

• 综 述 •

## 儿童湿疹/特应性皮炎药物临床试验评价指标的研究进展

晋黎<sup>1,2</sup>, 胡思源<sup>1,2\*</sup>, 蔡秋晗<sup>1,2</sup>, 周子楠<sup>1,2</sup>, 李梅芳<sup>1,2</sup>, 朱中一<sup>1,2</sup>, 郇涵<sup>1,2</sup>, 蔡莉莉<sup>1,2</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

**摘 要:** 湿疹是儿科临床常见的皮肤病, 特应性皮炎是其中最常见的一种。《儿童湿疹/特应性皮炎中药临床试验设计与评价技术指南》已正式发布, 其中提到湿疹/特应性皮炎临床试验的核心指标集, 包括客观体征、主观症状、生活质量和长期控制 4 个核心领域, 并参考核心指标集所述, 制定了疗效评价指标。综述国内外湿疹/特应性皮炎临床试验中关于上述 4 个核心领域以及中医证候疗效评价指标进展, 并探讨了疗效评价指标相关问题, 以期临床和科研工作者开展儿童湿疹/特应性皮炎中药临床研究时选择合适的疗效评价指标提供指导。

**关键词:** 湿疹; 特应性皮炎; 核心指标集; 疗效评价指标

**中图分类号:** R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)04-0888-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.039

## Research progress in the efficacy indicators of drug clinical trials on eczema/atopic dermatitis in children

JIN Li<sup>1,2</sup>, HU Si-yuan<sup>1,2</sup>, CAI Qiu-han<sup>1,2</sup>, ZHOU Zi-nan<sup>1,2</sup>, LI Mei-fang<sup>1,2</sup>, ZHU Zhong-yi<sup>1,2</sup>, LI Han<sup>1,2</sup>, CAI Li-li<sup>1,2</sup>

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

**Abstract:** Eczema is a common skin disease in pediatrics, of which atopic dermatitis is the most. *Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Eczema/ Atopic Dermatitis* has been officially published, which refers to the core index set of eczema/atopic dermatitis clinical trials, including four core areas: objective signs, subjective symptoms, quality of life, and long-term control of eczema, and consults the core index set to formulate the efficacy evaluation index. Therefore, this paper reviews the progress of the above four core areas and traditional Chinese medicine syndrome efficacy evaluation index in eczema/atopic dermatitis clinical trials at home and abroad, and discusses the related problems of efficacy evaluation index, in order to provide guidance for clinical and scientific researchers to select appropriate efficacy evaluation indices when carrying out clinical research on childhood eczema / atopic dermatitis.

**Key words:** eczema; atopic dermatitis; core metric set; efficacy evaluation index

湿疹是由多种内外因素引起的具有明显渗出倾向的皮肤炎症反应, 也是以形态学命名的一类慢性皮肤疾病, 临床以多样性皮损、剧烈瘙痒、易复发为特征。特应性皮炎是一种与遗传过敏性体质有关的慢性、复发性、炎症性皮肤病, 临床表现为瘙痒、多形性皮损, 其本人或家族中可见明显的“特

应性”<sup>[1-3]</sup>。因此, 特应性皮炎是儿童湿疹中最常见的一种类型, 且由于特应性皮炎病因相对单纯, 故在国内外药物临床试验中会选择特应性皮炎作为临床适应症。

目前国内外关于湿疹的临床研究非常广泛。然而由于在临床方法学上的高度异质性, 故而湿疹/

收稿日期: 2021-12-30

基金项目: 国家科技重大专项(民口)重大新药创制专项(2020ZX09201-008)

作者简介: 晋黎(1984—), 女, 主治医师, 博士研究生, 主要从事儿科临床及中药临床评价研究。E-mail: jinli95@126.com

\*通信作者: 胡思源, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为中药临床评价方法学。E-mail: husiyuan1963@sina.com

特应性皮炎临床试验缺乏足够的高质量的循证医学的证据。在此前提下,湿疹结局测量协调会议曾于 2017 年推荐了湿疹临床试验的核心指标集,内容包括客观体征、主观症状、生活质量和长期控制 4 个核心领域<sup>[4]</sup>。2021 年,《儿童湿疹/特应性皮炎中药临床试验设计与评价技术指南》(简称《指南》)已正式发布<sup>[5]</sup>,《指南》中亦参考核心指标集所述制定湿疹/特应性皮炎疗效评价。本文综述了国内外湿疹/特应性皮炎临床试验中关于上述 4 个核心领域以及中医证候疗效评价指标进展,并就湿疹/特应性皮炎疗效评价相关问题进行了探讨,以期为临床和科研工作者开展儿童湿疹/特应性皮炎临床研究时选择合适的疗效评价指标提供指导,也为形成中医湿疹/特应性皮炎药物临床评价体系提供思路。

### 1 湿疹/特应性皮炎皮损评价量表

湿疹/特应性皮炎的皮损症状是其主要的客观体征。当前在我国评估湿疹面积、严重程度评分方法尚无统一金标准。相关量表有很多,有 28 种以上,常用的包括湿疹面积和严重程度指数(eczema area and severity index, EASI)、特应性皮炎积分指数(scoring atopic dermatitis index, SCORAD)、研究者整体评价法(the investigator's global assessment, IGA)、体表面积下研究者整体评价(Physician Global Assessment and affected percentage of body surface area, IGABSA)、六区域六体征评价法(six area, six sign atopic dermatitis, SASSAD)、源自患者的湿疹评价(patient oriented eczema measure, POEM)、皮损面积严重指数积分法(atopic dermatitis area and severity index scoring, ADASIS)、特应性皮炎严重指数(atopic dermatitis severity index, ADSI)<sup>[6]</sup>。纵观湿疹/特应性皮炎皮损评价量表,以是否合并评价主观感受为分割点,因此将本部分量表分为皮损单维量表和皮损综合量表,前者常用的包括 EASI、IGA、SASSAD,后者常用的有 SCORAD、POEM、mEASI、SA-EASI。

#### 1.1 皮损单维量表

EASI 是一项以评价皮损客观症状为主的评估方法,其评价的关键点在于急性和慢性皮损炎症特征(红斑、浸润/丘疹、表皮剥脱、苔藓化)的评价,内容不包括主观感受,如瘙痒或睡眠情况,以及一些非重要项目,如干皮症、鳞屑等。当前此表被广泛用于湿疹、特应性皮炎等疾病临床试验中<sup>[7-8]</sup>。由于该评分法较复杂,故易出现观察者间变异。

IGA 是一种快捷简便的评价量表。皮损情况按照严重程度被分为 6 个等级,共 5 分,由研究者进行量表评分。由于其能相对快速在临床进行评估,因此也被应用于湿疹/特应性皮炎临床试验中<sup>[9-10]</sup>,也曾被美国食品药品监督管理局推荐为湿疹/特应性皮炎的首要结局指标。然而,该评分的主观性非常强,且评估节点较少,准确性、可靠性无法与 SCORAD、EASI 评分相比,故不适用于不同患者之间严重程度的比较。同时受体表面积百分比的影响,IGA 未能捕捉如其他量表所能体现的疾病严重程度。故一种更新兴的、更直观评价皮损严重程度的量表 IGA 和体表面积的复合产物 IGABSA 被用于临床试验中<sup>[11]</sup>。当前,部分试验显示此量表会更加快速判断特应性皮炎患儿疾病严重程度,不过还需要进一步进行验证。

SASSAD 量表是由 Berth-Jones 于 1996 年提出,将体表分为臂、手、腿、足、头颈和躯干 6 个区域。皮损表现分为红斑、渗出、干燥、裂纹(皲裂)、抓痕或表皮剥脱、苔藓化 6 种,根据其严重程度又划分为 4 个等级,并予以赋分<sup>[12]</sup>。该量表评估方法简单、易于操作,然而仅对皮损体征进行客观评估,并不包括瘙痒、睡眠等主观症状指标,有一定的局限。

#### 1.2 皮损综合量表

当前最常应用的综合量表是 1993 年欧洲特应性皮炎研究组所研制的 SCORAD 量表<sup>[13]</sup>。SCORAD 量表评估了包括皮损面积、皮损严重程度、主观症状 3 个方面,广泛应用于特应性皮炎的临床研究中<sup>[14-15]</sup>,其有效性、信度、敏感性、可接受性均得到临床验证,曾被认为是评价特应性皮炎病情严重程度的金标准<sup>[16]</sup>。SCORAD 量表包括客观皮损分数(oSCORAD),也包括主观症状(睡眠/瘙痒),后者通过应用视觉模拟评分进行评价。临床中,可根据 oSCORAD 总分来确定皮损严重程度:0~23 分为轻度,24~37 分为中度,38~83 分为重度;也可根据主观及客观的总分来确定:0~28 分为轻度,29~48 分为中度,49~103 分为重度<sup>[17]</sup>。

由于 EASI 未评估患者的主观感受,故又研制出改良 EASI(modified EASI, mEASI)以及自我测定的湿疹面积严重指数(self-administered eczema area and severity index, SA-EASI)<sup>[17]</sup>,意在增加对主观瘙痒症状的自我评价。研究显示<sup>[18]</sup>,SA-EASI、EASI 量表高度一致,可以时刻跟踪疾病严重程度变

化,从而更加详细评估特应性皮炎患者皮疹严重程度的变化情况。

与其他量表不同,POEM 量表是基于患者对疾病的感受而制定。该量表分为 7 个问题,针对过去 1 周皮损瘙痒、睡眠影响、流水或渗出透明液体、皮肤破裂、皮肤脱屑、是否感觉皮肤干燥或粗糙进行评估。本量表最大的优点是患者对疾病严重程度的认识,而不是医生认为患者病情严重的观点。因其避开微观指标且更重视患者的感受,故该量表被美国国立卫生与保健研究所推荐,且被认为更适合特异性皮炎/湿疹的中药临床试验。当前,该量表已被汉化并得以运用<sup>[19-20]</sup>。

当前,用于评估湿疹/特应性皮炎皮损的量表还有很多,如皮肤症状略图法、成人双重评价法<sup>[6]</sup>。湿疹结局测量协调会议于 2013 年对 16 种评分量表进行分析,鉴定其内容、结构有效性、内部一致性等指标,认为 EASI、SCORAD 仍是评估湿疹临床特征最理想的方法<sup>[21]</sup>,此项推荐也同样体现在中药湿疹/特应性皮炎的儿童试验中。考虑到湿疹/特应性皮炎的主观症状应纳入到评价体系中,故建议在临床试验设计中,如若选择 EASI 作为皮损评价指标,则应联合主观症状评价量表,如对瘙痒或睡眠状态的评价量表。另外,结合中医药的人文性,也可推荐 POEM 作为湿疹症状的评价量表。

## 2 湿疹/特应性皮炎瘙痒症状量表

皮肤干燥、慢性湿疹样皮损、瘙痒是湿疹/特应性皮炎的特征性病变<sup>[1]</sup>,故而瘙痒严重程度可直观反映湿疹/特应性皮炎病情严重程度。瘙痒存在痒感(itching)、搔抓(scratching)两层含义,因此研究者对于瘙痒的评价主要从主观瘙痒感觉的强弱、客观搔抓皮损程度和搔抓过程以及瘙痒对于情绪、精神、睡眠影响 3 个方面进行评价,其中瘙痒程度、瘙痒对患者生存质量的影响又是必须评估的 2 个方面<sup>[22]</sup>。

### 2.1 瘙痒感觉

**2.1.1 单维瘙痒强度量表** 单维度瘙痒强度量表是当前运用于湿疹/特应性皮炎瘙痒感觉评估的最常用量表,如数值评定量表(numerical rating scale, NRS)、口述描绘评分法(verbal rating scale, VRS)和视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS),均已被广泛应用于湿疹/特应性皮炎临床试验<sup>[23-25]</sup>。NRS 简单实用,具有较高的信效度,是临床皮肤科医生经常用来评定患者瘙痒程度的量表<sup>[26]</sup>。VRS 是

根据患者自己瘙痒程度的描述来评估的,患者容易理解,但评估不够精确。VAS 是通过测量从左端到患者标记点的距离来确定瘙痒程度,因此操作相对繁琐,且不够直观<sup>[27]</sup>。这 3 种单维瘙痒强度量表的优点在于非常快速、简单的评估出瘙痒严重程度,其缺点也是不可忽视的。首先对于有记忆、认识障碍、定位障碍等患者如婴幼儿,此类量表并不适用。另外此类量表容易受到心理、社会、文化、个人差异的影响,因此当进行不同个体之间瘙痒程度比较时,此类量表并不适用<sup>[28]</sup>。

**2.1.2 多维瘙痒强度量表** 除外瘙痒程度外,瘙痒持续时间和范围同样提示病情严重程度。故而类似于四项目瘙痒量表(FIIQ)、瘙痒严重程度评分(ISS)、12 项目瘙痒严重程度量表(12-PSS)被研制出并应用于瘙痒的全方位评估<sup>[29-30]</sup>。然而当前仅有 FIIQ、12-PSS 有中文版,上述量表是否适用于湿疹/特应性皮炎患者,需要进一步验证。

### 2.2 搔抓评估量表

**2.2.1 搔抓皮肤表现** 搔抓会引起皮肤的一系列变化,如抓痕、苔藓样变化等,可客观反映瘙痒感觉的程度。划痕症状评分(scratch symptom score, SSS)和痒疹活动表(prurigo activity scale, PAS)为评估此类情况的量表。与此同时,SCORAD 量表中的苔藓样病变等亦考虑与搔抓有关<sup>[31]</sup>。因此,湿疹结局测量协调会议亦推荐皮损综合量表用于评价湿疹/特应性皮炎患儿搔抓后皮损表现<sup>[21]</sup>。然而此评价的局限性在于,如若患者控制不去搔抓,则搔抓皮损无法反映真实搔抓过程<sup>[32]</sup>。

**2.2.2 搔抓过程评估** 当搔抓皮损无法直接评价搔抓过程时,研究者试图通过仪器直观捕捉搔抓的活动过程<sup>[33]</sup>。2004 年, Benjamin 使用手腕描记仪记录了搔抓过程,其结果与视频监控的结果高度一致<sup>[34]</sup>。然而,瘙痒患者并不总是搔抓,而无瘙痒的患者也有可能搔抓。故而在 2011 年一种能去除搔抓混淆因素的记录仪被用于临床评估,结果显示出高灵敏性和高特异性<sup>[35]</sup>。然而上述对搔抓过程的视频监控、声控等仪器目前尚未在国内试验中使用。

### 2.3 瘙痒症生存质量

瘙痒对患者的睡眠、身心健康均可造成严重影响,因此瘙痒症对于患者的生活质量也应该被纳入评估。基于患者自测的瘙痒生活质量评估(itchy quality of life, ItchyQoL)已经在特发性瘙痒患者人群中进行验证,信效度良好,是当前国外皮肤病领

域评价瘙痒对生活质量的工具<sup>[36]</sup>,更被专家们推荐作为瘙痒症生存量表<sup>[22]</sup>。此表当前已经汉化,信效度、敏感度已被验证<sup>[37]</sup>,期待此量表进一步在湿疹/特应性皮炎儿童临床试验中被验证、应用。

总结而言,瘙痒症状过于主观,对于认知、描述、理解、记忆均不完善的儿童,其评估瘙痒程度较之成人更加困难。当前对于高年龄段儿童推荐瘙痒的评估工具仍以 NRS、VAS 为主<sup>[38]</sup>。但由于评估维度较为单一,缺少对患者的生活质量评估,故建议可以加入 ItchyQoL 或其他生存量表进行临床验证应用评估。而对于低年龄段婴幼儿瘙痒症的评估,则推荐采用类似于 SCORAD 等皮损综合量表,以通过客观评估瘙痒后皮损表现评估瘙痒情况。

### 3 湿疹/特应性皮炎生存质量评价量表

儿童湿疹/特应性皮炎所引发的瘙痒、睡眠、情绪等问题是影响患儿生活质量的主要问题,改善患者的生活质量是此病治疗的目的之一<sup>[39]</sup>。评价患者特异性皮肤病的生存质量量表(quality of life, QoL)很多,包括皮肤病学生活质量指数(dermatology life quality index, DLQI)、皮肤病生活质量量表(dermatology quality of life scales, DQOLS)、糖尿病人生存质量特异性量表(diabetes specific quality of life scale, DSQL)<sup>[40]</sup>。应用于儿童患者的 QoL 量表分为自测、他测两类,前者包括儿童皮炎生活质量指数(children's dermatology life quality index, CDLQI)、皮炎家庭生活影响指数(dermatitis family impact, DFI)和 DLQI 等,后者包括儿童特应性皮炎影响量表(childhood atopic dermatitis impact scale, CADIS)、婴儿皮炎生活质量指数(infants' dermatitis quality of life index, IDQOL)等。

#### 3.1 他测 QoL 量表

由于婴幼儿表达困难、记忆、理解性均较差,因此针对婴幼儿湿疹的生活量表多采用父母或照顾人填写量表的方法,当前常用的包括 IDQOL、CADIS。IDQOL 量表适用于 0~4 岁学龄前期的婴幼儿,是近年来使用较为广泛的他评 QoL 量表<sup>[7-10]</sup>,主要评估患儿皮炎严重程度和生活质量,是当前唯一汉化且已被验证的他评量表。CADIS 量表是当前唯一可同时评估湿疹对儿童和其照顾人员双方生活质量的量表,其信效度已被验证<sup>[41]</sup>。CADIS 的美语版是唯一获得湿疹结局测量协调会议认可并推荐的婴幼儿湿疹 QoL 量表<sup>[5]</sup>,然而该量表当前并没有中文简体版,故此量表的汉化研究未来可成为儿

童湿疹 QoL 量表研究方向。

#### 3.2 自测 QoL 量表

自测 QoL 量表主要有 DLQI、CDLQI、DFI 等。DLQI 由英国 Finlay 教授制定的,是一种适用于 16 岁以上成人回答的自测简化量表,可以考察多种皮肤病对患者的影响,2004 年已被汉化,且信效度评价较高<sup>[42]</sup>。然而该量表制定时间较早,且某些评价内容如性生活等与我国文化不符合,故部分学者认为其无法真实评测我国皮肤病患者生活质量<sup>[43]</sup>。在此基础上,CDLQI 作为 DLQI 的儿童版是第一个被确认适合学龄期儿童的湿疹专用量表,专门评估 4~16 岁皮肤患儿的生活质量。CDLQI 的国际认可度、采纳度高,较为广泛应用于儿科临床<sup>[44]</sup>,当前已被汉化<sup>[45]</sup>。另外,DFI 量表也是当前使用较广泛的量表之一,该量表由患儿家长填写,用以评估过去 1 周由于其儿童的皮肤问题对家长的情绪所造成的影响。此量表已有简体中文版,并具备较高的信度、效度<sup>[45]</sup>。除此之外,食物过敏生活质量问卷-父母版(FAQLQ-PF)也被用于湿疹患儿生存质量评估<sup>[46]</sup>。此量表覆盖 0~12 岁儿童,分为 0~3 岁、4~6 岁、7~12 岁 3 个年龄阶段,由患儿和父母共同填写,从饮食层面研究湿疹/特应性皮炎患儿的生存质量<sup>[47]</sup>。

然而,湿疹结局测量协调会议认为,当前所有的 QoL 量表均无法完全满足临床、科研需要,主要原因在于欠缺论证性数据,故其并不推荐生存量表作为长期评价指标<sup>[48]</sup>。在当前情况下,其推荐可暂用 CADIS 用于婴幼儿湿疹评估,并进一步验证 IDQOL、CDLQI。笔者建议,针对于 4~16 岁患儿,一般采用 CDLQI 评价;对于婴幼儿,可以采用 IDQOL。DFI 也已有中文版,可作为评价特应性皮炎患儿家长的生活质量使用。此外,今后临床中,建议进一步开展 CADIS 量表的汉化工作以及 CDLQI、IDQOL 量表进一步确证性验证。

#### 4 湿疹/特应性皮炎长期控制评价

湿疹/特应性皮炎是一种慢性、反复发作的炎症性皮肤病,故而减少/预防皮疹的复发亦为本病主要治疗目的之一<sup>[39]</sup>。有研究者总结了 196 篇湿疹/特应性皮炎随机对照试验文献中长期控制的评价内容和工具<sup>[49]</sup>,主要包括:(1)通过反复测量特应性皮炎患者的皮损严重程度以判断长期疗效。常用的测量指标包括 EASI、SCORAD、IGA。(2)评价特应性皮炎患者的病情波动情况,如首次复发的时间、

复发的次数、症状缓解时间、复发持续时间、症状完全控制时间等。(3) 一段时间内湿疹/特应性皮炎药物的使用情况。对随访期的时间, 根据试验药物、目的不同有所差别, 2 周~1.5 年的均有<sup>[15, 25, 50]</sup>。湿疹结局测量协调会议推荐皮损严重程度应该用于评估长期疗效, 量表可以沿用试验进行中采用的量表, 应至少观察 3 个月<sup>[4]</sup>。

## 5 湿疹/特应性皮炎的中医药疗效评价

中医学认为, 湿疹/特应性皮炎隶属于“湿疮”“浸淫疮”的病证范畴, 临床常见湿热浸淫、脾虚湿蕴、阴虚血燥、风热蕴肤等证型, 中医药辨证治疗湿疹已经显示出一定优势, 《指南》中亦予以推荐<sup>[39]</sup>。当前的湿疹/特应性皮炎的中医临床疗效评价是在病证结合模式下, 无论是临床症状疗效, 抑或是中医证候疗效评价, 一般均作为次要指标。

### 5.1 临床症状疗效评价

症状疗效评价分为单项症状疗效评价和总体症状疗效评价, 可按照治疗前后单项症状积分或总体症状积分的变化进行统计并分析。如评价单项症状瘙痒, 可分为痊愈: 完全不痒; 显效: 评分等级降低 2 级; 有效: 评分等级降低 1 级; 无效: 评分等级为下降或加重。综合疗效的评价可以根据瘙痒程度、皮疹分别、化验检查的总积分进行判断, 可分为临床痊愈: 皮损全部消退、症状消失, 化验指标正常, 积分值减少 $\geq 95\%$ ; 显效: 皮损大部分消退, 症状明显减轻, 或化验指标接近正常,  $95\% >$  积分值减少 $\geq 70\%$ ; 有效: 皮损部分消退, 症状有所改善,  $70\% >$  积分值减少 $\geq 50\%$ ; 无效: 皮损消退不明显, 症状未见减轻或反见恶化, 积分值减少不足  $50\%$ <sup>[51]</sup>。但这些症状的有无、是否好转的判断主要来源于医生自身的主观测评。

### 5.2 中医证候疗效评价

在湿疹/特应性皮炎儿童中药临床评价中, 中医证候评价多是先对单项证候进行分级量化、按主次症赋予不同权重, 再以尼莫地平法划分等级疗效, 或直接定义终点指标。中医证候疗效的判定分为临床痊愈: 主症和兼症消失或基本消失, 证候积分减少率 $\geq 95\%$ ; 显效: 主症和兼症明显改善,  $95\% >$  证候积分减少率 $\geq 70\%$ ; 有效: 主症和兼症均有好转,  $70\% >$  证候积分减少率 $\geq 30\%$ ; 无效: 主症和兼症均无明显改善, 甚或加重<sup>[51-53]</sup>。证候积分减少这种方法在一定程度上规范了“证”的评价, 促进了中药治疗湿疹研究的进步, 但其证候指标选取、赋值、

积分判定主观随意性很强, 且缺乏规范的量表制定过程和性能检验, 故科学可靠性有待提升。

## 6 结语

当前儿童湿疹/特应性皮炎的临床试验评价多围绕湿疹结局测量协调会议推荐的客观体征、主观症状、生活质量和长期控制 4 个核心领域进行评价。在临床试验中, 应根据不同的试验目的选取不同量表作为主要指标。《指南》<sup>[5]</sup>中建议, 以控制皮损症状为主的试验可选择基于 EASI、SCORAD、IGA 评分而定义的治疗成功、清除或改善的比例等作为主要指标<sup>[25]</sup>; 以减少/预防复发为主的试验, 可以 EASI、SCORAD 等评分定义的复发的比例/时间作为主要指标<sup>[44]</sup>。此外, 还可以选择瘙痒缓解的比例、生存质量评分作为主要指标。以靶皮损评价湿疹疗效, 则常以 EASI 评分、皮损程度与面积评分作为主要指标<sup>[52]</sup>。与此同时, 在病证结合模式下, 多选择以中医证候评分/疗效作为次要评价指标纳入到评价体系中, 完善核心指标集。

然而, 由于中国与国外人群对健康状态的认知等文化差异, 湿疹结局测量协调会议所推荐的结局指标是否完全适合中国本土和中医临床评价是值得商榷的。因此, 于长禾教授<sup>[54]</sup>提出医患共建模式下的中医疗效评价指标体系, 认为需要单独构建中医药干预特色的结局指标集, 主要针对中医药具有代表性干预措施特色的结局指标变化的集合, 也就是 TCM-SOS 是反映某一类干预措施(如辨证论治、针刺、推拿等)特色的结局指标集。

另外, 诸多中医学者亦意识到, 当前病证结合模式下的中医临床疗效评价体系从评价参数的采集、数据处理, 到评价标准的建立, 都不能完全体现中医学的整体观念、辨证论治的思想, 沿用西医的结局指标体系来衡量中医中药的疗效, 会忽视了“证”的改善。故而陈锦团团队<sup>[55]</sup>试图构建基于证素原理的中医疗效动态评价体系, 从而更体现中医特点, 反映中医证的时空优势、证的轻重; 唐志铭教授等<sup>[56]</sup>提出, 应在遵循中医整体观念、重视中医证候指标的重要作用、病证相结合的原则下, 重构中医临床疗效体系。与此同时, 中医药注重人文关怀的优点亦被注意到。陈秋平教授<sup>[57]</sup>甚至提出, 基于叙事循证医学对中医临床疗效进行评价也许会成为今后中药治疗慢性疾病新型评价模式。

因此, 在未来的中药治疗儿童湿疹/特应性皮炎的临床试验中, 是否可以在现有对于疾病状态(主

观症状、客观体征、长期疗效)等方面评价的基础上结合中医文化、中国国情,发挥中医人文关怀的特点,进一步完善中医证候指标的建设和验证,从多维度评价中药治疗儿童湿疹/特应性皮炎的临床疗效,从而真正体现中药对于本病的临床价值,是中医儿科临床医生以及中药评价工作者的目标。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 第2版. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2017: 765.
- [2] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 中国湿疹诊疗指南(2011年) [J]. 中华皮肤科杂志, 2011, 44(1): 5-6.
- [3] 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. 中国儿童特应性皮炎诊疗共识(2020版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88.
- [4] Chalmers J R, Thomas K S, Apfelbacher C, et al. Report from the fifth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative) [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178: e332-e341.
- [5] 胡思源. 儿童湿疹/特应性皮炎中药临床试验设计与评价技术指南 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1628-1636.
- [6] 王珊, 马琳. 特应性皮炎严重程度的评估 [J]. 中国医学文摘: 皮肤科学, 2016, 33(2): 154-159.
- [7] Wang S, Wang L, Li P, et al. The improvement of infantile atopic dermatitis during the maintenance period: A multicenter, randomized, parallel controlled clinical study of emollients in *Prinsepia utilis* Royle [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(2): e13153.
- [8] 申春平, 王榴慧, 王华, 等. 除湿止痒软膏治疗轻度婴儿期特应性皮炎的有效性及安全性多中心临床研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(4): 279-282.
- [9] Paller A S, Bansal A, Simpson E L, et al. Clinically meaningful responses to dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: Post-hoc analyses from a randomized clinical trial [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2020, 21(1): 119-131.
- [10] 申春平, 王华, 王榴慧, 等. 地奈德乳膏与丁酸氢化可的松乳膏治疗婴幼儿特应性皮炎的多中心、随机、平行对照临床研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(1): 11-15.
- [11] Suh T P, Ramachandran D, Patel V, et al. Product of Investigator Global Assessment and Body Surface Area (IGAxBSA): A practice-friendly alternative to the Eczema Area and Severity Index to assess atopic dermatitis severity in children [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(5): 1187-1194.
- [12] Berth-Jones J, Pollock I, Hearn R M R, et al. A randomised, controlled trial of a 4% cutaneous emulsion of sodium cromoglicate in treatment of atopic dermatitis in children [J]. *J Dermatolog Treat*, 2015, 26(3): 291-296.
- [13] Stalder J F, Taieb A, Atherton D J, et al. 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.
- [14] 张历元, 李元文, 林欢儿, 等. 复方紫草油联合氯雷他定治疗轻、中度特应性皮炎的临床观察 [J]. 世界中医药, 2019, 14(6): 1151-1155.
- [15] Chan S, Cornelius V, Cro S, et al. Treatment effect of omalizumab on severe pediatric atopic dermatitis: the ADAPT randomized clinical trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(1): 29-37.
- [16] 陈达灿, 刘焜, 朱海莉, 等. 特应性皮炎积分指数的可靠性评价 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2009, 8(5): 296.
- [17] Chopra R, Vakharia P P, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis [J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(5): 1316-1321.
- [18] van Velsen S G, Knol M J, Haeck I M, et al. The Self-administered Eczema Area and Severity Index in children with moderate to severe atopic dermatitis: better estimation of AD body surface area than severity [J]. *Pediatr Dermatol*, 2010, 27(5): 470-475.
- [19] 张子圣. POEM 量表中文版在特应性皮炎中的测评 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [20] Gu S X, Zhang A L, Coyle M E, et al. Chinese herbal medicine granules (PTQX) for children with moderate to severe atopic eczema: Study protocol for a randomised controlled trial [J]. *Trials*, 2015, 16: 294.
- [21] Schmitt J, Langan S, Deckert S, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(6): 1337-1347.
- [22] Ständer S, Zeidler C, Riepe C, et al. European EADV network on assessment of severity and burden of Pruritus (PruNet): First meeting on outcome tools [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(7): 1144-1147.
- [23] Ruzicka T, Hanifin J M, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 826-835.
- [24] Paller A S, Bansal A, Simpson E L, et al. Clinically

- meaningful responses to dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: Post-hoc analyses from a randomized clinical trial [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2020, 21(1): 119-131.
- [25] Saeki H, Baba N, Oshiden K, *et al.* Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study to evaluate the safety and efficacy of OPA-15406 (difamilast), a new topical selective phosphodiesterase type-4 inhibitor, in Japanese pediatric patients aged 2-14 years with atopic dermatitis [J]. *J Dermatol*, 2020, 47(1): 17-24.
- [26] Kimball A B, Naegeli A N, Edson-Heredia E, *et al.* Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175(1): 157-162.
- [27] Kido-Nakahara M, Katoh N, Saeki H, *et al.* Comparative cut-off value setting of pruritus intensity in visual analogue scale and verbal rating scale [J]. *Acta Derm Venereol*, 2015, 95(3): 345-346.
- [28] Furue M, Ebata T, Ikoma A, *et al.* Verbalizing extremes of the visual analogue scale for pruritus: A consensus statement [J]. *Acta Derm Venereol*, 2013, 93(2): 214-215.
- [29] Majeski C J, Johnson J A, Davison S N, *et al.* Itch severity scale: A self-report instrument for the measurement of pruritus severity [J]. *Br J Dermatol*, 2007, 156(4): 667-673.
- [30] Adam R, Agnieszka B, Katarzyna J, *et al.* 12-Item Pruritus Severity Scale: Development and validation of new Itch Severity Questionnaire [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3896423.
- [31] Rullo V E V, Segato A, Kirsh A, *et al.* Severity scoring of atopic dermatitis: A comparison of two scoring systems [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2008, 36(4): 205-211.
- [32] Paller A S, Tom W L, Lebwohl M G, *et al.* 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 [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75(3): 494-503.
- [33] 刘晨阳, 林于樱, 朱威. 瘙痒相关量表综述 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2019, 12(4): 227-229.
- [34] Benjamin K, Waterston K, Russell M, *et al.* The development of an objective method for measuring scratch in children with atopic dermatitis suitable for clinical use [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 50(1): 33-40.
- [35] Feuerstein J, Austin D, Sack R, *et al.* Wrist actigraphy for scratch detection in the presence of confounding activities [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011: 3652-3655.
- [36] Zeidler C, Steinke S, Riepe C, *et al.* Cross - European validation of the ItchyQoL in pruritic dermatoses [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(2): 391-397.
- [37] 于淼, 张晶, 陈玉迪, 等. 中文版瘙痒患者生活质量问卷信效度及敏感性验证 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(9): 698-703.
- [38] 中国医师协会皮肤科分会变态反应性疾病专业委员会. 慢性瘙痒管理指南 (2018 版) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51(7): 481-485.
- [39] 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.
- [40] Hill M K, Pishkenari A K, Braunberger T L, *et al.* Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75(5): 906-917.
- [41] Chamlin S L, Lai J S, Cella D, *et al.* Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale: Reliability, discriminative and concurrent validity, and responsiveness [J]. *Arch Dermatol*, 2007, 143(6): 768-772.
- [42] 王晓玲, 赵天恩, 张喜芹. 简体中文版皮肤病生活质量指标信度和效度初探 [J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(9): 791-793.
- [43] 安金刚, 肖生祥, 王俊民, 等. DLQI 量表在中国应用的初步探讨 [J]. *海南医学*, 2014, 25(10): 1539-1540.
- [44] 路坦, 王珊, 王榴慧, 等. 一种含青刺果油等提取物的润肤剂改善儿童特应性皮炎缓解期临床症状的多中心、随机、平行对照临床研究 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(8): 537-541.
- [45] 朱海莉. CDLQI、DFI 的译制与考评及对清心培土法治疗特应性皮炎患者的测评 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [46] Dunngalvin A, Cullinane C, Daly D A, *et al.* Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Parent Form in children 0-12 years following positive and negative food challenges [J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(3): 476-485.
- [47] 王丽, 王念蓉. 伴或不伴食物过敏湿疹患儿治疗前后的生活质量比较 [J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(10): 726-729.
- [48] Chalmers J R, Schmitt J, Apfelbacher C, *et al.* Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/ dermatitis clinical trials (HOMEinitiative) [J]. *Br J Dermatol*, 2016, 171: 1318-1325.
- [49] Barbarot S, Rogers N K, Abuabara K, *et al.* Strategies used for measuring long-term control in atopic dermatitis trials: A systematic review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75(5): 1038-1044.
- [50] Gu S X, Mo X, Zhang A L, *et al.* A Chinese herbal



