

咪达唑仑注射液致过敏反应的文献分析[△]

赵 慧*,姜紫薇,任 爽,张 宇,张 威[#](首都医科大学附属北京积水潭医院药学部,北京 100035)

中图分类号 R971⁺.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)05-0619-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.05.022



摘要 目的:了解咪达唑仑注射液致过敏反应的临床特点,为临床安全用药提供参考。方法:通过检索 PubMed、万方数据库和中国知网(检索时间为数据库建库至2024年9月),收集咪达唑仑注射液致过敏反应的个案报道,对患者性别、年龄、体重、基础疾病/现病史、用药原因、用药剂量、联合用药,以及过敏反应发生时间、临床表现和预后等进行统计分析。结果:共检索到17篇独立个案报道,涉及21例患者,其中男性患者12例,女性患者9例;>18~60岁患者有16例(占76.19%);咪达唑仑注射液单次用量在1~10 mg。15例患者开始出现过敏反应的时间为首次用药后<30 min,3例患者为首次用药后≥30 min。过敏反应的症状多为皮肤荨麻疹、红斑、水肿和低血压,严重者出现支气管痉挛、过敏性休克等;其中13例患者出现了严重过敏反应,危及生命或导致了住院时间延长。19例患者仅使用1次咪达唑仑注射液,对症治疗15 min至2 d后缓解或恢复正常。结论:咪达唑仑注射液致过敏反应的报道较少,但后果严重,应引起临床的重视。

关键词 咪达唑仑注射液;过敏反应;药品不良反应;文献分析

Literature Analysis of Allergic Reactions Caused by Midazolam Injection[△]

ZHAO Hui, JIANG Ziwei, REN Shuang, ZHANG Yu, ZHANG Wei (Dept. of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical characteristics of allergic reactions caused by midazolam injection, and provide reference for safe medication in clinic. **METHODS:** By searching PubMed, Wanfang Data and CNKI (databases were established until Sept. 2024), case reports of allergic reactions caused by midazolam injection were collected, and patients' gender, age, body mass, basic diseases/current medical history, reasons for medication, dosage, drug combination, time of allergic reaction occurrence, clinical manifestations, and prognosis were analyzed statistically. **RESULTS:** A total of 17 independent case reports were retrieved, including 21 patients, with 12 males and 9 females. There were 16 patients (76.19%) aged from >18 to 60 years. The single dosage of midazolam injection was from 1 mg to 10 mg. Totally 15 patients began to experience allergic reactions <30 minutes after the first medication, and 3 patients had allergic reactions ≥30 minutes after the first medication. The symptoms of allergic reactions were skin urticaria, erythema, edema, and hypotension, and severe cases were bronchial spasm and anaphylactic shock. Thirteen patients had severe allergic reactions that were life-threatening or resulted in prolonged length of stay. Totally 19 patients were treated with midazolam injection only once and were in remission or returned to normal after 15 min to 2 d of symptomatic treatment. **CONCLUSIONS:** There are few reports of allergic reactions related to midazolam injection, yet the consequences are severe and should be paid attention to.

KEYWORDS Midazolam injection; Allergic reactions; Adverse drug reaction; Literature analysis

咪达唑仑为短效苯二氮䓬类中枢神经系统抑制剂,具有催眠和镇静作用,起效快、作用时间短,还具有抗焦虑、抗惊厥和肌肉松弛作用。根据《麻醉药品和精神药品管理条例》有关规定,国家药品监督管理局、公安部、国家卫生健康委员会决定将咪达唑仑原料药和注射剂由第二类精神药品调整为第一类精神药品,其他咪达唑仑单方制剂仍为第二类精神药品,自2024年7月1日起施行^[1]。咪达唑仑注射剂主要用于术前镇静、诊断和治疗中的镇静、全身麻醉诱导以及重症监护中的镇静。由于相对安全性,在美国,咪达唑仑与阿片类药物联合

镇静约占常规手术镇静的75%^[2]。咪达唑仑在我国医疗领域,特别是围手术期的使用十分广泛,其常见的轻微不良反应包括打嗝、恶心、呕吐、头疼和眩晕等,严重的不良反应包括心脏骤停、支气管痉挛和呼吸抑制等。药品不良反应是全球发病和死亡的主要原因。多达1/3的不良反应可归因于不可预测的药物超敏反应,其中绝大部分反应是由适应性免疫反应介导的,称为药物过敏反应^[3]。近年来,国外陆续出现咪达唑仑注射液致过敏反应的个案报道,国内报道较少。本研究对近年来国内外报道的咪达唑仑注射液致过敏反应的个案进行综合分析,探究其规律性,促进临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“midazolam injection and allergic”“midazolam injection

△ 基金项目:首都卫生发展科研专项项目(No. 首发2024-2-2077)

* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:twinshui1987@126.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学、临床药学。

E-mail:jstyjkky@126.com

and anaphylaxis”和“midazolam injection and hypersensitivity”为关键词,搜索 PubMed;以“咪达唑仑注射液”“过敏反应”为关键词,检索万方数据库、中国知网,纳入咪达唑仑注射液致过敏反应的个案报道。检索时间为数据库建库至 2024 年 9 月。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,详细阅读每篇个案报道,提取相关信息(患者性别、年龄、基础疾病/现病史、用药原因、用药剂量、联合用药,以及过敏反应发生时间、临床表现及预后等),采用 Excel 软件记录数据并进行统计分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索到文献 234 篇,包括中文文献 15 篇,英文文献 219 篇。去除重复文献及综述、临床研究等不相关文献,最终得到 17 篇独立个案报道(中文 1 篇,英文 16 篇),涉及 21 例患者。

2.2 患者的基本情况

21 例患者中,男性患者 12 例(占 57.14%),女性患者 9 例(占 42.86%);年龄为 5~73 岁,平均年龄为 40.29 岁,见表 1;12 例患者无过敏史(占 57.14%),8 例患者有过敏史(占 38.10%),1 例未提及。患者的一般资料和咪达唑仑注射液使用情况见表 2。

表 1 患者的年龄分布

年龄/岁	病例数	构成比/%
≤18	2	9.52
>18~<60	16	76.19
≥60	3	14.29
合计	21	100.00

2.3 咪达唑仑注射液使用情况

21 例患者的咪达唑仑注射液单次用量在 1~10 mg,符合药品说明书中的用量;18 例患者的咪达唑仑注射液为静脉给药,2 例患者鼻内给药,1 例患者肌内注射给药;4 例患者单纯使用咪达唑仑注射液;19 例患者仅使用 1 次咪达唑仑注射液,2 例患者重复使用了咪达唑仑注射液;9 例患者使用咪达唑仑注射液用于其他麻醉药给药之前的全身麻醉诱导,6 例用于诊断、治疗、内窥镜手术之前或操作过程中的镇静/抗焦虑/记忆缺失,4 例用于术前镇静/抗焦虑/记忆缺失,2 例用于气管插管及机械通气患者的镇静或是用于病危护理治疗中的镇静,见表 2。

2.4 过敏反应发生时间及症状

15 例患者开始出现过敏反应的时间为首次用药后<30 min,3 例为首次用药后≥30 min,3 例未提及发生时间。过敏反应的症状多为皮肤荨麻疹、红斑,水肿,低血压,严重者出现支气管痉挛、过敏性休克等;其中 15 例出现皮肤黏膜症状,12 例出现血压下降,8 例出现水肿症,8 例出现呼吸障碍症状。21 例患者中,有 13 例(占 61.90%)出现了严重的不良反应,其中 10 例危及生命,另外 3 例因过敏反应导致住院或者住院时间延长。患者的过敏反应发生情况及转归见表 3。

2.5 不良反应的处置及转归

21 例患者中,不良反应好转的时间为 15 min 至 2 d 后,其中 3 例好转时间≤1 h,12 例好转时间为>1~24 h,1 例好转时

间>24 h,5 例未提及好转时间;10 例好转,11 例痊愈;多采用肾上腺素和(或)糖皮质激素、抗过敏药对症治疗,见表 3。

2.6 皮肤试验及类胰蛋白酶的检测

21 例患者中,通过皮肤试验阳性证实对咪达唑仑注射液过敏的有 13 例,8 例未提及;检测类胰蛋白酶的有 6 例,结果均高于正常水平,其余 15 例未提及或没有机会检测,见表 3。

3 讨论

3.1 咪达唑仑注射液致过敏反应的类型和机制

超敏反应是机体受到某些抗原刺激后,出现生理功能紊乱或组织损伤等异常的适应性免疫应答,通常根据发生机制和临床特点,大致分为 I、II、III、IV 型,观察到的大多数药物过敏反应为 I 或 IV 型反应,II 和 III 型反应很少见^[21]。其中 I 型超敏反应又称变态反应或速发型超敏反应,由免疫球蛋白 E(IgE)介导,肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放生物活性递质引起局部或全身反应,反应发生快,消退亦快;IV 型超敏反应又称为迟发型超敏反应,是 T 细胞介导的免疫应答,效应 T 细胞与特异性抗原结合后,引起以单个核细胞浸润和组织损伤为主要特征的炎症反应^[22]。当过敏反应在暴露后 30~120 min 发生时,临床上怀疑为 I 型超敏反应^[23]。迟发型超敏反应的发展需要预先的免疫学阶段,即对抗原致敏,在轻度至中度药物反应下,通常需要 5~10 d^[24]。本研究中,除 3 例未提及发生时间外,其余 15 例患者出现过敏反应的时间为首次用药后<30 min,多在 2~11 min;3 例发生时间≥30 min,均属于 I 型超敏反应。

3.2 咪达唑仑注射液致过敏反应的实验室检查

3.2.1 皮肤试验:21 例患者中,通过皮肤试验阳性证实对咪达唑仑注射液过敏的有 13 例,8 例未提及。2020 年,世界过敏组织关于 IgE 介导过敏反应的诊断方法中,体内检测中皮肤点刺(SPT)和皮内试验(IDT)是临床上最为常用的 2 种检测方法^[23]。SPT 是诊断 I 型、即时型 IgE 介导的过敏反应的第一级方法,安全、灵敏度高、特异性好。IDT 根据读数时间,用于评估速发型 IgE 介导的过敏反应和迟发型超敏反应,与 SPT 相比,其敏感性更高,特异性更低。临床上强烈怀疑 IgE 介导的疾病且皮肤点刺试验阴性的患者,可以考虑 IDT。测试应从 SPT 开始,如果结果为阴性,则从最低浓度开始进行 IDT,直至获得阳性反应或达到最大浓度。为避免特异性 IgE 抗体和肥大细胞耗竭导致假阴性结果,应在全身过敏反应后 4~6 周进行皮肤试验;进行皮肤过敏反应的设施方面,应在有抢救条件的医院并在专业人员监测下进行^[25]。

3.2.2 类胰蛋白酶的检测:检测类胰蛋白酶升高的实验室检查是确认全身过敏反应最常用的诊断方法。21 例患者中,检测类胰蛋白酶的有 6 例,结果均高于正常水平,其余 15 例未提及或没有机会检测。类胰蛋白酶是由肥大细胞释放的一种丝氨酸蛋白酶,在血中含量很低,不易检测^[26]。当过敏引起肥大细胞脱颗粒时,类胰蛋白酶大量进入血液,在出现全身过敏反应临床症状后 1~2 h 内水平升高,约 24 h 后水平恢复正常^[13]。因此,医师应意识到,当皮肤反应不明显时,检测到血清类胰蛋白酶升高是确认诊断的重要指标。但需要注意的是,类胰蛋白酶或组胺水平正常并不能排除严重过敏反应的临床诊断^[27]。

表 2 患者的一般资料和咪达唑仑注射液使用情况

序号	性别	年龄 /岁	体重 /kg	基础疾病/现病史	过敏史	咪达唑仑注射液		
						用药原因	剂量	用法
1 ^[4]	女性	34	—	肝炎/肝硬化、黄疸、食管静脉曲张、腹水、震颤谵妄、戒断性癫痫和周围神经病变/呕血	无	用于诊断、治疗、内窥镜检查之前或操作过程中的镇静/抗焦虑/记忆缺失	第 1 日:第 1 剂 7 mg,第 2 剂 5 mg; 第 2 日:2 mg	静脉给药
2 ^[5]	男性	38	—	颈椎间盘突出手术	对几种抗菌药物、阿托品过敏	用于气管插管及机械通气患者的镇静,或是用于病危护理治疗中的镇静	10 mg	静脉给药
3 ^[6]	男性	5	23	哮喘/口腔手术	无	用于术前镇静/抗焦虑/记忆缺失	5 mg	鼻内给药
4 ^[7]	女性	26	—	剖宫产分娩术	有特应性和花粉过敏史	用于气管插管及机械通气患者的镇静,或是用于病危护理治疗中的镇静	2 mg	静脉给药
5 ^[8]	男性	39	65	鼻窦炎手术	—	用于其他麻醉药给药之前的全身麻醉诱导	2 mg	静脉给药
6 ^[9]	男性	26	53	颈部淋巴结活检	无	用于术前镇静/抗焦虑/记忆缺失	1 mg	静脉给药
7 ^[10]	男性	37	68	网球肘手术	无	用于术前镇静/抗焦虑/记忆缺失	2 mg	静脉给药
8 ^[11]	女性	53	60	胆固醇略高/食管胃十二指肠肠镜检查	10 年前不明原因过敏性荨麻疹,至急救中心就诊	用于诊断、治疗、内窥镜检查之前或操作过程中的镇静/抗焦虑/记忆缺失	5 mg	静脉给药
9 ^[12]	女性	59	56	右下颌骨肿瘤切除术	对多种药物过敏	用于其他麻醉药给药之前的全身麻醉诱导	5 mg	静脉给药
10 ^[13]	男性	59	68	踝关节骨折切开复位内固定术	无	用于术前镇静/抗焦虑/记忆缺失	3 mg	肌内注射
11 ^[14]	男性	17	87.2	沃尔夫-帕金森-怀特综合征/射频消融术	无	用于其他麻醉药给药之前的全身麻醉诱导	2 mg	静脉给药
12 ^[15]	女性	62	46	内窥镜检查间盘切除术	无	用于其他麻醉药给药之前的全身麻醉诱导	1 mg	静脉给药
13 ^[16]	男性	54	—	腹腔镜胆囊切除术	无	用于其他麻醉药给药之前的全身麻醉诱导	2 mg	静脉给药
14 ^[17]	男性	54	—	腹腔镜胆囊切除术	无	用于诊断、治疗、内窥镜检查之前或操作过程中的镇静/抗焦虑/记忆缺失	2 mg	静脉给药
15 ^[17]	女性	24	—	乳腺纤维腺瘤手术	过敏性鼻炎和非特异性脂质转移蛋白过敏,对青霉素/头孢菌素过敏	用于其他麻醉药给药之前的全身麻醉诱导	3 mg	静脉给药
16 ^[17]	女性	46	—	溃疡性结肠炎/结肠镜检查	无	用于诊断、治疗、内窥镜检查之前或操作过程中的镇静/抗焦虑/记忆缺失	2 mg	静脉给药
17 ^[17]	女性	49	—	嗜酸性结肠炎/结肠镜检查	对镍过敏	用于诊断、治疗、内窥镜检查之前或操作过程中的镇静/抗焦虑/记忆缺失	2 mg	静脉给药
18 ^[17]	男性	19	—	骨科手术	特应性皮炎,对青霉素/头孢菌素过敏	用于其他麻醉药给药之前的全身麻醉诱导	2 mg	静脉给药
19 ^[18]	女性	10	20	脑血管瘤病、先天性静脉畸形肢体肥大综合征、癫痫、智力障碍、葡萄酒色斑、青光眼、白内障、肢体长度差异和左侧脑膜血管异常/楼梯上跌落头部损伤	对青霉素和兰索拉唑过敏	用于诊断、治疗、内窥镜检查之前或操作过程中的镇静/抗焦虑/记忆缺失	10 mg	鼻内给药
20 ^[19]	男性	73	80	高血压、恶性黑色素瘤、甲状腺功能减退症、2 型糖尿病病史、胰腺癌手术/右侧鞘膜积液切除术	无	用于其他麻醉药给药之前的全身麻醉诱导	每次 2 mg,共 3 剂	静脉给药
21 ^[20]	男性	62	50	腰椎间盘突出伴椎管狭窄症/腰椎管减压+椎间植骨融合术	无	用于其他麻醉药给药之前的全身麻醉诱导	7 mg	静脉给药

注:“—”表示未提及。

3.3 咪达唑仑注射液致严重过敏反应的临床表现

21 例患者中,有 13 例(占 61.90%)出现了严重的不良反应,其中 10 例危及生命,3 例因过敏反应导致住院或者住院时间延长。上述 13 例患者出现了数分钟至数小时的急性发作的疾病,累及皮肤、黏膜组织或二者均累及(如泛发性荨麻疹、瘙痒或潮红、口唇-舌-悬雍垂肿胀)和至少下列 1 项:(1)呼吸系统受损(如呼吸困难、喘息-支气管痉挛、喘鸣、呼气峰流速下降、低氧血症);(2)血压降低或终末器官功能障碍相关症状[如肌张力减低(昏倒)、晕厥、大小便失禁],高度怀疑严重过敏反应^[28]。13 例发生严重过敏的患者中,有 2 例重复使用了咪达唑仑注射液。序号 1^[4]的患者既往 1 个月前在胃镜检查

时曾使用过咪达唑仑注射液未过敏,且无过敏史,但此次因呕血进行急诊内镜检查时使用了咪达唑仑注射液,第 1 日出现面部和颈部的严重肿胀,伴有喘息和呼吸窘迫,第 2 日又出现颈面部的非点状水肿。序号 20^[19]的患者之前并未出现任何皮肤表现、肿胀或明显的呼吸问题,直到给予咪达唑仑注射液 42 min 后才出现循环衰竭。因此提示临床医师,即使是曾接触过咪达唑仑注射液未过敏的患者,再次应用该药时也应提高警惕;过敏反应的出现时间有可能较晚(≥30 min),且前期可能无明显的皮肤表现和呼吸问题。

3.4 咪达唑仑注射液致严重过敏反应的处理

对严重过敏反应的处理;对患者快速评估后,如可能,去除

表 3 患者的过敏反应发生情况及转归

序号	过敏反应的症状	发生时间 (用药后)	处理措施	结局	好转时间	咪达唑仑 注射液过 敏试验	类胰蛋白酶 *
1 ^[4]	第 1 日:面部和颈部严重肿胀,伴有喘息和呼吸窘迫; 第 2 日:面部和颈部出现严重的非点状水肿	第 1 日:30 min 至 1 h 内;第 2 日: 30 min	第 1 日:使用肾上腺素;第 2 日:使用苯海 拉明	好转	第 1 日:5 h; 第 2 日:2 h	—	—
2 ^[5]	严重低血压,收缩压为 57 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa); 心动过速,心率为 1 min 135 次	—	静脉注射肾上腺素 50 μg 和甲泼尼龙 1 000 mg	痊愈	4 h	—	—
3 ^[6]	双踝处出现荨麻疹,几分钟内荨麻疹进展至下肢、腹部、 背部、手臂、颈部和面部,眼眶周围皮肤也出现水肿	3~4 min	肌内注射苯海拉明注射液 25 mg	好转	5 h	—	—
4 ^[7]	瘙痒和严重的面部水肿,眼睑严重肿胀	很快,但没有 明确的时间	无特殊药物治疗	痊愈	8 h	—	—
5 ^[8]	呼吸困难	很快,但没有 明确的时间	以 5 L/min 的速度供氧,异丙酚 60 mg, 并开始用氧气手动通气	痊愈	1 h	阳性	—
6 ^[9]	主诉右前臂和躯干瘙痒,并在这些部位发现荨麻疹风团; 血压(收缩压/舒张压)降至 60/30 mm Hg,心率从 1 min 80 次降至 1 min 50 次,同时血氧饱和度降至 85%	2 min	注射肾上腺素 50 mg、氯苯那敏 45 mg、氢化 可的松 100 mg 和雷尼替丁 150 mg	痊愈	20 min	阳性	2 ng/mL(正常血浆 水平<1 ng/mL)
7 ^[10]	瘙痒、胸闷、呼吸困难、坐立不安,左上肢及躯干出现荨麻 疹;血压从 130/70 mm Hg 降至 60/30 mm Hg,心率从 1 min 84 次降至 1 min 48 次,血氧饱和度从 99%降至 85%	2 min	吸氧,辅助机械通气,静脉给予 0.1 mg 肾上 腺素,补液,同时静脉给予氯苯那敏 45 mg、氢 化可的松 200 mg、雷尼替丁 150 mg	好转	15 min	阳性	3 ng/mL(正常血浆 水平<1 ng/mL)
8 ^[11]	外周动脉无触诊,心脏骤停,血氧饱和度下降了 75%, 青紫,全身皮疹,	4 min	2 L 100%氧气,静脉注射 0.3 mg 氟马西尼;再 次给予氟马西尼 0.2 mg,使用袋式瓣膜面罩 和心肺复苏;去甲肾上腺素 8 μg/min,肾上腺 素 1 mg,胸外心脏按压;出现皮疹后给予地塞 米松 5 mg 和抗组胺药 3 mg	好转	1 d	—	14.38 μg/L(正常值 为 1.9~13.5 μg/L)
9 ^[12]	危及生命的低血压、支气管痉挛和相关水肿,突然出现严重 低血压,收缩压为 65 mm Hg,并伴有喘息;身体(包括颈部) 有广泛的潮红,眼睑水肿	很快,但没有 明确的时间	静脉注射肾上腺素 50 μg 和甲泼尼龙 1 000 mg;输注多巴胺和硝酸甘油 30 min	好转	—	—	—
10 ^[13]	主诉全身瘙痒;观察到上肢和下肢的荨麻疹皮疹,以及面部 和舌的血管性水肿;血压下降至 70/40 mm Hg,心率为 1 min 98 次,血氧饱和度从 96%降至 90%,轻度呼吸困难;全身性 红斑性皮疹和眼周皮肤肿胀——过敏性休克	—	甲泼尼龙 250 mg 和苯海拉明 40 mg;肾上腺 素 50 μg 和氢化可的松 100 mg	好转	2 h	阳性	29.9 μg/L(正常值 为 0~11 μg/L)
11 ^[14]	血压从 100/50 mm Hg 降至 68/24 mm Hg,心率从 1 min 70 次升高至 1 min 125 次;胸部面部有荨麻疹	10 min	心肺复苏术,使用大剂量肾上腺素、氯化钙 和静脉输液复苏	痊愈	1 d	阳性	31.7 μg/L(正常值 为<11.4 μg/L)
12 ^[15]	背部红斑、严重低血压、支气管痉挛、血氧饱和度降低、 红斑和腹泻,过敏性休克	1 min	接受 100%氧气、大量液体、肾上腺素、去氧肾 上腺素、麻黄碱、地塞米松和泼尼松龙、雷尼 替丁和氟马西尼治疗	好转	2 d	阳性	未测
13 ^[16]	心动过缓(心率为 1 min 35 次);心电图显示,QRS 波宽,ST 段抬高;心率和血压进行性下降,直至心跳停止,心肺衰竭	几分钟	肾上腺素 2 mg,心脏外按摩 20 min,第 4 次尝 试成功,多巴胺,血浆扩张剂	好转	几小时	阳性	未测
14 ^[17]	心电图显示,心动过缓,QRS 波宽,ST 段抬高;尽管通过辅助 通气和阿托品供氧,但仍出现了心率和血压的逐渐下降, 直至心搏停止	几分钟	心肺复苏,直至恢复外周脉搏的自发循环, 血压正常	痊愈	几小时	阳性	—
15 ^[17]	恶心、上腹痛,广泛红斑性皮疹伴瘙痒	2 h	静脉注射氯苯那敏和甲基泼尼松龙	痊愈	—	阳性	—
16 ^[17]	输注部位出现荨麻疹皮疹	—	静脉注射甲基泼尼松龙和氯苯那敏	痊愈	—	阳性	—
17 ^[17]	水肿、红斑	—	静脉注射倍他米松	痊愈	—	阳性	—
18 ^[17]	瘙痒、红斑、广泛皮疹、喉水肿、呼吸困难	几分钟后	静脉注射氢化可的松 1 g+地塞米松 8 mg+ 氯苯那敏 10 mg 和肾上腺素 1 mg	好转	数小时	阳性	—
19 ^[18]	面部肿胀,舌头突出,双侧嘴唇水肿,荨麻疹遍布全身	11 min	甲泼尼龙、苯海拉明和昂丹司琼	痊愈	5 h	—	—
20 ^[19]	血压从 108/67 mm Hg 降至 50/29 mm Hg	42 min	肾上腺素、去氧肾上腺素、麻黄碱	好转	—	阳性	56.5 mcg/L(正常值 为 0~11 mcg/L)
21 ^[20]	血压从 110/72 mm Hg 降至 62/35 mm Hg,胸部皮肤潮红, 上肢散在荨麻疹	2 min	静脉注射麻黄碱第 1 剂 10 mg,第 2 剂 20 mg; 肾上腺素第 1 剂 0.05 mg,第 2 剂 0.1 mg, 第 3 剂 0.3 μg/(kg·min)微泵注射;地塞米松 20 mg,葡萄糖酸钙 1.0 g	痊愈	2 h	—	—

注:“*”表示检测类胰蛋白酶升高的实验室检查是确认全身过敏反应最常用的诊断方法;“—”表示未提及。

触发因素(如停止静脉应用诊断或治疗性药物),迅速评估患
者的循环、呼吸道、精神状态和皮肤状况,并估算体质量^[29]。
在大腿中部前外侧肌内注射肾上腺素,剂量为 1:1 000
(1 mg/mL)溶液 0.01 mg/kg,成人最大剂量为 0.5 mg,儿童最

大剂量为 0.3 mg^[30]。本研究中,13 例严重过敏反应的患者均
给予了肾上腺素治疗。此外,给予患者辅助给氧,插入静脉导
管,给予静脉液体复苏,连续胸外按压开始心肺复苏,密切监测
血压、心率和心功能、呼吸状态和氧合状况,获取心电图。二线

药物包括抗组胺药,β₂ 肾上腺受体激动剂和糖皮质激素,但上述药物不能挽救生命,不应作为初始或唯一治疗^[29]。

3.5 本研究的局限性

本研究为回顾性研究,纳入目前所报道的个案病例,但是评价标准不一致,与现实可能存在差异;仅检索了 3 个中英文数据库,数据并不是十分全面。

综上所述,咪达唑仑注射液的临床应用特别是围手术期的使用广泛,但其使用过程中出现的不良反应不能被忽视。虽然咪达唑仑注射液致过敏反应的报道较少,但该不良反应严重且危及生命。因此,在使用咪达唑仑注射液的过程中,应严密监测可能发生的过敏反应,使用肾上腺素和(或)糖皮质激素、抗过敏药等对症治疗。

参考文献

[1] 国家药品监督管理局. 国家药监局 公安部 国家卫生健康委关于调整精神药品目录的公告(2024 年第 54 号)[EB/OL]. (2024-05-07)[2024-05-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/xgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20240507084000186.html>.

[2] COHENL B, WECSLER J S, GAETANOJ N, et al. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(5): 967-974.

[3] PALLARDY M, BECHARA R, WHRITENOUR J, et al. Drug hypersensitivity reactions: review of the state of the science for prediction and diagnosis[J]. *Toxicol Sci*, 2024, 200(1): 11-30.

[4] YAKEL D L Jr, WHITTAKER S E, ELSTAD M R. Midazolam-induced angioedema and bronchoconstriction[J]. *Crit Care Med*, 1992, 20(2): 307-308.

[5] FUJITA Y, ISHIKAWA H, YOKOTA K. Anaphylactoid reaction to midazolam[J]. *Anesth Analg*, 1994, 79(4): 811-812.

[6] MCILWAIN M, PRIMOSCH R, BIMSTEIN E. Allergic reaction to intranasal midazolam HCl: a case report[J]. *Pediatr Dent*, 2004, 26(4): 359-361.

[7] UCHIMURA A, YOGO H, KUDOH I, et al. Facial edema and pruritus after intravenous injection of midazolam[J]. *Masui*, 2006, 55(1): 76-78.

[8] HWANG J Y, JEON Y T, NA H S, et al. Midazolam hypersensitivity during the transportation to theater—a case report[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2010, 59 Suppl(Suppl): S1-S2.

[9] GEORGE C, WILLIAMS A. Anaphylaxis with midazolam—our experience[J]. *Indian J Anaesth*, 2011, 55(6): 630-631.

[10] SHRIVASTAVA S. An experience with midazolam anaphylactoid reaction[J]. *J Anesth*, 2012, 26(4): 642-643.

[11] SHIN J G, HWANG J H, LEE B S, et al. A case of midazolam anaphylaxis[J]. *Clin Endosc*, 2014, 47(3): 262-265.

[12] AYUSE T, KURATA S, AYUSE T. Anaphylactoid-like reaction to midazolam during oral and maxillofacial surgery[J]. *Anesth Prog*, 2015, 62(2): 64-65.

[13] KIM K N, KIM D W, SIN Y H, et al. Anaphylactic shock caused by intramuscular injection of midazolam during the perioperative period: a case report[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2016, 69(5): 510-513.

[14] LANDSEM L M, ROSS F J, EISSES M J. A case of midazolam

anaphylaxis during a pediatric patient’s first anesthetic[J]. *J Clin Anesth*, 2017, 43: 75-76.

[15] JEON Y S, SHIM J W, JUN E H, et al. Midazolam anaphylaxis during general anesthesia: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(41): e17405.

[16] NUCERA E, ARUANNO A, BUONOMO A, et al. Hypersensitivity reaction to midazolam: a case of cardio-respiratory failure [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2020, 37(6): 1012-1013.

[17] NUCERA E, PARRINELLO G, BUONOMO A, et al. Allergic reactions to midazolam: a case series from an Italian allergy unit [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2021, 49(4): 167-170.

[18] COCHRAN-CAGGIANO N C, MANN D, AIELLO P J. An unusual case of delayed midazolam anaphylaxis and a review of the current literature[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2023, 28(7): 658-661.

[19] WINEGARNER A, KENDALL M C, STEPHEN M, et al. Delayed anaphylactic reaction to midazolam in the absence of immediate respiratory or skin manifestations[J]. *Case Rep Anesthesiol*, 2023, 2023: 3873076.

[20] 邱建强, 徐国勇, 杨世忠. 咪达唑仑致过敏性休克 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(23): 2010.

[21] SCHNYDER B, PICHLER W J. Mechanisms of drug-induced allergy[J]. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84(3): 268-272.

[22] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 145-155.

[23] ANSOTEGUI I J, MELIOLI G, CANONICA G W, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper[J]. *World Allergy Organ J*, 2020, 13(2): 100080.

[24] BRANDT O, BIRCHER A J. Delayed-type hypersensitivity to oral and parenteral drugs[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2017, 15(11): 1111-1132.

[25] 薛凤霞, 张长皓, 向莉, 等. 世界过敏组织关于 IgE 介导过敏反应的诊断及过敏反应其他相关检测方法立场文件解读(一)——体内检测[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(6): 438-442.

[26] 燕红玲, 何韶衡. 类胰蛋白酶的检测及临床意义[J]. *医学研究学报*, 2009, 22(8): 871-874.

[27] SIMONS F E R, FREW A J, ANSOTEGUI I J, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(1 Suppl): S2-S24.

[28] SAMPSON H A, MUÑOZ-FURLONG A, CAMPBELL R L, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(2): 391-397.

[29] 高琦, 徐保平, 万伟琳, 等. 世界过敏组织严重过敏反应指南解读[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(3): 170-177.

[30] FIELD J M, HAZINSKI M F, SAYRE M R, et al. Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. *Circulation*, 2010, 122(18 Suppl 3): S640-S656.

(收稿日期:2024-10-28 修回日期:2025-01-17)