



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.015
China Journal of General Surgery, 2024, 33(5):822-831.

· 文献综述 ·

浆细胞性乳腺炎物质交换通道转运障碍的病理机制研究进展

文小匀¹, 张晓军², 刘剑刚³

[1. 北京中医药大学临床医学院(西苑医院), 北京 100029; 中国中医科学院西苑医院 2. 乳腺病科 3. 心血管研究室, 北京 100091]

摘要

浆细胞性乳腺炎(PCM)是以乳腺导管扩张、浆细胞浸润为主要病理表现的非哺乳期乳腺炎。目前关于PCM的病因不明,临床采用抗生素、抗结核、激素、手术等治疗方式治疗效果欠佳,且药物副作用、术后外形损伤、复发等给女性患者的身心造成重创。逐步完善PCM发病机制研究,实现精准有效治疗,减少复发是目前亟待解决的重点。多数学者认为PCM乳腺导管内的脂肪性物质堆积、外溢会引起导管周围的化学性刺激和免疫性反应,导致多种炎细胞浸润。乳腺导管分泌物堆积可能与乳腺导管上皮细胞物质交换异常有关,最终引起上皮细胞坏死。物质交换通道实现细胞间物质转运的同时维持内环境稳态,新的研究表明物质交换通道与炎症和免疫密切相关。离子通道通过调节离子-水平衡和免疫启动等多种机制参与乳腺生理及病理反应,机械敏感性离子通道Piezo1作为机械力相关慢性炎症中的力传感器,探究机械力损伤和僵硬环境诱导促炎因子分泌和炎细胞迁移,对PCM外伤后出现的乳腺局部炎症反应有提示意义。水通道蛋白(AQP)动态调节水和溶质的转运,PCM乳腺局部病变组织迅速红肿、液化,可能由AQP介导的快速水流变化,固有免疫和适应性免疫参与的炎症反应所导致;部分具有甘油转运能力的AQP作用于脂肪分解和脂质沉积,也可以为PCM乳腺导管内大量脂质样分泌物堆积的机制提供参考。细胞外囊泡(EV)包围并携带各种生物分子,保护它们不在恶劣的细胞外环境中降解,从而实现短距离和长距离的信息传递的功能。当内容物具有促炎性时, EV传播破坏性炎症的能力可用于解释PCM乳腺局部炎症同时出现发热、咳嗽、下肢结节性红斑等全身炎症反应的原因。PCM患者乳腺导管内分泌物聚集,管腔高度扩张,导管周围大量炎细胞浸润,因脓肿内含有大量坏死的细胞及组织碎片,若治疗延误,反复不愈者可形成瘘管。本文从离子通道、AQP和EV等物质交换通道障碍角度探讨PCM的发病机制,希望能为后续PCM关键病理机制和干预靶点的研究提供新思路。

关键词

乳腺炎; 离子通道; 囊泡运输; 水孔蛋白质类; 综述
中图分类号: R655.8

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程基金资助项目(C1202A01907)。

收稿日期: 2023-11-29; 修订日期: 2023-12-28。

作者简介: 文小匀, 北京中医药大学临床医学院(西苑医院)硕士研究生, 主要从事中西医结合乳腺外科临床和基础方面的研究。

通信作者: 张晓军, Email: zxj6298@sohu.com; 刘剑刚, Email: liujiangang2002@sina.com

Pathological mechanism of impaired material exchange channels in plasma cell mastitis: a review of research progress

WEN Xiaoyun¹, ZHANG Xiaojun², LIU Jiangan³

[1. Clinical Medical College(Xiyuan Hospital), Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Department of Breast Disease 3. Research Center for Cardiovascular Diseases, Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China]

Abstract

Plasma cell mastitis (PCM) is a type of non-lactational mastitis characterized by dilated mammary ducts and plasma cell infiltration as its main pathological features. The etiology of PCM remains unclear, and current treatments, including antibiotics, anti-tuberculosis drugs, hormones, and surgery, have shown limited efficacy. These treatments often result in significant physical and mental damage to female patients due to drug side effects, postoperative disfigurement, and recurrences. It is crucial to further investigate the pathogenesis of PCM to develop precise and effective treatments and reduce recurrence rates. Most scholars believe that the accumulation and leakage of fatty substances within the mammary ducts lead to chemical irritation and immune responses around the ducts, resulting in the infiltration of various inflammatory cells. The accumulation of mammary duct secretions may be related to abnormal material exchange in mammary duct epithelial cells, ultimately causing epithelial cell necrosis. Substance exchange channels facilitate the transfer of materials between cells while maintaining homeostasis in the internal environment. Recent studies indicate that these channels are closely related to inflammation and immunity. Ion channels are involved in physiological and pathological responses in the mammary gland through mechanisms such as regulating ion-water balance and initiating immune responses. The mechanosensitive ion channel Piezo1 acts as a force sensor in chronic inflammation associated with mechanical force. Exploring how mechanical injury and a firm environment induce the secretion of pro-inflammatory factors and the migration of inflammatory cells may provide insights into the local inflammatory response in PCM following trauma. Aquaporins (AQPs) dynamically regulate water and solute transport. The rapid swelling and liquefaction of local PCM lesions might result from fast water flow changes mediated by AQPs and inflammation involving both innate and adaptive immunity. Some AQPs exhibiting a glycerol transport capacity play roles in lipolysis and lipid deposition, offering insights into the accumulation of lipid-like secretions in PCM ducts. Extracellular vesicles (EVs) encapsulate and transport various biomolecules, protecting them from degradation in harsh extracellular environments and facilitating short- and long-distance communication. When carrying pro-inflammatory content, EVs can spread destructive inflammation, explaining the PCM breast accompanied by systemic inflammatory reactions such as fever, cough, and erythema nodosum of the lower limbs. PCM patients exhibit secretion accumulation in the ducts, significant ductal dilation, and extensive inflammatory cell infiltration around the ducts. Abscesses containing a large number of necrotic cells and tissue debris can lead to fistula formation if treatment is delayed and the condition persists. This paper explores the pathogenesis of PCM from the perspective of substance exchange channel disorders, including ion channels, AQPs, and EVs, aiming to provide new insights for future research on key pathological mechanisms and intervention targets in PCM.

Key words

Mastitis; Ion channels; Adaptor Protein Complexes, Vesicular Transport; Aquaporins; Review

CLC number: R655.8

浆细胞性乳腺炎 (plasma cell mastitis, PCM) 临床表现复杂, 是以乳房红、肿、热、痛及乳头溢液、凹陷为主要症状, 乳腺导管扩张、浆细胞浸润为主要病理表现的乳房良性疾病, 又可称为乳管周围型乳腺炎、乳腺导管扩张症等, 好发于30~40岁的非哺乳期女性^[1]。乳腺导管扩张是PCM发病的起始表现, 后期以导管破坏以及脓肿形成为主, 因脓肿内含有大量坏死的细胞及组织碎片, 淤积于导管内, 若治疗延误、反复不愈者可形成瘘管。但引起乳腺导管扩张的原因至今还未十分明确, 目前的观点包括自身免疫系统紊乱、细菌感染、乳腺结构异常等导致乳导管上皮细胞破坏、脱落, 角化碎屑和脂质分泌物堵塞管腔, 并刺激附近的乳腺组织出现炎症反应和浸润, 包括浆细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和泡沫细胞等炎症细胞^[2]。

生物膜离子通道 (ion channels of biomembrane, ICB) 是各种无机离子跨膜被动运输的通路, 离子通道依据其活化的方式不同, 可分两类: 一类是电压活化的通道, 即通道的开放受膜电位的控制, 如钠离子 (Na^+)、钙离子 (Ca^{2+})、氯离子 (Cl^-) 和一些类型的钾离子 (K^+) 通道; 另一类是化学物活化的通道, 即靠化学物与膜上受体相互作用而活化的通道, 如乙酰胆碱受体通道, 氨基酸受体通道, Ca^{2+} 活化的 K^+ 通道等。目前又发现了不通过细胞膜进行交换的方式, 如水通道蛋白 (aquaporins, AQP) 协助扩散的运输方式^[3], 还有细胞释放的囊泡作为一种新的信号传递运输模式^[4], 多方面解释物质交换的重要性。由于人类母乳丰富的营养价值以及动物乳汁的经济价值, 哺乳期乳腺的物质交换已有充分的研究, 但在非哺乳期乳腺炎表现出难以缓解的乳房肿胀、乳房压痛或异常乳头溢液, 以及更严重的情况下, 可能出现下肢结节红斑, 物质交换通道在炎症和免疫中扮演了怎样的角色。本文从离子通道、AQP和细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EV) 等物质交换通道障碍致PCM的研究进展进行归纳, 以期对PCM发病机制研究提供新的研究思路。

1 离子通道与PCM

离子转运蛋白在调节乳腺离子转运, 乳汁分泌和维持酸碱稳态方面发挥着重要作用, 并且通

过多种机制参与乳腺癌疾病过程, 但缺乏在乳腺炎, 特别是非哺乳期乳腺炎中的相关性分析。在生理途径中, 离子通道可以灵活调节其活性, 以改变跨膜渗透压 (osmotic pressure, OP) 条件和流体流动。与其他分泌性上皮细胞一样, 乳腺上皮 Na^+ 、 K^+ 和 Cl^- 的电化学梯度使细胞内相对于管腔内容物 (在乳腺中通常是乳汁) 保持负电, 这是通过位于基底外侧膜上的 Na^+-K^+ 和 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ 协同转运蛋白完成的, 通过 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ 协同转运蛋白的作用, Cl^- 在细胞内的积累是离子和水通过顶膜分泌的驱动力。并且细胞的扩张或收缩通过释放和吸收 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 和有机物等溶质调节细胞体积, 并最终增加细胞液体运输^[5]。研究^[5]发现, 炎症可以通过驱动离子和水转运蛋白引起间质和各种组织细胞的肿胀, 这样的离子-水平衡改变可能导致免疫细胞功能受损和死亡。越来越多的研究^[6]表明, 离子通道在免疫细胞中大量表达并参与免疫反应调节, 例如, Ca^{2+} 已被证明是巨噬细胞肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 分泌以及吞噬作用中重要的第二信使。在中性粒细胞中, Ca^{2+} 的流入会导致脱颗粒、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶激活以及活性氧的产生。研究^[7]发现, 钙通道是乳腺发育的重要调节因子, 正常乳腺上皮细胞中钙选择性通道TRPV6 (transient receptor potential vanilloid 6, TRPV6) 的缺失会导致上皮完整性破坏和腺泡三维形态异常, 同时, 该通道也是免疫细胞和靶细胞中钙电流的功能元件, 在多种炎症事件的调节中发挥作用^[8]。TRPV6以张力依赖性方式表达, 因此可以假设乳腺癌进展过程中的僵硬环境在TRPV6高表达中发挥作用。以上结果提示, 组织微环境的生物物理变化如何触发并引起细胞内信号级联的变化也很重要。

除了化学环境之外, 乳腺上皮细胞还存在于复杂的物理环境中, 离子通道可以帮助调节组织结构和功能^[9]。外伤史是PCM常见的危险因素之一, 许多患者反映孩子撞击、按摩、门框挤压局部后迅速出现乳房肿块, 或肿块在钼靶检查挤压后加重。机械敏感性离子通道Piezo1是近年来热点研究内容, 该通道开放时允许 Ca^{2+} 、 K^+ 和 Na^+ 等离子体流动, 并在机械压力下调节各种功能, 例如蛋白质合成、分泌、迁移、增殖和凋亡^[10]。已有研究^[11]表明, Piezo1通道作为机械力相关慢性炎症

中的力传感器, Piezo1通道的激活会触发胞外 Ca^{2+} 内流和 Ca^{2+} 从钙池中释放从而转导炎症信号。同时, Piezo1通道不仅可以感知机械力并引发炎症,还能感知发炎组织中局部机械应力的变化,参与炎症的发展^[12-13]。细胞通过机械转导感知有害刺激,不同机械力引起的炎症具有不同的病理生理过程^[14]。一般来说,当对细胞施加破坏性的机械力时,除了直接的机械力损伤外,机械力还会诱导细胞分泌促炎因子并造成间接损害。炎症细胞一方面清除坏死组织细胞,另一方面破坏正常组织。在炎症因子和组织崩解产物的刺激下,相应的生长因子被释放,炎症局部增殖细胞增多,炎症转为慢性病理过程。当炎症因子刺激时,局部血管会经历短暂的收缩,继而通过神经反射引起血管扩张,血管通透性增加,血管内液体通过血管壁渗漏到血管外,水肿的形成产生持续存在的有害机械力损害组织,形成恶性循环。

研究^[15-16]表明,机体免疫微环境的改变促进PCM的发生及发展,非哺乳期乳腺炎的免疫微环境包括固有免疫细胞、T、B淋巴细胞、细胞因子等。Piezo1通道与免疫细胞功能之间存在着密不可分的联系。在巨噬细胞中, Piezo1通道活性会改变基因表达和吞噬细胞活性,并使细胞极化至促炎症反应^[17], Piezo1通道也是巨噬细胞硬度的机械传感器并通过肌动蛋白细胞骨架之间的正反馈调节促进巨噬细胞炎症激活^[18]。在单核细胞中, Piezo1通道可感知周期性机械力,招募中性粒细胞清除肺部铜绿假单胞菌感染^[19]。还有研究^[20]发现, Piezo1通道传感单核细胞病理剪切应力,使单核细胞表现出更高的激活水平、炎症标志物表达、黏附能力和吞噬活性。T细胞受体(T cell receptor, TCR)对主要组织相容性复合物分子(peptide-loaded MHC molecules, pMHC)上的抗原肽的识别和下游信号传导的诱导而被激活。在TCR-pMHC相互作用过程中, Piezo1通道在免疫突触中充当专业的机械转导器,但通过基因删除发现Piezo1通道在T细胞增殖、间质运动、效应T细胞极化方面不是必需的^[21]。Piezo1通道可以通过激活下游信号通路打开局部内皮屏障作用于白细胞外渗。白细胞诱导的细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)聚集产生的机械力与流动的血流施加的流体剪切应力协同作用,以增加内皮膜张力并激活机械敏感的阳离子通道Piezo1。这

导致胞浆内 Ca^{2+} 离子浓度增加并激活下游信号事件,包括酪氨酸激酶肉瘤(tyrosine kinases sarcoma, SRC)和蛋白酪氨酸激酶2(protein tyrosine kinase 2, PYK2)以及肌球蛋白轻链的磷酸化,从而导致内皮屏障打开^[22]。

2 AQP的机制及在PCM上的表达

细胞膜上存在AQP,一般认为细胞内外的水分子是以简单扩散的方式透过双磷脂细胞膜的,但细胞膜为双磷脂细胞膜,很难以简单扩散来解释某些细胞在低渗溶液中对水的通透性。它将细胞的内环境物质及细胞器等与外部环境区分开,水、离子以及其他极性分子一般不能透过这层双磷脂细胞膜。但是细胞生命活动经常需要有选择性地对这些物质进行快速跨膜传输,科学研究表明,水分子跨越细胞膜的快速运输可以通过细胞膜上的AQP实现^[23]。目前在人类细胞中已发现此类至少13种AQP,均具有选择性地让水分子通过的特性,部分也允许运输小的中性溶质,例如甘油和尿素。在哺乳动物中,AQP大量存在于眼、肾脏、腹腔脏器等器官中,对体液渗透、泌尿等生理过程非常重要。

AQP1、3和5已在人类乳腺组织中被发现,它们在哺乳期分泌乳汁过程发挥作用^[24]。类似的观察结果表明AQP1和AQP3蛋白也存在于非哺乳期人类乳腺组织中^[3]。AQP1分布在毛细血管和小静脉内皮细胞的顶膜和基底外侧膜中,将水从血液转移到间质空间中发挥作用。而AQP3位于腺泡和导管上皮细胞的基底外侧膜,可以将水和/或甘油从间质液转移到细胞质中^[25]。这些结果表明,AQP存在于哺乳期的乳腺中,并且可能通过在乳汁通过乳头导管系统向外排出时将乳汁中的糖、蛋白质和脂质稀释成等渗溶液来参与控制乳汁的水分含量。乳腺作为人体特殊的外分泌器官,周期性调节水和溶质的转运,流体运输速率可由离子通道、AQP(数量和打开或关闭状态)以及OP条件三个因素决定。由离子通道和孔蛋白介导的跨膜运输的优点是可以灵活调节离子通道和孔蛋白的活性,以改变OP和流体流动。流体运输可能涉及两种机制:首先,AQP会根据通道周围水溶性渗透物质的分子量改变其水渗透性。其次,AQP的表达可以动态调节。例如,雌激素诱导的血管内

皮细胞中 AQP1 的表达变化可调节组织液流动^[26]。AQP 为水和其他不带电溶质的快速移动提供选择性孔隙，穿过不同的细胞膜并在细胞体积调节 (cell volume regulation, CVR) 中发挥作用^[27]。AQP1 可以调节快速肿胀动力学，并在触发和加速调节体积方面发挥关键作用，这是细胞响应肿胀调整细胞体积的过程^[28]。与恶性肿瘤细胞逐渐增殖形成的实性乳房结节不同，PCM 多是突然出现的大肿块，迅速红肿、液化、破溃。许多患者甚至反映肿块是一夜之间出现的，如此快速的进展，AQP 引起的快速水流变化导致的细胞或间质水肿可能具有提示意义。

AQP1 和 AQP3 通过影响巨噬细胞体积，参与巨噬细胞迁移和吞噬^[29]。根据其激活状态发挥不同的功能，巨噬细胞分为静息 (M0) 和极化 (M1 和 M2) 状态，AQP1 通过抑制丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 激活来抑制 M1 极化^[30]，并通过磷酸肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 依赖性机制促进 M2 极化^[31]。M2 型巨噬细胞参与损伤组织的修复和纤维化，M2 型巨噬细胞的持续表达可能与 PCM 组织损伤长期存在及炎症迁延有关。AQP3 介导的细胞内过氧化氢 (hydrogen peroxide, H₂O₂) 摄取是核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 细胞信号传导和随后的巨噬细胞激活所必需的^[32]。AQP3 抑制或沉默部分阻断脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 启动并减少白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、促炎细胞因子白细胞介素 (pro-inflammatory cytokines interleukin-1 β , proIL-1 β) 和 TNF- α 的产生，表明 AQP3 可能通过 Toll 样受体 4 (transient potential receptor 4, TLR4) 参与巨噬细胞启动^[33]。有研究^[34]发现，TLR2、TLR4 在非哺乳期乳腺炎患者中的表达水平显著高于纤维腺瘤组，提示 TLR2、TLR4 可能参与了非哺乳期乳腺炎的发生发展。但 TLR 的表达是由细菌感染所致或是其他因素刺激，是否会导致机体免疫系统失衡，从而诱发非哺乳期乳腺炎，尚需进一步研究证实。临床分析^[35]发现，PCM 患者外周血免疫因子 CD3、CD20、CD68 表达与病程有关，CD3、CD20、CD68 分别是 T、B 淋巴细胞和巨噬细胞的标识之一。淋巴细胞是慢性炎症中浸润的另一种炎症细胞，与巨噬细胞在慢性炎症过程中相互作用，使炎症反应周而复始，连绵不断。T 细胞中可以检测到 AQP3、AQP4 的表

达。AQP3 在 T 细胞和巨噬细胞上表达，对于趋化因子依赖性细胞迁移所需的肌动蛋白细胞骨架重塑至关重要。AQP4 在 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞上表达，靶向阻断 AQP4 会导致 KLF2 基因表达减少，并随后导致介导 T 细胞迁移的关键趋化因子受体表达减少^[36]。AQP1、AQP3、AQP5 已在活化的 B 细胞中检测到，然而，这些角色的作用 B 细胞功能中的 AQP 尚未阐明^[29]。

3 囊泡运输-物质交换通道的新发现和 PCM 研究

现代医学研究介于细胞与分子之间的亚类结构，即囊泡在细胞内部和细胞间的物质运输。EV 可以包围并携带各种生物分子，包括蛋白质、聚糖、脂质、代谢物、RNA 和 DNA^[37]。研究^[38]发现，包括血液、羊水、乳汁中有大量囊泡的存在。一旦附着在靶细胞上，EV 就可以通过受体-配体相互作用诱导信号传导，或通过内吞/吞噬作用将其内容物输送到细胞质中，从而改变受体的生理状态。EV 包括外泌体 (exosome, EXO) (50~100 nm)、微泡 (microvesicles, MV) (100~1 000 nm)、凋亡细胞外囊泡 (apoptotic extracellular vesicles, Apo-EV) (15 μ m) 和一些其他膜结合颗粒。EV 亚群具有不同的粒径并有一些重叠、不同的生物发生途径和特定的表面标记^[39]。心和脑损伤相关实验^[40]中发现，EV 的内容物具有促炎性作用，不仅会加剧局部炎症，甚至还可引发远处器官和全身炎症。EV 传播破坏性炎症的能力引起了关注，这或许可以解释 PCM 乳腺局部炎症急性期患者并发发热、咳嗽、下肢结节性红斑等症状以及同侧不同象限甚至对侧乳腺不断再发肿物的原因。

PCM 超显微结构观察到损伤的乳腺组织中存在大量 EXO，但在正常乳腺组织中较少见。EXO 是生理和疾病状态下细胞间通讯的重要介质。携带来自细胞的多种生物分子，包括蛋白质、信使 RNA (mRNA)、微小 RNA (miRNA)、脂质和其他代谢物。EXO 将通过多种机制被受体细胞吸收，例如胞吞作用或膜融合与靶细胞结合，并将其内容物递送至受体细胞^[41]。通过将生物材料在细胞间转移，EXO 可以在短距离和长距离穿梭传递信息。miRNA 是内源性非编码 RNA 分子，利用 EXO 作为载体实现细胞间通讯和蛋白质生物合成

的调节,同时在恶劣的细胞外环境中免受降解。细胞外 miRNA 在炎症过程扩散,并具备多种功能。从炎症反应的角度来看,最近有报道称各种细胞外 miRNA 在免疫细胞中表达,并影响免疫细胞反应的程度^[42]。母乳 EXO 的 miRNA 含量已通过微阵列和深度测序分析进行了详细研究,并且在哺乳期间发现免疫相关 miRNA 的高表达,人乳中的 EXO 可能反映母体体质、生活环境以及对婴儿免疫系统有潜在影响^[43]。Wang 等^[24]通过对 PCM 和正常乳腺组织 EXO 转录组的分析显示差异可映射到钙信号通路、瞬时电位受体(transient potential receptor, TRP),内吞作用,补体和凝血级联反应、细胞因子与细胞因子受体相互作用等 30 余个信号通路。并通过实验发现 EXO 可能参与 PCM 中腺泡上皮细胞和导管的旁分泌,而旁分泌信号在炎症细胞募集和促炎症因子的分泌中发挥着不可或缺的作用。临床研究^[44]发现 PCM 患者血清及乳腺组织细胞炎症因子的异常表达。细胞因子作为免疫和炎症的关键介质通过庞大的网络相互作用。细胞因子可以共同作用以促进宿主防御和疾病中的炎症,也可以减轻炎症并诱导修复。前期的研究已经广泛报道了与 EXO 相关的主要促炎细胞因子,IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 、环氧合酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、趋化因子 CCL2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)等都被证明与多种细胞类型分泌的 EXO 有关,并作用于广泛的诱导炎症或免疫调节反应的靶细胞范围。EXO 对于 PCM 炎症激活、抑制抗原提呈等作用可能成为未来 PCM 机制研究及治疗的新方向^[45]。

基于先天免疫反应在乳腺复旧过程中起着至关重要的作用,其他种类的 EV 也可能参与乳腺炎症的发展。MV 的细胞来源可能决定了它们在体内的功能。例如,源自单核细胞的 MV 参与炎症过程,而源自血小板的 MV 在血液凝固中起重要作用^[46]。单核细胞是先天免疫系统的一部分,它们在人体血液中循环并渗入周围组织,随后在接受细胞信号后分化为巨噬细胞或树突状细胞。单核细胞会释放单核细胞微泡(monocytic microparticles, mMP)。mMP 的促炎作用主要通过增加内皮细胞以及其他细胞(例如成纤维细胞、单核细胞和平滑肌细胞)TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等促炎细胞因子的产生,将白细胞募集到炎症部位。并通过刺激细胞

间黏附分子的表达,促进免疫细胞向内皮细胞的渗透。虽然已有报道^[47]称 mMP 还可以通过抑制信号通路和强化内皮细胞的紧密连接,实现抗炎作用。但这些结果是在体外独立实验中观察到的,尚无法确定 mMP 在体内的抗炎作用是否与促炎作用同时产生或是在炎症的后期才表达。Apo-EV 是程序性细胞死亡机制的结果,含有 DNA、组蛋白和细胞解体产生的细胞碎片。它们的形成是一种高度受控的机制,可防止垂死细胞的潜在毒性、酶活性或免疫原性成分泄漏,从而防止组织破坏、炎症和自身免疫反应^[39]。细胞凋亡伴随着细胞核固缩、碎裂,随后形成并分泌一种仅包含细胞质结构致密的圆形囊泡。经巨噬细胞邻近细胞吞噬或随细胞外液向远处传递。后续的研究^[48]发现这些囊泡可以作为凋亡细胞产生的通信载体,调节凋亡细胞对自身、周围细胞的凋亡和再生过程,以及影响病理状态下组织的炎症反应。电子显微镜下可以观察到 PCM 乳腺导管上皮细胞表现出典型的损伤和凋亡,包括细胞和核膜退化、染色质皱缩和碎片化^[2]。该过程产生的凋亡小体还没有得到细致描述,期待未来可以继续完善 Apo-EV 在 PCM 病理中的相关研究。

4 物质交换与 PCM

在乳汁分泌过程中,乳腺分泌上皮有五种主要的已知分泌途径,四种跨细胞和一种细胞旁途径:(1)膜途径:可以直接穿过细胞膜的物质,例如水、尿素、葡萄糖、Na⁺、K⁺和 Cl⁻。(2)高尔基体途径:分泌物被高尔基体运输或隔离,并通过胞吐作用分泌到乳管中,例如酪蛋白、乳清蛋白、乳糖、柠檬酸盐和钙。(3)乳汁-脂肪途径:乳脂球或一些细胞质成分,例如乳脂、脂溶性激素和药物和一些未知的生长因子从被膜(乳脂球膜)包围的分泌细胞的顶端挤出。(4)胞吞作用:囊泡运输涉及各种细胞器,可能在某些情况下还涉及高尔基体途径。(5)细胞旁途径:间质液直接进入乳汁。这些途径并行运作,将源自血液或间质液的前体转化为乳成分。而细胞旁途径在妊娠腺体中是开放的,并允许转移至少与完整免疫球蛋白一样大的分子。它在完全泌乳的腺体中封闭,在乳汁和间质空间之间提供了紧密的屏障。在出现乳腺炎和退化期间,该屏障再次打开^[49]。

有研究^[50]对232例非哺乳期乳腺炎患者手术中乳腺导管内脂质样分泌物进行评分,59.91%的患者术中可以见到扩张的乳腺导管或充满大量脂质样黄稠分泌物/豆腐渣样物质的囊腔,并且乳腺导管内分泌物与临床症状体征呈正相关。遗憾的是,管腔内的类脂样的分泌物来源尚不可知。众所周知,女性乳房富含脂肪组织,脂肪组织作为一个器官,由脂肪细胞、细胞外基质(ECM)和免疫细胞组成,在女性乳房从青春期、妊娠、哺乳到复旧的整个生命周期中,乳房变化的动态中发挥着重要作用^[51]。哺乳期乳腺合成大量甘油三酯,对甘油有显著需求,AQP作为甘油通道的生理重要性已被证明。水甘油孔蛋白(AQP3、AQP7、AQP9和AQP10)代表关键的甘油通道,使甘油能够穿过细胞膜。AQP3作为调节新陈代谢的甘油提供者。因此,AQP3在肺泡MEC中的表达被认为参与了从血浆中摄取水和甘油以产生乳汁的过程^[52]。对MDA-MB-231乳腺癌细胞系的研究^[52]表明,AQP3的敲低会适度降低水渗透性,但会显著降低甘油渗透性,表明AQP3可能对甘油具有更高的渗透性。脂肪细胞是甘油的主要来源,在脂肪分解过程中,甘油被释放,通过精心策划的过程被其他组织代谢^[39]。研究^[53]表明,脂肪AQP是脂肪组织生物学的关键参与者,作用于脂肪细胞增殖分化和脂肪沉积。与脂肪细胞相反,非脂肪器官(例如肝脏、肾脏等)对储存脂质的适应性较差,这些组织脂质的异位积累可能会引起代谢改变,引发细胞功能的脂毒性破坏^[54]。囊泡作为一种物质交换方式也携带脂质,但与脂质分泌物不同,这些脂质成分构成囊泡包膜,传递特异性信息,属于信号分子。EV可以充当脂肪细胞和脂肪组织中其他细胞之间的信使^[55]。例如,脂肪细胞衍生的EV可以化学吸引单核细胞,因此可能导致肥胖胰岛素抵抗动物和人类中观察到的脂肪组织炎症。文献^[56]描述了脂肪组织巨噬细胞通过过量产生能够阻断胰岛素信号传导的炎症细胞因子,在调节全身代谢中发挥有害作用。PCM患者乳腺导管内分泌物聚集,管腔高度扩张,导管周围大量炎细胞浸润,因脓肿内含大量坏死的细胞及组织碎片,若治疗延误,反复不愈者可形成瘻管。基于AQP和EV参与脂肪代谢的功能,笔者推测物质交换通道可能通过脂质分泌物积累和脂肪坏死参与PCM病程,但目前仍缺乏进一步的验证和证据支撑。

5 总结与展望

PCM是一种病因不明又容易复发、迁延不愈的慢性炎症,目前现代医学常采用抗生素、抗结核、激素、手术等治疗方式,虽有一定临床疗效^[57],但药物副作用、复发、术后外形损伤给女性患者的身心造成了非常重大的损害。如何提高治愈率,减少复发,保证外形美观,最大可能地减轻患者痛苦是目前临床治疗面临的主要问题。PCM常见的危险因素包括乳头内陷、外伤史等,又具有起病急、病程长的特点^[58],但临床研究尚不能明确其病因,机制研究也相对较少。本文依据PCM乳房水肿,导管内分泌物堆积,乳腺局部和全身炎症反应的特点,从内环境物质交换及通道转运的角度探讨PCM可能的病理机制,为后续深入开展PCM病理机制研究,寻找关键通路和相关蛋白抑制剂及为治疗PCM提供新的干预靶点和思路。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:文小匀负责论文初稿撰写、文章修改;张晓军负责研究指导、文章审阅;刘剑刚负责论文写作指导、文章修改。

参考文献

- [1] 张翠平. 浆细胞性乳腺炎的超声诊断价值[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(3):309-311. doi:10.3969/j.issn.0253-9926.2019.03.016.
Zhang CP. Ultrasonic diagnostic value of plasma cell mastitis[J]. Shanxi Medical Journal, 2019, 48(3): 309-311. doi: 10.3969/j.issn.0253-9926.2019.03.016.
- [2] Zhang HJ, Ding PP, Zhang XS, et al. MAC mediates mammary duct epithelial cell injury in plasma cell mastitis and granulomatous mastitis[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113(Pt A): 109303. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109303.
- [3] Ma Z, Yuan D, Cheng X, et al. Function of ion transporters in maintaining acid-base homeostasis of the mammary gland and the pathophysiological role in breast cancer[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2020, 318(1): R98-R111. doi: 10.1152/ajpregu.00202.2019.
- [4] 陈元颖, 郝振华, 李巍. 囊泡运输的分子细胞机制[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(1):3-12. doi:10.11844/cjcb.2019.01.0001.
Chen YY, Hao ZH, Li W. Molecular and cellular mechanism of vesicle trafficking[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2019, 41(1):

- 3-12. doi:10.11844/cjcb.2019.01.0001.
- [5] Messerer DAC, Schmidt H, Frick M, et al. Ion and water transport in neutrophil granulocytes and its impairment during sepsis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1699. doi:10.3390/ijms22041699.
- [6] 张婷婷,姚镜. 离子通道在免疫细胞和免疫应答反应中的功能研究进展[J]. *生理学报*, 2019, 71(6): 894-904. doi: 10.13294/j.aps.2019.0074.
- Zhang TT, Yao J. Research advances in the functional roles of ion channels in immune cells and immune response[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2019, 71(6): 894-904. doi: 10.13294/j.aps.2019.0074.
- [7] 韩学莹,赵丹,王建鹏,等. 上皮性钙通道TRPV6对乳腺分化发育的影响[J]. *南开大学学报:自然科学版*, 2017, 50(5):76-83.
- Han XY, Zhao D, Wang JP, et al. The effect of epithelial Ca²⁺ channel TRPV6 on mammary gland differentiation[J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Nankaiensis: Natural Science Edition*, 2017, 50(5):76-83.
- [8] Ramirez G, Coletto L, Sciorati C, et al. Ion channels and transporters in inflammation: special focus on TRP channels and TRPC6[J]. *Cells*, 2018, 7(7):70. doi:10.3390/cells7070070.
- [9] Stewart TA, Hughes K, Stevenson AJ, et al. Mammary mechanobiology-investigating roles for mechanically activated ion channels in lactation and involution[J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(1): jcs248849. doi:10.1242/jcs.248849.
- [10] Ridone P, Vassalli M, Martinac B. Piezo1 mechanosensitive channels: what are they and why are they important[J]. *Biophys Rev*, 2019, 11(5):795-805. doi:10.1007/s12551-019-00584-5.
- [11] Liu H, Hu J, Zheng Q, et al. Piezo1 channels as force sensors in mechanical force-related chronic inflammation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:816149. doi:10.3389/fimmu.2022.816149.
- [12] Li M, Yin H, Yan Z, et al. The immune microenvironment in cartilage injury and repair[J]. *Acta Biomater*, 2022, 140:23-42. doi: 10.1016/j.actbio.2021.12.006.
- [13] Orsini EM, Perelas A, Southern BD, et al. Stretching the function of innate immune cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:767319. doi: 10.3389/fimmu.2021.767319.
- [14] Joshi H, Morley SC. Cells under stress: the mechanical environment shapes inflammasome responses to danger signals[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(1): 119-125. doi: 10.1002/JLB.3MIR1118-417R.
- [15] 梁小燕,刘忠民,黄海球,等. 非哺乳期乳腺炎与人体固有免疫系统及其临床意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2020, 23(5): 352-356. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2020.05.004.
- Liang XY, Liu ZM, Huang HQ, et al. Variations of Neutrophil cells, Natural killer cells, and Dendritic cells levels in peripheral blood of non-puerperal mastitis[J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2020, 23(5):352-356. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2020.05.004.
- [16] 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. doi:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2019.12.058.
- Cao ZW, Wang X, You GN, et al. Study on the mechanism of staging of plasma cell mastitis and related inflammatory factors and their signaling pathways[J]. *Cardiovascular Disease Electronic Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2019, 7(12):84-85. doi:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2019.12.058.
- [17] Ma S, Dubin AE, Zhang YX, et al. A role of PIEZO1 in iron metabolism in mice and humans[J]. *Cell*, 2021, 184(4):969-982. doi:10.1016/j.cell.2021.01.024.
- [18] Atcha H, Jairaman A, Holt JR, et al. Mechanically activated ion channel Piezo1 modulates macrophage polarization and stiffness sensing[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3256. doi:10.1038/s41467-021-23482-5.
- [19] Solis AG, Bielecki P, Steach HR, et al. Mechanosensation of cyclical force by PIEZO1 is essential for innate immunity[J]. *Nature*, 2019, 573(7772):69-74. doi:10.1038/s41586-019-1485-8.
- [20] Baratchi S, Zaldivia MTK, Wallert M, et al. Transcatheter aortic valve implantation represents an anti-inflammatory therapy via reduction of shear stress-induced, piezo-1-mediated monocyte activation[J]. *Circulation*, 2020, 142(11): 1092-1105. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045536.
- [21] Jairaman A, Othy S, Dynes JL, et al. Piezo1 channels restrain regulatory T cells but are dispensable for effector CD4+ T cell responses[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(28): eabg5859. doi: 10.1126/sciadv.abg5859.
- [22] Wang S, Wang B, Shi Y, et al. Mechanosensation by endothelial PIEZO1 is required for leukocyte diapedesis[J]. *Blood*, 2022, 140(3):171-183. doi:10.1182/blood.2021014614.
- [23] Wagner K, Unger L, Salman MM, et al. Signaling mechanisms and pharmacological modulators governing diverse aquaporin functions in human health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1388. doi:10.3390/ijms23031388.
- [24] Wang X, Han Y, Liu J, et al. Exosomes play an important role in the progression of plasma cell mastitis via the PI3K-akt-mTOR signaling pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 4312016. doi:10.1155/2019/4312016.
- [25] Kaihoko Y, Tsugami Y, Suzuki N, et al. Distinct expression patterns of aquaporin 3 and 5 in ductal and alveolar epithelial cells in mouse mammary glands before and after parturition[J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 380(3):513-526. doi:10.1007/s00441-020-03168-y.
- [26] Cai J, Wang DM, Liu JX. Regulation of fluid flow through the mammary gland of dairy cows and its effect on milk production: a

- systematic review[J]. *J Sci Food Agric*, 2018, 98(4): 1261–1270. doi:10.1002/jsfa.8605.
- [27] Morishita K, Watanabe K, Ichijo H. Cell volume regulation in cancer cell migration driven by osmotic water flow[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(8):2337–2347. doi:10.1111/cas.14079.
- [28] Zhou Z, Zhan J, Cai Q, et al. The water transport system in astrocytes-aquaporins[J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2564. doi: 10.3390/cells11162564.
- [29] Delporte C, Soyfoo M. Aquaporins: unexpected actors in autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(8):103131. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103131.
- [30] Li B, Liu C, Tang K, et al. Aquaporin-1 attenuates macrophage-mediated inflammatory responses by inhibiting p38 mitogen-activated protein kinase activation in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(12):1035–1047. doi: 10.1007/s00011-019-01285-1.
- [31] Liu CM, Li BH, Tang KH, et al. Aquaporin 1 alleviates acute kidney injury via PI3K-mediated macrophage M2 polarization[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(5): 509–521. doi: 10.1007/s00011-020-01334-0.
- [32] Hara-Chikuma M, Tanaka M, Verkman AS, et al. Inhibition of aquaporin-3 in macrophages by a monoclonal antibody as potential therapy for liver injury[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5666. doi: 10.1038/s41467-020-19491-5.
- [33] da Silva IV, Cardoso C, Martínez-Banaclocha H, et al. Aquaporin-3 is involved in NLRP3-inflammasome activation contributing to the setting of inflammatory response[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(6): 3073–3085. doi:10.1007/s00018-020-03708-3.
- [34] 屠道远, 甄林林, 李振, 等. Toll样受体2/4在非哺乳期乳腺炎组织中的表达及意义[J]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2020, 14(2):92–97. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2020.02.006.
- Tu DY, Zhen LL, Li Z, et al. Expression and clinical significance of Toll-like receptor 2/4 in non-puerperal mastitis[J]. *Chinese Journal of Breast Disease: Electronic Edition*, 2020, 14(2): 92–97. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2020.02.006.
- [35] 韦丽光, 韩猛. 浆细胞性乳腺炎患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达及临床意义[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(2):213–216. doi: 10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.016.
- Wei LG, Han M. Expression levels and clinical significance of peripheral blood CD3, CD20 and CD68 in patients with plasma cell mastitis [J]. *Journal of North Sichuan Medical College*, 2023, 38(2):213–216. doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.016.
- [36] Nicosia M, Miyairi S, Beavers A, et al. Aquaporin 4 inhibition alters chemokine receptor expression and T cell trafficking[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):7417. doi:10.1038/s41598-019-43884-2.
- [37] Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1):9–17. doi:10.1038/s41556-018-0250-9.
- [38] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaa6977. doi:10.1126/science.aau6977.
- [39] Adamo A, Brandi J, Caligola S, et al. Extracellular vesicles mediate mesenchymal stromal cell-dependent regulation of B cell PI3K-AKT signaling pathway and actin cytoskeleton[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:446. doi:10.3389/fimmu.2019.00446.
- [40] Ge X, Meng Q, Wei L, et al. Myocardial ischemia-reperfusion induced cardiac extracellular vesicles harbour proinflammatory features and aggravate heart injury[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(4):e12072. doi:10.1002/jev2.12072.
- [41] Chan BD, Wong WY, Lee MML, et al. Exosomes in inflammation and inflammatory disease[J]. *Proteomics*, 2019, 19(8):1800149. doi: 10.1002/pmic.201800149.
- [42] Lee S, Ko JH, Kim SN. The extracellular microRNAs on inflammation: a literature review of rodent studies[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1601. doi: 10.3390/biomedicines10071601.
- [43] Lönnerdal B. Human milk microRNAs/exosomes: composition and biological effects[J]. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2019, 90:83–92. doi:10.1159/000490297.
- [44] 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 JY, Liu JG, Zhang XJ. Mechanism of inflammatory factors and immune-related protein pathways in the etiology of plasma cell mastitis[J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2021, 24(11): 888–892. doi: 10.3969/j. issn. 1009-9905.2021.11.011.
- [45] 张湘生. 外泌体治疗浆细胞性乳腺炎的机制研究进展[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(4): 50–53. doi: 10.3969/j. issn. 2095-0616.2022.04.014.
- Zhang XS. Advances in the study of the mechanism of exosomes in the treatment of plasma cell mastitis[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2022, 12(4): 50–53. doi: 10.3969/j. issn. 2095-0616.2022.04.014.
- [46] Fogli S, Neri T, Nuti E, et al. Matrix metalloproteinase inhibitors prevent the release and proteolytic activity of monocyte/macrophage-derived microparticles[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(3): 485–490. doi:10.1016/j.pharep.2019.01.013.
- [47] Wen B, Combes V, Bonhoure A, et al. Endotoxin-induced monocytic microparticles have contrasting effects on endothelial inflammatory responses[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91597. doi:

- 10.1371/journal.pone.0091597.
- [48] 王玺惠,陈依,俞卫锋. 凋亡胞外囊泡在炎症与肿瘤发生、发展中的作用研究进展[J]. 浙江医学, 2023,45(10):1116-1120. doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2023.45.10.2022-3368.
- Wang XH, Cheng Y, Yu WF. Research progress on the role of apoptotic extracellular vesicles in inflammation and tumorigenesis and development[J]. Zhejiang Medical Journal, 2023,45(10):1116-1120. doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2023.45.10.2022-3368.
- [49] Mobasheri A, Barrett-Jolley R. Aquaporin water channels in the mammary gland: from physiology to pathophysiology and neoplasia[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2014, 19(1):91-102. doi:10.1007/s10911-013-9312-6.
- [50] 仲姗姗,万华,陶颖娜,等. 乳腺导管内脂质样分泌物与非哺乳期乳腺炎临床特征的相关性分析[J]. 中国临床研究, 2021, 34(2):181-185. doi:10.13429/j.cnki.cjcr.2021.02.009.
- Zhong SS, Wan H, Tao YN, et al. Correlation between mammary intraductal lipid secretions and clinical features of non-puerperal mastitis[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2021, 34(2):181-185. doi:10.13429/j.cnki.cjcr.2021.02.009.
- [51] Kothari C, Diorio C, Durocher F. The importance of breast adipose tissue in breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16):5760. doi:10.3390/ijms21165760.
- [52] Arif M, Kitchen P, Conner MT, et al. Downregulation of aquaporin 3 inhibits cellular proliferation, migration and invasion in the MDA-MB-231 breast cancer cell line[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1):713-720. doi:10.3892/ol.2018.8759.
- [53] Wang X, Yang J, Yao Y, et al. AQP3 facilitates proliferation and adipogenic differentiation of porcine intramuscular adipocytes[J]. Genes, 2020, 11(4):453. doi:10.3390/genes11040453.
- [54] Madeira A, Moura TF, Soveral G. Aquaglyceroporins: implications in adipose biology and obesity[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(4):759-771. doi:10.1007/s00018-014-1773-2.
- [55] Le Lay S, Rome S, Loyer X, et al. Adipocyte-derived extracellular vesicles in health and diseases: Nano-packages with vast biological properties[J]. FASEB Bioadv, 2021, 3(6):407-419. doi:10.1096/fba.2020-00147.
- [56] Akbar N, Azzimato V, Choudhury RP, et al. Extracellular vesicles in metabolic disease[J]. Diabetologia, 2019, 62(12):2179-2187. doi:10.1007/s00125-019-05014-5.
- [57] Xu H, Liu R, Lv Y, et al. Treatments for periductal mastitis: systematic review and meta-analysis[J]. Breast Care, 2022, 17(1):55-62. doi:10.1159/000514419.
- [58] 宋晓耘,周细秋,王玉,等. 浆细胞性乳腺炎和肉芽肿性乳腺炎发病危险因素临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(11):138-142. doi:10.13194/j.issn.1673-842x.2021.11.028.
- Song XY, Zhou XQ, Wang Y, et al. Clinical risk factors of plasma cell mastitis and granulomatous mastitis[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 23(11):138-142. doi:10.13194/j.issn.1673-842x.2021.11.028.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:文小匀, 张晓军, 刘剑刚. 浆细胞性乳腺炎物质交换通道转运障碍的病理机制研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(5):822-831. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.015

Cite this article as: Wen XY, Zhang XJ, Liu JG. Pathological mechanism of impaired material exchange channels in plasma cell mastitis: a review of research progress[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(5):822-831. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.015