刘明亮,李 晨,潘彦丹,等.肠道菌群介导微塑料致小鼠损伤的研究进展 [J]. 中国环境科学, 2025,45(8):4638-4645.
Liu M L, Li C, Pan Y D, et al. Research progress on gut microbiota-mediated health damage induced by microplastic exposure in mice [J]. China Environmental Science, 2025,45(8):4638-4645.

肠道菌群介导微塑料致小鼠损伤的研究进展

刘明亮[1],李 晨[2],潘彦丹[1],汪浩然[1],范诚越[1],闫品儒[3],黄 蕾[1,2*] (1.南京大学环境学院,水污染控制与资源绿色循环全国重点实验室,江苏 南京 210023；2.南京大学医学院,江苏 南京 210093；3.南京大学生命科学学院,江苏 南京 210023)

摘要：为探讨肠道菌群紊乱在微塑料(Microplastics, MPs)健康的影响机制,检索了 5 个英文数据库(PubMed、Embase、Scopus、Cochrane 和 Web of Science)和 3 个中文数据库(中国知网、万方数据和中国生物医学文献数据库),收集了肠道菌群介导的微塑料对小鼠、大鼠损伤的相关文献资料.结果表明,最终符合标准的文献 27 篇,研究的动物品系主要为 C57BL/6,鼠龄在 4~12 周之间,雄性为主.MPs 的类型主要为聚苯乙烯,粒径在 0.05~53μm,染毒途径主要为灌胃和自由饮水,造模周期在 3~13 周,微生物的组学检测方法主要为 16S rRNA 测序.研究涉及肠道菌群通过肠-器官轴(肝脏、脑、睾丸、骨髓、肺)以及肠-功能轴(免疫、代谢)对小鼠的损伤.肠道菌群通过如氨基酸、脂质等各种代谢途径或 TLR2-Myd88-NF-κB、肠道菌群-HIF1a/PTBP1 等信号通路介导微塑料对小鼠机体的损伤.未来需要更多的临床研究进一步验证微塑料暴露后肠道菌群对人体健康影响的潜在机制.

关键词：微塑料；肠道菌群；代谢通路；信号通路；系统综述
中图分类号：X18,R114 **文献标识码**：A **文章编号**：1000-6923(2025)08-4638-08

Research progress on gut microbiota-mediated health damage induced by microplastic exposure in mice. LIU Ming-liang[1], LI Chen[2], PAN Yan-dan[1], WANG Hao-ran[1], FAN Cheng-yue[1], YAN Pin-ru[3], HUANG Lei[1,2*] (1.State Key Laboratory of Water Pollution Control and Green Resource Recycling, School of the Environment, Nanjing University, Nanjing 210023, China；2.Medical School, Nanjing University, Nanjing 210093, China；3.School of Life Sciences, Nanjing University, Nanjing 210023, China). *China Environmental Science*, 2025,45(8)：4638~4645

Abstract：To explore the mechanisms by which gut microbiota dysbiosis influences the health effects of microplastics (MPs), a systematic search was conducted across five English-language databases (PubMed, Embase, Scopus, Cochrane, and Web of Science) and three Chinese-language databases (CNKI, Wanfang Data, and China Biomedical Literature Database). Studies addressing gut microbiota-mediated health effects of MPs exposure in mice and rats were identified and reviewed. A total of 27 studies met the inclusion criteria. The animal models used were primarily C57BL/6 mice, aged between 4 and 12 weeks, mainly male. The MPs used were mainly polystyrene, with particle sizes ranging from 0.05~53μm. The primary exposure routes were oral gavage and free drinking water, with exposure durations ranging from 3 to 13 weeks. Microbial community analysis was primarily performed using 16S rRNA gene sequencing. The studies investigated gut microbiota on harm through the gut-organ axis (including the liver, brain, testes, bone marrow, and lungs) and the gut-function axis (encompassing immune and metabolic functions). Intestinal microflora mediates the damage of MPs to mice through various metabolic pathways (such as amino acids and lipids) and signaling pathways (including TLR 2-Myd 88-NF-κ B and intestinal microflora -HIF 1α/PTBP 1). Further clinical studies are warranted to better elucidate the potential mechanisms by which gut microbiota modulates the health effects of MPs exposure in humans.

Key words：microplastics；gut microbiota；metabolic pathways；signaling pathways；systematic review

近年来,随着对新污染物认识的逐渐加强,围绕微塑料(MPs)的研究较多,包括在环境和生物样本中检测 MPs 的含量、种类及其潜在的危害[1].

MPs 能够通过经口摄入、呼吸吸入以及皮肤接触的方式进入人体,其中经口摄入是人体暴露的主要途径,消化道是摄入的 MPs 的主要累积部位和毒性靶点[2].研究发现,经口摄入的 MPs 会在肠道累积,并损害肠道健康,尤其是影响肠道菌群的组成和功能[3-4].肠道菌群是宿主健康的重要组成部分,越来越多的研究表明,MPs 导致肠道菌群失调后,会进一步

收稿日期：2025-01-20
基金项目：国家重点研发计划(2023YFE0121500);国家自然科学基金(42377420);江苏省级大学生创新创业训练计划项目(202410284241Y)
* 责任作者，教授, huanglei@nju.edu.cn

通过扰动脂质代谢、胆汁酸代谢、神经递质代谢等通路介导肝、脑等重要器官的健康损伤[5-6].由此可见,肠道菌群在 MPs 致健康损伤中起到了重要作用.本研究汇总相关文献,以当前研究中应用最广泛的小鼠和大鼠为研究对象,探讨肠道菌群紊乱在介导 MPs 健康损伤中的作用,总结当前研究局限性,提出未来研究思路,为进一步探讨 MPs 对人群健康危害的机制提供参考.

1　材料与方法

1.1　文献检索策略

采用主题词和自由词相结合的方式,检索 5 个英文数据库(PubMed、Embase、Scopus、Cochrane 和 Web of Science)以及 3 个中文数据库(中国知网、万方数据和中国生物医学文献数据库),检索时间为建库至 2024 年 11 月 4 日,语言限制为中文和英语.在检索的系统综述中使用的主题词为“小鼠(Mice)”、“大鼠(Rat)”、“微塑料(Microplastics)”、“肠(Intestines)”.完整的检索词组合:(“鼠”+“小鼠”+“大鼠”+“老鼠”)*(“微塑料”+“微纳塑料”+“微塑料暴露”+“微塑料污染”+“MPs”+“PS-MPs”+“PE-MPs”)*(“肠道”+“肠道微生物”+“肠道菌群”+“大肠”+“小肠”+“结肠”+“盲肠”+“回肠”+“空肠”+“肠上皮细胞”+“肠黏膜”);((Mice OR Mus OR Mouse OR "Laboratory Mice" OR "Laboratory Mouse" OR "Swiss Mouse" OR "Swiss Mice" OR "Mus domesticus" OR "Mus musculus domesticus" OR "Mus musculus" OR "House Mouse" OR "House Mice" OR Rat OR Rattus OR "Laboratory Rat" OR "Laboratory Rats" OR "Rattus norvegicus" OR "Norway Rat" OR "Norway Rats" OR "Wistar Rat" OR "Wistar Rats") AND (Microplastics OR Microplastic OR "Plastic Microparticles" OR "Plastic Microparticle" OR Mesoplastics OR Mesoplastic OR "Plastic Nanoparticles" OR "Plastic Nanoparticle") AND (Digestive System OR Gastrointestinal Tract OR Intestines OR "Intestinal Mucosa" OR Enterocytes OR "Goblet Cells" OR "Paneth Cells" OR "Intestine, Large" OR "Anal Canal" OR Cecum OR Colon OR Rectum OR "Intestine, Small" OR Duodenum OR Ileum OR Jejunum).

1.2　纳入排除标准

纳入标准: (1)以 MPs 为主要暴露;(2)实验对象为小鼠或大鼠;(3)研究目的为肠道菌群紊乱介导的健康相关指标或结局.排除标准: (1)非原始研究论文;(2)重复发表的文献;(3)无法获取全文的研究;(4)仅研究 MPs 对肠道菌群的组成和多样性的影响.

1.3　文献筛选和数据提取

将检索的文献导入 Endnote X20,排除重复后,对检索结果的所有标题和摘要进行相关性筛选,再以筛选后文章的全文进一步评估是否符合纳排标准,最后还手动搜索了纳入文献的参考文献.本系统综述中提取的信息如下:发表时间、作者、MPs 种类和粒径、染毒途径、肠道菌群的改变等.上述内容由两位研究者独立搜索、筛选和信息提取,任何不一致之处均通过与其他研究者讨论协商.

2　结果

2.1　文献基本情况

本次共检索出相关文献 608 篇,剔除重复文献 218 篇,根据纳入和排除标准,最终纳入 27 篇文献(图 1).纳入的 27 篇文献的动物品系主要为 C57BL/6,鼠龄在 4~12 周之间,雄性为主.MPs 的类型主要为聚苯乙烯(PS),粒径在 0.05~53μm,染毒途径主要为灌胃和自由饮水,造模周期在 3~13 周.微生物的组学检测方法主要为 16S rRNA 测序(表 1).

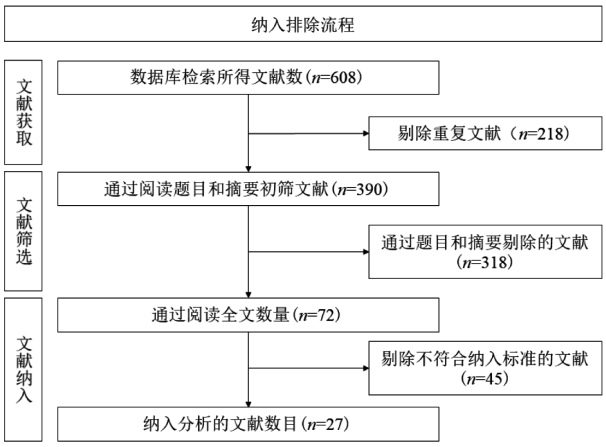


图 1　文献筛选流程

Fig.1　The flow chart for document screening

表 1 纳入研究的基本信息

Table 1 The basic information of included studies

文献	样本量/分组	动物品系	周/龄	性别	造模周期(周)	微纳塑料种类/粒径(μm)	染毒途径	MPs 染毒浓度	组学检测方法
[7]	114 只/19 组	CD−1	5	雄	4	PS/0.7~5、45~53	灌胃	0.1mg/(g·d)	16S rRNA
[8]	40 只/4 组	C57BL/6J	7	雄	5	PS/5	灌胃	0.1mg/d	16S rRNA
[9]	36 只/3 组	ICR	8	雌	4	PE/1~10	灌胃	0、0.002、0.2μg/(g·d)	Illumina MiSeq
[10]	24 只/3 组	C57BL/6	4	雄	6	PS/5	灌胃	0.1mg/d	16S rRNA
[11]	32 只/4 组	ICR	5	雄	10	PS/5、50、100、200	灌胃	20mg/(kg·d)	16S rRNA
[12]	28 只/4 组	C57BL/6J	4	雄	6	PS/0.08、5、10	自由饮水	60μg/d	16S rRNA
[13]	24 只/3 组	ICR	8	雄、雌	4	PS/5	自由饮食	1μg/L	16S rRNA
[14]	24 只/3 组	ICR	5	雄	2	PS/1	自由饮水	10mg/(L·d)	16S rRNA
[15]	49 只/4 组	C57BL/6J	6~8	雄	13	PS/5	自由饮水	18、180μg/(kg·d)	16S rRNA
[16]	21 只/3 组	C57BL/6J	6~8	雄	13	PS/5	自由饮水	18、180μg/(kg·d)	16S rRNA
[17]	40 只/n 组	ICR	4	雄	5	PS/1	灌胃	1mg/(kg·d)	宏基因组
[18]	40 只/2 组	C57BL/6	8	雄	4	PS/0.05~0.1	气管内给药、灌胃	15mg/kg,3 次/week	16S rRNA
[19]	20 只/2 组	C57BL/6	4−6	雄	4	PS/5	自由饮水	1mg/d	16S rRNA
[20]	30 只/3 组	BALB/c	3	雄	12	PS/0.05	灌胃	青春期: 0.3mg/d;性成熟期: 0.6mg/d	16S rRNA
[21]	40 只/4 组	ICR	5	雄	5	PS/1	灌胃	0.0234mg/kg	宏基因组
[22]	70 只/10 组	C57BL/6J	8	雄	8	PE/1	自由饮水	1.8mg/kg	16S rRNA
[23]	15 只/3 组	C57BL/6	8~12	雄、雌	4\5	PS、PMMA、PE/0.5	灌胃/静脉注射	0.01mg/2d、0.1μg/week	16S rRNA
[24]	24 只/4 组	C57BL/6	4	雄	4	PS/0.1、5、50	自由饮水	1.8mg/kg	16S rRNA
[25]	90 只/2 组	C57BL/6J	6−8	雌	4	PS/0.05	灌胃	2.25mg/mg	16S rRNA
[26]	60/6 组	C57BL/6J	6−8	雄	4	PS/0.2、100	灌胃	50mg/(kg·d)	16S rRNA
[27]	72 只/6 组	C57BL/6	6	雄	4	PE/2.67~12.61	灌胃	0.9mg/mg	16S rRNA
[28]	20 只/4 组	C57BL/6	6~8	雄	4	PS/5	灌胃	0.05、0.5、5mg/(kg·d)	16S rRNA
[29]	24/4 组	C57BL/6N	6	雄	4	PS/0.1	灌胃	5mg/(kg·d)	16S rRNA
[30]	60/6 组	ICR	4	雄	6	PES/5、0.05	灌胃	5mg/kg	16S rRNA
[31]	72/3 组	C57BL/6J	6−8 周	雄	8	PS/5	自由饮水	1.8mg/(kg·d)	16S rRNA
[32]	18/3 组	C57BL/6J	6	雄	6	PS/0.1	灌胃	25mg/kg	16S rRNA
[33]	30/3 组	C57BL/6	6~8	雄	8	PS/0.5、5	灌胃	0.09mg/(μg·d)	16S rRNA

注: PE,聚乙烯(polyethylene); PMMA,聚甲基丙烯酸甲酯(poly methyl methacrylate); PES,聚醚砜(polyethersulfone).

2.2 肠−器官轴介导 MPs 致机体健康损伤

2.2.1 通过肠−肝轴介导肝损伤 表 2 中,共有 9 项研究探讨了 MPs 暴露通过改变肠道菌群,进而引起肝脏健康损害[8,14-15,19,22,28-30,32].研究指出,MPs 暴露后升高了大肠杆菌−志贺氏菌的比例、提高了脱硫弧菌、红蝽菌科_UCG−002 等致病菌群的相对丰度;降低了嗜黏蛋白阿克曼氏菌、粪杆菌属、黏膜螺旋菌属等益生菌的相对丰度[8,22,28].然而,也有 3 项研究发现了乳酸杆菌、双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌等有益菌群的相对丰度增加也介导了对肝脏的损害[8,14,29].进一步研究发现,MPs 引起的肠道菌群紊乱导致的肝脏功能障碍与多条代谢通路扰动密切相关,特别是脂质代谢、氨基酸代谢、核苷酸代谢和免疫反应等.例如,TLR4/MyD88/NF−κB 通路的激活可能是肝脏损伤和代谢紊乱的重要机制之一,而脂质代谢和类固醇合成的变化则表明肝脏在脂质调节和解毒功能上的失常[32].

2.2.2 通过肠−脑轴介导脑损伤 共有 3 项研究探讨了在 MPs 的暴露下引起肠道菌群的改变,进而对脑造成损害的情况[24-25,27].研究发现 MPs 对有益和致病菌群的影响并不一致,如 Kuai 等[24]发现有益菌拟杆菌属、乳酸杆菌属、臭杆菌属的相对丰度增加,而致病菌副拟杆菌属的丰度降低;另外 2 项研究发现有益菌乳酸杆菌丰度降低,而致病菌支原体和红蝽科丰度增加[25,27].这些研究表明 MPs 引起的肠道菌群的改变通过影响胆汁酸和碳水化合物代谢、激活白细胞介素(interleukin, IL)−17 免疫信号通路,诱导神经元丢失和胆碱能突触信号通路失调,导致乙

酰胆碱水平降低,进而引起抑郁、脑神经性损伤、认知功能障碍和焦虑[24-25,27].

2.2.3　通过肠−睾轴介导生殖损伤　共有 2 项研究探讨了在MPs的暴露下引起肠道菌群的改变,进而对睾丸造成损害的情况[16,20].具体而言,MPs 会导致脱硫弧菌、克雷伯氏菌、雷伯氏菌的丰度增加,而乳酸杆菌和杜博西菌等益生菌的丰度下降,促炎菌群的比例显著上升,进而通过激活辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)细胞的 IL−17A 信号诱导自身免疫性睾丸炎、精子紊乱和激素合成抑制;引起脂质代谢失调,如磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰胆碱等磷脂的水平降低引起导致精子发生异常[16,20].

表 2　微塑料引起的肠道菌群的变化及其对器官健康的影响

Table 2　Changes in intestinal flora caused by MPs and their effects on the health of organs

文献	微生物组的改变	肠−器官轴	健康效应
[8]	属水平: 增加了大肠杆菌−志贺氏菌的比例,拟杆菌丰度降低,双歧杆菌丰度增加	升高 AST 水平,降低 TA 和 TCA 水平	肝炎及肝损伤
[14]	属水平: 乳酸杆菌和双歧杆菌的相对丰度增加,颤螺旋体、阿克曼菌和脱硫弧菌的相对丰度降低	影响碳水化合物代谢、氨基酸代谢、辅因子和维生素代谢以及脂质代谢	肝脏代谢紊乱及胰岛素抵抗风险增加
[15]	门水平: 厚壁菌门/拟杆菌门增加 属水平: 脱硫弧菌属、另枝菌属、异杆菌属的丰度增加,杜博西氏菌、布劳特菌属丰度降低	抑制氨基酸代谢、能量代谢、细胞的复制与修复	结肠损伤、肝功能障碍
[19]	门水平: 厚壁菌门的相对丰度增加,拟杆菌门、弯曲杆菌门和变形菌门的丰度降低 属水平: 嗜黏蛋白阿克曼菌、粪杆菌属和黏膜螺旋菌属的相对丰度降低,丁酸梭菌属、瘤胃球菌属和梭菌属的相对丰度增加	激活 TLR4/MyD88/NF−κB 通路,TNF−α、IL−6 和 IL−1β 的 mRNA 水平增加;ALT、AST 和 ALP 水平升高	肝脏炎症及肝功能障碍
[22]	属水平: 梭菌属、螺杆菌属、另枝菌杆属、副萨特氏菌属显著丰度水平下降,阿克曼氏菌属、粪杆菌属、红蝽菌科丰度显著的水平上升	影响核苷酸代谢、氨基酸代谢、脂质代谢	结肠、肝脏组织受损,肝脏氧化应激及炎症水平上升
[28]	属水平: 另枝菌属、埃希氏菌属、志贺氏菌属、红蝽菌科_UGG−002 丰度增加.	胆汁酸代谢失调	胆汁淤积,肝脏损伤、炎症及轻度纤维化
[29]	属水平: 鼠李糖乳杆菌丰度增加	初级胆汁酸生物合成下调、半胱氨酸、蛋氨酸代谢、氨基糖和核苷酸糖代谢以及 ABC 转运体上调	改善肝脏炎症、肝脏脂质积聚、肠道屏障缺陷及黏液分泌异常
[30]	属水平: 颤螺旋菌科_UCG−003、毛螺菌科_NK4A136_group、杜伯氏菌幽门螺旋菌丰度增加.	影响花生四烯酸代谢、ABC 转运体	肝损伤
[32]	属水平: 嗜粘蛋白阿克曼菌、梭状芽孢杆菌_UCG−014 的相对丰度降低,红蝽菌科_UCG−002 和脱硫弧菌属的相对丰度增加.	影响鞘氨醇代谢、甘油磷脂代谢以及激活 SIRT1/AMPK 和 TLR4/NF−κB 通路.	肝脏损伤及炎症
[24]	属水平: 拟杆菌属、乳酸杆菌属、臭杆菌属的相对丰度增加,副拟杆菌属丰度降低	影响胆汁酸和碳水化合物代谢,抑制小鼠的肠道蠕动和水分吸收	肠道炎症并破坏肠道屏障,诱发抑郁行为
[25]	属水平: 支原体和红蝽科丰度增加	激活 IL−17 信号通路释放 IL−17 血液进入大脑	肠道炎症,诱发脑神经性损伤
[16]	属水平: 普雷沃菌_UCG−001、拟杆菌属的相对丰度增加,乳酸杆菌和杜博西菌的相对丰度降低,促炎菌群比例增加	肠道细菌衍生的 Th17 细胞激活的 IL−17A 信号	诱导自身免疫性睾丸炎,精子紊乱和激素合成抑制
[20]	属水平: 经黏液真杆菌属、副拟杆菌丰度增加,克雷伯氏杆菌属丰度降低	脂质代谢紊乱	精子发生异常
[12]	属水平: MPs−10 组的拟杆菌属、瘤胃梭菌 6、毛螺菌科 NK4A136_group 属水平: MPs−5 组的拟杆菌属、螺杆菌属,NPs−80 组的耳蜗形梭菌	MPs−5 组 IL−17A、IL−10 以及 NPs−80 组的所有分化细胞因子与造血损伤指标显着相关	代谢紊乱,造血损伤
[23]	科水平: 理研菌科丰度降低	次黄嘌呤−HPRT−Wnt 信号轴失活	抑制骨髓中 HSCs 的自我更新和重建能力,造血损害
[18]	门水平: 厚壁菌门/拟杆菌门比例增加 属水平: 乳酸杆菌水平增加,弯曲杆菌和脱硫杆菌的丰度也较高	激活 HIF1a/PTBP1 通路	肺损伤

注: AST,天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase); TA,甘油三酯(triglyceride); TCA,牛磺胆酸(taurocholic acid); TNF−α,肿瘤坏死因子−α(tumor necrosis factor−α); ALT,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase); ALP,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase).

2.2.4　通过肠−骨髓轴介导造血损伤　共有 2 项研究探讨了在 MPs 的暴露下引起肠道菌群的改变,进而对骨髓造成损害的情况[12,23].Jing 等[12]发现在 MPs 的暴露下,拟杆菌属、螺杆菌属、耳蜗形梭菌等菌群与 IL−17A 和 IL−10 以及所有分化细胞因子与造血损伤指标高度相关,引起代谢紊乱,造血损伤.另

一项研究表明 MPs 导致的理研菌科的丰度降低通过诱导次黄嘌呤-HPRT-Wnt 信号轴失活,抑制骨髓中造血干细胞(Hematopoietic stem cells, HSCs)的自我更新和重建能力,导致造血损害.

2.2.5 通过肠-肺轴介导肺损伤 仅有 1 项研究探讨了在 MPs 的暴露下引起肠道菌群的改变,进而对肺造成损害的情况[18].该研究发现 MPs 导致有益菌厚壁菌门和拟杆菌门的比例增加,乳酸杆菌丰度上升,而致病菌弯曲杆菌和脱硫杆菌的丰度也出现升高,乳酸杆菌产生的乳酸通过 HIF1a/PTBP1 通路加剧肺损伤.

2.3 肠-功能轴介导 MPs 致机体健康损伤

2.3.1 通过肠-免疫轴诱发炎症损伤 由表 3 可见共有 9 项研究探讨了在 MPs 的暴露下引起肠道菌群的改变,进而引起免疫系统紊乱导致炎症发生的情况[7,9-10,13,17,21,26,33].大多数研究普遍发现 MPs 会导致有害细菌(如脱硫弧菌、丹毒梭菌、红蝽科细菌等)的丰度增加,而益生菌(如乳酸杆菌、拟杆菌属、阿克曼菌等)的丰度减少.其中,拟杆菌门丰度增加和厚壁菌门丰度降低是多篇研究中的共同发现.此外,Chen 等[10]还指出了 MPs 引起脱硫弧菌、螺杆菌、异杆菌属等的增加,Zhang 等[7]发现了丹毒梭菌的增加[33],而邓永锋的研究中则提到了厌氧拟毛螺菌属和多尔氏菌属的减少.所纳入的研究中,普遍都提到菌群改变可扰动氨基酸代谢、碳水化合物、脂质代谢、蛋白质的吸收和降解,以诱导肠道及全身发生炎症反应[9,13,15,21,33].Lin 等[26]特别指出,肠道菌群的变化会激活免疫信号通路,如 TLR2-Myd88-NF-κB 信号通路,并引发 IL-1β、TNF-α 等促炎细胞因子的释放.

2.3.2 通过肠-代谢轴引发代谢性疾病 有 2 项研究探讨了在 MPs 的暴露下引起肠道菌群的改变,进而引起代谢紊乱导致代谢性疾病发生的情况[11,31].Huang 等[11]描述了放线菌门科和双歧杆菌属的丰度下降,并且强调了脱硫弧菌属丰度的增加与脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)的升高相关,LPS 通过激活促炎细胞因子进而抑制胰岛素信号通路,引发代谢性疾病胰岛素抵抗.Zhai 等[31]发现厚壁菌门的减少和拟杆菌门的增加引起葡萄糖代谢和脂质代谢异常,进而导致肥胖和炎症的发生.

表 3 微塑料引起的肠道菌群的变化及其对免疫和代谢的影响

Table 3 Changes in intestinal flora caused by MPs and their effects on the immunity and metabolism

文献	微生物组的改变	肠-功能轴	健康效应
[7]	门水平: 变形菌门丰度降低 属水平: 放线菌、厌氧拟毛螺菌属和多尔氏菌属丰度显著降低	影响能量代谢、脂质代谢、免疫代谢	肠道炎症
[9]	门水平: 厚壁菌门丰度降低减少,拟杆菌门丰度增加	氨基酸代谢增强	结肠隐窝粘蛋白显着减少、轻微炎症
[10]	属水平: 脱硫弧菌、螺杆菌的丰度、增加杜博西菌、阿克曼菌和李斯特氏菌的丰度增加	色氨酸代谢和胆汁酸代谢减弱	结肠炎症
[13]	属水平: 放线菌比例较低,普雷沃氏菌、艾森伯格菌和肠单胞菌比例较高,短双歧杆菌和乳杆菌丰度降低	影响苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸等氨基酸合成代谢以及氨酰基-tRNA 生物合成	增强 Th2 炎症反应,导致免疫紊乱.
[21]	门水平: 变形菌门、拟杆菌门与厚壁菌门的比例降低 属水平: 乳杆菌属丰度降低	影响碳水化合物代谢、氨基酸代谢、蛋白质吸收和降解以及炎症调控	肠道炎症和肠粘膜的损伤
[17]	门水平: 拟杆菌门与厚壁菌门比例增加 属水平: 乳酸杆菌水平降低	影响蛋白质吸收降解、炎症调控、碳水化合物代谢和氨基酸代谢	结肠损伤、免疫失衡、抑制黏液分泌等
[26]	门水平: 厚壁菌门丰度降低 属水平: 大肠杆菌、志贺氏菌丰度增加,阿克曼菌属和乳杆菌属丰度减少	激活 TLR2-Myd88-NF-κB 信号通路,释放 IL-1β 和 TNF-α 等促炎细胞因子	肠道炎症和损伤
[33]	属水平: 丹毒梭菌的丰度增加,异棒菌、红蝽科 UCG-002 的丰度降低	影响氨基酸、脂质代谢、蛋白质消化吸收、辅因子和维生素的代谢	诱发炎症和机械损伤、肠道屏障功能障碍及神经炎症
[11]	门水平: 拟杆菌门的相对丰度增加,厚壁菌门的相对丰度降低 科水平: 普雷沃氏菌科和肠杆菌科相对丰度增加	血浆 LPS 增加,激活促炎细胞因子 TNF-α 和 IL-1β,进而抑制肝脏胰岛素信号通路	诱导小鼠胰岛素抗性
[31]	科水平: 放线菌门科丰度降低 属水平: 双歧杆菌属丰度降低,脱硫弧菌属相对丰度增加	葡萄糖代谢、脂质代谢异常	肥胖和炎症

3　讨论

3.1　MPs 暴露剂量差异及其研究意义

由于不同的实验设计和研究目的,各研究间 MPs 暴露浓度有所差异,通常情况下低浓度的暴露一般用于评估 MPs 暴露对健康的长期影响,而高浓度暴露可能用于研究急性毒性、器官损伤或 MPs 的积累效应.本综述所纳入的研究中,MPs 的浓度范围 0.5μg/kg~25mg/kg.2 项小鼠研究表明,MPs 的给药剂量从 15μg/(kg·d)到高达 100mg/(kg/d)不等,得出的结果差异较大,甚至存在相互矛盾的研究结果[35-36].Wen 等的研究中则模拟了人群真实暴露水平,该研究的 MPs 暴露量为 18,180μg/(kg/d),大致相当于日常生活中人群的 MPs 摄入量 17.5,175μg/(kg/d)[37].综上,未来的研究不仅要考虑研究的目的,还要重视真实世界情况下人群的暴露浓度,以探讨长期低剂量 MPs 暴露所带来的潜在不利影响及其机制.

3.2　MPs 暴露对肠道菌群组成与代谢功能的影响

肠道菌群与宿主的健康和疾病密切相关,其在宿主-肠道相互作用中发挥着重要作用[38].肠道菌群失调包括多样性降低和特定功能性菌群的丧失,与多种疾病密切相关,如糖尿病、心血管疾病、结肠癌等[39-41].由于纳入的研究所聚焦的肠道菌群存在差异,本文仅对常见且具有代表性的与健康相关的菌群进行讨论.有研究发现,小鼠肠道菌群以厚壁菌门和拟杆菌门为主,但本综述所纳入的 2 项研究提示,MPs 暴露对这 2 种主要菌群丰度的影响却不同[42].在 Wen 等[15]的研究中的 16S rRNA 测序结果,MPs 降低了拟杆菌门的丰度,并略微改变了厚壁菌门的丰度,导致厚壁菌门/拟杆菌门的比率升高,诱导了代谢紊乱的发生.但是,在 Sun 等[9]的研究中得到了不同的结果,即小鼠的厚壁菌门/拟杆菌门的比率降低.

益生菌对肠道对环境污染物的吸收有保护作用,可作为一种有效、安全的膳食补充剂,降低环境污染物的毒性,并且可以调节宿主的免疫系统或肠道菌群的组成[43].现有证据表明,乳酸杆菌可通过刺激抗氧化系统和免疫系统来调节氧化应激和免疫反应,从而减轻 MPs 引起的氧化损伤和炎症反应,进而降低宿主肠道屏障的损伤[44].有研究发现 MPs 会使乳酸杆菌这一有益菌的丰度增加[14,18,24];但也有研究表明在 MPs 暴露下,导致乳酸杆菌丰度降低[16-17].这可能由于不同研究中 MPs 暴露类型、染毒剂量和时间等存在差异.例如导致乳酸杆菌的丰度增加的 MPs 的粒径都在 1μm 以下,而乳酸杆菌的丰度降低组 MPs 的粒径都在 1μm 以上.值得注意的是,有研究通过补充或消除特定肠道菌群验证 MPs 对肠道的影响,这对阐明 MPs 摄入与肠道菌群间复杂的相互作用以及潜在机制提供了新思路[19,26].

肠道菌群是维持人类健康的重要组成部分,甚至被视为机体的又一"代谢器官",通过产生多种代谢物调节宿主的内环境稳态[45].本综述纳入的研究证明了在 MPs 的暴露下,肠道菌群的改变不仅对消化吸收和免疫反应起重要作用,还通过代谢物介导的信号传递,与宿主其他器官相互作用,调节全身代谢和免疫功能.如有害菌及其代谢产物通过薄弱的肠道屏障进入血液(肠肝轴中的门静脉通道)到达肝脏,诱发肝脏损伤(炎症损伤、代谢紊乱、氧化应激等).Th17 细胞主要存在于肠道中,可由肠道细菌代谢激活,IL-17A 是 Th17 细胞的标志产物,其已被证实通过在肠外器官中募集炎性细胞因子来引发自身免疫性疾病[45-46].肠道菌群可将食物中的蛋白质、脂质、碳水化合物和多肽等作为代谢底物,代谢产生维生素、氨基酸和短链脂肪酸等不同的代谢物,进而扰动氨基酸代谢、核苷酸代谢、辅因子和维生素代谢以及外来化合物生物降解等,对宿主的健康具有重要的意义.例如,碳水化合物可以被肠道菌群发酵利用,产生短链脂肪酸等促进健康的代谢物.总之,MPs 暴露通过改变肠道菌群的组成,影响多种代谢产物和信号通路与宿主的消化吸收、免疫反应及全身代谢进行相互调节,激活或抑制这些通路,进而引发器官损伤、自身免疫疾病等一系列健康问题.

3.3　不确定性讨论

本综述纳入的中英文文献在作者来源国、MPs 种类以及使用的实验动物甚至动物品系等方面存在一定的局限性.首先,符合纳入排除标准的的文献主要来自我国研究人员,这可能是相较国外的研究人员,国内对肠道菌群介导 MPs 致小鼠损伤更感兴趣,或者是缺乏该主题在国际上的交流与合作.其次,现有的文献使用的 MPs 种类过于单一,主要使用的都是 PS,虽然其为生产和研究的最常见塑料之一,但单独使用 PS 并不能准确反映现实环境中发现的

MPs 种类.自然界中的 MPs 有多种形式,例如纤维、碎片、薄膜,甚至更复杂的复合材料,并且经常受到各种环境污染物的污染以及风化和降解过程.PS 球的形状和成分均一,无法复制这种复杂性,可能会影响研究结论的外推性.最后,C57BL/6 小鼠是目前研究主要使用的实验对象,因其遗传学特征明确且在各种研究中应用广泛而广泛应用于生物医学研究,但该品系可能无法完全捕捉自然种群或其他物种中存在的生物变异性.例如,C57BL/6 小鼠表现出特定的免疫反应、代谢特征和肠道微生物群组成,而这些可能无法反映其他品系或物种的这些特征.因此,建议未来的研究可以考虑更多的实验对象,例如常见的 BALB/c 小鼠以及 Wistar、SD 大鼠等.

3.4 结论与展望

本综述从多个角度探讨了肠道菌群通过各种代谢途径或信号通路介导 MPs 对健康的影响. 如 MPs 暴露可能通过干扰色氨酸、精氨酸等氨基酸的代谢平衡,影响免疫稳态与神经系统功能; MPs 可诱导脂肪酸合成或氧化异常,促进慢性炎症状态的形成.此外,MPs 作为外源颗粒物质,可激活肠道上皮 TLR2 受体,进一步通过 Myd88 介导 NF-κB 信号通路,引发炎症因子表达增高、肠屏障功能损伤等一系列病理生理反应.值得注意的是,肠道菌群作为宿主与 MPs 相互作用的重要中介,不仅参与调控代谢产物的合成,还在免疫调节、屏障维护等方面发挥关键作用.因此,肠道菌群与 MPs 之间的互作机制,有望成为今后预防和干预 MPs 相关健康危害的重要靶点.未来研究可重点关注以下几个方面,以便对 MPs 引起肠道菌群结构变化的机制有更深入的认识.首先,由于物种的差异性,MPs 引起肠道菌群结构变化对啮齿类动物健康的影响并不能直接类推到人,需要更多直接以人群为对象的研究进行进一步的探索.其次,鉴于肠道菌群对宿主健康的重要性,在 MPs 暴露不断增长的情况下,采用益生菌补充以降低 MPs 所致健康损害可能是有效的健康干预策略之一.最后,MPs 的健康效应研究中不仅仅涉及生物医学方面,暴露表征、检测鉴定、内外暴露转化等研究均需协同推进,未来需要不同领域的研究人员进行更紧密的跨学科交叉合作,以更进一步地探索 MPs 的健康效应、机制及其可能的健康干预策略.

参考文献:

[1] Niu H, Liu S, Jiang Y, et al. Are microplastics toxic? A review from eco-toxicity to effects on the gut microbiota [J]. Metabolites, 2023, 13(6):739.

[2] Zhao B, Rehati P, Yang Z, et al. The potential toxicity of microplastics on human health [J]. Sci Total Environ, 2024,912:168946.

[3] Hirt N, Body-Malapel M. Immunotoxicity and intestinal effects of nano- and microplastics: a review of the literature [J]. Part Fibre Toxicol, 2020,17(1):57.

[4] Chen X, Zhuang J, Chen Q, et al. Polyvinyl chloride microplastics induced gut barrier dysfunction, microbiota dysbiosis and metabolism disorder in adult mice [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2022,241:113809.

[5] Zha H, Xia J, Wang K, et al. Foodborne and airborne polyethersulfone nanoplastics respectively induce liver and lung injury in mice: Comparison with microplastics [J]. Environ Int, 2024,183:108350.

[6] Wang J, Yang Y, Shi Y, et al. Oxidized/unmodified-polyethylene microplastics neurotoxicity in mice: Perspective from microbiota-gut-brain axis [J]. Environ Int, 2024,185:108523.

[7] 邓永锋.微塑料转运邻苯二甲酸酯于小鼠体内富集规律及毒性效应研究 [D]. 南京:南京大学, 2018.
Yongfeng Deng. Study of accumulation of phthalates esters into mice transferredby microplastics and their toxic effects [D]. Nanjing: Nanjing University, 2018.

[8] Jiang P, Yuan G H, Jiang B R, et al. Effects of microplastics (MPs) and tributyltin (TBT) alone and in combination on bile acids and gut microbiota crosstalk in mice [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021,220.

[9] 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]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021,220:112340.

[10] Chen W, Tu P, Ye X, et al. Cyanidin-3-O-glucoside impacts fecal discharge of polystyrene microplastics in mice: Potential role of microbiota-derived metabolites [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2022,453.

[11] Huang D, Zhang Y, Long J, et al. Polystyrene microplastic exposure induces insulin resistance in mice via dysbacteriosis and pro-inflammation [J]. Science of the Total Environment, 2022,838.

[12] Jing J, Zhang L, Han L, et al. Polystyrene micro-/nanoplastics induced hematopoietic damages via the crosstalk of gut microbiota, metabolites, and cytokines [J]. Environment International, 2022,161.

[13] Li N, Wang J, Liu P, et al. Multi-omics reveals that Bifidobacterium breve M-16V may alleviate the immune dysregulation caused by nanopolystyrene [J]. Environment International, 2022,163.

[14] 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.

[15] Wen S, Zhao Y, Liu S, et al. Polystyrene microplastics exacerbated liver injury from cyclophosphamide in mice: Insight into gut microbiota [J]. Science of the Total Environment, 2022,840.

[16] Wen S, Zhao Y, Liu S, et al. Microplastics-perturbed gut microbiota triggered the testicular disorder in male mice: Via fecal microbiota

transplantation [J]. Environmental Pollution, 2022,309.

[17] Wang L, Chen J, Zhang X, et al. Effects of microplastics and tetracycline on intestinal injury in mice [J]. Chemosphere, 2023,337: 139364.

[18] Xuan L, Xu Z, Luo J, et al. Lactate exacerbates lung damage induced by nanomicroplastic through the gut microbiota−HIF1a/PTBP1 pathway [J]. Experimental and Molecular Medicine, 2023,55(12): 2498−507.

[19] Zhang K, Yang J, Chen L, et al. Gut Microbiota Participates in Polystyrene Microplastics−Induced Hepatic Injuries by Modulating the Gut−Liver Axis [J]. ACS nano, 2023,17(15):15125−45.

[20] Zhou Y, Zhong X, Chen L, et al. Gut microbiota combined with metabolome dissects long−term nanoplastics exposure−induced disturbed spermatogenesis [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2023,267.

[21] 陈佳敏.聚苯乙烯微塑料和四环素对肠道和肝细胞的毒性效应研究 [D]. 石家庄:河北科技大学, 2023.
Jiamin Chen. Study on Toxic Effects upon the Intestinal and Hepatocyte by Exposure to PolystyreneMicroplastics and Tetracycline [D]. Shijiazhuang: Hebei University of Science and Technology, 2023.

[22] 胡烈海.微塑料和镉对肝脏的联合毒性及基于肠道菌群的机制研究 [D]. 南昌:南昌大学, 2023.
Hailie Hu. Study on the combined hepatotoxicity of microplastics and cadmiumand its mechanism based on gut microbiota [D]. Nanchang: Nanchang University, 2023.

[23] Jiang L, Ye Y, Han Y, et al. Microplastics dampen the self−renewal of hematopoietic stem cells by disrupting the gut microbiota−hypoxanthine−Wnt axis [J]. Cell Discovery, 2024,10(1):35.

[24] Kuai Y, Chen Z, Xie K, et al. Long−term exposure to polystyrene microplastics reduces macrophages and affects the microbiota−gut−brain axis in mice [J]. Toxicology, 2024,509.

[25] Liang B, Deng Y, Huang Y, et al. Fragile guts make fragile brains: Intestinal epithelial Nrf2 deficiency exacerbates neurotoxicity induced by polystyrene nanoplastics [J]. ACS Nano, 2024,18(35):24044−59.

[26] Lin H, Li X, Gao H, et al. The role of gut microbiota in mediating increased toxicity of nano−sized polystyrene compared to micro−sized polystyrene in mice [J]. Chemosphere, 2024,358.

[27] Wang J, Yang Y, Shi Y, et al. Oxidized/unmodified−polyethylene microplastics neurotoxicity in mice: Perspective from microbiota−gut−brain axis [J]. Environment International, 2024,185.

[28] Wen J, Sun H, Yang B, et al. Environmentally relevant concentrations of microplastic exposure cause cholestasis and bile acid metabolism dysregulation through a gut−liver loop in mice [J]. Environ Sci Technol, 2024,58(4):1832−41.

[29] Yu C, Xu Y, Wei Y, et al. Gut microbiota and liver metabolomics reveal the potential mechanism of Lactobacillus rhamnosus GG modulating the liver toxicity caused by polystyrene microplastics in mice [J]. Environmental science and pollution research international, 2024,31(4):6527−42.

[30] Zha H, Xia J, Wang K, et al. Foodborne and airborne polyethersulfone nanoplastics respectively induce liver and lung injury in mice: Comparison with microplastics [J]. Environment International, 2024,183.

[31] Zhai Z, Yang Y, Chen S, et al. Long−term exposure to polystyrene microspheres and high−fat diet−induced obesity in mice: Evaluating a role for microbiota dysbiosis [J]. Environmental health perspectives, 2024,132(9):97002.

[32] Zhang Y, Zhao Q, Zhao R, et al. Efficacy of DHA−enriched phosphatidylserine and its underlying mechanism in alleviating polystyrene nanoplastics−induced hepatotoxicity in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2024,142(Pt A):113154.

[33] Zhang Z, Chen W, Chan H, et al. Polystyrene microplastics induce size−dependent multi−organ damage in mice: Insights into gut microbiota and fecal metabolites [J]. Journal of Hazardous Materials, 2024,461.

[34] Fournier E, Etienne−Mesmin L, Grootaert C, et al. Microplastics in the human digestive environment: a focus on the potential and challenges facing in vitro gut model development [J]. Journal of hazardous materials, 2021,415:125632.

[35] 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, 2019,366:703−13.

[36] Deng Y, Yan Z, Shen R, et al. Microplastics release phthalate esters and cause aggravated adverse effects in the mouse gut [J]. Environment international, 2020,143:105916.

[37] Cox K D, Covernton G A, Davies H L, et al. Human consumption of microplastics [J]. Environmental science & technology, 2019,53(12): 7068−74.

[38] Gentile C L, Weir T L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health [J]. Science, 2018,362(6416):776−80.

[39] Blandino G, Inturri R, Lazzara F, et al. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus [J]. Diabetes & metabolism, 2016,42(5):303−15.

[40] Tang W W, Kitai T, Hazen S L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease [J]. Circulation research, 2017,120(7):1183−96.

[41] Oke S, Martin A. Insights into the role of the intestinal microbiota in colon cancer [J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2017, 10(5):417−28.

[42] Rawls J F, Mahowald M A, Ley R E, et al. Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ−free recipients reveal host habitat selection [J]. Cell, 2006,127(2):423−33.

[43] Diesner S C, Bergmayr C, Pfitzner B, et al. A distinct microbiota composition is associated with protection from food allergy in an oral mouse immunization model [J]. Clinical Immunology, 2016,173:10−8.

[44] Pan Y, Ning Y, Hu J, et al. The preventive effect of lactobacillus plantarum ZS62on DSS‐Induced IBD by regulating oxidative stress and the immune response [J]. Oxidative medicine and cellular longevity, 2021,2021(1):9416794.

[45] Lee Y K, Menezes J S, Umesaki Y, et al. Proinflammatory T−cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011,108(supplement_1):4615−22.

[46] Xu C, Lee S K, Zhang D, et al. The gut microbiome regulates psychological−stress−induced inflammation [J]. Immunity, 2020,53(2): 417−28.e4.

作者简介：刘明亮(1997−),男,四川绵阳人,南京大学博士研究生,主要从事环境健康方向研究.发表论文 15 篇.lmingliang2023@163.com.