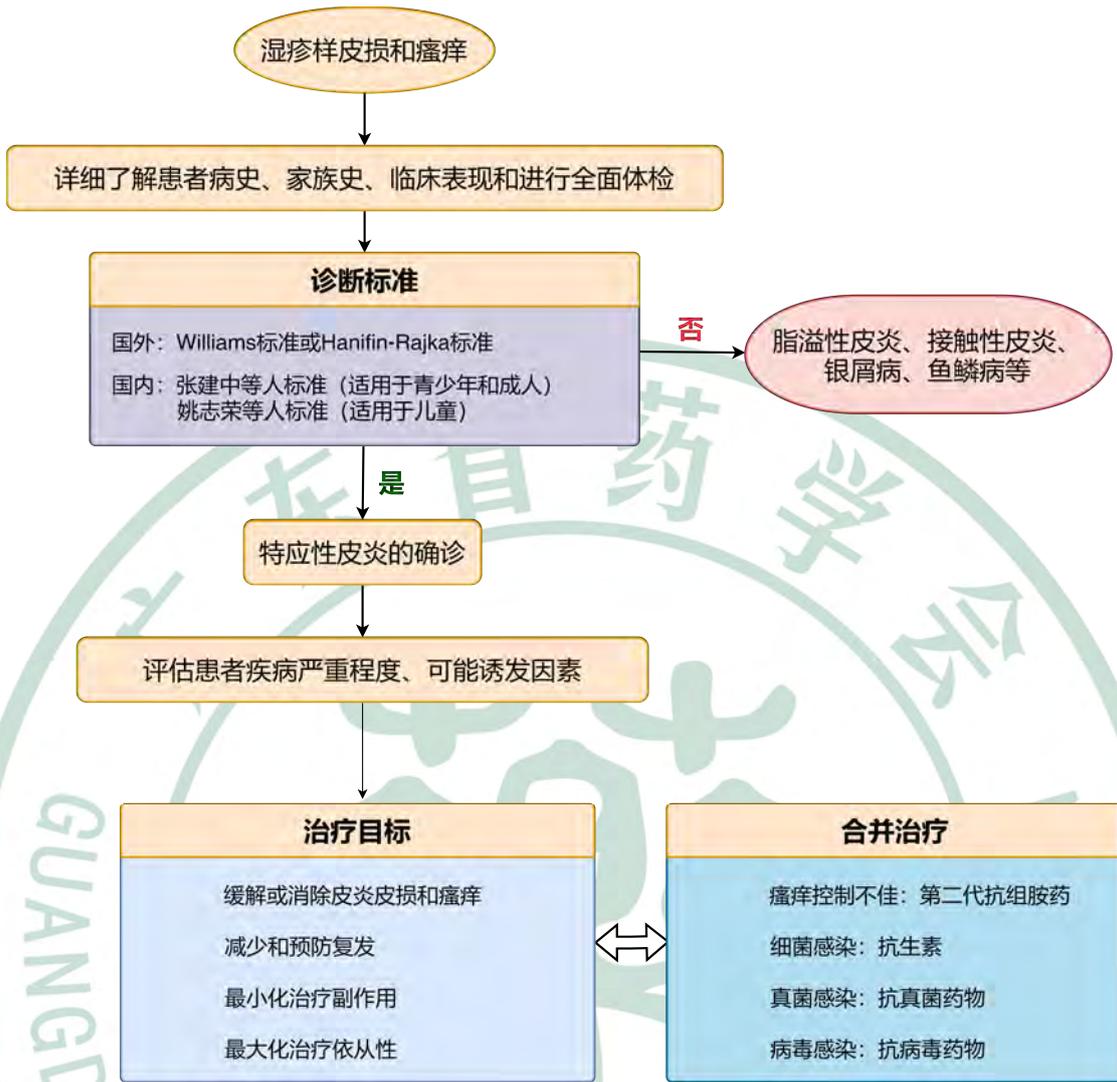


图 1 特应性皮炎的诊断和管理

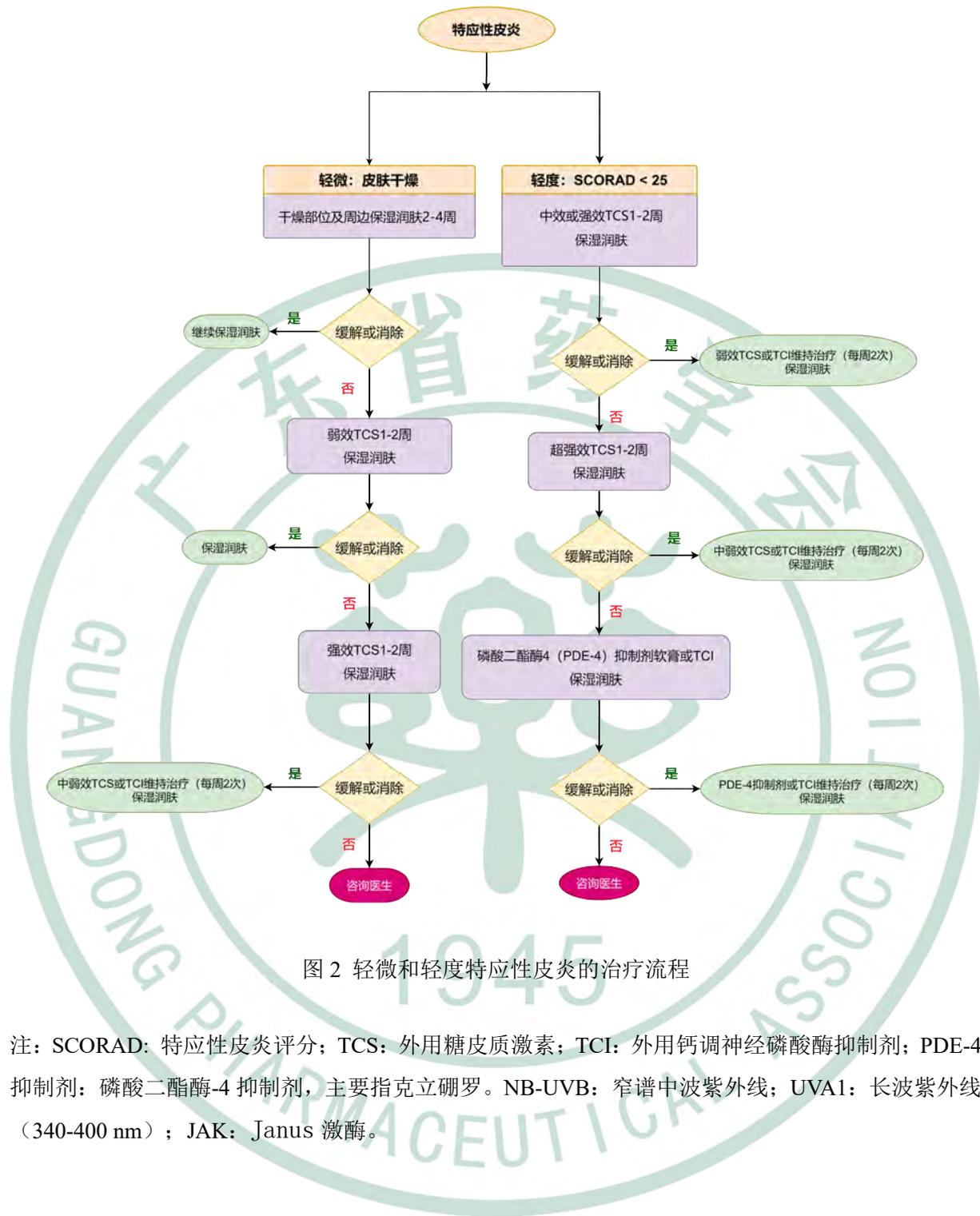


图2 轻微和轻度特应性皮炎的治疗流程

注：SCORAD：特应性皮炎评分；TCS：外用糖皮质激素；TCI：外用钙调神经磷酸酶抑制剂；PDE-4抑制剂：磷酸二酯酶-4抑制剂，主要指克立硼罗。NB-UVB：窄谱中波紫外线；UVA1：长波紫外线（340-400 nm）；JAK：Janus 激酶。

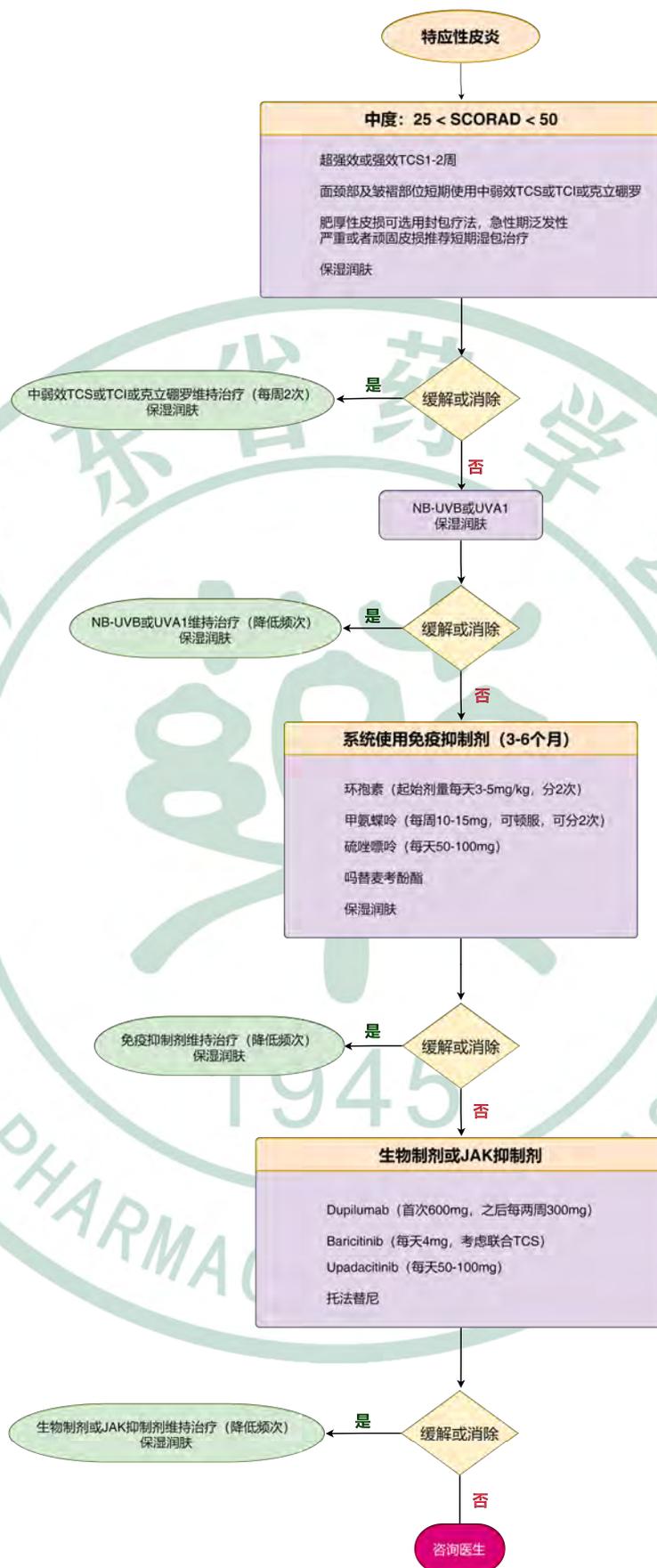


图3 中度特应性皮炎的治疗流程

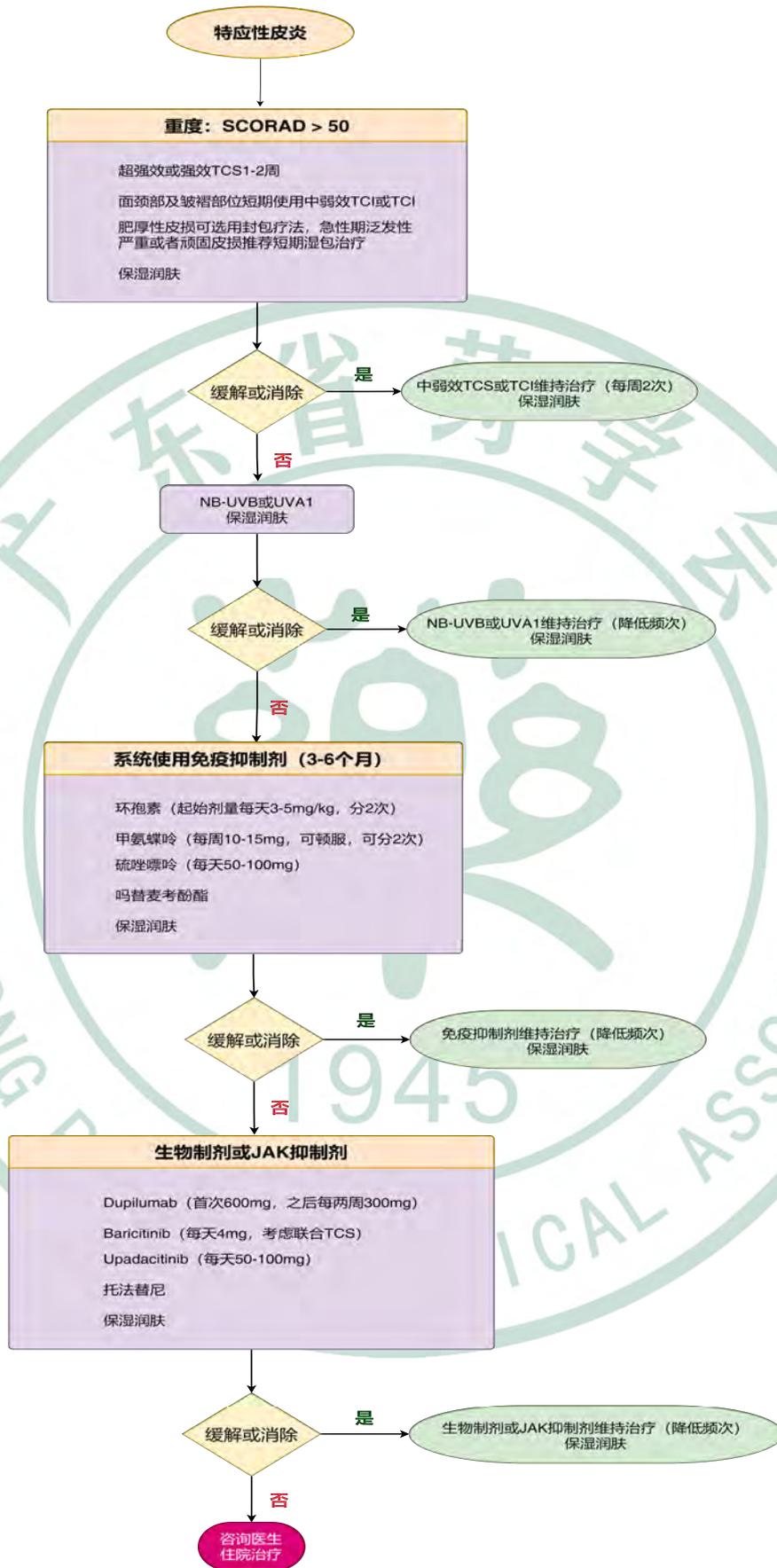


图 4 重度特应性皮炎的治疗流程

5、关于 AD 治疗流程的几点说明

5.1 AD 的基础性治疗

保湿润肤是 AD 十分重要的治疗基础方案，其有助于阻止皮肤水分丢失，恢复皮肤屏障功能，减少外源性刺激，从而减少皮肤对瘙痒的敏感性，缓解临床症状。鉴于 AD 患者的皮肤干燥状态常常会持续终生，因此 AD 患者必须长期、足量使用保湿润肤剂^[8]。具体的使用介绍见 AD 生活健康常识一章。

5.2 AD 的关键治疗环节

瘙痒是 AD 最主要的症状，并影响其发生发展，因此 AD 治疗的关键环节之一是消除、减少、控制其瘙痒症状。除了润肤保湿剂作为基础治疗外，外用药物是控制 AD 瘙痒一线药物，最常用的外用药有 TCS、TCI、外用抗组胺药。对于 AD 严重顽固性瘙痒可系统应用免疫抑制剂或糖皮质激素，另外其它治疗瘙痒的系统性应用药物还有抗组胺药，生物制剂、小分子药物等。控制瘙痒的策略与管理推荐参考中国医师协会皮肤科医师分会过敏性疾病专业委员会编写的《特应性皮炎瘙痒管理专家共识》^[9]。

5.3 AD 的合并治疗

AD 患者在有明显感染症状时可短期使用外用或系统抗菌药物，主要针对金黄色葡萄球菌感染，时间以 1~2 周为宜。发生疱疹性湿疹时可应用系统抗病毒治疗如阿昔洛韦、伐昔洛韦等。对真菌感染则可选用唑类抗真菌药物^[7]。

三、药物治疗

（一）外用药物治疗

1、外用糖皮质激素（TCS）

外用糖皮质激素（topical corticosteroids, TCS）：TCS 是治疗和控制 AD 的一线疗法，按强度一般可分为超强效、强效、中效和弱效 4 级^[8,10-12]。常见的外用糖皮质激素药品用法用量及注意事项见表 1。需注意的是，激素强度的分级主要依据于其自身结构，但即使是同一种激素，如果制剂的浓度、剂型、辅助成分不同，其分级也有可能不同。

AD 在开始治疗时应选用足够强度的激素，在数天内迅速控制炎症，炎症控制后逐渐过渡到中弱效 TCS 或钙调神经磷酸酶抑制剂（topical calcineurin inhibitors, TCI）。

表 1 常见外用糖皮质激素使用注意事项

作用强度	药物名称（浓度）	适用部位	特殊人群用药
弱效	氢化可的松乳膏、0.05%地奈德乳膏/软膏、0.01%氟轻松乳膏、0.025%曲安奈德乳膏、0.1%戊酸倍他米松	轻度及中度皮损、面颈部及皱褶部位（如腋窝、腹股沟、会阴部等）	儿童：尽可能选择弱效 TCS，超强效和强效 TCS 尽量不用于 12 岁以下的儿童。12 岁以下的儿童连续使用中效 TCS 一般不超过 2 周，不应大面积长期使用。
中效	0.05%丙酸氟替卡松乳膏、0.1%糠酸莫米松乳膏、0.1%丁酸氢化可的松乳膏、0.1%曲安奈德乳膏、0.025%氟轻松软膏及乳膏、0.2%戊酸氢化可的松乳膏		孕妇：慎用 TCS，必须使用时选

强效	0.05%卤米松乳膏、0.05%二丙酸倍他米松乳膏、0.1%戊酸倍他米松乳膏、0.25%去羟米松软膏剂及乳膏、0.1%哈西奈德乳膏/软膏、0.1%糠酸莫米松软膏、0.05%醋酸氟轻松乳膏/软膏、0.025%丙酸倍他米松软膏	重度、肥厚型皮损	用弱中效，妊娠早期勿用含氟激素，如氟轻松、地塞米松等。
超强效	0.1%氟轻松乳膏、0.05%氯倍他索乳膏、0.05%醋酸双氟拉松软膏		

1.1 药物使用：

具体应用应根据患者的年龄、病情程度、皮损性质及部位选择不同强度和剂型的TCS^[8,10-11]。

超强效和强效 TCS 一般每周用药不应超过 50 g，连续用药不超过 2~3 周，尽量不用于 12 岁以下的儿童，不应大面积长期使用，一般不用于面部、乳房、阴部及皱褶部位。中效 TCS 可连续使用 4~6 周，12 岁以下的儿童连续使用尽量不超过 2 周，不应大面积长期使用。弱效 TCS 可短时较大面积使用，必要时可长期使用，可用于儿童皮肤病，面部和皮肤柔嫩部位^[12-13]。

面颈部及皮肤柔嫩部位推荐短期使用中、弱效 TCS，儿童也尽可能选择弱效 TCS。对于重度及肥厚型皮损，初治时可选用超强效、强效制剂，以求短时间迅速控制炎症，待炎症控制后逐渐过渡到中弱效 TCS 或外用钙调神经磷酸酶抑制剂。肥厚性皮损可选用封包疗法^[8,13]。对于急性期泛发性严重或者顽固皮损推荐短期（通常 3 d，但不超过 14 d）湿包治疗，可快速有效控制症状，该疗法特别适用于不宜系统用药的儿童患者。中重度或易复发的 AD 患者在皮损控制后，可采用长期“主动维持治疗”，即在易复发的既往皮损区每周使用 2 次 TCS，可推迟 AD 的复发时间和减少复发次数，还可减少 TCS 的用量。

软性激素指激素全身吸收很少或者在皮肤内被吸收后能迅速地被分解代谢为无活性的降解产物，而局部却保留高度的活性，故对 HPA 轴抑制及其他全身不良反应大为减少，治疗指数大大提高，包括糠酸莫米松、丙酸氟替卡松^[12]。软性激素可用于面部和皮肤薄嫩部位，适用于老年人、婴幼儿，对孕妇应慎用，妊娠早期不建议使用丙酸氟替卡松。软性激素的使用在症状控制后建议尽可能选择效能最低的 TCS。

1.2 特殊人群用药

TCS 对人类胎儿的影响尚不明确，妊娠期应慎用。必须应用时，应权衡利弊，尽量使用中效、弱效或不含氟的 TCS^[14]。

婴幼儿、儿童，皮肤薄，代谢和排泄功能差，大面积长期应用 TCS 容易出现系统不良反应，应慎用超强效和强效 TCS，尽量选择弱效 TCS 较为安全^[12]。

1.3 不良反应

通常来说，超强效、强效糖皮质激素的不良反应用于中、弱效糖皮质激素。

外用糖皮质激素常见的局部不良反应包括：加重痤疮、疥疮；继发或加重感染；导致皮肤萎缩变薄、毛细血管扩张、多毛、色素改变、接触性皮炎、诱发溃疡等；在面部长期外用时，还可出现口周皮炎、酒渣鼻样皮损等。

TCS 长期大面积外用（特别是超强效和强效 TCS），或在皮损或封包治疗下，药物易于吸收，可能导致下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴抑制的表现，如类库欣综合征、类固醇性糖尿病、骨质疏松、加重感染、诱发或加重消化道溃疡，诱发精神症状等。如果观察到上述情况，可减少用药频率或换用一种效力较低的糖皮质激素。

2、外用钙调神经磷酸酶抑制剂（TCI）

TCI 是治疗 AD 重要的抗炎药物，此类药通过抑制钙调神经磷酸酶，阻断 T 细胞、巨噬细胞和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。目前批准用于 AD 治疗的 TCI 为他克莫司和吡美莫司。0.1%他克莫司软膏的抗炎效果和中强效的糖皮质激素相当，较吡美莫司的皮肤渗透性强，与 macrophilin-12 的亲合力更高。研究表明，0.1%的他克莫司软膏在降低 AD 的临床症状和体征方面的疗效和起效速度优于 1%吡美莫司乳膏^[15-16]。两药的临床应用及注意事项见表 2。

表 2 外用 TCI 药物临床应用及注意事项

代表药物	治疗推荐	特殊人群用药	其他注意事项
他克莫司 (0.1% ; 0.03%)	中重度 AD	1、2 岁及以上儿童仅可使用 0.03%规格，2 岁以下儿童的用药安全性尚未明确； 2、妊娠分级 C 级，哺乳期用药分级 L3。妊娠及哺乳期妇女慎用； 3、不应用于免疫受损人群。	1、不应采用封包疗法，或用于溃疡性表面，以免增加药物全身吸收； 2、应避免用于可能恶化的皮肤病和恶性皮肤病（如皮肤 T 细胞淋巴瘤）。 3、在开始使用前，应首先清除治疗部位的感染灶。
吡美莫司 (1%)	轻中度 AD	1、2 岁以下儿童的用药安全性尚未明确； 2、妊娠分级 C 级，哺乳期用药分级 L2，妊娠及哺乳期妇女慎用； 3、不应用于免疫受损人群。	

2.1 药物使用

吡美莫司乳膏多用于轻中度 AD，他克莫司软膏用于中重度 AD。TCI 长期使用不会引起皮肤屏障破坏、皮肤萎缩等不良反应，所以推荐用于面颈部、褶皱部位以及乳房、肛门外生殖器部位。TCI 单用可短期控制 AD 炎症症状，或皮损控制后长期“主动维持治疗”，可与糖皮质激素联用或序贯使用。研究表明，TCI 长期治疗（≥12 个月）的疗效和安全性良好，可减少急性发作次数和外用糖皮质激素用量，改善成人和儿童的生活质量^[17-18]。

合并细菌或病毒感染的皮肤使用 TCI 的安全性和有效性尚不明确，使用前应先清除治疗部位的所有感染。不能用于侵蚀性或溃疡性的表面，避免用于可能恶化的皮肤病和恶性皮肤病。在治疗过程中，患者应尽量减少或避免自然或人工日光暴露，不要用紫外线治疗。

2.2 特殊人群用药

局部应用他克莫司的全身吸收极少，已知药物可通过胎盘，也可分泌至乳汁，因此妊娠和哺乳期妇女应权衡利弊，谨慎使用。局部使用吡美莫司同样吸收很少，对人体潜在危险性有限，但仍应慎用于妊娠和哺乳期妇女。哺乳期应用 TCI 应避开乳房部位，以免婴儿无意中经口摄入。

0.03%和 0.1%的他克莫司软膏均可用于成人，但仅 0.03%浓度的可用于 2 岁及以上儿童，2 岁以下儿童的用药安全性尚未明确，不建议使用。吡美莫司乳膏儿童（2~11 岁）和青春期患者（12~17 岁）的用法用量与成人相同。一项长达 5 年的全球多中心、开放、随机、对照临床研究表明^[18]，轻中度 AD 婴儿（3~12 月）长期局部应用 1%吡美莫司的耐受性良好，疗效与 TCS 相当，但目前尚未批准用于 2 岁以下儿童。

2.3 不良反应

不良反应主要为用药初期发生的局部瘙痒、刺痛或灼烧感，通常发生于用药后 5 分钟，可持续 1 小时，但强度和持续时间可随症状改善而减弱或消失。部分患者急性期用药可能出现短暂的皮肤状况恶化，建议在 TCS 控制急性症状后使用，以减少皮肤刺激反应^[19]。

3、其他外用药物

克立硼罗（2%软膏）为一种新型的磷酸二酯酶4（PDE-4）抑制剂，在婴幼儿AD中具有良好的耐受性及疗效^[20]，2020年被美国食品药品监督管理局（FDA）批准成为首个唯一适用于年龄低至3个月轻中度AD的非类固醇外用药物，我国目前仅批准用于2岁及以上的轻中度AD。

外用抗组胺药5%多塞平乳膏可有效缓解AD瘙痒，但长期使用可能使患者接触过敏原的风险增加，不推荐用于止痒治疗^[19]。

此外，JAK1/JAK2抑制剂芦可替尼（ruxolitinib）乳膏已完成III期临床试验^[21]，有待获批上市。芳香烃受体抑制剂 tapinarof 亦正在临床研究中^[22]。

（二）系统用药

1、口服抗组胺药物

控制瘙痒是治疗 AD 的重要途径，抗组胺药物主要用于 AD 瘙痒的辅助治疗，抗组胺药物与抗炎外用药物（TCS，TCI）及保湿药物联合使用，治疗 AD 疗效确切。研究报告，抗组胺药物可减少 TCS 的剂量，降低 TCS 的强度等级^[23-24]。目前还没有证据表明单独使用抗组胺药物治疗 AD 的疗效，因此不建议单独使用抗组胺药物。

常见抗组胺药物的临床应用及注意事项见表 3。

1.1 药物使用：

抗组胺药分为第一代和第二代两类。一代多为亲脂性，易通过血脑屏障，产生中枢抑制，称为镇静性抗组胺药^[25]。此类药物半衰期短，每日需服用 2~3 次，二代抗组胺药不容易通过血脑屏障，中枢抑制效应低，多数每日只需服用 1 次。对于瘙痒明显或伴有

睡眠障碍患者可尝试选用第一代或第二代抗组胺药，对于伴有荨麻疹、过敏性鼻炎等过敏合并症的患者，推荐使用第二代非镇静抗组胺药，必要时可以加倍剂量治疗；皮肤病需长时间用药的，应首选中枢抑制作用小的二代抗组胺药，使用原则为在能完全控制症状的前提下，小剂量用药，采用间歇给药维持，直至停用。

1.2 特殊人群用药：

妊娠期和哺乳期妇女应选择二代抗组胺药，权衡利弊后首选氯雷他定及西替利嗪，哺乳期妇女可酌情使用氯雷他定、西替利嗪和氯苯那敏^[26]。

老年人应首选二代抗组胺药，一般不需调整剂量，一代抗组胺药容易导致中枢抑制作用。

儿童应首选二代抗组胺药中适合儿童的剂型，如口服液、滴剂、干混悬剂等，并注意说明书中规定的使用年龄限制。一代抗组胺药因影响睡眠质量及学习认知能力，不推荐用于儿童^[27]。

1.3 不良反应

一代抗组胺药常见不良反应主要为嗜睡。司机应慎用。老年人易摔倒，也要慎用。兼有抗胆碱作用，升高眼压，导致视物模糊，青光眼患者慎用。乙醇、镇痛药、镇静催眠药等会加重其中枢抑制作用。

二代抗组胺药相比一代不良反应少，但咪唑斯汀、依巴斯汀等可引起 Q-T 间期延长，有心脏病史的患者应慎用。FDA 曾发布高剂量苯海拉明导致严重的心脏问题、癫痫发作、昏迷甚至死亡的警告，因此，在给儿童使用这些药物时需要特别注意^[28]。

1.4 药物相互作用

第一代抗组胺药经 CYP2D6 酶代谢，第二代主要经 CYP3A4 酶代谢。一代抗组胺药多为 CYP2D6 酶抑制剂，与三环类抗抑郁药、一些抗精神分裂症药物、 β 受体阻滞剂、抗心律失常药以及镇痛药等合用时，可影响它们的体内代谢。二代抗组胺药与 CYP3A4 酶抑制剂合用时，会减慢其代谢从而引发不良反应，例如胺碘酮、西咪替丁、咪唑类抗真菌药、大环内酯类脂类抗生素等，特别要注意心脏毒性不良反应。

表 3 常见抗组胺药物临床应用及注意事项

分类	药品	用法用量	药物相互作用	特殊人群	其他注意事项
第一代 H1 受体阻断药	氯苯那敏	4 mg/片，成人 1 次 1 片，1 日 3 次。	1、不应与含抗组胺药的复方抗感冒药或含抗胆碱药的药品同服。 2、可增强抗抑郁药的作用，不宜同用。	1、孕妇及哺乳期妇女慎用。妊娠分级 B。 2、老年人慎用 3、新生儿、早产儿不宜使用。	此类抗组胺药干扰快动眼睡眠，影响学习和认知行为能力，不宜长期使用。

	苯海拉明	25 mg/片， 成人1次1片， 1日2~3次	1、与对氨基水杨酸钠同用， 可降低后者血药浓度。 2、可短暂影响巴比妥类药 物的吸收。 3、可增强中枢抑制药的作 用。	1、孕妇及哺乳期妇女慎 用。妊娠分级 B。 2、老年人慎用。 3、新生儿、早产儿禁用。 4、肾功能障碍患者，在 体内半衰期延长。	
第 二 代 H1 受 体 阻 断 药	氯雷他定	成人及 12 岁以 上儿童：1 日 1 次，1 次 1 片(10 mg) 2~12 岁儿童： 体重>30 公斤： 1 日 1 次，1 次 1 片 (10 mg)。 体重 ≤ 30 公 斤：1 日 1 次， 1 次半片(5 mg)	酮康唑、大环内酯类抗生 素、西咪替丁、茶碱等药物， 会提高氯雷他定在血浆中 的浓度，应慎用。	1、妊娠分级 B，妊娠期 及哺乳期妇女慎用。 2、FDA 批准可用于 2 岁 及以上儿童。 3、肝功能不全的患者 10 mg qod。严重肝功能不 全的患者遵医嘱。 4、肾功能不全患者 10 mg qod。	由于抗组胺药能清除或 减轻皮肤对所有变应原 的阳性反应，因而在进行 任何皮肤过敏性实验前 48 小时，应停止使用本 品。
	西替利 嗪、左西 替利嗪	西替利嗪：成 人，1 次 10 mg， 1 日 1 次，如有 不良反应，可 改为早晚各 5 mg。 左西替利嗪： 成人每日 1 次， 每次 5 mg。	谨慎与镇静剂或茶碱同服。	1、妊娠前 3 个月及哺乳 期妇女不推荐使用。妊 娠分级 B。 2、FDA 批准可用于 6 个 月及以上儿童。 3、肝功能损害的患者， 无需调整左西替利嗪的 给药剂量。 4、肾功能不全无需调整 西替利嗪剂量，肌酐清 除率小于 10 mL·min ⁻¹ 的患者禁用左西替利嗪。	
	地氯雷他 定、枸地 氯雷他定	地氯雷他定： 成人及 12 岁和 以上的青少年： 每日 1 次， 每次 5 mg 枸地氯雷他 定：每次 1 次， 每次 5 mg	地氯雷他定和细胞色素 P450 抑制剂酮康唑及红霉 素合用未见心血管方面的 毒副作用。	1、孕期尤其前 3 个月不 建议使用。不建议在哺 乳期使用。 2、FDA 批准地氯雷他定 可用于 6 个月及以上儿 童。 3、严重的肝功能损害禁 用。	
	咪唑斯汀	成人，每日 1 次，每次 10 mg	1、咪唑斯汀具有轻微的延 长 QT 间期的可能性，禁止 与咪唑类抗真菌药(全身用 药)或大环内酯类抗生素合 用。 2、禁止与已知可延长 QT 间期的药物合用，如：I 类	1、孕期尤其前三个月不 建议使用。不建议在哺 乳期使用。 2、尚无 12 岁以下儿童 用药的资料。 3、严重的肝功能损害禁 用。	以下人群禁用本品： 1、严重的心脏病或有心 律失常(心动过缓、心律 不齐或心动过速)病史。 2、明显或可疑 QT 间期 延长或电解质失衡，特别 是低血钾。

			和 III 类抗心律失常药。 3、与 CYP3A4 的强效抑制剂或底物（西咪替丁、环孢素、硝苯地平）应谨慎合用。		3、严重心动过缓。
依巴斯汀	成人：每日 1 次，每次 10~20 mg	依巴斯汀与酮康唑或红霉素（已知这两种药物均可延长 QT 间期）联合应用时，使依巴斯汀的血药浓度增高，应慎用于同时服用	1、在绝对必需时才用于妊娠妇女，哺乳期禁用。 2、老年人 5 mg qd 开始剂量服用。 3、尚无两岁以下患者用药的资料。 4、肝功能不全患者无需调整剂量，严重肝功能衰竭患者，每日用量严禁超过 10 mg·d ⁻¹ 5、肾功能不全患者无需调整剂量。		依巴斯汀影响皮试效果，因此皮试只有在停药依巴斯汀 5~7 d 后才可进行。

2、免疫抑制剂

免疫抑制剂用于治疗不宜控制的严重 AD，使用时间需 6 个月以上，常用药品有环孢素，甲氨蝶呤，硫唑嘌呤。这些药物治疗儿童或青少年 AD 均属于超药物适应证范围，因此要反复评估风险效益比，慎重使用。

2.1 环孢素

2.1.1 药物使用

环孢素（CsA）应用最多，起始剂量 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹，每日分 2 次口服，控制病情后逐渐减量至最小维持剂量 0.5~1 mg·kg⁻¹·d⁻¹，疗程不超过 2 年。日本特应性皮炎指南 2020 推荐用药时间为 8~12 周，如需长期给药，应间歇给药，包括 2 周或更长时间的停药期。Garrido Colmenero 等提出间歇给药方案，即在病情控制后，改用 CsA 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的周末间歇治疗方案；使用 CsA 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 持续治疗超过 1 年，治疗反应及耐受性良好。这种方法增加了长期 CsA 治疗的安全性，减少了重度 AD 患者复发的风险^[29]。

2.1.2 特殊人群用药

动物生殖研究显示 CsA 无致畸作用，由于缺乏对孕妇进行充分和完善的对照研究，孕妇使用时应权衡利弊后使用。CsA 可经母乳分泌，用药期间不得哺乳。

2.1.3 不良反应

在治疗的最初几周内可以出现肾毒性，表现为血浆肌酐和尿素氮水平的增高，这是最常见和最严重的不良反应。本品还会引起动脉高血压，胃肠道功能紊乱，齿龈增生，多毛，轻度的可逆的血脂升高（与糖皮质激素合用时）。罕见不良反应有皮肤癌、淋巴瘤。使用 CsA 时，应定期监测血压和血清肌酐水平，有条件的可检测 CsA 血药浓度。

接受 CsA 治疗的患者因存在皮肤癌变的潜在风险，所以用药期间不应接受光疗。

2.1.4 药物相互作用

应用 CsA 期间避免使用阿昔洛韦、氨基糖苷类抗生素、两性霉素 B、环丙沙星、速尿等，因合用上述药物会增加肾毒性。大环内酯类抗生素、咪唑类抗真菌药、维拉帕米、别嘌醇、胺碘酮等药物可减慢 CsA 的代谢，提高其血药浓度，应注意。

2.2 甲氨蝶呤

2.2.2 药物使用

每周 10~15 mg，可顿服，也可分 2 次服。通常取得最佳疗效的时间为 10 周左右，12~16 周以后增加剂量一般不能提高疗效。病情缓解后，应逐渐减量或停用^[30]。

2.2.3 特殊人群用药：

本品有致畸作用，可以从乳汁排出，故服药期间禁止怀孕和哺乳。

中度肾功能衰竭患者（GFR 10~50 mL·min⁻¹）应使用常用剂量的 50%，严重肾功能衰竭（GFR < 10 mL·min⁻¹）避免使用。肝功能不全时，如果胆红素为 3.1~5.0 mg·dL⁻¹，或 AST 大于 180 IU，可给予 75% 的剂量，胆红素大于 5 mg·dL⁻¹ 不应给药。

2.2.4 不良反应：

甲氨蝶呤的不良反应主要有胃肠道症状、骨髓抑制、肝功能异常和肺纤维化等。可适当补充叶酸来减少胃肠道和血液的不良反应。

2.2.5 相互作用

乙醇和对肝脏有损害的药物和甲氨蝶呤合用时，可增加肝脏的毒性，用药前需询问肝病史及饮酒史。甲氨蝶呤可增加抗凝血作用，与其他抗凝药合用时应谨慎。与保泰松和磺胺类药物同用后，可能会引起本品血清浓度增高而导致毒性反应。弱有机酸和水杨酸盐可抑制本品排泄，导致血药浓度升高，增加毒性。

2.3 硫唑嘌呤

2.3.1 药物使用

每日 50~100 mg，可先从小剂量开始。硫唑嘌呤受硫嘌呤甲基转移酶（TPMT）的催化，TPMT 的活性和其基因型有密切联系，TPMT 缺乏的患者容易出现骨髓抑制，肝功能损害、感染等不良反应，TPMT 活性高的患者会出现疗效低，维持治疗期间导致疾病复发。在用药前需先进行 TPMT 基因分型检测。

2.3.2 特殊人群用药

怀孕或哺乳期妇女以及肝、肾和免疫系统受损者也不宜用硫唑嘌呤治疗。

2.3.3 不良反应

常见的不良反应包括恶心、呕吐等胃肠道症状、骨髓抑制、感染、头痛、肝毒性和过敏反应。硫唑嘌呤会增加患者选择性 UVA 光敏性，造成 DNA 损伤，用药期间应注意防晒和避免光疗。

2.3.4 药物相互作用

别嘌醇会抑制巯基嘌呤（硫唑嘌呤的活性代谢产物）代谢成无活性的产物，使硫唑嘌呤的毒性增强，应避免合用。如必须联用则需减低硫唑嘌呤的用量^[31]。

3、系统应用糖皮质激素

3.1 药物使用

对于 AD 患者原则上尽量不用或少用系统应用糖皮质激素。但对于病情严重、其他药物难以控制的急性发作期 AD 患者可短期使用，建议首选中效糖皮质激素，推荐剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ （以甲泼尼龙计），病情好转后应及时减量停药^[8]。对于较顽固病例，可先用糖皮质激素治疗，之后逐渐过渡到免疫抑制剂或紫外线疗法。为防止或减少不良反应的发生，应避免长期系统应用糖皮质激素。常用的糖皮质激素类药物的比较见表 4^[32]。

为减少对 HPA 轴的影响，建议清晨顿服一次糖皮质激素。尽量避免晚上服用糖皮质激素。如使用糖皮质激素的时间大于 7~10 d，建议缓慢停药，遵循“先快后慢”原则。

表4 常用糖皮质激素类药物比较

类别	药物	对糖皮质激素受体的亲和力	水盐代谢(比值)	糖代谢(比值)	抗炎作用(比值)	等效剂量/mg	血浆半衰期/min	作用持续时间/h	对HPA轴的抑制时间/d
短效	氢化可的松	1.00	1.0	1.0	1.0	20.00	90	8~12	1.25~1.50
	可的松	0.01	0.8	0.8	0.8	25.00	30	8~12	1.25~1.50
中效	泼尼松	0.05	0.8	4.0	3.5	5.00	60	12~36	1.25~1.50
	泼尼松龙	2.20	0.8	4.0	4.0	5.00	200	12~36	1.25~1.50
	甲泼尼龙	11.90	0.5	5.0	5.0	4.00	180	12~36	1.25~1.50
	曲安西龙	1.90	0	5.0	5.0	4.00	>200	12~36	2.25
长效	地塞米松	7.10	0	20.0~30.0	30.0	0.75	100~300	36~54	2.75
	倍他米松	5.40	0	20.0~30.0	25.0~35.0	0.60	100~300	36~54	3.25

注：表中水盐代谢、糖代谢、抗炎作用的比值均以氢化可的松为1计；等效剂量以氢化可的松为标准计

3.2 特殊人群用药

儿童：由于系统用糖皮质激素风险高，儿童应充分权衡利弊风险，谨慎使用。

妊娠期女性：权衡利弊后可使用，常用泼尼松和泼尼松龙。尽量避免使用长效激素，如地塞米松含氟可通过胎盘屏障。

3.3 不良反应

一般系统用糖皮质激素的剂量越大，疗程越长，不良反应的发生率越高。常见的不良反应包括：高血压、血糖升高（类固醇性糖尿病或已有糖尿病加重），Cushing's 综合征（如向心性肥胖、满月脸、水牛背、皮肤菲薄、皮肤紫纹），脂代谢异常（高脂血症，尤其是高甘油三酯血症）；诱发或加剧消化性溃疡，消化道出血；焦虑、兴奋等；骨质疏松和骨坏死；诱发或加重感染等。

3.4 药物相互作用

利福平、卡马西平、巴比妥酸盐等与糖皮质激素合用时，可能会降低全身性皮质激素的作用。而口服避孕药或利托那韦则可能升高糖皮质激素的浓度，导致作用增强。皮质激素与排钾利尿药（如噻嗪类或呋塞米）合用，可能会导致血钾降低，建议监测钾离子。而皮质激素与非甾体抗炎药合用时，消化道出血和溃疡的发生率高。

4、度普利尤单抗^[33-35]

度普利尤单抗（dupilumab）为首个获批用于特应性皮炎的生物制剂。目前在我国批准的适应证为用于治疗外用处方药控制不佳或不建议使用外用处方药的成人中重度特应性皮炎，在美国和欧洲可用于治疗 6 岁及以上患者。

度普利尤单抗是一种白介素 4 受体 α 拮抗剂，通过与白介素 4（IL-4）和白介素 13（IL-13）受体复合物共享的白介素 4 受体亚基 α 链（IL-4R α ）特异性结合而抑制 IL-4 和 IL-13 的信号传导，从而抑制由它们所诱导的炎症反应，包括促炎细胞因子、趋化因子、一氧化氮和 IgE 的释放。

4.1 药物使用：

成人首次 600 mg（2 针 300 mg），随后每隔一周 300 mg，皮下注射给药，4~6 周起效。本药可与或不与外用皮质类固醇联合使用。可使用外用钙调神经磷酸酶抑制剂，但应仅限于问题部位，如面部、颈部、褶皱区域和生殖器部位。

4.2 特殊人群用药

老年患者（>65 岁）：不建议调整剂量。

儿童及青少年（<18 岁）：至 2021 年 8 月，目前在中国 18 岁以下的特应性皮炎患者的适应证在批复中。

以下为美国的 6 岁以上儿童及青少年的用药建议：

体重	首次剂量	后续剂量
15 到小于 30 kg	600 mg（2 针 300 mg）	300 mg 每 4 周 1 次
30 到小于 60 kg	400 mg（2 针 200 mg）	200 mg 每 2 周 1 次
60 kg 及以上	600 mg（2 针 300 mg）	300 mg 每 2 周 1 次

肝损害：作为单克隆抗体，度普利尤单抗预期不会发生显著的肝脏消除。但未进行临床研究评估肝损害对其药代动力学的影响。

肾损害：轻度或中度肾损害患者不需要调整剂量，但在严重肾损害患者中的资料非常有限。

体重：不建议在成人中根据体重调整剂量。

4.3 不良反应

最常见的不良反应是注射部位反应，结膜炎，睑缘炎和口腔疱疹。用药后报告血清病/血清病样反应的病例非常罕见。

4.4 药物相互作用

度普利尤单抗是全人源单抗，免疫原性低，抗药抗体（ADA）水平低。ADA 对其临床疗效和不良反应发生无显著影响。度普利尤单抗不影响非活疫苗诱导的相关免疫反应；对 CYP450 底物活性无显著影响，表明其对临床实践中可能遇到的大多数药物的活性影响不大。但治疗窗窄的药物，如华法林，应注意其效应。

（三）Janus 激酶（JAK）抑制剂

AD 是一种复杂的免疫介导疾病，伴随多种细胞因子家族上调，横向抑制这些参与细胞因子信号转导的分子被认为是一种具有前景的治疗方法^[36]。Janus 激酶（Janus kinase, JAK）抑制剂可以阻断多种参与免疫应答和炎症因子信号传递，是 AD 治疗研究的重点^[8, 36-39]。初期研究标明几种局部/口服 JAK 抑制剂用于 AD 的治疗显示出良好的疗效，安全性可接受，主要不良事件包括头痛，恶心，轻微感染（鼻咽炎，支气管炎，胃肠炎，病毒性 URI，应用部位皮肤感染）和实验室异常（CPK 升高，HDL 升高和 LDL 但比值没有变化），多为轻-中度，没有严重的不良事件^[36]。

目前 JAK 抑制剂主要有 3 种^[40]：非选择性 JAK 抑制剂，如：baricitinib（巴瑞替尼）、tofacitinib（托法替尼）等；选择性 JAK 抑制剂，如：solcitinib、upadacitinib 等；JAK-脾酪氨酸激酶（splenotyrosine kinase, SYK）双靶点抑制剂，如：ASN002，cerdulatinib 等，相关临床研究正在开展^[36-37]，见表 6。

目前巴瑞替尼（baricitinib），乌帕替尼（upadacitinib）被批准用于类风湿关节炎。中国特应性皮炎诊疗指南指出巴瑞替尼口服 4 mg·d⁻¹ 联用外用 TCS16 周可治疗成人中重度 AD，乌帕替尼也显示出较好的效果。

表 6 用于特应性皮炎治疗的 JAK 抑制剂临床研究

EASI 湿疹面积和严重性指数, PGA 医生整体评估, BSA 体表面积, SCORAD 特应性皮炎评分, NRS 数字评价量表,

药品	作用靶点	FDA 适应证	给药途径*	临床试验结果	试验分期	临床试验注册号
Baricitinib ^[41] (巴瑞替尼)	JAK1, JAK2	类风湿关节炎	口服	2 和 4 mg 剂量同时联合局部皮质类固醇激素可改善 AD 严重程度和症状, 未发现恶性肿瘤、血栓形成事件、心血管事件或带状疱疹	II	NCT02576938
					III	NCT03334396
						NCT03334422
						NCT03334435
NCT03435081						
Tofacitinib ^[42] (托法替尼)	泛-JAK (对 JAK1 和 JAK3 更具选择性)	口服: 类风湿性关节炎 银屑病关节炎 溃疡性结肠炎 幼年特发性关节炎	外用/ 口服	(1) 外用: EASI, PGA, BSA 和瘙痒明显减少, 无严重不良事件 (2) 口服: 小型开放标签研究显示, SCORAD 评分降低, 无不良事件	II	NCT02001181
Upadacitinib ^[43] ⁴⁵ (ABT-494)	JAK1	类风湿关节炎	口服	超过 16 周的 EASI 剂量依赖性改善程度与 dupilumab 相似	I Ib	NCT02925117
					III	NCT03607422
Abrocitinib (PF-04965842)	JAK1	— (已获 FDA 优先审核权)	口服	剂量依赖性改善瘙痒的严重程度、改善早期瘙痒症, 出现两例严重不良事件(肺炎, 疱疹性湿疹)	I Ib	NCT02780167
					III	NCT03349060
						NCT03575871
						NCT03422822
						NCT03627767
NCT03720470						
Gusacitinib ASN002	泛-JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), SYK	—	口服	40mg、80mg 剂量改善 AD 严重程度并降低相应的炎症标志物, 没有严重的不良事件	I	NCT03139981
					I Ib	NCT03531957
Cerdulatinib ^[44] (RVT-502)	泛-JAK, SYK	—	外用	显著的 EASI 改进, 快速瘙痒 NRS 评分降低	I b	—
Ruxolitinib ^[45] (INCB018424)	JAK1, JAK2	1、骨髓纤维化 2、羟基脲疗效不佳或不耐受的成人真红细胞增多症 3、成人和儿童 (≥12 岁) 类固醇难治性急性移植物抗宿主病	外用	剂量依赖性显著改善 EASI	I	NCT03257644
					II	NCT03011892
Delgocitinib (JTE-052)	泛-JAK	—	外用	在所有剂量下均可降低 AD 严重程度, 快速地改善瘙痒症状, 无严重不良事件	II	NCT03725722
SNA-125	JAK3, TrkA	—	外用			

*: AD 相关临床试验中的给药途径

四、AD 的患者的健康知识宣教

（一）外用糖皮质激素的使用方法

TCS 的用量可根据指尖单位 (fingertip unit, FTU) 估算。FTU 是指从标准包装软管 (口径为 5 mm) 挤到成人一个指尖 (从食指的指端到第一指节关节横线) 的药膏量。一个指尖是指从食指指尖到第一指节处的长度。

1、成人 TCS 的用量估算：首先用“手掌”估算皮损面积，然后按皮损面积计算用量 (“指尖单位”数)。成人一个 FTU 约为 0.5 g 药膏，可以覆盖成人一只手 (正反面) 或双侧手掌，见表 7。

表 7 成人身体不同部位依据指尖单位的软膏用量

身体部位	相当于几个手面积	一次用药所需“指尖单位”数	软膏量/g
手部 (单面)	1	0.5	0.25
手部 (双面)	2	1	0.5
面部+颈部	5	2.5	1.25
躯干 (前或后)	14	7	3.5
上肢 (单侧)	6	3	1.5
下肢 (单侧)	12	6	3
单足	4	2	1

2、儿童 TCS 的估算：先用成人的手掌测量出儿童皮肤面积，用成人的 FTU 换算成患儿的外用药量。如对于 3-6 个月的儿童，面+颈和单侧上肢+手分别只需要 1 个 FTU。各年龄段儿童不同受累部位所需指尖单位量见表 8。

表 8 各年龄段儿童不同受累部位所需的指尖单位量

身体部位	3~6 个月	1~2 岁	3~5 岁	6~10 岁
面+颈部	1	1.5	1.5	2
单侧上肢+手	1	1.5	2	2.5
单侧下肢+足	1.5	2	3	4.5
躯干 (前)	1	2	3	3.5
躯干 (后)+臀	1.5	3	3.5	5

（二）AD 患者的生活健康常识

1、穿衣：AD 患者应尽量避免紧身衣裤，应穿宽松衣物，以减少衣物和汗液对皮肤的刺激；

衣物材质用料应避免动物皮毛和合成纤维制品，尽量选用纯棉材质，同时色泽尽量避免过于鲜艳，以防物料中过多的染色剂、荧光剂对皮肤的刺激。平时根据气温注意增减衣物，天气炎热时尽量选择透气材质，以减少汗液刺激皮肤引起的瘙痒；

2、饮食：AD 患者应留意自身食物过敏史。常见的致敏食物包括鸡蛋、牛奶、坚果类（如花生）、海鲜类（如鱼、虾、蟹），个别人甚至对苹果、芹菜、胡萝卜等过敏。如不明确，患者可进行饮食记录，帮助判断食物与 AD 发病的关联性，从而在日常生活中尽量避免过敏源食物。与此同时，AD 患者也需注意自身营养的补充。另外，提倡健康作息习惯，尽量减少饮酒、吸烟、辛辣食物等不良饮食行为。

3、居住：注意保持居住环境卫生，尽量避免养宠物及易散播花粉的植物，避免使用大面积的或动物皮毛地毯，减少毛绒物品存放，定期清洗晾晒床单被套等物品，这些行为都有助于减少灰尘、尘螨、动物皮屑、花粉等过敏源的产生。

4、出行：在春夏季节，花粉、柳絮和杨絮较多，建议做好个人防护，戴好口罩。在冬季或温度较低的日子，做好保暖及防风，可佩带手套、围巾、帽子等。尽量避免前往花卉市场、畜牧场、植物园、装修场地、化工厂等可能致敏的环境。

5、洗浴：一是要注意洗浴温度避免过高，热水的烫洗虽然可暂时缓解瘙痒，但也可能会破坏皮肤屏障，加重疾病症状，因此建议水温控制在 $32\text{ }^{\circ}\text{C}\sim 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，每次尽量控制在 10 min 以内，洗澡频次建议隔日。二是要注意沐浴、洗发用品的选用，尽量使用温和、无刺激的洁肤用品，使用后用清水冲洗干净。三是注意减少对皮肤的伤害，不要大力搓洗，避免使用粗糙的搓澡巾、丝瓜络、沐浴花球、洗澡刷等。

6、皮肤护理：保湿润肤是 AD 十分重要的治疗基础，有助于阻止皮肤水分丢失，恢复皮肤屏障功能，减少外源性刺激，从而减少皮肤对瘙痒的敏感性，有助于缓解临床症状。鉴于 AD 患者的皮肤干燥状态常常会持续终生，因此 AD 患者必须长期、足量使用保湿润肤剂。润肤剂有不同的剂型，包括软膏、霜剂、乳液和凝胶。不同的剂型有不同的作用的特点：软膏一般不含有防腐剂，对皮肤刺激较小，保湿效果较好，但较油腻。霜剂或乳液吸收快，但需要每天涂抹多次。AD 患者在根据个人舒适度和感受选用后，应长期坚持每天多次使用。需注意的是，在家居洗澡后皮肤仍湿润时建议立即使用，且全身涂抹，因为 AD 患者外观正常的皮肤或非皮损处皮肤也可能存在着皮肤屏障功能的障碍。日常生活中可随身携带小包装润肤剂，如感到皮肤瘙痒或干燥，可随时涂抹。润肤剂建议到药店购买医学护肤品牌，尽量选用无香精无色素无酒精产品。

参考文献

- [1]Brown S, Reynolds N J. Atopic and non-atopic eczema[J]. *BMJ*, 2006,332(7541):584-588.
- [2]Guo Y, Li P, Tang J, *et al.* Prevalence of atopic dermatitis in Chinese children aged 1-7ys[J]. *Sci Rep*, 2016,6:29751.
- [3]Akdis C A, Akdis M, Bieber T, *et al.* Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European academy of allergology and clinical immunology/American academy of allergy, asthma and immunology/PRACTALL consensus report[J]. *Allergy*, 2006,61(8):969-987.
- [4]Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, *et al.* Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013,132(2):361-370.
- [5]Chan T C, Sanyal R D, Pavel A B, *et al.* Atopic dermatitis in Chinese patients shows TH2/TH17 skewing with psoriasiform features[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018,142(3):1013-1017.
- [6]Liu P, Zhao Y, Mu Z L, *et al.* Clinical features of adult/adolescent atopic dermatitis and Chinese criteria for atopic dermatitis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016,129(7):757-762.
- [7]Liu P, Zhao Y, Mu Z L, *et al.* Clinical features of adult/adolescent atopic dermatitis and Chinese criteria for atopic dermatitis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016,129(7):757-762.
- [8]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.
- [9]中国医师协会皮肤科医师分会过敏性疾病专业委员会.特应性皮炎瘙痒管理专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(5): 391-393.
- [10]Smith S, Baker C, Gebauer K, *et al.* Atopic dermatitis in adults: An Australian management consensus[J]. *Australas J Dermatol*, 2020,61(1):23-32.
- [11]Wollenberg A, Szepietowski J, Taieb A, *et al.* Corrigendum: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019,33(7):1436.
- [12]中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会环境与职业性皮肤病学组. 规范外用糖皮质激素类药物专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2015,48(2): 73-75.
- [13]中华医学会皮肤性病学分会儿童皮肤病学组. 中国儿童特应性皮炎诊疗共识(2017版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2017,50(11): 784-789.
- [14]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.
- [15]Cury Martins J, Martins C, Aoki V, *et al.* Topical tacrolimus for atopic dermatitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. Doi:10.1002/14651858.cd009864.
- [16]Paller A S, Lebwohl M, Fleischer A B, *et al.* Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: Results from 3 randomized, comparative studies[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2005,52(5):810-822.
- [17]Paller A S, Lebwohl M, Fleischer A B, *et al.* Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: Results from 3 randomized, comparative studies[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2005,52(5):810-822.
- [18]Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, *et al.* Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: A 5-year randomized trial[J]. *Pediatrics*, 2015,135(4):597-606.

- [19]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.
- [20]Schlessinger J, Shepard J S, Gower R, *et al.* Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of crisaborole in infants aged 3 to 24 months with mild-to-moderate atopic dermatitis: A phase IV open-label study (CrisADe CARE 1)[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2020,21(2):275-284.
- [21]Kim B S, Howell M D, Sun K, *et al.* Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020,145(2):572-582.
- [22]Paller A S, Stein Gold L, Soung J, *et al.* Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021,84(3):632-638.
- [23]Matterne U, Böhmer M M, Weisshaar E, *et al.* Oral H1 antihistamines as ‘add-on’ therapy to topical treatment for eczema[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019,1:CD012167.
- [24]Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, *et al.* Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020[J]. *Allergol Int*, 2020,69(3):356-369.
- [25]中华医学学会变态反应学分会,儿童过敏和哮喘学组,中华医学会儿科学分会呼吸学组,等.抗组胺 H1 受体药在儿童常见过敏性疾病中应用的专家共识[J].*中国实用儿科杂志*, 2018,33(3):161-170.
- [26]中国中西医结合学会皮肤性专业委员会环境与职业性皮肤病学组.抗组胺药在皮肤科应用专家共识[J].*中国皮肤科杂志*,2017,50(6):393-396.
- [27]He A, Feldman S R, Fleischer A B. An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018,79(1):92-96.
- [28]FDA.Benadryl (diphenhydramine): Drug Safety Communication-Serious ProblemswithHighDosesoftheAllergyMedicine[EB/OL].(2020-09-24)[2021-07-16].<https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/benadryl-diphenhydramine-drug-safety-communication-serious-problems-high-doses-allergy-medicine>.
- [29]Garrido C C, Blasco M G, Tercedor S J. Oral cyclosporine weekend therapy: A new maintenance therapeutic option in patients with severe atopic dermatitis[J]. *Pediatr Dermatol*, 2015,32(4):551-552.
- [30]Sidbury R, Davis D M, Cohen D E, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014,71(2):327-349.
- [31]Garcia-Ortiz R E, Rodriguez M D A. Pancytopenia associated with the interaction of allopurinol and azathioprine[J]. *J Pharm Technol*, 1991,7(6):224-226.
- [32]国家卫生健康委员会. 卫生部办公厅关于印发《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》的通知[Z]. 卫办医政发〔2011〕23号, 2011-02-16.
- [33]Sanofi Winthrop Industrie.度普利尤单抗注射液说明书[Z]. 2020-06.
- [34]DUPIXENT (dupilumab) injection prescribing information[Z]. Approved by FDA, 2020-05.
- [35] Dupixent : EPAR - Product Information[Z]. Approved by EMA, 2021-01-22.
- [36] Helen H, Emma G Y. JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update[J].*American journal of clinical dermatology*, 2019,20(2):181-192.
- [37] Maria A R, Tiago T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis [J]. *J Dermatolog Treat*, 2020, 31(1): 33-40.
- [38] Yael R Y, Emma G Y. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13

cytokines [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*,2020,124(1):28-35.

[39] Ana B P, Teresa S, Hyun J K, *et al.* Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(4): 1011-1024.

[40] 唐晓楠, 张海婧, 王文杰,等. 靶向 JAK 治疗自身免疫病的小分子药物研究进展[J]. *药*学学报, 2018, 53 (10): 1591-1597.

[41] OLUMIANT® (baricitinib) FDA 说明书[Z].2020-07.

[42] XELJANZ® (tofacitinib) FDA 说明书[Z].2020-09.

[43] RINVOQ® (upadacitinib) FDA 说明书[Z].2020-07.

[44] JAKAFI® (ruxolitinib) FDA 说明书[Z].2020-01.

[45] Stephen C P, Ana B P, Kimberly M, *et al.* A Phase 1b, Randomized, Single-Center Trial of Topical Cerdulatinib (DMVT-502) in Patients with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis[J]. *J Invest Dermatol*, 2021,141(7): 1847-1851.

