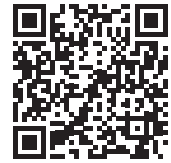


· 实践与交流 ·

临床药师参与1例克罗恩病合并多形红斑患者的药物治疗与监护



李彬彬^{1,2}, 许翠林^{2,3}, 胡乃中⁴, 任晓非⁴, 汪燕燕²

1. 玉林市第一人民医院药学部 (广西玉林 537000)
2. 安徽医科大学第一附属医院药剂科 (合肥 230000)
3. 亳州市中医院药学部 (安徽亳州 236800)
4. 安徽医科大学第一附属医院消化内科 (合肥 230000)

【摘要】 临床药师参与1例克罗恩病合并多形红斑患者的药物治疗与监护。患者既往诊断克罗恩病多年, 使用英夫利西单抗治疗至今, 此次入院时周身皮肤出现散在皮疹, 大便正常, 粪钙卫蛋白 $> 1\ 800\ \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, 通过收集患者病史信息、查阅国内外文献, 临床药师协助医师排除药物因素, 明确诊断为克罗恩病合并肠外表现。结合患者情况和指南推荐, 临床药师协助医师进行药物治疗方案的调整, 确定该患者的下一步治疗方案为乌司奴单抗联合糖皮质激素治疗, 并持续监护患者病情变化。患者出院前病情即得到有效控制, 多形红斑明显好转, 3个月后随访, 多形红斑完全消失, 大便正常, 无特殊不适。克罗恩病肠外表现与其他系统疾病和治疗药物的不良反应相似, 需要进行仔细甄别。对该病例的分析梳理, 以期为此类患者的诊断及药物治疗提供一定参考。

【关键词】 克罗恩病; 多形红斑; 英夫利西单抗; 乌司奴单抗; 肠外表现; 药学监护

Clinical pharmacists participated in the drug therapy and pharmaceutical care of a patient with Crohn's disease complicated with erythema multiforme

LI Binbin^{1,2}, XU Cuilin^{2,3}, HU Naizhong⁴, REN Xiaofei⁴, WANG Yanyan²

1. Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Yulin, Yulin 537000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China

3. Department of Pharmacy, Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Bozhou 236800, Anhui Province, China

4. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China

Corresponding author: WANG Yanyan, Email: wyybj2007@163.com

【Abstract】 Clinical pharmacists participated in the drug therapy and monitoring of a patient with Crohn's disease complicated with erythema multiforme. The patient, who had a

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407014

基金项目: 安徽省自然科学基金青年项目 (1508085QH166); 安徽医科大学校基金资助项目 (2022xkj154)

通信作者: 汪燕燕, 硕士, 副主任药师, Email: wyybj2007@163.com

previous diagnosis of Crohn's disease for many years and had been treated with infliximab to date, was admitted to the hospital with a scattered rash on the peripheral skin, normal stools, and fecal calprotectin $>1\ 800\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, by collecting the patient's medical history, reviewing domestic and foreign literature, the clinical pharmacist assisted the physician in ruling out drug factors, and making a definitive diagnosis of Crohn's disease complicated with extraintestinal manifestations. Taking into account the patient's condition and guideline recommendations, the clinical pharmacist assisted doctors to adjust medication regimen, and determined that the next step in the patient's treatment program was ustekinumab combined with glucocorticoids therapy, and continuously monitoring the patient's condition. The patient's condition was effectively controlled immediately before discharge, with marked improvement in erythema multiforme, and the patient was followed up 3 months later with complete disappearance of erythema multiforme, normal bowel movements, and no specific discomfort. Since the extraintestinal manifestations of Crohn's disease are often similar to the adverse reactions caused by medications used in the treatment or other systemic diseases and disorders, it is necessary for the clinical pharmacist to assist the physician in screening. The case was studied and compiled with a view to providing references for the diagnosis and pharmacological treatment of such patients.

【Keywords】 Crohn's disease; Erythema multiforme; Infliximab; Ustekinumab; Extraintestinal manifestations; Pharmaceutical care

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种病因未明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 病变可累及胃肠道任何部位, 好发于回肠末端及右半结肠, 呈节段性或跳跃性分布。患者临床表现以腹痛、腹泻、腹部包块、瘻管形成和肠梗阻为特点, 可伴有发热、营养不良、贫血、皮肤和关节病变等全身症状和肠外表现 (extraintestinal manifestation, EIM) [1-2]。CD 的 EIM 可累及全身各器官, 并会早于肠道病变出现, 主要包括关节和眼部炎症、结节性红斑、坏疽性脓皮病、肝损伤、原发性硬化性胆管炎、脂肪肝、口腔溃疡、静脉血栓形成、肺栓塞、支气管扩张等, 其临床表现的多样化及病情复杂化易导致误诊。有关 CD 合并多形红斑 (erythema multiforme, EM) 的国内外研究较少 [3]。本文报道 1 例 CD 合并 EM 的患者, 临床药师结合病情, 通过查阅相关指南、文献协助医师排除药物因素, 制定合适的药物治疗方案。本研究已获得患者知情同意。

1 病例资料

1.1 病史概况

患者, 男性, 19 岁, 体重 62 kg, 2015 年无明显诱因下出现进食后间断性脐周痛, 当时未予以重视; 2018 年出现大便带血, 就诊于当地医院,

考虑肛瘻; 2021 年 7 月就诊于当地医院, 结肠镜检查见大片状不规则溃疡及充血水肿, 肠腔为不规则溃疡及铺路石样改变, 表面渗血, 伴肠腔轻度狭窄, 表面有自发及接触性出血, 提示 CD 可能。2021 年 8 月为进一步治疗就诊于安徽医科大学第一附属医院 (以下简称“我院”), 结合病史、肠镜及病理结果, 诊断考虑大肠小肠 CD 明确, 遂予英夫利西单抗静脉注射治疗, 在第 0、2、6 周以及随后每 8 周静脉注射给药 1 次。排除禁忌后, 于 2021 年 8 月 26 日第一次给予英夫利西单抗 (瑞士 Cilag AG 公司, 批号: MJL28013, 后续用药批号不详) 300 mg, iv, 此后规律行 4 次英夫利西单抗治疗, 但 2022 年 5 月因疫情延迟 1 个月行第 6 次英夫利西单抗治疗, 此次英夫利西单抗治疗后 20 余天患者出现左下腹阵发性疼痛不适, 便后可见少量鲜红色血液, 便后疼痛缓解不明显, 无腹泻, 未予对症治疗。后一直规律行英夫利西单抗治疗, 期间大便正常, 但伴有皮疹出现, 输液过程中还会出现恶心呕吐等全身不适。患者诉每次行英夫利西单抗治疗后皮疹可短暂好转, 但约 1 周后再发加重。2024 年 1 月 19 日患者已完成 15 次英夫利西单抗治疗, 此次为进一步评估疾病情况及治疗效果入住我院消化内科。病程中患者无发热, 大便每天 1 次, 不成型, 小

便正常, 饮食睡眠可, 近期体重未见明显下降。患者既往身体状况良好, 否认高血压、心脏病等病史, 否认药物、食物及其他过敏史。

入院体检: 体温 36 °C, 脉搏 96 次/分, 呼吸 18 次/分, 血压 114/71 mmHg, 体重 62 kg。神清, 精神可, 胸腹部散在红色皮疹, 浅表淋巴结未及肿大, 颈软, 双肺呼吸音清, 无明显干湿性啰音, 心律齐, 各瓣膜未闻及明显病理性杂音, 腹软, 肝脾肋下未及, 无压痛及反跳痛, 无肝肾区叩击痛, Murphy 征(-), 移动性浊音(-), 肠鸣音正常, 双下肢无浮肿。入院诊断为大肠和小肠 CD。

1.2 诊疗经过

入院后完善相关检查, 白细胞计数 $7.39 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 嗜中性粒细胞百分比 66.10%, 淋巴细胞百分比 19.80%, 红细胞计数 $5.50 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, 血红蛋白 $161 g \cdot L^{-1}$, 血小板计数 $366 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 粪便隐血阳性, 纤维蛋白原含量 $5.07 g \cdot L^{-1}$, 尿常规+尿沉渣定量未见明显异常, 丙氨酸转氨酶 $38 U \cdot L^{-1}$, C-反应蛋白 $34.95 mg \cdot L^{-1}$, 天冬氨酸转氨酶 $11 U \cdot L^{-1}$, 粪钙卫蛋白 $> 1800 \mu g \cdot g^{-1}$ 。

结合既往病史该患者 CD 诊断明确, 距离上一次英夫利西单抗治疗时间为 8 周, 现患者躯干、四肢散在红色斑疹、斑块, 部分上覆薄层鳞屑, 2024 年 1 月 21 日皮肤科会诊考虑 EM, 1 月 23 日给予注射用氯化可的松琥珀酸钠 100 mg, ivd, q12 h, 1 月 24 日给予乌司奴单抗 390 mg, ivd, 以后每 8 周 90 mg, sc, 停用英夫利西单抗。2024 年 1 月 25 日醋酸泼尼松片 30 mg, po, qd 带药出院。患者出院 3 个月后, 临床药师电话随访, 患者皮疹消失, 每日大便正常, 无腹痛。

2 讨论

2.1 患者 EM 是否为 CD 的 EIM?

CD 是一类病因和发病机制尚不完全清楚的累及肠壁全层的慢性炎症性疾病, 其临床特点为慢性病程、迁延不愈、易复发、并发症多以及致残率高, 严重影响患者的生活质量^[4]。CD 不仅累及消化道, 还可累及骨关节、眼、皮肤、肝脏等多种肠外组织, 引起 EIM。CD 患者位于肠道外的炎症性病变, 其发病机制可能是肠道免疫反应的延伸或异位, 也可能独立于肠道炎症, 或与 CD 具有共同的环境或遗传因素^[5]。30%~50% 的 CD 患者可出现一种或多种 EIM, EIM 可伴随 CD

发生, 也可发生在 CD 之前或之后^[6]。据报道^[7], 5%~15% 的炎症性肠病患者有皮肤 EIMs。部分 EIM 在时间上与 CD 活动有关, 而另一部分 EIM 则通常独立发生。外周关节炎、结节性红斑、口腔口疮和巩膜外层炎属于前者, 而坏疽性脓皮病、葡萄膜炎、中轴性关节病和原发性硬化性胆管炎是后者的特征。且随着 CD 及已有 EIM 的病程进展, 其他 EIM 的发生率可能还会增加。与溃疡性结肠炎患者相比, EIM 在 CD 患者中更常见(特别是结肠 CD 患者)。EIM 会对患者的生活质量产生很多负面影响, 有些如原发性硬化性胆管炎或静脉血栓栓塞甚至可能危及生命, 且 EIM 具有多样性、复杂性及隐匿性, 经常与其他系统疾病相混淆, 易造成漏诊、误诊, 因此 EIM 的早期识别非常重要。

EM 是一种急性自限性炎症性皮肤病, 鉴于病变组织内有较多渗出液出现, 故又称为渗出性多形红斑(erythema multiforme exudativum), 其特征是红色斑疹在数日内演变为靶形或虹膜状损害。EM 的发病机制涉及多种因素, 包括感染、药物、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、免疫接种、辐射、结节病、月经等^[8]。约 90% 的患者是由感染引起, 包括病毒、细菌或真菌感染, 其中单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)最为常见^[9-11]。肺炎支原体感染是 EM 的另一重要病因, 尤其在儿童中^[12]。除病毒感染外, 药物是导致 EM 的第二大常见原因。SCAR 研究^[13]是 1989—1995 年在法国、德国、意大利和葡萄牙进行的一项大型前瞻性病例对照研究, 共发现 88 例 EM, 其中 26 例有复发过程, 46 例患者被确定感染 HSV, 18 例与药物相关, 其中 5 例高度怀疑与药物有关。涉及的药物有奥昔康、别嘌醇、苯巴比妥、苯妥英、磺胺类抗菌药物和氯美扎酮。一项巴基斯坦的研究^[14]中 61 例患者中 49.2% 的病例与 EM 有药物关联, 16.4% 的病例与 HSV 有药物关联^[14], 主要药物为磺胺类、青霉素、水杨酸、阿司匹林、阿莫西林和巴比妥类药物。此外, 在一些病例报告中也描述了新的药物引起 EM, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)抑制剂如阿达木单抗、英夫利西单抗和依那西普可诱导复发性 EM^[15]。Vergara 等^[16]报告了 4 例使用英夫利西单抗后出现皮肤不良反应, 其中 3 例为多形性红斑, 1 例为地衣样疹。病变的组织学研究显示,

淋巴细胞攻击真皮表皮连接处,伴有基底层空泡变性,角质细胞和淋巴细胞坏死,这表明是由细胞毒性淋巴细胞介导的免疫机制。该报告中最终考虑 TNF- α 是导致急性皮肤移植物抗宿主病和中毒性表皮坏死松解发生皮肤损伤的细胞因子。

本例患者确诊 CD 2 年多,期间一直规律行英夫利西单抗治疗,治疗中伴有 EM 出现,并且每次行英夫利西单抗治疗后皮疹可短暂好转,但约 1 周后再发加重。EIM 的严重程度和发生情况及其与 CD 活动的相关性各不相同。而大多数 EIM 与持续的肠道炎症直接相关,其中包括 EM。该患者入院后实验室检查粪钙卫蛋白 $> 1\ 800\ \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$,粪钙卫蛋白浓度可用于评估 CD 患者肠道炎症水平^[17],该患者目前肠道炎症处于疾病活动期,CD 存在复发可能。此外,还需要排除导致 EM 的其他因素,该患者暂无感染、恶性肿瘤、免疫接种、辐射、结节病等因素,仅使用英夫利西单抗,但其每次行英夫利西单抗治疗后 EM 会短暂好转,1 周后会再发加重,不符合药品不良反应的时间相关性,故该患者 EM 为 CD 的 EIM 可能性大。

2.2 患者 CD 合并 EM 如何治疗?

该患者为 1 例 19 岁的年轻男性,诊断 CD 两年多,期间一直规律行英夫利西单抗治疗,在治疗过程中,大便正常,但粪钙卫蛋白 $> 1\ 800\ \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$,考虑 CD 疾病控制不佳,存在肠道炎症,且发生严重的 EM,需要快速得到控制。

CD 的药物治疗主要包括^[18]:①氨基水杨酸制剂,如美沙拉嗪;②糖皮质激素类,包括氢化可的松和甲泼尼龙;③免疫抑制剂,包括硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等;④生物制剂,包括英夫利西单抗、阿达木单抗、维得利珠单抗、乌司奴单抗等;⑤选择性 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂,以乌帕替尼为代表药物,2023 年新增 CD 适应证^[19]。其中氨基水杨酸制剂可控制和缓解肠道炎症,不抑制免疫系统,只适用于轻度 CD,并且对小肠型 CD 疗效微弱,对 CD 的 EIM 无效。因此,CD 患者治疗原则分为诱导缓解期和维持缓解期,其中诱导缓解期推荐使用糖皮质激素,而维持缓解期推荐使用免疫抑制剂、生物制剂、JAK 抑制剂。

EM 急性发作通常在 2 周内自行缓解,其治疗主要是为了改善疼痛等症状,促进缓解。对于面部或间擦部位皮损,治疗首选低效外用皮质类

固醇,口服抗组胺药(如西替利嗪)镇静也有助于缓解瘙痒。常用口服糖皮质激素来治疗致失能性口腔病变。针对成人的首选方案为泼尼松 $40\sim 60\ \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或等效剂量的其他药物,并在 2~4 周内逐渐减量至停药。部分患者会出现 EM 复发,可能为每年多次复发,持续数年或更久^[20]。对于复发性 EM 的首选治疗是去除复发的诱因,但对大多数患者并不可行,因为许多复发性 EM 为特发性,或由 HSV 感染再激活所致,而 HSV 感染无法治愈。

该患者 CD 合并 EM,根据《炎症性肠病肠外表现的欧洲循证共识》推荐,皮质类固醇是治疗克罗恩合并皮肤病变的一线用药,严重者可使用免疫抑制剂或生物制剂^[14]。糖皮质激素快速起效,达到减轻 EM 的效果,但是糖皮质激素不推荐用于维持缓解期,因此需要采取标准的逐渐撤减方案直至减停。患者既往使用英夫利西单抗效果不佳,可以选用免疫抑制剂、JAK 抑制剂、其他生物制剂治疗。该患者为年轻男性,免疫抑制剂可以用于治疗 CD 伴皮肤 EIM 患者^[19],但是其有较多已知不良反应,如硫唑嘌呤长期治疗对于青年男性 (< 35 岁)需警惕有发生肝脾 T 细胞淋巴瘤风险、甲氨蝶呤引起骨髓抑制造成白细胞和血小板减少,甚至全血细胞减少,因此该患者不适用免疫抑制剂。JAK 抑制剂也可用于治疗 CD 伴皮肤 EIM 患者^[21],但是其费用较高,即使医保报销后仍较生物制剂价格翻倍,JAK 制剂多在生物制剂治疗无效的情况下使用。生物制剂分为三大类,TNF 抑制剂如英夫利西单抗、阿达木单抗,抗整合素药物如维得利珠单抗和白细胞介素 12/23 抑制剂如乌司奴单抗。TNF 抑制剂治疗失败并出现皮肤表现时,换用乌司奴单抗治疗优于继续使用 TNF 抑制剂,且 TNF 抑制剂免疫原性治疗失败患者,再次使用该类药物时产生免疫原性可能性更高^[22-23]。有研究^[24-25]认为,在 TNF 抑制剂治疗失败时,乌司奴单抗治疗 CD 优于维得利珠单抗,并且维得利珠单抗对皮肤性 EIM 基本无效。文献^[26-27]报道,乌司奴单抗是治疗 IBD 伴皮肤 EIM 和风湿病 EIM 的有效选择,并且 CD 患者存在自身免疫性皮肤病时接受乌司奴单抗治疗在控制肠道炎症方面具有更好的功效。

综合患者情况和指南推荐,医师与临床药师商讨后决定该患者的下一步治疗方案为乌司奴单

抗联合激素治疗。激素治疗 EM 可快速见效,但治疗原发病效果差,乌司奴单抗对活动性 CD 有效,尤其对皮疹 EIM 效果尚可,但起效慢,因此诱导缓解期使用激素快速起效,维持缓解期使用乌司奴单抗治疗原发病 CD。

2.3 用药监护

依据《中国克罗恩诊治指南(2023年广州)》可知^[28],对于活动期 CD 可用糖皮质激素氢化可的松或泼尼松 $0.75\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,该患者体重 62 kg,使用泼尼松剂量应为 $46.5\sim 62\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。根据《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》^[29]可换算为氢化可的松琥珀酸钠用量为 $186\sim 248\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。因此药师建议可用氢化可的松琥珀酸钠 $200\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (100 mg , ivd, q12h)。患者于入院第 5 天开始使用氢化可的松琥珀酸钠 $200\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,用药前临床药师向患者进行用药教育,告知患者 CD 是一种慢性疾病,病程较长,此次出现 EM 为 CD 的 EIM 的可能性大,目前需使用激素诱导疾病缓解,但可能会出现一些不适症状,如食欲增大、体重增加、失眠等,如有特殊不适需及时告知医护人员。激素治疗方案疗程至少 1~2 个月,告知出院后继续院外口服醋酸泼尼松片,后逐渐减量至停药,定期监测血压、血糖、体重、血电解质等情况。入院第 6 天给予患者乌司奴单抗治疗,EM 较前明显好转,无腹泻腹痛,无畏寒发热,观察无药物异常反应,继续应用原剂量激素治疗。入院后第 7 天患者精神饮食较好,体温、血象正常,大部分 EM 呈消退状,患者出院。出院后序贯为口服醋酸泼尼松片 $30\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,并每周减量 5mg 至停药。在院期间,药师全程监护,患者未出现过过敏反应,电解质紊乱、体液潴留、胃肠道反应等药物不良反应。3 个月后临床药师电话随访,患者皮疹消失,每日大便正常,无腹痛。

目前国内外较少有关于 CD 合并 EM 具体诊治的方案,因此对临床诊治工作也有一定的挑战。由于 EIM 具有多样性、复杂性及隐匿性,经常与其他系统疾病相混淆,并且与药物导致的不良反应相似,从而易造成漏诊、误诊,所以 EIM 的早发现、早诊断也是临床目前面临的巨大挑战。随着近年来 CD 合并皮肤 EIM 发病率不断升高,针对 CD 合并皮肤 EIM 诊治方案的重要性更为体现,越来越多的研究证明针对性继续 CD 合并皮肤 EIM 进行诊治是有获益的。本例患者治疗过程中,临

床药师和医师全面评估患者的情况,根据国、内外指南、文献报道,结合患者 CD 合并 EM 病重程度选择合适的药物和剂量,在保证患者疗效的基础上减少不良反应,并减少不必要的支出。同时对患者进行全程用药监护,保证了患者的药物治疗安全、有效。此外,药师在患者出院时对其生活和饮食相关的注意事项进行宣教,使药学服务贯穿始终。

参考文献

- 1 Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(6): 649-670. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjx008](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008).
- 2 Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part2: surgical management and special situations[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(2): 135-149. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjw169](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw169).
- 3 Georgesen C, Huang J, Avarbock A, et al. Orofacial granulomatosis and erythema multiforme in an adolescent with Crohn's disease[J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(5): e294-e297. DOI: [10.1111/pde.13548](https://doi.org/10.1111/pde.13548).
- 4 田霞,韩峥,黄晓东. 干扰炎症性肠病诊断的若干疾病 [J]. *医学新知*, 2022, 32(4): 281-288. [Tian X, Han Z, Huang XD. Several diseases that interfere with the differential diagnosis of inflammatory bowel disease[J]. *Yi Xue Xin Zhi*, 2022, 32(4): 281-288.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202203049](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202203049).
- 5 Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The pathogenesis of extraintestinal manifestations: implications for IBD research, diagnosis, and therapy[J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(5): 541-554. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjy191](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy191).
- 6 Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European evidencebased consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(3): 239-254. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjv213](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213).
- 7 Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(4): 1118-

1132. DOI: [10.1053/j.gastro.2021.07.042](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042).
- 8 Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1983, 8: 763. DOI: [10.1016/s0190-9622\(83\)80003-6](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(83)80003-6).
 - 9 Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis—diagnosis and treatment[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2020, 18(6): 547–553. DOI: [10.1111/ddg.14118](https://doi.org/10.1111/ddg.14118).
 - 10 Soares A, Sokumbi O. Recent updates in the treatment of erythema multiforme[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(9): 921. DOI: [10.3390/medicina57090921](https://doi.org/10.3390/medicina57090921).
 - 11 Weston WL. Herpes-associated erythema multiforme[J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 124: xv–xvi. DOI: [10.1111/j.0022-202X.2005.23764.x](https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23764.x).
 - 12 Schallock PC, Dinulos JG, Pace N, et al. Erythema multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in two children[J]. *Pediatr Dermatol*, 2006, 23: 546. DOI: [10.1111/j.1525-1470.2006.00307.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2006.00307.x).
 - 13 Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study[J]. *Arch Dermatol*, 2002, 138(8): 1019–1024. DOI: [10.1001/archderm.138.8.1019](https://doi.org/10.1001/archderm.138.8.1019).
 - 14 Shabahang L. Characteristics of adult outpatients with erythema multiforme[J]. *Pak J Biol*, 2010, 13(22): 1106–1109. DOI: [10.3923/pjbs.2010.1106.1109](https://doi.org/10.3923/pjbs.2010.1106.1109).
 - 15 Ahdout J, Haley JC, Chiu MW. Erythema multiforme during anti-tumor necrosis factor treatment for plaque psoriasis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62(5): 874–879. DOI: [10.1016/j.jaad.2009.04.048](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.04.048).
 - 16 Vergara G, Silvestre JF, Betlloch I, et al. Cutaneous drug eruption to infliximab: report of 4 cases with an interface dermatitis pattern[J]. *Arch Dermatol*, 2002, 138(9): 1258–1259. DOI: [10.1001/archderm.138.9.1258](https://doi.org/10.1001/archderm.138.9.1258).
 - 17 Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL et al. Clinical guideline: management of Crohn's disease in adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(4): 481–517. DOI: [10.1038/ajg.2018.27](https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27).
 - 18 李娜, 叶梅. 炎症性肠病生物制剂治疗的前沿进展 [J]. *医学新知*, 2022, 32(4): 310–320. [Li N, Ye M. Advances in biological agents in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Yi Xue Xin Zhi*, 2022, 32(4): 310–320.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202204037](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202204037).
 - 19 Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(3): 239–254. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjv213](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213).
 - 20 Wetter DA, Davis MD. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62: 45. DOI: [10.1016/j.jaad.2009.06.046](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.046).
 - 21 Loftus EV Jr, Pan é s J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(21): 1966–1980. DOI: [10.1056/NEJMoa2212728](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212728).
 - 22 Dolinger MT, Rolfes P, Spencer E, et al. Outcomes of children with inflammatory bowel disease who develop anti-tumor necrosis factor-induced skin reactions[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(9): 1420–1427. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjac055](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac055).
 - 23 Chanchlani N, Lin S, Auth MK, et al. Implications for sequencing of biologic therapy and choice of second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease: results from the Immunogenicity to Second Anti-TNF therapy (IMSAT) therapeutic drug monitoring study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 56(8): 1250–1263. DOI: [10.1111/apt.17170](https://doi.org/10.1111/apt.17170).
 - 24 Biemans VBC, van der Woude CJ, Dijkstra G, et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(1): 123–134. DOI: [10.1111/apt.15745](https://doi.org/10.1111/apt.15745).
 - 25 Rakowsky S, Papamichael K, Cheifetz AS. Choosing the right biologic for complications of inflammatory bowel disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 16(3): 235–249. DOI: [10.1080/17474124.2022.2036122](https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2036122).
 - 26 Guillo L, D'Amico F, Danese S, et al. Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: a systematic literature review[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(7): 1236–1243. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjaa260](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa260).
 - 27 Fradkov E, Sheehan J, Cushing K, et al. Efficacy of ustekinumab in Crohn's disease with and without

- concurrent autoimmune skin disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(6): 895–904. DOI: [10.1093/ibd/izab201](https://doi.org/10.1093/ibd/izab201).
- 28 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州)[J]. *中华消化杂志*, 2024, 44: 100–132. [Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Inflammatory Bowel Disease Quality Control Center of China. Chinese clinical practice guideline on the management of Crohn's disease (2023, Guangzhou)[J]. *Chinese Journal of Digestion*, 2024, 44: 100–132.] DOI: [10.3760/cma.j.cn311367-20240109-00010](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311367-20240109-00010).
- 29 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则(2023版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(4): 289–296. [Chinese Society of Endocrinology, China Endocrinology and Metabolism Specialist Alliance. Principles for clinical application of glucocorticoids(2023 edition)[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2023, 39(4): 289–296.] DOI: [10.3760/cma.j.cn311282-20230116-00029](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311282-20230116-00029).

收稿日期: 2024年07月06日 修回日期: 2024年08月23日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏