

[31] DAY M C. The role of initial physical activity experiences in promoting posttraumatic growth in paralympic athletes with an acquired disability[J]. Disabil Rehabil, 2013, 35(24):2064-2072.

[32] UNVER H, TIMUR T S. Effect of yoga on posttraumatic growth and quality of life in first-time mothers: a randomized controlled trial[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021,

47(12):4180-4188.

[33] ZHANG L, LU Y, QIN Y, et al. Post-traumatic growth and related factors among 1 221 Chinese cancer survivors [J]. Psychooncology, 2020, 29(2):413-422.

(收稿日期:2022-05-16 修回日期:2022-10-10)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.033

克罗彭施泰特棒状杆菌感染与肉芽肿性乳腺炎相关性研究进展

薛秀蕾¹, 王 军²综述, 赵岐刚^{1Δ}审校

山东省聊城市人民医院:1. 检验科;2. 儿科, 山东聊城 252000

关键词: 克罗彭施泰特棒状杆菌; 肉芽肿性乳腺炎; 相关性

中图分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)04-0567-04

肉芽肿性乳腺炎也称肉芽肿性小叶性乳腺炎, 是一种少见的炎性乳腺疾病, 由 KESSLER 等^[1]于 1972 年提出, 患者一般以乳腺肿块就诊, 可伴有皮肤脓肿和瘘管形成, 该病影像学检查不具有特异性, 易与乳腺癌混淆。肉芽肿性乳腺炎病因尚不明确, 可能与自身免疫性疾病、超敏反应和微生物感染等有关。近年来, 革兰阳性棒状杆菌, 尤其是克罗彭施泰特棒状杆菌在肉芽肿性乳腺炎中的重要性逐渐引起人们关注。本文就克罗彭施泰特棒状杆菌感染与肉芽肿性乳腺炎的相关性进行综述, 以期进一步认识该菌在肉芽肿性乳腺炎中的致病性, 为肉芽肿性乳腺炎诊治中细菌学证据的查找提供相关依据。

1 克罗彭施泰特棒状杆菌

1.1 生物学特征 克罗彭施泰特棒状杆菌为革兰阳性杆菌, 属于放线菌纲、棒状杆菌目、棒状杆菌科、棒状杆菌属成员, 该菌很少见, 由 COLLINS 等^[2]于 1998 年首次从 1 例患肺部疾病的老年患者痰液标本中分离获得, 此后相继有在乳腺脓肿^[3]和肉芽肿性乳腺炎^[4]中分离的报道。大多数棒状杆菌属细菌细胞膜含分枝菌酸, 但克罗彭施泰特棒状杆菌细胞膜缺乏分枝菌酸, 与其基因组中相关基因的缺失有关。克罗彭施泰特棒状杆菌是为数不多的七叶苷水解试验阳性的棒状杆菌, 其更适合在含 1% 吐温 80 的血琼脂培养基中生长, 并且延长培养时间至 72 h 更易观察, 菌落呈灰色半透明状、稍干燥, 一般 < 0.5 mm。克罗彭施泰特棒状杆菌在血琼脂培养基上孵育 24、48 h 后的菌落形态见图 1 和图 2。纯培养中克罗彭施泰特棒状杆菌显微镜下表现为革兰染色阳性、略微弯曲、末端略膨大, 而呈现棒状, 见图 3。常规微生物培养 48 h 容易造成该菌的漏检, 加之检验标本周转时间、抗菌药物使用等因素, 都可能会造成假阴性结果。基因组

分析表明, 克罗彭施泰特棒状杆菌具有亲脂性是其致病性的主要特征^[5], 脂质丰富的乳腺组织为克罗彭施泰特棒状杆菌的寄居与生长提供了良好的条件, 也是肉芽肿性乳腺炎发生、发展的重要原因。克罗彭施泰特棒状杆菌虽被视为一个重要的独立病原菌, 但其毒性因子尚不清楚。



图 1 克罗彭施泰特棒状杆菌在血琼脂培养基上孵育 24 h 后的菌落形态

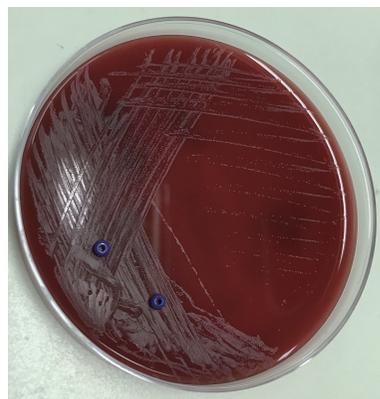


图 2 克罗彭施泰特棒状杆菌在血琼脂培养基上孵育 48 h 后的菌落形态

Δ 通信作者, E-mail: zqg67680@sina.com。

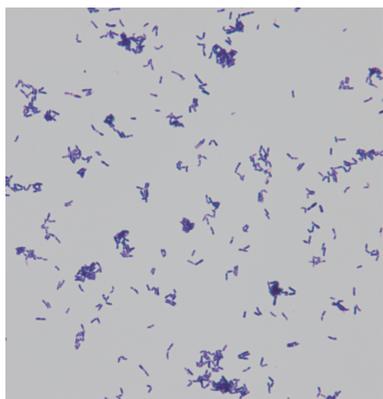


图3 纯培养中克罗彭施泰特棒状杆菌显微镜下形态(革兰染色, $\times 1\ 000$)

1.2 鉴定方法 基于细菌生化特征进行棒状杆菌鉴定的传统微生物学方法,不能准确鉴定所有的棒状杆菌,易出现错误。蒲晓凤等^[6]报道了采用法国生物梅里埃 VITKE2 compact ANC 卡,对克罗彭施泰特棒状杆菌进行分析,两次均被错误鉴定为极小棒状杆菌(鉴定率 98.0%),生化编码为 2323000400005,符合《临床微生物学手册》^[7]细菌生化鉴定编码,之后采用基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)进行鉴定,结果显示为克罗彭施泰特棒状杆菌(置信度 99.9%),MALDI-TOF MS 更加便捷、准确。自 2013 年 MALDI-TOF MS 被引入常规微生物鉴定检测,棒状杆菌的检测可以准确鉴定至细菌种水平,补充了生化反应鉴定的不足。此外,16S rRNA 基因扩增测序也提供了相对简便的检测方法。有研究采用实时荧光聚合酶链反应对克罗彭施泰特棒状杆菌进行检测,并且在 68.7% 的石蜡包埋乳腺组织块中检测到了克罗彭施泰特棒状杆菌^[8]。LI 等^[9]建立了 Nanopore 测序平台,发现其与传统培养方法相比,可对克罗彭施泰特棒状杆菌进行快速、准确的检测。因此,目前可以采用不同的手段对克罗彭施泰特棒状杆菌进行分离培养和鉴定。

2 克罗彭施泰特棒状杆菌与肉芽肿性乳腺炎

2.1 临床相关性研究 一项关于肉芽肿性乳腺炎的研究对入组患者的乳腺抽吸物标本采用微生物培养或者 16S rRNA 测序法进行检测,在 15 例肉芽肿性乳腺炎患者中,9 例患者检测到了克罗彭施泰特棒状杆菌,说明克罗彭施泰特棒状杆菌和肉芽肿性乳腺炎的发生具有相关性^[10]。有研究发现两例初诊为肉芽肿性乳腺炎的年轻(20~34 岁)女性患者超声引导下乳腺引流物经培养鉴定均为克罗彭施泰特棒状杆菌,认为这两例患者的肉芽肿性乳腺炎由克罗彭施泰特棒状杆菌感染所致,同时,两例患者存在高泌乳素血症,也可能增加了其克罗彭施泰特棒状杆菌感染的风险^[11]。一项回顾性分析研究提出克罗彭施泰特棒状杆菌感染是肉芽肿性乳腺炎的新发病因,该研究在 2009—2015 年 42 例克罗彭施泰特棒状杆菌感染的患

者中,采用 MALDI-TOF MS 分离鉴定出 46 株克罗彭施泰特棒状杆菌,其中 89.1%(41 株)与乳腺炎或乳腺脓肿相关,另外该项研究认为,在此之前尽管有关于克罗彭施泰特棒状杆菌感染相关肉芽肿性乳腺炎类似病例报道,但该研究的相对大样本分析研究充分证实了克罗彭施泰特棒状杆菌感染与肉芽肿性乳腺炎相关^[12]。另外,该研究还指出克罗彭施泰特棒状杆菌生长缓慢也导致了其感染导致的肉芽肿性乳腺炎容易被漏诊或者误诊^[12]。YU 等^[13]对 19 例诊断为肉芽肿性乳腺炎患者的乳腺组织标本进行细菌学特征分析,所有患者入组前均未进行抗菌药物治疗,16S rRNA 测序及实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)分子鉴定结果显示,57.9% 的患者存在克罗彭施泰特棒状杆菌感染,其在肉芽肿性乳腺炎患者中为优势病原菌。有研究报道了 1 例克罗彭施泰特棒状杆菌相关的复发性肉芽肿性乳腺炎患者,该患者在孕 21 周时被诊断为肉芽肿性乳腺炎,微生物培养鉴定为克罗彭施泰特棒状杆菌,接受 4 周的头孢氨苄治疗之后好转出院,分娩 3 个月后再出现左乳房疼痛加剧,入院进行超声引导下的手术引流,引流物进行革兰染色未发现细菌,血培养基中加入 0.1% 吐温 80,37℃ 孵育培养后检出革兰阳性棒状杆菌菌落,经 MALDI-TOF MS 鉴定为克罗彭施泰特棒状杆菌,患者再次接受 4 周的头孢氨苄治疗后,状况好转,左乳房无疼痛和脓液,B 超检查评估结果良好^[14]。该研究提示了克罗彭施泰特棒状杆菌感染与肉芽肿性乳腺炎的相关性。PATEL 等^[15]报道了 1 例 44 岁经产妇患者,右乳房疼痛肿胀,X 线片显示右乳房有界限不清晰的 3.0 cm 大小肿块,提示可疑恶性肿瘤;乳腺组织活检革兰染色查见少量革兰阳性杆菌;病理活检组织分离物接种于羊血琼脂培养基上,35℃ 孵育 72 h 后有革兰阳性棒状杆菌的生长,MALDI-TOF MS 分析鉴定为克罗彭施泰特棒状杆菌,该研究中组织病理学检查和微生物学培养结果的互相佐证强有力地说明了克罗彭施泰特棒状杆菌感染与肉芽肿性乳腺炎的相关性。

克罗彭施泰特棒状杆菌的检出率因研究对象的选取差异、检测方法的不同而呈现差异。LUO 等^[16]从乳腺炎患者组织标本中获得 27 株克罗彭施泰特棒状杆菌临床分离株,其中 44.4%(12/27)临床分离株来源的患者诊断为肉芽肿性乳腺炎。LI 等^[9]进行的克罗彭施泰特棒状杆菌与肉芽肿性乳腺炎的研究中,细菌培养和研究者所建立的测序方法对该菌的检出率分别为 16.0%(8/50)和 78.0%(39/50)。BI 等^[17]采用基因测序技术进行细菌鉴定,结果显示,在肉芽肿性乳腺炎患者中克罗彭施泰特棒状杆菌的检出率为 40.0%(10/25)。另有研究建议继发于克罗彭施泰特棒状杆菌感染的肉芽肿性乳腺炎患者出现复发性脓肿时,应积极寻找克罗彭施泰特棒状杆菌感染的微

生物学证据^[18]。

查阅国内外相关文献, 尽管关于克罗彭施泰特棒状杆菌感染与肉芽肿性乳腺炎相关性的研究报道数量不多, 但无论是回顾性分析研究还是个案报道, 其内容都提供了关于克罗彭施泰特棒状杆菌感染与肉芽肿性乳腺炎相关性的有力论证, 因此可以认为, 克罗彭施泰特棒状杆菌感染在肉芽肿性乳腺炎中发挥了不容忽视的重要作用。

2.2 治疗 克罗彭施泰特棒状杆菌被视为一种肉芽肿性乳腺炎相关的难治性病原体^[2]。多数肉芽肿性乳腺炎患者呈现慢性反复的病程, 常见双乳房复发^[19], 对于肉芽肿性乳腺炎的治疗, 短疗程的抗菌药物治疗尚未发现有良好的临床转归。ZENG 等^[20]研究发现, 类固醇联合抗菌药物治疗组比单纯类固醇治疗组的复发率明显降低。一项克罗彭施泰特棒状杆菌相关的肉芽肿性乳腺炎病案报道显示, 手术是首要且必须采取的处理措施, 加之足疗程的抗菌药物治疗, 患者可痊愈^[21]。抗菌药物治疗一般选择多西环素、阿莫西林(含或不含克拉维酸)、环丙沙星和头孢呋辛^[22]。一些研究报道认为, 在克罗彭施泰特棒状杆菌相关的肉芽肿性乳腺炎治疗中, 亲脂类抗菌药物更能够达到有效的组织分布, 从而发挥抗菌作用^[23-24]。

3 小 结

近年来随着细菌鉴定技术的发展, 如 MALDI-TOF MS 的应用、基因测序的兴起, 克罗彭施泰特棒状杆菌在肉芽肿性乳腺炎中的检出也呈现升高的趋势, 然而其在肉芽肿性乳腺炎中的致病机制尚不明确, 有待进一步研究。

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] COLLINS M D, 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.

[3] BERNARD K A, MUNRO C, WIEBE D, et al. Characteristics of rare or recently described corynebacterium species recovered from human clinical material in Canada[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(11): 4375-4381.

[4] PAVIOUR S, MUSAAD S, ROBERTS S, et al. *Corynebacterium* species isolated from patients with mastitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 35(11): 1434-1440.

[5] TAUCH A, SCHNEIDER J, SZCZEPANOWSKI R, et al. Ultrafast pyrosequencing of *corynebacterium kroppenstedtii* DSM44385 revealed insights into the physiology of a lipophilic corynebacterium that lacks mycolic acids[J]. *J Biotechnol*, 2008, 136(1/2): 22-30.

[6] 蒲晓凤, 李婷, 谭积善, 等. 一例从乳腺炎脓液分离的克氏

棒状杆菌的错误鉴定及案例分析[J]. *西南军医*, 2020, 22(3): 297-300.

[7] JAMES H, MICHAEL A. 临床微生物学手册[M]. 王辉, 马筱玲, 钱渊, 等, 译. 11 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2017: 601-604.

[8] TARIQ H, MENON P D, FAN H, et al. Detection of *corynebacterium kroppenstedtii* in granulomatous lobular mastitis using real-time polymerase chain reaction and sanger sequencing on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, 146(6): 749-754.

[9] LI X Q, YUAN J P, FU A S, et al. New insights of *corynebacterium kroppenstedtii* in granulomatous lobular mastitis based on nanopore sequencing[J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(3): 639-646.

[10] JOHNSTONE K J, ROBSON J, CHERIAN S G, et al. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis associated with corynebacterium including *corynebacterium kroppenstedtii*[J]. *Pathology*, 2017, 49(4): 405-412.

[11] KUTSUNA S, MEZAKI K, NAGAMATSU M, et al. Two cases of granulomatous mastitis caused by *corynebacterium kroppenstedtii* infection in nulliparous young women with hyperprolactinemia[J]. *Intern Med*, 2015, 54(14): 1815-1818.

[12] WONG S C, POON R W, CHEN J H, et al. *Corynebacterium kroppenstedtii* is an emerging cause of mastitis especially in patients with psychiatric illness on antipsychotic medication [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(2): ofx096.

[13] YU H J, DENG H, MA J, et al. Clinical metagenomic analysis of bacterial communities in breast abscesses of granulomatous mastitis[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 53: 30-33.

[14] TAN C, LU F I, AFTANAS P, et al. Whole genome sequence of *corynebacterium kroppenstedtii* isolated from a case of recurrent granulomatous mastitis [J]. *IDCases*, 2021, 23: e01034.

[15] PATEL A, HODA S A. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: archetypal case associated with *corynebacterium kroppenstedtii*[J]. *Breast J*, 2020, 26(12): 2407-2408.

[16] LUO Q, CHEN Q, FENG J, et al. Classification of 27 *corynebacterium kroppenstedtii*-like isolates associated with mastitis in China and descriptions of *C. parakroppenstedtii* sp. nov. and *C. pseudokroppenstedtii* sp. nov [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e0137221.

[17] BI J, LI Z, LIN X, et al. Etiology of granulomatous lobular mastitis based on metagenomic next-generation sequencing[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 113: 243-250.

[18] TABAJA H, COMBA I Y, PRITT B S, et al. Granulomatous mastitis secondary to *corynebacterium kroppenstedtii*[J]. *IDCases*, 2022, 28: e01489.

[19] TASCI H I, TURK E, ERINANC O H, (下转第 573 页)

课程的满意度 本研究表明,观察组教学的兴趣吸引力、教学效果、师生互动交流等各项评分均明显高于对照组($P < 0.05$)。分析其原因可能是 CBL 联合角色转换教学模式的实施,使学生既能亲身参与到临床案例的每一个环节,而且还有教师充当标准化患者陪练,给了学生最接近临床的真实场景模拟训练的机会,这对学生而言可以充分激发出他们对于课程的兴趣,从而取得较好的教学成果。联合教学法也对师生间的互动交流起着很大的作用,能明显增加师生间的有效沟通,既活跃了课堂的氛围,又提高了教师的教学质量和学生的学习热情,还增加了师生之间的感情和默契程度,进而提升了学生对新型教学模式的认可度与满意度。

3.4 存在的问题与不足 本研究也存在不足之处。研究所纳入的学生数量相对较少,且仅纳入本科室一个教学中心的数据,有待将联合教学法的应用范围扩大到其他临床科室的实习教学之中,以进一步评估该教学模式的应用效果。CBL 与角色转换教学模式常需要将不同的医学知识交汇融合,对学生而言要学会整合运用不同的专业知识;在教学管理层面涉及多个学科之间的师资合作,因此,相应的协调管理机制和激励政策不可或缺^[10-11]。联合教学法对教师的要求也比较高,教师应熟练掌握所教授的理论知识和技能操作,还要有对典型病例进行分析和加工,并提出问题的能力。除此之外,CBL 联合角色转换教学法还需要不断壮大的专业师资队伍、对教师的定期培训及对教学工作的长期监督。

综上所述,CBL 联合角色转换教学模式应用于泌尿外科临床教学取得了较好的效果,不仅提升了实习学生的理论考试及技能考试得分,而且对学生的理论知识巩固、操作能力提升、自主学习能力提升及沟通协调能力提升等方面都具有积极的作用,也有利于促进教学目标的达成和教学效果的实现,提升学生对教学的认可度和满意度。因此,CBL 联合角色转换教学

法教学效果明显,完全符合新时代医学教育的要求,具有一定的教学应用价值,值得推广应用。

参考文献

- [1] 刘校吾,张哲,孔垂泽.微课结合 PBL 教学法在泌尿外科临床实习中的应用研究[J].中国继续医学教育,2019,11(35):34-36.
- [2] 林燕,李建.全国高等中医药院校规划教材《中医儿科学》发展沿革的探讨[J].中国临床医生杂志,2017,45(1):101-104.
- [3] 杨学英,陈鹏飞.PBL 联合 CBL 在消化内科临床教学中应用效果的系统评价[J].中国病案,2021,22(5):74-78.
- [4] 曹炜,汪丽祥.MDT 联合 CBL 教学模式在心胸外科规培医师教学中的应用[J].医学食疗与健康,2021,19(1):160-162.
- [5] 刘理静,贺兼斌,周美玲,等.CBL 联合文献检索教学模式在呼吸内科临床实习教学中的应用探讨[J].医学理论与实践,2021,34(12):2167-2169.
- [6] 刘成玉,王元松,李云芳,等.卓越医生教育培养计划下学生临床实践能力培养的思考[J].中华医学教育探索杂志,2017,16(3):303-306.
- [7] 段斯亮,谭海梅,于声,等.“卓越医生教育培养计划”下的基础医学课程改革[J].教育观察,2020,9(1):92-94.
- [8] 张爱芝.CBL 教学法在心内科护理学教学中的效果[J].中国继续医学教育,2022,14(9):93-97.
- [9] 王丽,高莹,杨筱凤,等.PBL 联合 CBL 教学法在本科生妇科超声学习中的应用[J].中国妇幼健康研究,2019,30(3):389-391.
- [10] 单治,刘军辉,赵凤东.PBL 教学模式应用于脊柱外科教学的案例分析[J].中国继续医学教育,2021,13(20):38-42.
- [11] 周立波,初明慧,刘惠萍.3D 打印技术结合案例教学法在口腔医学大学生教学中的应用[J].江苏科技信息,2022,39(5):75-77.

(收稿日期:2022-06-06 修回日期:2022-11-02)

(上接第 569 页)

- et al. Factors affecting recurrence of idiopathic granulomatous mastitis[J]. JCPSP-J Coll Physici, 2022, 32(2): 161-165.
- [20] ZENG W W, LAO S X, JIA W B, et al. Clinical features and recurrence of corynebacterium kroppenstedtii infection in patients with mastitis[J]. BMC Womens Health, 2022, 22(1): 276.
 - [21] YUAN Q Q, XIAO S X, FAROUK O, et al. Management of granulomatous lobular mastitis; an international multidisciplinary consensus (2021 edition) [J]. Military Med Res, 2022, 9(1): 20.
 - [22] LE FLÉCHE-MATÉOS A, BERTHET N, LOMPRESZ F, et al. Recurrent breast abscesses due to corynebacteri-

- um kroppenstedtii, a human pathogen uncommon in caucasian women [J]. Case Rep Infect Dis, 2012, 2012: 120968.
- [23] SANCHEZ E N, BARBERIS C, CITTADINI R, et al. Corynebacterium kroppenstedtii breast infections; report of four cases [J]. Rev Argent Microbiol, 2021, 53(4): 304-308.
 - [24] DOBINSON H C, ANDERSON T P, CHAMBERS S T, et al. Antimicrobial treatment options for granulomatous mastitis caused by corynebacterium species [J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(9): 2895-2899.

(收稿日期:2022-04-06 修回日期:2022-09-21)