

抗菌药物使用的改进与 药源性发热发生率降低的相关性

张渊¹, 方忠宏², 方欢², 刘玉娟², 姜玲海², 吕小群²

(1. 上海市第一人民医院临床药学科, 上海 200080; 2. 复旦大学附属金山医院药剂科, 上海 201508)

摘要 目的 以在医疗实践中获取的药源性发热(DIH)数据,进行对照性的DIH回顾性研究,说明DIH发生率与抗菌药物过度使用的相关性。**方法** 依次查阅复旦大学附属金山医院骨科,在两个不同时间段的住院患者的病历,记录DIH病例的相关数据资料,然后进行对比研究。I组:有效病例229例,住院时间为2011年2月-4月,在抗菌药物用药显著改进之前。II组:有效病例342例,住院时间为2012年7月-9月,在抗菌药物使用显著改进后。DIH纳入标准:①术后第4天口温 $\geq 37.6^{\circ}\text{C}$;②无感染证据;③发热和可疑药物的用药有时间相关性:用药时发热,停药3d内体温正常;④无其他疾病原因的发热;⑤出院时口温 $\leq 37.6^{\circ}\text{C}$ 。DIH排除标准:①可能的病理性发热,例如癌症患者;②住院时间不超过手术后3d的;③无手术者,④有严重创伤者,例如,内脏或中枢神经系统损伤。**结果** 所有致DIH药物皆为注射剂。II组与I组相比,抗菌药物使用时间,总DIH发生率及抗菌药物的DIH发生率均有显著降低($P < 0.01$),其对比数据分别为:(1.7 ± 1.7)比(4.6 ± 1.8)d,7.3%比30.1%,和1.5%比25.3%。**结论** DIH的发生率与药物种类,特别是抗菌药物过度使用有相关性,因用药方案不同而变化。抗菌药物的DIH较中药注射剂的DIH严重,且抗菌药物使用减少与DIH发生率降低呈正相关,安全用药应从抗菌药物合理应用做起。

关键词 抗菌药物;发热,药源性;发热,术后;抗菌药物预防用药;中药注射剂

中图分类号 R978.1; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)04-0434-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.04.019

Relationship Between Improvement on Antibacterials Use and Lowered Incidence of Drug-induced Hyperthermia

ZHANG Yuan¹, FANG Zhonghong², FANG Huan², LIU Yujuan², JIANG Linghai², LYU Xiaoqun² (1. Department of Clinical Pharmacy, the First People's Hospital, Shanghai 200080, China; 2. Department of Pharmacy, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200540, China)

ABSTRACT Objective To conduct a retrospective study about drug-induced hyperthermia (DIH) based on DIH data obtained in medical practice, and elucidate the relationship between DIH incidence and antibacterials overuse. **Methods** To investigate successively the medical records of inpatients from orthopaedics department in Fudan university affiliated Jinshan hospital at two different periods, and data of DIH cases were extracted to perform a comparative study. The period for 229 effective cases of group I was from Feb. 1 to Apr. 30, 2011, before significant improvement on antibacterials use. The period for 342 effective cases of group II was from Jul. 1 to Sep. 30, 2012, after the effective enforcements of regulation on antibacterials use. Inclusion criteria for DIH were: ①an oral temperature $\geq 37.6^{\circ}\text{C}$ since postoperative day 4, ②no evidence of infection, ③a time relationship between fever and the administration of causative drugs: a fever occurring with drug administration and disappearing after drug cessation within 3 days, ④no other causes for the fever, ⑤oral temperature $\leq 37.6^{\circ}\text{C}$ until leaving hospital. Exclusion criteria for DIH were listed below: ①possible pathological fever, e. g., in cancer, ②hospitalization within 3 days, ③no surgery, ④severe trauma, for example, visceral or central nervous system injury. **Results** All causative drugs were for injection. By comparison, duration of antibacterial administration is significantly shorter in group II than in group I (1.7 ± 1.7 vs. 4.6 ± 1.8 days, $P < 0.01$), and total DIH incidence and antibacterials related DIH incidence were significantly lower in group II than in group I (7.3% vs. 30.1%, 1.5% vs. 25.3%, both $P < 0.01$). **Conclusion** DIH incidence is related with drug type especially with antibacterials overuse, and changed with drug program. DIH was more serious for injection of antibacterials than injection of traditional Chinese medicine. Decrease of antibacterials usage is positively associated with the decreased DIH incidence. Safe medication should begin from safe usage of antibacterials.

KEY WORDS Antibacterials; Hyperthermia, drug-induced; Fever, postoperative; Antibiotic prophylaxis; Injection of traditional Chinese medicine

研究统计在住院患者中,约10%发生过药源性发热(drug-induced hyperthermia, DIH)^[1]。如果DIH未及时发现,容易被误诊,从而导致不必要的检查和不适

当的药物治,不良反应增多,医疗费用提高,患者会住院更长时间和遭受更多伤害^[2]。目前DIH的研究都是事后的病例分析或已报告病例的总结。手术后发

热(postoperative fever,POF)在临床上亦为常见。到目前为止,还没有区分 DIH 与 POF 的研究,因此,从 POF 中排除 DIH 具有重要意义。本研究是将两组数据资料进行对比,分析说明抗菌药物使用与 DIH 发生的相关性,以展示合理用药的深层次价值。

1 资料与方法

1.1 资料 选抗菌药物临床使用显著改进前、后的两个时段,依次查阅复旦大学附属金山医院骨科住院患者的病历资料,记录可能的 DIH 资料,然后,再次评价确定 DIH 病例。两组病例提取的数据:诊断,性别,年龄,发热时间,住院时间,抗菌药物及其他术后用药时间。I 组:时间为 2011 年 2 月-4 月,排除无效病例 49 例,有效病例 229 例,包括 86 例去内固定等无植入物的清洁手术,在抗菌药物使用显著改进前。II 组:时间为 2012 年 7 月-9 月,排除无效病例 87 例,有效病例 342 例,包括 175 例去内固定等无植入物的清洁手术,在抗菌药物使用显著改进后。DIH 纳入标准:①术后第 4 天口温 $\geq 37.6^{\circ}\text{C}$;②无感染证据;③发热和可疑药物的使用有时间相关性:用药时发热,停药 3 d 内退热;④无其他疾病原因的发热;⑤出院时口温 $\leq 37.6^{\circ}\text{C}$ 。DIH 排除标准:①可能的病理性发热,例如癌症患者;②出院时间不超过手术后 3 d 的;③无手术者,④有严重创伤者,例如内脏或中枢神经系统损伤。

1.2 方法 将两组的数据进行对比研究,分析说明 DIH 的发生率和相关可疑药物(抗菌药物、中药注射剂等)使用的相关性。所有数据的统计处理用 SPSS 20.0 版软件完成,I 组和 II 组 DIH 的发生率、抗菌药物相关 DIH 病例数,用 χ^2 检验进行比较分析;I 组和 II 组之间的抗菌药物用药时间及术后用药数用 Mann Whitney test 检验进行比较。

2 结果

2.1 I 组患者的资料分析 DIH 病例 69 例,其中 15 例为去内固定等无植入物的清洁手术,54 例切开复位加内固定:男 37 例,女 32 例,平均 (47.7 ± 13.2) 岁,平均住院时间 (13.0 ± 7.8) d,手术后发热的平均时间 (6.6 ± 3.6) d,平均最高口温 $(38.2 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 。在 69 例 DIH 患者中,有 27 例(11 例去内固定等无植入物的

清洁手术)的温度峰值出现在停用可疑药物后 0~1 d。前 5 位可疑药物分别为:头孢美唑 39 例,鹿瓜多肽 15 例,骨肽 8 例,头孢替安 6 例,美洛西林/舒巴坦 5 例。

2.2 II 组患者的资料分析 DIH 病例 25 例,其中 3 例为去内固定等无植入物的清洁手术,22 例切开复位加内固定术:男 19 例,女 6 例,平均 (51.6 ± 15.7) 岁,平均住院时间 (13.1 ± 6.6) d,术后发热平均时间 (6.2 ± 2.1) d,平均最高口温 $(38.2 \pm 0.4)^{\circ}\text{C}$ 。有 5 例(3 例去内固定等无植入物的清洁手术)的温度峰值出现在可疑药物停用后 0~1 d。前 5 位可疑药物:骨瓜提取物 7 例,蛇毒血凝酶 4 例,骨肽 3 例,参附 3 例,鹿瓜多肽 3 例。

2.3 两组患者 DIH 相关资料比较 见表 1~4。

表 1 2 组 DIH 患者病例数、抗菌药物使用持续时间与术后用药数的比较

Tab. 1 Comparison DIH cases, the duration of antibacterial dministration and drug number after surgery between two groups of patients

| 组别 | 有效病例数 | DIH 病例/例 | 抗菌药物相关的 DIH 病例/例 | $\bar{x} \pm s$ | |
|------------|-------|----------|------------------|-----------------|---------------|
| | | | | 术后用药数/种 | 抗菌药物用药的平均时间/d |
| I 组 | 229 | 69 | 58 | 3.1 ± 1.7 | 4.6 ± 1.8 |
| II 组 | 342 | 25 | 5 | 4.4 ± 1.4 | 1.7 ± 1.7 |
| χ^2/U | | 34.07 | 51.94 | 1 284.50 | 180.50 |
| P | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

表 2 2 组 DIH 患者的抗菌药物用药时间
Tab. 2 Time of antibacterial administration in DIH cases between two groups of patients after surgery

| 组别 | 例数 | 无植入物手术用药 | 切开复位加内固定术用药 |
|------|----|---------------|---------------|
| I 组 | 58 | 4.3 ± 1.4 | 4.8 ± 1.9 |
| II 组 | 5 | 0 | 2.0 ± 1.6 |

I 组所有患者皆用抗菌药物
All the patients in Group I received antibacterial

3 讨论

3.1 跟踪骨科手术后患者的 DIH 发生率的理由 临床药师发现骨科有术后用抗菌药物约 1 周的习惯,其 DIH 较为常见:患者无感染,仅因为发热用抗菌药物,继续发热,建议停药后体温正常。许多去内固定患者在术后持续发热,无感染,其 DIH 就更加肯定。然而,大多数骨科医生认为 POF 在术后持续 1 周为正常。因为骨科手术患者的病情较简单,研究其 DIH 较为方便,为了用数据证明 DIH 的存在,笔者对骨科 DIH 情况

收稿日期 2016-02-15 修回日期 2016-06-02
作者简介 张渊(1965-),女,浙江临安人,主任药师,研究方向:合理用药及用药管理。电话:021-63240090-4203, E-mail: 13386259706@163.com。
通信作者 方忠宏(1962-),男,山东莱阳人,主任药师,研究方向:安全用药、药源性损伤的防治及药品质量控制。电话:021-57039503, E-mail: selfcareno1@163.com。

表 3 按药物类别的 DIH 病例数及百分比

Tab.3 Case number of DIH and percentage according drug category

| 药物 | I 组 | II 组 |
|-----------------------------|--|--|
| 抗菌药物 | 45 例(65.2 %):美洛西林/舒巴坦(3 例),头孢美唑(32 例),头孢孟多(1 例),头孢替安(3 例),头孢西丁(2 例),头孢唑林(3 例),头孢唑肟(1 例) | 3 例(12.0%):头孢替安(2 例),头孢唑林(1 例) |
| 抗 菌 药 物 与 其 他 ^{*1} | 12 例(17.4%):头孢美唑与鹿瓜多肽(7 例),头孢替安与鹿瓜多肽(2 例),美洛西林/舒巴坦与鹿瓜多肽(1 例),美洛西林/舒巴坦与骨肽(1 例),头孢西丁与骨肽(1 例) | 1 例(4.0%):头孢唑林与骨肽(1 例) |
| 抗菌药物与中药注射剂 | 0 例 | 1 例(4.0%):头孢曲松与参附(1 例) |
| 抗菌药物与中药注射剂及其他 ^{*1} | 1 例(1.4%):头孢替安与丹红及鹿瓜多肽(1 例) | 0 例 |
| 中药注射剂 | 0 例 | 3(12.0%):丹红(1 例),参附(2 例) |
| 中药注射剂与其他 ^{*1} | 2 例(2.9%):丹红与鹿瓜多肽(1 例),疏血通与骨肽(1 例) | 1 (4.0%):丹红与鹿瓜多肽(1 例) |
| 其他 ^{*1} | 9 例(13.0%):鹿瓜多肽(3 例),骨肽(5 例),低分子右旋糖酐氨基酸(1 例) | 16(64.0%):骨瓜提取物(7 例),鹿瓜多肽(2 例),骨肽(1 例),骨肽与血凝酶(1 例),七叶皂苷与托拉塞米(1 例),七叶皂苷(1 例),血凝酶(3 例) |
| 总计 | 69 例(100.0%) | 25 例(100.0%) |

^{*1} 为除抗菌药物和中药注射剂外的其他药物

^{*1}Drugs except antibacterial and traditional Chinese medicine injection

表 4 各种类可疑药物的 DIH 病例数

Tab.4 Case count by drug class and each causative drug separately

| 药物 | I 组 | II 组 |
|------------|--|--------------------------------------|
| 抗菌药物 | 58 | 5 |
| 头孢曲松 | 0 | 1 [☆] |
| 头孢唑林 | 3 | 2(1+1 [#]) |
| 头孢美唑 | 39(32+7 [#]) | 0 |
| 头孢替安 | 6(3+2 [#] +1 [Ⓢ]) | 2 |
| 美洛西林/舒巴坦 | 5(3+2 [#]) | 0 |
| 头孢西丁 | 3(2+1 [#]) | 0 |
| 头孢唑肟 | 1 | 0 |
| 头孢孟多 | 1 | 0 |
| 中药注射剂 | 3 | 5 |
| 丹红 | 2(1 [#] +1 [†]) | 2(1+1 [#]) |
| 参附 | 0 | 3(2+1 [Ⓢ]) |
| 疏血通 | 1 [#] | 0 |
| 其他 | 24 | 20 |
| 鹿瓜多肽 | 15(3+10 [Ⓢ] +1 [Ⓢ] +1 [☆]) | 3(2+1 [☆]) |
| 骨瓜提取物 | 0 | 7 |
| 骨肽 | 8(5+2 [Ⓢ] +1 [☆]) | 3(1+1 [Ⓢ] +1 [#]) |
| 低分子右旋糖酐氨基酸 | 1 | 0 |
| 七叶皂苷 | 0 | 2(1+1 [#]) |
| 蛇毒血凝酶 | 0 | 4(3+1 [#]) |
| 托拉塞米 | 0 | 1 [#] |
| 总计 | 85 | 30 |

如果判断有两 2 种以上药物致发热,分别各计 1 次,联合用药的代码:☆ = 中药注射剂;# = 其他:即除抗菌药物及中药注射剂外的其他药物;Ⓢ = 其他 + 中药注射剂;† = 其他 + 抗菌药物;Ⓢ = 抗菌药物;Ⓢ = 中药注射剂 + 抗菌药物

The count is one time in case of fever induced by more than two drugs. The codes of drug combination: ☆ = traditional Chinese medicine injection; # = other:drugs except antibacterial and traditional Chinese medicine injection;Ⓢ = other + traditional Chinese medicine injection;† = other + antibacterial;Ⓢ = antibacterial;Ⓢ = traditional Chinese medicine injection + antibacterial

持续跟踪,且已报告了头孢替安致 DIH 的发生率为 11.2%^[3]。在抗菌药物使用显著改进前,笔者收集了 I 组 DIH 数据。之后,经过抗菌药物专项整治,自 2012 年 7 月该院清洁手术预防使用抗菌药物出现显著改进,笔者又收集了 II 组的 DIH 数据。由于数据来自同一骨科的患者,故将两组数据进行对比研究具有可比性。

3.2 POF 与 DIH POF 被广泛认同,通常认为是手术后无感染的正常反应^[4-5],并伴有血清细胞因子,例如,白细胞介素(IL)-6 水平的暂时升高,是对手术或损伤的炎症反应^[6]。很多研究证明,POF 发生在手术后 48 h 内^[7]。ANGEL 等^[8]报告了 174 例手术患者,其中 127 例(73.0%)出现 POF,多数发热出现在手术后 36 h 内。KENAN 等^[9]报告了 153 例整形手术的 POF;43 例无发热,96/110 (87.3%)的发热在术后 24 h 内,14/110 (12.7%)在 48 h 内。WALID 等^[10]报告,脊柱手术后无感染者的 POF 主要发生在老年伴贫血及 HbA1c 控制不佳的患者中,几乎所有的温度峰值在术后第 1 天,在术后第 4 天体温正常,其 3 个研究组的平均住院时间分别为 2.0,3.1,5.5 d。DUAN 等^[11]报告了 327 例骨科清洁术后 POF 的发生率为 90.2%,多数发热是在术后 2~4 d,其使用抗菌药物情况与 I 组相似,即所有手术病例皆预防使用抗菌药物,抗菌药物存在过度用药。关于手术后预防用抗菌药物的 POF 国外也有研究,20 例患者手术后给予头孢唑林 1.0 g, q8 h, 24 h 内停药,其中 10 例在手术后 3 d 内发热,温度峰值在术后第 1 天^[12]。另有 200 例膝关节和髋关节置换术的 POF 研究,所有病例皆静脉滴注抗菌药物

48 h, 温度峰值在术后第 1 天, 术后第 5 天体温正常^[13]。因为围手术期抗菌药物广泛使用, 抗菌药物是全世界公认的致 DIH 药物^[14], 故 POF 与 DIH 二者易混在一起。VODOVAR 等^[15]报告了法国自 1986 年 - 2007 年, 167 例无皮肤反应的 DIH 病例, 有 22 种药物与 DIH 有关, 抗菌药物居第一位。在中国 2007 年之前的 DIH 报告中, 抗菌药物占 71.1%。术后抗菌药物使用时间过长在国内较为常见^[16]。

创伤是炎症因素之一。若手术创伤、抗菌药物与中药注射剂使用三者共存, DIH 的发生率会更高。OHTORI 等^[17]报道, 每天给手术患者用头孢替安 2 g, 将用药 9 d 者与用药 2 d 者进行对比分析, 二者住院时间、体温恢复正常的时间及术后第 7 天升高的 CRP 水平都有显著差异 ($P < 0.05$): 27.9 d 比 20.7 d, 6.8 d 比 5.1 d, 和 3.13 比 2.23 $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 这显示抗菌药物的使用对患者恢复有不利影响, 也意味着某些药物, 特别是抗菌药物在术后使用可引起发热^[18]。因为以往抗菌药物在术后广泛使用, 其 POF 中必有 DIH 存在。除了抗菌药物, 国内临床实践已证明中药注射剂也是引起严重变态反应的常见药物^[19]。表 3 和表 4 显示了抗菌药物用药改进前后 I 组、II 组 DIH 相关药物的变化情况, 并说明抗菌药和中药注射剂两大类药物是 DIH 主要原因, 其 ADR 需要予以重视。

3.3 本文中 DIH 定义 正常体温是指方便易测的口温在约 37.0 $^{\circ}\text{C}$ ^[20]。而口温 $> 37.2^{\circ}\text{C}$ 就提示可能有感染存在^[21]。在平衡各种因素后, 将在无病理性原因的情况下, 术后第 4 天口温 $\geq 37.6^{\circ}\text{C}$ 判定为 DIH。两组所有 DIH 的患者在停用可疑药物 3 d 后, 其口温皆 $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$ 。II 组的 DIH 发生率显著减少 ($P < 0.01$), 说明本研究 DIH 定义是合理的, 此定义有利于做出正确的医疗决策。

3.4 DIH 显著降低的原因 从表 3 知, I 组中单纯抗菌药物致 DIH 45 例 (65.2%), 是主因。在抗菌药物规范用药后, II 组中单纯抗菌药物致 DIH 仅为 3 例, 占 12.0%, 非抗菌药物 80.0%, 说明抗菌药物在 DIH 中影响很大。II 组术后的辅助用药成为其 DIH 的主因, 然而 DIH 发生率显著降低, 更加说明抗菌药物在 DIH 中的作用。I 组的头孢美唑致 DIH 39 例 (56.5%), II 组的骨瓜提取物致 DIH 7 例 (28.0%), 都与这些药在该时段的用药高频率有关。由表 1, 2 可知, I 组与 II 组抗菌药物的用药时间比较, I 组显著长于 II 组 ($P < 0.01$); I 组中每例术后皆用抗菌药物, II 组去内固定等无植入物手术未用抗菌药物, 有植入物手术者, 抗菌药物几乎全部在术后 48 h 内停用; I 组与 II 组相

比, 抗菌药物平均用药时间分别为 4.6 和 1.7 d ($P < 0.01$), II 组 DIH 发生率的亦显著降低 ($P < 0.01$), I 组为 30.1%, 而 II 组为 7.3%。抗菌药物相关的 DIH 病例也显著减少 ($P < 0.01$); I 组术后用药品种数比 II 组多 ($P < 0.01$), 提示 I 组手术后的过度用药比较严重, 除了抗菌药物, 还有 1 种或数种辅助用药。在最近几年, 该院抗菌药物合理使用改进显著, 从 2012 年 7 月起, 清洁手术预防用药率不仅达到国家卫生与计生委要求的标准 ($\leq 30\%$), 而且更优, 用药率为 9.0%, 合理用药率达 96.0%。这些都说明 II 组 DIH 的显著下降是因为抗菌药物用药率及用药时间的显著减少。在 II 组中, 抗菌药物使用改进后, 辅助用药成为 DIH 的主因; 提示抗菌药物是致 DIH 的最重要原因, 辅助用药是 DIH 高危因素。值得重视的是: 鹿瓜多肽、骨瓜提取物、骨肽, 3 种制剂的批文虽为“H……”, 但其并无明确的药物分子结构的有效成分, 可考虑作为“类中药注射剂”看待, 以提示安全用药。I 组 DIH 因于抗菌药物与中药注射剂或“类中药注射剂”的总数为 68 例 (98.6%), II 组因于抗菌药物及中药注射剂或“类中药注射剂”的 DIH 总数 20 例 (80.0%)。显然, 在手术后避免所有不必要的用药, DIH 或 POF 发生率在骨科手术患者中会很低。因此, 出于安全用药考虑, 建议抗菌药物忌与中药注射剂或“类中药注射剂”在同日内使用。鉴于目前抗菌药物的手术预防用药比若干年前合理、规范了很多, 基本上是不用或在手术后 24 h 内停用^[22], DIH 或 POF 的发生率比若干年前会减少很多, 故 POF 的定义有必要重新考虑。因此, 建议定义 POF 为不超过手术后 48 h 的发热。否则, 就要考虑其他病因。在 DIH 排除后, 应高度重视感染的存在。DIH 或 POF 早确诊将影响治疗决策, 并会对最终的医疗质量产生重大影响。

DIH 的诊断通常是排除性诊断, 发热伴随可疑药物的使用出现, 停用可疑药物体温恢复正常, 无其他病因时, 即考虑为 DIH^[23]。DIH 最主要的原因是免疫介导对药物的反应^[2], 对药物有发热反应而没有任何皮肤反应, 通常患者耐受发热良好^[24]。本次调查的 DIH 正是如此, DIH 的发热在术后不高, 平均 38.2 $^{\circ}\text{C}$, 骨科医生通常把它视为正常, 故患者出院时间不受影响^[25]。但是, 如果 DIH 继续, 就可能发生一些严重的药源性损伤。因为 DIH 很可能是严重药源性损伤的早期征兆^[26]。1984 年报告的首例手术后苯妥英的 DIH 即如此, 在前期 15 d 无发热或体温 $\leq 38.5^{\circ}\text{C}$, 之后出现 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 高热, 并伴有皮疹和肝功能异常^[27]。另 1 例克林霉素的 DIH, 在停用克林霉素 48 h 内, 患

者体温恢复正常,但停药后第3天全身出现大量皮疹^[28]。因此,有理由相信,DIH很可能是药物引起过敏的早期阶段。本研究提示,如果术后抗菌药物和中药注射剂避免过度用药(中药注射剂不是骨折术后必用药),DIH或POF会很少或很轻微。建议:在手术后第1周内,除了手术需要和维持生命必需外,禁止使用其他药物,尽可能减少使用抗菌药物。

本研究的不足之处是时间统计是以天计算而不是以小时,无法通过细胞因子实验测定提供更多的有价值的实验数据,未能做更大规模的研究,因为住院病例的情况和数据的多样性,只能采用统一的DIH定义标准来衡量。

参考文献

- [1] CUDDY M L. The effects of drugs on thermoregulation[J]. AACN Clin Issues, 2004, 15(2): 238 – 253.
- [2] MACKOWIAK P A, LEMAISTRE C F. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts: an analysis of 51 episode s in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature[J]. Ann Intern Med, 1987, 106(5): 728 – 733.
- [3] FNAG Z, ZENG H, FANG H, et al. Investigation of drug-induced hyperthermia by cefotiam and other antibacterials [J]. Chin Pharmaceutical Affairs, 2011, 25(4): 412 – 415.
- [4] LIM E, MOTALLEB-ZADEH R, WALLARD M, et al. Pyrexia after cardiac surgery: natural history and association with infection [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126(4): 1013 – 1017.
- [5] PILE J C. Evaluating postoperative fever: a focused approach [J]. Cleve Clin J Med, 2006, 73 (Suppl 1): 62 – 66.
- [6] FRANK S M, KLUGER M J, KUNKEL S L. Elevated thermostatic setpoint in postoperative patients [J]. Anesthesiology, 2003, 93(6): 1426 – 1431.
- [7] BURKE L. Postoperative fever: a normal inflammatory response or cause for concern[J]. J Am Acad Nurse Pract, 2010, 22(4): 192 – 197.
- [8] ANGEL J D, BLASIER R D, ALLISON R. Postoperative fever in pediatric orthopaedic patients [J]. J Pediatr Orthop, 1994, 14(6): 799 – 801.
- [9] KENAN S, LIEBERGALL M, SIMCHEN E, et al. Fever following orthopedic operations in children [J]. J Pediatr Orthop, 1986, 6(2): 139 – 142.
- [10] WALID M S, WOODALL M N, NUTTER J P, et al. Causes and risk factors for postoperative fever in spine surgery patients [J]. South Med J, 2009, 102(3): 283 – 286.
- [11] DUAN Y, WAND S, GU Y, et al. Cause analysis and treatment of postoperative fever after clean surgery in orthopaedics [J]. Traditional Chin Orthopedics Traumatol, 2004, 16(2): 152 – 153.
- [12] ANDRES B M, TAUB D D, GURKAN I, et al. Postoperative fever after total knee arthroplasty: the role of cytokines [J]. Clin Orthop Relat Res, 2003 (415): 221 – 231.
- [13] SHAW J A, CHUNG R. Febrile response after knee and hip arthroplasty [J]. Clin Orthop Relat Res, 1999 (367): 181 – 189.
- [14] CUNHA B A. Antibiotic side effects [J]. Med Clin North Am, 2001, 85(1): 149 – 185.
- [15] VODOVAR D, LEBELLER C, MEGARBANE B, et al. Drug fever: a descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database [J]. Drug Saf, 2012, 35(9): 759 – 767.
- [16] FANG Z, ZHANG K, ZENG H, et al. Study of the safe and rational use of drugs in medical practice under pharmacists' concern [J]. Chin Pharmaceutical Affairs, 2010, 24(11): 1136 – 1141.
- [17] OHTORI S, INOUE G, KOSHI T, et al. Long-term intravenous administration of antibiotics for lumbar spinal surgery prolongs the duration of hospital stay and time to normalize body temperature after surgery [J]. Spine, 2008, 33(26): 2935 – 2937.
- [18] HENKER R, CARLSON K K. Fever: applying research to bedside practice [J]. AACN Advanced Critical Care, 2007, 18(1): 76 – 87.
- [19] WEIKUN L, JUNJIAN K. Investigation on the adverse drug reactions and adverse events of 18 traditional Chinese medical injections by data analysis [J]. China Licensed Pharmacist, 2011, 8(1): 4 – 9.
- [20] OGRADY N P, BARIE P S, BARTLETT J G, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America [J]. Crit Care Med, 2008, 36(4): 1330 – 1349.
- [21] BENTLEY D W, BRADLEY S, HIGH K, et al. Practice guideline for evaluation of fever and infection in longterm care facilities [J]. Clin Infect Dis, 2000, 31(3): 640 – 653.
- [22] BRATZLER D W, HOUDK P M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the national surgical infection prevention project [J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(12): 1706 – 1715.
- [23] MACKOWIAK P A. Drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions [J]. Am J Med Sci, 1987, 294(4): 275 – 286.
- [24] JOHNSON D H, CUNHA B A. Drug fever [J]. Infect Dis Clin North Am, 1996, 10(1): 85 – 91.
- [25] WALID M S, SAHINER G, ROBISON C, et al. Postoperative fever discharge guidelines increase hospital charges associated with spine surgery [J]. Neurosurgery, 2011, 68(4): 945 – 949.
- [26] PATEL R A, GALLAGHER J C. Drug fever [J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(1): 57 – 69.
- [27] CARPENTER J, SANDER G, NEWBY N, et al. Phenytoin hypersensitivity presenting as postoperative fever [J]. Neurosurgery, 1980, 6(4): 426 – 429.
- [28] FANG Z, ZENG H, ZHANG J. One case of clindamycin-induced hyperthermia and the review of drug-induced hyperthermia [J]. Clin Med J, 2012, 10(3): 58 – 60.