

· 临床论著 ·

疮灵液外治对浆细胞性乳腺炎肿块的影响

薛静娴 曹思涵 唐甜 文妍 叶蓓

摘要 目的 观察疮灵液外用对缩小浆细胞乳腺炎(PCM)局部肿块的影响。**方法** 将 40 例需要换药的 PCM 患者,按随机数字表法分组为试验组和对照组,每组 20 例。所有患者切开排脓或脓肿自溃后,试验组采用疮灵液 30 mL 冲洗,疮灵液纱条引流;对照组生理盐水冲洗,生理盐水纱条引流。1 周 2 次,共 4 周。观察两组治疗前(第 1 次换药前),治疗中(第 14 天),治疗后(第 28 天)肿块大小,患者疼痛评分,换药时取局部组织,采用 ELISA 法检测 IL-1 β 、IL-2、IL-6、 γ -干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平。**结果** 与本组治疗前比较,两组肿块均明显缩小($P<0.05$),且治疗 28 天时试验组缩小程度较对照组更明显($P<0.05$)。两组治疗后疼痛评分明显减轻($P<0.05$),且治疗 28 天时试验组疼痛评分减轻较对照组明显($P<0.05$)。治疗组治疗 14、28 天,TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 、IL-2 及 IL-6 较治疗前均明显下降,且治疗 28 天,TNF- α 、IL-1 β 及 IFN- γ 较对照组下降更明显($P<0.05$)。对照组治疗 14、28 天,IL-2、IL-6 较治疗前下降($P<0.05$);而 TNF- α 在治疗 14 天升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。在治疗 28 天时,较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 疮灵液外用可抑制局部的炎症,缩小 PCM 的局部肿块。

关键词 疮灵液;浆细胞乳腺炎;炎症因子

External Use of Chuangling Liquid for Reducing Mass Caused by Plasma Cell Mastitis XUE Jing-xian, CAO Si-han, TANG Tian, WEN Yan, and YE Bei *Breast Disease Department, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029)*

ABSTRACT Objective To observe the effects of external use of Chuangling Liquid (CLL) for reducing the local mass of plasma cell mastitis (PCM). **Methods** Forty PCM patients in need of dressing change were enrolled and assigned to the test group and the control group by random table digit, 20 in each group. After incision and drainage of abscess or self-ulceration of abscess, patients in the test group received flushing with 30 mL PCM and drainage with CLL gauze strips. Patients in the control group were flushed with normal saline and with normal saline gauze strips. The dressing was changed twice per week for 4 successive weeks. The size of mass and pain score of patients were observed in all patients before and after treatment (before the 1st changing), during dressing (on the 14th day), after treatment (on the 28th day). Local tissues were taken and examined by ELISA. Local inflammatory markers including IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ , and TNF- α were measured. **Results** Compared with before treatment in the same group, the mass was significantly reduced in the two groups ($P<0.05$). The reduction was more obviously in the test group than in the control group ($P<0.05$). The post-treatment pain score was obviously attenuated in the two groups ($P<0.05$). The post-treatment pain score was obviously lessened in the test group than in the control group ($P<0.05$). The levels of TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-2, and IL-6 decreased in the test group at day 14 and 28, significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). Besides, the levels of TNF- α , IL-1 β , and IFN- γ at day 28 decreased more significantly in the test group than in the control group ($P<0.05$). There were statistical differences in IL-2 and IL-6 levels in the control group between be-

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81873305);江苏省自然科学基金(No.BK20191085);江苏省中医院创新课题(No.Y2017CX08)

作者单位:南京中医药大学附属医院乳腺外科(南京 210029)

通讯作者:叶蓓, Tel: 025-86617141 转 70608, E-mail: jsycjx@126.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20200119. 135

fore treatment and 14th/28th day of treatment ($P < 0.05$). TNF- α level increased on day 14 in the test group, but with no statistical difference ($P > 0.05$). It decreased at day 28, as compared with before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** External use of CLL inhibited local inflammation and reduced local mass of PCM patients.

KEYWORDS Chuangling Liquid; plasma cell mastitis; inflammatory factor

浆细胞性乳腺炎(plasma cell mastitis, PCM)是好发于非哺乳期、非妊娠期的慢性化脓性非细菌感染的乳腺良性疾病^[1],其病因尚不确切,治法也未统一^[2]。PCM 病程长,时愈时溃,易复发,现代医学通常采用消炎、抗感染及手术治疗,但其疗效不确切,手术范围大,术后外形难以维持,术后切口难以愈合等问题^[3]。有报道中药外用具有到消散、活血化瘀、祛腐生新、促进创面愈合的重要作用^[4,5]。疮灵液(苏药制字 Z04000525)为南京中医药大学附属医院院内制剂,全方由黄蜀葵花、红花、大黄、诃子组成,有研究表明疮灵液可抑制创面细菌感染及炎症反应而促进各种类型创面愈合^[6-8]。笔者旨在通过疮灵液冲洗、外敷于 PCM 创面,观察其对炎症因子的影响,及对创面愈合的作用。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 PCM 诊断标准 参考《外科学》^[9],并根据病理结果即可确诊。如镜下乳管高度扩张,导管上皮增厚,异常分泌脂类物质聚集,主要为淋巴细胞浸润,炎症轻微。

1.2 中医辨证分型标准 参考《中医病证诊断疗效标准》^[10]及《中医外科学》^[11]中相关内容辨证属肝郁气滞证。即:主症:(1)乳头溢液;(2)乳头凹陷有粉刺物;(3)乳房结块红肿疼痛;(4)情志不畅。次症:(1)头痛易怒;(2)发热;(3)舌红或舌白腻;(4)脉弦数,具备 2 项主症或 1 项主症加 2 项次症即可。

2 纳入标准 (1)病理确诊为 PCM;(2)脓肿、窦道或瘘管及急、慢性炎性肿块并存;存在需要换药的创面;(3)年龄 18~60 岁,病程<6 个月,女性;(4)知情同意并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)哺乳期、妊娠期妇女;(2)伴有免疫性疾病及甲状腺疾病者;(3)入组前 1 个月内使用激素或免疫抑制剂;(4)伴有精神疾病;(5)过敏体质者。

4 一般资料 40 例均为 2018 年 4—9 月在江苏省中医院乳腺外科门诊就诊患者,年龄 26~50 岁,病程 1.0~5.5 个月,均为女性。按随机数字表法分为两

组。两组一般资料(表 1)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过南京中医药大学附属医院医学伦理委员会的批准(No. 2017NL-127-02)。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(20 例)	试验组(20 例)	P 值
平均年龄(岁)	32.95±5.22	31.05±4.38	0.878
平均病程(月)	2.55±1.20	2.51±1.42	0.924
平均身高(cm)	158.60±4.58	159.00±3.60	0.760
平均体重(kg)	57.70±6.81	57.30±6.59	0.851
体重指数(BMI)	22.50±2.69	21.78±2.36	0.374
既往哺乳情况(月)	9.55±5.08	8.95±4.55	0.696

5 治疗方法

试验组:切开排脓或脓肿自溃后,碘伏棉球消毒创面,引流出脓肿处脓液,如伴有新生肉芽组织,可适量刮取部分,以覆盖创腔的足量疮灵液冲洗,疮灵液纱条(以足量疮灵液湿透纱布,剪裁为适合引流的宽度)引流。疮灵液由大黄 200 g 诃子 100 g 红花 100 g 黄蜀葵花 50 g 组成,黄蜀葵花用 75% 乙醇加热回流 2 次,每次 1.5 h,滤过,合并滤液,滤液回收乙醇并浓缩成浸膏;大黄、诃子、红花 3 味加水煎煮两次,第 1 次 8 倍量水,煎煮 1.5 h,第 2 次 6 倍量水,煎煮 1 h,滤过,合并滤液,滤液浓缩至相对密度 1.15(80 ℃)的浸膏,加乙醇使含醇量为 70%,搅匀,静置使沉淀,取上清液回收乙醇,并浓缩至约 900 mL,趁热加入黄蜀葵花浸膏,搅匀,静置沉淀 24 h,滤过,滤液加水至 1 000 mL,搅匀,分装灭菌,即得。疮灵液纱条是以足量疮灵液湿透纱布,剪裁为适合引流的宽度。

对照组:切开排脓或脓肿自溃后,碘伏棉球消毒创面,引流出脓肿处脓液,如伴有新生肉芽组织,可适量刮取部分,以覆盖创腔的足量生理盐水冲洗,生理盐水纱条引流。

常规换药 1 周 2 次,如创面较深,渗出量较多,可改为隔日换药,连续换药 4 次为 1 个疗程。观察时间为 2 个疗程。

6 观察指标及检测方法

6.1 肿块大小 以肿块面积表示,肿块面积为治疗者当时触诊后记号笔标注,在治疗同时拍照,最后统一用 Image J 测量,单位为 cm^2 。

6.2 疼痛评分 采用成人数字评分法^[12],按 0~10 分计算。10 分为最痛,0 分为不痛。

6.3 炎症指标 治疗 1、15、29 天在患者原创面上刮取一定量肉芽组织,如果患者创面愈合即不取材(试验组有 4 例,对照组 2 例),组织称重,按每毫克加入 0.5 mL PBS 制作组织匀浆,酶联免疫吸附试验法测量 IL-1 β 、IL-2、IL-6、 γ -干扰素(interferon- γ 、IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平。ELISA 试剂盒来自联科生物科技有限公司,货号分别为:70-EK101BHS-96,70-EK102HS-96,70-EK106HS-96,70-EK180HS-96,70-EK182HS-96。

7 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用差值之差配对 t 检验。两组间比较采用成组 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后肿块面积及疼痛评分比较(表 2) 两组治疗 14、28 天,两组肿块面积均较治疗前均显著缩小($P < 0.05$),且治疗 28 天时,试验组较对照组缩小更明显($P < 0.05$)。两组治疗后患者疼痛评分较治疗前明显减轻($P < 0.05$),且治疗后试验组疼痛评分较对照组减轻明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后肿块面积、疼痛评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	肿块面积(cm^2)	疼痛评分(分)
试验	20	治疗前	41.33 $\pm$ 4.66	5.90 $\pm$ 0.72
		治疗 14 天	27.46 $\pm$ 9.25*	3.50 $\pm$ 1.05*
		治疗 28 天	14.28 $\pm$ 8.96* Δ	1.15 $\pm$ 0.88* Δ
对照	20	治疗前	41.09 $\pm$ 4.00	5.45 $\pm$ 1.00
		治疗 14 天	29.14 $\pm$ 7.71*	3.85 $\pm$ 1.18*
		治疗 28 天	21.14 $\pm$ 10.12*	2.20 $\pm$ 1.20*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗 28 天比较, $\Delta P < 0.05$;表 3 同

3 两组治疗前后各炎症指标比较(表 3) 治疗 14、28 天,治疗组各项指标较治疗前均明显下降,且治疗 28 天,TNF- α 、IL-1 β 及 IFN- γ 较对照组下降更明显

($P < 0.05$),对照组治疗 14、28 天,IL-2、IL-6 较治疗前均下降明显($P < 0.05$);TNF- α 在治疗 14 天升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。在治疗 28 天时,较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

PCM 属乳房疾病疑难杂症之一。目前病因尚不清楚。文献报道的致病因素有乳腺发育不良、乳头畸形、吸烟、使用精神类药物等导致乳腺导管内皮异常分泌脂类物质,分泌物积聚引起导管堵塞,诱发慢性炎症反应^[13]。也有学者认为其发病机制与自身免疫反应有关,这为其发病后对侧乳腺复发做出解释^[14]。本病在细胞学上显示出大量的浆细胞浸润,病变主要涉及乳晕后方导管,临床多表现为乳晕部炎症肿块,进一步发展则易溃破、流脓、形成瘘管、坏死^[15]。

目前临床上 PCM 的局部炎性肿块,通常分成肿块型、脓肿型和瘘管型,而实际临床中患者的肿块往往经历多个过程,即三期的混合。对于单纯的肿块型 PCM 以手术治疗为主;乳晕区肿块需切除并扩张导管;伴乳头内陷者可联合乳头畸形矫正;乳腺边缘的肿块可行乳晕区段或象限切除术^[16]。许多患者就诊时就已经形成脓肿或者瘘管,此时治疗思路是缩小肿块范围后再切除病变的乳管和乳腺组织。应该对于缩小肿块,目前西医治疗是运用甲硝唑局部抗感染或糖皮质激素抗过敏治疗^[13]。有一 Meta 分析表明,口服激素的治疗 PCM 缓解率为 71.8%,而单纯观察亦能获得 95.1% 的缓解率,说明了口服激素的有限性;而口服激素复发率为 20.9%,单纯观察的复发率仅为 9.2%,这说明激素治疗 PCM 的局限性^[17]。笔者观察到,较之单纯的换药,在换药时加用疮灵液解能加快 PCM 的肿块缩小。

PCM 属于中医外科学“痈疽”“疮疡”中阴证疮疡的范畴,治法上以扶正祛邪、托毒外出为主。疮灵液是一种不含汞的纯中药外用液制剂,由大黄、诃子、红花、黄蜀葵花四味中药组成。其中黄蜀葵花消肿排脓、利尿,为疮疡经验用药;大黄苦寒、燥湿收敛、清热解毒;

表 3 两组治疗前后炎症指标比较 (pg/mL , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α	IFN- γ	IL-1 β	IL-2	IL-6
试验	20	治疗前	243.80 $\pm$ 78.15	50.41 $\pm$ 37.06	763.43 $\pm$ 176.21	234.56 $\pm$ 93.62	132.38 $\pm$ 60.68
	20	治疗 14 天	159.48 $\pm$ 72.25*	32.00 $\pm$ 27.46*	370.56 $\pm$ 177.94*	111.96 $\pm$ 87.89*	66.34 $\pm$ 38.20*
	16	治疗 28 天	110.95 $\pm$ 56.91* Δ	16.35 $\pm$ 11.10* Δ	248.47 $\pm$ 119.62* Δ	48.47 $\pm$ 27.53*	36.91 $\pm$ 16.54*
对照	20	治疗前	248.34 $\pm$ 53.56	36.95 $\pm$ 15.42	767.11 $\pm$ 235.88	224.91 $\pm$ 97.41	144.42 $\pm$ 47.67
	20	治疗 14 天	264.19 $\pm$ 95.67	36.81 $\pm$ 15.64	705.10 $\pm$ 205.51	167.79 $\pm$ 124.42*	88.06 $\pm$ 39.60*
	18	治疗 28 天	200.20 $\pm$ 76.81*	38.80 $\pm$ 23.53	723.80 $\pm$ 198.57	114.05 $\pm$ 64.86*	50.64 $\pm$ 20.12*

红花消肿止痛、活血化癥;诃子酸涩,起收敛生肌之用。诸药同用,相辅相成,活血化癥药能促进微循环,消肿;收敛药保护创面,减少渗出,共奏燥湿排脓、清热解毒、收敛生肌、活血化癥之效。既往有的研究表明,其对外科疮疡有较好的治疗作用,在对 887 例疮疡患者的临床观察中,总治愈率 79.8%,总有效率为 98.54%,其中三类溃疡 116 例,治愈 83 例,治愈率 71.6%,用药后未见明显的不良反应^[18]。另一研究结果亦表明:疮灵液有较好的抗炎作用,能有活血化癥和促进伤口的愈合;可改善疮疡创口局部皮肤红肿,减少分泌物,使创面洁净;创口愈合时间缩短。疮灵液在完整皮肤或破损皮肤上连续多次用药,均未引起急性毒性反应,无刺激性和致敏作用^[19]。在本研究中,笔者发现对于 PCM 这样的慢性炎症性疾病,疮灵液对局部炎症因子,包括 TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 有抑制作用。IL-2 是机体免疫应答的核心物质之一,现代临床研究证实人体使用高纯度 IL-2 可提高人体对病毒、细菌、真菌、原虫等感染的免疫应答^[20]。现代药理学证明了疮灵液主要成分黄蜀葵花在调节免疫方面的作用^[21], IL-6/STAT 通路在 PCM 的病情发展中占一定地位^[22],这说明疮灵液对于 PCM 的免疫应答可能有一定作用。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Wolfrum A, Kümmel S, Theuerkauf I, et al. Granulomatous mastitis: a therapeutic and diagnostic challenge[J]. *Breast Care*, 2018, 13(6): 413-418.
- [2] 章烨欣, 苗润泽, 石立鹏, 等. 浆细胞性乳腺炎中医治疗的进展[J]. *中医临床研究*, 2018, 10(19): 133-136.
- [3] Patel RA, Strickland P, Sankara IR, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review of literature[J]. *J Gen Intern Med*, 2010, 25(3): 270-273.
- [4] Chak KF, Hsiao CY, Chen TY. A study of the effect of Shiunko, a traditional Chinese herbal medicine, on fibroblasts and its implication on wound healing processes[J]. *Adv Wound Care*, 2013, 2(8): 448-455.
- [5] Pang YY, Li Y, Kui G, et al. Efficacy of a Chinese herbal medicine Compound Zhangpi Ointment against hydroxyurea-induced leg ulcers: a prospective, randomized, open-label, controlled clinical trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 12(1): 9329465.
- [6] 王聪, 冯泽宇, 许岩磊, 等. “疮灵液”载入胶原治疗下

- 肢慢性溃疡 20 例临床研究[J]. *江苏中医药*, 2016, 48(8): 37-40.
- [7] 殷翠云, 周青, 胡巍巍, 等. 疮灵液在肛瘘及肛周脓肿术后创面愈合中的应用[J]. *护理研究*, 2013, 27(15): 1491-1492.
- [8] 赵晖, 朱永康. 疮灵液修饰后胶原促创面愈合的研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(4): 417-418.
- [9] 陈孝平, 汪建平主编. 外科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 450-452.
- [10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 93-94.
- [11] 李曰庆, 何清湖主编. 中医外科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 106-107.
- [12] 李春蕊, 张雯, 樊碧发. 数字评分法(NRS)与口述评分法(VRS)在老年慢性疼痛患者中的比较[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(9): 683-686.
- [13] Co M, Cheng VCC, Wei J, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: a 10-year study from a multi-centre clinical database[J]. *Pathology*, 2018, 50(7): 742-747.
- [14] Vitkovski T, Marder GS, Filardi DA, et al. IgG4-related sclerosing disease of the breast in a male patient[J]. *Int J Surg Pathol*, 2017, 25(8): 711-715.
- [15] Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: Presentation, investigation and management[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(11): 1381-1394.
- [16] Li JQ. Diagnosis and treatment of 75 patients with idiopathic lobular granulomatous mastitis[J]. *J Invest Surg*, 2019, 32(5): 414-420.
- [17] Lei X, Chen K, Zhu L, et al. Treatments for idiopathic granulomatous mastitis: Systematic review and meta-analysis[J]. *Breastfeeding Med*, 2017, 80(7): 1099.
- [18] 马巧玲. 中医综合疗法治疗肉芽肿性乳腺炎 40 例[J]. *中外医学研究*, 2012, 10(10): 64-65.
- [19] 王朝晖, 任菊琴, 宋金斌, 等. 疮灵液用于溃疡的临床及试验研究[J]. *山西护理杂志*, 1997, 11(5): 15-18.
- [20] Tang L, Pan W, Zhu G, et al. Total flavones of *Abelmoschus Manihot* enhances angiogenic ability both *in vitro* and *in vivo*[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 69768.
- [21] Boyman O, Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(3): 180-190.
- [22] 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(1): 150-158.

(收稿: 2019-05-22 在线: 2020-03-02)

责任编辑: 李焕荣
英文责编: 张晶晶