

不明原因发热

Fever of Unknown Origin

Ghady Haidar, M.D., and Nina Singh, M.D.

其他 | 2022.02.03 | 综述

☆ 收藏 □ 分享 □ 原文

人们在一个多世纪前已经认识到不明原因的持续发热。1907年，麻省总医院临床病理讨论会（Clinicopathological Conferences）的联合创始人Cabot将持续2周或更长时间的发热称为“长程发热”¹。在接下来几十年里，许多关于不明原因发热的研究采用了不同的诊断标准。1961年，Petersdorf和Beeson将不明原因发热（FUO）定义为体温至少持续3周 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ，并且在住院检查1周的情况下未得到诊断²。随着门诊医疗的发展，Durack和Street的修订版标准将检查时间缩短至住院3日或至少3次门诊就诊³。

FUO并非生物学上的统一现象，而是多种不同疾病过程的表现。根据宿主的免疫状态、患者是否住院以及旅行史，FUO有不同的分类。因此，FUO的体温、持续时间和检查标准在过去一个世纪里发生了变化也就不足为奇了⁴。这些比较新的定义一般综合基于时间的诊断标准和最低限度诊断标准⁴⁻⁶。然而，关于FUO的精确时间节点或诊断标准，目前并未达成普遍共识。例如，荷兰的两项前瞻性研究将FUO定义为在广泛检查的结果呈阴性的情况下，体温超过 38.3°C ，且持续3周以上^{5,6}，与此同时他们承认减少FUO病例中偏倚的合理方法可能是弃用基于时间的标准，该标准可能因来源国而异，并且有利于一系列阴性检查（这一点尚无共识）。事实上，在一篇关于FUO的系统综述中，28%的研究将FUO定义为最低限度诊断检查未查明病因的发热，而未使用严格的时间依赖性标准⁷。然而，将发热持续时间纳入FUO定义中仍然有价值，可以避免将这一术语用于自限性发热疾病。由于FUO的异质性，具体持续时间应该是2周、3周还是其他时长是一个有争议的问题，同时是专家意见⁴。

因此，尽管目前提出的FUO定义都是主观的，但其核心特征是经过住院或门诊的合理检查，未能确定发热原因，并且发热持续足够长的时间，以排除自限性发热^{6,8}。负责治疗发热患者的临床医师应该知晓这些争议、复杂性和细微差别，而且诊疗可能的FUO患者时，不应采用严格且任意制订的步骤，而应细致客观评估患者已发热多长时间，以及是否实施了一系列全面检查。后一种评估指的是“基于质量”的标准，该标准要求进行一系列特定检查，而其中许多检查是基于潜在的诊断线索。尽管建立FUO诊断之前应进行的具体检查项目尚有争议⁸，但认为患者患FUO之前一般应进行最低限度的检查（图1），而且应认识到，具体检查项目可能因流行病学、宿主、资源相关和其他因素而异。还应认识到，各项检查可以不同时进行，而是在不断纳入或排除各种诊断结果的过程中序贯进行。

相关阅读

潜伏性结核
临床实践

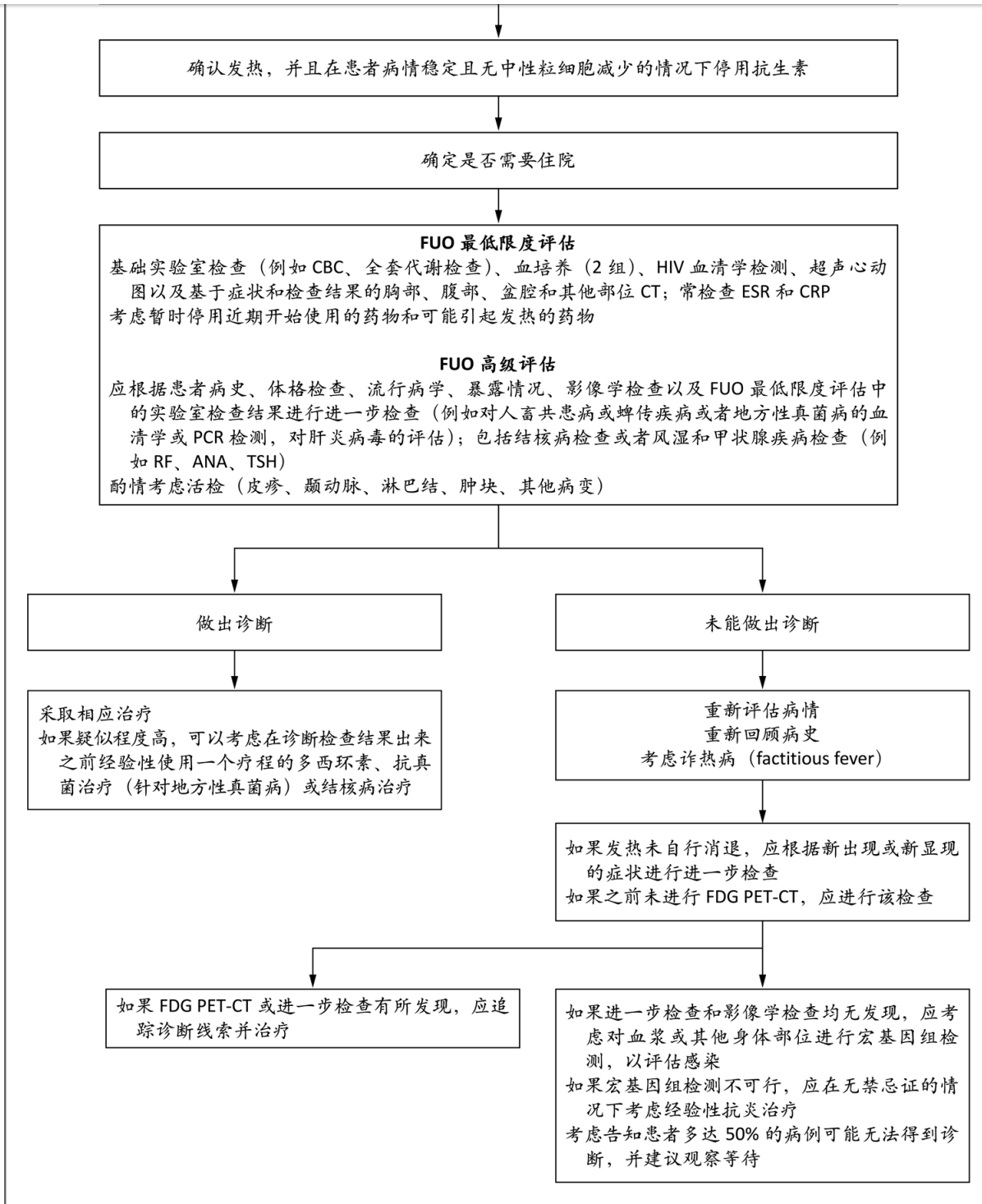


图1. 建议对不明原因发热采取的诊断和治疗步骤（FUO）

该方法应根据具体的临床状况做到个体化。ANA表示抗核抗体，CBC表示全血细胞计数，CRP表示C反应蛋白，CT表示计算机断层扫描，ESR表示红细胞沉降率，FDG PET-CT表示18F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描-CT，HIV表示人类免疫缺陷病毒，PCR表示聚合酶链反应，RF表示类风湿因子，TSH表示促甲状腺素。

发热反应

体温测定直至1868年Wunderlich在体温方面的开创性工作才成为主流⁹。他长度达一英尺，应用记录过程需要花20分钟的仪器记录了100多万个腋窝体温读数，并将正常体温确定为37.0℃（98.6°F）。然而，自19世纪以来，人体似乎在逐渐变冷¹⁰。基于人群的新数据表明，人体体温以每十年约0.03~0.5℃的速度稳步下降；目前的正常体温范围是36.3~36.5℃¹⁰。炎症、环境和其他方面在过去两个世纪发生的变化是人们提出的部分原因¹⁰。

视前区和下丘脑前部在热稳态中起关键作用。病原体或炎症刺激对致热细胞因子（例如白介素-1和白介素-6）的诱导作用可触发脑内皮细胞生成前列腺素E₂，从而重置视前区的热调节设定点，进而引发发热反应¹¹。视前区还控制其他体温调节反应，包括



发热的后遗症

关于发热对疾病结局产生的影响，人们的观点在几千年间不断演变¹²。古代学者认为发热反应有益¹²。自19世纪初以来，发热被广泛认为有害¹²。然而，几百万年来，发热在动物界的系统发生中一直是保守的，这提示发热对宿主有潜在益处。大多数致病细菌是中温细菌（即约35°C最有利于其生长的微生物），而发热范围的体温会抑制其增殖¹³。发热还会产生肝脏的铁整合化合物（这些化合物与微生物复制所需的游离铁结合），增强抗生素的抗菌活性，诱导热敏休克蛋白（它可激活宿主防御），并增强T细胞应答^{14,15}。一项研究表明，危重患者高达39.5°C的体温并无不良影响，甚至可能与良好结局相关¹⁶。然而，通过外部手段提高患者体温并无益处。

FUO原因随时间的变化

FUO原因在过去一个世纪里发生了巨大转变^{2,17}。文献的总体观点是与二十世纪早期和中期相比，在当前时代，FUO的感染性原因减少，而自身免疫疾病或自身炎症疾病增多^{2,17}。然而，对研究所做的进一步评估揭示出更为复杂的状况，即FUO原因因国家、医院类型（三级医院 vs. 社区医院）和患者人群而异。文献自相矛盾，并且驳斥了炎症疾病已超过感染成为FUO主要病因这一普遍看法，1994—2004年¹⁷和2005—2015年⁷的两篇系统综述表明，感染仍然是FUO的主要病因。较低收入地区和较高感染率之间似乎有可能存在关联⁷。例如，2021年，在印度¹⁸和土耳其¹⁹，感染约占FUO病例的40%，而自身免疫疾病和炎症疾病仅占病例的1/4。相比之下，来自日本²⁰、希腊²¹和韩国²²的同期研究表明，自身免疫疾病和炎症疾病所占的比例相同或更高。即使在当今时代，仍有高达51%的FUO病例未能确诊⁵。病例未能确诊的可能性在较高收入地区可能更高，这一关联的原因可能是患“难以诊断”疾病的患者比例过高⁷。

FUO分类

在历史上，FUO被分为经典病例、院内病例、免疫缺陷相关病例和旅行相关病例（表1）。尽管有其局限性，但上述分类提供了一个有用框架，我们可以据此诊疗长期发热患者。

表1. 不明原因发热（FUO）的大类*

	心内膜炎、隐匿性脓肿、惠普尔病、肠热病、梅毒[主要是继发性]、各种人畜共患病和组织胞浆菌病)、癌症、自身免疫疾病和自身炎症疾病以及其他原因
院内 FUO	住院患者发生的 FUO
ICU 患者	原因包括感染(菌血症、肺炎、艰难梭菌感染、真菌血症、导管相关性感染、褥疮)、血栓栓塞事件、非结石性胆囊炎、药物热、卒中、脑出血和出血
非 ICU 患者	与前面列出的 ICU 患者 FUO 原因相似,但患者不危重
免疫缺陷相关 FUO	原因多种多样,取决于基础免疫缺陷的类型
器官移植受者	原因包括病毒、供者源性感染、粪类圆线虫高度感染、机会性真菌感染、排斥反应,以及比较罕见的 GVHD、移植物不耐受综合征(来自移植失败后原位保留的移植肾)、肾移植后陈旧的无功能动静脉移植物(可能引起隐匿性感染或发热)、噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症和腺原体相关高氨血症综合征
中性粒细胞减少症患者	患中性粒细胞减少症的高危患者如果经过适当的经验性抗生素治疗后,仍发热超过 5 天,则认为其患 FUO;病因诊断受中性粒细胞减少症持续时间、旨在治疗或预防 GVHD 的免疫抑制以及预防性抗菌治疗的影响
造血细胞移植受者	植入前的原因:与中性粒细胞减少性 FUO 的原因相似 植入后的早期阶段原因:植入本身、机会性疱疹病毒感染、腺病毒感染、超急性 GVHD、感染性肺炎、特发性肺炎综合征 植入后的后期阶段原因:多种原因,包括癌症复发;免疫重建在大约 24 个月内未完全恢复,患者在此期间仍有感染风险(例如荚膜微生物感染)
未接受 ART 的 HIV 感染者, AIDS 患者	原因包括急性逆转录病毒综合征、分枝杆菌感染、地方性真菌病、弓形体病、隐球菌病、HHV-8 感染(例如卡波西肉瘤、原发性渗出性淋巴瘤、卡波西肉瘤疱疹病毒炎性细胞因子综合征)和淋巴瘤
旅行相关 FUO	原因包括疟疾、肠热病、钩端螺旋体病、病毒性出血热、斑疹伤寒和热带国家的急性未分化性发热性疾病 ²⁴

* 表中列出了可能与FUO相关的部分疾病。数据来自Durack和Street³以及Wright和Auwaerter²³的论文。AIDS表示获得性免疫缺陷综合征,ART表示抗逆转录病毒疗法,GVHD表示移植物抗宿主病,HHV表示人类疱疹病毒,HIV表示人类免疫缺陷病毒,ICU表示重症监护病房。

经典型FUO

“经典型FUO”一词通常指的是FUO综合征的变异型,最初由Petersdorf和Beeson²³定义,并且是过去一个世纪里大多数FUO相关报道的焦点。经典型FUO的主要原因是感染、癌症、自身炎症疾病或自身免疫疾病以及其他原因³。本文不可能总结引起FUO的所有感染;然而,但以下重要疾病值得讨论。

细菌感染

结核病是FUO最常见的感染性原因之一。在关于FUO的35项研究中,有32项研究至少诊断出1例患者患结核病,并且结核病在美国以外的病例系列中(10.2%)比在美国的病例系列中(5.3%)更为常见²⁵。粟粒性或播散性结核病的诊断仍然很有难度,原因是其表现多种多样,常无既往结核病史,胸片无明显发现,以及诊断工具不足。约有38%的惠普尔病患者出现发热,且通常伴有有关节痛或关节炎、腹泻和体重减轻。伤寒和非伤寒的沙门血清型可引起菌血症和FUO,并可并发真菌性动脉瘤(图2A)。其他细菌感染(例如感染性心内膜炎,特别是培养结果阴性的的心内膜炎)和深部感染(例如脓肿和前列腺炎)是我们知晓已久的FUO相关疾病⁶。

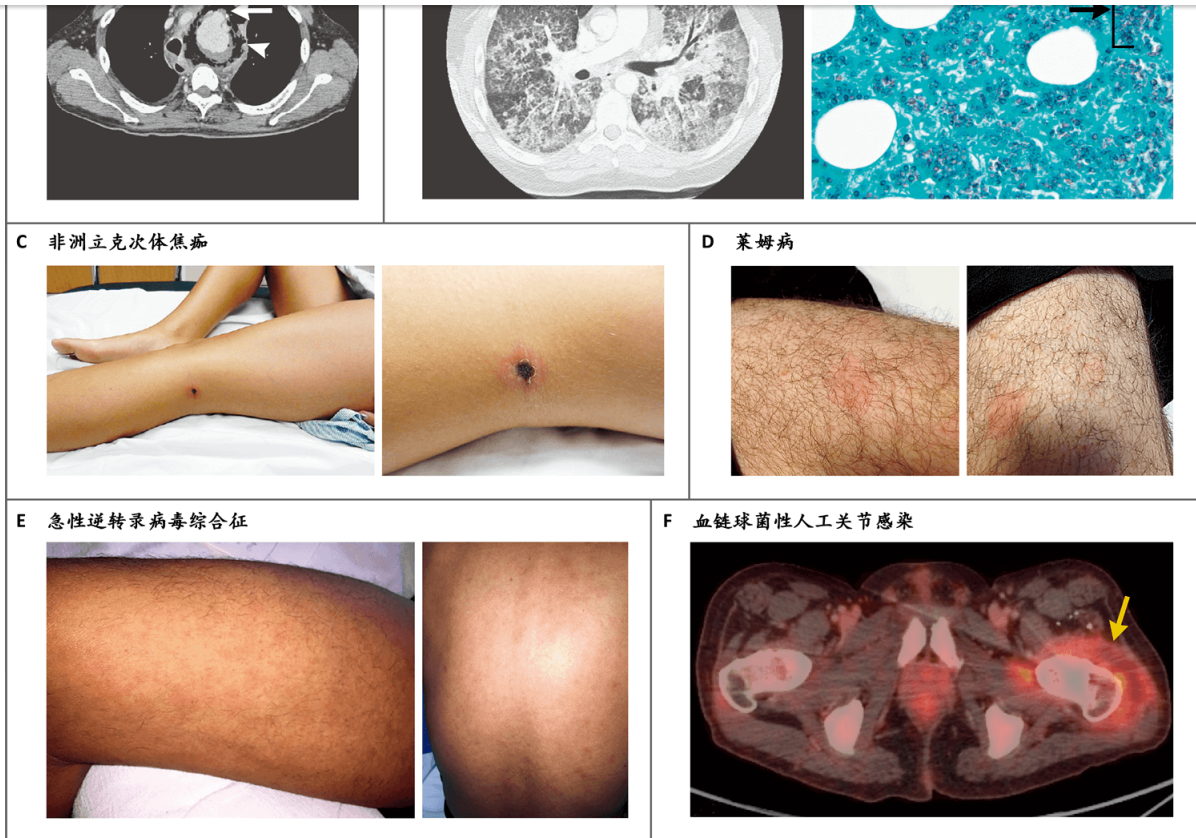


图2. 感染引起的FUO病例举例

图A显示一例发热1个月患者的主动脉弓假性动脉瘤（箭形），伴有大量气体（箭头），表明肠道沙门菌性主动脉炎²⁶。图B显示一例患肺门淋巴结肿大和非干酪样肉芽肿，并且因疑似结核病接受糖皮质激素治疗的患者的胸部CT扫描和骨髓穿刺涂片。之后一次入院时采集的支气管肺泡灌洗液和骨髓穿刺样本有荚膜组织胞浆菌生长；血清和尿液的组织胞浆菌抗原检测结果呈阳性。应用六亚甲基四胺银法（Grocott Methenamine silver）染色后，对骨髓穿刺样本的初始病理切片进行再次检查发现许多组织胞浆菌酵母（箭形）。图C显示一例在南非狩猎旅行后发热、头痛和肌痛患者的叮咬焦痂（inoculation eschar）。对焦痂钻取活检样本进行的PCR检测产生非洲立克次体²⁷。图D显示一名患发热和皮疹的男性的早期播散性莱姆病。图E显示一例患HIV感染和急性逆转录病毒综合征的患者的皮疹。图F显示一例患克罗恩病，并且持续6个月发热、出汗且体重减轻的患者的人工膝关节FDG PET-CT扫描。尝试使用糖皮质激素、抗生素和抗真菌药物治疗均失败。再次检查FDG PET-CT扫描结果时发现人工关节内有积液（箭形），并且培养后有血链球菌生长。患者接受手术和头孢曲松治疗后完全康复。

病毒感染

虽然大多数病毒感染具有自限性，但做出诊断可能可以减少诊断检查的费用和抗生素用药。在中国的一项研究中，通过血浆聚合酶链反应（PCR）检测法，研究者在1/3的FUO患者中检测出人类疱疹病毒，包括分别在15.1%、9.7%、14.0%和4.8%的患者中检测出的巨细胞病毒（CMV）、EB病毒（EBV）、人类疱疹病毒6型（HHV-6）和HHV-7，10.2%的患者同时感染不同病毒²⁸。发热可单独出现，也可伴有转氨酶水平升高或血液学异常；伴有血液学异常的发热最常见于EBV病毒血症。然而，在疱疹病毒复制的病例中，有许多是在其他病程背景下发生的潜伏性感染复活，而不是FUO的主要原因。传染性单核细胞增多症的临床表现可能因年龄而异（例如与青少年相比，中年或老年人可能发热持续时间更长，白细胞减少更明显，但脾肿大、咽炎和淋巴结肿大的发生率较低）²⁹。因此，对于所有FUO患者都应考虑单核细胞增多症，不论其年龄大小。HHV-6和HHV-8检测通常只对免疫功能低下患者进行；HHV-7的致病性尚有争议³⁰。动物源性病毒是FUO的一个考虑因素，尤其是伴有脑膜脑炎时（表2和补充附录表S1，补充附录与本文全文可在NEJM.org获取）。

表2. 有可能导致FUO的部分人畜共患感染和媒介传播感染*

<p>洲蜱叮咬热)、斑疹伤寒立克次体(地方性鼠斑疹伤寒)、普氏立克次体(流行性斑疹伤寒)、恙虫病东方体(恙虫病)</p>			松鼠(普氏立克次体)	伴DIC和脑炎);叮咬溃瘍(inoculation ulcer)不常见		因此,几乎所有病例均出现皮疹
巴贝虫病						
巴贝虫种(例如美国的微小巴贝虫,欧洲的分歧巴贝虫,中国的猎户巴贝虫)	美国东北部、东南部和中西部上部;欧洲;中国东北地区(通常在5月至9月)	肩突硬蜱(鹿蜱);输血相关不常见	白足鼠	全身症状、溶血、ARDS;皮疹不常见	阿奇霉素联合阿托伐醌,克林霉素联合奎宁	如有皮疹则应怀疑莱姆病;免疫功能低下和无脾患者有发生重症疾病的风险;在美国可同时感染巴贝虫、无形体、疏螺旋体和波瓦桑病毒
无形体病						
嗜吞噬细胞无形体(人粒细胞无形体病)	美国东北部和中西部上部;中欧;亚洲(主要是春季和夏季)	肩突硬蜱	白足鼠	全身症状、发热、血细胞减少、转氨酶水平升高;皮疹不常见	四环素类	如有皮疹则应怀疑莱姆病;在美国可同时感染巴贝虫、无形体、疏螺旋体和波瓦桑病毒
莱姆病						
美国中西部上部的伯氏疏螺旋体和其他疏螺旋体、梅奥疏螺旋体(B. mayonii)	美国东北部和中西部上部;欧洲;亚洲(6月至8月)	美国的肩突硬蜱	啮齿类动物(例如白脚鼠)	游走性红斑疹;心脏、关节、神经系统表现;发热不常见	四环素类、阿莫西林、头孢呋辛、头孢曲松	在美国可同时感染巴贝虫、无形体、疏螺旋体和波瓦桑病毒;与治疗药物的赫氏反应可表现为发热
埃立克体病						
查菲埃立克体(人单核细胞埃立克体病)、伊氏埃立克体、蜱传埃立克体(E. muris euclairensis)(不常见)	美国东南部、中南部和中西大西洋地区;鼠埃立克体(E. muris)和蜱传埃立克体;明尼苏达州和威斯康星州(春季和夏季)	孤星蜱(美洲钝眼蜱);鼠埃立克体和蜱传埃立克体;肩突硬蜱	白尾鹿;鼠埃立克体和蜱传埃立克体;白足鼠	急性发热性疾病、全身症状、血细胞减少、转氨酶水平升高;高达30%的患者出现皮疹	四环素类	不明原因发热可能持续17~51天 ³¹
巴尔通体病						
杆状巴尔通体(奥罗亚热);五日热巴尔通体、汉氏巴尔通体(菌血症、培养结果阴性的心内膜炎、杆菌性血管瘤病);汉氏巴尔通体(猫抓病)	奥罗亚热:安第斯山脉的山谷;其他:遍及全球,无家可归人群,HIV感染者(全年)	因微生物和综合征而异;白蛉、体虱、猫蚤	杆状巴尔通体:人类;五日热巴尔通体:非人灵长类动物;汉氏巴尔通体:猫	各异;发热、全身症状、培养结果阴性的心内膜炎;淋巴结肿大伴猫抓病;肝紫癜病伴细菌性血管瘤	因综合征而异;常用基于四环素的方案;使用喹诺酮类、利福平、大环内酯类	奥罗亚热的幸存者暂时有患沙门菌病的风险;猫抓病可在免疫功能低下的宿主中传播
钩端螺旋体病						
问号钩端螺旋体和其他种类	普遍存在且遍及全球(各异;据报道发生于夏季和秋季)	感染通常发生于暴露于环境源(例如被动物尿液污染的水/土壤)之后	多种哺乳动物(例如啮齿类动物、牛、马)	各异;发热、全身症状、经典结膜充血;咳嗽、肌痛、无菌性脑膜炎、肺出血、黄疸;肾衰竭(魏尔病)	青霉素、四环素类	进入皮肤小伤口或暴露于黏膜表面、职业暴露(农民、屠宰场工人)、探险旅游
布鲁菌病						
布鲁菌(例如羊布鲁菌、牛布鲁菌、猪布鲁菌、犬布鲁菌)	地中海盆地、中东、亚洲、非洲、墨西哥、中美洲和南美洲(全年)	感染发生于食用、吸入或接触受感染的动物制品后	各种哺乳动物:绵羊、山羊、牛、骆驼、犬	乏力、盗汗、关节痛、背痛、全身症状;可导致心内膜炎、脊柱炎、睾丸炎或附睾炎	多西环素、利福平、TMP-SMX、头孢曲松、氨基糖苷类	在美国罕见(食用未经巴氏消毒的进口乳制品);微生物实验室特殊处理;建议对实验室暴露实施暴露后预防
Q热						
贝纳柯克斯体	遍及全球(全年)	蜱;动物粪便、尿液、胎盘或吸入物	哺乳动物(牛、其他农场动物)、鸟类、节肢动物	发热、流感样疾病、肺炎、肝炎;心内膜炎,产科并发症	各异;多西环素、TMP-SMX、大环内酯类、羟氯喹	接触农场动物的人员、实验室工作人员和屠宰场工作人员的风险最高
病毒性人畜共患病						
汉坦病毒;波瓦桑病毒、西尼罗河病毒、寨卡病毒、登革热病毒和基孔肯亚病毒;圣路易斯脑炎;马脑炎病毒;其他	各异;美国东北部和五大湖区的波瓦桑病毒;加拿大;俄罗斯(不同季节)	白蛉、蚊、蜱(波瓦桑病毒的媒介硬蜱)	灵长类、鸟类、兔、啮齿类动物、牛、其他	全身发热性疾病;皮疹、关节痛、脑膜炎、血细胞减少、出血、呼吸衰竭	支持性	疾病范围从自限性(寨卡病毒)至潜在慢性衰弱性(基孔肯亚病毒和西尼罗河病毒)至致死性(汉坦病毒);在美国可同时感染巴贝虫、无形体、疏螺旋体和波瓦桑病毒



地方性真菌病（组织胞浆菌病、芽生菌病、球孢子菌病和副球孢子菌病）在有免疫能力和免疫能力低下的宿主中可能均与FUO相关，其中主要发生于免疫能力低下人群的马尔尼菲蓝状菌病（talaromycosis）除外（表S2）³²。而机会性侵袭性真菌病，例如曲霉病、毛霉病和由新型隐球菌（而非格特隐球菌[*Cryptococcus gattii*]，该隐球菌可感染健康人群）引起的隐球菌病主要发生于免疫能力低下人群。各种地方性真菌病具有互相重叠且非特异性的临床表现，包括B症状以及肺部或肺外症状。旅行史可能有助于建立诊断。然而，真菌病流行的地区可能随着时间推移而改变。事实上，尽管几十年来我们一直认为组织胞浆菌病分布于密西西比河和俄亥俄河流域，但其分布范围显然正扩展到上述两河流域之外³³。因此，对于有相吻合综合征的患者（图2B），应怀疑组织胞浆菌病，即使是在组织胞浆菌的经典分布地图之外，上述地图最早于1969年发表，依据的是1958—1965年进行的皮肤测试³³。遗憾的是，许多组织胞浆菌病病例仍然是根据组织活检，而不是根据抗原检测来得出诊断，这提示医护人员对其的怀疑程度仍然很低³³。

其他感染

约有一半的人类病原体是通过媒介传播或动物源性的病原体³⁴，而这些感染通常表现为FUO（表2，图2C和图2D，表S1）³⁵。一般并无明确的动物源性病原体或节肢动物接触史。此外，互相重叠且非特异性的临床表现（可能包括皮疹、血细胞减少和转氨酶水平升高）以及缺乏现成的实验室检测方法常导致诊断延迟。

癌症

癌症约占FUO病例的2%~25%^{2,3,36}。最常伴发FUO的肿瘤包括肾细胞癌、淋巴瘤、肝细胞癌和卵巢癌、心房黏液瘤和卡斯尔曼病³⁷（表3）。生成致热细胞因子或自发性肿瘤坏死（伴或不伴继发感染）可能是大多数癌症相关发热的基础原因²³。有研究者提出通过“萘普生激发”的方式鉴别癌症引起的FUO和感染引起的FUO⁴⁰。尽管临床医师可能选择使用萘普生缓解发热症状，但萘普生缓解或消除发热之后，并不意味着无须对感染进行严格评估。

表3. FUO的部分恶性肿瘤、自身炎症和自身免疫及其他原因*

结肠癌、肝细胞癌和肾细胞癌；急性白血病；伴体温调节障碍的脑肿瘤

自身炎症疾病和自身免疫疾病

自身炎症：家族性地中海热、Muckle-Wells 综合征、家族性寒冷型自身炎症综合征 (familial cold autoinflammatory syndrome)

自身免疫：自身免疫性淋巴组织增生综合征，自身免疫性多内分泌腺病综合征 (autoimmune polyendocrinopathy syndrome)

各异的自身炎症和自身免疫表达或混合型疾病†：巨细胞和大动脉炎、炎症性肠病、某些类型的葡萄膜炎、白塞综合征、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、皮炎、多肌炎

其他原因

肉芽肿性、特发性、家族性：特发性肉芽肿性肝炎、肉芽肿性多血管炎、慢性肉芽肿性疾病、罗萨伊-多尔夫曼病、佐剂或硅酮诱发的肉芽肿、脂肪肉芽肿（例如因摄入矿物油）、Kikuchi-Fujimoto 病（组织细胞坏死性淋巴结炎）、川崎病、硬化性肠系膜炎

血管：心房黏液瘤、主动脉夹层、深静脉血栓形成、肺栓塞、血肿、血栓性静脉炎、颅内出血和卒中

内分泌：艾迪生病、甲状腺毒症、甲状腺危象、甲状腺炎、嗜铬细胞瘤

血液学：溶血性尿毒症综合征，血栓性血小板减少性紫癜

其他：肝硬化、胰腺炎、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症、膀胱内灌注卡介苗、脂肪超载综合征（因接受脂肪乳剂治疗）、诈热病、腹膜后纤维化、齿状突加冠综合征 (Crowned dens syndrome)（焦磷酸钙沉积病）

* 表中并未列出可能与发热相关的所有疾病；许多其他原因来自病例报告。数据来自Gaeta等¹⁷，Pannu等¹⁸，Loizidou等³⁷，Sun和Singh³⁸以及van Kempen等³⁹的论文。

† 这些疾病可能同时具有自身炎症和自身免疫特征。

自身炎症疾病和自体免疫疾病

自身炎症疾病和自身免疫疾病占FUO病例的5%~32%^{2,7,17,19}。我们最近对这些疾病机制的了解表明它们两类不同的疾病。单纯自身炎症疾病（例如周期性发热综合征）属于白介素-1 β 反应、白介素-18反应或两种反应失调的固有免疫障碍，而自身免疫疾病（例如自身免疫性淋巴组织增生综合征）则涉及适应性免疫，由1型干扰素反应驱动³⁹。其他疾病（例如成人期发病的斯蒂尔病和类风湿关节炎）具有可变或同时存在的自身炎症和自身免疫特征³⁹（表3）。老年人巨细胞动脉炎和风湿性多肌痛以及年轻患者的成人期发病的斯蒂尔病常伴有发热。炎症标志物升高虽然常见，但不具有特异性。然而，高铁蛋白血症（>每毫升10,000 ng铁蛋白）似乎是成人期发病的斯蒂尔病的特征⁴¹。



的发热，则应怀疑免疫重建综合征。HIV感染者、器官移植受者、产后妇女、中性粒细胞减少的宿主和接受抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 治疗的患者均有风险。隐球菌病、组织胞浆菌病和分枝杆菌感染是与免疫重建综合征相关的最常见机会性感染³⁸。

其他原因和药物热

还有许多其他疾病可能导致经典型FUO，其中部分在表4中列出。据估计，住院患者有3%~7%的发热可归因于药物⁴⁵。然而，由于缺乏局灶征象，药物热常被忽视。嗜酸性粒细胞增多、相对心动过缓和皮疹分别发生于约25%、10%和5%的病例⁴⁵。近1/3的药物热是由抗生素引起，最常见的是 β -内酰胺类抗生素⁴⁵。药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状 (DRESS) 是一种以重度皮疹、发热、内脏受累、淋巴结肿大、嗜酸性粒细胞增多和非典型淋巴细胞增多为特征的疾病。

表4. 经典型FUO的药物相关原因*

		厥药（苯妥英、卡马西平）、甲基多巴、肝素、奎尼丁、奎宁
化疗相关反应	3 ~ 19 小时	化疗药物（阿糖胞苷、博来霉素、苯丁酸氮芥、长春新碱、顺铂），黑色素瘤的分子靶向药物（达拉非尼、曲马替尼）
输液相关反应	0.5 ~ 3.0 小时	两性霉素 B 制剂，万古霉素，博来霉素，疫苗，单克隆抗体
DRESS	2 ~ 6 周	磺胺类、卡马西平、别嘌醇、拉莫三嗪、苯妥英
高热综合征		
5-羟色胺综合征	6 小时 ~ 数天†	选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂：西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂：度洛西汀、曲唑酮、去甲文拉法辛、左旋米那普仑、米那普仑、文拉法辛 三环类抗抑郁药：阿米替林、去甲替林 MAO 抑制剂：非选择性不可逆抑制剂（苯乙肼、反苯环丙胺 [tranylcypromine]）、非选择性可逆抑制剂（利奈唑胺）、选择性不可逆 MAO A 型抑制剂（亚甲蓝）、选择性不可逆 MAO B 型抑制剂（司来吉兰） 止吐药：昂丹司琼、甲氧氯普胺 5-羟色胺受体激动剂：致幻剂（LSD）、芬太尼、丁螺环酮、曲坦类、锂剂 草药制品：圣约翰草、骆驼蓬（去氢骆驼蓬碱和骆驼蓬碱） 细胞色素 P-450 抑制剂‡：氟西汀、环丙沙星、利托那韦、氟康唑、舍曲林
恶性高热	0.5 ~ 2.0 小时	去极化肌肉松弛药：琥珀胆碱 吸入麻醉药：氟烷、七氟醚、异氟烷、地氟烷
神经阻滞剂恶性综合征	1 ~ 2 周	抗精神病药：氟哌啶醇、喹硫平、奥氮平、利培酮 止吐药：甲氧氯普胺、丙氯拉嗪（prochlorperazine） 帕金森症-高热综合征：突然停用多巴胺激动剂或非多巴胺能药物（金刚烷胺）
肾上腺素能发热	各异	拟交感神经药和 MAO 抑制剂：茶碱、可卡因、MDMA（摇头丸）
抗胆碱能发热	约 2 小时	抗惊厥药：卡马西平 止吐药：东莨菪碱、异丙嗪、丙氯拉嗪 肌肉松弛药：环苯扎林、美索巴莫、卡立普多（carisoprodol） 草药：颠茄、曼陀罗、羽扇豆 抗抑郁药：阿米替林、丙咪嗪、去甲替林
线粒体的氧化磷酸化解偶联	0.5 ~ 3.0 小时	杀虫剂和毒素：有机氯化物，蛇毒衍生的磷脂酶 水杨酸盐：大剂量阿司匹林

* 数据来自 McAllen 和 Schwartz⁴²、Boyer 和 Shannon⁴³ 以及 Francescangeli 等⁴⁴ 的论文。DRESS 表示药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状，LSD 表示麦角酰二乙胺，MAO 表示单胺氧化酶，MDMA 表示 3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺。

† 半衰期较长的药物（例如氟西汀）即使提前 5 周停药，也可能诱发该综合征。

‡ 如果在选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂的基础上加用对细胞色素 P-450 具有抑制作用的同工酶（CYP2D6 和 CYP3A4），后者可能引发 5-羟色胺综合征。

高热药物综合征（例如 5-羟色胺综合征和神经阻滞剂恶性综合征）（表 4）可能是药物的特发性或已知副作用⁴²。5-羟色胺综合征是由刺激 5-羟色胺受体中 5-羟色胺家族的药物引起^{42,43}。由于 5-羟色胺能药物的使用越来越多，该疾病的发病率正在上升。如果与 5-羟色胺能治疗药物联用，数种非处方药、非法物质和草药制品也可能引发 5-羟色胺综合征。神经阻滞剂恶性综合征与多巴胺受体阻滞剂（例如抗精神病药）相关，可能被误诊为 5-羟色胺综合征。实验室检查结果异常（例如白细胞增多）是神经阻滞剂恶性综合征的特征，这进一步混淆了疾病诊断。药物热的其他原因在表 4 中列出。



多原因的发热” (fever of too many origins)⁴⁶。院内FUO患者的检查项目与经典型FUO的检查项目有重叠,但也有差异,表现在前者通常不评估不寻常感染(esoteric infection)、自身免疫疾病和癌症。所做的评估(尤其是对于慢性危重患者)应首先关注院内感染,包括血管导管相关感染、尿路感染、肺炎、腹腔内感染、鼻窦炎和艰难梭菌感染。然而,初始培养和影像学检查结果通常无发现^{46,47}。事实上,一项研究表明,31%的发热危重患者患的是非感染性发热,包括脑损伤、血栓栓塞事件或药物引起的神经源性发热⁴⁷。在感染性发热患者和非感染性发热患者中,白细胞增多的频率和程度相似,因此无法通过这一指标可靠地鉴别两种状况。

不明原因发热在术后患者中也很常见。术后早期发热大多具有自限性,其原因是人体在外科手术的生理应激下释放炎症细胞因子。心脏、骨科或神经外科手术后的吻合口瘘、瘘管、血肿、痛风急性发作(由血容量减少和组织缺氧引起)、血栓栓塞事件、补片或移植相关感染以及人型支原体感染是术后FUO的众多原因中的一部分。与普遍观点不同,几乎没有证据表明肺不张是发热原因⁴⁸。

免疫缺陷和FUO

在过去几十年间,免疫抑制和免疫刺激疗法(例如生物制剂、单克隆抗体、检查点抑制剂和嵌合抗原受体[CAR]-修饰的T细胞)得到了发展。美国目前有数百万成人接受免疫抑制药物⁴⁹。考虑到免疫能力低下状况的生物学差异,不可能对免疫缺陷相关FUO做出统一定义。尽管如此,通常仍然应该应用基于时间和质量的标准,但由于基础的宿主因素,这些标准可能不同于定义经典型FUO的标准。

HIV感染者

HIV感染者的发热可能是由急性逆转录病毒综合征引起,该综合征在感染后约2周出现(与病毒血症峰值重合),表现为单核细胞增多症样综合征和皮疹(图2E)⁵⁰。在获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者中,机会性感染和癌症是FUO的主要原因。20世纪90年代初,法国的一项研究对57例AIDS合并FUO的患者进行了评估,结果发现了86%患者的发热原因。分枝杆菌感染、CMV感染、利什曼病和淋巴瘤是发热的最常见原因⁵¹。其他感染(包括组织胞浆菌病、隐球菌病、弓形体病和HHV-8感染)也可发生于AIDS患者⁵²。然而,抗逆转录病毒疗法(ART)已经将HIV感染转化为慢性病,与AIDS相关的机会性感染已经很少见⁵³。因此,在21世纪,与HIV相关的FUO可重新分类为接受ART患者发生的FUO(该人群的检查项目与未感染HIV的人群相似)和未接受ART患者发生的FUO(表1)。如果AIDS患者在开始接受ART后出现FUO,应考虑免疫重建综合征。

器官移植受者

在3,626名器官移植受者中,根据记录,有1.4%的人出现FUO;一半以上是由感染引起^{54,55}。随着抗病毒药预防性用药的改进,CMV已成为FUO的不太常见的原因。其他病毒性原因(例如与EBV相关的移植后淋巴组织增生性疾病,以及腺病毒、HHV-6、细小病毒B19或HHV-8感染)仍然是器官移植受者发生FUO后的考虑因素^{54,55}。粪类圆线虫高度感染综合征和播散性组织胞浆菌病常在发热移植受者的诊断中被遗漏。免疫或手术并发症也是移植后发热的原因(表1)。对于器官移植受者的FUO,以下几种情况虽然罕见,但也应考虑:还应考虑抗胸腺细胞球蛋白或阿仑单抗引起的血清病⁵⁶、排斥反应(可能伴有或之前发生嗜酸性粒细胞增多)、移植抗宿主病(GVHD)和噬血细胞性淋巴组织细胞增多症。

血液系统癌症患者

在接受旨在诱导缓解的化疗的血液系统癌症患者中,以及造血细胞移植受者在植入之前,发热的情况普遍。上述人群出现长期、重度中性粒细胞减少(定义为中性粒细胞绝对计数少于500/ μ L的情况持续7天以上)的风险高^{57,58}。患者在中性粒细胞减少期间出现发热的原因通常是中性粒细胞减少、黏膜炎和导管导致宿主防御能力受损,进而导致内源性细菌或真菌菌群转移到血流内^{57,58}。可确定病原体的患者只有约1/3,并且发热可在患者接受适当抗微生物剂治疗的情况下持续5天(中位数)⁵⁸。出现发热的中性粒细胞减少患者应立即接受广谱抗生素治疗。如果中性粒细胞减少和发热持续超过7天,患者应接受经验性抗真菌治疗(主要针对霉菌)。这些病例很难治疗,应通过日常检查、频繁培养、影像学检查和培养以外的其他诊断方法进行评估,寻找霉



征)、真菌感染、CMV、EBV和HHV-6等疱疹病毒复活(尤其是脑膜脑炎)、腺病毒感染、超急性GVHD或其他因素。在植入后的后期,造血细胞移植后不明原因发热的原因广泛,包括GVHD、机会性霉菌感染、移植后淋巴组织增生性疾病和癌症复发(表1)。

接受CAR T细胞治疗的患者中约有92%出现发热⁵⁷。大多数发热出现在接受上述治疗后3周内,目前认为其原因是细胞因子释放综合征(CRS)。与CRS相关的体温可能非常高,而且所有患者均接受抗生素治疗,所做的检查往往没有发现。由于缺乏生物标志物检测法,CRS仍然是一种排除性诊断,即对于CAR T细胞治疗后早期出现的发热,只有无法确认其他原因的情况下,才能诊断为CRS。由于高级别CRS对临床结局的有害影响,建议使用托珠单抗或糖皮质激素等抗细胞因子疗法⁵⁷。

接受其他免疫抑制治疗的患者

对于医源性免疫抑制期间出现发热的患者,都应仔细评估常见和机会性感染。例如,接受抗TNF- α 疗法的患者可能出现李斯特菌病、带状疱疹和肉芽肿性感染(例如地方性真菌病、结核病或隐球菌病)⁵⁹。使用利妥昔单抗与支原体⁶⁰和侵袭性腺原体⁶¹感染引起的骨关节感染相关。而阻断T细胞抑制信号并增强对癌症的免疫应答的检查点抑制剂疗法可能因自身反应而导致各种炎症反应,包括不伴有感染的发热、器官炎症、皮疹和腹泻⁶²。

返乡旅行者

联合国世界旅游组织(World Tourism Organization)估计,到2030年,每年将有大约20亿人旅行,且大多数前往新兴经济体国家⁶³。尽管国际旅游因COVID-19疫情而减少,但游客仍将继续出现发热疾病。1996—2011年,在82,825名就医的西方旅行者中,4.4%患急性疾病;最常见的感染是疟疾(76.9%的旅行者)、肠热病(18.1%)和钩端螺旋体病(2.4%)⁶⁴。从旅行至就诊的中位时间为16天;有91%的返乡旅行者出现发热,0.4%死亡。恶性疟主要是在西非感染,肠热病在印度次大陆感染,钩端螺旋体病在东南亚感染⁶⁴。

识别危及生命或可传播的旅行相关感染是重中之重。上述感染包括病毒性出血热(表2和表S1)、钩端螺旋体病、立克次体病(包括斑疹伤寒)、麻疹、肠热病、结核病、流感、重症冠状病毒感染和抗生素耐药性细菌感染⁶⁵。除非特别加以考虑,上述旅行相关感染中有许多可能很难诊断。上述感染中有许多可通过疫苗预防。然而,一项研究表明,在发生疫苗可预防的疾病的旅行者中,只有19.7%曾在旅行前寻求医疗建议⁶⁵。

诊断

评估FUO的第一步是根据图1中的说明采集全面病史、进行检查和进行初始诊断检查。通过这一框架,临床医师可追踪潜在的诊断线索^{6,23},以做出最终诊断。然而,尽管诊断线索使62%的患者得到了诊断⁶,但此类线索中48%~81%可能具有误导性^{5,23}。由于许多FUO综合征是常见疾病的不常见表现,因此不建议按照步骤进行广泛的实验室评估,因为评估的费用很高,而且如果疾病的验前概率低,可能会得出假阳性结果。例如,尽管测定降钙素原水平对细菌性肺炎患者具有潜在价值,检测 β -d-葡聚糖对侵袭性念珠菌病或某些霉菌感染患者可能也有价值⁶⁶,但在病情稳定,且未能定位来源的未分化性发热综合征患者中,检测结果可能难以解读。事实上,在并无其他理由怀疑细菌感染或侵袭性真菌病(例如影像学发现、脓毒症或宿主因素)的情况下,仅仅根据升高的降钙素原或 β -d-葡聚糖值启动抗菌或抗真菌治疗是不明智的。如果最初评估没有特别发现,应重新回顾病史中的其他方面,因为诊断线索可能会在重复询问过程中出现。目前建议对病情不消退的老年FUO患者进行颞动脉活检,确定是否有颞动脉炎⁶⁷,可以根据每个病例的具体情况考虑这一方法。数十年前⁶⁸,对FUO患者行剖腹术的情况常见,但现在已被计算机断层扫描(CT)所取代。

值得一提的两种诊断方法是¹⁸F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描-CT(FDG PET-CT)(图2F)和二代测序。荟萃分析表明,FDG PET-CT在诊断FUO方面的性能范围很广,灵敏度在86%~98%,特异性在52%~85%⁶⁹⁻⁷²。FDG PET-CT的诊断率似乎超过50%^{69,72},而且比常规CT的诊断率至少高出30%⁶⁹。FDG PET-CT在感染或肿瘤患者中的性能似乎优于在自身免疫疾病患者中的性能⁷²。FDG PET-CT似乎也优于其他核成像方法,如无CT的PET以及镓或白细胞闪烁显像⁷²。此外,FDG



结果⁷³。这些方法包括二代测序，包括对样本中所有遗传物质的无偏测序⁷³。此外，针对细菌和真菌基因组中的16S或18S核糖体RNA基因、核糖体DNA D1–D2区、内部转录间隔区及其他部分的广泛或病原体特异性PCR检测法近年来受到广泛关注⁷³。

然而，在FUO病例中常规应用分子学方法的数据很少⁷³，目前，这些检测法只用于始终未能确诊的病例（图1）。

治疗

对于持续发热患者，我们往往想要根据经验使用抗微生物或抗炎治疗（例如糖皮质激素）。然而，除非患者有中性粒细胞减少、免疫能力严重低下或病情迅速恶化，首先应尽一切努力确定诊断。对于FUO始终未能确诊的患者尤其如此，因为此类患者预后很好，甚至可以自发消退⁷⁴。尝试使用抗微生物剂治疗可能导致患者易发生耐药，或者抑制有严格营养需求的病原体（fastidious pathogen）的生长，此外对于自限性疾病（例如病毒感染）患者，还可能使其误以为发热的根本原因已得到治疗。即使是抗炎药物，如果使发热消退，也可能导致诊断延迟。在初始评估显示出强烈支持某一诊断结果的诊断线索（图1），那么在诊断检查结果出来之前，应运用临床判断来决定使用下列药物进行激发：多西环素、抗结核药、抗真菌药、糖皮质激素和其他疗法。

未来方向

20世纪已经走过了20多年，现在是时候从当代医学教育中删除关于FUO的教条定义了，而应将FUO重新定义为经过一段合理的时间（以排除自限性发热），在高质量诊断检查没有发现的情况下，不明原因的发热现象。分子诊断学（例如可快速检测多种病原体的DNA或RNA测序）和宿主应答生物标志物技术（应用基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学方法）的发展可能有朝一日会改变FUO的诊断局面，无须极高的临床灵敏度即可诊断疑难病例⁷⁵。遗憾的是，预计这些方法只有高收入国家和地区可以使用。发展中国家需要获得快速、可靠的即时检测法，这对改善发热疾病的初级诊疗有意义。尽管如此，随着对FUO的诊断能力从敏锐的临床判断转向分子学诊断，FUO领域有朝一日可能会进入精准医学领域，这一概念甚至可能完全过时。

作者信息

Ghady Haidar, M.D., and Nina Singh, M.D.

From the Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh. Dr. Singh can be contacted at nis5@pitt.edu or at the Infectious Diseases Section, VA Healthcare System, University Drive C, Pittsburgh, PA 15240.

参考文献

1. Cabot RC. The three long-continued fevers of New England. *Boston Med Surg J* 1907;157:281–285.
2. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1–30.
3. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin — reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35–51.
4. Wright WF, Mulders-Manders CM, Auwaerter PG, Bleeker-Rovers CP. Fever of unknown origin (FUO) — a call for new research standards and updated clinical management. *Am J Med* 2021 August 24 (Epub ahead of print).
5. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:26–38.
6. 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. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:392–400.
7. Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, Cicala SD, Gaeta GB, Brancaccio G. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review. *BMC Infect Dis* 2019;19:653–653.
8. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:694–703.
9. Wunderlich C, Reeve J. The course of the temperature in diseases: a guide to clinical thermometry. *Am J Med Sci* 1869;67:425–447.
10. Gurven M, Kraft TS, Alami S, et al. Rapidly declining body temperature in a tropical human population. *Sci Adv* 2020;6(44):eabc6599–eabc6599.
11. Kozak W, Kluger MJ, Tesfaiji J, et al. Molecular mechanisms of fever and endogenous antipyresis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:121–134.
12. El-Radhi ASM. Fever management: evidence vs current practice. *World J Clin Pediatr* 2012;1:29–33.
13. Mackowiak PA. Direct effects of hyperthermia on pathogenic microorganisms: teleologic implications with regard to fever. *Rev Infect Dis* 1981;3:508–520.
14. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015;15:335–349.
15. Kluger MJ, Rothenburg BA. Fever and reduced iron: their interaction as a host defense response to bacterial infection. *Science* 1979;203:374–376.
16. Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 2012;16(1):R33–R33.



20. Kubota K, Tanaka H, Miyata T, et al. Comparison of IgG1-FUO-1 and IgG2-FUO-1 for the diagnosis of fever of unknown origin: a multicenter prospective study in Japan. *Ann Nucl Med* 2021;35:31–46.
21. Spernovasilis N, Tsioutsis C, Markaki L, Zafeiri M, Soundoulounaki S, Gikas A. Fever of unknown origin caused by infectious diseases in the era of migrant and refugee crisis. *Travel Med Infect Dis* 2020;33:101425–101425.
22. Kim Y–S, Kim K–R, Kang J–M, Kim J–M, Kim Y–J. Etiology and clinical characteristics of fever of unknown origin in children: a 15–year experience in a single center. *Korean J Pediatr* 2017;60:77–85.
23. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(5):ofaa132–ofaa132.
24. Mittal G, Ahmad S, Agarwal RK, Dhar M, Mittal M, Sharma S. Aetiologies of acute undifferentiated febrile illness in adult patients — an experience from a tertiary care hospital in northern India. *J Clin Diagn Res* 2015;9(12):DC22–DC24.
25. Sepkowitz KA. Tuberculosis as the cause of fever of unknown origin: a review. *Int J Infect Dis* 1997;2:47–51.
26. Takagi M, Kato M. Salmonella enterica aortitis. *N Engl J Med* 2016;374(21):e26.
27. Bohaty BR, Hebert AA. African tick–bite fever after a game–hunting expedition. *N Engl J Med* 2015;372(10):e14.
28. Zhou W, Tan X, Li Y, Tan W. Human herpes viruses are associated with classic fever of unknown origin (FUO) in Beijing patients. *PLoS One* 2014;9(7):e101619–e101619.
29. Halevy J, Ash S. Infectious mononucleosis in hospitalized patients over forty years of age. *Am J Med Sci* 1988;295:122–124.
30. Haidar G. HHV–6, HHV–7, and HHV–8: forgotten viruses in transplantation. In: Morris M, Kotton C, Wolfe C, eds. *Emerging transplant infections*. Cham, Switzerland: Springer, 2020:683–708.
31. Roland WE, McDonald G, Caldwell CW, Everett ED. Ehrlichiosis — a cause of prolonged fever. *Clin Infect Dis* 1995;20:821–825.
32. Lortholary O, Denning DW, Dupont B. Endemic mycoses: a treatment update. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:321–331.
33. McKinsey DS, Pappas PG. Histoplasmosis: time to redraw the map and up our game. *Clin Infect Dis* 2020;70:1011–1013.
34. Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. Fever of unknown origin due to zoonoses. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:963–996.
35. Rahman MT, Sobur MA, Islam MS, et al. Zoonotic diseases: etiology, impact, and control. *Microorganisms* 2020;8:1405–1405.
36. Barbado FJ, Vazquez JJ, Peña JM, et al. Fever of unknown origin: a survey on 133 patients. *J Med* 1984;15:185–192.
37. Loizidou A, Aoun M, Klastersky J. Fever of unknown origin in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101:125–130.
38. Sun H–Y, Singh N. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non–HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:394–402.
39. van Kempen TS, Wenink MH, Leijten EFA, Radstake TRDJ, Boes M. Perception of self: distinguishing autoimmunity from autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:483–492.
40. Zhang H, Wu Y, Lin Z, et al. Naproxen for the treatment of neoplastic fever: a PRISMA–compliant systematic review and meta–analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(22):e15840–e15840.
41. Fautrel B, Le Moël G, Saint–Marcoux B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still’s disease. *J Rheumatol* 2001;28:322–329.
42. McAllen KJ, Schwartz DR. Adverse drug reactions resulting in hyperthermia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38:Suppl:S244–S252.
43. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112–1120.
44. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Mol Sci* 2019;20:2288–2288.
45. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy* 2010;30:57–69.
46. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med* 2013;368:197–199.
47. Seguin P, Roquilly A, Mimoz O, et al. Risk factors and outcomes for prolonged versus brief fever: a prospective cohort study. *Crit Care* 2012;16(4):R150–R150.
48. Mavros MN, Velmahos GC, Falagas ME. Atelectasis as a cause of postoperative fever: where is the clinical evidence? *Chest* 2011;140:418–424.
49. Wallace BI, Kenney B, Malani PN, Clauw DJ, Nallamothu BK, Waljee AK. Prevalence of immunosuppressive drug use among commercially insured US adults, 2018–2019. *JAMA Netw Open* 2021;4(5):e214920–e214920.
50. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis* 2010;202:Suppl 2:S270–S277.
51. Bissuel F, Lepout C, Perronne C, Longuet P, Vilde JL. Fever of unknown origin in HIV–infected patients: a critical analysis of a retrospective series of 57 cases. *J Intern Med* 1994;236:529–535.
52. Wormser GP. Multiple opportunistic infections and neoplasms in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1985;253:3441–3442.
53. Abellán–Martínez J, Guerra–Vales J–M, Fernández–Cotarelo M–J, González–Alegre M–T. Evolution of the incidence and aetiology of fever of unknown origin (FUO), and survival in HIV–infected patients after HAART (highly active antiretroviral therapy). *Eur J Intern Med* 2009;20:474–477.
54. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Fever in liver transplant recipients: changing spectrum of etiologic agents. *Clin Infect Dis* 1998;26:59–65.
55. Trese M, Smith J. Fever of unknown origin in recipients of solid organ transplants. Presented at the Infectious Diseases Society of America 48th Annual Meeting, Vancouver, BC, Canada, October 21–24, 2010. abstract.
56. Yango A, Fischbach B, Bista B, Ruiz R, Fernandez H, Testa G. Serum sickness induced by alemtuzumab in a kidney–pancreas transplant recipient. *Clin Nephrol* 2021;96:47–50.
57. Haidar G, Garner W, Hill JA. Infections after anti–CD19 chimeric antigen receptor T–cell therapy for hematologic malignancies: timeline, prevention, and uncertainties. *Curr Opin Infect Dis* 2020;33:449–457.
58. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1443–1453.
59. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti–TNF–α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:571–582.
60. Bozo N, Ravn C, Stenz Justesen U, Dahlerup Rasmussen L. Mycoplasma hominis septic arthritis in a patient with hypogammaglobinaemia and rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep* 2021;14(1):e237798–e237798.
61. Jhaveri VV, Lasalvia MT. Invasive Ureaplasma infection in patients receiving rituximab and other humoral immunodeficiencies — a case report and review of the literature. *Open Forum Infect Dis* 2019;6(10):ofz399–ofz399.
62. Spiers L, Coupe N, Payne M. Toxicities associated with checkpoint inhibitors — an overview. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:Suppl 7:vii7–vii16.
63. Fink D, Wani RS, Johnston V. Fever in the returning traveller. *BMJ* 2018;360:j5773–j5773.



67. Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci* 2012;344:307-316.

68. Moossa AR, Skinner DB. The place of laparotomy in the management of pyrexia of unknown origin. *Ann R Coll Surg Engl* 1972;51:396-401.

69. Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise. *Clin Radiol* 2017;72:764-771.

70. Takeuchi M, Nihashi T, Gafter-Gvili A, et al. Association of 18F-FDG PET or PET/CT results with spontaneous remission in classic fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(43):e12909-e12909.

71. Dong MJ, Zhao K, Liu Z, Wang G, Yang S, Zhou G. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol* 2011;80:834-844.

72. Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear imaging for classic fever of unknown origin: meta-analysis. *J Nucl Med* 2016;57:1913-1919.

73. Wright WF, Simner PJ, Carroll KC, Auwaerter PG. Progress report: next-generation sequencing (NGS), multiplex polymerase chain reaction (PCR), and broad-range molecular assays as diagnostic tools for fever of unknown origin (FUO) investigations in adults. *Clin Infect Dis* 2021 February 19 (Epub ahead of print).

74. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 1996;156:618-620.

75. Rytter H, Jamet A, Coureuil M, Charbit A, Ramond E. Which current and novel diagnostic avenues for bacterial respiratory diseases? *Front Microbiol* 2020;11:616971-616971.



《NEJM医学前沿》 © 2021 年版权所有。保留所有权利。沪ICP备 15038381号

沪公网安备 31010402004405号

