

克立硼罗软膏治疗特应性皮炎的系统评价

崔宏¹, 蔡秋晗^{2*}, 李梅芳², 邢冰冰¹

1. 天津中医药研究院附属医院 皮肤科, 天津 300091

2. 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, 临床试验中心, 天津 300381

摘要: 目的 系统评价克立硼罗软膏治疗特应性皮炎(AD)的有效性和安全性。方法 检索 Cochrane Library、Embase、PubMed、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中华医学期刊全文数据库(Yiigle), 系统收集建库至2024年1月30日发表的克立硼罗软膏治疗特应性皮炎的临床随机对照试验(RCT)。由2名研究者独立筛选、提取信息, 通过Review Manager 5.3软件进行Meta分析, 所形成的证据体使用GRADE系统进行证据质量评估。结果 共纳入11项RCTs, 包括2789例AD患者。Meta分析显示: 与安慰剂或空白治疗比较, 克立硼罗软膏可提高研究者静态总体评分成功率[RR=1.52, 95%CI(1.28, 1.80), $P<0.000\ 01$]和缓解率[RR=1.43, 95%CI(1.27, 1.62), $P<0.000\ 01$], 降低湿疹面积及严重程度指数(EASI)评分[MD=-2.44, 95%CI(-4.15, -0.73), $P=0.005$], 缓解瘙痒, 增加无复发维持时间, 减少复发次数; 与阳性对照相比, 具有更高的疾病疗效愈显率[RR=1.80, 95%CI(1.33, 2.43), $P=0.000\ 1$], 可提高生活质量; 与一线药物联合使用对比单独使用一线治疗药物, 联合治疗组具有更高的疾病疗效愈显率[RR=1.23, 95%CI(1.03, 1.48), $P=0.02$], 较高的EASI评分变化值[MD=-2.11, 95%CI(-3.13, -1.10), $P<0.000\ 1$], 可缓解瘙痒, 提高生活质量。安全性方面, 不良反应主要表现为给药部位的局部反应, 如给药部位刺激、疼痛、瘙痒、变色、感觉异常等, 多数为轻度、中度反应, 预后较好。结论 克立硼罗软膏可缓解AD疾病严重程度, 缓解瘙痒, 提高生活质量, 病情稳定后以小剂量长期维持治疗可减少AD复发; 在儿童、成人人群中应用耐受性较好, 临床使用时应关注给药部位的异常局部反应。

关键词: 克立硼罗软膏; 特应性皮炎; 研究者静态总体评分; 瘙痒; Meta分析

中图分类号: R969.3; R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)05-1100-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.021

Systematic review of Crisaborole Ointment in treatment of atopic dermatitis

CUI Hong¹, CAI Qiuhan², LI Meifang², XING Bingbing¹

1. Department of Pediatric Dermatology, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300091, China

2. Clinical Trial Center, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Crisaborole Ointment in the treatment of atopic dermatitis. **Methods** Randomized controlled trials (RCT) on the treatment of atopic dermatitis with Crisaborole ointment published in databases of Cochrane Library, Embase, PubMed, CNKI, Wanfang Database, VIP, SinoMed and Yiigle were electronically searched from database establishment until January 30, 2024. Two researchers independently screened and extracted information, assessed bias risk using the ROB-2 tool, conducted Meta-analysis using Review Manager 5.3, and evaluated the quality of evidence using the GRADE system. **Results** A total of 11 RCTs were involved with 2789 AD patients. Meta-analysis showed that compared to placebo treatment, Crisaborole Ointment increased the ISGA success rate [RR = 1.52, 95%CI (1.28, 1.80), $P < 0.000\ 01$] and relief rate [RR = 1.43, 95%CI (1.27, 1.62), $P < 0.000\ 01$], decreased EASI scores [MD = -2.44, 95%CI (-4.15, -0.73), $P = 0.005$], relieved

收稿日期: 2024-02-05

基金项目: 国家科技重大专项课题: 儿童中药新药临床评价技术示范性平台建设(2020ZX09201-008)

第一作者: 崔宏(1987-), 女, 博士, 主治医师, 主要从事皮肤科临床工作。E-mail: susanhong2@126.com

*通信作者: 蔡秋晗, 女, 博士, 助理研究员, 主要从事药物临床评价研究工作。E-mail: happyqiuhan@126.com

itching, prolonged flare-free time, and reduced relapse frequency. Compared to positive controls, it demonstrated a higher disease efficacy cure rate [RR = 1.80, 95%CI (1.33, 2.43), $P = 0.000$ 1], improving quality of life. When compared to the use of positive drug, combination therapy had a higher disease efficacy cure rate [RR = 1.23, 95%CI (1.03, 1.48), $P = 0.02$], higher EASI score change value [MD = -2.11, 95%CI (-3.13, -1.10), $P < 0.000$ 1], relieved itching, and improved quality of life. In terms of safety, adverse reactions were mainly local reactions at the administration site, such as irritation, pain, itching, discoloration, and abnormal sensations, mostly mild to moderate, with a good prognosis. **Conclusion** Crisaborole Ointment can alleviate the severity of AD, relieve itching, improve the quality of life, and long-term maintenance therapy with a low dose can reduce AD recurrence after the condition stabilizes. It is well-tolerated in both children and adults, but clinicians should pay attention to abnormal local reactions at the administration site during clinical use.

Key words: Crisaborole Ointment; atopic dermatitis; ISGA; itching; Meta analysis

特应性皮炎(AD)是一种常见的慢性炎症性皮肤病,以湿疹、苔藓样皮损和剧烈瘙痒为特征,常合并哮喘和过敏性鼻炎等其他特应性疾病^[1]。AD可对约12%的儿童和7.2%的成人造成影响^[2],其中以低年龄段儿童为主,60%的患儿在1岁前发病,90%患儿在5岁前发病^[3]。受累部位随年龄变化,瘙痒剧烈,严重影响患者生活质量。外用糖皮质激素(TCS)和钙磷酸酶抑制剂(TCI)是AD的主要局部治疗方法,在临床中已得到广泛使用。然而,TCS长期大面积使用可能会引发皮肤和系统不良反应,导致不少患者常心存焦虑甚至拒绝使用。自美国食品药品监督管理局(FDA)对TCI潜在的恶性肿瘤风险发出“黑框”警告以来,TCI的长期临床使用也引发了争议^[4-5]。

克立硼罗软膏是新型的非甾体磷酸二酯酶4(PDE-4)抑制剂,主要通过调节多种免疫和炎症途径,减少炎症因子释放,改善脱屑、苔藓样变及瘙痒等临床症状^[6]。本品于2016年12月首次获得美国FDA批准上市,用于2岁以上轻中度AD患者的局部外用治疗,是美国FDA在过去15年批准治疗AD的首个新分子实体。2020年7月,克立硼罗软膏在中国获批上市,成为中国唯一适用于2岁及以上儿童和成人患者治疗轻中度AD的PDE-4抑制剂外用处方药^[7-8]。自上市以来,克立硼罗软膏快速在临床中得到了广泛应用,并在2023年版美国过敏、哮喘和免疫学会发布的《特应性皮炎(湿疹)指南》中,作为具有高确定性证据的推荐意见得到推荐使用^[9]。近年来,关于克立硼罗软膏的临床研究日渐增多,然而国内和国际临床研究的评价角度和观察结果不尽一致,有关该药治疗AD患儿的有效性及其安全性仍需进一步开展系统评价。本研究通过Meta分析的方法系统探索各研究证据的一致性和差异性,以期为克立硼罗软膏治疗AD提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 公开发表的临床随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 (1)符合AD的诊断标准;(2)儿童(<18岁)和/或成人;(3)性别、民族不限

1.1.3 干预措施 试验组为克立硼罗软膏,或克立硼罗软膏联合AD阳性治疗;对照组为安慰剂、空白对照或AD阳性治疗。所有干预措施均不限定规格、剂量、疗程及访视点。

阳性治疗指《中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)》^[10]中推荐使用的治疗方法,包括外用药物治疗(如TCI、TCS)、系统治疗(如抗组胺药物、免疫抑制剂、生物制剂)、紫外线疗法等。

1.1.4 结局指标 有效性结局指标包括湿疹面积及严重程度指数(EASI)、特应性皮炎积分指数(SCORAD)、研究者静态总体评分(ISGA),及基于上述评价结果定义的疾病疗效,以及ISGA成功率或改善率、皮肤体征评分或改善率或下降率、瘙痒评分或改善率、生活质量评分、复发情况(如无复发维持时间、无复发天数、复发次数等)等。安全性结局指标为不良反应,包括给药局部反应、全身反应等。

其中,疾病疗效可基于EASI或SCORAD评分结果定义,根据评分改善情况,将疗效分为痊愈、显效、有效、无效4个等级,痊愈率=(痊愈例数+显效例数)/总例数。ISGA成功定义为治疗结束后ISGA评分为0分或1分,且与基线相比改善 ≥ 2 个等级,ISGA成功率=ISGA成功例数/总例数。ISGA改善定义为治疗结束后ISGA评分为0或1分,ISGA改善率=ISGA改善例数/总例数。体征或瘙痒改善可定义为治疗结束后,体征或瘙痒的评分降低至0分或1分,且与基线比改善 ≥ 1 个等级,改善率=改善例数/总例数。体征严重程度下降,可定义为红斑、

渗出、抓伤、硬化、苔藓样变评分下降1个等级,下降率=评分下降例数/总例数。

1.2 文献排除标准

(1)非临床RCT研究、病例报道、综述等;(2)无法获取全文的研究;(3)重复发表的研究;(4)试验设计有明显错误或缺陷的研究;(5)语种非英语或汉语。

1.3 检索策略

考虑到克立硼罗软膏上市年限较短,相关文献数量较少,未防止漏检,以“克立硼罗”“特应性皮炎”“5-(4-氰基苯氧基)-1,3-二氢-1-羟基-[2,1]-苯并氧杂硼杂环戊烯”为中文检索词,“Crisaborole”“atopic dermatitis”“5-(4-cyanophenoxy)-1,3-dihydro-1-hydroxy-[2,1]-benzo-xaborole”为英文检索词,在Cochrane Library、Embase、PubMed、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中华医学期刊全文数据库(Yiigle)中检索相关文献,检索时间截至2024年1月30日。在中国临床试验注册中心、The US National Institutes of Health Ongoing Trials Register (www.clinicaltrials.gov)、The EU Clinical Trials Register(www.clinicaltrialsregister.eu)等试验注册网站进行补充检索,获取纳入研究的相关附属文件,如方案、统计计划书等。

1.4 文献筛选和数据提取

使用NoteExpress软件进行文献管理,合并各数据库检索结果并删除重复记录后,由2位研究者先后通过阅读摘要和正文独立进行文献筛选,确定最终纳入的文献。对于任何阶段产生的任何分歧,邀请第3位研究者进行讨论后决定。通过Excel软件提取记录研究的相关信息,包括:(1)研究基本信息,如研究名称、第一作者、发表年份、文献来源、研究总体设计、受试人群、纳入与排除标准、干预措施、疗程、评价指标、访视点;(2)研究有效性、安全性结果;(3)研究质量相关信息,如随机、分配隐藏、盲法、测量工具、缺失数据处理、选择性报告等。

1.5 文献质量评价

本研究使用Cochrane偏倚风险评估工具2.0版本(RoB2.0)^[11]对纳入文献的方法学进行质量评价,分别对随机化过程中的偏倚、偏离既定干预措施的偏倚、结局数据缺失的偏倚、结局测量的偏倚和选择性报告结果的偏倚5个领域进行评价,每个领域

下客观地回答不同信号问题,在是(Y)、很可能是(PY)、很可能否(PN)、否(N)、未提及(NI)中选择,最终得到每个领域和整体偏倚风险等级。整体偏倚风险等级包括高风险、有一定风险、低风险,评为高风险的研究,将不纳入本次分析。

1.6 统计分析

使用Review Manager 5.3软件进行Meta分析。以 I^2 和 P 判断异质性大小,若 $I^2 \leq 50\%$ 且 $P \geq 0.1$,表明异质性可接受,采用固定效应模型进行分析;若 $I^2 > 50\%$ 且 $P < 0.1$,表明异质性较大,采用随机效应模型进行分析。

二分类变量,计算风险比(RR)和95%置信区间(95%CI)。连续性变量,使用相似测量工具者计算均数差(MD)和95%CI,用不同测量工具者,计算标准化均数差(SMD)和95%CI。研究不能合并进行Meta分析时,以描述性方式表达。

2 结果

2.1 文献检索结果

初筛共获取相关文献321篇(PubMed 89篇、Cochrane Library 69篇、Embase 62篇、CNKI 32篇、Wanfang Data 19篇、SinoMed 25篇、VIP 22篇、Yiigle 3篇),筛除重复文献184篇,阅读题目和摘要后剔除与研究主题不符者64篇、非RCT研究28篇、无法获取全文者16篇;剩余29篇文献阅读全文,排除单臂研究5篇、事后分析6篇、组别设置与本研究主题不符5篇、试验设计存在明显错误3篇,最终纳入10篇文献^[12-21],涉及11项RCTs。

2.2 纳入研究基本特征

共纳入10篇文献报道^[12-21]涉及11项RCTs(文献^[12]包括2项研究),其中,5项英文研究^[12-15]均为克立硼罗上市前的多中心、随机、双盲设计,包括1项IIb期临床试验(NCT03954158)、4项III期临床试验(NCT02118766、NCT02118792、NCT04040192、NCT04360187),均以安慰剂为对照;以缓解AD为主要目的研究4项^[12,14-15],药物使用方法为均匀涂于皮损上,每日2次,疗程2~4周;以维持治疗观察长期复发情况为主要目的研究1项^[13],使用方法为均匀涂于皮损上,每日1次,疗程52周;6项中文研究^[16-21]均为上市后再评价研究,主要以AD的改善为评价目的,以保湿为基础治疗作空白对照的研究1项^[16],以阳性药对照的2项^[17-18],以联合治疗对照阳性治疗的3项^[19-21]。11项研究共纳入2789例受试者,其中试验组1738例、对照组1051例;多数研究同时观察了儿童和成人AD患者(81.8%),2项研

究^[19-20]仅对成人AD患者进行了评价。纳入研究基本特征见表1。

2.3 纳入研究的质量评价

纳入的11项研究中,有5项研究^[12-15]均事先对研究方案进行了注册,采用多中心、随机、安慰剂对照、盲法、分配隐藏的总体设计,选择了科学、公认的测量工具,使用适当的缺失数据处理和统计分析方法,5项偏倚维度均为“低风险”,总偏倚评级为“低风险”;剩余6项研究^[16-21]均为开放标签设计,未提及分配隐藏的使用,未提及是否在研究开始前对方案或统计分析报告进行注册,因此,在随机化过程、偏离既定干预措施、选择性报告3个维度评为“有一定风险”,结局数据缺失的偏倚、结局测量的偏倚评为“低风险”,总偏倚评级为“有一定风

险”。纳入研究偏倚风险评估结果见图1和2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 ISGA成功率 ISGA为研究者评价AD患者整体疾病严重程度的测量工具,从无(0分)到严重(4),以5分制进行评估。3项研究^[12,15]报告了ISGA成功率,均将“成功”定义为治疗后ISGA达到0或1分,且较基线下降 ≥ 2 个等级。

共涉及患者1913例,其中试验组1276例、对照组637例。研究间异质性较小($I^2=30\%$),采用固定模型进行分析,见图3。结果显示,克立硼罗组ISGA成功率高于安慰剂组,差异具有统计学意义[RR=1.52,95%CI(1.28,1.80), $P<0.00001$]。

2.4.2 ISGA改善率 3项研究^[12,15]报告了ISGA改善率,均将“改善”定义为治疗后ISGA评分为0或1

表1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	平均年龄/岁	样本量	干预措施	疗程/周	结局指标
Paller A S ^[12]	对照	12.4(2, 63)	256	安慰剂	4	①②③④⑤
2016(301)	试验	12.0(2, 65)	503	克立硼罗		
Paller A S ^[12]	对照	11.8(2, 79)	250	安慰剂	4	①②③④⑤
2016(302)	试验	12.6(2, 79)	513	克立硼罗		
Eichenfield L F ^[13]	对照	9.0±9.7	135	安慰剂	52	⑥⑦⑧
2023	试验	10.0±10.2	135	克立硼罗		
Fujita K ^[14]	对照	21.1(2, 55)	41	安慰剂	2	⑨⑩⑪
2021	试验	20.5(3, 52)	41	克立硼罗		
Ma L ^[15]	对照	19.4±15.8	131	安慰剂	4	①②⑫⑬⑭
2023	试验	16.0±13.58	260	克立硼罗		
浦洁 ^[16]	对照	5.54±3.18	39	(保湿)	4	⑫⑬⑮⑯
2023	试验	5.70±2.92	47	(保湿)+克立硼罗		
张秀钦 ^[17]	对照	3.28±0.36	46	丁酸氢化考的松乳膏	2	⑬⑰⑱
2023	试验	3.21±0.32	46	克立硼罗		
徐棉 ^[18]	对照	5.67±2.31	63	他克莫司软膏	2	⑬⑰
2023	试验	5.70±2.26	63	克立硼罗		
杨婷婷 ^[19]	对照	39.23±8.15	40	NB-UVB治疗	12	⑬⑰
2023	试验	38.59±8.64	39	NB-UVB治疗+克立硼罗		
何晓雨 ^[20]	对照	41.58±8.05	51	度普利尤单抗注射液+依巴斯汀	8	⑫⑬
2023	试验	41.15±7.48	51	度普利尤单抗注射液+依巴斯汀+克立硼罗		
于浩淼 ^[21]	对照	14.5±3.9	40	度普利尤单抗注射液	12	⑫⑬⑰⑱⑲
2023	试验	13.9±3.8	40	度普利尤单抗注射液+克立硼罗		

①-ISGA成功率;②-ISGA改善率;③-体征瘙痒改善率;④-AD体征严重程度下降率;⑤-瘙痒改善时间;⑥-首次复发时间疾病稳定状态维持时间;⑦-无复发时间;⑧-瘙痒应答维持时间;⑨-TSS变化值;⑩-ISGA评分变化情况;⑪-瘙痒评分;⑫-EASI评分;⑬-疾病疗效;⑭-PP-NR(≥ 12 岁);⑮-谢川岛瘙痒严重度评价;⑯-日间、夜间、动态瘙痒评分;⑰-SCORAD积分;⑱-生活质量评分;⑲-NRS瘙痒评分。

① -success in ISGA; ② -improvement in ISGA; ③ -improvement in pruritus; ④ -decline rate of AD severity; ⑤ -pruritus improvement time; ⑥ -flare-free maintenance; ⑦ -flare-free time; ⑧ -pruritus response maintenance time; ⑨ -change of TSS score; ⑩ -change of ISGA score; ⑪ -score of pruritus; ⑫ -score of EASI; ⑬ -disease effect; ⑭ -PP-NR(≥ 12 岁); ⑮ -Hsieh-Kawashima pruritus severity scale; ⑯ -daytime/nighttime/dynamic pruritus score; ⑰ -score of SCORAD; ⑱ -life quality score; ⑲ -NRS pruritus score.

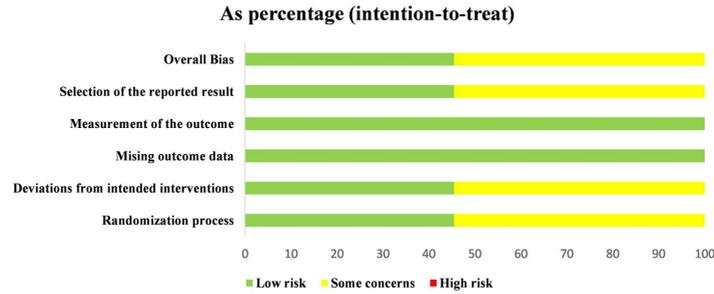


图 1 纳入研究偏倚风险评估结果
Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Paller AS, 2016	+	+	+	+	+	+
Paller AS, 2016 (2)	+	+	+	+	+	+
Fujita K, 2021	+	+	+	+	+	+
Eichenfield LF, 2023	+	+	+	+	+	+
张秀钦, 2023	!	!	+	+	!	!
杨婷婷, 2023	!	!	+	+	!	!
Ma L, 2023	+	+	+	+	+	+
蒲杰, 2023	!	!	+	+	!	!
徐棉, 2023	!	!	+	+	!	!
何晓雨, 2023	!	!	+	+	!	!
于浩淼, 2023	!	!	+	+	!	!

+ Low risk
! Some concerns
! High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

图 2 纳入文献的偏倚风险汇总
Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

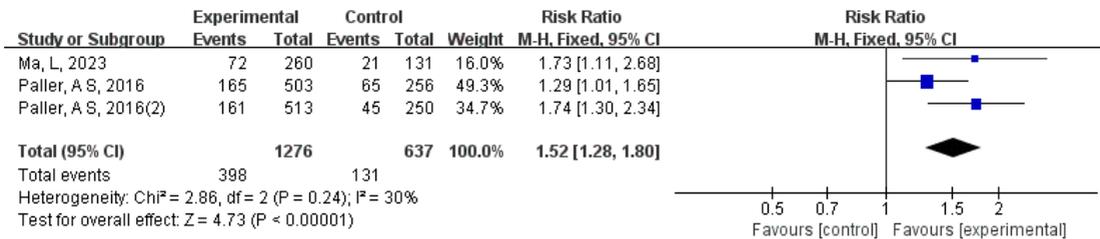


图 3 ISGA 成功率的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in success of ISGA score

分。纳入研究共涉及样本量 1 913 例，其中试验组 1 276 例、对照组 637 例。研究间异质性较小 ($I^2 = 42\%$)，采用固定模型进行分析，见图 4。结果显示，克立硼罗组 ISGA 改善率高于安慰剂组，差异具有统计学意义 [RR = 1.43, 95%CI (1.27, 1.62), $P <$

0.000 01]。

2.4.3 疾病疗效(愈显率) 6 项研究^[16-21]报告了疾病疗效愈显率，其定义多基于 EASI 评分或 SCORAD 评分变化，各研究间略有不同。共涉及样本量 563 例，其中试验组 286 例、对照组 277 例。研

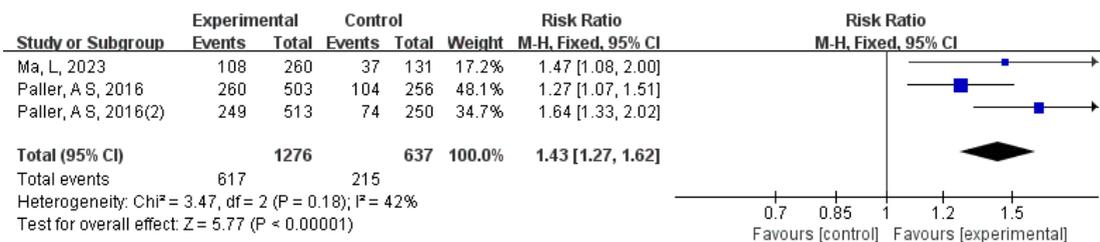


图 4 ISGA 改善率的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in improvement of ISGA score

究间异质性较小($I^2=34%$),采用固定模型分析,见图5。结果显示克立硼罗组愈显率高于对照组,差异具有统计学意义[RR=1.43,95%CI(1.22,1.69), $P<0.0001$]。亚组分析提示,克立硼罗与空白/阳性对照治疗轻中度AD[RR=1.8,95%CI(1.33,2.43), $P=0.0001$]、克立硼罗联合度普利尤单抗注射液对比单独使用度普利尤单抗注射液治疗中重度AD[RR=1.23,95%CI(1.03,1.48), $P=0.02$],均显示出了疾病疗效优势,差异有统计学意义。

2.4.4 EASI评分变化值 EASI是评价湿疹和特异性皮炎各部位皮损形态和皮损面积严重程度的综合测量工具。3项研究^[16, 20-21]报告了EASI评分,共涉及样本量266例,其中试验组138例、对照组128例。研究间异质性较小($I^2=0$),采用固定模型进行分析,见图6。结果显示,克立硼罗组EASI评分变化值高于对照组,差异具有统计学意义[MD=-2.20,95%CI(-3.07,-1.32), $P<0.0001$]。

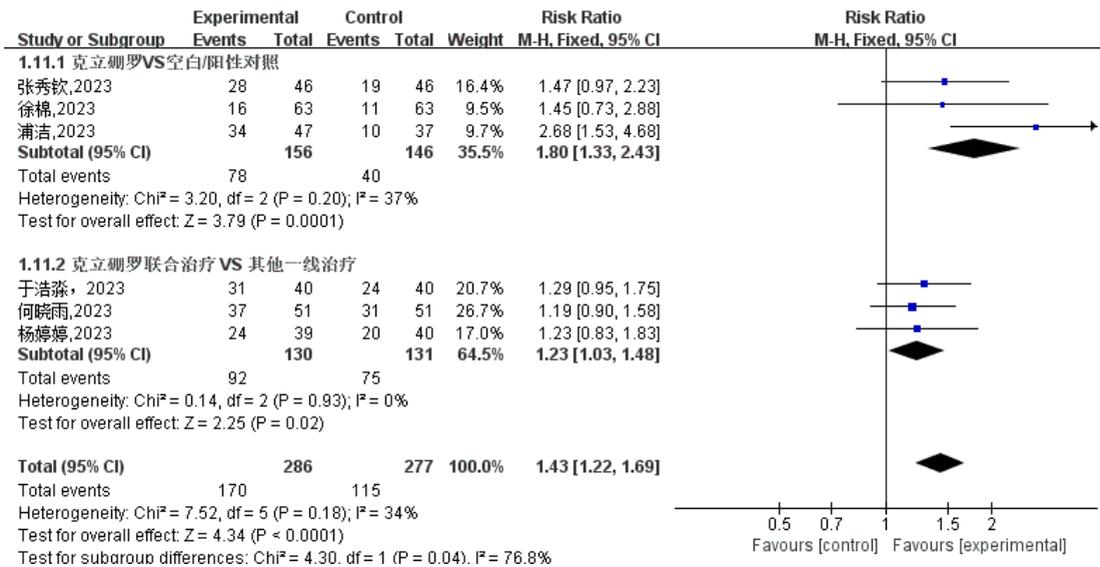


图5 疾病疗效的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in effective rate

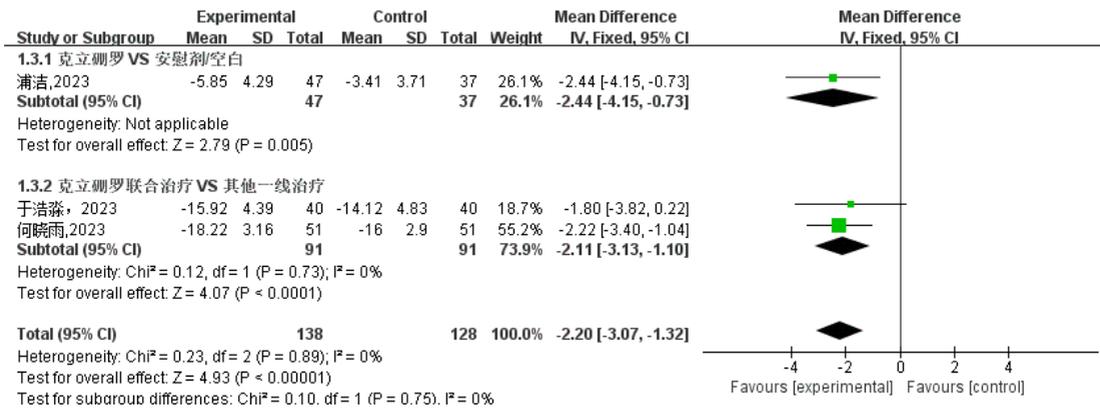


图6 EASI评分变化值的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in EASI score

亚组分析提示,在保湿基础上,克立硼罗对比空白组治疗轻中度AD,EASI评分变化值较高,差异有统计学意义[MD=-2.44,95%CI(-4.15,-0.73), $P=0.005$];克立硼罗联合度普利尤单抗注射液对比单独使用度普利尤单抗注射液治疗中重度AD,EASI评分变化值较高,差异有统计学意义[MD=-2.11,95%CI(-3.13,-1.10), $P<0.0001$]。

2.4.5 SCORAD评分变化值 SCORAD是1993年欧洲特异性皮炎研究组提出的评价AD皮损严重程度的测量工具,包括皮肤病变范围、皮损严重程度、主观症状(瘙痒和睡眠)3个维度。共4项研究^[17-19,21]报告了SCORAD评分,涉及样本量377例,其中试验组188例、对照组189例。研究间异质性较高($I^2=93%$),排除1项研究^[17]后异质性可接

受 ($I^2 = 25\%$), 对其他3项研究^[18-19,21]进行合并分析, 见图7。结果显示克立硼罗组 SCORAD 评分变

化值高于对照组, 差异无统计学意义 [$MD = -1.06$, $95\%CI(-2.12, 0.00)$, $P = 0.05$]。

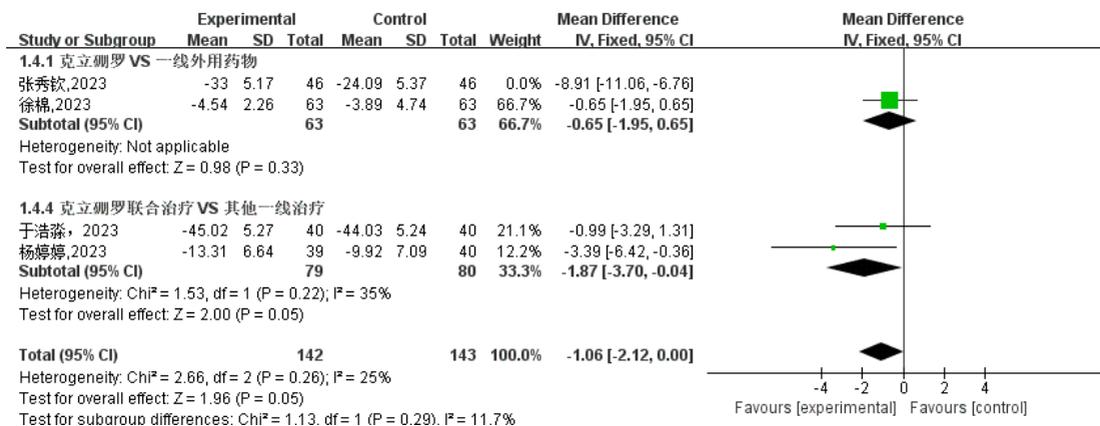


图7 SCORAD 评分变化值的 Meta 分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in SCORAD score

亚组分析结果显示, 克立硼罗对比阳性对照治疗轻中度 AD, SCORAD 评分变化值较高, 但差异无统计学意义 [$MD = -0.65$, $95\%CI(-1.95, 0.65)$, $P = 0.33$]; 克立硼罗与度普利尤单抗注射液联合使用对比度普利尤单抗注射液治疗中重度 AD, SCORAD 变化值较高, 差异无统计学意义 [$MD = -1.87$, $95\%CI(-3.70, -0.04)$, $P = 0.05$]。

2.4.6 瘙痒 6项研究^[12-16,21]报告了瘙痒相关指标, 但因研究设计差异和数据报告的完整性问题, 无法进行合并分析。

其中, 2项 III 期研究^[12], 纳入 ≥ 2 岁的轻中度 AD 患者, 使用克立硼罗与安慰剂对照, 治疗 4 周后, 克立硼罗组瘙痒症状改善时间早于安慰剂组 (合并数据, 1.37 d vs 1.70 d), 差异有统计学意义 ($P = 0.001$)。在第 8、15、22、29 天的访视中, 克立硼罗组的瘙痒改善比例均高于安慰剂组, 差异具有统计学意义 (第 8、15、22 天, $P < 0.001$; 第 29 天, $P = 0.002$)。

1 项 III 期研究^[14], 纳入 ≥ 2 岁的轻中度 AD 患者, 采用自身配对的设计方法, 以克立硼罗与安慰剂对照, 治疗 2 周后, ≥ 12 岁患者瘙痒 NRS 评分下降值 (SE) 分别为 $-3.7(0.5)$ 、 $-2.9(0.5)$, 差异有统计学意义; 2~11 岁患者瘙痒严重程度评分下降值 (SE) 分别为 $-1.3(0.4)$ 、 $-0.9(0.4)$, 差异无统计学意义。

1 项 III 期研究^[15]纳入 ≥ 2 岁轻中度 AD 患者, 以克立硼罗与安慰剂对照, 治疗 4 周后, ≥ 12 岁的受试者 PP-NRS 评分下降值分别为 -1.58 、 -0.79 , 下降值组间差值的 LSM 为 0.79 , 克立硼罗组高于安慰剂组, 组间差异有统计学意义 ($P = 0.0009$)。

1 项临床研究^[16]纳入 2~12 岁轻中度 AD 患儿, 在保湿的基础上, 以克立硼罗与空白对照, 治疗 4 周后, 克立硼罗组日间瘙痒评分、夜间瘙痒评分、动态瘙痒评分均低于对照组, 组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

1 项研究^[21]纳入 ≥ 6 岁的中重度 AD 患者, 对比克立硼罗联合度普利尤单抗注射液与单独使用度普利尤单抗注射液, 治疗 12 周后, NRS 评分分别为 3.56 ± 0.34 、 2.21 ± 0.18 , 组间差异有统计学意义 ($t = 4.142$, $P < 0.05$)。

2.4.7 生活质量 2 项^[17,21]研究对生活质量进行了报道, 共涉及样本量 172 例, 试验组、对照组各 86 例。研究间异质性较大 ($I^2 = 97\%$), 未进行合并分析。其中 1 项^[17]研究纳入 2~6 岁 AD 患儿, 使用克立硼罗与丁酸氢化可的松乳膏对比, 治疗 2 周后, 两组 CDLQI 评分分别为 11.22 ± 1.03 、 15.36 ± 1.54 , 组间差异有统计学意义 ($t = 15.156$, $P < 0.001$)。另 1 项研究^[21]纳入 6 岁以上的中重度 AD 患者, 使用度普利尤单抗注射液联合克立硼罗, 与单独使用度普利尤单抗注射液对比, 治疗 12 周后, DLQI 评分分别为 5.26 ± 1.24 、 4.96 ± 1.12 , 组间差异有统计学意义 ($t = 2.271$, $P < 0.05$)。

2.4.8 复发情况 1 项^[13]研究纳入了接受 1 日 2 次克立硼罗治疗后病情达到稳定的轻中度 AD 患者 (≥ 3 个月), 采用每日 1 次的治疗剂量, 维持治疗 52 周, 与安慰剂相比, 观察复发情况, 结果提示试验组首次无复发维持时间 (111 、 30 d)、无复发天数 (234 、 119.4 d) 较安慰剂组更长, 复发次数 (0.95 次、 1.36 次) 较安慰剂少, 差异均有统计学意义。

2.5 安全性

9项^[12-13,15-21]研究共对2735例受试者进行了安全性观察,其中1693例受试者使用了克立硼罗软膏。共报道不良反应193例,其中试验组135例、对照组58例。将上述研究合并分析,见图8。结果显示,克立硼罗与安慰剂/空白相比,不良反应发生率较高,差异具有临床意义[RR=1.68,95%CI(1.17,2.41),*P*=0.005];克立硼罗与阳性治疗相比,不良反应发生率组间差异无统计学意义[RR=0.52,95%CI(0.19,1.41),*P*=0.20];克立硼罗联合阳性治疗,对比阳性治疗,组间差异无统计学意义[RR=1.45,95%CI(0.77,2.70),*P*=0.25]。

所有研究报道的不良反应均主要表现为给药部位的局部反应,包括用药部位刺激、疼痛、瘙痒、变色、感觉异常、红肿、局部发热、接触性皮炎、

毛囊炎等,此外,偶见呕吐,手关节疼痛、结膜炎等临床表现。不良事件多数为轻度、中度反应,报道的所有严重不良事件均认为与药物无关,预后较好。

提示克立硼罗与阳性药安全性相当,联合治疗并未增加用药风险,但临床使用仍需关注给药部位的局部反应。

2.6 GRADE 证据强度

使用GRADE系统对证据体的质量进行评价,其中,ISGA成功率、缓解率为高级证据;不良反应发生率因具有严重的偏倚风险,为中级证据;疾病疗效、EASI评分变化值因具有严重的偏倚风险和不确定性,为低级证据;SCORAD评分变化值因严重的偏倚风险和非常严重的不精确性,评为极低极证据。具体评级见表2。

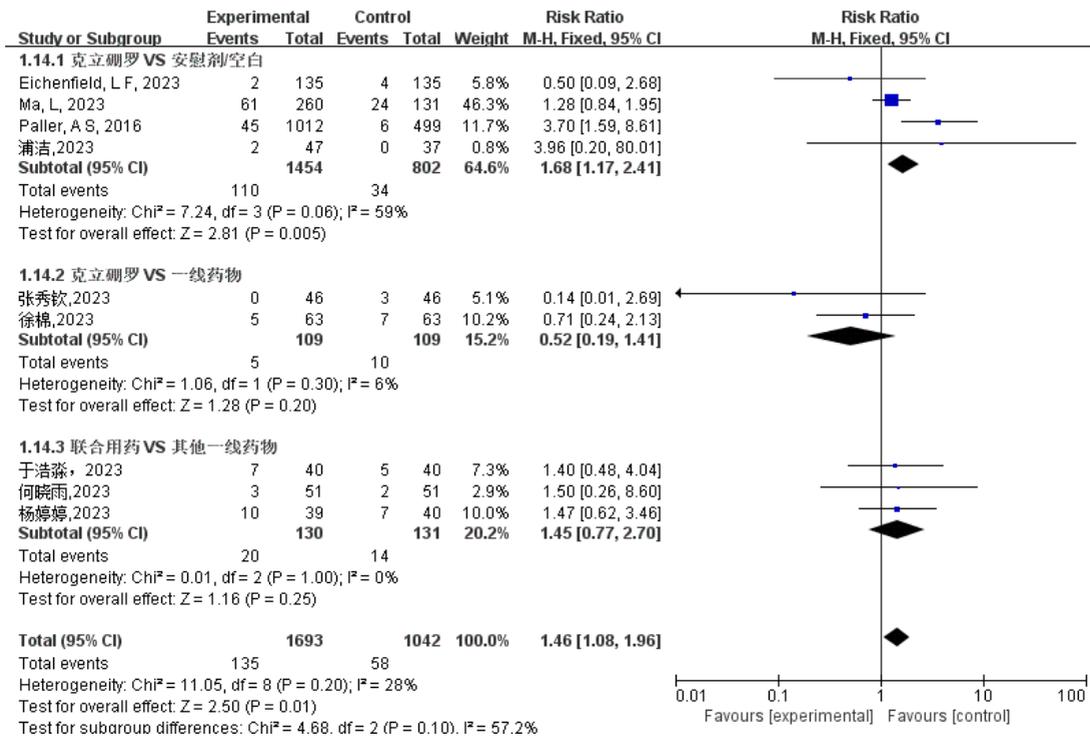


图8 不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in ADR rate

3 讨论

3.1 本研究的临床意义

AD是一种慢性复发性、炎症性皮肤病,又被称为异位性皮炎,中医学也称其为“四弯风”“胎疮”“奶癣”等。临床以瘙痒为主要表现,皮损以湿疹样改变或苔藓样改变为主,可出现多种类型皮损并伴有渗出。除此之外常与其他特应性疾病如过敏性鼻炎、哮喘等密切相关或并发。AD好发于儿

童及青少年,可延续至成人期或成人发作。中国12个城市1~12个月婴儿AD患病率高达30.48%,1~7岁儿童AD的患病率为12.94%^[10]。AD的病因较为复杂,和遗传背景有关,病机目前主要认为与辅助2型T细胞(Th2)为主介导的免疫反应相关。AD临床表现出剧烈的瘙痒以及反复发作的皮肤干燥,给患儿及家长的生活质量甚至心理带来了非常大的影响。目前西医常规治疗包括润肤剂、外用糖皮

表2 GRADE评价及证据强度
Tabel 2 GRADE evaluation and evidence strength

结局指标	RCTs 数量	质量证据评价					例数		效应量	证据 等级
		偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	试验组	对照组		
ISGA 成功率	3 ^[12,15]	无	无	无	无	未发现	1 276	637	RR=1.52[1.28,1.80]	高
ISGA 缓解率	3 ^[12,15]	无	无	无	无	未发现	1 276	637	RR=1.43[1.27,1.62]	高
疾病疗效	6 ^[16-21]	严重 ^a	无	无	严重 ^b	未发现	286	277	RR=1.43[1.22,1.69]	低
EASI评分变化	3 ^[16,20,21]	严重 ^a	无	无	严重 ^b	未发现	138	128	MD=-2.20[-3.07,-1.32]	低
SCORAD评分变化	4 ^[17-19,21]	严重 ^a	无	无	非常严重 ^c	未发现	142	143	MD=-1.06[-2.12,0.00]	极低
不良反应发生率	9 ^[12-16,21]	严重 ^a	无	无	无	未发现	1 693	1 042	RR=1.46[1.08,1.96]	中

a-未使用盲法,分配隐藏未提及,多数信息来自“有一定风险”的研究; b-样本量较小; c-样本量较小、可信区间跨过临床决策阈值。

a-blind method was not used, allocation concealment was not mentioned, and most of information came from "some concerns" studies; b-small sample size; c-small sample size or confidence interval crosses clinical decision threshold.

质激素、外用钙调磷酸酶抑制剂等。虽有一定疗效,但容易产生药物依赖,减药、停药疾病易反复发作,具有一定的不良反应^[22]。

AD管理的目标是日常护理和预防疾病发作。各版指南均推荐外用TCS和/或TCI,以及光疗治疗轻中度AD,免疫抑制剂或生物制剂治疗中度至重度/难治性AD,然而各类药物的用药风险导致在临床中长期维持治疗存在一定困难。比如TCS长期使用易引发色素沉着、皮肤萎缩、继发感染等多种问题,不利于患儿的健康,因此需要寻求更有效且安全的药物治疗方法。克立硼罗软膏是新型PDE-4抑制剂,PDE-4是参与控制炎症细胞活性的一种酶,通过调控环磷酸腺苷的降解,参与炎症细胞中IL-4、IL-5、IL-10、IL-13和前列腺素(PG)E2等炎症因子的产生,克立硼罗可通过抑制PDE-4活性发挥作用,改善机体的炎症反应,用以改善皮损,缓解瘙痒等症状。近年来,陆续有研究表明克立硼罗软膏可有效减轻AD患儿的皮损严重程度及炎症因子水平,加快临床症状消失时间,从而改善患儿的生活质量。因此,克立硼罗软膏在应对AD慢性及复发性问题上具有一定优势。

3.2 Meta分析结果

本研究基于RCT开展克立硼罗软膏治疗特应性皮炎的Meta分析,为临床合理用药提供理论支撑。在疗效方面,共纳入11项研究,分别从短期治疗改善疾病严重程度和长期维持治疗减少复发两个目的进行了评价。以短期治疗改善疾病为主要目的,克立硼罗软膏(2%)每日两次均匀涂抹于皮损处,疗程4~12周,与安慰剂相比,可提高ISGA成功率和缓解率;降低EASI、SCORAD评分,与阳性药物对照,或联合阳性药物对比单独使用,均具有较

高的疾病愈显率,提示克立硼罗软膏治疗成人和儿童AD具有降低疾病严重程度的作用;此外,结果提示克立硼罗软膏可降低瘙痒评分、提高瘙痒改善比例,改善生活质量;上述结果,在轻中度AD患者和重度AD患者中,均显示出了一致的疗效趋势。以长期疗效为主要观察目的,研究结果提示,克立硼罗软膏每日1次均匀涂抹于皮损部位,维持52周,与安慰剂相比,可延长无复发维持时间、减少复发次数,提示克立硼罗软膏小剂量、长期治疗亦具有良好的维持作用。

在安全性方面,本研究对2 735例受试者进行了安全性分析,其中,使用了克立硼罗软膏的受试者1 693例,报告了135例不良反应,发生率为7.97%。不良反应的报道均以给药部位的局部反应为主,包括用药部位的刺激、疼痛、瘙痒、变色、感觉异常、红肿、皮炎等,与其软膏剂型关系密切,此外,偶有患者可能会出现呕吐、手关节疼痛、结膜炎等。不良反应均表现为轻、中度,预后良好,患者耐受程度较高。对于不良反应发生率的比较,与阳性药的组间差异无统计学意义,提示与现有一线治疗药物相比,克立硼罗软膏作为新型制剂并未发生更严重的安全性问题;与阳性治疗联合使用,对比单独使用,发生率组间差异无统计学意义,提示联合使用并未增加额外的安全性风险。综上,本品在儿童和成人人群中均有较好的耐受性,在临床使用时应对给药部位的局部反应予以特别关注。

3.3 本研究的局限性及改进措施

本研究仍具有一定局限性:(1)所纳入英文文献均为本品的II、III期临床试验,具有较高的试验设计质量和数据真实性,但文献报道时,部分指标的数据报道不全或数据格式与其他研究不一致,而导

致不能进一步合并分析,使本研究在疗效指标评价的广度上受到限制;(2)纳入文献中,英文文献均以安慰剂为对照,以ISGA成功率/缓解率为主要指标,研究质量均为低风险,且样本量充足,对应的证据体获得了高质量等级;中文文献均采用以阳性药物对照(如TCS、TCI、光疗等)或与度普利尤单抗联合使用的设计,以自拟的疾病疗效或EASI、SCORAD评分为主要指标,研究质量均存在一定风险,样本量较少,对应的证据体仅获得低级或极低证据等级,可能造成一定地域偏倚。

综上所述,克立硼罗软膏可改善AD疾病严重程度,缓解瘙痒,提高生活质量,病情稳定后以小剂量长期维持治疗可减少AD复发;在儿童、成人人群中应用耐受性较好,临床使用时应关注给药部位的异常局部反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2): 295-299.
- [2] Strom M A, Silverberg J I. Utilization of preventive health care in adults and children with eczema [J]. *Am J Prev Med*, 2016, 50(2): e33-e34.
- [3] Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: Diagnosis and treatment [J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(10): 590-598.
- [4] Lam M, Zhu J W, Tadrous M, et al. Association between topical calcineurin inhibitor use and risk of cancer, including lymphoma, keratinocyte carcinoma, and melanoma: A systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(5): 549-558.
- [5] Fahrback K, Tarpey J, Washington E B, et al. Crisaborole ointment, 2%, for treatment of patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: Systematic literature review and network Meta-analysis [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020, 10(4): 681-694.
- [6] Hoy S M. Crisaborole ointment 2%: A review in mild to moderate atopic dermatitis [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(6): 837-843.
- [7] Paton D M. Crisaborole: Phosphodiesterase inhibitor for treatment of atopic dermatitis [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2017, doi: 10.1358/dot.2017.53.4.2604174.
- [8] 李娜, 衡明莉, 王骏. 治疗特应性皮炎新药及其临床药理学研究有关问题探讨 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(9): 1894-1902.
- Li N, Heng M L, Wang J. Discussion on new drugs and clinical pharmacology studies for atopic dermatitis [J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(9): 1894-1902.
- [9] AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, doi: 10.1016/j.anai.2023.11.009.
- [10] 中华医学会皮肤性病学会免疫学组. 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): 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.
- [11] Sterne J A C, Savović J, Page M J, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2019, 366: l4898.
- [12] 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, doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.046.
- [13] Eichenfield L F, Gower R G, Xu J, et al. Once-daily crisaborole ointment, 2%, as a long-term maintenance treatment in patients aged ≥ 3 months with mild-to-moderate atopic dermatitis: A 52-week clinical study [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2023, doi: 10.1007/s40257-023-00780-w.
- [14] Fujita K, Yagi M, Moriwaki S, et al. A phase 2b, randomized, double-blind, multicenter, vehicle-controlled study to assess the efficacy and safety of two crisaborole regimens in Japanese patients aged 2 years and older with mild-to-moderate atopic dermatitis [J]. *J Dermatol*, 2021, 48(11): 1640-1651.
- [15] Ma L, Zhang L, Kobayashi M, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment in Chinese and Japanese patients aged ≥ 2 years with mild-to-moderate atopic dermatitis [J]. *J Dermatol*, 2023, doi: 10.1111/1346-8138.16792.
- [16] 浦洁, 吴维, 李智洁, 等. 2%克立硼罗软膏治疗儿童轻中度特应性皮炎疗效观察 [J]. *儿科药理学杂志*, 2023, 29(11): 49-52.
- Pu J, Wu W, Li Z J, et al. Efficacy of 2% crisaborole ointment in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children [J]. *J Pediatr Pharm*, 2023, 29(11): 49-52.
- [17] 张秀钦, 程波, 方芳. 克立硼罗软膏治疗特应性皮炎患

- 儿的安全性 [J]. 中国医药指南, 2023, 21(14): 89-91.
Zhang X Q, Cheng B, Fang F. Safety of crisaborole ointment in children with atopic dermatitis [J]. Guide China Med, 2023, 21(14): 89-91.
- [18] 徐棉, 张梦思, 谢谦, 等. 克立硼罗软膏和他克莫司软膏对特应性皮炎患儿的疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(1): 48-51.
Xu M, Zhang M S, Xie Q, et al. Observation of therapeutic effects of clenborough ointment and tacrolimus ointment on children with atopic dermatitis s [J]. Mate Child Health Care China, 2024, 39(1): 48-51.
- [19] 杨婷婷, 孙亚琪, 马仁燕, 等. 克立硼罗软膏联合NB-UVB治疗轻中度特应性皮炎的疗效及对血清总IgE、EOS变化的影响 [J]. 中国美容医学, 2023, 32(9): 78-81.
Yang T T, Sun Y Q, Ma R Y, et al. Efficacy of criborole ointment combined with NB-UVB in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis and changes in serum total IgE and EOS [J]. Chin J Aesthet Med, 2023, 32(9): 78-81.
- [20] 何晓雨, 马红, 吴蔚. 度普利尤单抗注射液联合克立硼罗在成人中重度特应性皮炎中的临床研究 [J]. 中国医学创新, 2023, 20(26): 5-9.
He X Y, Ma H, Wu W. Clinical study of dupilumab injection combined with crisaborole in adults with moderate to severe atopic dermatitis [J]. Med Innov China, 2023, 20(26): 5-9.
- [21] 于浩淼, 夏群力. 克立硼罗软膏联合度普利尤单抗注射液治疗特应性皮炎的疗效分析及对血IgE、EOS水平的影响 [J]. 现代实用医学, 2023, 35(5): 675-678.
Yu H M, Xia Q L. Therapeutic effect of Creborol ointment combined with Dupriuzumab Injection on atopic dermatitis and its influence on serum IgE and EOS levels [J]. Mod Pract Med, 2023, 35(5): 675-678.
- [22] 刘艳, 田晶, 梁源, 等. 儿童特应性皮炎的新药治疗进展 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(19):1959-1965.
Liu Y, Tian J, Liang Y, et al. New advancement on the therapy of pediatric atopic dermatitis [J]. Chin J New Drugs, 2023, 32(19): 1959-1965.

[责任编辑 李红珠]