



胸椎旁连续输注亚甲蓝阻滞液治疗胸段 带状疱疹后神经痛的疗效观察 *

王明霞 张金源 廖丽君 方洪伟 余秀琴 王祥瑞[△]

(上海同济大学附属东方医院疼痛科, 上海 200210)

摘要 目的: 探讨胸椎旁连续输注亚甲蓝 (methylene blue, MB) 阻滞液对胸段带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 的疗效。**方法:** 根据给药不同, 将 90 例胸段带状疱疹后神经痛病人采取抽签法随机均分为亚甲蓝 (MB) 组、神经妥乐平 (neurotrophin, NTP) 组和联合组。病人入院后均每日口服 150 mg 普瑞巴林 7 天后给予受累神经节段椎旁置管并连续给药。分别测评各组病人术前、术后 1 周、1 月、3 月、6 月的疼痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分、失眠严重程度指数 (insomnia severity index, ISI) 评分、健康问卷抑郁障碍量表 (the patient health questionnaire-9, PHQ-9) 分数。**结果:** 治疗后各组病人 NRS、ISI 及 PHQ-9 评分均明显下降, 联合组、亚甲蓝组下降幅度均高于神经妥乐平组, 亚甲蓝组与联合组间比较无显著性差异。**结论:** 胸椎旁连续输注亚甲蓝可明显提高胸段带状疱疹后神经痛的疗效、缓解病人的焦虑抑郁情绪、改善睡眠、提高病人的生活质量。

关键词 带状疱疹后神经痛; 亚甲蓝; 神经阻滞

Clinical effects of continuous thoracic paravertebral blocks with methylthionine chloride on postherpetic neuralgia *

WANG Mingxia, ZHANG Jinyuan, LIAO Lijun, FANG Hongwei, YU Xiuqin, WANG Xiangrui[△]

(Department of Pain Medicine, Dongfang Hospital, Shanghai Tongji University, Shanghai 200120, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of continuous thoracic paravertebral nerve block by methylene blue (MB) on the treatment of postherpetic neuralgia (PHN). **Methods:** Ninety patients with thoracic postherpetic neuralgia were randomly and equally divided into methylene blue (MB) group, neurotrophin (NTP) group, and combined group according to different medication. After admission, patients received 150 mg of pregabalin orally for 7 days, and then continuous thoracic paravertebral nerve block was performed on affected nerve segment. Numerical rating scale (NRS), insomnia severity index (ISI), and the patient health questionnaire-9 (PHQ-9) score were assessed preoperatively and 1 week, 1, 3, and 6 months postoperatively. **Results:** After treatment, the NRS, ISI, and PHQ-9 score of the three groups were significantly decreased compared with those before block, and the combined group and MB group decreased significantly than NTP group. There was no significant difference between the combined group and MB group. **Conclusion:** Continuous thoracic paravertebral nerve block with methylene blue could significantly improve the clinical effect of postherpetic neuralgia, relieve anxiety and depression, improve sleep, and improve life quality.

Keywords postherpetic neuralgia; methylene blue; nerve block

带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 指带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 皮疹愈合后持续 1 个月及以上的疼痛, 是带状疱疹最常见的并发症^[1,2]。随着社会老龄化, 带状疱疹后神经痛病人逐渐增多。PHN 病人长期受疼痛折磨, 常伴有焦虑、抑郁等情

绪异常, 有研究报道 60% 的病人曾经或经常有自杀想法, 病人还常出现多种全身症状, 如慢性疲乏、厌食、体重下降、缺乏活动等。病人疼痛程度越重, 其睡眠和总体生命质量所受影响就越严重。病人的家属也易出现疲乏、应激、失眠以及情感困扰。病

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81971814); 上海市重症医学重中之重临床重点学科 (2017ZZ02017); 上海市浦东临床高峰学科 (PWYgf2018-05)

[△] 通信作者 王祥瑞 xiangrui68@163.com



人生活质量明显下降, 家庭和社会负担日益加重^[3]。

目前国内外针对 PHN 的治疗大多以促进受损神经修复及功能调整为主, 对于顽固性 PHN 目前仍缺乏有效治愈手段, 药物治疗是基础, 但不良反应较多, 非药物治疗包括神经阻滞、脉冲射频、脊髓电刺激等, 但疗效及持续时间个体差异大。因此, 临床亟待探索镇痛时间长且不良反应少的普适性治疗方案。本课题组前期研究发现椎旁注射牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物 [神经妥乐平 (neurotrophin, NTP)] 对 PHN 早期疼痛有一定疗效, 亚甲蓝 (methylene blue, MB) 具有镇痛、抗炎作用, 在 PHN 治疗中表现出一定潜力, 既往缺乏亚甲蓝连续椎旁输注治疗 PHN 的临床研究。为此, 本研究以神经妥乐平作对比, 探索椎旁连续输注亚甲蓝阻滞液对带状疱疹后神经痛的疗效及安全性, 为临床提供参考。

方 法

1. 一般资料

本研究获上海同济大学附属东方医院伦理委员会批准 [审批号【2019】研审第 (006) 号], 治疗前所有病人均签署知情同意书。连续收录我院疼痛科 2019 年 1 月至 2020 年 1 月符合入组标准的带状疱疹后神经痛病人 90 例, 随机分为亚甲蓝 (MB) 治疗组 ($n=30$), 神经妥乐平 (NTP) 治疗组 ($n=30$), 联合组 ($n=30$) 亚甲蓝联合神经妥乐平治疗组。

纳入标准: ①年龄 >18 岁; ②12 个月之前明确诊断为激惹触痛型带状疱疹后神经痛, 且病变节段为 T_1-T_{12} ; ③目前仍有皮肤神经病理性疼痛表现, 疼痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分 >6 。

排除标准: ①合并血液系统、严重心、肺、肝、肾功能不全者; ②急性全身感染者; ③穿刺部位有皮肤损害或局部感染者; ④出凝血功能异常情况者; ⑤对本研究所使用药物过敏或其他不适宜行神经阻滞者; ⑥在疱疹发病后曾静脉或口服神经妥乐平、亚甲蓝者。

随机化: 采取抽签法进行随机分组, 制作 1~90 九十张序列号, 将序列号装入不透明信封中并放置于暗箱中, 每名入组受试者签署知情同意书, 并完成术前评估后进行暗箱抽签, 抽到序号数为 3 的倍数入 MB 组 (亚甲蓝治疗组), 序号数除 3 余 1 的入 NTP 组 (神经妥乐平治疗组), 序号数除 3 余 2 的入联合组 (亚甲蓝联合神经妥乐平治疗组)。

2. 治疗方法

受试者入院后均予口服普瑞巴林 75 mg (乐瑞卡) 每日 2 次, 7 天后进行术前评估, 并行椎旁置管治疗: 术前定位疼痛受累节段并于背部标记其棘突位置, 受试者取俯卧位, 胸腹下垫枕, 按常规开放外周静脉并连接心电监护, 背部常规消毒铺巾, B 超定位疼痛节段的棘突, 向患侧移动 B 超探头, 可见受累节段下一节段横突呈高亮回声, 外侧为相应肋骨, 平行向尾端移动 B 超探头至肋骨消失, 可见胸膜显现, 胸膜、肋横突韧带、椎体外侧所组成的三角形即为椎旁间隙, 采用平面内技术, 取 17G 硬膜外穿刺针穿刺至肋横突韧带并向深面突破肋间内膜, 缓慢注入生理盐水可于 B 超下见椎旁间隙中低回声区域扩散至胸膜表面, 胸膜下压。将穿刺针旋转至开口向头侧, 沿针置入 19G 软导管, 导管末端穿出针尖 4~5 cm, 到达受累节段旁侧椎旁间隙。拔出穿刺针, 并妥善固定导管, 外接连续输注泵给药, 设置每小时 5 ml 给药速度至药尽。

各组受试者接受总量为 300 ml 的不同成分的药液进行连续椎旁阻滞。MB 组 (亚甲蓝治疗组) 配方为 0.02% 亚甲蓝阻滞液: 亚甲蓝 (亚甲蓝注射液 江苏济川, 规格 20 mg/2 ml) 6 ml + 2% 盐酸利多卡因 75 ml + 0.9% NaCl 219 ml; NTP 组为: 神经妥乐平 (注射液, 规格 3 ml 3.6 U/3 ml) 9 ml + 2% 盐酸利多卡因 75 ml + 0.9% NaCl 216 ml; 联合组 (联合用药组) 为 0.02% 亚甲蓝阻滞液: 亚甲蓝 6 ml + 神经妥乐平 9 ml (3.6 U/3 ml) + 2% 盐酸利多卡因 75 ml + 0.9% NaCl 210 ml。

3. 评估指标

(1) 主要疗效指标: 疼痛强度采用 NRS 评分, 0 为无痛, 10 为剧痛, 1~3 为轻度疼痛, 4~6 为中度疼痛, 7~10 为重度疼痛。由病人在描述过去 24 h 内最严重的疼痛数字上画圈。

(2) 次要疗效指标: 焦虑抑郁程度采用病人健康问卷抑郁量表 (the patient health questionnaire-9, PHQ-9) 评价病人抑郁状态。PHQ-9 有 9 条项目, 了解病人在过去 2 周内有多少时间受到包括兴趣缺乏、心情低落等 9 个问题所困扰。回答种类包括“完全不会”、“几日”、“一半以上的日子”、及“几乎每日”, 分别相对应 0、1、2、3 分值。PHQ-9 总分值范围从 0~27 分。分值 5、10、15、20 分别相对应代表轻、中、中重、重度抑郁分界值。由病人勾选量表中符合自身情况的选项, 最后计算总分。

(3) 睡眠质量: 采用失眠严重程度指数 (insomnia severity index, ISI) 评分, 评估病人过去 2 周失

眠的严重程度，本研究使用病人版本。量表由 7 个条目组成，采用 Likert 5 级评分法，每个条目 0~4 分，总分为 0~28 分，评分越高表明失眠程度越严重，根据评分指南：0~7 分为无显著临床表现的失眠；8~14 分为轻度失眠；15~21 分为中度失眠；22~28 分为重度失眠。由病人勾选量表中符合自身情况的选项，最后计算总分。

(4) 安全性指标：监测肝肾功能、记录不良事件发生率。

(5) 观察时间：受试者将分别于治疗前、治疗后 1 周、治疗后 1 月、治疗后 3 月、治疗后 6 月进行门诊或电话随访进行 NRS、ISI 及 PHQ-9 评分，并于治疗前和治疗后 6 月测定肝肾功能进行安全性评估。

4. 统计学分析

使用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学分析。正态分布计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 方式表示，非正态分布计量资料采用 [M (1/4, 3/4)] 方式表示。组内治疗前后疗效采用配对 *t* 检验，组间对比采用方差分析并进行两两对比。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料情况比较

本研究门诊共接诊 256 例带状疱疹后神经痛病人，筛选后纳入胸段受累的 PHN 病人 90 例，随机分为 MB 组、NTP 组和联合组，每组 30 名受试者，

三组病人一般资料比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05，见表 1)。试验过程中 MB 组（亚甲蓝治疗组）1 例病人导管意外脱落、1 例病人失访；NTP 组（神经妥乐平治疗组）3 例病人主动退出临床试验；联合组（亚甲蓝联合神经妥乐平治疗组）1 例病人退出临床试验、1 例失访。最终 83 例受试者完成随访。83 例病人均置管成功，未出现气胸、血胸、晕厥、感染、脊髓麻醉、局部麻醉药中毒等并发症，说明规范的超声引导下胸椎旁置管连续神经阻滞治疗安全可行，治疗期间未出现血流动力学不稳定或药物过敏现象。

2. 疗效指标比较

与术前相比，三组病人术后 1 周、1 月、3 月、6 月 NRS、ISI 及 PHQ-9 评分均明显下降；联合组、MB 组下降幅度明显大于 NTP 组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，MB 组与联合组组间比较无显著性差异（见表 2）。

3. 安全性评价

三组病人治疗期间未出现药物不良反应，治疗后 6 个月肝肾功能未出现异常。

讨 论

本研究中三组病人治疗后 NRS 评分均较治疗前明显下降，MB 组及联合组治疗后 NRS 评分降低程度大于 NTP 组，而 MB 组及联合治疗组的组间差异无统计学意义，表明与神经妥乐平相比，亚甲

表 1 三组病人基线资料比较 ($\bar{x} \pm SD$)

Table 1 Comparison of baseline data among three groups before treatment ($\bar{x} \pm SD$)

基线资料 Baseline characteristic	亚甲蓝组 MB group (<i>n</i> = 28)	神经妥乐平组 NTP group (<i>n</i> = 27)	联合组 Combined group (<i>n</i> = 28)	<i>P</i>
性别 Sex				0.898
女性 Female	18 (64.3%)	18 (66.7%)	17 (60.7%)	
男性 Male	10 (35.7%)	9 (33.3%)	11 (39.3%)	
疼痛性质 Pain character				
针刺样 Stabbing pain	8 (28.6%)	6 (22.2%)	8 (28.6%)	
灼烧样 Burning Pain	10 (35.7%)	10 (37.0%)	12 (42.9%)	
麻木、感觉减退 Numbness、Hypesthesia	7 (25%)	7 (25.9%)	6 (21.4%)	
跳痛 Throbbing pain	3 (10.7%)	4 (14.8%)	2 (7.1%)	
年龄 (岁) Age (years)	68.3 ± 8.1	69.6 ± 12.9	71.1 ± 11.6	0.632
身高 (cm) Hight (cm)	165.5 ± 7.0	166.7 ± 6.8	164.0 ± 6.7	0.355
体重 (kg) Weight (kg)	59.3 ± 8.6	62.1 ± 10.3	61.9 ± 9.2	0.474
体重指数 Body mass index (BMI)	21.9 ± 3.1	22.6 ± 3.5	23.2 ± 2.8	0.298
病程 (月) Disease duration (month)	4.1 ± 3.1	3.9 ± 2.8	4.8 ± 3.3	0.524
术前 NRS Preoperative NRS score	6.7 ± 1.8	6.2 ± 1.2	6.4 ± 1.5	0.443
术前 ISI Preoperative ISI score	20.6 ± 5.2	22.2 ± 5.2	21.6 ± 6.1	0.560
术前 PHQ-9 Preoperative PHQ-9 score	13.3 ± 4.8	15.3 ± 5.4	14.0 ± 5.4	0.371

表 2 三组病人手术前后 NRS, ISI 及 PHQ-9 评分比较 ($\bar{x} \pm SD$)
Table 2 Comparison of NRS, ISI, and PHQ-9 score ($\bar{x} \pm SD$)

结果 Outcome	亚甲蓝组 MB group (n = 28)	神经妥乐平组 NTP group (n = 27)	联合组 Combined group (n = 28)
NRS 评分 NRS score			
术前 Preoperative	6.7 ± 1.8	6.2 ± 1.2	6.4 ± 1.5
术后 1 周 Postoperative 1 week	3.1 ± 1.2*	4.2 ± 2.2 ^{△##}	2.5 ± 1.5**
术后 1 月 Postoperative 1 month	3.3 ± 1.4**	5.1 ± 2.0 ^{△△##}	2.6 ± 1.5**
术后 3 月 Postoperative 3 months	3.2 ± 1.9*	4.7 ± 2.3 ^{△#}	3.2 ± 2.2*
术后 6 月 Postoperative 6 months	2.6 ± 1.8**	4.1 ± 1.9 ^{△△##}	2.2 ± 2.1**
ISI 评分 ISI score			
术前 Preoperative	20.6 ± 5.2	22.2 ± 5.2	21.6 ± 6.1
术后 1 周 Postoperative 1 week	11.4 ± 5.8**	15.9 ± 5.4 ^{△△##}	9.8 ± 5.5**
术后 1 月 Postoperative 1 month	11.5 ± 7.1**	16.0 ± 3.6 ^{△△##}	11.0 ± 4.8**
术后 3 月 Postoperative 3 months	11.8 ± 5.3*	15.9 ± 6.0 ^{△##}	10.7 ± 6.0**
术后 6 月 Postoperative 6 months	11.8 ± 6.5*	16.4 ± 6.7 ^{△##}	10.7 ± 6.3**
PHQ-9 评分 PHQ-9 score			
术前 Preoperative	13.3 ± 4.8	15.3 ± 5.4	14 ± 5.4
术后 1 周 Postoperative 1 week	8.4 ± 4.0**	12.9 ± 4.3 ^{△△##}	7.8 ± 5.5**
术后 1 月 Postoperative 1 month	9.0 ± 4.5**	14.6 ± 5.8 ^{△△##}	8.5 ± 5.9**
术后 3 月 Postoperative 3 months	8.3 ± 4.5*	12.5 ± 7.2 ^{△##}	7.5 ± 4.7**
术后 6 月 Postoperative 6 months	8.5 ± 5.2**	13.6 ± 7.1 ^{△△##}	8.8 ± 6.5**

** $P < 0.01$, 与 NTP 组相比; ** $P < 0.01$, compared with group NTP; * $P < 0.05$, 与 NTP 组相比; * $P < 0.05$, compared with group NTP;
^{##} $P < 0.01$, 与联合组相比; ^{##} $P < 0.01$, compared with group combination; [#] $P < 0.05$, 与联合组相比; [#] $P < 0.05$, compared with group combination;
^{△△} $P < 0.01$, 与 MB 组相比; ^{△△} $P < 0.01$, compared with group MB; [△] $P < 0.05$, 与 MB 组相比; [△] $P < 0.05$, compared with group MB.

蓝本身具有明显的镇痛作用,与既往文献报道相符。本研究中病人出院后 6 个月 NRS 评分仍显著低于入院时,表明椎旁连续输注 0.02% 亚甲蓝阻滞液对 PHN 的治疗效果较持久。亚甲蓝安全剂量范围大,通常 $\leq 2 \text{ mg/kg}$ 不会出现不良反应,此浓度被广泛用于临床。本研究中椎旁连续输注的亚甲蓝总剂量为 60 mg,远低于 2 mg/kg ,此外超声引导可提高椎旁置管的准确性和治疗安全性,本研究未出现亚甲蓝阻滞药液误入椎管内的情况,Zhao 等^[4]对 PHN 病人行超声引导下亚甲蓝阻滞液单次椎旁阻滞,术后也未出现亚甲蓝阻滞液误入椎管的不良事件,因此超声引导下椎旁应用亚甲蓝安全可行。本研究选取激惹触痛型带状疱疹后神经痛病人,三组病人带状疱疹区域的针刺样疼痛、烧灼痛、跳痛在治疗后均明显改善,阴性症状如麻木、感觉减退改善不明显,在改善阳性症状方面的疗效三组间无显著性差异,表明亚甲蓝在一定程度上可改善阳性症状。亚甲蓝产生镇痛作用的机制在于亚甲蓝具有较强的亲神经性,动物实验^[5]证实皮内注射亚甲蓝能灭活皮肤神经末梢;亚甲蓝对神经髓质有可逆性损伤作用,破坏有髓神经纤维髓鞘,直接阻碍感觉

神经的异常传导,新生髓质的修复期长达 30 天左右,故可长效镇痛。本研究中联合组和亚甲蓝治疗组的疗效相当,亚甲蓝通过灭活神经纤维、伤害性感受器,降低痛阈而发挥主要的镇痛作用。此外,亚甲蓝是一种鸟苷酸环化酶抑制剂,可影响脊髓内一氧化氮/环鸟核糖单磷酸盐系统 (NO-cGMP) 的兴奋性而阻断痛觉传导,也可阻断缓激肽诱导的痛觉过敏^[6]。

既往文献表明,持续疼痛超过 1 年的 PHN 病人多出现睡眠质量下降、情绪烦躁,严重影响生活质量。病人治疗后 ISI 评分的下降与疼痛的缓解相关。本研究中三组病人治疗后 PHQ-9 评分较治疗前明显下降,MB 组及联合组治疗后 PHQ-9 评分降低程度大于 NTP 组,而 MB 组及联合组的组间差异无统计学意义。PHN 病人的抑郁程度随病程的延长而加重,慢性疼痛病人患抑郁症的风险是无痛群体的 2~5 倍。亚甲蓝具有抗抑郁和抗焦虑作用^[7],是一种结构上与三环抗抑郁药类似的带电化合物,可作用于单胺氧化酶和一氧化氮 NO-cGMP 途径,亚甲蓝作为一种新型的阿尔兹海默病治疗手段,可改善病人情绪和双向情感障碍^[8]。既往研究表明,每日



15 mg 亚甲蓝连续口服 3 周对严重抑郁病人有抗抑郁作用^[9]。但在本研究中椎旁阻滞使用的亚甲蓝剂量较低, 因此情绪改善主要是疼痛缓解所致, 未来可探索大剂量亚甲蓝对带状疱疹后神经痛导致的情绪障碍的治疗效果。

本研究采用 0.02% 亚甲蓝阻滞液进行椎旁连续输注, 治疗后病人未出现肝肾功能障碍, 无明显不良反应及并发症。关于亚甲蓝的使用剂量、用药方式等相关安全问题, 由于临床研究数量较少, 目前尚在探索阶段。既往临床研究中亚甲蓝的用药方式包括静脉滴注、疱疹区皮内注射、硬膜外注射、硬膜外连续输注、椎旁注射、关节突滑膜^[10]注射等。孙娟等^[11]给予 PHN 病人硬膜外注射亚甲蓝混合液(含亚甲蓝注射液 20 mg), 1 周 1 次, 共 2 次, 病人在治疗 4 周后疼痛、睡眠质量明显好转, 效果优于疱疹区皮内注射及硬膜外常规药物治疗。但硬膜外给药方式与本研究中的椎旁连续输注相比具有更大风险。Zhao 等^[12]给予胸背部 PHN 病人 0.2% 亚甲蓝混合液(含 MB 20 mg)行单次胸椎旁神经阻滞(thoracic paravertebral nerve block, TPVB), 治疗后 1 个月病人 VAS 评分显著降低、口服曲马多剂量明显减少、血浆炎症因子的释放明显减少。Miculescu 等^[13]应用亚甲蓝(剂量 2 mg/kg)葡萄糖溶液行单次静脉滴注治疗各种顽固性神经病理性疼痛, 在治疗后的 5 天内, 病人的疼痛程度明显改善, 但不良反应较多。

关于亚甲蓝的使用剂量及效应的关系, 一项动物实验^[2]表明, 亚甲蓝在乙酸对苯醌诱导的小鼠疼痛模型中的镇痛作用中表现为剂量依赖性, 低剂量亚甲蓝发挥镇痛作用, 随着亚甲蓝剂量增多, 镇痛作用逐渐减弱, 40 mg/kg 亚甲蓝的镇痛作用被逆转致致痛作用, 剂量继续增高后又恢复为镇痛作用, 亚甲蓝在动物模型中的三相镇痛模式目前尚未在人体试验。本研究采用 60 mg 亚甲蓝连续椎旁输注 3 天, 取得长达 6 个月的治疗效果, 下一步可设置亚甲蓝剂量梯度, 并结合亚甲蓝不良反应发生剂量阈值, 进一步探索亚甲蓝在人体的最适治疗剂量。

本研究结果提示, 胸椎旁连续输注亚甲蓝可明显改善胸段带状疱疹后神经痛病人的疼痛症状, 明显缓解病人的焦虑抑郁情绪、提高其生活质量。但本研究未设立空白对照组, 下一步研究可设立空白对照组、扩大样本量, 并设置不同亚甲蓝剂量梯度, 探索亚甲蓝在人体的最佳治疗剂量及给药方式。

参 考 文 献

- [1] 于生元, 万有, 万琪, 等. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3):161-167.
- [2] Abacioğlu N, Tunçtan B, Akbulut E, *et al.* Participation of the components of L-arginine/nitric oxide/cGMP cascade by chemically-induced abdominal constriction in the mouse[J]. Life Sci, 2000, 67(10):1127-1137.
- [3] Oster G, Harding G, Dukes E, *et al.* Pain, Medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: Results from a population-based survey[J]. J Pain, 2005, 6(6):356-363.
- [4] Zhao P, Mei L, Wang W. Clinical study of ultrasound-guided methylene blue thoracic paravertebral nerve block for the treatment of postherpetic neuralgia[J]. Turkish Neurosurgery, 2019, 29(6):811-815.
- [5] Farouk R, Lee PW. Intradermal methylene blue injection for the treatment of intractable idiopathic pruritus ani[J]. Br J Surg, 1997, 84(5):670.
- [6] Nakamura A, Fujita M, Shiomi H. Involvement of endogenous nitric oxide in the mechanism of bradykinin-induced peripheral hyperalgesia[J]. Br J Pharmacol, 1996, 117(3):407-412.
- [7] Harvey BH, Duvenhage I, Viljoen F, *et al.* Role of monoamine oxidase, nitric oxide synthase and regional brain monoamines in the antidepressant-like effects of methylene blue and selected structural analogues[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(10):1580-1591.
- [8] Oz M, Lorke DE, Petroianu GA. Methylene blue and alzheimer's disease[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 78(8):927-932.
- [9] Naylor GJ, Smith AHW, Connelly P. A controlled trial of methylene blue in severe depressive illness[J]. Biol Psychiat, 1987, 22(5):657-659.
- [10] 耿祝生, 章云海, 崔吉正. 经皮内加关节突滑膜感受器通路给药治疗带状疱疹后神经痛的研究[J]. 江苏大学学报(医学版), 2011, 21(6):519-522.
- [11] 孙娟, 杨天德. 亚甲蓝注射液硬膜外阻滞对带状疱疹后遗神经痛的疗效评估[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(2):193-196.
- [12] Zhao P, Mei L, Wang W. Clinical study of ultrasound-guided methylene blue thoracic paravertebral nerve block for the treatment of postherpetic neuralgia[J]. Turk Neurosurg, 2019, 29(6):811-815.
- [13] Miculescu A, Svahn M, Gordh T. Evaluation of the protein biomarkers and the analgesic response to systemic methylene blue in patients with refractory neuropathic pain: A double-blind, controlled study[J]. J Pain Res, 2015, 8:387-397.