

## • 综述 •

## 乳头溢液的诊疗进展

储呈玉 邹强

乳头溢液是乳腺疾病的常见症状(2%~5%),仅次于疼痛与肿块,有生理性溢液和病理性溢液之分。生理性溢液主要见于妊娠和哺乳期女性,病理性溢液则是指非生理状态下的乳腺导管溢液,主要表现为浆液性、黄色、无色透明、血性等。通常就诊的患者多为病理性乳头溢液。病理性溢液有乳内和乳外因素。乳外因素包括垂体瘤、内分泌疾病、药物等,多为双侧溢液。乳内常见病因为导管内乳头状瘤、导管扩张、乳腺增生、乳腺癌等。据报道良性乳腺疾病中乳头溢液的发生率为10%~50%,病理性溢液中乳腺癌的发病率为6%~21%<sup>[1]</sup>。尽管目前认为80%~90%的乳头溢液为良性病因导致<sup>[2]</sup>,但也不能排除恶性可能,且目前在诊疗方法上没有一个统一的标准,因此在临床工作中受到越来越多的重视。

## 1 乳头溢液的诊断

## 1.1 病史和体检

详尽的病史采集和全面的体格检查是必要的,但仅凭病史和体检,在病因诊断和良恶性鉴别上尚无明确的提示意义。

Dolan 等<sup>[1]</sup>发现患者年龄>50岁、单孔、血性、存在乳房肿块4个因素与乳腺癌的相关性高。但是 Sabel 等<sup>[3]</sup>却发现年龄、家族史、病程、是否血性、自发或挤压等因素与乳腺癌无相关性。有文献证实年龄是乳腺癌的危险因素之一,而不是绝经不是独立危险因素。但也有学者指出对良恶性而言,年龄因素无显著影响<sup>[4]</sup>。有研究表明对恶性/高危病变(小叶原位癌或不典型增生)唯一可靠的提示是可触及的肿块<sup>[5]</sup>。

Montroni 等<sup>[6]</sup>发现溢液性状的诊断灵敏度和特异度分别为58.97%和82.83%,并不是术前最精确的诊断方法,其认可血性溢液与癌的相关性,

对浆液性、浆液血性、有色溢液提示良性的观点提出质疑。一项 Meta 分析提示,血性溢液可作为乳腺癌的预测指标<sup>[7]</sup>。Fajdić 等<sup>[8]</sup>发现139例血性溢液中有91.4%与乳管恶性病变无关,而是与管内乳头状瘤关系密切。Parthasarathy 等<sup>[9]</sup>报道的2例非血性溢液最终确诊为导管原位癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS),提示非血性溢液不能排除手术干预的必要。

Morrogh 等<sup>[10]</sup>在单变量分析中发现,溢液量(长期持续不间断性溢液)成为临床表现中唯一有统计意义的恶性或高危预测指标,但这项指标主观性较强。

## 1.2 溢液检查

1.2.1 溢液细胞学检查:按采集方法分为按摩挤压法、乳头抽吸法、乳管灌注法等。细胞学检查经济快速,患者无痛苦,可多次复查。但也有不足之处,如涂片所获取的细胞成分较少,脱落细胞因时间较长易发生变性,诊断灵敏度低,无定位作用等。Montroni 等<sup>[6]</sup>分析了接受乳腺区段切除术的915名单侧单管溢液患者的诊断结果后肯定了细胞学检查的重要性,细胞学分级C4和C5诊断乳腺癌的灵敏度和特异度分别是70%和92%。Lanitis 等<sup>[4]</sup>的细胞学诊断灵敏度为26.7%,特异度为81.1%,认为细胞学结果阳性是手术的重要指征。Morrogh 等<sup>[10]</sup>则认为细胞学检查只有在阳性时才有价值,其假阴性率达50%,不应作为溢液常规检查。Dolan 等<sup>[1]</sup>回顾性研究发现只有50%通过三元评估(triple assessment)发现的浸润性乳腺癌细胞学有阳性发现,认为单独应用细胞学检查在溢液诊断中价值有限,其漏诊率高,癌检出率低,难以鉴别原位癌和浸润性癌,且常常由于采集的细胞量少而无法分析。Fajdić 等<sup>[8]</sup>同样认为细胞学检查灵敏度低,细胞异形与病理证实的癌相关性低,指出联合乳管造影诊断结果更为可靠。溢液细胞学检查发现红细胞、异形导管上皮细胞或是癌细胞是进一步进行乳管造影检查的

指征。

**1.2.2 生物标记:**范宇等<sup>[11]</sup>采用免疫色谱分析法检测乳头溢液中癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)的含量。检测结果呈强阳性的 10 例患者经组织学证实均为乳腺癌,符合率为 100%。检测结果呈阳性及可疑阳性的 34 例患者中,乳腺癌占 8.82%,癌前病变占 17.65%,而结果为阴性的患者经组织学证实均为良性病变,符合率亦为 100%。乳腺癌细胞可以分泌 DJ-1 蛋白, Oda 等<sup>[12]</sup>认为溢液中 DJ-1 蛋白可作为乳腺癌标记物,结合其他生物标记如巨囊性病的液状蛋白-15(gross cystic disease fluid protein-15, GCDFP-15)、 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白、碱性成纤维细胞生长因子、HER-2 等能提高乳腺癌的诊断率,但尚未见更多的临床报道。因为血性溢液者乳腺癌的比例高,在证实为乳腺癌的溢液中,隐血实验半数以上阳性。但隐血实验阴性不能排除乳腺癌可能。因此,隐血实验仅作为参考而非常规检查。

### 1.3 乳腺局部检查

目前临床采用的检查方法包括乳管造影、乳腺 X 线检查、乳腺超声检查、磁共振乳腺成像、磁共振乳管造影、乳管镜等。

**1.3.1 乳管造影:**乳管造影价格低廉,应用广泛,是最基本的诊断手段,可用于诊断、定位管内早期病变,尤其是周围导管的多处病变,能提高溢液病因的手术检出率,但是乳管造影一般只能提示非特异性病变,不易发现小而平坦的病灶,难以鉴别良恶性,在识别病灶及病变导管的范围上变异大,且无治疗作用。此外,插管困难,对比剂渗漏,创伤性和放射性,并发症多(过敏、乳腺炎、脓肿等),患者不适感强依从性低等也限制了其临床应用。Morrogh 等<sup>[10]</sup>报道乳管造影诊断灵敏度为 76%,特异度为 11%。Lanitis 等<sup>[4]</sup>应用乳管造影对乳腺癌的检出率达 100%,但乳管造影的特异度较低。乳管造影阴性不能排除病变可能。

**1.3.2 乳腺 X 线检查:**乳腺 X 线检查对乳头溢液的病因诊断效果并不理想,特别是对良性疾病诊断困难,但是作为常规检查可以排除一些基本病变。一般认为乳腺 X 线检查灵敏度低,特异度高<sup>[5]</sup>。Tang 等<sup>[13]</sup>认为,乳腺 X 线检查是乳腺疾病筛查的金标准,但阳性预测值很低(尤其是对年轻女性),且存在射线累积风险。不过也有报道称乳腺 X 线检查的灵敏度可达 60%<sup>[1]</sup>。多数学者

建议,30 岁以上的非哺乳期自发性乳头溢液的女性应常规行乳腺 X 线检查<sup>[9]</sup>。

**1.3.3 超声检查:**超声检查分辨率高,无创伤,可观察到乳管扩张,小囊肿,有时可见管内乳头状瘤、充盈缺损及肿块包膜。在溢液病因诊断上,一般认为阳性超声检查结果可协助定位,但对于其是否可作为乳腺癌的独立识别手段仍无定论,在良恶性鉴别上可靠性不高。Dolan 等<sup>[1]</sup>报道超声检查灵敏度为 65%。Morrogh 等<sup>[5]</sup>报道超声检查的阳性预测值为 38%,并指出阴性结果不能排除恶性可能。Rissanen 等<sup>[14]</sup>对比溢液患者超声检查与手术病理结果,认为在没有其他临床或影像学阳性发现的情况下,超声检查对于定位管内病变尤其是乳头状瘤病变有一定的价值,术前超声引导导丝定位可代替传统亚甲蓝注射用于插管困难的病例。Park 等<sup>[15]</sup>通过与乳管造影比较,评估了超声检查对 67 例病理性溢液的诊断价值,从结果来看,超声检查可以有效地判断溢液病因,准确界定病变范围。在超声检查可以充分观察到病灶的情况下,乳管造影可以省略。

**1.3.4 乳腺 MRI:**随着设备和技术的不断改进, MRI 检测乳腺疾病的灵敏度和特异度大为提高。增强 MRI 诊断乳腺癌特别是导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)灵敏度较高。乳腺 MRI 检查一般在超声、乳腺 X 线检查无异常时使用<sup>[4]</sup>。Lorenzon 等<sup>[16]</sup>对 38 例接受超声、乳腺 X 线、MRI 检查的溢液患者进行 20 个月随访后发现 MRI 和乳腺 X 线、超声检查诊断灵敏度有显著性差异(分别为 94.7%、26.3%、63.2%),而三者的特异度都是令人满意的(分别为 78.9%、94.7%、84.2%);对于超声、乳腺 X 线检查阴性的溢液患者,推荐行 MRI 检查,无法解释的乳头溢液应成为 MRI 检查的适应证。其优点在于不需插管就可以直接观察扩张的导管及内容物,增强后清楚地显示导管周围间质情况,提供常规影像学检查无法发现的信息,对乳腺癌进行形态描述、定位、判断病变范围, MRI 联合超声、乳腺 X 线等检查在导管病变中有诊断价值,可代替乳管造影。但 Morrogh 等<sup>[10]</sup>认为其价值有待商榷,乳腺 MRI 检查特异度低,常发现一些需要进一步随访或活检的病灶,且其提示的恶性或高危病灶均位于标准导管切除所包括的区域,意义不大。该作者另一项统计发现 MRI 检查灵敏度高且无创伤,对于体



检和乳腺 X 线检查阴性者而言是一项有效的检查手段,但其特异度低限制了临床应用,不能取代主导管切除后行病理诊断成为排除体检、乳腺 X 线、超声检查阴性的病理性溢液恶性病因可能的金标准<sup>[5]</sup>。

**1.3.5 磁共振(MR)乳管造影:**MR 乳腺成像与乳管造影结合的方法在近几年兴起。MR 乳管造影包括间接法和直接法。间接法是指向溢液导管注射钆造影剂前进行三维 T2 加权稳态构成干扰序列(constructive inference in steady state, CISS)成像。直接法是指在向溢液导管注射钆造影剂后进行三维 T2 加权 CISS 成像、三维 T1 加权容积插值屏气检查序列(volumetric interpolated breath-hold examination, VIBE)成像、三维 T1 加权快速梯度回波序列(fast low angle shot, FLASH)成像。间接检查依赖已存在于乳管内的液体。而成功注射对比剂是 dMRG 诊断的前提。Schwab 等<sup>[17]</sup>首次通过前瞻性研究肯定了 dMRG 的价值,其对 23 名传统乳管造影(conventional galactography, CGal)阳性的病理性溢液患者术前间接和直接 MR 乳管造影检查,发现后者病灶检出率更高,且能显示更多病灶。结合传统 MR 乳腺成像提示的病灶形态和范围, dMRG 可提供更多的诊断信息。Wenkel 等<sup>[18]</sup>通过比较 30 名病理性溢液患者的 CGal 和 dMRG 结果,发现除了病灶深度, dMRG 和 CGal 在病灶定位上没有差异,通过对比剂的应用,病变乳管和导管内病变的检出率得到了提高, dMRG 可以显示病变乳管的形态、位置和深度,甚至在 1 例患者中定位出 MR 乳腺成像漏检的病变。

**1.3.6 乳管镜:**过去的 20 多年里,乳管镜技术有了显著进步,早期分辨率低和管径大的问题得到了极大的改善,操作通道的发展使得乳管镜下活检和手术治疗成为可能,生理盐水代替了原先的空气扩张乳管,从而获得了更为清晰的画面质量。目前的乳管镜直径可小至 0.7 ~ 1.2 mm、可放大倍数达 60 仍保持高质量画面。操作通道的存在使得通过辅助设备定位或活检成为可能<sup>[13]</sup>。乳管镜在溢液诊疗中的应用将会越来越广泛。

乳管镜有如下优点<sup>[13,19-27]</sup>:(1)技术层面上,乳管镜检查操作简单,自发性溢液进镜点明确,导管扩张方便进镜,成功率高,创伤和风险小,并发症少(主要是疼痛、炎症、感染),患者耐受性好。(2)诊断层面上,乳管镜的应用使得对病灶直接

观察、准确定位成为可能;可行镜下活检,实现病理取材;乳管镜能增加单发乳头状瘤的检出率,在某些情况下也能越过或切除近端病变,发现远端病灶。(3)治疗层面上,可以帮助判断手术必要性,确定手术类型和范围;乳管镜引导下导管切除能减少良性病变的切除范围,避免过度手术,最大限度地保护正常组织和功能;良性病灶如管内乳头状瘤的活检可代替手术治疗,即使活检切除不充分,管内乳头状瘤亦可自发坏死,避免后续手术。(4)乳管镜结合细刷搔刮、导管灌洗、管内活检(intraductal breast biopsy, IDBB)等细胞学和组织学检查可提高诊断灵敏度;对于乳管镜不能进入的远端管内病变(尤其是 DCLS),可通过灌洗取得细胞样本;通过乳管镜行乳管内药物盥洗是治疗乳管内炎症的一种微创而有效的方法。

乳管镜能够直接观察导管上皮、发现早期病变,阳性预测值可达 83%。Uchida 等<sup>[19]</sup>认为乳管镜下形态观察应采取日本乳管镜协会(Japanese Association of Mammary Ductoscopy)形态分类法。该方法简单,与组织病理诊断相关性大,扁平凸起者多为癌,半球形、乳头状多为管内乳头状瘤。但多项研究证实通过镜下直接观察来做出最终诊断并不可行,结合自体荧光技术(autofluorescence technology)可提高准确性<sup>[13]</sup>。一般认为乳管镜从形态上无法确切区别管内乳头状瘤和乳腺癌,也不能区分良性病变和不典型增生。Simpson 等<sup>[20]</sup>指出,除了单个息肉样病变,形态上根据 Makita and Colleague's Endoscopic Classification 分类和最终病理结果关系不大,根据形态判断病变性质是不可靠的,诊断需慎重。此外,若乳管镜下发现多发病灶,则恶性概率提高。

通过乳管镜观察判断手术必要性也存在争议。一项前瞻性研究评估了门诊乳管镜对判断病理性溢液患者手术必要性的作用,满足自发、单孔、浆液性或血性 3 项标准中的 2 项者需接受门诊乳管镜检查,发现病变者行诊断性导管切除(diagnostic duct excision, DDE),镜检阴性随访,但是否安全仍有待大样本研究。相反, Fisher 等<sup>[21]</sup>的回顾性分析指出,尽管溢液病因为恶性或不典型增生的概率并不大(7%),术前传统影像学或是乳管镜观察并不能判断病变性质,手术病理检查仍是必要的,该研究未证实乳管镜可提高恶性检出率。

Ling 等<sup>[22]</sup>认为镜检发现病灶后应常规进行活检,局部活检可能会低估癌发生率,所以若活检提示不典型增生或癌,后续手术治疗非常必要,若级别在不典型增生以下,可选择随访。在乳管镜下管内乳头状瘤活检治疗方面,治疗有效率报道不一, Bender 等<sup>[23]</sup>报道高达 95.4%。IBDD 对单发管内乳头状瘤治疗效果较好,但多个导管小叶单位内的多个病灶活检治疗效果差。

乳管镜配合导管灌洗细胞学检查,尤其对于 DCIS 而言,联合诊断价值较大。乳管镜结合灌洗能在可视状态下收集到足够数量的细胞,识别管内乳头状病变,区分病变类型、数目、位置、不典型增生程度,提高诊断率。但是 Uchida 等<sup>[19]</sup>发现可视下灌洗似乎没有对增加上皮细胞量有很大帮助。乳管镜结合灌洗对诊断灵敏度的提高多体现在良性乳头状瘤和炎症,在乳腺癌方面还没有足够的数据支持。

所以,乳管镜仍存在许多局限:(1) 乳管数目多、解剖结构复杂,难以面面俱到;乳管成角过大时易致穿孔,尽管易被及时发现且目前没有穿孔导致不良后果的报道。(2) 检查时需有溢液存在,瘢痕、硬化等可致乳管阻塞而使进镜失败。(3) 对于多发者,检出率较低。(4) 操作者需要一定的知识和经验积累。(5) 操作过程中病灶可能脱落、排出造成病理漏检,病灶标记方法的差异也可能造成镜检结果和病理结果不符。(6) 活检技术仍有待提高,目前多处于细胞病理水平,尚难完全达到组织病理层面。(7) 乳管镜长度、硬度和外径的限制导致远端终末导管小叶单位 (terminal ductal lobular unit, TDLU) 的漏检,乳管镜可达的最深范围见于 Kapenhas-Valdes 等<sup>[24]</sup>所报道的 8 cm,而一般情况下乳管镜检查范围在 6 cm 内。(8) 结果缺乏统一的评价标准。(9) 尚难真正实现镜下手术。

## 2 乳头溢液的治疗

### 2.1 随访和保守治疗

Sabel 等<sup>[3]</sup>认为体检或超声、乳腺 X 线检查未发现异常的溢液低危患者如果无手术意愿,短期随访和反复评估是可行的,进一步乳管造影若有异常发现或是持续溢液,则行导管切除。Lanitis 等<sup>[4]</sup>对 76 例溢液患者行区段切除术,发现 50 岁以上者影像学、细胞学或体检的异常结果与癌关

联大,而对结果正常的患者在交代利弊后可选择密切随访,但手术是病理性溢液唯一可靠的诊疗手段。Morrogh 等<sup>[5]</sup>通过 416 例乳头溢液患者的回顾性研究证实,手术病理仍是排除恶性的金标准。疑为导管扩张时常采取保守治疗,合并感染时需要使用抗生素和脓肿切开引流。

### 2.2 传统手术

乳头溢液传统手术包括主导管切除 (major duct excision) 和区段切除 (microdochectomy)。

过去认为主导管切除后行病理诊断是诊断金标准,其作用直接,可改善症状,疗效好,复发率小,适用于无哺乳需要的非糖尿病患者,尤其是恶性或高危病变可能的溢液患者。但也有许多缺陷,如对年轻女性而言意味着失去哺乳能力,难以直接找出溢液病灶,乳头感觉丧失,乳头乳晕复合物外形改变且有坏死可能等<sup>[10,21]</sup>。部分研究认为主导管切除对隐性癌的检出率高于区段切除术<sup>[8]</sup>。

乳腺区段切除术一般适用于单孔溢液,兼有诊疗双重作用,可保留正常导管,安全性高,创伤小,术后感觉改变小,在对远端导管的病理诊断上要优于主导管切除<sup>[7-8,10]</sup>。Montroni 等<sup>[6]</sup>认为乳腺区段切除术后行病理诊断是溢液诊断和良性病变治疗的金标准,但也可能遗漏恶性病灶,所以一定要保证临床和组织病理表现的一致性及密切随访。区段切除术可能漏切病变乳管造成活检假阴性或遗漏多发病灶,也可能因为病理医师很难精确地切到小体积病变部位,常低估管内乳头状瘤的发生<sup>[22]</sup>。

尽管临床数据有限,对于诊断或高度疑为癌的溢液患者,满足一般保留乳房条件的情况下推荐保留乳房手术 (理想切缘 > 1 cm),而沿导管扩展的癌则不适合进行保乳。

### 2.3 超声引导病灶切除

就目前的报道来看,该方法效果并不理想。Chang 等<sup>[2]</sup>发现超声引导定位真空辅助切除 (ultrasound-guided directional vacuum-assisted removal, US-DVAR) 只能在 69% 的患者中起到缓解症状的作用,不能替代手术切除,而且无法证实 US-DVAR 诊断的良性乳头状瘤可免除手术。

### 2.4 乳管镜的治疗作用

乳管镜引导下导管切除成功率高,定位率高,比主导管切除更快、更简单。主导管切除可能遗



漏一些多发、深部的病变,而乳管镜可以协助切除这些恶性可能更大的病灶。当然,有些病灶可能乳管镜也无法到达。主导管切除发现癌的概率要高于乳管镜引导下导管切除,除了患者选择偏倚、随访差异等,最有可能的原因是主导管切除标本体积更大<sup>[28]</sup>。伴自发性溢液的乳腺癌有时可行保留乳房手术,但是因癌细胞可能沿导管累及乳头,有些情况下仍需要乳房切除,一些外科医师尝试通过乳管镜观察降低切缘阳性率,目前术中乳管镜可降低切缘阳性率这一观点已得到许多学者的认可。但是也有研究者认为在这方面乳管镜作用有限。Uchida 等<sup>[19]</sup>提出,镜下治疗性肿块切除、消融目前仍有困难,这一障碍的克服依赖于新的治疗技术的发展。

### 3 总体诊疗策略

Dolan 等<sup>[1]</sup>采用三元评估法,即结合病史和体检、乳腺 X 线±超声检查、组织或细胞评估,先系统询问病史、进行体检,活动性溢液者溢液处可进行针吸细胞学评估,对体检异常和(或)自发性、持续性、单侧、单管、浆液性或血性溢液者行放射学评估,异常则复查和(或)MRI 检查,立体定位穿刺活检和/或细针穿刺细胞学。Gray 等<sup>[29]</sup>认为当病史和体检提示溢液为良性时只有超声和乳腺 X 线检查是必要的,单孔、自发性、血性或浆液性溢液者,若乳腺 X 线和超声检查阴性,考虑为低危,可选择乳管造影定位后主导管切除术,或者随访 1~2 年(或至症状消失),若有阳性发现则需要影像引导经皮活检或主导管切除术。也有学者提出首先需排除系统性疾病,单侧单孔或多孔自发溢液者,体检或乳腺 X 线检查发现可疑病灶需活检切除,证实为乳腺癌后行保乳或改良根治术,如无可疑病灶,行主导管切除(多孔溢液)或区段切除术(单孔溢液)<sup>[30]</sup>。

### 4 结语

乳头溢液的病因多样,明确溢液性质及来源的目的很大程度上是要早期发现癌及癌前病变,及时采取相应措施。目前临床上常用的诊疗手段各有利弊,新的检查手段如 MR 乳管造影也逐渐得到了认可。随着技术、设备的不断改进,乳管镜在乳头溢液诊疗中发挥了越来越大的作用,但是乳管镜自身的一些局限性如不能做镜下直接肿块

切除治疗等仍有待克服。目前在乳头溢液的诊疗上迫切需要通过大规模的前瞻性研究取得一致认可的规范诊疗标准。

【关键词】 乳头溢液;乳腺肿瘤;诊断;治疗

【中图法分类号】 R655.8 【文献标志码】 A

### 参考文献

- [1] Dolan RT, Butler JS, Kell MR, et al. Nipple discharge and the efficacy of duct cytology in evaluating breast cancer risk [J]. *Surgeon*, 2010, 8(5): 252-258.
- [2] Chang JM, Cho N, Moon WK, et al. Does ultrasound-guided directional vacuum-assisted removal help eliminate abnormal nipple discharge in patients with benign intraductal single mass [J]. *Korean J Radiol*, 2009, 10(6): 575-580.
- [3] Sabel MS, Helvie MA, Breslin T, et al. Is duct excision still necessary for all cases of suspicious nipple discharge [J]. *Breast J*, 2012, 18(2): 157-162.
- [4] Lanitis S, Filippakis G, Thomas J, et al. Microdohectomy for single-duct pathologic nipple discharge and normal or benign imaging and cytology [J]. *Breast*, 2008, 17(3): 309-313.
- [5] Morrogh M, Park A, Elkin EB, et al. Lessons learned from 416 cases of nipple discharge of the breast [J]. *Am J Surg*, 2010, 200(1): 73-80.
- [6] Montroni I, Santini D, Zucchini G, et al. Nipple discharge: is its significance as a risk factor for breast cancer fully understood? Observational study including 915 consecutive patients who underwent selective duct excision [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(3): 895-900.
- [7] Chen L, Zhou WB, Zhao Y, et al. Bloody nipple discharge is a predictor of breast cancer risk: a meta-analysis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(1): 9-14.
- [8] Fajdić J, Gotovac N, Glavić Z, et al. Microdohectomy in the management of pathologic nipple discharge [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 283(4): 851-854.
- [9] Parthasarathy V, Rathnam U. Nipple discharge: an early warning sign of breast cancer [J]. *Int J Prev Med*, 2012, 3(11): 810-814.
- [10] Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. The predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(12): 3369-3377.
- [11] 范宇,郎荣刚,谷峰,等. 免疫色谱分析法在乳头溢液癌胚抗原快速检测中的应用[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2(4): 54-55.
- [12] Oda M, Makita M, Iwaya K, et al. High levels of DJ-1 protein in nipple fluid of patients with breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(6): 1172-1176.
- [13] Tang SS, Twelves DJ, Isacke CM, et al. Mammary ductoscopy in the current management of breast disease [J]. *Surg Endosc*, 2011, 25(6): 1712-1722.
- [14] Rissanen T, Reinikainen H, Apaja-Sarkkinen M. Breast

- sonography in localizing the cause of nipple discharge: comparison with galactography in 52 patients [J]. J Ultrasound Med, 2007, 26(8): 1031-1039.
- [15] Park YM, Kim SJ, Lee SJ, et al. Usefulness of breast ultrasonography in the evaluation of pathologic nipple discharge: comparison with galactography [J]. Ultrasound Med Biol, 2009, 35(8S): S124.
- [16] Lorenzon M, Zuiani C, Linda A, et al. Magnetic resonance imaging in patients with nipple discharge: should we recommend it [J]. Eur Radiol, 2011, 21(5): 899-907.
- [17] Schwab SA, Uder M, Schulz-Wendtland R, et al. Direct MR galactography: feasibility study [J]. Radiology, 2008, 249(1): 54-61.
- [18] Wenkel E, Janka R, Uder M, et al. Does direct MR galactography have the potential to become an alternative diagnostic tool in patients with pathological nipple discharge? [J]. Clin Imaging, 2011, 35(2): 85-93.
- [19] Uchida K, Fukushima H, Toriumi Y, et al. Mammary ductoscopy: current issues and perspectives [J]. Breast Cancer, 2009, 16(4): 93-96.
- [20] Simpson JS, Connolly EM, Leong WL, et al. Mammary ductoscopy in the evaluation and treatment of pathologic nipple discharge: a Canadian experience [J]. Can J Surg, 2009, 52(6): E245-E248.
- [21] Fisher CS, Margenthaler JA. A look into the ductoscope: its role in pathologic nipple discharge [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(11): 3187-3191.
- [22] Ling H, Liu GY, Lu JS, et al. Fiberoptic ductoscopy-guided intraductal biopsy improve the diagnosis of nipple discharge [J]. Breast J, 2009, 15(2): 168-175.
- [23] Bender O, Balci FL, Yüney E, et al. Scarless endoscopic papillomectomy of the breast [J]. Onkologie, 2009, 32(3): 94-98.
- [24] Kapenhas-Valdes E, Feldman SM, Cohen JM, et al. Mammary ductoscopy for evaluation of nipple discharge [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(10): 2720-2727.
- [25] Kamali S, Bender O, Kamali GH, et al. Diagnostic and therapeutic value of ductoscopy in nipple discharge and intraductal proliferations compared with standard methods [EB/OL]. [2012-12-01]. <http://link.springer.com/article/10.1007/s12282-012-0377-7#page-1>
- [26] 王昕海, 邹强. 纤维乳管镜在乳头溢液的应用及进展 [J]. 上海医学, 2008, 31(5): 367-369.
- [27] 斯岩, 王水, 肇毅. 乳管镜诊治乳头溢液 980 例分析 [J]. 江苏医药, 2012, 38(21): 2531-2533.
- [28] Sharma R, Dietz J, Wright H, et al. Comparative analysis of minimally invasive microductectomy versus major duct excision in patients with pathologic nipple discharge [J]. Surgery, 2005, 138(4): 591-597.
- [29] Gray RJ, Pockaj BA, Karstaedt PJ. Navigating murky waters: a modern treatment algorithm for nipple discharge [J]. Am J Surg, 2007, 194(6): 850-855.
- [30] Sakorafas GH. Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches [J]. Cancer Treat Rev, 2001, 27(5): 275-282.

(收稿日期: 2013-01-14)

(本文编辑: 刘军兰)

储呈玉, 邹强. 乳头溢液的诊疗进展 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(2): 111-116.