

早期应用亚甲蓝改善依赖高剂量升压药支持的感染性休克患者病死率 一项多中心随机对照试验方案(EMPRESS 研究) (最终发表版)

摘要

背景: 感染性休克仍是急诊和重症监护室最致命的疾病之一，其病理生理机制与一氧化氮激活可溶性鸟苷酸环化酶途径(NO-sGC-cGMP 途径)介导的失控性血管扩张密切相关。亚甲蓝(MB)通过抑制该途径已显示出血流动力学获益，可能作为特别针对需要高剂量升压药的感染性休克患者的靶向辅助治疗，这类严重血管麻痹的亚群具有明显升高的病死率特征。然而，目前缺乏评估 MB 治疗对高剂量升压药依赖性感染性休克患者病死率获益的大规模随机对照试验。

方法: 这是一项研究者发起的、多中心、开放标签、终点设盲的随机对照试验，将在中国多个中心招募在升压药启动 24 小时内去甲肾上腺素等效剂量 $>0.3 \mu\text{g/kg/min}$ 的成年感染性休克患者。566 例患者将按 1:1 随机分配接受 MB 治疗(2 mg/kg 负荷剂量，随后 0.25 mg/kg/h 维持输注最多 48 小时或升压药停用后 4 小时)或等体积 5%葡萄糖对照。随机化按基线 SOFA-1 评分和研究中心分层。主要终点为 28 天全因病死率。次要结局包括无 ICU 天数、无升压药天数、无呼吸机天数、住院病死率和 SOFA 评分改善。

讨论: 这项多中心 RCT 将产生关于早期 MB 给药是否降低高剂量升压药依赖的感染性休克患者病死率的证据，有可能为 MB 作为严重感染性休克管理中辅助治疗的作用提供临床实践指导。

试验注册: ChiCTR2500112352

关键词: 感染性休克；亚甲蓝；升压药；病死率；随机对照试验

背景

感染性休克仍是急诊和重症监护室(ICU)中最普遍和致命的疾病之一，其病理生理学与一氧化氮(NO)介导的失控性血管扩张密切相关[1]。在感染性休克期间，全身炎症反应导致内皮功能障碍，促炎介质激活一氧化氮合酶(eNOS 和 iNOS)，产生过量 NO。过量 NO 随后激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)-环磷酸鸟苷(cGMP)途径，引起血管平滑肌松弛并降低对内源性和外源性儿茶酚胺的血管收缩反应[1]。这种严重血管扩张常常需要高剂量升压药支持，而升压药需求增加与更高病死风险相关[2]。虽然儿茶酚胺，特别是去甲肾上腺素，仍是感染性休克的一线主流升压药[3]，但高剂量儿茶酚胺使用不仅表现出边际效应递减，还导致众多不良反应，包括外周缺血、心律失常和心肌耗氧量增加[4]。

亚甲蓝(MB)是 sGC 抑制剂，通过与 sGC 的血红素铁结合发挥作用，从而抑制 NO-sGC-cGMP 途径[5]。自 1992 年首次应用于人类感染性休克以来[6]，多项研究已证实其血流动力

学获益[7]，2001 年 Kirov 等人的首个随机对照试验(RCT)显示儿茶酚胺需求的显著减少[8]。药代动力学研究显示 MB 广泛分布到机体组织，体现在其大分布容积，并表现出剂量依赖性药效学效应[9]。回顾性数据进一步提示联合负荷加维持方案与单独任一策略相比可能与改善的生存率相关[10]。最近的单中心 RCT 也强调了早期干预的重要性，显示包括更快升压药撤除、减少液体正平衡、缩短机械通气时间和住院时间等改善结局，尽管该研究检测病死率差异的效力仍不足[11]。作为儿茶酚胺节约剂，MB 在需要高剂量升压药的患者中似乎特别有利。这一临床人群主要以潜在血管麻痹为特征，代表了病死率显著更高的更严重亚群，并在既往研究中对 MB 表现出更大反应性[10, 12]。然而，评估高升压药需求的顽固性感染性休克患者早期亚甲蓝干预的大规模 RCT 仍然缺乏。

方法/设计

研究目标

评估早期 MB 干预是否显著降低依赖高剂量升压药支持的感染性休克患者 28 天病死率。

研究设计

这是一项研究者发起的、多中心、平行分组、前瞻性、开放标签、终点设盲的随机对照试验(图 1)。该试验计划在中国大陆招募超过 50 个中心(急诊、呼吸、内科、外科、综合或其他相关 ICU)，主要为三级医院。试验由四川省医学科学院·四川省人民医院协调，作为试验申办方。研究已获得中央伦理委员会批准(批准号 2025-583)，试验已于 2025 年 11 月 12 日在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR2500112352)。

研究人群

将招募初始复苏后需要高剂量升压药支持的早期感染性休克患者。

纳入标准:

1. 年龄 ≥ 18 岁
2. 符合 Sepsis-3 标准定义的感染性休克:
 - a) 疑似或确诊感染
 - b) 需要去甲肾上腺素维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg
 - c) 充分液体复苏后血乳酸 > 2 mmol/L
3. 去甲肾上腺素启动 24 小时内
4. 在入组筛查时，去甲肾上腺素等效剂量超过 $0.3 \mu\text{g/kg/min}$ 并持续至少 30 分钟。
 - a) 此处的去甲肾上腺素剂量基于去甲肾上腺素碱计算，对应于中国临床实践中常用的重酒石酸去甲肾上腺素剂量 $0.57 \mu\text{g/kg/min}$ 。
 - b) 等效去甲肾上腺素碱($\mu\text{g/kg/min}$) = $0.53 \times \text{重酒石酸去甲肾上腺素}(\mu\text{g/kg/min}) + 1.0 \times \text{肾上腺素}(\mu\text{g/kg/min}) + 0.01 \times \text{多巴胺}(\mu\text{g/kg/min}) + 0.06 \times \text{去氧肾上腺素}(\mu\text{g/kg/min})$

+ 2.5 × 血管加压素(U/min) + 0.0025 × 血管紧张素 II(ng/kg/min) + 10 × 特利加压素(μg/kg/min) + 0.125 × 间羟胺(μg/kg/min) [13-15]。

排除标准:

1. 妊娠或哺乳期
2. 严重急性低氧性呼吸衰竭($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$)
3. 严重肺动脉高压
4. 预期生存<48 小时
5. 活动性非分布性休克(失血性、阻塞性、低血容量性或原发性心源性休克)
6. 待行损伤控制手术
7. 广泛烧伤(>20%体表面积)
8. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷(自诉或确诊)
9. 已知对亚甲蓝、吩噻嗪类或食用染料过敏
10. 近期使用(4 周内)5-羟色胺能药物(如 SSRIs、SNRIs、MAO 抑制剂)
11. 患者或法定代理人拒绝同意
12. 在本次病程期间曾使用过亚甲蓝

撤出标准:

1. 发生可能与研究干预相关的严重不良事件(SAEs)
2. 患者或法定代理人撤回同意
3. 因人为错误误入组且不符合纳入标准的患者
4. 研究者判断继续参与可能危及患者安全
5. 因客观临床原因启动机械循环支持

严重不良事件管理程序:

1. SAEs 必须在 24 小时内向数据安全监察委员会(DSMB)和申办方报告
2. 所有 SAEs 将根据伦理委员会申请中规定的预定安全管理方案进行管理
3. 记录包括因果关系评估和随访直至解决

随机化

通过集中的基于网络的系统进行 1:1 分配随机化。分层因子包括基线序贯器官衰竭评估评分(基于 SOFA-1, 后续评估包括 SOFA-1 和 SOFA-2)[16, 17](>10 vs ≤ 10)和研究中心。使用置换区组随机化方案(区组大小为 2、4 或 6)确保均衡组别分配并最小化分配预测。

盲法

由于亚甲蓝引起黏膜和尿液可见蓝染, 对医护人员和患者完全盲法不可行。尽管如此, 结局评估者将对治疗分配盲法且不参与临床治疗。

干预方案

亚甲蓝组:

- 药物准备: 10 支 MB 注射液(2 mL, 每支 20 mg)用 5%葡萄糖溶液[11]稀释至 4 mg/mL 浓度(50 mL 注射器)
- 负荷剂量: 2 mg/kg 经输液泵 20 分钟内给药(即, 体重÷2 mL)
- 维持剂量: 0.25 mg/kg/h 持续输注(即, 体重÷16 mL/h)
- 持续时间: 最多 48 小时, 或所有升压药停用后 4 小时, 以先发生者为准
- 如发生严重不良反应可终止治疗

对照组:

- 等体积 5%葡萄糖溶液
- 输注方案(负荷和维持)在速率和持续时间方面与干预组相同

并行治疗建议

考虑到本研究患者处于初始复苏后早期优化阶段, 我们基于脓毒症拯救运动 2021[18]、日本 2024[19]和欧洲重症医学会 2025[20]指南提供以下背景治疗建议。建议患者以组织灌注正常化为目标(即毛细血管再充盈时间[CRT]≤3 秒), 持续监测指导循环优化。建议通过动态试验(被动抬腿试验、呼气末阻断试验或 Trendelenburg 体位)或血流动力学参数(每搏量变异性、脉压变异性)进行容量反应性评估指导的容量扩张, 平衡盐作为首选。建议维持 MAP ≥65 mmHg, 尽管仅对在升高血压水平下表现出临床改善的慢性动脉高血压患者可考虑更高 MAP 目标。关于升压药管理, 去甲肾上腺素仍是一线药物, 基于临床指征可添加儿茶酚胺节约药物(包括血管加压素、特利加压素[避免高剂量以降低指端缺血风险][21]或血管紧张素)。建议所有患者使用氢化可的松 200 mg/天, 并应在升压药停用 6 小时内停用。建议基于超声心动图评估(强调速度-时间积分[VTI]和左室射血分数[LVEF])或血流动力学监测的客观证据启动正性肌力支持。其他治疗建议遵循最新指南推荐, 及时提供统一培训。

数据收集

患者将随访至 28 天或直至死亡, 以先发生者为准。表 1 显示主要指标评估时间表的详情。基线时, 将记录人口学特征(年龄、性别、体重)、合并症(Charlson 合并症指数)、患者类型(内科、外科, 以及患者是否接受过感染源控制手术)、疾病严重程度评分[急性生理与慢性健康评价 II(APACHE II)、SOFA 评分[17]]、感染来源、呼吸和肾脏支持方式(机械通气和肾脏替代治疗[RRT]), 以及血流动力学参数(收缩压[SBP]、舒张压[DBP]、MAP、心率[HR]、中心静脉压[CVP]、乳酸、CRT)。如中心具备舌下微循环监测设备和合格的床旁超声医生, 将在给药前采集舌下微循环图像并计算相关超声心动图参数(包括 VTI 和 LVEF)。升压药剂量将标准化为去甲肾上腺素等效剂量($\mu\text{g/kg/min}$)。干预后, 血流动力学变量(SBP、DBP、MAP、HR、CVP)和升压药需求将在前 24 小时每 2 小时间隔监测, 然后从 24 至 72 小时每

6 小时间隔监测。初始 4 天的每日评估将包括液体平衡(包括入量和出量)、SOFA 评分和实验室参数：全血细胞计数[血红蛋白、白细胞(WBC)、血小板]、凝血功能[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)]、肾肝功能[肌酐、血尿素氮(BUN，也转换为尿素)、总胆红素(TB)]和动脉血气(ABG)分析[乳酸、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值，如可获得则测高铁血红蛋白饱和度(MetHb)]。另外，我们还将记录升压药启动、随机化和干预实施的具体时间点，以确定关键时间间隔。结局指标包括 28 天和住院病死率、ICU 和总住院时间、机械通气持续时间、RRT 使用率和持续时间。对于选定中心，我们还将包括电阻抗断层扫描作为干预前后的可选参数。训练有素的研究人员将使用标准化电子病例报告表(eCRF)记录所有数据。

表 1. 主要指标评估时间表

类型	指标	基线	干预后	
			前 3 至 4 天	出院/死亡
人口学	年龄、性别、体重	√	×	×
合并症	既往疾病(如高血压、糖尿病)	√	×	×
感染源	如肺部、腹部	√	×	×
疾病严重程度	APACHE II 评分	√	×	×
	SOFA 评分 (SOFA-1 & SOFA-2)	√	每日，第 1-4 天	×
支持方式	呼吸支持方式, RRT	√	每日，第 1-4 天	√
血流动力学	SBP, DBP, MAP, HR, CVP	√	2h(0-24h), 6h(24-72h)	×
	CRT	√	×	×
升压药剂量	等效去甲肾上腺素等剂量($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	√	2h (0-24h), 6h (24-72h)	×
液体平衡	每日累积液体入量/出量	×	每日，第 1-4 天	×
实验室检查	血红蛋白、WBC、血小板	√	每日，第 1-4 天	×
	肌酐、BUN、TB	√	每日，第 1-4 天	×
	凝血功能(PT、APTT、INR)	√	每日，第 1-4 天	×
动脉血气	乳酸、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值、MetHb	√	每日，第 1-4 天	×
结局	28 天和住院病死率、LOICU、LOHS、MV 持续时间	×	×	√

临床结局评估

主要结局:

- 28 天全因病死率

次要结局:

- 28 天内无 ICU 天数
- 28 天内无升压药天数
- 28 天内无呼吸机天数
- 住院病死率
- 基线至干预后第 3 天 SOFA 评分绝对降低
- 48 小时累积液体平衡

(所有支持方式无需天数在 28 天观察期内计算，定义为存活者 28 天减去需要相应支持的天数，28 天内死亡患者赋值为 0)

安全性终点:

- 高铁血红蛋白血症：定义为动脉血气(ABG)分析中每日高铁血红蛋白饱和度(MetHb)峰值 $\geq 5\%$ 。
- 当观察到酱油色尿伴有临床显著的血蛋白和红细胞计数下降，同时 LDH 和胆红素水平升高时，怀疑溶血。通过检查红细胞碎片和测量游离血浆血红蛋白(fHb)水平超过 200 mg/L 来确诊。
- 基线与干预后 48 小时 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值的绝对差异。

样本量计算

一项整合多项中国感染性休克研究数据的荟萃分析报告 28 至 30 天病死率为 35.9%[22]。先前研究显示，需要高剂量去甲肾上腺素碱($>0.3 \mu\text{g/kg/min}$)的患者病死率约为总体患者的 1.5 倍[23, 24]。因此，我们估计目标人群的基线 28 天病死率为 50%(计算为 $35.9\% \times 1.5$ ，保守取整)。Ibarra-Estrada 等人的单中心随机对照试验显示，MB 将感染性休克患者 28 天病死率从 46%降至 33%(相对降低 28%)[11]；考虑到研究间异质性，我们保守预期研究人群中 25% 的相对风险降低(尽管需要更高升压药剂量的患者对 MB 表现出更好的反应[12])。关于分层因子，我们基于 Ibarra-Estrada 研究中高剂量去甲肾上腺素患者的数据(SOFA-1 评分中位数 11 [IQR: 9-12])，预测 SOFA-1 评分 >10 与 ≤ 10 患者比例为 6:4，而 ANDROMEDA-shock 研究[25]显示在高剂量去甲肾上腺素亚组中，SOFA-1 评分 >10 的患者 28 天病死率也表现出 1.5 倍更高。基于 50% 的总病死率和这些比例关系，我们估计 SOFA-1 评分 >10 和 ≤ 10 患者的 28 天病死率分别为 58%和 39%。使用双侧显著性水平(α)0.05 和效力($1-\beta$)0.8，计算的样本量需要每组 254 例受试者。考虑到预期 10% 的脱落率，最终总样本量确定为 566 例患者(每组 283 例)。

数据质量监察和缺失数据管理

数据质量监察机制在明确定义的职责综合框架下运行，涵盖多个领域。数据监察委员会由统计专家和临床研究者组成，通过三个主要组成部分监督整体数据质量。首先，eCRF 中的实时逻辑验证实施通过极值检测对生理学上不合理范围进行自动警报，对关键变量(如 SOFA-1 子评分和升压药等效剂量)强制完成且缺失字段系统级锁定，以及专门针对血流动力学参数和结局评估的双重独立录入与交叉验证协议。其次，中央统计监察对数据模式和潜在异常进行定期系统性审查，具有预定义触发器(包括显著的方案违反、数据不一致或安全信号)进行额外调查或现场访问。第三，为确保现场质量控制，我们通过中国不同地区的长期合作伙伴建立了区域监督，进行现场审核和质量评估。除监察外，关于缺失数据管理，将根据数据类型和缺失机制采用不同策略。主要和次要结局指标要求所有参与中心完整数

据收集且不进行插补，从而确保终点完整性。然而，对于基线协变量和一般参数，将评估缺失数据模式，随机缺失(MAR)数据使用 50 次迭代的多重插补链式方程(MICE)处理，而完全随机缺失(MCAR)数据可使用完整病例分析作为敏感性方法。最后，将在不同缺失假设下进行综合敏感性分析，评估不同情况下结果的稳健性。

中期分析

数据安全监察委员会(DSMB)将通过电话会议(或面对面，如可能)进行两次正式中期分析会议，审查与治疗效果、患者安全和试验实施质量相关的数据。分析将包括主要终点条件效力评估、安全性结局和方案依从性指标。如有明确证据表明 MB 对重要临床结局提供保护或造成伤害，将建议提前终止。DSMB 将按照以下原则工作：在主要结局事件(如 28 天病死率)的中期分析中，亚甲蓝组和对照组间至少 3 个标准误差的差异将证明在计划招募完成前停止或修改研究的合理性。鉴于这种方法对 I 型错误率的最小影响，最终显著性水平无需调整。

统计分析

分析人群和数据呈现

主要分析将在修正的意向性治疗(mITT)人群中进行，包括所有接受至少一次研究干预剂量且至少有一次基线后评估的随机患者。mITT 方法保持随机化获益，同时排除从未接受治疗的患者，从而减少稀释效应。完整 ITT 和符合方案人群将作为敏感性分析，确保结果在多个分析人群中的稳健性。连续变量将根据正态性检验以均数±标准差或中位数(四分位数间距)呈现；分类变量以频数(百分比)呈现。

主要结局分析

主要终点(28 天病死率)将使用绝对风险差作为主要效应测量，直接对应样本量计算(50% vs 37.5%)并提供强临床解释性。分析包括：(1) 使用卡方检验或 Fisher 精确检验的未调整绝对风险差及 95% CI；(2) 控制基线 APACHE II 评分、SOFA-1 评分、年龄、基线升压药剂量和其他相关协变量的 logistic 回归调整比值比，有效控制基线不平衡的潜在混杂。将报告未调整绝对差异和调整 OR，绝对差异作为主要推断测量，因为危重患者人群具有基线差异的高风险，需要稳健的调整策略。

次要结局和亚组分析

次要结局将使用适当的参数或非参数检验评估，对时间相关结局采用类似的调整策略。探索性预设亚组分析将检查人口学特征(年龄、性别)、疾病严重程度(SOFA-1 >10 vs ≤10、APACHE II >25 vs ≤25)、治疗相关因素(基线升压药剂量、时机)和感染特征的治疗效应，识别最可能从干预获益的患者群体。交互检验将评估这些亚组间治疗效应的异质性，理解统计学上不显著的交互作用并不排除临床相关效应修饰的可能性。生存曲线可视化将采用 Kaplan-Meier 方法和 log-rank 检验，提供直观的生存趋势可视化并评估治疗效应随时间的一

致性。

统计方法学和敏感性分析

所有检验均为双侧， $\alpha=0.05$ ，遵循标准临床试验方法学。基于病死率差异(50% vs 37.5%病死率)的样本量计算提供 80%效力，在调整分析中维持，考虑到协变量调整的方差膨胀通常保持 <2.0 ，不显著影响统计效力。多重敏感性分析将确保结果稳健性，包括完整 ITT 分析、符合方案分析、缺失数据多重插补、中心效应多层建模和失访的极端情况假设。中期分析将使用预设的 α 支出函数控制多次观察的 I 型错误。所有分析使用 R 和 SAS 软件进行。

讨论

本方案描述了一项多中心、开放标签 RCT，评估需要高剂量升压药支持的感染性休克患者早期 MB 干预。计划入组 566 例患者，这代表了该特定患者人群中首个也是最大的 MB 研究。

迄今为止，支持 MB 带来病死率获益的证据来自数项荟萃分析[26-28]，结果不一致。一些显示病死率改善，而另一些在感染性休克或分布性休克患者中缺乏统计学显著性。此外，既往荟萃分析主要依赖小样本、单中心 RCT 或观察性研究，患者特征、休克严重程度、干预时机和剂量策略存在显著异质性。这种变异性引发方法学担忧，因为合并异质性或低质量数据可能导致误导性合并估计。因此，严格设计的多中心前瞻性 RCT 对于确立 MB 是否在感染性休克中提供确切病死率获益仍然至关重要。

本研究专门纳入在去甲肾上腺素使用少于 24 小时内等效剂量超过 $0.3 \mu\text{g/kg/min}$ 并持续至少 30 分钟的患者。这与既往研究[8, 11, 29]不同，既往研究允许更长时间窗且不要求明确的升压药阈值。这一标准的理由是双重的。首先，虽然人类 MB 的最佳治疗窗尚待明确确立，临床前数据提示早期干预可能更有效(仅有一项研究在小鼠模型中显示 8 小时窗[29])。此外，2023 年 RCT 显示在升压药启动 24 小时内给予 MB 改善血流动力学[11]。因此，在此时间框架内早期给予 MB 可能针对治疗获益最可能观察到的关键时期。其次，需要更高升压药剂量且表现出更差血流动力学情况的患者已被证明表现出 NO-sGC-cGMP 途径的更大激活，因此更可能从 MB 获益[12, 30]。排除仅需少量去甲肾上腺素支持的患者也强化了 MB 作为辅助治疗的作用，最小化治疗效应的稀释。相比之下，另一项正在进行的中国试验(NCT06481410)使用 $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ 的较低阈值，可能包括仅有轻度循环功能障碍的患者，这些患者可能单独通过常规复苏稳定，根据现有数据可能需要超过 1000 例患者检测病死率差异[11]。

本研究采用负荷加维持方案，不同于 Ibarra-Estrada 等人[11]等既往研究，后者将 MB 作为重复每日输注而无负荷量给药。理由是三重的：(1) 负荷剂量提供对 NO-sGC-cGMP 途径的更

快速抑制，提供更早的血流动力学救治[31]；(2) 小型先导研究[32, 33]已显示血流动力学改善，如体循环阻力指数(SVRI)增加，在负荷量给药后一小时内发生；(3) 回顾性分析提示负荷加持续输注与改善的 28 天生存率独立相关[10]。

主要结局是 28 天全因病死率，这是一个客观且有临床意义的终点，在既往 MB 试验中尚未得到充分评估。早期研究[8, 11]主要评估中间结局如血流动力学改善或升压药撤除，且通常检测病死率效应的效力不足。这些结局，特别是升压药撤除可能依赖于临床医生决定。由于 MB 改变尿液颜色，完全双盲有挑战性；然而，使用病死率作为客观终点降低了偏倚风险。基于既往研究，计算样本量时估计 25% 相对风险降低的中等效应。

最后，MB 的已知不良反应包括氧合受损、剂量相关毒性和高铁血红蛋白血症。出于安全考虑，这些风险已纳入试验设计。所有患者将接受常规动脉血气分析监测氧合和高铁血红蛋白水平。既往报告提示 MB 输注可能与氧合恶化相关[9, 34]。基线 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值低于 100 mmHg 的患者对此潜在风险的耐受性可能有限，也可能进展为 V-V ECMO、俯卧位通气或需吸入 NO 治疗，这些可能会引入我们旨在避免的混杂血流动力学效应。虽然采用 2 mg/kg 的负荷剂量，在此阈值以下不良反应通常罕见。所有不良事件将系统记录，独立数据监察委员会将定期审查安全性数据。

必须承认几个局限性。首先，开放标签设计可能引入偏倚，因为治疗医生将知道分配；然而，这将通过选择客观主要结局和对结局评估者和统计学家设盲来缓解。其次，尽管旨在升压药使用 24 小时内启动治疗，ICU 转运前复苏的延迟可能发生，特别是许多参与中心为三级转诊医院。第三，试验不强制高级血流动力学监测(如超声心动图或有创设备)以最小化招募中心工作量并减少缺失数据。最后，由于后勤限制，不收集生物标志物研究的生物样本。

结论

这项多中心 RCT 将提供新的证据，确定早期 MB 干预是否为需要高剂量升压药支持的感染性休克患者提供病死率或其他临床获益。如果成功完成，本研究将为这一治疗选择有限的危重患者人群提供循证治疗决策信息。

参考文献

1. Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P, Perez P, Meziani F: Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med* 2010, 36(12):2019-2029.
2. Sacha GL, Lam SW, Wang L, Duggal A, Reddy AJ, Bauer SR: Association of Catecholamine

Dose, Lactate, and Shock Duration at Vasopressin Initiation With Mortality in Patients With Septic Shock. *Crit Care Med* 2022, 50(4):614-623.

3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021, 49(11):e1063-e1143.

4. Albertson TE, Chenoweth JA, Lewis JC, Pugashetti JV, Sandrock CE, Morrissey BM: The pharmacotherapeutic options in patients with catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022, 15(8):959-976.

5. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS: Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol* 2013, 9(3):242-249.

6. Schneider F, Lutun P, Hasselmann M, Stoclet JC, Tempe JD: Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock. Preliminary observations. *Intensive Care Med* 1992, 18(5):309-311.

7. Puntillo F, Giglio M, Pasqualucci A, Brienza N, Paladini A, Varrassi G: Vasopressor-Sparing Action of Methylene Blue in Severe Sepsis and Shock: A Narrative Review. *Adv Ther* 2020, 37(9):3692-3706.

8. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, Egorina EM, Sovershaev MA, Sveinbjornsson B, Nedashkovsky EV, Bjertnaes LJ: Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 2001, 29(10):1860-1867.

9. Juffermans NP, Vervloet MG, Daemen-Gubbels CR, Binnekade JM, de Jong M, Groeneveld AB: A dose-finding study of methylene blue to inhibit nitric oxide actions in the hemodynamics of human septic shock. *Nitric Oxide* 2010, 22(4):275-280.

10. Sari-Yavuz S, Heck-Swain KL, Keller M, Magunia H, Feng YS, Haeberle HA, Wied P, Schlensak C, Rosenberger P, Koeppen M: Methylene blue dosing strategies in critically ill adults with shock-A retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)* 2022, 9:1014276.

11. Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-Gonzalez P, Sandoval-Plascencia L, Rico-Jauregui U, Gomez-Partida CA, Ortiz-Macias IX, Lopez-Pulgarin JA, Chavez-Pena Q, Mijangos-Mendez JC et al: Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2023, 27(1):110.

12. Xue S, Li L, Liu Z, Lyu F, Wu F, Shi P, Zhang Y, Zhang L, Qian Z: Predicting responsiveness to fixed-dose methylene blue in adult patients with septic shock using interpretable machine learning: a retrospective study. *Sci Rep* 2025, 15(1):7254.

13. Kotani Y, Di Gioia A, Landoni G, Belletti A, Khanna AK: An updated "norepinephrine equivalent" score in intensive care as a marker of shock severity. *Crit Care* 2023, 27(1):29.

14. Kotani Y, Di Gioia A, Landoni G, Belletti A, Khanna AK: Correction: An updated

"norepinephrine equivalent" score in intensive care as a marker of shock severity. *Crit Care* 2025, 29(1):104.

15. D'Andria Ursileo J, Bottussi A, Khanna AK, Leone M, Wieruszewski PM, Monaco F: Norepinephrine pharmacolexicology: a chronological review of dose reporting and the implications of salt formulations. *Intensive Care Med* 2025, 51(9):1664-1673.

16. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016, 315(8):801-810.

17. Ranzani OT, Singer M, Salluh JIF, Shankar-Hari M, Pilcher D, Berger-Estilita J, Coopersmith CM, Juffermans NP, Laffey J, Reinikainen M et al: Development and Validation of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-2 Score. *JAMA* 2025.

18. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC et al: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021, 47(11):1181-1247.

19. Shime N, Nakada TA, Yatabe T, Yamakawa K, Aoki Y, Inoue S, Iba T, Ogura H, Kawai Y, Kawaguchi A et al: The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2024. *J Intensive Care* 2025, 13(1):15.

20. Monnet X, Messina A, Greco M, Bakker J, Aissaoui N, Cecconi M, Coppalini G, De Backer D, Edul VK, Evans L et al: ESICM guidelines on circulatory shock and hemodynamic monitoring 2025. *Intensive Care Med* 2025, 51(11):1971-2012.

21. Tongyoo S, Chayakul C, Aritajati T, Tanyalakmara T: Adjunctive terlipressin versus placebo in the treatment of refractory septic shock: a randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care* 2025, 29(1):443.

22. Liu YC, Yao Y, Yu MM, Gao YL, Qi AL, Jiang TY, Chen ZS, Shou ST, Chai YF: Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2022, 22(1):564.

23. Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H: Differences in effect of early enteral nutrition on mortality among ventilated adults with shock requiring low-, medium-, and high-dose noradrenaline: A propensity-matched analysis. *Clin Nutr* 2020, 39(2):460-467.

24. Domizi R, Calcinaro S, Harris S, Beilstein C, Boerma C, Chiche JD, D'Egidio A, Damiani E, Donati A, Koetsier PM et al: Relationship between norepinephrine dose, tachycardia and outcome in septic shock: A multicentre evaluation. *J Crit Care* 2020, 57:185-190.

25. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegria L, Teboul JL et al: Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock:

The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019, 321(7):654-664.

26. Huang X, Yan W, Chen Z, Qian Y: Effect of methylene blue on outcomes in patients with distributive shock: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2024, 14(1):e080065.
27. Alkazemi A, Almoosawy SA, Murad A, Alfares A: Methylene Blue for Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized and Prospective Observational Studies. *J Intensive Care Med* 2024:8850666241300312.
28. Ng KT, Kwok PE, Lim WE, Teoh WY, Hasan MS, Zainal Abidin MF: The use of methylene blue in adult patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Anesthesiol* 2025, 75(1):844580.
29. Evora PR, Ribeiro PJ, Vicente WV, Reis CL, Rodrigues AJ, Menardi AC, Alves Junior L, Evora PM, Bassetto S: Methylene blue for vasoplegic syndrome treatment in heart surgery: fifteen years of questions, answers, doubts and certainties. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009, 24(3):279-288.
30. Groeneveld AB, Hartemink KJ, de Groot MC, Visser J, Thijs LG: Circulating endothelin and nitrate-nitrite relate to hemodynamic and metabolic variables in human septic shock. *Shock* 1999, 11(3):160-166.
31. Keaney JF, Jr., Puyana JC, Francis S, Loscalzo JF, Stamler JS, Loscalzo J: Methylene blue reverses endotoxin-induced hypotension. *Circ Res* 1994, 74(6):1121-1125.
32. Andresen M, Dougnac A, Diaz O, Hernandez G, Castillo L, Bugedo G, Alvarez M, Dagnino J: Use of methylene blue in patients with refractory septic shock: impact on hemodynamics and gas exchange. *J Crit Care* 1998, 13(4):164-168.
33. Gachot B, Bedos JP, Veber B, Wolff M, Regnier B: Short-term effects of methylene blue on hemodynamics and gas exchange in humans with septic shock. *Intensive Care Med* 1995, 21(12):1027-1031.
34. Rong LQ, Mauer E, Mustapich TL, White RS, Di Franco A, Girardi LN, Gaudino M, Pryor KO: Characterization of the Rapid Drop in Pulse Oximetry Reading After Intraoperative Administration of Methylene Blue in Open Thoracoabdominal Aortic Repairs. *Anesth Analg* 2019, 129(5):e142-e145.