

# 浆细胞性乳腺炎的病因与诊断的研究进展\*

邢梦盈<sup>1</sup>综述,徐华国<sup>2</sup>,张洁心<sup>2△</sup>审校

(1. 南京医科大学医学遗传学系, 江苏南京 211166; 2. 南京医科大学第一附属医院检验学部, 江苏南京 210029)

**摘要:**浆细胞性乳腺炎(PCM)临床表现复杂,有多种描述性名称,如乳管周围型乳腺炎、乳管导管扩张症等。该疾病是一种以乳房红、肿、热、痛,乳头溢液、凹陷为主要症状,以导管扩张,可见大量浆细胞浸润为病理特征的非哺乳期良性乳腺疾病。PCM的病因包括自身免疫系统紊乱、细菌感染、乳腺结构异常、吸烟、年龄、药物等。诊断PCM的方法主要依靠临床表现、穿刺活检及影像技术等。目前发现PCM患者体内存在的异于健康人的生物学标志物主要涉及乳头溢液与血清中的肿瘤标志物、细胞间黏附分子、细胞因子等。

**关键词:**浆细胞性乳腺炎; 病因; 诊断标准; 标志物

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.021 **中图法分类号:**R655.8

**文章编号:**1673-4130(2020)16-2008-04 **文献标识码:**A

## Advances in the etiology and diagnosis of plasma cell mastitis\*

XING Mengying<sup>1</sup>, XU Huaguo<sup>2</sup>, ZHANG Jiexin<sup>2△</sup>

(1. Department of Medical Genetics, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China; 2. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University Nanjing, Jiangsu 210029, China)

**Abstract:** The clinical manifestations of plasma cell mastitis (PCM) are complex, which results in the complexity of its descriptive names, such as periductal mastitis and mammary duct ectasia. This disease is a kind of nonlactational, benign breast disease typically manifested by redness, swelling, heat, and pain in breast and the discharge and depression of nipple. The pathological features of PCM are ductal dilation and numerous plasma cell infiltration. The causes of PCM include autoimmune disorders, bacterial infections, breast abnormalities, smoking, age and medications. The diagnosis of PCM mainly depends on clinical manifestation, puncture biopsy and imaging technique. At present, the biological markers in PCM patients mainly relate to tumor markers, intercellular adhesion molecules and cytokines in nipple discharge and serum.

**Key words:** plasma cell mastitis; etiology; diagnosis standard; biomarker

浆细胞性乳腺炎(PCM)的发病率约占乳房良性疾病的4%~5%,且多发生于中年女性,但也报道过年龄最小的患者仅2个月<sup>[1]</sup>。由于其临床表现复杂多样,易与乳腺癌和肉芽肿性乳腺炎混淆<sup>[2-3]</sup>,临床误诊率为60%~90%。目前,有关PCM的病因研究争议较大,难以形成共识,争论的核心主要集中在该病是一种自身免疫性疾病,还是细菌感染性疾病,其他病因还包括乳腺导管闭塞、泌乳素(PRL)分泌失调、吸烟、服用药物等,但研究相对较少。

## 1 病因

**1.1 自身免疫系统功能紊乱** PCM的病理基础是乳腺导管扩张,导管上皮细胞遭到破坏、脱落,角化碎

屑和脂质分泌物堵塞管腔,并刺激附近的乳腺组织出现炎性反应,浆细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、泡沫细胞等慢性炎性反应细胞浸润。因此,有学者认为PCM可能与自身免疫过程有关,其中,付嘉等<sup>[4]</sup>对58例PCM患者进行了免疫机制的研究,结果显示急性组、亚急性组、慢性组PCM患者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞数量、血浆转化生长因子(TGF)-β水平,以及急性组、亚急性组PCM外周血叉头蛋白3(FOXP3)的转录水平与对照组相比均下降,且以急性组PCM下降最为明显,而乳腺癌组这3项指标均高于对照组,这为鉴别诊断PCM与乳腺癌提供了依据。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>调节性T细胞的免疫调节功能

\* 基金项目:江苏省“六大人才高峰”高层次人才项目(WSW-004)。

△ 通信作者, E-mail:jjexinzhang@njmu.edu.cn。

本文引用格式:邢梦盈,徐华国,张洁心.浆细胞性乳腺炎的病因与诊断的研究进展[J].国际检验医学杂志,2020,41(16):2008-2011.

对于维持免疫稳态至关重要,这有助于减少病原体和环境损伤引起的炎性反应。 $CD4^+ CD25^+ FOXP3^+$  调节性 T 细胞调控免疫自我耐受、同种异体排斥反应和过敏反应,在抗感染和抑制肿瘤形成中起到关键作用。而 T 细胞上 FOXP3 表达可能受 TGF- $\beta$  和白细胞介素(IL)的协同作用的影响<sup>[5]</sup>,所以,PCM 患者体内 TGF- $\beta$ 、FOXP3<sup>+</sup>、 $CD4^+ CD25^+$  T 细胞的水平较对照组低,说明该病的发生、发展与自身免疫有密切关系。但上述数据不足以证明 PCM 由自身免疫系统紊乱导致,也可以是 PCM 患者内环境的紊乱导致免疫系统异常,从而引起 PCM。

**1.2 细菌感染** PCM 是否为细菌感染所致,目前,虽然存在很大争议,但是越来越多的证据表明 PCM 与细菌感染有关。1989 年 DIXON<sup>[6]</sup> 在 PCM 患者的乳头溢液中分离培养出肠球菌、厌氧链球菌、金黄色葡萄球菌和拟杆菌等细菌,并且细菌培养率高达 62%,明显高于其他原因所致的乳头溢液患者。在此之后,许多学者开始研究 PCM 是否与细菌感染有一定关系。于海静等<sup>[7]</sup> 对 27 例窦道型 PCM 患者进行研究,采用 1 例患者的病灶组织成功培养出 *Massiliense* 分枝杆菌,但经抗分枝杆菌药物治疗后全部患者均取得了一定的疗效,窦道出现闭合,甚至出现痊愈。与此同时,高雅军等<sup>[8]</sup> 应用三联抗分枝杆菌药物治疗 22 例脓肿及窦道、瘘管型 PCM 患者,均得以痊愈。三联抗分枝杆菌药物治疗目前被认为是一种 PCM 的新疗法,无创伤性,且疗效好,可避免乳腺切除术。但是,目前从局部病灶分离培养出分枝杆菌的案例少之又少,仅表明分枝杆菌可能参与该病的发生、发展,但并不能肯定其为导致该病发生的根本原因,还需要进一步研究证明。

马祥君等<sup>[9]</sup> 为急性期 PCM 患者制订了联合使用地塞米松和甲硝唑治疗的方案,患者服用一段时间后病情均得到了改善,红、肿、热、痛的临床症状得到缓解,甚至消失。一方面,地塞米松可抑制细胞免疫和减轻毛细血管扩张;另一方面,甲硝唑可以抑制厌氧菌的生长。因此,联合使用这两种药物可有效治疗 PCM,可以同时从自身免疫性和细菌感染两个角度得到解释。

### 1.3 其他病因

**1.3.1 乳腺结构异常** 如乳头内缩或凹陷畸形、导管狭窄中断、乳腺发育不良等,可引起乳孔闭塞,代谢物排泄受阻,堆积在导管内,出现导管扩张;同时,乳管内脂类降解产物分解,反复刺激乳管及乳晕,出现浆细胞、中性粒细胞、淋巴细胞局部浸润等病变。

**1.3.2 吸烟** 部分研究者认为吸烟是诱发 PCM 及病情加重的危险因素。BUNDRED<sup>[10]</sup> 认为吸烟可导

致乳腺中堆积烟油中的有毒物质,或产生过多的有害代谢物,引起局部乳腺组织损伤,为厌氧菌的生长提供了良好的环境,出现化脓性感染、乳头溢液等临床特征。DIXON<sup>[11]</sup> 认为吸烟可直接损伤乳腺导管,也可通过影响体内激素水平和血流间接损伤乳腺导管,同时,这些损伤容易滋生厌氧菌,加重病情。

**1.3.3 年龄** 随着年龄的增加,乳腺发生退行性变化,导管上皮细胞脱落增加,导管内分泌物堆积引起堵塞。同时,卵巢分泌的激素水平降低,功能下降,患者内环境紊乱,自身抵抗力下调,易受细菌侵袭。

**1.3.4 药物** 洪胜龙等<sup>[12]</sup> 对 11 例长期服用抗神经病药物的乳腺疾病患者进行诊断,病理结果显示这 11 例患者均为 PCM。PRL、多巴胺(DA)、肾上腺素(E)均由脑垂体分泌,DA 与 E 属于儿茶酚胺类激素,是下丘脑泌乳素释放抑制因子(PIFs),抗神经病药物可以阻断 PIFs 受体或降低泌乳素释放因子的活性,导致 PRL 过度分泌,乳腺导管内分泌物增多聚集,堵塞导管,增加 PCM 的发生率。目前,也有学者猜测长期口服避孕药会导致内分泌紊乱,进而导致 PCM<sup>[13]</sup>。

## 2 诊断标准

PCM 现行临床常用诊断标准如下:(1)非哺乳期及非妊娠期女性;(2)结合其临床表现来分析,如可触及质硬、界限不清、活动度差的肿块,或乳晕及其周围组织出现红、肿、热、痛,可触及波动感,可伴乳头凹陷及乳头溢液,后期甚至形成瘘管;(3)细针穿刺活检可见大量浆细胞浸润,无恶性肿瘤细胞<sup>[8]</sup>;(4)结合辅助检查手段,如 MRI<sup>[14]</sup>、乳腺超声<sup>[15]</sup>、CT<sup>[16]</sup> 等影像学检查显示有炎性反应、脓肿等特征。但由于目前检测 PCM 的方法均缺乏特异性,常与其他乳腺疾病,如乳腺癌、导管内乳头状瘤、肉芽肿性乳腺炎等难鉴别,造成误诊。

### 3 PCM 辅助诊断标志物

PCM 患者体内存在一些异于健康人的生物学指标,主要涉及乳头溢液与血清中的肿瘤标志物、细胞间黏附分子(ICAM)-1、细胞因子等。

**3.1 乳头溢液与血清中的肿瘤标志物** PCM 常被误诊为乳腺癌,切除手术后病理细胞活检的结果为良性,这对患者造成了一定身心伤害。在探索乳腺癌的肿瘤标志物时,一般采用血清标本。然而,血清中的生物标志物对于筛查和早期诊断 PCM 往往不够敏感。乳头溢液也是常用检测标本,异常分泌物最常见于良性疾病,如 PCM,并且乳头分泌的肿瘤标志物即使在肿瘤很小的时候也能被检测到,这使得它们成为早期癌症诊断的潜在生物标志物。WANG 等<sup>[17]</sup> 联合检测血清和乳头溢液中的糖类抗原(CA)153、CA125、癌胚抗原(CEA)和恶性肿瘤特异性生长因子(TS-

GF),发现它们的水平在乳腺癌患者、良性乳腺疾病患者、健康对照者中依次降低。因此,血清和乳头溢液中的肿瘤标志物可对乳腺疾病良恶性进行鉴别诊断,并且有助于判断乳腺疾病的发展与转归。

**3.2 ICAM-1** ICAM-1 是一种调节免疫细胞间相互作用的细胞表面糖蛋白,可以介导细胞识别、活化、黏附和转移等。有报道称 ICAM-1 与部分自身免疫性疾病相关<sup>[18]</sup>。DONG 等<sup>[19]</sup>应用免疫组化方法检测 PCM、非 PCM 乳腺炎及正常乳腺组织中 ICAM-1 的表达水平,结果显示 ICAM-1 在 PCM 组中表达最高。这可能是乳腺导管上皮细胞受到外界炎症反应刺激后诱导 ICAM-1 表达,后者诱导以浆细胞为主的大量炎症细胞向乳腺导管周边的聚集和外渗,从而形成 PCM 特有的病理表现。

**3.3 细胞因子** 白细胞介素(IL)-1 $\beta$  在未被激活的状态下无活性,常被坏死细胞、酶及其他活性细胞因子激活释放<sup>[20]</sup>。肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  可以促进 T 细胞产生各种炎症因子,促进血管扩张等。IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  属于炎症因子,都涉及多种炎症反应疾病。王小龙等<sup>[21]</sup>对 50 例 PCM 患者体内的 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平进行了检测,发现 PCM 患者的这两项指标均高于对照者,且二者水平在急性期、亚急性期、慢性期 PCM 患者中依次降低,不同临床分型 PCM 患者中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的水平呈正相关,说明 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达水平随着病情的发生呈动态变化,也证实了 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  对 PCM 的发展起着协同的作用,并且研究表明,使用 TNF- $\alpha$  拮抗剂对 PCM 治疗有一定效果。将 IL-6 注射到小鼠体内,激活了 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路,成功地构建了 PCM 的小鼠模型,说明 IL-6 参与了 PCM 的形成<sup>[22]</sup>。另外一些研究表明,IL-2、IL-4、IL-8、IL-10 和干扰素(IFN)- $\gamma$  也与 PCM 的发生、发展存在一定的关系<sup>[23-24]</sup>。

**3.4 免疫球蛋白(Ig)与补体** IgM 是初次免疫应答中最早合成的抗体,作为五聚体,IgM 激活补体的能力也在所有抗体中最强。IgA 能阻止病原体黏附并定居到黏膜细胞表面,是黏膜免疫和局部抗感染的主要组分,可中和抗体活性,能防止病原体和毒素进入细胞。IgG 是再次应答和某些自身免疫性疾病中的主要抗体,与抗原结合能力较强,可介导调理作用和抗体依赖的细胞毒性作用。补体是一种可被抗原-抗体复合物或微生物激活,具有酶活性、可介导免疫应答和炎症反应的蛋白质,其中 C3 和 C4 在血清中水平高于其他补体分子,对于疾病的诊断、治疗和病因探讨具有重要作用。夏亚茹等<sup>[25]</sup>发现非哺乳期乳腺炎患者体内的 IgM、C3、C4 水平均高于健康对照者。陆清等<sup>[26]</sup>报道 PCM 急性期患者体内 IgG、C3 水平高于

其他期患者和健康对照者。许锐等<sup>[27]</sup>发现非哺乳期乳腺炎患者体内 IgA、IgM、C4、总补体的水平升高。

**3.5 自身抗体** 自身抗体的检测和定量是诊断和治疗自身免疫性疾病患者的重要检测手段<sup>[28]</sup>。抗核抗体(ANA)是可以与细胞核内不同组分起反应的自身抗体,常作为筛查自身免疫性疾病的指标之一,并可以用来检测病情进展与疗效。根据核内的不同组分分类,自身抗体主要分为抗 DNA、抗组蛋白、抗非组蛋白、抗核仁抗体等。许锐等<sup>[27]</sup>发现非哺乳期 PCM 患者外周血中抗组蛋白抗体、ANA 的表达水平明显高于对照者,表明 PCM 患者免疫功能出现紊乱,PCM 是由于自身免疫系统紊乱导致的再一次得到印证。

#### 4 结论与展望

综上所述,PCM 是一种病因复杂、涉及自身内环境紊乱的疾病。PCM 患者与免疫系统失调相关的生物指标水平增加,如免疫球蛋白、补体、细胞因子及自身抗体等;同时,厌氧菌和分枝杆菌感染也与 PCM 有很大的关系,局部病灶可培养出厌氧菌,应用抗感染药物有一定疗效。但分枝杆菌分离培养成功的案例极少,可能是未知或极难培养的分枝杆菌亚型感染所致。尽管已经出现了一些新兴标志物如 Ig,但仍然缺乏 PCM 特异性的标志物用于其与其他乳腺疾病的鉴别诊断。因此,应加大临床研究数据的收集与整理工作,尽快明确在日常实验室检测中可应用的 PCM 标志物,并积极向临床推广。同时,应加大 PCM 病因的研究力度,明确 PCM 的发病机制,从而为 PCM 提供标准化的诊断方案和有针对性的治疗方案。

#### 参考文献

- [1] MCHONEY M, MUNRO F, MACKINLAY G. Mammary duct ectasia in children: report of a short series and review of the literature[J]. Early Human Development, 2011, 87(8): 527-530.
- [2] YEH E D, JACENE H A, BELLON J R, et al. What radiologists need to know about diagnosis and treatment of inflammatory breast cancer: a multidisciplinary approach[J]. Radio Graphics, 2013, 33(7): 2003-2017.
- [3] AGHAJANZADEH M, HASSANZADEH R, ALIZADEH S S, et al. Granulomatous mastitis: presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran[J]. The Breast, 2015, 24(4): 456-460.
- [4] 付嘉, 熊斌, 司传平, 等. 浆细胞性乳腺炎患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>调节性 T 细胞变化[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(8): 821-824.
- [5] LOURENÇO E V, LA CAVA A. Natural regulatory T cells in autoimmunity[J]. Autoimmunity, 2011, 44(1): 33-42.
- [6] DIXON J M. Periductal mastitis/duct ectasia[J]. World J

- Surg, 1989, 13(6): 715-720.
- [7] 于海静, 王颀, 杨剑敏, 等. 抗分枝杆菌药物治疗窦道型导管周围乳腺炎[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(11): 971-974.
- [8] 高雅军, 马祥君, 汪洁, 等. 非手术治疗脓肿、窦道及瘘管型浆细胞性乳腺炎[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2013, 7(5): 59-60.
- [9] 马祥君, 汪洁, 高雅军, 等. 应用地塞米松和甲硝唑治疗急性期浆细胞性乳腺炎的疗效观察[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2008, 2(1): 110-111.
- [10] BUNDRED N J. Smoking and periductal mastitis[J]. BMJ, 1993, 307(6907): 772-773.
- [11] DIXON J M. Periductal mastitis and duct ectasia; different conditions with different aetiologies[J]. Brit J Surg, 1996, 83(6): 820-822.
- [12] 洪胜龙, 钱呈兴, 焦建平. 抗精神病药物致浆细胞性乳腺炎 11 例[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2008, 12(6): 695-696.
- [13] 刘云峰, 王宏, 段永亮. 浆细胞性乳腺炎高危因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(12): 1247-1248.
- [14] YANG Y, HUANG Y, LI P, et al. Differential diagnosis for breast ductal carcinoma in situ and plasma cell mastitis by magnetic resonance imaging[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2018, 43(10): 1123-1130.
- [15] 赵惠珍, 边晔萍, 陈俊英, 等. 浆细胞性乳腺炎的超声诊断价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2004, 13(7): 556.
- [16] WANG S, MA H F, WANG X F, et al. Diagnosis of plasma cell mastitis with multi-slice spiral CT[J]. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao, 2005, 3(3): 199-202.
- [17] WANG G, QIN Y, ZHANG J, et al. Nipple discharge of CA153, CA125, CEA and TSGF as a new biomarker panel for breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(6): 9546-9565.
- [18] FOSTER C A. VCAM-1/ $\alpha$ 4-integrin adhesion pathway: Therapeutic target for allergic inflammatory disorders [J]. J Allergy Clin Immunol, 1996, 98(6): S270-S277.
- [19] DONG Y, YU J J, SHIBAHARA Y, et al. Intercellular adhesion molecule 1/2 and E-selectin in plasma cell mastitis: immunohistochemical study of 35 cases[J]. Hum Pathology, 2014, 45(3): 606-610.
- [20] BORASCHI D, TAGLIABUE A. The interleukin-1 receptor family[J]. Semin Immunol, 2013, 25(6): 394-407.
- [21] 王小龙, 刘兴, 苏依图, 等. 浆细胞性乳腺炎组织中 IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(6): 1110-1112.
- [22] MARINE F, OPHÉLIE C, JEAN L, et al. Plasma cell mastitis in women with rheumatoid arthritis treated with TNF $\alpha$  antagonists: report of 2 cases[J]. Joint Bone Spine, 2016, 83(5): 593-594.
- [23] LIU Y, ZHANG J, ZHOU Y H, et al. Activation of the IL-6/JAK2/STAT3 pathway induces plasma cell mastitis in mice[J]. Cytokine, 2018, 110: 150-158.
- [24] FONSECA I, SILVA P V, LANGE C C, et al. Expression profile of genes associated with mastitis in dairy cattle [J]. Gene Mol Biol, 2009, 32(4): 776-781.
- [25] 夏亚茹, 陈红凤, 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/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2012, 6(5): 504-514.
- [26] 陆清, 夏亚琳, 李琼, 等. 不同时期浆细胞性乳腺炎患者的免疫功能[J]. 广西医学, 2017, 39(12): 1788-1790.
- [27] 许锐, 郭倩倩, 杨乐平, 等. 非哺乳期乳腺炎患者血液中自身抗体和免疫指标的变化及其临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(8): 1157-1159.
- [28] MERONI P L, SCHUR P H. ANA screening: an old test with new recommendations[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(8): 1420-1422.

(收稿日期: 2019-12-02 修回日期: 2020-03-28)

• 综 述 •

## 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药机制及实验室检测研究进展

孙 艳 综述, 多丽波<sup>△</sup> 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150086)

**摘 要:** 肠杆菌科细菌是重要的人类感染病原菌, 近年来, 由于抗菌药物的大量、不合理使用, 导致耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌在临床上的分离率逐年增加, 耐药情况日趋严重, 其耐药机制包括产碳青霉烯酶、外膜蛋白的缺失或合并产 AmpC 酶或超广谱  $\beta$ -内酰胺酶、青霉素结合蛋白对碳青霉烯类药物亲和力下降及药物外排泵高度表达。该文就耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的耐药机制及实验室检测研究进展进行综述。

**关键词:** 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌; 耐药机制; 碳青霉烯酶

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 16. 022

**中图法分类号:** R446. 5

**文章编号:** 1673-4130(2020)16-2011-06

**文献标识码:** A

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: duolib@163. com.