基于OpenFDA数据库的乌司奴单抗不良事件信号检测与分析Δ

徐　婷*，陈辉清（广州中医药大学第二附属医院药学部，广州　510120）

中图分类号　R994.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）02-0185-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.02.11

摘　要　目的　分析乌司奴单抗的不良反应发生风险，为临床安全合理用药提供参考。**方法**　对美国FDA公共数据开放项目（OpenFDA）数据库收录的乌司奴单抗上市后（2009年9月25日至2021年12月30日）的不良事件（AE）报告进行分析。采用报告比值比（ROR）法和比例报告比值（PRR）法对报告例数居前100位的AE进行风险信号挖掘。**结果**　共检索到乌司奴单抗相关AE报告62 356份，男性患者（51.79%）多于女性（39.51%）；ROR法和PRR法检测结果显示，共有31个可疑信号生成，主要有感染及侵染类疾病（9个）、全身性疾病及给药部位各种反应（5个）、皮肤及皮下组织类疾病（4个）、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病（4个）等；其中说明书未收录的可疑信号14个，如肝酶升高、基底细胞癌、心包炎、天疱疮、脱发、滑膜炎、舌痛等。**结论**　临床应用乌司奴单抗时，除说明书已提及的不良反应外，还需密切关注和评估使用过程中患者的肝功能、皮肤状态、脱发情况以及心血管相关风险，及早识别AE，以确保患者安全用药。

关键词　乌司奴单抗；OpenFDA；不良事件；数据挖掘

Signal detection and analysis of the adverse events of ustekinumab based on OpenFDA database

XU Ting, CHEN Huiqing (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the risk of adverse drug reaction of ustekinumab, so as to provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS** The adverse events (AE) reports related to ustekinumab included in the FDA public data program (OpenFDA) database were analyzed after marketing (from September 25th 2009 to December 30th 2021). The risk signals were mined for top 100 AE by the method of reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR). **RESULTS** A total of 62 356 AE reports related to ustekinumab were retrieved, male patients (51.79%) were more than female patients (39.51%). Results of ROR method and PRR method showed that 31 suspicious signals were mined, mainly infections and infectious diseases (9 kinds), general disorders and administration site conditions (5 kinds), skin and subcutaneous tissue disorders diseases (4 kinds), musculoskeletal and connective tissue disorders (4 kinds), etc. Fourteen suspicious signals were not included in the instructions, such as hepatic enzyme increase, basal cell carcinoma, pericarditis, pemphigus, hair loss, synovitis, glossodynia, etc. **CONCLUSIONS** During clinical dosing of ustekinumab, in addition to ADR mentioned in package inserts, great attention should be paid to the patient's liver function, skin status, hair loss and cardiovascular-related risks, which is helpful to discover AE early and ensure the safety medication of patients.

KEYWORDS　ustekinumab; OpenFDA; adverse events; data mining

乌司奴单抗是全球首个全人源化“双靶向”拮抗白细胞介素（interleukin，IL）-12/23的单克隆抗体，其可通过抑制IL-12/23的共同亚基p40亚单位，从而阻断由IL-12和IL-23介导的T辅助细胞1（T helper，Th1）和Th17分化及后续级联炎症反应[1]，是一种具有全新作用机制的炎症靶向生物制剂。乌司奴单抗于2009年获得美国FDA批准上市用于治疗银屑病，目前美国FDA和欧洲药品管理局已批准乌司奴单抗用于克罗恩病的治疗。

乌司奴单抗上市后，基于其对银屑病和克罗恩病良好的临床治疗效果，该药获得了包括美国皮肤科学会[2]、美国胃肠病协会[3]和我国相关指南共识[4—5]的共同推荐，目前已在全球近90个国家或地区获批使用，累计超过200万患者接受了该药的治疗。根据目前的临床研究及随访结果显示，乌司奴单抗最常见的不良反应为鼻咽炎和头痛，发生率约为5%～10%[6]。乌司奴单抗虽然在国外已使用多年，但在国内从2019年才开始上市用于治疗成年中重度斑块状银屑病，2020年5月才获批用于治疗克罗恩病。持续关注乌司奴单抗的不良事件（adverse event，AE），有助于药品安全性的评估和临床决策。

Δ**基金项目**　广东省中医药局科研项目（No.20211165）

＊**第一作者**　硕士，主管药师。研究方向：临床药理学。电话：020-81499399-8225。E-mail：xuting20060519@163.com

美国FDA公共数据开放项目（FDA public data program，OpenFDA）是一项美国FDA的公共数据开放项目，本研究以OpenFDA数据库为基础，对乌司奴单抗相关AE进行检索和分析，以期为该药的安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来自OpenFDA，其药物不良反应（adverse drug reactions，ADR）的原始数据由美国FDA不良事件报告系统（FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库导入。FAERS数据库收集了由不同地区医疗保健专家、制药厂家、患者等自发上报的AE报告，其数据每季度更新，信息量大，可有效支持药品上市后安全的风险监测及评价。

1.2 相关AE报告检索

本研究通过OpenFDA的开放应用程序接口获取数据库中2009年9月25日至2021年12月30日乌司奴单抗的AE报告信息，以“乌司奴单抗”为目标药品，提取以通用名“ustekinumab”和商品名“Stelara”为首要怀疑药物的报告，并根据相应字段对AE的报告年度、患者首次出现AE的年龄、性别、上报人职业、上报国家、药品适应证和AE类型进行检索，获取数据并进行分析。

1.3 ADR信号检测与数据分析

信号检测作为一种数据挖掘方法能够辅助评价人员发现药品安全性信号，具有效率高、不受个人经验影响、易发现罕见ADR等优势[7]。目前国际广泛采用的信号检测方法是比例失衡法，该方法灵敏度高，且能消除较多偏倚。本研究在经典的四格表（表1）基础上，同时采用比例失衡法中的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和比例报告比值（proportional reporting ratio，PRR）法对收集到的报告进行风险信号检测。其中，ROR=ad/bc；ROR的95%CI=$e^{\ln \mathrm{ROR} \pm 1.96 \times \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$；PRR=$[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$；此外，令$\chi^2=[(ad-bc)]^2(a+b+c+d)]/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$。ROR法设定的有效风险信号需满足：$a\geq3$，且ROR的95%CI下限＞1；PRR法设定的有效风险信号需满足：$a\geq3$，PRR≥2，且$\chi^2\geq4$。ROR和PRR越大表示信号越强，说明药物与不良事件的相关性越强。检测的信号采用《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）中ADR术语集的首选系统器官分类（system organ classification，SOC）和首选术语（preferred term，PT）进行相应的分类。

表1 比例失衡法四格表

药物	目标AE报告数量	其他AE报告数量	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$n=a+b+c+d$

2 结果

2.1 AE报告年度分布情况

检索结果显示，从2009年9月25日到2021年12月30日FDA共收到乌司奴单抗的AE报告62 356份。自2009年获美国FDA批准以来，乌司奴单抗相关AE记录基本呈逐年增长的趋势。

2.2 乌司奴单抗AE报告的基本情况

62 356份乌司奴单抗AE报告中，男性患者（32 295份，51.79%）略多于女性（24 634，39.51%）；患者首发AE年龄以18～64岁为主；AE报告人中消费者或非医务人员居多，为38.59%；上报国家以美国为主，占51.74%；适应证以银屑病（39.12%）、克罗恩病（23.23%）为主，出现严重AE的占59.44%；转归情况报告数据缺失较多（56.54%）。结果见表2。

表2 乌司奴单抗AE报告的基本情况（n=62 356）

信息	分类	报告数	构成比/%
性别	男	32 295	51.79
	女	24 634	39.51
	未知	5 427	8.70
年龄/岁	＜18	1 995	3.20
	18～64	27 154	43.55
	≥65	6 013	9.64
	不详	27 194	43.61
报告者职业	消费者或非医务人员	24 064	38.59
	医师	14 080	22.58
	其他医务人员	18 754	30.08
	药剂师	5 437	8.72
	律师	21	0.03
报告国家（前6位）	美国	32 263	51.74
	加拿大	10 583	16.97
	英国	6 180	9.91
	法国	1 418	2.27
	德国	1 206	1.93
	澳大利亚	1 101	1.77
适应证（前6位）	银屑病	24 396	39.12
	用药指征不明	16 671	26.74
	克罗恩病	14 550	23.23
	银屑病关节炎	5 903	9.47
	类风湿性关节炎	1 701	2.73
	溃疡性结肠炎	1 237	1.98
AE类型	严重AE（包括死亡、危及生命、住院、致残、先天畸形及其他严重事件）	37 062	59.44
	其他AE	25 294	40.56
转归情况[a]	未知	39 588	56.54
	已恢复/已解决	11 478	16.39
	未恢复/未解决	12 195	17.42
	恢复中/解决中	4 894	6.99
	致死	1 310	1.87
	后遗症	554	0.79

a：同一份病例报告不止1次转归结果，转归结果报告数为70 019

2.3 乌司奴单抗ADR信号检测结果

采用ROR法和PRR法对报告例数排名前100位的AE进行信号检测，将同时符合ROR法与PRR法信号判定原则的信号列出，经筛选并排除产品问题、中毒及操

作失误、并发症等与ADR无关的信号后，共生成31个可疑信号，其中说明书未收录的可疑信号14个，具体见表3。31个可疑信号中，下呼吸道感染、蜂窝织炎、鼻窦炎、鼻咽炎、银屑病等出现信号，与说明书提及的ADR基本一致，但说明书中未提及的ADR信号——肝酶升高、基底细胞癌、心包炎、天疱疮、脱发、滑膜炎、舌痛等，也值得引起重视。

表3　各SOC分类中乌司奴单抗的信号检测结果

SOC分类	PT	例数	PRR(χ^2)	ROR(95%CI)
感染及侵染类疾病	下呼吸道感染	2 065	17.78(30 403.82)	18.35(17.53～19.20)
	脓肿	370	7.72(2 088.75)	7.75(6.99～8.60)
	蜂窝织炎	746	4.64(2 088.85)	4.68(4.35～5.04)
	感染	1 113	2.75(1 233.08)	2.78(2.62～2.95)
	带状疱疹	402	2.19(258.59)	2.20(1.99～2.43)
	感染性肺炎	2 262	2.35(1 765.90)	2.40(2.30～2.51)
	鼻窦炎	669	2.19(430.01)	2.20(2.04～2.38)
	流行性感冒	670	2.19(427.85)	2.20(2.04～2.37)
	鼻咽炎	1 080	2.07(596.40)	2.089(1.97～2.22)
各类检查	肝酶升高[a]	1 302	6.92(6 411.91)	7.04(6.66～7.45)
各类损伤、中毒及手术并发症	输液相关反应	1 440	8.74(9 533.72)	8.92(8.46～9.41)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	滑膜炎[a]	1 334	35.34(38 600.47)	36.08(34.05～38.25)
	类风湿性关节炎[a]	1 399	4.92(5 042.92)	5.02(4.78～5.28)
	关节肿胀	1 429	4.25(3 502.70)	4.33(4.10～4.56)
	肌肉骨骼强直[a]	732	2.83(854.49)	2.85(2.65～3.06)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	基底细胞癌[a]	458	9.92(3 516.29)	9.98(9.09～10.97)
	鳞状细胞癌[a]	248	8.27(1 523.79)	8.30(7.31～9.42)
肝胆系统疾病	肝硬化[a]	305	5.46(1 082.49)	5.48(4.89～6.14)
免疫系统疾病	超敏反应	1 496	2.64(1 517.77)	2.68(2.54～2.82)
皮肤及皮下组织类疾病	天疱疮[a]	904	46.79(33 659.09)	47.46(44.17～60.00)
	银屑病	4 882	13.34(53 021.60)	14.39(13.97～14.83)
	水疱	439	2.70(464.22)	2.71(2.49～2.98)
	脱发[a]	1 403	2.24(966.06)	2.27(2.15～2.40)
全身性疾病及给药部位各种反应	治疗失败[a]	1 333	6.84(7 535.27)	6.99(6.64～7.35)
	不适	967	6.42(4 307.52)	6.50(6.10～6.93)
	肿胀	989	4.25(3 502.70)	4.33(4.10～4.56)
	全身状况恶化[a]	1 035	3.35(1 691.51)	3.39(3.19～3.61)
	病情恶化[a]	1 747	2.25(1 221.78)	2.29(2.18～2.40)
胃肠系统疾病	舌痛[a]	899	16.44(12 168.98)	16.67(15.57～17.84)
	腹部不适	1 191	2.46(1 028.33)	2.49(2.35～2.64)
心脏器官疾病	心包炎[a]	831	27.35(18 849.04)	27.70(25.77～29.78)

a：说明书未收录的不良反应

3　讨论

3.1　乌司奴单抗AE报告特点分析

本研究基于OpenFDA提取的乌司奴单抗AE报告呈逐年增加趋势，这可能与全球银屑病和克罗恩病患病人数逐年增加、国内外各指南和共识的推荐以及各国批准和扩大乌司奴单抗的适应证有关。截至本研究检索时间，乌司奴单抗AE报告数共62 356份，其中AE上报人群男性多于女性（51.79% vs 39.51%），可能与本药适应证之一克罗恩病发病性别男性略多于女性（男女比约为1.5∶1）有一定关系[8]。AE报告主要发生于成人患者，年龄在18～64岁（43.55%），65岁及以上的老年患者占比仅9.64%。这与文献及指南报道本药的2种适应证的发病年龄特点基本一致：克罗恩病最常发生于青壮年，发病高峰年龄为18～35岁[8]；银屑病可发生于任何年龄，但2/3的患者在40岁前发病[9]。

上报国家主要是美国，其次是加拿大、英国、法国，推测这与FDA数据库来源及乌司奴单抗在不同国家的上市时间相关。在亚洲地区，该药在韩国报告AE109例，日本报告17例，中国上报9例，亚洲人群用药后数据缺失严重，提醒药师对亚洲人群用药安全性分析时应充分评估风险。上报人群主要是消费者或非医务人员（38.59%），说明国外消费者对ADR较为重视。研究数据显示，去除部分用药适应证项缺失的报告，报告中使用乌司奴单抗的适应证与国内外批准的适应证基本一致，说明该药的临床使用较规范。报告中严重AE占比59.44%，虽不排除与人们更重视严重AE的上报以及部分因本身疾病进展或治疗失败的AE被纳入有关，但仍提示临床在使用中应持续关注乌司奴单抗的AE结局，谨慎用药并警惕严重ADR的发生。在AE转归方面，大多数未报告患者转归，数据缺失较为严重；在已知的转归情况中，大多预后良好，致死和后遗症的占比较小（均小于2%）。

3.2　乌司奴单抗潜在ADR信号挖掘结果

同时以ROR和PRR作为信号检出条件，对报告例数排名前100位的AE进行信号检测后，共获得31个乌司奴单抗ADR信号。按照MedDRA将31个潜在ADR信号对应其主SOC后，发现其主要集中于感染及侵染类疾病（9个）、全身性疾病及给药部位各种反应（5个）、皮肤及皮下组织类疾病（4个）、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病（4个）等。

3.2.1　感染及侵染类疾病　感染和恶性肿瘤风险是任何新型免疫抑制剂ADR监测的重要关注点。本研究发现，乌司奴单抗在感染及侵染类疾病中检出的ADR信号最多，与说明书一致。2019年美国FDA批准了乌司奴单抗说明书对于ADR的修订，增加了下呼吸道感染（包括机会性真菌感染和肺结核）。由于本文仅对报告例数排名前100位的AE进行信号检测，因此未能筛选到关于结核的ADR信号。但临床使用本品治疗前和治疗期间均应定期评估患者是否存在结核病的风险因素，并检测是否存在活动或潜伏性感染。

3.2.2　良性、恶性及性质不明的肿瘤　肿瘤风险也是新型免疫抑制剂ADR监测的重要关注点。由于临床研究阶段，部分接受乌司奴单抗的患者出现了皮肤及非皮肤恶性肿瘤，但因样本数过少，尚不能表明乌司奴单抗有恶性肿瘤发生风险。因此，说明书建议对所有患者，尤其是60岁以上的患者、有长期免疫抑制剂治疗史的患者或有补骨脂素光化学疗法治疗史的患者，应监测其是否出现非黑色素瘤皮肤癌等不良反应。本研究在良性、

恶性及性质不明的肿瘤SOC中共检测到2个ADR信号——基底细胞癌（a=458，PRR=9.92，ROR=9.98）和鳞状细胞癌（a=248，PRR=8.27，ROR=8.30）。提醒在未来的临床应用中应继续评估乌司奴单抗引发上述肿瘤的风险。既往有恶性肿瘤病史者，需在全面评估肿瘤性质和复发风险后，方可考虑使用乌司奴单抗治疗，在治疗期间和治疗后均需严密随访。

3.2.3　皮肤及皮下组织类疾病　在皮肤及皮下组织类疾病中，检测到关于天疱疮的强ADR信号（a=904，PRR=46.79，ROR=47.46）。一项治疗银屑病生物制剂诱发的大疱性类天疱疮的系统评价认为，目前用于治疗银屑病的生物制剂中，乌司奴单抗诱发天疱疮的风险最高[10]。该系统评价中共有6例接受乌司奴单抗治疗的银屑病患者被诱发了大疱性类天疱疮AE，平均潜伏期为（28.66±26.27）周（P=0.09）。因此，在使用生物制剂治疗银屑病患者时，药物诱发的大疱性类天疱疮可能是一项需要关注的重要AE。在开始生物治疗之前，建议对银屑病患者的大疱性疾病既往史进行仔细筛查，并进行基线免疫学评估。在皮肤及皮下组织类疾病中检测到的另一项新的ADR信号是脱发。目前关于乌司奴单抗引起脱发的ADR仅检索到一些病例报道，例如使用乌司奴单抗治疗期间出现额叶纤维化脱发[11]或斑秃[12]的报道，但其他一些研究则认为使用乌司奴单抗可以治疗斑秃[13]或逆转一些使用生物制剂（特别是肿瘤坏死因子α拮抗剂）诱发的脱发[14]。因此，对于接受银屑病生物疗法的患者，强烈建议在使用过程中尤其是长疗程应用乌司奴单抗过程中，应密切监测皮肤状态和脱发情况的改变。

3.2.4　肝胆系统疾病　虽然检测到新的ADR信号——SOC肝酶升高（a=1 302，PRR=6.92，ROR=7.04）和肝硬化（a=305，PRR=5.46，ROR=5.48），但据国外的一项回顾性分析报道，接受乌司奴单抗治疗52周后（n=44）仅在6名患者中观察到转氨酶升高，且没有观察到严重的高转氨酶血症病例[15]。国内的一项真实世界研究也报道了中度至重度斑块型银屑病患者（n=72）在接受乌司奴单抗治疗24周后，仅4.2%的患者在使用过程中出现轻度肝功能异常且可恢复[16]。整体而言，目前认为乌司奴单抗引起的相关肝损伤较为轻微，但仍需要在临床使用过程注意监测。

3.2.5　心脏器官疾病　临床研究显示，乌司奴单抗不增加中重度银屑病患者严重心血管事件的发生风险[17]。本研究数据结果基本与上述研究结果一致。仅在心脏器官疾病SOC中，新检测到心包炎（a=831，PRR=27.35，ROR=27.70）1个ADR信号。曾有文献报道治疗银屑病的肿瘤坏死因子α抑制剂英夫利昔单抗可诱发心包炎[18]。但检索药物上市前后的临床研究报道，均未见心包炎不良反应报道，因此乌司奴单抗与诱发心包炎之间的因果关系还需获得临床的进一步验证。

3.2.6　全身性疾病及其他　在全身性疾病及给药部位各种反应中，检测到治疗失败（a=1 333，PRR=6.84，ROR=6.99）、全身状况恶化（a=1 035，PRR=3.35，ROR=3.39）、病情恶化（a=1 747，PRR=2.25，ROR=2.29）等信号。截至目前，乌司奴单抗被证实在银屑病和克罗恩病的治疗中疗效优异，适用于对环孢素、甲氨蝶呤或补骨脂素光化学疗法等其他系统性治疗不应答的银屑病患者以及对肿瘤坏死因子α拮抗剂应答不足或失应答的克罗恩病患者。真实世界研究证实，乌司奴单抗的药物留存率高于肿瘤坏死因子α拮抗剂和IL-17抑制剂[19]，但仍有少部分患者对于乌司奴单抗可能治疗无应答或逐渐失去应答。对于这部分患者，目前有研究表明通过增加给药剂量以及缩短给药间隔，可以改善治疗效果[20－21]。

此外，还检测到类风湿性关节炎、滑膜炎等ADR信号，不排除与本身疾病治疗无效引起的重叠信号或与患者伴发的疾病相关；还检测到舌痛的ADR信号，警示临床工作者应关注患者是否出现此类AE，并及时采取相应的临床干预。

3.3　本研究的局限性

本研究存在一定的局限性：（1）FAERS数据库为自发呈报，上报人员素质参差不齐、数据模糊且不规范，因此可能引起分析偏倚；（2）本研究仅对报告数前100位的AE进行了检测分析，部分说明书中收录的ADR未涵盖，如间质性肺炎、嗜酸性粒细胞肺炎和隐源性机化性肺炎；（3）ROR法和PRR法仅能得到目标药物与目标AE的统计学关联，因此挖掘结果只能提示ADR风险增加的潜在可能，其因果关系还需进一步临床验证；（4）由于利用OpenFDA获取的数据只能看到结果，没有原始信息，无法对患者的合并用药、用量剂量、疗程、并发症等因素进行进一步分析，因此筛选出的新的ADR信号还需要进一步的临床实践用药观察来进行评估和验证。

综上所述，本研究通过ROR法和PRR法对乌司奴单抗上市后的AE数据进行了挖掘和分析，预测出其潜在的肝酶升高、天疱疮、脱发、基底细胞癌、鳞状细胞癌、心包炎等ADR信号，希望能为乌司奴单抗用药提供真实世界研究的安全性数据补充。在该药临床应用中，除说明书提及的ADR外，还应密切关注患者的肝功能、皮肤状态、脱发情况以及心血管相关风险，并积极采取预防措施，保证患者用药安全。

参考文献

[1] KOUTRUBA N, EMER J, LEBWOHL M. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis[J]. Ther Clin Risk Manag, 2010, 6: 123-141.

[2] 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.

[3] FEUERSTEIN J D, HO E Y, SHMIDT E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2496-2508.

[4] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 中国银屑病生物治疗专家共识: 2019[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(12): 863-871.

[5] 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心, 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(6): 366-378.

[6] PAPP K A, GRIFFITHS C E, GORDON K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up[J]. Br J Dermatol, 2013, 168(4): 844-854.

[7] 侯永芳, 刘翠丽, 宋海波, 等. 药品不良反应信号检测模型优化及应用[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(7): 408-409, 421.

[8] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见: 2018年·北京[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.

[9] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南: 2018完整版[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(10): 667-710.

[10] HUSEIN-ELAHMED H, STEINHOFF M. Bullous pemphigoid induced by biologic drugs in psoriasis: a systematic review[J]. J Dermatolog Treat, 2022, 33(7): 2886-2893.

[11] KING A D, LAM L, GOH C. Onset of frontal fibrosing alopecia during inhibition of Th1/17 pathways with ustekinumab[J]. Dermatol Online J, 2019, 25(7): 13030/qt8nw631wq.

[12] TAUBER M, BENETON N, REYGAGNE P, et al. Alopecia areata developing during ustekinumab therapy: report of two cases[J]. Eur J Dermatol, 2013, 23(6): 912-913.

[13] POURANG A, MESINKOVSKA N A. New and emerging therapies for alopecia areata[J]. Drugs, 2020, 80(7): 635-646.

[14] EZZEDINE K, VISSEAUX L, CADIOT G, et al. Ustekinumab for skin reactions associated with anti-tumor necrosis factor-α agents in patients with inflammatory bowel diseases: a single-center retrospective study[J]. J Dermatol, 2019, 46(4): 322-327.

[15] LLAMAS-VELASCO M, CONCHA-GARZÓN M J, GARCÍA-DIEZ A, et al. Liver injury in psoriasis patients receiving ustekinumab: a retrospective study of 44 patients treated in the clinical practice setting[J]. Actas Dermosifiliogr, 2015, 106(6): 470-476.

[16] XU X, QIN G F, MENG Z D, et al. Body mass index, disease duration and tumor necrosis factor inhibitor history predict reduced ustekinumab response in Chinese psoriasis patients: a real-world study[J]. Indian J Dermatol, 2021, 66(5): 574.

[17] BISSONNETTE R, KERDEL F, NALDI L, et al. Evaluation of risk of major adverse cardiovascular events with biologic therapy in patients with psoriasis[J]. J Drugs Dermatol, 2017, 16(10): 1002-1013.

[18] FONSECA A, SUNNY J, FELIPEZ L M. Antitumor necrosis factor-alpha (TNF-α) infliximab-induced pleural effusion and pericarditis in Crohn's disease[J]. Case Rep Pediatr, 2021, 2021: 9989729.

[19] 晋红中, 郝飞. 乌司奴单抗治疗斑块型银屑病专家指导建议[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(3): 177-182.

[20] KOPYLOV U, HANZEL J, LIEFFERINCKX C, et al. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in Crohn's disease patients with insufficient response to standard-dose subcutaneous maintenance therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(1): 135-142.

[21] OLLECH J E, NORMATOV I, PELEG N, et al. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in patients with Crohn's disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(1): 104-110.

（收稿日期：2022-08-18　修回日期：2022-12-21）

（编辑：曾海蓉）