

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.24.006

一起多血清型副溶血性弧菌聚集性腹泻事件的病原分析*

施怡茹¹, 陈洪友², 卢晓芸¹, 赵锦江¹, 高红梅¹, 马 英¹, 徐秋芳^{1△}

(1. 上海市青浦区疾病预防控制中心 201700; 2. 上海市疾病预防控制中心 200336)

摘要:目的 了解一起聚集性腹泻事件中副溶血性弧菌的主要血清型、生物学特征的相关性和同源性, 为流行病学调查提供实验室依据。方法 采用流行病学方法调查聚集性腹泻事件, 参照 WS271-2007 附录 B3 分离检测病原菌, 聚合酶链反应测定毒力基因, 最小抑菌浓度测定 17 种药物敏感度, 脉冲场凝胶电泳(PFGE)进行基因分型, BioNumerics 软件进行聚类分析。结果 该次事件分离得到 21 株副溶血性弧菌, 其中 20 株来源于患者肛拭样品, 1 株分离自餐厅从业人员肛拭样品; 以 O3:K6 15 株(71.43%)为优势血清型, 均为耐热直接溶血素、toxRS-new、orf8-up 阳性, 耐热直接溶血素相关溶血素、toxRS-old 阴性; O4:K8 4 株(19.05%); O3:KUT 和 O4:KUT 均仅有 1 株, 各占 4.76%。药敏试验结果基本一致, 对两种药物(氨苄西林、头孢唑啉)100% 耐药。PFGE 分型按 100% 相似度分为 7 个型别。结论 该次聚集性腹泻事件是以 O3:K6 血清型为主的不同克隆株副溶血性弧菌混合感染所致。

关键词:血清型; 副溶血性弧菌; 脉冲场凝胶电泳; 药敏试验; 毒力基因

中图分类号: R378.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)24-3662-05

Pathogen analysis of a multi-serotype *Vibrio parahaemolyticus* aggregation diarrhea event*

SHI Yiru¹, CHEN Hongyou², LU Xiaoyun¹, ZHAO Jinjiang¹, GAO Hongmei¹, MA Ying¹, XU Qiuqiang^{1△}

(1. The Center for Disease Control and Prevention of QingPu District, Shanghai 201700, China;

2. The Center for Disease Control and Prevention of ShangHai, Shanghai 200336, China)

Abstract: Objective To understand the main serotypes, biological characteristics, correlation and homology of *Vibrio parahaemolyticus* in an aggregated diarrhea event, and to provide laboratory evidence for epidemiological investigation. **Methods** Epidemiological investigation of clustering diarrhoea events was conducted according to WS271-2007 appendix B3 to isolate and detect pathogenic bacteria. Polymerase chain reaction (PCR) was used to detect virulence genes, minimum inhibitory concentration was used to detect 17 kinds of drug sensitivity, pulse field gel electrophoresis (PFGE) was used for genotyping, and BioNumerics software was used for cluster analysis. **Results** A total of 21 strains of *Vibrio parahaemolyticus* were isolated from this accumulation event, wherein 20 strains from the samples of patients' anus swabs and the other one from the Restaurant worker's. Serotype O3:K6 (15 strains, 71.43%) was predominant, with tdh, toxRS-new, orf8-up positive and trh, toxRS-old negative. The serotypes O4:K8 was found in 4 strains, accounting for 19.05%, O3:KUT and O4:KUT had only 1 strain accounting for 4.76% each. The susceptibility test results were similar, the resistance to two drugs (Ampicillin, Cefazolin) in all strains were 100%. PFGE typing was divided into 7 types according to 100% similarity. **Conclusion** This accumulation event was caused by co-infections of *Vibrio parahaemolyticus* with different clonal strains mainly composed of serotype O3:K6.

Key words: serotype; *vibrio parahaemolyticus*; pulsed field gel electrophoresis; drug susceptibility test; virulence genes

副溶血性弧菌(Vp)主要分布于近海海水、海河交界处、海产品和腌制产品中,是夏、秋季沿海地区引起腹泻性疾病的主要食源性病原菌,其主要致病因子为耐热直接溶血素(TDH)和耐热直接溶血素相关溶血素(TRH),携带有 TDH 或(和)TRH 的菌株被称为产毒株^[1-3]。2016 年 8 月上海市某区发生一起聚集性

腹泻事件,在某宾馆就餐的人员中,陆续有 29 人出现恶心、腹痛和腹泻等不适症状,均前往医院就诊并采取肛拭样品。经流行病学调查,该 29 例患者均在 27 日于该宾馆就餐,膳食由宾馆食堂烧制,发病前 5 d 内均无其他集体性聚餐活动。28 日 03:00 出现首发病例,最后 1 例出现于 29 日 04:00。患者主要症状为不

* 基金项目:上海市青浦区卫计委资助项目(W2015-18)。

作者简介:施怡茹,女,技师,主要从事病原微生物检测方面的研究。△ 通信作者,E-mail:39850233@qq.com。

同程度的恶心、呕吐、水样便腹泻、上腹或脐周痛(绞痛或阵发痛),个别病例伴有头晕、头痛。相关工作人员现场采集可疑样品,送往实验室进行分离检测和溯源分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 29 例患者肛拭样品、6 份留存食品样品、6 份餐具样品和 5 份餐厅从业人员肛拭样品,均严格无菌采样,并于 2 h 内送检。

1.2 主要仪器 德国艾本德 Reaiper4 (Eppendorf) 聚合酶链反应(PCR)仪;美国 Bio-Rad CHEF Mapper 脉冲场凝胶电泳仪;美国 Applied Maths 公司 BioNumerics 7.1 分析软件;美国伯乐 Bio-Rad GEL DocT-MXR 凝胶成像仪;法国生物梅里埃公司(BIOMERIEUX)VITEK_2_Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统。

1.3 主要试剂 Vitek 2 GN 生化鉴定板条[法国生物梅里埃公司(BIOMERIEUX)];Proteinase K、Xba I、Not I 限制性内切酶(Takara 生物工程有限公司);SeaKem Gold Agarose(美国 Cambraex Bio Rockland 公司);Gelred 染色液(美国 BIOTIUM 公司);副溶血性弧菌血清(Denka Seiken, 日本);革兰阴性需氧菌药敏试验检测板(上海星佰生物技术有限公司);Premix ExTaq Version20、DL2000TM DNA Maeker(Takara 生物工程有限公司)。所有增菌液和

培养基均由上海华康科技公司和上海科马嘉科技公司提供。所有试剂均在有效期内使用。

1.4 方法

1.4.1 菌株分离及鉴定 肛拭样品按照《感染性腹泻的诊断标准》WS271-2007 进行分离检测,食品样品按照 GB 4789.7-2013、GB 4789.10-2010、GB 4789.4-2010、GB 4789.5-2013、GB/T4789.6-2003 等标准要求进行检测,经全自动微生物生化鉴定确证。

1.4.2 菌株血清分型 用 Vp 11 种 O 抗原(O1~O11)及 65 种 K 抗原(K1、K3~K13、K15、K17~K26、K28~K34、K36~K61、K63~K71)进行血清分型^[4]。

1.4.3 PCR 检测 TRH、TDH、toxRS-new、toxRS-old 和 orf8-up 基因 热裂解法提取 VpDNA,PCR 检测目的基因,引物序列参考文献[2,5],见表 1。各引物分别进行 PCR,反应体系为:PREmix TaqTM (TaKaRa Code:RR901A)为 12.5 μL,DNA 模板为 1.5 μL,按表 1 所示的引物终浓度加入相应体积的各种引物,加无菌蒸馏水补足总体积为 25.0 μL;PCR 循环反应条件:94 °C 预变性 3 min;94 °C 60 s,52 °C 60 s,72 °C 90 s,循环 25 次,各 PCR 反应体系的退火温度见表 1^[4]。最后取 5.0 μL 产物置于 1%琼脂糖凝胶电泳中电泳 30 min。

表 1 引物名称、序列及预期产物大小

引物	序列(5'-3')	预期产物大小(bp)	终浓度(nmol/L)	退火温度(°C)
TDH	F:GTAAAGGTCTCTGACTTTTGGAC	270	200	52
	R:TGGAATAGAACCTTCATCTTCACC		200	
TRH	F:TTGGCTTCGATATTTTCAGTATCT	486	400	52
	R:CATAACAAACATATGCCCATTTCCG		400	
orf8-up	F:GTTTCGCATACAGTTGAGG	746	200	52
	R:AAGTACAGCAGGAGTGAG		200	
toxRS-old	F:TAATGAGGTAGAAAACG	651	300	45
	R:ACGTAACGGGCTACG		300	
toxRS-new	F:TAATGAGGTAGAAAACA	651	300	45
	R:ACGTAACGGGCTACA		300	

1.4.4 药敏试验 选取氨苄西林、庆大霉素、四环素、阿奇霉素、氯霉素、复方磺胺甲噁唑、环丙沙星、萘啶酸、头孢唑啉、阿莫西林/克拉维酸、头孢西丁、头孢噻肟、头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南、氨苄西林/舒巴坦、头孢呋辛等 17 种抗生素,选用肉汤稀释法测定最小抑菌浓度,按照药敏试验检测板试剂盒说明书进行具体操作和结果判断。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922,由上海市疾病预防控制中心提供。

1.4.5 PFGE 分子分型 参考美国疾病预防控制中心 PulseNet USA 的方法。作为相对分子质量标准的参考菌株为 H9812,由上海市疾病预防控制中心提供,用 Xba I 酶切;Vp 用 Not I 酶切;图谱用 BioNu-

meric7.1 软件分析。

2 结果

2.1 病原学检测结果

2.1.1 分离培养结果 从 20 例患者肛拭样品和 1 例餐厅从业人员肛拭样品中分离出疑似 Vp,其在弧菌显色平板上为圆形、扁平、湿润、不透明、紫色的大菌落。未检出其他致病菌(金黄色葡萄球菌、沙门菌、志贺菌、致泻性大肠杆菌)。

2.1.2 菌体形态与生化结果 经革兰染色镜检,该 21 株可疑菌均为革兰阴性无芽孢杆菌,在 3%氯化钠三糖铁斜面上均为斜面红色、底层黄色、不产气、硫化氢阴性。经 Vitek 2 GN 生化鉴定板条确证,该 21 株

可疑菌均为 Vp,生化结果见表 2。

2.2 血清分型结果 该 21 株 Vp 可分为 4 种血清型别,分别为 O3:K6 型 15 株,占 71.43%,O4:K8 型 4 株,占 19.05%,另有 2 株 K 抗原不可分型的菌株,即 O3:KUT 和 O4:KUT 各 1 株,KUT 为 O 和(或)K 不可分型者,见表 3。

2.3 tdh、trh、toxRS-new、toxRS-old、orf8-up 基因检

测 结果显示,所有菌株均不含毒力基因 trh;仅 1 株血清型 O3:KUT 的菌株 tdh 基因为阴性,其余菌株 tdh 基因均为阳性,携带率为 95.24%。血清型 O3:K6 菌株均为 toxRS-new、orf8-up 阳性,toxRS-old 阴性;其余血清型别的菌株该 3 种基因携带情况与 O3:K6 相反,见表 3。

表 2 21 株疑似菌株生化鉴定结果

生化反应	结果	生化反应	结果
丙氨酸-苯丙氨酸-脯氨酸芳胺酶	+	蔗糖	-
侧金盏花醇	-	D-塔格糖	-
吡咯烷基芳胺酶	+	D-海藻糖	+
L-阿拉伯醇	-	柠檬酸盐(钠)	-
D-纤维二糖	-	丙二酸盐	-
β-半乳糖苷酶	-	5-酮-葡萄糖	-
硫化氢	-	乳酸盐产碱	+
β-N-乙酰葡萄糖苷酶	+	α-葡萄糖	-
谷氨酰芳胺酶	-	琥珀酸盐产碱	+
D-葡萄糖	+	N-乙酰-β-半乳糖氨酶	-
γ-谷氨酰转移酶	-	α-半乳糖苷酶	-
葡萄糖发酵	+	磷酸酶	-
β-葡萄糖苷酶	-	氨基乙酸芳胺	-
D-麦芽糖	+	鸟氨酸脱羧酶	-
D-甘露醇	+	赖氨酸脱羧酶	+
D-甘露糖	+	组氨酸同化	-
β-木糖苷酶	-	COURMARATE	+
β-丙氨酸芳胺酶	-	β-葡萄糖苷酸酶	-
L-脯氨酸芳胺酶	+	O/129 耐受	-
脂酶	-	谷氨酸-甘氨酸-精氨酸芳胺酶	+
古老糖	-	L-苹果酸盐同化	+
酪氨酸芳胺酶	+	ELLMAN	-
尿素酶	-	L-乳酸盐同化	-
D-山梨醇	-		

注: + 为阳性, - 为阴性

表 3 毒力基因、血清分型结果

菌株编号	病例	血清分型	毒力基因		大流行菌株特异基因			PFGE 带型
			trh	tdh	toxRS-new	toxRS-old	orf8-up	
QPVP16325	患者 1	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16002
QPVP16354	患者 2	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16003
QPVP16355	患者 3	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16003
QPVP16356	患者 4	O4:K8	-	+	-	+	-	VP16005
QPVP16357	患者 5	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16001
QPVP16358	患者 6	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16003
QPVP16359	患者 7	O4:KUT	-	+	-	+	-	VP16006
QPVP16360	患者 8	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16003
QPVP16361	患者 9	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16003
QPVP16362	患者 10	O4:K8	-	+	-	+	-	VP16004
QPVP16363	患者 11	O4:K8	-	+	-	+	-	VP16005
QPVP16364	患者 12	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16001
QPVP16365	患者 13	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16003
QPVP16366	患者 14	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16003

续表 3 毒力基因、血清分型结果

菌株编号	病例	血清分型	毒力基因		大流行菌株特异基因			PFGE 带型
			trh	tdh	toxRS-new	toxRS-old	orf8-up	
QPVP16367	患者 15	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16001
QPVP16368	从业人员	O3:KUT	-	-	-	+	-	VP16007
QPVP16369	患者 16	O4:K8	-	+	-	+	-	VP16004
QPVP16370	患者 17	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16003
QPVP16371	患者 18	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16001
QPVP16372	患者 19	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16002
QPVP16373	患者 20	O3:K6	-	+	+	-	+	VP16003

注: + 为阳性, - 为阴性

2.4 药敏试验结果 见表 4。21 株 V_p 药敏试验结果基本一致, 氨苄西林和头孢唑啉耐药率为 100.00%, 复方磺胺甲噁唑耐药率为 95.24%, 萘啶酸耐药率为 19.05%, 头孢西丁耐药率为 9.52%, 四环素耐药率为 4.76%, 其余 11 种抗生素敏感率均为 100.00%。

表 4 21 株 V_p 药敏试验结果[n(%)]

抗生素	耐药	中介	敏感
氨苄西林	21(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
庆大霉素	0(0.00)	0(0.00)	21(100.00)
四环素	1(4.76)	0(0.00)	20(95.24)
阿奇霉素	0(0.00)	0(0.00)	21(100.00)
氯霉素	0(0.00)	0(0.00)	21(100.00)
复方磺胺甲噁唑	20(95.24)	0(0.00)	1(4.76)
环丙沙星	0(0.00)	0(0.00)	21(100.00)
萘啶酸	4(19.05)	0(0.00)	17(80.95)
头孢唑啉	21(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
阿莫西林/克拉维酸	0(0.00)	0(0.00)	21(100.00)
头孢西丁	2(9.52)	1(4.76)	18(85.72)
头孢噻肟	0(0.00)	0(0.00)	21(100.00)
头孢他啶	0(0.00)	0(0.00)	21(100.00)
头孢吡肟	0(0.00)	0(0.00)	21(100.00)
亚胺培南	0(0.00)	0(0.00)	21(100.00)
氨苄西林/舒巴坦	0(0.00)	0(0.00)	21(100.00)
头孢呋辛	0(0.00)	0(0.00)	21(100.00)

2.5 PFGE 分型结果 21 株 V_p 的 PFGE 图谱采用 Bio Numerics 7.1 软件进行聚类分析, 以 Dice 系数计算相似度, UPGMA 法建树, 差异 < 4 的菌株可归为同一聚类。分析结果显示, 基因组 DNA 片段得到较好的分离。按照 100% 相似度可分为 7 种带型, 不同血清型别的菌株互为不同的带型, 且同源性较低, 见图 1。血清型 O3:K6 有 3 种带型: VP16001、VP16002、VP16003, 其之间的同源性分别为 96.30% 和 81.70%, 其中 VP16003 为主要优势型别, 有 9 株, 占 42.86%, VP16001 次之, 有 4 株, 占 19.05%; 血清型

为 O4:K8 有两种带型: VP16004 和 VP16005, 其之间的同源性为 90.0%; 相同血清型的不同 PFGE 带型之间条带差异均 < 4。

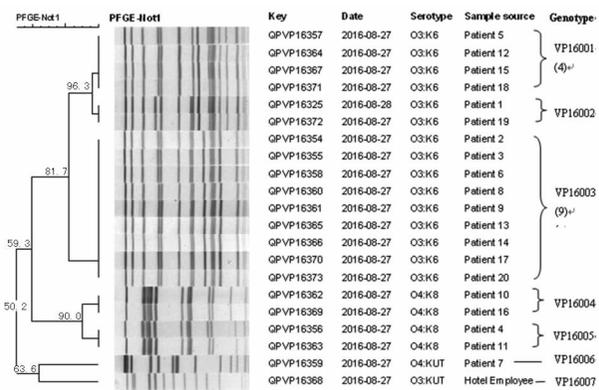


图 1 V_p PFGE 聚类分析图

3 讨论

V_p 主要引起人体以发热、呕吐、腹泻等症状为主的急性肠胃炎, 其引发的食源性发病案例分布世界各地^[6-7]。全国突发公共卫生事件的网络数据显示, 在总体食物中毒原因中, V_p 位居第 2^[4]; 在上海地区导致食源性疾病的发病率为 76.5 人次/10 万^[8-9]。

本次聚集性腹泻事件分离得到 21 株 V_p, 从患者肛拭样品中检出的 20 株 V_p 均携带 tdh 基因, 不携带 trh 基因, 分离自餐厅从业人员的 1 株 V_p 不含毒力基因 tdh 和 trh, 即为不产毒株, 不具备传染、侵袭他人的毒力。

MATSUMOTO 等^[10] 利用 toxRS 基因序列建立了 toxRS-new 用于检测 O3:K6, 以区分大流行菌株与非流行菌株。toxRS-new 阳性菌株可判为大流行菌株, 具有致病性强、tdh 阳性、trh 阴性等特点, 其中超过 96% 的菌株携带 f237 噬菌体的 orf8 片段^[11]。O3:K6 是上海地区腹泻人源性 V_p 的优势血清型^[1]。O3:K6 也是环太平洋地区、欧洲地区大流行菌株的优势血清型^[4-5]。此次聚集性腹泻事件 V_p 的优势血清型别为 O3:K6, 与上海地区一致; 毒力基因携带情况符合大流行菌株特点; 其余 3 种血清型别(O4:K8、O3:KUT、O4:KUT)是 O3:K6 关系相近的血清型变种^[5]。

根据学者提出的有关菌株同源性的判断标准及同源性 $\geq 85\%$ 的菌株可被认为是来源同一克隆株的理论,该起事件检出的 21 株 Vp 中,相同血清型的不同 PFGE 带型之间存在 1~3 个条带差异,具有高度同源性,为同一聚类,可能来自同一污染源。

药敏试验结果显示,21 株 Vp 的抗生素耐药情况基本一致,与文献[12-13]报道基本一致,对氨苄西林和头孢唑啉的耐药率最高,达 100.00%,对头孢他啶、四环素、阿莫西林/克拉维酸等均敏感。近年来,滥用抗生素及细菌之间耐药基因传递等原因使细菌耐药情况愈发严重,进而受到广大医务人员的重视^[13-14]。因此,需密切关注 Vp 的耐药情况及变化,以期有效指导临床合理使用抗生素。

综上所述,此次聚集性腹泻事件是由 O3:K6 和 O4:K8 两种血清型为主的 5 种不同克隆株 Vp 混合感染引起的。而分离自餐厅从业人员的菌株为非产毒株,与分离自患者的 Vp,可视为无相关性。因此,引起此次事件的病原菌来源尚未确定,不排除由于此次送检的可疑样品不全,未采集到致病菌污染样品。建议相关部门在处理此类事件时,应扩大可疑食物或相关环节样品的采样范围。此次事件可怀疑为该宾馆食堂用具被多种血清型 Vp 污染,或是食品在烹煮过程中存在尚未熟透的现象,或是食堂厨房存在用具生熟未严格分开、食品储存保管不当等,均是造成 Vp 迅速繁殖、多重污染并引起聚集性腹泻事件的可能原因。

参考文献

[1] 陈洪友,盛跃颖. 上海地区副溶血性弧菌大流行菌株血清型及分子特征研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2014, 26(1): 5-9.
 [2] SHIMOHATA T, TAKAHASHI A. Diarrhea induced by

infection of *Vibrio parahaemolyticus* [J]. J Med Invest, 2010, 57(3/4): 179-182.

[3] 唐晓阳. 水产品中副溶血性弧菌风险评估基础研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2013.
 [4] 陈洪友, 屠丽红. 贝类水产中副溶血性弧菌菌型分布研究[J]. 疾病监测, 2014, 29(7): 522-526.
 [5] 韩海红, 李宁, 郭云昌. 副溶血性弧菌分子标志基因研究概况[J]. 微生物学报, 2015, 55(1): 12-15.
 [6] 商晓春, 周晓红, 帅慧群, 等. 一起多血清型副溶血性弧菌引起的食物中毒脉冲场凝胶电泳分析[J]. 疾病监测, 2013, 28(7): 598-602.
 [7] 陈洪友, 盛跃颖. 2012 年上海地区副溶血性弧菌血清分型和毒力基因携带状况研究[J]. 微生物与感染, 2014, 9(1): 37-42.
 [8] 刘弘, 陆屹. 2008 年上海市食源性疾病监测[J]. 中国食品卫生杂志, 2011, 23(2): 126-131.
 [9] 陈茂义, 胡婕, 陈婷, 等. 副溶血性弧菌毒力基因研究进展[J]. 公共卫生与预防医学, 2013, 24(3): 65-67.
 [10] MATSUMOTO C, OKUDA J, ISHIBASHI M, et al. Pandemic spread of an O3:K6 clone of *Vibrio parahaemolyticus* and emergence of related strains evidenced by arbitrarily primed PCR and toxRS sequence analyses [J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(2): 578-585.
 [11] 张红芝, 顾其芳, 刘诚, 等. 2009-2012 年上海市副溶血性弧菌血清分型研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2013, 25(4): 363-366.
 [12] 赵思宇. 副溶血弧菌分离株的耐药特征和基因分型研究[D]. 武汉: 武汉轻工大学, 2015.
 [13] 娄阳. 上海市不同来源副溶血性弧菌耐药性研究及潜在风险分析[D]. 上海: 上海海洋大学, 2016.
 [14] 姚琳, 李凤铃. 副溶血性弧菌的耐药状况及耐药机制研究进展[J]. 中国渔业质量与标准, 2013, 3(4): 96-102.

(收稿日期: 2018-05-21 修回日期: 2018-08-26)

(上接第 3661 页)

[2] XU X, GE S, JIA R, et al. Hypoxia-induced miR-181b enhances angiogenesis of retinoblastoma cells by targeting PDCD10 and GATA6 [J]. Oncology Reports, 2015, 33(6): 2789-2796.
 [3] 周雨晴, 金敏, 祖旭宇. 乳腺癌 TGF- β 信号通路相关转录因子研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(15): 1041-1048.
 [4] NEUZILLET C, DE G A, TIJERAS-RABALLAND A, et al. Perspectives of TGF- β inhibition in pancreatic and hepatocellular carcinomas [J]. Oncotarget, 2013, 5(1): 78-94.
 [5] ZANOTTO-FILHO A, RAJAMANICKAM S, LORANC E, et al. Sorafenib improves alkylating therapy by blocking induced inflammation, invasion and angiogenesis in breast cancer cells. [J]. Cancer Letters, 2018, 425(1): 101-115.
 [6] WANG F, WANG L, LI Y, et al. PAC-1 and its derivative

WF-210 Inhibit Angiogenesis by inhibiting VEGF/VEGFR pathway [J]. Europ J Pharmacol, 2018, 821(1): 29-38.

[7] KIM J H, KIM M S, LEE B H, et al. Maresin-mediated suppression of VEGF/VEGFR and integrin β 1 expression: Its implication in non-small cell lung cancer cell responses and tumor angiogenesis [J]. Oncol Rep, 2016, 37(1): 91-96.
 [8] WANG Z, PEREZ M, LEE E S, et al. The functional relationship between transglutaminase 2 and transforming growth factor β 1 in the regulation of angiogenesis and endothelial-mesenchymal transition [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(9): e3032.
 [9] 张书勤, 魏柏, 马薇, 等. Smad4、TGF- β 1、TGF- β R1 在乳腺癌细胞中的表达和意义 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(14): 3146-3149.

(收稿日期: 2018-05-29 修回日期: 2018-08-28)