

ICS 11.020
CCS C 50



团 体 标 准

T/CRHA 088—2024

病理免疫组织化学检测质控品要求

Quality control specimen set-up and usage specification for
pathology immunohistochemical detection

2024-10-14 发布

2024-10-20 实施

中国研究型医院学会 发 布

目 次

前言 II

引言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 免疫组织化学检测质控品的分类及设置要求 5

5 免疫组织化学检测质控品的设计与选择 6

6 操作方法及程序 6

7 免疫组织化学检测质控品的判读与报告 7

8 检测失败的处理方法 7

9 免疫组织化学检测质控品的质量控制 7

10 管理和文件 8

附录 A（规范性）质控品的染色判读 9

附录 B（规范性）质控品日常操作规范 14

附录 C（资料性）病理诊断抗体的 I 级质控品列表 16

附录 D（资料性）质控品的意义与特点 20

附录 E（资料性）液态细胞质控品 26

附录 F（资料性）类组织质控品 30

参考文献 33

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国研究型医院学会超微与分子病理学专业委员会提出。

本文件由中国研究型医院学会归口。

本文件起草单位：北京市海淀区医院、北京大学第三医院、北京大学肿瘤医院、中国人民解放军总医院第一医学中心、浙江省肿瘤医院、浙江大学医学院附属第一医院、首都医科大学附属北京世纪坛医院、航天中心医院、中国人民解放军总医院第三医学中心、中国人民解放军总医院第四医学中心、海淀区妇幼保健院、北京市中关村医院、首都医科大学三博脑科医院、首都医科大学附属北京安贞医院、北京大学口腔医院、中国中医科学院西苑医院、北京老年医院、杭州百凌生物科技有限公司、中国人民解放军总医院第六医学中心、中国人民解放军总医院第八医学中心、空军特色医学中心、北京市上地医院、北京协和医院、北京医院、火箭军特色医学中心、首都医科大学附属北京朝阳医院、中国中医科学院望京医院、浙江大学转化医学研究院、复旦大学附属肿瘤医院、中山大学附属第一医院、苏州大学附属第一医院、南京大学医学院附属鼓楼医院、安徽医科大学第一附属医院、广西医科大学第一附属医院、遵义医科大学附属医院、北京大学肿瘤医院内蒙古医院、昆明医科大学第一附属医院、陆军军医大学大坪医院、福州大学附属省立医院、四川省成都市第三人民医院、四川省遂宁市中心医院。

本文件主要起草人：付静、张燕、周立新、宋欣、姚晓香、丁伟、程国平、刘东戈、石怀银、齐长海、路进峰、崔娣、陈东、陈海云、陈文、陈新、党裔武、董愉、董小霞、范军振、樊祥山、冯宇雄、高颖、顾冬梅、郭爱桃、韩旭东、侯芳、金木兰、康佳蕊、李斌斌、李腾、李媛、李忠武、林洁、刘从容、刘炯、刘梅、刘潜、刘毅强、卢利娟、马忠、毛成毅、齐雪岭、任力、石晨曦、石峰、宋志刚、孙锁柱、苏丹、陶娜娜、王爱春、王宏伟、王凯、王清、王先博、吴鸿雁、吴梅娟、吴义娟、徐黎明、徐志秀、杨哲、余振洋、张平、张煜涵、张哲、朱建平、曾昭宇、杨宏伟。

引 言

免疫组织化学技术是最重要的病理诊断辅助技术之一，其结果用于病理诊断和鉴别诊断、预测预后及指导治疗。随着精准医疗的发展，越来越多的新型的抗肿瘤药物和肿瘤治疗方法，依赖于精准的免疫组化伴随诊断的结果。为保证免疫组织化学检测结果的准确性，“金标准”的质控方案就是对免疫组织化学检测结果进行严格的质量管理。现有的相关指南、操作规范、专家共识等，都要求设置免疫组化对照，以保证检测结果的可靠性，但目前国内尚无相关具体标准和要求。

基于免疫组化对照方面缺乏行业内标准的现状，中国研究型医院学会超微与分子病理专业委员会联合北京市海淀区病理质量控制和改进中心、北京市病理质量控制和改进中心，牵头组织业内有影响力、有代表性的病理专家，起草这部《病理免疫组织化学检测质控品要求》团体标准，以作为病理科进行免疫组织化学检测设置质控品的指导性文件。

本文件是基于长期以来逐步发展并建立的免疫组织化学检测质控品的应用原则，为各级各类医疗机构病理科提供了一个系统的框架，以规范与病理免疫组织化学检测质控品相关的应用要求。这个框架涵盖了病理免疫组织化学检测质控品的设置、设计、操作、判读和质量控制等方面，并对相关要求进行了详细的规定。

本文件专门为各级各类医疗机构病理科参与免疫组织化学技术操作、判读、诊断的病理医生、病理技师及其他研究人员所制定的，旨在为这些专业人员提供一个系统的、全面的标准，以便各级各类医疗机构病理科更加规范、有效地应用病理免疫组织化学检测质控品，从而确保免疫组织化学检测的准确性和稳定性。

对于相关领域的其他研究人员或制造商、以及在免疫组织化学检测全流程中涉及的供方和其他各方，本文件可以用作开发和使用的参考文件。

对于某些特定的免疫组织化学检测质控品，可能会有其他标准或法规规定应用特定的设置、设计、操作、判读、质量控制等要求，在这些情况下，需要遵守这些标准或法规文件所述的要求。

病理免疫组织化学检测质控品要求

1 范围

本文件规定了病理免疫组织化学检测项目中质控品的设置及使用过程的技术规范,包括但不限于质控品的设计、质控品种类的选择、实验技术操作流程、质控品的判读、结果不合格的处理及在病理诊断报告中的呈现方式等。

本文件适用于各级各类医疗机构病理科参与免疫组织化学技术操作、判读、诊断的病理医生、病理技师及其他研究人员。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 22576 医学实验室 质量和能力的专用要求

GB/T 27424—2020 合格评定 非可溯源生物物质控品 质量控制规范

GB/T 42061—2022 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

YY/T 1181—2021 免疫组织化学试剂盒

CNAS-CL02-A001:2023 医学实验室质量和能力认可准则的应用要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

免疫组织化学 immunohistochemistry, IHC

利用抗原与抗体特异性结合的原理,用已知抗体来检测待测组织或细胞中的目标抗原,并通过标记抗体的化学呈色反应(荧光素、酶、金属离子、同位素、色原体)对组织细胞内的抗原进行定位、定性及定量研究的实验技术,简称“免疫组化”,缩略语为“IHC”。

3.2

病理免疫组织化学检测质控品 pathology immunohistochemistry control specimen

是病理科在免疫组化检测过程中,相对于待测样本设置的对照物,是对病理科建立免疫组化检测体系的验证。

注1:可以是组织、细胞和类组织等,用于监测检测流程的稳定性和检测试剂的有效性,以保证检测结果的准确性,达到免疫组化质量控制的目的。病理免疫组织化学检测质控品在本文件中简称“质控品”。

注2:质控品与免疫组化对照、对照物、对照品、对照物质和质控物质是 synonym。

3.3

非特异性染色 non-specific staining

免疫染色过程中,凡不属于特异性抗原抗体反应所出现的染色通常称为非特异性染色。

[来源：YY/T 1181-2021, 3.7]

3.4

标准化 normalization

在免疫组化检测中，通过制定、发布和实施统一标准来达到检测结果的一致性。检测的标准化必须去除在样本制备、检测流程和检测试剂中存在的影响因素。

3.5

免疫组化染色的检测下限 low limit of detection, LLOD

在已知的可低表达某一抗原蛋白的组织/细胞成分中观察的阳性反应，其设置必须遵循适用原则。

3.6

稳定性 stability

1) 质控品的稳定性：质控品在规定界限内保持其性能特性的能力。

注：指质控品在规定条件下，其组成和性能是否保持不变的能力。比如一个稳定的质控品应该在规定的保存条件下，在有效期内保持其特定的性能。稳定性是评估质控品质量的重要指标。

2) 检测流程的稳定性：指免疫组化的实验条件，包括抗体孵育温度/时间等的一致性；以及免疫组化的实验步骤，包括修复、洗涤、孵育、显色等步骤的一致性。

3) 检测结果的稳定性：在相同样本和实验条件下，重复进行免疫组化检测，得到的结果是一致的。

3.7

均匀性 homogeneity

质控品各指定部分中某个特定特性值的一致性。

[来源：GB/T 27424-2020, 3.3]

3.8

准确性 accuracy

检测结果与检测真值之间的一致程度。

3.9

可重复性 reproducibility

即检测精确度，指相同的条件下，获得的一系列检测结果的一致程度。

3.10

特异性 specificity

用于描述样本中有其它物质存在时，检测程序只检测被检测物的能力。在免疫学中，特异性是指抗原抗体发生反应的强度并与非特异性物质或干扰物不相结合的特性。免疫组化检测分析特异性主要依赖于整个检测系统中一抗和二抗的特异性。

3.11

互换性 commutability

质控品的一种特性,指用两个测量程序对该质控品的性能进行检测所得检测结果的对应关系与对其它给定材料所得的对应关系之间的一致性。

3.12

短串联重复序列 short tandem repeats, STR

短串联重复序列,也称微卫星 DNA (microsatellite DNA), 是一段包含 1-6 bp 的重复 DNA 序列。由于其多态性和高突变率, 又被称为细胞的 DNA 指纹。

通过 STR 信息建立细胞系的遗传特性, 通过 STR 鉴定可检测细胞是否发生交叉污染或者误认的情况。

3.13

单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphisms, SNP

在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性, 包括碱基的颠换、转换、插入和缺失。

3.14

DNA 条形码 DNA barcode

生物体内能够代表该物种特征的、标准的、有足够变异的、易扩增且相对较短的DNA 片段。DNA条形码技术是利用生物体DNA中一段保守片段对物种进行快速准确鉴定的新兴技术, 该技术基于对线粒体基因细胞色素c氧化酶亚基1 (通常称为CO1, COI1或COX1) 测序结果进行分型。

4 质控品的分类及设置要求

4.1 质控品分类

质控品可按性质、来源、用途、质控精细化程度、供应来源和级别进行分类, 不同类别质控品的特点、区别及优缺点分析见附录D。

4.1.1 按性质分类

质控品分为内对照/内质控品和外对照/外质控品。

内对照/内质控品: 指存在于待测样本内部, 无需独立提供的质控品。

外对照/外质控品: 指独立于待测样本外, 需要额外添加的质控品。

4.1.2 按来源分类

质控品分为组织质控品和细胞质控品。

组织质控品: 指采用组织或组织制品作为质控品; 组织质控品包括剩余组织质控品、类组织质控品 (详见附录 F), 又依据制作工艺可分为组织切片质控品、组织悬液质控品等。

细胞质控品: 指采用细胞制品作为质控品; 细胞质控品包括液态细胞质控品 (详见附录 E)、固态细胞质控品等。

4.1.3 按用途分类

质控品分为阳性质控品和阴性质控品。

阳性质控品：指已知含有目标抗原的免疫组化质控品。

阴性质控品：指已知不含目标抗原的免疫组化质控品。

4.1.4 按质控精细化程度分类

质控品分为批次质控品和片内质控品。

批次质控品：指针对某项抗体检测的每个待测样本批次设置的质控品，批次质控品可以设置在每批次待测样本中的任意一张上。（注：对超过一张待测样本进行检测，视为每批次检测。）

片内质控品：指在每张待测样本玻片上设置的质控品。

4.1.5 按供应来源分类

质控品分为自制质控品和商品化质控品。

自制质控品：指由各级各类医疗机构病理科自行制备和使用的质控品。

商品化质控品：指由体外诊断试剂制造商开发和销售的质控品；商品化质控品须在特定的质量标准下生产和包装，以保证其均匀性和稳定性。

4.1.6 按级别分类

质控品分为Ⅰ级质控品和Ⅱ级质控品。

Ⅰ级质控品：指经专业权威部门、机构、国家质控中心等认定或比对过的质控品（包括但不限于组织、细胞、商品化质控品以及未来可能发现的更加稳定、特异、准确的物质）。主要用于国家、省（市）层面的外部室间质控、科室免疫组化检测方法的建立、对Ⅱ级质控品的校准，亦可用于监测日常免疫组化检测的质量。

注：国际特设专家委员会推荐的18种病理诊断抗体的Ⅰ级质控品列表见附录C。如采用商品化质控品做Ⅰ级质控品，除应满足前述定义的要求外，还应满足本文件5.4.1至5.4.3的要求。

Ⅱ级质控品：指经过Ⅰ级质控品比对验证过的质控品、或经过3家三级或以上医院病理科比对、或通过省级质控中心指导下建立科室标准化流程完成验证确认的质控品（包括但不限于组织、细胞、商品化质控品以及未来可能发现的更加稳定、特异、准确的物质）。主要用于病理科日常免疫组化质量的监控和免疫组化检测流程的校验；关键性抗体（如伴随诊断抗体）的质控品宜和Ⅰ级质控品进行比对验证。

注：如采用商品化质控品做Ⅱ级质控品，除应满足前述定义的要求外，还应满足本文件5.4.1至5.4.3的要求。

4.2 设置要求

- 4.2.1 质控品的设置：用于免疫组化检测性能验证、或者应严格质控的项目（见 4.2.2 至 4.2.4）、或者抗体容易出现异常着色的项目和使用生物素化检测系统时，应同时设置阳性质控品和阴性质控品；其余检测项目每批次检测实验均宜设置阳性质控品
- 4.2.2 与治疗药物靶点检测相关的病理检测项目和伴随诊断项目，应设置片内质控品。
- 4.2.3 临床稀有病例、感染类疾病、与遗传性疾病相关的病理检测项目，应设置片内质控品。当无法获得阳性质控品时，应关注内对照或由实验室负责人确认是否达到预期用途。
- 4.2.4 基因变异（如突变或缺失）类病理检测项目，应设置片内质控品。
- 4.2.5 与诊断或鉴别诊断相关的病理检测项目，宜设置片内质控品。

5 质控品的设计与选择

5.1 质控品设计要求

- 5.1.1 即使存在内对照的情况下，仍宜设计质控品作外对照，综合监测免疫组化染色结果。
- 5.1.2 半定量或定量检测项目：应设计与待测样本的判读梯度相对应的不同梯度的阳性质控品（如强阳、中阳、弱阳）和阴性质控品。
- 5.1.3 质控品宜与待测样本置于同一张切片上，以确保所用试剂同时与患者样本和质控品反应，最大限度保证二者检测条件的一致性。
- 5.1.4 质控品日常操作规范及常用应严格质控项目的质控品设计示例要求见附录 B。

5.2 组织质控品的选择

5.2.1 阳性质控品的选择

- 5.2.1.1 优先选择含目标抗原的正常组织。
- 5.2.1.2 在缺少含目标抗原的正常组织或正常组织中目标抗原表达不能满足质控要求时，在来源及风险可控前提下，可选择已被证实含目标抗原的、弱至中等阳性表达的肿瘤组织。
- 5.2.1.3 肿瘤组织质控品应优先选用与待测样本具有相同瘤种或相同肿瘤亚型的组织。

5.2.2 阴性质控品的选择

- 5.2.2.1 优先选择不含目标抗原的正常组织；正常组织不能满足质控要求时，在来源及风险可控前提下，也可选择已被证实不含目标抗原的肿瘤组织。
- 5.2.2.2 肿瘤组织质控品应优先选用与待测样本具有相同瘤种或相同肿瘤亚型的组织。

5.3 细胞质控品的选择

- 5.3.1 细胞质控品应具有溯源性证明资料或基因工程细胞系鉴定资料。
- 5.3.2 细胞质控品应具有与组织质控品的互换性。
- 5.3.3 细胞质控品的细胞密度应适中，且在低倍镜视野下其细胞应呈现单层均匀分布。

5.4 商品化质控品的选择

- 5.4.1 商品化质控品应由具有中国合格评定国家认可委员会认证（CNAS 认证）或中国计量认证（CMA 认证）或具有等同资质的第三方检验机构开具检验证明，该检验证明应包含基因组学和蛋白质组学相关检验的结论。
- 5.4.2 商品化质控品应具有不少于三家省级或以上不同临床病理质控中心就不同方法的实用性、可重复性进行比对和验证的临床试验资料。
- 5.4.3 质控品生产企业应具备相应的专业技术人员、相适应的仪器设备和生产环境；应按照

GB/T 42061-2022 建立相应的质量管理体系，形成文件和记录，加以实施并保持有效运行。

6 操作方法及程序

6.1 质控品的操作方法

6.1.1 质控品在免疫组化检测流程中应遵循与待检样本完全相同的检测步骤、条件和检测平台。

6.1.2 免疫组化检测步骤应符合《临床技术操作规范:病理学分册》的操作要求。

6.2 质控品的自动化检测

6.2.1 宜使用全自动免疫组化染色仪器，提升批次间及日间染色流程的标准化，实现染色结果的一致性。

6.2.2 推荐使用具有自动化加样功能的免疫组化染色仪器。

6.2.3 对仪器平台有要求的试剂，应保证染色结果的一致性。

7 质控品的判读与报告

7.1 质控品判读基本原则

质控品的判读依据免疫组化的基本判读原则，其中商品化质控品的判读可依据产品说明书推荐的判读原则。本文件中所涉及的常用应严格质控项目的质控品的染色结果判读标准见附录A、国际特设专家委员会推荐的18种病理诊断抗体的 I 级质控品的染色结果判读标准见附录C。

7.2 质控品判读与报告

7.2.1 在判读待测样本染色结果之前，应先判读质控品的染色结果。

7.2.2 质控品的检测结果符合设计预期，即判定本次免疫组化检测合格。

7.2.3 阳性质控品或阴性质控品结果不符合预期时，均判定为本次免疫组化检测失败。

7.2.4 质控品的检测结果应呈现在最终的病理诊断报告中，包括质控品的类型、检测结果是否合格等，同时符合 CNAS-CL02-A001:2023 的要求。

8 检测失败的处理方法

8.1 应建立检测失败的处理程序，确保及时发现、识别检测失败。

8.2 应梳理排查检测失败的原因，排除原因后重新检测。

8.3 应记录检测失败的原因、应急补救措施、纠正措施及解决方案，以便实时溯源。

9 质控品的质量控制

9.1 自制质控品的质控要求

9.1.1 通用要求

9.1.1.1 自制质控品应有制备程序，至少包括制备方法、稳定性和均匀性评价方案，以及制备、验证和评价记录。

9.1.1.2 每批次自制质控品投入使用前应进行性能确认,确认结果应由质控负责人或其授权的病理医师签字认可。

9.1.2 具体要求

9.1.2.1 自制组织质控品可以是满足患者相关病理检查后的剩余组织样本或尸检样本;尸检样本因热缺血时间长而应作为最后的选择。

9.1.2.2 自制组织质控品应建立质控品使用程序,使其领用、追溯、储存、应用等符合要求。

9.1.2.3 自制组织质控品的实验处理应最大限度地接近待测样本,包括与待测样本以相同的方式取材、固定、脱水、包埋、制片和储存等,确保自制组织质控品与患者样本的互换性。

9.1.2.4 自制细胞质控品应与组织质控品或验证结果符合预期要求的组织进行染色结果一致性比对验证,避免自制细胞质控品的物质互换性问题。

9.1.2.5 自制细胞质控品应具有溯源性证明资料或基因工程细胞系鉴定资料。溯源性证明资料应包括细胞来源于符合预期要求的组织验证结果、STR 基因分型和/或单核苷酸多态性(SNP)鉴定和/或 DNA 条形码技术鉴定等可以确认细胞来源的证明资料。基因工程细胞系鉴定资料应包括测序分析和免疫学验证资料。

9.2 商品化质控品的质控要求

9.2.1 通用要求

9.2.1.1 商品化质控品应符合 5.4.1 至 5.4.3 的要求。

9.2.1.2 商品化质控品购入后,应立即进行验收。验收内容包括:产品名称、规格、生产批号、生产厂家、储存条件和有效期等。

9.2.1.3 商品化质控品验收后,投入使用前应组织质控品或验证结果符合预期要求的组织进行染色结果一致性比对验证并记录。比对样本应包括:阳性组织、阴性组织,验证性能应包括商品化质控品染色情况(阴/阳性结果)、有无背景或非特异性染色、商品化阳性质控品的染色定位是否准确等。

9.2.1.4 对于同次送货的同批号商品化质控品,可选择其中一份进行验证。对于不同批号或不同时间送货的同批号商品化质控品应进行再次验证。实验室验证合格后,商品化质控品才可进行相关质控品信息的登记入库。

9.2.1.5 当无法获得合适的比对组织样本时,可由省级或以上病理质控中心或由其授权的单位对商品化质控品进行验证,质控中心验证合格后,也可采购入库。

9.2.1.6 商品化质控品的使用说明,包括制造商提供的使用说明应易于获取。应按制造商说明使用商品化质控品。

9.2.2 具体要求

商品化细胞质控品应具有溯源性证明资料或基因工程细胞系鉴定资料。溯源性证明资料应包括 STR 基因分型和/或单核苷酸多态性(SNP)鉴定和/或 DNA 条形码技术鉴定等可以确认细胞来源的证明资料。基因工程细胞系鉴定资料应包括测序分析和免疫学验证资料。

10 管理和文件

10.1 质控品管理

质控品管理应符合 CNAS-CL02-A001:2023 和 GB/T 22576 的相关要求。

10.2 文件与记录要求

10.2.1 实验室应控制与本文件要求有关的内部和外部文件。应建立质控品管理控制程序，该程序应包括质控品的自制或采购、设计与选择、应用、验证或确认等内容，并确保实验室各层级人员理解和实施。

10.2.2 实验室应建立和保存清晰的记录以证明满足本文件的要求。应建立和实施与质控品相关的记录管理和控制程序，该程序应包括对记录的填写、存放、修改、备份、归档、检索、保存和处置等。记录应包括文字记录和实物切片。实验室各层级人员应理解质控品记录和溯源的重要性，并确保相关要求得到实施。（文字记录和实物切片参见《病理科建设与管理指南（试行）》）

附 录 A
(规范性)
质控品的染色判读

本文件列举了常用应严格质控项目的质控品及染色结果判读标准示例，见表A.1。

表A.1 常用应严格质控项目的质控品及染色结果判读标准

抗体名称	质控品	染色结果判读标准
PD-L1	扁桃体	扁桃体浅表鳞状上皮无染色，滤泡间区细胞绝大多数为阴性染色，生发中心巨噬细胞阳性染色，网状隐窝上皮细胞表现为弥漫性阳性染色，扁桃体浅表无染色的鳞状上皮层可同时作为阴性内对照。
	胎盘	滋养层细胞呈现均匀中至强阳性的细胞膜染色和任何强度的细胞质染色，无染色的胎盘绒毛间质和脉管可作为阴性内对照。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的细胞膜染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。部分细胞因切片厚薄程度的影响，染色略弱。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
HER2	乳腺癌（HER2 3+）	10%以上的浸润癌细胞中观察到强烈、完整的细胞膜染色。
	乳腺癌（HER2 2+）	10%以上的浸润癌细胞中观察到弱至中等阳性的完整的细胞膜染色；或≤10%的浸润癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色。
	乳腺癌（HER2 1+）	10%以上的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色。
	乳腺癌（HER2 0）	未观察到染色或在≤10%的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色。
	阳性细胞质控品（HER2 3+）	细胞应有强阳性的完整的细胞膜染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。部分阳性细胞染色因细胞重叠或细胞切面影响，可能会出现类似细胞质的染色，属于正常现象。
	阳性细胞质控品（HER2 2+）	应有大于 10%的细胞呈现弱至中阳性的完整的细胞膜染色。
	阳性细胞质控品（HER2 1+）	应有大于 10%的细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色，且多数细胞存在不完整的细胞膜点状染色。
	阴性细胞质控品（HER2 0）	在任何部位均无阳性染色。

ER	宫颈	几乎所有鳞状上皮、柱状上皮细胞（如果存在）和间质细胞（内皮细胞和淋巴细胞除外）呈现中至强阳性的细胞核染色。
	扁桃体	分散的滤泡树突状细胞/T 细胞和扁桃体鳞状上皮细胞呈现至少弱至中阳性的细胞核染色（LLOD）。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的细胞核染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
PR	宫颈	大多数柱状上皮细胞和间质（内皮细胞和淋巴细胞除外）呈现中至强阳性的明显的细胞核染色；大部分基底鳞状上皮细胞呈现至少弱但明显的细胞核染色。
	扁桃体	鳞状上皮细胞和生发中心细胞均阴性。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的细胞核染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
ALK	阑尾	迷走神经丛的神经节细胞和散在的轴突呈现至少弱至中阳性的细胞质染色，平滑肌细胞和上皮细胞不应出现染色。
	伴 EML4-ALK 易位的肺腺癌	几乎所有肿瘤细胞都呈现至少弱至中阳性的颗粒状细胞质染色。
	无 EML4-ALK 易位的肺腺癌	肿瘤细胞阴性。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的细胞质染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
MLH1	扁桃体	外套区 B 细胞呈现弱至中阳性的细胞核染色，生发中心 B 细胞呈现中至强阳性的细胞核染色。
	MLH1 表达缺失的结肠癌	肿瘤细胞阴性，间质细胞细胞核阳性。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的细胞核染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
PMS2	扁桃体	外套区 B 细胞呈现弱至中阳性的细胞核染色，生发中心 B 细胞呈现中至强阳性的细胞核染色。

MSH2	PMS2 表达缺失的结肠癌	肿瘤细胞阴性，间质细胞细胞核阳性。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的细胞核染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
MSH2	扁桃体	外套区 B 细胞呈现弱至中阳性的细胞核染色，生发中心 B 细胞呈现中至强阳性的细胞核染色。
	MSH2 表达缺失的结肠癌	肿瘤细胞阴性，间质细胞细胞核阳性。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的细胞核染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。
MSH6	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
	扁桃体	外套区 B 细胞呈现弱至中阳性的细胞核染色，生发中心 B 细胞呈现中至强阳性的细胞核染色。
	MSH6 表达缺失的结肠癌	肿瘤细胞阴性，间质细胞细胞核阳性。
EBER	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的细胞核染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
	EBV 感染的伯基特淋巴瘤	肿瘤细胞细胞核阳性。
EBER	EBV 感染的鼻咽癌	肿瘤细胞细胞核阳性。
	EBV 感染的胃癌	肿瘤细胞细胞核阳性。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的细胞核染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。
Helicobacter pylori (简称 HP)	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
	HP 感染的胃组织	高倍镜下可见，感染区域的腺上皮腔面或细胞质中出现螺旋形、弧形、球状或杆状阳性染色。未感染区域无阳性染色。
	阳性细胞质控品	参考质控品说明书。
Helicobacter pylori (简称 HP)	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。

HBsAg	HBV 感染的肝组织	HBV 感染的肝细胞呈现细胞质颗粒状染色。未感染区域肝细胞阴性。
	阳性细胞质控品	参考质控品说明书。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
Ki67	扁桃体	几乎所有生发中心 B 细胞（包括暗区和明区）以及鳞状上皮基底旁细胞均为中至强阳性的细胞核染色。
	阑尾	大多数基底柱状上皮细胞均为中至强阳性的细胞核染色。
	肝脏	大多数正常肝细胞均为阴性染色，散在中性粒细胞不应表现任何程度的细胞核染色，只有炎症和反应性改变时才偶尔可见中性粒细胞阳性。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的细胞核染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
CD20	扁桃体	几乎所有生发中心 B 细胞和套区 B 细胞均为中至强阳性的细胞膜染色，浆细胞也呈一定程度的弱阳性。
	阑尾	固有层散在浆细胞常呈一定程度的弱阳性的细胞膜染色（LLOD）。
	肝脏	散在 B 细胞均为中至强阳性的细胞膜染色。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的完整的细胞膜染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。部分阳性细胞染色因细胞重叠或细胞切面影响，可能会出现类似细胞质的染色，属于正常现象。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
CD117	阑尾	固有层中几乎所有 Cajal 细胞（卡哈尔间质细胞）和肥大细胞呈现强阳性的细胞膜染色；新生血管结构、隐窝基底中散在上皮细胞细胞膜呈现弱到中等强度染色；而固有肌层中的平滑肌细胞或血管周围的平滑肌细胞没有任何染色。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的细胞膜细胞质染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。部分阳性细胞染色因细胞重叠或细胞切面影响，可能会出现类似细胞质的染色，属于正常现象。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。

CD10	扁桃体	几乎所有的生发中心 B 细胞呈现中至强阳性的细胞膜染色，套区 B 细胞和鳞状上皮细胞均阴性。散在分布的中性粒细胞呈现至少弱阳性的细胞膜染色。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的完整的细胞膜染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书，部分阳性细胞染色因细胞重叠或细胞切面影响，可能会出现类似细胞质的染色，属于正常现象。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
p53	扁桃体	超过 50%的生发中心 B 细胞呈现弱至中阳性的细胞核染色。
	阑尾	隐窝基底部分的分散的上皮细胞呈现弱至中阳性的细胞核染色，而腔上皮细胞是阴性的。
	阳性细胞质控品	细胞应有中至强阳性的细胞核染色，细胞染色阳性率参考质控品说明书。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。
HMB45	黑色素瘤	活化的和肿瘤性黑色素细胞呈现强阳性的细胞质染色。
	皮肤	基底层色素细胞呈现细胞质染色。
	阳性细胞质控品	参考质控品说明书。
	阴性细胞质控品	参考质控品说明书。

附录 B
(规范性)
质控品日常操作规范

B.1 质控品位置演示

质控品位置演示见图 B.1。

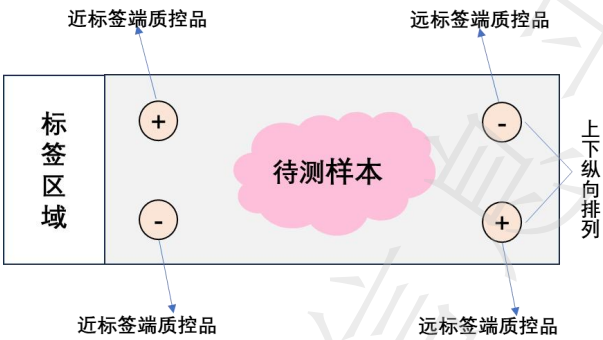


图 B.1 质控品位置演示

B.2 质控品具体设计要求

本文件列举了常用应严格质控项目的质控品具体设计要求见表 B.1。

表 B.1 常用应严格质控项目的质控品具体设计要求

抗体名称	质控品设计	位置要求	质控品排列方式
PD-L1	至少 1 个阳性组织质控品 至少 1 个阴性组织质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
HER2	至少 1 个强阳性质控品 至少 1 个中阳性质控品 至少 1 个弱阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
ER	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
PR	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
ALK	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
MLH1	至少 1 个阳性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列

	至少 1 个阴性质控品		
PMS2	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
MSH2	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
MSH6	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
EBER	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
HP	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
HBsAg	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
Ki67	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
CD20	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
CD117	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
CD10	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
p53	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列
HMB45	至少 1 个阳性质控品 至少 1 个阴性质控品	近标签端或远标签端	呈上下纵向排列

附 录 C
(资料性)

国际特设专家委员会推荐的 18 种病理诊断抗体的 I 级质控品列表

本文件列举了 18 种由国际特设专家委员会推荐的病理诊断抗体的 I 级质控品及其染色结果判读标准，见表 C.1。

表 C.1 18 种病理诊断抗体的 I 级质控品及其染色结果判读标准

抗体名称	质控品	染色结果判读标准
CKpan	阑尾	几乎所有柱状上皮细胞均为中至强阳性细胞质染色（可见膜深染）。
	肝脏	绝大多数肝细胞至少显示弱至中度阳性细胞质染色并伴膜深染（LLOD）。
	扁桃体	所有鳞状上皮细胞均为中至强阳性细胞质染色，CKpan显示间质网状细胞呈弱至中度阳性细胞质染色（LLOD）。
CK8/18（低分子量 CK）	阑尾	所有柱状上皮细胞均为中至强阳性细胞质染色（可见膜深染）。
	肝脏	绝大多数肝细胞至少显示弱至中度阳性细胞质染色并伴膜深染（LLOD）。
	扁桃体	散在鳞状上皮细胞呈中至强阳性细胞质染色（阳性细胞数因标本不同而异），CK8/18 阳性间质网状细胞呈弱至中度阳性细胞质染色（LLOD）。
CK5/14（高分子量 CK）	扁桃体	几乎所有鳞状上皮细胞均为中至强阳性细胞质染色。
	胰腺	闰管内散在柱状上皮细胞均为弱至中度阳性细胞膜染色（LLOD）。
	肝脏	均为阴性染色。
CK20	阑尾	几乎所有表层上皮细胞均为中至强阳性细胞质染色，绝大多数基底隐窝上皮细胞至少显示细胞质弱阳性（LLOD）。
	肝脏	均为阴性染色。
	扁桃体	均为阴性染色。
CK7	肝脏	几乎所有胆管上皮细胞均为中至强阳性细胞质染色。
	胰腺	几乎所有闰管上皮细胞均为弱至中度阳性细胞质染色（LLOD）。

	阑尾	通常呈阴性染色，散在柱状上皮细胞和内皮细胞可呈弱至中度阳性细胞质染色。
Vimentin	阑尾	上皮内散在 T 细胞均为弱至中度阳性细胞质染色，固有层大血管内皮细胞、间质细胞、巨噬细胞和淋巴细胞均为中至强阳性细胞质染色。
	肝脏	肝窦内所有内皮细胞和 kupffer 细胞均为弱至中度阳性细胞质染色（LLOD）。
	胰腺	绝大多数外分泌腺泡上皮细胞均为弱至强阳性细胞质染色。
TTF-1	甲状腺	几乎所有上皮细胞均为强阳性细胞核染色。
	肺	几乎所有肺泡细胞和终末支气管基底细胞均为中至强阳性细胞核染色，终末支气管柱状上皮细胞至少显示弱阳性细胞核染色（LLOD）。
	扁桃体	均为阴性染色。
CDX-2	阑尾	几乎所有上皮细胞均为强阳性细胞核染色，常可见弱阳性细胞质染色。
	胰腺	大多数闰管上皮细胞均为弱至中度阳性细胞核染色（LLOD）。
	扁桃体	均为阴性染色。
CEA	阑尾	黏膜表层上皮刷状缘均为中至强阳性染色，几乎所有上皮细胞均为弱至中度阳性细胞质染色（LLOD）；如果 CEA 在腺癌组织中过表达，那么黏膜表层染色是染色成功的唯一参照底限。
	扁桃体	散在鳞状上皮细胞呈中至强阳性细胞质染色（阳性细胞数因标本不同而异）。
	肝脏	均为阴性染色。
CD31	扁桃体	绝大多数套区 B 细胞均为弱至中度阳性细胞膜染色（LLOD）。
	胰腺	几乎所有内皮细胞均为中至强阳性细胞膜染色。
	肝脏	几乎所有肝窦内皮细胞均为弱至中度阳性细胞膜染色（LLOD）。
α -SMA	阑尾	所有血管、黏膜肌层及固有肌层的平滑肌细胞均为中至强阳性细胞质染色。

Desmin	扁桃体	几乎所有血管平滑肌细胞均为中至强阳性细胞质染色。
	肝脏	大多数窦周细胞至少显示弱至中度阳性细胞质染色（LLOD）。
	阑尾	黏膜肌层和固有肌层内所有平滑肌细胞均为中至强阳性细胞质染色，大多数血管平滑肌细胞呈弱至中度阳性细胞质染色（LLOD）。
CD3	肝脏	肝细胞均为阴性染色，血管散在平滑肌细胞可呈弱至中度阳性细胞质染色。
	扁桃体	上皮细胞和淋巴细胞均为阴性染色，血管散在平滑肌细胞可呈弱至中度阳性细胞质染色。
	扁桃体	滤泡间 T 区所有 T 细胞和生发中心内散在 T 细胞均为中至强阳性细胞膜染色。
	阑尾	上皮内散在 T 细胞均为弱至中度细胞膜阳性染色（LLOD）。
CD20	肝脏	散在 T 细胞至少显示弱至中度细胞膜阳性染色（LLOD）。
	扁桃体	几乎所有生发中心 B 细胞和套区 B 细胞均为中至强阳性细胞膜染色，浆细胞也呈一定程度的弱阳性。
	阑尾	固有层散在浆细胞常呈一定程度的弱阳性细胞膜染色（LLOD）。
Ki-67	肝脏	散在 B 细胞均为中至强阳性细胞膜染色。
	扁桃体	几乎所有生发中心 B 细胞（包括暗区和明区）以及鳞状上皮基底旁细胞均为中至强阳性细胞核染色。
	阑尾	大多数基底柱状上皮细胞均为中至强阳性细胞核染色。
	肝脏	大多数正常肝细胞均为阴性染色，散在中性粒细胞不应表现任何程度的细胞核染色，只有炎症和反应性改变时才偶尔可见中性粒细胞阳性。
S100	扁桃体	散在滤泡间区树突细胞均为弱至强阳性细胞核及细胞质染色（LLOD）。

CgA	胰腺	大多数胰岛内分泌细胞均为弱至强阳性细胞核及细胞质染色，所有脂肪细胞均为阳性染色（LLOD）。
	肝脏	肝细胞及胆管上皮细胞均为阴性染色，可见散在的树突状细胞阳性。
	阑尾	大多数神经节细胞和轴突均为弱至中度阳性染色（LLOD），神经内分泌细胞均为强阳性细胞质染色。
Syn	阑尾	大多数神经节细胞和轴突均为中至强阳性染色；大多数杯状细胞均为弱阳性细胞质染色（LLOD）。
	胰腺	大多数胰岛内分泌细胞均为中至强阳性细胞质染色。
	肝脏	肝细胞和胆管上皮细胞均为阴性染色，可见散在的周围神经轴突阳性染色。

附录 D
(资料性)
质控品的意义与特点

D.1 质控品的意义

D.1.1 规范使用质控品可以确保检测结果的稳定性和准确性，为病理诊断提供客观真实的依据，从而最大程度避免检测因素导致误诊或漏诊的情况发生。

D.1.2 质控品还可以用于监测检测设备、耗材、检测方法或检测系统的稳定性，以及定期校验检测系统，确保各组件的正常运行和准确性。

D.2 质控品的分类

依据质控品来源分类，质控品分为组织质控品和细胞质控品。

1) 组织质控品的分类

——依据组织来源分类，组织质控品分为剩余组织质控品和类组织质控品。

——依据制作工艺分类，组织质控品分为组织切片质控品和组织悬液质控品。

2) 细胞质控品的分类

细胞质控品分为液态细胞质控品和固态细胞质控品。

D.3 不同质控品的特征

D.3.1 剩余组织质控品

剩余组织质控品为医疗或诊断剩余的组织制成的质控品，包括正常组织质控品和肿瘤组织质控品。剩余组织的单组织、多组织切片质控品是目前临床常见的免疫组化质控品的表现形式。多组织切片质控品包括多块组织或多条组织包埋在一起，材料通常是正常组织和肿瘤组织的集合；其中“羊膜卷”制作形式具有圆形或椭圆形外观，可以把阳性对照组织局限在一个有形范围内，防止病理判读时误把对照组织看成被检组织。“羊膜卷”多组织质控品的通用制作方法见《实用现代病理学技术》。

目前，各个实验室制作“羊膜卷”切片的工艺存在较大差异，无法形成统一的制作标准。在无法采集“羊膜卷”的情况下，常见采用多组织集合包埋法来制备免疫组化质控品。

组织芯片也是常用的质控品形式。组织芯片适用于各种定性靶标的检测，更适用于对半定量靶标的着色强度进行质控。其通用制作方法如下：①找出已验证的免疫组化切片和对应蜡块。选择结果为0、1+、2+、3+各1例的切片（如HER2），在显微镜下找出目标部位并标记。②从标记好的蜡块上找出相应组织位置，用0.2 mm的空心针取出组织，并按照染色强度依次放入受体蜡块中。③把受体蜡块组织芯压平，并置于同等大小的包埋模具中。将模具放入65℃的烤箱，烘烤20 min。④取出后冷却，然后将组织芯片蜡块连续切片，每片2-4 μm厚。将切好的芯片裱贴于防脱载玻片的一端。⑤随机抽取第一张、中间一张及最后一张切片，验证其染色强度是否一致。验证合格后，将组织芯片储藏于干燥的切片盒中备用。

目前由于伦理风险以及难以实现标准化批量生产等原因，上述形式的剩余组织质控品，均不能用于市场化生产和销售。

D.3.2 类组织质控品

D.3.2.1 移植瘤组织质控品

将肿瘤细胞或组织移植到宿主动物体内，使其在宿主动物体内继续生长和扩散，该过程形成的瘤体称为移植瘤。使用移植瘤组织制成的免疫组化质控品，称为移植瘤组织质控品。目前已有少量商业化形式。

移植瘤组织质控品的制作方法如下：①移植瘤制备：将肿瘤细胞或组织植入实验动物体内，形成移植瘤。②移植瘤验证：对移植瘤组织及对照组织（包括已知表达目标抗原的移植瘤组织和不表达或低表达该抗原的阴性组织）进行免疫组化检测。③质控品筛选：仔细观察和记录移植瘤组织及对照组织的染色结果，选择符合预期的合格瘤体，由这些合格瘤体制作的质控品即为移植瘤组织质控品。

移植瘤组织质控品的制作需注意实验动物的选择、移植瘤的制备质量、迭代变异控制，抗体的特异性和效价、实验操作的规范性等因素，以确保实验结果的准确性和可靠性。目前，该方法仍然存在动物免疫性的背景问题，需要进一步优化。

D.3.2.2 类器官组织质控品

类器官是指在体外三维（3D）环境中培养生长的微型细胞簇，这些细胞簇在细胞因子、化学小分子抑制剂/激活剂、培养基及其他添加剂等物质作用下，经过自组织并分化为功能性细胞群，具有类似相应器官的组织结构和遗传学特点。

类器官可来源于胚胎干细胞（ESC）、诱导多能干细胞（iPSC）、成体干细胞（ASC），或者肿瘤组织。对于ESC/iPSC衍生的类器官，ESC/iPSC在各种细胞生长因子或小分子化合物（抑制剂/激活剂）以及基质胶和细胞培养添加剂的逐步分化方案下，能够按照类似于原肠胚形成和器官发生过程中的发育线索，从三个胚层生成类器官。对于ASC来源的类器官，ASC需要从胎儿或成人组织中产生；获得单个ASC或含有ASC的组织单元之后，再通过3D培养方案形成类器官。对于肿瘤组织来源的类器官，肿瘤组织内含有小部分具有干细胞活性的肿瘤细胞，通过将肿瘤来源的组织细胞或者分离出的肿瘤干细胞等进行3D培养，能够衍生出肿瘤类器官。

使用类器官制成的免疫组化质控品，称为类器官组织质控品。类器官组织质控品的制作需注意类器官的制备质量、迭代变异控制，实验操作的规范性等因素，以确保实验结果的准确性和可靠性。

D.3.3 组织悬液质控品

组织悬液质控品是一种通过对石蜡包埋组织切片进行碎片匀浆化处理制成的悬液型质控品。其制作方法如下：①选择蜡块：选择目标细胞成分多、纤维结缔组织少的蜡块；若周围纤维结缔组织较多，可预先修除结缔组织；若目标细胞较为分散但又没有更好的其它蜡块时，可使用组织芯片方法采取目标组织/细胞、然后集中包埋处理；②切片：对蜡块进行大量切片，切片厚度为2-3 μm ，并将切片放入离心管或烧杯内；③碎片匀浆化处理：用玻璃棒轻轻碾碎切片，并加入二甲苯溶解；充分溶解后进行离心，2500 rpm离心3 min弃上清；加入无水乙醇重悬混匀后再离心3 min弃上清；根据沉淀量1:20-1:50加入75%-100%乙醇重悬混匀，即为组织悬液质控品；④免疫组化检测：用10 μL 移液器分别在待测样本玻片的近标签端和远标签端滴加2-3 μL 组织悬液质控品，然后按日常检测流程进行烤片、检测及阅片。

组织悬液质控品在病理科的检测中具有很高的操作性，它能够大大提高检测的便利性。主要特点如下：①加样位置灵活；②批量使用工作量低：可以实现批量使用；③具有部分组织形态学特征。

D.3.4 液态细胞质控品

液态细胞质控品是由培养的工程化细胞系经特殊工艺制备而成的均一、稳定、标准化的细胞悬液。液态细胞质控品特征如下：①液体细胞质控品的细胞系可通过STR基因分型等分子检测技术进行细胞溯源；②液态细胞质控品的蛋白质结构、生物学活性、细胞状态与组织一致性高；③通过基因编辑技术构建蛋白过表达/不表达细胞系，可实现稀缺阳性靶标的长期稳定生产；④液态细胞质控品的蛋白质表达丰度经过标准化控制，保持高度均匀和稳定；⑤液态细胞质控品具有完整的细胞核、细胞膜、细胞质等亚细胞结构，与待检样本保持一致的蛋白表达定位；⑥液态细胞质控品的批间一致性高、标准化程度高。

目前，液态细胞质控品在病理科的检测中具有很高的操作性，它能够大大提高检测的便利性。主要特点如下：①加样位置灵活；②目前已有商品化及全自动使用形式；③无需进行额外的切片、捞片，可直接点样，节省了时间和人力；④可以实现批量使用，做到片片有质控；⑤不涉及伦理；⑥补充难以获取的组织对照等。

D.3.5 固态细胞质控品

固态细胞质控品是将培养的细胞进行福尔马林固定、石蜡包埋处理形成石蜡块，蜡块经切片、捞片制成固态细胞质控品。

固态细胞质控品是通过使用已知表达特定抗原的细胞株作为阳性质控品，以及不表达或低表达该抗原的细胞株作为阴性质控品，从而能够评估抗体的效能和检测的准确性。

D.3.6 其它种属来源质控品

其它种属来源的质控品可能包括不同动物模型的组织样本，如小鼠、大鼠、兔子、狗、猪等，这些动物模型经常用于模拟人类疾病的病理过程，故它们的组织样本可以作为质控品，用于评估免疫组化检测效果。其制作过程与常规病理样本的制作过程相同。

D.4 不同质控品的异同分析

对前述不同类别质控品的异同点进行分析，见表D.1。

D.5 不同质控品的优缺点分析

对前述不同类别质控品的优缺点进行分析，见表D.2。

表D.1 不同类别质控品的异同分析

质控品类别	剩余组织质控品	类组织质控品	组织悬液质控品	固态细胞质控品	液态细胞质控品	其他种属来源质控品
来源	医疗剩余人体组织	医疗剩余人体组织	医疗剩余人体组织	培养细胞系	培养细胞系	动物组织
有无伦理风险	有	无	有	无	无	无
前处理	抗原变性处理 (多聚甲醛+石蜡)	抗原变性处理 (多聚甲醛+石蜡)	抗原变性处理 (多聚甲醛+石蜡)	抗原变性处理 (多聚甲醛+石蜡)	抗原变性处理 (多聚甲醛+石蜡)	抗原变性处理 (多聚甲醛+石蜡)
形态	固态	固态	液态	固态	液态	固态
获得方式及难易度	需自制，繁琐，耗 时长	有商品化，极少，如 自制技术难度极高	需自制，繁琐，耗 时长	可商品化采购，如 自制技术难度极高	可商品化采购，如 自制技术难度极高	有商品化，极少，如 自制技术难度极高
物料成本	低	很高	低	中	中	高
制备及使用人力成本	高	高	低	低	极低（全自动化）	高
自动化使用可能	无	无	无	无	可以	无
记录和可追溯便利性	低	低	低	低	高	低
片内质控可实现性	难	难	易	难	易	难
质控方案灵活性 (加样位置/数量)	低	低	高	低	高	低
成品有效期	长	长	较长	短	较长	长
匀质性	低，异质性高	低，异质性高	低，异质性高	匀质性很高	匀质性很高	低，异质性高
具备阴阳性质控品	具备	具备	具备	具备	具备	具备
稀缺靶点的质控品	不易获得	易获取	不易获得	易获取	易获取	不易获得
标准化程度	相对低	相对低	相对低	可符合 GB/T 42061， 标准化程度高	可符合 GB/T 42061， 标准化程度高	相对低

表D.2 不同类别质控品的优缺点分析

质控品类别	优点	缺点
剩余组织质控品	形式接近待检组织，包含组织形态学等全面的组织信息； 大部分检测指标对应的组织样本材料易于获取，材料成本忽略不计；	须实验室自行制备、管理，工作量较大，人工成本高昂； 难以实现严格的质量控制，材料和制备过程的标准化程度较低； 部分重要的检测指标对应的组织样本难以稳定持续性获取； 跨院使用，存在伦理风险，须经复杂和严格的伦理审查程序； 难以实现使用过程的标准化、自动化和质控记录的管理和溯源；
类组织质控品	形式接近待检组织，包含组织形态学等全面的组织信息； 存在商品化质控品，无需实验室自行制备和管理，无需相应的人工成本； 质控品的标准化程度高； 不存在伦理风险，便于跨院使用场景；	与实验室自制质控品相比，存在额外材料成本，且成本很高； 难以实现使用过程的标准化、自动化和质控记录的管理和溯源；
组织悬液质控品	大部分检测指标对应的组织样本材料易于获取； 材料成本低廉； 使用方式简单易行；	须实验室自行制备、管理，工作量较大； 难以实现严格的质量控制，材料和制备过程的标准化程度较低； 部分重要的检测指标对应的组织样本难以稳定持续性获取； 跨院使用，存在伦理风险，须经复杂和严格的伦理审查程序； 难以实现使用过程的标准化、自动化和质控记录的管理和溯源；
液态细胞质控品	存在商品化质控品，无需实验室自行制备和管理，无需相应的人工成本； 可全自动化使用，使用过程中的人工成本忽略不计，且使用过程标准化程度较高； 质控品的标准化程度很高； 易于实现质控记录的管理和溯源； 不存在伦理风险，便于跨院使用场景；	形式与待检组织差异较大，无法包含组织形态学等全面的组织信息； 与实验室自制质控品相比，存在额外材料成本；

固态细胞质控品	存在商品化质控品，无需实验室自行制备和管理，无需相应的人工成本； 质控品的标准化程度很高； 不存在伦理风险，便于跨院使用场景；	形式与待检组织差异较大，无法包含组织形态学等全面的组织信息； 与实验室自制质控品相比，存在额外材料成本； 难以实现使用过程的标准化、自动化和质控记录的管理和溯源；
其他种属来源质控品	形式接近待检组织，包含组织形态学等全面的组织信息； 大部分检测指标对应的组织样本材料可以通过制备获得； 不存在伦理风险，便于跨院使用场景；	尚未有商品化产品，实验室自行制备的难度和成本很高； 难以消除种属差异带来的，和目标检测样本的差异； 难以实现使用过程的标准化、自动化和质控记录的管理和溯源；

附录 E

(资料性)

液态细胞质控品

E.1 定义

液态细胞质控品，是指由培养的工程化细胞系经特殊工艺制备而成的均一、稳定、标准化的细胞悬液。

该细胞系在其特定的亚细胞结构（细胞核、细胞膜、细胞质等）上明确具有或明确排除了特定生物标记物（即免疫组织化学检测的蛋白靶标）的表达，该生物标记物的状态与患者组织样本中待检的目标生物标记物具有高度相似性，且表达丰度稳定可控，在正确且完整的免疫组化实验检测中，应该得到预设的染色结果（包括染色定位、染色强度、阳性率、染色形态等指标）。在免疫组化实验条件出现明显偏差的时候，其染色结果会偏离预设结果，进而可以提示操作者该染色结果不可信。避免因染色结果的错误而导致的诊断风险。

E.2 使用方法

E.2.1 自动化应用操作方法

E.2.1.1 可使用配套的全自动免疫组织化学染色系统（包括全自动质控加样模块和切片染色模块），或全自动免疫组织化学质控加样染色一体机完成质控品智能加样和染色的全过程。

E.2.1.2 切片准备：在配套的系统软件上，打印标签，粘贴到对应的待检组织样本切片（白片）的玻片上，然后将切片放入全自动质控加样模块（玻片处理系统）的玻片架中。

E.2.1.3 质控瓶上载及信息录入：将液态细胞质控品试剂瓶上载至仪器指定位置的瓶架中。在设备屏幕“质控品”菜单界面下，点击“扫码质控品”，设备将自动采集全部质控品试剂的二维码信息，并显示在设备屏幕上相应的质控瓶图案处。

E.2.1.4 质控加样方案设置：在设备屏幕“玻片”菜单界面下，点击“质控加样设置”，可对每个检测靶标的质控品加样方案进行个性化设置，包括质控品的种类（阴/阳性、强度梯度等）、数量、加样位置等。

E.2.1.5 质控品加样：点击“开始加样”选项，设备将按照预设的质控加样方案，全自动智能化的完成液态细胞质控品试剂在每一张待检组织样本切片上的滴加工作，经过自动升温烤片之后，液态细胞质控品可牢固的固定在玻片的指定位置表面。

E.2.1.6 质控品染色：质控品加样完成后，将切片上载至切片染色模块（全自动免疫组织化学质控加样染色一体机可忽略此步骤），按照预设的免疫组化染色流程，液态细胞质控品和待检组织在同一染色环境下，完成全部免疫组化染色操作。

E.2.1.7 全自动免疫组织化学染色系统可实现对所有切片的质控品设置及添加情况的记录，包括图片扫描，并实时传到实验室的LIS/HIS系统保存，便于信息追溯。

E.2.2 手工使用操作方法

E.2.2.1 使用混匀仪将液态细胞质控品试剂重悬，使之形成均一的细胞悬液（备注：无肉眼明显可见的颗粒状物质或细胞沉淀）。

E.2.2.2 使用10 μL 移液器吸取混匀后的阳性或阴性液态细胞质控品悬液，在每张待检组织切片玻片空白无蜡处，按照预设方案进行个性化滴加，每处滴加约1.5 μL 左右悬液，室温晾干。

E.2.2.3 质控品加样完成后，切片进行免疫组织化学染色，若在全自动免疫组化机上进行实验，则按照对应仪器的操作规程进行免疫组织化学染色；若使用手工方法进行实验，则按手工染色操作规程进行免疫组织化学染色。

E. 2. 3 质控品主要功能

E.2.3.1 监测免疫组化检测过程中试剂的覆盖范围，避免试剂覆盖不全导致的假阴性。

E.2.3.2 监测免疫组化检测过程中使用的试剂质量波动（抗体浓度不当、抗体效价下降等），避免因此而导致的假阳性、假阴性、非特异性染色、染色弱等错误的染色结果。

E.2.3.3 监测免疫组化检测过程中抗体试剂使用的准确性，避免因使用错误试剂而导致的假阳性、假阴性、非特异性染色、染色弱等错误的染色结果。

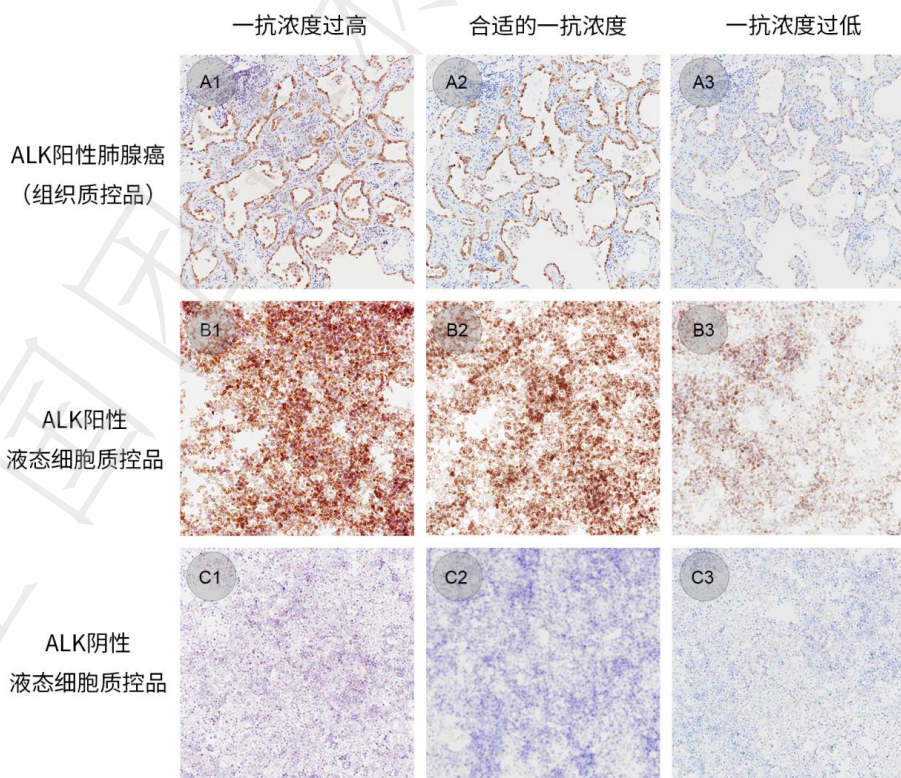
E.2.3.4 监测免疫组化检测过程中抗原修复条件，避免因抗原修复不当（pH值、修复时长、修复温度等异常），而导致的假阳性、假阴性、非特异性染色、染色弱等错误的染色结果。

E.2.3.5 监测免疫组化检测过程中抗体孵育条件，避免因抗体孵育条件异常（孵育时长、孵育温度异常、抗体过量蒸发等）而导致的假阳性、假阴性、非特异性染色、染色弱等错误的染色结果。

E. 2. 4 应用示例

E. 2. 4. 1 液态细胞质控品监测一抗试剂质量波动

以ALK免疫组化染色结果为例，当ALK阴性液态细胞质控品出现非特异阳性染色结果时，提示本次实验所使用的一抗浓度过高，此时同条件进行染色的ALK阳性肺腺癌（组织质控品）也出现了间质非特异阳性着色。当ALK阳性液态细胞质控品染色阳性强度下降至弱到中等且阳性率无法达到80%时，提示本次实验所使用的一抗浓度过低，此时同条件进行染色的ALK阳性肺腺癌（组织质控品）中的肿瘤细胞仅有弱的染色。（图E.1）



图E. 1 ALK液态细胞质控品监测一抗浓度变化

E. 2. 4. 2 液态细胞质控品监测抗原修复条件变化

以HER2免疫组化染色结果为例，当进行正常修复条件时，HER2 0/1+/2+/3+液态细胞质控品的染色结果符合《乳腺癌HER2检测指南》的判读标准分别为HER2 0：所有细胞无阳性染色；HER2 1+：大于10%的细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色；HER2 2+：大于10%的细胞呈现弱至中等强度的完整的细胞膜染色；HER2 3+：80%-100%细胞有强且完整的细胞膜染色。当修复使用条件不当（pH值不适）或修复时长不足时，HER2 1+/2+/3+细胞的染色结果较正常修复均呈现染色强度及阳性细胞数量的下降，无法满足HER2 1+/2+/3+的判读要求，提示同步染色的待检样本染色结果不可信，不适用于诊断结果判读。（图E.2）

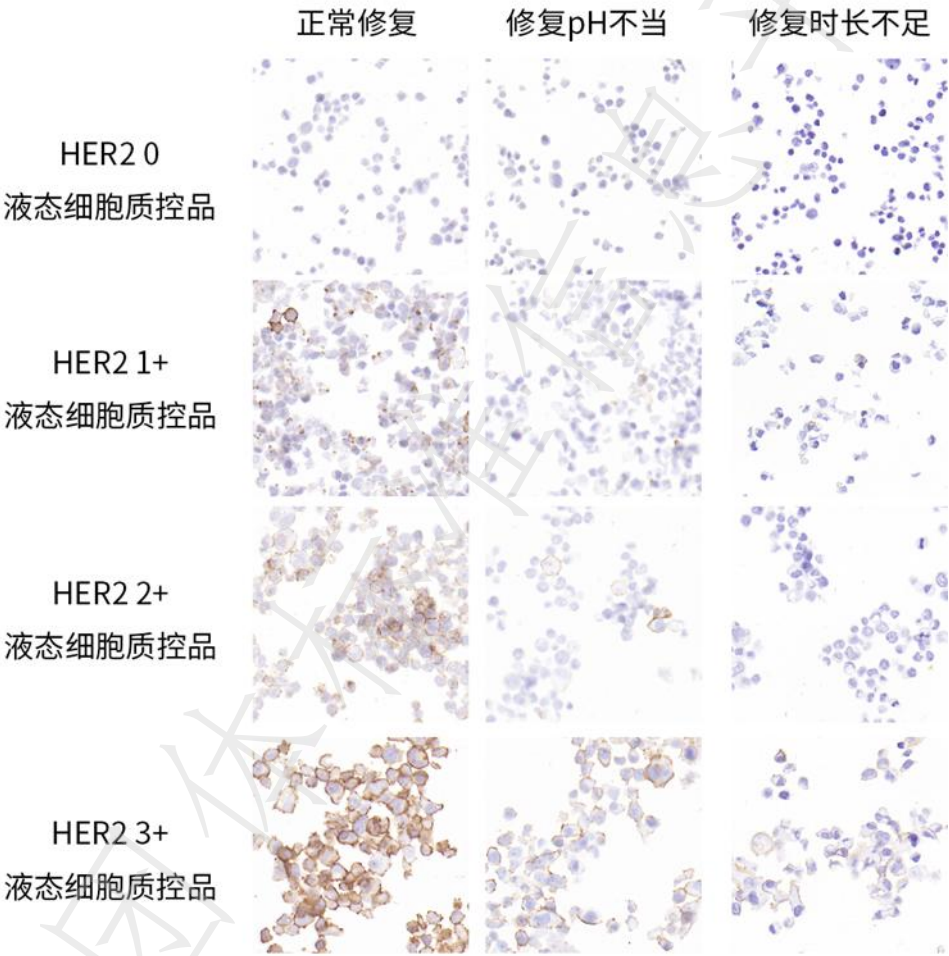


图 E. 2 HER2 液态细胞质控品监测修复条件变化

附录 F

（资料性）

类组织质控品

F.1 定义

在结构和功能上类似于真实组织，但并非从患者身上获取的，而是通过人工手段制造的组织，由这种组织制成的质控品，我们称之为类组织质控品。类组织质控品包括移植瘤组织质控品和类器官组织质控品。

F.2 应用与价值

F.2.1 移植瘤组织质控品

移植瘤模型是将患者来源的细胞或肿瘤组织移植到免疫缺陷小鼠体内，用于模拟患者的肿瘤生长和特性的动物模型。主要的移植瘤模型分为细胞系异种移植模型（CDX模型）和人源肿瘤异种移植模型（PDX模型）。

CDX模型是将体外传代培养的肿瘤细胞移植到免疫缺陷小鼠体内形成移植瘤。PDX模型是将患者组织或原代细胞直接植入免疫缺陷小鼠体内形成移植瘤。PDX模型保留了亲代肿瘤的组织病理学、分子特征和药物反应性，可作为临床前模型，在药物筛选、生物标志物开发和联合临床试验等方面更具优势。

由于移植瘤保留了肿瘤的病理形态学、细胞生物学机能、染色体特征、肿瘤标志物以及对药物的反应性等，因此，利用移植瘤制备的移植瘤组织质控品，可以更精确地模拟肿瘤的诊断特性，对稀有靶点的伴随诊断及预后判断等研究具有显著的促进作用。

F.2.2 类器官组织质控品

类器官是来源于干细胞或器官祖细胞的三维细胞聚集体，可分化和自组织形成具有人体相应器官的部分特定功能和结构。由于类器官具有人源性，可模拟器官发育和形成，在体外长期扩增中具有基因组稳定性，并能够形成活体生物库进行高通量筛选等优势，成为近年来备受关注的体外模型。

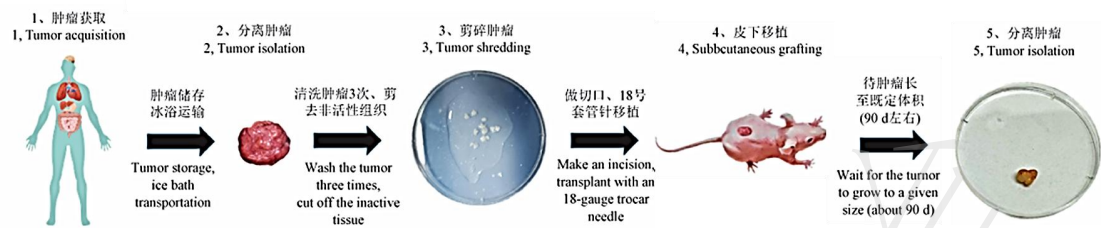
类器官技术在肿瘤研究中的独特价值在于其能够保留患者肿瘤的遗传多样性与异质性，包括组织病理特征、基因组特征、转录组表现、突变概况以及对药物的反应性。这种能力使研究者能够在实验室环境中复现肿瘤的复杂性，并支持长期和规模化培养，便于控制批次质量。

与传统方法相比，如使用人体组织剩余样品、细胞系和PDX动物模型，肿瘤类器官在维持遗传稳定性、再现肿瘤异质性、缩短实验周期或降低成本方面具有明显优势，使其成为病理免疫组化质控品的良好选择。

F.3 类组织的构建过程

F.3.1 移植瘤的构建过程

移植瘤的构建过程：①肿瘤获取及移植：将患者来源的肿瘤组织或原代细胞植入到免疫缺陷小鼠的体内；②肿瘤细胞的生长：术后，需要对小鼠进行定期的观察和记录，以确保肿瘤细胞在小鼠体内良好地生长；③分离肿瘤：当移植瘤生长到一定体积时，通过手术从小鼠体内取出肿瘤组织，用于后续的验证和研究。移植瘤的构建过程见图F.1。

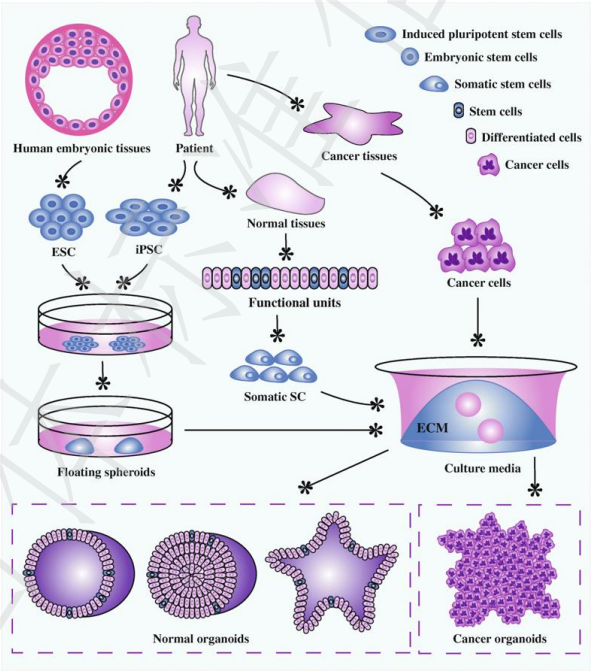


图F.1 移植瘤的构建过程

(刘张弛,王娟,陈旭.人源肿瘤异种移植小鼠模型研究进展[J].中国实验动物学报, 2023, 31(3):374-381.)

F.3.2 类器官的构建过程

类器官的构建过程：①体外自组织：采用成体组织或多功能干细胞，通过体外自组织方式形成3D培养物；②共培养和微环境重建：进一步通过建立适宜的共培养体系，包括引入多样化的细胞种类和细胞外基质，与3D培养物共同培养，以模拟和重建体内微环境；③组织培养技术的应用：运用一系列先进的组织培养技术，如浸没基质胶培养法、3D微流控培养法、气液界面培养法等，以精确再现器官固有结构中细胞的高度复杂性。类器官的构建过程见图F.2。

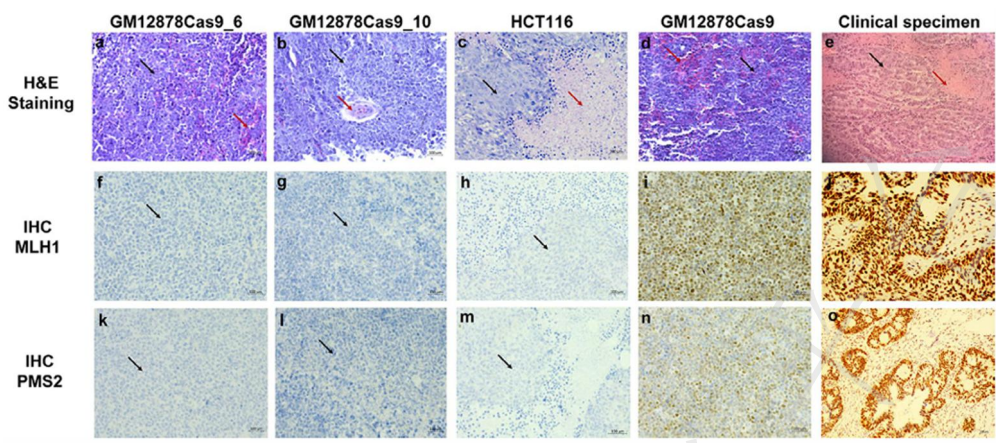


图F.2 类器官的构建过程

(Hu H, Lyu X, Yi M, et al. Organoid technology and applications in cancer research. J Hematol Oncol. 2018 Sep 15;11(1):116.)

F.4 应用示例

北京医院临床检验中心的李金明和张瑞研究员团队，成功应用CRISPR/Cas9技术建立了MLH1蛋白缺失型细胞系，并通过异种移植技术制备了移植瘤。经苏木素-伊红染色（简称HE染色）和免疫组化检测，这些样本与临床样本高度相似，验证了其作为MLH1缺失型免疫组化质控品的适用性。该成果为质控品的标准化提供了有力支撑，凸显了其在可持续性 > 组织形态学方面的优势。实验结果见图F.3。



F. 3 移植瘤样本与临床样本的HE及IHC染色比对

HE 和 IHC 检测显示，移植瘤组织样本具有与子宫内膜癌临床样本相似的组织形态。两种 CRISPR 编辑的 MLH1 缺失型细胞系（GM12878Cas9_6 和 GM12878Cas9_9）以及已知 MLH1 缺失的 HCT116 细胞系产生的移植瘤样本，均在 MLH1 和 PMS2 蛋白的核染色上呈现显著缺失。HE 染色中的红色箭头标出了出血、血管浸润和坏死区域；IHC 染色中的黑色箭头指向 MLH1 蛋白缺失的阴性肿瘤细胞。（*Li R, Zhang R, Tan P, et al. Development of novel quality control material based on CRISPR/Cas9 editing and xenografts for MLH1 protein deficiency testing. J Clin Lab Anal. 2021;35(5):e23746.*）

参 考 文 献

- [1] Goldsmith JD, Fitzgibbons PL, Swanson PE. Principles of Analytic Validation of Clinical Immunohistochemistry Assays. *Adv Anat Pathol*. 2015;22(6):384-387.
- [2] 《免疫组织化学检测技术共识》编写组.免疫组织化学检测技术共识[J].中华病理学杂志, 2019, 48(2):87-91.
- [3] Torlakovic EE, Francis G, Garratt J, et al. Standardization of negative controls in diagnostic immunohistochemistry: recommendations from the international ad hoc expert panel. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22(4):241-252.
- [4] Torlakovic EE, Nielsen S, Francis G, et al. Standardization of positive controls in diagnostic immunohistochemistry: recommendations from the International Ad Hoc Expert Committee. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2015;23(1):1-18.
- [5] 国家病理质控中心,中华医学会病理学分会,中国临床肿瘤学会肿瘤病理专家委员会.实体肿瘤 PD-L1 免疫组织化学检测专家共识(2021 版)[J].中华病理学杂志, 2021, 50(7):710-718.
- [6] 《乳腺癌 HER2 检测指南(版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(3):169-175.
- [7] 《胃癌 HER2 检测指南》编写组.胃癌 HER2 检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(8):553-557.
- [8] 杨文涛, 步宏. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2015(4):237-239.
- [9] Hanley KZ, Birdsong GG, Cohen C, et al. Immunohistochemical detection of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 expression in breast carcinomas: comparison on cell block, needle-core, and tissue block preparations. *Cancer*. 2009;117(4):279-288.
- [10] Nishimura R, Aogi K, Yamamoto T, et al. Usefulness of liquid-based cytology in hormone receptor analysis of breast cancer specimens. *Virchows Arch*. 2011;458(2):153-158.
- [11] 中华医学会消化病学分会消化病理协作组,叶子茵,肖书渊,等. 肠道 EB 病毒感染组织检测和病理诊断共识[J]. 中华消化杂志,2019,39(7):433-437.
- [12] 中华医学会病理学分会,中华医学会病理学分会皮肤病理学组. 黑色素瘤病理诊断临床实践指南(2021 版)[J]. 中华病理学杂志,2021,50(6):572-582.
- [13] 中华医学会消化内镜学分会病理学组. 胃黏膜幽门螺杆菌感染病理组织学专家共识[J]. 中华消化内镜杂志,2023,40(8):589-594.
- [14] Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(7):808-819.
- [15] 中国抗癌协会家族遗传性肿瘤专业委员会. 中国家族遗传性肿瘤临床诊疗专家共识(2021 年版)(4)—家族遗传性结直肠癌[J]. 中国肿瘤临床,2022,49(1):1-5.
- [16] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(实践版·2020)[J]. 中华全科医师杂志,2021,20(3):281-289.
- [17] CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(11):1025-1032.
- [18] 《常规免疫组织化学初筛 ALK 阳性非小细胞肺癌专家共识》专家组. 常规免疫组织化学初筛 ALK 阳性非小细胞肺癌专家共识[J]. 中华病理学杂志,2015(7):476-479.
- [19] Yu M, Selvaraj SK, Liang-Chu MM, et al. A resource for cell line authentication, annotation

and quality control. *Nature*. 2015;520(7547):307-311.

[20] 中华医学会.临床技术操作规范(病理学分册)(精)[M].人民军医出版社,2007.

[21] Taylor, Clive R., S. R. Shi, and N. J. Barr . *Techniques of Immunohistochemistry: Principles, Pitfalls, and Standardization-ScienceDirect*. *Diagnostic Immunohistochemistry (THIRD EDITION)* (2011):1-41.

[22] Li, Rui , et al. Development of novel quality control material based on CRISPR/Cas9 editing and xenografts for MLH1 protein deficiency testing. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*.

[23] Du, Feng, X. Zhao, and D. Fan. Tumorigenicity Assay in Nude Mice. *BIO-PROTOCOL* 7.13(2017).

[24] Wei Ding, Ke Huang, Bingjian Lu, et al.Paraffin-embedded Tissue Fragment Suspension (PETFS):A Novel Method for Quality Control Preparation in Immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017 Number 25(10):746-753.

[25] Clevers H. Modeling Development and Disease with Organoids. *Cell*. 2016;165(7):1586-1597.

[26] 丁伟,王波,徐黎明.液态阳性对照在 EB 病毒编码小 RNA 原位杂交染色质量控制中的应用[J].中华病理学杂志, 2017, 46(1):2.

[27] 丁伟,徐黎明,黄可,等.培养细胞切片匀浆液在 Her-2 免疫组化检测中的应用[J].诊断病理学杂志, 2017, 24(4):2.

[28] 高丽丽,刘春样,朱长乐,等.多组织羊膜卷蜡块在免疫组化染色阳性对照中的应用[J].临床与实验病理学杂志, 2018, 34(9):2.

[29] Bragoni A, Gambella A, Pigozzi S,et al.Quality control in diagnostic immunohistochemistry: integrated on-slide positive controls[J].*Histochemistry and Cell Biology*, 2017, 148(5):569-573.

[30] 房振,余莎莎,吴丽莉,等.免疫组化检测多组织阳性对照创新收集,组合包埋方法[J].诊断病理学杂志, 2023, 30(4):394-395.

[31] 张玮琦,脱颖. 培养细胞对照与多组织对照在免疫组化染色中一致性的比较[J]. 临床与实验病理学杂志,2022,38(11):1388-1389.

[32] 李婷,张富琴,李悠,等.两种不同细胞蜡块制作方法的比较[J].中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生, 2022(9):4.

[33] 刘浩,蔡宁,李明振,等.一种细胞半固态悬液的制备方法及其应用.CN202011356471.8[2024-05-22].

[34] 贾秀伟,章月凯,莫亚聪,et al.玻片及试剂存放组件,全自动玻片处理仪:CN202221771135.4[P].CN218433306U[2024-05-22].

[35] 刘张驰,王娟,陈旭.人源肿瘤异种移植小鼠模型研究进展[J].中国实验动物学报, 2023, 31(3):374-381.

[36] Hu H, Lyu X, Yi M, et al. Organoid technology and applications in cancer research. *J Hematol Oncol*. 2018 Sep 15;11(1):116.

[37] 中华人民共和国国家卫生部(卫办医政发(2009)31号).病理科建设与管理指南(试行).2009-03-06.

[38] 王德田,丁伟.实用现代病理学技术[M].中国协和医科大学出版社,2022.