

M2型TAMs与E-cadherin对NSCLC-STAS病理分型的预测价值

尹思琪¹, 任胜楠¹, 信芳杰², 王静¹, 于壮¹, 冯龄鑫^{1*}

¹青岛大学附属医院肿瘤科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院病理科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月13日; 录用日期: 2026年4月6日; 发布日期: 2026年4月14日

摘要

背景与目的: 探讨E-钙粘蛋白(E-cadherin)与M2型肿瘤相关巨噬细胞(TAM, 以CD68、CD163为标志物)的表达, 对伴气道播散(STAS)的非小细胞肺癌(NSCLC)患者其病理分型的预测价值。**方法:** 本研究回顾性分析了60例行根治性切除术的NSCLC伴STAS患者。采用免疫组织化学法检测肿瘤组织中E-cadherin、CD68及CD163的表达, 并分析其与STAS分型的相关性。综合运用卡方检验、多元Logistic回归进行统计学分析。**结果:** 本研究根据STAS的生长模式将其分为单细胞型、微乳头型和实性巢型。统计学分析结果表明E-cadherin的低表达($P = 0.035$)以及CD163的高表达($P = 0.042$), 是STAS不同病理分型的独立预测因素。**结论:** E-cadherin与M2型TAM (CD163)是预测NSCLC术后STAS病理分型的重要分子标志物。早期识别相应标志物有望辅助临床早期预测具有高风险病理特征的个体, 为实施个性化治疗、改善预后提供新策略。

关键词

非小细胞肺癌, 气道播散, E-钙黏蛋白, M2型肿瘤相关巨噬细胞

M2-Type TAMs and E-cadherin as Predictors for Pathological Subtypes of Spread through Air Spaces in Non-Small Cell Lung Cancer

Siqi Yin¹, Shengnan Ren¹, Fangjie Xin², Jing Wang¹, Zhuang Yu¹, Lingxin Feng^{1*}

¹Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 尹思琪, 任胜楠, 信芳杰, 王静, 于壮, 冯龄鑫. M2型TAMs与E-cadherin对NSCLC-STAS病理分型的预测价值[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2758-2769. DOI: 10.12677/acm.2026.1641530

Abstract

Background and Objective: To investigate the predictive value of E-cadherin and M2-polarized tumor-associated macrophages (TAMs), identified by the biomarkers CD68 and CD163, for the pathological subtypes of spread through air spaces (STAS) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A retrospective cohort study was conducted on 60 patients with NSCLC accompanied by STAS who underwent curative-intent radical resection. Immunohistochemical staining was performed on tumor specimens to evaluate the expression levels of E-cadherin, CD68, and CD163. The correlation between these molecular markers and the distinct STAS morphological patterns was subsequently analyzed. Statistical assessment was conducted using the chi-squared test and multivariate logistic regression analysis. **Results:** Based on the predominant growth pattern of tumor cells within air spaces, STAS was classified into three subtypes: single cell, micropapillary, and solid nest. Multivariate logistic regression analysis revealed that low expression of E-cadherin ($P = 0.035$) and high expression of CD163 ($P = 0.042$) were independent predictive factors associated with the different pathological subtypes of STAS. **Conclusion:** E-cadherin and M2-type TAMs (as defined by CD163 expression) are significant molecular markers for predicting the pathological subtypes of postoperative STAS in NSCLC. Early identification of these markers may facilitate the pre-operative or postoperative recognition of individuals harboring high-risk pathological features, thereby informing personalized treatment strategies and potentially improving clinical outcomes.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Spread through Air Spaces, E-cadherin, M2 Tumor-Associated Macrophages

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌被认为是全球导致人类死亡的主要恶性肿瘤之一，据近几年世界卫生组织 GLOBOCAN 的数据表明，肺癌一直是癌症死亡的首要原因[1]-[4]。从病理类型而言，肺癌主要分为两种亚型：小细胞肺癌 (Small Cell Lung Cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)，其中 NSCLC 占 85% 以上[5]。随着目前高分辨率计算机断层扫描的普及、人群健康素养水平的提升、规范化的健康筛查的完善以及电视辅助胸外科手术的广泛应用，肺癌的诊断与治疗等情况已得到显著改善[6]-[10]。但是，NSCLC 的预后并不乐观，患者的五年生存率仅为 10%，有效延长患者生存期、改善预后仍是当前临床实践中所面临的一个严峻挑战[11]。气道播散 (Spread through Air Spaces, STAS) 是肺癌的一种侵袭性生长模式，其病理学定义为：肿瘤细胞突破原发灶的基底膜屏障，以单个细胞、微乳头状细胞簇或实性细胞团的形式，脱离主要瘤体，并沿周围肺实质的肺泡腔隙进行迁移[12]-[15]。多项研究已证实，STAS 是肺腺癌[16][17] 及鳞状细胞癌[18] 患者术后不良预后的独立预测因素。然而，驱动 STAS 不同病理分型的潜在机制尚不明确。因此对 STAS 人群的病理及临床研究具有必要性。

肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated Macrophages, TAMs)是肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)的重要组成部分,它可以通过释放多种生长因子、细胞因子和蛋白酶,为肿瘤的进展创造良好的微环境,导致肿瘤细胞更易发生扩散和转移[19]-[22]。根据 TAM 的激活情况,分为经典激活的 I 型或 M1 型巨噬细胞,以及交替激活的 II 型或 M2 型巨噬细胞[23] [24]。其中以 CD68 和 CD163 表达为特征的 M2 型 TAM 通过分泌 CCL18、CCL22 招募调节性 T 细胞(Treg)及髓系抑制细胞(MDSC),形成免疫抑制微环境并促进血管生成,来促进肿瘤的生长和转移[25]-[27]。另外,上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)是细胞表型发生重编程的关键过程,其在生理状态下对胚胎发育至关重要[28]。当这一过程在肿瘤中被异常启动时,会驱动细胞脱离上皮稳态并获得间质特性,使细胞获得迁移与侵袭能力,这与肿瘤的恶性演进紧密关联[29] [30]。其中,最具有代表性的标志物即为 E-cadherin,已有研究证实, E-cadherin 的异常表达与 NSCLC 复发、远处转移等恶性生物学行为密切相关[31]。本研究旨在评估粘附分子 E-cadherin 的表达和 M2 型 TAM 的浸润对 STAS 的不同病理类型发生率产生的影响。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

收集 2019 年 1 月至 2022 年 8 月期间在青岛大学附属医院接受亚肺叶切除或肺叶切除加系统性淋巴结清扫的 I~III 期 NSCLC 患者的肿瘤及癌旁正常组织石蜡标本。排除标准包括:1) 未在青岛大学附属医院进行病理学确诊的患者。2) 有新辅助治疗史的患者。3) 无可用肿瘤样本。4) 合并其他类型癌症的患者。5) 临床资料不完整和失访的患者。同时收集患者的性别、年龄、家族史、婚育史、饮酒史、吸烟史、肿瘤 TNM 分期、手术方式、癌胚抗原、PD-L1 表达等临床病理特征资料。记录所有患者的复发情况。随访时间:截止至 2025 年 3 月。患者肿瘤分期依据美国癌症联合会第 9 版 TNM 分期手册确定。

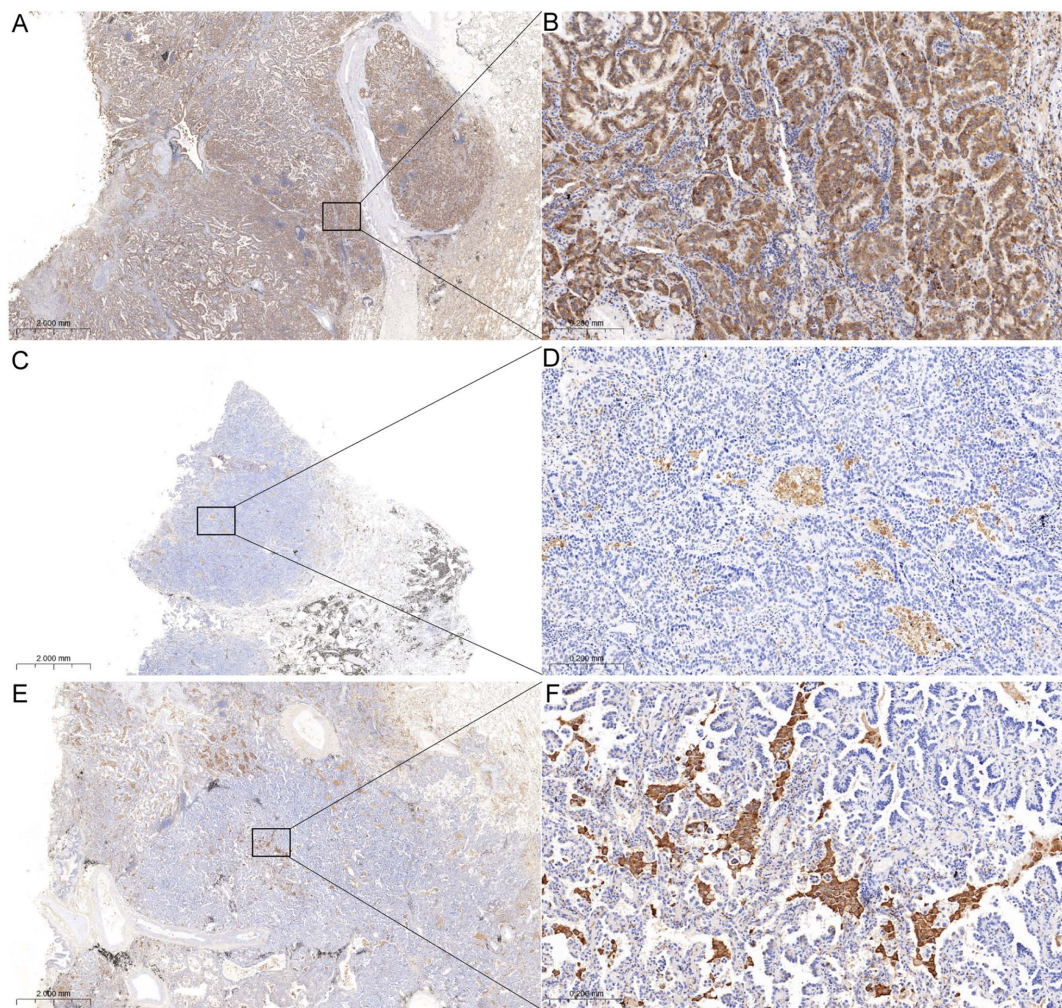
2.2. 组织学评估

不知晓患者临床数据的 2 名病理学家独立评估苏木精-伊红(H&E)染色的肺癌切片。2 名评估者均不参与患者的临床诊疗。根据 2021 年世界卫生组织(WHO)肺癌分类标准,利用病理特征将气道播散组织分为单细胞(以主要贴壁生长模式为特征,无高级别成分或高级别成分占比小于 20%)、微乳头(以主要腺泡或乳头状生长为标志,无高级别成分或高级别成分占比小于 20%)和实性巢三种类型(定义为存在占比 20%或以上的高级别成分,高级别成分包括实性、微乳头和复杂腺体结构),诊断需在显微镜低倍放大下聚焦于边界进行识别。显微镜下检查至少三个肿瘤切片,满足肿瘤细胞存在于至少一个肺泡腔内,且距离主肿瘤边缘 ≥ 1 个肺泡间隔;且需通过连续切片确认肿瘤细胞与原发灶的连续性,避免因脱落细胞或污染导致误判。

2.3. 免疫组化(IHC)染色检测 NSCLC 患者肿瘤组织和癌旁正常组织中 E-cadherin 蛋白和 CD163、CD68 表达情况

取患者肿瘤组织切片标本,切片脱蜡后水化,置于 EDTA 抗原修复液(pH 9.0)中,加热至沸腾后静置冷却,再次重复加热并冷却后进行染色。切片经 PBS (pH 7.4)洗涤 3 次,3% BSA 室温封闭 30 分钟。在 4℃下分别用 E-cadherin 一抗(1:1000 稀释、Abcam 公司)、CD68 一抗(1:200 稀释、睿宝和生物)、CD163 一抗(1:500 稀释、睿宝和生物)孵育过夜。PBS 洗涤 3 次,加入山羊抗兔 IgG 二抗(1:200 稀释、睿宝和生物),室温下避光孵育 50 min。经 PBS 洗涤 3 次,滴加 DAB 显色液显色。最后,经苏木素复染后、进行分化与返蓝,随后组织经脱水、透明化处理,并以中性树胶封片。免疫组化显色结果在光学显微镜(日本尼康, Nikon Eclipse Ts2)下观察。E-cadherin 染色定位于肿瘤组织, CD68、CD163 染色定位于 TAMs。随

机选择五个肿瘤区域。记录肿瘤细胞阳性染色细胞的百分比，后根据阳性染色细胞的百分比，将其分为 0 (0~25%的细胞阳性)、1 (26%~50%的细胞阳性)、2 (51%~75%的细胞阳性)和 3 (76%~100%的细胞阳性)。类似的，按染色强度从 0 (无表达)到 3 (强表达)进行分类。通过汇总占比和强度评分，得出每位患者的表达评分，总分在 0 到 6 之间。在后续的全面评分中，对于少数评分不一致的病例，由两位病理学家通过共同复审切片进行协商，直至达成共识。图 1 为 E-cadherin、CD68 和 CD163 染色的代表性图像。



(A) E-cadherin 染色图片，黑色方框内表示 E-cadherin 染色 2x 区域。(B) 黑色方框内 E-cadherin 染色 20x 区域。(C) CD68 染色图片，黑色方框内表示 CD68 染色 2x 区域。(D) 黑色方框内 CD68 染色 20x 区域。(E) CD163 染色图片，黑色方框内表示 CD163 染色 2x 区域。(F) 黑色方框内 CD163 染色 20x 区域。

Figure 1. Representative images of E-cadherin, CD68, and CD163 staining

图 1. E-cadherin、CD68、CD163 染色的代表性图像

2.4. 统计分析

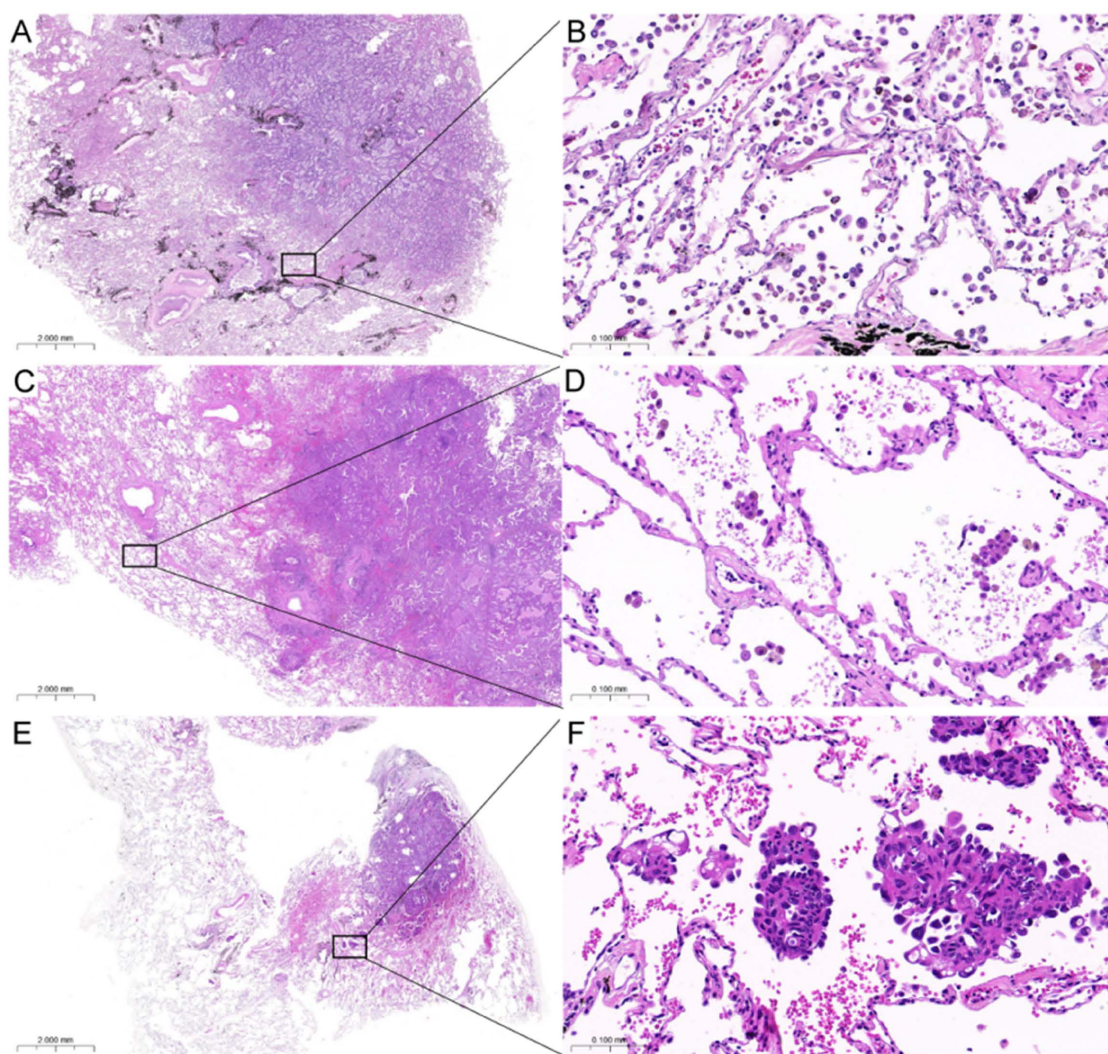
本研究数据分析采用 IBM SPSS 27 和 R 4.5.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 Pearson 卡方检验与 Fisher-Freeman-Halton 精确检验。为探讨多个因素对病理类型的独立影响，先后进行了单因素及多因素多元 Logistic 回归分析。模型拟合优度通过 Hosmer-Lemeshow 检验以及伪 R^2 (Cox & Snell、Nagelkerke 和 McFadden) 进行评估。使用 Pearson 相关性检验探讨变量之间的

关系, 确保回归模型中仅包含没有强相互关联的变量以避免冗余。所有统计检验以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义, 显著性水平设定为 5%。

3. 结果

3.1. STAS 与临床病理特征的关系

本研究共纳入 60 例 I~III NSCLC 肺癌患者, 中位年龄为 59 岁(范围 44~75 岁), 女性占总人口的 78% (47 例患者)。我们按照 STAS 病理类型将 60 例患者分为单细胞组、微乳头组、实性巢组, 通常我们认为实性巢较单细胞与微乳头为较差病理类型, 图 2 为三者的代表性图像。其中, 实性巢患者的 TNM 分期多为 II~III 期($P = 0.010$), 在性别、年龄等特征中分布均衡(表 1)。平均随访时间为 30 个月(平均值 \pm 标准差: 30 ± 4 个月)。随访期间, 20% (12 例患者)的病例出现复发。



(A) 原发肿瘤以及外部区域, 黑色正方形表示 STAS 单细胞(2x)区域。(B) 黑色正方形内 STAS 单细胞群(40x)。(C) 黑色正方形表示 STAS 微乳头(2x)区域。(D) 黑色正方形内 STAS 微乳头群(40x)。(E) 黑色正方形表示 STAS 实性巢(2x)区域。(F) 黑色正方形内 STAS 实性巢群(40x)。

Figure 2. Localization of primary tumors and STAS was determined by hematoxylin and eosin (H&E) staining
图 2. 用苏木精 - 伊红(H&E)染色确定原发肿瘤和 STAS 的定位

Table 1. Clinicopathological characteristics of NSCLC patients with different types of STAS
表 1. 不同 STAS 类型 NSCLC 患者的临床病理特征

	总计	STAS 病理类型			χ^2	P value
		单细胞	微乳头	实性巢		
总计	60	18	29	13		
性别					0.39	0.847
女性	47	15 (83.3)	22 (75.9)	10 (76.9)		
男性	13	3 (16.7)	7 (24.1)	3 (23.1)		
年龄					4.54	0.103
<59	28	12 (66.7)	12 (41.4)	4 (30.8)		
≥59	32	6 (33.3)	17 (58.6)	9 (69.2)		
吸烟史					3.25	0.197
不吸烟	43	15 (83.3)	21 (72.4)	7 (53.8)		
吸烟	17	3 (16.7)	8 (27.6)	6 (46.2)		
ECOG					5.32	0.180
0	29	11 (61.1)	15 (51.7)	3 (23.1)		
1	29	7 (38.9)	13 (44.8)	9 (69.2)		
2	2	0	1 (3.5)	1 (7.6)		
TNM					9.16	0.010
I	38	11 (61.1)	23 (79.3)	4 (30.8)		
II~III	22	7 (38.9)	6 (20.7)	9 (69.2)		
手术方式					0.24	1.000
亚肺叶切除	12	4 (22.2)	6 (20.6)	2 (15.3)		
肺叶切除	48	14 (77.7)	23 (79.3)	11 (84.6)		
CEA					2.62	0.270
正常	43	4 (22.2)	22 (75.9)	7 (53.8)		
升高	17	14 (77.8)	7 (24.1)	6 (46.2)		
PD-L1					7.35	0.092
不表达*	38	10 (55.6)	21 (72.4)	7 (53.8)		
低表达*	16	8 (44.4)	4 (13.8)	4 (30.8)		
高表达*	6	0	4 (13.8)	2 (15.4)		
病理类型					4.99	0.057
腺癌	56	15 (83.3)	28 (96.6)	13 (100.0)		
非腺癌	4	3 (16.7)	1 (3.4)	0		

注：*不表达：肿瘤细胞阳性比例分数(TPS) < 1%；低表达：1% ≤ TPS < 50%；高表达：TPS ≤ 50%。

3.2. 粘附分子和 M2 型 TAM 与 STAS 病理类型以及复发间的相关性

我们首先测量了肿瘤主体至气道播散处最远的距离(maximum distance)，中位距离为 1395 mm (范围

238 mm~5618 mm)。同时统计了气道播散的具体数量，分为播散数量 ≥ 5 个的高播散组($n = 53$)，和 <5 的低播散组($n = 7$)。首先，我们使用 CD68、CD163、E-cadherin 染色占比评价指标分布情况，结果显示，最远播散距离($\rho = 0.66$)、CD68 占比($\rho = 0.63$)及 CD163 占比($\rho = 0.52$)均显示出与分组呈中至高度正相关，而 E-cadherin 占比($\rho = -0.67$)与分组呈负相关。随后，为了对粘附分子表达和 M2 型 TAM 存在情况有更精准的定义，我们使用了 0~6 分的染色评分系统评价指标分布情况，结果与染色占比一致，CD68 染色评分($\rho = 0.46$)及 CD163 染色评分($\rho = 0.53$)均显示出与分组呈中至高度正相关，而 E-cadherin 染色评分($\rho = -0.49$)与分组呈负相关。而复发情况与大多数变量的相关性均较弱($|\rho| < 0.25$)，仅与 CD68 占比和分组呈微弱正相关($\rho = 0.23$)，见图 3。

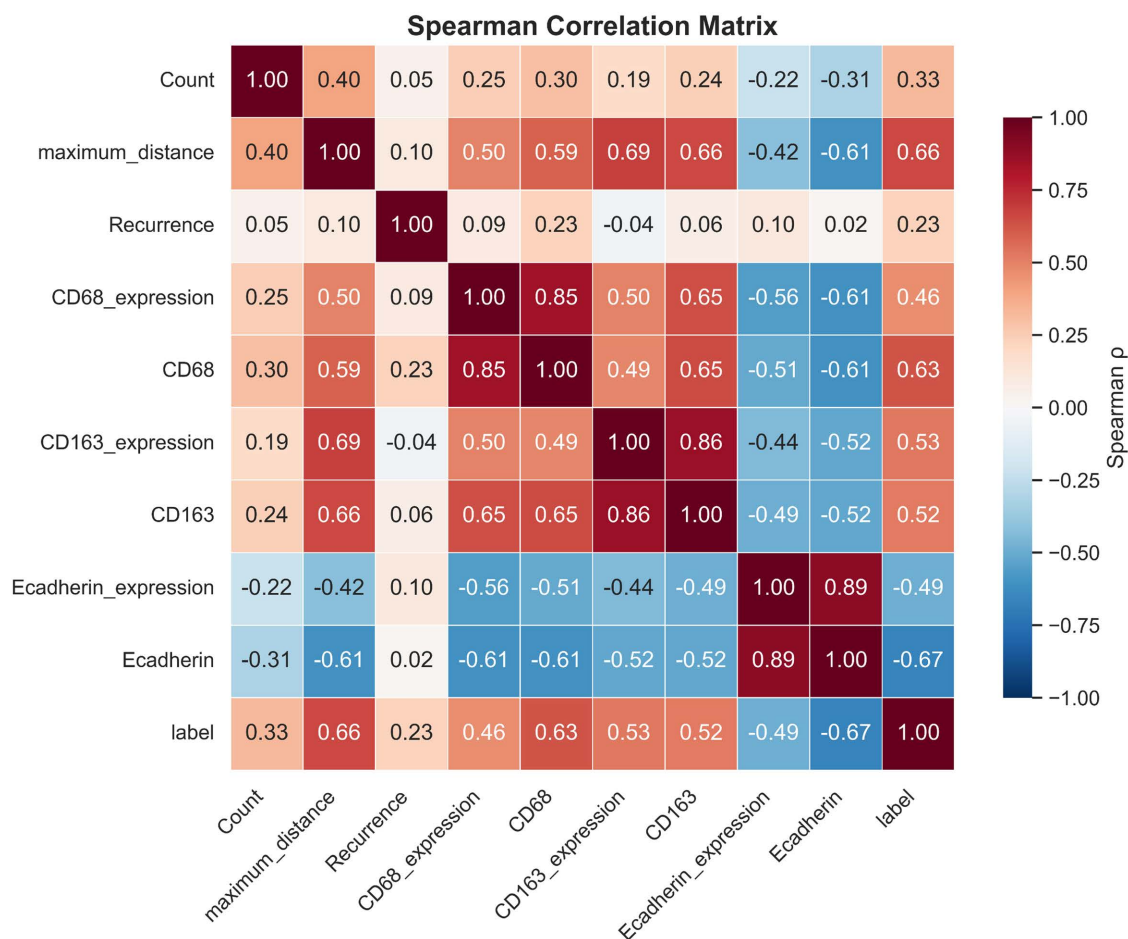


Figure 3. Spearman correlation heatmap: STAS-associated factors and recurrence by subgroups
图 3. 气道播散相关因素以及复发情况与分组之间相关性 Spearman 热图

3.3. 粘附分子和 M2 型 TAM 与 STAS 病理类型间的回归分析

为了进一步分析粘附分子和 M2 型 TAM 与 STAS 病理类型之间的相关性，我们首先比较了 STAS 病理类型与 CD68、CD163、E-cadherin 占比的关系。结果显示，CD68 (OR = 1.034, [95%CI: 1.022~1.046], $P = 0.000$)、CD163 (OR = 1.025, [95%CI: 1.014~1.037], $P = 0.000$)与病理类型呈正相关，CD68、CD163 指标的升高为危险因素；E-cadherin 与病理类型呈负相关(OR = 0.969, [95%CI: 0.959~0.977], $P = 0.001$)，E-cadherin 指标的升高为保护因素。而后进一步分析了 STAS 病理类型与 CD68、CD163、E-cadherin 染色

评分指标之间的关系, 结果与染色占比一致(CD68: OR = 1.660, [95%CI: 1.204~2.286], $P = 0.011$; CD163: OR = 1.749, [95%CI: 1.370~2.230], $P = 0.000$; E-cadherin: OR = 0.642, [95%CI: 0.518~0.795], $P = 0.001$), 见表 2。

Table 2. Relationships between STAS characteristics and CD68, CD163, and E-cadherin expression
表 2. STAS 的不同特征与 CD68、CD163、E-cadherin 以及之间的关系

	OR	95%CI	<i>P</i> value
播散数量	1.956	1.054~3.629	0.075
最远播散距离	1.003	1.001~1.005	0.002
CD68 占比	1.034	1.022~1.046	0.000
CD163 占比	1.025	1.014~1.037	0.000
E-cadherin 占比	0.969	0.959~0.977	0.001
CD68 染色评分	1.660	1.204~2.286	0.011
CD163 染色评分	1.749	1.370~2.230	0.000
E-cadherin 染色评分	0.642	0.518~0.795	0.001
复发	1.375	0.890~2.125	0.225

Table 3. Comparison of multiple models for multivariate Logistic regression analysis
表 3. 不同模型多因素多元 Logistic 回归分析

预测模型	多因素分析					
	单细胞 VS 微乳头			单细胞 VS 实性巢		
	OR	95%CI	<i>P</i> value	OR	95%CI	<i>P</i> value
模型 1						
TNM	1.045	0.483~2.262	0.910	1.837	0.838~4.028	0.129
E-cadherin 占比	0.484	0.246~0.951	0.035	0.482	0.245~0.960	0.035
CD163 占比	1.124	0.969~1.305	0.122	1.164	1.006~1.347	0.042
模型 2						
TNM	0.509	0.140~2.499	0.406	0.840	0.170~4.149	0.830
E-cadherin 占比	0.412	0.148~1.146	0.089	0.412	0.148~1.151	0.091
CD68 占比	1.375	0.764~2.474	0.288	1.453	0.804~2.628	0.216
模型 3						
TNM	0.912	0.521~1.565	0.747	1.643	0.934~2.890	0.085
E-cadherin 染色评分	0.037	0.006~0.212	<0.001	0.086	0.013~0.589	0.012
CD163 染色评分	2.540	0.373~17.300	0.341	10.157	1.340~76.979	0.025
模型 4						
TNM	0.935	0.539~1.620	0.810	1.705	1.001~2.904	0.050
E-cadherin 染色评分	0.032	0.005~0.207	<0.001	0.057	0.008~0.400	0.004
CD68 染色评分	3.914	0.682~22.471	0.126	6.199	1.000~38.437	0.050

考虑到 E-cadherin、CD68、CD163 的占比以及染色评分之间存在强相关性,且前文所述的 Spearman 相关性分析显示,CD68 与 CD163 的表达水平呈显著正相关($r=0.65$),且两者在组织切片中存在共定位。鉴于两者间存在较强的相关性,若同时纳入多因素回归模型可能会导致参数估计不准确,因此本研究在后续多因素多元 logistic 回归分析中分别构建包含 CD68 与 CD163 的独立模型组。结果显示,最优模型为整体拟合优度良好(伪 $R^2 = 0.698\sim 0.797$, $P < 0.001$)的预测模型 1,该模型包含病理学分期、CD163 占比和 E-cadherin 占比。由此可得 E-cadherin 占比是鉴别单细胞类型与微乳头类型($OR = 0.484$, [95%CI: 0.246~0.951, $P = 0.035$)、实性巢类型($OR = 0.482$, [95%CI: 0.245~0.960], $P = 0.035$)的独立预测因子;CD163 占比是鉴别单细胞类型与实性巢类型的独立预测因子($OR = 1.164$, [95%CI: 1.006~1.347], $P = 0.042$),病理学分期对模型有显著贡献($P = 0.010$),但在具体两两比较中未达显著性(表 3)。

4. 讨论

随着肺癌筛查技术的不断提高,早期肺癌的检出频率越来越高[32]。根据美国国家癌症数据库(NCDB)的数据显示,I 期肺癌的比例一直在逐年上升,而 IV 期肺癌的比例一直在逐年下降[33]。目前,手术仍然是治疗早期肺癌的一种非常重要的手段,但其预后仍有较大改善空间[34],STAS 在 2015 年 WHO 肺肿瘤分类中被认为是一种新的侵袭模式[35]。STAS 已被确定为非小细胞肺癌(NSCLC)患者复发和生存的不利预后指标,这一发现也得到了大量相关荟萃分析数据的支持,并在国际上的大型独立队列中得到验证[12][13][16]-[18][36]。因此,更准确地识别 STAS 患者的高危因素,并根据这些危险因素采取适当的治疗措施,可能会显著改善早期可手术肺癌患者的预后。可以更好地指导临床治疗计划。

STAS 作为肺癌的一种重要且特殊转移方式,不同于血行或淋巴转移[37]。在 STAS 中,E-cadherin 的功能失调是初始和关键事件。E-cadherin 是维持 II 型肺泡上皮细胞和支气管上皮细胞极性及细胞团块完整性的核心分子[38]。其表达下调或功能丧失,直接导致肿瘤细胞之间连接松散,易于从原发灶脱离,成为具有移动能力的单个细胞或细胞簇[31]。因此 E-cadherin 的下调是 EMT 的经典标志[28]。当肺癌细胞因基因突变或微环境信号(如缺氧)发生初始 EMT,E-cadherin 开始下调[39]。发生 EMT 的肿瘤细胞分泌 CSF-1、CCL2 等趋化因子,将单核细胞招募至肿瘤部位,并将其极化为 M2 型巨噬细胞[40][41]。而 M2 型 TAM 可通过分泌 TGF- β 、EGF 等细胞因子,以旁分泌形式作用于肿瘤细胞[42],进一步抑制其 E-cadherin 的表达,并增强其侵袭能力,形成一个正反馈循环[27]。

本研究分析发现,CD68、CD163、E-cadherin 的占比以及染色评分和 STAS 不同病理类型之间存在显著相关性。我们还发现,CD68 占比、CD68 染色评分、CD163 染色评分及 CD163 占比均显示出与分组呈中至高度正相关,E-cadherin 占比和 E-cadherin 染色评分与分组呈负相关。此外,E-cadherin 占比是鉴别单细胞类型与微乳头、实性巢类型的独立预测因子;CD163 占比是鉴别单细胞类型和实性巢类型的独立预测因子。上述研究结果均表明 STAS 的发生与 EMT 过程密切相关,可能受到免疫微环境的影响和调控。

本研究不仅证实了粘附分子和 M2 型 TAM 与肿瘤侵袭特征的相关性,还首次提出 E-cadherin 和 CD163 分别可用于识别特定组织学亚型的可能性。但是,本研究仍存在一些局限性。首先,由于本研究属于单中心回顾性分析,且样本量不足,因此其结果可能受到选择偏倚和部分数据缺失的影响,未来研究需在多中心、大样本队列中验证我们的发现。其次,免疫组化评分存在主观性,本研究虽采取双盲评分方法,但仍需使用数字病理方法提升定量准确性。此外,本研究主要基于临床与免疫组化指标未纳入转录组、空间组学数据,未来模型精度可能通过加入更丰富的分子特征进一步提升。最后,本研究数据量较少,未能证明复发与 STAS 不同病理类型的相关性,因此尚不能确认 CD163 和 E-cadherin 是否具有预测长期生存或复发风险的能力,未来应延伸至纵向研究并结合干预研究验证其潜在价值。

综上所述, E-cadherin 与 CD163 占比是鉴别 STAS 不同病理类型的独立预测因子。本研究揭示了粘附分子与 M2 型 TAM 在 STAS 发生中的潜在重要作用, 不仅为 STAS 的诊断和分型提供了新的生物标志物, 也为后续治疗策略的开发提示了可能的靶点。

声 明

本研究方案已获青岛大学附属医院医学伦理委员会审核批准(批准号: QYFYWZLC29498), 所有研究过程均遵循该委员会的相关规范执行, 并已获取患者或其家属签署的知情同意书。

参考文献

- [1] Akçam, T.İ., Köse, E., Kahraman Aydın, S., Tekneci, A.K., Büyüktalancı, D.Ö., Ergönül, A.G., *et al.* (2023) Diagnostic Efficacy of Intraoperative Histopathological Examination of Lesions with Unknown Diagnosis Suspicious for Malignancy. *Heliyon*, **9**, e22405. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22405>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [4] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [5] Yuan, Y., Wu, Y., Li, C., Huang, Z., Peng, D., Wu, Z., *et al.* (2025) Circ0515 Reprogramming Mitochondrial Succinate Metabolism and Promotes Lung Adenocarcinoma Progression through Regulating SDHB. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 497. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07830-7>
- [6] Sano, H., Okoshi, E.N., Tachibana, Y., Tanaka, T., Lami, K., Uegami, W., *et al.* (2024) Machine-Learning-Based Classification Model to Address Diagnostic Challenges in Transbronchial Lung Biopsy. *Cancers*, **16**, Article No. 731. <https://doi.org/10.3390/cancers16040731>
- [7] Lell, M. and Kachelrieß, M. (2023) Computed Tomography 2.0: New Detector Technology, AI, and Other Developments. *Investigative Radiology*, **58**, 587-601. <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000995>
- [8] Liu, M., Huang, S., Yu, Z., Dai, L., Xiang, J., Qu, Y., *et al.* (2025) Assessing Factors Influencing Participation in LDCT Lung Cancer Screening among High-Risk Urban Populations in Nanjing, China. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 1196. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14589-9>
- [9] Nathani, A. and Dincer, H.E. (2025) Advancements in Imaging Technologies for the Diagnosis of Lung Cancer and Other Pulmonary Diseases. *Diagnostics*, **15**, Article No. 826. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15070826>
- [10] Phulgirkar, A., Kelso, A., Ranganathan, R., Jerome, R.N., Lewis, J.A. and Spalluto, L.B. (2025) The Impact of Rurality, Socioeconomic Status, and Health Literacy on Lung Cancer Screening Uptake: A Systematic Review Protocol. *Translational Lung Cancer Research*, **14**, 4658-4665. <https://doi.org/10.21037/tlcr-2025-599>
- [11] Rao, D., Huang, D., Si, M., Lu, H., Tang, Z. and Zhang, Z. (2023) Role of Exosomes in Non-Small Cell Lung Cancer and EGFR-Mutated Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1142539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1142539>
- [12] Zhou, F., Villalba, J.A., Sayo, T.M.S., Narula, N., Pass, H., Mino-Kenudson, M., *et al.* (2022) Assessment of the Feasibility of Frozen Sections for the Detection of Spread through Air Spaces (STAS) in Pulmonary Adenocarcinoma. *Modern Pathology*, **35**, 210-217. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00875-x>
- [13] Herba, M., Boczek, S., Smyła-Gruca, W., Kost, K., Czyżewski, D. and Rydel, M. (2025) Spread through Air Spaces (STAS) as a Predictive and Prognostic Factor in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer—Systematic Review. *Cancers*, **17**, Article No. 1696. <https://doi.org/10.3390/cancers17101696>
- [14] Kadota, K., Nitadori, J., Sima, C.S., Ujiie, H., Rizk, N.P., Jones, D.R., *et al.* (2015) Tumor Spread through Air Spaces Is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 806-814. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000486>
- [15] Travis, W.D., Eisele, M., Nishimura, K.K., Aly, R.G., Bertoglio, P., Chou, T., *et al.* (2024) The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Project for Lung Cancer: Recommendation to Introduce Spread through Air Spaces as a Histologic Descriptor in the Ninth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. Analysis of 4061 Pathologic Stage I NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, 1028-1051. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.03.015>

- [16] Masai, K., Sakurai, H., Sakeda, A., Suzuki, S., Asakura, K., Nakagawa, K., *et al.* (2017) Prognostic Impact of Margin Distance and Tumor Spread through Air Spaces in Limited Resection for Primary Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **12**, 1788-1797. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.08.015>
- [17] Yoshida, C., Kadota, K., Ikeda, T., Ibuki, E., Go, T., Haba, R., *et al.* (2021) Tumor-Associated Macrophage Infiltration Is Associated with a Higher Rate of Tumor Spread through Air Spaces in Resected Lung Adenocarcinomas. *Lung Cancer*, **158**, 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.06.009>
- [18] Kadota, K., Kushida, Y., Katsuki, N., Ishikawa, R., Ibuki, E., Motoyama, M., *et al.* (2017) Tumor Spread through Air Spaces Is an Independent Predictor of Recurrence-Free Survival in Patients with Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, **41**, 1077-1086. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000872>
- [19] Gu, H., Deng, W., Zhang, Y., Chang, Y., Shelat, V.G., Tsuchida, K., *et al.* (2022) NLRP3 Activation in Tumor-Associated Macrophages Enhances Lung Metastasis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Translational Lung Cancer Research*, **11**, 858-868. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-311>
- [20] Noy, R. and Pollard, J.W. (2014) Tumor-Associated Macrophages: From Mechanisms to Therapy. *Immunity*, **41**, 49-61. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.010>
- [21] Qian, B. and Pollard, J.W. (2010) Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis. *Cell*, **141**, 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.014>
- [22] Lin, Y., Xu, J. and Lan, H. (2019) Tumor-Associated Macrophages in Tumor Metastasis: Biological Roles and Clinical Therapeutic Applications. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0760-3>
- [23] Mills, C.D., Kincaid, K., Alt, J.M., Heilman, M.J. and Hill, A.M. (2000) M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 Paradigm. *The Journal of Immunology*, **164**, 6166-6173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166>
- [24] Mantovani, A., Sica, A., Sozzani, S., Allavena, P., Vecchi, A. and Locati, M. (2004) The Chemokine System in Diverse Forms of Macrophage Activation and Polarization. *Trends in Immunology*, **25**, 677-686. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.09.015>
- [25] Yang, Y., Li, S., To, K.K.W., Zhu, S., Wang, F. and Fu, L. (2025) Tumor-Associated Macrophages Remodel the Suppressive Tumor Immune Microenvironment and Targeted Therapy for Immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, Article No. 145. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03377-9>
- [26] Xia, W., Zhang, X., Wang, Y., Huang, Z., Guo, X. and Fang, L. (2025) Progress in Targeting Tumor-Associated Macrophages in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1658795. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1658795>
- [27] Xu, J., Ding, L., Mei, J., Hu, Y., Kong, X., Dai, S., *et al.* (2025) Dual Roles and Therapeutic Targeting of Tumor-Associated Macrophages in Tumor Microenvironments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 268. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02325-5>
- [28] Meng, Y., Wang, Y., Liu, L., Wu, R., Zhang, Q., Chen, Z., *et al.* (2024) Immunohistochemistry Identifies E-Cadherin, N-Cadherin and Focal Adhesion Kinase (FAK) as Predictors of Stage I Non-Small Cell Lung Carcinoma Spread through the Air Spaces (STAS), and the Combinations as Prognostic Factors. *Translational Lung Cancer Research*, **13**, 1450-1462. <https://doi.org/10.21037/tlcr-24-247>
- [29] Tan, X., Yan, Y., Song, B., Zhu, S., Mei, Q. and Wu, K. (2023) Focal Adhesion Kinase: From Biological Functions to Therapeutic Strategies. *Experimental Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00446-7>
- [30] Lu, W. and Kang, Y. (2019) Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Cancer Progression and Metastasis. *Developmental Cell*, **49**, 361-374. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.04.010>
- [31] Huang, Y., Hong, W. and Wei, X. (2022) The Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies of EMT in Tumor Progression and Metastasis. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01347-8>
- [32] Woo, W., Park, C.H., Lee, J., Moon, D.H. and Lee, S. (2024) Left Upper Division Segmentectomy Compared with Lobectomy for Lung Expansion and Bronchus Tortuosity. *Annals of Surgical Oncology*, **31**, 5021-5027. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15012-6>
- [33] Li, C., Wang, H., Jiang, Y., Fu, W., Liu, X., Zhong, R., *et al.* (2022) Advances in Lung Cancer Screening and Early Detection. *Cancer Biology & Medicine*, **19**, 591-608. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0690>
- [34] Mao, X., Ni, Y., Niu, Y. and Jiang, L. (2021) The Clinical Value of Pulmonary Rehabilitation in Reducing Postoperative Complications and Mortality of Lung Cancer Resection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Surgery*, **8**, Article ID: 685485. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.685485>
- [35] Nicholson, A.G., Tsao, M.S., Beasley, M.B., Borczuk, A.C., Brambilla, E., Cooper, W.A., *et al.* (2022) The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 362-387. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>

-
- [36] Yoshida, C., Kadota, K., Yamada, K., Fujimoto, S., Ibuki, E., Ishikawa, R., *et al.* (2022) Tumor-Associated CD163⁺ Macrophage as a Predictor of Tumor Spread through Air Spaces and with CD25⁺ Lymphocyte as a Prognostic Factor in Resected Stage I Lung Adenocarcinoma. *Lung Cancer*, **167**, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.03.016>
- [37] Jin, W., Shen, L., Tian, Y., Zhu, H., Zou, N., Zhang, M., *et al.* (2023) Improving the Prediction of Spreading through Air Spaces (STAS) in Primary Lung Cancer with a Dynamic Dual-Delta Hybrid Machine Learning Model: A Multicenter Cohort Study. *Biomarker Research*, **11**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s40364-023-00539-9>
- [38] Liu, S., Liu, M., Zhong, J., Chen, S., Wang, Z., Gao, X., *et al.* (2023) Anti-S100A4 Antibody Administration Alleviates Bronchial Epithelial-Mesenchymal Transition in Asthmatic Mice. *Open Medicine*, **18**, Article ID: 20220622. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0622>
- [39] Celià-Terrassa, T. and Kang, Y. (2024) How Important Is EMT for Cancer Metastasis? *PLOS Biology*, **22**, e3002487. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002487>
- [40] Quaranta, V., Ballarò, C. and Giannelli, G. (2024) Macrophages Orchestrate the Liver Tumor Microenvironment. *Cancers*, **16**, Article No. 1772. <https://doi.org/10.3390/cancers16091772>
- [41] Liu, X., Wang, C., Zhang, X. and Zhang, R. (2024) LEF1 Is Associated with Immunosuppressive Microenvironment of Patients with Lung Adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*, **103**, e39892. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000039892>
- [42] Ran, S. and Montgomery, K.E. (2012) Macrophage-Mediated Lymphangiogenesis: The Emerging Role of Macrophages as Lymphatic Endothelial Progenitors. *Cancers (Basel)*, **4**, 618-657. <https://doi.org/10.3390/cancers4030618>