

· 论著 · 一次研究 ·

# 丙帕他莫术后镇痛治疗中药物性肝损伤发生情况与相关因素分析



金 磊<sup>1</sup>, 沈艳琳<sup>1</sup>, 李 敏<sup>1</sup>, 王 芳<sup>1</sup>, 李 平<sup>1</sup>, 葛友婷<sup>2</sup>, 姚慧娟<sup>1</sup>

1. 上海交通大学医学院附属新华医院临床药学部 (上海 200092)
2. 上海中冶医院药剂科 (上海 200941)

**【摘要】目的** 探讨患者术后镇痛使用丙帕他莫导致药物性肝损伤 (DILI) 的特点及影响因素, 为临床合理用药提供参考。**方法** 收集 2022 年 1 月—2024 年 6 月我院接受外科手术治疗且使用丙帕他莫的住院患者相关资料进行回顾性分析, 通过设定纳入和排除标准筛选病例, 对患者的一般资料、用药信息、用药前后肝功能指标、合并疾病与合并用药等因素进行统计分析, 评估丙帕他莫 DILI 发生率和影响因素, 并对其相关危险因素进行多因素 Logistic 回归分析。**结果** 共抽样 7 579 例患者, 纳入满足要求患者 2 114 例, 其中 DILI 患者 531 例 (25.1%), 临床表现以肝功能指标异常为主, 包括丙氨酸转氨酶升高 379 例 (71.4%), 天冬氨酸转氨酶升高 197 例 (37.1%), 碱性磷酸酶升高 209 例 (39.4%), 总胆红素升高 92 例 (17.3%)。单因素分析显示, DILI 组与非 DILI 组患者的性别、身高、年龄、体重、身体质量指数 (BMI)、丙帕他莫用药时长、总用药剂量、合并使用经肝代谢的抗菌药物、既往肝脏病史等指标差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 患者性别、BMI、丙帕他莫总用药剂量、肝脏相关性疾病、合并使用经肝代谢的抗菌药物是丙帕他莫 DILI 发生的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** 丙帕他莫用于术后镇痛存在肝损伤风险, 尤其在男性、肥胖、高剂量用药、有肝基础疾病及合并经肝代谢抗菌药物的患者中风险更为突出。临床应用中应加强肝功能监测, 严格把握用药剂量与疗程, 避免与具有肝毒性的药物联用, 保障用药安全。

**【关键词】** 丙帕他莫; 药物性肝损伤; 药品不良反应; 危险因素

**【中图分类号】** R 952

**【文献标识码】** A

Analysis of the occurrence and related factors of drug-induced liver injury in postoperative analgesia with propacetamol

JIN Lei<sup>1</sup>, SHEN Yanlin<sup>1</sup>, LI Min<sup>1</sup>, WANG Fang<sup>1</sup>, LI Ping<sup>1</sup>, Ge Youting<sup>2</sup>, YAO Huijuan<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

2. Department of Pharmacy, Shanghai Zhongye Hospital, Shanghai 200941, China

Corresponding author: YAO Huijuan, Email: hj\_yao@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the characteristics and influencing factors of drug-induced liver injury (DILI) associated with the postoperative use of propacetamol, and to provide guidance for rational clinical medication. **Methods** A retrospective analysis was conducted on

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202506007

基金项目: 国家重点研发计划“主动健康和人口老龄化科技应对”重点专项 (2020YFC2005502)

通信作者: 姚慧娟, 硕士, 主管药师, Email: hj\_yao@163.com

hospitalized patients who underwent surgical treatment and were administered propacetamol from January 2022 to June 2024. Cases were screened based on established inclusion and exclusion criteria. Statistical analyses were performed on patients' demographic data, medication information, liver function indicators before and after medication, comorbid conditions, and concomitant medications to assess the incidence and influencing factors of propacetamol-related DILI. A multivariate Logistic regression analysis was conducted to identify related risk factors. **Results** A total of 7,579 patients were sampled, of which 2,114 met the inclusion criteria. Among them, 531 patients (25.1%) experienced DILI, primarily presenting with abnormal liver function indicators. This included elevated alanine aminotransferase in 379 cases (71.4%), elevated aspartate aminotransferase in 197 cases (37.1%), elevated alkaline phosphatase in 209 cases (39.4%), and elevated total bilirubin in 92 cases (17.3%). Univariate analysis revealed that there were significant differences in gender, height, age, weight, body mass index (BMI), duration of propacetamol use, total medication dosage, concomitant use of hepatic-metabolized antibiotics, and history of liver disease between the DILI group and non-DILI group ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that patient gender, BMI, total propacetamol dosage, liver-related diseases, and concomitant use of hepatic-metabolized antibiotics as independent risk factors for DILI ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The use of propacetamol for postoperative analgesia presents a risk for liver injury, and the risk is particularly pronounced in males, obesity, high-dose dosing, patients with underlying hepatic disease, and comorbid hepatic metabolism of antimicrobial drug use. It is recommended to strengthen the monitoring of liver function in clinical application, strictly control the dosage and duration of treatment, and avoid co-administration with hepatotoxic drugs to ensure the safety of drug use.

**【Keywords】** Propacetamol; Drug-induced liver injury; Adverse drug reactions; Risk factors

丙帕他莫作为对乙酰氨基酚的前体药物，具有较强的水溶性，静注或肌注后可迅速水解，释放出对乙酰氨基酚而发挥解热镇痛作用<sup>[1-2]</sup>。2006年注射用丙帕他莫在中国上市，用于外科术后疼痛及发热的短期治疗。尽管丙帕他莫在常规剂量下被认为是安全的，但有文献报道<sup>[3-4]</sup>显示其可能引起肝损伤，尤其是与其他药物联合使用时。目前关于丙帕他莫所致药物性肝损伤（drug-induced liver injury, DILI）的研究相对较少，为探究丙帕他莫与DILI的相关性，本研究采用回顾性分析方法，对上海交通大学医学院附属新华医院外科术后使用丙帕他莫的住院患者进行数据分析，了解真实世界中丙帕他莫使用后DILI的发生率和影响因素，以期为丙帕他莫的临床安全使用提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性收集2022年1月—2024年6月上海交通大学医学院附属新华医院接受外科手术治疗且使用丙帕他莫（山东鲁抗医药股份有限公司，规格：1 g；山西振东泰盛制药有限公司，

规格：2 g）的住院患者相关资料。病例纳入标准：

- ①接受外科治疗且使用丙帕他莫的住院患者；
- ②接受肝酶指标检测。排除标准：①医嘱开立前未查肝酶指标；②医嘱开立48 h后未查肝酶指标；③医嘱停止后检查肝酶指标时间 $> 7$  d；
- ④合并使用化疗药物或因肝酶基线值异常而预防使用保肝药物者。本研究方案已获得上海交通大学医学院附属新华医院伦理委员会审批（伦理批件号：XHEC-D-2025-043），并豁免患者知情同意。

### 1.2 DILI诊断标准

#### 1.2.1 肝损伤判定标准

参考《中国药物性肝损伤诊治指南（2023年版）》<sup>[5]</sup>制定肝损伤判定标准：①基线肝酶正常者，用药后出现丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase, ALT） $\geq 51 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase, AST） $\geq 60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP） $\geq 127 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，总胆红素（total bilirubin, TBil） $\geq 23 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，符合以上任意一项；②基线肝酶异常者，用药后出现肝酶较基线平均水平升高超过1倍，即ALT升高超过 $50 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，AST升高超过 $60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ，ALP升高

超过  $127 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , TBil 升高超过  $23 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 满足以上任意一项。

### 1.2.2 丙帕他莫与肝损伤的关联性评价标准

依据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》<sup>[6]</sup>中的关联性评价标准评估丙帕他莫与肝损伤不良反应的关联性, 评估结果为可能有关、很可能有关及肯定有关的视为 DILI。

### 1.2.3 严重肝损伤判断标准

依据《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》标准<sup>[5]</sup>, ①重度肝损伤: ALT  $\geq 250 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  或 ALP  $\geq 250 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  且 TBil  $\geq 44 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 或有症状性肝炎并达到国际标准化比值  $\geq 1.5$ 、腹水和/或肝性脑病、病程  $< 26$  周等任一情况, 且无肝硬化、DILI 导致的其他器官功能衰竭; ②致命肝损伤: 因 DILI 死亡, 或需接受肝移植才能生存。以上 2 种情况判定为严重肝损伤。

## 1.3 数据收集与分析

使用结构化查询语言 (structured query language, SQL) 和 FineReport 10.0 报表工具从合理用药数据库 (数据库版本: oracle11g) 进行数据提取, 收集患者基本信息 [年龄、性别、身高、体重、身体质量指数 (body mass index, BMI)、诊断]、用药信息 (丙帕他莫用药剂量、用药天数、其他合并用药信息)、用药前后肝功能指标 (用药前肝酶取值: 丙帕他莫用药前最后一次肝酶检查; 用药后肝酶取值: 丙帕他莫用药 48 h 后最近的一次肝酶检查)。

由 2 名具备中级职称的药学人员分别对收集到的病例进行筛选, 对纳入患者的临床资料进行分析评价。如遇意见分歧, 通过讨论或请第 3 名高级职称药学专家评议后达成共识。将符合 DILI 诊断标准的病例纳入 DILI 组, 其他病例纳入非 DILI 组。

## 1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计量资料行正态性分布检验, 不符合正态分布的以  $M$  ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) 描述, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以  $n/\%$  表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Logistic 回归模型分析影响因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

对收集的患者基本信息、用药信息、用药前后肝功能指标等数据资料进行单因素分析, 评估其与研究结局之间的关联性。对单因素分析中有

统计学意义的变量, 进一步纳入多因素 Logistic 回归模型中, 以识别独立预测因素。并对 2 组相关数据进行统计和分析。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料

共抽样 7 579 例患者, 符合纳入标准患者 2 114 例, 其中男性 1 098 例, 女性 1 016 例; 中位年龄为 62 (52, 69) 岁, 中位体重为 63 (55, 71) kg, 中位身高为 165 (159, 171) cm, 中位 BMI 为 23.18 (21.06, 25.34) kg · m<sup>-2</sup>。注射用丙帕他莫单次给药剂量范围为 0.5~2 g, 其中 2 087 例 (98.7%) 患者剂量为每次 2 g; 用药时长中位数为 3.5 (2.0, 5.0) d, 用药总剂量中位数为 12.0 (7.0, 19.0) g。主要合并疾病以呼吸系统疾病 (1 206 例, 57.0%) 为主, 其次为高血压 (602 例, 28.5%) 等。合并用药主要以抗菌药物 (2 064 例, 97.6%)、非甾体抗炎药 (1 095 例, 51.8%) 为主。

### 2.2 DILI发生情况

2 114 例患者中有 531 例发生 DILI, 占比 25.1%。临床表现以肝功能指标异常为主, 包括 ALT 升高 379 例 (71.4%), AST 升高 197 例 (37.1%), ALP 升高 209 例 (39.4%), TBil 升高 92 例 (17.3%)。所有 DILI 病例均不符合严重肝损伤标准。

### 2.3 单因素分析

将 DILI 组患者 (531 例) 和非 DILI 组患者 (1 583 例) 的各项指标进行比较, 结果见表 1。2 组患者的年龄、性别、身高、体重、BMI、丙帕他莫用药时长、丙帕他莫总用药剂量、合并使用经肝代谢的抗菌药物、既往肝脏病史等指标差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.4 多因素 Logistic 回归分析

基于单因素分析结果, 以丙帕他莫用药后是否发生 DILI 为因变量 (未发生 =0, 发生=1), 以患者年龄、性别、BMI、丙帕他莫用药总剂量、肝脏相关性疾病、合并使用经肝代谢的抗菌药物为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 性别、BMI、丙帕他莫用药总剂量、肝脏相关性疾病、合并使用经肝代谢的抗菌药物等因素是丙帕他莫用药后肝功能异常的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 2.5 经肝代谢抗菌药物合并使用情况与 DILI 发生率

分别比较非 DILI 组和 DILI 组患者合并使用经肝代谢抗菌药物情况, 结果见表 3。头孢哌酮

舒巴坦、左奥硝唑、甲硝唑等药物合并使用较多;而 DILI 发生率较高的合并使用抗菌药物依次为阿奇霉素、头孢哌酮舒巴坦、莫西沙星, 其中阿奇霉素用药例数较少, 发生率有待进一步验证。

表1 2组患者各项指标比较的单因素分析[n (%) , M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]  
Table 1. Univariate analysis of indicators between the two groups [n (%), M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

变量	非DILI组 (n=1 583)	DILI组 (n=531)	Z/χ <sup>2</sup>	P
性别			23.408	<0.001
男	774 (48.89)	324 (61.02)		
女	809 (51.11)	207 (38.98)		
年龄 (岁)	61 (51, 69)	63 (53, 69)	-2.370	0.018
身高 (cm)	165.0 (159.0, 170.0)	167.0 (160.0, 172.0)	-2.997	0.003
体重 (kg)	62.0 (55.0, 70.0)	65.0 (58.0, 74.0)	-4.347	<0.001
BMI (kg·m <sup>-2</sup> )	23.05 (20.90, 25.26)	23.59 (21.72, 25.61)	-3.726	<0.001
合并症				
高血压	450 (28.43)	152 (28.63)	0.008	0.930
冠心病	64 (4.04)	29 (5.46)	1.902	0.168
肝脏相关性疾病	193 (12.19)	94 (17.70)	10.290	0.001
呼吸系统疾病	894 (56.48)	312 (58.76)	0.845	0.358
合并用药				
非甾体抗炎药	812 (51.30)	283 (53.30)	0.637	0.425
经肝代谢抗菌药物	490 (30.95)	217 (40.87)	17.552	<0.001
丙帕他莫生产厂家			0.462	0.497
山西振东泰盛	814 (51.42)	264 (49.72)		
山东鲁抗医药	769 (50.42)	267 (50.08)		
丙帕他莫单次剂量 (g)			2.066	0.151
≤1	17	10		
>1	1 566	521		
丙帕他莫日剂量 (g)			0.710	0.399
≤2	160	47		
>2	1 423	484		
用药时长 (d)	3.0 (2.0, 5.0)	4.0 (2.5, 6.0)	-4.607	<0.001
总剂量 (g)	12.0 (7.0, 18.5)	15 (9.5, 23.0)	-4.676	<0.001

表2 多因素Logistic回归分析结果  
Table 2. Multivariate Logistic regression analysis results

变量	β	SE	Wald χ <sup>2</sup>	OR (95%CI)	P
性别	0.387	0.105	13.604	1.472 (1.20, 1.81)	<0.001
年龄	0.007	0.004	3.412	1.007 (0.99, 1.02)	0.065
BMI	0.051	0.015	12.057	1.052 (1.02, 1.08)	0.001
肝脏相关性疾病	0.374	0.140	7.152	1.454 (1.11, 1.91)	0.007
合并使用经肝代谢抗菌药物	0.295	0.108	7.390	1.343 (1.09, 1.66)	0.007
丙帕他莫总剂量	0.019	0.005	16.945	1.019 (1.01, 1.03)	<0.001

表3 2组患者合并使用经肝代谢抗菌药物情况  
Table 3. Antibiotic use via hepatic metabolism in both groups

合用抗菌药物	DILI组	非DILI组	总计	DILI发生率 (%)
头孢哌酮舒巴坦	111	145	256	43.36
左奥硝唑	63	157	220	28.64
甲硝唑	21	113	134	15.67
莫西沙星	41	87	128	32.03
头孢曲松舒巴坦	15	83	98	15.31

续表3

合用抗菌药物	DILI组	非DILI组	总计	DILI发生率(%)
阿奇霉素	2	1	3	66.67
伏立康唑	0	2	2	0.00
米诺环素	0	2	2	0.00

### 3 讨论

丙帕他莫是一种具有解热镇痛作用的前体药物，静脉注射后可迅速水解为对乙酰氨基酚及N,N-二乙基甘氨酸。对乙酰氨基酚主要经肝脏代谢，约60%~80%与葡萄糖醛酸结合后通过尿液排泄。该代谢过程可能引发肝功能异常，尤其是在过量给药时，可因谷胱甘肽耗竭而导致严重肝损伤<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>表明，高龄、肥胖、长期饮酒、营养不良、合并用药以及基础肝病等因素可增加对乙酰氨基酚所致肝损伤的易感性，部分因素通过诱导肝脏CYP2E1酶活性，促进丙帕他莫（对乙酰氨基酚）转化为毒性中间代谢物N-乙酰对苯醌亚胺，从而加剧肝毒性<sup>[9]</sup>。

本研究回顾性分析2 114例术后接受丙帕他莫镇痛的患者，结果显示DILI发生率为25.1%，提示该药在术后镇痛中存在不可忽视的肝损伤风险。肝损伤临床表现以生化指标异常为主，ALT升高最常见（71.4%），其次为ALP（39.4%）和AST（37.1%），TBil升高比例较低（17.3%），未出现严重肝损伤病例。上述特征与对乙酰氨基酚肝毒性临床表现<sup>[10]</sup>相符，进一步支持丙帕他莫作为前体药物在体内代谢后引发类似肝毒效应的可能性。

单因素及多因素分析结果均表明，男性、较高BMI、较大用药总剂量、既往肝脏疾病史以及合并使用经肝代谢的抗菌药物是丙帕他莫所致DILI的独立危险因素。既往关于对乙酰氨基酚相关DILI的研究提示，年龄≥70岁<sup>[11]</sup>、严重肝病史<sup>[11]</sup>、血脂异常<sup>[12]</sup>、过量酒精摄入<sup>[13]</sup>、非酒精性脂肪性肝病<sup>[14]</sup>、对乙酰氨基酚用药时间过长或过量<sup>[13]</sup>以及肥胖<sup>[15]</sup>等因素与DILI发生显著相关。这与本研究中识别出的较高BMI、较大用药总剂量和既往肝脏疾病史等危险因素一致，表明丙帕他莫作为对乙酰氨基酚的前体药物，导致DILI的风险特征相似。具体而言，较高BMI所带来的风险增加，可能与肥胖相关的脂肪肝、胰岛素抵抗等代谢异常状态有关<sup>[16]</sup>；丙帕他莫总剂量与肝损

伤风险呈正相关，明确体现了其剂量依赖性肝毒性的特性；合并使用经肝代谢的抗菌药物（如头孢哌酮舒巴坦、莫西沙星等）则可能通过药酶竞争、抑制或协同毒性等机制增强肝损伤风险；而既往肝病史可显著削弱肝脏对药物损伤的代偿修复能力。此外，本研究还发现男性性别与DILI发生具有一定关联，其易感性可能与激素代谢差异、体重、用药行为及其他生活习惯等因素有关，但结果仍需更大样本的研究进一步验证。

尽管本研究未观察到严重肝损伤病例，但仍需警惕高风险情况下可能出现的严重后果。李宪超等<sup>[3]</sup>报道1例联合使用丙帕他莫、头孢呋辛钠和低分子肝素钙后发生急性肝衰竭并死亡的案例，提示多药联用可能通过代谢干扰与酶抑制机制产生协同肝毒性。

本研究尚存在若干局限性：①本研究为单中心回顾性设计，难以避免选择偏倚和信息偏倚；②未开展丙帕他莫的血药浓度监测，无法建立剂量-反应关系；③合并用药复杂，药物相互作用机制需进一步实验验证；④缺乏吸烟、饮酒史等混杂因素数据，可能对结果推断产生一定影响。

综上所述，丙帕他莫用于术后镇痛时存在肝损伤风险，尤其在男性、肥胖、高剂量用药、合并基础肝病、合并使用经肝代谢抗菌药物的患者中风险更为突出。建议临床应用中应加强肝功能监测，严格把握用药剂量与疗程，避免与具有肝毒性的药物联用，以保障用药安全。

**利益冲突声明：**作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

### 参考文献

- 1 Lee HY, Ban GY, Jeong CG, et al. Propacetamol poses a potential harm of adverse hypotension in male and older patients[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2017, 26(3): 256-264. DOI: 10.1002/pds.4159.
- 2 Jeong HE, Bea S, Yoon D, et al. A study of the regional differences in propacetamol-related adverse events using VigiBase data of the

- World Health Organization[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21568. DOI: [10.1038/s41598-022-26211-0](https://doi.org/10.1038/s41598-022-26211-0).
- 3 李宪超, 李静, 任吉霞, 等. 盐酸丙帕他莫与头孢呋辛钠和低分子量肝素钙联用引起急性肝衰竭致死亡[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(2): 113–115. [Li XC, Li J, Ren JX, et al. Death from acute liver failure due to concomitant use of propacetamol hydrochloride, cefuroxime sodium, and low molecular weight heparin calcium[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2020, 22(2): 113–115.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2020.02.013](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2020.02.013).
- 4 杨思芸, 潘昭平, 胡玉兰, 等. 盐酸丙帕他莫致急性肝损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 155–157. [Yang SY, Pan ZP, Hu YL, et al. Acute liver injury due to propacetamol hydrochloride[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2015, 17(2): 155–157.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2015.02.027](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2015.02.027).
- 5 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南 (2023 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355–384. [Technology Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version)[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2023, 31(4): 355–384.] DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1).
- 6 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [R/OL]. (2011-07-01) [2024-06-04]. [https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content\\_2004739.htm](https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_2004739.htm).
- 7 杜艳红, 刘研, 张秋红, 等. 对乙酰氨基酚及其前体中毒致肝损伤的解救 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(18): 2206–2209. DOI: [10.3969/j.issn.0253-9926.2018.18.034](https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9926.2018.18.034).
- 8 Ghosh A, Berger I, Remien CH, et al. The role of alcohol consumption on acetaminophen induced liver injury: implications from a mathematical model[J]. *J Theor Biol*, 2021, 519: 110559. DOI: [10.1016/j.jtbi.2020.110559](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2020.110559).
- 9 Stine JG, Chalasani NP. Drug hepatotoxicity: environmental factors[J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(1): 103–113. DOI: [10.1016/j.cld.2016.08.008](https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.008).
- 10 Li R, Wu H, Xu Y, et al. Underlying mechanisms and treatment of acetaminophen-induced liver injury (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2025, 31(4): 106. DOI: [10.3892/mmr.2025.13471](https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13471).
- 11 Hidaka N, Kaji Y, Takatori S, et al. Risk factors for acetaminophen-induced liver injury: a single-center study from Japan[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(4): 704–710. DOI: [10.1016/j.clinthera.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.02.003).
- 12 Urakawa S, Shingai T, Kato J, et al. Postoperative pain management using high-dose oral acetaminophen for enhanced recovery after colorectal cancer surgery[J]. *Surg Today*, 2025, 55(6): 787–794. DOI: [10.1007/s00595-024-02962-3](https://doi.org/10.1007/s00595-024-02962-3).
- 13 Louvet A, Ntandja Wandji LC, Lemaître E, et al. Acute liver injury with therapeutic doses of acetaminophen: a prospective study[J]. *Hepatology*, 2021, 73(5): 1945–1955. DOI: [10.1002/hep.31678](https://doi.org/10.1002/hep.31678).
- 14 Wang J, Jiang W, Xin J, et al. Caveolin-1 alleviates acetaminophen-induced fat accumulation in non-alcoholic fatty liver disease by enhancing hepatic antioxidant ability via activating AMPK pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 717276. DOI: [10.3389/fphar.2021.717276](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.717276).
- 15 Chomchai S, Chomchai C. Being overweight or obese as a risk factor for acute liver injury secondary to acute acetaminophen overdose[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27(1): 19–24. DOI: [10.1002/pds.4339](https://doi.org/10.1002/pds.4339).
- 16 梁春坡, 田丹丽. 依诺肝素致药物性肝损伤 1 例 [J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(6): 473–477. [Liang CP, Tian DL. Drug-induced liver injury caused by enoxaparin: a case report[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2025, 38(6): 473–477.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202502010](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202502010).

收稿日期: 2025 年 06 月 04 日 修回日期: 2025 年 09 月 26 日

本文编辑: 洗静怡 杨 燕