

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.01.0079

论著

# 基于 FAERS 的对乙酰氨基酚药物不良反应性别差异信号分析

崔润丽

(河北化工医药职业技术学院质量检测与管理系, 石家庄 050026)

**摘要** 目的:挖掘和分析对乙酰氨基酚不良反应(ADR)性别差异的信号。方法:从美国食品药品监督管理局不良反应报告系统 FAERS 数据库中提取 2004 年—2022 年的对乙酰氨基酚不良反应报告数据。采用报告比值比法(ROR)进行数据挖掘,主要分析检测对乙酰氨基酚相关的不良反应在不同性别之间的差异性。结果:纳入分析的 ADR 报告女性和男性分别为 132 244, 85 643 份。挖掘分析发现女性更易出现恶心[ROR=1.47, 95%CI: 1.35~1.60, 比例报告比值比(PRR)=1.46, 95%CI: 1.34~1.59, IC=0.19, IC025=0.18, EBGM=1.14, EBGM05=1.06]、呕吐(ROR=1.30, 95%CI: 1.19~1.42, PRR=1.30, 95%CI: 1.18~1.41, IC=0.14, IC025=0.13, EBGM=1.10, EBGM05=1.02)、头痛(ROR=1.69, 95%CI: 1.52~1.88, PRR=1.68, 95%CI: 1.52~1.87, IC=0.25, IC025=0.23, EBGM=1.19, EBGM05=1.09)等不良反应。男性更易出现低血压(ROR=1.56, 95%CI: 1.38~1.75, PRR=1.55, 95%CI: 1.38~1.75, IC=0.35, IC025=0.31, EBGM=1.27, EBGM05=1.15)、胸痛(ROR=1.02, 95%CI: 1.00~1.64, PRR=1.02, 95%CI: 1.20~1.64, IC=0.02, IC025=0.02, EBGM=1.01, EBGM05=0.92)、肾功能衰竭(ROR=3.05, 95%CI: 2.68~3.45, PRR=3.04, 95%CI: 2.68~3.44, IC=0.67, IC025=0.59, EBGM=2.52, EBGM05=2.27)等不良反应。结论:对乙酰氨基酚不良反应信号存在性别差异。

**关键词** 对乙酰氨基酚;不良反应;性别差异;FAERS 数据库

中图分类号 R95;R971+1

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)01-0079-05

## Gender differences in adverse drug reaction signals of acetaminophen medications based on FAERS analysis

CUI Runli

(Department of Quality Inspection and Management, Hebei Chemical and Pharmaceutical College, Shijiazhuang 050026, China)

**Abstract Objective:** To explore and analyze gender differences in adverse drug reaction (ADR) associated with acetaminophen. **Methods:** Data was extracted from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS) database for adverse drug reaction reports associated with acetaminophen from 2004 to 2022. Data mining was conducted using the Reporting Odds Ratio (ROR) method, the differences in acetaminophen-related ADR between genders were primarily analyzed and detected. **Results:** The analysis included a total of 132 244 ADR reports for females and 85 643 for males. The mining analysis revealed that females were more likely to experience adverse reactions such as nausea (ROR=1.47, 95%CI: 1.35~1.60, PRR=1.46, 95%CI: 1.34~1.59, IC=0.19, IC025=0.18, EBGM=1.14, EBGM05=1.06), vomiting (ROR=1.30, 95%CI: 1.19~1.42, PRR=1.30, 95%CI: 1.18~1.41, IC=0.14, IC025=0.13, EBGM=1.10, EBGM05=1.02), and headache (ROR=1.69, 95%CI: 1.52~1.88, PRR=1.68, 95%CI: 1.52~1.87, IC=0.25, IC025=0.23, EBGM=1.19, EBGM05=1.09), males exhibited a higher likelihood of encountering adverse reactions such as hypotension (ROR=1.56, 95%CI: 1.38~1.75, PRR=1.55, 95%CI: 1.38~1.75, IC=0.35, IC025=0.31, EBGM=1.27, EBGM05=1.15), chest pain (ROR=1.02, 95%CI: 1.00~1.64, PRR=1.02, 95%CI: 1.20~1.64, IC=0.02, IC025=0.02, EBGM=1.01, EBGM05=0.92), and renal failure (ROR=3.05, 95%CI: 2.68~3.45, PRR=3.04, 95%CI: 2.68~3.44, IC=0.67, IC025=0.59, EBGM=2.52, EBGM05=2.27). **Conclusion:** Gender-based differences exist in the ADR signals associated with acetaminophen.

**Key words** acetaminophen; adverse drug reaction; gender differences; FAERS database

对乙酰氨基酚(N-乙酰基-对氨基苯酚、扑热息痛)为乙酰苯胺类衍生药物,是应用最广泛的镇痛和退烧药之一,临床上常用于成人及儿童的感冒发烧、头疼眩晕和其他疾病所引起的轻度至中度的疼痛、发热<sup>[1-2]</sup>。由于男性和女性在药代动力学、毒理动力学及药效学方面存在差异<sup>[3]</sup>,临床上应用某些药

物时其不良反应也存在性别差异。因此研究对乙酰氨基酚不良反应在性别上的不同表现,对于提高该药的有效性和安全性、避免和减轻不良反应具有重要意义。目前,尚无对乙酰氨基酚性别差异不良反应的数据研究。本文研究数据集来源为美国食品药品监督管理局不良反应报告系统(food and drug administration adverse event reporting system, FAERS)中所记录的不良反应报告,使用比值失衡测量法进

作者简介 崔润丽(1973-),女,讲师,硕士,研究方向:药品质量安全;E-mail: cuirunli@126.com。

行不良反应信号检测。分析挖掘对乙酰氨基酚药物不良反应的性别差异信号强度,进行药物警戒和安全性监测,更好的为不同性别患者使用对乙酰氨基酚提供用药决策支持以及在科研时充分考虑性别带来的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源及筛选** 本研究使用数据来源于美国 FAERS<sup>[4]</sup>数据库。该数据库包含了各种药物和生物制品的不良反应报告,均来自医疗保健提供者、患者和药品制造商等。报告中包含了药品的名称、用药方式、不良反应的描述和严重程度等信息。

本研究提取 2004 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日不同性别的不良反应报告,进行了数据筛选,删除其中的重复项、缺失项和错误报告。

**1.2 研究方法** 使用国际医学用语词典(medical dictionary for drug regulatory activities, MEDDRA)的首选语(preferred terms, PT)进行检索。检索药物名称为:ACAMOL、TYLENOL、APAP、ACETAMINOPHEN、EXCEDRIN、DATRIL、PANADOL、PARACTAMOL、ACETAMINOPHEN。将所有报告整理合并,依据性别分类,并将其归类到不同的系统器官分类(system organ classification, SOC)。使用比例失衡测量法<sup>[5]</sup>进行研究,见表 1。

表 1 比例失衡测量法四格表

Tab.1 Proportional imbalance measurement method four fold

table

性别	目标不良反应报告	其他不良反应报告	合计
女性	a	b	a+b
男性	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

表 3 女性对乙酰氨基酚不良反应报告数排序前 20 位风险信号检测结果

Tab.3 Ranking of top 20 risk signal detection results for adverse event reports of acetaminophen in women

序号	PT	女性报告数	男性报告数	ROR	ROR_95%CI	PRR	PRR_95%CI	IC	IC025	EBGM	EBGM05
1	恶心	1 742	786	1.47	1.35~1.60	1.46	1.34~1.59	0.19	0.18	1.14	1.06
2	疼痛	1 505	648	1.54	1.40~1.68	1.53	1.39~1.67	0.21	0.19	1.16	1.07
3	呕吐	1 434	729	1.30	1.19~1.42	1.30	1.18~1.41	0.14	0.13	1.10	1.02
4	头痛	1 201	469	1.69	1.52~1.88	1.68	1.52~1.87	0.25	0.23	1.19	1.09
5	腹泻	1 104	639	1.14	1.03~1.26	1.14	1.03~1.25	0.07	0.06	1.05	0.97
6	焦虑	1 019	486	1.38	1.24~1.54	1.38	1.24~1.53	0.16	0.15	1.12	1.02
7	抑郁	829	445	1.23	1.09~1.38	1.23	1.09~1.37	0.11	0.09	1.08	0.98
8	腹部疼痛	797	407	1.29	1.15~1.46	1.29	1.14~1.45	0.14	0.12	1.10	1.00
9	关节痛	785	326	1.59	1.40~1.81	1.58	1.39~1.80	0.23	0.20	1.17	1.05
10	肺栓塞	714	249	1.89	1.64~2.19	1.89	1.64~2.18	0.30	0.26	1.23	1.09
11	四肢疼痛	708	342	1.37	1.20~1.55	1.36	1.20~1.55	1.55	0.16	0.14	1.12
12	深层静脉血栓	626	244	1.69	1.29~2.20	1.69	1.29~2.20	0.26	0.22	1.19	1.05
13	脑血管意外	586	305	1.27	1.10~1.46	1.27	1.10~1.45	0.13	0.11	1.09	0.97
14	上腹部疼痛	575	194	1.96	1.66~2.30	1.95	1.66~2.30	0.31	0.26	1.24	1.08
15	食欲下降	443	241	1.21	1.04~1.42	1.21	1.04~1.42	0.10	0.09	1.07	0.94
16	感觉迟钝	415	191	1.43	1.21~1.70	1.43	1.19~1.69	0.18	0.16	1.14	0.98
17	情绪低落	405	219	1.22	1.03~1.44	1.21	1.03~1.43	0.11	0.09	1.08	0.94
18	胆结石	371	100	2.45	1.96~3.05	2.44	1.95~3.04	0.39	0.31	1.31	1.09
19	消化不良	304	146	1.37	1.13~1.67	1.37	1.12~1.68	0.16	0.13	1.12	0.95
20	心悸	283	128	1.46	1.18~1.80	1.46	1.18~1.79	0.19	0.16	1.14	0.96

注:PT:国际医学用语词典首选语;ROR:报告比值比;PRR:比例报告比值比;IC:信息成分;IC025:IC 的 95%CI 下限;EBGM:多项伽玛泊松分布缩减法;EBGM05:EBGM 的 95%CI 下限

使用报告比值比例(reporting odds ratio, ROR<sup>[6]</sup>)、比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)、贝叶斯置信传播神经网络(bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)、多项伽玛泊松分布缩减法(multi-item gamma poisson shrinker, MG-PS)进行分析,检测算法公式与标准见表 2。

表 2 检测算法

Tab.2 Detection algorithm

算法	公式	信号检测标准
ROR	$ROR = (a/b)/(c/d)$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)^{0.5}}$	$PT \geq 3$ $95\%CI > 1$
PRR	$PRR = [a/(a+c)]/[b/(b+d)]$ $95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96(1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d))^{0.5}}$	$PT \geq 3$ $95\%CI > 1$
BCPNN	$CI = \log_{0.5}(a+b+c+d)/(a+c)/(a+b)$ $CI025 = e^{\ln(CI) - 1.96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)^{0.5}}$	$IC025 > 0$
MGPS	$EBGM = a(a+b+c+d)/[(a+c)/(a+b)]$ $EBGM05 = e^{\ln(EBGM) - 1.64(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)^{0.5}}$	$EBGM05 > 0$

注:ROR:报告比值比例;PRR:比例报告比值比;BCPNN:贝叶斯置信传播神经网络;MGPS:多项伽玛泊松分布缩减法

## 2 结果

**2.1 基本情况** 共提取报告 231 264 份,经筛选后保留 217 935 份。按性别分类后,共获取女性不良反应报告 85 643 份,男性 132 244 份。

**2.2 不良反应信号检测结果** 按照不良反应报告数进行排序,在 PT 层面,女性相较于男性更可能发生恶心、疼痛(报告中未记录具体部位)、呕吐、头痛、腹泻、焦虑、抑郁、腹部疼痛、关节痛等不良反应,见表 3。按照不良反应性别关联性强弱,女性相较于男性更可能发生慢性胆囊炎、慢性鼻窦炎、干燥综合征、胆绞痛、视力下降、胃炎、牙周炎等不良反应,见表 4。

表 4 女性对乙酰氨基酚不良反应关联性排序前 10 位风险信号检测结果

Tab.4 Ranking of the top 10 risk signal detection results for adverse events related to acetaminophen in women

序号	PT	女性报告数	男性报告数	ROR	ROR_95%CI	PRR	PRR_95%CI	IC	IC025	EBGM	EBGM05
1	慢性胆囊炎	240	8	19.81	9.79~40.06	19.77	9.77~39.99	0.68	0.34	1.61	0.89
2	慢性鼻窦炎	74	4	12.20	4.46~33.36	12.19	4.46~33.34	33.34	0.65	0.24	1.57
3	干燥综合征	25	1	16.48	2.23~121.6	16.47	2.23~121.5	0.67	0.09	1.60	0.30
4	胆绞痛	45	3	9.89	3.07~31.82	9.88	3.07~31.81	0.64	0.20	1.56	0.58
5	牙周炎	50	4	8.24	2.98~22.82	8.24	2.98~22.81	0.62	0.22	1.54	0.66
6	纤维肌痛	95	9	6.96	3.51~13.79	6.96	3.51~13.78	0.60	0.30	1.52	0.86
7	胆囊疾病	236	26	5.99	4.00~8.98	5.98	3.99~8.97	0.58	0.39	1.49	1.06
8	鼻塞	107	35	2.02	1.38~2.95	2.01	1.38~2.95	0.32	0.22	1.25	0.91
9	视力下降	96	36	1.76	1.20~2.58	1.76	1.20~2.58	0.27	0.18	1.21	0.88
10	胃炎	185	73	1.67	1.27~2.19	1.67	1.27~2.19	0.25	0.19	1.19	0.95

注:PT:国际医学用语词典首选语;ROR:报告比值比;PRR:比例报告比值比;IC:信息成分;IC025:IC 的 95%CI 下限;EBGM:多项伽玛泊松分布缩减法;EBGM05:EBGM 的 95%CI 下限

按照不良反应报告数进行排序,在 PT 层面,男性相较于女性更可能发生低血压、胸痛、急性肾功能衰竭、心肌梗死、高血压、肾功能衰竭、败血症、皮疹、呼吸衰竭等不良反应,见表 5。按照不良反应性

别关联性强弱,男性相较于女性更可能发生胃穿孔、腹股沟疝、尿液颜色异常、横纹肌溶解症、肾功能衰竭、大便形状不规则、急性呼吸窘迫综合征、氧饱和度降低、尿潴留、肺充血等不良反应,见表 6。

表 5 男性对乙酰氨基酚不良反应报告数排序前 20 位风险信号检测结果

Tab.5 Ranking of top 20 risk signal detection results for adverse event reports of acetaminophen in men

序号	PT	男性报告数	女性报告数	ROR	ROR_95%CI	PRR	PRR_95%CI	IC	IC025	EBGM	EBGM05
1	肾功能衰竭	1 301	1 243	3.05	2.69~3.45	3.04	2.68~3.44	0.67	0.59	2.52	2.27
2	低血压	627	602	1.56	1.38~1.75	1.55	1.38~1.75	0.35	0.31	1.27	1.15
3	胸痛	529	786	1.02	1.00~1.64	1.02	1.20~1.64	0.02	0.02	1.01	0.92
4	心肌梗死	498	499	1.52	1.34~1.72	1.51	1.34~1.71	0.33	0.29	1.26	1.13
5	高血压	482	723	1.01	0.90~1.14	1.38	0.95~1.13	0.01	0.01	1.01	0.91
6	血小板减少症	386	355	1.65	1.43~1.91	1.65	1.43~1.91	0.39	0.34	1.31	1.16
7	败血症	374	326	1.74	1.50~2.02	1.50	1.84~2.02	0.43	0.37	1.35	1.19
8	血红蛋白下降	374	358	1.59	1.37~1.84	1.59	1.37~1.83	0.36	0.31	1.29	1.14
9	皮疹	352	515	1.04	0.91~1.19	1.04	0.91~1.19	0.03	0.03	1.02	0.91
10	呼吸衰竭	339	274	1.88	1.60~2.21	1.88	1.60~2.20	0.48	0.41	1.39	1.22
11	便秘	336	492	1.04	0.90~1.19	1.04	0.90~1.19	0.03	0.03	1.02	0.91
12	咳嗽	311	444	1.06	0.92~1.23	1.06	0.92~1.23	0.05	0.05	1.04	0.92
13	充血性心力衰竭	305	316	1.47	1.25~1.72	1.46	1.25~1.71	0.31	0.26	1.24	1.08
14	心房颤动	298	369	2.26	1.76~2.91	2.26	1.76~2.26	0.17	0.15	1.12	0.99
15	冠状动脉疾病	282	221	12.14	3.66~4.33	12.14	3.66~4.31	1.16	0.35	2.24	0.82
16	血小板计数下降	280	253	1.68	1.42~1.99	1.68	1.42~1.99	0.40	0.34	1.32	1.15
17	心动过速	280	296	1.44	1.22~1.69	1.44	1.22~1.69	0.29	0.25	1.22	1.07
18	嗜睡	269	362	1.13	1.01~1.32	1.13	1.01~1.32	0.20	0.12	1.15	0.74
19	多汗	263	260	1.54	1.29~1.82	1.23	1.29~1.82	0.34	0.29	1.27	1.10
20	胃肠道出血	232	205	1.34	1.11~1.62	1.34	1.11~1.62	0.24	0.20	1.18	1.01

注:PT:国际医学用语词典首选语;ROR:报告比值比;PRR:比例报告比值比;IC:信息成分;IC025:IC 的 95%CI 下限;EBGM:多项伽玛泊松分布缩减法;EBGM05:EBGM 的 95%CI 下限

表 6 男性对乙酰氨基酚不良反应关联性排序前 10 位风险信号检测结果

Tab.6 Ranking of the top 10 risk signal detection results for adverse events related to acetaminophen in men

序号	PT	男性报告数	女性报告数	ROR	ROR_95%CI	PRR	PRR_95%CI	IC	IC025	EBGM	EBGM05
1	胃穿孔	11	1	16.69	2.16~129.30	16.69	2.16~129.20	1.21	0.16	2.31	0.42
2	腹股沟疝	26	3	13.16	3.98~43.47	3.98	13.15~43.45	1.17	0.36	2.26	0.83
3	尿液颜色异常	8	1	12.14	1.52~97.08	12.14	1.52~97.06	1.16	0.15	2.24	0.39
4	横纹肌溶解症	139	71	2.97	2.23~3.96	2.97	2.23~3.95	0.74	0.55	1.67	1.31
5	大便形状不规则	11	6	2.78	1.03~7.52	2.78	1.03~7.52	0.70	0.26	1.63	0.71
6	急性呼吸窘迫综合征	93	62	2.77	1.82~4.21	2.77	1.82~4.20	0.70	0.46	1.63	1.15
7	氧饱和度降低	152	102	2.26	1.76~2.91	2.26	1.96~2.91	0.59	0.46	1.51	1.22
8	尿潴留	114	78	9.61	2.84~32.49	9.61	2.84~32.48	1.12	0.33	2.17	0.78
9	肺充血	85	60	2.15	1.55~2.99	2.15	1.54~2.99	0.56	0.40	1.48	1.12
10	低磷血症	44	17	3.93	2.24~6.88	3.93	2.24~6.87	0.86	0.49	1.82	1.14

注:PT:国际医学用语词典首选语;ROR:报告比值比;PRR:比例报告比值比;IC:信息成分;IC025:IC 的 95%CI 下限;EBGM:多项伽玛泊松分布缩减法;EBGM05:EBGM 的 95%CI 下限



成肾小管缺血损伤、急性肾小管以及肾脏坏死<sup>[23]</sup>。横纹肌溶解症也是对乙酰氨基酚的不良反应之一,其会导致受损肌肉细胞中的肌红蛋白释放到循环系统中,导致急性肾损伤<sup>[24]</sup>。男性相较于女性更易发生肾功能衰竭和横纹肌溶解症。Alameri 等<sup>[25]</sup>研究静脉注射对乙酰氨基酚后血压的变化情况,在注射后 15 min 或更短的时间内,34% 的患者收缩压下降了 1~5 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),26% 收缩压下降了 6~10 mmHg。Young 等<sup>[26]</sup>研究也表明,对乙酰氨基酚会导致低血压。本研究发现,男性低血压有 627 例,女性 602 例,男性相较于女性更容易发生低血压。

综上所述,对乙酰氨基酚可造成胃肠系统、神经系统、肝脏系统、肾脏系统、血液系统以及肌肉及结缔组织的一些不良反应,过量使用更是可能造成肾功能衰竭等严重不良反应。然而多数研究均未考虑其在性别差异上的问题,本研究通过 FAERS 提供的报告发现男性相较于女性更容易发生肾脏系统和呼吸系统的不良反应,女性更容易发生神经系统方面的不良反应。本文讨论了各种相关的不良反应以及通过 ROR、PRR、BCPNN、MGPS 算法量化比较了男女性在其中的差别,为临床用药提供了一些参考以及不良反应信号挖掘提供了一定的研究思路 and 方向。

#### 参考文献:

- [1] GRAHAM G G, DAVIES M J, DAY R O, et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings[J]. *Inflammopharmacology*, 2013, 21: 201–232.
- [2] TOURSSAINT K, YANG X C, ZIELINSKI M A, et al. What do we (not) know about how paracetamol(acetaminophen) works?[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(6): 617–638.
- [3] GOCHFELD M. Sex differences in human and animal toxicology: toxicokinetics[J]. *Toxicol Pathol*, 2017, 45(1): 172–189.
- [4] Food US. Drug Administration (FDA) FDA Adverse Event Reporting System(FAERS) public dashboard[J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 11(5): 19–33.
- [5] HAUBEN M, ZHOU X F. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection[J]. *Drug Saf*, 2003, 26: 159–186.
- [6] BATE A, EVANS S. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6): 427–436.
- [7] RAFFA R B, PERGOLIZZI V, TAYLOR J R, et al. Acetaminophen(paracetamol) oral absorption and clinical influences[J]. *Pain Practice*, 2014, 14(7): 668–677.
- [8] DWIDMUTHE K S, BHOYAR R J, SOMALWAR S A. Comparative study of intravenous paracetamol infusion versus intramuscular tramadol as an intrapartum labor analgesia[J]. *J Datta Meghe Instit Med Sci Univ*, 2021, 16(4): 628–631.
- [9] RODRIGUEZ-MORALLES A J, CADDONA-OSPINA J A, MURILLO-MUNOZ M M. Gastroenterologists, hepatologists, COVID-19 and the use of acetaminophen[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(9): 2142–2143.
- [10] AHUJA R, YADAV T. Intravenous acetaminophen versus oral acetaminophen in the management of fever in children[J]. *Int J Early Child Spec Educ*, 2022, 14(3): 132–137.
- [11] GONZALEZ-VALCARCEL J, SISSANI L, LABREUCHE J, et al. Paracetamol, ibuprofen, and recurrent major cardiovascular and major bleeding events in 19 120 patients with recent ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(4): 1045–1052.
- [12] HINZ B, BRUNE K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern?[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(1): 20–25.
- [13] BANDOLI G, PALMSTEN K, CHAMBERS C. Acetaminophen use in pregnancy: examining prevalence, timing, and indication of use in a prospective birth cohort[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2020, 34(3): 237–246.
- [14] KIRAN M D, VAKHARIA M P, PAWASKAR L J, et al. Efficacy and safety of a fixed dose combination of paracetamol, chlorpheniramine maleate and phenylephrine in treatment of common cold: a phase IV, open-labelled, multi-centric study[J]. *Int J Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 8(1): 34–38.
- [15] JOZWIAK-BEBENISTA M, NOWAK J Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern[J]. *Acta Pol Pharm*, 2014, 71(1): 11–23.
- [16] De COSTER O, FORGET P, De MEY J, et al. Identification of the cerebral effects of paracetamol in healthy subjects: an fMRI study[J]. *Br J Pain*, 2020, 14(1): 23–30.
- [17] KLEIN R M, MOTOMURA V N, DEBIASI J D, et al. Gestational paracetamol exposure induces core behaviors of neurodevelopmental disorders in infant rats and modifies response to a cannabinoid agonist in females[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2023, 99: 1072–1079.
- [18] VLASOVA Y A, ZAGORODNIKOVA K A. N-acetyl-p-benzoquinonimine metabolite as a factor of possible neurotoxicity of paracetamol[J]. *HERALD of North-Western State Medical University named after II Mechnikov*, 2021, 13(4): 79–84.
- [19] ALHARBI B, ANJUM I, ALTASAN A, et al. Exploration of Saudi's general population's awareness about paracetamol(acetaminophen) overuse headache: a cross-sectional inquiry in Riyadh, Saudi Arabia[J]. *Int J Med Dev Ctries*, 2021, 5(1): 249–254.
- [20] JAESCHKE H, AKAKPO J Y, UMBACH D S, et al. Novel therapeutic approaches against acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure[J]. *Toxicol Sci*, 2020, 174(2): 159–167.
- [21] LOUVET A, NTANDJA WLC, LEMAITRE E, et al. Acute liver injury with therapeutic doses of acetaminophen: a prospective study[J]. *Hepatology*, 2021, 73(5): 1945–1955.
- [22] ROUPHAEL C, DAMICO G, RICCI K, et al. Successful orthotopic liver transplantation in a patient with a positive SARS-CoV2 test and acute liver failure secondary to acetaminophen overdose[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(3): 1312–1316.
- [23] SALEEM M, IFTIKHAR H. A rare case of acetaminophen toxicity leading to severe kidney injury[J]. *Cureus*, 2019, 11(6): 1125–1127.
- [24] EMZHIK M, MAKHDOUMI P, DADPOUR B. Role of acetaminophen in reducing the risk of kidney injury from rhabdomyolysis: narrative review[J]. *Asia Pac J Med Toxicol*, 2019, 8(2): 61–64.
- [25] ALAMERI F M, ALKHALAILEH K, ALKHAFI Y, et al. Challenges in assessing blood pressure in adults following intravenous paracetamol infusion in the emergency room[J]. *Cureus*, 2023, 15(8): 4335–4340.
- [26] YOUNG T L. A narrative review of paracetamol-induced hypotension: keeping the patient safe[J]. *Nursing Open*, 2022, 9(3): 1589–1601.