

乳腺肿瘤

ADVANCES IN DIAGNOSIS OF BREAST TUMOR



主编 潘晓华 杜力成 李加美 王强修



第二军医大学出版社

乳腺肿瘤诊断进展

RUXIAN ZHONGLIU ZHENDUAN JINZHAN

主 编 潘晓华 杜力成 李加美 王强修



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

内 容 提 要

本书参考国内外最新文献资料,并结合编者多年的临床实践经验,参照 2012 年版 WHO 乳腺肿瘤分类,详细阐述了乳腺肿瘤的诊断技术及方法。全书分上、下两篇,共 21 章,内容包括了乳腺的解剖及组织学结构特点,WHO(2012)乳腺肿瘤分类解读,乳腺肿瘤的临床诊断与分期,乳腺肿瘤的影像学、细胞学及分子病理学诊断及乳腺肿瘤病理组织学诊断等。

全书内容新颖,图文并茂,重点突出。适合乳腺外科、肿瘤科、普通外科、病理科及影像科医师阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

乳腺肿瘤诊断进展/潘晓华,杜力成,李加美,等主编. —上海:第二军医大学出版社,2014.5

ISBN 978-7-5481-0805-4

I. ①乳… II. ①潘…②杜…③李… III. ①乳腺癌—诊疗 IV. ①R737.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 043334 号

出 版 人 陆小新
责任编辑 王 勇

乳腺肿瘤诊断进展

潘晓华 杜力成 李加美 王强修 主编

第二军医大学出版社出版发行

<http://www.smmup.cn>

上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433

发行科电话/传真:021-65493093

全国各地新华书店经销

上海华教印务有限公司印刷

开本:787×1092 1/16 印张:14.75 彩插:12 字数:550千字

2014年5月第1版 2014年5月第1次印刷

ISBN 978-7-5481-0805-4/R·1564

定价:48.00元

前 言

FORWORD

乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势,已成为我国女性最常见的恶性肿瘤之一。上海、北京等国内发达城市的统计资料显示,乳腺癌的发病率占女性新发恶性肿瘤的第1位。WHO(2012)乳腺肿瘤分类中指出:如果能够早期发现,乳腺癌患者的预后非常好。为此,我们组织部分专家以WHO乳腺肿瘤(2003)分类为蓝本,结合2012年新版WHO乳腺肿瘤分类及最新文献资料 and 我们的实践经验,就乳腺肿瘤,特别是乳腺癌的诊断新进展编写了这本《乳腺肿瘤诊断进展》,希望能对乳腺肿瘤的早期诊断与综合治疗提供帮助,为降低乳腺癌患者的病死率发挥作用。

本书是一部系统介绍乳腺肿瘤诊断进展的专业性著作,分上、下两篇,共21章。上篇为总论,内容包括了乳腺的解剖及组织学结构特点,WHO(2012)乳腺肿瘤分类解读,乳腺肿瘤的临床诊断与分期,乳腺肿瘤的影像学、细胞学及分子病理学诊断和乳腺肿瘤术中病理诊断;下篇为各论,详细介绍了乳腺肿瘤的病理组织学诊断及鉴别诊断。全书内容新颖,图文并茂,重点突出,适合乳腺外科、肿瘤科、普通外科、病理科及影像科医师阅读参考。

在本书编写过程中,我们得到了国内多位专家的悉心指导和帮助,山东大学医学院病理学教研室张庆慧教授、广西中医药大学第一附属医院病理科欧海玲主任、北京友谊医院病理科余小蒙老师、山东省东营市人民医院病理科李新功主任等参加部分章节的编写,并给予悉心指导;科室同事在资料收集和文字校对等方面都给予了无私帮助;第二军医大学出版社也为本书的出版给予了大力支持与帮助。在此一并表示衷心的感谢!

限于编者的知识及编写经验,书中的疏漏和不足之处在所难免,敬请广大读者不吝批评指正。

编 者

2014年2月

目 录

CONTENTS

上篇 总 论

第一章 乳腺的胚胎发生、解剖组织学及生理学特点	(3)
第一节 胚胎发生和生后发育特点	(3)
第二节 解剖学特点	(4)
第三节 组织学结构特点	(6)
第四节 生理学特点	(8)
第二章 WHO(2012)乳腺肿瘤分类解读	(12)
第一节 浸润性乳腺癌的一般特征	(16)
第二节 肿瘤命名的变化	(17)
第三节 肿瘤类型的增减	(18)
第四节 病理学观察中的变化及分级	(20)
第五节 加强临床病理沟通	(22)
第六节 问题与展望	(23)
第三章 乳腺癌的 TNM 分期	(25)
第一节 TNM 分期系统的发展简史	(25)
第二节 TNM 分期系统内容概述	(26)
第三节 乳腺癌 TNM 分期系统	(28)
第四章 乳腺肿瘤的临床诊断	(37)
第一节 概述	(37)
第二节 临床表现	(38)
第三节 乳腺肿块的临床评价	(40)
第四节 乳腺肿瘤的辅助检查	(44)
第五章 超声检查在乳腺肿瘤诊治中的应用	(48)
第一节 乳腺良性肿瘤的超声表现	(48)
第二节 乳腺恶性肿瘤的超声表现	(49)
第三节 男性乳腺疾病的超声表现	(51)
第四节 乳腺超声技术的新进展	(52)
第六章 乳腺肿瘤的影像学检查	(54)
第一节 乳腺良性肿瘤的影像学特点	(54)

第二节	乳腺恶性肿瘤的影像学特点	(55)
第三节	男性乳腺癌	(58)
第四节	乳腺影像学诊断的问题及展望	(58)
第七章	乳腺肿瘤细胞学与穿刺活检诊断	(60)
第一节	乳腺肿块 FNAC 检查适应证	(60)
第二节	乳腺 FNAC 检查的诊断准确率及工作方式	(60)
第三节	乳腺 FNAC 检查准备工作	(61)
第四节	乳腺针吸的操作技术	(61)
第五节	乳腺 FNAC 涂片质量的评估及诊断标准	(64)
第六节	细胞块技术在针吸标本中的应用	(73)
第七节	乳腺粗针穿刺活检简况	(74)
第八节	乳腺粗针穿刺活检中遇到的一些问题	(80)
第九节	超声引导下粗针穿刺活检在乳腺导管内增生性病变中的应用	(84)
第十节	超声引导下粗针穿刺活检在乳腺肿瘤性病变中的应用	(88)
第八章	乳腺癌的分子病理学研究进展	(99)
第一节	性激素受体与乳腺癌	(99)
第二节	HER-2 与乳腺癌	(103)
第三节	乳腺癌的基因组学和遗传学	(112)
第四节	乳腺癌发生有关的癌基因与抑癌基因	(113)
第五节	遗传易感基因与乳腺癌	(114)
第六节	肿瘤血管生成与乳腺癌	(115)
第七节	多药耐药基因与乳腺癌	(118)
第八节	细胞信号传导通路 with 乳腺癌	(119)
第九节	microRNA 和乳腺癌	(122)
第九章	乳腺肿瘤手术中病理会诊	(126)
第一节	概述	(126)
第二节	乳腺病变手术中病理会诊的用途和价值	(126)
第三节	开展乳腺病变手术中病理会诊的基本条件	(127)
第四节	影响乳腺病变手术中病理会诊的因素	(127)
第五节	乳腺病变手术中病理会诊的实验室技术问题	(128)
第六节	冷冻切片中组织细胞形态的变化	(129)
第七节	乳腺病变的手术中病理会诊	(129)
下篇 各 论		
第十章	非特殊型浸润性乳腺癌及其变型	(139)
第一节	非特殊型浸润性乳腺癌	(139)
第二节	非特殊型浸润性乳腺癌变型	(144)

第十一章	特殊类型浸润性癌	(147)
第一节	浸润性小叶癌	(147)
第二节	少见类型乳腺癌	(150)
第三节	罕见类型乳腺癌	(155)
第十二章	导管内增生性病变、小叶肿瘤及微浸润性癌	(177)
第一节	概述	(177)
第二节	普通导管增生	(178)
第三节	柱状细胞病变	(179)
第四节	非典型导管增生	(180)
第五节	导管原位癌	(181)
第六节	小叶性肿瘤	(185)
第七节	微浸润性癌	(186)
第十三章	导管内乳头状病变	(187)
第一节	导管内乳头状瘤	(187)
第二节	导管内乳头状癌	(190)
第三节	包裹性乳头状癌	(191)
第四节	实体型乳头状癌	(192)
第十四章	乳腺良性增生性病变	(195)
第一节	腺病	(195)
第二节	放射状瘢痕/复合硬化性病变	(196)
第三节	腺瘤	(197)
第十五章	肌上皮和上皮-肌上皮病变	(199)
第一节	肌上皮增生性病变	(199)
第二节	上皮-肌上皮增生性病变	(200)
第十六章	乳腺间叶性肿瘤	(202)
第一节	结节性筋膜炎	(202)
第二节	血管源性肿瘤	(202)
第三节	假血管瘤样间质增生	(204)
第四节	肌成纤维细胞瘤	(204)
第五节	韧带样型纤维瘤病	(205)
第六节	炎性肌纤维母细胞瘤	(205)
第七节	脂肪组织肿瘤	(206)
第八节	颗粒细胞瘤	(207)
第九节	良性外周神经鞘膜瘤	(207)
第十节	横纹肌肉瘤	(207)
第十一节	骨肉瘤	(208)

第十二节 平滑肌瘤和平滑肌肉瘤	(208)
第十七章 纤维上皮性肿瘤	(210)
第一节 纤维腺瘤	(210)
第二节 叶状肿瘤	(211)
第三节 低级别导管周围间质肿瘤	(213)
第四节 错构瘤	(214)
第十八章 乳头肿瘤	(215)
第一节 乳头腺瘤	(215)
第二节 汗管肿瘤	(215)
第三节 乳头 Paget 病	(215)
第十九章 乳腺淋巴与造血系统肿瘤	(217)
第二十章 乳腺转移性肿瘤	(221)
第二十一章 男性乳腺癌	(223)
附彩图	(227)

第一章 乳腺的胚胎发生、解剖组织学及生理学特点

乳腺是哺乳动物所共有的特征性腺体,一般成对生长,左右对称。乳腺起源于外胚层,是皮肤的附属腺,其结构近似皮脂腺,而功能活动则类似大汗腺。在女性自胚胎发育起至出生后发育成熟到衰老退化,经历了胎儿期、新生儿期、幼儿期、性成熟期、妊娠期、哺乳期、绝经期和老年期这样一个不断发展变化的过程。由于受到机体内分泌激素特别是性激素的影响,不同阶段和生理时期的乳腺表现出不同的特点。

第一节 胚胎发生和生后发育特点

一、乳腺的胚胎发生

人的胚胎时期,两性的乳腺发育是相同的。大致可分为4个阶段,首先出现乳腺始基,继而出现乳头芽、乳腺芽,最后产生乳腺管和腺泡。

男性乳腺发育停留在胎儿期状态,但在腺体周围的结缔组织中脂肪组织较发达,形成出生后稍隆起的乳腺。

在胚胎发育过程中,若胸区无原始乳头芽或原始乳腺芽形成,则可出现乳头缺如或乳腺缺如;反之,若胸区以外乳线各点上有乳头芽或乳腺芽形成,则可分别出现多乳头症或多乳腺症。

二、乳腺的生后发育

出生后乳腺发育受多种内分泌激素的影响,青春期前乳腺两性发育差异不明显,而青春期后女性乳腺充分发育成熟,乳腺小叶形成。

1. 新生儿乳腺 指出生后6个月内的乳腺。一般于出生后3~5d内出现乳腺增生,可触及直径1~2cm的扁平肿块,并偶尔可挤出少量稀薄的黄白色乳汁(伪乳)。通常于2~3周逐渐自行消失。

2. 儿童期乳腺 此时两性乳腺发育差别不大,处于静止时期。表现为乳腺的退行性变化,乳腺导管上皮逐渐萎缩,呈排列整齐的单层柱状或立方状细胞,管腔变狭窄或完全闭塞,导管周围结缔组织玻璃样变,淋巴细胞浸润消失。整个儿童时期,乳腺小叶不发达,乳腺仅为含乳腺管的结缔组织及脂肪组织。乳腺的外形扁平。此期一直持续到青春期开始。

3. 青春期乳腺 进入青春期后,受内分泌激素的影响,女性乳腺则逐渐发育。此阶段开始的早晚在一定程度上与种族、生活条件、营养状况等因素有关。此期约持续3~5年。此时乳晕增大,因血液循环增加而呈粉红色,乳头变大。乳腺皮下脂肪组织及间质增生明显,形成乳晕下半球形的乳腺轮廓。此时期,乳腺主要表现为:脂肪组织增多,导管周围间质内富含血管,导管扩大、延伸,分支变多,较大的导管内有时可见少量分泌物。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,以后逐渐有管腔形成,最终形成乳腺小叶。

4. 性成熟期乳腺 又称月经期乳腺,月经来潮为乳腺及性成熟的标志。此时乳腺发育成熟,乳腺的导管、小叶、腺泡系统发育完善,呈典型的乳腺结构及形态。此时期的乳腺和子宫内膜一样,随着卵巢的周期性活动而呈现周期性变化。

5. 妊娠期乳腺 此期乳腺充分发育,到妊娠中期其增大最为明显。在胎盘及卵巢分泌激素(主要为雌、孕激素)的作用下,乳腺导管和乳腺小叶数目增加,乳腺更加坚实。乳头和乳晕的色素沉着,颜色加深,表皮增厚。乳头肥大竖起,乳晕的范围增大,乳晕腺也更加明显。在妊娠前半期由于乳腺快速增大,可见皮下浅静脉扩张,有时乳腺皮肤出现白纹。

6. 哺乳期乳腺 是指分娩后开始哺乳这个阶段。哺乳期的乳腺小叶内密集着进行分泌的腺泡以及一些小叶内导管。小叶间结缔组织显著减少,各个小叶处于不同的分泌状态,腺泡上皮细胞内存在大量分泌颗粒,腺腔中充满分泌物。

7. 断乳期乳腺 停止泌乳后,乳腺进入复旧期。乳腺小叶和导管进行性萎缩,腺泡上皮崩解,细胞内分泌颗粒消失。腺泡及导管周围纤维组织增生,脂肪组织逐渐取代腺体组织。数月后可恢复至非妊娠期时乳腺状态。临床表现为乳腺体积变小,皮肤较松弛,乳腺较前稍有下垂,乳头、乳晕着色多不减退。

8. 绝经期乳腺 妇女闭经前若干年,乳腺即开始慢慢萎缩。此变化在乳腺各部表现不一致,不规则。此时因脂肪组织沉积增厚,乳腺体积反而变大,但实质萎缩。乳腺小叶及末端导管明显萎缩减少,管周纤维组织增多,并胶原化。

9. 老年期乳腺 50岁以后,乳腺导管周围纤维组织越来越多,一般无小叶或仅残留少许小叶,小导管闭锁消失。乳腺内血管减少,间质硬化,玻璃样变,有时可见钙化。

男性乳腺:男性乳腺发育较女性晚,程度也较低,乳腺的变化较轻微且不规律,发育的期限也较短。60%~70%的男性在青春可见乳腺稍突出,在乳头下可触及硬结,轻微触痛,一般在1~2年后逐渐消退。

第二节 解剖学特点

乳房是皮肤特殊分化的器官,由皮肤、乳腺腺体、起支持作用的结缔组织和起保护作用的脂肪组织所构成。

一、乳房的位置及外部形态

1. 位置 乳房位于胸前部,胸大肌和胸筋膜的表面,成年女性乳房上部多位于第二至第三肋间,下达第六至第七肋间,内侧至胸骨旁线,外缘达腋中线。内侧2/3位于胸大肌之前,外侧1/3越过胸大肌腋缘,位于前锯肌表面。临床上为检查记录的方便,常人为地通过乳头中心做垂直线和水平线,再绕乳晕外做环行线,将乳腺分为6个区,即外上象限、外下象限、内上象限、内下象限、中央区及腋尾区。

2. 形态 成年女性的乳房呈半球形,紧张而有弹性。其形态可因种族、遗传、年龄、营养状况、哺乳等因素影响差异较大。中央有乳头,其位置因发育程度和年龄而异,一般平对第四肋间隙或与第五肋骨水平。

乳头表面的皮肤粗糙,呈颗粒状,有许多裂隙状凹陷。凹陷内有输乳管的开口(输乳孔)。乳晕为乳头周围一环行色素沉着区域,直径为3~5cm,颜色一般为棕色,但随皮肤的颜色和乳腺的生理状态而发生改变。少女的乳晕呈粉红色,怀孕以后乳晕变为暗褐色而且增大,经产妇为黑褐色,

一般在绝经后,乳晕颜色有所消退。

二、乳腺相关筋膜

1. 浅筋膜 乳腺位于皮下浅筋膜的浅层与深层之间,浅筋膜不仅将整个乳腺包裹,而且发出纤维伸向乳腺腺叶之间,形成小叶间隔,对乳腺组织和脂肪组织起一定的支持作用,并保持一定的弹性和硬度。这些间隔一端连于皮肤,另一端连于胸肌筋膜,即乳腺悬韧带。当癌肿侵及乳腺悬韧带,使其挛缩变短,可牵拉肿瘤表面皮肤,形成以一个点为中心的皮肤凹陷,称为“酒窝征”。此征象为乳腺癌早期或中期的征象。当乳腺癌组织阻塞乳腺淋巴引流时发生相应区域的皮肤水肿,而毛囊和皮脂腺处的皮肤与皮下组织紧密相连,使该处水肿不明显,因此皮肤呈现多点状的凹陷,并伴有非凹陷区皮肤水肿,称为“橘皮样变”,为乳腺癌的晚期征象。如果癌组织正好位于乳头的深面,侵犯输乳管及其周围的结缔组织,引起粘连、固定,并向深面牵拉乳头,则引起乳头凹陷。

浅筋膜的深层位于乳腺组织的深面,它与深筋膜之间有一个明显的潜在性的间隙,称为乳腺后隙。内有疏松结缔组织和淋巴管,保证了乳腺在胸壁上有一定的移动度。乳腺癌时,乳房可被固定在胸大肌上。

2. 胸固有筋膜 腋窝部胸固有筋膜分为深浅两层,浅层包围胸大肌,称为胸大肌筋膜;深层包围胸小肌四周,称为胸小肌筋膜。

胸固有筋膜在腋腔的延续称腋筋膜,又称筛状筋膜,系填充于整个腋腔的结缔组织。腋筋膜前与前锯肌相连,外侧与臂筋膜延续,中央部分较厚,边缘部分较薄。腋筋膜中央被许多血管、神经穿过,并包含腋窝各群淋巴结及纵横交错的各级淋巴管。

三、乳腺的血管分布

1. 动脉 乳腺的血液循环十分丰富,供应乳腺的动脉主要有胸廓内动脉的穿支、腋动脉分支及肋间动脉的前支。它们之间相互吻合,构成了致密的动脉网,保证了乳腺充足的血液供给。胸廓内动脉的穿支主要供应乳腺内侧。腋动脉的分支供应乳腺外侧部及上部,肋间动脉前支即为固有的肋间动脉沿途分支供应胸前外侧区,其第2~4支较大,营养胸壁肌肉、乳腺和皮肤。

乳头和乳晕由3组细小的血管网供给,即乳晕深面的真皮下血管网、乳腺导管周围和乳头下方的毛细血管网、乳晕周围动脉环上的辐射状分支,这3组血管互相吻合。营养乳头和乳晕的动脉为乳头乳晕深动脉。其起源、走行和分布相对较恒定。

2. 静脉 乳腺的静脉回流对于外科医生尤为重要,因为乳腺的静脉常与淋巴管之间有紧密的伴行关系,而乳腺癌转移常常通过淋巴管和淋巴结转移;同时,癌细胞也会直接通过乳腺静脉回流途径血行转移。

乳腺的静脉分为浅静脉和深静脉两组。浅静脉包括:①乳晕下静脉;②乳晕周围静脉,又称“Haller”静脉环;③乳腺浅静脉。

乳腺的深静脉大致与供应乳腺的动脉相伴行,其主要回流途径:①乳腺内侧的静脉主要回流至胸廓内静脉(乳腺内静脉),经同侧无名静脉、上腔静脉、右心房和右心室到达肺的毛细血管网。②腋静脉相应各属支,主要引流乳腺深部组织、胸肌和胸壁血液,汇入锁骨下静脉及无名静脉,然后通过右半心再进入肺的毛细血管网。③直接注入肋间静脉,而后注入奇静脉和半奇静脉。最后经过奇静脉回流入上腔静脉,再通过右半心直接进入肺的毛细血管网。④椎静脉系统:整个椎管周围分布有丰富的静脉丛,称为椎静脉丛(plexus vertebrales),依据其所在部位的不同,可分为椎内静脉丛和椎外静脉丛。

四、乳腺的淋巴引流

乳腺内有丰富的淋巴网及淋巴结。乳腺癌转移的主要途径是淋巴系统。乳腺淋巴系统包括乳腺内的淋巴管和由乳腺向外引流的淋巴管及区域淋巴结。淋巴管包括乳腺皮肤的淋巴管和乳腺实质的淋巴管两部分。淋巴结主要有腋淋巴结、胸肌间淋巴结、胸骨旁淋巴结、肋间淋巴结、锁骨上淋巴结及胸骨后淋巴结。

乳腺淋巴引流的主要途径：①乳腺外侧部及中央部的淋巴管，注入胸肌淋巴结，这是乳腺淋巴引流的最主要的途径；②上部的淋巴管注入尖淋巴结和锁骨上淋巴结；③内侧部的淋巴管注入胸骨旁淋巴结；④深部的淋巴管注入胸肌间淋巴结；⑤内下部的淋巴管通过腹壁和膈下的淋巴管与肝的淋巴管交通，内上部的部分集合管有时可穿过胸大肌向上直接注入锁骨上淋巴结。

五、乳腺的神经支配

1. 乳腺的皮神经 乳腺上部的皮肤感觉来自颈丛3~4颈神经，下部的皮肤感觉来自相应的肋间神经。此外，也有一些交感神经纤维沿胸外侧动脉和肋间动脉进入乳腺，分布于其皮肤、血管、乳头、乳晕和乳腺组织。

2. 胸前神经 由臂丛发出，该神经从臂丛发出后分内外两侧束。由内侧束出来的称胸内肋神经，跨过腋静脉前方后，在胸小肌内侧缘下行，沿胸肩峰动脉的胸肌支，分为2~6支从内上方进入胸大肌，其中一小分支支配胸大肌锁骨部，其余分支支配胸大肌胸骨部内1/3。由外侧束出来的纤维称胸外侧神经，在胸小肌的上缘穿喙锁胸筋膜直接到胸大肌支配胸大肌上半。

3. 胸背神经 发自锁骨下臂丛后束，由第7~8颈神经纤维构成。该神经与肩胛下动、静脉伴行，最终随背阔肌静脉丛一起进入背阔肌。乳腺癌手术中，如该处无淋巴结转移，或有转移而能在保留神经的前提下能彻底清除者，最好要保留此神经，以保持上肢的上举功能。

4. 胸长神经 起自臂丛锁骨上部，颈5~7神经根，由腋静脉内1/3处静脉下缘穿出，沿胸侧壁下行分布至前锯肌。此神经途中常无淋巴结伴行，手术中应予以保留。该神经纤细，在肥胖患者隐匿于腋静脉后下脂肪组织中，如不小心也可造成高位损伤，导致前锯肌瘫痪，表现为“翼状肩胛”。

第三节 组织学结构特点

一、乳腺的一般结构

乳腺体被结缔组织分为15~20个乳腺叶，每个乳腺叶又被分隔成若干个乳腺小叶(mammary lobule)，每个小叶为一个复管泡状腺，分支的末端膨大形成腺泡(alveoli)，腺泡上皮为单层立方或柱状，有肌上皮细胞。腺泡汇聚为腺泡管(alveolar duct)，继而与终末导管(terminal duct)相通连。乳腺小叶的数目和大小随着乳腺的功能状态会有很大的变化，但乳腺小叶的数目是固定不变的。

乳腺的导管呈分支状，包括小叶内导管、小叶间导管和总导管(又称输乳管)。输乳管分支为小叶间导管，小叶间导管再进一步分支为小叶内导管，之后与腺泡相通连。静止期乳腺也可见各级导管。近乳腺小叶的一段小叶内导管(又称终末导管)与腺泡共同构成终末导管小叶单元。输乳管直径约2mm，在乳头基底部，输乳管膨大扩张呈梭形，称为输乳管窦。输乳管窦充满乳汁时直径可达6~8mm，供哺乳期暂时储存乳汁。输乳管壁由复层柱状上皮细胞围成，在接近乳头孔处延续为复层扁平上皮，与乳头表面的皮肤相连续。较大导管一般为两层细胞，表层为柱状或立方上皮细胞，细胞质少，核呈卵圆形，位于中央，核仁一个或多个；基层层为与导管平行排列的梭形肌上皮

细胞,该细胞比表层细胞小,细胞核亦小,着色深。较小的导管为单层柱状上皮,细胞的基部与肌上皮细胞相接触,成为星状的不连续的细胞层。

二、静止期乳腺特点

静止期乳腺是指性成熟未孕女性的乳腺。静止期乳腺的结构特点:导管和腺体均不发达,腺泡小而少,脂肪组织和结缔组织极为丰富。静止期乳腺随月经周期有些变化,在月经周期的增生期,受卵巢雌激素的作用,乳腺导管发生不同程度的变化,如腺腔扩大,偶见上皮细胞分裂,腺细胞无分泌功能,细胞微绒毛和细胞器均不发达。在月经周期的分泌期,随着孕激素分泌的增多,导管腔扩张并含有分泌物,上皮细胞变扁。排卵后,随着黄体分泌孕激素量的增加以及在一些与代谢有关的激素(如肾上腺皮质激素和胰岛素等)影响下,乳腺小导管有些扩张,腺泡细胞内出现脂滴,这可能标志着细胞内有分泌物形成。至经前期,乳腺结缔组织充血、水肿及有淋巴样细胞和浆细胞浸润,上皮基膜加厚,腺泡腔直径增加,并含有少量分泌物,因此使乳腺体积增大,平均增加 15~30 cm。月经期,腺泡上皮细胞有退化而减少,腺泡腔变窄或消失,腺泡变成近似实心的索条。

三、妊娠期乳腺特点

妊娠期间,在卵巢和胎盘分泌的大量雌激素、孕激素以及垂体和胎盘分泌的催乳激素等激素的作用下,乳腺得到充分发育,小导管和腺泡迅速增生,结缔组织则相对减少,输乳管和较大导管的变化较小。

妊娠早期的主要变化是小导管上皮细胞的迅速增殖,并以出芽的方式形成许多大小不一、形态各异的腺泡管及腺泡,小叶内腺泡密集,致使乳腺小叶明显增大。

妊娠中期,腺上皮继续以较快的速度增生,在妊娠 5 个月时增生速度达到最高峰。细胞体积进一步增大,顶部胞质中出现较多的分泌小泡。腺泡扩大,腔内有较多的嗜酸性分泌物。分泌物中含有细胞碎片,甚至可见脱落的整个上皮细胞。电镜下观察:腺泡上皮细胞胞质内富含游离核糖体,粗面内质网成群平行排列,细胞游离面形成许多钝圆形的胞质突起,深入腺腔内并有许多微绒毛。突起内有多聚核糖体和一些分泌小泡。胞质顶端有许多大小不等的脂滴,并可见糖原颗粒。

妊娠晚期主要表现为乳腺的分泌活动明显增强,腺泡腔内出现大量分泌物,有时可从乳头排出,呈淡黄色,较黏稠。此时的腺细胞比静止期的腺细胞增大近 2 倍。电镜下观察:腺上皮细胞内高尔基复合体明显增大,由大量扩张的扁平囊泡及成群的大泡和小泡构成。小泡有两种,一种小泡含有电子致密度低的无定形物质,主要成分是免疫球蛋白;另一种小泡含有电子密度高的大颗粒物质,主要成分为酪蛋白或乳清蛋白。有时可见到这两种形态的分泌物排入腺泡腔内的过程。胞质内还可见较大的脂滴,位于近腔面,偶见其释放入腔的过程。除此之外,线粒体多而大,线粒体嵴十分明显。而在一些细胞中成群的溶酶体亦不少见。肌上皮细胞的胞质内核蛋白体和粗面内质网增多,胞质内有成束的肌丝和密体,还有桥粒、半桥粒及吞饮小泡。

四、哺乳期乳腺特点

妊娠 6 个月后,由于分泌物在腺泡和导管中蓄积,乳腺明显胀大。随着分泌过程的增强和分泌物的增多,分泌物开始从乳头孔排出,这种分泌物称初乳,经产妇初乳的排放时间要比初产妇早。分娩后的 3 d 内,初乳分泌量大增。分娩后,由于雌激素和孕激素对催产素抑制作用的消除,在分娩后的 1~4 d 内,开始分泌真正的乳汁。初乳中含有比一般乳汁更多的蛋白质,但含脂肪较少。初乳中还含有细胞碎片,甚至有完整的脱落上皮细胞;巨噬细胞也可穿过腺泡上皮进入腺泡腔内,细胞内常含有吞噬的脂肪颗粒,即初乳小体。

光镜下可见,哺乳期的乳腺小叶内充满了分泌腺泡,小叶内导管也明显可见。小叶间的结缔组织显著减少,结缔组织中血管增多,小叶间隔很薄。由于各个小叶处于不同的分泌状态,因此腺泡及腺泡上皮形态多样。小叶内的腺泡中有的腺腔充满分泌物,腺泡扩大,细胞呈立方状甚至扁平状;有的腺腔分泌物较少,细胞呈高柱状或低柱状,这说明各部分腺泡的分泌活动不是同时而是交替进行的,即腺泡分泌周期的时相不同。柱状的腺泡细胞内有脂滴聚集,在石蜡包埋 HE 染色的切片中,因脂滴溶解,细胞内出现许多空泡,尤多见于核上部胞质内。多数腺泡和小叶内导管腔内含有微嗜碱性物质和脂滴的混合物。哺乳开始后,间质内的淋巴细胞和嗜酸粒细胞数量迅速减少。电镜下观察,哺乳期的腺泡上皮细胞内粗面内质网增多,尤以细胞基部为多,高尔基复合体发达,常位于细胞核的上方,滑面内质网也相当发达。同时线粒体增加,还有一些溶酶体。

第四节 生理学特点

一、内分泌激素对乳腺生长发育的影响

正常乳腺的生长、发育和分泌功能受内分泌腺的直接控制,亦间接受大脑皮质的调节。在各种内分泌腺中,以卵巢和腺垂体的影响最大。乳腺的各期发育变化是在下丘脑-垂体-卵巢轴及其他内分泌腺综合作用下发生的。乳腺的生理变化主要表现在内分泌激素对乳腺的生长发育、月经周期变化调节及分泌功能的影响。

1. 垂体激素 与乳腺发育有关的激素主要有以下几种:①催乳素(prolactin, PRL),又称泌乳素或生乳素,由腺垂体远侧部的嗜酸粒细胞产生,主要作用是促进乳腺生长发育,发动和维持泌乳。在青春发育期,PRL在雌激素、孕激素及其他激素的共同作用下,促使乳腺发育;妊娠期中增高的PRL与肾上腺皮质醇、胎盘催乳素、雌激素和孕激素协同促进乳腺、乳腺管的发育,为哺乳做好准备。PRL还能通过促进蛋白合成及糖的利用,强化乳汁的合成。因此,催乳素是乳腺泌乳活动中最重要的激素。②促性腺激素:由腺垂体远侧部嗜碱粒细胞产生,包括卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)。FSH和LH由同种细胞所分泌,两者均为糖蛋白激素。FSH可促进卵泡生长发育,并分泌雌激素;LH则是在FSH作用的基础上,促进排卵和黄体的形成及分泌。当垂体功能不足,如患席汉病,可见乳腺萎缩、闭经等表现。③生长激素:生长激素(growth hormone, GH)由腺垂体远侧部嗜酸粒细胞产生,能促进体内多种代谢过程,调节全身各器官、组织生长及发育。GH间接影响乳腺发育。④促甲状腺激素:促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)由腺垂体远侧部嗜碱粒细胞产生,能促进甲状腺滤泡的增生和甲状腺激素的合成和释放,而甲状腺激素可刺激全身代谢,因而TSH对乳腺的生长和发育起间接作用。⑤促肾上腺皮质激素:促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)由腺垂体远侧部嗜碱粒细胞产生,具有促进肾上腺皮质的生长、发育和分泌的功能,可通过对雌激素、雄激素分泌的促进,影响乳腺发育。

2. 卵巢激素 卵巢是女性的性腺,其主要功能除排卵外,还合成和分泌性激素,主要为雌激素和孕激素,同时还合成与分泌少量雄激素。①雌激素:雌激素(estrogen)主要由卵泡产生,胎盘、肾上腺也可以产生一定量的雌激素。雌激素在体内存在3种形式,即雌酮(estrone, E_1)、雌二醇(estradiol, E_2)和雌三醇(estriol, E_3)。卵泡分泌的主要是 E_2 和 E_1 ,雌激素的主要作用是促使乳腺发育,使乳腺导管细胞增生,导管系统增长,促进乳腺间质结缔组织增生,增加乳腺组织中的脂肪积聚。此外,雌激素对全身特别是女性生殖系统的发育,对蛋白质合成、水钠潴留、钙的沉积均有重要作用。②孕激素:卵巢分泌的具有生物活性的主要孕激素是孕酮(progesterone),又称黄体酮,

主要由卵巢黄体细胞产生。排卵前颗粒细胞和卵泡膜可分泌少量孕酮；排卵后黄体细胞分泌大量孕酮，在排卵后 1~10 d 达到高峰，以后逐渐降低。妊娠 2 个月后胎盘开始合成孕酮。通常，孕激素是在雌激素作用的基础上产生生物学效应，使已受雌激素刺激的乳腺导管进一步增生和延长，并促进腺泡和腺小叶的形成。未受孕时，体内孕激素量较少，乳腺腺体发育有限。妊娠时，黄体和胎盘可大量分泌孕激素，使乳腺腺泡、腺小叶、乳腺导管都充分发育，为泌乳做好准备。③雄激素：在女性，雄激素(androgein)主要由肾上腺皮质网状带分泌，卵巢门细胞(hilus cell)也可分泌少量雄激素。微量的雄激素可促进乳腺发育，而大量雄激素则起抑制作用。

3. 肾上腺皮质激素 肾上腺皮质分泌三大类激素：①盐皮质激素，如醛固酮；②糖皮质激素，如皮质醇；③雄激素和少量雌激素。由于分泌物中含有两类性激素，当肾上腺皮质发生增生或肿瘤时，可激发幼年期男女乳腺发育。女性在绝经后因卵巢萎缩，雌激素的来源主要由肾上腺雄激素前身物质在腺外转化。肾上腺皮质分泌的性激素对乳腺小叶、腺泡的发育有重要作用，对乳汁的分泌也起促进作用。如双侧肾上腺切除可使正常发育的乳腺逐步萎缩；在泌乳期切除肾上腺，泌乳就停止，再注射皮质激素又可恢复泌乳。

4. 甲状腺激素 甲状腺激素能刺激全身代谢而促进乳腺的生长和发育，它还能加强卵巢激素的作用，协同催乳素，间接影响乳腺的发育。甲状腺受腺垂体分泌的促甲状腺素的影响，当促甲状腺素减少时，甲状腺素分泌亦少，乳腺发育受影响。

5. 胎盘激素 胎盘的合体滋养层细胞可分泌大量孕激素和雌激素，促进乳腺充分发育和准备授乳。胎盘还可分泌胎盘催乳素(human placental lactogen, hPL)，hPL 为一种蛋白类激素，由合体滋养层细胞合成和分泌，主要功能为：调控乳腺生长，促进乳腺上皮增生，这是引起妊娠期乳腺生长的因素之一；与胰岛素、肾上腺皮质激素协同作用于乳腺腺泡，促进腺泡上皮细胞合成乳清蛋白、酪蛋白等，为产后泌乳做好准备。

6. 胰岛素(insulin) 可通过乳腺的代谢发挥良性刺激作用。实验发现，在含有乳腺组织小片的培养基中，若加入胰岛素，常使乳腺组织的代谢得到改善，提示胰岛素对乳腺的生长发育是通过代谢环节起作用的。Mukherjee 等研究结果表明，胰岛素可直接刺激体内培养的乳腺上皮细胞的增殖。此外，胰岛素还参与雌激素促使乳腺上皮细胞的分裂，因而也促进了乳腺的发育。

二、月经周期与乳腺的周期性变化

月经周期是从月经来潮的第一天算起，直到下次月经前一天，一般为 28~30 d。月经周期可分为月经期、增生期及分泌期 3 个阶段。青春期后，月经来潮，进入性成熟期。此时子宫内膜呈现周期性变化。乳腺由于存在雌激素和孕激素受体，同样接受内分泌激素影响，随着卵巢的周期性活动而呈周期性变化。

1. 月经期 自月经开始之日起，到月经结束后 6~7 d 止。由于黄体退化，卵巢分泌的雌、孕激素迅速下降。在月经来潮后几天，乳腺导管末端和乳腺小叶呈现退行性变化：小叶分泌减少，细胞萎缩剥落；导管变小或消失；间质内纤维结缔组织增生，致密化，纤维组织紧缩，趋向玻璃样变性；淋巴细胞浸润现象消失，仅可见少量游走细胞散布其间。由于乳腺小腺管系统的萎缩和间质的紧缩，乳腺中多余的水分被吸收，乳腺变小变软。这种退缩表现一直延续到子宫内膜增殖期的前半期。月经后 4~7 d，乳腺体积最小。

2. 增生期 此期卵巢内有若干卵泡生长发育，所以又称卵泡期。新一批卵泡所产生的雌激素水平逐渐上升，在雌激素作用下，乳腺导管上皮增生、变大，管腔扩张，细胞分裂相可见；腺管末端的分支进一步增多，并扩张为新的腺泡，构成新的小叶。小叶内间质开始变得疏松水肿，并出现淋巴细胞浸润。乳腺的增生期从月经后 7~8 d 开始，到 18~19 d 为止。

3. 分泌期 一般由月经前 5~7 d 开始直到月经来潮终止。此时卵巢内黄体形成, 又称黄体期。排卵后, 在黄体分泌的孕激素作用下, 乳腺导管上皮细胞肥大, 部分呈空泡状。至月经前, 分泌现象达到高峰, 此时导管及腺泡都可见少量含脂肪的分泌物。同时, 乳腺血流量增加, 小叶内间质明显水肿, 血管增多, 扩张充血。此时乳腺体积变大、紧张、较坚实。因此, 有的妇女自觉乳腺胀痛, 或有触疼, 月经前 3~4 d 达到高峰, 月经过后疼痛等症状即可减轻或消失。

三、乳腺的功能

乳腺的功能主要为泌乳、排乳和哺乳的维持, 同时也表现女性的第二性征及参与性活动。

1. 泌乳功能 乳汁由乳腺小叶的腺泡细胞分泌并排入腺泡腔的过程称之为泌乳。分为两个阶段。第一个阶段开始于分娩前 12 周, 此时乳汁中乳糖、总蛋白和免疫球蛋白量显著增多, 而钠、氯量相对较少, 为乳汁产生做准备。第一阶段所分泌的乳汁, 蛋白质含量丰富, 呈淡黄色, 称为初乳, 一般分娩后 2~3 d, 初乳的量最多。第二阶段开始于产后第 2~3 d, 血浆 α -乳清蛋白质达高峰, 乳汁开始大量分泌, 乳汁成分也有所变化。产后 2 周左右, 成熟乳建立。此后, 乳汁分泌量逐渐增加, 产后 3~4 个月达到高峰。随后维持恒定, 直到产后 9~10 个月, 泌乳量逐渐减少。

(1) 泌乳过程: 泌乳过程在母体方面有 3 个生理反射: ①泌乳反射, 产后哺乳刺激乳头可引起泌乳反射; ②立乳反射: 乳头肌肉受到刺激而收缩, 使乳头皮肤皱起, 造成乳头勃起、变硬, 便于婴儿含接; ③喷乳反射(排乳反射): 吸吮的刺激通过乳头和乳晕上的感觉神经末梢传入至下丘脑的室旁核, 引起其中的神经内分泌细胞合成催产素(oxytocin)。催产素进入血液循环, 到达乳腺作用于靶细胞——围绕腺泡及导管的肌上皮细胞和乳头部平滑肌细胞, 使其收缩, 引起乳汁从腺泡、小导管进入输乳管和输乳管窦而喷出。

(2) 泌乳的激素调节: 乳腺分泌被复杂的神经-体液因素所调节, 起重要作用的是腺垂体产生的催乳素。神经垂体产生的催产素同样对分泌乳汁起重要作用。此外, 肾上腺皮质激素等也参与泌乳过程, 它加强了催乳素的作用。虽然催乳素在整个泌乳过程中起主导作用, 但需通过下丘脑-腺垂体-卵巢轴激素、下丘脑-腺垂体-肾上腺轴激素、神经垂体激素(主要为催产素)和其他激素(如生长激素、胰岛素等)的协调作用。此外, 婴儿吸吮的机械刺激也使泌乳得以维持。

2. 第二性征标志 乳腺是女性第二性征的重要标志。一般来讲, 乳房在月经初潮前 2~3 年即已开始发育, 先是乳头突出, 继而乳腺逐渐发育丰满, 在乳头周围形成较深的乳晕。一般历经约 4 年时间乳房发育完成, 是最早出现的第二性征, 为女性青春期开始的标志。

3. 参与性活动 在性活动中, 乳腺是女性除生殖器以外最敏感的器官。在触摸、爱抚、亲吻等性刺激时, 乳腺的反应可表现为: 乳头勃起, 乳腺表面静脉充血, 乳腺胀满、增大等。随着性刺激的加大, 这种反应也会加强, 至性高潮来临时, 这些变化达到顶点, 消退期则逐渐恢复正常。因此, 乳腺在整个性活动中占有重要地位。

(谭晓虹 吕蓓蓓 徐嘉雯 潘晓华)

参 考 文 献

- [1] 高英茂. 组织学与胚胎学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [2] 李树玲. 乳腺肿瘤学[M]. 北京: 科学技术出版社, 2000.
- [3] 彭裕文. 局部解剖学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [4] 钟世镇. 系统解剖学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2005.
- [5] Acevedo F, Herrera M E, Madrid J, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer[J]. Rev