

doi:10.11816/cn.ni.2022-211920



• 论 著 •

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

## 食管癌术后肺部感染对 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路蛋白及应激水平的影响

宋琳琼, 焦红朵, 郭妍, 李婷婷, 高魏丽

(河南科技大学第一附属医院全科医学科、肺肿瘤外科, 河南 洛阳 471000)

**摘要:** **目的** 探究食管癌患者术后肺部感染对转化生长因子  $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)/Smads 信号通路蛋白及应激水平的影响。**方法** 收集 2015 年 3 月—2020 年 3 月河南科技大学第一附属医院收治的行食管癌切除术的患者作为本次试验的研究对象,将出现肺部感染的 100 例患者设为感染组,另选同期术后未出现感染的 412 例患者作为非感染组,以及同期体检的 50 名健康者作为对照组。对感染组患者的痰液标本进行病原菌鉴定,酶联免疫吸附实验检测各组患者血清炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、IL-1 $\beta$  和 TGF- $\beta$ 1 含量,免疫印迹法检测各组患者肺组织中 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3、Smad7 的蛋白表达,放射免疫分析法检测皮质醇(COR)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、丙二醛(MDA)等应激指标,分析肺部感染对 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路蛋白及应激水平的影响。**结果** 共培养分离病原菌 269 株,其中革兰阴性菌 185 株占 68.77%,革兰阳性菌 73 株占 27.14%,真菌 11 株占 4.09%;感染组和非感染组患者血清炎症因子 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$  和 TGF- $\beta$ 1 高于对照组( $P < 0.05$ ),且感染组各项因子水平均高于非感染组( $P < 0.05$ );与非感染组相比,感染组患者肺组织内 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 的表达上调,Smad7 的表达下调( $P < 0.05$ );此外,与非感染组相比,感染组患者应激指标 COR、ACTH 和 MDA 均升高( $P < 0.05$ );TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 与应激指标 COR、ACTH 和 MDA 呈正相关( $P < 0.05$ ),Smad7 与应激指标 COR、ACTH 和 MDA 呈负相关( $P < 0.05$ )。**结论** 食管癌术后肺部感染的致病菌主要为革兰阴性菌,感染患者肺组织内 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路被激活,刺激炎症因子的释放,引起应激反应。

**关键词:** 食管癌; 术后肺部感染; 转化生长因子  $\beta$ 1; TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路; 应激**中图分类号:** R563.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-4529(2022)19-2964-05

### Effect of postoperative lung infection on TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway proteins and stress level in patients with esophageal cancer

SONG Lin-qiong, JIAO Hong-duo, GUO Yan, LI Ting-ting, GAO Wei-li

(The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471000, China)

**Abstract:** **OBJECTIVE** To explore the effect of postoperative lung infection on transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)/Smads signaling pathway proteins and stress level in patients with esophageal cancer. **METHODS** Patients who underwent esophageal cancer resection in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology between Mar. 2015 and Mar. 2020 were collected as the research subjects of this experiment. Among them, 100 patients with lung infection were set as infected group, and 412 patients who did not develop infection after surgery during the same time period were regarded as non-infected group, and 50 healthy people who had physical examination during the same period were served as control group. The pathogenic bacteria were identified in the sputum samples of patients in infected group, and the levels of serum inflammatory factors such as in-

**收稿日期:** 2022-01-17; **修回日期:** 2022-04-11**基金项目:** 河南省科研基金资助项目(A20202110)**作者简介:** 宋琳琼(1989—),女,大专,护师,研究方向:外科护理**引用本文:** 宋琳琼,焦红朵,郭妍,等. 食管癌术后肺部感染对 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路蛋白及应激水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(19):2964-2968. doi:10.11816/cn.ni.2022-211920

terleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The protein expressions of TGF- $\beta$ 1, Smad2, Smad3 and Smad7 in lung tissues of each group were detected by Western Blot, and levels of stress indicators such as cortisol (COR), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and malondialdehyde (MDA) were measured by radioimmunoassay. The effect of lung infection on TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway proteins and stress level was analyzed. **RESULTS** Totally 269 strains of pathogenic bacteria were isolated from the sputum samples of 100 patients in infected group, including 185 strains of Gram-negative bacteria (68.77%), 73 strains of Gram-positive bacteria (27.14%) and 11 strains of fungi (4.09%). The levels of serum inflammatory factors of IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  and TGF- $\beta$ 1 in infected group and non-infected group were significantly increased compared with those in control group ( $P < 0.05$ ), and the levels of various factors in infected group were significantly higher than those in non-infected group ( $P < 0.05$ ). The expressions of TGF- $\beta$ 1, Smad2 and Smad3 in lung tissues of infected group were significantly up-regulated while the expression of Smad7 was significantly down-regulated compared to non-infected group ( $P < 0.05$ ). In addition, compared with non-infected group, the levels of stress indicators of COR, ACTH and MDA were significantly increased in infected group ( $P < 0.05$ ). TGF- $\beta$ 1, Smad2 and Smad3 were positively correlated with stress indicators of COR, ACTH and MDA ( $P < 0.05$ ), and Smad7 was negatively correlated with stress indicators of COR, ACTH and MDA ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION** The pathogenic bacteria of lung infection after esophageal cancer surgery are mainly Gram-negative bacteria. Infection activates the TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway in the lung tissues, stimulates the releases of inflammatory factors and induces the stress response.

**Key words:** Esophageal cancer; Postoperative lung infection; Transforming growth factor- $\beta$ 1; TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway; Stress

食管癌具有高度侵袭性,早期症状不明显,晚期临床表现为进行性加重的吞咽困难,并伴有临近器官转移<sup>[1]</sup>,极大影响患者预后。现阶段主要通过食管镜辅助细胞组织病理学活检来诊断食管癌,确诊后早期患者可通过内镜治疗<sup>[2]</sup>,而中晚期则主要通过外科手术和放化疗。食管癌手术患者术后可能出现肺炎感染,不仅严重影响手术效果和预后,也是目前导致患者死亡的重要因素<sup>[3]</sup>。转化生长因子  $\beta$ 1 (Transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 是一种复杂的细胞因子,维持免疫耐受和平衡<sup>[4]</sup>,调节免疫反应。TGF- $\beta$ 1 参与调控急慢性组织损伤后的愈合和病理修复过程,与创伤后感染疾病的发病有关<sup>[5]</sup>。Smads 家族是 TGF- $\beta$ 1 信号的下游转导因子,TGF- $\beta$ 1 激活 Smads 家族蛋白,传递细胞间信号,调控下游靶基因的转录过程,参与多种恶性肿瘤疾病和急慢性组织损伤引起的感染发生过程<sup>[6]</sup>。关于 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路在食管癌术后肺部感染中的作用和相关调节机制的研究较少,本研究通过分析该通路与患者术后感染和应激反应的关系,旨在改善食管癌患者的预后,为临床提供参考。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选取 2015 年 3 月—2020 年 3 月河南科技大学第一附属医院收治的行食管癌切除术的患者,将出现肺部感染的 100 例患者设为感染组,另选同期术后未出现感染的 412 例患者作为非感染组,

以及同期体检的 50 名健康者作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,所有入组患者知情且同意。

**1.2 病例定义** 纳入标准:感染组和非感染组患者均经临床细胞组织病理活检确诊为食管癌,且符合手术指征;感染组患者符合术后肺部感染相关诊断标准<sup>[7]</sup>;所有入组人群均为 18~70 岁,具有自主意识,能配合完成本次研究者。排除标准:合并肺癌、肝癌等恶性肿瘤疾病者;肺功能不全者;合并其他慢性肺病或感染性疾病者;临床资料不完整者。

## 1.3 方法

**1.3.1 病原菌检测** 入院时收集感染组患者的痰液标本,采用 HED-MBS 微生物自动分析仪(山东霍尔德电子科技有限公司)及配套的菌群检测瓶按照说明书对痰液标本进行病原菌检测和分析,质控菌株:大肠埃希菌 ATCC 25922 和金黄色葡萄球菌 ATCC 25923(上海雅吉生物科技有限公司)。

**1.3.2 血清炎症因子检测** 收集各组患者晨起空腹静脉血 5 ml,37 °C 下静置 2 h,待血液样本凝固收缩后,使用 TDL-4ST-12 离心机(杭州齐威仪器有限公司)3 000 r/min 高速离心 5 min,收集上清液,采用白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、IL-8、IL-1 $\beta$  和 TGF- $\beta$ 1 酶联免疫吸附法测定试剂盒采用双抗体一步夹心法检测血清炎症因子 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$  和 TGF- $\beta$ 1 含量(试剂盒:上海齐态生物科技有限公司)。

**1.3.3 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路检测** 采用蛋白免疫印记法检测肺组织中 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路

的蛋白表达,患者肺组织标本均为食管癌切除术时采集。使用蛋白裂解液提取患者肺组织标本中的总蛋白,Bradford 法检测肺组织中的蛋白浓度,于-80℃的液氮中保存。取 50 g 样本凝胶电泳后转膜,封闭 4 h 后与按照 1 : 2 000 比例稀释过的 TGF-β1、Smad2、Smad3、Smad7、β-actin 一抗(Abcam 公司)4℃下孵育过夜,再与按照 1 : 1 000 比例稀释的过辣根过氧化物酶标记的二抗(Abcam 公司)室温下孵育 1 h,ECL 化学发光液(absin 公司)显影后,ImageJ 软件检测以 β-actin 作为标准化内参的各组蛋白的灰度值。

**1.3.4 应激指标检测** 取手术时收集的感染组和非感染组患者肺组织,采用组织裂解液进行裂解,胰蛋白酶消化后,离心机冰上高速离心,收集上清液,采用放射免疫法<sup>[8]</sup>检测上清液中皮质醇(Cortisol,

COR)和促肾上腺皮质激素水平(Adrenocorticotrophic hormone,ACTH),硫代巴比妥酸法和相应试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司)检测丙二醛(Malondialdehyde,MDA)含量,严格按照说明书进行。

**1.4 统计分析** 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 student *t* 检验,多组间比较采用 One-Way ANOVA 分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或百分比表示,采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 法进行相关性分析; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 三组研究对象基本情况** 三组研究对象性别、年龄、体质指数、病程和病理分型差异无统计学意义,见表 1。

表 1 三组研究对象临床资料

Table 1 Clinical data of study subjects in the three groups

临床资料	感染组(n=100)	非感染组(n=412)	对照组(n=50)	统计量	P 值
性别(例)				0.914	0.633
男	67	255	31		
女	33	157	19		
年龄(岁)	46.38±10.36	45.47±11.28	47.10±12.49	0.644	0.525
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.12±2.05	22.30±2.12	22.23±1.81	0.307	0.736
病程(年)	3.05±1.12	3.11±1.09	—	0.491	0.624
病理分型(例)				0.848	0.357
鳞癌	88	375	—		
腺癌	12	37	—		

**2.2 肺部感染病原菌** 痰液标本中培养分离病原菌 269 株,革兰阴性菌 185 株,革兰阳性菌 73 株,真菌 11 株,见表 2。

表 2 肺部感染患者痰标本检出病原菌

Table 2 Pathogenic bacteria detected in sputum samples of patients with lung infection

病原菌	株数(n=269)	构成比(%)
<b>革兰阴性菌</b>	<b>185</b>	<b>68.77</b>
肺炎克雷伯菌	63	23.42
铜绿假单胞菌	48	17.84
鲍氏不动杆菌	39	14.50
大肠埃希菌	30	11.15
其他	5	1.86
<b>革兰阳性菌</b>	<b>73</b>	<b>27.14</b>
金黄色葡萄球菌	41	15.24
肺炎链球菌	17	6.32
表皮葡萄球菌	13	4.83
其他	2	0.74
<b>真菌</b>	<b>11</b>	<b>4.09</b>
白假丝酵母	8	2.97
热带假丝酵母	3	1.12

**2.3 三组血清炎症因子水平** 感染组和非感染组患者血清炎症因子 IL-6、IL-8、IL-1β 和 TGF-β1 均高于对照组( $P < 0.05$ ),且感染组各项因子水平均高于非感染组( $P < 0.05$ ),见表 3。

**2.4 患者肺组织内 TGF-β1/Smads 信号通路表达** 与非感染组相比,感染组患者肺组织内 TGF-β1、Smad2、Smad3 的表达上调,Smad7 的表达下调( $P < 0.001$ ),见表 4。

**2.5 食管癌切除患者应激水平** 感染组患者应激指标 COR、ACTH 和 MDA 均高于非感染组( $P < 0.001$ ),见表 5。

**2.6 食管癌术后肺部感染患者 TGF-β1/Smads 信号通路表达与应激参数的相关性分析** TGF-β1、Smad2、Smad3 与应激指标 COR、ACTH 和 MDA 呈正相关( $P < 0.05$ ),Smad7 与应激指标 COR、ACTH 和 MDA 呈负相关( $P < 0.001$ ),见表 6。

**3 讨论**

手术是现阶段治疗食管癌的主要方式,可一定程度上延长患者生存期,但对终末期患者治疗效果有

表 3 三组研究对象血清炎症因子水平( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

Table 3 Levels of serum inflammatory factors of study subjects in the three groups ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

指标	感染组(n=100)	非感染组(n=412)	对照组(n=50)	F 值	P 值
IL-6	163.68±14.89	121.39±11.25	68.13±9.54	1127.29	<0.001
IL-8	42.13±5.62 <sup>ab</sup>	34.13±4.18 <sup>a</sup>	20.10±4.62	399.41	<0.001
IL-1β	28.95±6.16 <sup>ab</sup>	20.05±5.44 <sup>a</sup>	15.31±3.82	139.22	<0.001
TGF-β1	325.41±45.68 <sup>ab</sup>	274.29±41.33 <sup>a</sup>	205.17±38.48	141.10	<0.001

注:a 表示与对照组比较 P<0.05, a 表示与非感染组比较 P<0.05。

表 4 食管癌切除患者肺组织内 TGF-β1/Smads 信号通路表达( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 TGF-β1/Smads signaling pathway expression in lung tissues of patients with with esophageal cancer resection ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	感染组 (n=100)	非感染组 (n=412)	t 值	P 值
TGF-β1	16.45±0.71	2.46±0.53	210.80	<0.001
Smad2	32.45±3.15	11.16±2.32	76.31	<0.001
Smad3	43.18±5.11	19.27±4.01	50.52	<0.001
Smad7	8.32±2.15	25.33±2.87	-55.59	<0.001

表 5 食管癌切除患者应激水平( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Stress level of patients with esophageal cancer resection ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	感染组 (n=100)	非感染组 (n=412)	t 值	P 值
COR(μg/ml)	4.55±0.79	3.17±0.87	14.48	<0.001
ACTH(pmol/L)	6.85±1.27	3.65±1.10	25.29	<0.001
MDA(mmol/L)	9.46±2.03	5.12±1.18	28.08	<0.001

表 6 食管癌术后肺部感染患者 TGF-β1/Smads 信号通路表达与应激参数的相关性分析

Table 6 Correlation between TGF-β1/Smads signaling pathway expression and stress parameters in patients with lung infection after esophageal cancer surgery

指标	COR		ACTH		MDA	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
TGF-β1	0.318	<0.001	0.419	<0.001	0.374	<0.001
Smad2	0.405	0.002	0.476	0.003	0.446	<0.001
Smad3	0.327	<0.001	0.392	<0.001	0.391	0.006
Smad7	-0.426	<0.001	-0.385	<0.001	-0.409	<0.001

限<sup>[9]</sup>。食管癌患者术后发生肺部感染的概率较低,但病死率极高,危害极大<sup>[10]</sup>。因此,探究该病的潜在分子机制对控制和预防术后感染、提高临床治疗效果而言十分关键。本研究通过探究食管癌患者术后肺部感染与 TGF-β1/Smads 信号通路之间的关系,并分析其对应激反应的影响,结果发现,肺部感染多由革兰阴性菌引起,感染患者肺组织内 TGF-β1/Smads 信号通路被显著激活,炎症反应和应激反应

明显增强。

对食管癌术后感染患者痰液组织进行测定,结果发现,革兰阴性菌是肺部感染的主要致病菌,这与革兰阴性菌的生物学特性有关,革兰阴性菌广泛存在于肠道及厌氧环境中<sup>[11]</sup>,食管癌因长期进食困难,机体难以获取所需的营养,绝大多数患者均出现消瘦和营养不良的情况,由此导致患者抵抗力和免疫力下降<sup>[12]</sup>,为肺炎克雷伯菌等细菌感染提供了可乘之机,且机体清除致病菌的能力降低,使得食管癌切除手术后患者易受革兰阴性菌等入侵,引起肺部感染。临床应依据病原菌感染菌种和占比,选择对革兰阴性菌敏感度更高的抗菌药物,调整抗菌药物的使用配比,整体提高临床疗效。TGF-β1/Smads 信号通路是细胞间的重要信号传递和转导通路,与细胞分化、粘连、衰老、迁移、侵袭、凋亡有关<sup>[13]</sup>,影响细胞外基质合成和重塑,在多种恶性肿瘤和炎症性疾病中发挥关键调控作用<sup>[14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>发现,TGF-β1/Smads 通路在哮喘小鼠中被异常激活,与模型小鼠支气管黏膜增厚、管腔狭窄、上皮细胞分离、肺泡隔和气道平滑肌增厚等病理改变有关。本研究表明 TGF-β1/Smads 通路可影响炎症介质的释放,参与食管癌术后肺部感染的发生。TGF-β1 对 Smads 家族蛋白的调控依据 Smad 分子的不同,拥有两种完全相反的作用,当 TGF-β1 与受体调节型分子 Smad2、Smad3 结合时,发挥显著的促肿瘤和促炎效应<sup>[16]</sup>,而当 TGF-β1 与抑制型 Smad7 分子结合时,则显著抑制了肿瘤生成和机体炎症反应<sup>[17]</sup>。

本研究患者体内 TGF-β1 的表达和含量显著增加,上调 Smad2/3 的表达,抑制 Smad7,加速炎症因子的分泌,增加 IL-6、IL-8、IL-1β 等炎症因子含量,提示临床可通过 TGF-β1 特异性抑制剂来阻止食管癌术后肺部感染的发生。

本研究结果还发现,肺部感染患者机体应激水平被显著增强,应激指标 COR、ACTH 和 MDA 等水平较非感染患者显著升高,且与 TGF-β1、Smad2、Smad3 表达呈正相关,与 Smad7 表达呈负相关。当机体被革兰阴性菌等致病菌入侵时,中性粒细胞吞

噬功能提升,耗氧量升高,生成大量的氧自由基<sup>[18]</sup>,使得氧化—抗氧化稳态失衡,激活氧化应激反应,并导致蛋白酶、血栓素等氧化中间产物增多,而这些中间产物又进一步促进了炎症介质的释放<sup>[19]</sup>。此外,在病原菌的刺激下,神经纤维末端释放大量谷氨酸等物质,刺激交感神经兴奋性,加速垂体和肾上腺皮质激素的分泌<sup>[20]</sup>,并抑制副交感神经和胆碱能神经的兴奋性,激活应激反应<sup>[21]</sup>。因此,肺部感染患者较非感染患者应激反应和炎症反应均显著增强,COR、ACTH 和 MDA 等应激反应指标的水平均显著升高,TGF- $\beta$ 1/Smads 通路被激活,应激指标与 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路中 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3 的表达呈正相关,而与 Smad7 的表达呈负相关,这也与感染患者肺组织内 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路激活有关,TGF- $\beta$ 1 通过上调 Smad2、Smad3,下调 Smad7,激活炎症反应和应激反应。

综上所述,食管癌患者术后肺部感染的主要致病菌为肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌等革兰阴性菌,感染患者体内 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路被活化,炎症反应和应激反应增强,临床可考虑阻断 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路来抑制炎症反应和应激反应,降低食管癌术后并发肺部感染的概率,为提高食管癌手术成功率,减少术后感染提供理论支持。

## 参考文献

- [ 1 ] Qiu MJ, Yang SL, Wang MM, *et al.* Prognostic evaluation of esophageal cancer patients with stages I-III[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(14): 14736-14753.
- [ 2 ] Jayaprakasam VS, Yeh R, Ku GY, *et al.* Role of imaging in esophageal cancer management in 2020; update for radiologists [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 215(5): 1072-1084.
- [ 3 ] Patel K, Abbassi O, Tang CB, *et al.* Completely minimally invasive esophagectomy versus hybrid esophagectomy for esophageal and gastroesophageal junctional cancer: clinical and short-term oncological outcomes[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(2): 702-711.
- [ 4 ] Kay N, Huang CY, Shiu LY, *et al.* The effects of anti-TGF- $\beta$ 1 on epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of adenomyosis[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(9): 1698-1706.
- [ 5 ] Xu JJ, Zanvit P, Hu L, *et al.* The cytokine TGF- $\beta$  induces interleukin-31 expression from dermal dendritic cells to activate sensory neurons and stimulate wound itching[J]. *Immunity*, 2020, 53(2): 371-383.e5.
- [ 6 ] Gu ZT, Xie DH, Huang CQ, *et al.* microRNA-497 elevation or LRG1 knockdown promotes osteoblast proliferation and collagen synthesis in osteoporosis via TGF- $\beta$ 1/Smads signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12619-12632.
- [ 7 ] 黄鑫炎, 谢灿茂. 2011 年 ATS 成人呼吸与危重症患者真菌感染治疗指南解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(1): 11-19.
- [ 8 ] Sanke S, Samudrala S, Yadav A, *et al.* Study of serum vitamin D levels in men with premature androgenetic alopecia[J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(9): 1113-1116.
- [ 9 ] Fujita H. Ways and tradition of Japan in esophageal surgery for cancer[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 68(10): 1187-1192.
- [ 10 ] Xu FK, Gu J, Ou YF, *et al.* The effect of a novel slow-flow irrigation drainage tube on anastomotic leakage and empyema after the resection of esophageal or gastroesophageal junction cancer[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2): 1560-1568.
- [ 11 ] Singh KS, Sharma R, Reddy PAN, *et al.* IspH inhibitors kill Gram-negative bacteria and mobilize immune clearance[J]. *Nature*, 2021, 589(7843): 597-602.
- [ 12 ] Deftereos I, Kiss N, Isenring E, *et al.* A systematic review of the effect of preoperative nutrition support on nutritional status and treatment outcomes in upper gastrointestinal cancer resection[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(8): 1423-1434.
- [ 13 ] Feriani A, Tir M, Gómez-Caravaca AM, *et al.* Zygophyllum album leaves extract prevented hepatic fibrosis in rats, by reducing liver injury and suppressing oxidative stress, inflammation, apoptosis and the TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathways. Exploring of bioactive compounds using HPLC-DAD-ESI-QTOF-MS/MS[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(6): 1735-1750.
- [ 14 ] Chen ZY, Gao H, Dong Z, *et al.* NRP1 regulates radiation-induced EMT via TGF- $\beta$ /Smad signaling in lung adenocarcinoma cells[J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(10): 1281-1295.
- [ 15 ] 刘慧慧, 刘嘉羿, 彭美玉, 等. 针刺对气道重塑小鼠 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(11): 1372-1377.
- [ 16 ] Pezone A, Taddei ML, Tramontano A, *et al.* Targeted DNA oxidation by LSD1-SMAD2/3 primes TGF- $\beta$ 1/EMT genes for activation or repression[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(16): 8943-8958.
- [ 17 ] 蔡丹磊, 黄中伟, 包玉华, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染患者 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的表达[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(21): 3253-3257.
- [ 18 ] de Lacerda Coriolano D, de Souza JB, Bueno EV, *et al.* Antibacterial and antibiofilm potential of silver nanoparticles against antibiotic-sensitive and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains[J]. *Publ Braz Soc Microbiol*, 2021, 52(1): 267-278.
- [ 19 ] Farooqui Z, Mohammad RS, Lokhandwala MF, *et al.* Nrf2 inhibition induces oxidative stress, renal inflammation and hypertension in mice[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2021, 43(2): 175-180.
- [ 20 ] Lundqvist MH, Almby K, Wiklund U, *et al.* Altered hormonal and autonomic nerve responses to hypo- and hyperglycaemia are found in overweight and insulin-resistant individuals and may contribute to the development of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(3): 641-655.
- [ 21 ] 胡杰, 许瑞卿, 吕祥龙. 痰热清灌洗治疗重症脑梗死并发肺部感染的疗效及对血清炎症因子和氧化应激的影响[J]. *中国内镜杂志*, 2018, 24(12): 83-89.