

特应性皮炎治疗药物疗效指标设计的科学考量

杨靖怡,葛玉梅,钱思源,翟云,赵聪,韵文萍,谢松梅
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] **目的:**探讨特应性皮炎治疗药物疗效指标设计的科学考虑。**方法:**通过调研国内外新药临床试验进展、相关指南和文献,讨论特应性皮炎治疗药物临床试验中疗效指标的科学设计。**结果与结论:**特应性皮炎治疗药物疗效指标设计,通常应对症状、体征、生活质量及病情长期控制情况进行综合评价,主要疗效指标应能够反映临床获益且与治疗目标相一致。以患者为中心的评估量表设计、验证和应用在药物疗效的科学评价中至关重要且仍存挑战。

[关键词] 特应性皮炎;治疗药物;疗效指标;评价量表

[中图分类号] R976 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1930-05

Scientific considerations on the design of drug therapeutic efficacy indicators for the treatment of atopic dermatitis

YANG Jing-yi, GE Yu-mei, QIAN Si-yuan, ZHAI Yun, ZHAO Cong, YUN Wen-ping, XIE Song-mei
(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the scientific considerations on the design of drug therapeutic efficacy indicators for the treatment of atopic dermatitis. **Methods:** By investigating the progress of global clinical trials of new drugs, relevant guidelines and the literatures, the scientific design of efficacy indicators in clinical trials of atopic dermatitis was discussed. **Results and Conclusion:** Generally, the design of drug efficacy indicators for the treatment of atopic dermatitis should comprehensively evaluate the symptoms, signs, quality of life and long-term control of the disease. The main efficacy indicators should reflect the clinical benefits and remain consistent with the treatment objectives. The design, validation and application of patient-centered assessment scale are crucial, and are still challenging in the scientific evaluation of drug efficacy.

[Key words] atopic dermatitis; therapeutic drugs; efficacy indicators; evaluation scale

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)在临床实践中通常被称为湿疹(eczema),是慢性、复发性、炎症性皮肤病,临床特征性表现包括皮肤干燥、湿疹样皮损和明显瘙痒,受累皮肤广泛且症状反复发作。AD发作具有异质性,不同年龄段患者的皮损分布及形态存在差异,部分患者可同时合并过敏性鼻炎、哮喘等其他特应性疾病。由于长期慢性炎症反应,患者合并发生精神疾病、神经系统疾病、炎症肠病、类风

湿关节炎、心血管疾病和淋巴瘤风险明显增高^[1-2]。大面积皮损表现及多种合并症给患者的日常生活和正常人际交往带来困扰,瘙痒的反复发作影响睡眠质量,对患者的生活质量和心理健康均造成严重影响。AD的确切发病机制尚不清楚,目前认为免疫异常、皮肤屏障功能障碍、皮肤菌群紊乱等是重要发病因素^[3]。现有治疗的目的是缓解或消除临床症状,减少和/或预防复发。

近年来,随着国内外对于AD的发病机制及不同类型治疗通路的持续深入研究,先后有外用磷酸二酯酶4(phosphodiesterases 4, PDE4)抑制剂、白细胞介素-4/13(interleukin-4/13, IL-4/13)受体单克隆抗体(简称单抗)、Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑

[作者简介] 杨靖怡,女,硕士研究生,研究方向:临床专业药品审评。E-mail: yangji@ cde. org. cn。

[通讯作者] 谢松梅,女,博士,主任药师,研究方向:新药技术审评。E-mail: xiesm@ cde. org. cn。

制剂在全球范围内获批上市用于局部或系统性治疗AD,正在临床研发阶段的AD治疗新药还有OX40L抑制剂、1-磷酸神经鞘氨醇受体(sphingosine 1-phosphate receptors, S1PRs)调节剂、IL-33抑制剂以及其他JAK抑制剂、IL-4/13受体单抗类药物等。

然而,如何能够客观、全面、准确地评估AD治疗药物的临床疗效,如何将患者感受和需求充分体现在疗效指标设计和结果评价中,以更好地体现以

患者为中心并评估临床获益,仍面临诸多问题与挑战。本文初步探讨了常用疗效指标的特点及其应用于临床试验的设计考量。

1 疗效指标及考量

1.1 近年批准的新药疗效指标设计情况

近3年,国内已陆续有用于AD局部及系统性治疗的不同作用机制药物上市,对其关键性临床试验疗效指标选择和设计进行了梳理,见表1。

表1 已上市AD治疗药物的疗效指标简述

项目	PDE4 抑制剂	IL-4/13 单抗	JAK 抑制剂	
	克立硼罗软膏	度普利尤单抗	阿布昔替尼片	乌帕替尼缓释片
主要疗效指标	d 29:IGA 0/1 且改善 ≥ 2	第16周:IGA 0/1 且改善 ≥ 2	共同终点:第12周:IGA 0/1 且改善 ≥ 2 ,EASI-75	共同终点:第16周:IGA 0/1 且改善 ≥ 2 ,EASI-75
次要疗效指标	至d 29:IGA 0/1 且改善 ≥ 2 达标时间,症状变化,NRS 0/1 且改善 ≥ 1 达标时间,DLQI,CDLQI 至第52周(多个访视点): IGA,NRS,EASI,% BSA, CDLQI/DLQI,POEM 等	第2周:NRS改善 ≥ 4 ,NRS 每日/每周峰值变化 第4周:NRS改善 ≥ 4 , 至第16周:EASI-75,NRS改善 ≥ 4 ,NRS改善 ≥ 3 ,NRS 每日/每周峰值变化,EASI 变化,EASI-50,EASI-90,% BSA 变化,SCORAD,DLQI,POEM,HADS 至第52周(多个访视点): EASI,IGA,NRS,SCORAD,NRS,% BSA,POEM,DLQI,HADS 等	第2,4,8周:NRS改善 ≥ 4 ,PSAAD 变化,EASI-75,EASI-50,EASI-90,EASI-100,IGA 0/1 且改善 ≥ 2 ,IGA 0,SCORAD,% BSA 变化,CDLQI/DLQI,HADS,POEM,EQ-5D-5L 至第12周(多个访视点):NRS改善 ≥ 4 及达标时间,PSAAD,IGA 0,EASI-50,EASI-90,EASI-100,SCORAD,% BSA,CDLQI/DLQI,HADS,POEM,EQ-5D-5L 至第92周:IGA,EASI,% BSA,NRS,CDLQI/DLQI,POEM,HADS 等	d 2,d 3:NRS改善 ≥ 4 第1周:NRS改善 ≥ 4 第2周:EASI-75 第4周:NRS改善 ≥ 4 ,NRS 变化,EASI-90,EASI-100,EASI 变化,突然恶化(EASI 评估),ADerm-SS,ADerm-IS,SCORAD,POEM,CDLQI/DLQI,HADS-A 至第136周(多个访视点): EASI,% BSA,IGA,NRS,ADerm-SS,ADerm-IS,CDLQI/DLQI,POEM 等

上述临床试验信息未涵盖全部的疗效指标,次要疗效指标按时间排序;IGA 0/1 且改善 ≥ 2 :研究者整体评估(IGA)评分达到清除(0分)或几乎清除(1分)且较基线下降 ≥ 2 分的受试者比例;EASI-75:湿疹面积和严重程度指数(EASI)相对于基线改善75%的受试者比例;NRS改善 ≥ 4 :峰值瘙痒数字评分量表(NRS)较基线改善 ≥ 4 分;DLQI:生活质量指数;CDLQI:儿童皮肤病生活质量指数;POEM:患者报告湿疹评价;BSA:体表受累面积;SCORAD:特异性皮炎严重程度评分;HADS:医院焦虑和抑郁量表;其余缩略语详见“1.2”项

1.2 疗效指标的整体分析

纵观全球已上市及在研的AD治疗药物,临床试验的主要疗效指标通常选择湿疹面积和严重程度指数相对于基线改善75%的受试者比例(EASI-75)或研究者整体评估(IGA)评分达到清除(0分)或几乎清除(1分)且较基线下降 ≥ 2 分的受试者比例(IGA 0/1 且改善 ≥ 2),或选择两者作为共同主要疗效指标。EASI是Charil和Hanifin于1998年参照银屑病的评分法提出,该评分纳入了红斑(E)、硬结/丘疹/水肿(I)、脱皮(Ex)和苔藓样变(L)共4项关键体征,对头颈部、上肢、躯干、下肢受累皮肤范围(面积)评分^[4],由研究者综合评价皮损的严重程度。IGA是在特定时间点下由研究者直接对AD患者的疾病严重程度进行评估,通过红斑、丘疹/

硬结、渗出、结痂、苔藓样变等体征表现,选择最符合病变总体外观的描述所对应的评分^[5]。

目前,EASI及IGA均已作为主要疗效指标被广泛应用于AD治疗药物的临床试验,且为美国FDA、欧洲EMA、日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构(PMDA)及我国国家药品监督管理局(NMPA)等多国监管机构所认可。IGA评分简单易行且使用耗时少,可用于评价同一患者治疗前后疾病的严重程度变化,但该评分缺乏统一标准,且不适用于不同患者间疾病严重程度的比较;EASI评分已被证实具有较好的观察者内部和观察者之间的一致性^[6],但该评分临床评估耗时较长。此外,这2项评分量表均由研究者对患者疾病的客观评估,未包括对AD相关的瘙痒症状等影响患者生活质量指标的评价,且未

考虑患者自身对于疾病及生活质量变化的主观感受,从反映临床获益的角度考虑,尚存在一定的局限性。

除上述主要疗效指标,近年来开展的 AD 治疗药物的关键性临床试验还纳入了多项经过验证的评

估量表。这些量表通常为患者报告的临床结局,也有患者与研究者共同评价的临床结局;通过量表评价症状和体征的变化情况,或是对症状、体征和生活质量的评价,见表 2。

表 2 AD 临床试验常用的次要疗效指标

名称	评估指标		评估方式
	症状体征	生活质量	
瘙痒严重程度评估量表(NRS 或 VAS)	瘙痒		患者评估:能够定义不同的标准;过去 24 h 或 7 d 内 NRS 评分峰值,或过去 24 h 或 7 d 内平均 NRS 评分,或过去 7 d 内平均 NRS 评分峰值 ^[7]
患者报告湿疹评价(POEM) ^[8]	出血、渗出、开裂、脱皮、干燥/粗糙、瘙痒	睡眠	患者评估:过去 1 周内的疾病严重程度和对生活质量影响程度
特应性皮炎严重程度评分(SCORAD) ^[9-10]	红斑、水肿/丘疹、渗出/结痂、脱皮、苔藓样变、干燥、瘙痒	睡眠	患者评估和医生评估:通常以 SCORAD 评分较基线改善 50%、75% 和 90% 作为临床试验评价指标
生活质量指数(DLQI)	瘙痒、疼痛	心理、日常生活、社交、睡眠等	患者评估:疾病严重程度和对生活质量影响程度 儿童皮肤病生活质量指数(CDLQI)及婴幼儿皮肤病生活质量指数(IDQoL)参照 DLQI 设计
特应性皮炎控制工具(ADCT)	症状严重程度、剧烈瘙痒发作天数	烦躁、睡眠、对生活及情绪影响	患者评估:过去 1 周的症状和对生活质量的影响; ≥ 7 分提示疾病活动
医院焦虑和抑郁量表(HADS)		焦虑、抑郁	患者评估:分为焦虑和抑郁 2 个亚量表

此外,还有更多的量表被开发并用于评估药物临床疗效,如特应性皮炎症状量表(ADerm-SS)、特应性皮炎生活品质量表(ADerm-IS)、欧洲五维健康量表(EQ-5D)、特应性湿疹回顾(RECAP)等,涉及生活质量、人际关系、社会功能、心理健康、家庭影响等多个方面,反映了患者对于疾病本身及对生活影响等多个维度的主观感受,构成了患者报告结局(PRO)。

1.3 存在的问题与挑战

随着对 AD 治疗药物的深入研究,越来越多的量表被开发用于评估疾病严重程度及对生活质量的影响,但面临的问题也日益凸显。虽然疗效评估量表种类繁多,但评估的内容存在交叉,且缺乏统一的评价标准;各国监管机构对量表的选择亦各有侧重,尚未形成共识。面对当下存在的问题,临床试验设计应遵循基本原则,包括所选择的量表是否经过充分评估验证,量表评估的内容是否体现疾病的整体情况,是否能够综合评价疾病症状、体征及生活质量的改善,是否减少了不必要的重复评价等。

2 疗效指标在临床试验设计中应用的思考

近年来,以患者为中心、以临床价值为导向的药物研发理念已逐步贯穿药物研发的始终,国家药品监督管理局药品审评中心已陆续发布多项“以患者

为中心”的系列指导原则,患者作为疾病的主体,其对疾病严重程度的主观感知在临床疗效评价中愈发重要。基于 AD 疾病发展的特点,反复发作的瘙痒、搔抓、累及多部位的皮损及合并其他特应性疾病会严重影响患者的生活质量,使睡眠、日常情绪、活动和社交等多个维度受限。对 AD 严重程度的评估不应仅局限于对于皮损的评估,还应结合患者自身评估的症状改善情况^[11]。因此,临床试验疗效指标的选择,需要将临床症状、体征及对生活质量的影响作为整体评估指标,并根据治疗目标及患者需求的变化选择适宜的疗效指标。

2.1 整体疗效评估的指标设计

临床试验的疗效指标应能够反映在临床治疗中患者的真实获益,AD 的疾病特点是慢性炎症且易反复发作,在长期治疗的过程中,我国相关诊疗指南始终强调以缓解和消除临床症状、消除诱发和/或加重因素、减少和预防复发、提高患者生活质量作为临床治疗目标^[3]。2008 年成立的国际湿疹结果检测协调组(Harmonising Outcome Measures for Eczema, HOME)评估^[12]也指出,临床试验应测量和报告包括临床体征、患者报告症状、长期控制和生活质量这 4 个核心领域,这是由患者、医务人员、期刊编辑、监

管机构和制药企业共同制定的用于临床试验和临床实践的核心结局集(COS)。

临床症状和体征的评价,多数能够在当前药物临床试验选择的主要疗效指标 EASI 和 IGA 评分中得以体现,由研究者客观评估患者的临床症状缓解和消除情况;EASI 评分相对于基线的改善 75% 及以上,或者实现 IGA 评分为 0 分或 1 分且较基线相比改善 2 级以上,通常意味着患者的疾病受累面积及症状外观出现较为明显的改善,能够在一定程度上体现在评估时间点的临床获益,但对于药物疗效的多维度综合评价,仍需进一步结合患者报告的疾病结局。虽然患者报告与研究者的症状外观改善方面存在部分重叠,但患者作为疾病的主体,能够更好地感知症状的变化,如皮肤疼痛和瘙痒程度等,通常 NRS 和 POEM 评分等可用于评估患者报告症状。

生活质量包括睡眠状况、日常活动、社交和情绪的变化等,通常能够在多个量表中体现,如 DLQI, CDLQI, ADerm-SS 和 ADerm-IS。2022 年获批上市用于治疗中重度 AD 的 JAK 抑制剂阿布昔替尼的关键 III 期临床试验,次要疗效指标选择了 SCORAD, DLQI, POEM 和 HAND 等多个量表评价生活质量的改善程度,从患者情绪、心理、社交、睡眠质量等多维度证实了药物的有效性,也验证了药物疗效的综合评价一致性,即将临床症状、体征和生活质量作为临床结局整体。

2.2 针对特定治疗目标的疗效指标设计

2.2.1 针对症状的改善

在整体评价疗效的同时,应以治疗目标为导向,基于药物作用机制特点,选择经过验证且简单易行的量表工具评估应答。2021 年发布的《特应性皮炎达标治疗——成人中重度特应性皮炎系统治疗核心决策框架国际共识》^[13] 提出,将治疗目标采用多维度病情评估工具进行分解和量化,根据不同维度的病情评价,治疗应答情况可分为瘙痒缓解、皮损改善、生活质量改善。目前已上市的 AD 治疗药物的临床试验主要疗效指标通常为评价皮损改善情况,若研发药物旨在改善患者的瘙痒状态,研究者客观评价无法真实反映疗效,则应选择以患者自身评价为主且经过验证的评估量表作为主要疗效指标。瘙痒严重程度及对生活质量的影响是瘙痒评估最重要的两方面^[14],例如:谢-川岛瘙痒严重度评价方法,分级评估日间和夜间瘙痒状态,从瘙痒程度、搔抓行为及对睡眠的影响 3 个方面综合评价。

对于同一治疗药物,不同临床表现的应答时间会存在差异。例如:瘙痒状态通常在给药后迅速改善,由此引起的睡眠障碍等影响也会有所缓解;皮损消失或减退通常需要较长时间,由此带来的自卑心理、回避社交等生活影响则难以很快改善^[15]。为此,根据治疗目标,选择适宜的评价量表作为疗效指标,还应结合药物作用机制特点及预期的起效时间,设置能够观察到疗效的访视时间点。目前,以观察皮损改善为主要疗效指标的系统性治疗药物,通常在第 12 周或第 16 周进行主要终点的访视,用于观察皮损改善较为显著的获益,对于瘙痒症状改善在给药早期即可开始观察,而情绪状态和日常活动等评价量表通常不会早于皮损改善评价量表的评价时间点。此外,应观察到症状缓解的时间,便于对早期观察的疗效指标进行预先规定和排序。

2.2.2 针对长期疗效的维持

AD 容易反复发作,故病情的长期控制对于患者十分重要。已有研究表明,AD 患者外观正常部位的皮肤或治疗后缓解部位的皮肤仍存在屏障破坏及炎症细胞浸润,仅针对局部及可见皮肤的炎症治疗不足以阻断其持续性炎症^[16]。临床试验中如何评价药物的长期疗效尚未达成共识。系统性治疗药物长期给药通常观察至第 48 周或第 52 周的疗效,部分研究还评估了症状持续缓解时间和复发次数降低等指标。反复评估症状、体征及生活质量等疗效指标的变化,能够在一定程度上反映药物的长期疗效,但仍存在许多不确定的因素。例如:如何选择评价时间点和评价间隔能够更为准确地体现疾病的动态变化,在治疗初期和后期的评价时间点应如何基于疾病变化选择适宜的疗效指标,对于 AD 在不同患者及不同年龄阶段的异质性应如何考虑等。目前,HOME 推荐采用特应性皮炎控制工具(ADCT)和特应性湿疹回顾(RECAP)评估疾病的长期控制,RECAP^[17] 是由患者或护理人员评估过去 1 周的疾病控制情况,包括疾病整体严重程度、瘙痒及强烈瘙痒、睡眠、日常活动、感受、疾病接受度,能够收集所有年龄段数据,ADCT^[18] 由患者评估过去 1 周的 6 种症状,与 RECAP 评价内容较为相似。2 个量表内容结构有效,具有较好的内部一致性,易于理解和完成。

2.3 疗效指标的动态优化

随着传统治疗药物到生物制剂和 JAK 抑制剂等新药的不断迭代,AD 治疗的新靶点、新机制药物持续研发,使现有疗效指标 EASI-75, IGA 0/1 且改善

≥2 等的达标率均有明显提高,故疗效指标的选择需随之持续优化。一方面,为持续满足临床治疗的动态需求,可基于作用机制特点和药效强度,选择阈值较高的指标来评价疗效,例如:如果探索性临床试验数据提示研究药物的疗效显著高于现有治疗手段,可选择 EASI-90 达标率作为主要疗效指标,或与 IGA 0/1 且改善 ≥2 组成共同指标,在更为严格的标准下评估药物的临床获益。另一方面,工业界还应多方协作开发能够全面、准确地体现获益且简易的新工具和新方法,不断加以验证,逐步形成 AD 治疗药物临床试验配套工具包并达成共识,避免多个量表评估内容存在交叉或重叠,使研究者和患者评价更为便利。

3 结论

AD 的治疗仍存在未被满足的临床需求。在不断研发出多种新靶点、新机制治疗药物的背景下,如何贯彻以患者为中心、以临床价值为导向的药物研发理念,科学有效地选择疗效指标,成为亟待关注和讨论的重点问题。

由于 AD 的复杂性和异质性,单一量表通常无法全面反映疾病改善,需有针对性地选择多个能够体现相关获益的指标进行综合评价。临床试验应评价包括临床症状、体征、生活质量及病情长期控制情况在内的整体疗效,还应基于药物的作用特点和拟解决的临床需求,将治疗目标进行分解和量化,同时应考虑不同的临床表现对于治疗应答的时间和程度均可能存在差异,设置多个合理的访视时间点,以充分评估药物的疗效特征。结合多个时间点疗效指标的动态变化,评估药物的长期疗效。

面对数量繁多且评价内容存在多项交叉和重叠的量表,如何科学合理地应用于临床试验仍需探讨,如何准确且持续地评估药物的长期疗效亦未达成共识。尚需进一步开发验证简易准确的评价量表,经多方研讨形成 AD 治疗药物评价配套工具包并达成共识,进而更好地推动新药研发,持续满足患者的临床用药需求。

[参 考 文 献]

- [1] ANDERSEN YMF, EGEBERG A, GISLASON GH, *et al.* Auto-immune diseases in adults with atopic dermatitis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(2): 274-280, e1.
- [2] THYSSSEN JP, HAMANN CR, LINNEBERG A, *et al.* Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal i-

deation, but not with psychiatric hospitalization or suicide[J]. *Allergy*, 2018, 73(1): 214-220.

- [3] 中华医学会皮肤性病学会免疫学组, 特异性皮炎协作研究中心. 中国特异性皮炎诊疗指南(2020 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(2): 51.
- [4] HANIFIN JM, THURSTON M, OMOTO M, *et al.* The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group[J]. *Exp Dermatol*, 2001, 10(1): 11-18.
- [5] International Eczema Council. Investigator Global Assessment Scale [EB/OL]. [2023-07-14]. <https://www.eczemacouncil.org/investigator-global-assessment-scale>.
- [6] SCHMITT J, SPULS PI, THOMAS KS, *et al.* The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(4): 800-807.
- [7] REICH A, RIEPE C, ANASTASIADOU Z, *et al.* Itch assessment with visual analogue scale and numerical rating scale: determination of minimal clinically important difference in chronic itch[J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(7): 978-980.
- [8] University of Nottingham. POEM for self completion and/or proxy completion [EB/OL]. [2023-07-14]. <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebdl/documents/methodological-resources/poem-for-self-completion-or-proxy-completion.pdf>.
- [9] ORANJE AP, CHOSIDOW O, SACCHIDANAND S, *et al.* Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment, 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study[J]. *Dermatology*, 2007, 215(4): 331-340.
- [10] SILVERBERG JI, MARGOLIS DJ, BOGUNIEWICZ M, *et al.* Validation of five patient-reported outcomes for atopic dermatitis severity in adults[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(1): 104-111.
- [11] 中华医学会皮肤性病学会免疫学组. 特异性皮炎的全程管理共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2023, 56(1): 5-15.
- [12] Harmonising Outcome Measures for Eczema. Core Outcomes for trials [EB/OL]. [2023-07-14]. <http://www.homeforeczema.org/research/working-groups.aspx>.
- [13] DE BRUIN-WELLER M, BIEDERMANN T, BISSONNETTE R, *et al.* Treat-to-target in atopic dermatitis: an international consensus on a set of core decision points for systemic therapies[J]. *Acta Derm Venereol*, 2021, 101(2): adv00402.
- [14] STÄNDER S, ZEIDLER C, RIEPE C, *et al.* European EADV network on assessment of severity and burden of Pruritus (PruNet): first meeting on outcome tools[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(7): 1144-1147.
- [15] AUGUSTIN M, LANGENBRUCH A, BLOME C, *et al.* Characterizing treatment-related patient needs in atopic eczema: insights for personalized goal orientation[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(1): 142-152.
- [16] TANG TS, BIEBER T, WILLIAMS HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(6): 1615-1625. e1.
- [17] HOWELLS LM, CHALMERS JR, 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.
- [18] PARISER DM, SIMPSON EL, GADKARI A, *et al.* Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis: design, validation, and scoring of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT)[J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(3): 367-376.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-08-18