

第2版

乳腺疾病诊治

主 编 吴祥德 董守义



 人民卫生出版社

乳腺疾病诊治

第2版

主 编 吴祥德 董守义

编写人员 (以姓氏笔画为序)

- | | | | |
|-----|-------------------|-----|-------------------|
| 丁小红 | 河南省洛阳乳腺病医院 | 杨鹤龄 | 河南省洛阳乳腺病医院 |
| 于世英 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 | 何之彦 | 上海交通大学附属第一人民医院 |
| 于素香 | 北京黄寺美容外科医院 | 吴祥德 | 河北医科大学第四医院 |
| 万向华 | 江西省肿瘤医院 | 陈 元 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 王 燕 | 河北医科大学第二医院 | 陈 洁 | 四川大学华西医院 |
| 王桂兰 | 河北医科大学第四医院 | 陈玉华 | 河南省洛阳乳腺病医院 |
| 王淑琴 | 河北医科大学第四医院 | 张亚玺 | 中国医学科学院基础研究所 |
| 方彰林 | 北京黄寺美容外科医院 | 范忠林 | 河北医科大学第四医院 |
| 叶兆祥 | 天津医科大学附属肿瘤医院 | 宛春甫 | 河北医科大学第四医院 |
| 冯 锐 | 中国协和医科大学北京协和医院 | 胡永升 | 北京大学临床肿瘤学院 |
| 乔 群 | 中国协和医科大学北京协和医院 | 姜 军 | 第三军医大学西南医院 |
| 刘 巍 | 河北医科大学第四医院 | 骆成玉 | 首都医科大学附属复兴医院 |
| 刘小立 | 河北医科大学第四医院 | 赵扬冰 | 四川大学华西医院 |
| 刘亚娟 | 河北医科大学第四医院 | 赵新明 | 河北医科大学第四医院 |
| 刘运江 | 河北医科大学第四医院 | 耿翠芝 | 河北医科大学第四医院 |
| 刘明瑜 | 河北医科大学第四医院 | 郭美琴 | 第三军医大学西南医院 |
| 刘佩芳 | 天津医科大学附属肿瘤医院 | 黄赐汀 | 河北医科大学第四医院 |
| 李志宇 | 浙江大学医学院第二附属医院 | 董守义 | 河南省洛阳乳腺病医院 |
| 李宏江 | 四川大学华西医院 | 敬 静 | 四川大学华西医院 |
| 李海平 | 河北医科大学第四医院 | 鲍润贤 | 天津医科大学附属肿瘤医院 |
| 李富平 | 河南省洛阳乳腺病医院 | 阚 秀 | 北京大学人民医院 |

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

乳腺疾病诊治/吴祥德等主编. —2版. —北京: 人民卫生出版社, 2009. 1

ISBN 978-7-117-10642-9

I. 乳… II. 吴… III. 乳房疾病—诊疗 IV. R655.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 146162 号

ISBN 978-7-117-10642-9



9 787117 106429 >

乳腺疾病诊治

第2版

主 编: 吴祥德 董守义

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 29.25 插页: 6

字 数: 927千字

版 次: 2000年4月第1版 2009年1月第2版第2次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10642-9/R·10643

定 价: 85.00元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)



前 言

《乳腺疾病诊治》第1版于2000年由人民卫生出版社出版发行,受到广大读者和许多兄弟单位的关注,提出了不少宝贵意见,给予我们极大的鼓舞和激励。近年来,乳腺疾病的研究有了很大进展,新的诊治方法不断涌现。为此我们再次组织国内多位著名专家对第1版进行修订,有些内容予以删除、修改,并增加一些内容,如乳腺癌的诊断方法、病理检查、前哨淋巴结和微转移的检测与临床意义。乳腺癌的治疗方面修改较多,重点介绍了保留乳房的乳腺癌切除术、微创外科、放射治疗、化疗、内分泌治疗的进展以及靶向治疗等。对乳腺癌术后乳房再造整形也进行了重新编写。

本书重点介绍乳腺癌的病理、诊断方法和治疗手段的进展。力求基础理论与临床实践相结合,突出实用,便于掌握。

本书共引用国内外文献千篇以上,因为篇幅有限,不能全部列出,敬请原作者谅解。每位作者在查阅文献的基础上结合临床经验进行编写,力求文字通顺,凡文字能叙述清楚的不再配插图,以期图表少而精。

本书的编写工作得到了各位作者所在单位,尤其是洛阳乳腺病医院的大力支持,还得到了有关专家和同道们的关心和帮助,在此表示衷心的感谢。由于主编水平有限,疏漏、错误之处在所难免,真诚希望广大读者提出宝贵意见,并给予批评指正。

吴祥德 董守义

2008年8月

目 录

第一章 乳房的解剖与生理	1
第一节 乳房的发育	1
第二节 乳房的范围和结构	7
一、乳房的局部解剖与形态	7
二、乳房的主要结构	10
三、与乳腺手术相关的应用解剖	12
四、与乳腺有关的筋膜	16
第三节 乳房的血液供应	17
一、动脉血运	17
二、静脉回流	18
第四节 乳房的神经分布	19
第五节 乳房的淋巴引流	19
一、乳房内淋巴管及相关淋巴管	19
二、乳房淋巴的流向	20
三、与乳房有关的区域淋巴结	21
第六节 乳腺与内分泌的关系	23
第七节 乳汁的分泌	25
第二章 乳腺疾病的检查方法	27
第一节 乳房的自我检查法	27
第二节 乳腺病的正规检查方法	27
第三节 乳腺病的病理学检查	31
一、概述	31
二、冰冻切片病理诊断	33
三、切除乳腺标本的病理学检查	34
四、乳腺肿物的针吸细胞学检查	35
五、乳头溢液及其细胞学检查	39
第四节 乳腺病的其他检查方法	44
一、乳腺 X 线检查	44

二、乳腺疾病的 CT 检查	75
三、乳腺磁共振成像检查	94
四、乳腺超声波检查	106
五、乳腺核医学 (ECT) 检查	113
六、PET/CT 对乳腺肿瘤的诊断	121
第五节 乳头溢液的检查	124
一、概述	124
二、乳头溢液细胞学检查	126
三、乳管造影	127
四、乳管内镜检查	132
第三章 乳腺炎症与外伤	139
第一节 急性乳腺炎	139
第二节 积乳囊肿	140
第三节 乳腺结核	141
第四节 浆细胞性乳腺炎	141
第五节 乳房湿疹	143
第六节 乳头皲裂	144
第七节 乳房外伤及脂肪坏死	144
第八节 乳腺肉芽肿	146
第四章 乳房寄生虫病	147
第一节 乳房丝虫病	147
第二节 乳房囊虫病	148
第三节 乳房包虫病	149
第四节 乳房裂头蚴病	150
第五节 乳房肺吸虫病	150
第六节 乳房血吸虫病	150
第五章 乳房肥大性疾病	152
第一节 早熟性乳房肥大	152
第二节 成人型乳房肥大症	156
第三节 男性乳房肥大症	157
第四节 多余乳房	160
第六章 乳腺增生性疾病	163
第一节 乳腺单纯性增生症	163
第二节 乳腺囊性增生症	164
第三节 乳腺囊性增生症的癌变问题	166

第四节 乳腺增生、不典型增生与原位癌	167
第七章 乳腺良性肿瘤	169
第一节 乳腺纤维腺瘤	169
第二节 乳腺导管内(或囊内)乳头状瘤	171
第三节 乳房其他良性肿瘤	173
一、脂肪瘤	173
二、平滑肌瘤	173
三、神经纤维瘤	173
四、汗腺腺瘤	174
五、错构瘤	174
六、海绵状血管瘤	174
七、淋巴管瘤	174
八、颗粒细胞瘤	174
九、软骨瘤和骨瘤	174
十、腺肌上皮瘤	175
第八章 乳腺癌	176
第一节 乳腺癌的流行病学	176
一、女性乳腺癌的流行病学特点	176
二、女性乳腺癌在癌症谱中的变化	179
三、男性乳腺癌	180
第二节 乳腺癌的发病因素	180
第三节 乳腺癌的病理	185
第四节 乳腺癌的发生、发展及转移	195
第五节 乳腺临床诊治、病理诊断新变化	201
一、传统乳腺病理活检模式的新变化	201
二、乳腺非手术活检病理诊断的新进展——乳腺癌新辅助疗法新挑战	201
三、乳腺癌手术切除边缘检测——乳腺癌保乳治疗的新要求	203
四、乳腺影像引导下的病理活检——微小癌病理检查的新方法	204
五、乳腺癌前哨淋巴结病理活检——确定乳腺癌手术范围的新依据	204
六、乳腺癌激素受体病理检测——乳腺癌内分泌治疗的新指标	205
七、HER-2 及 Topo-II a 的基因检测——乳腺癌靶向治疗病理指标的新标准	206
八、免疫组化在乳腺病理检查中的应用——乳腺癌临床治疗选择及预后判断的新手段	206
九、乳腺 DIN 病理诊断——对乳腺交界性病变的新认识	207
十、两种近年提出的乳腺癌病理组织学类型——值得临床注意的新类型	209
十一、乳腺癌分型、分级的新改变	209
十二、关于 TDLU——乳腺小叶结构的新概念	211
第六节 乳腺癌的相关基因及肿瘤标志物	211

一、c-erbB-2	212
二、P53	214
三、P16	215
四、Bcl-2	215
五、组织蛋白酶 D	215
六、BRCA	216
七、nm23	218
八、Cyclin	218
九、survivin	219
十、myc	219
十一、Ki-67	219
十二、PCNA	220
十三、粘附分子 CD44	220
十四、VEGF	220
十五、ADM	221
十六、CD105	221
十七、CEA、CA153	222
第七节 乳腺癌微转移的检测及其临床意义	222
一、微转移的概念	222
二、微转移机制	223
三、乳腺癌微转移的检测方法	223
四、微转移检测的意义	225
第八节 乳腺癌的临床表现	226
第九节 乳腺癌的诊断与鉴别诊断	229
一、对乳腺癌患者的临床及辅助检查	229
二、特殊类型乳腺癌的诊断	232
三、乳腺癌的鉴别诊断	232
第十节 乳腺癌的临床分期	233
一、1978 年国际抗癌联盟 TNM 分类分期	233
二、1988 年 AJCC 和 UICC 联合制定的 TNM 分类及分期	234
三、1997 年 UICC 乳腺癌 TNM 分类分期	235
四、2002 年 AJCC 乳腺癌 TNM 分期	236
五、乳腺癌分期的临床意义	237
第十一节 乳腺癌前哨淋巴结活检	238
一、前哨淋巴结的定义	239
二、乳腺癌与前哨淋巴结	239
第十二节 乳腺癌的治疗	243
一、手术治疗	243
二、乳腺癌的微创外科治疗	254

三、乳腺癌的放射治疗	263
四、化学药物治疗	269
五、乳腺癌的耐药问题	283
六、化疗效果评定和毒性反应分度标准	285
七、化疗药物毒副反应及处理	289
八、内分泌治疗	297
九、乳腺癌的分子靶向治疗	307
十、生物治疗	314
十一、中医中药治疗	320
第十三节 乳腺癌的预后	326
第十四节 乳腺癌的预防	328
第十五节 乳腺癌的普查及随访	330
第十六节 乳腺癌术后功能恢复	332
第十七节 乳腺癌术后的随诊	333
第九章 乳腺癌中几个特殊的问题	348
第一节 早期乳腺癌	348
第二节 青年期及老年期乳腺癌	350
第三节 炎性乳腺癌	351
第四节 妊娠或哺乳期乳腺癌	353
第五节 双侧乳腺癌	355
第六节 隐性乳腺癌	356
第七节 晚期乳腺癌	357
一、晚期乳腺癌的概念	358
二、晚期乳腺癌的诊断	358
三、局部晚期乳腺癌的治疗	358
四、复发转移性乳腺癌的治疗	360
五、晚期乳腺癌的治疗效果判定	364
第十章 几种少见的乳腺癌	368
第一节 乳腺 Paget 病	368
第二节 乳腺粘液腺癌	369
第三节 乳腺富脂质癌	370
第四节 乳腺原发性鳞状细胞癌	371
第五节 乳腺腺样囊性癌	372
第六节 副乳癌	373
第七节 男性乳腺癌	373
第八节 家族性乳腺癌	375
一、家族性乳腺癌的定义和流行病学研究	375

二、遗传性乳腺癌综合征	376
三、家族性乳腺癌危险因素分析和评价	380
四、家族性乳腺癌的普查	383
五、家族性乳腺癌的预防和治疗	383
第十一章 乳腺肉瘤	387
第一节 乳腺叶状囊肉瘤	387
第二节 乳腺纤维肉瘤	388
第三节 乳腺癌肉瘤	389
第四节 乳腺恶性纤维组织细胞瘤	390
第五节 乳腺脂肪肉瘤	390
第六节 乳腺恶性淋巴瘤	391
第七节 乳腺平滑肌肉瘤	392
第八节 乳腺横纹肌肉瘤	393
第九节 乳腺血管肉瘤	394
第十节 乳腺软骨和骨肉瘤	394
第十二章 晚期乳腺癌疼痛的治疗	396
第一节 乳腺癌疼痛的病因与诊断	396
一、乳腺癌疼痛的病因	396
二、疼痛的诊断	397
第二节 疼痛的评估	397
第三节 治疗方法	398
一、放射治疗	398
二、双膦酸盐类	398
三、疼痛的“三阶梯”治疗方法	398
四、疼痛的神经阻滞疗法	401
五、疼痛的物理疗法	402
第十三章 乳房缺失的重建	404
第一节 乳腺癌术后乳房再造	404
一、乳房再造术式的历史与变迁	404
二、乳房再造的基本内容	405
三、乳腺癌术后乳房再造的时机	406
四、乳房再造方法简介	407
五、即刻乳房再造的具体应用	411
六、乳房再造术后并发症及其处理	411
七、乳头、乳晕再造	412
八、乳房再造中值得注意的几个问题	413

第二节 皮肤软组织扩张器和硅胶囊乳房假体在乳房再造中的应用·····	413
第三节 装载体在乳房缺失时的应用·····	415
第四节 Poland 综合征 ·····	416
第十四章 乳房畸形的矫治 ·····	419
第一节 乳房缩小整形术·····	419
一、乳房肥大的病理·····	419
二、乳房肥大的分类·····	421
三、乳房缩小整形术的适应证和禁忌证·····	422
四、术式简介·····	422
五、乳房缩小整形术后的并发症和处理·····	430
第二节 小乳畸形和隆乳术·····	431
一、隆乳材料与隆乳术发展史·····	431
二、硅胶囊乳房假体·····	433
三、隆乳术的适应证与禁忌证·····	434
四、隆乳术的麻醉选择·····	435
五、术前准备·····	435
六、隆乳手术切口及假体植入间隙的选择·····	436
七、手术操作·····	438
八、硅胶囊类乳房假体隆乳术并发症及其处理·····	445
九、自体组织隆乳术·····	448
第三节 乳头、乳晕整形美容术·····	449
一、乳头内陷矫正术·····	449
二、乳头缩小整形术·····	451
三、乳晕缩小整形术·····	452
第四节 乳头过大或下垂·····	452
第五节 乳晕过大或过小·····	453
第六节 单侧乳房发育不良及乳房不对称·····	454

乳房的解剖与生理

第一节 乳房的发育

乳房是人类和哺乳动物的特有结构,是一个外胚层器官。它起源于皮肤,由表皮局部增厚而成。其结构近似皮脂腺,是一种变异的汗腺,功能活动近似于汗腺。乳房的发育历经胚胎期、婴幼儿期、青春期、月经期、妊娠期、哺乳期、断乳期、绝经期、老年期等不同阶段。作为内分泌激素的靶器官,乳房在各个时期,均处于机体内分泌激素特别是性激素的影响下,由于不同时期机体内分泌对乳腺的影响不同,故各期乳房的表现也各有其特点。随着卵巢的周期性变化而发生相应的变化。人的胚胎发育过程,经历了一个从低等动物向高等动物演化的过程,乳房的发生、发育过程就是最好的说明。人类的乳腺在胚胎期第6周时,沿躯干、胸腹两侧腹面从腋窝到腹股沟的连线(乳腺发生线)上,由外胚叶细胞局部增殖变厚形成6~8对乳腺始基(图1-1),一般情况下,在胚胎第9周时,这些乳腺始基当中只有位于锁骨中线第5肋间的一对乳腺始基能保留并得到发展,形成后来的人类乳房,其余均退化。乳腺在发生与发育的过程中,可因多种因素而致发育异常甚至畸形,在不同的生理阶段,在内外因的作用下,可发生相关疾病,所以认识掌握乳房发生、发育演变规律十分必要。

(一) 胚胎期

乳房的胚胎发育过程大致可分为以下4个阶段:

第1阶段:在胚胎6周,长约11.5mm时,胚胎腹面两侧,自腋下至腹股沟,原始表皮局部增厚,形成两条对称的“乳线”,“乳线”上有各处对称的外胚叶细胞局部增殖,形成4~5层移行上皮细胞的乳腺始基,此种发育直到胚胎长达21mm

为止。在乳腺始基下面,中胚叶细胞同时增殖。曾有人观察到在胚胎5周、长约6mm时即可探及乳腺的发生。

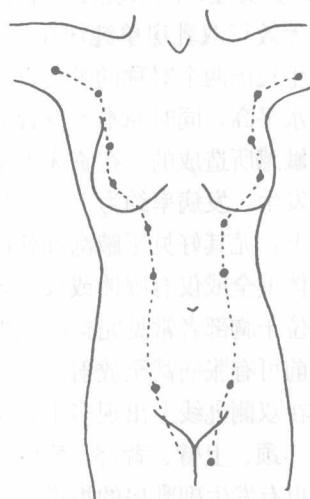


图1-1 乳腺发生线

第2阶段:在胚胎9周长约26mm时,仅胸前区的一对乳腺始基继续发展,而“乳线”上多余的乳腺始基逐渐消退。胸前区一对乳腺始基的外胚叶呈基底细胞状,增殖成团,形成乳头芽。当胚胎长32~36mm时,乳头芽表面的上皮细胞逐渐分化成鳞状细胞样,其表面细胞开始脱落。乳头芽周围的胚胎细胞继续增殖,并将乳头芽四周的上皮向外推移,乳头凹初步形成。

第3阶段:在胚胎3个月长约54~78mm时,乳头芽增大。当胚胎长78~98mm时,乳头芽基部的基底细胞向下生长,形成乳腺芽。乳腺芽进一步延伸形成索状输乳管原基,日后演变成永久性乳腺管。此种变化一直持续到胚胎长达270mm,乳

头凹的鳞状上皮逐渐角化、脱落,形成孔洞。乳腺芽继续向下生长。侵入结缔组织中,并形成管腔,遂成乳腺管,开口于乳头凹的乳洞部。

第4阶段:在胚胎6个月长约335mm时,输乳管原基进一步分支,形成15~20个实性上皮索,伸入表皮内,胚胎9个月时,实性的上皮索有管腔形成,衬以2~3层细胞,乳腺管末端有小团的基底细胞,形成腺小叶的始基,即日后乳腺小叶的前身。与此同时,乳头下的结缔组织不断增殖,使乳头逐渐外突,至此,胚胎期乳腺基本发育。乳腺小叶芽仅在出生后青春期时,在雌激素作用下,才进一步发育逐步形成末端乳管和腺泡。

胚胎期和出生后皆可出现乳腺的异常发育,胚胎期的乳腺发育异常原因不明。出生后的乳腺发育异常多是在性激素的影响下发生的,如体外性激素的摄入过多,或体内产生过多及体内对性激素的灭活能力下降,皆可引起。临床上表现为多余乳房即副乳腺。笔者曾遇一例38岁女性,因双乳慢性囊性乳腺病,经内科保守治疗无效行双乳房单纯切除术,1年后近腋窝腋前线又生长出两个对称的乳房,这是由于该女性体内性激素水平高,同时原本不发育的隐性副乳腺对性激素刺激敏感所造成的。在临床上常见的是副乳腺,男女均可发生,发病率约为1%~5%,发生部位多在双侧乳线上,尤其好见于腋窝和胸前部。副乳房可以乳头和腺体俱全或仅有腺体或仅有乳头,但均小于正常乳腺。位于胸部者常见完整的乳腺或腺体较大,月经来潮前可有胀痛甚至放射痛,妊娠哺乳期可见泌乳。也有在双侧乳线上出现多个乳头,身体其他部位如耳、面、颈、上臂、背部、肩胛区、大腿、臀部、外阴等,也有发生副乳房的报道,又可称为“迷走乳腺”,临床上极易误诊。无论何种副乳腺,皆可发生肿瘤,与正常乳腺或乳头发生的肿瘤相似。良性与恶性导管内乳头状瘤、癌,可由残存性乳腺芽细胞发展而来,乳线部位的大汗腺细胞亦可能与此种残存有关。另外单侧或双侧无乳头无乳房畸形,发生率极低。

(二) 婴幼儿期

婴幼儿期包括新生儿期和婴幼儿期,新生儿乳房极不发达,仅有几根主要的腺管,无性别差异。但有资料表明,两性新生儿出生后两周,由于母体激素进入新生儿体内,约60%的新生儿期乳腺可有某种程度的生理活动,一般出生后第3~4天,可出现乳头分泌物或乳头下出现1~3cm的硬结。局部呈现肿胀、发红,1~3周后逐渐消失,称为生理性乳腺肥大。镜

下可见乳腺中含有中度分支的导管,管腔明显扩大,内含粉红色的分泌物,末梢部上皮细胞呈柱状,管周围有疏松的结缔组织,含有充血的毛细血管。上述改变在1~3周时开始消退,4~8个月后完全消失,乳腺即进入婴幼儿期的静止状态,表现为乳腺的退行性变化。只是女性的静止状态较男性不完全,女性偶可见乳管上皮增生的残余改变,此时乳管上皮逐渐萎缩,呈排列整齐的单层柱状及立方细胞,管腔狭窄或完全闭塞,乳管周围的结缔组织呈玻璃样变。笔者临床曾遇见两例:一例4个月,一例10个月的女婴,双乳房分别为直径4cm、5cm,单纯乳房增大,临床及化验检查不支持真假性早熟症。经对症应用男性激素治愈。考虑可能为从母体获得性激素过多,同时患儿对性激素刺激特别敏感所致。临床上外源性激素引起者,追问病史多可有雌激素药物服用或接触史,某些中药滋补品,如人参蜂皇浆、花粉蜂皇浆、蜂皇太子精、双宝素等,经测定,雌二醇(E_2)的含量很高,有些达340pg/ml以上,服用后可使女童产生性早熟,而表现乳房增大、乳头乳晕着色、白带增多、阴道出血,一般停药后会自然消退,恢复正常,当引起临床医生注意。

(三) 青春期

青春期亦称青春发动期,为性变化的开始到成熟阶段,历时约4年,这个阶段开始早晚在一定程度上与种族及生活条件、营养状况等因素有关。白种人女性一般9~13岁开始发育,黑种人迟1~2年,我国女孩乳房开始发育的时间为12~15岁。乳房发育的表现有乳晕颜色变深、乳头变大、乳腺组织增厚、外凸,双侧乳房可同时发育,亦可一侧先发育,少部分女孩可伴有乳房疼痛,但随着年龄增长疼痛可缓解、消失。乳房有随月经周期性变化而变化的特点,随着物质生活和文化水平的提高,月经初潮有逐渐提前的趋势。所以乳房的发育也可相应提前,特别是对双侧乳房发育不均衡的情况,临床医生万万不可误将单侧先发育的乳腺当作肿瘤而切除。但一般在乳腺发育成熟时尚有1/3的人无月经来潮,月经来潮才是性器官和性腺完全成熟的标志。

1. 女性乳房 此期乳腺在卵巢性激素的作用下,生长加速,整个乳房、乳晕、乳头相继增大,乳晕和乳头色泽逐渐增加,乳头下可触及盘状结块、不伴疼痛,少数先由一侧开始。临床医生要了解这一点,不然易被误认为是肿瘤。以后乳腺逐渐发育成均匀的圆锥形,乳腺增大的主要原因是由于纤维组织和皮下脂肪的增多所致,乳晕的发育与乳

腺关系密切,乳头的大小与乳腺的发育程度关系较小。乳腺组织形态改变与婴幼儿期类同,只是范围甚广,乳管中度延展,管腔稍加宽,上皮呈柱状,同时有分支出现,较大的乳管内可见少量的分泌物,乳管周围结缔组织增多而疏松,血管也增多,但此时末端导管及腺小叶尚未形成;至月经来潮时,小导管末端的基底细胞增生,形成乳腺小叶芽,生出腺泡芽,在卵巢雌激素的作用下,实体的小腺管中心自溶形成衬有上皮的腺管,逐渐形成导管腺泡而具有小叶雏形。最终形成乳腺小叶结构。到性成熟期,受脑垂体、肾上腺和卵巢正常生理活动的影响,在雌激素和孕激素的作用下,乳腺也和子宫内膜一样呈现相应的周期性变化,到妊娠、哺乳期,乳腺才充分发育。一般到16~18岁乳房发育成熟,乳房逐渐丰满,隆起成为均匀的圆锥形或半球形,乳头成形,乳头乳晕着色基本完成。皮肤较白的女子呈粉红色。青春期乳腺若受到雌激素过强的刺激,同时乳腺组织反应特别敏感产生异常的靶器官效应,就可能引起乳腺的全面肥大,称为青春期乳腺肥大症(巨乳症)(图1-2)。若刺激和反应仅限于乳腺的一部分组织,则可引起乳腺纤维瘤。乳房大小受两个因素影响:①乳腺细胞对激素的反应能力;②乳房始基细胞的数量。乳腺细胞对激素的反应能力不同可造成双侧乳腺大小不同,乳房始基细胞数量的多少,可直接影响乳腺发育的大小,所以临床上可见同一个体双侧乳房出现明显差异,大小不对称,给患者社交带来不便(图1-3)。

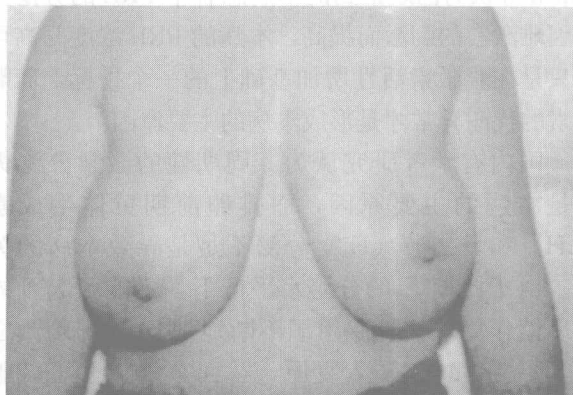


图1-2 巨乳症

2. 男性乳腺 发育较晚。乳腺变化较轻微且不规律。发育的期限也较短,大约70%的男孩在此期内乳房稍突出,在乳头下可触及纽扣大小的硬结,有轻微触痛,往往一侧较为明显,

可仅限于一侧,也有双侧发育者。一般1~2年后逐渐消退,若此种变化继续存在并发展,则属于一种病理性改变,双侧乳房外形可有类似青春女性乳房一样丰满,称之为男性乳房肥大症,即男性乳房发育症(男性女乳)(图1-4)。组织学变化可见乳管延展,管腔加宽,上皮呈柱状,大导管内可见少量分泌物,管周结缔组织增多且疏松,血管丰富等。组织学变化与初生儿期乳腺增生表现相似。16~17岁开始退化,乳管上皮萎缩,管腔缩小或闭塞。管周结缔组织呈胶原变性。但乳房已增大者,口服或肌肉注射男性激素不易恢复原状,而且还有副作用,往往需要作保留乳头乳晕的肥大乳房单切术。

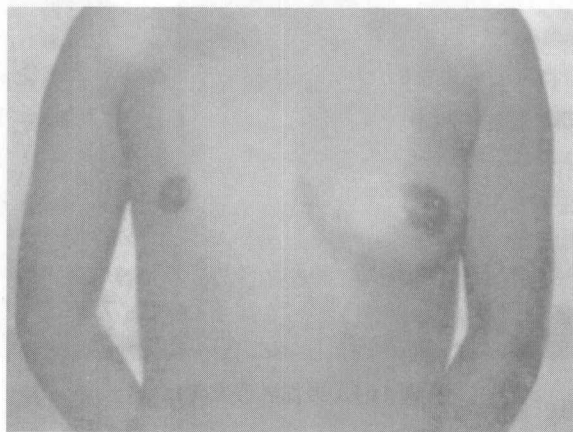


图1-3 乳房发育不对称

(四) 月经期

月经期亦称性成熟期。月经初潮标志着性及乳腺的成熟。经过青春期乳腺的发育,乳腺组织结构已近完善。作为内分泌激素的靶器官,当卵巢发育成熟时,其内分泌激素水平呈周期性变化,乳腺的形态、组织学结构和子宫内膜一样随月经呈周期性变化。经前增生期体内雌激素和孕激素水平明显增高达高峰,在激素作用下,乳腺组织表现为增生性改变。经后复原期,伴随着体内卵巢内分泌激素水平的降低,乳腺则呈退行性变化。

1. 经前增生期 自月经干净数日开始至下次月经来潮为止,此时乳管系统膨胀,表现为乳管上皮细胞增生、变大、管腔扩大,新腺泡形成至增生末期,乳管和乳腺小叶内可见分泌物积存,小叶内导管上皮细胞肥大,有的呈空泡状。管周基质水肿、苍白,结缔组织增生,并可见淋巴细胞浸润。腺小叶的出现是此期的特征。此过程在月经来潮前达高峰。增生期的末期,乳房体积膨大,有发胀感,可有轻度胀痛。触之质韧,可有结节状感或触

痛, 经期后疼痛减轻消失。

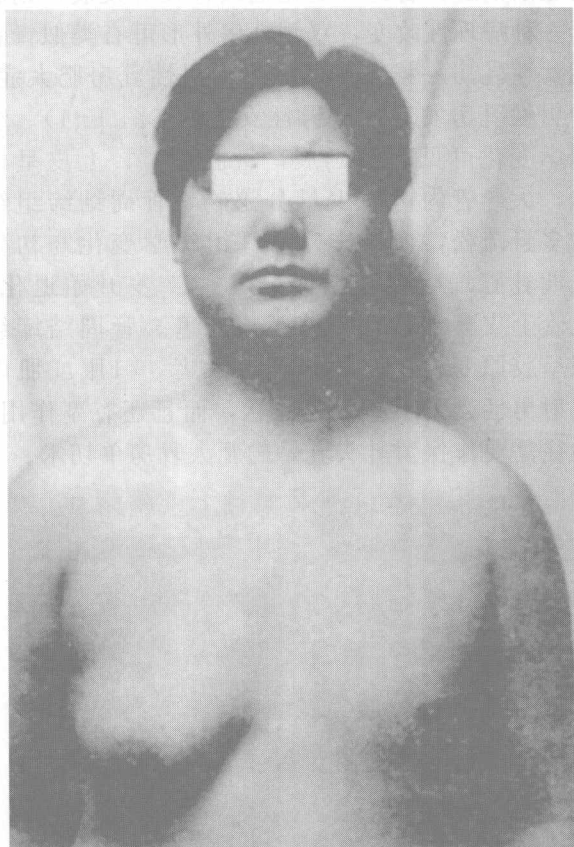


图 1-4 男性乳房发育症

2. 经后复原期 在月经来潮后, 一般为月经开始日至月经后 7~8 天为止, 乳腺呈退行性变化, 此期末端乳管和腺小叶的退化最为显著, 腺泡上皮可以消失、分泌物不见, 末端乳管及小乳管萎缩, 上皮细胞萎缩、脱落, 管周结缔组织紧缩呈玻璃样变, 淋巴细胞浸润减少, 可见少许游走的吞噬细胞。对于同一个乳腺, 此期的变化也不均匀, 有的区域乳腺组织此种变化并不明显。此期乳腺组织中的水分被吸收, 乳房体积变小、变软, 胀痛或触痛减轻或消失, 乳腺趋向复原。数日后乳腺又重新进入增生期变化。

乳腺由增生到复原的周期性变化因人而异。有的乳腺小叶在月经周期中, 仍保持静止状态, 有的增生后不能完全复原, 较严重者形成乳腺增生症。临床上还可见少数妇女, 因内分泌紊乱, 致使乳腺的周期性变化 (特别是腺小叶的变化) 与月经周期的改变不能协调一致, 表现为经前增生期乳房胀痛、乳房增大, 而经后复原期乳房症状如故, 临床上称为乳腺增生病, 其发病主要是由于内分泌激素失调, 即雌激素与孕激素平衡失调。Stitruk Warer 研究表明, 黄体期雌二醇 (E_2) 水平显著高于正常妇女, 而孕酮 (P) 水

平偏低, 黄体期 P 与 E (雌激素) 的水平 (PEL) 明显低于正常妇女的比率, 因此认为雌孕激素平衡失调, 使雌激素长期刺激乳腺组织, 而无孕激素的节制和保护作用, 是导致乳腺增生的主要原因。确定 PEL 比率值是一个反映黄体期 P 与 E 水平平衡的较好的客观分析指标。Martin PM 等的研究也得出相同的结论, 体外实验也表明患者的乳腺组织中雌激素受体 (ER) 浓度也相对增高。也有作者观察到本病患者有黄体期 P 分泌偏低的黄体功能不足的特征。因为正常情况下, 孕激素可以通过加速雌激素的代谢而降低雌激素的水平, 另外孕激素也可减少雄激素向雌激素的转化。因此, 孕激素正常水平能起到对抗雌激素对乳腺过度刺激的保护作用, 而黄体功能不足或孕激素分泌减退, 可导致不能对抗雌激素的作用, 所以就引起了乳腺组织的增生。《克氏外科学》中描述, 囊性增生是乳腺随着经期的正常周期性变化的变异。当体内激素平衡失常达到一定程度, 可能雌激素产生过多和黄体激素活性不足, 导致乳腺增生。

Walsh 等研究表明, 催乳素 (PRL) 升高在乳腺增生病的发生中也起着重要作用。在乳腺增生病患者的黄体期, 不但 E 水平升高, 而且进一步抑制黄体期 P 的分泌, 还能刺激 E 的合成, 有助于雌激素作用的 E/P 比例失调, 导致雌激素持续对乳腺组织的刺激, 从而加重乳腺增生。PRL 也可增加黄体细胞生成素 (LH) 受体含量, 通过 LH 的作用使黄体分泌更多的雌激素; 相反, 雌激素也能刺激 PRL 的合成和释放。临床资料也证实, 无论内源性或外源性雌激素都能使妇女血中 PRL 水平增高。因此, Walsh 等认为已观察到的本病患者中 PRL 的分泌反应因雌激素的刺激而提高, 本病的 PRL 浓度升高可能只是在雌激素活性增加基础上的一个指标, 而雌激素的代谢异常才是形成本病的主要原因。

国内有学者研究认为, 周期性的激素分泌失调是本病的主要原因, 而排卵前期黄体生成素 (LH) 和雌二醇 (E_2) 分泌不足是导致本病的关键。由于此期 E_2 的分泌水平低下, 不能引起垂体的反馈作用, 使乳腺组织不断地处于 E_2 的刺激之中, 不能由增殖转入复原, 久而久之引起了乳腺组织的增生。产生持续性乳房疼痛的原因是由于乳导管及腺泡的上皮增生和脱落, 堵塞了乳腺导管, 而其远端的小导管及腺泡继续增生、膨胀, 从而导致乳房疼痛。乳腺增生的疼痛常在月经前发生, 呈周期性变化, 但随着病程日久, 发展到腺病、囊性增生阶段时, 疼痛可稍减轻, 但周期

性逐渐变为无规律性持续疼痛,这提示乳腺增生病情加重,而不是好转的征兆,应引起重视。

(五) 妊娠期

妊娠对乳房发育影响最大,在妊娠期乳房才最后发育成熟。在妊娠第5~6周后,乳房开始增大,在妊娠中期增大最明显。乳房皮肤可出现白纹,乳头增大、乳晕扩大,着色加深,此种色素日后常不能完全消失,乳晕表皮增厚,在圆形的乳晕内可见5~12个凸起,这是乳晕腺的增生,它类似于皮脂腺,分泌皮脂以滑润乳头,为婴儿吸吮乳汁做准备。

1. 妊娠早期改变 指妊娠最初3个月,在雌激素和黄体素的作用下,末端导管明显增生,并新生萌芽性小管,形成新的小叶,小管增加,管腔扩大,因而乳腺腺叶增大。有些新生的小管尚可伸入到脂肪结缔组织中,小叶间质水肿,小叶得到完好发育,体积变大、乳房饱满。

2. 妊娠中期 乳房增大更为明显。腺体末端导管明显增生,小管扩张,形成腺泡,腺泡上皮开始有分泌活动,变成内含脂肪小滴的立方细胞,腺泡腔内含有少量分泌物,管周纤维组织疏松,可见淋巴细胞浸润,水肿样的间质内毛细血管扩张充血。

3. 妊娠后期 常在妊娠后3个月,腺泡扩张更明显,腺泡上皮细胞内含有分泌空泡,腔内分泌物增多,腺泡互相靠紧。小叶间质因受压减少或消失,毛细血管逐渐增多扩张充血,全乳管系统继续增大,腺泡上皮排列整齐,可呈矮立方形,常见分泌颗粒,某些腺泡高度扩张,呈现泌乳状态,此时乳房高度增加,表面可见因血液循环增加的浅静脉扩张,乳头变硬增大、凸起挺立,挤压乳房可见珍贵的初乳流出,乳头乳晕色素沉着更加显著,此时的乳房已为即将分娩的婴儿做好了充分的物质准备和良好的哺乳准备工作。

妊娠期乳腺的改变是受机体内分泌影响最大的时期,乳腺的改变也最明显。但乳腺各部位的改变并非完全相同,双侧乳腺的变化或多或少均有一定的差异,有的甚至未见发展,但也有的末端乳管在月经期未能发展成小叶者,在妊娠期得到了发展,就是同侧乳腺不同部位的改变也可能有差异,这种发展的不平衡,会影响到哺乳期乳汁的分泌不足。甚至可演变为乳腺囊性增生性病变。

(六) 哺乳期

初乳虽于妊娠中期即可出现,但正式分泌多在产后3~4日开始。此间乳房明显胀、硬,常伴有不

同程度的疼痛,一旦哺乳开始,胀痛即消失。乳汁的分泌量与妊娠期间乳腺小叶发育程度有关,即使同一个人,两侧乳腺的分泌量也不尽相同,哺乳期间乳腺小叶及其分泌管有分泌和储存乳汁的功能。

分娩后,由于雌激素、孕激素水平降低,腺垂体分泌的催乳素相应增加,再经婴儿吸吮刺激产生的反射,催乳素分泌大大增多,在催乳素的作用下,使妊娠期已具备泌乳功能的乳腺进一步发育,腺泡细胞及分泌导管大量分泌,使乳汁源源不断。

在哺乳期腺泡及小叶内导管明显增多、密集,腺泡腔扩张增大。小叶间组织明显减少。形成薄层小叶间隔。有些腺泡细胞呈柱状,腺泡腔较小,内无分泌物,为分泌物排出的表现,为分泌前的腺泡。有些腺泡呈扩张状态,充满乳汁,扩张的腺泡上皮是主要分泌乳汁的细胞,腺叶高度增生肥大,腺泡上皮细胞成单行排列在基底膜上。这些细胞呈立方形或扁平或呈柱状,细胞形态不一,细胞核位于基底或顶部,细胞质苍白色,颗粒状,细胞质内布满乳汁小体。乳腺为顶浆分泌,上皮顶端脱落形成乳汁。管周围与结缔组织极为稀少,内有大量毛细血管。乳腺小叶周围有明显的纤维组织包围。腺泡及乳管普遍扩张,内储乳汁和细胞脱落物。这些不同部位的腺泡具有不同的形态,说明腺泡的分泌活动不是同步进行,而是交替进行,这就是保持乳汁持续不断的原因。

乳腺小叶的发育因人而异,即使同一个人的乳腺不同部位发育也不一致。乳腺小叶的发育良好与否决定着乳腺分泌乳汁的多寡。一般认为妊娠后可使此种发育较差的乳腺小叶得到继续发育,而发育不良的数目大为减少。

哺乳后期乳腺的改变各有差异,如分娩后未能哺乳,乳腺分泌可在数日内迅速退化;如进行哺乳,则乳汁继续分泌,其期限各有不同,但一般在9~10个月时,乳汁分泌量开始减少,趋同于退化,断乳后不久分泌物完全停止,但临床上断乳后乳汁持续几个月仍有泌乳者(除外病理性泌乳症)不乏其例。

(七) 断乳期

规则的哺乳可持续数月或数年,但停止哺乳后数日内,乳腺即进入复原期变化,其组织形态学改变特点为:①首先腺泡变空,萎缩,腺泡上皮崩解,细胞内的分泌颗粒消失,腺泡壁及基底膜破裂,彼此融合成较大的且不规则的腺腔;②末端乳管萎缩变窄小,崩解的上皮细胞分散于其附近;③乳腺小叶内及其周围出现淋巴细胞浸润,亦可见到游走细

胞；④淋巴管及淋巴结内可见含有脂肪滴的游走吞噬细胞；⑤腺泡及管周纤维再生，但再生数量远不足以弥补哺乳期中损失的间质量，故断奶后的乳房体积变小，皮肤较松弛，呈下垂状，更甚者乳房可萎缩贴于前胸壁，这往往是哺乳期间乳房腺泡高度扩张，腺管明显增生，乳房体积大，而断乳后萎缩明显所致，但巨大的乳房哺乳后往往较前下垂更甚；⑥最后末端乳管再生并出现乳管幼芽，临床上可见少数妇女历时数月偶可持续数年仍有双乳多孔乳汁分泌。最后乳腺才恢复到非妊娠时乳腺状态。

妊娠和哺乳可促使乳腺囊性增生的消退和好转，但可使乳腺良性、恶性肿瘤生长加速。若乳汁残余，易并发感染。若乳腺复旧不全或不规则，可出现哺乳期乳腺增生结节或导管扩张等病变，所以临床医生要加强妊娠哺乳期、断乳期乳房疾病的预防和乳房保健工作。

(八) 绝经期

绝经期乳腺有相应的变化。绝经前期乳腺开始全面萎缩，乳房虽因脂肪沉积而外观肥大，但其腺体普遍萎缩，腺小叶和末端乳管有明显萎缩或消失，管周围的纤维组织则显著增加且较致密，妊娠使腺小叶充分发育，多产妇女的发育范围更广泛，少产或未产妇女的乳腺发育受限，且多为异常发育，在30~40岁的妇女，有1/3的病例可见乳腺发育异常，其表现为：①末端乳管的腺泡反而增生，且不规则；②腺泡呈囊状扩张；③乳管上皮化生成大汗腺样细胞，此种变化与产次多少、闭经的早晚均有关系。

绝经后期腺小叶结构明显减少，乳管上皮趋于扁平，乳管呈囊状扩张，间质纤维呈玻璃样变性。绝经后有半数的妇女可见到上述变化。

(九) 老年期

老年期(50岁以后)乳管周围纤维组织愈来愈多，硬化、钙化，甚至玻璃样变性，小乳管和血管也

逐渐硬化和闭塞，偶可见到动脉钙化现象(图1-5)。



图1-5 老年期乳腺动脉钙化

综上所述，妇女乳腺发生、发育、变化，主要是在性激素的作用下，进行着增生、复原和退化，自幼年开始到老年在各期交替出现(图1-6)。一切增生期和退化复原期的改变大致相仿，但改变的程度可因人而异，甚至同一患者两侧乳腺不同部位的改变也不相同。一般说来，多数乳腺组织的发育异常，是发生在退化复原期中，在35~40岁时主要为小叶的异常，40~50岁时为上皮细胞的萎缩，46~50岁多为囊状扩张。50岁以后为小乳管和血管的闭塞。乳腺的囊性病变和乳腺癌也是如此，各种囊性病变主要发生在绝经期后已有退化改变的乳腺组织中，而乳腺癌则好发生于脂肪或纤维组织已显著增加，而乳腺组织已明显退化和萎缩的乳腺中。

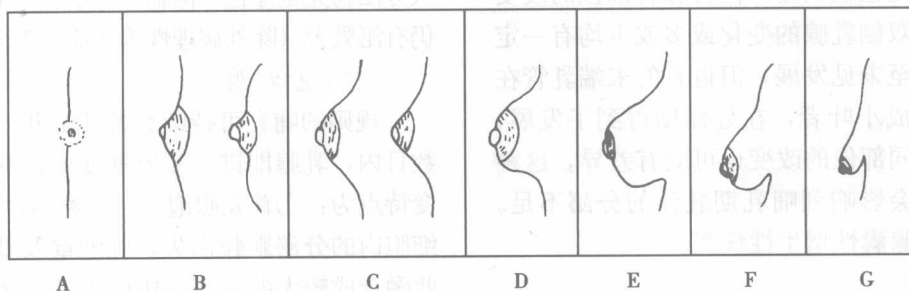


图1-6 乳房的发育及变化

A. 乳头期；B. 乳晕期；C. 乳房期；D. 成熟期；E. 哺乳期；F. 断乳期；G. 老年后