

不明原因发热的临床综合诊断

孙桂英 邢益平[△] 李 军 周东辉 翁亚丽

(南京医科大学第一附属医院感染科 南京 210029)

摘要 不明原因发热是临床常见疑难疾病,其定义随着疾病种类的不断变化及诊断流程的进步而逐步完善。不明原因发热(fever of unknown origin, FUO)病因包括感染性疾病、风湿免疫性疾病及肿瘤性疾病三大类,三大病因各自具有不同临床特征。详细病史采集、全面体格检查及常规实验室检查对诊断 FUO 至关重要,必要时应及时进行相关影像学及病理学检查,疾病的最终诊断应综合分析病史及实验室检查。

关键词 不明原因发热 感染 诊断 肿瘤

中图分类号 R441.3 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 14-2760-03

The Comprehensive Clinical Diagnosis of Fever of Unknown Origin

SUN Gui-ying, XING Yi-ping[△], LI Jun, ZHOU Dong-hui, WENG Ya-li

(Nanjing Medical University First Affiliated Hospital of Infectious Diseases, Nanjing, 210029, China)

ABSTRACT: Fever of unknown origin is a common clinical difficult and complicated diseases. Its definition has been gradually improved with the changing of the type of illness and the progress of the diagnostic process. The main causes of FUO include infectious diseases, rheumatoid autoimmune diseases and neoplastic diseases. The three major causes have different clinical features. Detailed history taking, comprehensive physical examination and routine laboratory tests are essential in the diagnosis of FUO. Imaging and pathological examination should be taken in timely. The final diagnosis of the disease should be a comprehensive analysis of medical history and laboratory tests.

Key words: Fever of unknown origin; Diagnosis; Infectious diseases; Tumors

Chinese Library Classification(CLC): R441.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 14-2760-03

前言

在大多数情况下,发热是人体对致病因子的一种病理生理反应。其临床表现差别大,涉及多系统、多学科,常缺乏特征性表现及实验室检查,加上长期反复应用抗生素及其它药物,使临床表现更加复杂难辨,许多病例要在短期内作出明确诊断较为困难。据统计有 200 多种疾病可引起发热^[1],迄今为止“发热待查”仍为临床的难点和研究中的热门课题。

1 不明原因发热定义

不明原因发热(fever of unknown origin, FUO)的定义是在 1961 年 Petersdorf 和 Beeson 通过对 100 名病人前瞻性的研究第一次提出,具体是指反复发热超过 38.3℃,病程持续 3 周以上,并且在 1 周的住院检查后仍未明确诊断的疾病^[2]。随着疾病种类的不断变化,如 HIV 感染的出现和中性粒细胞减少症患者数量的增加,1991 年 DT Durack 和 AC Street 提出一个更加全面的 FUO 定义,他们根据潜在病因将 FUO 分为 4 种亚型 - 经典型、院内型、免疫缺陷型和 HIV 相关型^[3]。以下是每一亚型的诊断标准 a 经典型是指至少 3 天医院内病情的评估,3 次看门诊,或在门诊经过一周的检查而未确诊 b 院内型是指住院至少 24 小时后出现发热而入院前无明显感染迹象的 FUO,至少 3 天不能明确诊断者 c 免疫缺陷型是指外周血中性粒细胞

数小于 500/mm³,体温大于 38.3℃ 超过 3 天以上 d HIV 相关型是指 HIV 感染的门诊病人持续 4 周或住院的 HIV 感染病人持续 3 天的反复发热^[4]。

随着诊断流程的进步,许多患者可在门诊治疗和检查,故在 1992 年 Petersdorf 将“入院后 1 周仍无法明确诊断”修改为:经“1 周详细的检查仍无法明确诊断”。我国在 1999 年“全国发热性疾病学术研讨会”上将 FUO 定义为:发热持续 3 周以上,体温在 38.5℃ 以上,经详细询问病史、体格检查和常规实验室检查仍不能明确诊断者^[5]。目前不明原因发热的诊断主要是采用 1992 年 Petersdorf 修改后的标准,此概念的优点在于剔除了以下情况:①某些可确诊的病毒感染;②病因较明确,诊断较容易的短期发热;③表现为低热的功能性发热。因此,实际上不明原因发热(FUO)的概念是指真正的、较难诊断的疾病。

2 FUO 病因分类

FUO 病因大致分为四大类:感染性疾病,风湿免疫性疾病、肿瘤性疾病以及其他疾病^[6-7]。各种病因在 FUO 中所占比例可能受以下因素影响,如地理位置,医院等级,不同临床科室,不同人群等,尽管如此,感染性疾病在各种报道中均居首位。

2.1 感染性疾病

FUO 首位病因是感染性疾病,国内文献报道的出入较大(30%~75.4%)^[6-9]。常见疾病为败血症、结核感染、伤寒等。从局部病灶看,以呼吸道、消化道、泌尿生殖道感染常见;从性别上看,男性以呼吸道多见,而女性以呼吸道及泌尿系感染多见^[9]。结核杆菌在确定病原微生物中最多见,近年来国内外结核的发病率有升高趋势,其中肺外结核远较肺内结核多见,病变可波

作者简介 孙桂英,女,硕士研究生,研究方向 发热待查

电话 18913380075, **E-mail:** sgy0101@163.com

△通讯作者 邢益平, **E-mail:** xingyiping 2010 @ vip.sina.com

(收稿日期 2011-11-05 接受日期 2011-11-30)

及脑膜、胸膜、腹膜、心包、肝、肾、脾、骨等^[10]。国内伤寒和副伤寒仍然是感染性疾病重要原因之一。

2.2 风湿免疫性疾病

风湿免疫性疾病是 FUO 常见原因之一, 常见疾病为成人 Still 病、SLE、颞动脉炎、干燥综合征、血管炎等。林冰统计显示近十年其所占比例有升高趋势, 且病程相对较长^[11]。风湿性关节炎及风湿热曾是不明原因发热常见原因, 随着免疫检验水平的提高, 此类疾病早期即获得诊断, 所占比例逐渐下降。近几年成人 Still 病、颞动脉炎等所占比例逐渐升高^[4,12]。

2.3 肿瘤性疾病

肿瘤性疾病是 FUO 重要病因, 包括血液病及实体肿瘤, 常见疾病为淋巴瘤、肝癌等。其病程多大于两个月, 以老年人多见^[8], 随着老年人口的逐渐增长, 医疗设备及水平的逐步提高, 肿瘤的发病率及诊断率逐渐上升^[13]。其中血液系统恶性淋巴瘤较多见, Salih 等报道, 淋巴瘤患者除了牙齿、指甲、头发外, 几乎所有组织和器官均可累及。约 6% 见于罕见部位^[14]。

2.4 其他疾病

其他一些疾病如药物热、亚急性甲状腺炎、肺血栓等在不明确原因发热中亦占有一定比例。引起药物热常见药物为抗癫痫药物、部分抗生素 (如头孢菌素、磺胺类药物等)、镇静止痛药等^[4]; 据报道亚急性甲状腺炎在 FUO 中占 3%~5%^[15], 以女性患者夏季发病多见。肺栓塞引起的长期发热多考虑与大面积肺组织梗死导致吸收热及并发肺部感染、胸腔积液有关^[16]。

3 FUO 诊断步骤

3.1 病史采集及体格检查

对于不明原因发热患者首先必须进行详细的病史询问及全面细致的体格检查, 它是诊断 FUO 最基本也是最重要的措施, 它可以使部分 FUO 患者在短期内得到明确诊断, 并为下一步诊治提供线索及思路^[1]。在此过程中, 不能放过任何有意义的细节及异常体征, 据报道, 60% 异常体征具有提示诊断价值, 其中约一半体征是在再次体检中发现^[17]。故在 FUO 患者未明确诊断之前, 应至少每周进行 1~2 次系统、详细病史询问及体格检查。这样一方面有利于明确疾病的演变发展过程, 另一方面有助于发现遗漏的病史及体征。

3.2 实验室检查

实验室检查是诊断不明原因发热重要手段之一, 常规实验室检查包括三大常规、肝功能、血沉、CRP、各种标本 (如血、痰、尿、粪、骨髓) 培养等。血培养对诊断败血症寻找病原学非常重要, 为提高准确率及阳性率提倡行双瓶双侧检查, 即对双臂分别进行采血, 单侧分别进行需氧菌及厌氧菌培养。据报道, 嗜酸性粒细胞计数小于 40/mm³ 多提示感染性疾病^[12], 在重症监护病区, 嗜酸性粒细胞计数减少在区分感染性疾病与非感染性疾病方面优于 C 反应蛋白^[19], 考虑感染应激情况下, 由肾上腺皮质激素及肾上腺素介导引起以及在与趋化因子作用下嗜酸性粒细胞迅速转移到炎症区域有关。

C 反应蛋白作为炎症和组织损伤的急性期指标, 当数值大于 60mg/L 时提示感染性疾病可能性大, 在诊断成人及儿童不明原因发热感染性疾病中是一个明确的重要标志物^[12,20]。当血清铁蛋白小于 500μg/L 时多提示感染性疾病, 若血清铁蛋白显著升高多倾向于非感染性疾病, 如成人 Still 病等^[12,21]。降钙素原在感染性疾病中升高明显, 对区分非感染性疾病与感染性疾病

具有重要价值^[18]。对于实验室检查结果, 我们不能盲目相信, 应结合临床表现进行综合分析判断, 不能单凭一次阴性或者阳性结果就排除或确诊某些疾病, 必要时应反复送检, 一方面有助于纠正单次实验误差的干扰, 另一方面有助于观察一些结果的动态变化。

3.3 影像学检查及病理检查

影像学检查 (包括 X 线、B 超、二维心超、CT、PET-CT、MRI 等) 是诊断 FUO 重要工具。X 线、B 超以及二维心超已作为诊治 FUO 常规检查, 女性患者 B 超还应包括盆腔脏器^[18]。必要时需要多次复查, 如肺部形成粟粒阴影需几周时间, 故粟粒性肺结核患者病初 X 线结果可为阴性; 心脏彩超对诊断血培养阴性的感染性心内膜炎患者具有重要意义, 对于直径小于 2mm 的细菌栓子, 经胸壁心脏彩超很难检出, 可行经食管超声, 它可检出直径 1~1.5mm 小栓子, 准确率高 90%^[22]。18F-FDG PET/CT 作为诊断 FUO 最先进的影像学检查, 对排除感染性疾病具有较高的阴性预测值, 其最终确诊 FUO 病因阳性率范围为 25%~69%^[12]。病理学检查是许多疾病确诊金标准, 如骨髓穿刺检查可以明确部分血液系统疾病, 淋巴结活检可明确淋巴结肿大原因, 如感染、血液病、实体肿瘤、反应性增生等。

总之, FUO 是临床常见症状, 对其诊治应具备综合判断及动态辩证的临床思维。其基本的思维方法为先常见多发病, 后少见罕发病^[18]。根据详细病史询问、全面体格检查获得临床线索及常规检查仍是重要诊断手段。

参考文献 (References)

- [1] Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests[J]. Infect Dis Clin North Am, 2007, 21:1137-1187
- [2] Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases[J]. Medicine (Baltimore), 1961, 40:1-30
- [3] Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined[J]. Curr Clin Top Infect Dis, 1991, 11:35-51
- [4] Alan R. Roth, Gina M. Basello. Approach to the Adult Patient with Fever of Unknown Origin[J]. American Family Physician, 2003, 8:2223-2228
- [5] 盛瑞媛. 全国发热性疾病学术研讨会纪要[J]. 中华内科杂志, 1999, 38: 396-399
Sheng Rui-yuan. The minutes of National febrile illness Symposium [J]. Journal of Internal Medicine, 1999, 38:396-399
- [6] 李文刚, 聂为民, 范荣, 等. 368 例发热原因待查患者诊断分析[J]. 中华医学杂志, 2011, 91:604-607
Li Wen-gang, Nie Wei-min, Fan Rong, et al. Diagnostic analysis of 368 patients with Fever of Unknown Origin [J]. Natl Med J China, 2011, 91:604-607
- [7] 徐蒙, 马安林, 袁立超. 发热待查 1854 例临床分析[J]. 中华试验和临床病毒学杂志, 2009, 3:421-425
Xu Meng, Ma An-lin, Yuan Li-chao. Analysis on 1854 Cases with Fever of Unknown Origin[J]. Chin J Exp Clin Infect Dis, 2009, 3:421-425
- [8] 马锦玲, 曹剑, 王玉堂, 等. 不明原因发热的病因分布及临床特征[J]. 中国医学科学院报, 2011, 33:83-87
Ma Jin-ling, Cao Jian, Wang Yu-tang, et al. Etiology and Clinical Features of Fever of Unknown Origin[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2011, 33:83-87
- [9] 马万里, 付薇, 张云彩, 等. 发热待查 235 例分析[J]. 中国临床医学, 2004, 11:488-489
Ma Wan-li, Fu Wei, Zhang Fei-cai, et al. Analysis of 235 Cases with

- Fever of Unknown Origin[J]. Clinical Medical Journal of China, 2004, 11:488-489
- [10] Jason JB, David S. Fever of Unknown Origin Caused by Tuberculosis [J]. Infectious Disease Clinics of North America, 2007, 21:947-962
- [11] 林冰. 发热待查住院 452 例临床资料对比分析 [J]. 疑难病杂志, 2006, 5:424-426
Lin Bing. Analysis on clinical data of 452 hospitalized patients with fever of unknown origin[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2006, 5:424-426
- [12] Stamatis PE, Angelos VP, Aphrodite GT, et al. Fever of unknown origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes [J]. European Journal of Internal Medicine, 2010, 21: 137-143
- [13] 王甜, 牟建军, 时晔. 高龄患者发热待查的临床诊治体会 [J]. 基层医学论坛, 2009, 13:875-876
Wang Tian, Mou Jian-jun, Shi Ye. Experience of the diagnosis and treatment for fever in the senior patients[J]. Medical Forum, 2009, 13: 875-876
- [14] Salih SB, Saeed AB, Alzahrani M, et al. Primary CNS lymphoma presenting as fever of unknown origin[J]. J Neurooncol, 2009, 93:401-404
- [15] 秦北宁, 孙永利, 马丽. 以发热待查为表现的亚急性甲状腺炎 13 例分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15:938
Qin Bei-ning, Sun Yong-li, Ma li, et al. Analysis of 13 cases of subacute thyroiditis with fever of unknown origin[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2006, 15:938
- [16] 于连玲, 张锦. 发热待查 254 例临床分析 [J]. 宁夏医学杂志, 2008, 30: 799-800
Yu Lian-ling, Zhang Jin. Clinical analysis of 254 cases with fever of unknown origin[J]. Ningxia Med J, 2008, 30:799-800
- [17] 徐薇. 发热待查的诊断思路 [J]. 现代实用医学, 2006, 18:775-779
Xu Wei. Diagnostic measure of fever of unknown origin [J]. Modern Practical Medicine, 2006, 18:775-779
- [18] 范学工, 全俊. 发热待查的诊断思路和处理原则 [J]. 中国感染控制杂志, 2009, 8:228-231
Fan Xue-gong, Quan Jun. Diagnostic measure and treatment principle of fever of unknown origin[J]. Chin J Infect Control, 2009, 8:228-231
- [19] Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units[J]. Crit Care, 2008, 12:69
- [20] Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever[J]. J Pediatr, 2008, 153:570-754
- [21] Cunha BA. Fever of unknown origin (FUO): diagnostic importance of serum ferritin levels[J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39:651-652
- [22] 李静波, 张静萍, 陈佰义. 541 例不明原因发热病因回顾性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21:1587-1589
Li Jing-bo, Zhang Jing-ping, Chen Bai-yi. Etiological factors for 541 patients with fever of unknown origin: a retrospective analysis[J]. Chin J Nosocomiol, 2011, 21:1587-1589

(上接第 2756 页)

- [90] Stone TW, Addae JI. The pharmacological manipulation of glutamate receptors and neuroprotection [J]. Eur J Pharmacol, 2002, 447(2-3): 285-296
- [91] Saito K, Crowley JS, Markey SP, Heyes MP. A mechanism for increased quinolinic acid formation following acute systemic immune stimulation[J]. J Biol Chem, 1993, 268(21):15496-15503
- [92] Wu HQ, Guidetti P, Goodman JH, et al. Kynurenergic manipulations influence excitatory synaptic function and excitotoxic vulnerability in the rat hippocampus in vivo[J]. Neuroscience, 2000, 97(2):243-251
- [93] Raison C L, Dantzer R, Kelley, et al. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression[J]. Trends Immunol, 2010, 27:24-31
- [94] Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine[J]. Mol Psychiatry, 2006, 11(7):680-684
- [95] Mendlewicz J, Krivin P, Oswald P, et al. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2006, 21(4):227-231
- [96] Kerr SJ, Sayer GP, Whicker SD, et al. All-cause mortality of elderly Australian veterans using COX-2 selective or non-selective NSAIDs: a longitudinal study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71(6):936-942
- [97] Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25(8):913-924
- [98] Lob S, Konigsrainer A, Rammensee HG, Opelz G, Temess P. Inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase for cancer therapy: can we see the wood for the trees[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(6):445-452
- [99] Bergink V, van Meegen HJ, Westenberg HG. Glutamate and anxiety [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2004, 14(3):175-183
- [100] Swanson CJ, Bures M, Johnson MP, et al. Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders [J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4(2):131-144
- [101] Aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression[J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(2):139-145
- [102] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients [J]. Biol Psychiatry, 2000, 47(4): 351-354
- [103] Mathew SJ, Murrough JW, Rot M, et al. Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2010, 13(1):71-82
- [104] Machado Vieira R, Yuan P, Brutsche N, et al. Brain-derived neurotrophic factor and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist[J]. J Clin Psychiatry, 2009, 70(12):1662-1666
- [105] Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(8):856-864