



合提出了第一套被广泛使用的特应性皮炎诊断标准，这一困扰了人类 2000 多年的疾病终于有了标准化诊断。中国皮肤科学界对特应性皮炎诊断领域亦做出了重大贡献，张建中教授的“张氏标准”和姚志荣教授的“姚氏标准”被广泛应用于成人和儿童特应性皮炎的诊断。

对于特应性皮炎的治疗，在 20 世纪下半叶随着 JAK 通路的发现而迎来划时代的改变。

JAK 通路的研究源头可以追溯到 1957 年——苏格兰病毒学家艾萨克斯（Alick Isaacs）和瑞士免疫学家林登曼（Jean Lindenmann）在进行流感病毒试验时发现鸡胚中注射灭活流感病毒后鸡胚细胞膜中生成了一种物质，这种物质具有“干扰”流感病毒的作用，被称为“干扰素”（IFN）。

到了上世纪 80 年代，科学家们发现干扰素通过 JAK-STAT 信号通路（简称“JAK 通路”）发挥作用。JAK 通路是细胞内蛋白质之间相互作用的一系列链式反应，参与了免疫、细胞分裂、细胞死亡和肿瘤形成等过程。该通路将细胞外的化学信号传递到细胞核，通过转录过程激活基因。目前已发现 50 多种细胞因子和生长因子通过 JAK 信号传导，许多与炎症性疾病病理生理相关，JAK 抑制剂（JAKi）遂成为皮肤、风湿免疫等多种疾病潜在治疗药物的开发热点。

三十年磨一剑

1993 年夏天，辉瑞公司免疫科学家尚格林（Paul Changelian）博士正在寻找抑制过度活跃的免疫系统（银屑病、类风湿关节炎和器官排斥等疾病标志）的新方法。他决定参加美国实验生物学学会联合会（FASEB）在佛蒙特州举办的淋巴细胞和抗体夏季会议，后者汇聚了世界顶尖的科学家来探讨前沿研究。

尚格林在大会上遇到了一位老熟人——来自美国国立卫生研究院（NIH）的奥希亚（John J.O'Shea）博士。



1993 年，美国实验生物学学会联合会（FASEB）在佛蒙特州举办的淋巴细胞和抗体夏季会议。

尚格林告诉奥希亚，他正在寻找能够产生免疫抑制的新药物靶点。奥希亚提到了他实验室正在研究的 JAK。当时，通过 JAK 通路阻断的研究还不足以抑制过度活跃的免疫系统。要解答这个关键问题，唯一的方法是启动一项研发项目，寻找安全有效的 JAK 抑制剂，并在患者身上进行测试。两人一拍即合，为此，辉瑞与美国国立卫生研究院签署了合作协议。

无心插柳，当年本是预防器官移植排斥反应的研究，最终为皮肤病治疗打开了新的大门——7 年后的 2000 年，辉瑞免疫团队研发的 JAK 抑制剂 CP-690,550（后来被命名为“托法替布” Tofacitinib）被提名进行临床开发。2012 年，辉瑞从 1000 多个化合物中筛选出泛 JAK 抑制剂。

科学研究发现，JAK 信号通路是引发瘙痒的一个关键通路，JAK 抑制剂通过阻断信号通路，最终可以达到抑制瘙痒的效果，从而缓解皮损，打破“越抓越痒、越痒越抓”的恶性循环。

2018 年，辉瑞开启高选择性 JAK1 抑制剂治疗特应性皮炎的一期研究。JAK 家族有 4 个成员：JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。基于它们的特异性分布及功能特点，JAK1 成为免疫、炎症和肿瘤等领域的新型靶点；