

2014~2018年湖北省对乙酰氨基酚不良反应报告回顾性分析

兰露露 刘东 张程亮 任秀华

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 武汉 430030)

摘要 目的:探究对乙酰氨基酚(APAP)所致不良反应(ADR)的特点,为临床安全用药提供参考依据。**方法:**采用回顾性研究方法,对2014~2018年湖北省药品(医疗器械)不良反应监测中心收集的179份APAP所致ADR报告的上报单位、ADR类型与关联性评价、患者性别年龄、ADR发生时间、ADR累及系统-器官及所涉及的临床症状和转归、药物剂型与联合用药等情况进行统计分析。**结果:**179份ADR主要来自药品经营企业和医疗机构上报,关联性评价为“可能”的报告比例最高。一般的ADR有156例(87.15%),严重的ADR有13例(7.26%),新的ADR有10例(5.59%),新的严重的ADR有1例(0.56%)。患者男女比例为1.43:1,年龄主要分布在0~10岁(35.20%);ADR多在用药1~2 d发生(87.15%),累及多个系统-器官,主要为皮肤及附件损害、胃肠道系统损害、中枢及外周神经系统损害、全身性系统损害等;导致ADR的APAP剂型以片剂(62.01%)和栓剂(22.35%)为主。174例ADR患者经停药或积极对症处理后治愈或好转。**结论:**APAP所致ADR主要以皮肤及附件损害和胃肠道系统损害为主,长期或者过量使用可产生严重皮肤反应和肝肾肾功能损害,临床应密切监测患者用药情况,给予相应处理措施,保证患者用药安全。

关键词 对乙酰氨基酚;药物不良反应;报告;监测;安全用药

中图分类号:R971⁺.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)01-0039-05

Retrospective Analysis on Adverse Reactions of Acetaminophen from 2014 to 2018 in Hubei Province

Lan Lulu, Liu Dong, Zhang Chengliang, Ren Xiuhua

Department of pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

ABSTRACT Objective: To investigate the characteristics and rules of acetaminophen (APAP)-induced adverse reactions (ADR), so as to provide a basis for safe and rational clinical use. **Methods:** Retrospective study was conducted on 179 ADR reports caused by APAP collected from 2014 to 2018 in the Hubei provincial drug (medical devices) adverse reactions monitoring center. Statistical analysis was conducted according to gender, age, time of occurrence of ADR, clinical manifestations, drug dosage forms, combination therapy and adverse reaction outcomes. **Results:** 179 ADR were mainly reported by drug dealers and medical institutions, with the highest proportion of reports with relevance evaluations as “possible”. There were 156 cases of general ADR (87.15%), 13 cases of severe ADR (7.26%), 10 cases of new ADR (5.59%) and one case of new severe ADR (0.56%). The male-female ratio was 1.43:1, and the age of patients mainly distributed between 0-10 years old (35.20%). Most patients developed ADR at 1-2 days. APAP-induced ADR involved multiple systems, including skin and accessory damage, gastrointestinal damage, central and peripheral nervous system damage, systemic system damage. The dosage forms associated with ADR were mainly tablets (62.01%) and suppositories (22.35%). **Conclusion:** ADR caused by APAP is mainly caused skin and accessory damage and gastrointestinal system damage, long-term or excessive use of APAP can produce severe skin reaction and liver and kidney function damage. Patients should be closely monitored in clinical medication, and appropriate treatment measures should be taken to improve the safety of medication.

KEY WORDS Acetaminophen; Drug adverse reaction; Report; Monitoring; Safe medication

对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)又名醋氨酚、扑热息痛,为乙酰苯胺类衍生物,因其解热镇痛效果较强,安全范围广,临床常用于成人及儿童的感冒发热、头痛和其他疾病所致的发热和疼痛^[1]。

然而,随着该药的广泛应用,其不良反应(ADR),特别是滥用和过量用药所致ADR逐渐引起人们的关注。在美国和欧洲,APAP毒性是急性肝功能衰竭的重要诱因之一^[2,3],因此,美国食品药品监督管理局

(FDA)2011年要求所有含 APAP 处方药在包装标签上增加黑框警告,强调可能发生的严重肝功能损伤和过敏反应风险^[4,5]。本文采用回顾性研究方法,对湖北省药品(医疗器械)不良反应监测中心 2014~2018 年收到的 APAP 所致 ADR 报告进行统计分析,进一步探讨其 ADR 发生特点,为临床安全使用 APAP 提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

数据收集自湖北省药品(医疗器械)不良反应监测中心 2014 年 1 月~2018 年 12 月收到的 180 份 APAP 所致 ADR 报告,剔除数据重复、录入错误或 ADR 相关重要信息不全无法进行分析的报告 1 份,共纳入 179 份报告。

1.2 统计项目与方法

采用归类统计法,对纳入的 ADR 报告中的上报单位、ADR 类型与关联性评价、患者性别和年龄、ADR 发生时间、ADR 累及系统-器官及所涉及的临床症状和转归、药物剂型与联合用药情况等进行分析。

1.3 ADR 判定标准

1.3.1 ADR 关联性评价标准 根据国家药品不良反应监测中心的《药品不良反应报告和监测工作手册》^[6]中 ADR 分析原则对每个病例报告进行关联性分析。

1.3.2 新的 ADR 的判断标准 APAP 说明书中描述的 ADR 包括厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道反应;瘙痒、皮疹、荨麻疹、血管性水肿等过敏反应;以及头晕、头痛、呼吸困难、哮喘、粒细胞缺乏、血小板减少、高铁血红蛋白血症、肝肾功能损害等。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》(2011 年版)^[7],179 份报告中说明书未载明的 ADR,或说明书中已有描述但 ADR 的性质、程度、后果或频率与说明书描述不一致或更严重的,均确认为新的 ADR。

1.3.3 严重的 ADR 的判断标准 严重的 ADR 是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:①导致死亡;②危及生命;③致癌、致畸、致出生缺陷;④导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤;⑤导致住院或者住院时间延长;⑥导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的^[7]。179 份报告中,凡符合一条以上的,则确认为严重 ADR。

2 结果

2.1 ADR 整体情况

2.1.1 ADR 的上报单位分布 179 份 ADR 报告中,药品经营企业上报 71 份(39.6%),医疗机构上报 70 份(39.10%),药品生产企业上报 35 份(19.50%),个人上报 3 份(1.60%)。

2.1.2 ADR 的关联性评价结果 179 份 ADR 报告中,关联性评价为“可能”109 例(60.89%),“很可能”66 例(36.87%),“肯定”4 例(2.23%)。

2.1.3 ADR 类别 179 例 ADR 中,最多见的为一般的 ADR,共 156 例(87.15%),其次为严重的 ADR,共 13 例(7.26%),新的 ADR 共 10 例(5.59%),新的严重的 ADR 1 例(0.56%)。

2.2 ADR 患者的性别与年龄

179 例 ADR 中,男 105 例(69.52%),女 73 例(40.78%),1 例性别不详。患者年龄最小的 3 个月,最大的为 89 岁;其中 ADR 在 0~10 岁人群中占比最高,占 35.20%,其次是 41~50 岁人群(占 19.55%)。见表 1。

表 1 ADR 患者的性别与年龄分布(n,%)

年龄(岁)	男	女	合计	构成比(%)
0~10	41	22	63	35.20
11~20	3	3	6	3.35
21~30	13	13	26	15.08
31~40	15	8	23	12.85
41~50	17	18	35	19.55
51~60	10	7	17	9.50
61~70	3	2	5	2.79
>70	3	0	3	1.68
总计	105	73	178	100.00

2.3 ADR 发生时间

179 例 ADR 中,156 例发生在用药后 1~2 d 内(87.15%),其中服药当天即发生 ADR 的有 95 例(53.07%),最快的服用后 2 min 即出现 ADR,最长 1 例在给药后 16 d 才出现 ADR。见表 2。

表 2 ADR 发生时间分布(n,%)

发生时间	例数	构成比(%)	发生时间	例数	构成比(%)
d1	95	53.07	d4	4	2.23
d2	61	34.08	d5	2	1.12
d3	14	7.82	>5 d	3	1.68
			总计	179	100.00

2.4 ADR 累及的系统-器官及临床表现

参照《WHO 药品不良反应术语集》的分类标准,将 179 例 ADR 进行分类并计算构成比,见表 3。APAP 所致 ADR 共有 227 例次,累及的系统-器官包

括皮肤及附件损害(54.19%)、胃肠系统损害(25.99%)、中枢及外周神经系统损害(6.17%)等。从具体的临床表现来看,皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、腹痛、过敏性反应、头晕、乏力、肝功能损害等较为多见。

表3 ADR累及系统-器官与临床表现

累及系统-器官	总例次	构成比(%)	临床表现(例次)
皮肤及附件损害	123	54.19	皮疹(83),瘙痒(26),荨麻疹(10),斑丘疹(3),Stevens-Johnson综合征(1)
胃肠系统损害	59	25.99	恶心(22),呕吐(17),腹泻(2),腹痛(7),腹胀(1),腹部不适(8),厌食(2)
中枢及外周神经系统损害	14	6.17	头晕(5),胸闷(3),头痛(1),感觉过敏(1),口麻木(3),抽搐(1)
全身性损害	13	5.73	过敏样反应(7),乏力(3),发热(2),体温下降(1)
交感副交感神经系统损害	4	1.76	皮肤潮红(3),口干(1)
血液系统损害	3	1.32	血小板减少(2),白细胞减少(1)
肝胆系统损害	4	1.76	肝功能异常(3),肝衰竭(1)
呼吸系统损害	3	1.32	喉痛(1),流感样症状(1),呼吸困难(1)
泌尿系统损害	2	0.88	肾功能异常(1),面部水肿(1)
视觉损害	2	0.88	眼睑水肿(2)

2.5 严重的 ADR 的临床表现

179份报告中发生严重ADR 13例,表现为17例次,主要有严重皮疹7例次、呕吐2例次、肝功能严重异常2例次、肝功能衰竭1例次、胸闷2例次、呼吸困难1例次、抽搐1例次、Stevens-Johnson综合征1例次。

其中1例为新的严重的ADR病例:患者女,1岁,因腹泻、发热服用“柴黄颗粒、小儿氨酚烷胺颗粒、对乙酰氨基酚栓剂”等药物治疗,第2天出现全身散在红色针尖样皮疹,高出皮面,压之褪色,不伴瘙痒。肝功能检查:ALT 1 950 U · L⁻¹,AST 2 832 U · L⁻¹。立即停药并予复方甘草酸苷、多烯磷脂酰胆碱保肝治疗2周后,患者肝功能指标明显好转,且皮疹完全消退。对乙酰氨基酚栓剂的药品说明书虽然已有长期大量用药会出现肝功能异常的描述,但该例肝功能异常发生的时间、程度与说明书描述不一致,故认为是新的严重的ADR。经过医院、市级、省级监测机构的审核评价,该例ADR关联性评价结果为“可能”。

2.6 导致 ADR 的 APAP 剂型分析

179例ADR关联的APAP剂型主要有6种,以

片剂为主(62.01%),其中复方制剂占33.52%;其次是栓剂(22.35%);其他剂型包括溶液剂、混悬剂、颗粒剂和滴剂。见表4。从剂型与ADR累及的系统-器官之间的关系来看,易发生皮肤与附件损害的剂型有溶液剂、栓剂与混悬剂,而易发生胃肠系统损害的剂型为片剂。见表5。

表4 导致 ADR 的 APAP 剂型分布(n,%)

药品名称	剂型	例数	构成比(%)
对乙酰氨基酚片	片剂	46	25.70
复方对乙酰氨基酚片(II)		44	24.58
复方对乙酰氨基酚片		16	8.94
对乙酰氨基酚缓释片		5	2.79
对乙酰氨基酚栓剂	栓剂	40	22.35
对乙酰氨基酚口服溶液	溶液剂	11	6.15
对乙酰氨基酚混悬液		9	5.03
对乙酰氨基酚混悬滴剂	混悬剂	4	2.23
对乙酰氨基酚缓释干混悬剂		1	0.56
对乙酰氨基酚滴剂	滴剂	1	0.56
对乙酰氨基酚颗粒	颗粒剂	1	0.56
对乙酰氨基酚泡腾颗粒		1	0.56
总计		179	100.00

表5 APAP 剂型与 ADR 累及的系统-器官的关系(n,%)

剂型	累及的系统-器官	例次	构成比(%)
片剂	皮肤及附件损害	63	46.67
	胃肠系统损害	52	38.51
	全身性损害	5	3.70
	中枢及外周神经系统损害	3	2.22
	血液系统损害	3	2.22
	呼吸系统损害	3	2.22
	交感副交感神经系统损害	2	1.48
	肝胆系统损害	2	1.48
	泌尿系统损害	1	0.74
	视觉损害	1	0.74
总计		135	100.00
栓剂	皮肤及附件损害	47	78.33
	胃肠系统损害	4	6.67
	全身性损害	4	6.67
	交感副交感神经系统损害	2	3.33
	肝胆系统损害	1	1.67
视觉损害	1	1.67	
中枢及外周神经系统损害	1	1.67	
总计		60	100.00
溶液剂	皮肤及附件损害	11	84.62
	全身性损害	2	15.38
	总计	13	100.00
混悬剂	皮肤及附件损害	12	70.59
	胃肠系统损害	2	11.76
	全身性损害	2	11.76
	泌尿系统损害	1	5.88
	总计	17	100.00
滴剂	皮肤及附件损害	1	100.00
颗粒剂	皮肤及附件损害	1	33.33
	肝胆系统损害	1	33.33
	中枢及外周神经系统损害	1	33.33
	总计	3	100.00

2.7 ADR 病例联合用药情况

179例ADR病例,联合用药共34例次。其中联用1种药品有30例,联用2种有3例,联用3种有1例。最常联用的是中成药(13例次),如柴黄颗

粒、感冒灵、感冒清热颗粒等;其次为抗病毒药和抗菌药(16例次),多为磷酸奥司他韦、头孢克洛、头孢呋辛、阿莫西林、阿奇霉素、甲硝唑等。其余还包括解热镇痛抗炎药、消化道系统药物等。

2.8 ADR 的处理与转归

APAP 所致 ADR 的治疗和预后良好,除 1 例致原患疾病病程加重外,其余均无明显影响。179 例 ADR 中,174 例患者经停药或积极对症处理,如口服、静滴或者肌注奥美拉唑、糖皮质激素药(地塞米松、泼尼松、甲泼尼龙琥珀酸钠)、葡萄糖酸钙、抗组胺药(苯海拉明、异丙嗪、马来酸氯苯那敏、氯雷他定、盐酸西替利嗪)、护肝药(复方甘草酸苷、多烯磷脂酰胆碱)和外用复方地塞米松乳膏等进行对症处理后,全部好转或治愈,无后遗症;转归不详为 4 例。

其中 13 例严重 ADR 经及时干预治疗后,5 例痊愈,7 例好转,1 例患者未好转。

3 讨论

由于 APAP 的胃肠系统损害、肝肾毒性及血液系统损害较阿司匹林等解热镇痛药小,临床上广泛用于感冒发热、头痛、神经痛、关节痛及手术后止痛等。但近年来,有关 APAP 所致 ADR 病例报道逐渐增加,可能与其临床广泛应用和人们安全用药意识提高有关。本文回顾性分析 2014~2018 年湖北省内 APAP 所致 ADR 报告,系统分析了该药 ADR 发生的人群分布特征、发生时间、临床表现及程度、药物和剂型、联合用药及转归情况。

本文结果显示,179 份 ADR 报告中男性与女性性别比为 1.43 : 1,不同年龄段人群使用 APAP 均可发生 ADR,0~10 岁人群构成比最大,其次是 41~50 岁人群。其原因可能与该药的适应证以及各个年龄段的用药特点和药物代谢排泄特点有关。首先,由于 APAP 较同类解热镇痛药安全性高,被《世界卫生组织儿童基本药物标准清单》推荐为用于 2 月龄以上婴儿和儿童治疗发热以及轻度至中度疼痛的首选药物^[8],所以 10 岁以下儿童用药机会较大;其次,由于儿童的肝脏肾脏尚未发育完全,肝药酶活性较弱且肾脏排泄能力相对较低导致药物代谢缓慢,易在体内蓄积^[9]等生理特点使得儿童发生 ADR 的风险增高。对于中青年人群来说,面对日常感冒发热和轻中度疼痛,他们则多会在零售药店自行购买服用。老年人除了身体机能下降以外常合并多种慢性病导致病情较为复杂,则在用药时会更谨慎,一般选择去医院就诊。虽然目前尚未有研究证实年龄

增加是 ADR 发生的一个危险因素,然而老年患者可能伴随一个或多个危险因素(如体虚、肝肾功能损害等),这有可能导致 ADR 风险增加^[10, 11]。因此,临床医师在制定给药方案时应综合考虑老年患者的健康状况,确定合适剂量以减少 ADR 的发生。

从 ADR 发生时间来看,绝大多数 ADR 在用药后 1~2 d 内出现,占 87.15%,通常表现为速发型超敏反应如皮疹、瘙痒、恶心、呕吐等。长期用药导致的迟发性 ADR 虽然例数少,但往往导致严重后果,如肾功能不全、急性肝功能衰竭等^[4, 12]。因此,建议临床上使用该药时,不仅要密切观察首次用药过程中患者的临床反应,还应关注长期用药过程中患者的反应。

国内已有的 APAP 制剂品种繁多,在 179 例 ADR 中,片剂所占比例最多,片剂中又以复方对乙酰氨基酚片和复方对乙酰氨基酚片(II)占比最大,而这两种制剂主要成分都包括 APAP 以及咖啡因,除此之外还分别含有阿司匹林(复方对乙酰氨基酚片)、异丙安替比林[复方对乙酰氨基酚片(II)]。阿司匹林的 ADR 包括恶心、呕吐、皮疹、哮喘及过敏样反应等,异丙安替比林的 ADR 主要表现为过敏性皮疹、恶心、呕吐等;咖啡因服用过量则可能出现胃肠道反应、头痛或失眠等精神系统症状,这几种药物联用有可能增加 ADR 发生率,特别是对于一些过敏体质患者和肾功能减退患者,用药后更容易出现过敏样休克、肾功能不全等严重 ADR^[12, 13]。此外,虽然文献报道治疗剂量下 APAP 缓释制剂的安全性和普通制剂无明显差异,但缓释制剂进入人体后达峰时间明显推迟,有可能会影响中毒后治疗起点的判断和处理方式^[14, 15],所以临床上在应用缓释制剂时应特别注意监测患者病情变化。在所有剂型中,栓剂所占比例仅次于片剂,其原因可能是栓剂多适用于不能口服给药的患者比如婴幼儿或者无法口服给药的老年人,这正好符合 179 例 ADR 报告中患者的年龄分布。从剂型与 ADR 累及的系统-器官之间的关系可看出,使用溶液剂、栓剂和混悬剂后发生 ADR 的患者绝大多数表现为皮疹、瘙痒等皮肤及附件损害。

结果表明,过敏反应是 APAP 最常见的 ADR。由于 APAP 与其代谢产物进入人体会刺激机体产生体液免疫和细胞性免疫炎症介质,导致组织损伤或者出现机体生理功能障碍,从而诱发皮疹、瘙痒等过敏反应^[16, 17]。虽然绝大多数皮肤反应表现轻微,经停药或对症处理后均可自行消退,但值得注意的是,

13例严重ADR报告中有1例为罕见但严重的皮肤ADR——Stevens-Johnson综合征(一种累及皮肤和黏膜的水泡样多形性红斑,或者为中毒性表皮坏死松解症和急性全身性疹样脓疱症),为了降低这种严重过敏反应的风险,美国FDA曾在2011年发布公告,要求APAP处方说明书上增加严重皮肤过敏反应的警告,并告诫患者一旦发生过敏反应就立即停药并咨询医生^[5,18]。APAP导致的肝肾功能损害尤其令人关注,特别是长期或者过量服用APAP会导致严重肝中毒。机体内过量APAP会耗竭肝内谷胱甘肽,使代谢产物蓄积与肝细胞蛋白共价结合从而引起肝细胞变性坏死,且中毒程度与药量呈正比^[19~21]。研究表明,同时服用两种及以上均含APAP的药物、联合用药(如如烟肼、苯巴比妥和氯霉素等细胞色素P450酶诱导药)、营养不良、服药期间饮酒、肝功能不全等情况会大大增加肝损伤的风险,这就提示医务人员应该注意对患者进行用药教育,用药过程中密切观察患者反应,一旦发现不良反应立即停药并及时对症治疗,避免发生严重后果。

APAP所致程度较轻的ADR可在停药后自行缓解,对于较为严重的过敏反应可给予苯海拉明、异丙嗪、氯雷他定等抗组胺药,还可以给予奥美拉唑以减轻胃肠道症状。对于发生急性肝中毒的患者,在服药4h内要进行催吐、洗胃,并及早静脉或口服给予特异性解毒药N-乙酰半胱氨酸或谷胱甘肽,这样能有效降低急性肝功能衰竭的风险^[19,20,22]。

因179例ADR报告中APAP的剂量疗程等信息缺失严重,无法对ADR与APAP剂量疗程等信息的关系进行统计分析,所以本研究存在一定局限性。各级机构和个人报告ADR发生情况时,应尽可能全面准确报告ADR相关信息,以便研究者充分利用ADR报告数据开展深入研究。

综上所述,APAP作为我国常用的解热镇痛药,使用时应注意以下几点:①用药前应注意仔细阅读说明书或者遵从医嘱,了解说明书中的注意事项、不良反应、禁忌证等内容;②服药期间严禁饮酒或含有酒精的饮料,严禁过量或长期用药;③避免同服两种及以上均含APAP的药物;④对于肝肾功能不全、过敏体质、营养不良的患者及孕期和哺乳期妇女、新生儿应尽量避免使用此药;⑤一旦出现ADR症状立即停药并咨询医生或者药师。

参 考 文 献

1 Mazaleuskaya LL, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. PharmGKB

summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2015,25(8):416-426

2 Lee WM. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity-Isn't it time for APAP to go away? [J]. *J Hepatol*, 2017,67(6):1324-1331

3 编辑部.加拿大公布2014年对乙酰氨基酚过量和肝损害报告[J]. *中国药物评价*, 2015,32(5):320

4 编辑部.药物警戒快讯[J]. *中国药物警戒*, 2014,11(4):253-256

5 编辑部.FDA警告对乙酰氨基酚可能引起严重皮肤反应[J]. *世界临床药物*, 2013,34(9):574

6 国家药品不良反应监测中心.药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL].(2013-04-26)[2019-10-29] http://www.cdr-adr.org.cn/xzxx/hyzt/hyzt2013nd/201304/t20130426_5436.html

7 原国家卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法[S].2011

8 杨月明,田春华,魏晶,等.儿童退热类化学药安全性问题的相关研究[J]. *中国药物警戒*, 2014,11(9):554-556

9 雷永芳,张杨,刘东.儿童用药风险分析与建议[J]. *医药导报*, 2016,35(5):473-475

10 What dose of paracetamol for older people [J]. *Drug Ther Bull*, 2018,56(6):69-72

11 Mian P, Allegaert K, Spriet I, et al. Paracetamol in older people: towards evidence-based dosing? [J]. *Drugs Aging*, 2018,35(7):603-624

12 吕小琴,陈笑,刘赛月,等.370例复方对乙酰氨基酚片(II)不良反应分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2016,25(7):440-444

13 谭兵,陈霞,朱深银.复方对乙酰氨基酚致急性肾功能不全[J]. *药物不良反应杂志*, 2012,14(6):386-387

14 李春伢,兰静,宗政涛,等.对乙酰氨基酚缓释制剂的安全性研究进展[J]. *药物评价研究*, 2019,42(6):1250-1256

15 编辑部.欧盟药物警戒风险评估委员会建议暂停上市对乙酰氨基酚缓释剂[J]. *评价技术与方法*, 2017,34(6):413

16 王宏伟,李彩霞.对乙酰氨基酚致34例不良反应分析[J]. *疾病监测与控制*, 2011,5(11):666-667

17 谢俊丽.对乙酰氨基酚的不良反应与分析[J]. *中国实用医药*, 2013,8(29):127-128

18 编辑部.对乙酰氨基酚可能引发严重的罕见皮肤病[J]. *药学进展*, 2013,37(8):417

19 Yoon E, Babar A, Choudhary M, et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2016,4(2):131-142

20 Yip L, Heard K. Potential adjunct treatment for high-risk acetaminophen overdose [J]. *Clin Toxicol*, 2016,54(5):459

21 Conaghan PG, Arden N, Avouac B, et al. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis; What Does the Literature Say? [J]. *Drugs Aging*, 2019,36(S1):7-14

22 阚淑月,黄祥.对乙酰氨基酚的临床应用及中毒救治方法[J]. *医药导报*, 2005,24(2):164-166

(2019-09-14 收稿 2019-10-31 修回)