



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.017

## · 论著摘要 ·

## 陕西地区不明原因发热的病因分析

任丹凤 安小翠 赵英仁 陈天艳 张曦

[关键词] 不明原因发热; 感染性疾病; 非感染性炎症性疾病; 肿瘤

[中图分类号] R441.3

[文献标识码] A

不明原因发热(FUO)最早由 Petersdorf 和 Beeson 于 1961 年提出,是内科常见疑难杂症,诊断标准包括:(1)发热时间 >3 周;(2)体温 >38.3℃;(3)经完整的病史询问、体格检查及常规实验室检查不能明确诊断。FUO 的病因可分为五大类:感染性疾病、肿瘤性疾病、非感染性炎症性疾病(NIIDs)、其他疾病和仍未明确病因的疾病<sup>[1]</sup>,其中前 4 类为引起经典型 FUO 的病因。FUO 的病因构成与患者所在地区的地理特点及经济条件有关。目前已有关于华北、华东、华南及中部地区 FUO 病因构成的研究,但西北地区相关流行病学资料较少。本研究回顾性分析了陕西地区 FUO 患者的临床资料,揭示其 FUO 的病因构成特点,为其早期诊断、治疗提供帮助。

## 对象与方法

1. 对象:2013 年 12 月~2016 年 12 月于我院因发热住院且符合 FUO 诊断标准患者 291 例,FUO 诊断标准参照 2017 年《中华传染病杂志》发表的《发热待查诊治专家共识》,即发热时间 >3 周,口腔体温至少 3 次 >38.3℃(或至少 3 次体温在 1 天内波动 >1.2℃),经过至少 1 周在门诊或住院的系统全面检查(至少包括三大常规、粪便隐血试验、肝功能、肾功能、电解质、血培养、胸部 X 线片及腹部超声)仍不能确诊的一组疾病<sup>[1]</sup>。排除标准:合并免疫缺陷相关疾病,如粒细胞缺乏、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染等。其中男 121 例,女 170 例,年龄 3~86 岁,中位年龄 50 岁,最高体温 39~42℃,间断发热时间 3 周~30 年(平均 30 周)。

2. 方法:在我院电子病历系统中进行检索,选择符合纳入及排除标准的患者,收集其基本信息、病史资料等。诊断方法包括:(1)病原学检查:双臂双套血培养、痰、尿、粪、脑脊液涂片及培养、感染病原体宏基因组检测等;(2)感染和炎症指标:红细胞沉降率、C 反应蛋白、降钙素原、内毒素+葡聚糖、半乳甘露聚糖、布鲁菌血清凝集试验、结核菌感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT)、结核菌素试验(PPD)等;(3)免疫学检查:自身抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体、人类白细胞抗原(HLA)-B27、血清蛋白电泳、淋巴细胞亚群等;(4)抗体检查:EB 病毒抗体、

TORCH、呼吸道病毒抗体、肝炎系列、HIV 等;(5)影像学检查:CT、MRI 或超声检查;(6)骨髓检查:骨髓涂片、培养、活检及免疫分型等;(7)病理检查:体液脱落细胞、组织活检等;(8)诊断性治疗:对于疑为结核杆菌感染的患者,进行诊断性抗结核治疗,观察 3~4 周以上<sup>[2]</sup>。

3. 统计学处理:计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

1. FUO 的病因构成:291 例患者中,230 例(79.04%)最终明确诊断,61 例(20.96%)未明确诊断。FUO 的病因:感染性疾病 137 例(47.08%)、NIIDs 55 例(18.90%)、肿瘤性疾病 16 例(5.50%)、其他疾病 22 例(7.56%)。引起 FUO 最常见的前 5 位感染性疾病分别是败血症 26 例(8.93%)、泌尿系感染 22 例(7.56%)、结核菌 16 例(5.50%)、布鲁菌病 12 例(4.12%)、EB 病毒感染 11 例(3.78%)。16 例结核病患者中 11 例(68.75%)为不典型肺结核,5 例(31.25%)为肺外结核(椎体结核、结核性心包炎、腹膜结核、淋巴结结核、结核性脑膜炎各 1 例)。在 12 例布鲁菌病患者中,男性 9 例,女性 3 例;曾食用生奶或奶制品 8 例,曾接触过病畜 4 例。引起 FUO 最常见的前两位 NIIDs 分别为成人 Still 病(AOSD)14 例(4.81%)和系统性红斑狼疮 7 例(2.41%)。引起 FUO 最常见的肿瘤性疾病为淋巴瘤 7 例(72.41%)。见表 1。

2. FUO 年度疾病谱变化:2015~2016 年感染性疾病、NIIDs、其他疾病患者比例高于 2013~2014 年,肿瘤性疾病和仍未明确病因的疾病患者比例低于 2013~2014 年( $P < 0.001$ ),见表 2。

## 讨论

本研究发现,感染性疾病(47.08%)是陕西地区 FUO 的主要病因,与华北、华南、华东、华中等地区的研究结果类似<sup>[3-6]</sup>。然而,本研究中感染性疾病及未明确诊断的患者比例远高于我国其他地区<sup>[2]</sup>。既往研究发现,FUO 的病因构成与地理特点和经济条件有关,不同时期、不同地区、不同年龄、不同医疗资源造成其病因谱构成比例不同<sup>[7-8]</sup>。本研究在经济及医疗卫生条件相对落后的陕西地区进行,广大农村地区尚缺乏有关 FUO 的病因学、影像学、病理学、基因检测的诊断方法和技术,尤其是病原学送检率和检测的阳性率较低,使部分患者不能得到早期诊断,导致感染性疾病及仍未明确病因的 FUO 患者比例较高。

结核病是我国主要的慢性传染病之一,发病范围广,且不同地区的患病率差异很大,西部地区结核病的患病率高于全国

基金项目:国家艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技专项课题(2017ZX10201201)、国家艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技专项课题(2017ZX10202202)

作者单位:710061 西安,西安交通大学第一附属医院感染性疾病科

通讯作者:张曦,E-mail:mengfeier82@163.com

表 2 FUO 年度疾病谱变化[例,(%)]

年份	例数	感染性疾病	NIIDs	肿瘤性疾病	其他疾病	仍未明确病因的疾病
2013 ~2014 年	87	39(44.8)	10(11.5)	5(5.7)	5(5.7)	28(32.2)
2015 ~2016 年	204	98(48.0)	45(22.1)	11(5.4)	17(8.3)	33(16.2)
$\chi^2$ 值		48.04	167.21	315.45	286.42	184.53
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 1 FUO 的病因构成

病因	数量(%)	病因	数量(%)
感染性疾病	137(47.08)	NIIDs	55(18.90)
细菌感染	104(35.74)	成人 Still 病	14(4.81)
败血症	26(8.93)	系统性红斑狼疮	7(2.41)
泌尿系感染	22(7.56)	混合结缔组织病	6(2.06)
感染性心内膜炎	4(1.37)	强直性脊柱炎	3(1.03)
脓肿	1(0.34)	血管炎	5(1.72)
胆系感染	8(2.75)	风湿性多肌痛	6(2.06)
中枢神经系统感染	7(2.41)	皮炎炎	2(0.69)
结核病	16(5.50)	白塞病	2(0.69)
布鲁菌病	12(4.12)	类风湿关节炎	6(2.06)
鼻窦炎	2(0.69)	多动脉炎	1(0.34)
皮肤软组织感染	2(0.69)	弥漫性肺纤维化	1(0.34)
腹腔感染	4(1.37)	脊柱关节炎	2(0.69)
病毒感染	22(7.56)	其他疾病	22(7.56)
EB 病毒	11(3.78)	亚急性甲状腺炎	5(1.72)
巨细胞病毒	4(1.37)	反应性关节炎	3(1.03)
呼吸道合胞病毒	1(0.34)	淋巴结炎	4(1.37)
艾滋病毒	3(1.03)	功能性发热	4(1.37)
其他病毒	3(1.03)	淋巴增殖性疾病	1(0.34)
支原体感染	4(1.37)	骨关节炎	1(0.34)
衣原体感染	2(0.69)	过敏性紫癜	1(0.34)
黑热病	2(0.69)	伪热	1(0.34)
真菌感染	3(1.03)	骨髓增生异常综合征	1(0.34)
肿瘤性疾病	16(5.50)	尘肺	1(0.34)
淋巴瘤	7(2.41)	仍未明确病因的疾病	61(20.96)
白血病	3(1.03)		
实体瘤	5(1.72)		
原发性巨球蛋白血症	1(0.34)		

平均水平<sup>[9]</sup>。本研究发现结核病在陕西地区 FUO 的病因构成中居第 3 位,其中 68.75% 的结核病患者为不典型肺结核,31.25% 的结核病患者为肺外结核病。而不典型肺结核和肺外结核病临床表现复杂多样,缺乏特异性,部分患者在发病初期仅表现为发热,无其他明显特异性伴随症状,随着病情进展才出现原发病灶部位的临床表现,因此不易早期诊断。对于结合病史、体格检查及相关血液检查高度疑似结核病的患者,需要进一步完善影像学 and 病理学等检查,必要时可行诊断性抗结核治疗,一般以 3~4 周以上为宜,治疗期间需注意抗结核药物的不良反应和病情变化<sup>[2]</sup>。

既往研究结果提示,布鲁菌病是我国西北地区最常见的人畜共患病<sup>[10]</sup>,本研究也发现布鲁菌病发病率较高,在 FUO 的病因中居第 5 位,这可能与陕西地区畜牧业发达、人们喜食牛羊肉的饮食习惯有关。而布鲁菌病患者中男性患者比例高于女性,可能与从事畜牧业的男性多于女性有关。此外,本研究还发现因食用生奶或奶制品感染布鲁菌病的患者比例远高于从

事畜牧业者,因此对于来自陕西地区的 FUO 患者,此类病史的询问十分必要。

上世纪 90 年代以前的研究结果显示,感染是导致 FUO 的主要原因,近年来 NIIDs 和未明确诊断的患者比例有所增加<sup>[11-12]</sup>。本研究结果与既往研究结果一致<sup>[4-6,13-15]</sup>。本研究中,2015~2016 年感染性疾病、NIIDs、其他疾病患者比例均高于 2013~2014 年,肿瘤性疾病和仍未明确病因的疾病患者比例低于 2013~2014 年,这可能与医生对 NIIDs 认识程度的加深及其相关血清学和免疫学诊断方法的发展有关。

综上所述,在陕西地区,感染性疾病仍然是 FUO 的主要病因,提高基层医院的病原学送检率及检测水平是早期诊断的关键环节。

参 考 文 献

[1] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 发热待查诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2017,35(11): 641-655.

[2] 何骏. 发热待查 350 例临床分析[J]. 中国医药指南,2012,10(3): 154-155.

[3] Yu KK,Chen SS,Ling QX,et al. Fever of unknown origin;report of 107 cases in a university hospital[J]. Int J Clin Exp Med,2014,7(12): 5862-5866.

[4] Liu CP,Liu ZY,Liu JP,et al. Diagnostic Value of Common Inflammatory Markers on Fever of Unknown Origin[J]. Jpn J Infect Dis,2016,69(5):378-383.

[5] Zhai YZ,Chen X,Liu X,et al. Clinical analysis of 215 consecutive cases with fever of unknown origin; A cohort study[J]. Medicine,2018,97(24):e10986.

[6] 陈友鹏,吕伟,刘晓清,等. 成人不明原因发热诊断方法[J]. 中华内科杂志,2013,52(4):345-347.

[7] 栾微,叶寰. 不明原因发热患者病因和病灶分布[J]. 中国全科医学,2014,12(17):4234-4238.

[8] 王前,李涛,杜昕,等. 2015-2019 年全国肺结核报告发病情况分析[J]. 中国防痨杂志,2021,43(2):107-112.

[9] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 布鲁菌病诊疗专家共识[J]. 中华传染病杂志,2017,12(35):705-710.

[10] 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.

[11] Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin; the yield of a structured diagnostic protocol[J]. Medicine,2007,86(1):26-38.

[12] Yamanouchi M,Uehara Y,Yokokawa H,et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin[J]. Intern Med,2014,53(21):2471-2475.

[13] Naito T,Torikai K,Mizooka M,et al. Relationships between Causes of Fever of Unknown Origin and Inflammatory Markers; A Multicenter Collaborative Retrospective Study[J]. Intern Med,2015,54(16):1989-1994.

[14] Schonau V,Schett G. Response to: the value of 18(F)-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin(FUO) and inflammation of unknown origin(IUO): data from a prospective study[J]. Ann Rheum Dis,2018,77(8):e53.