

生物制剂治疗中重度反常性痤疮的临床疗效及安全性评价

林乃余, 唐旭华, 詹济滂, 杨建, 周子玮, 韩建德
(中山大学附属第一医院皮肤科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】初步总结生物制剂治疗反常性痤疮的临床疗效及安全性。【方法】回顾性分析2018年1月至2020年12月确诊为反常性痤疮并接受阿达木单抗或/和司库奇尤单抗治疗的患者10例,并着重针对治疗疗效及安全性进行分析。诊断:临床表现结合病理检查确诊。疗效:采用化脓性汗腺炎临床反应评价(HiSCR)和国际化脓性汗腺炎严重程度评分(ISH4)对患者的疗效进行评价。【结果】9例使用阿达木单抗治疗的患者ISH4的下降率为45.5%(26.2%~94.7%),达到HiSCR临床有效的患者5例;3例使用司库奇尤单抗的患者中,其中2例患者系由阿达木单抗方案更改而来,ISH4的下降率分别为5%、34.3%和70.8%,达到HiSCR临床有效的患者1例。所有患者未出现严重感染、恶性肿瘤等不良反应,2例患者因治疗抵抗及担心感染风险更改治疗方案,余患者在治疗过程中无肺结核、肝炎、肝酶升高、荨麻疹等临床不良反应。【结论】生物制剂在治疗反常性痤疮方面疗效显著,不良反应较小,给反常性痤疮的患者提供了新的、有效的治疗方法。

关键词:反常性痤疮;化脓性汗腺炎;生物制剂治疗;阿达木单抗;司库奇尤单抗

中图分类号:R758.73 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2021)03-0425-07

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0113

Clinical Efficacy and Safety of Biological Agents for the Treatment of Severe Acne Inversa

LIN Nai-yu, TANG Xu-hua, YANG Jian, ZHOU Zi-wei, HAN Jian-de

(Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: HAN Jian-de; E-mail: hanjd@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To summarize the clinical efficacy and safety of biological therapy in treating acne inversa.【Methods】Ten patients diagnosed as acne inversa from January 2018 to December 2020 were recruited in the study. Hidradenitis suppurativa clinical response (HiSCR) and international hidradenitis suppurativa severity score system (ISH4) were used to evaluate the efficacy of adalimumab therapy and/or secukinumab therapy.【Results】Nine patients were treated with adalimumab and 3 patients were treated with secukinumab. Among patients with adalimumab, the ISH4 decline rate was 45.5% (26.2%~94.7%) and 5 of them reached HiSCR. Among patients with secukinumab, two of them were transferred from the adalimumab therapy, the ISH4 decline rate of each patient was 5%, 34.3% and 70.8%, and 1 of them reached HiSCR. There were no severe side effects, such as serious infection and malignant tumor, seen in all the patients. Two patients were switched from adalimumab to secukinumab due to treatment resistance and potential risk of infection. The remaining patients had no clinical side effects, such as tuberculosis, hepatitis, elevated liver enzymes, and urticaria, during the treatment period.【Conclusions】Biological agents are quite effective in treating acne inversa, which provides a new option for these patients. However, it is still necessary to conduct a comprehensive evaluation of patients before initiating this therapy.

Key words: acne inversa; hidradenitis suppurativa; biological agent therapy; Adalimumab; Secukinumab

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(3): 425-431]

收稿日期:2020-12-16

基金项目:中国博士后基金(2019M663275)

作者简介:林乃余,博士后,医师,研究方向:自身免疫性疮病、皮肤附属器疾病、光免疫性皮肤病,E-mail:linny@mail.sysu.edu.cn;
韩建德,通信作者,博士,主任医师,研究方向:感染性皮肤病、皮肤附属器疾病,E-mail:hanjd@mail.sysu.edu.cn

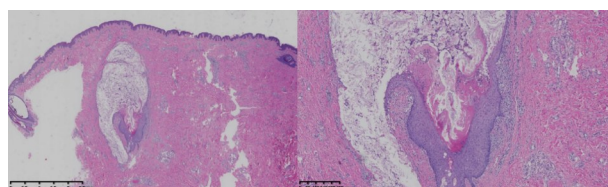
反常性痤疮(acne inversa)是一组累及皮肤附属器的疾病,包括传统意义上的聚合性痤疮、化脓性汗腺炎以及头部脓肿性穿凿性毛囊周围炎,在国外,常常将化脓性汗腺炎的概念与反常痤疮等同^[1]。反常性痤疮的发病机制目前并不清楚,普遍认为与遗传因素、激素水平变化、炎症性肠病、肥胖和代谢综合征等因素相关^[2]。目前该病的治疗手段有一定的局限性。近年来越来越多生物制剂成功治疗反常性痤疮的病例被报道,其中阿达木单抗用于治疗反常性痤疮也被写进2018年英国化脓性大汗腺炎(反常痤疮)临床实践指南^[3]。生物制剂治疗反常性痤疮主要适用于临床分期为中重度,并且接受如抗生素、维A酸类药物的系统治疗效果但欠佳的患者^[3]。基于高质量的临床研究,针对TNF- α (tumor necrosis factor alpha)的阿达木单抗已被作为首选推荐用于此类反常性痤疮的患者^[4]。司库奇尤单抗是抑制IL-17A的人类单克隆抗体。来自小型开放标签研究的数据表明,对于治疗反常性痤疮,司库奇尤单抗可能是一种有效的治疗方法^[5]。对于使用阿达木单抗治疗效果欠佳及出现有关禁忌症的患者,可以考虑使用司库奇尤单抗作为替代治疗方案。我科自2018年起开始使用生物制剂治疗反常性痤疮并取得较好疗效,现接受该治疗方案临床患者的疗效及安全性做一总结。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

2018年1月至2020年12月就诊于中山大学附属第一医院的确诊为反常性痤疮并接受生物制剂治疗的患者,共10人。入组标准:①典型的皮损:痛性的结节、脓肿、瘻管、筛状疤痕、开放性粉刺;②典型的部位:腋窝、腹股沟、会阴区、肛周区、乳腺下、乳沟、臀部;③疾病呈慢性和反复发作性。必要时病理活检也可以作为辅助诊断的工具。入组患者均符合反常性痤疮的诊断标准,部分发生于非典型部位的患者接受了病理活检予以确诊(图1),且无合并关节症状,无骨肥厚、滑膜炎等合并症。入组10例患者中,男性患者7例,女性患者3例,年龄28.5(21.0~44.3)岁,病史5.5(4.8~21.8)年,初始发病年龄为18(14~24)岁,身体质量指数(body mass index, BMI)为22.42(20.26~27.56),其中超重3人,有家族史患者4人(男:女=3:1),合并有其特殊疾病患者2人,分别为寻常型银屑病、克罗

恩病,因疗效及安全因素先后使用两种生物制剂的患者有2人。上述患者在入组前均曾接受不同程度的药物干预,如外用及口服抗生素,口服维A酸类药物等,但治疗效果不尽如人意,最终选择使用生物制剂治疗。根据化脓性汗腺炎的Hurley分级方法,此10例患者中,Hurley分级为II级的有6人(男:女=3:3),Hurley分级为III级的有4人(男:女=4:0)。该研究符合《赫尔辛基宣言》人体医学研究的伦理准则,所有患者均签署知情同意书。



Damaged hair follicles and necrosis could be noticed, and a large number of lymphocytes, plasma cells, histiocytes and neutrophils infiltrated in the dermis.

图1 反常性痤疮患者病理图(HE染色)

Fig. 1 Histology of one patient with acne inversa by hematoxylin-eosin staining

1.2 治疗方法

1.2.1 治疗前准备 治疗前对于患者一般情况进行评估,完善结核菌干扰素释放试验(t-spot)、结核菌素(tuberculin purified protein derivative, PPD)试验、胸片、术前感染筛查(乙肝、丙肝、梅毒、艾滋)、血常规、肝肾功能、红细胞沉降(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等检查,部分患者完善细胞免疫及白介素-2,白介素-4,白介素-6,白介素-17等细胞因子检测。

1.2.2 治疗方案 10例患者中共有9例患者接受阿达木单抗(商品名修美乐)治疗,给药方式为皮下注射,给药剂量为第0周80 mg,第1周40 mg,以后每2周40 mg。3例患者接受司库奇尤单抗(商品名可善挺)治疗,其中2例患者系由阿达木单抗方案更改而来,给药方式为皮下注射,给药剂量为第0、1、2、3、4周300 mg,以后每4周300 mg。治疗过程中部分患者联合使用阿维A(商品名方希)、克拉霉素(商品名克拉仙)及利福平治疗。在使用生物制剂的过程中,前3个月每个月复查肝肾功、血常规、ESR及CRP,若无异常,此后每3个月复查;每半年复查胸部CT及t-spot;有相应症状随时复查。

1.2.3 疗效评价 分别使用化脓性汗腺炎临床反

应评价(hidradenitis suppurativa clinical response, HiSCR)和国际化脓性汗腺炎严重程度评分(international hidradenitis suppurativa severity score system, ISH4)对患者的疗效进行评价^[6-7]。在评价过程中,结节(nodule)、脓肿(abscess)、和瘻管(fistula)为主要的计数单位,统称为炎症结节(inflammatory nodules, AN)。HiSCR的定义为≥50%的炎症病变(包括结节、脓肿、瘻管的总数)计数减少,并且与基线相比脓肿和引流瘻的数目不增加。ISH4的评分方法为:总分=结节数×1+脓肿数×2+瘻管数×4。

1.3 统计学方法

文中所有数据采用描述性分析。基本信息使用中位数+四分位间距方式进行描述。患者疾病严重程度根据公式进行评分,得到计量数据。治疗后ISH4下降率的计算方法为:(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。

2 结果

2.1 病历资料

共纳入诊断为反常性痤疮并接受生物制剂治疗患者10人,皮损的主要分布于头面、背部、腋窝、会阴、臀部等部位。患者2、3、6体质量超重,患者7合并克罗恩病,患者8合并寻常型银屑病,患者1、2、8、10有反常性痤疮家族史,患者8、9前期使用阿达木单抗治疗,后续因疗效及安全因素更改治疗方案为司库奇尤单抗。使用阿达木单抗治疗患者9人,治疗观察时间为11~32周,用药次数为4~17次;使用司库奇尤单抗治疗患者3人,治疗观察时间为13~25周,用药次数为7~10次(表1)。患者1

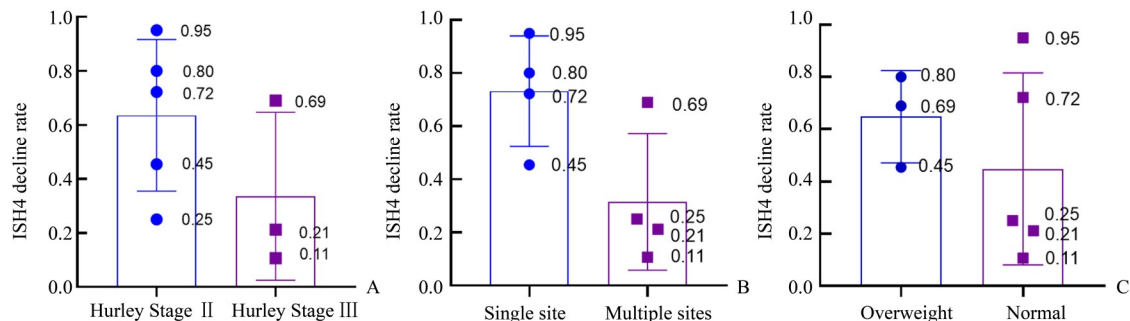
和2因疗效及经济原因,患者3因临床症状全缓解,分别在使用4次、9次和9次阿达木单抗后停止使用生物制剂,余患者仍在接受生物制剂治疗。所有患者在入组前均为接受一段时间的传统药物干预,如口服抗生素(米诺环素、克拉霉素等),口服维A酸类药物(阿维A)等,效果欠佳,遂接受生物制剂治疗。除患者4、10外,其它患者在治疗过程中联合使用阿维A治疗。此外,患者7联合使用克拉霉素,患者8~10同时联合克拉霉素+利福平(表2)。

2.2 疗效评价

9例使用阿达木单抗的患者中,ISH4的下降率为45.5%(26.2%~94.7%),达到HiSCR临床有效的患者5例,其中皮损单发于单一部位的患者,Hurely分级相对较低的患者更容易取得相对较好的临床疗效,3例体质量超重患者在使用相同剂量的阿达木单抗治疗过程中疗效与其他患者无明显差异(图2、3)。3例使用司库奇尤单抗的患者中ISH4的下降率分别为5%,34.3%和70.8%,达到HiSCR临床有效的患者1例(图4)。在这3例患者中有2例患者曾使用半年左右的阿达木单抗治疗,其中患者9在更改治疗方案后ISH4下降70.8%。

2.3 安全性评价

治疗和随访过程中所有患者均未出现严重感染和恶性肿瘤。其中患者8有较多的基础疾病,包括银屑病、慢性乙型病毒性肝炎,治疗前PPD试验、t-spot及胸片均无明显异常,乙肝病毒拷贝数<100。在联合使用博路定、克拉霉素及利福平的情况下患者开始接受阿达木单抗治疗,在治疗第30周复查胸部CT提示新发的实性结节,出于疗效及安全性考虑更改治疗方案为司库奇尤单抗。用药



A: ISH4 decline rate after 5 times of adalimumab treatment in Hurley stage II and Hurley stage III patients; B: ISH4 decline rate after 5 times of adalimumab treatment in patients with single site involvement and multiple sites involvement; C: ISH4 decline rate after 5 times of adalimumab treatment in overweight patients and normal weight patients.

图2 不同情况下阿达木单抗治疗后的国际化脓性汗腺炎严重程度评分下降率
Fig. 2 Decline rate of ISH4 after adalimumab treatment in different situations

表1 反常痤疮患者基本情况及治疗前后评价
Table 1 Clinical characteristics of patients with acne inversa and evaluations before and after treatment

Therapy	Lesion distribution	Hurley stage	Time/week	Number of treatments	Before treatment					After treatment ¹⁾					ISH4 decline rate	HiS-CR
					Nodules	Abscesses	Fistulas	Sum	ISH4	Nodules	Abscesses	Fistulas	Sum	ISH4		
Adalimumab																
Patient 1	Back	II	14	4	4	0	2	6	12	3	0	2	5	11	0.083	No
Patient 2	Axilla, groin	III	16	9	30	0	7	37	58	6	0	3	9	18	0.690	Yes
Patient 3	Buttock	II	15	9	10	0	0	10	10	0	0	0	0	0	1.000	Yes
Patient 4	Perineum	II	21	12	2	0	4	6	18	1	0	0	1	1	0.944	Yes
Patient 5	Face	II	17	11	16	0	6	22	40	2	0	0	2	2	0.950	Yes
Patient 6	Axilla	II	13	9	2	0	5	7	22	0	0	3	3	12	0.455	Yes
Patient 7	Axilla, groin	II	11	8	8	0	2	10	16	4	0	2	6	12	0.250	
Patient 8	Buttock, axilla, leg	III	32	17	16	0	3	19	28	12	0	2	14	20	0.286	No
Patient 9	Buttock, axilla, face	III	23	13	13	6	2	21	33	6	3	3	12	24	0.273	No
Secukinumab																
Patient 8	Buttock, axilla, leg	III	16	8	12	0	2	14	20	11	0	2	13	19	0.050	No
Patient 9	Buttock, axilla, face	III	25	10	6	3	3	12	24	3	0	1	4	7	0.708	Yes
Patient 10	Face, axilla, trunk	III	13	7	27	0	2	29	35	15	0	2	17	23	0.343	No

ISH4: International hidradenitis suppurativa severity score system; HiSCR: Hidradenitis suppurativa clinical response; ¹⁾The evaluation time was after the last treatment.

过程中银屑病皮损明显改善,反常性痤疮皮损有轻度改善,余各项指标相对正常。患者9合并数个的肛周脓肿,治疗前结核相关检查均为阴性,感染指标轻度升高,在使用阿达木单抗治疗前16周临床反应良好,随后开始出现肛周反复感染,皮损数目反跳,继续使用阿达木单抗至23周无进一步改善,查患者IL-17水平明显升高(104.39 pg/mL),遂更改治疗方案为司库奇尤单抗,临床症状得到明显缓解,治疗后复查IL-17水平降至6.31 pg/mL。余患者在治疗过程中无肺结核、肝炎、肝酶升高、肾功能损伤、荨麻疹等临床不良反应。

在入组的10例患者中,有8位患者在使用生物制剂的同时联合使用阿维A作为基础治疗,在联合使用过程中存在口干、脱屑等不良反应,在对症处

理后均可耐受。入组患者均无明确结核感染证据,患者7~10在综合评估后,在生物制剂的基础上联合使用克拉霉素和/或利福平治疗,患者8在出现轻度肝酶升高遂停用,后可恢复正常。

3 讨论

针对反常性痤疮的治疗,传统的方法主要包括维A酸、抗生素(米诺环素、多西环素、利福平、克拉霉素等)、性激素、免疫抑制剂(环孢素、硫唑嘌呤等)及外科手术等方法^[8],但国内外的研究均表明以上方案对于中、重症的患者仍有一定的局限性。多项研究显示,阿达木单抗治疗反常性痤疮,可以

表2 反常痤疮患者联用药物情况

Table 2 Concurrent medications used by patients with acne inversa

	Acitretin			Clarithromycin			Rifampicin		
	Dose(bid)/mg	Time	Relation	Dose(bid) /mg	Time/week	Relation	Dose(qd) /mg	Time/week	Relation
Patient 1	20	9 years	Always	/	/	/	/	/	/
Patient 2	20	2 years	Always	/	/	/	/	/	/
Patient 3	10	4 months	Combined	/	/	/	/	/	/
Patient 4	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Patient 5	10	6 months	Combined	/	/	/	/	/	/
Patient 6	10	4 months	Combined	/	/	/	/	/	/
Patient 7	10	3 months	Combined	500	6	Combined	/	/	/
Patient 8	10	1.5 years	Combined	250	7	Combined	450	4	Combined
Patient 9	10	2 years	Combined	500	12	Combined	450	12	Combined
Patient 10	/	/	/	500	12	Combined	450	12	Combined

qd: quaque die, bid: bis in die; tid: ter in die



Comparing with figure (A)–(B), figure (D)–(E) were taken in the same patient 9 weeks after adalimumab therapy, whose lesion mainly located on the jaw. Comparing with figure (C), figure (F) was taken in the same patient 15 weeks after adalimumab therapy, whose lesion mainly located on the buttock.

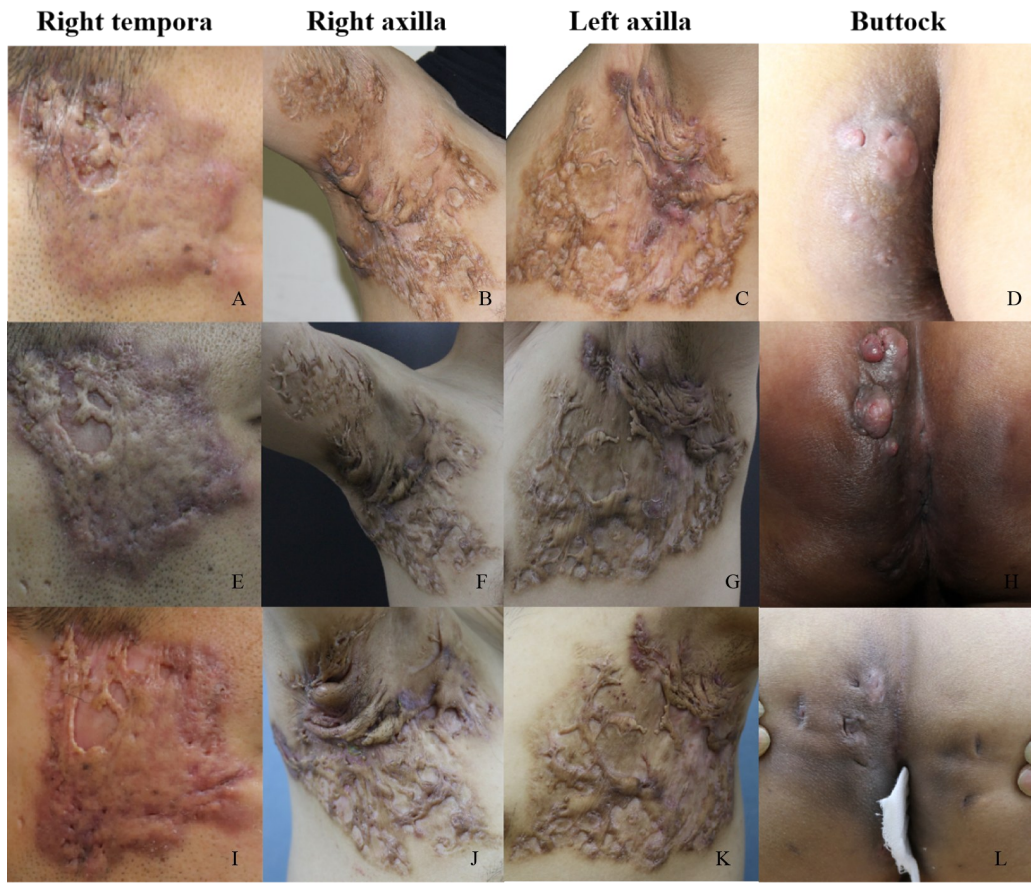
图3 阿达木单抗治疗前后对比图

Fig. 3 Comparison before and after adalimumab treatment

明显缓解疾病的严重程度,降低患者的疼痛感受,具有显著的疗效^[6,9],已被写入国外的临床指南^[3]。但目前已发表的均为海外的治疗经验,国内缺乏这一方面的研究。指南中阿达木单抗治疗反常性痤疮的治疗剂量较大,在我国的患者中这一剂量的大小是否需要调整也亟待阐明。

TNF- α 的水平在预防和抵抗肝炎及结核感染方面有重要作用,我国肝炎及结核的流行范围广,发病率高,因而在选用TNF- α 相关的生物制剂时需要格外谨慎。本文中入选的患者均对于肝炎和

结核及其它感染指标上严格把控,同时阿达木单抗的注射方案与传统的治疗银屑病的方案相同,相对于国外指南中推荐用于反常性痤疮的剂量与频次偏低。因为笔者认为尽管阿达木单抗在使用过程中并无体表面积及体重计算要求,但中国地区患者BMI及体表面积均低于欧美地区人群,较大的治疗剂量可能存在更大的感染风险。本文中3例患者BMI明显超过正常水平,但在相同的剂量治疗下同样取得了不错的疗效。此外,反常痤疮与厌氧菌群密切相关,利福平及克拉霉素在指南中也被推荐于



Comparing with figure (A)-(D) figure (E)-(F) were taken 23 weeks after adalimumab treatment, which showed partially absorbed abscess and newly formed nodules, and figure (I)-(L) were taken 25 weeks after continued secukinumab treatment.

图4 使用阿达木单抗及司库奇尤单抗治疗前后对比图

Fig. 4 Comparison before and after adalimumab and secukinumab treatment

治疗反常性痤疮,可减轻患者细菌负荷并抗炎,同时具有一定的抗非典型分枝杆菌的作用。尽管治疗前所有的患者均会进行感染筛查,鉴于使用阿达木单抗存在感染结核的风险及疾病本身特性,仍然建议在使用阿达木单抗治疗过程中,如有联用抗生素的必要,首选推荐联用克拉霉素及利福平。在我们观察的患者中,单一部位皮损和临床分期较轻的患者疗效占优,而伴发腋下皮肤的患者常常更加难治。但使用生物制剂治疗的效果与性别、家族史、以及罹患疾病的时长并没有明确的关系。部分患者在使用阿达木单抗的早期有效,但随着使用次数的增多出现治疗抵抗,且治疗抵抗现象并不会因继续坚持使用好转,这一现象可能与体内产生阿达木单抗的抗抗体有关^[10],需要考虑及时更改治疗方案。

对于适用生物制剂治疗但存在有关禁忌症或阿达木单抗已出现治疗抵抗时,可考虑尝试使用其它类型的生物制剂,例如司库奇尤单抗、乌司奴单

抗以及古塞奇尤单抗^[11-13]等。在本文中观察了3例患者使用司库奇尤单抗治疗反常性痤疮,其中2例患者为使用阿达木单抗后更改治疗方案为司库奇尤单抗,这2例患者表现为前期使用阿达木单抗治疗有效,随着时间的延长疾病控制欠佳,在更改治疗方案后,患者的病情进一步缓解,提示司库奇尤单抗可作为治疗反常性痤疮的备选方案。其中疗效较好一例患者使用司库奇尤单抗治疗前查IL-17水平明显升高,且治疗后复查IL-17水平明显下降,提示在治疗前检测IL-17血清水平对于治疗用药的选择有一定的意义,治疗前IL-17水平升高的患者可能更适用于司库奇尤单抗治疗。另外,有报道称阿达木单抗治疗反常性痤疮的过程中可出现银屑病样皮疹^[11],这一反应被认为与拮抗TNF- α 后,固有免疫相关的细胞因子如干扰素 β (interferon beta, IFN- β)、干扰素 α (interferon alpha, IFN- α)以及与IL-23/Th17轴相关的促炎因子的反应性增高有关^[14]。因此在合并银屑病的反常性痤疮的患

者中,可考虑首选司库奇尤单抗。而司库奇尤单抗是否存在随着用药时间延长的效用减弱的现象仍有待观察,临床上也亟需相关的检测手段指导临床药物的选择。克罗恩病常被报道合并反常痤疮样的表现,同时克罗恩病本身也会合并毛囊炎样皮疹,临床上常常需要鉴别。更需要注意的是,有文章报道称在使用阿达木单抗、司库奇尤单抗治疗其它疾病如

炎症性肠病、银屑病的过程中,出现了反常性痤疮样的皮疹^[15-16],提示免疫过程的复杂性,因此在临床治疗、观察及用药选择的方面需要综合考虑、格外谨慎。本文仍有一定的局限性,观察的患者数少,随访时间短,所得结论仅供临床参考。生物制剂在反常性痤疮中的应用仍亟待大规模的随机对照研究进一步明确其临床安全性及有效性。

参考文献

- [1] Kimball AB, Jemec GB, Yang M, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 171(6):1434-1442.
- [2] Frew JW, Jiang CS, Singh N, et al. Dermal tunnels influence time to clinical response and family history influences time to loss of clinical response in patients with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(2):306-313.
- [3] Ingram JR, Collier F, Brown D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018 [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(5):1009-1017.
- [4] Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(5):422-434.
- [5] Prussick L, Rothstein B, Joshipura D, et al. Open-label, investigator-initiated, single-site exploratory trial evaluating secukinumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181(3):609-611.
- [6] Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, et al. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(1):60-69.e2.
- [7] Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity [J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(5):1401-1409.
- [8] Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization-systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(1):19-31.
- [9] Gottlieb A, Menter A, Armstrong A, et al. Adalimumab Treatment in Women With Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa from the Placebo-Controlled Portion of a Phase 2, Randomized, Double-Blind Study [J]. *J Drugs Dermatol*, 2016, 15(10):1192-1196.
- [10] Liu M, Degner J, Davis JW, et al. Identification of HLA-DRB1 association to adalimumab immunogenicity [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0195325.
- [11] Garcia-Melendo C, Vilarrasa E, Cubiró X, et al. Sequential paradoxical psoriasiform reaction and sacroiliitis following adalimumab treatment of hidradenitis suppurativa, successfully treated with guselkumab [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(6):e14180.
- [12] Tas-Aygar G, Gonul M, Ozcan I, et al. Secukinumab may be remedy for systemic amyloidosis findings secondary to hidradenitis suppurativa [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(6):e14205.
- [13] Montero-Vilchez T, Pozo-Román T, Sánchez-Velicia L, et al. Ustekinumab in the treatment of patients with hidradenitis suppurativa: multicenter case series and systematic review [J]. *J Dermatolog Treat*, 2020, 1-6.
- [14] Fania L, Morelli M, Scarponi C, et al. Paradoxical psoriasis induced by TNF- α blockade shows immunological features typical of the early phase of psoriasis development [J]. *J Pathol Clin Res*, 2020, 6(1):55-68.
- [15] Beraldo RF, Marcondes MB, Baima JP, et al. Hidradenitis Suppurativa as a Paradoxical Side Effect to the Use of Adalimumab in Patients with Crohn's Disease [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2020, 13:293-298.
- [16] Navarro-Triviño FJ, Sanchez-Parera R, Ruiz-Villaverde R. Secukinumab-induced paradoxical hidradenitis suppurativa [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(1):e13150.

(编辑 祁方昉)