

· 论著 · 罕见病 ·

肉芽肿性乳腺炎伴结节性红斑十六例回顾性分析*

张 贺^{1,2,*} 赵 巍^{1,2} 徐其锋³

1.河南中医药大学第二临床医学院(河南 郑州 450046)

2.河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)皮肤科(河南 郑州 450002)

3.河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)甲状腺乳腺科(河南 郑州 450002)

【摘要】目的 研究肉芽肿性乳腺炎(GM)伴结节性红斑(EN)住院患者的临床特点、治疗方法及疗效等,提高对GM伴EN的认识,为今后的临床工作提供借鉴。**方法** 通过医院病历系统,选取诊断为GM伴EN的16例住院病历,对患者一般情况、临床表现、中医证型、辅助检查、中西医结合治疗方法及疗效等进行回顾性分析。**结果** 16例患者平均年龄(33.38 ± 5.83)岁;8例春季发病,5例夏季发病;12例EN表现晚于GM;16例GM均为单侧乳房发病,10例累及多个象限;13例中医证型为肝经蕴热证;GM多象限组血常规白细胞计数(11.27 ± 2.76) $\times 10^9/L$ 高于单象限组(7.92 ± 1.78) $\times 10^9/L$ ($P=0.019 < 0.05$),GM多象限组中性粒细胞计数(9.14 ± 2.89) $\times 10^9/L$ 高于单象限组(5.48 ± 2.40) $\times 10^9/L$ ($P=0.021 < 0.05$)。经中西医结合治疗,住院时长为22~59天。出院时,11例GM痊愈;7例EN皮损消退。**结论** GM伴EN临床表现、中医证型分布具有一定特征。血常规白细胞计数、中性粒细胞计数有助于病情严重程度的评估。中西医结合治疗GM伴EN具有一定的临床疗效。

【关键词】 肉芽肿性乳腺炎; 结节性红斑; 中西医结合治疗**【中图分类号】** R659**【文献标识码】** A**【基金项目】** 河南省中医“高水平”专科培育项目(豫卫中医[2023]10号)**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2026.5.001

Retrospective Analysis of 16 Cases of Granulomatous Mastitis Accompanied by Erythema Nodosum*

ZHANG He^{1,2,*}, ZHAO Wei^{1,2}, XU Qi-feng³.

1.The Second Clinical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China

2.Department of Dermatology, Henan Province Hospital of TCM, Zhengzhou 450002, Henan Province, China

3.Department of Thyroid and Breast Surgery, Henan Province Hospital of TCM, Zhengzhou 450002, Henan Province, China

Abstract: Objective To study the clinical characteristics, treatment methods and efficacy of hospitalized patients with granulomatous mastitis(GM)with erythema nodosum(EN), to improve the understanding of GM with EN, and to provide reference for future clinical work. **Methods** Through the hospital medical record system, 16 cases of hospitalized medical records diagnosed as GM with EN were selected, and the general situation, clinical manifestations, traditional Chinese medicine syndrome, auxiliary examinations, treatment methods and efficacy of integrated traditional Chinese and Western medicine were retrospectively analyzed. **Results** The average age of 16 patients was (33.38 ± 5.83) years old; 8 cases occurred in spring, 5 cases occurred in summer; 12 cases of EN appeared later than GM; All 16 cases of GM were unilateral, and 10 cases involved multiple quadrants. 13 cases of traditional Chinese medicine syndrome were liver meridian heat accumulation syndrome. The white blood cell count of GM multi-quadrant group (11.27 ± 2.76) $\times 10^9/L$ was higher than that of single-quadrant group (7.92 ± 1.78) $\times 10^9/L$ ($P=0.019 < 0.05$). The neutrophil count of GM multi-quadrant group (9.14 ± 2.89) $\times 10^9/L$ was higher than that of single-quadrant group (5.48 ± 2.40) $\times 10^9/L$ ($P=0.021 < 0.05$). After comprehensive treatment of traditional Chinese and Western medicine, the length of hospitalization was 22~59 days. At discharge, 11 cases of GM recovered. 7 cases of EN skin lesions subsided. **Conclusion** The clinical manifestations and TCM syndrome distribution of GM with EN have certain characteristics. White blood cell count and neutrophil count are helpful to evaluate the severity of the disease. The combination of traditional Chinese and Western medicine in the treatment of GM with EN has a certain clinical efficacy.

Keywords: Granulomatous Mastitis; Erythema Nodosum; Treatment of Traditional Chinese and Western Medicine

肉芽肿性乳腺炎(granulomatous mastitis, GM)是一种良性和慢性炎症性乳腺疾病,多见于育龄期女性。临床表现为非干酪性肉芽肿性小叶炎。GM的概念最早于1971年提出^[1]。在1987年有国外专家^[2]强调了组织学特征,建议用“肉芽肿性小叶性乳腺炎(granulomatous lobular mastitis, GLM)”替代“GM”。1994年有学者^[3]使用特发性肉芽肿性乳腺炎(idiopathic granulomatous mastitis, IGM)这一概念,强调其病因不明。IGM为病因学诊断,GLM为病理学诊断,目前国内外文献常将两者等同^[4]。结节性红斑(erythema

nodosum, EN)是一种常见的脂膜炎,多是特发性的。GM与EN同时存在的情况较少见,国内鲜有对于GM伴EN的临床特点、治疗方法及疗效分析的病例系列研究。为此,本文对2016年1月至2024年6月间,我院收治GM伴EN的16例住院病历进行回顾调查,旨在探讨其临床表现、中医证型、辅助检查、中西医综合治疗的情况,为临床诊治提供一定的参考依据。现报告如下。

1 资料与方法

【第一作者】 张 贺,女,讲师/主治医师,主要研究方向:中西医防治皮肤病。E-mail: zhanghezke@163.com**【通讯作者】** 张 贺

1.1 一般资料 从本院病历系统中，选取2016年1月至2024年6月期间诊断为GM伴EN的住院病历。

纳入标准：经组织病理活检，确诊GM；经典型临床表现，即胫前区出现皮下疼痛、触痛、红斑或瘀伤样结节或直径>1cm的斑块，确诊EN；临床病例完善，治疗过程完整。

1.2 统计方法 将患者一般资料等信息，录入Excel表格。采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用独立样本t检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本情况 16例患者均为女性，平均年龄(33.38±5.83)岁；GM病程4天~3月；1例EN于GM发病前出现，3例EN与GM发病先后顺序不详，余12例EN于GM发病后出现；8例于春季发病，5例夏季，1例秋季，2例冬季；15例发病前无明显诱因，1例因外力撞击乳房后发病；15例未处于哺乳期、妊娠期，1例处于妊娠期；13例中医证型为肝经蕴热证，1例为阳虚寒凝证，1例为肝郁痰凝证，1例为余毒未清证。

2.2 症状体征 16例GM均为单侧乳房发病；10例累及多个象限，6例仅累及一个象限；GM肿块最小5cm×5cm，最大20cm×15cm；8例双乳形态不对称；1例乳头畸形呈分叶状，2例乳头内陷，2例乳头短平；4例见乳头溢液或分泌物；7例伴同侧或双侧腋窝淋巴结肿大。4例出现发热，其中1例为入院后EN出现时发热，1例为入院前EN出现时发热，2例为入院时发热且EN出现早于发热。

2.3 辅助检查 16例行血常规检测，其中7例血常规白细胞计数升高，8例中性粒细胞计数升高，且GM多象限组白细胞、中性粒细胞计数均高于单象限组，差异有统计学意义(P<0.05)，见表1。

11例行CRP检测，其中4例正常，7例升高。15例行乳房B超检查，其中5例可见不均匀包块、混合包块，1例见含液性包块，8例见低回声区，1例腺体回声减低并导管扩张。

2.4 治疗 入院后，16例行中西医结合综合治疗。对于GM，16例均行手术治疗，其中6例行病变乳腺区段切除术，2例行脓肿切开置管引流术，5例行慢性溃疡修复术，2例行脓肿切开引流术及慢性溃疡修复术，1例行慢性溃疡修复术、炎性肿物切除术、扩创术及VSD负压封闭引流。内服中药汤药方面，据不同证型辨证论治，分别予肝经蕴热证患者疏肝清热、活血消肿之品，予余毒未清证疏肝清热、透脓解毒之品，予阳虚痰凝证温阳补血、散寒通滞之品。中成药方面，配合痰热清注射液、喜炎平注射液、川芎嗪注射液或红花注射液等静滴。局部治疗方面，给予双柏散塌渍封包及红外线治疗等。除此，西医治疗方面，急性期给予左氧氟沙星、奥硝唑静滴。伴有乳头溢液者，并给予乳腺导管镜检查及冲洗治疗。而对于EN，除上述治疗外，系统还给予醋酸地塞米松片口服或地塞米松磷酸钠注射液、复方倍他米松注射液肌注。局部给予清热解毒、消肿散结止痛类中药封包、敷贴、塌渍。住院时长22~59天，出院时，GM11例愈合，5例改善；EN皮损9例改善，7例已消退。

表1 GM多象限组和单象限组患者白细胞、中性粒细胞数比较

组别	n	白细胞计数(×10 ⁹ /L)	中性粒细胞计数(×10 ⁹ /L)
单象限组	6	7.92±1.78	5.48±2.40
多象限组	10	11.27±2.76	9.14±2.89
统计量		-2.641	-2.602
P值		0.019	0.021

3 讨 论

虽然GM病因尚不清楚，但大多数GM病例为非细菌感染性，且对系统性应用皮质类固醇反应良好，自身免疫反应已被认为是其主要发病机制^[5-6]。一些人类白细胞抗原(HLA)的表达增加和细胞因子谱的改变亦提示IGM可能存在自身免疫和免疫失调^[7]。而IGM可能与乳腺外症状有关，如EN、关节痛和巩膜炎，也提示IGM可能是一种自身免疫性疾病^[8]。除此，GM通常与泌乳、高泌乳素血症或乳腺损伤有关，对小叶外渗分泌物的免疫反应也被认为是一种潜在的发病机制。但部分患者无分娩，溢乳或乳腺损伤的病史。此机制尚待明确^[9]。EN发病机理亦尚不明确，可能是一种迟发型超敏反应。EN的发生可能是免疫复合物沉积在脂肪间隔的小静脉，引起嗜中性脂膜炎^[10]。此外，在EN患者中检测到高水平的预激活中性粒细胞；且中性粒细胞水平与疾病严重程度之间存在关联^[11]。部分妊娠女性可出现EN，推测雌激素可能影响EN的发病^[10]。

尽管据报道EN与多种疾病有关，但EN与GM的相关性较少见。在严重的GM病例中，EN出现的可能机制为血液中免疫复合物、细胞因子和趋化因子水平升高，通过引起胫前皮下组织中中性粒细胞的募集和活化而触发间隔性脂膜炎^[7]。与IGM组相比，IGM伴EN组病情严重程度较高^[7]。除此，EN更多发生在乳腺病变范围>2象限的GLM患者中。EN的出现表明病情较重，病程更长^[12]。IGM伴EN患者关节痛、瘰管和复发显著高于IGM组。IGM与EN相关可能是预后较差的指标^[13]。本研究中，7例血常规白细胞计数升高，8例中性粒细胞计数升高，显示GM伴EN存在炎症反应。而GM多象限组白细胞计数、中性粒细胞计数均高于单象限组，这两种指标一定程度上反映了病情严重程度，有助于GM伴EN患者病情的评估。

GM在中医医学中没有明确的记载，其归属于“粉刺性乳痛”范畴。EN属于中医“瓜藤缠”范畴。国内对GM 并发EN的报道较少，且多为个案报道。郭宇飞^[14]教授认为粉刺性乳痛、EN二者的病机不外乎风湿夹杂痰瘀。胡金辉^[15]教授发现GLM并发EN，多见于GLM脓肿期，病机为“热”“瘀”互结。倪毓生^[16]教授认为GM各分期均可出现EN，病机急性期为肝胃热邪挟湿下行，慢性期为气滞痰凝，迁延期为气虚痰凝。

在GM伴EN中，对于GM，目前尚无最佳治疗方法，已知包括系统使用皮质类固醇、免疫抑制剂、抗生素、局部治疗和外科切除手术、脓肿引流等^[17-18]。皮质类固醇的最佳剂量尚未确定，且当逐渐减量时，部分病例出现复发^[9]。且IGM伴EN的患者，使用皮质类固醇治疗后，EN病变可消退，但IGM效果欠佳。与IGM伴EN组相比，IGM组对类固醇治疗的反应更好^[7]。甚

至少数IGM合并EN的患者对类固醇治疗无反应^[8]。

对类固醇治疗耐药的病例,可选择免疫抑制剂如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤或秋水仙碱^[17,19]。中医学方面,郭宇飞^[14]教授认为EN常随乳房病灶的好转而缓解,治疗应“治病求本”,主张粉刺性乳痛、EN二者“异病同治”,内治以疏风散热,健脾利湿,外治予以双柏散外敷及双下肢湿渍。胡金辉^[15]教授总结GLM并发EN的治疗以清热凉血祛瘀为法。倪毓生^[16]教授认为GM和EN治疗应一同进行,异病同治、肝胃同治,内外合治。虽不同医家治则不同,但均辨证论治,治病求本、异病同治。本研究中,GM伴EN的患者经中西医综合治疗后,GM、EN的表现均有改善甚至痊愈,且在住院期间未见复发、未出现耐药现象及不良反应等。

综上所述,虽然GM伴EN并不常见,但皮肤科医生需在EN的鉴别诊断中牢记GM,GM应被视为EN的可能病因。而对于GM患者,乳腺科医师应意识到GM可能会出现EN等乳房外表现。本研究中,住院患者多处于急性期,乳房局部多见红肿热痛,舌脉亦一派热像,辨证分型多是肝经蕴热。因此还应结合患者初发时的辨证分型,并追踪出院后的辨证分型,才能更加准确地了解其辨证的动态变化。本观察大多患者及文献大多数病例,GM表现先于EN,表明EN可能代表GM的病情进展过程。而少数病例中EN表现先于GM,因此需更多病例去探索GM、EN二者的关系。本研究显示中西医综合治疗有一定疗效。然而,其作用机制尚待阐明。以及是否中西医综合治疗有利于提高疗效,缩短治疗时间,减少复发,仍需进一步观察。

参考文献

- [1] Miller F, Seidman I, Smith CA. Granulomatous mastitis[J]. NY State J Med, 1971, 71(8): 2194-2195.
- [2] Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, et al. Granulomatous lobular mastitis[J]. J Clin Pathol, 1987, 40(5): 535-540.
- [3] De Sanctis DP, Maglietta R, Amalfitano G, et al. Idiopathic granulomatous mastitis. Report of a case clinically and mammographically simulating breast carcinoma[J]. Pathologica, 1994, 86(2): 222-223.
- [4] 湖南省健康管理学会乳腺甲状腺健康管理专业委员会, 湖南省医学会普通外科学专业委员会乳腺甲状腺外科学组, 湖南省预防医学会乳腺疾病防治专业委员会, 等. 肉芽肿性小叶性乳腺炎诊治湖南专家共识(2021版)[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(11): 1257-1273.
- [5] Pereira FA, Mudgil AV, Macias ES, et al. Idiopathic granulomatous lobular mastitis[J]. Int J Dermatol, 2012, 51(2): 142-151.

- [6] Stary CM, Lee YS, Balfour J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with corynebacterium sp. Infection[J]. Hawaii Med J, 2011, 70(5): 99-101.
- [7] Çetin K, Sıkar HE, Güllüoğlu BM. Idiopathic granulomatous mastitis with erythema nodosum: Is it a variant of clinical presentation indicating treatment resistance? A retrospective cohort study[J]. Breast J, 2020, 26(9): 1645-1651.
- [8] Şener Bahçe Z, Akta H. Patients with idiopathic granulomatous mastitis accompanied by erythema nodosum[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(4): e13928.
- [9] Nakamura T, Yoshioka K, Miyashita T, et al. Granulomatous mastitis complicated by arthralgia and erythema nodosum successfully treated with prednisolone and methotrexate[J]. Intern Med, 2012, 51(20): 2957-2960.
- [10] 张建中, 晋红中. 皮肤性病学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 306-309.
- [11] Kunz M, Beutel S, Bröcker E. Leucocyte activation in erythema nodosum[J]. Clin Exp Dermatol, 1999, 24(5): 396-401.
- [12] LUO-Wei, XU-Biao, WANG-Lei, et al. Clinical characteristics and predictive factors of erythema nodosum in granulomatous lobular mastitis[J]. Australas J Dermatol, 2021, 62(3): 342-346.
- [13] Velidedeoğlu M, Papila Kundaktepe B, Mete B, et al. Idiopathic granulomatous mastitis associated with erythema nodosum may indicate a worse prognosis[J]. Int J Rheum Dis, 2021, 24(11): 1370-1377.
- [14] 赵素贞, 郭宇飞. 郭宇飞治疗风湿夹杂型粉刺性乳痛合并下肢结节性红斑的经验[J]. 国医论坛, 2020, 35(2): 54-55.
- [15] 王霖. 犀角地黄汤治疗肉芽肿性小叶性乳腺炎脓肿期并发结节性红斑的临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [16] 乔楠, 丁晓雯, 吴金娜, 等. 倪毓生运用疏肝散结汤加减分期治疗肉芽肿性乳腺炎合并下肢结节性红斑验案3则[J]. 江苏中医药, 2023, 55(8): 53-56.
- [17] 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.
- [18] Fruchter R, Castilla C, Ng E, et al. Erythema nodosum in association with idiopathic granulomatous mastitis: a case series and review of the literature[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(9): e391-e393.
- [19] Olfatbakhsh A, Beheshtian T, Djavid GE. Granulomatous mastitis, erythema nodosum, and oligoarthritis in a pregnant woman[J]. Breast J, 2008, 14(6): 588-590.

(收稿日期: 2024-07-30)

(校对编辑: 韩敏求)

(排版编辑: 刘淮嘉)