

· 综述 ·

肉芽肿性小叶性乳腺炎中西医研究进展

王蕾 刘晓雁

【摘要】 肉芽肿性小叶性乳腺炎是一种以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炎症性疾病,也是一种发病率较低的良性疾病。既往关于本病的研究较少,近年来,随着发病率不断升高,本病越来越多地引起国内外学者的关注。本病的病因及发病机制目前尚不明确,主要考虑与自身免疫、感染、泌乳等因素有关。本病临床表现及影像学特征缺乏特异性,易与炎性乳腺癌、乳管周围炎等混淆,病理学检查是诊断的金标准。本病的临床治疗方法多样,包括激素治疗、手术治疗、免疫抑制剂治疗、中医药治疗等,各有优劣。目前,国内初步构建了本病的诊疗共识,但临床实践中仍存在很多疑点、难点,需要进一步探讨。

【关键词】 肉芽肿性乳腺炎; 病因; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R655.8 【文献标志码】 A

肉芽肿性小叶性乳腺炎 (granulomatous lobular mastitis, GLM), 又称乳腺肉芽肿 (granuloma of breast)、肉芽肿性乳腺炎 (granulomatous mastitis)、特发性肉芽肿性乳腺炎 (idiopathic granulomatous mastitis) 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炎症性疾病。本病由 Kessler 等^[1]于 1972 年报道, 发病初期多见乳房疼痛和肿块, 之后脓肿形成、破溃, 逐渐形成瘰管和窦道, 病情复杂、易反复, 临床易于误诊、误治, 对女性身心健康影响较大。中医古籍对本病未有明确记载, 依据其临床症状及体征, 现代医学专家将其归属于“乳痈”“乳漏”范畴。目前, 国内专家对本病已形成初步的共识^[2], 但在其病因、发病机制及临床诊治方面仍存在很多难点、疑点, 需要进一步探讨、研究。现对本病的研究进展进行系统概述。

一、流行病学特点

国外流行病学研究发现, GLM 约占乳腺良性疾病的 1.8%^[3], 为临床罕见病, 但近年来国内发病人数明显增多。研究提示地中海国家以及拉丁裔和亚裔女性更易患此病^[3-6], 具有一定的种族倾向。本病常发生在育龄期女性, 绝大多数是已婚经产妇女, 多发生在产后数月或数年, 少数可见于妊娠期或哺乳期^[3,6]。

二、病因及发病机制

(一) 中医学观点

女子乳头属肝, 乳房属胃, 冲任二脉上贯于乳, 与乳腺疾病关系密切; 中医学认为本病发生与饮食不节、情志不畅、乳汁淤积、外感六淫邪毒、冲任失调等相关。杨小红等^[7]总结了治疗本病的经验, 认为本病发生、发展多因肝郁气滞、痰凝气郁、邪毒蕴结所致, 病因以瘀、痰、毒结为主; 初期证属肝郁痰凝, 中期热盛肉腐成脓, 后期气血匮乏, 脓溃疮口脓水清稀、淋漓不尽、久不收口, 易成乳漏。朱华宇等^[8]将林毅教授对本病的认识归纳为: 异物郁积, 阻滞乳络, 气血运行不畅, 痰瘀交阻而成乳房肿块, 郁久化热, 热盛肉腐而发为本病; 初

期以肝郁脾虚痰凝为主要发病机制, 肝郁日久化热, 热毒凝结、热盛肉腐而成脓肿, 日久耗气伤津, 气阴两亏, 无力脱毒生肌, 则脓肿破溃、脓水淋漓、久难收口, 而成乳漏, 迁延不愈^[9]。杨毅等^[10]分析本病的临床表现后发现: 本病患者多以乳房肿块或疼痛就诊, 皮色不变, 皮肤温度正常或稍高, 溃后脓水稀薄量少, 脓腐组织较多, 病变易向四周和深部扩散, 形成单发或多发溃疡; 一般无明显全身症状, 脓肿形成期常有潮热、盗汗、自汗、疲倦, 舌红、苔少、脉细等气阴两虚或阴虚内热表现; 认为本病是不同于急性乳腺炎的“阴证”疮疡, 在疾病的不同阶段均有不同程度的正气虚弱, 以气虚或气阴两虚为主, 故认为气阴两虚或阴虚火旺是该病的基本致病机制, 治疗时应将“益气养阴”的治法贯穿始终。

(二) 现代医学观点

GLM 的病因及发病机制尚不明确。目前的观点认为, 本病是由于各种原因引起乳腺导管上皮损伤, 致导管内分泌物外渗, 从而诱导乳腺间质结缔组织发生炎症反应, 炎症局限于小叶, 诱发化学性乳腺炎^[11]。可能的病因有自身免疫因素、感染因素及泌乳因素, 可能还与 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏、药物、吸烟、创伤等有关。

1. 自身免疫因素

GLM 的免疫假说被广泛关注和认可, 主要基于以下 3 点: (1) 本病对激素和免疫抑制剂治疗具有较高的敏感性, 手术治疗后复发者对激素治疗仍有较高的敏感性; (2) 部分患者合并有乳房外受侵表现, 如结节性红斑、关节炎等; (3) 免疫组织化学研究发现, GLM 中存在大量 T 淋巴细胞^[12-15]。Erhan 等^[12]在评估患者的免疫组织化学检测结果时发现, 18 例患者中有 14 例以 T 细胞为主导, 可能诱导 T 细胞介导的炎症反应和小叶中心的肉芽肿及导管损伤。夏亚茹等^[16]对比了健康体检者 (对照组) 与非哺乳期乳腺炎患者 (GLM 占 88.9%) 外周血 T 淋巴细胞 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD56⁺CD16⁺), 免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM), 以及补体 (C3、C4、B 因子) 水平, 发现非哺乳期乳腺炎患者 CD3⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 而 CD56⁺CD16⁺ NK 细胞、IgM、C3、C4 及 B 因子水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。IgG4 相关性疾病近年来也备受关注。Ogura 等^[17]对 2 例 GLM 患者进行了免疫组织化学检测, 发现病灶处有

大量 IgG4 浆细胞及 CD4⁺或 CD8⁺淋巴细胞浸润,其中 1 例血清中还发现 IgG4 水平升高,因此, Ogura 认为应将 GLM 分为 IgG4 相关性和非相关性 2 类;但 Allen 等^[18]并不认同这一观点,认为两者虽存在很多相同点,却是 2 种独立的疾病。另外,在部分患者中还可见血清学自身免疫指标,如类风湿因子、抗核抗体、抗双链 DNA 表达升高,但这一结果差异较大^[13,19]。

2. 感染因素

乳房正常的内生菌群与皮肤菌群相似,主要有凝固酶阴性菌、丙酸杆菌属、棒状杆菌属。一般认为细菌是通过乳腺导管系统到达深部组织的^[14]。GLM 患者多数脓液细菌培养为阴性,革兰染色病理切片通常也未能发现细菌感染。随着微生物检测技术的进步及取材方式的改进,近年来相继有 GLM 合并棒状杆菌感染的文献报道^[11,20-21],尤以 *kroppenstedtii* 菌属多见。Bercot 等^[22]取培养细菌的基因放大、排序,发现 99% 基因与棒状杆菌重叠,提示这种皮肤固有的革兰阳性杆菌可能与 GLM 发病有关。研究者推测棒状杆菌感染后可能通过某种机制诱发自身免疫反应,从而诱发 GLM 并加速乳腺小叶破坏^[21]。Renshaw 等^[23]发现本病的病理切片上可见化脓性肉芽肿伴有中性粒细胞浸润及囊腔形成,而棒状杆菌通常在囊腔里被发现,因此易被遗漏。因棒状杆菌为皮肤固有菌,一定要把握好取材时机和方法,避免细菌定植或标本污染。

3. 泌乳因素

GLM 的发病人群多为已婚经产妇,尤其是近期有生育或哺乳史的女性,少数可见于妊娠期或哺乳期^[6,24-27]。这提示妊娠、哺乳可能是其病因,这些阶段激素水平变化对疾病发生有一定影响;另一方面可能与乳汁淤积有关。Brown 等^[28]早在 1979 年就提出本病与产后乳汁淤积所致的免疫反应和局部过敏反应有关。各种原因所致的高泌乳素血症,如垂体腺瘤、多巴胺拮抗剂及抗精神病类药的使用等,也可能与本病的发生有关^[24,29-32];研究还发现,部分患者在疾病完全缓解时泌乳素也降至正常^[24];另外,在一些复发性^[29-31]或病程较长的病例^[12]中也可见泌乳素升高。泌乳因素导致本病发病的机制可能是:产后乳汁淤积或泌乳素升高致乳腺分泌增多,导管内分泌物增多,乳腺小叶及导管膨胀扩张、结构破坏^[3],分泌物外溢到小叶结缔组织内引起局部过敏反应^[33],从而导致乳腺肉芽肿形成而发病。淤积的乳汁富含脂质,为细菌繁殖生长提供良好的培养基,尤其是棒状杆菌这类亲脂性菌属。

4. 其他

$\alpha 1$ 抗胰蛋白酶($\alpha 1$ -antitrypsin, AAT)是一种由肝脏合成的糖蛋白,是丝氨酸蛋白酶抑制剂的一种,能防止活化的中性粒细胞分泌的蛋白酶的破坏作用,其在炎症期会升高,通常被认为是急性期反应物。Schelfout 等^[34]在 1 例 37 岁 GLM 患者中发现 AAT 缺乏,认为 AAT 缺乏可能是其病因之一,但仍需进一步证实。口服避孕药是一种可能的病因,两者的关系尚未明确,可能是通过引起小叶小导管增生而致小导管上皮细胞脱落阻塞,小导管膨胀、扩张,使小叶周围发生炎症反应^[35]。文献报道两者的相关性为 0 ~ 42%^[36]。回顾性研究发现,高达 77.8% GLM 患者合并有吸烟史^[26],但 Al-Khaffaf 等^[25]未能证实这一观点。另有学者认为,创伤、化学刺激也可引起小叶肉芽肿炎症,从而导致 GLM 发生^[37]。

三、诊断

(一) 临床表现

GLM 在不同阶段临床表现不一,呈多样化。初起多为乳房肿块,多伴有疼痛,局部肤色不变、皮肤温度不高,肿块质韧硬,边界不清,可伴有腋窝淋巴结肿大;多为外周象限起病,可沿象限发展,甚至蔓延至乳晕区;部分进展迅速,短时间内迅速蔓延甚至波及全乳,并出现局部红肿热痛,可伴有肢体结节性红斑、皮疹、发热、咳嗽等全身症状;脓肿破溃后,则以瘘管、窦道为主要表现,易反复溃烂、流脓,经久不愈;疾病好转后可能遗留乳房瘢痕、乳头及皮肤挛缩、乳房萎缩等后遗症^[6,14,25,38-44]。

(二) 影像学表现

1. 超声表现

张建兴^[45]认为, GLM 因病变范围及疾病发展阶段不同,超声表现也不尽相同:病变局限时,通常为边界模糊、形态不规则的局灶性病变;病变弥漫时可遍及 2 个象限甚至全乳;病变区可延伸至皮下或乳房后间隙,部分可与正常乳腺组织混杂,不同病变间可出现相连续的条状低回声(窦道);病灶内坏死或液化状况不同可表现为不均匀低回声或低/无回声区,液化坏死较多时内可见细小运动的点状回声;病变区或边缘常可见较丰富的彩色血流信号,血管走行不规则,部分血流纤细。Sripathi 等^[46]发现 GLM 的低回声或不均质肿块多沿管状低回声延伸,实质结构异常,脓肿形成、淋巴结肿大是炎症进展的主要表现。因 GLM 超声表现缺乏特异性,尤其在早期阶段,易于误诊。在常规超声检查的基础上,结合弹性成像^[47]、彩色超声多普勒^[48]等技术及进行 BI-RADS 分类^[49],将有助于降低误诊率。国内部分专家认为,应将乳腺超声检查作为本病首选的影像学检查方法^[2]。Yukawa 等^[50]也推荐用超声来评估乳房脓肿及病情缓解情况。

2. 乳腺 X 线检查(mammography, MG)表现

国内外研究发现, GLM 在 MG 上表现多样,以等密度或稍高密度不规则结构影最常见,部分显示局限性致密影结构紊乱,边缘不清、毛糙分叶及不规则状,可伴有皮肤增厚、水肿、乳头改变,少数可见钙化或同侧淋巴结肿大^[46,51-54]。

3. MRI 表现

GLM 在 MRI 上多表现为不均匀、渐进性强化,同时强化区内伴多发环形脓肿形成,此为其特征性的增强表现,多数呈混合型或平台型强化^[51-52,55-56]。Fazio 等^[51]认为 MRI 可以有效监测 GLM 影像学表现及病情缓解情况,尤其是保守治疗者。但其价格昂贵临床实施困难较大。

(三) 病理表现

GLM 的临床表现、影像学表现均缺乏特异性,病理是诊断本病的“金标准”,取材方法推荐空芯针穿刺活组织检查(简称活检),不建议行细针穿刺细胞学检查^[2]。其特征性表现:以乳腺小叶为中心的非干酪样坏死性肉芽肿形成,伴有上皮样细胞、多核巨细胞及以中性粒细胞主导的炎症浸润,可见多发微脓肿和脂肪坏死^[57]。闫三旭等^[58]也证实本病是以乳腺小叶为中心的病变,呈结节状多灶性分布,小叶内可见以上皮样细胞、多核巨细胞、淋巴细胞及中性粒细胞为主的炎性细胞浸润;还发现所有病例抗酸染色和过碘酸雪夫染色均未见特殊病原体。其内的肉芽肿病灶常大小不一、多少不等,中央常有小脓肿及脂质空泡形成,小叶内腺管上皮可萎缩、减少或消失,亦可有导管上皮增生,可与炎性细胞混杂在一起,病变可融合成片、小叶结构消失^[59]。本病确诊

必须依赖病理学诊断,但病理学诊断需要对病变组织进行常规大切片活检,且易受活检组织量及取材部位等因素的影响,有时因未能见到特征性表现而不能确诊为 GLM。Hovanessian Larsen 等^[56]报道,在超声引导下空芯针穿刺活检,准确率可达 96%;Handa 等^[60]也提出在影像学引导下行穿刺活检更容易见到特异性表现,有利于确诊 GLM。但是,闵三旭等^[58]在超声引导下空心针穿刺活检仅 18.2% 可见特征性组织学改变。造成国内外研究结果差异的原因目前尚不明确。

(四) 注意事项

GLM 的诊断不仅要基于特征性病史(发病人群、乳汁淤积或异常泌乳史等),临床症状及体征(短期内出现的迅速增大的疼痛性肿块等),同时还需结合超声或乳腺 X 线摄影等影像学检查;更重要的是要发现病理组织学上的特征性表现。必须要明确 GLM 是排他性诊断,需要排除如异肉肉芽肿、结核性肉芽肿和 Wegener 肉芽肿等其他病变。但是,没有典型病理组织学表现的病例并不一定不是 GLM,其病理确诊率受限于取材方法、取材时机、取材部位及取材量等的影响。

四、鉴别诊断

(一) 乳腺癌

乳腺癌系女性最常见的恶性肿瘤。GLM 初起肿块型易与乳腺癌混淆,两者均可见乳房单一肿块,边界不清,质韧硬,肤色肤温可正常,可伴有同侧腋窝淋巴结肿大;彩色超声检查均可见边界不清的低回声肿块,肿块内部可见血流信号。但本病起病时间短、变化快,可短期内出现红肿热痛、溃烂、流脓等炎症表现,而乳腺癌往往有较长的病程,一般以无痛性逐渐增大的肿物为特点,中晚期可见酒窝征、橘皮征,甚至出现癌性溃疡,需要病理确诊。

(二) 乳腺结核

乳腺结核多见于中青年妇女,患者多有结核病史;乳房可触及肿块,破溃后可形成窦道,愈合缓慢;伴潮热、盗汗、五心烦热、消瘦等全身表现;乳腺组织中有典型结核结节及干酪样坏死,结节不以小叶为中心;抗酸染色呈阳性;脓液培养可见结核杆菌生长。

(三) 乳管扩张症/乳管周围炎

其以非哺乳期女性多见,患者多有乳头内陷或发育不良、乳头溢液史,溢液多为浆液性或粉渣样,肿块多位于乳晕区或向某一象限延伸,可伴有红肿热痛、脓肿形成等炎症反应,破溃后脓液中夹杂脂质性物质,常反复发作,可形成瘘管和窦道;超声可见低回声肿块影及乳腺导管扩张;病理表现以大导管周围浆细胞浸润为主,不以小叶为中心,肉芽肿少见。林文毅等^[61]研究发现,对病变组织进行抗酸染色可以作为鉴别两者的一种手段,乳管扩张症/乳管周围炎的抗酸染色阳性率明显高于 GLM。

五、治疗

GLM 治疗方法多种多样,主要有中医药治疗、手术治疗、激素治疗、免疫抑制剂治疗和观察治疗等。

(一) 中医药治疗

林毅本着“祛腐生肌”原则创立了“提脓祛腐”综合疗法,其以外治为主、内治为辅。“提脓祛腐”外治法包括火针洞式烙口术、提脓药捻引流术、刮匙棉捻排脓祛腐术、棉垫绑缚、金黄散水蜜外敷、土黄连液湿敷、四子散热敷等多种方法,同时辨证论治辅以内服软坚散结、托毒消痈、益气养营之

中药^[62]。“提脓祛腐”综合疗法不仅在疗效及复发率方面不劣于手术,而且能更好的保留乳房外形,值得推广应用^[63]。马巧玲^[64]应用以青膏膏外敷、脓肿切开、对口引流、刮匙搔刮窦道、棉捻捻腐拖线等中医外治法为主,中药内服为辅的中医综合疗法治疗 GLM,治愈率可达 87.5%,且损伤小,但复发率仍有 12.5%。赵海军等^[65]研究发现,在彻底清创后应用康复新液口服及外敷,比表皮生长因子凝胶外敷,更能加快创面血液运行,促进肉芽组织增生、溃口愈合。

(二) 西医治疗

20 世纪七八十年代,GLM 是以手术治疗(广泛切除或全切)为主,近年来逐渐转向以类固醇激素、免疫抑制剂、观察等为主的保守治疗。激素治疗作为保守治疗的方法之一,国内部分专家认为是目前主要的治疗方法,推荐的给药方案:按泼尼松 0.75 mg/(kg·d) 计算,一般甲泼尼龙片起始剂量 20 mg/d,症状缓解可逐渐减量,通常每 1~2 周依次减量至 16、12、8、4 mg/d,直至症状完全缓解或稳定^[2]。激素治疗在国内外应用均较广泛,缓解率一般可达 70%,文献报道差异较大,范围在 30.8%~100%^[6,15,56,66-67];该方法的具体给药方案国内外暂未达成共识。长期应用激素必须密切监测不良反应,如糖耐量异常、库欣综合征等。Akbulut 等^[68]分析了 1972—2010 年发表的 108 篇使用激素和/或免疫抑制剂甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)治疗 GLM 的文献后发现,无论是初始使用 MTX,还是 MTX 联合激素,亦或是激素治疗后不能耐受转为 MTX,MTX 均可收效,不仅可以预防并发症、缓解炎症进程,还可降低激素不良反应。GLM 是一种良性乳腺疾病,具有一定自愈性,单纯观察治疗反应率最高可达 50%^[25,56,66,69],但病程较长,一般需要 6~12 个月,甚至 2 年。对于那些妊娠或哺乳期女性,或者病情较轻不想进行治疗者可以考虑使用,但要长期密切随访,必要的影像学及组织学检查也是不可或缺的。既往研究提示,本病组织及脓液内多不能发现病原菌,应用抗生素治疗不仅缺乏指征且疗效不佳^[6,56];对于一些难治性 GLM 使用三联抗分支杆菌治疗效果良好^[70],但缺乏用药依据。近年来,相继有 GLM 合并棒状杆菌感染及其他细菌感染的文献报道^[11,20-21]。王顾等^[71]认为,对于合并棒状杆菌感染或伴急性炎症的普通细菌感染者,可根据药敏试验选用抗生素,一般抗生素无效后可换成抗分支杆菌三联药物治疗或利奈唑胺、克拉霉素等治疗。

虽然保守治疗近年来得到很快发展,手术治疗仍是 GLM 的主要治疗方法之一。常用方式有脓肿切开引流、肿块切除活检、部分乳腺切除、乳房全切等,应根据患者具体情况进行选择^[72]。蒋爱梅等^[73]认为手术治疗的关键是:切除慢性炎性肿块、病变皮肤及病变导管,病变周围部分正常乳腺组织也一并切除,即要将病变组织彻底切除,病变组织不残留就可以达到术后不复发。但手术治疗具有伤口延迟愈合、脓肿或窦道形成、美容效果差、易复发等缺点,复发率为 5.5%~50%^[74-75]。于海静等^[76]认为类固醇激素联合手术的综合治疗是较为合理的方法,治愈率达 93.3%,复发率仅 6.7%,其要点是:确诊后先用类固醇激素缩小病灶,之后行手术切除病灶及皮损处,局部缺损大时可转移周围腺体填充创面,既切除病灶又减少复发,也保持了乳房美观。激素治疗既可用于术前,也可用于术后,对于一些复杂性或难治性患者,术后应用激素可以降低复发风险,促进伤口愈合^[39]。王顾等^[71]还提出应根据病变类型对本病进行分类治疗,按

照肿块型、脓肿型、难治型,有针对性地选择激素治疗、免疫抑制剂治疗、抗生素治疗、手术治疗、穿刺抽脓等,或者多种方法联合使用,但并不推荐行脓肿单纯切开引流。

(三) 其他治疗

使用曲安奈德为主的药物局部注射封闭治疗 GLM,不仅可以缓解症状、控制病情,而且起效较快,临床效果不错,是一种可供临床选择的新方法^[77-78]。另外,还有一些中西医结合方法,多采用围手术期配合中医药换药、内服治疗,可取得不错的效果^[40,79]。

本病尚未形成系统规范的治疗标准,西医治疗及中医药治疗均可显效且各有优劣。目前西医治疗已从传统的单纯手术渐渐转向保守治疗为主,临床效果良好,还克服了乳房外形破坏的缺陷,但无论是激素治疗、免疫抑制剂治疗,还是抗分支杆菌三联药物治疗,都具有服药时间长、不良反应大的特点,需要密切监测不良反应。中医药治疗本病不仅在疗效及复发率方面不劣于西医,同时还具有更好的乳房外形^[60],但具有治疗时间长、换药痛苦等缺点。本病具有易反复、脓肿破溃后期换药时间长、患者痛苦等特点,这是中西医结合治疗均面临且亟待解决的难题。

六、结语

GLM 是一种良性乳腺疾病,既往发病率低,但近年来国内发病率明显增多。该病病因及发病机制目前尚不明确,治疗方法多样,暂未形成系统规范的诊疗方案,临床易于误诊、误治。病理是诊断 GLM 的唯一标准,推荐所有患者在治疗前进行病理组织活检以明确诊断。希望将来可以投入更多资源进行 GLM 病因研究,只有明确病因,才能更好地指导临床尽早形成系统规范的诊疗方案。

参 考 文 献

- [1] Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma [J]. *Am J Clin Pathol*, 1972, 58(6): 642-646.
- [2] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组. 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.
- [3] Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation [J]. *World J Surg*, 2007, 31(8): 1677-1681.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Idiopathic granulomatous mastitis in Hispanic women - Indiana, 2006-2008 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58(47): 1317-1321.
- [5] Pandey TS, Mackinnon JC, Bressler L, et al. Idiopathic granulomatous mastitis--a prospective study of 49 women and treatment outcomes with steroid therapy [J]. *Breast J*, 2014, 20(3): 258-266.
- [6] Aghajanzadeh M, Hassanzadeh R, Alizadeh Sefat S, et al. Granulomatous mastitis: Presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran [J]. *Breast*, 2015, 24(4): 456-460.
- [7] 杨小红, 张益琳, 王玉强, 等. 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. 桂林: [出版者不详], 2009: 3.
- [8] 朱华宇, 司徒红林, 关若丹, 等. 林毅运用中医特色疗法治疗肉芽肿性乳腺炎经验举要 [J]. *新中医*, 2013, 45(6): 189-191.
- [9] 钟少文. 林毅中医外治法治疗肉芽肿性乳腺炎 [J]. *河北中医*, 2012, 34(8): 1128-1129.
- [10] 杨毅, 梁栋, 迟均敬. 肉芽肿性乳腺炎的中医药治疗探讨 [J]. *河北中医*, 2010, 32(2): 208-210.
- [11] 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.
- [12] Erhan Y, Veral A, Kara E, et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis [J]. *Breast*, 2000, 9(1): 52-56.
- [13] Altintoprak F, Karakece E, Kivileim T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: an autoimmune disease? [J]. *Sci World J*, 2013, 2013: 148 727.
- [14] Pereira FA, Mudgil AV, Macias ES, et al. Idiopathic granulomatous lobular mastitis [J]. *Int J Dermatol*, 2012, 51(2): 142-151.
- [15] Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, et al. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(4): e165-175.
- [16] 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.
- [17] Ogura K, Matsumoto T, Aoki T, et al. IgG4-related tumour-forming mastitis with histological appearances of granulomatous lobular mastitis: comparison with other types of tumour-forming mastitis [J]. *Histopathology*, 2010, 57(1): 39-45.
- [18] Allen SG, Soliman AS, Toy K, et al. Chronic mastitis in Egypt and Morocco: Differentiating between idiopathic granulomatous mastitis and IgG4-related disease [J]. *Breast J*, 2016, 22(5): 501-509.
- [19] Ozel L, Unal A, Unal E, et al. Granulomatous mastitis: is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas [J]. *Surg Today*, 2012, 42(8): 729-733.
- [20] Paviour S, Musaad S, Roberts S, et al. Corynebacterium species isolated from patients with mastitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 35(11): 1434-1440.
- [21] Stary CM, Lee YS, Balfour J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with corynebacterium sp. infection [J]. *Hawaii Med J*, 2011, 70(5): 99-101.
- [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] 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.
- [24] Nikolaev A, Blake CN, Carlson DL. Association between hyperprolactinemia and granulomatous mastitis [J]. *Breast J*, 2016, 22(2): 224-231.
- [25] Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: a 25-year experience [J]. *J Am Coll Surg*, 2008, 206(2): 269-273.
- [26] Asoglu O, Ozmen V, Karanlik H, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis [J]. *Breast J*, 2005, 11(2): 108-114.
- [27] Sakurai K, Fujisaki S, Enomoto K, et al. Evaluation of follow-up strategies for corticosteroid therapy of idiopathic granulomatous mastitis [J]. *Surg Today*, 2011, 41(3): 333-337.
- [28] Brown KL, Tang PH. Postlactational tumoral granulomatous mastitis: a localized immune phenomenon [J]. *Am J Surg*, 1979, 138(2): 326-329.
- [29] Néel A, Hello M, Cottreau A, et al. Long-term outcome in idiopathic granulomatous mastitis: a western multicentre study [J]. *QJM*, 2013, 106(5): 433-441.
- [30] Katz U, Molad Y, Ablin J, et al. Chronic idiopathic granulomatous mastitis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1108: 603-608.
- [31] Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, et al. Granulomatous lobular mastitis [J]. *J Clin Pathol*, 1987, 40(5): 535-540.

- [32] 程涓,丁华野,杜琳,等.肉芽肿性小叶性乳腺炎与抗精神病药物的相关性探讨[J].诊断病理学杂志,2014,21(7):448-450.
- [33] Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, et al. Granulomatous mastitis: clinical, pathological features, and management [J]. Breast J, 2010, 16(2):176-182.
- [34] Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, et al. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001, 97(2):260-262.
- [35] Rosen PP. Rosen's breast pathology[M]. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2009:215-232.
- [36] Altintoprak F, Kivileim T, Ozkan OV. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis [J]. World J Clin Cases, 2014, 2(12):852-858.
- [37] Fletcher A, Magrath IM, Riddell RH, et al. Granulomatous mastitis: a report of seven cases [J]. J Clin Pathol, 1982, 35(9):941-945.
- [38] 胡可可,刘义武.手术治疗肉芽肿性乳腺炎 9 例[J].临床军医杂志,2013,41(2):209-210.
- [39] 张超杰,范培芝,喻宏,等.特发性肉芽肿性乳腺炎的手术治疗:附 8 例报告[J].中国普通外科杂志,2009,18(11):1216-1219.
- [40] 宋爱莉,张岩,梁栋,等.肉芽肿性乳腺炎 21 例临床回顾分析[J].山东中医药大学学报,2006,30(4):299-300.
- [41] Korkut E, Akcay MN, Karadeniz E, et al. Granulomatous mastitis: a ten-year experience at a university hospital [J]. Eurasian J Med, 2015, 47(3):165-173.
- [42] Boufettal H, Essodegui F, Noun M, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: a report of twenty cases [J]. Diagn Interv Imaging, 2012, 93(7/8):586-596.
- [43] Zabetian S, Friedman BJ, McHargue C. A case of idiopathic granulomatous mastitis associated with erythema nodosum, arthritis, and reactive cough[J]. JAAD Case Rep, 2016, 2(2):125-127.
- [44] Azlina AF, Ariza Z, Arni T, et al. Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations [J]. World J Surg, 2003, 27(5):515-518.
- [45] 张兴建.乳腺超声诊断学[M].人民卫生出版社,2012:70-74.
- [46] Sripathi S, Ayachit A, Bala A, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: a diagnostic dilemma for the breast radiologist [J]. Insights Imaging, 2016, 7(4):523-529.
- [47] 黄春旺,裴书芳,王银,等.常规超声联合实时组织弹性成像对特发性肉芽肿性乳腺炎的诊断价值分析[J].中国全科医学,2014, 17(30):3649-3651.
- [48] 曾功君,柳建华,区文财,等.肉芽肿性乳腺炎的彩色多普勒超声诊断特点及误诊分析[J].临床超声医学杂志,2013,15(10):710-712.
- [49] 肖晓君,罗慧,李剑,等. BI-RADS 分类在肉芽肿性乳腺炎超声诊断中的应用[J].广东医学,2016,37(2):276-278.
- [50] Yukawa M, Watatani M, Isono S, et al. Management of granulomatous mastitis: a series of 13 patients who were evaluated for treatment without corticosteroids [J]. Int Surg, 2015, 100(5):774-782.
- [51] Fazio RT, Shah SS, Sandhu NP, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: imaging update and review [J]. Insights Imaging, 2016, 7(4):531-539.
- [52] 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.
- [53] 郑石芳,力超,许淑桂,等.20 例肉芽肿性乳腺炎 X 线表现与病理分析[J].福建医药杂志,2008,30(5):106-107.
- [54] 吕亚萍,毛勤香,马雪梅.11 例肉芽肿性乳腺炎影像特征分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(11):1102-1104.
- [55] Yaghan RJ. The magnetic resonance image findings of idiopathic granulomatous mastitis [J]. Saudi Med J, 2004, 25(11):1715-1719.
- [56] Hovanessian Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, et al. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment [J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(2):574-581.
- [57] Lacambra M, Thai TA, Lam CC, et al. Granulomatous mastitis: the histological differentials [J]. J Clin Pathol, 2011, 64(5):405-411.
- [58] 闵三旭,郎荣刚,傅西林,等.89 例肉芽肿性乳腺炎的临床病理学特征分析[J/CD].中华乳腺病杂志(电子版),2013,7(3):168-173.
- [59] Cheng J, Du YT, Ding HY. Granulomatous lobular mastitis: a clinicopathologic study of 68 cases [J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2010, 39(10):678-680.
- [60] Handa P, Leibman AJ, Sun D, et al. Granulomatous mastitis: changing clinical and imaging features with image-guided biopsy correlation [J]. Eur Radiol, 2014, 24(10):2404-2411.
- [61] 林文毅,刘泽宇,韩晓蓉,等.抗酸染色对非哺乳期乳腺炎的诊断价值[J/CD].中华乳腺病杂志(电子版),2015,9(6):376-379.
- [62] 司徒红林,陈前军.林毅乳腺病学术思想与经验心得[M].人民卫生出版社,2013:119-124.
- [63] 朱华宇,司徒红林,吴元胜.肉芽肿性乳腺炎中医综合治疗与手术治疗的回顾性队列研究[J].时珍国医国药,2014,25(3):635-637.
- [64] 马玲巧.中医综合治疗肉芽肿性乳腺炎 40 例[J].中外医学研究,2012,10(10):64-65.
- [65] 赵海军,郑艳洁,刘冰冰,等.康复新液治疗肉芽肿性乳腺炎破口[J].四川医学,2014,35(8):1038-1039.
- [66] Hur SM, Cho DH, Lee SK, et al. Experience of treatment of patients with granulomatous lobular mastitis [J]. J Korean Surg Soc, 2013, 85(1):1-6.
- [67] Altintoprak F, Kivileim T, Yalkin O, et al. Topical steroids are effective in the treatment of idiopathic granulomatous mastitis [J]. World J Surg, 2015, 39(11):2718-2723.
- [68] Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases [J]. Breast J, 2011, 17(6):661-668.
- [69] Lai EC, Chan WC, Ma TK, et al. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis [J]. Breast J, 2005, 11(6):454-456.
- [70] 于海静,韩旒,杨剑敏.难治性特发性肉芽肿性乳腺炎病例报告及文献综述[J].岭南现代临床外科,2015,15(1):30-34.
- [71] 王顺,杨剑敏,于海静.肉芽肿性乳腺炎的诊断与处理原则[J].中国实用外科杂志,2016,36(7):734-738.
- [72] Yau FM, Macadam SA, Kuusk U, et al. The surgical management of granulomatous mastitis [J]. Ann Plast Surg, 2010, 64(1):9-16.
- [73] 蒋爱梅,青竹玛.5 例肉芽肿性乳腺炎伴脓肿的诊治报告[J].昆明医学院学报,2007,28(4):135-136.
- [74] Akcan A, Akyildiz H, Deneme MA, et al. Granulomatous lobular mastitis: a complex diagnostic and therapeutic problem [J]. World J Surg, 2006, 30(8):1403-1409.
- [75] Patel RA, Strickland P, Sankara IR, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review of literature [J]. J Gen Intern Med, 2010, 25(3):270-273.
- [76] 于海静,王顺,杨剑敏,等.肉芽肿性乳腺炎的临床病理特征及其综合治疗[J/CD].中华乳腺病杂志(电子版),2013,7(3):174-178.
- [77] 刘晓雁,徐彪,赖米林,等.曲安奈德为主的药物局部封闭治疗肉芽肿性小叶性乳腺炎 52 例[J].实用医学杂志,2015,31(23):3923-3924.
- [78] 赵海军.针吸联合曲安奈德局部注射治疗肉芽肿性小叶性乳腺炎肿块期病变 51 例临床研究[J].河北中医,2014,36(7):1035-1036.
- [79] 崔玉荣,孙怡安.肉芽肿性乳腺炎的现代研究[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(10):48-49.

(收稿日期:2016-09-06)

(本文编辑:罗承丽)