DOI:10.16016/j.1000-5404.1981.03.002

肝　细　胞　癌

——42例尸检的病理分析

病理解剖教研室

钟光汉　左声鹤　梁延杰　史泉森　王冰枫

通常国内外大多数作者惯于用原发性肝癌一词来统率肝细胞癌和肝内胆管细胞癌二种肿瘤[1-5][9-10]。这两种肿瘤在起源和发生上可能有联系，但在发病率、流行病学、形态学、临床学等方面是有区别的。因此，把它们分别加以分析、研究，以便进一步认识它们的特征，可能是有意义的。

众所周知，肝细胞癌在我国东南沿海一带是常见的恶性肿瘤，其发病率和死亡率很高。但有关尸检为数不多，从1953年以来见于文献者，总共二百余例[1-7]。这些尸检的研究反映了我国肝细胞癌的病因、发病率、临床表现、病理形态、组织发生等方面的理论，涉及面较广，但各有所侧重，研究的深度因而有所不同。

本文除对这类肿瘤作一般性叙述外，其目的主要在于：阐述肝细胞癌的细胞学和组织学特征，并探讨其与乙型肝炎和肝硬化的关系问题。关于肝内胆管细胞癌将另文报道。

材　料　与　方　法

我们从1950年—1980年间的尸检档案中查出有关尸检60例，其中可供研究者，有肝细胞癌42例（其中2例为混合型癌）。

复查了有关尸检记录、临床资料、大体标本和切片标本。排除了肝外原发性肿瘤。还从每一例的肝脏重新采取了肿瘤和非肿瘤组织块，其数目视需要而定，一般为5—10块，用石蜡包埋。还作了数例肿瘤组织的大切片（其大小约为6×8厘米）。石蜡包埋组织切片，除作HE染色外，还用于作Foot氏网织纤维染色、Masson氏三色染色、经淀粉酶消化前后的PAS染色、Shikata氏改良地衣红染色、特异免疫荧光染色和免疫酶标染色。特异免疫荧光染色方法为，用澳抗原诊断血清作用于福尔马林液固定、石蜡包埋组织切片后，用异硫氰基荧光素标记的羊抗马IgG染之，在荧光显微镜下进行观察。免疫酶标染色法为，用澳抗原诊断血清作用于上述组织切片后，用辣根过氧化物酶标记的羊抗马IgG同该切片起反应后，再用酶底物（H_2O_2）和3，3'二胺基联苯胺盐酸与之起反应。

结　果　与　讨　论

（1）年龄与性别

本组42例肝细胞癌患者的平均年龄为41.9岁，年龄最小者15岁，最大者68岁；33/42例伴肝硬化者平均年龄为45.3岁，9/42例伴有慢性肝炎者平均年龄为30.6岁，男性40例

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

(95.2%)，女性2例（4.8%）。

（2）临床表现

本组42例肝细胞癌都是晚期病例。其主要症状为食欲不振、乏力、右上腹疼痛、肝脾肿大、黄疸、腹水等。由于患者伴有肝硬化、慢性肝炎以及其它并发症，其症状显得复杂而多样。只有少数病例作过血清AFP和血清HBsAg，二种检查分别为阳性各有数例。病程（从第一个症状出现至死亡）平均不过5个月。

（3）大体变化

本组40/42例成年患者的肝脏的平均重量为2800克，约为成年人正常肝重的二倍。另一例15岁患者的肝重为1400克，约为同年龄正常肝脏重量的一倍有余。由此不难得知，肝脏增重的主要因素乃是癌肿。

参照 Eggel（1901）的肝癌大体变化分类标准，姑且将本组42例肝细胞癌分为巨块，结节和弥漫三个类型。

巨块型　属此型者17例。其特征为癌块甚大，其切面最大直径在10—20厘米之间；单个或多个；有的巨块伴有许多直径为0.5—2厘米的小癌结节，有的在其周围出现数个直径为1—3厘米的卫星癌结节，有的是由许多小癌结节融合而成；癌巨块常有纤维性包膜；除个别例外，巨块几乎都见于肝的右叶；癌巨块邻近的肝硬化再生结节常发生萎缩；癌组织为灰白色而质软，有时为胆汁所染，常发生出血、坏死。

结节型　属此型者18例。癌结节为单个或多个，其切面直径约在3—9厘米之间；有的结节型除有一个较大的癌块外，还有许多直径为0.5—1.5厘米的小癌结节弥漫地分散于肝中；有的则在周围只有数个小的卫星癌结节。

弥漫型　属此型者7例。其特征为，许多直径约为0.5—1厘米的小癌结节弥漫地分布于肝脏的全部或右叶，并与肝硬化小结掺杂在一起。

但是，这三种大体类型并无严格界限。例如，有的巨块型是由许多较小的癌结节融合而成，提示此种巨块型可能是由结节型转变而来；又如，结节型的癌结节大小逐例不同，其最大者与巨块型中的较小者相差无几，前者如能继续生长便可能成为巨块型；又如，有的结节型伴有弥漫分布的直径约为0.5—1.5厘米的小癌结节，此种景象似乎是介于结节型与弥漫型之间的状态。

（4）细胞的分化和形态

肝细胞癌的细胞形态由于处在不同的分化阶段而表现为多样性。参照Edmondson的分级原则[8]，把本组42例肝细胞癌中所见到的不同分化的癌细胞分为高度分化（Ⅰ级）、中度分化（Ⅱ级）、低度分化（Ⅲ级）和间变性分化（Ⅳ级）等四级。

高度分化（Ⅰ级）　癌细胞形态接近正常肝细胞；核圆形，含一、二个明显增大的核仁；胞浆显嗜酸性、颗粒状，不含胆色素，核浆比例增大；细胞体积一般大于或相当于正常肝细胞，为大细胞性（macrocellular）；其形状和大小基本一致，表现为等形性（isomorphous）。

中度分化（Ⅱ级）　癌细胞形态仍然象正常肝细胞；核圆形，核仁明显，染色质增多并形成不规则的块状；胞浆为嗜酸性、颗粒状；核浆比例增大；细胞有时排列成腺泡，后者腔中含有胆栓或嗜伊红均质性旦白质；细胞为大细胞性，但显轻度多形性；癌细胞群中偶见单核的癌巨细胞；有的细胞体积大、核居中、胞浆透亮，即所谓透明细胞。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

低度分化（Ⅲ级） 癌细胞形态与正常肝细胞相距较远；核大而形状多不规则，核膜显部分内陷，染色质增多，常呈不规则的块状，有的可见核仁、有的则见不到核仁；胞浆量少，嗜硷性增强，颗粒减少；核浆比例增大，通常细胞体积大，为大细胞性；通常癌细胞呈明显的多形性；癌细胞群中常见Edmomdson曾描述过的单核、多形核和/或多核（类似合体细胞）的癌巨细胞，其核常有明显的核仁，其胞浆常为嗜酸性，但有时显得透明或作泡沫状。

间变性分化（Ⅳ级） 一般说来，癌细胞形态与正常肝细胞相差甚远，核浆比例显著增大，核大，染色质增多，不见核仁，胞浆少而呈嗜硷性，胞体及其核均有明显的多形性。细分之，则有：细胞群为大细胞性，并显多形性；细胞群为小细胞性（microcellular），每一细胞状似燕麦细胞，核作圆形或卵圆形，染色质致密，不见核仁，一般为等形性，但有时显轻度的多形性；还有一种细胞群，其细胞成分的大小和形状差异甚大，多形性极为显著，就细胞大小而言，除上述的大细胞性和小细胞性癌细胞外，还有一种介于二者之间的中等细胞性（mesocellular）癌细胞，至于细胞的形状，则有圆形、奇异形、梭形、癌巨细胞等。

此外，各种分化的癌细胞群中均可见异常的有丝分裂相。

有的癌细胞核有核内假包涵体。此种变化多见于Ⅲ级和Ⅳ级分化的癌细胞群。

必须指出，有的病例只有一种分化，有的则有二种或三种不同分化的癌细胞群；这些细胞群以不同组合的方式出现于同一病例，其分布情况见表1。从表1可以看出，本组肝细胞癌分化程度为Ⅰ级和Ⅱ级者共7例（19%），分化程度为Ⅲ级和Ⅳ级者共35例（81%）。可见肝细胞癌的晚期病例有向较低分化方向发展的趋势。此点与应氏在小肝癌中所见到的分化情况有所不同[11]。

表1 42例肝细胞癌的不同分化及其组合的分布

	一种分化				二种分化			三种分化
不同分化组合	（Ⅰ）	（Ⅱ）	（Ⅲ）	（Ⅳ）	（Ⅱ、Ⅲ）	（Ⅱ、Ⅳ）	（Ⅲ、Ⅳ）	（Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ）
例数	2	5	8	10	8	2	6	1

（5）组织学特征

关于肝细胞癌的组织学特征，将从柱状结构（trabeculae）和癌小叶两个方面加以叙述和讨论。

柱状结构 肝细胞癌的柱状结构（以下简称癌柱）是肝细胞癌的基本组织学结构。癌柱是由数层乃至数十层癌细胞组成，其横断面为圆形或卵圆形，其表面紧裹着一层不显吞噬作用的内皮细胞和一层很薄的网织纤维。细胞之间无网织纤维。

本组所有病例毫无例外地显示这种特征性癌柱。然而，这种结构由于其细胞成分的形态与分化不同而显示多种形态学变异。把癌细胞的不同形态和癌柱的组织学结构结合起来进行分类，可把癌柱区分为四种类型：

a、大细胞性癌柱 最为常见。一般是由分化程度相同的大细胞组成，但其变异较多，表现为：（1）实性型——以大细胞为唯一组成成分，细胞排列紧密，有时可掺杂少数癌巨细胞。此外，无器管样结构（图1）。（2）腺泡型——癌柱含有一个或多个腺泡（图2），后者由数个至十余个癌细胞组成，癌细胞排列成单层，细胞核多位于细胞的底部；腺腔大小不一，视构成腺泡的癌细胞数目多少而定，细胞数目少，则腺腔小，细胞数目多，则腺腔大；小的腺泡腔中常含有胆栓，较大的腺泡腔中含嗜伊红均质性旦白质。（3）滤泡型——癌

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

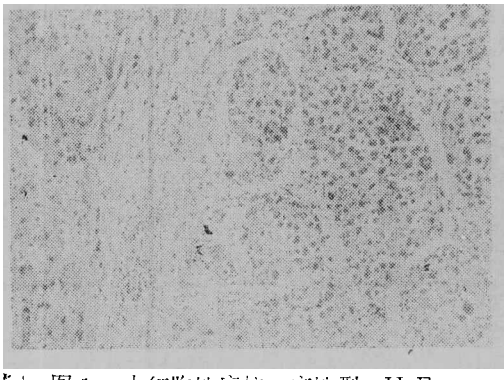


图1 大细胞性癌柱，实性型，H.E×98

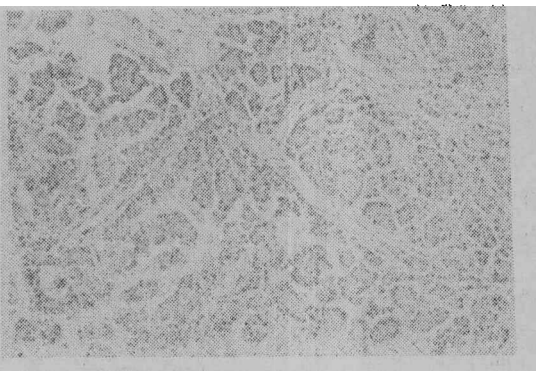


图2 大细胞性癌柱，腺泡型，H.E×98

柱为一个类似甲状腺滤泡的结构，后者由一层或二层立方状癌细胞所组成，腔中含有胆色素和旦白性物质的混合物（图3）。（4）透明细胞型——癌柱主要由 Bachana（1974）所描述的透明细胞所组成[12]（图4）。（5）囊性变型一癌柱中部出现囊腔，其内壁光滑，腔中含稀薄的云雾状物质，象水肿液，其中混杂着细胞残影（图5）。实性型癌柱是大细胞性癌柱中最常见的一种，其余四种较为少见，其中的二、三种有时与实性型并存。

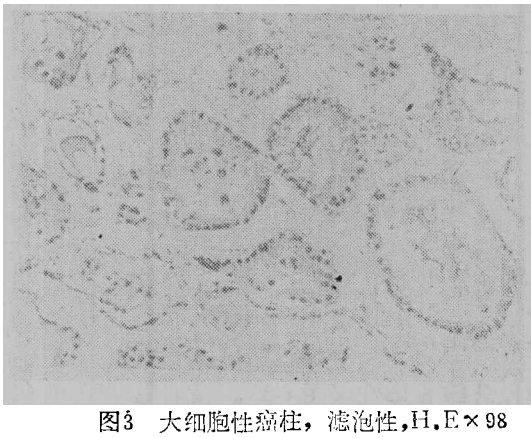


图3 大细胞性癌柱，滤泡性，H.E×98

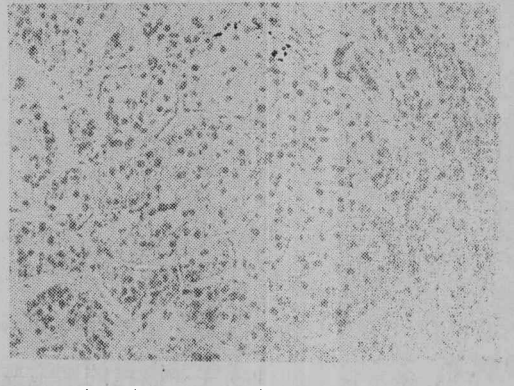


图4 大细胞性癌柱，透明细胞型，H.E×98

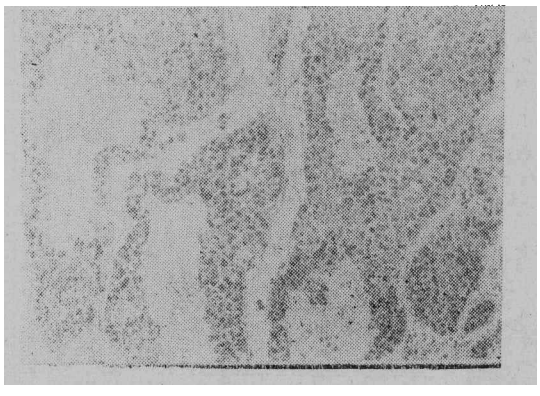


图5 大细胞性癌柱，囊性变型，H.E×98

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

b、小细胞性癌柱　癌柱由小癌细胞（或称为燕麦状癌细胞）所组成。此外无其它细胞成分，亦无器管样结构（图 6 ）。

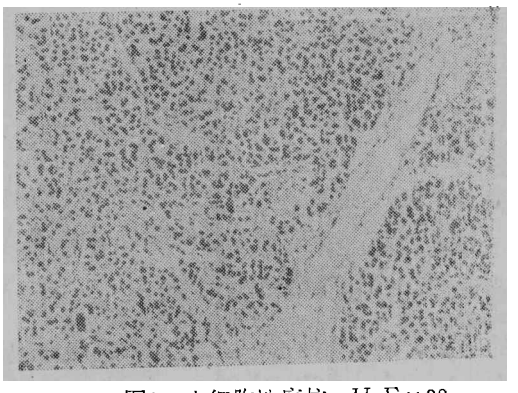


图6　小细胞性癌柱，H.E×98

c、巨细胞性癌柱　癌柱主要由各种癌巨细胞所组成（图 7 ）。

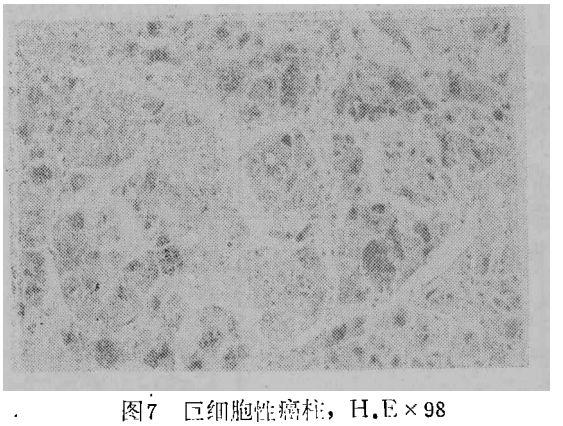


图7　巨细胞性癌柱，H.E×98

d、多形性细胞性癌柱　癌柱的细胞成分显示显著的多形性（图 8 ）。癌细胞群中可见大、中、小不同的、形状变化很大的各种癌细胞（包括奇异形和梭形癌细胞以及癌巨细胞）。此群癌柱中的细胞有时排列紧密，有时排列疏松，丧失了细胞间的粘聚性。有时多形性癌细胞群丧失典型的柱状结构。

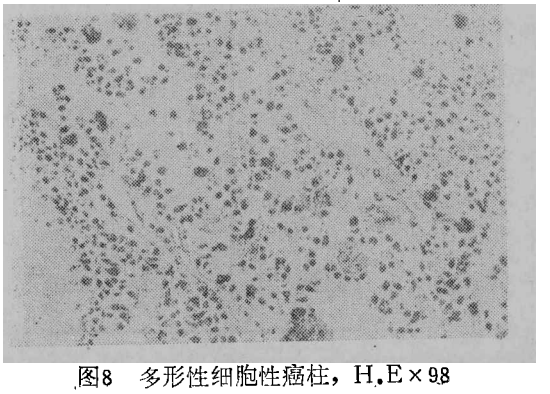


图8　多形性细胞性癌柱，H.E×98

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

关于这四种类型癌柱分布情况见表2。

表2　42例肝细胞癌的四种类型癌柱的分布

癌柱	例数	百分数
大细胞性	30	70.1
小细胞性	9	21.4
巨细胞性	3	7.0
多形性细胞性	7	16.6

癌小叶　肝细胞癌的癌小叶是由许多同一类型癌柱所组成（图11）。癌小叶的癌柱按一定方向排列，其长轴大致上是互相平行的。相邻的癌柱为血窦所隔开，又在一定的部位发生吻合（图9）；有时可见许多癌柱围绕着一个静脉作放射状排列，模拟正常肝小叶结构（图10）。癌小叶结构便于癌细胞同血液保持密切的接触，从而有利于癌细胞同宿主进行物质交换。癌小叶中央的癌柱比其外周者为大，提示前者比后者发生为早。

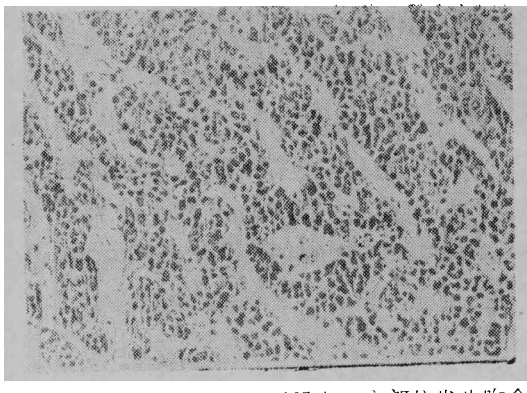


图9　相邻癌柱为血窦分开又在一定部位发生吻合

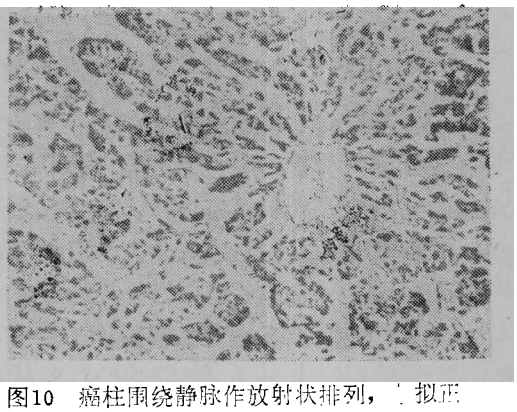


图10　癌柱围绕静脉作放射状排列，模拟正常肝小叶结构

至于癌小叶生长的方式，不外以浸润和膨胀两种形式向周围扩展。一方面，其边缘的癌细胞浸入邻近肝板；另一方面，癌柱增多、增大，癌小叶因而逐渐增大。当癌小叶处于早期阶段时，其周围肝细胞尚无明显变化；当它逐渐增大时，其周围的肝细胞乃随之逐渐萎缩，越近癌小叶的肝细胞，萎缩越明显，直至完全消失，只遗下网织纤维支架以及由后者变来的胶元纤维。癌小叶除其癌柱表面有一层很薄的网织纤维而外，一般不含其它结缔组织成分，其周围从未发生过活跃的纤维母细胞增生（有时可见癌柱的内皮细胞层与癌细胞团之间出现一层较厚的胶元纤维。然而，这是少见的现象）。因此，可以说，癌小叶周围胶元纤维主要来自其周围肝实质的支架，而非宿主对肿瘤的主动性反应。

用低倍镜观察肝细胞癌的大切片，可以清楚地看到，肉眼可见的癌结节多数是由胶元纤维裹着的癌小叶所组成。

总之，就其组织学特征和生长方式看来，可以认为癌小叶是肝细胞癌的形态和功能单位。

前面已经提及，癌小叶是由分化相同（或相似）的同一类型的癌柱所组成。更有进者，同一病例肿瘤组织的不同区域的癌小叶分别由不同类型癌柱所构成。例如有的病例（A、

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

41,)的肿瘤组织的二个不同区域的癌小叶分别由腺泡性癌柱(Ⅱ级)和小细胞性癌柱(Ⅳ级)所组成(图11)。类似这种情形还见于本组其它病例。

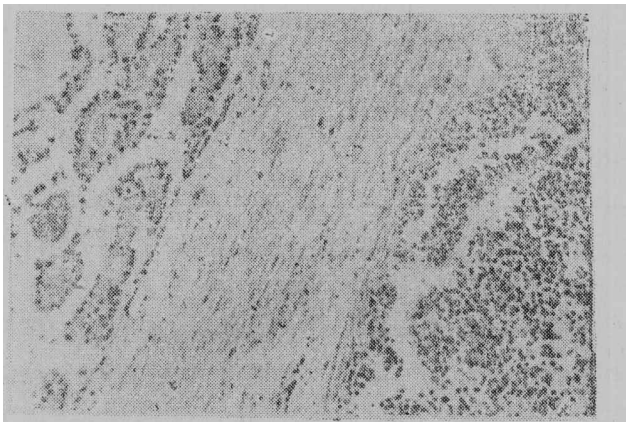


图11 图的左侧为大细胞性癌柱(腺泡性、Ⅱ级)构成的癌小叶(部分),右侧为小细胞性癌柱(Ⅳ级)构成的癌小叶(部分)。H.E×98

混合性肝癌 本组病有2例。一例的肝细胞癌成分为小细胞性癌柱组成的癌小叶,其胆管癌成分为胆小管细胞性胆管癌(其特征见另文)。另一例的肝细胞癌成分为大细胞性癌柱组成的癌小叶,其胆管癌成分为立方状细胞性胆管癌(其特征见另文)。这2例混合性肝癌均以肝细胞癌为主要组成成分。混合性肝癌之名称为Allen和Lisa于1949年首创[13],此后各家屡有报导。许多作者把它当作肝细胞癌的亚型[14]。

(6) 转移和肝外大血管癌栓

本组病例的大多数可见肝内的门静脉和肝静脉的分支中有癌栓存在。

本组中22例发生肝外转移,占病例的53.9%。其转移部位如表3。

此外,本组病例有时发生肝外大血管癌栓,发生于门静脉及其分支者7例,发生于肝静脉者2例,同时发生于肝静脉、下腔静脉和肺动脉者1例。

表3 22例肝细胞癌肝外转移部位

转移部位	肺	淋巴结	骨	腹膜	胆囊和胆囊管	肝管	膈肌	脑	脑膜	肾	肾上腺
例数	15	9	4	5	3	1	2	1	2	1	1
百分数	68.1	40.9	18.0	23.6	13.7	4.5	9.0	4.5	9.0	4.5	9.0

(7) 关于肝细胞癌与乙型肝炎、肝硬化的关系

本组42例肝细胞癌伴有肝硬化者33例,占78.6%,伴有慢性肝炎者9例,占21.4%。参照1974年墨西哥国际会议提议的肝硬化形态分类标准,这33例肝硬化中有27例(即81.8%)为细结节型,6例(即18.2%)为粗结节型。这33例肝硬化都是活动性的,其间隔中有以淋巴细胞浸润为主的炎性反应、胆小管增生和/或碎片样坏死。这9例慢性肝炎组织学改变为,门脉区扩大、胆小管增生、纤维性变、大量淋巴细胞浸润,有时可见纤维组织伸入肝实质,有的病例除上述改变外还有碎片样坏死。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

此外，未发现癌周围肝细胞中有抗淀粉酶PAS阳性物质或酒精性透明小体。

根据Shikata改良地衣红染色法[15]，对31例肝细胞癌及其周围肝实质的福尔马林液固定、石蜡包埋的组织切片作了地衣红染色，在癌肿周围的肝细胞浆中有褐色颗粒状地衣阳性物质，后者在胞浆中存在的形式表现多样；最常见的形式为，褐色颗粒密集成环形或新月形围绕着胞核，其次为颗粒形成包涵体，或靠近细胞作狭窄的环状分布、或靠近肝细胞窦面侧胞浆作狭长的带状分布。这些地衣红阳性物质在肝细胞浆中的分布形式有的同Kostich等人[18]所见者很相似。关于地衣红染色结果见表4。25例癌周围肝硬化显地衣红染色阳性者17例，即68%的病例的癌周围肝硬化为HBsAg阳性。此结果高于王氏[16]报告的65.9%的病例的癌周围肝硬化为地衣红染色阳性与应氏[11]报告的64.3%的小肝癌的癌周围肝硬化为地衣红染色阳性。6例癌周围慢性肝炎显地衣红染色阳性者3例（50%）。

表4　31例肝细胞癌周围肝细胞地衣红染色结果

癌周围病变及染色例数	结果及例数		
	阳性（%）	阴性（%）	可疑（%）
肝硬化　25	17（68%）	7（28%）	1（4%）
慢性肝炎　6	3（50%）	3（50%）	0
共　计	20	10	1

同时对这31例作过地衣红染色的癌肿及其周围肝组织作了特异免疫荧光和免疫酶标染色。用荧光显微镜观察特异免疫荧光染色切片，发现癌周围肝细胞胞浆中有明亮的黄绿色荧光，后者即为阳性反应。免疫酶标染色阳性为在光学显微镜下见肝细胞浆中出现褐色反应，后者只出现于癌周围肝细胞浆中。把这31例癌周围肝组织的地衣红染色结果同特异免疫荧光和免疫酶标染色作了对比，其结果为：17例地衣红染色阳性肝硬化中，8例为免疫荧光染色阳性，4例为免疫酶标染色阳性，5例为免疫酶标染色可疑阳性；3例地衣红染色阳性慢性肝炎中，2例为免疫荧光染色阳性，1例为免疫酶标染色阳性；7例地衣红染色阴性肝硬化中，2例为免疫荧光染色阳性；3例地衣红染色阴性慢性肝炎中，1例为免疫荧光染色阳性。这31例癌周围肝细胞的三种染色阳性结果，除重叠的和可疑的不计外，共23例，即74.5%为HBsAg阳性。对照组36例非肝癌、非肝炎和非肝硬化的肝组织的三种染色均为阴性。这一阳性结果与Ton氏[17]报告的新加坡肝癌病例的癌周围肝组织经地衣红染色证实有74%为HBsAg阳性相比较，二者极为相近。综上所述，本组肝细胞癌的发生与肝硬化、乙型肝炎，特别是与HBV的感染之间有着密切的关系。

小　结

本文对42例肝细胞癌的尸检作了病理分析。

对肝细胞癌的细胞学和组织学特征，进行了较为详细的观察和分析。认为癌柱是肝细胞癌的基本组织学结构。把癌细胞形态和组织结构结合起来进行分类，将癌柱分为大细胞型、小细胞型、巨细胞型和多形性细胞型四种类型。提出了肝细胞癌的癌小叶概念。癌小叶是由许多分化相同的同一类型的癌柱所构成，是肝细胞癌的形态和功能单位。关于对肝细胞癌与

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

乙型肝炎、肝硬化的关系问题进行了探讨。本组33/42例（即78.6%）的肝细胞癌伴有肝硬化；9/42例（即21.4%）伴有慢性肝炎。用地衣红、特异免疫荧光和免疫酶标三种组化对31/42例肝细胞癌的周围肝组织的福尔马林液固定，石蜡包埋组织切片做了染色，证实23/31例（即74%）为HBsAg阳性，意味着74%的肝细胞癌的发生与HBV的感染可能有关。

参 考 文 献

（1）刘　永：原发性肝癌19例尸检病例的研究。微生物学报　1:74，1953

（2）林　丛：原发性肝癌在临床和病理形态上的分析。中华病理学杂志　4:52，1958

（3）梁伯强等：原发性肝癌的病理形态学、病因学和在我国发病率的研究。中华病理学杂志　3:161，1959

（4）应越英等：原发性肝癌107例（尸检）的病理学上的探讨。肿瘤研究论文集第318页，中国医学科学院编，上海科技出版社出版，1962

（5）李志尚等：原发性肝癌54例尸检的病理分析。中华病理学杂志　7:188，1963

（6）钱维顺等：原发性肝癌60例临床与病理分析。中华医学杂志　11:883，1957

（7）童建线等：133例原发性肝癌的病理形态观察。天津医学杂志，肿瘤附刊　2:22，1964

（8）Edmondson EA：Tumor of the liver and intrahepatic bile ducts. p. 32. in Atlas of Tumor Pathology. Section-Ⅶ-Fascicles 25, 1958

（9）Edmondson HA, et al：Primary Carcinoma of liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer 7:462, 1954

（10）Anthony PP, et al: Primary carcinoma of liver. A study of 282 cases in Ugandan Africans. J Pathol 110:37, 1973

（11）应越英等：小肝癌的病理。中华医学杂志　59:410，1979

（12）Bachana TF, et al：Clear cell Carcinoma of the liver. Amer J Clini Pathol 61:529, 1974

（13）Allen RA, et al: Combined liver cell and bile duct Carcinoma. Amer J Pathol 25:647, 1949

（14）Cameron HM：The Pathology of liver cell cancer in Liver Cell Cancer, edited by HM Cameron, DA Linsell and GP Warwick. Chapter 2, P 17 Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam-New York-Oxford. 1974

（15）Shikata T, et al：Staining methods of australia antigen in paraffin section. Detection of cytoplasmic inclusion bodies. Jap J Exp 44:25, 1974

（16）王文亮等：肝癌及其周围组织内的乙型肝炎表面抗原（HBsAg）。中华肿瘤杂志　1:101，1979

（17）Tan AYO, et al: Hepatitis B antigen in the liver cells in Cirrhosis and hepatocellular carcinoma, Pathology (Australia) 9:57, 1977

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net