

· 综述 ·

非哺乳期乳腺炎病因学研究进展

屠道远 甄林林 李振 赵瑞鹏 刘敏敏 厉芝

【摘要】 非哺乳期乳腺炎是一种慢性炎症,其病理类型较多,其中以肉芽肿性乳腺炎和浆细胞性乳腺炎多见,而其病因不明,且治疗效果较差,易反复,给患者带来极大的痛苦。近几年来,该病的发病率呈现上升趋势,因此,国内外学者作了大量研究并提出其病因的推测,但关于该病病因的观点始终存在分歧,而认为该病的主要病因是自身免疫性疾病或细菌感染的观点最具代表性。临床上依据对该病病因的不同推测,采用不同的治疗方案。笔者就肉芽肿性乳腺炎与浆细胞性乳腺炎在自身免疫和细菌感染方面的研究进展予以综述,并认为 2 种疾病的病因可能存在本质的区别,应分类诊疗。

【关键词】 乳腺炎; 细菌感染; 自身免疫; 肉芽肿性乳腺炎; 浆细胞性乳腺炎

【中图分类号】 R655.8 【文献标志码】 A

随着孕期及产褥期乳腺卫生护理意识的增强及普及,哺乳期乳腺炎的发病率呈下降趋势,而非哺乳期乳腺炎近年来的发病率却呈现出上升趋势^[1]。非哺乳期乳腺炎(non-puerperal mastitis, NPM),又称慢性乳腺炎,根据病因可以分为特异性乳腺炎和非特异性乳腺炎。前者主要指结核杆菌、真菌、寄生虫等特异性感染所致的乳腺炎,并不多见,病因一般较明确,治疗效果相对较好,后者主要是指肉芽肿性乳腺炎、浆细胞性乳腺炎、乳晕下脓肿(Zuska 病)、淋巴细胞性硬化性小叶性乳腺炎等^[2],而临床上最常见的则为肉芽肿性乳腺炎(granulomatous mastitis)和浆细胞性乳腺炎(plasma cell mastitis)2 种疾病,因其病因不明,治疗方案亦不统一,包括皮质类固醇、免疫抑制药物、抗生素和局部治疗以及手术等^[3],给临床治疗方案的选择带来很大的困扰,而明确其发病机制以便为临床用药提供依据就显得尤为重要。近年来,有关非哺乳期乳腺炎病因的研究很多,并产生较大争议,而其主要争论在于该病是一种自身免疫性疾病,还是细菌感染所致的疾病。该病病因还包括催乳素分泌失调^[4]、吸烟^[5]、口服避孕药^[6]等,但研究相对较少。现仅就国内外有关非哺乳期乳腺炎在细菌感染与自身免疫方面的病因研究予以综述。

一、肉芽肿性乳腺炎和浆细胞性乳腺炎的概念

肉芽肿性乳腺炎由 Kessler 等^[7]于 1972 年提出,又称为肉芽肿性小叶炎,是以乳房局部出现红斑、肿块可伴有水肿、窦道、瘢痕形成等为特征的一种慢性炎症^[8],其临床表现多为乳房肿块或脓肿,病变常以乳腺小叶为中心,多灶分布,外上象限多见,伴或不伴有疼痛,全身症状较轻。浆细胞性乳腺炎又名乳管扩张症,由 Haagensen^[9]于 1956 年提出,该病

前期主要表现为乳管扩张,后期发展为乳管周围出现以浆细胞浸润为主的炎症时称其为浆细胞性乳腺炎,为非独立性疾病^[10]。该病前期表现为乳头溢液,后期表现为乳房肿块或脓肿,但多发生在乳晕周围,与乳晕后大导管关系密切,可形成窦道或瘘管。这 2 种疾病类型存在很多类似的临床表现,均可表现为乳房肿块、脓肿,可形成窦道,反复发作,迁延不愈等特点,由于对该病的认识不足,治疗效果较差,易反复发作,临床过程呈现出“良性疾病、恶性行为”^[11]。两者较难鉴别,往往需结合组织病理学检查才能确诊,且 2 种疾病病因不清^[12],临床治疗上往往不加以区分,归为同一病因的疾病,但近几年的研究发现,两者的病因及机制可能并不相同。

二、细菌学方面的研究进展

非哺乳期乳腺炎是否存在细菌感染历来存在较大争议。以往的研究发现,患者脓液的细菌培养结果阳性率较低^[13-14],因此,学者们多认为其是一种无菌性炎症,但随着目前检测技术的进步以及培养方法的改进,越来越多的研究证据证实细菌感染在非哺乳期乳腺炎中扮演着重要角色。

1. 肉芽肿性乳腺炎

肉芽肿性乳腺炎是否为细菌感染所致,存在较大争议,但目前该病存在细菌感染得到越来越多的研究证据支持。Taylor 等^[15]对 34 例乳腺炎进行了研究,其中有 27 例患者经病理证实为肉芽肿性乳腺炎,获取 116 份标本进行培养,有 52 份标本被鉴定存在棒状杆菌感染,20 份标本为亲脂性棒状杆菌属,其中 14 份标本被进一步检测出 *kroppenstedtii* 棒状杆菌。之后,很多研究开始关注到棒状杆菌在肉芽肿性乳腺炎中的作用。以往在细菌培养时,一般选取患者乳头溢液或脓液进行培养,其细菌阳性率很低,或与正常对照组之间差异无统计学意义。考虑到脓液中含菌量极少且多数被巨噬细胞吞噬乃至溶酶体消化,导致检验结果可能出现假阴性,Renshaw 等^[16]采用石蜡切片革兰染色后镜检的方法,对 3 例肉芽肿性乳腺炎的病变组织进行检查,均发现 G⁺棒状杆菌存在。刘晓雁等^[17]通过血平板培养、测定 16S rRNA 基因

核酸序列等方法,发现 190 例肉芽肿性乳腺炎标本中有 66 例分离出细菌,其中 49 例分离出棒状杆菌。王业胜等^[18]以 16S rDNA 的基因序列为分子标志,对华南地区 12 例肉芽肿性乳腺炎标本进行细菌鉴定和分析,确定其中 2 例存在细菌感染且菌种为 *kroppenstedtii*。棒状杆菌。目前,研究者倾向于认为 *kroppenstedtii*。棒状杆菌与肉芽肿性乳腺炎的关系更为密切,该菌于 1998 年由瑞典科研人员在人痰标本中分离获得^[19],是一种 G⁺短小棒状杆菌,亲脂生长。其在普通培养基上很难生长,而在血平板上可以较好生长。这也解释了临床上行常规脓液培养结果往往为阴性,但抗生素治疗以及抗结核治疗在该病可以取得较好效果。其具有亲脂性的特点,而女性乳腺组织脂肪含量较高,很适宜其滋生。同时,还有文献报道,该病还和霉菌以及放射菌有关^[20-21],但只是少部分病例报道,还有待进一步研究。以上研究结果给研究人员和临床医师带来新的认识。目前研究可以证明,细菌感染与肉芽肿性乳腺炎关系密切,特别是 *kroppenstedtii*。棒状杆菌,已被研究者从肉芽肿性乳腺炎组织标本中检出,并认为是该病发生的主要原因^[22-23]。但是,对于细菌致病机制,目前鲜有文献报道,尚不足以证明是细菌感染或某种细菌导致了肉芽肿性乳腺炎。并且,患者罹患肉芽肿性乳腺炎后会继发下肢红斑、关节炎等自身免疫症状,以及单独应用抗生素治疗效果差等现象,难以得到合理的解释。

2. 浆细胞性乳腺炎

因浆细胞性乳腺炎组织标本的细菌培养结果往往呈阴性,临床上一概以自身免疫性疾病而非细菌感染处理该病,而 1989 年 Dixon 教授^[24]的研究发现,由浆细胞性乳腺炎导致乳头溢液的患者细菌培养阳性率明显高于其他原因所致乳头溢液患者,此后研究者开始关注细菌感染与浆细胞性乳腺炎之间的关系。Rahal 等^[25]对 100 例浆细胞性乳腺炎患者的乳头溢液进行培养,结果发现培养的阳性率高达 85%。而与肉芽肿性乳腺炎不同的是,更多研究表明分支杆菌与浆细胞性乳腺炎关系更为密切。分支杆菌种类较多,可分为结核分支杆菌复合群、非结核分支杆菌和麻风分支杆菌 3 类,都属于 G⁺及抗酸染色阳性细菌,引起的炎症往往表现为慢性炎症。许涛等^[26]应用改良抗酸染色及牛型结核菌卡介苗抗体免疫组织化学染色 2 种方法,分别对浆细胞性乳腺炎行石蜡切片检查,改良抗酸染色结果提示结核菌 L 型感染率为 60.7%,免疫组织化学染色阳性率达 73.2%,因此推测浆细胞性乳腺炎的病因与结核菌 L 型有关。于海静等^[27]对 4 例伴窦道形成的浆细胞性乳腺炎组织进行分支杆菌 PCR 检测,其中 1 例培养结果阳性,鉴定为非结核分支杆菌感染,进一步鉴定为 *Massiliense* 分支杆菌感染。但目前有关结核分支杆菌从浆细胞性乳腺炎患者检出的报道相对较少,且患者没有典型的结核菌感染的临床表现与病理表现。并且,很多文献报道应用三联抗结核治疗浆细胞性乳腺炎取得了很好的治疗效果^[28-30]。而苏莉^[31]通过检测 CD20、CD68 在乳腺结核与浆细胞性乳腺炎组织中的表达,发现两者的差异有统

计学意义,因此推测两者的发病机制并不相同。综上所述,分支杆菌与浆细胞性乳腺炎可能存在密切关系,且可能是一种有别于乳腺结核的分支杆菌。而近年来,非结核分支杆菌感染的发生率呈上升趋势^[32]。目前,已发现的非结核分支杆菌有 150 余种之多,且大部分具有人体机会性感染的能力^[33],特别是浆细胞性乳腺炎患者患病后广泛应用糖皮质激素和广谱抗生素,使得机会性感染细菌如非结核分支杆菌感染的可能性大大增加。目前的研究仅表明非结核分支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主要原因,还需要进一步研究证明。随着检测技术的发展,检测分支杆菌的方法取得了长足的进步,特别是借助分子生物学的技术方法,通过 GeneBank 等开放的基因数据库对分支杆菌的基因行快速检测和鉴定,将提高浆细胞性乳腺炎是否存在分支杆菌感染的诊断准确率,对临床用药提供更多的依据。冯欣宇^[34]应用 Logistic 分析方法,对 92 例非哺乳期乳腺炎患者资料进行了回顾性分析,发现细菌感染是肉芽肿性乳腺炎、浆细胞性乳腺炎的共性因素。但细菌感染是否是直接导致非哺乳期乳腺炎的发生与发展,目前尚缺乏相关研究。

三、免疫学方面的研究进展

目前对于非哺乳期乳腺炎病因的认识,大多数学者认为是一种局部的自身免疫性疾病^[35]。临床上根据这一观点,同时结合临床情况,应用糖皮质激素治疗该病取得了较好的治疗效果^[36]。但该病在单独应用激素治疗好转后极易复发,且长期使用激素往往会带来较多的并发症,如库欣综合征、糖耐量降低等^[37]。该病的具体发病机制尚不明确,研究人员为此在免疫学方面做了大量的研究,以期可以明确其发病机制,为临床更有效用药提供依据。

1. 肉芽肿性乳腺炎

1972 年, Kessler 等^[7]发现肉芽肿性乳腺炎的组织学变化与肉芽肿性甲状腺炎、肉芽肿性睾丸炎等自身免疫性疾病很相似,且细菌培养结果为阴性,故认为该病是一种自身免疫性疾病。Brown 等^[38]认为,导致肉芽肿性乳腺炎的病因可能是产后残留乳汁所致的免疫反应和局部超敏反应。此后,对于该病是一种自身免疫性疾病的认识达成广泛共识,并指导临床用药。在临床治疗方面,糖皮质激素广泛应用于治疗肉芽肿性乳腺炎^[39]。有文献报道其治疗的有效率达 77%,而单纯应用抗生素治疗有效率仅有 5%^[40]。Akahane 等^[41]认为糖皮质激素治疗是目前肉芽肿性乳腺炎的首选治疗方案。糖皮质激素作为免疫抑制剂广泛应用于自身免疫性疾病,而肉芽肿性乳腺炎应用糖皮质激素效果显著,可以推测肉芽肿性乳腺炎与自身免疫关系密切。在肉芽肿性乳腺炎的临床表现方面, Adams 等^[42]发现,该病患者常伴有双下肢红斑,并认为此症状可以证实该病的发病机制与自身免疫有关。结节性红斑是一种常出现在小腿并伴有触痛的淡红色结节^[43]。结节性红斑同样是风湿疾病患者的常见体征之一,发生原因不明,但大多数学者认为可能为机体对某种病

原体微生物抗原的迟发性过敏反应,如链球菌、结核菌感染等,也可由药物、胃肠道炎症以及恶性肿瘤等引起,有可能是一种免疫复合物引起的疾病^[44]。还有文献报道肉芽肿性乳腺炎同时伴有结节性红斑和关节炎^[45]。笔者查阅了 30 余篇报道非哺乳期乳腺炎伴有结节性红斑或关节炎症状的国内外文献,发现“结节性红斑或关节炎症状”只在关于肉芽肿性乳腺炎的文献中有报道,而在关于浆细胞性乳腺炎的文献中未见报道,虽还需进一步研究,但也在一定程度上说明 2 种疾病存在区别。Ogura 等^[46]通过对 2 例肉芽肿性乳腺炎组织进行免疫组织化学染色后发现,病灶有大量 IgG4⁺浆细胞及 CD4⁺或 CD8⁺的淋巴细胞浸润,其中 1 例患者的血清中还检测到高水平的 IgG4,而血清 IgG4 升高常见于自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、自身免疫性胰腺炎等,更明确的证实肉芽肿性乳腺炎是一种自身免疫性疾病。但最新研究报道,肉芽肿性乳腺炎与 IgG4 相关疾病(IgG4 related disease, IgG4-RD)是 2 种相互独立的疾病^[47]。此外, Bercot 等^[48]提出 Nod2 基因突变造成中性粒细胞功能的缺陷导致人群易感是该病发生的重要原因。肉芽肿性乳腺炎是否是一种自身免疫性疾病,目前仍有较大争议。

2. 浆细胞性乳腺炎

其病理学表现为病灶局部浸润大量浆细胞、淋巴细胞、吞噬脂肪的泡沫细胞等^[49],表明自身免疫与浆细胞性乳腺炎关系密切。早在 1958 年, Patey 和 Thackray^[50]就提出浆细胞性乳腺炎是一种无菌性炎症,并认为其病因是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,刺激管壁发生炎症反应,并且,浆细胞性乳腺炎患者多伴有乳头内陷,可占浆细胞性乳腺炎患者的 70.66%^[51]。宋文华等^[52]发现乳头内陷导致乳管梗阻后扩张,破坏了乳管内上皮的完整性,脂质物从管腔内逸出,引起管周组织抗原反应,浆细胞、淋巴细胞等慢性炎症细胞浸润,因此认为该病是一种自身免疫性疾病。但以上均是根据该病的临床特征及病理表现的一种推测。郭双平等^[53]通过免疫组织化学方法检测 7 例浆细胞性乳腺炎,发现患者乳腺小叶内、小叶周边、乳腺间质和导管周围都有 CD20、CD45RO 阳性淋巴细胞浸润,并认为浆细胞性乳腺炎是一种新的自身免疫性疾病,而有别于普通乳腺炎和乳腺腺病。孙厚启等^[54]通过免疫组织化学方法发现浆细胞性乳腺炎组织中 IL-2 表达显著高于乳腺增生组,而 IL-4 表达的差异无统计学意义,表明 Th1 型细胞因子 IL-2 处于优势状态,浆细胞性乳腺炎组织中 Th1、Th2 平衡可能向 Th1 方向偏移,推测 IL-2 是影响浆细胞性乳腺炎发生、发展及转归的重要因素。以上有关浆细胞性乳腺炎免疫学研究进一步说明,该病的发生、发展与自身免疫关系密切,但仍不能解释该病的具体发病机制。细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)为免疫球蛋白家族成员之一,分布于上皮细胞、白细胞及各种内皮细胞,是参与介导细胞间黏附和识别的重要黏附因子,还参与介导抗原特异性 T 细胞活化、趋化、黏附等^[55]。

王华等^[56]最新研究发现,浆细胞性乳腺炎组织中 NF- κ Bp65 蛋白及 ICAM-1 蛋白表达显著高于细菌感染及乳腺增生组,并推测该病的发病机制是在乳腺导管继发外界炎症刺激后,刺激导管上皮细胞 NF- κ Bp65 蛋白高表达,随后被转运至细胞核内,引起 ICAM-1 蛋白表达升高,致淋巴细胞浸润,从而出现相应的病理表现。在治疗方面,浆细胞性乳腺炎与肉芽肿性乳腺炎相似,应用免疫抑制剂糖皮质激素同样是该病的主要治疗方案,但需要根据患者病情及分期联合使用抗生素^[57]。

综上所述,非哺乳期乳腺炎的发生、发展与自身免疫关系密切,国内外学者也作了很多关于肉芽肿性乳腺炎和浆细胞性乳腺炎自身免疫方面的研究。许锐等^[58]通过检测 78 例非哺乳期乳腺炎患者外周血抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗组蛋白抗体(anti-histone antibody, AHA),发现其 ANA 阳性率高达 64.10%, AHA 阳性率达 36.00%,并推测该病为自身免疫性疾病,该研究从血清学水平证实了非哺乳期乳腺炎与自身免疫性疾病的关系。自身免疫性疾病是由于某些原因造成自身免疫系统对自身某种成分的免疫耐受减低或破坏,致使自身抗体或致敏淋巴细胞损伤自身器官组织而引起的疾病,但目前的非哺乳期乳腺炎研究尚未发现这种可以致使自身免疫系统发生紊乱的自身某种成分,目前的研究仅能表明自身免疫紊乱在该病中发挥着重要作用。并不能完全解释和证明该病的具体发病机制,这也是该病存在争议原因之一。自身免疫在非哺乳期乳腺炎中的发病机制还值得进一步研究。

四、结语

非哺乳期乳腺炎是一种病因不明而又容易复发、迁延不愈的慢性炎症,给患者和临床医师都带来很大的困扰。其随着发病率的升高,得到了越来越多临床医师的关注。对于其发病原因的研究与猜想很多,以细菌感染和自身免疫方面的研究得到的关注最多,而无论是细菌感染还是自身免疫都有着越来越多的研究证据支持,总之,有关于该病的发病机制,始终存在较大争议。而细菌感染与自身免疫本身就存在联系,是否可能为机体与某种感染物发生过短暂的接触后,继发出一种宿主体内某种成分的反应,而该成分又与某种入侵的细菌成分相似,进而发生自身免疫,且不需要感染物的持续存在,这样的推理可以解释大部分非哺乳期乳腺炎的特殊表现,但仅为笔者的一种猜想,尚需相关研究证实。

由于肉芽肿性乳腺炎与浆细胞性乳腺炎在临床表现上有着很多相似之处,治疗上往往不加以区分,以上研究表明两者病因方面存在较大差异,临床上应将其进行进一步分类,根据患者病情、细菌检测及自身免疫检查结果,合理选择治疗方案,必将有助于该病的诊治。

参 考 文 献

- [1] 王颖. 应重视非哺乳期乳腺炎的诊治和研究[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2013, 7(3): 154-156.

- [2] 萧蔷,张超杰. 非哺乳期乳腺炎的现代研究进展[J]. 医学与哲学, 2013,34(6):7-13
- [3] Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: presentation, investigation and management [J]. Future Oncol, 2016, 12(11):1381-1394.
- [4] Inoto S, Kitaya T, Kodama T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: case report and review of the literature [J]. Jpn J Clin Oncol, 1997, 27(4):274-277.
- [5] Teng Y, Guo JM, Cao MR. Correlative analysis of full-field digital mammography and MRI findings of breast non-lactation mastitis [J]. Chin J CT MRI, 2012,10(2):58-61.
- [6] Murthy MS. Granulomatous mastitis and lipogranuloma of the breast [J]. Am J Clin Pathol, 1973, 60(3):432-433.
- [7] Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma[J]. Am J Clin Pathol, 1972, 58(6):642-646.
- [8] Pereira FA, Mudgil AV, Macias ES, et al. Idiopathic granulomatous lobular mastitis[J]. Int J Dermatol, 2012, 51(2):142-151.
- [9] Haagensen CD. Diseases of the female breast [J]. Trans N Engl Obstet Gynecol Soc, 1956, 10:141-156.
- [10] 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, 8(4):234-236.
- [11] 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.
- [12] 王玉,周颖,李琼,等. 浆细胞性乳腺炎与肉芽肿性乳腺炎的异同探讨及中医治疗体会[J]. 中医临床研究, 2015, 7(34):1-4.
- [13] 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.
- [14] 黄汉源,孙强,王学晶,等. 100 例非哺乳期乳腺炎的外科治疗[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2013, 7(3):197-201.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 刘晓雁,佟琳,罗强,等. 肉芽肿性小叶性乳腺炎细菌学分析[J]. 广东医学, 2016, 37(16):2454-2456.
- [18] 王业胜,黄松音,张杰豪,等. 华南地区肉芽肿性小叶性乳腺炎患者的细菌鉴定与分析[J]. 广东医学, 2016, 37(3):373-376.
- [19] Collins MD, Falsen E, Akervall E, et al. Corynebacterium kroppenstedtii sp. nov. a novel corynebacterium that does not contain mycolic acids [J]. Int J Syst Bacteriol, 1998, 48 Pt 4:1449-1454.
- [20] Bogomolov DV, Dolzhanskii OV. Chronic granulomatous mastitis in the practice of pathologists[J]. Arkh Patol, 2005, 67(4):25-29.
- [21] Salmasi A, Asgari M, Khodadadi N, et al. Primary actinomycosis of the breast presenting as a breast mass[J]. Breast Care (Basel), 2010, 5(2):105-107.
- [22] 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.
- [23] Le Flèche-Matéos A, Berthet N, Lompres 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.
- [24] Dixon JM. Periductal mastitis/duct ectasia [J]. World J Surg, 1989, 13(6):715-720.
- [25] Rahal RM, Júnior 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.
- [26] 许涛,钱琛. 浆细胞性乳腺炎与结核菌 L 型感染误诊探讨[J]. 中国误诊学杂志, 2001, 1(1):31-32.
- [27] 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.
- [28] 施莹莹. 三联抗菌与激素抗炎治疗浆细胞性乳腺炎的效果比较[J]. 中国当代医药, 2015, 22(18):32-34.
- [29] 康伟明,薛毅,梁红梅. 手术联合抗结核药物治疗浆细胞性乳腺炎合并乳头内陷的临床研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(S1):161-162.
- [30] 周梦思. 三联抗结核分枝杆菌药物治疗浆细胞性乳腺炎的疗效研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2016.
- [31] 苏莉. 浆细胞性乳腺炎 CD3、CD20、CD68 表达及其免疫机制研究[D]. 银川:宁夏医科大学, 2009.
- [32] Varghese B, Memish Z, Abuljadayel N, et al. Emergence of clinically relevant non-tuberculous mycobacterial infections in Saudi Arabia [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2013, 7(5):e2234.
- [33] 毕晟. 浙江地区非结核分枝杆菌在疑似肺结核患者中的流行研究[D]. 杭州:浙江大学, 2015.
- [34] 冯欣宇. 非哺乳期乳腺炎发病的相关因素分析[D]. 长春:吉林大学, 2015.
- [35] 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.
- [36] 王琼. 34 例非哺乳期乳腺炎的治疗[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2012, 6(4):447-451.
- [37] Yau FM, Macadam SA, Kuusk U, et al. The surgical management of granulomatous mastitis [J]. Ann Plast Surg, 2010, 64(1):9-16.
- [38] Brown KL, Tang PH. Postlactational tumoral granulomatous mastitis: a localized immune phenomenon [J]. Am J Surg, 1979, 138(2):326-329.
- [39] Salehi M, Salehi H, Moafi M, et al. Comparison of the effect of surgical and medical therapy for the treatment of idiopathic granulomatous mastitis [J]. J Res Med Sci, 2014, 19(Suppl 1):S5-8.
- [40] 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.
- [41] Akahane K, Tsunoda N, Kato M, et al. Therapeutic strategy for granulomatous lobular mastitis: a clinicopathological study of 12 patients [J]. Nagoya J Med Sci, 2013, 75(3/4):193-200.
- [42] Adams DH, Hubscher SG, Scott DG. Granulomatous mastitis--a rare cause of erythema nodosum [J]. Postgrad Med J, 1987, 63(741):581-582.
- [43] 万学峰,多兰,惠艳. 结节性红斑 81 例临床分析[J]. 中国皮肤性病

- 学杂志,2006,20(6):353-354.
- [44] Gutierrez Galhardo MC, de Oliveira Schubach A, de Lima Barros MB, et al. Erythema nodosum associated with sporotrichosis [J]. Int J Dermatol,2002,41(2):114-116.
- [45] Nakamura T, Yoshioka K, Miyashita T, et al. Granulomatous mastitis complicated by arthralgia and erythema nodosum successfully treated with prednisolone and methotrexate [J]. Intern Med,2012,51(20):2957-2960.
- [46] Ogura K, Matsumoto T, Aoki Y, 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] Ming J, Meng G, Yuan Q, et al. Clinical characteristics and surgical modality of plasma cell mastitis: analysis of 91 cases [J]. Am Surg, 2013,79(1):54-60.
- [50] Patey DH, Thackray AC. Pathology and treatment of mammary-duct fistula [J]. Lancet,1958,2(7052):871-873.
- [51] 王婷. 浆细胞性乳腺炎临床特点及中医治疗用药规律的分析研究 [D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [52] 宋文华,刘弋,马红丽. 乳腺导管扩张症的诊治(附 32 例报告) [J]. 临床外科杂志,2005,13(9):557-558.
- [53] 郭双平,杨守京,王映梅,等. 淋巴细胞性乳腺炎七例 [J]. 中华病理学杂志,2001,30(5):390-391.
- [54] 孙厚启. IL-2、IL-4 在浆细胞性乳腺炎组织中的表达及意义 [D]. 石河子:石河子大学,2015.
- [55] Burt AD, Le Bail B, Balabaud C, et al. Morphologic investigation of sinusoidal cells [J]. Semin Liver Dis, 1993,13(1):21-38.
- [56] 王华,倪青,高宇哲,等. NF- κ Bp65、ICAM-1 sICAM-1 在浆细胞性乳腺炎中的表达及意义 [J]. 广东医学,2016,37(21):3208-3211.
- [57] 周晓斌,黄韬. 地塞米松在浆细胞性乳腺炎治疗中的应用 [J]. 实用医技杂志,2011,18(7):724-725.
- [58] 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):1157-1159,1168.
- (收稿日期:2017-03-30)
(本文编辑:罗承丽)

屠道远,甄林林,李振,等. 非哺乳期乳腺炎病因学研究进展 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版),2018,12(1):55-59.