

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220107.1322.002.html\(2022-01-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220107.1322.002.html(2022-01-07))

PM_{2.5} 致免疫调节紊乱在动脉粥样硬化发生、发展的研究进展^{*}

李 娜^{1,2} 综述, 许商成^{1,3}, 尹扬光^{1,2△} 审校
(1. 南京医科大学公共卫生学院, 南京 211112; 2. 重庆市职业病防治院心内科 400060;
3. 重庆市职业病防治院职业病防治与中毒救治重庆市重点实验室 400060)

[摘要] 细颗粒物(PM_{2.5})是指大气中空气动力学直径≤2.5 μm 的颗粒物,是雾霾的重要组成部分。流行病学研究和动物实验均表明,PM_{2.5} 的暴露与动脉粥样硬化(AS)的发生、发展密切相关。AS 作为一种具有自身免疫成分的慢性炎症性疾病,实验研究证明通过免疫调节、抗炎免疫反应可以减轻 AS,表明在 PM_{2.5} 致 AS 发生、发展的过程中免疫调节紊乱起着重要的作用。该文基于现有的文献资料,结合相关体内、体外实验研究,综合探讨并总结 PM_{2.5} 致免疫调节紊乱在 AS 中的作用。

[关键词] 细颗粒物;动脉粥样硬化;免疫调节紊乱;炎症反应;内皮损伤;综述

[中图法分类号] R714.252 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)06-1060-05

Advances in PM_{2.5}-induced immune regulation disorder in the occurrence and development of atherosclerosis^{*}

LI Na^{1,2}, XU Shangcheng^{1,3}, YIN Yangguang^{1,2△}
(1. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211112, China;
2. Department of Cardiology, Chongqing Prevention and Treatment Center for Occupational Diseases, Chongqing 400060, China; 3. Chongqing Key Laboratory of Prevention and Treatment for Occupational Diseases and Poisoning, Chongqing Prevention and Treatment Center for Occupational Diseases, Chongqing 400060, China)

[Abstract] Fine particulate matter (PM_{2.5}) refers to particulate matter with an aerodynamic diameter of 2.5 μm or less in the atmosphere, which is the main component of haze. Epidemiological studies and animal experiments have shown that PM_{2.5} exposure is closely related to the occurrence and development of atherosclerosis (AS). AS is a chronic inflammatory disease with autoimmune components. Experimental studies have proved that atherosclerosis can be alleviated by immunomodulatory and anti-inflammatory immune responses. These results suggest that immunomodulatory disorder plays an important role in the occurrence and development of PM_{2.5} induced atherosclerosis. Based on the existing literature and related in vivo and in vitro experimental studies, this paper comprehensively discusses and summarizes the role of PM_{2.5}-induced immune regulation disorder in atherosclerosis.

[Key words] PM_{2.5}; atherosclerosis; immune regulation disorder; inflammatory reaction; endothelial injury; reviews

随着工业现代化的飞跃式发展,空气污染问题日益严峻。《全球疾病负担 2019》报告指出空气污染在 87 种危险因素中排名第四,2019 年可归因于空气污染危险因素的死亡人数有 667 万^[1]。细颗粒物(PM_{2.5})是指大气中空气动力学直径≤2.5 μm 的颗粒物,是雾霾的重要成因,也是已知大气中对人体危害最大的组分。文献报道 PM_{2.5} 每年导致约 4 200 万人死亡,其中心血管疾病占比最大^[2]。PM_{2.5} 浓度平

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82073523);重庆市自然科学基金杰出青年科学基金(cstc2020jcyj-jq0106);重庆市医学科研项目(20143023)。 作者简介:李娜(1995—),在读硕士研究生,主要从事公共卫生研究。 △ 通信作者,E-mail:363607883@qq.com。

均每年增加 $1\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$, 冠状动脉粥样硬化(AS)发病率增加 11.1% ^[3]。AS 是一种老年性、自身免疫性、炎症性和系统性疾病综合征, 是导致多种心脑血管疾病的病理基础。AS 作为一种具有自身免疫成分的慢性炎症性疾病^[4], 实验研究证明通过免疫调节、抗炎免疫反应可以减轻 AS^[5], 表明在 $\text{PM}_{2.5}$ 在致 AS 发生、发展过程中的免疫调节紊乱起着重要作用。本文基于现有的文献资料, 对免疫调节紊乱在 $\text{PM}_{2.5}$ 致 AS 中的作用做一综述。

1 $\text{PM}_{2.5}$ 作用于循环系统的途径

$\text{PM}_{2.5}$ 因其直径小、质地轻, 在空气中悬浮的时间长。通过呼吸进入肺部的 $\text{PM}_{2.5}$ 不仅能直接损伤肺组织, 还可经肺泡毛细血管吸收入血, 对机体产生毒害作用^[6]。严小甜等^[7]提出 $\text{PM}_{2.5}$ 对心血管系统的作用形式, 大致可以分为直接作用和间接作用。直接作用为 $\text{PM}_{2.5}$ 中的可溶性成分能直接穿过肺泡上皮细胞, 从而进入体循环, 与脉管系统和心脏直接接触^[8]。间接作用为沉积在肺泡上皮细胞上的 $\text{PM}_{2.5}$ 也可刺激机体释放参与和介导炎症反应的化学因子及血管活性物质, 这些化学因子和血管活性物质进入血液循环后引起氧化应激和炎症反应, 引起间接损伤。此外, $\text{PM}_{2.5}$ 与肺内受体或神经的相互作用会引起自主神经系统失衡^[8], 而自主神经系统又管控心率和血压的波动^[9]。因此, $\text{PM}_{2.5}$ 也可通过干扰自主神经系统损伤心血管系统。 $\text{PM}_{2.5}$ 还可激活肺组织内单

核-巨噬细胞系统及其他免疫系统, 触发免疫反应及炎症反应, 部分免疫调节因子、炎症细胞因子等可通过肺组织微循环进入血液循环, 导致循环系统微炎症状态。 $\text{PM}_{2.5}$ 作用于循环系统途径, 见图 1。

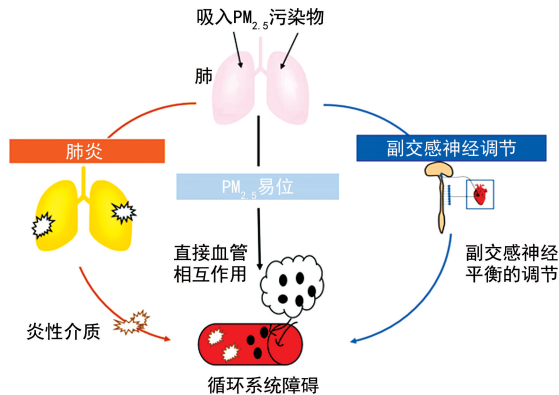


图 1 $\text{PM}_{2.5}$ 作用于循环系统途径

2 $\text{PM}_{2.5}$ 致免疫调节紊乱在 AS 发生、发展中的作用

2.1 $\text{PM}_{2.5}$ 致机体免疫调节紊乱诱导的炎症反应

免疫系统是机体执行免疫应答及免疫功能的重要系统。由免疫器官、免疫细胞、免疫分子组成。免疫系统分为非特异性免疫和特异性免疫, 具有识别和排除抗原性异物的功能。 $\text{PM}_{2.5}$ 可作用于免疫系统使人体免疫功能紊乱, 从而对人体健康产生影响。 $\text{PM}_{2.5}$ 致机体免疫调节紊乱诱导的炎症反应所涉及的分子机制及信号通路, 见图 2。

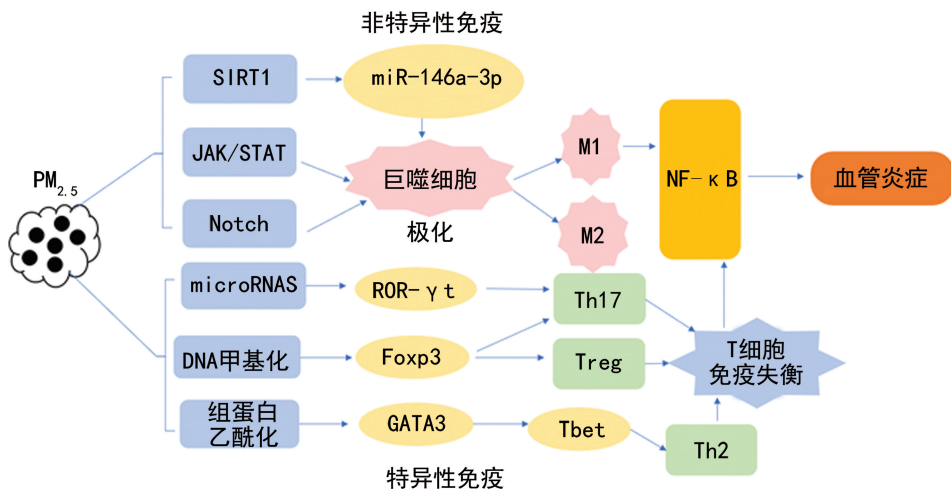


图 2 $\text{PM}_{2.5}$ 致机体免疫调节紊乱诱导的炎症反应分子机制

2.1.1 $\text{PM}_{2.5}$ 作用于非特异性免疫诱导的炎症反应

非特异性免疫系统包括组织屏障、固有免疫细胞、固有免疫分子。呼吸道的机械性阻挡、纤毛-黏液系统可以对颗粒物有一定的清除作用。但由于 $\text{PM}_{2.5}$ 小, 大多数在肺泡内沉积, 其中某些较细的组分还可以穿透肺泡直接进入血液, 进入体内的 $\text{PM}_{2.5}$ 可以触

发非特异性免疫系统的激活。巨噬细胞作为非特异性免疫系统的重要组成部分之一, 在 $\text{PM}_{2.5}$ 诱导的炎症反应过程中起着重要作用^[10]。巨噬细胞可通过不同的分子机制极化为经典激活的巨噬细胞(M1 型)和交替激活的巨噬细胞(M2 型)。其中 M1 型有较高的抗原呈递能力, 能够释放大量的促炎因子, 参与炎症反应;

M2 型起抗炎作用。M1/M2 比例失衡是很多炎症性疾病的病理标志^[11]。研究指出,PM_{2.5} 可通过 JAK/STAT、Notch 信号通路使巨噬细胞极化^[11-13],导致 M1/M2 比例失衡。PM_{2.5} 还可通过抑制 RAW264.7 细胞的 SIRT1 上调 miR-146a-3p 的表达并诱导巨噬细胞极化为 M1 型,促进炎症反应的发生^[14]。此外,巨噬细胞死亡数量减少也可以诱导炎症反应。ZHANG 等^[15] 提出随着 PM_{2.5} 暴露水平和时间的增加,巨噬细胞的存活率降低,核因子- κ B(NF- κ B) 基因家族的基因表达水平增加,促使炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)的释放增加。即表明 PM_{2.5} 侵入机体后可能通过引起巨噬细胞数量减少导致机体的免疫功能下降进而激活一系列的炎症反应。来源于单核细胞和组织内驻留的巨噬细胞产生促炎因子和趋化因子,通过树突细胞、T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞的聚集和扩增,增强非特异性免疫反应并触发特异性免疫系统^[16]。

综上所述,PM_{2.5} 能够导致巨噬细胞极化分型和数量减少进而引起炎症反应,巨噬细胞极化分型与巨噬细胞所处的微环境和机体疾病状态有关,其中 PM_{2.5} 与巨噬细胞极化分型之间的具体的信号通路及分子机制还需要更深入的研究探讨。

2.1.2 PM_{2.5} 作用于特异性免疫诱导的炎症反应

特异性免疫包括 T 细胞参与的细胞免疫和 B 细胞参与的体液免疫。T 细胞和 B 细胞的免疫反应在炎症和 AS 的形成过程中起着重要作用^[17]。PM_{2.5} 可增强外周血 CD4⁺ T 细胞内维 A 酸相关孤儿受体(ROR)- γ t 的表达,形成辅助型 T 细胞(Th)17 偏向的免疫反应^[18-19]。SUN 等^[20] 指出,PM_{2.5} 通过使谷氨酰胺转氨酶 1(Got1)和 2-羟基戊二酸的增加进而增强 Foxp3 的甲基化,促进 Th17 细胞分化和减弱 Treg 细胞分化,形成 Th17 偏向的免疫反应。PM_{2.5} 通过组蛋白乙酰化增强 GATA3 减弱 Tbet 的表达,诱导 Th2 偏向的免疫反应^[18,21]。Th1/Th2 失衡和 Th17/Treg 失衡在 AS 形成过程中起着重要作用,通过激活 NF- κ B 通路引起炎症反应,逆转 Th1/Th2 失衡或 Th17/Treg 失衡可减弱 AS^[22-23]。研究表明,暴露于 PM_{2.5} 后,CD8⁺ T 细胞 mRNA 表达水平明显增加,增加的 CD8⁺ T 细胞可通过巨噬细胞促使 Th1/Th17 细胞分泌的细胞因子增加[如干扰素 γ 、白细胞介素(IL)-17、IL-21 等],从而增加炎症反应^[24]。PM_{2.5} 暴露还可以导致 CD3⁺ CD4⁺ CD8a⁺ T 细胞数量增加,破坏 T 细胞稳态,激活免疫反应,使炎症因子的表达增加^[25]。

综上所述,PM_{2.5} 可以破坏机体的特异性免疫功

能,导致机体的特异性免疫损伤从而诱导炎症反应。虽然研究指出 T 细胞和 B 细胞在 AS 的发生、发展过程中起着重要作用,但 PM_{2.5} 与 AS 的相关研究仍集中在 T 细胞,B 细胞相对较少,本小节没有对 B 细胞进行相应的阐述。

2.2 免疫调节紊乱诱导的炎症反应对 AS 的影响

AS 形成是一个复杂的过程,涉及先天和后天免疫反应及慢性炎症^[26]。免疫系统被认为是 AS 的关键驱动力,除了蛋白质和微小核糖核酸(miRNAs),长非编码核糖核酸(lncRNAs)也参与先天和后天免疫调节^[27]。PM_{2.5} 诱导 lncRNAs 的表达上调,其通过与 raf-1 的相互作用作为炎症反应的启动子,以增加 NF- κ B p65 核移位,导致炎症因子 IL-1 β 和 IL-6 表达增加促进 AS 的发生^[28]。AS 的发生、发展需要血管平滑肌细胞、内皮细胞和免疫细胞之间的相互作用。研究表明,单核细胞/巨噬细胞和血管平滑肌细胞之间的大多数通讯都是通过免疫介质进行的^[29],其中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和单核细胞趋化因子蛋白-1(MCP-1)在 AS 和动脉壁炎症中起主要作用^[30]。研究指出,PM_{2.5} 暴露激活了循环白细胞、血小板和相关炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-12、iNOS 及 M1 相关因子),导致 Apoe 基因缺陷(Apoe^{-/-})小鼠 AS 的发生、发展^[31]。还有研究指出,PM_{2.5} 可通过下调 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节 T 细胞表达、增加脂质沉积和炎症反应来加速 Apoe^{-/-} 小鼠 AS 的发生、发展^[32]。免疫调节紊乱诱导的炎症反应参与了 AS 发生、发展全过程,慢性炎症导致内皮细胞损伤、内皮功能障碍形成 AS。

2.3 炎症反应导致内皮损伤促进 AS 的发生、发展

血管内皮功能损伤是 PM_{2.5} 致 AS 重要的机制之一。研究表明,PM_{2.5} 引起 AS 主要是由机体全身炎症引起的,产生的炎症介质进入血液,激活血管内皮细胞,损害血管活性^[33]。免疫调节紊乱、炎症反应和内皮细胞之间的相互作用可以促进 AS 的发生、发展。研究表明,PM_{2.5} 诱导生成的活性氧/活性氮可刺激免疫细胞和非免疫细胞过度分泌炎症细胞因子^[34],促进血液中的低密度脂蛋白(LDL)氧化成 oxLDL^[35],已知 oxLDL 可以引发先天免疫反应^[36],具有促炎性的 oxLDL 一方面刺激内皮细胞释放促炎因子和趋化因子,进而促进白细胞如单核细胞和 T 细胞聚集在内皮损伤表面,导致血管内皮细胞凋亡和内皮功能障碍^[37];另一方面 oxLDL 通过清道夫受体和 CD36 被巨噬细胞识别、吞噬,形成泡沫细胞,加速粥样斑块的发展^[38]。同时有研究指出,减少炎症反应可以防止血管内皮的损伤^[39]。血管内皮损伤具有一定的自我修

复能力,可通过内皮祖细胞介导、也可由内皮细胞的增殖和迁移完成。 $PM_{2.5}$ 诱导产生的活性氧和炎症反应可以抑制内皮祖细胞的增殖并促进内皮祖细胞的凋亡,阻止内皮祖细胞介导的血管内皮的修复^[40]。LIANG 等^[41]提出 $PM_{2.5}$ 在 C57BL/6 小鼠中会引发全身炎症和血管内皮损伤,并抑制内皮细胞的增殖和迁移阻止内皮损伤的自我修复。 $PM_{2.5}$ 通过免疫调节紊乱介导的炎症反应可以损伤血管内皮,并破坏血管内皮的自我修复能力,使血管内皮形成不可逆的损伤,导致 AS 的发生、发展。

综上所述,免疫调节紊乱、炎症反应及内皮细胞之间相互调控在 $PM_{2.5}$ 致 AS 发生、发展中发挥着重要的作用。然而免疫细胞、炎症细胞和内皮细胞之间如何互相调控及影响,又涉及哪些信号通路及相关因素,目前还没有完全阐明,有待进一步研究。

3 总结与展望

AS 作为一种自身免疫性的慢性炎症性疾病,免疫调节紊乱在 $PM_{2.5}$ 致 AS 的发生、发展过程中发挥着重要作用。然而免疫调节紊乱、炎症反应、内皮损伤、AS 之间具体的信号通路和分子机制还未完全阐明,也未对 $PM_{2.5}$ 致 AS 的多种作用机制联系起来进行全面解释,需要进一步的研究来解决。本文通过对 $PM_{2.5}$ 致免疫调节紊乱在 AS 中的作用进行综述,从免疫系统调节方向为 AS 的预防提供一个新的视角,如除了加大空气污染的治理力度外还可以通过开发安全有效的单克隆抗体来实现 $PM_{2.5}$ 高危人群 AS 的保护性免疫,以减少 $PM_{2.5}$ 对 AS 及心血管系统的不利影响,有效地降低心血管系统的疾病负担。

参考文献

- [1] VOS T, LIM S S, ABBAFATI C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990—2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [2] MUNZEL T, GORI T, AL-KINDI S, et al. Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(38): 3543-3550.
- [3] MCGUINN L A, WARD-CAVINESS C K, NEAS L M, et al. Association between satellite-based estimates of long-term $PM_{2.5}$ exposure and coronary artery disease[J]. *Environ Res*, 2016, 145: 9-17.
- [4] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.
- [5] NILSSON J, HANSSON G K. Vaccination strategies and immune modulation of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2020, 126(9): 1281-1296.
- [6] WANG S, WANG F, YANG L, et al. Effects of coal-fired $PM_{2.5}$ on the expression levels of atherosclerosis-related proteins and the phosphorylation level of MAPK in ApoE(-/-) mice[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21(1): 34.
- [7] 严小甜, 丁志山. $PM_{2.5}$ 暴露致机体损伤及其机制研究进展[J]. *生态毒理学报*, 2019, 14(2): 71-80.
- [8] CAI C, HUANG J, LIN Y, et al. Particulate matter 2.5 induced arrhythmogenesis mediated by TRPC3 in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(4): 1009-1020.
- [9] KIM K N, KIM J H, JUNG K, et al. Associations of air pollution exposure with blood pressure and heart rate variability are modified by oxidative stress genes: a repeated-measures panel among elderly urban residents[J]. *Environ Health*, 2016, 15: 47.
- [10] FU H, LIU X, LI W, et al. $PM_{2.5}$ exposure induces inflammatory response in macrophages via the TLR4/COX-2/NF-kappaB pathway[J]. *Inflammation*, 2020, 43(5): 1948-1958.
- [11] 周琦, 孙慧娟, 于栋华, 等. 巨噬细胞 M1/M2 型极化在不同疾病中的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(11): 1052-1056.
- [12] LUO C M, FENG J, ZHANG J, et al. 1, 25-Vitamin D3 protects against cooking oil fumes-derived $PM_{2.5}$ -induced cell damage through its anti-inflammatory effects in cardiomyocytes[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 179: 249-256.
- [13] GU X Y, CHU X, ZENG X L, et al. Effects of $PM_{2.5}$ exposure on the Notch signaling pathway and immune imbalance in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Environ Pollut*, 2017, 226: 163-173.
- [14] ZHONG Y, LIAO J, HU Y, et al. $PM_{2.5}$ Upregulates microRNA-146a-3p and induces M1 polarization in RAW264. 7 cells by targeting Sir-tuin1[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(3): 384-393.
- [15] ZHANG Y, WANG S, ZHU J, et al. Effect of

- atmospheric PM_{2.5} on expression levels of NF-kappaB genes and inflammatory cytokines regulated by NF-kappaB in human macrophage [J]. *Inflammation*, 2018, 41(3):784-794.
- [16] AFONSO M S, SHARMA M, SCHLEGEL M, et al. MiR-33 silencing reprograms the immune cell landscape in atherosclerotic plaques [J]. *Circ Res*, 2021, 128(8):1122-1138.
- [17] MOHAMMAD-REZAEI M, AREFNEZHAD R, AHMADI R, et al. An overview of the innate and adaptive immune system in atherosclerosis [J]. *IUBMB Life*, 2020, 73(1):64-91.
- [18] LU X, LI R, YAN X. Airway hyperresponsiveness development and the toxicity of PM_{2.5} [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(6):6374-6391.
- [19] HE X, LIANG B, GU N. Th17/Treg imbalance and atherosclerosis [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020:8821029.
- [20] SUN L, FU J, LIN S H, et al. Particulate matter of 2.5 μm or less in diameter disturbs the balance of TH17/regulatory T cells by targeting glutamate oxaloacetate transaminase 1 and hypoxia-inducible factor 1α in an asthma model [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1):402-414.
- [21] GUO Z Q, DONG W Y, XU J, et al. T-helper type 1-T-helper type 2 shift and nasal remodeling after fine particulate matter exposure in a rat model of allergic rhinitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2017, 31(3):148-155.
- [22] HUANG Y, HU H, LIU L, et al. Interleukin-12p35 deficiency reverses the Th1/Th2 Imbalance, aggravates the Th17/Treg imbalance, and ameliorates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:3152040.
- [23] FAN Q, LIU Y, RAO J, et al. Anti-atherosclerosis effect of Angong Niu Huang Pill via regulating Th17/Treg immune balance and inhibiting chronic inflammatory on ApoE^(-/-) mice model of early and mid-term atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1584.
- [24] MA Q Y, HUANG D Y, ZHANG H J, et al. Exposure to particulate matter 2.5 (PM_{2.5}) induced macrophage-dependent inflammation, characterized by increased Th1/Th17 cytokine secretion and cytotoxicity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50:139-145.
- [25] 潘坤, 赵金镗. 运动对 PM_{2.5} 所致小鼠细胞免疫功能改变的影响 [J]. *上海预防医学*, 2020, 32:294-298.
- [26] CHISTIakov D A, KASHIRSKIKH D A, KHOTINA V A, et al. Immune-inflammatory responses in atherosclerosis: the role of myeloid cells [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11):1798.
- [27] GAST M, RAUCH B H, NAKAGAWA S, et al. Immune system-mediated atherosclerosis caused by deficiency of long non-coding RNA MALAT1 in ApoE^{-/-} mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(2):302-314.
- [28] ZHOU C, TAN Y, WANG Y, et al. PM_{2.5}-inducible long non-coding RNA (NONHSAT247851.1) is a positive regulator of inflammation through its interaction with raf-1 in HUVECs [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 196:110476.
- [29] RAMEL D, GAYRAL S, SARTHOU M K, et al. Immune and smooth muscle cells interactions in atherosclerosis: how to target a breaking bad dialogue? [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1276.
- [30] BOBRYshev Y V, IVANOVA E A, CHISTIAKOV D A, et al. Macrophages and their role in atherosclerosis: pathophysiology and transcriptome analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:9582430.
- [31] ZHU X, ZHAO P, LU Y, et al. Potential injurious effects of the fine particulate PM_{2.5} on the progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice by activating platelets and leukocytes [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(1):250-261.
- [32] WAN Q, LIU Z, YANG M, et al. Acceleratory effects of ambient fine particulate matter on the development and progression of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by down-regulating CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 316:27-34.
- [33] KONG L, LI K, GAO L, et al. Mediating effects of platelet-derived extracellular vesicles on PM_{2.5}-induced vascular endothelial (下转第 1069 页)

- 抗菌作用研究[J]. 实验与检验医学, 2016, 34(6):723-727.
- [24] 胡付品. 2005—2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测网 5 种重要临床分离菌的耐药性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1):93-99.
- [25] 兰小琴, 林楠, 杨大超, 等. 10 种中药颗粒剂对耐碳青霉烯类肠杆菌体外抑菌作用研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(13):169-172.
- [26] MAJID A B. Investigation of biofilm development by antibiotic resistant urinary tract infection pathogens and evaluation of the antimicrobial activity of natural products on carbapenem-resistant *Escherichia coli* IMP and *Klebsiella pneumoniae* NDM-1 [D]. De Montfort: De Montfort University, 2020.
- [27] 杨玮, 齐艳, 钱香, 等. 磷霉素联合中药对产 KPC-2 型碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的体外药敏实验[J]. 中药材, 2014, 37(3):488-491.
- [28] 梁晓谊, 朱海英, 刘笑梅, 等. 两组中药方剂对糖尿病足产 ESBLs 大肠埃希菌和 MRSA 体外药物敏感性试验结果分析[J]. 检验医学, 2015, 30(3):261-264.
- [29] ABDALLAH M, BADAWI M, AMIRAH M F, et al. Impact of carbapenem restriction on the antimicrobial susceptibility pattern of *Pseudo-*
(上接第 1064 页)
injury [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 198: 110652.
- [34] TIAN M, ZHAO J, MI X, et al. Progress in research on effect of $PM_{2.5}$ on occurrence and development of atherosclerosis [J]. *J Appl Toxicol*, 2021, 41(5):668-682.
- [35] LI R, NAVAB M, PAKBIN P, et al. Ambient ultrafine particles alter lipid metabolism and HDL anti-oxidant capacity in LDLR-null mice [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(6):1608-1615.
- [36] CHRIST A, GUNTHER P, LAUTERBACH M A R, et al. Western diet triggers NLRP3-dependent innate immune reprogramming [J]. *Cell*, 2018, 172(1):162-175.
- [37] ZHU Z, LI J, ZHANG X. Astragaloside IV protects against oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-induced endothelial cell injury by reducing oxidative stress and inflammation [J]. *monas aeruginosa* isolates in the ICU [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(11):3187-3190.
- [30] 刘心伟, 王志盛, 许晓娜, 等. 金银花水煎剂对产金属酶铜绿假单胞菌耐药性的体外逆转作用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(15):2251-2255.
- [31] 赵世巧, 戚世娟, 陈丹, 等. 中药对多重耐药铜绿假单胞菌的抗菌作用研究 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(7):1226-1228.
- [32] 马洁, 刘国星, 徐红日, 等. 扶正透邪解毒化痰方联合抗生素对多重耐药铜绿假单胞菌体外抑制作用 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6):2574-2577.
- [33] 蓝锴, 梁文君, 张伟铮, 等. 三种中药对多重耐药铜绿假单胞菌抑菌作用研究 [J]. 现代医药卫生, 2014, 30(18):2728-2729.
- [34] 房华, 汪瑞忠, 张晓雪, 等. 6 种中草药对多重耐药菌的抗菌活性及逆转耐药性作用的体外研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4):396-399.
- [35] 贾丽阳, 邓冬, 孙丽华, 等. 中药治疗耐药菌感染作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16):228-234.
- (收稿日期:2021-08-20 修回日期:2021-11-29)
- Med Sci Monit, 2019, 25:2132-2140.
- [38] 吴卫东, 安珍, 贵双俊, 等. $PM_{2.5}$ 暴露促进动脉粥样硬化发生、发展的研究进展 [J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(11):18-26.
- [39] WANG B, ZHANG J, LU Y, et al. ChaiQi decoction alleviates vascular endothelial injury by downregulating the inflammatory response in ApoE-model mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:9415819.
- [40] LIANG S, ZHANG J, NING R, et al. The critical role of endothelial function in fine particulate matter-induced atherosclerosis [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2020, 17(1):61.
- [41] LIANG S, ZHAO T, XU Q, et al. $PM_{2.5}$ Evaluation of fine particulate matter on vascular endothelial function in vivo and in vitro [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 222:112485.
- (收稿日期:2021-07-30 修回日期:2021-11-21)