

亚甲蓝对感染性休克患者动脉血气值和氧灌注指数的影响

陆雅萍 刘倩影 郁慧杰

【摘要】 **目的** 探讨亚甲蓝对感染性休克患者动脉血气值及氧灌注指数的影响。**方法** 将 32 例感染性休克患者按随机数字表法分为对照组(C 组)和亚甲蓝单次注射后持续输注加基础治疗组(M 组),每组 16 例。C 组给予抗感染及对症等基础治疗;M 组除基础治疗外,予亚甲蓝 2mg/kg(加入 0.9%氯化钠注射液 50ml)中单次静脉泵注,20min 注完之后以同样浓度继续泵注亚甲蓝 2ml/h,共 24h。观察确诊时(T_0)、用亚甲蓝毕(T_1)、单注后第 1(T_2)、3(T_3)、5(T_4)、7(T_5)天患者平均动脉压(MBP)、心率(HR)和脉搏氧灌注指数(PI)的变化,同时对各时点的动脉血进行血气分析,观察酸碱度(pH)、 PaO_2 、 $PaCO_2$ 、氧和指数(OI)、血乳酸(Lac)、还原血红蛋白溶解度(RHbS)、高铁血红蛋白(MHb)的变化。**结果** 治疗后,M 组 MBP 在 T_2 、PI 在 $T_2 \sim T_4$ 、RHbS 在 T_1 明显高于 C 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);组内各时点与 T_0 比较,两组患者的 MBP 在 $T_1 \sim T_5$ 、HR 在 $T_2 \sim T_5$ 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);PI 在 C 组 $T_3 \sim T_5$ 、M 组 $T_2 \sim T_5$ 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);C 组 OI 在 T_5 、MHb 的 $T_2 \sim T_5$ 、M 组 PaO_2 、OI 和 MHb 的 $T_2 \sim T_5$ 、RHbS 的 T_1 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。 $PaCO_2$ 和 PH 组内、组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 亚甲蓝在纠正感染性休克患者血流动力学指标紊乱的同时,能早期有效提高末梢组织灌注,从而改善患者预后。

【关键词】 亚甲蓝 感染性休克 动脉血气值 还原血红蛋白溶解度 氧灌注指数

Effect of methylene blue on arterial blood gas value and perfusion index in patients with septic shock LU Yaping, LIU Qianying, YU Huijie. Department of Medical Center for Anesthesiology and Pain, Jiaxing First Municipal Hospital, Jiaxing 314000, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of methylene blue(MB)on arterial blood gas value and perfusion index in patients with septic shock. **Methods** Thirty two patients with septic shock admitted in Department of Critical Care Medicine of Jiaxing First Municipal Hospital from July 2016 to June 2018 were randomly divided into 2 groups ($n=16$ in each group). Patients in control group (CG) received anti-infection and symptomatic therapy as basic treatment and patients in MG group received continuous infusion of methylene blue (2mg/kg) for 24h after a single injection (2mg/kg in 20min) in addition to basic treatment. Acute physiology and chronic health score (APACHE) was used to evaluate the health status of patients. The changes of MBP, HR and perfusion index (PI) were recorded at first diagnosed (T_0), the end of single injection of MB (T_1), d 1 (T_2), 3(T_3), 5(T_4) and 7 (T_5) after single injection. The arterial blood gas analysis was performed at various time points to observe changes of PH, PaO_2 , $PaCO_2$, oxygenation index (OI), blood lactate (Lac), reduced hemoglobin solubility (RHbS) and methemoglobin (MHb). **Results** Compared with CG, the MBP at T_2 , the PI at $T_2 \sim T_4$ and the RHbS at T_1 in MG were significantly higher ($P < 0.05$). Compared with T_0 , there were significant differences in PI of CG at $T_3 \sim T_5$, in MG at $T_2 \sim T_5$ ($P < 0.05$); in OI of CG at T_5 ($P < 0.05$); MHb of CG and MG at $T_2 \sim T_5$ ($P < 0.05$); RHbS of MG at T_1 ($P < 0.05$). No significant difference was found in intra-group or inter-group comparison of $PaCO_2$ and PH ($P > 0.05$). **Conclusion** Methylene blue can effectively increase oxygenation status and peripheral tissue perfusion at the early stage of septic shock to correct the hemodynamic disorder, so that the prognosis of patients can be improved.

【Key words】 Methylene blue Septic shock Arterial blood gas value Reduced hemoglobin solubility Perfusion index

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.6.2018-3156

基金项目:浙江省医药卫生一般研究计划(A类)(2015KYA216);浙北区域专病中心

作者单位:314000 嘉兴市第一医院麻醉与疼痛医学中心(陆雅萍、刘倩影),重症医学科(郁慧杰)

通信作者:刘倩影,E-mail:18967307976@189.cn

感染性休克的严重低血压和末梢循环低灌注可引发急性多器官损伤或衰竭,是ICU常见的死亡原因之一^[1]。亚甲蓝能有效改善顽固性感染性休克患者的血流动力学^[2],但其是否能直接改善氧供和末梢循环的灌注尚不明确。笔者通过观察亚甲蓝对感染性休克患者动脉血气值及氧灌注指数(PI)等指标的影响,进一步评估其

治疗效果,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 将 2016 年 7 月至 2018 年 6 月我院 ICU 收治的感染性休克患者 32 例,按随机数字表法分为基础

治疗组即对照组(C组)和亚甲蓝单次注射后持续输注组(M组),每组 16 例。两组患者性别、年龄、BMI、A-PACHE II 评分等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。本研究经嘉兴市第一医院医学伦理委员会讨论批准,并与患者家属签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较

分组	性别[n(%)]		年龄(岁)	BMI	APACHE II 评分(分)	原发病(n)					
	男	女				消化道穿孔感染	重症肺炎	重症胆道炎症	急性胰腺炎	泌尿道感染	原发性腹膜炎
C 组	7(43.8)	9(56.2)	64.3 ± 11.9	25.4 ± 2.6	24.6 ± 2.7	3	8	3	1	1	/
M 组	9(56.2)	7(43.8)	62.7 ± 11.8	25.6 ± 2.0	23.3 ± 2.2	/	8	2	1	3	2
P 值	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05						

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合《感染性疾病诊疗指南》中诊断标准^[1];(2)年龄 18~80 岁;(3)家属要求积极治疗,并自愿参加本研究者。排除标准:(1)过去 3 个月内发生心肌梗死或脑血管意外;(2)妊娠;(3)对所用药物已知过敏者;(4)最近 3d 内使用硝酸盐类制剂;(5)患者和(或)家属拒绝加入本研究者。研究过程中将未到观察结束家属要求放弃治疗或死亡者剔除,并以同样条件补足各组病例数。

1.3 方法 患者入 ICU 后连续监测动脉血压、深静脉置管连续监测中心静脉压(CVP)指导输液。C 组按感染性休克治疗指南进行基础治疗,包括液体复苏、抗感染、控制血糖和输血等对症支持治疗,并尽早使用缩血管药物维持血压以保护重要脏器功能;M 组在基础治疗外,予亚甲蓝 2mg/kg(加入 0.9%氯化钠注射液 50ml)中单次静脉泵注,20min 注完之后以同样浓度继续泵注亚甲蓝 2ml/h,共 24h。

1.4 观察指标 分别观察并记录确诊时(T₀)、用亚甲蓝毕(T₁)及单次注射亚甲蓝后第 1(T₂)、3(T₃)、5(T₄)、7

(T₅)天患者平均动脉血压(MBP)、心率(HR)和无创脉搏氧灌注指数(PI;仪器型号 Masimo Radical-7)的变化,同时对各时点的动脉血进行血气分析,观察酸碱度(pH)、PaO₂、PaCO₂、氧合指数(OI)、血乳酸(Lac)、还原血红蛋白溶解度(RHbS)、高铁血红蛋白(MHb)的变化。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,组内不同时点的比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同时点 MBP 与 HR 变化的比较 M 组 T₂ 时 MBP 明显高于 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他时点的 MBP 及各时点的 HR 与 C 组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);组内各时点与 T₀ 比较,两组患者 T₁~T₅ 的 MBP、T₂~T₅ 的 HR 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者不同时点 MBP 与 HR 变化的比较

组别	n	指标	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
C 组	16	MBP(mmHg)	58.23 ± 7.24	83.96 ± 15.12*	85.66 ± 13.36* [△]	91.46 ± 13.83*	90.92 ± 11.79*	93.37 ± 14.68*
		HR(次/min)	110.73 ± 19.01	106.88 ± 19.03	97.03 ± 21.95*	95.67 ± 22.21*	94.28 ± 21.56*	93.86 ± 20.67*
M 组	16	MBP(mmHg)	60.03 ± 4.97	85.81 ± 14.76*	95.6 ± 9.25* [△]	97.22 ± 10.74*	95.84 ± 12.33*	98.43 ± 11.38*
		HR(次/min)	109.80 ± 17.43	107.35 ± 18.99	95.66 ± 15.02*	91.43 ± 16.75*	88.95 ± 11.03*	86.98 ± 7.73*

注:与 T₀ 比较,* $P < 0.05$;与 C 组比较,[△] $P < 0.05$

2.2 两组患者不同时点 PI 的比较 M 组 PI 在 T₂~T₄ 明显高于 C 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其它时点差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);C 组 T₃~T₅、M 组 T₂~T₅ 的 PI 与 T₀ 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者不同时点血气分析的比较 M 组 T₁ 的

RHbS 明显高于 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其它时点各指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);组内各时点与 T₀ 比较,C 组 T₃ 的 OI、T₂~T₅ 的 MHb、T₃~T₅ 的 Lac 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),M 组 PaO₂、OI 和 T₂~T₅ 的 MHb、T₁ 的 RHbS、T₃~T₅ 的 Lac 与 T₀ 比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);PaCO₂ 和 pH 组内、

表 3 两组患者不同时点 PI 变化的比较

组别	n	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
C 组	16	2.68 ± 1.65	3.39 ± 2.67	3.53 ± 2.42 [△]	4.32 ± 2.57 ^{*△}	4.28 ± 2.49 ^{*△}	4.58 ± 3.22 [*]
M 组	16	2.34 ± 1.69	3.46 ± 1.79	9.53 ± 4.73 ^{*△}	7.92 ± 5.07 ^{*△}	7.93 ± 3.69 ^{*△}	7.13 ± 0.11 [*]

注:与 T₀ 比较, *P<0.05;与 C 组比较, [△]P<0.05

组间比较差异均无统计学意义(均 P>0.05),见表 4。

3 讨论

感染性休克时患者体内产生大量的炎症因子并释放入血,刺激血管平滑肌细胞内诱导型 NO 合成酶激活并产生大量一氧化氮(NO),内源性 NO 主要是通过诱导鸟苷酸环化酶的激活,产生循环环磷酸鸟苷(GMP),继而导致内皮平滑肌松弛,导致患者对血管活性药物的反应性降低,最终导致血管舒张和严重低血压、心力衰竭、肺水肿、急性多器官损伤甚至器官衰竭^[4]。血管张力的丧失,血管对内源性和外源性的血管收缩药物的反应降低,血管壁的屏障功能遭到破坏,进而出现血管内液体的渗漏等级联放大反应^[5],使感染性休克患者的病情恶化,并成为临床治疗时一个甚为棘手的问题。

亚甲蓝是一种氧化还原剂,作为 NO 的抑制剂,能抑制 NO 合成酶的表达,从而使 NO 的合成减少、活性降低,使明显扩张的血管收缩,血压升高,并能使心收缩力加强,心输出量增加,改善心功能,能有效纠正休克患者 NO 相关的血流动力学紊乱已被证实^[6-7]。也有研究表明^[8],亚甲蓝通过抑制 NO 的作用可能增加了心肌对内源性儿茶酚胺的敏感性,改善血流动力学的同时使组织氧供有所增加。

既往也有学者报道了亚甲蓝在心力衰竭患者中的应用^[1],进一步证实了,亚甲蓝对改善患者的心输出量有积极作用,但是亚甲蓝使用时间一般比较短,当前研究只在病例报道中见较长时间亚甲蓝^[9]。本研究对感染性休克患者采用基础治疗的同时通过亚甲蓝短时间大剂量单次静脉,再辅以长时间小剂量维持静脉泵注治疗,并与单纯基础治疗的患者进行了对照,观察了亚甲蓝改善血流动力学指标的作用和临床疗效。

在本研究中,两组患者的血流动力学指标明显改善,M 组的 MBP 在 T₂ 即较 C 组明显提高,差异有统计学意义(P<0.05),这与当前众多学者的研究结果相符^[2];但是,这种拟内源性的儿茶酚胺的作用在收缩血管的同时,是否会减少末梢的灌注,进一步加剧组织器官的缺血缺氧状态。近年来 PI 被广泛用于评价末梢灌注情况^[10],本研究对感染性休克患者的 PI 进行监测发现,两组患者的 PI 在 T₂~T₅ 均较治疗前升高,但 M 组明显高于 C 组,差异均有统计学意义(均 P<0.05),从而证明亚甲蓝持续静脉输注能改善末梢灌注。

Juffermans 等^[9]认为亚甲蓝改善血流动力学指标的作用是暂时的,长期维持 MBP 的升高需要重复输注,连续输注或者使用更高的剂量,但高剂量的亚甲蓝在升高 MBP 的同时,会损害内脏器官的血流灌注和组织氧供,

表 4 两组患者不同时点血气分析的比较

组别	n	指标	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
C 组	16	PaO ₂ (mmHg)	88.56 ± 25.19	92.10 ± 20.95	96.13 ± 24.06	94.18 ± 22.85	97.84 ± 18.10	96.98 ± 14.75
		PaCO ₂ (mmHg)	39.21 ± 7.82	39.32 ± 8.70	40.88 ± 8.65	40.27 ± 7.20	43.63 ± 11.04	39.92 ± 6.80
		OI(mmHg)	219.77 ± 57.26	218.43 ± 51.60	219.27 ± 49.99	228.80 ± 70.48	250.98 ± 54.94	268.86 ± 82.77 [*]
		MHb(g/L)	0.80 ± 0.26	0.80 ± 0.23	0.59 ± 0.19 [*]	0.55 ± 0.19 [*]	0.55 ± 0.20 [*]	0.55 ± 0.18 [*]
		RHbS(%)	2.35 ± 1.94	2.55 ± 1.94 [△]	1.95 ± 0.87	1.71 ± 0.60	1.63 ± 0.47	1.74 ± 0.51
		Lac(mmol/L)	3.42 ± 2.37	3.39 ± 2.32	3.03 ± 2.95	2.39 ± 1.86 [*]	1.99 ± 1.78 [*]	1.99 ± 1.73 [*]
		pH	7.39 ± 0.08	7.38 ± 0.06	7.38 ± 0.06	7.39 ± 0.06	7.40 ± 0.08	7.40 ± 0.05
		M 组	16	PaO ₂ (mmHg)	85.39 ± 21.40	85.77 ± 21.39	95.22 ± 27.28 [*]	99.08 ± 27.35 [*]
PaCO ₂ (mmHg)	37.73 ± 9.42			38.85 ± 6.88	38.87 ± 9.30	38.54 ± 14.85	38.25 ± 6.84	39.36 ± 7.59
OI(mmHg)	215.15 ± 69.59			217.75 ± 77.50	243.75 ± 84.33 [*]	249.01 ± 67.11 [*]	290.09 ± 72.31 [*]	302.43 ± 77.71 [*]
MHb(g/L)	0.80 ± 0.29			0.86 ± 0.27	0.56 ± 0.13 [*]	0.47 ± 0.12 [*]	0.45 ± 0.11 [*]	0.44 ± 0.11 [*]
RHbS(%)	2.22 ± 1.53			8.29 ± 6.86 ^{*△}	2.06 ± 1.32	1.82 ± 0.94	1.73 ± 1.33	1.71 ± 1.29
Lac(mmol/L)	3.39 ± 1.74			3.39 ± 1.49	2.79 ± 0.90	1.81 ± 0.68 [*]	1.66 ± 0.93 [*]	1.67 ± 0.84 [*]
pH	7.36 ± 0.09			7.38 ± 0.06	7.39 ± 0.06	7.41 ± 0.05	7.42 ± 0.05	7.41 ± 0.04

注:与 T₀ 比较, *P<0.05;与 C 组比较, [△]P<0.05

也有导致 MHb 血症的风险。为此在本研究中,我们采用 2mg/kg 的剂量先单次 20min 泵注完后继续予 2mg/kg 的剂量在 24h 内输注完毕,尽量避免高浓度的亚甲蓝对器官血流及组织氧供产生不利的影响,并对各时点生命体征、动脉血气值进行了监测。虽然两组 MBP 在 $T_1 \sim T_5$ 均较 T_0 升高,但 M 组在 T_2 即显著高于 C 组;两组 HR 均从 T_2 逐渐下降至正常范围;两组 PI 虽均逐渐升高,但在 $T_2 \sim T_4$ 时 M 组显著高于 C 组;M 组 RHbS T_1 较 T_0 显著增高,也显著高于 C 组,但呈一过性,在 T_2 时即已恢复正常;两组 MHb 在 T_2 、Lac 在 T_3 均开始显著下降,至 T_5 已恢复到正常范围,组间比较无统计学差异;C 组 OI 只在 T_5 高于 T_0 ,而 M 组在 T_3 即高于 T_0 ;M 组 PaO_2 只在 T_2 开始高于 T_0 ,而 C 组在不同时点间比较无统计学差异。本研究结果表明亚甲蓝的拟内源性儿茶酚胺的作用并不会加剧组织器官的缺血缺氧程度,也不会给患者造成明显的不良影响。可见本研究所用亚甲蓝的剂量和方法对感染性休克患者来说是安全,能够早期对患者的 MBP、PI、 PaO_2 、OI 产生积极的作用,从而纠正患者的血流动力学紊乱,早期提高组织灌注,改善组织氧供,从而获得更好的疗效,可作为临床上治疗感染性休克的重要辅助药物。

4 参考文献

- [1] Lo JC, Darracq MA, Clark RF. A review of methylene blue treatment for cardiovascular collapse[J]. J Emerg Med, 2014, 46(5): 670-679.
- [2] Yune Hoyoung, Kim Kyuseok, Jo You Hwan, et al. 1453: Infusion of methylene blue in severe sepsis and septic shock: A randomized controlled trial[J]. Crit Care Med, 2016, 44(12 Suppl 1): 439.
- [3] 齐俊英. 感染性疾病诊疗指南[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2013: 219-220.
- [4] 陆雅萍, 黄冰, 孙建良, 等. 亚甲蓝在感染性休克病人麻醉中的应用研究[J]. 浙江临床医学, 2005, 7(1): 96.
- [5] Nantais J, Dunbarton TC, Farah N, et al. Impact of methylene blue in addition to norepinephrine on the intestinal microcirculation in experimental septic shock[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2014, 58(1): 97-105.
- [6] 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.
- [7] Schlesinger JJ, Burger CF. Methylene Blue for Acute Septic Cardiomyopathy in a Burned Patient[J]. J Burn Care Res, 2016, 37(3): e287-291.
- [8] Mount JC, Rowe AS. Use of methylene blue for refractory septic shock during continuous venovenous hemodiafiltration[J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(3): 323.
- [9] Dumbarton TC, Minor S, Yeung CK, et al. Prolonged methylene blue infusion in refractory septic shock: a case report[J]. Can J Anaesth, 2011, 58(4): 401-405.
- [10] Islam R, Housam M, Nashwa N, et al. Evaluation of Perfusion Index as a Predictor of Vasopressor Requirement in Patients with Severe Sepsis[J]. Shock, 2015, 44(6): 554-559.

(收稿日期: 2018-12-18)

(本文编辑: 严玮雯)

《浙江医学》对作者署名的一般要求

同时具备以下 3 项条件者方可署名为作者: (1) 参与选题和设计或资料的分析与解释者; (2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者; (3) 能对编辑部的修改意见进行核修, 在学术界进行答辩, 并最终同意该文发表者; (4) 除了负责本人的研究贡献外, 同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与研究项目资金的获得或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。对文章中的各主要结论, 均必须至少有 1 位作者负责。作者中如有外籍作者, 应征得其同意, 并在投稿时向编辑部提供相应证明材料。集体署名的文稿, 在题名下列出署名单位, 于文末列出整理者姓名, 并须明确该文的主要负责人, 在论文首页脚注通信作者姓名、单位、邮政编码及 Email 地址。通信作者一般只列 1 位, 由投稿者确定。如需注明协作组成员, 则于文末参考文献前列出协作组成员的单位及姓名。作者的具体排序应在投稿前即确定, 在编排过程中不应再改动, 确需改动时必须出示单位证明。

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢, 不宜将志谢人放在作者的位置上, 以免混淆作者和被志谢者的权利和义务。

本刊编辑部