

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.12.006

· 论 著 ·

224 例不明原因发热患者病因分析

梁增伟, 谢栩硕, 黄晓菡, 杨 玲, 区映研, 曾文铤

(广州医科大学附属第一医院, 广东 广州 510120)

[摘要] **目的** 了解某院不明原因发热(FUO)患者病因,及其明确诊断的方法,为临床诊断和治疗 FUO 提供参考。**方法** 应用血清学、细菌学、分子生物学、骨髓穿刺、组织活检,以及诊断性治疗等方法,对该院 2008 年 1 月—2014 年 7 月收治的 FUO 住院患者进行临床诊断,回顾性分析 224 例 FUO 患者病因和最终诊断。**结果** 最终明确病因者 189 例,占 84.38%;未明确者 35 例,占 15.62%。其中感染性疾病、结缔组织病、恶性肿瘤、其他类疾病分别占 50.45%、18.75%、9.82%、5.36%。在感染性疾病中,细菌为主要病原体,其次为病毒;结缔组织病以系统性红斑狼疮和结节性多动脉炎为主;恶性肿瘤以血液系统肿瘤为主,而淋巴瘤最常见。189 例确诊患者采用病原学检查者占 30.16%,病理学检查者占 24.34%,其他方法(综合分析)占 20.11%。**结论** 感染性疾病、结缔组织病、肿瘤为 FUO 的主要病因。

[关键词] 不明原因发热;感染性疾病;结缔组织病;肿瘤;临床特点

[中图分类号] R441.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)12-0814-04

Etiologies of 224 patients with fever of unknown origin

LIANG Zeng-wei, XIE Xu-shuo, HUANG Xiao-han, YANG Ling, OU Ying-yan, ZENG Wen-ting
(The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China)

[Abstract] **Objective** To explore the etiologies of fever of unknown origin(FUO) and methods for confirming diagnosis in patients at a hospital, and provide reference for clinical diagnosis and treatment of FUO. **Methods** Patients with FUO admitted to a hospital between January 2008 and July 2014 were performed clinical diagnosis with methods of serology, bacteriology, molecular biology, bone marrow aspiration, tissue biopsy, and diagnostic therapy, the etiologies and final diagnosis of 224 patients were analyzed retrospectively. **Results** Of 224 FUO cases, 189 (84.38%) eventually got confirmed diagnosis, 35 (15.62%) were not confirmed. The percentage of infectious diseases, connective tissue diseases, malignant tumor, and other diseases were 50.45%, 18.75%, 9.82%, and 5.36% respectively. Among infectious diseases, the major pathogens were bacteria, followed by virus. The major connective tissue diseases were systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa; the main malignant tumor was hematological tumor, lymphoma was the main form. Among 189 patients with confirmed diagnosis, 30.16% and 24.34% were performed pathogenic and pathologic detection respectively, and 20.11% were performed the other (comprehensive) methods. **Conclusion** Infectious diseases, connective tissue diseases, and tumor are major etiologies of FUO.

[Key words] fever of unknown origin; infectious disease; connective tissue disease; tumor; clinical feature

[Chin Infect Control, 2015, 14(12):814-817]

不明原因发热(fever of unknown origin, FUO)病因复杂,难以明确,给患者带来较大的身心痛苦,以及沉重的经济负担。目前, FUO 仍是内科学研究中

的难点和重点。本研究收集某院 FUO 患者 224 例,分析其病因和明确诊断的方法,为临床诊断和治疗 FUO 提供参考。

[收稿日期] 2015-02-12

[作者简介] 梁增伟(1966-),男(壮族),广西南宁市人,副教授,主要从事感染性疾病的临床诊治研究。

[通信作者] 梁增伟 E-mail: liangzengwei@sina.com

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2008 年 1 月—2014 年 7 月广州医科大学附属第一医院收治的 FUO 住院患者 224 例。

1.2 入选标准 发热持续 3 周以上,体温多次 > 38.3℃,经过至少 1 周深入细致的检查,仍不能确诊的患者;符合 FUO 诊断标准^[1]。

1.3 诊断方法 包括详细体格检查,发现特异性临床特征;病原学检查,包括细菌、真菌培养,结核杆菌和真菌涂片,疟原虫的血液和骨髓涂片等;病理学,包括组织活检、体液或骨髓细胞学检查等;血清学,

分子生物学,影像学检查等。

2 结果

2.1 人口学特征 符合 FUO 诊断标准患者 224 例,其中男性 92 例,女性 132 例;年龄 14~81 岁,平均年龄 41 岁。

2.2 病因分析 经相关检查,以及结合临床经过和对诊断性治疗反应等综合分析,最终明确病因者 189 例,占 84.38%;未明确者 35 例,占 15.62%。其中感染性疾病、结缔组织病、恶性肿瘤、其他类疾病分别占 50.45%、18.75%、9.82%、5.36%。详见表 1。

表 1 224 例 FUO 患者病因分析

Table 1 Etiological analysis on FUO in 224 patients

病因	例数	构成比(%)	病因	例数	构成比(%)
感染性疾病	113	50.45	结缔组织病	42	18.75
细菌感染(结核除外)	58	25.89	系统性红斑狼疮	7	3.12
呼吸道感染	15	6.70	结节性多动脉炎	6	2.68
泌尿系感染	8	3.57	多发性肌炎皮炎	5	2.23
胆道感染	8	3.57	类风湿性关节炎	4	1.79
感染性心内膜炎	7	3.12	混合性结缔组织病	4	1.79
布鲁菌病	5	2.23	韦格纳肉芽肿	4	1.79
伤寒	4	1.79	组织坏死性淋巴结炎	3	1.34
慢性鼻窦炎	3	1.34	成人 Still 病	3	1.34
肝脓肿	3	1.34	强直性脊柱炎	3	1.34
亚急性扁桃体炎	2	0.89	干燥综合征	2	0.89
盆腔脓肿	2	0.89	白塞病	1	0.45
腰椎脓肿	1	0.45	肿瘤	22	9.82
结核感染	28	12.50	淋巴瘤	10	4.46
肺结核	8	3.57	白血病	4	1.79
支气管内膜结核	6	2.68	恶性组织细胞病	3	1.34
结核性胸膜炎	4	1.79	多发性骨髓瘤	3	1.34
淋巴结核	4	1.79	肝癌	1	0.45
关节结核	3	1.34	结肠癌	1	0.45
腰椎结核	2	0.89	其他类	12	5.36
脾结核	1	0.45	药物热	5	2.23
病毒感染	14	6.25	伪热	3	1.34
艾滋病	7	3.12	甲亢	2	0.89
巨细胞病毒感染	3	1.34	嗜酸性粒细胞增多症	2	0.89
传单单核细胞增多症	2	0.89	原因不明	35	15.62
戊型肝炎	2	0.89			
真菌感染	2	0.89			
新生隐球菌性脑膜炎	2	0.89			
放线菌感染	3	1.34			
其他感染	8	3.57			
恙虫病	6	2.68			
疟疾	2	0.89			

2.3 FUO 患者明确病因的诊断方法 感染性疾病以病原学证据为依据,肿瘤以病理诊断为确诊的依据,而结缔组织病的诊断以排他性的诊断方法。本

组 189 例确诊患者采用病原学检查者占 30.16%,病理学检查者占 24.34%,其他方法(综合分析)占 20.11%。见表 2。

表 2 189 例 FOU 患者明确病因的诊断方法

Table 2 Diagnostic methods for confirming etiologies of FOU in 189 patients

诊断手段	病因				合计	构成比(%)
	感染性疾病	结缔组织病	肿瘤	其他		
详细体检	5	-	-	2	7	3.70
病原学	57	-	-	-	57	30.16
血清学	17	-	-	-	17	9.00
分子生物学	6	-	-	-	6	3.17
病理学	10	14	22	-	46	24.34
影像学	6	-	-	-	6	3.17
诊断性治疗	12	-	-	-	12	6.35
其他方法	-	28	-	10	38	20.11
合计	113	42	22	12	189	100.00

3 讨论

FOU 患者病因诊断对临床医生极具挑战性,发热患者原因不明,与疾病本身复杂有关,亦与医生医学水平和责任心有关。本研究 224 例 FOU 患者中 84.38% 明确病因,确诊病例病因以感染性疾病、结缔组织病、肿瘤为主,与国内相关报道^[2]相似。但由于近年来人们生活方式的改变和诊断水平的提高,疾病谱有所不同,如艾滋病所占比例明显增加。

FOU 病因以感染性疾病最常见,其中以细菌感染所占比例最高。此部分患者长期未能明确诊断较常见的原因是多重耐药菌感染,多重耐药菌感染使常规抗菌药物治疗无效,临床医生误以为是抗菌药物治疗无效而排除感染性疾病。随着老龄化社会的到来,慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管扩张、前列腺增生症、肿瘤等疾病在内科中所占比例增多,这些患者常合并感染,并反复发作,长期使用抗菌药物治疗,易出现多重耐药菌感染。广东地区为华支睾吸虫感染流行区,华支睾吸虫感染合并胆道细菌感染常表现为反复发热,但个别患者缺乏“胆道三联征”典型表现而误诊。感染性心内膜炎常因忽视流行病学病史(如静脉吸毒)和心脏体征检查而漏诊。而一些细菌感染者病灶隐蔽,缺乏典型的临床症状难以确诊,如盆腔脓肿、腰椎脓肿等。此外,跨学科收治患者也易导致误诊,如伤寒、布鲁菌病在感染科较容易明确诊断,而在其他科室误诊率较高。结核感染近年来有增多的趋势,有报道^[3-4]提示,FOU 确诊为感染性疾病的患者中,结核感染所占比例居首位,超过普通细菌感染。本组病例中,结核感染以肺结核(包括支气管内膜结核)占第 1 位,占全部结核感染的 50%;有研究^[2]报道,FOU 以肺外结核常

见。典型的肺结核容易诊断,但老年肺结核患者由于常同时患有 COPD、肺部肿瘤、支气管扩张等基础疾病,使其临床表现、影像学改变被掩盖而易漏诊或误诊,需多次痰涂片及结核杆菌聚合酶链反应(PCR)等检测方法才能确诊。支气管内膜结核常以不规则热、咳嗽等表现为主,缺乏消瘦、盗汗、乏力等全身症状,影像学检查常无阳性结果,诊断较困难。此外,本组 FOU 患者中,肺外结核亦占相当比例,不可忽视;病毒感染以人免疫缺陷病毒(HIV)感染居第 1 位。目前,艾滋病诊断技术已较为成熟,但误诊漏诊率仍较高,较常见的原因有:医生对艾滋病认识和重视不够,对流行病学史询问不仔细,未及时完善抗-HIV 检测;患者拒绝透露流行病学资料(如不洁性行为、静脉吸毒、同性性行为等),拒绝行抗-HIV 检测;此外 HIV 感染常并发各种机会性感染,甚至血培养出现阳性结果,导致临床医生诊断为普通细菌感染,从而误诊或漏诊。因此对于长期发热的患者,除收集详细的流行病学资料外,有必要常规检测抗-HIV。对于长期使用肾上腺糖皮质激素或免疫抑制剂治疗的患者,要注意排除真菌感染。本组 FOU 患者中,有 2 例新生隐球菌性脑膜炎患者,其基础病均为长期使用肾上腺糖皮质激素治疗的系统性红斑狼疮。详细体检对 FOU 的诊断非常重要,6 例恙虫病患者,曾在多所医院住院治疗,使用青霉素类、头孢菌素类等抗生素治疗无效,出现多器官功能损害,因病情危重而转来我院。经详细体格检查,发现其腹股沟、外阴、腋窝等隐蔽部位出现焦痂和溃疡等特征性临床表现,考虑恙虫病;经外斐试验及常规恙虫病病原治疗痊愈而确诊。

结缔组织病是 FOU 患者居第 1 位的非感染性疾病,其中系统性红斑狼疮和结节性多动脉炎最常见。既往报道,成人 Still 病在结缔组织病中所占的比例最高^[2,5]。成人 Still 病是一种排他性诊断的疾病^[6],近来认为一些初诊为成人 Still 病的患者,可进一步发展为淋巴瘤、皮炎、系统性红斑狼疮等。由于诊断技术的提高,以往诊断为成人 Still 病的患者现在可能确诊为其他疾病。目前,诊断结缔组织病的检查手段越来越丰富,除检测抗链球菌溶血素等常规指标外,还可检测抗核抗体、抗核小体抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Sm 抗体、抗着丝点 B 蛋白抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 nRNP/Sm 抗体、抗核糖核蛋白抗体、抗组蛋白抗体、抗双链 DNA 抗体、抗心磷脂抗体、抗髓过氧化物酶抗体等^[7]。另外,还可通过唇腺活检、肾穿活

检、皮肤活检等协助诊断。结缔组织病种类繁多,目前仍有许多疾病缺乏特异性诊断指标,诊断需结合临床及辅助检查综合分析。

肿瘤所导致 FUO 中,以血液系统肿瘤居多,其中以淋巴瘤居首位。浅表淋巴结大的淋巴瘤患者较易引起临床医生注意,并通过活检而确诊;通过影像学发现深部淋巴结大者,经手术活检也可确诊;但仍有部分患者通过各种检查,包括 PET-CT,全身均未发现淋巴结大,诊断较为困难^[8-9]。本组病例中,1 例患者发热历时 1 年,在多所三甲医院共行 16 次骨髓穿刺细胞学检查及活检才确诊。

导致 FUO 的病因还有药物热、伪热、甲状腺功能亢进、嗜酸性粒细胞增多症。部分药物热患者无皮疹典型过敏表现而未引起医生注意,但多数药物热患者血常规表现为嗜酸性粒细胞升高,停药后体温正常、嗜酸性粒细胞下降。本组 FUO 病例中,3 例患者诊断为伪热。3 例患者自述“发热”长达数月,并在多所三甲医院住院诊治,进行了大量的辅助检查和化验检查,并曾使用抗菌药物及肾上腺皮质激素,但全程测量体温正常,其中 1 例患者具有典型的“曼丘森综合征(Munchausen syndrome)”表现,即一种通过描述、幻想疾病症状,假装有病乃至主动伤残自己,以取得同情的心理疾病。

本组 FUO 病例,35 例未能明确诊断。其中有 3 例患者,起病后体温持续 $>40^{\circ}\text{C}$,病情迅速恶化、极其凶险,并迅速出现全身衰竭,2 个月左右死亡,因家属不同意尸检,病因未明。另外,一些患者自我院出院后转其他医院继续诊治,经电话不完全追访,大部分病例被外院诊断为“噬血细胞综合征”、“淋巴瘤”、“成人 Still 病”等疾病。

FUO 病因复杂,病种多,涉及多学科,要明确诊断,必须综合分析患者的流行病学史、家族史、临床资料及各种辅助检查,必须加强对本病的研究,以及掌握科学的临床鉴别诊断思路。临床查找 FUO 病因时尤应注意以下几点:(1)患者是否发热,医护人员须全程为患者测量体温,排除伪热;(2)注意与患者沟通,详尽、认真地询问病史及流行病学史,如静脉吸毒、不洁性行为、草地坐卧等,并进行详细的体

格检查,特别是身体隐蔽部位的检查;(3)充分利用实验室检查及影像学检查,有些指标需多次检测,如血培养、淋巴结活检、骨髓活检等;(4)高度怀疑结核杆菌、布鲁菌、支原体等感染,病原体分离困难时可进行诊断性治疗,并严密观察病情变化;(5)注意隐匿性病灶,如肝脏、膈下、盆腔等部位的病变;(6)注意多种疾病同时存在,不要满足于某种单一疾病的诊断;(7)注意多学科会诊,协助诊治。总之,近年来,FUO 病因诊断已取得很大进步,但仍然是内科学棘手的临床问题,一些病例长期无法明确病因,仍需医务工作者不断地探讨和研究。

[参考文献]

- [1] Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1961,40:1-30.
- [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] 待效春,刘晓清,李侠,等.综合医院以不明原因发热为表现的结核病 100 例临床分析[J]. *中华内科杂志*,2010,49(12):1002-1005.
- [4] Shi XC, Liu XQ, Zhou BT, et al. Major causes of fever of unknown origin at Peking Union Medical College Hospital in the past 26 years[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013,126(5):808-812.
- [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]. *中国医学科学院学报*,2011,33(1):83-87.
- [6] Vanderschueren S, Hermans F, De Munter P, et al. Adult-onset Still's disease: still a diagnosis of exclusion. A nested case-control study in patients with fever of unknown origin[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2012,30(4):514-519.
- [7] Novak SI, Anic F, Luke-Vrbanic TS. Extremely high serum ferritin levels as a main diagnostic tool of adult-onset Still's disease[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(4): 1091-1094.
- [8] Zhang J, Chen B, Xu X, et al. Clinical features of 66 lymphoma patients presenting with a fever of unknown origin[J]. *Intern Med*, 2012,51(18):2529-2536.
- [9] Kei PL, Kok TY, Padhy AK, et al. [18F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience[J]. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(9):788-792.

(本文编辑:周鹏程)