

儿童特应性皮炎的新药治疗进展

刘艳^{1,2}, 田晶², 梁源², 马琳²

(1 北京航天总医院皮肤科, 北京 100076; 2 国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科, 北京 100045)

[摘要] 特应性皮炎是一种常见的慢性、复发性、炎症性皮肤病。目前的治疗方法仍有较多的局限性及不良反应,不能完全满足临床需求。近年来,随着对特应性皮炎复杂发病机制的深入研究,很多新药逐渐应用于治疗特应性皮炎,本文就这些药物在儿童特应性皮炎患者的应用及研究进展进行综述,以便临床医生更好地治疗和管理特应性皮炎患儿。

[关键词] 儿童;特应性皮炎;新药;外用;系统

[中图分类号] R961 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1959-07

New advancement on the therapy of pediatric atopic dermatitis

LIU Yan^{1,2}, TIAN Jing², LIANG Yuan², MA Lin²

(1 Department of Dermatology, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 10076, China; 2 Department of Dermatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University National Center for Children's Health, Beijing 100045, China)

[Abstract] Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease of skin that is commonly seen and easy to relapse. Treatments nowadays still have many drawbacks and adverse effects, thus cannot meet the needs of clinicians and patients. In recent years, our expanding knowledge of the complex pathomechanisms of atopic dermatitis has given rise to new interventions of targeted therapy, which will help clinicians better treat and manage the atopic dermatitis. This review summarizes the advances in new medications for pediatric atopic dermatitis.

[Key words] pediatric; atopic dermatitis; new medications; topical; systemic

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种常见的慢性、复发性、炎症性皮肤病,好发于儿童,大多数婴儿期发病。我国儿童患病率总体呈逐年上升趋势^[1],我国12个城市1~7岁儿童AD的患病率为12.94%^[1-2],1~12个月婴儿AD患病率达30.48%^[2]。因其表现为剧烈的瘙痒、显著的皮肤干燥和湿疹样皮疹,严重影响患儿及家庭成员的生活质量^[3]。AD具有很强的遗传背景,病因复杂,主要与辅助2型T细胞(Th2)为主介导的免疫反应相

关,与其他特应性疾病(如哮喘、过敏性鼻炎等)密切相关且常并发^[4],被认为是一种系统性疾病。AD目前的治疗方法包括润肤剂、外用糖皮质激素、外用钙调磷酸酶抑制剂,系统用糖皮质激素及免疫抑制剂,如环孢素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和霉酚酸酯。由于系统性免疫抑制剂不良反应较多,对于疾病控制不充分或对当前治疗不耐受的AD患儿,迫切需要更安全有效并可长期使用的药物。近年来,随着研究的不断深入,涌现出了针对发病机制不同环节的一系列药物,很多新药逐渐应用于治疗AD,本文就这些药物在儿童AD患者的应用及研究进展进行综述,以便临床医生更好地治疗和管理AD患儿。

[作者简介] 刘艳,女,副主任医师,博士研究生,主要从事儿童特应性皮炎研究。E-mail: hx0207_liuyan@163.com。

[通讯作者] 马琳,女,主任医师,教授,博士生导师,主要从事儿童皮肤病研究。E-mail: bch_maleen@aliyun.com。

1 新型外用药物

1.1 磷酸二酯酶(phosphodiesterase,PDE)-4 抑制剂

PDE 是一种可以水解环 3'5'-磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的酶,存在于炎症细胞(如巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞)中。据报道,AD 患者外周血白细胞中 PDE 活性升高及细胞内 cAMP 水平降低。PDE-4 抑制剂可通过增加细胞内 cAMP 水平和抑制促炎症细胞因子的生成,抑制树突状细胞、T 细胞、转录因子以及影响 T 细胞受体来达到抗炎的作用^[5-6]。

1.1.1 克立硼罗(crisaborole) 一项Ⅳ期开放性研究,纳入 137 例 3~24 个月龄轻中度 AD 患儿,结果显示局部使用克立硼罗耐受性及有效性良好^[7]。有研究表明,克立硼罗治疗 2 岁及以上轻中度 AD 患儿疗效优于吡美莫司,与他克莫司相当。各项临床研究报告的不良反应用药部位局部疼痛、烧灼感或针刺感,出现的不良反应均为轻中度,可在停用后自行缓解或在局部使用糖皮质激素后缓解^[8]。克立硼罗已于 2016 年 12 月获美国 FDA 批准用于治疗 2 岁及以上轻中度 AD。2020 年 3 月美国 FDA 批准了补充申请:克立硼罗可用于 3 个月以上儿童。2020 年 7 月获批在我国境内上市,用于治疗 2 岁及以上轻中度 AD 患者。

1.1.2 OPA-15406(difamilast) difamilast 是另一种对 PDE-4B 具有高度选择性的 PDE-4 抑制剂。该药物已完成 2 项Ⅲ期临床试验,均为多中心、随机、双盲、赋形剂对照研究。一项试验纳入 251 例 2~14 岁轻中度 AD 患儿,分别给予 0.3%,1% 的 difamilast 及赋形剂软膏外用, *bid*,持续 4 周,主要终点是第 4 周时研究者整体评估(IGA)应答率(IGA 评分为 0 或 1 且改善至少 ≥ 2 分的患者百分比)。结果显示,第 4 周时,0.3% difamilast 组、1% difamilast 组及赋形剂组 IGA 应答率分别为 44.6%,47.1% 和 18.1%,差异具有统计学意义,不良事件多为轻中度^[9]。

另一项试验纳入 364 例 15~70 岁轻中度 AD 患者,分别给予 1% 的 difamilast 及赋形剂软膏外用, *bid*,持续 4 周。结果显示,第 4 周时,1% difamilast 组及赋形剂组 IGA 应答率分别为 38.46% 及 12.64%,差异具有统计学意义,不良事件大多为轻中度^[10]。difamilast 软膏于 2021 年 9 月在日本获批,用于 2 岁以上儿童和成人轻中度 AD 患者。在我国治疗儿童及成人轻中度 AD 的临床试验申请已获批准,即将开展。

1.1.3 roflumilast(ARQ-151) roflumilast 是另一种 PDE-4 抑制剂。一项平行、双盲Ⅲ期临床试验(INTEGUMENT-1),纳入 654 例 6 岁及以上轻中度 AD 患者,接受 *qd*,0.15% roflumilast 或赋形剂治疗,共 4 周。结果显示,0.15% roflumilast 组及赋形剂组 IGA 应答率分别为 32% 及 15.2% ($P < 0.0001$)。0.15% roflumilast 组及赋形剂组 EASI75 患者比例分别为 43.2% 及 22% ($P < 0.0001$)。安全性方面,roflumilast 乳膏耐受性良好,不良反应多为轻中度。还有 2 项关于 roflumilast 治疗儿童及青少年 AD 的Ⅲ期临床试验(INTEGUMENT-2 和 INTEGUMENT-PED)正在进行中。

1.1.4 RVT-501(E6005) RVT-501(E6005)是一种新型的局部外用 PDE-4 抑制剂。一项随机、多中心研究旨在评估轻中度 AD 儿童使用 E6005 的安全性和有效性,纳入 62 例 2~15 岁轻中度 AD 患儿,分别接受 0.05% 和 0.2% 的 E6005 或赋形剂软膏治疗, *bid*,持续 2 周。疗效评估包括严重程度和瘙痒评分。结果显示,外用 2 周 E6005 的安全性及耐受性良好,无不良事件。0.2% E6005 组的严重程度评分比赋形剂组下降更明显,但这一差异无统计学意义。0.2% E6005 组 IGA 应答率高于赋形剂组,0.2% E6005 组瘙痒评分比赋形剂组下降更明显。0.05% E6005 组的疗效与赋形剂组相当。这些结果表明,外用 0.2% E6005 对 AD 患儿安全有效,但仍需要进一步大规模验证性临床试验^[11]。

1.2 Janus 激酶(Janus kinase,JAK)抑制剂

JAK 是一种非受体酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TYK),JAK 家族包括 JAK1, JAK2, JAK3 和 TYK2^[12]。Janus 激酶-信号转导及转录激活因子(janus kinase-signal transducer and activator of transcription, Jak-STAT)信号通路与 AD 的发病机制密切相关,阻断 JAK/STAT 通路具有抑制 AD 病理生理过程的作用^[13-14]。

1.2.1 ruxolitinib ruxolitinib 是选择性的 JAK1 和 JAK2 抑制剂。2 项多中心、随机、双盲、赋形剂对照Ⅲ期临床试验[TRuE-AD1(NCT03745638)和 TRuE-AD2(NCT03745651)],分别纳入 613 例(TRuE-AD1)及 618 例(TRuE-AD2) ≥ 12 岁 AD 患者,患者按 2:2:1 随机分为 3 组,分别外用 0.75% 和 1.5% ruxolitinib 乳膏及赋形剂, *bid*,评价使用 8 周后患者的 IGA 和 EASI75 的不良反应。试验结果显示,0.75% ruxolitinib 组 IGA 应答率分别为 50.0% (TRuE-AD1)

和 39.0% (TRuE-AD2), 1.5% ruxolitinib 组 IGA 应答率分别为 53.8% (TRuE-AD1) 和 51.3% (TRuE-AD2), 赋形剂组 IGA 应答率分别为 15.1% (TRuE-AD1) 和 7.6% (TRuE-AD2, $P < 0.0001$)。0.75% ruxolitinib 组患者 EASI75 比例分别为 56.0% (TRuE-AD1) 和 51.5% (TRuE-AD2), 1.5% ruxolitinib 组 EASI75 比例分别为 62.1% (TRuE-AD1) 和 61.8% (TRuE-AD2), 赋形剂组 EASI75 比例分别为 24.6% (TRuE-AD1) 和 14.4% (TRuE-AD2, $P < 0.0001$), 不良反应发生率极低且轻微^[15]。

1.2.2 delgocitinib delgocitinib 能有效抑制所有的 JAK 亚型, 包括 JAK1, JAK2, JAK3 和 TYK2。delgocitinib 软膏已于 2020 年 6 月在日本获批, 用于 2 岁以上儿童和成人轻中度 AD 患者。一项局部外用 0.25% delgocitinib 的 III 期临床试验, 纳入 2~15 岁儿童, 包含了外用 4 周 0.25% delgocitinib 的随机、双盲、赋形剂对照研究和外用 54 周 0.25% 及 0.5% delgocitinib 的开放性扩展研究。第一部分研究结果显示使用 0.25% delgocitinib 和赋形剂的 EASI 评分较基线改善分别为 39.3% 和 10.9% ($P < 0.001$); 第二部分研究显示 AD 症状呈持续改善, 不良反应轻微^[16]。

1.3 芳香烃受体 (AhR) 调节剂

tapinarof 是一种芳香烃受体调节剂, tapinarof 对 AD 的疗效归因于激活芳香烃受体信号通路, 减少促 2 型炎症细胞因子的表达, 通过激活抗氧化核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 通路减少氧化应激, 增加皮肤屏障蛋白表达, 并重新建立皮肤内稳态^[17]。

一项随机、双盲、赋形剂对照 II b 期临床试验, 纳入 247 例青少年及成人轻中度 AD 患者, 随机分为外用 1% tapinarof (*bid*), 1% tapinarof (*qd*), 0.5% tapinarof (*bid*), 0.5% tapinarof (*qd*), 赋形剂 (*bid*) 及赋形剂 (*qd*) 6 组, 外用 12 周, 并随访 4 周, 主要研究终点为 IGA 应答率。结果显示, 12 周时 IGA 应答率分别为 53% (*bid*, 1%, $P = 0.008$), 46% (*qd*, 1%, $P = 0.084$), 37% (*bid*, 0.5%, $P = 0.240$), 34% (*qd*, 0.5%, $P = 0.535$), 24% (*bid*, 赋形剂), 28% (*qd*, 赋形剂), 外用 1% tapinarof 乳膏的 IGA 应答率高于 0.5% tapinarof 组, 不良反应大多为轻中度^[18]。

1.4 其他

1.4.1 Malva sylvestris L Malva sylvestris L 是具有抗炎活性的植物提取物。一项随机、双盲、安慰剂对照研究, 纳入 51 例 AD 患儿。结果显示, *bid* 外用

malva sylvestris L 乳膏, 4 周后 AD 患儿临床症状显著减轻, SCORAD 评分也明显降低^[19]。

1.4.2 PAC-14028 (asivatrep) PAC-14028 (asivatrep) 是一种瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 拮抗剂, 可减轻皮肤炎症反应, 抑制瘙痒症状, 有助于皮肤屏障功能恢复, 可能在 AD 的瘙痒和炎症诱导中起重要作用。一项多中心、随机、双盲 II b 期临床研究, 纳入 194 例成人轻中度 AD 患者, 随机分为 *bid* 外用 0.1% PAC-14028, 0.3% PAC-14028, 1.0% PAC-14028 及赋形剂治疗, 持续 8 周。结果显示, IGA 应答率分别为 42.55% (0.1% PAC-14028 组), 38.30% (0.3% PAC-14028 组), 57.45% (1.0% PAC-14028 组) 及 14.58% (赋形剂组), 有显著统计学差异, SCORAD 评分、EASI75、EASI90、睡眠障碍评分和瘙痒视觉模拟评分均显示改善趋势, 未出现明显不良反应^[20]。一项评估 PAC-14028 在青少年 AD 患者治疗中有效性和安全性 (NCT02965118) 的 III 期临床试验正在进行。

2 新型系统药物

2.1 生物制剂

AD 是一种 Th2 细胞介导为主的炎症性疾病, 随着 AD 的治疗开始向精准医学方向发展, 已经开发出多种生物制剂和小分子制剂来阻断特定的细胞因子、细胞因子受体或转录因子, 达到抑制 2 型炎症的目的^[21]。

2.1.1 白细胞介素 (IL)-4 和 IL-13 抑制剂 IL-4 和 IL-13 在 Th2 细胞的分化和 IgE 的产生中起重要作用。IL-4 作用于 Th0 细胞, 促进 Th0 细胞向 Th2 细胞分化和生长, 新增殖的 Th2 细胞可以产生更多的 IL-4, 从而扩大和维持 Th2 反应^[22]。度普利尤单抗 (dupilumab) 是美国 FDA 批准的第 1 个用于治疗中重度 AD 的生物制剂, 可以与 IL-4R α 结合, 阻断 IL-4R α 与细胞因子 IL-4 和 IL-13 的结合, 从而阻断 AD 发生发展的信号通路。

一项 III 期临床试验 (LIBERTY AD ADOL), 纳入 251 例 12~18 岁中重度 AD 患儿, 按 1:1:1 随机分为每 2 周注射 200 mg (体重 < 60 kg) 或 300 mg (体重 ≥ 60 kg) 度普利尤单抗组、每 4 周注射 300 mg 度普利尤单抗组和安慰剂组。结果显示, 16 周后 EASI75 比例分别为 41.5% (每 2 周组), 38.1% (每 4 周组), 8.2% (安慰剂组), 每 2 周组与安慰剂组差异为 33.2%, 每 4 周组与安慰剂组差异为 29.9% ($P <$

0.001)。每2周组疗效优于每4周组。发生比例较高的不良反应为结膜炎和注射部位反应,程度较轻^[23]。

另一项Ⅲ期临床试验(LIBERTY AD PEDS),纳入367例6~12岁中重度AD患儿,按1:1:1随机分为每2周注射100 mg(体重<30 kg)或200 mg(体重≥30 kg)度普利尤单抗组、每4周注射300 mg度普利尤单抗组及安慰剂组,每组患者均合并外用中效糖皮质激素,qd。结果显示,16周后IGA应答率分别为29.5%(每2周组),32.8%(每4周组),11.4%(安慰剂组),EASI75比例分别为67.2%(每2周组),69.7%(每4周组),26.8%(安慰剂组)。发生比例较高的不良反应为注射部位反应和结膜炎,均为轻中度^[24]。

一项Ⅱ期开放性研究纳入40例6个月~6岁重度AD患儿,评价使用单剂量度普利尤单抗后药动学、安全性及有效性。结果显示单剂量度普利尤单抗耐受性良好,并能显著减少临床体征/症状。年龄稍大的儿童反应略好于年龄较小的儿童。度普利尤单抗的药动学为非线性,与之前成人和青少年的研究结果一致^[25]。

国内一项回顾性研究报道了39例2~18岁中重度AD患儿首次皮下注射度普利尤单抗的短期疗效和安全性。单次皮下注射度普利尤单抗4周可明显改善中重度AD患儿瘙痒症状、皮损严重程度,提高患儿家庭生活质量,短期安全性良好。4周访视时,均未出现结膜炎、皮肤感染、注射部位反应等常见不良事件,无严重不良事件^[26]。

2.1.2 IL-31 抑制剂 IL-31是由Th2细胞分泌的细胞因子,参与AD的炎症反应过程,与皮肤瘙痒相关。nemolizumab是一种针对IL-31A受体的全人源单克隆抗体。一项为期16周的随机、双盲Ⅲ期临床试验,纳入215例13岁及以上中重度AD患者,随机分为每4周注射60 mg nemolizumab组及安慰剂组。结果显示,16周后患者的瘙痒视觉模拟量表评分分别下降42.8%(nemolizumab组)和21.4%(安慰剂组)($P < 0.001$),EASI改善率分别为45.9%(nemolizumab组)和33.2%(安慰剂组)。使用nemolizumab的耐受性良好,不良反应发生率低^[27]。

2项Ⅲ期研究(JP-01和JP-02)评估了13岁及以上中重度AD患者使用nemolizumab的长期有效性和安全性。2项试验均为每4周皮下注射60 mg nemolizumab,同时进行局部治疗。JP-01的患者接

受nemolizumab或安慰剂治疗16周,然后在52周延长期中,所有患者均接受nemolizumab治疗。JP-02的患者接受nemolizumab治疗52周。2项研究均包括8周随访期。结果显示,通过每4周皮下注射60 mg nemolizumab联合局部治疗,AD患者和控制不佳的中重度瘙痒患者在长达68周的延长期中,瘙痒、AD症状和生活质量(QoL)持续改善,安全性良好^[28]。

一项为期16周的开放标签研究,评价12~17岁中重度AD患者使用nemolizumab的药动学和安全性,以及药物浓度与临床疗效之间的关系,分析nemolizumab对蛋白质生物标志物的影响。对于3个临床终点(EASI,IGA和PP-NRS),12~17岁青少年和成人的结果相似。nemolizumab治疗能逆转皮肤中AD相关的炎症生物标志物(CCL20,CCL22,CCL27和VEGF),表明神经免疫细胞因子IL-31是AD多种致病途径的重要介质^[29]。

2.1.3 IL-13 抑制剂 IL-13是AD中驱动外周炎症的关键细胞因子。lebrikizumab是一种新型人源化的IgG4 κ 单抗,具有高亲和力,可结合可溶性IL-13,防止IL-13R α 1/IL-4R α 异源二聚并抑制后续信号通路。tralokinumab是一种全人源单克隆抗体,可抑制IL-13与IL-13R α 1和IL-4R α 的结合,阻断这种结合的生物学效应尚不清楚。lebrikizumab和tralokinumab治疗中重度成人AD患者,IGA及湿疹面积和严重程度指数(EASI)应答率均显著高于对照组,不良反应均轻微,与安慰剂组无明显差别^[30-33]。关于lebrikizumab和tralokinumab治疗儿童及青少年AD的临床研究[NCT04178967(≥12岁)及NCT03363854(12~17岁)]正在进行中。

2.1.4 抗IgE单抗 奥马珠单抗是一种抗IgE单抗,可防止IgE与其肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的受体Fc ϵ RI结合,抑制其活化,还能下调Fc ϵ RI受体,稳定肥大细胞和嗜碱性粒细胞。2项纳入4岁及以上儿童和成人的随机对照试验显示,奥马珠单抗在SCORAD评分和临床评估方面并不优于安慰剂^[34-35]。对2项随机对照试验和13个病例系列共103例患者进行的系统回顾和荟萃分析得出结论,没有证据表明奥马珠单抗对AD治疗有效^[36]。

ADAPT(the atopic dermatitis anti-IgE pediatric trial)是一项为期24周的单中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅳ期临床试验,纳入62例4~19岁重度AD患儿,按1:1随机分为奥马珠单抗组及安慰剂组,结

果显示奥马珠单抗能显著降低 AD 患儿的疾病严重程度,改善患儿生活质量,表明奥马珠单抗是治疗儿童重度 AD 的合适选择^[37]。

2.2 JAK 抑制剂

2.2.1 乌帕替尼 (upadacitinib)

乌帕替尼是第 2 代口服选择性 JAK1 抑制剂,一项随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验 (AD Up), 纳入 901 例 12 ~ 75 岁中重度 AD 患者,按 1:1:1 随机分为 *qd* 口服 15 mg 乌帕替尼组、30 mg 乌帕替尼组及安慰剂组,所有患者均联合外用糖皮质激素。结果显示,治疗 16 周后, EASI75 比例分别为 65% (15 mg 组), 77% (30 mg 组) 及 26% (安慰剂组, $P < 0.0001$); 研究者整体评估 (vIGA) 应答率分别为 40% (15 mg 组), 59% (30 mg 组) 及 11% (安慰剂组, $P < 0.0001$)。15 和 30 mg 乌帕替尼与外用糖皮质激素合用耐受性良好。最常报告的不良事件是痤疮、鼻咽炎、上呼吸道感染、口腔疱疹、血肌酸激酶水平升高、头痛和 AD 加重,均为轻中度^[38]。

Measure Up 1 和 Measure Up 2 是 2 项多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验。Measure Up 1 共纳入 847 例 12 ~ 75 岁中重度 AD 患者,按 1:1:1 随机分为 *qd* 口服 15 mg 乌帕替尼组、30 mg 乌帕替尼组及安慰剂组。结果显示,治疗 16 周后, EASI75 比例分别为 70% (15 mg 组), 80% (30 mg 组) 及 16% (安慰剂组, $P < 0.0001$); vIGA 应答率分别为 48% (15 mg 组), 62% (30 mg 组) 及 8% (安慰剂组) ($P < 0.0001$)。Measure Up 2 共纳入 836 例 12 ~ 75 岁中重度 AD 患者,按 1:1:1 随机分为 *qd* 口服 15 mg 乌帕替尼组、30 mg 乌帕替尼组及安慰剂组。结果显示,治疗 16 周后, EASI75 比例分别为 60% (15 mg 组), 73% (30 mg 组) 及 13% (安慰剂组, $P < 0.0001$); vIGA 应答率分别为 39% (15 mg 组), 52% (30 mg 组) 及 5% (安慰剂组, $P < 0.0001$)。15 和 30 mg 乌帕替尼均耐受良好。最常见报告的不良事件是痤疮、上呼吸道感染、血肌酸激酶水平升高、头痛和 AD 加重,均为轻中度^[39]。2022 年 2 月,乌帕替尼在我国批准用于对其他系统治疗 (如激素或生物制剂) 应答不佳或不适宜上述治疗的成人和 12 岁及以上青少年的难治性、中重度 AD 患者。

2.2.2 阿布昔替尼 (abrocitinib)

阿布昔替尼是一种选择性 JAK1 抑制剂,2020 年 10 月 28 日,美国 FDA 批准阿布昔替尼用于治疗 12 岁以上中重度特应性皮炎患者。一项多中心、随机、安慰剂对照 III 期

临床试验纳入 391 例 12 岁以上中重度 AD 患者,按 2:2:1 随机分为 *qd* 口服 200 mg 阿布昔替尼组、100 mg 阿布昔替尼组及安慰剂组。结果显示,治疗 12 周后, IGA 应答率分别为 38.1% (200 mg 组), 28.4% (100 mg 组) 及 9.1% (安慰剂组, $P < 0.001$), EASI75 比例分别为 61% (200 mg 组), 44.5% (100 mg 组) 及 10.4% (安慰剂组, $P < 0.001$)。研究认为最严重的不良事件与治疗无关,最常见的不良事件为恶心和鼻咽炎^[40]。

另一项随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验, 纳入 285 例 12 ~ 17 岁中重度 AD 患者,按 1:1:1 随机分为 *qd* 口服 200 mg 阿布昔替尼组、100 mg 阿布昔替尼组及安慰剂组。结果显示,治疗 12 周后, IGA 应答率分别为 46.2% (200 mg 组), 41.6% (100 mg 组) 及 24.5% (安慰剂组, $P < 0.05$), EASI75 比例分别为 72% (200 mg 组), 68.5% (100 mg 组) 及 29.8% (安慰剂组, $P < 0.05$)。不良反应发生率,最常见的不良事件为恶心^[41]。

2.2.3 其他 JAK 抑制剂 baricitinib

baricitinib 为口服选择性 JAK1/JAK2 和 JAK1 抑制剂,其治疗成人中重度 AD 的 III 期临床试验结果已公布,治疗后与安慰剂相比均显示较好疗效^[42]。针对儿童患者的药物临床试验 NCT03952559 (2 ~ 17 岁) 正在进行。

2.3 神经激肽-1 受体 (neurokinin 1 receptor, NK1R) 拮抗剂

在 AD 患者中观察到 P 物质 (substance P, SP) 及其受体 NK1R 水平升高。SP 和 NK1R 被认为介导组胺非依赖性瘙痒途径^[43]。病例报告和研究表明, NK1R 拮抗剂可有效治疗慢性瘙痒。因此,拮抗 NK1R 可能有助于抑制瘙痒。

serlopitant 是一种口服 NK1R 拮抗剂,对成人慢性瘙痒有效^[44]。一项 II 期临床试验纳入 484 例 13 岁及以上 AD 患者,随机分为 *qd* 1 mg serlopitant 组、5 mg serlopitant 组及安慰剂组。治疗 6 周停药,分别在治疗 6 周及停药后 4 周进行访视。主要疗效终点是比较 1 mg serlopitant 组、5 mg serlopitant 组及安慰剂组从基线到第 6 周 WI-NRS 平均变化的差异。关键次要终点是对第 6 周 WI-NRS 改善的应答率。该试验并未分别达到主要终点和次要终点。

3 总结与展望

综上所述,随着对 AD 发病机制的深入研究^[45-46],上述针对参与炎症反应的相关细胞因子、受体和细胞内通路的小分子靶向抑制剂逐渐应用于

儿童 AD 患者,为儿童 AD 患者的治疗提供了新的选择^[47],改变了儿童 AD 的传统治疗模式和治疗理念。未来需要关注这些药物在儿童患者中应用的长期安全性。另外,上述药物对儿童,尤其是低龄婴幼儿免疫接种的影响也值得关注。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会儿童皮肤病学组. 中国儿童特异性皮炎诊疗共识(2017 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(11): 784-789.
- [2] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 中国特异性皮炎诊疗指南[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88.
- [3] WEIDINGER S, BECK LA, BIEBER T, et al. Atopic dermatitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 1.
- [4] WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part 1 [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(5): 657-682.
- [5] WOHLRAB J, KREFT B, SCHOLZ LS. Anti-inflammatory topical medication-new developments in the treatment of atopic dermatitis [J]. *Allergol Select*, 2021, 5: 260-264.
- [6] AHN J, CHOI Y, SIMPSON EL. Therapeutic new era for atopic dermatitis: part 2. small molecules [J]. *Ann Dermatol*, 2021, 33(2): 101-107.
- [7] SCHLESSINGER J, SHEPARD JS, GOWER R, et al. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of crisaborole in infants aged 3 to 24 months with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IV open-label study (CrisADe CARE 1) [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2020, 21(2): 275-284.
- [8] FAHRBACH 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 (Heidelb)*, 2020, 10(4): 681-694.
- [9] SAEKI H, BABA N, ITO K, et al. Difamilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, ointment in paediatric patients with atopic dermatitis: a phase III randomized double-blind, vehicle-controlled trial [J]. *Br J Dermatol*, 2022, 186(1): 40-49.
- [10] SAEKI H, ITO K, YOKOTA D, et al. Difamilast ointment in adult patients with atopic dermatitis: a phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 86(3): 607-614.
- [11] FURUE M, KADONO T, TSUJI G, et al. Topical E6005/RVT-501, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, for the treatment of atopic dermatitis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(12): 1403-1408.
- [12] 李梦丽, 卢诚, 万慧阳, 等. 小分子 Janus 激酶抑制剂的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(23): 2178-2188.
- [13] CHOVIYA R, PALLER AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(4): 927-940.
- [14] ZHAO Y, ZHANG LT, DING YF, et al. Efficacy and safety of SHR0302, a highly selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with moderate to severe atopic dermatitis: a phase II randomized clinical trial [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(6): 877-889.
- [15] PAPP K, SZEPIETOWSKI JC, KIRCIK L, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 85(4): 863-872.
- [16] NAKAGAWA H, NEMOTO O, IGARASHI A, et al. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: a phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 85(4): 854-862.
- [17] SMITH SH, JAYAWICKREME C, RICKARD DJ, et al. Tapinarof is a natural AhR agonist that resolves skin inflammation in mice and humans [J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(10): 2110-2119.
- [18] PALLER AS, STEIN GOLD L, SOUNG J, et al. Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 84(3): 632-638.
- [19] MEYSAMI M, HASHEMPUR MH, KAMALINEJAD M, et al. Efficacy of short term topical *Malva sylvestris* L. cream in pediatric patients with atopic dermatitis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(9): 1673-1678.
- [20] LEE YW, WON CH, JUNG K, et al. Efficacy and safety of PAC-14028 cream-a novel, topical, nonsteroidal, selective TRPV1 antagonist in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb randomized trial [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(5): 1030-1038.
- [21] PUAR N, CHOVIYA R, PALLER AS. New treatments in atopic dermatitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(1): 21-31.
- [22] AHN J, CHOI Y, SIMPSON EL. Therapeutic new era for atopic dermatitis: part 1. biologics [J]. *Ann Dermatol*, 2021, 33(1): 1-10.
- [23] SIMPSON EL, PALLER AS, SIEGFRIED EC, 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.
- [24] PALLER AS, SIEGFRIED EC, THAÇI D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1282-1293.
- [25] PALLER AS, SIEGFRIED EC, SIMPSON EL, et al. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to 6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35(2): 464-475.
- [26] 田晶, 梁源, 申春平, 等. 儿童中重度特异性皮炎首次皮下注射度普利尤单抗短期疗效和安全性分析 [J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(4): 299-303.
- [27] KABASHIMA K, MATSUMURA T, KOMAZAKI H, et al. Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(2): 141-150.
- [28] KABASHIMA K, MATSUMURA T, KOMAZAKI H, et al. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies [J]. *Br J Dermatol*, 2022, 186(4): 642-651.
- [29] SIDBURY R, ALPIZAR S, LAQUER V, et al. Pharmacokinetics, safety, efficacy, and biomarker profiles during nemolizumab treatment of atopic dermatitis in adolescents [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022, 12(3): 631-642.
- [30] SIMPSON EL, FLOHR C, EICHENFIELD LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: a randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(5): 863-871.
- [31] GUTTMAN-YASSKY E, BLAUVELT A, EICHENFIELD LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 2b randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2020,

- 156(4): 411–420.
- [32] KARO-ATAR D, BITTON A, BENHAR I, *et al.* Therapeutic targeting of the interleukin-4/interleukin-13 signaling pathway: in allergy and beyond[J]. *BioDrugs*, 2018, 32(3): 201–220.
- [33] WOLLENBERG A, BLAUVELT A, GUTTMAN-YASSKY E, *et al.* Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2) [J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(3): 437–449.
- [34] IYENGAR SR, HOYTE EG, LOZA A, *et al.* Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 162(1): 89–93.
- [35] HEIL PM, MAURER D, KLEIN B, *et al.* Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course—a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study [J]. *JDDG J Der Deutschen Dermatol Gesellschaft*, 2010, 8(12): 990–998.
- [36] HSIAO-HAN, WANG, MD, *et al.* Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(6): 1719–1722.
- [37] CHAN SS, 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.
- [38] REICH K, TEIXEIRA HD, DE BRUIN-WELLER M, *et al.* Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10290): 2169–2181.
- [39] GUTTMAN-YASSKY E, TEIXEIRA HD, SIMPSON EL, *et al.* Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2021, 397(10290): 2151–2168.
- [40] SILVERBERG JI, SIMPSON EL, THYSSEN JP, *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(8): 863–873.
- [41] EICHENFIELD LF, FLOHR C, SIDBURY R, *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: the JADE TEEN randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(10): 1165–1173.
- [42] SIMPSON EL, LACOUR JP, SPELMAN L, *et al.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials [J]. *Br J Dermatol*, 2020, 183(2): 242–255.
- [43] ZHAN MM, ZHENG WJ, JIANG QJ, *et al.* Upregulated expression of substance P (SP) and NK1R in eczema and SP-induced mast cell accumulation [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2017, 33(4): 389–405.
- [44] YOSIPOVITCH G, STÄNDER S, KERBY MB, *et al.* Serloptant for the treatment of chronic pruritus: results of a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 2 clinical trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(5): 882–891. e10.
- [45] 陈文莉, 韩大飞, 何广卫, 等. 基于特应性皮炎严重程度的临床生物标志物研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(13): 1762–1766.
- [46] 李康, 何羨霞, 贺智玲, 等. 土槿乙酸脂质体凝胶的制备、质量评价及对特应性皮炎小鼠的治疗作用 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(16): 1623–1630.
- [47] 杜逸航, 孙友松, 陈倩, 等. 2021 年全球获批上市的原创新药: 回顾与展望 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(11): 1033–1041.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2023-06-19