

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.016

❖ 临床研究 ❖

浆细胞性乳腺炎患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达及临床意义

韦丽光, 韩猛

(秦皇岛市第一医院乳腺外科, 河北 秦皇岛 066000)

【摘要】目的: 探究浆细胞性乳腺炎(PCM)患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达及临床意义。**方法:** 回顾性分析 102 例高度可疑 PCM 患者的临床资料,以病理检查为金标准。根据患者病理诊断结果,将 PCM 患者纳入 PCM 组($n=63$),非 PCM 患者纳入对照组($n=39$)。比较两组患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达差异,使用受试者特征(ROC)曲线分析检测指标对 PCM 的诊断效能。将 PCM 患者根据疾病分期分为急性期组($n=18$)、亚急性期组($n=22$)、慢性期组($n=23$),比较不同分期患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达水平差异,使用 Spearman 法分析 PCM 患者病程与检测指标的相关性。**结果:** PCM 组患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达水平均低于非 PCM 组($P<0.05$);ROC 曲线结果显示,外周血 CD3、CD20、CD68 对 PCM 的诊断效能比较,差异有统计学意义($AUC=0.677, 0.729, 0.960, P<0.05$);急性期患者 CD3、CD20、CD68 表达水平均低于亚急性期、慢性期患者($P<0.05$),亚急性期与慢性期患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);PCM 患者病程与外周血 CD3、CD20、CD68 表达水平正相关($r=0.586, 0.581, 0.483, P<0.05$)。**结论:** PCM 患者存在明显免疫功能紊乱,可通过外周血 CD3、CD20、CD68 表达水平辅助诊断 PCM,且该三项指标与患者病程呈正相关关系。

【关键词】 浆细胞性乳腺炎;免疫功能因子;T 淋巴细胞;诊断;相关性

【中图分类号】 R655.8 **【文献标志码】** A

Expression levels and clinical significance of peripheral blood CD3, CD20 and CD68 in patients with plasma cell mastitis

WEI Li-guang, HAN Meng

(Department of Breast Surgery, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To explore the expression levels and clinical significance of peripheral blood CD3, CD20 and CD68 in patients with plasma cell mastitis (PCM). **Methods:** The clinical data of 102 patients with highly suspicious PCM were retrospectively analyzed, with pathological examination as the gold standard. According to the diagnostic results, patients with PCM were included in PCM group ($n=63$), and patients without PCM were enrolled as control group ($n=39$). The differences in expression levels of peripheral blood CD3, CD20, and CD68 were compared between the two groups, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficiency of the above three indicators on PCM. The patients with PCM were classified into acute stage group ($n=18$), subacute stage group ($n=22$) and chronic stage group ($n=23$) by means of disease staging, and the expressions of peripheral blood CD3, CD20 and CD68 in patients with different stages were compared. The correlation between disease course of PCM patients and expression levels of the above three indicators was analyzed by Spearman method. **Results:** The expression levels of peripheral blood CD3, CD20, and CD68 in PCM group were lower than those in non-PCM group ($P<0.05$). ROC curve showed that there was a statistical difference in the diagnostic efficiency of peripheral blood CD3, CD20 and CD68 on PCM ($AUC=0.677, 0.729, 0.960, P<0.05$). The expression levels of CD3, CD20, and CD68 in acute stage group were lower than those in subacute stage group and chronic stage group ($P<0.05$), but there were no statistical differences in the above expression levels between subacute stage group and chronic stage group ($P>0.05$). The disease course of patients with PCM was positively correlated with the expression levels of peripheral blood CD3, CD20 and CD68 ($r=0.586, 0.581, 0.483, P<0.05$). **Conclusion:** Patients with PCM have obvious immune dysfunction, and the expression levels of peripheral blood CD3, CD20, and CD68 can be used to assist in the diagnosis of PCM, and the above three indicators have a certain positive correlation with the course of disease.

【Key words】 Plasma cell mastitis; Immune function factors; T lymphocytes; Diagnosis; Correlation

基金项目: 2019 年河北省秦皇岛市科技计划自筹经费项目(201902A136)

作者简介: 韦丽光(1987-),女,硕士,主治医师。E-mail:wei18712782596@163.com

通讯作者: 韩猛。E-mail:weiliguang87@163.com

浆细胞性乳腺炎(plasma cell mastitis, PCM)又名乳腺导管扩张症,属于乳腺无菌性炎症反应性疾病,好发于中青年妇女,患者主要症状表现为乳房肿块、乳头溢液、疼痛等,其发病可能与先天性乳头发育不良或畸形、哺乳障碍、乳腺导管损伤、细菌感染、相关激素失调、口服避孕药、吸烟等因素相关^[1-2]。目前,临床将 PCM 分为三个阶段,分别是以乳腺导管扩张为主要症状的慢性炎症阶段、乳腺导管及管周炎症不断加重且出现轻微疼痛或囊肿、脓肿的亚急性炎症阶段、乳房出现肿块并疼痛、肿胀的急性炎症阶段^[3-4]。由于 PCM 症状与乳腺癌、导管内乳头状瘤、其他乳腺炎症疾病症状相似,故鉴别困难,存在误诊可能,因此需要可靠的生物标志物指标进行辅助诊断。临床认为 PCM 病理基础为乳腺导管扩张,患者病灶局部浸润大量淋巴细胞、浆细胞、吞噬细胞等,认为患者免疫系统参与了 PCM 的发病过程^[5-6]。因此,本文旨在探究 PCM 患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 5 月至 2022 年 5 月秦皇岛市第一医院收治的 102 例高度可疑 PCM 患者的临床资料,以病理检查为金标准。根据患者病理诊断结果,将确诊的 PCM 患者纳入观察组($n = 63$),将非 PCM 患者纳入对照组($n = 39$)。对照组患者中有乳腺癌患者 22 例,导管内乳头状瘤患者 6 例,急性乳腺炎患者 6 例,乳腺纤维腺瘤患者 5 例。观察组患者病程为(29.68 ± 15.98)d,对照组患者病程为(35.28 ± 15.26)d。纳入标准:(1)均存在乳房肿块、乳晕及其周围红肿热痛、乳头凹陷或溢液等症状,病理手术明确诊断结果;(2)年龄 > 18 岁;(3)充分知情同意。排除标准:(1)入院前进行治疗;(2)临床资料缺失;(3)合并其他自身免疫性疾病;(4)哺乳期、妊娠期或计划半年内妊娠;(5)合并关节炎、高血压、糖尿病等慢性疾病;(6)合并其他系统恶性肿瘤;(7)合并血液系统疾病。

1.2 检测方法

患者入院后均收集空腹静脉血 5 mL 于抗凝管中,在 24 h 内使用美国 BD 公司的流式细胞仪,使用流式细胞术检测外周血 CD3、CD20、CD68 水平。患者均进行病理检查,确诊后根据病情选择手术方式,进行手术治疗。

1.3 观察指标

比较两组患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达水平差异,使用受试者特征(ROC)曲线分析外周血

CD3、CD20、CD68 对 PCM 的诊断效能。将 PCM 患者根据疾病分期分为急性期组($n = 18$)、亚急性期组($n = 22$)、慢性期组($n = 23$),比较不同分期患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达差异;分析 PCM 患者病程与外周血 CD3、CD20、CD68 表达的相关性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行整理与分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较行单因素方差分析;使用 ROC 曲线分析检测指标对 PCM 的诊断效能;使用 Spearman 法分析 PCM 患者病程与检测指标的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者外周血 CD3、CD20、CD68 比较

观察组患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者外周血 CD3、CD20、CD68 比较 [$\bar{x} \pm s, \%$]

组别	CD3	CD20	CD68
观察组($n = 63$)	71.65 ± 4.61	11.78 ± 2.60	8.41 ± 1.74
对照组($n = 39$)	74.02 ± 4.94	13.97 ± 2.63	12.63 ± 1.73
t 值	2.455	4.116	11.929
P 值	0.016	<0.001	<0.001

2.2 外周血 CD3、CD20、CD68 对 PCM 的诊断效能

ROC 曲线结果显示,外周血 CD3、CD20、CD68 对 PCM 的诊断效能逐渐上升(AUC = 0.677、0.729、0.960, $P < 0.05$)。见图 1 及表 2。

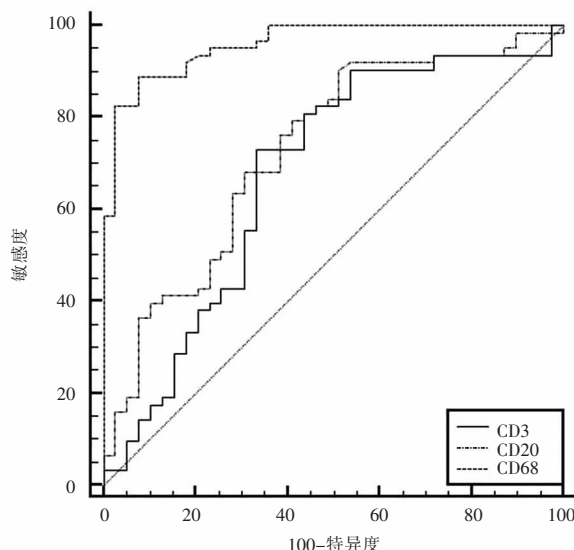


图 1 外周血 CD3、CD20、CD68 对 PCM 的诊断效能

表2 外周血 CD3、CD20、CD68 对 PCM 的诊断效能

指标	最佳预测临界点	AUC 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	P 值
CD3	74.12	0.677	0.577 ~ 0.766	73.02	66.67	<0.05
CD20	14.41	0.729	0.632 ~ 0.812	90.48	48.72	<0.05
CD68	10.58	0.960	0.901 ~ 0.989	88.89	92.31	<0.05

2.3 不同分期 PCM 患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达水平比较

急性期组患者 CD3、CD20、CD68 表达均低于亚急性期组、慢性期组患者 ($P < 0.05$), 亚急性期组与慢性期组患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表3 不同分期 PCM 患者外周血 CD3、CD20、CD68 表达水平比较 [$\bar{x} \pm s, \%$]

组别	CD3	CD20	CD68
急性期组 ($n=18$)	66.79 \pm 2.84*#	9.24 \pm 1.55*#	7.08 \pm 1.48*#
亚急性期组 ($n=22$)	73.53 \pm 2.92	12.76 \pm 2.46	8.62 \pm 1.60
慢性期组 ($n=23$)	74.01 \pm 3.46	12.84 \pm 1.98	9.26 \pm 1.45
F 值	32.609	19.250	10.804
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与亚急性期组比较; # $P < 0.05$, 与慢性期组比较。

2.4 PCM 患者病程与外周血 CD3、CD20、CD68 表达水平的相关性分析

Spearman 秩相关分析结果显示, PCM 患者病程与外周血 CD3、CD20、CD68 表达水平均呈正相关关系 ($P < 0.05$)。见表 4。

表4 PCM 患者病程与外周血 CD3、CD20、CD68 表达的相关性

指标	r 值	P 值
CD3	0.586	<0.001
CD20	0.581	<0.001
CD68	0.483	<0.001

3 讨论

PCM 属于良性乳腺疾病, 患者发病初期乳腺导管上皮不规则增生、分泌功能失常, 使输乳管内大量含脂质的分泌物聚集导致乳腺导管扩张, 随着时间推移, 导管聚集物逐渐分解, 其分解产物渗出后刺激导管壁, 导致炎症浸润及纤维增生, 而后其穿破导管溢出到管周及乳腺间质, 发生炎症反应导致大量浆细胞浸润^[7-9]。由于 PCM 患者症状包括乳头变形、回缩、局部皮肤与肿块粘连、腋下淋巴结肿大, 与乳腺癌相似, 且部分患者无明显症状, 存在误诊可能^[10-11]。MRI 及 CT 灌注成像检查耗时长, 乳腺导管造影产生痛苦较大不适宜作为常规检查, 穿刺细

胞学检查属于有创检查^[12], 故临床需要快捷、可靠的生物学指标辅助诊断。

CD3、CD20、CD68 分别是 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞的标识之一, 其中 CD3 存在于成熟的 T 淋巴细胞膜表面, CD20 存在于除浆细胞外的各阶段 B 淋巴细胞表面, CD68 是巨噬细胞的特异性糖蛋白分子^[13-15]。本研究结果显示, PCM 患者外周血免疫因子 CD3、CD20、CD68 表达均低于非 PCM 患者 ($P < 0.05$), 说明 PCM 患者存在免疫功能紊乱。其原因可能在于: 免疫应答是多个免疫细胞及免疫分子相互作用, T、B 淋巴细胞接到的细胞及体液免疫均参与 PCM 患者发病, 而巨噬细胞则进行免疫调节及抗原呈递^[16]。此前有研究^[17]认为, PCM 发病与自身免疫相关, 与本研究结果存在一定相似。从 ROC 曲线结果来看, 外周血免疫因子 CD3、CD20、CD68 对 PCM 的诊断效能逐渐上升 (AUC = 0.677、0.729、0.960), 证明 PCM 与免疫紊乱联系紧密相关。

本研究结果显示, 急性期组患者 CD3、CD20、CD68 表达均低于亚急性期组、慢性期组患者, 且相关分析显示, PCM 患者病程与外周血免疫因子 CD3、CD20、CD68 表达正相关。其原因在于: (1) PCM 患者疾病初期, 反应相对轻微, 随着患者疾病进展, 出现坏死组织, 坏死组织内存在大量的抗原物质, 持续刺激乳腺组织, 由于记忆性 T 淋巴细胞可产生更强的再次免疫应答, 使乳腺局部病变反复发作^[18], CD3 主要集中于组织破坏严重的坏死组织中, 最终导致外周血 CD3 上升; (2) 患者疾病初期尚未出现浆细胞浸润, 坏死组织出现后, 其周围出现大量浆细胞、淋巴细胞浸润, 而 CD20 主要功能为调节 B 细胞的活化、增殖、分化, 故其水平与患者病程正相关; (3) 巨噬细胞分泌的细胞因子可能参与 PCM 扩张导管周围的纤维增生, 故亚急性期组、慢性期组患者 CD68 水平更高。付嘉等^[19]研究认为, 急性期 PCM 患者调节性 T 细胞下降最为显著, 本研究结果与之存在一定相似。有研究^[20]显示, 急性期 PCM 患者存在免疫功能紊乱, 认为自身免疫参与了 PCM 发病过程。

PCM 发病过程中的免疫反应相当复杂, 本研究仅从部分免疫细胞的代表性免疫因子进行分析, 未能深入探究 PCM 患者免疫反应的具体作用环节, 期待将来的研究中对这一环节进行深入探究。此外, 本研究样本量较小, 有待临床扩大样本量进行深入研究。

综上, PCM 患者存在免疫功能紊乱, 可通过外周血 CD3、CD20、CD68 表达辅助诊断 PCM, 且外周

血 CD3、CD20、CD68 表达与患者病程之间存在一定相关性。

参考文献

- [1] Zheng Y, Wang L, Han X, *et al.* Combining contrast-enhanced ultrasound and blood cell analysis to improve diagnostic accuracy of plasma cell mastitis[J]. *Experimental Biology and Medicine*(Maywood), 2022, 247(2): 97 - 105.
- [2] Ortiz-Mendoza CM, Sánchez NAA, Dircio AC. Fine-needle aspiration cytology to identify a rare mimicker of breast cancer: plasma cell mastitis[J]. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 2018, 40(8): 491 - 493.
- [3] Li XQ, Sun HG, Wang XH, *et al.* Activation of C3 and C5 may be involved in the inflammatory progression of PCM and GM[J]. *Inflammation*, 2022, 45(2): 739 - 752.
- [4] Goulabchand R, Hafidi A, Van de Perre P, *et al.* Mastitis in autoimmune diseases: review of the literature, diagnostic pathway, and pathophysiological key players[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(4): 958.
- [5] 韦猛. 48 例浆细胞性乳腺炎患者的诊断与治疗方法回顾[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(5): 682 - 685.
- [6] 付豹, 王进峰, 刘晓飞, 等. 浆细胞性乳腺炎患者外周血 TLR2、TLR4、HMGB1 的表达意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2021, 24(4): 316 - 318, 322.
- [7] Wood JR. Mammary duct ectasia; symptomatology, diagnosis, and treatment[J]. *Radiologic Technology*, 2021, 92(4): 383M - 398M.
- [8] Mohammed AA. Mammary duct ectasia in adult females; risk factors for the disease, a case control study[J]. *Annals of Medicine and Surgery*, 2021, 62: 140 - 144.
- [9] 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.
- [10] Ramalingam K, Vuthaluru S, Srivastava A, *et al.* Ultra structural changes occurring in duct ectasia and periductal mastitis and their significance in etiopathogenesis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173216.
- [11] 张晓红, 辛永健. 浆细胞性乳腺炎临床特点及误诊原因分析[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(8): 5 - 8.
- [12] 杨义文, 胡春洪, 朱默, 等. MRI 表观扩散系数联合动态增强 TIC 类型对肿块型浆细胞性乳腺炎及乳腺癌的鉴别诊断价值[J]. *磁共振成像*, 2019, 10(7): 530 - 534.
- [13] Alcover A, Alarcón B, Di Bartolo V. Cell biology of T cell receptor expression and regulation[J]. *Annual Review of Immunology*, 2018, 36: 103 - 125.
- [14] Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2021, 20(3): 179 - 199.
- [15] Ni C, Yang L, Xu QR, *et al.* CD68- and CD163-positive tumor infiltrating macrophages in non-metastatic breast cancer; a retrospective study and meta-analysis[J]. *Journal of Cancer*, 2019, 10(19): 4463 - 4472.
- [16] 乔如丽, 焦扬驰. 浆细胞性乳腺炎的临床特点及诊治研究进展[J]. *西北国防医学杂志*, 2021, 42(6): 582 - 584.
- [17] 苏效添, 曾媛媛. 浆细胞性乳腺炎的药物及手术治疗进展[J]. *安徽医学*, 2022, 43(4): 486 - 489.
- [18] 陈豪, 夏亚茹, 程亦勤, 等. 粉刺性乳痈患者 T 淋巴细胞、免疫球蛋白水平变化及中医综合疗法对其影响的临床研究[J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(5): 63 - 65.
- [19] 付嘉, 熊斌, 司传平, 等. 浆细胞性乳腺炎患者外周血 CD4⁺ + CD25⁺ + CD127⁻ 调节性 T 细胞变化[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(8): 821 - 824.
- [20] 陆清, 夏亚琳, 李琼, 等. 不同时期浆细胞性乳腺炎患者的免疫功能[J]. *广西医学*, 2017, 39(12): 1788 - 1790.

(收稿日期: 2022 - 09 - 27

修回日期: 2022 - 10 - 25)