

· 综述 ·

长期不明原因发热性疾病的临床诊断思维

李刚 李儒贵 谭华炳

发热是临床各科常见的症状和体征, 常见于感染性疾病, 特别是传染病常常伴有发热, 许多传染病以“热”命名。不明原因发热 (fever of unknown origin, FUO) 是临床各科, 特别是感染性疾病科医师经常面临的问题, 患者临床表现特异性差, 病因诊断是临床常见的难题, 而且引起发热的病因繁多, 考验临床医师的知识面和耐力和综合分析能力。随着时间的推移, FUO 的病因学也在发生变化。近年来, 国内外对 FUO 诊治研究取得一定进展, 现作一综述。

一、定义

自 Petersdorf 和 Beeson^[1] 提出 FUO 的诊断标准, 1992 年 Kanzanjian 和 Petersdorf 对其诊断标准进行修改, 至 1999 年, 我国将 FUO 定义为: 发热持续 3 周以上, 体温数次高于 38.3 °C, 经详细询问病史、体检和实验室检查仍不能明确诊断者^[2]。FUO 虽然复杂, 但诊治仍有规律可循, 从发病原因上分析可以分为外源侵入和内源产生两种, 外源产生的感染性疾病在 FUO 的病因中占 30% ~ 75.4%^[3-6], 引起感染性疾病的病原体达 200 多种^[7]; 感染性疾病中约 50% 为传染病, 提示熟练掌握感染性疾病及传染病的诊治技能对诊治 FUO 是非常必要的, 针对感染性疾病寻找病原体、筛选敏感药物、选用抗感染药物及剂量、疗程、合并用药、对耐药病原体处理、特殊部位感染处理、某些特殊感染 (如艾滋病患者合并机会感染、深部真菌感染和耐药结核菌感染) 处理、抗感染药物的毒副反应的观察和处理、患者基本情况, 尤其是免疫功能状态判定等并不容易, FUO 诊治水平反映了感染性疾病科医师的综合能力。除外源侵入的感染性疾病外, 内源产生的恶性肿瘤在 FUO 中所占比例达 20%, 因此, 感染性疾病科医生还需掌握各种肿瘤的定性、定位诊断方法, 尤其要认识血液系统恶性肿瘤的临床表现、发展过程、特殊规律等; 结缔组织病 (风湿病) 占 FUO 的 10% 左右, 是感染性疾病科医师还应该掌握的临床表现和诊断方法。

二、病因分类

根据前述 FUO 的病因分布, 临床上将 FUO 分为感染性疾病、恶性肿瘤、结缔组织疾病和炎性血管疾病及其他疾病 4 类; 或根据潜在病因分为 4 种亚型: 经典型、院内型、免疫缺陷型和 HIV 相关型^[8]; 两种分类各有优缺点, 对临床诊治 FUO 均有指导意义。应根据病史特点、

发病情况有重点的进行筛查。

1. 感染性疾病: 感染性疾病是 FUO 的最主要、最常见的病因, 结核分枝杆菌、病毒感染位居 FUO 病因排列的前两位。上世纪 90 年代后, 结核发病率呈现回升, 各年龄段的发病率明显升高^[5], 并发症的存在导致结核中毒症状缺乏, 特别是肺外结核, 很难获得病原学依据。PPD 试验、血沉影响因素多, 特异性不强, 阴性不能除外结核, 给临床诊断带来困难。诊断性抗结核治疗存在医疗纠纷隐患。一组 528 例 FUO 病例的回顾性分析, 发现感染性疾病占 FUO 病因的 54.9%, 其中结核病为 13.3% ~ 28.6%, 取代普通菌成为主要感染原因^[9]。结核肺外感染中, 以脑膜、淋巴、骨等感染更多见^[10-11], 临床应注意对这些部位的重点检查。因此, 临床不要轻易排除结核感染。Aylin 等^[12] 也有类似报道。病毒感染是 FUO 另一原因, 以 EB 病毒和巨细胞病毒感染多见, 有报道 FUO 病毒感染占 33.05%^[13], 但可能是个例。但近年来新发传染病以病毒感染最常见是一个不争的事实。

2. 恶性肿瘤: 虽然恶性肿瘤的发病率上升明显, 但随着诊疗技术的进步, 对恶性肿瘤引起的发热警惕性提高, 恶性肿瘤占 FUO 病因比例有所下降。但肿瘤的高发病率以及肿瘤临床表现的多样性决定了肿瘤性发热始终是 FUO 的重要原因, 特别是血液系统肿瘤, 如淋巴瘤多见且诊断困难。以 FUO 为首表现的淋巴瘤临床表现缺乏特征性, 热型无规律, 病情进展迅速, 短时间内尚未明确诊断就已经死亡^[14]。在医疗安全形势日益严重的今天提高对这类疾病的认识十分必要。

3. 结缔组织和炎性血管疾病: 结缔组织和炎性血管疾病 (含风湿病) 一直在 FUO 的病因构成中占有重要地位。Bleeker 等^[15] 报道该病是 FUO 首要原因, 这与大多数国内外报道不同。以系统性红斑狼疮为代表的结缔组织和炎性血管疾病位居 FUO 病因的第三位^[16], 需要通过相关检查加以排除, 有时需要重复检查。

4. 药物热和功能性发热: 抗菌药物引起的发热仍是药物热主要原因, 注意抗菌药物使用过程中的“二重感染”和“药物热”, 注意抗结核药物的“类赫氏反应”和结核控制不佳的鉴别有时颇为困难。但成分不明中药导致 FUO 并不少见。功能性发热以年轻女性多见, 一般体温很少超过 38.3 °C, 应该属于慢性低热, 不属于 FUO 的范畴。

三、诊断策略

FUO 的病因诊断应重视常见病的非常规临床表现^[17], 注重“重复与动态”和“完整与重点”的结合是关键。从发热的发病机制上去分析发热的原因, 将 FUO

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.032

基金项目: 湖北省教育厅青年人才项目 (No. Q20132101); 湖北医药学院优秀中青年科技创新团队 (No. 2011CX01)

作者单位: 442000 十堰市, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科、肝病研究室

通讯作者: 谭华炳, Email: renmthb@163.com

分为感染性和非感染性,并通过病史、体检、辅助检查进行系统排查。

1. 重视病史及体检: (1) 病史、体检的“细与规范”询问病史要细,严格“起病时间缓急因,主诉性质与三程,治疗经过伴随症,一般情况要详问”,如长期发热患者反复出现先寒战后发热,常提示体内可能存在感染灶,在查体时侧重查找感染灶体征。当然也有例外,本课题组在临床上曾确诊1例以寒战、发热为主要表现的淋巴瘤。因此,仔细体检寻找蛛丝马迹十分重要。

(2) 重复原则: FUO 应反复询问病史,反复体格检查,辅助检查需有目的的重复进行。

(3) 重视非特征性表现: 常见病的非特征性表现仍较罕见病常见,如难治性关节炎需要注意肺癌的肺外表现,癌症肺转移慢性发热等。

(4) 注意定位线索: 不论感染或非感染疾病,往往有其常见受累部位,即具有特征性定位表现。如颞动脉炎在发热时同时常有颞动脉的改变,注意关注发热之外的患者的不适,可能会对明确病因有所帮助。

(5) 不唯“特征性”论: 动态观察热型可能对 FUO 诊断有帮助。但个体差异、抗菌药物、解热镇痛药物及糖皮质激素的使用等使热型极不典型,以热型诊断疾病几乎难于在临床上办到。

(6) 关注伴随“症”和“征”: 关注 FUO 伴随的“症”和“征”,往往可能在其中发现蛛丝马迹,但一定要综合分析。①寒战: 细菌性感染及疟疾常见,结核、伤寒、立克次体、病毒感染、风湿热少见,但不要因寒战就肯定或否定某种疾病。②皮下小结: 皮下结节有时可能成为 FUO 的诊断线索,需通过仔细检查发现。结节性脂膜炎于四肢、腹部、臀部、股部等处出现“皮下结节”。恙虫病的皮肤改变有诊断意义: 会阴部、腋窝部的红色丘疹→水疱→中央部分坏死黑褐色或黄褐色圆焦痂。③组织细胞性坏死性淋巴结炎前多有上呼吸道感染表现,淋巴结肿大与发热呈正相关,伴一过性白细胞下降,病程相对较长,激素治疗有效,抗菌药物治疗差。

2. 辅助检查的应用: FUO 的病因诊断有时是一个困难的过程,根据已有病因学分布以及医师经验进行排查,仅 25% 的患者可经非侵入性检查明确诊断,绝大多数患者需通过 1 次或多次组织活检或手术探查等才能明确诊断。

(1) 感染性疾病: 感染性疾病占 FUO 病因的绝大多数,根据先无创后有创,先常规后特殊的顺序,对感染可能病灶进行仔细排查,寻找感染病灶等。通过系统的排查明确病原侵入途径、侵入部位,判断感染的程度;评估是单一感染、混合感染、二重感染;致病菌是否耐药;评估治疗方法。对起病过程仔细询问可能是发现侵入途径和部位的最佳方法。

(2) 风湿结缔组织病: 记住风湿结缔组织病是 FUO 的原因,从免疫发病的机制上对发热的规律进行分析,对风湿结缔组织病导致的 FUO 进行相关的检查予以确诊或排除,诊断性使用激素可以有效降低体温,必要时进

行皮肤、肌肉或肾组织活检。

(3) 恶性肿瘤: 通过超声、CT、MRI、同位素扫描或内窥镜(支气管、胃、肠、膀胱)检查,必要时通过骨髓活检、淋巴结或其他组织穿刺活检或手术探查排除肿瘤性发热,恶性肿瘤始终是 FUO 诊治中必需关注的,有时诸如骨髓活检、淋巴结或其他组织穿刺活检需要重复进行。

3. 诊断性治疗: 诊断性治疗是 FUO 病因诊断时万不得已的措施,存在重大的医疗安全隐患,注意诊断性药物的禁忌证和不良反应。避免无原则、盲目使用诊断性治疗。抗结核治疗、敏感抗菌药物治疗、激素治疗均可用于诊断性治疗。当通过系统的病史询问、细致的体检、详细的辅助检查仍不能明确发热原因或因条件限制无法进行相关检查,诊断性治疗也许对诊断有重要价值。

4. 综合分析临床资料: (1) 细菌感染: 感染性疾病是 FUO 的首位原因,发热伴寒战、炎症因子 C-反应蛋白(CRP)升高、白细胞和中性粒细胞改变对感染性疾病有提示意义。近年来研究发现,白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)升高与感染性疾病相关,升高程度与感染程度相关,IL-6 > 5000 ng/L 时,提示存在致死性感染。

(2) 真菌感染: 抗菌药物的滥用,特殊人群抵抗力低下时,易发生真菌感染。真菌感染临床表现隐匿,提高认识,关注神经系统、口腔、肺、消化道的症状、体征,可以及早发现。

(3) 风湿免疫性疾病: 风湿免疫性疾病是 FUO 常见原因之一,当出现发热伴多脏器损害时,需注意排除风湿性疾病。

(4) 肿瘤性发热: 肿瘤性发热是 FUO 第三位的原因,通过骨髓检查、淋巴结活检、影像学检查、血片检查等尽量寻找病因。

(5) 少见情况: 药物热、肉芽肿性肝炎和假热等均是 FUO 少见情况。对药物热要特别注意保健品的应用情况,其中不明成分的中药导致的发热并不少见。输血史有时是非常有益的线索,对诊断某些特殊感染有重要提示意义。按照 FUO 诊断的路线图(反复细致的病史询问、反复细致的体格检查、反复的相关医技检查、必要的诊断性治疗),遗漏的病史和特殊症状、变化的体征、变化的结果会在“重复中”发现。FUO 一定要注意热型: 稽留热见于大叶性肺炎,伤寒等;弛张热见于结核,败血症,亚急性、细菌性心内膜炎;双峰热见于大肠埃希菌败血症、绿脓杆菌败血症;间歇热见于间日疟和三日疟;波状热见于淋巴瘤等;双相热见于某些病毒感染,如登革热、麻疹;不规则热多见于流感、风湿热。

5. 实验室检查: 常规实验室检查始终是 FUO 鉴别诊断的基础,对指导进一步检查有重要作用。已有研究结果值得关注: CRP > 60 mg/L、嗜酸粒细胞 < 40/mm³、铁蛋白 < 500 mg/L,提示 FUO 与感染性疾病诊断独立相关^[18];冯少丹等^[19]报道降钙素原结合 hsCRP 对 FUO 感染性疾病诊断敏感性为 95%;邢继成

等^[20]报道感染性疾病多以 ALB 减低和 α_2 和 β 球蛋白升高为主, α_1 球蛋白无明显变化; 肿瘤性多以 ALB 减低和 α 球蛋白升高、 γ 球蛋白升高为主。提示系统分析临床检验结果对初步判断病因有十分重要。

6. 特殊检查: 随着科技进步, 高科技设备在 FUO 的病因诊断中发挥着越来越重要的作用, 国内外研究者将 EDG-PET 作为 FUO 的主要检查工具, 病因诊断的阳性预测值达 93.0% 以上, 阴性预测值达 100%^[21-22]。但 EDG-PET 价格昂贵, 难于广泛推广。活检是 FUO 有创检查中最常用的手段, 尤其在恶性血液病的诊断中尤为重要, 需要多次、反复进行, 应该创造条件落实活检。骨髓穿刺活检在排除血液病的意义大于确诊意义, 对于某些特殊感染的诊断亦有帮助^[23], 骨髓培养可能对某些感染性疾病具有极为重要的意义。

7. 诊断性治疗的价值: 对于 FUO, 在明确诊断的情况下给予规范治疗是最理想的情况, 有时诊断性治疗可能是明确病因不得已方法, 而且可能是有效的方法。FUO 从大的病因分类上可以分为感染性疾病和非感染性疾病, 非感染性疾病又可进一步区分为肿瘤性和风湿免疫性疾病。诊断性治疗首先要建立在现有临床资料的基础上选择诊断治疗的方法。诊断性抗结核治疗依旧是目前诊断肺外结核的主要方法, 如无特殊禁忌, 疗程以 4~6 周为宜, 高度怀疑者可至 8 周^[10], 但应与患者与家属充分沟通, 签订知情同意书, 以避免医疗纠纷的发生。足量激素诊断性治疗后不能有效控制体温, 基本可以排除“风湿免疫性疾病”, 非甾体类解热药物对 FUO 的鉴别诊断意义不大。

四、展望

如同人与疾病的斗争史, 不管医学如何发展, FUO 可能始终是临床工作, 特别是感染性疾病科医师不能回避的课题, 其能够考验感染性疾病科医师的勤勉和智慧, 通过不断地、仔细地、规范地、反复地病史询问, 按照诊断学的要求进行细致的体格检查, 按照外源侵入和内源产生双管齐下进行拉网式检查, 对采集的病史、体征、检查结果进行科学分析和反思; 重复的动态分析; FUO 不但对医师是一个挑战, 对患者及其家属的心理也是一个挑战, 通过充分的、艺术的沟通取得患者的支持与配合; 不懈的坚持, 多学科的协作与配合, 当机立断的恰当措施, 仍是诊断 FUO 的主要策略。

参考文献

- 1 Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases[J]. *Medicine*, 1961, 40(1):1-30.
- 2 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(5):784-785.
- 3 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*, 2011, 91(9):604-607.
- 4 徐蒙, 马安林, 袁立超. 发热待查1854例临床分析[J]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2009, 3(4):421-425.
- 5 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(1):83-87.
- 6 马万里, 付薇, 张飞彩, 等. 发热待查235例分析[J]. *中国临床医学*, 2004, 11(4):488-489.
- 7 翁心华, 陈澍. 原因不明发热的病因诊断与合理治疗[J]. *中华内科*, 2003, 42(4):269-270.
- 8 Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined[J]. *Curt Clin Top Infectdis*, 1991, 11:35-51.
- 9 马科, 黄加权. 不明原因发热15年临床变迁[J]. *中华医院感染学*, 2008, 18(9):1279-1281.
- 10 马小军, 王爱霞, 邓困华, 等. 不明原因发热449例临床分析[J]. *中华内科*, 2004, 43(9):682-684.
- 11 赵珊, 张云辉, 杨芸. 不明原因发热118例病因谱分析[J]. *新医学*, 2010, 41(2):110-112.
- 12 Aylin C, Pinar O, Ayse E. Fever of unknown origin: analysis of 71 consecutive cases[J]. *Am J Med Sci*, 2007, 334(2):92-96.
- 13 封锦芳, 李兵. 不明原因发热233例病因分析[J]. *中国误诊学*, 2007, 7(15):3572-3573.
- 14 王智, 冯金萍, 王晨, 等. 以不明原因发热为首表现的恶性淋巴瘤48例临床分析[J]. *中国全科医学*, 2009, 12(4):686-688.
- 15 Bleeker R, Fidel J, Vos MD. A prospective multicenter study on fever of unknown origin[J]. *Medicine*, 2007, 86(1):26-38.
- 16 袁建花, 张莉芸. 以不明原因发热为表现的风湿性疾病192例临床分析[J]. *中国医疗前沿*, 2010, 5(6):74-76.
- 17 Tolan RW. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem[J]. *Clinical Pediatrics*, 2010, 49(3):207-213.
- 18 Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes[J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21(2):137-143.
- 19 冯少丹, 郭平清, 程祖建. PCT联合HsCRP对不明原因发热早期诊断价值[J]. *中国误诊学*, 2009, 9(12):2874-2875.
- 20 邢继成, 朱月蓉, 邱红. 不明原因发热患者血清蛋白变化及其蛋白电泳分析[J]. *医学研究*, 2010, 39(2):67-69.
- 21 赵葵, 董孟杰, 阮凌霄, 等. FDG PET/CT对经典型不明原因发热的诊断价值[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2010, 39(2):174-180.
- 22 Balink, James C, George B. PhD. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin[J]. *Clin Nucl Med*, 2009, 34(12):862-868.
- 23 沈悦婵, 方玲欣, 宋菊贞. 290例不明原因发热的骨髓检查分析[J]. *福建医药*, 2003, 25(4):13-15.

(收稿日期: 2013-12-27)

(本文编辑: 孙荣华)

李刚, 李儒贵, 谭华炳. 长期不明原因发热性疾病的临床诊断思维[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2014, 8(1): 117-119.