

# 乌司奴单抗致脓疱型银屑病文献病例分析

李芸<sup>a</sup>, 朱濛昕<sup>b</sup>, 谢诚<sup>a</sup>, 朱建国<sup>a\*</sup>, 缪丽燕<sup>a</sup> (苏州大学附属第一医院, a. 药学部; b. 消化内科, 江苏 苏州 215000)

**摘要:**目的 探讨和分析乌司奴单抗(ustekinumab, UST)导致脓疱型银屑病(pustular psoriasis, PP)的发生情况和特点,为临床安全用药提供参考。方法 检索建库至2023年12月收录在PubMed、Embase、中国知网、万方和维普期刊数据库有关UST致PP的病例报道并对其进行整理和分析。结果 共纳入8篇文献共计8例患者,其中男3例(37.50%),女5例(62.50%),年龄(30~58)岁。发生PP的时间为UST首次治疗后2d~10周,其中4例(50.00%)发生在第1次注射后。病变部位包括躯干(50.00%)、四肢(37.50%)、后背(12.50%)、手掌(50.00%)、脚底(25.00%)、头皮(12.50%)。病变表现为散在红斑、脱落斑块或鳞片、散在脓疱,伴或不伴有炎症、疼痛、瘙痒。预后较好,5例(62.50%)患者在停药后采用免疫抑制剂、糖皮质激素等治疗后快速好转,总治疗周期为1~8周。未停用患者亦全部好转,但再次发生脓疱性病变概率较高(66.67%)。结论 临床在使用UST的过程中应意识到其可能导致银屑病(psoriasis, PsA),尤其是PP。通过收集药物治疗史,明确时间关系,确定其他可能的触发因素,借助临床症状以及病理组织学检查,准确诊断。必要时及时停药或调整治疗方案,以确保用药安全。

**关键词:**乌司奴单抗;不良反应;脓疱型银屑病;文献病例分析

doi:10.11669/cpj.2024.05.011 中图分类号:R975 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)05-0451-06

## Literature Case Analysis of Ustekinumab-Related Pustular Psoriasis

LI Yun<sup>a</sup>, ZHU Mengxin<sup>b</sup>, XIE Cheng<sup>a</sup>, ZHU Jianguo<sup>a\*</sup>, MIAO Liyan<sup>a</sup> (a. Department of Pharmacy, b. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China)

**ABSTRACT; OBJECTIVE** To explore and analyze the occurrence of pustular psoriasis caused by ustekinumab in order to provide references for clinical safety drug use. **METHODS** The case report of ustekinumab-induced pustular psoriasis published in PubMed, Embase, CNKI, Wanfang and VIP were searched for statistical analysis from the establishment of each database to December 2023. **RESULTS** A total of 8 patients were included in 8 literatures, including 3 males (37.50%) and 5 females (62.50%), aged from 30 to 58 years. Pustular psoriasis occurred 2 days to 10 weeks after the first treatment with ustekinumab, of which 4 cases (50.00%) occurred after the first injection. The lesions include trunk(50.00%), limbs(50.00%), back(12.50%), palm(50.00%), sole of foot(25.00%) and scalp(12.50%). The lesions are scattered in red spots, exfoliated plaques or scales, scattered in pustules, with or without inflammation, pain and pruritus. The prognosis was good. Five patients (62.50%) got better quickly after treatment with immunosuppressive agents and glucocorticoids after drug withdrawal. The total treatment cycle was 1-8 weeks. All the patients who did not stop treatment also improved, but the probability of contradictory pustular lesions occurring again was high (66.67%). **CONCLUSION** In the process of clinical use of ustekinumab, the potential psoriasis, especially pustular psoriasis should be realized. By collecting the drug treatment history, clarifying the time relationship, identifying other possible triggering factors, and making accurate diagnosis with the help of clinical symptoms and histopathological examination. If necessary, stop the drug or adjust the treatment plan in time to ensure drug safety.

**KEY WORDS:** ustekinumab; adverse reaction; pustular psoriasis; literature case analysis

乌司奴单抗(ustekinumab, UST)是抗IL-12/23全人源化IgG1单克隆抗体,可结合IL-12和IL-23的共同亚基P40,阻断下游的Th1和Th17等效通路,从而达到抑制炎症反应的作用<sup>[1]</sup>。UST最早于2008年获得FDA批准用于银屑病(psoriasis, PsA)

治疗,后陆续获批用于克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)的治疗。在中国,UST最早于2017年底获批,用于治疗中重度斑块型银屑病(plaque psoriasis, PsO),2020年批准用于成人CD的治疗。患者对UST总体耐受性良

基金项目:江苏省药学会奥赛康医院药学基金项目资助(A202115)

作者简介:李芸,女,硕士,副主任药师 研究方向:临床药学;朱濛昕,女,硕士研究生 研究方向:消化病学。李芸和朱濛昕为共同第一作者 \* 通讯作者:朱建国,男,硕士,主任药师 研究方向:医院药学 Tel:(0512)67780997

好,临床常见的不良不反应包括感染(上呼吸道感染、鼻咽炎、鼻窦炎)、神经系统症状(头痛、头晕)等,大多数为轻度,无需终止治疗<sup>[2]</sup>。UST 治疗 PsO 效果显著,但陆续有报道其诱发或加重脓疱型银屑病(pustular psoriasis, PP)的矛盾现象。基于此,本研究系统检索了在 UST 治疗过程中发生 PP 的病例报道,并对其发生情况和特点进行分析,以期为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以“Ustekinumab”“Stelara”“CNTO 1275”“CNTO-1275”“psoriasis”“pustular”“induced”“associated”“caused”“related”“followed”“lead to”“case”“cases”为检索词检索 PubMed 和 Embase 数据库,以“乌司奴单抗”“致”“例”“相关性”为检索词检索中国知网、万方和维普期刊数据库,获取 UST 致 PP 的病例报道。检索时限均从建库至 2023 年 12 月。剔除综述或论著类文献、重复文献及病例记载不完整的文献。

### 1.2 研究方法

详细阅读纳入的病例报道,提取作者姓名、发表年限,患者性别、年龄、原患疾病、UST 用法用量、疗程、合并用药、临床表现、病理特征、处置及转归等信息。对 UST 导致的 PP 严重程度进行评分,并计算

药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)严重程度指数(ADR severity index, SI<sub>ADR</sub>)。采用 Naranjo 量表<sup>[3,34-35]</sup>对其关联性进行评估,最终使用 excel 进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 患者基本特征

检索后共获得文献 57 篇,最终筛选出 8 篇文献<sup>[4-11]</sup> 共计 8 例患者。8 例患者中男 3 例(37.50%),女 5 例(62.50%);年龄(30~58)岁,平均(43.25 ± 10.53)岁。种族分布地区包括欧洲(4 例)、北美(2 例)、东亚(1 例)、东南亚(1 例)。原患疾病 PsO5 例(62.50%),CD2 例(25.00%),强直性脊柱炎 1 例(12.50%)。具体情况见表 1。

### 2.2 药物使用情况

所有患者 UST 使用均符合对应疾病的标准治疗方案。2 例 CD 患者首剂按照体质量范围确定静脉滴注剂量,分别给与 390 mg、520 mg。后续每次皮下注射 90 mg,间隔周期为 8 周。其余患者均为 0.4 周皮下注射 45 mg,之后每 12 周给与相同剂量。多数患者既往使用过糖皮质激素、免疫抑制剂或其他生物制剂。1 例患者既往仅局部使用糖皮质激素和卡泊三醇。有 2 例患者存在合并用药,具体情况见表 1、表 2。

表 1 使用乌司奴单抗的患者基本特征及药物使用情况

作者	年份	年龄	性别	国家	原发疾病	既往疾病史	既往用药史	合并用药	UST 用法用量	发生时间
GREGORIOU S <sup>[4]</sup>	2011	54	女	希腊	斑块型银屑病	高血脂、高血压、糖尿病	局部 CS、Cal	二甲双胍、雷米普利、辛伐他汀	0 周、4 周 45 mg 皮下注射, 首次注射后 2 d 后续每 12 周注射 45 mg	
SAFA G <sup>[5]</sup>	2011	35	女	法国	强直性脊柱炎	掌跖脓疱银屑病	NSAIDs、ADA、ETA、IFX、局部 CS、Act	无	0 周、4 周 45 mg 皮下注射, 第 6 周后续每 12 周注射 45 mg	
WENK KS <sup>[6]</sup>	2012	37	女	美国	斑块型银屑病、关节病型银屑病	偶尔出现脓疱成分的耀斑(最近一次为 1 年前)	ETA、MTX、IFX、ADA、CsA、Act、光疗	无	0 周、4 周 45 mg 皮下注射, 首次注射后 4 d 后续每 12 周注射 45 mg	
NINA CB <sup>[7]</sup>	2013	34	女	马其顿	斑块型银屑病	未提及	MTX、局部 CS、Act、光疗	无	0 周、4 周 45 mg 皮下注射, 第 10 周后续每 12 周注射 45 mg	
HAY RAS <sup>[8]</sup>	2014	47	男	新加坡	斑块型银屑病、关节病型银屑病	疾病前 7 年每年出现脓疱耀斑	MTX、Act、CsA、光疗	无	4 周、4 周 45 mg 皮下注射, 后续每 12 周注射 45 mg	第 4 周
SUH HY <sup>[9]</sup>	2017	30	男	韩国	斑块型银屑病	未提及	局部 CS、CsA、IFX、Act、Cal、光疗	无	0 周、4 周 45 mg 皮下注射, 第 6 周后续每 12 周注射 45 mg	
BENZAQUEN M <sup>[10]</sup>	2018	58	女	法国	克罗恩病	哮喘、激素性骨质疏松	CS、MS、AZA、ADA、IFX	无	首次 390 mg 静脉滴注, 后续每 8 周皮下注射 90 mg	第 3 周
BARAHIMI M <sup>[11]</sup>	2021	51	男	美国	克罗恩病	溃疡性结肠炎、肠病型关节炎	IFX、ADA、MTX	MTX	首次 520 mg 静脉滴注, 后续每 8 周皮下注射 90 mg	UST 首次治疗后 5 周, 二次治疗后 4 周

注:UST - 乌司奴单抗(ustekinumab);CS - 糖皮质激素(corticosteroids);Cal - 卡泊三醇(calcipotriol);NSAIDs - 非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs);ADA - 阿达木单抗(adalimumab);ETA - 依那西普(etanercept);IFX - 英夫利西单抗(infliximab);Act - 阿维 A 酸(acitren);MTX - 甲氨蝶呤(methotrexate);CsA - 环孢素(cyclosporine A);MS - 美沙拉嗪(mesalazine);AZA - 硫唑嘌呤(azathioprine)。

表2 发生脓疱型银屑病患者的临床表现、病理特征、处置措施、转归与关联性评价

作者	病变部位	临床表现	病理	处置			再次使用			诺氏评估量表得分/关联性判断
				措施	时长/周	用药后	转归	是/否	后果	
GREGORIOU S <sup>[4]</sup>	躯干、四肢	多个2~5 mm大小的黄色脓疱,向外扩张,数天内演变为红色结痂。伴刺痛、灼痛和瘙痒	表皮内发育的大型脓疱	停用 UST,每周1次口服 MTX 25 mg,补充叶酸	8	完全缓解	痊愈	未提及	未提及	6分/很可能
SAFA G <sup>[5]</sup>	手掌、脚底	掌跖角化过度、皮肤龟裂、炎症、疼痛	牛皮癣样表皮增生,伴有角化不全和表皮内脓疱	停用 UST,每周1次口服 MTX 15 mg	8	皮肤病变明显改善	好转	未提及	未提及	6分/很可能
WENK KS <sup>[6]</sup>	后背	表皮牛皮癣样环状增生,红斑、鳞屑和散落的脓疱	存在与脓疱型银屑病一致的角层下脓疱和海绵状脓疱	未停用 UST + 全身或局部糖皮质激素治疗	1~2	病变得到控制	好转	是	第4周和第12周注射后,出现类似反应	6分/很可能
NINA CB <sup>[7]</sup>	躯干和四肢	红斑、脓疱、疼痛	存在与脓疱型银屑病一致的角层下和海绵状脓疱	调整 UST 为每8周皮下注射45 mg + 局部糖皮质激素治疗	10	2周后脓疱病变几乎完全清除	好转	是	随访18个月未发现脓疱病复发	7分/很可能
HAY RAS <sup>[8]</sup>	躯干60%区域	红斑、散落脓疱	未提及	停用 UST + 阿达木单抗替代	未提及	脓疱溶解,斑块清除	好转	未提及	未提及	4分/可能
SUH HY <sup>[9]</sup>	手掌、脚底	散在红斑、脓疱并有鳞片	未提及	停用 UST + 环孢素,外用药物治疗	2	脓疱病变明显好转	好转	未提及	未提及	7分/很可能
BENZAQUEN M <sup>[10]</sup>	右手手掌	轻微瘙痒性红斑、脓疱	未提及	停用 UST + 戈利木单抗替代	2	脓疱病变完全愈合	痊愈	未提及	未提及	7分/很可能
BARAHIMI M <sup>[11]</sup>	手掌、躯干、四肢、头皮	脓疱性皮炎	角层下脓疱性病变	未采取措施	1	脓疱自行消退	痊愈	是	第2次使用约4周后,手掌脓疱复发	8分/很可能

### 2.3 发生时间

发生 PP 的时间为 UST 首次治疗后 2 d ~ 10 周,其中 4 例(50.00%)发生在第一次注射后<sup>[4-5,10-11]</sup>,4 例发生在第 2 次注射后<sup>[6-9]</sup>。见表 1。

### 2.4 临床表现及病理特征

病变部位包括躯干、四肢、后背、手掌、脚底、头皮。4 例患者病变涉及手掌、脚底<sup>[5,8-10]</sup>。病变表现为散在红斑斑、脱落斑块或鳞片、散在脓疱,伴或不伴有炎症、疼痛、瘙痒。5 例(62.50%)经病理活检提示为 PP,表现为牛皮癣样表皮增生,伴有角化不全,存在与脓疱牛皮癣一致的角层下脓疱和海绵状脓疱<sup>[4-7,11]</sup>。3 例(37.5%)未提及病理检查,根据典型的临床症状诊断为 PP<sup>[8-10]</sup>。具体情况见表 2。

### 2.5 处置与转归

8 例患者中 5 例(62.50%)予以停药<sup>[4-5,8-10]</sup>,其中 2 例调整为其他生物制剂(阿达木单抗、戈利木单抗)<sup>[8,10]</sup>。2 例(25.00%)继续按计划使用 UST,并加用免疫抑制剂或糖皮质激素等药物治疗<sup>[6-7]</sup>。1 例(12.50%)未采取任何干预措施<sup>[11]</sup>。所有患者经上述处理后脓疱病灶均显著缓解或痊愈。3 例最初未停用 UST 的患者,其中 1 例随访 18 个月未发现

脓疱病复发<sup>[7]</sup>。1 例在第 2 次注射 UST 后脓疱复发<sup>[11]</sup>。另 1 例在第 2 次和第 3 次 UST 注射后均出现类似的脓疱病变<sup>[6]</sup>。具体情况见表 2。

### 2.6 严重程度分级

根据李利军等提出的 ADR 严重程度分级评分标准,对 UST 导致的 PP 严重程度进行评分,并计算  $SI_{ADR}$ <sup>[36]</sup>。 $SI_{ADR} = \text{某(类)药品所致 ADR 严重程度的评分值} / \text{该(类)药品 ADR 总例数}$ ,可以反映 UST 导致的 PP 的危害性大小。UST 导致的 PP 严重程度分级及评分结果见表 3。该不良反应严重程度为 1 ~ 3 级,严重程度  $SI_{ADR}$  为 2.25。多数仅造成轻微症状或短暂损害,其中 1 级有 1 例(12.50%),2 级有 4 例(50.00%),3 级有 3 例(37.50%)。

### 2.7 关联性评价

采用 Naranjo 量表评价 UST 与 PP 的关联性。具体评判标准为:总分  $\geq 9$  分,为肯定相关;总分 5 ~ 8 分为很可能相关;总分 1 ~ 4 分为可能相关;总分  $\leq 0$  分为可疑或基本不相关<sup>[35]</sup>。经 Naranjo 量表评估后可能的有 1 例(12.50%),很可能有 7 例(87.50%)。具体情况见表 2。

表3 生脓疱型银屑病的不良反应严重程度分级与评分

作者	ADR 严重程度/评分	ADR 严重程度/分级
GREGORIOU S <sup>[4]</sup>	2	2
SAFA G <sup>[5]</sup>	3	3
WENK KS <sup>[6]</sup>	2	2
NINA CB <sup>[7]</sup>	3	3
HAY RAS <sup>[8]</sup>	2	2
SUH HY <sup>[9]</sup>	3	3
BENZAQUEN M <sup>[10]</sup>	2	2
BARAHIMI M <sup>[11]</sup>	1	1

注:ADR 严重程度分级标准:1 级 - 轻微的药物不良反应症状或疾病,停药后很快好转、无需治疗;2 级 - 对患者造成短暂损害,需要治疗与干预,但易于恢复;3 级 - 对患者造成短暂损害,门诊患者需住院,住院患者需延长住院时间(>7 d)。

### 3 讨论

#### 3.1 UST 的疗效及安全性

UST 作为一种新型抗 IL-12/23 的生物制剂,有着起效快、疗效显著和安全性高的优势。适用于中重度 PsO、小儿 PsO、关节型 PsA、CD、UC 的治疗。Menter A 等的一项研究采用 PsA 皮损面积和严重指数(Psoriasis Area and Severity Index, PASI)评价 UST 治疗 PsA 的效果,以 PASI 降低 75% (PASI 75)、90% (PASI 90) 为评估终点时,其有效率分别为 70% ~ 72% (12 ~ 24 周)、40% ~ 55% (12 ~ 24 周)<sup>[12]</sup>。与其他生物制剂相比,UST 治疗 PsO 疗效优于阿达木单抗、依那西普,但疗效低于英夫利西单抗<sup>[13]</sup>。UST 治疗 CD 疗效确切,可诱导和维持中至重度 CD 的临床缓解。UNITI-1/2 研究结果表明,UST 诱导治疗中至重度 CD 患者,起效迅速,1 周内可改善临床症状<sup>[14]</sup>,其维持治疗 44 周后的临床缓解率为 48.8% ~ 53.1%<sup>[15]</sup>,对于经 1 种生物制剂失败后的 CD 患者仍然有效,其第 8 和 16 周临床缓解率分别为 57.5% 和 65.4%<sup>[16]</sup>。UST 具有良好的安全性,临床试验报道的不良事件包括关节痛、头痛、恶心、发热、鼻咽炎、腹痛、疲劳及感染等<sup>[17]</sup>。多项真实世界研究证实了 UST 的安全性,其总体耐受性良好<sup>[18-19]</sup>。考虑到生物制剂对免疫系统的抑制作用,严重感染对于所有生物制剂包括 UST 均为禁忌证,因此在使用 UST 之前要对患者的健康状况进行评估和筛查。

#### 3.2 UST 导致 PP 的机制

生物制剂的目标是致病环节中的关键因子,通常用于治疗各种自身免疫性疾病,例如类风湿关节炎,PsA 或炎症性肠病。生物制剂总体安全性是可以接受的,但一些患者出现了与治疗目的矛盾的不良反应,被定义为诱发或加重免疫介导的潜在疾病。

自相矛盾的不良反应是生物疗法的一系列不良反应中的特殊类型。包括生物制剂在内的很多药物如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 抑制剂、糖皮质激素、羟氯喹等在治疗过程中会出现炎症免疫介导的矛盾的皮肤反应<sup>[20-22]</sup>。研究<sup>[23]</sup>认为这是由于复杂的遗传倾向与异常免疫和表皮反应之间的动态作用而产生的。这些矛盾的反应在临床表型中可能差异很大,主要包括 PsA 及其所有临床亚型,其中,PP 是最多见的类型。据报道<sup>[24]</sup>,接受生物制剂治疗的不同炎症性疾病患者,矛盾的 PsA 反应的发生率为 0.6% ~ 5.3%。其中抗 TNF- $\alpha$  制剂导致的矛盾性 PsA 最多见,最常涉及的药物是英夫利西单抗,约占 50% 的病例<sup>[25]</sup>,其次是阿达木单抗<sup>[26]</sup>和依那西普,赛妥珠单抗<sup>[27]</sup>或戈利木单抗<sup>[25]</sup>的报道很少。PsA 和其他炎症性疾病是 3 种关键细胞因子相互作用的结果:TNF- $\alpha$ 、1 型干扰素 (IFN-1) 和 IL-23/IL-17 轴,它们互相联系,在药理上靶向其中一个会导致其他 2 者的变化,当这些免疫通路的一部分被阻断时,可能在易感个体中产生细胞因子失衡,导致炎症过程<sup>[28]</sup>。UST 导致 PP 的机制尚不明确,它能结合白介素 12 和 23 的 p40 亚基,抑制白介素 23 和 th17 细胞活性,但刺激干扰素- $\alpha$  合成。干扰素- $\alpha$  增加了趋化因子在 T 细胞上的表达,有利于其归巢至皮肤,它也能刺激和激活 T 细胞产生 TNF- $\alpha$  和白细胞介素 17,维持 PsA 病变的炎症机制<sup>[29]</sup>。

#### 3.3 UST 导致 PP 的特点及预后

抗 TNF- $\alpha$  制剂导致的 PsA 发生或加重发生在治疗后的 2 周 ~ 48 个月之间<sup>[30]</sup>。相比抗 TNF- $\alpha$  制剂,UST 导致 PP 发生时间更早,为首次治疗后 2 d ~ 10 周,50% 的病例发生在首次注射后。Ko 等<sup>[31]</sup>发现了 127 例经 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗的矛盾性 PsA 患者,并报道大多数患者有掌跖脓疱病变,其他部位有或没有病变。掌跖 PP 是发生率更高的病变类型。我们的统计得出类似的结果,病变部位涉及躯干 (50.00%)、四肢 (37.50%)、后背 (12.50%)、手掌 (50.00%)、脚底 (25.00%)、头皮 (12.50%),其中半数患者病变累及手掌、脚底。在以往报道中,生物制剂导致的矛盾性 PsA 预后良好,并不一定需要停用生物制剂。当基础疾病得到控制,皮肤病变较轻且可耐受时通常采用局部治疗<sup>[32]</sup>。在不停用生物制剂的前提下,32.9% 和 57.3% 的患者能分别实现显著缓解和部分缓解。停药后 47.7% 的患者达到完全缓解<sup>[33]</sup>。经评价,该不良反应严重程度分级

为 1~3 级,多数仅造成轻微症状或短暂损害,37.50% 的患者达到 3 级。由于文献资料中对是否接受住院治疗、住院时长等信息描述并不完备,导致个别病例无法判断其严重程度是否达 3 级,有可能造成评分偏低。3 例严重程度较高的患者 UST 使用剂量、间隔与其他患者无异。发生不良反应时已使用 UST 2 次(90mg),发生时间分别为用药后第 6 周、第 6 周和第 10 周。而较轻的患者发生时间在 UST 首次注射后 2 d 到 10 周不等。综合来看,患者药物的使用剂量和时长与不良反应严重程度未见一致性规律。

UST 导致的 PP 预后较好,大多数在停药后采用局部治疗后快速好转,最快 1 周既能好转,总的治疗周期为 1~8 周。3 例未停用 UST 的患者,2 例采用局部或全身糖皮质激素治疗,1~2 周脓疱病明显改善;另 1 例未采用任何其他药物干预,1 周后脓疱自行消退。UST 维持治疗的患者再次发生矛盾的脓疱性病变概率较高。3 例患者中有 2 例再次发生了类似情况,另 1 例患者后续随访 18 个月,未再次发生类似情况。考虑到该患者为甲氨蝶呤耐药的 PsO,UST 治疗效果好,且无其他不良事件,医生未对该患者停用 UST,且采用了剂量强化方案(每 8 周皮下注射 45 mg)。另外,该患者糖皮质激素治疗的时间比较长,虽然 2 周后脓疱病变显著改善仍然坚持治疗到第 10 周,这也可能对后期 PP 未复发起了一定作用。

### 3.4 触发因素分析

报道的病例中,发病患者均为成人,年龄中位数为 42 岁,男性 3 例,女性 5 例,女性占比(62.50%) 高于男性(37.50%)。根据流行病学资料,PP 患病率呈现“双峰”分布,首次出现的高峰为 0~3 岁,第二高峰则为 30~39 岁<sup>[37]</sup>。而好发于掌跖或肢端的局限性 PP 是其中主要的类型,该类型以成年发病为主,年龄 20~60 岁,儿童很少累及,且女性患者较多见,占比超过 60%<sup>[38]</sup>。报道的病例中,发病年龄与性别比例均与 PP 流行病学资料相符。由于病例数较少,且目前未见 UST 相关 PP 的性别差异研究,尚不能确定该类不良反应是否在女性中更易发生。8 例患者在欧洲、北美、亚洲均有分布,欧美人种占比更高。UST 在欧美 2009 年上市,早于亚洲地区,可能是导致欧美人种占比较高的原因。目前暂无该不良反应种族分布相关研究,后续应继续追踪类似不良反应的发生情况,尤其是使用时间较短的地区。所有患者 UST 使用均符合对应疾病的标准治疗方案,其发生时间相对集中,均为前 3 次使用后。未见

药物剂量与使用时长与该不良反应的相关性趋势。由于该不良反应报道例数有限,我们难以从病例中寻找可能的触发因素。目前主流的观点认为这种生物制剂导致的自相矛盾的不良反应是细胞因子平衡被破坏导致的。据报道,抗-TNF $\alpha$  导致的矛盾的 PsA 患者皮损中干扰素表达增加<sup>[39]</sup>。有研究调查了基因多态性对 PsA 患者对生物制剂治疗反应的影响<sup>[40]</sup>。我们推测,这些患者可能存在基因多态性,UST 对 IL-12/23 的阻断,导致 IL-23 通路和 Th17 细胞活性的抑制,在易感个体的组织水平上产生干扰素- $\alpha$  过表达,从而导致不良反应的发生。总的来说,仍需要后续的病例积累和进一步研究探索 UST 导致 PP 的危险因素。

综上所述,随着 UST 的使用日益广泛,临床应意识到其可能导致矛盾的 PsA,尤其是 PP。通过收集详细的药物治疗史,确定药物使用与皮肤症状发生之间的关系,确定其他可能的触发因素,借助临床症状以及病理组织学检查,准确诊断。必要时及时停药或调整治疗方案,以确保用药安全。

## REFERENCES

- [1] WEISSHOF R, EL JURDI K, ZMETER N, *et al.* Emerging therapies for inflammatory bowel disease[J]. *Adv Ther*, 2018, 35(11): 1746-1762.
- [2] HANAUER S B, SANDBOM W J, FEAGAN B G, *et al.* IM-UNITI: 3 years efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(1):23-32.
- [3] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-345.
- [4] GREGORIOU S, KAZAKOS C, CHRISTOFIDOU E, *et al.* Pustular psoriasis development after initial ustekinumab administration in chronic plaque psoriasis [J]. *Eur J Dermatol*, 2011, 21(1):104-105.
- [5] SAFA G, MARTIN A, DARRIEUX L. Exacerbation of infliximab-induced palmoplantar psoriasis under ustekinumab therapy in a patient with ankylosing spondylitis [J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 17(7): 385-386.
- [6] WENK K S, CLAROS J M, EHRLICH A. Flare of pustular psoriasis after initiating ustekinumab therapy [J]. *J Dermatological Treat*, 2012, 23(3): 212-214.
- [7] CACA-BILJANOVSKA N, V'LCKOVA-LASKOSKA M, LASKOSKI D. Successful management of ustekinumab-induced pustular psoriasis without therapy discontinuation [J]. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2013, 21(3):202-204
- [8] HAY R A, PAN J Y. Paradoxical flare of pustular psoriasis triggered by ustekinumab, which responded to adalimumab therapy [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2014, 39(6): 751-752.
- [9] SUH H Y, AHN J Y, PARK M Y, *et al.* Exacerbation of infliximab-induced paradoxical psoriasis after ustekinumab therapy [J]. *J Dermatol*, 2017, 45(3):332-333.
- [10] BENZAQUEN M, FLACHAIRE B, ROUBY F, *et al.* Paradoxical pustular psoriasis induced by ustekinumab in a patient with Crohn's disease-associated spondyloarthritis [J]. *Rheumatol*

- Int*, 2018, 38 (7):1297-1299.
- [11] BARAHIMI M, LEE S, CLARK-SNUSTAD K. Pustular rash in Crohn's patient on ustekinumab raises concern for drug-induced paradoxical psoriasis [J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2021, 15 (2):662-666.
- [12] MENTER A, STROBER B E, KAPLAN D H, *et al*. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80 (4):1029-1072.
- [13] LIN V W, RINGOLD S, DEVINE E B. Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a Bayesian network meta-analysis [J]. *Arch Dermatol*, 2012, 148 (12):1403-1410.
- [14] SANDBOM W J, YEAGER B, GASINK C, *et al*. A 108 ustekinumab IV induction results in Crohn's disease symptom improvement within the first week in anti-TNF refractory patients [J]. *J Can Assoc Gastroenterol*, 2018, 1 (Suppl 2):165.
- [15] HANUER S B, SANDBOM W J, FEAGAN B G, *et al*. IM-UNITI: 3-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14 (1):23-32.
- [16] DANESE S, VERMEIRE S, D'HAENS G, *et al*. DOP13 Clinical and endoscopic response to ustekinumab in Crohn's disease: Week 16 interim analysis of the STARDUST trial [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14 (Suppl. 1): S49-S52.
- [17] FEAHAN B G, SANDBORN W J, GASINK C, *et al*. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (20):1946-1960.
- [18] BAR-GIL SHITRIT A, BEN-YA'ACOV A, SITERMAN M, *et al*. Safety and effectiveness of ustekinumab for induction of remission in patients with Crohn's disease: a multicenter Israeli study [J]. *United Eur Gastroenterol J*, 2020, 8 (4):418-424.
- [19] BIEMANS V B C, VAN DER MEULEN-DE JONG A E, VAN DER WOUDE C J, *et al*. Ustekinumab for Crohn's disease: results of the ICC registry, a nationwide prospective observational cohort study [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14 (1):33-45.
- [20] ENGLISH PL, VENDER R. Occurrence of plantar pustular psoriasis during treatment with infliximab [J]. *J Cutan Med Surg*, 2009, 13 (1):40-42.
- [21] KUHARA T, WATANABE D, IWAHORI Y, *et al*. Psoriasiform and pustular eruption induced by etanercept and infliximab [J]. *Eur J Dermatol*, 2009, 19 (4):388-389.
- [22] THAKOR P, PADMANABHAN M, JOHNSON A, *et al*. Jorgensen W. Ramipril-induced generalized pustular psoriasis: case report and literature review [J]. *Am J Ther*, 2010, 17 (1):92-95.
- [23] GARCOVICH S, DE SIMONE C, GENOVESE G, *et al*. Paradoxical skin reactions to biologics in patients with rheumatologic disorders [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1-8.
- [24] NAVARRO R, DAUDEN E. Clinical management of paradoxical psoriasiform reactions during TNF- $\alpha$  therapy [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2014, 105 (8):752-761.
- [25] BROWN G, WANG E, LEON A, *et al*. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76 (2):334-341.
- [26] KORTHI S, TOBIN AM, HUSSEY M, *et al*. Anti-TNF- $\alpha$  antibody induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease: an Irish cohort study [J]. *QJM-An Int J Med*, 2017, 110 (6):379-382.
- [27] DENADAI R, TEIXEIRA FV, STEINWURZ F, *et al*. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF $\alpha$  therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7 (7):517-24.
- [28] GRINE L, DEJAGER L, LIBERT C, *et al*. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17 [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26 (1):25-33.
- [29] ELLIOTT M, BENSON J, BLANK M, *et al*. Ustekinumab: lessons learned from targeting interleukin-12/23p40 in immune-mediated diseases [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1182:97-110.
- [30] DE GANNES G C, GHOREISHI M, POPE J, *et al*. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with rheumatologic conditions [J]. *Arch Dermatol*, 2007, 143 (2):223-231.
- [31] KO J M, GOTTLIEB A B, KERBLESKI J F. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases [J]. *J Dermatolog Treat*, 2009, 20 (2):100-108.
- [32] NAVARRO R, DAUDEN E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral [J]. *Manejo Clínico Actas Dermosifiliogr*, 2014, 105 (8):752-761.
- [33] BROWN G, WANG E, LEON A, *et al*. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76 (2):334-341.
- [34] LI J, FANG D M, ZHANG J H. Systematic literature analysis of methimazole induced arthritis syndrome [J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)* 2021, 56 (17):1426-1437.
- [35] ZHENG F Y, WU Y, RAO Y F, *et al*. The role and case analysis of the Roche evaluation scale in the evaluation of adverse drug reactions [J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2012, 47 (8):650-652.
- [36] LI L J, HU J H, WANG Z, *et al*. Development of severity grading criteria for adverse drug reactions and application of adverse drug reaction severity index [J]. *Pharm Care Res(药学服务与研究)*, 2008, 8 (1):9-13.
- [37] FENG J N, GUO J Z, ZHANG Q, *et al*. Epidemiology and disease burden of GPP in urban China from 2012 to 2016 and a systematic review [C/OL]//e-Poster at EADV 30th congress. 2021 [2022-11-18]. <https://www.eadvcongress2021.org/index.php/home/scientific/scientific-programme/>.
- [38] MURAKAMI M, TERUI T. Palmoplantar pustulosis: current understanding of disease definition and pathomechanism [J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 98 (1):13-19.
- [39] NESTLE FO, CONRAD C, TUN-KYI A, *et al*. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- $\alpha$  production [J]. *J Exp Med*, 2005, 202 (1):135-143.
- [40] NISHIKAWA R, NAGAI H, BITO T, *et al*. Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment [J]. *J Dermatol*, 2016, 43 (11):1273-1277.

(收稿日期:2022-10-21)