

文章编号: 1005-0957 (2024) 10-1091-07

· 专题研究 ·

针灸治疗浆细胞性乳腺炎的疗效观察及对 JAK2/STAT3 信号通路关键蛋白的影响

赵莉, 栗粟

(河南省中医院, 郑州 450002)

【摘要】 目的 观察针灸治疗浆细胞性乳腺炎的临床疗效及对非受体型酪氨酸蛋白激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)/信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路关键蛋白的影响。**方法** 将 96 例浆细胞性乳腺炎患者随机分为观察组和对照组, 每组 48 例。对照组予甲泼尼龙, 观察组在对照组基础上予针刺和艾灸治疗。比较两组临床疗效、复发情况及不良反应发生情况, 观察两组治疗前后乳房症状 (乳房肿块直径、乳房肿块范围、乳房疼痛和乳房皮肤) 评分, 血清炎症因子 [肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-8 (interleukin-8, IL-8) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)]、血清免疫指标 [免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM)、补体 C3 和 C4] 以及乳房组织液中 JAK2/STAT3 信号通路关键蛋白 [JAK2、磷酸化 JAK2 (phospho-JAK2, p-JAK2) 和 STAT3、磷酸化 STAT3 (phospho-STAT3, p-STAT3)] 的水平。**结果** 观察组总有效率为 97.9%, 高于对照组的 75.6% ($P < 0.05$); 治疗后 3 个月随访时, 观察组复发率 2.2%, 低于对照组的 26.5% ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组乳房肿块直径、乳房肿块范围、乳房疼痛和乳房皮肤评分均低于对照组 ($P < 0.05$), 观察组 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP、IgG、IgM、补体 C3、补体 C4、JAK2、p-JAK2、STAT3 和 p-STAT3 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。对照组不良反应发生率为 31.1%, 高于观察组的 23.4% ($P < 0.05$)。**结论** 针灸联合甲泼尼龙治疗浆细胞性乳腺炎的临床疗效优于单纯甲泼尼龙治疗, 可更好地缓解乳房肿块、疼痛等症状, 降低复发, 其作用机制可能与调节 JAK2/STAT3 信号通路关键蛋白有关。

【关键词】 针灸疗法; 艾条灸; 乳腺炎; 女性; 非受体型酪氨酸蛋白激酶 2; 信号转导及转录激活蛋白 3

【中图分类号】 R246.3 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2024.10.1091

Efficacy observation of acupuncture-moxibustion in treating plasma cell mastitis and the effects on key proteins of JAK2/STAT3 signaling pathway ZHAO Li, LI Su. Henan Province Hospital of TCM, Zhengzhou 450002, China

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of acupuncture-moxibustion in treating plasma cell mastitis and the effects on key proteins of the Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway. **Method** Ninety-six patients with plasma cell mastitis were randomized into an observation group and a control group, each consisting of 48 cases. The control group was given Methylprednisolone, and the observation group received additional acupuncture and moxibustion treatment based on the intervention for the control group. The clinical efficacy, recurrence, and adverse reactions were compared between the two groups. Before and after the treatment, both groups were observed for breast symptom scores (breast lump diameter, breast lump extent, breast pain, and the skin of the breast), serum inflammatory factor levels [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6),

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (2022ZY1081)

作者简介: 赵莉 (1984—), 女, 主管护师, Email: liu666hnszyy@163.com

通信作者: 栗粟 (1982—), 男, 主治医师, 硕士, Email: lisu1177@163.com

interleukin-8 (IL-8), and C-reactive protein (CRP)], serum immune indexes [immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), complement 3 (C3), and complement 4 (C4)], and the levels of key protein levels of the JAK2/STAT3 signaling pathway in the breast tissue fluid [JAK2, phosphorylated JAK2 (p-JAK2), STAT3, and phosphorylated STAT3 (p-STAT3)]. **Result** The total effective rate was 97.9% in the observation group, higher than 75.6% in the control group ($P<0.05$); at the 3-month post-treatment follow-up, the relapse rate was 2.2% in the observation group, lower than 26.5% in the control group ($P<0.05$). After the treatment, the breast lump diameter, breast lump extent, breast pain, and breast skin scores were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$), and the levels of TNF- α , IL-6, IL-8, CRP, IgG, IgM, C3, C4, JAK2, p-JAK2, STAT3, and p-STAT3 in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The adverse reaction rate was 31.1% in the control group, higher than 23.4% in the observation group ($P<0.05$). **Conclusion** Acupuncture-moxibustion plus Methylprednisolone can produce more significant clinical efficacy than using Methylprednisolone alone in treating plasma cell mastitis. This combined method can better relieve symptoms such as breast lump and pain and lower recurrence, and the mechanism may be related to regulating key proteins of the JAK2/STAT3 signaling pathway.

[Key words] Acupuncture-moxibustion; Moxa stick moxibustion; Mastitis; Female; Janus kinase 2; Signal transducer and activator of transcription 3

浆细胞性乳腺炎(plasma cell mastitis, PCM)是一种以浆细胞浸润和导管扩张为主要病理表现的慢性非细菌性炎性乳腺病^[1]。PCM好发于非哺乳期女性,占良性乳腺疾病的4%~5%^[2-3]。PCM病因尚未完全清楚,一般认为与导管排泄异常、激素紊乱、炎症感染、免疫失调等有关。临床表现为乳房肿块、乳房疼痛、局部红肿、乳头凹陷、乳晕局部脓肿、破溃以及破溃后难以愈合,且在同一乳房常出现多个病灶,给患者带来了极大的痛苦^[4]。西医主要采用激素(如甲泼尼龙)、抗生素、抗结核药、手术等治疗。临床常用的手术有乳房局部切除术和乳腺导管切除术,但由于乳腺肿块数量多且界限模糊,手术很难精准把控切除范围,常常会出现病灶切除不彻底或切除范围大,导致病情复发或乳房缺损甚至乳房全切,给女性的身心带来极大创伤。药物治疗尚不能取得满意的临床疗效,且可引起严重的胃肠道不适、神经系统病变、肝肾损伤等^[5]。中医药保守治疗乳腺疾病经历长期临床实践,尤其针刺、艾灸、中药外敷、推拿等外治疗法,疗效明显^[6],但关于其作用机制的研究较少。

非受体型酪氨酸蛋白激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)/信号转导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路为诱发PCM的主要信号通路^[7],有较多的动物实验,但临床研究鲜有报道。本研究采用针灸治疗PCM,并观察患者血清炎症因子和乳房组织液中

JAK2/STAT3 信号通路关键蛋白的表达,以期探究针灸治疗PCM的作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取2022年5月至2023年4月在河南省中医院就诊的PCM患者96例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组48例。研究过程中,对照组2例因依从性差以及1例因资料不全而脱落,观察组1例因依从性差而脱落,故最终对照组纳入45例,观察组纳入47例。对照组年龄18~44岁,平均(34±6)岁;病程14~60 d,平均(36.20±2.10)d;未婚14例,已婚31例;病灶在左侧21例,右侧24例。观察组年龄19~45岁,平均(34±7)岁;病程15~59 d,平均(37.10±2.30)d;未婚15例,已婚32例;病灶在左侧23例,右侧24例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照《乳腺病学》^[8]中相关内容制定。临床症状以单侧乳晕区域急性发病多见,乳房呈现单个或多个不规则肿块,肿块多发于乳晕周围,可伴有乳头畸形或内陷,肿块和乳晕周围触痛,皮肤发红、皱缩;影像学检查核磁或彩超显示不规则性低回声肿块;经病理活检确诊。

1.2.2 中医诊断标准

参照《中医外科学》^[9]中乳痈气滞血瘀型相关标准制定。乳房肿块,乳房胀痛,肿块溃破或切开后可见粉刺样脓液或血块,乳头溢液,易怒心烦,胸肋胀满,舌质暗,或有瘀点瘀斑,脉弦或涩。

1.3 纳入标准

符合上述的诊断标准;年龄 18~45 岁,病程为肿块期;乳房肿块最大直径 ≤ 10 cm;患者知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准

合并严重内分泌紊乱及乳房皮肤溃烂等其他类型乳房疾病者;合并严重的心、肝、肾等系统疾病者;妊娠期或哺乳期者。

1.5 脱落标准

依从性差者;资料不全者;自行退出者。

2 治疗方法

2.1 对照组

第 1~3 天,将注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(国药集团容生制药有限公司,国药准字 H20030727,每支 40 mg)加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL,静脉滴注,每日 1 次。第 4~14 天,口服甲泼尼龙片(天津金耀制药有限公司,国药准字 H20020224,每片 4 mg),每日 20 mg 顿服;第 15~21 天,口服甲泼尼龙片,每日 16 mg 顿服;第 22~28 天,口服甲泼尼龙片,每日 12 mg 顿服。共治疗 4 周。

2.2 观察组

在对照组基础上予针刺和艾灸治疗。针刺主穴取乳根、膻中、肝俞、肩井和天宗穴,配穴取血海、足三里、少府、太冲和列缺穴。患者取端坐位,施针者左手捏住患者乳头,轻轻提起乳房,用 0.30 mm $\times$ 50 mm 毫针刺入乳根穴,针尖朝乳房中央,缓慢刺入 1 寸,采用导气法行针 60 s,以针感向乳房四周放射为宜,然后缓慢退针至皮下后,针尖朝乳房内侧方向,缓慢刺入 0.8 寸,采用导气法行针 60 s,继续进针 0.8 寸,行针 60 s,此时全乳房沉胀,针感向膻中穴传导,即可退针;针刺膻中穴时针尖朝上,与皮肤呈 15° 斜刺 0.5 寸,以酸麻胀痛向周围放散为宜;针刺肝俞穴时针尖朝椎体方向,与皮肤呈 30° 斜刺 0.5 寸,以局部酸胀感向肋间扩散为宜;直刺肩井穴 0.5 寸,以局部酸胀向前胸放散为宜;直刺天宗穴 1 寸,以局部酸胀,针感经过肩胛向手指放

散为宜;血海和足三里穴直刺 1 寸,少府和太冲穴直刺 0.5 寸,列缺穴向上斜刺 0.3 寸。乳根不留针,其他穴位留针 20 min。艾灸治疗时取乳根、膻中、期门和阿是穴(乳房肿块疼痛部位),点燃直径 40 mm,长度 200 mm 的艾条,进行温和灸,往复回旋施灸,速度均匀,力度轻柔缓和,勿忽急忽缓,每次 20 min,以患者施灸皮肤表面均匀红晕,出现透热感而不起泡为宜。每日 1 次,连续治疗 4 周。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 乳房症状^[10]

乳房肿块直径,乳房无肿块计 0 分,乳房肿块最大直径 < 2 cm 计 2 分,乳房肿块最大直径 ≥ 2 cm 且 < 4 cm 计 4 分,乳房肿块最大直径 ≥ 4 cm 且 < 6 cm 计 6 分,乳房肿块最大直径 ≥ 6 cm 计 8 分。乳房肿块范围,肿块范围为 1~3 个象限计 1 分,3~6 个象限计 2 分,大于 6 个象限计 3 分。乳房疼痛,乳房未出现痛感计 0 分,乳房出现轻微痛感计 2 分,乳房出现较重痛感并影响患者睡眠计 4 分,难以忍受的强烈痛感并影响生活和睡眠计 6 分。乳房皮肤,乳房皮色正常计 0 分,乳房皮色微红计 2 分,乳房皮色鲜红计 4 分,乳房皮色紫或暗红计 6 分。

3.1.2 实验室检测指标

治疗前后分别采集两组患者静脉血 5 mL,离心后取血清;采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)和白介素-8(interleukin-8, IL-8)的水平,试剂盒由瑞士 CaroteNature 公司提供;采用免疫透射比浊法检测 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的水平,试剂盒由加拿大 CDN isotopes 公司提供;采用全自动化学发光免疫分析仪检测血清免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)、补体 C3 和 C4 的水平。

治疗前采用空心针抽取乳房肿块部位组织液 1.5 mL,治疗后在原位置抽取组织液 1.5 mL。分别采用酶联免疫吸附法检测 JAK2/STAT3 信号通路关键蛋白[JAK2、磷酸化 JAK2(phospho-JAK2, p-JAK2)和 STAT3、磷酸化 STAT3(phospho-STAT3, p-STAT3)]的水平,试剂盒由瑞士 Carote Nature 公司提供。

3.1.3 复发情况

治疗后 3 个月进行随访, 观察两组复发情况。

3.1.4 不良反应发生情况

观察治疗过程中两组患者出现恶心呕吐、食欲减退、头疼、激动不安、乏力、荨麻疹等不良反应的发生情况。

3.2 疗效标准

参照《现代中医乳房病学》^[11]中相关内容制定。

痊愈:乳房肿块、疼痛消失, 乳管镜下无絮状物、结晶和纤维网状。

显效:乳房肿块消失或肿块最大直径缩小 ≥ 2 cm, 疼痛明显减轻, 乳管镜下絮状物、结晶和纤维网状明显减少。

有效:乳房肿块缩小 < 2 cm, 疼痛减轻, 乳管镜下絮状物、结晶和纤维网状减少。

无效:未达上述标准。

总有效率=[(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数] $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法

数据分析采用SPSS22.0统计软件。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 两两比较采用 t 检验; 多点数据比较采用重复测量方差分析。计数资料用例数或百分比表示, 比较采用卡方检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组临床疗效和复发情况比较

观察组总有效率为 97.9%, 高于对照组的 75.6% ($P<0.05$); 治疗后 3 个月随访时, 观察组复发率 2.2%, 低于对照组的 26.5% ($P<0.05$)。详见表 1 和表 2。

表 1 两组临床疗效比较 单位:例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	45	9	13	12	11	75.6
观察组	47	24	13	9	1	97.9 ¹⁾

注:与对照组比较 ¹⁾ $P<0.05$ 。

表 2 两组复发情况比较 单位:例(%)

组别	例数	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月
对照组	34	0(0.0)	2(5.9)	9(26.5)
观察组	46	0(0.0)	0(0.0) ¹⁾	1(2.2) ¹⁾

注:与对照组比较 ¹⁾ $P<0.05$ 。

3.4.2 两组治疗前后乳房症状评分比较

治疗前, 两组乳房肿块直径、乳房肿块范围、乳房疼痛和乳房皮肤评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 2 周和治疗后, 两组乳房肿块直径、乳房肿块范围、乳房疼痛和乳房皮肤评分均低于同组治疗前 ($P<0.05$), 且观察组乳房肿块直径、乳房肿块范围、乳房疼痛和乳房皮肤评分均降低对照组 ($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 两组治疗前后乳房症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

单位:分

组别	例数	时间	乳房肿块直径	乳房肿块范围	乳房疼痛	乳房皮肤
对照组	45	治疗前	4.35 $\pm$ 0.73	1.76 $\pm$ 0.52	3.87 $\pm$ 0.91	5.61 $\pm$ 0.93
		治疗 2 周	3.26 $\pm$ 0.67 ¹⁾	1.24 $\pm$ 0.43 ¹⁾	2.41 $\pm$ 0.82 ¹⁾	4.47 $\pm$ 0.76 ¹⁾
		治疗后	2.17 $\pm$ 0.59 ¹⁾	0.79 $\pm$ 0.26 ¹⁾	1.35 $\pm$ 0.51 ¹⁾	3.21 $\pm$ 0.51 ¹⁾
观察组	47	治疗前	4.31 $\pm$ 0.76	1.79 $\pm$ 0.51	3.91 $\pm$ 0.93	5.59 $\pm$ 0.94
		治疗 2 周	2.45 $\pm$ 0.64 ¹⁾²⁾	0.83 $\pm$ 0.25 ¹⁾²⁾	1.43 $\pm$ 0.63 ¹⁾²⁾	3.36 $\pm$ 0.53 ¹⁾²⁾
		治疗后	1.38 $\pm$ 0.51 ¹⁾²⁾	0.41 $\pm$ 0.17 ¹⁾²⁾	0.87 $\pm$ 0.31 ¹⁾²⁾	2.73 $\pm$ 0.32 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

3.4.3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前, 两组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 CRP 水平均较同组治疗前降低 ($P<0.05$), 且观察组上述指标水平均低于对照组 ($P<0.05$)。详见表 4。

3.4.4 两组治疗前后血清免疫指标水平比较

治疗前, 两组血清 IgG、IgM、补体 C3 和补体 C4

水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 两组血清 IgG、IgM、补体 C3 和补体 C4 水平均较同组治疗前降低 ($P<0.05$), 且观察组上述指标水平均低于对照组 ($P<0.05$)。详见表 5。

3.4.5 两组治疗前后乳房组织液中 JAK2/STAT3 信号通路关键蛋白水平比较

治疗前, 两组乳房组织液中 JAK2、p-JAK2、STAT3 和 p-STAT3 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

治疗后,两组乳房组织液中 JAK2、p-JAK2、STAT3 和 p-STAT3 水平均较同组治疗前降低 ($P<0.05$),且观察组上述指标水平均低于对照组 ($P<0.05$)。详见表 6。

表 4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-8/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	45	治疗前	107.53 $\pm$ 35.26	11.75 $\pm$ 2.18	25.76 $\pm$ 3.09	31.56 $\pm$ 7.58
		治疗后	71.37 $\pm$ 21.81 ¹⁾	4.85 $\pm$ 1.52 ¹⁾	21.39 $\pm$ 2.65 ¹⁾	17.68 $\pm$ 5.43 ¹⁾
观察组	47	治疗前	112.68 $\pm$ 36.49	11.12 $\pm$ 2.24	26.12 $\pm$ 2.87	30.07 $\pm$ 7.63
		治疗后	48.92 $\pm$ 12.84 ¹⁾²⁾	1.58 $\pm$ 0.87 ¹⁾²⁾	14.38 $\pm$ 1.13 ¹⁾²⁾	5.49 $\pm$ 1.08 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

表 5 两组治疗前后血清免疫指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

单位: $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	IgG	IgM	补体 C3	补体 C4
对照组	45	治疗前	11.65 $\pm$ 0.85	1.79 $\pm$ 0.21	1.13 $\pm$ 0.21	0.81 $\pm$ 0.13
		治疗后	9.83 $\pm$ 0.75 ¹⁾	1.46 $\pm$ 0.18 ¹⁾	0.76 $\pm$ 0.15 ¹⁾	0.57 $\pm$ 0.09 ¹⁾
观察组	47	治疗前	11.83 $\pm$ 0.79	1.78 $\pm$ 0.23	1.09 $\pm$ 0.18	0.79 $\pm$ 0.11
		治疗后	8.12 $\pm$ 0.69 ¹⁾²⁾	1.03 $\pm$ 0.14 ¹⁾²⁾	0.39 $\pm$ 0.08 ¹⁾²⁾	0.24 $\pm$ 0.06 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

表 6 两组治疗前后乳房组织液中 JAK2/STAT3 信号通路关键蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

单位: $\text{p} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	JAK2	P-JAK2	STAT3	P-STAT3
对照组	45	治疗前	1.13 $\pm$ 0.07	1.56 $\pm$ 0.09	0.89 $\pm$ 0.07	1.15 $\pm$ 0.07
		治疗后	0.75 $\pm$ 0.06 ¹⁾	1.23 $\pm$ 0.07 ¹⁾	0.47 $\pm$ 0.06 ¹⁾	0.92 $\pm$ 0.05 ¹⁾
观察组	47	治疗前	1.11 $\pm$ 0.08	1.59 $\pm$ 0.08	0.91 $\pm$ 0.08	1.17 $\pm$ 0.10
		治疗后	0.31 $\pm$ 0.04 ¹⁾²⁾	1.04 $\pm$ 0.05 ¹⁾²⁾	0.17 $\pm$ 0.02 ¹⁾²⁾	0.43 $\pm$ 0.05 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

3.5 两组不良反应发生情况比较

对照组出现恶心反胃6例,食欲下降3例,头疼2例,乏力1例,烦躁易怒1例,荨麻疹1例;不良反应发生率为31.1%。观察组出现恶心反胃5例,食欲下降3例,头疼1例,乏力1例,荨麻疹1例;不良反应发生率23.4%。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

4 讨论

浆细胞性乳腺炎(PCM)好发于30~40岁非哺乳期女性,一般认为生育次数多、乳房外伤、乳头先天畸形、乳腺肌肉收缩力下降、初潮晚、卵巢功能减退、吸烟、乳腺导管退变、肥胖、药物(如长期使用避孕药)为PCM的诱因^[12]。PCM病情反复发作,威胁女性乳房健康,已发展为严峻的公共卫生问题^[13]。PCM病程演变经历以下4个过程^[14-15]。乳腺导管感受炎性刺激后出现应激性扩张(溢液期),导管扩张并不断在乳房蔓延,形成坚

硬的肿块(肿块期),炎性细胞持续浸润,使乳肉腐化,生成脓液(脓肿期),脓肿部位发生破溃,乳房局部出现瘻管(瘻管期)。在溢液期或肿块期积极有效的干预,可缩短疾病的疗程,降低疾病复发率。PCM归属中医学“乳痛”范畴,中医学认为乳房脉络闭阻、气血凝滞等为其诱因,治疗应以“通”法^[16]。

针刺通过局部刺激可激发经气,调节局部微循环,改善乳房气血运行,促进炎性因子的吸收。乳根位于乳房根部,为胃经上部气血精微汇聚的重要穴位,浅层分布着胸大肌和腹外斜肌,深层分布着神经支配和肋间神经。针刺乳根穴通乳消痛,化瘀利气,为治疗乳痛、肋间神经痛、乳腺炎等的常用穴位^[17]。膻中穴位于双侧乳头连线的中点,属任脉,气血在此吸热胀散,针刺膻中穴可通经活络,宽胸利气。膻中深处为胸骨,不可直刺。肝俞穴为肝之背俞穴,是肝脏之气输注于器官组织的重要部位,也是临床治疗女性组织器官病证的常用穴位,针刺肝俞穴可疏肝理气,通络止痛。肝俞穴不

宜深刺,以免引起气胸。肩井穴位于肩上,前直乳中,穴下分布着斜方肌,肩胛提肌,锁骨上神经后支等,天部的凉湿水液由此穴流入地部。针刺肩井穴疏导水液,活络消肿,为治疗乳痈、瘰癧、功能性子宫出血、颈肩疼痛等疾病的常用穴位。天宗穴位于肩胛骨正中,冈下窝凹陷处,其浅层为斜方肌,深层为冈下肌,分布着肩胛上神经^[18]。针刺天宗穴舒筋活络,行气宽胸,活血止痛,为治疗乳腺炎、乳痈、颈项疼痛的常用穴位。艾叶温通经脉,散寒止痛,促进局部气血运行。艾灸借助艾叶的燃烧,缓慢透热,将药力传至皮肤、乳房及脏腑经脉,改善乳房局部微循环,促进肿块消散^[19]。现代研究^[20]显示艾灸具有调节炎性信号通路、促进炎性因子吸收、提高机体免疫力等作用。

乳房肿块、疼痛及皮肤发红为 PCM 最典型的症状^[21]。本研究中,观察组治疗后患者乳房肿块直径、乳房肿块范围、乳房疼痛、乳房皮肤积分降低。提示针刺联合艾灸可能具有调节气血运行、促进乳房肿块消散、缓解患者疼痛的作用。

炎症反应在 PCM 的病理进程中发挥着重要作用^[22]。乳腺导管中脂质沉积,滋生大量炎性细胞,不断刺激乳腺导管扩张,为诱发 PCM 重要病因。TNF- α 主要由单核巨噬细胞感受刺激后释放的炎性介质,在炎性初期就大量合成,并诱导多种炎性因子表达,被称为炎性反应的始动因子^[23]。但 TNF- α 的过量表达可引起毒素释放,导致组织炎性损伤,并可刺激诱导 IL-6 分泌,IL-6 的表达,又可刺激 TNF- α 合成,影响炎症反应消退。IL-6 和 IL-8 为机体炎性反应的经典炎性因子,由多细胞产生,并作用于多种细胞,其高水平表达提示组织处于炎性反应状^[24]。其中 IL-6 可刺激 B 细胞分泌抗体,诱导机体产生免疫炎性反应,被称为核心的细胞因子风暴。此外,IL-6 可诱导肝细胞分泌急性反应蛋白(如 CRP),参与机体炎性反应。IL-8 可刺激中性粒细胞分泌,并趋化其定向移动。因此,监测 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP 含量的动态变化有助于评估患者病情及预后疗效。本研究结果提示针灸并用可促进炎性因子吸收,和(或)抑制炎性因子释放,从而降低乳腺的炎性损伤。

PCM 是一种炎性疾病,乳房组织长期处于炎性浸润,不断刺激机体引起过度免疫应答,使 IgG、IgM 等免疫相关蛋白大量分泌,引起乳腺组织损伤^[25]。补体是具有酶活性的蛋白,可介导机体发生病理性改变。IgM 可

诱导补体 C3、C4 等分泌,加重乳腺组织的免疫损伤^[26]。本研究中,观察组治疗后患者血清 IgG、IgM、补体 C3 和补体 C4 水平下降,提示针灸并用可调节 PCM 患者机体免疫平衡的作用。

浆细胞是由 B 淋巴细胞分化的效应细胞,JAK2/STAT3 信号通路可诱导浆细胞的增值分化,并可影响浆细胞的生存^[27]。IL-6 通过 JAK2/STAT3 信号通路诱导 B 细胞分化成为浆细胞,并可影响抗凋亡蛋白活性,从而影响浆细胞凋亡,在 PCM 的发病及病程进展中扮演着重要角色。JAK2/STAT3 通路是调控浆细胞转录的重要信号通路,已被证实可影响浆细胞分化,并影响女性泌乳素代谢,为 PCM 发生及病程进展的重要信号通路。JAK2/STAT3 信号通路过度激活,通过级联反应,诱发过度的炎性反应及自身免疫抵抗,引起局部损伤。当机体感受炎性刺激时,将信号传导至 JAK2 蛋白,JAK2 蛋白接收信号后发生磷酸化,启动浆细胞凋亡基因的表达,加快细胞凋亡,并经过加工将信号传导至 STAT3 蛋白,STAT3 蛋白接受信号后发生磷酸化后,转移至细胞核内,介导炎性因子定向朝乳腺部位移动,加重乳房局部的炎性反应,JAK2 与 STAT3 相互促进,形成恶性循环^[28]。本研究结果表明针灸并用可调节 JAK2/STAT3 信号通路关键蛋白,从而拮抗浆细胞凋亡,降低乳房局部炎性反应的作用。

综上所述,针灸联合甲泼尼龙治疗浆细胞性乳腺炎的临床疗效优于单纯甲泼尼龙治疗,可更好地缓解乳房肿块、疼痛等症状,降低复发,其作用机制可能与调节 JAK2/STAT3 信号通路关键蛋白有关。

参考文献

- [1] ZHAO J, JI H Y, WANG X H, *et al.* Association of nonpuerperal mastitis with cytokines related to helper T cells Th1/Th2 and TH17/Treg[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023 (4): 8513-8524.
- [2] Breen J, Manning A. Mastitis pattern analysis: epidemiology into practice[J]. *Livestock*, 2022 (5): 251-257.
- [3] MAROS C, VLADIMIR T, PETR S. Epidemiology and classification of mastitis[J]. *Anim*, 2020 (12): 2212-2217.
- [4] FEI Z, CHEN X S, SONG X T, *et al.* Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of patients with non-puerperal mastitis: Chinese society of breast surgery

- (CSBrS) practice guideline 2021[J]. *Chin Med*, 2021(15):1765-1767.
- [5] ALFONSO L M S G. Use of rapid culture systems to guide clinical mastitis treatment decisions[J]. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2018(3):389-412.
- [6] 马亮亮,王宽宇,孔祥定,等. 中医外治法治疗浆细胞性乳腺炎脓肿及瘘管期的研究进展[J]. 中医药学报, 2020(11):72-75.
- [7] QIAO N, WANG Q, MA C Q, *et al.* Mechanism underlying efficacy of Shugan Sanjie decoction on plasma cell mastitis, based on network pharmacology and experimental verification[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022(3):400-407.
- [8] 王永胜,吴昊,王金明,等. 乳腺病学[M]. 4 版. 济南:山东科学技术出版社, 2006:137-139.
- [9] 何清湖. 中医外科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016:87-91.
- [10] 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(7):755-758.
- [11] 林毅,唐汉均. 现代中医乳房病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:183-185.
- [12] JENNINE L, ALYSSA J C, RACHEL M, *et al.* Incidence and risk factors for canine mastitis and metritis in two guide dog populations[J]. *Anim Reprod Sci*, 2021(7):106802-106807.
- [13] LOUIS J A, BERWICK M, MITCHELL K B. Risk factors, symptoms, and treatment of lactational mastitis[J]. *JAMA*, 2023(7):588-589.
- [14] KRIEGSMANN M, GOMEZ C, HEIL J, *et al.* IgG4-related sclerosing mastitis in a 49-year-old patient with multiple, tumor-like nodules-Diagnostic accuracy of core needle biopsy[J]. *Breast J*, 2019(6):1251-1253.
- [15] KONG C, ZHANG C J, WU Y Q, *et al.* The expression and meaning of CD68, CD163, CD57, and IgG4 in granulomatous lobular mastitis[J]. *Gland Surgery*, 2020(4):936-949.
- [16] 范国才,王卫华. 加减阳和汤联合泼尼松龙治疗浆细胞性乳腺炎临床研究[J]. 新中医, 2022(4):21-24.
- [17] 张昌云,于慧娟,臧晓明,等. 肉芽肿性乳腺炎案[J]. 中国针灸, 2019(9):992.
- [18] 应德美,李婷,何舟,等. 针灸联合药线点灸治疗产后急性单纯性乳腺炎的临床疗效分析[J]. 中国中医急诊, 2020(6):1073-1075.
- [19] 胡珊,陈妍,宁艳,等. 铺灸治疗脓肿型肉芽肿性小叶性乳腺炎的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2021(7):852-856.
- [20] 周梅,罗佳,陈日新. 陈日新教授“艾灸得气”学术思想及其临床应用[J]. 上海针灸杂志, 2019(11):1290-1294.
- [21] LIU C G, YU H, CHEN G L, *et al.* An herbal drug combination identified by knowledge graph alleviates the clinical symptoms of plasma cell mastitis patients: a nonrandomized controlled trial[J]. *Elife*, 2023(14):e84414-e84417.
- [22] KANG W, ZHANG X J. Inflammatory breast cancer was misdiagnosed as plasma cell mastitis: a case report[J]. *Asian J Surg*, 2022(2):1153-1154.
- [23] CHIU L W, GOODWIN K, VOHRA P, *et al.* Cystic neutrophilic granulomatous mastitis regression with the tumor necrosis factor- α inhibitor, adalimumab[J]. *Eur J Breast Health*, 2022(1):194-201.
- [24] CHEN R P, WANG H, ZHAO Y G, *et al.* Quantitative detection of mastitis factor IL-6 in dairy cow using the sers improved immunofiltration assay[J]. *Nanomater*, 2022(7):1091-1098.
- [25] 谢璐,冯佳梅,吴雪卿,等. 非哺乳期乳腺炎中医证型与自身免疫功能的相关性研究[J]. 山东中医杂志, 2022(11):1186-1191.
- [26] WANG Y H, ZHAI J Y, YANG C H, *et al.* Complement component 3 haplotypes influence serum complement activity and milk production traits in Chinese holstein cattle[J]. *PloS one*, 2022(6):e0268959-e0268963.
- [27] ZAHOR M K, ADNAN K, JIAN X X, *et al.* Role of the JAK-STAT pathway in bovine mastitis and milk production[J]. *Animals*, 2020(11):2107-2113.
- [28] 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(4):106025-106031.