

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220125.1119.006.html\(2022-01-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220125.1119.006.html(2022-01-26))

中药抗耐碳青霉烯类细菌的作用及机制的研究进展*

彭 蕾¹, 周飘雁²综述, 尹卫国³, 徐令清^{1△}审校

(1. 广州医科大学附属第六医院/清远市人民医院检验科, 广东清远 511508; 2. 广州医科大学, 广州 511495; 3. 广州医科大学附属第六医院/清远市人民医院分子诊断中心, 广东清远 511508)

[摘要] 随着常见致病菌耐药性的增强, 碳青霉烯类抗生素作为顶级抗生素的地位受到威胁, 耐碳青霉烯类抗生素细菌的蔓延更是给临床诊治提出巨大考验, 急需寻找可替代的药物及延缓碳青霉烯类抗生素耐药的手段。随着国内外对中药抗感染及抑菌、杀菌作用的研究逐步深入, 中药在抗耐碳青霉烯类细菌方面展现出多靶点、多方位的综合优势, 有望在未来成为抗耐碳青霉烯类细菌治疗的主力药物。该文对目前国内外中药抗常见耐碳青霉烯类细菌的作用及其机制的研究进展进行综述。

[关键词] 传统中药; 耐碳青霉烯类细菌; 抗生素; 抗菌机制; 治疗; 综述

[中图分类号] R446.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)06-1065-05

Advances in the effect and mechanism of traditional Chinese medicine against carbapenem-resistant bacteria*

PENG Lei¹, ZHOU Piaoyan², YIN Weiguo³, XU Lingqing^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University/Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangdong 511508, China; 2. Guangzhou Medical University, Guangzhou 511495, China; 3. Center for Molecular Diagnosis, the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University/Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangdong 511508, China)

[Abstract] With the enhancement of the resistance of common pathogenic bacteria, the status of carbapenem antibiotics as top antibiotics is threatened. The spread of carbapenem-resistant bacteria poses a great test for the clinical diagnosis and treatment, and there is an urgent need to find alternative drugs and ways to delay the resistance of carbapenem antibiotics. The studies on the anti-infective, antibacterial and bactericidal effects of traditional Chinese medicines have been gradually deepened at home and abroad. Traditional Chinese medicine has shown multi-target and multi-faceted comprehensive advantages in fighting against carbapenem-resistant bacteria, and is expected to become the main drug for the treatment of carbapenem-resistant bacteria in the future. This paper reviews the research progress on the effect and mechanism of traditional Chinese medicine against common carbapenem-resistant bacteria at home and abroad.

[Key words] traditional Chinese medicine; carbapenem-resistant bacteria; antibiotics antibacterial mechanism; treatment; reviews

碳青霉烯类抗生素是临床医生抗菌用药的杀手锏之一, 属于非典型 β -类酰胺类, 常用的有亚胺培南、美罗培南等。随着“超级耐药细菌”出现和传播^[1], 临床常见的耐碳青霉烯类细菌主要包括: 耐碳青霉烯类

鲍曼不动杆菌(CRAB)、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)、耐碳青霉烯类大肠埃希菌(CRECO)、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA), 其中最常见的是耐碳青霉烯类肠杆菌科(CRE), CRE 对厄他培南的最低

* 基金项目: 广东省科技创新战略专项资金(DZXQY002); 广东省医学科学技术研究基金(A2021490); 广东省中医药局项目(20201407); 广东省清远市人民医院医学科研基金支持项目(20190209); 2021-2022 年度大学生科技创新项目立项(2021ALY106)。 作者简介: 彭蕾(1997-), 在读硕士研究生, 主要从事抗生素应用及微生物耐药机制研究。 △ 通信作者, E-mail: lingqing_xu@126.com。

抑菌浓度(MIC) $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 。CRE 在全球范围内的检出率在逐步上升,耐药问题也日趋严重^[2]。ZHANG 等^[3]一项多中心研究纳入我国多家医院 664 例 CRE 病例,发现 73.9% 为肺炎克雷伯菌、16.6% 为大肠埃希菌和 7.1% 为阴沟肠杆菌感染,住院总死亡率为 33.5%。碳青霉烯类抗生素对 CRE 无效。该研究中 89.0% 的菌株产碳青霉烯酶,其中 CRKP 和 CRECO 有 50.0% 产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶型 β -内酰胺酶、33.5% 产新德里金属型 β -内酰胺酶。目前我国 CRE 感染发病率为 4.0/万。三甲医院感染性疾病耐药问题日趋严重,迫切需要加强抗感染力度并寻求积极的解决方法。

1 耐碳青霉烯类细菌的耐药机制

耐碳青霉烯类细菌能产生多种水解广谱 β -内酰胺环的酶,使含有 β -内酰胺环的抗菌药物失效。 β -内酰胺酶分为 A、B、D 3 类,A、D 类又可称之为丝氨酸酶。A 类酶包括肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶、亚胺培南水解 β -内酰胺酶、圭亚那超广谱碳青霉烯酶等,常见于肠杆菌科细菌中;B 类酶又称金属 β -内酰胺酶,主要包括假单胞菌型碳青霉烯酶、维罗纳整合子编码的金属 β -内酰胺酶、新德里金属 β -内酰胺酶,常见于肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌及不动杆菌中。D 类酶包括苯唑西林酶(OXA),常见于不动杆菌中。其他耐药机制还包括膜外蛋白变异、主动外排泵过度表达、对碳青霉烯类抗生素敏感性下降及耐药质粒整合后在菌体间散播等。

2 中药抗常见耐药菌的研究

2.1 中药抗菌机制

中药抑菌和杀菌的主要机制如下:(1)抑制 β -内酰胺酶活性,如芦荟大黄素、苦参碱、香紫苏醇、双黄连、清开灵、大蒜素等^[4-5];(2)消除耐药质粒,如五倍子^[6];(3)抑制耐药菌生物被膜形成,如槲皮素二水物、盐酸小檗碱、黄芩苷等中药单体^[7];(4)和其他碳青霉烯类抗生素协同抑菌,如木橘^[8];(5)增强其他中药作用,如表儿茶素自身没有抗菌活性却能增加茶黄素的抗菌作用^[5]。

2.2 中药抑制 CRAB

CRAB 主要在呼吸系统、泌尿系统中感染机体致病并产生耐药菌。2018 年中国耐药检测数据显示,CRAB 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 73.2% 和 73.9%。其利用乙醇作为碳源在人体表面生长,能够抵抗干燥环境。CRAB 产 D 类酶,含基因组 OXA-51、OXA-23 的菌对碳青霉烯类抗生素天然耐药。

GUCLU 等^[9]发现水杨藻对 CRAB 和 CRPA 的

抑菌活性最强,外用可用于治疗包括 CRAB 引起的皮肤软组织感染、烧伤创面感染、糖尿病足和褥疮创面。但要将其进一步用于临床,必须进行更多体内试验。MONTAGU 等^[10]通过高效液相质谱和核磁共振光谱分析发现使用芳香、玉桂、百里香等草本植物精油也能对抗 CRAB。TIWARI 等^[11]运用纸片扩散法发现木桔提取物具有抗 CRAB 的抗菌活性,且与亚胺培南协同后抗菌作用明显。TIWARI 等^[12]在猕猴桃中提取的次生代谢产物可抑制 CRAB 的生物膜形成。陈深元等^[13]运用煮沸法、微量肉汤稀释法证实黄芩在体外有较好的抗 CRAB 效果。刘佳等^[14]同样运用肉汤稀释法发现热毒宁、痰热清及喜炎平注射液等组合方剂对体外的 CRAB 菌株有一定的抑菌作用,其中热毒宁抑菌效果最明显。热毒宁是由金银花、栀子、青蒿 3 种中药制成。金银花中绿原酸、环烯醚萜苷在体外抑制铜绿假单胞菌生长;栀子中的熊果酸、栀子苷等通过在小鼠体内注射推断与抑制前列腺素 E 和白三烯等物质诱导的炎性反应从而发挥抗菌作用;青蒿中黄酮类、青蒿酮等物质是抗菌主力。痰热清由黄芩、熊胆粉、金银花、连翘、山羊角组成,经中医论证及临床经验用药提示其具有抑菌作用。喜炎平中的穿心莲通过调节白细胞介素-8、白细胞介素-6、一氧化氮、肿瘤坏死因子等炎性介质的释放来达到抑菌抗炎的作用。

TIWARI 等^[15]合成的没食子酸-聚乙烯吡咯烷酮封端的杂化银纳米粒子(G-PVP-AgNPs)具有良好的抗 CRAB 活性,并证实了其活性氧依赖的杀菌机制。刘佳等^[14]将热毒宁与亚胺培南西司他丁钠联用时,MIC 值较亚胺培南西司他丁钠单独用药时下降 16 倍,MIC 值随着热毒宁含量增高而降低。LEE 等^[16]运用棋盘格法和时间抑制法检测到表没食子儿茶素与美罗培南的具有协同抗 CRAB 作用。中药影响细菌结构及能量代谢,从单独用药到多组合配方,到与各级抗生素联用,中药贯穿诊治方案各个层面,在抗 CRAB 中发挥举足轻重作用。

2.3 中药抑制 CRKP

根据中国 CHINET 细菌耐药监测网的监测数据显示,2005—2018 年 CRKP 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从 3.0% 和 2.9% 上升到了 25.0% 和 26.3%^[17]。CRKP 常见于易反复感染的老年人及免疫力低下患者。

赖韶钦等^[18]通过检测细菌用药前后碱性磷酸酶水平,发现黄连、五味子、乌梅、连翘颗粒剂可能通过升高碱性磷酸酶改变细胞壁的通透性来杀灭 CRKP。马冬梅等^[19]运用倍比稀释法及体外抑菌试验对比双

黄连和头孢哌酮-舒巴坦单独用药及联合用药差异,单独用药时双黄连的 MIC 明显低于头孢哌酮-舒巴坦,联合用药时随着双黄连浓度升高,头孢哌酮-舒巴坦浓度更易降低至抑菌浓度。可见在中西药联合用药时,明确各药物组合剂量最适配比关系才能使抗菌效果最大化。卢滔等^[20]发现鱼腥草和穿琥宁能够抑制产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌的内毒素释放,且其在和头孢曲松联合用药与分别用药时对细胞内毒素释放差异无统计学意义($P>0.05$),说明中药在联合用药中占优势主导地位。CRKP 菌株中含碳青霉烯酶基因,该基因可在质粒间整合传播,逐渐形成易耐药、传播快的克隆菌株。李永伟等^[21]结合质粒转移结合、肉汤稀释等实验,发现小檗碱促进携带碳青霉烯酶基因的 R 质粒消除并明显抑制 CRKP 生长,其与西药联用对耐药质粒的消除率分别为 45.0%、37.5%,进而逆转 CRKP 的耐药性。相较于十二烷基硫酸钠(SDS)等体外质粒消除剂,小檗碱更具有临床实用性。CHEN 等^[22]通过肉汤稀释结合液、气相色谱等方法发现复方白花丹通过促进三羧酸循环和质子动力,刺激 CRKP 对庆大霉素的摄取进而达到协同抗菌作用。白花丹与氨基糖苷类药物联用时可降低单药使用剂量、提高治疗重症 CRKP 感染疗效。中西医联合用药时,梁华等^[23]经过倍比稀释观察药物 MIC 情况,发现清开灵注射液及双黄连冻干粉联合头孢哌酮-舒巴坦钠能明显降低产超广谱 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌的 MIC。

中药在人体内作用需要进一步的动物及临床试验去证实其具体疗效,既往研究人员通过观察中药抗 CRKP 的作用,对中西结合用药的疗效进行差异性分析,发现中药在抗 CRKP 方面的临床应用价值日益明显。

2.4 中药抑制 CRECO

我国大肠埃希菌耐碳青霉烯类抗生素的耐药率在 0.2%~2.2%^[24],呈耐多药的泛耐药状态。

兰小琴等^[25]运用肉汤稀释法、检测 MIC 值证明五倍子、黄连对耐碳青霉烯类杆菌具有体外抑菌效果。通过实验,大蒜提取物能明显降低 CRECO 耐药基因表达并抑制生物膜的形成^[26]。杨玮等^[27]将黄芪、黄连与氯霉素联用后 MIC 可降低 1~6 个稀释度,说明在中药辅助下老药新用具有广阔应用前景。汪晶等^[27]通过影印培养法证明五倍子在体外可消除 CRECO 耐药质粒。梁晓谊等^[28]从糖尿病足患者患足中提取产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌,运用黄连液、黄连麝香联合液分组处理,联合麝香后患者创面治愈率更高,说明麝香在人体表面联合抑菌作用

突出。

中药通过单一用药或联合用药抗 CRECO,同时通过作用于生物膜、耐药质粒、耐药基因来逆转耐药性,达到抗菌目的。

2.5 中药抑制 CRPA

CRPA 多出现在重症医学等危重感染患者集中的科室。短期内限制碳青霉烯类药物的使用,可使得 CRPA 比例在统计学上下降^[29]。

刘心伟等^[30]运用平板影印法说明金银花水煎剂可消除体外 R 质粒逆转 CRPA 耐药性。赵世巧等^[31]结合纸片扩散、琼脂打孔、试管稀释法,筛选出黄芩、大青叶、夏枯草、黄连、蒲公英、鱼腥草、金银花、板蓝根、五倍子、苦参对 CRPA 具有抗菌作用。马洁等^[32]用扶正透邪解毒化瘀方处理的小鼠血清能降低体外亚胺培南的 MIC 值。蓝锴等^[33]通过体外纸片扩散(K-B)法及倍比稀释发现鱼腥草、夏枯草、黄芩对 CRPA 具有一定抗菌作用。房华等^[34]对比了药敏前后直径变化说明五倍子和小檗碱可逆转 CRPA 耐药性。中药抗 CRPA 的研究,提示中药有抗 CRPA 能力,深入探索其应用机制将为临床诊疗联合用药提供新思路。

3 结 语

耐碳青霉烯类细菌感染是院内感染的重要来源,常见于严重的呼吸、泌尿、血液系统及重大脏器的感染,致死率高,耐药率在逐年上升^[35]。目前单一的抗生素治疗效果欠佳,新药研发进程缓慢。传统中药黄连、黄芩、五味子、金银花等在抑制碳青霉烯类细菌中可发挥重要作用,从整体调节人体免疫力,通过多种配伍及方剂对感染耐碳青霉烯类细菌的患者进行多靶点、多部位、多形式给药治疗,也可以单药甚至单体形式在机体局部产生明显的抑菌效果,最重要的是和抗生素联合应用具有较强的协同效应,能减少抗生素使用的次数、剂量,延缓甚至逆转碳青霉烯类抗生素的耐药。中药抗耐碳青霉烯类抗生素的体外作用明显,但由于体内药物代谢过程复杂,内环境动态变化,应用到人体仍需大量体内试验。

参考文献

- [1] MOUFTAH S F, PAL T, DARWISH D, et al. Epidemic IncX3 plasmids spreading carbapenemase genes in the United Arab Emirates and worldwide[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 1729-1742.
- [2] 血液肿瘤患者碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌

- (CRE)感染的诊治与防控中国专家共识(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(11): 881-889.
- [3] ZHANG Y, WANG Q, YIN Y, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: report from the China CRE network [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2): e1882-1899.
- [4] 曹敏. 天然 β -内酰胺酶抑制剂的筛选研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2016.
- [5] DASSANAYAKE M K, KHOO T J, AN J. Antibiotic resistance modifying ability of phytoextracts in anthrax biological agent *Bacillus anthracis* and emerging superbugs: a review of synergistic mechanisms[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2021, 20(1): 79.
- [6] 汪晶, 汪辉. 五倍子对产超广谱-内酰胺酶的大肠埃希菌的体外抗菌和质粒消除作用[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(6): 564-566.
- [7] 彭勤, 王清会, 孟千琳, 等. 中药单体与抗菌药物联合应用对抗泛耐药鲍曼不动杆菌的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 745-746.
- [8] TIWARI M, ROY R, TIWARI V. Screening of herbal-based bioactive extract against carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii* [J]. *Microb Drug Resist*, 2016, 22(5): 364-371.
- [9] GUCLU E, GENÇ H, ZENGİN M, et al. Antibacterial activity of *Lythrum salicaria* against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Annu Res Rev Biol*, 2014, 4(7): 1099-1105.
- [10] MONTAGU A, SAULNIER P, CASSISA V, et al. Aromatic and terpenic compounds loaded in lipidic nanocapsules: activity against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* assessed in vitro and in a murine model of sepsis [J]. *J Nanomed Nanotechnol*, 2014, 5(3): 206.
- [11] TIWARI M, ROY R, TIWARI V. Screening of herbal-based bioactive extract against carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii* [J]. *Microb Drug Resist*, 2016, 22(5): 364-371.
- [12] TIWARI V, TIWARI D, PATEL V, et al. Effect of secondary metabolite of *Actinidia deliciosa* on the biofilm and extra-cellular matrix components of *Acinetobacter baumannii* [J]. *Microb Pathog*, 2017, 110: 345-351.
- [13] 陈深元, 曾敏敏, 杨焯健, 等. 20 种中药对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌的体外抑菌作用[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(3): 370-372.
- [14] 刘佳, 陶庆春. 热毒宁联合西药对耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌体外抑菌实验研究[J]. 北京中医药, 2019, 38(1): 35-37.
- [15] TIWARI M, KUMAR P, TEJAVATH K K, et al. Assessment of molecular mechanism of gallic acid-polyvinylpyrrolidone-capped hybrid silver nanoparticles against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(2): 1206-1213.
- [16] LEE S, AL RAZQAN G S, KWON D H. Antibacterial activity of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and its synergism with β -lactam antibiotics sensitizing carbapenem-associated multidrug resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* [J]. *Phytomedicine*, 2017, 24: 49-55.
- [17] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10.
- [18] 赖韶钦, 李晓君, 谭俊青, 等. 黄连等 4 种中药颗粒剂对碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌细胞通透性影响[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(7): 1317-1319.
- [19] 马冬梅, 陶庆春, 齐宏伟. 双黄连对泛耐药肺炎克雷伯菌的体外抑菌试验[J]. 检验医学, 2017, 32(3): 242-244.
- [20] 卢滔, 方敏, 彭春仙, 等. 产 KPC 酶肺炎克雷伯菌的感染分布特点及中西医药物结合对其的抑制效果[J]. 中国现代医生, 2018, 56(3): 15-18.
- [21] 李永伟, 许晓娜, 刘心伟, 等. 黄连素对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性的体外逆转作用[J]. 中国现代医药杂志, 2020, 22(4): 14-17.
- [22] CHEN X, YIN L, PENG L, et al. Synergistic effect and mechanism of plumbagin with gentamicin against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 2751-2759.
- [23] 梁华, 彭小宝, 杨军平, 等. 清开灵、双黄连联合头孢哌酮-舒巴坦钠对产 ESBLs 肺炎克雷伯菌

- 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-* *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)
-
- (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]. *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)