

· 综述 ·

哺乳动物微塑料暴露的毒理机制研究进展

赵乾秀¹, 白宇超², 白淼², 张灿² 综述; 张传福² 审校

1.安徽医科大学公共卫生学院, 安徽 合肥 230032; 2.解放军疾病预防控制中心, 北京 100071

摘要: 微塑料作为一种新型环境污染物, 广泛分布于全球生态系统中, 机体摄入微塑料后可产生一系列毒性效应。本文基于现有研究文献, 阐述了微塑料的主要暴露途径, 从微塑料暴露导致的氧化应激、炎症反应、免疫损伤、菌群失调、能量代谢紊乱和DNA损伤等6个方面归纳了微塑料对哺乳动物的毒理机制, 为进一步开展微塑料的毒理机制研究和健康风险评估提供参考。

关键词: 微塑料; 暴露途径; 毒理机制; 氧化应激; 研究进展

中图分类号: R114 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2023) 04-0303-04

Mechanisms underlying the toxicity of microplastics to mammals: a review

ZHAO Qianxiu¹, BAI Yuchao², BAI Miao², ZHANG Can², ZHANG Chuanfu²

1.School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China; 2.Center for Disease Control and Prevention of Chinese PLA, Beijing 100071, China

Abstract: As a new type of environmental pollutants, microplastics are widely distributed in the global ecosystem, and ingestion of microplastics may produce a number of toxic effects. Based on currently available publications, this paper describes the main pathways of exposure to microplastics, and summarizes the toxic mechanisms of microplastics in mammals, including oxidative stress, inflammatory response, immune damage, imbalance of gut microbiota, energy metabolism disorder and DNA damage, so as to provide insights into elucidation of the toxic mechanism mechanisms and health risk assessment of microplastics.

Keywords: microplastics; exposure pathway; toxic mechanism; oxidative stress; research progress

微塑料是指粒径小于5 mm的塑料碎片、颗粒或纤维, 根据来源分为由工业生产直接形成的初级微塑料和塑料垃圾在物理、化学、生物等条件下分解形成的次级微塑料; 根据聚合物类型, 包括聚丙烯、聚乙烯、聚苯乙烯、聚对苯二甲酸类和聚氯乙烯等。作为一种新型环境污染物, 微塑料已遍布全球生态系统, 通过呼吸、饮食和饮水等多种途径暴露于各类生物, 在生物体内蓄积, 并通过食物链向上传递^[1]。据估算, 每人每年通过消化道和呼吸道途径摄入的微塑料总量可达74 000~121 000个^[2]。微塑料的大量蓄积可能导致肠炎、不育、肥胖和恶性肿瘤等疾病^[3-4]。本文以微塑料、暴露途径和毒理机制为关键词检索Web of Science、中国知网等数据库2018—2022年相

关研究文献, 归纳微塑料对哺乳动物的毒性作用机制, 为微塑料的潜在毒理机制研究和人体健康风险评估提供参考。

1 微塑料的主要暴露途径

微塑料可通过呼吸道吸入、消化道摄入、皮肤接触和医疗暴露等途径进入人体。呼吸道吸入途径更为普遍, 通过呼吸道吸入微塑料的量是消化道摄入微塑料的3~15倍^[5]。除了微纤维、轮胎和道路磨损颗粒等潜在的重要来源外, 无处不在的室内灰尘也含有微塑料^[1]。VIANELLO等^[6]估算, 1名不进行剧烈运动的成年男性每天大约吸入微塑料272个。

微塑料主要通过饮食、饮水途径进入消化道。食盐、海鲜、蔬菜和水果中均含有微塑料^[1, 7]。按每天人均食盐量5 g计算, 每年通过海盐摄入的微塑料可达216个^[8]。盛装外卖食品的塑料容器也会释放微塑料, 订购外卖食品4~7次/周的人群通过塑料容器可摄入12~203个微塑料^[9]。微塑料的饮水暴露同

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.04.007

基金项目: 国家自然科学基金(52070193); 北京市自然科学基金(8192053); 保健专项(20BJZ17)

作者简介: 赵乾秀, 硕士研究生在读

通信作者: 张传福, E-mail: hnzcf@126.com

样不可忽视。90% 以上的瓶装水含有微塑料, 平均丰度为 325 个/L, 最高可达 10 000 个/L^[10]。使用塑料婴儿奶瓶冲泡奶粉, 饮用塑料茶包冲泡茶水均可增加机体摄入微塑料的风险^[3, 11]。

微塑料的皮肤暴露主要来源于个人护理用化学品, 如化妆品、牙膏、洗发水和沐浴露等, 当皮肤与个人护理用化学品摩擦或频繁接触被微塑料污染的自来水时, 可吸收其中的微塑料^[12]。此外, 药物载体、外科缝线、医疗包扎和注射等医疗暴露也会增加人体摄入微塑料的概率。

2 微塑料对哺乳动物的毒理机制

微塑料进入机体后, 通过血液循环蓄积于脑、心、肝、肺、脾、肾和睾丸等器官。当其粒径较小时 (<50 nm) 可穿透细胞膜进入溶酶体, 存在于线粒体、内质网和细胞核中, 引起细胞器结构和功能改变, 影响细胞生长; 并通过氧化应激、炎症反应和 DNA 损伤等机制使机体产生一系列毒性效应^[13]。

2.1 氧化应激 机体暴露于微塑料时, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、抗氧化酶和非酶性抗氧化物的活性和基因表达水平失衡, 导致氧化应激。ROS 的强氧化性会导致脂质过氧化、蛋白质失活和 DNA 损伤等。微塑料诱导机体氧化应激的原因主要有 3 点: (1) 微塑料添加剂中含有金属氧化物^[14]; (2) 微塑料吸附周围环境污染物, 使机体 ROS 释放增加, 抗氧化酶活性下降^[15]; (3) 微塑料导致炎症反应, 增加 ROS 释放^[16]。

微塑料暴露可诱导肠、肾等器官氧化应激。LIANG 等^[17] 研究发现微塑料通过 ROS 介导的上皮细胞凋亡引起肠道屏障功能障碍。暴露于聚苯乙烯的糖尿病小鼠肾 ROS 水平升高, 氧化应激通路的差异代谢物牛磺酸丰度下调^[18]。

微塑料会激活氧化应激相关信号通路产生生殖毒性。微塑料激活 p38 和 JNK MAPK 信号通路, 导致精子数量和活力显著下降, 精子畸形率显著增加^[19]; 对雌性大鼠研究发现, 微塑料激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 使大鼠卵巢颗粒细胞凋亡和卵巢纤维化, 卵巢储备能力下降^[20]。微塑料暴露还可诱导子代鼠的氧化应激。研究显示, 微塑料引起母鼠氧化应激, 使子代雄性小鼠肝、睾丸丙二醛含量升高, 过氧化氢酶、超氧化物歧化酶活性发生改变^[21]。

微塑料进入细胞后引起氧化应激, 影响细胞生长。聚氯乙烯暴露于人血淋巴细胞后, 使 ROS 大量形成、谷胱甘肽消耗和脂质过氧化^[4]。ZHOU 等^[22]

首次将聚苯乙烯暴露于人角膜上皮细胞, 氧化应激标志物 3-硝基酪氨酸水平升高, 醌氧化还原酶 1 表达下调, 超氧化物阳性细胞数量增加, 加速细胞凋亡。

2.2 炎症反应 机体暴露于微塑料时会耗尽抗氧化能力, 导致炎症。在炎症反应中, 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 (interleukin, IL) 和干扰素家族 (interferon, IFN) 发挥关键作用。微塑料会引起哺乳动物肠、肝、肾和膀胱等器官炎症反应。LI 等^[23] 将小鼠暴露于聚乙烯后, 血清 IL-1 α 升高, 结肠和十二指肠固有层可见慢性炎症细胞浸润。母鼠妊娠期和哺乳期暴露于聚苯乙烯后, 其子代小鼠肝组织 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 表达上调^[21]。聚苯乙烯引起糖尿病小鼠肾 TNF- α 和 IL-6 的表达水平显著增加, 出现炎症细胞浸润现象^[18]。此外, 聚苯乙烯暴露诱导小鼠 ROS 过度释放引起 NF- κ B 磷酸化, 使膀胱黏膜上皮细胞广泛脱离、炎性细胞浸润, 且粒径较大的微塑料会造成更严重的炎症损伤^[24]。微塑料还可在细胞中引起炎症反应, 聚苯乙烯暴露引起人胃腺癌细胞 IL-6 和 IL-8 显著上调^[25], 增加患胃部疾病的风险。人腺癌肺泡基底上皮细胞 A549 暴露于聚苯乙烯后, IL-6, IL-8, NF- κ B 和 TNF- α 基因转录水平上调^[26], 介导肺部炎症反应。

2.3 免疫损伤 微塑料进入机体可诱导 ROS 产生, 释放免疫调节因子, 刺激免疫细胞活化, 诱发免疫反应。

微塑料通过刺激免疫细胞分泌炎症因子, 诱导粒细胞过氧化, 激活免疫系统, 使血液中性粒细胞比例和 IgA 水平升高。PARK 等^[27] 将 ICR 小鼠暴露于聚乙烯, 母鼠 IgA 浓度显著增加且与聚乙烯剂量呈正相关, 母鼠及后代的淋巴细胞亚群均发生改变, IgA 和中性粒细胞被认为可能是机体抵御微塑料损害的第一道防线。体外研究显示, 聚苯乙烯使 II 型人肺泡上皮细胞 NF- κ B 和 TNF- α 水平明显上调^[28]; 聚丙烯使人外周血单核细胞的 IL-6、TNF- α 和组胺水平明显升高, 引发免疫激活^[29]。

此外, 微塑料暴露导致树突状细胞低激活、效应性 T 细胞产生和辅助性 T 细胞抑制, 产生免疫抑制效应^[7]。聚乙烯暴露引起小鼠 Th17 和 Treg 细胞百分比下降, 产生免疫抑制^[23]。HU 等^[30] 发现, 微塑料暴露可能通过扰乱免疫稳态诱导生殖毒性。

2.4 肠道微生物群失调 肠道微生物被称为人体的“第二套基因组”, 在人体消化、免疫和代谢等方面发挥重要作用。微塑料可引起肠道微生物组成改变。研究发现, 聚苯乙烯引起小鼠肠道黏液分泌减少, 厚壁

菌门和 α -变形菌门的相对丰度显著降低^[31]。另一项研究显示,微塑料暴露引起肠道微生物 α 多样性和 β 多样性改变,乳杆菌属的相对丰度显著降低,增加小鼠患免疫性疾病的风险^[32]。肠道菌群失调会进一步加剧微塑料毒性。肠道免疫失衡小鼠暴露于聚苯乙烯后,促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 等水平升高,抗氧化活性基因 GPx 的表达上调,严重干扰结肠微生物群和代谢^[33]。DING 等^[34] 研究发现,微塑料引起的肠道微生物群失调与睾丸基因表达失调、精子发生障碍密切相关,表明微塑料引起的肠道菌群失调可能介导潜在生殖毒性。

微塑料可诱发机体炎症反应,激活免疫系统,从而影响肠道微生物群变化。研究发现,微塑料暴露导致肠道菌群失调,肠道变形使机体产生更多的细菌产物,诱发炎症反应并进一步破坏肠黏膜屏障,激活免疫系统^[35];免疫系统又会通过维持肠上皮细胞和肠道微生物间的黏膜屏障影响肠道菌群^[36]。

2.5 能量代谢紊乱 微塑料会扰乱糖脂代谢。糖尿病小鼠暴露于聚苯乙烯 28 d 后,肾代谢相关柠檬酸循环,糖酵解/糖异生,以及丙酮酸代谢通路的代谢物丰度、数量和表达倍数均发生改变^[18],引起肾功能障碍;ICR 小鼠暴露于聚苯乙烯后,三酰甘油和胆固醇水平下降,脂质代谢相关基因 PK、FAT、FATP2、PPAR- α 、PPAR- γ 等表达水平改变^[37];体内研究发现,人巨噬细胞暴露于聚苯乙烯 24 h 后,溶酶体中脂质积累,影响脂质代谢,诱导线粒体氧化应激^[3]。此外,微塑料通过干扰脂质代谢、影响代谢相关酶的活性,对生殖系统产生影响。小鼠暴露于聚苯乙烯后,精子代谢相关酶、琥珀酸脱氢酶 SDH、乳酸脱氢酶 LDH 活性下降,精子的数量和质量下降^[19]。微塑料造成的能量代谢紊乱具有代际传递效应,母鼠在妊娠期和哺乳期暴露于不同浓度的聚苯乙烯后,子代雄性小鼠肝组织糖代谢物磷酸二羟丙酮、D-葡萄糖和焦磷酸硫酸素等含量下降^[21]。

2.6 DNA 损伤 微塑料可使 ROS 产生过量,引起 DNA 链断裂,损伤 DNA。雄性小鼠暴露于聚苯乙烯 60 d 可引起肝细胞 DNA 损伤和线粒体损伤,导致肝纤维化,线粒体 DNA 释放到胞质中,肝组织 ATP 含量下降^[38]。人腺癌肺泡基底上皮细胞 A549 暴露于聚苯乙烯后,细胞周期 S 期阻滞^[17]。尹艳等^[39] 研究显示,粒径 2 μm 且浓度 $\geq 10 \text{ mg/mL}$ 的聚苯乙烯对人单核细胞白血病 THP-1 细胞产生明显的 DNA 损伤,而粒径 $< 2 \mu\text{m}$ 组未产生明显 DNA 损伤,原因可能是较大粒径的微塑料更容易破坏线粒体膜电位,使细胞

ROS 产生过量,细胞毒性增强,造成 DNA 损伤。

3 小结

目前研究显示微塑料对哺乳动物的毒理机制主要包括氧化应激、炎症反应、免疫损伤、菌群失调、能量代谢紊乱和 DNA 损伤,不同机制可能并存且相互作用。现有研究存在一定的局限性,如实验用的微塑料粒径、浓度与环境中微塑料存在较大差距;微塑料进入机体后可能经消化液消化,与脂质、核酸等结合,物理化学性质(如粒径、吸附特性)发生改变,从而影响毒性效应。因此,今后研究应考虑选择与环境本底值及人体暴露更为接近的微塑料形态、粒径和浓度,进一步关注微塑料进入机体后因自身特性改变引起的毒理机制变化。同时还需重视塑料添加剂和微塑料吸附污染物的复合毒性研究,微塑料对不同组织器官的毒理机制及长期影响;生态学家可与流行病学家合作,探究不同地理区域人类微塑料的生物积累。

参考文献

- [1] YANG X, MAN Y B, WONG M H, et al. Environmental health impacts of microplastics exposure on structural organization levels in the human body [J/OL]. *Sci Total Environ*, 2022, 825 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154025>.
- [2] COX K D, COVERNTON G A, DAVIES H L, et al. Human consumption of microplastics [J]. *Environ Sci Technol*, 2019, 53 (12): 7068-7074.
- [3] FLORANCE I, CHANDRASEKARAN N, GOPINATH P M, et al. Exposure to polystyrene nanoplastics impairs lipid metabolism in human and murine macrophages in vitro [J/OL]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 238 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113612>.
- [4] SALIMI A, ALAVEHZADEH A, RAMEZANI M, et al. Differences in sensitivity of human lymphocytes and fish lymphocytes to polyvinyl chloride microplastic toxicity [J]. *Toxicol Ind Health*, 2022, 38 (2): 100-111.
- [5] 戚婵婵, 华正罡, 蒋莹, 等. 空气微塑料的分布特征、暴露评估及毒性效应 [J]. *生态毒理学报*, 2022, 17 (6): 179-190.
- [6] VIANELLO A, JENSEN R L, LIU L, et al. Simulating human exposure to indoor airborne microplastics using a Breathing Thermal Manikin [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 1-11.
- [7] 高向荣, 侯乐莹, 盛静浩. 微塑料健康危害效应的研究进展 [J]. *预防医学*, 2020, 32 (8): 800-804.
- [8] SATHISH M N, JEYASANTA I, PATTERSON J. Microplastics in salt of Tuticorin, southeast coast of India [J]. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2020, 79 (1): 111-121.
- [9] DU F, CAI H, ZHANG Q, et al. Microplastics in take-out food containers [J/OL]. *J Hazard Mater*, 2020, 399 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122969>.
- [10] MASON S A, WELCH V G, NERATKO J. Synthetic polymer con-

- tamination in bottled water [J/OL]. *Front Chem*, 2018, 6 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00407>.
- [11] LI D, SHI Y, YANG L, et al. Microplastic release from the degradation of polypropylene feeding bottles during infant formula preparation [J]. *Nature Food*, 2020, 1 (11): 746-754.
- [12] LEHNER R, WEDER C, PETRI-FINK A, et al. Emergence of nanoplastic in the environment and possible impact on human health [J]. *Environ Sci Technol*, 2019, 53 (4): 1748-1765.
- [13] BLACKBURN K, GREEN D. The potential effects of microplastics on human health: what is known and what is unknown [J]. *Ambio*, 2022, 51 (3): 518-530.
- [14] XIA T, KOVOCHICH M, BRANT J, et al. Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm [J]. *Nano Lett*, 2006, 6 (8): 1794-1807.
- [15] 熊飞, 黄庆辰, 何玉虹, 等. 微塑料污染现状及其毒性效应和机制研究进展 [J]. *生态毒理学报*, 2021, 16 (5): 211-220.
- [16] VALAVANIDIS A, VLACHOGIANNI T, FIOTAKIS K, et al. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10 (9): 3886-3907.
- [17] LIANG B, ZHONG Y, HUANG Y, et al. Underestimated health risks: polystyrene micro- and nanoplastics jointly induce intestinal barrier dysfunction by ROS-mediated epithelial cell apoptosis [J/OL]. *Part Fibre Toxicol*, 2021, 18 (1) [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1186/s12989-021-00414-1>.
- [18] 李欢, 刘苏, 张静丽, 等. 聚苯乙烯微塑料对糖尿病小鼠肾脏的影响 [J]. *中国环境科学*, 2022, 42 (3): 1369-1378.
- [19] XIE X, DENG T, DUAN J, et al. Exposure to polystyrene microplastics causes reproductive toxicity through oxidative stress and activation of the p38 MAPK signaling pathway [J/OL]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 190 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.110133>.
- [20] AN R, WANG X, YANG L, et al. Polystyrene microplastics cause granulosa cells apoptosis and fibrosis in ovary through oxidative stress in rats [J/OL]. *Toxicology*, 2021, 449 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152665>.
- [21] 黄桃. 母体纳米聚苯乙烯暴露诱导雄性子代小鼠发育、肝脏和生殖毒性的研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [22] ZHOU X, WANG G, AN X, et al. Polystyrene microplastic particles: *in vivo* and *in vitro* ocular surface toxicity assessment [J/OL]. *Environ Pollut*, 2022, 303 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119126>.
- [23] LI B, DING Y, CHENG X, et al. Polyethylene microplastics affect the distribution of gut microbiota and inflammation development in mice [J/OL]. *Chemosphere*, 2020, 244 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125492>.
- [24] WANG Y, WANG S, XU T, et al. A new discovery of polystyrene microplastics toxicity: the injury difference on bladder epithelium of mice is correlated with the size of exposed particles [J/OL]. *Sci Total Environ*, 2022, 821 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153413>.
- [25] FORTE M, IACHETTA G, TUSSELLINO M, et al. Polystyrene nanoparticles internalization in human gastric adenocarcinoma cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, 31: 126-136.
- [26] 古丽娜热·哈力木. 聚苯乙烯纳米微塑料颗粒对 A549 细胞毒性作用的初步研究 [D]. 北京: 中国科学院大学, 2020.
- [27] PARK E, HAN J, PARK E, et al. Repeated-oral dose toxicity of polyethylene microplastics and the possible implications on reproduction and development of the next generation [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 324: 75-85.
- [28] XU M, HALIMU G, ZHANG Q, et al. Internalization and toxicity: a preliminary study of effects of nanoplastic particles on human lung epithelial cell [J/OL]. *Sci Total Environ*, 2019, 694 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133794>.
- [29] HWANG J, CHOI D, HAN S, et al. An assessment of the toxicity of polypropylene microplastics in human derived cells [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 684: 657-669.
- [30] HU J, QIN X, ZHANG J, et al. Polystyrene microplastics disturb maternal-fetal immune balance and cause reproductive toxicity in pregnant mice [J]. *Reprod Toxicol*, 2021, 106: 42-50.
- [31] LU L, WAN Z, LUO T, et al. Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 631/632: 449-458.
- [32] 陆子凡. 基于 Caco-2 细胞与小鼠肠道模型的微塑料生物毒性效应研究 [D]. 湛江: 广东海洋大学, 2021.
- [33] LIU S, LI H, WANG J, et al. Polystyrene microplastics aggravate inflammatory damage in mice with intestinal immune imbalance [J/OL]. *Sci Total Environ*, 2022, 833 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155198>.
- [34] DING N, ZHANG X, ZHANG X D, et al. Impairment of spermatogenesis and sperm motility by the high-fat diet-induced dysbiosis of gut microbes [J]. *Gut*, 2020, 69 (9): 1608-1619.
- [35] JU H, ZHU D, QIAO M. Effects of polyethylene microplastics on the gut microbial community, reproduction and avoidance behaviors of the soil springtail, *Folsomia candida* [J]. *Environ Pollut*, 2019, 247: 890-897.
- [36] SANTOS A L, RODRIGUES C C, OLIVEIRA M, et al. Microbiome: a forgotten target of environmental micro (nano) plastics? [J/OL]. *Sci Total Environ*, 2022, 822 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153628>.
- [37] 陆亮. 聚苯乙烯微塑料对小鼠肠道菌群以及代谢的影响 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2019.
- [38] SHEN R, YANG K, CHENG X, et al. Accumulation of polystyrene microplastics induces liver fibrosis by activating cGAS/STING pathway [J/OL]. *Environ Pollut*, 2022, 300 [2023-01-28]. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.118986>.
- [39] 尹艳, 王海燕, 韩大雄, 等. 聚苯乙烯微塑料与铜离子单一和复合污染对 THP-1 细胞的 DNA 损伤效应研究 [J]. *应用海洋学报*, 2022, 41 (1): 86-93.