

DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2020053002

王英雪, 徐曼, 王立新, 等. 微塑料在哺乳动物的暴露途径、毒性效应和毒性机制浅述[J]. 环境化学, 2021, 40(1): 41-54.

WANG Yingxue, XU Man, WANG Lixin, et al. The exposure routes, organ damage and related mechanism of the microplastics on the mammal[J]. Environmental Chemistry, 2021, 40(1): 41-54.

微塑料在哺乳动物的暴露途径、毒性效应和毒性机制浅述*

王英雪^{1,2} 徐曼^{1,2} 王立新^{1,2**} 崔建升^{1,2**}

(1. 河北科技大学环境科学与工程学院, 河北省污染防治生物技术实验室, 石家庄, 050018;

2. 河北省药用分子化学重点实验室, 石家庄, 050018)

摘要 微塑料广泛存在于大气、土壤和水体环境中, 其对人体的危害正受到广泛关注. 本文阐述了当前对微塑料在哺乳动物的暴露途径、毒性作用和毒性机制的认识. 空气-呼吸系统、食物/饮水-消化系统以及洗漱/护肤产品-皮肤等都是目前最常见的微塑料人体暴露途径, 其中消化系统暴露是最主要的方式. 目前的研究显示肠道、肝脏和肾脏是主要的微塑料富集部位, 可引发肠道菌群失调、肠道功能紊乱以及肝脏脂质代谢紊乱, 而对其它组织器官和系统如肺部、肾脏、神经系统、生殖系统等产生的毒性效应尚需更多研究的开展. 当前研究显示微塑料的毒性机制主要包括氧化应激和炎症反应, 深入的分子机制仍需进一步探讨. 本文对微塑料毒性研究的综述将有助于系统认识微塑料的健康危害, 为进一步开展微塑料的风险评估提供支持.

关键词 微塑料, 暴露途径, 器官损伤, 毒性效应, 毒性机制.

The exposure routes, organ damage and related mechanism of the microplastics on the mammal

WANG Yingxue^{1,2} XU Man^{1,2} WANG Lixin^{1,2**} CUI Jiansheng^{1,2**}

(1. College of Environmental Science and Engineering, Hebei University of Science and Technology,

Pollution Prevention Biotechnology Laboratory of Hebei Province, Shijiazhuang, 050018, China;

2. Hei Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug, Shijiazhuang, 050018, China)

Abstract: Microplastics widely exist in the atmosphere, soil and water environment, causing extensive attention to their adverse effects on human health. We here systematically recapitulated the exposure routes of microplastics for human body and the consequent toxic effects on human organs. The exposure routes include digestive tract, respiratory tract and skin, particularly digestive tract. It has been revealed that intestinal tract, liver and kidney are the main enrichment sites of microplastics, leading to intestinal flora imbalance, intestinal function disorder and liver lipid metabolism disorder. However, the toxic effects on other tissues and systems, such as lung, kidney, nervous system and reproductive system, warrant more studies. The underlying toxic mechanisms of microplastics mainly include oxidative stress and inflammatory response. The current review would help advance the systematical understand on the health hazards of microplastics, and provide support for the risk assessment of microplastics in the future.

Keywords: Microplastics, exposure routes, organ damage, toxic effects, toxic mechanisms.

2020年5月30日收稿 (Received: May 30, 2020)

* 河北省高等学校青年拔尖人才项目 (BJ2019033) 资助.

Supported by the Program for the Top Young—Aged Talents of Higher Learning Institutions of Hebei (BJ2019033).

** 通讯联系人 Corresponding author, E-mail: lixinwang2007@126.com; cui1603@163.com

2004年, Thompson等首次把小块塑料称为“微塑料”^[1]. 通常情况下, 微塑料(microplastics, MPs)是指在环境中直径或长度小于5 mm的塑料微粒^[2]. 塑料废弃物的大量产生和塑料的耐降解性导致塑料在环境中的堆积, 成为与气候变化、海洋酸化及臭氧损耗并列的对全球环境的巨大威胁^[1,3]. 2015年第二届联合国环境大会上, 塑料污染被列为环境与生态科学领域的第二大重要科学问题^[4-5]. 根据其来源可分为原生微塑料和次生微塑料: 原生微塑料无需降解即符合微塑料粒径范围, 主要来源包括洗漱化妆品和空气净化剂^[6]、保健用品中的原材料^[6]、药物传递载体和牙齿抛光剂^[7]以及石油和天然气勘探的钻井液和工业磨料^[6]等; 次生微塑料是环境中大块的塑料通过光热降解、生物降解、机械磨损等方式破碎成碎片和纤维进入环境^[8], 根据其材质划分, 目前环境中检出的微塑料主要包括聚乙烯(polyethylene, PE)、聚丙烯(polypropylene, PP)、聚氯乙烯(polyvinyl chloride, PVC)、聚苯乙烯(polystyrene, PS)、聚酯(polyester, PEst)和聚对苯二甲酸(poly(terephthalic acid), PET)类^[9-10].

微塑料具有粒径小、相对比表面积大、疏水性强等特性, 易吸附并积聚持久性有毒有机物和重金属等化学污染物, 也可成为传播有毒或致病微生物的载体, 对人体健康构成威胁^[11-12]. 同时为了增加塑料制品的实用性, 生产过程中往往会加入添加剂, 其中邻苯二甲酸盐、双酚A、多溴二苯醚和四溴双酚A等已在人体血液、尿液和母乳中检出, 且有些已知会对动物和人类产生潜在的不良影响^[13]. 而研究表明微塑料和相关化学物质结合往往会增加其毒性效应^[14-15].

根据《中国海洋生态环境状况公报》的数据显示, 2018年, 通过对渤海、黄海和南海海域4个断面的海面漂浮微塑料进行监测, 发现微塑料在表层水体的平均密度为 $0.42 \text{ 个} \cdot \text{m}^{-3}$, 其中最高为 $1.09 \text{ 个} \cdot \text{m}^{-3}$ ^[16]. 微塑料对海洋生态系统的研究显示多种海洋生物可吞食并在体内积累微塑料, 随着食物链传递到更高营养级的生物体内^[17], 且微塑料摄食已在一系列具有食用价值的水产品物种中观察到, 包括鱼类、双壳类动物、甲壳类动物^[18], 尤其是需整个吞食的水产品对人体有更大的暴露风险, 如双壳类动物^[19]. 从我国沿海海域采集的青口贝中微塑料浓度为 $0.9\text{—}4.6 \text{ 个} \cdot \text{g}^{-1}$ 或 $1.5\text{—}7.6 \text{ 个}/\text{个体}$ ^[20], 通过对我国海鲜市场上售卖的9种双壳类海产品比较, 发现微塑料含量最多的为毛蚶, 可达 $10.5 \text{ 个} \cdot \text{g}^{-1}$ ^[21]. 微塑料还可通过食物链以其它途径进入人体^[22], 如饮用水^[23]、蔬菜^[24]、啤酒^[25]、蜂蜜^[26]、食盐^[27]和糖^[18]等. 最近, 一项新的研究在欧洲胃肠病学联合组织会议上发表, 报告称在来自不同国家的人类粪便中首次发现了粒径在 $50\text{—}500 \mu\text{m}$ 的微塑料^[17]. 交替摄入微塑料对人体的潜在危害可能导致染色体改变, 从而导致不育、肥胖和癌症^[6]. 这些证据引发了人们对微塑料造成潜在健康危害的广泛关注和担忧.

1 微塑料的暴露途径(Exposure routes of microplastics)

微塑料在环境介质中广泛存在, 人体可通过呼吸道吸入空气中的微塑料、通过消化道摄入含有微塑料的食物以及通过皮肤暴露接触微塑料(图1).

1.1 呼吸道暴露

微塑料可经由合成纺织品(如衣服)和材料(如汽车轮胎、建筑物)的磨损以及表面微塑料的再悬浮等多种途径释放到大气中^[28]. 纺织品是大气中微塑料的重要来源, 家用洗衣机废水取样检测表明每件衣服每次洗涤可能会释放约1900根纤维^[29]. 塑料纤维来源于城市大气沉降物, 巴黎长达1年的监测发现大气沉降塑料纤维量高达 $355 \text{ 个粒子} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[30]. 空气中塑料纤维的数量甚至可能超过受污染食品中发现的塑料颗粒数量^[31]. 据估计每人每天从空气中吸入26—130个微塑料, 这对人类特别是易感人群(如儿童)健康构成威胁^[32]. 人体模型空气采样预计一名轻度活动的男性每天可吸入272个微塑料^[33]. 空气中纤维微塑料能否进入呼吸系统主要取决于尺寸^[34]. 世界卫生组织将长度 $> 5 \mu\text{m}$, 直径 $< 3 \mu\text{m}$ 且长度直径比大于3:1的颗粒定义为可经过呼吸道进入肺部的纤维, 而长度直径比超过3的纤维状微塑料, 虽可被人体吸入, 但可能受到上呼吸道黏液纤毛清除的影响, 从而转变成胃肠道暴露^[34]. 颗粒的大小和密度, 将影响其在呼吸系统沉积, 较低的密度和较小的颗粒能够进入肺部深处^[28]. 沉积后, 巨噬细胞清除或淋巴系统循环等过程可能导致颗粒迁移^[28].

微塑料通过呼吸道进入肺部后摄入的路径及机理可能包括以下两个方面: 肺内衬液(表面活性物质和黏液)的微塑料移位概率在上呼吸道有所降低, 因该部位衬里厚(中心肺)^[35]. 此处黏膜纤毛运动主

要摄入 $> 1 \mu\text{m}$ 的微塑料颗粒,对于 $< 1 \mu\text{m}$ 的塑料颗粒可能主要通过上皮细胞摄入^[36-37];对于空气动力学直径允许其在肺内沉积的微塑料,将穿过较薄的肺内衬液与上皮细胞接触,通过扩散转位或者活性细胞摄入^[35].

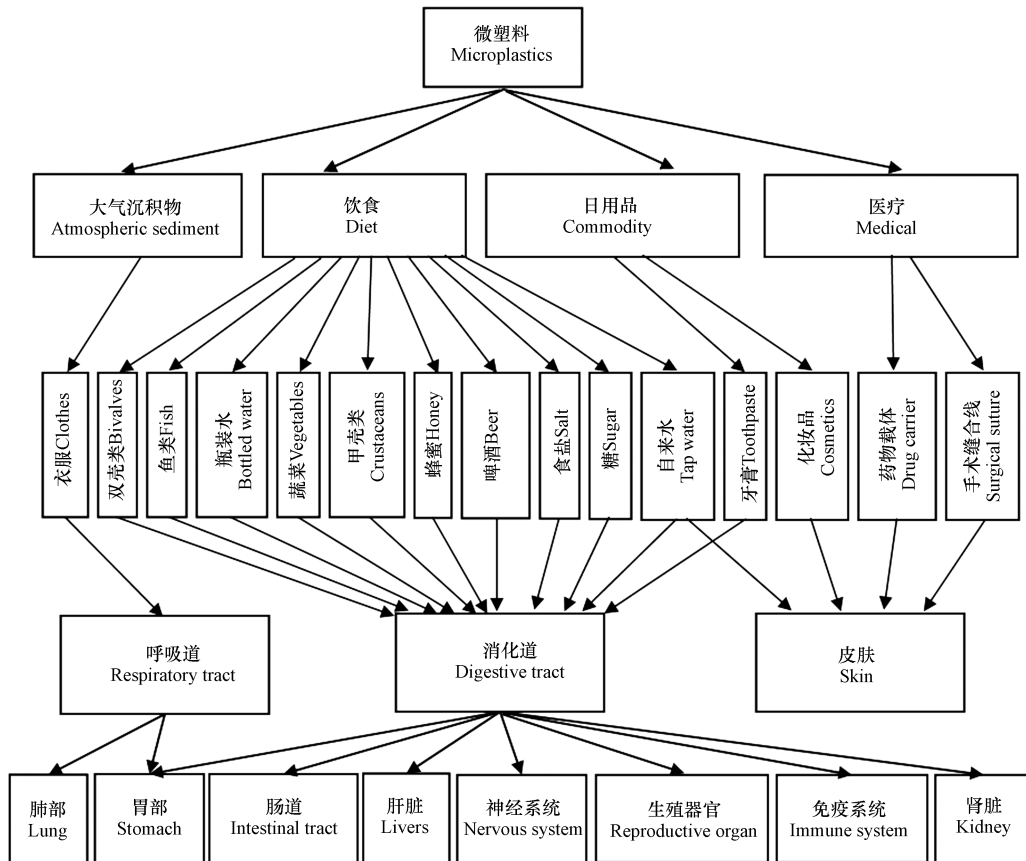


图1 微塑料对人体的暴露途径

Fig.1 Exposure of microplastics to the human

1.2 消化道暴露

食物摄入被认为是人类暴露微塑料的主要途径^[28].海产品和自来水中微塑料的含量备受关注.基于食品消费,估计每人每年摄入的微塑料是 39000 到 52000 个^[38].在欧洲估计每人每年因食用双壳类动物而接触的微塑料量为 11000 个^[39].人类也可通过食用受污染的鱼而接触微塑料,去除内脏并不能消除鱼类消费者摄入微塑料的风险^[40].根据美国国家医学研究院的研究,基于自来水中微塑料含量,女性和男性每天若分别饮用 2.2 L 和 3 L 含有自来水的饮料,女性每人每年估计摄入近 4400 个微塑料,而男性的摄入量则超过 5800 个^[41].主要针对我国中东部地区的 38 个自来水采样点检测结果显示微塑料的含量在 (440 ± 275) 个 $\cdot \text{L}^{-1}$ ^[42],但尚未有对人体从自来水中摄入微塑料量评估的研究.此外,在欧洲和中国,每人每年食用食盐中的微塑料分别为 37 个和 100 个^[27, 40].牙膏中的微塑料和微珠颗粒也可被无意识吞食,通过胃肠道吸收^[7].然而,人类通过消化道摄入微塑料的其它可能途径较少受到关注,如有研究就表明,人类在用餐期间因家庭灰尘摄入的可能性高于通过食用贻贝而摄入的微塑料^[43].这不仅强调了人类可通过消化道接触到空气沉积物中的微塑料,而且还隐含了食品和饮料等在生产过程中被大气微塑料污染的巨大可能^[31].由此推断,食品和饮料在生产、加工和消费过程中受大气沉积物微塑料污染可能会增加通过消化道摄入微塑料的量,此方面的相关研究也亟待开展.

消化道对微塑料的吸收率直接关系到其引发的后续生物学效应.不同体外肠道模型测定 50—500 nm PS 微塑料的吸收率,粒径、表面化学性质和体外模型的差异,导致吸收范围从 1.5% 到 10% 不等^[44-46].随着微塑料尺寸的增大,其在肠道吸收率也降低:如 2 μm 的 PS 微塑料在多种啮齿类动物肠道吸收率只有 0.04%—0.3%^[47];人类结肠黏膜组织模型对 3 μm 的微塑料也同样表现出较低的膜转运效

率($< 0.1\%$)。然而,对于肠道疾病病人,炎症感染造成的组织通透性改变会使得对微塑料的转运效率明显增高^[48]。由于目前的研究数据有限,同时考虑到个体差异、饮食结构等其它因素对肠道吸收阶段的影响,对于肠道组织是否会选择性的吸收不同尺寸和化学组成的微塑料颗粒还很难进一步验证。微塑料能否穿过肠道屏障易位到其它部位,是研究微塑料在生物体内不同组织器官累积的重要依据。研究发现微塑料在哺乳动物肠腔淋巴系统发生易位,包括人类(颗粒大小:0.2—150 μm)、狗(3—100 μm)、兔子(0.1—10 μm)和啮齿动物(30—40 μm)^[49]。5—110 μm 的PVC喂食给狗,在其肝门静脉中发现塑料颗粒的存在^[50]。多项微塑料暴露实验表明,依赖于颗粒的大小和表面电荷,只有纳米级的微塑料可穿过肠道屏障进入血液循环^[51]。随着微塑料尺寸的降低,可能会通过淋巴集结进入周边组织和循环系统、引起全身暴露,但多数研究结果显示其吸收效率较低($\leq 0.3\%$),易于摄入也易于排出,只有很少的一部分(尺寸 $< 1.5 \mu\text{m}$)能深入渗透组织器官。

微塑料通过食物进入胃肠道后摄入的路径及机理可能包括以下两个方面:由胃肠道管腔内的派尔集合淋巴结的M细胞内吞作用摄入,M细胞和塑料颗粒由肠腔到达黏膜淋巴组织^[52];由胃肠道管腔通过旁细胞吸附摄入,不可生物降解的微塑料通过单细胞上皮层内的松散联接机械捏合进入下层组织。树突细胞可以吞噬塑料颗粒,将其运输至下方的淋巴管和静脉,分散进入二级组织肝脏、肌肉和大脑等^[35]。

1.3 皮肤暴露

皮肤接触微塑料被认为是一种不太重要的暴露途径。PS已广泛应用于日用品的皮肤清洁剂中^[53],以加强其清洁或去角质功能。微塑料被添加到化妆品、肥皂和牙膏中^[54]。洗发水、眼线膏、唇彩、除臭剂和防晒霜中也可能含有微塑料^[55]。在欧盟国家、挪威和瑞士,每年估计有4360 t微塑料被用作个人护理和化妆品生产的添加剂^[56]。通过这些产品的日常使用,个人护理和化妆品的平均微塑料用量约为人均2.4 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[57],相当于人均212 $\text{g}\cdot\text{a}^{-1}$,相当于初级微塑料的153万 $\text{t}\cdot\text{a}^{-1}$ ^[58]。通过调查北京的五家连锁超市发现^[55],7.1%的洗面奶中含有微塑料PE,平均重量为(25.04 \pm 10.69) $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$,平均尺寸为(313 \pm 130) μm ;2.2%的沐浴露产品中含有微塑料PE,平均重量为(17.80 \pm 7.50) $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$,平均尺寸为(422 \pm 185) μm 。当人类与含有微塑料的洗漱护肤品摩擦或直接接触被微塑料污染的自来水时,可能会发生皮肤吸收^[51, 59]。微塑料颗粒在皮肤上的吸收需穿透纹状体角质层,只有100 nm以下的微粒能穿透纹状体角质层^[51]。德国联邦风险评估研究所对使用含有微塑料颗粒的洗面奶、洗手液、牙膏和牙科护理产品所造成的健康危害进行评估,得出的结论是面霜和淋浴产品中含有大于1 μm 的微塑料,这些产品的长期使用可导致皮肤组织对PE和PP微粒的吸收,最终引发皮肤损伤^[6]。医疗用品中的塑料制品如外科缝线等也会增加人体皮肤接触微塑料的几率。虽然微塑料极少通过皮肤暴露进入生物体内,但洗漱护肤品中广泛存在的微塑料颗粒对人体产生潜在的不良影响,支持了对这一领域开展进一步研究的必要^[28]。

2 微塑料的毒性效应和机制(Toxic effects and mechanisms of microplastics)

当前已认识到微塑料污染将严重威胁到人体健康。尺寸 $\leq 20 \mu\text{m}$ 的塑料微粒可进入器官,其中纳米级的颗粒($\leq 0.1 \mu\text{m}$)甚至能够穿过细胞膜、血脑屏障和胎盘屏障,进入人体所有器官^[18],可在肝脏、肌肉和大脑等组织中富集^[60]。微塑料较大的比表面积可能导致氧化应激、细胞毒性和向其它组织转移,而持久性又限制其从机体中的清除,导致慢性炎症,从而增加罹患癌症的风险^[28]。这些研究引发了人们对微塑料诱导机体各器官组织、各系统毒性作用的广泛关注(表1)。

2.1 微塑料对肺的毒性效应及致毒机制

人体吸入的大部分微塑料可能会由黏膜纤毛清除,部分会在肺部蓄积,引起局部生物效应如炎症,尤其是在清除机制不完善的个体中,甚至可能导致慢性肺部疾病发生^[34, 79]。与普通人群暴露在低浓度环境中相比,职业暴露高浓度微塑料会导致职业病发生^[32]。肺间质疾病是一种典型的职业病,临床表现有咳嗽、呼吸困难以及肺活量下降等^[80-82]。纺织行业(聚酰胺、聚酯、聚烯烃和丙烯酸)工人肺部活体检测组织病理学分析显示肉芽肿病变,被假定是由吸入丙烯酸、聚酯或尼龙粉尘所致^[83]。尼龙植绒纤维生产线工人有更高的呼吸刺激患病率,但未有证据表明癌症风险增加^[84]。工人也表现出类似过敏性肺炎的临床症状^[83]。因此,在高浓度或高个体易感性条件下,空气传播的微塑料可能对呼吸系统造成损

害^[28].上述研究预示着一些塑料纤维确实可以躲避呼吸道的清除机制,在肺部蓄积造成病变.

表 1 微塑料的毒性效应和机制
Table 1 Toxicity evaluation of microplastics

受试对象 Test subjects	材质 Polymer	剂量 Concentration	暴露时间 Time	尺寸范围 Size	毒性效应 Toxicity of effect	暴露途径 Exposure pathways	文献 References
ICR 小鼠 (ICR mouse)	PS	0.01—0.5 mg·d ⁻¹	1—28 d	5 μm 20 μm	微塑料聚集在小鼠的肝脏、肾脏及肠道部位;引起肝脏炎症和脂质积聚;导致脂质改变和能量代谢紊乱(ATP水平降低);诱导肝脏氧化应激,AChE活性升高,导致胆碱神经传递效率降低.	消化道	[61]
小白鼠 (Mus musculus)	PS	0—0.5 mg·d ⁻¹	28 d	5 μm 20 μm	微塑料聚集在小鼠的肝脏、肾脏及肠道部位;诱导氧化应激标记和能量、脂质代谢的变化.	消化道	[62]
大鼠 (Sprague-Dawley rats) 人肺泡型上皮细胞 (A549)	PS	0—1 mg	24 h	64 nm 202 nm 535 nm	64 nm 由于拥有更大的表面积,导致更大的炎症反应.64 nm 使得胞质钙离子浓度显著增加.64 nm PS 处理 A549 细胞后,IL-8 基因表达显著增加.	呼吸道	[14]
ICR 小鼠 (ICR mouse)	PS	100 μg·L ⁻¹ 1000 μg·L ⁻¹	0—35 d	0.5 μm 50 μm	小鼠体重、肝脏、脂质质量降低;肠道黏液分泌减少;肠道菌群改变;肝脏脂质及脂质代谢相关基因的表达发生改变.	消化道	[63]
ICR 小鼠 (ICR mouse)	PS	0—1000 μg·L ⁻¹	42 d	5 μm	肝脏组织病理学发生明显改变,血清和肝脏标志物改变;糖脂代谢相关基因转录改变;发现代谢紊乱与肠道菌群失调和肠道屏障功能障碍有关;母体微塑料暴露会导致代谢紊乱,并在 F1 代和 F2 代中造成长期的代谢后果.	消化道	[64]
ICR 小鼠 (ICR mouse)	PS	0—1000 μg·L ⁻¹	42 d	0.5 μm 5 μm	微塑料暴露引起血清和肝脏代谢标志物的变化;母体的暴露导致 F1 代仔鼠脂肪酸代谢紊乱.	消化道	[17]
小白鼠 (Mus musculus)	PS PE 有机磷 阻燃剂	2 mg·L ⁻¹	90 d	0.5—1.0 μm	与单独的 OFPR 相比,微塑料增强了 OFPR 诱导的氧化应激、神经毒性和代谢紊乱.	消化道	[65]
人肺泡型上皮细胞 (A549)	PS	0—300 μg·mL ⁻¹	0—24 h	25 nm 70 nm	细胞活性降低,诱导细胞周期受阻;NF-κB 和一些促炎细胞因子转录上调;细胞周期和调节细胞凋亡相关蛋白的表达发生改变.	—	[66]
人肺上皮细胞 (BEAS-2B)	PS	0—100 μg·mL ⁻¹	24 h	60 nm	PS 只有在非常高的浓度下才有细胞毒性;代谢组学分析显示自噬和内质网应激相关的代谢变化.	—	[67]
肺癌细胞(A549)	PS	25 μg·mL ⁻¹	0—4 h	40—50 nm	PS 不可逆的进入人肺癌细胞(A549),且细胞内微塑料的浓度随着孵育时间的延长而增大,并聚集在溶酶体内.	—	[68]
巨噬细胞(RAW 264.7) 肺上皮细胞(BEAS2B) 人肺微血管内皮 (HMEC) 肝癌细胞(HEPA-1) 嗜铬细胞瘤(PC-12)	NH ₂ -PS	0—100 μg·mL ⁻¹	0—16 h	60 nm 200 nm	塑料颗粒对 RAW264.7、BEAS2B 表现出较大的毒性,而对其余 3 种细胞(HMEC, HEPA-1 和 PC-12)损伤较小.	—	[69]
人肺上皮细胞 (BEAS-2B)	PS	1—1000 μg·mL ⁻¹	48 h	4 μm	对细胞产生了毒性效应;诱导氧化应激和炎症反应;导致上层破裂.	—	[70]
C57BL/6 小鼠 (C57BL/6 mice)	PE	0—600 μg·d ⁻¹	35 d	10—150 μm	微塑料暴露影响肠道菌群的组成和多样性;增加血清中促炎细胞因子 IL-1a 的分泌,使 CD4 ⁺ 细胞中 Th17 和 Treg 细胞的百分比减少;高浓度的微塑料可引起小肠炎症.	消化道	[71]

续表1

受试对象 Test subjects	材质 Polymer	剂量 Concentration	暴露时间 Time	尺寸范围 Size	毒性效应 Toxicity of effect	暴露途径 Exposure pathways	文献 References
胃癌细胞 (AGS)	PS	0—10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0—24 h	44 nm 100 nm	PS 影响细胞的存活率, 炎症因子的表达 (如 IL-6 和 IL-8) 以及细胞形态. 同时, PS 对细胞的毒性与其作用时间、尺寸大小及浓度密切相关.	—	[72]
人上皮性结肠腺癌细胞系 (Caco-2)	PS	0—80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0—24 h	0.1—5 μm	线粒体膜电位破坏; 抑制原生质膜 ATP 结合 (ABC) 转运的活性.	—	[73]
ICR 小鼠 (ICR mouse)	PS	100 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	42 d	5 μm	PS 在小鼠肠道内积累, 导致肠道黏液分泌减少; 导致肠道屏障功能障碍; 诱导肠道菌群失调; 诱导胆汁酸代谢紊乱.	消化道	[74]
人脑胶质瘤细胞 (T98G) 人宫颈癌细胞系 (HeLa)	PS PE	10 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	24h—48 h	3—16 μm	增加 ROS, 进而引起氧化应激; 在 T98G 和 HeLa 细胞中的毒性作用, PE 的 EC_{50} 值均高于 PS.	—	[75]
人外周血单核细胞 (PBMCs) 人单核细胞系 (U937) 人单核细胞系 (THP-1) 小鼠巨噬细胞系 (DMBM-2)	PS-COOH	0—500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	24 h	20—1000 nm	20 nm 的微粒对 U937 和 THP-1 细胞有细胞毒性; 20 nm 的微粒刺激人单核细胞分泌 IL-8, 诱导单核细胞产生氧化应激; 500 nm 和 1000 nm 的微粒刺激单核细胞和巨噬细胞分泌 IL-6 和 IL-8, 促进巨噬细胞对细菌的趋化和吞噬作用, 引起粒细胞的氧化爆发; 在没有细胞毒性的低浓度下, 20 nm 的微粒被抑制, 而 500 nm 和 1000 nm 的微粒通过 DMBM-2 增加了细菌的吞噬能力.	—	[76]
人外周血单核细胞 (PBMCs) 人肥大细胞系 (HMC-1) 人嗜碱性白血病细胞系 (RBL-2H3) 小鼠巨噬细胞 (RAW 264.7)	PP	0—4500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	48 h	20—200 μm	20 μm 颗粒在高剂量时具有一定程度的细胞毒性; 比较低剂量的诱导 PBMCs 细胞促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α ; HMC-1 和 RBL-2H3 细胞组胺释放增加; 20 μm 颗粒在高剂量时在一定程度上诱导 ROS 的增加.	—	[77]
巨噬细胞 (NR8383)	PS-NH ₃ ⁺ PS-COO ⁻	1—100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0—24 h	50 nm 100 nm	表面带正电和负电的 PS 均会增加细胞膜的表面粗糙度. 尺寸较小、表面带正电的 PS 可引起细胞内 ROS 及钙离子含量的升高, 吞噬指数、线粒体膜电位及 ATP 含量的降低, 从而导致细胞的活性与增殖造成影响.	—	[78]

注: PS, 聚苯乙烯; PE, 聚乙烯; PP, 聚丙烯; h, 小时; d, 天; AChE, 乙酰胆碱酯酶; TG, 三酸甘油酯; TCH, 总胆固醇; ROS, 活性氧; DJm, 线粒体膜电位; ATP, 三磷酸腺苷.

Notes: PS, polystyrene; PE, polyethylene; PP, polypropylene; h, hour; d, day; AChE, acetylcholinesterase; TG, triglyceride; TCH, total cholesterol; ROS, reactive oxygen species; DJm, mitochondrial membrane potential; ATP, adenosine triphosphat.

然而对于微塑料纤维造成肺部病变的流行病学调查和致病机制研究尚不完善. 以呼吸系统暴露微塑料的动物实验研究鲜少报道, 64 nm 的 PS 由于其表面积大而具有较高的氧化活性, 可导致大鼠肺中性粒细胞内流和炎症^[14]. 目前的研究多以体外细胞系暴露考察微塑料纤维的毒理效应. 体外试验发现, PP、PE 和聚碳酸酯纤维在合成的细胞外肺液中处理 180 d 后几乎无溶解, 其表面积和特性也无明显变化, 表明塑料纤维的生物耐受性较强, 可在肺部持久存在^[85]. Salvati 等的研究显示, 40—50 nm 的 PS 颗粒会不可逆的进入人肺癌细胞 A549, 且细胞内颗粒浓度随着孵育时间的延长而增大^[68]; Xu 等发现 25 nm 和 70 nm 的 PS 暴露人肺癌细胞 A549 后, 细胞活性降低, 细胞周期受阻, 调节核因子 NF- κ B 以及一些促炎细胞因子表达上调^[66]; Lim 等发现 60 nm 的 PS 只在高浓度时表现出明显的细胞毒性, 低浓度时在人肺上皮细胞 BEAS-2B 中可诱导代谢变化和内质网应激^[67]. Xia 等发现, 60 nm 的阳离子 PS 微塑料对小鼠单核巨噬细胞 RAW 264.7 及人肺上皮细胞 BEAS-2B 表现出较大的毒性^[69]. 上述研究选取的微塑料粒径范围属于纳米级别范畴, 纳米尺寸颗粒有其特殊性, 而微米级别的微塑料同样可对肺上皮细

胞产生不良影响。4 μm 和 60 μm 的 PS 可诱导人肺上皮细胞 BEAS-2B 氧化应激和炎症反应,破坏上皮细胞层^[70],导致细胞自噬^[86]。这些研究主要考察氧化应激、炎症反应等毒性机理,而对于涉及的分子机制尚无深入研究。

2.2 微塑料对胃肠道的毒性效应及致毒机制

微塑料随食物进入胃部后,胃部蠕动搅磨食物,食物与胃液充分混合的同时也使得微塑料与胃部接触更充分。Forte 等发现,相比于 100 nm 的 PS 微塑料,44 nm 的 PS 颗粒能够更快速高效的进入到胃癌细胞 AGS 中,并通过诱导炎症因子 IL-6 及 IL-8 基因表达水平上调,进一步对细胞的增殖能力、炎症基因的表达及细胞形态产生影响^[72];胃部极端酸性条件会引起微塑料物理化学特征的改变^[87],进而造成毒性效应的差异^[88];同时引发微塑料对有机化学物质的解吸,如微塑料 PVC 和 PE 在胃肠道模型内会解吸双对氯苯基三氯乙烷、菲、全氟辛酸和邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯^[89]。这些解吸的有毒物质会进一步影响微塑料对直接接触部位的毒性作用,然而相关研究鲜少报道。因此,微塑料在胃部强酸环境下的体内转化及对胃部产生的病理改变研究也亟需开展。

肠道是主要的消化和吸收器官,也是人体最大的免疫器官,是人体抵御有害物质入侵的重要防线^[90]。肠黏膜是抵御肠道感染的第一道防线,能有效地防止内源性和外源性肠道抗原通过肠道进入体循环,保障机体的健康^[91]。大多数微塑料颗粒进入人体后,倾向于积累及作用于肠道部位,引起肠道发炎^[22]。如 Li 等对小鼠暴露 600 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 5 周后发现 PE 微塑料可通过激活 TLR4 信号而引起肠道炎症^[71]。肠腔内的微塑料还会通过其表面电荷促进的吸附反应与肠腔内物质相互作用,如肠腔内的蛋白质和糖蛋白被塑料颗粒吸附在表面形成蛋白冠^[49]。蛋白冠对纳米级微塑料的内吞有显著影响,进而影响肠道的免疫系统,引起局部炎症^[92]。炎症反应会反过来增加微塑料在肠道的积累及转运效率,影响其吸收^[93],同时进一步加重肠道炎症反应。PS 微塑料诱发的肠道病理改变主要包括肠道黏液分泌减少、肠道屏障功能障碍、肠道炎症和肠道菌群失调^[74, 79]。

肠道菌群对肠道运动和分泌、营养物质的消化和吸收、肠上皮屏障的完整性、促进和维持免疫系统的正常发育及其活动都有重要作用。肠道菌群变化与其他器官的一系列慢性疾病有关,包括脂质代谢紊乱、肾脏疾病、心血管系统疾病、炎症和癌症,以及神经系统疾病^[79]。微塑料对肠道菌群的影响也是目前人们关注微塑料毒性的热点领域。研究显示 PS 微塑料可改变成年雄性小鼠肠道菌群的组成,使 13 种细菌明显减少和 2 种细菌显著增加,并且影响细菌功能基因的主要代谢途径^[74],导致肠道菌群的多样性改变,致使小鼠代谢紊乱^[74],特异性细菌能够诱导 Treg 细胞的分化,并通过对促炎或抗炎细胞因子(如白细胞介素 IL-8 和 IL-10)的作用来调节炎症过程^[94-95]。厚壁菌门^[96]和双歧杆菌^[97]等肠道微生物已被证明可以促进 Treg 细胞的诱导和抗炎细胞因子 IL-10 的分泌。肠道菌群对 Treg/Th17 细胞比例的严格控制有助于维持正常的免疫反应。而研究发现微塑料可增加血清中促炎细胞因子 IL-1a 水平,使 CD4⁺细胞中 Th17 和 Treg 细胞百分比减少,但 Th17/Treg 细胞比率保持不变^[71]。微塑料改变肠道菌群进而影响机体代谢和免疫功能的研究仍需深入探讨。

此外,报道称急性口服暴露 50 nm 的 PS 微塑料颗粒会导致肠道铁吸收减少;而慢性口服暴露微塑料颗粒会导致肠道绒毛表面积增加,使肠道对铁的吸收增加^[77]。微塑料暴露是否会影响机体对其它必需元素的摄入也值得关注。

2.3 微塑料对肝脏的毒性效应及致毒机制

肝组织中微塑料的长期积累和慢性炎症可导致肝脏疾病和代谢问题。暴露微塑料的小鼠肝脏和脂质重量下降^[63],肝脏生化标志物和代谢组学特征的分析表明,微塑料暴露可引起氧化应激和胆汁酸代谢紊乱^[79]。糖脂代谢是肝脏代谢的重要组成部分,肝脏糖脂代谢紊乱会导致代谢性疾病的发生。小鼠消化道暴露 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (0.5 μm 和 50 μm)PS 5 周后,肝脏甘油三酯和总胆固醇水平下降^[98]。与之对应的是,有研究显示微塑料暴露小鼠肝脏中与脂肪生成和甘油三酯合成相关的部分关键基因表达减少^[63],这些均表明微塑料可以诱导小鼠肝脏脂质代谢紊乱。同时微塑料与有机磷阻燃剂联合暴露于小鼠,微塑料会增强有机磷阻燃剂的肝脏毒性。哺乳动物是毒理学研究中常见的模型,小鼠实验表明微塑料对人类的潜在健康风险不容忽视,这些发现至少在一定程度上为微塑料的健康风险评估提供了生物学基础^[98]。虽然基于微塑料人体暴露的流行病学尚未完善,但微塑料在人体中也可能引发类似的生物学效

应,如增加能量消耗、减少营养摄入或改变新陈代谢等.当然,考虑到人类相对于被测试生物的低暴露浓度和更高的能量需求,对这些影响的观察可能是有限的^[28].

2.4 微塑料对神经系统的毒性效应

微塑料作为颗粒物的一部分,可能与免疫或神经退行性疾病的发病率增加有关^[28].颗粒小的微塑料尤其是纳米级的微塑料可穿过血脑屏障^[99].值得关注的是,微塑料是否真的能在实验小鼠或人类大脑样本中找到,还有待证明^[79].事实上,体内毒性试验已表明,微塑料可以影响神经元的功能和行为^[28],但同时一项关于喂食纳米微塑料的大鼠的神经行为学研究却未发现任何明显的行为变化或异常^[100].可见微塑料能否造成机体神经系统损伤尚无定论,但研究发现微塑料(PS 和 PE)可引发人脑胶质瘤细胞 T98G 氧化应激^[75],同时微塑料的存在可能降低胆碱能神经传递的效率,增强有机磷阻燃剂引发的小鼠神经毒性^[65].有学者认为体内暴露颗粒物后产生神经毒性,可能是由于直接接触脑部组织或通过促进炎症细胞因子的分泌而作用于大脑中的小胶质细胞(免疫细胞),发生氧化应激导致神经元损伤^[101].微塑料是否也可通过上述途径引发神经毒性有待证明.

2.5 微塑料的遗传毒性效应

微塑料作为一种有害的环境污染物正受到越来越多的关注,但鲜少有关微塑料对陆生动物特别是哺乳动物遗传繁殖影响的报道.微塑料对雄性小鼠生殖系统的研究发现,微塑料的暴露会导致精子数量和活力明显下降,畸形率显著升高^[5].Liu 等分别研究了不同粒径、不同表面修饰的 PS 对人宫颈癌细胞 Hela 及小鼠胚胎成纤维细胞的分裂及增殖情况的影响,发现 50 nm 的 NH₂-PS 颗粒会显著破坏细胞的完整性及增殖能力,延长分裂周期 G1 期时长,引起细胞周期蛋白(D,E)表达量下调;不同尺寸、不同修饰的 PS 纳米颗粒均对细胞有丝分裂中染色体及细胞骨架的重组造成直接影响^[102].微塑料暴露 HeLa 细胞也可产生细胞毒性并诱导 ROS 增加^[75].同时人体胎盘灌注模型显示 240 nm PS 能穿过胎盘屏障^[103].最近,LUO 等^[17, 64]证实,母体在妊娠期间接触 PS 会导致后代代谢紊乱.妊娠期和哺乳期暴露 PS 微塑料的小鼠,其 F1 代和 F2 代小鼠血清和肝脏中与糖脂代谢相关的生理指标包括糖酵解和葡萄糖运输过程、脂肪酸合成和脂肪酸氧化等均发生了改变^[64].人类和动物研究都表明^[64],子宫内的、出生前后的和青春期的饮食行为、能量消耗和脂肪组织分化的关键时期,也是高度脆弱的时期,往往对成人疾病的风险产生重大影响.孕妇在妊娠和哺乳期间暴露于微塑料可能会引起基因转录的一些重要改变,并可能为长期代谢性疾病带来隐患^[64];然而,潜在的机制需要进一步探索.

2.6 微塑料的免疫毒性效应及机制

体外细胞和哺乳动物的研究表明,摄入的微塑料很难被吸收,只有小部分可通过淋巴系统进入血液循环^[49],淋巴液中尺寸大于 0.2 μm 的微塑料颗粒可通过脾过滤系统被清除到体外^[104],但对于尺寸大于 1.5 μm 的微塑料颗粒能否被脾过滤系统清除尚未明确.哺乳动物系统建模表明,具有一定特征微塑料可以跨活细胞转移到淋巴和循环系统,在次生器官中积累,并影响免疫系统和细胞健康^[105].Wright 等预测,摄入的微塑料可能导致组织炎症、细胞增殖和坏死,并可能导致免疫细胞萎缩^[60].微塑料与免疫系统作用可能导致免疫毒性,从而引发不良反应,即免疫抑制、免疫激活和异常炎症反应等^[106].同时部分研究已在系列人类细胞系证实微塑料具有一定程度的免疫细胞毒性.Priehl 等发现 20 nm 的 PS 很容易被人类单核细胞吸收,并具有明显的细胞毒性;较大粒径的 PS(100 nm 和 1000 nm)会刺激单核细胞和巨噬细胞分泌 IL-6 和 IL-8 等细胞因子,甚至可诱导单核细胞发生可测量的突发性呼吸^[76].Hwang 等以多种人和小鼠细胞系为模型,发现 25 μm 的 PP 在 1000 μg·mL⁻¹暴露下会诱导 ROS 产生,导致细胞毒性;微塑料诱导人外周血单核细胞(PBMCs)促炎细胞因子 IL-6 和 TNF-α 分泌,并且诱导肥大细胞组胺释放的增加^[77].Bhattacharjee 等考察了不同修饰的 PS 颗粒对巨噬细胞(NR8383)氧化应激反应及细胞膜的影响,发现相对于表面带负电的 PS 颗粒,阳离子型 PS 纳米颗粒会显著的引起细胞内活性氧含量、游离钙离子浓度的升高,同时引起线粒体膜电位、细胞内 ATP 含量的降低,进而对细胞增殖及其活性造成影响^[78].上述研究显示不同材质、粒径、表明电荷的微塑料均会对免疫细胞产生毒性,主要由颗粒性质导致其诱发氧化应激和炎症反应.

2.7 微塑料的肾脏和血液毒性

在人肾皮质上皮细胞中,PS 微塑料(44 nm)通过内吞作用和扩散被内化,对细胞活性、代谢或细胞

周期进程无影响,但在细胞核周围区域积累,在长达 90 min 内无清除迹象^[107].在到达临界值之后,颗粒在肾细胞内的持续积累可能导致肾功能的显著损害^[28].研究发现微塑料能够聚集在小鼠肝脏、肾脏及肠道部位,代谢组学及多个生化标志物分析显示微塑料的暴露会引起小鼠能量和脂质代谢紊乱、氧化应激反应以及神经毒性等^[61].对于肾功能的损害还需要人们进行进一步的研究.

目前对于微塑料对哺乳动物血液毒性的影响研究较少.已知循环中的微塑料可引起炎症、肺动脉高血压^[108]、血管闭塞^[109]、凝血能力增强^[110]和血细胞毒性^[111].在体外,PS(≤ 243 nm)导致红细胞的聚集和内皮细胞黏附,而 20 μm 和 25—200 μm 的 PP 增加了溶血,导致组胺的释放^[77].更多的研究表明,带有小颗粒的空气污染与呼吸系统和心血管疾病密切相关^[112].目前微塑料对血液毒性方面的影响还需进一步研究.

3 结论与展望 (Conclusions and perspectives)

本文从微塑料的暴露途径和对人体器官可能造成的危害两方面综述了近些年在哺乳动物和人体细胞水平的微塑料毒性研究现状,包括微塑料的来源及污染现状,对人体的暴露途径,以及微塑料对体内各器官水平的潜在毒性.食物/饮水-消化系统、空气-呼吸系统以及洗漱/护肤产品-皮肤等都是目前最常见的微塑料人体暴露途径,其中消化系统暴露是最主要的方式.较大颗粒的微塑料最终可通过粪便排出体外,而小颗粒的微塑料(例如纳米级微塑料)可经由淋巴/血液系统达到体内各器官、组织,甚至穿过血脑屏障和胎盘屏障.然而,目前的研究显示肝脏、肾脏和肠道仍然是最主要的微塑料富集部位,其对各器官、组织和系统的毒性机制主要包括诱导氧化应激、引起组织炎症、造成器官功能障碍等方面.

如图 2 所示,在目前已知的毒性机制方面,微塑料所引起的炎症反应和氧化应激是最常见的毒性机制,前者参与了胃肠道、肺部和肝脏的毒性作用,后者则参与了肺部、肝脏以及对生殖和遗传系统的毒性效应,而在肺部和肝脏,二者共同参与了毒性效应的产生.虽然目前的证据表明细胞活力下降、形态改变和细胞周期阻滞在微塑料对胃、肺和神经系统的毒性作用中所观察到,但这些细胞水平的变化很可能也参与微塑料对其他器官和系统所引起的毒性效应.除了上述具有诱导多器官毒性效应的机制,微塑料对各器官和系统造成的毒性效应中存在各自的毒性机制,包括:(1)肠道黏液分泌减少和肠道菌群失调在肠道毒性作用的介导;(2)巨噬细胞、单核细胞、嗜碱性细胞活化以及相应炎症因子分泌异常对免疫系统的损伤作用;(3)肝脏作为物质、能量代谢的关键器官,代谢紊乱异常是主要的毒性机制;(4)精子数量活力下降、畸形率升高以及胚胎成纤维细胞周期受阻则是微塑料引起生殖系统毒性作用的主要机制.

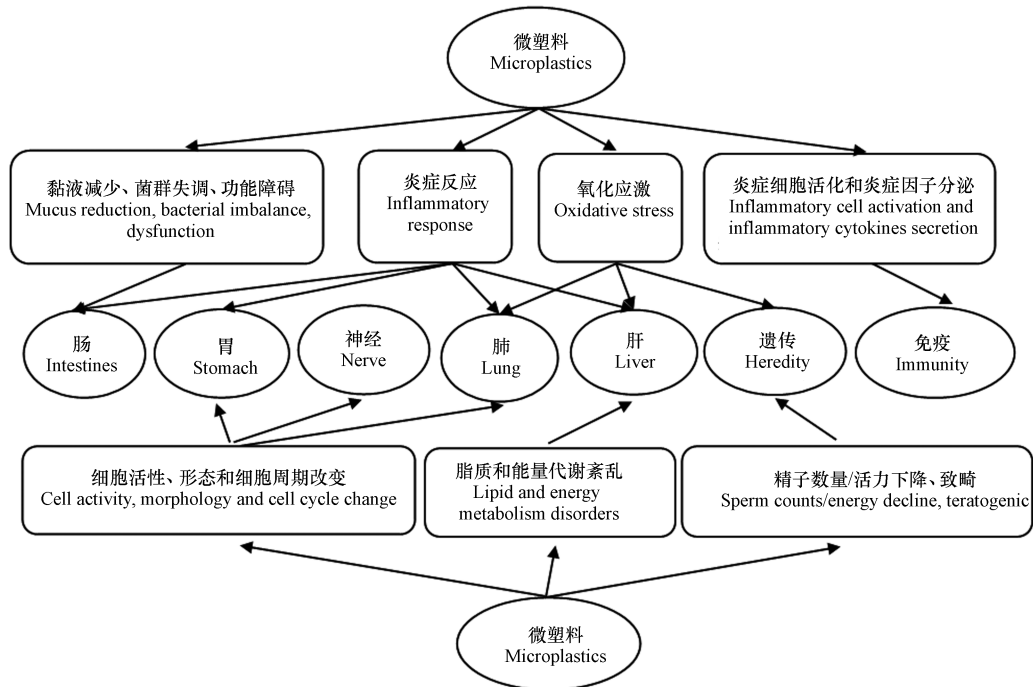


图 2 微塑料的毒性效应及毒性机制

Fig.2 The toxic effects and the underlying mechanisms of microplastics on human

尽管如此,目前对于微塑料的毒性研究仍然有很多的局限性,比如环境中的微塑料含有各种添加剂且能够从微塑料中释放出来,同时,微塑料能够从环境中吸附多种有机污染物和重金属,而对这些添加成分和所吸附的污染物的毒性效应还有待进一步研究.对微塑料的毒性效应,目前的研究也主要集中在对哺乳动物特别是小鼠体内各器官的毒性作用.相比之下,对人体器官的毒性研究还有待加强,比如有关人体(包括各器官)的微塑料内暴露水平,相关的流行病学调查需要加强;除了细胞和器官损伤,当前还未有研究探讨微塑料暴露与特定疾病的相关性以及相关致病机理;此外,微塑料人体暴露后,在胃液、肺液等环境中发生的物理化学性质改变(即生物转化过程)如何影响最终的毒性效应和机制,也有待研究.因此,在未来的研究中,以下工作的开展将有助于提高对微塑料毒性效应和毒性机制的认识:(1)加强人体微塑料内暴露浓度的监测;(2)分析微塑料进入人体后在次级组织器官的累积及毒性效应;(3)人体体液对微塑料的生物转化作用及相关毒性作用的变化;(4)综合考虑微塑料、微塑料添加剂以及吸附的有机污染物/重金属的复合暴露毒性作用和机制.

参考文献 (References)

- [1] THOMPSON R C, OLSEN Y, MITCHELL R P, et al. Lost at sea; Where is all the plastic? [J]. *Science*, 2004, 304(5672): 838.
- [2] KLAINE S J, KOELMANS A A, HORNE N, et al. Paradigms to assess the environmental impact of manufactured nanomaterials[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2012, 31(1): 3-14.
- [3] BARNES D K A, GALGANI F, THOMPSON R C, et al. Accumulation and fragmentation of plastic debris in global environments[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2009, 364(1526): 1985-1998.
- [4] AMARAL-ZETTLER L, ZETTLER E, SLIKAS B, et al. The biogeography of the plastisphere: Implications for policy[J]. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 2015, 13(10): 541-546.
- [5] 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]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 190: 110133.
- [6] SHARMA S, CHATTERJEE S. Microplastic pollution, a threat to marine ecosystem and human health: A short review[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2017, 24(27): 21530-21547.
- [7] LASSEN C, HANSEN S F, MAGNUSSON K, et al. Microplastics: Occurrence, effects and sources of releases to the environment in Denmark[R]. 2015.
- [8] COLE M, LINDEQUE P, HALSBAND C, et al. Microplastics as contaminants in the marine environment: A review[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2011, 12(62): 2588-2597.
- [9] WAGNER M, SCHERER C, ALVAREZ-MUÑOZ D, et al. Microplastics in freshwater ecosystems: What we know and what we need to know[J]. *Environmental Sciences Europe*, 2014, 26(1): 1-9.
- [10] 屈沙沙, 朱会卷, 刘锋平, 等. 微塑料吸附行为及对生物影响的研究进展[J]. *环境卫生学杂志*, 2017, 7(1): 75-78.
QU S S, ZHU H J, LIU F P, et al. Research progress of microplastics adsorption behavior and its impact on biology [J]. *Journal of Environmental Hygiene*, 2017, 7(1): 75-78 (in Chinese).
- [11] ZHAN Z, WANG J, PENG J, et al. Sorption of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl by microplastics: A case study of polypropylene[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2016, 110(1): 559-563.
- [12] HARTMANN N B, RIST S, BODIN J, et al. Microplastics as vectors for environmental contaminants: Exploring sorption, desorption, and transfer to biota[J]. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 2017, 13(3): 488-493.
- [13] TALSNESS C E, ANDRADE A J M, KURIYAMA S N, et al. Components of plastic: Experimental studies in animals and relevance for human health[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2009, 364(1526): 2079-2096.
- [14] BROWN D M, WILSON M R, MACNEE W, et al. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: A role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2001, 175(3): 191-199.
- [15] BROWNE MARK A, NIVEN STEWART J, GALLOWAY TAMARA S, et al. Microplastic moves pollutants and additives to worms, reducing functions linked to health and biodiversity[J]. *Current Biology*, 2013, 23(23): 2388-2392.
- [16] 中华人民共和国生态环境部. 2018年中国海洋生态环境状况公报[R]. 2019.
Ministry of Ecology and Environment, PRC. Bulletin of the State of China's Marine Ecology and Environment 2018 [R]. 2019 (in Chinese).
- [17] LUO T, ZHANG Y, WANG C, et al. Maternal exposure to different sizes of polystyrene microplastics during gestation causes metabolic disorders in their offspring[J]. *Environmental Pollution*, 2019, 255: 113122.
- [18] BARBOZA L G A, DICK VETHAAK A, LAVORANTE B R B O, et al. Marine microplastic debris: An emerging issue for food security, food safety and human health[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2018, 133: 336-348.
- [19] CARBERY M, O'CONNOR W, PALANISAMI T. Trophic transfer of microplastics and mixed contaminants in the marine food web and

- implications for human health[J]. *Environment International*, 2018, 115: 400-409.
- [20] LI J, QU X, SU L, et al. Microplastics in mussels along the coastal waters of China[J]. *Environmental Pollution*, 2016, 214: 177-184.
- [21] LI J, YANG D, LI L, et al. Microplastics in commercial bivalves from China[J]. *Environmental Pollution*, 2015, 207: 190-195.
- [22] 杨婧婧, 徐笠, 陆安祥, 等. 环境中微(纳米)塑料的来源及毒理学研究进展[J]. *环境化学*, 2018, 37(3): 383-396.
YANG J J, XU L, LU A X, et al. Sources of micro (nanometer) plastics in the environment and advances in toxicology research [J]. *Environmental Chemistry*, 2018, 37(3): 383-396(in Chinese).
- [23] MARTIN P, LENKA C, KATERINA N, et al. Occurrence of microplastics in raw and treated drinking water[J]. *The Science of the total environment*, 2018, 643: 1644-1651.
- [24] 李连祯, 周倩, 尹娜, 等. 食用蔬菜能吸收和积累微塑料[J]. *科学通报*, 2019, 64(9): 928-934.
LI L Q, ZHOU Q, YIN N, et al. Absorption and accumulation of microplastics in edible vegetables [J]. *Chinese Science Bulletin*, 2019, 64(9): 928-934 (in Chinese).
- [25] LIEBEZEIT G, LIEBEZEIT E. Synthetic particles as contaminants in German beers [J]. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 2014, 9(31): 1574-1578.
- [26] LIEBEZEIT G, LIEBEZEIT E. Non-pollen particulates in honey and sugar[J]. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2013, 30(12): 2136-2140.
- [27] YANG D, SHI H, LI L, et al. microplastic pollution in table salts from China[J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(22): 13622-13627.
- [28] PRATA J C, DA COSTA J P, LOPES I, et al. Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 702: 134455.
- [29] BROWNE M A, CRUMP P, NIVEN S J, et al. Accumulation of microplastic on shorelines worldwide: Sources and sinks [J]. *Environmental Science & Technology*, 2011, 45(21): 9175-9179.
- [30] DRIS R, GASPERI J, SAAD M, et al. Synthetic fibers in atmospheric fallout: A source of microplastics in the environment? [J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2016, 104(1): 290-293.
- [31] RIST S, CARNEY ALMROTH B, HARTMANN N, et al. A critical perspective on early communications concerning human health aspects of microplastics[J]. *The Science of the total environment*, 2018, 626: 720-726.
- [32] PRATA J C. Airborne microplastics: Consequences to human health? [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 234: 115-126.
- [33] VIANELLO A, JENSEN R L, LIU L, et al. Simulating human exposure to indoor airborne microplastics using a Breathing Thermal Manikin [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 8670.
- [34] GASPERI J, WRIGHT S L, DRIS R, et al. Microplastics in air: Are we breathing it in? [J]. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 2018, 1: 1-5.
- [35] 张思梦, 查金, 孟伟, 等. 环境中的微塑料及其对人体健康的影响[J]. *中国塑料*, 2019, 33(4): 81-88.
ZHANG S M, CHA J, MENG W, et al. Microplastics in the environment and its impact on human health [J]. *China Plastics*, 2019, 33(4): 81-88 (in Chinese).
- [36] GEISER M, SCHURCH S, GEHR P. Influence of surface chemistry and topography of particles on their immersion into the lung's surface-lining layer[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2003, 94(5): 1793-1801.
- [37] RUGE C A, KIRCH J, LEHR C M. Pulmonary drug delivery: From generating aerosols to overcoming biological barriers-therapeutic possibilities and technological challenges[J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2013, 1(5): 402-413.
- [38] COX K, COVERNTON G, DAVIES H, et al. Human consumption of microplastics[J]. *Environmental Science & Technology*, 2019, 53: 7068-7074.
- [39] VAN CAUWENBERGHE L, JANSSEN C R. Microplastics in bivalves cultured for human consumption [J]. *Environmental Pollution*, 2014, 193: 65-70.
- [40] KARAMI A, GOLIESKARDI A, KEONG CHOO C, et al. The presence of microplastics in commercial salts from different countries[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 46173.
- [41] KOSUTH M, MASON S A, WATTENBERG E V. Anthropogenic contamination of tap water, beer, and sea salt[J]. *Plos One*, 2018, 13(4): 1-18.
- [42] TONG H, JIANG Q, HU X, et al. Occurrence and identification of microplastics in tap water from China[J]. *Chemosphere*, 2020, 252: 126493.
- [43] CATARINO A I, MACCHIA V, SANDERSON W G, et al. Low levels of microplastics (MP) in wild mussels indicate that MP ingestion by humans is minimal compared to exposure via household fibres fallout during a meal[J]. *Environmental Pollution*, 2018, 237: 675-684.
- [44] RIEUX A D, FIEVEZ V, THÉATE I, et al. An improved in vitro model of human intestinal follicle-associated epithelium to study nanoparticle transport by M cells[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 30(5): 380-391.
- [45] KULKARNI S A, FENG S S. Effects of particle size and surface modification on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles for drug delivery[J]. *Pharmaceutical Research*, 2013, 30(10): 2512-2522.
- [46] WALCZAK A P, KRAMER E, HENDRIKSEN P J M, et al. Translocation of differently sized and charged polystyrene nanoparticles in in

- vitro intestinal cell models of increasing complexity[J]. *Nanotoxicology*, 2015, 9(4): 453-461.
- [47] CARR K E, SMYTH S H, MCCULLOUGH M T, et al. Morphological aspects of interactions between microparticles and mammalian cells: Intestinal uptake and onward movement[J]. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, 2012, 46(4): 185-252.
- [48] SCHMIDT C, LAUTENSCHLAEGER C, COLLNOT E M, et al. Nano- and microscaled particles for drug targeting to inflamed intestinal mucosa—A first in vivo study in human patients[J]. *Journal of Controlled Release*, 2013, 165(2): 139-145.
- [49] BOUWMEESTER H, HOLLMAN P C H, PETERS R J B. Potential health impact of environmentally released micro- and nanoplastics in the human food production Chain; Experiences from nanotoxicology[J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 15(49): 8932-8947.
- [50] VOLKHEIMER G. Hematogenous dissemination of ingested polyvinyl chloride particles[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1975, 246(1): 164-171.
- [51] REVEL M, CHÂTEL A, MOUNEYRAC C. Micro(nano) plastics; A threat to human health? [J]. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 2018, 1: 17-23.
- [52] MOWAT A M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2003, 3(4): 331-341.
- [53] HÜFFER T, WENIGER A-K, HOFMANN T. Data on sorption of organic compounds by aged polystyrene microplastic particles[J]. *Data in Brief*, 2018, 18: 474-479.
- [54] ZITKO V, HANLON M. Another source of pollution by plastics; Skin cleaners with plastic scrubbers[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 1991, 22(1): 41-42.
- [55] LEI K, QIAO F, LIU Q, et al. Microplastics releasing from personal care and cosmetic products in China[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2017, 123(1): 122-126.
- [56] GOUIN T, AVALOS J, BRUNNING I, et al. Use of micro-plastic beads in cosmetic products in Europe and their estimated emissions to the North Sea environment[J]. *SOFW-Journal*, 2015, 141: 1-33.
- [57] TODD G, NICOLA R, RAINER L, et al. A thermodynamic approach for assessing the environmental exposure of chemicals absorbed to microplastic[J]. *Environmental Science & Technology*, 2011, 45(4): 1466-1472.
- [58] BOUCHER J, FRIOT D. Primary microplastics in the oceans: A global evaluation of sources[M]. Gland, Switzerland: IUCN, 2017.
- [59] HERNANDEZ L, YOUSEFI N, TUFENKJI N. Are there nanoplastics in your personal care products? [J]. *Environmental Science & Technology Letters*, 2017, 4(7): 280-285.
- [60] WRIGHT S L, KELLY F J. Plastic and human health: A micro issue? [J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(12): 6634-6647.
- [61] DENG Y, ZHANG Y, LEMOS B, et al. Tissue accumulation of microplastics in mice and biomarker responses suggest widespread health risks of exposure[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 46687.
- [62] YANG Y F, CHEN C Y, LU T H, et al. Toxicity-based toxicokinetic/toxicodynamic assessment for bioaccumulation of polystyrene microplastics in mice[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2019, 366: 703-713.
- [63] LU L, WAN Z, LUO T, et al. Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice[J]. *Science of The Total Environment*, 2018, 631/632: 449-458.
- [64] LUO T, WANG C, PAN Z, et al. Maternal polystyrene microplastic exposure during gestation and lactation altered metabolic homeostasis in the dams and their F1 and F2 offspring[J]. *Environmental Science & Technology*, 2019, 53(18): 10978-10992.
- [65] DENG Y, ZHANG Y, QIAO R, et al. Evidence that microplastics aggravate the toxicity of organophosphorus flame retardants in mice (*Mus musculus*)[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2018, 357: 348-354.
- [66] 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]. *Science of the Total Environment*, 2019, 694: 133794.
- [67] LIM S L, NG C T, ZOU L, et al. Targeted metabolomics reveals differential biological effects of nanoplastics and nanoZnO in human lung cells[J]. *Nanotoxicology*, 2019, 13(8): 1117-1132.
- [68] SALVATI A, ÅBERG C, DOS SANTOS T, et al. Experimental and theoretical comparison of intracellular import of polymeric nanoparticles and small molecules; toward models of uptake kinetics [J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2011, 7(6): 818-826.
- [69] XIA T, KOVOCHICH M, LIONG M, et al. Cationic polystyrene nanosphere toxicity depends on cell-specific endocytic and mitochondrial injury pathways[J]. *ACS nano*, 2008, 1(2): 85-96.
- [70] DONG C D, CHEN C W, CHEN Y C, et al. Polystyrene microplastic particles: In vitro pulmonary toxicity assessment[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2020, 385: 121575.
- [71] LI B, DING Y, CHENG X, et al. Polyethylene microplastics affect the distribution of gut microbiota and inflammation development in mice [J]. *Chemosphere*, 2020, 244: 125492.
- [72] FORTE M, IACHETTA G, TUSSELLINO M, et al. Polystyrene nanoparticles internalization in human gastric adenocarcinoma cells[J]. *Toxicology in Vitro*, 2016, 31: 126-136.
- [73] WU B, WU X, LIU S, et al. Size-dependent effects of polystyrene microplastics on cytotoxicity and efflux pump inhibition in human Caco-2 cells[J]. *Chemosphere*, 2019, 221: 333-341.

- [74] JIN Y, LU L, TU W, et al. Impacts of polystyrene microplastic on the gut barrier, microbiota and metabolism of mice[J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 649: 308-317.
- [75] SCHIRINZI G F, PÉREZ-POMEDA I, SANCHÍS J, et al. Cytotoxic effects of commonly used nanomaterials and microplastics on cerebral and epithelial human cells[J]. *Environmental Research*, 2017, 159: 579-587.
- [76] PRIETL B, MEINDL C, ROBLEGG E, et al. Nano-sized and micro-sized polystyrene particles affect phagocyte function[J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2014, 30(1): 1-16.
- [77] HWANG J, CHOI D, HAN S, et al. An assessment of the toxicity of polypropylene microplastics in human derived cells[J]. *Science of The Total Environment*, 2019, 684: 657-669.
- [78] BHATTACHARJEE S, ERSHOV D, ISLAM A, et al. Role of membrane disturbance and oxidative stress in the mode of action underlying the toxicity of differently charged polystyrene nanoparticles[J]. *RSC Advances*, 2014, 37(4): 19321-19330.
- [79] YONG C Q Y, VALIYAVEETILL S, TANG B L. Toxicity of Microplastics and nanoplastics in mammalian systems[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17(5): 1509.
- [80] KREMER A M, PAL T M, BOLEIJ J S, et al. Airway hyper-responsiveness and the prevalence of work-related symptoms in workers exposed to irritants[J]. *American Journal of Industrial Medicine*, 1994, 26(5): 655-669.
- [81] BOAG A H, COLBY T V, FRAIRE A E, et al. The pathology of interstitial lung disease in nylon flock workers[J]. *The American Journal of Surgical Pathology*, 1999, 23(12): 1539-1545.
- [82] ESCHENBACHER W L, KREISS K, LOUGHEED M D, et al. Nylon flock-associated interstitial lung disease[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999, 159(6): 2003-2008.
- [83] PIMENTEL J C, AVILA R, LOURENO A G. Respiratory disease caused by synthetic fibres: A new occupational disease[J]. *Thorax*, 1975, 30(2): 204-219.
- [84] WARHEIT D B, HART G A, HESTERBERG T W, et al. Potential pulmonary effects of man-made organic fiber (MMOF) dusts[J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 2001, 31(6): 697-736.
- [85] LAW B D, BUNN W B, HESTERBERG T W. Solubility of polymeric organic fibers and manmade vitreous fibers in gambles solution[J]. *Inhalation Toxicology*, 1990, 2(4): 321-339.
- [86] CHIU H W, XIA T, LEE Y H, et al. Cationic polystyrene nanospheres induce autophagic cell death through the induction of endoplasmic reticulum stress[J]. *Nanoscale*, 2015, 2(7): 736-746.
- [87] STOCK V, FAHRENSON C, THUENEMANN A, et al. Impact of artificial digestion on the sizes and shapes of microplastic particles[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 135: 111010.
- [88] LIU S, WU X, GU W, et al. Influence of the digestive process on intestinal toxicity of polystyrene microplastics as determined by in vitro Caco-2 models[J]. *Chemosphere*, 2020, 256: 127204.
- [89] BAKIR A, ROWLAND S J, THOMPSON R C. Enhanced desorption of persistent organic pollutants from microplastics under simulated physiological conditions[J]. *Environmental Pollution*, 2014, 185: 16-23.
- [90] MAGALHAES J G, TATTOLI I, GIRARDIN S E. The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens[J]. *Semin Immunol*, 2007, 19(2): 106-115.
- [91] CRISTINA M, ANA G C, MARÍA V, et al. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome [J]. *Gut and Liver*, 2012, 3(6): 305-315.
- [92] POWELL J J, THOREE V, PELE L C. Dietary microparticles and their impact on tolerance and immune responsiveness of the gastrointestinal tract[J]. *British Journal of Nutrition*, 2007, 98(S1): S59-S63.
- [93] HANDY R D, HENRY T B, SCOWN T M, et al. Manufactured nanoparticles: their uptake and effects on fish—a mechanistic analysis[J]. *Ecotoxicology*, 2008, 17(5): 396-409.
- [94] KAMADA N, SEO S U, CHEN G Y, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease[J]. *Nature Reviews. Immunology*, 2013, 13(5): 321-335.
- [95] UNDERWOOD M A. Intestinal dysbiosis: Novel mechanisms by which gut microbes trigger and prevent disease[J]. *Preventive Medicine*, 2014, 65: 133-137.
- [96] OBRENOVICH M E, TIMA M, POLINKOVSKY A, et al. Targeted metabolomics analysis identifies intestinal microbiota-derived urinary biomarkers of colonization resistance in antibiotic-treated mice[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017, 61(8): e00477-17.
- [97] EL AIDY S, VAN BAARLEN P, DERRIEN M, et al. Temporal and spatial interplay of microbiota and intestinal mucosa drive establishment of immune homeostasis in conventionalized mice[J]. *Mucosal Immunology*, 2012, 5(5): 567-579.
- [98] CHANG X, XUE Y, LI J, et al. Potential health impact of environmental micro-and nanoplastics pollution[J]. *Journal of Applied Toxicology*, 2019, 40(1): 4-15.
- [99] SELTENRICH N. New link in the food chain? Marine plastic pollution and seafood safety[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2015, 123(2): 34-41.
- [100] RAFIEE M, DARGAHI L, ESLAMI A, et al. Neurobehavioral assessment of rats exposed to pristine polystyrene nanoplastics upon oral exposure[J]. *Chemosphere*, 2018, 193(1): 745-753.

- [101] MOHANKUMAR S M J, CAMPBELL A, BLOCK M, et al. Particulate matter, oxidative stress and neurotoxicity[J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29(3): 479-488.
- [102] LIU Y, LI W, LAO F, et al. Intracellular dynamics of cationic and anionic polystyrene nanoparticles without direct interaction with mitotic spindle and chromosomes[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(32): 8291-8303.
- [103] WICK P, MALEK A, MANSER P, et al. Barrier capacity of human placenta for nanosized materials[J]. *Environmental Health Perspectives* 2010, 118(3): 432-436.
- [104] YOO J W, DOSHI N, MITRAGOTRI S. Adaptive micro and nanoparticles: Temporal control over carrier properties to facilitate drug delivery[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2011, 63(14): 1247-1256.
- [105] TANAKA K, TAKADA H, YAMASHITA R, et al. Accumulation of plastic-derived chemicals in tissues of seabirds ingesting marine plastics[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2013, 69(1): 219-222.
- [106] LUSHER A, HOLLMAN P, MENDOZA J. Microplastics in fisheries and aquaculture: Status of knowledge on their occurrence and implications for aquatic organisms and food safety[M]. Rome, Italy: FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper, 2017.
- [107] MONTI D M, GUARNIERI D, NAPOLITANO G, et al. Biocompatibility, uptake and endocytosis pathways of polystyrene nanoparticles in primary human renal epithelial cells[J]. *Journal of Biotechnology*, 2015, 193: 3-10.
- [108] ZAGORSKI J, DEBELAK J, GELLAR M, et al. Chemokines accumulate in the lungs of rats with severe pulmonary embolism induced by polystyrene microspheres[J]. *The Journal of Immunology*, 2003, 171(10): 5529-5536.
- [109] JONES A E, WATTS J A, DEBELAK J P, et al. Inhibition of prostaglandin synthesis during polystyrene microsphere-induced pulmonary embolism in the rat[J]. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2003, 284(6): 1072-1081.
- [110] BRAUER A, CHURG M. Ambient Atmospheric Particles in the Airways of Human Lungs[J]. *Ultrastructural Pathology*, 2000, 24(6): 353-361.
- [111] CANESI L, CIACCI C, BERGAMI E, et al. Evidence for immunomodulation and apoptotic processes induced by cationic polystyrene nanoparticles in the hemocytes of the marine bivalve *Mytilus*[J]. *Marine Environmental Research*, 2015, 111: 34-40.
- [112] CHEN R, HU B, LIU Y, et al. Beyond PM_{2.5}: The role of ultrafine particles on adverse health effects of air pollution[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 2016, 1860(12): 2844-2855.