



中国医院药学杂志
Chinese Journal of Hospital Pharmacy
ISSN 1001-5213, CN 42-1204/R

《中国医院药学杂志》网络首发论文

题目： 特应性皮炎药物治疗与药学监护中国专家共识
作者： 张玉
收稿日期： 2024-04-20
网络首发日期： 2024-07-21
引用格式： 张玉. 特应性皮炎药物治疗与药学监护中国专家共识[J/OL]. 中国医院药学杂志. <https://link.cnki.net/urlid/42.1204.R.20240719.0921.004>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

特应性皮炎药物治疗与药学监护中国专家共识

中国药学会医院药学专业委员会，《特应性皮炎药物治疗与药学监护中国专家共识》编写组

*通信作者 张玉，E-mail: whxhzy@163.com，华中科技大学同济医学院附属协和医院，湖北省重大疾病精准用药临床医学研究中心（武汉，430022）

摘要 特应性皮炎（atopic Dermatitis, AD）是全球疾病负担最高的慢性炎症性皮肤病，需要积极治疗和长期管理。过去 AD 治疗以局部外用糖皮质激素（topical corticosteroids, TCS）、外用钙调磷酸酶抑制剂（topical calcineurin inhibitors, TCI）以及系统使用传统免疫抑制剂为主。由于患者对激素、传统免疫抑制剂不良反应的顾虑以及各地医疗水平不均衡等原因，临床上 AD 的治疗，特别是中重度 AD 的系统治疗，往往存在启动延迟、患者依从性不佳等问题。近年来，生物制剂、Janus 激酶（Janus kinases, JAK）抑制剂等靶向药物陆续上市，AD 系统治疗逐步完善。然而由于这些药物的临床应用经验相对有限，药物选择、用药时机、如何减停、不良反应处理等问题给临床治疗带来新的挑战。随着“达标治疗”理念的引入，AD 治疗强调以患者需求为中心、治疗目标为导向，开展个体化的管理。其中，治疗药物管理和患者依从性管理等成为影响“达标”的重要因素，因此，药学服务在 AD 治疗药物管理中的作用日益凸显。本共识旨在规范 AD 管理中的药物使用，归纳药学监护要点，保障用药安全，提升患者药物治疗依从性，从而提高治疗效果，促进我国 AD 治疗管理质量提升。

关键词 特应性皮炎、药物治疗、药学监护、专家共识

中图分类号 R986 文献标志码 A

Chinese expert consensus on drug therapy and pharmaceutical care of atopic dermatitis

Hospital Pharmacy Professional Committee of Chinese Pharmaceutical Association, Working Group of Chinese Expert Consensus on Drug Therapy and Pharmaceutical Care of Atopic Dermatitis

Abstract Atopic Dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with the highest global disease burden, which requires positive treatment and long-term management. In the past, topical corticosteroids (TCS), topical calcineurin inhibitors (TCI), and systemic traditional immunosuppressants were the main treatments for AD. Due to patients' concerns about the adverse reactions of corticosteroids and traditional immunosuppressants, as well as the uneven medical levels among different regions, the clinical therapy of AD, especially the systemic therapy of moderate-to-severe AD, often faces problems such as delayed initiation and poor patient compliance. Recently targeted drugs such as biologics and Janus kinase (JAK) inhibitors have been successively listed, and systemic therapy for AD has been gradually improved. However, due to the relatively limited clinical application experience of these drugs, drug selection, drug timing, how to reduce and stop, adverse reaction management and other issues have brought new challenges to clinical therapy. With the introduction of the concept of “treat-to-target”, AD therapy emphasizes the patient's needs as the center, the therapy goal as the orientation, to carry out individualized management. Thereinto, therapeutic drug management and patient compliance management have become important factors affecting the “treat-to-target”. Therefore, pharmaceutical care plays an increasingly prominent role in the management of AD therapeutic drugs. This consensus aims to standardize drug use in AD management, summarize key points of pharmaceutical care, ensure drug safety, and improve patients' medication compliance, thereby improving the therapy effect and promoting the quality of AD therapy management in China.

Key words Atopic dermatitis; Drug therapy; Pharmaceutical care; Expert consensus

收稿日期: 2024-04-20

基金项目: 国家重点研发计划(编号: 2023YFF1205003)

网络首发时间: 2024-07-21 19:47:35 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/42.1204.R.20240719.0921.004>

1 共识制定流程

1.1 共识编写组

本共识在中国药学会医院药学专业委员会指导下，成立由临床医学、药学和循证医学等 36 位多学科领域专家组成的编写专家组。

1.2 注册

本共识在国际实践指南注册与透明化平台完成注册（注册编号：PREPARE-2023CN355）。

1.3 共识适用人群

该共识适用于各级医疗机构开展特应性皮炎（atopic dermatitis, AD）药物治疗与药学服务，给各医疗机构药学人员进行用药指导、药学监护工作提供指引，也给临床医师和护理人员进行用药决策和护理时提供参考；

1.4 证据检索

系统检索 PubMed、Embase、中国知网、万方数据库，以及指南发布网站，包括英国国家临床优化研究所（National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE）、欧洲皮肤病论坛（European Dermatology Forum, EDF）、美国皮肤病学会（American Academy of Dermatology, AAD）、美国药师协会（The American Pharmacists Association, APhA）、欧洲医院药剂师协会（European Association of Hospital Pharmacists, EAHP）等。检索时间为建库至 2023 年 12 月 31 日，限定语种为英文或中文，以“atopic dermatitis（特应性皮炎）、diagnosis（诊断）、therapy management（治疗管理）、clinical research（临床研究）、guideline（指南）、consensus（共识）”为检索词，最终筛选出符合共识要求的文献 146 篇；

1.5 《共识》框架和初稿

编写组基于检索资料，草拟《共识》框架并发共识专家组进行第 1 轮问卷投票。编写组根据第 1 轮投票结果和专家反馈，进行框架修改并基于《共识》框架完成初稿撰写。

1.6 《共识》讨论及修改

编写组邀请共识专家组经过 1 轮线下研讨会、1 轮线上研讨会和 2 轮线上问卷投票，对《共识》内容进行了四轮修改形成最终正文。根据预先设定的标准，达到 80% 以上的专家意见一致被定义为达成共识。所有参与共识制定的专家组成员均不存在与本共识撰写内容相关的利益冲突。

2 特应性皮炎疾病概述及治疗原则

2.1 流行病学及发病机制

AD 是一种常见的瘙痒性、复发性、慢性炎症性皮肤病，发病率在儿童中约为 10%~30%，在成人中约为 2%~10%^[1]。AD 的确切发病机制尚不清楚，目前研究认为皮肤屏障功能障碍、免疫失调和皮肤菌群紊乱在 AD 炎症的发生发展中发挥重要作用，而这些机制又均受遗传和环境因素的影响^[2]。异常免疫应答是 AD 发生及进展的关键效应环节，近年来许多相关特异性细胞因子通路的作用机制逐步明晰。经典 AD 发病模型认为急性发作期时以 Th2 反应为主，而 Th1 细胞则主要参与驱动 AD 慢性期炎症反应^[3,4]。近年研究发现 AD 的发病机制涉及多种 T 细胞类型（如 Th1、Th2、Th17 及 Th22），以及先天免疫细胞和相关细胞因子，这些因素通过协同作用和相关信号通路的调节，在疾病不同阶段呈现出动态的连续变化^[5]。AD 与多种神经精神疾病相关，AD 可引发抑郁和焦虑，心理应激也可引发或加重 AD^[6]。

2.2 诊断及评估

2.2.1 诊断

目前我国常用的 AD 诊断标准有国外的 Hanifin-Rajka 标准、Williams 标准以及我国学者分别提出的成人/青少年和儿童 AD 诊断标准^[7-9]。但与国际交流时，仍宜采用 Hanifin-Rajka 标准和 Williams 标准。需要注意的是，选用张氏中国 AD 诊断标准时需排除接触性皮炎、高 IgE 综合征、Wiskott-

Aldrich 综合征、淋巴瘤等疾病。

AD 的鉴别诊断主要涉及与其他多形性、皮肤炎症性疾病进行区分，包括脂溢性皮炎、接触性皮炎、银屑病、鱼鳞病、疥疮和副银屑病等。这些疾病也表现为红斑、丘疹和斑块等皮损，因此需要综合考虑以下因素进行鉴别^[10]：（1）临床特征：注意观察皮损的分布、形态和病程，AD 通常在面部、颈部、屈曲部位等处出现，伴有强烈的瘙痒；（2）病史：了解患者的过敏史、家族史和暴露史；（3）特殊检查：实验室检查及皮肤活检等可以提供进一步的支持。

2.2.2 评估

AD 确诊后治疗期间，需要对患者进行病情评估，以指导制定和调整治疗方案^[9,11]。AD 的病情可以从体征、症状、生活质量和长期控制四个维度进行评估^[12]，临床常用评估工具^[13-24]参考中国知网本文增强出版附加材料。

2.3 治疗策略及用药原则

AD 的治疗主要包括基础治疗、外用药物治疗和系统治疗^[9,11]。由于 AD 患者的病情严重程度、合并症及发病年龄个体化差异较大，AD 的总体治疗方法遵循阶梯治疗原则。此外，中重度 AD 患者存在启动系统治疗较晚、依从性不佳等问题，因此对此类患者常采用达标治疗方案。

2.3.1 阶梯治疗

AD 的阶梯治疗管理流程见图 1。

（1）基础疗法：所有 AD 患者在治疗过程中均应重视基础治疗，包括正确洗浴、使用保湿润肤剂，寻找并避免诱发因素^[9]。

（2）轻度 AD：常用外用治疗药物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）和外用磷酸二酯酶 4（phosphodiesterase-4, PDE-4）抑制剂，必要时口服抗组胺药治疗过敏症并止痒^[9,25]。

（3）中度 AD：治疗药物方案同轻度 AD，若治疗效果不佳或者患者药物不耐受时，可考虑与系统抗炎药物 [包括免疫抑制剂、生物制剂、Janus 激酶（janus kinases, JAK）抑制剂、系统用糖皮质激素等] 联合治疗^[9,11]。

（4）重度 AD：重度 AD 患者应尽早启动系统治疗，并联合局部外用药、光疗等。其中，启动系统治疗的 AD 患者临床特征参考《中重度特应性皮炎系统药物达标治疗专家指导建议（2022 版）》^[11]。临床上可选用的系统抗炎药物主要为生物制剂度普利尤单抗、免疫抑制剂（如环孢素等）和系统用糖皮质激素，而 JAK 抑制剂（如乌帕替尼和阿布昔替尼）建议其他系统治疗或生物制剂治疗应答不佳或不适宜上述治疗再考虑使用^[26]。

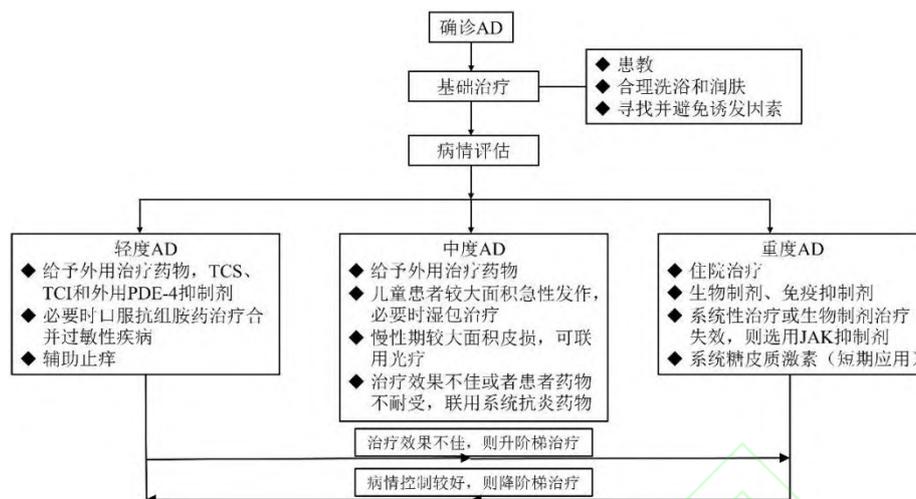


图 1 AD 阶梯治疗管理流程

Fig 1 The management process of stepped-care therapy for AD

注 (note): AD, 特应性皮炎 (atopic dermatitis); TCS, 外用糖皮质激素 (topical corticosteroids); TCI, 外用钙调磷酸酶抑制剂 (topical calcineurin inhibitors); PDE-4, 外用磷酸二酯酶 4 (phosphodiesterase-4); JAK, Janus 激酶 (Janus kinases)。

2.3.2 达标治疗

对于中重度 AD 患者提倡采用“达标治疗”策略，其核心是以患者需求为中心，设定治疗目标，以目标为导向制定治疗方案，同时对患者的治疗应答情况进行密切评估和监测，动态调整治疗方案^[9,11,27]。中重度 AD 治疗的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^[11]。诱导缓解治疗节点建议设定为 2~12 周，并根据不同维度病情评价指标的治疗应答情况，细化分解为：2 周瘙痒缓解，4~12 周瘙痒、皮损及生活质量持续改善。长期目标节点建议设定为 6~12 个月，包括瘙痒、皮损及生活质量持续改善和长期控制^[8,11]。在诱导缓解治疗阶段，应选择可快速缓解瘙痒和控制炎症的治疗方案，帮助患者尽快恢复正常生活，树立对治疗的信心^[8,11]。当诱导缓解治疗症状及皮损控制后，可逐渐降低治疗强度，过渡到维持治疗^[11,25]。对于维持缓解治疗期间出现病情加重或复发的患者，应立即进行病情评估并重新启动诱导缓解治疗^[11]。AD 的达标治疗管理流程见图 2^[11]。

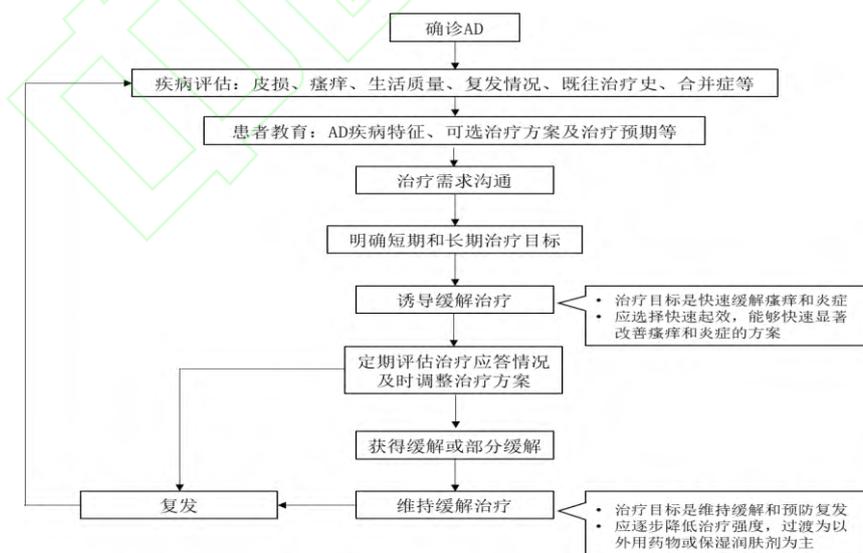


图 2 AD 达标治疗管理流程

Fig 2 The management process of treat-to-target therapy for AD

注 (note): AD, 特应性皮炎 (atopic dermatitis)。

3 特应性皮炎常用治疗药物特点及合理使用

3.1 外用药物

合理使用外用药物是 AD 治疗的重要方式，应根据皮损性质、皮损分期，综合考虑年龄、部位、季节等因素，选择合适的外用药物。急性期应选择强度合适的外用药物，迅速控制炎症，减轻症状；炎症控制后，可逐步降低药物强度、减少使用频率（“降阶梯治疗”）。对于中重度及反复发作的 AD 患者，建议在皮损控制后逐步过渡到“主动维持治疗”，即长期、小剂量、间歇性外用抗炎治疗。

3.1.1 外用糖皮质激素（TCS）

（1）TCS 强度的选择：TCS 是 AD 的一线治疗药物。依据皮肤血管收缩试验，其作用强度可分为超强效、强效、中效和弱效 4 类，TCS 强度的选择具体参考表 1^[19,28,29]。初始治疗一般选择足够强度（多为强效或中效）的 TCS，数天内控制炎症后再换为中效或弱效的 TCS、TCI 或 PDE-4 抑制剂维持治疗。

表 1 常用 TCS 及 TCI 在 AD 治疗中的选择参考

Tab 1 The selective reference of commonly used TCS and TCI in the therapy of AD

常用 TCS 及 TCI	皮损严重度			皮损部位		
	重度肥厚、角化、苔藓化皮损	中度皮损	轻度红斑、充血、细小丘疹皮损	皮肤柔嫩部位或褶皱部位*	四肢、躯干、头皮、手足	掌跖
超强效 TCS: 0.05%丙酸氯倍他索乳膏/软膏/凝胶、0.1%氟轻松乳膏等	✓					✓
强效 TCS: 0.05%卤米松乳膏、0.1%哈西奈德乳膏/软膏/溶液、0.05%醋酸氟轻松乳膏/软膏/凝胶、0.05%丙酸氯倍他索溶液、0.025%丙酸倍氯米松软膏、0.05%丙酸倍他米松乳膏等	✓				✓	✓
中效 TCS: 0.05%丙酸氟替卡松乳膏、0.1%糠酸莫米松乳膏/洗剂、0.1%丁酸氢化可的松乳膏/软膏/洗剂、0.1%曲安奈德乳膏/软膏/洗剂、0.025%氟轻松乳膏/软膏、0.05%丁酸氯倍他松乳膏等		✓		✓	✓	✓
弱效 TCS: 0.05%地奈德乳膏/软膏/凝胶/洗剂、1%氢化可的松乳膏、0.05%醋酸地塞米松软膏/乳膏、0.025%醋酸氟氢可的松软膏等			✓	✓		
0.03%及 0.1%他克莫司软膏	✓	✓		✓	✓	✓
1%吡美莫司乳膏		✓	✓	✓	✓	

注 (note): *如面颈部、肛周、外生殖器、腋窝和腹股沟等 (such as face and neck, perianal, external genitalia, armpit and groin); TCS, 外用糖皮质激素 (topical corticosteroids); TCI, 外用钙调磷酸酶抑制剂 (topical calcineurin inhibitors)。

（2）TCS 剂型的选择：临床常用的 TCS 剂型主要有软膏、乳膏、洗剂、凝胶等^[30]，应根据皮损分期和性质选择。急性渗出性皮损可用溶液湿敷；急性非渗出性皮损可用洗剂、凝胶、乳膏等；亚急性皮损渗出减少，可用糊剂、油剂、乳膏等；慢性皮损可用软膏、硬膏等。

（3）TCS 的使用频率、持续时间和应用顺序：通常推荐每日使用 1~2 次 TCS，皮损和瘙痒症状减轻后，可逐步降低使用频次（如每日 1 次或隔日 1 次）。对于重度肥厚皮损，可以封包治疗。对于皮损反复发作患者，建议皮损消退后采用主动维持治疗延长缓解期，减少复发。方法是在原有皮损区域长期、小剂量、间歇使用（每周 2 次）^[29]。一般情况下，超强效和强效激素连续应用不超过 2~3 周，中效激素连续用药不超过 4~6 周^[29]。为避免 TCS 被稀释而降低疗效，一般不推荐 TCS 与保湿剂混合使用，建议保湿剂使用 15~20 min 后再使用 TCS^[29]。

（4）TCS 的使用剂量：成人每次使用 TCS 的剂量可参考指尖单位 (fingertip units, FTU)，即从一个内径 5 mm 的药膏管中挤出一段软膏，恰好达到由食指指尖至远端指间关节横线间的距离，剂量约为 0.5 g，可供双侧手掌均匀涂抹一遍^[31]。成人及儿童不同部位 TCS 使用量参考附图 1^[29]。

（5）常见不良反应：TCS 的局部不良反应包括诱发或加重局部感染（≤2%）、皮肤萎缩变薄（≤4%）、皮肤色素异常（≤2%）、接触性皮炎（≤4%）、毛细血管扩张（≤3%）、多毛（≤1%）等。TCS 的系统性不良反应较少出现，多见于长期大面积外用超强效或强效 TCS，可导致下丘脑-垂

体-肾上腺轴（HPA 轴）抑制，诱发类固醇性糖尿病、类库欣综合征、骨质疏松等^[31]。

（6）药学监护要点：用药前监护包括：① 明确是否存在 TCS 禁忌证^[32]；② 根据患者年龄、皮损部位及严重程度等，选择效价、剂型合适的 TCS^[32]；③ 普及 TCS 合理使用常识，消除患者“激素恐惧”，提高治疗依从性^[29]。用药中疗效监护包括：① 如果使用 2 周后疗效不满意，除考虑所用药物强度是否足够外，还应考虑诊断是否正确、是否已经去除病因及诱因、是否合并感染、是否对所用激素过敏及患者依从性等原因，并进行相应的处理^[30,32]；② 如果皮损及症状明显消退，可过渡到主动维持治疗：每周间歇使用 TCS 2 日，一般中度 AD 维持治疗时间为 3~6 个月，重度 AD 可长达 12 个月^[30,32]。用药中安全性监护包括：① 强效、超强效 TCS 每 2 周复诊检查 1 次，中效 TCS 3~4 周检查 1 次，弱效 TCS 每 4~6 周检查 1 次，观察有无局部及系统不良反应，如皮肤萎缩、毛细血管扩张、多毛、类库欣综合征等^[29,32]；② 注意避免激素依赖性皮炎，即长期应用 TCS，一旦停药可能导致原有皮肤病复发、加重，此时应逐渐减停，或用 TCI 或 PDE-4 抑制剂替代治疗^[32,33]。

3.1.2 外用钙调磷酸酶抑制剂（TCI）

目前用于 AD 治疗的 TCI 包括他克莫司软膏和吡美莫司乳膏，长期使用不会有 TCS 所产生的皮肤萎缩、毛细血管扩张等不良反应，可作为一线选择用于皮肤薄嫩部位或褶皱部位，如面颈部、肛周、外生殖器、腋窝和腹股沟等，或作为二线选择用于其他皮肤部位与 TCS 序贯使用，也可用于长期主动维持治疗^[29]。不推荐 TCI 封包治疗^[34,35]。

（1）TCI 的选择：他克莫司软膏目前在国内获批适应证为非免疫受损的因潜在危险而不宜使用传统疗法、或对传统疗法反应不充分、或无法耐受传统疗法的中到重度 AD 患者的治疗，可作为短期或间歇性长期治疗。0.03%和 0.1%浓度均适用于成人，但只有 0.03% 浓度适用于 2 岁及以上儿童^[34]。1%吡美莫司乳膏在国内获批适用于 3 个月及以上轻中度 AD 患者^[35]。AD 治疗中 TCI 的选择见表 1。

（2）用法用量^[29,33-35]：每日 2 次使用 TCI 以快速控制皮肤炎症，直至皮损消退，然后采用主动维持治疗（每周 2 次）。需根据病情确定维持治疗的疗程，中度 AD 一般建议维持治疗时间为 3~6 个月，重度 AD 可长达 12 个月。成人每次外用 0.1%他克莫司软膏的剂量不超过 5 g；外用 0.03%他克莫司软膏时，2~5 岁儿童（体质量 < 20 kg）每次外用的剂量不超过 1 g，6~12 岁儿童（体质量 20~50 kg）不超过 2~4 g，13 岁及以上儿童（体质量 ≥ 50 kg）不超过 5 g。

（3）常见不良反应：多数患者在使用 TCI 初期有局部灼热感（26%~46%）、瘙痒（27%~46%）、刺痛或红斑等皮肤刺激反应（13%~28%），常在涂抹后 5 min 内出现，连续使用数天后此症状可逐渐自行缓解^[29]。使用前 15~20 min 将药物冷藏、涂抹前冷却皮肤涂抹区域可以减少用药时的不适感^[33]。少数患者可能出现局部皮肤感染，如毛囊炎、Kaposi 水痘样疹、传染性软疣和体癣等^[29]。

（4）药学监护要点：用药前需明确是否存在 TCI 的禁忌症。用药中疗效监护包括：如果症状和体征在 6 周内未改善，应再次评估病情，寻找原因，必要时调整治疗方案^[34,35]。用药中安全性监护包括：① 在治疗过程中，患者应最低限度减少或避免自然或人工日光暴露^[34,35]；② 使用 TCI 可能会增加疱疹病毒感染风险，应注意监测，发现后应及时停药^[34,35]；③ 对 TCI 治疗期间出现淋巴结病的患者应调查其病因，如果没有明确找到病因，或患者同时患有急性传染性单核细胞增多症，应考虑中断使用 TCI，对发生淋巴结病的患者应进一步监察以确保淋巴结病消退^[34,35]。

3.1.3 外用磷酸二酯酶 4（PDE-4）抑制剂

目前在国内获批的外用 PDE-4 抑制剂为 2% 克立硼罗软膏，适用于 3 个月及以上轻中度 AD 患者^[36]。

因为没有皮肤萎缩、毛细血管扩张等不良反应，克立硼罗软膏可用于包括皮肤薄嫩部位和褶皱部位的所有部位皮损^[29,36]。对于轻度 AD，可选用克立硼罗软膏作为初始治疗药物。对于中重度 AD，初治治疗可选择足够强度（多为强中效）的 TCS 制剂与克立硼罗软膏联合使用，炎症控制后可逐步过渡到克立硼罗软膏的主动维持治疗，每日 1 次。维持治疗的疗程需结合病情，中度 AD 一般建议维持治疗时间为 3~6 个月，重度 AD 可长达 12 个月^[29,36]。

(1) 用法：将一薄层克立硼罗软膏涂于患处，每日 2 次^[29,36]。

(2) 常见不良反应：2% 克立硼罗软膏最常见的不良反应为给药部位灼烧感或刺痛感（4%），少数患者可能出现皮肤感染、感觉异常、瘙痒和原有皮损加重等，多数不良反应为轻度至中度，可自行缓解。

(3) 药学监护要点：① 用药前监护：明确是否存在禁忌证，即对克立硼罗或该制剂任何成分过敏^[36]。② 用药中疗效监护：部分患者在起始用药后大约一周内看到改善，更多患者需要用药 28 d 后皮损清除或几乎清除^[36]；用药中安全性监护：当给药部位或远处出现严重瘙痒、肿胀和红斑时，应怀疑过敏，如果出现过敏反应的体征和症状，应立即停药，并根据病情严重程度进行适当的治疗，如外用氧化锌油、TCS、JAK 抑制剂，口服抗组胺药物等^[36]。

3.1.4 特殊人群应用临床常用 AD 治疗外用药物的使用建议

见表 2。

表 2 特殊人群应用临床常用 AD 治疗外用药物的使用建议

Tab 2 The suggestions on the use of topical drugs commonly used in clinical therapy of AD in special population

患者人群	TCS ^[29,31,33]	TCI ^[29,33-35,37,38]	2%克立硼罗软膏 ^[29,36]
儿童	弱效或中效 TCS； 慎用强效及超强效 TCS	≥3 个月婴幼儿，可选用 1% 吡美莫司乳膏； ≥2 岁儿童，可选用 0.03% 他克莫司软膏	3 个月及以上轻中度 AD 患儿
老年	首选弱效或中效 TCS，用量参照成年患者，使用时注意监测不良反应	用量参照成年患者	用量参照成年患者
妊娠期	慎用。必须应用时，在取得患者同意后可以应用弱效、中效 TCS（妊娠早期不推荐使用含氟 TCS）	慎用吡美莫司乳膏； 他克莫司软膏需充分权衡利弊后使用	尚无相关数据
哺乳期	在取得患者同意后可以应用弱效、中效 TCS（每日 1 次，母乳喂养后使用，并在下次哺乳前温和清洁乳头）	需充分权衡利弊后使用	尚无相关数据
肝功能受损	轻中度肝功能受损患者不需要调整药物剂量； 严重肝损伤患者中缺乏相关数据	轻中度肝功能受损患者不需要调整药物剂量； 严重肝损伤患者中缺乏相关数据	肝功能受损患者不需要调整剂量
肾功能受损	轻中度肾功能受损患者不需要调整药物剂量； 严重肾功能损伤患者中缺乏相关数据	轻中度肾功能受损患者不需要调整药物剂量； 严重肾功能损伤患者中缺乏相关数据	轻中度肾功能受损患者不需要调整药物剂量； 严重肾功能损伤患者中缺乏相关数据

注（note）：TCS，外用糖皮质激素（topical corticosteroids）；TCI，外用钙调磷酸酶抑制剂（topical calcineurin inhibitors）；AD，特应性皮炎（atopic dermatitis）。

3.2 系统治疗药物

目前，国内已上市的 AD 系统治疗药物包括 JAK 抑制剂（阿布昔替尼和乌帕替尼）、生物制剂（度普利尤单抗）、免疫抑制剂（环孢素）和系统用糖皮质激素。此外，临床上常用的 AD 系统治疗药物还包括 JAK 抑制剂巴瑞替尼，免疫抑制剂甲氨蝶呤和硫唑嘌呤等，均未获批 AD 适应症。

3.2.1 JAK 抑制剂

JAK 抑制剂是一类可以抑制一种或多种 JAK 活性从而阻断相应 JAK-STAT 信号通路的小分子药物，依据其作用靶点的不同，分为非选择性和选择性 JAK 抑制剂。非选择性 JAK 抑制剂如巴瑞替尼，阻断 JAK1 和 JAK2 相关信号通路。选择性 JAK1 抑制剂如阿布昔替尼，其特点是提高了对 JAK1 的抑制活性^[39-41]。目前在中国获批用于 AD 治疗的 JAK 抑制剂有阿布昔替尼和乌帕替尼，巴瑞替尼在欧洲和日本被获批用于 AD 治疗^[40]。

JAK 抑制剂的作用特点包括：口服小分子，起效迅速，应答时间为 1~2 周。因此，以下情况可优先选择 JAK 抑制剂^[42]：（1）需要快速改善瘙痒；（2）偏好口服给药和剂量灵活者；（3）有反复或中度至重度眼部炎症（结膜炎、角膜炎或其他眼部疾病）病史者；（4）合并已知 JAK 抑制剂疗效的疾病如斑秃、白癜风、银屑病、类风湿关节炎等；（5）既往有嗜酸性粒细胞相关并发症（如肺炎、肌炎或血管炎）病史。如果小剂量 JAK 抑制剂单药治疗未实现充分应答，可考虑增加剂量以促进快速诱导缓解。如果增加至最大有效剂量治疗 12 周后皮损和瘙痒仍未见明显缓解，可更换为其他

系统治疗药物（如生物制剂、免疫抑制剂等）。

（1）阿布昔替尼：阿布昔替尼是一种选择性 JAK1 抑制剂，对 JAK1 的抑制活性是 JAK2 的 27.7 倍，是 JAK3 的 >344.8 倍和 TYK2 的 43.1 倍^[43]。由于 JAK2/JAK2 同二聚体介导多种血液系统相关细胞因子（如促红细胞生成素）的信号通路，因此阿布昔替尼降低了对血液系统的潜在影响。阿布昔替尼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 12 岁及以上青少年和成人 AD 患者^[44]。阿布昔替尼的药动学特征表现为快速吸收（1 h 内达到峰值血浆浓度），每日一次给药后 48 h 内达到稳态血浆浓度。消除半衰期约为 5 h，用药后 1 d 内即可观察到瘙痒改善^[45]。

用法用量：推荐剂量为每次 100 mg，每日一次，如果未实现充分应答，可考虑将剂量增加至每次 200 mg，每日一次（疗程≤12 周）；如仍未达到充分应答，则应停止用药^[44]。获得缓解后可继续维持原剂量持续治疗，也可逐渐降低治疗强度，过渡到以外用药物为主的维持治疗^[11]。关于维持治疗的持续时间目前尚未达成共识，已发表数据显示，阿布昔替尼 200 mg 或 100 mg 每日一次维持治疗 40 周均可显著降低复发风险，并且呈剂量相关性^[46,47]。目前研究表明，阿布昔替尼在中重度 AD 患者中的长期安全性可接受^[48]。

不良反应：阿布昔替尼最常见的不良反应为恶心（9%~20%）、鼻咽炎（12%~15%）、头痛（8%~10%）和上呼吸道感染（7%）。大多数病例的不良反应为轻度至中度，随餐服用可能会改善恶心^[44,45]。阿布昔替尼用药期间可出现无显著临床意义的一过性血小板下降，对血红蛋白、中性粒细胞、淋巴细胞计数无显著影响^[49]。阿布昔替尼长期安全性数据显示，阿布昔替尼治疗期间恶性肿瘤 [不包括非黑色素瘤性皮肤癌（non-melanoma skin cancer, NMSC）]、NMSC、主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events, MACE）、非致死性静脉血栓栓塞（venous thromboembolism, VTE）发生率分别为 0.15/100 患者年、0.30/100 患者年、0.15/100 患者年和 0.15/100 患者年^[48]。

药物相互作用：对于正在服用强 CYP2C19 抑制剂（例如氟伏沙明、氟康唑）的患者，建议阿布昔替尼单次剂量减少 50%。不建议阿布昔替尼与强 CYP 酶诱导剂（例如利福平）联合使用^[44]。

（2）乌帕替尼：乌帕替尼对 JAK1 和 JAK1/JAK3 具有更强的抑制作用^[50,51]。乌帕替尼用于对其他系统治疗（如激素或生物制剂）应答不佳或其他系统治疗不适宜的 12 岁及以上青少年和成人的难治性、中重度 AD 患者^[52]。在治疗剂量范围内，乌帕替尼口服后达峰浓度中位时间为 2~4 h，多次给药后 4 d 内达到稳态血浆浓度^[52]。乌帕替尼用药后 1~2 d 可观察到瘙痒改善^[53]。

用法用量：12 岁及以上且体质量≥40 kg 的青少年和不超过 65 岁的成人起始剂量为每次 15 mg，每日一次；如果应答不佳，可考虑将剂量增加至每次 30 mg，每日一次；如果 30 mg 剂量仍未达到充分应答，则应停止使用^[52]。获得缓解后可继续维持原剂量持续治疗，也可逐渐降低治疗强度，过渡到以外用药物为主的维持治疗^[11]。关于维持治疗的持续时间目前尚未达成共识，随访 52 周的数据显示，乌帕替尼 30 mg 每日一次或 15 mg 每日一次在第 16 周的疗效维持到第 52 周且没有观察到新的重要安全风险^[54]。

不良反应：乌帕替尼最常见的不良反应为痤疮（7%~17%）、上呼吸道感染（7%~16%）、鼻咽炎（6%~12%）、头痛（5%~7%）、血浆肌酸磷酸激酶（creatinine phosphokinase, CPK）升高（3%~6%）。贫血发生率<1%~2%，中性粒细胞减少发生率为 1%~5%^[53]。乌帕替尼 3 期研究汇总安全性数据显示，乌帕替尼治疗期间恶性肿瘤（不包括 NMSC）、NMSC、MACE、VTE 发生率分别为 0.1~0.5/100 患者年、0.3~0.4/100 患者年、<0.1~0.1/100 患者年和 <0.1/100 患者年^[55]。

药物相互作用：当联合强效 CYP3A4 抑制剂（例如酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、利托那韦等）治疗时，乌帕替尼的推荐剂量为每次 15 mg，每日一次。不推荐乌帕替尼与强 CYP3A4 诱导剂（例如利福平、卡马西平、苯妥英钠等）联合治疗^[52]。

（3）巴瑞替尼：巴瑞替尼主要抑制 JAK1 和 JAK2，口服给药后 T_{max} 约为 1 h^[56,57]。巴瑞替尼在欧盟和日本获批用于需要系统治疗的成人中重度 AD 患者^[57]，推荐剂量为每次 4 mg，每日一次，口服，根据患者病情减至每次 2 mg，每日一次^[58]。巴瑞替尼目前在中国尚未获批 AD 适应症，应与患

者和（或）监护人充分沟通，征得同意后方可使用。最常见的不良反应为鼻咽炎（8.1%~17.3%）、头痛（4.8%~11.4%）、上呼吸道感染（0.8%~4.8%）和 CPK 升高（0.8%~5.7%）^[59]。巴瑞替尼联合强效有机阴离子转运体 3 抑制剂（如丙磺舒）治疗时，推荐剂量为 2 mg/d；来氟米特和特立氟胺与巴瑞替尼联合使用时应慎用。

（4）JAK 抑制剂的药学监护：用药前监护：① 对 JAK 抑制剂活性成分或任何辅料成分有超敏反应、重度肝肾功能损伤和妊娠哺乳期患者禁用；② 活动性严重系统性感染（包括结核病）患者禁用；③ 患有慢性或复发性感染、曾有结核病接触史、具有严重或机会性感染史、曾在结核病或分枝杆菌流行地区居住或旅游和患有可能易于受感染的基础性疾病患者在使用前，应考虑治疗的风险和获益，必要时在口服 JAK 抑制剂治疗前先给予预防性抗结核治疗或抗 HBV 治疗等；④ 具有血栓栓塞风险因素的患者，应慎用口服 JAK 抑制剂，治疗期间如果出现血栓栓塞的临床症状，应禁用口服 JAK 抑制剂，并积极评估治疗血栓栓塞；⑤ 对于有心血管不良事件风险因素的患者，应取得知情同意后使用口服 JAK 抑制剂，如出现相关不适症状，应及时停止治疗；⑥ 对于合并恶性肿瘤，未接受治疗或正在接受治疗的，不建议使用口服 JAK 抑制剂治疗，对于已行肿瘤根治手术或治疗 5 年以上无复发或转移，且使用口服 JAK 抑制剂意愿强烈的患者，可在肿瘤专科医生的充分评估后，权衡利弊谨慎使用 JAK 抑制剂；⑦ 在开始 JAK 抑制剂治疗前，建议患者尽可能完成必需的疫苗接种，建议活疫苗或减毒活疫苗接种 4 周后再开始 JAK 抑制剂治疗，JAK 抑制剂治疗对灭活疫苗接种无限制，治疗期间可以接种。用药中安全性和有效性监护：① 使用 JAK 抑制剂治疗期间及治疗后应密切监测患者是否出现感染体征和症状，如果患者发生严重或机会性感染，应停止治疗，并进行全面的诊断性检查和适当的抗感染治疗，在重新开始治疗之前，应仔细考虑治疗的风险和获益；② 通常情况下，JAK 抑制剂治疗期间无需进行血药浓度监测，当与影响其代谢的药物联合使用时可通过监测血药浓度指导剂量调整，提高疗效和安全性^[44,52,60,61]；③ 建议在启动 JAK 抑制剂治疗前及治疗开始后第 4、12 周、以后每 2~3 个月检查 1 次全血细胞计数、肝肾功能、凝血功能和血脂，建议肝功能异常或接触高危人群患者每 1~3 个月监测 1 次 HBV、HCV 血清学，酌情每 6~12 个月进行一次结核病相关检查^[40]。

3.2.2 生物制剂

度普利尤单抗推荐用于外用药物控制不佳或不建议使用外用药物 6 个月及以上儿童和成人中重度 AD^[62]。成人单次皮下注射度普利尤单抗 75~600 mg 后，达到血清峰浓度的中位时间为 3~7 d。起始给药剂量 600 mg，随后每两周给药 300 mg，第 16 周达到稳态浓度^[62]。度普利尤单抗的应答时间为 4~6 周^[38]。

以下情况优先选择度普利尤单抗^[42]：① 合并重度哮喘或重度慢性鼻窦炎伴鼻息肉病；② 接触 TB 高风险或对抗结核药物具有高毒性风险者；③ 合并中度至重度肝、肾功能不全；④ 正在使用已知与 JAK 抑制剂存在相互作用的药物；⑤ VTE 高风险或既往 VTE 发作的患者。对于度普利尤单抗治疗应答不佳的患者，可考虑更换为 JAK 抑制剂治疗，或者联合 JAK 抑制剂或免疫抑制剂治疗，获得缓解后视情况调整治疗方案^[42,63-66]。

用法用量：皮下注射，成人初始剂量为 600 mg，维持剂量 300 mg，每 2 周一次；6 个月至 5 岁儿童：体质量 5~15 kg，200 mg，每 4 周一次；体质量 15~30 kg，300 mg，每 4 周一次；6~17 岁儿童：体质量 15~30 kg，首次 600 mg，此后 300 mg，每 4 周一次；体质量 30~60 kg，首次 400 mg，此后 200 mg，每 2 周一次；体质量≥60 kg，首次 600 mg，300 mg，每 2 周一次^[62]。皮疹和瘙痒改善和消退 3 个月以上可考虑减药或停药，也可长期维持每两周 1 次，或者在达 EASI-90 或 IGA0/1 后，可尝试逐步延长给药间隔，如每 3~4 周 1 次^[67]。

不良反应：度普利尤单抗最常见的不良反应是结膜炎（8.6%~26.1%）、注射部位反应（5.3%~13.2%）、头痛（5.5%~8.2%）和口腔疱疹（5.8%）^[63]。此外，度普利尤单抗可能导致蕈样肉芽肿及 Sezary 综合征进展^[68]。

药物相互作用：度普利尤单抗给药时，不得同时给予活疫苗和减毒活疫苗，因为尚未确定此类操

作的临床安全性和疗效^[62]。在研究中未观察到非活疫苗和度普利尤单抗之间的不良相互作用，因此，接受度普利尤单抗治疗的患者可同时接种灭活或非活疫苗^[62]。目前研究数据并未显示度普利尤单抗对 CYP1A2、CYP3A、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP2C9 活性具有临床相关影响^[62]。

药学监护要点：（1）用药前监护包括：①询问患者是否存在眼部发红、流泪、瘙痒、灼热感、畏光和眼睛疼痛等，尤其要高度重视有眼部基础病史以及正在眼科治疗和过去一年有眼睑皮炎的患者，需要转诊至眼科行眼裂隙灯检查明确是否存在眼疾，若存在眼疾，需要对其进行相关治疗，待病情改善后再使用度普利尤单抗^[69]；②鉴于真实世界应用中患者嗜酸性粒细胞增多发生率较高，且可能影响度普利尤单抗的治疗反应，建议用药前关注嗜酸性粒细胞计数^[69-71]；③如果可能，建议在开始生物制剂治疗之前完成所有必需的疫苗接种，度普利尤单抗治疗期间不得同时给予活疫苗和减毒活疫苗，可在活疫苗和减毒活疫苗接种后 4 周开始生物制剂治疗。（2）用药中疗效监护：①度普利尤单抗 4 周治疗不应答是后续治疗中因疗效不佳停药的显著预测因素，因此，当度普利尤单抗治疗 4 周后应及时评估治疗应答情况，必要时及时调整治疗方案^[72]；②度普利尤单抗治疗期间一般不需要监测血药浓度，但应定期关注抗体的产生及其对血药浓度的潜在影响^[62]。（3）用药中安全性监护包括：①度普利尤单抗常规于 2~8 °C 避光保存，避免冷冻，注射前在室温下复温至少 30 min，选择上臂皮下注射，利于减轻注射部位反应；②治疗过程中应关注眼部并发症，积极给予治疗，必要时及时转诊眼科处理；③多项病例及 1 项系统回顾报道了度普利尤单抗治疗后出现皮肤 T 细胞淋巴瘤，在度普利尤单抗治疗期间若出现 AD 突然恶化，或在以前未受累的部位（特别是在非 AD 好发部位）出现新的湿疹样斑块以及淋巴结肿大，应停用度普利尤单抗，同时行皮肤 T 细胞淋巴瘤排查；④如果患者在接受度普利尤单抗治疗期间感染蠕虫，并且对抗蠕虫治疗无反应，则应停止治疗，直至感染消除^[69]；⑤在个别高滴度抗药抗体阳性患者中观察到严重的血清病和血清病样反应，如果发生全身性超敏反应，应立即停用度普利尤单抗并开始适当的治疗^[62]。

3.2.3 免疫抑制剂

（1）环孢素（cyclosporin A, CsA）：CsA 用于传统疗法无效或不适用的 16 岁及以上重度 AD 患者^[73]。CsA 治疗 AD 的应答时间为 1~2 周^[38]。给药后 1~6 h 血药浓度达峰^[73]。

用法用量：CsA 用于治疗成人和 16 岁以上青年 AD 的推荐剂量为 2.5~5.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹，分两次口服；若采用 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的初始剂量，在 2 周内未获得满意疗效，可提高至最高剂量 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹；若采用 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量在 1 个月内仍未获满意疗效，则停用 CsA；关于 CsA 用于 AD 治疗的疗程存在差异，中国说明书建议治疗用药期最长不应超过 8 周^[73]，指南推荐不超过 2 年^[9]；日本指南推荐 8~12 周^[25]；欧美相关 AD 管理多学科专家共识均建议不超过 1 年^[38,74]。

常见不良反应：最主要的不良反应是肾毒性和高血压。肾毒性的发生率约为 34%，用药 16 周内出现的肾功能改变（包括肌酐和尿素氮升高以及肾小球滤过率降低）通常是可逆的，可以通过减量或停药恢复。使用超过 2 年，肾纤维化的风险高^[75,76]。高血压的发生率约为 20%，通常情况下 CsA 引起的高血压，只要将 CsA 血药浓度维持在 <200 ng·mL⁻¹，同时辅以利尿剂和降压药，血压均可控制，且 2 年后高血压发生率逐渐下降^[77]。

药物相互作用：多种药物通过抑制或诱导 CYP3A4、P-糖蛋白转运蛋白来增加/减少 CsA 的浓度^[78]。可降低 CsA 血药浓度的药物有苯妥英钠、利福平等；可提高 CsA 血药浓度的药物有氯喹、大环内酯类抗菌药物、氟康唑、伊曲康唑、甲泼尼龙（高剂量）等；CsA 与维 A 酸类药物联合应用会增加高脂血症的风险^[77]。可增加 CsA 肾毒性的药物有氨基糖苷类抗菌药物、两性霉素 B、甲氧苄啶、美法仑、非甾体抗炎药（如吲哚美辛）、保钾利尿药^[79]。

药学监护要点：（1）用药前监护包括：①严格把握 CsA 的禁忌症^[80]；②治疗前应考虑筛查 HBV、HCV 和 HIV，基线检查包括监测血压、全血细胞计数、肝肾功能^[73,77]。（2）用药中疗效监护：由于在 AD 治疗中 CsA 使用剂量较小（≤5 mg·kg⁻¹·d⁻¹），对血药浓度的监测不做常规推荐，如需调查患者治疗依从性、合并其他药物使用或超推荐剂量范围使用或在肾功能意外恶化的情况下长期治疗，需监测血药浓度^[77]。（3）用药中安全性监护^[73,77]：治疗 4 周后以及后续每隔 3 个月监测血

压、全血细胞计数、肝肾功能等。

(2) 甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) : MTX 未获批 AD 适应证, 应答时间为 8~12 周^[38]。

用法用量: 成人初始剂量 5~15 mg/周, 最大剂量 25 mg/周; 儿童 0.3~0.4 (mg·kg⁻¹)/周。口服和皮下给药被认为是等效的给药方式。对于口服 MTX 15~25 mg/周无效或耐受性差的患者, 可选择皮下 MTX 给药试验性治疗^[38]。

常见不良反应: 低剂量使用 MTX 相对比较安全, 最常见的不良反应包括胃肠道不适 (恶心、呕吐、腹痛等)、疲劳、头痛、视力模糊、口腔溃疡等, 其中最常见的是胃肠道不适, 约 20%~70% 的患者会出现胃肠道反应^[81]。

药物相互作用: 同时服用非甾体抗炎药物以及合并其他造成脱水的疾病时, 需注意 MTX 的剂量; MTX 与伏立康唑合用时可能会产生严重的光敏反应^[82]。

药学监护要点: (1) 用药前监护包括: ①明确是否存在禁忌症; ②治疗前必查项目: 血常规、肝肾功能、肝纤维化; ③治疗前建议检查项目: 尿妊娠 (育龄期妇女)、HIV、HBV、HCV、Tspot。(2) 用药中疗效监护: 由于在 AD 治疗中 MTX 使用剂量较小 (≤ 25 mg/周), 对血药浓度的监测不做常规推荐^[79,83]。用药中安全性监护: MTX 治疗期间应定期复查血常规和肝功能^[84]。

(3) 硫唑嘌呤 (azathioprim, AZA) : AZA 未获批 AD 适应证, 临床应用较少, 应答时间为 8~12 周^[38]。AZA 治疗 AD 的疗效与 MTX 相似^[38]。

用法用量: 通常推荐剂量为 1~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 如果起始治疗后 3 个月内未得到改善, 应考虑停药^[38]。如果可进行及时的硫嘌呤甲基转移酶 (TPMT) 检测, 建议根据 TPMT 活性确定 AZA 使用剂量: TPMT 活性极低 [< 2.5 nmol·h⁻¹·mL⁻¹ 红细胞 (red blood cell, RBC)] 时不推荐 AZA 治疗; TPMT 中等活性 (2.5~7.5 nmol·h⁻¹·mL⁻¹ RBC) 时前 4 周 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 后逐步增加至 1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹; TPMT 正常活性 (> 7.5 nmol·h⁻¹·mL⁻¹ RBC) 时, 前 4 周 2.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 后逐步增加至 2.5~3.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹^[38]。

常见不良反应: AZA 不良反应总发生率达约 67%, 不良反应停药率约 8%~45%, 且主要为早期 (用药 2 周内) 不良反应停药率^[85,86]。短期使用 AZA 最常见的不良反应为胃肠道反应, 以恶心多见, 具有剂量依赖性^[87-89]。过敏反应是少见但较严重的 AZA 不良反应, 可以在开始治疗的第 1 周出现^[87-89]。中期不良反应包括血液学毒性、肝毒性、毛囊炎、脓疱病、皮肤感染等^[89]。长期使用可能存在诱发肿瘤的风险^[87]。

药物相互作用: AZA 与其他免疫抑制剂如来氟米特、他克莫司、环磷酰胺、芬戈莫德等联用时可增加骨髓毒性、肝毒性、感染等风险; 降尿酸类药物非布司他可增加 AZA 的血药浓度; 联用利巴韦林、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶等药物时, 可增强 AZA 的骨髓抑制作用; 与匹多莫德联用可降低匹多莫德的治疗效果; 与维生素 K 拮抗剂如华法林联用可能降低维生素 K 拮抗剂的抗凝血作用, 出现华法林抵抗等^[89]。

药学监护要点: (1) 用药前监护: 应考虑在治疗前筛查慢性感染 (例如 HBV、HCV 和 HIV), 基线检测全血细胞计数、肝肾功能; 建议有条件者定期监测 TPMT。(2) 用药中疗效监护: 治疗期间可通过检测代谢产物 6-TGNs 及 6-MMP 的浓度来监测其疗效和安全性^[87,90]。(3) 用药中安全性监护: 用药前 2 个月, 每月监测两次全血细胞计数和肝肾功能, 后续 4 个月每月监测 1 次, 然后每隔 1 个月监测 1 次, 增加剂量时也需监测^[38,89]。

3.2.4 系统用糖皮质激素

系统用糖皮质激素仅用于成人 AD 急性发作期的挽救性治疗, 其不具有长期缓解的作用, 且易快速反弹^[38]。系统用糖皮质激素的疗效明显低于 CsA^[38], 建议首选中效糖皮质激素^[91,92], 应答时间为 1~2 周。

用法用量: 起始剂量通常为 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ (以甲泼尼龙计), 一般不超过 1~2 周^[9,38,91]。

常见不良反应: 长期 (使用超过 1 个月) 大剂量 (> 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 使用系统用糖皮质激素可导致皮肤萎缩、体质量增加、睡眠障碍、情绪变化、高血糖或新发糖尿病、消化性溃疡/胃炎、骨质疏

松和感染易感性增加，还可导致肾上腺抑制，此外还会导致减停困难，反弹风险增加^[38,92]。小剂量使用系统用糖皮质激素 (>5 mg·d⁻¹) 1 年以上，约 5% 的患者出现皮肤变薄、紫纹^[93]。

药物相互作用：能够明显抑制或诱导 CYP3A4 和/或 P-糖蛋白转运体的药物可能会显著改变血清糖皮质激素浓度^[94]。

药学监护要点^[9,32,38,91,92]：（1）用药前监护包括：① 充分权衡系统用糖皮质激素的适应证：仅用于急性发作期的挽救性治疗，短期使用，病情好转后应及时减量，直至停药；② 严格掌握系统用糖皮质激素的禁忌症。（2）用药中疗效监护：① 病情控制后减量勿过快，减停过快可导致病情反跳；② 对于反复发作、持续不愈的患者，注意是否存在接触变应原、刺激原，或产生继发过敏或继发感染。（3）用药中安全性监护：治疗过程中应监测感染、血压、血糖、骨质疏松、胃肠道溃疡或出血。

3.2.5 特殊人群应用临床常用 AD 治疗系统药物的使用建议

见表 3。

表3 特殊人群应用临床常用AD治疗系统药物的使用建议
Tab 3 The suggestions on the use of systemic drugs commonly used in clinical therapy of AD in special population

人群	阿布昔替尼 ^[44]	乌帕替尼 ^[52]	巴瑞替尼 ^[58]	度普利尤单抗 ^[62]	环孢素 (CsA) ^[38,73,77,95]	甲氨蝶呤 (MTX) ^[38,82,84]	硫唑嘌呤 (AZA) ^[89]	系统用糖皮质激素 ^[32,91,92,96,97]	
儿童患者	难治性、中重度及以上青少年	12岁及以上青少年	12岁及以上青少年	6个月及以上儿童	AD 患儿使用 CsA 治疗的经验有限，因此不推荐使用	用药期间建议补充叶酸 5 mg·d ⁻¹ ；儿童使用后如出现腹泻、呕吐，需停药直至恢复；对于出现肝功能损害，丙氨酸转氨酶高于正常值 3 倍以上、胆红素 > 85.5 μmol·L ⁻¹ 时，需停药	儿童患者中使用的安全性和有效性尚未建立	一般应避免使用，如使用时需注意糖皮质激素可能有抑制生长发育、导致青光眼、白内障和股骨头坏死等不良反应	
老年患者	75 岁以上受试者的数据有限	≥65 岁患者，推荐剂量为 15 mg，每日一次	≥75 岁患者，推荐起始剂量为 2 mg，每日一次	不建议调整剂量	老年患者只有在出现 AD 伤残时应进行特别监测	由于老年患者的肝肾功能都减弱而且体内叶酸也减少，需要给予相对低剂量	建议采用推荐剂量范围的下限值；需加倍注意用药后的血液学指标，并以最低临床有效剂量作为维持剂量	老年患者多合并有慢性内科疾病如高血压、糖尿病、骨质疏松等，要注意糖皮质激素对内科疾病的影响	
妊娠期妇女	禁忌使用	禁忌使用	禁忌使用	只有在证明潜在获益大于风险时，才可使用	由于临床数据有限，除非能证明对母体的获益大于对胎儿潜在的风险，不应使用	MTX 会导致严重的妊娠并发症和胎儿先天畸形，对于有生育需要的女性患者，应在孕妇或准备近期内怀孕的孕妇停用 MTX 3 个月后妊娠，妊娠期禁用；建议男性患者在孕前 3 个月停用 MTX	妊娠期妇女胎盘有 11- 酮脱氢酶，能使泼尼松失活，因此使用泼尼松是安全的，其他合成激素可能抑制胎儿肾上腺皮质发育		
哺乳期妇女	禁忌使用	在使用乌帕替尼治疗期间以及最后一次给药 6 天内（约 10 个半衰期），不建议母乳喂养	禁忌使用	尚不清楚是否在人乳中排泄或摄入	全身吸收 CsA 可能造成哺乳新生儿严重药物不良反应，应根据药物对于母乳喂养的重要性决定停止哺乳或停止治疗	必须考虑母乳喂养的益处及治疗对母亲的益处	MTX 可通过母乳分泌，应避免使用	进行哺乳	肾功能损伤患者不应最好给药 4 h 后哺乳
肝功能受损患者	轻中度肝功能受损患者不需要调整药物剂量，严重肝损伤患者不推荐使用	轻中度肝功能受损患者不需要调整药物剂量，严重肝损伤患者不推荐使用	轻中度肝功能受损患者不需要调整药物剂量，严重肝损伤患者不推荐使用	轻中度肝功能受损患者不需要调整药物剂量，严重肝损伤患者不推荐使用	肝功能不全患者慎用，剂量调整同肾功能不全者	肝功能异常、肝炎病史为相对禁忌证；在已有肝细胞损害或肝功能受损情况下，应特别注意肝脏毒性；对于已经存在肝病受损害者，则需选长期使用 MTX 患者或正在接受其他潜在肝毒性治疗的患者，建议更频繁地监测；如果出现明显的黄疸，应立即停用	肝功能损伤患者应定期检查全血细胞计数和肝功能；能按照推荐剂量的下限对于肝功能正常者，可选用泼尼松；而当出现肝脏或血液学毒性时，应进一步降低剂量；对于已经存在肝病受损害者，则需选长期使用 MTX 患者或正在接受其他潜在肝毒性治疗的患者，建议更频繁地监测；如果出现明显的黄疸，应立即停用		

轻度肾损伤患者肌酐清除率 > 肌酐清除率在轻中度肾损伤如果在 1 次以上测定中肾功能损伤会导致肾功能不全者建议使用推肾功能受损患者不

功 (eGFR 60~89 mL·min⁻¹·1.73 m²⁻¹ 的 30~60 mL·min⁻¹·1.73 m²⁻¹ 患者不需血清肌酐升高并始终比 MTX 中毒量的累积甚荐剂量的最低限值, GFR 需要调整剂量能¹), 推荐剂量 100 mg, 每日一次; 中度肾损伤患者, 肌酐清除率 < 30 mL·min⁻¹·1.73 m²⁻¹ 的患者, 建议要调整剂基线高 30% 以上, 必须至加重肾功能损伤; > 50 mL·min⁻¹ 的患者不必受 mg, 每日一次; 重度肾损伤患者, 肌酐清除率 < 15 mL·min⁻¹·1.73 m²⁻¹ 的患者, 应减量或停用; 有肾功能损伤的患者调整剂量; GFR 为 10~50 mL·min⁻¹·1.73 m²⁻¹ 的患者应按常规剂量 59 mL·min⁻¹·1.73 m²⁻¹ 的患肌酐清除率 < 30 mL·min⁻¹·1.73 m²⁻¹ 的数据极线值的 50%, 应考虑进用直到肾功能改善或给药次数, 给予正常剂量者量为 50 mg, 每日一者, 推荐剂量 mL·min⁻¹ 的患其有限一步降低剂量; 如果降恢复; 禁用于严重肾的 75%; GFR < 10 mL·min⁻¹·1.73 m²⁻¹ 的患者应按常规给药次数; 重度肾损伤及终末为 15 mg, 每日一者, 不建议使低给药剂量未能在 1 个月功能受损的患者 1 的患者应按常规给药次数, 给予正常剂量的 50% 使用 期肾病患者 (eGFR < 15 mL·min⁻¹·1.73 m²⁻¹) 用 月内使血清肌酐降低, 应终止治疗

注 (note): CsA, 环孢素 (cyclosporin A); MTX, 甲氨蝶呤 (methotrexate); AZA, 硫唑嘌呤 (azathioprim); AD, 特应性皮炎 (atopic dermatitis); eGFR, 估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate)。

4 AD 患者的药学监护

4.1 药学监护的意义和基本原则

药学监护是指药师应用药学专业知识为患者提供直接的、与药物使用相关的药学服务, 以提高药物治疗的安全性、有效性与经济性^[98]。药学监护服务贯穿于患者药物治疗的全过程, 包括采集患者信息、评估患者用药相关需求及治疗目标、确定药物治疗相关问题、拟定个体化药学监护计划、实施药学监护服务、随访与治疗效果再评估等内容^[99]。为促进 AD 患者药学监护的标准化和规范化, 基于“达标治疗”、多学科整合监护及全程管理理念^[100-105], 结合 AD 疾病特点和治疗效果影响因素, 制定 AD 患者的药学监护路径。

4.2 药物临床应用存在的问题及治疗失败的影响因素

近年来, 多种新药上市, 为 AD 治疗提供新的方案, 然而由于疾病管理复杂性, AD 治疗仍存在患者治疗依从性差、药物用法不正确、疾病认知不足等多方面问题, 从而影响治疗效果。研究表明, 仅 50% 患者在 AD 急性期发作初期即进行药物治疗, 平均治疗起始时间延迟 7 d^[106]; 而对于 4 周内随访 AD 患者, 再次开具新处方时, 有近 1/3 患者未取药^[107], 患者用药依从性低。对于接受 AD 长期管理患者, 正确使用药物也存在困难, 一项针对成人 AD 患者局部用他克莫司的研究发现, 仅 20.9% 的患者使用了适量药物, 12.4% 的患者存在过度使用情况, 66.7% 的患者存在剂量使用不足, 未充分使用推荐治疗的患者 EASI 评分改善较差。部分 AD 患者对疾病认识存在误区, 如对 AD 病因和触发因素认知不足^[108], 将 AD 与儿童皮肤病混淆, 导致对疾病性质和慢病管理关注度不足。

由于疾病复杂性和长期管理方面存在的困难, 使得 AD 治疗效果受多种因素的影响, 针对前述存在的问题, 大致可以分为患者因素、疾病因素和药物因素 3 个方面^[109], 常见影响因素见表 4, 因此, 针对上述因素, 加强患者及其家属对疾病及用药的理解, 促进良好的沟通, 增加用药提醒和优化治疗方案等, 可以降低这些因素对于治疗的负面影响。

表 4 影响 AD 治疗的常见因素
Tab 4 The common factors affecting the therapy of AD

类别	影响因素	举例
患者因素	对疾病的了解	患者对疾病存在误区, 可能影响其对长期管理的理解; 患者心理负担、焦虑情绪等也可能影响疾病治疗
	社会经济地位	缺乏健康保险或复杂的工作时间表使人们无法获得药物或腾出时间服药 ^[110]
	人口统计学因素	在老年患者中, 男性依从性低于女性 ^[111]
疾病因素	患者运动能力	躯体损伤和认知障碍可能会增加患者不依从的风险 ^[112] ; 视力障碍、吞咽功能受损也可能对依从性产生负面影响 ^[113,114]
	疾病状态	对于不太严重的疾病 (例如高血压、关节炎), 疾病严重程度较高的患者比健康状况较好的患者更有可能依从 ^[115] ; 患病较长时间的患者比病程较短的患者依从性可能更强;
药物因素	疾病护理	润肤剂、湿包疗法等使用不合理, 可能加重 AD 的症状
	给药方案	药物数量增加, 给药频次增加, 依从性降低 ^[116]
	药物不良反应	使用 TCS 可能导致皮肤变薄/刺激; 使用 TCI 致皮肤轻度刺激; 药品不良反应黑框警告, 使得患者对治疗药物产生恐惧
	药物使用方法	局部用药使用方法不当, 可能导致剂量不足, 影响疗效

注 (note): AD, 特应性皮炎 (atopic dermatitis); TCS, 外用糖皮质激素 (topical corticosteroids); TCI, 外用钙调磷酸酶抑制剂 (topical calcineurin inhibitors)。

4.3 AD 患者药学监护框架及流程

4.3.1 总体框架

发病机制复杂、临床表现高度异质性、复发率高的疾病特点，以及实际治疗中的各种不利因素，均增加了 AD 全程管理的复杂性^[117-119]。为实现更大的患者获益，AD 的疾病管理常需多学科专业技术人员共同协作，包括医生（皮肤科、呼吸科、过敏反应科医生等）、药师、护士、心理学家、营养师等^[108,120]。

在 AD 的全程药学监护中，建议药师以患者需求为中心、治疗目标为导向，综合患者的就诊经历（初诊、复诊/随访）、AD 严重程度（轻度、中度、重度）、是否特殊人群（老年人、儿童、妊娠哺乳期妇女）、有无合并症等因素，开展患者教育、药物治疗方案评估与优化、药学随访等药学服务（图 3^[11,101,108]）。对于首诊患者，药师可通过全面的患者教育，提高患者对疾病管理及治疗方案的认知，帮助患者正确、规范、安全的使用药物；建立药物治疗档案，为患者提供详尽的治疗执行计划手册，并制定药学随访计划。对于复诊/随访患者，药师可与专科医生、患者共同评估当前治疗方案的有效性（是否达到目标节点定义的结果阈值^[11,27]）；全面评估治疗方案的安全性，以及是否存在药物治疗相关问题，必要时进行药学干预；评估患者的用药依从性，解答患者对治疗方案的疑问，鼓励患者坚持长期、规范治疗，强化患者自我管理意识，进一步提高依从性。

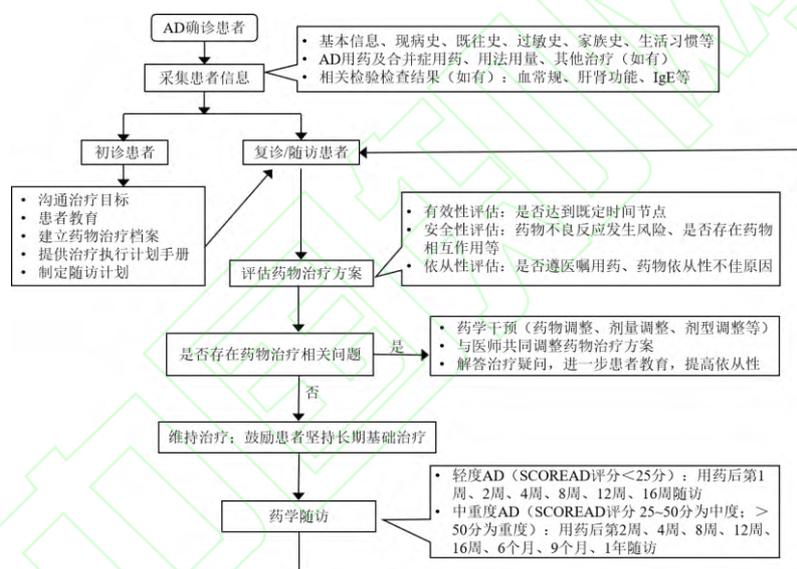


图 3 AD 患者的药学监护流程图
Fig 3 The flow chart of pharmaceutical care for AD patients

注 (note)：AD，特应性皮炎 (atopic dermatitis)；SCORAD，特应性皮炎评分 (scoring of atopic dermatitis)。

4.3.2 AD 治疗方案评估

(1) 有效性：在 AD 的全程管理中，患者的短期治疗目标主要在于有效缓解瘙痒、改善皮损、提高生活质量；长期治疗目标则侧重于维持疾病长期控制，减少和预防复发^[100,101]。药师可结合患者的疾病严重程度、治疗目标、药物的起效时间和应答周期，分别从症状（尤其是瘙痒）、体征、生活质量和长期控制 4 个维度通过 PP-NRS、POEM、EASI 或 SCORAD（选 1 种即可）、DLQI、ADCT 评分量表，定期对患者进行药学随访和评估。其中，EASI 或 SCORAD 评分可由皮肤科医生与药师共同完成，或者由经过培训的药师完成；PP-NRS、POEM、DLQI 及 ADCT 由药师指导患者完成^[11,27,100,101]（见中国知网本文增强出版附加材料）。

(2) 安全性：AD 的治疗常涉及多种药物，尤其是中重度 AD 患者。药师在首诊、复诊及后期随访中，均应对药物治疗的安全性予以评估，包括用药风险、合并疾病用药风险、药物相互作用风险、药物过量风险等^[99,108]。对于患者首次使用的药物，药师应详细告知患者正确的用法用量、注意事

项、可能出现的不良反应及处理方法，以及用药期间需要监测的辅助检查项目及时间节点。在复诊及后期随访中，药师可结合患者的生理病理特点（是否存在相关危险因素，如老年患者、肾功能不全、合并慢性病用药等）及所用药物的常见不良反应，对患者进行安全性监护，并关注相关辅助检查项目结果。若发现疑似药物不良反应，可采用我国药品不良反应判断标准、Naranjo 药品不良反应判断表进行评价，并结合评价结果予以停药、对症处理或者调整治疗方案等^[121]。

（3）依从性：AD 的治疗是一个长期而复杂的过程，患者是否具有良好的依从性是影响疾病预后重要因素^[101,122]。提高患者治疗依从性，也是开展 AD 全程药学服务的重要目标之一。目前用药依从性评估最常用的是 Morisky 用药依从性量表（MMAS-8^[123]）。MMAS-8 量表总得分越高表示用药依从性越好：8 分表示依从性好；6~7 分表示依从性中等；<6 分表示依从性差。对首诊患者的全面教育（疾病知识教育、避免触发因素教育、皮肤护理教育、药物使用指导、皮肤饮食营养教育等）、加强随访与用药提醒、多样化的患教形式（如讲座、宣传手册、微信工作号、短视频等），以及鼓励性与关怀性的沟通方式等，均有助于提高患者的用药依从性^[124-127]。

4.3.3 患者教育

通过患者教育可改善多种慢性疾病（包括糖尿病、哮喘和心血管疾病）患者的生活质量和治疗依从性，是培养患者认知和 AD 管理所需技能的关键策略^[128]。欧洲、美国、日本和加拿大的 AD 管理指南均推荐将患者教育作为常规治疗的辅助手段。常用的教育方法包括教育手册（见中国知网本文增强出版附加材料）、讲座研讨会、微信患教群和在线资源（比如微视频、公众号）等。指导患者了解疾病、加重因素、皮肤护理、正确使用药物、饮食营养和随访是 AD 教育的重要方面，具体如下：

（1）疾病常识教育：患者对 AD 疾病的认识普遍存在误解^[129]。一些误解与 AD 的病因和触发因素有关，特别是过敏在 AD 中的作用。部分成年患者还错误地将 AD 视为儿童皮肤病，因此经常忽视持续的症状，这导致对疾病的慢性性质和慢性管理的需要关注不足。解释疾病的性质，提高患者对 AD 的了解，有助于揭开疾病的神秘面纱，消除对 AD 传染性的误解。应告知患者疾病慢性、反复性的特点，说明疾病各阶段的治疗目标以及规范的治疗方法，需要长期规范化管理以达到阻止、推迟和减少 AD 发作、保持长期临床缓解状态。

（2）避免加重因素教育：日常生活中多种因素都能诱发或加重 AD，对患者和家属进行加重因素的教育至关重要，这些因素包括：① 非特异性刺激。日常生活中存在的非特异性刺激^[95]，如接触汗液、与衣物和头发摩擦，可能会加重 AD。应穿宽松衣物，尽量避免紧身衣裤，以减少衣物和汗液对皮肤的刺激；衣物材质应避免羊毛、粗纤维，尽量选用纯棉材质。建议剪短头发或扎起头发减少头发和皮肤的摩擦。抓挠也是一个重要的加重因素^[130]。除了控制瘙痒的治疗措施外，剪短指甲、穿长袖和长裤也可以减少搔抓行为。② 接触性过敏。接触性过敏反应在 AD 患者中常见，镍、新霉素、香料、甲醛、防腐剂、羊毛脂和橡胶等是常见的接触致敏物^[95]，建议尽可能避免接触上述致敏物。③ 环境过敏原。婴儿期后的 AD 可能由于环境过敏原（如尘螨、花粉和动物皮屑）而进展^[95]。保持居住环境卫生，室内通风，尽量避免养宠物及易散播花粉的植物，禁止床上放置毛绒玩具，加强对床上用品、窗帘、沙发靠垫、地毯等物品的清洁，这些有助于减少尘螨、花粉和动物皮屑等过敏源的产生。④ 食物过敏原。食物过敏原可能存在于 AD 患者中，尤其是在婴儿期^[95]。然而，对于没有明确食物过敏的儿童和成人，消除过敏原饮食治疗 AD 的有效性证据较弱。在儿童时期进行过敏原消除饮食时，会出现生长发育障碍相关的营养问题，应在医生的密切监测下进行过敏原消除疗法。此外，过敏原消除疗法可能限制怀孕期间体重增加，增加早产风险。因此，对孕妇或哺乳期妇女的饮食限制（消除过敏原）可能不利于预防儿童期 AD 的发作，并且有可能是有害的。除非确认由某种食物引起的 AD 进展，否则不建议消除特定食物来预防或治疗 AD，过度避食可导致营养不良^[131]。

（3）皮肤护理教育：大约 40% 的消费者是根据熟人的建议购买护肤品，而不是根据皮肤科医生的指导^[132]。患者对皮肤状况的了解有限、教育资料缺乏以及专业患教不足，滥用护肤品，进而加剧皮肤症状恶化。对患者进行整体护肤流程的教育对于提高疾病意识、管理期望和提高治疗依从性至关重要：① 清洁沐浴。AD 除了体液（如汗液）粘附在皮肤病变处外，脂质和传染性病原体（如金黄色葡

萄球菌)的定植也可能粘附,并加重皮肤症状^[95]。因此,保持皮肤清洁对于维持皮肤的生理功能非常重要;建议洗浴温度 32~38 °C,时间 5~10 min,频率以每日或隔日 1 次为宜。注意避免洗浴温度过高、时间过长和用毛巾搓澡,以免破坏皮肤屏障;建议使用低敏、无香料、中性至酸性 pH 值的非肥皂类清洁剂,使用后冲洗干净。如皮损有感染倾向,可尝试每周一次或两次添加次氯酸钠等防腐剂的稀释漂白浴^[133]。②基础润肤。润肤是 AD 治疗的基础^[95]。使用润肤剂可改善角质层中的水分含量,并通过恢复和维持皮肤屏障功能来帮助防止过敏原入侵、皮炎复发和抑制瘙痒。润肤剂通常含有保湿剂(促进角质层水合作用,如尿素或甘油)以及封闭剂(减少蒸发,如脂质或凡士林)。由于存在接触过敏的风险,建议使用成分最少的润肤剂涂抹全身,包括皮肤正常部位。建议在沐浴后皮肤仍湿润时立即涂抹润肤剂并轻轻拍干。每天涂抹 1~2 次,皮损或干燥部位可适当增加次数。建议儿童每周用量 100~250 g,成人每周用量 250~500 g。考虑季节差异,建议夏季使用亲水性更强的润肤剂,冬季使用脂质含量更高的润肤剂。此外,椰子油或橄榄油等纯油产品会增加经皮水分流失导致皮肤干燥,不建议使用。③防晒。AD 患者需要光保护,以降低晒伤、光老化引发潜在皮肤状况的风险^[132]。应对 AD 患者进行防晒霜的使用教育,建议避免正午的阳光,定期和充分使用 SPF30+和无机紫外线过滤剂(二氧化钛和氧化锌)的广谱防晒霜。

(4) 用药教育:用药教育是指对患者进行合理用药指导,普及合理用药知识,目的是增强患者用药知识,预防药品不良反应的发生,提高患者用药依从性,并降低用药错误的发生率。例如作为一线抗炎治疗,TCS 是充分控制疾病所必需的^[134]。然而,一项针对 2 000 名患者的访谈研究表明,近一半的患者担心使用 TCS,这种担忧将导致治疗不足。对 TCS 的恐惧或回避通常会降低依从性^[95]。具体来说,口服类固醇的不良反应被误认为是 TCS 的,或者 AD 的恶化被误认为是 TCS 所致。除了对不良反应的担忧外,其他 TCS 的误解也很常见。200 例患者中有 31%错误地将氢化可的松(最常用的 TCS)归类为强效或超强效^[135]。误用使患者认为 TCS 无效,导致对 TCS 的不信任。为了消除这些误解,应对患者进行充分的教育和指导,减轻他们的恐惧^[136]。向 AD 患者和家属解释各类药物的正确使用方法、预期疗效以及可能出现的不良反应等,具体每类药物的监护要点见前文。

(5) 饮食营养教育:营养在 AD 的病因、预防和治疗中起着关键作用^[137]。例如,高脂肪饮食会通过上调 TSLP 而加剧 AD,足量的维生素 D 对于维持正常的皮肤屏障至关重要,高纤维饮食可防止过敏原引起的皮肤炎症。此外,越来越多的证据表明肥胖与 AD 之间存在联系。尽管研究非常有限,但体质量减轻与 AD 症状的改善有关。过多的卡路里、大量摄入蛋白质和饱和脂肪酸,或缺乏膳食纤维和微量元素,都会触发免疫系统的防御机制,使宿主产生过敏反应。因此,限制卡路里,加上足够的膳食纤维和微量元素摄入,对于维持对过敏原的免疫耐受性至关重要。

此外,3~4 个月的纯母乳喂养有利于预防 AD 阳性家族史儿童 AD^[138]。在无法进行母乳喂养或禁忌母乳喂养的情况下,牛奶配方奶粉和低过敏性配方奶粉可分别作为低风险和高风险儿童的替代品。

益生菌通过减少促炎反应和改善肠道菌群的多样性可能具有保护效果。值得注意的是,由于证据不一致,不推荐使用益生菌治疗已确诊的 AD 患者^[131]。

(6) 随访教育:长期随访对于 AD 的管理至关重要。建议起始系统药物治疗后,轻度 AD 患者于第 1、2、4、6、8、12 周随访;中重度 AD 患者于第 2、4、8、12、16 周、6、9、12 个月随访,基于患者满意度、达标治疗目标、药物安全耐受性评估是否达成短期或长期治疗目标,进而判断是否需要调整治疗方案。鼓励患者拍照记录皮疹情况,或者记录生活日记,方便医患共同寻找诱发及加重因素。AD 患者随访记录表见中国知网本文增强出版附加材料。

4.3.4 AD 合并症的处理及其他辅助治疗方案

(1) 常见合并症的药学监护:AD 患者面临睡眠问题、精神心理疾病及其他合并症的风险,这些合并症的发展与疾病严重程度密切相关。药学监护在确保合理药物治疗的同时,给患者教育和心理方面的支持,帮助患者应对合并症,提高心理健康和生活质量(表 5)。

表 5 AD 合并症的药学监护注意事项
Tab 5 The precautions for pharmaceutical care of AD complications

合并症	系统治疗注意事项	药学监护注意事项
AD 过敏相关的合并症	哮喘 1. 度普利尤单抗是目前唯一一种同时获批用于治疗 AD 或哮喘的生物制剂 ^[139] ; 2. 除泼尼松外, 其他传统系统药物治疗 AD 合并哮喘无效 ^[140]	综合考虑 AD 和哮喘的治疗需求, 确保治疗方案的协调性
	过敏性鼻炎 可考虑使用抗组胺药、鼻喷激素等	定期随访和患教, 建议患者进行过敏原检查以明确过敏原, 然后进行针对性的预防
	食物过敏 区分婴幼儿和成人、即时反应和延迟反应以及过敏和不耐受, 选择合适的系统治疗药物 ^[108]	定期随访和患教, 提醒患者留意自身食物过敏史, 在日常生活中尽量避免过敏源食物, 建议患者注意自身营养的补充
AD 非过敏相关的合并症	眼表疾病 1. 眼表疾病的发病率在使用度普利尤单抗后增加, 但多数情况无需停药 ^[141] ; 2. 对于有严重眼表疾病史的患者, 可首先考虑使用 JAK 抑制剂或传统系统药物治疗	1. 启动度普利尤单抗治疗前应询问眼表疾病史, 必要时进行眼科评估; 2. 治疗 AD 同时选择适当的眼用药物, 如人工泪液和抗过敏眼药物
	感染 启动系统治疗前, 注意筛查患者感染史, 评估患者感染情况	AD 患者对细菌、病毒及真菌感染的易感性增加, 应根据感染类型和严重程度选择合适的抗感染药物 ^[142]
	心血管疾病 1. 若患者有血栓栓塞的风险因素, 应慎用口服 JAK 抑制剂; 2. 若出现血栓栓塞, 需禁用口服 JAK 抑制剂	对于有心血管不良事件风险因素的患者, 用药后出现相关不适症状, 应及时停止治疗

注 (note): AD, 特应性皮炎 (atopic dermatitis); JAK, Janus 激酶 (Janus kinases)。

(2) 辅助治疗方案: ① 睡眠干预。睡眠障碍、焦虑或抑郁是 AD 患者常见的合并症, 瘙痒和社会心理冲突都会扰乱患者的睡眠。研究表明行为矫正疗法有助于减少 AD 引起的睡眠障碍, 行为矫正包括规律作息、避免睡前使用咖啡因、睡前放松、戴上手套或袜子 (以防半夜抓挠) 等^[143]; ② 心理行为干预。给予患者心理干预, 例如自体训练、减压放松技巧、认知行为疗法、习惯逆转和行为疗法, 对 AD 的不同方面都有积极影响; ③ 运动干预。虽然运动会出汗, 但不建议患者避免运动。研究表明中等强度的有氧运动能够减轻 AD 的皮炎症状, 降低细胞因子水平, 可作为部分 AD 患者的替代疗法^[144]。须注意调整运动强度和方式, 如急性期建议减少运动或仅进行较温和的运动, 而缓解期则可适度增加活动强度。需要注意的是, 出汗后尽快冲洗, 避免汗液滞留^[134]。

5 展望

随着互联网的普及和医院信息化建设的发展, 基于“互联网+医疗”的药学服务已经在全国各地有序展开, 并且取得了很好的效果^[145,146]。例如开发包括药品用法、注意事项、严重警告、需监测参数、不良反应、贮藏条件等内容的“用药指导单”, 借助医院开发的手机移动端互联网医院平台, 患者可以在手机 APP 随时查询自己的处方信息及对应的用药指导内容, 针对用药相关疑惑还可通过“互联网药学咨询”预约专科药师进一步获取个体化的药学服务^[145]。药师还可借助微信交流群、朋友圈分享、微信公众号、直播平台等手段对患者定期开展用药教育讲堂、发布和传播专业药师编写的科普文章或制作的科普短视频, 从而有效拓展药学服务的广度和深度^[146]。

目前针对 AD 患者的药学监护仍处于起步阶段, 从当前形势来看, 以“全程管理”、“互联网+”的药学监护模式的价值已经得到验证, 这些创新技术和手段也可用于 AD 患者, 这将有赖于 AD 患者的药学工作与互联网技术进行深度融合, 从而促进以患者为中心、以目标为导向的精准个性化患者药学服务发展。

《特应性皮炎药物治疗与药学监护中国专家共识》编写组

编写组长:

张玉 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)

编写组专家成员 (按姓氏拼音排序):

陈孝 (中山大学附属第一医院); 崔一民 (北京大学第一医院); 董亚琳 (西安交通大学第一附属医院); 葛卫红 (南京鼓楼医院); 耿松梅 (西安交通大学第二附属医院); 龚春燕 (中国医学科学院皮肤病医院); 郭一峰 (上海交通大学医学院附属新华医院); 侯锐钢 (山西医科大学第二医院); 胡松 (武汉市第一医院); 李航 (北京大学第一医院); 李捷 (中南大学湘雅医院); 梁云生 (南方医科大学皮肤病医院); 卢晓阳 (浙江大学医学院附属第一医院); 吕永宁 (华中科技大学同

济医学院附属协和医院)；缪丽燕(苏州大学附属第一医院)；邱峰(重庆医科大学附属第一医院)；史琛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)；宋燕青(吉林大学第一医院)；宋志强(陆军军医大学西南医院)；隋忠国(青岛大学附属医院)；陶娟(华中科技大学同济医学院附属协和医院)；文爱东(空军军医大学第一附属医院)；武新安(兰州大学第一医院)；夏君(宁波诺丁汉大学)；谢凯(南方医科大学皮肤病医院)；姚煦(中国医学科学院皮肤病医院)；曾芳(华中科技大学同济医学院附属协和医院)；张毕奎(中南大学湘雅二医院)；张波(北京协和医院)；张健(上海交通大学医学院附属新华医院)；张志清(河北医科大学第二医院)；赵荣生(北京大学第三医院)；周玉冰(郑州大学第一附属医院)；左笑丛(中南大学湘雅三医院)

秘书组成员：

郭维、韩文静、黄怡菲、申晨、杨晓宇(华中科技大学同济医学院附属协和医院)；胡磊(武汉市第一医院)

参考文献：

- [1] Jean L, Bologna JVS, Lorenzo Cerroni. *Dermatology*[M]. 4th ed. China: Elsevier, 2018: 208-227.
- [2] Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis[J]. *Lancet*, 2020, 396(10247): 345-360.
- [3] Leung DYM, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(4): 769-779.
- [4] Tsoi LC, Rodriguez E, Stölzl D, *et al.* Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(5): 1406-1415.
- [5] Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 21-40.
- [6] Fabrazzo M, Cipolla S, Signoriello S, *et al.* A systematic review on shared biological mechanisms of depression and anxiety in comorbidity with psoriasis, atopic dermatitis, and hidradenitis suppurativa[J]. *Eur Psychiatry*, 2021, 64(1): e71.
- [7] Liu P, Zhao Y, Mu ZL, *et al.* Clinical features of adult/adolescent atopic dermatitis and Chinese criteria for atopic dermatitis[J]. *Chin Med J*, 2016, 129(7): 757-762.
- [8] Cheng R, Zhang H, Zong W, *et al.* Development and validation of new diagnostic criteria for atopic dermatitis in children of China[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(3): 542-548.
- [9] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特异性皮炎协作研究中心. 中国特异性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(2): 81-88.
Chinese guideline for diagnosis and treatment of atopic dermatitis (2020)[J]. *Chin J Dermatol*, 2020, 53(2): 81-88.
- [10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会皮肤性病学分会, 等. 特异性皮炎基层诊疗指南(2022年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2022, 21(7): 609-619.
Chinese Medical Association; Chinese Medical Journals Publishing House; Chinese Society of Dermatology; Chinese Society of General Practice; Editorial Board of Chinese Journal of General Practitioners. Guideline for primary care of atopic dermatitis(2022)[J]. *Chin J Gen Pract*, 2022, 21(7): 609-619.
- [11] 赵作涛, 高兴华. 中重度特异性皮炎系统药物达标治疗专家指导建议[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2022, 36(8): 855-864.
Zhao ZT, Gao XH. Expert recommendations on treat-to-target in the systemic treatment of moderate to severe atopic dermatitis[J]. *Chin J Dermatovenereology*, 2022, 36(8): 855-864.
- [12] Schmitt J, Spuls P, Boers M, *et al.* Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting[J]. *Allergy*, 2012, 67(9): 1111-1117.
- [13] Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, *et al.* The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group[J]. *Exp Dermatol*, 2001, 10(1): 11-18.
- [14] Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, *et al.* The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(3): 839-846.
- [15] Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M. The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference[J]. *Allergy*, 2016, 71(11): 1620-1625.
- [16] Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, *et al.* EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference[J]. *Allergy*, 2012, 67(1): 99-106.
- [17] Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, *et al.* Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181(4): 761-769.
- [18] Erickson S, Kim BS. Research techniques made simple: itch measurement in clinical trials[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(2): 264-269.e1.
- [19] Reich A, Heisig M, Phan NQ, *et al.* Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus[J]. *Acta Derm Venereol*, 2012, 92(5): 497-501.
- [20] Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis[J]. *Dermatology*, 1993, 186(1): 23-31.
- [21] Willemsen MG, van Valburg RW, Dirven-Meijer PC, *et al.* Determining the severity of atopic dermatitis in children presenting in general practice: an easy and fast method[J]. *Dermatol Res Pract*, 2009, 2009: 357046.
- [22] Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use[J]. *Clin Exp Dermatol*, 1994, 19(3): 210-216.
- [23] Simpson E, Eckert L, Gadkari A, *et al.* Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT©) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis[J]. *BMC Dermatol*, 2019, 19(1): 15.
- [24] Pariser DM, Simpson EL, Gadkari A, *et al.* Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis: design, validation, and scoring of the

- Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT)[J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(3): 367-376.
- [25] Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, *et al*. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020[J]. *Allergol Int*, 2020, 69(3): 356-369.
- [26] Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, *et al*. Efficacy and safety of lebrikizumab in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial (ADhere)[J]. *JAMA Dermatol*, 2023, 159(2): 182-191.
- [27] 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.
- [28] 谢阳, 万苗坚. 皮肤科常用糖皮质激素类药物的类型及适应症[J]. *中国医学文摘(皮肤科学)*, 2015, 1(3): 283-288, 6.
- Xie Y, Wan MJ. Clinical applications of corticosteroids in dermatoses[J]. *China Med Abstr Dermatol*, 2015, 1(3): 283-288, 6.
- [29] 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.
- [30] 梅淑清, 詹水明, 张爱军. 糖皮质激素类药物外用剂型及用法[J]. *中国医学文摘(皮肤科学)*, 2015, 32(3): 289-294.
- Mei SQ, Zhan SM, Zhang AJ. External formulations and usages of glucocorticoid drugs[J]. *Dermatol Bull*, 2015, 32(3): 289-294.
- [31] 晋红中, 吴超. 如何选择外用糖皮质激素类药物[J]. *中华全科医师杂志*, 2015, 14(7): 505-508.
- Jin HZ, Wu C. How to choose glucocorticoid drugs for external use[J]. *Chin J Gen Pract*, 2015, 14(7): 505-508.
- [32] 缪丽燕. 主编. 糖皮质激素药物治疗的药学监护[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022. 7.
- [33] Butala S, Paller AS. Optimizing topical management of atopic dermatitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022, 128(5): 488-504.
- [34] 他克莫司软膏说明书[Z]. 修改日期: 2021年3月12日.
- [35] 吡美莫司乳膏说明书[Z]. 修改日期: 2021年12月31日.
- [36] 克立硼罗软膏说明书[Z]. 修改日期: 2024年3月27日.
- [37] Luger T, Adaskevich U, Anfilova M, *et al*. Practical algorithm to inform clinical decision-making in the topical treatment of atopic dermatitis[J]. *J Dermatol*, 2021, 48(8): 1139-1148.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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, 中国老年保健医学研究会皮肤科分会. 系统 Janus 激酶抑制剂治疗特应性皮炎专家共识[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2022, 15(3): 129-135.
- Environmental, Occupational Skin Diseases Research Group; Committee on Dermatology, Chinese Association of Integrative Medicine Committee on Dermatology, Chinese Association of Geriatric Research. Expert consensus on the treatment of atopic dermatitis with systemic Janus kinase inhibitors[J]. *J Pract Dermatol*, 2022, 15(3): 129-135.
- [41] Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(6): 1122.
- [42] Torres T, Gonçalo M, Paiva Lopes MJ, *et al*. Portuguese recommendations for the treatment of atopic dermatitis with biologic therapy and JAK inhibitors in adult patients[J]. *Drugs Context*, 2021, 10: 2021-2029-5.
- [43] Vazquez ML, Kaila N, Strohbach JW, *et al*. Identification of N-[cis-3-[Methyl(7H-pyrrolo[2, 3-d]pyrimidin-4-yl)amino]cyclobutyl]propane-1-sulfonamide (PF-04965842): a selective jak1 clinical candidate for the treatment of autoimmune diseases[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(3): 1130-1152.
- [44] 阿布昔替尼片说明书[Z]. 核准日期: 2022年4月8日.
- [45] Simpson EL, Sinclair R, Forman S, *et al*. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10246): 255-266.
- [46] 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.
- [47] Flohr C, Cork MJ, Ardern-Jones MR, *et al*. Efficacy and safety of abrocitinib monotherapy in adolescents and adults: a post hoc analysis of the phase 3 JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN clinical trial[J]. *J Dermatolog Treat*, 2023, 34(1): 2200866.
- [48] Simpson EL, Silverberg J, Nosbaum A, *et al*. Safety of abrocitinib in 3582 patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with over 900 patients exposed for almost 2 years[J]. *J Skin*, 2023, 7(2): s150.
- [49] 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.
- [50] Assessment report of upadacitinib.[R]. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA /608624/2019 Corr. 1.17 October 2019.
- [51] FDA Tertiary Pharmacology/Toxicology Review of Upadacitinib. [EB/OL]. July 5, 2019.
- [52] 乌帕替尼缓释片说明书[Z]. 核准日期: 2022年2月8日.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Guttman-Yassky E, Thyssen JP, Silverberg JI, *et al*. Safety of upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: an integrated analysis of phase 3 studies[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(1): 172-181.
- [56] Radi G, Simonetti O, Rizzetto G, *et al*. Baricitinib: the first jak inhibitor approved in Europe for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adult patients[J]. *Healthcare*, 2021, 9(11): 1575.
- [57] Shi JG, Chen XJ, Lee F, *et al*. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(12): 1354-1361.
- [58] European Medicines Agency. Olumiant: EPAR-product information.[EB/OL]. (2021-11-29).

https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/olumiant-epar-product-information_en.pdf.

- [59] Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, *et al.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 183(2): 242-255.
- [60] Wang XX, Dowty ME, Wouters A, *et al.* Assessment of the effects of inhibition or induction of CYP2C19 and CYP2C9 enzymes, or inhibition of OAT3, on the pharmacokinetics of abrocitinib and its metabolites in healthy individuals[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2022, 47(3): 419-429.
- [61] Mohamed MF, Jungerwirth S, Asatryan A, *et al.* Assessment of effect of CYP3A inhibition, CYP induction, OATP1B inhibition, and high-fat meal on pharmacokinetics of the JAK1 inhibitor upadacitinib[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(10): 2242-2248.
- [62] 度普利尤单抗注射液说明书[Z]. 修改日期: 2023年5月26日.
- [63] 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.
- [64] Shahriari N, Strober B, Shahriari M. JAK-inhibitors as rescue therapy in dupilumab-refractory severe atopic dermatitis: a case series of 6 patients[J]. *JAAD Case Rep*, 2023, 33: 81-83.
- [65] Boesjes CM, van der Gang LF, Zuithoff NPA, *et al.* Effectiveness of upadacitinib in patients with atopic dermatitis including those with inadequate response to dupilumab and/or baricitinib: results from the BioDay registry[J]. *Acta Derm Venereol*, 2023, 103: adv00872.
- [66] Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, *et al.* Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND)[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 87(2): 351-358.
- [67] 中华医学会皮肤性病学分会特应性皮炎研究中心, 中华医学会皮肤性病学分会儿童学组. 度普利尤单抗治疗特应性皮炎专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55(6): 465-470.
- Working Group for Atopic Dermatitis, Chinese Society of Dermatology; Working Group for Children's Diseases, Chinese Society of Dermatology. Treatment of atopic dermatitis with dupilumab: an expert consensus[J]. *Chin J Dermatol*, 2022, 55(6): 465-470.
- [68] Jfri A, Smith JS, Larocca C. Diagnosis of mycosis fungoides or Sézary syndrome after dupilumab use: a systematic review[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 88(5): 1164-1166.
- [69] 张佩莲, 叶建州. 度普利尤单抗治疗特应性皮炎的不良反应与防治对策[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2024, 38(1): 111-114.
- Zhang PL, Ye JZ. Adverse reactions, prevention and treatment of atopic dermatitis with dupilumab[J]. *Chin J Dermatovenereology*, 2024, 38(1): 111-114.
- [70] Marcant P, Balayé P, Merhi R, *et al.* Dupilumab-associated hyper eosinophilia in patients treated for moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35(6): e394-e396.
- [71] Inokuchi-Sakata S, Ishiui Y, Katsuta M, *et al.* Role of eosinophil relative count and neutrophil-to-lymphocyte ratio in the assessment of severity of atopic dermatitis[J]. *Acta Derm Venereol*, 2021, 101(7): adv00491.
- [72] Spekhorst LS, de Graaf M, Zuithoff NPA, *et al.* Dupilumab drug survival and associated predictors in patients with moderate to severe atopic dermatitis: long-term results from the daily practice BioDay registry[J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(9): 1048-1056.
- [73] 新山地明说明书[Z]. 修改日期: 2014年9月5日.
- [74] Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, *et al.* Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(6): 1519-1531.
- [75] Rigotti P, Van Buren CT, Payne WD, *et al.* Gastrointestinal perforations in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporin[J]. *World J Surg*, 1986, 10(1): 137-141.
- [76] Hong JR, Lee YW, Choe YB, *et al.* Risk factors for increased serum creatinine level in patients with psoriasis treated with cyclosporine in a real-world practice[J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(3): e12875.
- [77] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫病专业委员会. 环孢素治疗免疫相关性皮肤病专家建议[J]. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55(6): 471-479.
- Committee on Autoimmune Diseases, China Dermatologist Association. Cyclosporine in the treatment of immune-related skin diseases: an expert proposal[J]. *Chin J Dermatol*, 2022, 55(6): 471-479.
- [78] NEORAL® Soft Gelatin Capsules. Prescribing Information. Reference ID: 3722656[EB/OL]. [2019-05-07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/050715s035,050716s0381bl.pdf.
- [79] 王建华, 罗莉. 主编. 免疫抑制剂药物治疗的药学监护[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 8.
- [80] 薛如君, 张锡宝. 环孢素在皮肤科的应用[J]. *皮肤科学通报*, 2021, 38(4): 312-319.
- Xue RJ, Zhang XB. Application of cyclosporine in dermatology[J]. *Dermatol Bull*, 2021, 38(4): 312-319.
- [81] Anderson K, Putterman E, Rogers RS, *et al.* Treatment of severe pediatric atopic dermatitis with methotrexate: a retrospective review[J]. *Pediatr Dermatol*, 2019, 36(3): 298-302.
- [82] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫病专业委员会. 甲氨蝶呤治疗免疫相关性皮肤病专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(5): 382-390.
- Committee on Autoimmune Diseases, China Dermatologist Association. Expert consensus on methotrexate in the treatment of immune-associated dermatoses[J]. *Chin J Dermatol*, 2021, 54(5): 382-390.
- [83] 吴东媛, 刘铎, 董梅. 我国甲氨蝶呤血药浓度监测文献分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(33): 4665-4667.
- Wu DY, Liu D, Dong M. Literature analysis for the current status of methotrexate plasma concentration monitoring in China[J]. *China Pharm*, 2016, 27(33): 4665-4667.
- [84] 颜克香. 甲氨蝶呤在皮肤科的临床应用及注意事项[J]. *皮肤科学通报*, 2021, 38(4): 320-326.
- Yan KX. Application and points for attention of methotrexate in dermatology[J]. *Dermatol Bull*, 2021, 38(4): 320-326.
- [85] Herfarth H, Tjaden C, Lukas M, *et al.* Adverse events in clinical trials with azathioprine and mesalamine for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease[J]. *Gut*, 2006, 55(10): 1525-1526.
- [86] von Ahsen N, Armstrong VW, Behrens C, *et al.* Association of inosine triphosphatase 94C>A and thiopurine S-methyltransferase deficiency with adverse events and study drop-outs under azathioprine therapy in a prospective Crohn disease study[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(12): 2282-2288.
- [87] 周兴丽, 詹同英, 李薇. 硫唑嘌呤在皮肤科的应用[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2021, 37(11): 739-743.
- Zhou XL, Zhan TY, Li W. Application of azathioprine in dermatology[J]. *China J Lepr Skin Dis*, 2021, 37(11): 739-743.
- [88] 硫唑嘌呤片说明书[Z]. 核准日期: 2006年11月30日.

- [89] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫病专业委员会. 硫唑嘌呤治疗免疫相关性皮肤病专家建议[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 116-121.
Committee on Autoimmune Diseases, China Dermatologist Association;Deng DQ. Azathioprine in the treatment of immune-related skin diseases: an expert proposal[J]. Chin J Dermatol, 2021, 54(2): 116-121.
- [90] 苏涌, 杨春兰, 黄燕, 等. HPLC 测定炎症性肠病患者红细胞中 6-硫鸟嘌呤核苷酸及 6-甲基硫鸟嘌呤的浓度[J]. 中国药师, 2021, 24(1): 194-198.
Su Y, Yang CL, Huang Y, et al. Concentration determination of 6-TGNs and 6-MMP in red blood cells of patients with inflammatory bowel disease by HPLC[J]. China Pharm, 2021, 24(1): 194-198.
- [91] 张建中. 糖皮质激素的分类及其在皮肤科的应用[J]. 中国医学文摘(皮肤科学), 2015(3): 241-247+1.
- [92] 陆家晴, 史玉玲. 糖皮质激素在皮肤科的应用[J]. 皮肤科学通报, 2021, 38(4): 304-311.
Lu JJ, Shi YL. Application of glucocorticoids in dermatology[J]. Dermatol Bull, 2021, 38(4): 304-311.
- [93] Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events[J]. Am J Med, 1994, 96(2): 115-123.
- [94] Daniel E, Furst KGS. Determinants of glucocorticoid dosing[EB/OL]. (2022-04-18). <https://www.uptodate.com>.
- [95] 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.
- [96] 郑捷. 糖皮质激素在临床上的准确认识与合理应用[J]. 临床皮肤科杂志, 2005, 34(11): 785-787.
Zheng J. The accurate comprehension and application of glucocorticoid[J]. J Clin Dermatol, 2005, 34(11): 785-787.
- [97] 李惠. 系统用糖皮质激素在皮肤科的临床选用原则及注意事项[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2015, 22(6): 477-478.
Li H. Clinical selection principles and precautions of systemic glucocorticoid in dermatology[J]. J Diagn Ther Derm Venereol, 2015, 22(6): 477-478.
- [98] 国家卫生健康委办公厅. 医疗机构药学监护服务规范(国卫办医函(2021)520号)[S]. 2021-10-09.
- [99] Cipolle R J, Strand L M, Morley P C, 著; 康震等, 译. 药学监护实践方法: 以患者为中心的药物治疗管理服务[M]. 北京: 化学工业出版社, 2016.
- [100] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会. 中国中重度特应性皮炎诊疗临床路径专家共识(2023版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(11): 1000-1007.
Chinese Society of Dermatology;China Dermatologist Association.Clinical pathway for the diagnosis and treatment of moderate to severe atopic dermatitis in China (2023): an expert consensus[J]. Chin J Dermatol, 2023, 56(11): 1000-1007.
- [101] 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(1): 5-15.
- [102] Steinhoff M, Adeli M, Riad H, et al. Expert opinion on management of moderate-to-severe atopic dermatitis in Qatar[J]. J Dermatolog Treat, 2023, 34(1): 2251622.
- [103] Lugović-Mihčić L, Meštrović-Štefekov J, Potočnjak I, et al. Atopic dermatitis: disease features, therapeutic options, and a multidisciplinary approach[J]. Life, 2023, 13(6): 1419.
- [104] Reeves PT. Clinical action plans make a difference at point-of-care[J]. Curr Opin Pediatr, 2022, 34(4): 438-446.
- [105] Arents BWM, van Zuuren EJ, Vermeulen S, et al. Global Guidelines in Dermatology Mapping Project (GUIDEMAP), a systematic review of atopic dermatitis clinical practice guidelines: are they clear, unbiased, trustworthy and evidence based (CUTE)?[J]. Br J Dermatol, 2022, 186(5): 792-802.
- [106] Zuberbier T, Orlov SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118(1): 226-232.
- [107] Storm A, Andersen SE, Benfeldt E, et al. One in 3 prescriptions are never redeemed: primary nonadherence in an outpatient clinic[J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 59(1): 27-33.
- [108] Zuberbier T, Abdul Latiff A, Aggelidis X, et al. A concept for integrated care pathways for atopic dermatitis-a GA² LEN ADCARE initiative[J]. Clin Transl Allergy, 2023, 13(9): e12299.
- [109] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication[J]. N Engl J Med, 2005, 353(5): 487-497.
- [110] Barcenas CH, Zhang N, Zhao H, et al. Anthracycline regimen adherence in older patients with early breast cancer[J]. Oncologist, 2012, 17(3): 303-311.
- [111] Jin H, Kim Y, Rhie SJ. Factors affecting medication adherence in elderly people[J]. Patient Prefer Adherence, 2016, 10: 2117-2125.
- [112] Fialová D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives[J]. Br J Clin Pharmacol, 2009, 67(6): 641-645.
- [113] Srivastava K, Arora A, Kataria A, et al. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis[J]. Patient Prefer Adherence, 2013, 7: 419-434.
- [114] Kelly J, D'Cruz G, Wright D. Patients with dysphagia: experiences of taking medication[J]. J Adv Nurs, 2010, 66(1): 82-91.
- [115] DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: a meta-analysis[J]. Med Care, 2007, 45(6): 521-528.
- [116] Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, et al. Patient characteristics associated with medication adherence[J]. Clin Med Res, 2013, 11(2): 54-65.
- [117] Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2021, 12: 20406223211002979.
- [118] Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2015, 35(1): 161-183.
- [119] Thyssen JP, Corn G, Wohlfahrt J, et al. Retrospective markers of paediatric atopic dermatitis persistence after hospital diagnosis: a nationwide cohort study[J]. Clin Exp Allergy, 2019, 49(11): 1455-1463.
- [120] LeBovidge JS, Elverson W, Timmons KG, et al. Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(2): 325-334.
- [121] 国家药品监督管理局. 个例药品不良反应收集和报告指导原则[EB/OL]. [2018-12-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20181221172901438.html>.
- [122] 田晶, 马琳. 特应性皮炎患者教育[J]. 中国医学文摘(皮肤科学), 2016, 2(2): 201-205.
Tian J, Ma L. The therapeutic patient education of atopic dermatitis[J]. China Med Abstr Dermatol, 2016, 2(2): 201-205.

- [123] 侯凯旋, 闫素英. 慢病患者药物依从性量表的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(2): 192-196.
Hou KX, Yan SY. A review of medication adherence scale in patients with chronic diseases[J]. Chin J Hosp Pharm, 2018, 38(2): 192-196.
- [124] Bass AM, Anderson KL, Feldman SR. Interventions to increase treatment adherence in pediatric atopic dermatitis: a systematic review[J]. J Clin Med, 2015, 4(2): 231-242.
- [125] Feldman SR, Camacho FT, Krejci-Manwaring J, *et al.* Adherence to topical therapy increases around the time of office visits[J]. J Am Acad Dermatol, 2007, 57(1): 81-83.
- [126] van Os-Medendorp H, Koffijberg H, Eland-de Kok PC, *et al.* E-health in caring for patients with atopic dermatitis: a randomized controlled cost-effectiveness study of Internet-guided monitoring and online self-management training[J]. Br J Dermatol, 2012, 166(5): 1060-1068.
- [127] Tuong W, Armstrong AW. Effect of appearance-based education compared with health-based education on sunscreen use and knowledge: a randomized controlled trial[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 70(4): 665-669.
- [128] Wilken B, Zaman M, Asai Y. Patient education in atopic dermatitis: a scoping review[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2023, 19(1): 89.
- [129] Guttman-Yassky E, Nosbaum A, Simpson E, *et al.* Pioneering global best practices in atopic dermatitis: results from the atopic dermatitis quality of care initiative[J]. Clin Exp Dermatol, 2022, 47(2): 303-311.
- [130] Fatani MI, Al Sheikh AA, Alajlan MA, *et al.* National Saudi consensus statement on the management of atopic dermatitis (2021)[J]. Dermatol Ther, 2022, 12(7): 1551-1575.
- [131] Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 71(6): 1218-1233.
- [132] Goh CL, Wu Y, Welsh B, *et al.* Expert consensus on holistic skin care routine: Focus on acne, rosacea, atopic dermatitis, and sensitive skin syndrome[J]. J Cosmet Dermatol, 2023, 22(1): 45-54.
- [133] Brar KK, Nicol NH, Boguniewicz M. Strategies for successful management of severe atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(1): 1-16.
- [134] 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.
- [135] Patel NU, D'Ambra V, Feldman SR. Increasing adherence with topical agents for atopic dermatitis[J]. Am J Clin Dermatol, 2017, 18(3): 323-332.
- [136] Grossman SK, Schut C, Kupfer J, *et al.* Experiences with the first eczema school in the United States[J]. Clin Dermatol, 2018, 36(5): 662-667.
- [137] Zhang P. The role of diet and nutrition in allergic diseases[J]. Nutrients, 2023, 15(17): 3683.
- [138] Sardana K, Sachdeva S. Role of nutritional supplements in selected dermatological disorders: a review[J]. J Cosmet Dermatol, 2022, 21(1): 85-98.
- [139] Seegräber M, Srour J, Walter A, *et al.* Dupilumab for treatment of atopic dermatitis[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11(5): 467-474.
- [140] Adam DN, Gooderham MJ, Beecker JR, *et al.* Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023, 37(6): 1135-1148.
- [141] Agnihotri G, Shi K, Lio PA. A clinician's guide to the recognition and management of dupilumab-associated conjunctivitis[J]. Drugs R D, 2019, 19(4): 311-318.
- [142] Ren ZY, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with bacterial, fungal, viral, and sexually transmitted skin infections[J]. Dermatitis, 2020, 31(2): 157-164.
- [143] Patel D, Levoska M, Shwayder T. Managing sleep disturbances in children with atopic dermatitis[J]. Pediatr Dermatol, 2018, 35(4): 428-433.
- [144] Son WK, Yoon W, Kim S, *et al.* Can moderate-intensity aerobic exercise ameliorate atopic dermatitis?[J]. Exp Dermatol, 2020, 29(8): 699-702.
- [145] 胡扬, 郑珊珊, 姜微哲, 等. 基于“互联网+医疗”的互联网用药指导实践[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(5): 465-468.
Hu Y, Zheng SS, Jiang WZ, *et al.* The practice of electronic medication instruction based on 'Internet plus healthcare'[J]. Chin Pharm J, 2023, 58(5): 465-468.
- [146] 袁雨婷, 宋佳妮, 丁紫怡, 等. “互联网+药学服务”的研究现状[J]. 临床合理用药杂志, 2023, 9(8): 178-181.
Yuan YT, Song JN, Ding ZY, *et al.* “互联网+药学服务”的研究现状[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2023, 9(8): 178-181.