

不明原因发热的诊断进展

马锦玲 孟庆义

不明原因发热(fever of unknown origin, FUO)的诊断和治疗是临床中的难题之一。早在1961年Petersdorf和Beeson^[1]通过对100名病人前瞻性的研究第一次提出“不明原因发热”(FUO)的定义: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。这个严格的定义把某些普通的自愈性和自限性疾病排除在外。下面将介绍FUO诊断的一些进展。

1 病因学分类

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,有些专家建议一个更加全面的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^[2]。对每一亚型均根据症状和体征的差别而制定有不同的诊断标准。有些学者表示改变这个定义将不利于FUO患者病情的评价和治疗。

1.1 经典型 满足经典型的诊断标准需要至少3次医院内病情的评估,3次看门诊,或在门诊经过1周的检查而未确诊。经典型FUO最常见的原因是感染性疾病,恶性肿瘤,结缔组织和炎性血管疾病及其它疾病。

1.2 院内型 是指住院至少24h出现发热而入院前无明显感染迹象的FUO,至少3d未确诊可考虑此诊断。此类疾病包括脓毒性血栓性静脉炎、肺栓塞、难辨梭菌小肠结肠炎和药物热。在鼻胃插管或鼻气管插管的患者中,鼻窦炎可能也是一个原因。

1.3 免疫缺陷型 是指中性粒细胞数为 $500/\text{mm}^3$ 或更少患者的反复发热,3d仍未确诊。此类中的大多数患者,发热原因是机会感染。通常会采用广谱抗生素来覆盖最可能的致病原。白色念珠菌和曲霉菌引起的真菌感染也必须考虑。

1.4 HIV相关型 HIV感染的门诊病人持续4周

的反复发热,或住院的HIV感染病人持续3d的反复发热。HIV病毒可导致患者易于发生机会感染,此类疾病包括鸟分支杆菌感染,卡氏肺孢子虫肺炎和巨细胞病毒感染。也可合并较少见的疾病如淋巴瘤、Kaposi's肉瘤和药物热^[3]。

2 诊断学分类

FUO的诊断学分类有4种:感染性疾病、恶性肿瘤、结缔组织、炎性血管性疾病和其他疾病^[4]。近50年来,疾病的种类有所变化,例如,过去,系统性红斑狼疮是FUO的常见原因^[5],但是现在由于血清学检测的进展,此类疾病较易诊断;总之,许多疾病以前曾称为FUO,现在已不在FUO的范围之内了。

FUO的原因在不同人群中有不同的分类。例如,自限性病毒感染的疾病在老年人中很少见,但是颞动脉炎、肿瘤和结核在老年人中更可能出现^[6]。

2.1 感染性疾病 感染性疾病仍然是FUO的最主要原因,在近年的研究中发现,感染约占1/3。最常见的感染是结核、脓肿、心内膜炎、鼻窦炎、骨髓炎和巨细胞病毒(CMV)感染。结核感染,总是FUO的一个常见原因。随着先进检查手段的出现,FUO中脓肿的比例正在逐渐缩小。由于不适当地使用抗生素或有难培养的微生物存在,FUO更可能出现于血培养阴性的内膜炎患者中。病毒感染中最常见的是CMV感染,EB病毒和HIV感染也是FUO的原因之一。寄生虫感染中应考虑到临床意义最大的弓形虫病和疟疾,此外还有阿米巴病等也是FUO的发热原因。

2.2 恶性肿瘤 在成年人中,一般认为恶性肿瘤是FUO中第二常见的发热原因,然而,在近来的研究中发现,恶性肿瘤仅占7%~13%,原因在于CT的常规应用,有利于早期发现多种肿瘤,但在老年人中,恶性肿瘤是FUO的常见原因。引起FUO的肿瘤中最多的是血液系统的恶性肿瘤,尤其是何杰金病和其他的淋巴瘤。多发性骨髓瘤和白血病也是FUO的较少见原因之一。在实体瘤中,肾细胞癌是最常见的引起FUO的原因,较少见的是肝细胞癌,结肠和胃肠道、肺和乳腺的

收稿日期:2005-04-17

作者单位:100853北京市,解放军总医院急诊科

作者简介:马锦玲,女,1975年1月生,山东省莱州市人,在读硕士研究生

通讯作者:孟庆义, Tel: 010-66937797; E-mail: mxy@301hospital.com.cn

肿瘤。心房黏液瘤很少是FUO的原因之一,可能是因为早期应用超声心动图的原因。

2.3 结缔组织和炎性血管性疾病 有关FUO的近年研究发现,结缔组织和炎性血管疾病是比恶性疾病更常见的原因。目前,因为成人斯蒂尔病和颞动脉炎即使在血清学检测的帮助下,短期内仍然不能诊断,成人斯蒂尔病在<50岁的人群中是最常见的发热原因。在>65岁的老年人中颞动脉炎和风湿性多肌痛这样的多系统炎性疾病是最常见的发热原因。其他原因包括结节性多动脉炎、冷球蛋白血症、多肌炎、Wegener肉芽肿病和结节病等。在以腹部和胃肠不适为主要主诉的患者中,炎性肠病是FUO的可能原因。

2.4 其他疾病 药物热是最常见的。肝硬化和各种肝炎也是FUO的潜在原因。深静脉血栓形成,是FUO的罕见原因。人为热可持续6个月以上。甲亢和甲状腺炎也能表现为FUO。周期热,例如家族性地中海热是罕见的,且发生在特殊的人群中。

3 诊断程序

3.1 询问病史,体格检查 获得一个详细的病史是确定FUO病因的最基本步骤。病史应包括症状的开始状态和具体表现、持续时间和周期。进一步的询问包括:用药史;从事的职业;是否用过毒品和饮酒史;是否接触过宠物;外出史和曾经到过的地方;性活动史;家族遗传病;以前的手术史(尤其应想到是否有异物)等其他既往的病史都应该仔细询问。在FUO病人中,反复的体格检查是非常重要的,因为关键因素常在最初检查中遗漏,并且,随着时间的延长,体征更容易表现出来。例如,Osler结、结膜的淤点在心内膜炎患者中不易早期发现;成人斯蒂尔病的皮疹是易消失的。

3.2 最初的实验检查 确诊FUO的必查项目包括血细胞计数、ESR、常规的生化检查、尿液分析、至少2次血培养和胸部X射线检查。根据体格检查的异常、患者的年龄、从患者身上获得的特殊病史和最初实验室检查的结果再决定采取进一步检查。

3.3 进一步的筛选检查 对正在服用可引起发热药物的患者来说,一项重要的早期方法是停止服用这一可能致病物质,并观察发热是否在3~4d后消失。当患者的疾病有病毒感染的迹象时(尤其是血涂片显示异型淋巴细胞),应该进行EBV和CMV免疫球蛋白C(IgG)和免疫球蛋白M(IgM)抗体测定。应在发热早期测定HIV抗体。在最初的实验检查

中发现有与肝损伤相关酶升高时,应该检测肝炎病毒相关抗体。对于有结缔组织病迹象的患者来说,应检测ANA和抗ds-DNA抗体、补体、ANCA、冷球蛋白、类风湿因子、免疫球蛋白、血清蛋白电泳等。对有发热、稀便、体重减轻的患者来说,TSH和游离甲状腺素测定能早期确诊甲状腺功能亢进。对有假肢装置的FUO的患者来说,不管假肢已经安装多长时间,应该行组织成象术检查评价装置和周围组织的完整性^[7]。超声、CT等影像学检查在确诊FUO的原因方面是非常有帮助的。

3.4 针对性的诊断检查 (1)对于经过前述检查仍未确诊的患者来说,需要更多详细的检查并且需要专家会诊。(2)粟粒性结核患者,根据最初的检查结果,诊断是困难的。第一次胸片可能是正常的,但是以后的胸片常常有典型的粟粒状的改变。(3)高度怀疑感染性心内膜炎的患者,如果最初的血培养未培养出病原体,应进行重复的血培养并要求实验室进行较长时间的培养,并进行超声心动图检查以寻找心脏瓣膜的赘生物和心肌脓肿。(4)在急性疟疾感染中可出现假阳性血清学检测结果,包括肥达反应,HIV的ELISA检测方法和类风湿因子等的检测,在康复后4周重新检测可成为阴性。因此,内科医师在对待来自疟疾流行地区的FUO患者出现这样的检验结果时应非常谨慎^[8]。(5)颞动脉炎,是老年人FUO中最常见的原因,没有特殊的血清学标志物,几乎所有的患者有较高的ESR值,诊断通常要求颞动脉的活检并且请风湿病学专家会诊。同样,有时诊断成人斯蒂尔病可能是困难的,也需要会诊。(6)对于碱性磷酸酶或转氨酶升高的患者,肝活检可给诊断提供证据。对于全血细胞减少的患者应行骨髓活检和培养。(7)在常规CT扫描看不到的部位,应用⁹⁹Tc或¹¹¹In标志的白细胞进行核素扫描是有帮助的,能够发现炎性脓肿和肿瘤。

3.5 试验性治疗 包括感染在内的许多疾病,对皮质类固醇的反应是短暂的,只有在对皮质类固醇敏感的免疫介导疾病时,皮质类固醇才可应用。据报道,萘普生能降低恶性疾病引起的发热,但是不能降低感染性疾病引起的发热,这可能有助于区分是感染还是肿瘤引起的发热^[9],但是这一发现还未被证实^[10]。非甾体抗炎药能缓解恶性疾病引起发热并可减轻患者痛苦,但是这些药物的反应不能用来确诊疾病。试验性地应用抗生素治疗极少能起到特殊的作用,反而给以后的诊断增加困难。

FUO的诊断程序^[11]见图1。

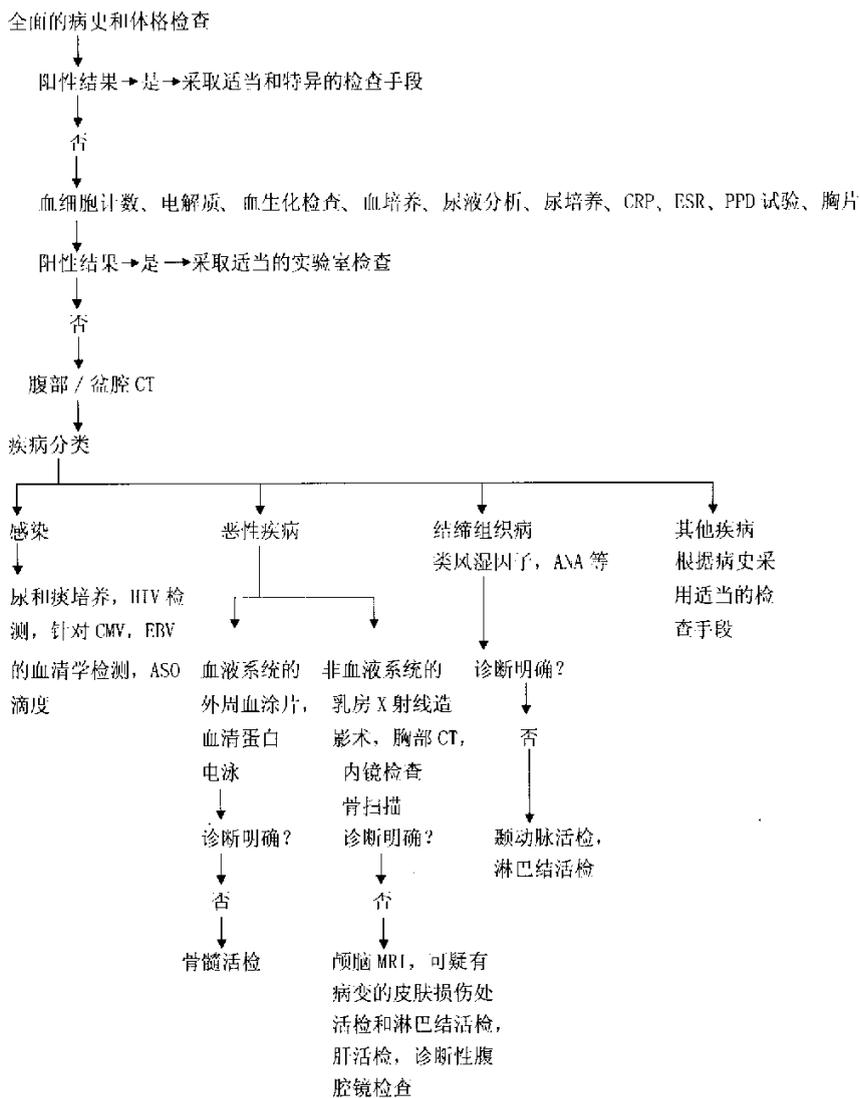


图 1 FUO 的诊断程序图

4 小结

由于 FUO 的潜在原因很多,故确诊 FUO 的原因是比较甚至是非常困难的。临床医师应采取有计划的、战略性的措施。在充分理解 FUO 病因的基础上,结合病史、体格检查和完善的辅助检查,以及时找到 FUO 的病因。

参考文献

- 1 Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine*, 1961, 40:1-30.
- 2 Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*, 1991, 11: 35-51.
- 3 Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis*, 1999, 28 :341-345.
- 4 Amin K, Kauffman C. Fever of unknown origin: a strategic approach to this diagnostic dilemma. *Postgrad Med*, 2003, 114:69-71.
- 5 De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, Van Der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997,76:392-400.
- 6 Woolery WA, Franco FR. Fever of unknown origin: keys to determining the etiology in older patients. *Geriatrics*, 2004,59: 41-45.

- 7 Neitzel S, Kauffman CA. Fever of unknown origin after Angelchik antireflux prosthesis implantation. Clin Infect Dis, 1992,15:528-529.
- 8 Ghosh K, Javeri KN, Mohanty D, et al. False-positive serological tests in acute malaria. Br J Biomed Sci, 2001, 58: 20-23.
- 9 Gulati M, Saint S, Tierney LM Jr. Inpatient inpatient care. N Engl J Med, 2001, 342:37-40.
- 10 Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. Am J Med, 1984, 76:597-603.
- 11 Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. Am Fam Physician, 2003, 68: 2223-2228.

· 短篇论著 ·

炎症与房颤结构重构的关系研究

邢云利 吴永全 贾三庆

心房重构,特别是结构重构是房颤发生和发展的核心环节。主要表现为心房肌肥厚、扩大、纤维化。研究表明炎症可能参与了房颤的发生。本文拟探讨炎症对心房结构重构及房颤发生的作用。

1 对象与方法

本文入选2002年10月到2003年11月的住院患者,病因包括孤立性房颤、高血压、冠心病和瓣膜病(风湿性心脏病和先天性心脏病)。将患者分为窦性心律组(sinus rhythm, SR);阵发房颤(paroxysmal atrial fibrillation, PAF);持续房颤组(chronic atrial fibrillation, CAF)。

清晨空腹抽5ml静脉血测hs-CRP作为炎症指标;以心脏超声长轴M型切面测量的左心房前后径作为心房结构重构指标。本研究统计分析使用SPSS 10.0软件, $P < 0.05$ 为有显著统计学差异。

2 结果

CAF组hs-CRP水平较SR和PAF明显增加($P < 0.05$)。PAF组与SR组相比,虽有增大趋势,但没有显著差异($P > 0.05$)。CAF左房直径较SR和PAF均有明显增加($P < 0.05$)。PAF与SR相比,左房直径虽有增大趋势但无显著差异($P > 0.05$)。

患者左心房直径与血浆hs-CRP水平有正相关关系($P < 0.05$)。

3 讨论

该试验以hs-CRP反映炎症水平,以左心房直径反映心

房的结构重构,比较各类房颤患者hs-CRP和左心房直径。结果显示,房颤患者hs-CRP是SR的2倍多,CAF较PAF显著增高,PAF虽较SR升高,但没有显著性差异。孤立性房颤即便没有任何器质性疾病,hs-CRP水平也较SR组高。因此房颤和hs-CRP升高密切相关,提示房颤可以引起炎症,炎症反过来也可以诱发房颤,并促使其成为持续性。同样,房颤较SR左房直径明显增加。CAF左房直径较PAF组和SR组增加;而PAF组虽较SR组升高,但无显著差异。说明随着房颤持续时间的延长,左心房逐渐由不应期缩短,收缩功能异常,发生为心房肌肥厚、纤维化,体积增加即结构重构。

在各种原因引起的房颤中,冠心病引起的hs-CRP水平最高,依次为瓣膜病,高血压和孤立性房颤,病因为心肌病的hs-CRP最低。说明hs-CRP不仅与房颤发生的负荷(burden)有关,还与房颤原因有关。急性冠脉综合征患者冠状动脉不稳定斑块有炎症细胞浸润,可引起hs-CRP升高,升高程度与预后和危险程度相关。而高龄、高血压、器质性心脏病也可以通过影响血流动力学,引起心房结构发生改变,使hs-CRP升高。左心房直径和炎症介质hs-CRP之间存在明显正相关关系,即随着炎症介质水平的提高,左心房直径不断增大;炎症对心房的结构重构发挥着重要作用。具体机制尚不明确。Panagiotis等认为炎症是通过增加氧负荷发挥这一作用的。使用有抗炎作用的阿司匹林、他汀或抗氧化剂如维生素C等可以改善心房结构重构,减少房颤复发。

流行病学研究显示炎症介质hs-CRP和IL-1可以预测房颤患者发生血栓栓塞的几率,hs-CRP越高,栓塞风险越大。这可能与炎症可以增加致血栓作用的组织因子表达有关。还有研究显示转复不成功和复发者hs-CRP增高,本研究者入选患者中有3例房颤转复后复发,其hs-CRP分别为0.36、0.06、0.63,因样本量极少,不能说明问题。

收稿日期:2005-06-23

作者单位:100050北京市,北京友谊医院心血管病诊疗研究中心
作者简介:邢云利,女,1976年9月生,山西省晋城市人,医学硕士,住院医师。Tel:010-81233602