

食源性纳米二氧化钛对生物体肠道功能及糖脂代谢的影响

刘静怡, 钟亮, 袁甜甜, 孙敬春, 杨公社, 于太永*

(西北农林科技大学动物科技学院 陕西杨凌 712100)

摘要 随着纳米技术的不断发展,人们不可避免地通过各种途径接触纳米材料。纳米二氧化钛(TiO_2 NPs)作为纳米金属氧化物材料家族的典型代表,因良好的增白和抗结性能,故作为食品添加剂广泛应用于食品领域。由于 TiO_2 NPs尺寸较小、比表面积较大,进入机体后可穿过肠道屏障,进入血液循环并在脏器内沉积,影响各部位细胞生理功能,最终引起机体代谢紊乱,这使得人们越发关注 TiO_2 NPs对生物体肠道功能及糖脂代谢造成的不利影响。本文总结饮食摄入 TiO_2 NPs后对机体肠道结构、消化吸收功能、肠道菌群的影响,同时探讨其对糖脂代谢的影响以及分子调控机制,以期治疗由食源性 TiO_2 NPs引起的肠道疾病、糖脂代谢紊乱,以及规范 TiO_2 NPs的安全使用剂量提供参考。

关键词 纳米二氧化钛; 肠道功能; 糖脂代谢; 安全性

文章编号 1009-7848(2023)11-0394-09 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2023.11.037

随着科技的发展,纳米材料因结构多样性及与普通材料迥异的物理性质而被广泛应用于各领域,其研究热度也逐年上升。在食品生产中利用纳米技术研制食品添加剂和食品包装,可大大改善食品的质地、颜色以及口感^[1-2]。与此同时,纳米材料通过饮食进入生物体的几率增加,其摄入后对机体肠道及糖脂代谢的影响亟待重视。

二氧化钛(Titanium dioxide, TiO_2)俗称钛白粉,呈粉末状,粒径均匀,分散性好。按照它的晶型可分为金红石型、锐钛型和板钛矿型^[3]3种类型。自然界中常见的为金红石型、锐钛型2种晶型,两者在一定条件下可以相互转化^[4-5]。由于其极佳的不透明性、白度与光亮度,被认为是现今世界上最好的白色颜料。在食品领域,其被作为白色素添加到食品中,以改善食品色泽。日常生活中 TiO_2 往往被添加到巧克力中增加其质感^[6-7]或用在奶油蛋糕、奶粉、糖果、口香糖、碳酸饮料等食品中,使各类食品色泽更明亮诱人^[8-12]。美国食品及药品监督管理局(FDA)与欧洲食品安全局(EFSA)早已出具相关文件允许 TiO_2 的商品化使用^[13],其规定食品中 TiO_2 的用量不可超过产品总质量的1%^[14]。我国《食品安全国家标准 食品添加剂使用卫生标

准》(GB/T 2760-2014)也有明文规定, TiO_2 可作为着色剂添加到食品中,并规定在各种食品中的最大使用量(10 g/kg),目前已有超过900种食品中含有 TiO_2 ^[15]。

TiO_2 因化学惰性和不溶性而一直被认为是安全的^[16-17],然而由于 TiO_2 存在一部分的 TiO_2 纳米级颗粒,其摄入后对机体造成的安全问题备受研究者们关注。 TiO_2 由微米级颗粒(MPs)和纳米级颗粒(NPs)混合组成,与微米级相比,纳米级 TiO_2 具有更大的比表面积与细胞相互作用,从而影响细胞分泌、代谢过程和功能^[18]。对世界各地不同制造商生产的 TiO_2 样品的分析发现,其平均粒径在106~132 nm之间,其中36%以上的粒子直径小于100 nm^[19]。有研究表明这些直径小于100 nm的 TiO_2 NPs通过不同途径进入生物体后,经血液循环沉积在肝脏、肾脏、脑、脾脏、生殖器官等脏器内^[20](如图1所示),对其造成一定的损伤。基于此,本文总结 TiO_2 NPs摄入后对机体肠道功能、糖脂代谢的影响,这对由食源性 TiO_2 NPs引起的糖脂代谢紊乱等代谢疾病的治疗具有重要意义。

1 TiO_2 NPs对肠道的影响

1.1 对肠道结构的损伤

消化道作为机体摄取营养物质的重要部位,其结构的完整性决定了营养物质能否正常摄入、消化和吸收。食品添加剂 TiO_2 的广泛使用大大提

收稿日期: 2022-11-09

基金项目: 陕西省畜禽育种两链融合重点专项(2022GD-TSLD-46)

第一作者: 刘静怡,女,硕士生

通信作者: 于太永 E-mail: yutaiyong310@nwfufu.edu.cn

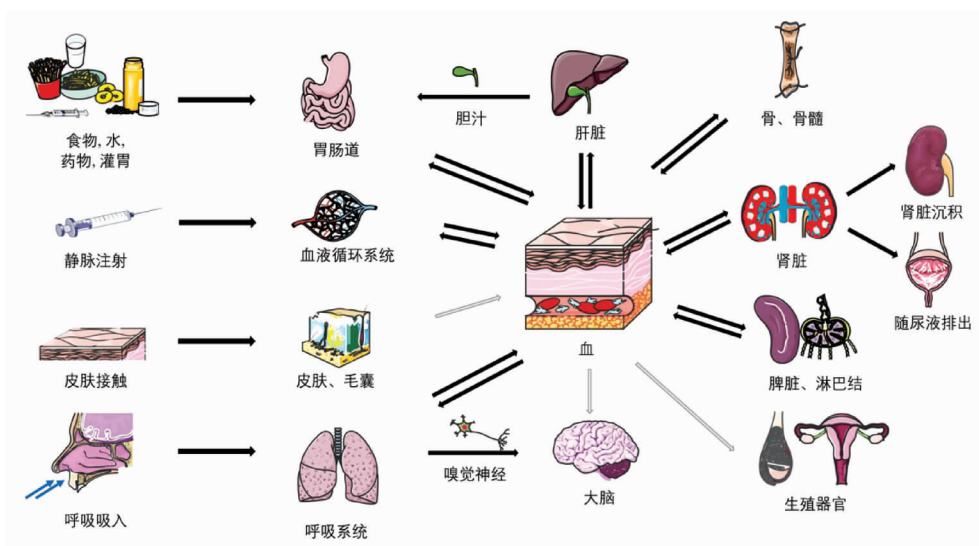


图 1 不同途径摄入 TiO_2 NPs 在机体的积累效应^[20]

Fig.1 Cumulative effects of different routes of intake of TiO_2 NPs in the organism^[20]

高了人们摄入 TiO_2 NPs 的几率,胃肠道(GIT)吸收成为 TiO_2 NPs 进入生物体的重要途径^[21-22]。2017年初,法国图卢兹大学研究人员按照 10 mg/kg 的标准(人类日常 TiO_2 摄入量)给小鼠喂食 TiO_2 ,首次发现 TiO_2 可透过肠道屏障进入血液循环并广泛分布于体内各组织器官,尤以肠、肝脏中沉积最多^[23]。小肠作为机体的主要营养吸收器官,其典型的绒毛状结构可使肠道表面积扩大,益于各类营养物质的吸收,同时小肠绒毛的结构完整是决定营养物质吸收效率的关键因素^[24]。研究表明, TiO_2 NPs 摄入后将使肠上皮紧密连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 表达水平降低,显著降低肠道的屏障功能,破坏屏障完整性^[25];此外,机体摄入 TiO_2 NPs 后也将伴随微绒毛数量减少、长度变短,肠道细胞刷状缘受损等危害^[26-28],而这种损伤与 TiO_2 NPs 的物理沉降无关^[29]。随着消化过程的进行,未被小肠完全吸收的 TiO_2 NPs 将随食糜进入大肠,改变大肠内肠道微生物群组成,影响结肠上皮功能,导致结肠上皮损伤,引起机体结肠的病理性炎症浸润和线粒体异常,引起炎症的发生^[30]。

1.2 对营养物质消化吸收功能的影响

饮食摄入 TiO_2 NPs 会对肠道结构造成一定程度的损伤,具体表现为:肠上皮细胞中吸收性微绒毛变短且稀疏,肠道可吸收营养物质的表面积减少,这使得葡萄糖^[26]、氨基酸^[27]、矿物元素(铁、

锌)^[28]、脂肪酸^[28]等必需营养物质物质在肠上皮的转运受阻,导致其生物利用率下降;与此同时,不同营养物质的转运相关蛋白基因表达量也发生了改变^[26-28],上述研究结果表明 TiO_2 NPs 可通过影响肠道绒毛细胞营养物质转运机制从而影响肠道正常营养物质的吸收。除了破坏肠道结构间接影响营养物质的吸收外,体外消化模拟试验发现, TiO_2 NPs 可通过吸附 α -淀粉酶和二价阳离子抑制淀粉酶活性^[31]。此外,也有研究表明, TiO_2 NPs 易吸附于脂质小滴的表面或者被脂肪酶所吸附,减少了脂肪酶与脂滴的接触互动,从而降低了脂质的消化吸收^[32]。同时,Li 等^[33]通过人工胃肠道(GIT)模型模拟发现, TiO_2 NPs 可与脂肪酶和钙离子相互作用,干扰脂质的消化,降低脂溶性维生素 D_3 的吸收,且此作用随着 TiO_2 NPs 的浓度升高而增强,提示对于营养物质吸收能力较弱的人群(儿童、老人及患有肠道疾病的人群),更应该控制 TiO_2 NPs 的摄入。

1.3 对肠道微生物的影响

肠道屏障功能及肠绒毛结构的稳态决定着肠道功能的正常运转,除此之外,肠道菌群的稳态对于维持肠道正常生理功能乃至机体健康也具有重要意义^[34]。肠道菌群的失衡会影响能量吸收代谢,引发炎症并改变黏膜屏障,从而导致各种疾病的发生,如肥胖、糖尿病和炎症性肠病等^[35-36]。小鼠灌

胃实验结果表明,摄入 TiO₂ NPs 可显著改变肠道微生物群的组成,如厚壁菌门的丰度增加^[37],双歧杆菌属^[38-39]、拟杆菌门^[39]、乳杆菌属^[37-39]和普氏菌属^[39]的丰度减少,增加了结肠黏膜中促炎性细胞因子的丰度^[40]。粪便菌群移植(FMT)试验表明,与 PBS-受体组相比,TiO₂ NPs-受体组的乳酸菌丰度显著降低,TiO₂ NPs 诱导了肠道微生物的改变,从而引起结肠炎症^[41],同时有益菌丰度的减少加重了 DSS 诱导的体内慢性结肠炎和免疫反应^[42]。Zhao 等^[43]发现断奶大鼠摄入 TiO₂ NPs 7~14 d 后,粪便中乳杆菌的丰度降低,且结肠上皮组织出现炎症性渗透损伤,这种损伤可以通过口服共生鼠李糖乳杆菌(LGG)益生菌补充剂得到缓解。对此,有体外试验证明,共生鼠李糖乳杆菌可以与体外模拟消化的 TiO₂ NPs 相互作用,阻碍 TiO₂ NPs 与肠上皮细胞的接触,从而防止 TiO₂ NPs 引起的严重炎症损伤^[44]。综上所述,TiO₂ NPs 摄入减少了有益菌丰度,破坏了肠道菌群稳态,进而引发结肠等部位的炎症发生;而在补充相应的有益肠菌后,炎症可得到缓解。

2 TiO₂ NPs 对糖脂代谢的作用

2.1 对血糖代谢的影响

维持血糖稳态对于维持血糖代谢能力,保持血糖平衡,减少血糖波动起着关键作用,是保证机体糖代谢正常运转的基础。有研究表明环境颗粒物(PM 2.5)与 2 型糖尿病的发病率有极强的关联性,而食品中的纳米颗粒同样存在潜在影响^[45-46]。Gao 等^[28]在大鼠上的研究结果表明粒径越小的纳米 TiO₂ 颗粒更易透过肠道进入血液循环,并提高血液中的钛(Ti)水平。Hu 等^[47-48]用不同剂量的 TiO₂ NPs 灌胃处理小鼠,结果表明摄入剂量超过 50 mg/kg bw 可显著增加小鼠肝脏中细胞色素 P450(P450s)的表达,进而诱发肝脏组织内质网应激,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核因子激活的 B 细胞的 κ -轻链增强(NF- κ B)通路从而诱导小鼠产生胰岛素抵抗,破坏血糖代谢稳态(如图 2 所示)。内质网应激抑制剂 4-苯基丁酸处理会显著减弱 TiO₂ NPs 所引起的损伤(活性氧 ROS 的产生)作用^[49]。其它研究同样表明,2 种抗氧化剂(白藜芦醇和维生素 E)处理小鼠后均可显著减少因

TiO₂ NPs 所引起的 ROS 增加,抑制血糖上升^[50]。因此,抗氧化剂对于恢复因 TiO₂ NPs 所引起的 ROS 增加和胰岛素抵抗具有重要意义。在细胞水平上,将 TiO₂ NPs 直接处理小鼠肝癌细胞(FAO 细胞),会激活应激活蛋白 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK),并在信号传导和代谢水平上诱导胰岛素抵抗,这说明 TiO₂ NPs 可能会直接干扰胰岛素信号传导,从而损害肝源性细胞中的胰岛素抵抗^[51]。综上,TiO₂ NPs 诱导的肝脏胰岛素抵抗在小鼠血糖紊乱中起核心作用。然而,与上述结果矛盾的是,有研究指出,TiO₂ NPs 摄入后对于血糖的影响并不是单一的上升。Chen 等^[52]以低于 50 mg/kg bw 剂量的 TiO₂ NPs【粒径(29±9)nm】灌胃处理大鼠 30 d 后产生微弱和短暂的降血糖作用,处理 90 d 后血糖水平恢复正常,同时大鼠体重显著降低,血液甘油三酸酯(TG)含量下降^[53]。

此外,对不同年龄段小鼠的处理结果表明 TiO₂ NPs 对生长发育阶段小鼠血糖代谢紊乱效果相较于成年小鼠更显著,幼年小鼠更易受到 TiO₂ NPs 的影响^[54-55];在怀孕小鼠上的处理结果表明 TiO₂ NPs 的摄入可引起乳腺中过度氧化应激,从而导致孕鼠血乳屏障功能失调^[56]。同时,也会增加妊娠大鼠的空腹血糖,揭示妊娠期血糖代谢失衡的潜在风险^[57]。对其子代小鼠的研究表明子代血糖并不会因母鼠妊娠期摄入 TiO₂ NPs 而更敏感,这表明 TiO₂ NPs 对于机体血糖代谢稳态的影响可能不具备遗传毒性^[58]。综上所述,摄入 TiO₂ NPs 虽会引起机体血糖代谢紊乱,但对血糖影响的结果与处理浓度、时间、试验鼠生理状态以及粒径大小存在一定的相关性。因此全面、系统地评估不同浓度 TiO₂ NPs 对于不同人群的健康影响同样具有重要意义。

2.2 对脂代谢的影响

随着人们生活水平的提高,脂质代谢紊乱所引起的诸如肥胖症、心血管疾病等愈发普遍。过量摄入高糖高脂饮食会诱发肥胖症,其中值得注意的是这些食品中往往含有 TiO₂ NPs,肥胖患者通过饮食可能会摄入更多的 TiO₂ NPs 并产生更明显的影响。Zhu 等^[59]的研究结果表明,TiO₂ NPs 摄入后可显著增加高脂饮食小鼠的体质量,引起结

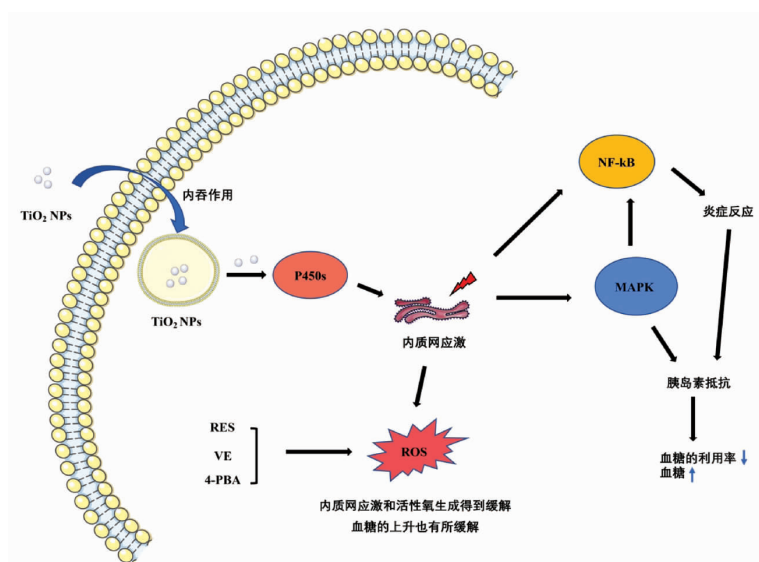


图 2 TiO_2 NPs 诱导的肝脏内质网应激在小鼠血浆葡萄糖紊乱中的作用 (参考文献[49]修改后所绘制)

Fig.2 Role of TiO_2 NPs induced hepatic endoplasmic reticulum stress in plasma glucose disorders in mice (Revised drawing of reference [49])

肠黏液层破坏导致黏蛋白-2(*Muc2*)基因的下调,进而引起低度全身性炎症,加剧了高脂饮食诱发的肥胖,且肝脏和脂肪组织的重量增加更为明显,表明 TiO_2 NPs 的摄入对肥胖人群的作用更显著。肝脏是维持血液葡萄糖稳态以及脂质代谢的主要部位^[60-62], TiO_2 NPs 摄入后其结构极易受到破坏,进而影响生物体糖脂代谢,引发代谢紊乱。已有大量研究表明,长期经口摄入的 TiO_2 NPs 会通过肠道吸收进入血液循环到达肝脏,以内吞的方式进入肝细胞,同时 Ti 会在细胞内积累,导致各种组织中的 Mg、Ca 和 Co 等微量元素显著减少,造成元素失衡,对于肝脏的抗氧化系统造成损伤,引发炎症并造成肝细胞凋亡^[63-66]。Medina-Reyes 等^[67]研究发现 TiO_2 NPs 的摄入促进了 HFD 小鼠的肝脏微囊脂肪变性。Liu 等^[68]发现酒精干预下 TiO_2 NPs (200 mg/kg bw) 的摄入可加重酒精相关的肝损伤,显著增加血清天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、总甘油和总胆固醇的水平,促进肝脏脂肪变性和炎症的产生。刘慧婷^[69]对 ICR 小鼠进行长期 TiO_2 NPs 灌胃处理,结果表明肝脏作为 TiO_2 NPs 的主要代谢器官,损伤最为严重,且小鼠的免疫功能也因此受到影响。与此同时,肝脏 RNA 微阵列分析结果表明存在 96 个与脂质代谢过程相关的差异表达基因,其中涉及的通路有:“生物氧

化”、“胆固醇生物合成”、“脂类及脂蛋白代谢”等。综上所述, TiO_2 NPs 的摄入一定程度上可引起机体脂质代谢的紊乱,且这种作用在肥胖以及长期摄入高脂食物或饮酒的人群中可能更为明显,而重新评估日常生活中人们(特别是易感人群)摄入 TiO_2 NPs 对健康的影响尤为重要。

3 结语与展望

TiO_2 作为现今广泛使用的白色素,因其性质稳定不易代谢,往往会作为食品添加剂随食品摄入机体内,从而产生难以估计的影响。本文主要综述了食源性 TiO_2 NPs 对机体肠道功能及糖脂代谢的相关研究,综上所述 TiO_2 NPs 可引发多器官的炎症、氧化应激以及代谢紊乱,具体表现为血糖上升、肠道黏膜受损、结肠炎症反应(见图 3 所示)。部分研究结果也表明对于肠道消化吸收功能相对薄弱的未成年个体而言, TiO_2 NPs 的摄入对其肠道健康、血糖代谢的不利影响可能更为严重。综上所述,益生菌的摄入可以阻碍 TiO_2 NPs 与肠上皮细胞的接触,表明在日常生活中适量的补充有益肠菌可以有效防止由 TiO_2 NPs 引起的严重肠道炎症损伤,对于减轻由 TiO_2 NPs 造成的肠道损伤具有重要意义。

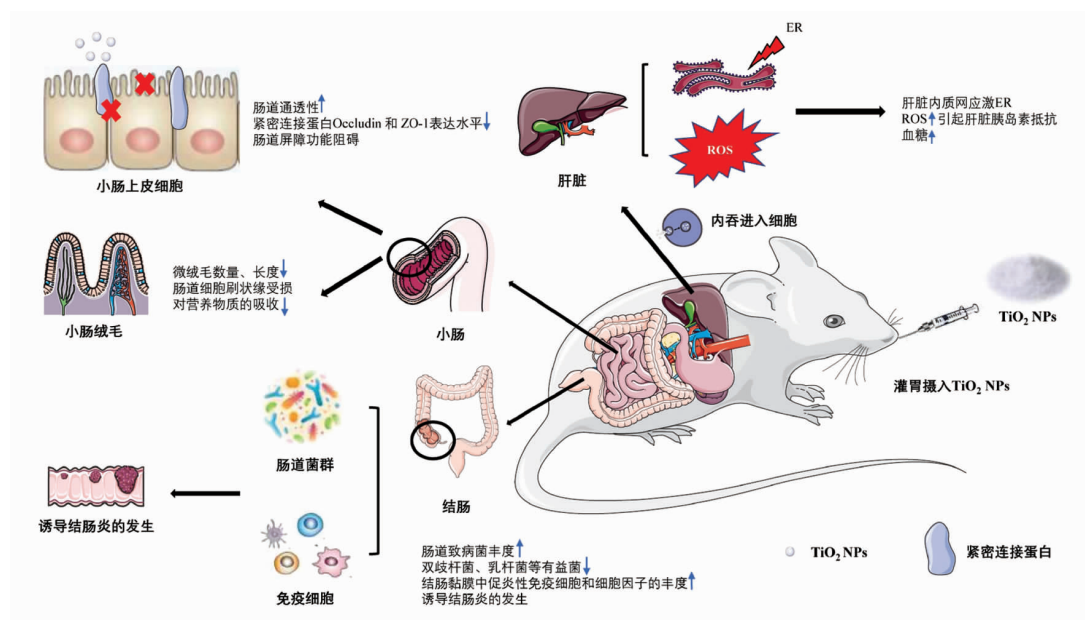


图3 TiO_2 NPs 经口摄入对机体肠道功能及糖脂代谢的影响

Fig.3 Effects of oral intake of TiO_2 NPs on intestinal function and glucose and lipid metabolism

此外,目前 TiO_2 NPs 对糖脂代谢在细胞水平的的作用机制尚未明确,而值得注意的是,有研究表明4-苯基丁酸、白藜芦醇和维生素 E 等抗氧化剂可显著减少因 TiO_2 NPs 所引起的 ROS 增加,抑制血糖上升。已有研究表明 ROS 通过促进脂肪细胞分化和细胞内脂质积累两种密切相关的机制促进脂肪形成,多项研究揭示了脂肪细胞分化过程中内源性 ROS 生成增加和脂滴积累之间的正相关关系^[70-73]。基于此,ROS 在由 TiO_2 NPs 引起的脂代谢异常中似乎发挥着举足轻重的作用,而抗氧化剂的应用能否恢复由 TiO_2 NPs 引起的脂代谢异常也引起了实验室的关注。为了验证这一猜想,团队以小鼠前体脂肪细胞系及原代脂肪细胞为作用对象,初步验证了 TiO_2 NPs 对脂肪细胞的影响及抗氧化剂在其中的作用,而完善的影响机制仍需进一步研究探索。

综上所述, TiO_2 NPs 可对机体糖脂代谢及肠道健康产生不可忽视的不良影响,虽然目前大量研究已在小鼠、大鼠等试验模型上开展,并得到引人警惕的结果,但 TiO_2 NPs 作为食品添加剂的安全性问题尚未得到广泛重视,国人日常饮食摄取的相关健康数据采集还处于相对匮乏状态,因此仍需继续对 TiO_2 NPs 的使用安全及控制规范进行系统评估。

参 考 文 献

- [1] 张明月, 黎彧, 吴梁鹏. 纳米材料在食品包装中的研究进展[J]. 包装工程, 2018, 39(9): 78-85.
ZHANG M Y, LI Y, WU L P. Research progress of nanomaterials in food package[J]. Packag Eng, 2018, 39(9): 78-85.
- [2] 王盼雪, 王雪杰, 田露, 等. 纳米金属氧化物在食品领域的应用及安全性进展[J]. 食品科技, 2019, 44(2): 295-300.
WANG P X, WANG X J, TIAN L, et al. Application and safety of nano metal oxides in food industry[J]. Food Sci Tech, 2019, 44(2): 295-300.
- [3] PANDEY R K, PRAJAPATI V K. Molecular and immunological toxic effects of nanoparticles[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 107(Pt A): 1278-1293.
- [4] YOKOI Y. Osteoblast-like cell proliferation, ALP activity and photocatalytic activity on sintered anatase and rutile titanium dioxide [J]. Materials (Basel), 2021, 14(16): 4414.
- [5] PRASAD K, PINJARI D V, PANDIT A B, et al. Phase transformation of nanostructured titanium dioxide from anatase-to-rutile via combined ultrasound assisted sol-gel technique [J]. Ultrason Sonochem, 2010, 17(2): 409-415.

- [6] GRANDE F, TUCCI P. Titanium dioxide nanoparticles: A risk for human health?[J]. *Mini-Rev Med Chem*, 2016, 16(9): 762-769.
- [7] SADEGHI R, RODRIGUEZ R J, YAO Y, et al. Advances in nanotechnology as they pertain to food and agriculture: Benefits and risks [J]. *Annu Rev Food Sci T*, 2017, 8: 467-492.
- [8] WEIR A, WESTERHOFF P, FABRICIUS L, et al. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products [J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46(4): 2242-2250.
- [9] DUDEFOI W, TERRISSE H, POPA A F, et al. Evaluation of the content of TiO₂ nanoparticles in the coatings of chewing gums [J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2018, 35(2): 211-221.
- [10] GEISS O, PONTI J, SENALDI C, et al. Characterisation of food grade titania with respect to nanoparticle content in pristine additives and in their related food products [J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2020, 37(2): 239-253.
- [11] MERCIER-BONIN M, DESPAX B, RAYNAUD P, et al. Mucus and microbiota as emerging players in gut nanotoxicology: The example of dietary silver and titanium dioxide nanoparticles [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(6): 1023-1032.
- [12] BOUWMEESTER H, VAN DER ZANDE M, JEPSON M A. Effects of food-borne nanomaterials on gastrointestinal tissues and microbiota [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2018, 10(1): e1481.
- [13] YOUNES M, AQUILINA G, CASTLE L, et al. Scientific opinion on the proposed amendment of the EU specifications for titanium dioxide (E171) with respect to the inclusion of additional parameters related to its particle size distribution [J]. *EFSA J*, 2019, 17(7): e05760.
- [14] WINKLER H C, NOTTER T, MEYER U, et al. Critical review of the safety assessment of titanium dioxide additives in food [J]. *J Nanobiotechnol*, 2018, 16(1): 51.
- [15] MARTIROSYAN A, SCHNEIDER Y J. Engineered nanomaterials in food: Implications for food safety and consumer health [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11(6): 5720-5750.
- [16] IAVICOLI I, LESO V, FONTANA L, et al. Toxicological effects of titanium dioxide nanoparticles: A review of *in vitro* mammalian studies [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011, 15(5): 481-508.
- [17] HOOD E. Nanotechnology: Looking as we leap [J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112(13): A740-A749.
- [18] SHI H, MAGAYE R, CASTRANOVA V, et al. Titanium dioxide nanoparticles: A review of current toxicological data [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2013, 10: 15.
- [19] YANG Y, DOUDRICK K, BI X, et al. Characterization of food-grade titanium dioxide: The presence of nanosized particles [J]. *Environ Sci Technol*, 2014, 48(11): 6391-6400.
- [20] SHAKEEL M, JABEEN F, SHABBIR S, et al. Toxicity of nano-titanium dioxide (TiO₂-NP) through various routes of exposure: A review [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 172(1): 1-36.
- [21] WANG J, LI N, ZHENG L, et al. P38-Nrf-2 signaling pathway of oxidative stress in mice caused by nanoparticulate TiO₂ [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 140(2): 186-197.
- [22] HAGENS W I, OOMEN A G, DEJONG W H, et al. What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body? [J]. *Regul Toxicol Pharm*, 2007, 49(3): 217-229.
- [23] 段淑敏, 高琰钧, 吕利枝, 等. 食品中纳米二氧化钛的人群暴露水平及其对胃肠道的影响 [J]. *环境与职业医学*, 2020, 37(2): 181-186, 191.
- DUAN S M, GAO Y J, LÜ L Z, et al. Human exposure levels of titanium dioxide nanoparticles in food and their influence on gastrointestinal tract [J]. *J Environ Occup Med*, 2020, 37(2): 181-186, 191.
- [24] WALTON K D, FREDDO A M, WANG S, et al. Generation of intestinal surface: An absorbing tale [J]. *Development*, 2016, 143(13): 2261-2272.
- [25] 刘静. 纳米 TiO₂ 对肠上皮紧密连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 的表达及相关细胞信号通道的影响 [D]. 南京: 东南大学, 2019.
- LIU J. Influence of nano-TiO₂ on the expression of intestinal epithelial tight junction proteins Occludin and ZO-1 and effect related signaling pathway [D]. Nanjing: Southeast University, 2019.
- [26] GUO Z, MARTUCCI N J, MORENO-OLIVAS F, et al. Titanium dioxide nanoparticle ingestion alters nutrient absorption in an *in vitro* model of the small

- intestine[J]. *NanoImpact*, 2017, 5: 70–82.
- [27] RICHTER J W, SHULL G M, FOUNTAIN J H, et al. Titanium dioxide nanoparticle exposure alters metabolic homeostasis in a cell culture model of the intestinal epithelium and *Drosophila melanogaster*[J]. *Nanotoxicology*, 2018, 12(5): 390–406.
- [28] GAO Y J, YE Y X, WANG J, et al. Effects of titanium dioxide nanoparticles on nutrient absorption and metabolism in rats: Distinguishing the susceptibility of amino acids, metal elements, and glucose [J]. *Nanotoxicology*, 2020, 14(10): 1301–1323.
- [29] FAUST J J, DOUDRICK K, YANG Y, et al. Food grade titanium dioxide disrupts intestinal brush border microvilli *in vitro* independent of sedimentation [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2014, 30(3): 169–188.
- [30] CHEN Z S, HAN S, ZHOU D, et al. Effects of oral exposure to titanium dioxide nanoparticles on gut microbiota and gut-associated metabolism *in vivo*[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(46): 22398–22412.
- [31] LI Q, LI T, LIU C M, et al. Potential impact of inorganic nanoparticles on macronutrient digestion: titanium dioxide nanoparticles slightly reduce lipid digestion under simulated gastrointestinal conditions [J]. *Nanotoxicology*, 2017, 11(9/10): 1087–1101.
- [32] DUDEFOI W, RABESONA H, RIVARD C, et al. *In vitro* digestion of food grade TiO₂ (E171) and TiO₂ nanoparticles: Physicochemical characterization and impact on the activity of digestive enzymes[J]. *Food Funct*, 2021, 12(13): 5975–5988.
- [33] LI C Y, ZHANG R J, MA C X, et al. Food-grade titanium dioxide particles decreased the bioaccessibility of vitamin D₃ in the simulated human gastrointestinal tract[J]. *J Agr Food Chem*, 2021, 69(9): 2855–2863.
- [34] BAO L, SHI B, SHI Y B. Intestinal homeostasis: A communication between life and death [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 66.
- [35] DING R X, GOH W R, WU R N, et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease[J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(3): 623–631.
- [36] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 55–71.
- [37] CAO X Q, HAN Y H, GU M, et al. Foodborne titanium dioxide nanoparticles induce stronger adverse effects in obese mice than non-obese mice: Gut microbiota dysbiosis, colonic inflammation, and proteome alterations[J]. *Small*, 2020, 16(36): e2001858.
- [38] MU W, WANG Y, HUANG C, et al. Effect of long-term intake of dietary titanium dioxide nanoparticles on intestine inflammation in mice[J]. *J Agr Food Chem*, 2019, 67(33): 9382–9389.
- [39] YAN J, CHEN Q, TIAN L, et al. Intestinal toxicity of micro- and nano-particles of foodborne titanium dioxide in juvenile mice: Disorders of gut microbiota-host co-metabolites and intestinal barrier damage[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 821: 153279.
- [40] GAO Y J, LI T Y, DUAN S M, et al. Impact of titanium dioxide nanoparticles on intestinal community in 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)-induced acute colitis mice and the intervention effect of vitamin E[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(3): 1842–1862.
- [41] ZHAO Y, TANG Y Z, CHEN L, et al. Restraining the TiO₂ nanoparticles-induced intestinal inflammation mediated by gut microbiota in juvenile rats via ingestion of *Lactobacillus rhamnosus* GG[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 206: 111393.
- [42] 胡明娟, 安红梅, 吕成, 等. 纳米二氧化钛经口暴露对小鼠肝脏的影响[J]. *现代预防医学*, 2019, 46(8): 1446–1449, 1486.
- HU M J, AN H M, LÜ C, et al. Effect of liver after oral exposure to titanium dioxide nanoparticles in mice[J]. *Mod Prev Med*, 2019, 46(8): 1446–1449, 1486.
- [43] ZHAO Y, LIU S, TANG Y, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorated long-term exposure to TiO₂ nanoparticles induced microbiota-mediated liver and colon inflammation and fructose-caused metabolic abnormality in metabolism syndrome mice [J]. *J Agr Food Chem*, 2021, 69(34): 9788–9799.
- [44] GARCÍA-RODRÍGUEZ A, MORENO-OLIVAS F, MARCOS R T, et al. The role of metal oxide nanoparticles, *Escherichia coli*, and *Lactobacillus rhamnosus* on small intestinal enzyme activity[J]. *Environ Sci-Nano*, 2020, 7(12): 3940–3964.
- [45] O'NEILL M S, VEVES A, SARNAT J A, et al. Air pollution and inflammation in type 2 diabetes: A mechanism for susceptibility [J]. *Occup Environ Med*, 2007, 64(6): 373–379.

- [46] PEARSON J F, BACHIREDDY C, SHYAMPRASAD S, et al. Association between fine particulate matter and diabetes prevalence in the U.S. [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2196–2201.
- [47] HU H L, FAN X P, YIN Y, et al. Mechanisms of titanium dioxide nanoparticle-induced oxidative stress and modulation of plasma glucose in mice [J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(11): 1221–1235.
- [48] HU H L, GUO Q, WANG C L, et al. Titanium dioxide nanoparticles increase plasma glucose via reactive oxygen species-induced insulin resistance in mice [J]. *J Appl Toxicol*, 2015, 35(10): 1122–1132.
- [49] HU H L, LI L, GUO Q, et al. RNA sequencing analysis shows that titanium dioxide nanoparticles induce endoplasmic reticulum stress, which has a central role in mediating plasma glucose in mice [J]. *Nanotoxicology*, 2018, 12(4): 341–356.
- [50] HU H L, LI L, GUO Q, et al. A mechanistic study to increase understanding of titanium dioxide nanoparticles-increased plasma glucose in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 95: 175–187.
- [51] GUREVITCH D, SHUSTER-MEISELES T, NOV O, et al. TiO₂ nanoparticles induce insulin resistance in liver-derived cells both directly and via macrophage activation [J]. *Nanotoxicology*, 2012, 6: 804–812.
- [52] CHEN Z, WANG Y, WANG X, et al. Effect of titanium dioxide nanoparticles on glucose homeostasis after oral administration [J]. *J Appl Toxicol*, 2018, 38(6): 810–823.
- [53] CHEN Z J, HAN S, ZHENG P, et al. Effect of oral exposure to titanium dioxide nanoparticles on lipid metabolism in Sprague-Dawley rats [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(10): 5973–5986.
- [54] HU H L, ZHANG B Y, LI L, et al. The toxic effects of titanium dioxide nanoparticles on plasma glucose metabolism are more severe in developing mice than in adult mice [J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35(4): 443–456.
- [55] 张博雅. 纳米二氧化钛对未成年小鼠血糖代谢的影响及其机制的研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2019.
- ZHANG B Y. The study on the effect of titanium dioxide nanoparticles on plasma glucose in young mice and its mechanism [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2019.
- [56] YAO L Y, CHEN L, CHEN B L, et al. Toxic effects of TiO₂ NPs in the blood-milk barrier of the maternal dams and growth of offspring [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111762.
- [57] MAO Z L, LI Y Q, DONG T Y, et al. Exposure to titanium dioxide nanoparticles during pregnancy changed maternal gut microbiota and increased blood glucose of rat [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2019, 14(1): 26.
- [58] 胡海龙. 纳米二氧化钛对小鼠血糖代谢影响及其机制的研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2018.
- HU H L. The study of effects and mechanism of titanium dioxide nanoparticles on plasma glucose in mice [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2018.
- [59] ZHU X Q, ZHAO L J, LIU Z, et al. Long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles promotes diet-induced obesity through exacerbating intestinal mucus layer damage and microbiota dysbiosis [J]. *Nano Res*, 2021, 14: 1512–1522.
- [60] HAN H S, KANG G, KIM J S, et al. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective [J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(3): e218.
- [61] TREFTS E, GANNON M, WASSERMAN D H. The liver [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(21): R1147–R1151.
- [62] ALVES-BEZERRA M, COHEN D E. Triglyceride metabolism in the liver [J]. *Compr Physiol*, 2017, 8(1): 1–8.
- [63] CHEN Z J, ZHENG P, HAN S, et al. Tissue-specific oxidative stress and element distribution after oral exposure to titanium dioxide nanoparticles in rats [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(38): 20033–20046.
- [64] 王燕, 康现江, 丁士文, 等. 纳米二氧化钛对小鼠肝肾的影响 [J]. *环境与健康杂志*, 2008(2): 112–114, 189.
- WANG Y, KANG X J, DING S W, et al. Acute toxicity of nanometer titanium dioxide to liver and kidney of mice [J]. *J Environ Health*, 2008(2): 112–114, 189.
- [65] CUI Y L, LIU H T, ZHOU M, et al. Signaling pathway of inflammatory responses in the mouse liver caused by TiO₂ nanoparticles [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2011, 96(1): 221–229.
- [66] 崔亚玲. 纳米氧化钛导致小鼠肝脏损伤的分子机制 [D]. 苏州: 苏州大学, 2012.
- CUI Y L. Molecular mechanisms of liver injury of mice caused by exposure to titanium dioxide

- nanoparticles[D]. Suzhou: Soochow University, 2012.
- [67] MEDINA-REYES E I, DELGADO-BUENROSTRO N L, DÍAZ-URBINA D, et al. Food-grade titanium dioxide (E171) induces anxiety, adenomas in colon and goblet cells hyperplasia in a regular diet model and microvesicular steatosis in a high fat diet model [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 146: 111786.
- [68] LIU S J, ZHAO Y, LIU Y X, et al. Pre-exposure to TiO₂-NPs aggravates alcohol-related liver injury by inducing intestinal barrier damage in mice [J]. *Toxicol Sci*, 2021, 185(1): 28-37.
- [69] 刘慧婷. 纳米二氧化钛引发小鼠肝脏损伤及其分子机制的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- LIU H T. Liver injury in mice caused by nano titanium dioxide and its molecular mechanism [D]. Suzhou: Soochow University, 2014.
- [70] CASTRO J P, GRUNE TSPECKMANN B. The two faces of reactive oxygen species (ROS) in adipocyte function and dysfunction[J]. *Biol Chem*, 2016, 397(8): 709-724.
- [71] PESSLER-COHEN D, PEKALA P H, KOVSAN J, et al. GLUT4 repression in response to oxidative stress is associated with reciprocal alterations in C/EBP alpha and delta isoforms in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2006, 112(1): 3-12.
- [72] MOUCHE S, MKADDEM S B, WANG W, et al. Reduced expression of the NADPH oxidase NOX4 is a hallmark of adipocyte differentiation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(7): 1015-1027.
- [73] CASTRO J P, GRUNE T, SPECKMANN B. The two faces of reactive oxygen species (ROS) in adipocyte function and dysfunction [J]. *Biol Chem*, 2016, 397(8): 709-724.

Effects of Food-derived Titanium Dioxide Nanoparticles on Intestinal Function and Glycolipid Metabolism of Organisms

Liu Jingyi, Zhong Liang, Yuan Tiantian, Sun Jingchun, Yang Gongshe, Yu Taiyong*
(College of Animal Science and Technology, Northwest A & F University, Yangling 712100, Shaanxi)

Abstract With the continuous development of nanotechnology, people inevitably come into contact with nanomaterials through various pathways. Titanium dioxide nanoparticles (TiO₂ NPs) as a typical representative of nano-metal oxide materials family, has been widely used as food additives in the food industry field due to their good whitening and anti-caking properties. Because of its small size and large specific surface area, could pass through the intestinal barrier, then enter the blood circulation and deposit in the organs in the end. Thereby affecting the physiological functions of cells in various parts, and causing metabolic disorders in the body, which makes people pay more and more attention to the adverse effects of TiO₂ NPs about the intestinal health and glucolipid metabolism of organisms. Therefore, this review summarized the effects of TiO₂ NPs on intestinal structure, digestion and absorption function and intestinal flora, and the effects of TiO₂ NPs on glucose and lipid metabolism and its molecular regulation mechanism were also discussed, which aimed to provide a reference for the treatment of intestinal diseases and disorders of glucolipid metabolism caused by food-borne TiO₂ NPs, as well as the regulation of the safe dosage of TiO₂ NPs.

Keywords titanium dioxide nanoparticles; intestinal function; glucolipid metabolism; safety