

乌司奴单抗相关不良反应文献病例分析



魏璐嫒^{1,2}, 彭昊帅¹, 杨庆宇¹, 彭敦权³, 李 晓⁴, 乔 逸²

1. 河南中医药大学第五临床医学院/郑州人民医院药学部 (郑州 450003)
2. 空军军医大学西京医院药剂科 (西安 710032)
3. 濮阳油田总医院药学部 (河南濮阳 457001)
4. 商洛市中医医院药学部 (陕西商洛 726000)

【摘要】目的 分析乌司奴单抗相关不良反应 (ADR) 发生情况及临床特点为临床安全用药提供安全性参考。**方法** 检索 PubMed、Web of Science、Embase、CNKI、WangFang Data、VIP 数据库, 搜集关于乌司奴单抗 ADR 的文献并对患者基本信息、用药情况以及 ADR 发生时间、临床表现、处理和转归等进行统计分析。**结果** 检索获得乌司奴单抗相关 ADR 报道 87 篇, 115 例次 ADR; 涉及 106 例患者, 男、女各 53 例; 平均年龄 (44.28 ± 18.28) 岁; 原患疾病主要为银屑病 (54 例, 50.95%) 和克罗恩病 (42 例, 39.62%); ADR 诱导时间 1 年以内居多 (76 例次, 66.08%), 所致 ADR 以皮肤及其附件损害 (21.58%) 为主, 其次为呼吸系统损害 (16.11%) 和神经系统损害 (13.07%); 100 例患者经减量、停药或对症处理后痊愈或好转; 3 例未好转, 2 例患者死亡, 1 例患者未提及好转情况。**结论** 临床医师和药师应了解乌司奴单抗 ADR 发生特点, 用药过程应加强监测, 保障患者用药安全。

【关键词】 乌司奴单抗; 药品不良反应; 病例报道; 文献分析

【中图分类号】 R 969.3 **【文献标识码】** A

Analysis of adverse drug reactions of ustekinumab reported in literature

WEI Luman^{1,2}, PENG Haoshuai¹, YANG Qingyu¹, PENG Dunquan³, LI Xiao⁴, QIAO Yi²

1. Department of Pharmacy, the Fifth Clinical Medical College of He-nan University of Chinese Medicine/Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, China
2. Department of Pharmacy, Xijing Hospital, Airforce Military Medical University, Xi'an 710032, China
3. Department of Pharmacy, Puyang Oilfield General Hospital, Puyang 457001, Henan Province, China
4. Department of Pharmacy, Shangluo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shangluo 726000, Shaanxi Province, China

Corresponding author: QIAO Yi, Email: 694305040@qq.com

【Abstract】Objective To analyze the status and clinical characteristics of adverse drug reactions (ADRs) associated with ustekinumab and to provide a reference for clinical rational drug use. **Methods** PubMed, Web of Science, Embase, CNKI, WanFang Data, and the VIP Database were searched for ADRs of ustekinumab, and the collected literature was further analyzed statistically, including the basic information of patients, the use of drugs, the induction time of adverse reactions, clinical manifestations, treatment and outcomes. **Results** A total of 87 articles were collected,

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202507034

通信作者: 乔逸, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: 694305040@qq.com

reporting 115 ADRs, involving 106 patients, including 53 males and 53 females. The average age of the patients was (44.28 ± 18.28) years old. The main underlying diseases were psoriasis (54 cases, 50.95%) and Crohn's disease (42 cases, 39.62%). The ADRs mainly occurred within 1 year (76 cases, 66.08%) after therapy. ADRs of ustekinumab were mainly skin and accessory (21.58%) system injury, and followed by respiratory (16.11%), and nervous (13.07%) system injury. A total of 100 patients recovered or improved after receiving dose reduction, drug withdrawal or symptomatic treatment; 3 patients did not improve, 2 patients died, and 1 patient had no mention of improvement. **Conclusion** Clinicians and pharmacists should understand the characteristics of the ADRs of ustekinumab. More attention should be paid to ADRs of ustekinumab to ensure the safety of drug use.

【Keywords】 Ustekinumab; Adverse drug reactions; Case report; Literature analysis

乌司奴单抗是一种人源化 IgG1 κ 单克隆抗体, 作为白细胞介素 (interleukin, IL) -12/23 拮抗剂, 可靶向结合 IL-12 和 IL-23 共有的 p40 亚基, 阻断两者的生物学活性, 进而抑制异常炎症反应^[1-2]。该药于 2009 年 9 月获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 目前获批的适应证包括中重度斑块状银屑病、活动性银屑病关节炎、中重度活动性克罗恩病及溃疡性结肠炎。2017 年 11 月获我国国家药品监督管理局批准, 国内批准的适应证包括成人及儿童斑块状银屑病和克罗恩病, 2022 年 1 月纳入医保目录。目前, 国内外多项诊疗指南与专家共识^[3-6] 均推荐乌司奴单抗用于上述多种免疫相关疾病的治疗。乌司奴单抗药品说明书记载的常见 ($\geq 10\%$) 不良反应 (adverse drug reactions, ADR) 包括上呼吸道感染、鼻咽炎、鼻窦炎、头晕、头痛、口咽疼痛、瘙痒、背痛、肌痛、关节痛、疲乏等。既往研究多针对该药品某一系统 ADR 发生的基本特点, 缺少对其相关 ADR 的全面汇总分析。故本研究对乌司奴单抗 ADR 已有文献报道进行回顾性分析, 探讨其特点, 以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

①乌司奴单抗导致 ADR 的病例报道, 包括个案报道或系列病例分析; ②患者一般资料与临床治疗信息相对完整, 至少包括患者性别、年龄以及主要 ADR 临床表现; ③采用 Naranjo's 评估量表^[7] 对乌司奴单抗与 ADR 的关联性进行评估, 或对因果关系进行推断性叙述。

1.1.2 排除标准

①实验研究类文献; ②综述类文献; ③重复文献; ④临床资料不完整或根据《药品不良反应报告和监测管理办法》无法判断 ADR 关联性的文献; ⑤无法获取全文的文献。

1.2 文献检索策略

检索 PubMed、Web of Science、Embase、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库, 搜集关于乌司奴单抗 ADR 的个案报道或病例分析, 检索时限均从建库至 2025 年 4 月。中文检索词包括: 乌司奴单抗、不良反应、致、病例; 英文检索词包括: ustekinumab、adverse、induced、case。以 PubMed 数据库为例, 具体检索策略见框 1。

```
#1 "Ustekinumab" AND "adverse"  
#2 "Ustekinumab" AND "induced"  
#3 "Ustekinumab" AND "case"  
#4 #1 OR #2 OR #3
```

框1 PubMed的文献检索策略

Box 1. Literature retrieval strategies of PubMed

1.3 文献筛选与资料提取

2 名研究者逐篇阅读检索获得的文献, 根据纳排标准独立进行文献筛选和资料提取, 如遇分歧通过讨论达成一致。采用 WPS Office 2024 软件建立表格, 提取并录入文献中的信息, 包括患者性别、年龄、原患疾病, 乌司奴单抗的用法用量, ADR 诱导时间、临床表现、处理及转归等信息。采用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA) 17.0 版对乌司奴单抗相关 ADR 累及的系统/器官进行分类。对因果关系仅为定性描述的病例, 采用 Naranjo's 评估量表^[7] 进行关联性评价, 总分值 ≥ 9 分, 表明乌司奴单抗与 ADR 的关联性为“肯定有关”; 评分 5~8 分为“很可能有关”; 1~4

分为“可能有关”；≤ 0 分为“可疑”。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

2 名研究者采用乔安娜·布里格斯研究所 (Joanna Briggs Institute, JBI) 的病例报告质量评价工具^[8-9]独立对纳入文献进行质量评价并交叉核对评价结果,如遇分歧通过讨论达成一致。JBI 质量评价工具共 8 个条目,每个条目均采用是、否、不清楚及不适用进行判定。

1.5 统计学分析

提取的资料数据用 WPS Office 2024 软件录入整理并进行描述性统计分析,计数资料以频数(*n*)和构成比(%)表示。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索获得文献 869 篇,依据纳排标准筛选后,共纳入乌司奴单抗相关 ADR 个案报道 87 篇,全部为外文文献。文献筛选过程及结果见图 1。乌司奴单抗相关 ADR 病例文献以 2011—2015 年报道最多,为 35 篇(40.23%),2016—2020 年共 32 篇(36.78%),2021 年 1 月—2025 年 4 月共 20 篇(22.99%)。

2.2 纳入文献的偏倚风险评价结果

依据 JBI 质量评价工具的 8 个条目,对纳入

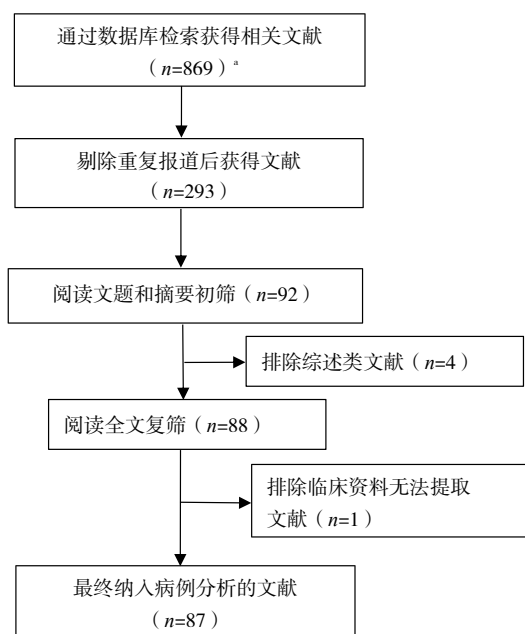


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flowchat of literature screening

注:“检索的数据库及检出文献数具体如下, PubMed (*n*=613)、Web of Science (*n*=172)、Embase (*n*=84)、CNKI (*n*=0)、VIP (*n*=0)、WanFang Data (*n*=0)。”

文献进行偏倚风险评价,结果 87 篇文献的 8 个条目均判定为“是”。

2.3 关联性评价

87 篇文献共涉及 106 例患者,17 例关联性评价为“肯定”,46 例为“很可能有关”,43 例为“可能有关”。

2.4 患者基本情况

106 例患者中,男性 53 例,女性 53 例;患者年龄最小为 9 岁,年龄最大 77 岁,平均年龄(44.28 ± 18.28)岁;50~59 岁、60~69 岁患者占比较高,具体见表 1。

表1 患者年龄与性别分布

Table 1. Gender and age distribution of the patients

年龄(岁)	ADR例数			构成比(%)
	男	女	合计	
0~9	1	0	1	0.94
10~19	6	8	14	13.21
20~29	6	9	15	14.15
30~39	6	5	11	10.38
40~49	6	6	12	11.32
50~59	17	11	28	26.41
60~69	9	11	20	18.87
70~79	2	3	5	4.72

2.5 患者用药原因及给药途径、剂量

106 例患者中,51 例用于治疗银屑病,42 例用于治疗克罗恩病,3 例用于治疗银屑病关节炎,3 例用于银屑病合并银屑病关节炎,4 例用于溃疡性结肠炎,用于治疗毛发红糠疹、白塞病和炎症性肠病(未明确具体类型)的各 1 例。

106 例患者中,38 例为皮下给药 45 mg,19 例为皮下给药 90 mg,27 例为静脉诱导给药,22 例未提及具体剂量,见表 2。

表2 乌司奴单抗给药途径及起始剂量

Table 2. The administration route and starting dose of ustekinumab

给药途径	剂量	例数	构成比(%)
皮下	45 mg	38	35.85
	90 mg	19	17.92
静脉	260 mg	5	4.72
	340 mg	1	0.94
	390 mg	15	14.15
	6 mg · kg ⁻¹	1	0.94
	520 mg	2	1.89
	未提及	3	2.83
未提及	未提及	22	20.76
合计		106	100.00

2.6 ADR诱导时间

87篇报道共涉及106例患者115例次ADR, ADR诱导时间最短为用药后即刻, 最长为用药后6年, 主要发生在用药1年以内(76例次, 66.08%), 另有8例ADR未明确给药时间, 具

体情况见表3。

2.7 ADR累及系统/器官及临床表现

116例次ADR累及14个系统/器官。其中皮肤及其附件损害、呼吸系统、神经系统占比较高, 具体见表4。

表3 ADR诱导时间分布

Table 3. Time distribution of ADR induction

时间(d)	例次	构成比(%)	累及系统/器官(例次)
<1	9	7.83	呼吸系统(8)、皮肤及其附件损害(6)、神经系统(5)、消化系统(3)、心血管系统(3)、全身性损害(2)
1~30	18	15.65	皮肤及其附件损害(8)、全身性损害(5)、神经系统(4)、骨骼肌肉系统(4)、呼吸系统(3)、代谢及营养障碍(3)、消化系统(2)、心血管系统(2)、免疫系统(1)、眼部疾病(1)
31~90	22	19.13	皮肤及其附件损害(9)、呼吸系统(6)、全身性损害(6)、消化系统(5)、免疫系统(3)、泌尿系统(3)、神经系统(2)
91~180	11	9.56	皮肤及其附件损害(4)、呼吸系统(3)、神经系统(3)、骨骼肌肉系统(3)、全身性损害(1)、眼部疾病(1)、代谢及营养障碍(1)、消化系统(1)
181~360	16	13.91	皮肤及其附件损害(6)、神经系统(4)、骨骼肌肉系统(3)、全身性损害(2)、呼吸系统(1)、泌尿系统(1)、血液系统(1)、代谢及营养障碍(1)、眼部疾病(1)
361~720	20	17.39	全身性损害(7)、皮肤及其附件损害(6)、骨骼肌肉系统(5)、泌尿系统(4)、呼吸系统(3)、代谢及营养障碍(2)、免疫系统(2)、淋巴系统(1)、血液系统(1)、消化系统(1)、眼部疾病(1)
721~1 080	8	6.96	皮肤及其附件损害(4)、消化系统(3)、全身性损害(2)、神经系统(1)、骨骼肌肉系统(1)、泌尿系统(1)
>1 080	3	2.61	全身性损害(1)、骨骼肌肉系统(1)、神经系统(1)、消化系统(1)
未提及	8	6.96	呼吸系统(3)、全身性损害(3)、皮肤及其附件损害(2)、神经系统(2)、消化系统(2)、内分泌系统(1)、心血管系统(1)、眼部疾病(1)、代谢及营养障碍(1)
合计	115	100.00	

注: 部分病例中出现的ADR同时涉及2个及以上系统。

表4 ADR累及系统/器官及主要临床表现

Table 4. Systems/organs involved in ADR and main clinical manifestations

累及系统/器官	例次	构成比(%)	临床表现(例次)
皮肤及其附件损害	71	21.58	皮疹(11)、瘙痒(9)、红斑(8)、丘疹(7)、面部潮红(5)、皮下结节(5)、脓疱(4)、斑块(4)、紫癜(2)、带状疱疹(2)、红斑(2)、斑疹(1)、灼热感(1)、注射部位水肿(1)、荨麻疹(1)、脱发(1)、头皮红肿(1)、水疱性皮损(1)、糜烂(1)、鳞屑疹(1)、发色由灰色变黑色(1)、痤疮(1)、背部肿块(1)
呼吸系统	53	16.11	咳嗽(15)、呼吸困难(13)、呼吸急促(12)、胸膜炎性胸痛(3)、咳痰(2)、右上肺纤维结节性病变扩大(1)、血氧饱和度下降(1)、胸腔积液(1)、胸部不适(1)、痰中带血(1)、喉咙肿胀(1)、喉痉挛(1)、咯血(1)
神经系统	43	13.07	头痛(10)、头晕(3)、意识模糊(3)、癫痫发作(3)、刺痛(2)、左侧瘫痪(1)、灼痛(1)、中枢性面瘫(1)、意识丧失(1)、眼球上翻(1)、眩晕(1)、头部震颤(1)、四肢远端感觉减退(1)、双下肢乏力(1)、视野狭窄(1)、人格和行为改变(1)、全身无力(1)、轻偏瘫(1)、麻木(1)、抗乙酰胆碱受体抗体阳性(1)、颈部僵硬(1)、腱反射减弱(1)、记忆障碍(1)、混乱(1)、烦躁(1)、唇部感觉异常(1)、带状疱疹相关性疼痛(1)
全身性损害	32	9.73	疲劳(14)、发热(13)、全身不适(2)、盗汗(2)、寒战(1)
骨骼肌肉系统	34	10.33	附着点炎(5)、关节痛(5)、滑膜炎(5)、关节肿胀(3)、指(趾)炎(3)、晨僵(2)、肌酸激酶升高(1)、肌痛(1)、筋膜炎(1)、起身困难(1)、上肢举抬障碍(1)、下颌疼痛(1)、下颌肿胀(1)、小腿痛(1)、牙后方骨暴露(1)、腰痛(1)、张口受限(1)

续表2

累及系统/器官	例次	构成比 (%)	临床表现 (例次)
消化系统	25	7.60	腹痛 (7)、恶心 (5)、呕吐 (3)、食欲下降 (3)、腹泻 (2)、吞咽困难 (1)、黄疸 (1)、黑便 (1)、腹水 (1)、ALT中度升高 (1)
眼部疾病	14	4.26	视物模糊 (4)、眼部疼痛 (1)、眼睑肿胀 (1)、眼球上抬受限 (1)、左眼视力丧失 (1)、短暂性完全失明 (1)、飞蚊症 (1)、复视 (1)、巩膜葡萄膜炎 (1)、结膜充血水肿 (1)、视力下降 (1)
泌尿系统	13	3.95	肌酐升高 (3)、血尿 (3)、蛋白尿 (3)、肾功能恶化 (2)、泡沫尿 (1)、茶色尿 (1)
免疫系统	11	3.34	C反应蛋白升高 (5)、中性粒细胞增多 (1)、血清IgE升高 (1)、淋巴细胞炎性浸润 (1)、红细胞沉降率加快 (1)、结核菌素皮肤试验阳性 (1)、T-SPOT阳性 (1)
代谢及营养障碍	10	3.04	体重下降 (7)、乳酸升高 (1)、血钾降低 (1)、血钠降低 (1)
心血管系统	9	2.74	胸痛 (3)、心动过速 (3)、血压下降 (1)、双下肢水肿 (1)、踝关节凹陷性水肿 (1)
血液系统	11	3.34	白细胞增多 (4)、血小板下降 (2)、血红蛋白降低 (2)、网织红细胞增加 (1)、乳酸脱氢酶升高 (1)、外周血浆细胞增多 (1)
淋巴系统	2	0.61	全身淋巴肿大 (1)、脾大 (1)
内分泌系统	1	0.30	甲状腺弥漫性肿大 (1)
合计	329	100.00	

2.8 治疗及转归

106 例患者中, 57 例患者经减量、停药或对症处理后痊愈, 43 例患者好转; 3 例未好转, 2 例患者死亡, 1 例患者未提及转归情况。

3 例未好转患者情况如下: 患者 1^[10], 52 岁男性, 既往有 20 年银屑病病史及 10 年全灰发史, 接受乌司奴单抗治疗银屑病期间, 出现头发色素再生这一特殊反应, 初期表现为颞部与枕后部重新生长黑色头发, 后续未出现范围扩大, 但毛发密度有所增加。患者 2^[11], 46 岁男性, 因银屑病接受乌司奴单抗治疗, 治疗至 24 个月时, 患者因肾功能恶化及可触及性紫癜入院, 虽给予环磷酰胺治疗, 最终仍遗留持续性肾功能衰竭。患者 3^[12], 17 岁男性, 因克罗恩病使用乌司奴单抗, 用药 1 年后, 左侧腋窝出现色素沉着性硬化斑块, 斑块中心呈光亮外观。临床给予糖皮质激素软膏对症治疗, 皮损仅轻微改善, 斑块随用药时间延长逐步扩大。由于患者使用乌司奴单抗期间克罗恩病病情控制良好, 且 ADR 仅局限于皮肤系统, 故后续仍维持该药物治疗。

2 例死亡患者情况如下: 患者 1^[13], 21 岁女性, 既往无心血管疾病史及相关家族史, 因难治性毛发红糠疹使用乌司奴单抗。用药几天后, 患者出现急性心力衰竭, 表现为呼吸困难、双下肢水肿、心动过速、血压下降, 立即给予对症治疗, 但无明显疗效, 家属选择继续进行非侵入性药物治疗, 数天后, 患者发生心搏骤停, 最终死亡。

患者 2^[14], 36 岁男性, 因银屑病规律使用乌司奴单抗 1 年, 常规检查发现血小板计数严重减少, 完善检查后诊断为血栓性血小板减少性紫癜, 启动血浆置换治疗等治疗方式, 最终进展为多器官功能衰竭, 患者在入院治疗 14 d 后最终死亡。

3 讨论

3.1 ADR与患者性别、年龄的关系

乌司奴单抗国内上市时间较短, 2017 年获批准用于治疗银屑病, 2020 年获批准用于克罗恩病, 因此涉及的 ADR 个案报道均为国外文献。106 例 ADR 患者中, 男女比例为 1:1, 表明乌司奴单抗 ADR 的发生与性别无明显关联。该结论与药物适应证人群的性别特征相符: 银屑病患者男女比例无明显差异, 克罗恩病患者虽男性略多于女性, 但整体未呈现显著性别偏向。

从年龄分布来看, 50~59 岁患者占比最高, 达 26.41%, 其次为 60~69 岁患者, 占比 18.87%。尽管银屑病约 2/3 的患者在 40 岁前发病, 克罗恩病好发于 18~35 岁青壮年, 但本研究结果显示使用乌司奴单抗后出现 ADR 的以中老年患者居多, 提示中老年患者在使用该药物时, 需加强 ADR 监测。

3.2 ADR与原发疾病分布的关系

106 例病例中, 104 例患者的原发疾病属于 FDA 说明书适应证范畴, 用于银屑病治疗的最多 (54 例, 50.95%), 其次是克罗恩病 (42 例,

39.62%)。2例为超说明书用药,分别为毛发红糠疹和白塞病各1例。有研究表明,乌司奴单抗对于合并肠外表现的克罗恩病具有更好的疗效^[15]。另有文献^[16]报道,乌司奴单抗对毛发红糠疹疗效确切,认为可作为一线治疗。同时,乌司奴单抗能明显改善白塞病患者临床症状^[17]。目前国内乌司奴单抗药品说明书尚未批准用于银屑病关节炎和溃疡性结肠炎,临床如需超说明书使用乌司奴单抗,医师应充分权衡利弊,经患者同意并签署知情同意书,同时向医院相关部门申请批准及备案。

3.3 ADR与给药时间的关系

本研究纳入的106例患者(115例次),乌司奴单抗ADR诱导时间不定,跨度较大,最短的在用药后即刻,最长的为用药后6年,主要为1年以内用药。其中用药后小于1d(9例,7.83%),均为用药后1h内出现ADR的均采用静脉滴注的给药方式,因此临床需在患者用药初期即密切监测其反应,尤其是用药1年内,应强化药学监护,以保障临床用药安全。

3.4 ADR与临床表现的关系

3.4.1 皮肤相关ADR

本文收集的115例ADR中,皮肤相关ADR是构成比最高的系统/器官,主要表现为皮疹、瘙痒、红斑等。皮肤相关ADR可能与乌司奴单抗作用机制相关,乌司奴单抗通过阻断IL-12和IL-23发挥作用,而IL-12和IL-23在免疫调节中具有重要作用,平衡的打破引发或加重皮肤炎症反应,出现如皮疹、瘙痒、红斑等ADR,也可诱发或加重相应银屑病皮损。

3.4.2 感染

感染是乌司奴单抗重要的ADR,本研究涉及的感染包括:播散性肺结核^[18]、嗜肺军团菌肺炎^[19]、播散性疣^[20]、脓肿分枝杆菌感染^[21]、皮肤念珠菌感染^[22]、乙肝病毒再激活^[23]、带状疱疹^[24]、眼部弓形虫病^[25]等。乌司奴单抗引起的感染可能是由于其作用机制影响免疫平衡,免疫细胞功能受到抑制所致。在治疗前以及治疗过程中,需定期对患者是否存在结核病风险因素进行评估,并对其是否处于活动性或潜伏性感染进行检测。定期进行相关检查,如血常规、C反应蛋白、红细胞沉降率等,密切关注自身身体状况,对于有相关感染风险因素的患者,应加强监测和预防措施。

3.4.3 过敏反应

乌司奴单抗静脉输注与皮下注射两种给药方式,均存在引发过敏反应的可能性。静脉输注相关过敏反应可能与静脉制剂中含有的乙二胺四乙酸(EDTA)有关,其可能诱发非IgE介导的超敏反应。临床中通过用药前评估,排查患者过敏相关背景,用药中及用药后加强监测,规范输注后观察时长,由于静脉使用乌司奴单抗的过敏反应多在输注后0~30min内发生,因此建议在输注后观察患者60min,以确保及时发现并处理可能出现的ADR^[26]。

皮下注射引发的过敏反应主要分为两种情况:一种见于“首次静脉输注+后续皮下注射”的治疗方式。患者可能在首次静脉给药时,已对乌司奴单抗本身或制剂中的L-组氨酸成分产生致敏,后续转为皮下注射时,致敏状态被激活,进而引发过敏反应^[27]。另一种为单纯皮下注射时出现的过敏反应,多与患者长期用药或停药后复用相关。长期用药或停药后复用可能导致机体产生抗乌司奴单抗抗体,当重新恢复皮下用药后,药物与体内已形成的抗体结合,触发免疫反应,最终导致迟发性过敏症状的出现^[28]。

3.4.4 严重ADR

本研究纳入的106例患者中,2例患者死亡。1例21岁女性^[13]因毛发红糠疹单次使用乌司奴单抗几天后出现呼吸困难、双下肢水肿、心动过速、血压下降,经对症支持治疗,最终死于急性心力衰竭。患者除毛发红糠疹外,并无其他基础疾病,乌司奴单抗对心脏的作用机制及其影响尚未明确,体外研究^[29]表明IL-23缺乏与不良心肌重构和心肌炎症相关,乌司奴单抗正是通过抑制IL-23发挥作用,因此,定期进行心脏超声及心电图监测可能有助于早期发现心力衰竭,从而及时停用与干预。该病例中,乌司奴单抗用于毛发红糠疹属于超说明书用药,临床在用药期间,应充分权衡利弊,完善超说明书用药流程,保障患者安全用药。另外1例36岁男性^[14]因银屑病使用乌司奴单抗1年后,出现血栓性血小板减少性紫癜,经血浆置换、对症支持治疗,最终死于多器官功能衰竭。因此,临床使用乌司奴单抗过程中,要注意监测患者血常规、肝肾功能等指标,做到早期诊断和及时治疗。

3.5 研究的局限性

本研究仍存在以下局限性：①样本来源有一定的局限性，目前国内尚无乌司奴单抗 ADR 的个案报道，研究样本依赖外文文献，导致样本群体的地域特征、种族基因、基础疾病谱与国内患者存在差异，无法准确反映乌司奴单抗在国内患者中的 ADR 真实发生情况。②文献选择偏倚放大。纳入文献多聚焦在相对典型或严重的 ADR 病例，临床中轻微、非特异性的 ADR 如轻度注射部位瘙痒、短暂乏力因临床意义被认为较低，更易被研究者或期刊忽视而未发表，遗漏了更常见的轻微反应，无法完整呈现乌司奴单抗 ADR 的严重程度分布、发生率等关键信息。③关于乌司奴单抗 ADR 资料收集的系统性不足。外文文献中 ADR 病例的报道多为“个案描述”或“小样本汇总”，缺乏标准化的数据收集框架。部分病例未明确记录患者用药剂量、用药疗程、合并用药情况，另有部分病例未详细说明 ADR 发生时间，这些关键信息的缺失导致难以明确 ADR 的诱发因素与风险预警指标。今后将通过以下措施搜集乌司奴单抗 ADR 更全面的监测资料：①扩大样本来源，主动收集国内多中心、大样本的乌司奴单抗用药病例，建立本土化 ADR 数据库；②制定标准化的数据收集方案，明确记录患者基线信息、用药细节、ADR 检测指标等以提升数据完整性；③采用前瞻性队列研究设计，减少发表偏倚和选择偏倚，通过长期随访获取 ADR 的动态发生情况，以期更好地服务临床。

综上所述，乌司奴单抗已被美国 FDA 已批准用于银屑病、克罗恩病、银屑病关节炎和溃疡性结肠炎的治疗，临床应用前景广泛。由于乌司奴单抗国内上市时间短，且非银屑病和克罗恩病的一线用药，缺乏该药 ADR 个案报道，因此需在药品生产、流通和使用各环节重视其 ADR，积极开展上报工作，以持续完善药品说明书内容。本文对乌司奴单抗所致 ADR 的文献病例报道进行系统检索，结果发现，乌司奴单抗所致 ADR 可发生于用药全过程，可累及多个系统/器官。因此，临床应用乌司奴单抗过程中，医务人员需高度重视，定期监测患者情况，尽早识别 ADR，并及时通过减量、停药、对症处理等形式进行妥善处置，从而保障患者的用药安全。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 719-729. DOI: [10.1038/nm.3895](https://doi.org/10.1038/nm.3895).
- 2 Verstockt B, Salas A, Sands BE, et al. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(7): 433-446. DOI: [10.1038/s41575-023-00768-1](https://doi.org/10.1038/s41575-023-00768-1).
- 3 Menter A, Strober BE, Kaplan DH, 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. DOI: [10.1016/j.jaad.2018.11.057](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057).
- 4 Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(6): 706-719. DOI: [10.1136/ard-2024-225531](https://doi.org/10.1136/ard-2024-225531).
- 5 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(2): 100-132. [Inflammatory Bowel Disease Group of Chinese Society of Gastroenterology of 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(2): 100-132.] DOI: [10.3760/cma.j.cn311367-20240109-00010](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311367-20240109-00010).
- 6 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. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年·西安)[J]. *中华消化杂志*, 2024, 44(2): 73-99. [Inflammatory Bowel Disease Group of Chinese Society of Gastroenterology of Chinese Medical Association, Inflammatory Bowel Disease Quality Control Center of China. Chinese clinical practice guideline on the management of ulcerative colitis (2023, Xi'an)[J]. *Chinese Journal of Digestion*, 2024, 44(2): 73-99.] DOI: [10.3760/cma.j.cn311367-20240125-00036](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311367-20240125-00036).
- 7 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 8 Ma LL, Wang YY, Yang ZH, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 7. DOI: [10.1186/s40779-020-00238-8](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00238-8).
- 9 李柄辉, 訾豪, 李路遥, 等. 医学领域一次研究和二次研究的方法学质量(偏倚风险)评价工具[J]. *医学新知*, 2021, 31(1): 51-58. [Li BH, Zi H, Li LY, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2021, 31(1): 51-58.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07).
- 10 Park SJ, Ahn GR, Park JW, et al. The first case of ustekinumab-

- associated hair repigmentation and a proposed mechanism of action[J]. *Ann Dermatol*, 2021, 33(3): 300–301. DOI: [10.5021/ad.2021.33.3.300](https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.3.300).
- 11 Al Khalili A, Scott L, Dutz JP. New-onset autoantibody-mediated nephritis during ustekinumab therapy for psoriasis in patients with and without prior systemic lupus erythematosus[J]. *JAAD Case Rep*, 2019, 5(8): 682–685. DOI: [10.1016/j.jder.2019.05.022](https://doi.org/10.1016/j.jder.2019.05.022).
 - 12 Makihara-Inukai M, Takeichi T, Ogawa-Momohara M, et al. Morphea in a Crohn's disease patient undergoing ustekinumab treatment[J]. *Eur J of Dermatol*, 2021, 31(1): 96–97. DOI: [10.1684/ejd.2020.3956](https://doi.org/10.1684/ejd.2020.3956).
 - 13 Abdelnabi M, Elnawaa S, Benjanuwattra J, et al. Ustekinumab-induced fatal acute heart failure in a young female: a case report[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2022, 18(1): 54–58. DOI: [10.14797/mdevj.1076](https://doi.org/10.14797/mdevj.1076).
 - 14 Philippe L, Badie J, Fallier JP, et al. Fatal thrombotic thrombocytopenic purpura in a psoriasis patient treated with ustekinumab and methotrexate[J]. *Acta Derm Venereol*, 2015, 95(4): 495–496. DOI: [10.2340/00015555-1987](https://doi.org/10.2340/00015555-1987).
 - 15 李彬彬, 许翠林, 胡乃中, 等. 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[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(9): 1074–1080. [Li BB, Xu CL, Hu NZ, et al. Clinical pharmacists participated in the drug therapy and pharmaceutical care of a patient with Crohn's disease complicated with erythema multiforme[J]. *Chinese Journal of Pharmacoevidemiology*, 2024, 33(9): 1074–1080.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202407014](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202407014).
 - 16 Napolitano M, Lembo L, Fania L, et al. Ustekinumab treatment of pityriasis rubra pilaris: a report of five cases[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(2): 202–206. DOI: [10.1111/1346-8138.14114](https://doi.org/10.1111/1346-8138.14114).
 - 17 Mirouse A, Barete S, Desbois AC, et al. Long-term outcome of ustekinumab therapy for Behçet's disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(10): 1727–1732. DOI: [10.1002/art.40912](https://doi.org/10.1002/art.40912).
 - 18 Renoux MC, Dutronc S, Kollen L, et al. A case of disseminated tuberculosis in a child with Crohn's disease after treatment with azathioprine, adalimumab and ustekinumab[J]. *Arch Bronconeumol*, 2021, 57(8): 552–554. DOI: [10.1016/j.arbr.2020.11.018](https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.11.018).
 - 19 Borrás-Blasco J, Cortes X, Fernandez-Martinez S, et al. *Legionella pneumophila* pneumonia possibly due to ustekinumab therapy in a patient with Crohn's disease[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2017, 74(4): 209–212. DOI: [10.2146/ajhp160010](https://doi.org/10.2146/ajhp160010).
 - 20 Anderson ME, Queen D, Vance SL, et al. Ustekinumab-associated disseminated verrucae[J]. *JAAD Case Rep*, 2018, 4(10): 1030–1033. DOI: [10.1016/j.jder.2018.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jder.2018.08.014).
 - 21 Shim HH, Cai SCS, Chan W, et al. Mycobacterium abscessus infection during ustekinumab treatment in Crohn's disease: a case report and review of the literature[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(12): 1505–1507. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjy126](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy126).
 - 22 Miyachi H, Nakamura Y, Wakabayashi S, et al. Case of recurrent severe cellulitis and cutaneous candidiasis during psoriasis treatment with ustekinumab[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(8): e206–e207. DOI: [10.1111/1346-8138.13884](https://doi.org/10.1111/1346-8138.13884).
 - 23 Koskinas J, Tampaki M, Doumba PP, et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with ustekinumab for psoriasis in a hepatitis B surface-antigen-negative anti-HBs-positive patient[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(3): 679–680. DOI: [10.1111/bjd.12120](https://doi.org/10.1111/bjd.12120).
 - 24 Failla V, Nikkels AF. Ustekinumab and herpes zoster[J]. *Dermatology*, 2011, 222(2): 119–122. DOI: [10.1159/000323736](https://doi.org/10.1159/000323736).
 - 25 Javadzadeh S, Gkini MA, Panos GD, et al. Ocular toxoplasmosis in a patient treated with ustekinumab for psoriasis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2020, 45(6): 802–804. DOI: [10.1111/ced.14198](https://doi.org/10.1111/ced.14198).
 - 26 Sunny J, Fonseca AG, Crim AM, et al. Hypersensitivity reaction to ustekinumab in pediatric and young adult inflammatory bowel disease patients: a case series[J]. *JPGN Rep*, 2022, 3(2): e205. DOI: [10.1097/pg9.0000000000000205](https://doi.org/10.1097/pg9.0000000000000205).
 - 27 Cohen B, Tomer G, Gavrilova T. Successful drug desensitization to ustekinumab in a patient with Crohn's disease[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2021, 15(2): 657–661. DOI: [10.1159/000516318](https://doi.org/10.1159/000516318).
 - 28 Morais MR, Meneghello LP, de Oliveira CF, et al. Late reaction to ustekinumab infusion[J]. *Dermatol Reports*, 2013, 5(1): e2. DOI: [10.4081/dr.2013.e2](https://doi.org/10.4081/dr.2013.e2).
 - 29 Savvatis K, Pappritz K, Becher PM, et al. Interleukin-23 deficiency leads to impaired wound healing and adverse prognosis after myocardial infarction [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(1): 161–171. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000604](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000604).
- 收稿日期: 2025年07月08日 修回日期: 2025年12月04日
 本文编辑: 洗静怡 周璐敏