

# 特应性皮炎生物制剂治疗研究进展

夏洋洋, 叶文静\*

承德医学院研究生学院, 河北 承德

收稿日期: 2026年8月11日; 录用日期: 2026年9月5日; 发布日期: 2026年9月11日

## 摘要

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种以反复湿疹样皮损、剧烈瘙痒和慢性复发为主要特征的炎症性皮肤病,其发生发展涉及表皮屏障受损、2型免疫偏移、神经免疫异常及微生态失衡。传统外用治疗和系统免疫抑制剂在中重度AD中存在疗效不足、长期安全性或依从性受限等问题。随着对AD免疫内表型认识的深入,以单克隆抗体为代表的生物制剂逐渐成为中重度AD系统治疗的重要组成部分。本文围绕IL-4/IL-13共同通路、选择性IL-13通路、IL-31瘙痒通路以及OX40/OX40L T细胞共刺激通路,对dupilumab、tralokinumab、lebrikizumab、nemolizumab、rocatinlimab及amlitelimab等代表性药物的临床证据进行分类综述,并重点分析既往研究在直接头对头比较、长期真实世界安全性、特殊人群外推、结局指标一致性、疗效预测标志物、停药与换药策略以及成本可及性方面的不足。以综合获益-精准治疗为分析框架,多维度对比不同靶点生物制剂的临床特征,梳理可行的患者分层路径,结合网络Meta分析量化结果、真实世界数据与RCT试验数据开展对照解析,剖析当前临床决策现实困境。现有证据表明,AD生物制剂已由单一2型免疫阻断进入多靶点、分层治疗阶段,但“哪一种药最适合哪一类患者、何时调整以及能否获得长期疾病控制”仍缺乏充分证据。本文据此提出以不同靶点生物制剂的综合获益及个体化长期治疗决策为核心的研究问题,以期为后续临床研究和精准治疗提供依据。

## 关键词

特应性皮炎, 生物制剂, 靶向治疗, IL-13, IL-31, OX40, 精准治疗, 综合获益

# Advances in Biologic Therapy for Atopic Dermatitis

Yangyang Xia, Wenjing Ye\*

Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

Received: August 11, 2026; accepted: September 5, 2026; published: September 11, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 夏洋洋, 叶文静. 特应性皮炎生物制剂治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1404-1411.  
DOI: 10.12677/acm.2026.1693178

## Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, relapsing inflammatory skin disease characterized by eczematous lesions and intense pruritus. Its pathogenesis involves epidermal barrier dysfunction, type 2 immune activation, neuroimmune dysregulation, and microbial imbalance. Conventional topical therapy and systemic immunosuppressants may be limited by inadequate efficacy, long-term safety concerns, or poor adherence in patients with moderate-to-severe disease. With advances in understanding AD endotypes, monoclonal antibody-based biologic therapies have become an important component of systemic treatment. This review summarizes clinical evidence for representative biologics targeting the shared IL-4/IL-13 pathway, selective IL-13 signaling, the IL-31 itch pathway, and the OX40/OX40L T-cell co-stimulatory axis, including dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab, nemolizumab, rocatinlimab, and amltelimab. Particular attention is given to limitations of previous studies, including a lack of direct head-to-head comparisons, uneven long-term and real-world safety data, limited evidence in special populations, heterogeneity of outcome measures, insufficiently validated predictive biomarkers, uncertainty regarding switching or discontinuation strategies, and inadequate health-economic evidence. Taking “comprehensive benefit-precision treatment” as the analytical framework, this paper compares the clinical characteristics of biologics with different targets from multiple dimensions, sorts out feasible patient stratification pathways, conducts comparative analysis combined with quantitative results of network meta-analysis, real-world data and RCT data, and analyzes the practical dilemmas of current clinical decision-making. Current findings indicate that biologic therapy for AD is moving from broad type 2 blockade toward multi-target and stratified treatment. However, robust evidence remains insufficient to determine which biologic is optimal for a given patient and how treatment should be adjusted to achieve durable disease control. Accordingly, this review formulates a central research question focused on the comparative overall benefit of biologics with different targets and the evidence required to support individualized long-term treatment decisions.

## Keywords

Atopic Dermatitis, Biologics, Targeted Therapy, IL-13, IL-31, OX40, Precision Medicine, Comprehensive Benefit

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

特应性皮炎是常见的慢性炎症性皮肤病, 临床上以反复湿疹样皮损、剧烈瘙痒、睡眠障碍及显著生活质量下降为主要表现。其病理生理并非单一免疫异常, 而是遗传易感、表皮屏障缺陷、2型免疫炎症、神经免疫反应以及皮肤微生态变化共同作用的结果[1]。在中重度患者中, 仅依赖外用糖皮质激素、钙调神经磷酸酶抑制剂、光疗或传统系统免疫抑制剂, 常面临疾病控制不足、复发、长期毒性监测负担以及患者依从性下降等问题。随着对 IL-4、IL-13、IL-31 以及 T 细胞共刺激通路的认识深化, AD 治疗已从非特异性免疫抑制逐渐进入靶向免疫调节阶段[2]。

在这一转变中, dupilumab 是最具奠基意义的代表药物。其通过阻断 IL-4R $\alpha$  同时抑制 IL-4 和 IL-13 信号, 为中重度 AD 的长期靶向治疗建立了较成熟的证据体系。Beck 等的 5 年开放标签扩展研究显示, 成人中重度 AD 患者可获得持续的临床改善, 长期安全性总体与既往研究一致[3]。与此同时, dupilumab

的研究人群已扩展至低龄儿童。Paller 等在 6 个月至 6 岁以下患儿中的 III 期随机对照试验表明, 联合低效价外用糖皮质激素的 dupilumab 能够显著改善疾病体征和症状, 并具有可接受的短期安全性[4]; 后续长期扩展研究进一步补充了幼儿连续治疗的证据[5]。这些研究使“生物制剂可否用于长期全病程管理”从理论问题转变为现实临床问题。

在 IL-13 选择性阻断方面, tralokinumab 和 lebrikizumab 推动了从“IL-4/IL-13 共同阻断”向“更精细的细胞因子靶向”发展。ECZTRA 1 和 ECZTRA 2 两项 52 周 III 期研究证实 tralokinumab 单药可在成人中重度 AD 中获得持续疗效并具有较好的耐受性[6]。随后, ADvocate 1 和 ADvocate 2 两项 III 期研究显示 lebrikizumab 在青少年及成人中重度 AD 中具有明确的 16 周诱导疗效, 并形成 52 周维持治疗证据链[7]。这类研究提示, IL-13 不仅是 AD 2 型炎症的关键效应因子, 也可能成为进一步优化疗效与安全平衡的重要治疗节点。

生物制剂的靶点还在向瘙痒神经免疫轴和 T 细胞记忆机制延伸。ARCADIA 1 和 ARCADIA 2 两项 III 期研究显示, 靶向 IL-31 受体 A 的 nemolizumab 联合局部治疗能够同时改善中重度 AD 患者的炎症和瘙痒, 为“以瘙痒为突出负担”的患者提供了新的生物学治疗思路[8]。另一方面, 靶向 OX40/OX40L 轴被认为可能影响致病性效应 T 细胞和记忆 T 细胞。rocatinlimab 在 IIb 期研究中出现治疗停止后部分患者疗效仍可维持的现象[9], 而 2026 年公布的 ROCKET-IGNITE 和 ROCKET-HORIZON 全球 III 期试验进一步验证了该策略的临床活性[10]。靶向 OX40L 的 amltelimab 同样在 IIb 期研究中显示 52 周临床及生物标志物改善, 并观察到停药后部分应答的持续性[11]。

因此, AD 生物制剂领域当前面对的核心矛盾已不再是“生物制剂是否有效”, 而是不同免疫靶点之间如何比较、如何识别最合适的患者、如何评价长期疾病控制以及如何在真实临床场景中完成药物选择和序贯管理。国外皮肤科学会系统治疗指南已将靶向系统治疗置于成人中重度 AD 治疗的重要位置[12]。与此同时, 网络 Meta 分析纳入大量系统治疗随机试验后发现, 不同靶向药物之间存在疗效差异, 但短期试验中的安全事件数量有限, 使部分安全性比较仍存在较大不确定性[13]。这构成了本文进一步分类评述既往研究的现实背景。

2. 综合获益分析框架

为避免仅以单一疗效终点评价不同生物制剂, 本文从皮损改善、瘙痒缓解、生活质量、安全性、给药便捷性及证据成熟度六个维度构建“综合获益”分析框架。各维度依据现有随机对照试验、长期扩展研究、真实世界研究及已报道安全性证据进行定性/半定量归纳, 旨在呈现不同靶点药物的临床特征与证据成熟度, 而非作为直接头对头比较依据。该框架为后续患者分层、长期管理和共享决策提供统一比较视角(见表 1)。

Table 1. Comprehensive benefit characteristics of biologics with different targets for atopic dermatitis (qualitative and semi-quantitative evaluation)

表 1. 不同靶点特应性皮炎生物制剂综合获益特征(定性半定量评价)

| 药物           | 作用靶点                            | 皮损改善  | 瘙痒缓解  | 生活质量获益 | 安全性   | 给药便捷性 | 证据成熟度 |
|--------------|---------------------------------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| Dupilumab    | IL-4R $\alpha$ (IL-4/IL-13 双阻断) | ★★★★★ | ★★★★☆ | ★★★★☆  | ★★★★☆ | ★★★★  | ★★★★★ |
| Tralokinumab | IL-13                           | ★★★★  | ★★★☆☆ | ★★★☆☆  | ★★★★☆ | ★★★★  | ★★★☆☆ |

续表

|              |         |       |       |       |         |       |       |
|--------------|---------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|
| Lebrikizumab | IL-13   | ★★★★☆ | ★★★☆☆ | ★★★★☆ | ★★★★★☆☆ | ★★★★★ | ★★★★☆ |
| Nemolizumab  | IL-31RA | ★★★★☆ | ★★★★★ | ★★★★★ | ★★★★★   | ★★★★★ | ★★★★☆ |
| Rocatinlimab | OX40    | ★★★★★ | ★★★★★ | ★★★★☆ | ★★★★☆   | ★★★★☆ | ★★★   |
| Amltelimab   | OX40L   | ★★★★☆ | ★★★★☆ | ★★★★☆ | ★★★★☆   | ★★★★☆ | ★★    |

注：★代表获益等级，★最低，★★★★★最高；证据成熟度综合 RCT、长期扩展试验、真实世界研究；安全性基于现有临床试验报告不良事件；本表仅为定性描述，不作为直接临床头对头对比证据。

3. 核心概念与治疗目标

3.1. 特应性皮炎

本文所称 AD，是指一种慢性、复发性、异质性炎症性皮肤病，其基本临床特征包括湿疹样皮损和瘙痒，并常伴睡眠受损、生活质量下降及其他特应性疾病。AD 的“异质性”是本文的重要前提：不同年龄、种族、病程、皮损部位、过敏共病及免疫内表型患者，可能具有不同的主导炎症通路，因此同一生物制剂不可能在所有患者中产生完全一致的治疗反应[1] [2]。

3.2. 生物制剂

本文将“AD 生物制剂”界定为利用生物工程技术制备、通过特异性结合细胞因子、受体或免疫共刺激分子而调节 AD 关键炎症通路的治疗性大分子，当前临床证据主要来自单克隆抗体。基于这一界定，dupilumab、tralokinumab、lebrikizumab、nemolizumab、rocatinlimab 和 amltelimab 属于本文讨论范围；upadacitinib、abrocitinib 等 JAK 抑制剂属于小分子靶向药，并非生物制剂，因此仅在比较疗效或临床决策背景中提及。明确这一边界可以避免将“靶向治疗”与“生物制剂”两个概念混用。

3.3. 关键治疗靶点

IL-4/IL-13 通路代表 AD 经典 2 型炎症轴，IL-13 选择性阻断试图在保留特异性的同时改善炎症和屏障异常；IL-31/IL-31RA 与瘙痒及神经免疫信号密切相关；OX40/OX40L 则位于 T 细胞活化、扩增和记忆形成的重要共刺激环节。由此，AD 生物制剂的发展呈现从阻断下游效应细胞因子，到干预瘙痒轴，再到调控更上游 T 细胞免疫记忆的趋势。

3.4. 疗效与治疗目标

既往临床试验常采用湿疹面积和严重程度指数(EASI)、研究者总体评估(IGA)、瘙痒数字评分(PP-NRS)等结局，并以 EASI-75、EASI-90 或 IGA 0/1 作为主要或关键次要终点。但对于慢性 AD，仅观察皮损清除不足以代表完整治疗获益。近年来 Treat-to-Target 理念强调同时考虑皮损、瘙痒、患者报告结局、生活质量以及长期可接受的疾病活动状态[14]。因此，本文所称“综合获益”不仅指短期 EASI 改善，还包括瘙痒、生活质量、持续应答、安全性、治疗负担和长期管理价值(见表 1)。

4. 既往研究评述与证据空白

4.1. IL-4Rα 阻断：以 Dupilumab 为代表的成熟证据体系

Dupilumab 通过结合 IL-4Rα 同时抑制 IL-4 和 IL-13 信号，是目前研究时间最长、跨年龄证据最丰富的 AD 生物制剂之一。临床研究已经从成人短期随机试验扩展至青少年、儿童、婴幼儿以及多年开

放标签随访。成人 5 年扩展研究支持其持续疗效和可接受的长期安全性[3], 低龄儿童随机试验和长期扩展研究则显示疗效证据能够向更年轻人群延伸[4][5]。这类证据的优势在于样本量较大、观察周期不断延长、结局指标相对标准化, 因而为其他新型生物制剂提供了重要参照。真实世界队列研究显示, dupilumab 真实世界 EASI-75 应答率略低于 RCT 试验结果, 开放标签研究存在受试者选择性留存现象, 真实世界停药率高于注册临床试验, 主要停药原因为疗效不足、眼部不良反应、头颈部皮炎等[15]。RCT 严格筛选受试者, 排除大量合并复杂基础疾病人群, 而真实世界纳入更多共病、老年、多重治疗失败患者, 造成疗效与安全性结果出现偏移。其不足同样明显: 第一, 开放标签长期研究存在选择性留存和缺乏同期对照的问题, 能持续进入扩展期的患者通常已经具有较好的耐受性和治疗依从性, 因此真实世界中停药、换药或疗效减弱的比例可能被低估; 第二, 虽然跨年龄研究丰富, 但妊娠、哺乳、老年、多重共病及免疫功能异常患者的高质量证据仍相对有限; 第三, 眼部不良反应、头颈部皮炎、部分患者原发或继发性疗效不足等临床问题尚缺乏统一的预测和处理模型; 第四, dupilumab 与其他已进入临床的生物制剂之间缺少充分的随机直接头对头比较, 使医生往往需要依赖间接比较、经验和患者偏好进行选择。

#### 4.2. 选择性 IL-13 阻断: Tralokinumab 与 Lebrikizumab

IL-13 是 AD 2 型炎症、皮肤屏障损害及组织炎症的重要介质。Tralokinumab 的 ECZTRA 系列研究显示其单药或联合局部治疗可改善中重度 AD 并维持至 52 周[6]; lebrikizumab 的 ADvocate 系列试验进一步证明选择性 IL-13 阻断能够在青少年和成人获得具有临床意义的改善[7]。与 IL-4R $\alpha$  双通路阻断相比, 选择性 IL-13 策略在理论上可能提供不同的疗效、安全性和患者适配特征, 但现有研究仍难回答“选择性”是否能够稳定转化为某一类患者的净获益优势。其主要不足包括: 不同药物试验在基线严重程度、局部治疗允许情况、应答者在随机方式和主要终点定义方面并不完全一致, 简单比较不同试验中的 EASI-75 比例容易产生误判; 真实世界使用时间相对 dupilumab 更短, 药物持续使用率、长期停药原因以及复杂合并症中的表现仍需积累; 此外, 当前缺少足够的预测标志物来确定哪些患者更可能从单独 IL-13 阻断中获益。Drucker 等开展的更新版网络 Meta 分析共纳入 97 项 RCT, 合计 24,679 例受试者, 量化结果提示成人短期治疗条件下 lebrikizumab 与 dupilumab 在 EASI、POEM、DLQI、PP-NRS 连续型结局指标未见显著组间差异, 但二分类疗效终点结果存在不一致, 安全性终点受不良事件总发生数量限制, 统计效能不足, 难以得出确切安全性优劣结论[13]。网络 Meta 分析属于间接对比, 依赖各试验间人群、试验设计具备可比性, 无法完全消除试验异质性带来的偏倚。因此, IL-13 生物制剂研究下一步不应停留在重复证明“有效”, 而应转向与现有标准治疗的比较效果和精准人群选择。

#### 4.3. IL-31/IL-31RA 通路: 以瘙痒为切入点的 Nemolizumab

瘙痒是 AD 患者最重要且最影响睡眠和生活质量的症状之一。Nemolizumab 靶向 IL-31 受体 A, 使生物制剂研究从以“皮损炎症清除”为中心进一步扩展到神经免疫性瘙痒。ARCADIA 1 和 ARCADIA 2 两项重复 III 期随机试验显示, nemolizumab 联合局部治疗可同时改善皮损和瘙痒[8]。这一研究方向的价值在于提醒临床: 皮损严重程度与患者主观负担并非完全平行, 治疗选择应关注患者最困扰的症状。然而, 该类研究仍存在至少四个局限。其一, 核心 III 期证据主要集中于固定时间窗, 长期维持、停药后复发和再治疗效果需要更充分验证; 其二, 部分研究背景治疗包含外用药, 使生物制剂自身效应与联合治疗效应的边界需要谨慎解释; 其三, 尚缺乏基于“瘙痒优势表型”与其他生物制剂开展的直接比较, 不能简单认为瘙痒突出的患者必然优先选择 IL-31RA 阻断; 其四, 瘙痒的神经、免疫和心理行为因素相互交织, 单一通路阻断能否转化为长期睡眠和生活质量优势, 还需要更加综合的患者报告结局研究。

#### 4.4. OX40/OX40L 通路：从细胞因子阻断向 T 细胞免疫调节延伸

OX40 是活化 T 细胞表面的共刺激受体, OX40L 主要表达于抗原呈递细胞等免疫细胞。与直接中和 IL-4、IL-13 或 IL-31 不同, 靶向 OX40/OX40L 的理论吸引力在于可能影响致病性效应 T 细胞和记忆 T 细胞, 从而产生更持久的疾病控制。Rocatinlimab IIb 期研究显示不同剂量组在 16 周均可获得 EASI 改善, 并且部分患者停药后仍维持一定疗效[9]; 2026 年 ROCKET-IGNITE 和 ROCKET-HORIZON 两项全球 III 期研究进一步提供了大样本验证[10]。Amlitelimab 靶向 OX40L, 其 IIb 期研究同样观察到临床和生物标志物改善以及部分停药后应答持续[11]。但这里最需要避免“机制推断超越临床证据”。现阶段所谓“T 细胞重塑”或“疾病修饰”仍主要是一种机制假说和研究方向, 不能仅凭停药后一定时期的应答持续就认定已改变 AD 自然病程。该领域的主要不足是长期安全性、罕见不良事件、不同剂量及给药间隔、停药后复发病规律、再次治疗反应以及儿童和其他特殊人群资料仍不充分; 同时, 新靶点研究大多由单个药物开发项目推动, 跨平台独立验证和真实世界证据明显少于 dupilumab。

#### 4.5. 综合比较、真实世界与个体化治疗研究

随着可选择药物增多, 研究重点正在从单药安慰剂对照转向网络 Meta 分析、真实世界队列、Treat-to-Target 和共享决策。Drucker 等纳入 97 项随机试验、24,679 例患者的持续更新网络 Meta 分析显示, 在成人短期治疗中, lebrikizumab 与 dupilumab 在 EASI、POEM、DLQI 和 PP-NRS 等连续结局上未见重要差异, 但不同二分类疗效终点的结果并不完全一致, 而且安全结局受事件数量较少限制[13]。这一结果说明“哪一种药最好”不能通过单一指标给出简单答案。2026 年的综述进一步强调, 临床选择需要同时考虑真实世界有效性、安全性、患者特征及管理可行性[15]。与此同时, Treat-to-Target 理念尝试将皮损、瘙痒和患者感受整合为治疗目标[14]。

#### 4.6. 综合不足与关键研究空白

综合上述各类研究, 可以发现当前 AD 生物制剂领域存在若干相互关联的证据缺口。首先是比较效果证据不足。大多数关键试验采用“药物对安慰剂”设计, 不同生物制剂之间真正的随机头对头研究非常有限, 因此临床常通过不同试验的 EASI-75、IGA 0/1 或瘙痒终点进行横向比较, 而这些试验在纳入标准、背景外用治疗、统计估计方式和应答者定义上的差异会造成明显偏倚。网络 Meta 分析能够部分弥补这一缺陷, 但其结论仍属于间接证据。其次是长期证据分布不均。Dupilumab 已有多年的扩展随访, 而较新的 IL-13、IL-31RA 及 OX40/OX40L 药物真实世界观察时间明显更短, 罕见不良事件、长期免疫影响、停药后复发及再治疗效果尚难与成熟药物等量比较。第三是研究人群代表性有限。随机试验通常排除严重合并症、部分感染风险患者以及某些特殊生理状态人群, 且不同种族、地区和医疗支付环境的患者代表性不均, 这使试验结果向中国真实临床场景外推时需要谨慎。第四是结局指标仍存在“以医生评分为中心”的惯性。EASI 和 IGA 便于标准化, 但 AD 的核心负担还包括瘙痒、睡眠、疼痛、心理社会影响和治疗便利性; 即使两种药在 EASI 上接近, 也可能在起效速度、瘙痒缓解、给药频率和患者偏好方面差异明显。第五是精准用药证据不足。虽然 AD 被普遍认为具有明显表型和内表型异质性, 但目前尚缺乏经过外部验证、可在常规门诊使用的生物标志物或临床预测模型, 能够稳定回答“某患者应优先选择 IL-4R $\alpha$ 、IL-13、IL-31RA 还是 OX40/OX40L 通路”。第六是序贯策略证据不足。对于部分应答、继发失效或不良反应患者, 何时判定治疗失败、如何在不同生物制剂之间转换、是否需要洗脱期、何时减量或延长给药间隔, 尚缺乏足够统一的前瞻性证据。第七是健康经济学和可及性研究不足。生物制剂需要长期治疗, 其价格、给药频率、医保支付、复诊成本及患者长期依从性都会影响真实净获益, 但这些因素在传统注册试验中通常不是主要终点。最后, 新型 OX40/OX40L 通路提出了“更持久免疫重塑”的可能性, 但是否真正实现疾病修饰需要以长期停药后无治疗缓解、复发模式及免疫生物标志物持续变化等更严格指标

验证, 而不能只依据短期停药后效应延续作出结论。由此可见, 未来研究的核心应从“继续证明某一种生物制剂有效”, 转向建立能够支持不同患者长期、动态、个体化选择的比较证据体系。

#### 4.7. 当前临床决策现实困境

多种生物制剂上市之后, 临床进入多靶点选择时代, 但缺少头对头随机对照试验支撑临床抉择, 临床医师只能依靠 RCT 间接对比、网络 Meta 分析、个人临床经验结合患者意愿开展共享决策。RCT 严格的入排标准使其结果外推至门诊复杂真实患者存在局限; 真实世界数据弥补外部效度短板, 但易受处方偏倚、随访缺失、混杂因素干扰。

### 5. 研究问题

主问题(仅一个): 在中重度特应性皮炎患者中, 不同免疫靶点生物制剂在疗效、安全性、应答持续性 & 患者适配性方面呈现怎样的综合证据特征, 现有证据还缺少哪些关键信息才能支持个体化的长期治疗选择?

与主问题紧密相关的子问题包括: ① IL-4R $\alpha$ 、IL-13、IL-31RA 及 OX40/OX40L 等不同靶点的作用机制与临床获益是否呈现可识别的差异, 现有直接和间接比较证据的可信度如何? ② 各类生物制剂的长期疗效、安全性、药物持续使用及停药后疾病控制证据是否充分, 哪些新型药物仍存在明显时间维度上的证据缺口? ③ 年龄、疾病表型、过敏共病、既往治疗、基线严重度或生物标志物能否预测不同生物制剂的治疗反应, 从而形成可操作的患者分层策略? ④ 当患者未达到 Treat-to-Target 目标或出现不良反应时, 现有研究能否为换药、序贯、减量或停药提供可靠依据, 并兼顾患者报告结局、治疗负担及成本可及性?

### 6. 结论与展望

AD 生物制剂的快速发展改变了中重度 AD 长期依赖广泛免疫抑制的治疗模式。现阶段, dupilumab 建立了最成熟的跨年龄和长期证据; tralokinumab 与 lebrikizumab 证明了选择性 IL-13 阻断的临床价值; nemolizumab 将瘙痒神经免疫轴转化为可干预靶点; rocatinlimab 与 amltelimab 则把研究进一步推进至 T 细胞共刺激与免疫记忆层面[3] [6]-[11]。这些进展说明 AD 治疗正进入多靶点并存的时代。

但是, 药物数量增加并不等同于临床决策已经简单化。相反, 当多个药物均可达到较高短期应答率时, 真正有价值的问题转变为疗效的速度与深度、瘙痒和生活质量改善、长期安全性、患者特征、治疗持续性、序贯策略与医疗成本之间如何权衡。现有网络 Meta 分析和真实世界研究已经开始回答这些问题, 但安全性事件稀少、试验异质性和选择偏倚仍限制证据强度[13] [15]。因此, 未来应优先开展具有统一核心结局的长期直接比较研究、多中心真实世界前瞻性队列以及以患者分层为目标的预测研究, 并通过 Treat-to-Target 框架将医生评价与患者报告结局整合。只有当“药物机制-患者表型/内表型-早期应答-长期结局”能够形成连续证据链时, AD 生物制剂治疗才能真正从“有药可选”迈向“有依据地为具体患者选药”。

### 参考文献

- [1] Weidinger, S., Beck, L.A., Bieber, T., Kabashima, K. and Irvine, A.D. (2018) Atopic Dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, Article No. 1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
- [2] Bieber, T. (2022) Atopic Dermatitis: An Expanding Therapeutic Pipeline for a Complex Disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21, 21-40. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00266-6>
- [3] Beck, L.A., Bissonnette, R., Deleuran, M., Nakahara, T., Galus, R., Coleman, A., et al. (2024) Dupilumab in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A 5-Year Open-Label Extension Study. *JAMA Dermatology*, 160, 805-812.

- <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.1536>
- [4] Paller, A.S., Simpson, E.L., Siegfried, E.C., *et al.* (2022) Dupilumab in Children Aged 6 Months to Younger than 6 Years with Uncontrolled Atopic Dermatitis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **400**, 908-919.
  - [5] Paller, A.S., Pinter, A., Wine Lee, L., Aschoff, R., Zdybski, J., Schnopp, C., *et al.* (2026) Long-Term Safety and Efficacy of Dupilumab Treatment in Children Aged 6 Months to 5 Years with Severe Atopic Dermatitis. *Pediatric Drugs*, **28**, 307-320. <https://doi.org/10.1007/s40272-026-00747-4>
  - [6] Wollenberg, A., Blauvelt, A., Guttman-Yassky, E., Worm, M., Lynde, C., Lacour, J., *et al.* (2021) 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). *British Journal of Dermatology*, **184**, 437-449. <https://doi.org/10.1111/bjd.19574>
  - [7] Silverberg, J.I., Guttman-Yassky, E., Thaęi, D., Irvine, A.D., Stein Gold, L., Blauvelt, A., *et al.* (2023) Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*, **388**, 1080-1091. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206714>
  - [8] Silverberg, J.I., Wollenberg, A., Reich, A., Thaęi, D., Legat, F.J., Papp, K.A., *et al.* (2024) Nemolizumab with Concomitant Topical Therapy in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (ARCADIA 1 and ARCADIA 2): Results from Two Replicate, Double-Blind, Randomised Controlled Phase 3 Trials. *The Lancet*, **404**, 445-460. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01203-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01203-0)
  - [9] Guttman-Yassky, E., Simpson, E.L., Reich, K., Kabashima, K., Igawa, K., Suzuki, T., *et al.* (2023) An Anti-Ox40 Antibody to Treat Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2b Study. *The Lancet*, **401**, 204-214. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02037-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02037-2)
  - [10] Guttman-Yassky, E., Kabashima, K., Worm, M., Luna, P.C., Hong, H.C., Chovatiya, R., *et al.* (2026) Efficacy and Safety of Rocatinlimab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in ROCKET-IGNITE and ROCKET-HORIZON: Two Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Phase 3 Clinical Trials. *The Lancet*, **407**, 53-66. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01865-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01865-3)
  - [11] Weidinger, S., Blauvelt, A., Papp, K.A., Reich, A., Lee, C., Worm, M., *et al.* (2025) Phase 2b Randomized Clinical Trial of Amltelimab, an Anti-Ox40 Ligand Antibody, in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **155**, 1264-1275. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.10.031>
  - [12] Davis, D.M.R., Drucker, A.M., Alikhan, A., Bercovitch, L., Cohen, D.E., Darr, J.M., *et al.* (2024) Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis in Adults with Phototherapy and Systemic Therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **90**, e43-e56. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.08.102>
  - [13] Drucker, A.M., Lam, M., Prieto-Merino, D., Malek, R., Ellis, A.G., Yiu, Z.Z.N., *et al.* (2024) Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis Update. *JAMA Dermatology*, **160**, 936-944. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.2192>
  - [14] Silverberg, J.I., Gooderham, M., Katoh, N., Aoki, V., Pink, A.E., Binamer, Y., *et al.* (2024) Combining Treat-to-Target Principles and Shared Decision-Making: International Expert Consensus-Based Recommendations with a Novel Concept for Minimal Disease Activity Criteria in Atopic Dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, **38**, 2139-2148. <https://doi.org/10.1111/jdv.20229>
  - [15] de Bruin-Weller, M.S., Boesjes, C.M., Achten, R.A., Beck, L.A., Irvine, A.D., Vestergaard, C., *et al.* (2026) Biologics to Treat Atopic Dermatitis: Effectiveness, Safety, and Future Directions. *Allergy*, **81**, 326-344. <https://doi.org/10.1111/all.70061>