

DIAGNOSTIC  
IMMUNOHISTOCHEMISTRY

# 诊断免疫组织化学

●主编 纪小龙 施作霖



军事医学科学出版社

# 诊断免疫组织化学

## Diagnostic Immunohistochemistry

主 编 纪小龙 施作霖

编者(以姓氏笔画为序)

丁华野(北京军区总医院病理科)  
王小亚(福州迈新生物技术开发公司)  
石群立(南京军区总医院病理科)  
纪小龙(中国人民解放军总医院病理科)  
印洪林(南京军区总医院病理科)  
陈 杰(北京协和医院病理科)  
余英豪(南京军区福州总医院病理科)  
吴志全(福州迈新生物技术开发公司)  
林振石(福建省立医院病理科)  
郑天荣(福建省肿瘤医院病理科)  
周晓军(南京军区总医院病理科)  
周旭东(北京协和医院病理科)  
施作霖(福建省立医院病理科)  
倪灿荣(上海第二军医大学病理科)  
虞积耀(北京海军总医院病理科)  
赖仁胜(南京 81 医院病理科)

军事医学科学出版社

## 内 容 提 要

本书分上下两篇,上篇系统介绍免疫组织化学的理论和技術方法,以及癌基因蛋白和各种细胞的免疫组织化学标记;下篇介绍各系统各种肿瘤的标记。本书具有很强的实用价值,不仅可供广大基层医院从事诊断病理学工作的同志们参考,也适合于从事肿瘤病理研究工作的人员及临床肿瘤学医师阅读。

\* \* \*

### 图书在版编目(CIP)数据

诊断免疫组织化学/纪小龙等主编.-北京:军事医学科学出版社,1996.12

ISBN 7-80121-059-X

I. 诊… II. 纪… III. 免疫学:人体组织学:化学-免疫诊断 N. R446.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 21587 号

\* \*

### 诊断免疫组织化学

主编:纪小龙 施作霖

责任编辑:程违 唐惠

军事医学科学出版社

(北京太平路 27 号 邮政编码 100850)

新华书店总店科技发行所发行

北京四环科技印刷厂印刷

\*

开本:787 mm×1092 mm 1/16 印张:17.5 字数:436.8 千字

1997 年 5 月第 1 版 1997 年 5 月第 1 次印刷

印数:1~4 000 册 定价:38.00 元

ISBN 7-80121-059-X/R·045

## 序

近十年来,随着免疫组织化学技术的快速发展和不断更新,它在病理诊断方面得到了日益广泛的推广和应用,特别是在肿瘤的病理诊断上。目前,免疫组织化学技术不仅在许多大、中医院,而且在不少基层医院也逐步应用起来,使病理诊断水平有了进一步的提高。但在把免疫组织化学技术应用于肿瘤病理诊断的过程中,发现还存在不少问题。诸如技术操作的规范化、标准化问题、免疫组织化学染色结果的判断、在病理诊断中如何合理应用抗体以及各系统各种肿瘤的免疫组织化学标记等。近几年来,国内已出版了一些有关免疫组织化学技术的专著,但专门以病理诊断为主要内容,系统介绍各种细胞的免疫组织化学标记以及各系统各种肿瘤标记的专著尚未见面世。而《诊断免疫组织化学》一书的出版,填补了这方面的空白,对在病理诊断工作中合理地、更好地应用免疫组织化学技术无疑将会起到有益的作用。

本书的编写者均为我国年轻一代病理学工作者,他们在长期从事诊断病理学工作中,对应用免疫组织化学积累了较丰富的经验,并参阅了大量文献资料,在本书中就各种正常细胞标记及各系统肿瘤的免疫组织化学标记作了较全面、系统的介绍,使本书具有很强的实用价值。这对从事诊断病理学工作的同道定有裨益。

还需指出,在病理诊断中应用免疫组织化学技术时,由于绝对特异的抗体尚极少,一种中丝蛋白只存在于一种细胞的现象,已非如此,如细胞角蛋白(CK)可在不少肉瘤中表达,而波形蛋白(vimentin)又可见于不少癌,另外,还有许多肿瘤缺乏诊断性免疫组化标记。因此,在肿瘤的病理诊断上,我们要对免疫组化在鉴别诊断上的重要作用有足够的认识,要大力应用,但对其标记结果的意义不能绝对化。因为随着免疫组化标记物的不断增多和广泛应用,原认为特异的标记物并非绝对特异,而且出现交叉反应和异常表达的情况愈益增多。故对肿瘤的病理诊断仍然要强调必须在光镜观察组织形态的基础上,合理应用免疫组化技术,审慎判断其“棕色反应”结果的意义,以提高对肿瘤的病理诊断水平,更好地为广大患者服务。这也就是作者们编写这本书的主要目的。

该书文字简练,内容详实,不仅可供广大基层医院从事诊断病理学工作的同道们参考,也适合于从事肿瘤病理研究工作的人员及临床肿瘤学医师阅读。

李维华

1997. 3. 于北京

## 前 言

恶性肿瘤是严重危害人类健康和生命的常见病和多发病,我国最新调查资料表明,在前10位死因中,恶性肿瘤为各种死亡原因的第二位。对于肿瘤,尤其是恶性肿瘤,早期作出正确诊断是每名医生的重要职责,亦为采取正确治疗、获得治愈机会的先决条件。但肿瘤的准确诊断主要依靠病理检查,因此诊断病理学在肿瘤的正确诊断中占有重要的地位,起着重要的作用。

传统诊断病理学是以常规染色(HE)、观察病理组织形态学为依据,由于其局限于细胞学的水平,有些病例确诊较难。随着医学科学的突飞猛进,各种新的肿瘤诊断方法不断涌现,特别是在肿瘤的诊断、鉴别诊断起很大作用的免疫组织化学的普遍开发应用,使诊断病理学提高到一个新的水平。把形态学方法与功能变化结合起来,大大加深了对肿瘤本质的认识。

免疫组织化学广泛应用于病理诊断学仅是近十余年的事,然而其发展迅猛。近几年来,国内大、中医院甚至一些基层医院病理科已普遍开展这项工作,但就目前情况看来,国内有关免疫组织化学在肿瘤病理诊断中的应用的专著寥若晨星。有鉴于此,我们组织了一些从事这方面工作的同仁,搜集文献,并结合自己的实践经验,编写成《诊断免疫组织化学》一书,希望它能在肿瘤的病理诊断上具有一定的参考价值。

本书分上下两篇。上篇为总论,系统介绍有关免疫组化的发展、现状、理论技术和目前一些较为常用的各类标记。下篇为各论,则将常见的软组织等九个系统的肿瘤的免疫组化分别加以叙述,其后对于病原体与肿瘤和多药耐药基因与肿瘤等有关方面也一并作了介绍,希望对肿瘤的诊断或研究有所裨益。

免疫组织化学技术的应用,具有相当的优越性,可是目前免疫组化理论知识尚没有完整的系统性,且随着免疫组织化学的技术不断改进,应用的抗体日益广泛,在病理诊断上出现交叉反应也日益增多,加之我们的经验不足,编写时间仓促,难免挂一漏万,甚至错误,殷切希望同道们不惜批评指正,不胜感激。

编著过程中,得到了301医院病理科李维华教授的关心和指导,得到了福建省立医院病理科全体同志的大力支持和帮助;在编辑、出版过程中得到了福州迈新生物技术开发公司的鼎力相助,在此一并表示感谢!

纪小龙 施作霖

1996年10月

# 目 录

## 上 篇 总论

第 一 章 免疫组织化学的发展和现状	(3)
一、病理诊断的历史回顾	(3)
二、免疫组化的发展	(4)
三、免疫组化的优点	(4)
四、免疫组化的应用	(5)
(一)提高病理诊断准确性	(5)
(二)激素受体及生长因子检测对预后及治疗的意义	(5)
(三)癌基因蛋白的临床应用	(5)
(四)对肿瘤细胞增生程度的评价	(6)
(五)发现微小转移灶	(6)
(六)在肿瘤分期上的意义	(6)
(七)指导肿瘤的治疗	(6)
(八)免疫性疾病的辅助诊断	(7)
(九)病原微生物的检查	(7)
五、免疫组化应用中的注意事项	(7)
(一)免疫组化结果的判断原则	(7)
(二)对假阴性和假阳性的认识	(7)
(三)抗原的“例外”表达	(8)
(四)抗原的联合表达	(8)
(五)应用“反证法”确保免疫组化检查在病理诊断中的准确性	(8)
第 二 章 免疫组化的理论和技术	(12)
一、抗原和抗体	(12)
(一)抗原	(12)
(二)抗体	(12)
(三)抗原与抗体的关系	(13)
(四)抗原与抗体的反应	(13)
二、组织标本的取材和固定	(13)
(一)取材	(13)
(二)固定	(13)

(三)玻片的处理·····	(14)
三、抗原修复·····	(14)
(一)化学方法·····	(14)
(二)物理/化学方法·····	(15)
(三)修复方法的评价·····	(16)
四、免疫组化染色方法·····	(16)
(一)一步法·····	(16)
(二)二步法·····	(17)
(三)三步法·····	(19)
(四)四步法·····	(21)
(五)五步法·····	(22)
(六)多重免疫组化方法·····	(22)
五、各种免疫组化染色方法的评价·····	(23)
六、免疫组化染色注意事项·····	(23)
(一)抗体的保存和配制·····	(23)
(二)正确设计对照方法·····	(24)
(三)出现假阳性的几种原因·····	(24)
(四)出现假阴性的几种原因·····	(24)
(五)出现背景着色的几种原因·····	(24)
(六)显示剂的合理使用和增强方法·····	(25)
(七)结果判断标准·····	(25)
第三章 医院免疫组化工作常规·····	(26)
一、抗体的选择·····	(26)
二、抗体的合理保存·····	(26)
三、技术常规·····	(26)
(一)染色前准备·····	(26)
(二)染色方法·····	(27)
四、诊断常规·····	(28)
五、免疫组化应用的范围·····	(28)
六、免疫组化结果的判断原则·····	(28)
七、染好切片的关键·····	(29)
第四章 癌基因蛋白免疫组化标记·····	(31)
一、癌基因的概述·····	(31)
(一)癌基因的概念·····	(31)
(二)癌基因的命名·····	(32)

(三)癌基因的数目和原癌基因的染色体定位·····	(32)
(四)抑癌基因的基本概念·····	(33)
二、癌基因的分类及生物学特征·····	(34)
(一)src 癌基因族·····	(34)
(二)ras 癌基因族·····	(34)
(三)myc 癌基因族·····	(35)
(四)抑癌基因族·····	(36)
(五)抗肿瘤转移基因·····	(43)
(六)其他癌基因·····	(45)
三、癌基因的激活及致癌机理·····	(51)
(一)癌基因的激活方式·····	(51)
(二)癌基因致癌机理·····	(52)
四、癌基因的功能·····	(53)
(一)癌基因与细胞生长调节·····	(53)
(二)癌基因与细胞分化调节·····	(55)
(三)抑癌基因与细胞周期调控·····	(56)
(四)癌基因、抑癌基因与细胞凋亡的关系·····	(57)
五、癌基因蛋白的免疫组化标记·····	(57)
(一)检测方法·····	(58)
(二)ras 癌基因蛋白·····	(60)
(三)c-erbB-2 癌基因蛋白·····	(61)
(四)p53 抗癌基因蛋白·····	(62)
(五)c-myc 癌基因蛋白·····	(66)
(六)Bcl-2 癌基因蛋白·····	(67)
(七)nm23 癌基因·····	(68)
(八)p16 癌基因·····	(70)
(九)mdm2 癌基因·····	(72)
(十)SAS 癌基因·····	(73)
六、癌基因检测的实用价值·····	(73)
(一)肿瘤病因和发病机理的研究·····	(73)
(二)癌基因检测与肿瘤的诊断和预后的关系·····	(74)
第五章 神经和内分泌细胞标记·····	(84)
一、胶质纤维酸性蛋白·····	(84)
二、神经纤维细丝蛋白·····	(85)
三、S100 蛋白·····	(85)



四、神经元特异性烯醇酶·····	(87)
五、髓磷脂碱性蛋白·····	(88)
六、突触素·····	(88)
七、嗜铬素 A ·····	(88)
八、人自然杀伤因子·····	(89)
第六章 淋巴造血细胞标记·····	(92)
一、B 淋巴细胞常见标记·····	(92)
二、T 淋巴细胞常见标记·····	(92)
三、组织细胞常见标记·····	(92)
四、人白细胞分化抗原的 CD 系列·····	(93)
五、石蜡切片中常用抗体的意义·····	(96)
第七章 间叶组织肿瘤标记·····	(101)
一、肌动蛋白·····	(101)
二、肌球蛋白·····	(102)
三、波形蛋白·····	(102)
四、结蛋白·····	(103)
五、肌红蛋白·····	(103)
六、肌源性调节蛋白·····	(104)
第八章 上皮性肿瘤标记·····	(107)
一、细胞角蛋白·····	(107)
二、上皮膜抗原·····	(107)
三、桥粒蛋白·····	(108)
第九章 肿瘤相关抗原标记·····	(110)
一、癌胚抗原·····	(110)
二、甲胎蛋白·····	(111)
三、前列腺特异性抗原·····	(111)
四、前列腺酸性磷酸酶·····	(112)
五、甲状腺球蛋白·····	(112)
六、组织蛋白酶 D ·····	(113)
七、黑素瘤·····	(113)

## 下 篇 各 论

第十章 软组织恶性肿瘤·····	(119)
一、小圆形细胞肿瘤·····	(119)

(一) 胚胎性横纹肌肉瘤 .....	(119)
(二) 骨外尤文氏瘤/周围神经外胚叶瘤 .....	(120)
(三) 间叶软骨肉瘤 .....	(121)
(四) 软组织白血病和恶性淋巴瘤 .....	(121)
(五) “多组织瘤” .....	(121)
(六) 腹内成纤维性小圆形细胞瘤 .....	(121)
二、梭形细胞肿瘤 .....	(121)
(一) 纤维肉瘤 .....	(122)
(二) 平滑肌肉瘤/血管周细胞瘤 .....	(122)
(三) 恶性雪旺氏瘤 .....	(122)
(四) 单相性滑膜肉瘤 .....	(123)
(五) 梭形细胞血管肉瘤 .....	(123)
(六) 低度恶性纤维粘液样肉瘤 .....	(123)
三、上皮样多边形细胞肿瘤 .....	(123)
(一) 上皮样肉瘤 .....	(124)
(二) 上皮样单相性滑膜肉瘤 .....	(124)
(三) 上皮样血管内皮瘤(低度恶性血管肉瘤) .....	(125)
(四) 透明细胞肉瘤 .....	(125)
(五) 上皮样恶性雪旺氏瘤和恶性颗粒细胞瘤 .....	(125)
(六) 上皮样平滑肌肉瘤 .....	(125)
(七) 腺泡状软组织肉瘤 .....	(126)
(八) “组织细胞性”恶性纤维组织细胞瘤 .....	(126)
四、多形性细胞肿瘤 .....	(126)
(一) 多形性恶性纤维组织细胞瘤 .....	(126)
(二) 多形性横纹肌肉瘤 .....	(127)
(三) 多形性和“去分化”脂肪肉瘤 .....	(127)
(四) “去分化”平滑肌肉瘤 .....	(128)
(五) 多形性恶性雪旺氏瘤 .....	(128)
五、其他类型的软组织肿瘤 .....	(128)
(一) 骨外骨肉瘤 .....	(128)
(二) 侵袭性血管粘液瘤 .....	(128)
(三) 变异型脂肪肉瘤 .....	(128)
(四) 脊索瘤/骨外粘液样软骨肉瘤 .....	(129)
(五) 非肉瘤性转移性肿瘤 .....	(129)
第十一章 淋巴造血系统肿瘤 .....	(132)

一、抗体的选择 .....	(132)
二、应用范围 .....	(132)
三、淋巴瘤分类进展 .....	(133)
(一)纯病理形态学分类 .....	(133)
(二)基于免疫表型的分类 .....	(135)
(三)我国和日本的分类 .....	(138)
(四)新淋巴瘤类型的认识及 1994 年分类方案的产生.....	(139)
四、淋巴瘤新分类中免疫组化的应用 .....	(139)
(一)B 细胞肿瘤 .....	(139)
(二)T 细胞和自然杀伤细胞肿瘤 .....	(142)
<b>第十二章 中枢神经系统肿瘤</b> .....	(146)
<b>一、胶质瘤</b> .....	(146)
(一)星形细胞瘤 .....	(146)
(二)少突胶质细胞肿瘤 .....	(150)
(三)室管膜细胞肿瘤 .....	(151)
(四)多形性成胶质细胞瘤 .....	(153)
(五)巨细胞性成胶质细胞瘤 .....	(154)
(六)胶质肉瘤 .....	(154)
(七)成胶质细胞瘤 .....	(155)
(八)多形性黄色星形细胞瘤 .....	(155)
(九)神经节细胞胶质瘤 .....	(155)
(十)婴儿型促纤维性节细胞神经胶质瘤/星形细胞瘤.....	(156)
<b>二、神经外胚层来源的肿瘤</b> .....	(157)
(一)原始神经外胚层瘤 .....	(157)
(二)髓母细胞瘤 .....	(157)
(三)成神经细胞瘤 .....	(158)
<b>三、脑膜及其相关的肿瘤</b> .....	(159)
(一)脑膜瘤 .....	(159)
(二)乳头状脑膜瘤 .....	(160)
(三)间变型脑膜瘤 .....	(160)
(四)脑膜原发性黑素肿瘤 .....	(161)
<b>四、非脑膜上皮的间叶组织肿瘤</b> .....	(163)
<b>五、生殖细胞肿瘤和其他肿瘤</b> .....	(164)
(一)生殖细胞肿瘤 .....	(164)
(二)颅咽管瘤 .....	(167)

(三)恶性腺泡状颗粒细胞瘤 .....	(168)
(四)松果体肿瘤 .....	(168)
(五)第三脑室胶样囊肿 .....	(169)
(六)错构瘤 .....	(169)
六、颅内混合性肿瘤 .....	(170)
七、颅内转移性肿瘤 .....	(170)
第十三章 泌尿系统肿瘤.....	(172)
一、正常肾组织免疫组化特征 .....	(172)
二、肾细胞癌 .....	(172)
三、移行细胞癌 .....	(174)
四、肾胚细胞瘤 .....	(176)
五、肾横纹肌样瘤 .....	(176)
六、其他肿瘤 .....	(177)
第十四章 消化道肿瘤.....	(180)
一、消化道癌 .....	(180)
二、消化道的神经内分泌细胞及其肿瘤 .....	(180)
(一)消化道 NE 细胞 .....	(180)
(二)消化道 NE 细胞的增生和异型增生 .....	(181)
(三)消化道的 NE 细胞肿瘤 .....	(183)
三、胃肠道淋巴瘤 .....	(185)
(一)B 细胞 NHL .....	(185)
(二)T 细胞 NHL .....	(186)
四、消化道基质肿瘤 .....	(186)
(一)免疫组化诊断 .....	(186)
(二)消化道基质肿瘤的良好恶性鉴别诊断 .....	(186)
第十五章 女性生殖系统肿瘤.....	(189)
一、常用抗体简介 .....	(189)
二、外阴病变 .....	(190)
三、阴道和宫颈病变 .....	(192)
(一)原位癌 .....	(192)
(二)鳞状细胞癌 .....	(192)
(三)宫颈腺癌 .....	(192)
四、子宫体肿瘤 .....	(192)
(一)子宫内膜癌 .....	(192)
(二)平滑肌肉瘤 .....	(193)

(三)间质细胞肉瘤 .....	(193)
(四)恶性中胚叶混合瘤 .....	(193)
(五)妊娠性绒癌 .....	(193)
(六)胎盘结节和斑块 .....	(194)
(七)水泡状胎块 .....	(194)
五、卵巢肿瘤 .....	(194)
(一)上皮性肿瘤 .....	(194)
(二)性索间叶肿瘤 .....	(195)
(三)卵巢的生殖细胞肿瘤 .....	(196)
(四)神经外胚肿瘤 .....	(197)
(五)伴有肝样分化的肿瘤 .....	(198)
六、小细胞癌 .....	(198)
七、卵巢表面原发和继发性浆液性肿瘤 .....	(199)
八、腹水细胞学诊断 .....	(199)
第十六章 神经内分泌肿瘤 .....	(201)
一、垂体 .....	(201)
(一)正常垂体 .....	(201)
(二)垂体腺瘤 .....	(201)
二、下丘脑 .....	(202)
三、松果体 .....	(202)
四、甲状腺 .....	(202)
(一)正常甲状腺 .....	(202)
(二)甲状腺瘤 .....	(202)
(三)甲状腺癌 .....	(202)
(四)甲状腺髓样癌 .....	(203)
五、甲状旁腺 .....	(203)
六、肺 .....	(204)
七、胰岛细胞瘤 .....	(204)
八、胃肠道 .....	(205)
九、肾上腺 .....	(206)
(一)肾上腺皮质肿瘤 .....	(206)
(二)肾上腺髓质肿瘤 .....	(206)
十、皮肤 .....	(206)
十一、其他部位 .....	(207)
第十七章 乳腺肿瘤 .....	(210)

一、乳腺癌的组织特异性抗原 .....	(210)
(一)乳白蛋白和酪蛋白 .....	(210)
(二)乳腺囊肿病液蛋白 15 .....	(210)
(三)乳脂球膜抗原和上皮细胞膜抗原 .....	(211)
二、肿瘤相关抗原 .....	(211)
(一)CA15-3 .....	(211)
(二)B72.3 .....	(211)
(三)T 和 Tn 抗原 .....	(212)
(四)癌胚抗原 .....	(212)
(五)gp52 .....	(212)
三、肿瘤间质成分抗原 .....	(212)
四、雌激素受体和孕激素受体 .....	(213)
五、与乳腺癌预后有关的标记物 .....	(213)
(一)肿瘤细胞增殖活性 .....	(214)
(二)癌基因、生长因子及其受体 .....	(214)
(三)肿瘤抑制基因 .....	(215)
(四)多药耐药基因蛋白 .....	(216)
(五)层粘连蛋白受体和 IV 型胶原酶 .....	(216)
(六)触珠蛋白相关蛋白 .....	(217)
(七)pS2 .....	(217)
(八)组织蛋白酶 D .....	(217)
第十八章 来源不明肿瘤 .....	(222)
一、概述 .....	(222)
(一)发病率 .....	(222)
(二)分类 .....	(222)
(三)年龄 .....	(222)
(四)诊断规范 .....	(222)
(五)预后 .....	(222)
二、临床 .....	(223)
(一)临床表现 .....	(223)
(二)病史的不典型 .....	(223)
(三)MUO 转移部位 .....	(223)
(四)治疗反应与原发灶的关系 .....	(225)
三、病理检查 .....	(226)
(一)MUO 的病理特点 .....	(226)

(二)MUO 的病理类型 .....	(226)
(三)MUO 的病理诊断的前提 .....	(227)
(四)MUO 组织器官来源的病理形态线索 .....	(229)
四、鉴别诊断 .....	(236)
(一)转移癌的特征 .....	(237)
(二)肿瘤起源的病理鉴别诊断线索 .....	(238)
(三)肿瘤标志物 .....	(239)
(四)免疫组化鉴别诊断 .....	(240)
第十九章 病原体与肿瘤 .....	(244)
一、病毒与肿瘤的研究进展 .....	(244)
(一)与人类肿瘤发展有关的病毒 .....	(244)
(二)病毒相关性肿瘤的发生机理 .....	(245)
二、病毒学诊断技术 .....	(246)
(一)免疫荧光技术 .....	(247)
(二)分子杂交技术 .....	(247)
(三)免疫组化技术 .....	(248)
(四)免疫电镜技术 .....	(249)
(五)聚合酶链反应(PCR)技术与原位 PCR 技术 .....	(249)
第二十章 多药耐药基因与肿瘤 .....	(251)
一、MDR 基因的分子结构和功能 .....	(251)
二、MDR 基因的检测方法 .....	(251)
三、不同克隆的抗 P-gp 抗体 .....	(252)
四、P-gp 在正常组织中的表达 .....	(252)
五、P-gp 在肿瘤组织中的表达 .....	(252)
(一)乳腺癌 .....	(253)
(二)宫颈癌 .....	(253)
(三)子宫内膜癌 .....	(253)
(四)卵巢癌 .....	(254)
(五)胃癌 .....	(254)
(六)结肠癌 .....	(254)
(七)肝癌 .....	(255)
(八)肾细胞癌 .....	(255)
(九)膀胱癌 .....	(255)
(十)肺癌 .....	(255)
(十一)淋巴瘤 .....	(256)

(十二)白血病 .....	(256)
(十三)脑肿瘤 .....	(257)
(十四)其它肿瘤 .....	(257)
六、MDR 逆转剂 .....	(257)



# 上篇 总论