

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.01.036

导管周围乳腺炎的病因和治疗研究新进展

吴 念, 陈元文 综述, 冯虎翼 审校

中国科学院大学重庆仁济医院/重庆市第五人民医院甲乳外科, 重庆 400062

关键词: 导管周围乳腺炎; 致病因素; 治疗**中图分类号:** R655.8**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2022)01-0127-03

导管周围乳腺炎(PDM)是一组发生在女性非哺乳期的病原学依据不明的非特异性炎症或病原学明确的特异性炎症,指乳腺导管扩张且扩张后期大量浆细胞浸润的乳腺慢性非细菌性炎症^[1-2]。临床特征表现为伴有或不伴有相关肿块的乳晕周围炎症、乳晕周围脓肿和乳腺导管瘘管,以病变手术扩大切除或瘘管切除为主要治疗方式^[3]。确诊需手术活检,包括空芯针穿刺活检、手术切除活检和窦道钳取活检。PDM始动病因及发病机制迄今仍不完全清楚。一般认为与解剖变异、自身免疫、年龄、细菌感染、吸烟等因素有关。本篇将围绕 PDM 的病因和治疗新进展进行综述。

1 PDM 致病因素新进展

国外 PDM 占乳腺疾病的比例为 0.3%~2.0%,其国内比例为 1.9%~5.0%,占乳腺良性疾病的 3.2%。男女均有发病^[4-5]。国内发病年龄为 34~46 岁,小于 40 岁者约占 64%。PDM 发病的始动原因不清,以导管明显扩张、导管上皮内或周围基质内的泡沫细胞明显,管壁及管周组织炎性改变为特征^[6]。引起乳腺导管堵塞和扩张的可能相关因素包括以下几方面,最终导致慢性炎症^[1]。

1.1 年龄 PDM 发病年龄见于性成熟后各个年龄段,国外发病年龄多在 40~49 岁,40 岁以上者约占 2/3;国内年龄偏小,34~46 岁较多,40 岁以下者占一半以上。也有研究报道年龄最小者为 2 个月婴幼儿。乳晕周围肿块或乳头溢血儿童应考虑导管扩张,乳腺导管扩张可能发生于发育异常的儿童^[7]。年龄较大的儿童及青少年乳腺导管扩张伴肿块均应该仔细评估,活检以排除非常罕见的青少年分泌癌和乳腺叶状肿瘤^[8]。48%的 60 岁以上女性中都有导管扩张的病理证据,导管发生退行性改变,导管上皮细胞脱落,导致管腔堵塞。年龄越大,卵巢功能越差,内分泌紊乱,加之精神情绪改变,自身免疫功能可能降低。

1.2 自身免疫 患者自身免疫、内分泌失调,乳房自身退行性变等导致乳管肌上皮退化而收缩无力,PDM 发生与自身免疫有密切关系。PDM 是一种自身免疫性疾病,同时也有一定的自愈性,形成脓肿之后,局部皮肤逐渐变薄、破裂,脓液会自溃破口流出,在脓液流

尽之后会达到自愈期,此过程比较漫长。如脓液引流不彻底,容易形成经久不愈的窦道。具体发病机制不清。LIU 等^[9]研究提示通过向接受人乳腺组织匀浆的小鼠乳腺注射白细胞介素(IL-6),激活 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路,成功建立 PDM 小鼠模型,表明 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路在 PDM 发病过程中发挥了关键作用。WANG 等^[10]揭示了外泌体在浆细胞乳腺炎进展过程中扮演着关键信号导入促进因子的角色,并确定了在这一过程中的潜在关键基因。

1.3 解剖变异 PDM 发生与乳腺导管结构变异关系密切。发育不良、乳头内陷或乳头分裂等其他乳头畸形,哺乳期排乳不畅或乳汁淤积,以及哺乳困难、哺乳卫生不良和乳管损伤,炎症、外伤或乳晕区手术均可累及乳管,导致乳管的扭曲、变形,乳腺导管退行性改变,均可引起乳管损伤,进而导致乳管堵塞,排泄障碍,管壁扩张、增生,管腔缩小,再次导致乳管闭塞,相互作用,形成恶性循环^[1,7-8]。导管内容物为脂性物质,侵蚀管壁,造成外溢,引起化学性炎症,大量淋巴细胞、浆细胞浸润,长期慢性损伤导致乳管及周围的慢性无菌性炎症,形成炎性包块,经久不愈,治疗困难。

1.4 吸烟 PDM 是一种典型的与吸烟有关的乳腺炎症^[11],通常发生于 40~50 岁的女性,发病部位位于乳晕区域。PDM 和导管扩张具有不同原因的相互区别的病变。导管扩张似乎为一种退行性现象,而 PDM 则是一种以吸烟和细菌作为致病因子的疾病。有学者对 14 225 名 PDM 患者进行了研究,以确定 PDM 和导管扩张之间的相互关系,并确定吸烟与这两种情况中的任何一种之间是否存在关联^[12],其研究提示吸烟与 PDM 有明显的关系,PDM 和导管扩张是不同的情况,影响不同的年龄组,有不同的病因,应该被视为单独的实体。重度吸烟患者比轻度吸烟患者或不吸烟患者更可能出现脓肿复发或继发的乳腺导管瘘管。临床诊断为 PDM 患者中吸烟者明显增多,且大部分为重度吸烟者。香烟中某些物质可能直接或间接损伤乳晕下的导管壁。哺乳女性在吸烟 15 min 内出现乳腺导管内毒性代谢产物积累,如脂质过氧化物、环氧化物、尼古丁和 N-甲-2-5-吡咯烷酮

等^[11-12]。吸烟在体内和体外均可抑制革兰阳性细菌生长,而导致革兰阴性细菌过度生长。这可能影响正常菌群并使得致病性需氧和厌氧性革兰阴性菌的过度生长,还可以解释该类微生物在 PDM 病灶中出现的原因。

1.5 细菌感染 尽管早期研究提示 PDM 和导管扩张的病变都是无菌的,当采用适当的转运培养基时,可从 83% 导管周围炎性包块、100% 非泌乳性脓肿和乳腺导管瘘管中分离到细菌,且分离到的微生物通常是厌氧菌^[12]。于海静等^[13]研究发现 PDM 并发瘘管与非结核分枝杆菌感染密切相关。这些患者可以用三联抗分枝杆菌药物治疗,也可以避免乳房切除术。最常见的分离病原体是金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌,而在西方人群中,近 50% 是厌氧菌^[14]。PDM 是一种少见的疾病,并影响到非哺乳期妇女的生育期,病因与细菌感染和吸烟有关,它模仿了包括癌症在内的其他严重的乳房疾病。相反,导管扩张影响 42~85 岁的女性,被认为是一种衰老现象,与脓毒症或吸烟无关^[15]。

1.6 其他因素 超体质量/肥胖和生殖因素亦是 PDM 致病因素。LIU 等^[16]报道超体质量/肥胖和月经初潮延迟是 PDM 的独立危险因素。AYAD 等^[17]报道生殖因素和超体质量/肥胖可能是 PDM 诱发危险因素。JOHNSON 等^[18]报道了 1 例临床 PDM 的独特病理改变,为毛状肉芽肿性乳腺病。

2 PDM 治疗最新进展

2.1 PDM 外科手术治疗 PDM 治疗以外科手术治疗为主,根据不同的类型和分期,各阶段治疗方法不同,窦道和脓肿反复发作,治疗困难。乳管切除术、乳腺区段切除、瘘管或窦道切除术为主要手术方式。ZHANG 等^[19]报道发现 PDM 是一种独特的良性乳腺疾病,病因不明,肿块、脓肿和瘘管是本病最常见表现。广泛手术切除、瘘管切除和随机转移乳腺真皮腺瓣(BDGF)扩大切除是不同类型 PDM 的有效手术方式。乳腺导管的炎症性疾病以不同的病原学形式表现,如 PDM 和化脓性乳管炎。鉴于化脓性乳管炎患者的典型超声图像,超声辅助下经乳头自然口吸入化脓性内容的乳腺导管微创逆行引流是可取的。与传统手术方式相比,该方法具有明显的优点,值得临床推广应用^[20]。亦有术后负压吸引治疗 PDM 的报道^[21]。经药物治疗或中医药治疗后如病变范围不减甚至扩大、出现多发病变、急性炎症无法控制、经保守治疗后经久不愈等可选择手术治疗。切开引流多用于脓肿形成的患者,亦可在超声引导下穿刺抽脓冲洗,或微创旋切置管负压吸引引流。临床很少用单纯乳房切除术治疗 PDM,当出现多发病灶、脓肿反复发作,瘢痕性乳房形成,其他治疗方法无效,并给患者带来极大的生理和心理痛苦时可行乳房切除术。

2.2 PDM 药物治疗 脓肿型 PDM 合并细菌感染,

病原菌多以需氧菌、厌氧菌为主,需用广谱抗菌药物及抗厌氧菌治疗。如培养出非结核分枝杆菌,可给予抗分枝杆菌治疗。于海静等^[13]对 27 例 PDM 并发瘘管患者均采用抗分枝杆菌药物治疗 1~3 个月,瘘口均封闭良好,16 例患者仅用药物治疗后痊愈,11 例患者在接受药物治疗后接受了手术治疗,所有患者均未接受乳房切除术且术后均未复发。提示 PDM 并发瘘管与非结核分枝杆菌感染密切相关。这些患者可以用三联抗分枝杆菌药物治疗,也可以避免乳房切除术。LIU 等^[22]研究报道盐酸青藤碱(SH)通过调节 IL-6/Jak2/STAT3 信号通路抑制浆细胞性乳腺炎的进展,最终达到治疗 PDM 效果。为 SH 治疗 PDM 临床应用提供了理论支持。CHEN 等^[23]采用类固醇激素、抗结核药物对非哺乳期乳腺炎患者进行导管内灌注,结果有效且安全可行。在炎症早期,类固醇激素可减少渗出,减轻水肿,抑制毛细血管扩张,增强炎细胞浸润,还可抑制纤维母细胞和毛细血管增生,减少瘢痕形成。TAFFURELLI 等^[24]研究发现复发性 PDM 最好的治疗方法是切除受影响的导管和瘘道。吸烟在这种疾病中的起重要作用,鼓励患者戒烟。甲硝唑联合地塞米松治疗乳腺导管扩展和 PDM 亦有一定的临床疗效^[25]。雌激素受体拮抗药物(他莫西芬)能阻断女性体内雌激素对乳腺组织的刺激作用,并有一定的免疫调节功能,亦将其研究用于 PDM 治疗。

2.3 PDM 的中医药治疗 近年来,PDM 中医药治疗逐渐受到重视。部分 PDM 患者通过中医辨证能够有效改善其临床症状,延缓病情进展,甚至痊愈。既减轻患者痛苦,又保持乳房的形态完整。郭树豫等^[26]根据 PDM 的不同分期采用不同的治疗方法。肿块期气血瘀滞,治疗以消为贵,以四逆散或逍遥散加减;溢液期肝气郁结,日久犯脾,治疗以散肝化痰柴胡清肝饮加减;脓肿期气滞日久,郁而化热、热盛则肉腐,以凉血解毒、益气托脓,治疗以五味消毒饮加减;瘘管期溃口经久不愈,正气已虚,治疗以八珍汤或托里消毒散加减;结块期为结块不消,痰与瘀血交结,治疗以海藻玉壶汤加减。王艳华^[27]采用针灸配合中医药治疗,清乳消痈汤联合针灸治疗 PDM,疗效显著。ZHANG 等^[28]报道口服中药联合西药治疗 PDM 疗效较好和安全性可靠,为口服中药联合西药治疗 PDM 的临床应用提供可靠的循证证据。张安琪等^[29]报道 PDM 发病机制为肝气郁结、热毒雍盛,治疗宜疏肝理气,清热解毒,散结消痈,选用瓜蒌牛蒡汤加减方案治疗。

3 结 语

PDM 病因及发病机制尚不明确,对其认识缺乏共识,特别是反复的窦道感染和复杂脓肿,治疗困难,复发率高。探讨其致病因素,明确发病机制至关重要。PDM 如何正确的诊断和治疗,提高治疗效果,降低治疗后乳房美学缺憾,仍是乳腺外科突出的问题。期望有更多研究者对其深入研究并指导临床实践,加

强对本病的认识,提高诊断率,寻找更加有效的治疗手段,降低复发率,使 PDM 患者获益。

参考文献

- [1] DIXON J M, Periductal mastitis/duct ectasia[J]. World J Surg, 1989, 13(6): 715-720.
- [2] ALEXANDER K C, LEUNG C, PION K. Mammary duct ectasia; a cause of bloody nipple discharge[J]. J Natl Med Assoc, 2004, 96(4): 543-545.
- [3] ZHANG Y, ZHOU Y, MAO F, et al. Clinical characteristics, classification and surgical treatment of periductal mastitis[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(4): 2420-2427.
- [4] TEDESCHI L G, MCCARTHY P E. Involutional mammary duct ectasia and periductal mastitis in a male[J]. Hum Pathol, 1974, 5(2): 232-236.
- [5] PALMIERI A, D'ORAZI V, MARTINO G, et al. Plasma cell mastitis in men; a single-center experience and review of the literature[J]. In Vivo, 2016, 30(6): 727-732.
- [6] JIANG L, LI X, SUN B, et al. Clinicopathological features of granulomatous lobular mastitis and mammary duct ectasia[J]. Oncol Lett, 2020, 19(1): 840-848.
- [7] MERRILL M, FRASER M, GORDON M, et al. Mammary duct ectasia in children: report of a short series and review of the literature[J]. Early Hum Dev, 2011, 87(8): 527-530.
- [8] CETIN K, SIKAR H E. Evaluation and management of pathological nipple discharges without using intraductal imaging methods[J]. Ir J Med Sci, 2020, 189(2): 451-460.
- [9] 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(1): 150-158.
- [10] 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, 20(19): 4312016.
- [11] BUNDRED N J, DOVER M S, ALUWIHARE N, et al. Smoking and periductal mastitis [J]. BMJ, 1993, 307(6907): 772-773.
- [12] DIXON J M, RAVISEKAR O, CHETTY U, et al. Periductal mastitis and duct ectasia: different conditions with different aetiologies[J]. Br J Surg, 1996, 83(6): 820-822.
- [13] 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.
- [14] RAMALINGAM K, SRIVASTAVA A, VUTHALURU S, et al. Duct ectasia and periductal mastitis in indian women[J]. Indian J Surg, 2015, 77(3): 957-962.
- [15] AMMARI F F, YAGHAN R J, ETOMARI A K, et al. Periductal mastitis; clinical characteristics and outcome [J]. Saudi Med J, 2002, 23(7): 819-822.
- [16] LIU L, ZHOU F, WANG P, et al. Periductal mastitis: an inflammatory disease related to bacterial infection and consequent immune responses [J]. Mediators Inflamm, 2017, 20(17): 5309081.
- [17] AYAD A M. Mammary duct ectasia in adult females risk factors for the disease, a case control study [J]. Ann Med Surg (Lond), 2021, 62(1): 140-144.
- [18] JOHNSON S M, YIN M O, CONNOR S M, et al. Trichogranulomatous mastopathy: unique pathology in a case of clinical periductal mastitis[J]. Breast J, 2020, 26(3): 524-525.
- [19] ZHANG Y, ZHOU Y, MAO F, et al. Clinical characteristics, classification and surgical treatment of periductal mastitis[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(4): 2420-2427.
- [20] BELONENKO G A, GRINTSOV A G, OSIPOV A G, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the mammary ducts[J]. Khirurgiia (Mosk), 2016, 11(1): 54-58.
- [21] NAMDAROGLU O B, YAZICI H, OZTURK A M, et al. Negative-pressure wound therapy in chronic inflammatory breast diseases[J]. J Breast Health, 2016, 12(2): 91-93.
- [22] LIU Y, SUN Y, ZHOU Y, et al. Sinomenine hydrochloride inhibits the progression of plasma cell mastitis by regulating IL-6/JAK2/STAT3 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81(1): 106025.
- [23] CHEN K, ZHU L, HU T, et al. Ductal lavage for patients with nonlactational mastitis: a single-arm, proof-of-concept trial[J]. J Surg Res, 2019, 235(1): 440-446.
- [24] TAFFURELLI M, PELLEGRINI A, SANTINI D, et al. Recurrent periductal mastitis; surgical treatment[J]. Surgery, 2016, 160(6): 1689-1692.
- [25] TONG Y W, HAO Y D, GAO X Y, et al. Dexamethasone combined metronidazole on mammary duct ectasia and its relationship with serum IL-10 and IL-17 [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46(10): 2134-2141.
- [26] 郭树豫, 阙华发. 阙华发辩证治粉刺性乳痈经验[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(1): 29-31.
- [27] 王艳华. 针灸配合清乳消痈汤治疗非哺乳期乳腺炎的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(4): 176-193.
- [28] ZHANG J D, XU J Z, ZHANG J, et al. Chinese herbal compound combined with western medicine therapy in the treatment of plasma cell mastitis: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2020, 99(44): e22858.
- [29] 张安琪, 马宏博. 马宏博教授治疗浆细胞性乳腺炎经验[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(71): 279-282.

(收稿日期: 2021-05-08 修回日期: 2021-10-26)