

# 司库奇尤单抗注射液致口腔苔藓样药物反应1例



李丹丹<sup>1</sup>, 万梓欣<sup>2</sup>, 王建莉<sup>1</sup>

1. 口腔疾病防治全国重点实验室/国家口腔医学中心/国家口腔疾病临床医学研究中心/四川大学华西口腔医院药剂科(成都 610041)

2. 口腔疾病防治全国重点实验室/国家口腔医学中心/国家口腔疾病临床医学研究中心/四川大学华西口腔医院病理科(成都 610041)

**【摘要】** 1例57岁女性患者因银屑病给予司库奇尤单抗注射液治疗,第8次给药后舌背及左颊黏膜出现大面积网状白纹伴充血糜烂,给予糖皮质激素等治疗3周后好转,再次给药后症状加重,诊断为口腔苔藓样药物反应,给予糖皮质激素等治疗8周后好转。患者停用司库奇尤单抗注射液4个月后不良反应未复发。该病例的口腔苔藓样药物反应与司库奇尤单抗注射液的关联性评价为“肯定”,在国内尚未见文献报道。口腔苔藓样药物反应临床表现多为单侧颊黏膜白纹伴充血糜烂,停用可疑药物与局部应用皮质类固醇是目前治疗最有效的手段。

**【关键词】** 司库奇尤单抗; 口腔苔藓样药物反应; 药品不良反应

## Oral lichenoid drug reactions induced by secukinumab injection: a case report

LI Dandan<sup>1</sup>, WAN Zixin<sup>2</sup>, WANG Jianli<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, State Key Laboratory of Oral Diseases/National Center for Stomatology/National Clinical Research Center for Oral Diseases/West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

2. Department of Oral Pathology, State Key Laboratory of Oral Diseases/National Center for Stomatology/National Clinical Research Center for Oral Diseases/West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: WANG Jianli, Email: wangjianli0804@163.com

**【Abstract】** A 57-year-old female patient was treated with secukinumab injection for psoriasis. After the eighth administration, large area of reticular streaks with hyperemia and erosion appeared on the dorsum of the tongue and left buccal mucosa, which improved after three weeks of corticosteroids treatment. The symptoms worsened after re-administration and a diagnosis of an oral lichenoid drug reaction (OLDR) was made, which improved after eight weeks of corticosteroids treatment. There was no recurrence four months after secukinumab injection withdrawal. By correlation analysis, the causal relationship between OLDR and Secukinumab injection was evaluated as "be sure", which had not been reported in China. The clinical manifestations of oral lichenoid drug reactions were unilateral buccal mucosa with hyperemia and

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202311027

基金项目: 四川大学华西口腔医院探索与研发项目(RD-01-202309)

通信作者: 王建莉, 硕士, 副主任药师, Email: wangjianli0804@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

erosion. Discontinuation of suspected drugs and topical application of corticosteroids were the most effective treatments.

**【Keywords】** Secukinumab; Oral lichenoid drug reactions; Adverse drug reactions

口腔苔藓样药物反应 (oral lichenoid drug reaction, OLDR) 是指由药物诱发的口腔苔藓样病变, 口腔黏膜病损可发生于用药后数日或数月, 主要表现为口内多处白纹伴浅糜烂, 治疗以停药、局部使用糖皮质激素为主<sup>[1-2]</sup>。银屑病是一种由免疫系统介导的慢性复发性炎症性疾病, 传统药物为环孢素、甲氨蝶呤等, 临床效果有限, 疾病治疗困难。司库奇尤单抗、依奇珠单抗及瑞莎珠单抗等白细胞介素 17 (interleukin 17, IL-17) 或白细胞介素 23 (interleukin 23, IL-23) 抑制剂类药物显著改善了银屑病的治疗现状, 目前已经成为国内外治疗银屑病最有效的药物<sup>[3]</sup>。司库奇尤单抗作为一种全人源性抗 IL-17A 单克隆抗体, 由于上市时间短, 国内外鲜见其致 OLDR 的报道。本文报道 1 例司库奇尤单抗注射液致 OLDR 的病例, 结合国内外相关文献, 分析不良反应的特点及发生机制, 为临床安全用药提供参考。本研究已获得四川大学华西口腔医院医学伦理委员会批准 (批件号: WCHSIRB-D-2023-368), 并取得患者知情同意。

## 1 病例资料

患者, 女, 57 岁, 因“重度斑块状银屑病 10 年”, 环孢素、甲氨蝶呤等多种药物治疗无效, 于 2022 年 5 月 2 日接受标准剂量司库奇尤单抗注射液治疗 (300 mg/次, 皮下注射, 前 4 周每周 1 次, 此后每 2 个月 1 次)。患者既往无明显食物及药物过敏史, 无吸烟、饮酒史, 否认家族药品不良反应史。前 7 次治疗使用的司库奇尤单抗注射液均为标准剂量, 厂家与规格一致, 具体批号不详。治疗期间患者未诉任何不适。2022 年 11 月 30 日患者第 8 次皮下注射司库奇尤单抗注射液 (Novartis Pharma Schweiz AG, 批号: SDXX3) 300 mg, 7 d 后因“口腔出血疼痛”来四川大学华西口腔医院口腔黏膜病科就诊。镜检显示: 舌背中后份见直径约 30 mm 白色斑纹区, 左侧后份可见直径约 4 mm 的糜烂面; 左颊中份见直径约 10 mm × 2 mm 的树枝状白纹区伴充血糜烂。初步诊断为“口腔苔藓样药物反应?”, 给予倍他米

松注射液 1.4 mg、利多卡因注射液 2 mg 局部注射; 复合维生素 B 片 2 片, po, tid (连服 3 周); 曲安奈德口腔软膏局部外涂, tid (连用 3 周)。治疗 3 周后患者复诊, 口腔黏膜无充血糜烂, 舌背及左颊见少许白纹。鉴于司库奇尤单抗注射液治疗后银屑病症状好转, 患者继续标准剂量的司库奇尤单抗注射液治疗。2023 年 1 月 30 日第 9 次皮下注射司库奇尤单抗注射液 (Novartis Pharma Schweiz AG, 批号: SHNF1) 300 mg, 4 d 后再次因“口腔出血疼痛”就诊, 症状明显较上次加重。镜检发现舌背中份直径约 40 mm 白色斑纹区伴部分角化, 后份直径约 8 mm × 10 mm 糜烂面; 左颊黏膜散在多个直径约 5 mm~10 mm 白色斑纹区伴充血糜烂。为明确诊断以便后续治疗, 遂行活检, 舌背病损组织病理结果示: 黏膜上皮增生, 表层过度不全角化, 固有层及黏膜下层淋巴细胞弥漫性浸润 (图 1)。参照改良世界卫生组织口腔苔藓样损害诊断标准<sup>[4-5]</sup>, 结合病因、组织病理、临床表现及治疗反应, 依据“用药-停药-再次用药”的经典诊断模式诊断为 OLDR。建议患者停用司库奇尤单抗注射液, 调整银屑病治疗方案为口服阿普米斯特片。给予吸入用布地奈德混悬液 1 mg, 超声雾化, bid (用药 3 d); 再次给予倍他米松注射液 1.4 mg+ 利多卡因注射液 2 mg, 局部注射, 每周 2 次 (用药 2 周); 曲安奈德口腔软膏外用, tid (用药 5 周) 治疗。8 周后, 患者口腔出血疼痛症状等明显改善。停用司库奇尤单抗注射液 4 个月后患者复诊, 口腔黏膜无白纹及充血糜烂, OLDR 未复发, 银屑病病损持续存在且无明显改善。

## 2 讨论

### 2.1 药品不良反应关联性评价

该患者诊断为重度斑块状银屑病, 环孢素、甲氨蝶呤等多种药物治疗无效, 采用标准剂量的司库奇尤单抗注射液治疗银屑病合理。患者第 8 次皮下注射司库奇尤单抗注射液 7 d 后舌背及左颊黏膜出现大面积白纹伴充血糜烂, 停药及局部糖皮质激素治疗 3 周后, 充血糜烂等症状好转。

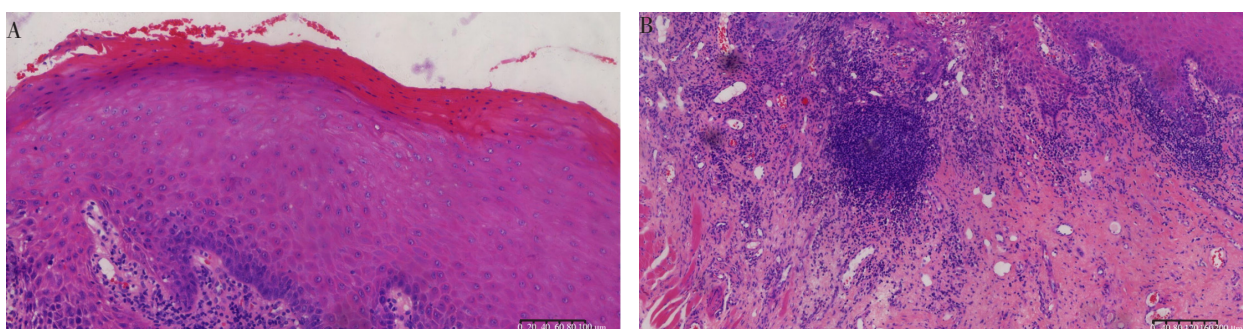


图1 舌背活检的组织病理学特征（苏木精&伊红染色）

Figure 1. Histopathological features of dorsal tongue biopsy (H&E)

注：A：黏膜上皮增生，表层过度不全角化（20×）；B：固有层及黏膜下层淋巴细胞弥漫性浸润（10×）。

第9次皮下注射司库奇尤单抗注射液4d后上述症状重现并加重，诊断为OLDR。给予局部糖皮质激素治疗8周后症状明显改善，停用司库奇尤单抗注射液4个月后，口腔黏膜无白纹及充血糜烂。不良反应的发生与司库奇尤单抗注射液使用时间相关性，且再次使用后再度发生不良反应。该药说明书中记载的口腔内不良反应包括口腔溃疡、口腔疱疹、口腔念珠菌感染等。患者无其他疾病及合并药物，原发疾病不能解释本次疾病，活检HE染色排除口腔扁平苔藓、口腔白斑病、口腔银屑病等疾病。根据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》<sup>[6]</sup>中的不良反应因果关系评价标准，判断本例OLDR与司库奇尤单抗的关联性为“肯定”。

## 2.2 司库奇尤单抗引起OLDR的研究现状

引起OLDR的药物种类较多，常见的有抗菌药物、降压药、重金属化合物、利尿剂、抗疟疾

药物、非甾体抗炎药、调脂药物、抗焦虑药物、抗惊厥药物等。单侧颊黏膜白纹伴充血糜烂是OLDR主要的临床表现形式，治疗以局部使用糖皮质激素最为有效，效果不佳者可权衡利弊后酌情祛除刺激因素或更换可疑药物。

近年来，随着生物制剂在银屑病治疗中的广泛应用，依那昔普、阿达木单抗、英夫利西单抗等肿瘤坏死因子 $\alpha$ 抑制剂引起的OLDR逐渐增加<sup>[4]</sup>。从PubMed、ISI Web of Knowledge、CNKI、VIP和WanFang Data等国内外文献数据库中，搜集到5例疑似司库奇尤单抗诱发OLDR的案例<sup>[7-11]</sup>，均为国外文献报道，见表1。司库奇尤单抗注射液引起OLDR的患者平均年龄为 $(57.4 \pm 9.91)$ 岁，女性与男性各占2例和3例。OLDR的平均诱导时间为 $(16.2 \pm 11.87)$ 周。最常受累部位为颊黏膜（3例），其次为唇（2例）、舌（1例），临床表现以白纹、糜烂为主。4例患者停药后症状

表1 司库奇尤单抗注射液引起OLDR文献病例情况

Table 1. Literature cases of oral lichenoid drug reactions induced by secukinumab injection

文献作者	性别	年龄 (岁)	原发疾病	不良反应信息				
				发病时间	停药/再次用药	临床表现	不良反应转归	关联性评价
Thompson JM <sup>[7]</sup>	男	62	红皮病型银屑病	1周	是/否	下唇糜烂	停药6周症状显著改善	很可能
Komori T <sup>[8]</sup>	女	74	类风湿关节炎、寻常性银屑病	5个月	是/否	左侧黏膜白色条纹	停药2个月后症状减轻	很可能
Capusan TM <sup>[9]</sup>	男	45	重度斑块型银屑病	8个月	是/否	双侧和舌后部黏膜白纹伴溃疡	停药8周痊愈，更换为依奇珠单抗后未复发	很可能
Farah CS <sup>[10]</sup>	女	52	斑块状银屑病	6个月	否/是	左侧黏膜白色网状病变	症状无改变	可能
Fujita Y <sup>[11]</sup>	男	54	银屑病、关节炎	4周	是/否	下唇淡白色条纹伴糜烂	更换为瑞莎珠单抗后未复发	可能

改善, 1 例患者未停药且症状无改变。3 例患者不良反应关联性评价为“很可能”, 2 例患者分别因未停药及无法排除合并用药的影响, 不良反应关联性评价为“可能”。

司库奇尤单抗引起 OLDR 的机制尚不清楚, 目前 2 种假说较为常见。前者认为 OLDR 主要由细胞色素酶 P450 基因变异导致的药物代谢不良造成<sup>[12]</sup>。后者则认为 OLDR 属于迟发型超敏反应<sup>[2,13]</sup>。司库奇尤单抗与自身蛋白结合后形成的抗原使 T 细胞致敏, 再次接触该抗原后, 致敏性 T 细胞成为杀伤细胞或释放淋巴因子从而引发 OLDR。该假说亦能解释本例患者第 8 次使用司库奇尤单抗后才出现 OLDR 的现象。然而, 国外报道的 2 例疑似司库奇尤单抗引起 OLDR 的病例<sup>[9,11]</sup>中, 银屑病的治疗方案分别调整为与司库奇尤单抗相同药理作用的依奇珠单抗或瑞莎珠单抗, OLDR 未复发, 因而猜测 OLDR 也可能是司库奇尤单抗的特异性不良反应。

### 2.3 小结

司库奇尤单抗上市时间短, 其已知的不良反应较少, 主要包括皮炎、荨麻疹、关节痛、念珠菌感染、口腔溃疡、腹泻等<sup>[1,14-15]</sup>。本例司库奇尤单抗引起的 OLDR 在国内尚未见报道。OLDR 具有较高转化为恶性疾病的风险, 因此, 临床诊断、治疗及转归显得尤为重要<sup>[16]</sup>。患者第 8 次皮下注射司库奇尤单抗后口腔黏膜才出现白纹伴充血糜烂的症状, 临床诊疗时极易忽略其是司库奇尤单抗诱导的药品不良反应。停用可疑药物是治疗 OLDR 的关键步骤。本文报道司库奇尤单抗的罕见不良反应, 提示其用药安全问题应当引起临床高度重视。

### 参考文献

- 1 Teoh L, Moses G, Mccullough MJ. A review and guide to drug associated oral adverse effects—oral mucosal and lichenoid reactions. part 2[J]. J Oral Pathol Med, 2019, 48(7): 637–646. DOI: [10.1111/jop.12910](https://doi.org/10.1111/jop.12910).
- 2 陈煜鑫, 周瑜, 陈谦明. 口腔苔藓样病变的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2020, 47(1): 51–57. [Chen YX, Zhou Y, Chen QM. Research progress on oral lichenoid lesions[J]. International Journal of Stomatology, 2020, 47(1): 51–57.] DOI: [10.7518/gjkq.2020030](https://doi.org/10.7518/gjkq.2020030).
- 3 刘晓明. 国内外最新银屑病诊疗指南解读——疾病

严重程度评估及生物制剂治疗[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2023, 30(1): 1–5. [Liu XM. Interpretation of the latest guidelines for the diagnosis and the treatment of psoriasis at home and abroad:the assessment of disease severity and the treatment with biological agents[J]. Journal of Diagnosis and Therapy on Dermato-venereology, 2023, 30(1): 1–5.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-8468.2023.01.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8468.2023.01.001).

- 4 卢锐, 周刚. 口腔苔藓样病变的概念、分类及临床病理特征[J]. 口腔医学研究, 2021, 37(12): 1063–1068. [Lu R, Zhou G. Conception, classification, and clinicopathologic features of oral lichenoid lesions[J]. Journal of Oral Science Research, 2021, 37(12): 1063–1068.] DOI: [10.13701/j.cnki.kqxyj.2021.12.001](https://doi.org/10.13701/j.cnki.kqxyj.2021.12.001).
- 5 陈谦明, 华红, 曾昕, 主编. 口腔黏膜病学, 第 5 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 90–91.
- 6 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第 81 号)[EB/OL]. (2011–05–04) [2019–04–21]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201105/ac4ab24c135a43379f2af1694457f65e.shtml>.
- 7 Thompson JM, Cohen LM, Yang CS, et al. Severe, ulcerative, lichenoid mucositis associated with secukinumab[J]. JAAD Case Rep, 2016, 2(5): 384–386. DOI: [10.1016/j.jjder.2016.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jjder.2016.07.009).
- 8 Komori T, Honda T, Endo Y, et al. Oral lichen planus associated with candidiasis during secukinumab treatment[J]. J Dermatol, 2017, 44(4): e60–e61. DOI: [10.1111/1346-8138.13637](https://doi.org/10.1111/1346-8138.13637).
- 9 Capusan TM, Herrero–Moyano M, Martínez–Mera CR, et al. Oral lichenoid reaction in a psoriatic patient treated with secukinumab: a drug–related rather than a class–related adverse event?[J]. JAAD Case Rep, 2018, 4: 521–523. DOI: [10.1016/j.jder.2018.04.015](https://doi.org/10.1016/j.jder.2018.04.015).
- 10 Farah CS. Concurrent chronic hyperplastic candidosis and oral lichenoid lesion as adverse events of secukinumab therapy[J]. Aust Dent J, 2021, 66(3): 340–345. DOI: [10.1111/adj.12833](https://doi.org/10.1111/adj.12833).
- 11 Fujita Y, Sugai T, Maya Y, et al. Secukinumab–induced oral lichen planus in a psoriatic arthritis patient ameliorated after a switch to risankizumab[J]. J Dermatol, 2023, 50: 824–827. DOI: [10.1111/1346-8138.16719](https://doi.org/10.1111/1346-8138.16719).
- 12 Sharma AM, Uetrecht J. Bioactivation of drugs in the skin: relationship to cutaneous adverse drug reactions[J]. Drug Metab Rev, 2014, 46(1): 1–18. DOI:

- 10.3109/03602532.2013.848214.
- 13 Khammissa RAG, Chandran R, Masilana A, et al. Adverse immunologically mediated oral mucosal reactions to systemic medication: lichenoid tissue reaction/interface dermatitis–stomatitis, autoimmune vesiculobullous disease, and IgE–dependent and immune complex reactions[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 7645465. DOI: [10.1155/2018/7645465](https://doi.org/10.1155/2018/7645465).
- 14 杨晓姣, 周瑾, 董艳, 等. IL-17A 抑制剂司库奇尤单抗和依奇珠单抗致不良反应文献分析 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(10): 1027–1032. [Yang XJ, Zhou J, Dong Y. Literature analysis of adverse drug reactions induced by IL-17A inhibitors:secukinumab and ixekizumab[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2022, 31(10): 1027–1032.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2022.10.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2022.10.016).
- 15 冀召帅, 毛乾泰, 艾超. 司库奇尤单抗不良反应文献分析 [J]. *中南药学*, 2022, 20(4): 955–960. [Ji SS, Mao QT, Ai C. Literature analysis of adverse drug reactions induced by secukinumab[J]. *Central South Pharmacy*, 2022, 20(4): 955–960.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2022.04.038](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2022.04.038).
- 16 Thomson PJ, Goodson ML, Smith DR. Potentially malignant disorders revisited—the lichenoid lesion/proliferative verrucous leukoplakia conundrum[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(6): 557–565. DOI: [10.1111/jop.12716](https://doi.org/10.1111/jop.12716).

收稿日期: 2023 年 11 月 16 日 修回日期: 2023 年 12 月 26 日  
 本文编辑: 洗静怡 周璐敏