

## • 临床研究 •

## 男性乳房发育症的处理

辛智芳

**【摘要】 目的** 探讨男性乳房发育症的病因、发病机制及最佳诊断和治疗方法。**方法** 将本院自 1999 年 1 月至 2008 年 12 月门诊诊治和收住院的 268 例男性乳房发育症患者的临床资料结合文献复习进行综合分析。计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验。**结果** 生理性男性乳房发育 240 例,病理性男性乳房发育 28 例。后者根据其病因又分为:药物性男性乳房发育 12 例;肿瘤性男性乳房发育 11 例,其中肺癌 4 例,胃癌 2 例,肾上腺肿瘤 2 例,睾丸肿瘤 2 例,肾癌 1 例;其他 5 例,其中 Klinefelter's 综合征 2 例,甲状腺机能亢进和甲状腺机能低下各 1 例,尿毒症 1 例。随访结果:单纯临床观察组乳房发育完全消退率 72.73%(56/77);药物治疗组的完全消退率达 77.34%(99/128),疼痛缓解率达 85.16%(109/128),其中他莫西芬组和乳癖散结胶囊组的完全消退率相似( $\chi^2=0.289, P=0.591$ ),且两组患者的疼痛缓解率亦相似,分别为 84.12%(53/63)和 86.15%(56/65)。**结论** 多数男性乳房发育属生理性,可予以临床观察,中药(乳癖散结胶囊)不仅可以改善患者的乳房疼痛或触痛等症状,还可提高其完全消退率,且无明显不良反应。

**【关键词】** 男子乳腺发育;病因;分类;诊断;治疗

**【中图分类号】** R655.8

**【文献标识码】** A

**Treatment of gynecomastia** XIN Zhi-fang. Breast Center, Linyi Tumour Hospital, Linyi 276001, China

**【Abstract】 Objective** To explore the pathologic causes, pathogenesis, and an optimal diagnostic and treatment method for gynecomastia. **Methods** From January 1999 to December 2008, 268 patients with gynecomastia were treated in our hospital. Their data were analyzed comprehensively combined with document review. Chi-square test was used for the analysis of numeration data. **Results** Among the 268 patients, 240 had physiological gynecomastia, and 28 had pathological gynecomastia. According to the pathologic causes, of the 28 pathological gynecomastia patients, 12 had drug-induced gynecomastia, 11 had tumor-induced gynecomastia (lung cancer in 4, gastric cancer in 2, adrenal neoplasm in 2, testicular tumor in 2, and renal-cell carcinoma in 1), and 5 patients were induced by other causes including Klinefelter's syndrome in 2, thyrotoxicosis in 1, hypothyreosis in 1 and uremia in 1. The results of follow-up showed the rate of complete regression of gynecomastia was 72.73%(56/77) in the clinical observation group, and 77.34%(99/128) in drug treatment group. The curative effect had no significant difference between the tamoxifen group and the Rupisanjiejiaonang group ( $\chi^2=0.289, P=0.591$ ), the rate of breast pain relief was 85.16%(109/128) and similar in the two groups, 84.12%(53/63) in the tamoxifen

group and 86.15%(56/65) in the Rupisanjiejaonang group, respectively. **Conclusion** Most gynecomastia cases are physiological and do not need treatment. Chinese medical therapy (Rupisanjiejaonang) not only improves breast pain and tenderness but also increases the rate of complete regression, moreover, the curative effect is not statistically different between Rupisanjiejaonang and tamoxifen, and Rupisanjiejaonang has no obvious side-effects.

**【Key words】** Gynecomastia; Etiopathogenesis; Classification; Diagnosis; Treatment

男性乳房发育症是临床上最常见的男性乳腺疾病,约占男性乳腺疾病的 90% 以上。男性乳房发育症是以男性乳房腺体组织的良性增殖为特点,临床表现为可触及或可见的乳房膨大。它既可以是生理性的,也可以是一种严重的潜在病理状态的体征,不仅可以引起患者的身体不适和情绪紧张,同时也可能与乳腺的其他疾病特别是乳腺癌相混淆。因此,笔者结合临床经验和复习文献后对男性乳房发育症的有关问题进行进一步讨论。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

1999 年 1 月至 2008 年 12 月经本院门诊诊治和收住院治疗的男性乳房发育症患者共 268 例,最小年龄 10 岁,最大年龄 87 岁。91%(246/268)以上的患者集中在青春期阶段和老年期阶段。双侧乳房发育 146 例,单纯右侧乳房发育 59 例,单纯左侧乳房发育 63 例。

### 1.2 临床处理

**1.2.1 入组标准:**生理性或药物性男性乳房发育(后者需停用相关药物),临床上不伴有乳房疼痛或触痛,进入单纯临床观察组;临床上伴有乳房疼痛或触痛,除外肿瘤性分泌过多雌激素(如肾上腺肿瘤和睾丸肿瘤)所致男性乳房发育和 Klinefelter's 综合征,进入药物治疗组;较大的乳房发育持续存在(病史超过 1 年),影响患者的形体美容和心理,进入手术治疗组。

**1.2.2 分组及处理:**根据入组标准将患者分为单纯临床观察组、药物治疗组和手术治疗组。单纯临床观察组 77 例,不做任何治疗,仅行临床随诊观察。药物治疗组 128 例,分为两组,一组(63 例)给予他莫西芬(10 mg, 每日 2 次,连续 3 个月),另一组(65 例)给予乳癖散结胶囊(每次 4 粒,每日 3 次,连续 1.5~3 个月)。手术治疗组 63 例,均予以经乳晕弧形切口的皮下腺体切除术,腺体范围较广泛者可适当向外侧延长切口约 1~2 cm,对少数乳房如发育成熟的女性乳房者,除切除腺体组织外,还需要进行适当的乳房整形。

**1.2.3 疗效判断标准:**(1)完全消退 临床查体乳房发育完全消失;(2)部分消退 乳房纵径与横径的乘积缩小  $\geq 50\%$ ,同时伴有腺体变软变薄;(3)稳定 乳房纵径与横径的乘积缩小  $< 50\%$  或无变化。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 进行统计学分析。计数资料的比较用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.050$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床分类

根据病因将 268 例男性乳房发育症患者分为:生理性男性乳房发育(笔者将特发性男

性乳房发育归类为生理性范畴)240 例,占 89.55%;病理性男性乳房发育 28 例,其中药物性男性乳房发育 12 例;肿瘤性男性乳房发育 11 例,其中肺癌 4 例,胃癌 2 例,肾上腺肿瘤 2 例,睾丸肿瘤 2 例,肾癌 1 例;其他 5 例,其中 Klinefelter's 综合征 2 例,甲状腺机能亢进和甲状腺机能低下各 1 例,尿毒症 1 例。

## 2.2 治疗结果

对所有患者均进行随访,随访时间 15 d 至 5 年,平均随访时间 2~3 年。单纯临床观察组乳房发育完全消退率 72.73%(56/77),稳定 21 例;药物治疗组完全消退率达 77.34%(99/128),疼痛缓解率达 85.16%(109/128),其中他莫西芬组(63 例)和乳癖散结胶囊组(65 例)的疗效差异无统计学意义(两组乳房发育完全消退例数分别为 50 例和 49 例,  $\chi^2 = 0.289$ ,  $P = 0.591$ ),且两组患者的疼痛缓解率亦相似,分别为 84.12%(53/63),86.15%(56/65)。随访有 2 例患者同侧复发,3 例患者出现对侧乳房发育,再次予以药物治疗均完全消退。手术治疗组均治愈,其中 4 例随访中又发现对侧乳房发育,予以药物治疗,2 例完全消退,2 例无变化,再次手术。

## 3 讨论

### 3.1 男性乳房发育症的病因与发病机制

男性乳房发育症的发病机制主要为各种原因引起的雌/雄激素比例失衡,表现为男性乳房的女性化外观。临床上将男性乳房发育症分为生理性和病理性两种。

生理性男性乳房发育常发生于婴儿期、青春期和老年期。男性婴儿明显的乳房增大被认为是正常的,这是由于来自母体-胎盘的雌激素对婴儿乳房实质作用的结果。经过 2~3 周的时间会逐渐退缩。青春期男性乳房发育的发病率约为 30%~60%,通常在 10~12 岁开始,13~14 岁高度流行,在 16~17 岁完全退行复旧,不足 5%的青春期男性乳房发育表现为持续性<sup>[1]</sup>。青春期男性乳房发育是因为睾丸在分泌大量睾丸激素之前合成的大量雌激素所引起<sup>[2]</sup>。老年期男性乳房发育以 50~80 岁之间最为常见<sup>[3]</sup>。老年期血浆睾丸激素下降而黄体生成素(LH)升高,随着睾丸激素下降,血浆中雄激素/雌激素的比率也下降。这种正常激素成分的改变导致老年男性乳房的发育,并且这种现象随着年龄的增长而增加<sup>[4]</sup>。Harman 等<sup>[5]</sup>的研究显示,50%的男性在 70 岁时血浆游离睾酮浓度低于正常水平。

病理性男性乳房发育症主要是由于体内的内分泌紊乱,尤其是性激素代谢紊乱和雌雄激素的比例失调与本病的发生有密切关系<sup>[3]</sup>。Mathur 等<sup>[6]</sup>认为男性乳房发育的病理生理过程与乳腺组织中游离雌激素和游离雄激素的活性失衡有关,这种失衡可以通过多种机制发生。睾丸可直接通过 Leydig 细胞或 Sertoli 细胞肿瘤分泌过多的雌二醇,也可以间接通过生殖腺或生殖腺外胚胎细胞起源的分泌性肿瘤[正位人绒毛膜促性腺激素(hCG)产生]或起源于非滋养层组织如大细胞肺癌、某些胃癌和肾癌(异位 hCG 产生)分泌的 hCG 刺激分泌雌二醇<sup>[1]</sup>。肾上腺肿瘤可产生过多的弱雄激素雄甾烯二酮和其他雄激素前体如脱氢表雄酮,在周围组织中它们转化为雌激素。部分男性乳房发育症与芳香化酶活性增强有关,包括甲状腺机能亢进、Klinefelter's 综合症、肾上腺和睾丸的肿瘤<sup>[7]</sup>。芳香化酶的活性随着年龄和体内脂肪的增加而增加,这也是老年人和肥胖者易患男性乳房发育症的原因。由于雌二醇和雌酮与性激素结合球蛋白的亲和力较睾酮弱,某些药物如

螺内脂从该蛋白中置换出的雌激素多于睾酮,与之相似,甲状腺机能亢进和某些肝脏疾病可导致性激素结合球蛋白浓度增加,结合的睾酮量多于雌激素,导致游离睾酮较游离雌激素相对下降。基因缺陷或拮抗剂阻断导致的雄激素受体异常、某些药物对雌激素受体的刺激或环境中的雌激素,也可以导致男性乳房发育。

李瑞珍等<sup>[8]</sup>报道了 240 例男性乳房发育症患者,其中青春期男性乳房发育 219 例,特发性乳房发育症 14 例,误服避孕药 2 例,继发于其他疾病 5 例(包括甲状腺机能亢进 2 例,甲状腺机能低下 1 例, Klinefelter's 综合征 1 例和垂体瘤 1 例)。本组 268 例男性乳房发育症患者中生理性男性乳房发育 240 例,占 89.55%;病理性男性乳房发育 28 例,其中包括药物性男性乳房发育 12 例;肿瘤性男性乳房发育 11 例(肺癌 4 例,胃癌 2 例,肾上腺肿瘤 2 例,睾丸肿瘤 2 例,肾癌 1 例);其他 5 例,其中 Klinefelter's 综合征 2 例,甲状腺机能亢进和甲状腺机能低下各 1 例,尿毒症 1 例。

特发性男性乳房发育是指查不到相关原因(所有内分泌检查结果均正常)的男性乳房发育。国外文献将其归类为病理性男性乳房发育<sup>[3]</sup>。周正波等<sup>[4]</sup>将特发性男性乳房发育归类为生理性范畴。笔者认为,特发性男性乳房发育应定义为:表现为持续性存在并且查不到相关原因的男性乳房发育。同时,笔者还认为将其归类为生理性男性乳房发育更符合临床。

组织学检查男性乳房发育症通常表现为导管扩张,并伴有导管周围纤维化、间质玻璃样变性和乳晕下脂肪增加。而伴有疼痛和触痛症状的男性乳房发育症患者(通常是新近起病),组织学检查常表现为导管上皮增生、导管周围组织炎性细胞浸润和乳晕下脂肪增加<sup>[9]</sup>。

### 3.2 男性乳房发育症的诊断

对于男性乳房发育的诊断,首先要确定增大的乳房是否是真正的男性乳房发育,即首先要排除假性男性乳房发育(又称假性乳房肥大)。假性男性乳房发育是指由于脂肪沉积而非腺体增殖造成的乳房增大。这种情况的患者常常全身性肥胖,并且无乳房疼痛或触痛<sup>[3]</sup>。二者的鉴别可以通过体格检查而作出,检查者将拇指置于乳房的一边而食指放在另一边,手指逐渐并拢,并对皮肤施加表浅的压力。男性乳房发育患者可触及有弹性的或坚实的盘状组织,以乳头为中心向四周延伸,并且对并拢的手指产生阻力,而假性男性乳房发育没有这样的组织,手指并拢时感觉不到阻力。另一要点是男性乳房发育和乳腺癌之间的鉴别:男性乳房发育的组织质地韧且有弹性,大约一半的患者为双侧;而乳腺癌组织通常质地硬,多数位于乳头乳晕复合体外并且是单侧性的,另外,皮肤酒窝征和乳头内陷仅见于乳腺癌患者,大约 10% 的乳腺癌患者可出现乳头出血或溢液,而男性乳房发育无乳头溢液<sup>[10]</sup>。男性乳房发育的最佳诊断方法是体检,如果单纯的临床检查无法对男性乳房发育和乳腺癌作出鉴别,则应该进行乳房钼靶 X 线检查,其鉴别乳腺良恶性病变的敏感性和特异性可达 90%<sup>[11]</sup>。

乳房超声检查对鉴别腺体成分和脂肪成分方面极有帮助,可直观的显示乳腺大小、形态和内部回声,同时还可直观地显示乳房中是否有肿块,以及肿块的性质、部位、大小、形态、边界及血流信号等,同时,由于乳房超声检查具有无创、准确度高的特性,近年来被推荐为首选的乳房影像学检查方法<sup>[12]</sup>。笔者对接诊的所有男性乳房病变患者均常规进行乳房超声检查。根据笔者的临床经验,乳房超声检查对男性乳房发育和假性男性乳房发育



的鉴别准确、可靠,其准确率几乎达到 100%。另外,乳房超声检查对鉴别乳腺良恶性病变的敏感性和特异性可达 90%以上。因此,笔者认为乳房超声检查是男性乳房疾病的最佳影像学检查方法。

### 3.3 男性乳房发育症的评价

在作出男性乳房发育的临床诊断之后,应当通过详细地询问病史和体格检查来确定其病因。必须仔细地询问用药史,尤其是性类固醇激素及其前体、抗雄激素药物、抗溃疡药物如西咪替丁、癌症化疗药物特别是烷化剂、心血管药物如螺内酯、精神药物及滥用药物等均与男性乳房发育有关<sup>[3]</sup>。还要仔细询问有无肝脏、肾脏病史和甲状腺机能亢进及减退病史,既往相关的肿瘤病史。另外,要对患者进行有关性腺功能减退症状和体征的评价,包括性欲减退、阳痿和睾丸萎缩等。体检时主要检查睾丸大小是否正常,有无睾丸肿块,有无腹部肿块等。如果无上述相关用药史和病史且体检正常,则不需要进一步的检查,但患者应在半年内复查。

如果男性乳房发育近期发病或者患者主诉乳房疼痛或触痛,并且患者的病史和体检不能揭示其病因,则应该进行血浆 hCG、雌二醇、睾酮和黄体生成素的测定。如果 hCG 水平升高,则提示睾丸或非性腺的生殖细胞肿瘤的存在,或者是分泌异位 hCG 非滋养细胞肿瘤,则应进行睾丸超声检查,腹部和胸部 CT 等检查。血浆黄体生成素浓度升高合并睾酮水平降低提示原发性性腺功能减退。而低睾酮水平和低或正常的黄体生成素水平则提示由下丘脑或垂体异常导致的继发性性腺功能减退。如果血浆雌二醇水平升高并伴有黄体生成素的浓度正常或受抑制,则考虑睾丸或肾上腺的肿瘤分泌雌激素所致。

总之,男性乳房发育绝大多数属于生理性的。本组资料显示,生理性男性乳房发育占 89.55%(240/268),病理性男性乳房发育仅占 10.45%(28/268)。关于与肺癌、胃癌、肾细胞和肝细胞癌等有关的男性乳房发育,笔者认为既可以是异位分泌的 hCG 刺激分泌雌二醇所致,也可以是癌症化疗药物对睾丸功能损害所致的原发性性腺功能减退引起,二者的鉴别并不困难,前者的血浆 hCG 水平升高,后者的 hCG 水平正常。

### 3.4 男性乳房发育症的治疗

男性乳房发育的治疗应根据其不同病因、病史长短、有无伴随症状、乳房大小等做出合理的选择。由于大多数的男性乳房发育可自发性的消退(最常见的是青春期一过性男性乳房发育),所以,多数男性乳房发育并不需要治疗,向患者作耐心细致的解释后,单纯临床观察即可。但是,对临床上伴有乳房疼痛或触痛,较大的乳房发育持续存在影响患者的形体美容和心理者,则需要给予临床干预。常用的方法有药物治疗、手术治疗和停止错误的用药(仅针对药物引起的男性乳房发育)。

**3.4.1 药物治疗:**在男性乳房发育的快速增殖期(发病初期),组织学上显示导管上皮增殖、炎性细胞浸润、基质成纤维细胞增多及血管分布增多,临床上常常伴有乳房疼痛或触痛,药物治疗不仅可以缓解症状,而且可促进发育乳房的消退。对于 5 cm 以内或限于乳晕下硬结,可行药物治疗。文献报道口服选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬,每日 20 mg,连续 3 个月,80%的男性乳房发育部分消退,60%的患者完全消退,他莫昔芬有效的患者一个月内乳房疼痛或触痛减轻<sup>[13-14]</sup>。在一组特发性男性乳房发育的回顾性分析中,他莫昔芬治疗组 78%的患者完全消退,而丹那唑治疗组仅有 40%的患者完全消退<sup>[15]</sup>。

本组对 128 例病史在 6 个月之内、临床上伴有乳房疼痛或触痛症状的男性乳房发育患

者给予药物治疗,分为两组,一组给予他莫西芬,另一组给予乳癖散结胶囊。结果显示:药物治疗组乳房发育完全消退率达 77.34%(99/128),他莫西芬组和乳癖散结胶囊组的疗效无明显差异,且两组患者的疼痛缓解率亦相似,但他莫西芬组疼痛缓解多数出现在 15 d 至 1 个月之间,乳癖散结胶囊组的疼痛缓解多数出现在 7~14 d 之间,并且乳癖散结胶囊组的不良反应较他莫西芬组轻。中医理论认为男性乳房发育属“乳癖”范畴,宜以行气活血,软坚散结为治则。中医药在治疗男性乳房发育方面有其独到之处,值得推广应用。

**3.4.2 手术治疗:**对于病史超过一年的男性乳房发育患者,由于其乳腺组织已纤维化,不可能自发性消退,即使药物治疗也无效,因此,皮下乳腺腺体切除、超声辅助下的脂肪抽吸和抽吸辅助的脂肪切除术便成为改善其形体效果的最佳选择<sup>[16-17]</sup>;另外,对 3 个月以上的药物治疗不能消退或疑有癌变者应行手术治疗。较大的男性乳房发育患者多数需手术治疗才能纠正其外观。外科治疗要根据乳房发育的程度和相关脂肪组织的数量来确定,传统的手术方式是经乳晕切口或乳房下缘切口切除乳房内的腺体,对少数乳房如发育成熟的女性者,除切除腺体组织外,还需要进行适当的乳房整形。国内范林军等<sup>[18]</sup>采用腔镜技术对 65 例男性乳房发育患者行皮下腺体切除术,认为全腔镜乳房皮下腺体切除手术并发症少、安全性高、美容效果好,是大多数男性乳房发育的最佳手术方法。本组手术治疗 63 例,采用乳晕边缘切口(最好是下缘)行皮下腺体切除术,腺体范围较广泛者可适当向外侧延长切口约 1~2 cm,均取得满意的美容效果。但一侧乳房切除术后,另一侧乳房也可以再出现发育,因此,要注意随访观察,及时发现。如另一侧乳房出现发育,药物治疗是有效的,当然,不能消退时也可以再次手术切除。

## 参考文献

- [1] Braunstein G D. Clinical practice. Gynecomastia. N Engl J Med, 2007, 357:1229-1237.
- [2] Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C, *et al.* Incidence of gynecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. Ann Hum Biol, 1994, 21:579-587.
- [3] 孙子渊,叶林译.男性乳房发育的处理//王永胜,于金明,叶林译.乳腺病学.3 版.济南:山东科学技术出版社,2006: 67-74.
- [4] 周正波,王永胜,左文述.男性乳房发育症与男性乳腺癌//左文述.现代乳腺肿瘤学.2 版.济南:山东科学技术出版社,2006:1324-1338.
- [5] Harman S M, Metter E J, Tobin J D, *et al.* Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86:724-731.
- [6] Mathur R, Braunstein G D. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. Horm Res, 1997, 48:95-102.
- [7] Braunstein G D. Aromatase and gynecomastia. Endocr Relat Cancer, 1999, 6:315-324.
- [8] 李瑞珍,夏治,林汉华,等.男性儿童乳房发育症 240 例临床分析.中国当代儿科杂志,2007,9:404-406.
- [9] Andersen J A, Gram J B. Gynecomasty: histological aspects in a surgical material. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand, 1982, 90:185-190.
- [10] Thompson D F, Carter J R. Drug-induced gynecomastia. Pharmacotherapy, 1993, 13:37-45.
- [11] Evans G F, Anthony T, Turnage R H, *et al.* The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. Am J Surg, 2001, 181:96-100.
- [12] Daniek I R, Layer G T. Gynecomastia. Eur J Surg, 2001, 167:885-892.
- [13] Lawrence S E, Faught K A, Vethamuthu J, *et al.* Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. J Pediatr, 2004, 145:71-76.
- [14] Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny I J, *et al.* The role of tamoxifen in the management of gynaecomastia.

Breast, 2006,15:276—280.

- [15] Ting A C W, Chow L W C, Leung Y F. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. Am Surg, 2000,66:38—40.
- [16] Rohrich R J, Ha R Y, Kenkel J M, *et al.* Classification and management of gynecomastia: defining the role of ultrasound-assisted liposuction. Plast Reconstr Surg 2003,111:909—923.
- [17] Tashkandi M, Al Qattan M M, Hassanain J M, *et al.* The surgical management of high-grade gynecomastia. Ann Plast Surg, 2004,53:17—20.
- [18] 范林军,姜军,杨新华,等.全腔镜乳房皮下腺体切除术:附 96 例报告.中华乳腺病杂志:电子版,2008,2:407—416.

(收稿日期:2009-01-19)

(本文编辑:范林军)

辛智芳.男性乳房发育症的处理[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(4):412—418.