

亚甲蓝治疗血管扩张性休克的 Meta 分析

张雄峰 高云 潘鹏飞 王毅 李文哲 于湘友

830011 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学第一附属医院重症医学科

通讯作者:于湘友, Email: yu2796@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.005

【摘要】 目的 探讨亚甲蓝对血管扩张性休克时血管麻痹所致顽固性低血压的临床疗效。**方法** 以亚甲蓝、美蓝、血管麻痹、血流动力学、低血压、扩张性休克等为检索词,检索中国知网、中国生物医学文献数据库、万方医学数据库;以 methylene blue、vasoplegic、hemodynamics、hypotension、vasodilatory shock 等为检索词,检索美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、德国施普林格全文数据库(Springer Link)、美国生物科学信息预测数据库(BIOSIS Previews)。检索时限为 1994 年 1 月至 2017 年 6 月。检索以亚甲蓝为试验组、以生理盐水或常规儿茶酚胺类血管收缩剂为对照组治疗血管扩张性休克时血管麻痹致顽固性低血压的随机对照临床试验(RCT);主要观察指标为亚甲蓝给药 1 h 后或完成给药即刻的平均动脉压(MAP),以及随访期间病死率;次要观察指标为亚甲蓝给药 1 h 后的血清乳酸(Lac)水平。由 2 名研究者分别进行文献筛选、数据提取和质量评价。应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析;以质量等级较高的 2 项研究的 MAP 为指标进行敏感性分析;以 5 项测量了 MAP 的研究为对象绘制漏斗图,分析纳入研究发表偏倚。**结果** 共检索出相关文献 269 篇,根据纳入和排除标准,最终纳入 6 项 RCT 研究,共计 214 例患者,亚甲蓝组 108 例、对照组 106 例;其中 4 项研究被认为存在轻到中度偏倚风险,2 项研究偏倚风险较高。Meta 分析结果显示:与对照组相比,亚甲蓝能够显著提高患者 MAP [均数差(MD)=4.87, 95% 可信区间(95%CI)=2.61~7.13, $P<0.0001$],降低血清 Lac 水平(MD=-1.06, 95%CI=-1.98~-0.14, $P=0.02$),随访期间病死率有所降低,但差异无统计学意义[优势比(OR)=0.58, 95%CI=0.25~1.31, $P=0.19$]。以质量等级较高的 2 项研究的 MAP 为指标进行敏感性分析,进一步证实亚甲蓝可明显提高 MAP(MD=8.93, 95%CI=1.55~16.32, $P=0.02$)。以 5 项测量了 MAP 的研究为对象进行漏斗图检验,结果显示各研究未发现明显的发表偏倚。**结论** 亚甲蓝可明显升高血管扩张性休克时血管麻痹致顽固性低血压患者的 MAP,降低血清 Lac 水平,且不增加死亡风险,是一种潜在的、安全的血管收缩剂。

【关键词】 亚甲蓝; 休克,血管扩张性; 血管麻痹; Meta 分析

基金项目: 国家自然科学基金(81160232)

Methylene blue in the treatment of vasodilatory shock: a Meta-analysis Zhang Xiongfeng, Gao Yun, Pan Pengfei, Wang Yi, Li Wenzhe, Yu Xiangyou

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China

Corresponding author: Yu Xiangyou, Email: yu2796@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of methylene blue in the treatment of refractory hypotension caused by vascular paralysis during the course of vasodilatory shock. **Methods** The related articles were searched by retrieving the terms using methylene blue, vascular paralysis, hemodynamics, hypotension, vasodilatory shock in CNKI, China Biomedical Literature database, Wanfang database, PubMed, Springer Link, and BIOSIS Previews database. The retrieval time was from January 1994 to June 2017. The randomized clinical trials (RCTs) which using methylene blue as the experimental group, normal saline or catecholamine as the control in the treatment of refractory hypotension caused by vascular paralysis during the course of vasodilatory shock were collected. The primary end points were mean arterial pressure (MAP) immediately or 1 hour after the methylene blue administration, and the mortality at the longest follow-up available; the secondary end point was serum lactic acid (Lac) 1 hour after the methylene blue administration. Literature screening, data extraction and quality evaluation were carried out by two researchers. Meta analysis was performed using RevMan 5.3 software. The sensitivity analysis was performed in two trials with low risk of bias. The funnel plot for MAP was performed in five relative trials to analyze the research and publication bias. **Results** Totally 269 relative articles were collected, according to the inclusion and exclusion criteria, finally 6 RCTs with 214 patients were enrolled, 108 in methylene blue group, and 106 in control group. Four of the studies were considered to have mild to moderate risk of bias, two studies of high risk of bias. The Meta-analysis demonstrated that compared with the control group, methylene blue could significantly improve MAP [mean difference (MD) = 4.87, 95% confidence interval (95%CI) = 2.61 to 7.13, $P < 0.0001$], reduce the serum Lac levels (MD = -1.06, 95%CI = -1.98 to -0.14, $P = 0.02$), and the mortality was decreased without statistical difference [odds ratio (OR) = 0.58, 95%CI = 0.25 to 1.31, $P = 0.19$]. Sensitivity analysis was performed in two trials with low risk of bias, which demonstrated methylene blue could exactly increase MAP (MD = 8.93, 95%CI = 1.55 to 16.32, $P = 0.02$). Funnel plot for MAP was performed in five relative trials which found no obvious publication bias. **Conclusions** Methylene blue could significantly increase MAP

in the patients with refractory hypotension caused by vascular paralysis during the course of vasodilatory shock, decrease the Lac levels, and does not increase the risk of death. Therefore, methylene blue should be a potential and safe vasoconstrictor.

【Key words】 Methylene blue; Vasodilatory shock; Vascular paralysis; Meta-analysis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81160232)

20 世纪 90 年代, Gomes 等^[1-2]描述血管扩张性休克的症状和体征主要表现为: 低血压、心排血量正常或升高、外周阻力降低、低充盈压、对补液及儿茶酚胺类血管收缩剂反应欠佳。心脏手术体外循环后、脓毒性休克、肝移植术后及严重烧伤等危重症患者发生血管扩张性休克时, 由于血管麻痹, 机体对传统的液体治疗及血管活性药物的反应性降低, 使临床治疗复杂化, 导致长时间组织灌注不足, 从而引发器官功能障碍, 最终导致患者死亡^[3-5]。

鉴于血管扩张性休克时机体对传统儿茶酚胺类血管收缩剂的低反应性(或抵抗), 近年来人们开始关注儿茶酚胺类血管收缩剂替代(补充)物的研究。Russell 等^[6]比较了血管加压素与去甲肾上腺素对脓毒性休克的疗效, 结果并没有显示出血管加压素的优越性。我们需要寻求其他有效的儿茶酚胺类血管收缩剂替代(补充)物以治疗血管扩张性休克时血管麻痹导致的顽固性低血压。研究显示, 在血管扩张性休克时, 亚甲蓝可增加体循环压力、全身血管阻力和心肌收缩力, 且未发现明显的副作用^[7-8], 是一种潜在的儿茶酚胺类血管收缩剂替代药。由于缺乏足够的、有影响力的研究, 临床上亚甲蓝作为一种儿茶酚胺类血管收缩剂替代(补充)治疗的应用较少。因此, 本研究旨在通过 Meta 分析的方法, 探讨亚甲蓝对血管扩张性休克时血管麻痹导致顽固性低血压患者平均动脉压(MAP)、血清乳酸(Lac)水平及病死率的影响。

1 资料及方法

1.1 文献的选择

1.1.1 纳入标准: ① 患者符合血管扩张性休克表现或存在其发生风险的临床情况下, 使用亚甲蓝作为干预措施, 并与安慰剂作对比的随机对照临床试验(RCT)。② 脓毒症、心脏手术体外循环后、肝移植术后出现顽固性低血压、扩张性休克患者使用常规补液治疗及儿茶酚胺类血管收缩药物难以转复。③ 亚甲蓝组静脉给予亚甲蓝, 对给药剂量及给药时间无限制; 对照组给予等量生理盐水或常规儿茶酚胺类血管收缩剂。④ 主要观察指标为亚甲蓝给药 1 h 后或完成给药即刻的 MAP, 以及最长随访期间的病死率; 次要观察指标为亚甲蓝给药 1 h 后的血清 Lac 水平。⑤ 用中文或英文公开发表的文献。

1.1.2 排除标准: ① 动物实验; ② 研究对象为非成人或妊娠哺乳期患者; ③ 重复发表或不能获取全文的文献。

1.2 检索策略: 以亚甲蓝、美蓝、血管麻痹、血流动力学、低血压、扩张性休克等为检索词, 检索中国知网、中国生物医学文献数据库、万方医学数据库; 以 methylene blue、vasoplegic、hemodynamics、hypotension、vasodilatory shock 等为检索词, 检索美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、德国施普林格全文数据库(Springer Link)、美国生物科学信息预测数据库(BIOSIS Previews)。检索时限为 1994 年 1 月至 2017 年 6 月。

1.3 资料提取及方法学质量评价: 文献筛选、数据提取和质量评价工作由 2 名研究者分别独立进行, 并交换核对, 遇到分歧共同讨论解决。为确定研究细节, 必要时联系原文作者; 选择文献时, 首先阅读标题及摘要, 排除不符合纳入标准的文献, 对可能符合纳入标准的文献通读全文以确定是否纳入。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.3 推荐的方法对纳入研究进行方法学质量评价, 包括: 随机方案的产生; 是否分配隐藏; 盲法及随访情况; 是否为选择性结果报告; 其他偏倚。

1.4 统计学处理: 应用 RevMan 5.3 软件对数据进行 Meta 分析, 对连续性变量采用逆方差法(Inverse Variance 法)获取均数差(MD)及 95% 可信区间(95%CI); 对二分类变量采用 Mantel-Haenszel 法获取优势比(OR)及 95%CI; 检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。各纳入研究间的临床异质性采用 χ^2 检验, 对所得结果进行异质性检验, 当 $I^2 < 50\%$ 时, 表示研究资料具有同质性, 采用固定效应模型分析; 当 $I^2 > 50\%$ 时, 表示研究资料具有异质性, 采用随机效应模型分析。以质量等级较高的 2 项研究的 MAP 为指标进行敏感性分析。以 5 项测量了 MAP 的研究为对象绘制漏斗图, 分析纳入研究发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献及特征: 初步检索获得文献 269 篇, 根据纳入和排除标准, 通过阅读文题、摘要、全文, 最终纳入 6 项 RCT 研究^[9-14]、共 214 例患者, 其中亚甲蓝组 108 例、对照组 106 例。纳入研究基本特征见表 1。

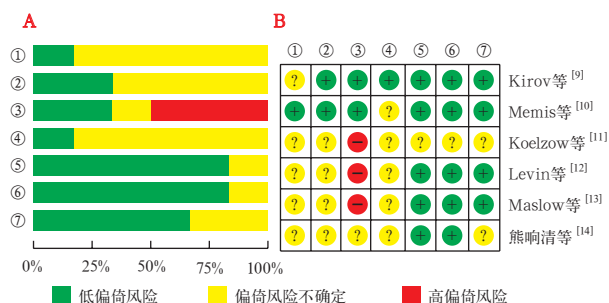
表 1 亚甲蓝治疗血管扩张性休克的 Meta 分析纳入研究的基本特征

纳入研究	患者背景	是否多中心	纳入标准	例数(例)		对照组药物
				亚甲蓝组	对照组	
Kirov 等 ^[9]	ICU	否	确诊为脓毒症或脓毒性休克的患者, 伴 MAP<70 mmHg 至少 30 min	10	10	生理盐水
Memis 等 ^[10]	ICU	否	有确凿证据的细菌感染危重患者	15	15	生理盐水
Koelzow 等 ^[11]	原位肝移植	否	择期行原位肝移植的患者, 手术期间 MAP 下降>30%	20	18	生理盐水
Levin 等 ^[12]	心脏手术	是	接受心脏手术并发血管麻痹综合征的患者, MAP<50 mmHg	28	28	生理盐水
Maslow 等 ^[13]	心脏手术 (体外循环期间)	否	心脏手术体外循环前 24 h 接受 ACEI 类药物, 并且术中 MAP 或 SBP<50 mmHg	15	15	生理盐水
熊响清等 ^[14]	感染性休克急诊手术	否	肠穿孔或胆道感染引起感染性休克行急诊手术的患者	20	20	NE

纳入研究	亚甲蓝负荷量	负荷量与持续输注间隔	亚甲蓝持续给药方法	总给药时间	随访时间	不良事件
Kirov 等 ^[9]	2 mg/kg, 15 min 内静推	2 h	0.25 ~ 2.00 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ , 静脉持续输注 4 h	7 h	28 d	尿液、皮肤染色
Memis 等 ^[10]			0.5 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ , 静脉持续输注 6 h	6 h	28 d	无
Koelzow 等 ^[11]	1.5 mg/kg, 再灌前立即静推			手术期间给予负荷剂量	30 d	
Levin 等 ^[12]			1.5 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ , 静脉持续输注 1 h	1 h	4 d	尿液染色 (蓝或绿)
Maslow 等 ^[13]	3 mg/kg 静推			手术期间给予负荷剂量	手术期间	监测中短暂的 SvO ₂ 下降
熊响清等 ^[14]			0.5 ~ 1.0 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ , 静脉持续输注至术毕	手术期间	手术期间	

注: ICU 为重症加强治疗病房, MAP 为平均动脉压, ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂, SBP 为收缩压, NE 为去甲肾上腺素, SvO₂ 为静脉血氧饱和度; 1 mmHg=0.133 kPa; 空白代表无此项

2.2 纳入文献质量评价结果(图 1): 由于目前国内外相关 RCT 研究数量极少, 本次 Meta 分析纳入的研究均存在样本量小的问题, 且纳入的研究未能全部详细描述随机方案的产生、分配隐藏、盲法等实施情况。从纳入研究的方法学质量评价来看, 6 项研究中仅有 1 项^[12]是多中心研究, 4 项研究^[9-10, 12-13]被认为存在轻到中度的偏倚风险, 2 项研究^[11, 14]被认为存在较高的偏倚风险。



注: A 为各偏倚风险构成比, B 为各纳入研究的偏倚风险;

① 为随机分配方案的产生 (选择性偏倚), ② 为分配隐藏

(选择性偏倚), ③ 为对医生和患者实施盲法 (实施偏倚),

④ 为对结果的评价实施盲法 (检出偏倚), ⑤ 为不完整的结果数据 (失访偏倚), ⑥ 为选择性的结果数据 (报告偏倚), ⑦ 为其他偏倚

图 1 亚甲蓝治疗血管扩张性休克的 Meta 分析纳入研究偏倚风险

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 MAP(图 2): 4 项研究^[9, 11, 13-14]报道了亚甲蓝给药 1 h 后的 MAP, 1 项研究^[10]为完成亚甲蓝持续给药 6 h 后的 MAP。异质性检验提示各研究间存在同质性 ($P=0.19$, $I^2=35\%$), 故采用固定效应模型计算合并 $MD=4.87$, $95\%CI=2.61 \sim 7.13$, 检测效果显示 $Z=4.22$ ($P<0.0001$), 表明亚甲蓝组与对照组比较差异有统计学意义, 提示亚甲蓝治疗可以显著提高患者 MAP。4 项研究^[9, 11-13]报道了亚甲蓝组对血管活性药物的需求量降低, 但因各研究使用的血管活性药物种类及剂量不同, 故未进一步分析。

2.3.2 血清 Lac 水平(图 3): 2 项研究^[13-14]测量了亚甲蓝给药 1 h 后的血清 Lac 水平。异质性检验提示各研究间存在异质性 ($P=0.002$, $I^2=90\%$), 故采用随机效应模型计算合并 $MD=-1.06$, $95\%CI=-1.98 \sim -0.14$, 检测效果显示 $Z=2.26$ ($P=0.02$), 表明亚甲蓝组与对照组比较差异有统计学意义, 提示亚甲蓝治疗有可能改善组织灌注, 降低血清 Lac 水平。

2.3.3 病死率(图 4): 5 项研究^[9-13]均报道了随访期间的病死率。异质性检验提示各研究间存在同质

性($P=0.21$, $I^2=33\%$),故采用固定效应模型计算合并 $OR=0.58$, $95\%CI=0.25 \sim 1.31$,检测效果显示 $Z=1.31$ ($P=0.19$),表明亚甲蓝治疗虽然降低了患者病死率,但与对照组比较差异无统计学意义。

2.3.4 敏感性分析(图 5):对 2 项低偏倚风险的研究^[9-10]进行敏感性分析,异质性检验提示各研究间同质性好($P=0.40$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型计算合并 $MD=8.93$, $95\%CI=1.55 \sim 16.32$,检测效果显示 $Z=2.37$ ($P=0.02$),证实亚甲蓝确实能明显升高 MAP。

研究或亚组	亚甲蓝组			对照组			权重 (%)	MD	
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数		IV, 固定效应模型, 95%	
Kirov等 ^[9]	86.5	13.6	10	82.5	17.2	10	2.8	4.00	[-9.59, 17.59]
Memis等 ^[10]	85.0	14.0	15	74.0	10.3	15	6.6	11.00	[2.20, 19.80]
Koelzow等 ^[11]	80.0	13.4	20	69.0	8.5	18	10.2	11.00	[3.94, 18.06]
Maslow等 ^[13]	60.0	8.0	15	58.0	8.0	15	15.6	2.00	[-3.73, 7.73]
熊响清等 ^[14]	65.0	4.0	20	61.0	5.0	20	64.8	4.00	[1.19, 6.81]
总计 (95%CI)			80	78			100.0	4.87	[2.61, 7.13]
异质性检验: $Chi^2=6.11$, $df=4$ ($P=0.19$); $I^2=35\%$									
总体效益检验: $Z=4.22$ ($P<0.0001$)									

注: MAP 为平均动脉压, MD 为均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 2 亚甲蓝治疗对血管扩张性休克患者 MAP 影响的 Meta 分析

研究或亚组	亚甲蓝组			对照组			权重 (%)	MD IV, 随机效应模型, 95%CI
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数		
Maslow等 ^[13]	1.29	0.67	15	1.85	0.80	15	46.9	-0.56 [-1.09, -0.03]
熊响清等 ^[14]	2.8	0.3	20	4.3	0.5	20	53.1	-1.50 [-1.76, -1.24]
总计 (95%CI)			35	35			100.0	-1.06 [-1.98, -0.14]
异质性检验: $Tau^2=0.40$; $Chi^2=9.86$, $df=1$ ($P=0.002$); $I^2=90\%$								
总体效益检验: $Z=2.26$ ($P=0.02$)								

注: Lac 为血乳酸, MD 为均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 3 亚甲蓝治疗对血管扩张性休克患者血清 Lac 水平的影响

研究或亚组	亚甲蓝组		对照组		权重 (%)	OR M-H, 固定效应模型, 95%CI
	事件	总数	事件	总数		
Kirov等 ^[9]	5	10	7	10	23.0	0.43 [0.07, 2.68]
Memis等 ^[10]	4	15	4	15	19.3	1.00 [0.20, 5.04]
Koelzow等 ^[11]	5	20	3	18	15.6	1.67 [0.34, 8.26]
Levin等 ^[12]	0	28	6	28	42.1	0.06 [0.00, 1.14]
Maslow等 ^[13]	0	15	0	15		无法估算
总计 (95%CI)		88	86		100.0	0.58 [0.25, 1.31]
总事件		14	20			
异质性检验: $Chi^2=4.50$, $df=3$ ($P=0.21$); $I^2=33\%$						
总体效益检验: $Z=1.31$ ($P=0.19$)						

注: OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 4 亚甲蓝治疗对血管扩张性休克患者随访期间病死率的影响

研究或亚组	亚甲蓝组			对照组			权重 (%)	MD IV, 固定效应模型, 95%
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数		
Kirov等 ^[9]	86.5	13.6	10	82.5	17.2	10	29.5	4.00 [-9.59, 17.59]
Memi等 ^[10]	85.0	14.0	15	74.0	10.3	15	70.5	11.00 [2.20, 19.80]
总计 (95%CI)			25	25			100.0	8.93 [1.55, 16.32]
异质性检验: $Chi^2=0.72$, $df=1$ ($P=0.40$); $I^2=0\%$								
总体效益检验: $Z=2.37$ ($P=0.02$)								

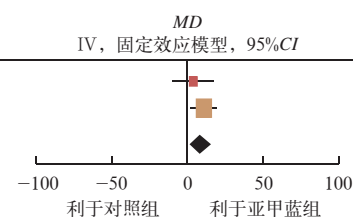
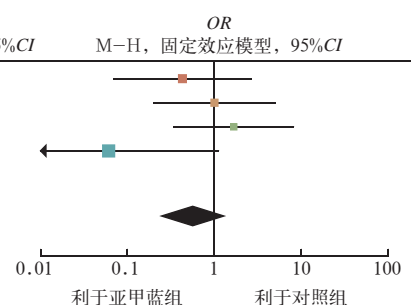
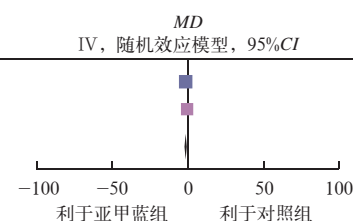
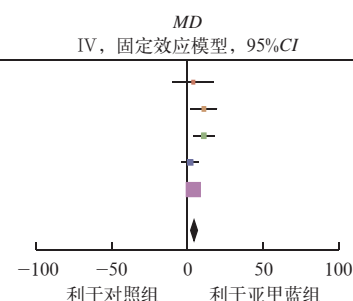
注: MD 为均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

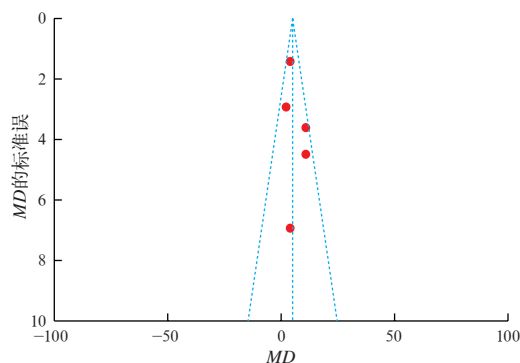
图 5 亚甲蓝治疗对血管扩张性休克患者 MAP 影响的敏感性分析

2.3.5 发表偏倚(图 6):以 MAP 为指标进行漏斗图检验,结果显示各研究未发现明显的发表偏倚。

3 讨论

血管扩张性休克的发生与脓毒症、体外循环、过敏性休克、缺血/再灌注综合征、肝肺综合征、血液透析等多种临床情况相关^[15-19],一旦发生常预后不良。相关资料显示,心脏手术患者血管扩张性休克发生率高达 10%^[4, 20-21],死于脓毒症的患者中近 50% 合并血管扩张性休克^[16, 18]。目前通常认为血管扩张性休克与血管麻痹综合征是同一病理生理状





注: MAP 为平均动脉压, MD 为均数差

图 6 亚甲蓝治疗对血管扩张性休克患者 MAP 影响的 Meta 分析纳入研究的漏斗图

态的不同阶段。各种因素导致一氧化氮合酶(NOS)失调及血管平滑肌鸟苷酸环化酶(GC)激活,使患者出现血管麻痹,血管收缩无力,进而发展为血管扩张性休克,表现为持续性低血压及组织灌注不足,甚至器官功能障碍,如干预不及时,最终可导致死亡。

治疗血管扩张性休克的传统方法包括使用去甲肾上腺素、血管加压素等血管活性药物进行血压支持,尽管在大多数情况下去甲肾上腺素可有效恢复全身血管阻力(SVR)及维持全身血压,但在血管麻痹时机体对儿茶酚胺类血管收缩剂是抵抗的,大剂量使用可导致明显的毒性反应^[20]。在血管麻痹的发病机制中,一氧化氮-环磷酸鸟苷(NO-cGMP)通路起着重要作用。机体内存在 3 种 NOS,即内皮型 NOS(eNOS)、神经型 NOS(nNOS)和诱导型 NOS(iNOS)。病理刺激下 iNOS 生成增加,导致大量 NO 合成与释放,NO 激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),sGC 可促进 cGMP 的生成,cGMP 的增加导致细胞内 Ca^{2+} 浓度下降,引起血管扩张^[22]和心肌收缩力下降^[23],从而使血压降低。早期研究中曾直接使用非选择性 NOS 抑制剂(如 546C88)治疗脓毒性休克,尽管 MAP 有所上升但在存活率上并无获益^[24]。随后的动物^[25]及临床^[26]研究均证明,使用非选择性 NOS 抑制剂反而会增加死亡风险。这可能是由于 NO 在其他信号通路中是一个非常重要、有着积极作用的信号分子,笼统地阻断 NO 合成会导致病情恶化。

与上述非选择性 NOS 抑制剂不同,亚甲蓝作为传统的化学染料,可以轻易透过细胞膜并选择性抑制 iNOS 生成,并且能够抑制平滑肌细胞内 sGC 活性,从而减少 cGMP 的生成,起到收缩血管,增加循环阻力的作用^[27-28]。近年来本课题组通过动物实验表明,经尾静脉注射亚甲蓝,可降低脓毒症大鼠肺

脏、肝脏中 iNOS 水平^[29-30];并直接证实脓毒性休克动物模型中给予亚甲蓝治疗,可以增加 SVR,升高 MAP,提高晚期脓毒症动物的存活率^[31]。

临床上应用亚甲蓝虽已多年,但大多用于治疗高铁血红蛋白血症、神经阻滞及外科染色示踪等,而用于治疗各种危重症情况下血管麻痹致顽固性低血压的研究大多为个案报道,RCT 较少,其有效性和安全性难以评估。鉴于此,我们进行了本次 Meta 分析,结果显示,在有效性方面,亚甲蓝确实可以升高血管麻痹致顽固性低血压患者 MAP,并且 6 项纳入研究中有 4 项^[9, 11-13]报道了应用亚甲蓝的患者对其他血管收缩剂的需求量降低。

最新的 Sepsis-3^[32]提出, Lac 值对于快速诊断脓毒症和判断其严重程度都至关重要,是反映组织灌注情况的重要指标。本次 Meta 分析中亚甲蓝组血清 Lac 水平比对照组低,但限于样本量太小,可信度还需更多临床研究验证。在安全性方面,病死率获益虽未出现统计学差异,但至少与以往用非选择性 NOS 抑制剂治疗血管扩张性休克的研究^[26]不同,应用亚甲蓝并没有显示出对患者生存的负面效果。有研究报道,静脉应用亚甲蓝的副作用或不良事件包括假性紫绀、急性溶血性贫血、气促、呕吐、体液蓝染、5-羟色胺综合征等^[33-34]。本次 Meta 分析纳入文献中有 2 项研究^[9, 12]报道了尿液、皮肤蓝染的情况,1 项研究^[13]报道了在亚甲蓝推注的过程中有短暂静脉血氧饱和度(SvO_2)下降,但程度轻微。只要控制好亚甲蓝的输注剂量、速度及避免禁忌情况〔如肺动脉高压、潜在的葡萄糖 6 磷酸脱氢酶缺乏、急性肺损伤(ALI)等^[35]〕,其安全性是有保障的。

本次 Meta 分析的局限性:临床异质性可能来源于临床背景、亚甲蓝的给药剂量及时间的不同。纳入患者来自重症加强治疗病房(ICU)^[9-10]、心脏外科手术^[12-13]、原位肝移植手术^[11]、感染性休克急诊手术患者^[14]。有 3 项研究^[9, 11, 13]采取负荷量给药方式,亚甲蓝剂量在 1.5~3.0 mg/kg,有 1 项研究^[9]在负荷剂量 2 h 后按 0.25~2.00 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续静脉输注 4 h;另外 3 项研究^[10, 12, 14]仅给予亚甲蓝持续静脉输注,剂量分别为 0.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、6 h, 1.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、1 h, 0.5~1.0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至术毕。尽管存在纳入研究少、样本量小、临床条件不一致等可能导致偏倚的情况,但以 MAP 为指标进行漏斗图检验未发现明显的发表偏倚。对 2 项低偏倚风险的研究^[9-10]进行敏感性分析,进一步证实亚甲蓝能

明显升高 MAP。

综上,在血管扩张性休克患者中,亚甲蓝可显著提高 MAP,降低血清 Lac 水平,对病死率没有不良影响,是一种潜在的、安全的血管收缩剂。考虑到本次 Meta 分析纳入文献的异质性及样本量的限制,希望更多、规模更大的 RCT 数据验证上述结论。

参考文献

- [1] Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, et al. Vasoplegic syndrome: a new dilemma [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 1994, 40 (4): 304.
- [2] Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 1998, 39 (5): 619-623.
- [3] Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock [J]. N Engl J Med, 2001, 345 (8): 588-595. DOI: 10.1056/NEJMra002709.
- [4] Shanmugam G. Vasoplegic syndrome—the role of methylene blue [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 28 (5): 705-710. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.07.011.
- [5] Levy B, Collin S, Sennoun N, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside [J]. Intensive Care Med, 2010, 36 (12): 2019-2029. DOI: 10.1007/s00134-010-2045-8.
- [6] Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock [J]. N Engl J Med, 2008, 358 (9): 877-887. DOI: 10.1056/NEJMoa067373.
- [7] Daemen-Gubbels CR, Groeneveld PH, Groeneveld AB, et al. Methylene blue increases myocardial function in septic shock [J]. Crit Care Med, 1995, 23 (8): 1363-1370.
- [8] Preiser JC, Lejeune P, Roman A, et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial [J]. Crit Care Med, 1995, 23 (2): 259-264.
- [9] Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (10): 1860-1867.
- [10] Memis D, Karamanlioglu B, Yuksel M, et al. The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis [J]. Anaesth Intensive Care, 2002, 30 (6): 755-762.
- [11] Koelzow H, Gedney JA, Baumann J, et al. The effect of methylene blue on the hemodynamic changes during ischemia reperfusion injury in orthotopic liver transplantation [J]. Anesth Analg, 2002, 94 (4): 824-829.
- [12] Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery [J]. Ann Thorac Surg, 2004, 77 (2): 496-499. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)01510-8.
- [13] Maslow AD, Stearns G, Butala P, et al. The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass [J]. Anesth Analg, 2006, 103 (1): 2-8. DOI: 10.1213/01.ane.0000221261.25310.fe.
- [14] 熊响清, 金立达, 王良荣, 等. 亚甲蓝对感染性休克患者术中氧代谢的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2010, 30 (10): 1239-1242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2010.10.026.
- [15] Xiong XQ, Jin LD, Wang LR, et al. Effect of methylene blue on oxygen metabolism in patients with septic shock [J]. Chin J Anesthesiol, 2010, 30 (10): 1239-1242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2010.10.026.
- [16] Donati A, Conti G, Loggi S, et al. Does methylene blue administration to septic shock patients affect vascular permeability and blood volume? [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (10): 2271-2277. DOI: 10.1097/01.CCM.0000029185.70149.5F.
- [17] Evora PR, Roselino CH, Schiaveto PM. Methylene blue in anaphylactic shock [J]. Ann Emerg Med, 1997, 30 (2): 240.
- [18] Kwok ES, Howes D. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review [J]. J Intensive Care Med, 2006, 21 (6): 359-363. DOI: 10.1177/0885066606290671.
- [19] 王书鹏, 李刚. 脓毒性心肌病的临床研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (12): 1019-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.021.
- [20] Wang SP, Li G. Clinical research progress of septic cardiomyopathy [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (12): 1019-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.021.
- [21] 何金丹, 杜洪印, 沈中阳. 肝肺综合征研究进展 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5 (2): 152-156. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.02.015.
- [22] He JD, Du HY, Shen ZY. Advances in the study of liver and lung syndrome [J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electron Version), 2017, 5 (2): 152-156. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.02.015.
- [23] Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 116 (6): 973-980. DOI: 10.1016/S0022-5223(98)70049-2.
- [24] Cremer J, Martin M, Redl H, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations [J]. Ann Thorac Surg, 1996, 61 (6): 1714-1720. DOI: 10.1016/0003-4975(96)00055-0.
- [25] Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology [J]. Pharmacol Rev, 1991, 43 (2): 109-142.
- [26] Schulz R, Nava E, Moncada S. Induction and potential biological relevance of a Ca^{2+} -independent nitric oxide synthase in the myocardium [J]. Br J Pharmacol, 1992, 105 (3): 575-580.
- [27] Watson D, Grover R, Anzueto A, et al. Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor N^G -methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002) [J]. Crit Care Med, 2004, 32 (1): 13-20. DOI: 10.1097/01.CCM.0000104209.07273.FC.
- [28] Cobb JP, Natanson C, Hoffman WD, et al. N omega-amino-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase, raises vascular resistance but increases mortality rates in awake canines challenged with endotoxin [J]. J Exp Med, 1992, 176 (4): 1175-1182.
- [29] López A, Lorente JA, Steingrub J, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock [J]. Crit Care Med, 2004, 32 (1): 21-30. DOI: 10.1097/01.CCM.0000105581.01815.C6.
- [30] Gryglewski RJ, Zembowicz A, Salvemini D, et al. Modulation of the pharmacological actions of nitrovasodilators by methylene blue and pyocyanin [J]. Br J Pharmacol, 1992, 106 (4): 838-845.
- [31] Mayer B, Brunner F, Schmidt K. Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue [J]. Biochem Pharmacol, 1993, 45 (2): 367-374.
- [32] 戴成, 王毅, 于湘友. 亚甲蓝治疗对脓毒症大鼠肺脏诱导型一氧化氮合酶变化的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (2): 134-139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.010.
- [33] Dai C, Wang Y, Yu XY. Effect of methylene blue on changes in inducible nitric oxide synthase in lung of rats with sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (2): 134-139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.010.
- [34] 张雄峰, 戴成, 王毅, 等. 亚甲蓝对不同时期脓毒症大鼠肝肺诱导型一氧化氮合酶的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (3): 225-229. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.001.
- [35] Zhang XF, Dai C, Wang Y, et al. Effect of methylene blue on liver inducible nitric oxide synthase in rats with different stages of sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (3): 225-229. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.001.
- [36] 戴成, 朱肖萌, 于湘友. 亚甲蓝对脓毒症大鼠血压和病死率的影响 [J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39 (4): 433-436. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2016.04.012.
- [37] Dai C, Zhu XM, Yu XY. Effect of methylene blue on blood pressure and mortality in rats with sepsis [J]. J Xinjiang Med Univ, 2016, 39 (4): 433-436. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2016.04.012.
- [38] 刘大为. Sepsis-3 还告诉了我们什么? [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (2): 97-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.001.
- [39] Liu DW. What does Sepsis-3 mean beyond definition? [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (2): 97-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.001.
- [40] Héritier Barras AC, Walder B, Seeck M. Serotonin syndrome following Methylene Blue infusion: a rare complication of antidepressant therapy [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81 (12): 1412-1413. DOI: 10.1136/jnnp.2009.172221.
- [41] McDonnell AM, Rybak I, Wadleigh M, et al. Suspected serotonin syndrome in a patient being treated with methylene blue for ifosfamide encephalopathy [J]. J Oncol Pharm Pract, 2012, 18 (4): 436-439. DOI: 10.1177/1078155211433231.
- [42] Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote [J]. J Med Toxicol, 2013, 9 (3): 242-249. DOI: 10.1007/s13181-013-0298-7.

(收稿日期: 2017-07-12)