

手部湿疹的研究进展

唐梓琪, 燕华玲

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年12月19日; 录用日期: 2023年1月11日; 发布日期: 2023年1月28日

摘要

手部湿疹是一种高度流行的多病因性疾病, 手部湿疹的治疗, 尤其是在较严重的和慢性病例中, 如何安全有效地治愈, 并最大程度地恢复患者生活质量, 还需要进行进一步的研究。这篇综述讨论了近年来国内外对于手部湿疹的研究及治疗进展, 并根据疾病的严重程度和慢性程度提出了一种逐步加强治疗的方法。

关键词

手部湿疹, 慢性湿疹, 治疗, 进展

Research Progress of Hand Eczema

Ziqi Tang, Hualing Yan

Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 19th, 2022; accepted: Jan. 11th, 2023; published: Jan. 28th, 2023

Abstract

Hand eczema is a highly prevalent multifactorial disease. How to treat hand eczema safely and effectively, especially in serious and chronic cases, and how to recover the patients' quality of life to the greatest extent, further research is needed. This review discusses the progress in the research and treatment of hand eczema at home and abroad in recent years, and proposes a step-by-step method to strengthen the treatment according to the severity and chronic degree of the disease.

Keywords

Hand Eczema, Chronic Eczema, Therapy, Progress



1. 发病机制研究

手部湿疹(hand eczema, HE)又称手部皮炎(hand dermatitis, HD),是指由各种内外原因所导致的单一出现在手部,或原发于手的皮炎。皮疹表现复杂,呈多样性,常呈现为红斑、丘疹、小水疱,发展为慢性手部湿疹(chronic hand eczema, CHE)时,表现为皮损部位浸润肥厚、脱屑、皲裂。其表现大多自觉症状表现为瘙痒,也可有刺痛及蚁行感[1]。它的病程可能是急性的、反复的、慢性的和长期的。根据 HE 的临床表现可以分成三种类型:水疱型、角化过度型、红斑鳞屑型[2]。流行病学研究表明 HE 的患病率很高,而瑞士在 2002 年的研究也表明,HE 死亡率已超过 10% [3]。在欧美国家中患病率占总数的 2%~6.5%;男女老少都可发生,且大多见于妇女。工人、理发师、家庭主妇等为患病率最大的群体[4]。HE 在高风险职业中,患病率甚至高达 30% [5]。Erdem 等[6]对 107 名医务人员实施问卷调查,发现新冠肺炎住院医务人员 HE 发生率为 50.4%。一项对 281 人的前瞻性调查表明[4],因 HE 请病假的概率为 35.3%,甚至有 5.4%的病人改变或放弃了目前的生活工作。CHE 一般出现在暴露处,且手为人的主要“工具”,故常妨碍病人的身心状况和社会交往,减低病人工作和社会活动能力,严重降低病人生命能力[7]。

在 HE 病因研究中表明[8],59%的 HE 病因为外源性暴露导致,41%为内源性因素和个体变量差异。主要是从内源性疾病(特应性)到经常重叠的外源性因素(刺激性和/或过敏性接触性皮炎)。HE 外源性原因大多是外界变应原的因素或毒物影响,其具体病理生理机制目前还没有充分明确,但一般学者都认为与免疫表达异常密切相关,主要是由 T 细胞活动所引起的一种变态反应现象,如慢性湿疹主要是以 I 型、IV 型变态反应为主[9]。首先将抗原呈递蛋白质(Antigen-Presenting Cell, APC)进行处理后,并以主要组织相容性复合 II/I (major Histocompatibility Complex II/I, MHC-II/I)的小分子复合体的方式表现在 APC 上,然后再呈递产生特殊抗原受体的 T 淋巴细胞,将之活化,并继续生长分离为效 t 细胞,而小部分的效 T 细胞则分离为记忆 T 细胞。当特异性的 T 细胞再度与该病毒联系时,快速繁殖并分化成效应性 T 细胞,从而形成了白细胞介素 2 (interleukin 2, IL-2)、 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)等,从而引 IV 型变态反应[10]。此外,外源性的食入性或吸入性变应原可通过 I 型变态反应引起和增加湿疹的出现,变应在补充 T 淋巴细胞的协同下,使 B 淋巴细胞形成免疫 E (Immunoglobulin E, IgE),而 IgE 以其可结晶段(fragment crystallizable, Fc)与肥大细胞、嗜碱性白细胞面上的 Fc 受体融合后,即产生致敏现象,当人体重新接触相同变应原,并与肥大细胞或嗜碱性白细胞上的 IgE 特异性融合,或与二种上述邻近的 IgE 化合物进行交联时,可使肥大细胞脱颗粒、融合和排出介质,进而产生全身性过敏反应[11]。

2. 临床治疗的研究

2.1. 局部治疗

多年来已有多种全身性化合物可用于治疗手部湿疹,但局部治疗始终是治疗方案的重要部分。局部治疗应根据皮肤状况和湿疹的严重程度,考虑选择合适的药物剂型。原则建议在手部湿疹的急性病变中使用补水剂,在慢性病变中使用富含脂质的补水剂[12]。此外,药物剂型的功能是确保稳定的制剂并促进活性剂的生物利用度[13]。

2.2. 基础外用药

使用“基础制剂”(即润肤剂或保湿剂)进行局部治疗是治疗任何类型湿疹的关键。治疗皮肤干燥症是

早期特应性和刺激性手部皮炎的主要治疗方法[14]。基本的局部治疗有助于减少炎症和瘙痒,具有皮质类固醇节约作用,并促进表皮屏障恢复。在许多实验研究中,基本的局部治疗已被证明可以促进湿疹的愈合,而无需任何特定的药物治疗[15][16]。对于急性和频繁渗出的手部湿疹,基本的局部治疗应具有干燥、收敛和抗菌作用;建议使用浸泡、保湿或湿润敷料以及亲水面霜或凝胶。对于亚急性手部湿疹,基本的局部治疗应具有消炎、止痒和保湿作用;这可以通过保湿油包水和油内乳液来实现[17]。最后,在慢性角化过度的手部湿疹中,需要使用溶角化软膏(必要时含有高达20%的水杨酸,尿素10%~20%)和富含脂质的软膏,包括油包水和水包油乳剂,来达到溶解角化、抗增殖和保湿的效果[18]。局部基础制剂的有效性和安全性使患者容易接受且更易坚持使用。

2.3. 局部皮质类固醇

目前的ESCD指南认为,仍以外用皮质类固醇为治疗手部湿疹的一线疗法[19]。皮质类固醇激素可稳定于溶小体膜,抑制各种致炎因素的形成与产生,并可控制粒细胞和巨噬细胞的移动。同时还能抑制B淋巴细胞和T淋巴细胞的致敏、增生和介质分泌等作用,从而减轻对细胞的反应[20]。医学上,通常依据皮疹性质、严重程度和范围等来选用相应的激素种类和剂型。局部封包可增加药物的作用。短期应用皮质类固醇效果较明显,而过长时间使用皮质类固醇制剂,则会引起局部皮肤发生多毛、肌肉收缩、毛细血管扩大、继发感染等不良反应,病人无法耐受,故ESCD指南建议使用皮质类固醇制剂时,应考虑具有改善治疗指数(TIX,预期效果和特别是萎缩性副作用之间的比率)的局部皮质类固醇制剂[19]。

2.4. 局部免疫调节剂

他克莫司和吡美莫司为钙调神经磷酸酶拮抗物,通过结合FK结合蛋白和抑制钙调神经蛋白磷酸酶活性,抑制T细胞和肥大细胞释放的炎性细胞因子的转录[21]。叶秋燕等[22]使用他克莫司软膏治疗湿疹效果显著,可改善机体炎症,有利于维持皮肤良好状态,预防细菌侵入,有效降低继发性感染的发生率,对患者预后改善有利。药物安全性高,总体耐受性良好,且不会诱导萎缩或干扰屏障修复。目前的ESCD指南建议对需长期护理的手部湿疹病人可应用局部钙调神经磷酸酶控制物质[19],并须做好紫外线保护,防止肌肤过分光曝晒,包括日光、PUVA、UVA及UVB[23]。

2.5. 维生素D3衍生物

维生素D3衍生物,是一种将维生素D3经肝和肾的不断羟化,产生活性代谢物质骨化三醇-1 α ,即25-二羟维生素D3,对人体钙、磷代谢具有有效调控平衡,对皮下的角质细胞则能控制其过度生长分化和减轻对炎症影响的人工生物合成物质[24]。临床治疗中常作为慢性湿疹患者的维生素D3衍生物,如卡泊三醇。研究表明,用卡泊三醇软膏结合糖皮质激素、非甾体类抗生素药物及其他疗法防治慢性湿疹,获得了理想效果。宁旭等[25]应用糠酸莫米松乳膏与卡泊三醇乳膏结合治疗慢性湿疹,结合药物组总有效性为97.14%(34/35),大幅优于单独应用糠酸莫米松乳膏组71.34%(25/35)。廖薇等人[26]将卡泊三醇搽剂联合氟芬那酸丁酯药膏防治慢性湿疹与神经性皮炎,总疗效为91.4%(32/35),显然优于氟芬那酸丁酯药膏结合哈西奈德溶液的88.9%(32/36)。裴丹等[27]通过使用卡泊三醇软膏和308nm准分子激光处理手掌部位的慢性肥厚性湿疹,能提高疗效并减少紫外光积累,从而减少了致癌可能性,有临床治愈效果好、康复程度低、不良反应的发生小等优点。

2.6. 非甾体抗炎药

吴威翰[28]发现湿疹的易发生性主要和金黄色葡萄球菌感染密切相关,在湿疹治疗中,糖皮质激素联合抗生素比单用糖皮质激素更有效。莫匹罗星药膏作为一种外用抗菌素药膏,原料是荧光假单孢菌,化

学分子结构中的短脂质酸链经酯连接着大单孢菌酸化合物, 可对肠道菌株、金黄色葡萄球菌及等病菌的蛋白质合成过程产生高效控制, 并可高效抗击革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌, 甚至对耐药菌株也显示有满意的敏感度[29]。氟芬那酸丁酯软膏, 是中医学上用于慢性湿疹患者比较常用的非甾体抗炎药, 抗炎止痒作用比较强。有学者指出, 如果药物的单一应用并不能达到满意疗效[30], 与糖皮质激素的交替使用才能进一步加强作用, 从而防止了骤然停止使用糖皮质或激素软膏后所导致的疾病复发[31]。

2.7. 维甲酸软膏

他扎罗汀凝胶为第3代维甲酸制剂, 特异性地作用于表皮组织中的 RAR- β 和 RAR- γ 亚受体, 下调细胞生长因子如表皮生长因子, 从而达到优异的抗增生、调控表皮以及其他细菌的生长与分化等功能, 帮助建立结构完善的颗粒层, 对衰老收缩的角质形成细胞也有生长作用, 恢复表皮构造, 同时还能调控免疫和抗炎等功能, 可治疗角化异常性皮肤病患者, 外服起效快, 对透皮作用小, 早期复发少[32]。而使用维甲酸类药物, 则可能减少口服维甲酸类药物时可能形成的身体疾病。蓝善辉[33]报道他扎罗汀对慢性湿疹的临床效果显著, 而且他扎罗汀与糖皮质激素结合应用时, 比单纯应用糖皮质激素的作用更迅速, 且治愈率较好, 此外, 由于他扎罗汀凝胶虽能减少因长期使用糖皮质激素所致的肌肤收缩但不能抑制其抗炎效果, 而可奈德乳膏则能减少他扎罗汀所致的局部刺激性反应。所以, 二者的结合用具有协同效果, 因而增强作用, 减少疗程, 从而减小了二者出现情况同时出现的概率。

3. 系统治疗

对于严重且反复发作的慢性手部湿疹, 可考虑应用系统治疗, 但考虑到手部湿疹不是一种危及生命的疾病, 而是严重损害生活质量的疾病, 应严格考虑现有治疗的获益风险比, 尤其是关于合并症、妊娠、免疫抑制和癌症风险。

3.1. 抗组胺治疗

手部湿疹的病因及临床因素广泛多样, 对于瘙痒及红肿症状明显的患者, 系统服用抗组胺药物是最基础的对症治疗, 病情严重者酌情可两种或两种以上抗组胺药物联合使用[34]。但对于手部湿疹整体的病情和病程进展没有改善作用[35], 故国外治疗指南中建议尽量避免使用[17]。

3.2. 系统糖皮质激素治疗

严重的急性手部湿疹或者慢性病加重可能需要系统应用皮质类固醇, 通常短期使用小剂量的糖皮质激素, 再根据患者体征和症状的改善而逐渐减少用药剂量[13]。但因为其众所周知的副效应, 如骨质疏松、骨坏死、高血糖、下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制、青光眼、白内障、糖尿病高血压、内分泌功能失调和免疫力抑制等[20]。因此手部湿疹不宜长期或频繁的系统使用糖皮质激素。

3.3. 阿维 A

维 A 酸是一类内源性维生素 A 衍生物, 以饱和的形态为有六个已知的维甲酸受体(RAR-a、RAR-b、RAR-c、RXR-A、RXR-b 和 RXRc)高亲和力结合[36]。慢性手部角化性湿疹以角化、浸润肥厚、瘙痒严重为主要特点, 一般用药渗透性较低, 临床护理作用较弱。但阿维 A 能控制角质生成细胞的有丝分裂, 并控制角质生成细胞的增殖、变性和终末分解等进程。控制了角蛋白的生成、抗炎。从而使掌跖角化型湿疹的皮损部分皮肤的细胞增殖、分化恢复正常, 使角质层变薄[37]。阿维 A 主要的不良反应是皮肤黏膜反应、消化系统病症、血脂肝功能失常、致畸性、对骨和肌腱的影响, 小剂量应用时副作用相对较低[38]。周桂林[39]以低剂量阿维 A 结合抗组胺受体药左西替利嗪片和肝素钠乳膏为基本外用药治疗手部

皮肤角化性湿疹获得较好治疗, 有效率为 87.08%, 与对照组(62.79%)相比差别明显, 且不良反应少见。

3.4. 环孢素

环孢素是一个亲脂环状多肽, 能有效控制白细胞介素(IL)-2 以及另外一些细胞因子的转录。这导致抑制 T 细胞的活性, T 细胞在银屑病的发生机理中起了关键作用, 还包括特应性皮炎[40], 但不用于手部皮炎。因此, 它在手皮炎治疗中的应用仅限于特应性手部皮炎病例。在一项对 41 名患者进行的双盲研究中, 环孢素 3 mg/kg/天, 持续 6 周, 与局部使用的丙酸倍他米松一样有效, 导致手部湿疹严重程度评分降低 57% [41]。根据 ESCD 指南[42], 如果一线和二线治疗不充分或有禁忌症, 可考虑对需要长期治疗的手部湿疹患者使用环孢素。但长期使用可能导致患皮肤癌风险增加, 故建议进行紫外线防护。

3.5. 甲氨喋呤

甲氨喋呤已被广泛用于皮肤科治疗银屑病和银屑病关节炎[43]。其用于手部湿疹的证据有限, 但已在一系列无反应的手部皮炎和其他类型顽固性湿疹患者中报告了这种情况[44]。一项类似的回顾性研究报告称[45], 与非角化过度亚组的 25.0%相比, 角化过度型手部湿疹的疗效为 47.6%。在使用甲氨喋呤治疗手部湿疹时应遵守一般安全预防措施, 如监测血清肝酶和全血计数以及累积剂量, 每周剂量不应超过 30 mg [43]。ESCD 指南提到[19], 甲氨喋呤治疗手部湿疹的疗效缺乏证据, 但由于该疗法已使用多年, 如果一线和二线疗法不充分或有禁忌症, 则可考虑使用该疗法。

4. 物理治疗

手部湿疹的防治, 除了传统疗法外, 许多研究人员也通过微波、超声、激光等物理手段方法, 提高和加快治疗作用的效果。

4.1. 紫外线光疗

作为皮肤病学的一个特殊特征, 各种光疗项目可用于治疗皮肤病。光治疗与全身治疗相比对患者具有特别的优势, 尽管疗效很高, 但在大多数情况下预期不会出现全身副作用。瞿任等[46]在局部应用复方丙酸氯倍他索软膏基础上, 结合用紫外线治疗手角化型湿疹的动物实验中证明, 紫外光辐射治疗既适合于使用激素治疗无效的中重度、复发慢性手湿疹, 也可用作常规疗法的基础辅助, 其有效率可达 95%。长浪紫外 1 (UVA1) (340~400 nm)、UVA/中波紫外(UVB)以及窄谱 UVB (NB-UVB, 310~315 nm)为最常见的紫外种类, 其中以窄谱 UVB 穿透力较强, 有利于对手掌部位皮炎湿疹的诊断。窄谱 UVB (波长为 311 nm)通过透过手部较厚的表皮, 到达治疗作用。在光照 UVBA 前服用补骨脂等光敏剂, 即 PUVA 疗法, 有助于提升肌肤对 UVA 的敏感性及反应度, 但也许会加大皮肤肿瘤(尤其是鳞状细胞癌)的风险[47]。在临床使用中, NB-UVB 和 PUVA 对手掌部位慢性湿疹和特应性湿疹的效果都比较确切。目前没有具体数据可以证实 PUVA 和 NB-UVB 中哪种效果比较良好, 但是 NB-UVB 不良的反应比较轻微, 所以通常情况下优先选择 NB-UVB 疗法[48]。因为 308 nm 准分子光和 308 nm 准分母激光都同属 308 nm 波段的氯化树脂或氙气激发光, 所以医疗科技也处于同一类。二者的医疗原理相同, 对皮损上所浸润的 T 淋巴细胞有直接的细胞毒影响, 更易于诱发 T 细胞凋亡。向丽等人研究表明[49]通过 308 nm 处准分子光在开展慢性湿疹治愈的时候, 还能消毒止痒, 迅速修复其粗糙性肌肤至正常, 而且对人体基本无副作用, 是一个新颖、安全、高效的治愈湿疹的有效方式。目前的 ESCD 指南建议对外用皮质类固醇的一线治疗无效的慢性手部湿疹的成年患者可进行手部光疗[19]。然而, 需要考虑的是, 长期使用光疗不仅会耗时且对患者经济压力大, 还会增加皮肤恶性肿瘤的风险。

4.2. CO₂ 点阵激光

CO₂ 点阵激光的波段是 10.6 μm, 靶组织为水, 形成局灶性光热效果, 即通过皮下水分吸收激光辐射热能后形成自然气化、皮下剥脱效应, 形成点阵样排列的微治疗孔[50]。此时皮损局部的角质层被间断渗透, 其肌肤屏障功能下降, 形成的微型医疗小孔能够扩大药品传递途径, 该微孔可到达真皮层浅层, 使药品更容易抵达肌肤受损的深处, 提高药品消化吸收与应用量, 进而减少外用糖皮质激素的使用率。此外, 剥脱作用能改变结缔组织结构, 加快皮损的痊愈。对比常规的 CO₂ 激光, 点阵模式能减轻焦痂产生, 其他微治疗孔之间均有正常组织, 产生热缓冲空间, 可减少无谓的热损害, 并能使术后表皮迅速痊愈[51]。王凯等[52]研究表明, 超脉冲 CO₂ 点阵激光治疗慢性湿疹病人有着优异的治愈疗效, 可有效减少其严重痛苦, 提高病人创面修复, 减少感染率, 防止患者的疾病复发, 具备时效性和可靠性。

5. 新兴治疗方案

随着生物制剂的出现, 针对特应性炎症的治疗变得更加有效。因手部湿疹的发生与患者特应性体质有关, 故生物制剂对手部湿疹有一定的疗效。

5.1. 度普利尤单抗

度普利尤单抗是一款针对白细胞介素(IL)-4 受体 a (IL-4Ra)亚基的全人类单克隆抗体, 该亚基控制二类细胞因子 IL-4 和 IL-13 的信息传递[53]。自 2017 年以来, 该抗体被批准用于治疗中度至重度特应性皮炎和中重度且接受过多种系统药物治疗的特应性皮炎的成人患者手部湿疹。在一项研究中[54], 对 38 名度普利尤单抗治疗的手部皮炎患者的结果进行了评估。有报道显示, 在用度普利尤单抗药物后, 研究者对手部皮炎患者的总体评分(IGA)由 3.26 降到了 1.72, 而结论则为十六周后手部湿疹的严重程度指数将至少提高 75%。因此, 在特应性皮炎伴发手部湿疹的患者中, 度普利尤单抗具有较好的控制手部湿疹的效果, 但需仍要进一步的研究来评估度普利尤单抗在其他病因手部湿疹患者中的应用。

5.2. JAK 抑制剂

JAK 抑制剂 Janus 激酶(JAK)-信号转导子和转录激活子(STAT)途径调节几种主要的免疫途径, 包括 Th2 {IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-31、CCL [趋化因子(C-C 基序)配体]18}、Th22 (IL-22、S100As)、Th1 [IL-2、IFN-γ 和 TNF (肿瘤坏死因子)-β]和 Th17 (IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22 和 IL-23R) [55]。它目前已评估并治疗了许多皮肤病, 包括银屑病、特应性皮炎、斑秃、白癜风、皮炎和动植物抗宿主等病[56]。由于它们是小分子, 可以穿透表皮屏障, 因此不仅可以全身使用, 也可局部使用于手部湿疹。

6. 结语

尽管近年来手部湿疹的治疗选择范围有所扩大, 但仍需积极遵循指南中提出的包括局部、物理和全身治疗的治疗方法, 以防止可能严重损害患者健康的慢性和复发情况。生物制剂和局部 Janus 激酶抑制剂等新兴的治疗方法可能在不久的将来被纳入治疗原则并广泛应用于手部湿疹患者的治疗。

参考文献

- [1] 王鑫, 杨明川, 石晓东, 等. 三甲医院皮肤科门诊 HE 患者横断面多中心调查[J]. 实用皮肤病学杂志, 2019, 12(2): 65-67.
- [2] Brans, R. and John, S.M. (2016) Clinical Patterns and Associated Factors in Patients with Hand Eczema of Primarily Occupational Origin. *EADV*, **30**, 798-805. <https://doi.org/10.1111/jdv.13515>
- [3] Meding, B. and Jarvholm, B. (2002) Hand Eczema in Swedish Adults Changes in Prevalence between 1983 and 1996. *Journal of Investigative Dermatology*, **118**, 719-723. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01718.x>

- [4] Apfelbacher, C.J., Ofenloch, R.F., Weisshaar, E., *et al.* (2019) Chronic Hand Eczema in Germany: 5-Year Follow-Up Data from the CARPE Registry. *Contact Dermatitis*, **80**, 45-53. <https://doi.org/10.1111/cod.13113>
- [5] Lesen, C.M., Agner, T., Ebbelhøj, N.E., *et al.* (2019) Factors Influencing the Prognosis for Occupational Hand Eczema: New Trends. *British Journal of Dermatology*, **181**, 1280-1286. <https://doi.org/10.1111/bjd.17870>
- [6] Erdem, Y., Altunay, I.K., Aksu, Ç.A., *et al.* (2020) The Risk of Hand Eczema in Healthcare Workers during the COVID-19 Pandemic: Do We Need Specific Attention or Prevention Strategies. *Contact Dermatitis*, **13**, 241-251. <https://doi.org/10.1111/cod.13632>
- [7] 李黎, 刘盼盼, 李吉, 等. 慢性 HE 的心理社会因素[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(2): 179-182.
- [8] Lerbaek, A., Kyvik, K.O., Mortensen, J., *et al.* (2007) Heritability of Hand Eczema Is Not Explained by Comorbidity with Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, **127**, 1632-1640. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700750>
- [9] Eyerich, K. and Novak, N. (2013) Immunology of Atopic Eczema: Overcoming the Th1/Th2 Paradigm. *Allergy*, **68**, 974-982. <https://doi.org/10.1111/all.12184>
- [10] 王璐. 1070 例湿疹患者过敏原特异 IgE 检测结果分析[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2018: 1-52.
- [11] 曾楚若. 110 例 HE 斑贴试验临床分析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医学院, 2010: 1-37.
- [12] Odia, S., Vocks, E., Rakoski, J. and Ring, J. (1996) Successful Treatment of Dyshidrotic Hand Eczema Using Tap Water Iontophoresis with Pulsed Direct Current. *Acta Dermato-Venereologica*, **76**, 472-474.
- [13] Elsner, P. and Agner, T. (2020) Hand Eczema: Treatment. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **34**, 13-21. <https://doi.org/10.1111/jdv.16062>
- [14] Augustin, M., Wilmann-Theis, D., Korber, A., *et al.* (2018) Positionspapier: Diagnostik und therapie der xerosis cutis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **16**, 3-35. <https://doi.org/10.1111/ddg.13580>
- [15] Ramsing, D.W. and Agner, T. (1997) Preventive and Therapeutic Effects of a Moisturizer. An Experimental Study of Human Skin. *Acta Dermato-Venereologica*, **77**, 335-337.
- [16] De Paepe, K., Hachem, J.P., Vanpee, E., *et al.* (2001) Beneficial Effects of a Skin Tolerance-Tested Moisturizing Cream on the Barrier Function in Experimentally-Elicited Irritant and Allergic Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*, **44**, 337-343. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.044006337.x>
- [17] Lynde, C., Guenther, L., Diepgen, T.L., *et al.* (2010) Canadian Hand Dermatitis Management Guidelines. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, **14**, 267-284. <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09094>
- [18] Surber, C. and Schmid-Grendelmeier, P. (2019) General Principles of Topical Therapy of the Skin. In: Brockow, K. and Mortz, C., Eds., *Global Atlas of Skin Allergy*, EAACI, Florence, 220-223. https://www.eaaci.org/images/Atlas/Global_Atlas_IV_v1.pdf
- [19] Diepgen, T.L., andersen, K.E., Chosidow, O., *et al.* (2015) Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Hand Eczema-Short Version. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **13**, 77-85. <https://doi.org/10.1111/ddg.12510>
- [20] 马茂森. 糖皮质激素的副作用及并发症治疗[J]. 中国城乡企业卫生, 2011, 26(3): 34-36.
- [21] Lee, G.R., Maarouf, M., Hendricks, A.K., *et al.* (2019) Current and Emerging Therapies for Hand Eczema. *Dermatologic Therapy*, **32**, e12840. <https://doi.org/10.1111/dth.12840>
- [22] 叶燕秋, 孙昌洁, 张玉艳. 他克莫司乳膏治疗湿疹的效果及继发性感染率观察[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(1): 128-129.
- [23] Vrancken, I. (2015) Off-Label Prescription of Medication. *The European Journal of Health Law*, **22**, 165-186. <https://doi.org/10.1163/15718093-12341352>
- [24] Yang, M. and Chang, J.-M. (2015) Successful Treatment of Refractory Chronic Hand Eczema with Calcipotriol/Betamethasone Ointment: A Report of Three Cases. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **10**, 1943-1946. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2729>
- [25] Juntongjin, P. and Pongprasert, R. (2019) Calcipotriol Ointment Shows Comparable Efficacy to Topical Steroids in Chronic Hand Eczema. *Dermatologic Therapy*, **32**, e12956. <https://doi.org/10.1111/dth.12956>
- [26] Veenhuis, R.T., van Horssen, J., Bos, R.P., *et al.* (2002) Highly Increased Urinary 1-Hydroxypyrene Excretion Rate in Patients with Atopic Dermatitis Treated with Topical Coal Tar. *Archives of Dermatological Research*, **294**, 168-171. <https://doi.org/10.1007/s00403-002-0311-5>
- [27] Schmid, M.H. and Korting, H.C. (1996) Coal Tar, Pine Tar and Sulfonated Shale Oil Preparations: Comparative Activity, Efficacy and Safety. *Dermatology*, **193**, 1-5. <https://doi.org/10.1159/000246189>
- [28] 吴威翰. 莫匹罗星局部治疗激素抵抗特应性皮炎/湿疹的研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2015: 6-14.

- [29] 肖晓文. DR 与 CR 诊断肋骨骨折的准确性及敏感性比较[J]. 河北医药, 2018, 40(23): 3613-3615.
- [30] Grundmann-Kollmann, M., Behrens, S., Peter, R.U. and Kerscher, M. (1999) Treatment of Severe Recalcitrant Dermatoses of the Palms and Soles with PUVA-Bath versus PUVA-Cream Therapy. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, **15**, 87-89. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.1999.tb00063.x>
- [31] Grundmann-Kollmann, M., Ludwig, R., Zollner, T.M., et al. (2004) Narrowband UVB and Cream Psoralen-UVA Combination Therapy for Plaquetype Psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **50**, 734-739. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(03\)00792-8](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(03)00792-8)
- [32] Talpur, R., Cox, K. and Duvic, M. (2009) Efficacy and Safety of Topical Tazarotene: A Review. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **5**, 195-210. <https://doi.org/10.1517/17425250902721250>
- [33] 蓝善辉, 叶进, 赵志炼. 地奈德乳膏联合他扎罗汀凝胶治疗慢性湿疹临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(9): 763-765.
- [34] 赵宁. 湿疹的诊断和治疗[J]. 中国实用乡村医学杂志, 2020, 27(7): 28-30.
- [35] Jankowska-Konsur, A., Raich, A. and Szepietowski, J.C. (2016) Systemic Anti-Histamines—A Common outside the Guidelines Therapeutic Strategy in Hand Eczema Management. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **30**, 67-71. <https://doi.org/10.1111/jdv.13060>
- [36] Cheer, S.M. and Foster, R.H. (2000) Alitretinoin. *The American Journal of Clinical Dermatology*, **1**, 307-314. <https://doi.org/10.2165/00128071-200001050-00005>
- [37] 冉立伟, 谭升顺, 雷小兵. 阿维 A 口服联合复方倍他米松注射液穴位注射治疗掌跖角化性湿疹疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 31(12): 746.
- [38] 杨顶权, 白彦萍, 宋佩华. 小剂量阿维 A 联合中药浸泡治疗掌跖角化性湿疹的临床研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2009, 8(1): 10.
- [39] 周桂林. 阿维 A 治疗手部角化性湿疹[J]. 临床医药实践杂志, 2010, 19(7B): 947-948.
- [40] Schmitt, J., Schmitt, N. and Meurer, M. (2007) Cyclosporin in the Treatment of Patients with Atopic Eczema a Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **21**, 606-619.
- [41] Granlund, H., Erkkö, P., Eriksson, E. and Reitamo, S. (1996) Comparison of Cyclosporine and Topical Betamethasone-17,21-Dipropionate in the Treatment of Severe Chronic Hand Eczema. *Acta Dermato-Venereologica*, **76**, 371-376.
- [42] Antonov, D., Schliemann, S. and Elsner, P. (2015) Hand Dermatitis: A Review of Clinical Features, Prevention and Treatment. *The American Journal of Clinical Dermatology*, **16**, 257-270. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0130-z>
- [43] West, J., Ogston, S. and Foerster, J. (2016) Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLOS ONE*, **11**, e0153740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153740>
- [44] O'Shea, P.M. and Lugo-Somolinos, A. (2015) Methotrexate versus Acitretin in the Treatment of Chronic Hand Dermatitis. *Journal of Drugs in Dermatology*, **14**, 1389-1391.
- [45] Politiek, K., van der Schaft, J., Christoffers, W.A., et al. (2016) Drug Survival of Methotrexate Treatment in Hand Eczema Patients: Results from a Retrospective Daily Practice Study. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **30**, 1405-1407. <https://doi.org/10.1111/jdv.13253>
- [46] 瞿任, 唐政, 袁群霞. 复方丙酸氯倍他索软膏联合窄谱紫外光治疗手部角化性湿疹的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 13(24): 36-37.
- [47] Brass, D., Fouweather, T., Stocken, D.D., et al. (2018) An Observer-Blinded Randomized Controlled Pilot Trial Comparing Localized Immersion Psoralen-Ultraviolet A with Localized Narrowband Ultraviolet B for the Treatment of Palmar Hand Eczema. *British Journal of Dermatology*, **179**, 63-71. <https://doi.org/10.1111/bjd.16238>
- [48] Ling, T.C., Clayton, T.H., Crawley, J., et al. (2016) British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group Guidelines for the Safe and Effective Use of Psoralen-Ultraviolet A Therapy 2015. *British Journal of Dermatology*, **174**, 24-55. <https://doi.org/10.1111/bjd.14317>
- [49] 向丽, 麦月好, 徐娟, 等. 308 nm 准分子光治疗皲裂性湿疹 21 例[J]. 中华皮肤科杂志, 2012, 45(7): 521-522.
- [50] Mignon, C., Rodriguez, A.H., Palero, J.A., et al. (2016) Fractional Laser Photothermolysis Using Bessel Beams. *Bio-medical Optics Express*, **7**, 4974-4981. <https://doi.org/10.1364/BOE.7.004974>
- [51] 胡孟娇, 陈美琳, 唐倩, 等. CO₂ 点阵激光联合卤米松三氯生乳膏治疗局限性慢性湿疹的疗效评价[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(6): 637-640.
- [52] 王凯, 唐亭亭, 林丹琼. 超脉冲 CO₂ 点阵激光治疗面部萎缩性痤疮瘢痕疗效观察[J]. 海南医学, 2016, 27(23): 3918-3920.
- [53] Dupilumab, S.M. (2017) First Global Approval. *Drugs*, **77**, 1115-1121. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0768-3>

- [54] Lee, N., Chipalkatti, N., Zancanaro, P., *et al.* (2019) A Retrospective Review of Dupilumab for Hand Dermatitis. *Dermatology*, **235**, 187-188. <https://doi.org/10.1159/000496481>
- [55] He, H. and Guttman-Yassky, E. (2019) JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update. *The American Journal of Clinical Dermatology*, **20**, 181-192. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0413-2>
- [56] Cinats, A., Heck, E. and Robertson, L. (2018) Janus Kinase Inhibitors: A Review of Their Emerging Applications in Dermatology. *Skin Therapy Letter*, **23**, 5-9.