

基于 FAERS 的克立硼罗不良事件信号挖掘

满金雨^{1,2}, 肖敏^{2,3*}, 吴玲艳⁴

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200

2. 广西中医药大学附属瑞康临床医学院, 广西 南宁 530011

3. 柳州市人民医院 皮肤科, 广西 柳州 545006

4. 南宁市第二人民医院 皮肤科, 广西 南宁 530031

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS), 挖掘与分析克立硼罗的药物不良事件信号, 为临床安全合理用药提供参考。 **方法** 收集 FAERS 数据库中克立硼罗 2016 年第 4 季度—2026 年第 1 季度的不良事件报告。采用比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 法和比例报告比 (PRR) 法进行信息挖掘。 **结果** 共检索到克立硼罗为首要怀疑药物的不良事件报告 7 242 例, 经筛选后获得 105 个不良事件信号, 主要累及 10 个器官系统分类 (SOC), 主要集中在皮肤及皮下组织类疾病、全身性疾病及给药各部位各种反应等方面。 **结论** 除说明书提示常见不良事件外, 建议临床用药期间关注外用药物部位疼痛、病情恶化、超敏反应、接触性荨麻疹等不良反应信号, 以减少用药风险。

关键词: 克立硼罗; 特应性皮炎; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 药物不良事件; 比例失衡法; 外用药物部位疼痛; 接触性荨麻疹

中图分类号: R986

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2026)08-2407-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.08.035

Data mining of adverse event signals for crisaborole based on FAERS database

MAN Jinyu^{1,2}, XIAO Min^{2,3}, WU Lingyan⁴

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

3. Department of Dermatology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, China

4. Department of Dermatology, the Second People's Hospital of Nanning, Nanning 530031, China

Abstract: Objective To explore and analyzed the drug adverse event signals of crisaborole based on the FAERS, providing a reference for safe and rational clinical drug use. **Methods** The event data of crisaborole from the fourth quarter of 2016 to the first quarter of 2026 were retrieved from FAERS. The ROR and PRR in the proportional imbalance method were used for signal mining. **Results** A total of 7 242 adverse drug event reports with crisaborole as the primary suspected drug were retrieved. After screening, 105 adverse drug event signals were obtained, mainly accumulating in 10 SOC systems, primarily focusing on skin and subcutaneous tissue diseases, systemic diseases, and various reactions at different drug administration sites. **Conclusion** In addition to the common adverse events indicated in the instructions, it is recommended to pay attention to adverse reaction signals such as application site pain, deterioration of the condition, hypersensitivity reactions, and contact urticaria during clinical medication.

Key words: crisaborole; atopic dermatitis; FAERS database; adverse drug events; proportional imbalance analysis; application site pain; contact urticaria

特应性皮炎是一种常见的慢性、复发性、炎症性皮肤病, 表现为瘙痒、多形性皮损并有渗出倾向, 常伴发哮喘、过敏性鼻炎, 其“瘙痒-搔抓-瘙痒”、

局限性苔藓样变等给患者带来较多生活困扰^[1]。传统治疗常使用糖皮质激素, 其有着强大的无差别的抗炎功能与效果显著的同时, 也伴随一定不良反

收稿日期: 2026-05-05

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题 (Z-A20231163)

作者简介: 满金雨, 女, 硕士研究生, 研究方向为自身免疫性疾病。E-mail: wy1208401077@163.com

*通信作者: 肖敏, 女, 主任医师, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为自身免疫性疾病。E-mail: xmm20251215@163.com

应,且耐药性不断增强^[2]。磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 是参与控制炎症细胞活性的一种酶,也是炎症细胞因子产生的一个关键调节点,可以降解细胞内的环磷酸腺苷 (cAMP),参与炎症和免疫反应^[3]。克立硼罗是一种非激素类小分子、PDE-4 抑制剂,其机制是通过抑制 PDE-4,从而增加细胞内 cAMP 的水平^[4-5]。2016 年 12 月,克立硼罗获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市,成为 FDA 在过去 15 年来批准治疗特应性皮炎的首个新分子实体的处方药,也是首个抑制皮肤 PDE4 的非甾体外用药物。2020 年, FDA 批准克立硼罗将适应证年龄下限扩至 3 个月。2020 年 7 月,该药又获得国家药品监督管理局 (NMPA) 批准,适用于 3 月龄及以上轻度至中度特应性皮炎患者的局部外用治疗。2023 版美国过敏、哮喘和免疫学会《特应性皮炎 (湿疹) 指南》将克立硼罗作为高确定性药物推荐^[6]。FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 由美国 FDA 建立,其信息来源全面、数据标准化程度高、监管与权威认可度高,弥补了罕见不良反应、迟发毒性、特殊人群风险等事件,可为临床用药提供早期预警。本研究基于 FAERS 数据库挖掘识别克立硼罗相关的不良事件信号,旨在评估其在真实世界中的安全性特征,并为临床合理用药提供参考依据和数据支持。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究来源于美国 FAERS 数据库公开的数据

文件,收集 2016 年第 4 季度—2026 年第 1 季度的克立硼罗不良事件报告,对数据进行提取和筛选,为确保数据完整性,限定首要怀疑 (PS) 药物为“crisaborole”或“商用名: Eucrisa”,分别按患者年龄、性别、上报国家/地区、转归进行条件检索。

1.2 数据处理

本研究采用国际医学科学组织理事会《国际医学用语词典》(Med DRA) 28.0 版本,根据 Med DRA 药品不良反应术语集的器官系统分类 (SOC) 和首选术语 (PT) 层级,对不良事件描述进行映射和翻译。将属于同一个 PT 的不良事件报告合并,按照 SOC 对 PT 进行分类整理。以 FDA 去重规则,对不良事件报告进行去重,同时排除次要怀疑和伴随药物的不良事件报告。

1.3 数据信号挖掘

采用比例失衡法四格表 (表 1),选择报告比值比 (ROR) 法和比例报告比值比 (PRR) 法进行数据挖掘,见表 2。信号的数值越大表示信号越强,即目标药物与该不良事件之间的联系越强。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Proportional imbalance method four grid table

项目	目标不良事件	其他不良事件	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

表 2 计算公式及信号监测阈值标准

Table 2 Calculation formula and signal monitoring threshold standard

方法	计算公式	阈值
ROR 法	$ROR = ad/bc$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3$, 95% CI 下限 > 1
PRR 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 (a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$	$a \geq 3$, $\chi^2 \geq 4$, $PRR \geq 2$

2 结果

2.1 不良事件基本信息

本研究共收集以克立硼罗为首要怀疑药物的不良事件报告 7 242 份,性别分布显示出:女性占比 (56.75%) 高于男性占比例 (30.07%); 年龄 < 18 岁人群占比 (24.2%), 各年龄段人群分布均匀; 上

报国家数量最大的是美国 (99.07%); 不良反应事件报告数据量呈现先增加后降低趋势; 结局以“其他结局”居多 (99.01%) 其次为住院、死亡等严重结局; 事件结局方面,非严重报告居多 (94.75%); 从收集到的 104 份记录时间完整的报告可得,发生不良事件时间大多在 30 d 之内 (75.96%), 见表 3。

表 3 克利硼罗不良事件报告基本情况

Table 3 Basic information of crisaborole adverse events

项目	分类	报告数量/例	构成比/%	项目	分类	报告数量/例	构成比/%
性别	男	2 178	30.07	上报年份	2022	598	8.26
	女	4 110	56.75		2023	430	5.94
	未知	954	13.17		2024	340	4.69
年龄/岁	≤1 岁	223	3.08		2025	179	2.47
	2~5 岁	613	8.46	结局	2026	13	0.18
	6~17 岁	917	12.66		住院	46	0.64
	18~44 岁	1 164	16.07		死亡	18	0.25
	45~64 岁	1 271	17.55		残疾	8	0.11
	≥65 岁	1 093	15.09		其他	7 170	99.01
	未知	1 961	27.08	严重与非严重	严重	380	5.25
					非严重	6 862	94.75
报告国家	美国	7 175	99.07	发病时间/d	0~30	79	75.96
	波多黎各	49	0.68		31~60	8	7.69
	加拿大	10	0.14		61~90	5	4.81
	中国	5	0.07		91~120	3	2.88
	其他	3	0.04		121~150	0	0.00
上报年份	2017	1 145	15.81		151~180	1	0.96
	2018	1 734	23.94		181~360	6	5.77
	2019	1 796	24.80		>360	2	1.92
	2020	771	10.65				
	2021	236	3.26				

2.2 克利硼罗不良事件累及的 SOC

采用 ROR 法和 PRR 法，同时排除适应证、产品漏用、各种手术及医疗操作等与药物治疗无关的信号。共挖掘得到克利硼罗 105 个不良事件信号、

10 个 SOC 系统，累计发生例次 8 964，见表 4。主要集中在皮肤及皮下组织类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、眼器官疾病、各种损伤中毒及操作并发症、感染及侵染类疾病等方面。

表 4 不良事件信号累及的 SOC 分类

Table 4 Results of SOC classification of adverse event signals

SOC	PT	信号数/个	报告数/例	占比/%
皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒（344）、皮疹（317）、湿疹（280）、红斑（254）、皮肤烧灼感（198）、皮肤病变（110）、荨麻疹（100）、皮肤刺激（78）、皮肤剥脱（75）、皮肤变色*（63）、水疱（52）、皮炎（44）、皮肤裂*（40）、皮肤疼痛（28）、皮肤出血*（25）、斑状皮疹（25）、皮肤病损（23）、接触性皮炎（22）、丘疹样皮疹（17）、痂（16）、皮肤色素沉着过度*（13）、皮肤色素减退*（12）、皮脂溢*（11）、皮肤萎缩*（11）、婴儿湿疹（10）、丘疹（10）、酒渣鼻*（9）、色素沉着障碍*（9）、手部湿疹（7）、皮肤糜烂（7）、皮肤不适（6）、皮肤敏感（6）、指甲疾病*（6）、苔藓样变（5）、皮肤色素脱失*（5）、皮肤肥厚（4）、皮肤皱纹*（4）、皮肤紧缩感*（4）、斑疹（4）、接触性荨麻疹（3）、炎症后色素改变*（3）、口周皮炎*（3）	44	2 263	25.25

表 4 (续)

SOC	PT	信号数/个	报告数/例	占比/%
全身性疾病及给药部位各种反应	药物无效* (1 678)、外用给药部位疼痛 (1 291)、病情恶化* (554)、疼痛 (448)、治疗产品效果不全* (255)、外用给药部位红斑 (199)、外用给药部位瘙痒 (110)、治疗失败* (86)、外用给药部位肿胀 (61)、外用给药部位灼伤 (57)、外用给药部位刺激 (43)、外用给药部位皮疹 (37)、外用给药部位变色* (30)、哭* (28)、外用给药部位囊肿* (26)、面痛 (26)、对天气变化的敏感性* (26)、外用给药部位炎症 (22)、外用给药部位荨麻疹 (19)、外用给药部位感觉异常 (18)、外用给药部位角质层剥脱 (16)、治疗产品效果延迟* (13)、外用给药部位发热 (12)、外用给药部位干燥 (11)、外用给药部位反应 (11)、尖叫* (11)、基础病病情改善 (10)、外用给药部位超敏 (7)、外用给药部位不适 (6)、外用给药部位分泌物 (5)、外用给药部位出血* (5)、外用给药部位感觉过敏 (3)、外用给药部位痤疮* (3)、面部不适 (3)	34	5 130	57.23
眼器官疾病	眼睑刺激 (51)、眼刺激 (49)、眼肿 (26)、眼睑疼痛 (20)、眼睑肿胀 (7)、睑缘炎 (7)、眼睑红斑 (5)、眼睑疾病 (4)	8	169	1.89
各类损伤、中毒及操作并发症	抓伤* (30)、热灼伤* (26)、皮肤撕裂伤* (10)、经由目光接触暴露* (9)、皮肤擦伤* (9)、皮肤化学性烧伤* (6)、晒伤* (5)、化学烧伤* (5)	8	98	1.09
感染及感染类疾病	皮肤感染* (9)、感染性湿疹* (4)、脓疱病* (4)、传染性软疣* (3)	4	20	0.22
免疫系统疾病	药物性超敏反应 (206)、超敏反应 (109)	2	315	3.51
各类神经系统疾病	烧灼感 (932)、感觉过敏 (8)	2	940	10.49
胃肠系统疾病	口腔不适* (12)、唇炎* (4)	2	16	0.18
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	黑色素痣* (5)、脂溢性角化症* (3)	2	8	0.09
呼吸系统、胸及纵隔疾病	过敏性鼻炎* (5)	1	5	0.06

*为说明书未报告的不良反应。

* adverse reactions not reported in the instructions.

2.3 克立硼罗 PT 分析

对同时符合 ROR 法、PRR 法的 105 个 PT 进行排序, 分别按照发生频次、信号强度降序排列, 见表 5、6。发生频次排名前 5 位的 PT 分别为药物无

效、外用给药部位疼痛、烧灼感、病情恶化、疼痛, 信号强度排名前 5 位的阳性 PT 分别为婴儿湿疹、接触性荨麻疹、外用给药部位疼痛、外用给药部位感觉过敏、外用给药部位感觉异常。

表 5 克立硼罗发生频次排名前 20 位的不良事件

Table 5 Top 20 adverse events with the frequency of crisaborole

PT	SOC	n/例	占比/%	PRR	χ^2	ROR	95% CI 下限
药物无效*	全身性疾病及给药部位各种反应	1 678	18.72	3.52	3 236.00	4.29	4.06
外用给药部位疼痛	全身性疾病及给药部位各种反应	1 291	14.40	226.60	247 272.19	275.63	258.46
烧灼感	各类神经系统疾病	932	10.40	51.29	44 295.64	58.73	54.77
病情恶化*	全身性疾病及给药部位各种反应	554	6.18	5.33	1 962.86	5.69	5.21
疼痛	全身性疾病及给药部位各种反应	448	5.00	2.16	284.84	2.23	2.03
瘙痒	皮肤及皮下组织类疾病	344	3.84	2.84	413.24	2.93	2.63
皮疹	皮肤及皮下组织类疾病	317	3.54	2.33	243.22	2.39	2.14

表 5 (续)

PT	SOC	n/例	占比/%	PRR	χ^2	ROR	95% CI 下限
湿疹	皮肤及皮下组织类疾病	280	3.12	13.96	3 330.36	14.48	12.85
治疗产品效果不全*	全身性疾病及给药部位各种反应	255	2.84	5.43	918.70	5.59	4.93
红斑	皮肤及皮下组织类疾病	254	2.83	5.43	915.19	5.59	4.93
药物性过敏反应	免疫系统疾病	206	2.30	2.54	192.84	2.59	2.25
外用药物部位红斑	全身性疾病及给药部位各种反应	199	2.22	38.82	7 090.00	39.89	34.58
皮肤烧灼感	皮肤及皮下组织类疾病	198	2.21	20.70	3 639.65	21.25	18.43
外用药物部位瘙痒	全身性疾病及给药部位各种反应	110	1.23	20.10	1 948.85	20.39	16.87
皮肤病变	皮肤及皮下组织类疾病	110	1.23	10.20	897.40	10.34	8.56
过敏反应	免疫系统疾病	109	1.22	2.01	54.50	2.02	1.68
荨麻疹	皮肤及皮下组织类疾病	100	1.12	2.10	56.55	2.11	1.73
治疗失败*	全身性疾病及给药部位各种反应	86	0.96	2.17	53.38	2.19	1.77
皮肤刺激	皮肤及皮下组织类疾病	78	0.87	11.69	746.14	11.81	9.44
皮肤剥脱	皮肤及皮下组织类疾病	75	0.84	3.55	134.54	3.57	2.84

*为说明书未报告的不良反应。

* adverse reactions not reported in the instructions.

表 6 克立硼罗信号强度排名前 20 位的不良事件

Table 6 Top 20 adverse events ranked by crisaborole signal strength

PT	SOC	n/例	PRR	χ^2	ROR	95% CI 下限
婴儿湿疹	皮肤及皮下组织类疾病	10	409.78	2 803.08	410.35	201.66
接触性荨麻疹	皮肤及皮下组织类疾病	3	327.83	542.22	327.96	92.53
外用药物部位疼痛	全身性疾病及给药部位各种反应	1 291	226.60	247 272.19	275.63	258.46
外用药物部位感觉过敏	全身性疾病及给药部位各种反应	3	196.70	351.89	196.78	58.46
外用药物部位感觉异常	全身性疾病及给药部位各种反应	18	105.85	1 634.08	106.11	65.60
外用药物部位炎症	全身性疾病及给药部位各种反应	22	69.68	1 349.74	69.89	45.49
眼睑刺激	眼器官疾病	51	64.62	2 984.13	65.07	49.07
外用药物部位灼伤	全身性疾病及给药部位各种反应	57	57.99	3 003.08	58.44	44.78
外用药物部位肿胀	全身性疾病及给药部位各种反应	61	57.92	3 214.09	58.41	45.15
外用药物部位荨麻疹	全身性疾病及给药部位各种反应	19	54.40	905.69	54.54	34.45
烧灼感	各类神经系统疾病	932	51.29	44 295.64	58.73	54.77
外用药物部位发热	全身性疾病及给药部位各种反应	12	50.93	518.32	51.01	28.64
感染性湿疹*	感染及侵染类疾病	4	50.44	142.04	50.46	18.58
外用药物部位变色*	全身性疾病及给药部位各种反应	30	44.50	1 192.21	44.68	31.03
经由目光接触暴露*	各类损伤、中毒及操作并发症	9	43.71	323.31	43.76	22.52
苔藓样变	皮肤及皮下组织类疾病	5	42.85	159.44	42.88	17.59
外用药物部位红斑	全身性疾病及给药部位各种反应	199	38.82	7 090.00	39.89	34.58
眼睑疼痛	眼器官疾病	20	33.62	585.86	33.71	21.62
皮肤色素减退*	皮肤及皮下组织类疾病	12	31.16	313.34	31.21	17.60
皮肤化学性烧伤*	各类损伤、中毒及操作并发症	6	25.97	117.80	25.99	11.58

*为说明书未报告的不良反应。

* adverse reactions not reported in the instructions.

3 讨论

3.1 不良事件报告基本信息分析

本研究调取到的 7 242 份克立硼罗不良事件报告中，女性报告占比（56.75%）约为男性报告（30.07%）的 2 倍，与特应性皮炎的流行病学特点

相符合^[7]。有研究表明，女性的患病率受性激素影响，在青春期、妊娠期等激素波动阶段，激素可能诱发或加重皮肤炎症^[8]。

依据报告的年龄分布情况，<18 岁的不良事件报告数占比 24.2%，18~44 岁成人报告数据占比

16.07%，6~17 岁青少年占比 12.66%。该现象可能由特应性皮炎的遗传易感性、儿童及青少年的免疫系统尚未完全成熟及其它复杂因素综合作用导致，从而表现出起病较早的特点，并持续至成人期^[9]。

时间分布上，克立硼罗的不良反应事件上报年份集中于 2017—2020 年、随后降低，或与上市初期临床应用及受关注较高、但药品价格较高有关^[10]。

从上报国家情况看，以美国为主，这与克立硼罗率先在美国上市有关。数据显示，0~30 d 为不良反应的高发窗口期，随后时间逐渐拉长，提示其具有快速诱发的风险特征，但仍需监测远期用药情况。克立硼罗上报的事件结局虽以非严重（94.75%）居多，但仍有住院、死亡、残疾等严重情况上报，医务人员需强化风险预警意识。

3.2 不良反应信号累及的 SOC 分析

本研究挖掘的克立硼罗不良反应信号共累及 10 个 SOC，占比较多的为全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病、各类神经系统疾病等，且上述各系统涉及的信号大多为外用药部位的不良反应，与该药说明书标注的主要不良反应“外用部位疼痛”情况有一致性，说明本研究的可靠性。同时，提示克立硼罗乳膏作为外用制剂，对用药部位的局部刺激性普遍发生，可考虑减量、降低给药频次等方法减轻不良反应。

感染及侵染类疾病（0.22%）上报了 4 个信号，包括皮肤感染（9 例）、感染性湿疹（4 例）、脓疱病（4 例）、传染性软疣（3 例）。这些情况或由于特应性皮炎作为慢性炎症性疾病，常伴有表皮功能障碍，可因反复感染而复杂化^[11]。

此外，免疫系统疾病主要涉及药物的超敏反应，占比 3.51%，作为说明书已知注意事项，应加以更多关注，如若发生，及时停药并进行适当治疗。其他系统的不良事件报告较少，有一定罕见性或随机性，有待长期临床用药期间监测。

3.3 常见的已知不良反应信号分析

根据克立硼罗说明书，该药仅作外用，不宜口服、眼内使用或阴道给药，最常见的药物不良反应是外用部位疼痛（如灼烧感或刺痛感），注意事项有：皮肤和皮下影响（过敏性接触性皮炎）、超敏反应（包括接触性荨麻疹、外用部位或远处出现重度瘙痒、肿胀和红斑）。

在所得到的阳性信号中，最常见的不良反应有：外用部位疼痛（14.40%）、烧灼感（10.40%）、

疼痛（5.00%）、瘙痒（3.84%）等，均与说明书提示的外用药部位疼痛相关。外用部位疼痛、烧灼感、外用部位红斑这 3 个信号与用药呈较强的相关性，且发生频次较高。1 项对克立硼罗的长期用药安全性研究发现，最常报告的不良反应中用药部位疼痛占比 2.3%^[12]。此外，Martín-Santiago 等^[13]学者发现，PDE-4 抑制剂的局部应用表现出良好安全性同时，显著增加了应用部位的疼痛风险。接触性荨麻疹的出现与治疗强度相关，与其相近信号有药物性超敏反应、荨麻疹均发生例次较多，故临床用药中警惕这些现象，并及时停药。婴儿湿疹为特应性皮炎婴儿初发阶段，呈现最强的相关性。皮疹、湿疹、水疱、皮炎、皮肤病损、瘙痒、丘疹样皮疹、皮肤糜烂、渗出、痂、皮肤肥厚、脱屑、外用部位干燥等属于特应性皮炎不同时期特征性表现，过敏性鼻炎为常见伴发症状。

针对克立硼罗乳膏常出现的局部刺激与炎症反应，1 项克立硼罗软膏联用舒缓保湿修护霜的研究发现，二者联用可有效降低皮肤的敏感性、减少局部刺激、降低不良反应发生率^[14]。美国过敏、哮喘与免疫学会/美国过敏、哮喘与免疫学联合工作组在特应性皮炎管理指南中建议将保湿剂的使用纳入特应性皮炎基础治疗计划，以修复皮肤屏障、减少刺激、缓解临床症状，有条件的建议使用沐浴和湿敷疗法^[15]。涂抹部位疼痛时可通过将软膏存放冰箱，使用前涂抹保湿霜，在小范围测试区域涂抹并观察任何反应后再涂抹，以缓解使用部位疼痛^[16]。适当调整用药量或次数同样可减轻不良反应。

3.4 新的不良反应信号分析

在上报的不良反应中，出现了色素性皮肤病表现，包括皮肤变色（63 例）、皮肤色素沉着过度（13 例）、皮肤色素减退（12 例）、色素沉着障碍（9 例）、皮肤色素脱失（5 例）、炎症后色素改变（3 例）、外用部位变色（30 例）。Goldstein 等^[17]使用 2 种体外模型系统，发现 PDE-4 抑制剂与黑色素细胞增殖和黑色素化增加相关，并且在培养的黑色素细胞中，黑色素生成基因和蛋白质等表达也有所增加。而特应性皮炎本身的慢性炎症会导致患病部位皮损新旧交替，形成色素沉着。由于试验不足，在临床工作中有待观察。黑色素痣、脂溢性角化、过敏性鼻炎、指甲疾病、外用部位痤疮、对天气变化的敏感性等各类损伤重度及操作并发症等，鉴于循证医学证据不充分，有待后续进一步验证。本研究

筛选得到 4 例唇炎病例、12 例口腔不适。而 1 项关于药物性唇炎的研究显示, 克立硼罗表现出与唇炎存在一定关联性^[18]。唇周皮肤为正常皮肤的三分之一、口腔属黏膜, 对刺激耐受程度低, 婴幼儿可避开该部位用药。1 项网状 Meta 分析发现, 与吡美莫司、他克莫司等其他外用药相比, 克立硼罗更容易引起给药部位反应^[19]。另一研究表明, 与赋形剂相比, 克立硼罗显著降低轻中度特应性皮炎患者的瘙痒数值评定量表评分^[20]。这体现了克立硼罗乳膏存在一定的效果优势和临床治疗有效性。

4 结论

综上所述, 本研究印证了克立硼罗说明书已载入的不良反应, 同时挖掘出潜在安全信号, 为克立硼罗治疗特应性皮炎的临床应用提供参考, 以提高患者用药安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Carr S, Pratt R, White F, *et al.* Atopic dermatitis [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2024, 20(Suppl 3): 74.
- [2] 杨晓宇. 卤米松乳膏对神经性皮炎和慢性湿疹的治疗效果分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2022, 16(6): 173-175.
- [3] 彭欣欣, 牛旭平. 磷酸二酯酶 4 抑制剂在皮肤病中的应用的研究进展 [J]. *中国医药*, 2024, 19(5): 792-796.
- [4] Takahashi K, Miyake K, Ito J, *et al.* Topical application of a PDE4 inhibitor ameliorates atopic dermatitis through inhibition of basophil IL-4 production [J]. *J Invest Dermatol*, 2024, 144(5): 1048-1057.
- [5] 崔宏, 蔡秋晗, 李梅芳, 等. 克立硼罗软膏治疗特应性皮炎的系统评价 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(5): 1100-1110.
- [6] De Benedetto A, Boguniewicz M, Ong P Y, *et al.* Atopic dermatitis (Eczema) guidelines 2023: Highlights [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024, 12(11): 2955-2965.
- [7] GBD 2021 Asthma and Allergic Diseases Collaborators. Global, regional, and national burden of asthma and atopic dermatitis, 1990-2021, and projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Respir Med*, 2025, 13(5): 425-446.
- [8] Ziyab A H, Mukherjee N, Zhang H M, *et al.* Sex-specific developmental trajectories of eczema from infancy to age 26 years: A birth cohort study [J]. *Clin Exp Allergy*, 2022, 52(3): 416-425.
- [9] McKay S, Li X M. Understanding infantile atopic dermatitis: A review of environmental, familial, genetic and microbial influences [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2026, 26(1): 39.
- [10] Hernandez T D, Aleman S J, Bao-Loc-Trung M, *et al.* Advancing treatment in atopic dermatitis: A comprehensive review of clinical efficacy, safety, and comparative insights into corticosteroids, calcineurin inhibitors, and phosphodiesterase-4 inhibitors as topical therapies [J]. *Cureus*, 2024, 16(3): e55393.
- [11] Huang C, Sun J C, Zhang C L. Atopic dermatitis with ichthyosis, recurrent fungal and viral infections: A case of concurrent FLG and multiple immune-related gene mutations [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2026, 19: 574431.
- [12] Riahi A, Lam J M. Crisaborole 2% ointment for mild-to-moderate atopic dermatitis [J]. *Skin Therapy Lett*, 2021, 26(1): 1-4.
- [13] Martín-Santiago A, Puig S, Arumi D, *et al.* Safety profile and tolerability of topical phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2022, 96: 100679.
- [14] 王莹, 陈立新, 管志伟, 等. 克立硼罗软膏联合舒缓保湿修护霜治疗儿童轻中度特应性皮炎的疗效观察 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2023, 37(11): 1277-1281.
- [15] Sodha D, Patel A, Lio P. Updates from the AAD and AAAAI guidelines for managing atopic dermatitis [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2025, 18(9): 58-64.
- [16] Madsen S, Price K N, Shi V Y, *et al.* Pearls in mitigating application pain of topical nonsteroidal agents [J]. *Dermatology*, 2020, 236(5): 477-480.
- [17] Goldstein N B, Berk Z B K, Tomb L C, *et al.* Phosphodiesterase-4 inhibitors increase pigment cell proliferation and melanization in cultured melanocytes and within a 3-dimensional skin equivalent model [J]. *J Invest Dermatol*, 2025, 145(4): 883-896.
- [18] Wang X F, Han S Z, Huang Y X, *et al.* An integrative pharmacovigilance, network toxicology and molecular docking study on drug-induced cheilitis [J]. *Front Pharmacol*, 2026, 17: 1757807.
- [19] 赵欣怡. 非甾体类外用药治疗特应性皮炎的有效性与安全性的网状 Meta 分析 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [20] He Y F, Liu J, Wang Y H, *et al.* Topical administration of crisaborole in mild to moderate atopic dermatitis: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Dermatologic Therapy*, 2023, 2023(10): 1-9.

[责任编辑 高源]