

亚甲蓝治疗脓毒症及脓毒性休克的研究进展

薛晋芳¹ 娄熙冉¹ 陈国兵^{1,2}

¹昆明理工大学医学院,云南昆明 650500;²云南省第一人民医院急诊内科,昆明 650032

通信作者:陈国兵,Email:rocktom38chen@163.com

【摘要】 脓毒症及脓毒性休克具有较高的发病率及病死率,其本质是一氧化氮(NO)大量释放使血管明显扩张、血压持续下降,中心环节为炎症反应和氧化应激。亚甲蓝能有效抑制 NO 及其参与的诱导型一氧化氮合酶-NO-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷(iNOS-NO-sGC-cGMP)信号转导通路,清除过多的 NO、阻断信号转导通路,同时也能发挥抑制氧化应激和抗炎作用。本文就亚甲蓝治疗脓毒症及脓毒性休克的作用机制,及其治疗时间窗、最优剂量、给药方式及潜在不良反应进行综述,以期为临床治疗提供新的思路。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性休克; 亚甲蓝; 一氧化氮

基金项目: 国家自然科学基金(81660316); 云南省医学后备人才培养计划项目(H-2017059); 云南省临床医学中心开放项目(2019LCZXKF-HX04)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201009-00657

Research progress of methylene blue in the treatment of sepsis and septic shock

Xue Jinfang¹, Lou Xiran¹, Chen Guobing^{1,2}

¹Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan, China; ²Department of Emergency, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan, China

Corresponding author: Chen Guobing, Email: rocktom38chen@163.com

【Abstract】 Sepsis and septic shock have high morbidity and mortality. The key point is that huge amount of nitric oxide (NO) is releasing into circulation, inducing marked dilation of blood vessels, and continuously decreased of blood pressure. The central link is inflammation and oxidative stress. Methylene blue can effectively inhibit NO, remove excessive NO and block the signal transduction pathway named inducible nitric oxide synthase-NO-soluble guanylate cyclase-cyclic guanosine monophosphate (iNOS-NO-sGC-cGMP). Meanwhile, it also play a role in inhibiting oxidative stress and inflammation. This paper reviews the mechanism of methylene blue in the treatment of sepsis and septic shock, as well as its treatment time window, optimal dose, administration mode and potential adverse reactions, to provide new ideas for clinical treatment.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; Methylene blue; Nitric oxide

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81660316); Yunnan Medical Discipline Reserve Talents Project of China (H-2017059); Yunnan Clinical Medical Center Open Project of China (2019LCZXKF-HX04)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201009-00657

2017 年美国重症医学学会与欧洲重症医学学会联合发布脓毒症和脓毒性休克国际指南,并给出脓毒症 3.0 定义,即因感染引起宿主反应失调而导致危及生命的器官功能障碍^[1]。新的定义较以前版本强调了脓毒症患者的严重状态,即感染所导致的宿主产生内稳态失衡、多器官功能障碍。脓毒性休克是指在脓毒症基础上,出现持续性低血压,在大量液体复苏后仍需血管活性药物来维持平均动脉压(mean arterial pressure, MAP) ≥ 65 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 以及血乳酸浓度 > 2 mmol/L。休克状态时,血管舒张和毛细血管扩张、血管渗漏与麻痹,最终导致难治性休克的发生^[2]。脓毒症及脓毒性休克是目前尚待解决的重大医疗问题,严重影响患者的生命健康,每年全球有数百万人被诊断为脓毒症,其中 1/6 ~ 1/3 的患者死亡,这给临床工作者带来了巨大挑战。指南中建议,对于脓毒症的治疗应采取早期识别、早期干预、早期以目标为导向的液体复苏疗法、抗菌药物治疗、无创或有创的生命体征监测以及血管活性药物使用等方法;强调若早期即在脓毒症发生几小时内迅速进行干预,可以很大程

度上改善脓毒症患者的预后,降低病死率。关于血管活性药物的选择,指南中建议首选去甲肾上腺素,而非其他种类的升压药,它能升高血管平滑肌细胞内钙离子浓度,增加平滑肌的张力,提高 MAP; 其他肾上腺素能药物还有多巴胺、肾上腺素,这两种药物的使用需要格外关注脓毒症患者的心率变化^[3]。另外,可能存在对去甲肾上腺素无应答的患者,常常需要联合其他血管活性药物共同治疗。但血管活性药物的大剂量使用会导致不良反应的发生,包括增加心肌耗氧量、心律失常、甚至导致外周组织和重要器官缺氧。指南推荐当使用去甲肾上腺素后 MAP 仍不达标患者,建议联合使用血管升压素,但血管升压素的使用有潜在导致低钠血症、肺血管收缩等不良反应发生的风险^[4-5]。脓毒症现有的治疗方案并未有效降低患者病死率,仍需要寻求新的药物,为治疗脓毒症及脓毒性休克患者提供新的可能^[6]。亚甲蓝作为一种传统的治疗高铁血红蛋白的还原剂,近年来在临床中的作用逐渐被发掘;此外,亚甲蓝作为一种非肾上腺素能血管升压药,在治疗各种原因导致的休克中也发挥着重要作

用,其主要机制为抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)的生成并降低其活性,改善重要器官的血流灌注。近年来,亚甲蓝纠正脓毒性休克血流动力学紊乱的作用备受关注,其治疗脓毒性休克的作用机制、治疗时间窗、给药方式以及不良反应等研究不断深入,现就亚甲蓝对脓毒症及脓毒性休克治疗作用的研究进展进行综述。

1 脓毒性休克发生的相关分子机制

1.1 诱导型一氧化氮合酶-NO-可溶性鸟苷酸环化酶/环磷酸鸟苷(induced nitric oxide synthase-NO-soluble guanosine cyclase-cyclic guanosine monophosphate, iNOS-NO-sGC-cGMP)信号转导通路: iNOS-NO-sGC-cGMP 信号转导通路在脓毒性休克发病机制中具有重要地位。炎性介质如细胞因子、白细胞介素(interleukin, IL)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等激活 iNOS,进而产生大量的 NO, NO 作为信号分子调节基因的转录和 mRNA 的翻译过程参与神经递质的传递,同时参与血管张力的调节以及在休克的病理状态中发挥重要作用。NO 通过激活 sGC 进而产生 cGMP 发挥效应,其效应为使血管平滑肌明显舒张,进而引起体循环阻力下降,血压下降,最终导致休克发生^[7]。若能阻断此信号通路的某个环节,即可为治疗脓毒症提供解决方案。亚甲蓝作为 sGC 的强抑制剂,可同时抑制 iNOS 和 NO,逆转脓毒性休克的血流动力学,改善心功能,增加重要器官灌注和氧合,降低动脉血乳酸浓度以及显著提高患者生存率,为治疗脓毒症提出更优的选择^[8]。

1.2 氧化应激与炎症反应: 脓毒症发生时,机体内毒素激活的炎症反应及炎性介质会导致氧化呼吸链过程中活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多。细菌毒素 LPS 可增加一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的表达,同样导致 ROS 产生增多^[9]。氧化应激通过增加炎性介质的释放进而激活核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B), NF- κ B 是炎症反应的核心,是具备多项转录调节作用的转录因子,在脓毒症的炎症反应中具有重要作用。本课题组前期研究发现,抑制内质网应激能够调节 NF- κ B 活性,减轻炎症反应,抑制细胞凋亡,提高机体对细菌的清除率^[10]。在前期实验中利用硫氧还蛋白-1(thioredoxin-1, Trx-1)抑制内质网应激,用盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)制备脓毒症动物模型,结果显示,Trx-1 转基因脓毒症小鼠存活时间较野生型脓毒症小鼠明显延长^[11]。抑制内质网应激,降低 NF- κ B 活性能够减轻脓毒症小鼠肺损伤、肺水肿,减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 IL-1 β 的释放,对脓毒症的治疗具有重要意义^[12]。

2 亚甲蓝的临床应用

亚甲蓝本身是一种染色剂,研究表明亚甲蓝还具有抗氧化功能,它会因血红蛋白浓度不同显示出双重效应:低浓度的亚甲蓝可以将三价的高铁血红蛋白还原成二价的正常血红蛋白,用于治疗高铁血红蛋白血症;高浓度的亚甲蓝可将二价的正常血红蛋白氧化为高铁血红蛋白,由于高铁血红蛋白易与氧根离子结合,且在数分钟后解离,因此能短暂用于

氰化物中毒^[13-14]。

亚甲蓝的镇痛作用在临床中被广泛应用。有研究显示,将亚甲蓝与盐酸吗啡分别注入硬膜外腔,二者的镇痛效果并无差异;且与吗啡相比,亚甲蓝的不良不良反应较少^[15]。近年来有关亚甲蓝用于肛肠手术镇痛的研究一直在持续,其机制可能是神经组织与亚甲蓝有较强的亲和力,使用亚甲蓝后能够破坏末梢神经髓质,而髓质恢复需要 30 d,故亚甲蓝可以起到较长时间的镇痛作用。亚甲蓝还具有抗菌和抗病毒的作用。利用亚甲蓝的光化学效应可对血液中的细菌进行灭活,其机制为带有阳离子的亚甲蓝易与带负电荷的微生物表面的脂蛋白和磷酸结合,在光照条件下,产生单态氧和自由基进行杀菌。在一定条件下,亚甲蓝可以与病毒核酸相结合,并使核酸链断裂,阻止其复制,从而达到灭活病毒的效果。

亚甲蓝还能利用其细胞毒性作用杀伤肿瘤细胞,可用于脑肿瘤的治疗,对食管癌及肝癌肿瘤细胞都有抑制作用,且其对癌细胞的杀伤作用与细胞的亲和力及作用时间相关。有研究表明,亚甲蓝可以抑制超氧化物歧化酶来调节多种淀粉样蛋白的聚集,显示了其对于神经系统退行性疾病治疗的可能性^[16]。

3 亚甲蓝在脓毒症及脓毒性休克中的应用

3.1 亚甲蓝在脓毒症及脓毒性休克中的疗效: 亚甲蓝能有效改善脓毒症及脓毒性休克患者的血流动力学,纠正患者的休克状态。一项随机双盲对照试验显示,试验组脓毒性休克患者在 15 min 内静脉输注 2 mg/kg 亚甲蓝,2 h 后每小时在 2 mg/kg 的基础上分别增加 0.25、0.5 和 1 倍的剂量持续静脉输注;对照组则给予等量安慰剂。6 h 后试验组患者的 MAP、体循环阻力指数(systemic vascular resistance index, SVRI)较基础水平显著增加;另外,亚甲蓝可使去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺的使用剂量减少 87%、81% 和 40%^[17]。而且亚甲蓝在改善血流动力学的同时,并不影响机体的其他生化指标。亚甲蓝在脓症患者肠道再灌注试验中能保留胃肠道的血流灌注。有研究表明,脓症患者尿液中脂肪酸结合蛋白具有较高的水平,但在使用亚甲蓝后其水平有下降趋势;在使用去甲肾上腺素的对照组中,大剂量去甲肾上腺素可使患者 MAP 从 65 mmHg 升高至 85 mmHg,但胃肠黏膜的血流灌注有所下降^[18]。与之相比,亚甲蓝在提高 MAP 的同时,并不影响胃黏膜的灌注和黏膜细胞的损伤,这一优势为亚甲蓝治疗脓毒症提供了潜在的临床价值。

3.2 亚甲蓝在脓毒症及脓毒性休克治疗中的分子机制: 亚甲蓝作为 sGC 的抑制剂能有效阻断信号转导通路、清除过多的 NO 以及抑制 iNOS,使 NO 生成减少、活性降低,抑制 cGMP 的效应,增加细胞内钙离子浓度,收缩血管,改善患者低血容量状态,维持重要器官的血流灌注,显著改善患者的疾病状态^[19]。有研究显示,脓毒症大鼠肺组织 iNOS mRNA 表达随时间延长逐渐增加,18 h 达峰值后逐渐降低;而亚甲蓝组 iNOS mRNA 表达较脓毒症组明显降低^[20]。在脓毒症发生发展过程中,大量 NO 释放使血管扩张,重要器官缺血缺氧,ROS 生成增多,进而发生全身炎症反应,导致机体

序贯发生多个器官衰竭。亚甲蓝对不同时期脓毒症大鼠肝损伤的机制研究显示,与脓毒症组比较,亚甲蓝干预组大鼠在 24 h 时血清天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平明显降低,肝脏中 iNOS mRNA 表达明显降低;此外,亚甲蓝可明显降低脓症患者中、晚期的 AST、ALT 水平,明显抑制肝脏 iNOS 表达,改善脓症患者中、晚期的肝损伤^[21]。脓毒性肝损伤会严重影响脓毒性休克患者的预后,严重的肝损伤甚至肝衰竭可能直接导致患者死亡。丙二醇是膜脂过氧化物的产物,与 ROS 积累、膜质过氧化密切相关。有研究者利用实验动物,嵌夹肠系膜动脉,松夹后测量血中丙二醇含量,模拟肠缺血/再灌注模型。结果显示,丙二醇在再灌注过程中持续升高,表明在此期间组织受到了严重的过氧化损伤;而亚甲蓝干预组再灌注前后与正常对照组比较丙二醇并无增加的迹象,证实亚甲蓝可有效抑制 ROS 的生成^[22]。ROS 不仅可以破坏细胞膜,还可能与蛋白质、核酸等细胞成分起反应,造成更严重的致命损伤;同时,ROS 能激活 NF- κ B,促使 TNF 生成,造成严重的炎症反应,因此,阻断 ROS 的生成,很大程度上可以抑制炎症反应的进一步发展。另外两项实验均显示,在肺、脑缺血/再灌注动物实验中,亚甲蓝预处理组 ROS 表达低于缺血/再灌注对照组,说明亚甲蓝能够改善缺血/再灌注损伤大鼠组织中氧化应激指标^[23-24]。亚甲蓝对抑制 ROS、降低 NF- κ B 显示出显著优势,阻止了炎症反应的进展,为治疗脓毒症提供了新思路。亚甲蓝在治疗脓毒症及脓毒性休克时可以发挥升高 MAP、改善器官及组织的血流灌注,发挥保护重要器官的功能;另外,亚甲蓝可以参与脓毒症发生发展过程中免疫应答环节,调节免疫,减轻脓症患者体内的炎症反应。

3.3 治疗时间窗、剂量与给药方式:对于治疗时间窗,在大多数亚甲蓝治疗脓毒症的研究中,亚甲蓝的使用是排在传统治疗药物之后,即在脓毒性休克的晚期使用。有试验数据显示,疾病晚期使用亚甲蓝的患者病死率仅从 66% 下降到 60%^[25]。在脓毒症早期使用亚甲蓝,也许对降低病死率大有裨益。实验研究显示,预先给予亚甲蓝 15 mg/kg 能够提高脓毒症大鼠术后存活率,降低血清尿素氮、肌酐等生生化指标,且病理学切片提示肾脏炎症减轻,说明预先给予亚甲蓝能够减少脓毒症模型动物急性肾损伤的发生^[26],提示若在脓毒症早期使用亚甲蓝能改善脓毒症及脓毒性休克患者的临床症状。选择恰当的时间窗给药,最大程度发挥药物的作用已成为药物研究的热点,但亚甲蓝的给药时间窗尚不明确,虽有基础实验,但临床研究欠缺,这为亚甲蓝的临床应用带来局限性。

对于给药剂量,亚甲蓝治疗脓毒症及脓毒性休克患者的最佳治疗剂量仍缺乏研究数据。临床上大多数亚甲蓝的剂量选择参考亚甲蓝治疗高铁血红蛋白血症中的剂量,即 1~2 mL/kg^[27]。随后 Juffermans 等^[28]利用胃内压及胃黏膜动脉血二氧化碳分压等方法来判断内脏血流灌注情况,比较了 1~3 mg/kg 亚甲蓝与 7 mg/kg 亚甲蓝的疗效区别,结果显示,

小剂量亚甲蓝输注足以提高 MAP,增加左室充盈量、收缩力及心排血量,且不增加胃黏膜动脉血二氧化碳分压;而大剂量亚甲蓝的使用会对内脏重要器官的灌注产生不利影响,也会有导致高铁血红蛋白的风险。随着研究的不断深入,亚甲蓝的给药剂量将会进一步明确。

对于给药方式,亚甲蓝若要长期维持 MAP 的升高需要连续、重复使用或者更大剂量的输注,但大剂量亚甲蓝会损伤内脏器官的灌流和组织氧供。2019 年一项针对 54 例脓毒性休克患者的前瞻性单盲临床研究表明,亚甲蓝持续输注较单次给药对于纠正脓毒性休克患者血流动力学更有效。试验中,患者被随机分为去甲肾上腺素基础治疗组、亚甲蓝单次给药组和亚甲蓝持续输注组。结果显示,亚甲蓝持续输注组和亚甲蓝单次给药组第 1 天还原血红蛋白溶解度、亚甲蓝持续输注组第 4 天氧合指数均显著高于基础治疗组,亚甲蓝持续输注组第 3 天血乳酸水平显著低于基础治疗组;亚甲蓝持续输注组 7 d 病死率为 0,显著低于基础治疗组的 11.1% (2 例)^[29]。此外,也有研究者推荐亚甲蓝持续输注,一是有利于避免单位时间内高浓度亚甲蓝对机体产生的不利影响,二是可以密切监测动脉血气及各项生化指标,并对其安全性进行监测^[30]。在临床中,亚甲蓝治疗脓毒性休克的给药方式还需进一步探讨和大量实验的佐证。

3.4 不良反应:在现有的研究中,患者对亚甲蓝的耐受性一般良好,其主要不良反应是皮肤颜色变蓝和尿液变蓝,这种情况一般是无害的,可以在停药后逆转。其他已知的不良反应还包括头晕、恶心等消化道症状以及胸部和四肢疼痛感,但鲜有发生。亚甲蓝的毒性作用与剂量有关。在大于 4 mg/kg 的剂量下,亚甲蓝可能会将二价的正常血红蛋白氧化成高铁血红蛋白,引起高铁血红蛋白血症,甚至会发生严重的血管内溶血和死亡^[31]。

4 问题与展望

综上所述,亚甲蓝在脓毒症及脓毒性休克治疗中的作用机制、使用时间和剂量仍未完全明确。亚甲蓝作为 sGC 的抑制剂,能抑制 NO 的生成并降低其活性,并抑制 cGMP 及其效应,增加 SVRI 和 MAP,改善重要器官的血流灌注,恢复器官生理功能,稳定患者的生命体征。这不失为作为治疗脓毒症及脓毒性休克状态的一个新的研究方向,但因其治疗时间窗、最优剂量、给药方式尚不明确,因此,亚甲蓝的临床应用有一定的风险,还需要大量的实验研究来解决这些问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [2] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19 (9): 567-588. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.001. Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Association, Shock and Sepsis Committee of Chinese Research Hospital Association. Guidelines for emergency treatment of sepsis/septic shock in China (2018) [J]. *J Clin Emerg*, 2018, 19 (9): 567-588.

- DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.001.
- [3] Ceconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10141): 75-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- [4] 栾樱译, 祝筱梅, 姚咏明. 关于脓毒症的发生机制与识别和干预[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (5): 513-516. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210326-00441.
- Luan YY, Zhu XM, Yao YM. Pathogenesis, diagnosis, and management for sepsis: update progress and scientific problems [J]. *Chin Crit Care Med*, 2021, 33 (5): 513-516. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210326-00441.
- [5] Russell JA, Gordon AC, Williams MD, et al. Vasopressor therapy in the intensive care unit [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42 (1): 59-77. DOI: 10.1055/s-0040-1710320.
- [6] Puntillo F, Giglio M, Pasqualucci A, et al. Vasopressor-sparing action of methylene blue in severe sepsis and shock: a narrative review [J]. *Adv Ther*, 2020, 37 (9): 3692-3706. DOI: 10.1007/s12325-020-01422-x.
- [7] Saha BK, Burns SL. The story of nitric oxide, sepsis and methylene blue: a comprehensive pathophysiologic review [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 360 (4): 329-337. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.06.007.
- [8] McCartney SL, Duce L, Ghadimi K. Intraoperative vasoplegia: methylene blue to the rescue! [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31 (1): 43-49. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000548.
- [9] 邱春芳, 吴健锋, 裴飞, 等. 血浆氧化应激因子水平与脓毒症患者预后的相关性研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (7): 847-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.010.
- Qiu CF, Wu JF, Pei F, et al. Correlation between oxidative stress factors and prognosis of patients with sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (7): 847-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.010.
- [10] Chen GB, Li X, Huang MB, et al. Thioredoxin-1 increases survival in sepsis by inflammatory response through suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Shock*, 2016, 46 (1): 67-74. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000570.
- [11] 张艺馨, 邵瑞飞, 陈国兵. 硫氧还蛋白在脓毒症中的作用研究进展[J]. *中国急救医学*, 2019, 39 (9): 898-901. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.09.019.
- Zhang YX, Shao RF, Chen GB. Research progress of thioredoxin in sepsis [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2019, 39 (9): 898-901. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.09.019.
- [12] Shao RF, Yang Y, Zhang YX, et al. The expression of thioredoxin-1 and inflammatory cytokines in patients with sepsis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42 (3): 280-285. DOI: 10.1080/08923973.2020.1755309.
- [13] 周训蓉, 李江萍. 亚甲蓝的化学、药理研究及临床应用进展[J]. *中国药业*, 2008, 17 (4): 62-64. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2008.04.050.
- Zhou XR, Li JP. Progress in chemistry, pharmacology and clinical application of methylene blue [J]. *China Pharm*, 2008, 17 (4): 62-64. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2008.04.050.
- [14] Clifton J 2nd, Leikin JB. Methylene blue [J]. *Am J Ther*, 2003, 10 (4): 289-291. DOI: 10.1097/00045391-200307000-00009.
- [15] 吕振周, 李飞. 复方亚甲蓝局部注射用于肛管直肠疾病术后镇痛疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2008, 6 (7): 681-682. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4152.2008.07.013.
- Lyu ZZ, Li F. Analgesia effect of local-injection of compound methylene blue after anorectal operation [J]. *Chin J Gen Pract*, 2008, 6 (7): 681-682. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4152.2008.07.013.
- [16] Musteikyte G, Ziaunys M, Smirnovas V. Methylene blue inhibits nucleation and elongation of SOD1 amyloid fibrils [J]. *PeerJ*, 2020, 8: e9719. DOI: 10.7717/peerj.9719.
- [17] 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. DOI: 10.1097/00003246-200110000-00002.
- [18] van Haren FM, Pickkers P, Foudraime N, et al. The effects of methylene blue infusion on gastric tonometry and intestinal fatty acid binding protein levels in septic shock patients [J]. *J Crit Care*, 2010, 25 (2): 358. e1-7. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.02.008.
- [19] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and septic shock: basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104 (4): 573-585. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.02.011.
- [20] 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.
- 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.
- [21] 张雄峰, 戴成, 王毅, 等. 亚甲蓝对不同时期脓毒症大鼠肺脏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.
- 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.
- [22] 刘毓和, 吴新民, 陈揭晓, 等. 亚甲蓝对肠缺血-再灌注心肺组织损伤的保护作用[J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14 (10): 591-593. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2002.10.005.
- Liu YH, Wu XM, Chen JX, et al. Protective effects of methylene blue on heart and lung injury after intestinal ischemia-reperfusion [J]. *Chin Crit Care Med*, 2002, 14 (10): 591-593. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2002.10.005.
- [23] Lu Q, Tucker D, Dong Y, et al. Neuroprotective and functional improvement effects of methylene blue in global cerebral ischemia [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53 (8): 5344-5355. DOI: 10.1007/s12035-015-9455-0.
- [24] 李佳岑, 罗瑶, 曾思. 亚甲蓝与七氟醚在肺缺血再灌注(IR)损伤大鼠模型中对血清及肺组织氧化应激指标及炎症因子的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29 (4): 88-92, 97. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.04.015.
- Li JC, Luo Y, Zeng S. Effects of methylene blue and sevoflurane on oxidative stress indexes and inflammatory factors in serum and lung tissue in rats with lung ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29 (4): 88-92, 97. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.04.015.
- [25] Jaiswal A, Kumar M, Silver E. Extended continuous infusion of methylene blue for refractory septic shock [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24 (3): 206-207. DOI: 10.5005/jip-journals-10071-23376.
- [26] 方明星, 董士民. 亚甲蓝预先给药对脓毒症诱发大鼠急性肾损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34 (2): 241-244. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2014.02.032.
- Fang MX, Dong SM. Effect of methylene blue pretreatment on acute kidney injury induced by sepsis in rats [J]. *Chin J Anesthesiol*, 2014, 34 (2): 241-244. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2014.02.032.
- [27] 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.
- [28] Juffermans NP, Vervloet MG, Daemen-Gubbels CR, et al. A dose-finding study of methylene blue to inhibit nitric oxide actions in the hemodynamics of human septic shock [J]. *Nitric Oxide*, 2010, 22 (4): 275-280. DOI: 10.1016/j.niox.2010.01.006.
- [29] 陆雅萍, 郁惠杰, 刘倩影, 等. 亚甲蓝持续静脉输注对感染性休克患者的治疗效果[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99 (11): 868-871. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.11.015.
- Lu YP, Yu HJ, Liu QY, et al. Efficacy of methylene blue continuous intravenous infusion in patients with septic shock [J]. *Natl Med J China*, 2019, 99 (11): 868-871. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.11.015.
- [30] Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (23): 2235-2244. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058.
- [31] Meresse Z, Medam S, Mathieu C, et al. Vasopressors to treat refractory septic shock [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2020, 86 (5): 537-545. DOI: 10.23736/s0375-9393.20.13826-4.

(收稿日期: 2020-10-09)

关于经过广告审批后的广告中存在不规范医学名词术语未予更改的声明

依照广告审批的相关规定,按照广告厂家的要求,本刊刊登的新活素、血必净及佳维体广告图片和内容均按照广告审查批准文件的原件刊出,故广告内容中“适应症”“禁忌症”未按标准医学名词术语修改为“适应证”“禁忌证”,“其它”未修改为“其他”,“成份”未修改为“成分”,时间单位仍用汉字表示,剂量单位“ml”未修改为“mL”,标示数值范围的标点符号“-”未修改为“~”。特此声明!