

丁酸氯倍他松乳膏的家兔皮肤刺激性和豚鼠皮肤过敏性研究^Δ

向翠英^{1*}, 杨刚², 杨冰², 郑传博², 周静思², 李正平² (1.重庆华邦制药有限公司研发中心, 重庆 401121; 2.成都百康医药工业药理毒理研究院, 成都 610046)

中图分类号 R285.6; R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)03-0330-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.03.15

摘要 目的:研究国产仿制药丁酸氯倍他松乳膏的皮肤刺激性和过敏性,并与市售品(原研药品)进行对比。方法:采用家兔进行皮肤刺激性实验,将24只家兔随机分为供试品完整皮肤组、供试品破损皮肤组、市售品完整皮肤组和市售品破损皮肤组,每组6只。在家兔背部左侧完整或破损皮肤给予0.5 mL供试品或市售品,右侧给予等量的赋形剂,每天给药2次,连续7 d。观察药物对家兔皮肤的刺激性,对皮肤红斑和水肿进行评分,并在末次给药结束后72 h及停药7 d后取给药部位皮肤进行组织病理学检查。采用豚鼠进行皮肤过敏性实验(Buehler实验),将60只豚鼠随机分为供试品组(20只)、市售品组(20只)、阳性对照组(10只)和赋形剂对照组(10只)。分别于第0、7、14天对豚鼠左侧肋腹部皮肤给予相应受试物(0.2 mL/只)进行致敏,第28天在右侧肋腹部给予相应受试物(0.2 mL/只)进行激发。激发后24、48 h观察豚鼠皮肤红斑、水肿等过敏反应症状并进行评分,同时计算过敏反应发生率。结果:在家兔皮肤刺激性实验中,供试品和市售品对家兔完整皮肤均未引起红斑和水肿等刺激性症状,皮肤刺激评分为0,皮肤刺激强度为无刺激性;供试品和市售品均引起个别家兔破损皮肤出现短暂性轻微的红斑,皮肤刺激评分为0~0.33分,皮肤刺激强度为无刺激性;各组之间无统计学差异;病理检查均未见组织病理学改变。在豚鼠皮肤过敏性实验中,供试品和市售品激发给药后豚鼠皮肤未见红斑和水肿等过敏反应,评分均为0,过敏反应发生率为0;与赋形剂对照组比较,供试品组和市售品组的评分和过敏反应发生率差异无统计学意义。结论:在家兔皮肤刺激性实验和豚鼠皮肤过敏性实验中,丁酸氯倍他松乳膏仿制药与原研药评价结果一致,对家兔皮肤无刺激性,对豚鼠皮肤无过敏性。

关键词 丁酸氯倍他松乳膏;仿制药;原研药;皮肤刺激性;皮肤过敏性;家兔;豚鼠

Study on Skin Irritation of Clobetasone Butyrate Cream in Rabbits and Its Skin Sensitization in Guinea Pigs

XIANG Cuiying¹, YANG Gang², YANG Bing², ZHENG Chuanbo², ZHOU Jingsi², LI Zhengping² (1.Center of Research & Development, Huapont Pharm Co., Ltd., Chongqing 401121, China; 2.Chengdu Baikang Pharmaceutical Industry Pharmacology and Toxicology Research Institute, Chengdu 610046, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the skin irritation and sensitization of domestic generic drug Clobetasone butyrate cream, and to compare it with commercial drug (original drugs). METHODS: The skin irritation test was conducted on rabbits. Totally 24 rabbits were randomly divided into test preparation intact skin group, test preparation abraded skin group, commercial drug intact skin group and commercial drug abraded skin group, with 6 rabbits in each group. 0.5 mL test preparation or commercial drug was administered to the left side of intact or abraded skin and the same amount of excipient on the right side of each rabbit twice a day for consecutive 7 days. The irritation of the drug to the rabbit skin was observed, and the erythema and edema of the skin were scored; the skin of administration site was taken at 72 h after last administration and the end of 7 d after drug withdrawal for histopathological examination. The skin sensitization test (Buehler test) was carried out on guinea pigs. Totally 60 guinea pigs were randomly divided into test preparation group ($n=20$), commercial drug group ($n=20$), positive control group ($n=10$) and excipient control group ($n=10$). 0.2 mL test preparation or commercial drug was administered to the left side of the rib abdomen skin of each guinea pig at the 0, 7th, 14th day to induce model, and an equal amount of corresponding preparation was administered to the right side in the same way at the 28th day for stimulation. Hypersensitive response such as erythema and edema were observed and scored at 24 h and 48 h after the stimulation. The incidence of hypersensitive response was then calculated. RESULTS: In skin irritation test of rabbits, no erythema and edema was caused by the test preparation or commercial drug on intact skin of rabbits; scores of skin irritation was 0; there was no dermal irritation. Both test preparation and commercial drug caused transient slight erythema on abraded skin of a few rabbits; scores of intact and abraded skin irritation were 0-0.33; there was no dermal irritation. There was no statistical significance among groups. No dermal pathological changes were observed. In skin sensitization test of guinea pig, no hypersensitive response such as erythema and edema was found on the skin of guinea pigs in both test preparation and commercial drug groups; both score and the incidence of hypersensitive response were 0. Compared with excipient control group, there was no statistical significance of average score and the incidence of hypersensitive response in test

^Δ 基金项目:重庆市科技计划项目-社会事业与民生保障科技創新专项(No.cstc2016shmszx130055)

* 工程师。研究方向:药理毒理学。E-mail:yingxcy@163.com

preparation group and commercial drug group. CONCLUSIONS: In skin irritation test of rabbits and skin sensitization test of guinea pigs, the evaluation results of generic

Clobetasone butyrate cream are the same as those of the original drug. It has no irritation to the skin of rabbit, and no sensitization to the skin of guinea pigs.

KEYWORDS Clobetasone butyrate cream; Generic drug; Original drug; Skin irritation; Skin sensitization; Rabbit; Guinea pigs

丁酸氯倍他松具有较高的局部活性,而全身活性低^[1],因此将其开发成外用制剂具有较好的疗效和较高的安全性。丁酸氯倍他松乳膏即是一种以丁酸氯倍他松为活性成分的中效糖皮质激素皮肤外用制剂,临床应用已有40余年,循证医学研究显示其治疗皮炎湿疹、银屑病及其他炎症性皮肤病疗效肯定,安全性良好^[2]。0.05%丁酸氯倍他松乳膏由葛兰素史克公司研制开发,并于1975年率先在英国上市。我公司研发中心研制的丁酸氯倍他松乳膏为皮肤外用仿制药,由于其处方工艺与原研产品存在部分差异,可能导致局部用药安全性差异。因此,根据国家药品监督管理局颁布的药品注册管理办法、临床前研究指导原则及相关文献^[3-5],研究者进行了家兔皮肤刺激性实验和豚鼠皮肤过敏性实验(Buehler实验),并与市售对照品(原研药品)对比研究,以全面评价其局部毒性,为临床安全用药提供参考。

1 材料

1.1 仪器

BS124S型电子天平(德国Sartorius公司);ZT-14V2型生物组织自动脱水机、YR-21型生物组织自动染色机(孝感市亚光医用电子技术有限公司);BMJ-III型包埋机(江苏省常州市中威电子仪器有限公司);RM2126型轮转式切片机(上海徠卡仪器有限公司);BX43-32P01型显微镜(日本奥林巴斯株式会社)。

1.2 药品与试剂

丁酸氯倍他松乳膏(供试品,批号:20140405,丁酸氯倍他松含量:0.05%,批准文号:国药准字H20173402,规格:15g)、赋形剂(批号:20140501,组成:甘油、单硬脂酸甘油酯、十八十六醇、蜂蜡、失水山梨醇脂肪酸酯、二甲硅油、氯甲酚、柠檬酸钠、纯化水)均来源于重庆华邦制药有限公司;市售丁酸氯倍他松乳膏(原研药品,英国GlaxoWellcome Operations公司,批号:C613076,丁酸氯倍他松含量:0.05%,规格:15g);2,4-二硝基氯苯(天津市光复精细化工研究所,批号:20120308,临用时将其配成浓度为1%或0.1%的溶液)。

1.3 动物

健康成年日本大耳家兔24只,体质量2.0~3.0kg,雌雄各半;健康成年英国种白色豚鼠60只,体质量250~300g,雌雄各半。以上动物均由四川省实验动物专委会养殖场提供[实验动物生产许可证号:SCXK(川)-2013-14]。

2 方法

2.1 家兔皮肤刺激性实验

2.1.1 分组与给药 取家兔24只,随机分为4组,分别

为供试品完整皮肤组、供试品破损皮肤组、市售品完整皮肤组和市售品破损皮肤组,每组6只,雌雄各半。给药前进行皮肤完整性检查,皮肤有损伤者不得纳入完整皮肤组。给药前24h用剪刀去除背部双侧腋毛3cm×3cm范围,再用6%硫化钠溶液脱毛,破损皮肤用针头划“井”字损伤表皮层(以渗血为度)。根据2014年《化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》^[4]规定及相关文献方法^[5-7],选择临床使用浓度开展本实验。取丁酸氯倍他松乳膏供试品或市售品0.5mL直接涂布于左侧已去毛的皮肤上,然后用两层纱布(2.5cm×2.5cm)和一层牛皮纸覆盖,再用无刺激性胶布和绷带加以固定;右侧同法涂布赋形剂作为对照^[4-5],贴敷时间4h。贴敷结束后,除去药物后用温水清洁给药部位。每天上午9时及下午3时在相同部位给药2次,连续给药7d。

2.1.2 皮肤刺激反应评分、评价标准 按《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》^[4]中皮肤刺激反应评分标准等进行皮肤刺激性评价。皮肤刺激反应评分标准见表1,皮肤刺激强度评价标准见表2。

表1 皮肤刺激反应评分标准

Tab 1 Scoring criteria for skin irritation

刺激反应	分值
红斑	
无红斑	0
轻度红斑(勉强可见)	1
中度红斑(明显可见)	2
重度红斑	3
紫红色红斑到轻度焦痂形成	4
水肿	
无水肿	0
轻度水肿(勉强可见)	1
中度水肿(明显隆起)	2
重度水肿(皮肤隆起1mm,轮廓清楚)	3
严重水肿(皮肤隆起1mm以上并有扩大)	4
最高总分值	8

表2 皮肤刺激强度评价标准

Tab 2 Evaluation criteria of skin irritation intensity

分值	评价
0~0.49	无刺激性
0.5~2.99	轻度刺激性
3.0~5.99	中度刺激性
6.0~8.00	强烈刺激性

2.1.3 观察指标 每次涂药前和去除药物后1h,末次给药去除药物后1、24、48、72h,肉眼观察涂抹部位有无红斑及水肿,涂抹部位是否有色素沉着、出血点、皮肤粗糙或皮肤菲薄情况及其发生时间及消退时间,并对红斑及水肿进行评分。根据评分结果,计算观察期限内每天每只家兔刺激积分均值。

去除药物后72 h,取每组4只家兔(雌雄各半)麻醉处死,剪取给药部位皮肤及皮下组织,采用组织标本固定液[FAA液,组成:乙醇-甲醛-冰乙酸-纯化水(70:10:5:15, V/V/V/V)]固定,然后进行脱水、透明及浸蜡,常规石蜡包埋切片,苏木精-伊红(HE)染色,中性树胶封片,光学显微镜检查,在100倍下采集病理图像;每组剩余2只家兔在停药7 d后吸入二氧化碳安乐死,取给药部位皮肤作组织病理学检查,以评价药物引起的病理改变及其恢复情况。

2.1.4 统计学分析 对每天家兔刺激性评分的积分采用SPSS 16.0统计软件进行Wilcoxon(给药侧与对照侧比较)或Mann-Whitney U(供试品与市售品)检验分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2.2 豚鼠皮肤过敏实验

2.2.1 分组与给药 参考2014年颁布的《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》及相关文献方法^[4-5]开展豚鼠皮肤过敏实验(Buehler实验)。取豚鼠60只,随机分为4组,分别为供试品组、市售品组、阳性对照组(2,4-二硝基氯苯,致敏浓度1%,激发浓度0.1%)和赋形剂对照组,其中供试品组和市售品组各20只,其余各组均为10只,雌雄各半。每次致敏前一日用剪刀去除豚鼠左侧肋腹部被毛3 cm×3 cm范围,然后用6%硫化钠溶液脱毛,激发前一日以相同方法对右侧肋腹部脱毛。致敏给药:分别于第0、7、14天(共3次)在豚鼠左侧肋腹部剃毛区域涂抹相应组别药物,0.2 mL/只,取两片面积为2 cm×2 cm的滤纸置于剃毛区域皮肤上,用两层纱布(2.5 cm×2.5 cm)和一层牛皮纸覆盖,再用无刺激性胶布将牛皮纸固定,然后用绷带沿豚鼠给药部位身体缠绕2~3圈加以固定,致敏给药6 h后用温水洗去药物。激发给药:第28天在右侧肋腹部给药,操作同致敏给药。

2.2.2 皮肤过敏反应评分与评价标准 按《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》^[4]中豚鼠Buehler实验的评分标准及评价标准进行皮肤过敏性评价。皮肤过敏反应评分标准见表3,皮肤过敏性评价标准见表4。

表3 皮肤过敏反应评分标准

Tab 3 Scoring criteria of skin sensitization

皮肤反应	分值
红斑形成	
无红斑	0
轻微可见红斑	1
中度红斑	2
重度红斑	3
水肿性红斑	4
水肿形成	
无水肿	0
轻度水肿	1
中度水肿	2
重度水肿	3
总分值	7

表4 皮肤过敏性评价标准

Tab 4 Evaluation criteria of skin sensitization

过敏反应发生率, %	分级	过敏反应强度
0~8	I	弱致敏
9~28	II	轻度致敏
29~64	III	中度致敏
65~80	IV	强致敏
81~100	V	极强致敏

注:当过敏反应发生率为0时,可判定为未见皮肤过敏反应

Note: If the incidence of skin sensitization is "0", it's considered to no skin sensitization

2.2.3 观察指标 激发给药去除封闭片24、48 h后观察豚鼠皮肤红斑、水肿等过敏反应症状并评分,并将各组出现过敏反应症状(评分>0)的豚鼠数用于计算过敏反应发生率(过敏反应发生率=该组发生过敏反应的豚鼠数/该组豚鼠总数×100%),根据过敏反应发生率判断过敏反应强度。

2.2.4 统计学分析 每天观察豚鼠刺激评分采用SPSS 16.0统计软件进行分析检验,评分用Kruskal-Wallis检验分析,率用 χ^2 检验分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 家兔皮肤刺激性实验结果

供试品和市售品完整皮肤组家兔在给药期间和恢复观察期间,给药侧和对照侧均未出现红斑、水肿等刺激性症状,皮肤刺激评分为0,皮肤刺激强度为无刺激性。供试品和市售品破损皮肤组家兔在给药第1天去除药物1 h后均有个别受试家兔给药侧和对照侧出现短暂性轻微的红斑,第5天给药前该症状消失,皮肤刺激评分为0~0.33分,皮肤刺激强度为无刺激性。统计分析结果显示,供试品和市售品组家兔的给药侧与对照侧的皮肤刺激评分比较,供试品完整皮肤组与市售品完整皮肤组的皮肤刺激评分比较,供试品破损皮肤组与市售品破损皮肤组的皮肤刺激评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。多次给药(7 d)后家兔皮肤刺激评分见表5,皮肤刺激强度评分见表6。

表5 多次给药后家兔皮肤刺激评分($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 5 Scores of rabbit skin irritation by multiple medication ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	区域	皮肤刺激反应评分,分						结束给药后			
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	1 h	24 h	48 h	72 h
供试品完整皮肤组	给药侧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照侧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
市售品完整皮肤组	给药侧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照侧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
供试品破损皮肤组	给药侧	0.25±0.39	0.33±0.52	0.33±0.52	0.13±0.31	0	0	0	0	0	0
	对照侧	0.25±0.39	0.33±0.52	0.17±0.41	0.17±0.41	0	0	0	0	0	0
市售品破损皮肤组	给药侧	0.25±0.39	0.33±0.52	0.17±0.41	0.17±0.41	0	0	0	0	0	0
	对照侧	0.25±0.39	0.33±0.52	0.33±0.52	0.17±0.41	0	0	0	0	0	0

表6 多次给药后家兔皮肤刺激强度评分(n=6)

Tab 6 Intensity scores of rabbit skin irritation by multiple medication (n=6)

组别	区域	刺激评分,分									
		1d 2d 3d 4d 5d 6d						结束给药后			
		1h	24h	48h	72h						
供试品完整皮肤组	给药侧	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无
	对照侧	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无
市售品完整皮肤组	给药侧	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无
	对照侧	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无
供试品破损皮肤组	给药侧	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无
	对照侧	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无
市售品破损皮肤组	给药侧	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无
	对照侧	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无

从外观上看,家兔供试品和市售品的完整皮肤组及破损皮肤组,均未见涂抹部位色素沉着、出血点、皮肤粗糙或皮肤菲薄等症状。组织病理学检查显示,末次给药后72h与恢复期结束后,供试品组及市售品各组家兔的给药侧和对照侧皮肤结构正常清晰,均未见棘层及角质层萎缩变薄,无表皮坏死或炎性细胞浸润等病理改变。各组家兔皮肤组织病理图见图1(图1为各组中编号S003的家兔去除药物72h时的病理照片,因停药7d后的病理观察结果与72h时几乎一致,因此略去相应的图)。

3.2 豚鼠皮肤过敏性实验

激发后24、48h的皮肤过敏反应结果见表7。

由表7及观察可见,赋形剂对照组、市售品组和供试品组豚鼠给药处皮肤均未见红斑和水肿形成,评分均为0,亦未观察到哮喘、站立不稳等全身过敏反应,致敏率为0。阳性对照组在去除药物48h内出现不同程度的红斑,激发后24、48h后皮肤过敏反应评分均为1.00,也未见哮喘、站立不稳等全身过敏反应,其致敏率均为100%。统计学分析结果显示,激发后24、48h,与赋形剂组比较,供试品组和市售品组过敏反应评分差异均无统计学意义,阳性对照组在这两个时间点过敏反应评分均显著升高($P<0.01$);供试品组与市售对照品组比较,过敏反应评分差异均无统计学意义。

4 讨论

4.1 丁酸氯倍他松的活性

丁酸氯倍他松是一种中效糖皮质激素,在6种糖皮质激素局部活性(人体血管收缩试验)和全身作用(动物胸腺萎缩试验)的比较中,丁酸氯倍他松的局部活性低于倍他米松戊酸酯、倍他米松苯甲酸盐和丙酸氯倍他松,高于氟轻松和倍他米松醇;但丁酸氯倍他松的全身作用是这6种糖皮质激素中最低的^[9]。如在一项相关研究中发现,丁酸氯倍他松的局部抗炎活性强于丁酸氢化可的松,弱于戊酸倍他米松^[9];另一项研究表明,雄性大鼠皮下注射丁酸氯倍他松或其他糖皮质激素,以戊酸倍他米松的活性为1.0时,丁酸氯倍他松和丁酸氢化可的

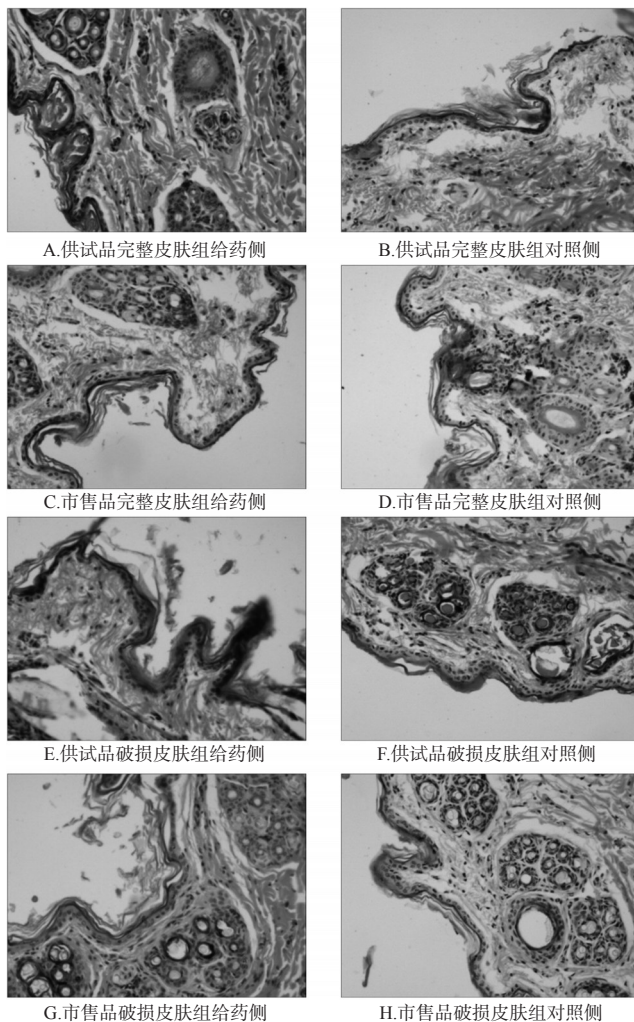


图1 各组家兔皮肤组织病理图(HE,×100)

Fig 1 Histopathology of rabbit skin in each group (HE,×100)

表7 豚鼠皮肤过敏性实验结果

Tab 7 Results of skin sensitization test on skin of guinea pig

组别	激发体积, mL/只	豚鼠只数	激发后24h		激发后48h	
			过敏评分,分	过敏反应率,%	过敏评分,分	过敏反应率,%
供试品组	0.2	20	0.00	0.00	0.00	0.00
市售品组	0.2	20	0.00	0.00	0.00	0.00
赋形剂对照组	0.2	10	0.00	0.00	0.00	0.00
阳性对照组	0.2	10	1.00**	100.00**	1.00**	100.00**

注:与赋形剂对照组比较,** $P<0.01$

Note: vs. excipient control group, ** $P<0.01$

松的活性分别为0.556和0.842,对垂体-肾上腺皮质功能抑制的强弱顺序为戊酸倍他米松>丁酸氢化可的松>丁酸氯倍他松^[2]。在一项有关丁酸氯倍他松等6种软膏对幼年纯种大白猪皮肤厚度影响的试验中,受试药物1周内用药5d,连续7周,结果显示,0.05%丁酸氯倍他松可引起部分皮肤颗粒层缺失,但对其他皮肤部件影响小;而0.1%曲安奈德、0.05%氟氢缩松和0.025%氟轻松均可引起皮肤颗粒层消失,且见整个表皮厚度渐近变薄

和表皮-真皮边界扁平化;6种软膏致皮肤萎缩作用的强弱顺序依次为0.05%氟氢缩松>0.025%氟轻松>0.1%曲安奈德>0.0125%氟氢缩松>0.05%丁酸氯倍他松>1%氢化可的松^[10]。还有一项研究比较了5种已上市皮质激素制剂对小鼠尾部皮肤厚度的影响,结果发现除了丁酸氯倍他松乳膏外,其他4种皮质激素均引起皮肤不同程度的变薄^[11]。

4.2 丁酸氯倍他松的安全性

临床研究证实,丁酸氯倍他松软膏/乳膏治疗湿疹、皮炎和银屑病等皮肤病疗效好,而引起皮肤厚度改变的程度轻,即使在极端给药条件下,丁酸氯倍他松的全身吸收几乎可忽略,对下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴的功能几乎无影响^[8,12-15]。在我国湿疹患者的临床研究中证明,丁酸氯倍他松乳膏治疗中重度湿疹起效快,疗效和安全性良好^[16-17]。用于儿童湿疹患者时,丁酸氯倍他松乳膏治疗也被认为安全有效^[18-19]。丁酸氯倍他松外用制剂在治疗特应性皮炎和湿疹方面已得到了临床的认可,并推荐用于儿童和成人面部的特应性皮炎和湿疹,甚至在欧洲皮肤病学论坛上推荐孕妇可使用本品^[20-23]。综上,可以认为丁酸氯倍他松是一种疗效可靠且安全性好的糖皮质激素。

根据上述实验可得出,本研究中的仿制药丁酸氯倍他松乳膏对家兔完整皮肤和破损皮肤均未见刺激性,对豚鼠皮肤未见过敏性,与已上市原研药品比较,未见局部皮肤安全性方面的差异。本实验可为丁酸氯倍他松临床安全用药提供一定的参考。

参考文献

[1] 宣晓梅,董伟兰,柴越. 0.05%丁酸氯倍他松乳膏的临床应用[J]. 皮肤病与性病, 2019, 41(2): 189-192.

[2] YOSHINOBU T, MASAHICO O, HAJIME F, et al. Studies on biological activities of clobetasone-17-butyrate (CBB), a new local anti-inflammatory agent[J]. *Oyo Yakuri*, 1979, 18(6): 973-991.

[3] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法[S]. 2007-07-10.

[4] 国家食品药品监督管理局. 药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则[S]. 2014-05-13.

[5] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 234-238.

[6] 魏玉, 苏成福. 双氯芬酸钠微乳的家兔皮肤刺激性及体外透皮吸收性能评价[J]. 中国药房, 2017, 28(4): 490-493.

[7] 杜婕莹, 曾森, 王璐, 等. 聚异丁烯骨通贴膏经皮肤给药的安全性研究[J]. 中国药房, 2016, 27(25): 3512-3514.

[8] MUNRO DD, WILSON L. Clobetasone butyrate, a new topical corticosteroid: clinical activity and effects on pituitary-adrenal axis function and model of epidermal atrophy[J]. *Br Med J*, 1975, 3(5984): 626-628.

[9] STEVANOVIC DV, WILSON L, SPARKES CG. A separation of clinical from epidermal thinning effect in the top-

ical glucocorticoid clobetasone butyrate[J]. *Br J Dermatol*, 1977, 96(1): 67-70.

[10] WINTER GD, BURTON JL. Experimentally induced steroid atrophy in the domestic pig and man[J]. *Br J Dermatol*, 1976, 94(Suppl 12): 107-109.

[11] WRENCH R. Epidermal thinning: evaluation of commercial corticosteroids[J]. *Arch Dermatol Res*, 1980, 267(1): 7-24.

[12] STEVANOVIC DV, WILSON L, SPARKES CG. A separation of clinical from epidermal thinning effect in the topical glucocorticoid clobetasone butyrate[J]. *Br J Dermatol*, 1977, 96(1): 67-70.

[13] TAN CY, MARKS R, PAYNE P. Comparison of xeroradiographic and ultrasound detection of corticosteroid induced dermal thinning[J]. *J Invest Dermatol*, 1981, 76(2): 126-128.

[14] GOUSTAS P, CORK MJ, HIGSON D. Eumovate™ (clobetasone butyrate 0.05%) cream: a review of clinical efficacy and safety[J]. *J Dermatolog Treat*, 2003, 14(2): 71-85.

[15] HEHIR M, DU VIVIER A, EILON L, et al. Investigation of the pharmacokinetics of clobetasol propionate and clobetasone butyrate after a single application of ointment[J]. *Clin Exp Dermatol*, 1983, 8(2): 143-151.

[16] 刘玲玲, 弓月, 张建中, 等. 丁酸氯倍他松乳膏治疗中重度湿疹的多中心、随机双盲、赋形剂基质平行组对照研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2014, 43(7): 402-405.

[17] 姜国艳. 丁酸氯倍他松乳膏治疗中重度湿疹的临床效果[J]. 中外医学研究, 2017, 15(12): 133-135.

[18] JENKINS D, COOPER SM, MCPHERSON T. Unilateral nipple eczema in children: report of five cases and literature review[J]. *Pediatr Dermatol*, 2015, 32(5): 718-722.

[19] NG SY, BEGUM S, CHONG SY. Does order of application of emollient and topical corticosteroids make a difference in the severity of atopic eczema in children?[J]. *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(2): 160-164.

[20] SHEEHAN MP. Therapeutics in allergic contact dermatitis, when avoidance fails[J]. *Curr Treat Options Allergy*, 2014, 1(4): 337-347.

[21] PHILLIPS R, WILLIAMS H, RAVENSCROFT J. Management of atopic eczema in children[J]. *Prescriber*, 2016, 27(1): 33-37.

[22] CHAPLIN S. Guide to treatments used for atopic dermatitis in adults[J]. *Prescriber*, 2016, 27(10): 30-39.

[23] CHI CC, KIRTSCHEG G, ABERER W, et al. Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(5): 761-773.

(收稿日期: 2019-08-28 修回日期: 2019-10-10)

(编辑: 刘 萍)