

· 讲座 ·

乳头溢液的乳房外部原因

闫智清 马祥君 何湘萍 张轶

在门诊就诊的患者中,乳头溢液是常见的临床表现之一。乳头溢液的原因多种多样,只有清楚其发病原因才可以对其作出正确的诊断和治疗,而目前乳头溢液的发病原因尚未完全明了。一般而言,乳头溢液的原因可分为乳房内和乳房外两种。在此,笔者仅对引起乳头溢液的乳房外部原因及相关治疗进行探讨,以便为乳头溢液的诊断及治疗提供参考。

1 定义

在非妊娠期和非哺乳期,挤捏乳头时有液体流出或有液体自行从乳头溢出称为乳头溢液^[1]。乳头溢液分为生理性和病理性两种。妊娠、哺乳期的泌乳现象,绝经前后妇女出现乳头溢液及乳腺乳头受刺激引起的乳头溢液等属生理现象^[2],溢液通常呈清亮无色、浅黄透明或乳汁样,可发生在单侧或双侧乳房,溢液常出现于多个乳孔^[3]。乳头溢液约占乳腺疾病的 5%~10%^[4]。

2 病因

病理性乳头溢液的发病原因可分为乳房内和乳房外两种。乳房内常见病因有乳腺导管内乳头状瘤、乳腺导管扩张症、乳腺囊性增生症和乳腺癌等,而病理性乳头溢液中 9.3%~21.3% 为乳腺癌^[5]。引起乳头溢液的乳房外部因素主要包括内分泌及药物因素,其乳头溢液特点均为双侧、多孔、乳汁样或清水样。

2.1 内分泌因素

乳腺是多种激素的靶器官,正常乳腺的生长、发育和分泌功能都是在大脑皮层和丘脑下部的调节下进行的,多种内分泌物质发挥着重要作用,以垂体前叶激素和卵巢激素对乳房的影响最大。

泌乳素(prolactin, PRL)是垂体前叶分泌的五

种激素之一,为多肽类激素,它最重要的作用是促进乳房生长发育和维持泌乳^[6],影响性腺功能。小剂量 PRL 对卵巢雌激素及孕激素的合成起促进作用,而大量 PRL 则有抑制作用^[7]。PRL 的分泌受下丘脑调节系统调控,下丘脑可释放 PRL 抑制因子(prolactin inhibiting factor, PIF)与 PRL 刺激因子^[7],一切促进 PRL 分泌调节的因素都可能引起 PRL 分泌增多而引起异常泌乳。

高泌乳素血症(hyperprolactinemia)是多种原因导致垂体泌乳素分泌增加而产生的一种疾病^[8]。其诊断标准为:PRL 水平>880 mU/L 并伴有溢乳、月经不调、闭经、不孕等症状,并排除垂体瘤、妊娠期、产褥期及药物所致者^[8-9]。

下丘脑病变(肿瘤、浸润性疾病、颅脑放射性损伤等)、垂体疾病(肿瘤、空泡蝶鞍、原发性甲状腺功能减退等)可以引起乳头溢液,其中脑垂体腺瘤最常见。下丘脑及其附近的肿瘤如颅咽管瘤、结节病、癌转移、淋巴瘤、组织细胞增多症及垂体柄切断等,压迫或刺激下丘脑,使 PIF 分泌减少或 PRL 刺激因子分泌增多,或压迫垂体柄,影响门脉血运,PIF 不能到达垂体,致垂体 PRL 分泌增多。垂体病变,特别是分泌 PRL 的腺瘤比较多见,有些垂体腺瘤患者并无泌乳却有 PRL 增高。部分所谓“空泡蝶鞍”患者伴有泌乳和高泌乳素血症。原发性甲状腺功能低下患者常伴有 PRL 增高。

2.2 药物因素

药物引起的女性非哺乳期泌乳是指药物治疗过程中发生的非预期的体内激素水平变化,雌激素绝对或相对增多,抑制了下丘脑 PIF 的释放, PRL 分泌增加,引起乳腺组织增生及泌乳^[10]。引起乳头溢液的几类药物有心血管系统药物(降压药多见)、消化系统药物、神经精神系统镇静类药物、抗结核药及其他药物等。

2.2.1 降压药:螺内酯(又称安体舒通)为非选择性醛固酮受体拮抗剂,可与孕酮和雄激素受体结合,使雌性激素浓度相对升高,雌激素和雄激素两者比例失调,从而引起乳腺组织的增生发

育^[11]。可乐定、甲基多巴、利血平、胍乙啶为中枢性降压药,其内分泌系统不良反应为女性高泌乳素血症、泌乳、闭经、乳房增大等^[12]。

2.2.2 消化系统药物:西咪替丁(甲氧咪胍)、雷尼替丁、尼扎替丁、法莫替丁等 H₂ 受体阻滞剂,具有轻度抗雄激素活性,可出现脂质代谢异常、高泌乳素血症、血浆睾酮水平下降和促性腺激素水平增加^[13],用药剂量较大(>1.6 g)或长期服用可引起女性体内 PRL 浓度升高而出现溢乳,停药后即可消失^[14]。PIF 以多巴胺为主^[7],甲氧氯普胺(曾用名胃复安,灭吐灵)为多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,可作用于垂体前叶阻断下丘脑多巴胺受体,抑制 PIF,促进 PRL 分泌,出现乳汁样溢液^[15]。吗丁啉(多潘立酮)是一种合成的苯丙咪唑类的衍生物,是一种外周选择性多巴胺受体拮抗剂,它还可拮抗第四脑室化学感受器触发区处的多巴胺受体,促进 PRL 分泌,导致溢乳^[16]。西沙必利属于 5-HT 受体激动剂,是一种新型胃动力药,它能选择性地促进肠肌层乙酰胆碱的释放^[17],出现可逆性高泌乳素血症和乳汁样溢乳^[14]。

2.2.3 神经和精神系统镇静类药物:抗精神病药多为多巴胺受体阻断剂,具有拮抗多巴胺受体的作用,通过阻断多巴胺-漏斗结节通路,使下丘脑多巴胺对 PRL 释放的抑制性调控减弱,导致 PRL 水平升高。抗精神病药物所致高泌乳素血症以典型抗精神病药氯丙嗪、奋乃静、氟哌啶醇、舒必利和非典型抗精神病药利培酮、佐替平、氨磺必利常见。三环类抗抑郁药可能通过组织 5-羟色胺的再摄取或增加突触后 5-羟色胺受体的敏感性,刺激 PRL 释放。可引起乳头溢液的三环类抗抑郁剂有丙咪嗪、阿米替林、单胺氧化酶抑制剂苯乙肼、卡马西平等^[7]。

2.2.4 抗结核药物:异烟肼为一线抗结核药,属单胺氧化酶抑制剂,可通过降低雌激素在肝内灭活,促进垂体分泌提高体内 PRL 水平,促进乳房发育而导致男性乳房女性化,女性乳房泌乳^[18]。

2.2.5 其他可能引起乳头溢液的药物:(1)抗生素 头孢唑林钠、利福平、灰黄霉素、酮康唑、克念霉素等;(2)消化系统药物 溴哌利多、奥美拉唑、枸橼酸铋钾、碱式碳酸铋等;(3)心血管药物 洋地黄、美西律、硝苯吡啶、桂利嗪、卡托普利、维拉帕米、地尔硫卓、米诺地尔等;(4)神经精神系统药物 苯妥英钠、地西泮、甲丙氨酯、碳酸锂等;(5)其他药物 黄体酮、美沙酮、环丙孕酮、氮芥、白消

安、长春新碱、泼尼松等^[13]。

另外,还有其他原因如胸壁损伤(包括外伤、手术、烧伤或带状疱疹)也可能通过神经反射引起 PRL 分泌增多^[10],出现乳头溢液。严重肝病、慢性肾功能衰竭、某些风湿性疾病、脊髓损伤、应激等^[8]也可以引起乳头溢液。其他非内分泌腺肿瘤伴“异位性”泌乳素分泌综合征,如支气管肺癌或肾癌有时也可引起乳头溢液。

3 治疗

生理性乳头溢液可不予处理。对于病理性乳头溢液,主要是针对病因治疗。溴隐亭为多巴胺激动剂,作用于垂体泌乳细胞膜内多巴胺受体,并与之结合产生类多巴胺效应,抑制 PRL 合成与释放,并促其降解,从而降低血清 PRL 水平,对高泌乳素血症患者有显著疗效。溴隐亭无致畸作用,是目前广泛应用于临床治疗高泌乳素血症有效和安全的药物^[19]。泌乳腺瘤治疗的方法主要包括药物、手术和放射治疗。随着新一代多巴胺激动剂在临床的广泛应用,目前多主张采用溴隐亭药物作为首选治疗^[20]。但较大垂体泌乳腺瘤引起其他症状如视力障碍等则需采取手术治疗,经单鼻腔-蝶窦入路显微手术是一种技术成熟的微创手术,安全且并发症少,术后恢复健康的概率大^[21],是垂体瘤手术的理想术式。因下丘脑、肝、肾病变及带状疱疹等疾病引起者,应先治疗原发病。因药物引起者,则停用药物后乳头溢液可逐渐消失。

总之,许多乳房外的原因可引起乳头溢液。了解这些原因可为临床医师诊治乳头溢液提供重要参考。

【关键词】 溢乳; 病因学; 治疗

【中图法分类号】 R655.8 **【文献标志码】** A

参考文献

- [1] 顾萍. 89 例乳头溢液患者临床体会[J]. 医学信息, 2010, 5(5): 1172-1173.
- [2] 范扬帆, 吴智勇, 黄建豪. 89 例乳头溢液的外科治疗[J]. 岭南现代临床外科, 2010, 10(2): 94-95.
- [3] 张娜, 张斌. 乳腺良性疾病(病变)的诊断和鉴别诊断要点[J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29(3): 202-204.
- [4] 沈镇宙, 邵志敏. 乳腺肿瘤学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 141-143.
- [5] Markopoulos C, Mantas D, Kouskos E, et al. Surgical management of nipple discharge[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2006, 27(3): 275-278.
- [6] 吴祥德, 董守义. 乳腺疾病诊治[M]. 2 版. 北京: 人民卫生

- 出版社,2009;32-35.
- [7] 张继志,吉中孚.精神药物的合理应用[M].4版.北京:人民卫生出版社,2009;300-303.
- [8] 梁国新.高泌乳素血症的药物治疗进展[J].中国老年保健医学,2010,8(2):36-37.
- [9] Serri O, Chik CL, Ur E, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia [J]. CMAJ, 2003, 169(6):575-581.
- [10] 王钟富.现代实用乳房疾病诊疗学[M].郑州:河南科学技术出版社,2000;220.
- [11] 叶兴蓉,王炜,王晓湘,等.螺内酯致老年男性乳房发育症 13 例[J].西南军医,2010,12(2):388.
- [12] 李少波.心血管药物不良反应与防治[M].北京:人民卫生出版社,2011;271-284.
- [13] 雷招宝.药物不良反应知识问答[M].北京:化学工业出版社,2007;250-258.
- [14] 马睿.消化系统常用药物不良反应的防治[J].中国临床医生杂志,2008,36(2):11-14.
- [15] 陈新,刘菊芳,桂耀庭,等.补肾调肝敛乳方对泌乳素分泌影响的动物实验研究[J].中国实验方剂学杂志,1998,4(3):30-32.
- [16] 李紫红.多潘立酮治疗功能性消化不良 90 例疗效观察[J].吉林医学,2010,31(5):612-613.
- [17] 方富昌,王伟,黄海东,等.埃索美拉唑联合西沙必利治疗反流性食管炎效果观察[J].中国乡村医药,2010,17(1):12.
- [18] 高孟秋.结核病的治疗药物[J].中国社区医师,2008,24(1):12-13.
- [19] 于苏华,赵培森.阴道给予溴隐亭治疗高泌乳素血症 12 例[J].中国民间疗法,2012,20(2):40-41.
- [20] Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(7):2247-2249.
- [21] Atafah BM, Kaihni SIX, Neki KE, et al. Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(2):348-354.

(收稿日期:2012-10-18)

(本文编辑:罗承丽)

闫智清,马祥君,何湘萍,等.乳头溢液的乳房外部原因[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2013,7(6):446-448.