

基于特应性皮炎严重程度的临床生物标志物研究进展

陈文莉^{1,2}, 韩大飞², 何广卫², 储昭兴^{2*} (1.安徽中医药大学, 合肥 230012; 2.合肥医工医药股份有限公司, 合肥 230601)

摘要: 特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性炎症性皮肤病,具有异质性的特点,临床根据AD轻、中、重度患者,采取不同的治疗方案。准确地判断出AD的严重程度对提出治疗方案极为重要,目前对于AD严重程度的判断还是依赖于特应性皮炎评分和湿疹面积和严重程度指数,这难以准确预测疾病的转归和复发。近年来,关于AD严重程度的临床生物标志物研究取得了一定的进展,研究主要集中在趋化因子类(如CCL17)、白细胞介素类(如IL-31、IL-17)等,本文从相关生物标志物与AD发病机制的关系及严重程度的相关性角度,总结了相关标志物的研究进展,希望为临床诊断及治疗提供一定的依据。

关键词: 特应性皮炎; 生物标志物; 严重程度; CCL17; IL-31; IL-17

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)13-1762-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.13.016

引用本文: 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.

Advances in Clinical Biomarkers Based on the Severity of Atopic Dermatitis

CHEN Wenli^{1,2}, HAN Dafei², HE Guangwei², CHU Zhaoxing^{2*} (1.Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2.Hefei Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Hefei 230601, China)

ABSTRACT: Atopic dermatitis(AD) is a chronic inflammatory skin disease with heterogeneous characteristics. Different treatment schemes are adopted according to mild, moderate and severe AD patients. It's significant to precise determination of the severity of AD for the proposal of treatment. Currently, the decision of severity still depends on scoring atopic dermatitis and eczema area and severity index. It is challenging to accurately predict the outcome and recurrence of the ailment. In recent years, research on clinical biomarkers of the severity of AD has made some development. The research mainly focuses on chemokines(such as CCL17), interleukins(such as IL-31, IL-17), etc. From the perspective of the relationship between biomarkers and the pathogenesis of AD and the degree of severity, the research progress of related markers is summarized, and it is hoped to provide a certain basis for clinical diagnosis and treatment.

KEYWORDS: atopic dermatitis; biomarkers; severity; CCL17; IL-31; IL-17

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种自身免疫性疾病,特征是剧烈瘙痒和反复发作的湿疹样病变,伴随IgE升高,且具有遗传倾向^[1]。AD是常见的慢性疾病之一,影响所有人群,其中,婴幼儿期最为常见。全球范围内,儿童患病率为15%~25%,成人患病率为1%~12%,患者终生患病率>20%,该数据在发展中国家仍有增长趋势^[2]。

临床上,AD患者虽以轻度和中度为主,但轻度患者如治疗不及时会发展成中重度,引起严重瘙痒、睡眠障碍等症状。该疾病病程较长,易反复发作,导致患者产生焦虑或抑郁等精神异常,

严重者甚至会出现自杀倾向,若错过最佳治疗时间还可能引起皮肤和系统性感染、眼部免疫性疾病、哮喘等并发症^[1,3-4]。因此,早期诊断与治疗极为重要。

中国特应性皮炎诊疗指南(2020)采用特应性皮炎评分(scoring atopic dermatitis, SCORAD)将AD患者分级,轻度患者采用局部皮质类固醇(topical corticosteroids, TCS)和局部钙调神经磷酸酶抑制剂(topical calcineurin inhibitors, TCI)对症治疗;中度患者采用TCS/TCI主动维持治疗和窄谱中波紫外线、长波紫外线治疗;重度患者采用系

基金项目:“重大新药创制”国家科技重大专项(2012ZX09401006)

作者简介: 陈文莉,女,硕士生 E-mail: 781101246@qq.com
chuzhaoxing@163.com

*通信作者: 储昭兴,男,博士,副主任药师,硕士 E-mail:

统免疫抑制剂、糖皮质激素、单抗以及窄谱中波紫外线、长波紫外线等治疗^[5]。现有 AD 严重程度评分标准存在滞后性,不能及时、准确地反映疾病病理程度,尤其是儿童患者难以精准评估,导致临床诊断不明确、治疗效果不佳或有安全性风险,临床医师对现有手段的治疗效果也多不满意^[6-8]。生物标志物的研究为准确判断 AD 严重程度提供了可能,本文重点阐述 AD 严重程度相关标志物研究的进展。

1 现有 AD 严重程度的评估标准

AD 严重程度的准确评估和针对性合理用药是临床治疗的关键,目前评估 AD 患者严重程度的指标及优缺点情况如下:①SCORAD:评估患者 6 种临床症状、皮损面积以及患者自身报告的瘙痒和睡眠情况;②湿疹面积和严重程度指数(eczema area and severity index, EASI):评估 4 种临床症状和皮损面积,未考察瘙痒和睡眠情况;③研究者整体评分:由医师通过 6 级评分法对患者全身情况进行总体评价,主观性强,准确率较低;④六区域六体征评分法:评估患者 6 个部位 6 种症状的严重程度,方法简单,但未包括皮损面积、瘙痒、睡眠等重要指标;⑤以患者为导向的湿疹测量:患者自身对 1 周内的瘙痒、睡眠及皮损等进行评分,比较主观^[8-9]。其中,SCORAD 评分应用最广,是目前指南认可的“金标准”,但评估较为费时,常用于临床试验,且不同评估者之间存在差异,其他评分标准相对 SCORAD 而言,准确性不足,覆盖面不全,但可作为临床上的初步判断标准^[1,6-7]。

2 生物标志物

因现有评分不能给予准确预判,国内外开展了大量针对 AD 严重程度相关生物标志物的研究,探索客观可靠的评价指标,包括趋化因子类、白细胞介素类等,发现已有多个指标对 AD 的疾病进展和转归具有较好的评价作用,并得到临床研究的验证,重点阐述如下。

2.1 趋化因子

趋化因子分为 CXC、CC、CX3C 和 XC 4 个亚家族,CXC 和 CC 型趋化因子与其受体结合,募集单核细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞等免疫细胞到炎症部位,参与 AD 患者皮肤炎症反应^[10]。

2.1.1 胸腺和活化调节趋化因子(thymus and activation regulated chemokine, CCL17) CCL17

是 CC 家族成员之一,由单核细胞来源的树突状细胞、内皮细胞和角质形成细胞产生,并在表皮的角质形成细胞、血管内皮细胞、T 细胞和树突状细胞上表达,通过与趋化因子受体 CCR4 作用招募 Th2 细胞到炎症部位^[11]。

在健康成人血清中,CCL17 水平随着年龄增长会逐渐降低,婴儿时期 CCL17 水平较高,随着年龄的增长逐渐降低(6~12 月婴幼儿 $<1\,367\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$; 1~2 岁儿童 $<998\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$; 2~15 岁儿童 $<743\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$;成人 $<450\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)^[12]。然而 AD 患儿(0~1 岁平均水平: $3\,017\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$; 2~5 岁平均水平: $2\,374\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$; ≥ 6 岁平均水平: $1\,550\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)和成人的血清 CCL17 水平($1\,000\sim 90\,000\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)均异常升高,且高水平的 CCL17 与 AD 的复发呈明显的正相关^[11-12]。结果提示 AD 患者血清 CCL17 水平可以作为辅助诊断的潜在生物标志物。

McAleer 等^[13]在婴儿 AD 患者的血浆和皮肤角质层中检测到 CCL17 高表达,并证实 CCL17 表达水平与 SCORAD 评分显著相关,提示 CCL17 可作为 AD 严重程度评估的潜在标志物。另外,在一项采用甲氨蝶呤或硫唑嘌呤治疗重症 AD 的临床试验中,患者使用药物治疗 12 周后进行 SCORAD 评分和细胞因子的测定,与基线相比,药物治疗后 SCORAD 评分显著降低,同时 CCL17 表达水平也显著降低,结果提示,CCL17 除了可以应用于 AD 严重程度的判断,也可以用于治疗期间的监测和预后情况的判断^[14]。

2.1.2 其他趋化因子 巨噬细胞衍生的趋化因子(macrophage derived chemokine, CCL22)和皮肤 T 细胞吸引趋化因子(T cell-attracting chemokine, CCL27)与 AD 的严重程度也密切相关。CCL22 是 CC 趋化因子家族成员之一,由巨噬细胞和树突状细胞受到微生物产物等刺激后产生,在 AD 患者中高表达并在皮损处聚集,可被 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-13 等诱导产生,从而参与皮肤炎症反应过程^[15]。CCL27 是由表皮角质形成细胞产生的一种皮肤特异性趋化因子,在炎症条件下被促炎介质诱导活化^[16]。在体内,CCL27 与趋化因子受体 CCR10 相互作用促使记忆 T 细胞向皮肤募集,拮抗 CCL27 可显著减轻皮肤炎症反应^[16]。CCL22 和 CCL27 在 AD 患者皮损中高表达,在中度和重度 AD 患者中 CCL22 和 CCL27 水平均与 SCORAD 评分呈正相关^[13,17]。

2.2 白细胞介素

白细胞介素类通过与靶细胞表面的细胞因子受体特异性结合发挥生物学效应。不同的白细胞介素之间相互作用,构成了复杂的免疫调节网络^[18]。白细胞介素参与了AD发病的全过程,其表达水平与表皮屏障功能障碍、皮肤免疫功能失调、皮肤瘙痒和皮肤微生物组的改变密切相关^[18]。其中,IL-31、IL-17、IL-13、IL-18和IL-22等与AD的严重程度密切相关。

2.2.1 IL-31 IL-31主要由Th2细胞产生,也可由Th22细胞、肥大细胞以及成熟的树突状细胞产生。研究表明,在感觉神经上,IL-31与其受体IL-31RA结合,通过激活辣椒素受体和瞬时受体电位锚蛋白1离子通道引起瘙痒感^[19]。此外,IL-31间接调节角质形成细胞中的瞬时受体蛋白香草酸亚型3,从而影响皮肤屏障的稳态和细胞增殖,进一步加剧瘙痒^[19]。

越来越多的证据表明,IL-31在诱导不同皮肤病慢性炎症以及免疫反应的调节中发挥重要作用^[20]。Byeon等^[21]研究表明,无论是内源性还是外源性AD患者,血清IL-31水平均显著高于健康对照组。另外,IL-31是AD患者瘙痒和炎症的病理生理学重要指标,表达水平与AD严重程度呈正相关。然而,目前用血清IL-31水平作为AD严重程度的生物标志物存在一定争议,Ozceker等^[22]的研究结果显示,尽管与健康对照组相比,IL-31的水平在AD患儿血清中高表达,但其表达水平却与疾病严重程度(SCORAD评分和主观瘙痒评分)无统计学相关性。此研究结果与前期研究结果不一致,可能是由于存在以下几点原因:①血清IL-31水平的测定可能不如皮损中IL-31水平的测定准确;②该研究中纳入儿童样本量较小;③该研究中儿童之间年龄相差较大,IL-31表达水平可能有差异;④儿童群体的主观瘙痒评估与实际情况存在一定的差距。未来,更多的研究需要选择更大样本量、更准确测定方法、更窄年龄段和尽可能减少主观因素,从而进一步阐明IL-31作为AD严重程度潜在生物标志物的可能性。

虽然IL-31作为AD严重程度的标志物存在一定争议,但其与AD瘙痒的密切相关性得到广泛认可。Kasutani等^[23]研究表明,尾静脉注射IL-31可引起小鼠明显挠抓行为,且这种行为可以被抗IL-31受体 α 缓解。另外,IL-31的水平与瘙痒强

度具有明显的相关性,并且抗IL-31受体 α 可作为一种潜在的新型治疗方法,用于治疗AD引起的瘙痒。如Nemolizumab作为IL-31受体 α 拮抗剂在前期实验中已经被证实可以有效抑制AD患者的瘙痒症状,目前已经在日本申请上市。故IL-31作为瘙痒强度的相关因子,可以结合皮损情况共同评估AD严重程度。

2.2.2 IL-17 IL-17是由Th17细胞分泌的促炎细胞因子,在炎症和自身免疫性疾病中发挥了必不可少的作用^[24]。IL-17可以激活角质形成细胞先天免疫防御,从而保护皮肤免受病原体入侵^[24]。同时IL-17也是T细胞诱导炎症反应的早期启动因子,通过促进前体促炎细胞因子释放,加重炎症反应^[24]。与健康对照者相比,AD患者皮损内IL-17A mRNA水平明显升高,且与EASI评分呈显著的正相关,提示皮损内IL-17A mRNA的过度表达可能参与了AD的发病过程^[25]。

Leonardi等^[26]的研究进一步证实了IL-17在AD发生发展中的重要作用。他们发现AD患者的血清IL-17水平显著升高,并且血清IL-17水平与SCORAD指数和总IgE水平均呈正相关。当抑制IL-17时可明显减轻AD的皮损情况,从而发挥一定程度的治疗作用。因此IL-17可能参与AD发病机制,并且其表达水平可以作为AD诊断和预后判断的一个潜在生物标志物。目前,针对中至重度AD患者的IL-17单克隆抗体正在进一步研究中。

2.2.3 其他白细胞介素类 除IL-31和IL-17外,IL-13、IL-18和IL-22也在AD的发病机制中扮演重要的作用。IL-13作为Th2细胞产生的主要细胞因子,促使嗜酸性粒细胞和CD4⁺T细胞等免疫细胞聚集,除此之外,IL-13可破坏表皮屏障功能,从而引发一系列的炎症反应^[27]。IL-18在AD中广泛表达,可以诱导IL-4、IL-13的产生,刺激IgE的合成,引起皮肤炎症反应^[28]。IL-22由T细胞和皮肤固有的淋巴样细胞分泌,其受体的表达仅限于上皮细胞和主要的角质形成细胞,在角质形成细胞中,IL-22在抑制终端分化的同时促进增殖导致表皮增生^[29]。

研究证明IL-13、IL-18、IL-22与AD严重程度均具有一定相关性。与正常人相比,AD患者血清中测得IL-13水平显著提高,在重度AD患者中高表达,并与IgE水平、AD严重程度呈正

相关^[13,30]。IL-18 在 AD 患者外周血和皮损处的平均水平明显高于正常组,并与 SCORAD 评分呈正相关^[13,28,31]。Th22 细胞比例和外周血 IL-22 水平在正常组和轻、中、重度 AD 患者组之间具有显著性差异,并且与严重程度呈正相关^[32]。提示 IL-13、IL-18、IL-22 可作为潜在标志物进一步研究。

3 其他相关标志物

3.1 经皮水分散失(trans epidermal water loss, TEWL)

皮肤缺乏维持水合作用的能力是 AD 病理生理学的基本特点之一,AD 患者皮肤的 TEWL 增加,水分含量减少。当皮肤水分含量减少到<10%时,会引起瘙痒和抓挠,损伤皮肤屏障功能,导致刺激物和致痒剂进入皮肤,形成恶性循环,引起 AD 复发^[33]。水分流失虽然与疾病的直接严重程度无关,但与瘙痒强度显著相关,TEWL 可以客观评估皮肤屏障功能,帮助临床医师准确判断病情,常作为评估健康个体和皮肤屏障功能患者的客观测量指标,也可作为 AD 瘙痒强度的标志物^[33-34]。

3.2 金黄色葡萄球菌

金黄色葡萄球菌是一种革兰氏阳性细菌,可以作为人类皮肤的共生体,同时也是几种皮肤和软组织感染的病原体。研究表明,与正常皮肤相比,AD 患者皮肤中可明显检测到金黄色葡萄球菌^[35]。AD 越严重,患者病灶皮肤上金黄色葡萄球菌密度越高,病灶皮肤上的菌数量也要高于非病灶皮肤,并且菌密度和定植数量与 SCORAD 呈正相关,提示皮肤金黄色葡萄球菌定植具有作为 AD 严重程度辅助诊断的可能性^[36]。

3.3 IgE

AD 患者对各种环境过敏原和自身抗原产生 IgE 抗体反应,约 80%的患者血清总 IgE 水平明显升高,因此 IgE 升高成为 AD 诊断的重要指标之一^[37]。血清总 IgE 水平随年龄显著下降,AD 分为内源性和外源性,内源性 AD 血清总 IgE<150 IU·mL⁻¹且过敏原不致敏;外源性 AD 血清总 IgE>150 IU·mL⁻¹或过敏原致敏,外源性 AD 的比例随着年龄的增长而下降^[38]。在多项研究中,IgE 水平与 SCORAD 评分具有显著相关性,提示可以作为 AD 严重程度潜在的标志物^[37-38]。但在临床上仍存在一定的局限性,因为 IgE 水平无法准确判断是内源还是外源性 AD,且其他 I 型变态反应疾病也会出现 IgE 水平升高,因此 IgE 作为 AD 严重

程度的标志物需要更多研究支持。

4 讨论

AD 是一种自身免疫性疾病,其治疗方法需要根据不同的患者进行调整,现有皮损和皮肤瘙痒程度的指标过于主观,难以满足临床治疗需求,本文通过综述 AD 相关趋化因子类、白细胞介素类等生物标志物的研究进展可以看出,随着研究的不断深入,AD 患者诊断和严重程度评判标准取得了长足的进步,从最初的血清学指标发展到通过无创角质层剥落测定皮肤内生物标志物的阶段。这将有助于更好地对 AD 患者进行分类,推动 AD 治疗和药物开发。同时,检测内容也不再局限于细胞因子,也扩展到 TEWL、金黄色葡萄球菌等。CCL17、IL-31、TEWL、金黄色葡萄球菌等多个指标经过多项研究验证,具有作为 AD 严重程度标志物的潜力,可以为临床治疗和预后提供支撑。虽然目前还没有被纳入临床使用,但是未来为 AD 患者探寻严重程度及诊断的生物标志物是治疗和减少 AD 复发必不可少的过程。

同时,从中也可以看出,AD 病理机制复杂,单个生物标志物也难以区别和预测,多个标志物结合或者 SCORAD/EASI 评分与生物标志物检测结合作为整体水平测量可能是后续研究的重要方向。

REFERENCES

- [1] RATCHATASWAN T, BANZON T M, THYSSEN J P, et al. Biologics for treatment of atopic dermatitis: Current status and future prospect[J]. J Allergy Clin Immunol: Pract, 2021, 9(3): 1053-1065.
- [2] TORRES T, FERREIRA E O, GONÇALO M, et al. Update on atopic dermatitis[J]. Acta Med Port, 2019, 32(9): 606-613.
- [3] KOSZORÚ K, BORZA J, GULÁCSI L, et al. Quality of life in patients with atopic dermatitis[J]. Cutis, 2019, 104(3): 174-177.
- [4] DE BRUIN-WELLER M, GADKARI A, AUZIERE S, et al. The patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study in Europe and Canada[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(5): 1026-1036.
- [5] Atopic Dermatitis Working Group, Immunology Group, Chinese Society of Dermatology. Guideline for diagnosis and treatment of atopic dermatitis in China (2020)[J]. Chin J Dermatol(中华皮肤科杂志), 2020, 53(2): 81-88.
- [6] REICH A. Reliable assessment of atopic dermatitis severity: Do we need more tools?[J]. Br J Dermatol, 2021, 184(1): 6-7.
- [7] GOODERHAM M J, BISSONNETTE R, GREWAL P, et al. Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: A consensus document. section II: Tools for assessing the severity of atopic dermatitis[J]. J Cutan Med Surg, 2018, 22(1_Suppl): 10S-16S.
- [8] ANDERSON P, AUSTIN J, LOFLAND J H, et al. Inadequate disease control, treatment dissatisfaction, and quality-of-life

- impairments among US patients receiving topical therapy for atopic dermatitis[J]. *Dermatol Ther: Heidelb*, 2021, 11(5): 1571-1585.
- [9] YANG Y B, LYNDE C W, FLEMING P. Common atopic dermatitis rating scales: A practical approach and brief review [formula: See text[J]. *J Cutan Med Surg*, 2020, 24(4): 399-404.
 - [10] DYER D P. Understanding the mechanisms that facilitate specificity, not redundancy, of chemokine-mediated leukocyte recruitment[J]. *Immunology*, 2020, 160(4): 336-344.
 - [11] CATHERINE J, ROUFOSSE F. What does elevated TARC/CCL17 expression tell us about eosinophilic disorders? [J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(3): 439-458.
 - [12] KATAOKA Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis[J]. *J Dermatol*, 2014, 41(3): 221-229.
 - [13] MCALEER M A, JAKASA I, HURAUULT G, et al. Systemic and stratum corneum biomarkers of severity in infant atopic dermatitis include markers of innate and T helper cell-related immunity and angiogenesis[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(3): 586-596.
 - [14] ROEKEVISCH E, SZEGEDI K, HACK D P, et al. Effect of immunosuppressive treatment on biomarkers in adult atopic dermatitis patients[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(7): 1545-1554.
 - [15] PISEDDU I, RÖHRLE N, KNOTT M M L, et al. Constitutive expression of CCL22 is mediated by T cell-derived GM-CSF [J]. *J Immunol*, 2020, 205(8): 2056-2065.
 - [16] MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ M, MONTEAGUDO C. CCL27 signaling in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021(1302): 113-132.
 - [17] NAKAZATO J, KISHIDA M, KUROIWA R, et al. Serum levels of Th2 chemokines, CCL17, CCL22, and CCL27, were the important markers of severity in infantile atopic dermatitis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19(7): 605-613.
 - [18] PATRICK G J, ARCHER N K, MILLER L S. Which way do we go? complex interactions in atopic dermatitis pathogenesis [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(2): 274-284.
 - [19] MENG J, LI Y, FISCHER M J M, et al. Th2 modulation of transient receptor potential channels: An unmet therapeutic intervention for atopic dermatitis[J]. *Front Immunol*, 2021(12): 696784. Doi: 10.3389/fimmu.2021.69784
 - [20] FURUE M, YAMAMURA K, KIDO-NAKAHARA M, et al. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis[J]. *Allergy*, 2018, 73(1): 29-36.
 - [21] BYEON J H, YOON W, AHN S H, et al. Correlation of serum interleukin-31 with pruritus and blood eosinophil markers in children with atopic dermatitis[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(1): 59-65.
 - [22] OZCEKER D, BULUT M, OZBAY A C, et al. Assessment of IL-31 levels and disease severity in children with atopic dermatitis[J]. *Allergol et Immunopathol*, 2018, 46(4): 322-325.
 - [23] KASUTANI K, FUJII E, OHYAMA S, et al. Anti-IL-31 receptor antibody is shown to be a potential therapeutic option for treating itch and dermatitis in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(22): 5049-5058.
 - [24] HOFMANN M A, FLUHR J W, RUWWE-GLÖSENKAMP C, et al. Role of IL-17 in atopy—A systematic review[J]. *Clin Transl Allergy*, 2021, 11(6): e12047.
 - [25] MA L, XUE H B, WANG F, et al. MicroRNA-155 may be involved in the pathogenesis of atopic dermatitis by modulating the differentiation and function of T helper type 17 (Th17) cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 181(1): 142-149.
 - [26] LEONARDI S, CUPPARI C, MANTI S, et al. Serum interleukin 17, interleukin 23, and interleukin 10 values in children with atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS): Association with clinical severity and phenotype[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2015, 36(1): 74-81.
 - [27] GONÇALVES F, FREITAS E, TORRES T. Selective IL-13 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis[J]. *Drugs Context*, 2021(10): 1-17.
 - [28] CHEN J L, NIU X L, GAO Y L, et al. IL-18 knockout alleviates atopic dermatitis-like skin lesions induced by MC903 in a mouse model[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(2): 880-888.
 - [29] PADHI A, SRIVASTAVA A, RAMESH A, et al. IL-22 downregulates peptidylarginine deiminase-1 in human keratinocytes: Adding another piece to the IL-22 puzzle in epidermal barrier formation[J]. *J Invest Dermatol*, 2021. S0022-202X(21)01658-4. Doi: 10.1016/j.jid.2021.07.155.
 - [30] UNGAR B, GARCET S, GONZALEZ J, et al. An integrated model of atopic dermatitis biomarkers highlights the systemic nature of the disease[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(3): 603-613.
 - [31] LYUBCHENKO T, COLLINS H K, GOLEVA E, et al. Skin tape sampling technique identifies proinflammatory cytokines in atopic dermatitis skin[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(1): 46-53.e2.
 - [32] JIN M, YOON J. From bench to clinic: The potential of therapeutic targeting of the IL-22 signaling pathway in atopic dermatitis[J]. *Immune Netw*, 2018, 18(6): e42. Doi: 10.4110/in.2018.18.e42.
 - [33] LEE C H, CHUANG H Y, SHIH C C, et al. Transepidermal water loss, serum IgE and beta-endorphin as important and independent biological markers for development of itch intensity in atopic dermatitis[J]. *Br J Dermatol*, 2006, 154(6): 1100-1107.
 - [34] ALEXANDER H, BROWN S, DANBY S, et al. Research techniques made simple: Transepidermal water loss measurement as a research tool[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(11): 2295-2300.e1.
 - [35] IWAMOTO K, MORIWAKI M, MIYAKE R, et al. *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity[J]. *Allergol Int*, 2019, 68(3): 309-315.
 - [36] ALSTERHOLM M, STRÖMBECK L, LJUNG A, et al. Variation in *Staphylococcus aureus* colonization in relation to disease severity in adults with atopic dermatitis during a five-month follow-up[J]. *Acta Derm-Venereol*, 2017, 97(7): 802-807.
 - [37] KASPERKIEWICZ M, SCHMIDT E, LUDWIG R J, et al. Targeting IgE antibodies by immunoadsorption in atopic dermatitis[J]. *Front Immunol*, 2018(9): 254.
 - [38] HU Y Q, LIU S S, LIU P, et al. Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic dermatitis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(6): e23214. Doi: 10.1002/jcla.23214.

收稿日期: 2021-08-02

(本文责编: 沈倩)