

王军大,王亚东,王立娟,等. 浆细胞性乳腺炎动物模型制备及模型效果评价的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 116-121.

Wang JD, Wang YD, Wang LJ, et al. Research progress of animal model preparation and effect evaluation of plasma cell mastitis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(1): 116-121.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.01.017

浆细胞性乳腺炎动物模型制备及模型效果评价的研究进展

王军大¹, 王亚东², 王立娟³, 杨雅淋⁴, 黄丹⁴, 李云逸⁴, 黄明春⁴, 李艳艳^{4*}

(1. 重庆市中医院 放射科, 重庆 400021; 2. 重庆市中医院 乳腺甲状腺科, 重庆 400021;
3. 重庆市中医院 病理科, 重庆 400021; 4. 重庆市中医院 药剂科, 重庆 400021)

【摘要】 浆细胞性乳腺炎(plasma cell mastitis, PCM)为较常见乳腺疾病,国内发病率与日俱增。PCM 主要发生于非哺乳期中年女性,其临床表现及病理改变复杂,治疗手段亦多样化。目前 PCM 主要集中于临床观察研究,病理过程、发病机制尚不完全明确,基础研究严重不足,因此制备 PCM 动物模型并进行有效的评估对深入研究分子机制、评估治疗手段具有重要的意义。本文以 PCM 动物模型种类、动物模型制备方法、模型病理及影像效果评价等方面为切入点进行综述,以期后续的研究奠定理论基础。

【关键词】 浆细胞性乳腺炎;动物模型;研究进展

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 01-0116-07

Research progress of animal model preparation and effect evaluation of plasma cell mastitis

WANG Junda¹, WANG Yadong², WANG Lijuan³, YANG Yalin⁴,
HUANG Dan⁴, LI Yunyi⁴, HUANG Mingchun⁴, LI Yanyan^{4*}

(1. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital Department of Radiology, Chongqing 400021, China.
2. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital Department of Breast and Thyroid, Chongqing 400021.
3. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital Department of Pathology, Chongqing 400021.
4. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital Pharmacy Department, Chongqing 400021)

Corresponding author: LI Yanyan. E-mail: 403819282@qq.com

【Abstract】 Plasma cell mastitis (PCM) is a common breast disease, with an incidence rate that continues to increase. The main pathological changes of PCM were in middle-aged non lactation women. The clinical manifestations and pathological changes of PCM are complex, and the treatment method are also diverse. At present, most studies on PCM

【基金项目】 重庆市自然科学基金面上项目基础研究与前沿探索专项 (cstc2019jcyj-msxmX0555, cstc2020jcyj-msxm1523), 重庆市科卫联合中医药科技项目 (ZY201802025, 2020ZY3539), “杏林学者”学科人才科研提升计划 (YYZX2019064, YYZX2020042), 成都中医药大学校级基地教改建设项目 (XJG2019-11950), 北京中医药大学教育科学研究课题项目 (XJYB2087), 重庆市中医院首批青年拔尖人才专项 (CQSZYY2020017)。

Funded by Basic Research and Frontier Exploration Project of Chongqing Natural Science Foundation (cstc2019jcyj-msxmX0555, cstc2020jcyj-msxm1523), Chongqing Science and Health Joint Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project (ZY201802025, 2020ZY3539), “Xinglin scholars” Discipline Talent Research Promotion Plan (YYZX2019064, YYZX2020042), Teaching Reform Construction Project of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (XJG2019-11950), Educational Science Research Project of Beijing University of Traditional Chinese Medicine (XJYB2087), Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital First Batch of Young Top-notch Talents (CQSZYY2020017).

【作者简介】 王军大 (1984—), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 影像诊断、对比剂不良反应等。Email: 919734168@qq.com

【通信作者】 李艳艳, 女, 硕士, 副中任中药师, 研究方向: 中药临床药学、动物基础研究等。Email: 403819282@qq.com

mainly focus on clinical observation and research; however, the pathological process and pathogenesis are not completely clear, and basic research in PCM is insufficient. Therefore, the preparation of animal models of PCM is of great significance for study of the molecular mechanism and evaluation of therapeutic method for PCM. In this paper, PCM animal model types, animal model preparation method, model pathology and result were reviewed. This review will help lay a theoretical foundation for follow-up research for PCM.

【Keywords】 plasma cell mastitis; animal model; research progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

浆细胞性乳腺炎(plasma cell mastitis, PCM)发病率约占乳腺良性疾病的 1.4% ~ 5.4%, 近年来发病率呈逐年上升趋势^[1]。目前病因不明确, 临床研究发现, 其主要发生于非妊娠、非哺乳期的中年女性, 偶可发生于青春期和更年期女性。PCM 具有起病隐匿、病程长特征, 临床表现多样, 极易被误诊^[2]。目前中西医治疗方案存在较大差异, 西医主张以手术切除为主, 中医药通过针灸、熏蒸及中药等联合治疗, 取得极佳的效果, 目前中西医治疗方案存在较大争议原因主要为 PCM 机制尚不完全清晰^[3]。动物模型为生物医学研究的重要组成工具, 其能够针对特定疾病进行模型构建, 通过分子生物学检测手段进行发病机制研究且能够验证治疗方法的可靠性, 在临床实验研究中发挥着不可替代的作用^[4], 因此, 制备 PCM 动物模型并进行有效的评估对深入研究分子机制、评估治疗手段具有重要的意义。本文将近年来 PCM 动物模型种类、动物模型制备方法、模型病理及影像效果评价进行综述, 以期对 PCM 防治研究提供更进一步的理论基础。

1 浆细胞性乳腺炎动物模型种类

PCM 研究的模型目前常见的为奶牛、奶山羊、小鼠、大鼠及家兔等。各种动物模型间亦存在着差异, 应该根据经济、便于繁殖、饲养和取材等方面进行选取。奶牛自身乳腺炎发生率较高, 发生乳腺炎机制亦不明确, 通过病理研究显示, 其乳腺炎发生与人 PCM 发生存在较多相同特征, 因此, 奶牛可作为非侵入自体造模的模型研究^[5]。但奶牛体型较大且造模成本较高, 造模后不能有效通过客观影像学进行评价。奶山羊具有繁殖效率高、生长速度快的优点, 但饲养奶山羊造模后乳腺组织纤维化发展较快, 并伴有不同程度的乳房萎缩。因此, 造模后时间不能持续性观察研究^[6]。近年来国内学者崔振等^[7]应用小鼠进行 PCM 造模的尝试研究, 实验发现小鼠乳腺导管扩张伴腺体周围浆细胞、淋巴细胞等浸润, 此与 PCM 临床病理所见较为一致, 但由于小鼠体积过小, 且 PCM 造模后小鼠乳腺受累范围有限, 因此观察 PCM 发生、发展存在诸多限制, 不能真

实反映 PCM 的自然发病机制。大鼠能够成功制备 PCM 动物模型且成功率可达 80% 以上, 其构建模型成本低廉且操作方便, 成为多数学者进行 PCM 造模的首选^[8], 但大鼠模型造模后只能通过病理学进行评估, 超声、核磁共振(MRI)评估需配备专业的探头及动物线圈。家兔体温较稳定、体型大小较适合, 经过对其第 3、4 对乳腺进行 PCM 造模后, 可见其精神萎靡、被毛蓬乱, 造模处轻微肿大, 病理学取材后可见大量浆细胞浸润^[9], 家兔亦可通过超声及 MRI 的影像学进行评估, 真实反映 PCM 的自然发病机制, 因此, 相比之下, 家兔更适合 PCM 造模。

2 浆细胞性乳腺炎动物模型制备方法

2.1 模型隔离环境

目前由于 PCM 机制尚不明确, 不能排除现有监测手段无法检出的特殊病原菌感染, 因此应采取独立供气动物笼系统进行饲养, 其能够为每个动物模型配备高效的空气过滤器, 排除外界环境如温度、湿度、空气流动速度、换气次数、粉尘及噪声等影响, 保证动物模型良好的饲养环境, 减少环境对动物模型的干扰, 且独立供气动物笼系统能够提供无菌环境, 模型间分隔屏障亦可避免交叉感染^[10]。因此, 通过独立供气动物笼系统能够减小外界因素对于实验结果的影响。

2.2 造模方法

模型制备方法分为非侵入自体造模方法与侵入性模型。非侵入自体造模方法操作相对简单, 主要通过导管注射、乳头结扎方法进行造模。目前通过结扎奶牛、奶山羊乳头, 阻止乳汁排出而达到乳腺炎的自体造模方法, 结扎后可见奶牛、奶山羊乳腺腺体导管扩张并大量浆细胞渗入间质组织内, 乳腺肿大明显并存在脓肿形成, 乳汁起初无任何改变, 而后乳汁呈水样稀薄并存在絮状物, 结扎后的 PCM 发生率较低, 仅占 20% 左右^[11-12]。导管注射为目前较为常用的造模方法, 通过无菌条件下取材临床中 PCM 患者新鲜 PCM 组织与生理盐水按照 1:3 比例混合, 应用匀浆机进行匀浆制作后放置于高压灭菌的匀浆管内, 而后放置于粉碎槽内粉碎组织

并与适量冰块混合,防止匀浆过程中温度增高破坏有效成分,粉碎后组织再次放置于超声波细胞粉碎仪内进行细胞粉碎,使组织标本细胞内的活性成分释放到匀浆内,最终将匀浆中清液置于无菌瓶内并与完全弗氏佐剂按 1:1 混合,制成油包乳混悬液。将混悬液注入麻醉的小鼠、大鼠、家兔的第 3、4 对乳腺内,可使用人工种植包埋或乳腺导管穿刺注射两种方法,通过病理切片显示,6 h 后混悬液在乳腺内生长繁殖并引起乳腺导管轻度水肿,但乳腺导管组织结构完整;12 h 后混悬液继续繁殖致乳腺导管水肿,腺泡间隔稍增宽;36 h 后乳腺充血、腺导管水肿扩张,有浆细胞浸润、腺泡间隔增宽、散在有淋巴细胞,部分腺上皮细胞坏死、脱落;48 h 后乳腺导管明显扩张、间质明显增宽、高度水肿、有大量浆细胞浸润,渗出严重区域的腺泡上皮大多坏死、脱落、崩解以致消失,许多腺泡中散在淋巴细胞,此种方法可取得较好的造模效果^[8,11-13]。侵入性模型主要通过手术方法进行造模,目前此种方法主要应用于体型较大的动物模型,如手术破坏奶牛、奶山羊、家兔的乳导管,通过导管镜阻塞腺导管,定期观察其乳腺情况,此观察期时间差异较大,7 d 到 6 个月不等。因此,造模时间较长,且腺导管阻塞后邻近细小腺导管可能再通,进而降低造模成功率^[12],因此此方法模型制作时间长且造模成功率低。

综上所述,目前 PCM 基础实验的实验技术主要为非侵入自体造模方法,采取患者 PCM 组织匀浆注射进行造模,此方法为目前造模成功率最高的方法。

3 PCM 动物模型免疫学研究

PCM 为无菌性炎症,推测病因可能为乳导管内壁扩张,而后乳导管内的鳞状上皮向导管内延伸并分泌角质碎屑等脂质阻塞乳导管,进而加重乳导管扩张,同时伴有乳导管周围浆细胞、淋巴细胞等浸润改变^[14]。有学者认为 PCM 与肉芽肿性小叶性乳腺炎 (granulomatous little mastitis, GLM) 均为自身免疫系统疾病,且可能为同一疾病的两种不同阶段。亦有学者将 PCM 匀浆注射至 BALB/c 雌性小鼠乳腺内,建立小鼠模型后发现 PCM 可能为自身免疫相关疾病^[7]。近年来研究显示,PCM 可能与以下几种因子关系密切:(1) 白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2), IL-2 能够使得 B 细胞增生、分化能力增强并且增加 NK 细胞杀伤活性的能力。有学者研究显示 IL-2 在 PCM 发生全过程均有表达,随着 PCM 好转而迅速减低;通过手术大标本研究显示急性期 PCM 中 IL-2 表达明显高于亚急性期组、慢性期组,差异存在统计学差异 ($P < 0.05$),而在亚急性期组、慢性

期组间 IL-2 表达无统计学意义 ($P < 0.05$)^[15]。张妮^[16]研究疮灵液治疗 PCM 后,通过免疫酶联检测 IL-2 呈降低趋势,且免疫评分显示 IL-2 明显受抑制,较未应用疮灵液治疗 PCM 组患者,IL-2 降低表达具有统计学差异 ($P < 0.05$)。因此,推测 IL-2 可能为评估 PCM 靶向治疗预后的一项敏感指标。(2) 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), TNF- α 是一种能够参与多种炎症反应的炎性细胞因子,其具有促进细胞凋亡、防止病毒复制和肿瘤发生的作用。TNF- α 可刺激 T 细胞产生细胞因子,促进 IL-2 表达水平提升, TNF- α 亦可促进巨噬细胞和中性粒细胞从骨髓中释放^[17]。王小龙等^[18]大体病理标本中显示 PCM 病理组织中 TNF- α 表达水平明显增高,较对照组对比具有统计学差异 ($P < 0.05$),同时研究显示 PCM 患者的急性期、亚急性期 TNF- α 表达明显高于慢性期,而 TNF- α 表达程度与 PCM 急性期、亚急性期及慢性期呈明显正相关;欧柳菁^[19]在此基础上进行中药药物干预治疗,发现中药治疗后血清中 TNF- α 、IL-6 水平较治疗前降低,组间比较具有统计学差异 ($P < 0.05$),同时研究西医治疗 PCM 发现,血清中 TNF- α 、IL-6 水平亦较治疗前降低,此即说明 TNF- α 、IL-6 水平与 PCM 处于的急性期、亚急性期或慢性期呈相关^[20];曹中伟等^[21]研究发现脓肿期 TNF- α 、IL-6 表达水平高于 PCM 炎症期,差异具有统计学差异 ($P < 0.05$)。因此,拮抗 TNF- α 或可成为治疗 PCM 新的治疗方向。(3) 白细胞介素-6 (IL-6), 其由 185 个氨基酸组成的糖蛋白,主要由单核巨噬细胞、B 细胞、T 细胞、成纤维细胞等活化分泌生成,其能够参与全身应激反应及免疫反应,具有促进 PCM 研究进展亦能起到抗炎的双重作用机制,研究显示 IL-6 分为 IL-6R (IL-6Ra, CD126) 和 gp130 (IL-6Rb, CD130) 两种, IL-6 能够与细胞上 IL-6R 结合形成复合体,而后结合 gp130,进而激活细胞内信号传导,增加全身全身应激反应及免疫反应,起到增加 PCM 发展的机制;亦存在 IL-6 反式信号通路 sIL-6R, IL-6 与 sIL-6R 结合后与 gp130 形成复合体,此种复合体广泛调节 PCM 中的 T 细胞、B 细胞等^[14]。近年来通过患者 PCM 组织进行 Western Blot 和免疫组织化学方法检查,研究发现 70% PCM 患者中检测到 STAT3 前体, IL-6/STAT3 途径可通过激活 STAT3 诱导 Blimp-1 的表达。Blimp-1 是浆细胞分化的主要调节因子,诱导 Xbp-1 的转录并促进浆细胞分化^[22]。此外, IL-6/STAT3 通路维持浆细胞的存活,研究结果表明 IL-6/STAT3 通路在 PCM 中被激活,可能在炎症反应中起重要作用。IL-6/JAK2/STAT3 通路激活与 PCM 发生密切相关,将患

者模型中的 IL-6 修饰后注入小鼠体内,可见 IL-6/JAK2/STAT3 通路活化并可促进 B 细胞分化为浆细胞,刺激 IL-6 的自分泌,从而形成一个正反馈回路,而对于急性期、亚急性期及慢性期小鼠中的 IL-6 表达水平无差异^[23],但是检测的 IL-6 水平始终无法区分为自身内源性还是外源性造模时模型中注入的,此可能成为下一步研究的重点;亦有学者 Liu 等^[24]应用盐酸青藤碱调节 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路,其通过 RNA-Seq、Western Blot 和免疫组织化学方法检测发现盐酸青藤碱能够 IL-6 抑制胞外分泌,此可能为进一步验证中医药的临床效果提供新的研究方向。(4)细胞间粘附分子-1(ICAM-1),由肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素-1(IL-1)诱导并在淋巴细胞、内皮细胞、巨噬细胞等中表达。有研究显示 ICAM-1 在 PCM 中较非 PCM 表达差异存在统计学意义($P < 0.05$)^[25];亦有研究显示 ICAM-1 在 PCM 患者乳腺导管上皮细胞内表达率达 90% 左右^[26]。因此,推测 ICAM-1 在 PCM 发病过程中发挥至关重要的作用,ICAM-1 可能为寻找诊断 PCM 外泌体提供新的方向。

综上所述,对于动物模型免疫学研究处于起步阶段,多数免疫分子检测均在 PCM 患者取材后注入动物乳腺内制备的模型,下一步可尝试 PCM 元代细胞传代等研究,更具有研究意义。

4 模型效果评价

4.1 乳腺外观和病理组织形态学观察

PCM 多伴有乳头内陷,凹陷处常伴有存在恶臭味的渣样物质,亦可出现乳头溢液现象,乳晕周围可出现红色肿块,触压有痛感,部分动物模型见乳腺皮肤破溃并于破溃处闻及恶臭味,局部瘰管形成,乳晕部肿块与皮肤局部相连接^[27]。

PCM 病理上可见乳腺大导管及叶间导管扩张,呈圆形或不规则形,周围组织和乳腺小叶内聚集浆细胞、淋巴细胞等特殊组织,腺导管周围组织部分呈纤维化改变并夹杂较多小血管。动物模型往往乳腺导管扩张、乳腺小叶破坏并伴有嗜酸性细胞、淋巴细胞浸润以及浆细胞大量浸润。在高倍显微镜下,PCM 的阳性和阴性病变分别为每 HPF 少于 50 个炎性细胞和 50 个以上炎性细胞^[28]。

4.2 影像学评估

目前对于动物模型 PCM 影像学评估主要通过超声、钼靶、CT 及 MRI。超声动物检测需配备专用超声探头,包括小鼠探头(频率范围包含:25 ~ 42 MHz,轴向分辨率 $\leq 50 \mu\text{m}$)、大鼠、家兔、奶山羊及奶牛超声探头(频率范围包含:15 ~ 22 MHz,轴向

分辨率 $\leq 75 \mu\text{m}$),通常需通过超声动物实验专业培训后方可进行,对于家兔、奶山羊及奶牛等乳腺组织较大,操作简单,而对于大鼠及小鼠,其乳腺组织较小,因此超声操作较为困难。目前将 PCM 分为五种类型,即单纯导管扩张型、囊肿型、实性团块型、囊实性混合型、脓肿型。单纯导管扩张型多表现为乳晕周围及后方乳导管不同程度扩张,管腔内见无回声或低回声区,CDFI 多无明显血流信号改变;囊肿型见乳腺腺体内多个无回声区呈蜂窝状改变并伴有局部壁增厚,边界常显示不清、形态不规则,CDFI 无明显血流信号或周围探及少许点状血流信号改变;实性团块型常位于乳晕后方肿块,多无包膜、边缘可存在毛刺状改变,病灶内低回声区间夹杂条状强回声,CDFI 可探及 I-III 级血流信号改变;囊实性混合型表现为无回声区内片絮状高回声影,病灶边界不清,CDFI 可探及 II 级血流信号,此外部分呈脂肪液化、坏死改变,若并发感染易形成肉芽肿;脓肿型一般范围较大,边界不清,形态不规则,内可见多发点状中等回声改变,CDFI 可探及 II-III 级血流信号^[29]。目前超声除专业探头需定制、价格较高外,常规超声检查成本低廉,因此超声主要用于 PCM 临床分型及引导下穿刺,后续通过超声评估动物模型的构建分期与相应炎性分子的相关性,或将成为新的研究方向。

钼靶目前尚未应用于 PCM 动物模型的评估,主要由于钼靶检查需相对密闭空间且平板探测器较大,大型动物无法进入检查室内,而小型动物乳腺腺体平板探测器无法精确探及。但是钼靶可以用于导管扩张的显示,其可以清晰显示乳晕周围导管迂曲扩张,部分管腔内形成大小不等囊肿改变,并发炎症时可见乳腺腺体密度增高伴周围模糊不清,其内课程透亮影及条索状高密度影,钼靶亦可见乳头回缩内陷及同侧淋巴结肿大^[30]。目前钼靶检查价格较低,但对于 PCM 动物评估需通过改造机器探测器方可进行,此或成为近下来钼靶机器研究的新方向。

CT 扫描速度快优点,但其检查价格较高。检查时只需动物固定装置即可进行 PCM 动物模型 CT 扫描,通过对比剂增强扫描能够显示炎症型、脓肿型及瘰管型的影像改变,但是对于细小瘰管走行显示不清,且细小瘰管与胸壁后间隙关系评估效果欠佳^[31],此 CT 检查所需动物固定装置及对比剂价格较低廉。

MRI 检查虽价格高,但其可以多角度、多参数对 PCM 进行评估,小鼠需专用小动物线圈方能进行扫描,大鼠、家兔可直接固定于 MRI 机器上,即可进

行检查,其软组织分辨率极高,能够清晰显示病变累及乳后间隙的情况。亦可通过同层动态增强、弥散加权成像评估 PCM 的血供及水分子运动改变,主要分为炎症型、脓肿型及瘘管型,各期均具有较好的显示,但是 MRI 对于乳腺导管显示存在一定局限性,其只能显示乳晕周围或中央腺体周围扩张导管,对于周围腺体内导管扩张显示欠清^[32-34]。近年来 IVIM、MRI 影像组学及 PET-MRI 技术飞速发展,其能够更加直接为 PCM 发生、发展过程提供精确评估。

综上所述,对于 PCM 动物模型造模后评估可采取以上四种影像检查,但四种检查存在各自优势及局限性。

钼靶检查价格较低廉,可以明确到管扩张,但是由于受限于检查机房及平板探测器局限,其目前无法应用于体型小 PCM 动物模型精确评估。超声检查价格低廉,可作为造模后是否成功的简便、灵活评估,且 CDFI 能够提供血流分布及阻力研究,亦可进行穿刺引导的介质,但是超声检查需定制专业探头,且对于 PCM 缺乏一定客观评估指标,因此超声与 PCM 蛋白质组学、分子生物学的相关性研究相关性尚有待进一步证实。CT 检查价格较高,需固定动物模型、通过静脉注入对比剂方能显示 PCM 病变,但是其反复操作,存在电离辐射进而造成血清标志物、分子通路等干扰。MRI 检查虽价格高,但其可以多角度、多参数对 PCM 进行评估,目前成为较好的评估 PCM 检查手段,其能够较全面反映 PCM 血流动力学、分子生物学特征,MRI 影像组学与 PCM 结合将会成为动物模型研究的新热点。

5 小结与展望

PCM 在我国发病率逐年上升,已成为不可忽略的乳腺疾患。半个世纪来诸多学者一直致力于 PCM 治疗,而对于 PCM 发生发展机制研究尚少。本文将近年来在 PCM 动物模型种类、动物模型制备方法、模型病理及影像效果评价效果进行综述,以期为 PCM 防治研究提供更进一步的理论基础。对于 PCM 动物模型研究,接下来可从基因检测、PCM 信号通路、PCM 外泌体检测及影像新技术进行综合研究,有望为后续中药治疗 PCM 疗效提供可靠的依据。

参 考 文 献(References)

- [1] 周飞, 刘璐, 余之刚. 非哺乳期乳腺炎诊治专家共识 [J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 755-758.
Zhou F, Liu L, Yu ZG. Expert consensus on diagnosis and treatment of non lactating mastitis [J]. Chin J Pract Surg, 2016, 36(7): 755-758.
- [2] Laas E, Touboul C, Kerdran O, et al. Mastites inflammatoires et infectieuses du sein en dehors de la grossesse et de la période d'allaitement; recommandations [Inflammatory and infectious breast mastitis outside of pregnancy and lactation; Guidelines] [J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2015, 44(10): 996-1016.
- [3] 张崇光, 赵宏耀. 中西医结合治疗浆细胞性乳腺炎 110 例 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2018, 24(4): 495-497.
Zhang CG, Zhao HY. 110 cases of plasma cell mastitis treated by integrated traditional Chinese and Western medicine [J]. Chin J Surg Integr Tradit Western Med, 2018, 24(4): 495-497.
- [4] 张文根, 张学英. 生物学家对动物模型的观察 [J]. 生物学通报, 2004, 39(12): 61-62.
Zhang Wengen, Zhang Xueying. Observation of animal models by biologists [J]. Bull Biol, 2004, 39(12): 61-62.
- [5] Alhussien MN, Dang AK. Pathogen-dependent modulation of milk neutrophils competence, plasma inflammatory cytokines and milk quality during intramammary infection of Sahiwal (Bos indicus) cows [J]. Microb Pathog, 2018, 121: 131-138.
- [6] 刘明星, 吕红发, 张金鹏, 等. 羊乳腺炎乳腺导管及腺泡铸型 [J]. 解剖学报, 2017, 48(6): 721-725.
Liu MX, LV HF, Zhang JP, et al. Cast mould of mammary duct and acinus in sheep mastitis [J]. Acta Anat Sin, 2017, 48(6): 721-725.
- [7] 崔振, 余建军, 张大庆, 等. 浆细胞性乳腺炎小鼠模型的建立 [J]. 中华全科医学, 2013, 11(12): 1831-1832.
Cui Z, Yu JJ, Zhang DQ, et al. Establishment of mouse model of plasma cell mastitis [J]. Chin J Gen Pract, 2013, 11(12): 1831-1832.
- [8] 赵卫兵. 中西医结合治疗浆细胞乳腺炎的荟萃分析及基础、临床研究 [D]. 北京: 中国中医科学院; 2018.
Zhao WB. Meta analysis and basic and clinical research on plasma cell mastitis treated by integrated Chinese and Western medicine [D]. Beijing: China Academy of Chinese Traditional Medical Sciences; 2018.
- [9] 陈凯. 浆细胞乳腺炎家兔模型建立及胸腺肽 a1 免疫干预机制的研究 [D]. 宁夏: 宁夏医科大学; 2013.
Chen K. Establishment of rabbit model of plasma cell mastitis and Study on immune intervention mechanism of thymosin a1 [D]. Ningxia: Ningxia Medical University; 2013.
- [10] 李秀荣, 黄治朝, 李妍涵, 等. 无特定病原体级实验动物屏障环境设施独立通风笼系统的运行与维护 [J]. 中国医学装备, 2019, 16(8): 132-134.
Li XR, Huang ZC, Li YH, et al. Operation and maintenance of independent ventilation cage system for barrier environment facilities without specific pathogen [J]. Chin Med Eq, 2019, 16(8): 132-134.
- [11] 王双坡. 奶牛乳腺炎调查及病因分析要点 [J]. 中国畜禽种业, 2019, 15(2): 73-77.
Wang SP. Investigation and etiological analysis of cow mastitis [J]. Chin Livest Poultry Breeding, 2019, 15(2): 73-77.
- [12] 武瑞仙, 楼丽华, 赵虹. 实验性乳腺炎动物模型研究进展 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2010, 20(2): 126-128.
Wu RX, Lou LH, Zhao H. Research progress of experimental

- mastitis animal model [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin Western Med, 2010, 20(2): 126-128
- [13] Yu JJ, Bao SL, Yu SL, et al. Mouse model of plasma cell mastitis [J]. J Transl Med, 2012, 10: 11.
- [14] 尤广宁, 曹中伟. 浆细胞性乳腺炎的免疫学研究进展 [J]. 中国疗养医学, 2019, 28(4): 383-386.
- You GN, Cao ZW. Progress in immunology of plasma cell mastitis [J]. Chin J Convalescent Med, 2019, 28(4): 383-386
- [15] 侯吉学, 孙厚启, 黄桂林. 白细胞介素-2 及-4 在浆细胞性乳腺炎发病中的作用 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(11): 1104-1106.
- Hou JX, sun HQ, Huang GL. The role of interleukin-2 and interleukin-4 in the pathogenesis of plasma cell mastitis [J]. J Chin Pract Diag Ther, 2015, 29(11): 1104-1106
- [16] 张媿. 疮灵液基于解毒收敛改善浆细胞性乳腺炎疮面炎症以促进愈合临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学; 2017.
- Zhang T. Clinical research of Chuang Ling liquid on improving wound surface inflammation of plasma cell mastitis based on detoxification and convergence to promote healing [D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine; 2017.
- [17] 王孟菲. 活血解毒化痰法对浆细胞性乳腺炎患者的 Hs-CRP、PRL 及细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的影响 [D]. 合肥: 安徽中医药大学; 2015.
- Wang Mengfei. Effect of Huoxue Jiedu Huatan method on hs CRP, PRL and cytokines IL-1 β , IL-6, TNF - α in patients with plasma cell mastitis [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine; 2015.
- [18] 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.
- Wang XL, Liu X, Su YT, et al. Expression and clinical significance of IL-1 β and TNF- α in plasma cell mastitis [J]. Prog Modern Biomed, 2017, 17(6): 1110-1112
- [19] 欧柳菁. 清肝解郁汤加减治疗浆细胞性乳腺炎的临床观察 [J]. 光明中医, 2018, 33(5): 605-607.
- Ou LJ. Clinical observation of Qinggan Jieyu Decoction in the treatment of plasma cell mastitis [J]. Guangming J Chin Med, 2018, 33(5): 605-607
- [20] Faccin M, Caillot O, Levêque J, et al. Plasma cell mastitis in women with rheumatoid arthritis treated with TNF- α antagonists: Report of 2 cases [J]. Joint Bone Spine, 2016, 83(5): 593-594.
- [21] 曹中伟, 王潇, 尤广宁, 等. 浆细胞性乳腺炎分期与相关炎症因子及其信号通路的机制研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(12): 84-85.
- Cao ZW, Wang X, You GN, et al. Study on the mechanism of plasma cell mastitis staging and related inflammatory factors and their signaling pathways [J]. Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin Western Med, 2019, 7(12): 84-85.
- [22] Liu Y, Zhang J, Zhou YH, et al. IL-6/STAT3 signaling pathway is activated in plasma cell mastitis [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 12541-12548.
- [23] Liu Y, Zhang J, Zhou YH, et al. Activation of the IL-6/JAK2/STAT3 pathway induces plasma cell mastitis in mice [J]. Cytokine, 2018, 110: 150-158.
- [24] Liu Y, Sun Y, Zhou Y, et al. Sinomenine hydrochloride inhibits the progression of plasma cell mastitis by regulating IL-6/JAK2/STAT3 pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81: 106025.
- [25] Dong Y, Yu JJ, Shibahara Y, et al. Intercellular adhesion molecule 1/2 and E-selectin in plasma cell mastitis: immunohistochemical study of 35 cases [J]. Hum Pathol, 2014, 45(3): 606-610.
- [26] 孙勇, 佟玉文, 徐海燕, 等. 血清 ICAM-1、sICAM-1、hs-CRP 在浆细胞性乳腺炎中的表达及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(6): 658-660.
- Sun Y, Tong YW, Xu HY, et al. Expression and clinical significance of serum ICAM-1, sICAM-1 and hs CRP in plasma cell mastitis [J]. Int J Lab Med, 2018, 39(6): 658-660
- [27] Cheng L, Reddy V, Solmos G, et al. Mastitis, a radiographic, clinical, and histopathologic review [J]. Breast J, 2015, 21(4): 403-409.
- [28] 魏云龙. 辅助 T 细胞 17、调节 T 细胞相关因子与浆细胞性乳腺炎的相关性分析 [D]. 保定: 河北大学; 2018.
- Wei Yunlong. Correlation analysis of helper T cell 17, regulatory T cell related factors and plasma cell mastitis [D]. Baoding: Hebei University; 2018.
- [29] 张爱华. 浆细胞性乳腺炎的超声诊断及分期分型 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(5): 207-208.
- Zhang AH. Ultrasonic diagnosis and staging of plasma cell mastitis [J]. J Clin Med Pract, 2017, 21(5): 207-208
- [30] Zhu YC, Zhang Y, Deng SH, et al. Evaluation of plasma cell mastitis with superb microvascular imaging [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2019, 72(2): 129-138.
- [31] 马凤荣, 袁慧书. 浆细胞性乳腺炎影像学研究进展 [J]. 放射学实践, 2019, 34(8): 925-929.
- Ma FR, Yuan HS. Advances in imaging study of plasma cell mastitis [J]. Radiol Prac, 2019, 34(8): 925-929.
- [32] 王军大, 杨华, 方玉, 等. 肿块样浆细胞性乳腺炎多种 MRI 征象的多因素分析 [J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(8): 1395-1399.
- Wang JD, Yang H, Fang Y, et al. Multivariate analysis of multiple MRI features of mass like plasma cell mastitis [J]. J Clin Radiol, 2019, 38(8): 1395-1399
- [33] 王军大, 赵建宁, 吴青青, 等. ADC 值及相对 ADC 值对肿块样浆细胞性乳腺炎与肉芽肿性乳腺炎的鉴别诊断价值 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2020, 18(6): 601-604, 608.
- Wang JD, Zhao JN, Wu QQ, et al. The value of ADC value and relative ADC value in differential diagnosis of mass like plasma cell mastitis and granulomatous mastitis [J]. Chin Imaging J Integr Tradit Western Med, 2020, 18(6): 601-604, 608
- [34] Chen R, Hu B, Zhang Y, et al. Differential diagnosis of plasma cell mastitis and invasive ductal carcinoma using multiparametric MRI [J]. Gland Surg, 2020, 9(2): 278-290.

[收稿日期] 2020-07-25