

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.016

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.016>

## 基于病理学特征探讨肉芽肿小叶性乳腺炎诊断及手术术式

左禧萌, 汪唐顺, 史晓光, 杨臻瑞, 刘洁丽, 孙萍, 高爽, 赖瑞, 赵泽

(北京中医药大学东直门医院普通外科, 北京 100700)

**[摘要]** 目的: 以HE染色及免疫组织化学为途径探讨肉芽肿性小叶性乳腺炎的临床病理特征, 并为手术术式选择提供合理依据。方法: 对北京中医药大学东直门医院病理诊断为肉芽肿性小叶性乳腺炎患者的病灶及阴性切缘行HE染色及天冬氨酸蛋白水解酶-1(caspase-1)/消皮素-D(gasdermin D, GSDMD)/雌激素受体(estrogen receptor, ER)/孕激素受体(progesterone receptor, PR)免疫组织化学染色, 并分析患者的临床资料。结果: 40例经乳腺导管探查+乳房再造+乳头乳晕成形术患者均治愈, 至2020年11月无同侧复发; 6例免疫组织化学可见阴性切缘组织的caspase-1、GSDMD、PR表达均低于病灶组, 组间对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 肉芽肿小叶性乳腺炎的组织病理学独特, 其诊断仍旧依靠病理诊断, 经免疫组织化学分析乳腺终末导管外组织病变可能为乳腺导管诱发的继发改变, 故肉芽肿小叶性乳腺炎根治手术的术式应包含针对乳腺小叶导管的探查, 以避免疾病的反复发作。

**[关键词]** 肉芽肿小叶性乳腺炎; 免疫组织化学; 雌激素受体; 孕激素受体

## Diagnosis and surgical procedure of granulomatous lobular mastitis based on pathological characteristics

ZUO Ximeng, WANG Tangshun, SHI Xiaoguang, YANG Zhenrui, LIU Jieli, SUN Ping, GAO Shuang, LAI Rui, ZHAO Ze

(Department of General Surgery, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the clinicopathological features of granulomatous lobular mastitis by HE staining and immunohistochemistry, and to provide a rational basis for the selection of surgical procedure. **Methods:** HE staining and immunohistochemical staining for caspase-1/gasdermin D (GSDMD)/estrogen receptor (ER)/progesterone receptor (PR) were performed on the lesions and negative cut edges of patients with pathological diagnosis of granulomatous lobular mastitis in Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, and patient cases were analyzed. **Results:** Forty patients treated with breast duct exploration, breast reconstruction and nipple areola plasty were cured and no same side recurrence by November 2020. Six immunohistochemistry showed that the expression of caspase-1, GSDMD, and PR in the negative surgical margins were lower than what

收稿日期 (Date of reception): 2020-11-01

通信作者 (Corresponding author): 史晓光, Email: 13301119560@163.com

基金项目 (Foundation item): 北京中医药大学青年教师项目 (2017-JYB-JS-063)。This work was supported by the Young Faculty Program of Beijing University of Chinese Medicine, China (2017-JYB-JS-063).

in the lesion group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The histopathology of granulomatous lobular mastitis is unique, and its diagnosis still relies on pathology, and the immunohistochemical analysis of extra-ductal tissue lesions in the terminal mammary gland may be secondary changes induced by breast ducts, so the radical surgery of granulomatous lobular mastitis should include exploration of the lobular ducts to avoid recurrent disease episodes.

**Keywords** granulomatous lobular mastitis; immunohistochemistry; estrogen receptor; progesterone receptor

肉芽肿小叶性乳腺炎 (granulomatous lobular mastitis, GLM) 为一类以乳房突发肿块, 继而迅速红肿破溃, 反复发作经久不愈为表现的乳腺炎症。GLM 发病与孕产史有正相关性, 近年来我国该病发病率呈逐年增高趋势。目前临床及病理医师的临床诊断逐步完善, 但对于其病因学及治疗仍未达成共识<sup>[1]</sup>。本研究分析行根治性手术并有 GLM 病灶及切缘病理学资料的 GLM 患者病历资料, 以期为 GLM 的病因学及临床治疗提供线索。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取北京中医药大学东直门医院 2019 年 12 月至 2020 年 10 月病理诊断为 GLM 的 40 例患者, 分析其临床病历资料, 并进行电话随访; 选取其中 2020 年 8 月至 10 月病理诊断为 GLM 的 6 例患者, 签署知情同意后取其病理标本典型病灶 0.5 cm × 0.5 cm, 阴性切缘 0.5 cm × 0.5 cm。

### 1.2 试剂

雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、消皮素-D (gasdermin D, GSDMD) 及天冬氨酸蛋白水解酶-1 (caspase-1) 多克隆抗体原液购自美国 proteintech 有限公司, 即用型 DAB 试剂盒及兔抗山羊二抗溶液购于北京中山金桥有限公司。

### 1.3 方法

患者入院经知情同意后行乳房象限切除联合乳腺导管探查+乳房再造+乳头乳晕成形术, 取病变象限乳晕旁弧线切口, 切除皮肤损伤后依次打开乳房腺体组织, 可见肉芽肿样坏死灶, 伴随粉刺样脓肿及淡黄色脓液, 切除乳房腺体组织至可见正常乳房腺体, 依次对乳腺导管进行离断减压, 切除病变乳腺导管组织, 待探查完毕后经碘伏盐水及生理盐水冲洗, 按照美容要求对切开

腺体进行整形缝合, 矫正内陷乳头, 留置负压引流管后间断分层次关闭切口, 术后留置负压引流管。

标本经 4% 甲醛溶液固定 24 h, 常规脱水, 包埋, 切片后进行 HE 染色及光镜下观察, 明确病灶后采用 EnVision 两步法行免疫组织化学染色, 包括 ER- $\alpha$ 、PR、caspase-1 及 GSDMD。烤片 40 min 后脱蜡, 水化, 抗原修复约 20 min, PBS 缓冲液漂洗, 滴加 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液阻断内源性过氧化物酶, 室温孵育 20 min, 清洗后滴加一抗工作液, 具体浓度为 ER 1:400, PR 1:400, caspase-1 1:400, GSDMD 1:100, 室温孵育 1 h 后 PBS 溶液漂洗, 即用型 DAB 显色液显色 2 min, 苏木素复染, 脱水透明后中性树胶封片。其中 PBS 缓冲液代替一抗工作液进行病理组织切片的阴性对照。

### 1.4 数据分析及结果判定

#### 1.4.1 资料收集

一般资料: 患者性别、年龄、既往史、婚育史、哺乳史及药物应用史、术前及术后体格检查 (包括全身症状如下肢红斑、哮喘样咳嗽及乳腺肿块触诊)。病理资料: 组织巨检形态、HE 染色后镜检诊断。术后随访: 于术后 3 个月进行电话随访, 收集信息, 内容包括术后满意度及复发情况。

#### 1.4.2 疗效评定

参照国家中医药管理局发布的中医药行业标准《中医病症诊断疗效标准》中粉刺性乳痛的疗效评定标准指定: 治愈为肿块消失, 瘻管愈合。好转为红热疼痛消失, 肿块缩小, 瘻管近愈。未愈为肿块不消, 瘻管不愈。

#### 1.4.3 免疫组织化学

染色阳性判定标准为显微镜下可观察到棕黄色、浅黄色或棕褐色的细胞质与细胞膜, 每张切片选取 5 个高倍视野, 每个视野计数 100 个细胞, 采用组织化学评分 (histochemistry score, HIS) 方式评分。阳性细胞数分级: 0%~1% 为 0 分, 1%~10% 为 1 分, 10%~50% 为 2 分, 50%~80% 为 3 分,

80%~100%为4分。阳性细胞显色度分级：0为阴性，1为弱阳性，2为阳性，3为强阳性。HIS=阳性细胞数分级×阳性细胞显色度分级。1~4分为+，5~8分为++，9~12分为+++。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件分析数据。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示，组间比较采用 $t$ 检验；定性数据采用频次计数法，组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般基线资料分析

患者平均年龄为32岁，既往均存在孕产史及哺乳史，平均哺乳14.28个月，哺乳期发病率55%(表1)。

表1 一般基线资料分析

Table 1 Analysis of general baseline information

项目	结果
年龄/岁	32.00 ± 3.56
哺乳史/月	14.28 ± 9.55
哺乳期乳腺炎发病率/%	55
孕产史率/%	100
泌乳素水平异常率/%	25

### 2.2 治疗效果分析

40例均治愈，随诊至2020年11月无同侧复发患者，治愈率100%，复发率0%。

患者出现的全身症状主要为：咳嗽6例，发热4例，下肢红斑6例，乳头内陷20例，乳头渗液11例，其中乳头内陷及乳头渗液为高发伴随症状，上述症状均在手术后消失。

### 2.3 病理学分析

#### 2.3.1 肉眼观

临床标本直径多为5~15 cm肿块，分布于乳腺4个象限，大多数位于尾状叶等位置，质硬，界限不清，切面多为灰白色或灰红色，伴随灰黄色脂肪坏死组织，临床诊断考虑脓肿期患者可见切面大小

不等的脓腔，内部为淡黄色或灰黄色分泌物。

#### 2.3.2 镜下观

切缘在低倍镜下可见清晰的终末小叶导管单位，伴少量炎性细胞浸润，高倍镜下可见清晰的双层导管结构，且仅有少量炎性细胞浸润。病灶组在低倍镜下可见大小不等的结节性肉芽肿样病灶，病灶以终末导管为中心，可单发或多个同时发作，部分病灶融合成片，原本小叶结构消失，形成大量的化脓性肉芽肿样病灶，或肉芽肿中央可见脂质空泡(图1)。高倍镜下可见上述病灶周围大量中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、上皮样细胞及朗汉斯巨细胞混合浸润，且无巨噬细胞内吞现象。除肉芽肿样病变外，小叶及小叶导管均可出现反应性炎症及不同程度的扩张，中央伴随分泌物潴留及中性粒细胞聚集<sup>[2]</sup>。

#### 2.3.3 免疫组织化学分析

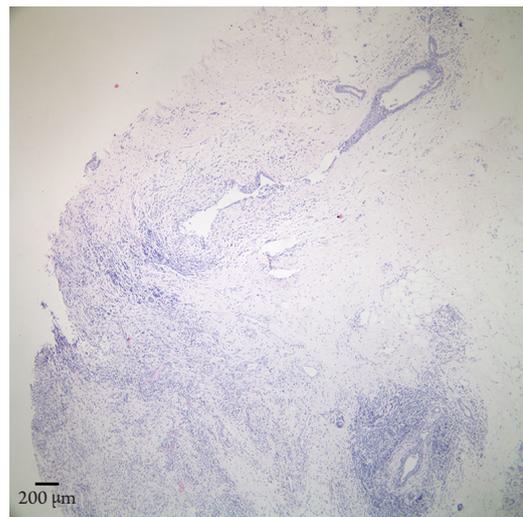


图1 GLM病灶组织，可见导管周围的反应性炎症及扩张；小叶结构消失，大量化脓性肉芽肿样病灶取而代之(HE, ×40)

Figure 1 GLM focal tissue showed visible reactive inflammation and dilatation around the ducts, lobular structure disappeared and was replaced by numerous pyogenic granuloma-like lesions (HE, ×40)

#### 2.3.3.1 Caspase-1在GLM病灶及GLM阴性切缘组织中的分布与表达

Caspase-1阳性表达为在细胞质与细胞膜上可见的深浅不等的黄色、褐色着色，以乳腺小叶腺上皮、坏死性肉芽样组织为主，在GLM病灶中广

泛分布, 表达相较阴性切缘明显增多(图2, 表2)。

2.3.3.2 GSDMD在GLM病灶及GLM阴性切缘组织中的分布与表达

GSDMD阳性表达为细胞质及细胞膜, 可见深浅不等的黄色、褐色着色, 以乳腺小叶腺上皮、坏死肉芽样组织为主, 且在GLM病灶中脂质空泡周围分布丰度更高。

2.3.3.3 ER、PR在GLM病灶及GLM阴性切缘组织中的分布与表达

ER阳性表达为细胞质、细胞膜及细胞核的黄色、褐色着色颗粒, 以乳腺小叶腺上皮为主, 在GLM病灶及脂质空泡周围分布变化不明显; PR阳性表达为细胞质的黄色、褐色着色颗粒, 以乳腺

小叶腺上皮及肉芽肿改变的乳腺小叶为主, 病变周围病灶的乳腺小叶分布为高表达, 在融合的肉芽肿病灶周围分布明显降低, 甚至无表达(图3, 表2)。

2.3.3.4 导管与肉芽肿组织的免疫组织化学

在所有组织样本中可以看到一部分乳腺导管被破坏的过程, 体现为巨噬细胞的聚集及导管部位乳腺上皮细胞的不完整。乳腺导管内容物及周围的乳腺导管上皮中均出现ER、PR、GSDMD、caspase-1的高表达, 而在肉芽肿化的病灶中, PR表达丰度明显降低(图4)。

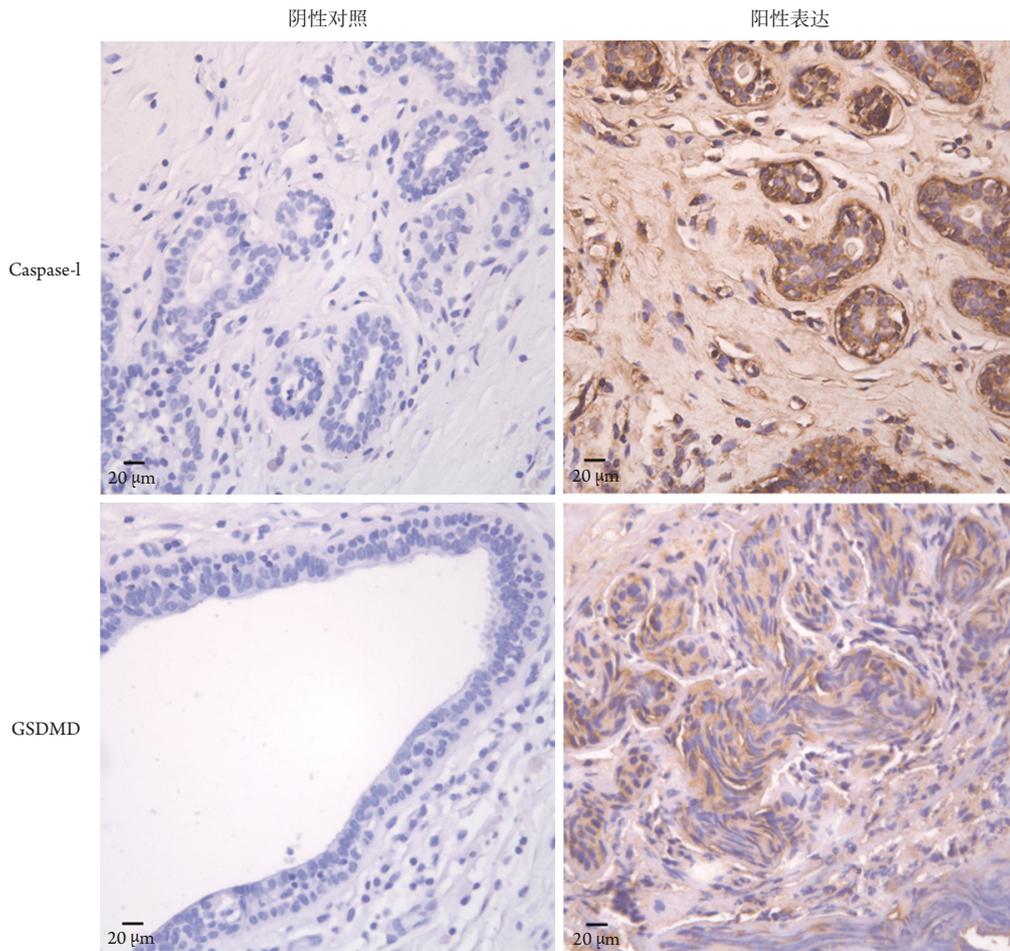


图2 Caspase-1与GSDMD在乳腺组织中的表达(免疫组织化学, ×400), caspase-1与GSDMD的阳性表达为细胞质、细胞膜上的褐色着色

Figure 2 Expression of caspase-1 and GSDMD in breast tissue (immunohistochemistry, ×400), positive expression of caspase-1 and GSDMD can be seen as brown staining on the cell cytoplasm and cytosol

表2 阴性切缘与病灶免疫组织化学评分

Table 2 Immunohistochemical HIS scores for negative surgical margins and lesions

编号	Caspase-1	GSDMD	ER	PR
阴性切缘-1	2	1	1	0
阴性切缘-2	1	1	4	0
阴性切缘-3	1	2	4	3
阴性切缘-4	2	1	1	1
阴性切缘-5	2	2	6	2
阴性切缘-6	2	2	2	3
病灶-1	8	6	2	0
病灶-2	8	4	6	3
病灶-3	6	6	8	3
病灶-4	12	2	4	6
病灶-5	6	6	2	6
病灶-6	2	8	3	9

Caspase-1( $P=0.011$ )、GSDMD( $P=0.003$ )、PR( $P=0.034$ )组间评分有统计学差异; ER( $P=0.352$ )组间差异无统计学意义。

There was a statistical difference between caspase-1 ( $P=0.011$ ), GSDMD ( $P=0.003$ ), and PR ( $P=0.034$ ) groups; there was no statistical difference between ER ( $P=0.352$ ) groups.

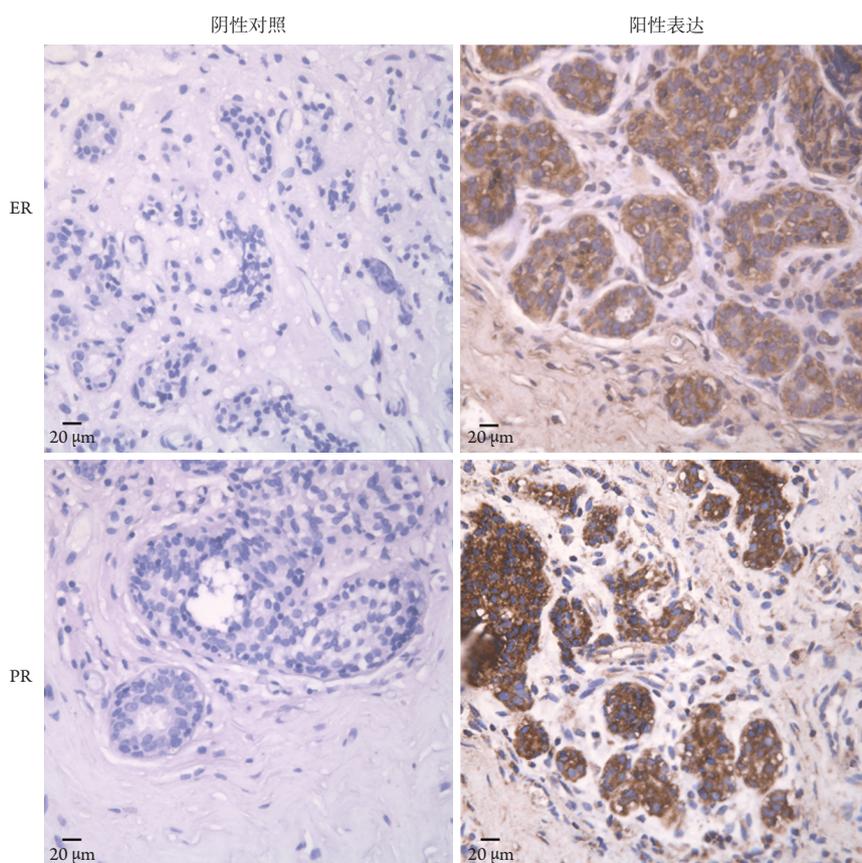


图3 ER与PR在乳腺组织中的表达(免疫组织化学,  $\times 400$ ), ER与PR在乳腺组织中的阳性表达为细胞质、细胞膜或细胞核的褐色着色  
Figure 3 Expression of ER and PR in breast tissue (immunohistochemistry,  $\times 400$ ), positive expression of ER and PR in breast tissue can be seen as brown staining of the cytoplasm, envelope or nucleus

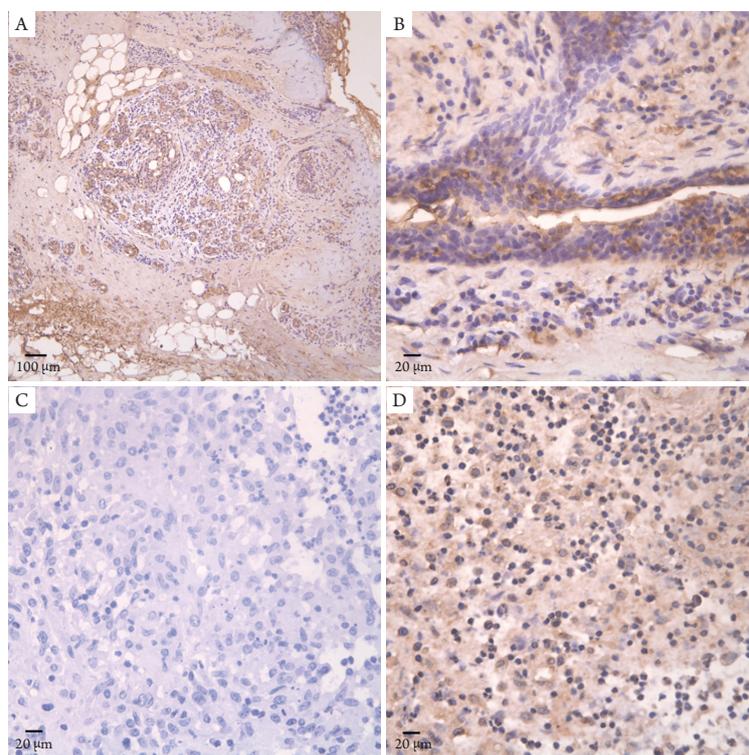


图4 导管及肉芽肿化病灶的免疫组织化学

Figure 4 Immunohistochemistry of ducts and granulomatous lesions

被破坏的乳腺导管中GSDMD(A;  $\times 100$ )及caspase-1(B;  $\times 400$ )高表达。PR(C;  $\times 400$ )及ER(D;  $\times 400$ )可见在肉芽肿化的病灶中, ER高表达, PR表达丰度明显降低。

High expression of GSDMD (A;  $\times 100$ ) and caspase-1 (B;  $\times 400$ ) in disrupted breast ducts can be seen; (C;  $\times 400$ ) PR and (D) (ER,  $\times 400$ ) showed a significant decrease in the abundance of PR expression in the granulomatous lesions and high expression of ER.

### 3 讨论

Caspase-1在巨噬细胞和神经元以外的各种细胞类型和组织中表达,为最早发现的与细胞程序性死亡相关的酶,其活化物质cleaved caspase-1虽然不直接参与细胞凋亡的信号转导,但其主要功能为活化白细胞介素前体,是炎症反应中的重要因素。本研究发现GLM病灶中的细胞存在caspase-1的高浓度广泛分布,而未产生肉芽肿病变的阴性切缘则仅有终末导管及小导管乳腺上皮的caspase-1表达较高,这意味着乳腺小叶腺上皮为GLM病变的起始病位,而泡沫细胞空泡化及巨噬细胞的聚集为caspase-1活化后诱导的细胞程序性死亡过程导致的。此外,本研究发现GSDMD在GLM病灶中和脂质空泡周围分布丰度较高,其引导的细胞炎性死亡过程(即细胞焦亡过程)与GLM突然起病,病变迅速而范围广泛的特点相符合,因而细胞焦亡在GLM发病过程中也具有一定作用。

ER即雌激素受体,雌激素由雌激素受体ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 介导,分别发挥促炎和抗炎的作用<sup>[3]</sup>; PR即孕

激素受体,在正常乳腺组织中的分布得到了广泛研究,一项研究<sup>[4]</sup>表明:PR存在于女性生殖系统的细胞核、垂体和胰腺腺泡细胞的细胞核和细胞质中,同时存在于睾丸、胃、小肠、结肠、肝、肾、膀胱、肺、肾上腺和皮肤的细胞质中。本研究发现PR在切缘的正常乳腺小叶中低表达,在发生肉芽肿小叶样变的乳腺小叶中高表达,而在融合的肉芽肿病灶周围明显降低,这可能说明PR过表达在GLM的正常乳腺组织转变为坏死性肉芽肿的过程中,同生殖系统炎症<sup>[5]</sup>及神经炎症中一样对炎症有一定的拮抗作用,这为激素冲击治疗及含类黄酮类化合物的中药对该病具有疗效提供了一定的理论依据<sup>[6]</sup>。导管内容物及导管上皮周围ER、PR、caspase-1、GSDMD的高表达,则可能意味着乳腺导管内容物中的某种成分为GLM的发病启动子。

GLM的高发因素包括自身免疫疾病、胸部撞击、服用避孕药、近5年足月妊娠、双乳交替母乳喂养及催乳素升高<sup>[7]</sup>,并认为自身免疫紊乱在该病中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。本研究基线资料中频次较高的既往史均符合上述类别。上述高发因素除服用避孕

药物外均指向乳腺导管异常, 即乳腺导管的不正常排泄及乳腺导管的破坏, 避孕药物包含孕激素制剂及19-失碳孕酮衍生物、屈螺酮等<sup>[9]</sup>, 追溯较为困难, 尚不能判断诱发GLM的避孕药物的品类。

通过对GLM的HE染色及免疫组织化学分析, 本研究认为GLM的发病与乳腺导管异常病变有关, 如乳腺导管上皮细胞通透性增加导致乳腺导管内异物进入乳腺组织, 或乳腺导管内径变化引起的乳腺导管内异物无法顺利排出。因此, 乳腺导管内容物为诱发GLM病变的关键, 故在所有乳腺导管内容物被清除之前, 该病的致病因子仍存在于患者乳腺之中。这也是单纯肿物切除及清创术无法根治该病的原因, 证明乳腺导管探查术在寻找到直接作用到导管上皮的药物之前是必要的。

目前GLM常用的手术方式有单纯肿物切除、雕刻式切除手术、单纯脓肿切开引流、洞穴式清创术、肿物扩大切除及麦默通切除局部肿块<sup>[10-12]</sup>等, 疗效参差不齐, 缺乏客观的评价体系及术式标准。本研究收取40例病历资料, 均使用肿物扩大切除结合乳腺导管探查术, 结合乳头乳晕成形术, 术后治愈率100%, 患者随访至2020年11月未见同侧复发, 在一定程度上证明了该术式的可行性。

综上所述, GLM的治疗关注点, 应从肿块切除范围扩展至针对乳腺导管的探查及针对病变乳腺导管的切除, 该病的病因学突破点也可能为乳腺导管内皮细胞改变及乳腺导管内容物成分。

## 参考文献

- 张萌. 肉芽肿性小叶性乳腺炎中西医研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(24): 4431-4433.  
ZHANG Meng. Progress of Chinese and Western medicine research on granulomatous lobular mastitis[J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2019, 30(24): 4431-4433.
- 刘启梁, 雷美. 31例肉芽肿性小叶性乳腺炎的临床病理特征[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(9): 1891-1895.  
LIU Qiliang, LEI Mei. Clinicopathological features of 31 cases of granulomatous lobular mastitis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(9): 1891-1895.
- 黄敏, 袁李梅, 李博, 等. 雌激素受体 $\alpha$ 与系统性红斑狼疮相关性研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2019, 41(2): 177-179.  
HUANG Min, YUAN Limei, LI Bo, et al. Progress in the study of estrogen receptor alpha correlation with systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Dermatology and Venereology, 2019, 41(2): 177-179.
- Asavasupreechar T, Saito R, Miki Y, et al. Systemic distribution of progesterone receptor subtypes in human tissues[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2020, 199: 105599.
- Park CJ, Lin PC, Zhou S, et al. Progesterone receptor serves the ovary as a trigger of ovulation and a terminator of inflammation[J]. Cell Rep, 2020, 31(2): 107496.
- de Almeida MMA, Souza CDS, Dourado NS, et al. Phytoestrogen agathisflavone ameliorates neuroinflammation-induced by LPS and IL-1 $\beta$  and protects neurons in cocultures of glia/neurons[J]. Biomolecules, 2020, 10(4): 562.
- 肖敏, 李三荣, 周成. 特发性肉芽肿性乳腺炎发病的危险因素分析[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2019, 13(5): 277-280.  
XIAO Min, LI Sanrong, ZHOU Xu. Analysis of risk factors for the development of idiopathic granulomatous mastitis[J]. Chinese Journal of Breast Disease. Electronic Edition, 2019, 13(5): 277-280.
- 屠道远, 甄林林, 李振, 等. 非哺乳期乳腺炎病因学研究进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(1): 55-59.  
TU Daoyuan, ZHEN Linlin, LI Zhen, et al. Research progress in the etiology of non-lactating mastitis[J]. Chinese Journal of Breast Disease. Electronic Edition, 2018, 12(1): 55-59.
- 李岩华. 女性避孕药的作用机制及应用[J]. 医学信息, 2020, 33(18): 39-41.  
LI Yanhua. Mechanism of action and application of female contraceptives[J]. Medical Information, 2020, 33(18): 39-41.
- 程旭锋, 王蓓蓓, 姜明强, 等. 雕刻式切除术治疗肉芽肿性小叶性乳腺炎54例[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(1): 81-84.  
CHENG Xufeng, WANG Beibei, JIANG Mingqiang, et al. 54 cases of granulomatous lobular mastitis treated with sculpting excision[J]. Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine Surgery, 2019, 25(1): 81-84.
- 马争. 洞穴式清创术对肉芽肿性乳腺炎亚急性期治疗的临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.  
MA Zheng. Clinical observation on the treatment of granulomatous mastitis in the subacute stage by cavity debridement[D]. Changsha: Hunan University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- 张熙, 陈德波, 王青兰, 等. 扩大切除手术治疗肉芽肿性小叶性乳腺炎的疗效分析[J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9(5): 49-50.  
ZHANG Xi, CHEN Debo, WANG Qinglan, et al. Efficacy analysis of extended excisional surgery for granulomatous lobular mastitis[J]. China Health Standard Management, 2018, 9(5): 49-50.

本文引用: 左禧萌, 汪唐顺, 史晓光, 杨臻瑞, 刘洁丽, 孙萍, 高爽, 赖瑞, 赵泽. 基于病理学特征探讨肉芽肿小叶性乳腺炎诊断及手术术式[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(3): 628-634. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.016

Cite this article as: ZUO Ximeng, WANG Tangshun, SHI Xiaoguang, YANG Zhenrui, LIU Jieli, SUN Ping, GAO Shuang, LAI Rui, ZHAO Ze. Diagnosis and surgical procedure of granulomatous lobular mastitis based on pathological characteristics[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(3): 628-634. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.016