原发性肺腺癌组织中巨噬细胞CD68$^+$、CD163$^+$的表达与临床病理学特征及预后相关性研究

侯秋雨[a]，季晓琳[a]，罗 强[a]，张晨策[a]，齐胜男[b]，逄格硕[a]，刘方波[a]，魏 亮[a]

（青岛市第八人民医院a.心胸外科；b.病理科，山东青岛 266000）

摘 要：目的 探究原发性肺腺癌中巨噬细胞分化簇(CD)68$^+$和CD163$^+$的表达与临床病理学特征及预后相关性。**方法** 回顾性收集2018年1月至2019年6月在青岛市第八人民医院胸外科接受外科手术和辅助化疗的106例原发性肺腺癌患者的病理组织及癌旁组织标本，利用免疫组化法检测并比较肺腺癌组织和癌旁组织中CD68$^+$和CD163$^+$表达水平。计算高倍镜下肺腺癌组织和癌旁组织、癌巢和癌巢旁间质的CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞密度，并依据中位密度区分癌巢/癌巢旁间质CD68$^+$/CD163$^+$高/低密度。随访原发性肺腺癌患者并统计生存期，采用Kaplan-Meier分析癌巢、癌巢旁间质中CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞密度对原发性肺腺癌患者生存的影响。**结果** CD68$^+$和CD163$^+$在肺腺癌组织中阳性表达所占比例均高于癌旁组织(χ^2=15.881、13.904，均P<0.05)。肺腺癌组织中CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞密度高于癌旁组织(χ^2=44.143、40.070，均P<0.05)。癌巢、癌巢旁间质CD68$^+$高密度组中III~Ⅳ期肺腺癌、T3肿瘤大小、N2~N3期淋巴结所占比例高于CD68$^+$低密度组(χ^2=6.788~10.604，均P<0.05)。癌巢、癌巢旁间质CD163$^+$高密度组中III~Ⅳ期肺腺癌、T3肿瘤大小、N2~N3期淋巴结所占比例高于CD163$^+$低密度组(χ^2=7.556~17.743，均P<0.05)。癌巢CD68$^+$高密度组的生存率59.32%(35/59)低于癌巢CD68$^+$低密度组的生存率82.98%(39/47)(χ^2=7.332，P<0.05)；癌巢旁间质CD68$^+$高密度组的生存率56.36%(31/55)低于癌巢旁间质CD68$^+$低密度组的生存率84.31%(43/51)(χ^2=9.518，P<0.05)。癌巢CD163$^+$高密度组的生存率58.93%(33/56)低于癌巢CD163$^+$低密度组的生存率82.00%(41/50)(χ^2=7.137，P<0.05)；癌巢旁间质CD163$^+$高密度组的生存率55.56%(30/54)低于癌巢旁间质CD163$^+$低密度组的生存率84.62%(44/52)(χ^2=12.487，P<0.05)。**结论** 原发性肺腺癌组织中巨噬细胞CD68$^+$和CD163$^+$的密度较高，癌巢、癌巢旁间质CD68$^+$和CD163$^+$高密度与肺腺癌进展和浸润以及较低的生存率有关。

关键词：原发性肺腺癌；巨噬细胞；CD68$^+$；CD163$^+$；病理特征

中图分类号：R734.2；R730.43 **文献标志码：**A **文章编号：**1671-7414(2026)01-064-06

doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2026.01.013

Study on the Correlation between the Expression of CD68$^+$ and CD163$^+$ Macrophages in Primary Lung Adenocarcinoma Tissue and Their Clinical Pathological Characteristics and Prognosis

HOU Qiuyu[a], JI Xiaolin[a], LUO Qiang[a], ZHANG Chence[a], QI Shengnan[b], PANG Geshuo[a], LIU Fangbo[a], WEI Liang[a]

(a. *Department of Cardiothoracic Surgery*; b. *Department of Pathology, Qingdao Eighth People's Hospital, Shandong Qingdao* 266000, *China*)

Abstract: Objective To investigate the expression of macrophage clusters of differentiation (CD) 68$^+$ and CD163$^+$ in primary lung adenocarcinoma and their correlation with clinical pathological characteristics and prognosis. **Methods** This study retrospectively collected pathological tissue and adjacent tissue samples from 106 patients with primary lung adenocarcinoma who underwent surgical and adjuvant chemotherapy in the Department of Cardiothoracic Surgery of the Qingdao Eighth People's Hospital from January 2018 to June 2019. Immunohistochemistry was applied to detect and compare the expression levels of CD68$^+$ and CD163$^+$ in lung adenocarcinoma tissue and adjacent tissue. Calculated the density of CD68$^+$ and CD163$^+$ macrophages in lung adenocarcinoma tissue andadjacent tissue, cancer nests and adjacent stroma under high magnification, and distinguished high/low density of CD68$^+$/CD163$^+$ in cancer nests/adjacent stroma based on median density. Primary lung adenocarcinoma patients were followed up to measure survival time, and Kaplan-Meier was applied to analyze the impacts of densities of CD68$^+$ and CD163$^+$ macrophages in cancer nests and adjacent stroma on the survival of patients with primary lung adenocarcinoma. **Results** The proportions of positive expression of CD68$^+$ and CD163$^+$ in lung adenocarcinoma tissues were higher than those in adjacent

基金项目：青岛市医药卫生科研指导项目（编号：2023-wjzd086）。

作者简介：侯秋雨（1971-），男，硕士，主任医师，研究方向：普胸外科，E-mail：zx0839@sina.com。

通讯作者：魏亮（1983-），男，硕士，主治医师，研究方向：普胸外科，E-mail：weiliang0928@126.com。

tissues (χ^2=15.881, 13.904, all P<0.05). The densities of $CD68^+$ and $CD163^+$ macrophages in lung adenocarcinoma tissues were higher than those in adjacent tissues (χ^2=44.143, 40.070, all P<0.05). The proportions of stage III-IV lung adenocarcinoma, T3 tumor size, and N2~N3 lymph nodes in the cancer nests and adjacent stroma $CD68^+$ high-density groups were higher than those in the $CD68^+$ low-density groups (χ^2=6.788~10.604, all P<0.05). The proportions of stage III~IV lung adenocarcinoma, T3 tumor size, and N2~N3 lymph nodes in the cancer nests and adjacent stroma $CD163^+$ high-density groups were higher than those in the $CD163^+$ low-density groups (χ^2=7.556~17.743, all P<0.05). The survival rate of high density of cancer nests $CD68^+$ was 59.32% (35/59), which was lower than 82.98% (39/47) of low density of cancer nests $CD68^+$ (χ^2=7.332, P<0.05); the survival rate of high density of adjacent stroma $CD68^+$ was 56.36% (31/55), which was lower than 84.31% (43/51) of low density of adjacent stroma $CD68^+$ (χ^2=9.518, P<0.05). The survival rate of high density of cancer nests $CD163^+$ was 58.93% (33/56), which was lower than 82.00% (41/50) of low density of cancer nests $CD163^+$(χ^2=7.137, P<0.05); the survival rate of high density of adjacent stroma $CD163^+$ was 55.56% (30/54), which was lower than 84.62% (44/52) of low density of adjacent stroma $CD163^+$(χ^2=12.487, P<0.05). **Conclusions** The densities of $CD68^+$ and $CD163^+$ macrophages are higher in primary lung adenocarcinoma tissues, and the high densities of $CD68^+$ and $CD163^+$ in cancer nests and adjacent stroma are associated with the progression and infiltration of lung adenocarcinoma, as well as a lower survival rate..

Keywords: primary lung adenocarcinoma; macrophages; clusters of differentiation 68^+; clusters of differentiation 163^+; pathological characteristics

肺癌是发达国家癌症死亡的主要原因，暴露于尼古丁、烟雾、油田以及有毒工作场所是临床筛查肺癌高危人群时关注的重点[1]。肺腺癌是非小细胞肺癌的常见原发性肿瘤类型，肿瘤分期是评估肿瘤特征和严重性的重要标志物，是关乎患者预后的关键[1]。手术切除是治疗Ⅰ期或Ⅱ期肺腺癌的主要方式，然而，肺腺癌患者的5年生存率仍较低[2]。浸润肿瘤微环境的巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬细胞，具有免疫抑制性，是肿瘤微环境中含量最丰富的免疫细胞。众所周知，肿瘤相关巨噬细胞可极化成不同的表型，肿瘤微环境中M2型巨噬细胞富集和浸润会增加肿瘤耐药性，不利于抗癌，与较差的预后相关[3]。因此，对肺腺癌中肿瘤相关巨噬细胞的表达进行研究对于延长肺腺癌患者生存是有必要的。分化簇(clusters of differentiation，CD)68、CD163是M2型肿瘤相关巨噬细胞的重要标志物，在动脉粥样硬化、自身免疫、炎症和肿瘤进展等生理病理过程中起至关重要的作用，也是抗肿瘤免疫反应的重要介质[4]。长久以来，$CD68^+$和$CD163^+$巨噬细胞在癌症进展、肿瘤免疫和耐药以及癌症预后等方面的作用已受到广泛关注，是癌症诊断和预后很有前途的标志物和靶点[3-6]。肿瘤细胞内$CD68^+$和$CD163^+$巨噬细胞浸润是肺癌患者的重要预后因素，一般而言，低浸润率与较长的无进展生存期和总生存期有关[3,7]。因此，本研究使用免疫组化法分析$CD68^+$和$CD163^+$巨噬细胞在原发性肺腺癌中的表达及其与临床病理特征和预后的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2018年1月至2019年6月在青岛市第八人民医院胸外科接受外科手术和辅助化疗的106例原发性肺腺癌患者的肺腺癌病理组织和癌旁组织标本。纳入标准：①综合临床症状、体格检查、实验室检查、影像学检查以及术后病理检查诊断为原发性肺腺癌[8]；②年龄≥18岁；③临床资料完整并接受随访。排除标准：①合并胃癌、乳腺癌、结肠癌等其他原发性肿瘤；②合并炎性疾病和自身免疫性疾病；③既往有器官移植史；④妊娠期、哺乳期妇女；⑤合并肺炎、支气管炎等其他呼吸系统疾病。本研究已获青岛市第八人民医院伦理委员会批准(QBYLL-KY-2019-037)。

1.2 仪器与试剂 显微镜(德国徕卡公司，型号：DM2500)，$CD68^+$和$CD163^+$对应一抗(Cell Signaling公司，76437，93498)和二抗(上海碧云天生物技术有限公司，货号：A0208)，DAB辣根过氧化物酶显色试剂盒、苏木精试剂(上海碧云天生物技术有限公司，货号：P0203、ST2067)。

1.3 方法

1.3.1 组织标本的免疫组化：取术中留存的肺腺癌和癌旁组织标本进行切片，厚约5μm，对切片依次进行脱蜡水化、抗原修复、阻断内源性过氧化物酶、血清封闭、一/二抗孵育、DAB显色和苏木精复染以及封片镜检等操作，采集图像并由两名病理医师采用盲法对图像进行评估，评估方法为半定量法，包含着色强度和阳性细胞数，无着色/阳性细胞数<5%记为0分，浅棕色/5%≤阳性细胞数≤24%记为1分，棕黄色/25%≤阳性细胞数≤49%记为2分，棕褐色/50%≤阳性细胞数≤74%记为3分，阳性细胞数≥75%记为4分，着色强度和阳性细胞数分数加和即为巨噬细胞$CD68^+$和$CD163^+$的总得分，总得分≤3分即为阴性表达，总得分>3分即为阳性表达。

随机选取肺腺癌组织5个高倍视野(400×)，对各区域$CD68^+$和$CD163^+$阳性细胞计数，并计算

$CD68^+$和$CD163^+$阳性细胞在癌巢和癌巢旁间质的平均视野数，即密度。依据癌巢和癌巢旁间质的$CD68^+$和$CD163^+$中位密度分为癌巢$CD68^+$高密度组、癌巢$CD68^+$低密度组、癌巢旁间质$CD68^+$高密度组、癌巢旁间质$CD68^+$低密度组、癌巢$CD163^+$高密度组、癌巢$CD163^+$低密度组、癌巢旁间质$CD163^+$高密度组、癌巢旁间质$CD163^+$低密度组。

1.3.2　随访：对所有原发性肺腺癌患者采用门诊、电话等方式进行随访，记录从手术当日开始至2024年6月的生存期，随访时间最多5年，生存期定义为随访期间因复发转移或因其他疾病而死亡的时间，并根据随访期间是否死亡分为死亡组和存活组。

1.4　统计学分析　利用SPSS 27.0进行数据分析。计数资料以n(%)表示，组间比较行χ^2检验；癌巢和癌巢旁间质中$CD68^+$和$CD163^+$巨噬细胞密度对原发性肺腺癌患者生存的影响采用Kaplan-Meier分析。P<0.05为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　$CD68^+$和$CD163^+$在肺腺癌和癌旁组织中的表达　$CD68^+$和$CD163^+$在肺腺癌组织中阳性表达所占比例[62.26%(66/106)、57.55%(61/106)]均高于$CD68^+$和$CD163^+$在癌旁组织中阳性表达所占比例[34.91%(37/106)、32.08%(34/106)]，差异具有统计学意义(χ^2=15.881、13.904，均P<0.001)，见图1。106例肺腺癌组织中均可见$CD68^+$和$CD163^+$巨噬细胞浸润，均数分别为49.53 ± 7.28个/HP、42.72 ± 6.55个/HP，多数聚集在癌巢旁间质；癌旁组织中可见少量$CD68^+$和$CD163^+$巨噬细胞浸润，均数分别为15.33 ± 3.26个/HP、14.95 ± 2.83个/HP，肺腺癌组织与癌旁组织$CD68^+$和$CD163^+$巨噬细胞密度比较差异有统计学意义(χ^2=44.143、40.070，均P<0.001)。

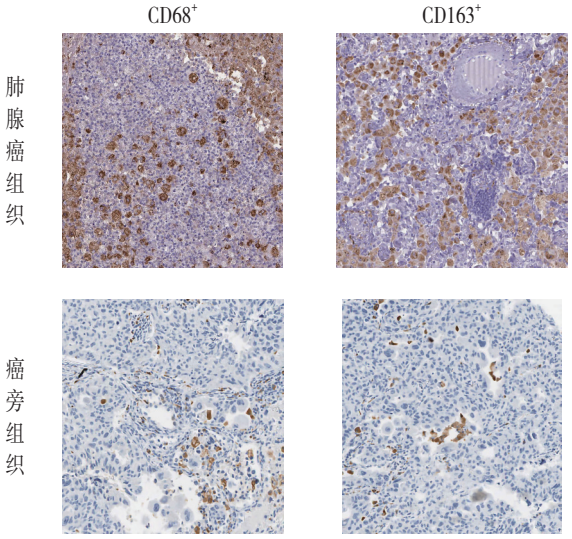

图 1　$CD68^+$和$CD163^+$在肺腺癌和癌旁组织中的表达（400×）

2.2　$CD68^+$巨噬细胞密度与原发性肺腺癌患者临床特征的关系　癌巢中$CD68^+$高密度有59例，$CD68^+$低密度有47例；癌巢旁间质中$CD68^+$高密度有55例，$CD68^+$低密度有51例。癌巢、癌巢旁间质$CD68^+$高密度组中IIIa期肺腺癌、T3肿瘤大小、N2~N3期淋巴结所占比例高于$CD68^+$低密度组(均P<0.05)，见表1。

表 1　$CD68^+$巨噬细胞密度与原发性肺腺癌患者临床特征的关系 [n（%）]

类别		n	癌巢		χ^2值	P值	癌巢旁间质		χ^2值	P值
			低密度（n=47）	高密度（n=59）			低密度（n=51）	高密度（n=55）		
年龄	<60岁	72	31（65.96）	41（69.49）	0.150	0.699	36（70.59）	36（65.45）	0.320	0.572
	≥60岁	34	16（34.04）	18（30.51）			15（29.41）	19（34.55）		
性别	男	42	22（46.81）	20（33.90）	1.823	0.177	17（33.33）	25（45.45）	1.625	0.202
	女	64	25（53.19）	39（66.10）			34（66.67）	30（54.55）		
TNM分期	I~II期	85	43（91.49）	42（71.19）	6.788	0.009	47（92.16）	38（69.09）	8.862	0.003
	IIIa期	21	4（8.51）	17（28.81）			4（7.84）	17（30.91）		
肿瘤大小	T1~T2	69	37（78.72）	32（54.24）	6.903	0.009	40（78.43）	29（52.73）	7.695	0.006
	T3	37	10（21.28）	27（45.76）			11（21.57）	26（47.27）		
淋巴结分期	N0~N1	84	44（93.62）	40（67.80）	10.604	0.001	47（92.16）	37（67.27）	9.963	0.002
	N2~N3	22	3（6.38）	19（32.20）			4（7.84）	18（32.73）		
分化程度	低分化	22	12（25.53）	10（16.95）	1.172	0.279	14（27.45）	8（14.55）	2.680	0.102
	中/高分化	84	35（74.47）	49（83.05）			37（72.55）	47（85.45）		

2.3　$CD163^+$巨噬细胞密度与原发性肺腺癌患者临床特征的关系　癌巢中$CD163^+$高密度有56例，$CD163^+$低密度有50例；癌巢旁间质中$CD163^+$高密度有54例，$CD163^+$低密度有52例。癌巢、癌巢旁间质$CD163^+$高密度组中IIIa期肺腺癌、T3肿瘤大小、N2~N3期淋巴结所占比例高于$CD163^+$低密度组(P<0.05)，见表2。

表 2　CD163$^+$ 巨噬细胞密度与原发性肺腺癌患者临床特征的关系 [n（%）]

类别		n	癌巢		χ^2 值	P 值	癌巢旁间质		χ^2 值	P 值
			低密度（n=50）	高密度（n=56）			低密度（n=52）	高密度（n=54）		
年龄	<60 岁	72	33（66.00）	39（69.64）	0.161	0.688	37（71.15）	35（64.81）	0.489	0.485
	≥60 岁	34	17（34.00）	17（30.36）			15（28.85）	19（35.19）		
性别	男	42	23（46.00）	19（33.93）	1.609	0.205	20（38.46）	22（40.74）	0.058	0.810
	女	64	27（54.00）	37（66.07）			32（61.54）	32（59.26）		
TNM 分期	I~II 期	85	46（92.00）	39（69.64）	8.311	0.004	47（90.38）	38（70.37）	6.679	0.010
	IIIa 期	21	4（8.00）	17（30.36）			5（9.62）	16（29.63）		
肿瘤大小	T1~T2	69	41（82.00）	28（50.00）	11.905	0.001	43（82.69）	26（48.15）	13.912	<0.001
	T3	37	9（18.00）	28（50.00）			9（17.31）	28（51.85）		
淋巴结分期	N0~N1	84	47（94.00）	37（66.07）	12.527	<0.001	50（96.15）	34（62.96）	17.743	<0.001
	N2~N3	22	3（6.00）	19（33.93）			2（3.85）	20（37.04）		
分化程度	低分化	22	13（26.00）	9（16.07）	1.583	0.208	11（21.15）	11（20.37）	0.010	0.921
	中 / 高分化	84	37（74.00）	47（83.93）			41（78.85）	43（79.63）		

2.4　*癌巢和癌巢旁间质中CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞密度对原发性肺腺癌患者生存的影响*　106例原发性肺腺癌患者中，共74例生存，32例死亡。癌巢CD68$^+$、CD163$^+$高密度的生存率[59.32%(35/59)、58.93%(33/56)]低于癌巢CD68$^+$、CD163$^+$低密度的生存率[82.98%(39/47)、82.00%(41/50)]，差异具有统计学意义(χ^2=7.332、7.137，均P<0.001)。癌巢旁间质CD68$^+$、CD163$^+$高密度的生存率[56.36%(31/55)、55.56%(30/54)]低于癌巢旁间质CD68$^+$、CD163$^+$低密度的生存率[84.31%(43/51)、84.62%(44/52)]，差异具有统计学意义(χ^2=9.518、12.487，均P<0.01)，见图2。

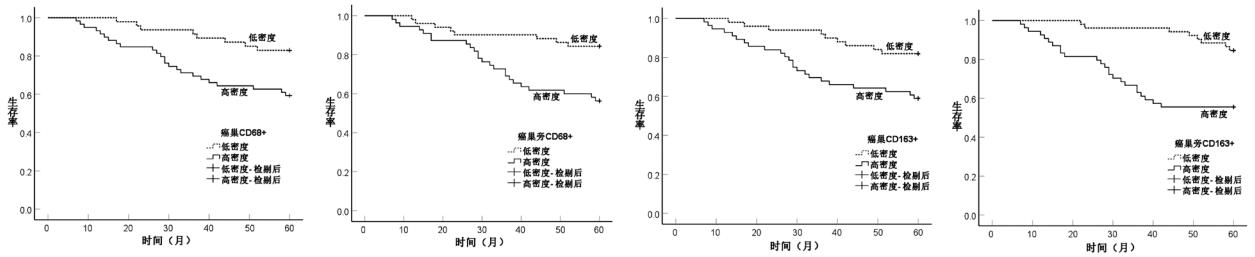

图 2　癌巢、癌巢旁间质 CD68$^+$、CD163$^+$ 巨噬细胞密度对原发性肺腺癌患者生存的影响

3　讨论

巨噬细胞作为单核细胞的重要组成部分，深度参与免疫调节、病原体清除、血管生成、伤口愈合和肿瘤进展等关键生物过程[9]。巨噬细胞可极化形成M1和M2型两种形式，在肿瘤病理环境中，肿瘤相关巨噬细胞多表现为M2型，通过促进肿瘤血管生成，或诱导肿瘤微环境中的免疫反应，推动肿瘤免疫抑制进程，与肿瘤进展、耐药和不良预后息息相关[10-11]。有证据表明，在非小细胞肺癌中，转录因子直接调节巨噬细胞的激活、募集和极化，继而上调抗炎细胞因子、血管内皮生长因子、CD163和CD206水平，促进肿瘤免疫逃逸，增强肺癌细胞侵袭性，显著影响患者生存[12]。因此，M2巨噬细胞与肺癌关系密切，其极化状态和数量在很大程度上影响肺癌患者的预后，这也凸显深入研究肺腺癌中M2巨噬细胞极化程度的必要性。

从肿瘤微环境中巨噬细胞的定位来看，CD68主要存在于泛细胞角蛋白阳性癌巢和癌巢旁间质，而CD163则广泛表达于肿瘤基质[13]。肿瘤基质成分协同支持癌症进展，为肿瘤生长和侵袭提供有利条件。其中成纤维细胞分泌的促纤维化因子Gremlin 1与肿瘤基质中CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞的表达呈正相关，可促进巨噬细胞表型转化和癌细胞生长[14-15]。DAUNKE等[16]报道胰腺导管腺癌基质富含CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞，充分证明CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞主要位于原发肿瘤或转移灶的侵袭前沿。本研究结果与之相似，在肺腺癌组织中，CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞强烈表达，且一般聚集在癌巢旁间质，这一现象提示CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞参与肿瘤细胞的向外延伸过程，临床上需要对肿瘤细胞周围的非恶性细胞成分提高重视。

巨噬细胞分化簇有多种类型，以其特异性功能参与各种类型癌症的发展，影响肿瘤微环境中浸润细胞

的功能活动。例如，在喉鳞状细胞癌中，CD68阳性表达与TNM分期、淋巴结转移和分化程度等临床特征相关[5]；在恶性黑色素瘤中，高密度CD163$^+$巨噬细胞与肿瘤细胞侵袭和淋巴结转移有关，通过促进基质重塑、血管和淋巴管生成、免疫抑制等机制参与恶性黑色素瘤进展[6]。这些研究表明，M2型巨噬细胞丰度提高可改变肿瘤免疫微环境，促进肿瘤免疫浸润，提升肿瘤细胞的侵袭性和恶性程度。在本研究针对原发性肺腺癌的观察中，癌巢和癌巢旁间质中高密度CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞均与患者的TNM分期进展、淋巴结分期进展、肿瘤大小增加有关，充分证明肿瘤组织中CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞表达增加在一定程度上影响肿瘤细胞的浸润和转移，具有诱导肿瘤进展的功能，或许能成为未来肺腺癌的治疗靶点。

本研究还发现，与癌巢、癌巢旁间质内CD68$^+$和CD163$^+$表达密度高的肺腺癌患者相比，表达密度低的患者将从辅助化疗中受益。LARROQUETTE等[3]研究证明，非小细胞肺癌中CD163$^+$低浸润与较长的无进展生存期和总生存期有关，这与本研究结果一致，进一步强调以CD163$^+$为代表的巨噬细胞在非小细胞肺癌耐药性中的潜在作用。在CHOHAN等[17]针对口腔鳞状细胞癌的研究中，基质CD163高表达也与患者较差的总生存率相关，但未见CD68表达对患者总生存率的影响。而在胶质母细胞瘤、肝细胞癌、肺鳞状细胞癌、甲状腺癌等多种癌症类型中，CD68$^+$已表现出良好的预后作用[4]。这一系列研究表明，巨噬细胞CD68$^+$表达对癌症患者的预后影响可能因肿瘤类型不同而存在差异，而本研究结果可为CD68$^+$高浸润减少肺腺癌患者生存时间和降低患者生存率提供临床证据。

综上所述，CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞主要在原发性肺腺癌组织中表达，癌巢、癌巢旁间质CD68$^+$和CD163$^+$分布与肺腺癌的临床分期、淋巴结转移和肿瘤大小相关，高密度CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞促进肺腺癌进展，不利于患者生存，严重降低5年生存率，根据巨噬细胞的分布和表达情况，有助于判断病情、个性化治疗和改善预后。本研究仍存在不足，仅依赖已报道探讨CD68$^+$和CD163$^+$巨噬细胞参与肺腺癌的潜在机制，未能设计基础实验进行探究，后续会对该部分内容进行完善。

参考文献：

[1] NOORELDEEN R, BACH H. Current and future development in lung cancer diagnosis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(16): 8661.

[2] 田雪琪，宋佳俊，顾怿丰，等 . 基于血液生物标志物的外周免疫评分及在非小细胞肺癌应用中的研究进展 [J]. 现代检验医学杂志 ,2024,39(1):192-198.
TIAN X Q, SONG J J, GU Y F, et al. Research progress of peripheral immune score based on blood biomarkers and its application in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(1): 192-198.

[3] LARROQUETTE M, GUEGAN J P, BESSE B, et al. Spatial transcriptomics of macrophage infiltration in non-small cell lung cancer reveals determinants of sensitivity and resistance to anti-PD1/PD-L1 antibodies[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2022, 10(5): e003890.

[4] ZHANG J W, LI S W, LIU F K, et al. Role of CD68 in tumor immunity and prognosis prediction in pan-cancer[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 7844.

[5] 郭益玮，郭荣昌，李萍，等 .CD68-TAMs 和 CD105-MVD 在喉鳞状细胞癌组织中的表达及临床意义 [J]. 河北医学 ,2023,29(3):387-392.
GUO Y W, GUO R C, LI P, et al. The expression and clinical significance of CD68-TAMs and CD105-MVD in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Hebei Medicine, 2023, 29(3): 387-392.

[6] 边毅，吕金，张谦，等 . 癌组织 CD163 和动力蛋白激活蛋白 2 表达与皮肤恶性黑色素瘤临床病理特征的关系 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志 ,2021,35(11):1128-1130.
BIAN Y, LYU J, ZHANG Q, et al. Correlations of CD163 and DCTN2 with the clinicopathological features of cutaneous malignant melanoma[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2021, 35(11): 1128-1130.

[7] DÉNIZ C, MORENO C, MACÍA I, et al. Potential impact of omega 6/3 ratio and CD68+ macrophage infiltration on survival in NSCLC patients undergoing pulmonary resection[J]. Current Oncology, 2024, 31(9): 5098-5106.

[8] 国家卫生健康委办公厅 . 原发性肺癌诊疗指南 (2022 年版)[J]. 协和医学杂志 ,2022,13(4):549-570.
General Office of National Health Commission of the People's Republic of China. Clinical practice guideline for primary lung cancer (2022 version)[J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2022, 13(4): 549-570.

[9] KADOMOTO S, IZUMI K, MIZOKAMI A. Macrophage polarity and disease control[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 23(1): 144.

[10] GAO J, LIANG Y Z, WANG L. Shaping polarization of tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 888713.

[11] WANG H, TIAN T, ZHANG J H. Tumor-Associated macrophages (TAMs) in colorectal cancer (CRC): from mechanism to therapy and prognosis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(16): 8470.

[12] XU R, LEE Y J, KIM C H, et al. Invasive FoxM1 phosphorylated by PLK1 induces the polarization of tumor-associated macrophages to promote immune escape and metastasis, amplified by IFITM1[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2023, 42(1): 302.

[13] NETZER C, VON ARPS-AUBERT V, MAČINKOVIĆ I, et al. Association between spatial distribution of leukocyte subsets and clinical presentation of head and neck squamous cell carcinoma[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 14: 1240394.

[14] XU M S, ZHANG T, XIA R L, et al. Targeting the tumor stroma for cancer therapy[J]. Molecular Cancer, 2022, 21(1): 208.
[15] DAVIS J M, CHENG B L, DRAKE M M, et al. Pancreatic stromal Gremlin 1 expression during pancreatic tumorigenesis[J]. Genes & Diseases, 2020, 9(1): 108-115.
[16] DAUNKE T, BECKINGER S, RAHN S, et al. Expression and role of the immune checkpoint regulator PD-L1 in the tumor-stroma interplay of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1157397.
[17] CHOHAN M H, PERRY M, LAURANCE-YOUNG P, et al. Prognostic role of $CD68^{+}$ and $CD163^{+}$ Tumour-Associated macrophages and PD-L1 expression in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis[J]. British Journal of Biomedical Science, 2023, 80: 11065.

收稿日期：2025-02-06
修回日期：2025-04-21

（上接第 50 页）

[4] ZHU Z L, LI M H, WENG J Y, et al. LncRNA GAS6-AS1 contributes to 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer by facilitating the binding of PCBP1 with MCM3[J]. Cancer Letters, 2024, 589: 216828.
[5] CHEN Q, ZHOU L, MA D, et al. LncRNA GAS6-AS1 facilitates tumorigenesis and metastasis of colorectal cancer by regulating TRIM14 through miR-370-3p/miR-1296-5p and FUS[J]. Journal of Translational Medicine, 2022, 20(1): 356.
[6] LI Q, YAN M, WANG C H, et al. CKAP2L, a crucial target of miR-326, promotes prostate cancer progression[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 666.
[7] YANG B Y, YE X M, WANG J W, et al. Long noncoding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1 regulates proliferation and apoptosis of neuroblastoma cells treated by cisplatin by targeting miR-326 through Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 pathway[J]. Neuroreport, 2020, 31(17): 1189-1198.
[8] HIRSCHLER-LASZKIEWICZ I, FESTA F, HUANG S M, et al. The human ion channel TRPM2 modulates cell survival in neuroblastoma through E2F1 and FOXM1[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 6311.
[9] LIU X W, CAI Y X, CHENG C, et al. PCLAF promotes neuroblastoma G1/S cell cycle progression via the E2F1/PTTG1 axis[J]. Cell Death & Disease, 2022, 13(2): 178.
[10] GAO J H, FOSBROOK C, GIBSON J, et al. Review: targeting EZH2 in neuroblastoma[J]. Cancer Treatment Reviews, 2023, 119: 102600.
[11] YANG L X, PEI L Y, YI J L. LINC00839 regulates proliferation, migration, invasion, apoptosis and glycolysis in neuroblastoma cells through miR-338-3p/GLUT1 axis[J]. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2021, 17: 2027-2040.
[12] BRIGNOLE C, CALARCO E, BENSA V, et al. Antitumor activity of the investigational B7-H3 antibody-drug conjugate, vobramitamab duocarmazine, in preclinical models of neuroblastoma[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2023, 11(9): e007174.
[13] WANG Y Y, MA M G, LI C, et al. GAS6-AS1 overexpression increases GIMAP6 expression and inhibits lung adenocarcinoma progression by sponging miR-24-3p[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 645771.
[14] WU X P, XU Z Q, XIE W M, et al. Long non-coding RNA GAS6-AS1 enhances breast cancer cell aggressiveness by functioning as a competing endogenous RNA of microRNA-215-5p to enhance SOX9 expression[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2022, 23(1): 109.
[15] XIE Y J, ZHANG Z F, LAI D M, et al. Lymph node metastasis-related lncRNA GAS6-AS1 facilitates the progression of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Journal of Gastrointestinal Oncology, 2023, 14(6): 2293-2308.
[16] ZHOU H, LIU W, ZHOU Y M, et al. Therapeutic inhibition of GAS6-AS1/YBX1/MYC axis suppresses cell propagation and disease progression of acute myeloid leukemia[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR, 2021, 40(1): 353.
[17] LUO N, LIU S Q, LI X, et al. Circular RNA circHIPK3 promotes breast cancer progression via sponging miR-326[J]. Cell Cycle (Georgetown, Tex.), 2021, 20(13): 1320-1333.
[18] ZHANG J, HE H N, WANG K N, et al. MiR-326 inhibits the cell proliferation and cancer stem cell-like property of cervical cancer in vitro and oncogenesis in vivo via targeting TCF4[J]. Annals of Translational Medicine, 2020, 8(24): 1638.
[19] GAO A H, HU Y R, ZHU W P. CDCA5 is negatively regulated by miR-326 and boosts ovarian cancer progression[J]. Official Journal of the Balkan Union of Oncology, 2021, 26(2): 544-552.
[20] FANG Z J, LIN M, LI C X, et al. A comprehensive review of the roles of E2F1 in colon cancer[J]. American Journal of Cancer Research, 2020, 10(3): 757-768.
[21] 顾芯烨 , 吴旦平 , 江波 , 等 .ECE2 通过上调 E2F1 和 MYC 来促进乳腺癌细胞的增殖和迁移 [J]. 现代检验医学杂志 ,2021,36(4):39-44.
GU X Y, WU D P, JIANG B, et al. ECE2 promotes proliferation and migration of breast cancer cells by upregulation of E2F1 and MYC[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(4): 39-44.
[22] WANG H W, WANG X R, XU L P, et al. Prognostic analysis of E2F transcription factors E2F1 and E2F3 in four independent pediatric neuroblastoma cohorts[J]. BMC Pediatrics, 2022, 22(1): 376.
[23] TANG J, LIU F, HUANG D M, et al. Circ0125803 facilitates tumor progression by sponging miR-197-5p and upregulating E2F1 in neuroblastoma[J]. Pathology, Research and Practice, 2022, 233: 153857.

收稿日期：2024-08-22
修回日期：2024-12-10