

特应性皮炎：临床表现和治疗方法

摘要

特应性皮炎是最常见的湿疹性炎症性皮肤病，通常表现为界限不清的红斑、鳞屑状丘疹和斑块。此类皮损常见于膝部、肘部和腕部的屈曲表面，并伴有中度至重度瘙痒。本文重点介绍特应性皮炎的临床表现和治疗方案。其他相关主题涵盖流行病学、发病机制、风险因素、诱因和鉴别诊断。

关键词 抗炎疗法、特应性皮炎、生物制剂、湿疹、皮损、光疗、风险因素、试验

文献引用 Geng RSQ, Sibbald RG. Atopic Dermatitis: clinical aspects and treatments. WCET® Journal 2024;44(2):29-36

DOI <https://doi.org/10.33235/wcet.44.2.29-36>

引言

特应性皮炎（AD），又称为特应性湿疹，是最常见的湿疹性炎症性皮肤病，终生患病率约为 15%。¹ 尽管各年龄段的人都可能患病，但发病高峰在婴儿期，90% 的病例发生在 5 岁之前。² 值得注意的是，过去 30 年间 AD 的患病率已增长了两到三倍。³

AD 的发病机制复杂多样，涉及皮肤屏障功能、遗传因素及环境暴露之间复杂的相互作用。皮肤屏障功能障碍可表现为经表皮失水增加、皮肤 pH 值升高或神经酰胺、吸湿剂和结构蛋白水平降低。其他对皮肤屏障功能构成挑战的因素包括丝聚蛋白（FLG；种在表皮中结合角蛋白纤维的蛋白质）表达异常或过度使用肥皂，这些都可增加皮肤渗透性。⁴ 当肥大细胞和嗜碱性粒细胞对环境抗原过敏时，就会触发 I 型免疫球蛋白 E 介导的超敏反应、细胞因子释放和炎症，通常伴随剧烈的瘙痒感。抓挠皮损会导致皮肤屏障进一步受损，这就是所谓的“瘙痒-抓挠”循环。长期如此，会导致炎症和苔藓样变。⁵

鉴于 AD 皮损带来的身体不适和外观影响，患者可能会面临显著的心理社会挑战，包括社交困扰、尴尬和活动受限。⁶ 鉴于 AD 对生活质量的潜在影响和发病率的不断上升，本综述将重点讨论 AD 的临床特征和现有的治疗方案。

Ryan S Q Geng*

理学硕士

加拿大，安大略省，多伦多市，多伦多大学特默蒂医学院

R Gary Sibbald

MD Med FRCPC (Med Derm) FAAD MAPWCA JM

多伦多大学，医学系，达拉拉娜公共卫生学院，皮肤科

*通讯作者

风险因素

特应性皮炎是由 AD、哮喘和过敏性鼻炎组成的特应性三联征的一部分。患注意力缺失症的风险因素有多种，其中最主要的预测因素是家族中有人患过特应性疾病，尤其是 AD。受影响的基因包括 FLG、T_H2 细胞因子群和 LRRC32（主要编码糖蛋白 A 重复序列）。⁷

环境风险因素也已被识别：居住在城市环境中、气候干燥、紫外线照射少以及饮食中简单碳水化合物和多不饱和脂肪酸含量高，这些都与 AD 风险增加相关。⁷ 表 1 总结了与 AD 相关的风险因素。

临床分类

尽管 AD 的临床表现各异，症状多种多样，但其典型皮损特征为界限不清、鳞屑状、红斑性丘疹，可凝聚成斑块，伴有重度瘙痒，最常见于膝部、肘部和腕部的屈曲表面。表 2 列出了 AD 的临床特征，根据美国皮肤病学会指南指出了基本特征、主要特征和次要特征。² 由于 AD 临床表现的广泛多样性，其鉴别诊断范围广泛，详情见表 3。AD 的分类基于血清生物标志物（IgE）水平、病情急缓程度以及发病年龄。AD 的临床表现见图 1。

按血清 IgE 水平分类

外源型。 外源型亚型的特征是总 IgE 水平升高（>200 kU/L），以响应特定的蛋白质过敏原，通常来自尘螨属，包括屋尘螨和粉尘螨。主要升高的细胞因子包括白细胞介素 4（IL-4）、IL-5 和 IL-13，以 T_H2 反应为特征。外源型亚型源于皮肤屏障功能受损，约 20% 至 30% 的患者携带致病性 FLG 变体，比内源型亚型更为常见。⁹

内源型。内源型亚型的特征是总IgE水平正常 (<200 kU/L)，并且女性更易患此亚型。主要升高的细胞因子是干扰素 γ ，以 T_H1 反应为特征。尽管内源型亚型的皮肤屏障相对完整，但金属和半抗原仍能穿透皮肤并引发反应。⁹

按病情急缓程度分类

AD的单个皮损可根据病情的急缓程度分为急性、亚急性和慢性类别。AD患者可能在这些不同阶段呈现各种皮损的组合特征。

表1 与特应性皮炎患病风险增加相关的因素。

风险因素分类	描述
遗传	家族史 -特应性皮炎 -哮喘 -过敏性鼻炎 基因 -FLG -LRRC32 -TH2细胞因子群
环境	饮食（高简单碳水化合物和多不饱和脂肪酸） 气候干燥 家庭教育水平高 紫外线照射少 5岁前反复接触抗生素 家庭规模小 城市环境

急性。急性皮损表现为界限不清的红斑性丘疹、水疱性丘疹和斑块疹，伴有水疱、渗液和/或结痂。也可能出现广泛的水肿，伴有或不伴有鳞屑。抓挠可导致糜烂和脓疱，容易出现继发性感染，主要是金黄色葡萄球菌感染。¹⁰

亚急性。亚急性皮损表现为界限不清的红斑、鳞屑状丘疹和斑块。¹⁰

慢性。慢性皮损可因长期反复抓挠和鳞屑而导致苔藓样变（皮肤增厚，皮肤印记更加明显）。¹⁰

按发病年龄分类

婴儿期（2周至2岁）。婴儿期发病的AD通常表现为瘙痒性丘疹和囊泡，伴有浆液性渗出和/或结痂，最常见于头部和颈部。皮损通常最初表现为面颊上的红斑和脱屑，随后扩展至前额、头皮和颈部。由于蚁行导致的外伤，伸侧表面也常受累。随着时间推移，抓挠和摩擦可导致结痂和苔藓样变（皮肤表面增厚和斑纹增多）。⁸

儿童期（2岁至青春期）。儿童期发病的AD，面部受累并不明显，相反，足部、脚踝、腕部以及膝部和肘部的屈侧更常受累。皮损通常是干燥的苔藓化斑块、丘疹、糜烂（表皮与表皮基底破裂）和/或结痂。⁸

成人（青春期后）。与儿童期发病的AD相似，成人期发病的AD主要是屈侧区域受累，但面部和颈部更常受累。皮损通常表现为对称性、干燥、鳞状斑块和丘疹。常见抓痕和苔藓样变，而结痂和渗出较少见。⁸



图1 特应性皮炎的临床表现

A: 肘部屈侧有界限不清的红斑和细微鳞屑。B: 脚背、脚踝和膝盖下方分布着界限分明的红斑。C: 腕部屈侧有界限不清的红斑。

表2 AD的特征和症状。

特征和症状	描述
基本特征^a	
湿疹	-描述出现皮疹、发痒或发炎的皮肤的通用术语 -按年龄分布： 儿童：面部、颈部、伸肌 成人：屈肌 -不累及腹股沟和腋窝
瘙痒	-强烈的瘙痒感 -抓挠或摩擦会加剧AD，随着时间的推移导致皮肤逐渐增厚，并增加继发性感染风险
主要特征^b	
特应性过敏	-个人或家族有AD、哮喘和过敏性鼻炎等过敏性疾病史 -免疫球蛋白E反应性增强
发病年龄偏早	-最常见发病年龄为3至6个月 -90%的病例发生在5岁之前
干燥病	-无明显炎症区域出现干燥，通常在低湿度环境下 -常累及腿部，但也可能泛发全身
次要特征^c	
颈前皱褶	颈前中部水平皱褶
旦尼-莫根眶下褶痕	双侧下眼睑下方对称的深色双水平褶痕
毛囊突出	毛囊呈现鹅皮疙瘩样外观
Hertoghe征	反复抓挠导致眉毛外侧三分之一脱落
寻常型鱼鳞病	通常干燥且有大量鳞屑。小腿上也可能出现薄的白褐色鳞屑。通常由FLG基因突变导致，遗传模式为常染色体半显性遗传
毛发角化病	毛囊周围有厚厚的鳞屑和不同程度的红斑。多在儿童期发病，常见于大腿前侧、手臂伸侧和脸颊外侧
掌/跖纹过度	褶皱夸张，手掌比脚底更常见；与无效FLG基因突变有关
眶周色素沉着	由于反复水肿和摩擦，眼周皮肤出现灰紫褐色色素沉着
白色糠疹	界限不清的色素减退斑块，伴有细微鳞屑，常见于面部和颈部。最常见于儿童和年轻人
白色皮肤划痕症	由于毛细血管过度收缩和局部水肿，用指甲背面抚摸皮肤时会出现发白反应。通常不伴有风团

首字母缩写：AD，特应性皮炎；FLG，丝聚蛋白。

^a基本特征是指诊断为AD必须具备的特征。

^b主要特征是指在大多数病例中观察到的特征，可作为诊断AD的依据。

^c次要特征较为少见，但有助于提示AD诊断。

经授权改编自Maliyar等人（2018）。⁸

严重程度评分

一旦确诊为AD，描述疾病的严重程度可以为选择治疗方案提供指导。最常用的严重程度评分工具是湿疹面积和严重程度指数评分（EASI）和特异性皮炎评分（SCORAD）。尽管这两种工具都包括红斑、肿胀、表皮脱落、苔藓样变和受累身体部位的程度，但SCORAD还考虑了患者的主观测量。¹¹表4总结了EASI和SCORAD的严重程度分级。

AD 治疗

针对AD皮损有多种治疗方法，旨在缓解患者的症状，打破“瘙痒-抓挠”循环，防止疾病进展及继发性感染的发生。建议患者定期使用含有润肤剂、吸湿剂和封包剂的保湿霜，以改善皮肤屏障、缓解瘙痒并预防未来的发作。¹²AD患者应避免使用含香料的产品，以减少潜在的过敏原接触。讨论识别和避免引发或加重AD皮损因素的重要性。¹³常见诱因列表见表5，AD治疗方案概览见表6。

外用药物治疗

外用润肤霜。定期使用润肤霜是AD治疗的基石。润肤霜可包含吸湿剂、封包剂和润肤剂的组合，有助于保护皮肤屏障。吸湿剂是一种亲水性物质，能保持水分；封包剂是一种疏水性物质，能在皮肤上形成一层物理层，将水分阻隔在其下；润肤剂能填补死皮细胞之间的空隙，软化皮肤。

润肤霜除了能帮助患者控制活动性AD皮损的干燥和瘙痒，还能延长复发时间。在一项涉及44例患者使用0.1%倍他米松乳膏消除AD皮损的试验中，使用含有尿素的保湿霜作为唯一维持疗法的患者平均在

超过180天后复发，相比之下，未采取任何维持治疗的患者平均在30天后复发。¹⁴

外用皮质类固醇。皮质类固醇具有抗炎特性，用于治疗急性发作和瘙痒。在一项涉及40例患者的试验中，连续4周每晚使用0.1%糠酸莫米松乳膏的患者的SCORAD评分降低了77%，而凡士林对照组仅降低了17%（ $P<0.001$ ）。¹⁵皮质类固醇根据其效力进行分类，皮质类固醇的选择应根据患者的年龄、受影响身体部位和疾病的严重程度而定。一般而言，弱效皮质类固醇适用于病情较轻、较年轻的患者，以及面部和皱褶部位（间擦区域）。⁸长期外用皮质类固醇激素会导致皮肤屏障功能进一步降低、皮肤萎缩、毛细血管扩张和紫癜，并可能诱发或加重酒渣鼻和口周皮炎。因此，只建议将皮质类固醇用于复发的短期治疗和症状控制。皮内注射皮质类固醇也可快速缓解急性发作。

外用钙调磷酸酶抑制剂（他克莫司和吡美莫司）。他克莫司和吡美莫司均属于钙调磷酸酶抑制剂，具有抗炎和保护皮肤屏障的特性，可用于治疗AD。在一项试验中，49例连续22天每天两次使用0.1%他克莫司软膏的患者的EASI评分降低了72%，而安慰剂组降低了26%（ $P<0.001$ ）。¹⁶与皮质类固醇不同，长期使用他克莫司或吡美莫司不会导致皮肤萎缩；它们可作为减少皮质类固醇用量或维持治疗的选项。¹⁷患者在使用时可能会感到灼热或刺痛，但在使用前将产品放入冰箱冷却可减轻这种感觉。

局部使用磷酸二酯酶-4抑制剂（crisaborole）。Crisaborole是一种磷酸二酯酶-4抑制剂，可通过

表3 特异性皮炎的鉴别诊断和特征。

鉴别诊断	显著特征
念珠菌病	皮损通常伴有甲沟炎和念珠菌病。皱褶红斑伴有卫星状丘疹或脓疱。
接触性皮炎	皮损位置和形态取决于接触的过敏原或刺激物类型。边缘界限分明，伴有水肿。
脓疱病	红斑皮损界限分明，伴有蜜黄色结痂，疼痛难忍。
钱币状皮炎	皮损界限分明，最常见于四肢。
银屑病	斑块状皮损界限分明、较厚，常见于伸侧皮肤及外伤部位（科布内现象）。指甲凹陷和关节受累。常累及婴儿的尿布区域。
疥疮	可见螨道痕迹和掌跖脓疱。具有传染性。
脂溢性皮炎	皮损通常表现为粉红色斑块，覆有油腻黄白色鳞屑，常呈现出色素减退。无表皮脱落。婴儿期发病通常在2岁前自愈。
癣	皮损呈红斑状，界限分明，中央消退，周边扩展。

下调促炎细胞因子的产生来有效治疗AD。在一项涉及400例患者的研究中，连续4周每天两次使用2% crisaborole 软膏的患者的EASI评分平均降低了60%，相比之下，安慰剂组的EASI评分平均降低了43% ($P=0.0002$)。¹⁸ Crisaborole 通常耐受性良好，是另一种减少皮质类固醇使用的AD治疗选择。

外用抗感染制剂。在伴有感染或认为微生物因素（如金黄色葡萄球菌）加重AD的情况下，抗感染制剂通常用作辅助治疗。

夫西地酸和莫匹罗星是针对葡萄球菌和链球菌的抗生素，如果金黄色葡萄球菌定植是致病因素，则可有效治疗AD。在一项涉及239例患者的试验中，与仅使用2%夫西地酸乳膏或1%氢化可的松乳膏治疗的患者相比，使用2%夫西地酸加1%氢化可的松乳膏治疗的患者在红斑、瘙痒和脱屑等因素方面表现出显著改善 ($P=0.009$)。¹⁹

用漂白剂（次氯酸钠）浸泡是减少金黄色葡萄球菌定植的另一种选择。患者可以将四分之一至半杯的6%漂白剂溶液加入满缸水中，浸泡5 min-10 min。

表4 EASI和SCORAD严重程度分级。

严重程度	EASI评分	SCORAD评分
清除	0	0-9.9
轻度	0.1-5.9	10-28.9
中等	6-22.9	29-48.9
重度	23-72	49-103

首字母缩写：EASI，湿疹面积和严重程度指数；SCORAD，特异性皮炎评分。

表5 特异性皮炎的诱因和加重因素。

类型	示例
空气传播过敏原	动物皮屑、尘螨、霉菌、花粉
过敏性刺激物	硬水、溶剂
接触性刺激物	香料、羊毛（羊毛脂）
环境	气候变化（如湿度下降、温度降低）、长期热暴露
食物过敏原	蛋、鱼、牛奶、花生、贝类、大豆、小麦
微生物	细菌：假单胞菌属、金黄色葡萄球菌、链球菌属 酵母和真菌：念珠菌属、马拉色菌属、皮肤癣菌属
生理/心理	压力、出汗

系统性药物治疗

皮质类固醇。虽然皮质类固醇可以口服，但通常不推荐使用，因为停药后会反弹，并且系统使用皮质类固醇会产生不良反应（如体重升高、糖尿病、肌肉减少、胃肠出血等）。不过，系统使用皮质类固醇可能对治疗严重急性发作有益。²⁰

钙调磷酸酶抑制剂（环孢素）。环孢素是一种具有抗炎特性的钙调磷酸酶抑制剂，可用于治疗对局部疗法无效的严重或顽固型AD。在一项涉及46例患者的试验中，连续6周每天接受5 mg/kg环孢素治疗的患者的全身严重程度评估评分平均改善了55%；相比之下，安慰组恶化了4% ($P=0.0002$)。

²¹ 尽管环孢素能迅速缓解症状，但其作用并不持久，需要进行维持治疗以防止复发。²² 肾功能损害是开始环孢素治疗时需要关注的问题，必须对其进行仔细监测。

嘌呤类似物（硫唑嘌呤）。硫唑嘌呤是一种减少皮质类固醇使用的免疫抑制剂，可用于治疗包括AD在内的多种炎症性皮肤病。在一项涉及37名患者的试验中，连续12周每天接受2.5 mg/kg硫唑嘌呤治疗的患者报告红斑、干燥和苔藓样变等因素平均改善26%，而安慰剂组仅改善3% ($P<0.01$)。²³ 虽然硫唑嘌呤在治疗AD方面的适应症与环孢素相似，但由于起效不如后者迅速，在急性发作时不太受青睐。开始硫唑嘌呤治疗时需要关注肝脏毒性问题。

叶酸抑制剂（甲氨蝶呤）。甲氨蝶呤具有免疫抑制作用，可低剂量用于抑制中度至重度病例的AD症状和发作。在一项涉及40例患者的研究中，证实了甲氨蝶呤与环孢素同样有效。²⁴ 接受7.5 mg/wk甲氨蝶呤治疗的患者的SCORAD评分平均降低了26分，而接受2.5 mg/kg/天环孢素治疗的患者则降低了25分 ($P=0.93$)。²⁴ 与硫唑嘌呤类似，应考虑肝脏毒性。

肌苷单磷酸脱氢酶抑制剂（霉酚酸酯）。霉酚酸酯是另一种有效治疗 AD 的免疫抑制剂。在一项预实验研究中，10 例患者先连续 4 周接受 2 g/d 的治疗，后又连续 4 周接受 1 g/d 的治疗，结果 SCORAD 评分下降了 55% ($P<0.01$)。²⁵ 虽然霉酚酸酯的作用不如皮质类固醇或环孢素迅速，但它可以达到令人满意的临床控制效果，不良反应较少，可用于维持治疗。

生物制剂。目前，唯一获批用于 AD 治疗的生物制剂是 dupilumab 和 tralokinumab，这两种药物都以 IL-13 信号通路为靶点。不过，还有许多其他生物制剂正处于研发阶段。

Dupilumab。Dupilumab 是一种 IL-4/IL-13 抑制剂，用于治疗对其他局部和全身治疗无效的中度至重度 AD 病例。在一项涉及 671 例患者的试验中，每 2 周皮下注射 300 mg dupilumab 的患者中，有 38% 在 16 周后达到了研究者整体评估量表的皮损清除或几乎清除标准，每周注射一次的患者中也有 37% 达到这一标准，而安慰剂组仅有 10% 达到这一标准 ($P<0.001$)。²⁶ Dupilumab 极大改善了炎症和瘙痒，且无剂量限制性毒性，但治疗成本较高。

Tralokinumab。Tralokinumab 是一种 IL-13 抑制剂，其适应症与 dupilumab 相似。在一项涉及 802 例患者的试验中，连续 16 周每 2 周接受一次 300 mg tralokinumab 皮下注射治疗的患者中有 25% 达到 EASI 75，而对照组中仅有 13% 的患者达到这一标准 ($P<0.001$)。²⁷ 虽然 tralokinumab 和 dupilumab 都

有效，但 tralokinumab 发生结膜炎的风险较低。

Janus 激酶抑制剂。Janus 激酶 (JAK) 抑制剂是针对与多种促炎细胞因子相关的 JAK 信号通路的小分子抑制剂。在一项涉及 560 例患者的试验中，连续 16 周每天接受 30 mg upadacitinib 治疗的患者中有 80% 达到 EASI 75，而接受安慰剂治疗的患者仅有 16% 达到这一标准 ($P<0.0001$)。²⁸ 除了像生物制剂一样具有高度靶向特异性外，JAK 抑制剂还可外用 (tofacitinib、ruxolitinib、delgocitinib) 或口服 (tofacitinib、baricitinib、abrocitinib、upadacitinib)，给药途径更为简便。

目前，美国食品和药物管理局已批准三种用于 AD 治疗的 JAK 抑制剂。第一种是 2021 年获批的 JAK1/2 抑制剂 ruxolitinib。更新型的 JAK1 选择性抑制剂 upadacitinib 和 abrocitinib 已于 2022 年获得批准。由于这些制剂较为新颖，其安全性信息可能不够全面，临床医师在使用时应格外谨慎。Janus 激酶抑制剂带有黑框警告，包括增加严重感染、恶性肿瘤和血脂水平变化的风险。鉴于使用 JAK 抑制剂治疗的患者中观察到心血管不良事件风险增加（包括心脏病发作、卒中和血栓形成），美国食品药品监督管理局 2022 年添加了额外的黑框警告。然而，这一发现源自一项研究，该研究调查了接受 tofacitinib 治疗的 50 岁以上、至少有一个心血管风险因素的类风湿关节炎患者发生重大心血管事件的发病率，其中近 100% 的患者同时接受 tofacitinib 治疗，超过 50% 的患者还同时接受了泼尼松治疗。²⁹ 虽然临床医生应始终密切关注黑框警告，但应该注意的是，该研究中的患者人口统计信息并不代表 AD 患者，也不代表将用于 AD 患者的治疗方案。

表6 特应性皮炎的治疗方案。

外用疗法	系统疗法
皮质类固醇 ^a	抗组胺药 ^b
Crisaborole	硫唑嘌呤
润肤霜 ^a	生物制剂
抗感染制剂 ^b	Dupilumab
夫西地酸	Tralokinumab
莫匹罗星	皮质类固醇
钙调磷酸酶抑制剂 ^b	环孢素
吡美莫司	Janus激酶抑制剂
他克莫司	甲氨蝶呤
	霉酚酸酯
	光疗
	宽谱UV-B
	窄谱UV-B

^a 一线疗法。

^b 二线疗法。

抗组胺药。抗组胺药是 AD 的辅助治疗药物，可缓解瘙痒，但不能治疗潜在疾病本身。尽管如此，对于因瘙痒而感到极度不适的患者，也应考虑使用组胺类药物，因为打破“瘙痒 - 抓挠”循环是防止疾病进展和并发症的关键。这对于睡眠困难的患者尤其重要，在这种情况下，镇静抗组胺药可缓解症状。³⁰

为了缓解夜间瘙痒，可选用第一代抗组胺药（如 diphenhydramine、羟嗪等），它们具有镇静作用，有助于睡眠。白天则宜使用第二代抗组胺药（如西替利嗪、比拉斯汀等），这类药物由于难以穿透血脑屏障，因此镇静作用较弱。

光疗

对于仅靠外用治疗无法控制或皮损广泛累及全身的 AD 患者，光疗是另一种可行的治疗方案。宽谱 UV-B 和窄谱 UV-B 等光疗模式已被证实对 AD 具有治疗效果。窄谱 UV-B 被视为一线光疗选择，但其使用可能受限于过热和出汗，这些反应可能加剧 AD 病情。³¹

结论

特应性皮炎是最常见的湿疹性炎症性皮肤病，由于身体不适（瘙痒、睡眠失调）和不良的外观影响，可能会降低患者的生活质量。AD 的管理往往需要结合针对基础疾病和症状管理的策略，以打破“瘙痒 - 抓挠”循环，防止病情进一步恶化，促进疾病缓解。这可以通过定期使用润肤霜、避免诱因，结合外用或系统性疗法来实现。

实践要点

- 特应性皮炎可根据血清 IgE 水平、发病年龄和病程时间进行分类。
- 特应性皮炎的皮损通常表现为界限不清、鳞屑状和红斑性斑块，伴有剧烈瘙痒，最常见于膝部、肘部、腕部和手指两侧等屈曲表面。
- 使用含有润肤剂、吸湿剂或封包剂的润肤霜以及避免诱因是治疗的关键。
- 对症治疗可缓解身体不适，打破“瘙痒 - 抓挠”循环，从而提高生活质量，防止病情进一步恶化。
- 抗炎性质的治疗是 AD 治疗的基石。

利益冲突声明

作者声明无利益冲突。

资助

作者在本研究中未收到任何资助。

参考文献

1. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7(7):e39803.
2. 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):338-51.
3. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733-43.
4. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(4):689-93.
5. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CT, Golding J, Team AS. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(3):221-9.
6. Gochnauer H, Valdes-Rodriguez R, Cardwell L, Anolik RB. The psychosocial impact of atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 2017;1027:57-69.
7. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):1.
8. Maliyar K, Sibbald C, Pope E, Sibbald GR. Diagnosis and management of atopic dermatitis: a review. *Adv Skin Wound Care* 2018;31(12):538-50.
9. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype. *Allergol Int* 2022;71(1):14-24.
10. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP, Roh EK. Atopic dermatitis. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. New York: McGraw-Hill Education; 2017:34-40.
11. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1316-21.
12. Ellis C, Luger T, Abeck D, et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003;148 Suppl 63:3-10.
13. Jones SM. Triggers of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22(1):55-72.
14. Wiren K, Nohlgard C, Nyberg F, et al. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(11):1267-72.
15. Islam MZ, Ali ME, Wahab MA, Khondker L, Siddique MRU. Efficacy of topical mometasone furoate 0.1% cream in the treatment of atopic dermatitis. *Med Today* 2014;26(1):36-40.
16. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *Pediatric Tacrolimus Study Group. J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):637-44.

17. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001;144(3):507-13.
18. Ma L, Zhang L, Kobayashi M, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment in Chinese and Japanese patients aged ≥ 2 years with mild-to-moderate atopic dermatitis. *J Dermatol* 2023;50:847-55.
19. Ramsay CA, Savoie JM, Gilbert M, Gidon M, Kidson P. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;7:S15-S22.
20. Goh MS, Yun JS, Su JC. Management of atopic dermatitis: a narrative review. *Med J Aust* 2022;216(11):587-93.
21. Van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994;130(5):634-40.
22. Lee SS, Tan AW, Giam YC. Cyclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis: a retrospective study. *Ann Acad Med Singap* 2004;33(3):311-3.
23. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002;147(2):324-30.
24. Tsakok T, Flohr C. Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2014;170(3):496-8.
25. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke W-H, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001;137(7):870-3.
26. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375(24):2335-48.
27. 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). *Br J Dermatol* 2021;184(3):437-49.
28. 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. *Lancet* 2021;397(10290):2151-68.
29. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;386(4):316-26.
30. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;135(12):1522-5.
31. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2016;34(5):607-13.