

肉芽肿性乳腺炎的发病原因和机制研究

赵晓怡¹, 叶媚娜^{2*}

¹龙华临床医学院, 上海

²上海中医药大学附属龙华医院中医乳腺科, 上海

收稿日期: 2021年12月24日; 录用日期: 2022年1月14日; 发布日期: 2022年1月26日

摘要

肉芽肿性乳腺炎是一种以乳腺小叶为中心的非干酪样坏死、以肉芽肿为主要病理特征的慢性化脓性疾病。本病发病率呈逐年上升趋势, 越来越多地引起国内外学者的关注。本文从自身免疫、感染、泌乳因素方面探讨该病的发病原因和机制, 从中医方面探讨该病的病因病机, 有利于完善对于该病的认识, 从而有助于达到对该病的预防以及形成完整的诊疗常规。

关键词

肉芽肿性乳腺炎, 病因, 发病机制, 综述

Study on the Causality and Etiology of Granulomatous Mastitis

Xiaoyi Zhao¹, Meina Ye^{2*}

¹Longhua Clinical Medical College, Shanghai

²Department of Galactophore, Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Received: Dec. 24th, 2021; accepted: Jan. 14th, 2022; published: Jan. 26th, 2022

Abstract

Granulomatous mastitis is a chronic inflammatory disease with non-caseating necrosis centered on breast lobules and granuloma as the main pathological feature. The incidence of this disease is increasing year by year, which has attracted more and more attention from scholars at home and abroad. This article discusses the causality and etiology of the disease from the aspects of autoimmunity, infection, and lactation factors, and talks over the similar topic of the disease from the aspect of Chinese medicine so that we can form a complete diagnosis and treatment routine.

*通讯作者。

Keywords

Granulomatous Mastitis, Causality, Pathogenesis, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肉芽肿性乳腺炎(granulomatous mastitis, GM), 又称肉芽肿性小叶性乳腺炎(granulomatous lobular mastitis, GLM)、特发性肉芽肿性乳腺炎(idiopathic granulomatous mastitis, IGM)等, 是一种以乳腺小叶为中心的非干酪样坏死、以肉芽肿为主要病理特征的慢性化脓性疾病。在国外, 由 Kessler 等[1]于 1972 年首先报道, 患者初期主要以乳房结块疼痛为主, 病情发展可成脓、破溃, 迁延不愈则逐渐形成瘻管和窦道, 病情容易反复[2]。在中医学中, 肉芽肿性乳腺炎与浆细胞性乳腺炎、乳腺导管扩张症等被统称为“粉刺性乳痛”, 中医古籍以及现代专著对粉刺性乳痛鲜有记载, 最早从明代周文采在《外科集验方·乳痛论》中可以分析出粉刺性乳痛的病机: “夫乳痛者, 内攻毒气, 外感风邪, 灌于血脉之间, 发在乳房之内, 渐成肿硬, 血凝气滞或乳汁宿留, 久而不散结成痈疽” [3]。在 1985 年顾伯华主编的《实用中医外科学》中首次提出了“粉刺性乳痛”的病名[4]。

2. 西医学: 肉芽肿性乳腺炎的发病原因

根据目前的研究, 引起肉芽肿性乳腺炎的确切病因尚不明确。根据中国知网现阶段的文献报道, 目前的观点可以归纳为与自身免疫因素、泌乳因素、感染因素(尤其是 *kroppenstetii* 棒状杆菌感染)相关, 其他可能的因素还包括乳房撞击史、近 5 年内足月妊娠史、服用避孕药及母乳喂养、种族差异、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏、吸烟等[2] [5] [6]。其中多数学者认为该病的发病与自身免疫因素、感染因素、泌乳因素这三个因素密切相关。

2.1. 自身免疫因素

1972 年, Kessler [1]等通过研究发现肉芽肿性乳腺炎的组织病理学特征与肉芽肿性睾丸炎、肉芽肿性甲状腺炎等自身免疫性疾病很相似, 因而推断该病也是一种自身免疫性疾病。为了印证这一观点, 此后的研究主要着重于以下三个方面。

一、根据疾病的临床特征, 某些 GLM 患者还合并其他自身免疫性疾病, 如干燥综合征、下肢的结节性红斑以及关节炎等[7]。

二、二在治疗方法上, 目前肉芽肿性乳腺炎的治疗以类固醇激素和免疫抑制疗法为主, 手术治疗后复发的患者对激素治疗仍然高度敏感。Donn 等最早于 1994 年提出用皮质类固醇激素治疗肉芽肿性乳腺炎可使肿块缩小, 手术范围局限, 从而缩短治疗时间。Oak 等[8]对 2009 年至 2015 年诊断的 40 例 GLM 患者进行了前瞻性研究, 接受类固醇和甲氨蝶呤治疗的中位时间分别为 3 和 6~9 个月, 所有患者均显示出 GLM 完全消退, 仅 2 例患者观察到复发。Shojaee [9]等对从 2015 年到 2020 年的 87 例 GLM 患者进行了评估和治疗, 其中 55.2% 的患者存在结节红斑和皮肤水肿。他们通过研究发现, 结合引流手术加上小剂量泼尼松龙(小剂量从 30 mg 皮质类固醇开始治疗 10 周)可获得较好的治疗效果和较低的复发率。吴恢

升[10]等对 120 例肉芽肿性乳腺炎患者针对病灶进行多点注射并封闭药物(地塞米松、曲安奈德)行免疫治疗, 其中 101 例(84.2%)痊愈, 仅有 9 例(8.9%)出现复发。Parperis 等[11]通过文献回顾发现, 14 个病例报告 29 例 GLM 患者当中有 9 例(31%)患有有关节炎, 并且 25 例(86.2%)的患者应用糖皮质激素后症状得到改善。

三、根据免疫组化研究, GLM 中存在多种炎症细胞及细胞因子, 涉及的细胞及因子包括 T 细胞、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素等[12]。一种或多种分泌的炎性物质变成抗原在 GLM 病变导管内介导 IV 型超敏反应[13]。刘晓菲[13]等对 50 例 GLM 患者手术病理组织进行实验研究的相关分析结果表明, 在 GLM 中辅助 T 细胞(CD4+)细胞处于高表达状态, 而细胞毒性 T 细胞(CD8+)细胞则相反, 所以免疫功能亢进, 抑制功能减弱, 导致自身免疫反应增强。在疾病早期严重阶段会释放大量的 TNF- α , 其受体随着它升高而升高, 在疾病的发展中, TNF- α 的释放减少, 其受体也相应的减少。杨小红[14]以免疫组化方法检测 49 例 GLM 患者病理标本, 发现白介素-2 (IL-2)在肿块期中表达较脓肿期、溃后期明显, 而白介素-4 (IL-4)在溃后期表达较肿块期、脓肿期明显。夏亚茹[15]等比较 72 例非哺乳期乳腺炎患者各免疫指标的差异, 发现非哺乳期乳腺炎患者存在免疫功能的紊乱, 主要表现为 T 淋巴细胞(CD3+)、CD8+T 淋巴细胞的降低, 自然杀伤细胞(CD56+, CD16+)、IgM、补体 C3、补体 C4、B 淋巴细胞的升高。Emsen [16]等对 2019 年 3 月至 2020 年 5 月的 51 例经病理证实的 GLM 患者外周血淋巴细胞亚群进行分析, 观察到患者血清中 T 淋巴细胞占优势, 促炎细胞因子 IL-8 和白介素-17 (IL-17)可能参与 GLM 的发病机制, 自然杀伤 T 细胞可能在调节和/或抑制肉芽肿中发挥作用。

自身免疫性疾病的定义是指机体因为自身抗原而发生免疫反应并且最终导致自身组织发生损害所引起的疾病。通过查阅文献不难看出, 不论从 GLM 的症状与自身免疫性疾病的相似性, 到应用类固醇激素治疗的有效性, 以及对 GLM 病理组织或外周血进行免疫组化分析得出与 T 细胞、干扰素、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素等一系列炎症细胞及细胞因子有关, 这些似乎都说明肉芽肿性乳腺炎与自身免疫因素关系密切, 自身免疫紊乱在本病中起到非常重要的作用。但是目前的研究主要是执果索因, 所以尚未明确具体是自身哪种免疫因子直接导致了本病的发生。

2.2. 感染因素

乳房正常的内生菌群主要分为三类, 包括丙酸杆菌属、凝固酶阴性菌、棒状杆菌属[2]。得益于检测技术和取材方式的进步与发展, 有越来越多的文献报道关于在 GLM 中检出以 *kroppenstedtii* 棒状杆菌属为多见的菌群, 提示存在棒状杆菌感染。Charlie 等[17]从一例复发性肉芽肿性乳腺炎中分离出 *kroppenstedtii* 棒状杆菌全基因组序列。陈玲[18]等在 2 年内收集 300 例上海中医药大学附属龙华医院病理诊断为 GLM 的手术切除标本及患者资料, 发现 116 例中有 60 例(51.7%)病灶可见革兰阳性杆菌, 可能与棒状杆菌感染有关。Mari [19]等分析了 2012~2017 年的 18 例肉芽肿性乳腺炎的手术标本, 其中有 7 例(38.9%)分离出了 *kroppenstedtii* 棒状杆菌基因。

从研究的结果来看, GLM 似乎与 *kroppenstedtii* 棒状杆菌有关, 但是值得注意的是, 研究中如何区分从病灶中分离出的棒状杆菌是正常的内生菌群还是导致感染的病原菌。未来研究是否可以通过实验设计排除相关干扰, 从动物实验中验证相关研究结果。

2.3. 泌乳因素

从发病机制上讨论泌乳因素导致 GLM 发病的过程可能是: 乳汁淤积或高泌乳素血症导致乳腺导管内分泌物增多, 乳腺小叶及导管随之不断扩张, 扩张超过其能承受的最大限度程度, 它的结构遭到破坏, 分泌物不断溢出进入小叶间结缔组织, 局部发生超敏反应不断刺激周围组织, 导致乳腺肉芽肿形成, 疾

病由此发生。而由于乳汁含有的丰富的脂质是细菌生长繁殖良好的培养基, 尤其是亲脂性菌属比如棒状杆菌属这类[2]。这也许也能解释为何 GLM 检出的细菌以棒状杆菌为多见。

在 GLM 的发病中, 自身免疫、感染以及泌乳这些因素可能在其中都扮演了一定的角色。

3. 西医学: 肉芽肿性乳腺炎的发病机制

肉芽肿性乳腺炎、浆细胞性乳腺炎、乳腺导管扩张症都是发生在乳腺的慢性炎症性疾病。目前普遍认为, 乳腺导管扩张症和浆细胞性乳腺炎是导管周围乳腺炎的不同病程及病理阶段[20]。乳腺导管扩张症基于乳头附近的主导管停滞引流[21]。早期乳腺导管变性, 鳞状上皮向内伸展, 产生角化鳞屑或脂质分泌物, 阻塞乳管管腔, 分泌物不断聚集, 导致管腔不断扩张, 最终引起管壁损伤, 结构遭到破坏, 使阻塞物进入乳腺间结缔组织, 局部不断刺激发生超敏反应并逐渐形成炎性结块。疾病发展可有脓肿产生, 轻挤乳头可有粉渣样分泌物从乳管中溢出。乳腺小叶坏死部分周围会出现大量浆细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润。乳腺导管可能因为被厌氧菌等逆行感染而产生感染性炎症反应[22]。肉芽肿性乳腺炎的发病机制可能与多种因素对乳管的刺激和破坏有关, 导致腺腔分泌物、乳汁和角化上皮从小叶间质逸出, 引发炎症反应。Imoto [23]等也认为这些因素对导管上皮的损伤可能引起局部免疫反应, 并诱导淋巴细胞和巨噬细胞迁移。在大体标本上, GLM 的病理是以乳腺小叶为中心, 以边界清晰、无干酪样坏死的暗红色多发肉芽肿结节为主要特点。

4. 中医学: 粉刺性乳痛的病因病机

顾伯华教授[24]认为: “素有乳头凹陷畸形, 加之肝郁气滞, 血不从, 气血瘀滞, 结聚成块, 郁久化热, 蒸酿肉腐而成肿, 溃后成瘻; 亦有因气郁化火, 迫血妄行, 而现乳衄。”杨小红等[25]总结该病早期主要表现为肝气郁结, 兼有血瘀; 中期热盛肉腐; 后期以气血亏虚为主。陈红凤[26]教授概括本病的基本病机: 以乳头凹陷, 因而乳络不畅之类先天不足为多见; 也可因七情内伤、郁怒伤肝而致气机不畅, 或因思虑伤脾、脾失健运、湿浊内生。因气机郁滞, 推动不力, 瘀血、湿浊壅塞乳络, 凝聚成块, 日久化热, 热盛肉腐酿脓。

5. 肉芽肿性乳腺炎发病现状

国外流行病学研究发现, (2007 年) GLM 约占乳腺良性疾病的 1.8% [2] [27]; (2012 年) GLM 约占组织病理学定义的乳腺炎性疾病的 24% [28]。 (2005~2017 年) GLM 病例占有乳腺病变的 6.02% [29]。在国内, (2011 年) GLM 是临床少见疾病仅占乳腺疾病的 1.4%~5.4% [30] [31], 发病率呈逐年上升趋势[30]。虽然这些 GLM 发病率选择的分母不同, 但是仍可以从中看出其发病率在不断上升。2020 年, 孙静[32]等采用文献计量分析的方法发现自 2006 年以后, GLM 的发文量呈快速增长趋势, 2018 年发文量达到最高(达 92 篇), 但是总体发文量仍较少。2006 年以后, GLM 的诊断与治疗相关的文章快速增长, 这也可能与 GLM 的发病率增高, 或者和临床医生的重视有关。

6. 小结

肉芽肿性乳腺炎从以前的罕见病, 到现在的发病率逐渐上升, 该病确切的病因、发病机制越来越受到研究者的重视。对于该病的发病原因, 有越来越多的研究证据支持与自身免疫、感染、泌乳因素相关, 这些发病因素并不一定是相互独立的, 很有可能是相互影响的复合因素。未来通过动物实验或者是临床研究对这些方面的进一步探讨, 有利于明确该病的病因和发病机制, 从而有助于达到对该病的预防以及形成完整的诊疗常规。

基金项目

全国中医药创新骨干人才培养项目(LH01.58.002);“龙华医院-闵行”中医专科(专病)联盟建设项目(LM05)。

参考文献

- [1] Kessler, E. and Wolloch, Y. (1972) Granulomatous Mastitis: A Lesion Clinically Simulating Carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*, **58**, 642-646. <https://doi.org/10.1093/ajcp/58.6.642>
- [2] 王蕾, 刘晓雁. 肉芽肿性小叶性乳腺炎中西医研究进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(5): 305-309.
- [3] 黄维芳, 刘丽芳, 范洪桥, 等. 刘丽芳教授运用“消”法治疗粉刺性乳痈经验研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(3): 371-373.
- [4] 陈红风. 中医外科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 106.
- [5] 周飞, 刘璐, 余之刚. 非哺乳期乳腺炎诊治专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 755-758.
- [6] 肖敏, 李三荣, 周戎. 特发性肉芽肿性乳腺炎发病的危险因素分析[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2019, 13(5): 277-280.
- [7] Nakamura, T., Yoshioka, K., Miyashita, T., et al. (2012) Granulomatous Mastitis Complicated by Arthralgia and Erythema Nodosum Successfully Treated with Prednisolone and Methotrexate. *Internal Medicine*, **51**, 2957-2960. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7846>
- [8] Oak, J., Nadkarni, M., Shetty, A., et al. (2021) Methotrexate in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Indian Journal of Surgery*, **83**, 454-460. <https://doi.org/10.1007/s12262-021-02754-w>
- [9] Shojaee, L., Rahmani, N., Moradi, S., et al. (2021) Idiopathic Granulomatous Mastitis: Challenges of Treatment in Iranian Women. *BMC Surgery*, **21**, 206-212. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01210-6>
- [10] 吴恢升, 伍建春, 郑昶, 等. 120 例肉芽肿性乳腺炎保守治疗的临床研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(2): 225-228.
- [11] Parperis, K., Achilleos, S., Costi, E., et al. (2021) Granulomatous Mastitis, Erythema Nodosum and Arthritis Syndrome: Case-Based Review. *Rheumatology International*, **41**, 1175-1181. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04820-8>
- [12] 张超杰, 孔成. 非哺乳期乳腺炎的免疫学研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2014, 36(4): 307-313.
- [13] 刘晓菲, 王楠, 李斐斐, 宋爱莉, 张丽美. 肉芽肿性乳腺炎不同中医证型中免疫相关因子表达变化及临床意义[J]. 中医药学报, 2020, 48(4): 23-28.
- [14] 杨小红. 肉芽肿性乳腺炎组织 IL-2、IL-4 表达的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2010: 1-23.
- [15] 夏亚茹, 陈红风, 叶媚娜, 等. 非哺乳期乳腺炎患者外周血 T 淋巴细胞、免疫球蛋白及补体水平的变化[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2012, 6(5): 504-514.
- [16] Emsen, A., Koksall, H., Özdemir, H., et al. (2021) The Alteration of Lymphocyte Subsets in Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **51**, 1905-1911. <https://doi.org/10.3906/sag-2012-192>
- [17] Tan, C., Lu, F.I., Aftanas, P., et al. (2020) Whole Genome Sequence of *Corynebacterium kroppenstedtii* Isolated from a Case of Recurrent Granulomatous Mastitis. *IDCases*, **23**, e01034. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e01034>
- [18] 陈玲, 张晓云, 王延文, 等. 肉芽肿性小叶性乳腺炎 300 例临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2019(3): 231-236.
- [19] Mari, F., Yasuyoshi, M. and Takahiko, S. (2018) *Corynebacterium kroppenstedtii* in Granulomatous Mastitis: Analysis of Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Biopsy Specimens by Immunostaining Using Low-Specificity Bacterial Antisera and Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Pathology International*, **68**, 409-418. <https://doi.org/10.1111/pin.12683>
- [20] 杨剑敏, 王颀, 张安秦, 等. 导管周围乳腺炎与肉芽肿性乳腺炎的临床鉴别与处理[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2011, 5(3): 306-312.
- [21] 赵红梅, 雷玉涛, 侯宽永, 等. 乳腺导管扩张症和浆细胞性乳腺炎差异的探讨[J]. 中国现代普通外科进展, 2005(4): 234-236.
- [22] 朱金明, 范西红, 余佩武. 非哺乳期乳腺炎性疾病的诊治[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2007(9): 673-675.
- [23] Imoto, S., Kitaya, T., Kodama, T., et al. (1997) Idiopathic Granulomatous Mastitis: Case Report and Review of the Li-

- terature. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **27**, 274-277. <https://doi.org/10.1093/jjco/27.4.274>
- [24] 顾伯华. 实用中医外科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985.
- [25] 杨小红. 肉芽肿性乳腺炎发病机理探讨[C]//中华中医药学会乳腺病防治协作工作委员会. 第十一届全国中医及中西医结合乳腺病学术会议论文集, 2009: 379-381.
- [26] 张妤, 陈红凤. 陈红凤辨治粉刺性乳痈经验[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(6): 19-21.
- [27] Muna, M.B., Hind, A.K. and Shefaa, A.A. (2007) Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Heterogeneous Disease with Variable Clinical Presentation. *World Journal of Surgery*, **31**, 1677-1681. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9116-1>
- [28] Altinotprak, F., Kivilcim, T. and Ozkan, O.V. (2014) Aetiology of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, **2**, 852. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i12.852>
- [29] Özsen, M., Tolunay, S. and Gokgoz, M.S. (2018) Granulomatous Lobular Mastitis: Clinicopathologic Presentation of 90 Cases. *Turkish Journal of Pathology*, **34**, 215-219. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2018.01431>
- [30] 崔仁忠, 杨接辉, 潘承欣, 等. 肉芽肿性乳腺炎的 6 年发病情况及不同治疗方案的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(11): 2271-2272.
- [31] 朱丽萍, 贾文霄, 倪多, 等. 肉芽肿性乳腺炎的临床表现与 X 线及 MRI 诊断特点[J]. 临床放射学杂志, 2011, 30(2): 193-196.
- [32] 孙静, 郑冰雅, 罗丹, 等. 我国肉芽肿性乳腺炎研究现状的文献计量分析[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(8): 145-147.