

# 特利加压素致皮肤坏死的不良反应分析

周婧<sup>a</sup>, 应淑颖<sup>b</sup>, 茹仁萍<sup>a\*</sup>(杭州市西溪医院, a.药剂科, b.ICU 病区, 杭州 310023)

**摘要:** 目的 探讨特利加压素致皮肤坏死不良反应的发生规律、危险因素等, 为临床合理使用该药提供参考。方法 报道 1 例特利加压素所致的皮肤坏死, 并检索相关文献, 对报道的案例进行分类统计分析。结果 特利加压素引起的皮肤坏死以男性为主(76.67%), 年龄主要分布在 50 岁以上(73.33%), 不良反应高发时间为用药前 5 d(83.33%), 以躯干、四肢多见。低血容量、肥胖、酒精性肝病肝硬化、合并使用血管活性药物等可能为特利加压素引起皮肤缺血的高危因素。结论 临床使用中应重视特利加压素引起皮肤坏死的不良反应, 应用过程要密切关注, 及早发现, 及早处理。

**关键词:** 特利加压素; 皮肤坏死; 不良反应

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)23-2970-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.23.017

引用本文: 周婧, 应淑颖, 茹仁萍. 特利加压素致皮肤坏死的不良反应分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(23): 2970-2974.

## Analysis of Adverse Reactions of Terlipressin on Skin Necrosis

ZHOU Jing<sup>a</sup>, YING Shuying<sup>b</sup>, RU Renping<sup>a\*</sup>(Xixi Hospital of Hangzhou, a.Department of Pharmacy, b.Department of ICU, Hangzhou 310023, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the general regularity and risk factors of adverse drug reactions to skin necrosis induced by terlipressin, to provide reference for the rational use of drug in clinical. **METHODS** Reported one case of skin necrosis caused by terlipressin, searched related literature and statistical analysis. **RESULTS** The skin necrosis caused by terlipressin was mainly in males(76.67%) and over 50 years old(73.33%), the time of high incidence of adverse reactions was 5 d before medication(83.33%), mainly in trunk and limbs. Low blood volume, obesity, alcoholic liver cirrhosis, combined use of vasoactive drugs may high risk factors of skin ischemia caused by terlipressin. **CONCLUSION** The clinical use of terlipressin should pay attention to the adverse reactions caused by necrosis of the skin, and pay close attention to the application process, early detection and early treatment.

**KEYWORDS:** terlipressin; skin necrosis; adverse reaction

特利加压素是一种天然精氨酸血管加压素(AVP)类似物, 学名三甘氨酸-赖氨酸加压素, 是一种合成的 12 个氨基酸多肽新型长效天然精氨酸加压素。特利加压素是一个前体药物, 体内转化为具有生物活性的赖氨酸加压素, 产生收缩内脏血管平滑肌, 减少内脏血流量(如肠系膜、脾、子宫), 从而减少门静脉血流, 降低门静脉压, 同时也可作用于食道和子宫等平滑肌, 临床主要用于肝硬化食管静脉曲张出血(EVB)和肝肾综合征(HRS), 近年来, 也用于感染性休克的治疗。Serpa 等<sup>[1]</sup>荟萃分析特利加压素治疗感染性休克的效果, 证实特利加压素不但能有效减少去甲肾上腺素的用量, 而且能延长生存时间, 降低死亡率。特利加压素常见的不良反应为腹痛、腹泻、面部苍白、轻微血压升高, 罕见不良反应有低钠血症<sup>[2]</sup>、局部

皮肤坏死等。据笔者了解, 国内对皮肤坏死的具体案例尚无报道, 本研究报道 1 例特利加压素导致的下肢、阴囊、臀部皮肤坏死, 并结合报道病例分析不良反应的发生规律、高危因素等, 以期临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

杭州市西溪医院 1 例使用特利加压素致皮肤坏死的病例, 同时检索中文数据库中国知网(CNKI)、万方数据、维普资讯和外文数据库 Pubmed, 分别以“特利加压素”“坏死”“缺血”“terlipressin”“ischaemic”“necrosis”为检索词检索文献, 查阅报道案例的参考文献, 收集特利加压素导致的皮肤缺血、坏死案例报道, 查阅原始文献, 删除重复案例, 共收集符合标准相关文献

作者简介: 周婧, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)86481623 E-mail: amt16888@163.com \*通信作者: 茹仁萍, 女, 主任药师 Tel: (0571)86481609 E-mail: rrrprp@126.com

25 篇, 共计病例 29 例, 结合笔者所在医院 1 例, 共 30 例报道。

## 1.2 方法

将 30 例病例资料按性别、年龄、原患疾病、用药原因、剂量、不良反应发生时间、皮肤坏死部位、实验室检查结果及转归等进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 病例资料

患者, 男, 33 岁, 身高 182 cm, 体质量 84.5 kg, 体质量指数  $25.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ , 既往无食物、药物过敏史, 无饮酒、吸烟史, 因“感染性休克、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征、急性肾衰”于 2018 年 12 月 6 日转入 ICU, 诊断感染性休克、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征、乙型肝炎后肝硬化(失代偿期)、肝肾综合征、食管-胃底静脉曲张重度伴红色征(GOV 1 型)、慢性浅表性胃炎伴糜烂、肝性脑病、自发性腹膜炎、脾动脉栓塞术后。入科后予以机械通气、液体复苏、抗感染以及特利加压素针 2 mg (深圳市韩宇药业有限公司, 批号: 1127180501; 规格: 每支 1 mg)+0.9%氯化钠注射液 50 mL q4h, 改善肾脏灌注, 因血压 92/50 mmHg, 加用去甲肾上腺素针[远大医药(中国)有限公司, 批号: 180313; 规格:  $0.5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ]+4 mg+5%葡萄糖注射液 50 mL, 根据血压调整流速( $10\sim 30 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$ )。12 月 7 日 8:00 发现患者四肢发绀(图 1a), 停用去甲肾上腺素针, 加用山莨菪碱针 20 mg+10%葡萄糖注射液 100 mL 静滴改善微循环, 17:00 阴囊、臀部皮肤坏死, 双下肢出现瘀斑、水泡(图 1b~1d), 特利加压素针减量至 1 mg+0.9%氯化钠注射液 50 mL q4h。12 月 8 日, 瘀斑、水泡未见明显好转, 停用特利加压素, 加用前列地尔针  $10 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$  改善微循环。12 月 9 日, 因血压 85/44 mmHg, 加用去甲肾上腺素针 4 mg 维持中心静脉压(MAP)68~90 mmHg。12 月 10 日水泡消失, 瘀斑好转, 患者因病情重、经济原因等问题自动出院, 后期随访死亡。该不良反应为使用特利加压素后第 2 天发生, 停药后使用前列地尔症状好转, 药品说明书及发表文献均有皮肤坏死的说明报道, 且患者原发疾病及使用的其他药物无法解释该反应, 根据诺氏药物不良反应评估量表, 评分为 6 分, 很可能有关。



图 1 特利加压素致皮肤坏死

Fig. 1 Terlipressin-induced skin necrosis

### 2.2 资料分析

**2.2.1 年龄与性别分布** 30 例不良反应中, 男性 23 例, 占 76.67%, 女性 7 例, 占 23.33%, 不良反应以男性为主。年龄最小的 33 岁, 最大的 84 岁, 平均年龄 61.13 岁, 50 岁以上不良反应发生有 22 例, 占 73.33%, 具体年龄分布见表 1。

表 1 特利加压素引起皮肤坏死的年龄、性别及构成比

Tab. 1 Distribution of sex and age of the patient with skin necrosis caused by terlipressin

年龄/岁	男/例	女/例	总例数/例	构成比/%
30~40	2	0	2	6.67
41~50	5	1	6	20.00
51~60	3	2	5	16.67
61~70	7	1	8	26.67
71~80	6	2	8	26.67
81~90	0	1	1	3.33
合计	23	7	30	100.00

**2.2.2 原患疾病及用药原因** 30 例患者中, 有 12 例为消化道出血、18 例为肝肾综合征, 为酒精性肝病肝硬化(15 例)、乙肝或丙肝肝硬化(5 例)、非酒精性脂肪性肝硬化(4 例)、酒精性肝病合并丙肝肝硬化(2 例)、自身免疫性肝硬化(1 例)、其他(3 例)等引起的消化道出血、肝肾综合征, 可见特利加压素致皮肤坏死原患疾病最多的为酒精性肝病、肝硬化, 占 50.00%(15 例), 其次为病毒性肝硬化, 占 16.67%(5 例)。

**2.2.3 不良反应发生时间分布** 30 例不良反应中, 1 例发生时间无明确描述, 其余 29 例发生时

间最短的为用药后 12 h, 最长的为第 11 天, 前 5 d 发生率为 83.33%, 发生频率最高的为第 2~3 天, 占 56.67%, 其中有 1 例为停药后 2 d, 具体不良反应发生时间见表 2。可见, 特利加压素引起皮肤坏死可发生在各个时间段, 用药前 5 d 应密切关注不良反应, 停药后也要注意患者皮肤变化, 以便尽早发现, 及时处理。

表 2 特利加压素不良反应发生时间

Tab. 2 Reaction time of skin necrosis caused by terlipressin

发生时间	例数	构成比/%
≤1 d	2	6.67
第 2 天	8	26.67
第 3 天	9	30.00
第 4 天	3	10.00
第 5 天	3	10.00
≥6 d	3	10.00
停药后 2 d	1	3.33
不详	1	3.33
总计	30	100.00

**2.2.4 皮肤坏死涉及的部位及转归** 特利加压素引起皮肤坏死可出现在四肢、躯干、生殖器、手脚趾、乳房、头皮、舌头、肠道等, 可见躯干、四肢、生殖器为皮肤坏死的高发部位, 占 73.47%, 30 例患者中, 仅有 8 例康复, 1 例截肢, 1 例皮肤移植, 其余 20 例均因肝功能衰竭、败血症、多器官功能障碍等原因而死亡。具体分布见表 3。

表 3 特利加压素引起皮肤坏死累及部位

Tab. 3 Parts of the body of skin necrosis caused by terlipressin

涉及的部位	例数	构成比/%
头皮	1	2.04
舌头	1	2.04
乳房	2	4.08
四肢	16	32.65
躯干	12	24.49
生殖器	8	16.33
肠道	2	4.08
手脚趾	5	10.20
食管	1	2.04
全身	1	2.04
总计	49	100.00

### 3 讨论

特利加压素自上市以来, 被广泛用于肝肾综合征和食管胃底静脉曲张破裂出血的治疗, 疗效

显著。然而, 它的不良反应也是不容忽视的, 常见的不良反应为腹痛、腹泻、血压上升、心率减慢等。近年来, 低钠血症及皮肤坏死也频见报道。

#### 3.1 特利加压素引起皮肤坏死的机制分析

特利加压素为前体药物, 转化成活性产物赖氨酸加压素后作用于血管平滑肌 V1 受体而发挥收缩血管的作用。特利加压素引起皮肤坏死可能原因, 一方面为收缩血管导致微循环受损, 组织氧合下降, 进而引起皮肤缺血缺氧, 另一方面, 特利加压素为血管加压素类似物, 文献报道<sup>[3]</sup>血管加压素及其类似物会激活内皮细胞 V2 受体, 导致 von Willebrand 因子释放, 增强血小板聚集, 从而形成血栓。同时, 特利加压素收缩血管, 使局部血流缓慢, 为血栓形成创造条件。报道案例中有 6 例进行皮肤组织学检查, 显示毛细血管血栓形成, 也在一定程度上验证了皮肤坏死与血栓形成有关。

#### 3.2 皮肤坏死与年龄、性别、原患疾病的关系

特利加压素所致皮肤坏死以男性为主, 男女比例为 3.29:1, 从年龄分布来看, 多数病例集中在 50 岁以上, 占 73.33%。肝硬化合并消化道出血、肝肾综合征患者存在性别差异, 男性明显多于女性, 以中老年患者多见, 平均年龄 50 岁以上, 与文献报道相符<sup>[4-5]</sup>, 故与男性、中老年使用特利加压素频率高有关。据文献报道<sup>[5]</sup>, 肝硬化引起的病因以病毒性肝炎为主, 其次为酒精性肝病, 而报道的案例, 原患疾病酒精性肝病及肝硬化(50.00%) 高于病毒性肝硬化(16.67%), 可能与长期、大量饮酒使血小板聚集和血栓素 B<sub>2</sub> 形成增加, 导致容易形成血栓有关<sup>[6]</sup>, 因此对于酒精性肝病及肝硬化患者使用特利加压素需要引起关注, 密切监测。

#### 3.3 皮肤坏死部位及转归分析

特利加压素转化成活性产物赖氨酸加压素后, 通过作用于 V1 受体而产生收缩血管作用, V1 受体主要分布在内脏平滑肌血管、肾脏、子宫肌层、膀胱、脂肪细胞及皮肤<sup>[3]</sup>, 所以皮肤缺血大多出现在 V1 受体分布广泛的区域, 如大腿、腹部等, 而头皮、舌头、食管等部位少见。另外需要关注的是, 特利加压素引起腹痛、腹泻为常见不良反应, 停药或减量后症状会减轻, 如停药后仍出现严重腹痛, 需警惕急性肠系膜缺血坏死<sup>[7]</sup>。使用特利加压素出现皮肤坏死的患者死亡率高达 66.67%, 死亡原因为肝功能衰竭、败血症、多器官功能障碍等, 可能因为肝硬化患者出现消化道

出血会加重肝脏进展,发生自发性腹膜炎的几率也增加,古川等<sup>[8]</sup>报道,即使采用当前推荐的治疗方案,6周的病死率仍高达15%~20%。肝肾综合征为终末期肝病常见的并发症,目前国内外指南推荐特利加压素为治疗肝肾综合征的一线治疗药物,通过扩张肾脏血管,增加肾脏血流量,改善肾功能。停用特利加压素后,患者肾功能得不到有效改善,毒素无法正常排泄,通过肠道吸收入体循环,从而引起病情进一步加重。

### 3.4 皮肤坏死危险因素分析

特利加压素使用剂量均在说明书推荐剂量内,3~12 mg·d<sup>-1</sup>不等,从报道案例来看,剂量大小与发生率、严重程度似乎无明显相关性,Mégarbané等<sup>[9]</sup>报道,患者使用特利加压素说明书推荐最大维持剂量0.5 mg·h<sup>-1</sup>(12 mg·d<sup>-1</sup>),仅头皮出现局部性的坏死,另一患者使用1 mg q6h(4 mg·d<sup>-1</sup>)出现躯干、阴囊、舌头大面积的坏死。Yefet等<sup>[10]</sup>认为低血容量可能为发生皮肤坏死的高危因素,刘韶华等<sup>[11]</sup>研究特利加压素治疗脓毒性休克,剂量为0.6~2.6 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,结果13例受试者中,有2例出现指端缺血,1例肠缺血,远高于文献<sup>[12]</sup>报道的5%。血容量不足导致有效循环血量下降,造成组织、器官血液灌流不足,引起细胞缺氧和一系列代谢障碍,特利加压素收缩血管,使得缺血缺氧进一步加剧。Serpa等<sup>[1]</sup>通过观察发现,缺血患者基线休克状态、器官衰竭程度更严重,严重休克患者同时使用2种血管活性药物可能增加血管收缩的风险。本研究报道案例同时使用去甲肾上腺素与特利加压素,联用次日即发生四肢发绀症状。另外,肥胖和酒精性肝病、肝硬化也可能是皮肤坏死的高危因素,5例<sup>[13-15]</sup>注明体质质量指数的患者平均体质质量指数(BMI)为34.26 kg·m<sup>-2</sup>,已属于非常肥胖范畴(BMI ≥ 32 kg·m<sup>-2</sup>),1例BMI>30 kg·m<sup>-2</sup><sup>[10]</sup>,2例注明肥胖,但未记录体质质量指数<sup>[16-17]</sup>。肥胖会增加皮肤表面微血管供血区域,降低组织氧水平<sup>[14]</sup>,特利加压素具有收缩血管作用,使表面微血管的供血进一步减少,使细胞缺血缺氧。综上所述,低血容量、肥胖、酒精性肝病肝硬化、合用血管活性药物可能为特利加压素引起皮肤坏死的高危因素,对存在上述高危因素的患者,用药过程需要全面观察患者皮肤状况,如出现紫绀、缺血等情况需要及时采取措施,避免皮肤坏死。

### 3.5 皮肤坏死处理对策

所有报道案例出现皮肤坏死后均采取减量或停药处理,但停药后皮肤坏死仍可进一步进展<sup>[10,13-14,16]</sup>。特利加压素引起皮肤缺血的原因为血管收缩及血小板聚集等,报道案例中有2例停药后尝试用西地那非干预治疗,其中1例为左、右脚趾坏死、坏疽,口服西地那非50 mg q12h后因肌酐升高、尿量减少而停药,1周后肌酐、尿量恢复,结局为右脚恢复,左脚膝盖以下截肢<sup>[13]</sup>。另1例脚趾紫绀,西地那非50 mg bid治疗3 d后改用75 mg·d<sup>-1</sup>维持2周,皮肤恢复正常<sup>[18]</sup>。西地那非为选择性磷酸二酯酶抑制剂,通过刺激一氧化氮释放,提高环磷酸鸟苷(cGMP)水平,使平滑肌松弛,血管扩张,批准用于治疗男性勃起功能障碍,超说明书用法为治疗不孕症、肺动脉高压、子宫内膜发育延缓和早产、缺血-再灌注损伤等<sup>[19]</sup>。Kumana等<sup>[20]</sup>报道了3例指端皮肤严重缺血,使用西地那非50 mg tid口服治疗后,疼痛、缺血、脚趾溃疡等明显改善,提示西地那非可能为特利加压素引起缺血性疾病的有效疗法。硝酸盐类为外源性一氧化氮,可激活平滑肌细胞和血小板内鸟苷酸环化酶,生成cGMP,进而扩张血管并抑制血小板聚集,可用于充血性心力衰竭等缺血性疾病的治疗<sup>[21]</sup>。Yefet等<sup>[10]</sup>认为硝酸盐疗法可能改善特利加压素引起的缺血,但由于报道的案例存在间歇性低血压,未予以尝试使用硝酸盐治疗,该法有效性有待进一步验证。Kim等<sup>[7]</sup>指出,罂粟碱和前列腺素为常用的血管扩张剂,可能对皮肤坏死有效。罂粟碱为阿片类生物碱,通过抑制平滑肌细胞环磷酸腺苷(cAMP)和cGMP的磷酸二酯酶活性而提高细胞内cAMP和cGMP的浓度,此外还有抑制腺苷摄取,对血管平滑肌细胞膜的Ca<sup>2+</sup>内流有轻度阻滞作用,因此对脑血管、冠脉血管和外周血管都有扩张作用<sup>[22]</sup>。本研究报道病例出现四肢紫绀后停用去甲肾上腺素,加用山莨菪碱改善微循环,皮肤坏死进展,一方面可能为未停用特利加压素,另一方面山莨菪碱具有外周抗胆碱作用,解除平滑肌痉挛,尤其对胃肠道平滑肌,而该患者缺血坏死分布于下肢、阴囊、臀部等,故效果较差。之后在停用特利加压素的基础上使用前列地尔10 μg·d<sup>-1</sup>,患者皮肤水泡、瘀斑改善。前列地尔可直接舒张血管平滑肌和抑制神经末梢释放去甲肾上腺素作用,扩张肺、心、肾

及全身动脉、静脉血管, 另外还可抑制血小板释放血栓素 A<sub>2</sub> 而起到抑制血小板聚集作用<sup>[23]</sup>, 提示前列地尔可作为改善特利加压素引起皮肤缺血的治疗药物。综上所述, 特利加压素引起皮肤缺血或坏死, 需要停药以减少对血管的持续收缩作用, 同时西地那非、前列地尔可改善皮肤缺血坏死, 罂粟碱以及硝酸盐类有待进一步的研究验证。

### 3.6 文章局限性

特利加压素引起皮肤坏死的分析基于个案报道, 样本量较少, 对于不良反应造成严重后果的案例如患者死亡、截肢等更容易引起关注和发表, 报道的案例基本资料详略不一, 如体质指数、饮酒史、基础疾病、给药途径等并非每个案例均有详细描述, 这些因素在一定程度上会给结果分析造成偏倚。因此, 要进一步探讨特利加压素引起皮肤坏死的具体原因及危险因素等, 还需要更多更详实的资料, 才能使分析更加深入, 对临床也具有更大的参考意义。

### REFERENCES

- [1] SERPA NETO A, NASSAR A P, CARDOSO S O, et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials [J]. *Crit Care*, 2012, 16(4): R154.
- [2] WANG M. Stubborn hyponatremia induced by terlipressin during the treatment: three case report with literature review [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2014.
- [3] KAM P C, WILLIAMS S, YOONG F F. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance [J]. *Anaesthesia*, 2004, 59(10): 993-1001.
- [4] FWNG L L. Analysis of 112 cases of upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis etiology [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2013.
- [5] WANG W L, SU X F, SU M, et al. Clinical characteristics and death risk factors of cirrhosis complicated with hepatorenal syndrome [J]. *Infect Dis Inf(传染病信息)*, 2017, 30(2): 95-98.
- [6] 杨左廉. 酒精与缺血性脑梗塞[J]. *国外医学: 神经病学神经外科学分册*, 1990, 17(4): 185-188.
- [7] KIM H R, LEE Y S, YIM H J, et al. Severe ischemic bowel necrosis caused by terlipressin during treatment of hepatorenal syndrome [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2013, 19(4): 417-420.
- [8] GU C, SONG M Y, SUN W J, et al. Advances in basic and clinical research on liver cirrhosis in 2016 [J]. *Chin J Hepatol(中华肝病杂志)*, 2017, 25(1): 5-8.
- [9] MÉGARBANÉ H, BARETE S, KHOSROTEHRANI K, et al. Two observations raising questions about risk factors of cutaneous necrosis induced by terlipressin (Glypressin) [J]. *Dermatology(Basel)*, 2009, 218(4): 334-337.
- [10] YEFET E, GERSHOVICH M, FARBER E, et al. Extensive epidermal necrosis due to terlipressin [J]. *Isr Med Assoc J*, 2011, 13(3): 180-181.
- [11] LIU S H, LI Y H, ZHANG S G, et al. The role of terlipressin in treatment of septic shock: a single center randomized controlled double-blind clinical trial [J]. *Chin J Emerg Med(中华急诊医学杂志)*, 2018, 27(3): 289-294.
- [12] ORTEGA R, GINÈS P, URIZ J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study [J]. *Hepatology*, 2002, 36(4 Pt 1): 941-948.
- [13] LEE H J, OH M J. A case of peripheral gangrene and osteomyelitis secondary to terlipressin therapy in advanced liver disease [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2013, 19(2): 179-184.
- [14] DONNELLAN F, CULLEN G, HEGARTY J E, et al. Ischaemic complications of Glypressin in liver disease: a case series [J]. *British J Clin Pharm*, 2007, 64(4): 550-552.
- [15] SENEL F. Terlipressin-induced ischemic skin necrosis: A rare association [J]. *Am J Case Rep*, 2014(15): 476-479.
- [16] GATOS-GATOPOULOS P, KOSTANTOUDAKIS S, PANAYIOTIDES I G, et al. *Embolia cutis medicamentosa*: an unusual adverse reaction to terlipressin [J]. *Ann Gastroenterol*, 2017, 30(6): 700-703.
- [17] LU Y Y, WEI K C, WU C S. Terlipressin-induced extensive skin necrosis: a case report and published work review [J]. *J Dermatol*, 2012, 39(10): 866-868.
- [18] BAÑUELOS RAMÍREZ D D, SÁNCHEZ ALONSO S, RAMÍREZ PALMA M M. Sildenafil in severe peripheral ischemia induced by terlipressin. A case report [J]. *Reumatol Clín*, 2011, 7(1): 59-60.
- [19] DENG G H, YANG L, CHEN X K, et al. Off-label use of sildenafil: a retrospective survey [J]. *Herald Med(医药导报)*, 2017(1): 44-47.
- [20] KUMANA C R, CHEUNG G T, LAU C S. Severe digital ischaemia treated with phosphodiesterase inhibitors [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(11): 1522-1524.
- [21] 胡伟. 缺血性疾病的硝酸盐类药物[J]. *中外健康文摘*, 2010, 7(19): 205.
- [22] 杨冰, 周庆元, 房卿. 罂粟碱的临床应用进展研究[J]. *航空航天医学杂志*, 2012, 23(4): 487-489.
- [23] 李勇, 唐捷. 前列地尔的药理研究进展[J]. *西南军医*, 2006, 8(6): 79-81.

收稿日期: 2019-01-06  
(本文责编: 沈倩)