

DOI: 10. 15886/j. cnki. hdxzbkb. 2023070301



引用格式: 翁丹, 黄舒娴, 张丹阳. 微纳米塑料对代谢的影响及其分子机制的研究进展[J]. 海南大学学报(自然科学版), 2024, 42(3): 278-289.

Citation: Weng Dan, Huang Shuxian, Zhang Danyang. Research progresses on the metabolism-disturbing effects of micro-nano plastics and its related molecular mechanisms[J]. Journal of Hainan University(Natural Science), 2024, 42(3): 278-289.

## 微纳米塑料对代谢的影响及其分子机制的研究进展

翁丹, 黄舒娴, 张丹阳

(南京理工大学 环境与生物工程学院, 江苏 南京 210094)

**摘要:** 由于塑料制品的广泛使用, 大量微纳米塑料颗粒被释放到环境中, 其造成的污染已成为全球关注的环境问题, 大量研究报道了微纳米塑料在人体不同组织中的检出情况以及对不同组织器官的潜在危害, 本文通过检索近年来微塑料的研究成果, 总结了微纳米塑料进入人体的暴露途径, 从不同层面综述了微纳米塑料对动物代谢系统的影响及其可能机制, 并展望了未来的研究重点和方向.

**关键词:** 微纳米塑料; 代谢; 暴露途径; 代谢综合征; 代谢干扰

中图分类号: Q89

文献标志码: A

文章编号: 1004-1729(2024)03-0278-12

中国已经成为世界塑料生产大国, 据统计数据显示, 我国塑料制品产量从 2011 年的 9 889 万吨上升到 2021 年的 15 589 万吨<sup>[1]</sup>. 塑料由于各种物理、化学和生物活动将分解成更小的碎片, 统称为微纳米塑料(micro-nano plastics, MNPs). 直径小于 5 mm 的塑料碎片被定义为微塑料(microplastics, MPs), 而小于 1  $\mu\text{m}$  或小于 0.1  $\mu\text{m}$  的塑料通常被定义为纳米塑料(nanoplastic, NPs)<sup>[2]</sup>. 环境中的 MNPs 会通过各种介质进入水体、土壤、大气中, 再被其他生物摄取, 并进一步通过食物链传递至人体. 塑料还会和环境中的其他污染物产生各种反应, 对动物和人体产生不良的影响. 已有大量研究报道了 MNPs 对人类健康的危害和毒理效应, 微纳米塑料造成的生物毒性效应以及健康风险逐渐受到关注, 微纳米塑料的毒理性研究也逐渐成为热点. 微纳米塑料对消化、免疫、神经、血液循环、生殖系统的毒理效应研究进展已有多篇文献进行了综述<sup>[3]</sup>, 但目前尚没有综述整理微纳米塑料对代谢系统, 包括代谢功能和代谢稳态的影响的研究. 代谢稳态是指机体脂肪和碳水化合物等物质和能量代谢保持一个相对稳定的状态<sup>[4]</sup>. 随着生活水平的提高和生活方式的转变, 久坐及缺乏运动的生活习惯、高糖和高脂肪摄入为特征的饮食模式导致能量过剩和糖脂代谢紊乱, 进而引发心血管疾病、血脂异常、II 型糖尿病、肝脏疾病和神经退行性疾病等. 在过去的五十年中, 肥胖率增长了三倍, 与塑料的使用增长趋势相似<sup>[5]</sup>. 肥胖率的增长, 除了饮食过量和久坐不动的生活方式, 环境污染物也发挥了重要作用. 环境中存在一类会对人类或动物的内分泌系统造成干扰从而对健康产生不良影响的化合物, 被称作环境内分泌干扰物(endocrine disrupting chemicals, EDCs), 其中包括被排放到环境中的工业溶剂、农药、增塑剂、杀虫剂和药剂等工业合成产品<sup>[6]</sup>. 人们日常生活中对塑料的使用越来越多, 我们猜测肥胖率的增高可能和全球暴露于肥胖原有关. 肥胖原是指体内暴露后会导致白色脂肪组织积聚增加的化学物质, 属于环境干扰物的一种<sup>[7]</sup>. 微塑料作为环境内分泌干扰物的一种, 提示着塑料污染的严峻形势. 本文通过 Pubmed、知网和 Scencedirect 等数据库对微塑料、代谢、肥胖等关键词检索近几年的研究成果并进行筛选, 综述了 MNPs 对代谢系统, 包括代谢功能和代谢稳态的影响以及相关分子

收稿日期: 2023-07-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(22376100)

作者简介: 翁丹(1982—), 女, 江苏南京人, 教授, 博士生导师, 研究方向: 炎症、代谢综合征以及环境致肥因子的研究, E-mail: danweng@njjust.edu.cn

机制的研究进展.

表1 英文缩略词

缩略词	英文全称	中文全称
MNPs	Micro-nano plastics	微纳米塑料
NPs	Nanoplastics	纳米塑料
MPs	Microplastics	微米塑料
PET	Polyethylene glycol terephthalate	聚对苯二甲酸乙二醇酯
EDCs	Endocrine Disrupting Chemicals	环境内分泌干扰物
PS	Polystyrene	聚苯乙烯
LD	Lipid droplet	脂滴
E2	Estradiol	雌二醇
AMPK	Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase	腺苷酸活化蛋白激酶
PPAR $\gamma$	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	转录因子过氧化物酶体增殖受体 $\gamma$
TG	Triglyceride	甘油三酯
PI3K	Phosphatidylinositide 3-kinase	磷酸肌醇3-激酶
AKT	Protein kinase B	蛋白激酶B
IR	Insulin Resistance	胰岛素抵抗
PE	Polyethylene	聚乙烯
WAT	White adipose tissue	皮下白色脂肪组织
DEGs	Differentially expressed genes	差异表达基因
ROS	Reactive Oxygen Species	活性氧
BPA	Bisphenol A	双酚A
PAEs	Phthalic acid ester	邻苯二甲酸盐

## 1 MNPs的暴露途径

暴露途径是指污染物从污染源经由土壤、水和食物到达人体或其他被暴露生物个体的路线。微纳米塑料在环境中无处不在,导致人类等哺乳动物可以通过消化道、呼吸道以及皮肤接触的方式摄入微纳米塑料,并在体内发生转运和吸收等过程,从而对哺乳动物和人体健康产生不良影响。这种暴露是潜在长期健康危害的一个原因。微纳米塑料通过各种暴露途径进入动物体内,最终在各种组织中积累。目前已经有大量研究发现在人体中的不同组织和代谢物包括人类胎盘、粪便、肺组织、结肠、血液以及痰液中检测到微纳米塑料的存在<sup>[8-12]</sup>。本文接下来对微纳米塑料针对人体的潜在暴露途径进行总结。

**1.1 饮食暴露** 人类主要通过食用含有微纳米塑料的食物或者饮用水等摄入微纳米塑料。水体和土壤环境中的微纳米塑料可通过食物链进入到植物和动物,且具有生物放大和生物富集作用,存在健康风险。

水是人体微纳米塑料的重要暴露源之一。已有研究表明在饮用水中检测到微纳米塑料,如青岛城区的饮用水样品中就检测8种粒径不均的微纳米塑料<sup>[13]</sup>。PET塑料被广泛用于制造饮料瓶,是饮用水中微纳米塑料的主要来源。有研究表明,各种形状和尺寸的微纳米塑料的释放很可能是由于开裂的塑料表面的热诱导剥落所致。这表明在有些可重复使用的塑料容器中重新加热食品和饮料是食品安全的风险<sup>[14]</sup>。除了饮用水之外,在牛奶、啤酒和茶等液体食品中也检测到微纳米塑料的存在<sup>[15]</sup>。

研究人员对来自各种栖息地中水平生物样本进行微纳米塑料的营养转移研究,发现微纳米塑料的营养转移可能是一种常见现象<sup>[16]</sup>。人类作为高营养水平的生物,通过食物链中摄取微纳米塑料有着怎样的放大和富集效应有待研究。微纳米塑料被其他生物摄取后在食物链中积累,最后被人类食用,可能也是人类微纳米塑料暴露的主要途径之一。现在已有研究显示河海捕捞的鱼类甲壳类生物、种植的作物、超市售卖的食盐以及蔬果都检测出微纳米塑料的积累<sup>[17]</sup>。这些都提示着微纳米塑料通过环境转移到蔬菜,再到人体的一种可能途径。

**1.2 呼吸道暴露** 空气中的微纳米塑料来源十分广泛,其中合成纺织品、合成橡胶轮胎的侵蚀和城市灰尘被认为是初级微纳米塑料的最重要来源.空气通过动物的呼吸作用被沉积在呼吸道后通过粘液纤毛清除的呼吸道或肺部进入肠道,但它们是否对呼吸系统有有害影响尚不清楚<sup>[18]</sup>.Huang等<sup>[19]</sup>人对广州城市环境进行沉降分析,结果显示沉积样品中的微纳米塑料有纤维、碎片、薄膜和微珠.有研究对教室、住宅和办公室的空气进行检测,都在空气中检测出不同浓度的微纳米塑料<sup>[20]</sup>.Zhang等<sup>[21]</sup>人根据室内粉尘中微纳米塑料的浓度,计算出的婴儿基于PET的微纳米塑料的日摄入量中值为4 000~150 000 ng·kg<sup>-1</sup>.

**1.3 皮肤暴露** 由于微纳米塑料对生物体的危害,微纳米塑料在个人护理品和食品中的应用都受到了全球的重视,微纳米塑料除了通过食物等多种途径进入人体,也可能通过口罩、洗面奶、洁面乳和一次性塑料容器等个人护理产品间接接触人体<sup>[22]</sup>.这些材料的不适当处理正成为对水道、土壤以及可能还有空气的威胁.此外,医疗过程中缝合、注射等过程也可能是人体摄入微纳米塑料的途径之一,但是此方面的研究亟待开展.

## 2 MNPs对代谢系统、代谢稳态的影响

代谢(metabolism),又称新陈代谢,是生物体内全部有序化学反应的总称,是生命最基本的特征.代谢是生物体与外界交换物质能量的过程,是一切生命活动的基础,包括合成代谢和分解代谢,具体又包括糖代谢、脂代谢和氨基酸代谢等<sup>[23-26]</sup>.代谢稳态(metabolism homeostasis)是指动物体内代谢反应和代谢产物的平衡状态.在代谢稳态下,生物体维持适当的能量和物质水平,以满足其生长、维持体温、维持细胞结构和功能等基本生理需求.代谢稳态的维持需要一个复杂的调节系统,确保代谢反应在适当的条件下进行,从而保持生物体的内稳态平衡,各种外界因素对代谢稳态的破坏则是诱导各种代谢疾病的诱因<sup>[27-28]</sup>.近年来的研究表明,微塑料对动物的代谢系统和代谢稳态可能带来潜在的影响.微纳米塑料通过不同的暴露途径进入到体内后,对生物体多种器官和系统产生各种干扰效应,包括影响生长发育、造成肠道损伤以及免疫毒性等.微纳米塑料会干扰机体代谢过程,特别是能量代谢,一些研究表明,微纳米塑料会导致动物能量消耗降低、体重增加等问题.值得注意的是,实验研究中动物的种属和品系以及颗粒的剂量、类型、暴露时间和给药途径在研究中差异很大(表2).在对鱼类的研究中发现,微纳米塑料的摄入会干扰成鱼和鱼苗的摄食行为和运动活动,并对繁殖力产生负面影响.微纳米塑料的暴露会导致鱼苗和成鱼平均体长和体重下降、生殖功能障碍和鱼卵产量下降,产前暴露于微纳米塑料还会影响鱼苗后代早期的发育<sup>[29]</sup>.对哺乳动物的研究中,发现食用塑料的小鼠表现出代谢失衡以及肠道微生物区系组成改变,并且其后代体重减轻、新生儿死亡率升高<sup>[30-31]</sup>.

微纳米塑料中可能含有内分泌干扰物,这些物质会干扰人类的激素平衡,影响动物的生殖系统和繁殖力.一些研究显示微纳米塑料暴露导致精子数量和活力、密度显著下降,生精小管损伤,精子畸形率显著升高,睾丸各级精子细胞萎缩、脱落和凋亡<sup>[32-33]</sup>.一些报道说明微纳米塑料对代谢的影响具有跨代效应<sup>[31]</sup>,并且在人类的胎盘、胎粪、婴儿粪便和母乳中检测到了各种微纳米塑料<sup>[34]</sup>.在整个妊娠期暴露于微纳米塑料会导致怀孕小鼠胎盘代谢异常,从而使胎儿生长受限<sup>[35]</sup>.据报道,将聚苯乙烯(polystyrene, PS)纳米塑料注入小鼠母体子宫动脉会穿过胎盘屏障并通过脐静脉进入胎儿室<sup>[36]</sup>,而母体暴露在聚苯乙烯纳米塑料高浓度下,对胎盘和胎儿骨骼肌进行转录组学和代谢组学分析,结果发现聚苯乙烯纳米塑料暴露显著影响了小鼠胎盘和胎儿的基因表达,干扰了许多代谢过程,如胆固醇代谢、补体和凝血级联以及肌肉组织的形成<sup>[37]</sup>.以上这些研究均提示微纳米塑料暴露会增加母体及其后代代谢紊乱的风险.微纳米塑料产生的不利影响可导致遗传性病变以及急慢性疾病.摄入的微纳米塑料可以进入人体的循环系统并到达特定的组织,从而对生物以及人类的生命健康产生持久的危害.

## 3 MNPs暴露干扰代谢系统稳态的可能机制

前文总结了对不同动物的代谢系统和代谢稳态微塑料暴露引起的一些表型改变,下文将主要聚焦于微塑料暴露导致这些表型改变的可能机制.

表2 微纳米塑料的毒性效应和机制

受试对象	微纳米塑料类型	大小	剂量	暴露时间/d	暴露方式	毒性效应	参考文献
黑点青鳉	PS MPs	10 $\mu\text{m}$	0~200 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	60	直接接触	微塑料暴露对雌性 HPG 轴具有显著的负调节作用. 参与雌性类固醇生成途径的基因转录下调.	[29]
C57BL/6 小鼠	PS MPs	0.5 和 50 $\mu\text{m}$	100 和 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	35	口服	可改变小鼠肠道微生物组成, 诱导肝脏脂质紊乱.	[30]
Balb/c 小鼠	PS MP	5.0~5.9 $\mu\text{m}$	0.01~1 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$	42	灌胃	MPs 使小鼠精子质量较差, 睾酮产生减少, SDH 和 LDH 酶活性降低.	[32]
C57BL/6 雌鼠	PS NP	100 nm	1~10 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	17	口服	显著干扰胆固醇代谢以及补体和凝血的级联途径; APOA4 及其促进胆固醇运输的转录因子在两种组织中均受到显著调节; PS-NPs 引起胎儿生长受限, 并显著干扰胎盘和胎儿的胆固醇代谢.	[37]
C57BL/6 小鼠	老化的 PS MPs	<50 $\mu\text{m}$	2( $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) $\cdot\text{d}^{-1}$	28	灌胃	增加了卵巢 E2 的产生, 激活了肝脏中的 AMPK 通路, 可能仅在雌性中抑制肝脏脂质合成.	[38]
RAW264.7	硫酸修饰的 NPs (S-NPs)	0.20 $\mu\text{m}$	100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	1	—	S-NPs 介导的 LDs 在人巨噬细胞中的积累伴随着急性线粒体氧化应激. 积累的 LDs 被进一步输送并积累到溶酶体中, 导致溶酶体清除障碍.	[39]
C57BL/6 小鼠	PS NPs	1 $\mu\text{m}$	100~1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	56	口服	大剂量 MPs 显示糖耐量受损和肝脏脂质沉积; 暴露于 MPs 的小鼠肝脏脂质种类发生了显著变化, MPs 暴露诱导的差异表达基因 (DEGs) 在脂代谢和未折叠蛋白反应途径中富集.	[40]
ICR 小鼠	荧光修饰的 PS MPs	5.0 $\mu\text{m}$	0.1~1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	28	灌胃	可引起肝组织结构 and 功能的损害, 产生氧化应激和炎症; 影响氨基酸代谢, 脂质代谢.	[41]
C57BL/6 雌性小鼠	PS NPs	(80 $\pm$ 6) nm	5~15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	21	口服	显著增加了 ROS、肝甘油三酯和胆固醇蓄积; 高水平的 ROS 干扰 PI3K/Akt 通路, 导致胰岛素抵抗和小鼠肝脏中的血糖升高.	[42]

续表

受试对象	微纳米塑料类型	大小	剂量	暴露时间/d	暴露方式	毒性效应	参考文献
C57BL/6 雄性小鼠	PS NPs	(63.2 ± 10.6) nm	0~223(μg·kg <sup>-1</sup> )·d <sup>-1</sup>	56	口服	诱导小肠巨噬细胞浸润,增加肝脏脂质积累,加速全身代谢紊乱;减少脂肪动员.	[37]
C57BL/6 雄性小鼠	PS MPs	40~60 μm, 80~100 μm	50~500 mg·kg <sup>-1</sup>	147	口服	组织中没有显著积累;肠道微生物群失调、组织炎症和血浆脂质代谢紊乱;脂质代谢与肠道功能紊乱密切相关.	[43]
CD-1 小鼠	邻苯二甲处理的聚乙烯 MP	0.4~3.2 μm	100 mg·kg <sup>-1</sup>	30	口服	精子计数和活力减少、氧化应激(SOD、MDA)增加、精子发生障碍标志物 LDH 和 ACP 增加.	[44]
SD 大鼠	PS	0.1 μm	0.75×10 <sup>5</sup> particle·cm <sup>-3</sup> ± 20% -3.00×10 <sup>5</sup> particle·cm <sup>-3</sup> ± 20%	14	吸入暴露	雄性动物的血清 AST 和肺吸气时间降低;雌性动物的呼吸频率增加,吸气/呼气时间缩短,白细胞计数减少.在两种性别动物中,肺中 TGF-β 和 TNF-α 呈剂量依赖性增加.	[45]
大黄鱼	PS MPs	80 nm	0~100 mg·kg <sup>-1</sup>	21	口服	通过下调脂解相关基因的表达和抑制 AMPK-PPARα 信号通路诱导肝脏脂质过度积累.	[46]
AA 鸡	PS MPs	1~10 μm	200 mg·kg <sup>-1</sup>	28	口服	降低了鸡的生长性能和抗氧化能力,并对肠道、肝脏、肾脏和脾脏造成损害.	[47]
幼年红爪小龙虾	PS MPs	200 nm	0 mg·L <sup>-1</sup> 、0.5 mg·L <sup>-1</sup> 、5 mg·L <sup>-1</sup> 三组分别添加 0、1.14 × 10 <sup>7</sup> 、1.14 × 10 <sup>8</sup> 个颗粒·mL <sup>-1</sup>	21	直接接触	脂质消化酶活性受到抑制,外源性脂质吸收量较低;胰腺中某些脂类合成酶活性升高,但总脂含量呈下降趋势;细胞内脂肪酸利用受到抑制.	[48]

**3.1 通过对脂解反应的干扰** 微纳米塑料可能通过增加脂肪细胞的数量或增大现有脂肪细胞中脂滴的大小产生致肥作用. 微纳米塑料进入动物体内,因为粒径不同,会在不同的组织细胞中有不同程度的积累,粒径大的微纳米塑料可能会被挤出细胞器的工作间. 短期(28 d)经口服暴露聚苯乙烯纳米塑料,可以在小鼠的胃、肠、肝和其他消化器官和骨骼检测到颗粒的荧光信号<sup>[49]</sup>. Shiu 等<sup>[37]</sup> 人研究发现,饮食诱导的肥胖小鼠通过口服 0~223 (μg·d<sup>-1</sup>)·kg 的聚苯乙烯纳米塑料,这会对肥胖小鼠空腹时的脂质动员造成损害,并进而导致皮下白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中的脂肪细胞增大. 这说明肥胖小鼠中聚苯乙烯纳米塑料通过减少对 β-肾上腺素能或禁食刺激的脂解反应产生潜在致肥胖作用. 许多研究表明微纳米塑料会导致肠道炎症,这可能会加速肥胖小鼠的肝脏脂质摄入. 微纳米塑料会使细胞中的脂质液滴积累,并产生不良影响. 脂滴(lipid droplet, LD)是一种多功能的细胞器,具有储存能量、调节细胞生理的功能<sup>[50]</sup>. 像其他细胞器一样,它们具有蛋白质和脂质的特征性互补,并经历包括生物发生、成熟、与其他细胞器相互作用和周转的生命周期<sup>[51]</sup>. 脂滴在白细胞、上皮细胞、肝细胞和其它非脂肪细胞内的蓄积是在感染性、肿瘤性和其他炎性病症中经常观察到的表型<sup>[52]</sup>. 细胞实验显示暴露于 100 μg·mL<sup>-1</sup> 盐酸修饰的纳

米塑料能够刺激人类巨噬细胞的LD在细胞质中的积累,LD积累使溶酶体中的脂质增加从而导致清除率受损,并且这种积累伴随着线粒体氧化应激.除此之外,盐酸修饰的纳米塑料还使巨噬细胞分化为泡沫细胞形成<sup>[39]</sup>,这是在动脉粥样硬化病理中观察到的特征性特征<sup>[53]</sup>.Tan等<sup>[54]</sup>人构建体外模拟人体胃肠道系统模型,使用实验和分子动力学模拟方法揭示了PS诱导的消化抑制的两种机制:(1)PS MPs具有很高的疏水特性,会促成脂质滴的聚集,从而降低脂质滴的生物利用度;(2)PS MPs通过吸附作用改变脂肪酶的二级结构从而降低其活性,妨碍对脂肪的酶解消化过程.Cheng等<sup>[55]</sup>人用1 μm PS MPs作用于一种由人多能干干细胞产生的肝脏类器官的新型体外3D模型48 h,结果发现PS MPs增加了肝脏类器官模型中的脂质积累.微塑料会使脂肪吸收增加,最近的研究表明脂质包裹的微塑料表面的脂肪酶对三酰甘油的消化是导致脂肪代谢变化的一种潜在机制<sup>[56]</sup>.

**3.2 通过对 AMPK 信号通路途径的干扰** AMPK通路中的关键分子可能是微纳米塑料的潜在靶标.腺苷单磷酸激活蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是一种整合型代谢传感器,在维持能量平衡和代谢信号转导过程中发挥重要作用.AMPK调节细胞存活、代谢和细胞稳态,并应答各种代谢应激<sup>[57]</sup>.哺乳动物的AMPK通过监测细胞AMP、ADP和ATP水平来感知能量状态.细胞ATP含量的减少和AMP水平的相应增加(高AMP/ATP比率)导致AMPK的激活,通过抑制消耗ATP的合成代谢过程和促进产生ATP的分解代谢过程来恢复能量平衡<sup>[58]</sup>.一些研究已经表明微纳米塑料在体内积累,会影响鱼类、哺乳动物等生物的AMPK信号通路,进而影响其能量代谢及其他相关生理过程.有意思的是,一方面,一些研究中发现微纳米塑料会抑制AMPK信号通路,如Zhang等<sup>[59]</sup>人将鸡暴露于5 μm的聚苯乙烯微塑料,暴露42 d后,发现聚苯乙烯微塑料会破坏线粒体稳态导致线粒体功能障碍,鸡心肌组织中聚苯乙烯微塑料通过抑制AMPK-PGC-1α途径,诱导线粒体损伤和能量代谢障碍.Lai等<sup>[46]</sup>人通过对大黄鱼进行21 d的喂养试验,以模拟聚苯乙烯纳米塑料在食物链中的转移,结果发现80 nm的聚苯乙烯纳米塑料处理的大黄鱼脂质分解代谢相关蛋白PPARα的表达减少,AMPK的磷酸化水平降低,抑制了AMPK-PPARα信号通路,从而导致肝脏脂质过度积累.另一方面,一些研究表明微纳米塑料可能会激活AMPK信号通路,如Yin等<sup>[60]</sup>人将鸡暴露于5 μm的聚苯乙烯微塑料,42 d后,发现鸡脑组织中聚苯乙烯微塑料会损伤线粒体功能并激活AMPK信号传导.微纳米塑料通过AMPK信号通路对脂代谢的调控因为性别差异存在不同的机制,如Yang等<sup>[38]</sup>人发现将小鼠经口服暴露29 d浓度为2(mg·kg<sup>-1</sup>)·d<sup>-1</sup>老化的聚苯乙烯微塑料,结果发现雌性小鼠中雌性小鼠卵巢中调节雌二醇(estradiol, E2)生成的基因(17β-hsd, 3β-hsd和Star)的mRNA表达水平以及肝脏中E2受体(ERα、ERβ),AMPKα和p-AMPKα1的蛋白表达水平显著增加,且代谢组分析表明生物素水平显著增加,说明E2可以与肝脏中的核受体(ERα和ERβ)结合,进一步激活AMPK通路以抑制雌性肝脏中的脂肪酸生物合成,这可能是雌性中独特的抑制肝脏脂质合成的方式.

基于以上研究可以看出,微纳米塑料对AMPK途径的影响表现出不同的效应,一方面,微纳米塑料可以通过增加雌二醇含量或诱导过量的活性氧,导致AMPK途径的激活.另一方面,微纳米塑料通过降低AMPK的磷酸化水平或破坏线粒体功能,导致AMPK途径的抑制.这说明微纳米塑料对AMPK信号通路的影响是多方面的,并受到多个因素(如微纳米塑料的化学特性和暴露剂量、受试动物类别和性别等)的协同影响.因此,我们需要更加综合和系统地研究和数据分析,以增进对微纳米塑料对调控AMPK途径作用机制的理解.

**3.3 通过对 PPARγ 通路的干扰** 转录因子过氧化物酶体增殖受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARγ)通路的干扰被认为是环境内分泌干扰物促进肥胖发生的重要机制之一.PPARγ主要存在于肝脏组织和脂肪组织中,在脂质代谢和脂肪生成中起关键作用,并且可以选择性地上调肝细胞中的脂肪生成酶的子集以增强肝脏中的脂质合成.合成塑料的添加剂例如双酚A(BPA)和邻苯二甲酸盐(PAEs),本身属于具有类固醇活性的内分泌干扰物(EDCs),作为微纳米塑料的浸出物,可以与不同的受体结合,例如转录因子过氧化物酶体增殖受体γ和芳香烃受体等,这些通路是调节神经内分泌网络的一部分<sup>[61]</sup>.研究显示微纳米塑料暴露后,会通过抑制PPARγ的基因表达来影响代谢.聚苯乙烯微塑料暴露后,小鼠附睾脂肪中肝PPARγ和参与合成的基因(例如Gpat, Dgat1和Dgat2)的转录状态显著下调,肝脏中的TG含量也下降.经过组织学分析发现在小鼠暴露聚苯乙烯微塑料后,粘液的体积显著减少,表明小

鼠的屏障功能受到了干扰<sup>[30]</sup>. Zhao等<sup>[62]</sup>人通过将成年斑马鱼在暴露于 $20\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $100\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 聚苯乙烯微塑料21 d,对斑马鱼的肝脏进行分析,结果发现,肝脏中与糖脂代谢相关的主要基因如胞质磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPckc)、葡萄糖激酶(GK)、丙酮酸激酶(PK)、固醇调节元件结合蛋白 $1\alpha$ (SREBP $1\alpha$ )和过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )等的转录水平显著降低.与之相对应的是在暴露的斑马鱼的肝脏中,主要生化参数(包括谷氨酸,丙酮酸, $\alpha$ -酮戊二酸和乳酸脱氢酶)的水平也降低.有与脂质代谢相关的34个基因发生显著变化,其中有7个基因在所有脂代谢,碳代谢,糖代谢中是共同的.另一项将怀孕小鼠暴露于微塑料的研究中,通过多变量分析确定微塑料暴露时代谢特征的变化,途径分析表明微塑料暴露干扰了生物素代谢、赖氨酸降解和糖酵解/糖异生途径<sup>[35]</sup>.这些结果说明微塑料对代谢的影响是错综复杂的,与多个代谢途径相互关联.

**3.4 通过对肠道菌群的干扰** 微纳米塑料暴露会直接影响肠道微生物群的组成.肠道微生物群是宿主代谢的中心调节器,在调节宿主代谢和宿主中肥胖的发展中具有重要作用,与血脂异常相关的疾病,如非酒精性肝病和动脉粥样硬化,与肠道微生物群分布的变化也有关<sup>[63]</sup>.将雄性小鼠暴露于 $0.5\ \mu\text{m}$ 和 $50\ \mu\text{m}$ 两种不同尺寸的聚苯乙烯微塑料中5周,结果发现聚苯乙烯微塑料会影响粪便和盲肠内容物中的肠道菌群,使粪便和盲肠的肠道菌群的组成和含量都发生改变.此外,操作分类单元(OTU)分析发现,在 $0.5\ \mu\text{m}$ 和 $50\ \mu\text{m}$ 聚苯乙烯微塑料处理组中,分别有310种和160种肠道微生物发生了变化.具体而言,暴露于 $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$   $0.5\ \mu\text{m}$ 和 $50\ \mu\text{m}$ 聚苯乙烯微塑料后,盲肠内容物中厚壁菌门、拟杆菌门和疣微菌的数量减少,放线菌的相对丰度显著降低<sup>[30]</sup>.有研究显示厚壁素/拟杆菌素的比率与营养摄入和健康状况呈正相关. $0.2\ \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 的聚乙烯(PE)微塑料暴露30 d,微生物区系数据显示,结肠中厚壁菌的数量减少,拟杆菌的数量增加,且通过piecrust方法预测的KEGG代谢途径表明,PE MPs增强了微生物区系中的氨基酸代谢<sup>[64]</sup>.通过对小鼠长期(21周)的聚苯乙烯微塑料饮食暴露浓度为 $50\sim 500\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 食物的结果显示,小鼠异常脂质代谢与肠道功能紊乱密切相关,包括肠道微生物群失调、肠道通透性增加和微塑料诱导的炎症<sup>[43]</sup>.

**3.5 通过诱导氧化应激** 多篇报道研究表明微纳米塑料会通过诱导氧化应激造成脂毒性.脂毒性是指脂质环境或细胞内脂质成分引起的失调,导致有害脂质的积累,最终导致炎症和细胞损伤或死亡.肝细胞中存储的甘油三酸酯总量是脂毒性的主要决定因素,并且特定的脂质类别(游离脂肪酸例如棕榈酸,胆固醇,溶血磷脂酰胆碱和神经酰胺)会成为肝细胞的破坏剂.这些脂毒性剂通过多种机制影响细胞行为,包括激活信号级联,例如JNK和死亡受体、ER应激、线粒体功能的修饰和氧化应激<sup>[65]</sup>.多个研究从动物水平上证明微纳米塑料的暴露会导致机体的脂质过氧化水平升高,并且影响脂代谢.一项研究显示,小鼠口服含有 $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 聚苯乙烯微塑料的饮用水后,脂质组学结果显示小鼠糖耐量降低,肝脏脂质沉积和脂质代谢物(游离脂肪酸FFAs和三酰基甘油TAGs等)发生显著变化;转录组学结果显示,小鼠肝脏转录谱改变,差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)富含脂质代谢和未折叠蛋白反应(UPR)通路<sup>[40]</sup>.脂质过氧化会产生蛋白质羰基化,蛋白质羰基化被认为是线粒体功能障碍和内质网应激的起始因子,从而在氧化应激和代谢性疾病之间建立了联系<sup>[66]</sup>.Luís等<sup>[67]</sup>人发现从北大西洋的三种鱼类样本中发现49%的鱼都含有微塑料,而含有微塑料的鱼在大脑、鳃和背肌中的脂质过氧化水平显著更高,说明MPs和/或MPs相关化学物质暴露会让鱼类的腮和肌肉中的脂质氧化损伤. $5.0\ \mu\text{m}$ 聚苯乙烯微塑料暴露于小鼠4周,结果显示肝脏中丙二醛的增加以及谷胱甘肽和超氧化物歧化酶的减少表明微塑料可诱导氧化损伤,在微塑料诱导的氧化应激和炎症中还伴随着细胞焦亡(pyroptosis)和铁死亡(ferroptosis)<sup>[20]</sup>.聚苯乙烯微塑料暴露诱导的内质网应激和炎症,会进一步引起幼年大鼠肾毒性,并且会上调凋亡相关基因促进肾细胞的凋亡<sup>[68]</sup>.微塑料暴露产生的ROS会对细胞器和生物膜造成不同程度的损伤. $0.1\ \mu\text{m}$ 和 $5\ \mu\text{m}$ 聚苯乙烯微塑料暴露于人结肠腺癌Caco-2细胞,会破坏线粒体膜电位,而且对细胞活力、氧化应激以及膜完整性和流动性均表现出低毒性<sup>[69]</sup>.先前的研究表明,暴露于聚苯乙烯微塑料导致细胞中活性氧增加和溶酶体功能障碍<sup>[70]</sup>,由于聚苯乙烯微塑料只能在细胞外部观察到,这表明聚苯乙烯微塑料可能通过诱导的氧化应激对溶酶体造成间接损伤.

**3.6 通过对胰岛素信号通路的干扰** 塑料中的化学物质可能会影响胰岛素的分泌和调节,导致胰岛素抵抗和代谢综合征的发生.胰岛素是体内唯一能够降低血糖水平的激素,它首先与细胞膜上的胰岛素受

体结合,然后激活磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)或Ras/Raf/丝裂原活化蛋白激酶信号通路<sup>[71]</sup>. PI3K/AKT信号通路是胰岛素信号转导的主要通路,胰岛素通过PI3K/AKT信号通路促进葡萄糖转运、糖原合成和蛋白质合成来调节代谢<sup>[72]</sup>. 已有研究表明暴露于微纳米塑料会导致肠道炎症和肝脏代谢紊乱, Shi等<sup>[73]</sup>人采用肠-肝轴系统分析发现暴露于 $10\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 直径为 $1\ \mu\text{m}$ 的聚苯乙烯微塑料后,肠-肝轴导致胰岛素抵抗的潜在风险增加. 聚苯乙烯微塑料暴露后,正常饮食和高脂饮食小鼠均表现出胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),并伴有血浆脂多糖和促炎细胞因子(如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和白细胞介素- $1\ \beta$ )升高,聚苯乙烯微塑料暴露小鼠肝脏中胰岛素信号传导通路受到抑制,如IRS1受到抑制和PI3K表达降低. 因此,聚苯乙烯微塑料诱导IR的潜在机制可能与聚苯乙烯微塑料在血管、肝脏和肾脏中的积累、肠道微生物群的干扰以及促炎因子表达的增加从而抑制胰岛素信号通路有关<sup>[74]</sup>. 小鼠经口服暴露于 $5\sim 15\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重剂量的聚苯乙烯纳米塑料,21 d后,肝脏活性氧积累会显著增加,从而扰乱了PI3K/AKT通路,表现在胰岛素受体底物在Ser307处的磷酸化增加,AKT(在Ser473处)磷酸化降低,导致小鼠肝脏中的胰岛素抵抗和血浆葡萄糖增加<sup>[42]</sup>.

#### 4 结论与展望

微纳米塑料在人们的生活中无处不在,许多生活用品以及空气都含有微纳米塑料,微纳米塑料主要通过消化道、呼吸道和皮肤三种暴露途径进入人体,在不同的人体组织中都有检出,表明微纳米塑料对人体的暴露风险已经不容忽视. 除了对消化系统、呼吸系统、生殖系统、免疫系统产生毒性之外,研究报道微纳米塑料还能干扰代谢系统,诱导代谢紊乱,是诱发代谢综合征的风险因素. 经前文综述,微纳米塑料可能通过多种机制影响代谢系统(图1),包括:(1)通过对脂解反应的干扰;(2)通过对AMPK信号通路的干扰;(3)通过对PPAR $\gamma$ 通路的干扰;(4)通过对肠道菌群的干扰;(5)通过对氧化应激的干扰;(6)通过对胰岛素信号通路的干扰.

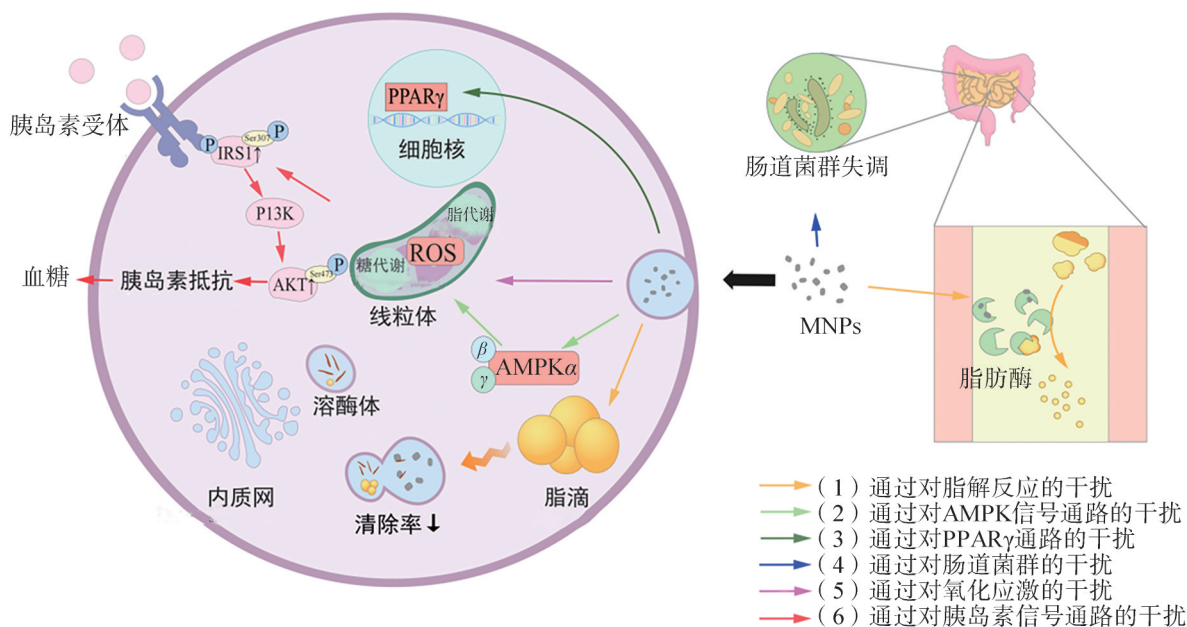


图1 微纳米塑料暴露干扰代谢系统稳态

目前国内外对微纳米塑料毒理机制的研究还比较匮乏,尤其是对于低浓度微纳米塑料对生物体的长期影响,尚未形成成熟的实验和手段进行探究. 以上研究结果初步表明,微纳米塑料对生物体的代谢系统有不良影响,可能会进一步导致代谢综合征的发生. 随着塑料制品的大量使用,导致微纳米塑料在环境中急速增加和在人体组织中蓄积,因此对其健康效应的评估和毒理机制的研究十分重要而迫切. 为了更加明确地了解微纳米塑料带来的生态与健康风险,进一步确认其效应和机制,今后对于微纳米塑料的研究

可以考虑以下方面,第一,现在大多数的研究仍围绕着海洋生物以及小鼠等实验生物开展,而这些受试动物和人类之间可能存在物种差异,在受试动物上出现的毒理效应可能无法迁移到人体.未来可以增加受试物种的多样性,考虑采用和人类亲缘性更强的动物如猴子等,利用高分辨率的体内成像技术,如磁共振成像和正电子发射断层扫描,实时监测环境污染物在生物体内的分布和代谢动态,有目的地开展微纳米塑料对生物体危害的研究.细胞实验研究相对较少,未来可以采用人源细胞进行微纳米塑料的毒理机制研究,结合单细胞测序技术,帮助理解微纳米塑料的作用和对细胞类型的响应.第二,结合毒理学信息学以及流行病学方法,利用计算方法和机器学习技术来处理和分析大规模的毒理学数据,聚焦微纳米塑料和其他污染物之间的等级镶嵌和交互博弈,研究其对健康影响的途径和规律,揭示微纳米塑料和不同因素之间的复杂网络特征.第三,模拟整体的生态环境,侧重于微纳米塑料在物种之间传递的毒性蓄积与变化的研究,而不是仅仅只对单一个体水平进行研究.第四,可以融合合成生物学与纳米技术、基因编辑技术与酶工程,研发出更加高效和智能的生物降解塑料手段.

### 参考文献:

- [1] 李晔,许文.中国塑料制品市场分析与发展趋势[J].化学工业,2021,39(4):37-43.
- [2] Prüst M, Meijer J, Westerink R H S. The plastic brain: neurotoxicity of micro-and nanoplastics [J]. Particle and Fibre Toxicology, 2020, 17(1): 24.
- [3] 李焯然,王隆清,王天傲,等.微塑料的毒理学研究进展—微塑料对微生物、藻类、鱼类和哺乳动物类的毒理学效应[J].生态毒理学报,2022,17:265-80.
- [4] 石晔飞,李明杰,简蔚霞.血管内皮细胞功能在维持代谢稳态中的作用和机制[J].中华心血管病杂志(网络版),2022,5:1-6.
- [5] Kannan K, Vimalkumar K. A review of human exposure to microplastics and insights into microplastics as obesogens [J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 724989.
- [6] Foulds C E, Treviño L S, York B, et al. Endocrine-disrupting chemicals and fatty liver disease [J]. Nature Reviews Endocrinology, 2017, 13(8): 445-457.
- [7] Egusquiza R J, Blumberg B. Environmental obesogens and their impact on susceptibility to obesity: new mechanisms and chemicals [J]. Endocrinology, 2020, 161(3): 1-14.
- [8] Ragusa A, Svelato A, Santacroce C, et al. Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta [J]. Environment International, 2021, 146: 106274.
- [9] Schwabl P, Köppel S, Königshofer P, et al. Detection of various microplastics in human stool: a prospective case series [J]. Annals of Internal Medicine, 2019, 171(7): 453-7.
- [10] Amato-Lourenço L F, Carvalho-Oliveira R, Júnior G R, et al. Presence of airborne microplastics in human lung tissue [J]. Journal of Hazardous Materials, 2021, 416: 126124.
- [11] Ibrahim Y S, Tuan Anuar S, Azmi A A, et al. Detection of microplastics in human colectomy specimens [J]. JGH Open: an open access journal of gastroenterology and hepatology, 2021, 5(1): 116-21.
- [12] Leslie H A, Van Velzen M J M, Brandsma S H, et al. Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood [J]. Environment International, 2022, 163: 107199.
- [13] 张秀芹,徐春生,王寅,等.青岛市生活饮用水中微塑料分布特征[J].山东大学学报(医学版),2021,59:58-62.
- [14] Deng J, Ibrahim M S, Tan L Y, et al. Microplastics released from food containers can suppress lysosomal activity in mouse macrophages [J]. Journal of Hazardous Materials, 2022, 435: 128980.
- [15] 张天龙,陈杰,林勤保,等.微塑料在食品中的来源及其检测技术研究进展[J].分析测试学报,2021,40:1672-80.
- [16] Au S Y, Lee C M, Weinstein J E, et al. Trophic transfer of microplastics in aquatic ecosystems: Identifying critical research needs [J]. Integrated Environmental Assessment and Management, 2017, 13(3): 505-9.
- [17] Ramsperger A, Bergamaschi E, Panizzolo M, et al. Nano-and microplastics: a comprehensive review on their exposure routes, translocation, and fate in humans [J]. Nano Impact, 2023, 29: 100441.

- [18] Vethaak A D, Legler J. Microplastics and human health [J]. *Science*, 2021, 371(6530): 672–674.
- [19] Huang Y, He T, Yan M, et al. Atmospheric transport and deposition of microplastics in a subtropical urban environment [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 416: 126168.
- [20] Yao Y, Glamoclija M, Murphy A, et al. Characterization of microplastics in indoor and ambient air in northern New Jersey [J]. *Environmental Research*, 2022, 207: 112142.
- [21] Zhang J, Wang L, Kannan K. Microplastics in house dust from 12 countries and associated human exposure [J]. *Environment International*, 2020, 134: 105314.
- [22] 罗豫钦, 王祥辉, 梁博萱, 等. 微塑料暴露途径及其毒性效应研究进展 [J]. *中国职业医学*, 2021, 48: 98–102.
- [23] 王镜岩, 朱圣庚, 徐长法. 生物化学教程 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2008.
- [24] Szántó M, Gupte R, Kraus W L, et al. PARPs in lipid metabolism and related diseases [J]. *Progress in Lipid Research*, 2021, 84: 101117.
- [25] Adeva-Andany M M, Pérez-Felpete N, Fernández-Fernández C, et al. Liver glucose metabolism in humans [J]. *Bioscience Reports*, 2016, 36(6): e00416.
- [26] Chandel N S. Amino Acid Metabolism [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2021, 13(4): a040584.
- [27] Efeyan A, Comb W C, Sabatini D M. Nutrient-sensing mechanisms and pathways [J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 302–310.
- [28] Chandel N S. Signaling and Metabolism [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2021, 13(2): a040600.
- [29] Wang J, Li Y, Lu L, et al. Polystyrene microplastics cause tissue damages, sex-specific reproductive disruption and trans-generational effects in marine medaka (*Oryzias melastigma*) [J]. *Environmental Pollution*, 2019, 254(Pt B): 113024.
- [30] Lu L, Wan Z, Luo T, et al. Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice [J]. *The Science of the Total Environment*, 2018, 631–632: 449–458.
- [31] 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(Pt 1): 113122.
- [32] 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.
- [33] Li S, Wang Q, Yu H, et al. Polystyrene microplastics induce blood-testis barrier disruption regulated by the MAPK-Nrf2 signaling pathway in rats [J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2021, 28(35): 47921–47931.
- [34] 庄银, 王玉邦, 许秋瑾, 等. 微塑料环境暴露与人体健康效应研究进展 [J]. *环境科学研究*, 2023, 36: 1020–1031.
- [35] Aghaei Z, Mercer G V, Schneider C M, et al. Maternal exposure to polystyrene microplastics alters placental metabolism in mice [J]. *Metabolomics: Official journal of the Metabolomic Society*, 2022, 19(1): 1.
- [36] Stapleton P A. Toxicological considerations of nano-sized plastics [J]. *AIMS Environmental Science*, 2019, 6(5): 367–378.
- [37] Shiu H T, Pan X, Liu Q, et al. Dietary exposure to polystyrene nanoplastics impairs fasting-induced lipolysis in adipose tissue from high-fat diet fed mice [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 440: 129698.
- [38] Yang X, Jiang J, Wang Q, et al. Gender difference in hepatic AMPK pathway activated lipid metabolism induced by aged polystyrene microplastics exposure [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2022, 245: 114105.
- [39] Florance I, Chandrasekaran N, Gopinath P M, et al. Exposure to polystyrene nanoplastics impairs lipid metabolism in human and murine macrophages in vitro [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2022, 238: 113612.
- [40] Wang Q, Wu Y, Zhang W, et al. Lipidomics and transcriptomics insight into impacts of microplastics exposure on hepatic lipid metabolism in mice [J]. *Chemosphere*, 2022, 308(Pt 3): 136591.
- [41] Mu Y, Sun J, Li Z, et al. Activation of pyroptosis and ferroptosis is involved in the hepatotoxicity induced by polystyrene microplastics in mice [J]. *Chemosphere*, 2022, 291(Pt 2): 132944.
- [42] Fan X, Wei X, Hu H, et al. Effects of oral administration of polystyrene nanoplastics on plasma glucose metabolism in mice [J]. *Chemosphere*, 2022, 288(Pt 3): 132607.
- [43] Deng Y, Chen H, Huang Y, et al. Long-term exposure to environmentally relevant doses of large polystyrene microplastics

- disturbs lipid homeostasis via bowel function interference [J]. *Environmental Science & Technology*, 2022, 56(22): 15805–15817.
- [44] Deng Y, Yan Z, Shen R, et al. Enhanced reproductive toxicities induced by phthalates contaminated microplastics in male mice (*Mus musculus*) [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 406: 124644.
- [45] Lim D, Jeong J, Song K S, et al. Inhalation toxicity of polystyrene micro(nano)plastics using modified OECD TG 412 [J]. *Chemosphere*, 2021, 262: 128330.
- [46] Lai W, Xu D, Li J, et al. Dietary polystyrene nanoplastics exposure alters liver lipid metabolism and muscle nutritional quality in carnivorous marine fish large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 419: 126454.
- [47] Li A, Wang Y, Kulyar M F, et al. Environmental microplastics exposure decreases antioxidant ability, perturbs gut microbial homeostasis and metabolism in chicken [J]. *The Science of the Total Environment*, 2023, 856(Pt 1): 159089.
- [48] Chen Q, Lv W, Jiao Y, et al. Effects of exposure to waterborne polystyrene microspheres on lipid metabolism in the hepatopancreas of juvenile redclaw crayfish, *Cherax quadricarinatus* [J]. *Aquatic Toxicology*, 2020, 224: 105497.
- [49] Sun R, Xu K, Yu L, et al. Preliminary study on impacts of polystyrene microplastics on the hematological system and gene expression in bone marrow cells of mice [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, 218: 112296.
- [50] Gao M, Huang X, Song B L, et al. The biogenesis of lipid droplets: Lipids take center stage [J]. *Progress in Lipid Research*, 2019, 75: 100989.
- [51] Cohen S. Lipid droplets as organelles [J]. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 2018, 337: 83–110.
- [52] Bozza P T, Viola J P. Lipid droplets in inflammation and cancer [J]. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 2010, 82(4–6): 243–250.
- [53] Gutierrez P S. Foam cells in atherosclerosis [J]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2022, 119(4): 542–543.
- [54] Tan H, Yue T, Xu Y, et al. Microplastics reduce lipid digestion in simulated human gastrointestinal system [J]. *Environmental Science & Technology*, 2020, 54(19): 12285–12294.
- [55] Cheng W, Li X, Zhou Y, et al. Polystyrene microplastics induce hepatotoxicity and disrupt lipid metabolism in the liver organoids [J]. *The Science of the Total Environment*, 2022, 806: 150328.
- [56] Deloid G M, Cao X, Coreas R, et al. Incineration-generated polyethylene micro-nanoplastics increase triglyceride lipolysis and absorption in an in vitro small intestinal Epithelium Model [J]. *Environmental Science & Technology*, 2022, 56(17): 12288–97.
- [57] Muraleedharan R, Dasgupta B. AMPK in the brain: its roles in glucose and neural metabolism [J]. *The FEBS Journal*, 2022, 289(8): 2247–2262.
- [58] Hardie D G. AMP-activated protein kinase: maintaining energy homeostasis at the cellular and whole-body levels [J]. *Annual Review of Nutrition*, 2014, 34: 31–55.
- [59] Zhang Y, Yin K, Wang D, et al. Polystyrene microplastics-induced cardiotoxicity in chickens via the ROS-driven NF- $\kappa$ B-NLRP3-GSDMD and AMPK-PGC-1 $\alpha$  axes [J]. *The Science of the Total Environment*, 2022, 840: 156727.
- [60] Yin K, Lu H, Zhang Y, et al. Secondary brain injury after polystyrene microplastic-induced intracerebral hemorrhage is associated with inflammation and pyroptosis [J]. *Chemico-biological Interactions*, 2022, 367: 110180.
- [61] Solleiro-Villavicencio H, Gomez-De León C T, Del Río-Araiza V H, et al. The detrimental effect of microplastics on critical periods of development in the neuroendocrine system [J]. *Birth Defects Research*, 2020, 112(17): 1326–1340.
- [62] Zhao Y, Bao Z, Wan Z, et al. Polystyrene microplastic exposure disturbs hepatic glycolipid metabolism at the physiological, biochemical, and transcriptomic levels in adult zebrafish [J]. *The Science of the Total Environment*, 2020, 710: 136279.
- [63] Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism [J]. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2019, 20(4): 461–472.
- [64] Sun H, Chen N, Yang X, et al. Effects induced by polyethylene microplastics oral exposure on colon mucin release, inflammation, gut microflora composition and metabolism in mice [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, 220:

112340.

- [65] Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis [J]. *Journal of Hepatology*, 2018, 68 (2): 280–295.
- [66] Hauck A K, Bernlohr D A. Oxidative stress and lipotoxicity [J]. *Journal of Lipid Research*, 2016, 57(11): 1976–1986.
- [67] Barboza L G A, Lopes C, Oliveira P, et al. Microplastics in wild fish from North East Atlantic Ocean and its potential for causing neurotoxic effects, lipid oxidative damage, and human health risks associated with ingestion exposure [J]. *The Science of the Total Environment*, 2020, 717: 134625.
- [68] Wang W, Guan J, Feng Y, et al. Polystyrene microplastics induced nephrotoxicity associated with oxidative stress, inflammation, and endoplasmic reticulum stress in juvenile rats [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 1059660.
- [69] 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.
- [70] Sipos A, Kim K J, Sioutas C, et al. Evidence for nanoparticle-induced lysosomal dysfunction in lung adenocarcinoma (A549) cells [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(21): 5253.
- [71] Horita S, Nakamura M, Suzuki M, et al. Selective insulin resistance in the kidney [J]. *BioMed Research International*, 2016: 5825170.
- [72] Gao Y F, Zhang M N, Wang T X, et al. Hypoglycemic effect of D-chiro-inositol in type 2 diabetes mellitus rats through the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2016, 433: 26–34.
- [73] Shi C, Han X, Guo W, et al. Disturbed gut-liver axis indicating oral exposure to polystyrene microplastic potentially increases the risk of insulin resistance [J]. *Environment International*, 2022, 164: 107273.
- [74] Huang D, Zhang Y, Long J, et al. Polystyrene microplastic exposure induces insulin resistance in mice via dysbacteriosis and pro-inflammation [J]. *The Science of the Total Environment*, 2022, 838(Pt 1): 155937.

## Research progresses on the metabolism-disturbing effects of micro-nano plastics and its related molecular mechanisms

Weng Dan, Huang Shuxian, Zhang Danyang

(School of Environmental & Biological Engineering, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094, China)

**Abstract:** Due to the widely use of plastic products, an increasing number of micro-nano plastics (MNPs) particles are released into the environment, and which become a global environmental problem. MNPs can enter the human body through the different routes, and which harm human health. The potential health risks caused by MNPs have gradually become a research hotspot. There have been numerous research reports on the detection of MNPs in different tissues of the human body and their potential harm to the different organs and systems. In the report, the research results of microplastics during recent years were retrieved, the exposure pathways of MNPs entering the human body were summarized, the effects and possible mechanisms of MNPs on animal metabolic system from different levels were reviewed, and the future research focus and direction were discussed.

**Keywords:** micro-nano plastics; metabolism; exposure pathways; metabolic syndromes; metabolism-disturbing effect

(责任编辑:陈俊)