

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)14-0124-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.14.030



## 阿达木单抗药品不良反应文献分析\*

张 裴<sup>1</sup>, 许 良<sup>1</sup>, 李晓雨<sup>1</sup>, 沈 静<sup>1,2Δ</sup>

(1. 新疆医科大学第五附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学第一附属医院·新疆药物临床研究重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830011)

**摘要:**目的 为临床合理使用阿达木单抗提供参考。方法 检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)、PubMed数据库, 获得以阿达木单抗为首要怀疑药物的中英文文献。检索时限为各数据库自建库起至2022年12月。收集患者的基本信息及阿达木单抗药品不良反应(ADR)相关信息, 进行分类统计与分析。结果 共检索到文献283篇, 筛选后得相关文献101篇, 涉及患者101例。其中男56例(55.45%), 女45例(44.55%); 年龄8~82岁, 平均(45.39±17.32)岁, 以>40~60岁居多(47例); 来自美国的患者最多(16例), 我国与英国并列第4(9例); 原患疾病以克罗恩病居多(22例, 21.78%); 主要累及皮肤及其附件(40例, 39.60%), 最多见的临床表现为药疹(14例, 13.86%); ADR严重程度以中度最多(64例, 63.37%); 关联性评价结果以很可能最多(79例, 78.22%); 联合用药21例(20.79%), 包括二联用药18例, 三联用药2例, 四联用药1例; 疗程以8周最多见; 73例经停药和(或)药物治疗(包括对症支持治疗、换药或改变用药剂量等)后症状治愈或好转, 但仍有2例经上述处理后死亡。结论 临床医师在应用阿达木单抗时应准确把握用药指征, 严格按药品说明书用药, 并熟悉其ADR常见类型和发生时间, 加强ADR监测, 确保用药安全。

**关键词:**阿达木单抗; 药品不良反应; 文献分析; 用药安全; 药学监护

### Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Adalimumab

ZHANG Pei<sup>1</sup>, XU Liang<sup>1</sup>, LI Xiaoyu<sup>1</sup>, SHEN Jing<sup>1,2</sup>

(1. The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830011; 2. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University · Xinjiang Key Laboratory of Clinical Drug Research, Urumqi, Xinjiang, China 830011)

**Abstract: Objective** To provide a reference for the rational use of adalimumab in clinical practice. **Methods** The Chinese and English studies with adalimumab as the primary suspected drug in the CNKI, WanFang, VIP and PubMed from the inception of each database to December 2022 were searched. The patients' basic information and adverse drug reactions (ADRs) induced by adalimumab were collected, classified and analyzed. **Results** A total of 283 studies were searched, and 101 were obtained after screening, involving 101 patients. Among them, there were 56 males (55.45%) and 45 females (44.55%), aged from eight to 82 years, with an average of (45.39 ± 17.32) years, mainly > 40 to 60 years (47 cases). The number of patients from the United States was the highest (16 cases), while that from China and the United Kingdom was tied for the fourth (nine cases). The patients' primary disease was mainly Crohn's disease (22 cases, 21.78%). The ADRs mainly affecting the skin and its appendages (40 cases, 39.60%), and the most common clinical manifestation was drug eruption (14 cases, 13.86%). Most ADRs were graded as moderate (64 cases, 63.37%). Most ADRs were probably associated with adalimumab (79 cases, 78.22%). There were 21 cases of combined medication (20.79%), including 18 cases of dual medication, two cases of triple medication and one case of quadruple medication. The most common medication course was eight weeks. A total of 73 patients was cured and improved after drug withdrawal and (or) medication treatment (including symptomatic supportive treatment, changing drug or dosage, etc.), while two patients still died after the above treatment. **Conclusion** Clinicians should accurately know the medication indications when using adalimumab, strictly follow the drug instructions, be familiar with the common types and occurrence time of ADRs, strengthen the ADR monitoring to ensure the medication safety.

**Key words:** adalimumab; adverse drug reaction; literature analysis; medication safety; pharmaceutical care

阿达木单抗为肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抑制剂, 是重组全人源免疫球蛋白单克隆抗体, 能与可溶性的TNF- $\alpha$ 特异性结合, 阻断TNF- $\alpha$ 参与的炎性反应。该药品于2002年获美国食品和药物管理局(FDA)批准

上市, 次年又获欧洲药品管理局批准上市, 2010年在我国上市, FDA 2011年对其药品说明书中增加了严重感染和恶性肿瘤的警示语, 其用药安全性值得关注。安全性评价是药品临床综合评价中的重要组成部分。鉴于

\*基金项目: 新疆维吾尔自治区药学会科研基金项目[YXH202210]。

第一作者: 张裴, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学与药事管理, (电子信箱)951844637@qq.com。

Δ通信作者: 沈静, 女, 博士, 主任药师, 研究方向为临床药学与药事管理, (电子信箱)6572177@qq.com。

此,本研究中拟采用循证检索方法,系统检索国内外数据库与平台报道的相关病例,收集并分析阿达木单抗药品不良反应(ADR)的发生、发展特点及处置措施,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以“阿达木单抗”“不良反应”“用药分析”为中文关键词检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)数据库,以“adalimumab”“ADR”为英文检索词检索PubMed数据库,获得以阿达木单抗为首要怀疑药物的中英文文献。检索时限为各数据库自建库起至2022年12月。

### 1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:公开发表的阿达木单抗相关ADR个案报道;患者信息、ADR出现时间、临床症状、转归等信息相对完整;可进行因果关系评价。

排除标准:临床研究类文献;综述;重复文献;非公开发表的毕业论文、会议论文、专家共识。

### 1.3 ADR评价标准<sup>[1]</sup>

因果关系等级评价:参照表1(其中,+为肯定,-为否定,±为难以肯定或否定,?为情况不明)评价ADR与用药的因果关系,问题1为开始用药的时间与ADR出现的时间有无合理的先后关系,问题2为可疑ADR是否符合该药品已知的ADR类型,问题3为可疑ADR是否可用合并用药的作用、患者临床状态或其他疗法的影响来解释,问题4为停药或减量后可疑ADR是否消失或减轻(撤药反应),问题5为再次接触可疑药物是否再次出现同样反应。

表1 因果关系等级评价表

Tab. 1 Evaluation of causal relationship

评价结果	问题1	问题2	问题3	问题4	问题5
肯定	+	+	-	+	+
很可能	+	+	-	+	?
可能	+	+	±	±	?
可疑	+	-	±	±	?
不可能	-	-	+	-	-

ADR严重程度分级:按世界卫生组织(WHO)毒性分级标准,可将ADR分为4个等级。轻度ADR,轻微的症状或疾病,停药后很快好转,无需治疗;中度ADR,造成患者短暂损害,无须住院或延长住院时间,但需治疗或干预,易恢复;重度ADR,造成患者损害,延长住院时间,但可恢复;严重ADR,对患者造成永久伤害,危及生命或导致死亡。

### 1.4 数据处理

详细阅读相关文献,提取其中患者的性别、年龄、

原患疾病、联合用药情况,以及ADR的发生时间、累及器官/系统、分级和关联性评价、ADR处理与转归等信息,并进行分类统计与分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

共检索到文献283篇,筛选后得相关文献101篇,涉及101例患者(ADR)。文献筛选流程见图1。

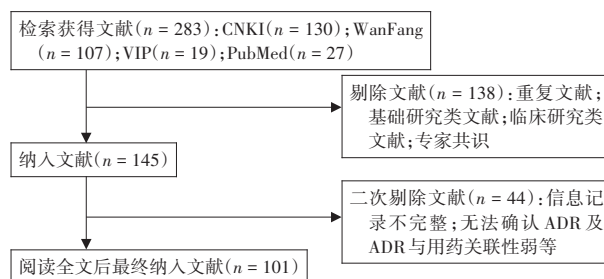


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening

### 2.2 性别与年龄

101例ADR患者中,男性(55.45%)多于女性(44.55%);年龄8~82岁,平均(45.39±17.32)岁。患者性别、年龄分布见表2。

表2 患者性别与年龄分布(例,n=101)

Tab. 2 Distribution of patients' genders and ages (case, n = 101)

性别	<18岁	18~40岁	>40~60岁	>60~80岁	>80岁	合计
男	4	11	27	14	0	56
女	7	9	20	8	1	45
合计	11	20	47	22	1	101

### 2.3 国别

101例ADR患者分布于23个国家,以美国最多,中国与英国并列排第4,详见图2(图中,其他国家包括葡萄牙、土耳其、澳大利亚、巴西、德国、荷兰、捷克、塞尔维亚、印度、哥伦比亚、意大利、克罗地亚、新加坡、爱尔兰、塞浦路斯、阿根廷和希腊)。

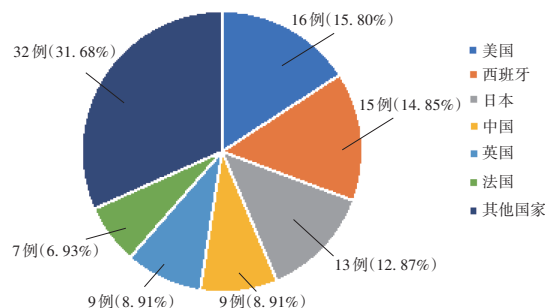


图2 患者所在国家分布

Fig. 2 Distribution of countries where the patients come from

### 2.4 原患疾病

101例ADR患者的原患疾病中最多见的为克罗恩病,其次为银屑病,详见图3(图中,单个病例包括白塞病、克罗恩病并强直性脊柱炎、白塞病葡萄膜炎、坏死

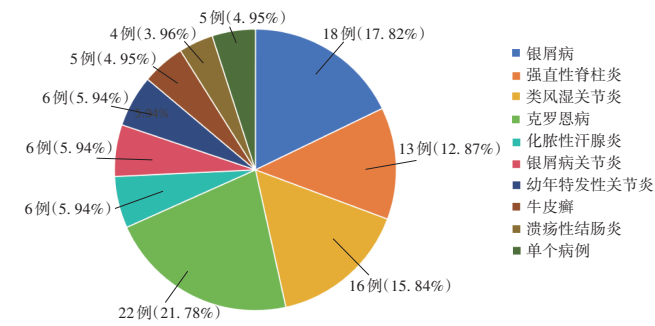


图3 患者原患疾病分布

Fig. 3 Distribution of patients' primary diseases

性巩膜炎、结节性痤疮各1例)。

### 2.5 累及系统/器官与临床表现

101例ADR累及系统/器官中较常见的为皮肤及其附件、呼吸系统、免疫系统,以皮肤及其附件ADR临床表现较多。详见表3。

### 2.6 ADR严重程度分级与关联性评价

结果见表4。

表3 ADR累及系统/器官及临床表现分布(n=101)

Tab. 3 Distribution of systems/organs affected by ADRs and the clinical manifestations (n=101)

累及系统/器官	例数	构成比 (%)	临床表现(例数)
皮肤及其附件	40	39.60	药疹(14), 脱发(4), 红皮病(3), 银屑病(3), 坏疽性脓皮病(3), 红斑狼疮(3), 皮肤病变(2), 大疱性类天疱疮(2), Sweet综合征(2), 痤疮(1), 色素沉着(1), 白癜风(1), 恶性丘疹及结节(1)
呼吸系统	15	14.85	肺结核(7), 肺炎(4), 间质性肺病(3), 咽炎(1)
免疫系统	9	8.91	感染(6), 无菌性脑膜炎(1), 抗磷脂综合征(1), 不明原因发热(1)
胃肠系统	8	7.92	肝功能异常(2), 肠结核(2), 口腔毛状白斑(1), 腹膜结核(1), 溃疡性结肠炎(1), 口腔炎(1)
循环系统	8	7.92	血管炎(3), 充血性心力衰竭(2), 严重高甘油三酯血症(1), 严重扩张性心肌病(1), 大动脉炎(1)
神经系统	7	6.93	神经病变(3), 髓鞘脱失(1), 急性球后视神经炎(1), 白质脑病(1), 神经结核(1)
血液系统	6	5.94	血小板减少症(2), 血友病(2), 贫血(1), 中性粒细胞减少症(1)
运动系统	4	3.96	关节炎(2), 坏死性肌病(1), 肌无力(1)
泌尿系统	3	2.97	肾病(3)
眼部附件	1	0.99	急性视网膜坏死(1)

表4 ADR严重程度分级与关联性评价分布(例, n=101)

Tab. 4 Distribution of ADR severity grading and correlation evaluation (case, n=101)

ADR 严重程度分级	关联性评价				合计
	肯定	很可能	可能	可疑	
轻度	0	6	4	0	10
中度	2	51	10	1	64
重度	0	22	3	0	25
严重	0	0	2	0	2
合计	2	79	19	1	101

### 2.7 联合用药

101例ADR患者中,21例存在联合用药,其中二联、三联、四联用药分别有18例、2例、1例。二联用药为联合甲氨蝶呤8例,类固醇4例,硫唑嘌呤3例,来氟米特2例,美沙拉嗪1例;三联用药为联用甲氨蝶呤+羟氯喹及联用甲氨蝶呤+泼尼松各1例;四联用药为联用泼尼松+硫唑嘌呤+他克莫司1例。

### 2.8 药物用法用量与原患疾病

101例ADR患者中,药物用法用量已知及不详的分别有73例和28例,详见表5。表中,A-F分别为每周40mg;每2周40mg;第1周160mg,第2周80mg后维持每2周40mg;第1周80mg,第2周40mg;每周80mg;不详。

表5 ADR患者原患疾病与用法用量分布(例, n=101)

Tab. 5 Distribution of primary diseases of patients with ADRs, usage and dosage of drugs (case, n=101)

原患疾病	用法用量						合计
	A	B	C	D	E	F	
银屑病	2	5	1	4	0	6	18
强直性脊柱炎	0	9	0	0	0	4	13
类风湿关节炎	2	10	0	0	0	4	16
白塞病	0	1	0	0	0	0	1
克罗恩病	2	10	4	0	1	5	22
牛皮癣	1	1	0	1	0	2	5
溃疡性结肠炎	0	2	1	0	0	1	4
化脓性汗腺炎	0	0	4	0	0	2	6
银屑病关节炎	0	2	0	0	0	4	6
克罗恩病并强直性脊柱炎	0	1	0	0	0	0	1
幼年特发性关节炎	0	6	0	0	0	0	6
白塞病葡萄膜炎	0	1	0	0	0	0	1
坏死性巩膜炎	0	1	0	0	0	0	1
结节性痤疮	1	0	0	0	0	0	1
合计	8	49	10	5	1	28	101

### 2.9 ADR发生时间与用药疗程

101例ADR发生时间已知及不详的分别有85例和16例。85例患者的用药疗程为2~480周,以8周最常见(12例,11.88%);其中包含用药后发生ADR停药终身不用或换药,以及中途停药后待ADR症状缓解后继续用药等情况。详见表6。

### 2.10 ADR处置与转归

101例ADR患者中90例经停药和(或)药物治疗(包括对症支持治疗、换药或改变用药剂量等),其中73例治愈或好转;2例死亡,11例无转归(即属于本研究中其他转归);4例转归情况不详。ADR处置方式及转归情况表7。

表6 ADR发生时间与用药疗程分布(例, n = 101)

Tab. 6 Distribution of ADR occurrence time and medication course (case, n = 101)

ADR发生 时间	用药疗程(周)						合计	
	≤4	>4~12	>12~24	>24~48	>48~96	>96		
≤1个月	7	0	0	1	0	0	1	9
>1~3个月	2	25	2	1	1	1	0	32
>3~6个月	0	0	11	0	1	0	0	12
>6~12个月	0	0	0	7	1	0	0	8
>12~24个月	0	0	0	1	3	0	0	4
>24个月	0	0	0	0	6	14	0	20
不详	0	0	0	1	0	0	15	16
合计	9	25	13	11	12	15	16	101

表7 ADR处置方式、停药与转归情况(例, n = 101)

Tab. 7 ADR treatment method, drug withdrawal and outcome (case, n = 101)

处置方式	是否 停药	转归结局					合计
		治愈或好转	无转归	死亡	不详	恶化	
药物治疗	是	61	8	1	2	0	72
	否	2	1	0	0	0	3
	不详	1	0	0	0	0	1
仅停药	小计	64	9	1	2	0	76
	是	9	2	1	2	0	14
	否	0	0	0	0	0	0
不详	小计	9	2	1	2	0	14
	是	0	0	0	1	0	1
	否	0	0	0	1	0	1
无处理	不详	0	1	0	5	0	6
	小计	0	1	0	7	0	8
	是	0	0	0	0	0	0
无处理	否	0	1	0	0	2	3
	小计	0	1	0	0	2	3

### 3 讨论

#### 3.1 ADR与患者性别、年龄的关联性

纳入101例ADR患者中男性虽多于女性(约1.24:1),但无明显差异,尚无法判定性别对ADR发生的影响。患者年龄,18~80岁共89例(88.12%),其中>40~60岁病例数最多(47例,46.53%),其次为60~80岁(22例,21.78%);各年龄分布有差异,尚无定论,因存在年龄段病例数差异及疾病发病影响。

#### 3.2 超药品说明书用药分析

FDA批准的阿达木单抗适应证包括类风湿关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、化脓性汗腺炎、幼年特发性关节炎、斑块状银屑病、银屑病关节炎、葡萄膜炎,其超药品说明书用途包括中性粒细胞性皮肤病-坏疽性脓皮病、白塞病、肉芽肿性多血管炎

(也称韦格纳肉芽肿)、结节病、天疱疮、多中心网状组织细胞增多症、斑秃<sup>[2-8]</sup>。本研究中用于牛皮癣、坏死性巩膜炎<sup>[7]</sup>、结节性痤疮<sup>[8]</sup>、白塞病(单病)属超药品说明书用药。

目前,国内治疗白塞病常用生物制剂为TNF- $\alpha$ 拮抗剂,包括英夫利昔单抗、阿达木单抗、人重组II型TNF- $\alpha$ 受体抗体融合蛋白。研究显示,阿达木单抗可有效控制白塞病黏膜溃疡、关节炎、中枢神经系统受累、肠白塞病及眼葡萄膜炎<sup>[9]</sup>。阿达木单抗对白塞病的皮肤黏膜病变、眼并发症疗效显著,对胃肠道病变、神经病变均有效,但尚无文献报道对阿达木单抗超药品说明书用药进行安全性评价。因此,临床应用阿达木单抗前应综合评估,明确是否涉及超药品说明书用药,避免主观性、随意性和不确定性,确保用药安全。

#### 3.3 累及系统/器官与临床表现

皮肤及其附件ADR中药物性红斑狼疮(DILE)值得注意,抗TNF-DILE皮肤受累的发生率高于经典DILE,包括颧疹、光敏性和亚急性/慢性狼疮皮肤表现。内脏器官比经典的系统性DILE更易受累,尤其是肾脏。对于呼吸系统及免疫系统中药物诱导的潜在结核病<sup>[10]</sup>,阿达木单抗可进一步增加疾病的风险,通过抑制促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 聚集,参与维护肉芽肿的完整性维持,负责结核分枝杆菌和保持潜在的结核病转变。当TNF- $\alpha$ 被阻断时,结核病相关因素就可能被重新激活。2001年,首次发现了TNF- $\alpha$ 拮抗剂英夫利昔单抗的使用与结核病的重新激活之间的联系。为降低这种风险,需对所有预期使用生物制剂的患者进行潜伏性结核感染筛查。抗TNF治疗与自身免疫性疾病的发展有关,如血管综合征、狼疮样综合征、银屑病、牛皮癣、间质性肺疾病、结节病、自身免疫性肝炎、葡萄膜炎和抗磷脂综合征。此外,接受抗TNF药物治疗的患者中有2/3会产生自身抗体。TNF- $\alpha$ 对于细胞毒性T淋巴细胞的诱导至关重要,而T淋巴细胞又通过杀死自身反应性B淋巴细胞抑制体液免疫<sup>[11]</sup>。

#### 3.4 用法用量与原患疾病

阿达木单抗不同适应证的推荐剂量:类风湿关节炎、银屑病关节炎和强直性脊柱炎为每隔1周40mg<sup>[12]</sup>;幼年特发性关节炎或小儿葡萄膜炎<sup>[13]</sup>,>10~<15kg为每隔1周10mg,15~<30kg为每隔1周20mg,≥30kg为每隔1周40mg;成人克罗恩病和溃疡性结肠炎<sup>[14]</sup>,首剂(第1天)160mg,第二剂(第15天)80mg,4周后(第29天)开始每隔1周予维持剂量40mg;溃疡性结肠炎患者中,仅治疗57周后出现临床缓解证据的继续使用;斑块状

银屑病或成人葡萄膜炎<sup>[15]</sup>,首剂 80 mg,其后 1 周开始每隔 1 周 40 mg<sup>[16]</sup>;化脓性汗腺炎,首剂 160 mg,第二剂(第 15 天)80 mg,第 3 剂(第 29 天)及随后的剂量为每周 40 mg。

已知用法用量且未超药品说明书适应证用药的 65 例 ADR 中有 33 例(50.77%)初始剂量不合理。克罗恩病 13 例,银屑病、强直性脊柱炎各 8 例,溃疡性结肠炎、类风湿关节炎各 2 例;且可能还有其他用药剂量不合理的情况未统计,该问题值得重视。临床应根据指南指导用药,以减少 ADR 的发生<sup>[17-18]</sup>。

### 3.5 ADR 处置及转归情况

101 例 ADR 患者中,73 例经停药和(或)药物治疗(包括对症支持治疗、换药或改变用药剂量等)后症状治愈或好转,但仍有 2 例患者经上述处理后死亡。患者 1,男,56 岁,2008 年被诊断为类风湿关节炎和轻度间质性肺病,于 2012 年 3 月使用阿达木单抗完全缓解疼痛,2014 年出现感觉异常、咳嗽、劳力性呼吸困难,无关节痛,2015 年 8 月阿达木单抗剂量从每 2 周 40 mg 减量到每 3 周 40 mg,2016 年 3 月,患者因 ADA 复位后 8 个月内渐进性呼吸困难(WHO 呼吸功能评级为Ⅲ级)及肢体感觉异常入院,诊断为肺动脉高压伴类风湿血管炎,入院第 18 天,插管接受重症呼吸护理。后续病情恶化,给予依前列醇,并诱导间歇性脉冲静脉注射环磷酰胺治疗,但发生了心室颤动风暴,当天死亡。尸检病理结果显示,肺动脉内有微血栓。患者 2,男,67 岁,有严重化脓性汗腺炎,使用阿达木单抗 2 年,因病变进展而停用。此次以“呼吸困难、用力疲劳、下肢水肿 2 周”为主诉就诊,患者于 2 个月前重新启动阿达木单抗治疗,住院期间停用阿达木单抗后,经对症治疗仍死于失代偿性心力衰竭和败血症。阿达木单抗继发的心力衰竭虽不常见,但严重者可能危及生命,值得关注。本研究中显示,此 2 例死亡 ADR 患者可能受阿达木单抗的影响。

矛盾性银屑病处理措施:在抗 TNF- $\alpha$  诱导的头皮型银屑病患者中,应考虑停用 TNF- $\alpha$  拮抗药,并进行全身及局部治疗,以避免瘢痕性脱发。如皮损面积小于全身体表面积的 5% 可继续使用生物制剂时,采用皮质类固醇类、维 A 酸膏或中药等局部治疗;若以脓疱疮为主,皮损面积大于全身体表面积的 5%,在局部用药的同时还应增加系统用药,如甲氨蝶呤、环孢素等,必要时停用或更换生物制剂。

11 例无转归,包括普秃或斑秃等经药物处理后无转归造成永久性损害;无任何处理方式有 3 例,经患者家属要求不处理或患者未在医院进行正规处理,包含

转归情况不明。对于发生 ADR 的患者,要综合考虑患者的实际情况,既要妥善处理发生的 ADR,又要控制或改善原发疾病,避免恶化造成更严重的损害。

### 3.6 本研究的不足

由于纳入文献的大多数为外文文献,在语言描述上存在较大差异,因此在收集数据过程中对信息的提取与处理可能欠合理,未能完全规避关联性评价中的信息不全,以及评价时对未知信息一律按否评价可能导致的结果偏倚,均有待后续研究加以改进。

### 参考文献

- [1] 李利军,胡晋红,王 卓,等. 药品不良反应严重程度分级评分标准的制定及药品不良反应严重度指数的应用[J]. 药学服务与研究,2008(1):9-13.
- [2] PHAN K, CHARLTON O, SMITH SD. New onset vitiligo in a patient with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(3):e13347.
- [3] 陈雁飞,吴吉荣. TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗白塞病两例报告[J]. *新医学*, 2017, 48(8):591-594.
- [4] LOMICOVÁ I, SUCHÝ D, PIZINGER K, et al. A case of lupus-like syndrome in a patient receiving adalimumab and a brief review of the literature on drug-induced lupus erythematosus[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(3):363-366.
- [5] CARDOSO DA SILVA DI, DE OLIVEIRA SANTOS BH, RENOSTO FL, et al. Pulmonary Tuberculosis After Therapy with Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) for Crohn Disease: A Case Report[J]. *Am J Case Rep*, 2021, 22:e932963.
- [6] MEASE PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2007, 3(1):133-148.
- [7] MARZAN KA. Role of adalimumab in the management of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and other rheumatic conditions [J]. *Adolesc Health Med Ther*, 2012, 3:85-93.
- [8] ASGHARPOUR A, CHENG J, BICKSTON SJ. Adalimumab treatment in Crohn's disease: an overview of long-term efficacy and safety in light of the EXTEND trial [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2013, 30(6):153-160.
- [9] ALWAWI EA, MEHLIS SL, GORDON KB. Treating psoriasis with adalimumab [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(2):345-351.
- [10] MING S, XIE K, HE H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:2005-2016.
- [11] KYRIAKOU A, TRIGONI A, GALANIS N, et al. Efficacy of adalimumab in moderate to severe hidradenitis suppurativa: Real life data [J]. *Dermatol Reports*, 2018, 10(2):7859.
- [12] YAMASAKI G, OKANO M, NAKAYAMA K, et al. Acute