

陈红凤, 主任医师, 二级教授, 医学博士, 博士生导师, 海派顾氏外科第五代传承人, 师从中医外科名家陆德铭教授。现为全国先进工作者、上海市名中医、第七批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师、全国优秀中医临床人才、国家中医药管理局重点学科中医乳腺病学学科带头人、上海中医药大学中医外科学学术带头人。主攻中医药防治非哺乳期乳腺炎、转移性乳腺癌、乳腺增生病等的临床和实验研究, 主持国家级和省部级科研项目20余项, 成果获教育部科技进步二等奖、中华中医药学会科学技术奖一等奖等。主编全国高等中医院校规划教材《中医外科学》《中医外科学临床研究》《实用中医乳房病学》等专著30余部。发表论文近百篇, 其中SCI收录20余篇。现任上海市中医药学会乳腺病分会主任委员、中华中医药学会乳腺病分会副主任委员、中国中医药研究促进会乳腺病专业委员会副主任委员、上海市中西医结合学会乳腺病专委会顾问等。



殷玉莲, 副主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 海派顾氏外科第六代传承人, 师从上海市名中医陈红凤教授, 上海市卫生健康系统“陈红凤名中医劳模创新工作室”骨干成员。近5年发表论文33篇, 其中英文8篇; 授权国家发明专利1项、实用新型专利5项, 软件著作权2项; 先后入选上海市“医苑新星”青年医学人才培养计划、上海市科委“扬帆计划”, 主持并参与国家自然科学基金青年项目、上海卫健委临床专项、上海市中医药发展三年行动计划等多项课题。主要研究方向为中医药防治乳腺炎症性疾病、乳腺癌及其共病(心脏、骨、脑)的临床和基础研究。现担任上海市中医药学会中医乳腺病分会青年委员会副主任委员、中华中医药学会精准医学分会青年委员等。

非哺乳期乳腺炎大鼠模型的建立及评价

殷玉莲, 马丽娜, 屠思远, 陈玲, 叶媚娜, 陈红凤

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

[摘要] **目的** 通过模拟高催乳素血症及免疫炎症状态, 建立非哺乳期乳腺炎(non-puerperal mastitis, NPM)大鼠模型, 评价其乳腺局部炎症特征, 为乳腺疑难疾病的诊疗研究提供依据。**方法** 选用SPF级Wistar雌性大鼠12只, 均分为对照组和模型组。实验期间, 对照组未接受任何实验性操作和药物处理; 模型组连续7d每日皮下注射1次盐酸甲氧氯普胺注射液100 mg/kg, 在注射首日第10、20、30天分别采用ELISA法检测血清催乳素水平。注射7d后, 将200 μ L哺乳期SD母鼠乳汁混合200 μ L完全弗氏佐剂制备为油包水乳剂, 多点皮下注射至模型组大鼠背部进行首次免疫。首次免疫7d后, 再将油包水乳剂经多点皮下注射至大鼠第3、4、5对乳房进行末次免疫。末次免疫后连续观察乳房外观28d, 计算乳腺结节大小; 并于第3、7、14、28天, 通过HE染色分析乳腺组织形态学, 免疫组织化学法检测CD138表达水平, ELISA法测定乳腺组织中白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)含量, 以综合评价造模情况。**结果** 模型组大鼠可见乳腺皮肤破溃, 并于破溃处闻及恶臭味, 触诊及超声下可见乳腺结节形成。HE染色显示, 末次免疫后第3天大鼠乳腺组织中正常导管及小叶结构消失, 并见大量浆细胞浸润; 第7天可见乳腺导管扩张, 导管上皮坏死脱落, 管周浆细胞、淋巴细胞(以T淋巴细胞为主)浸润明显; 第14天时可见大量纤维脂肪组织、小血管及肉芽组织增生, 间质内可见散在浆细胞; 第28天时炎症细胞浸润、纤维组织增生现象减轻, 肉芽肿形成。大鼠在造模成功后第10天、第20天催乳素水平逐渐升高($P < 0.05$, $P < 0.001$); 模型组大鼠在末次免疫后第3、7、14、28天时, 乳腺组织中IL-6和TNF- α 含量均较对照组升高($P < 0.05$); IL-1 β 含量在末次免疫后第3、7、14天时较对照组升高($P < 0.01$), 第28天时略低于对照组($P > 0.05$); iNOS在末次免疫后第7天显著高于对照组($P < 0.001$)。**结论** 成功构建大鼠NPM模型, 其乳房局部具有肿块、脓肿、溃疡等表现以及乳

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目“从促进巨噬源性泡沫细胞胆固醇跨膜逆转运探讨九一丹祛腐生肌的作用机制研究”(82104854); 上海申康医院发展中心第二轮促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划(2020—2022年)重大临床研究项目“顾氏特色化腐清创法治疗难愈性非哺乳期乳腺炎的多中心临床研究”(SHDC2020CR2051B)

[第一作者] 殷玉莲(1990—), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 乳腺良恶性疾病的临床及基础研究。E-mail: killua018yyl@163.com

[通信作者] 陈红凤(1964—), 女, 博士, 主任医师, 上海市名中医, 研究方向: 乳腺良恶性疾病的临床及实验研究。E-mail: chhfluk2068@163.com. ORCID: 0000-0001-6311-0651

腺导管扩张和浆细胞浸润的典型病理特征, 可为该临床疑难疾病的诊疗研究奠定基础。

[关键词] 非哺乳期乳腺炎; Wistar大鼠; 催乳素; 免疫炎症

[中图分类号] S857.26; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2024)06-0587-10



Establishment and Evaluation of a Rat Model of Non-Puerperal Mastitis

YIN Yulian, MA Lina, TU Siyuan, CHEN Ling, YE Meina, CHEN Hongfeng

(Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CHEN Hongfeng (ORCID:0000-0001-6311-0651), E-mail: chhfluk2068@163.com

[ABSTRACT] **Objective** This study aims to establish a non-puerperal mastitis (NPM) rat model by simulating hyperprolactinemia and immune-inflammatory states, and to evaluate its local inflammatory characteristics in the mammary gland, thereby laying the foundation for research on the diagnosis and treatment of this clinically challenging disease. **Methods** Twelve SPF-grade Wistar female rats were evenly divided into a control group and a model group. During the experiment, the control group received no experimental treatment or medication. The model group received daily subcutaneous injections of 100 mg/kg metoclopramide hydrochloride for 7 consecutive days. Serum prolactin (PRL) levels were measured using ELISA on the 10th, 20th, and 30th days after the first injection. After 7 days of injections, 200 μ L of lactating SD rat milk was mixed with 200 μ L of complete Freund's adjuvant to prepare an oil-in-water emulsion, which was administered by multiple subcutaneous injections into the back of the Wistar rats for the initial immunization. Seven days after the initial immunization, the emulsion was injected subcutaneously into the third, fourth, and fifth mammary glands for the final immunization. After the final immunization, the rats were observed for 28 days for changes in mammary gland appearance, and the size of mammary nodules was calculated. On the 3rd, 7th, 14th, and 28th days, hematoxylin-eosin (HE) staining was used to analyze mammary tissue morphology. Immunohistochemistry was employed to detect CD138 expression levels. ELISA was used to measure the levels of interleukin (IL)-6, IL-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α , and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in mammary tissue to comprehensively assess the model. **Results** Rats in the model group exhibited mammary skin ulceration and foul odor at the ulcer sites. Palpation and ultrasound revealed the formation of mammary nodules. HE staining showed that on the 3rd day after the final immunization, normal ductal and lobular structures in the mammary glands disappeared, with significant infiltration of plasma cells. On the 7th day, ductal dilation, epithelial necrosis and detachment, and pronounced periductal plasma cell and lymphocyte (predominantly T-lymphocytes) infiltration were observed. On the 14th day, there was a proliferation of fibrofatty tissue, small blood vessels, and granulation tissue, with scattered plasma cells in the interstitium. By the 28th day, inflammatory cell infiltration and fibrous tissue proliferation were reduced, with granuloma formation. Serum PRL levels in the model group were significantly increased on the 10th day ($P<0.05$) and the 20th day ($P<0.001$). IL-6 and TNF- α levels in mammary tissue were higher in the model group compared to the control group on the 3rd, 7th, 14th, and 28th days ($P<0.05$). IL-1 β levels were higher on the 3rd, 7th, and 14th days compared with the control group ($P<0.01$) but lower than the control group on the 28th day ($P>0.05$). iNOS levels were significantly higher on the 7th day after the final immunization ($P<0.001$). **Conclusion** A successful NPM model was established in rats, which exhibited typical pathological features such as local mammary masses, abscesses, ulcers, ductal dilation and plasma cell infiltration. This model can serve as a foundation for further research into the diagnosis and treatment of this clinically challenging disease.

[Key words] Non-puerperal mastitis; Wistar rats; Prolactin; Immune inflammation

非哺乳期乳腺炎 (non-puerperal mastitis, NPM) 是一种发生在非哺乳期/非妊娠期的乳房炎症, 其病理类型主要包括乳腺导管扩张症/导管周围乳腺炎、肉芽

肿性小叶乳腺炎等^[1]。近年来, NPM的发病率逐渐上升, 且发病年龄段有扩大化趋势, 使NPM成为外科临床中的疑难疾病之一^[2]。目前, NPM的研究主要集中在

在临床观察,发现导管内脂质样物分泌淤积可能是导致炎症的重要原因之一^[3]。而催乳素(prolactin)升高亦受到高度关注,有研究认为其可能导致了乳腺导管内分泌物增加,是一种伴随病变的信号^[4]。尽管如此,NPM的具体病理过程和发病机制仍不明确,目前多数学者认为NPM并非感染性疾病,而是属于免疫炎症范畴^[5]。

现有的NPM动物模型仅能模拟人类疾病的部分临床表现和病理特征,未能较好地展现NPM的全部情况,同时也存在代谢差异、物种间变异等局限性,这些问题影响了模型的稳定性和可靠性。本研究采用高催乳素状态下乳汁混合弗氏佐剂局部注射诱导免疫炎症的方法,构建了一种新的NPM动物模型;并且将乳腺局部表现、病理特征及催乳素等变化纳入模型评估,同时考虑白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等生物标志物在炎症反应和免疫调节中的关键作用^[6],以此优化现有的NPM动物模型,提高其对人类疾病的模拟性和可靠性。

1 材料与方法

1.1 实验动物

用于模型构建的12只SPF级Wistar大鼠[均雌性,8周龄左右,体重为(200 $\pm$ 20)g]以及用于乳汁抗原提取的6只SPF级SD大鼠(2雄4雌,8周龄左右,雄性体重为280和310g,雌性体重为200~250g)均购自斯贝福(北京)生物技术有限公司[SCXK(京)2019-0010]。由于目前NPM发病机制尚不明确,不排除现有监测手段无法检出的特殊病原菌感染,因此,本研究所用动物均采取独立通气笼盒系统进行饲养。饲养环境为屏障系统,相对湿度为40%~70%,室温保持在23~26℃,实验动物均可自由饮水和进食。本研究中实验动物的饲养、操作、观察均于江西中洪博元生物技术有限公司[SYXK(赣)2020-0001]的实验平台进行,实验方案由江西中洪博元生物技术有限公司实验动物伦理委员会批准(LL-202304140005),依照实验动物之3R原则进行,并在动物饲养与实验过程中予以人道关怀。实验时间为2023年4月30日至2023年9月26日。

1.2 主要试剂与仪器

缩宫素注射液购自宁波第二激素厂;盐酸甲氧氯

普胺注射液购自上海麦克林生化科技股份有限公司;弗氏完全佐剂和弗氏不完全佐剂均购自美国Sigma公司;二甲苯、无水乙醇和95%乙醇购自西陇科学股份有限公司;苏木精染色液和山羊抗兔IgG购自北京中杉金桥生物技术有限公司;伊红染色液购自北京索莱宝科技有限公司;苏木精返蓝液购自武汉赛维尔生物科技有限公司;柠檬酸缓冲液购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;质量分数为5%的胎牛血清BSA购自上海源叶生物科技有限公司;CD138抗体购自英国Abcam公司;DAB显色剂购自江苏康为世纪生物科技股份有限公司;超净高级封片胶购自珠海贝索生物技术有限公司;大鼠催乳素检测用ELISA试剂盒购自深圳子科生物科技有限公司;大鼠IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、iNOS检测用ELISA试剂盒均购自江苏酶免实业有限公司。

组织脱水机(型号KD-TS3S1)购自浙江省金华市科迪仪器设备有限公司;石蜡包埋机(型号HistoCore Arcadia)、切片机(型号HistoCore BIOCUT)和摊片机(型号Leica HI1210)购自德国Leica公司;电热恒温鼓风干燥箱(型号HGZF-101-1)购自上海跃进医疗器械有限公司;显微镜(型号BX43)购自日本Olympus公司;全自动酶标仪(型号WD-2012B)购自北京六一生物科技有限公司;小动物超声成像系统(型号VINNO6 LAB)购自飞依诺科技股份有限公司;全自动五分类血液分析仪(型号KT-6610 VET)购自深圳市锦瑞生物科技股份有限公司。

1.3 乳汁抗原提取

将SD大鼠按照2:1雌雄比例合笼(共2笼,每笼2雌1雄),次日清晨通过阴道涂片法进行妊娠判断,确认雌鼠妊娠后及时将雄性大鼠分笼。挑选哺乳期SD母鼠,收集乳汁当天先将母鼠与子代隔离2h左右,保证乳腺腺泡内积攒足够量的乳汁。使用戊巴比妥钠溶液(配制质量浓度为3mg/mL,按10mL/kg的剂量腹腔注射)麻醉母鼠后,腹腔注射4U缩宫素注射液/只,等待2min。选取大鼠第2、3、4对乳头开始收集乳汁。先在乳头周围轻轻按摩并挤压,乳头处即可见乳汁溢出,使用无菌吸头吸取分泌的乳汁转移至无菌冻存管中。取出的乳汁经过紫外线照射(UV-B 0.03 μ W/cm², UB-A 0.026 μ W/cm², 5min)后放-80℃冰箱冻存备用。

1.4 实验分组及建模步骤

12只Wistar雌性大鼠在实验前均经过健康检查并进行编号,通过随机数字表法随机分为空白对照组和模型组,每组6只。模型组大鼠皮下注射盐酸甲氧氯

普胺 (100 mg/kg), 连续 7 d, 每天 1 次, 营造高催乳素血症状态。皮下注射 1 周后进行第一次免疫, 首次免疫后 7 d 进行末次免疫。首次免疫: 采用 200 μ L SD 大鼠乳汁, 混合 200 μ L 完全弗氏佐剂制备为油包水乳剂, 多点皮下注射至模型组大鼠背部。末次免疫: 采用 200 μ L 乳汁, 混合 200 μ L 不完全弗氏佐剂制备为油包水乳剂, 多点皮下注射至模型组大鼠的第 3、4、5 对乳房。对照组大鼠在整个实验期间不接受任何实验性操作和药物处理。

1.5 乳腺结节连续观察及测量

在末次免疫次日开始连续 28 d 观察 2 组 Wistar 大鼠的第 3、4、5 对乳房状态。对照组未观察到结节情况。模型组大鼠每天通过无菌透明敷料盖贴乳房局部, 利用标记笔勾画乳腺结节范围, 然后计算平均结节数量, 并用游标卡尺测量结节长短径。

1.6 乳房超声检查

在末次免疫后第 3、7、14、28 天进行超声检测, 观察各组大鼠的乳房情况。超声参数设置为: 深度 1.5, 动态范围 46%, 频率 23 MHz, 帧率 90.9 Hz, 多普勒 82 dB, M 模式 (DG 46%, DR 108 dB)。超声检查前对大鼠采用异氟烷气体麻醉 (诱导浓度为 2%, 维持浓度为 1.0%) 后固定, 并准备加热垫 (如果触诊发现动物体温太低, 则开启加热垫维持体温), 确保在扫描过程中动物舒适和相对静止。超声扫描时获取实时的超声图像, 并记录或保存关键的图像和视频片段。

1.7 HE 染色和免疫组织化学法检测乳腺组织病理变化

在末次免疫后第 3、7、14 天, 所有 Wistar 大鼠均按照第 3、4、5 对 (左) 顺序各取 1 个乳腺 (不处死动物); 第 28 天取大鼠整个左侧乳腺剩余病变组织, 通过石蜡包埋切片进行 HE 染色观察乳腺病理改变, 并采用免疫组织化学法检测乳腺组织中浆细胞标志 CD138 的表达情况。

HE 染色具体步骤: 使用 4% 多聚甲醛溶液将取材的 Wistar 大鼠乳腺组织进行固定, 常规石蜡包埋, 石蜡切片放入二甲苯 I、II 中各 10 min, 再依次放入梯度乙醇溶液中各 3 min, 纯水冲洗 2 min, 用苏木精染液染色 3 min。流水冲洗后, 用体积分数为 1% 的盐酸乙醇溶液分化, 返蓝液返蓝, 伊红染色 3 min, 切片脱水, 封固, 在显微镜下观察。

免疫组织化学法检测具体步骤: 将取材的 Wistar 大鼠乳腺组织固定后, 进行切片, 烤片、脱蜡、水化,

用柠檬酸缓冲液进行抗原修复。经 5% BSA 抗原封闭后, 分别使用 CD138 抗体 (工作液稀释比例为 1:200) 进行一抗孵育。4 $^{\circ}$ C 过夜后, 加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗 (工作液稀释比例为 1:100) 孵育, 经 DAB 显色, 苏木精对比染色细胞核返蓝, 脱水透明后, 封固, 在显微镜下进行观察。CD138 阳性表达显示为棕黄色, 细胞核染为蓝色; 由病理科医师根据染色强度评估其表达强度: 强阳性表达为 (+++), 阳性表达 (++) , 弱阳性表达 (+)。

1.8 ELISA 检测催乳素及免疫指标

催乳素含量检测: 每组随机抽取 4 只 Wistar 大鼠, 于注射盐酸甲氧氯普胺后第 10、20、30 天通过尾静脉采血至少 1 mL。将收集于血清分离管的全血标本在室温放置 2 h, 然后以 1 000 $\times$ g 离心 20 min, 取上清液用 ELISA 试剂盒检测血清催乳素含量。

免疫指标检测: 在末次免疫后第 3、7、14 天, 所有 Wistar 大鼠均按照第 3、4、5 对顺序各取右侧 1 个乳腺 (不处死动物), 第 28 天取大鼠整个右侧乳腺剩余病变组织, 制成匀浆后使用 ELISA 测定试剂盒检测 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 iNOS 含量。具体实验步骤均参照各试剂盒说明书进行, 最后测定 450 nm 波长处各孔的吸光度 ($A_{450\text{ nm}}$) 值, 通过绘制标准曲线, 计算出样品的浓度。

1.9 统计学分析

所有实验测得数据均采用 SPSS 21.0 软件进行处理分析, 并用 GraphPad Prism 软件作图。实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组之间定量数值比较采用独立样本 t 检验和多重 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造模后大鼠状态

本实验全程顺利, 在操作过程中未出现实验动物死亡的情况。实验期间, 2 组大鼠进食、饮水和排泄正常, 均未观察到明显的体重下降或增长、异常粪便和尿液变化。模型组大鼠毛发较凌乱, 部分个体出现弓背表现。

2.2 造模效果

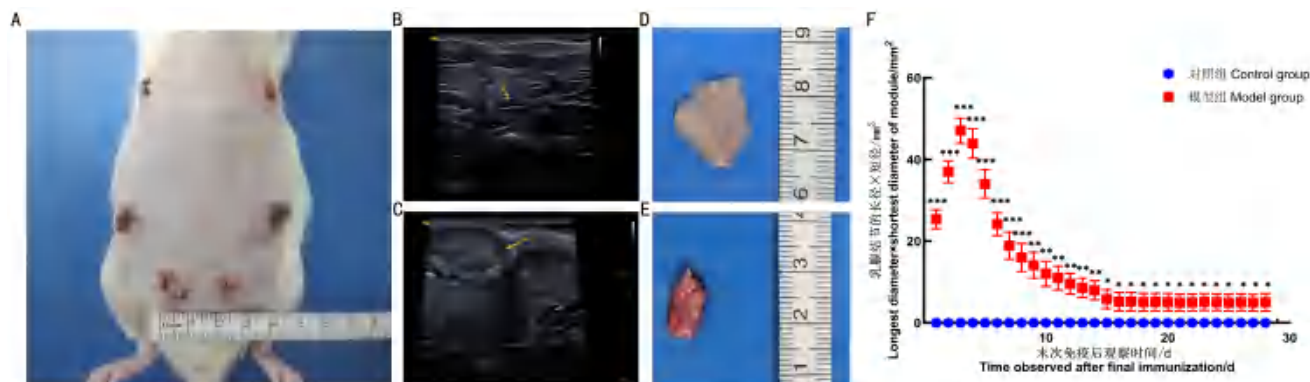
2.2.1 乳腺局部表现

模型组自末次免疫后第 3 天乳腺局部皮肤开始出现破溃 (图 1A), 并可闻及恶臭味; 触诊可及大鼠乳房部数枚结节, 质地中等, 部分边界清晰。末次免疫后第 3 天时, 超声下可见乳腺组织中有多个低回声结节 (图 1B~C), 并取下 2 组大鼠第 3 对 (左侧) 乳腺

组织进行肉眼比较观察, 见图1D~E。

在末次免疫后连续观察28 d, 每天测量记录实验大鼠的乳腺结节长径、短径变化趋势; 结果发现从第1

天至第28天, 2组间比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中模型组的乳腺结节大小 (以长径 $\times$ 短径/ mm^2 表示) 在第3天达到峰值 (图1F)。



注: A为模型组大鼠造模成功后乳腺外观表现, 可观察到多枚结节, 局部红肿, 部分破溃有脓性分泌物附着。B和C为模型组乳腺超声结果, 其中B显示多处扩张的乳腺导管 (箭头所示); C显示乳腺组织内炎症性结节 (箭头所示)。D为对照组的正常乳腺组织表现。E为模型组病理性乳腺结节表现。F为对照组 ($n=6$) 和模型组 ($n=6$) 在末次免疫后连续观察28 d的乳腺结节大小变化趋势; 与对照组比较, d1~d8, $***P < 0.001$; d9~d14, $**P < 0.01$; d15~d28, $*P < 0.05$ 。

Note: A represents the appearance of the mammary gland in the model group after successful modeling, where multiple nodules are observed, with local redness and swelling, and some ulcerations with purulent discharge. B and C represent the ultrasonography results of the mammary gland in the model group, where B shows multiple dilated mammary ducts (indicated by arrows), and C displays inflammatory nodules within the mammary tissue (indicated by arrows). D represents the normal mammary tissue appearance in the control group. E represents the pathological mammary nodule manifestation in the model group. F represents the trend of changes in the size of mammary nodules over 28 days of observation after the final immunization for both the control group ($n=6$) and model group ($n=6$). Compared with the control group, d1-d8, $***P < 0.001$; d9-d14, $**P < 0.01$; d15-d28, $*P < 0.05$.

图1 对照组和模型组大鼠乳腺局部表现和结节大小变化

Figure 1 Comparison of local mammary changes and nodule size in control and model groups of rats

2.2.2 催乳素水平变化

采用ELISA法检测大鼠血清催乳素含量, 结果发现模型组大鼠注射盐酸甲氧氯普胺后第10、20和30天的催乳素水平均高于对照组, 其中第10天、第20天的两组差异有统计学意义 [(52.42 $\pm$ 3.36) ng/mL vs (47.86 $\pm$ 4.65) ng/mL, $P < 0.05$; (50.87 $\pm$ 1.85) ng/mL vs (45.88 $\pm$ 1.81) ng/mL, $P < 0.001$]; 第30天时两组间差异无统计学意义 [(49.13 $\pm$ 1.84) ng/mL vs (47.84 $\pm$ 1.11) ng/mL, $P=0.079$], 见图2。

2.2.3 免疫学指标变化

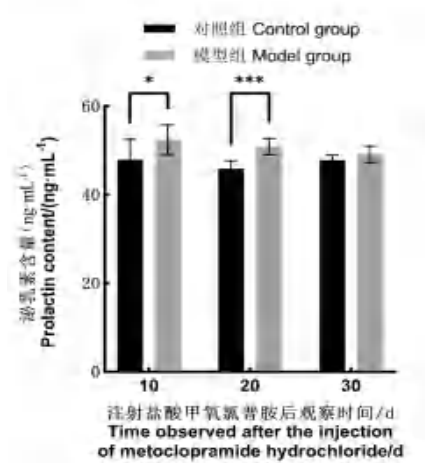
免疫组织化学法检测结果显示, 末次免疫后第3、7、14、28天, 模型组大鼠的乳腺组织中IL-6和TNF- α 水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 第3、7、14天时, 模型组大鼠的乳腺组织中IL-1 β 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 至第28天时2组间IL-1 β 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 模型组在各时间点的iNOS指标虽然均略高于对照组, 但仅在第7天时明显高于对

照组 ($P < 0.001$), 见表1。

2.2.4 乳腺组织病理变化

末次免疫后第3、7、14、28天组织HE染色和浆细胞标志物CD138检测结果如图3所示。在光学显微镜下观察, 模型组末次免疫后第3天乳腺组织正常导管及小叶结构消失, 被大量炎性细胞 (以浆细胞为主) 取代, 病变周围可见个别小血管; 第7天可见少量萎缩的乳腺终末导管小叶结构, 乳腺间质纤维组织增生, 伴有浆细胞浸润, 局部可见淋巴细胞 (以T淋巴细胞为主) 聚集; 第14天大量纤维脂肪组织及小血管增生, 并伴有肉芽组织形成, 间质内可见少量浆细胞; 第28天炎性细胞浸润、纤维组织增生现象减轻, 并见上皮样组织细胞聚集, 形成肉芽肿样结构。而在相同时间节点时, 光学显微镜下对照组大鼠的脂肪、血管和乳腺终末导管小叶结构等均正常。

浆细胞CD138的免疫组织化学染色结果显示, 模型组大鼠在末次免疫后第3天时乳腺纤维脂肪组织内



注：ELISA 法检测模型组 ($n=4$) 大鼠在注射盐酸甲氧氯普胺后第 10 天、第 20 天、第 30 天的血清催乳素水平。与对照组 ($n=4$) 比较， $^*P<0.05$ ， $^{***}P<0.001$ 。

Note: The prolactin levels were detected by ELISA method on the 10th, 20th, and 30th days after metoclopramide hydrochloride injection in the control group ($n=4$). Compared with the control group ($n=4$), $^*P<0.05$, $^{***}P<0.001$.

图2 对照组与模型组大鼠的催乳素含量比较

Figure 2 Comparison of prolactin levels in the two groups measured by ELISA

弥漫浆细胞，CD138 强阳性表达 (+++); 第 7 天时乳腺脂肪组织及终末导管小叶结构见部分浆细胞，

CD138 中强阳性表达 (++~+++); 第 14 天时见乳腺脂肪组织及少量乳腺导管，个别小导管扩张，见散在浆细胞，CD138 阳性表达 (++)；第 28 天时乳腺纤维脂肪及血管组织间散在浆细胞，CD138 弱阳性表达 (+)。而对照组在光学显微镜下显示个别乳腺腺上皮细胞 CD138 表达呈弱阳性 (+)，2 组间存在显著差异。此外，模型组大鼠自末次免疫后第 14 天开始浆细胞标志物表达减少，与 HE 染色结果趋势一致。

3 讨论

NPM 被认为是一种非感染性的乳房炎症性疾病，发病后经久难愈，严重时可使乳房变形，治疗十分棘手。现阶段 NPM 的治疗主要以手术和激素为主，但术后容易复发。部分患者经历了不止 1 次手术，甚至有患者因此而全乳切除^[5,7]。激素治疗虽可减轻 NPM 的临床症状，但仅短期有效，长期应用可能引发不良反应，停药后病情还可能反复。针对 NPM 的中医药治疗在临床疗效性观察上已取得了一定成果，但在基础研究上尚有空白亟需填补。因此，制备合理、稳定的 NPM 动物模型对深入研究其分子机制、评估治疗手段具有重要意义^[8]。既往其他学者已开展了部分研究，例如左禧萌等^[9]将人肉芽肿小叶性乳腺炎标本匀浆和

表1 对照组与模型组大鼠在末次免疫后 4 个观察节点的 IL-6、IL-1β、TNF-α 和 iNOS 水平比较

Table 1 Comparison of IL-6, IL-1β, TNF-α, and iNOS levels between the control group and the model group at four observation time points after the final immunization

($\bar{x}\pm s$, $n=6$)					
时间节点 Time point	组别 Group	IL-6 $\rho/(\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1})$	IL-1 β $\rho/(\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1})$	TNF- α $\rho/(\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1})$	iNOS $c/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$
第 3 天 Day 3	对照组 Control group	65.10 $\pm$ 15.51	34.41 $\pm$ 1.97	235.39 $\pm$ 23.00	8.74 $\pm$ 0.87
	模型组 Model group	91.42 $\pm$ 5.64***	71.45 $\pm$ 25.20**	332.05 $\pm$ 16.48***	9.04 $\pm$ 0.85
第 7 天 Day 7	对照组 Control group	43.18 $\pm$ 16.58	34.56 $\pm$ 2.18	324.54 $\pm$ 7.83	9.53 $\pm$ 1.87
	模型组 Model group	68.92 $\pm$ 17.70**	52.44 $\pm$ 1.85***	364.07 $\pm$ 27.15**	13.95 $\pm$ 0.92***
第 14 天 Day 14	对照组 Control group	59.00 $\pm$ 6.71	23.56 $\pm$ 4.10	258.08 $\pm$ 34.30	9.13 $\pm$ 1.67
	模型组 Model group	71.14 $\pm$ 4.95***	43.71 $\pm$ 10.05**	348.70 $\pm$ 36.87**	11.13 $\pm$ 1.63
第 28 天 Day 28	对照组 Control group	51.15 $\pm$ 7.70	44.66 $\pm$ 2.64	256.21 $\pm$ 39.02	11.33 $\pm$ 0.84
	模型组 Model group	84.76 $\pm$ 18.18***	40.92 $\pm$ 3.41	303.89 $\pm$ 33.40*	12.20 $\pm$ 0.55

注：与对照组比较， $^*P<0.05$ ， $^{**}P<0.01$ ， $^{***}P<0.001$ 。

Note: Compared with the control group, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.

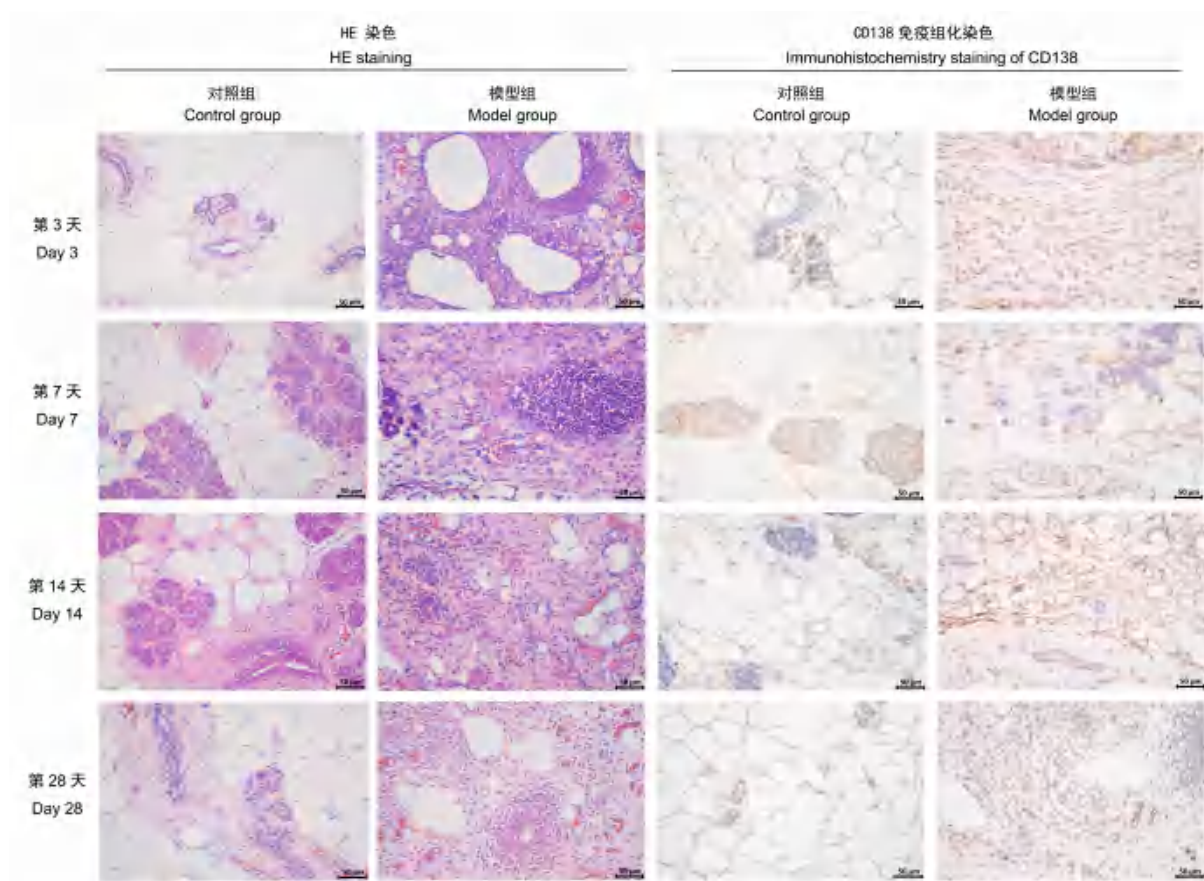


图3 末次免疫不同时间节点的对照组与模型组大鼠乳腺组织 HE 染色及 CD138 免疫组织化学染色结果(×400)

Figure 3 HE and CD138 staining results of mammary tissue in the control group and the model group at different time points after the final immunization (×400)

完全弗氏佐剂的混悬液接种于具有孕产史的SD大鼠，建立了肉芽肿小叶性乳腺炎大鼠模型。崔振等^[10]采用浆细胞性乳腺炎手术切除病变组织制作匀浆，然后接种BALB/c小鼠乳腺，诱导建立浆细胞性乳腺炎小鼠模型，但发现异种组织匀浆可能会在小鼠体内引起免疫排斥反应。另外，由于个体差异，使用人病变组织匀浆接种的小鼠可能无法每次都复制出相同程度或类型的疾病表现；且人类和小鼠在生理和免疫应答上存在差异，导致人病变组织在小鼠体内可能无法完全模拟人类疾病的真实病理过程等^[11]。这些均对模型的稳定性和可靠性造成了一定影响。因此，为基础和临床研究提供更加符合实际的实验动物模型支持具有实际意义。

有研究显示，NPM患者中催乳素异常升高的比例较高，这可能是NPM发生、发展的相关因素之一^[12-14]。催乳素作为一类蛋白质激素，在非哺乳期妇女或男性患者中分泌过高提示病理性损伤的可能，通

常与周围神经损伤、垂体功能障碍等有关^[14]。催乳素水平异常被认为是导致乳腺导管中脂质样分泌物聚集的因素之一。导管内分泌物的堆积进一步引起导管周围的化学性刺激和免疫性反应，导致大量浆细胞浸润，继而引起炎症的发生与发展。本研究利用盐酸甲氧氯普胺注射液模拟了临床高风险患者的机体状态，且在不同造模阶段对血清催乳素进行了测定，发现注射模型组大鼠的高催乳素状态可持续至接近30 d。另外，通过注射制备的油包水乳剂（母乳乳汁先后混合完全或不完全弗氏佐剂）诱导慢性炎症，构建大鼠NPM模型。弗氏佐剂与抗原结合可有效刺激其传递至免疫系统，诱发炎症反应，激发免疫细胞增殖^[15]。通过本方法造模可避免异体组织匀浆引起免疫反应所带来的缺陷。

本研究在乳腺局部评价中，模型组可观察到大鼠乳腺结节、脓肿、溃疡等多个病损表现，较好地模拟出NPM患者在实际临床中呈现的肿块期、脓肿期、破

溃期等多种变化,甚至可表现出多期共存的复杂情况(与文献[16]类似),提示本模型后续可用于不同临床分期包括疑难重症NPM的研究。另外,郑丽等^[8]指出CD138是浆细胞的特异性指标,定位于浆细胞胞膜及部分细胞质,其阳性表达为黄色至棕黄色。本研究继续沿用CD138标志浆细胞,镜检结果发现模型组大鼠在不同观察节点均与对照组呈现明显差异,尤其在末次免疫后第3、7、14天时乳腺组织中CD138阳性表达增加,对照组仅个别乳腺腺上皮细胞CD138阳性。HE染色结果显示,模型组大鼠呈现出乳腺导管扩张,导管上皮坏死脱落,导管周围浆细胞和淋巴细胞等炎症细胞浸润的典型病理表现。这些数据证实,本模型能够复现人类NPM的关键病理过程。此外,组织HE染色结果显示,模型组在4周(末次免疫后28 d)内可维持较为典型的表现,说明本模型具有较好的稳定性和可重复性。

目前,NPM被认为属于免疫相关性疾病^[17-19]。从微观层面而言,NPM的反复发作、延期痊愈是炎症细胞、修复细胞以及多种细胞趋化因子等多因素共同参与、调控所引起的。其中IL-6、IL-1 β 、iNOS和TNF- α 等均是免疫炎症反应中的重要标志物,本研究对这些关键的细胞因子亦进行了检测。IL-6主要由单核巨噬细胞、B细胞、T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^[20]。而IL-1 β 作为一种关键的促炎细胞因子,参与多种自身免疫性炎症反应和多种细胞活动,并且是一种典型的多功能细胞因子,几乎影响所有类型的细胞。例如,IL-1 β 参与了IL-6和TNF- α 的调节^[21],在组织细胞防御和组织修复过程中至关重要,可对疼痛、炎症和自身免疫产生作用^[22-23]。TNF- α 参与全身炎症,同时也是刺激急性期反应的细胞因子之一。更多的研究认为,TNF- α 是炎症级联反应启动阶段的主要表达因子,可引发许多病理并发症^[24-25]。iNOS作为一种重要的信号分子,在多种生物学过程(尤其是在免疫反应)中发挥作用。在特定的刺激如炎症、感染或免疫反应时,iNOS将被诱导产生^[26]。已有研究数据显示,以上这些细胞因子在临床NPM患者中存在表达上调的情况^[27-28]。因此,它们可作为评价NPM模型效果的分子标志物。本研究中,通过在不同时间节点对这些免疫指标进行检测,发现模型组大鼠的乳腺组织内IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和iNOS水平均较对照组明显升高,尤其是在末次免疫后的第7天,各指标均显著高于对照组,这与临床患

者的表达趋势较为一致。

本研究结果还显示,模型稳定期为末次免疫后的14~28 d。NPM系一类乳房慢性炎性疾病,多项临床研究结果统计了其治疗的时间。例如,尹琳琳等^[29]以临床观察1个月为时间节点比较了治疗组和对照组的总有效率;董兰蔚等^[30]观察了经切开扩创引流后难愈性病例的平均愈合时间为57.72 d;赵赞等^[18]则是探讨了激素联合手术的平均疗程为20 d。考虑大鼠自愈力较强,其溃疡模型的观察周期多为7~14 d,并以21 d或28 d为观察终点。因此,本研究中建立的NPM大鼠模型的稳定时间更长,这更有利于疾病机制探索和药效研究等实验方案设计。

综上,本研究建立了一种更稳定且符合实际的NPM大鼠模型构建方法,成功复现了人类NPM发病时的多种临床表现,如肿块、脓肿、破溃等,与人体临床实际情况高度吻合,提示该模型可用于NPM不同分期阶段和疑难复杂病例的研究。本研究提高了NPM动物模型的稳定性和合理性,为深入探究NPM的病理机制和筛选有效治疗药物奠定了基础。本研究亦发现参与免疫细胞功能和免疫应答的重要分子(如IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和iNOS)与NPM患者疾病转归的相应趋势变化,并结合病理表现推荐末次免疫后28 d内为模型稳定时间,这可为后续研究提供参考。

[医学伦理声明 Medical Ethics Statement]

本研究涉及的所有动物实验已通过江西中洪博元生物技术有限公司实验动物伦理委员会批准(批号:LL-202304140005)。所有实验过程均遵照中国实验动物相关法律法规条例进行。All animal experiments involved in this study have been approved by the Experimental Animal Ethics Committee of Jiangxi Zhonghong Boyuan Biotechnology Co., Ltd. (Approval No. LL-202304140005). All experimental operations have been carried out in accordance with the requirements of the relevant laws and regulations on experimental animals in China.

[作者贡献 Author Contribution]

殷玉莲负责实验方案设计,参与实验操作、数据分析、初稿写作及获取基金资助;
马丽娜和屠思远参与实验方法设计、提供资源,负责实验操作和有效性验证;
陈玲负责病理数据可视化制作和写作指导;
叶媚娜参与论文修订;
陈红风负责提供基金资助和论文核修。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献References]

- [1] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组. 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. DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.07.12.
Chinese Preventive Medicine Association Women's Health Branch Breast Care and Disease Prevention and Treatment Group. Expert consensus on diagnosis and treatment of non-lactation mastitis[J]. Chin J Pract Surg, 2016, 36(7): 755-758. DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.07.12.
- [2] 韦丽光, 韩猛. 非哺乳期乳腺炎的诊疗进展[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(9): 1161-1165. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5725.2022. 09.022.
WEI L G, HAN M. Diagnosis and treatment of non-puerperal mastitis: a systematic literature review[J]. J Pract Med, 2022, 38(9):1161-1165. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.09.022.
- [3] 代秋颖, 周悦, 程一凡, 等. 基于高通量测序技术研究非哺乳期乳腺炎患者肠道菌群结构特征[J]. 复旦学报(医学版), 2023, 50(3): 379-389. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2023.03.009.
DAI Q Y, ZHOU Y, CHENG Y F, et al. The structural characteristics of gut microbiota in patients with non-puerperal mastitis via high-throughput sequencing technology[J]. Fudan Univ J Med Sci, 2023, 50(3): 379-389. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2023.03.009.
- [4] VIZOSO F, DÍEZ-ITZA I, SÁNCHEZ L M, et al. Relationship between serum prolactin levels and protein composition of breast secretions in nonlactating women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(2):525-529. DOI: 10.1210/jcem.79.2.8045972.
- [5] FREEMAN C M, XIA B T, WILSON G C, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: a diagnostic and therapeutic challenge[J]. Am J Surg, 2017, 214(4): 701-706. DOI: 10.1016/j. amjsurg.2017.07.002.
- [6] 刘晓菲, 宿琦琦, 李静蔚, 等. 特发性肉芽肿性乳腺炎大鼠模型建立及 IL-6、IL-10 免疫失衡探讨[J]. 医学动物防制, 2022, 38(9): 825-829, 920.
LIU X F, SU Q Q, LI J W, et al. Establishment of idiopathic granulomatous mastitis rat model and discussion on IL-6, IL-10 immune imbalance [J]. J Med Pest Control, 2022, 38(9):825-829, 920.
- [7] 关青青, 刘守尧, 韩静, 等. 祛腐生肌法治疗非哺乳期乳腺炎溃后期临床研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(6):1388-1391. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.019.
GUAN Q Q, LIU S Y, HAN J, et al. Clinical study on removing the necrotic tissue and promoting granulation method in the treatment of non-puerperal mastitis in the late stage of ulceration[J]. World Chin Med, 2018, 13(6):1388-1391. DOI: 10. 3969/j.issn.1673-7202.2018.06.019.
- [8] 郑丽, 杨斌, 张晓军, 等. 消痈散结汤对浆细胞性乳腺炎模型大鼠 Th1/Th2 细胞因子平衡及上皮连接蛋白表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(2):277-281, 288. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx. 230211.
ZHENG L, YANG B, ZHANG X J, et al. Effect of xiaoyong Sanjie Decoction on Th1/Th2 cytokine balance and epithelial connexin expression in rats with plasma cell mastitis[J]. World J Integr Tradit West Med, 2023, 18(2):277-281, 288. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.230211.
- [9] 左禧萌, 史晓光, 刘洁丽, 等. 肉芽肿小叶性乳腺炎大鼠模型建立初探[J]. 实验动物与比较医学, 2021, 41(4): 299-304. DOI: 10. 12300/j.issn.1674-5817.2020.149.
ZUO X M, SHI X G, LIU J L, et al. Establishment of a rat model of granulomatous lobular mastitis[J]. Lab Anim Comp Med, 2021, 41(4): 299-304. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2020.149.
- [10] 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, 封 3. DOI: CNKI: SUN: SYQY.0.2013-12-003.
CUI Z, YU J J, ZHANG D Q, et al. Establishment of plasma cell mastitis model in mice[J]. Chin J Gen Pract, 2013, 11(12):1831-1832, Page 3 after the cover. DOI: CNKI: SUN: SYQY. 0.2013-12-003.
- [11] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2021.01.017.
WANG J D, WANG Y D, WANG L J, 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.
- [12] 吴晶晶, 程亦勤, 陈红凤, 等. 270 例粉刺性乳痈发病的可能相关因素调查与分析[J]. 云南中医学院学报, 2019, 42(4):52-56. DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.04.009.
WU J J, CHENG Y Q, CHEN H F, et al. Investigation and analysis of the possible related factors in 270 cases of acne mastitis[J]. J Yunnan Univ Tradit Chin Med, 2019, 42(4):52-56. DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.04.009.
- [13] 夏骏, 李玲玉, 高文静, 等. 浆细胞性乳腺炎的发病危险因素及列线图预测模型构建[J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26(7):543-547. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2023.07.009.
XIA J, LI L Y, GAO W J, et al. Risk factors of plasma cell mastitis and construction of nomogram prediction model[J]. Chin J Curr Adv Gen Surg, 2023, 26(7):543-547. DOI: 10.3969/j. issn.1009-9905.2023.07.009.
- [14] 朱强, 王丕琳. 浆细胞性乳腺炎患者超声弹性应变率值与血清 E₂、PRL、Ki-67 指标表达相关性及其在预后评估的应用价值[J]. 生物医学工程与临床, 2020, 24(3): 272-277. DOI:10.13339/j.cnki. sgic.20200414.001.
ZHU Q, WANG P L. Correlation between value of ultrasound elastic strain rate and serum level of E₂, PRL and Ki-67 in patients with plasma cell mastitis and its application value in prognosis evaluation[J]. Biomedical Engineering and Clinical Medicine, 2020, 24(3): 272-277. DOI: 10.13339/j. cnki. sgic. 20200414.001.
- [15] BILLIAU A, MATTHYS P. Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases [J]. J Leukoc Biol, 2001, 70(6): 849-860. DOI: 10.1189/jlb. 70. 6.849.
- [16] XING M Y, ZHANG S C, ZHA X M, et al. Current understanding and management of plasma cell mastitis: can we benefit from what we know?[J]. Breast Care, 2022, 17(3): 321-329. DOI: 10.1159/000517572.
- [17] 裴佳颖, 刘剑刚, 张晓军. 炎症因子和免疫相关蛋白通路在浆细

- 胞性乳腺炎病因学中的机制[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(11):888-892. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2021.11.011.
- QIU J Y, LIU J G, ZHANG X J. Mechanism of inflammatory factors and immune-related protein pathways in the etiology of plasma cell mastitis[J]. Chin J Curr Adv Gen Surg, 2021, 24(11):888-892. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2021.11.011.
- [18] 赵赞, 武海明, 谷志海, 等. 温阳活血法治疗早期浆细胞性乳腺炎疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2023, 29(6):777-782. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2023.06.010.
- ZHAO Y, WU H M, GU Z H, et al. Effect of warming Yang and activating blood circulation on early plasma cell mastitis and its influence on immune function[J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2023, 29(6):777-782. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2023.06.010.
- [19] LIU Y, SUN Y S, ZHOU Y H, et al. Sinomenine hydrochloride inhibits the progression of plasma cell mastitis by regulating IL-6/JAK2/STAT3 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81: 106025. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106025.
- [20] KANG S J, NARAZAKI M, METWALLY H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine[J]. J Exp Med, 2020, 217(5): e20190347. DOI: 10.1084/jem.20190347.
- [21] LOPEZ-CASTEJON G, BROUGH D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(4):189-195. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001.
- [22] WANG G F, SWEREN E, LIU H Y, et al. Bacteria induce skin regeneration via IL-1 β signaling[J]. Cell Host Microbe, 2021, 29(5):777-791.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2021.03.003.
- [23] XIANG H C, LIN L X, HU X F, et al. AMPK activation attenuates inflammatory pain through inhibiting NF- κ B activation and IL-1 β expression[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1):34. DOI: 10.1186/s12974-019-1411-x.
- [24] YUK J M, KIM J K, KIM I S, et al. TNF in human tuberculosis: a double-edged sword[J]. Immune Netw, 2024, 24(1): e4. DOI: 10.4110/in.2024.24.e4.
- [25] FANG C Y, WANG L X, QIAO J T, et al. Differential regulation of lipopolysaccharide-induced IL-1 β and TNF- α production in macrophages by palmitate via modulating TLR4 downstream signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 103: 108456. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108456.
- [26] SUN L J, KEES T, ALMEIDA A S, et al. Activating a collaborative innate-adaptive immune response to control metastasis[J]. Cancer Cell, 2021, 39(10): 1361-1374. e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.08.005.
- [27] 丁娉英, 冯辉珍, 余秋燕. 疏肝清热化痰方联合地塞米松对浆细胞性乳腺炎患者炎症细胞因子和乳房疼痛的影响[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(5):781-785. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2024.05.002.
- DING C Y, FENG H Z, YU Q Y. Effect of Shugan Qingre Huayu recipe combined with dexamethasone on inflammatory cytokines and breast pain in patients with plasma cell mastitis[J]. Matern Child Health Care China, 2024, 39(5):781-785. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2024.05.002.
- [28] 武海明, 谷志海, 闫露露, 等. 温阳活血法对浆细胞性乳腺炎疼痛介质、泌乳素及血清炎症因子的影响[J]. 中医学报, 2023, 38(6): 1329-1334. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2023.06.220.
- WU H M, GU Z H, YAN L L, et al. Effects of warming Yang and activating blood circulation method on pain mediators, prolactin and serum inflammatory factors in plasma cell mastitis[J]. Acta Chin Med, 2023, 38(6): 1329-1334. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2023.06.220.
- [29] 尹琳琳, 郝俊兰, 赵静, 等. 西黄丸联合地塞米松治疗浆细胞性乳腺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(6):1544-1548. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.028.
- YIN L L, HAO J L, ZHAO J, et al. Clinical study of Xihuang pill combined with dexamethasone in treating plasma cell mastitis[J]. Drugs Clin, 2024, 39(6): 1544-1548. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.028.
- [30] 董兰蔚, 叶媚娜, 殷玉莲, 等. 中医药内外合治对肉芽肿性乳腺炎的影响及作用机制研究[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(12):1326-1331, 1336. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2021.12.007.
- DONG L W, YE M N, YIN Y L, et al. Effect and mechanism of internal and external treatment by traditional Chinese medicine on granulomatous mastitis[J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2021, 40(12): 1326-1331, 1336. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2021.12.007.
- (收稿日期: 2024-05-08 修回日期: 2024-11-13)
(本文编辑: 张俊彦, 富群华, 丁宇菁, 吴昊晟)

引用本文

- 殷玉莲, 马丽娜, 屠思远, 等. 非哺乳期乳腺炎大鼠模型的建立及评价[J]. 实验动物与比较医学, 2024, 44(6): 587-596. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.065.
- YIN Y L, MA L N, TU S Y, et al. Establishment and evaluation of a rat model for non-puerperal mastitis[J]. Lab Anim Comp Med, 2024, 44(6): 587-596. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.065.