

特应性皮炎治疗药物的研究进展

邹 瑞¹, 李 娟², 李劲松¹



1. 湖北省药品监督管理局生物安全中心 (武汉 430075)

2. 湖北中医药大学药学院 (武汉 430061)

【摘要】特应性皮炎 (AD) 是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病, 常伴有其他特应性表现, 可同时对儿童及成人造成影响。多项研究表明, AD 患者的疾病负担较重, 对公共卫生有重要影响。目前国内外大量研究表明, AD 的发病机制涉及皮肤免疫炎症、皮肤屏障和皮肤菌群, 提出表皮通透屏障功能受损是 AD 发病机制中的重要环节。因此, 修复和保护皮肤屏障功能, 维持皮肤微生态平衡对 AD 的治疗尤为重要。AD 的治疗涉及基础治疗、外用药物治疗、物理治疗和系统药物治疗等多个方面。对于轻至中度患者而言, 在基础治疗的基础上, 可以采用外用药物和口服抗组胺药等进行治疗。而对于中重度患者, 则可以选择系统治疗。其中, 一些创新疗法以生物制剂为代表, 取得了重要的进展, 能够有效抑制 2 型炎症, 有助于患者实现长期的病情控制。同时天然药物的挖掘和开发也越来越受到关注, 将为 AD 患者的治疗提供更多选择。

【关键词】特应性皮炎; 2 型炎症; 皮肤屏障; 皮肤菌群; 生物制剂; 天然药物

Research progress of drugs for the treatment of atopic dermatitis

ZOU Rui¹, LI Juan², LI Jinsong¹

1. Biosafety Center, Hubei Institute for Drug Control, Wuhan 430075, China

2. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

Corresponding author: LI Jinsong, Email: 1072010356@qq.com

【Abstract】Atopic dermatitis (AD) is a chronic, relapsing, inflammatory dermatosis. It is an inflammatory chronic dermatosis, often associated with other atopic manifestations, that can affect both children and adults. Multiple studies have shown that people with AD have a higher burden of disease, with important implications for public health. At present, a large number of studies at home and abroad have shown that the pathogenesis of AD involves skin immune inflammation, skin barrier and skin flora, proposing that the impaired epidermal permeability barrier function is an important link in the pathogenesis of AD, therefore, repairing and protecting the skin barrier function, and maintaining the skin microecological balance are particularly important for the treatment of AD. The treatment of AD involves a number of aspects such as basic treatment, topical medication, physiotherapy and systemic medication. For mild to moderate patients, on the basis of basic treatment, topical medications and oral antihistamines can be used. For moderate to severe patients, systemic therapy is an option. Some innovative therapies represented by biologic have made important progress, which

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202401064

基金项目: 湖北中药质控标准物质研制及技术平台 (2020ACA007)

通信作者: 李劲松, 主管药师, Email: 1072010356@qq.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

can effectively inhibit type 2 inflammation and help patients achieve long-term disease control. Meanwhile, the mining and development of natural medicines is also receiving increasing attention and will provide more options for the treatment of AD patients.

【Keywords】 Atopic dermatitis; Type 2 inflammation; Skin barrier; Skin flora; Biological agents; Natural medicines

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种以反复发作的湿疹皮损和剧烈瘙痒为特征的慢性、复发性、炎症性、系统性皮肤病^[1]。该疾病可影响所有年龄和种族的人,对患者及其亲属具有重大的社会心理影响,并且是全球皮肤病负担的主要原因^[2]。慢性和反复的严重瘙痒是 AD 的主要临床表现,可造成患者睡眠中断、工作或学习效率降低,对情绪和社交生活造成不良影响^[3]。AD 的发病机制较复杂,涉及遗传易感性、表皮功能障碍和 T 细胞驱动的炎症等多因素。尽管 2 型炎症机制占主导地位,但有关 AD 涉及多种免疫途径的证据越来越多^[4]。此外,目前尚无根治 AD 之法,但越来越多的创新和靶向疗法有望实现其的疾病控制^[5]。本文将从 AD 的流行病学特征、发病机制、临床生物制剂和具有潜在研究价值的天然活性成分等方面进行概述,了解和掌握 AD 的药物治疗现状,以期 AD 相关治疗研究的开展提供参考依据。

1 AD的流行病学特征

近 30 年来,AD 的患病率和发病率一直呈上升趋势。根据全球疾病负担的研究显示,AD 的儿童患病率为 15%~20%,成人患病率最高为 10%,根据失能调整生命年计算,AD 是第 15 位最常见的非致死性疾病,也是皮肤病中疾病负担最高的一种^[6]。研究^[5]表明,约 80% 的病例通常在婴儿期或儿童期发病,其余的则在成年期发病。AD 在自然病程中表现出高度的异质性,个体发病轨迹难以预测。此外,瘙痒是 AD 的标志性症状,瘙痒强度与疾病严重程度大致对应^[7]。

2 AD的发病机制

虽然 AD 的确切发病机制尚未完全阐明,但随着对皮肤病理生理的探索,学界普遍认为 2 型炎症是 AD 发病与进展的关键机制^[8]。免疫平衡异常、皮肤屏障功能障碍、皮肤菌群紊乱等因素是 AD 发病的重要环节^[9]。“瘙痒-皮肤保护伞

损伤-免疫异常”三者相互影响,反复搔抓导致皮肤炎症加重,免疫反应失衡也会使炎症加剧,诱发搔抓行为,使保护伞进一步受到损害,从而引起皮肤炎症的发生^[10]。AD 发病机制中的免疫异常是指辅助性 T 细胞 (Th) 1/Th2 细胞因子分泌失衡。Th1/Th2 可通过分泌各种细胞因子,相互制约,相互影响,维持免疫的动态平衡。当 Th1/Th2 细胞因子分泌失衡, Th2 会产生过多的细胞因子,影响皮肤修复,诱导疾病活跃 (图 1)^[11]。

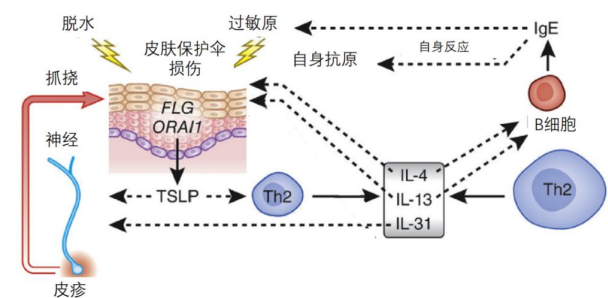


图1 导致特应性皮炎发病的因素^[10-11]

Figure 1. Factors contributing to the development of atopic dermatitis

注: FLG: 丝聚蛋白; ORAI1: 鸡钙释放激活钙通道蛋白; TSLP: 胸腺基质淋巴细胞生成素; Th2: 辅助性T细胞2; IL-4: 白细胞介素-4; IL-13: 白细胞介素-13; IL-31: 白细胞介素-31。

2.1 白细胞介素-4/13

在 AD 的发病机制中,白细胞介素 (interleukin, IL) -4 和 IL-13 可通过 IL-4 受体亚单位 α (IL-4R α) 刺激,诱导 B 细胞中免疫球蛋白类别转化为免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE), 并传入神经元,促使瘙痒发生^[12]。AD 发病的根源在于皮肤保护伞损伤和免疫反应异常。丝聚蛋白 (filaggrin, FLG) 基因突变会引起皮肤保护伞损伤和皮肤脱水,使外界过敏原侵入皮肤内。皮肤损伤后释放大量的胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP), 造成 Th2 异常, IL-4 和 IL-13 释放过多^[13]。此外, IL-4 和 IL-13 促进 IgE 生成,导致疾病加剧,干扰 FLG 基因功能,影响皮肤修复能力。通过抑制 IL-4/IL-13 信号通路可影响 AD 的发生和发展。

2.2 IL-31

IL-31 是一种神经免疫细胞因子，能驱动结节性痒疹和 AD 等多种疾病机制，同时也直接作用于皮肤结构细胞，具有直接刺激瘙痒相关感觉神经元并导促炎症和屏障功能障碍的独特作用^[14]。有证据显示，IL-31 在 AD 病变中明显升高，IL-31R α 在皮肤感觉神经元胞体所在的背根神经节（dorsal root ganglion, DRG）上大量表达。IL-31 能增强脑源性利钠肽（brain-derived natriuretic peptide, BNP）在皮肤细胞中 DRGs 的表达和释放，促进皮肤细胞的细胞因子和趋化因子释放，从而协调与瘙痒有关的信号通路^[15]。抑制外周 BNP 功能可能是治疗 AD 和瘙痒症的新策略。

2.3 IL-17

IL-17 是一种主要由 CD4⁺ Th17 细胞和先天性淋巴样细胞亚群分泌的促炎细胞因子，家族包含 IL-17A 至 IL-17F 等 6 种结构相关的细胞因子，其中 IL-17A 和 IL-17F 主要由 Th17 细胞产生，可促进炎症反应的发生，在自身免疫性疾病、炎症、肿瘤以及移植排斥反应中发挥重要作用。同时，IL-17 又是角质形成细胞增殖的主要驱动因素^[16]。IL-17 表达提升常在急性 AD 患者中被观察到。另外，IL-17A 可通过降低 FLG，导致皮肤屏障功能障碍，从而影响角质细胞黏附分子的表达^[17]。因此，抑制 IL-17 是治疗 AD 的一种潜在方法。

2.4 IL-22

IL-22 由活化的 T 细胞，主要是 Th22 和 Th17 细胞表达，其受体由 IL-22R1 和 IL-10RB 组成。最近的研究^[18]表明，在 AD 病变中 IL-22 表达上调。首先，IL-22 上调促炎分子 S100A7、S100A8 和 S100A9 的表达。其次，IL-22 通过下调参与终末分化的基因，诱导角质形成细胞分化缺陷和棘层增厚。最后，IL-22 促进胃泌素释放肽（gastrin-releasing peptide, GRP）的表达，GRP 是一种神经肽瘙痒原，与 AD 的瘙痒特征相关。研究^[19]证明，表皮棘层增生的主要参与者是致敏小鼠皮肤中的 IL-22。提示抗 IL-22 是治疗 AD 有前景的方法之一。

2.5 IL-12/23

IL-12 是由 p35 和 p40 两条链组成的异二聚体细胞因子，由树突状细胞、巨噬细胞、活化的 B 细胞等抗原呈递细胞分泌。IL-23 由对 Th17 细

胞的活化和维持至关重要的 p19 和 p40 组成，由活化的树突状细胞、单核细胞和巨噬细胞产生，参与 AD 的发病机制。研究^[20]发现，通过抑制 IL-12/IL-23 共有 p40 亚单位，可阻断 Th17 细胞产生的 IL-17 等促炎细胞因子，达到抑制炎症、缓解皮损的效果。因此，下调 IL-12 和 IL-23 可能是治疗 AD 的一种有效方法。

2.6 磷酸二酯酶4

磷酸二酯酶（phosphodiesterase, PDE）是唯一降解细胞内环状腺苷单磷酸（cyclic adenosine monophosphate, cAMP）和环状鸟苷单磷酸（cyclic guanosine monophosphate, cGMP）等第二信使的酶，包含 11 个家族成员。其中，PDE4 具有水解 cAMP 专一性。因此，抑制 PDE4 能够下调 AD 相关炎症过程。PDE 表达正常的情况下，cAMP 和 cGMP 激活关键细胞效应物如蛋白激酶 A（protein kinase A, PKA），随后磷酸化抑制多种转录因子的活性，包括活化核因子 κ B（nuclear factor kappa-B, NF- κ B）和 T 淋巴细胞的核因子（nuclear factor of T lymphocytes, NFAT）等。这些因子控制 IL-2、IL-4、IL-6、IL-31 和肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）的表达，继而调控炎症反应。AD 患者体内炎症细胞中 PDE4 水平明显增加。PDE4 抑制剂选择性抑制 PDE4，升高 cAMP 水平，从而激活 PKA，抑制 NF- κ B 和 NFAT 信号通路，减少下游细胞因子和趋化因子的释放，进而抑制炎症反应^[21]。

2.7 Janus 激酶

Janus 激酶（Janus kinase, JAK）- 信号转导和转录激活因子（signal transducer and activator of transcription, STAT）通路在调节参与 AD 免疫发病机制的多个免疫轴中起着核心作用。特别是 Th2 细胞因子，包括 IL-4、IL-5、IL-13、IL-31 和 TSLP，可导致 AD 的慢性炎症和瘙痒症状，由 JAK-STAT 介导信号转导。此外，JAK-STAT 参与表皮屏障的调节和与瘙痒转导相关的周围神经调节。靶向 JAK-STAT 通路可能会减弱这些信号，并通过抑制与 AD 相关的各种免疫通路来显示临床疗效。具有可变选择性的局部和口服 JAK 抑制剂已成为治疗 AD 的有前途的选择^[22]。

2.8 皮肤屏障

皮肤屏障的两个主要部分是角质层（stratum corneum, SC）和紧密连接（tight junctions,

TJs)。AD 中的 SC 表达障碍会导致患者出现 SC 屏障缺陷,促使启动或加重 2 型炎症因子的释放^[23]。TJs 则包含细胞内外蛋白质,控制水电解质在胶质细胞间的稳态,限制微生物及过敏原渗透,同时 TJs 也扮演着维持皮肤屏障结构的角色^[24]。皮肤屏障的改变,会造成皮肤水分散失。与健康人相比,AD 患者体内的神经酰胺、丝裂蛋白等成分明显减少,甚至发生了性状改变。不仅如此,屏障功能障碍还会使 2 型炎症反应进一步加剧,相关促炎细胞因子会进一步抑制表皮蛋白(如 FLG)表达,促进单链脂肪酸生成,额外募集具有先天免疫作用的细胞,改变皮肤酸碱平衡,从而加剧 SC 和 TJs 的破坏^[25]。

2.9 皮肤菌群

AD 患者一般缺乏表皮抗菌活性物质,往往难以抵御金黄色葡萄球菌等致病微生物的侵袭^[26]。皮肤菌群之间的相互作用对于维持其多样性以及某些微生物群的发展至关重要。因此,控制皮肤菌群失调,防止 AD 症状加重,恢复皮肤共生菌群是一种有效的方法。在 AD 发病过程中,金黄色葡萄球菌会大量生长。研究^[27]表明,金黄色葡萄球菌能诱导人体角质形成细胞快速释放 IL-33,而后者独立于 Toll 样受体途径。在对 AD 患者和健康人群皮肤培养马拉色菌的研究^[28]中发现,AD 患者中马拉色菌阳性率较低。马拉色菌引发的 AD 通常发生在头部和颈部等脂溢性区域,这可能是 AD 的分布模式在青春期和之后会发生变化的原因。

3 AD 治疗药物

AD 的治疗目的是缓解或消除临床症状,消除诱发和加重因素,减少和预防复发,减少或减轻合并症,提高患者的生活质量。正规和良好的治疗及疾病管理可使 AD 症状完全消退或显著改善,患者可享受正常生活。目前临床治疗 AD 的方法中,轻度患者可外用钙调神经磷酸酶抑制剂、糖皮质激素等药物;中度患者在外用药物控制皮损后,可通过联合用药主动维持治疗;重度患者则考虑使用系统性免疫抑制剂、生物制剂以及光疗。然而,上述治疗方法,尤其是针对中重度 AD 的治疗方法中,外用及系统治疗均存在适用人群较窄、治愈率较低、价格较高、临床数据不完善等局限性,以及一定的不良反应。随着对

AD 炎症反应及瘙痒形成机制的认识加深,越来越多针对免疫和神经通路的治疗药物开始用于临床。

3.1 生物制剂

3.1.1 IgE 靶向药物

奥马珠单抗(omalizumab)是 IgE 的单克隆抗体,能清除患者体内的 IgE 抗体,而 IgE 抗体是 AD 较为关键的致病抗体之一。奥马珠单抗注射液于 2003 年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,已在美国、欧盟、日本等多个国家和地区获批上市,2023 年在中国被批准上市,主要用于治疗过敏性哮喘和慢性荨麻疹,但也可用于治疗中度至重度 AD。研究^[29]发现,奥马珠单抗治疗低 IgE 水平 AD 患者的疗效显著优于血清 IgE 非常高至极高水平的 AD 患者($P < 0.001$)。一项随机临床试验表明,奥马珠单抗能缓解儿童皮炎严重程度,改善儿童生活质量^[30],提示抗 IgE 治疗或对严重的儿童 AD 有效。

3.1.2 IL 抑制剂

(1) Th2 抑制剂:

度普利尤单抗(dupilumab)是唯一的特异性靶向 IL-4R α 的生物制剂,可通过靶向双重阻断 IL-4 和 IL-13,抑制 Th2 介导的炎症反应^[31-32]。度普利尤单抗注射液于 2017 年获 FDA 批准上市,用于治疗成人(≥ 18 岁)的中重度 AD,随后 AD 适应证的适用人群拓展至 12~17 岁、6~11 岁(并有望扩展至 6 岁以下儿童)人群。已在包括欧盟和中国在内的全球 50 多个国家和地区获批上市。临床试验^[11]表明,度普利尤单抗治疗 16 周后,AD 患者的湿疹面积和严重程度指数、瘙痒视觉模拟评分均较基线时显著改善;血清胸腺和活化调节趋化因子、血清总 IgE 也较基线时显著降低;同时在患者表皮内神经纤维数量未明显下降的情况下,患者表皮变薄。上述结果表明度普利尤单抗能改善 AD 患者的瘙痒症状,重塑皮肤屏障功能。此外,对外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)的转录组分析结果显示,接受治疗前 AD 患者 PBMC 中 Th2/Th22 通路和 Th17 抗菌肽相关基因均有明显上调;而 Th1 通路、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路和自然杀伤(NK)细胞信号通路下调。度普利尤单抗治疗 16 周后,患者 PBMC 的转录组也发生了明显改变,治疗反应良好患者的血清 CD25/IL-2R α 、IL-31 和 IL-

36 β 水平显著升高^[33]。

曲罗芦单抗 (tralokinumab) 是全球首个特异性靶向 IL-13 治疗 AD 的单克隆抗体。2021 年在欧盟和美国被批准上市, 用于治疗中重度 AD。临床研究^[34]发现, 曲罗芦单抗治疗后可使皮肤微生物多样性增加, 金黄色葡萄球菌丰度降低, 共生的凝固酶阴性葡萄球菌丰度增加。提示曲罗芦单抗可直接和 (或) 间接改善 AD 患者的皮肤微生物菌群失调, 帮助修复皮肤屏障, 清除皮损症状。

Lebrikizumab 是一种特异性靶向 IL-13 的人源化单克隆抗体, 能与 IL-13 高效结合, 有效阻断 IL-13R α 1/IL-4R α 异二聚体复合物的形成以及随后的信号传递过程, 可以介导神经免疫轴和下游转录事件, 这对慢性瘙痒至关重要^[35]。通过其靶向作用机制, lebrikizumab 在短期和长期治疗中均展现出显著的疗效和良好的安全性。2019 年 lebrikizumab 获得美国 FDA 授予的快速资格认定, 批准治疗中重度 AD 的成人和青少年患者 (12~< 18 岁, 体重 \geq 40 kg), 2023 年在欧盟获得批准上市。

Nemolizumab 是一种靶向 IL-31 的人源化单克隆抗体, 目前在世界上的许多国家和地区仍处于临床开发中, 用于治疗 AD 和结节性痒疹。2019 年 12 月, 美国 FDA 授予了 nemolizumab 突破性疗法认定, 用于治疗结节性痒疹相关的皮肤瘙痒, 2022 年日本批准用于治疗 AD 相关瘙痒。III 期临床试验^[36]表明, nemolizumab 治疗成人结节性痒疹起效迅速, 治疗组中有 19.7% 的患者使用 1 剂 nemolizumab 后在第 4 周瘙痒已消失。

(2) 抗 IL-12/23 药物:

乌司奴单抗 (ustekinumab) 是一种人源化免疫蛋白 G1k 单克隆抗体, 可与 IL-12 和 IL-23 的 p40 蛋白亚单位以高亲和力特异性结合, 通过与 p40 二聚体结合而阻断人类 IL-12/23 信号通路, 从而有效抑制 T 细胞亚群 Th1 和 Th17 的功能, 达到抑制炎症的目的^[37]。这是一种全新的治疗方法, 采用人体免疫系统的一种机制, 通过阻断细胞因子参与的炎症反应达到治疗目的。乌司奴单抗目前尚未在任何国家和地区获批, 但前期研究^[38]表明, 该药可用于治疗中重度 AD 患者。

(3) IL-22 抑制剂:

Fezakinumab 是一种人源性单克隆 IgG1- λ 型

抗体, 可直接与 IL-22 结合, 阻止 IL-22/IL-22 受体复合物的形成。目前相关的临床试验只进行到 II 期。结果显示, 治疗 20 周时, fezakinumab 组患者的 AD 评分相比基线的平均降幅 (18.8 分) 大于安慰剂组 (11.7 分)^[39]。

(4) IL-33 抑制剂:

研究发现, AD 患者血清中 IL-33 水平升高, 这是一种参与皮肤炎症和 Th2 炎症性疾病的趋化因子。Etokima 是一种人源性单克隆 IgG1 抗体, 可以中和 IL-33, 对治疗 AD 有一定的效果^[40], 但仍需后续临床试验进行验证。

3.1.3 TSLP 抑制剂

TSLP 作为一种警报素, 在 AD 的免疫病理过程中扮演着关键角色。其可能通过引起“瘙痒-搔抓循环”和皮肤屏障功能降低而更早地参与 AD 的发展。此外, AD 可能与过敏性鼻炎、哮喘和食物过敏等其他特应性疾病同时存在。因此, 如果在特应性皮炎适应证上取得成功, AD 患者将成为 TSLP 抑制剂的另一大潜力市场。Tezepelumab 是一种人源化 TSLP 的单克隆抗体, 可阻断 TSLP 与其受体复合物的结合, 从而抑制炎症反应。于 2021 年 12 月获得美国 FDA 批准上市, 用于 12 岁及以上儿童和成人重症哮喘附加治疗。一项随机、双盲、安慰剂对照 IIa 期临床研究^[41]评估了 tezepelumab 在 113 例中重度 AD 成人患者的有效性和安全性, 结果发现, 使用 tezepelumab 治疗的患者达到严重程度指数 (EASI50) 显著下降的比例 (64.7%) 高于使用安慰剂的患者 (48.2%, $P=0.091$)。与安慰剂组相比, 治疗组第 12 周的次要终点指标和探索性终点指标的数值改善更高, 第 16 周指标的数值改善则提高更多。

3.1.4 PDE4 抑制剂

克立硼罗 (crisaborole) 作为一种外用非激素 PDE4 抑制剂, 通过抑制细胞内 PDE4 活性, 升高 cAMP 水平, 参与调控促炎性细胞信号通路, 减少促炎性细胞因子的产生, 从而达到控制皮肤炎症反应的效果。于 2016 年 12 月获美国 FDA 批准上市, 成为美国 FDA 在过去 15 年来批准治疗 AD 的首个新分子实体, 也是首个抑制皮肤 PDE4 的非甾体外用药物。随后该药适用人群得到进一步扩大, 已经批准其补充申请, 将治疗轻度至中度 AD 儿童患者的最低年龄限制从 2 岁扩展至 3 个

月,是唯一一个美国FDA批准适用于年龄低至3个月轻中度AD患儿的非甾体局部处方药。2020年7月该药在中国上市,现已被纳入《第二批临床急需境外新药》名单和2021版国家医保谈判目录(乙类)。此外,该药已在加拿大、澳大利亚、以色列和欧盟地区获批用于治疗AD。在婴幼儿AD中具有良好的耐受性及疗效,这是目前国内唯一获批用于治疗3月龄及以上轻度至中度AD患儿的外用PDE4抑制剂^[42]。

阿普斯特(apremilast)是一种新型口服小分子PDE4抑制剂,通过抑制PDE4活性,提高细胞内cAMP水平,进一步调控TNF- α 和其他炎性细胞因子表达,最终抑制炎症反应,达到治疗AD的目的^[43]。2014年获美国FDA批准上市,2021年在我国上市。该药也是过去20年中获批用于银屑病治疗的首个口服药物,以及过去15年中获批用于银屑病关节炎的首个口服药物。目前主要用于治疗成人AD和牛皮癣的中度至重度成人患者。

3.1.5 JAK抑制剂

阿布西替尼(abrocitinib)是一种高选择性口服JAK1抑制剂,优先抑制依赖JAK1的细胞因子诱导的STAT磷酸化,保留由JAK2/JAK3或JAK2/TYK2对诱导的信号传导^[44]。2021年首次在日本获批上市,次年在中国和美国获批上市。目前国内用于治疗难治性、中重度AD成人患者。

巴瑞替尼(baricitinib)是一种小分子口服JAK抑制剂,对JAK1和JAK2均具有选择性,对JAK1和JAK2的亲和力基本相同,半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)分别为5.9和5.7 nmol·L⁻¹。一项临床研究^[45]显示巴瑞替尼可改善中重度AD患者的症状体征。2017年2月在欧盟被批准上市,2018年6月获美国FDA批准上市,2019年6月在我国上市,用于治疗中重度活动性类风湿关节炎。2020年11月,巴瑞替尼在欧盟被批准用于治疗AD,也是首个被批准可用于治疗AD的JAK抑制剂。

鲁索替尼(ruxolitinib)是美国FDA目前批准的唯一一个局部外用JAK抑制剂,能够与ATP在酶催化位点竞争性结合,下调被异常激活的信号通路,从而达到治疗目的。2011年11月获美国FDA批准上市,2017年3月我国上市。临床主要用于短期和非连续性长期治疗非免疫功能低

下的12岁及以上轻中度AD患者^[46]。

托法替尼(tofacitinib)是一种口服JAK抑制剂,可有效抑制JAK1和JAK3的活性,阻断多种炎性细胞因子的信号转导。2012年11月获美国FDA批准上市,2017年3月在我国上市。托法替尼可降低瘙痒相关细胞因子IL-22、IL-23和IL-31,同时可能通过增加肽能表皮神经纤维密度来改善抑制性瘙痒机制。这使得托法替尼成为治疗慢性和难治性瘙痒的一个很好的选择^[47]。

乌帕替尼(upadacitinib)是一种可逆的ATP竞争抑制剂,对JAK1的选择性远高于JAK2、JAK3或TYK2。2019年8月获美国FDA批准上市,2022年2月在我国上市。乌帕替尼是国内目前唯一获批用于治疗成人及12岁以上青少年AD的口服选择性JAK1抑制剂,临床试验证实,其能够在140周的治疗期内持续发挥作用,且长期应用安全性良好,可避免AD对患儿青春期生长发育造成的不利影响^[48]。

3.2 天然药物

得益于丰富的中药研究基础,天然产物在我国具有天然开发利用优势,是新药研发的重要来源。多项研究表明,天然产物具有较高的安全性和有效性,可显著改善AD的过敏性炎症和氧化应激状态,通过抑制NF- κ B相关信号通路^[49]。

3.2.1 黄酮类

黄芩苷(baicalin)是一种从黄芩中提取的活性化合物。动物实验^[50]显示,黄芩苷可以通过调节Th1/Th2平衡,提高FLG、内披蛋白、兜甲蛋白等屏障蛋白表达来改善皮肤屏障功能,恢复AD小鼠肠道益生菌丰度来调节肠道生态失调,并通过抑制活化NF- κ B和JAK/STAT途径来抑制AD小鼠模型炎症。

黄芩黄酮II(scutellaria flavone II, SFII)是另一种从黄芩中分离出来的类黄酮。体外实验研究^[51]发现,SFII可通过调节STAT1、NF- κ B和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases, p38MAPK)信号通路来抑制胸腺活化调节趋化因子和巨噬细胞来源的趋化因子等和炎症介质的表达。

白杨素(chrysin)是一种来源于蜂胶的天然类黄酮,对肥大细胞介导的过敏反应具有抑制作用。动物实验研究^[52]显示,白杨素可减轻2,4-二硝基氯苯(2,4-dinitrochlorobenzene, DNCB)/

粉尘螨提取物 (mite dust extract, DFE) 诱导的 AD 小鼠模型症状以及血清 IgE、IgG2a 和组胺水平, 还可抑制小鼠淋巴结和耳组织中 Th1/Th2/Th17/Th22 的相关炎症反应。体外实验表明, 白杨素通过下调 p38 MAPK、NF- κ B 和 STAT1 的活化, 降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎细胞因子及 CCL17、CCL22 等 Th2 趋化因子, 还可下调 TNF- α /IFN- γ 刺激的 HaCaT 细胞和小鼠原代角质形成细胞中 IL-33 表达, 抑制先天免疫系统^[53-54]。

槲皮素 (quercetin) 是类黄酮化合物的糖基化形式, 存在于大多数可食用的水果和蔬菜中, 具有抗氧化和抗炎特性。动物实验研究^[56]发现, 口服槲皮素不仅可减轻粉尘螨提取物诱导的 NC/Nga 小鼠 AD 样皮损的发展和组织病理学改变, 还可下调细胞质高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1)、糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) 以及细胞核中 p-NF- κ B、p-ERK1/2、COX-2、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2R α 、IFN- γ 和 IL-4 等炎症因子水平, 同时上调细胞核核因子红细胞生成素-2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 水平^[55]。表明槲皮素可通过调节 HMGB1/RAGE/NF- κ B 信号传导和 Nrf2 蛋白的诱导来发挥治疗 AD 的作用。

3.2.2 生物碱类

白鲜碱 (dictamnine) 是从芸香科白鲜属植物中分离出来的主要喹啉生物碱成分之一。动物实验研究^[57]发现, 白鲜碱对二硝基氟苯诱发的炎症症状和慢性瘙痒症具有抑制作用, 可减轻肥大细胞浸润和表皮增厚和病变皮肤中 MrgprA3⁺ 纤维的密度。此外, 白鲜碱还能抑制 MrgprA3⁺ 和 TRPA1⁺ 神经元的兴奋性, 从而抑制慢性和急性瘙痒。

伪麻黄碱 (pseudo ephedrine, PSE) 是一种来自麻黄属麻黄草和中麻黄的生物碱。动物实验研究^[58]发现, 口服 PSE 可改善 DNCB/DFE 诱导的 AD 样皮炎、皮肤水合作用及抓挠行为, 抑制血清 TNF- α 和 IgE 水平, 降低皮肤组织中众多细胞因子和趋化因子如 CCL2、基质金属蛋白酶-9 的表达, 抑制了 TNF- α /IFN- γ 诱导的 HaCaT 细胞中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-23 的释放。此外, PSE 在体内和体外均可抑制 MAPK 和 NF- κ B 信号通路的激活。

甲基莲心碱 (neferine) 是从莲花成熟种子的绿色胚胎中分离出来的小分子化合物。动物实验研究^[59]发现, 甲基莲心碱可抑制细胞因子、趋化因子的表达以及 NF- κ B 和 MAPK 的磷酸化。此外, 还可显著减轻小鼠模型的皮肤屏障损伤、经表皮失水、抓挠反应和表皮增生, 并增加表面皮肤水合作用^[60]。

3.2.3 酚类

姜黄素 (curcumin) 和双去甲氧基姜黄素 (bisdemethoxycurcumin, BDMC) 是来自中药姜黄根茎的成分。动物实验研究^[61]证实, 姜黄素对皮肤炎症、增殖和感染性疾病有调节作用。BDMC 比姜黄素更稳定且具有更好的水溶性和渗透性, 能够抑制趋化因子和炎性细胞因子的 mRNA 表达以及 MAPK 和 NF- κ B 信号通路的激活, 缓解 AD 炎症反应^[62]。

白藜芦醇 (resveratrol) 是一种大量存在于红葡萄皮中的多酚, 可有效抗炎和对抗衰老。动物实验研究^[63]发现, 白藜芦醇对 HMGB1-RAGE、PI3K、ERK1/2 和 NF- κ B 通路具有抑制作用, 可能是抗炎治疗的有效靶点。另有研究^[64]显示, 白藜芦醇能有效改善组织学变化和炎症上皮细胞因子和上皮细胞凋亡, 从而有效改善组织变化和炎症反应。

3.2.4 萜类

熊果酸 (ursolic acid) 是一种三萜类化合物, 以游离形式或与糖结合成苷的形式分布于约 7 个科 46 个属 62 种植物中。动物实验研究^[65]显示, 熊果酸通过调节 TLR4/NF- κ B 和 Nrf2/HO-1 信号通路, 改善 DNCB 诱导的小鼠特异性皮炎样症状。

刺囊酸 (echinocystic acid, ECA) 是一种五环三萜类化合物, 可从皂角的果实中提取。动物实验研究^[66-67]发现, ECA 可通过恢复丝聚蛋白表达和皮肤水合作用来改善皮肤屏障功能, 还可抑制尘螨诱导 AD 小鼠皮肤和肺 T 辅助细胞来源细胞因子的表达、ERK 和 STAT1 的磷酸化、角质形成细胞中 NF- κ B 的易位, 具有作为抗特应性和抗过敏的治疗潜力, 阻止特应性进程的发展。

积雪草酸 (asiatic acid) 是一种五环三萜类化合物, 在积雪草、猕猴桃、番石榴等多种植物中发现。体外实验研究^[68]发现, 积雪草酸可下调 Th1/Th2 相关细胞因子以及 COX-2、CXCL9、

CXCL8 的表达。同时, NF- κ B、p-AKT、MAPK 信号通路的活性也受到抑制。

齐墩果酸 (oleanolic acid, OA) 是一种五环三萜类化合物, 大量存在于油橄榄科植物中。体外实验研究^[69]显示, OA 对肥大细胞介导的过敏性炎症有抑制作用, 可通过阻断 AKT、NF- κ B 以及 STAT1 抑制 Th2 型细胞因子和趋化因子的表达。

香紫苏醇 (sclareol) 是一种天然二萜烯类化合物, 可从紫苏的叶子和花中提取。动物实验研究^[70]发现, 腹腔注射香紫苏醇除了显著减轻 AD 小鼠模型症状、血清 IgE 水平、局部皮损促炎细胞因子浓度, 还可抑制 T 细胞活化。

3.2.5 香豆素类

秦皮乙素 (esculetin) 是一种香豆素类化合物, 可从水曲柳的树皮中提取。动物实验研究^[71]表明, 口服秦皮乙素可改善 DNCB 诱导的 AD 样症状和组织学改变, 降低血清中的 IgE、IgG2a 和组胺水平, 抑制组织中 Th1/Th2/Th17 相关细胞因子的产生。体外实验也证实其能够抑制 TNF- α /IFN- γ 刺激的 NF- κ B 和 STAT1 活化^[72]。

伞形花内酯 (umbelliferone, UMB) 是一种香豆素衍生物, 存在于紫花前胡、茵陈蒿等植物的根和树皮中。研究^[73]显示, 口服 UMB 可显著降低 DNCB/DFE 诱导的 AD 小鼠 IgE、IgG1、IgG2a、TNF- α 和 IL-4 的血清水平。此外, UMB 可通过调节 MAPK、NF- κ B 和 STAT1 信号通路, 减少 TNF- α /IFN- γ 刺激产生的促炎细胞因子和趋化因子的分泌, 从而改善 AD 小鼠模型相关症状和炎症^[74]。

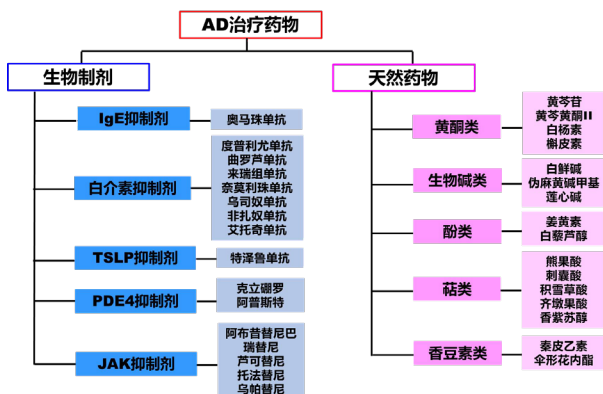


图2 治疗AD的生物制剂和天然药物

Figure 2. Biologicals and natural medicines for AD

4 小结

发病率高、病程慢、反复发作且难以根治的 AD 影响着全球约 15%~20% 的人类, 并正在成为一种常态的诊断疾病。AD 发病是由“瘙痒-皮肤保护伞损伤-免疫异常”三者相互影响, 即是由于皮肤微生物菌群紊乱而引起的免疫炎症和皮肤屏障功能的异常相互作用。临床治疗方面, 治疗 AD 的内服或外用生物小分子靶向药物已经在近十几年中取得了相当大的进展。生物制剂在治疗中靶向性更强, 有效性及安全性更好, 期待未来可以挖掘更多的靶点及其生物制剂。目前, 尽管天然小分子药物在临床应用较少, 尚处在临床前研究阶段, 但中药作为获取潜在活性成分的主要来源, 在治疗 AD 方面正受到越来越多的重视 (图 2), 天然小分子靶向药物有望在未来被开发并进入临床应用。AD 是全球范围内的一个重要公共卫生问题, 尽管近年来 AD 治疗已取得很大进步, 但也存在很多问题尚未解决。相信在医务工作者、科研人员的努力下, AD 治疗药物研究一定会更加充满希望。

参考文献

- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis[J]. Lancet, 2020(396): 345-360. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
- Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the global burden of disease study 1990 - 2017[J]. Br J Dermatol, 2021, 184(2): 304-309. DOI: 10.1111/bjd.19580.
- Ständer S. Atopic dermatitis[J]. N Engl J Med, 2021, 12(384): 1136-1143. DOI: 10.1056/NEJMr2023911.
- 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): 81-88. DOI: 10.35541/cjd.20191000.
- Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(1): 21-40. DOI: 10.1038/s41573-021-00266-6.
- Wu SE, Chen YH, Chung CH, et al. Atopic dermatitis as a risk factor for herpes zoster infection independent of treatment: a nationwide population-based cohort study[J]. Dermatitis, 2023, 34(3): 241-249. DOI: 10.1089/

- derm.2022.0094.
- 7 Kumar R, Seibold MA, Burchard EG. Atopic dermatitis, race, and genetics[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1): 108–110. DOI: [10.1016/j.jaci.2019.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.008).
 - 8 Beck LA, Cork MJ, Amaga M, et al. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis[J]. *JID Innov*, 2022, 2(5): 100131. DOI: [10.1016/j.xjidi.2022.100131](https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100131).
 - 9 王飞燕, 马善波, 陈雨菡, 等. 固有免疫在特应性皮炎发病机制中调控作用的研究进展 [J]. *中国药师*, 2022, 25(9): 1616–1624. [Wang FY, Ma SB, Chen YH, et al. Research progress in the regulatory role of innate immunity in the pathogenesis of atopic dermatitis[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(9): 1616–1624.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.09.024](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.09.024).
 - 10 Luger T, Amagai M, Dreno B, et al. Atopic dermatitis: role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents[J]. *J Dermatol Sci*, 2021, 102(3): 142–157. DOI: [10.1016/j.jderm.2021.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jderm.2021.04.007).
 - 11 Haddad E, Cyr SL, Arima K, et al. Current and emerging strategies to inhibit type 2 inflammation in atopic dermatitis[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022, 12(7): 1501–1533. DOI: [10.1007/s13555-022-00737-7](https://doi.org/10.1007/s13555-022-00737-7).
 - 12 Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021, 17(8): 835–852. DOI: [10.1080/1744666X.2021.1940962](https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1940962).
 - 13 Hong H, Liao S, Chen F, et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation[J]. *Allergy*, 2020, 75(11): 2794–2804. DOI: [10.1111/all.14526](https://doi.org/10.1111/all.14526).
 - 14 Meng J, Moriyama M, Feld M, et al. New mechanism underlying IL-31 - induced atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1677–1689. DOI: [10.1016/j.jaci.2017.12.1002](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.1002).
 - 15 Ebrahim Soltani Z, Elahi M, Khavandi M, et al. Therapeutic potential of infliximab for pruritus in mice model of cholestasis induced by bile duct ligation: possible involvement of IL-31[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110806. DOI: [10.1016/j.intimp.2023.110806](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110806).
 - 16 Wei J, Chen D. IL-17 cytokines in immunity and inflammation[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2013, 2: e60. DOI: [10.1038/emi.2013.58](https://doi.org/10.1038/emi.2013.58).
 - 17 Nakajima S, Kitoh A, Egawa G, et al. IL-17A as an inducer for Th2 immune responses in murine atopic dermatitis models[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(8): 2122–2130. DOI: [10.1038/jid.2014.51](https://doi.org/10.1038/jid.2014.51).
 - 18 Uchiyama A, Fujiwara C, Inoue Y, et al. Possible suppressive effects of baricitinib on serum IL-22 levels in atopic dermatitis[J]. *J Dermatol Sci*, 2022, 106(3): 189–192. DOI: [10.1016/j.jderm.2022.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jderm.2022.04.006).
 - 19 Badi YE, Pavel AB, Pavlidis S, et al. Mapping atopic dermatitis and anti-IL-22 response signatures to type 2–low severe neutrophilic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(1): 89–101. DOI: [10.1016/j.jaci.2021.04.010](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.010).
 - 20 Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57(6): 1059–1068. DOI: [10.1016/j.jaad.2007.07.016](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.07.016).
 - 21 Yang X, Kambe N, Takimoto-Ito R, et al. Advances in the pathophysiology of atopic dermatitis revealed by novel therapeutics and clinical trials[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 224: 107830. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2021.107830](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107830).
 - 22 Miot HA, Criado PR, de Castro CCS, et al. JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology[J]. *An Bras Dermatol*, 2023, 98(5): 656–677. DOI: [10.1016/j.abd.2023.03.001](https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.03.001).
 - 23 Berdyshev E, Kim J, Kim BE, et al. Stratum corneum lipid and cytokine biomarkers at age 2 months predict the future onset of atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(5): 1307–1316. DOI: [10.1016/j.jaci.2023.02.013](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.02.013).
 - 24 Katsarou S, Makris M, Vakirlis E, et al. The role of tight junctions in atopic dermatitis: a systematic review[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4): 1538. DOI: [10.3390/jcm12041538](https://doi.org/10.3390/jcm12041538).
 - 25 Moosbrugger-Martinz V, Leprince C, Méchin M, et al. Revisiting the roles of filaggrin in atopic dermatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5318. DOI: [10.3390/ijms23105318](https://doi.org/10.3390/ijms23105318).
 - 26 Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship[J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(6): 484–497. DOI: [10.1016/j.tim.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.008).
 - 27 Al Kindi A, Williams H, Matsuda K, et al. *Staphylococcus aureus* second immunoglobulin-binding protein drives atopic dermatitis via IL-33[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(4): 1354–1368. DOI: [10.1016/j.jaci.2020.09.023](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.023).
 - 28 Nowicka D, Nawrot U. Contribution of *Malassezia spp.* to

- the development of atopic dermatitis[J]. *Mycoses*, 2019, 62(7): 588–596. DOI: [10.1111/myc.12913](https://doi.org/10.1111/myc.12913).
- 29 Wu AC. Omalizumab for atopic dermatitis overtreatment or lifesaver?[J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 25: E1–E2. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2019.4509](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.4509).
- 30 Ryoma K, Sumika T, Mitsutoshi T, et al. Effects of dupilumab on itch-related events in atopic dermatitis: implications for assessing treatment efficacy in clinical practice[J]. *Cells*, 2023, 12: 239. DOI: [10.3390/cells12020239](https://doi.org/10.3390/cells12020239).
- 31 Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, et al. Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(3): S28–S36. DOI: [10.1016/j.jaad.2017.12.022](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.022).
- 32 Agache I, Song Y, Posso M, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI biologicals guidelines[J]. *Allergy*, 2021, 76(1): 45–58. DOI: [10.1111/all.14510](https://doi.org/10.1111/all.14510).
- 33 王钰, 李巍. 特异性皮炎外周血单个核细胞转录组特征及其在度普利尤单抗疗效预测中的应用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2023, 17(5): 505–511. [Wang Y, Li W. Transcriptome characterization of peripheral blood single nucleated cells in atopic dermatitis and its application in the prediction of efficacy of dupilumab[J]. *Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2023, 17(5): 505–511.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-8705.2023.05.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-8705.2023.05.021).
- 34 Beck LA, Bieber T, Weidinger S, et al. Tralokinumab treatment improves the skin microbiota by increasing the microbial diversity in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of microbial diversity in ECZTRA 1, a randomized controlled trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 88(4): 816–823. DOI: [10.1016/j.jaad.2022.11.047](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.11.047).
- 35 Miron Y, Miller PE, Hughes C, et al. Mechanistic insights into the antipruritic effects of lebrikizumab, an anti-IL-13 mAb[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(3): 690–700. DOI: [10.1016/j.jaci.2022.01.028](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.028).
- 36 Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: randomized, phase II, long-term extension study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(4): 1121–1130. DOI: [10.1016/j.jaci.2018.03.018](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.03.018).
- 37 Weiss D, Schaschinger M, Ristl R, et al. Ustekinumab treatment in severe atopic dermatitis: down-regulation of T-helper 2/22 expression[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(1): 91–97. DOI: [10.1016/j.jaad.2016.07.047](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.047).
- 38 Saakshi K, Patrick M, Sandra G, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(1): 28–35. DOI: [10.1111/exd.13112](https://doi.org/10.1111/exd.13112).
- 39 Brunner PM, Pavel AB, Khattri S, et al. Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(1): 142–154. DOI: [10.1016/j.jaci.2018.07.028](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.028).
- 40 Schuler CF, Gudjonsson JE. IL-33 antagonism does not improve chronic atopic dermatitis: what can we learn?[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(6): 1410–1411. DOI: [10.1016/j.jaci.2022.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.009).
- 41 Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(4): 1013–1021. DOI: [10.1016/j.jaad.2018.11.059](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.059).
- 42 Fahrback K, Tarpey J, Washington EB, 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*, 2020, 10(4): 681–694. DOI: [10.1007/s13555-020-00389-5](https://doi.org/10.1007/s13555-020-00389-5).
- 43 Simpson EL, Imafuku S, Poulin Y, et al. A phase 2 randomized trial of apremilast in patients with atopic dermatitis[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(5): 1063–1072. DOI: [10.1016/j.jid.2018.10.043](https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.10.043).
- 44 Gao Q, Zhao Y, Zhang J. Efficacy and safety of abrocitinib and upadacitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e16704. DOI: [10.1016/j.heliyon.2023.e16704](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16704).
- 45 Simpson EL, Forman S, Silverberg JI, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5)[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 85(1): 62–70. DOI: [10.1016/j.jaad.2021.02.028](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.02.028).
- 46 Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(4): 927–940. DOI: [10.1016/j.jaci.2021.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.009).

- 47 Atmakuri S, Nene S, Jain H, et al. Topical delivery of tofacitinib citrate loaded novel nanoemulgel for the management of 2, 4-dinitrochlorobenzene induced atopic dermatitis in mice model[J]. *J Drug Deliv Sci Tech*, 2023, 80: 104145. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.104145.
- 48 Li L, Wu N, Liu T, et al. The efficacy and immunological effects of upadacitinib in the treatment of moderate-to-severe Chinese atopic dermatitis patients[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125: 111193. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111193.
- 49 Wu S, Pang Y, He Y, et al. A comprehensive review of natural products against atopic dermatitis: flavonoids, alkaloids, terpenes, glycosides and other compounds[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111741. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111741.
- 50 Wang L, Xian Y, Loo SKF, et al. Baicalin ameliorates 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in mice through modulating skin barrier function, gut microbiota and JAK/STAT pathway[J]. *Bioorg Chem*, 2022, 119: 105538. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105538.
- 51 Jo B, Park N, Jegal J, et al. A new flavonoid from *stellera chamaejasme* L., stechamone, alleviated 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in a murine model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59: 113-119. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.04.008.
- 52 Choi JK, Jang YH, Lee S, et al. Chrysin attenuates atopic dermatitis by suppressing inflammation of keratinocytes[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 110: 142-150. DOI: 10.1016/j.fct.2017.10.025.
- 53 Yeo H, Lee YH, Koh D, et al. Chrysin inhibits NF- κ B-dependent CCL5 transcription by targeting I κ B kinase in the atopic dermatitis-like inflammatory microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7348. DOI: 10.3390/ijms21197348.
- 54 Yeo H, Lee YH, Ahn SS, et al. Chrysin inhibits TNF α -induced TSLP expression through downregulation of EGR1 expression in keratinocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9). DOI: 10.3390/ijms22094350.
- 55 Beken B, Serttas R, Yazicioglu M, et al. Quercetin improves inflammation, oxidative stress, and impaired wound healing in atopic dermatitis model of human keratinocytes[J]. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2020, 33(2): 69. DOI: 10.1089/ped.2019.1137.
- 56 Hou D, Zhang W, Gao Y, et al. Anti-inflammatory effects of quercetin in a mouse model of MC903-induced atopic dermatitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105676. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105676.
- 57 Yang N, Shao H, Deng J, et al. Dictamnine ameliorates chronic itch in DNFB-induced atopic dermatitis mice via inhibiting MrgprA3[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 208: 115368. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115368.
- 58 Chen X, Lin J, Liang Q, et al. Pseudoephedrine alleviates atopic dermatitis-like inflammatory responses in vivo and in vitro[J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118139. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118139.
- 59 Chiu KM, Hung YL, Wang SJ, et al. Anti-allergic and anti-inflammatory effects of neferine on RBL-2H3 cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 10994. DOI: 10.3390/ijms222010994.
- 60 Yang CC, Hung YL, Ko WC, et al. Effect of neferine on DNCB-induced atopic dermatitis in HaCaT cells and BALB/c mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8237. DOI: 10.3390/ijms22158237.
- 61 Vollono L, Falconi M, Gaziano R, et al. Potential of curcumin in skin disorders[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2169. DOI: 10.3390/nu11092169.
- 62 Wang Y, Zhang P, Zhang J, et al. Inhibitory effect of bisdemethoxycurcumin on DNCB-induced atopic dermatitis in mice[J]. *Molecules*, 2022, 28(1): 293. DOI: 10.3390/molecules28010293.
- 63 Caglayan SS, Karaman M, Cilaker MS, et al. Resveratrol ameliorates 2, 4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like lesions through effects on the epithelium[J]. *Peer J*, 2016, 4: e1889. DOI: 10.7717/peerj.1889.
- 64 Marko M, Pawliczak R. Resveratrol and its derivatives in inflammatory skin disorders-atopic dermatitis and psoriasis: a review[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(11): 1954. DOI: 10.3390/antiox12111954.
- 65 Wang Z, Zhang H, Qi C, et al. Ursolic acid ameliorates DNCB-induced atopic dermatitis-like symptoms in mice by regulating TLR4/NF- κ B and Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110079. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110079.
- 66 Cheng Y, Zhang X, Lin S, et al. Echinocystic acid ameliorates arthritis in SKG mice by suppressing Th17 cell differentiation and human rheumatoid arthritis fibroblast-

- like synoviocytes inflammation[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(51): 16176–16187. DOI: [10.1021/acs.jafc.2c05802](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c05802).
- 67 Kang Y, Kim H, Lee M, et al. Effects of echinocystic acid on atopic dermatitis and allergic inflammation of the skin and lungs[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154211. DOI: [10.1016/j.phymed.2022.154211](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154211).
- 68 Moon G, Lee Y, Kim E, et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of asiatic acid in a DNCB-induced atopic dermatitis animal model[J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2448. DOI: [10.3390/nu13072448](https://doi.org/10.3390/nu13072448).
- 69 Kang Y, Kim H, Lee M, et al. Oleanolic acid alleviates atopic dermatitis-like responses in vivo and in vitro[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 12000. DOI: [10.3390/ijms222112000](https://doi.org/10.3390/ijms222112000).
- 70 Wu PC, Chuo WH, Lin SC, et al. Sclareol attenuates the development of atopic dermatitis induced by 2, 4-dinitrochlorobenzene in mice[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(1): 109–116. DOI: [10.1080/08923973.2018.1555846](https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1555846).
- 71 Zhang L, Xie Q, Li X. Esculetin: a review of its pharmacology and pharmacokinetics[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1): 279–298. DOI: [10.1002/ptr.7311](https://doi.org/10.1002/ptr.7311).
- 72 Jeong N, Yang E, Jin M, et al. Esculetin from *Fraxinus rhynchophylla* attenuates atopic skin inflammation by inhibiting the expression of inflammatory cytokines[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59: 209–216. DOI: [10.1016/j.intimp.2018.04.005](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.005).
- 73 Lim J, Lee J, Lee D, et al. Umbelliferone reduces the expression of inflammatory chemokines in HaCaT cells and DNCB/DFE-induced atopic dermatitis symptoms in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105830. DOI: [10.1016/j.intimp.2019.105830](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105830).
- 74 Younas, Khan A, Shehzad O, et al. Anti-allergic activities of Umbelliferone against histamine- and Picryl chloride-induced ear edema by targeting Nrf2/iNOS signaling in mice[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 215. DOI: [10.1186/s12906-021-03384-1](https://doi.org/10.1186/s12906-021-03384-1).

收稿日期: 2024年01月29日 修回日期: 2024年04月03日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏