

245 例发热待查病例临床分析

周 青, 谭德明, 谢玉桃, 李聪智, 徐旭雯, 欧阳奕, 易钊泉, 鲁猛厚

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

[摘要] **目的** 探讨 245 例不明原因发热(fever of unknown origin, FUO)患者的病因构成、临床特点及诊疗体会。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月—2011 年 4 月在中南大学湘雅医院感染病科住院且符合 FUO 诊断标准的 245 例患者的病历资料。**结果** 245 例 FUO 患者中, 最终明确诊断 220 例, 确诊率为 89.80%; 出院时仍未明确诊断 25 例(10.20%)。220 例确诊病例的病因分别为: 感染性疾病 158 例(64.49%), 其中细菌/真菌感染所占比率最高, 达 63.92%(101/158), 结核病居第 2 位, 占 23.42%(37/158); 结缔组织疾病 33 例(13.47%), 成人斯蒂尔病所占比率最高, 达 60.61%(20/33); 肿瘤性疾病 22 例(8.98%), 其中淋巴瘤占 59.09%(13/22); 其他疾病 7 例(2.86%)。**结论** FUO 的病因诊断主要是感染性疾病, 细菌/真菌感染是最主要病因; 结缔组织疾病和肿瘤性疾病在 FUO 病因中也占重要地位。大多数 FUO 经仔细地体格检查和清晰的临床分析以及必要的实验室检查是可以得到确诊的。

[关键词] 发热; 感染性疾病; 结缔组织疾病; 肿瘤; 结核; 成人斯蒂尔病; 淋巴瘤; 诊断

[中图分类号] R441.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2012)02-0086-05

Clinic analysis on 245 cases with fever of unknown origin

ZHOU Qing, TAN De-ming, XIE Yu-tao, LI Cong-zhi, XU Xu-wen, OUYANG Yi, YI Zhao-quan, LU Meng-hou (Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the causes and clinical features of 245 fever of unknown origin(FUO) cases. **Methods** Clinical data of 245 hospitalized FUO patients from January, 2009 to April, 2011 in a hospital were analyzed retrospectively. **Results** Of 245 patients with FUO, 220 cases (89.80%) were diagnosed definitely, 25 cases (10.20%) were still not diagnosed definitely when they discharged from hospital. The overall etiology distribution were as follows: 158 (64.49%) were infectious diseases, 63.92%(101/158) of which were caused by bacteria/fungi, 23.42% (37/158) were tuberculosis; 33(13.47%) were connective tissue disease(CTD), 60.16%(20/33) of which were adult-onset Still's disease; 22 (8.98%) were tumor, 59.09%(13/22) of which were lymphoma; 7(2.86%) were other diseases. **Conclusion** The main causes in FUO are infectious diseases, bacteria/fungi infection is the most common cause; In addition, the percentage of the CTD and tumor are also relatively high. Most FUO cases can be diagnosed definitely through careful physical examination, clinical analysis, and necessary laboratory test.

[Key words] fever of unknown origin; infectious disease; connective tissue disease; tumor; tuberculosis; adult-onset Still's disease; lymphoma; diagnosis

[Chin Infect Control, 2012, 11(2); 86-90]

不明原因长期发热(fever of unknown origin, FUO)一直是临床诊断的难题之一, 即使具备丰富的临床经验, 并运用多种高新辅助检查方法, 仍有 10%左右的 FUO 患者始终不能明确诊断^[1]。因此, FUO 的诊治是内科医生较常遇到的棘手问题,

其病因复杂, 而且又缺乏简便而特异的检测手段。笔者对近 3 年来本院感染病科住院的 FUO 患者病历资料进行回顾性分析, 旨在对 FUO 病种分布、诊断及治疗进行讨论, 总结经验教训, 不断提高 FUO 的早期诊断与治疗水平。

[收稿日期] 2011-10-10

[作者简介] 周青(1985-), 女(汉族), 湖南省常德市人, 研究生, 主要从事感染性疾病研究。

[通讯作者] 鲁猛厚 E-mail: lumenghou@126.com

1 资料与方法

1.1 病例来源 2009 年 1 月—2011 年 4 月在中南大学湘雅医院感染病科住院且符合 FUO 诊断标准^[2]的患者 245 例,其中男性 135 例,女性 110 例,男女比例为 1.23 : 1;年龄 13~79 岁,平均(41.80 ± 16.40)岁。

1.2 诊断标准 FUO 诊断标准^[2]:(1)发热 3 周以上;(2)多次体温 >38.3℃;(3)入院后 1 周仍无法明确诊断者。

1.3 诊断方法 有 220 例患者获得确诊,确诊率为 89.80%。获得确诊的方法有:(1)临床经过和/或治疗反应(65 例,29.55%);(2)体液、血清等病原学检测(86 例,39.09%);(3)影像学(33 例,15.00%);

(4)病理学检查,包括组织活检、骨髓细胞学检查等(36 例,16.36%)。

2 结果

2.1 病因构成 245 例 FUO 患者中,感染性疾病 158 例(64.49%),细菌/真菌感染最多,共 101 例(63.92%),其中血/骨髓细菌培养阳性 34 例,真菌培养阳性 2 例,痰、尿液、脑脊液等其他体液细菌培养阳性 12 例,真菌培养阳性 7 例,所有真菌培养阳性者均为二重感染;结缔组织疾病 33 例(13.47%),其中成人斯蒂尔病(adult-onset Still's disease, AOSD)最多,共 20 例,占 60.61%;肿瘤性疾病 22 例(8.98%),淋巴瘤最多,共 13 例,占 59.09%;出院时仍未确诊者 25 例(10.20%)。详见表 1~3。

表 1 245 例 FUO 患者病因分布
Table 1 Causes of 245 cases with FUO

Cause of fever	No. of cases	Cause of fever	No. of cases
Infectious diseases	158	Pylephlebitis	1
Tuberculosis	37	Others	6
Pulmonary tuberculosis	5	Virus infection	11
Miliary tuberculosis	1	AIDS	3
Tuberculous meningitis	7	Infective mononucleosis	4
Tuberculous peritonitis	1	Viral encephalitis	1
Lymphoid tuberculosis	1	Unclassified virus infection	3
Intestinal tuberculosis	2	Rickettsiosis	3
Pulmonary tuberculosis+Tuberculous pleurisy	2	Malaria	3
Pulmonary tuberculosis+Tuberculous meningitis	2	Parasitic infection	3
Tuberculous pleurisy+Tuberculous peritonitis	1	Connective tissue diseases	33
Tuberculous meningitis+Tuberculous pleurisy	1	Adult-onset Still disease	20
Tuberculous pericarditis	3	Systemic lupus erythematosus	4
Tuberculous polyserositis	1	Dermatomyositis	3
Tuberculosis without definite focus	10	ANCA-related vasculitis	2
Bacterial/fungus infection	101	Polymyalgia rheumatica	1
Typhoid/Paratyphoid*	8	Unclassified connective tissue diseases	3
Histoplasmosis	1	Malignant tumor	22
Septicemia	44	non-Hodgkin lymphoma	12
Positive blood/marrow culture	31	Hodgkin lymphoma	1
Clinical diagnosis of negative cultures	13	Lymphatic system hyperplastic disease	2
Local infection	48	Primary liver cancer	3
Pulmonary infection	13	Malignant histiocytosis	2
Urinary tract infection	8	Multiple myeloma	1
Pulmonary+Urinary tract infection	5	Malignant thymic lesion	1
Purulent meningitis	4	Others	7
Cryptococcal meningitis	1	Hyperthyroidism	1
Infective endocarditis	4	Drug fever	2
Hepatic abscess	3	Necrotic lymphadenitis	2
Brain abscess	1	Eosinophilia	1
Purulent osteoarthritis	1	Autoimmune hemolytic anemia	1
Cholelithiasis and associated infection	1	Fever of unknown origin	25

* Two of these blood/marrow culture results were *Salmonella typhi*, three of these were *Salmonella paratyphi*, others were clinical diagnosis.

表 2 31 例 FUO 患者 34 例次血/骨髓培养病原菌

Table 2 Distribution of pathogens from blood/marrow of 31 FUO patients

Bacterial strain	n	Bacterial strain	n
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	<i>Peptostreptococcus</i>	1
<i>Streptococcus sanguis</i>	4	<i>Streptococcus viridans</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	3	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1
<i>Enterococcus faecium</i>	3	<i>Aerococcus viridans</i> II	1
<i>Staphylococcus warneri</i>	3	<i>Anaerobic bacteria</i>	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	<i>Candida famate</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	<i>Candida albicans</i>	1

2.2 病因与年龄的关系 将患者按年龄分为 4 组，

表 3 16 例 FUO 患者 22 例次其他标本培养病原菌

Table 3 Distribution of pathogens from other samples of 16 FUO patients

Bacterial strain	n(specimen)	Bacterial strain	n(specimen)
<i>Candida albicans</i>	6(4[urine] + 2[sputum])	<i>Acinetobacter spp.</i>	1(urine)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3(1[pus] + 1[urine] + 1[sputum])	<i>Morganella morganii</i>	1(pus)
<i>Enterococcus faecium</i>	3(1[cerebrospinal fluid] + 2[urine])	<i>Enterococcus faecalis</i>	1(pus)
<i>Escherichia coli</i>	2(urine)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1(bronchial secretion)
<i>Enterococcus</i>	2(urine)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1(cerebrospinal fluid)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(urine)		

表 4 不同年龄组段的主要病因(例,%)

Table 4 Distribution of main causes in different age groups(No. of cases,%)

Age(years)	Infectious disease	Connective tissue disease	Malignant tumor	Total
≤20	13(65.00)	7(35.00)	0(0.00)	20(100.00)
21~40	57(72.15)	15(18.99)	7(8.86)	79(100.00)
41~60	58(73.42)	10(12.66)	11(13.92)	79(100.00)
>60	30(85.71)	1(2.86)	4(11.43)	35(100.00)
Total	158	33	22	213

$\chi^2 = 13.72, P = 0.03$

表 5 感染性疾病与非感染性疾病确诊时间比较(例)

Table 5 Comparison of the time of diagnosis between infectious diseases and non-infectious diseases (No. of cases)

Time of diagnosis	Infectious disease	Non-infectious disease	Total
≤2 weeks	118	25	143
>2 weeks	40	37	77
Total	158	62	220

$\chi^2 = 23.11, P = 0.00$

2.4 预后 245 例患者根据住院及随访结果(随访时间为 6 个月),其预后分别为:治愈 75 例,好转 116 例,死亡 25 例,其他 29 例(包括未愈、恶化病例)。死亡病例病因分别为:严重感染 1 例,人免疫缺陷病毒(HIV)感染 1 例,隐球菌性脑膜炎 1 例,血液系统

其中≤20 岁组 24 例,21~40 岁组 95 例,41~60 岁组 88 例,>60 岁组 38 例。感染性疾病好发人群偏中老年,结缔组织疾病好发人群为青壮年,肿瘤在 41~60 岁组多发,详见表 4。

2.3 病因与确诊时间的关系 将患者按确诊时间分为两组:≤2 周和>2 周组。158 例感染性疾病者,118 例在 2 周内明确诊断,占 74.68%;62 例非感染性疾病者中,仅 25 例在 2 周内确诊,占 40.32%。感染性疾病与非感染性疾病在诊断时间上差异有统计学意义($\chi^2 = 23.11, P = 0.00$)。详见表 5。

恶性疾病 12 例,原发性肝癌 1 例,原因未明 9 例。

3 讨论

本组确诊的 220 例 FUO 患者中,感染性疾病占 64.49%,其中细菌/真菌感染 101 例,在感染性疾病中占 63.92%,在本组 FUO 病因中居第 1 位。细菌/真菌感染中,败血症 44 例,有 31 例 34 例次血/骨髓培养结果证实。血培养以革兰阳性(G⁺)细菌居多,依次为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、沃氏葡萄球菌,与国内外报道^[3-4]基本一致。但金黄色葡萄球菌略多于表皮葡萄球菌,与报道有差别,其原因可能为细菌的变迁或地区环境差异。此外,以表皮葡萄球菌为代表的凝固酶阴性葡萄球菌是儿童败血症感染的首要致病菌^[5-6],但儿童感染性疾病一般收治

儿科;表皮葡萄球菌是正常携带菌,广泛存在于人体表面及环境中,静脉采血时会黏附到采血针头造成“假菌血症”,而本组培养阳性败血症患者均有临床表现,排除了表皮葡萄球菌可能为污染菌情况,这些可能与本组表皮葡萄球菌培养阳性率稍低有关。局部感染 48 例,有 16 例 22 例次其他标本培养结果阳性,其中尿液培养阳性率最高,共 13 例次,尿培养以白假丝酵母菌最多。值得注意的是,本组所有培养阳性结果中,真菌培养阳性共 9 例;9 例患者中有 5 例住院时间 > 20 d(最长 36 d),所有患者均接受 2 种以上广谱抗菌药物联合抗感染治疗。以上提示真菌已经成为医院感染的主要病原菌之一,需重视对真菌感染的监测^[7]。有报道^[8],在所有的真菌感染中,假丝酵母菌属占 80%,居医院感染病原菌的第 6 位,这与本研究结果相似。感染性疾病中,结核病 37 例,占 23.42%,在本组 FUO 病因中居第 2 位。近年来,结核病发病率上升。2000 年第 4 次全国结核病流行病学调查结果表明,全国结核感染率为 44.50%,有近 5.5 亿人口感染了结核菌,且中西部地区结核病疫情比东部沿海省份高 2 倍,全国约 80% 的结核患者来自农村^[9]。究其原因除与经济水平、卫生条件、生活习惯等差异有关外,还与几十年来不规范的单药抗结核治疗和不足的疗程有关,而且抗异烟肼株日趋增多。这就导致了目前结核发病的不典型,确诊困难。据报道^[9],结核病中有活动性表现和痰涂片阳性肺结核的患病率分别为 367/10 万和 122/10 万,与 1990 年比较,年递降率分别为 5.40% 和 3.20%。本组病例中的 37 例结核病患者也以肺外结核病最多,共 24 例,其中发病部位以结核性脑膜炎最常见。而且 37 例结核病患者中,有 13 例是依靠诊断性抗结核治疗有效确诊,在全部结核病患者中占 35.14%。这说明诊断性抗结核治疗依旧是目前诊断肺外结核的主要方法之一。对结核病高度可疑病例的诊断性抗结核治疗较为采用的期限是 4~6 周为宜,但也有建议观察时间放宽至 8 周者^[10]。以上分析提示:(1)对于 FUO 患者,其病因首先还是考虑普通细菌感染,败血症以阳性菌感染常见;局部感染中,泌尿系统感染阳性培养率高;要重视真菌感染,尤其是已经在外住院时间长和反复使用多种广谱抗菌药物的患者,必要时可预防性使用抗真菌治疗。(2)结核感染中,肺外结核不少见,提示肺外结核是诊断 FUO 的重点、难点,在诊断困难时,可给予诊断性抗结核治疗。

本组资料中,成人 AOSD 共 20 例,在引起 FUO

的结缔组织疾病中居第 1 位(60.61%)。目前对于 AOSD 的诊断,一般采用 1992 年日本 AOSD 研究委员会诊断标准^[11]。本组 20 例患者中,均有高热、血白细胞计数 > $10 \times 10^9/L$ 和/或中性粒细胞百分比 > 80%、C-反应蛋白增高、血沉增快、血清乳酸脱氢酶升高、类风湿因子和抗核抗体阴性;有关节痛 16 例,典型皮疹 14 例,咽痛 11 例,淋巴结和/或脾大 10 例;值得注意的是,20 例患者有 18 例(90.00%)存在肝功能异常,以转氨酶升高为主,但一般在 10 倍正常值上限以内,部分患者还存在胆红素明显升高,总胆红素最高达 $77.10 \mu\text{mol/L}$ 。肝功能异常比例高,其原因可能与标本份数少有关,但不可否认肝功能的明显异常更增加了 AOSD 的诊断难度,特别需注意与常引起肝功能异常的败血症、病毒感染等疾病相鉴别,减少误诊。近年来,国内外都有报道^[12-13],血清铁蛋白对诊断 AOSD 有重要的临床意义,而且血清铁蛋白越高,对 AOSD 的诊断越有意义。本组 AOSD 患者中,只有 7 例检查过血清铁蛋白,且均 > $2000 \mu\text{g/L}$,高于正常值 5 倍以上,与报道相符。这提示我们在今后的临床工作中,对于怀疑 AOSD 的患者,应注意检测血清铁蛋白。本组 FUO 中有 1 例反复高热患者在住院期间多次组织活检、骨髓细胞学检查均无特异性,出院时考虑 AOSD 可能性大。出院后,经随访得知该患者在加用激素和免疫抑制剂后病情仍控制不佳,反复发作,最后在中山大学附属医院经再次淋巴结活检确诊为淋巴瘤。因此,对于怀疑 AOSD 的患者应尽可能多次、多部位、多时间段完善淋巴结活检及骨髓活检等,减少误诊;即使在确诊 AOSD 后,仍要在治疗、随访过程中随时调整用药,并注意排除肿瘤和其他疾病,从而及时修正诊断,改变治疗方案并改善预后。

本组 22 例恶性肿瘤患者中,血液系统恶性疾病 18 例,其中淋巴瘤 13 例,居第 1 位;确诊方式:骨髓穿刺活检确诊 8 例,淋巴结活检确诊 4 例,还有 1 例为肝组织活检确诊。所有病例均行至少 2 次以上淋巴结活检或骨髓穿刺才得以确诊。在诊断为发热原因不明的 25 例患者中,随访得知,经对症治疗好转 6 例,死亡 9 例,失访 10 例;死亡的 9 例中,有 6 例高度怀疑血液系统疾病,但多次组织活检,均未找到证据。由于血液系统疾病确诊依赖病理结果,因此必须对患者进行仔细体检,并对发现肿大的表浅淋巴结活检,同时反复多次多部位取骨髓活检;对仅有肝脾大或影像学检查发现腹腔多发肿大淋巴结高度怀疑的病例,必要时可考虑剖腹探查。

综上所述,在本组 FUO 病例中,感染性疾病、结缔组织疾病、肿瘤性疾病是主要病因。由于感染性疾病是常见、多发的 FUO 病因,因此需重视体液及血清等病原学检查、影像学检查、病理学检查,综合资料结合临床全面分析病情,当确诊有困难时可考虑诊断性治疗。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式: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,后二元论原则。

[参考文献]

- [1] 李梦东. 实用传染病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 1998: 784 - 789.
- [2] Petersdorf R G, Beeson P B. Fever of unexplained origin: report on 100 cases[J]. *Medicine(Baltimore)*, 1961, 40:1 - 30.
- [3] Nazar J R, Lavados A, Daher O, *et al.* Microbiological and epidemiological analysis, and clinical outcome of patients with bloodstream infection from an Esquel hospital in the period 2007 - 200[J]. *Rev Argent Microbiol*, 2010, 42(3):151 - 164.
- [4] 张德力. 963 份血液细菌培养结果及耐药检测报告[J]. *实用全科医学*, 2007, 5(1):84.
- [5] 李斌,肖曙芳,吴茜,等. 899 例小儿革兰阳性细菌感染的细菌学

- 分类及抗生素耐药性分析[J]. *儿科科学杂志*, 2009, 15(6):37 - 40.
- [6] Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent S M, *et al.* Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22(8):686 - 691.
- [7] 林湛,戴湘春,柯水源,等. 临床标本真菌分离率及其药敏结果分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2007, 6(4):271 - 272.
- [8] 文细毛,任南,徐秀华,等. 全国医院感染监控网医院感染病原菌分布及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12(4):241 - 244.
- [9] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 第四次全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2002, 25(1):3 - 7.
- [10] 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.
- [11] Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, *et al.* Preliminary criteria for classification of adult onset Still's disease[J]. *J Rheumatol*, 1992, 19(3):424 - 430.
- [12] 连帆,杨岫岩,梁柳琴,等. 血清铁蛋白水平对成人斯蒂尔病诊断的临床价值[J]. *中华风湿病学杂志*, 2005, 9(6):338 - 341.
- [13] Rau M, Schiller M, Krienke S, *et al.* (2010) Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(11):2369 - 2376.

《中国感染控制杂志》征订征稿启事

《中国感染控制杂志》(ISSN 1671 - 9638, CN 43 - 1390/R, 邮发代号 42 - 203)是国家教育部主管,中南大学(湘雅医院)主办的国内外公开发行的国家级感染性疾病专业学术期刊。本刊为中国科技论文统计源与核心期刊,并被世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)、美国化学文摘(CA)、俄罗斯文摘杂志(AJ)、中文科技期刊数据库、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、万方数据——数字化期刊群等重要检索机构收录。本刊涉及感染病学基础(微生物、病理生理、流行病学等)与临床(各科感染性疾病)及医院感染控制等内容,栏目丰富(专家论坛、论著、临床研究、实验研究、经验交流、病例报告、医学教育、综述、国内外学术动态、译文等),可读性与实用性强,欢迎各相关专业医务人员及疾病预防与控制人员订阅(双月刊,12 元/期,全年 72 元)、赐稿(稿件审理费 40 元)。为满足作者及读者需求,尽早刊登高质量研究论文,本刊承诺,投至本刊的国家级基金项目论文如审稿通过,在收稿 4 个月内刊登;省级基金项目论文审稿通过,在收稿 6 个月内刊登。本刊已开通网络审稿系统(网址:www.zggrkz.com),欢迎广大医务人员登录浏览、赐稿。稿件一经刊用,编辑部将致薄酬并赠送第一作者《中国感染控制杂志》6 期。

编辑部地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号 中国感染控制杂志社 邮编:410008

电话(传真):0731 - 84327658 E-mail:zggrkz2002@yahoo.com.cn

网址:www.zggrkz.com; www.cjicp.com