

## · 综述 ·

## 非哺乳期乳腺炎性疾病的细菌学研究进展

周飞 余之刚

乳腺炎性疾病约占同期乳房疾病的 1/4, 按照乳腺功能状态可以将其分为哺乳期乳腺炎和非哺乳期乳腺炎。哺乳期乳腺炎多数由乳汁淤积和细菌逆行感染引起, 造成感染的细菌主要是金黄色葡萄球菌, 此外还有凝固酶阴性的葡萄球菌、D 组链球菌和厌氧菌等<sup>[1]</sup>。非哺乳期乳腺炎病理类型多样, 主要包括乳腺导管扩张症 (mammary duct ectasia, MDE)、导管周围乳腺炎 (periductal mastitis, PDM)、肉芽肿性乳腺炎 (granulomatous mastitis, GM) 等。它们的临床症状常不典型, 有时仅表现为乳腺肿块而无明显感染征象, 容易被误诊为乳腺癌, 且处理不当易形成窦道而经久不愈, 反复发作<sup>[2]</sup>。长期以来, 对各种类型的非哺乳期乳腺炎性疾病与细菌学的关系存在一定争议, 且缺乏系统的研究, 现对其国内外研究现状予以综述。

## 1 菌种鉴定的方法

### 1.1 培养特性

根据细菌所需营养要求 (糖、蛋白胨、氨基酸、维生素 B1、血液、X 因子、V 因子等)、生长条件 (温度、pH、培养时间、CO<sub>2</sub>、厌氧环境) 和菌落特征 (大小、形状、颜色、表面形状、透明度和溶血性等) 来做出初步鉴别。

### 1.2 形态学鉴定

将分离培养所获得的细菌培养物或无菌条件下取得的临床标本, 经涂片染色后镜检。根据细菌的染色性、形态、大小、排列以及有无特殊构造等进行进一步鉴定。常用的染色方法有革兰染色、抗酸染色和鞭毛染色等。Renshaw 等<sup>[3]</sup>对 3 例 GM 患者的石蜡切片进行革兰染色后镜检, 均发现 G<sup>+</sup>棒状杆菌存在。

### 1.3 生化反应

不同种属细菌其代谢的酶系统和代谢产物等具有很大的差别。其不同的生化反应特点是细菌

鉴别的依据。目前多种微量、快速、定量和自动化的细菌生化反应试剂盒和细菌鉴定系统已广泛应用于临床。

### 1.4 血清学鉴定

根据免疫学反应的特异性, 利用已知抗体的免疫血清测定标本中分离的待测菌的抗原, 以便鉴定细菌的属种和血清型。

### 1.5 16S rDNA 序列测定

16S rDNA 存在于所有细菌染色体中, 是细菌系统分类学研究中最常用、最有效的分子钟。通过设计特异性的引物扩增其可变区序列, 然后进行核酸测序, 与数据库进行比对区分不同种属的细菌。

## 2 MDE、PDM 与细菌感染

MDE 这一概念最早由 Haagensen<sup>[4]</sup>于 1951 年提出, 此后也被称作浆细胞性乳腺炎 (plasma-cell mastitis)、粉刺性乳腺炎 (comedo mastitis) 和闭塞性乳腺炎 (mastitis obliterans) 等。PDM 是指发生在乳头、乳晕复合体大导管周围的炎症, 临床表现为乳晕周围炎症, 可有乳头溢液和轻度乳头内陷, 伴或不伴局部肿块, 亦可形成窦道。两者在临床上难以鉴别, 而治疗方法相同, 所以通常将其合称为 MDE/PDM。

关于 MDE/PDM 与细菌感染关系的研究, 文献报道相对较少, 而且存在一定的争议。早在 1953 年, Patey 和 Thackray 等<sup>[5]</sup>就将各种原因引起导管开口处的鳞状上皮向扩张的乳管内壁延伸, 其角化碎屑和脂质分泌物阻塞管腔并刺激管壁所产生的炎症反应称为 MDE, 并且认为 MDE 是一种无菌性的炎症。然而在之后的几十年时间里, 越来越多的文献支持 MDE/PDM 与细菌感染有一定的相关性。

Walker 等<sup>[6]</sup>从 29 例患者中收集到 32 份标本并进行培养, 共得到 108 种菌株, 其中优势菌株为凝固酶阴性的葡萄球菌和消化链球菌, 表明混合性感染在患者的发病过程中起到至关重要的作

用。另外,研究发现从非哺乳期乳腺脓肿中分离得到的消化链球菌能够产生多种具有活性的胶原酶和凝胶酶<sup>[7]</sup>。随后研究者发现妇科手术后出现乳腺脓肿的患者,其脓液能检出阴道中正常存在的厌氧菌<sup>[8]</sup>,由此认为细菌可能通过血行播散的途径进入乳房。也有研究者在患者的乳晕下脓肿和阴道试纸培养中分离得到了同一种厌氧曲杆菌<sup>[9]</sup>。Bundred 等<sup>[10]</sup>研究了 51 例乳头溢液患者以及 17 例非哺乳期乳腺脓肿患者,结果发现由 MDE 导致乳头溢液的患者中有 62% 培养结果为阳性,而其他原因所致的乳头溢液阳性率只有 5%,并且,脓肿形成的患者均有细菌存在,其中优势菌群包括肠球菌、厌氧性链球菌、拟杆菌属以及金黄色葡萄球菌等。令人疑惑的是,在之后的 2 年内,与 Dixon 同一研究室的 Aitken 等<sup>[11]</sup>对 11 例经病理证实为 MDE/PDM 患者的活检组织进行培养,除 1 例标本培养出金黄色葡萄球菌外,其余标本均未培养出需氧及厌氧微生物,因此,其认为 MDE 与细菌感染不具有相关性。

此后,有关 MDE 的细菌学研究甚少。2005 年, Rahal 等<sup>[12]</sup>对 100 例 MDE 患者的乳头溢液进行培养,同时选择 50 例正常者进行对照,结果发现 MDE 组和对照组培养的阳性率分别为 85% 和 88%,且两组间细菌种类的差异没有统计学意义。随后,亦有文献报道对 1078 例乳腺疾病患者采用问卷调查的方式询问抗生素使用情况及治疗效果,统计学分析显示 MDE 不适宜使用抗生素治疗<sup>[13]</sup>,由此推测细菌感染不是其发病的主要原因。与上述结果不一致的是,于海静等<sup>[14]</sup>对 4 例 PDM 患者的组织进行罗氏培养,其中 1 例为 *massiliense* 分枝杆菌感染。此外,英国 Betal 等<sup>[15]</sup>最新报道了 1 例乳腺慢性脓肿中培养出偶发分枝杆菌。结合中华医学会结核分会制定的有关可疑肺外非结核分枝杆菌 (NTM) 病的临床诊断标准,对于软组织感染且形成长期不愈合窦道的病灶,临床上可诊断为非结核分枝杆菌感染。杨剑敏等<sup>[16]</sup>认为 MDE 可能是由分枝杆菌感染引起,应用三联抗结核药物异烟肼、利福平、乙胺丁醇治疗部分反复出现脓肿、窦道的 MDE 患者收到了较好的效果。

### 3 GM 与棒状杆菌感染

GM 在临床上亦可表现为脓肿反复发作,甚至形成窦道,但其病理特点为病变以小叶为中心,呈多灶性分布,小叶末梢导管或腺泡大部分消失,

小叶内有多种炎细胞浸润,以嗜中性粒细胞为主,另有淋巴细胞、上皮样巨噬细胞及巨细胞等,常可见微脓肿,需在排除 MDE/PDM 和结核后才能诊断 GM。

长期以来对 GM 病因的研究仍存在一定的争议。早在 1982 年, Fletcher 等<sup>[17]</sup>提出自身免疫性因素在其发生、发展中起到重要作用,认为其发病过程类似于自身免疫性甲状腺炎。此后,亦有学者认为 GM 与服用避孕药物、外伤及化学物质刺激引起的炎症反应有关<sup>[18]</sup>。

在该疾病认识过程的早期,似乎没有明确的病原学证据。但是,随着微生物检测技术的进步,近些年关于棒状杆菌,尤其是 *kroppenstedtii* 棒状杆菌在 GM 中的致病作用越来越受到关注。1996 年研究者从 2 例 GM 中培养获得棒状杆菌。随后, Taylor 等<sup>[19]</sup>研究了 34 名乳腺炎性疾病患者,其中 27 例 (79%) 经病理明确诊断为 GM,对所有患者的 116 份标本进行培养,结果 52 份分离得到了棒状杆菌且 40 份标本是单一菌落,接着对其中 24 株细菌进行 16S rRNA 测序,结果有 20 份鉴定为亲脂性棒状杆菌属,其中 14 份被进一步确定为 *kroppenstedtii* 棒状杆菌。与此同时,他们在 14 例患者的石蜡切片中也发现了革兰染色阳性的棒状杆菌,且所有棒状杆菌均存在于一个被中性粒细胞包绕的脂肪溶解空泡内,这一病理特点也被 Renshaw 等<sup>[3]</sup>所证实。类似的文献也有报道, Riegel 等<sup>[20]</sup>从 1 例 38 岁患者的乳腺脓肿中分离获得棒状杆菌,并最终通过 DNA-DNA 杂交技术鉴定为 *kroppenstedtii* 棒状杆菌。Le Flèche-Matéos 等<sup>[21]</sup>也认为 *kroppenstedtii* 棒状杆菌是本病的主要原因。但是,关于细菌的致病机制一直以来鲜有文献报道。Bercot 等<sup>[22]</sup>提出 Nod2 基因突变造成中性粒细胞功能缺陷导致人群易感是本病发生的重要原因。另外,关于棒状杆菌其他菌种如 *accolens* 棒状杆菌等感染引起乳腺肉芽肿性小叶炎也有文献报道<sup>[23]</sup>。

### 4 非哺乳期乳腺炎性疾病与特殊病原微生物感染

除上述提到的学者们熟知的细菌之外,非哺乳期乳腺炎性疾病还与多种特殊病原微生物感染有关,但是,这部分文献报道相对较少,且多数为病例报告,缺乏系统的研究。

其中,文献报道相对较多的是放线菌。乳腺感染放线菌亦可表现为肿块向周围组织扩展形成瘘管并排出带有硫磺样颗粒的脓液。从 2003 年



文献报道 1 例由 *israelii* 放线菌感染造成乳腺脓肿的病例以来,累积共报道了 10 余例乳腺 *israelii* 放线菌病<sup>[24]</sup>。其他放线菌种包括:*viscosus* 放线菌、*neuii* 放线菌、*turicensis* 放线菌以及 *radigae* 放线菌。

乳腺的真菌感染也有文献报道,多数表现为乳腺肿块且不易与乳腺癌鉴别,其中最常见的是芽生霉菌<sup>[25]</sup>,其他种类如糠皮孢子菌、隐球菌、曲霉菌和组织胞质菌亦可引起相似的临床症状。多数患者通过细针穿刺细胞学检查可以明确诊断,且抗真菌治疗效果良好,但也有患者因此做了乳房切除手术。

丝虫病广泛流行于印度、非洲和远东地区。斑氏丝虫病的流行最广,感染人数最多,危害也最大。其成虫寄生于人体淋巴系统内,多在盆腔、腹腔、腹膜后组织、附睾及精索等部位。乳腺感染丝虫病并不常见。1996 年, Dreyer 等<sup>[26]</sup>通过超声在 1 例女性患者的乳腺包块中检测到班氏丝虫的成虫。无独有偶, Kapila 等<sup>[27]</sup>回顾了 4717 例乳腺良性疾病患者的细胞学检查结果,其中 9 例有班氏丝虫感染。随后 Rukmangadha<sup>[28]</sup>、Patrikar<sup>[29]</sup>、Mudholkar 等<sup>[30]</sup>先后共报道了 5 例乳腺丝虫病患者,多数患者经过抗丝虫病药物及外科手术治疗后痊愈。

除此之外, Nemenqani 等<sup>[31]</sup>报道了 15 例乳腺 GM 患者行细针穿刺细菌学检查,其中有 6 例布鲁氏杆菌阳性,随后,乳腺脓肿也被证实有布鲁氏杆菌存在<sup>[32-34]</sup>。由沙门氏菌属感染造成乳腺脓肿的病例亦有文献报道,其中 2 例被确诊为伤寒杆菌感染<sup>[35-36]</sup>,还有 1 例是男性患者。目前仍然缺乏有力的证据证明分枝杆菌对乳腺炎性疾病的作用。Betel<sup>[15]</sup>和 Bengualid 等<sup>[37]</sup>曾各报道了 1 例由 *fortuitum* 分枝杆菌引起的乳腺脓肿,但是, Tse 等<sup>[38]</sup>对 19 例乳腺脓肿进行分枝杆菌监测,仅有 1 例为阳性。一些不常见的细菌如大芬戈尔德菌<sup>[39]</sup>、普雷沃菌<sup>[40]</sup>也被认为是乳腺脓肿的致病菌。最近, Durojaiye 等<sup>[41]</sup>报道了 1 例由艰难梭菌引起的乳腺脓肿,并且提出细菌是由消化道经血行播散进入乳腺组织。

## 5 结语

非哺乳期乳腺炎约占乳腺良性病变的 1.4%~5.4%。该病的病因迄今为止仍不十分清楚。国内外学者提出了诸多假说,有学者认为内源性或外源性的因素导致乳腺导管阻塞是引起本病的主要原因,也有学者提出本病是一种自身免疫性的

疾病,还有学者提出该病与激素失衡有关。其与细菌学的关系争议已久。

笔者对近 30 年发表的非哺乳期乳腺炎与细菌学相关的文献进行总结后发现,肠球菌、厌氧性链球菌、金黄色葡萄球菌以及不常见的布鲁氏杆菌、沙门氏菌、分枝杆菌、艰难梭菌等多种细菌感染均可以导致本病发生。放线菌、真菌以及寄生虫感染也可以导致非哺乳期乳腺脓肿。棒状杆菌尤其是 *kroppenstedtii* 棒状杆菌与肉芽肿性小叶性乳腺炎亦有密切关系。细菌感染与非哺乳期乳腺炎的发生、发展有着千丝万缕的联系,多种病原微生物非特异性的感染均可引起本病。

细菌虽然与非哺乳期乳腺炎有着密切的联系,但是到目前为止有关其致病机制研究的文献报道甚少,仍有许多亟待解决的问题:是细菌感染导致了非哺乳期的乳腺炎症,还是另有原因最终继发了细菌感染;临床上许多患者使用广谱抗生素治疗并未取得令人满意的效果,是因为细菌感染根本不是该病的主要致病原因,还是由于抗生素使用不当;细胞壁缺陷细菌(*cell-wall deficient bacteria*, CWDB)仍然存有一定的致病能力,且培养困难,对多种抗生素耐药,类似 CWDB 的细菌特殊类型会不会是引起本病的主要原因。

非哺乳期乳腺炎发病率逐年升高,处理相对棘手,脓肿常反复发作,甚至形成窦道,病程迁延不愈。其虽然是乳腺的良性疾病,但是常规抗炎治疗效果不佳,手术方式选择亦有一定困难,部分患者在多次手术后仍然复发,最终导致乳房全切,严重影响了患者的生活质量,可以说是“良性疾病,恶性行为”。研究乳腺炎性疾病的细菌学分布和致病机制对治疗该疾病具有重大而深远的意义。

【关键词】 乳腺炎;细菌;病因

【中图分类号】 R655.8 【文献标志码】 A

## 参考文献

- [1] Dabbas N, Chand M, Pallett A, et al. Have the organisms that cause breast abscess changed with time? --Implications for appropriate antibiotic usage in primary and secondary care[J]. *Breast J*, 2010, 16(4): 412-415.
- [2] 孔令伟, 马祥君, 高海凤. 浆细胞性乳腺炎与肉芽肿性乳腺炎的鉴别和诊治[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2(1): 56-58.
- [3] Renshaw AA, Derhagopian RP, Gould EW. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an underappreciated pattern strongly associated with gram-positive bacilli[J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 136(3): 424-427.
- [4] Haagensen CD. Mammary-duct ectasia: a disease that may

- simulate carcinoma[J]. *Cancer*, 1951, 4(4):749-761.
- [5] Patey DH, Thackray AC. Pathology and treatment of mammary-duct fistula[J]. *Lancet*, 1958, 2(7052): 871-873.
- [6] Walker AP, Edmiston CE Jr, Krepel CJ, et al. A prospective study of the microflora of nonpuerperal breast abscess[J]. *Arch Surg*, 1988, 123(7):908-911.
- [7] Krepel CJ, Gohr CM, Walker AP, et al. Enzymatically active *Peptostreptococcus magnus*: association with site of infection[J]. *J Clin Microbiol*, 1992, 30(9):2330-2334.
- [8] Leach RD, Eykyn SJ, Phillips I. Vaginal manipulation and anaerobic breast abscesses[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981, 282(6264):610-611.
- [9] Bennett KW, Winstanley TG, Taylor AK, et al. Anaerobic curved rods in breast abscess and vagina[J]. *Lancet*, 1989, 1(8637):564.
- [10] Bundred NJ, Dixon JM, Lumsden AB, et al. Are the lesions of duct ectasia sterile[J]. *Br J Surg*, 1985, 72(10):844-845.
- [11] Aitken RJ, Hood J, Going JJ, et al. Bacteriology of mammary duct ectasia[J]. *Br J Surg*, 1988, 75(10):1040-1041.
- [12] Rahal RM, Junior RF, Reis C, et al. Prevalence of bacteria in the nipple discharge of patients with duct ectasia[J]. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(9):1045-1050.
- [13] Twine C, Gateley CA. Antibiotic prescription for patients referred to a specialist breast clinic[J]. *Postgrad Med J*, 2006, 82(973):771-773.
- [14] 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.
- [15] Betal D, Macneill FA. Chronic breast abscess due to *Mycobacterium fortuitum*: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2011, 5: 188.
- [16] 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/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2011, 5(3): 306-312.
- [17] Fletcher A, Magrath IM, Riddell RH, et al. Granulomatous mastitis: a report of seven cases[J]. *J Clin Pathol*, 1982, 35(9): 941-945.
- [18] Tedeschi LG, Ouzouman G, Byrne JJ. The role of ductal obstruction and hormone stimulation in mammary duct ectasia[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1962, 114:741-744.
- [19] Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, et al. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis[J]. *Pathology*, 2003, 35(2):109-119.
- [20] Riegel P, Liégeois P, Chenard MP, et al. Isolations of *Corynebacterium kroppenstedtii* from a breast abscess[J]. *Int J Med Microbiol*, 2004, 294(6):413-416.
- [21] Le Flèche-Matéos FA, Berthet N, Lompriez F, et al. Recurrent breast abscesses due to corynebacterium kroppenstedtii, a human pathogen uncommon in Caucasian women[J]. *Case Rep Infect Dis*, 2012, 2012:120-968.
- [22] Bercot B, Kannengiesser C, Oudin C, et al. First description of NOD2 variant associated with defective neutrophil responses in a woman with granulomatous mastitis related to corynebacteria[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(9):3034-3037.
- [23] Ang LM, Brown H. *Corynebacterium accolens* isolated from breast abscess; possible association with granulomatous mastitis[J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(5):1666-1668.
- [24] Daie Ghzvini R, Zibafar F, Omid K. First case report of primary actinomycosis of the breast due to *Actinomyces israelii* from Iran[J]. *Acta Med Iran*, 2003, 41(2):110-112.
- [25] Farmer C, Stanley MW, Bardales RH, et al. Mycoses of the breast: diagnosis by fine-needle aspiration[J]. *Diagn Cytopathol*, 1995, 12(1):51-55.
- [26] Dreyer G, Brandao AC, Amaral F, et al. Detection by ultrasound of living adult *Wuchereria bancrofti* in the female breast[J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1996, 91(1):95-96.
- [27] Kapila K, Verma K. Diagnosis of parasites in fine needle breast aspirates[J]. *Acta Cytol*, 1996, 40(4): 653-656.
- [28] Rukmangadha N, Shanthi V, Kiran CM, et al. Breast filariasis diagnosed by fine needle aspiration cytology--a case report[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2006, 49(2):243-244.
- [29] Patrikar A, Maimoon S, Mahore S. Filarial granuloma in breast[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2008, 51(1):85-86.
- [30] Mudholkar V, Muley P, Suverekar S, et al. Filariasis of breast in young female: A case diagnosed on fine needle aspiration cytology[J]. *Diagn Cytopathol*, 2012, 40(5):466-467.
- [31] Nemenqani D, Yaqoob N, Hafiz M. Fine needle aspiration cytology of granulomatous mastitis with special emphasis on microbiologic correlation[J]. *Acta Cytol*, 2009, 53(6):667-671.
- [32] Ibis C, Albayrak D, Yagci M. Bilateral brucellar breast abscess in a 48-year-old woman[J]. *Ann Saudi Med*, 2009, 29(2):158.
- [33] Gurleyik E. Breast abscess as a complication of human brucellosis[J]. *Breast J*, 2006, 12(4): 375-376.
- [34] Erdem G, Karakas HM, Yetkin F, et al. Brucellar breast abscess[J]. *Breast*, 2006, 15(4): 554-557.
- [35] Singh S, Pandya Y, Rathod J, et al. Bilateral breast abscess: a rare complication of enteric fever[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2009, 27(1):69-70.
- [36] Delori M, Abgueguen P, Chennebault JM, et al. Breast abscess with *Salmonella typhi* and review of the literature[J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2007, 36(7): 709-712.
- [37] Bengualid V, Singh V, Singh H, et al. *Mycobacterium fortuitum* and anaerobic breast abscess following nipple piercing: case presentation and review of the literature[J]. *J Adolesc Health*, 2008, 42(5):530-532.
- [38] Tse GM, Poon CS, Ramachandram K, et al. Granulomatous mastitis: a clinicopathological review of 26 cases[J]. *Pathology*, 2004, 36(3):254-257.
- [39] Castello L, Bou M, Bazzana MS, et al. Nonpuerperal breast abscess caused by *Finnegoldia magna*[J]. *Rev Argent Microbiol*, 2007, 39(2):95-98.
- [40] Glazunova, Launay T, Raoult D, et al. *Prevotella timonensis* sp. nov., isolated from a human breast abscess[J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2007, 57(Pt4):883-886.
- [41] Durojaiye O, Gaur S, Alsaffar L. Bacteraemia and breast abscess: unusual extra-intestinal manifestations of *Clostridium difficile* infection[J]. *J Med Microbiol*, 2011, 60(Pt3): 378-380.

(收稿日期:2013-03-20)

(本文编辑:罗承丽)