DOI:10.16016/j.1000-5404.1985.02.023

从高甲胎蛋白血症的长期随访看原发性肝癌的临床诊断标准

袁爱力 刘为纹 晋华源 罗元辉 门荣甫

（第一附属医院）

甲种胎儿蛋白（AFP）对原发性肝癌的诊断价值已得到普遍的承认，在实际应用过程中主要的问题是与肝硬化的鉴别存在一定困难。汤氏等[1]提出单项AFP的诊断标准是除外其他原因后AFP对流法阳性持续3周以上，或200ng/ml以上持续8周可诊断为原发性肝癌。作者等[2][3]提出除外其他原因后AFP 400ng/ml以上持续3月不降者诊断为肝癌。但在对普查病例及临床检出的高甲胎蛋白血症随访过程中发现，采用上述诊断标准对少数病人仍无法确诊，经长期观察，有的最终表现为肝癌，有的最终表现为肝硬化，现将其中3例资料较完整的典型病例报告如下：

病例报告

例一：AFP持续在800ng/ml以上38个月，手术切除标本肝硬化，最后死于肝癌。

患者曾××，男性，49岁，于1977年12月普查时AFP血凝法1:1000阳性，对流法阳性，火箭法定量1000ng/ml。当时无自觉症状，查体发现肝肋下2.5cm，质中硬，脾未扪及。无肝炎病史，仅于一年前发现“肝大”。肝功能检查包括GPT，蛋白电泳，碱性磷酸酶（AKP），乳酸脱氢酶（LDH），γ-谷氨酰转肽酶（γ-GT），凝血酶元时间等均在正常范围。同位素扫描肝左叶放射性分布略稀疏，未见明显缺损。观察4月余，AFP持续升高不降，于1978年4月5日剖腹探查。术中见肝呈小结节状硬化，右叶无肿块扪及，左外叶有2cm结节肿块。术中肝动脉造影只见静脉影像，左外叶有缺损可见。行左外叶切除术，术中及术后经过顺利。肝脏病理检查为门脉性肝硬化，未见肿瘤组织。术后患者恢复良好，每年数次检测AFP均持续在800ng/ml以上。81年元月份出现肝痛，肝脏肿大并隆起，伴上消化道出血，治疗无效死亡。

这例AFP持续升高800ng/ml以上长达38个月，虽经手术切除部份可疑的肝组织，但病理切片未发现癌肿，最后患者临床表现为肝癌。

例二：AFP400ng/ml以上14个月，25ng/ml以上21个月，病理诊断结节性肝硬化，以后AFP降至正常。

患者黄××，男性，33岁。1979年4月普查发现AFP600～800ng/ml，当时无明显症状。既往有肝炎病史。肝在剑下2cm，脾侧及。肝功能显轻度慢性损害，HBsAg（-），AKP及LDH正常，γ-GT 19单位。同位素扫描肝脏未见占位性病变。1979年6月28日手术探查行术中肝动脉造影，结果未见肿瘤征象。术中见肝脏略缩小，呈均匀一致的小结节改变。左肝外侧见一圆形突起，将该处肝脏部份切除，病理检查为结节性肝硬化，未发现癌组织。术后AFP仍无变化，用保肝等对症治疗，至次年7月逐渐下降，

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

以后完全正常，患者一般情况良好，随访至今AFP正常已四年。

此例AFP400ng/ml以上持续14个月，临床表现及病理检查均证实为肝硬化，随访五年余，目前病情稳定。

例三：AFP 800ng/ml以上30个月，病理诊断结节性肝硬化，目前仍在随访中。

患者孟××，女性，47岁。因肝脾肿大8年伴肝区隐痛在我院门诊观察随访。无肝炎病史。九年前服过避孕药，时间1～2月，以后做安环手术。于1982年4月发现AFP大于800ng/ml，GPT正常，肝功能显慢性损害，γ-球蛋白27.6%，AKP、LDH、γ-GT正常，凝血酶元时间14秒，HBsAg阴性。同位素扫描右叶前下方有缺损区。B型超声波在右肝叶胆囊后壁后下方可见直径约3.8cm不规则的增强光团。同年4月30日剖腹探查，肝呈结节性改变，右肝缩小，左叶代偿性增大，胆囊后下方有一再生结节，从尾叶长出约4.5×4×4 cm大小，三次抽吸病理报告无癌细胞，肝活检为结节性肝硬化。术后恢复较好，为肝硬化代偿期表现，已上班工作，但AFP仍无变化，继续随访中。

讨　论

随着AFP检测方法灵敏度的提高以及用来进行原发性肝癌的普查，目前对其诊断价值已有了肯定的结论。但早期肝癌，或称为亚临床型肝癌，AFP可以持续多长时间，尚乏详细记载。汤氏[4]在病理证实的15例普查肝癌病例中，由AFP诊断至肝癌症状出现2～18月，平均8月。这一数字可以反映大多数病例的情况。但应注意有少数病例亚临床期可持续更长。本文例一从AFP升高至肝癌症状出现持续38个月，其间虽行手术治疗，但从可疑结节处切除标本病理检查来看，仅表现肝硬化，未见癌肿组织。术后长期随访，最后出现肝癌的典型表现。本例AFP升高的原因可能有两方面：一是开始时AFP增高系由肝硬化的增生不良细胞所产生，以后演变为肝癌。另一可能性是开始即为肝癌细胞所产生，但因病灶小，不易查出，稳定相当长一段时间，最后出现临床症状。作者认为前一种可能性较小，因迄今为止尚未见肝硬化病人AFP升高持续如此长时间者。关于肝癌引起AFP升高的动物实验已积累了许多经验，Jalanko[5]对自发性鼠肝癌的观察表明在显微镜下发现明确的肿瘤细胞之前已有AFP的升高。化学致癌性鼠肝癌的病理变化分为五期：(1) 导管细胞增生及肿胀变性；(2)岛状的嗜碱性细胞出现；(3) 早期及晚期的结节性增生；(4) 增生结节中过渡碱化的病灶；(5) 肝细胞癌。用偶氮染料(Azo-dye)诱导的肝癌中有异常的导管增生细胞，认为这种过渡细胞是AFP早期升高的原因。也有作者证实，实验性肝癌出现的嗜碱性细胞及卵圆细胞可产生AFP，尽管这时并无典型肝癌的表现。Koen[6]的实验采用一次注射致癌物后诱导的鼠肝癌，因为这样可以避免因化学致癌物本身产生的中毒反应的影响，结果显示早期活杀组中，肉眼未见病灶，但系列病理切片可见直径160～450mμ大小不等的病灶，病灶中的细胞核浆比例增大，出现嗜碱性染色及导管细胞增生。相当一部份病灶存在静脉浸润，而且含有AFP，因此作者认为静脉浸润及出现AFP都是癌肿的表现，即有微小癌存在。Goldfarb[7]也认为产生AFP的微小癌灶在随机病理切片时很容易被忽视。从以上可以看出本例AFP升高可能系由微小肝癌所产生，但早期时因病灶太小（若连续切片，有时需上千张，一般也是难以做到的），很难用现行检测手段查出，造成临床诊断的困难。

例二AFP400ng/ml以上持续14个月，目前恢复正常已4年，结合肝脏病理检查，可以确定是一例肝硬化病人。但在AFP升高阶段与例一很难区分。患者均无明显的临床症

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

状，肝功能均正常或显轻度慢性损害，甚至手术切除标本也都呈肝硬化表现未见癌组织。经过数年后例一最终表现肝癌死亡，而本例AFP完全恢复。关于肝硬化病人AFP持续性高浓度升高的时间，我们以往的经验[3]，除个别病人持续4个月外，余均在3个月内下降。汤氏等[4]提到一例肝硬化AFP升高达8个月之久，而本例AFP升高的时间较以往的报告均长。因此采用单项AFP升高标准诊断原发性肝癌时应考虑这种例外的情况。至于本例AFP升高的原因很难确定，可能是肝硬化时肝细胞的再生及AFP合成基因的去抑制，也可能有类似早期肝癌分泌AFP的异常细胞出现，但这一病变是可逆性的。目前已知良性及恶性疾病时AFP分子结构有不同，今后加强这方面的研究，对解决这一问题是有益处的。

因此我们认为：

1．AFP升高是原发性肝癌的早期表现，利用单项AFP诊断标准[1]对大多数病人来说是可行的，但有少数病人可因此将肝硬化误诊为肝癌，即使根据作者等提出的AFP 400ng/ml 3月以上的标准，仍有可能误诊。因此，不能硬性搬用这一诊断标准，同时尽可能进行B型超声或动脉造影以协助诊断，俾能不失时机的争取早期手术。

2．由于肝癌的癌前期或称亚临床期可长达38月之久，对这类高浓度AFP血症患者，不能因为一次手术否定诊断而放弃积极治疗，仍应定期密切随访，一旦出现肝癌定位体征，应争取再次手术。

参考文献

1．汤钊猷等：30例小肝癌的诊断治疗与预后。中华医学杂志 1978；58(10)：608

2．刘为纹等：重庆地区所见的原发性肝癌。中华内科杂志 1981；20(7)：392

3．袁爱力等：肝病患者高甲胎蛋白血症的临床意义。中华消化杂志 1981；1(2)：98

4．汤钊猷等：原发性肝癌。上海科技出版社 1981年，p.183

5．Jalanko H：Early increase of serum alpha-fetoprotein in spontaneous hepatocarcinogenesis in mice. Int J Cancer 1978；21(4)：453

6．Keon H：Hepatocarcinogenesis in the mouse combined morphologic sterologic studies. Am J Pathol 1983；112(1)：89

7．Goldfarb S：Seminars in liver disease. 1984；4(2)：89

8．Hulbert KB：Alpha-fetoprotein in chronic liver disease. New Eng J Med 1974；291(10)：506

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net