

# 肉芽肿性小叶性乳腺炎的病因和治疗研究新进展

景柯欣, 吴耀禄\*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年3月24日; 录用日期: 2022年4月18日; 发布日期: 2022年4月26日

## 摘要

肉芽肿性小叶性乳腺炎(Granulomatous lobular mastitis, GLM)是局限于乳腺小叶、形成肉芽肿为主要特征的乳腺慢性炎症性疾病, 是一种非细菌感染性炎症。该病虽为良性疾病, 却可造成乳房千疮百孔, 甚至丧失乳房, 被称为“良性疾病中的乳癌”。成为继乳腺恶性肿瘤之后对育龄期妇女身心威胁最大的非哺乳期乳腺炎症性疾病。GLM的病因迄今仍不完全清楚, 目前多认为自身免疫所致炎症反应、感染因素、基因多态性与基因突变等可能导致GLM的发生, 另外诱发GLM的因素还包括长期吸烟、哺乳障碍或乳汁淤积、乳房钝性外伤、口服避孕药或精神类药物、高泌乳素血症等。本篇将围绕GLM的病因和治疗新进展进行综述。

## 关键词

肉芽肿性小叶性乳腺炎, 致病因素, 治疗新进展

# New Research Progress on the Etiology and Treatment of Granulomatous Lobular Mastitis

Kexin Jing, Yaolu Wu\*

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 24<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 18<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 26<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Granulomatous lobular mastitis (GLM) is a chronic inflammatory disease of the breast that is li-  
\*通讯作者。

mitted to the breast lobules and characterized by the formation of granulomas. It is a non-bacterial infectious inflammation. Although the disease is a benign disease, it can cause many holes in the breast and even loss of the breast, which is called "breast cancer among benign diseases". It has become the non-lactation breast inflammatory disease that poses the greatest physical and psychological threat to women of childbearing age after breast cancer. The etiology of GLM is still not fully understood. At present, it is believed that inflammation caused by autoimmunity, infectious factors, gene polymorphisms and gene mutations may lead to the occurrence of GLM. In addition, the factors that induce GLM also include long-term smoking, lactation disorders or breast milk, stasis, blunt breast trauma, oral contraceptives or psychotropic drugs, hyperprolactinemia, etc. This article will review the new progress in the etiology and treatment.

## Keywords

Granulomatous Lobular Mastitis, Pathogenic Factors, New Progress in Treatment

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. GLM 致病因素新进展

国外学者对 1000 多例乳腺良性疾病病理学调查研究发现, GLM 约占乳腺良性疾病 1.8% [1], 为临床罕见病。流行病学资料显示地中海国家, 如土耳其、西班牙、埃及等, 以及发展中国家如中国、印度、伊朗、沙特阿拉伯等属高发地区, 另外还有东欧、东南亚等地区多发, 白种人甚少发病[2] [3] [4] [5]。GLM 的主要体征表现为特征性的“3 个三”: 主要好发人群——30 岁以上中年女性; 主要时间——最后一次分娩 3 年后; 大致时长——患病 3 个月[6]。GLM 的发病机制可能为物理、化学刺激等因素引起的乳管通透性增加, 管腔内分泌物如陈旧性乳汁等进入乳腺小叶内间质, 引起的细胞介导的免疫反应导致间质组织局部炎症反应, 诱导免疫活性细胞浸润引起迟发型超敏反应, 最终产生形成局部肉芽肿。引起乳管通透性增加, 管腔内分泌物增加的可能相关因素包括以下几方面。

### 1.1. 自身免疫

目前已有部分研究证实 GLM 与人体自身免疫关系密切, 认为该病既是一种自身免疫性疾病, 也是一种因乳汁淤积所引发的 IV 型超敏反应。最早于 1972 年, Kessler 等通过与其他免疫性疾病的组织学对比, 发现非哺乳期乳腺炎(Non-puerperal mastitis, NPM)病变乳腺组织有类似的变化, 推测本病是一种自身免疫性疾病。GLM 最主要的病理特征表现为以乳腺小叶为中心的非干酪样肉芽肿, 可见上皮样细胞及多核巨细胞, 肉芽肿周围以中性粒细胞浸润为主, 可见淋巴细胞、浆细胞以及少量嗜酸性粒细胞[7]。我国学者通过检测 NPM 患者外周血中自身抗体、免疫球蛋白、补体表达情况, 发现 NPM 患者血液中自身抗体、免疫球蛋白及补体水平异常, 进一步推测 NPM 是一种免疫功能紊乱的自身免疫性疾病[8]。有研究[9]显示 GLM 患者中 CD68+、CD163+M2 型巨噬细胞等有所表达, 推测其为自身免疫所致炎症反应可能性较大。

### 1.2. 感染因素

既往的研究表明, GLM 的病原菌主要为棒状杆菌(尤其是克氏棒状杆菌)、非结核分枝杆菌及其他细

菌等。克氏棒状杆菌于 1998 年从痰液标本中分离出来,它是一种亲脂的棒状杆菌,缺乏典型的分枝菌酸,主要存在于乳腺脓肿和肉芽肿性乳腺炎中, GLM 相关的非结核分枝杆菌主要有脓肿分枝杆菌和偶发分枝杆菌,其他报道中与 GLM 感染相关的细菌还有, Wang 等利用下一代基因测序(next-generation sequencing, NGS)检测到 GLM 中前 5 位病原菌属依次为假单胞菌、短波单胞菌、寡养单胞菌、不动杆菌和曲霉菌。Fujii 等利用实时聚合酶链反应测出 2 例 GLM 中有诺卡氏菌、分枝杆菌、红球菌、戈登氏菌和迪茨氏菌的共同序列。Johnstone 等同样利用基因测序测出 4 例 CNGM 中有棒状杆菌、痤疮丙酸杆菌、B 组链球菌和念珠菌的混合菌株。Dobinson 等在 GLM 中发现了放线菌。Nath 等从 1 例 GLM 中培养出马红球菌。肉芽肿及脂质囊泡是 GLM 独特组织学特点,病因可能与棒状杆菌感染相关,特殊染色革兰与硼酸亚甲蓝染色能够显示杆菌,因此,建议将 PAS、W-S, 抗酸, 革兰及硼酸亚甲蓝特殊染色作为 GLM 的常规检查,为治疗 GLM 提供病理学依据[6]。

### 1.3. 基因多态性与基因突变

有通过检测 GLM 的 MTHFR-C667TT、PAI-1、ACE 基因[10], 提出在 GLM 发病过程中基因多态性可能起到重要作用。而同样也有报道 NOD2 基因突变造成中性粒细胞功能缺陷导致人群易感,是 GLM 发生的重要原因[11]。

### 1.4. 乳管通透性增加

长期吸烟、乳房外伤及乳汁淤积等各种物理、化学刺激可引起乳管通透性增加。乳房钝性外伤直接损伤导管上皮细胞导致陈旧性乳汁等自乳管渗出。母乳喂养以及乳汁淤积也会造成微小创伤,使乳管通透性增加,管腔内容物进入小叶间质,从而引起肉芽肿性炎症,少量分泌物就可引发 GLM [12]。

### 1.5. 管腔内分泌物潴留

垂体腺瘤及药物,如抗精神病类药物(如利培酮)、抗抑郁症药物(如氟西汀剂)等可引起高泌乳素血症,刺激乳汁分泌并在乳管内淤积。口服避孕药使性激素水平发生变化,导致乳腺对循环中正常水平的泌乳素的敏感性增加。同时导管或腺泡上皮细胞出现化生、变性,继而脱落入管腔内分解破坏。当乳管通透性增加时,这些具有免疫原性的物质外溢至小叶周围间质,引起 T 细胞介导的免疫反应和肉芽肿形成[13] [14]。

## 2. GLM 治疗最新进展

GLM 具有反复发作、治疗后高复发率的特点。在文献报道中的术后复发率差异较大,其范围达到 6%~50% [15]严重影响患者生活质量。其治疗方案仍缺乏统一共识,治疗方式的选择应考虑患者的意愿以及药物依从性。药物治疗常被推荐为 GLM 一线的初始治疗,或作为手术切除后的辅助治疗,以降低复发率。尽管目前尚无统一的定论,但手术治疗的基本原则为彻底清除病灶、去除病因以及保护乳房外形。中医内外治结合治疗 GLM,对于减少创伤,维护乳腺美观等方面有其独特优势。总之, GLM 是一种具有挑战性的慢性炎症性乳腺疾病,主要影响育龄期女性,在西班牙裔、美洲原住民、中东和非洲裔患者中发病率更高。传统治疗包括全身免疫抑制和手术,但较新的文献表明病灶内注射类固醇可以显著缓解患者的症状[16]。

### 2.1. GLM 的药物治

对于已经确诊为 GLM 的患者,可使用糖皮质激素进行治疗,以达到缩小病灶并且缩短 GLM 的整体治疗过程的作用。国内非哺乳期乳腺炎专家共识认为糖皮质激素是治疗本病较为主要的方法。Skandarajah

等[4]证明在手术前口服激素治疗, 是一种有效的减轻术后乳房毁形的有效手段。专家共识推荐激素的给药剂量按泼尼松  $0.75 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  计算, 一般甲泼尼龙片起始剂量  $20 \text{ mg}/\text{d}$ , 待症状缓解可逐渐减量, 通常每 1~2 周依次减量至 16、12、8、4  $\text{mg}/\text{d}$ , 直至症状完全缓解或稳定。国内有团队[17]认为试用大剂量激素口服治疗期间, 如 1~2 周疾病无明显改善, 建议尽早更换治疗方案。另外当 GLM 处于脓肿期时, 不建议使用激素治疗。激素治疗过程中应注意不良反应, 主要包括皮质功能亢进综合征(葡萄糖耐受不良、肥胖、骨质疏松及骨坏死等)、感染加重、诱发或加剧胃十二指肠溃疡等。抗生素治疗在 GLM 中使用存在争议, 不推荐常规使用抗生素治疗。但是, GLM 处于急性期或脓肿期, 建议根据药敏结果使用抗生素。根据肉芽肿性小叶性乳腺炎细菌性研究进展显示 GLM 的病原菌主要为棒状杆菌(尤其是克氏棒状杆菌), Tauch [18]等认为由于棒状杆菌的亲脂性, 可以推荐使用脂溶性抗生素, 如多西环素、环丙沙星和普那霉素。最近一项研究发现, 棒状杆菌阳性的 GLM 患者青霉素耐药率为 70%, 仅有八分之一的结果显示出对克林霉素耐药, 因此, 研究者认为对于怀疑 GLM 的患者, 在药敏试验结果出来之前, 可经验性使用非青霉素类药物, 例如克林霉素。近年来, 有报道[19]利用三联抗分枝杆菌药物治疗 GLM 获益良好的病例。抗结核治疗不是 GLM 的常规治疗方法。但是, 对于既往激素治疗效果不佳并伴有棒状杆菌感染的 GLM 可尝试抗结核治疗。治疗期间应注意监测药物性肝损害、听力视力下降、高尿酸血症等不良反应。有研究证实甲氨蝶呤与激素合用对控制病情进展有协同作用, 联合使用可减少激素用量。但需要在治疗期间应严密观察其不良反应, 如肝肾功能损伤、胃肠道反应、骨髓抑制等。

## 2.2. GLM 的中医药治疗

中医将 GLM 命名为“粉刺性乳瘤”范畴。以中医整体观念和辨证论治思维为基础, 将 GLM 按照发展过程进行分期论治。GLM 以先天不足、乳头凹陷为发病基础, 加之肝气郁结, 气不行血, 导致气滞血瘀, 积聚乳络。另外, 肝失条达, 胃失和降, 痰湿内聚; 阳气亏虚, 不能温煦, 痰瘀凝结, 均可导致本病发生。根据现有临床分期, 可采用不同中药配伍, 初期乳房肿块质硬无痛、皮色不红者, 治宜解郁化痰、通络散结; 中期肉腐成脓、肿块变软者, 宜切开排脓, 提脓祛腐, 配合内服清热解毒、托里透脓之剂; 晚期溃后疮口脓水淋漓, 久不收口者, 宜服用益气 and 营、祛腐生肌中药。单纯内治或外治对 GLM 进展期均有一定局限性, 内外合治可更全面有效控制病情, 肿块初期多联合中药外敷, 成脓期联合切开引流, 多发瘻管脓腔时联合祛腐清创及脱线法、垫棉法等。中医外治可采用膏药外敷、针刺、艾灸、火罐、穴位注射等[20]。

## 2.3. GLM 手术治疗

GLM 的手术目的包括治疗疾病和保证外形, 文献所报道的手术方式包括单纯肿物切除术、扩大切除术、微创手术、精准手术、扩大切除 + 整形术、单纯乳房切除 + 假体再造[21]。手术是 GLM 治疗的重要方式之一。但是, 手术方式及时机选择, 需由患者的疾病期别、病灶范围来决定。对于有强烈手术意愿的患者, 建议待糖皮质激素、中医药等综合保守治疗起效后, 病灶范围明显缩小(至少 $<1$  个象限), 再行手术治疗。手术方式推荐病灶清除术+腺体筋膜瓣或周围筋膜组织瓣等一期乳房矫形术。少数保守治疗无效, 病灶范围广泛( $>2$  个象限或以上范围), 患者手术意愿强烈, 充分沟通后, 可以考虑行全部病灶清除 ± 一期乳房重建术。2019 年, 国内学者创新性将神经外科颅脑精准切除的手术理念创新性应用于 GLM 的治疗, 提出了雕刻式切除术治疗 GLM 其复发率为 4%, 痊愈率 96% [22]。

## 3. 结语

近年来, 非哺乳期乳腺炎的发病率逐年上升, 但由于其病因不明及发病机制尚不明确, 乳腺外科医



师对该病缺乏足够的认识, 导致目前对该病的误诊率较高, 加之治疗不规范使病情反复发作致迁延不愈, 致使其有“炎症中的癌症”之称。所以探讨 GLM 的致病因素, 明确其发病机制就显得至关重要。如何对 GLM 进行正确的诊治, 尽最大程度保护 GLM 患者乳房外形, 缓解其心理压力, 是目前亟待解决的重要问题。期望有更多的研究可以指导临床实践, 提高本病的诊断率, 寻找更加有效的治疗手段, 降低复发率, 使 GLM 患者能都早日获益。

## 参考文献

- [1] Baslaim, M.M., Khayat, H.A. and Al-Amoudi, S.A. (2007) Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Heterogeneous Disease with Variable Clinical Presentation. *World Journal of Surgery*, **31**, 1677-1681.
- [2] Gautier, N., Lalonde, L., Tran-Thanh, D., et al. (2013) Chronic Granulomatous Mastitis: Imaging, Pathology and Management. *European Journal of Radiology*, **82**, E165-E175. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.11.010>
- [3] Mohammed, S., Statz, A., Lacross, J.S., et al. (2013) Granulomatous Mastitis: A 10-Year Experience from a Large Inner City County Hospital. *Journal of Surgical Research*, **184**, 299-303. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.047>
- [4] Skandarajah, A. and Marley, L. (2015) Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Medical or Surgical Disease of the Breast? *ANZ Journal of Surgery*, **85**, 979-982. <https://doi.org/10.1111/ans.12929>
- [5] Pandey, T.S., Mackinnon, J.C., Bressler, L., et al. (2014) Idiopathic Granulomatous Mastitis—A Prospective Study of 49 Women and Treatment Outcomes with Steroid Therapy. *The Breast Journal*, **20**, 258-266. <https://doi.org/10.1111/tbj.12263>
- [6] 肖方星, 申九妹, 王静, 林云, 郑启忠, 吴剑华. 141 例肉芽肿性小叶性乳腺炎临床病理分析[J]. 中外医学研究, 2021, 19(5): 84-86.
- [7] 闵三旭, 郎荣刚, 傅西林, 付丽. 89 例肉芽肿性乳腺炎的临床病理学特征分析[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2013, 7(3): 168-173.
- [8] 梁小燕, 刘忠民, 黄海球, 武瑞, 刘翔, 杨小兰, 钟毓杰. 非哺乳期乳腺炎与人体固有免疫系统的关系及其临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(5): 352-356.
- [9] Kong, C., Zhang, C., Wu, Y., et al. (2020) The Expression and Meaning of CD68, CD163, CD57, and IgG4 in Granulomatous Lobular Mastitis. *Gland Surgery*, **9**, 936-949.
- [10] Destek, S., Gul, V.O. and Ahioglu, S. (2016) A Variety of Gene Polymorphisms Associated with Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Journal of Surgical Case Reports*, **2016**, rjw156. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjw156>
- [11] Bercot, B., Kannengiesser, C., Oudin, C., et al. (2009) First Description of NOD2 Variant Associated with Defective Neutrophil Responses in a Woman with Granulomatous Mastitis Related to Corynebacteria. *Journal of Clinical Microbiology*, **47**, 3034-3037. <https://doi.org/10.1128/JCM.00561-09>
- [12] Cserni, G. and Szajki, K. (1999) Granulomatous Lobular Mastitis Following Drug-Induced Galactorrhea and Blunt Trauma. *The Breast Journal*, **5**, 398-403. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4741.1999.97040.x>
- [13] Ozel, L., Unal, A., Unal, E., et al. (2012) Granulomatous Mastitis: Is It an Autoimmune Disease? Diagnostic and Therapeutic Dilemmas. *Surgery Today*, **42**, 729-733. <https://doi.org/10.1007/s00595-011-0046-z>
- [14] Omranipour, R., Mohammadi, S.F. and Samimi, P. (2013) Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis—Report of 43 Cases from Iran: Introducing a Preliminary Clinical Practice Guideline. *Breast Care*, **8**, 439-443. <https://doi.org/10.1159/000357320>
- [15] 任云, 徐建忠, 杨海波, 张晋丹. 肉芽肿性小叶性乳腺炎短期复发的高危因素研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(8): 144-147.
- [16] Kornfeld, H.W. and Mitchell, K.B. (2021) Kornfeld 2021. *International Breastfeeding Journal*, **16**, No. 1.
- [17] 曾政, 蒋宇, 张超杰, 等. 局部封闭对比口服激素治疗肉芽肿性小叶性乳腺炎的疗效分析[J]. 国际外科学杂志, 2020, 47(12): 805-809. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115396-20200303-00047>
- [18] Tauch, A., Fernández-Natal, I. and Soriano, F. (2016) A Microbiological and Clinical Review on *Corynebacterium kroppenstedtii*. *International Journal of Infectious Diseases*, **48**, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.04.023>
- [19] 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. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-0807.2011.03.006>
- [20] 李林, 陈翰翰, 孙小慧, 朱建敏, 刘雪婷, 李文悦. 中医治疗肉芽肿性乳腺炎研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2021: 1-4.

- [21] 毕恺欣, 王江芬, 张亚芬. 肉芽肿性小叶性乳腺炎的手术治疗[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(7): 857-860.
- [22] 张超杰, 胡金辉, 赵希. 肉芽肿性小叶性乳腺炎诊治湖南专家共识(2021 版) [J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(11): 1257-1273.