儿童湿疹/特应性皮炎中药临床试验设计与评价技术指南

中华中医药学会儿科分会，中华中医药学会中药临床药理分会

摘　要：《儿童湿疹/特应性皮炎中药临床试验设计与评价技术指南》为中华中医药学会标准化项目《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一。其目的是以临床价值为导向，在病证结合模式下，讨论具有湿疹/特应性皮炎、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题，为中药治疗儿童湿疹/特应性皮炎临床试验设计与评价提供思路和方法。制定过程中先后成立指南工作组、起草专家组和定稿专家组，采用文献研究和共识会议的方法，最终形成指南送审稿定稿。该《指南》的主要内容包括临床定位、试验总体设计、诊断标准与辨证标准、受试者的选择与退出、干预措施、有效性评价、安全性观察、试验流程、试验的质量控制9部分。希望其制定和发布，能为申办者/合同研究组织、研究者在中药治疗湿疹/特应性皮炎的临床试验设计，提供借鉴与参考。

关键词： 湿疹/特应性皮炎；中药；儿科常见病；临床试验；技术指南

中图分类号：R287.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：** 1674-6376（2021）08-1628-09

DOI：10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.009

Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Eczema/ Atopic Dermatitis

Pediatric Branch of China Association of Chinese Medicine,Chinese Medicine Clinical Pharmacology Branch of China Association of Chinese Medicine

Abstract: *Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Eczema/ Atopic Dermatitis* (*Guideline*) is one of the standardization projects of the China Association of Traditional Chinese Medicine — *Guideline on the Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases.* The purpose is to discuss the clinical positioning, experimental design and implementation of the characteristics of eczema /atopic dermatitis, children and traditional Chinese medicine under the mode of combining disease and syndrome with clinical value, so as to provide suggestions and methods for the design and evaluation of clinical trial of eczema/atopic dermatitis with traditional Chinese medicine. In the process of developing, working group on the guidelines, drafter group and a finalizer group were established, and the methods of literature research and consensus meeting were adopted to form the final draft of the guidelines. The main contents of the *Guideline* include clinical positioning, overall design of the trial, diagnostic and syndrome differentiation criteria, selection and withdrawal of subjects, intervention, effectiveness evaluation, safety observation, trial process, quality control of the trial. The formulation of the *Guideline* provides references for the sponsor or contract research organizations and researchers to design clinical trials on the treatment of childhood eczema/ atopic dermatitis with traditional Chinese medicine.

Key words: eczema/atopic dermatitis; Chinese medicine; common pediatric diseases; clinical trials; guideline

《儿童湿疹/特应性皮炎中药临床试验设计与评价技术指南》为中华中医药学会标准化项目——《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一，由中华中医药学会儿科分会和中药临床药理分会委托天津中医药大学第一附属医院主持制定。指南制定的目标和思路是以临床价值为导向，在病证结合模式下，重点讨论具有湿疹/特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题，为中药治疗儿童变应性鼻炎临床试验设计与评价提供思路和方法。

指南的制定经历3个阶段：第1阶段成立指南

收稿日期：2021-07-12

基金项目：重大新药创制项目“儿童中药新药临床评价技术示范性平台建设”（2020ZX09201-008）

***通信作者：**胡思源，天津中医药大学第一附属医院、国家中医针灸临床医学研究中心，教授、主任医师，博士生导师，主要从事儿童中药临床评价方法学研究。E-mail：husiyuan1963@sina.com

工作组，系统检索国内外相关文献，归纳、分析、提炼试验设计与评价技术要点，形成指南初稿；第2阶段组织国内儿科和临床药理专家，组成起草专家组，负责对指南初稿逐条分析、讨论，决定取舍与完善，形成指南送审稿草案；第3阶段采用共识会议法，邀请来自国内药物临床试验机构中医儿科专业及临床药理专业的专家学者，组成定稿专家组，负责指南送审稿的定稿，现将主要内容介绍如下。

1 适用范围

本指南提出了中药治疗湿疹/AD临床随机对照试验的设计与评价主要方法，供申办者或合同研究组织、研究者使用。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1 接触性皮炎（contact dermatitis，CD）

指皮肤或黏膜单次或多次接触外源性物质后，在接触部位甚至以外的部位发生的炎症反应，表现为红斑、肿胀、丘疹、水疱、甚至大疱。临床可分为原发性刺激性CD和变应性CD，相当于中医学的漆疮、膏药风等[1]。

2.2 脂溢性皮炎（seborrhoeic dermatitis，SD）

又称脂溢性湿疹，指发生在皮脂溢出部位的一种慢性丘疹鳞屑性、浅表炎症性皮肤病，好发于头面、躯干等皮脂腺丰富区，成人和新生儿多见，可伴有不同程度的瘙痒[1]。有学者认为，新生儿SD为AD的早期表现[2]。

2.3 特应性（atopy）

指对低剂量变应原产生IgE抗体，并发生哮喘、鼻-结膜炎或特应性皮炎样皮损等典型症状的一种个人或家族性倾向[1]。

2.4 靶皮损（target skin lesion）

指在湿疹临床试验中，用以评价皮肤局部用药疗效的、由研究者确定的典型皮损。为便于测量，通常选择患者的胸、背、四肢部位。

3 概述

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。临床上，按皮损特征和病程，可将湿疹分为急性、亚急性、慢性3期；按发生部位，可分为局限性湿疹（如耳部湿疹、乳房湿疹、脐窝湿疹、阴囊湿疹、女阴湿疹、肛周湿疹、手部湿疹、小腿湿疹、感染性湿疹等）和泛发性湿疹两大类；根据临床特点，可分为干燥性湿疹、自身敏感性皮炎、钱币状湿疹等特殊类型的湿疹。在湿疹类疾病中，AD是儿童最常见的病种，其他病种还包括接触性皮炎、脂溢性皮炎等[1,3]。

AD又称“异位性皮炎”“遗传过敏性皮炎”“异位性湿疹”“特应性湿疹或皮炎综合征（atopic eczema dermatitis syndrome，AEDS）”等，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，并有渗出倾向，常伴发哮喘、过敏性鼻-结膜炎，其特征为本人或家族中可见明显的“特应性”[1,4-5]。临床上，根据年龄特征可将AD分为婴儿期、儿童期、青少年与成人期3个阶段；根据总IgE水平和是否有特异性IgE，分为内源性和外源性AD；根据合并变应性鼻炎和哮喘与否，分为单纯型和混合型AD[1]；一般根据AD积分指数（scoring atopic dermatitis index，SCORAD）评分等，可将AD分为轻（瞬态性湿疹）、中（反复性湿疹）、重（持续性湿疹）3型[6]。

湿疹/AD目前已成为儿科临床的常见病。据1991—2012年在100多个国家对6～7岁及13～14岁的将近200万儿童的调查，湿疹的整体患病率在20%左右。据2013～2014年的1项调查，中国12个城市1～7岁儿童AD的患病率为12.94%，且随着年龄增长逐步下降，从1～2岁年龄段的19.94%逐步降至6～7岁年龄段的10.39%。其中，轻度、中度、重度分别占74.6%、23.97%、1.44%[7]。

湿疹/AD的治疗，总以控制症状、减少/预防复发、改善生活质量为原则[7-10]。治疗上，主要采用4种具体措施：（1）寻找病因和诱发加重因素，包括食物、汗液刺激、物理刺激、环境因素、感染因素、情绪、搔抓。（2）基础治疗，即修复皮肤屏障和保湿（使用润肤剂）。（3）局部治疗，治疗药物主要是外用糖皮质激素（topical corticosteroids，TCS），可分为弱效、中效、强效和超强效4级[11]，钙调神经磷酸酶抑制剂（topical calcineurin inhibitor，TCI），如吡美莫司乳膏、他克莫司乳膏，应根据湿疹的分期和严重程度选择不同药效强度的种类、规格和剂型。（4）系统治疗，包括抗组胺/抗炎症介质药物（如第一代的氯苯那敏，第二代的氯雷他定、西替利嗪），抗微生物药物（如大环内酯类抗生素、抗病毒药物）；糖皮质激素与免疫抑制剂（如环孢素A、甲氨蝶呤）、光疗、变应原特异性免疫治疗等[12]。此外，磷酸二酯酶4抑制剂2%克立硼罗（crisaborole）软膏已于2016年获得美国FDA批准，作为一种局部外用药物，用于2岁及以上儿童和成人轻中度AD患者的治疗[13]，并

且在2020年获批适应年龄延伸至3个月至2岁儿童。

中医学认为湿疹/AD隶属于“湿疮”“奶癣”“四弯风”，以及“浸淫疮”“旋耳疮”“肾囊风”“乳头疮”等病证范畴，临床常见湿热浸淫、脾虚湿蕴、阴虚血燥，以及风热蕴肤等证候类型。也有专家共识认为AD主要表现为心脾积热、心火脾虚、脾虚蕴湿、血虚风燥等证候，分别多见于婴儿期、儿童反复发作的急性期、婴儿和儿童反复发作的稳定期，以及青少年和成人期反复发作的稳定期[14-16]。

4 设计与评价技术要点

4.1 临床定位

湿疹/AD的目标适应症，皮肤局部用中药可以选择湿疹，也可以选择AD，而全身系统用中药一般均选择AD。根据药效作用强度，确定不同的轻、中、重病情分型。无论局部用药物还是系统用药物，其主要试验目的，均为控制皮损症状，或减少或预防复发，也可以是缓解瘙痒症状，或改善生活质量[17-21]。

4.2 试验总体设计

一般采用随机、双盲、安慰剂平行对照、优效或非劣效检验、多中心临床研究的方法。

4.2.1 对照 用于湿疹/AD的中药临床试验，因本病延迟治疗不会产生严重后果，且缺少公认有效的中药制剂，建议采用安慰剂对照[22-24]。鉴于目前已有公认有效的TCS、TCI制剂，也可以采用阳性药对照，或三臂试验设计，并根据适应症病情选择不同药效强度和浓度的制剂[25-26]。因对AD相关瘙痒的有效性尚不能确定[10]，一般不建议采用抗组胺药作为阳性药。若采用中药制剂作对照，建议做优效性设计。此外，还可以考虑采用加载试验设计、实用性RCT设计等方法。

4.2.2 随机与分层 建议采用区组随机法。若适应症范围包括湿疹或AD的不同分期，应做分层随机设计，或分期设计试验。

4.2.3 盲法 为解决偏倚，原则上应采用双盲法。若试验药与对照药在规格与使用方法等不同，可以采用双模拟技术。考虑到外用药物制剂盲法实施的困难，可以采用评价者盲法。

4.2.4 多中心 至少3家临床评价中心同期进行。

4.2.5 样本量估算 确证性试验需要估算有效性评价所需的样本量。样本量的估算，除了设定I、II类错误的允许范围外，还需要确定优效或非劣效界值，以及试验药和（或）对照药的前期临床研究数据。对于新药，其样本量应符合相关法规基于安全性规定的最小例数。

4.3 诊断标准与辨证标准

湿疹的分期诊断建议参照赵辨《中国临床皮肤病学》（第2版）[1]；AD的诊断建议采用目前国内外常用Hanifin和Rajka标准[27]，或英国Williams标准[28]。前者条目复杂，适用于临床试验；后者简便，适合于流行病学调查[10]。

湿疹/AD的病情分度，建议采用SCORAD评分分级，即总分0～24分为轻度，25～50分为中度，51～103分为重度；或客观体征评分0～14分为轻度，15～40分为中度，41～83分为重度。也可以按照AD严重程度积分分级法（grading system of Rajka and Langeland），即3.0～4.0分为轻度，4.5～7.5分为中度，8.0～9.0分为重度[29]。

湿疮、奶癣、四弯风的中医诊断与辨证标准，建议参照中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》[14]。也可以参照中华中医药学会皮肤科分会《湿疹（湿疮）中医诊疗专家共识（2016年）》[15]和中华中医药学会皮肤科专业委员会《特应性皮炎中医诊疗方案专家共识》[16]等业界公认标准。

4.4 受试者的选择与退出

4.4.1 受试人群与入选标准 从出生到17岁（＜18岁）的儿童患者，均可以作为湿疹/AD临床试验的受试人群。入选病例应符合适应症的西医诊断与中医诊断、辨证标准，以及相应的伦理学要求。通常依据临床需求和试验药物的特点，选择适宜的年龄范围，如婴儿、儿童、青少年。对于新药，可以考虑从高年龄段至低年龄段，依次开展试验。

对于皮肤局部用药，常以湿疹为适应症，应明确拟入选急性、亚急性和慢性湿疹的具体分期。中药软膏制剂更适用于亚急性和慢性湿疹。也可以AD或局限性湿疹为适应症。若以靶皮损评价疗效，首先应确定靶皮损，其大小一般要求在直径2～10 cm，且位于四肢及躯干部，以便于临床观测。同时，应限定全身皮损体表面积（body surface area，BSA），如≤10%[21,28,30-32]。

对于全身系统用药，一般以AD为适应症。应明确病情分度的适用范围，如轻－中度、中－重度等。也可以对AD的整体病情、皮损面积和瘙痒程度做出限定，如研究者整体评价法（the investigator's global assessment，IGA）评分＞2或3分，受影响的BAS＞10%，瘙痒11点数字评分

法（NRS-11）≥4等[33-34]。

4.4.2 排除标准 无论湿疹抑或AD，具有病种特色的排除标准，主要有以下3点：（1）排除需要与之鉴别的疾病。应与湿疹鉴别的疾病，常见有如浅部真菌病、疥疮、多形性日光疹、银屑病，以及SD、刺激性CD等；应与AD鉴别的疾病，则常见有CD、慢性单纯性苔藓、银屑病、鱼鳞病、肠病性肢端皮炎、新生儿痤疮、毛周角化病、疥疮等[8,10]。（2）对治疗前用药要给予一定的限制。治疗前4周内系统用过糖皮质激素、免疫抑制剂及紫外线治疗的患者，治疗前2周内用过抗组胺药，治疗前1～2周内用过局部外用药物（如TCS、TCI）治疗者，应予排除。（3）伴有糜烂、渗出或严重皮肤感染的急性病变，或皮损局部合并严重的细菌、真菌或病毒感染者，也应考虑排除[34-36]。

4.4.3 研究者决定退出标准 试验中出现下列情况，研究者应决定受试患儿退出试验，主要包括发生严重的皮肤感染，发生其他严重不良事件，基础治疗或试验用药依从性差，中途破盲病例，以及严重违反纳排标准等[37]。

4.5 干预措施

4.5.1 用药方法 皮肤局部用中药，即便用靶皮损评价疗效，用药也应覆盖全身皮损部位。系统用中药，则应根据临床经验、前期研究结果等，确定给药剂量。对于新药，建议以国内普遍采用的年龄分期[38]为基础，划分用药年龄段，或依据体质量计算用药剂量。

4.5.2 基础治疗和合并用药 试验期间，无论局部用药抑或系统用药，均允许采用健康教育、饮食调护、修复皮肤屏障和保湿（润肤剂）等基础治疗措施。一般应禁止使用其他可能对湿疹/AD有潜在影响的药物及治疗，如系统用糖皮质激素及非甾体类免疫抑制剂，紫外线光疗（长波或中波紫外线），其他局部用药（如TCS、TCI、中药）[36]，以及同类中药等。对于无法忍受的AD症状患儿，应允许研究者使用救援治疗，如系统用非甾体免疫抑制剂，系统或局部用糖皮质激素，TCI和局部用非甾体磷酸二酯酶4抑制剂等[17]；皮损继发感染者，可以允许使用局部或口服的抗生素、抗真菌或抗病毒药物治疗。应明确规定对有效性和安全性评价有影响的不能应用的药物[30]。

4.6 有效性评价

4.6.1 有效性评价指标 湿疹/AD的有效性评价指标，主要包括湿疹面积及严重程度指数（eczema area and severity index，EASI）评分或SCORAD评分及其因子分（皮损面积、程度或和瘙痒、睡眠），IGA评分，患者湿疹自我检查量表（patient oriented eczema measure，POEM）评分，以及生存质量量表评分、中医证候评分/疗效、其他药物需求量、新皮损发生比例等。根据研究目的，建议优选其中一项终点指标为主进行评价，并合理选择次要指标，使评价具有系统性。

以控制皮损症状为主的试验，建议选择基于EASI或SCORAD或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[39-40]；以减少或预防复发为主的试验，建议以EASI或SCORAD或IGA评分定义的复发比例或时间，为主要指标[36,41]。此外，还可以瘙痒缓解的比例[42]、生存质量评分作为主要指标。以靶皮损评价湿疹疗效，常以EASI评分及皮损程度与面积评分，作为主要指标[31]。

4.6.2 指标观测方法 分为（1）用于评估湿疹/AD疾病严重程度的方法、（2）生存质量评估2个方面。

（1）用于评估湿疹/AD疾病严重程度的方法：至少有28种以上。其中，EASI、SCORAD、六区域六体征评分法（six areasix sign atopic dermatitis，SASSAD）、IGA、POEM，以及AD严重程度积分分级法（Rajka and Langeland）等，临床常用于判断病情和（或）疗效评价[29]。

（2）生存质量评估：对于4～16岁患儿，一般采用儿童皮肤病学生活质量指数（children's dermatologylife quality index，CDLQI）评价；对于婴幼儿，可以采用婴儿皮炎生活质量指数（infants dermatitis quality of life index，IDQOL）评价。此外，皮炎家庭影响调查表（the dermatitis family impact questionnaire，DFI）已有中文版，可作为评价AD患儿家长的生活质量使用。经过考评，已经证实CDLQI和DFI具有良好的信度、效度、反应度[43]。

4.6.3 终点指标的定义 建议自行定义主要终点。如治疗成功，可定义为IGA评分减至1分或0分；湿疹复发，可定义为缓解7 d后，IGA评分增至2分及以上；病情改善，可定义为EASI评分减少60%及以上；瘙痒缓解，可定义为瘙痒明显改善，不影响日常活动和睡眠[19,40-42]。

4.7 安全性观察

皮肤外用药物，应观察局部皮肤刺激症状。因儿童皮肤薄嫩，外用药物的全身性吸收通常较高，无论选择TCS或TCI为对照药，均应考虑到潜在的免疫抑制作用，避免长期大量应用。此外，若长期、

大量应用TCS，还可能会出现皮肤萎缩、多毛、色素减退，甚至生长阻抑现象[44]。

4.8 试验流程

可以设计为期2～4周的导入期，洗脱诊前用药并稳定基线。以控制皮损症状为主的试验，局部用药多适用于轻-中度患儿，通常设计2～4周治疗观察期（疗程）；系统用药多适用于中-重度患儿，一般设计8～16周治疗观察期。以减少或预防症状复发的试验，一般设计12～24周，甚至更长时间。对于缓解瘙痒、改善生活质量的试验，可分别设计1周、4周治疗观察期。根据治疗观察期长短，一般每1～8周设计1个观测时点。根据研究目的，可以设计停药后随访期，观察湿疹复发情况[17,29,31,36,39,42,45-49]。

4.9 试验的质量控制

湿疹/AD中药临床试验的质量控制，主要应做好以下3点：

（1）对全部入组患儿及家长进行健康教育，寻找病因和诱发加重因素，长期坚持保湿润肤。

（2）湿疹/AD的病情判断和疗效评价多依据各种量表，临床试验开始前，应对研究者进行统一的主要量表培训，一致性检验合格方可参加研究[10,30]。

（3）参照《皮肤科摄影专家共识》2016版[50]，制定皮损图像采集的SOP，对拍摄器材、拍摄数量、拍摄质量、图像处理与归档等内容进行规定，保证图像采集的规范性与一致性。

5 说明

局部用中药的适应症，因湿疹类疾病的组织病理学改变有表皮内/棘细胞层水肿的共同特征[51]，一般可以在急性、亚急性或慢性湿疹分类中选择，或选择局限性湿疹，而不指定、但需排除某些转归和治疗具有各自特点的湿疹类疾病病种，如刺激性CD、SD等。无论局部用或系统用中药，因AD是临床最常见的湿疹类疾病，病因相对单纯，均可以在婴儿期、儿童期、青少年与成人期AD中选择适应症，并排除其他湿疹类疾病病种，其中主要是CD。尽管近年有学者认为，婴儿SD、钱币样湿疹、慢性单纯苔藓等，均属于AD范畴，但为避免争议，仍建议排除这些湿疹类疾病。

湿疹和AD的中医辨证，主要依据它们不同临床分期的基本病机和皮损特点，证候类型相对固定，这为中药制剂的研发提供了有利条件。在病证结合模式下，中医证候疗效评价，一般作为次要指标，建议以非皮损类全身症状的单独评价为主。若要评价整体证候疗效，可以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。湿疹/AD的分级量化，一般以皮损和瘙痒为主症，以各非皮损类症状为次症，可以包括或不包括舌象、脉象/指纹。其中，皮损可以采用EASI或SCORAD或IGA等量表中的病情严重程度分级，或由课题组自定义分级标准。

为了使不同的临床试验能够在荟萃分析中进行比较和合并，湿疹结局测量协调会议（the harmonizing outcome measures for eczema，HOME）推荐了湿疹临床试验的核心指标集（core outcome set，COS）。该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[52]，并确定：（1）EASI是客观体征的评估工具[53]，评估湿疹/AD的严重度；（2）POEM和NRS-11是主观症状的评估工具[54-56]，前者评估患者对疾病的体验，后者评估24小时内瘙痒最强烈的程度；（3）DLQI、CDLQI、IDQOL是生活质量的评估工具[52]，分别评估不同年龄组患者（包括婴幼儿）的生活质量；（4）RECAP和特应性皮炎控制工具（the atopic dermatitis control tool，ADCT）是远期控制情况的评估工具[57-58]，评估湿疹远期控制的水平。HOME组织推荐的这四个核心领域是湿疹临床试验必须测量和报告的、最少的、最重要的指标集合，但不排除使用任何其他领域、尺度或工具。其中，RECAP和ADCT是为了响应2017年HOME提出的“开发用于测量长期控制领域的测试工具”要求而开发的，目前尚缺乏验证研究。

局部用中药治疗湿疹的临床试验，既往经常由研究者指定每例患儿典型的靶皮损，观察其用药前后的形态与面积变化，作为疗效评价的主要依据。该方法虽简便适用，也可以实现自身配对试验设计，节约成本，但对全身皮损的整体评估不足，即便选择了靶皮损，也要全身皮损用药，其局限性日益显现，目前已经较少应用。

本指南执笔人：胡思源。

本指南主要起草人：马融、胡思源、李新民、马琳、万力生、薛征、袁斌、冯晓纯、邓雪梅。

本指南定稿人：汪受传、熊磊、胡镜清、丁樱、徐荣谦、虞坚尔、杨忠奇、郭宇博、高蕊、杜亚松、王素梅、王俊宏、王有鹏、张葆青、向希雄、胡艳、黄宇虹、白晓红、闫永彬、杨一民、张学青、张喜莲、戎萍、钟成梁、陈常青、李红珠、陈犁。

本指南工作人员：蔡秋晗、朱中一、郦涵、蔡莉莉。

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.
Zhao B. *Chinese Clinical Dermatology* [M]. 2nd Edition. Nanjing: Jiangsu Phoenix Science and Technology Press, 2017.

[2] Guo Y, Zhang H, Liu Q, et al. Phenotypic analysis of atopic dermatitis in children aged 1 — 12 months: elaboration of novel diagnostic criteria for infants in China and estimation of prevalence [J]. J Eur Acad Dermatol, 2019. doi: 10.1111/jdv.15618.

[3] 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.
Group Immunology, Society of Dermatology and Venereology, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of eczema in China (2011) [J]. Chin J Dermatol, 2011,44(1): 5-6

[4] 雨果·范·贝弗. 阮 标, 张铁松, 译. 小儿过敏性疾病 [M]. 上海: 上海世界图书出版公司, 2013: 1.
Hugo van Bever. Translated by Ruan B, Zhang T S. *Allergic Diseases in Children* [M]. Shanghai: Shanghai World Book Publishing Company, 2013: 1

[5] 陈达灿, 吴晓霞. 特应性皮炎的中西医结合治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
Chen D C, Wu X X. *Treatment of Atopic Dermatitis with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2008.

[6] Wollenberg A, Szepietowski J, Taieb A, et al. Corrigendum: consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(7): 1436.

[7] Guo Y, Li P, Tang J, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Chinese children aged 1—7 years [J]. Sci Rep, 2016, 6 (1): 1-7.

[8] 李邻峰. 中国湿疹诊疗指南(2011年)解读湿疹治疗: 控制症状,减少复发,提高患者生活质量 [J]. 中国社区医师, 2012, 28(30): 7.
Li L F. Explanation of eczema treatment in Chinese eczema guidelines (2011): controlling symptoms, reducing recurrence and improving the quality of life of patients [J]. Chin Commun Physic, 2012, 28(30): 7.

[9] 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.
Atopic Dermatitis Working Group, Immunology Group, Chinese Society of Dermatology Guideline for diagnosis and treatment of atopic dermatitis in China (2020) [J]. Chin J Dermatol, 2020, 53(2): 81-88.

[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 (2014版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(7): 511-514.
Atopic Dermatitis Working Group, Immunology Group, Chinese Society of Dermatology. Guideline for diagnosis and treatment of atopic dermatitis in China (2014) [J]. Chin J Dermatol, 2014, 47(7): 511-514.

[11] 张建中. 糖皮质激素皮肤科规范应用手册 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011.
Zhang J Z. Manual of *Standardized Application of Glucocorticoids in Dermatology* [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2011

[12] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment ofatopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018, 32(6): 850-878.

[13] 邓 维, 苏 伟, 张高磊, 等. 磷酸二酯酶4抑制剂治疗特应性皮炎的研究进展 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2019, 12 (4): 230-233.
Deng W, Su W, ZHANG G L, et al. Progress of phosphodiesterase 4 inhibitors in the treatment of atopic dermatitis [J]. J Pract Dermatol, 2019, 12(4): 230-233.

[14] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准•中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
State Administration of Traditional Chinese Medicine. Chinese Medicine Industry Standard of the People's Republic of China. *Diagnostic and Curative Effect Standard of Traditional Chinese Medicine* [M]. Nanjing: Nanjing University Press, 1994.

[15] 中华中医药学会皮肤科分会, 杨志波, 段逸群, 等. 湿疹(湿疮)中医诊疗专家共识(2016年) [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(2): 89-91.
Dermatology Branch of Chinese Society of Traditional Chinese Medicine, Yang Z B, Duan Y Q, et al. Expert consensus on TCM diagnosis and treatment of eczema (wet sores) (2016) [J]. Chin J Dermatol Venereol Integr Tradit Chin West Med, 2018, 17(2): 89-91.

[16] 中华中医药学会皮肤科专业委员会. 特应性皮炎中医诊疗方案专家共识 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2013(1): 60-61.
Dermatology Branch of Chinese Society of Traditional Chinese Medicine. Expert Consensus on TCM diagnosis and treatment of atopic dermatitis [J]. Chin J Dermatol Venereol Integr Tradit Chin West Med, 2013(1): 60-61.

[17] Simpson E L, Paller A S, Boguniewicz M, et al. Crisaborole ointment improves quality of life of patients

with mild to moderate atopic dermatitis and their families [J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2018, 8(4): 605-619.

[18] 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.
Zhang L Y , Li Y W , Lin H E, et al. Clinical efficacy of Compound Oleum Lithospermi combined with loratadine in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis [J]. World Chin Med, 2019, 14(6): 1151-1155.

[19] 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 prinsepiautilis royle [J]. Dermatol Ther, 2020, 33(2): e13153.

[20] 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.

[21] 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.
Shen C P, Wang L H, Wang H, et al. Efficacy and safety of Chushizhiyang Ointment for the treatment of mild atopic dermatitis in infantile [J]. Chin J Dermatol, 2017, 50(4): 279-282.

[22] Gu S X, Mo X, Zhang A L, et al. A Chinese herbal medicine preparation (Pei Tu Qing Xin) for children with moderate-to-severe atopic eczema: a pilot randomized controlled trial [J]. Br J Dermatol, 2018, 179(6): 1404.

[23] Paller A S, Tom W L, Lebwohl M G, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, anovel, 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.

[24] 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.

[25] Perälä M, Ahola M, Mikkola T, et al. Young children with moderatetosevere atopic dermatitis can be treated safely and effectively with either topical tacrolimus or mild corticosteroids [J]. Acta Paediatr, 2020, 109(3): 550-556.

[26] 高 莹, 甄 甄, 张 勤, 等. 0.025%醋酸地塞米松乳膏联合肤乐霜治疗婴幼儿湿疹、特应性皮炎的随机对照研究 [J]. 北京医学, 2015, 37(2): 145-147.
Gao Y, Zhen Z, Zhang Q, et al. Combined treatment with 0.025% dexamethasone acetate cream and Fuleshuang in infants with eczema and atopic dermatitis: a randomized controlled study [J]. Beijing Med J, 2015, 37(2): 145-147.

[27] Hanifin J M, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis [J]. Acta Derm Venereol (Stockh), 1980, 92 (Suppl): 44-47.

[28] Williams H C, Burney P G, Hay R J, et a1. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis [J]. Br J Dermatol, 1994, 131(3): 383-396.

[29] Rajaka G I, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis [J]. Acta Derm Venerol Suppl(stockh), 1989, 144(144): 13-14.

[30] 胡思源, 马 融. 中药临床试验设计实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2017.
Hu S Y, Ma R. *Clinical trial design practice of traditional Chinese medicine* [M]. Beijing: Science Press, 2017

[31] 张 淳, 胡思源, 钟成梁, 等. 探索中药外治小儿亚急性湿疹湿热证的有效性与安全性—小儿湿疹净软膏II期临床试验方案设计 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(1): 61-65.
Zhang C, Hu S Y, Zhong C L, et al. Efficacy and safety of external treatment with Chinese materia medica on pediatric subacute eczema —Protocol of phase II clinical trials by External-applied Chrisma for Infantile Eczematization [J]. Drug Eval Res, 2014, 37(1): 61-65.

[32] 李 妍. 青鹏软膏治疗儿童局限性湿疹的多中心随机对照研究 [A]// 2017全国中西医结合皮肤性病学术年会论文汇编 [C]. 珠海: 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会, 2017: 53.
Li Y . Qingpeng ointment for the treatment of localized eczema in Chinese children: a multicenter, randomized controlled study [A]// Proceedings of 2017 National Annual Conference on dermatology and Venereology of integrated traditional Chinese and Western medicine [C]. Zhuhai: Dermatovenereal Disease Committee of Chinese Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2017: 53.

[33] 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.

[34] Korting H C, Schöllmann C, Cholcha W, et al. Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010, 24(10): 1176-1182.

[35] Irvine A D, Jones A P, Beattie P, et al. A randomized controlled trial protocol assessing the effectiveness,

safety and cost - effectiveness of methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic eczema in children: the TRE atment of severe atopic eczema trial (TREAT) [J]. Br J Dermatol, 2018,179(6): 1297-1306.

[36] 梁 源, 刘玲玲, 王 珊, 等. 0.03%他克莫司软膏长期间歇维持治疗儿童特应性皮炎的多中心随机对照临床研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(8): 519-524.
Liang Y, Liu L L, Wang S, et al. Efficacy and safety of 0.03% tacrolimus ointment in the long – term intertmittent maintenance treatment of atopic dermatitis in children: a multicenter randomized controlled clinical trail [J]. Chin J Dermatol, 2019, 52(8): 519-524.

[37] 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.
Shen C P, Wang H, Wang L H, et al. Comparison of desonide 0.05% cream versus hydrocortisone butyrate cream in the treatment of infantile atopic dermatitis: a multicenter, randomized, parallel-group, controlled clinical study [J]. Chin J Dermatol, 2019, 52(1): 11-15.

[38] 江载芳, 申昆玲, 沈 颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
Jiang Z F, Shen K L, Shen Y. *ZHU Futang Practical Pediatrics* [M]. 8th Edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2015.

[39] 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.

[40] 刘玲玲, 窦 侠, 谢志强, 等. 他克莫司软膏治疗儿童特应性皮炎疗效和安全性研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(10): 608-611.
Liu L L, Dou X, Xie Z Q, et al. Efficacy and Safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in Chinese children [J]. Chin J Dermatol, 2005, 38(10): 608-611.

[41] 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.
Lu T, Wang S, Wang L H, et al. An emollient containing Prinsepia utilis Royle oil extracts and other extracts for the improvement of clinical symptoms among children aged 2－12 years with atopic dermatitis in the remission period : a multicenter, randomized, parallel-group clinical study [J]. Chin J Dermatol, 2019, 52(8): 537-541.

[42] Drake L A, Fallon J D, Sober A, et al. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream [J]. J Am Acad Dermatol, 1994, 31 (4): 613-616.

[43] 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.
Zhu H L. Translation and psychometrics test to CDLQI、DFI and the measurement to the atopic dermatitis patients treated by formula of hilling and clearing away heart-fire [D]. Guangzhou : Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2009.

[44] 唐 曙, 赵佩云. 合理选择和正确外用皮质类固醇激素治疗儿童皮肤病 [J]. 中华皮肤科杂志, 1997, 30(5): 291-293.
Tang S, Zhao P Y. Rational selection and correct topical corticosteroid therapy in children with dermatosis [J]. Chin J Dermatol, 1997, 30(5): 291-293.

[45] Tan H Y, Zhang A L, Xue C C, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a Chinese herbal formula (RCM-106) for atopic dermatitis: study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in children [J]. BMJ Open, 2013, 3(12): e003906.

[46] 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(1): 294.

[47] 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.

[48] Berth-Jones J, Pollock I, Hearn R M R, et al. Arandomised, controlled trial of a 4% cutaneous emulsion of sodium cromoglicate in treatment of atopic dermatitis in children [J]. J Dermatol Treat, 2015, 26(3): 291-296.

[49] Edwards A M, Bibawy D, Matthews S, et al. Long-term use of a 4% sodium cromoglicate cutaneous emulsion in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children [J]. J Dermatol Treat, 2015, 26(6): 541-547.

[50] 中国中西医结合学会皮肤性病学分会皮肤影像学亚专业委员会. 皮肤科摄影专家共识(2016版) [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2016, 32(10): 577-580.
Subspecialty Committee of Dermatology and Venereology Branch of Chinese Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. Expert consensus on dermatology photography (2016 Edition) [J]. Chin J Leprosy Dermatol, 2016, 32(10): 577-580.

[51] Behrman R E, Kliegman R M, Jenson H B. 尼尔森儿科

学 [M]. 第17版. 沈晓明, 朱建幸, 孙 锟, 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2007.

Behrman R E, Kliegman R M, Jenson H B. *Nielsen Pediatrics* [M]. 17th Edition. Translated by Shen X M, Zhu J X, Sun K. Beijing: Peking University Medical Press, 2007.

[52] 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(5): e332-e341.

[53] Chalmers J R, Schmitt J, Apfelbacher C, et al. Report from the third international consensus meeting to harmonise core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME) [J]. Br J Dermatol, 2014, 171(6): 1318-1325.

[54] Chalmers J R, Simpson E, Apfelbacher C J, et al. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative) [J]. Br J Dermatol, 2016, 175(1): 69-79.

[55] Spuls P I, Gerbens L A A, Simpson E, et al. Patient-oriented eczema measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a harmon-ising outcome measures for eczema (HOME) statement [J]. Br J Dermatol, 2017, 176(4): 979-984.

[56] 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.

[57] Eric S, Laurent E, Abhijit G, et al. Validation of the atopic dermatitis control tool (ADCT©) using a longitudinal survey of biologictreated patients with atopic dermatitis [J]. BMC Dermatol, 2019, 19(1): 15.

[58] Howells L M, Chalmers J R, Gran S, et al. Development and initial testing of a new instrument to measure the experience of eczema control in adults and children: Recap of atopic eczema (RECAP) [J]. Br J Dermatol, 2020: 183(3): 524-536.

[责任编辑 李红珠]