

发热待查的诊断思路和处理原则

Diagnostic measure and treatment principle of fever of unknown origin

范学工(FAN Xue-gong), 全俊(QUAN Jun)

(中南大学湘雅医院, 湖南长沙 410008)

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

[关键词] 发热; 诊断; 治疗; 感染性疾病; 非感染性疾病

[中图分类号] R441.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2009)04-0228-04

发热是临床最常见的症状之一,也是许多疾病的共同临床表现,据统计约有 200 多种疾病可引起发热^[1]。虽然发热是人类在探索疾病过程中最先了解的症状之一,也是临床工作中最常遇见的临床表现,但是,迄今为止“发热待查”仍为临床的难点和研究中的热门课题。

1 概论

短程发热大部分是由感染性疾病所致,诊断相对较容易,而对长程发热的诊断则相对较难。发热待查(fever of unknown origin, FUO)大多沿用 1961 年 Petersderf 和 Beeson 提出的定义,即发热 3 周以上,体温(肛温) $>38.3^{\circ}\text{C}$,入院后 1 周仍无法明确诊断者。定义 3 周以上是为了排除自限性病毒感染引起的发热;规定 1 周的住院时间是为了保证能完成相应的各项检查。1999 年全国发热性疾病研讨会将 FUO 定义为:发热持续 3 周以上,体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$,经详细询问病史、体格检查和常规实验室检查仍不能明确诊断者^[1]。

引起 FUO 的病因主要包括感染、肿瘤、结缔组织—血管性疾病和其他因素 4 大类。其中感染性疾病约占 40%~55%,肿瘤占 15%~20%,结缔组织—血管性疾病占 20%~25%,但仍有 8%~10%的发热原因始终不明。近年来,随着诊治水平的提高及影像学技术的不断发展,肿瘤在 FUO 中所占比率已逐渐下降,而诊断不清的发热性疾病所占比率有所上

升^[2-4]。对 FUO 的诊断要按一定步骤和正确的思维方式来进行,否则有时会觉得茫然而无从下手。

2 诊断步骤

2.1 病史采集 详细的病史询问是诊断 FUO 的最基本,也是最重要的措施。只有详细地采集病史之后才有可能为诊断 FUO 提供线索和思路,而且一部分 FUO 可通过详细的病史询问明确诊断。在询问病史过程中,我们不能放过任何可能有意义的细节,包括起病缓急、症状的演变发展、发病季节、地区、特殊传染病的流行病学资料、用药情况、职业、旅行、家族性疾病和既往病史等。许多传染病(与传染源接触史)和药物热(服药史)等疾病通过采集病史可提供明显的线索。

在询问病史过程中,我们必须对发热症状询问清楚,包括热型、热程、热度,能否自行退热、退热方式,对治疗的反应(特别包括对抗菌药物的治疗反应),发热在一天或一段时间内是否有规律性,是否伴有畏寒或寒战(非感染性发热一般不伴畏寒和寒战)。对 FUO 患者,应交待其每天分几个时间点详细记录好体温,以便医生凭体温曲线判断分析;判断体温变化趋势应该是将每天的最高体温与最高体温,最低体温与最低体温进行比较;发热持续时间的延长或缩短亦是判断治疗反应的一个重要方面。

在 FUO 未明确诊断之前,我们必须定期(1~2 次/周)进行系统、详细的病史询问。这样一

[收稿日期] 2008-11-05

[作者简介] 范学工(1957-),男(汉族),医学博士,中南大学湘雅医院感染病学教授,博士生导师,主要从事肝病及其他各种感染性疾病研究。为中华肝病学会常务委员,湖南省感染病学会和肝病学会副主任委员;获成果 6 项,承担和完成国家级和省部级课题 10 余项;主编著作 4 部,参编著作 14 部,发表论文百余篇。

[通讯作者] 范学工 E-mail: xgfan@hotmail.com

方面有助于发现遗漏的病史,另外有助于我们明确疾病症状的演变发展过程,许多 FUO 需要根据疾病的演变发展过程才能得出诊断。

2.2 体格检查 全面、细致和反复的体格检查是我们在诊断 FUO 过程中的重要组成部分,其重要性是其他方法无可替代的。我们要掌握每种疾病特征性的体征。有报道^[5],异常体征中有 60% 具有提示诊断价值,其中有一半体征是在再次体检时发现的。大部分 FUO 具有异常体征,有的异常体征比较容易发现,而有的异常体征需要通过细致的体格检查才能发现。对发现的异常体征,我们亦应该辩证地分析,有的可能与此次发热有关,而有的可能与此次发热无关,是既往疾病所遗留或现有伴发疾病的异常体征。对 FUO 病例,我们至少每周进行 1~2 次全面的体格检查。

例如皮肤损害、皮疹可见于发疹性传染病、变态反应、血液病以及结缔组织疾病,对此我们应该清楚皮疹性质、部位、出疹顺序及出疹时间等。出血性皮疹常见于流行性出血热、流脑、败血症、感染性心内膜炎、血液病等;药物疹可为多型性伴瘙痒,常见于用药后 6~10 天,并伴有外周血嗜酸性粒细胞升高;水痘皮疹出现于病程 1~3 天,以躯干部为甚,多种皮疹共存为其特点;麻疹皮疹出现于病程 3~5 天,为下行性发展,皮疹消退后伴脱屑;伤寒皮疹见于病程 7~14 天,量少,分批出现;成人 Still 病的皮疹随发热反复出现。我们在临床工作中曾遇见一例 FUO 病例,入院后 1 周仍未明确诊断,再次行全面体格检查时于腹股沟发现一焦痂,从而确诊为恙虫病。又例如淋巴结,局限性淋巴结肿痛常提示局部有急性炎症,如果为无痛性淋巴结大并伴发热,我们应警惕淋巴瘤的可能性。

2.3 实验室检查 实验室检查是诊断 FUO 最主要的手段之一。三大常规是诊断 FUO 时最基本、实用、简单易行的检查,而有时却又被忽略。特别是血常规经常可对 FUO 定性,以及对血液系统肿瘤诊断具有重要价值。抗原、抗体检测是我们诊断 FUO 的重要手段,但我们应注意血液中抗体检测的特异性和敏感性有限,不能以单次抗体阳性或阴性而确诊或排除某种疾病,特别是对感染性疾病,我们应动态观察抗体滴度的变化。相对抗体而言,抗原的特异性要高得多,但是其灵敏度则低得多,尤其是血清中由于病原量较少,故其敏感性在某些疾病很低,因此有可能的话我们应尽量检测组织标本中的抗原以提高其灵敏度。肝肾功能、心肌酶学是诊断

FUO 时常规进行的检查,它们同时异常升高多表示患者病毒感染的可能性较大。血培养是诊断 FUO 的重要检查,应包括普通细菌、厌氧菌和真菌培养,必要时行 L 型细菌培养。在采血进行培养时应注意以下几点:(1)应在畏寒、寒战时,使用抗菌药物之前采血;(2)应反复多次培养;(3)做药敏试验;(4)采血量要足够(>20 mL/次);(5)必要时行骨髓培养以提高培养阳性率。微生物核酸(DNA/RNA)检查开展得越来越普及,其敏感性和特异性较抗原、抗体检查都要高,但仍有可能出现假阳性或假阴性,目前商业化开展的病种诊断试剂盒仍然有限。降钙素原对区别感染性疾病和非感染性疾病具有一定价值,在感染性疾病所致 FUO 异常升高。

上述检查不能明确诊断时,我们有必要进行侵入性有创检查,如骨髓细胞学检查以明确或排除部分血液系统恶性肿瘤;穿刺病理学活检在必要时进行,如淋巴瘤绝大部分是通过淋巴结活检而确诊,病理学检查是许多疾病确诊的金标准。因此,对 FUO 患者,如经上述病史询问、体格检查、全面必要的实验室检查以及影像学检查仍不能明确诊断者,我们应尽可能地寻找有穿刺价值的部位进行穿刺活检。虽然病理学结果出现假阳性的情况极少出现,但出现假阴性的情况时有发生。可能与下列因素有关:取材不佳,切片太少而代表性不够,病理医生水平有限等。必要时应要求病理科医生多切片并进行会诊阅片,或再次取材活检。

现在有的医生将实验室检查结果作为诊断 FUO 的尚方宝剑,这种趋势欠妥当。对所有的实验室检查结果,不管是阳性结果还是阴性结果,我们首先都不能全信,必须结合临床症状和体征进行分析,不能单凭一次阳性或阴性结果就确诊或排除某些疾病(即使是对病理学检查结果亦应如此)。许多检查需要反复复查,一方面有助于观察某些结果的动态变化,另外亦有助于纠正因单次实验误差对我们诊断 FUO 的误导。

2.4 影像学检查和内镜检查 X 线、B 超、CT、MRI 等影像学检查手段以及内镜检查是我们诊断 FUO 必要的工具。当然它们有时也需要多次复查,如化脓性骨髓炎、粟粒型肺结核就不能单凭病初的 X 线结果阴性将其排除,我们也不能单凭病初的 B 超阴性结果将肝脓肿排除。在诊治 FUO 时,已将 X 线和 B 超作为常规检查,B 超部位常规包括肝、胆、脾、肾脏、输尿管、膀胱、腹腔深部淋巴结,女性患者还应包括盆腔器官。对此我们深有体会,我们曾

遇见 2 例 FUO 患者,仅表现为发热而其他症状不明显,亦未发现任何有价值的异常体征和实验室异常,因为没有常规进行妇科检查和盆腔 B 超检查,导致延误了患者的诊断。最后通过妇科检查和盆腔 B 超确诊为盆腔脓肿。超声心动图对心包炎、心瓣膜病变的诊断具有重要价值。对使用 CT 和 MRI,我们应该有的放矢地进行,一般不作为常规检查。

3 临床分析思路

当完成病史采集和体格检查后,在继续完善实验室检查和影像学检查的同时,我们对诊断 FUO 应具有缜密、系统的临床思维。在临床诊断过程中一般遵循下列思路,即定性→定位→定因。首先定性,即判断引起 FUO 的疾病属于感染性还是非感染性;然后定位,即判断引起 FUO 的疾病大概属于哪个系统或器官;最后定因,即明确引起 FUO 的具体病因。

3.1 定性 对于一例 FUO 病例,我们首先应判断是感染性疾病还是非感染性疾病,以下几点有助于定性判断。

3.1.1 感染中毒症状 由于致病微生物入侵机体后释放毒素等,导致患者出现畏寒、寒战、全身酸痛或不适、显著乏力、精神萎靡、食欲下降、意识模糊等,这些表现统称为感染中毒症状。主要依据感染中毒症状的有无或轻重来判断发热是感染性疾病还是非感染性疾病所致。所有发热患者或多或少会有一些乏力、食欲下降等非特异性临床表现,但感染性疾病患者感染中毒症状较重,而非感染性疾病患者感染中毒症状较轻。有的非感染性疾病患者即使高热,体温在 39℃ 以上仍无明显不适的感觉,进食行走如常;而许多感染性疾病患者即使低热也感觉特别不适,甚至在体温下降至正常后一段时间亦感觉非常不适。当然仅仅依据感染中毒症状的轻重来判断引起 FUO 的疾病是感染性还是非感染性,有时不一定完全准确,如部分患者中毒症状不轻不重时就难以判断;再如部分非感染性发热患者继发感染时中毒症状亦较重;还有部分非感染性发热(主要是恶性肿瘤)患者后期出现明显消耗表现亦有乏力、食欲下降等,应与感染中毒症状相区别;还有极少部分感染性发热患者(如感染性心内膜炎)体温升高与感染中毒症状亦可能不完全一致,即体温较高而中毒症状相对较轻。免疫缺损者因反应性差,其感染中毒症状可不典型。总之,感染中毒症状的轻重是判

断感染性疾病与非感染性疾病的重要标准,但还应结合其他临床表现和实验室结果。

3.1.2 起病缓急 一般而言,大部分感染性发热为急性起病,许多患者可以询问出准确的起病日期甚至时刻;而非感染性发热起病较隐袭,无诱因时多询问不出准确的起病日期。

只有全面综合分析才能够作出正确的判断。

3.2 定位 即明确引起此次发热是哪个系统或器官的疾病所致,可依据以下几点作出判断分析。

3.2.1 症状 除了发热、乏力、食欲下降等非特异性表现,我们应仔细询问身体其他各部位临床表现,然后依据这些临床表现来给疾病定位。如患者主要表现为发热、头痛、呕吐并有意识不清,那我们可初步判断引起此次发热的疾病可能位于中枢神经系统;如患者主要表现为发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难,则引起此次发热的疾病可能位于呼吸系统。

3.2.2 体征 除了根据临床症状来定位外,临床体征亦是进行定位的重要依据。部分发热性疾病可根据体征进行准确定位,如患者脑膜刺激征阳性或病理征阳性则可定位于中枢神经系统;如发热、腹痛伴有 Murphy's 征阳性,则可定位于肝胆系统。当然亦有部分发热性疾病临床体征很少,甚至缺如,或体征缺乏特异性而没有定位价值。

3.2.3 实验室检查和影像学资料 部分发热患者不能依据临床症状和体征进行准确定位时,我们还可结合实验室检查和影像学结果帮助定位,特别是影像学检查阳性结果具有很重要的定位价值。

对发热疾病的定位,我们必须结合临床症状、体征、实验室检查和影像学资料进行综合分析,即使如此有时亦难以准确定位。如果患者感染中毒症状重,而又不能用哪一个系统(器官)的疾病来解释时应考虑血流系统感染的可能性。

3.3 定因 对 FUO 的定因可依据临床表现、体征、实验室检查和影像学资料来分析。当对 FUO 进行正确定性、定位后,许多疾病的诊断基本清楚,但仍可能有部分疾病诊断不清,这时我们可能主要需要依据动态实验室检查和影像学资料来最后明确诊断。

3.4 诊断性治疗 如发热患者经各项检查仍未确诊,必要时可按照临床高度怀疑的疾病进行相应的诊断性治疗,但是只有符合下列 2 种情况之一才采用诊断性治疗:(1)首先应用于可能有高度危险而必须紧急治疗的疾病,例如败血症、感染性心内膜炎、恶性疟疾等;(2)高度怀疑为某疾病但暂时又无明确

依据,可使用对该病原体有特效而对其他病原体无效,且短期使用即可见效的药物,如结核病,疟疾、阿米巴痢疾、血吸虫病、肺吸虫等寄生虫感染。但此类药物应用不当也可引起治疗矛盾,或无的放矢反而使诊断更加困难。因而诊断性治疗前我们必须深思熟虑,在密切观察下进行。我们坚决反对无原则地随便滥用抗菌药物、糖皮质激素等进行诊断性治疗。

FUO 的诊断应注意综合判断和动态辩证地思维。应遵循一个基本的思维方法:先常见病、多发病,后少见病、罕见病;先器质性疾病,后功能性疾病;先一元论,后二元论。

4 治疗原则

治疗的关键是针对病原的治疗,但在病原未明确之前,有时对症支持治疗也是必需的。在诊断未明之前,我们应遵循以下原则^[6-7]。

4.1 对疾病定性不清时,首先按感染性疾病处理(并非指全部按细菌感染处理)。因为感染性疾病进展快,而且除部分病毒性疾病外的大部分疾病有特效治疗措施,况且少数疾病如败血症不紧急处理会导致严重后果;而非感染性疾病所致 FUO 即使延误治疗只要时间不是太久,就不会因延误诊治而对患者病情造成较大伤害。当疑为细菌感染所致高热时,应采集各种培养标本后才给予相应抗菌药物经验治疗。

4.2 低热和中度发热一般不作特殊对症处理,即使高热患者亦不要轻易应用退热剂,以免改变其热型或掩盖其临床表现,对诊治造成困难。退热方式首先应选择物理降温,包括降低室温、醇浴、冰敷或冰盐水灌肠,可单独采用亦可联合应用。下列情况应作紧急降温,可选用退热剂甚至亚冬眠疗法:(1)体温 $>40^{\circ}\text{C}$;(2)高热伴昏迷、抽搐、谵妄以及呼吸困难;(3)高热伴休克或心功能不全;(4)高热中暑;(5)物理降温无效的高热;(6)婴幼儿退热指征宜放宽。

4.3 FUO 诊断不清时,亦或是非抢救患者生命所必需,不要轻易使用糖皮质激素退热。因为使用糖皮质激素会改变其热型或掩盖其他临床表现,对诊治造成困难;而且使用糖皮质激素退热,有可能导致细菌、病毒、真菌等感染扩散,病情加重。

总之,FUO 是常见的临床问题,对其诊治应具有缜密的临床思维和处置程序。病史询问和体格检查过程中一定要细致,不放过任何蛛丝马迹;实验室检查要有的放矢,而且许多检查要反复复查以观察其动态变化;对检查结果要紧密结合临床,不能够不假思索地把检查结果作为诊断的绝对依据而忽略临床表现。在 FUO 诊断不清时,一定要按原则处置。对各种疾病除了要掌握它们的典型临床表现外,我们还应该熟悉它们的非典型临床表现。如免疫功能低下者可能出现特异性抗体缺如,PPD 皮试假阴性等情况;或者某些细菌感染性疾病早期应用抗菌药物治疗后,疾病的临床表现不太典型,如伤寒早期治疗后极少出现典型临床表现者。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 谢建萍, 龚先琼, 谢玉桃, 等. 107 例发热待查病例的临床分析[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(6): 810-811.
- [3] Roth A R, Basello G M. Approach to the adult patient with fever of unknown origin[J]. Am Fam Physician, 2003, 68(11): 2223-2228.
- [4] Woolery W A, Franco F R. Fever of unknown origin: keys to determining the etiology in older patients[J]. Geriatrics, 2004, 59(10): 41-45.
- [5] 徐薇. 发热待查的诊断思路[J]. 现代实用医学, 2006, 18(11): 775-779.
- [6] 徐秀华. 临床医院感染学[M]. 修订版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2005: 173-178.
- [7] 彭文伟. 现代感染性疾病与传染病学[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 1768-1774.

公 告

自 2009 年 6 月 28 日起,湖南省长沙市固定电话号码已升至 8 位,本刊编辑部电话号码改为 0731-84327658,传真号码改为 0731-84327237,特此公告。