

甲氨蝶呤联合度普利尤单抗治疗特应性皮炎的临床研究

陈岩松, 刘贝丽, 康亚兰

福建医科大学附属南平第一医院 皮肤科, 福建 南平 353000

摘要: **目的** 探讨甲氨蝶呤联合度普利尤单抗治疗特应性皮炎的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 3 月—2022 年 3 月福建医科大学附属南平第一医院收治的 76 例特应性皮炎患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 38 例。对照组患者皮下注射度普利尤单抗注射液, 首周 1 次, 600 mg/次, 然后每 2 周注射 300 mg; 治疗组在对照组基础上口服甲氨蝶呤片, 5 mg/次, 1 次/周, 然后 2 次/周, 2.5 mg/次, 间隔 12 h, 口服甲氨蝶呤片 24 h 后口服叶酸 10 mg。两组持续治疗 16 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者严重程度指数 (EASI) 评分、研究者整体 (IGA) 评分、AD 积分指数 (SCORAD) 评分和皮肤病生活质量指数 (DLQI) 评分, 血清白细胞介素-4 (IL-4)、IL-6 和 γ 干扰素 (IFN- γ) 水平, 外周血嗜酸性粒细胞 (EOS) 和免疫球蛋白 E (IgE) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率明显高于对照组 (97.37% vs 81.58%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组 EASI 评分、IGA 评分、SCORAD 评分和 DLQI 评分均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 IL-4、IL-6、EOS 和 IgE 水平明显降低, 而 IFN- γ 水平升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些指标水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 甲氨蝶呤联合度普利尤单抗治疗特应性皮炎可增强治疗疗效, 减轻患者病情, 改善炎症相关因子合成, 降低 EOS、IgE 水平, 提高患者生活质量。

关键词: 甲氨蝶呤片; 度普利尤单抗注射液; 特应性皮炎; AD 积分指数; 嗜酸性粒细胞; 皮肤病生活质量指数

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)10-2526-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.024

Clinical study on methotrexate combined with dupilumab in treatment of atopic dermatitis

CHEN Yan-song, LIU Bei-li, KANG Ya-lan

Department of Dermatology, the Nanping First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Nanping 353000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of methotrexate combined with dupilumab in treatment of atopic dermatitis. **Methods** Patients (76 cases) with atopic dermatitis in the Nanping First Affiliated Hospital of Fujian Medical University from March 2021 to March 2022 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 38 cases. Patients in the control group were subcutaneous injection administered with Dupilumab Injection, once for the first week, 600 mg/time, then 300 mg every two weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Methotrexate Tablets on the basis of the control group, 5 mg/time for the first week, then twice weekly, 2.5mg/time every 12 h, and they were administered with 10 mg folic acid after 24 h of Methotrexate Tablets. Patients in two groups were treated for 16 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the scores of EASI, IGA, SCORAD and DLQI, the levels of IL-4, IL-6, IFN- γ , EOS and IgE in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (97.37% vs 81.58%, $P < 0.05$). After treatment, the scores of EASI, IGA, SCORAD and DLQI in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-4, IL-6, EOS and IgE were significantly decreased, while the level of IFN- γ were significantly increased in two groups ($P < 0.05$), and the level of these indexes in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Methotrexate combined with dupilumab in treatment of atopic dermatitis can enhance the therapeutic effect, alleviate the condition of patients, improve the synthesis of inflammatory related factors, reduce the levels of EOS and IgE, and improve the quality of life of patients.

Key words: Methotrexate Tablets; Dupilumab Injection; atopic dermatitis; SCORAD; EOS; DLQI

收稿日期: 2023-03-30

作者简介: 陈岩松, 副主任医师, 研究方向为变态反应性皮肤病。E-mail: cdongchan@163.com

特应性皮炎是一种慢性炎症性皮肤病, 儿童中特应性皮炎患病率在 10%~20%, 成人中特应性皮炎患病率在 2%~3%, 临床主要表现为皮肤瘙痒、干燥、多形性皮损等症状, 具有遗传倾向, 易反复发作^[1-2]。特应性皮炎病因复杂, 目前尚无根治药物, 临床主要以缓解症状为主^[3]。特应性皮炎的传统治疗方案多样, 但对中重度特应性皮炎治疗效果不甚理想, 难以满足临床需求^[4]。随着医疗技术的飞速发展, 生物制剂已开始用于特应性皮炎的治疗, 2017年3月美国食品药品监督管理局批准白细胞介素-4 (IL-4)受体拮抗剂度普利尤单抗为首个治疗特应性皮炎的生物制剂, 该药 2020 年已于我国上市。

度普利尤单抗属于单克隆免疫球蛋白 G4 (IgG4) 抗体, 可通过特异性结合 IL-4R α 亚基, 抑制 IL-4 信号传递介导的炎症反应, 进而改善特应性皮炎患者临床症状。目前有关度普利尤单抗治疗特应性皮炎的研究虽多集中于北美、欧洲国家^[5-6], 但我国有关临床数据也显示出度普利尤单抗治疗特应性皮炎的高效性及安全性^[7-8]。甲氨蝶呤属于临床常用的免疫抑制剂, 具有减少炎症 T 细胞增殖的作用, 近期研究显示, 甲氨蝶呤在治疗中重度儿童特应性皮炎方面具有一定优势^[9]。基于既往研究, 甲氨蝶呤联合度普利尤单抗治疗特应性皮炎能提升治疗疗效, 但目前尚缺乏相关临床数据报道, 鉴于此, 本研究针对该问题开展了研究, 以便为临床治疗特应性皮炎提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2021 年 3 月—2022 年 3 月福建医科大学附属南平第一医院收治的 76 例特应性皮炎患者为研究对象, 其中男 43 例, 女 33 例; 年龄 18~60 岁, 平均年龄 (40.97 \pm 7.95) 岁; 病程 7~19 个月, 平均病程 (13.31 \pm 2.08) 个月; 合并哮喘 21 例, 合并过敏性鼻炎 18 例, 合并过敏性结膜炎 12 例; 糖皮质激素治疗史 62 例, 钙调磷酸酶抑制剂治疗史 52 例, 紫外线疗法治疗史 45 例, 抗组胺药治疗史 65 例。

诊断标准: 符合《中国特应性皮炎诊疗指南》中特应性皮炎诊断标准^[10], 以湿疹样皮疹及皮肤瘙痒、干燥为主要特征, 反复发作, 呈慢性过程, 皮疹常见于头面部, 也可发展至躯干、四肢。

纳入标准: (1) 符合特应性皮炎诊断标准; (2) 年龄 \geq 18 岁; (3) 入组前 4 周没有接受系统治疗; (4) 近 6 个月来对常规药物治疗反应不佳或不耐受

者; (5) 对本研究知情同意。

排除标准: (1) 失访者; (2) 伴重要脏器功能障碍、恶性肿瘤、凝血功能异常; (3) 伴活动性感染; (4) 合并其他皮肤疾病; (5) 妊娠、哺乳者; (6) 对治疗药物过敏。

1.2 药物

度普利尤单抗注射液由 Sanofi Winthrop Industrie 生产, 规格 300 mg (2.0 mL)/支, 产品批号 20220004; 甲氨蝶呤片由通化茂祥制药有限公司生产, 规格 2.5 mg/片, 产品批号 200901、210204、220303。

1.3 分组及治疗方法

随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 38 例。其中对照组男 20 例, 女 18 例; 年龄 18~60 岁, 平均年龄 (41.25 \pm 8.03) 岁; 病程 8~19 个月, 平均病程 (13.75 \pm 2.13) 个月; 合并哮喘 12 例, 合并过敏性鼻炎 8 例, 合并过敏性结膜炎 5 例; 糖皮质激素治疗史 32 例, 钙调磷酸酶抑制剂治疗史 28 例, 紫外线疗法治疗史 21 例, 抗组胺药治疗史 34 例。治疗组男 23 例, 女 15 例; 年龄 18~60 岁, 平均年龄 (40.69 \pm 7.87) 岁; 病程 7~18 个月, 平均病程 (12.86 \pm 1.99) 个月; 合并哮喘 9 例, 合并过敏性鼻炎 10 例, 合并过敏性结膜炎 7 例; 糖皮质激素治疗史 30 例, 钙调磷酸酶抑制剂治疗史 24 例, 紫外线疗法治疗史 24 例, 抗组胺药治疗史 31 例。两组一般资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者皮下注射度普利尤单抗注射液, 首周 1 次, 600 mg/次, 然后每 2 周注射 300 mg; 治疗组在对照组基础上口服甲氨蝶呤片, 5 mg/次, 1 次/周, 然后 2 次/周, 2.5 mg/次, 间隔 12 h, 口服甲氨蝶呤片 24 h 后口服叶酸 10 mg。两组持续治疗 16 周评价效果。

1.4 疗效评价标准

参照《中国特应性皮炎诊疗指南》^[10], 根据湿疹面积及严重程度指数 (EASI) 评分^[11]情况评价治疗后 (持续治疗 16 周) 效果。治愈: 瘙痒、皮疹等症状消失, EASI 评分较治疗前下降 \geq 90%; 显效: 瘙痒、皮疹等症状明显减轻, 75% \leq EASI 评分较治疗前下降 $<$ 90%; 有效: 瘙痒、皮疹等症状减轻, 50% \leq EASI 评分较治疗前下降 $<$ 75%; 无效: 瘙痒、皮疹等症状未明显减轻或恶化, EASI 评分较治疗前下降 $<$ 50%。

总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状评分情况 治疗前后用 EASI 评分^[11]、研究者整体评分 (IGA)^[12]、特应性皮炎积分指数 (SCORAD) 评分^[13]评价患者病情严重程度: EASI 评分包含头颈、躯干、上肢、下肢, 各部分按受累面积评分, 再按照不同表现计算各部位皮损严重程度, 最后将 4 部分评分相加为总分; IGA 评分包括 0~4 分, 0 分: 无皮疹, 1 分: 几乎无皮疹, 2 分: 轻度皮疹, 3 分: 中度皮疹, 4 分: 重度皮疹; SCORAD 评分包括皮损面积、皮损严重程度及主观症状评分。

总分 = 皮损面积评分/5 + 7 × 严重程度评分/2 + 主观症状评分

1.5.2 外周血炎症有关因子变化 治疗前后抽取空腹静脉血 5 mL, 离心收集血清, 采用流式细胞术测定 IL-4、IL-6、干扰素- γ (IFN- γ) 水平; 试剂盒购自江西赛基生物技术有限公司。

1.5.3 外周血嗜酸性粒细胞 (EOS)、IgE 变化情况 分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血液 5 mL, 采用全自动血细胞计数分析仪 (日本希森美康有限公司, XN-9000 型) 测定 EOS 水平, 采用化学发光法测定总 IgE 水平, 试剂盒购自深圳新产业有限公司, MAGLUMI X8-II 型。

1.5.4 生活质量变化情况 治疗前后采用皮肤病生活质量指数 (DLQI)^[14]评分评价患者生活质量, DLQI 评分包含 10 个项目, 每个项目 0~3 分, 分

数越低提示生活质量越佳。

1.6 不良反应观察

统计治疗期间两组患者发热、荨麻疹、结膜炎、注射部位反应、胃肠道不良反应等不良事件的发生情况。

1.7 统计学方法

以 SPSS 19.0 为工具, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 行 t 检验; 以率表示计数资料, 行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床有效率明显高于对照组 (97.37% vs 81.58%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组病情变化比较

治疗后, 两组 EASI 评分、IGA 评分、SCORAD 评分均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组外周血炎症因子比较

治疗后, 两组 IL-4、IL-6 水平明显降低, 而 IFN- γ 水平升高 ($P < 0.05$); 且治疗组治疗后 IL-4、IL-6 比对照组更低, IFN- γ 更高 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组外周血 EOS 和 IgE 比较

治疗后, 两组 EOS、IgE 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组比对照组更低 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组生活质量比较

治疗后, 两组 DLQI 评分均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组治疗后 DLQI 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	4	23	4	7	81.58
治疗	38	7	27	3	1	97.37*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组病情结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the results of disease changes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	EASI 评分		IGA 评分		SCORAD 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	22.17 ± 3.04	4.45 ± 0.79*	3.52 ± 0.61	1.14 ± 0.21*	49.38 ± 8.16	11.63 ± 2.14*
治疗	38	23.03 ± 3.56	3.97 ± 0.62*▲	3.71 ± 0.68	0.99 ± 0.18*▲	51.26 ± 9.03	10.12 ± 1.89*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组外周血炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on inflammatory factors in peripheral blood between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-4/(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	56.98 \pm 8.24	30.45 \pm 5.02*	21.56 \pm 3.27	14.39 \pm 2.45*	8.17 \pm 1.41	12.85 \pm 2.07*
治疗	38	58.14 \pm 9.05	27.36 \pm 4.13* \blacktriangle	20.94 \pm 3.51	12.02 \pm 2.13* \blacktriangle	8.29 \pm 1.36	14.24 \pm 2.35* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组 EOS 和 IgE 比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on EOS and IgE between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	EOS/%		IgE/(IU·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	19.87 \pm 3.06	4.46 \pm 0.81*	356.97 \pm 61.23	157.59 \pm 24.48*
治疗	38	20.62 \pm 3.43	4.03 \pm 0.72* \blacktriangle	362.84 \pm 59.72	145.16 \pm 20.31* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组生活质量比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on quality of life between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	DLQI 评分	
		治疗前	治疗后
对照	38	21.91 \pm 3.83	8.16 \pm 1.45*
治疗	38	20.75 \pm 3.68	7.05 \pm 1.22* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现 1 例结膜炎, 治疗组出现 1 例结膜炎、1 例胃肠道不良反应, 两组总不良反应发生率对比差异无统计学意义。

3 讨论

皮肤屏障功能及免疫调节异常是导致特应性皮炎发生的重要原因, 皮肤屏障先天缺陷/后天损伤易使过敏原及微生物入侵体内, 进而激活局部免疫炎症反应, 角质形成细胞等可在炎症反应起始时期产生炎症介质, 进一步促进 Th2 细胞活化产生 IL-4 等 2 型炎症因子, 参与 2 型炎症反应过程, 并通过抑制终末分化蛋白合成进一步损害皮肤屏障功能^[15]。度普利尤单抗可通过抑制 IL-4/13 受体的共同亚基阻断其参与的炎症反应通路。甲氨蝶呤是一种叶酸还原酶抑制剂, 在抑制炎症疾病方面有一定效果。甲氨蝶呤联合度普利尤单抗治疗特应性皮炎是否可

进一步增强治疗效果值得探讨。

本研究显示, 甲氨蝶呤联合度普利尤单抗治疗特应性皮炎可提升治疗效果、减轻患者病情。度普利尤单抗可通过抑制 IL-4/13 受体的共同亚基阻断其参与的炎症反应通路, 进而抑制促炎细胞因子、趋化因子、IgE 等细胞因子的释放, 从而抑制特应性皮炎病情发展^[16]。目前甲氨蝶呤多被用于血液疾病与肿瘤的治疗, 可通过介导二氢叶酸的还原反应阻断其合成四氢叶酸, 并阻滞嘌呤核苷酸、嘧啶脱氧核苷酸合成, 从而阻滞炎性 T 细胞增殖, 活化的过敏原特异性 T 细胞的选择性丧失可能缓解特应性皮炎的临床症状^[17]。甲氨蝶呤联合度普利尤单抗可协同发挥抗炎作用, 进而增强特应性皮炎患者的治疗疗效。苏斌等^[9]研究指出, 甲氨蝶呤是治疗中重度儿童特应性皮炎的安全、有效药物。

Th2 相关细胞因子过量表达为特应性皮炎的典型免疫学特征, IL-4 主要由 Th2 细胞产生, IL-4 能够通过刺激次级淋巴器官中 CD4⁺ Th2 细胞群增殖放大级联炎症反应, 并促进 Th2 细胞分化抑制聚丝蛋白分化及抗菌肽合成, 进而抑制特应性皮炎患者表皮脂质合成、诱导其表皮增生及水肿等途径促进特应性皮炎发生、病情进展^[18]。IL-6 是一种重要的促炎细胞因子, 可促进先天和获得性免疫反应, 导致特应性皮炎疾病发展。IFN- γ 是 Th1 细胞的重要标志性因子, 其浓度降低提示特应性皮炎患者外周血 Th1 细胞免疫活性处于抑制状态。本研究显示甲

氨蝶呤联合度普利尤单抗治疗特应性皮炎可改善炎症相关细胞因子 IL-4、IL-6、IFN- γ 水平,其增强治疗疗效可能与该变化机制有关。Koh 等^[19]研究指出,抑制特应性皮炎患者体内 IL-4 合成有助于缓解患者临床症状。本研究显示治疗组治疗后 EOS、IgE 低于对照组,说明氨蝶呤联合度普利尤单抗治疗特应性皮炎可抑制 EOS、IgE 合成,进而阻断 EOS、IgE 介导的致敏原传递特异性 T 细胞信号通路,抑制患者炎症反应发生,进而提升治疗效果。Puar 等^[20]研究指出,特应性皮炎患者 EOS、IgE 水平降低可抑制体内炎症反应。两组治疗后 DLQI 评分均低于治疗前,治疗组治疗后评分更低,提示氨蝶呤联合度普利尤单抗治疗特应性皮炎可提升生活质量,推测可能与治疗效果更佳、临床症状缓解更为明显有关。对照组治疗期间有 1 例结膜炎,治疗组有 1 例结膜炎、1 例胃肠道不良反应,不良反应症状轻微,对症治疗后可自行缓解,安全可靠。

综上所述,氨蝶呤联合度普利尤单抗治疗特应性皮炎可提高临床疗效,减轻患者病情,改善炎症相关因子合成,降低 EOS、IgE 水平,提高患者生活质量,且药物安全性良好,具有临床推广价值。本研究样本量有限,目前仍在随访中,关于其治疗效果及安全性数据等有待进一步分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Torales J, Malvido K, Santos-Muñoz A, et al. Atopic dermatitis in psychodermatology: A concise review for dermatologists [J]. *Ital J Dermatol Venerol*, 2022, 157(4): 301-305.

[2] Saeki H, Baba N, Ito K, et al. Difamilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, ointment in paediatric patients with atopic dermatitis: A phase III randomized double-blind, vehicle-controlled trial [J]. *Br J Dermatol*, 2022, 186(1): 40-49.

[3] Bieber T. Atopic dermatitis: An expanding therapeutic pipeline for a complex disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 21-40.

[4] Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors [J]. *Allergol Int*, 2022, 71(1): 40-46.

[5] Simpson E L, Paller A S, Siegfried E C, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(1): 44-56.

[6] Dr, Andrew, Blauvelt, et al. Long-term management of

moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2287-2303.

[7] 黄馨, 陈筱昀, 李亚萍, 等. 度普利尤单抗治疗 123 例特应性皮炎的疗效及安全性分析 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55(6): 486-493.

[8] 刘擎, 宋晓婷, 李若瑜, 等. 度普利尤单抗治疗特应性皮炎的疗效及安全性分析 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55(4): 295-298.

[9] 苏斌, 李玉先. 甲氨蝶呤用于儿童特应性皮炎的治疗效果评估 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2020, 19(4): 301-304.

[10] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(2): 51.

[11] 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.

[12] Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield L F, 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.

[13] Oranje A P, Glazenburg E J, Wolkerstorfer A, et al. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: The SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score [J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157(4): 645-648.

[14] Liluashvili S, Kituashvili T. Dermatology Life Quality Index and disease coping strategies in psoriasis patients [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019, 36(4): 419-424.

[15] Parrish C, Haines R T, Stewart D, et al. Assessing child quality of life impairments following pediatric burn injuries: Rasch analysis of the children's dermatology life quality index [J]. *Qual Life Res*, 2020, 29(4): 1083-1091.

[16] Harb H, Chatila T A. Mechanisms of dupilumab [J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(1): 5-14.

[17] Paracha M M, Zahoor H, Khan A Q, et al. Efficacy of methotrexate versus azathioprine in the treatment of chronic actinic dermatitis: A randomized control trial [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2022, 34(Suppl 3): S644-S648.

[18] Sahni V N, Balogh E A, Strowd L C, et al. The evolving atopic dermatitis management landscape [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022, 23(4): 517-526.

[19] Koh L F, Ong R Y, Common J E. Skin microbiome of atopic dermatitis [J]. *Allergol Int*, 2022, 71(1): 31-39.

[20] Puar N, Chovatiya R, Paller A S. New treatments in atopic dermatitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(1): 21-31.

【责任编辑 金玉洁】