

绿原酸抗菌作用及免疫调节的研究进展*

马培都¹, 李一洋¹, 陈 磊¹, 张红星¹, 胡 莹²综述, 李庆蓉^{2△} 审校

1. 云南省阜外心血管病医院检验科, 云南昆明 650000; 2. 昆明医科大学第二附属医院检验科, 云南昆明 650000

摘 要: 绿原酸是一种有生物活性的酚酸化合物, 存在于多种药材和食品中, 作为植物细胞内次生代谢产物, 其具有抗菌、免疫调节、抗炎、抗病毒、抗衰老、抗心血管疾病、抗癌及调控血糖血脂等多种药理作用。近年来, 抗菌药物的广泛使用和多种耐药菌的出现, 给临床抗菌治疗 and 世界卫生安全带来极大的挑战。探索 and 开发新型抗菌药物备受全球关注。该文阐述了近年来国内外对绿原酸抗菌作用和免疫系统调节的机制研究, 旨在为新型抗菌药物的研发 and 临床感染性疾病药物选择提供新策略。

关键词: 绿原酸; 抗菌作用; 免疫调节**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.023**中图法分类号:** R446.5**文章编号:** 1673-4130(2024)23-2932-05**文献标志码:** A

Research progress on antibacterial effect and immune regulation of chlorogenic acid*

MA Peidu¹, LI Yiyang¹, CHEN Lei¹, ZHANG Hongxing¹, HU Ying², LI Qingrong^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Yunnan Fuwai Hospital of Cardiovascular Diseases, Kunming, Yunnan 650000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China

Abstract: Chlorogenic acid is a bioactive phenolic acid compound found in a variety of medicinal materials and foods. As a secondary metabolic product in plant cells, chlorogenic acid has many pharmacological effects, such as antibacterial effect, immune regulation, anti-inflammatory, antiviral, anti-aging, anti-cardiovascular disease, anti-cancer, regulation of blood glucose and lipids and so on. In recent years, the widespread use of antibiotics and the emergence of multiple drug-resistant bacteria pose great challenges to clinical antimicrobial therapy and global health safety. The exploration and development of new antibacterial drugs has attracted worldwide attention. In this paper, the recent research on the antibacterial effect of chlorogenic acid and the mechanism of immune system regulation are reviewed, aiming to provide a new strategy for the development of new antibacterial drugs and the selection of clinical infectious diseases drugs.

Key words: chlorogenic acid; antibacterial effect; immune regulation

绿原酸 (CGA) 分子式为 $C_{16}H_{18}O_9$, 相对分子质量为 354.30^[1], 是由奎尼酸的羟基和咖啡酸的羧基经酯化反应而产生的缩酚酸, 在多种植物细胞中经莽草酸途径天然形成, 从微观分子结构分析, 其是由酯键、不饱和双键、多元酚和邻二酚羟基组成的一种苯丙素类化合物, 存在于绿咖啡豆、杜仲、金银花、牛蒡根、马铃薯、苹果及茶叶等多种植物中^[2-4]。CGA 经消化道吸收后在肝脏中被代谢为次级酸和酯, 经肾脏和肠道排泄。近年来, 有研究发现 CGA 具有抗菌、免疫调节、抗炎、抗病毒、抗衰老、抗心血管疾病、抗癌及调控血糖血脂等多种药理作用^[5], 在医疗卫生、食品及化工等多个行业被广泛应用。长期以来, 细菌耐药问题成为全球关注的热点。新型抗菌药物的开发远远赶不上细菌产生耐药的速度。笔者综述了国内外对 CGA 抗菌作用和免疫系统调节机制的研究, 旨在为新型抗菌药物的研究与开发提供新思路及临床合理

使用抗菌药物提供新策略。

1 CGA 抗菌作用

1.1 CGA 抑制细菌生物膜的形成 生物膜是一种高度结构化、具有动态性的微生物群落, 由多糖、核酸、蛋白质及脂质等构成, 通常在物体表面形成, 是细菌毒力因子之一, 且与医院感染有关^[6]。生物膜的形成促使细菌逃逸宿主免疫系统清除, 提高了细菌对物理、化学因素及抗菌药物的抵抗, 增加了细菌的生存和致病能力。CGA 通过以下途径和机制抑制生物膜形成。

1.1.1 CGA 调控生物膜相关基因表达 细菌生物膜的形成是一个动态过程, CGA 通过调控基因表达过程中信息的传递而影响生物膜的形成。RAJ-ASEKHARAN 等^[5]研究发现, CGA 下调肺炎克雷伯菌 (KP) 生物膜基因 mrkD (3 型菌毛) 和 treC (海藻糖 6-磷酸水解酶) 表达, 从而抑制 KP 生物膜的形成。生物膜关键蛋白 AgrA 为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060669); 云南省科技厅-基础研究专项面上项目 (202101AT070256)。

△ 通信作者, E-mail: liqrmed@163.com。

(MRSA)核酸转录的结合蛋白,CGA 及代谢产物作为核酸转录的竞争性抑制剂,与 DNA 竞争 AgrA 蛋白结合位点,下调 AgrA 基因表达,从而抑制 MRSA 生物膜的形成^[7]。CGA 通过调控假单胞菌 Las、Pqs 和 Rhl 系统基因的表达,干扰转录调节因子和信号分子合成,降低绿脓素和弹性蛋白酶等毒力因子产生,从而抑制生物膜的形成^[8]。CGA 下调铜绿假单胞菌 Gac-Rsm 系统中 RsmA 因子的表达水平,降低细胞内信使分子环二鸟苷酸水平和胞外多糖合成,从而抑制生物膜的形成^[9]。

1.1.2 CGA 破坏细胞膜完整性 细胞膜是物质交换与代谢的基础,同时给细菌生命活动及繁殖提供了场所。YANG 等^[10]研究发现,CGA 处理的沙门菌细胞膜活性氧(ROS)改变,通透性和流动性增加,细菌整体形态改变甚至萎缩死亡。作为第二信使的环二鸟苷酸通过信号传导通路调控细菌的行为及细胞膜的形成,CGA 可直接调控铜绿假单胞菌第二信使而抑制细胞膜的形成^[11]。CHEN 等^[12]通过体外实验发现,CGA 抑制结肠炎耶尔森菌细胞膜的形成并且使生物膜堆积现象消失。SUN 等^[13]用超声联合 CGA 处理肠炎沙门菌时发现,细菌膜完整性被破坏,细胞内物质暴露,细菌裂解。在多种细菌细胞膜抑制试验对比中也发现,CGA 抑制金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、李斯特菌和 KP 细胞膜的形成,同时增加其通透性导致细菌肿胀死亡^[14]。CGA 处理大肠杆菌和白色念珠菌细菌,经检测超过一半的细胞膜完整性被破坏^[5]。

1.1.3 CGA 为一种群体感应(QS)抑制剂(QSI) 细菌 QS 是细菌之间的一种交流方式,可控制微生物群落的行为、密度、毒力及与宿主的关系^[15]。KP 的 QS 由基因 luxS 控制,CGA 下调 luxS 系统降低 II 型自诱导剂(AI-2)产生,从而抑制 KP 的 QS^[5]。CGA 通过下调高毒力 KP(HvKP)luxS、mrkA、wbbm 和 treC 的转录而抑制生物膜的形成、荚膜多糖的产生,降低 HvKP 的 QS^[16]。CGA 下调多重耐药铜绿假单胞菌 QS 相关基因 lasI、lasR、rhlI、rhlR、pqsA 和 pqsR 表达,抑制细菌的活动范围,降低绿脓素的产生,抑制弹性蛋白酶的活性,控制细菌通讯及集体行为^[17]。CGA 作为 QSI 可调控细菌 QS 而降低细菌侵袭力和毒力,缓解重症疾病的发展。

1.2 CGA 抑制细菌水解酶的产生 细菌产生能水解抗菌药物的酶是细菌对抗菌药物产生耐药的重要原因。SHV 属 A 类 β -内酰胺酶,CGA 作为配体与 SHV-1 的苏氨酸和精氨酸的侧链氢键结合,形成的 SHV-1-CGA 复合物通过与天冬酰胺和异亮氨酸的两个主链氢键结合,从而抑制 β -内酰胺酶的产生^[5]。

1.3 CGA 改变菌体内酶活性扰乱代谢 细菌的生命活动主要依靠在体内代谢酶作用下的生物化学反应和能量传递。LE 等^[18]研究发现,CGA 干扰细菌体内酶活性,下调化脓性链球菌中核糖体蛋白的表达,上调碳源代谢蛋白质的表达,降低 ROS 的产生而起

到抑菌作用。CGA 通过调控代谢酶来改变菌体内信号传导,使枯草芽孢杆菌三羧酸循环(TCA)和糖酵解失衡,降低 ATP 水平,从而达到杀菌作用^[19]。CGA 抑制肠炎沙门菌 S1 菌体内 TCA 循环和电子传递链中的苹果酸脱氢酶和琥珀酸脱氢酶的活性,使细菌能量传递失衡而导致细菌死亡^[20]。GUAN 等^[21]通过分子模拟研究发现,CGA 可通过氢键、盐桥和阳离子 π 与肺炎链球菌神经氨酸酶相互作用,使重要残基 Arg347 的侧链形成帽状结构,而抑制神经氨酸酶活性,干扰细菌代谢。

1.4 CGA 改变细菌信号传导通路和基因表达 原核生物核酸的复制、转录及蛋白质表达是通过一套精细的信号传导通路,CGA 可通过干扰其代谢活动而起到抑菌作用。ROS 是细菌重要的细胞内信号分子。LEE 等^[22]研究发现,CGA 通过消耗大肠杆菌体内 ROS,干扰正常的信号通路传导,表现出 DNA 碎片化、膜去极化、细胞内 Ca^{2+} 水平增加等凋亡特征。JAMALIFAR 等^[23]研究发现,CGA 下调铜绿假单胞菌毒力基因 lasI 和 lasR 表达,而抑制其致病力和 QS。CGA 下调多重耐药大肠杆菌耐药性蛋白(Tsr、Tar、CheA、CheW)、OmpF 和 FliC 表达,提高其对抗菌药物(头孢曲松钠、阿莫西林、磷霉素、4-对氨基苯磺酰胺基-6-甲氧基嘧啶、加替沙星、林可霉素、氟苯尼考、头孢噻肟钠和利福平)的敏感性,同时细菌出现细胞膜结构破坏、鞭毛脱落及细胞壁断裂等凋亡特征^[24]。

1.5 CGA 增强细菌对抗菌药物的敏感性 细菌对抗菌药物产生耐药是细菌进化选择的结果,CGA 通过多途径增强细菌对抗菌药物的敏感性。有学者在 KP 诱导的体内外感染模型中发现,CGA 联合左氧氟沙星可抑制 KP 生物膜的形成,降低 KP 对左氧氟沙星的耐药性^[25-27]。CGA 与环丙沙星联用表现出协同作用和累加效应,很大程度提高了 KP 对环丙沙星的敏感性^[14]。CGA 与美罗培南、亚胺培南、厄他培南、头孢他啶、庆大霉素、妥布霉素和氨苄青霉素联用,对耐碳青霉烯类 KP(CRKP)菌株表现出协同作用和累加效应^[16]。林楠等^[28]证实,CGA 使多重耐药 KP(MDR-KP)菌株耐药逆转,增加了细菌对头孢吡肟、环丙沙星等抗菌药物的敏感性。

1.6 CGA 降低细菌毒力 细菌致病能力与其侵袭力和毒素有关,CGA 可减低细菌的致病能力,从而减少疾病的发生。YAN 等^[29]研究发现,CGA 抑制拟杆菌的生长和拟杆菌衍生的脂多糖(LPS)的积累,保护肠道完整性并减轻炎症反应。CGA 与芦荟苷联合应用对变异链球菌的体外抗菌活性具有相加作用,能有效地抑制黏附蛋白和酸性物质的产生,从而削弱细菌的致病能力^[30]。

1.7 CGA 其他抗菌作用 通过改变 CGA 的理化性质可增强 CGA 的稳定性和抗菌效果。SALEH 等^[31]利用电喷雾技术在聚乙烯醇(PVA)/PLGA 聚合物基质中制备 CGA 纳米颗粒,在小鼠肺部感染模型中发现 CGA 纳米颗粒对铜绿假单胞菌具有很强的抗菌效

果。有研究发现,将 CGA 负载在磁性纳米颗粒(MNPs)上,合成直径为 16 nm 的 CGA 纳米颗粒,同样具有很强的抗菌效果^[32]。CGA 抗菌作用在一定范围内随温度升高而增强,把 CGA 做成植物囊泡可增加 CGA 的利用度和抗菌活性^[33]。CGA 移植到可溶性燕麦 β-葡聚糖(OβGH)上形成的 CGA-OβGH 聚合物对金黄色葡萄球菌和李斯特菌等革兰阳性菌有很

强的抗菌效果^[34]。

2 免疫调节作用

细菌感染可认为是细菌与宿主相互作用的结果,机体免疫系统抗感染的过程像一把双刃剑,清除病原菌的同时也产生了大量对组织造成损伤的炎症细胞和细胞因子^[35]。CGA 对免疫系统进行调节,缓解炎症损伤的发生与发展,维持内环境的稳定。见表 1。

表 1 CGA 免疫调节机制及过程

CGA 调节的信号传导通路	效应	细胞因子变化	炎症介质变化
巨噬细胞沉默信息调节因子 1(SIRT1)/HMGB1 信号传导通路 ^[39]	巨噬细胞向 M2 表型极化	CD206 ⁺ ↑、CCL22 ↑、肿瘤坏死因子(TNF)-β ↑	iNOS + ↓、白细胞介素(IL)-6 ↓ 和 IL-12 ↓
巨噬细胞 HMGB1/核因子 κB(NF-κB)通路 ^[40]	巨噬细胞向 M2 表型极化	Arg-1 ↑、IL-4 ↑	IL-1β ↓ MCP-1 ↓
巨噬细胞 NF-κB/JMJD3 信号轴 ^[41]	抑制巨噬细胞向 M1 表型极化	—	IL-1β ↓、iNOS + ↓
miR-124-3p/p38 通路 ^[42]			
lncRNA GAS5/miR-23a/PTEN 通路 ^[44]	p38MAPK 通路失活	—	TNF-α ↓、IL-1β ↓、IL-6 ↓、MCP-1 ↓、MIP-2 ↓
miR-223/NLRP3 通路 ^[43]	抑制 NLRP3 蛋白的产生	—	TNF-α ↓、IL-6 ↓、IL-1β ↓

注: ↑ 表示上升, ↓ 表示下降; — 表示无数据。

2.1 CGA 调节信号传导通路诱导巨噬细胞极化缓解炎症损伤 如图 1, SIRT1 是巨噬细胞核中一种基于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的组蛋白去乙酰化酶,激活 SIRT1 可调节巨噬细胞极化和缓解内皮紧密连接通透性及内质网应激引起的炎症损伤^[36-37]。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是存在于多个器官中的非组蛋白核蛋白,可作为急性肺损伤的潜在炎症靶点^[38]。LI 等^[39]在 KP 感染小鼠 MH-S 细胞的模型中发现,CGA 激活 SIRT1 以抑制 HMGB1 乙酰化水平,调控其向细胞质易位,促进 M1 巨噬细胞表型向 M2 表型的极化,减少肺损伤的炎症介质 iNOS⁺、IL-6 和 IL-12 的产生,并且增加抗炎介质 CD206⁺、CCL22 和 TNF-β 的表达,从而改善肺部损伤。NF-κB 是一个调节免疫系统和炎症反应基因转录的转录因子家族。CGA 通过 HMGB1/NF-κB 通路缓解炎症介质 IL-1β 及单核细胞趋化因子(MCP-1)等引起的炎症反应;同时 CGA 能增加 Arg-1 及 IL-4 等细胞因子水平,使巨噬细胞向 M2 表型极化,通过调节免疫系统来降低炎症损伤^[40]。CGA 可通过抑制 NF-κB/JMJD3 信号轴调控巨噬细胞 M1 标志物 CD16/32 表达,抑制促炎因子 IL-1β 和 iNOS⁺ 表达,抑制 NF-κB(p65)核转位并下调 JMJD3 表达,治疗因厌氧菌等感染引起的牙周炎^[41]。

2.2 CGA 调控 microRNA 表达稳定免疫系统 microRNA 是一类 20~22 个核苷酸组成的内源性非编码小分子 RNA,能够有效调节靶基因的转录和表达,在细胞代谢过程中发挥作用。ZHANG 等^[42]用 KP 感染大鼠 RLE6TN 细胞时发现,CGA 上调 miR-124-3p 转录抑制 p38 表达并使 p38 丝裂原激活蛋白激酶

(p38MAPK)通路失活,降低炎症细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6、MCP-1 和 MIP-2 水平以缓解炎症损伤,见图 2。细菌 LPS 诱导巨噬细胞 RAW246.7 发生的炎症反应中,CGA 通过上调 miR-223 表达,抑制 NLRP3 蛋白的产生,减少 TNF-α、IL-6、IL-1β 等炎症因子的释放,从而减轻肺损伤^[43]。CGA 通过 lncRNA GAS5/miR-23a/PTEN 轴调控 p38MAPK 通路,调节机体免疫力,促进细菌的自噬,并且抑制鼠伤寒沙门菌入侵^[44]。

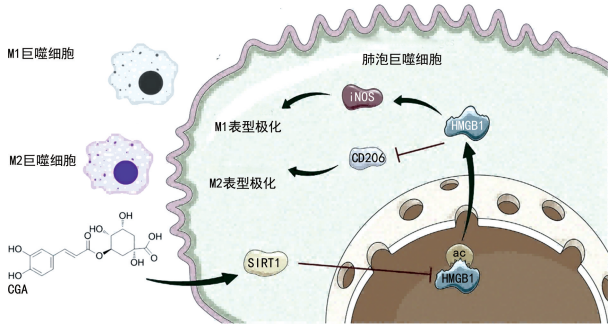


图 1 CGA 诱导巨噬细胞极化

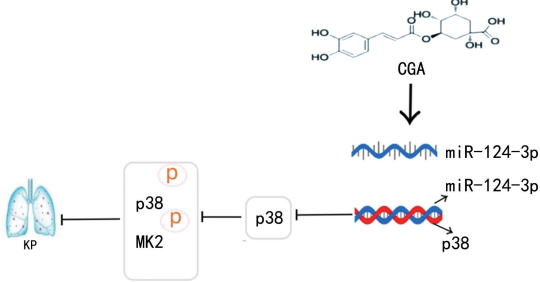


图 2 CGA 调控 miR-124-3p/p38 通路

2.3 CGA 多途径调节免疫系统降低细胞因子风

暴 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3)炎症小体属于细胞内蛋白识别受体 NLRs 家族,具有发现和识别病原体的能力,天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)在 NLRP3 炎症小体中使无活性的 IL-1 β 和 IL-18 水解为有活性的炎症介质,从而加重炎症损伤。CGA 可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活来降低细胞因子风暴,改善免疫抑制条件下 KP 引起的肺损伤^[45]。CGA 下调 ROS/TXNIP/NLRP3 信号通路表达,减少炎症细胞因子数量,抑制炎症介质 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的产生,同时降低炎症蛋白 NLRP3、caspase-1 和 GSDMD-N 产生,从而缓解细胞焦亡的发生和小鼠的脓毒血症^[46]。CGA 可提高暴露在金黄色葡萄球菌的牛乳腺上皮细胞表达 κ -酪蛋白的水平,调控炎症细胞分泌细胞因子,缓解炎症损伤^[47]。CGA 降低万古霉素引起的肾毒性,通过抑制万古霉素诱导的 NF- κ B、诱导型一氧化氮合酶和炎症介质 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达从而起到抗炎和抗细胞凋亡的作用^[48]。

3 总结与展望

CGA 是一种分布广泛、具有多种药理活性的天然化合物,其抗菌作用和调节机体免疫系统的作用备受国内外研究人员的青睐。尽管 CGA 在临床药理方面已经取得突破性的进展,但是其在靶向用药、构效关系、毒理学和药理机制方面尚需进一步研究,以充分挖掘其潜在的药用价值,为公共卫生和临床医疗给予帮助。

参考文献

- [1] CHOI S W, HUR N Y, AHN S C, et al. Isolation and structural determination of squalene synthase inhibitor from *Prunus mume* fruit[J]. J Microbio Biotechn, 2007, 17 (12):1970-1975.
- [2] CLÉ C, HILL L M, NIGGEWEG R, et al. Modulation of chlorogenic acid biosynthesis in *Solanum lycopersicum*; consequences for phenolic accumulation and UV-tolerance [J]. Phytochemistry, 2008, 69 (11): 2149-2156.
- [3] SINGH A K, SINGLA R K, PANDEY A K. Chlorogenic acid: a dietary phenolic acid with promising pharmacotherapeutic potential[J]. Curr Med Chem, 2023, 30 (34): 3905-3926.
- [4] ILLEMS J L, KHAMIS M M, MOHAMMED SAEID W, et al. Analysis of a series of chlorogenic acid isomers using differential ion mobility and tandem mass spectrometry[J]. Anal Chim Acta, 2016, 933: 164-174.
- [5] RAJASEKHARAN S K, RAMESH S, SATISH A S, et al. Antibiofilm and anti- β -lactamase activities of burdock root extract and chlorogenic acid against *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Microbiol Biotechn, 2017, 27(3): 542-551.
- [6] GUERRA M E, DESTRO G, VIEIRA B, et al. *Klebsiella pneumoniae* biofilms and their role in disease pathogenesis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 877995.
- [7] 曾铭, 鲁兰, 樊荣, 等. 绿原酸体内代谢产物抗金黄色葡萄球菌生物被膜作用及机制研究[J]. 中药药理与临床,

- 2021, 37(3): 34-41.
- [8] WANG L, CAO X, PEI H, et al. Anti-biofilm activity of chlorogenic acid against *Pseudomonas* using quorum sensing system[J]. Foods, 2023, 12 (19): 3601.
- [9] 唐小丽, 韦俊彬, 封毅, 等. 绿原酸通过增强 Rsm A 的表达抑制铜绿假单胞菌生物被膜的形成[J]. 微生物与感染, 2021, 16(5): 322-330.
- [10] YANG L, ZHANG C, SU Z, et al. Inactivation of *Salmonella typhimurium* SL1344 by chlorogenic acid and the impairment of cellular integrity [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 887950.
- [11] 谭政, 孔晋亮, 罗劲, 等. 绿原酸对不同水平环二鸟苷酸铜绿假单胞菌生物被膜形成的影响[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(1): 66-70.
- [12] CHEN K, PENG C, CHI F, et al. Antibacterial and anti-biofilm activities of chlorogenic acid against *Yersinia enterocolitica*[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 885092.
- [13] SUN J, SUN Z, WANG D, et al. Contribution of ultrasound in combination with chlorogenic acid against *Salmonella enteritidis* under biofilm and planktonic condition[J]. Microb Pathogenesis, 2022, 165: 105489.
- [14] FIGUEIREDO C S, BRANCO J C, CASTRO J A, et al. *Himatanthus drasticus* leaves: chemical characterization and evaluation of their antimicrobial, antibiofilm, antiproliferative activities[J]. Molecules, 2017, 22(6): 910.
- [15] PATEL R, SONI M, SOYANTAR B, et al. A clash of quorum sensing vs quorum sensing inhibitors: an overview and risk of resistance[J]. Arch Microbiol, 2023, 205 (4): 107.
- [16] WANG L, ZHANG Y, LIU Y, et al. Effects of chlorogenic acid on antimicrobial, antivirulence, and anti-quorum sensing of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 997310.
- [17] XU W, ZHANG X, WANG L, et al. Effect of chlorogenic acid on the quorum-sensing system of clinically isolated multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Appl Microbiol, 2021, 132 (2): 1008-1017.
- [18] LE Y J, HE L Y, LI S, et al. Chlorogenic acid exerts antibacterial effects by affecting lipid metabolism and scavenging ROS in *Streptococcus pyogenes*[J]. Fems Microbiol Lett, 2022, 369(1): 61.
- [19] WU Y, LIANG S, ZHANG M, et al. The effect of chlorogenic acid on *Bacillus subtilis* based on metabolomics[J]. Molecules, 2020, 25(18): 4038.
- [20] SUN Z, ZHANG X, WU H, et al. Antibacterial activity and action mode of chlorogenic acid against *Salmonella Enteritidis*, a foodborne pathogen in chilled fresh chicken [J]. World J Microb Biot, 2020, 36(2): 24.
- [21] GUAN S, ZHU K, DONG Y, et al. Exploration of binding mechanism of a potential streptococcus pneumoniae neuraminidase inhibitor from herbaceous plants by molecular simulation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 1003.
- [22] LEE B, LEE D G. Depletion of reactive oxygen species induced by chlorogenic acid triggers apoptosis-like death in *Escherichia coli* [J]. Free Radical Res, 2018, 52(5): 605-615.

[23] JAMALIFAR H, SAMADI N, NOWROOZI J, et al. Down-regulatory effects of green coffee extract on las I and las R virulence-associated genes in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Daru, 2019, 27(1): 35-42.

[24] ZHANG G, YANG Y, MEMON F U, et al. A natural antimicrobial agent: analysis of antibacterial effect and mechanism of compound phenolic acid on *Escherichia coli* based on tandem mass tag proteomics [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 738896.

[25] 李秋明, 吴爱武, 邱芳华, 等. 绿原酸联合左氧氟沙星对肺炎克雷伯菌生物膜的体外抑制现象观察 [J]. 中国微生物学杂志, 2016, 28(9): 1015-1018.

[26] LU L, ZHAO Y, YI G, et al. Quinic acid: a potential antibiofilm agent against clinical resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 72.

[27] TAN S, GAO J, LI Q, et al. Synergistic effect of chlorogenic acid and levofloxacin against *Klebsiella pneumoniae* infection in vitro and in vivo [J]. Sci Rep, 2020, 10: 20013.

[28] 林楠, 岳广欣, 兰小琴, 等. 中药成分对多药耐药肺炎克雷伯菌的抑菌及耐药逆转作用的体外研究 [J]. 中国研究型医院, 2023, 10(3): 23-27.

[29] YAN Y, ZHOU X, GUO K, et al. Chlorogenic acid protects against indomethacin-induced inflammation and mucosa damage by decreasing bacteroides-derived LPS [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1125.

[30] 薛静秀, 李涛, 马哲, 等. 芦荟苷-绿原酸混合液对变异链球菌抑制作用的体外研究 [J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(7): 759-764.

[31] SALEH A, ABDELKADER D H, EL-MASRY T A, et al. Antiviral and antibacterial potential of electrosprayed PVA/PLGA nanoparticles loaded with chlorogenic acid for the management of coronavirus and *Pseudomonas aeruginosa* lung infection [J]. Artif Cell Nanomed B, 2023, 51(1): 255-267.

[32] SHAHABADI N, AKBARI A, KARAMPOUR F, et al. In vitro cytotoxicity, antibacterial activity and HSA and ct-DNA interaction studies of chlorogenic acid loaded on $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$ as new nanoparticles [J]. J Biomol Struct Dyn, 2022, 41(6): 2300-2320.

[33] TRIVEDI H, PURANIK P. Antibacterial activity of chlorogenic acid phytovesicles against resistant bacteria: development, optimization and evaluation [J]. J App Pharm, 2022, 44: 83-92.

[34] LUO Y, LI Y C, MENG F B, et al. Simultaneously enhanced stability and biological activities of chlorogenic acid by covalent grafting with soluble oat β -glucan [J]. Food Chem X, 2022, 17: 100546.

[35] MOHAMMAD-RAFIEI F, MOADAB F, MAHMOUDI A, et al. Efferocytosis: a double-edged sword in microbial immunity [J]. Arch Microbiol, 2023, 205(12): 370.

[36] LUO Y, LU S, GAO Y, et al. Araloside C attenuates atherosclerosis by modulating macrophage polarization via Sirt1-mediated autophagy [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12: 1704-1724.

[37] LIU L, ZHU X, ZHAO T, et al. Sirt1 ameliorates monosodium urate crystal-induced inflammation by altering macrophage polarization via the PI3K/Akt/STAT6 pathway [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58: 1674-1683.

[38] QU L, CHEN C, CHEN Y, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) and autophagy in acute lung injury (ALI): a review [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1828-1837.

[39] LI Q R, TAAN S R, YANG L, et al. Mechanism of chlorogenic acid in alveolar macrophage polarization in *Klebsiella pneumoniae*-induced pneumonia [J]. J Leukocyte Biol, 2021, 112(1): 9-21.

[40] 周云鑫, 刘柯, 丁军颖. 绿原酸抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞炎症及机制探索 [J]. 医学研究杂志, 2024, 53(1): 70-74.

[41] 方华龙. 隐绿原酸通过 NF- κ B/JMJD3 信号轴介导巨噬细胞极化治疗牙周炎 [D]. 南昌: 南昌大学, 2023.

[42] ZHANG Y, ZHU C, ZHAO H, et al. Anti-inflammatory effect of chlorogenic acid in *Klebsiella pneumoniae*-induced pneumonia by inactivating the p38MAPK pathway [J]. Int J Med Microbiol, 2023, 313(2): 151576.

[43] 刘畅, 程晓丹, 孙家安, 等. 绿原酸通过调控 miR-223/NLRP3 轴减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的机制 [J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(3): 280-288.

[44] TAN S, YAN F, LI Q, et al. Chlorogenic acid promotes autophagy and alleviates salmonella typhimurium infection through the lncRNAGAS5/miR-23a/PTEN axis and the p38 MAPK pathway [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 552020.

[45] ZENG J, WAN X, LIU T, et al. Chlorogenic acid ameliorates *Klebsiella pneumoniae*-induced pneumonia in immunosuppressed mice via inhibiting the activation of NLRP3 inflammasomes [J]. Food Funct, 2021, 12(19): 9466-9475.

[46] 何荷, 梁隆斌, 刘杨, 等. 绿原酸通过 ROS/TXNIP/NLRP3 信号通路介导的细胞焦亡途径减轻脓毒症小鼠急性肺损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(8): 1455-1461.

[47] GONG X X, SU X S, ZHAN K, et al. The protective effect of chlorogenic acid on bovine mammary epithelial cells and neutrophil function [J]. J Dairy Sci, 2018, 101(11): 10089-10097.

[48] QU S, DAI C, HAO Z, et al. Chlorogenic acid prevents vancomycin-induced nephrotoxicity without compromising vancomycin antibacterial properties [J]. Phytother Res, 2020, 34(12): 3189-3199.