

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.07.016

雌激素和孕激素受体在粉刺性乳痛的表达及意义*

郭绍文¹ 吴雪卿² 冯佳梅² 任玉倩² 吴丽莉¹ 冯真¹ 宋晓艳¹ 万华^{2Δ}

(1 上海中医药大学附属曙光医院病理科 上海 200021; 2 上海中医药大学附属曙光医院中医乳腺外科 上海 200021)

摘要 目的:探讨粉刺性乳痛患者雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)的表达及临床意义。**方法:**选择我院 2017 年 1 月~2018 年 12 月收治的 80 例粉刺性乳痛患者,采用免疫组化法检测其乳腺病变组织 ER、PR 的表达,酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,分析乳腺病变组织 ER、PR 的表达与血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平的相关性。**结果:**与普通乳腺炎组、乳腺导管扩张组比较,肉芽肿组、脓肿组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显升高,与肉芽肿组比较,脓肿组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平亦明显升高($P<0.05$)。普通乳腺炎组、乳腺导管扩张组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。普通乳腺炎组、乳腺导管扩张组、肉芽肿组、脓肿组 ER、PR 的表达水平依次降低($P<0.05$)。普通乳腺炎组、乳腺导管扩张组 ER、PR 的表达与血清 IL-1 β 、IL-6 水平均呈显著负相关,而与血清 TNF- α 水平无显著相关性($P>0.05$);肉芽肿组、脓肿组 ER、PR 表达与血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均呈显著负相关($P<0.05$)。**结论:**粉刺性乳痛患者 ER、PR 呈低表达或失表达,且与炎症因子及病情严重程度具有良好相关性。

关键词:粉刺性乳痛;雌激素受体;孕激素受体;炎症因子

中图分类号:R655.8;R271.44 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)07-1281-04

A Study on the Expression and Clinical Significance of Estrogen and Progesterone Receptor in the Acne Breast Carbuncle*

GUO Shao-wen¹, WU Xue-qing², FENG Jia-me², REN Yu-qian², WU Li-li¹, FENG Zhen¹, SONG Xiao-yan¹, WAN Hua^{2Δ}

(1 Department of Pathology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200021, China;

2 Department of Breast Surgery, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200021, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) in patients with acne breast carbuncle, and analyze their correlation with inflammatory factors. **Methods:** The expression of ER and PR in the breast lesions was detected by immunohistochemistry in 80 cases of acne breast carbuncle admitted to our hospital from January 2017 to December 2018, and serum levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α were detected by enzyme-linked immunosorption (ELISA) to analyze the correlation between the expression of ER and PR in the breast lesions and serum levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels. **Results:** Compared with mastitis group and mammary dilatation group, the serum levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the granuloma group and abscess group were significantly increased, and compared with the granuloma group, the serum levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in abscess group were also significantly increased ($P<0.05$). There was no significant difference in the serum levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α between mastitis group and mammary expansion group ($P>0.05$). The expression levels of ER and PR in the mastitis group, mammary dilatation group, granuloma group and abscess group were successively reduced ($P<0.05$). The expression of ER and PR were negatively correlated with serum levels of IL-1 β , IL-6, but showed no significant correlation with the serum TNF- α level in the mastitis group and the mammary dilatation group ($P>0.05$). The ER and PR expression in granuloma group and abscess group were significantly negatively correlated with the serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α ($P<0.05$). **Conclusions:** Acne breast carbuncle has low or loss expression of ER and PR, which were significantly correlated with the inflammatory factors and severity of disease.

Key words: Acneous mammary carbuncle; Estrogen receptors; Progesterone receptor; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R655.8; R271.44 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)07-1281-04

前言

粉刺性乳痛,现代医学又称浆细胞性乳腺炎、乳腺导管扩

张症等,是一种非哺乳期慢性非细菌性乳腺化脓性疾病,根据其临床与病理发展特点可分为普通乳腺炎、导管扩张、肉芽肿、脓肿四类^[1,2]。各分类可发生在不同患者,也可发生在同一患者

* 基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(19401934000)

作者简介:郭绍文(1973-),男,本科,副主任医师,研究方向:病理, E-mail: guosean@139.com

Δ 通讯作者:万华,博士生导师,主任医师,研究方向:中西医结合诊治各种乳腺疾病

(收稿日期:2019-07-28 接受日期:2019-08-23)

的不同疾病时期。由于其临床表现复杂、病因不清,且手术切除不彻底或视为普通脓肿切开引流,因而病情易反复发作,形成迁延不愈的慢性瘻管,严重者可导致乳房切除,严重影响女性患者的身心健康^[3-5]。因此,正确、全面地评估粉刺性乳癌的病理发展过程是诊治成功的关键。

乳腺组织是雌孕激素作用的靶器官之一,雌激素受体(estrogen receptors, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)是调节性器官细胞生长发育的重要分子生物学标记物,现已广泛应用于乳腺癌生物学行为的判断及预后评估,但其在粉刺性乳癌中的表达水平及临床应用价值仍缺乏足够循证学依据^[6,7]。本研究拟分析粉刺性乳癌患者 ER、PR 表达水平变化,探讨其与病情严重程度相关性,以期临床个体化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院 2017 年 1 月~2018 年 12 月收治的 80 例粉刺性乳癌患者。入组标准:①符合国家中医药管理局发布的《中医病证诊断疗效标准》^[8]的相关诊断标准,非妊娠期及非哺乳期患者;②近 6 个月未接受免疫抑制相关治疗;③排除自身免疫性疾病、乳腺癌、哺乳期乳腺炎或乳腺其他疾病及感染者。年龄 21~49 岁,平均(34.1±4.6)岁;病程 15 d~25 个月,平均(11.5±3.7)cm;已婚 62 例,未婚 18 例。普通乳腺炎 26 例,导管扩张 25 例,肉芽肿 17 例,脓肿 12 例。本研究符合《赫尔辛基宣言》,所有患者入组前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分类标准 根据四类病变的比例进行分类,镜下表现脓肿区域占乳腺炎≥50%为脓肿组,肉芽肿区域占乳腺炎≥50%为肉芽肿组,导管扩展区域占乳腺炎≥50%为导管扩展组,未满足上述表现的为普通乳腺炎组。

1.2.2 免疫组化方法及结果判定 术后 30 min 采集病灶组织

标本经 4%中性缓冲甲醛溶液固定,组织脱水、二甲苯透明、石蜡包埋后,4 μm 连续切片。行苏木精-伊红(HE)染色,按常规免疫组化 SP 法进行 ER、PR 检测。ER、PR 阳性产物定位于细胞核,将染色强度分为 4 个等级,其中无色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;10×40 高倍光学显微镜下,观察着色阳性细胞比重,百分比≤5%计 0 分,6%~25%计 1 分,26%~50%计 2 分,≥51%计 3 分。将染色强度、阳性细胞比重的得分相乘可得阳性强度:0~1 分为阴性(-),2~3 分为弱阳性(+),4~6 分为中阳性(++),>6 分为强阳性(+++)。

1.2.3 炎症因子检测 抽取各组患者清晨空腹静脉血 3 mL,置于含枸橼酸盐的抗凝管中,3 000 r/min 高速离心 10 min,保留上层清液置于-20℃冰箱。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测白介素 1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-6 及肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平。试剂盒为美国 TPI 公司原装进口,相关步骤遵照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 版统计软件包进行数据分析,组间等级资料比较采用秩和检验,组间计量资料比较采用方差分析或 LSD-t 检验,相关分析采用 Spearman 等级相关分析,以 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平比较

各组血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。与普通乳腺炎组、乳腺导管扩张组比较,肉芽肿组、脓肿组血清各 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平明显升高,与肉芽肿组比较,脓肿组血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平亦明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。普通乳腺炎组、乳腺导管扩张组血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum IL-1β, IL-6, and TNF-α levels between different groups($\bar{x}\pm s$)

Group	N	IL-1β(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF-α(ng/mL)
Mastitis group	26	7.1±2.0	29.4±6.8	13.7±2.3
Mammary dilatation group	25	7.5±2.1	31.4±9.8	14.2±3.5
Granuloma group	17	9.7±2.4 [°]	56.4±17.1 ^{°°}	19.1±4.4 ^{°°}
Abscess group	12	11.6±2.7 ^{°°°}	78.6±24.8 ^{°°°}	24.8±5.1 ^{°°°}
F		14.11	44.29	31.61
P		<0.001	<0.05	<0.05

Note: Compared with mastitis group, [°] $P<0.05$; Compared with mammary dilatation group, ^{°°} $P<0.05$; Compared with granuloma group, ^{°°°} $P<0.05$.

2.2 各组乳腺病变组织 ER、PR 表达的比较

普通乳腺炎组、乳腺导管扩张组、肉芽肿组、脓肿组 ER、PR 的表达依次降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、图 1-2。

2.3 粉刺性乳癌患者 ER、PR 的表达与血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平的相关性

Spearman 秩相关性分析显示普通乳腺炎组、乳腺导管扩张组 ER、PR 表达与 IL-1β、IL-6 均呈显著负相关,而与 TNF-α

无显著相关性($P>0.05$);肉芽肿组、脓肿组 ER、PR 表达与 IL-1β、IL-6、TNF-α 均呈显著负相关($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

粉刺性乳癌约占乳腺良性病变的 5%,多见于 20~40 岁非哺乳期女性,表现为乳晕处集合管扩张、管周纤维化及浆细胞为主的炎性细胞浸润^[9-11]。其病因尚不明确,西医认为可能与患者免疫功能有关,炎症刺激导致乳头内陷,乳腺导管内分泌物

排出受阻,刺激导管上皮细胞产生溢液,引起导管扩张,最终形成肿块^[12,13]。中医理论认为该病为本虚标实之证,与先天不足、后天失养有关,且受七情内伤、外感邪实、冲任失调等影响。国

内外文献表明手术是治愈粉刺性乳痈的主要有效手段,完整清除病灶是其治疗的关键,但术后复发率较高^[14-17]。

表 2 各组乳腺病变组织 ER、PR 表达水平比较

Table 2 Comparison of the expression levels of ER and PR in breast lesions between different groups

Groups	N	ER				PR			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
Mastitis group	26	16	3	2	5	15	3	4	4
Mammary dilatation group	25	18	3	3	1	14	3	2	1
Granuloma group	17	14	2	1	0	14	1	1	0
Abscess group	12	11	1	0	0	12	0	0	0
Z		5.17				5.96			
P		0.037				0.034			

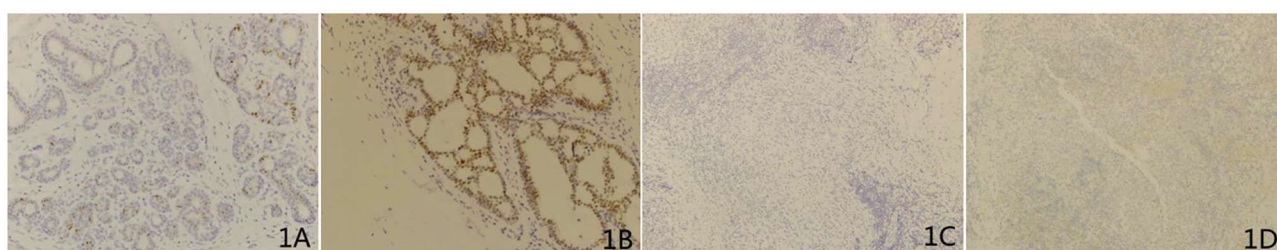


图 1 普通乳腺炎组(1A)、乳腺导管扩张组(1B)、肉芽肿组(1C)、脓肿组(1D)ER 表达的免疫组化图

Fig.1 Immunohistochemical figure of ER expression in mastitis group(1A) and mammary dilatation group(1B), granuloma group(1C) and abscess group(1D)

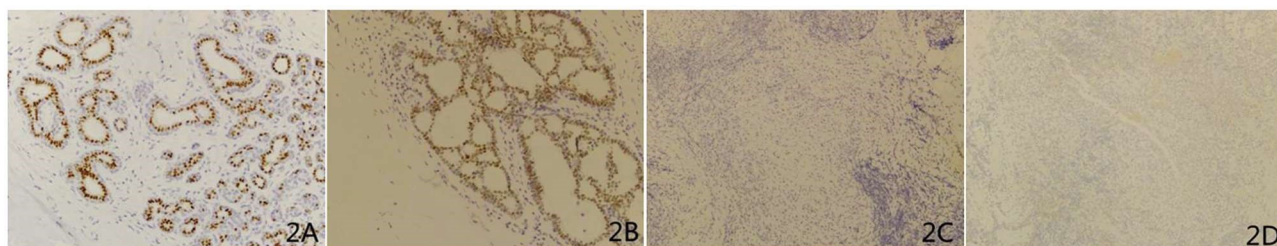


图 2 普通乳腺炎组(2A)、乳腺导管扩张组(2B)、肉芽肿组(2C)、脓肿组(2D)ER 表达的免疫组化图

Fig.2 Immunohistochemical figure of PR expression in mastitis group(1A) and mammary dilatation group(1B), granuloma group(1C) and abscess group(1D)

表 3 粉刺性乳痈患者 ER、PR 的表达与血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平的相关性(r)

Table 3 Correlation between the expression of ER and PR and serum IL-1 β , IL-6 and TNF- α in patients with acne breast carbuncle(r)

Indicator	Mastitis group		Mammary dilatation group		Granuloma group		Abscess group	
	ER	PR	ER	PR	ER	PR	ER	PR
IL-1 β	-0.377*	-0.391*	-0.399*	-0.418*	-0.420*	-0.411*	-0.435*	-0.420*
IL-6	-0.344*	-0.336*	-0.348*	-0.354*	-0.392*	-0.398*	-0.387*	-0.407*
TNF- α	-0.272	-0.314	-0.329	-0.331	-0.411*	-0.391*	-0.405*	-0.388*

Note: * $P < 0.05$.

研究发现,粉刺性乳痈的发生与免疫炎症因子水平紊乱密切相关^[18],本组研究中,肉芽肿组、脓肿组、普通乳腺炎组/乳腺导管扩张组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子水平依次降低,但普通乳腺炎组、乳腺导管扩张组各炎性因子水平无显著性差异,与国外相关研究结果基本相符^[19],提示血清炎性因子对普通乳腺炎、乳腺扩张的区分能力不强,考虑其原因在于粉刺性乳痈作为乳腺局限性病灶,当病情相对较轻时对全身的炎性反应影响有限。随着病情的进展,可诱发全身炎性反应。国外

研究报道显示乳腺癌患者 ER、PR 表达亦明显降低,当 ER、PR 出现部分或全部缺失时,乳腺癌细胞的生长与增殖不再受内分泌的调控,预后则较差^[20,21]。

乳腺是多种激素作用的靶器官,近年来研究表明粉刺性乳痈的发病与雌、孕激素水平及比例失调有关^[22-24]。雌、孕激素属于重要信使,主要由乳腺上皮细胞分泌,需与其细胞受体结合后才能发挥自身作用,其在乳腺癌发病中的作用已得到广泛证实。本研究结果显示普通乳腺炎组、乳腺导管扩张组、肉芽肿

组、脓肿组中 ER、PR 的表达依次降低($P<0.05$),说明随着炎症程度的加重,ER、PR 表达明显下降,究其原因可能在于随着炎症的加重,乳腺上皮坏死,导致 ER、PR 表达下降甚至失表达,此类患者往往病程较长,预后较差。Guinee 等^[25]研究认为乳腺炎症可诱导雌孕激素水平的降低,炎症越重,对激素的抑制作用越明显,进而导致 ER、PR 的下降。

进一步分析发现普通乳腺炎组、乳腺导管扩张组 ER、PR 表达与 IL-1 β 、IL-6 均呈显著负相关,而与 TNF- α 无显著相关性,肉芽肿组、脓肿组 ER、PR 表达与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均呈显著负相关,与 Liu 等^[25]研究结果相符,提示粉刺性乳癌患者组织中 ER、PR 表达与血清炎症因子水平对其病情的发展具有一定的协同作用^[26-28]。Faccin 等^[30]研究发现采用 TNF- α 拮抗剂治疗粉刺性乳癌合并类风湿性关节炎患者,可有效降低血清 TNF- α 表达,升高血清 ER、PR 的表达水平。Zhou 等^[31]研究认为 PR、ER 的表达与 TNF- α 、NF- κ B 密切相关,且 PR、ER 在乳腺癌的侵袭和转移中的作用可能受 TNF- α 、NF- κ B 影响。

综上所述,粉刺性乳癌患者 ER、PR 呈低表达或失表达,且与炎症因子及病情严重程度具有良好相关性,可为粉刺性乳癌患者治疗方案的制定及预后评估提供参考依据。

参考文献(References)

- [1] 韩旭.粉刺性乳癌发病机制及中医内外合治法研究概况[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(12): 221-224
- [2] 任凡录,蔡相军.浆细胞性乳腺炎中西医研究进展[J].现代中西医结合杂志,2018,27(29): 3303-3306
- [3] Clark JS, Bui E, Williams J, et al. Plasma-cell mastitis with two other concomitant diseases[J]. Am J Med, 2015, 128(8): e9-e10
- [4] Haagensen CD. Mammary-duct ectasia. A disease that may simulate carcinoma[J]. Cancer, 2015, 4(4): 749-761
- [5] Cong Y, Zou H, Qiao G, et al. Bilateral mammary duct ectasia induced by sulpiride-associated hyperprolactinemia: A case report[J]. Oncology Letters, 2015, 9(5): 2181-2184
- [6] 潘艳飞,霍晓红.乳腺癌核磁共振检查形态特征与术后病理免疫指标 ER、PR 值关系[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(13): 166
- [7] Yang XR, Figueroa JD, Hewitt SM, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor expression in normal; terminal duct lobular units surrounding invasive breast cancer [J]. Breast Cancer Research & Treatment, 2013, 137(3): 837-847
- [8] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994: 17
- [9] 陈豪,夏亚茹,程亦勤,等.粉刺性乳癌患者T淋巴细胞、免疫球蛋白水平变化及中医综合疗法对其影响的临床研究[J].上海中医药杂志,2015,49(5): 63-65
- [10] Ramalingam K, Srivastava A, Vuthaluru S, et al. Duct Ectasia and Periductal Mastitis in Indian Women [J]. Indian Journal of Surgery, 2015, 77(3 Supplement): 957-962
- [11] Moreover, Studies IS. Periductal Mastitis: An Inflammatory Disease Related to Bacterial Infection and Consequent Immune Responses? [J]. Mediators of Inflammation, 2017, 2017(2): 1-9
- [12] Zegpi MS, Downey C, Vial-Letelier V. Mammary duct ectasia in children: A case report[J]. Rev Chil Pediatr, 2015, 86(4): 287-290
- [13] Zhang Y, Zhou Y, Mao F, et al. Clinical characteristics, classification and surgical treatment of periductal mastitis [J]. Journal of Thoracic Disease, 2018, 10(4): 2420
- [14] Laronga C. How Mammillary Fistulas Should be Managed[J]. Breast Diseases A Year Book Quarterly, 2015, 17(1): 73-74
- [15] Taffurelli M, Pellegrini A, Santini D, et al. Recurrent periductal mastitis: Surgical treatment [J]. Surgery, 2016, 160 (6): S0039606016303452
- [16] 朱林波,李鹏飞,张鹏斌.浆细胞性乳腺炎的诊断与治疗研究进展[J].浙江医学,2019,41(5): 496-498
- [17] Ortiz-Mendoza C M, Naa S, Dircio A C. Fine-needle Aspiration Cytology to Identify a Rare Mimicker of Breast Cancer: Plasma Cell Mastitis[J]. Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetrícia, 2018, 40 (8): 38-47
- [18] 冯佳梅.基于免疫炎症因子评价清化痰湿方治疗粉刺性乳癌的临床疗效及作用机理[D].上海:上海中医药大学,2017
- [19] Benesch MG, Tang X, Dewald J, et al. Tumor-induced inflammation in mammary adipose tissue stimulates a vicious cycle of autotaxin expression and breast cancer progression [J]. FASEB J, 2015, 29(9): 3990-4000
- [20] Gahlaut R, Bennett A, Fatayer H, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer phenotype, ER/PR and HER2 expression-Implications for the practising oncologist[J]. European Journal of Cancer, 2016, 60: 40-48
- [21] Li MH, Hou CL, Wang C, et al. HER-2, ER, PR status concordance in primary breast cancer and corresponding metastatic lesion in lymph node in Chinese women[J]. Pathology Research & Practice, 2016, 212 (4): 252-257
- [22] 张琨.性激素水平与乳腺导管扩张症的相关性分析[D].山东:山东大学,2014
- [23] Khurajam B, Saxena P, Khurana N, et al. Periductal Stromal Sarcoma of the Breast with Coexistent Tuberculous Mastitis [J]. J Midlife Health, 2017, 8(3): 142-144
- [24] Stromps JP, Na HS, Grieb G, et al. Surgical Treatment of Neonatal Mastitis by Periareolar Drainage [J]. Curr Pediatr Rev, 2015, 10(4): 15-21
- [25] Guinee VF, Hess K R. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients [J]. Cancer, 2015, 71(8): 2499-2506
- [26] Liu Y, Zhang J, Zhou YH, et al. IL-6/STAT3 signaling pathway is activated in plasma cell mastitis [J]. International Journal of Clinical & Experimental Pathology, 2015, 8(10): 12541
- [27] Clark JS, Bui E, Williams J, et al. Plasma-cell mastitis with two other concomitant diseases [J]. American Journal of Medicine, 2015, 128 (8): e9-e10
- [28] 王小龙,刘兴,苏依图,等.浆细胞性乳腺炎组织中 IL-1 β 及 TNF- α 的表达及临床意义[J].现代生物医学进展,2017,17(6): 1110-1112
- [29] Palmieri A, D'Orazi V, Martino G, et al. Plasma Cell Mastitis in Men: A Single-center Experience and Review of the Literature [J]. Vivo, 2016, 30(6): 727
- [30] Faccin M, Caillot O, Leveque J, et al. Plasma cell mastitis in women with rheumatoid arthritis treated with TNF α antagonists: Report of 2cases [J]. Joint Bone Spine Revue Du Rhumatisme, 2016, 83(5): 593-594
- [31] Zhou XL, Fan W, Yang G, et al. The clinical significance of PR, ER, NF- κ B, and TNF- α in breast cancer [J]. Disease Markers, 2016, 2014(6): 494581