

· 临床研究 ·

GZMB、SMARCD3 在结核病和结节病中的
差异性表达及鉴别诊断价值*方艳¹, 武胤彤¹, 彭薇¹, 徐五琴², 孙敏³, 王弦^{1,4}▲, 吴强^{1,4}△

(1. 安徽医科大学第二附属医院病理科, 安徽合肥 230601; 2. 皖南医学院弋矶山医院病理科, 安徽芜湖 241001; 3. 安徽医科大学第一附属医院病理科, 安徽合肥 230022; 4. 安徽医科大学基础医学院病理学教研室, 安徽合肥 230032)

[摘要] **目的** 探讨 GZMB、SMARCD3 在结核病和结节病中的差异性表达及其在二者鉴别诊断中的价值。**方法** 在 Gene Expression Omnibus 数据库中下载结核病和结节病相关的数据集, 采用生物信息技术分析找到结节病和结核病的差异表达基因, 使用 Venn 在线软件选取在结核病和结节病中呈反向调节的基因, 并使用数据集进行验证。选取 2017 年 8 月至 2024 年 6 月安徽医科大学第一附属医院、安徽医科大学第二附属医院、皖南医学院弋矶山医院病理科具有完整临床病理资料的 46 例结核病、35 例结节病和 24 例其他肉芽肿性炎(19 例异物肉芽肿, 5 例真菌肉芽肿)手术切除石蜡标本采用免疫组织化学(免疫组化)EnVision 法检测其石蜡切片中 GZMB、SMARCD3 蛋白的表达, 观察其在结核病和结节病中的差异表达, 探讨其鉴别诊断结核病和结节病的价值。**结果** 生物信息学分析: 结核病 GZMB、SMARCD3 的表达与结节病比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); GZMB 在结节病中呈高表达, 在结核病中呈相对低表达, 鉴别诊断结核病和结节病的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.731, SMARCD3 在结核病中呈高表达, 在结节病中呈相对低表达, 鉴别诊断结核病和结节病的 AUC 为 0.803, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。临床病例免疫组化: 结核病肉芽肿中 GZMB、SMARCD3 的表达与结节病肉芽肿比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); GZMB 预测结节病的 AUC 为 0.800, SMARCD3 预测结核病的 AUC 为 0.778, 二者联合检测辅助鉴别诊断结核病和结节病 AUC 为 0.875, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** GZMB 在结节病中呈高表达, SMARCD3 在结核病中呈高表达, 二者可作为鉴别诊断结核病和结节病的潜在辅助指标, 二者联合应用可提高鉴别诊断结核病和结节病的灵敏度和特异度。

[关键词] 结核病; 结节病; GZMB; SMARCD3; 差异性表达; 鉴别诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2026.01.017

中图法分类号: R52; R447

文章编号: 1009-5519(2026)01-0091-08

文献标识码: A

Differential expression and diagnostic value of GZMB and SMARCD3 in tuberculosis and sarcoidosis*FANG Yan¹, WU Yintong¹, PENG Wei¹, XU Wuqin², SUN Min³, WANG Xian^{1,4}▲, WU Qiang^{1,4}△

(1. Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China; 2. Department of Pathology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China; 3. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China; 4. Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the differential expression of GZMB and SMARCD3 in tuberculosis and sarcoidosis as well as their value in their differential diagnosis. **Methods** Datasets related to tuberculosis and sarcoidosis were downloaded from the Gene Expression Omnibus database. Bioinformatics technology was adopted to screen out the differentially expressed genes between sarcoidosis and tuberculosis. The Venn online software was used to select the genes with inverse regulation in tuberculosis and sarcoidosis, and the selected genes were verified with the above datasets. Paraffin-embedded surgical specimens with complete clinicopathological data were collected from the Department of Pathology of the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University and Yijishan Hospital of Wan-

* 基金项目: 安徽省高校优秀青年人才支持计划项目(gxyq2021177); 安徽医科大学校科研项目(2022xkj190)。

作者简介: 方艳(1999—), 硕士研究生, 住院医师, 主要从事病理科工作。 △ 通信作者, E-mail: wuqiang@ahmu.edu.cn; ▲ 共同通信作者, E-mail: Phoebe_xian@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251209.1107.004\(2025-12-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251209.1107.004(2025-12-09))

nan Medical College, including 46 cases of tuberculosis, 35 cases of sarcoidosis and 24 cases of other granulomatous inflammation (nineteen cases of foreign body granuloma and five cases of fungal granuloma). The specimens were collected from August 2017 to June 2024. The EnVision immunohistochemistry (IHC) method was applied to detect the protein expression of GZMB and SMARCD3 in the paraffin sections. The differential expression of the two proteins in tuberculosis and sarcoidosis was observed, and their value in the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis was explored. **Results** Bioinformatics analysis showed that the expression levels of GZMB and SMARCD3 in tuberculosis were significantly different from those in sarcoidosis ($P < 0.05$). GZMB was relatively lowly expressed in tuberculosis but highly expressed in sarcoidosis, with the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.731 for differentiating tuberculosis from sarcoidosis. SMARCD3 was highly expressed in tuberculosis but relatively lowly expressed in sarcoidosis, with the AUC of 0.803 for the differential diagnosis of the two diseases. All the above differences were statistically significant ($P < 0.05$). Immunohistochemical results of clinical cases showed that the expression levels of GZMB and SMARCD3 in tuberculosis granulomas were significantly different from those in sarcoidosis granulomas ($P < 0.05$). The AUC of GZMB for the diagnostic prediction of sarcoidosis was 0.800, and the AUC of SMARCD3 for the diagnostic prediction of tuberculosis was 0.778. The AUC of combined detection of the two proteins for assisting in the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis reached 0.875, with all differences being statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** GZMB is highly expressed in sarcoidosis while SMARCD3 is highly expressed in tuberculosis. Both of them can serve as potential auxiliary indicators for the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis. The combined application of the two indicators can improve the sensitivity and specificity of the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis.

[Key words] Tuberculosis; Sarcoidosis; GZMB; SMARCD3; Differential expression; Differential diagnosis

我国是全球结核病高发病率国家之一^[1]。结核病的病理学特征性表现为结核性肉芽肿(结核结节)形成,典型的结核结节中心可见干酪样坏死,若在肉芽肿病变内找到结核分枝杆菌则是确诊结核病的强有力证据^[2]。结节病是一种病因不明、以非干酪样坏死性肉芽肿形成为病理特征的系统性肉芽肿性疾病^[3]。二者的共同病理特征均表现为肉芽肿形成,患者临床表现也相似。以增生性病变为主的结核病可表现为不伴干酪样坏死的肉芽肿,仅通过光镜表现难以与结节病区分^[4]。据统计,我国 21.0%~40.4% 的肺结节病被误诊为肺结核^[5-6]。结核病使用化学疗法进行治疗^[7],结节病首选糖皮质激素治疗^[8],诊断错误会导致 2 种截然不同的治疗方法,因此,二者的鉴别诊断十分重要。目前,临床病理诊断常用的 2 种结核杆菌检查法中抗酸染色灵敏度和特异度均不高,分子病理检测技术又对实验室和操作人员要求高,价格高昂^[9]。病理学家也尝试使用免疫组织化学(免疫组化)检测,但缺乏可靠的结核杆菌抗体,给疾病的鉴别诊断带来挑战。因此,查找鉴别诊断结节病和结核病的分子标志物可能为疾病确诊带来新思路。本研究在生物信息学分析的基础上采用免疫组化法观察了 GZMB、SMARCD3 在结核病和结节病组织中的表达情况,分析了其对结核病和结节病的鉴别诊断价值,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 样本来源 选取 2017 年 8 月至 2024 年 6 月安徽医科大学第一附属医院、安徽医科大学第二附属医院和皖南医学院弋矶山医院病理科具有完整临床病理资料的 46 例结核病、35 例结节病和 24 例其他肉芽肿性炎(19 例异物肉芽肿,5 例真菌肉芽肿)手术切除石蜡标本,其中男 50 例,女 55 例;年龄 20~79 岁,中位年龄 56 岁。本研究获得安徽医科大学第二附属医院伦理委员会审批(批号:SL-YX2024-172)。

1.1.2 纳入标准

1.1.2.1 结核病 (1)典型镜下表现为伴干酪样坏死的肉芽肿;(2)病原学检测阳性,即抗酸染色阳性和(或)T-SPOT 阳性。

1.1.2.2 结节病 (1)镜下表现为不伴干酪样坏死的肉芽肿;(2)抗酸染色阴性;(3)网状纤维染色阳性;(4)临床诊断为结节病。

1.1.2.3 其他肉芽肿性炎 经病理检查确诊为异物肉芽肿及真菌肉芽肿。

1.1.3 试剂 SMARCD3 兔多克隆抗体(12838-1-AP)购于武汉三鹰生物技术有限公司,GZMB 鼠单克隆抗体(clone OT14E4)购于 OriGene 中国公司,二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒(ZLI-9018)购于北京中杉金桥公司。

1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析 从 Gene Expression Omnibus(GEO)数据库中选取数据集 GSE28623(结核病患者 46 例、未感染结核病患者 37 例)、GSE16538(结

节病患者 6 例、健康对照者 6 例)和 GSE83456(结核病患者 45 例、结节病患者 49 例、健康对照者 61 例)。使用 R 语言“limma”R 包鉴定结核病(GSE28623)和结节病(GSE16538)的差异表达基因(DEGs)。将 $\log_{2}FC -0.5 \sim 0.5$ 的 DEGs 分为下调、上调基因。采用 Venn 在线软件选取在结核病中上调且在结节病中下调的基因、在结节病中上调且在结核病中下调的基因。对交集基因的 $\log_{2}FC$ 进行排序,选取差异表达最明显的前 10 个基因,用 GSE83456 数据集验证这些基因是否在结节病和结核病之间存在差异性表达,对满足条件的基因采用受试者工作特征(ROC)曲线评价鉴别诊断结核病和结节病的价值,选取 ROC 曲线下面积(AUC)最大的基因,若基因的 AUC 无显著差异,选取表达量高的基因。

1.2.2 标本处理 所有标本均经 10% 中性福尔马林固定,石蜡包埋,4 μm 厚连续切片,分别进行苏木精-伊红(HE)、免疫组化染色。

1.2.3 免疫组化检测 GZMB、SMARCD3 采用免疫组化 EnVision 两步法染色,主要步骤为切片,脱蜡水化,柠檬酸钠溶液热修复,过氧化物酶阻断剂室温孵育 10 min,滴加一抗 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h,二抗室温孵育 20 min, DAB 显色,苏木精复染,脱水、透明后光镜下观察。

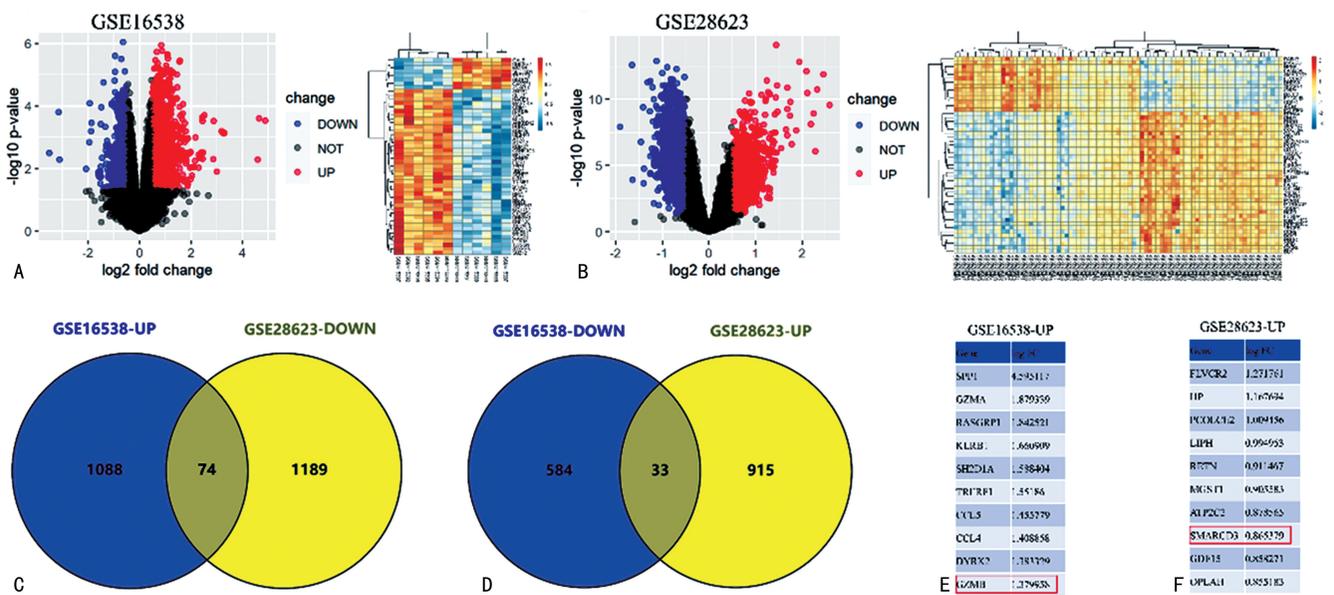
1.2.4 结果判读 在 20 倍物镜下随机选取视野中肉芽肿的代表性区域,采用乘法积分法进行判定。参考 PENG 等^[10]的免疫组化判读方法,按阳性细胞占计数细胞百分比及染色强度进行评分,阳性细胞占计数细胞百分比阴性计 0 分,1% \sim <25% 计 1 分,25% \sim <50% 计 2 分,55% \sim <75% 计 3 分, $\geq 75\%$

计 4 分;细胞染色强度为无着色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。综合评分为阳性细胞百分比评分和细胞染色强度评分相乘,<3 分为弱阳性,3 \sim 6 分为中等强度阳性, >6 分为强阳性。

1.3 统计学处理 应用 GraphPad Prism8. 0. 1 软件、SPSS27. 0 统计软件进行数据分析,进行 Shapiro-Wilk 检验及 Levene 方差齐性检验,评估计量资料的正态性,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用单因素方差分析、非参数检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法。采用传统诊断公式计算灵敏度、特异度和诊断准确性,ROC 曲线分析诊断预测价值。采用多因素二元 logistic 回归模型分析性别、结节直径对 SMARCD3 表达的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生物信息学分析 GSE16538 中有 1 162 个上调基因、617 个下调基因,GSE28623 中有 948 个上调基因、1 263 个下调基因。见图 1A、B。GSE16538 上调基因和 GSE28623 下调基因取交集得到 74 个基因,GSE16538 下调基因和 GSE28623 上调基因取交集得到 33 个基因。见图 1C、D。交集基因 $\log_{2}FC$ 排序见图 1E、F。GZMB 在结核病中呈低表达,并在结节病中呈相对高表达,诊断结节病的 AUC 为 0. 731,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2A、B。SMARCD3 在结核病中呈高表达,并在结节病中呈相对低表达,诊断结核病的 AUC 为 0. 803,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2C、D。



注:A. GSE16538 火山图和热图;B. GSE28623 火山图和热图;C. 在肺结节病中上调且在肺结核中下调的基因;D. 在肺结核中上调且在肺结节病中下调的基因;E. GSE16538 上调基因 $\log_{2}FC$ 排序;F. GSE28623 上调基因 $\log_{2}FC$ 排序。

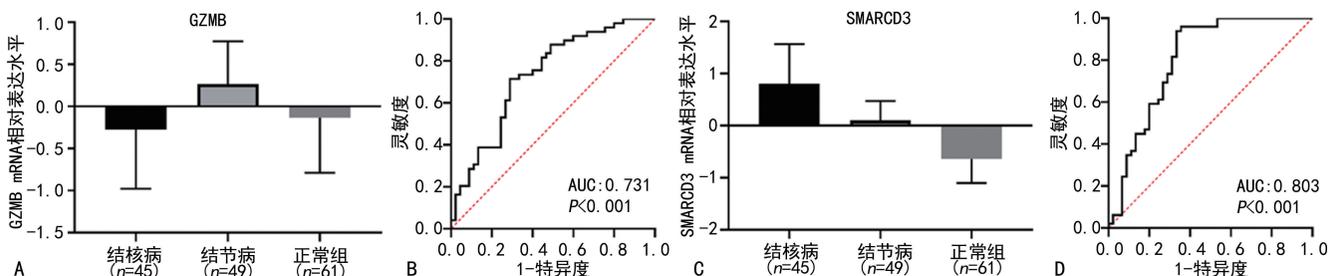
图 1 生物信息技术筛选差异基因

2.2 GZMB、SMARCD3 分子在结核病和结节病中的

表达情况 GZMB、SMARCD3 阳性染色呈淡黄色至棕

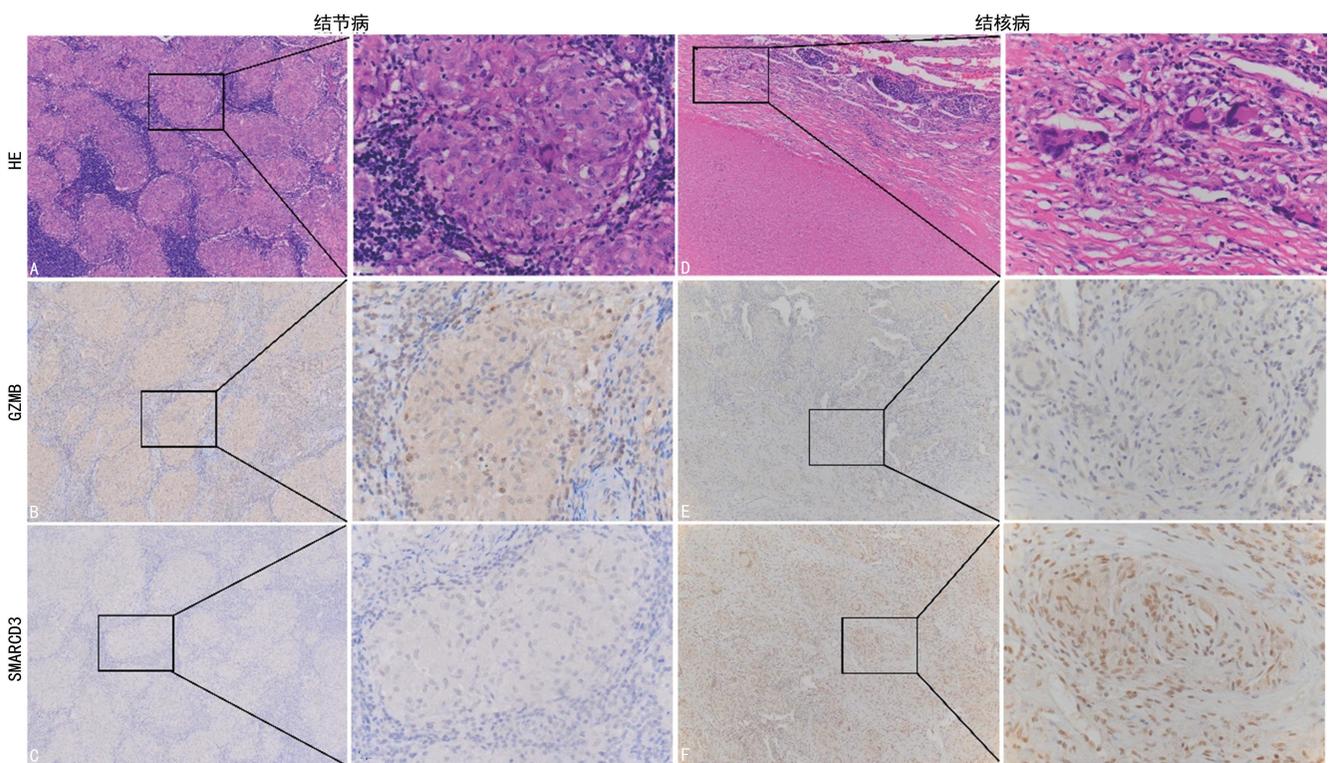
褐色, GZMB 阳性表达定位于细胞质; SMARCD3 阳性表达定位于细胞核。见图 3。GZMB 主要在结节病中表达, 35 例结节病组织中 GZMB 综合评分大于或等于 3 分者 26 例, 占 74.3%, 而结核病组织中仅为 17.4% (8/46), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); SMARCD3 主

要在结核病中表达, 46 例结核病组织中 SMARCD3 综合评分大于或等于 3 分者 27 例, 占 58.7%, 而结节病中仅为 22.9% (8/35), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1、2。



注: A. GSE83456 中 GZMB 在结核病和结节病中的差异表达; B. GSE83456 中 GZMB 诊断结节病的 ROC 曲线; C. GSE83456 中 SMARCD3 在结核病和结节病中的差异表达; D. GSE83456 中 SMARCD3 诊断结核病的 ROC 曲线。

图 2 使用 GSE83456 验证标志物的差异性表达和诊断价值的 ROC 曲线



注: A. 结节病的 HE 染色; B. GZMB 在结节病中高表达; C. SMARCD3 在结节病中低表达; D. 结核病的 HE 染色; E. GZMB 在结核病中低表达; F. SMARCD3 在结核病中高表达。

图 3 结核病与结节病中 GZMB、SMARCD3 的表达情况比较

表 1 结核病和结节病组织中 GZMB 免疫组化染色比较 [n (%)]

GZMB	结核病 (n=46)	结节病 (n=35)	χ^2	P
阳性细胞百分比评分			13.530	<0.001
0~1 分	28(60.9)	7(20.0)		
2~4 分	18(39.1)	28(80.0)		
染色强度评分			7.863	0.005
0~1 分	35(76.1)	16(45.7)		
2~3 分	11(23.9)	19(54.3)		

续表 1 结核病和结节病组织中 GZMB 免疫组化染色比较 [n (%)]

GZMB	结核病 (n=46)	结节病 (n=35)	χ^2	P
综合评分			28.548	<0.001
<3 分	38(82.6)	9(25.7)		
3~6 分	8(17.4)	20(57.1)		
>6 分	0	6(17.1)		

2.3 GZMB、SMARCD3 鉴别诊断结核病和结节病

的价值 GZMB 诊断结节病的灵敏度为 88.6%，特异度为 43.5%，阳性似然比(PLR)为 1.568，阴性似然比(NLR)为 0.262，AUC 为 0.800，差异有统计学意义($P < 0.05$)。95%可信区间(95%CI) 0.699~0.900，当最佳截断(cut off)值为 2.500 时约登指数(正确诊断指数)最大(0.569)，此时的灵敏度为 74.3%，特异度为 82.6%，阳性预测值为 76.5%，阴性预测值为 80.9%。SMARCD3 诊断结核病的灵敏度为 87.0%，特异度为 62.9%，PLR 为 2.345，NLR 为 0.207。AUC 为 0.778，差异有统计学意义($P < 0.05$)。95%CI 0.677~0.879，当 cut off 值为 0.500 时约登指数最大(0.498)，此时的灵敏度为 87.0%，特异度为 62.9%，阳性预测值为 75.5%，阴性预测值为 78.6%。二者联合辅助诊断的 AUC 为 0.875，差异有统计学意义($P < 0.05$)。95%CI 0.800~0.949，当约登指数为 0.627 时对应诊断的灵敏度为 91.3%，特异度为 71.4%。GZMB、SMARCD3 单独及联合辅助诊断的 ROC 曲线见图 4。

表 2 结核病和结节病组织中 SMARCD3 免疫组化染色比较[n(%)]

SMARCD3	结核病 (n=46)	结节病 (n=35)	χ^2	P
阳性细胞百分比评分			11.292	<0.001
0~1 分	13(28.3)	23(65.7)		
2~4 分	33(71.7)	12(34.3)		
染色强度评分			9.900	0.002
0~1 分	18(39.1)	26(74.3)		
2~3 分	28(60.9)	9(25.7)		
综合评分			12.752	0.002
<3 分	19(41.3)	27(77.1)		
3~6 分	14(30.4)	7(20.0)		
>6 分	13(28.3)	1(2.9)		

2.4 GZMB、SMARCD3 分子在其他肉芽肿性炎组织中的表达情况 GZMB、SMARCD3 在其他肉芽肿性炎中也存在阳性表达，24 例其他肉芽肿性炎组织中

GZMB 综合评分大于或等于 3 分者 15 例，占 62.5%，阳性率为 79.2%(19/24)；SMARCD3 综合评分大于或等于 3 分者 12 例，占 50.0%，阳性率为 87.5%(21/24)。见表 3。其他肉芽肿性炎组织中 GZMB、SMARCD3 的表达比较见图 5。

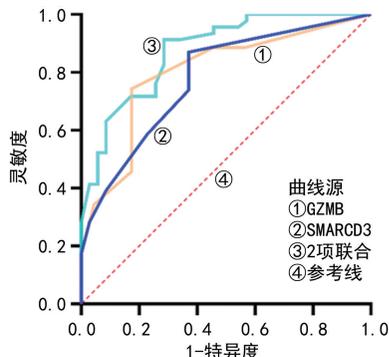
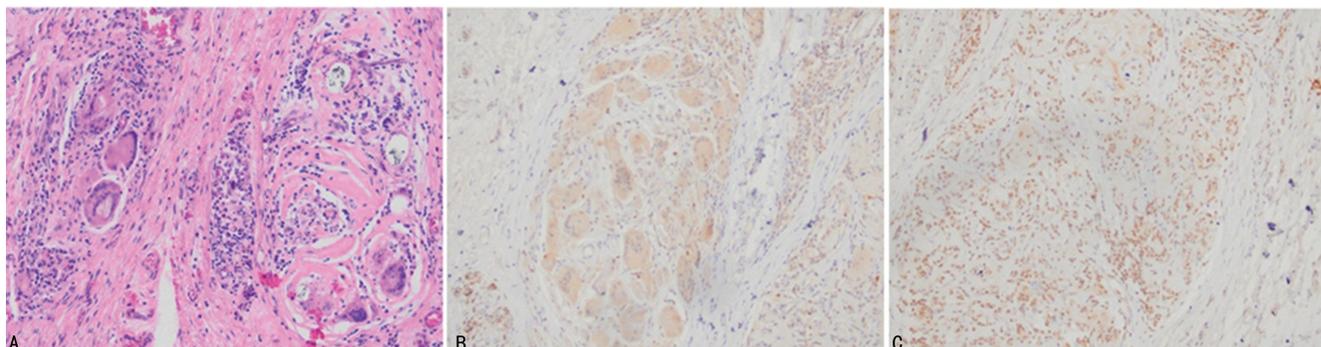


图 4 GZMB、SMARCD3 单独及联合辅助诊断的 ROC 曲线

表 3 其他肉芽肿性炎组织中 GZMB、SMARCD3 免疫组化染色比较[n(%), n=24]

染色评分	GZMB	SMARCD3
阳性细胞百分比评分		
0~1 分	11(45.8)	7(29.2)
2~4 分	13(54.2)	17(70.8)
染色强度评分		
0~1 分	9(37.5)	14(58.3)
2~3 分	15(62.5)	10(41.7)
综合评分		
<3 分	9(37.5)	12(50.0)
3~6 分	11(45.8)	11(45.8)
>6 分	4(16.7)	1(4.2)

2.5 结节病和结核病患者临床特征与 GZMB、SMARCD3 表达的关系 不同结节直径的结节病患者 SMARCD3 表达水平比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同性别、结节直径的结核病患者 SMARCD3 表达水平比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4、5。



注：A. 其他肉芽肿性炎组织的 HE 染色；B. 其他肉芽肿性炎组织中 GZMB 高表达；C. 其他肉芽肿性炎组织中 SMARCD3 高表达。

图 5 其他肉芽肿性炎组织中 GZMB、SMARCD3 的表达比较(20×)

表 4 结节病患者临床特征与 GZMB、SMARCD3 表达的关系[n(%), n=35]

项目	GZMB				SMARCD3			
	高表达	低表达	χ^2	P	高表达	低表达	χ^2	P
性别			—	0.665			—	0.081
男	6(17.1)	3(8.6)			0	9(25.7)		
女	20(57.1)	6(17.1)			8(22.9)	18(51.4)		
年龄(岁)			1.948	0.409			2.108	0.365
18~<40	2(5.7)	1(2.9)			0	3(8.6)		
40~<65	15(42.9)	7(20.0)			7(20.0)	15(42.9)		
≥65~79	9(25.7)	1(2.9)			1(2.9)	9(25.7)		
结节直径(cm)			1.543	0.564			9.064	0.008
<1	4(11.4)	1(2.9)			4(11.4)	1(2.9)		
1~<3	16(45.7)	4(11.4)			2(5.7)	18(51.4)		
≥3	6(17.1)	4(11.4)			2(5.7)	8(22.9)		
结节数量			—	1.000			—	0.433
孤立	10(28.6)	3(8.6)			4(11.4)	9(25.7)		
多发	16(45.7)	6(17.1)			4(11.4)	18(51.4)		
肺门或纵隔淋巴结肿大			—	1.000			—	1.000
有	14(40.0)	5(14.3)			3(8.6)	11(31.4)		
无	12(34.3)	4(11.4)			5(14.3)	16(45.7)		

注:—表示无此项。

表 5 结核病患者临床特征与 GZMB、SMARCD3 表达的关系[n(%), n=46]

项目	GZMB				SMARCD3			
	高表达	低表达	χ^2	P	高表达	低表达	χ^2	P
性别			0.343	0.558			1.023	0.312
男	4(8.7)	26(56.5)			16(34.8)	14(30.4)		
女	4(8.7)	12(26.1)			11(23.9)	5(10.9)		
年龄(岁)			0.286	1.000			1.021	0.583
18~<40	2(4.3)	8(17.4)			6(13.0)	4(8.7)		
40~<65	4(8.7)	19(41.3)			12(26.1)	11(23.9)		
≥65~79	2(4.3)	11(23.9)			9(19.6)	4(8.7)		
结节直径(cm)			1.180	0.578			1.405	0.577
<1	1(2.2)	2(4.3)			2(4.3)	1(2.2)		
1~<3	4(8.7)	18(39.1)			11(23.9)	11(23.9)		
≥3	3(6.5)	18(39.1)			14(30.4)	7(15.2)		
结节数量			0	1.000			1.955	0.162
孤立	4(8.7)	21(45.7)			17(37.0)	8(17.4)		
多发	4(8.7)	17(37.0)			10(21.7)	11(23.9)		
肺门或纵隔淋巴结肿大			1.567	0.211			0.137	0.711
有	4(8.7)	30(65.2)			21(45.7)	13(59.8)		
无	4(8.7)	8(17.4)			6(13.0)	6(13.0)		
T-SPOT			0	1.000			0.001	0.976
阳性	2(4.3)	9(19.6)			7(15.2)	4(8.7)		
阴性	6(13.0)	29(63.0)			20(43.5)	15(32.6)		

3 讨 论

GZMB 是细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞

诱导的靶细胞死亡中最强大的促凋亡颗粒酶之一^[11]。GZMB 主要在结核杆菌感染者外周血的 CD8⁺ T 淋

巴细胞中表达^[12]。进一步研究表明,结核杆菌潜伏感染(LTBI)患者外周血中 GZMB 含量高于活动性结核病(ATB)患者,ROC 曲线表明,GZMB 在区分 LTBI、ATB 方面具有较高的灵敏度和特异度^[13-14],提示外周血 GZMB 检测可用于鉴别 LTBI 和 ATB。另一项关于 GZMB 在结节病中的实验研究表明,在结节病患者外周血中 GZMB 含量明显降低^[15],但组织中 GZMB+ 细胞的数量和分布情况尚鲜见文献报道。

SMARCD3 也称为 Baf60c,是 SWI/SNF 染色质重塑复合物的成员^[16],含有其同源 SMARCD2 的 SWI/SNF 复合物和粒细胞生成相关^[17]。目前,对 SMARCD3 的研究表明,其在不同的癌症中可发挥致癌或抑癌作用。在胰腺癌中 SMARCD3 与患者不良预后有关^[18],而在乳腺癌中发挥着抑癌作用^[19]。

本研究团队前期在中国知网、PubMed 数据库检索了 GZMB、SMARCD3 与结核病和结节病的研究,截止时间至 2024 年 7 月。检索中文关键词为“结核病”“结节病”“GZMB”和“SMARCD3”;英文关键词为“tuberculosis”“sarcoidosis”“GZMB”和“SMARCD3”,结果显示,关于 GZMB、SMARCD3 在结核病和结节病的研究较少见,对其研究集中在外周血和肺泡灌洗液中,且暂未见在结核病和结节病组织中表达情况的文献报道。

本研究在 GEO 数据库中筛选出 GZMB、SMARCD3 在结核病和结节病中呈反向调节基因的基础上采用免疫组化进行了验证。生物信息学分析结果和免疫组化染色结果均提示 GZMB 在结核病、结节病中存在差异性表达,GZMB 在结节病中呈高表达,在结核病中呈相对低表达,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 GZMB 作为鉴别诊断结核病、结节病的标志物,具有潜在价值。GZMB 是一种抗结核因子,主要在结核杆菌感染者外周血 CD8⁺ T 淋巴细胞中表达,机体感染结核分枝杆菌后引起特异性 CD8⁺ T 淋巴细胞亚群功能耗竭,导致 GZMB 分泌减少^[20-21]。

本研究生物信息学分析结果和免疫组化染色结果均显示,SMARCD3 在结核病中呈高表达,在结节病中呈相对低表达,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 SMARCD3 作为鉴别诊断结核病、结节病的标志物,具有潜在价值。SAMBAREY 等^[22]通过实时荧光定量-聚合酶链反应(PCR)分析了不同结核病状态下外周血 SMARCD3 含量,结果显示,ATB 患者 SMARCD3 的含量高于 LTBI 患者和健康对照者,抗结核治疗 6 个月后 SMARCD3 的表达水平明显降低,提示其可作为评价抗结核治疗效果的生物学标志物。目前,暂未见 SMARCD3 在结节病中的文献报道。

BATTISTELLO 等^[23]发现,mSWI/SNF 复合物在 T 淋巴细胞活化和耗竭协调中发挥核心作用,mSWI/SNF 复合物会促进 T 淋巴细胞耗竭。JIANG 等^[24]发现,在结直肠癌中 SMARCD3 与肿瘤微环境

相关。SMARCD3 是 SWI/SNF 染色质重塑复合物的成员,SMARCD3 是否受结核分枝杆菌的影响,使 T 淋巴细胞耗竭,从而使 GZMB 等细胞毒性因子合成减少,导致结核病中 GZMB 的低表达。但鲜见结核分枝杆菌感染与 SMARCD3 关系的文献报道,尚有待于进一步探索。

本研究进一步分析 GZMB、SMARCD3 鉴别诊断结核病和结节病的价值,结果显示,GZMB 对诊断结核病的灵敏度为 88.6%,特异度为 43.5%。SMARCD3 诊断结核病的灵敏度为 87.0%,特异度为 62.9%。GZMB 表达综合评分大于 2 分且 SMARCD3 阴性则提示结核病的诊断;SMARCD3 阳性 GZMB 表达综合评分小于 2 分则提示结核病的诊断;GZMB 表达综合评分大于 2 分且 SMARCD3 阳性则提示其他类型肉芽肿的诊断。GZMB、SMARCD3 鉴别诊断结核病和结节病的 AUC 分别为 0.800、0.778,二者联合鉴别诊断的 AUC 为 0.875,提高了灵敏度和特异度。AUC 为 0.700~0.900,提示具有中等强度的准确性,GZMB、SMARCD3 单项及联合检测鉴别诊断结核病和结节病的 AUC 均大于 0.700,提示均具有中等强度准确性。联合检测 GZMB、SMARCD3 的 AUC 最高,辅助鉴别诊断结核病和结节病效能更高,提示可能成为新的高灵敏度和特异度的组合。

由于结节病发病率低,本研究收集的结节病样本量较少,未来可增加病例数,并联合其他结核分枝杆菌检测方法(如抗酸染色、PCR 检测等),以进一步提高 GZMB、SMARCD3 鉴别诊断的准确性。

综上所述,GZMB、SMARCD3 在结核病和结节病中存在差异性表达,提示二者可作为结核病和结节病鉴别诊断的潜在标志物,联合应用可在一定程度上提高鉴别诊断结核病和结节病的灵敏度和特异度。

参考文献

- [1] 聂永聪,宁夏丽,杨鹏彦,等. 糖尿病合并肺结核的免疫学、炎症机制及诊疗的研究进展[J]. 海南医学,2022,33(22):2985-2988.
- [2] 曾谊,胡红玲,李智勇,等.《结核病流行背景下胸内结节病与结核病临床鉴别与处置专家共识》解读[J]. 中国防痨杂志,2022,44(12):1242-1248.
- [3] CROUSER E D, MAIER L A, WILSON K C, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American thoracic society clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020,201(8):e26-e51.
- [4] 赵军,林心情,胡婷,等. 结节病与肺结核的临床病理分析[J]. 临床肺科杂志,2016,21(1):7-9.
- [5] 王洪武. 结节病概述及误诊原因分析[J]. 临床误诊误治, 2002,15(6):403-407.
- [6] 汪小鹏,赵妍妍,黎春艳,等. 1303 例肺结节病临床荟萃分析[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(18):2009-2011.
- [7] 杜姗姗,沙巍. 肺结核短疗程治疗的研究进展[J]. 同济大

学学报(医学版),2024,45(2):303-309.

- [8] 谢云,任茂. 肺结节病临床误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2023,36(12):10-13.
- [9] 车南颖,张海青. 中国结核病病理学诊断专家共识[C]// 第十届东北地区呼吸疾病学术会议暨 2018 黑龙江省呼吸病学分会年会. 哈尔滨,2018-06-01,2018:77-83.
- [10] PENG W D, SHENG Y J, XIAO H, et al. Lung adenocarcinoma cells promote self-migration and self-invasion by activating neutrophils to upregulate notch3 expression of cancer cells[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:762729.
- [11] WANG Z H, ZHANG J, HAO Z N, et al. Tuberculosis infection related hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosed in patient with GZMB mutation: a case report and literature review[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2022, 101(35):e30283.
- [12] SHEN X, WU T, JI X, et al. Mycobacterium tuberculosis infection depressed cytotoxic T cells activity owing to decreasing NKG2C and increasing NKG2A expression[J]. *Mol Immunol*, 2023, 162:133-142.
- [13] SILVA B D D S, TRENTINI M M, DA COSTA A C, et al. Different phenotypes of CD8⁺ T cells associated with bacterial load in active tuberculosis[J]. *Immunol Lett*, 2014, 160(1):23-32.
- [14] OUNI R, GHARSALLI H, DIRIX V, et al. Granzyme B induced by Rv0140 antigen discriminates latently infected from active tuberculosis individuals[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(2):297-306.
- [15] DOURADO M, BENTO J, MESQUITA L, et al. Granzymes a and B in pulmonary sarcoidosis (experimental study)[J]. *Rev Port Pneumol*, 2005, 11(2):111-133.
- [16] ALVER B H, KIM K H, LU P, et al. The SWI/SNF chromatin remodelling complex is required for maintenance of lineage specific enhancers[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14648.
- [17] MICHEL B C, KADOCH C. A SMARCD2-containing mSWI/SNF complex is required for granulopoiesis[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(5):655-657.
- [18] HASAN N, AHUJA N. The emerging roles of ATP-dependent chromatin remodeling complexes in pancreatic cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(12):1859.
- [19] TROP? E R, DE L P A B, GOUGH M, et al. The SWI/SNF subunit SMARCD3 regulates cell cycle progression and predicts survival outcome in ER+ breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 185(3):601-614.
- [20] TOUSIF S, SINGH Y, PRASAD D V R, et al. T cells from programmed death-1 deficient mice respond poorly to mycobacterium tuberculosis infection[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5):e19864.
- [21] BEN-SELMA W, HARIZI H D, BOUKADIDA J. Association of TNF- α and IL-10 polymorphisms with tuberculosis in Tunisian populations[J]. *Microbes Infect*, 2011, 13(10):837-843.
- [22] SAMBAREY A, DEVAPRASAD A, MOHAN A, et al. Unbiased identification of blood-based biomarkers for pulmonary tuberculosis by modeling and mining molecular interaction networks[J]. *E Bio Med*, 2017, 15:112-126.
- [23] BATTISTELLO E, HIXON K A, COMSTOCK D E, et al. Stepwise activities of mSWI/SNF family chromatin remodeling complexes direct T cell activation and exhaustion[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(8):1216-1236.
- [24] JIANG M, WANG H J, CHEN H, et al. SMARCD3 is a potential prognostic marker and therapeutic target in CAFs[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(20):20835-20861.

(收稿日期:2025-01-14 修回日期:2025-08-29)

(上接第 90 页)

- [14] HUNTER C L, NI C D, MCEVOY L, et al. Poorer outcomes in patients with early postoperative delirium: 120-day follow-up of the Delirium Reduction by Analgesia Management in Hip Fracture(DRAM-HF) study[J]. *Australas J Aging*, 2023, 42(4):736-741.
- [15] GANDOSI C M, ZAMBON A, FERRARA M C, et al. Frailty and post-operative delirium influence on functional status in patients with hip fracture: the GIOG2. 0 study [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2023, 35(11):2499-2506.
- [16] GOETTEL N, BURKHART C S, ROSSI A, et al. Associations between impaired cerebral blood flow autoregulation, cerebral oxygenation, and biomarkers of brain injury and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after major noncardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(3):934-942.
- [17] ZIOLKOWSKI N, ROGERS A D, XIONG W, et al. The impact of operative time and hypothermia in acute burn surgery[J]. *Burns*, 2017, 43(8):1673-1681.
- [18] NGUYEN D N, HUUYGHENS L, PARRA J, et al. Hypotension and a positive fluid balance are associated with delirium in patients with shock[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e0200495.
- [19] LEE C, LEE J, CHO H, et al. The association of perioperative serum lactate levels with postoperative delirium in elderly trauma patients[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:3963780.
- [20] LAI Y, CHEN Q, XIANG C F, et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine and lidocaine on stress response and postoperative delirium of older patients undergoing thoracoscopic surgery: a randomized controlled trial[J]. *Clin Interv Aging*, 2023, 18:1275-1283.

(收稿日期:2025-05-12 修回日期:2025-08-23)