

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.07.022

醋酸泼尼松对浆细胞性乳腺炎患者血清中 Treg/Th17 比值及炎症因子的影响

李毅力¹, 高 寒¹, 李达学¹, 李巧立^{2△}

1. 重庆市妇幼保健院乳腺科, 重庆 400013; 2. 重庆市忠县妇幼保健院检验科, 重庆 404300

摘 要:目的 探讨醋酸泼尼松对浆细胞性乳腺炎患者血清中调节性 T 细胞(Treg)/辅助性 T 细胞 17 (Th17) 比值及炎症因子的影响。方法 选取 2017 年 10 月至 2019 年 10 月重庆市妇幼保健院收治的浆细胞性乳腺炎患者 80 例, 并将其随机分为观察组和对照组, 每组 40 例。对照组患者给予哌拉西林舒巴坦钠治疗, 观察组患者则给予醋酸泼尼松治疗。评价醋酸泼尼松对浆细胞性乳腺炎患者血清中 Treg/Th17 比值及炎症因子的影响。结果 治疗后, 两组患者 Treg 细胞比例、Th17 细胞比例、Treg/Th17 比值及炎症因子(CRP、IL-6 和 TNF- α) 水平均较治疗前降低($P < 0.05$); 观察组 Treg 细胞比例明显低于对照组, Th17 细胞比例及 Treg/Th17 比值明显高于对照组($P < 0.05$), 炎症因子水平明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 醋酸泼尼松对浆细胞性乳腺炎患者的治疗疗效显著, 可明显对抗炎性反应、调节免疫细胞的功能。

关键词: 醋酸泼尼松; 浆细胞性乳腺炎; Treg/Th17 比值; 炎症因子

中图法分类号: R655.8; R446.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)07-0945-04

Effect of Prednisone Acetate therapy on serum Treg/Th17 ration and inflammatory cytokines in patients with plasma cell mastitis

LI Yili¹, GAO Han¹, LI Daxue¹, LI Qiaoli^{2△}

1. Department of Galoactophore, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 400013, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Zhongxian Maternal and Child Health Care Hospital, Chongqing 404300, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of Prednisone Acetate therapy on serum Treg/Th17 ratio and inflammatory cytokines in patients with plasma cell mastitis. **Methods** From October 2017 to October 2019, 80 patients with plasma cell mastitis admitted to Chongqing Health Center for Women and Children were enrolled and randomly divided into observation group and control group, 40 cases in each group. Patients in the control group were treated with Pailaxilinnashubatan hydrochloride while patients in the observation group was given Prednisone Acetate therapy. The effect of Prednisone Acetate therapy on serum Treg/Th17 ratio and inflammatory cytokines in patients with plasma cell mastitis were evaluated. **Results** After treatment, the proportion of Treg cells, the proportion of Th17 cells, the ratio of Treg/Th17 ratio and the levels of inflammatory cytokines (CRP, IL-6 and TNF- α) in two groups were decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). The proportion of Treg cells in the observation group was significantly lower than that in the control group, the proportion of Th17 cells and the Treg/Th17 ratio were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the level of inflammatory cytokines was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Prednisone Acetate therapy has a significant therapeutic effect on patients with plasma cell mastitis. It can obviously prevent inflammation and regulate the function of immune cells.

Key words: Prednisone Acetate therapy; plasma cell mastitis; Treg/Th17 ratio; inflammatory cytokines

随着社会生活节奏的加快, 浆细胞性乳腺炎 (PCM) 的发病率正在逐年升高, 占我国的乳腺疾病的 1.9%~5.0%。PCM 为临床上以女性为常见的乳腺

实质非特异性炎症性疾病, 好发于女性各个年龄阶段, 以年轻和非哺乳期的妇女较为常见^[1-5]。临床上其主要的病理学变化为乳腺导管周围炎症、乳腺导管

作者简介: 李毅力, 男, 医师, 主要从事乳腺科临床研究。△ 通信作者, E-mail: 250712245@qq.com。

本文引用格式: 李毅力, 高寒, 李达学, 等. 醋酸泼尼松对浆细胞性乳腺炎患者血清中 Treg/Th17 比值及炎症因子的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(7): 945-947.

扩张和壁纤维化,炎症组织又浸润大量浆细胞和淋巴细胞,因此本病又被称为导管周围性乳腺炎和乳管扩张症^[6-7]。PCM 的发病机制较为复杂,近年研究认为免疫分子和免疫细胞为重要的发病机制^[8-9]。有研究表明,因患者体内的炎症因子发生变化,PCM 患者体内的调节性 T 细胞(Treg)和辅助性 T 细胞 17(Th17)数目及比例发生异常^[1,10]。此外,有研究证明,醋酸泼尼松具有明显的治疗 PCM 的作用^[7,11]。因此,本研究探讨醋酸泼尼松对 PCM 患者的 Treg 细胞、Th17 细胞比例以及二者的比值与炎症因子的表达情况,以期针对 PCM 建立针对性的治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2019 年 10 月重庆市妇幼保健院乳腺科收治的 PCM 患者 80 例,将其随机分为观察组和对照组,每组 40 例。纳入标准:(1)空芯针穿刺经过细胞学检查,同时经过超声检查确诊为 PCM;(2)非哺乳期妇女;(3)未进行激素治疗;(4)无炎症性疾病;(5)临床资料较为完整,同意并服从安排。排除标准:近期利用激素治疗的患者;(2)伴有其他感染性疾病患者;(3)合并出血倾向、免疫系统疾病、恶性肿瘤、心肺肝肾功能疾病、血液系统疾病和严重的精神系统疾病患者;(4)依从性差不能配合完成研究的患者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。按照中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与疾病防治学组对 PCM 的分期,将其分为溢液期、肿块期、脓肿期和瘰管期。两组患者年龄、病程和 PCM 分期情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,d)	PCM 分期(n)			
				溢液期	肿块期	脓肿期	瘰管期
对照组	40	37.98±3.22	7.29±0.88	18	19	2	1
观察组	40	38.81±2.79	6.99±0.98	18	18	2	2
t		-1.232	1.440	0.000	0.050	0.000	0.346
P		0.221	0.154	1.000	0.823	1.000	0.556

1.2 方法 对照组患者给予哌拉西林舒巴坦(国药准字 H20060431)治疗,每次 4.50 g,每天 3 次,连续静脉滴注 7 d;观察组在对照组的基础上给予口服醋酸泼尼松片(国药准字 H44024469)治疗,每次 30 mg,每天 1 次;治疗 7 d 后,每次 25 mg;治疗 14 d 后,每次 20 mg,依次减停药。在两组患者入院时(治疗前)及治疗结束后(治疗后)分别抽取清晨空腹静脉血 2 管(每管约 3 mL)。(1)一管采用抗凝管,静置 30 min,取血清和下层红细胞之间的分层处血液约 500 μ L,用来分析免疫细胞。Treg 细胞的前处理过程:将所取得的细胞加入红细胞裂解液,重悬(缓慢摇动),室温静置 5 min,加入磷酸盐缓冲液(PBS);然后

4 $^{\circ}$ C,1 000 r/min 离心 10 min,弃上清,加入 PBS 重悬(缓慢摇动);静置 3 min,取上部 12 mL,移入新管;4 $^{\circ}$ C,1 000 r/min 离心 10 min,弃上清,加入 PBS 重悬,细胞浓度为 $(4\sim 10)\times 10^9$ 个/L;取样 100 μ L,加 CD3 2 μ L,加 CD4 4 μ L,加 CD25,4 μ L,振荡混匀,室温避光静置 15 min;加 PBS,2 000 r/min 离心 5 min,弃上清;加破膜剂 foxp3 900 μ L,振荡混匀,室温避光静置 60 min;加 PBS 1 mL,2 000 r/min 离心 5 min,弃上清;加抗体 foxp3-PE 5 μ L,振荡混匀,室温避光静置 60 min;加 PBS 1 mL,2 000 r/min 离心 5 min,弃上清,4 $^{\circ}$ C 避光保存,待测。Th 细胞的前处理过程:将所取得的细胞加入红细胞裂解液,重悬,室温静置 5 min,加入 PBS;加入刺激剂 2 μ L,刺激 4~6 h;加 PBS,4 $^{\circ}$ C,1 000 r/min 离心 10 min,弃上清,用 5 μ L 血清封闭,37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min;取出后加抗体(CD3、CD4、CD25)2.5 μ L,用枪头将细胞和抗体吹匀,4 $^{\circ}$ C 孵育 30 min,加 2 mL PBS 重悬,400 $\times$ g 离心 5 min,弃上清;加 Fix/Perm 1 mL 重悬,4 $^{\circ}$ C 孵育 40~50 min 后加 1 mL wash buffer 洗涤,1 000 r/min 离心 5 min,弃上清,然后加 2 mL wash buffer 重悬,1 000 r/min 离心 5 min,弃上清;加 80~100 μ L wash buffer 及抗体[干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-4、foxp3 和 IL-17]2.5 μ L,4 $^{\circ}$ C 静置 40~50 min,加 2 mL wash buffer,400 $\times$ g 离心 5 min,弃上清,再加 2 mL wash buffer,400 $\times$ g 离心 5 min,弃上清,4 $^{\circ}$ C 避光保存,待测。利用 BD 公司的流式细胞分析仪,分析血液中的 Treg 细胞及 Th 细胞。(2)另一管则采用促凝管,静置 30 min,采用卓越 400 全自动生化分析仪(上海科华实验系统有限公司)测定炎症因子 IL-6、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件完成数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 Treg 细胞、Th17 细胞比例及 Th17/Treg 比值比较 两组患者治疗前 Treg 细胞、Th17 细胞比例及 Th17/Treg 比值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。经过治疗后,两组患者 Treg 细胞、Th17 细胞比例均较治疗前得到改善,且观察组的 Treg 细胞比例显著低于对照组,Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前后炎症指标比较 治疗前,检测两组患者的炎症因子(CRP、IL-6 和 TNF- α)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),然而治疗后,两组患者的炎症因子水平均较治疗前降低,观察组炎症因

子水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者调节性 T 细胞、Th17 细胞比例及 Th17/Treg 比值比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	n	Treg 细胞比例(%)		Th17 细胞比例(%)		Th17/Treg 比值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	1.53±0.13	1.34±0.13 ^a	1.09±0.10	0.81±0.23 ^a	1.08±0.09	0.60±0.08 ^a
观察组	40	1.54±0.12	1.10±0.12 ^{ab}	1.15±0.24	1.11±0.41 ^{ab}	1.12±0.11	0.92±0.19 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后炎症指标比较							
组别	n	CRP(mg/mL)		IL-6(pg/mL)		TNF-α(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	189.52±19.35	100.34±11.67 ^a	488.54±40.44	325.49±30.34 ^a	467.55±46.48	232.27±26.81 ^a
观察组	40	190.45±19.78	73.29±10.02 ^{ab}	489.12±43.85	267.28±23.29 ^{ab}	471.87±48.29	156.30±18.42 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

PCM 临床症状以乳头溢液、凹陷,乳房疼痛肿胀和有肿块为主,严重影响女性的身体健康和生 活质量,其病因不明,多认为与乳头内陷、上皮细胞角质化、乳房外伤、厌氧菌感染、吸烟、内分泌紊乱、免疫功能紊乱等有关,其中免疫紊乱和炎症为当下发现的 PCM 的重要发病机制^[8,12-13]。醋酸泼尼松为临床上常用的具有较强抗炎作用的糖皮质激素^[14]。因此,本研究利用醋酸泼尼松治疗的方式对 PCM 进行治疗,并观察其对患者免疫细胞和炎症因子表达情况的影响,并且通过研究发现,醋酸泼尼松可明显改善免疫细胞的功能,PCM 发生时患者 Treg 细胞比例降低,然而 Th17 细胞比例升高。

Treg 细胞和 Th 细胞均为 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群,在正常条件下二者保持动态平衡,以维持机体的免疫应答的稳态^[15-16]。PCM 发生时,乳腺导管因阻塞而导致扩张,阻塞导管的病理物质可刺激管壁发生炎症浸润,进而发生纤维组织的增生,乳腺导管上皮发生脱落,刺激乳腺腺体发生免疫反应,使得浆细胞浸润,因此 PCM 为自身免疫性疾病^[7-8]。有研究表明,Th17 细胞增多,说明机体处于炎症状态,而 Treg 细胞减少,提示其抑制炎症的作用降低^[17]。Th17 细胞、Treg 细胞比例失调也提示 PCM 患者处于炎症状态^[1]。本研究中,通过治疗后 Treg 细胞比例升高,Th17 细胞比例降低,因此 Th17/Treg 比值降低。

研究显示,醋酸泼尼松可以明显改善人体的免疫功能,其作为临床上常用的一类人工合成的皮质类固醇激素,可以通过抑制细胞免疫反应和炎性反应而减轻毛细血管得扩张、渗出和水肿,可以起到调节免疫细胞的作用^[18-20]。PCM 发生的一个重要得病理机制为感染厌氧菌,使乳腺从无菌性炎症转化为化脓性炎症。醋酸泼尼松可与糖皮质激素受体结合,通过作用

于 IL-6、IL-8 和环氧化酶等多种炎症因子发挥抗炎作用^[21-22]。本研究结果发现,醋酸泼尼松可明显抑制机体炎性反应,调节免疫细胞功能,治疗疗效肯定,值得推广应用。

参考文献

[1] 张少波,黄惠玲,郑晓宏,等.浆细胞性乳腺炎患者外周血 Treg 细胞及 Treg/Th17 比率的检测及意义[J].中国现代普通外科进展,2019,22(8):611-614.

[2] FACCIN M,CAILLOT O,LEVÊQUE J,et al. Plasma cell mastitis in women with rheumatoid arthritis treated with TNFα antagonists:report of 2 cases[J].Joint Bone Spine,2016,83(5):593-594.

[3] 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.

[4] 卿佳林.探讨浆细胞性乳腺炎的临床特点及治疗方法[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(49):334.

[5] WANG X H,HAN Y,LIU J,et al. Exosomes play an important role in the progression of plasma cell mastitis via the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway[J].Mediators Inflamm,2019,2019:4312016.

[6] 张晓霞,郑丽.彩色多普勒超声对浆细胞性乳腺炎的诊断及治疗价值分析[J].影像研究与医学应用,2019,3(19):145-146.

[7] 谭琳.地塞米松在浆细胞性乳腺炎治疗中的临床效果观察[J].中国实用医药,2018,13(9):102-103.

[8] 尤广宇,曹中伟.浆细胞性乳腺炎的免疫学研究进展[J].中国疗养医学,2019,28(4):383-386.

[9] 朱林波,李鹏飞,张鹏斌.浆细胞性乳腺炎的诊断与治疗研究进展[J].浙江医学,2019,41(5):496-498.

[10] 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.

[11] 刘明见.地塞米松冲击疗法配合甲硝唑 (下转第 951 页)

- [2] 杰夫·丹尼尔. 人类血型[M]. 朱自严, 译. 2 版. 北京: 科学出版社, 2007: 128.
- [3] FENG M L, LIU D Z, SHEN W, et al. Establishment of an HPA-1-to-16-typed platelet donor registry in China[J]. Transfusion Med, 2006, 16(5): 369-374.
- [4] 洪纓, 巩天祥, 周昌华, 等. 成都地区献血人群 Kell 等 9 个血型系统抗原基因分型研究[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(8): 763-766.
- [5] 张燕华, 车进, 李美霖, 等. 北京地区献血人群 Duffy 血型表型筛查及稀有血型库的建立[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(10): 1257-1260.
- [6] 方斐, 周永安, 李超, 等. 运城地区汉族人群稀有血型基因多态性研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(6): 36-38.
- [7] 黄国永, 陈荣仓, 王海虹, 等. 温州地区人群 Duffy 血型基因频率分布及供受者 Duffy 血型不相合情况调查[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(5): 489-491.
- [8] 张嵘, 田力, 李晓娟, 等. 西藏藏族人群多个红细胞血型系统基因多态性研究[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(5): 505-507.
- [9] 虞彬, 单金晶, 张雅楠, 等. 中国新疆哈萨克族人 9 种稀有血型系统基因频率分布状况[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(1): 4-10.
- [10] 刘颖, 毕冬梅, 赵素珍, 等. 中国哈尔滨地区满族人群 11 个红细胞血型系统 24 种稀有血型抗原的基因多态性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(6): 1799-1803.
- [11] 肖莉, 尤榕. 江西地区汉族人群 Diego 和 Dombrock 血型基因频率调查[J]. 检验医学, 2014, 29(1): 50-52.
- [12] 赵晓明, 李志强. 上海地区汉族人群红细胞稀有血型系统抗原基因的多态性研究[J]. 临床输血与检验, 2009, 11(3): 220-223.
- [13] 李晓丰, 车宝轩, 张坤莲, 等. 调辽宁地区汉族献血人群 Diego 血型基因频率调查及稀有血型库的建立[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(9): 851-854.
- [14] 陈妍, 马玲, 刘衍春. 中国南京地区汉族人群 Colton 血型等 4 个血型系统稀有血型的初步调查[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(5): 1474-1477.
- [15] 谭庆芬. 柳州地区无偿献血者汉族人群 Kidd 血型分布与输血风险的评估[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(6): 572-573.
- [16] 张印则, 徐华, 周华友. 红细胞血型原理与检测策略[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 99.
- [17] 蒯迪文, 郭黠, 邓群. 56 例疑难交叉配血的血清学特点分析及输血对策[J]. 医学临床研究, 2015, 32(3): 592-593.
- [18] 韩丽, 宋雪. 输血前行不规则抗体筛查的临床意义和实际应用价值[J]. 中国社区医师, 2019, 35(28): 118.
- [19] 张云聪, 黄文庆, 黎绍昌, 等. 抗-JKb、抗-Fy^b、抗-Ce 联合抗体引起迟发型溶血性输血反应的报告 1 例[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(9): 1310-1312.
- [20] 赵桐茂. 人类血型遗传学[M]. 北京: 科学技术出版社, 1987: 116.
- [21] 杨丹波, 陈明拓, 刘陵, 等. 中国血液产品自给自足的挑战与策略[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(11): 1096-1099.

(收稿日期: 2020-09-22 修回日期: 2021-01-10)

(上接第 947 页)

- 对患者急性期浆细胞性乳腺炎的疗效及其对炎症因子改善的影响[J]. 抗感染药学, 2019, 16(7): 1239-1241.
- [12] LIU Y, ZHANG J, ZHOU Y H, et al. IL-6/STAT3 signaling pathway is activated in plasma cell mastitis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 12541-12548.
- [13] TROXELL M L, GORDON N T, DOGGETT J S, et al. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: association with Gram-positive bacilli and corynebacterium[J]. Am J Clin Pathol, 2016, 145(5): 635-645.
- [14] PATEL B S, RAHMAN M M, BAEHRING G, et al. Roflumilast N-oxide in combination with formoterol enhances the antiinflammatory effect of dexamethasone in airway smooth muscle cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 56(4): 532-538.
- [15] PATIL R H, NAVEEN KUMAR M, KIRAN KUMAR K M, et al. Dexamethasone inhibits inflammatory response via down regulation of AP-1 transcription factor in human lung epithelial cells[J]. Gene, 2018, 645: 85-94.
- [16] CHENG X, YU X, DING Y J, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome[J]. Clin Immunol, 2008, 127(1): 89-97.
- [17] 白诗雨, 金晶晶, 宋霁, 等. Treg 和 Th17 在多囊卵巢综合征发病机制中的研究进展[J]. 广东医学, 2016, 37(增刊 1): 240-242.
- [18] WEI Y, JI X B, WANG Y W, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial[J]. Blood, 2016, 127(3): 296-302.
- [19] 张蓉, 曹茵, 张爱玲, 等. 地塞米松冲击疗法治疗急性期浆细胞性乳腺炎 35 例效果观察[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(2): 40-41.
- [20] 谭琳. 地塞米松在浆细胞性乳腺炎治疗中的临床效果观察[J]. 中国实用医药, 2018, 13(9): 102-103.
- [21] WEI F S. Effect of ropivacaine combined with dexamethasone local infiltration on the pain level and inflammatory stress response after pediatric tonsillectomy[J]. J Hainan Med Univ, 2017, 23(17): 91-94.
- [22] LINEN P, HOLMSTRÖM E, LAINE I, et al. Anti-inflammatory medication following cataract surgery: a randomized trial between preservative-free dexamethasone, diclofenac and their combination[J]. Acta Ophthalmol, 2018, 96(5): 486-493.

(收稿日期: 2020-08-23 修回日期: 2020-12-30)