

亚甲蓝用于脓毒性休克的最佳给药策略探讨： 单次推注还是持续输注？

税琳家^{1,2}, 丁 静^{2*}

¹重庆医科大学第五临床学院, 重庆

²重庆医科大学附属永川医院感染科, 重庆

收稿日期: 2026年7月18日; 录用日期: 2026年8月11日; 发布日期: 2026年8月20日

摘 要

亚甲蓝可以抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和可溶性鸟苷酸环化酶(sGC), 从而在NO-sGC-cGMP通路上产生独特的血管加压作用, 因此可以成为脓毒性休克多模态治疗的一个新的选择。但是不同的给药途径会直接影响到疗效。目前文献中主要使用的有三种策略, 即一次推注、持续输注和推注联合持续输注。单次推注起效快但是升压效果一般只能维持2~3小时, 适合于挽救性治疗; 持续输注可以保持更好的血流动力学; 推注联合持续输注既能迅速起效又能使血压稳定, 有研究表明该方法可降低患者的28天死亡率, 但此类研究存在选择偏倚和混杂因素, 结论还需要前瞻性随机对照试验验证。本文对这三种策略的药代动力学基础以及临床证据进行梳理, 比较了各自的优势与不足, 分析了影响策略选择的因素, 在已有证据的基础上给出了临床意见及未来的走向, 希望可以给亚甲蓝的合理使用提供一些参照。

关键词

亚甲蓝, 脓毒性休克, 给药策略, 推注, 持续输注, 药代动力学

Discussion on the Optimal Administration Strategy of Methylene Blue for Septic Shock: Bolus Injection versus Continuous Infusion?

Linjia Shui^{1,2}, Jing Ding^{2*}

¹Chongqing Medical University Fifth Clinical College, Chongqing

²Infection Department of Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Received: July 18, 2026; accepted: August 11, 2026; published: August 20, 2026

*通讯作者。

文章引用: 税琳家, 丁静. 亚甲蓝用于脓毒性休克的最佳给药策略探讨: 单次推注还是持续输注? [J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1727-1736. DOI: 10.12677/acm.2026.1682955

Abstract

Methylene blue can inhibit inducible nitric oxide synthase (iNOS) and soluble guanylyl cyclase (sGC), thereby producing a unique vasopressor effect via the NO-sGC-cGMP pathway and thus representing a novel option for multimodal therapy of septic shock. However, different routes of administration directly affect its efficacy. Three main strategies are currently used in the literature: single bolus injection, continuous infusion, and bolus combined with continuous infusion. A single bolus has a rapid onset, but its vasopressor effect generally lasts only 2~3 hours, making it suitable for rescue therapy; continuous infusion provides better hemodynamic stability; and bolus combined with continuous infusion can achieve both rapid onset and stable blood pressure. Some studies have shown that this combined approach may reduce 28-day mortality, but these studies are subject to selection bias and confounding factors, and the conclusions require validation by prospective randomized controlled trials. This article reviews the pharmacokinetic basis and clinical evidence for these three strategies, compares their respective advantages and disadvantages, analyzes factors influencing the choice of strategy, and provides clinical recommendations and future directions based on existing evidence, with the aim of offering some references for the rational use of methylene blue.

Keywords

Methylene Blue, Septic Shock, Administration Strategy, Bolus, Continuous Infusion, Pharmacokinetics

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒性休克属于 ICU 病人死亡的重要原因, 它实质上是由感染所引发的循环及细胞代谢出现严重紊乱的一种状态[1]。目前常用的治疗措施是液体复苏 + 抗炎 + 血管升压药。但大剂量的儿茶酚胺类药物会加重心肌耗氧、诱发心律失常、造成器官灌注不足, 甚至抑制免疫功能, 有一部分患者即使用上了高剂量的去甲肾上腺素, 也得不到好的效果[2] [3]。

在此情况下亚甲蓝又引起人们的注意, 因为它独特的机制再次得到了重视。它可以特异性抑制 iNOS、直接抑制 sGC、清除 NO, 通过三重作用调节 NO-sGC-cGMP 通路, 改善血管麻痹[4] [5]。和儿茶酚胺类、血管加压素、血管紧张素 II 相比, 亚甲蓝的作用途径不同, 因此是多模态血管加压策略的理想组成部分[6]。

虽然亚甲蓝的药理机制越来越清楚, 但是究竟哪种给药方式最佳还没有定论。亚甲蓝的终末半衰期约为 5.25 小时[7], 分布容积大(255 ± 58 L)、蛋白结合率高(94%) [8], 在体内代谢成无色亚甲蓝后大部分经尿液排泄[9]。这意味亚甲蓝单次推注不能达到长久的效果, 连续输注可能是保证有效血药浓度的一种方法。

早期的临床观察也证明了这个推断。Preiser 等[10]发现, 一次给药 2 mg/kg 亚甲蓝, 血压升高可持续 2~3 小时左右, 之后血流动力学指标又回到基线上。但是临床实践中给药策略差别很大, 有单次推注、几小时输注、长达 120 小时的持续输注等报道。这种异质性会导致不同研究间的结果无法直接比较, 同时

也会影响亚甲蓝的疗效和安全性。

可以认为给药方案是把亚甲蓝的药理学优势同临床效果联系起来的重要环节。由于目前没有统一的给药规范,在这样的情况下,系统地比较不同给药策略的临床证据,寻找最佳给药方案,对于改善亚甲蓝的临床使用有着十分重要的意义。

2. 亚甲蓝药理特性与给药策略的理论基础

2.1. 药代动力学对给药策略的启示

亚甲蓝的药代动力学特性为理解不同的给药方案优劣提供理论依据。Peter 等[11]研究认为静脉给药之后亚甲蓝血浆浓度呈三指数衰减,分布容积为 255 ± 58 L,表明组织摄取很广。消除半衰期大约为 5.25 小时,在肾功能或者肝功能不全的患者中会增加[7]。亚甲蓝在组织中经过 NADPH 还原酶代谢为无色亚甲蓝,约 75%的给药剂量在 12 小时内以尿液形式排出[9]。

单次推注亚甲蓝后血药浓度迅速达到峰值但是迅速下降,2~3 小时以后可能会降到有效的浓度阈值之下,这也和 Preiser 等人的临床结果相吻合[10]。因此,从药代动力学的角度出发,持续输注是保持有效血药浓度的手段。但是单纯的持续输注(没有负荷剂量)到稳态血药浓度要花上 4 到 5 个半衰期(大约是 20 到 30 个小时),这就意味着在刚开始的时候就会出现一个“治疗空白期”。该理论的缺陷正好给推注联合持续输注策略提供了一个药代动力学基础,即推注可以迅速达到有效的血药浓度,持续输注可以保持血药浓度稳定。

2.2. 剂量 - 效应关系与给药策略的关联

给药策略选择影响血药浓度时间曲线的同时也影响累积剂量和剂量效应关系。Juffermans 等[12]人的剂量探索研究给这个问题赋予了关键证据。该研究在机械通气的脓毒性休克病人中比较了 1、3、7 mg/kg 三种推注剂量(均在 20 分钟内输注完)。结果表明,1 mg/kg 就能改善平均动脉压、左心室功能、组织氧合,1~3 mg/kg 不会增加胃黏膜 - 动脉二氧化碳分压,但是大于 7 mg/kg 可能会损害内脏灌注。

该发现对不同的给药策略中剂量的选择有重要的提示作用,单次推注策略的剂量上限要控制在 3~4 mg/kg 以内,以免造成高浓度造成的内脏灌注损伤;持续输注策略由于血药浓度比较平稳,可以在较低的剂量下达到治疗效果,累积剂量较大但是峰浓度较低,安全性更好;推注联合持续输注策略需要在起效需求和安全性之间权衡推注剂量,在维持效果和累积剂量控制之间平衡输注速率。

2.3. “机会窗口”假说与给药时机的理论考量

给药策略选择还要考虑时机这一方面。Evora [13]提出亚甲蓝的应用“机会窗口”假说,即脓毒性休克的前 8 小时内,iNOS 活性增高,sGC 上调,后 8 小时内 sGC 表达缺失,iNOS 下降,第三个 8 小时内 sGC 和 iNOS 均上升。当休克到达代谢不可逆期,即第二窗口或第三窗口,这时亚甲蓝已经不能起作用了,表现为高乳酸血症和难治性代谢性酸中毒。

这一假说表明,给药时间及策略存在相互影响的可能性,即早期使用时 iNOS/sGC 系统仍有调整余地,推注配合持续输注能最大程度上抑制 NO 通路过度活化;晚期挽救性给药时单次推注只能得到一时的血压提升效果,不能逆转已经形成的血管麻痹状况。Porizka 等[14]的研究间接支持了这个观点,对于亚甲蓝有反应的病人,基线组织缺氧程度较轻,说明组织缺氧发展至不可逆转阶段以前用药更有利。

2.4. 病理生理状态对药代动力学的影响与剂量调整

脓毒性休克的毛细血管渗漏、低蛋白血症及器官功能障碍可从多个环节改变亚甲蓝的体内过程。内

皮损伤会增加血管通透性,使水溶性亚甲蓝(分子量 319.85 Da)向组织间隙分布增多,表观分布容积较健康状态(约 0.6~1.0 L/kg [11] [15])显著增大,导致标准剂量下血药浓度降低、升压效果减弱。该药血浆蛋白结合率高达 94%,主要与白蛋白和 α_1 -酸性糖蛋白结合[11] [15],严重低白蛋白血症使游离药物比例上升,虽可增强血管反应性,但也加速清除,致药效短暂且波动大,需谨慎滴定输注速率。亚甲蓝经肝脏代谢,原型及代谢物主要经肾排泄[16],急性肾损伤可致药物蓄积,连续性肾脏替代治疗虽能部分清除但不足以完全代偿[4]。

因此可初步考虑按临床特征调整给药:肾功能不全($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 或 AKI 3 期)时,负荷剂量维持 1~2 mg/kg,持续输注速率宜减少 25%~50%,若行 CRRT 则适度上调约 20%并个体化调整[4] [9];肥胖患者因药物极少分布于脂肪,剂量应基于理想体重或调整体重计算[17];严重低白蛋白血症(白蛋白 $< 20 \text{ g/L}$)可酌情下调初始负荷剂量约 20%;肝功能衰竭者应减少维持剂量并加强监测。上述调整方案还缺少群体药代动力学研究验证,临床应用中需结合监测指标动态调整。

3. 不同给药策略的临床证据比较

3.1. 单次推注策略

单次推注是亚甲蓝应用于脓毒性休克时最早使用的手段。Schneider 等[18]在 1992 年第一次报道了 2 例难治性脓毒性休克病人,静脉注射亚甲蓝(1 mg/kg)后出现平均动脉压和外周血管阻力升高,效果维持 3 小时以上。Preiser 等[10]在 14 例患者的前瞻性研究中进一步证实,2 mg/kg 推注后 60 分钟平均动脉压从 61.1 mmHg 升高到 71.7 mmHg,外周血管阻力从 593 增加到 731 $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ 。6 例患者接受了第二次推注后,出现了类似第一次的效果,说明一次推注的短暂效果可以再次被重复表现出来。

然而,高剂量单次推注的安全性值得关注。Weingartner 等[19]使用 4 mg/kg 推注(1 小时输注)后,氧合指数从 168 mmHg 降至 132 mmHg,平均肺动脉压和外周血管阻力指数均显著升高。Gachot 等[20]在给予 3 mg/kg 推注时也看到了类似情况,患者氧合指数直接从 229 mmHg 掉到了 162 mmHg。这提示,当单次推注剂量较高($\geq 3\sim 4 \text{ mg/kg}$)时,瞬时血药浓度可能过高,进而诱发肺血管收缩和气体交换变差。

总的来说,单次推注的好处是操作简单、起效快,作为挽救性治疗能迅速稳住血流动力学;但短板也同样突出——作用时间短,需要反复给药,血压波动大,剂量偏高时不良反应风险也会增加。因此,单次推注更适合用于需要紧急提升血压的场景,比如围术期血管麻痹、转运途中,或作为持续输注前的负荷剂量,而不应将其当作脓毒性休克的独立长期治疗手段。

3.2. 持续输注策略

持续输注的思路,是通过维持稳定的血药浓度来弥补单次推注作用时间短的缺陷。Memis 等[21]在 30 例严重脓毒症患者中,比较了亚甲蓝持续输注($0.5 \text{ mg/kg/h} \times 6 \text{ h}$)与安慰剂的效果,结果显示输注期间平均动脉压明显升高,但 24 小时后血压又回到基线。不过该研究仅输注了 6 小时,还不足以评价持续输注的远期效应。

Dumbarton 等[22]报告了一例需要极长时间持续输注的难治性脓毒性休克病例。该患者在 80 小时内对液体复苏、去甲肾上腺素、肾上腺素和血管加压素没有反应,用亚甲蓝 100 mg 推注后,开始用 0.5 mg/kg/h 缓慢输注亚甲蓝。期间多次尝试停药都引起血流动力学恶化,最终一直输注 120 小时再慢慢减量。本病例说明对于极度的血管麻痹病人,用长时间持续输入也可以保持血流动力学稳定。

Juffermans 等[12]的剂量探索研究也对持续输注的剂量效应关系做了评价,发现在 0.25 mg/kg/h 到 1 mg/kg/h 的输注速率之间可以取得比较稳定的血流动力学效果。陆雅萍等[23]人的研究比较了单次注射和连续输注(24 小时),得出结论,连续输注组的 28 天病死率更低。

本研究认为持续输注的优势是血流动力学稳定, 不会引起血压骤升或者骤降, 便于滴速调节, 但是起效比较慢(不给负荷剂量时), 需要另设静脉通路, 且累积剂量较高。在临床实践中, 单纯的持续输注更适合于那些已经度过急性期但是仍然需要维持血管张力的病人。

3.3. 推注联合持续输注策略

推注联合持续输注的实质是把前两种方式的优点结合起来——推注快速达到有效血药浓度, 持续输注维持稳态。这一策略已在多项临床研究中得到应用。

Kirov 等[24]的首个 RCT 就采用了这个方案: 先给 2 mg/kg 推注, 2 小时后开始阶梯式递增输注, 速率依次为 0.25、0.5、1、2 mg/kg/h, 每个速率维持 1 小时。结果显示, 平均动脉压持续升高直至 24 小时, 去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺的用量分别下降了 87%、81%和 40%, 左心室每搏功指数保持稳定。Ibarra-Estrada 等[25]采用固定剂量方案(100 mg/6 h, 每日 1 次 × 3 天), 在 91 例患者中证实血管加压药停用时间显著缩短(69 h vs 94 h)、ICU 住院时间缩短了 1.5 天。

近年发表的多项研究进一步丰富了这一策略的证据基础。Luis-Silva 等[26]采用 3 mg/kg 推注联合 0.5 mg/kg/h 输注 48 小时, 发现亚甲蓝组去甲肾上腺素和血管加压素剂量更早降低, IL-10 水平更高。Shaker 等[27]在癌症合并脓毒性休克患者中比较了 1 mg/kg 与 4 mg/kg 推注(均联合 0.25 mg/kg/h 输注 72 小时), 两组血管加压药需求均显著降低, 4 mg/kg 组显示出了生存优势(HR 0.29)。张敏仪等[28]采用 2 mg/kg 推注联合 2 mL/h 输注 24 小时, 治愈率达 85%, 显著高于对照组的 62.5%。病例报道也支持这一策略的有效性[29] [30]。

从现有证据来看, 推注联合持续输注在药代动力学和药效学上都有理论优势, 可以看作是亚甲蓝治疗脓毒性休克时比较理想的给药方式。不过, 最佳推注剂量(1、2 还是 4 mg/kg)、持续输注速率(0.25 还是 0.5 mg/kg/h)以及疗程(24、48 还是 72 小时)目前还没有定论, 还需要头对头的随机对照试验来明确。

3.4. 不同给药策略的直接与间接比较

目前直接对比不同给药策略的研究还很少, 但是从已有的间接证据里还是能发现一些重要线索。Sari-Yavuz 等[31]对 209 例休克患者所做的回顾性队列分析, 是迄今为止最全面的比较。他们将患者按给药方式分成三组: 推注联合持续输注组(111 例)、单纯推注组(59 例)和单纯持续输注组(39 例), 三组之间的病情严重程度(SAPS II、APACHE II、SOFA 评分)没有明显差异。

从研究结果可以看出, 推注联合持续输注组的 28 天病死率为 53.1%, 比单纯推注组的 71.2%、单纯持续输注组的 74.3%低很多。多因素回归分析结果表明, 使用推注加持续输注的方法可以降低病死率。更重要的是三组间的亚甲蓝累积用量无明显差别, 说明真正决定疗效的可能是药代动力学特点而不是剂量本身。

陆雅萍等[23]人也得出同样的结论。通过比较单次给药和连续 24 小时输注, 发现连续输注的 28 天病死率要低一些, 这又说明了保持恒定的血药浓度十分重要。

综上所述, 推注联合持续输注的方案可以实现药代动力学上快速达峰、稳定的作用, 这种优势也可能给临床结局带来改善。在 Sari-Yavuz 等人的研究当中, 推注加持续输注组和单纯持续输注组之间存在的差别十分明显, 缺少负荷剂量的单纯持续输注可能会由于需要长时间达到稳态浓度而存在一段“治疗空白期”, 这种缺陷可能会降低它的临床效果。

4. 影响给药策略选择的关键因素

4.1. 疾病阶段与临床场景

策略的选择很大程度上与患者所处的疾病阶段以及所面临的临床环境相关。早期辅助治疗的时候,

由于血管麻痹还存在可逆的空间, iNOS/sGC 这条通路还没有耗尽, 因此采用推注联合持续输注的方案会获得最大的效果。Ibarra-Estrada 等[25]的研究就是按照这一思路, 启动去甲肾上腺素 24 小时后加用亚甲蓝, 最终得到了血管加压药停用时间缩短、ICU 住院时间缩短的阳性结果。

在挽救性治疗的时候, 患者对多种血管加压药已经不再有反应, 即将达到代谢不可逆的地步。此时单次推注可以作为快速控制血压的一种过渡方式, 给其他的治疗措施争取时间[22][29][30]。但是需要注意的是此时使用亚甲蓝的应答率低, 只有约 40% [14], 可能是由于组织缺氧、酸中毒已经发展到无法逆转的程度所造成的。

围术期情况又不一样, 血管麻痹一般属于自限性, 单次或者分次推注即可达到术中或者术后早期升压目的。Aragon-Benedi 等[29]报道的术中应用案例使用了分次推注的方法, 取得了很好的效果。

4.2. 患者特征与个体化考量

患者的个体特点也会影响到策略的选择。休克严重程度属于最主要的因素。Xue 等[32]人利用机器学习模型发现亚甲蓝给药前 6 小时平均去甲肾上腺素等效剂量最能反映预测应答的结果, 剂量越高应答可能性越高。由此可以看出, 对去甲肾上腺素要求高的病人应该选择更积极的方法, 即增大推注剂量或者延长输注时间。

组织缺氧的程度也很重要。Porizka 等[14]认为, 对亚甲蓝有反应的患者起始 pH 值一般更高, 乳酸更低, 说明在组织缺氧较轻时用药, 效果会更好。一旦患者出现严重的乳酸性酸中毒, 不管采用何种给药方案, 亚甲蓝的疗效都会受到影响。

另外, 药物的代谢主要靠肝脏来完成, 而排泄又依靠肾脏[7], 因此肝肾功能不全的病人需要改变持续输注的速度, 防止药物的蓄积。老年患者由于分布容积、清除率的改变而更加敏感, 因此亚甲蓝的剂量应该更加小心地选择。

4.3. 安全性与给药策略

给药方案与安全性有关。单次给药剂量过大, 超过 3~4 mg/kg, 易造成氧合下降、肺血管收缩。Weingartner 等[19]使用 4 mg/kg 推注后氧合指数显著下降, Gachot 等[20]使用 3 mg/kg 推注也观察到类似现象。不良反应的机理同瞬时高血药浓度导致的肺血管收缩有关。持续输注由于血药浓度稳定, 理论上不会出现上述问题, Aragon-Benedi 等[29]的病例报道也支持这一观点。

另一个需要注意的安全性问题, 是累积剂量可能带来的内脏灌注损伤。Juffermans 等[12]发现剂量 ≥ 7 mg/kg 时可能损害内脏灌注。在长疗程持续输注时, 累积剂量的监测尤为重要。因此, 在持续输注期间应密切观察氧合、高铁血红蛋白水平、乳酸和外周灌注等指标, 并根据这些监测结果动态调整输注速率。

此外, 亚甲蓝还具有可逆性抑制单胺氧化酶 A 的作用, 静脉剂量 ≥ 1 mg/kg 时作用显著[33], 若与 SSRI、SNRI、三环类抗抑郁药、哌替啶、曲马多等 5-羟色胺能药物联用, 可于数小时内诱发血清素综合征, 表现为精神状态改变、自主神经过度活跃及神经肌肉异常[4][33][34]。因此用药前需追溯患者近 5 周用药史, 尽可能停用相关药物(氟西汀需 ≥ 5 周)[4][34]。另一方面, 累积剂量超过 7~8 mg/kg 或合并 G6PD 缺乏时, 高铁血红蛋白血症风险增加, 脓毒症氧化应激可加重此风险[4]。建议给药前测定高铁血红蛋白基线, 推注后 1~2 小时及持续输注期间每日监测, 出现无法解释的低氧或发绀时随时加测。根据高铁血红蛋白水平分级处理: $<5\%$ 可继续用药, $5\% \sim 10\%$ 时减量输注, $>10\%$ 应停药并给予维生素 C 2-5 g 静脉注射, 并送检 G6PD 活性, $>20\% \sim 30\%$ 则需考虑换血或高压氧治疗[9]。用药前宜筛查 G6PD 活性, 缺乏者禁用亚甲蓝 [4][33]。

5. 现有研究的局限性与方法学挑战

5.1. 研究设计的异质性

现有研究在给药方案上存在明显的异质性：推注剂量从 1 mg/kg 至 4 mg/kg 不等，输注速率从 0.25 mg/kg/h 至 2 mg/kg/h 不等，疗程从 6 小时至 120 小时不等。背景治疗也存在差异——各研究中血管加压药的种类和剂量、糖皮质激素的使用情况均不一致。结局指标的定义也不统一：病死率评估时点涵盖 7 天、28 天、30 天、住院期间以及 ICU 期间，血管加压药停用的定义也各不相同。这些异质性使不同研究间的比较与 Meta 分析的整合变得非常困难。

5.2. 证据质量的局限

现有证据的质量整体不高。RCT 数量少、样本量小是核心问题——除 Ibarra-Estrada 等($n = 91$)和 Shaker 等($n = 90$)外，其余 RCT 样本量均在 20~42 例之间[35] [36]。多数研究为单中心设计，而且因为亚甲蓝会使尿液变为蓝绿色，存在固有的破盲问题，难以实现真正的盲法。最为关键的是，除 Sari-Yavuz 等[31]的回顾性研究外，缺乏头对头比较不同给药策略的高质量 RCT，使得最佳给药策略的确定缺乏直接证据支持。

5.3. 药代动力学数据的缺失

脓毒性休克状态下的药代动力学参数变化尚未得到充分研究。脓毒症患者常伴有分布容积增加、低蛋白血症、肝肾功能改变等情况，这些因素如何影响亚甲蓝的药代动力学尚不清楚。此外，不同给药策略下的血药浓度监测数据极为匮乏，有效血药浓度范围尚未确定。这些药代动力学数据的缺失限制了基于药代动力学模型优化给药方案的可能性。

6. 未来研究方向与临床建议

6.1. 正在进行的临床研究

Jia 等[37]设计的多中心 RCT 是目前唯一已知正在进行的亚甲蓝给药策略相关研究。该研究计划纳入 100 例难治性脓毒性休克患者，方案采用 2 mg/kg 推注后，以 0.5 mg/kg/h 持续输注 48 小时，主要终点是 48 小时内血管加压药的总用量。这项研究一旦完成，将为推注联合持续输注的策略提供重要的前瞻性证据。

6.2. 关键研究问题

未来研究应重点关注以下问题：首先，应该安排推注联合持续输注和单纯持续输注的直接比较，以明确负荷推注是否必需。其次，推注的最优剂量(1、2 还是 4 mg/kg)需要通过随机对照来明确。持续输注方面，最佳速率(0.25 还是 0.5 mg/kg/h)和疗程(24、48 还是 72 小时)同样需要进一步优化。此外，基于药代动力学模型去设计个体化的给药方案，以及为肾功能不全患者摸索出可靠的剂量调整策略，也都是亟待解决的实际问题。

6.3. 基于现有证据的临床建议

综合现有证据，可提出以下初步临床建议：早期辅助治疗时，推注联合持续输注策略(如 2 mg/kg 推注+0.5 mg/kg/h 持续输注)可能是当前最优选择；对于挽救性治疗，单次推注(1~2 mg/kg)可作为快速稳定血压的过渡手段；应避免高剂量单次推注(>4 mg/kg)以减少肺部不良反应；持续输注期间需密切监测氧合、高铁血红蛋白水平及外周灌注；给药策略的最终选择应综合考虑疾病阶段、休克严重程度以及患者器官功能。

7. 结论

从现有证据看, 推注联合持续输注是一种极具前景且理论上更优的给药策略, 但其临床优越性仍有待于未来大规模高质量随机对照试验(RCT)的证实。这一方案可快速起效并稳定维持有效血药浓度, 回顾性研究虽观察到其与最低的 28 天病死率相关, 但受限于回顾性设计, 尚无法确立因果关系。单次推注的作用时间太短, 一般只适用于紧急抢救或围术期的短期支持。单纯持续输注起效偏慢, 缺少负荷剂量时达到有效血药浓度会出现明显的延迟。在 Sari-Yavuz 等的研究里, 单纯持续输注组的结局不如推注联合持续输注组, 提示负荷剂量的重要性, 但该研究为回顾性研究, 存在选择偏倚和混杂因素, 这一结论尚需前瞻性研究加以验证。

但是最佳推注剂量、输注速度以及治疗周期并没有统一标准, 目前多数为回顾性研究以及小样本的 RCT, 亟需开展高质量的头对头随机对照试验加以确定。在临床中应根据疾病的阶段、休克的严重程度、患者的器官功能和临床情况来做出个性化的给药决策。

参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] Dünser, M.W. and Hasibeder, W.R. (2009) Sympathetic Overstimulation during Critical Illness: Adverse Effects of Adrenergic Stress. *Journal of Intensive Care Medicine*, **24**, 293-316. <https://doi.org/10.1177/0885066609340519>
- [3] Stolk, R.F., van der Poll, T., Angus, D.C., van der Hoeven, J.G., Pickkers, P. and Kox, M. (2016) Potentially Inadvertent Immunomodulation: Norepinephrine Use in Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **194**, 550-558. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0862cp>
- [4] Jang, D.H., Nelson, L.S. and Hoffman, R.S. (2013) Methylene Blue for Distributive Shock: A Potential New Use of an Old Antidote. *Journal of Medical Toxicology*, **9**, 242-249. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0298-7>
- [5] Kirkeboen, K.A. and Strand, Ø.A. (1999) The Role of Nitric Oxide in Sepsis—An Overview. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **43**, 275-288. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.1999.430307.x>
- [6] Leone, M., Einav, S., Antonucci, E., Depret, F., Lakbar, I., Martin-Loeches, I., *et al.* (2023) Multimodal Strategy to Counteract Vasodilation in Septic Shock. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, **42**, Article 101193. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2023.101193>
- [7] Disanto, A.R. and Wagner, J.G. (1972) Pharmacokinetics of Highly Ionized Drugs I: Methylene Blue—Whole Blood, Urine, and Tissue Assays. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **61**, 598-602. <https://doi.org/10.1002/jps.2600610422>
- [8] Shanmugam, G. (2005) Vasoplegic Syndrome—The Role of Methylene Blue. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **28**, 705-710. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.07.011>
- [9] Lo, J.C.Y., Darracq, M.A. and Clark, R.F. (2014) A Review of Methylene Blue Treatment for Cardiovascular Collapse. *The Journal of Emergency Medicine*, **46**, 670-679. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.08.102>
- [10] Preiser, J.C., Lejeune, P., Roman, A., Carlier, E., De Backer, D., Leeman, M., *et al.* (1995) Methylene Blue Administration in Septic Shock. *Critical Care Medicine*, **23**, 259-264. <https://doi.org/10.1097/00003246-199502000-00010>
- [11] Peter, C., Hongwan, D., Küpfer, A. and Lauterburg, B.H. (2000) Pharmacokinetics and Organ Distribution of Intravenous and Oral Methylene Blue. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **56**, 247-250. <https://doi.org/10.1007/s002280000124>
- [12] Juffermans, N.P., Vervloet, M.G., Daemen-Gubbels, C.R.G., Binnekade, J.M., Jong, M.d. and Groeneveld, A.B.J. (2010) A Dose-Finding Study of Methylene Blue to Inhibit Nitric Oxide Actions in the Hemodynamics of Human Septic Shock. *Nitric Oxide*, **22**, 275-280. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2010.01.006>
- [13] Walter-Sack, I., Rengelshausen, J., Oberwittler, H., Burhenne, J., Mueller, O., Meissner, P., *et al.* (2009) High Absolute Bioavailability of Methylene Blue Given as an Aqueous Oral Formulation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **65**, 179-189. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0563-x>
- [14] Evora, P.R.B. (2013) Methylene Blue Does Not Have to Be Considered Only as Rescue Therapy for Distributive Shock. *Journal of Medical Toxicology*, **9**, 426-426. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0333-8>

- [15] Porizka, M., Kopecky, P., Dvorakova, H., Kunstyr, J., Lips, M., Michalek, P., *et al.* (2020) Methylene Blue Administration in Patients with Refractory Distributive Shock—A Retrospective Study. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 1828. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58828-4>
- [16] Ginimuge, P.R. and Jyothi, S.D. (2010) Methylene Blue: Revisited. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, **26**, 517-520. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.74599>
- [17] Erstad, B.L. and Barletta, J.F. (2020) Drug Dosing in the Critically Ill Obese Patient—A Focus on Sedation, Analgesia, and Delirium. *Critical Care*, **24**, Article No. 315. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03040-z>
- [18] Schneider, F., Lutun, P., Hasselmann, M., Stoclet, J.C. and Tempé, J.D. (1992) Methylene Blue Increases Systemic Vascular Resistance in Human Septic Shock. *Intensive Care Medicine*, **18**, 309-311. <https://doi.org/10.1007/bf01706481>
- [19] Weingartner, R., Oliveira, E., Oliveira, E.S., Sant'Anna, U.L., Oliveira, R.P., Azambuja, L.A., *et al.* (1999) Blockade of the Action of Nitric Oxide in Human Septic Shock Increases Systemic Vascular Resistance and Has Detrimental Effects on Pulmonary Function after a Short Infusion of Methylene Blue. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **32**, 1505-1513. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x1999001200009>
- [20] Gachot, B., Bédos, J.P., Veber, B., Wolff, M. and Régnier, B. (1995) Short-Term Effects of Methylene Blue on Hemodynamics and Gas Exchange in Humans with Septic Shock. *Intensive Care Medicine*, **21**, 1027-1031. <https://doi.org/10.1007/bf01700666>
- [21] Memis, D., Karamanlioglu, B., Yuksel, M., Gemlik, I. and Pamukcu, Z. (2002) The Influence of Methylene Blue Infusion on Cytokine Levels during Severe Sepsis. *Anaesthesia and Intensive Care*, **30**, 755-762. <https://doi.org/10.1177/0310057x0203000606>
- [22] Dumbarton, T.C., Minor, S., Yeung, C.K. and Green, R. (2011) Prolonged Methylene Blue Infusion in Refractory Septic Shock: A Case Report. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, **58**, 401-405. <https://doi.org/10.1007/s12630-011-9458-x>
- [23] 陆雅萍, 郁惠杰, 刘倩影, 姚明, 朱建刚. 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.
- [24] Kirov, M.Y., Evgenov, O.V., Evgenov, N.V., Egorina, E.M., Sovershaev, M.A., Sveinbjörnsson, B., *et al.* (2001) Infusion of Methylene Blue in Human Septic Shock: A Pilot, Randomized, Controlled Study. *Critical Care Medicine*, **29**, 1860-1867. <https://doi.org/10.1097/00003246-200110000-00002>
- [25] Ibarra-Estrada, M., Kattan, E., Aguilera-González, P., Sandoval-Plascencia, L., Rico-Jauregui, U., Gómez-Partida, C.A., *et al.* (2023) Early Adjunctive Methylene Blue in Patients with Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Critical Care*, **27**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04397-7>
- [26] Luis-Silva, F., Meneguetti, M.G., Peres, L.M., Sepeda, C.d.R., Jordani, M.C., Mestriner, F., *et al.* (2024) Methylene Blue Therapy in Addition to Standard Treatment for Acute-Phase Septic Shock: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article ID: 1431321. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1431321>
- [27] Shaker, E.H., Soliman, A.M., Bedewy, A.A.E. and Elrawas, M.M. (2025) Comparative Study between High and Low Dose Methylene Blue Infusion in Septic Cancer Patients: A Randomized, Blinded, Controlled Study. *BMC Anesthesiology*, **25**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02792-3>
- [28] 张敏仪, 陈继桃, 苏薇, 等. 亚甲蓝注射液治疗感染性休克的效果[J]. 中外医学研究, 2024, 22(5): 120-123.
- [29] Aragón-Benedí, C., Pascual-Bellosta, A., Ortega-Lucea, S., Lacosta-Torrijos, L., Jiménez-Bernadó, T., Martínez-Ubieto, J., *et al.* (2020) Methylene Blue? Therapeutic Alternative in the Management of Septic Shock Refractory to Norepinephrine. *Signa Vitae*, **16**, 199-202.
- [30] Pluta, M.P., Putowski, Z., Czempik, P.F. and Krzych, Ł.J. (2023) Successful Use of Methylene Blue in Catecholamine-Resistant Septic Shock: A Case Report and Short Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 10772. <https://doi.org/10.3390/ijms241310772>
- [31] Sari-Yavuz, S., Heck-Swain, K., Keller, M., Magunia, H., Feng, Y., Haerberle, H.A., *et al.* (2022) Methylene Blue Dosing Strategies in Critically Ill Adults with Shock—A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 1014276. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1014276>
- [32] Xue, S., Li, L., Liu, Z., Lyu, F., Wu, F., Shi, P., *et al.* (2025) Predicting Responsiveness to Fixed-Dose Methylene Blue in Adult Patients with Septic Shock Using Interpretable Machine Learning: A Retrospective Study. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 7254. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89934-w>
- [33] Ramsay, R.R., Dunford, C. and Gillman, P.K. (2007) Methylene Blue and Serotonin Toxicity: Inhibition of Monoamine Oxidase a (MAO A) Confirms a Theoretical Prediction. *British Journal of Pharmacology*, **152**, 946-951. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707430>
- [34] FDA (2011) Drug Safety Communication: Serious CNS Reactions Possible When Methylene Blue Is Given to Patients Taking Certain Psychiatric Medications.

- [35] Arias-Ortiz, J. and Vincent, J. (2024) Administration of Methylene Blue in Septic Shock: Pros and Cons. *Critical Care*, **28**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04839-w>
- [36] Maheshwari, N., Malkania, B. and Mudiyansele, R. (2025) Methylene Blue in Septic Shock: Emerging Evidence, Clinical Applications, and Future Directions. *Cureus*, **17**, e86701. <https://doi.org/10.7759/cureus.86701>
- [37] Jia, J., Ji, J. and Liu, Z. (2024) Efficacy of Methylene Blue in Refractory Septic Shock: Study Protocol for a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Trials*, **25**, Article No. 630. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08439-5>