

CD68、SMA表达和弹力纤维染色在肺腺癌诊断中的作用

张文书^{1*}, 张望望², 赖姨梅¹, 王珍玲¹

¹赣南医科大学第一附属医院病理科, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院药房, 江西 赣州

收稿日期: 2026年5月3日; 录用日期: 2026年5月27日; 发布日期: 2026年6月2日

摘要

目的: 探讨CD68、SMA免疫组化检测及弹力纤维染色在肺腺癌中的表达及其临床诊断意义。方法: 应用免疫组织化学Elivision法检测73例肺浸润性腺癌及26例原位腺癌CD68、SMA的表达, 并进行弹力纤维染色, 分析在浸润性腺癌和原位腺癌中CD68、SMA蛋白的表达情况及弹力纤维的着色情况。结果: 肺浸润性腺癌间质中肌纤维母细胞SMA表达显著高于原位腺癌组织($P < 0.05$)。肺浸润性腺癌腺腔中巨噬细胞CD68的表达显著低于原位腺癌肺泡腔中巨噬细胞CD68的表达($P < 0.05$)。弹力纤维染色可让脏层胸膜的弹力纤维层清晰呈现。结论: 肺浸润性腺癌间质中肌纤维母细胞SMA表达增高, 肺浸润性腺癌腺腔中巨噬细胞CD68的表达下降, 可作为区分肺原位腺癌和浸润性腺癌的辅助诊断手段。弹力纤维染色可作为判读癌组织是否侵犯脏层胸膜的辅助诊断手段。

关键词

肺腺癌, CD68, SMA, 免疫组化, 弹力纤维染色

Discussing the Role of CD68 and SMA Expression and Elastic Fiber Staining in the Diagnosis of Lung Adenocarcinoma

Wenshu Zhang^{1*}, Wangwang Zhang², Yimei Lai¹, Zhenling Wang¹

¹Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Pharmacy of The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: May 3, 2026; accepted: May 27, 2026; published: June 2, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张文书, 张望望, 赖姨梅, 王珍玲. CD68、SMA 表达和弹力纤维染色在肺腺癌诊断中的作用[J]. 医学诊断, 2026, 16(3): 299-305. DOI: 10.12677/md.2026.163039

Abstract

Objective: To investigate the expression and clinical diagnostic significance of CD68, SMA immunohistochemical detection, and elastic fiber staining in lung adenocarcinoma. **Methods:** The expression of CD68 and SMA in 73 cases of invasive lung adenocarcinoma and 26 cases of adenocarcinoma in situ was detected using the immunohistochemical Elivision method, along with elastic fiber staining. The expression levels of CD68 and SMA proteins and the staining patterns of elastic fibers in invasive adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ were analyzed. **Results:** The expression of SMA in myofibroblasts within the stroma of invasive lung adenocarcinoma was significantly higher than that in adenocarcinoma in situ tissues ($P < 0.05$). The expression of CD68 in macrophages within the glandular cavities of invasive lung adenocarcinoma was significantly lower than that in macrophages within the acinar cavities of adenocarcinoma in situ ($P < 0.05$). Elastic fiber staining clearly visualized the elastic fiber layer of the visceral pleura. **Conclusion:** Increased SMA expression in stromal myofibroblasts and decreased CD68 expression in macrophages within glandular cavities in invasive lung adenocarcinoma can serve as auxiliary diagnostic indicators for distinguishing between lung adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma. Elastic fiber staining can be used as an auxiliary method to determine whether cancer tissues have invaded the visceral pleura.

Keywords

Lung Adenocarcinoma, CD68, SMA, Immunohistochemistry, Elastic Fiber Staining

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

随着早期肺癌筛查的大力推广,近年来肺结节的发现率大幅上涨,其中有一部分肺结节经术后病理证实为腺癌,世界卫生组织胸部肿瘤分类第四版和第五版[1][2]都将肺腺癌分为原位腺癌,微浸润性腺癌,浸润性腺癌。精准地诊断出原位腺癌在治疗和预后上具有重要意义[3],而对于浸润性腺癌和非浸润性腺癌的区别,目前更多的是集中在影像学研究[4],特别是对于非黏液性原位腺癌和浸润性非黏液性腺癌(腺泡型)的区别,在病理诊断上单纯依靠常规(HE)染色切片来区分存在一定困难[5],寻找一些客观的指标来辅助病理诊断非常有必要,目前还未见相关的研究报道,本研究通过检测肺腺癌中弹力纤维的着色情况,间质中肌纤维母细胞 SMA 的表达及巨噬细胞 CD68 的表达,探讨在肺腺癌中 SMA、CD68 的表达及弹力纤维染色在病理诊断中的作用。

2. 材料和方法

2.1. 临床资料

收集 2024 年 7 月至 2025 年 5 月赣南医科大学第一附属医院手术切除肺癌标本,其中肺非黏液性原位腺癌组织标本 26 例,男性 11 例,女性 15 例,中位年龄 50.5 岁,浸润性非黏液性腺癌 73 例,男性 34 例,女性 39 例,中位年龄 62 岁。送检标本均经 10%中性福尔马林液固定,石蜡包埋。所选患者纳入研究标准:初诊初治的患者;手术切除的肺癌标本;肿块最大径小于 3 cm;手术治疗前期未经任何抗肿瘤治疗;原位腺癌是非黏液性、癌细胞贴壁样生长;浸润性腺癌,浸润成分是腺泡生长,浸润灶最大径

大于 0.5 cm。

2.2. 主要试剂

兔抗人多克隆抗 SMA 抗体、CD68 抗体、免疫组化试剂购于福州迈新生物技术开发有限公司；弹力纤维染色液试剂盒购于珠海贝索生物技术有限公司。

2.3. 研究方法

收集的标本蜡块切成 4 μm 厚的白片，脱蜡、水化后，分别行 HE 染色、免疫组化染色及弹力纤维染色。免疫组化染色采用 EnVision 两步法染色，弹力纤维染色采用维多利亚蓝法染色，实验步骤按照试剂说明书进行。

2.4. 结果判读标准

肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)均表达 CD68，CD68 阳性定位于细胞质上，镜下显示棕黄色颗粒为阳性，每张切片于高倍镜下分别选 5 个代表性视野，每个视野分别计数腺癌腺腔中 CD68 阳性肿瘤相关巨噬细胞(Tumor associated macrophages, TAMs)数，取平均值[6] [7]；SMA 表达定位于肌纤维母细胞细胞质，镜下细胞质呈棕黄色为阳性，采用分值法来判定 SMA 染色结果[8]：每张切片在显微镜($\times 200$)下选择 5 个典型视野，每个视野内随机计数 100 个成纤维细胞，计算 SMA(+)细胞百分率(%), 再转换成染色分值：0 分 SMA(+)细胞不表达；1 分 SMA(+)细胞百分率小于 10%；2 分 SMA(+)细胞百分率为 10%~50%；3 分 SMA(+)细胞百分率大于 50%。最后算出每张切片的平均分。0~1 分为阴性，大于 1 分为阳性。

2.5. 统计学分析

所有数据应用 SPSS22.0 统计软件进行分析，计数资料采用($\bar{x} \pm s$)表示，两组定量数据比较采用 t 检验，定性数据比较采用 χ^2 检验，P 值 < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 肺非黏液性原位腺癌和浸润性非黏液性腺癌(腺泡型) HE 染色形态。

在 HE 染色切片中，原位腺癌癌细胞松散排列，呈鞋钉样挂在肺泡壁上，沿着肺泡壁呈鳞屑样生长(图 1(A))，浸润性非黏液性腺癌(腺泡型)癌细胞排列紧密，重叠，呈腺腔样分布(图 1(B))。

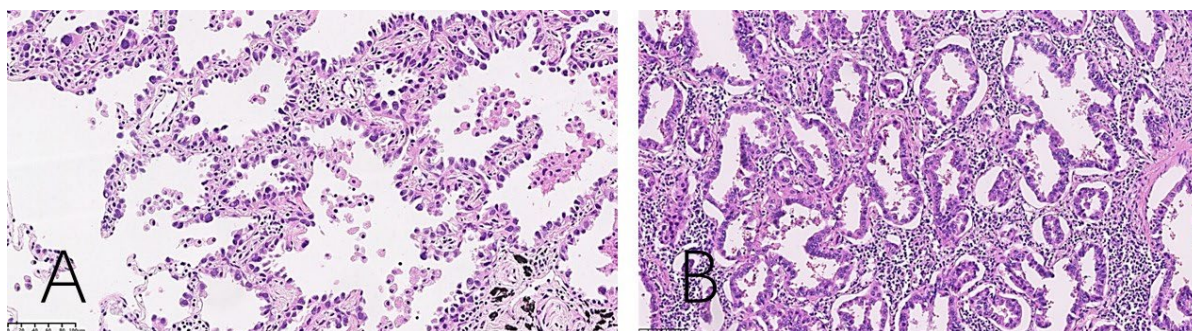


Figure 1. Morphological features of pulmonary in situ non-mucinous adenocarcinoma and invasive non-mucinous adenocarcinoma (HE $\times 200$). (A) Neoplastic cells of pulmonary adenocarcinoma in situ are loosely arranged, exhibiting a hobnail morphology, attached to the alveolar walls and demonstrating lepidic growth along the alveolar septa. (B) Invasive non-mucinous adenocarcinoma: the neoplastic cells are densely packed, overlapping, and arranged in a glandular/acinar pattern

图 1. 肺原位非黏液性腺癌和浸润性非黏液性腺癌 HE 染色形态(HE $\times 200$)。(A) 原位腺癌癌细胞松散排列，鞋钉样挂在肺泡壁上，沿着肺泡壁呈鳞屑样生长；(B) 浸润性非黏液性腺癌癌细胞排列紧密，重叠，呈腺腔样分布

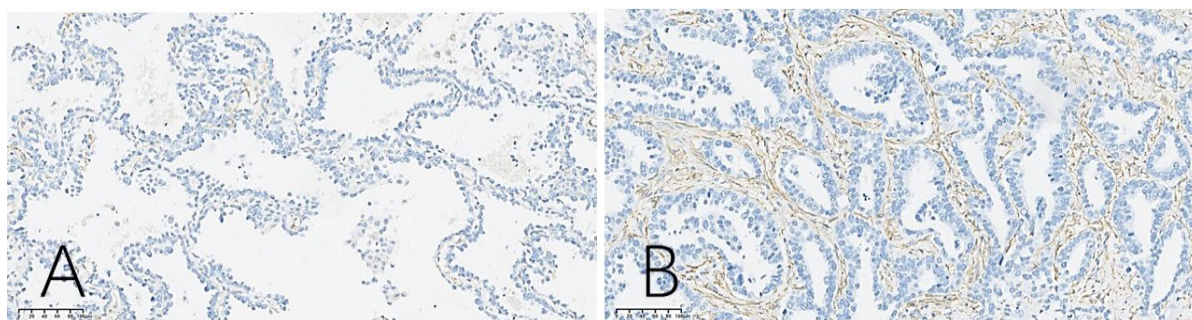
3.2. SMA 在浸润性非黏液性腺癌间质中的表达明显高于非黏液性原位腺癌

观察 SMA 在浸润性腺癌和原位腺癌间质中的表达情况, 可见在浸润性腺癌间质中 SMA 阳性肌纤维母细胞围绕着癌细胞构成的腺泡呈环状排列, 浸润性腺癌间质中的 SMA 表达明显高于原位腺癌间质中的 SMA 表达(P 值小于 0.05, 见表 1 和图 2(A), 图 2(B)), 两组均数差异具有极显著统计学意义。

Table 1. Expression of SMA in tissues of pulmonary invasive adenocarcinoma and adenocarcinoma *in situ*

表 1. SMA 在肺浸润性腺癌及原位腺癌组织中的表达

	SMA		合计
	+	-	
浸润性腺癌	62	11	73
原位腺癌	6	20	26



$\chi^2 = 31.289$, $P < 0.0001$, 两组均数差异具有极显著统计学意义。

Figure 2. Immunohistochemical detection of SMA expression in the stroma of pulmonary in situ non-mucinous adenocarcinoma and invasive non-mucinous adenocarcinoma (EnVision method, $\times 200$). (A) SMA is negative in the stroma of non-mucinous adenocarcinoma *in situ*. (B) SMA is positive in the stroma of invasive non-mucinous adenocarcinoma

图 2. 肺原位非黏液性腺癌和浸润性非黏液性腺癌间质中免疫组化检测 SMA 表达(EnVision 法 $\times 200$)。(A) 非黏液性原位腺癌间质中 SMA 阴性; (B) 浸润性非黏液性腺癌间质中 SMA 阳性

3.3. CD68 阳性巨噬细胞数在非黏液性原位腺癌肺泡腔中明显高于浸润性非黏液腺癌腺泡腔中

CD68 阳性巨噬细胞在肺浸润性非黏液性腺癌的腺泡腔中和非黏液性原位腺癌的肺泡腔中均可见到, 但在浸润性非黏液性腺癌腺泡腔中表达数量明显下降(图 3(A), 图 3(B))。肺浸润性非黏液性腺癌腺泡腔中巨噬细胞均数为 11.90 ± 5.99 个/HPF, 原位腺癌中巨噬细胞均数为 33.714 ± 18.30 个/HPF。结果表明肺腺癌组织中, 浸润性腺癌腺泡腔内巨噬细胞的阳性表达数量低于原位腺癌肺泡腔内巨噬细胞阳性表达数量(P 值小于 0.05, 见表 2), 两组均数差异具有显著统计学意义。

Table 2. Expression of CD68 in tissues of pulmonary invasive adenocarcinoma and adenocarcinoma *in situ* (cells/HPF)

表 2. CD68 在肺浸润性腺癌及原位腺癌组织中腺腔中的表达(个/HPF)

	N	均数(标准差)	t	P 值
浸润性腺癌	73	11.90 (5.99)	-5.965	$P < 0.001$
原位腺癌	26	33.714 (18.30)	-5.965	$P < 0.001$

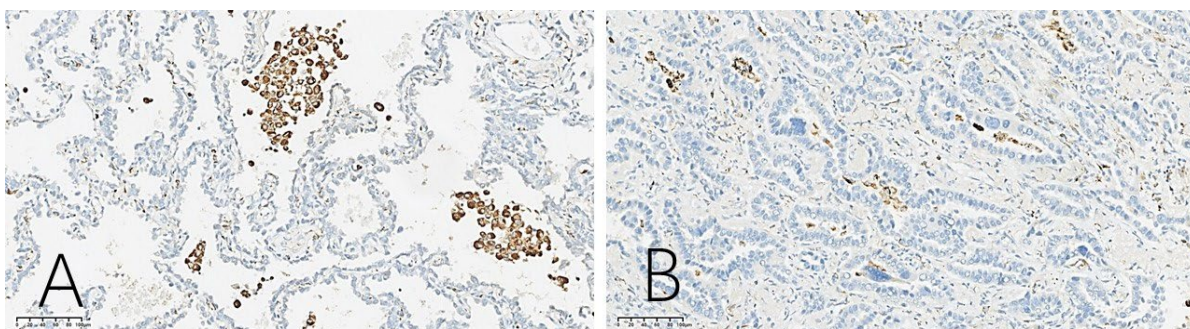


Figure 3. Immunohistochemical detection of CD68 expression in pulmonary in situ non-mucinous adenocarcinoma and invasive non-mucinous adenocarcinoma (EnVision method, $\times 200$). (A) Numerous CD68-positive macrophages are observed within the alveolar lumens of non-mucinous adenocarcinoma *in situ*. (B) A small number of CD68-positive macrophages are seen within the acinar lumens of invasive non-mucinous adenocarcinoma

图 3. 肺原位非黏液性腺癌和浸润性非黏液性腺癌中免疫组化检测 CD68 表达(EnVision 法 $\times 200$)。(A) 非黏液性原位腺癌肺泡腔中见多量 CD68 阳性的巨噬细胞；(B) 浸润性非黏液性腺癌腺泡腔中见少量 CD68 阳性巨噬细胞

3.4. 弹力纤维染色可将弹力纤维染成清晰的蓝色，有利于观察肿瘤细胞与弹力纤维的关系

在 H E 染色切片中脏层胸膜弹力纤维难以辨认，无法确认其与癌组织的关系(图 4(A))，而弹力纤维染色可以将脏层胸膜弹力纤维染成清晰的蓝色(图 4(B))，有利于观察癌组织与弹力纤维的关系，从而明确癌组织是否侵犯脏层胸膜，防止出现误诊、误治。

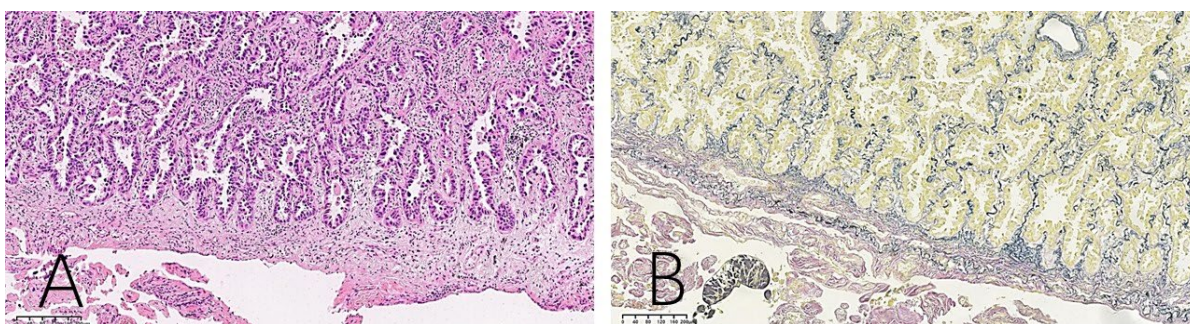


Figure 4. HE staining morphology (HE $\times 100$) and elastic fiber staining (Victoria blue staining $\times 100$) of lung adenocarcinoma. (A) The morphology of elastic fibers in the visceral pleura and their relationship with carcinoma tissues cannot be clearly identified on HE-stained sections. (B) Elastic fiber staining distinctly colors the elastic fibers of the visceral pleura blue in lung adenocarcinoma, which facilitates observation of the relationship between tumor tissue and elastic fibers

图 4. 肺腺癌 HE 染色形态(HE $\times 100$)和弹力纤维染色(维多利亚蓝法 $\times 100$)。(A) 在 HE 染色切片中无法清晰的辨认脏层胸膜弹力纤维的形态及与癌组织的关系；(B) 肺腺癌弹力纤维染色可以将脏层胸膜弹力纤维染成清晰的蓝色，有利于观察癌组织与弹力纤维的关系

4. 讨论

随着肺早癌筛查项目的普及，肺腺癌的发现率明显上升，其中部分是原位腺癌，原位腺癌的诊断对于高年资的病理医生来说对形态学的诊断标准的把握比较准确，比如，贴壁样生长，癌细胞排列松散，呈鞋钉样挂在肺泡壁上[9]；国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)对贴壁生长的肺腺癌的浸润成分也提出了诊断标准[10]，但都具有一定的主观性和经验性，对于低年资的病理医生来说，很难把握，在实际病理诊断工作中存在一定的困难，特别在区分非黏液性原位腺癌和浸润性非黏液腺癌(腺泡型)时容易混淆，导致误诊。去寻找一些相对客观的辅助诊断手段成为必要。

肿瘤组织由实质(parenchyma)和间质(stroma)两部分组成。肿瘤实质是决定肿瘤生物学行为的主要因

素。肿瘤间质起着支持和营养肿瘤实质、参与肿瘤免疫反应等作用。肿瘤间质构成的微环境对肿瘤细胞生长、分化和迁移具有重要影响[11]。当肿瘤呈浸润性生长时,会引起间质反应,主要表现为间质细胞增生和炎症细胞浸润,肌纤维母细胞是肿瘤间质的主要成分之一。本研究用免疫组化检测了肺浸润性非黏液性腺癌、非黏液性原位腺癌间质中肌纤维母细胞 SMA 的表达情况,发现非黏液性原位腺癌中较少见 SMA 阳性的肌纤维母细胞,而在浸润性非黏液性腺癌间质中可见较多 SMA 阳性的肌纤维母细胞增生,并呈环状的围绕在癌细胞构成的腺泡周围,提示肺癌呈浸润性生长时,导致了促纤维间质反应,主要表现为间质中肌纤维母细胞的增生。

肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)是影响肿瘤微环境的重要免疫细胞之一[12],它大量存在于肿瘤微环境中,构成局部的病理状态,有研究表明肿瘤相关巨噬细胞内 Notch-1 蛋白表达具有抑制非小细胞肺癌癌细胞侵袭及转移的作用[13]。也有研究认为在肺浸润性腺癌中腺泡腔中巨噬细胞缺乏[10],肺腺癌细胞可通过激活 NPY2R⁺迷走感觉神经,经脑干整合后增强交感神经输出,作用于 ADRB2⁺肺泡巨噬细胞,使其进入免疫抑制和代谢支持状态。这一过程可能导致间质巨噬细胞功能紊乱或数量减少,以维持肿瘤免疫微环境。其次肺腺癌微环境中的炎症因子、缺氧等因素可诱导巨噬细胞向 M2 型极化, M2 型巨噬细胞具有免疫抑制功能,但过度极化或长期处于应激状态可能导致巨噬细胞凋亡或功能耗竭,进而使间质中巨噬细胞数量减少。本研究发现在肺浸润性非黏液性腺癌(腺泡型)和非黏液性原位腺癌中均可见 CD68 阳性巨噬细胞,并显示在浸润性非黏液性腺癌腺泡腔中 CD68 阳性的巨噬细胞低于原位腺癌肺泡中 CD68 阳性的巨噬细胞,有统计学意义。所以说巨噬细胞存在不应该成为判断肺腺癌非浸润成分的绝对标准,但它的多少具有一定的提示作用,可作为辅助诊断手段。

国际癌症研究机构(IARC)于 2021 年 5 月出版了《WHO 胸部肿瘤分类(第 5 版)》[2],其中肺上皮性肿瘤:分为原位腺癌,微浸润性腺癌等,但若有胸膜侵犯、血管癌栓,便直接诊断为浸润性腺癌,第 7 版美国癌症联合委员会(AJCC)分期中将肺癌侵犯脏层胸膜定义为侵犯至脏层胸膜表面或侵犯超过脏层胸膜中的弹力纤维层,并且癌组织侵犯脏层胸膜是肺癌 TNM 分期的独立标准[14],也是肺癌患者不良预后因素之一[15]。所以在临床病理诊断工作,当癌组织临近胸膜时,必需明确癌组织是否侵犯胸膜;肺胸膜分为脏层和壁层,脏层胸膜覆在肺表面并深入肺叶间隙,HE 染色不易辨认,难于同纤维组织区分出来,本研究显示弹力纤维染色可以将弹力纤维染成清晰的蓝色,有利于观察弹力纤维的分布、多少、完整性,辨认肿瘤与弹力纤维的关系,明确肿瘤是否侵犯脏层胸膜的弹力纤维层,从而区分出原位腺癌、微浸润性腺癌和浸润性腺癌,防止出现误诊和误治。

综上所述,在肺非黏液性原位腺癌,浸润性非黏液性腺癌的诊断中,免疫组化检查 SMA、CD68 的表达结合弹力纤维染色具有一定的病理诊断辅助作用。

声 明

本研究项目经赣南医学院第一附属医院科学研究伦理委员会审查通过(编号: LLSC-2023 第 435 号)。

基金项目

江西省卫生健康委科技计划项目(编号: 202310847);赣南医学院第一附属医院院级科技计划项目(编号: YJYB202121)。

参考文献

- [1] William, D.T., Elisabeth, B., Allen, P.B., *et al.* (2015) WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th Edition, Lyon, 1-151.
- [2] WHO Classification of Tumours Editorial Board (2021) Thoracic Tumours. 5th Edition, IARC Press, 1-69.

- [3] 谢惠康, 陈岗. 肺腺癌的最早期: 原位腺癌的病理诊断和临床意义[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(11): 753-755.
- [4] 孙耀煜. 肺原位腺癌与微浸润腺癌的病理分化情况及超高分辨率 CT 鉴别效果[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(4): 46-47.
- [5] 郑强, 李媛. 浅谈肺腺癌病理诊断的“再精准” [J]. 临床与实验病理学杂志, 2025, 41(6): 701-705.
- [6] Mei, J., Xiao, Z., Guo, C., Pu, Q., Ma, L., Liu, C., *et al.* (2016) Prognostic Impact of Tumor-Associated Macrophage Infiltration in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, 7, 34217-34228. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9079>
- [7] Rakaee, M., Busund, L.R., Jamaly, S., Paulsen, E., Richardsen, E., Andersen, S., *et al.* (2019) Prognostic Value of Macrophage Phenotypes in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer Assessed by Multiplex Immunohistochemistry. *Neoplasia*, 21, 282-293. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2019.01.005>
- [8] 肖光, 罗达亚, 刘艳华, 等. 非小细胞肺癌间质成纤维细胞中 α -SMA 的表达和意义[J]. 江西医药, 2010, 45(3): 207-209.
- [9] Miura, E., Emoto, K., Abe, T., Hashiguchi, A., Hishida, T., Asakura, K., *et al.* (2024) Establishment of Artificial Intelligence Model for Precise Histological Subtyping of Lung Adenocarcinoma and Its Application to Quantitative and Spatial Analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 54, 1009-1023. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyae066>
- [10] Thunnissen, E., Beasley, M.B., Borczuk, A., Dacic, S., Kerr, K.M., Lissenberg-Witte, B., *et al.* (2023) Defining Morphologic Features of Invasion in Pulmonary Nonmucinous Adenocarcinoma with Lepidic Growth: A Proposal by the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *Journal of Thoracic Oncology*, 18, 447-462. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.11.026>
- [11] 步宏, 李一雷. 病理学[M]. 人民卫生出版社, 2022: 97-98.
- [12] Chen, D., Zhang, X., Li, Z. and Zhu, B. (2021) Metabolic Regulatory Crosstalk between Tumor Microenvironment and Tumor-Associated Macrophages. *Theranostics*, 11, 1016-1030. <https://doi.org/10.7150/thno.51777>
- [13] 李海斌, 吴振虎, 丁建峰. 肿瘤相关巨噬细胞内 Notch-1 通过抑制组织蛋白酶 S 过表达影响非小细胞肺癌腺癌侵袭转移的机制研究[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(16): 88-95.
- [14] Huang, J., Osarogiagbon, R.U., Giroux, D.J., Nishimura, K.K., Bille, A., Cardillo, G., *et al.* (2024) The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 19, 766-785. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.10.012>
- [15] 雷光, 曾亮, 陈雪, 等. 弹力纤维染色在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(9): 1037-1040.