

特异性皮炎发病机制及治疗研究进展

巩欢欢*, 郭 砚#

青海大学附属医院皮肤病与性病科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年5月28日; 发布日期: 2023年6月6日

摘要

近几年随着人们生活压力不断增加, 社会环境不断恶化, 特应性皮炎(AD)的发病率在逐渐上升, 随着病例数目不断增加, 对于特应性皮炎的发病机理与治疗手段都有了进一步的认识。通过对特应性皮炎的发病机制与治疗方法进行归纳总结, 发现特异性皮炎的发生与多种因素相关, 比如患者在日常生活中所面对的心理压力及生存环境、家族遗传情况、免疫力是否低下、皮肤屏障功能异常及感染等因素, 目前对于特异性皮炎患者的治疗, 我们主要采用加强患者润肤剂的使用意识, 必要时采用湿敷、物理手段、外用药物、口服药物及生物抑制剂等治疗方法。

关键词

特应性皮炎, 发病机制, 治疗

Research Progress on Pathogenesis and Treatment of Atopic Dermatitis

Huanhuan Gong*, Yan Guo#

Department of Dermatology and Venereology, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 5th, 2023; accepted: May 28th, 2023; published: Jun. 6th, 2023

Abstract

In recent years, with the increasing living pressure and deteriorating social environment, the incidence of atopic dermatitis (AD) is increasing gradually. With the increasing number of cases, the pathogenesis and treatment methods of atopic dermatitis have been further understood. By summarizing the pathogenesis and treatment methods of atopic dermatitis, it is found that the occurrence of specific dermatitis is related to a variety of factors, such as psychological pressure and

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 巩欢欢, 郭砚. 特异性皮炎发病机制及治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 8916-8922.

DOI: 10.12677/acm.2023.1361247

living environment of patients in daily life, family genetics, low immunity, abnormal skin barrier function, infection and other factors. Currently, for the treatment of patients with specific dermatitis, we mainly strengthen patients' awareness of the use of emollients, and if necessary, use wet compress, physical means, external drugs, oral drugs and biological inhibitors.

Keywords

Atopic Dermatitis, Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

特应性皮炎(Atopic dermatitis, AD): 又称遗传性过敏性皮炎、广泛性神经性皮炎、异位性湿疹等, 是一种慢性、炎性、复发性皮肤病, 常发生于儿童, 多为反复发作的婴幼儿湿疹, 患者常具有特应性体质 [1], 约 70%的特应性皮炎患者既往家族有过敏、鼻炎、哮喘等病史。特应性皮炎(AD) [2]往往具有以下特点: 炎症性、慢性、瘙痒性、湿疹样损害。特应性皮炎常常具有遗传倾向, 并且属于过敏反应性皮肤病, 因为它具有较长的病史, 且常反复发生, 通常会影响患者的生活质量[2], 它往往会影响患者的外在形象, 使患者缺乏自信、不愿社交, 而且它常反复发生, 给患者及其家庭造成了较大的经济负担, 这些因素都导致患者心理压力增加, 生活质量水平下降, 社会活动及工作受限[3]。

全球流行病学研究提示, 发达国家或迅速发展城市化地区, 特应性皮炎的患病率正在逐渐增加, 根据统计, 我国特应性皮炎患病率也呈上升趋势, 目前约高达 12.94% [4]。针对特应性皮炎患者的治疗, 国际上目前比较公认的治疗目标是缓解患者瘙痒情况、控制患者病情、减少或延缓特应性皮炎的复发, 从而有效地提高患者的生活质量。特应性皮炎发病机制与多种因素相关, 具体原因尚不明确, 但根据现有研究, 考虑特应性皮炎发病与社会和工作环境、家族遗传、机体免疫功能和对生理药理介质反应异常有关, 有相关研究显示, 随着社会环境的不断变化, 生活压力不断增加, 特应性皮炎患者的发病率在逐年升高, 大多特应性皮炎患者其亲属也曾患该疾病, 遂考虑其发病与遗传相关。

2. 特应性皮炎(AD)的发病机制

目前关于特应性皮炎发病机制的主流学说大多认为由于遗传因素而主导的皮肤变态反应性疾病, 认为由于机体先天性的敏感, 易于造成蛋白质类的物质产生过敏, 从而出现皮肤炎症性的改变[5]。主要是蛋白质类物质摄入人体后, 产生了抗体, 这些抗体与原来的蛋白质分解物, 比如蛋白胨结合, 引起变态反应。变态反应主要表现在皮肤上, 可能会出现炎症表现, 例如丘疹、丘疱疹、增生或者是干燥等症状, 同时伴有不同程度的瘙痒。根据国外学者研究, 特应性皮炎(AD)的发生可能与生活及工作压力、家族遗传、各种感染、皮肤屏障功能障碍等各种因素等作用于人体免疫体统, 造成人体免疫应答, 从而引起特应性皮炎的发生[6]。国外学者在研究发现, 多种免疫功能细胞都参与了特应性皮炎的发生, 比如 T 细胞、肥大细胞等免疫功能细胞[7]。他们还进一步猜测 Th1、Th9 等因子也参与 AD 的发生, 其中经典通路为 Th1/Th2 因子失衡的通路[8]。

2.1. 遗传基因

根据多项国外的研究, 发现多个基因位点可能与特应性皮炎的发生相关, 包括 FLG 相关的基因位点

及 20q13.33、IL-18RAP 等多个新位点。2013 年, Ellinghaus 等[9]确定了 AD 易感基因位点: 分别为 4q27 (IL2/IL21)、11p13 (PRR5L)、16p13.13 (CLEC16A/DESI)、17q21.32 (ZNF652)。2015 年, Schaarschmidt 等[10]在德国的 AD 患者中发现 2q24.3 和 9p21.3 这两个新的位点。AD 相关 GWAS 中最权威的是一项国际合作研究[11], 它既复制了之前的基因位点并且发现了多个新的位点。目前存在一些研究, 比如 Sonkoly 等[12]应用 miRNA 微阵列证实浸润性 T 细胞中 miR-155 的表达在 AD 患者呈上升趋势。2014 年 Ana Rebane 等[13]的研究提示 AD 患者皮肤慢性炎症与促炎基因的表达增高, 激活角质形成细胞及 miR-146a 表达增加, 并且 miR-146a 可以抑制大量前炎症因子表达。

2.2. 皮肤屏障功能障碍

特异性皮炎患者往往具有皮肤屏障功能的问题, 当患者皮肤屏障出现问题时, 常常导致经皮的水分丢失增加, 且可能造成接触、吸收更多过敏原, 导致过敏的发生并且加重特应性皮炎患者的病情。据相关研究表明, 皮肤屏障功能出现问题时可以激活血管内皮细胞, 导致黏附分子的表达。多种因素均可造成人体表皮屏障受损, 比如搔抓、过敏原的刺激、表皮结构蛋白相关基因减少或缺陷、表皮结构蛋白合成减少或结构功能改变等造成免疫功能失常, 最终引起全身性过敏性炎症发生[12]。根据研究显示[8]在特应性皮炎患者的皮损中, 约 90%是金黄色葡萄球菌感染, 据报道, 国外学者找到了突变 CLFB 基因的关键黏附因子, 突变 CLFB 基因或许将是靶向治疗从而减少特应性皮炎患者复发。

2.3. 免疫机制

目前多项研究显示, 特异性皮炎的发生与免疫功能异常有关, 主要表现在遗传因素引起 IgE 的过量形成以及减弱的迟发型细胞过敏反应有关。特异性皮炎患者发生自身免疫性疾病的概率相较于正常人显著增加, 比如内分泌、血液系统、胃肠道等系统。据研究显示, 特异性皮炎与特应性疾病存在联系, 但是它们之间的关系还需要进一步研究, 可能因为哮喘和特异性皮炎的发病率高于自身免疫性疾病[14]。

2.4. 食物过敏

有研究表明, 特异性皮炎与过敏性疾病之间存在密切关系, 患者及其家人常曾患有哮喘、荨麻疹、异位性皮炎等变态反应性疾病。儿童特异性皮炎患者常对牛奶、鱼、虾等食物过敏。根据相关研究显示, 花生、牛奶、鸡蛋、鱼和虾等成分在食物过敏诊断中呈高度特异性[15]。

2.5. 皮肤感染

当特异性皮炎患者存在皮肤感染时, 其皮肤外感染的风险因素增加, 例如皮肤屏障功能障碍、免疫失调、细菌定植、皮肤感染增加及免疫抑制剂的使用[16]。据多项研究发现, 特异性皮炎与多种皮肤外感染概率增加有关, 比如链球菌性咽喉炎、尿路感染等, 同时也与多种可能危及生命的感染有关, 比如脑膜炎、败血症等[17]。

3. AD 的治疗

目前国内外对于特应性皮炎治疗有多种方法, 疗效不同, 各有优缺点。主要包括外用药物、口服药物、物理手段、生物抑制剂等治疗, 其中外用钙调磷酸酶抑制剂、糖皮质激素、口服抗组胺药物等治疗仍是目前治疗特应性皮炎的常用方法。

物理治疗主要包括外涂药物、照光治疗及外用润肤剂治疗等, 这些手段在临床上广泛用于特应性皮炎等皮肤感染性疾病的治疗。特应性皮炎患者外用药物主要包括提高患者的保湿意识, 加强保湿剂的使

用、外用钙调神经磷酸酶抑制剂(比如他克莫司、西罗莫司)、糖皮质激素(例如地奈德软膏)。糖皮质激素治疗特异性皮炎的作用机制主要是抗炎、抗过敏、止痒及减少渗出等作用,其不但可以缓解炎症反应,并且能缓解局部非感染性炎症引起的红肿热痛及炎症症状。杨小兵等应用地奈德乳膏治疗特应性皮炎对照外用丁酸氢化可的松乳膏治疗,结果显示,地奈德乳膏治疗青少年特应性皮炎的效果好,不良反应发生率低。糖皮质激素还具有抑制或防止免疫应答的作用,但是它的缺点也比较多,比如色素沉着斑的形成。近几年钙调神经磷酸酶抑制剂也被广泛应用,比如他克莫司、西罗莫司、环孢素等,其可以修复皮肤屏障,对特应性皮炎患者疗效尚佳,且无明显不良反应;合理保湿对特异性皮炎患者尤其重要,它不但可以减少水分蒸发,还能减少外用钙调神经磷酸酶抑制剂及糖皮质激素的次数,从而避免色素沉着斑的形成,以达到保护皮肤屏障功能的作用。

照光治疗:随着科技的不断发展,光疗已经被大多数人接受,它目前已经是中度至重度特应性皮炎的二线治疗,光疗可以有效地缓解皮肤炎症,且其为无创治疗,可以被大多数患者所接受,同时具很小的副作用。目前很多皮肤科医生认为青少年可根据患者具体情况给予照光治疗,儿童患者一般不考虑这种治疗方法,但是也有研究表明,窄谱 UVB 是治疗儿童特应性皮炎的有效且安全的治疗方法,其副作用小,比如 2017 年 DayalS 的研究[7]。

近几年 PDE4 抑制剂如克立硼罗也被应用于特异性皮炎的治疗,有文献报道称外用克立硼罗软膏对于特应性皮炎的治疗有较好的疗效[18]。克立硼罗软膏:它是一种 PDE4 抑制剂,主要是介导环磷酸腺苷(cAMP)向单磷酸腺苷(AMP)的转化,降低细胞内 cAMP 水平而发挥抗炎作用,因为高水平的环磷酸腺苷可以抑制降低 IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IFN- γ 等炎症细胞因子的释放,以达到抗炎的作用。Crisaborole 是一种 PDE4,据 2 项大型多中心研究(AD-301 和 AD-302)结果显示,克立硼罗软膏治疗特异性皮炎效果明显[19]。

在对 137 例 3-24 个月以下轻中度特异性皮炎患者治疗效果的研究中,30.2%的患者使用克立硼罗软膏治疗达到了 ISGA 的研究终点,其安全性与较大儿童未见明显统计学差异[20]。目前 PDE-4 在 AD 发病中所起的作用机制还不清楚[21],但特异性皮炎患者中我们可以发现 PDE-4 升高[22]。PDE-4 抑制剂与多种炎症细胞因子减少相关,因为其参与调节多种免疫细胞介导的炎症反应[23]。克立硼罗是一种小分子非激素物质,其具有抗炎作用,为 PDE-4 抑制剂,它的作用机制主要是与 PDE-4 催化位点结合以抑制其活性[24]。多项研究显示克立硼罗基本无胃肠道的药物不良反应[25],药代动力学研究表明,外用的克立硼罗可被快速吸收并代谢为 AN-7602 和 AN-8323 非活性代谢产物从而降低药物不良反应的风险[19]。

3.1. 口服药物治疗

目前特异性皮炎的治疗中口服药物仍然占比较重要的位置,口服药物主要包括抗组胺药,例如氯雷他定、依匹斯汀、西替利嗪等,它具有止痒镇静作用,可以缓解特应性皮炎患者的症状。盐酸左西替利嗪,它的作用主要通过选择性拮抗 H1 受体以达到抗组胺的作用,它通过抑制多种炎症因子的释放从而起到抗炎抗过敏的作用,可以有效地缓解瘙痒症状。左西替利嗪是西替利嗪的左旋 R 对映异构体,它不但保留了西替利嗪的药效学特征,而且不良反应比西替利嗪少,它作用安全,且起效快,作用持久,使用后可短时间内缓解患者临床症状,抑制变态反应,是一种安全且有效的治疗药物[26]。

3.2. 生物抑制剂

通过对特应性皮炎的不断研究,其发生机制也在不断完善,许多小分子药物及生物制剂也逐渐应用于临床。度普利尤单抗是一种新型生物抑制剂,它为一种全人源单克隆抗体,通过阻断辅助型 T 细胞 2 (Th2)

型炎症通路以达到治疗特异性皮炎的目的[27]。克立硼罗在国内上市后,浙江大学医学院附属皮肤科曾参与度普利尤单抗治疗中国中重度成人 AD 的 III 期临床试验,通过观察发现疗效及安全性良好[28]。故推测克立硼罗软膏联合度普利尤单抗疗法治疗成人中重度特应性皮炎可能效果更佳。

3.3. 免疫抑制剂

近几年,免疫抑制剂也被应用于特异性皮炎的治疗,其主要通过影响免疫细胞内的 DNA、RNA 及蛋白质的生物合成来达到治疗的目的,例如环孢素,它选择性地抑制辅助性 T 细胞及细胞因子的转录,环孢素为强效免疫抑制剂,通常采用短程疗法对 AD 患者治疗,结果表明疗效尚可。Garritsen FM [29]研究荷兰地区特应性皮炎患者口服免疫抑制药物的使用情况,结果表明在荷兰地区表明氨甲蝶呤是最常用的治疗特应性皮炎的全身性药物。

3.4. 口服 Janus 激酶(JAK)抑制剂

JAK 抑制剂可以阻断生长因子、细胞因子及激素受体信号通路。特异性皮炎的发生与 IL-4 和 IL-13 以外的免疫途径及多种细胞因子相关,这就表明口服 JAK 抑制剂对于特异性皮炎患者的治疗有效。对于选择性 JAK1 抑制剂 Abrocitinib,在一项双盲、随机、多中心、安慰剂对照的 3 期试验中 387 例年龄 12 岁及以上的中重度 AD 患者被随机安排每天 1 次口服 Abrocitinib 200 mg、100 mg 或安慰剂。Abrocitinib 的瘙痒改善与安慰剂组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。在短暂的观察期内,Abrocitinib 的最常见不良反应为恶心、头痛和鼻咽炎。据研究结果显示,口服 JAK 抑制剂起效快、疗效高,可有效地缓解患者瘙痒等症状[30]。

4. 小结与展望

特应性皮炎目前的发病率较高,其发生主要与生存环境、心理压力、皮肤屏障功能异常、遗传、感染及免疫等因素相关。近几年随着对特应性皮炎发病机制研究的不断深入,在发病机制和治疗方式上都取得了新的进展。本文总结分析了特异性皮炎发病机制以及治疗策略的新进展,我们进一步推测未来可以从生物抑制剂的途径来预防该疾病的发生和控制病情发展。

参考文献

- [1] Weidinger, S. and Novak, N. (2016) Atopic Dermatitis. *The Lancet*, **387**, 1109-1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)
- [2] Wollenberg, A., Barbarot, S., Bieber, T., et al. (2018) Consensus-Based European Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) in Adults and Children: Part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **32**, 657-682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
- [3] Drucker, A.M., Wang, A.R., Li, W.Q., et al. (2017) The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *Journal of Investigative Dermatology*, **137**, 26-30. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.012>
- [4] Guo, Y.F., Li, P., Tang, J.P., et al. (2016) Prevalence of Atopic Dermatitis in Chinese Children Aged 1 - 7 Ys. *Scientific Reports*, **6**, Article 29751.
- [5] 朱璐, 雷水生, 刘清, 冯雷, 方培炫, 黄美兴. 他克莫司软膏联合耳穴压豆治疗儿童特应性皮炎疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(8): 108-111.
- [6] Nowickad, D. and Grywalska, E. (2018) The Role of Immune Defects and Colonization of *Staphylococcus aureus* in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Analytical Cellular Pathology*, **2018**, Article ID: 1956403. <https://doi.org/10.1155/2018/1956403>
- [7] 李云卿. 特应性皮炎发病机制与治疗研究进展[J]. 黄河科技学院学报, 2022, 24(2): 51-55. <https://doi.org/10.19576/j.issn.2096-790X.2022.02.010>
- [8] Seites, S. and Bieber, T. (2015) Barrier Function and Microbiotic Dysbiosis in Atopic Dermatitis. *Clinical, Cosmetic*

- and Investigational Dermatology*, **8**, 479-483. <https://doi.org/10.2147/CCID.S91521>
- [9] Ellinghaus, D., Baurecht, H., Esparza-Gordillo, J., *et al.* (2013) High-Density Genotyping Study Identifies Four New Susceptibility Loci for Atopic Dermatitis. *Nature Genetics*, **45**, 808-812. <https://doi.org/10.1038/ng.2642>
- [10] Schaarschmidt, H., Ellinghaus, D., Rodríguez, E., *et al.* (2015) A Genome-Wide Association Study Reveals 2 New Susceptibility Loci for Atopic Dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **136**, 802-806. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.047>
- [11] Paternoster, L., Standl, M., Waage, J., *et al.* (2015) Multi-Ancestry Genome-Wide Association Study of 21,000 Cases and 95,000 Controls Identifies New Risk Loci for Atopic Dermatitis. *Nature Genetics*, **47**, 1449-1456. <https://doi.org/10.1038/ng.3424>
- [12] Sonkoly, E., Janson, P., Majuri, M.L., *et al.* (2010) MiR-155 Is Overexpressed in Patients with Atopic Dermatitis and Modulates T-Cell Proliferative Responses by Targeting Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **126**, 581-589. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.05.045>
- [13] Rebane, A., Runnel, T., Aab, A., *et al.* (2014) MicroRNA-146a Alleviates Chronic Skin Inflammation in Atopic Dermatitis through Suppression of Innate Immune Responses in Keratinocytes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **134**, 836-847. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.022>
- [14] Narla, S. and Silverberg, J.I. (2019) Association between Atopic Dermatitis and Autoimmune Disorders in US Adults and Children: A Cross-Sectional Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **80**, 382-389. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.025>
- [15] Kazunari, S. and Cezmi, A.A. (2020) Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Allergology International*, **69**, 204-214. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.08.013>
- [16] Sun, D. and Ong, P.Y. (2017) Infectious Complications in Atopic Dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, **37**, 75-93. <https://doi.org/10.1016/j.iaac.2016.08.015>
- [17] Serrano, L., Patel, K.R. and Silverberg, J.I. (2019) Association between Atopic Dermatitis and Extracutaneous Bacterial and Mycobacterial Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **80**, 904-912. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.028>
- [18] 林杨杨, 廉佳, 宫泽琨, 卞亚伟, 刘欣欣, 毕田田, 王莹, 冯小燕, 李钦峰. 克立硼罗软膏治疗儿童轻中度特应性皮炎 65 例疗效观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(9): 693-696. <https://doi.org/10.19538/j.ek20210906012>
- [19] Paller, A.S., Tom, W.L., Lebwohl, M.G., *et al.* (2016) Efficacy and Safety of Crisaborole Ointment, a Novel, Nonsteroidal Phosphodiesterase 4 (PDE4) Inhibitor for the Topical Treatment of Atopic Dermatitis (AD) in Children and Adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **75**, 494-503. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.046>
- [20] Schlessinger, J., Shepard, J.S., Gower, R., *et al.* (2020) 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 CARE1). *American Journal of Clinical Dermatology*, **21**, 275-284. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00510-6>
- [21] Guttman-Yassky, E., Hanifin, J.M., Boguniewicz, M., *et al.* (2019) The Role of Phosphodiesterase 4 in the Pathophysiology of Atopic Dermatitis and the Perspective for Its Inhibition. *Experimental Dermatology*, **28**, 3-10. <https://doi.org/10.1111/exd.13808>
- [22] Cheape, A.C. and Murrell, D.F. (2017) 2% Crisaborole Topical Ointment for the Treatment of Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, **13**, 415-423. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1304820>
- [23] Li, H., Zuo, J. and Tang, W. (2018) Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 1048. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01048>
- [24] Freund, Y.R., Akama, T., Alley, M.R., *et al.* (2012) Boron-Based Phosphodiesterase Inhibitors Show Novel Binding of Boron to PDE4 Bimetal Center. *FEBS Letters*, **586**, 3410-3414. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.07.058>
- [25] Zane, L.T., Chanda, S., Jarnagin, K., *et al.* (2016) Crisaborole and Its Potential Role in Treating Atopic Dermatitis: Overview of Early Clinical Studies. *Immunotherapy*, **8**, 853-866. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0023>
- [26] 潘延斌, 李建民, 杨猛, 等. MORA 生物物理治疗仪联合左西替利嗪治疗慢性荨麻疹的疗效及安全性观察[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(6): 136-137.
- [27] Deleanu, D. and Nedelea, I. (2019) Biological Therapies for Atopic Dermatitis: An Update. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 1061-1067. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6989>
- [28] 顾建青, 高翔, 孙劲旅, 等. 度普利尤单抗治疗中重度特应性皮炎初步临床观察[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(4): 370-375.
- [29] Garritsen, F.M. (2018) Use of Oral Immunosuppressive Drug in the Treatment of Dermatitis in the Netherlands. *Jour-*

nal of the European Academy of Dermatology and Venereology, **32**, 1336-1342. <https://doi.org/10.1111/jdv.14896>

- [30] Langans, M., Trvine, A.D. and Weidinger, S. (2020) Atopic Dermatitis. *The Lancet*, **396**, 345-360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)