

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2024.03.10

犬特异性皮炎及其治疗药物的研究进展

董颖波^{1,2}, 王思权², 王龙¹, 王萌萌¹, 刘艳海^{1,2},
赵艳兵^{1,3}, 刘永旺^{1,3}, 张海彬¹, 郭大伟^{1*}

(1. 南京农业大学动物医学院, 南京 210095; 2. 新瑞鹏宠物医疗集团有限公司, 南京 210019; 3. 南京农业大学教学动物医院, 南京 210095)

[收稿日期] 2023-10-30 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2024) 03-0072-07 [中图分类号] S859.79

[摘要] 犬特异性皮炎是一种具有遗传倾向的过敏性皮肤病。由于近年来我国养犬数量不断增加, 犬特异性皮炎成为宠物临床上的常见疾病, 严重危害了宠物犬的身体健康。该病病因复杂, 大致可概括为遗传因素、环境因素、皮肤屏障功能失调、免疫功能失调和微生物菌群失调五个方面, 且由于其临床症状与其他过敏反应、炎症反应相似, 难以确诊, 需要通过多种临床反应共同判定。随着小动物诊疗的不断发展, 犬特异性皮炎治疗在以往基础疗法上又增加了使用抗炎止痒药物、JAK 通路抑制药物、生物制品药物和 PDE-4 选择性抑制剂等治疗方式。对近年来犬特异性皮炎的病因、临床症状、诊断方法和治疗方法方面的研究进展进行了综述, 以为犬特异性皮炎的治疗提供借鉴和参考。

[关键词] 犬特异性皮炎; 临床症状; 诊断; 治疗

Research Progress of Canine Atopic Dermatitis and Its Therapeutic Drugs

DONG Ying-bo^{1,2}, WANG Si-quan², WANG Long¹, WANG Meng-meng¹, LIU Yan-hai^{1,2},
ZHAO Yan-bing^{1,3}, LIU Yong-wang^{1,3}, ZHANG Hai-bin¹, GUO Da-wei^{1*}

(1. College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China;

2. New Ruipeng Pet Healthcare Group Co., Ltd, Nanjing 210019, China;

3. Teaching Animal Hospital of Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Corresponding author: GUO Da-wei, E-mail: gdawei0123@njau.edu.cn

Abstract: Canine atopic dermatitis is an allergic skin disease with a genetic predisposition. Due to the increasing number of dogs in China in recent years, canine atopic dermatitis has become a common disease in pet clinic, which seriously endangers the health of dogs. In addition, the pathogenesis of this disease is complex, which can be roughly summarized into five aspects: genetic factors, environmental factors, skin barrier dysfunction, immune dysfunction and microbial flora dysfunction. Moreover, because its clinical symptoms are similar to other allergic

作者简介: 董颖波, 博士研究生, 从事小动物临床诊疗技术研究。

通讯作者: 郭大伟。E-mail: gdawei0123@njau.edu.cn

reactions and inflammatory reactions, it is difficult to diagnose, and it needs to be judged by a variety of clinical reactions. In recent years, with the continuous development of the diagnosis and treatment of small animals, the treatment of canine atopic dermatitis has increased the use of anti-inflammatory and anti-itch drugs, JAK pathway inhibitors, biomass drugs and PDE-4 selective inhibitors on the basis of previous basic therapies. In this paper, the etiology, clinical symptoms, diagnosis and treatment methods of canine atopic dermatitis were reviewed for providing reference for the treatment of canine atopic dermatitis in the future.

Key words: canine atopic dermatitis; clinical symptoms; diagnosis; treatment

犬特异性皮炎(Canine atopic dermatitis, CAD), 旧称犬特异性皮炎,是一种具有遗传倾向性的过敏性皮肤病,主要表现为皮肤炎症反应和瘙痒,与动物体内 IgE 抗体的产生相关^[1]。这一疾病不具有特异性临床特征,无法通过主诉和特定检查做出明确诊断^[2],因此 CAD 诊断较为困难。本文就 CAD 病因、临床表现、诊断及相关治疗研究进展进行综述,为临床诊疗提供参考。

1 病因

1.1 遗传因素 研究证明 CAD 是一种具有明显遗传倾向的疾病,但该病并不是由一种简单的显性或隐性性状导致,而是一种复杂的多基因疾病,其变异的产生可能与犬的品种和生活地区有关^[3]。金毛猎犬、拉布拉多猎犬、德国牧羊犬、西高地白梗和法国斗牛犬的纯种犬被公认罹患 CAD 风险最高^[4],尽管相关的品种和其分布区域已被广泛研究^[5],但还没有确定 CAD 的遗传基因标记物和致病性基因。由于相关基因和地理位置的复杂性,在这些易患此疾病的犬种中进行基因筛选和育种来消除 CAD 发病依旧较为困难^[6]。

1.2 环境因素 CAD 相关环境风险因素的研究较少,目前 CAD 仍缺乏明确、具体的环境触发因素。目前已发现 CAD 患犬多生活在城市或人口密度大的地区,且多数生活在室内^[7]。有相关学者将“生活在室内环境”作为几种 CAD 推荐诊断标准之一^[8],室内环境生活的犬大多数都处于高度清洁的环境,这可能是 CAD 的诱导因素之一^[9],而生活在农村环境、经常接触其他动物(犬、猫等)以及在人数多的家庭生活的犬只患 CAD 的风险则会降

低^[10]。CAD 患犬的主人患有鼻炎、特异性皮炎(Atopic dermatitis, AD)、哮喘等过敏性疾病比例更高,表明 CAD 和人类过敏性疾病一样受环境因素影响^[11]。此外,由于不同季节产生的过敏原浓度不同, CAD 临床症状会因为季节不同而有差异^[4]。

1.3 表皮屏障功能不全 表皮屏障功能不全是 CAD 患犬的一致特征^[12]。表皮屏障功能不全导致化学刺激物、微生物或环境过敏原更易经皮吸收,刺激局部免疫系统并诱导 Th2 免疫反应^[13],通过下调皮肤中关键结构蛋白并诱导“瘙痒-抓挠-皮肤损伤”系列行为,从而损害表皮屏障的完整和功能。研究表明,在 CAD 患犬的无病变皮肤中,细胞间脂质沉积异常、高度紊乱、不连续且数量减少^[14],且与健康犬皮肤相比, CAD 患犬皮肤无论病变与否,其总脂质、神经酰胺和脂肪酸的含量都显著减少^[15]。

1.4 免疫功能失调 CAD 患犬外周循环中 Th2 细胞数量显著增加^[16-17],血清、外周血单核细胞和病变皮肤的白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13 和 IL-31 水平也有不同程度升高,并且患犬皮肤存在显著的 Th2 极化反应,该反应会促进体液免疫、过敏特异性抗体 IgE 以及超敏反应相关细胞的产生,产生的 IgE 将与皮肤内的肥大细胞和朗格汉斯细胞表面结合,并介导肥大细胞脱颗粒、抗原捕获-加工和呈递。而 IL-4 和 IL-13 通过激活皮肤神经的痒感神经元诱发瘙痒^[18], IL-31 通过 TRPV1 激活感觉神经元中 IL-31 受体 A,直接引起瘙痒。研究表明, CAD 患犬 IL-31 表达水平显著升高,且其在血清中的含量与瘙痒程度呈正

相关^[19]。

1.5 皮肤微生物群失调 与健康犬相比, CAD 患犬非病变皮肤中细菌微生物群多样性也有明显降低^[20], 而葡萄球菌属细菌的相对丰度增加, 且 CAD 患犬常伴随酵母菌和厚皮马拉色菌过度增殖, 这使得 CAD 诊断和治疗更为复杂^[21]。在患有 CAD 脓皮病的犬中, 细菌微生物群多样性与临床疾病的严重程度评分、表皮屏障功能缺失和葡萄球菌的相对丰度呈负相关^[22]。虽然皮肤微生物群失调似乎是 CAD 的一个特征, 但目前仍不清楚其在 CAD 中发挥的具体作用。因此, 皮肤微生物群失调与 CAD 的产生和临床症状间的关系还有待进一步研究确定。

2 临床表现

CAD 典型临床症状是轻度到重度瘙痒, 其主要皮肤学表现为病灶性瘙痒, 可在过敏早期阶段或季节性疾病开始时先于皮肤表面损伤时出现^[23]。在一些病程缓慢和反复发作的病例中, 往往出现皮肤表现健康的犬莫名瘙痒, 部分犬类强迫性地舔舐前肢、爪部和尾部等部位, 但并未出现红斑、丘疹等皮肤炎症。CAD 患病区域常发生在面部、耳廓、下腔凹部、腋窝、腹股沟区、会阴区和四肢远端^[24], 可能会出现小的非结痂丘疹、疱疹、红斑、脓疱和毛囊炎等, 部分动物表现为皮肤表面有大量渗出物的湿疹。长期慢性发病动物, 往往表现局部皮肤增厚、色素沉淀和苔藓化, 这种表现主要发生在耳廓和四肢等位置。极少数犬类可能表现为结膜炎、眼睑炎和唇炎等粘膜病变。

3 诊断

国际动物过敏性疾病委员会 (International committee on allergic diseases of animals, ICADA) 根据数据库信息和国际会议文献, 开发了一套实用指南, 用于帮助从业人员和研究人员诊断 CAD。首先, 应排除症状与 CAD 临床特征相似的皮肤病。体外寄生虫感染, 如跳蚤、蠕形螨、虱子、耳部昆虫; 皮肤微生物感染, 如马拉色菌过度增殖、葡萄球菌引起的脓皮病; 肿瘤性皮肤病, 如皮肤淋巴瘤。接着, 采取国际推荐的 Favrot (法夫罗)

原则进行诊断^[25], 表 1 中 8 项中若满足 5 项, 特异性为 79.1%, 敏感性为 85.4%; 若满足 6 项, 特异性为 88.5%, 敏感性为 58.2%^[26]。最后, 进行过敏测试, 即通过皮内试验 (Intradermal test, IDT) 评估皮肤反应性或通过过敏原特异性 IgE 试验 (Allergen-specific IgE test, ASIS) 检测 IgE。然而, 这些标准不是绝对的; 如果严格应用这些参数, 大约五分之一 (20%) 可能会被误诊。如果体外寄生虫病和皮肤感染可以适当排除, 这些标准的特异性预计将显著提高。最后, 重要的是要记住, 在 AD 的早期阶段, 不太可能在所有特征部位看到病变, 并且可能存在瘙痒而没有可观察到的病变。

表 1 法夫罗特应性皮炎的诊断标准

Tab 1 Diagnostic criteria for Favrot atopic dermatitis

序号	指标
1	发病年龄 < 3 岁
2	主要生活在室内
3	糖皮质激素类固醇反应性瘙痒症
4	慢性复发性酵母菌感染
5	前脚感染
6	耳廓感染
7	耳缘未被感染
8	背腰椎区域未被感染

4 治疗概况

4.1 基础治疗 避免 CAD 瘙痒的诱因, 包括内源性因素、外源性刺激、过敏原、微生物和食物等, 可减少瘙痒发生; 改变搔抓习惯, 避免瘙痒-搔抓循环造成皮肤损伤, 缓解瘙痒症状^[27]; 减少过敏原的接触, 减少致痒原渗透, 促进皮肤屏障功能恢复并减轻局部炎症反应^[28]。

4.2 止痒抗炎药物

4.2.1 抗组胺药物 口服 H1 型抗组胺药可能对一些 CAD 临床症状有效, 但是由于该类药物通过阻断肥大细胞释放组胺而起效, 因此需要在丘疹发生前给药。此类药品对一些轻症 CAD 患犬有效, 而对已发生广泛感染的 CAD 患犬效果有限。在一项回顾性调查中, 仅有约 25% 的 CAD 患犬口服抗

组胺药的效果比较明显^[29]。

4.2.2 皮质类固醇药物 抗炎治疗是治疗 AD 的基础,目前糖皮质激素仍是快速减轻严重炎症和治疗犬皮肤和耳朵继发感染的有效药物。大多数 CAD 患犬口服糖皮质激素效果良好^[30],但长期使用造成的不良反应限制了系统性糖皮质激素在治疗慢性 CAD 上的应用。目前通常推荐的泼尼松龙起始剂量为每天 0.5 ~ 1 mg/kg 体重(BW),持续几天,然后逐渐减少^[31]。一些外用糖皮质激素药物可用于过敏性皮炎患犬的炎症控制,经皮吸收不高,效果显著,但频繁地、长周期地使用会导致皮肤出现萎缩和褶皱、细菌性尿路感染和库欣综合征^[32]。长期(>7 天)使用外用糖皮质激素的 CAD 患犬中,部分出现了表皮变薄,尤其是在腋下和腹股沟处这一现象尤为明显。这可能是由于犬的体表面积与体重比值大,造成用药范围较大,导致了副作用产生^[33]。因此,在治疗时间超过推荐用药时间或用药面积较大时,犬主应仔细监测皮肤是否出现萎缩情况。

4.2.3 免疫抑制药物 免疫抑制药物是一种有效的症状缓解药,使许多 CAD 患犬摆脱了对类固醇药物的依赖。环孢素已被证明是一种安全且有效的药物^[34],可用于替代糖皮质激素来进行长期治疗,该药主要通过作用于淋巴细胞发挥作用,具有广谱抗炎活性,在减少瘙痒和治疗皮肤损伤方面疗效显著,但该类药物存在免疫抑制作用和自限性胃肠道反应,限制了其在伴有肿瘤和严重感染性疾病中的使用。由于价格昂贵、起效慢,很少单独使用,而是多与糖皮质激素配合使用。

4.3 JAK 通路抑制药物 2016 年,一种高效且备受期待的新药物奥拉替尼问世,这种 JAK 抑制剂可抑制各种促炎和致痒细胞因子的受体,包括 IL-31。该药物的关键优势是其疗效快速,与口服糖皮质激素相当^[35]。与糖皮质激素相比,大多数犬长期使用 JAK 抑制剂耐受良好。但当患犬出现严重炎症、皮肤苔藓化病变、严重的中耳炎、严重足部病变时,效果可能较差。据报道,在接受奥拉替尼治疗数周后,犬会感染犬蠕形虫或乳头瘤病毒,

长期使用可能会诱发犬恶性肿瘤,这与该药潜在的免疫抑制作用有关,美国食品和药品监督管理局批准奥拉替尼只可用于 1 岁以上的犬。此外,由于其半衰期较短,减少用药频次会造成患犬瘙痒加剧^[36]。总的来说,奥拉替尼在特应性皮炎治疗中表现出强大的止痒作用,是目前治疗特应性皮炎的主流药物。

4.4 生物制品药物 在特应性皮炎中,犬容易反复发生皮肤感染,出现免疫失调、皮肤屏障功能障碍等问题,使得过敏原可以通过皮肤进入身体,引发异常的免疫反应。生物制剂赛妥敏已证实可以特异性地抑制 IL-31。该药于 2018 年在美国获得对特应性皮炎的治疗注册,临床表现优异,具有起效快、效果显著、投药简单等优势。在一些对 JAK 抑制剂反应不好的病例中,也取得令人满意的疗效。目前该药价格比较昂贵,某种程度上限制了其广泛使用。

4.5 PDE-4 选择性抑制剂 磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 是一种参与促炎性细胞因子生成的细胞内酶,已被确定为控制与 AD 相关的潜在炎症的新靶点,PDE-4 在 AD 患者的炎性细胞中具有同等活性,导致环腺苷磷酸酯降解并随后产生促炎细胞因子^[37]。克立硼罗可抑制 PDE-4 依赖性环磷酸腺苷降解,调节活化 T 细胞信号通路的核因子 NF- κ B 和 NF-AT,以加强细胞对炎症的控制,目前已用于人类医学临床,治疗轻中度 AD。此外,克立硼罗可以被快速地代谢为非活性物质,从而避免了患者全身暴露于活性 PDE-4 抑制和潜在的靶外副作用^[38]。已有研究表明,克立硼罗能够显著抑制皮肤炎症部位细胞因子的释放,且不具有致癌性^[39]。这些结论在人类医学中已得到广泛认可,但在兽医临床中,相关研究和使用并不明确。

现在兽医临床中对 CAD 的治疗方案主要分为全身用药和局部用药,由于 CAD 是一个需要长期控制的慢性疾病,往往治疗的方便性和费用成为兽医和动物主人考虑的主要因素,总结临床常用药物和推荐强度如表 2。

表 2 犬特应性皮炎临床常用药物

Tab 2 Commonly used clinical drugs for canine atopic dermatitis

序号	药物名称	药物种类	推荐剂量	推荐强度	优势	缺点
1	氢化可的松丙酯喷雾	糖皮质激素	短期使用	C	局部病灶和短期使用优势明显	长期使用局部皮肤萎缩
2	甲基泼尼松龙	糖皮质激素	0.5 ~ 1.0 mg/kg	A	可能改善严重和大范围病灶	长时间使用副作用明显
3	奥拉替尼	JAK 抑制剂	0.4 ~ 0.6 mg/kg	A	快速减轻皮肤病变和瘙痒症状,安全性高	价格昂贵
4	氯苯那敏	抗组胺药		A	价格便宜	有效性有限,部分病例无效
5	环孢菌素	神经钙蛋白抑制剂	5 mg/kg	C	起效缓慢	不适合急性病例
6	重组犬伽马干扰素	重组干扰素	5000 ~ 1000 单位/kg, 一周三次,连用四周, 改为一周一次	A	对大部分病例有效	价格昂贵, 性价比不高

A: 依据有一致性并且质量好的以患病动物为中心的据所作出; B: 依据没有一致性或是质量有限的以患病动物为中心的据所作出; C: 依据共识、惯例、意见以疾病为导向的据或者是系列病例所作出

5 总结与展望

CAD 病因复杂, 涉及遗传、环境、皮肤屏障功能失调、免疫功能失调和微生物菌群失调等多方面因素, 这给临床诊断带来了不小挑战。近年来, 有关 CAD 的治疗取得了较大进展, 从早期的抗组胺药、糖皮质激素以及免疫抑制剂, 到最近两年广泛使用的生物制剂和 JAK 抑制剂, 疗效上有了显著的提升, 起效迅速且可长期给药, 同时药物所带来的副作用越来越少。然而, 对于全身多处发病和一年四季均有发作的病例, 治疗费用昂贵, 尤其对一些体重比较大的犬只, 动物主人要承担较大的经济压力。对于一些只在耳廓内侧或者外耳道、趾间等局部发病的动物, 全身用药费用昂贵, 宠物主接受度差, 而此类病例在 CAD 中占比较高, 宠物临床医生往往只能采用局部使用糖皮质激素类外用药来进行控制和治疗, 但这些糖皮质激素类药物不适合长期使用, 因此市场上仍然缺少可以长期局部使用的药物。

值得注意的是, 人 AD 治疗药物已经成为当下的热门研究领域, 人医在不断优化 AD 治疗流程的同时加强相关药物的研发, 在 2015 - 2023 年间已有 60 余种创新药物被批准进行临床试验。目前随

着人医在特应性皮炎治疗方面研究的不断加深, 对 AD 的治疗已经不再局限于使用外用糖皮质激素、钙调磷酸盐、抗组胺药和免疫抑制剂等传统药物, 克立硼罗软膏、乌帕替尼缓释片等具有新靶点、新给药途径和新作用机制的药物也相继涌现。这些新药的出现使人医上对重度 AD 治愈率提升至 50% 以上, 并且制定了完善的治疗流程, 进一步减少了 AD 所产生的危害。由于人 AD 与 CAD 发病机理相似, 因此这些新药问世给 CAD 治疗提供了新的治疗思路, 尤其对那些难治性和反复发作性病例提供了新的治疗选择。同时结合人医中完善的治疗体系, 配合适宜的给药途径, 能够克服依从性差、症状反复、治疗效果不持久等实际问题从而提高 CAD 治愈率。目前已经有部分此类药物正尝试在临床兽医中投入使用, 从而为 CAD 治疗提供新的、高效的途径。

参考文献:

- [1] Hensel N, Zabel S, Hensel P. Prior antibacterial drug exposure in dogs with meticillin - resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) pyoderma[J]. *Vet Dermatol*, 2016, 27(2): 72 - 78.
- [2] DeBoer D J, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis[J].

- Vet Immunol Immunopathol, 2001, 81(3/4):271–276.
- [3] Rostaher A, Dolf G, Fischer N M, *et al.* Atopic dermatitis in a cohort of West Highland white terriers in Switzerland. Part II: estimates of early life factors and heritability[J]. Vet Dermatol, 2020, 31(4):266–276.
- [4] Bizikova P, Santoro D, Marsella R, *et al.* Review: Clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis[J]. Vet Dermatol, 2015, 26(2):24–79.
- [5] Outerbridge C A, Jordan T. Current knowledge on canine atopic dermatitis: pathogenesis and treatment[J]. Adv Small Anim Care, 2021, 2:101–115.
- [6] Nuttall T. The genomics revolution: will canine atopic dermatitis be predictable and preventable? [J]. Vet Dermatol, 2013, 24(1):10–18.
- [7] Meury S, Molitor V, Doherr M G, *et al.* Role of the environment in the development of canine atopic dermatitis in Labrador and golden retrievers[J]. Vet Dermatol, 2011, 22(4):327–334.
- [8] Favrot C, Steffan J, Seewald W, *et al.* A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis[J]. Vet Dermatol, 2010, 21(1):23–31.
- [9] Harvey N D, Shaw S C, Craigan P J, *et al.* Environmental risk factors for canine atopic dermatitis: a retrospective large – scale study in Labrador and golden retrievers[J]. Vet Dermatol, 2019, 30(5):119–396.
- [10] Anturaniemi J, Uusitalo L, Hielm – Bjorkman A. Environmental and phenotype – related risk factors for owner – reported allergic/atopic skin symptoms and for canine atopic dermatitis verified by veterinarian in a Finnish dog population[J]. PLoS One, 2017, 12(6):e178771.
- [11] Hakanen E, Lehtimäki J, Salmela E, *et al.* Urban environment predisposes dogs and their owners to allergic symptoms[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):1585.
- [12] Langan S M, Irvine A D, Weidinger S. Atopic dermatitis[J]. Lancet, 2020, 396(10247):345–360.
- [13] Inman A O, Olivry T, Dunston S M, *et al.* Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs[J]. Vet Pathol, 2001, 38(6):720–723.
- [14] Piekutowska A, Pin D, Reme C A, *et al.* Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs[J]. J Comp Pathol, 2008, 138(4):197–203.
- [15] Chermprapai S, Broere F, Gooris G, *et al.* Altered lipid properties of the stratum corneum in canine atopic dermatitis[J]. Biochim Biophys Acta Biomembr, 2018, 1860(2):526–533.
- [16] Kanwal S, Singh S K, Soman S P, *et al.* Expression of barrier proteins in the skin lesions and inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of atopic dogs[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):11418.
- [17] Fruh S P, Saikia M, Eule J, *et al.* Elevated circulating Th2 but not group 2 innate lymphoid cell responses characterize canine atopic dermatitis [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2020, 221:110015.
- [18] Oetjen L K, Mack M R, Feng J, *et al.* Sensory neurons co – opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch[J]. Cell, 2017, 171(1):217–228.
- [19] Ignatenko N, Gonzales A J, Messamore J E, *et al.* Serum concentrations of IL – 31 in dogs with nonpruritic mast cell tumours or lymphoma [J]. Vet Dermatol, 2020, 31(6):124–466.
- [20] Rodrigues H A, Patterson A P, Diesel A, *et al.* The skin microbiome in healthy and allergic dogs[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e83197.
- [21] Hensel P, Santoro D, Favrot C, *et al.* Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification[J]. BMC Vet Res, 2015, 11:196.
- [22] Bradley C W, Morris D O, Rankin S C, *et al.* Longitudinal evaluation of the skin microbiome and association with microenvironment and treatment in canine atopic dermatitis[J]. J Invest Dermatol, 2016, 136(6):1182–1190.
- [23] 鲁文. 犬特异性皮炎[J]. 中国兽医杂志, 2002(05):46–47.
- Lu W. Canine atopic dermatitis[J]. Chin J Vet Med, 2002(05):46–47.
- [24] Griffin C E, DeBoer D J. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis[J]. Vet Immunol Immunopathol, 2001, 81(3/4):255–269.
- [25] Favrot C, Steffan J, Seewald W, *et al.* A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis[J]. Vet Dermatol, 2010, 21(1):23–31.
- [26] Terada Y, Nagata M, Murayama N, *et al.* Clinical comparison of human and canine atopic dermatitis using human diagnostic criteria (Japanese Dermatological Association, 2009): proposal of provisional diagnostic criteria for canine atopic dermatitis[J]. J Dermatol, 2011, 38(8):784–790.
- [27] Olivry T, Saridomichelakis M. Evidence – based guidelines for anti – allergic drug withdrawal times before allergen – specific intradermal and IgE serological tests in dogs[J]. Vet Dermatol,

- 2013, 24(2):225-249.
- [28] Hon K L, Tsang Y C, Pong N H, *et al.* Patient acceptability, efficacy, and skin biophysiology of a cream and cleanser containing lipid complex with shea butter extract versus a ceramide product for eczema[J]. *Hong Kong Med J*, 2015, 21(5):417-425.
- [29] Olivry T, Lokianskiene V, Blanco A, *et al.* A randomised controlled trial testing the rebound - preventing benefit of four days of prednisolone during the induction of oclacitinib therapy in dogs with atopic dermatitis[J]. *Vet Dermatol*, 2023, 34(2):99-106.
- [30] Gortel K. An embarrassment of riches: An update on the symptomatic treatment of canine atopic dermatitis[J]. *Can Vet J*, 2018, 59(9):1013-1016.
- [31] Dr. Keith A Hnilica. *Small animal dermatology: A color atlas and therapeutic guide*[M]. Elsevier Inc. All, 2011.
- [32] Svensson A, Chambers C, Ganemo A, *et al.* A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(7):1395-1406.
- [33] Schackert C, Korting H C, Schafer - Korting M. Qualitative and quantitative assessment of the benefit - risk ratio of medium potency topical corticosteroids *in vitro* and *in vivo*; characterisation of drugs with an increased benefit - risk ratio [J]. *BioDrugs*, 2000, 13(4):267-277.
- [34] Bizikova P, Linder K E, Paps J, *et al.* Effect of a novel topical diester glucocorticoid spray on immediate - and late - phase cutaneous allergic reactions in Maltese - beagle atopic dogs: a placebo - controlled study [J]. *Vet Dermatol*, 2010, 21(1):70-79.
- [35] Little P R, King V L, Davis K R, *et al.* A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client - owned dogs[J]. *Vet Dermatol*, 2015, 26(1):23-30, e7-e8.
- [36] 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.
- [37] Eichenfield L F, Call R S, Forsha D W, *et al.* Long - term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(4):641-649.
- [38] Zane L T, Kircik L, Call R, *et al.* Crisaborole topical ointment, 2% in patients ages 2 to 17 years with atopic dermatitis: A phase 1b, open - label, maximal - use systemic exposure study [J]. *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(4):380-387.
- [39] Ciaravino V, Coronado D, Lanphear C, *et al.* 2 - Year animal carcinogenicity results for crisaborole, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor for atopic dermatitis[J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 87(2):116-122.

(编辑:李文平)