

## 结缔组织病与发热

### Connective tissue disease and fever

左晓霞(ZUO Xiao-xia)

(中南大学湘雅医院,湖南 长沙 410008)

(Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[关键词] 结缔组织病;自身免疫性疾病;发热;感染;肿瘤

[中图分类号] R593.2 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2009)05-0297-04

弥漫性结缔组织病习惯上简称为结缔组织病(connective tissue disease, CTD),是指一类可能与遗传、环境因素相关,主要累及皮肤、关节、肌肉、血管等结缔组织的疾病。CTD 主要包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)、皮肌炎(dermatomyositis, DM)/多肌炎(polymyositis, PM)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)、成人斯蒂尔病(adult onset Still's disease, AOSD)、血管炎等。结缔组织分布的广泛性决定了此类疾病临床表现的多样性,它常常是多器官、多系统损伤,但也有很多共性,如长期不规则发热,不同程度的皮肤、关节、内脏损害,病情反复,缓解与交替反复发作,血沉(ESR)增快,免疫球蛋白增高,自身抗体阳性,抗菌药物治疗无效,而糖皮质激素治疗能缓解。

发热是 CTD 的常见症状,几乎所有 CTD 本身可导致发热。CTD 是导致长期不明原因发热的常见原因之一,临床研究发现 CTD 在发热待查中比率为 6.1%~16.9%,尤以 AOSD 和血管炎最为常见<sup>[1-2]</sup>。因此,长程不明原因的发热都要考虑 CTD 的可能。同时 CTD 合并感染时也常会导致发热,鉴别 CTD 性发热还是合并感染所致的发热是临床常遇到的问题。

#### 1 CTD 发热

CTD 属于自身免疫性疾病,由于一系列免疫异常反应产生大量的白细胞介素(IL)-2、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  等炎性介质作为内源性致热原引起发热。CTD 发热与疾病活动有关,多发生在起病初期或虽经治疗仍未得到有效控制之时。发热形式多样,可持续高热、持续低热、间歇发热;时间可长可短;可首发,也可在疾病过程中出现。容易出现发热的 CTD 有 SLE、RA、AOSD、系统性血管炎、DM/PM 等。较少有发热的疾病有 SSc、混合性结缔组织病。SLE、AOSD 和 SS 均可表现为急性发热伴皮疹或长期发热;RA 和血管炎可表现为急性发热或慢性低热;SLE 和 SS 也可表现为慢性低热。

1.1 SLE SLE 是一种累及多系统、多器官的自身免疫疾病,好发于育龄期女性。其主要临床表现除皮疹外,同时伴有多脏器受累,最常累及的脏器为肾脏和血液系统,表现为蛋白尿,血尿,白细胞、血小板、血红蛋白下降,且常伴有发热。在病程中约有 80% 的患者出现发热,其中多数为高热,体温可持续在 39℃,也可为间歇性发热,少数患者出现低热。50% 左右以发热为首发症状,多为中高热,持续性或者间歇性发热,发热常有自限性。年龄越轻,发热的频率越高,程度也越重。发热的高低与起病急缓有关,与器官受损程度无一定关系。抗菌药物治疗无效,糖皮质激素可迅速退热。SLE 疾病本身引起的发热多发生在疾病活动期,除发热外,还存在新发皮疹、活动性精神—神经病变、尿蛋白出现或增加、抗双链 DNA 抗体滴度增高、补体下降、白细胞或血小

[收稿日期] 2008-11-01

[作者简介] 左晓霞(1957-),女(土家族),湖南省吉首市人,教授、硕士生导师,主要从事风湿免疫性疾病发病机制、诊断和治疗领域的研究。现任中华风湿病学会常务委员,中华风湿病学会湖南分会主任委员,先后承担和参与国家自然科学基金、973 国家重点项目、十一五科技部支撑课题、省部级科研课题 10 余项,主编、参编专著 4 本,发表论文 34 篇。

[通讯作者] 左晓霞 E-mail: susanzuo@hotmail.com

板下降等,提示为病情活动的表现。

**1.2 AOSD** AOSD 是一组病因和发病机制不明,临床以高热、一过性皮疹、关节炎(痛)和白细胞升高为主要表现的综合征。发热为本病的重要表现之一,几乎见于所有的患者(98%~100%)。发病初期,多为不明发热(占不明热的 5%)<sup>[2]</sup>。通常是突然高热,一天一个高峰,偶尔 2 个高峰。以高热为主,体温多 $>39^{\circ}\text{C}$ ,一般在午后或傍晚时达到高峰,持续 3~4 h 后无需处理自行出汗,在早晨体温降至正常。也有患者开始为中低热,2~4 周后出现高热;部分患者体温不规则,在全天任何时候都可出现高热。超高热和持续性高热具有特征性,热型以弛张热多见,也可为不规则热和稽留热等。约半数患者在发热前有畏寒,但少有寒战。热程可持续数天至数年,反复发作。发热时皮疹、咽痛、肌肉和关节疼痛等症状加重,热退后皮疹可隐退,咽痛、肌肉和关节疼痛可减轻。多数患者虽然长期发热,但一般情况良好,无明显中毒症状,退热后如同常人,故有人称之为逍遥热。44%~81%的患者淋巴结大,尤以颈部、腋下及腹股沟处浅表淋巴结显著,活检多为反应性增生,体温正常后肿大的淋巴结缩小或消失。90%以上的患者外周血白细胞总数增高,一般为 $10 \times 10^9/\text{L} \sim 20 \times 10^9/\text{L}$ ,也有报道<sup>[3]</sup>高达 $50 \times 10^9/\text{L}$ ,呈类白血病反应。白细胞升高以中性粒细胞增高为主,分类一般在 0.9 以上,中性粒细胞核左移而嗜酸性粒细胞不消失。半数以上的患者血小板计数高达 $300 \times 10^9/\text{L}$ 以上,疾病稳定后恢复正常。ESR 加快,C 反应蛋白(CRP)升高,且与发热平行,发热控制后,ESR 和 CRP 可迅速降至正常。骨髓象易见到中毒性粒细胞,易被报告为“感染性骨髓象”,与败血症有相似之处,但不同之处在于与败血症相比,本病的颗粒缺乏粒细胞、核浆发育不平衡,粒细胞和巨幼变粒细胞比例较高。各种微生物培养阴性,抗菌药物治疗无效,激素或非类固醇抗炎药治疗有效。

**1.3 RA** RA 是一种病因不明,以累及周围关节为主的多系统炎症性自身免疫性疾病,其特征为对称性、多个周围关节慢性炎症病变,是人类致残的重要疾病之一。RA 最常累及掌指关节、近端指关节和腕关节,其次为足趾、膝、踝、肘、肩等关节。多呈对称性、持续性关节疼痛、肿胀,伴晨僵,晚期出现关节畸形。多数以缓慢而隐匿的方式起病,在出现明显关节症状前可有数周的低热,少数患者可出现高热。发热同时多伴有关节外症状如类风湿结节、肺间质病变、类风湿血管炎等。

**1.4 PM/DM** PM/DM 是横纹肌非化脓性炎症性肌病,其临床特点是肢带肌、颈肌及咽肌等肌肉组织出现炎症、变性改变,导致对称性肌无力和一定程度的肌萎缩,并可累及多个系统和器官。PM 指无皮肤损害的肌炎;伴皮疹的肌炎称 DM。常伴有发热,表现为中低度热,甚至高热,发热可与肌肉症状不平行。

**1.5 SS** SS 是一种主要累及外分泌腺体的全身性慢性炎症性自身免疫病,主要侵犯外分泌腺体,其中唾液腺和泪腺受累最为常见,表现为干燥性角膜炎和口腔干燥症,同时也可有其他外分泌腺及腺体外其他器官的受累而出现多系统损害的症状。约半数患者出现低热,偶有高热。紫癜样皮疹具有特征性。多种自身抗体可以出现,如抗核抗体、抗 RNP 抗体等,其中抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体具有诊断意义。

**1.6 系统性血管炎** 血管炎是一组以血管的炎症与破坏为主要病理改变的异质性疾病,虽然其临床表现因受累血管的类型、大小、部位及病理特点不同而不同,但都常伴有发热。在 Zenone<sup>[4]</sup>的研究中,发现巨细胞动脉炎(giant cell arteritis, GCA)和风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatica, PMR)在非感染性疾病中导致发热的比率为 47.4%,是引起老年人不明原因发热的常见原因。其他人的研究也证实了这一结论<sup>[5-6]</sup>。

PMR 多发生于 50 岁以上人群,以四肢及躯干近端肌肉疼痛、僵硬为特征,伴有 ESR 增快,对小剂量激素治疗反应敏感。GCA 是一种以侵犯颅动脉为主的系统性血管炎综合征。PMR 与 GCA 临床有一定联系,具有一些相同的基本症状。两者都可出现发热,一般为低热,偶可达 $40^{\circ}\text{C}$ ,部分患者可出现盗汗。

在发热性疾病中如出现无法解释的下列情况,应考虑血管炎的可能:(1)多系统损害;(2)进行性肾小球肾炎或血肌酐和尿素氮进行性升高;(3)肺部多变阴影或固定的阴影/空洞;(4)多发性单神经根炎或多神经根炎;(5)缺血性或淤血性症状;(6)紫癜性皮疹或网状青斑;(7)结节性坏死性皮疹;(8)无脉或血压升高;(9)不明原因的耳鼻喉或眼部病变;(10)抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)阳性。此外,在作出血管炎诊断时应除外感染、肿瘤以及 CTD,如 SLE、RA、SS 等。

上述发热的 CTD 中,SLE 临床表现复杂,差异很大,发热同时可伴浆膜炎、蛋白尿、关节疼痛,易与结核性胸(腹)膜炎、肾小球肾炎、RA 混淆。注意其

常以累及多系统、多器官为特征,多种自身抗体阳性,其中抗 dsDNA、抗 Sm 抗体阳性意义较大,有助于诊断。RA 患者发热的同时,应注意其各关节疼痛的特征,有常见特定部位关节畸形及相应 X 线表现亦不难诊断。炎性肌病(包括 PM、DM)应做肌酶测定、肌电图检查,此外,皮肤、肌肉活检可为诊断提供证据。系统性血管炎患者,应注意相关血管炎引起的血流障碍的症状、体征和测定 ANCA。AOSD 临床并不少见,易伴皮疹、肝脾大、关节炎,需注意与败血症发热鉴别,后者血培养可获阳性结果。

## 2 继发感染导致的发热

虽然 CTD 常以发热为首发症状,合并感染也是导致 CTD 发热的常见原因,但由于系自身免疫性疾病,患者免疫力低下,加之长期、大剂量服用糖皮质激素和使用免疫抑制剂,患者非常容易继发感染。临床研究报道 40%~57.5% 的 SLE 患者曾发生过感染<sup>[7-9]</sup>;20%~64% 的 RA 在病程中出现过感染<sup>[10-11]</sup>;PM/DM 感染的发生率为 33%<sup>[12]</sup>;韦格纳肉芽肿的感染发生率为 26%~46% 不等<sup>[13-14]</sup>。常见的感染部位为肺、泌尿系、皮肤、颅内及血流等;常见的病原微生物包括一般细菌、病毒、结核菌及真菌,后二者更需临床注意<sup>[15]</sup>。患者合并感染最常见的病原微生物是细菌,一项对 SLE 住院患者的前瞻性研究结果显示<sup>[15]</sup>,90% 的感染由细菌所致,其中大肠埃希菌感染的发生率为 12%~43%,金黄色葡萄球菌感染的发生率为 16%~40%,克雷伯菌属感染的发生率为 12%~14%,肺炎链球菌、肠球菌感染的发生率约为 6%~7%。条件致病性微生物感染的诊断是 CTD 合并感染诊治的一大难题。许多感染往往在患者死亡后进行尸体解剖才确诊。假丝酵母菌属、结核分枝杆菌、巨细胞病毒、疱疹病毒感染较常见,隐球菌、诺卡菌、曲霉菌、单纯疱疹病毒、不典型分枝杆菌、卡氏肺孢子菌感染亦有报道<sup>[16]</sup>。大剂量激素和细胞毒药物的使用,是条件致病性微生物感染的主要危险因素。

合并感染可诱发、加重原发疾病,此时鉴别发热是疾病本身症状,抑或继发感染成为问题的关键。当 CTD 经治疗后发热已停止,在治疗过程中又出现发热,尤其需排除感染。近年来结核感染呈增高趋势,临床肺结核及其他部位结核极为常见。当 CTD 患者在治疗过程中出现长期的发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难、体重下降,都应怀疑是否存在结核分

枝杆菌感染;体格检查中难以解释的肺部浸润灶、淋巴结大、胸腔积液、腹腔积液均提示结核分枝杆菌感染,对于粟粒型肺结核不应根据一次阴性胸片而排除。部分结核分枝杆菌感染表现不典型,这更给诊断带来困难。临床医生应对结核分枝杆菌感染给予足够的重视。此外,深部真菌感染所致发热,在 CTD 患者多见,特别是使用大剂量、广谱抗菌药物后发热者。当出现下述情况应考虑可能已发生感染:(1)发热难以用原发病解释或在病情缓解过程中体温波动 $>1^{\circ}\text{C}$ 者;(2)病情不能控制,一般情况逐渐恶化者;(3)治疗过程中出现新的症状、体征或有关化验异常,特别是周围血象高于正常者。因为 CTD 的临床表现与感染的症状、体征相互掺杂,难以区分;受激素和免疫抑制剂等药物影响,多数患者发生感染后的表现非典型。因此,凡有感染危险因素存在者应定期做全面、深入的检查。避免把感染误作疾病活动而不恰当加大肾上腺糖皮质激素和免疫抑制剂用量,导致病情进一步恶化。及早诊断,尽早给予有效的抗菌药物治疗,是提高 CTD 感染患者治愈,降低病死率的关键。

## 3 合并肿瘤导致的发热

随着治疗手段的进步,各种 CTD 的 5 年存活率或者更长时间的存活率显著增加。然而临床研究发现 RA、SLE、SS、SSc 患者发生恶性肿瘤的比率显著增加,以淋巴系统肿瘤较为多见<sup>[17]</sup>。合并肿瘤是 CTD 患者发热的另一个较为常见的原因。目前,对存在于肿瘤与 CTD 之间的发病机制所知甚少。可能与许多治疗风湿性疾病的药物调节免疫,可以直接或间接地增加继发肿瘤有关<sup>[18]</sup>。大量研究表明,RA 患者患淋巴组织增生性疾病的危险增加。一项来自瑞典的研究显示,对 11 683 例 RA 患者的病程进行随访后发现 RA 患者患淋巴瘤的风险增加<sup>[19]</sup>。另一项来自加拿大的研究发现,RA 患者中白血病患病率增加<sup>[20]</sup>。目前认为白血病患病率增加与 RA 本身持续的免疫刺激有关。SS 出现淋巴组织增生性疾病是慢性自身免疫性疾病与患肿瘤高风险的典型代表。大约 4%~10% 的原发性 SS 患者出现淋巴组织增生性疾病<sup>[21-22]</sup>。原发性 SS 患淋巴组织增生性疾病的相对风险范围为 13~44,其中主要是非霍奇金淋巴瘤,尤其是低度恶性的 B 细胞淋巴瘤和黏膜相关的淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)。多个临床研究发现 SLE

发生非霍奇金淋巴瘤的风险是正常人的 3~40 倍<sup>[23]</sup>。肿瘤通常出现在受炎症和纤维化累及的脏器,包括肺、乳腺、皮肤和食管。与正常人群比较,硬皮病患者患肿瘤的标准化发生率(SIR)是 1.5~5.1<sup>[24]</sup>。其中肺癌的发生率升高,其原因可能与肺纤维化有关,而与吸烟无关。老年发病的 SSc 患者患肿瘤的风险明显增加,肺癌的发病比高达 7.8,非霍奇金淋巴瘤则高达 9.6,非霍奇金淋巴瘤多出现在诊断 SSc 的第 1 年内;其他一些特殊肿瘤的发病比亦增加,如非黑色素瘤性皮肤癌为 4.2,原发性肝癌为 3.3,造血组织肿瘤为 2.3,均明显高于正常人群<sup>[25]</sup>。因此,在以上疾病中,当疾病控制后出现发热,除要考虑合并感染,也需排除是否合并肿瘤。

CTD 发热的原因多种多样,主要与疾病活动、感染、合并肿瘤有关,部分患者可能还在治疗过程中出现药物热等,对于 CTD 患者出现发热,一定要仔细分析其发热原因,慎重处理。

#### [参考文献]

- [1] Goto M, Koyama H, Takahashi O, *et al.* A retrospective review of 226 hospitalized patients with fever [J]. *Intern Med*, 2007, 46(1): 17-22.
- [2] 马小军, 王爱霞, 邓国华, 等. 不明原因发热 449 例临床分析 [J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(9): 682-685.
- [3] Mehrpoor G, Owlia M B, Soleimani H, *et al.* Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature [J]. *Mod Rheumatol*, 2008, 18(5): 480-485.
- [4] Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital [J]. *Scand J Infect Dis*, 2006, 38(8): 632-638.
- [5] Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, *et al.* From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues [J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(9): 1033-1041.
- [6] Chen Y, Zheng M, Hu X, *et al.* Fever of unknown origin in elderly people: a retrospective study of 87 patients in China [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(1): 182-184.
- [7] Noel V, Lortholary O, Casassus P, *et al.* Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(12): 1141-1144.
- [8] Wongchinsri J, Tantawichien T, Osiri M, *et al.* Infection in Thai patients with systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients [J]. *J Med Assoc Thai*, 2002, 85 (Suppl 1): S34-39.
- [9] Khalifa M, Kaabia N, Bahri F, *et al.* Infection in systemic lupus erythematosus [J]. *Med Mal Infect*, 2007, 37(12): 792-795.
- [10] Doran M F, Crowson C S, Pond G R, *et al.* Predictors of infection in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(9): 2294-2300.
- [11] Saag K G, Koehnke R, Caldwell J R, *et al.* Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events [J]. *Am J Med*, 1994, 96(2): 115-123.
- [12] Marie I, Hachulla E, Cherin P, *et al.* Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(2): 155-165.
- [13] Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, *et al.* An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(5): 1021-1032.
- [14] Hoffman G S, Kerr G S, Leavitt R Y, *et al.* Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients [J]. *Ann Intern Med*, 1992, 116(6): 488-498.
- [15] Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 1998, 24(2): 423-456.
- [16] Ward M M, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term followup of an inception cohort [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(10): 1492-1499.
- [17] Chambers S, Isenberg D. Malignancy and rheumatic disease—a real association? [J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(10): 1866-1867.
- [18] Ognjenovski V M, Marder W, Somers E C, *et al.* Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(9): 1763-1767.
- [19] Gridley G, McLaughlin J K, Ekbohm A, *et al.* Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(4): 307-311.
- [20] Cibere J, Sibley J, Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9): 1580-1586.
- [21] Zufferey P, Meyer O C, Grossin M, *et al.* Primary Sjogren's syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS [J]. *Scand J Rheumatol*, 1995, 24(6): 342-345.
- [22] Voulgarelis M, Dafni U G, Isenberg D A, *et al.* Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(8): 1765-1772.
- [23] Mellemejaer L, Andersen V, Linet M S, *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(4): 761-768.
- [24] Rosenthal A K, McLaughlin J K, Linet M S, *et al.* Scleroderma and malignancy: an epidemiological study [J]. *Ann Rheum Dis*, 1993, 52(7): 531-533.
- [25] Rosenthal A K, McLaughlin J K, Gridley G, *et al.* Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis [J]. *Cancer*, 1995, 76(5): 910-914.