

## • 临床研究 •

## 病理性双侧乳头溢液 659 例临床分析

樊珈榕 地力木拉提·艾斯木吐拉 栾梅香 杨纾旖 阿迪力江·买买提明 郭丽英 温浩

**【摘要】 目的** 探讨病理性双侧乳头溢液与乳腺导管内病变的关系。**方法** 对 659 例病理性双侧乳头溢液患者行乳管镜检查 and 甲状腺功能、催乳素、雌二醇、孕酮检测,并对催乳素升高及乳汁样双乳多孔溢液的患者行脑垂体 MRI 检查。定性资料的比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率检验。**结果** 659 例中 328 例乳管镜诊断为导管内乳头状瘤,331 例诊断为导管扩张症。328 例均行手术治疗,术后病理检查证实导管内乳头状瘤 307 例,导管扩张症 21 例,病理检查符合率为 93.60%(307/328),未见乳腺癌;659 例患者中经临床确诊合并甲状腺功能减退 94 例,垂体瘤 128 例;导管病变在不同月经状况、不同民族及不同溢液性质的病理性双侧乳头溢液患者间差异有统计学意义( $P < 0.050$ )。绝经前患者导管扩张症发生率高于绝经后;在不同民族中,汉族与哈萨克族患者之间导管病变的差异有统计学意义( $P = 0.008$ ),其余民族之间差异无统计学意义( $P > 0.050$ );合并垂体瘤的乳头溢液多见乳汁样,合并甲状腺功能减退的乳头溢液多见清水样,单纯性乳头溢液多见淡黄色、黄色黏稠样及血性。本组导管内乳头状瘤 85.34%(262/307)发生在主导管以下的分支导管。**结论** 乳管镜是发现病理性双侧乳头溢液患者乳腺导管内病变较为适宜的检查方法;合并甲状腺功能减退或垂体瘤的患者发生双侧乳头溢液时要考虑导管内病变的可能。

**【关键词】** 甲状腺功能减退;垂体微腺瘤;乳管内窥镜;乳头溢液

**【中图分类号】** 655.8

**【文献标识码】** A

**Pathological bilateral nipple discharge: analysis of 659 cases** FAN Jia-rong, Dilimulati·Aisimutula, LUAN Mei-xiang, YANG Shu-yi, Adilijiang·maimaitiming, GUO Li-ying, WEN Hao. Surgery Department of Breast & Pediatrics, Digestive & Vascular Centre, First Teaching Hospital, Xinjiang Medical University, Wulumuqi 830054, China

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between pathological bilateral nipple discharge and mammal intra-ductal lesions. **Methods** Six hundred and fifty nine patients with pathological bilateral nipple discharge underwent intra-ductal endoscopy, thyroid function testing and serum prolactin, estradiol and progesterone level testing. Those patients with milk-like nipple discharge and elevated serum prolactin level underwent pituitary MRI scanning. Chi-square test or Fisher's exact test was used for qualitative data analysis. **Results** Among the 659 patients, 328 were diagnosed as intra-ductal papilloma and 331 as intra-ductal ectasia by ductal endoscopy. The 328 cases underwent surgical treatment, and post-operative pathological test confirmed 307 cases (93.60%, 307/328) with intra-ductal papilloma, 21 cases with ectasia and none with

breast cancer. Among the 659 cases, 94 were clinically defined as combined hypothyrea and 128 as combined pituitary adenoma. Ductal lesions occurring in bilateral nipple discharge had statistical difference in different menstruate status, ethnic group distribution and the quality of discharge ( $P < 0.050$ ). The incidence of ductal ectasia was higher in pre-menopausal patients than in post-menopausal patients. Ductal lesions occurred in bilateral nipple discharge were statistically different between Hai and the Kazak peoples ( $P = 0.008$ ), but not statistically different between other nationaties ( $P > 0.050$ ). Milk-like discharge mainly occurred in cases with combined pituitary adenoma, water-like discharge in cases with combined hypothyrea. The color of simple nipple discharge was light yellow, yellow and bloody. In this study, 85.34% (262/307) intra-ductal papilloma appeared in branch ducts next to the main duct. **Conclusion** Intra-ductal endoscopy is feasible for detecting pathological bilateral nipple discharge. For patients with bilateral nipple discharge accompanied with hypothyrea and pituitary adenoma, intra-ductal lesions should be taken into consideration.

【Key words】 Hypothyrea; Pituitary micro-adenoma; Ductal endoscopy; Nipple discharge

乳头溢液是乳腺疾病的三大常见症状之一。乳腺的良恶性疾病均可表现为乳头溢液,其发生率约为 3.00%~13.70%<sup>[1]</sup>。本院收集 2006 年 6 月至 2007 年 12 月因乳腺病就诊的患者约 16 897 例,其中乳头溢液 1613 例,占就诊患者的 9.55%。1613 例乳头溢液患者中 659 例为病理性双侧乳头溢液,占就诊乳头溢液患者的 40.86%。笔者对 659 例病理性双侧乳头溢液患者的乳管内窥镜(mammary ductoscopy, MDS)检查结果、相关的内分泌指标及脑垂体 MRI 检查结果进行分析,现报告如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

本组 659 例病理性双侧乳头溢液患者均为女性,病史最短 1 d(216 例),最长 10 年(58 例),平均病史约 3.75 个月,年龄为 22~74 岁,平均为 40.49 岁。659 例中伴有乳房疼痛 263 例,疼痛伴肿块 86 例,肿块 142 例(图 1)。溢液性质:乳汁样 196 例,清水样 188 例,淡黄色 146 例,黄色黏稠样 117 例,血性 12 例(图 2)。临床病例纳入标准为双侧乳头多孔溢液,剔除生理和药物引起的双侧乳头溢液。

甲状腺功能减退诊断标准:进行甲状腺功能发光免疫检验,包括游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ )、三碘甲状腺原氨酸( $T_3$ )、甲状腺素( $T_4$ )、游离甲状腺素( $FT_4$ )、促甲状腺激素(TSH)。5 项中只要 TSH 高于  $10 \mu\text{U/ml}$ (正常值为  $0.27 \sim 4.20 \mu\text{U/ml}$ ),则考虑甲状腺功能减退<sup>[2]</sup>,建议内分泌科复诊、确诊。本组患者均无明显的甲状腺功能减退临床表现,为亚临床甲状腺功能减退。垂

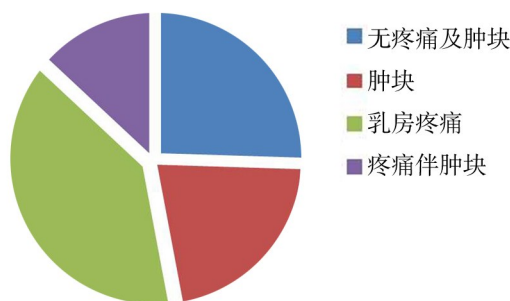


图 1 乳头溢液患者的主要症状

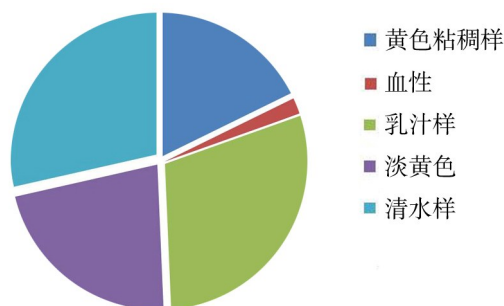


图 2 乳头溢液的性质

体瘤诊断标准:催乳素测定(PRL)正常值为 $<26.00$  ng/ml,升高者行脑垂体核磁共振(MRI)<sup>[3-4]</sup>。MRI 结果报告垂体肿瘤直径小于 10 mm 为垂体微腺瘤,建议去内分泌科复诊、确诊。

## 1.2 乳管内窥镜检查方法

按李金铎等<sup>[5]</sup>报道的方法进行乳管镜检查。本组 MDS 检查时需注意 3 点:(1)每个溢液点都需检查,不能遗漏;(2)检查结束需用生理盐水反复冲洗并将腔内气体、液体尽量排除;(3)腔内注射庆大霉素或地塞米松注射液。乳管内窥镜下的观察标准,按照文献<sup>[6-7]</sup>的方法进行判断:(1)乳管内乳头状瘤(病) 单发瘤表现为向腔内突出的长条状、半球状、桑椹状,表面光滑,多为白色、红色、淡黄色或红白相间;多发瘤体常表现为大小不等的球状融合。乳头状瘤病表现为末梢乳管内多个表浅乳头状隆起,呈白色,可伴有末梢出血。(2)乳腺导管扩张症 导管数目增多,管壁血管增多,尚光滑,管腔内可见少量乳白色絮状分泌物。炎症时管壁粗糙、发红、易出血及出血斑块,管腔内可见漂浮的形态多样的絮状物和纤维架桥结构。(3)乳腺癌 管腔内可见半球形或菜花状表面不光滑灰白色或淡红色不规则隆起,局部毛细血管丰富,表面、基底可见出血,管壁变粗糙。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计学软件进行数据分析,定性资料的比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率检验, $P>0.050$  为差异有统计学意义。种族差异的两两比较检验

水准为  $\alpha=0.008$ , 溢液性质差异的两两比较检验水准为  $\alpha=0.005$ 。

## 2 结果

659 例 MDS 检查结果显示: 乳腺导管内乳头状瘤 328 例(49.77%), 导管扩张症 331 例(50.23%)。MDS 诊断为导管内乳头状瘤的 328 例患者均行手术治疗, 术后病理检查证实 307 例为导管内乳头状瘤, 21 例为导管扩张症, 病理符合率为 93.60%(307/328), 未见乳腺癌。MDS 诊断为导管扩张症的患者约 232 例出现乳房疼痛, 经乳管冲洗注药治疗 2 个月后疼痛缓解、消失 166 例, 疼痛缓解率为 71.55%(166/232)。659 例双侧病理性乳头溢液中合并甲状腺功能减退 94 例, 合并垂体微腺瘤 128 例。

本组 659 例病理性双侧乳头溢液患者发生导管病变与相关因素的关系见表 1。导管病变在不同月经状况、不同民族及不同溢液性质的患者间差异有统计学意义( $P<0.050$ )。绝经前患者发生导管扩张症者总体高于绝经后。在不同民族中, 汉族与哈萨克族患者之间导管病变的差异有统计学意义( $P=0.008$ ), 其余民族之间差异无统计学意义( $P>0.050$ )。在合并甲状腺功能减退或垂体瘤的病理性双侧乳头溢液患者中, 以哈萨克族患者发生导管病变多于汉族。合并垂体瘤者乳头溢液多呈乳汁样, 合并甲状腺功能减退的乳头溢液多呈清水样, 单纯性乳头溢液多呈淡黄色、黄色黏稠样或血性。导管内乳头状瘤 85.34%(262/307) 发生在主导管以下的分支导管。

表 1 病理性双侧乳头溢液患者导管病变与相关因素的关系

因素	例数	双侧乳头溢液		乳头溢液合并甲状腺功能低下		乳头溢液合并脑垂体瘤		$\chi^2$ 值	P 值
		导管内乳头状瘤 [例(%)]	导管扩张症 [例(%)]	导管内乳头状瘤 [例(%)]	导管扩张症 [例(%)]	导管内乳头状瘤 [例(%)]	导管扩张症 [例(%)]		
月经状况								21.549	0.001
绝经前	578	208(35.99)	158(27.34)	25(4.33)	61(10.55)	30(5.19)	96(16.61)		
绝经后	81	40(49.38)	31(38.27)	3(3.70)	5(6.17)	1(1.23)	1(1.23)		
民族								26.903	0.030
汉族	343	141(41.11)	101(29.45)	11(3.21)	28(8.16)	13(3.79)	49(14.29)		
维吾尔族	205	76(37.07)	66(32.20)	8(3.90)	20(9.76)	8(3.90)	27(13.17)		
哈萨克族 <sup>a</sup>	57	15(36.32)	11(19.30)	5(8.77)	10(17.54)	4(7.02)	12(21.05)		
其他民族	54	16(29.63)	11(20.37)	4(7.41)	8(14.81)	6(11.11)	9(16.67)		
溢液性质									0.001 <sup>d</sup>
乳汁样 <sup>b</sup>	196	42(21.43)	36(18.37)	10(5.10)	23(11.73)	18(9.18)	67(33.84)		
清水样 <sup>c</sup>	188	58(30.85)	45(23.94)	14(7.45)	37(19.68)	10(5.32)	24(12.77)		
黄色黏稠样	117	50(42.74)	54(46.15)	2(1.71)	4(3.42)	2(1.71)	5(4.27)		
淡黄色	146	89(60.96)	51(34.93)	2(1.37)	2(1.37)	1(0.85)	1(0.85)		
血性	12	9(75.00)	3(25.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)		
乳头状瘤分布								10.969	0.003
主导管	45	28(62.22)		8(1.78)		9(20.00)			
分支导管	262	220(83.97)		20(7.63)		22(8.40)			

a:  $P=0.008$ , 与汉族比较; b:  $P=0.000$ , 与清水样、黄色黏稠样、淡黄色及血性溢液比较; c:  $P=0.000$ , 与黄色黏稠样及淡黄色溢液组比较; d: Fisher 确切概率检验

## 3 讨论

长期以来乳头溢液的病因诊断一直是一个难题, 它的发生于许多因素相关。自从 1997 年 MDS 被引进并应用于临床以来, 提高了乳头溢液患者病因



诊断及早期乳腺癌的诊断率。导管内乳头状瘤(病)乳头溢液的发生率最高约为 77.30%~90.70%<sup>[8]</sup>。导管内乳头状瘤位于乳腺周边区,与乳腺癌关系密切<sup>[2]</sup>。本组中 85.34%(262/307)的导管内乳头状瘤发生在分支导管。既往对乳头溢液的诊断多依靠溢液脱落细胞及溢液导管造影 X 线检查,它们的符合率分别为:60.00%~84.00%<sup>[9]</sup>、68.90%~86.00%<sup>[10]</sup>,并且细胞学检查的假阳性率为 18.70%,常需要 3 次以上排查。超声检查的诊断率为 76.60%,并且对导管内乳头状突起<1 mm 难以诊断<sup>[11]</sup>。本组 328 例经 MDS 诊断为导管内乳头状瘤,术后病理符合率为 93.60%(307/328);施军涛等<sup>[12]</sup>报道为 94.59%。

在本组中,导管病变合并甲状腺功能减退者 94 例,合并垂体微腺瘤者 128 例,溢液性质多为清水样、乳汁样。合并甲状腺功能减退或垂体微腺瘤且有导管病变者,哈萨克族多于汉族,并且绝经前高于绝经后,其中以导管扩张症为主( $P<0.050$ )。甲状腺功能减退或垂体微腺瘤患者发生乳头溢液与催乳素(prolactin, PRL)密切相关<sup>[2]</sup>。目前有学者认为 PRL 是一种多功能的垂体激素,可促进乳腺发育,使乳腺腺体和导管上皮细胞增生,导管扩张<sup>[13]</sup>,并且认为高泌乳素血症与乳腺癌的发生有关<sup>[14]</sup>。本组合并甲状腺功能减退或垂体瘤 222 例中 MDS 诊断导管内乳头状瘤者 64 例,经手术后病理确诊 59 例。因此,当甲状腺功能减退或垂体瘤患者双侧乳头溢液时要考虑发生导管内乳头状瘤的可能,在内分泌治疗的同时需进行相应的 MDS 检查和手术治疗。

本组患者经 MDS 检查发现 331 例导管扩张症镜下可见白色絮状物和网状纤维结构。有学者将导管扩张症亦称为浆细胞性乳腺炎,认为可能与内分泌失调或厌氧菌有关的乳腺慢性炎症<sup>[5]</sup>。本组 331 例导管扩张症患者约 70.00%(232/331)出现乳房胀痛,经乳管冲洗管内注药 2 个月后随访约 71.55%(166/232)疼痛缓解,说明乳管冲洗配合管内注药是治疗导管扩张症引起的非肿瘤性乳头溢液较为适宜的治疗方法<sup>[15]</sup>。本组患导管扩张症者多见于绝经前,且哈萨克族患者发生单纯性导管扩张症高于汉族。

#### 参考文献

- [1] 左文述,徐忠法,刘奇. 现代乳腺肿瘤学. 济南: 山东科学技术出版社,1996:162-164.
- [2] 王吉耀,廖二元,胡品津,等. 内科学. 北京: 人民卫生出版社,2005:892-898,859-864.
- [3] 关长群,李爱娟,杨本强,等. 垂体腺瘤 420 例的 CT、MRI 诊断. 中国医学影像技术,1999,9:611-663.
- [4] Wolfsberger S, Ba Ssalamah A, Pinker K, et al. Application of three - tesla magnetic resonance imaging for diagnosis and surgery of sellar lesions. J Neurosurg,2004,100:278-286.
- [5] 李金铎,欧阳涛,王天峰,等. 纤维光导乳管镜用于乳头溢液的诊断. 中国普通外科杂志,2004,19:725-727.
- [6] 蒋宏传,王克有,李杰,等. 乳管镜下乳管内病变的诊断及定位技术. 肿瘤学杂志,2002,8:326-327.
- [7] Shen KW, Wu J, Lu JS, et al. Fiberoptic ductoscopy for patients with nipple discharge. Cancer, 2000,89:1512-1519.
- [8] 王梅,孙冠宇,王启堂,等. 乳腺导管内乳头状瘤的诊断和外科治疗. 齐鲁医学杂志,2000,15:262-264.

- [9] 梁伟. 细胞学检查对乳头溢液性疾病的诊断价值. 安徽医学, 1999, 20: 20-21.
- [10] 欧阳忠南. 乳头溢液的影像诊断进展. 中国医学影像技术, 2001, 17: 1124-1126.
- [11] 曾炜, 朱世亮, 黄雅芳. 高频彩色多普勒超声对乳腺管内乳头状瘤的诊断价值. 中国癌症杂志, 2003, 13: 160-161.
- [12] 施军涛, 许娟, 张安秦, 等. 乳管内镜检查 1337 例乳头溢液患者误诊原因分析. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13: 218-220.
- [13] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 36-40.
- [14] 徐兵河. 乳腺癌. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 314-316.
- [15] 王永征, 王锡宏. 乳管冲洗在非肿瘤性乳头溢液治疗中的应用. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2: 600-602.

(收稿日期: 2008-09-04)

(本文编辑: 罗承丽)

樊珈榕, 地力木拉提·艾斯木吐拉, 栾梅香, 等. 病理性双侧乳头溢液 659 例临床分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2010, 4(1): 78-83.