

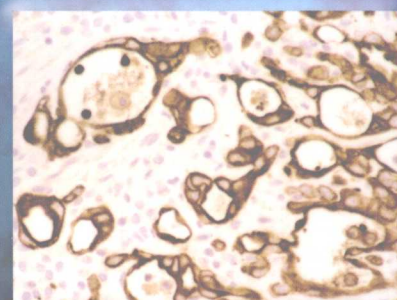
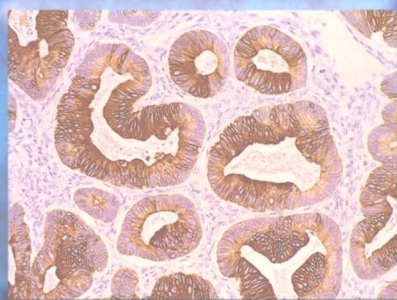
诊断免疫组织化学

Diagnostic Immunohistochemistry

第二版

主编 David J. Dabbs

主译 周庚寅 翟启辉 张庆慧



北京大学医学出版社



诊断免疫组织化学

Diagnostic Immunohistochemistry

第二版

主 编 David J. Dabbs

主 译 周庚寅

翟启辉

张庆慧

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

诊断免疫组织化学: 第2版 / (美) 戴博斯 (Dabbs, D. J.) 主编;
周庚寅, 翟启辉, 张庆慧主译. —北京: 北京大学医学出版社, 2008.7
书名原文: Diagnostic Immunohistochemistry
ISBN 978-7-81071-750-2
I. 诊… II. ①戴…②周…③翟…④张… III. 免疫学—组织化学—免疫诊断
IV. R446.8 R392.11
中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008) 第 065681 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2006-5593

Diagnostic Immunohistochemistry, 2nd edition
David J. Dabbs
ISBN-13: 978-0-443-06652-8
ISBN-10: 0-443-06652-3
Copyright © 2006 by Elsevier Limited. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.
978-981-259-745-8
981-259-745- X

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.
3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519
Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817
First Published 2008
2008 年初版

Simplified Chinese translation Copyright © 2008 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Peking University Medical Press. All rights reserved.

Published in China by Peking University Medical Press under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社与 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 协议出版。本版仅限在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 出版及标价销售。未经许可之出口, 是为违反著作权法, 将受法律之制裁。

诊断免疫组织化学

主 译: 周庚寅 翟启辉 张庆慧

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京圣彩虹制版印刷技术有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 药 蓉 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 889 mm × 1194 mm 1/16 印张: 54.5 字数: 1699 千字

版 次: 2008 年 9 月第 1 版 2008 年 9 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-81071-750-2

定 价: 580.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

诊断免疫组织化学

Diagnostic Immunohistochemistry

注 意

由于医药科学的持续进步，新的科研成果和临床经验不断加深着我们对疾病的认识，因此有必要及时地对治疗方案和临床用药加以改进。除了要遵循常规的用药安全注意事项外，建议读者要查对药品制造商所提供的每种药物的最新说明，核实所使用药物的剂量、方法、疗程及用药禁忌。医务工作者的责任是依据对患者病情的了解和治疗经验来决定每一位患者的用药剂量和最佳治疗方案。本书出版者及作者对患者由于阅读本书后可能产生的人身伤害和造成的经济损失概不负责。

译者名单 (以姓氏笔画为序)

刘志艳	孙妍琳	牟 坤	吴晓娟	吴澄宇	张 询	张庆慧
张廷国	张建平	张翠娟	李 丽	李劲松	杨 斌	杨熙明
连瑞虹	陈方杰	周庚寅	孟 斌	郝春燕	夏成青	郭成浩
高 鹏	黄教悌	甄军晖	翟启辉			

编写秘书： 吴晓娟 张翠娟

原著者名单

Leon Barnes MD

Professor of Pathology and Otolaryngology
University of Pittsburgh School of Medicine
Professor and Chairman
Department of Medicine and Pathology
University of Pittsburgh School of Dental Medicine
Chief, Division of Head and Neck Pathology
University of Pittsburgh Medical Center
Pittsburgh, PA, USA

Nancy J Barr MD

Assistant Professor of Clinical Pathology
Department of Pathology
Keck School of Medicine
University of Southern California Medical Center
Los Angeles, CA, USA

Deborah Belchis MD

Pathologist
Pathology Department
Northwest Hospital Center
Randallstown, MD, USA

Parul Bhargava MD

Instructor in Pathology
Harvard Medical School
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, MA, USA

David S Bosler MD

Pathologist
Department of Anatomic Pathology
William Beaumont Hospital
Royal Oak, MI, USA

David G Bostwick MD MBA

Medical Director
Bostwick Laboratories
Richmond, VA, USA

Lisa A Cerilli MD

Pathologist
Health Partners Regional Laboratory
Richmond, VA, USA

Cheryl Coffin MD

Professor of Pathology and Division Head of Pediatrics
Pathology Department
Primary Children's Medical Center
Salt Lake City, UT, USA

David J Dabbs MD

Professor and Chief of Pathology
Department of Pathology
Magee-Women's Hospital
Pittsburgh, PA, USA

Ronald A DeLellis MD

Professor of Pathology and Laboratory Medicine
Pathologist in Chief
Department of Pathology
Rhode Island Hospital
Providence, RI, USA

Eduardo J Eyzaguirre MD

Assistant Professor
Department of Pathology
University of Texas Medical Branch
Galveston, TX, USA

Christopher Gocke MD

Associate Professor
Department of Pathology
Johns Hopkins Medical Institutes
Baltimore, MD, USA

Neal S Goldstein MD

Staff Anatomic Pathologist
Department of Anatomic Pathology
William Beaumont Hospital
Royal Oak, MI, USA

Samuel P Hammar MD

Pathologist and Director
Diagnostic Specialties Laboratory
Bremerton, WA, USA

Jennifer L Hunt MD

Assistant Professor of Pathology and Otolaryngology
Department of Pathology
UPMC Presbyterian Hospital
Pittsburgh, PA, USA

Christina Isacson MD

Pathologist, Virginia Mason Medical Center
Department of Pathology
Seattle, WA, USA

Deborah Josefson MD

Associate Medical Director
Bostwick Laboratories
Glen Allen, VA, USA

Marshall E Kadin MD

Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

Lina Liu MD

Staff Pathologist
Bostwick Laboratories
Glen Allen, VA, USA

Jun Ma MD

Staff Pathologist
Bostwick Laboratories
Glen Allen, VA, USA

Paul E McKeever MD

Professor of Pathology
Chief Section of Neuropathology
Department of Pathology
University of Michigan Medical Center
Ann Arbor, MI, USA

James W Patterson MD

Professor and Director of Dermatopathology
University of Virginia Medical Center
Charlottesville, VA, USA

Junqi Qian MD

Director of Molecular Diagnostics
Bostwick Laboratories
Glen Allen, VA, USA

Shan-Rong Shi MD

Associate Professor of Clinical Pathology
Department of Pathology
Keck School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles, CA, USA

Sandra J Shin MD

Assistant Professor of Pathology and Laboratory Medicine
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Weill Medical College of Cornell University
New York, NY, USA

Robert A Soslow MD

Associate Attending Pathologist
Department of Pathology
Memorial Sloane Kettering Cancer Center
New York, NY, USA

Paul E Swanson MD

Professor and Director of Anatomic Pathology
University of Washington Medical Center
Seattle, WA, USA

Clive R Taylor MD PhD

Professor and Chairman of Pathology
Senior Associate Dean for Educational Affairs
Keck School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles, CA, USA

David Walker MD

Professor and Chairman
Department of Pathology
University of Texas Medical Branch
Galveston, TX, USA

Mark R Wick MD

Professor & Associate Director of Surgical Pathology
Director of Diagnostic Immunohistochemistry
Division of Surgical Pathology
University of Virginia Medical Center
Charlottesville, VA, USA

Nancy Wu MD

Assistant Professor of Clinical Pathology
Department of Pathology
Kenneth Norris Jr Hospital
Los Angeles, CA, USA

Sherif R Zaki MD

Chief, Infectious Disease Pathology Activity
National Center for Infectious Diseases
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, GA, USA

Charles F Zaloudek MD

Professor of Pathology
Department of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, CA, USA

译者序言

20世纪60年代初免疫荧光技术问世，实现了人们用已知抗体检测未知抗原的梦想。由于标记荧光的自然淬灭，染色切片不能长期存留；此外，因无法显示背景组织或细胞，而不能进行精确定位，限制了其广泛应用。相隔十年后，免疫酶标化学出现，由于其不可替代的优越性，很快风靡了全球病理界。随着检测方法的不断改进，其特异性和敏感性不断提高。现今，没有免疫组织化学的辅助，对许多肿瘤几乎不能作出精确的诊断和分类。同时，免疫组化在临床病理诊断中的广泛应用也推动了免疫组化技术自身的快速发展。

随着抗体的商品化，几乎每一天都有新的抗体出现，使病理学家们应接不暇，需要解决的问题接踵而至：用一种抗体不可能作出病理诊断，更没有单一抗体可鉴别肿瘤的良好恶性，区分一线和二线抗体、恰当地进行抗体组合已不再是纯技术问题和技巧问题；设立严格的阳性和阴性对照的重要性不言而喻，但并没有在各级医院严格实施；如何识别假阳性和假阴性结

果，怎样把握一种标志物跨组织甚至跨胚层的交叉免疫反应，如何对免疫组化的结果进行分析和描述需要进一步提高和规范；抗原修复增加了免疫组化技术的敏感性，但又可使某些抗原出现假阳性结果，CD117就是其中的范例。

《诊断免疫组织化学》一书从临床病理学的角度，对上述问题作出了全面科学的回答。本书介绍了免疫组化技术的进展、原理和误区，分系统介绍了每一抗体的应用范围、抗体组合、每一肿瘤的免疫组化诊断要点。图随文排，清晰地显示免疫组化的细胞定位，便于医生一边诊断一边翻阅，是一部兼具权威性和实用性的免疫组化技术和诊断用书。

本书由我教研室和美国的华裔病理学者合作完成，由于免疫学知识的欠缺，个别段落和词句的译文反复斟酌仍感词不达意，虽经多次审校，力求译意准确，但错误之处在所难免，望广大读者和同道指正。

周庚寅

原著序言

在过去很多年里，病理学家们在传统的福尔马林固定、石蜡包埋和HE染色的基础上，应用许多特殊技术，对上述方法得出的结果进行确认、补充和完善。这些技术在兴起时，往往被赋予过高的热情，随之而来的则是失望，最终发展为冷静而客观的评价。许多技术对病理诊断产生了永久的影响，尽管它们并不像当初想象的那样深刻和广泛。这些技术包括特殊染色、组织培养、电镜、免疫组化和分子生物学技术。我们对前三项技术期望很多，对后者更是寄予厚望。公平来讲，迄今为止，没有哪一项特殊技术像免疫组化技术那样对病理诊断产生如此深刻的影响。我想，说它是一种革命，特别是在肿瘤病理学领域的革命，是毫不夸张的。那些亲身经历过免疫组化时代的病理学家们一定会有同样的感受。现在新一代病理学家们能够如此方便地使用HMB-45或CD31染色，以鉴别黑色素细胞和内皮细胞，他们很难体会在此之前病理学家们为了鉴别这两种细胞所需要付出的努力。这项技术有许多明显的优点，对于常规方法处理的人体组织标本来说，是一种接近理想的生物技术。这些优点包括：这项技术可以与标准的固定和包埋相匹配，可以对保存多年的标本进行回顾性研究，由此得来的结果灵敏而特异。实际上，这项技术可以应用于任何免疫原性分子，并且在病理学家们所熟悉的形态学基础上对标记结果进行评价。

与医学上许多其他突破性进展相似，免疫组织化学的兴起也来源于卓越而简单的想法：将抗体与特异性抗原结合，并通过与荧光物结合抗体在镜下显现。之后，对其技术方法不断进行调整，比如非荧光染料的使用、反应的放大和抗原的修复，都仅代表技术的改进，尽管每一种改进的意义都是不可忽视的。正

是由于这些技术进步，才使得免疫组化这项技术从科研领域推广到了病理临床应用，其应用范围也遍布全球。当然，这项技术也存在着缺陷。曾经认为在某种细胞中特异表达的抗原，后来被发现在其他组织中也有表达；无关的抗原间可能发生交叉反应；抗体出现时非特异性着色亦伴随发生；位于肿瘤组织中的非肿瘤细胞与特异性标记物反应可能会被误认为是肿瘤的一部分。最不可靠的是，抗原可能会超出正常细胞的范围而进入邻近的肿瘤细胞中。以上任何一种错误都可能导致对实验结果的误判，并导致误诊；更糟糕的是，它可能导致在最初苏木精-伊红染色得出正确诊断的基础上最终出现错误诊断。防止出现这些危险的一个好方法是熟悉这些抗体的局限性，并懂得如何避免这些问题的出现。更重要的预防方法是，掌握扎实的基础解剖病理学知识。这将使观察者对任何意外的免疫组化结果的正确性提出质疑，无论其结果为阳性或是阴性。没有任何情况比一个病理学新手只根据免疫组化结果，而忽略病变部位的细胞形态就作出诊断更危险的事情了。同样，任何其他应用于人体组织诊断的特殊技术也存在同样问题，分子生物学技术就是最新和最明显的例证。然而，当审慎选择使用时，免疫组化技术是非常有力的辅助诊断工具，另外还会在经济上获益。事实上，病理学家的工作已经很依赖于免疫组化了，原因之一是如果由于忽略了某个关键性免疫组化染色而造成误诊，可能会成为一种医疗渎职行为。

在列举免疫组化的优点时如果不包括这一方法给人带来的视觉享受，那么将是不全面的。给予这个评论，我是认真的。毫无疑问，组织学技术拥有美学成分，这正如技术大师Pio del Rio Hortega和Pierre

Masson曾经说过的那样。遗憾的是，这些卓越的形态学“艺术家”们没有机会感叹完美的免疫组化技术所带来的美学震撼就先行离去了。作为他们的幸运的后继者，让我们来享受这本由一流的免疫组化专家主编、一批优秀的病理学家参与编写的精彩论著吧。本书以清晰、流畅的思路对这一领域的知识进行了概括性描述，内容涵盖技术介绍和应用两个方面。

本书的第一版出版于2002年，并迅速成为该领域的权威著作之一。第二版以更加标准化的形式，涵盖更多的器官系统和最新标记物的介绍。本书具有大量实用的表格，将各种不同的抗体进行了归纳，并对

所有主要疾病的鉴别诊断和诊断要点进行了系统阐述。值得注意的是，本书对前瞻性生物标记物（如Her-2/neu在乳腺癌中的意义以及CD117在胃肠间质肿瘤诊断中的意义）也进行了详细的描述，它们在协助病理医生进行肿瘤诊断与评价中起到越来越重要的作用。总之，作者们成功地编写了一本权威的、全面的和反映最新进展的著作，病理医生们将发现，它不仅在阐述技术理论方面，同时在协助日常诊断工作方面都将是必不可少的。

Juan Rosai

连瑞虹 译

翟启辉，周庚寅 审校

第二版前言

重新编写《诊断免疫组织化学》的挑战性在于继续将大量对诊断病理学家有价值的免疫组化知识编纂于本书中。世界各地的诊断病理学家对本书的编写形式非常认可。病理学家们普遍反映：这本书确实具有实用价值，能够帮助他们解决日常诊断工作中遇到的问题。

实际上，世界各地的病理学家们应该感谢他们自己积累了大量资料，用于本书内容。

与第一版相同，这项工作的挑战在于本书出版后的很长时间里，每一章节中的基本知识都仍然是恰当和富有生命力的。本书的作者都是其各自领域的专家，因为他们的贡献才使这种可能成为现实。本书每章都包含经过时间检验的基本知识和专家们的最新经验总结。

本书的目的仍然是为那些从事外科病理和细胞病理诊断的解剖病理和外科病理医生们提供一本参

考书籍。

除了少数例子外，每一章的编纂自成一体。这种结构使得每章的内容具有可重复性并且丰富。这将帮助医生及受训人员不必寻遍全书就可获得想要的信息。每章的内容都从诊断的角度对全面的知识进行理解。本书按照器官系统的结构顺序对肿瘤病理学进行介绍。每章都有章节目录、引言和对该器官系统疾病诊断的系统性阐述。每一专题介绍之后都会插入“诊断要点”进行归纳，这既是对这部分内容的总结，同时也为快速寻找重要的诊断信息提供参考。

我衷心感谢世界各地所有通过电话、写信或以 e-mail 方式对本书提出建议的病理工作者们。

我也衷心感谢那些为本书辛勤工作的编者和著者，他们付出了时间和才智来帮助诊断病理学的同仁们。

David J. Dabbs

陈方杰 译

翟启辉 审校

第一版前言

编写《诊断免疫组织化学》这本书的一个挑战是如何将过去十年间所发表的大量免疫组化知识进行系统的、有条理的介绍。由于免疫组化技术对患者诊断和治疗的巨大贡献，使得诊断病理学产生了重大变化。在现实工作中，我们所有的病理工作者都在不断推动着这一知识体系的发展，这也是本书出版的第二个挑战。

我们意识到，《诊断免疫组织化学》一个潜在的危险在于能否确认每一章节中的基本知识在本书出版之后仍有生命力。专家们以其在各自领域的贡献才使这种希望成为现实。本书每章都包含经过时间检验的

基本知识和作者的最新经验总结。

本书的目的在于为那些外科病理和细胞病理诊断医生提供一本参考书籍。每章的内容都力争从诊断的角度进行全面阐述；但我们并不试图对免疫组化知识进行百科全书式的笼统介绍，而是按照器官系统的结构顺序对肿瘤病理学进行撰写，每章自成体系，以方便检索，让使用者不必查遍全书便可找到有价值的诊断信息。采用这种体系，使得内容非常丰富，这不仅可以提高使用效率，还能够帮助使用者加深概念，尤其是对于那些初学者。

David J. Dabbs

连瑞虹 译

翟启辉，周庚寅 审校

敬 献

题献

谨将此书献给借助于本书而使患者受益的同仁们。

特别献给

Annette 和 Kirstie, 本书的合作者们。

如何使用本书

第一章详细介绍了免疫组织化学技术及其发展历史。第二章概要论述免疫组织化学技术在感染性疾病的解剖病理学研究中的应用。其余的章节按照器官、系统主要介绍与肿瘤病理相关的诊断免疫组织化学。

每章的排列顺序为：章节目录、引言、抗原和抗体生物学以及与其相关的文献回顾。在每一章中，用“免疫组织分析谱”来描述肿瘤的免疫染色类型，并附以大量的表格以便于参考。在相关的部分使用了诊断规则。在许多部分插入了“诊断要点”。诊断易犯

错误也在相关部分予以阐述。

为使各章节所使用的名词一致，在文章和表格中使用了下列缩写和符号：

＋，结果几乎总是弥漫强阳性；

S，有时为阳性；

R，很少阳性，如果为阳性，少数细胞呈阳性；

N 或 (－)，阴性。

我衷心希望本书为不断提高外科病理医生的知识和诊断质量提供帮助。

David J.Dabbs

连瑞虹 译

翟启辉，周庚寅 审校

目 录

1	免疫组织化学技术：原理、局限性和标准化	1
2	感染性疾病的免疫组织化学	38
3	软组织和骨肿瘤的免疫组织化学	62
4	霍奇金淋巴瘤的免疫组织化学	119
5	非霍奇金淋巴瘤的免疫组织化学	136
6	黑色素细胞肿瘤的免疫组织化学	164
7	不明来源转移癌的免疫组织化学	183
8	头颈部肿瘤的免疫组织化学	233
9	内分泌肿瘤的免疫组织化学	266
10	纵隔的免疫组织化学	306
11	肺和胸膜肿瘤的免疫组织化学	334
12	皮肤肿瘤的免疫组织化学	406
13	胃肠道、胰腺、胆管、胆囊和肝的免疫组织化学	446
14	前列腺、膀胱、睾丸和肾的免疫组织化学	515
15	小儿肿瘤的免疫组织化学	628
16	女性生殖系统的免疫组织化学	655
17	乳腺组织的免疫组织化学	716
18	神经系统的免疫组织化学	767
	索 引	837

免疫组织化学技术： 原理、局限性和标准化

原作者：Clive R. Taylor, Shan-Rong Shi, Nancy J. Barr and Nancy Wu

译者：吴澄宇，黄教悌，夏成青

审校者：张建平，孙妍琳

目 录

引言	1
免疫组织化学的基本原理	2
抗体——特异性染色试剂	2
封闭非特异性背景染色	3
检测系统	5
质量控制	13
组织固定、处理程序和抗原修复	15
免疫组织化学染色的技术	17
结语	30
附录 A：简化程序	31
附录 B：双重染色	31

引 言

免疫组织化学 (IHC) 或免疫细胞化学是基于抗原-抗体相互识别，在光学显微镜的水平上利用抗体特异性结合，对组织或细胞内的特异性抗原进行定位的一种方法。免疫组织化学应用的历史悠久，自1940年 Coons 建立免疫荧光技术检测冰冻切片的相应抗原，至今已有半个多世纪的历史^[1]。然而，直到20世纪90年代初，该方法才广泛应用于病理诊断^[2-4]。同时免疫组织化学的一系列技术进步为病理诊断提供了敏感的检测系统。如 Avrameas 等^[5, 6]建立的酶标技术 (辣根过氧化物酶标记)，是在适当的发光底物存在的条件下，使得标记的抗体能在传统光学显微镜下观察。这一系列发展的新方法都具有较高的敏感性，从最简单的直接连接的一步法到多步检测方

法，如过氧化物酶-抗过氧化物酶 (PAP) 法、抗生物素蛋白-生物素连接 (ABC) 法和生物素-链卵白素 (B-SA) 法，以及信号放大方法 (如酪胺) 和高敏感的“基于聚合体”的标记系统等^[4, 7-19]。

杂交瘤技术^[20]的出现为免疫组织化学技术的发展及高特异性单克隆抗体的大量生产提供了可能。特异性抗体最初应用于组织染色，开始在冰冻切片应用的抗体最终均扩展到常规石蜡、火棉胶或其他材料包埋的组织切片。当免疫组织化学技术应用于常规福尔马林固定、石蜡包埋组织切片的诊断时，引发了一场“棕色技术革新”^[21]。1974年 Taylor 等^[22]发现有些抗原可通过免疫组织化学染色在常规处理的组织中被检测到，并阐述了免疫组织化学染色应用于常规石蜡切片的重要意义。世界各地的病理学家基于这些研究，对在福尔马林固定、石蜡包埋组织切片上进行免疫组织化学染色方法进行了广泛而深入的研究^[22-27]。其中很重要的研究是寻找能较好保持抗原性而不使组织形态学受到影响的固定剂代替福尔马林，但到目前为止仍没有发现理想的固定剂。关于这一点，Larsson 指出“适合于所有抗原的免疫细胞化学固定剂可能永远都找不到”^[28]。主要是由于新的固定剂在形态学的保存方面不能和福尔马林相媲美。

Huang 及他的同事^[29]引进了酶消化法作为免疫组织化学染色的预处理，以暴露某些因福尔马林固定而隐蔽的抗原。然而，虽然酶消化法被广泛应用，Leong 等^[30]发现，该方法并不能改善大部分免疫组织化学染色的效果，而且单个的组织切片当染色不同抗原时酶消化的最佳条件难以控制。因此需要建立一种新的、比酶消化效率更高、适用范围更广泛、使用更方便的并能将其标准化的技术。另外，新的方法还要能使常