DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20260427004
引用格式: 凌敏, 张薇, 陆罗定, 等. 纳米级和食品级二氧化钛对小鼠肝脏毒性的影响[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(18): 270–276.
Ling Min, Zhang Wei, Lu Luoding, et al. Effects of nano-grade and food-grade titanium dioxide on hepatotoxicity in mice [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(18): 270–276. (in Chinese with English abstract).

纳米级和食品级二氧化钛对小鼠肝脏毒性的影响

凌 敏, 张 薇, 陆罗定, 梁 婕*

(江苏省疾病预防控制中心毒理与风险评估研究所, 南京 210009)

摘 要: 目的 探讨纳米级和食品级 TiO_2 对小鼠肝脏毒性的影响。**方法** 将 80 只昆明种小鼠随机分为对照组和不同粒径的 TiO_2 染毒组, 通过灌胃方式给予小鼠纳米级 TiO_2 (Nano-TiO_2)或食品级 TiO_2 (E171)混悬液(剂量分别为 50、150 和 500 mg/kg BW), 连续 14 d, 以纯净水作为阴性对照组。试验结束后, 检测相关生化指标, 计算肝脏系数并检测肝脏抗氧化性能指标。0、25、50、100 μg/mL 的 Nano-TiO_2 或 E171 混悬液处理小鼠 AML12 细胞后, 检测细胞活力及活性氧(reactive oxygen species, ROS)的含量。**结果** 经过 14 d 的染毒后, 不管是纳米级还是食品级的 TiO_2 对小鼠的体质量及肝脏系数和与肝脏相关的生化指标均未出现明显影响。Nano-TiO_2 对小鼠肝脏产生了一定的氧化损伤, 而 E171 对小鼠的肝脏抗氧化性能指标均没有明显的影响; 各剂量组的 Nano-TiO_2 均会降低细胞活力, 且升高细胞内 ROS 水平, 而 E171 只有 100 μg/mL 质量浓度组才出现细胞活力下降, ROS 含量增加。**结论** 在同等暴露条件下, Nano-TiO_2 的肝脏氧化毒性较食品添加剂 E171 更强。本研究可为食品添加剂 E171 的安全应用提供参考依据。

关键词: 纳米颗粒; 二氧化钛; 抗氧化; 肝损伤
中图分类号: R994.4 **文献识别码:** A **文章编号:** 2095–0381(2026)18–0270–07

Effects of nano-grade and food-grade titanium dioxide on hepatotoxicity in mice

LING Min, ZHANG Wei, LU Luo-Ding, LIANG Jie*

(*Institute of Toxicology and Risk Assessment*, *Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention*, *Nanjing* 210009, *China*)

ABSTRACT: Objective To investigate the hepatotoxic effects of nano-sized and food-grade TiO_2 on mice liver. **Methods** A total of 80 Kunming mice was randomly divided into the control group and TiO_2 exposure groups with different particle sizes. The mice were intragastrically administered with nano-sized titanium dioxide (Nano-TiO_2) or food-grade TiO_2 (E171) suspension at doses of 50, 150 and 500 mg/kg BW for 14 consecutive days. Purified water was used as the negative control. At the end of the experiment related biochemical indexes were determined, the liver coefficient was calculated and liver antioxidant indexes were detected. Mice AML12 cells were treated with Nano-TiO_2 or E171 suspension at concentrations of 0, 25, 50 and 100 μg/mL, and cell viability and intracellular reactive oxygen

收稿日期: 2026-04-27
第一作者: 凌敏(1984—), 女, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向为毒理学检测与风险评估。E-mail: lingmingeng@163.com
***通信作者:** 梁婕(1982—), 女, 硕士, 主任医师, 主要研究方向为毒理学检测与风险评估。E-mail: liangj@jscdc.cn

species (ROS) content were subsequently measured. **Results** After 14 days of exposure, neither nano-sized nor food-grade TiO_2 exerted significant effects on body weight, liver coefficient and liver-related biochemical indexes in mice. Nano-TiO_2 induced obvious oxidative damage in the liver of mice, while E171 had no significant influence on hepatic antioxidant indexes. In all dose groups, Nano-TiO_2 reduced cell viability and increased intracellular ROS levels. Decreased cell viability and elevated ROS content were only observed in the 100 μg/mL E171 treatment group. **Conclusion** Under the research same exposure conditions, the hepatic oxidative toxicity of Nano-sized TiO_2 is stronger than that of the food additive E171. This research provides a scientific basis for the safe application of food additive E171.

KEY WORDS: nanoparticles; titanium dioxide; antioxidation; liver injury

0　引　言

二氧化钛(titanium dioxide, TiO_2)是元素钛的天然氧化物, 为白色无味粉末, 又名钛白, 其具有较好的光泽度、高折射率、抗染色等特征[1−4]。TiO_2 作为一种食品着色剂在食品的加工生产中广泛使用, 且被欧盟批准为食品添加剂并编号为 E171[5−9]。美国现行规定允许 TiO_2 作为免于认证的色素在各类食品中使用, 量不超过食品重量的 1%[7]。

近年来, 随着纳米技术的发展, 食品级 TiO_2 (E171)在食品领域中的应用所占比例成指数增长。人体每日通过膳食摄入的 E171 可达数百毫克[10−14]。据文献报道, 对市售的 E171 粉末进行分析, 检测结果发现, 约有 36%的颗粒粒径都在纳米级别。但由于纳米颗粒在纳米尺度下, 会呈现出不同于其分子形式的物理化学性质, 对生态环境及人体健康都会造成与常规尺度不同的生物学效应, 因此对人体健康的影响也需要重新评估[15−18]。欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)于 2021 年发布了关于 E171 的最新重新评估报告, 结论表明 E171 中的 TiO_2 纳米颗粒(Nano-TiO_2)可能通过 DNA 链断裂和染色体损伤产生基因毒性[8,19−21]。目前, E171 作为食品添加剂的安全性使用受到广泛的关注。

研究表明 Nano-TiO_2 颗粒通过血液循环分布并积累到全身各个器官, 由于肝脏是人体最重要的解毒器官, 并且肝脏也是 Nano-TiO_2 颗粒积累的主要靶器官之一, 所以评价 Nano-TiO_2 颗粒对肝脏的毒性影响是评价纳米颗粒安全性的重要指标[22−25]。因此本研究拟从 E171 及 Nano-TiO_2 对小鼠生长、肝脏器系数、肝脏抗氧化性能指标及血生化指标等方面进行比较, 且通过对小鼠正常肝(AML12)细胞的活力及细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的影响, 探讨纳米与食品级的 TiO_2 是否会对小鼠肝脏产生毒性, 为 TiO_2 在食品领域的安全应用提供科学依据。

1　材料与方法

1.1　仪器与试剂

TENAI G2 TF20 200KV 透射电子显微镜(美国 FEI 公司); SPECTRAMAX 酶标仪(美国 BD 公司); AU640 型生化分析仪(日本 OLYMPUS 公司); Scientz-IID 超声波细胞破碎机(宁波新生物科技股份有限公司); CO_2 细胞培养箱(美国 Thermo Electron 公司); PL203 电子天平(精度 1 mg, 美国 METTLER TOLEDO 公司); DT5-4B 低速离心机(北京时代北利离心机有限公司)。

Nano-TiO_2(纯度 99.0%, 美国 NanoAmor 公司); E171(纯度 99.2%, 江苏沪申钛白科技有限公司); 生化试剂盒(宁波美康生物科技有限公司); DMEM/F 12 培养基(1%青霉素混合液、链霉素混合液)(美国 Gibco 公司); 总超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所); 小牛胎牛血清、2',7'-二氯荧光素二乙酸酯(2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate, DCFH-DA)、八肽胆囊收缩素(cholecystokinin octapeptide, CCK-8)(碧云天生物技术有限公司)。

1.2　实验动物分组及处理

SPF 级健康昆明种小鼠 80 只, 体重 25.0~30.0 g, 雌雄各半, 由浙江维通利华实验动物技术有限公司桐乡分公司提供。入室适应性饲养 3 d 后, 对动物进行称重并随机分为实验组和对照组, 每组 5 只雄性和 5 只雌性小鼠。通过灌胃方式给予小鼠 Nano-TiO_2 或 E171 混悬液(剂量分别为 50、150 和 500 mg/kg BW), 连续 14 d, 每天一次, 以纯净水作为阴性对照组。实验期间实验室温度 20~24 ℃, 湿度 40%~70%。动物自由饮水、摄食。本研究涉及的研究内容经由江苏省疾病预防控制中心伦理委员会所批准, 伦理号: 2022021。

1.3　细胞培养和处理

小鼠肝(AML12)细胞购于中国科学院细胞库。细胞于 10% 10FBS 和 1%青霉素混合液、链霉素混合液的 DMEM/F 12 培养基中, 置 37 ℃、5% CO_2 培养箱中常规培养。质量浓度为 0、25、50、100 μg/mL 的 Nano-TiO_2 或 E171 处理细胞 24 h 用于检测细胞活力, 处理 6 h 用于检测细胞 ROS 水平。

1.4 样品处理方法

Nano-TiO_2 和 E171 均为不溶性物质。采用透射电子显微镜观察 E171 的尺寸与形貌，透射电镜图见图 1。使用纳米测量分析软件(Nano Measurer 1.2.5)对测量结果进行分析，并计算 TiO_2 颗粒的平均粒径。本研究中在进行受试物配制时，均使用灭菌注射用水(本研究阴性对照)配制，超声波振荡 3 min 制成受试物混悬液，现配现用。

1.5 小鼠相关检测指标

灌胃 14 d 后，称量实验小鼠体重，采用摘眼球法采集血液放入离心管，室温静置 30 min, 3000 r/min 离心 10 min 后吸取上层血清，采用全自动生化分析仪检测谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)水平。处死动物，称取肝的绝对重量，计算肝/体比值。取 0.2 g 肝组织，制成 5%肝组织匀浆，采用相应试剂盒检测 SOD、MDA 和 GSH 含量。

1.6 CCK8 细胞活力检测

小鼠 AML12 细胞铺设于 96 孔板密度为 5000 个/孔，设置 4 个复孔，待细胞完全贴壁后加入不同浓度的 Nano-TiO_2 或 E171 混悬液，培养 24 h。染毒时间结束后每孔中加入 10 μL 的 CCK-8 试剂，孵育 2 h。用酶标仪检测 450 nm 处的吸光度，计算细胞存活率。

1.7 细胞 ROS 测定

小鼠 AML12 细胞接种于 12 孔板中，每孔约为 5×10^5 个细胞，设置 4 个复孔，待细胞完全贴壁后加入不同浓度的 Nano-TiO_2 或 E171 混悬液，继续培养 6 h 后移除染毒液，然后每孔 500 μL 加入浓度为 10 μmol/L 的 DCFH-DA 溶液，在培养箱中孵育 20 min 后用酶标仪进行检测。

1.8 数据处理

实验结果数据用均值±标准偏差表示。SPSS 13.0 软件进行方差分析或 t 检验，$P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。图均使用 Graphpad Prism 5.0 软件进行绘制。

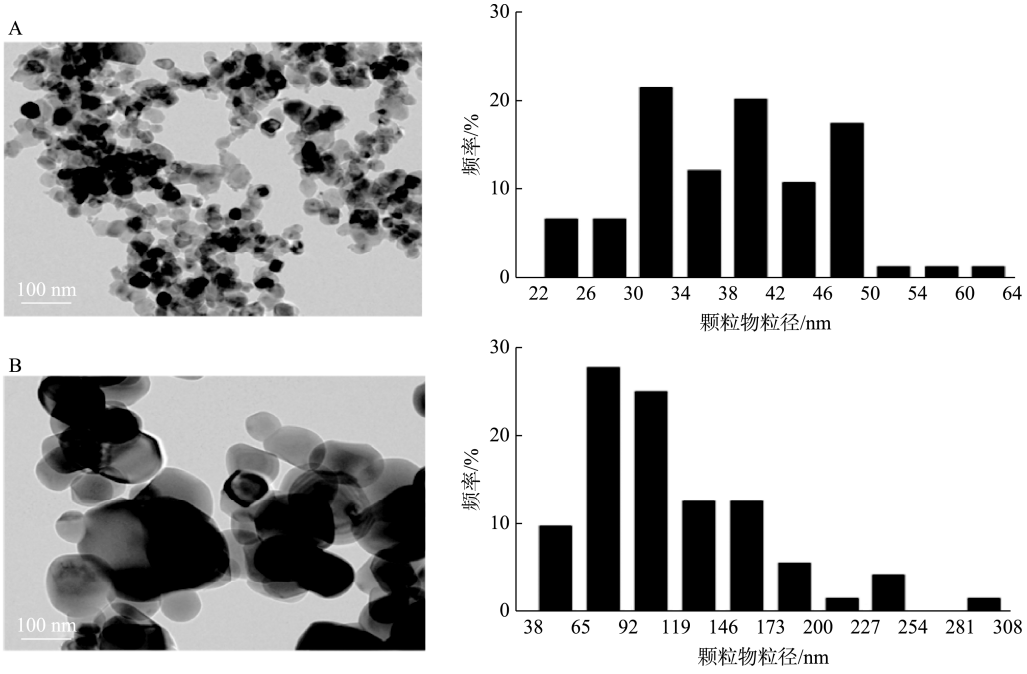
2 结果与分析

2.1 TiO_2 颗粒的表征

透射电子显微镜下 Nano-TiO_2 颗粒的最大粒径为 60.28 nm，最小粒径为 22.24 nm，平均粒径为(37.73±7.79) nm。E171 颗粒最大粒径为 306.53 nm，最小粒径为 38.03 nm，平均粒径为(115.62±52.26) nm，其中 100 nm 以下颗粒的占比约为 43%，见图 1。

2.2 纳米级和食品级 TiO_2 对小鼠体重及肝脏系数的影响

染毒期间，Nano-TiO_2 和 E171 各剂量染毒组小鼠均未见明显异常，饮水量和进食量未见明显改变。各组间小鼠体重在染毒前后差异均无统计学意义($P>0.05$)，各剂量组的肝脏系数与对照组相比，差异均无统计学意义($P>0.05$)，见表 1。结果提示经 Nano-TiO_2 和 E171 染毒后，并未影响小鼠的体重及肝脏系数。



注: A. Nano-TiO_2; B. E171。

图 1 TiO_2 颗粒透射电子显微镜图像和粒径分布

Fig.1 Transmission electron microscopy images and particle size distribution of TiO_2 particles

表 1　TiO_2 颗粒对小鼠体重及肝脏系数的影响
Table 1　Effects of TiO_2 particles on body weight and liver coefficient in mice

剂量组	初始体重/g		染毒后体重/g		肝/体/%	
	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性
对照	20.70±0.72	20.30±0.87	28.78±0.86	31.56±1.41	5.22±0.43	4.87±0.52
Nano-TiO_2 (50 mg/kg)	19.90±0.72	20.68±0.76	27.52±1.59	32.78±1.08	5.14±0.40	4.82±0.40
Nano-TiO_2 (150 mg/kg)	19.82±1.38	20.90±0.62	27.14±2.26	32.04±1.45	4.85±0.41	5.28±0.25
Nano-TiO_2 (500 mg/kg)	20.26±0.98	20.22±0.73	27.74±1.65	31.32±1.60	4.83±0.28	4.87±0.33
E171 (50 mg/kg)	19.96±1.15	20.04±0.66	27.48±1.60	31.34±1.11	4.98±0.49	5.09±0.20
E171 (150 mg/kg)	19.58±1.04	20.22±0.83	26.92±1.60	31.42±1.57	4.84±0.43	5.05±0.23
E171 (500 mg/kg)	19.50±0.31	20.44±0.46	26.94±0.93	32.24±1.17	4.65±0.41	5.00±0.44

2.3　纳米级和食品级 TiO_2 对小鼠肝组织抗氧化酶活性的影响

由表 2 可见, Nano-TiO_2 的中高剂量组与对照组相比, 雌雄小鼠的 CAT 活性均极显著下降(P<0.01)。高剂量组的雌雄小鼠 MDA 活性较对照组升高, 而 GSH 和 SOD 活性与对照组相比却显著降低(P<0.05); E171 各剂量组的雌雄小鼠肝组织抗氧化酶活性与其溶剂对照组相比, 却没有观察到显著变化(P>0.05)。结果提示 Nano-TiO_2 浓度升高可导致小鼠肝脏 SOD、CAT、GSH 活性降低, MDA 水平升高, 引发肝脏氧化损伤。

2.4　纳米级和食品级 TiO_2 对小鼠血清生化指标的影响

小鼠血清生化结果显示, Nano-TiO_2 雌性小鼠高剂量组和雄性小鼠低剂量组的血清 ALB 与对照组相比显著升高 (P<0.05), 但考虑到数值均在实验室的历史范围(25.25~34.70 g/L)内, 而且没有出现明显的剂量反应关系, 因此结果不提示有异常。其他各剂量组的血清生化指标均未出现显著改变(P>0.05); E171 各剂量组的血清 TP、ALB、ALT、AST 等血清生化指标与溶剂对照组相比, 并未显示出显著差异(P>0.05), 见表 3。结果说明 Nano-TiO_2 和 E171 均未对小鼠肝脏相关生化指标造成影响。

2.5　纳米级和食品级 TiO_2 对小鼠 AML12 细胞存活率的影响

由图 2 可知, 25、50、100 μg/mL 的 Nano-TiO_2 在处理 AML12 细胞 24 h 后, 各剂量组的细胞相对存活率分别下降为 90.08%、81.46%、76.96%; 而 E171 处理细胞 24 h 后, 只有 100 μg/mL 处理组细胞相对存活率降低最明显为 91.57%。结果提示 Nano-TiO_2 对 AML12 细胞产生毒性较 E171 强。

2.6　纳米级和食品级 TiO_2 对小鼠 AML12 细胞 ROS 的影响

图 3 结果显示, 不同剂量浓度的 Nano-TiO_2 在处理 AML12 细胞 6 h 后 ROS 水平与对照组相比均极显著升高 (P<0.01); E171 处理组仅在 100 μg/mL 质量浓度组细胞内 ROS 含量比对照组高(P<0.05)。这表示 Nano-TiO_2 在低剂量浓度时就可以促使细胞产生大量 ROS, 而 E171 则需要在更高剂量水平下才能提高细胞内的 ROS 水平。

表 2　TiO_2 颗粒对小鼠肝组织抗氧化酶活性的影响
Table 2　Effects of TiO_2 particles on antioxidant enzyme activities in mice liver tissue

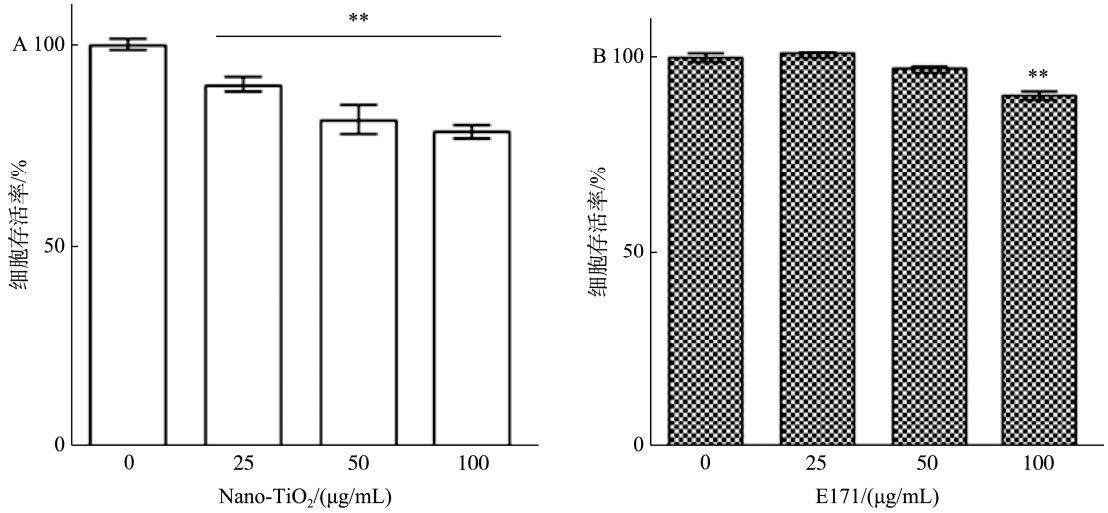
剂量组	CAT/(U/mgprot)		MDA/(nmol/mgprot)		GSH/(nmol/mgprot)		SOD/(U/mgprot)	
	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性
对照	27.68±2.81	27.20±2.01	2.96±0.37	2.68±0.45	492.10±48.82	508.15±33.70	417.01±22.78	418.19±10.65
Nano-TiO_2 (50 mg/kg)	27.42±1.51	25.44±2.56	2.77±0.62	2.99±0.25	491.14±29.02	509.60±14.94	409.74±13.42	404.80±18.00
Nano-TiO_2 (150 mg/kg)	21.56±1.73**	22.02±2.06**	3.05±0.74	3.01±0.26	473.30±30.83	483.61±42.32	408.10±22.01	406.34±12.85
Nano-TiO_2 (500 mg/kg)	20.03±2.99**	21.39±1.48**	4.02±0.47*	4.25±0.41**	428.81±29.08*	450.57±45.30*	389.96±15.05*	393.86±23.30*
E171 (50 mg/kg)	27.43±2.87	28.57±2.87	2.97±0.60	3.05±0.41	508.34±40.51	495.41±12.26	414.59±13.44	415.43±8.39
E171 (150 mg/kg)	27.60±1.37	28.04±3.18	3.07±0.48	3.13±0.42	491.44±31.43	489.49±22.61	410.33±14.67	410.63±15.19
E171 (500 mg/kg)	27.91±1.37	28.85±1.90	3.08±0.08	3.17±0.44	470.93±47.69	477.29±31.69	406.44±11.06	413.54±22.54

注: 与对照组相比, *表示差异显著(P<0.05); **表示差异极显著(P<0.01), 表 3 同。

表 3 TiO_2 颗粒对小鼠肝血清生化指标的影响

Table 3 Effects of TiO_2 particles on hepatic and serum biochemical indices in mice

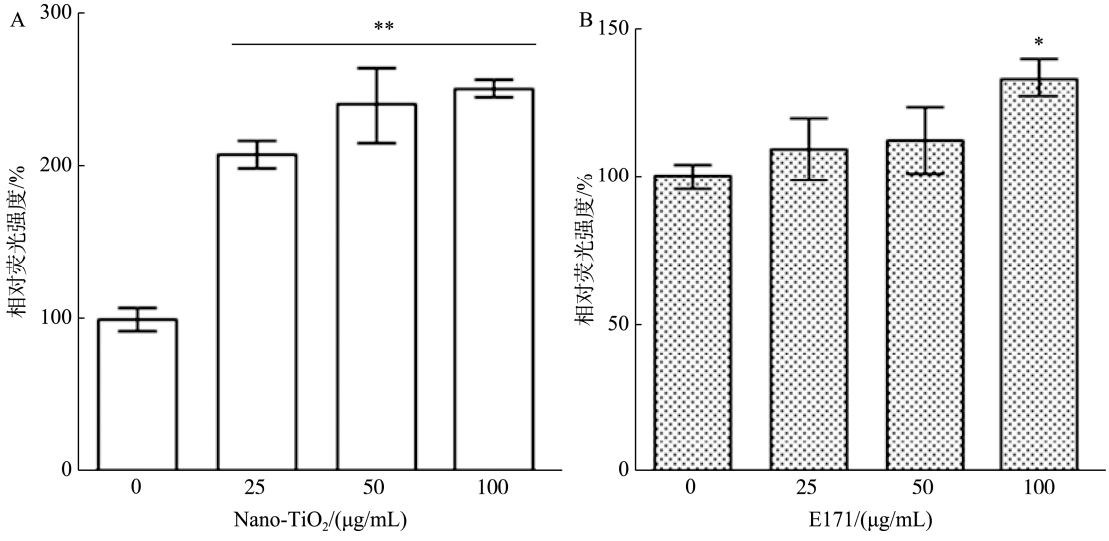
剂量组	TP/(g/L)		ALB/(g/L)		ALT/(U/L)		AST/(U/L)	
	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性
对照组	60.70±3.56	61.77±2.78	27.83±0.89	28.13±1.53	40.65±5.33	37.07±5.29	129.53±16.56	126.30±18.22
Nano-TiO_2 (50 mg/kg)	58.18±3.16	63.23±2.18	27.83±1.01	30.42±1.03**	38.38±2.96	37.80±4.63	132.43±24.82	133.15±30.49
Nano-TiO_2 (150 mg/kg)	58.53±3.13	61.05±2.51	28.55±1.00	28.87±1.33	39.62±3.61	40.00±6.00	131.22±24.39	128.12±14.88
Nano-TiO_2 (500 mg/kg)	61.48±5.00	62.42±1.66	30.20±3.24*	28.90±0.82	41.18±3.81	36.68±3.40	137.38±27.60	126.85±22.77
E171 (50 mg/kg)	59.20±6.26	62.18±5.47	28.72±2.06	29.20±1.37	37.77±1.73	37.65±2.23	134.38±18.82	123.57±25.03
E171 (150 mg/kg)	58.90±6.54	63.00±3.71	29.42±2.16	30.48±1.74	39.93±2.63	39.05±3.79	135.87±17.51	128.77±14.85
E171 (500 mg/kg)	60.42±2.83	62.92±4.15	28.25±1.83	28.25±2.80	39.67±4.70	39.90±3.49	132.63±16.95	131.32±16.44



注: 与对照组相比, **表示差异极显著(P<0.01), 图 3 同。

图 2 TiO_2 颗粒对小鼠 AML12 细胞活力的影响

Fig.2 Effects of TiO_2 particles on the viability of mouse AML12 cells



注: 与对照组相比, *表示差异显著(P<0.05)。

图 3 TiO_2 颗粒对小鼠 AML12 细胞 ROS 的影响

Fig.3 Effects of TiO_2 particles on ROS in mouse AML12 cells

3　讨论与结论

物质的特性与大小、结构有密切关系, 纳米级颗粒与普通粒径的颗粒物相比, 其理化特性的改变, 导致其生物学效应也发生了变化。随着 TiO_2 颗粒粒径缩小, 它的表面分子数呈现指数级别增加[26]。当 TiO_2 颗粒进入生物体内后, 表面分子数激增带来的高活性可能打破生物平衡, 引发毒性效应。研究表明 Nano-TiO_2 在肝脏蓄积后, 会生成过量的 ROS, 打破氧化平衡, 进而导致肝脏的氧化损伤[27–29]。

本研究给予小鼠不同浓度(0、50、150 和 500 mg/kg BW)的 Nano-TiO_2 和 E171 混悬液 14 d 灌胃处理后发现, 不管是纳米级还是食品级的 TiO_2 对小鼠的体质量及肝脏系数和与肝脏相关的生化指标均未出现明显影响。Nano-TiO_2 处理组 SOD、CAT、GSH 活性均降低, 而 MDA 水平升高, 提示机体抗氧化能力下降。但相同浓度剂量下, E171 对小鼠的肝脏抗氧化性能指标均没有明显的影响。在细胞水平上, 25、50、100 μg/mL 的 Nano-TiO_2 在处理小鼠肝(AML12)细胞 24 h 后均会降低细胞活力, 且升高细胞内 ROS 水平; 而 E171 只有 100 μg/mL 质量浓度组才出现细胞活力下降, ROS 含量增加。这些结果说明了 Nano-TiO_2 比 E171 对机体产生的氧化损伤能力更强, 肝脏毒性更大。产生这样的结果考虑是因为 TiO_2 的生物学效应与粒径大小有关, 粒径越大其毒性越小。本研究所使用的 E171 只有 43%颗粒处于纳米级别。

有研究用 0.2 g/kg 或 1.0 g/kg 体重的 Nano-TiO_2 对 SD 大鼠进行器官滴注, 在滴注后第 3 d、7 d, 1 g/kg 体重剂量组的肝、肾组织钛含量较第 1 d 明显升高, 肺组织钛含量降低, 并且肝、肾、肺组织的 DNA 损伤水平明显升高, 抗氧化指标 SOD 及谷胱甘肽过氧化物酶水平降低且呈剂量依赖性[7]。还有研究每天通过尾静脉注射 0~150 mg/kg 的 TiO_2 对小鼠进行 2 周的染毒, 结果发现各 TiO_2 组肝组织抗氧化酶活性均低于对照组, 且有剂量反应关系。并且肝脏系数和血清 ALT、AST、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶水平随着 TiO_2 的剂量升高而升高[30]。这些文献报道和我们的研究结果基本一致, 都指明了 TiO_2 能够使肝脏抗氧化系统遭受损害, 从而对肝细胞产生毒性作用。

以往对 Nano-TiO_2 的安全性评估研究多数是采用尾静脉、腹膜注射、器官滴注或者体外实验体系等进行。但是, 在日常生活中, TiO_2 作为一种食品添加剂使用时通常是通过口服途径将其摄入体内, 所以, 之前的一些研究结果并不能很好地作为 TiO_2 作为食品添加剂的生物安全性依据[31]。并且现阶段对 E171 的研究相对较少, 这造成对 E171 进行风险评估时, 往往会采用 Nano-TiO_2 的数据来进行评价。不考虑颗粒的尺寸大小及暴露方式都会导致对 E171 安全性评估结果出现偏颇, 而本研究通过对纳米级和食品级的 TiO_2 对肝脏的氧化损伤进行了一个对比, 旨在为 E171 作为食品添加剂的安全性使用提供了一定的参考价值及依据。

参考文献

[1] 陈章健, 韩硕, 郑湃, 等. 锐钛矿型纳米二氧化钛经口暴露 90 天对 Sprague-Dawley 大鼠血常规指标的影响[J]. 北京大学学报(医学版), 2021, 53(6): 1205–1208.
Chen Zhangjian, Han Shuo, Zheng Pai, et al. Effect of oral exposure of anatase nano-titanium dioxide for 90 days on blood routine indexes in Sprague-Dawley rats [J]. Journal of Peking University (Health Sciences), 2021, 53(6): 1205–1208.

[2] Navarro Pacheco N I, Roubalova R, Semerad J, et al. *In vitro* interactions of TiO_2 nanoparticles with earthworm coelomocytes: immunotoxicity assessment [J]. Nanomaterials, 2021, 11(1): 250.

[3] Kazimirova A, El Yamani N, Rubio L, et al. Effects of titanium dioxide nanoparticles on the *Hprt* gene mutations in V79 *Hamster* cells [J]. Nanomaterials, 2020, 10(3): 465.

[4] Sarikhani M, Vaghefi Moghaddam S, Firouzamandi M, et al. Harnessing rat derived model cells to assess the toxicity of TiO_2 nanoparticles [J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2022, 33(5): 41.

[5] Herrera-Rodríguez M A, del Pilar Ramos-Godinez M, Cano-Martínez A, et al. Food-grade titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles induce toxicity and cardiac damage after oral exposure in rats [J]. Particle and Fibre Toxicology, 2023, 20(1): 43.

[6] Chen Zhangjian, Wang Yun, Ba Te, et al. Genotoxic evaluation of titanium dioxide nanoparticles *in vivo* and *in vitro* [J]. Toxicology Letters, 2014, 226(3): 314–319.

[7] Bischoff N S, de Kok T M, Sijm D T H M, et al. Possible adverse effects of food additive E171 (titanium dioxide) related to particle specific human toxicity, including the immune system [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 22(1): 207.

[8] Ling Min, Liang Jie, Lyu Zhongming, et al. Genotoxicity assessment of food-grade titanium dioxide [J]. Food and Chemical Toxicology, 2025, 201: 115476.

[9] 段淑敏, 张永亮, 王云. 纳米二氧化钛与脂多糖对小鼠肝脏抗氧化性能的影响[J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(3): 395–400.
Duan Shumin, Zhang Yongliang, Wang Yun. Effects of titanium dioxide nanoparticles and lipopolysaccharide on antioxidant function of liver tissues in mice [J]. Journal of Peking University (Health Sciences), 2018, 50(3): 395–400.

[10] 凌敏, 梁婕, 张薇, 等. 纳米二氧化钛对大鼠血常规和凝血指标的影响[J]. 江苏预防医学, 2019, 30(5): 496–498, 501.
Ling Min, Liang Jie, Zhang Wei, et al. Effects of Nano-TiO_2 on blood routine and coagulation in rats [J]. Jiangsu Journal of Preventive Medicine, 2019, 30(5): 496–498, 501.

[11] 陈章健, 王云, 贾光. 纳米二氧化钛食品安全性研究进展[J]. 卫生研究, 2015, 44(6): 1036–1041.
Chen Zhangjian, Wang Yun, Jia Guang. Research progress on food safety of nano-titanium dioxide [J]. Journal of Hygiene Research, 2015, 44(6): 1036–1041.

[12] 冯本秀, 徐海娟, 杨敏, 等. 纳米二氧化钛对大鼠淋巴细胞 DNA 损伤的影响[J]. 职业与健康, 2011, 27(13): 1489–1491.
Feng Benxiu, Xu Haijuan, Yang Min, et al. DNA damage of lymphocytes

of rat induced by nano TiO_2 [J]. Occupation and Health, 2011, 27(13): 1489–1491.

[13] 孙拿拿, 张倩男, 梁春来, 等. 食品添加剂二氧化钛和纳米二氧化钛对大鼠肝脏 DNA 损伤作用的评价[J]. 中国食品卫生杂志, 2023, 35(9): 1258–1264.
Sun Nana, Zhang Qiannan, Liang Chunlai, et al. Evaluation of DNA damage caused by the food additive titanium dioxide and nano-titanium dioxide [J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2023, 35(9): 1258–1264.

[14] 张天宇, 谢志雄. 食品级二氧化钛的口服安全性评估[J]. 食品安全导刊, 2018(12): 93–95.
Zhang Tianyu, Xie Zhixiong. Oral safety evaluation of food-grade titanium dioxide [J]. China Food Safety Magazine, 2018(12): 93–95.

[15] Cao Y, Wang H L, Liang C L, et al. Characterization of food-additive titanium dioxide and dietary exposure to titanium dioxide nanoparticles among the chinese population [J]. Nanomaterials, 2024, 14(17): 1427.

[16] 彭秀秀. 纳米二氧化钛诱导肝损伤的作用机制研究[D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2025: 11.
PENG Xiuxiu. Study on the mechanism of liver injury induced by nano-titanium dioxide [D]. Shenyang: Shenyang Medical College, 2025: 11.

[17] 徐云东, 周滔, 倪娟, 等. 二种晶型纳米二氧化钛诱导细胞氧化和遗传毒性的差异分析[J]. 毒理学杂志, 2024, 38(6): 444–448, 454.
Xu Yundong, Zhou Tao, Ni Juan, et al. Differential analysis of cellular oxidation and genotoxicity induced by two crystalline forms of titanium dioxide nanoparticles [J]. Journal of Toxicology, 2024, 38(6): 444–448, 454.

[18] 郝志清, 谢婧, 李丽华. 鞣花酸对纳米二氧化钛颗粒诱导肝损伤的保护作用及其机制[J]. 遵义医科大学学报, 2024, 47(6): 577–586.
Hao Zhiqing, Xie Jing, Li Lihua. The protective effect and mechanism of ellagic acid on liver injury induced by titanium dioxide nanoparticles [J]. Journal of Zunyi Medical University, 2024, 47(6): 577–586.

[19] 方艳艳. 纳米二氧化钛暴露诱发小鼠运动功能障碍的神经毒性作用及机制研究[D]. 武汉: 中南财经政法大学, 2024: 2
Fang Yanyan. Study on the neurotoxicity and mechanism of titanium dioxide nanoparticles exposure-induced motor dysfunction in mice [D]. Wuhan: Zhongnan University of Economics and Law, 2024: 2.

[20] 孔玉雯, 朱金芳, 李丽华. 萝卜硫素对纳米二氧化钛诱导小鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国食品学报, 2025, 25(1): 160–168.
Kong Yuwen, Zhu Jinfang, Li Lihua. Protective effect of sulforaphane on nano-titanium dioxide-induced liver injury in mice [J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2025, 25(1): 160–168.

[21] Akagi J I, Mizuta Y, Akane H, et al. Oral toxicological study of titanium dioxide nanoparticles with a crystallite diameter of 6nm in rats [J]. Particle and Fibre Toxicology, 2023, 20(1): 23.

[22] Hong Fashui, Ji Jianhui, Ze Xiao, et al. Liver inflammation and fibrosis induced by long-term exposure to nano titanium dioxide (TiO_2) nanoparticles in mice and its molecular mechanism [J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2020, 16(5): 616–625.

[23] Hong Jie, Zhang Yuqing. Murine liver damage caused by exposure to nano-titanium dioxide [J]. Nanotechnology, 2016, 27(11): 112001.

[24] Shi Jiaqi, Ma Ying, Yu Nairui, et al. Key toxic pathways of hepatotoxicity induced by titanium dioxide nanoparticles through multi-omics analysis [J]. Food and Chemical Toxicology, 2025, 201: 115457.

[25] Khan J, Kim N D, Bromhead C, et al. Hepatotoxicity of titanium dioxide nanoparticles [J]. Journal of Applied Toxicology, 2025, 45(1): 23–46.

[26] El-Ghor A A, Noshy M M, Galal A, et al. Normalization of nano-sized TiO_2-induced clastogenicity, genotoxicity and mutagenicity by chlorophyllin administration in mice brain, liver, and bone marrow cells [J]. Toxicological Sciences, 2014, 142(1): 21–32.

[27] Hong Fashui, Ze Xiao, Li Lingjuan, et al. Nano-TiO_2 reduces testosterone production in primary cultured leydig cells from rat testis through the cyclic adenosine phosphate/cyclic guanosine phosphate/epidermal growth factor receptor/matrix metalloproteinase signaling pathway [J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2021, 17(3): 477–486.

[28] Li Fengmin, Liang Zhi, Zheng Xiang, et al. Toxicity of nano-TiO_2 on algae and the site of reactive oxygen species production [J]. Aquatic Toxicology, 2015, 158: 1–13.

[29] Zhang Wenqi, Sun Jiaxin, Liu Fangyuan, et al. Alleviative effect of lactoferrin interventions against the hepatotoxicity induced by titanium dioxide nanoparticles [J]. Biological Trace Element Research, 2024, 202(2): 624–642.

[30] 洪鸿翔, 陈劲宇, 邓宏健, 等. 二氧化钛纳米颗粒的肝细胞毒性及分子机制研究[J]. 西南国防医药, 2019, 29(10): 1001–1004.
Hong Hongxiang, Chen Jinyu, Deng Hongjian, et al. Study on hepatotoxicity and molecular mechanism of titanium dioxide nanoparticles [J]. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2019, 29(10): 1001–1004.

[31] Winkler H C, Notter T, Meyer U, et al. Critical review of the safety assessment of titanium dioxide additives in food [J]. Journal of Nanobiotechnology, 2018, 16(1): 51.

(责任编辑: 曹岱琳 蔡世佳)