

特应性皮炎的皮肤定向管理更新：临床报告

**Jennifer J. Schoch, MD, FAAD, FAAP,¹
Katelyn R. Anderson, MD, FAAP, FAAD,^{2,3}
Amie E. Jones, MD, FAAP,³ Megha M.
Tollefson, MD, FAAP, FAAD,^{2,3} and the
Section on Dermatology**

¹Department of Dermatology, University of Florida, Gainesville, Florida; ²Department of Dermatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; and ³Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Corresponding Author: Megha M. Tollefson, MD, FAAP, FAAD. Email: tollefson.megha@mayo.edu

缩略语

AD: Atopic Dermatitis (特应性皮炎)
IgE: Immunoglobulin E (免疫球蛋白 E)
JAK: Janus Kinase (Janus 激酶或 JAK)
LEAP: Learning Early About Peanut (allergy) (早期引入花生过敏试验)
MC: Molluscum Contagiosum (传染性软疣)
PDE: Phosphodiesterase (磷酸二酯酶)
TCI: Topical Calcineurin Inhibitor (局部钙调磷酸酶抑制剂)

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 累及 20% ~ 25% 的儿童，并且严重影响患儿及其家庭的生活质量。近来关于 AD 发病机制的研究强调了皮肤屏障缺陷、免疫功能紊乱和皮肤微生物组之间的相互作用。AD 的标准治疗包括针对活动期疾病的外用糖皮质激素治疗以及使用保湿剂修复皮肤的屏障功能。新兴治疗方法包括度普利尤单抗 (dupilumab) 和 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂。通过减少诱发因素，并积极外用糖皮质激素和 (或) 局部钙调磷酸酶抑制剂进行主动维持治疗，可减少复发。治疗计划应尽可能清晰简单以提高治疗依从性。

引言

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种常见的慢性皮肤病，多见于儿童和青少年。包括美国在内的工业化国家，其患病率持续上升，在某些人群中可高达 25%^[1, 2]。在美国，因患 AD 而就诊的医疗次数也在不断增加；然而，这些就诊的负担不成比例地由普通儿科医生和其他儿科初级保健医生承担，部分原因是难以获得专科医生诊疗^[3, 4]。在过去 20 年中，初级保健门诊的 AD 就诊量几乎翻倍，而同期皮肤科门诊的 AD 就诊量却有所下降。大部分就诊者

为儿童，约 1/3 的就诊者为 5 岁以下的儿童。

许多儿科医生在诊疗 AD 或其他皮肤病时可能不够自信。研究表明，大多数儿科医生认为他们在住院医师培训期间接受的 AD 管理培训仅“勉强够用或不足”^[5]。此外，关于沐浴、保湿、外用药物以及食物过敏在 AD 中的作用等实践建议存在差异，可能导致儿科医生和家长感到困惑。由于治疗 AD 医生的专业能力已被证明是治疗满意度的重要决定因素，因此提高初级保健医生对儿童 AD 的诊疗能力显得至关重要。

问题陈述

自从美国儿科学会 (American Academy of Pediatrics, AAP) 于 2014 年发布关于 AD 的初始临床报告以来^[6]，儿童 AD 诊疗领域发生了快速变化，尤其是在共病和治疗选择方面。本临床报告回顾了儿童 AD，提供基于皮肤的定向管理方法，并且纳入近期研究进展，包括 AD 儿童的心理健康和生活质量状况、早期引入花生过敏试验 (learning early about peanut allergy, LEAP) 对 AD 患儿的意义以及新兴的外用疗法。这些信息将使儿科医生和其他儿科初级保健临床医生能够为大多数 AD 儿童提供有效且最新的诊疗方案。

临床特征与诊断

AD 的诊断主要基于临床表现 (表 1)^[6]，包括反复发作和缓解的的瘙痒性皮炎，通常在 1 岁前发病。

表 1 特应性皮炎的临床特征

主要临床特征	次要临床特征
瘙痒或痒感	早发性 (发病年龄小)
具有典型的皮炎特征，呈现慢性或复发性	皮肤干燥或干燥症
患儿或家庭成员有特应性体质	毛周角化病
典型皮疹分布和年龄特异性模式	鱼鳞病
	唇炎
	手部湿疹
	苔藓样变
	IgE 水平升高
	出汗性瘙痒
	反复感染
	白色糠疹
	皮肤划痕症
	眼部症状：白内障、圆锥角膜、炎症



图 1 腠窝处界限不清的红斑是儿童特应性皮炎的典型分布表现

特应性皮炎家族史和 (或) 个人史以及家族中有其他特应性疾病史 (如哮喘、过敏性鼻炎) 可能支持诊断。AD 的典型皮损表现为红斑、脱屑、抓痕和苔藓样变 (图 1)。在肤色较深的个体中，红斑可能较不明显 (图 2)，而色素沉着异常和毛囊性湿疹可能更明显。AD 皮损的分布随年龄而异：婴儿期以面颊、躯干和四肢为主要特征部位 (图 3)，儿童期以屈侧为主，青少年和年轻成人则以手部和足部为主要特征部位^[7]。需注意与其他可能与 AD 表现相仿的皮肤病进行鉴别，包括疥疮、接触性皮炎、银屑病和脂溢性皮炎。在年龄较小的婴儿中，脂溢性皮炎和 AD 可能共存，兼具 2 者的特征性表现^[8]。AD 的诊断一般不需要依据实验室检查或皮肤活检，但鉴别诊断时可能需要。

与其他种族相比，黑人和西班牙裔儿童受 AD 的影响有所不同，黑人婴儿更易罹患 AD^[2]。与白人

儿童相比，黑人和西班牙裔儿童的 AD 严重度更高^[9]，并且因 AD 缺课的可能性更高^[10]。黑人和西班牙裔儿童更可能在初级保健和急诊科接受 AD 治疗，但黑人儿童因 AD 控制不佳而被转诊至皮肤科的比例显著低于白人儿童^[11]。

发病机制与自然病程

AD 的发病机制复杂且受到多种因素的影响，涉及遗传易感性、皮肤屏障破坏、环境因素和免疫功能障碍之间的相互作用。皮肤屏障功能障碍是 AD 发病机制的核心^[12, 13]。早期研究发现，黑人患儿的角质层脂质水平高于其他种族患儿；但近期的大规模研究表明，与白人和亚洲患儿相比，黑人患儿的神经酰胺水平较低^[14-16]。不同种族之间经表皮水分丢



图 2 与浅肤色相比，深肤色患儿在腠窝和小腿屈侧的红斑颜色更深，但色素沉着较浅，可见苔藓样变和色素异常



图 3 面颊受累是婴儿期特应性皮炎的典型表现

失和角质层水合作用的研究结果相互矛盾^[15, 17-20]。皮肤屏障生理学的差异可能解释了不同种族患儿之间 AD 表现的形态学差异。然而，目前尚不清楚种族之间 AD 严重程度的差异是由皮肤屏障的差异还是基于社会经济、医疗保健和（或）环境因素等背景因素的差异所致^[14, 21]。研究发现，AD 和其他特应性疾病患儿存在编码丝聚蛋白（filaggrin, FLG）基因功能缺失突变，可能影响皮肤屏障功能。FLG 基因突变可能通过允许外部抗原进入皮肤并诱发全身免疫反应，从而增加罹患 AD 和过敏性疾病的风险^[13]。因此，父母有特应性疾病史的儿童罹患 AD 的风险更高^[22]。

关于 AD 发病机制的最新进展主要聚焦于复杂的免疫功能障碍，特别是 Th2 型免疫反应及其对 AD 的影响。诱发 AD 的初始免疫功能障碍为 Th2 型免疫反应，包括白细胞介素 4 (IL-4) 和白细胞介素 13 (IL-13) 2 种细胞因子，均参与 AD 的发病^[23]。在 AD 的慢性

皮损中，Th2 介导的炎症持续存在，同时伴有 Th1 细胞因子（如干扰素 γ ）的上调^[24]。此外，Th2 型免疫反应还参与促进 IgE 的合成；但 AD 患儿的 IgE 水平并非总是升高^[25]。最新的治疗进展主要集中于 Th2 型免疫反应的靶点。

大多数 AD 患儿在 1 岁前发病，几乎在 5 岁前全部发病^[1]。许多患儿会随年龄增长而缓解，但具体预测其预后的因素尚不明确。一项针对儿童的纵向前瞻性研究表明，在 2 岁前发病的 AD 儿童，约 60% 在 4 岁时症状缓解^[26]，携带 FLG 基因突变的患儿更可能持续发作^[27]。

共患病

AD 的影响不仅局限于皮肤，还会影响患儿的生活质量和心理健康。AD 在多个方面影响患者及其家庭的生活质量^[28]。瘙痒感、治疗负担、睡眠问题、因皮肤外观产生的尴尬情绪以及参与体育活动的的能力，均显著影响生活质量^[29]。生活质量的影响程度与疾病严重程度相关。AD 还会影响心理健康，与患儿及其父母的抑郁和焦虑情绪有关^[30-32]。认知行为疗法可能有助于减轻患儿自我报告的湿疹症状和焦虑情绪^[33]。

约 1 / 3 的 AD 患者存在睡眠障碍，而睡眠障碍与加剧抑郁、焦虑和注意力不集中相关^[34]。AD 患儿夜间褪黑激素分泌减少与睡眠障碍有关^[35]。一项针对 6 ~ 12 岁儿童的随机双盲安慰剂对照试验表明，褪黑素可在主观上改善 AD 的严重程度和睡眠质^[36]。行为疗法（包括渐进式肌肉放松和睡眠卫生优化）可作为 AD 治疗的有效辅助手段^[37]。

尽管习惯上使用镇静类抗组胺药辅助治疗湿疹，但对 AD 的疗效证据很有限^[38]。与健康儿童相比，AD 患儿的注意力缺陷症状更明显，这可能与使用镇静类抗组胺药有关。目前尚不清楚早期抗组胺药的

使用与注意力缺陷增加是否存在因果关系，或抗组胺药的使用仅是 AD 病情严重或睡眠质量差的替代方案^[39]。婴儿期使用 H1 抗组胺药与注意力缺陷多动障碍（ADHD）的发生有关^[40]。非镇静的第 2 代抗组胺药不具有第 1 代药物的不良反应，已证实可长期使用，尤其适用于合并环境过敏的患儿^[41]。

AD 被认为是“特应性进程”的第 1 步，即皮肤屏障缺陷可介导机体对抗原产生免疫致敏，进而引发食物过敏、哮喘和过敏性鼻炎^[42]。虽然家长可能怀疑食物过敏是 AD 的诱因，但食物诱发的 AD 很罕见。相反，2 者常共存于特应性疾病患儿中，高达 40% 的 AD 患儿会出现食物过敏^[42]。食物过敏通常表现为 IgE 介导的超敏反应，典型症状包括荨麻疹和血管性水肿。在极少数由食物过敏诱发的湿疹样皮炎（迟发型超敏反应）患儿中，曾发生过速发型超敏反应^[43]。食物过敏检测仅适用于有速发型过敏史的儿童，因为超过半数的 AD 患儿即使没有发生过食物过敏，也会检测出高水平的食物特异性 IgE 浓度^[44]。过度强调食物过敏对 AD 的作用，可产生不必要且危险的饮食回避^[45]，并可能导致对既往耐受食物出现重新不耐受^[43]。饮食回避仅推荐用于诊断性食物激发试验失败的患儿，重点应放在针对皮肤的治疗上。

食物过敏发生率上升催生了“卫生假说”，即减少抗原暴露可能会导致免疫耐受降低，从而增加致敏风险。LEAP 结果表明，与对照组相比，高风险队列婴儿早期接触花生可降低花生过敏风险^[46]；回避花生 12 个月后，该效应仍持续存在，进一步支持了通过早期抗原暴露诱导免疫耐受的观点^[47]。这项里程碑式的研究推动了临床实践变革，强调通过胃肠道（而非皮肤）早期抗原暴露可诱导耐受。美国国家过敏和传染病研究所（NIAID）基于 LEAP 结果制定了新版的早期引入花生指南^[48]，根据 AD 严重程度和鸡蛋过敏情况对婴儿进行花生过敏风险分级。高风险组：重度湿疹和（或）鸡蛋过敏婴儿，建议在引入花生前进行特异性 IgE 检测和（或）皮肤点刺试验；若

婴儿无致敏证据，推荐4~6月龄引入花生。中风险组：轻中度湿疹婴儿，建议6月龄左右引入含花生食物以降低花生过敏风险。低风险组：无湿疹或任何食物过敏的婴儿，可根据家庭偏好引入含花生食物。

治疗原则

AD成功治疗基于3大核心：皮肤护理、局部抗炎药物和回避诱发因素。对于大多数轻中度AD患儿而言，遵循这些原则就可获得良好控制；但对于部分重度或难治性AD患儿，需采用光疗、免疫抑制剂或生物制剂等系统治疗，此时应转诊至儿科专科医师。需要注意的是，许多所谓的“治疗失败”其实是对治疗方案的误解或难以坚持治疗。治疗依从性障碍包括对药物不良反应的恐惧、对疾病慢性本质的误解以及缺乏执行治疗方案的时间或资源。向家庭普及疾病的预期病程和治疗安全性，可构建信任和理解的治疗基础。制定治疗方案时，需综合考虑患儿的社会经济状况、工作或时间限制、语言偏好、文化习俗和观念等因素。在线资源可有助于提升患儿及其家属的参与度^[49]。研究表明，使用书面行动计划能够增强家长对AD治疗的理解并且改善预后，可能对患儿的预后产生积极影响^[50]。年长儿童及青少年可参与计划的制定，帮助他们了解慢性病程、加强自我管理以及提高治疗依从性^[51]。医生也认为，实施行动计划有助于AD患儿的自我理解和诊疗管理^[52]，因此建议使用如图4所示的书面AD行动计划模板。

维持性皮肤护理

保湿是AD预防性护理的核心措施。保湿剂可通过增强皮肤屏障功能以免受过敏原、病原体和外界的伤害，同时减少表皮水分流失。研究表明，规律使用保湿剂可降低AD发作频率，并减少为控制病情所需使用的局部糖皮质激素的剂量^[53]。在理想情况下，AD患儿应每日全身涂抹足量保湿剂，尤其在

沐浴、淋浴或洗手后。应鼓励幼儿参加皮肤护理，使他们能够参与到自身疾病的管理之中。为提高治疗依从性，可以让青少年参与治疗计划决策，鼓励他们试用不同保湿剂，并且选择最舒适的产品。

保湿剂是油水混合乳液，按含水量可分为乳液（含水量较高）和霜剂（含水量较低）。选择保湿剂需综合考虑成本、可获得性和耐受性，目前尚无充分证据支持特定品牌或配方的保湿剂优于其他产品。一般而言，应选用无香料、质地浓稠（含水量低）的霜剂。若出现刺痛感，可改用凡士林等软膏以提升舒适度。虽然润肤剂历史上也被用作沐浴添加剂，但没有证据表明其可以减轻AD患儿的疾病严重程度^[54]。

尽管保湿剂对AD患儿有益，但近期数据显示其可能无法预防AD，这一发现与此前认为保湿有预防作用的研究相矛盾^[55, 56]。2项大型随机对照试验BEEP（湿疹保护的屏障增强）研究和PreventADALL（儿童特应性皮炎与过敏预防）研究显示，与常规婴儿皮肤护理相比，每日使用润肤剂并未显著降低AD发病率^[57, 58]。在早产儿人群中，新生儿重症监护室使用含有凡士林的软膏会增加念珠菌血症和凝固酶阴性葡萄球菌感染的风险^[59-61]。这些数据表明，目前不建议对所有婴儿常规推荐每日使用润肤剂，因为这样做并不能预防AD^[62]。

传统上，漂白浴（次氯酸钠）曾被纳入AD患儿的基础护理方案，但关于稀释漂白浴疗效的研究结论存在矛盾。AD患儿皮肤表面的金黄色葡萄球菌定植率高于非AD人群，且定植密度与AD严重程度正相关^[63-65]。漂白浴理论上可能减少金黄色葡萄球菌定植，且不会诱发耐药性。一项系统评价和荟萃分析指出，稀释漂白浴虽可减轻AD严重程度，但与水浴相比无统计学差异^[66]；而另一项研究则发现，漂白浴能轻微改善AD症状，但效果短暂^[67]。稀释漂白浴似乎安全且耐受性相对良好，但部分患儿可能出现短暂的灼烧感、刺痛或皮肤干燥。因此，无香型稀释漂白浴可作为AD辅助治疗，因其几乎无害，但需进一步开展高质量研究以验证其疗效。

皮炎行动计划样本

1. 每天在温水中沐浴 10 ~ 15 min。使用温和、无香味的肥皂或非肥皂清洁剂，仅用于污染区域。你的医生可能会推荐漂白浴。

漂白浴

☐ 在某些情况下，稀释漂白浴可能会有所帮助。可以添加 1 / 4 杯家用漂白剂，使半个装满自来水的浴缸都被漂白。请每周洗 __ 次漂白浴。

2. 用干净的毛巾拍干皮肤后，将处方药物用于任何活动性皮炎区域（粗糙、红色或瘙痒），然后用乳膏或软膏类保湿剂涂满整个身体。

处方药

☐ 使用 _____ 于面部、颈部、腋窝和腹股沟受累区域。

使用 _____ 于身体受累区域。

3. 对于严重的皮损，在使用药物和保湿剂后，应用湿包敷。

湿包敷说明

☐ 在使用处方药和保湿霜后，将棉质睡衣（尽可能接近 100% 全棉）浸泡在温自来水中，然后拧干至湿润状态。穿上湿润的棉质睡衣后，用长袍或其他衣服覆盖以保持温暖。推荐 (_____ min / h) 后脱下湿睡衣，并擦拭残留的外用药物或保湿剂。

☐ 您的医生可能会建议在自来水中添加一些白醋（每 2 杯自来水加 1 / 8 杯醋）用来润湿睡衣，帮助治疗和预防感染。

4. 重复使用药物和保湿霜（无论有无湿包裹），1 d 之中再次使用。

5. 对于维持和预防，应继续每天沐浴和保湿，即使皮炎不处于活动期。您的医生可能会建议主动治疗。

主动治疗

☐ 在睡前或沐浴后使用 _____ 于典型区域（每周 2 ~ 3 次），即使皮肤是干净的。

6. 湿疹发作时重新开始使用处方药。

图 4 特应性皮炎行动计划示例

沐浴频率在 AD 管理中一直存在争议，家长常从不同医疗机构获得相互矛盾的建议。尽管缺乏高质量研究，但现有证据更支持频繁沐浴^[68, 69]，每日

沐浴是儿童皮肤科医师最常推荐的方式^[70]。通常建议采用温水短时浴，并配合温和的清洁剂。需要强调的是，浴后立即使用保湿剂非常重要。

环境因素可能诱发或加重 AD 发作，应尽可能避免，包括低湿度环境、刺激性物质（如刺激性肥皂或洗涤剂）以及接触性过敏原。尽管数据不一致^[71]，但一些研究发现 AD 患儿的接触性过敏发生率高于非特异性人群^[72, 73]。AD 患儿可能会因在破损皮肤上涂抹外用产品而对各种过敏原产生敏感。虽然并非所有的特异性患儿都需要斑贴试验，但对常规治疗无效、皮损超出典型部位或使用特定产品后加重的患儿，可考虑将检查作为预防性措施。AD 患儿应避免使用含香料、染料或精油的产品，这些成分对 AD 治疗无益，并且可能是潜在的接触性过敏原。

局部抗炎药物

数十年来，局部外用糖皮质激素一直是 AD 治疗的标准方案^[74]。尽管存在对潜在不良反应的担忧，但在适当的监督下，局部使用糖皮质激素始终是一种安全有效的湿疹治疗方法^[75]。关于局部外用激素的一个常见误解，是认为其会导致皮肤色素改变或脱色。虽然曾有病灶内注射糖皮质激素后继发色素减退的罕见病例报道^[76]，但常规外用激素并不会改变皮肤色素。相反，AD 皮损区域的肤色变浅实际上是由湿疹炎症本身以及（或）周围炎症区域皮肤色素沉着所致，因此色素减退是湿疹的继发表现，而非药物不良反应。

局部外用激素包括多种剂型，如乳膏、软膏、溶液、泡沫、油剂和喷雾剂，其效力分为 I 级（超强效）至 VII 级（弱效）。某些情况下，剂型会影响激素的效力，例如 0.1% 糠酸莫米松乳膏属“中效”，而同浓度软膏则归类为“强效”^[77]。除效力以外，选择局部激素时还需考虑治疗部位，例如头皮皮炎更适合选用溶液、泡沫或头皮油剂而非乳膏。

采用湿敷包疗法时，无论是否联用局部激素，都是中重度或局部顽固性 AD 的有效辅助治疗。具体操作方法是將激素或保湿剂涂于患处后，覆盖湿润包裹物（通常为棉质睡衣、紧身衣物或纱布绷带，有时可添加蒸馏白醋）。如果想提升舒适度，可在湿包外层加盖干燥衣物或毛毯。湿敷可保留 20 ~ 30

min，亦可保留 1 个晚上。湿敷通过封闭和潮湿的环境促进局部激素渗透^[78]。

局部钙调磷酸酶抑制剂 (TCI) 包括 0.03% 或 0.1% 他克莫司软膏和 1% 吡美莫司乳膏，是获批的不含激素的局部外用免疫抑制剂，也是 AD 的二线治疗药物（适用于 ≥ 2 岁的儿童），2 者对轻中度 AD 均有效，但他克莫司软膏的疗效更优^[79]。然而，对局部外用激素抵抗的 AD 患儿，TCI 的疗效通常较为有限。TCI 的优势在于不用担心引起萎缩纹、皮肤萎缩或肾上腺抑制，特别适用于需长期使用激素的高风险部位（如面部和眼睑）的 AD 患儿。然而，在用药初期可能出现灼烧感和瘙痒。此外，由于其价格较高，并且美国 FDA 仅批准用于 ≥ 2 岁的儿童，限制了临床应用。

鉴于 TCI 的免疫抑制特性，其安全性曾引发关注。美国 FDA 基于动物实验中高剂量系统暴露导致恶性肿瘤的观察结果，以及成人使用 TCI 后发生黑素瘤和淋巴瘤的个案报告，对 TCI 发布了“黑框警告”^[80]。虽然后续研究未证实 TCI 与恶性肿瘤的关联，但重度 AD 患儿本身可能存在较高的淋巴瘤发生风险^[81, 82]。近期研究显示，儿童外用他克莫司治疗 AD 不会增加远期癌症发生风险^[83]。美莫司的安全性数据同样令人安心^[84]。因此，目前认为 TCI 在儿童 AD 管理中非常安全，几乎无证据表明其有增加恶性肿瘤发生的风险。

出于对激素潜在不良反应的顾虑，非激素局部疗法日益受到关注。首个获批的非激素或非 TCI 外用药物是 2% 克立硼罗软膏，其作为磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂，被证实可安全用于 ≥ 3 月龄的轻中度 AD 患儿，安全且有一定的疗效^[85]。然而，与安慰剂组相比，克立硼罗组仅 32.8% 的患儿获得改善（安慰剂组为 25.4%）^[86]。由于缺乏与局部激素或 TCI 的头对头比较，因此其相对疗效尚不明确，但明显低于后 2 者。鉴于其疗效相对较低、价格昂贵且用药部位灼烧感发生率较高，克立硼罗的应用受到了一定的限制。

目前有多种新型局部疗法显示出治疗 AD 的潜力。芦可替尼乳膏是一种局部外用的 JAK 抑制剂，

在 2022 年获批用于 > 12 岁以上的患儿，因价格因素尚未普及。此外，其他 PDE4 抑制剂及其他作用机制不同的药物如芳烃受体激动剂等，正在研发之中。未来几年，可用于 AD 治疗的外用药物将会更多。

主动治疗

AD 的传统治疗原则是仅在湿疹活动性皮损区域使用外用处方药物。然而，最新证据支持“主动维持治疗”策略，尤其适用于同一部位反复发作的患儿。该方案对中重度 AD 患儿兼具疗效和经济成本效益。研究显示，在既往 AD 复发部位，每周 2 次外用他克莫司可减少发作次数、延长缓解期，并且节省医疗开支^[87, 88]。此外，与未采用主动治疗相比，中重度 AD 患儿规律使用外用激素可改善疾病的严重程度和生活质量评分^[89]。对于特定部位反复发作的患儿，应考虑采用此策略。具体药物和剂量需根据患儿的个体化差异（如患儿年龄、皮损部位及费用等）进行选择 and 调整。

益生菌的使用

在美国国立卫生研究院“人类微生物组计划”的推动下^[90]，微生物组与疾病的相互作用日益受到关注。微生物组包括宿主体表的细菌、病毒和真菌等外源性遗传物质。有研究者提出假说，认为 AD 等炎性疾病是由菌群失调引发的促炎状态所致^[91]。一项随机对照试验显示，AD 患儿接受 12 周口服益生菌治疗后，湿疹严重程度和外用激素用量均较安慰剂组降低^[92]。然而，口服益生菌预防 AD 的证据存在

矛盾。有研究发现早产儿补充益生菌并未降低 AD 发病率^[93]。因此，需要开展更大规模的前瞻性安慰剂对照试验以阐明益生菌调控肠道菌群与 AD 的复杂关系。

系统治疗

当皮肤局部治疗无法充分控制 AD 时，应考虑系统治疗。特别是患儿在急性期外用激素联合主动维持治疗下仍控制不佳时，儿科医生应将患儿转诊至亚专科医生。直至近期，口服免疫抑制剂还是唯一的选择，但在 AD 治疗中的疗效一般，并且存在较大的不良反应风险。近年来，人源性单克隆抗体 IL-4/13 抑制剂度普利尤单抗获批用于 ≥ 6 月龄患儿的中重度 AD，并显示出良好的疗效和安全性，改变了 AD 系统治疗的格局^[94, 95]。2023 年获批的 IL-13 抑制剂曲罗芦单抗适用于 ≥ 12 岁的中重度 AD 患儿。JAK 抑制剂（如 2022 年批准的乌帕替尼和 2023 年批准的阿布昔替尼）也为 ≥ 12 岁的难治性中重度 AD 患儿提供了新选择。目前，已有多生物制剂（如 lebrikizumab、nemolizumab 等）处于不同的研发阶段。

瘙痒控制

瘙痒对患儿及其家庭的影响重大，是 AD 最难控制的症状之一。瘙痒所致的持续搔抓可能会破坏皮肤屏障、导致继发感染、干扰睡眠并降低生活质量。瘙痒的发生机制涉及多种物理和免疫因素的相互作用^[96]。虽然彻底消除瘙痒较为困难，但是避免接触羊毛或气源性致敏原等刺激物、控制诱发因素以及

表 2 儿童特应性皮炎治疗通用指南

• 沐浴护理频率：每日或隔日 1 次；时间：控制在较短时间内；水温：保持适宜温度（温水）；清洁剂：选用温和型产品
• 禁用含以下添加剂的产品：人工香料、化学染料、植物精油，上述成分可能引发皮肤刺激或接触性过敏反应
• 外用抗炎药物类型：糖皮质激素或钙调神经磷酸酶抑制剂等，给药频率：每日 1 ~ 2 次；使用范围：精准涂抹于活动性湿疹皮损区域，禁止擅自与润肤剂混合使用，混合会导致药物浓度降低，影响疗效
• 保湿剂使用量：充分涂抹；覆盖范围：全身皮肤表面；最低频率：每日至少 1 次；关键时间点：沐浴后应立即使用
• 主动维持治疗策略：规律使用外用抗炎药物；临床获益：有效降低特应性皮炎的复发风险

持续局部抗炎治疗可减轻局部炎症，并且修复皮肤的屏障功能。积极治疗活动性 AD 对缓解瘙痒最为关键。虽然组胺在 AD 瘙痒中的作用尚未完全明确，并且口服抗组胺药对皮炎无直接疗效，但仍有部分患儿接受抗组胺治疗可能有效。第 2 代非镇静抗组胺药没有第 1 代抗组胺药的不良反应，长期使用安全性良好，尤其适合合并环境过敏或皮肤划痕症的患儿^[97]。新兴 AD 疗法已显示出直接改善瘙痒的潜力^[96]。

感染性诱因的管理

皮肤微生物组研究的进展进一步加深了对 AD 发病机制的理解^[98]。AD 发作期患儿皮肤菌群多样性降低，并且葡萄球菌属占比升高^[99]。研究显示，发作间期接受维持治疗（外用激素或稀释漂白浴）患儿的菌群多样性更高、金黄色葡萄球菌定植率更低。因此，外用激素和（或）TCI 的间歇或主动维持治疗可以减少 AD 的复发。共生葡萄球菌对致病葡萄球菌具有保护作用^[100]，提示在 AD 中广泛清除皮肤葡萄球菌并不能带来长期改善。因此，针对金黄色葡萄球菌的治疗策略应转向控制基础湿疹和维持治疗，而非单纯杀菌。然而，在重度 AD 患儿中，对于明显的脓疱化皮损，短期口服或外用抗葡萄球菌抗生素仍然适用。A 组链球菌等其他细菌也可能诱发 AD 严重发作。一项回顾性培养研究显示，链球菌感染的 AD 患儿比葡萄球菌感染者更易出现疱疹样皮损和侵袭性疾病^[101]。然而，尚需开展前瞻性微生物组研究以验证此发现，这是因为回顾性培养方法可能存在偏倚。

AD 患儿的病毒性皮肤感染风险也较高。传染性软疣 (MC) 在 AD 患儿中的发生率是非湿疹儿童的 5 倍^[102]。MC 可诱发或加重 AD 皮损，常表现为软疣周围集中分布的皮炎^[103]。皮肤屏障受损使 AD 患儿更易感染 MC，搔抓导致自身接种，可致皮损泛发。软疣可持续数周至数年，目前尚无持续有效的疗法，常引发家长焦虑。

疱疹性湿疹几乎仅发生于 AD 患儿，偶尔可进展为危及生命的播散性 HSV 感染，其特征表现为 AD

皮损区出现单形性群集水疱和浅表糜烂。住院患儿早期接受系统抗病毒治疗可缩短住院时间^[104]。外用激素治疗基础 AD 不会延长住院时间，疱疹性湿疹期间不应停用。

湿疹合并肠道病毒感染可诱使 AD 患儿发病（称为“柯萨奇湿疹”）^[105]，表现为多形性水疱和大疱，好发于既往或现有 AD 皮损区及肢端（面颊、臀部、手足）。柯萨奇湿疹表现为不规则大疱及掌跖受累，这有助于与疱疹性湿疹进行鉴别。水疱周围常伴湿疹样基底。无 AD 病史者可能出现类似表现，但不伴湿疹发作，称为“非典型手足口病”，患儿常同时存在口腔病损或手足口病接触史，可作为鉴别要点。对潜在 AD 进行支持护理和治疗，通常 1～2 周可痊愈且无后遗症。

结 论

AD 是儿科门诊最常见的皮肤病之一。本文内容可帮助儿科医生诊断和治疗大多数 AD 患儿，治疗建议汇总见表 2。重度、难治性或复杂 AD 患儿应转诊至儿科皮肤科等专科。由于部分地区专科候诊时间可能长达数月，因此基层儿科医生应熟练掌握外用激素等标准治疗。基层与专科医生持续协作，可以为复杂 AD 患儿提供最优管理。

（李巍 译 钱华 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

- 1 Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):67–73. PubMed doi: 10.1038/jid.2010.251
- 2 Monir RL, Schoch JJ, Garvan CW, Neu J, Lemas DJ. Association between atopic dermatitis and race from infancy to early childhood: a retrospective cohort study. *Int J Dermatol*. 2022;61(6):727–732. PubMed doi: 10.1111/ijd.15805
- 3 Horii KA, Simon SD, Liu DY, Sharma V. Atopic dermatitis in

- children in the United States, 1997–2004: visit trends, patient and provider characteristics, and prescribing patterns. *Pediatrics*. 2007;120(3):e527–e534. PubMed doi: 10.1542/peds.2007-0289
- 4 Pletcher BA, Rimsza ME, Cull WL, Shipman SA, Shugerman RP, O'Connor KG. Primary care pediatricians' satisfaction with subspecialty care, perceived supply, and barriers to care. *J Pediatr*. 2010;156(6):1011–1015.e1. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.032
- 5 Resnick SD, Hornung R, Konrad TR. A comparison of dermatologists and generalists. Management of childhood atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1996;132(9):1047–1052. PubMed doi: 10.1001/archderm.1996.03890330061011
- 6 Tollefson MM, Bruckner AL; Section On Dermatology. Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1735–e1744. PubMed doi: 10.1542/peds.2014-2812
- 7 Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351. PubMed doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010
- 8 Schoch JJ, Monir RL, Satcher KG, Harris J, Triplett E, Neu J. The infantile cutaneous microbiome: A review. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(5):574–580. PubMed doi: 10.1111/pde.13870
- 9 Silverberg JL, Simpson EL. Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. *Dermatitis*. 2014;25(3):107–114. PubMed doi: 10.1097/DER.0000000000000034
- 10 Wan J, Margolis DJ, Mitra N, Hoffstad OJ, Takeshita J. Racial and ethnic differences in atopic dermatitis-related school absences among US children. *JAMA Dermatol*. 2019;155(8):973–975. PubMed doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0597
- 11 Wan J, Oganisian A, Spieker AJ, et al. Racial/ethnic variation in use of ambulatory and emergency care for atopic dermatitis among US children. *J Invest Dermatol*. 2019;139(9):1906–1913. e1901. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.024>
- 12 Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):350–358.e1. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.002
- 13 Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):930–935.e1. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.013
- 14 Vachiramon V, Tey HL, Thompson AE, Yosipovitch G. Atopic dermatitis in African American children: addressing unmet needs of a common disease. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(4):395–402. PubMed doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01740.x
- 15 Muizzuddin N, Hellemans L, Van Overloop L, Corstjens H, Declercq L, Maes D. Structural and functional differences in barrier properties of African American, Caucasian and East Asian skin. *J Dermatol Sci*. 2010;59(2):123–128. PubMed doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.06.003
- 16 Reinertson RP, Wheatley VR. Studies on the chemical composition of human epidermal lipids. *J Invest Dermatol*. 1959;32(1):49–59. PubMed doi: 10.1038/jid.1959.11
- 17 Wesley NO, Maibach HI. Racial (ethnic) differences in skin properties: the objective data. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(12):843–860. PubMed doi: 10.2165/00128071-200304120-00004
- 18 Alexis AF, Woolery-Lloyd H, Williams K, et al. Racial/ethnic variations in skin barrier: implications for skin care recommendations in skin of color. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(9):932–938. PubMed doi: 10.36849/JDD.6312
- 19 Young MM, Franken A, du Plessis JL. Transepidermal water loss, stratum corneum hydration, and skin surface pH of female African and Caucasian nursing students. *Skin Res Technol*. 2019;25(1):88–95. PubMed doi: 10.1111/srt.12614
- 20 McColl M, Boozalis E, Aguh C, Eseonu AC, Okoye GA, Kwatra SG. Pruritus in black skin: unique molecular characteristics and clinical features. *J Natl Med Assoc*. 2021;113(1):30–38. PubMed doi: 10.1016/j.jnma.2020.07.002
- 21 Croce EA, Levy ML, Adamson AS, Matsui EC. Reframing racial and ethnic disparities in atopic dermatitis in Black and Latinx populations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(5):1104–1111. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.015
- 22 Ravn NH, Halling AS, Berkowitz AG, et al. How does parental history of atopic disease predict the risk of atopic dermatitis in a child? A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(4):1182–1193. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.899
- 23 Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1639–1651. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.013
- 24 Gittler JK, Shemer A, Suárez-Farin˜as M, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–1354. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012
- 25 Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1878–1891. PubMed doi: 10.1038/jid.2009.71
- 26 Roduit C, Frei R, Depner M, et al; the PASTURE study group. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):655–662. PubMed doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0556

- 27 Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):964–971. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.044
- 28 Yang EJ, Beck KM, Sekhon S, Bhutani T, Koo J. The impact of pediatric atopic dermatitis on families: A review. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):66–71. PubMed doi: 10.1111/pde.13727
- 29 Drucker AM, Wang AR, Li W-Q, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):26–30. PubMed doi: 10.1016/j.jid.2016.07.012
- 30 Teichgräber F, Jacob L, Koyanagi A, Shin JI, Seiringer P, Kostev K. Association between skin disorders and depression in children and adolescents: A retrospective case-control study. *J Affect Disord*. 2021;282:939–944. PubMed doi: 10.1016/j.jad.2021.01.002
- 31 Kyung Y, Lee JS, Lee JH, Jo SH, Kim SH. Health-related behaviors and mental health states of South Korean adolescents with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2020;47(7):699–706. PubMed doi: 10.1111/1346-8138.15386
- 32 Durovic MR, Jankovic J, Cirkovic A, et al. Impact of atopic dermatitis on the quality of life of children and their families. *Ital J Dermatol Venereol*. 2021;156(1). doi: 10.23736/s2784-8671.19.06447-2.
- 33 Hedman-Lagerlöf E, Bergman A, Lindefors N, Bradley M. Exposure-based cognitive behavior therapy for atopic dermatitis: an open trial. *Cogn Behav Ther*. 2019;48(4):300–310. PubMed doi: 10.1080/16506073.2018.1504320
- 34 Fishbein AB, Cheng BT, Tilley CC, et al. Sleep disturbance in school-aged children with atopic dermatitis: prevalence and severity in a cross-sectional sample. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3120–3129.e3. PubMed doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.064
- 35 Schwarz W, Birau N, Hornstein OP, et al. Alterations of melatonin secretion in atopic eczema. *Acta Derm Venereol*. 1988;68(3):224–229. PubMed
- 36 Taghavi Ardakani A, Farrehi M, Sharif MR, et al. The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(8):834–840. PubMed doi: 10.1111/pai.12978
- 37 Patel D, Levoska M, Shwayder T. Managing sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(4):428–433. PubMed doi: 10.1111/pde.13444
- 38 He A, Feldman SR, Fleischer AB Jr. An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):92–96. PubMed doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.077
- 39 Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Tesch F, et al. Increased attention deficit/hyperactivity symptoms in atopic dermatitis are associated with history of antihistamine use. *Allergy*. 2018;73(3):615–626. PubMed doi: 10.1111/all.13326
- 40 Fuhrmann S, Tesch F, Romanos M, Abraham S, Schmitt J. ADHD in school-age children is related to infant exposure to systemic H1-antihistamines. *Allergy*. 2020;75(11):2956–2957. PubMed doi: 10.1111/all.14411
- 41 Warner JO; ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):929–937. PubMed doi: 10.1067/mai.2001.120015
- 42 Tham EH, Leung DYM. Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic march. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):4–15. PubMed doi: 10.4168/aaair.2019.11.1.4
- 43 Singh AM, Anvari S, Hauk P, et al. Atopic dermatitis and food allergy: best practices and knowledge gaps—a work group report from the AAAAI Allergic Skin Diseases Committee and Leadership Institute Project. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(3):697–706. PubMed doi: 10.1016/j.jaip.2021.12.037
- 44 Wahn U, Warner J, Simons FER, et al; EPAAC Study Group. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(4):332–336. PubMed doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00643.x
- 45 Eigenmann PA, Beyer K, Lack G, et al. Are avoidance diets still warranted in children with atopic dermatitis? *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(1):19–26. PubMed doi: 10.1111/pai.13104
- 46 Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803–813. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa1414850
- 47 Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al; Immune Tolerance Network LEAP-On Study Team. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1435–1443. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa1514209
- 48 Togias A, Cooper SF, Acebal ML, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):29–44. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.010
- 49 National Eczema Association website. Accessed February 23, 2024. www.nationaleczema.org
- 50 Sauder MB, McEvoy A, Sampson M, et al. The effectiveness of written action plans in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):e151–e153. PubMed doi: 10.1111/pde.12774
- 51 Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA*. 2002;288(14):1775–1779.

PubMed doi: 10.1001/jama.288.14.1775

- 52 Brown J, Weitz NW, Liang A, Stockwell MS, Friedman S. Does an eczema action plan improve atopic dermatitis? A single-site randomized controlled trial. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(14):1624–1629. PubMed doi: 10.1177/0009922818795906
- 53 van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD012119. PubMed doi: 10.1002/14651858.cd012119.pub2
- 54 Santer M, Ridd MJ, Francis NA, et al. Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ*. 2018;361:k1332. PubMed doi: 10.1136/bmj.k1332
- 55 Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005
- 56 Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):824–830.e6. PubMed doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.060
- 57 Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al; BEEP study team. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10228):962–972. PubMed doi: 10.1016/S0140-6736(19)32984-8
- 58 Skjerven HO, Reh binder EM, Vettukattil R, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2020;395(10228):951–961. PubMed doi: 10.1016/S0140-6736(19)32983-6
- 59 Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(5):1041–1045. PubMed doi: 10.1542/peds.105.5.1041
- 60 AlKharfy T, Ba-Abbad R, Hadi A, AlFaleh K. Use of topical petroleum jelly for prevention of sepsis in very low-birthweight infants: a prospective, randomised controlled trial. *Paediatr Int Child Health*. 2014;34(3):194–197. PubMed doi: 10.1179/2046905514Y.0000000117
- 61 Edwards WH, Conner JM, Soll RF; Vermont Oxford Network Neonatal Skin Care Study Group. The effect of prophylactic ointment therapy on nosocomial sepsis rates and skin integrity in infants with birth weights of 501 to 1000 g. *Pediatrics*. 2004;113(5):1195–1203. PubMed doi: 10.1542/peds.113.5.1195
- 62 Kelleher MM, Phillips R, Brown SJ, et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;11(11):CD013534. PubMed doi: 10.1002/14651858.cd013534.pub3
- 63 Clausen ML, Edslev SM, Andersen PS, Clemmensen K, Krogfelt KA, Agner T. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1394–1400. PubMed doi: 10.1111/bjd.15470
- 64 Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and metaanalysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687–695. PubMed doi: 10.1111/bjd.14566
- 65 Guzik TJ, Bzowska M, Kaspro wicz A, et al. Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):448–455. PubMed doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02210.x
- 66 Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Silverberg JL. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(5):435–440. PubMed doi: 10.1016/j.anai.2017.08.289
- 67 Bakaa L, Pernica JM, Couban RJ, et al. Bleach baths for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis including unpublished data, Bayesian interpretation, and GRADE. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(6):660–668.e669. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.03.024></other>
- 68 Cardona ID, Stillman L, Jain N. Does bathing frequency matter in pediatric atopic dermatitis? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(1):9–13. PubMed doi: 10.1016/j.anai.2016.05.014
- 69 Cardona ID, Kempe EE, Lary C, Ginder JH, Jain N. Frequent versus infrequent bathing in pediatric atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):1014–1021. PubMed doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.042
- 70 Cardona ID, Kempe E, Hatzenbeuhler JR, Antaya RJ, Cohen B, Jain N. Bathing frequency recommendations for children with atopic dermatitis: results of three observational pilot surveys. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(4):e194–e196. PubMed doi: 10.1111/pde.12618
- 71 Hamann CR, Hamann D, Egeberg A, Johansen JD, Silverberg J, Thyssen JP. Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):70–78. PubMed doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.001
- 72 Shaughnessy CN, Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis: reactivity to topical preservatives. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):102–107. PubMed doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.046
- 73 Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):232–237. PubMed doi: 10.1016/j.jaad.2013.03.012
- 74 Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*.

2016;387(10023):1109–1122. PubMed doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X

- 75 Mooney E, Rademaker M, Dailey R, et al. Adverse effects of topical corticosteroids in paediatric eczema: Australasian consensus statement. *Australas J Dermatol*. 2015;56(4):241–251. PubMed doi: 10.1111/ajd.12313
- 76 Bjorklund KA, Fernandez Faith E. Branching hypopigmentation following intralesional corticosteroid injection: Case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(1):235–236. PubMed doi: 10.1111/pde.14050
- 77 Topical SPC. National Psoriasis Foundation. Last updated October 25, 2022. Accessed September 7, 2021, 2021. <https://www.psoriasis.org/potency-chart/>
- 78 Schoch J, Davis DM. Practical guide to outpatient wet dressings for pediatric atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep*. 2013;2(4):212–215. doi: 10.1007/s13671-013-0057-7
- 79 Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2010;21(3):144–156. PubMed doi: 10.3109/09546630903401470
- 80 Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):992–1002. PubMed doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116
- 81 Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):465–473. PubMed doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10363.x
- 82 Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):808–816. PubMed doi: 10.1038/sj.jid.5700622
- 83 Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):375–381. PubMed doi:10.1016/j.jaad.2020.03.075
- 84 Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al; Flare Reduction in Eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):e2. PubMed doi: 10.1542/peds.110.1.e2
- 85 Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, et al. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):641–649.e5. PubMed doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.010
- 86 Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, 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 Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):494–503.e6. PubMed doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.046
- 87 Thaci D, Chambers C, Sidhu M, Dorsch B, Ehlken B, Fuchs S. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(9):1040–1046. PubMed doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03577.x
- 88 Healy E, Bentley A, Fidler C, Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twice-daily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):387–395. PubMed doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10141.x
- 89 Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, et al. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: A randomized, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol*. 2016;43(11):1283–1292. PubMed doi: 10.1111/1346-8138.13408
- 90 Integrative HMP; Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019;569(7758):641–648. PubMed doi: 10.1038/s41586-019-1238-8
- 91 Hammond AM, Monir RL, Schoch JJ. The role of the pediatric cutaneous and gut microbiomes in childhood disease: A review. *Semin Perinatol*. 2021;45(6):151452. PubMed doi: 10.1016/j.semperi.2021.151452
- 92 Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, et al. Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD Index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(1):37–43. PubMed doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3647
- 93 Damm JA, Smith B, Greisen G, Krogfelt KA, Clausen M-L, Agner T. The influence of probiotics for preterm neonates on the incidence of atopic dermatitis-results from a historically controlled cohort study. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(4):259–264. PubMed doi: 10.1007/s00403-017-1725-4
- 94 Paller AS, Siegfried EC, Thaci 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 Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282–1293. PubMed doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.054
- 95 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. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44–56. PubMed doi: 10.1001/

jamadermatol.2019.3336

- 96 El Hachem M, Di Mauro G, Rotunno R, et al. Pruritus in pediatric patients with atopic dermatitis: a multidisciplinary approach—summary document from an Italian expert group. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):11. PubMed doi: 10.1186/s13052-020-0777-9
- 97 Diepgen TL; Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebocontrolled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(4):278–286. PubMed doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.01047.x
- 98 Monir RL, Schoch JJ. Clinical relevance of the microbiome in pediatric skin disease: a review. *Dermatol Clin*. 2022;40(2):117–126. PubMed doi: 10.1016/j.det.2021.12.001
- 99 Kong HH, Oh J, Deming C, et al; NISC Comparative Sequence Program. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. PubMed doi: 10.1101/gr.131029.111
- 100 Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(378):eaah4680. PubMed doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680
- 101 Sugarman JL, Hersh AL, Okamura T, Howard R, Frieden IJ. A retrospective review of streptococcal infections in pediatric atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(3):230–234. PubMed doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01377.x
- 102 Ren Z, Silverberg JL. Association of atopic dermatitis with bacterial, fungal, viral, and sexually transmitted skin infections. *Dermatitis*. 2020;31(2):157–164. PubMed doi: 10.1097/DER.0000000000000526
- 103 Silverberg NB. Molluscum contagiosum virus infection can trigger atopic dermatitis disease onset or flare. *Cutis*. 2018;102(3):191–194. PubMed
- 104 Aronson PL, Yan AC, Mittal MK, Mohamad Z, Shah SS. Delayed acyclovir and outcomes of children hospitalized with eczema herpeticum. *Pediatrics*. 2011;128(6):1161–1167. PubMed doi: 10.1542/peds.2011-0948
- 105 Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, et al. “Eczema coxsackium” and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics*. 2013;132(1):e149–e157. PubMed doi: 10.1542/peds.2012-3175

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS* 2025;155(6):e2025071812】