

• 综 述 •

发热待查病因变化趋势及诊治进展*

阿迪莱·麦麦提伊敏¹, 张永萍^{2△}, 木尼热·阿地力江², 陈星均²

(1. 新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院
感染性疾病科, 新疆 乌鲁木齐 830001)

[摘要] 发热待查(FUO)定义为发热体温大于 38.3 ℃, 发热持续时间超过 3 周, 并于医院内诊治 1 周后仍未明确诊断的患者。随着医疗水平的发展, 定义也得到不断完善。目前报道的 FUO 病因超过 200 种, 病因复杂, 临床诊断困难, 诊断需依靠详细的临床病史收集、体格检查、实验室指标、影像资料等综合找出相关线索。FUO 的病因在不同时间段及不同国家的分布因健康状况和社会经济条件而异。目前, 没有具体的治疗方案, 而经验性治疗存在争议。病因学分类的研究可以为临床工作者提供有效的线索, 该文主要探讨目前 FUO 患者病因的分布及病原构成变化趋势。

[关键词] 发热待查; 病因; 变化趋势; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.04.040

中图法分类号:R597

文章编号:1009-5519(2025)04-1006-04

文献标识码:A

Progress in change trend of etiology and diagnosis of fever of unknown origin*

Adilai Maimaitiyimin¹, ZHANG Yongping^{2△}, Munire Adilijiang², CHEN Xingjun²

(1. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China;
2. Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Xinjiang Uygur
Autonomous, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

[Abstract] Fever of unknown origin (FUO) is defined as patients with a fever whose body temperature is greater than 38.3 ℃, whose fever lasts for more than 3 weeks, and whose diagnosis is not clear after one week of hospital treatment. With the development of medical standards, the definition has been improved. At present, there are more than 200 reported causes of FUO to be investigated, which are complicated and difficult to diagnose clinically. The diagnosis needs to be based on detailed clinical history collection, physical examination, laboratory and imaging data to find out relevant clues. The causes of fever under investigation FUO varies over time and across countries, depending on health status and socio-economic conditions. At present, there is no clear treatment method, and empirical treatment is still controversial. The study of etiology classification can provide effective clues for clinical workers. This paper mainly discussed the changing trend of the distribution of etiology and pathogen composition in FUO patients.

[Key words] Fever of unknown origin; Etiology; Change trend; Review

发热待查(FUO)不是一种生物学上统一的现象, 而是多种、不同疾病过程的共同表现。根据宿主的免疫状态、患者是否住院治疗和旅行史, FUO 有不同的分类。尽管在过去的 1 个世纪中, FUO 的温度、持续时间和诊断标准都发生变化。但核心要义仍是尽管经过门诊或住院检查仍未明确病因的一组疾病^[1], 其中检查内容包括病史及体格检查。系统全面的检查包括血常规、尿常规、便常规+隐血、肝功能、肾功能、电解质、血培养(3 次不同部位不同时间抽取)、胸部 X 线片及腹部 B 超(肝、胆、胰、脾、肾)^[2]。目前 FUO 分

为以下 4 类^[3]: 经典型 FUO、住院患者 FUO、粒细胞缺乏患者 FUO、人类免疫缺陷病毒感染患者 FUO。目前报道的 FUO 病因超过 200 种, 其分类分为以下 4 类: 感染性疾病、非感染性疾病、肿瘤性疾病、其他病因及病因未明。FUO 的病原学分布因研究时间和地区而异^[4], 关注 FUO 病因的变化趋势及诊治进展, 对于疾病的诊治及抗生素的使用具有指导意义。

1 FUO 概念的演变史

FUO 的演变今已有百余年的历史。早在 1907 年马萨诸塞州总医院临床病理研讨会的共同创始人

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01C115)。

△ 通信作者, E-mail: zhangyongping2@126.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250319.1415.037\(2025-03-19\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250319.1415.037(2025-03-19))

CABOT 将持续 2 周或更长时间的发热称为“长热”，在数十年后有“fever of unknow origin”“fever of undermine origin”“unexplain fever”等不同表述^[2]。1961 年 PETERSDORF 和 BEESON 通过对一系列 FUO 患者的观察研究后正式提出 FUO 的定义和分类，并沿用至今，成为经典 FUO 的概念。1962 年我国学者赵文拴^[5]提出 FUO 这一概念，笼统地指代“开始症状或无证不典型以致诊断不明确”的发热。1981 年，翁心华等^[6]明确指出原因不明的发热（简称 FUO）是指发热期限超 2~3 周，体温在 38.5℃ 以上。经完整的病史询问、体格检查、实验室检查不能明确诊断者，病程可达 1 个月及 1 年以上。在国内，这一概念曾在多篇文章中分别被译为“不明原因发热”及“FUO”^[7]。1991 年，STREET 等提出长期发热的住院患者及免疫缺陷患者等特殊人群的病因分布有所不同，宜单独列出，丰富了 FUO 的定义^[1]。此后，国际上开始逐渐使用“fever of unknown origin”进行统一描述^[8]。2017 年国内指南^[2]建议统一采用“FUO”这一命名，将 FUO 明确定义为发热持续 3 周以上，口腔体温至少 3 次大于 38.3℃（或至少 3 次体温在 1 d 内波动大于 1.2℃），经至少 1 周在门诊或住院系统全面检查仍不能确诊的一组疾病，并在国内沿用至今。而目前有国外学者将 FUO 定义为在没有诊断的情况下，多次腋下体温大于或等于 37.8℃，持续时间长于或等于 3 周，经过 3 d 的住院医院检查或 3 次门诊检查后病因仍未明确的一组疾病^[1]。

2 发热反应

关于发热对疾病预后影响的观点已经发展了几千年，古代学者认为发热反应是有益的。自 19 世纪初以来，发热被广泛认为是有害的。然而，发热在动物界数百万年的系统发育保守表明其对宿主是潜在的有益的。大多数致病菌的适温在 35℃ 左右，发热温度抑制其增殖。发热还产生肝脏铁螯合物，结合微生物复制所必需的游离铁，增强抗生素的抗菌活性，诱导热敏感休克蛋白的产生，激活宿主防御，增强 T 细胞反应^[1]。有研究表明，在危重症患者中，温度高达 39.5℃ 没有不良影响，甚至可能与良好的预后有关^[9]。

经典的热生理学家提出，视前区和下丘脑前部在热稳态中发挥关键作用。病原体或炎症刺激诱导产热细胞因子，触发脑内皮细胞产生前列腺素 E₂，使视前区的体温调节定位点重置，从而引起发热反应。体温调节行为包括棕色脂肪组织产热、寒战、出汗、血管收缩和血管扩张等^[10]。机体暴露于病原微生物而产生外源性致热源，又称为内毒素，随之而来的是内源性致热源。内源性致热源经血液循环输送至视前区，中枢调温血管内皮细胞和神经元局部产生的前列腺素 E₂ (PGE₂)，表达 PGE₂ 受体 3 (EP₃) 的交感神经系统神经元释放去甲肾上腺素，导致血管收缩和棕色脂肪组织产热^[11]，乙酰胆碱通过肌细胞诱导的寒战促进

发热^[12]。

3 FUO 的病因构成

3.1 感染性疾病 感染性疾病仍是 FUO 最常见病因^[13-14]。随着经济水平的提升，感染性疾病构成比降低。国外相关研究显示，30 年来感染性疾病占比呈下降趋势^[13]，从 75.0% 降至 51.1%^[15]。国内学者研究结果提示近 20 年来从 61.30% 降至 50.94%^[16-17]。在国内南北方病因分布不尽相同，北方感染性疾病发生率较南方高，南方非感染性炎症性疾病构成比较高，考虑与北方所处纬度高、天气寒冷等因素相关^[18]。在感染性疾病中，呼吸系统感染、泌尿系统感染占比最高，泌尿系统感染中女性多见^[4,19]。尽管 FUO 的病原体感染在不同地区有着不同的发生率，细菌感染仍在感染性疾病中占首要病因^[4]。国内外均以结核病最常见^[14]，发生率为 16.2%~32.5%^[14]，肺外结核较肺内结核多见^[19-21]；其次为羊布氏杆菌^[19]，羊布氏杆菌感染有地区特异性，近年来非牧区感染布鲁菌发病率正在逐渐上升^[22]，临床表现复杂，早期诊断困难。虽然部分病毒感染是自限性的，但是反复感染多种病毒也可导致热程延长、反复发热。相关研究发现，1/3 的 FUO 患者通过血浆聚合酶链反应 (PCR) 检测出人类疱疹病毒 (HHV)，包括巨细胞病毒 (CMV)、EB 病毒、HHV-6、HHV-7，分别占 15.1%、9.7%、14.0% 和 4.8%，还有 10.2% 的患者合并感染^[23]。真菌感染又分为地方性真菌感染及机会性真菌感染，健康人群及免疫力低下人群均可出现机会性真菌感染，地方性真菌感染在免疫功能低下 FUO 患者中多见^[1]。

3.2 非感染性炎症性疾病 据 JIANG 等^[4]报道，在发达国家，非感染性炎症性疾病逐渐增多，成为 FUO 的主要病因，占 10%~43%^[4,18]。在国内占比为 20%~30%^[2]。发病率在女性中更高^[24]，40 岁以下患者更易发生，而 40 岁以上患者肿瘤性疾病发生率增加。一项关于我国 2013—2022 年 FUO 病因分布的研究发现，FUO 归因于自身免疫性疾病的总体比例有所下降^[25]，这可能与诊断技术和标准的不断改进使早期诊断相关。成人 Still 病 (AOSD) 和系统性红斑狼疮 (SLE) 是年轻患者最常见的病因，颞动脉炎和风湿性多肌痛是老年人最常见的病因^[24]。AOSD 炎症性疾病炎症指标的升高是非特异性的，由于缺乏特异性症状和辅助检查，AOSD 仍属于排除性诊断，大大增加了诊断难度，发热是其常见症状。近年来归因于 AOSD 的 FUO 比例有所下降^[25]。AOSD 可引起多器官功能障碍，早期识别和启动治疗至关重要。SLE 的发病率在世界范围内因性别、年龄、种族和时期而异^[4]，发病率为 1/10 万~10/10 万，而在非洲及亚洲地区 SLE 的发病率均为白种人的 2~3 倍^[26]。

3.3 肿瘤性疾病 FUO 患者中 2%~25% 为癌症^[1,11-12]，在肿瘤性发热中，致热细胞因子产生或自发性肿瘤坏死（伴或不伴继发感染）是大多数癌症相关发

热的基础^[9],全面检查来排除感染性疾病是必要途径。国外研究中提示可通过萘普生实验来鉴别感染性发热及肿瘤性发热,通过萘普生实验肿瘤患者发热症状可缓解,而感染性疾病患者反之^[26]。国外报道随着社会发展及人口老龄化的加剧,FUO 病因中肿瘤占比逐年增加^[13],而国内研究表明,与过去的 20 年相比,肿瘤性疾病占比呈下降趋势^[4]。¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)正电子发射断层计算机成像/计算机体扫描(PET/CT)、血清肿瘤标志物在临床上被广泛地运用,使得许多恶性肿瘤得到早期诊断。ERDEM 等^[13]表明肿瘤性疾病中,最常见的是血液系统恶性肿瘤,包括淋巴瘤和白血病,其次是实体肿瘤。HAIDAR 等^[1]发现与 FUO 最常见相关的肿瘤包括肾细胞癌、淋巴瘤、肝细胞癌和卵巢癌。JIANG 等^[4]和吕昆来等^[20]研究也提示肿瘤性疾病中血液系统肿瘤占比最高,其中主要以淋巴瘤为主。在疾病的早期阶段,超声、CT、磁共振成像(MRI)等影像学手段有相对较低的灵敏度和特异度。PET/CT 不仅可以提供最佳的活检部位,还可以改变传统的临床视角,提供全身的形态和功能混合成像,从而有助于早期诊断,预计超过一半的 FUO 患者可获得早期诊断^[27-28]。

3.4 其他疾病 在 FUO 的多种病因中其他疾病占 10%~20%^[18],亚急性坏死性淋巴结炎、亚急性甲状腺炎、药物热等是常见疾病。坏死性淋巴结炎临床表现多样,是一种不常见、良性、自限性疾病,病因不明,其主要影响男女青壮年。临床表现为发热、淋巴结肿大,质地坚硬或呈橡皮样,常累及颈淋巴结,同时伴有体重减轻、脾肿大、白细胞减少和红细胞升高。且易被误诊为其他良性淋巴结病或淋巴瘤,诊断依靠活检病理结果^[29]。亚急性淋巴结炎诊断需要综合分析症状、体征、甲状腺功能检查、甲状腺核素扫描结果。而在亚急性甲状腺炎人群中表现颈部及咽喉部疼痛等典型症状较少^[4]。2%~10%的 FUO 归因于药物^[30]。接受抗生素治疗的患者中有 0.7%~13.1%发生药物热,2.8%~8.7%接受抗肿瘤药物治疗的患者出现药物热^[31],抗生素使用后发热时间间隔为 1~5 周(多见于 1~2 周),抗肿瘤药物给药间隔时间为 3~4 d。药物诱导的淋巴细胞刺激试验^[31](DLST),又称淋巴细胞转化试验,是确定超敏反应药物的可靠试验。但临床医生通常会通过停用怀疑的药物,停药既是诊断过程,也是治疗过程。然而,没有必要进行特殊的治疗^[32]。值得注意的是,尽管目前医疗水平逐步提升,但未确诊的 FUO 的患病率仍较高,这表明仍然存在难以捉摸的疾病和致病条件^[33]。而这些未确诊的 FUO 患者被认为是真正的 FUO。

4 诊断、治疗与转归

对 FUO 的评估应该从全面的病史采集、查体、实验室指标、影像学检查及初步诊断试验开始,临床医生应寻找潜在的诊断线索来明确诊断。然而,62%的

患者通过所提供的线索诊断中 48%~81%的线索是有误导性的^[9]。在缺乏诊断线索的情况下,经验性使用退热药或抗菌药物治疗可能会导致抗生素的不适当使用或错过重要的诊断机会^[34-35]。因此,迫切需要新的诊断技术来提高 FUO 的鉴别诊断^[34]。分子诊断方法可以克服传统微生物学检测的局限性,包括高通量测序技术(NGS)在内,如结果回报时间差、抗生素使用导致的灵敏度降低及疾病早期血清学结果的假阴性等。然而,在 FUO 病例中常规使用分子方法的数据很少,目前这些检测方法应保留用于尚未诊断的病例^[35]。近 10 年来,越来越多的证据强调了 PET/CT 在诊断感染和炎症方面的普遍有效性^[36],PET/CT 在检测脓毒症感染和非感染性炎症方面的应用有所增加,提升了早期阶段治疗精确性^[37]。

目前 FUO 的治疗尚无统一定论。2017 年国内专家共识^[2]指出,对于体温低于或等于 39℃ FUO 患者不建议退热处理。抗生素的早期使用会掩盖病原微生物的检出,在考虑感染但未能获取病原学证据时可通过分析可能感染的部位及病原经验性抗感染治疗。激素使用在影响热型的同时,不排除带来二重感染,不应作为退热药物使用。诊断性治疗应局限于疟疾、结核感染等特殊可凭借疗效的疾病。SANTANA 等^[38]认为,培养阴性的感染性心内膜炎(提示经验性抗生素治疗)、活动性结核(提示经验性抗结核),以及具有视力丧失风险的颞动脉炎(提示经验性皮质类固醇治疗)。糖皮质激素应谨慎使用,应在患者不能耐受发热或发热高峰期的情况下,使用退热药进行症状缓解时使用。需要强调的是,热型对 FUO 的诊断具有重要意义。尽管目前有一定的诊断和治疗手段,但 FUO 的死亡率仍维持在 12%~35%,FUO 患者中死亡率较高的是肿瘤性病因^[39],而未明确诊断者预后较好,一般在 4 周以上退热,5 年病死率为 3.2%。这些患者中 51%~100%可自行恢复。

5 展 望

我国 FUO 病因前 3 位分别为感染性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤性疾病。总体而言,归因于传染病的比例有所上升,但归因于结核病的比例明显下降。自身免疫性疾病和肿瘤性疾病的发病率均有所下降,但 AOSD 和淋巴瘤仍值得关注。一方面,FUO 由于临床表现多变、病情重叠、与多个系统疾病相关,以及缺乏明确的诊断结果,对医师来说仍然具有挑战性。另一方面,存在一些少见病、罕见病引发发热,病程绵长、病情复杂,更需要临床医生实时查阅相关文献、多学科间相互协作进而进行进一步诊治。对于未确诊的患者则需要长期随访关注新发临床表现及体征变化。鉴于 FUO 病因各个地区间存在较大差异性,应完善各区域疾病谱,丰富临床医生经验。随着步入老年社会,肿瘤性疾病患病率升高,由于诊断水平及 PET-CT、肿瘤标志物等检查手段的运用,早期诊断率

也逐步上升。当代分子诊断学飞速进展,如 DNA 或 RNA 测序,可以快速检测多种病原体,以及使用基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学方法的宿主反应生物标志物技术,可能会改变 FUO 的诊断格局,从而省去诊断具有挑战性病例的临床敏锐性。然而这些检测手段预计只能在高收入的群体中使用,尽管如此,随着诊断 FUO 的能力从精明的临床判断转向分子诊断, FUO 领域终有一天会进入精准医疗领域,甚至可能彻底过时。

参考文献

- [1] HAIDAR G, SINGH N. Fever of unknown origin[J]. N Engl J Med, 2022, 386(5): 463-477.
- [2] 张文宏, 李太生. 发热待查诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(11): 641-655.
- [3] NAITO T, TANEI M, IKEDA N, et al. Key diagnostic characteristics of fever of unknown origin in Japanese patients: a prospective multicentre study[J]. BMJ Open, 2019, 9(11): e032059.
- [4] JIANG L, WU H, ZHAO S, et al. Structured diagnostic scheme clinical experience sharing: a prospective study of 320 cases of fever of unknown origin in a tertiary hospital in North China[J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1): 452.
- [5] 赵文拴. 22 例“发热待查”辨证施治的体会[J]. 中医杂志, 1962(2): 4-6.
- [6] 翁心华, 徐肇明. 关于原因不明发热的病因问题[J]. 江苏医药, 1981(11): 44-47.
- [7] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [8] DURACK D T, STREET A C. Fever of unknown origin: reexamined and redefined[J]. Curr Clin Top Infect Dis, 1991, 11: 35-51.
- [9] LEE B H, INUI D, SUH G Y, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study[J]. Crit Care, 2012, 16(1): R33.
- [10] WRIGHT W F, AUWAERTER P G. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(5): ofaa132.
- [11] ROTH J, BLATTEIS C M. Mechanisms of fever production and lysis: lessons from experimental LPS fever[J]. Compr Physiol, 2014, 4(4): 1563-1604.
- [12] EVANS S S, REPASKY E A, FISHER D T. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(6): 335-349.
- [13] ERDEM H, BAYMAKOVA M, ALKAN S, et al. Classical fever of unknown origin in 21 countries with different economic development: an international ID-IRI study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2023, 42(4): 387-398.
- [14] 贾伟华, 宋宁, 冯桂山, 等. 发热待查病因诊断的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(20): 3325-3328.
- [15] WRIGHT W F, YENOKYAN G, SIMNER P J, et al. Geographic variation of infectious disease diagnoses among patients with fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis[J]. Open Forum Infect Dis, 2022, 9(5): ofac151.
- [16] 马万里, 付薇, 张飞彩, 等. 发热待查 235 例分析[J]. 中国临床医学, 2004, 11(4): 488-489.
- [17] 王丽萍, 任杰. 128 例发热待查病因与病原学检查分析[J]. 贵州医药, 2023, 47(6): 912-913.
- [18] DAVID A, QUINLAN J D. Fever of unknown origin in adults[J]. Am Fam Physician, 2022, 105(2): 137-143.
- [19] 韩丹, 邓家玉, 孙丽华, 等. 358 例发热待查患者的临床特征分析[J]. 新疆医学, 2023, 53(4): 438-441.
- [20] 吕昆来, 辛小娟, 李春华. 548 例发热待查患者病因分析[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2020, 5(4): 258-261.
- [21] 李彤, 王荣英, 贺振银, 等. 不明原因发热的病因及诊断方法研究进展[J]. 中国全科医学, 2017, 20(32): 4081-4085.
- [22] 孔钦翔, 程跃, 钱乐, 等. 发热待查入院患者中布鲁菌病与肺外结核病临床特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(17): 2657-2660.
- [23] ZHOU W M, TAN X Y, LI Y M, et al. Human herpes viruses are associated with classic fever of unknown origin (FUO) in Beijing patients[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101619.
- [24] ZHOU G Y, ZHOU Y, ZHONG C J, et al. Retrospective analysis of 1 641 cases of classic fever of unknown origin[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(11): 690.
- [25] KANG S, ZHENG R. Distribution of the causes of fever of unknown origin in China, 2013 — 2022[J]. Transl Int Med, 2024, 12(3): 299-307.
- [26] 吕昆来, 辛小娟. 发热待查疾病谱及变迁[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2019, 4(4): 244-246.
- [27] FATHALA A, BENKUDDAH R, ALMUHAIDEB A. Performance and value of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin[J]. Biomed Rep, 2024, 21(5): 169.
- [28] HESS S. FDG-PET/CT in fever of unknown origin, bacteremia, and febrile neutropenia[J]. PET Clin, 2020, 15(2): 175-185.
- [29] YU J L, LI Z, ZHANG B, et al. Case report: Kikuchi-Fujimoto disease: unveiling a case of recurrent fever and enlarged cervical lymph nodes in a young female patient with a literature review of the immune mechanism[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1279592.
- [30] BIGI C, TUCCORI M, BOCCI G. Healthcare professionals and pharmacovigilance of pediatric adverse drug reactions: a 5-year analysis of adverse events reporting system database of the food and drug administration[J]. Minerva Pediatr (Torino), 2022, 74(3): 272-280.
- [31] SOMEKO H, KATAOKA Y, OBARA T. Drug fever: a narrative review[J]. Ann Clin Epidemiol, 2023, 5(4): 95-106.
- [32] SRINOULPRASERT Y, RERKPATTANAPIPAT T, SOMPORNATTANAPHAN M, et al. Clinical value of in vitro tests for the management of severe drug hypersensitivity reactions[J]. Asia Pac Allergy, 2020, 10(4): e44.

2022,35(3):e0016821.

[16] LI L,TAN C,ZENG J,et al. Analysis of viral load in different specimen types and serum antibody levels of COVID-19 patients[J]. J Transl Med,2021,19(1):30.

[17] ZHANG L,PARVIN R,LIN S,et al. Peptide nucleic acid clamp-assisted photothermal multiplexed digital PCR for identifying SARS-CoV-2 variants of concern[J]. Adv Sci (Weinh),2024,11(13):e2306088.

[18] DONG L,LI W,XU Q,et al. A rapid multiplex assay of human malaria parasites by digital PCR[J]. Clin Chim Act,2023,539:70-78.

[19] POMARI E,PIUBELLI C,PERANDIN F,et al. Digital PCR:a new technology for diagnosis of parasitic infections[J]. Clin Microbiol Infect,2019,25(12):1510-1516.

[20] MU Y,RIVERA J,MCMANUS D P,et al. Comparative assessment of the SjSAP4-incorporated gold immunochromatographic assay for the diagnosis of human schistosomiasis japonica[J]. Front Public Health,2023,11:1249637.

[21] BAGÓ F,HOELZL F,KNAUER F,et al. Rapid and reliable detection of echinococcus multilocularis from faeces using droplet digital PCR [J]. Acta Parasitol,2021,66(2):553-559.

[22] FERNANDO D D,REYNOLDS S L,ZAKRZEWSKI M,et al. Phylogenetic relationships,stage-specific expression and localisation of a unique family of inactive cysteine proteases in Sarcoptes scabiei[J]. Parasit Vectors,2018,11(1):301.

[23] CAMPO F,IOCCA O,PAOLINI F,et al. The landscape of circulating tumor HPV DNA and TTMV-HPVDNA for surveillance of HPV-orpharyngeal carcinoma: systematic review and meta-analysis[J]. J Exp Clin Cancer Res,2024,43(1):215.

[24] HU L,JI Y Y,ZHU P,et al. Mutation-selected amplification droplet digital PCR;a new single nucleotide variant detection assay for TP53R^{249S} mutant in tumor and plasma samples[J]. Anal Chim Acta,2024,1318:342929.

[25] RASHID S,SUN Y,ALI KHAN SADDOLAI U,et al. Circulating tumor DNA and its role in detection, prognosis and therapeutics of hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Cancer Res,2024,36(2):195-214.

[26] JEANNOT E,LATOUCHE A,BONNEAU C,et al. Circulating HPV DNA as a marker for early detection of relapse in patients with cervical cancer[J]. Clin Cancer Res,2021,27(21):5869-5877.

[27] LV N,ZHAO Y,SONG Y,et al. Development of a sensitive droplet digital PCR according to the HPV infection specificity in Chinese population[J]. BMC Cancer,2023,23(1):1022.

[28] SIRAVEGNA G,O'BOYLE C J,VARMEH S,et al. Cell-free HPV DNA provides an accurate and rapid diagnosis of HPV-associated head and neck cancer[J]. Clin Cancer Res,2022,28(4):719-727.

[29] LI E W,TRAN N Y K,MCCULLOCH D,et al. FLT3-TKD measurable residual disease detection using droplet digital PCR and clinical applications in acute myeloid leukemia[J]. Int J Mol Sci,2024,25(11):5771.

[30] PARSAEI M,DASHTKOOHI M,SALMANI T A,et al. Potential efficacy of digital polymerase chain reaction for non-invasive prenatal screening of autosomal aneuploidies;a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pregnancy Childbirth,2024,24(1):472.

[31] LI Y Q,TAN G J,ZHOU Y Q. Digital PCR and its applications in noninvasive prenatal testing [J]. Brief Funct Genomics,2022,21(5):376-386.

[32] TERASAWA S,KATO A,NISHIZAWA H,et al. Multiplex PCR in noninvasive prenatal diagnosis for FGFR3-related disorders[J]. Congenit Anom (Kyoto),2019,59(1):4-10.

(收稿日期:2024-08-05 修回日期:2024-11-25)

(上接第 1009 页)

[33] FUSCO F M,PISAPIA R,NARDIELLO S,et al. Fever of unknown origin(FUO):which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005—2015 systematic review [J]. BMC Infect Dis,2019,19(1):653.

[34] WANG Z X,LIU J,TIAN Y,et al. Integrating medical domain knowledge for early diagnosis of fever of unknown origin: an interpretable hierarchical multimodal neural network approach[J]. IEEE J Biomed Health Inform,2023,27(11):5237-5248.

[35] WRIGHT W F,SIMNER P J,CARROLL K C,et al. Progress report:next-generation sequencing,multiplex polymerase chain reaction,and broad-range molecular assays as diagnostic tools for fever of unknown origin investigations in adults[J]. Clin Infect Dis,2022,74(5):924-932.

[36] BECKER K K,SØHOLM J,HESS S. The diagnostic yield of [¹⁸F]FDG-PET/CT in a heterogeneous inpatient population with suspected infection or inflammation is comparable to findings in patients with classic fever of unknown origin[J]. Diagnostics,2024,14(13):1420.

[37] SINGH S B,SHRESTHA N,BHANDARI S,et al. [¹⁸F]FDG PET/CT for identifying the causes of fever of unknown origin(FUO)[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging,2024,14(2):87-96.

[38] SANTANA L F E,RODRIGUES M D S,SILVA M P D A,et al. Fever of unknown origin;a literature review[J]. Rev Assoc Med Bras(1992),2019,65(8):1109-1115.

[39] JAFARI S,FATOLLAHZADEH A,GHIASVAND F,et al. Epidemiology of causes of fever of unknown origin in an academic center:a five-year evaluation from 2009 to 2014[J]. Arch Clin Infect Dis,2024:13.

(收稿日期:2024-10-14 修回日期:2025-01-11)