

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)20-0129-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.20.031



亚甲蓝致血清素综合征个案文献分析

黄星尧¹, 贺盛发², 黄光明^{2△}

(1. 广西壮族自治区防城港市第一人民医院, 广西 防城港 538021; 2. 广西医科大学第一附属医院, 广西南宁 530021)

摘要:目的 促进亚甲蓝的临床安全使用。方法 检索中国生物医学文献数据库、维普中文科技期刊数据库、中国知网、万方医学数据库及PubMed、Embase数据库收录的亚甲蓝致血清素综合征个案报道相关文献,检索时限为各数据库自建库起至2023年5月。提取患者的性别、年龄、用药指征、用药剂量、合并用药、临床表现、干预措施、恢复及转归等信息,并进行描述性统计分析。结果 共纳入24篇文献,涉及患者24例。患者中,男女各半;年龄(23篇文献提及)15~77岁,平均(55.30±15.67)岁。用药指征主要为外科手术诊断(19例,79.17%);多采用静脉滴注给药(21例,剂量1~2 mg/kg, 5~10 mg/kg, 50~100 mg/kg或425 mg);联用血清素类药物以抗抑郁药居多(19例,79.17%);血清素综合征发生时间以麻醉苏醒后居多(9例,37.50%),症状以肢体障碍多见(20例,83.33%);转归以好转多见(22例,91.67%),中位好转时间2 d。结论 亚甲蓝致血清素综合征罕见但严重,多发于中老年患者,联用多种血清素类药物时会加大该不良反应的发生风险。患者联用亚甲蓝及其他血清素类药物时应密切监测临床症状。

关键词:亚甲蓝;血清素综合征;血清素毒性;个案报道;文献分析;用药安全

Case Reports of Serotonin Syndrome Induced by Methylene Blue: A Literature Analysis

HUANG Xingyao¹, HE Shengfa², HUANG Guangming²

(1. The First People's Hospital of Fangchenggang, Fangchenggang, Guangxi, China 538021; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China 530021)

Abstract: Objective To promote the clinical safe use of methylene blue. **Methods** The case reports related to serotonin syndrome induced by methylene blue in the CBM, VIP, CNKI, WanFang Med Online, PubMed and Embase databases from the inception of each database to May 2023 were searched. The information on patients' gender, age, medication indications, dosage, combined medication, clinical manifestations, intervention measure, recovery and outcome was extracted for descriptive statistical analysis. **Results** A total of 24 reports were included; 24 patients were involved, including 12 males and 12 females, and their age was in the range of 15 - 77 years in 23 reports, with an average of (55.30 ± 15.67) years. The main medication indication was surgical diagnosis (19 cases, 79.17%). The patients were given drugs mainly by intravenous drip with a dosage of 1 - 2 mg / kg, 5 - 10 mg / kg, 50 - 100 mg / kg or 425 mg (21 cases). The serotonin drugs were often used in combination with antidepressants (19 cases, 79.17%). The serotonin syndrome mostly occurred after anesthesia awakening (nine cases, 37.50%), and symptoms were more common in limb disorders (20 cases, 83.33%). The most common outcome was improvement (22 cases, 91.67%), with a median improvement - time of 2 d. **Conclusion** The serotonin syndrome induced by methylene blue is rare but serious, which often occurs in middle - aged and elderly patients. The risk of this adverse reaction will increase when multiple serotonin drugs are used in combination. When methylene blue is used in combination with other serotonin drugs, the clinical symptoms of patients should be closely monitored.

Key words: methylene blue; serotonin syndrome; serotonin toxicity; case report; literature analysis; medication safety

血清素综合征又名5-羟色胺综合征,属罕见病,发病迅速,可危及患者生命。5-羟色胺类药物,如5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、阿片类止痛药等药物与血清素综合征的发生紧密相关^[1-2]。亚甲蓝为强有力的单胺氧化酶抑制剂,可强烈阻断细胞外血清素的清除。临床用于各种围术期的诊断及异环磷酸胺毒性、血管性休克、高铁血红蛋白血症的治疗^[3]。已有文献报道亚甲蓝用药期间可发生血清素综合征^[4]。为了解该病的临床特点及预后,本研究中检索国内外相关个案报道并进行总结分析,以为亚甲蓝的临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索中国生物医学文献数据库、维普中文科技期刊数据库、中国知网、万方医学数据库、PubMed、Embase数据库收录的亚甲蓝致血清素综合征的个案报道;检索时限为各数据库自建库起至2023年5月;中文检索词为“亚甲蓝”“血清素综合征”“5-羟色胺综合征”“血清素毒性”,英文检索词为“methylene blue”“serotonin syndrome”“serotonin toxicity”“induced”“case”。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:血清素综合征的发生与亚甲蓝的使用

第一作者:黄星尧,男,大学本科,副主任药师,研究方向为药源性不良反应,(电子信箱)63966554@qq.com。

△通信作者:黄光明,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药品不良反应数据挖掘及处理,(电子信箱)513080380@qq.com。

相关;文献语种限定为中文或英文。

排除标准:临床资料不全;非病例报道。

1.3 文献筛选及数据提取与分析

由2名研究者对文献进行独立筛选,提取患者的性别、年龄、用药指征、用药剂量、合并用药、临床表现、干预措施、恢复及转归等有效信息,录入Excel数据表并进行交叉核对,对于有异议的数据,与通信作者进行讨论。最后对录入文献信息进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 患者临床特征

共纳入文献24篇,涉及患者24例^[5-28]。患者临床特征详见表1(bid为每日2次,q2h为每2h1次)。

2.2 患者性别和年龄分布

24例患者中,男女各半。23篇文献(除文献[8])描述了患者年龄[15~77岁,平均(55.30±15.67)岁],其中<18岁1例(4.35%),18~40岁3例(13.04%),

>40~60岁9例(39.13%),>60岁10例(45.48%)。

2.3 用药指征

用于外科手术诊断19例(79.17%),其中用于心胸外科手术9例(47.37%);治疗低血压休克和血管麻痹性休克3例(12.50%);治疗环磷酰胺诱导的脑病2例(8.33%)。

2.4 用药方式、剂量及联合用药方案

24篇文献报道中有22篇(除文献[15]和文献[24])描述了亚甲蓝的给药方式和剂量。21例患者采用了静脉滴注,其中1~2mg/kg 1例,5~10mg/kg 4例,50~100mg/kg 6例,425mg 1例;1例患者采用鼻饲给药,5mL(1%亚甲蓝溶液)。24篇文献均描述了联用的血清素类药物,联用阿片类止痛药(芬太尼)11例(45.83%),联用抗抑郁药(帕罗西汀、度洛西汀、艾司西酞普兰、曲唑酮、文拉法辛、氟西汀)19例(79.17%),且联用1,2,3种血清素类药物的患者分为13例(54.17%)、9例(37.50%)、1例(4.17%)。

表1 亚甲蓝致血清素综合征临床特征

Tab.1 Clinical features of serotonin syndrome induced by methylene blue

作者 (发表年份)	性别	年龄 (岁)	用药指征	用药方式 及剂量	联用血清 素类药物	发生 时间	主要临床表现	干预措施	血清素毒性 诊断标准	预后
SHANMUGAM等 (2008) ^[5]	女	49	二尖瓣置换术	静脉滴注1mg/kg	芬太尼、帕 罗西汀	麻醉苏 醒后	高热(40℃)、困惑、焦虑、高血压、 肌肉抽搐、轻微震颤、四肢僵硬、 反射亢进	麻醉下气管插管通气24h,赛庚啶 首剂量12mg+每隔1h2mg,持 续48h,停用血清素类药物		拔管后1周完全恢复
NG等 (2008) ^[6]	女	58	甲状腺腺瘤 切除术	静脉滴注5mg/kg	帕罗西汀、 芬太尼	麻醉苏 醒后	麻醉苏醒延迟、焦虑、反应迟钝、无 方向感、心率加快	静脉滴注吗啡5mg+咪达唑仑 2mg,转入重症监护室		48h后精神状况好转
ROWLEY等 (2009) ^[7]	男	67	甲状腺腺瘤 切除术	静脉滴注7.5mg/kg	度洛西汀	麻醉苏 醒后	高热(38.1℃)、麻醉苏醒延迟、高 血压、焦虑、失语、眼球阵挛	转入重症监护室进行神经和血流动 力学监测		48h后精神状况好转
SCHWIEBERT等 (2009) ^[8]	女		膀胱镜检查	静脉滴注1mg/kg	帕罗西汀	麻醉苏 醒后	困惑、焦虑、失语、眼球阵挛、瞳孔扩 大、反射亢进、高血压			
HÉRITIER等 (2010) ^[9]	女	77	甲状腺腺瘤 切除术	静脉滴注5mg/kg	芬太尼	麻醉苏 醒后	高热(42.3℃)、困惑、焦虑、瞳孔扩大、 四肢僵硬、眼球阵挛、反射亢进、心 率加快、高血压、大量出汗、腹泻	丹曲林2mg/kg	Hunter标准	给药后24h高热和肌 肉僵硬好转,1周后 精神状况好转
GRUBB等 (2012) ^[10]	男	60	心脏移植术	静脉滴注1mg/kg+ 0.5mg/(kg·h)维持 剂量	艾司西酞普 兰、曲唑 酮	麻醉苏 醒后	高热(40℃)、麻醉苏醒延迟、眼球 阵挛、瞳孔扩大、肌肉抽搐、震颤、 反射亢进	咪达唑仑镇静,延迟拔管,停用血清 素类药物		48h后无神经功能损 伤,移植后出院17d 完全恢复
HANNA等 (2014) ^[11]	男	62	冠状动脉旁路 移植术	静脉滴注2mg/kg	芬太尼、艾司 西酞普兰	术后8h	高热(41.5℃)、麻醉苏醒延迟、眼 球阵挛、四肢僵硬、心脏骤停	延迟拔管,对乙酰氨基酚+冰袋降 温,停用血清素类药物		2周后完全恢复出院
IZDES等 (2014) ^[12]	男	31	肠瘘造影	鼻饲给药1%亚甲蓝 溶液5mL	艾司西酞普 兰	术后3d	困惑、眼球阵挛、高血压、心率加快、 大量出汗	停用艾司西酞普兰,给予咪达唑仑 和艾司洛尔控制症状	Hunter标准	48h后病情好转
TOP等 (2014) ^[13]	女	70	甲状腺腺瘤 切除术	静脉滴注9mg/kg	文拉法辛	麻醉苏 醒后	高热(43.1℃)、焦虑、瞳孔扩大、眼 球阵挛、失语、反射亢进	插管和机械通气,丹特罗林 (1.8mg/kg)+冷液体填充的 毛毯降温	Hunter标准	死亡
SMITH等 (2015) ^[14]	女	59	二尖瓣置换术	静脉滴注2mg/kg	曲唑酮、文 拉法辛	接受亚甲 蓝治疗 8h后	高热(38.7℃)、震颤、肌肉抽搐、眼 球阵挛、四肢僵硬	劳拉西泮静脉滴注1mg(bid),左乙 拉西坦静脉滴注1000mg(bid), 咪达唑仑1~5mg/h,芬太尼 12.5~75μg/h,重新气管插管, 停用血清素类药物	Hunter标准	术后2周,认知功能障 碍缓解

续表1 亚甲蓝致血清素综合征临床特征

Continued Tab.1 Clinical features of serotonin syndrome induced by methylene blue

作者 (发表年份)	性别	年龄 (岁)	用药指征	用药方式 及剂量	联用血清 素类药物	发生 时间	主要临床表现	干预措施	血清素毒性 诊断标准	预后
FRANCESCANGELI 等(2016) ^[15]	男	67	膀胱镜检查	静脉滴注 2 mg/kg + 0.5 mg/(kg·h)维持 剂量	艾司西酞普 兰	接受亚甲 蓝治疗 1h内	曲唑酮、度 洛西汀、 芬太尼 麻醉苏醒延迟、心率加快、眼球阵 挛、四肢僵硬、焦虑、大量出汗	停用血清素类药物,咪达唑仑 1mg 镇静,转入重症监护室	Hunter标准	24h内精神状态好转, 24h后转出重症监 护室,术后4d完全 恢复出院
HENCKEN等 (2016) ^[16]	女	50	主动脉瓣 置换术	静脉滴注 2 mg/kg + 0.5 mg/(kg·h)维持 剂量	艾司西酞普 兰	接受亚甲 蓝治疗 1h内	高热、瞳孔扩大、眼球阵挛、肌肉抽 搐、震颤、反射亢进	异丙酚+喉罩镇静,停用5-羟 色胺类药物	Hunter标准	24~48h神经系统好 转,术后54d出院
KAPADIA等 (2016) ^[17]	女	74	膀胱镜检查	静脉滴注 100 mg	氟西汀、度 洛西汀	术后1h	高热(37.6℃)、焦虑、心率加快、失 语、肌肉抽搐	恩他卡朋双多巴+罗匹尼罗对症治 疗,经验性使用抗菌药物,苯二氮 革类药物抗焦虑,转入重症监护 室,停用血清素类药物	Stembach 标准	48h后精神状态好转, 术后7d出院
WOLVETANG等 (2016) ^[18]	女	64	二尖瓣置换术	静脉滴注 2 mg/kg	帕罗西汀、 格拉司琼	术后8h	高热(40.5℃)、眼球震颤、反射亢 进、瞳孔扩大	咪达唑仑镇静,重新气管插管, 降温,氟哌啶醇对症治疗		术后12d神经症状完 全恢复
SCHUMACHER等 (2017) ^[19]	男	60	左心辅助装置 植入术	静脉滴注 0.5 mg/ (kg·h)	芬太尼、西 酞普兰	接受亚甲 蓝治疗 后2d	高热(39.8℃)、心率加快、神志不 清、眼球震颤、耳鸣、反射亢进、无 意识的口腔动作	劳拉西泮 2 mg(q4h),停用血清素 类药物	Hunter标准	1周后完全恢复,术后 27d出院
SNYDER等 (2017) ^[20]	女	58	环磷酰胺诱导的 脑病	静脉滴注 50 mg	帕罗西汀	接受亚甲 蓝治疗 后(症状 加重)	高热(38℃)、困惑、心率加快、高血 压、大量出汗、反射亢进、眼球阵 挛、肌肉抽搐、面部震颤	停用血清素类药物,劳拉西泮+美 托洛尔+对乙酰氨基酚+氢吗啡 酮对症治疗,转入重症监护室,重 新气管插管		6d内精神状态好转, 15d后完全恢复 出院
CHAN等 (2018) ^[21]	男	15	低血压休克	静脉滴注 1.5 mg/ (kg·h) 12 h + 1 mg/ (kg·h)维持12h	文拉法辛、 氟西汀	接受亚甲 蓝治疗 1h后	高热(38.5℃)、瞳孔扩大、四肢僵 硬、反射亢进、肌肉抽搐	芬太尼+咪达唑仑+罗库溴铵+ 左乙拉西坦(1 000 mg)对症治 疗,降温	Hunter标准	7d后完全恢复
HAACKER等 (2018) ^[22]	男	42	低血压休克	静脉滴注 70 mg	帕罗西汀、 芬太尼	接受亚甲 蓝治疗 2h内	高热(39.3℃)、焦虑、心率加快、大 量出汗、震颤、肌肉抽搐	递增静脉滴注劳拉西泮2~16 mg,重 新气管插管,赛庚啶12mg首剂量+ 2 mg(q2h)维持剂量,降温毛毯降 温,口服奥氮平 1.25 mg(bid)	Hunter标准	术后13d精神状况 好转
YEOH等 (2018) ^[23]	女	35	剖腹探查术	静脉滴注 425 mg	芬太尼	术后第1天	嗜睡、心率加快、反射亢进、肌肉 抽搐	使用赛庚啶,停用血清素类药物	Hunter标准	症状改善,术后7d 出院
ZUSCHLAG等 (2018) ^[24]	男	69	乳头状尿路上皮 癌切除术		文拉法辛	术后第4天	高热、焦虑、失眠、大量出汗、震颤、 高血压	停用血清素类药物7d		48h后血压恢复正常, 7d开始继续服用 5-羟色胺类药物
KATZIANER等 (2019) ^[25]	男	62	血管麻痹性休克	静脉滴注 2 mg/kg	芬太尼	术后第1天	高热(40.2℃)、反射亢进、眼球 阵挛	停用血清素类药物,对乙酰氨基酚降 温,持续滴注咪达唑仑(1 mg/h)	Hunter标准	体温下降,症状好转
GILBERT等 (2020) ^[26]	男	29	环磷酰胺诱导的 脑病	静脉滴注 50 mg	文拉法辛	接受亚甲 蓝治疗 后第2天	高热(38.1℃)、神志不清、困惑、失 语、四肢僵硬、瞳孔扩大、大量出 汗、心律失常	静脉滴注2剂劳拉西泮,服用左乙 拉西坦,停用血清素类药物,转入 重症监护室	Hunter标准	停药后48h症状改善, 8d后完全恢复出院
BASTA等 (2020) ^[27]	男	64	冠状动脉旁路 移植术	静脉滴注 100 mg	芬太尼	接受亚甲 蓝治疗 3h后	高热(40.3℃)、四肢僵硬、眼球阵 挛、反射亢进	停用血清素类药物,静脉滴注劳拉西 泮4 mg首剂量+2 mg/h维持剂 量,口服赛庚啶 12 mg首剂量+ 2 mg(q2h)维持6h,罗库溴铵肌松、 劳拉西泮镇静,静脉滴注氯硝西泮	Hunter标准	3d内症状好转,7d后 完全恢复出院
HUANG等 (2022) ^[28]	女	50	胸腔镜手术	静脉滴注 50 mg	芬太尼	麻醉苏 醒后	高热(37.6℃)、焦虑、困惑、眼球 阵挛	咪达唑仑 2 mg	Hunter标准	1.5h后症状好转,术 后8d完全恢复出院

2.5 发生时间和临床症状

24例患者中,9例(37.50%)在麻醉苏醒后出现血清素综合征相关症状,7例(29.17%)在术后1h至3d出现相关症状,8例(33.33%)在接受亚甲蓝治疗1h至2d出现相关症状。19例(79.17%)出现高热症状;20例(83.33%)发生血清素综合征时伴有肢体障碍,具体表现为反射亢进(13例)、肌肉抽搐(9例)、全身震颤(9例)、四肢僵硬(8例);15例(62.50%)出现精神异常,主要表现为焦虑(11例)、困惑(7例)、神志不清(2例);18例(75.00%)出现眼部症状异常,主要表现为眼球阵挛(14例)和瞳孔扩大(8例);10例(41.67%)发病期间出现心功能异常,表现为心率加快(9例)、心律失常(1例);7例(29.17%)血压升高;7例(29.17%)患病期间出汗增多;6例(25.00%)出现麻醉苏醒延迟。

2.6 干预措施及转归

诊断血清素综合征后,15例(62.50%)患者停用血清素类药物,6例(25.00%)转入重症监护室进一步治疗;4例(16.67%)使用抗血清素类药物赛庚啶进行治疗,9例(37.50%)使用咪达唑仑镇静,6例(25.00%)使用劳拉西泮抗焦虑,3例(12.50%)使用左乙拉西坦抗癫痫。降低体温措施主要包括药物降温(对乙酰氨基酚、丹特罗林)和物理降温(冰袋或降温毛毯)。患者经降温、镇静、抗癫痫等对症治疗后,22例(91.67%)症状好转,1例(4.17%)未见报道,1例(4.17%)死亡;好转病例中,12例(54.55%)在1.5~48h内好转,9例(40.91%)在3~14d内好转,1例(4.55%)未描述好转时间,中位好转时间为2d。

3 讨论

血清素综合征为罕见多系统并发症,早期临床诊断十分重要。亚甲蓝为高效可逆的单胺氧化酶抑制剂,已被临床用于心胸外科手术后和血管性休克的治疗^[3,29]。研究亚甲蓝致血清素综合征的个案报道对于保障该药在临床的安全使用有重要意义。

本研究结果显示,亚甲蓝致血清素综合征多数发生于中老年患者。本研究中未发现该综合征发生有性别差异,与PRAKASH等^[30]的报道(男性发病率高于女性)不一致,可能与本研究样本量较小有关。目前临床常用Hunter标准和Sternbach标准诊断,以发热和焦虑为两大重要临床特征,Hunter标准是在Sternbach标准基础上改良得到,诊断灵敏度更高^[31]。本研究中纳入病例有15例提及诊断标准,其中14例采用了Hunter标准。

血清素综合征通常在血清素类药物开始服用或剂量变化后24h内出现,并可能迅速发展,在几小时内致死^[32]。本研究中发现,出现血清素综合征的亚甲蓝最小剂量(0.5 mg/kg)低于临床常用剂量(1~7 mg/kg)。表

明该疾病与亚甲蓝剂量的相关性不强。既往研究还表明,亚甲蓝的剂量与该疾病临床症状严重程度无明显相关性,但与亚甲蓝单用相比,联用其他血清素类药物会加重血清素综合征的临床症状^[4]。轻微的血清素综合征症状(仅伴有高反射性和高张力的震颤)可能被患者和医师忽视,继续服用血清素类药物较长时间时,可能导致患者出现急性血清素综合征,故临床应谨慎鉴别早期血清素综合征的临床表现。

研究发现,亚甲基蓝与血清素类药物联用可能会导致严重或致命的血清素综合征,建议避免联用^[33]。芬太尼属阿片类止痛药,常作为镇痛药用于外科手术。本研究中有11例患者(45.83%)在使用亚甲蓝的同时联用了芬太尼,19例患者(79.11%)联用了血清素类抗抑郁药。因此,在抑郁症患者进行外科手术时,应合理考虑麻醉药品、亚甲蓝及后续抗抑郁药的使用,避免发生血清素综合征。还要注意,随着选择性血清再吸收抑制剂和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂的广泛使用,具有单胺氧化酶抑制特性的药物在与血清素类抗抑郁药联用时会产生协同作用,增加体内血清素含量,也可能增加血清素综合征的发病率^[34-35]。

综上所述,本研究中初步分析了亚甲蓝所致血清素综合征的临床特征。虽然亚甲蓝在精神疾病治疗中可能不常用,但对于需进行外科手术或发生血管性休克的患者来说,关注该类潜在不良反应可能具有较大的临床价值,同时还要留意精神药物和亚甲蓝之间的相互作用,进一步保障患者的安全用药。

参考文献

- [1] BOYER EW, SHANNON M. The serotonin syndrome [J]. N Engl J Med, 2005, 352(11): 1112 - 1120.
- [2] BARTLETT D. Drug - induced serotonin syndrome [J]. Crit Care Nurse, 2017, 37(1): 49 - 54.
- [3] RAMSAY RR, DUNFORD C, GILLMAN PK. Methylene blue and serotonin toxicity: Inhibition of monoamine oxidase A (MAO A) confirms a theoretical prediction [J]. Br J Pharmacol, 2007, 152(6): 946 - 951.
- [4] GILLMAN PK. Cns toxicity involving methylene blue: The exemplar for understanding and predicting drug interactions that precipitate serotonin toxicity [J]. J Psychopharmacol, 2011, 25(3): 429 - 436.
- [5] SHANMUGAM G, KENT B, ALSAIWADI T, et al. Serotonin syndrome following cardiac surgery [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008, 7(4): 656 - 657.
- [6] NG BK, CAMERON AJ, LIANG R, et al. Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: A case report and literature review [J]. Can J Anaesth, 2008, 55(1): 36 - 41.
- [7] ROWLEY M, RIUTORT K, SHAPIRO D, et al. Methylene blue - associated serotonin syndrome: A 'green' encephalopathy after

- parathyroidectomy[J]. *Neurocrit Care*, 2009, 11(1): 88 – 93.
- [8] SCHWIEBERT C, IRVING C, GILLMAN PK. Small doses of methylene blue, previously considered safe, can precipitate serotonin toxicity[J]. *Anaesthesia*, 2009, 64(8): 924.
- [9] 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.
- [10] GRUBB KJ, KENNEDY JL, BERGIN JD, et al. The role of methylene blue in serotonin syndrome following cardiac transplantation: A case report and review of the literature [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(5): e113 – e116.
- [11] HANNA ER, CLARK JA. Serotonin syndrome after cardiopulmonary bypass: A case demonstrating the interaction between methylene blue and selective serotonin reuptake inhibitors [J]. *A A Case Rep*, 2014, 2(9): 113 – 114.
- [12] IZDES S, ALTINTAS ND, SOYKUT C. Serotonin syndrome caused by administration of methylene blue to a patient receiving selective serotonin reuptake inhibitors [J]. *A A Case Rep*, 2014, 2(9): 111 – 112.
- [13] TOP WM, GILLMAN PK, DE LANGEN CJ, et al. Fatal methylene blue associated serotonin toxicity [J]. *Neth J Med*, 2014, 72(3): 179 – 181.
- [14] SMITH CJ, WANG D, SGAMBELLURI A, et al. Serotonin syndrome following methylene blue administration during cardiothoracic surgery [J]. *J Pharm Pract*, 2015, 28(2): 207 – 211.
- [15] FRANCESCANGELI J, VAIDA S, BONAVIA AS. Perioperative diagnosis and treatment of serotonin syndrome following administration of methylene blue [J]. *Am J Case Rep*, 2016, 17: 347 – 351.
- [16] HENCKEN L, TO L, LY N, et al. Serotonin syndrome following methylene blue administration for vasoplegic syndrome [J]. *J Card Surg*, 2016, 31(4): 208 – 210.
- [17] KAPADIA K, CHEUNG F, LEE W, et al. Methylene blue causing serotonin syndrome following cystocele repair [J]. *Urol Case Rep*, 2016, 9: 15 – 17.
- [18] WOLVETANG T, JANSE R, TER HORST M. Serotonin syndrome after methylene blue administration during cardiac surgery: A case report and review [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(4): 1042 – 1045.
- [19] SCHUMACHER LD, BLUMER V, CHAPARRO SV. Methylene blue – induced serotonin syndrome after left ventricular assist device implantation: A case report and literature review [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(3): e39 – e43.
- [20] SNYDER M, GANGADHARA S, BROHL AS, et al. Serotonin syndrome complicating treatment of ifosfamide neurotoxicity with methylene blue [J]. *Cancer Control*, 2017, 24(5): 1073274817729070.
- [21] CHAN BS, BECKER T, CHIEW AL, et al. Vasoplegic shock treated with methylene blue complicated by severe serotonin syndrome [J]. *J Med Toxicol*, 2018, 14(1): 100 – 103.
- [22] HAACKER L, MALIEKEL M, BARDSLEY CEH, et al. Serotonin syndrome following septal myectomy in association with fentanyl and methylene blue: A case report [J]. *Psychosomatics*, 2018, 59(5): 512 – 516.
- [23] YEOH C, TOLLINCHE L. Use of methylene blue in hepatic arterial infusion pump resulting in serotonin syndrome. A case report [J]. *Anesthesiol Case Rep*, 2018, 1(1): 18 – 19.
- [24] ZUSCHLAG ZD, WARREN MW, SCHULTZ KS. Serotonin toxicity and urinary analgesics: A case report and systematic literature review of methylene blue – induced serotonin syndrome [J]. *Psychosomatics*, 2018, 59(6): 539 – 546.
- [25] KATZIANER D, CHISM K, QURESHI AM, et al. Serotonin syndrome following left ventricular assist device implantation: A report and institution – specific strategy for prevention [J]. *J Cardiol Cases*, 2019, 20(6): 218 – 220.
- [26] GILBERT B, AKAMUNE IE. A case of serotonin syndrome caused by the concomitant utilization of methylene blue and venlafaxine in an oncological patient [J]. *J Pharm Pract*, 2020, 33(5): 705 – 707.
- [27] BASTA MN. Postoperative serotonin syndrome following methylene blue administration for vasoplegia after cardiac surgery: A case report and review of the literature [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 25(1): 51 – 56.
- [28] HUANG WH, LI MJ. Postoperative serotonin syndrome following administration of preoperative intrapulmonary methylene blue and intraoperative granisetron: A case report [J]. *Am J Case Rep*, 2022, 23: e936317.
- [29] BOOTH AT, MELMER PD, TRIBBLE B, et al. Methylene blue for vasoplegic syndrome [J]. *Heart Surg Forum*, 2017, 20(5): E234 – E238.
- [30] PRAKASH S, RATHORE C, RANA K, et al. Chronic serotonin syndrome: A retrospective study [J]. *World J Psychiatry*, 2021, 11(4): 124 – 132.
- [31] DUNKLEY EJ, ISBISTER GK, SIBBRITT D, et al. The hunter serotonin toxicity criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity [J]. *QJM*, 2003, 96(9): 635 – 642.
- [32] WANG RZ, VASHISTHA V, KAUR S, et al. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it [J]. *Cleve Clin J Med*, 2016, 83(11): 810 – 817.
- [33] MARTINO EA, WINTERTON D, NARDELLI P, et al. The blue coma: The role of methylene blue in unexplained coma after cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(2): 423 – 427.
- [34] BEAKLEY BD, KAYE AM, KAYE AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: A review [J]. *Pain Physician*, 2015, 18(4): 395 – 400.
- [35] PERRY PJ, WILBORN CA. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: A contrast of causes, diagnoses, and management [J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2012, 24(2): 155 – 162.

(收稿日期: 2023 – 12 – 25; 修回日期: 2024 – 05 – 29)