

乳腺甲状腺外科 诊疗进展

郭 满等◎主编



 吉林科学技术出版社

乳腺甲状腺外科诊疗进展

郭 满等◎主编



 吉林科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

乳腺甲状腺外科诊疗进展 / 郭满等主编. -- 长春 :
吉林科学技术出版社, 2018.6
ISBN 978-7-5578-4443-1

I. ①乳… II. ①郭… III. ①乳房疾病—外科学—诊
疗②甲状腺疾病—外科学—诊疗 IV. ①R655.8②R653

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第103178号

乳腺甲状腺外科诊疗进展

主 编 郭 满等
出 版 人 李 梁
责任编辑 赵 兵 张 卓
封面设计 长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版 长春创意广告图文制作有限责任公司
幅面尺寸 185mm×260mm
字 数 208千字
印 张 11.25
印 数 650册
版 次 2019年3月第2版
印 次 2019年3月第2版第1次印刷

出 版 吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
发行部电话/传真 0431-85651759
储运部电话 0431-86059116
编辑部电话 0431-85677817
网 址 www.jlstp.net
印 刷 虎彩印艺股份有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-4443-1
定 价 45.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换
因本书作者较多,联系未果,如作者看到此声明,请尽快来电或来函与编辑
部联系,以便商洽相应稿酬支付事宜。
版权所有 翻印必究 举报电话:0431-85677817

前言

回顾二十世纪普通外科的发展，特别是近20年，普通外科学发生了日新月异的变化，新型学科层出不穷，专业日渐细化。因此，两腺外科应运而生，主要研究有关甲状腺和乳腺疾病的病因、发病机制、诊断和鉴别诊断以及治疗方法。为与广大同仁共同提高诊疗水平，我们汇集长期从事甲状腺、乳腺专业的专家、教授及中青年骨干，在参考最新国内外文献基础上，结合自己丰富的临床经验和实践体会，倾力合著此书。

本书主要阐述乳腺疾病、甲状腺疾病。全文不仅对乳腺、甲状腺的常见病、多发病进行了详尽的阐述，对罕、少见的乳腺疾病、甲状腺疾病及相关手术也作了讲解。书中的内容既是两腺外科诊疗原则的阐述，更是编者长期临床和手术经验的总结，适于普外科、两腺外科及相关科室医务人员参考阅读。

本书的编委都是来自于从事甲状腺、乳腺方面的专业人员，集众家之所长并结合国内实际情况，在充分研讨的基础上，倾力合著此书，希望本书的出版对于推动我国两腺外科学的发展有所帮助。在即将付梓之际，对先后为此书付出努力的同志表示诚挚的感谢！尽管我们已尽心竭力，但唯恐百密一疏，愿专家、读者能加以指正，不胜期盼之至。

编者

2018年6月

目 录

第一章 乳腺的发育与生理	1
第一节 乳腺的发育	1
第二节 乳腺的发育异常	12
第三节 乳腺生理学	15
第二章 乳腺疾病的病史、症状和体检	20
第一节 乳腺疾病的病史	20
第二节 乳腺疾病的症状	21
第三节 乳房的正规体检	24
第三章 乳腺增生性疾病	26
第四章 乳腺良性肿瘤	40
第一节 乳腺纤维腺瘤	40
第二节 乳腺大导管内乳头状瘤	41
第三节 乳腺叶状肿瘤	42
第四节 其他乳腺良性肿瘤	44
第五节 乳腺良性疾病手术切口设计原则——“潜规则”	46
第五章 乳腺癌	55
第一节 乳腺癌的病因学	55
第二节 乳腺癌的组织学分类	57
第三节 乳腺癌的 TNM 分期	59
第四节 乳腺癌的临床表现和相关检查	62
第五节 乳腺癌的鉴别诊断	70
第六节 乳腺癌的化疗	72
第七节 乳腺癌的手术治疗	96
第八节 乳腺癌手术并发症及其预防和处理	105
第六章 甲状腺疾病检查	114
第一节 甲状腺疾病的临床表现特征	114
第二节 病史采集、甲状腺外诊与基础代谢率测定	115
第三节 甲状腺影像学检查	118
第四节 甲状腺核素检查	119
第五节 甲状腺功能及免疫学检查	122
第六节 甲状腺细针穿刺细胞学检查	125
第七节 甲状腺疾病的诊疗思维路径	127
第七章 甲状腺先天性疾病	129
第八章 甲状腺炎	133
第一节 概述	133
第二节 桥本甲状腺炎	133

第三节	散发静息性甲状腺炎和产后甲状腺炎	135
第四节	亚急性甲状腺炎/De Quervain 甲状腺炎	138
第五节	药物性甲状腺炎	141
第六节	急性化脓性/感染性甲状腺炎	141
第七节	侵袭性纤维性甲状腺炎/Riedel 甲状腺炎	142
第九章	甲状腺功能亢进症	145
第一节	甲状腺功能亢进症的分类、病因和病理	145
第二节	甲状腺功能亢进症的临床表现、分型分级和诊断	148
第三节	甲状腺功能亢进症的治疗	155
第十章	甲状腺功能减退症	163
第一节	成年型甲状腺功能减退症	163
第二节	幼年型甲状腺功能减退症	169
第三节	克汀病	170
参考文献		173

第一章

乳腺的发育与生理

乳房是人类和哺乳动物的特有器官，它起源于胚胎时期的外胚层。其发育历经胚胎期、新生儿期、婴幼儿期、青春期、性成熟期、妊娠期、哺乳期和绝经期等不同阶段。乳腺在各个时期均受到机体内分泌激素特别是性激素的调节，故乳房的不同发育时期表现也各有其特点。随着年龄增长，乳腺的生理功能和形态结构在不断变化。

第一节 乳腺的发育

一、胚胎期

乳腺的胚胎发育过程可分为以下4个阶段（图1-1）：

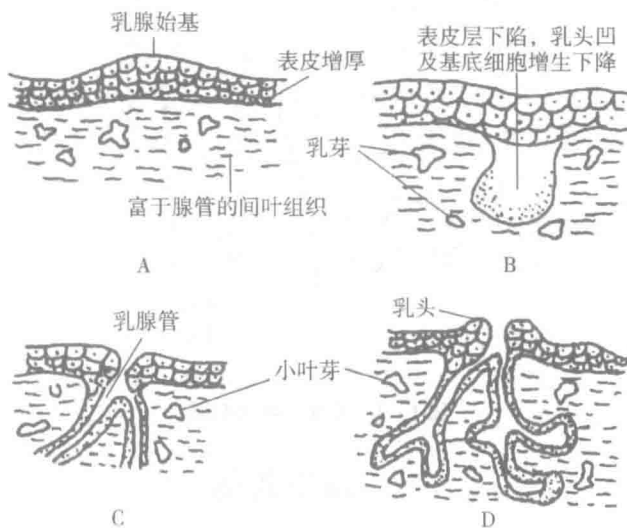


图1-1 乳腺的胚胎期发育

(1) 人体胚胎发育至第6周初，长约11.5mm，无论男女，在胚胎腹面中线两侧均出现左右两条高起的嵴，向上延伸到腋窝，向下延伸到腹股沟，为表皮局部增厚而成，称乳腺嵴（mammary ridge）或乳线（milk line）。乳线上有多处对称的外胚层细胞局部增殖，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到21mm为止。乳腺嵴的上皮具有向深部生长的特性，可长入深面的间充质并增生为腺体，即为乳腺。人类只有胸段乳腺嵴的上皮局部下陷而形成左右一对乳腺，乳腺嵴的其余部分均退化。多胎生的哺乳动物乳腺嵴的全长上均发生局部上皮下陷增生，形成左右两排乳腺，可哺育多个幼仔。人类偶尔也出现一对以上的乳腺，称超数乳腺（supernumerary breast）。超数乳腺90%出现在胸段

乳腺嵴上，偶尔也出现在腋窝（5%）和腹部（5%）等部位。有时在腋窝皮下发现乳腺组织，平时不被察觉，在妊娠和哺乳时才因胀大而被发现。

（2）胚胎第9周末长约26mm，人类仅胸前区的一对乳腺始基继续发展，乳线上其余的乳腺始基逐渐消退。胸前区一对乳腺始基的外胚层呈基底细胞状，增殖成团，形成乳头芽。当胚胎长至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。

（3）胚胎第3个月长至54~78mm时，乳头芽增大。当胚胎长至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，逐渐演变成永久性乳腺管。此种变化一直持续到胚胎长至270mm，乳头凹的鳞状上皮逐渐角化、脱落，形成空洞。乳腺芽继续向下生长，伸入结缔组织，形成管腔，即为乳腺管，开口于乳头凹的乳洞部。

（4）胚胎第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。胚胎第8个月时，乳腺始基的表面上皮下陷，形成一个小凹，称乳凹，是乳腺导管开口的地方。在胎儿出生前后，乳凹深层的间充质增生，致使乳凹逐渐消失并突出于体表，形成乳头。乳头周围的环形区形成乳晕。胚胎第9个月时，实性的上皮索由管腔形成，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，使乳腺逐渐外突，至此，胚胎期乳腺基本发育完成。乳腺小叶芽仅在出生后发育至青春期时，在雌激素作用下，才进一步发育逐步形成末端乳管和腺泡。

乳腺的上述胚胎发生过程无性别差异（图1-2）。

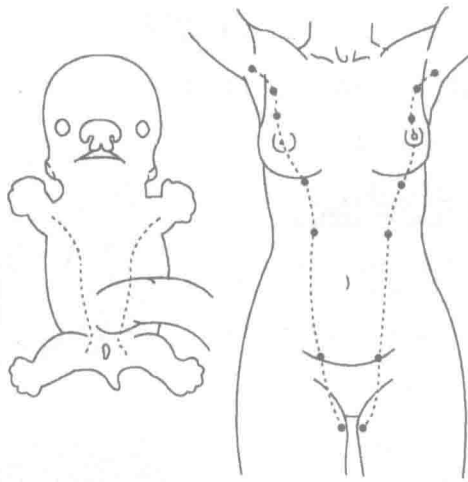


图 1-2 胎儿乳线示意图

二、新生儿期

新生儿乳腺的导管系统已经形成，但分泌部（腺泡）尚未发育，从出生至青春期之前，乳腺处于静止状态。偶尔可见新生儿的乳腺分泌乳汁，称婴乳或奇乳。婴乳一般在胎儿出生后第3天出现，可持续1周，有的可以长达1个月。婴乳的产生是出生前胎儿从母体和胎盘获得雌激素和胎盘促乳素的结果。婴乳期间，婴儿乳头下可出现肿胀或小结节。此期间乳腺组织学变化以增生为主，乳管上皮细胞明显增生，管腔扩张，内含粉红色分泌物。乳腺小导管末端可见萌芽性的细胞索及腺泡样结构。同时伴有乳管上皮细胞脱落或呈囊状改变，间质增生，管周纤维组织及血管增多，淋巴细胞浸润。上述变化在出生1~3周时开始减退，3~6个月后完全消失，乳腺呈幼儿期静止状态。

三、婴幼儿期

在婴儿出生后3~6个月,乳腺增生停止,处于静止状态。男性婴幼儿期的乳房静止于儿童期状态,不再继续发育。女性婴幼儿期乳腺偶可见乳管上皮萎缩退化,呈排列整齐的单层柱状上皮或立方上皮,管腔狭窄或闭塞,管周结缔组织呈玻璃样变,偶见游走吞噬细胞。乳房外形扁平,仅由少量结缔组织和分支很少的乳腺管构成。

四、青春期

青春期又称青春发动期,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、生活条件、营养状况等因素相关。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。20世纪60年代以前,我国女孩月经初潮年龄多在14.5岁,80年代提前到13.5岁,个别地区28.7%的女孩在12岁乳房发育接近或达到成熟,月经初潮年龄明显提前,初潮最早8岁开始,65.8%的女孩在12岁月经初潮。初潮年龄西方发达国家有减慢或停止的趋势,但发展中国家仍继承着提前的趋势。

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,少部分青春期女性可伴有乳房疼痛,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。特别是双侧乳房发育不均衡的情况,临床医师万万不可误将单侧先发育的乳腺当作肿瘤切除;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。

(一) 女性乳腺

乳腺的发育是女性青春期第二性征的重要表现。在腺垂体细胞分泌的促性腺激素的作用下,卵巢内部分卵泡开始发育,产生雌激素(estrogen),刺激乳管发育生长,分支增多,逐渐形成乳管系统,与此同时,乳房间质亦增生,乳房外形膨隆而充实,乳头增大,乳头和乳晕的颜色变深,脂肪和结缔组织大量增加。这时乳腺导管系统开始生长发育,乳管末端基底细胞增生成群,形成腺泡芽。随后腺管延伸,轻度扩张,出现分支,但分泌部仍未发育。此期持续到月经来潮,小导管末端逐渐形成乳腺小叶芽和乳腺小叶,乳腺发育成熟。

到性成熟期前,受脑垂体、肾上腺和卵巢正常生理活动的影响,在雌激素和孕激素作用下,乳腺也同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。皮肤较白的女性呈粉红色。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)。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: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;②乳房始基细胞的数量:乳房始基细胞数量的多少,可直接影响乳腺发育的大小。因此,临床上可见同一个体双侧乳房出现明显形态差异,大小不对称。

(二) 男性乳腺

男性进入青春期,乳腺变化很小或基本无变化,仍然小而扁平。仅有少数小导管及少量结缔组织和脂肪组织,小导管也大多为实心的细胞索,不形成乳腺小叶和腺泡。男性乳晕也发育较好,但较女性的小。以往认为,男性乳腺的导管不延伸至乳晕以外,但近年的研究发现,大约有35%的男性乳腺组织延伸至乳晕以外。极少数男性个体偶尔也会出现乳房明显发育,像女性乳房那样膨隆突出,呈半球状,这种现象称女性化乳腺(feminine mammary gland)。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。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，口服或肌内注射男性激素不易恢复原状，而且还有不良反应，往往需要做保留乳头乳晕的肥大乳房单切术。偶见男性乳腺癌，约占全部乳腺癌的1%。

五、性成熟期

在雌激素和孕激素的作用下，乳腺内血管数量增多，乳腺管和腺泡继续发育，乳房明显增大，呈半球形。性成熟期末孕女性的乳腺称为静止期乳腺（resting mammary gland），由乳头、乳晕及发育成熟的各级导管组成，其分泌部不发达，腺泡很少且泡腔狭窄。

（一）乳头

乳头是乳房表面正中的一个圆锥形突起，多位于第4肋间隙平面，表面覆以角化的复层扁平上皮，上皮下方的结缔组织形成很多高而不规则的真皮乳头，内含丰富的毛细血管。由于真皮乳头深深地插入表皮基底面的凹陷中，致使真皮乳头中丰富的毛细血管距皮肤表面甚为表浅，因而肤色浅淡的女性乳头呈粉红色，肤色较深的女性乳头呈淡褐色；孕妇和经产妇的乳头表皮内含黑色素较多，故呈暗红色。乳头表面的皮肤为无毛型，但散在有皮脂腺，直接开口于皮肤。乳头内部主要由胶原性致密结缔组织组成，也含有较多的弹性纤维并伸延至乳晕部，使乳头和乳晕部的皮肤有较大弹性。乳头内的结缔组织中还有较多的平滑肌纤维，呈环形或放射状走行，环绕输乳管或平行于输乳管。当受到寒冷、触摸或感情刺激时，这些平滑肌收缩，致使乳头勃起，乳晕皱缩。

乳头内穿行着15~25条输乳管（lactiferous duct），其末端开口于乳头顶端的乳头孔（nipple orifice）；在邻近开口处，输乳管膨大，称输乳窦（lactiferous sinus）。输乳管壁由两层柱状上皮细胞围成，在接近乳头孔处变为复层扁平上皮，与乳头表面的皮肤相移行。

乳头的浅层组织对雌激素很敏感，当雌激素缺乏时，乳头皮肤就会萎缩变薄，致使哺乳时产生灼痛感。妊娠期间，胎盘分泌大量雌激素，分娩后突然失去了雌激素的来源，卵巢又未能迅速恢复其正常分泌功能，致使雌激素的水平骤然下降，乳头皮肤也因之变薄，因而分娩初期的女性在哺乳时常常出现灼痛感。针对这种现象，有人曾经提出，产后补充适量雌激素可以缓解和消除哺乳时乳头的灼痛。

（二）乳晕

乳晕（areola）是乳头周围的一个环形区域。未孕成年女性的乳晕呈浅红色，妊娠后色素沉着而变为棕褐色，分娩后色素虽部分褪去至颜色变浅，但仍不能恢复到妊娠前的颜色。乳晕深面的结缔组织内有输乳管膨大而形成的输乳窦，还有汗腺、皮脂腺和乳晕腺。乳晕腺又称蒙格马利腺（Montgomery gland），也由表皮衍化而来，组织结构介于汗腺和乳腺之间，开口于皮肤表面，分泌脂类物质。皮脂腺直接开口于皮肤表面，其分泌物可油润乳头和乳晕。在乳晕的边缘深处，分布着数量不定的大汗腺，其分泌物有特殊的气味，多数人已退化消失，少数人仍然存在。乳晕处的皮肤为无毛型。乳晕和乳头的皮肤下面均无脂肪组织。

（三）乳腺

乳腺是一种管泡状腺，由管泡状的腺组织（实质）、围绕腺组织的纤维性结缔组织（间质）及小叶间脂肪组织组成（图1-3）。但静止期乳腺的分泌部多呈萎缩状态。

乳腺的实质被结缔组织分隔为15~25个乳腺叶（mammary lobe），每个乳腺叶就是一个独立的腺，有一条独立的输乳管开口于乳头孔。乳腺叶呈锥形或不规则形，以乳头为中心呈放射状排列。每个乳腺叶又由结缔组织分隔成许多乳腺小叶（mammary lobule）（图1-4）。

静止期乳腺具有完好的分支管道系统，除乳头和乳晕处的输乳管和输乳窦外，其余导管都位于皮下组织即浅筋膜内，但其周围包有一层与真皮乳头层相似的致密结缔组织，其中的细胞较多，纤维较细密，乳腺小叶之间和乳腺叶之间的间隔是由与真皮网状层相延续的致密结缔组织构成，其中的细胞较少，纤维较粗大（图1-5）。可见，乳腺实质虽然位于皮下疏松结缔组织中，但仍由来自真皮的致密结缔组织所包绕和分隔，借此将乳腺悬系和固定在真皮中。从真皮伸入乳腺实质中的粗大致密结缔组织束，称为Cooper悬韧带。

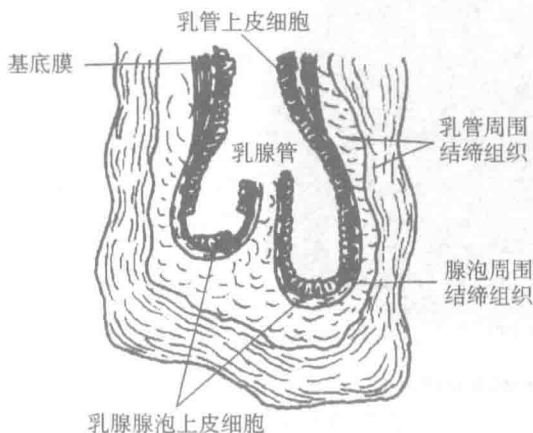


图 1-3 乳管和腺泡的组织结构

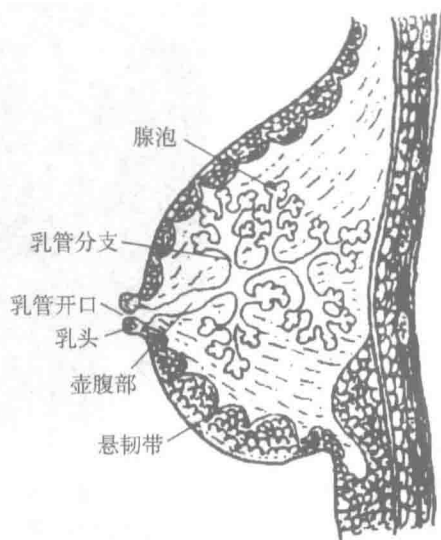


图 1-4 乳腺叶组织结构

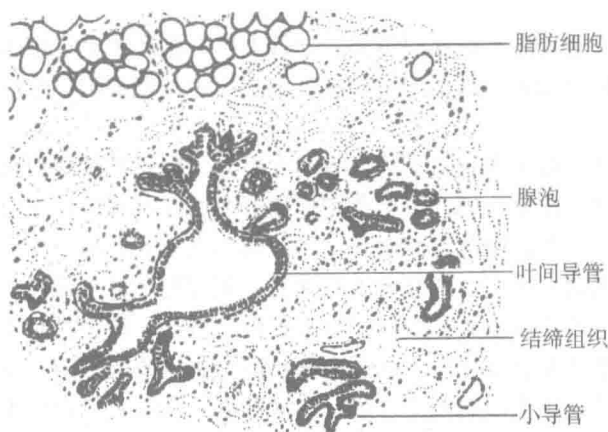


图 1-5 静止期乳腺组织结构

光镜观察显示，静止期乳腺组织大都为结缔组织和脂肪组织，上皮性导管稀少，孤立的或成簇的散在于结缔组织中，偶见较大的末梢导管（图 1-6），大多为小叶内导管。这些小的导管由单层柱状上皮或立方上皮组成，细胞的胞质少，染色淡，核呈椭圆形。上皮外包绕一层肌上皮细胞，细胞呈梭形，胞体较小，核呈椭圆形，着色深，核的长径与导管的长轴平行。肌上皮细胞与腺上皮同源，但胞质内含有较多收缩功能的细丝，其性质类似于肌细胞内的肌丝，上皮的基底面上有明显的基膜，基膜外面为一层类似真皮乳头层的致密结缔组织，其厚度与管壁的两层细胞（上皮细胞和肌上皮细胞）的厚度相近。在胚胎早期，管壁外面的一层致密结缔组织与真皮乳头层相延续。在乳腺小叶之间可见一层较厚的致密结缔组织，称小叶间隔（interlobular septum）。小叶间隔与真皮网织层也相互延续，有相同的组织结构，纤维多而粗大，细胞成分少。小叶间隔两侧为脂肪组织。小叶内的结缔组织比较疏松，内含较多的成纤维细胞和脂肪细胞，少量巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞。

乳腺的血液供应来自肋间动脉、胸外侧动脉和胸廓内动脉的分支。动脉分支沿乳腺导管行至分泌部，分支形成毛细血管网。毛细血管汇入小静脉，小静脉沿乳腺导管行进并逐级汇合，最终汇入腋静脉和胸前静脉。

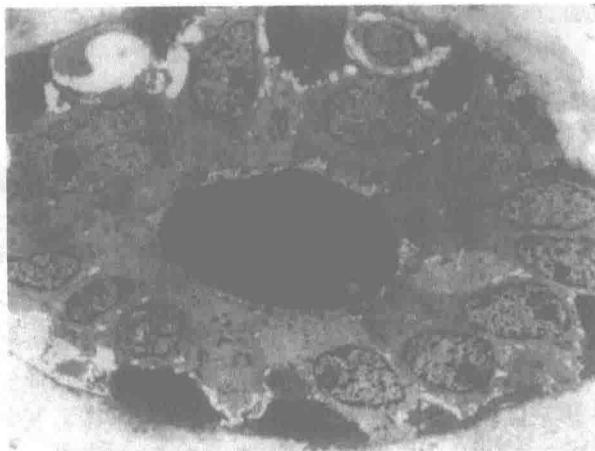


图 1-6 乳腺组织末梢导管电镜表现

腺上皮细胞围成管腔，管腔面可见无数的微绒毛，腺上皮细胞的外侧见胞质深染，基底面平坦的肌上皮细胞

乳腺的淋巴管也很丰富。腺泡周围结缔组织中的毛细淋巴管密集，它们汇成小淋巴管注入腋淋巴结、锁骨下淋巴结和胸骨旁淋巴结。乳腺癌常经淋巴转移，且转移的时间较早，也可经血液转移，常晚于淋巴转移。

乳腺的细胞成分包括：上皮细胞如腺泡细胞、导管上皮细胞和肌上皮细胞；间质的结缔组织细胞如成纤维细胞、脂肪细胞、肥大细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等。此外，还有血管和神经相关的细胞。

腺泡细胞的超微结构因乳腺生理状态不同而有很大差异。静止期的腺泡细胞为立方形，顶部有较多的微绒毛，相邻细胞之间有连接复合体，可见紧密连接、中间连接和桥粒，也可见缝隙连接。泌乳期的腺泡细胞变高，起初为柱状，在腺泡腔内充满乳汁时，细胞变为立方形。光镜下观察，分泌期的腺泡细胞顶部胞质呈嗜酸性和空泡状，表面常隆起突入腺泡腔，基部胞质呈嗜碱性。电镜下观察，细胞基部富含粗面内质网、线粒体、溶酶体及游离核糖体，细胞核位于基部，核上部胞质含有高尔基复合体和两种大分泌泡，分别含蛋白类物质和脂类物质。一种大分泌泡为蛋白质泡，内含胶体性酪蛋白和其他乳蛋白组成的复合颗粒，这类物质在粗面内质网中合成，然后转运至高尔基复合体形成大泡，再移至细胞顶部表面，以膜融合方式释放其内容物（局浆分泌）。另一种大分泌泡为脂类泡，则是在顶部胞质内直接形成小脂滴，进而相互融合成大“乳汁泡”，直径可达 $10\mu\text{m}$ ，常从细胞表面突出。脂滴及其外包的薄层顶部质膜和少量胞质一起脱落入腔内，这种分泌过程称为顶浆分泌。腺泡细胞还通过内吞作用从邻近的浆细胞摄取 IgA，并通过局部分泌方式从顶部分泌出胞。

导管上皮细胞的形态随导管直径而变化，但多数为柱状或立方形。胞质内含细胞器相对较少，核呈椭圆形，常染色质丰富，周边部染色较致密。导管上皮细胞与乳腺的其他上皮细胞一样，在激素刺激下能进行分裂增殖，但究竟是其中的干细胞分裂还是所有上皮细胞均有分裂能力尚不清楚。

肌上皮细胞与唾液腺和汗腺的肌上皮细胞相同。成熟乳腺的肌上皮细胞紧贴腺泡细胞和导管上皮细胞的基部，细胞的分支突起插入基膜和上皮细胞之间，相邻肌上皮细胞的突起相互交织，围绕腺泡和导管，形成网篮状结构。肌上皮细胞来源于上皮组织，其胞质电子密度较高，内含有肌动蛋白丝和肌球蛋白丝及吞饮小泡，分泌期乳腺的肌上皮细胞内也可见少量分泌小泡。某些肌上皮细胞内还可见少量张力细丝。上皮细胞与肌上皮细胞之间及相邻肌上皮细胞之间均有桥粒和紧密连接。免疫组织化学研究表明，肌上皮细胞具有上皮特征的抗原标志物，如细胞角蛋白，有些肌上皮细胞还呈胶质原纤维酸性蛋白阳性。在催产素的适宜刺激下，肌上皮细胞的收缩将腺细胞的分泌物推入大导管内。

间质细胞与身体其他部位的结缔组织细胞相似，但大量证据表明，乳腺间质细胞与上皮细胞的相互作用是控制腺组织活动的激素调节系统的必要组分。各种间质细胞（包括脂肪细胞）的联合培养证实，

它们在刺激乳腺上皮细胞生长和分化中是必不可少的。B 细胞和 T 细胞广泛分布于间质内，导管和腺泡周围尤多，也见于上皮细胞之间，它们对间质和上皮具有免疫监视功能。乳汁内含有的免疫球蛋白是来自腺泡周围的浆细胞。巨噬细胞的分布与淋巴细胞相似，也存在于间质和上皮内。此外，有些巨噬细胞可进入导管腔，吞噬脱落入腔内的上皮细胞。初乳内也可见巨噬细胞，其意义尚未明确。巨噬细胞在泌乳期后的乳腺退化中起重要作用，它可清除解体的上皮细胞。乳腺内的巨噬细胞与机体其他部位的巨噬细胞一样，也能分泌生长因子和其他活性物质，影响乳腺组织的功能活动。

上皮细胞和肌上皮细胞有不同的免疫组织化学特征。上皮细胞呈强阳性角蛋白免疫反应，分泌期乳腺上皮细胞呈 α -乳白蛋白阳性，静止期上皮细胞的 α -乳白蛋白阳性较弱且不均一。肌上皮细胞则显示肌动蛋白强阳性及不同程度的 S-100 蛋白和角蛋白阳性。

随着月经周期的出现，雌激素也出现周期变化，乳腺的腺组织也像子宫内膜一样，出现周期性的改变。

1. 增生期 月经周期的增生期从月经后 7~8 天开始，至 18~19 天止。此时乳腺导管延伸增长，管腔扩大，导管上皮细胞增生肥大，RNA 的合成增多，核仁增大，核糖体、线粒体增多，高尔基复合体增大。排卵前，随血液中雌激素高峰的出现，小乳管增生，腺泡形成和腺小叶出现，与此同时，还有脂肪聚集和结缔组织内水分增多，出现乳腺水肿和充血。因此，乳房增大，硬度增加，自觉胀感，有时可触及小结节，有痛感或压痛。

2. 分泌期 行经前 5~7 天开始，到月经来潮为止。此期，随着孕激素分泌增多，乳腺导管扩张，上皮基膜增厚，小叶内和小叶间结缔组织中的血管充血，组织呈水肿状，并有淋巴细胞和浆细胞浸润。临床可见乳腺体积增大，有结节感及轻度胀痛和压痛。行经开始，上述症状可减轻或消失。

3. 月经期 从行经开始之日起，至月经结束后 7~8 天止，月经来潮后，由于雌激素和孕激素水平迅速下降，乳腺导管和乳腺小叶明显复原退化，小导管和腺泡上皮细胞萎缩脱落。导管周围纤维组织紧缩，呈玻璃样变性，淋巴细胞浸润减少。此时，乳腺松弛、变软、变小，乳腺的胀痛和触痛也随之消失或减轻。之后，乳腺又重新进入增生期。少数女性由于内分泌紊乱，致使乳腺的周期性变化与月经周期不能协调一致。

检查乳腺最好在月经后 1 周进行，不宜在月经前几天内进行，因为在此期间乳腺受雌激素的作用，出现充血、水肿、触有结节、压痛等症状，容易误诊。

六、妊娠期

乳腺的增长是由于多种激素的协同作用，其中主要的激素有雌激素、孕激素、腺垂体的促乳素和胎盘的促乳素。雌激素刺激输乳管增生，分支增多。孕激素是在雌激素的协同作用下，促使腺泡增长。此外，在妊娠期，雌激素和孕激素还协同抑制泌乳 (lactation)。妊娠胎盘也产生雌激素，所以雌激素增多，雌激素促进腺垂体释放促乳素，促乳素又促使黄体分泌孕激素，促使腺泡增生。腺垂体至少有 5 种激素参与了妊娠后期乳腺的充分发育，使乳腺发育到泌乳前期，这些激素是促性腺激素，包括促卵泡激素、促黄体生成激素、促乳素、生长激素、促肾上腺皮质激素和促甲状腺激素。总之，是一个很复杂的内分泌系统。

在妊娠期，乳房内腺体得到充分发育生长 (图 1-7)，而脂肪和结缔组织则大为减少，尽管此时乳房增长很大，但乳汁的分泌现象要到妊娠后期才能出现。乳房内部结构经过妊娠早期、中期、晚期的不断发育，外形上乳房逐渐充血、增大、皮下静脉曲张、乳头增大、乳晕扩散、色素增多。当乳腺发育成熟后，乳腺分泌部的上皮细胞开始产生乳汁，乳腺腺管和腺泡普遍扩张，内储乳汁，此时，红外检查，透光度明显降低。

(一) 妊娠早期

妊娠初 3 个月，乳腺小导管的上皮细胞增生，上皮以出芽的方式形成许多大小不一、形态不同的腺泡管和腺泡，乳腺小叶明显增大。腺泡管和腺泡的上皮为单层立方上皮或单层低柱状上皮，为分泌型上皮，细胞较大，胞质嗜酸性，呈颗粒状，顶部胞质内可见小泡和脂滴，细胞核呈圆形，位于细胞中央略

靠近基底部，核仁明显。腺上皮下的肌上皮细胞呈星状，多突起，位于上皮细胞和基膜之间。腺泡腔较大，内有少量颗粒状的嗜伊红分泌物。妊娠早期的乳腺小叶内和小叶间的结缔组织明显减少，小叶间隔显著变薄。结缔组织中的毛细血管和小血管明显增多。电镜下可见，腺上皮细胞的游离面有微绒毛，胞质中的线粒体增多增大，核糖体丰富，粗面内质网增多，呈平行排列，有的扩大成扁囊，囊内有电子密度高的物质。腺上皮细胞与肌上皮细胞之间有桥粒连接，肌上皮细胞与基膜之间有半桥粒。

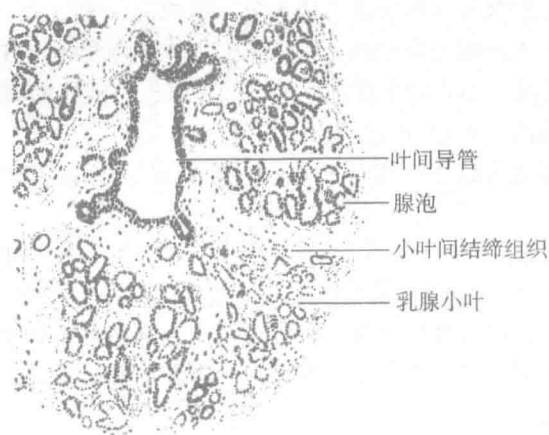


图 1-7 妊娠期乳腺组织结构

(二) 妊娠中期

妊娠 4~6 个月，腺上皮在妊娠早期的基础上，继续增生，且增生速度更快。妊娠第 6 个月后，增生速度明显减缓，但腺细胞的体积明显增大，顶部泡质中出现较多的分泌颗粒。腺泡腔明显扩大，腔内有较多的嗜酸性分泌物，内含细胞碎片，甚至有完整的脱落细胞。分泌物中还可见少量体积较大的巨噬细胞，其胞质中有大小不等的脂滴，称初乳小体（colostrum corpuscle）（图 1-8）。电镜观察可见，腺上皮细胞游离面上有一些突出的圆小泡，并有很多微绒毛，胞质内有大量聚核糖体和分泌小泡，小泡内含有中等电子密度的无定形物质或颗粒状物质，分泌小泡与哺乳期乳腺细胞内见到的蛋白分泌颗粒极为相似。腺上皮的顶部含有大小不等的脂滴和大量糖原颗粒。

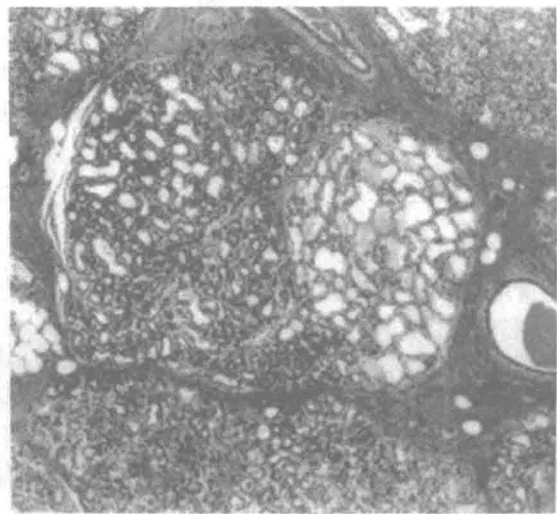


图 1-8 妊娠中期乳腺组织（HE × 100）

妊娠期 5 个月，小叶明显增大近于融合，间质少，腺泡充分发育，腺腔扩张

(三) 妊娠后期

在妊娠最后3个月，乳腺分泌活动明显增强，腺泡腔内出现大量分泌物，有时会从乳头排出淡黄色黏稠的分泌物，这种分泌物与哺乳时的乳汁相比，含脂肪和乳糖较少，含蛋白成分较多，特别是乳蛋白和抗体蛋白。乳腺小叶内和小叶间的结缔组织进一步减少，而血管则进一步增多。此时的腺细胞较静止期的腺细胞增大近两倍，腺泡腔也明显扩大。乳腺小叶显著增大，整个乳房也明显增大。

电镜下可见，腺上皮细胞中的高尔基复合体明显增大，由多层扩大的扁平囊泡及密集的大泡和小泡构成。小泡群中有两种小泡，一种小泡的腔内含有电子密度低的无定形物质，另一种小泡的腔内含有电子密度高的粗大颗粒性物质。有时还可看到这两种电子密度不同的分泌物排入腺泡腔的过程。有文献报道，大颗粒物质是酪蛋白或乳蛋白，无定形物质是免疫球蛋白。腺细胞的胞质内有大量较大的脂滴，位于细胞的近腔面，也可看到脂滴排泌入腺泡腔的过程。腺细胞内的线粒体较大，数量较多，溶酶体较少且成群存在。肌上皮细胞因腺泡的扩张而变扁，其胞质中的核糖体和粗面内质网丰富，肌丝和密体增多。

由此可见，妊娠期乳腺结构和功能发生巨大的进行性变化，这种变化是在妊娠期间多种激素的作用下发生的。动物实验显示，如果给予未经产成年动物足量的雌激素，其乳腺也会迅速发育。某些动物的妊娠期乳腺的变化主要是由雌激素引发，另一些动物的妊娠期乳腺一系列变化除需要雌激素的作用外，孕酮的作用也是必需的。然而，在切除垂体的动物，即便给予足够的雌激素或雌激素加孕激素，其乳腺仍不出现妊娠期的各种变化，因此可以认为，垂体的某些激素以及其他相关内分泌腺的激素对妊娠乳腺的发育也是必不可少的。实验证明，生长激素、催乳素和肾上腺皮质激素等均与妊娠期乳腺的发育相关，胎盘分泌的雌激素、孕激素、胎盘催乳素等也与妊娠期乳腺的发育密切相关。

七、哺乳期

腺垂体分泌的促乳素对乳汁开始分泌和维持分泌是必需的。到分娩后，雌激素和孕激素相对比例下降，血中处于低浓度，反过来刺激腺垂体分泌促乳素的量增加，肾上腺皮质激素也是促乳的最主要激素。哺乳期乳腺的功能是分泌和储存乳汁，乳腺分泌部的上皮细胞分泌乳汁，而腺泡、泡腔和输乳管中则滞留乳汁。

妊娠6个月后，由于乳腺腺泡和导管内蓄积分泌物以及乳腺组织特别是分泌部的增生，乳房明显增大。随着分泌活动的增强和分泌物的增多，分泌物开始从乳头排出，这种分泌物称初乳（colostrum），内含脂滴、乳蛋白、乳糖、免疫球蛋白等，其中还有一些吞噬了脂肪颗粒的巨噬细胞，即初乳小体。但一般认为，从分娩到产后4~5天的乳汁为初乳，量少，但含有大量抗体；5~10天为过渡乳；10天以上为成熟乳。产后因胎盘分泌的孕激素在血中浓度突然下降，受其抑制的催乳素水平急剧上升，而开始大量泌乳。加之婴儿的吮吸对乳头的刺激作用，泌乳可持续9~12个月。经产妇排放初乳的时间比初产妇早。分娩后3天内的初乳分泌量即大增，3天后开始分泌正常乳汁。初乳较成熟乳汁含有更多的蛋白质和较少的脂肪，还有细胞碎片、脱落的完整细胞和初乳小体。

哺乳中婴儿吮吸乳汁时，乳腺即停止分泌活动，乳汁是在哺乳的间隔期分泌和蓄积的。因此，应该养成定时喂奶的习惯，以利乳汁的分泌。如果哺乳次数过频，时间过长，就会影响乳腺的分泌活动。

光镜下观察哺乳期乳腺，小叶内充满含乳汁的腺泡，小叶内导管也明显可见，结缔组织中的血管增多，小叶间隔变得很薄。间质中的脂肪细胞减少，淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞则明显增多。腺泡多而大，腺泡腔内分泌物随哺乳时间的不同而多少不一，腺泡上皮的形态随分泌周期的时相不同而异，有的呈高柱状，有的呈矮柱状或立方形，有的呈扁平状。在常规染色标本中，腺细胞内的脂滴被溶解，胞质内可见许多空泡，顶部胞质内尤为多见。乳腺为顶质分泌腺，分泌物移至细胞顶部并向游离面呈泡状突出，然后连同外包的细胞膜一起脱离细胞的游离面，排至腺泡腔（图1-9）。

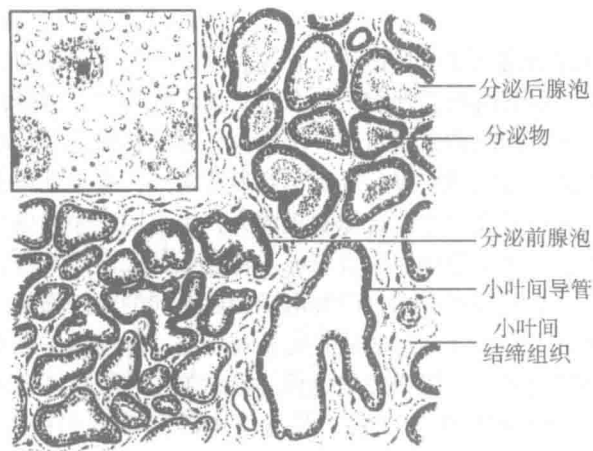


图 1-9 哺乳期乳腺组织结构

电镜观察显示，腺泡上皮细胞内含有丰富的粗面内质网，细胞的基底部最多（图 1-10），这与腺细胞合成蛋白质功能活跃有关。细胞内的高尔基复合体发达，位于细胞的近游离面。细胞内的滑面内质网也相当发达，脂滴无单位膜包绕，但在排放过程中被游离面质膜包裹。

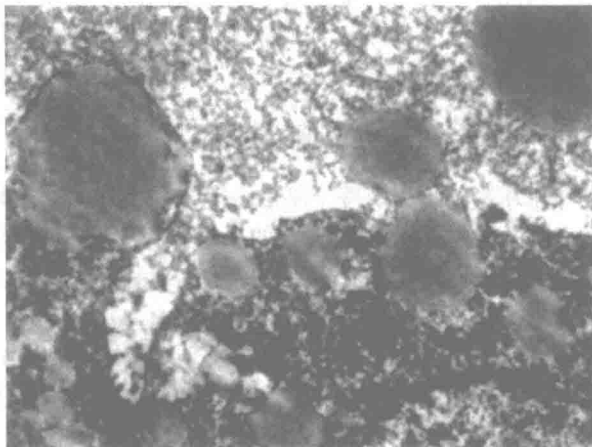


图 1-10 哺乳期乳腺超微结构

细胞顶部见多数大小不等的乳脂球，腺腔内见丰富脂肪滴呈顶浆分泌

乳汁中的蛋白质成分是在腺细胞的粗面内质网中合成的，内质网膜以出芽的形式形成小泡并进入高尔基复合体的形成面，通过其扁平囊泡系统的浓缩加工而形成成熟面上的分泌泡。分泌泡移至细胞的游离面，最后通过出泡方式排入腺泡腔。乳汁中的乳糖成分是在高尔基复合体中形成的，脂类物质在滑面内质网和胞质中合成。

哺乳期乳腺的分泌活动受神经和内分泌的调节，并受婴儿吮吸和乳汁排放的影响。腺垂体催乳激素细胞分泌催乳激素，其主要作用是刺激乳腺的分泌活动。在妊娠时期，催乳激素细胞的活动受下丘脑分泌的催乳激素抑制激素的作用，细胞只能分泌少量催乳激素，致使乳腺处于不分泌状态。

分娩是妊娠过程的终结，随着胎儿和胎盘的娩出，母体也发生若干相应的变化。胎盘在妊娠期间分泌多种激素，这些激素直接或通过反馈机制间接作用于母体，使母体发生与妊娠过程相应的一系列变化。胎盘娩出后，母体失去胎盘激素的调节作用，母体的内分泌状况也随之发生巨大变化。腺垂体分泌催乳激素增多，使乳腺开始哺乳性分泌。另外，在哺乳期间，婴儿的吮吸动作刺激乳头，产生的神经冲动可抑制下丘脑催乳激素抑制激素的分泌，从而解除了下丘脑对腺垂体催乳激素合成和分泌活动的抑制

作用，致使催乳激素分泌增多，乳腺分泌增强。可见，婴儿的吮吸可促进乳腺的分泌。

在哺乳的间歇期，乳腺分泌的乳汁储存在腺泡腔和导管内。当婴儿开始吮吸时，兴奋传至下丘脑的室旁核，核内的神经内分泌细胞的轴突在神经垂体内释放催产素，引起乳腺腺泡和导管上的肌上皮细胞收缩，乳汁从腺泡腔和导管中排出。这一反射活动称哺乳反射。

在哺乳时乳腺内的乳汁完全排空，有助于乳腺分泌活动的维持和增强，这不仅是因为乳汁排空可刺激催乳激素的分泌，而且也机械性地促进腺上皮细胞的分泌活动。可见，定时哺乳和完全排空对维持乳腺的正常分泌和促进乳腺分泌更多的乳汁有重要作用。

若切除哺乳期动物的肾上腺皮质，乳腺即停止分泌，表明肾上腺皮质分泌的糖皮质激素对维持乳腺正常分泌活动是必要的。另外，实验证明，甲状腺激素和胰岛素也可促进乳腺的分泌活动。

在多数情况下，哺乳期的妇女不排卵，月经周期也停止。但并非全部如此，有的妇女在分娩后不久便恢复月经周期，在哺乳期仍可怀孕而且不影响哺乳。

如果按时给婴儿喂奶并且每次喂奶都能排空，乳腺的分泌活动可维持数月甚至几年。如果哺乳不规律，不排空，乳汁的分泌就会逐渐减少。当停止哺乳即断奶后，乳腺便停止分泌活动，乳腺结构也发生变化，逐渐恢复到妊娠前的状态。断奶后，绝大多数腺泡逐渐退化并被吸收，只有少数腺泡保留下来，乳腺小叶变小，小叶间和小叶内的结缔组织和脂肪组织增多。断奶后乳头不再受吮吸刺激，腺泡不能排空，催乳激素锐减，腺体停止分泌。光镜下观察断奶后的乳腺，腺泡先极度扩张，腔内充满分泌物，腺上皮呈扁平形，之后，分泌物被吸收，腺泡塌陷，腺泡上皮逐渐退化，结缔组织和脂肪组织明显增多。电镜下观察，断奶后早期的腺细胞胞质中充满分泌颗粒，自噬泡多而大，腺泡腔内外的巨噬细胞增多，其胞质中有大量吞噬泡。断奶 10 天后，可见小叶呈不规则条索状，小叶内的腺泡大部退化消失，仅残留少数腺泡也皱缩变小，多角形的腺泡和残余小管分布杂乱。腺上皮的肌膜呈锯齿状，结缔组织和脂肪组织则大量增多，几乎完全替代了腺组织，仅见一些小导管。乳腺组织都被纤维组织所替代或出现透明样变。乳腺的萎缩过程是逐渐发生的，导管-腺泡系统退化的两个主要过程是上皮细胞体积变小及细胞数量减少，细胞体积变小似乎与胞质内形成溶酶体自噬泡有关，使细胞器数量减少，胞质体积变小。细胞的丧失可能由于凋亡所致，一些死亡细胞落入腔内。小叶内间质可见淋巴细胞和少量浆细胞浸润，有研究认为这一特征是产后乳腺小叶与静止期乳腺小叶之间最显著的区别。与此同时，间质内的巨噬细胞数量也增多，有些甚至进入腺泡和导管腔内，吞噬死亡的上皮细胞，并可使上皮基板发生变化和损害，腺泡结构完整性破坏，上皮细胞的功能也随之丧失。继而，淋巴细胞和巨噬细胞数量减少，脂肪组织和纤维组织逐渐增加，乳腺组织逐渐恢复到静止期状态。也有研究认为催乳素水平的下降在此转变过程中起着主要作用，倘若再次妊娠，静止期乳腺组织再度出现前述活动期过程。

八、绝经期

绝经后，乳腺的结构发生显著变化，总趋势是上皮组织和结缔组织都萎缩退化，乳房缩小。由于雌激素的影响逐渐减弱，乳腺的腺体退化萎缩，体积缩小，除分泌部萎缩外，输乳管也部分萎缩，腺泡所剩无几，小叶内腺泡数量降至育龄期的 1/3，某些老年女性每个小叶仅有 3~4 个腺泡。细胞间质萎缩并发生透明样变，形成透明小结，细胞明显减少，胶原纤维也减少，导致结缔组织的支持作用减弱，脂肪组织增多，乳房内的血管也逐渐硬化、闭塞，因而乳房松弛下垂。但脂肪组织含量的个体差异甚大。

绝经后有的女性乳腺可恢复到青春期之前的状态，少数女性乳腺出现一些特殊变化，如部分导管上皮增生，部分导管扩大成囊肿，有的还出现分泌活动。分娩次数少或未分娩女性，约有 1/3 在绝经前可发生腺小叶增生、腺泡囊性扩张等。

绝经后雌激素和孕激素的急骤减少是引起乳腺萎缩退化的主要原因。绝经后各乳腺小叶的退化并非同步发生，因此，可见小叶和间质处于不同的退化时期，乳房触诊也可有此感觉。

()