

非哺乳期乳腺炎中医证型与自身免疫功能的相关性研究

谢璐,冯佳梅,吴雪卿,万华

(上海中医药大学附属曙光医院乳腺科,上海 200021)

[摘要] 目的:探讨非哺乳期乳腺炎中医证型与自身免疫功能的相关性。方法:收集符合肝经郁热证和痰湿蕴热证的非哺乳期乳腺炎患者各 32 例,采集并记录临床资料,分析比较两种证型患者的血清免疫指标水平。结果:相较于肝经郁热证患者,痰湿蕴热证患者乳房疼痛明显($P=0.004$);两种证型患者细胞免疫功能紊乱均表现为 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD8^+CD28^+$ T 细胞表达的上调及 $CD4^+CD25^+$ T 细胞表达的下调,其中相较于肝经郁热证患者,痰湿蕴热证患者 $CD3^+$ T 细胞表达异常以升高为主($P=0.024$),占 12.5%(4/32);两种证型患者体液免疫功能紊乱表现为免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgE、IgM、补体成分 4(C4)、50%溶血补体量(CH50)的上调和补体成分 3(C3)的下降,其中痰湿蕴热证患者 IgG 表达较肝经郁热证患者明显($P<0.001$)。结论:非哺乳期乳腺炎患者的中医证型与免疫表达状态存在一定相关性,不同证型患者的免疫功能紊乱状态不同,相较于肝经郁热证,痰湿蕴热证患者的免疫表达更为强烈。

[关键词] 非哺乳期乳腺炎;肝经郁热;痰湿蕴热;细胞免疫;体液免疫;T 淋巴细胞;免疫球蛋白;补体

[中图分类号] R269.558 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0257-358X(2022)11-1186-06

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.11.008

Correlation between Traditional Chinese Medicine Syndrome Types and Autoimmune Function of Patients with Non-lactation Mastitis

XIE Lu, FENG Jiamei, WU Xueqing, WAN Hua

(Department of Mammary Gland, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

Abstract Objective: To investigate the correlation between the traditional Chinese medicine (TCM) syndromes and immune function of patients with non-lactation mastitis (NLM). **Methods:** Thirty two patients with NLM of stagnated heat in liver channel syndrome and 32 patients with NLM of accumulated heat of phlegm dampness syndrome were included. Clinical information were collected and recorded, and the serum immunity indexes of both syndromes were analyzed and compared. **Results:** Compared with patients of stagnated heat of liver channel syndrome, patients with accumulated heat of phlegm dampness showed obvious breast pain ($P=0.004$). The cellular immune dysfunction of patients was characterized by up-regulation of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD8^+CD28^+$ T cells and down-regulation of $CD4^+CD25^+$ T cells. The expression of $CD3^+$ T cells in patients with accumulated heat of phlegm

[收稿日期] 2022-01-11

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目(编号:19401934000)

[作者简介] 谢璐(1994-),女,浙江宁波人,医学硕士,主要从事中西医结合治疗乳腺疾病的研究。邮箱:XLsummer1994@163.com。

[通信作者] 万华(1960-),女,上海人,主任医师,博士研究生导师,主要从事中西医结合治疗乳腺疾病的研究。邮箱:drwanhua@163.com。

dampness syndrome mainly increased compared with that in patients with stagnated heat of liver channel syndrome ($P=0.024$), accounting for 12.5%(4/32). The humoral immune dysfunction of patients showed the up-regulation of immunoglobulin (Ig)G, IgA, IgE, IgM, complement (C)4, 50% hemolysis of complement (CH50) and the decrease of C3. The expression of IgG in patients of accumulated heat of phlegm dampness syndrome was significantly higher than that of patients with stagnated heat of liver channel syndrome ($P<0.001$). **Conclusions:** TCM syndrome types of NLM patients are related to immune expression states to a certain degree. Patients of different syndromes types showed different states of immunity disorder. Compared with patients of stagnated heat in liver channel syndrome, the patients of accumulated heat of phlegm dampness syndrome showed more vigorous immune expression.

Keywords non-lactation mastitis; stagnated heat in liver channel; accumulated heat of phlegm dampness; cellular immunity; humoral immunity; T lymphocytes; immunoglobulins; complement

非哺乳期乳腺炎(non-lactation mastitis, NLM)是一种非特异性炎症性乳腺疾病,好发于非哺乳期的中青年女性。该病病情反复,病程迁延,影响患者的身心健康,逐渐成为乳腺疾病研究的热点。该病可能是一种器官特异性的免疫相关性疾病,有文献报道,相较于正常人群,该病患者细胞免疫、体液免疫功能紊乱^[1],且外周血抗核抗体、抗组蛋白抗体阳性率偏高^[2]。镜下病理组织可见大量淋巴细胞聚集,其肉芽肿性病变与肉芽肿性甲状腺炎、肉芽肿性睾丸炎等自身免疫性疾病病理改变类似^[3];免疫组化染色发现大量免疫球蛋白(Ig)G浆细胞和CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞聚集^[4]。在该病的发展过程中,患者可并见下肢结节性红斑、关节炎等全身免疫反应^[5]。使用皮质醇激素、甲氨蝶呤等免疫抑制药物可改善病情^[6],从另一方面反映了免疫机制在该病中的作用。因此,该病可能与免疫激活相关,T淋巴细胞介导的细胞免疫、B淋巴细胞介导的体液免疫等共同参与了整个病情的发展和演变,不同的免疫应答状态可导致具有差异性的临床表现。

顾伯华教授^[7]根据该病的主要临床特点,首次明确提出“粉刺性乳痈”的概念并收录至《实用中医外科学》。该病病位多涉及脾、胃、肝、肾,乳头凹陷、七情内伤、跌扑外伤等多种内外因素可导致脏腑功能失常、气机紊乱、阴阳平衡失调,继而乳络郁阻,气血痰瘀凝结成块,蒸酿肉腐化为脓肿,以致病发^[8]。肝经郁热证、痰湿蕴热证为该病较为常见的中医证型,目前关于该病中医证型与免疫功能的相关性研究较少。本研究通过比较肝经郁热证和痰湿蕴热证 NLM 患者免疫功能的差异,初步探讨该两种证型的免疫应答特点,为辨证客观化提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2020 年 8 月至 2021 年 2 月于上海中医药大学附属曙光医院乳腺科就诊的符合典型中医辨证分型的 NLM 患者 64 例,包括肝经郁热证 32 例、痰湿蕴热证 32 例。患者发病年龄为 23~45 岁,肝经郁热证患者平均年龄(32.72 ± 4.51)岁,痰湿蕴热证患者平均年龄(31.44 ± 5.12)岁。两种证型患者年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

参照中华中医药学会 2019 年版《中医外科临床诊疗指南》^[9]制定疾病诊断标准。

1.2.1 临床表现 多发于非哺乳期或非妊娠期的女性。单侧乳房发病多见,也可双侧发病。部分患者伴有先天性乳头全部或者部分凹陷,并有白色带臭味的粉刺样分泌物或淡黄色油脂样分泌物溢出。临床表现复杂多样,常分肿块期、脓肿期、瘘管期。起初结块发于乳房一处,多伴疼痛,逐渐出现红肿,容易由一个象限蔓延到多个象限,形成多灶脓肿。溃破后脓液中夹杂白色粉刺样分泌物或淡黄色油脂样分泌物,久不收口,形成瘘管;或反复红肿,溃口相继增多;乳晕区病灶常与输乳孔相通。病程数月或数年。大多数患者恶寒发热等全身症状较轻,部分患者急性发作期可有高热,少数可见下肢皮肤结节红斑。

1.2.2 实验室检查 部分患者可有白血细胞总数、中性粒细胞比例升高及血清催乳素升高;脓液细菌培养无特异性细菌生长。

1.2.3 影像学检查 B超:早期仅见导管扩张,脓肿期可见多灶性不规则低回声、液性暗区或混合性团块连成片状。MRI 增强:肿块期、脓肿期可见多灶性

不规则低密度影,周围见不均匀强化;瘘管期可见局限性低密度影或管道样结构(乳晕区多见)。

1.2.4 病理学检查 乳房肿块细针穿刺或空心针穿刺病理显示非特异性炎症性病变,可见急、慢性炎症细胞或浆细胞及导管扩张、肉芽肿形成等。

1.3 辨证标准

参照中华中医药学会颁布的 2019 年版《中医外科临床诊疗指南》^[9]、《中医证候规范》^[10]、《实用中医外科学》^[11]及“十三五”规划教材《中医外科学》^[8]制定中医证型辨证标准。

1.3.1 肝经郁热证 ①局部主症:乳房结块、色红,灼热疼痛,破溃流脓质稠,乳头有粉刺性物溢出;②全身主症:急躁易怒,两胁胀痛,头晕胀痛,面色红赤,口干口苦,心烦不眠,大便干结,小便短赤;③主舌:舌红、苔黄;④主脉:脉滑数或弦数;⑤或见舌:舌边尖红或边尖红点、芒刺,舌绛,苔黄厚,苔焦黄,苔灰黄而干,苔灰黑而干;⑥或见脉:脉弦滑数,脉沉弦滑,脉沉数,脉洪数,脉弦细有力,脉弦大数,脉浮大而数。

1.3.2 痰湿蕴热证 ①局部主症:乳房结块、重垂胀急,皮色微红或不红,酸胀疼痛,破溃流脓黄浊、色泽不净,术中见脂质样分泌物;②全身主症:形体丰腴,脘腹痞满,身肢困重,口苦或口甜黏腻,不思饮食,面色黄垢,心烦少寐,大便溏泻臭秽,小便短赤;③主舌:舌红、苔黄腻;④主脉:脉濡数或滑数;⑤或见舌:舌淡红,舌绛,苔黄滑或腐或垢浊,苔灰黄腻或腐或垢浊;⑥或见脉:脉细数,脉缓滑实。

辨证标准:①主症(局部、全身)4 个,并见主舌、主脉者;②主症(局部、全身)4 个,并见本证任何舌象、脉象者。

1.4 纳入与排除标准

纳入标准:①年龄 18~60 岁,女性;②符合疾病诊断标准及辨证标准;③患者自愿参加并签署知情同意书。

排除标准:①妊娠、哺乳期女性;②有严重内科系统疾病者;③合并其他自身免疫性疾病者。

1.5 观察指标

收集患者入院时的局部症状体征,并采集空腹静脉血,用流式细胞法检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD8⁺CD28⁺、CD4⁺CD25⁺T 细胞的百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 的比值,用散射免疫比浊法检测 IgM、IgG、IgA、IgE 和补体成分 3(C3)、补体成分 4(C4)、50%溶血补体量

(CH50)的水平。

1.6 统计学方法

应用 Excel 表格建立数据库,对所有纳入的研究对象进行逐一登记,输入原则为定量资料按原始数据输入,有序变量按等级编码后输入。使用 SPSS 23.0 和 GraphPad Prism 8.0 对数据进行统计分析及制图。计量资料服从正态分布使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用两独立样本 *t* 检验分析;如不符合正态分布,组间比较采用非参数检验。计数资料采用百分比进行描述,比较采用卡方检验。等级资料采用 Wilcoxon Mann-Whitney *U* 秩和检验。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 NLM 中医证型与局部症状体征

乳房肿块是 NLM 患者最常见的局部症状体征,64 例 NLM 患者均伴有乳房肿块的生成。随着疾病发展,乳房脓肿形成,可伴有局部红肿、疼痛,脓肿可溃破形成瘘管,因此乳房脓肿、乳房红肿及乳房疼痛也是 NLM 较为常见的局部特征。统计结果显示,痰湿蕴热证患者乳房疼痛较肝经郁热证患者显著($P=0.004$),其他临床表现两种证型患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 NLM 中医证型与细胞免疫

肝经郁热证和痰湿蕴热证患者细胞免疫相关指标的表达水平差异无统计学意义($P>0.05$),但在表达分布上有一定差异。NLM 患者细胞免疫功能紊乱以 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD8⁺CD28⁺T 细胞的表达升高及 CD4⁺CD25⁺T 细胞表达抑制为特点。相较于肝经郁热证患者,痰湿蕴热证患者 CD3⁺T 细胞表达异常以升高为主($P=0.024$),占 12.5%(4/32)。此外,两种证型患者 CD4⁺、CD8⁺、CD8⁺CD28⁺ 及 CD4⁺CD25⁺T 细胞的表达水平和表达分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2、表 3。

2.3 NLM 中医证型与体液免疫

NLM 患者体液免疫功能紊乱表现为 IgG、IgM、IgE、IgA、C4 和 CH50 表达的上调和 C3 表达的下降。其中,痰湿蕴热证患者 IgG 的表达水平高于肝经郁热证患者($P<0.001$),56.3%的痰湿蕴热证患者及 12.5%的肝经郁热证患者 IgG 表达升高。此外,两种证型患者 IgM、IgE、IgA 及补体 C3、C4、CH50 的表达水平和分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4、表 5。

表 1 两种证型非哺乳期乳腺炎患者局部症状体征比较

例(%)

| 症状体征 | 病变情况 | 证型 | | Z 值 | P 值 |
|------|--------|----------|----------|--------|-------|
| | | 肝经郁热证 | 痰湿蕴热证 | | |
| 乳房肿块 | 无 | 0(0) | 0(0) | -0.526 | 0.599 |
| | 1 个象限 | 7(21.9) | 3(9.4) | | |
| | 2 个象限 | 11(34.4) | 15(46.9) | | |
| | ≥3 个象限 | 14(43.8) | 14(43.8) | | |
| 乳房红肿 | 无 | 0(0) | 1(3.1) | -0.816 | 0.415 |
| | 1 个象限 | 17(53.1) | 19(59.4) | | |
| | 2 个象限 | 13(40.6) | 10(31.2) | | |
| | ≥3 个象限 | 2(6.3) | 2(6.3) | | |
| 乳房疼痛 | 无 | 2(6.3) | 1(3.1) | -2.859 | 0.004 |
| | 轻度 | 20(62.5) | 10(31.2) | | |
| | 中度 | 9(28.1) | 15(46.9) | | |
| | 重度 | 1(3.1) | 6(18.8) | | |
| 乳房脓肿 | 无 | 0(0) | 0(0) | -0.601 | 0.548 |
| | 形成未溃 | 12(37.5) | 14(43.8) | | |
| | 形成已溃 | 10(31.2) | 10(31.2) | | |
| | 反复溃破 | 10(31.2) | 8(25.0) | | |
| 乳房瘻管 | 无 | 12(37.5) | 14(43.8) | -1.092 | 0.275 |
| | 单发 | 13(40.6) | 16(50.0) | | |
| | 双发 | 4(12.5) | 1(3.1) | | |
| | 多发 | 3(9.4) | 1(3.1) | | |

表 2 两种证型非哺乳期乳腺炎患者细胞免疫表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

| 血清学细胞免疫指标 | 证型 | | P 值 |
|--------------------------------------|--------------|--------------|-------|
| | 肝经郁热证 | 痰湿蕴热证 | |
| CD3 ⁺ % | 72.45 ± 6.01 | 73.75 ± 6.46 | 0.407 |
| CD4 ⁺ % | 42.53 ± 7.63 | 41.25 ± 7.16 | 0.311 |
| CD8 ⁺ % | 28.31 ± 7.29 | 29.32 ± 8.26 | 0.606 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 1.64 ± 0.62 | 1.57 ± 0.68 | 0.536 |
| CD8 ⁺ CD28 ⁺ % | 19.22 ± 5.40 | 20.21 ± 5.39 | 0.464 |
| CD4 ⁺ CD25 ⁺ % | 4.93 ± 2.96 | 4.90 ± 3.30 | 0.830 |

表 3 两种证型非哺乳期乳腺炎患者细胞免疫表达分布的比较

例(%)

| 细胞免疫指标 | 肝经郁热证 | | | 痰湿蕴热证 | | | Z 值 | P 值 |
|------------------------------------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|--------|-------|
| | 降低 | 正常 | 升高 | 降低 | 正常 | 升高 | | |
| CD3 ⁺ | 1(3.1) | 31(96.9) | 0(0) | 0(0) | 28(87.5) | 4(12.5) | -2.252 | 0.024 |
| CD4 ⁺ | 1(3.1) | 17(53.1) | 14(43.8) | 0(0) | 24(75.0) | 8(25.0) | -1.351 | 0.177 |
| CD8 ⁺ | 2(6.3) | 23(71.9) | 7(21.9) | 2(6.3) | 19(59.4) | 11(34.4) | -0.966 | 0.334 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 6(18.8) | 21(65.6) | 5(15.6) | 7(21.9) | 22(68.8) | 3(9.4) | -0.640 | 0.522 |
| CD8 ⁺ CD28 ⁺ | 1(3.1) | 20(62.5) | 11(34.4) | 0(0) | 17(53.1) | 15(46.9) | -1.132 | 0.258 |
| CD4 ⁺ CD25 ⁺ | 9(28.1) | 20(62.5) | 3(9.4) | 11(34.4) | 16(50.0) | 5(15.6) | -0.091 | 0.928 |

表 4 两种证型非哺乳期乳腺炎患者体液免疫表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 体液免疫指标 | 肝经郁热证 | 痰湿蕴热证 | P 值 |
|-------------|-----------------|-----------------|--------|
| IgG/(g/L) | 14.05 ± 3.40 | 17.73 ± 3.75 | <0.001 |
| IgM/(g/L) | 1.77 ± 0.80 | 1.81 ± 0.97 | 0.846 |
| IgE/(IU/mL) | 139.92 ± 396.37 | 106.33 ± 123.52 | 0.515 |
| IgA/(g/L) | 2.57 ± 1.11 | 2.32 ± 0.95 | 0.398 |
| C3/(g/L) | 1.13 ± 0.26 | 1.21 ± 0.24 | 0.141 |
| C4/(g/L) | 0.27 ± 0.06 | 0.29 ± 0.08 | 0.431 |
| CH50/(g/L) | 59.00 ± 6.73 | 58.84 ± 8.24 | 0.752 |

注: IgG、IgM、IgE、IgA 分别为免疫球蛋白 G、M、E、A; C3、C4 分别为补体成分 3、4; CH50 为 50%溶血补体量。

表 5 两种证型非哺乳期乳腺炎患者体液免疫表达分布的比较

例(%)

| 体液免疫指标 | 肝经郁热证 | | | 痰湿蕴热证 | | | Z 值 | P 值 |
|--------|--------|----------|---------|--------|----------|----------|--------|--------|
| | 降低 | 正常 | 升高 | 降低 | 正常 | 升高 | | |
| IgG | 0(0) | 28(87.5) | 4(12.5) | 0(0) | 14(43.8) | 18(56.3) | -3.656 | <0.001 |
| IgM | 0(0) | 30(93.8) | 2(6.3) | 0(0) | 30(93.8) | 2(6.3) | 0.000 | 1.000 |
| IgE | 0(0) | 29(90.6) | 3(9.4) | 0(0) | 23(71.9) | 9(28.1) | -1.906 | 0.057 |
| IgA | 0(0) | 27(84.4) | 5(15.6) | 0(0) | 30(93.8) | 2(6.3) | -1.192 | 0.233 |
| C3 | 3(9.4) | 29(90.6) | 0(0) | 2(6.3) | 29(90.6) | 1(3.1) | -0.838 | 0.402 |
| C4 | 0(0) | 29(90.6) | 3(9.4) | 0(0) | 27(84.4) | 5(15.6) | -0.750 | 0.453 |
| CH50 | 0(0) | 27(84.4) | 5(15.6) | 0(0) | 25(78.1) | 7(21.9) | -0.635 | 0.525 |

注: IgG、IgM、IgE、IgA 分别为免疫球蛋白 G、M、E、A; C3、C4 分别为补体成分 3、4; CH50 为 50%溶血补体量。

3 讨论

NLM 是一类慢性非感染性乳腺化脓性疾病,包括浆细胞性乳腺炎、肉芽肿性乳腺炎等类型。该病是一个复杂的免疫应答过程,其病变过程与机体免疫功能存在相关性。团队既往研究曾回顾性分析 132 例 NLM 患者的免疫指标,结果显示患者外周血中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞百分比及 IgA、IgM、IgG 的表达以上调为主,CD4⁺/CD8⁺ 的比值、自然杀伤细胞(NK 细胞)百分比及补体 C3 的水平以下调为主,肉芽肿性病变、浆细胞聚集等不同的病理类型表现为不同的免疫表达特点^[12]。肉芽肿性乳腺炎病理组织中肉芽肿的形成提示乳腺组织内细胞介导的超敏反应发生,而 CD3⁺T 细胞浸润可能是发病的原因^[13]。不同疾病分期的浆细胞性乳腺炎患者也表现为不同的免疫状态,急性期患者表现为 CD3⁺、CD8⁺T 细胞数目偏低和 IgG、C3 水平升高,慢性期患者以 CD4⁺T 细胞数目降低为主要特点^[14]。由此可见,免疫细胞、免疫因子等效应物质针对乳腺组织产生病理性的免疫应答,激发一系列免疫连锁反应,从而导致乳腺组织的损伤和慢性炎症的发生。

自顾伯华教授提出“粉刺性乳痈”的概念后,学者医家们对该病的病因病机提出了诸多见解,总结认为其可因多种病因起病,病情演化过程中可产生多种病机演变。肝经郁热证患者肝气阻滞,气滞血瘀,郁久化热,热毒和瘀血结于局部。该证型患者呈一派热毒炽盛之象,临床多表现为乳房局部红肿、灼热、疼痛、破溃流脓质稠、乳头有粉刺样物溢出等,可伴有情绪急躁、两肋胀痛、头晕胀痛等全身症状。通过长期临床观察亦发现,部分 NLM 患者存在一派痰湿之象,痰湿重浊结于局部乳房,日久湿聚化热,导致乳房局部重垂胀急,肿块及红肿范围广,乳房疼痛明显,破溃后脓水黄浊质稠、色泽不净,术中可见导管内脂质样分泌物,全身表现为形体丰腴、口甜黏腻、脘腹满闷、乏力倦怠等^[15]。

本研究结果显示,46.9%的肝经郁热证患者有≥2 个象限的乳房红肿,62.4%的患者表现为乳房脓肿溃破,病变多发于乳头乳晕边;痰湿蕴热证患者局部乳房疼痛较肝经郁热证患者更显著(P=0.004),90.6%的痰湿蕴热证患者乳房肿块≥2 个象限。究其原因可能在于不同病机的特性:乳头属肝,肝火燔灼乳房

皮肤和乳腺组织,导致乳头乳晕边局部红肿和脓肿溃破流脓;痰湿黏腻,阻于乳络,导致乳房局部皮肉重满胀痛,肿块此消彼长。因此,不同证型患者因其病邪性质和特点的区别,趋于表现为具有差异性的疾病临床特点。

机体免疫功能从正常趋向于不同的紊乱状态与病邪特点的不同存在一定联系,关联和影响病证的演化。本研究结果显示,NLM 患者细胞免疫功能紊乱以激活 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD8⁺CD28⁺T 细胞的表达及抑制 CD4⁺CD25⁺T 细胞的功能为主,CD4⁺/CD8⁺ 比值异常提示细胞免疫功能失衡,调解和杀伤作用相互制约。相较于肝经郁热证患者,痰湿蕴热证患者 CD3⁺T 细胞的表达异常以上调为主($P=0.024$)。推测患者多处于细胞免疫激发的状态,T 细胞介导的固有免疫可能是该病的发病机制之一,不同性质的病邪特点导致证型相关性的细胞免疫应答趋于特异性。由于过亢的免疫应答,机体免疫系统激活免疫抑制以维持机体免疫内稳态,亢进和抑制相互作用制衡,通过调节免疫反应的强弱来平衡细胞介导的免疫状态,以减少对乳腺组织的损伤。当免疫稳态失衡时,免疫反应活性状态失常,易导致该病慢性迁延、反复发作。

两种证型患者免疫球蛋白的表达异常均以升高为主,其中痰湿蕴热证患者 IgG 的表达高于肝经郁热证患者($P<0.001$)。此外,在 64 例患者中 12 例患者 IgE 升高,其中肝经郁热证 3 例、痰湿蕴热证 9 例。NLM 患者 IgE 升高,提示变态反应的存在,有学者认为这可能是该类疾病的发病机制之一,由此推测 NLM 病变过程中存在针对聚集在乳腺组织内的分泌物、炎症组织等产生的由细胞免疫和体液免疫介导的超敏反应^[13,16]。不同证型 NLM 患者 C3、C4、CH50 的表达水平和分布差异无统计学意义,其中 C3 表达异常以低表达为主,C4 和 CH50 表达异常以升高为主,提示在 NLM 患者中补体活性分子表达与证型无特殊相关性,C3 表达降低可能与过多的免疫复合物对补体的消耗和乳腺组织炎性损伤坏死释放的蛋白水解酶引起补体裂解相关,C4 和 CH50 的水平升高可能与慢性炎症介导相关。相较于相互制衡的细胞免疫,NLM 患者的体液免疫表现为过度表达,且痰湿蕴热证患者的免疫表达更为强烈,在持续的抗原刺激下导致免疫球蛋白增殖活化,其免疫表达特点为 IgG 的升高($P<0.001$),提示全身联动局部

免疫反应的激活。

本研究说明不同证型 NLM 患者发病特征具有差异性,且存在不同状态的免疫功能紊乱,提示中医证型与自身免疫功能存在一定的相关性。

[参考文献]

- [1] 夏亚茹,陈红风,叶媚娜,等. 非哺乳期乳腺炎患者外周血 T 淋巴细胞、免疫球蛋白及补体水平的变化[J]. 中华乳腺病杂志(电子版),2012,6(5):504-514.
- [2] 李爱辉,李洪,王力斌,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意义[J]. 实用临床医学,2018,19(2):38-39,52.
- [3] KESSLER E, WOLLOCH Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma[J]. Am J Clin Pathol, 1972,58(6):642-646.
- [4] LACAMBRA M, THAI T A, LAM C C, et al. Granulomatous mastitis: the histological differentials[J]. J Clin Pathol, 2011,64(5):405-411.
- [5] BES C, SOY M, VARDI S, et al. Erythema nodosum associated with granulomatous mastitis: report of two cases[J]. Rheumatol Int, 2010,30(11):1523-1525.
- [6] 陈迪,章乐虹. 类固醇激素联合甲氨喋呤治疗肉芽肿性小叶性乳腺炎一例[J]. 中华乳腺病杂志(电子版),2010,4(6):754-756.
- [7] 顾伯华. 实用中医外科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1985:135-136.
- [8] 陈红风. 中医外科学[M]. 4 版. 北京:中国中医药出版社,2016:107-109.
- [9] 中华中医药学会. 中医外科临床诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社,2020:39-46.
- [10] 邓铁涛. 中医证候规范[M]. 广州:广东科技出版社,1990:142-173.
- [11] 陆德铭,陆金根. 实用中医外科学[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社,2010:158-160.
- [12] 陈帆帆,冯佳梅,高晴倩,等. 非哺乳期乳腺炎病人外周血免疫功能检测及其临床意义[J]. 外科理论与实践,2015,20(3):252-254.
- [13] GOPALAKRISHNAN NAIR C, HIRAN, JACOB P, et al. Inflammatory diseases of the non-lactating female breasts[J]. Int J Surg, 2015(13):8-11.
- [14] 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.
- [15] 冯佳梅,蒋思韵,徐瑞敏,等. 清化痰湿方治疗痰湿型粉刺性乳痈临床疗效观察[J]. 上海中医药杂志,2016,50(8):58-59,66.
- [16] 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.