

英夫利西单抗致溃疡性结肠炎合并强直性脊柱炎患者脓疱型银屑病药学监护[△]

妥小玲^{1,2*}, 王 钊³, 巨世杰^{1,4}, 杨少奇⁵, 马丽娟^{1#}(1. 宁夏医科大学总医院药剂科, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学药学院, 银川 750004; 3. 北京大学第一医院宁夏妇女儿童医院药剂科, 银川 750001; 4. 银川市良田镇卫生院, 银川 750001; 5. 宁夏医科大学总医院消化内科, 银川 750004)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)18-2312-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.18.17



摘要 **目的** 为使用英夫利西单抗后出现脓疱型银屑病的溃疡性结肠炎(UC)合并强直性脊柱炎(AS)患者的药学监护提供参考。**方法** 临床药师参与1例UC合并AS患者在使用英夫利西单抗后出现脓疱型银屑病的诊疗过程。临床药师通过Naranjo's评估量表判断患者发生的脓疱型银屑病与英夫利西单抗的相关性为“很可能”。针对患者使用英夫利西单抗后出现的脓疱型银屑病,建议停用英夫利西单抗,改用乌帕替尼缓释片;针对患者使用乌帕替尼后出现的皮肤过敏反应,临床药师建议继续使用乌帕替尼,并密切监测患者治疗期间可能出现的不良反应。**结果** 医师采纳临床药师建议。经治疗后,患者病情好转,准予带药出院;出院后随访显示治疗有效、可耐受。**结论** 临床药师分析了英夫利西单抗与脓疱型银屑病的因果关系,通过皮损动态监测、治疗反应评估、药物方案优化等药学服务手段,协助医师制定个体化用药方案,保障了患者用药的安全性和有效性。

关键词 英夫利西单抗;药学监护;脓疱型银屑病;溃疡性结肠炎;强直性脊柱炎

Pharmaceutical care for a ulcerative colitis and ankylosing spondylitis patient who developed pustular psoriasis induced by infliximab

TUO Xiaoling^{1,2}, WANG Zhao³, JU Shijie^{1,4}, YANG Shaoqi⁵, MA Lijuan¹ (1. Dept. of Pharmacy, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. School of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 3. Dept. of Pharmacy, Ningxia Women and Children's Hospital, Peking University First Hospital, Yinchuan 750001, China; 4. Liangtian Town Health Center of Yinchuan, Yinchuan 750001, China; 5. Dept. of Gastroenterology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide a reference for pharmaceutical care in patients with ulcerative colitis (UC) and ankylosing spondylitis (AS) who developed pustular psoriasis induced by infliximab. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the pharmaceutical care process of a patient with UC and AS who developed pustular psoriasis after using infliximab. The clinical pharmacists determined, using Naranjo's Scale, that the correlation between the patient's pustular psoriasis and infliximab was "likely". Regarding the patient's development of pustular psoriasis after using infliximab, the clinical pharmacists recommended discontinuing infliximab and switching to Upadacitinib extended-release tablets. For the patient's skin allergic reaction after using upadacitinib, the clinical pharmacists advised continuing the use of upadacitinib and closely monitoring any potential adverse reactions during the treatment period. **RESULTS** The clinicians adopted the clinical pharmacists' recommendation. Following the treatment, the patient's symptoms were significantly alleviated, and the patient was discharged with medication. The follow-up after discharge showed that the treatment was effective and well-tolerated. **CONCLUSIONS** The clinical pharmacists analyzed the causal relationship between infliximab and pustular psoriasis. Through pharmaceutical care measures such as dynamic monitoring of skin lesions, evaluation of treatment responses, and optimization of drug regimens, they assisted the physicians in formulating an

individualized medication plan, ensuring the safety and efficacy of the patient's medication use.

KEYWORDS infliximab; pharmaceutical care; pustular psoriasis; ulcerative colitis; ankylosing spondylitis

△ 基金项目 宁夏自然科学基金项目(No.2022AAC03484)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:

3190567966@qq.com

通信作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:

635382555@qq.com

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以结肠黏膜连续性炎症为特征的自身免疫性疾病,其核心发病机制涉及辅助性T淋巴细胞17(T helper cell 17, Th17)细胞过度活化及白细胞介素23(interleukin-23, IL-23)/IL-17炎症轴异常,导致中性粒细胞浸润、隐窝脓肿形成和黏膜屏障破坏^[1]。强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)与人白细胞抗原B27基因介导的内质网应激密切相关,主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)类分子异常折叠激活固有免疫系统,通过IL-23/Th17通路促进肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、IL-17等促炎因子释放,引发脊柱关节滑膜炎和骨侵蚀^[2]。表明UC和AS都是通过IL-23/Th17通路引发疾病。

英夫利西单抗(infliximab, IFX)作为抗TNF- α 单克隆抗体,通过中和可溶性和跨膜TNF- α 阻断其与受体结合,在UC治疗中可显著抑制黏膜炎症反应,促进肠上皮修复^[3];在AS治疗中可通过下调IL-6、IL-8等细胞因子改善关节炎症^[2]。然而, TNF- α 的双向免疫调节作用被阻断后,可能打破干扰素 α (interferon-alpha, IFN- α)与TNF- α 的平衡,导致浆细胞样树突状细胞过度激活,释放大量的IFN- α 并激活IL-23/Th17通路,进而诱发银屑病样皮肤炎症^[4]。IFX所致的脓疱型银屑病主要表现为脓疱、红斑鳞屑,若未及时处理可能延误原发病治疗,甚至进展为严重皮肤病变,进而显著影响患者的生活质量及依从性。本研究报道临床药师参与1例UC合并AS患者使用IFX后出现脓疱型银屑病的药学监护过程,旨在为该类患者的临床合理、安全用药提供参考。

1 病例资料

患者,女性,30岁,体质量55 kg;2024年11月27日前出现间断腹痛,伴有左侧头皮发痒并出现大量头皮屑,手掌及腋窝处、后腰间均出现大小不一的脓疱,无腹胀、腹泻等症状,遂于当地医院就诊,予以氯雷他定片对症处理后脓疱逐渐收敛干涸,但仍持续腹痛;后因“间断腹痛5 d余”于2024年12月2日以“腹痛待查”收入宁夏医科大学总医院(以下简称“我院”)消化内科。

既往史:该患者曾于2024年5月7日在我院确诊为UC,分别于2024年5月13日、7月24日、8月17日、9月27日行4次IFX治疗,病情控制尚可。AS病史6个月余,未行药物干预。有吸烟史5年,每2周1包;无饮酒史。

入院查体示:体温38.0℃,呼吸20次/min,心率94次/min,血压104/91 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);神志清醒,营养可,正常面容,皮肤色泽正常;无肝掌;肝颈静脉回流征阴性;腹部平软,无腹壁静脉曲张,触诊腹部柔

软,全腹无压痛及反跳痛,全腹未触及包块;肝、脾、胆囊在肋下均未触及;墨菲征(Murphy's sign)阴性;肝区无叩击痛,肝浊音界正常,移动性浊音阴性;肠鸣音正常;双下肢无浮肿。

辅助检查示:白细胞(white blood cell, WBC) $7.49 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比(neutrophil ratio, NEUT) 47.9%,淋巴细胞绝对值 $3.25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,红细胞 $4.94 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,血红蛋白(hemoglobin, HGB) 135 g/L,血小板计数 $319 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血小板压积(plateletcrit, PCT) 0.320%;心电图检查示窦性心律不齐;C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、电解质四项、肝功能四项、肾功能四项、红细胞沉降率、D-二聚体、凝血四项均未见异常。电子结肠镜示UC,梅奥(Mayo)内镜评分为1分,AS疾病活动评分为2分。

入院诊断:(1)腹痛待查;(2)UC(中度);(3)AS。

2 主要治疗过程、随访监测及药学监护

2.1 住院期间诊疗过程

12月3日(入院第2天),针对患者出现的皮肤症状,经皮肤科会诊后考虑为脓疱型银屑病,不排除药物因素所致,予以青鹏软膏对症治疗。临床药师结合皮肤科会诊结果,查阅药品说明书,明确新发或加重银屑病(包括掌跖脓疱型)为IFX的常见不良反应。因此,临床药师考虑患者出现的脓疱型银屑病可能与使用IFX有关,建议停用IFX,同时观察患者的皮损变化。医师采纳建议。

12月4日(入院第3天),患者的手掌、腋窝、后腰间脓疱收敛干涸,但头皮处仍瘙痒难忍,伴间断腹痛。临床药师与医师讨论后建议将IFX调整为乌帕替尼。医师采纳建议,并于使用前排除患者结核病病史(结核菌素试验为阴性);查血常规、乙肝五项、高敏丙型肝炎核糖核酸定量、肝功能四项、肾功能四项、心电图、超声心动图均未见异常,后予以乌帕替尼缓释片45 mg, qd,口服诱导治疗。

12月5日(入院第4天),患者服用乌帕替尼缓释片后未诉不适,继续服用乌帕替尼缓释片。

12月7日(入院第6天),患者自诉头皮处瘙痒较前明显好转,复查血常规、乙肝五项、丙肝抗体、肝功能四项、肾功能四项、心电图、心脏彩超均未见异常,病情平稳准予带药出院。临床药师嘱患者出院后继续服用乌帕替尼缓释片45 mg, qd,持续8周,后改为维持剂量15 mg, qd,并嘱患者随访监测6个月。

出院诊断:(1)UC(中度);(2)AS;(3)脓疱型银屑病。

2.2 出院随访

12月31日,患者服用乌帕替尼缓释片3周后,因背部出现斑状丘疹和鳞屑,于我院皮肤科就诊,辅助检

查血常规、肝功能四项、肾功能四项和凝血酶原常规均正常。皮肤科医师查体后考虑为药物性丘疹,嘱患者至药学院门诊就诊。临床药师收集患者病史资料,发现患者既往无药物过敏史和支气管哮喘病史,用药期间保持规律清淡饮食,同时查阅相关文献显示,乌帕替尼上市前的临床研究数据提示其安全性和耐受性良好^[5]。本例患者服用该药1周后,脓疱型银屑病症状有所改善;服用2周时,背部出现少量斑块状丘疹,无瘙痒症状,可自行消退,未予特殊处理;服用3周时,背部再次出现少量斑块状丘疹和鳞屑,无瘙痒。经消化内科、皮肤科及药学院多学科讨论后,临床药师建议继续服用乌帕替尼缓释片,针对背部丘疹给予氯雷他定片(10 mg, qd, 口服)联合青鹏软膏局部涂敷对症治疗,继续观察患者丘疹情况。医师采纳建议。

2025年1月3日,临床药师电话随访,患者服用乌帕替尼期间,背部丘疹消退,UC、AS、脓疱型银屑病控制良好,未诉不适。临床药师嘱患者继续服用当前药物,定期复诊,监测血常规、CRP、PCT、肝肾功能及D-二聚体等指标。

1月14日,患者服用乌帕替尼缓释片5周后,于消化内科、药学院门诊复诊,背部斑块状丘疹消退,手掌、腋窝、后腰间脓疱未复发,鳞屑较前好转,辅助检查血常规、肝功能四项、肾功能四项、凝血酶原常规均正常。临床药师建议患者继续服用乌帕替尼缓释片。患者使用乌帕替尼的随访监测结果见表1。

表1 患者使用乌帕替尼的随访监测结果

随访时间	乙肝五项	结核菌素试验	WBC/ ($\times 10^9 L^{-1}$)	NEUT/ %	CRP/ (mg/L)	红细胞沉降率/ (mm/h)	肝肾功能
首次用药	阴性	阴性	7.49	47.9	0.800	21	正常
用药第2周后	阴性	阴性	6.75	50.6	0.150	14	正常
用药第3周后	-	-	6.75	51.3	0.280	20	正常
用药第4周后	-	-	-	-	-	-	-
用药第5周后	-	-	-	-	-	-	-
用药第8周后	阴性	阴性	5.84	48.6	0.240	8	正常
用药第12周后	阴性	阴性	6.64	57.1	<0.072	4	正常
用药第16周后	阴性	阴性	4.98	55.6	<0.072	5	正常
用药第24周后	阴性	阴性	4.07	53.2	<0.072	7	正常

-:未查。

2.3 IFX与脓疱型银屑病的相关性评价

临床药师通过文献回顾发现,女性和有吸烟史的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者应用TNF- α 拮抗剂后,其银屑病的发生风险有所上升^[6]。此外,在接受TNF- α 拮抗剂治疗的IBD患者中,有10.1%患者出现了银屑病样皮损^[7]。采用IFX治疗的IBD患者,多数会发展为斑块型银屑病,皮损通常出现在头皮、脐周以及四肢等部位^[8]。本研究中,该患者为青年女性,有5年吸烟史,在第4次输注IFX 2个月后,头皮出现大

量皮屑并伴有瘙痒,躯干及四肢出现脓疱。临床药师采用Naranjo's评估量表对IFX与脓疱型银屑病的相关性进行评分,判断标准为: ≥ 9 分为肯定;5~8分为很可能;1~4分为可能;0分为可疑。结果显示,Naranjo's评估量表评分为7分,表明IFX与脓疱型银屑病的相关性为“很可能”^[9]。结果见表2。

表2 Naranjo's评估量表评分结果

相关问题	分值			得分	得分理由
	是	否	未知		
(1)该ADR此前是否有结论性报告?	+1	0	0	1	检索PubMed, Up To Date, 中国知网等数据库,已有报道
(2)该ADR是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	2	患者在应用IFX 6.5个月后出现ADR,时间因果关系合理
(3)该ADR是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	1	患者在换药后的第2周随访,症状已好转
(4)该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0	患者在停用后未再使用
(5)是否存在其他原因能单独引起该ADR?	-1	+2	0	2	均排除了其他可能因素
(6)该ADR是否在用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	未进行安慰剂试验
(7)药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未进行血药浓度监测
(8)该ADR是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	未进行药物减量
(9)患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0	患者未曾暴露于同种或同类药物中
(10)是否存在任何客观证据证明该反应?	+1	0	0	1	皮肤科已确诊脓疱型银屑病
总分				7	

ADR:不良反应。

3 讨论

有临床研究显示,使用TNF- α 拮抗剂可能会诱发银屑病,尤其是在脓疱型银屑病患者中更为明显^[10-11]。2023年美国FDA不良事件数据库报道的IFX不良事件分析报告结果显示,由IFX引起的脓疱型银屑病患者高达251例^[12]。另有研究表明,生物制剂可引起皮肤“矛盾反应”,即用于治疗或改善某种疾病的药物,又可引起该类别的其他疾病,其机制可能与持续阻断TNF- α 导致皮肤特异性细胞因子失衡有关^[13]。停药是应对IFX致皮肤“矛盾反应”的重要措施,部分患者仅通过停药就能获得满意的效果;如不能停药,可改用其他类型的生物制剂。本研究中,该患者在使用IFX期间被诱发了脓疱型银屑病。尽管IFX可用于治疗银屑病,但该患者脓疱型银屑病的临床表现并未因IFX的使用而得到显著改善,且在停用IFX并更换为乌帕替尼后出现了皮肤过敏反应。该患者既往无药物过敏史,又无哮喘病史,而且乌帕替尼上市前安全性良好^[5]。经对症处理后,患者皮肤过敏症状得到改善。

3.1 IFX致皮肤“矛盾反应”的发生机制

临床药师通过文献调研发现,IFX致皮肤“矛盾反应”的机制可能为:(1)TNF- α 拮抗剂诱导的银屑病皮损以Th17和Th1细胞的浸润为特征^[14-15]。TNF- α 与IFN- α 失衡是银屑病发病的关键机制^[9]。(2)IL-23/Th17免疫轴

通过调控IL-23和IL-17,参与银屑病的炎症级联反应。IFX通过影响IL-23和IL-17表达,诱发或加重银屑病^[16]。银屑病患者的IL-23和IL-17表达升高,IFX与IL-23的p40蛋白亚基结合,导致IL-23和Th17细胞诱导的TNF水平下降,同时局部产生大量的IFN- α ,进而诱发银屑病^[17]。(3)IFX与IL-17具有协同作用,上调银屑病促炎因子的表达,能进一步诱发或加重病情^[18]。银屑病是一种T细胞介导的自身免疫性炎症疾病,其中TNF- α 、IL-17和IL-23对疾病活动至关重要。银屑病斑块中TNF- α 水平升高,与疾病活动度成正比。IFX不可逆地结合并阻断TNF- α ,防止其激活组织受体,导致细胞凋亡,从而控制炎症反应^[19]。

综上,临床药师认为,本例患者在使用IFX治疗UC及AS后,出现了脓疱型银屑病。尽管IFX可用于治疗银屑病,但在阻断TNF- α 后,同时在局部产生了大量的IFN- α 。IFN- α 是诱发银屑病的重要因素,这解释了IFX在银屑病治疗中表现出的“矛盾”效果^[20]。

3.2 IFX致脓疱型银屑病的时间分析

本研究中,该患者使用IFX 6.5个月后出现脓疱型银屑病。有研究表明,银屑病皮损可发生在药物治疗开始后的任何时间,但以使用IFX的第3~4次最常见,平均发生时间为IFX用药后的7.5个月^[10]。一项针对78例患者的回顾性分析结果显示,新发银屑病的时间差异显著,最短为4 d,最长达72个月;大多数患者在治疗的第1年内出现银屑病样皮疹,且新发银屑病主要为脓疱型^[21]。不同患者出现银屑病和银屑病样皮疹的时间差异较大,最长可出现63个月的延迟反应^[22]。本例患者IFX致脓疱型银屑病的发生时间与文献报道相符。临床药师嘱患者随访监测6个月,以预防此类不良反应的发生。

3.3 IFX血药浓度监测的必要性

本研究中,该患者在使用IFX期间复查肠镜,梅奥(Mayo)内镜评分为1分,提示肠黏膜愈合良好;AS疾病活动评分为2分,表明整体病情评估良好。治疗6.5个月后,患者出现脓疱型银屑病,目前尚不清楚这一不良反应是否与血药浓度有关。有研究认为,监测IFX的血药浓度对于确保其疗效和安全性至关重要,早期肠黏膜愈合与第2周和第6周较高的IFX血药浓度呈正相关^[23]。因此,在IFX治疗过程中,建议在诱导期结束时检测IFX血药浓度,且维持治疗期间至少检测1次。IFX的有效谷浓度为3~7 $\mu\text{g/mL}$,其中4.1 $\mu\text{g/mL}$ 可作为临床缓解的临界值^[24]。然而,IFX血清谷浓度与银屑病的关系尚未明确。Protic等^[25]从20例患者接受IFX治疗后出现银屑病的病例对照研究中发现,与未出现银屑病患者比

较,银屑病患者IFX谷浓度水平无显著差异,这表明IFX诱导的银屑病可能与抗TNF抗体和IFX谷浓度无关。由于我院尚未开展IFX血药浓度监测,该患者在治疗过程中出现的脓疱型银屑病是否与IFX血药浓度有关,仍有待进一步研究。

3.4 针对IFX致脓疱型银屑病的药物选择

临床药师通过Naranjo's评估量表结果显示,IFX与脓疱型银屑病的相关性为“很可能”。目前,尚无IFX诱导银屑病的标准治疗方法。有研究认为,对于中度至重度皮疹患者,在基础疾病得到良好控制的情况下,可考虑将TNF- α 拮抗剂更换为维得利珠单抗,或选择IL-12/IL-23拮抗剂乌司奴单抗。然而,上述方案均无法治疗AS^[10,16]。本研究中,该患者同时患有UC、AS和脓疱型银屑病,维得利珠单抗和乌司奴单抗均无法治疗所有疾病。一项系统性回顾生物制剂和小分子药物在成年UC患者诱导治疗中的随机对照试验结果显示,无论是临床反应、临床缓解、内镜缓解还是肠黏膜愈合,Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂均表现最佳^[26]。JAK-信号传导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)是一种非受体酪氨酸激酶,通过抑制T细胞过度活化和浸润,调控炎症反应,促进肠黏膜愈合,其家族包括JAK1、JAK2、JAK3和酪氨酸激酶2^[26]。乌帕替尼是一种新型选择性JAK抑制剂,对JAK1的选择性是JAK2的60倍,是JAK3的100倍,可用于特异性皮炎、类风湿关节炎、银屑病关节炎、UC、克罗恩病、中轴型脊柱关节炎、AS的治疗,尤其适用于对TNF- α 拮抗剂应答不佳或不耐受的中重度成人UC和AS,同时能够治疗患者新发的脓疱型银屑病^[26]。临床药师综合评估后,建议将IFX调整为乌帕替尼诱导治疗8周,后以15 mg维持治疗。经治疗后,患者头皮处瘙痒明显好转且无新发银屑病皮损,提示治疗有效。

4 结语

临床在使用IFX治疗UC时,需警惕其可能引起的皮肤新发脓疱型银屑病。本研究中,临床药师从IFX的作用机制及可能的致病机制等角度,分析了IFX致脓疱型银屑病的原因。在治疗过程中,临床药师通过监测患者的症状、实验室检查指标,以及评估IFX与脓疱型银屑病的相关性,协助医师调整患者的用药方案,并通过随访监测,使患者的症状得到良好控制,确保了患者用药的安全性和有效性。

参考文献

- [1] NOVIELLO D, MAGER R, RODA G, et al. The IL23-IL17 immune axis in the treatment of ulcerative colitis: successes, defeats, and ongoing challenges[J]. Front Immunol, 2021, 12: 611256.

- [2] SCHINOCCA C, RIZZO C, FASANO S, et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: an overview [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:637829.
- [3] 张瀚予, 罗娟, 董明志, 等. 英夫利西单抗及维得利珠单抗治疗中重度溃疡性结肠炎的回溯性队列研究[J]. *昆明医科大学学报*, 2024, 45(10):36-44.
- [4] 张才英, 蒋雪生. 英夫利西单抗注射剂治疗强直性脊柱炎的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(1):21-24.
- [5] VAN VOLLENHOVEN R, TAKEUCHI T, PANGAN A L, et al. Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in methotrexate-naive patients with moderately-to-severely active rheumatoid arthritis (SELECT-EARLY): a multi-center, multi-country, randomized, double-blind, active comparator-controlled trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(10):1607-1620.
- [6] GUERRA I, PÉREZ-JELDRES T, IBORRA M, et al. Incidence, clinical characteristics, and management of psoriasis induced by anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(4):894-901.
- [7] 徐梦骏, 郑敏. 银屑病生物制剂治疗与炎症性肠病[J]. *皮肤科学通报*, 2020, 37(5):477-479.
- [8] SAGONAS I, ILIOPOULOS G, BARALIAKOS X, et al. Anti-TNF- α induced paradoxical psoriasis in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2024, 42(1):178-184.
- [9] 陈静静, 钱佩佩, 曹凯等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. *中国药事*, 2020, 34(8):988-992.
- [10] CICCARELLI F, DE MARTINIS M, SIRUFO M M, et al. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor alpha agents: a comprehensive review of the literature[J]. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2016, 24(3):169-174.
- [11] 何梓阳, 陈信生. 英夫利西单抗诱发脓疱性银屑病一例[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2021, 14(4):244-246.
- [12] 游晓炎, 郑盈盈, 王宪英. 基于FAERS数据库的英夫利西单抗不良事件信号挖掘分析[J]. *中国药物警戒*, 2024, 21(3):335-340.
- [13] GARCOVICH S, DE SIMONE C, GENOVESE G, et al. Paradoxical skin reactions to biologics in patients with rheumatologic disorders[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:282.
- [14] XIE W H, XIAO S Y, HUANG H, et al. Incidence of and risk factors for paradoxical psoriasis or psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF therapy: systematic review with meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:847160.
- [15] TILLACK C, EHMANN L M, FRIEDRICH M, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment[J]. *Gut*, 2014, 63(4):567-577.
- [16] LI S J, PEREZ-CHADA L M, MEROLA J F. TNF inhibitor-induced psoriasis: proposed algorithm for treatment and management[J]. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*, 2019, 4(2):70-80.
- [17] LITTMAN D R, RUDENSKY A Y. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6):845-858.
- [18] OLTEANU R, ZOTA A. Paradoxical reactions induced by tumor necrosis factor-alpha antagonists: a literature review based on 46 cases[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2016, 82(1):7-12.
- [19] 刘明伟, 彭慧, 冷晓杰. 英夫利西单抗治疗重度斑块状银屑病的临床疗效及其对PD-1和PD-L1表达水平的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(24):2660-2664.
- [20] ZIPPI M, PICA R, DE NITTO D, et al. Biological therapy for dermatological manifestations of inflammatory bowel disease[J]. *World J Clin Cases*, 2013, 1(2):74-78.
- [21] 单芳芳. TNF- α 拮抗剂诱发或加重银屑病的临床特征与处理[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [22] WOLLINA U, HANSEL G, KOCH A, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2008, 9(1):1-14.
- [23] 许馨文, 周群燕, 陈中霞, 等. 生物制剂治疗中重度溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2021, 26(6):363-367.
- [24] MARITS P, LANDUCCI L, SUNDIN U, et al. Trough s-infliximab and antibodies towards infliximab in a cohort of 79 IBD patients with maintenance infliximab treatment [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(8):881-889.
- [25] PROTIC M, SCHOEPFER A, YAWALKAR N, et al. Development of psoriasis in IBD patients under TNF-antagonist therapy is associated neither with anti-TNF-antagonist antibodies nor trough levels[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(12):1482-1488.
- [26] 谭书法, 张磊昌, 高强强, 等. 生物制剂和小分子药物治疗溃疡性结肠炎有效性与安全性的网状Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(17):2155-2166.

(收稿日期:2025-04-08 修回日期:2025-08-27)

(编辑:陈宏)