

食物基质和胃肠道对经口暴露纳米颗粒物理化学性质和生物效应的影响

徐 斐, 姜 昆, 黎 燕*, 曹 慧, 袁 敏, 叶 泰,
于劲松, 阴凤琴, 吴秀秀, 郝丽玲

(上海理工大学 医疗器械与食品学院/上海食品快速检测工程技术研究中心, 上海 200093)

摘要: 食品中纳米颗粒的增加使得其经口暴露于人体的可能性增大。因此, 准确评估经口暴露纳米颗粒安全性十分重要。作者综述了食品中最常见纳米颗粒与食物基质、胃肠道的相互作用对纳米颗粒物理化学性质和生物效应影响, 为准确评估纳米颗粒安全性提供参考。

关键词: 纳米颗粒; 食物基质; 相互作用; 安全性

中图分类号: TS 201.6 文章编号: 1673-1689(2021)08-0017-10 DOI: 10.3969/j.issn. 1673-1689.2021.08.003

Effects of Food Matrix and Gastrointestinal Tract on Physicochemical Properties and Biological Responses of Nanoparticles by Oral Ingestion

XU Fei, JIANG Kun, LI Yan*, CAO Hui, YUAN Min, YE Tai,
YU Jinsong, YIN Fengqin, WU Xiuxiu, HAO Liling

(School of Medical Instrument and Food Engineering / Shanghai Engineering Research Center for Food Rapid detection, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

Abstract: The increase of nanoparticles in food enhances the exposure possibility of human to nanoparticles by oral ingestion. Therefore, it is very important to accurately assess the safety of orally ingested nanoparticles. This review summarized the effects of the interaction of common nanoparticles in food with food matrices and gastrointestinal tract on the physicochemical properties and biological responses of nanoparticles, providing a reference for an accurate safety assessment of nanoparticles.

Keywords: nanoparticles, food matrices, interaction, safety

近年来, 纳米技术是发展最快的科学技术之一, 其通常涉及纳米颗粒(NPs, <100 nm)的开发、表征和应用^[1]。随着纳米技术的发展, 越来越多具有特殊物理化学性质(如量子尺寸效应、小尺寸效应、表面与界面效应以及宏观量子隧道效应等)的纳米颗粒存在于食品及食品相关产品中^[2]。食品中存在的

纳米颗粒按其组成可分为无机纳米颗粒和有机纳米颗粒^[3]。食品中的纳米颗粒有着不同的潜在来源, 主要暴露途径如图 1 所示^[4]。1) 纳米颗粒天然存在于食物本身, 如牛奶中的酪蛋白胶束; 2) 纳米颗粒在食品生产加工过程中(均质、研磨、烹饪等)产生; 3) 食品包装材料、周围环境等无意引入纳米颗粒至

收稿日期: 2020-11-22

作者简介: 徐 斐(1972—), 女, 教授, 博士研究生导师, 主要从事食品快速检测及风险评估研究。E-mail: xufei8135@126.com

* 通信作者: 黎 燕(1977—), 女, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事纳米材料生物效应与安全性评价研究。E-mail: usst_liyan@163.com

食品;4) 纳米颗粒经设计、生产并有意添加至食品中,即工程性纳米颗粒(ENPs),其化学组成、尺寸、形貌、晶体结构和界面性质是针对不同食品特殊制备并添加的以改善食品质量、货架期、安全性、成本、口感、营养吸收和视觉呈现等^[2]。如二氧化钛纳米颗粒作为食品添加剂广泛存在于各种食品中,如口香糖、糖果、布丁、奶酪、酱汁、脱脂牛奶、冰淇淋、糕点、调味品和一些粉末食品等,以提高食品的颜色、亮度和风味^[5-6];二氧化硅纳米颗粒常作为抗结剂存在于粉末食品中,如盐、糖、香料和奶粉等,以防止粉末结块^[7];银纳米颗粒因具有广谱抗菌性常用于食品包装材料和食物容器等^[8]。因此,纳米颗粒在食品中的广泛存在使得其经口暴露人体的可能性大大增加。

近年来,科学界和公众日益关注经口暴露纳米颗粒安全性。大量体内外研究表明,具有独特物理

化学性质的纳米颗粒可能对人体健康造成不良影响^[9-13],但更多的研究集中在纳米颗粒本身,忽视了现实生活中纳米颗粒存在的周围环境。经口摄入前,纳米颗粒分散在组成、结构和性质差异较大的各种食物基质中。经口摄入后,纳米颗粒在被吸收或表现出毒性作用之前,将通过人体复杂胃肠道的各个区域(口腔、食道、胃、小肠和大肠等)。有限研究表明,由于纳米颗粒的高反应性,其可能与食物基质和胃肠道液相互作用,从而影响纳米颗粒物理化学性质。因此,经口暴露纳米颗粒毒性研究中考考虑食物基质效应与胃肠道效应对准确评估纳米颗粒安全性有着重要的意义。结合最新的研究,作者综述了食品中最常见的5种无机纳米颗粒与食物基质和胃肠道相互作用对纳米颗粒物理化学性质和毒性的影响,为准确评估纳米颗粒安全性提供参考。

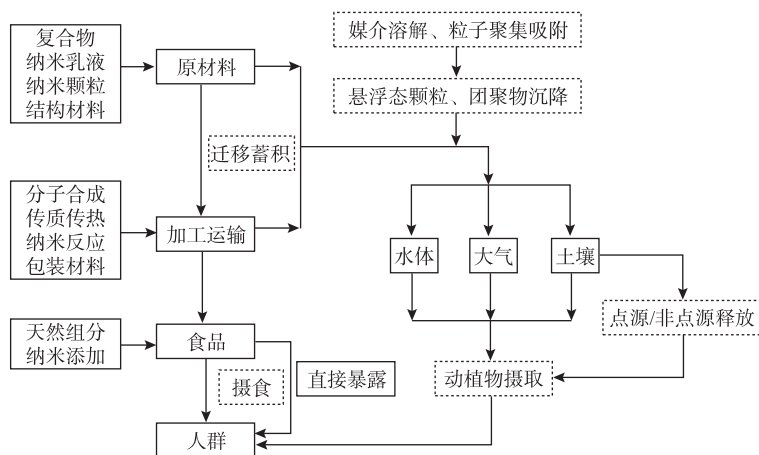


图1 食品中纳米颗粒主要暴露途径^[4]

Fig. 1 Main exposure pathway of nanoparticles in food

1 纳米二氧化钛

二氧化钛(TiO_2)作为一种常用的食品添加剂被广泛应用于糖果、布丁、奶酪、酱汁、牛奶、冰淇淋、糕点、调味品等各种食品中,以提高食品的亮度和风味^[5]。据报道,食品级 TiO_2 (E171)颗粒平均直径约 110 nm,其中部分颗粒直径小于 100 nm。美国食品药品监督管理局声称,食品级 TiO_2 (E171)是一种惰性的安全材料,其添加量不得超过食品总质量的 1%。欧盟对食品级 TiO_2 (E171)在食品中的最高添

加量并无限制规定,不高于所需水平即可^[6]。但由于口服毒性数据的不足,2020年,法国禁止存在 TiO_2 -NPs 的食品添加剂 E171 的使用,直至其安全性得到临床验证^[14]。在英国和美国, TiO_2 -NPs 的膳食摄入量(以体质量计)分别高达 1.1、2.2 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ^[15]。咀嚼一块口香糖就可摄入 1.5~5.1 mg 的 TiO_2 -NPs^[16]。值得注意的是,儿童摄入 TiO_2 -NPs 的量是成人摄入量的 2~4 倍,可能由于儿童较多的摄入 TiO_2 -NPs 含量较高的食品,如糖果和饮料等^[2]。由此可见,人类经口摄入 TiO_2 -NPs 的可能性大大增加,这引起了人们对其潜在毒性的关注。

近年来,人们对经口暴露 TiO_2 -NPs 的生物效应进行了广泛的研究。 TiO_2 -NPs 可能被肠上皮细胞吸收并诱导一定的细胞毒性^[17]。口服摄入的 TiO_2 -NPs 可能穿过肠壁,经血液循环转运至各器官或组织。更多的研究观察到 TiO_2 -NPs 在肝脏中的积累诱导氧化应激引起炎症反应和肝功能障碍^[14]。肾脏也是口服摄入 TiO_2 -NPs 的重要靶器官。相反的结果也有报道。因此, TiO_2 -NPs 毒性作用尚未完全确定。

由于 TiO_2 -NPs 具有表面自由能高、比表面积大且亲和力强等特性,存在于食物基质中的 TiO_2 -NPs 可能与周围食物组分相互作用导致 TiO_2 -NPs 物理化学性质的改变。白蛋白通过吸附在 TiO_2 -NPs 表面降低了 TiO_2 -NPs 动力学尺寸和多分散指数(PDI),最终导致 TiO_2 -NPs 胶体稳定性增加和 TiO_2 -NPs 胃肠道吸收增加^[18]。然而,葡萄糖、砷(As)和汞(Hg)通过吸附在 TiO_2 -NPs 表面降低了 TiO_2 -NPs 之间静电斥力最终导致 TiO_2 -NPs 明显团聚^[18-20]。食物基质的存在通常不会改变 TiO_2 -NPs 晶体结构。食物基质和胃肠道对 TiO_2 -NPs 生物效应的研究极其有限。相对于无毒性的 TiO_2 -NPs, TiO_2 -NPs 与 As/ Cd 联合暴露均可诱导细胞产生明显的细胞毒性,主要依赖于 ROS 增加^[20-21]。Zhang 等将以美国典型膳食为基础开发的标准化食物模型与 TiO_2 -NPs 结合,经体外模拟胃液肠后暴露于模拟肠单层(Caco-2、HT29-MAX 和 RajiB),结果发现食物基质的存在使得 TiO_2 -NPs 诱导的细胞毒性降低了 5 倍左右^[22]。相比于 TiO_2 -NPs 单独暴露, TiO_2 -NPs 与葡萄糖的联合口服暴露可能诱导大鼠产生更明显的毒性效应,主要依赖于 TiO_2 -NPs 与葡萄糖的相互作用^[23]。综上所述,食物基质、胃肠道与 TiO_2 -NPs 的相互作用可能会不同程度改变 TiO_2 -NPs 物理化学性质和生物效应。

2 纳米二氧化硅

二氧化硅(SiO_2)作为一种食品添加剂广泛应用于食品工业。如 SiO_2 常用作抗结剂以提高粉体流动性,从而防止食品粉体结块; SiO_2 可用作糊状物的增稠剂或香料的载体; SiO_2 也可用在啤酒和葡萄酒中以澄清饮料和控制泡沫^[24-25]。美国食品药品监督管理局规定,食品添加剂 SiO_2 (E551)的用量可达食品质量的 2%。欧盟规定,E551 添加量的最高水平应在粉体食品质量的 1%以下^[7,26]。随着纳米技术和生产工艺的发展, SiO_2 -NPs 广泛存在于商业食品

中,如食盐、糖、香料、奶粉、咖啡、维生素和粉末混合物等,其粒径在 50~200 nm,质量分数<0.1~1.0 mg/g^[27-29]。在含有合成的无定形 SiO_2 食品中, SiO_2 -NPs 的含量高达 43%。 SiO_2 的膳食摄入量(以体质量计)约为 9.4 mg/(kg·d),其中 1.8 mg/(kg·d)是 SiO_2 -NPs。由此可见,人类经口摄入 SiO_2 -NPs 的可能性大大增加,这引起了人们对其潜在毒性的关注。

近年来,人们对经口暴露 SiO_2 -NPs 的生物效应进行了广泛的研究。结果表明, SiO_2 -NPs 可能诱导肠细胞毒性,且影响人体肠道微生物群^[11,30]。另外,经口暴露的 SiO_2 -NPs 可以经胃肠道吸收进入血液循环,并在肝、肾、肺和脾等器官中积累,导致健康风险, SiO_2 -NPs 也可能干扰口服耐受性,引起食物过敏^[29,31-32]。相反的研究结果同样被报道。因此, SiO_2 -NPs 毒性作用尚未完全确定^[25]。

由于 SiO_2 -NPs 具有表面自由能高、比表面积大且亲和力强等特性,存在于食物基质中的 SiO_2 -NPs 可能与周围食物组分相互作用导致 SiO_2 -NPs 物理化学性质改变。研究表明,糖、蛋白质和矿物质可以作为 SiO_2 -NPs 的分散剂,但 SiO_2 -NPs 与食物基质的相互作用总体较弱,仅有质量分数 4.6%糖、1.7%脂肪酸、1.6%矿物质和更少的蛋白质可吸附于 SiO_2 -NPs 表面^[33]。值得注意的是,微量元素的存在一定程度影响 SiO_2 -NPs 与食物基质的相互作用。Yu 等发现咖啡乳、奶茶和小吃中 SiO_2 -NPs 的尺寸、形态和聚集状态与初始 SiO_2 -NPs 基本相同^[28]。存在于食物基质中的 SiO_2 -NPs 经口摄入后,伴随着人体复杂胃肠道区域的改变, SiO_2 -NPs 的物理化学性质可能会受到不同程度的影响。Peters 等研究发现,存在 SiO_2 -NPs 的食物基质(热水、咖啡、汤和薄饼)经体外模拟消化后, SiO_2 -NPs 理化性质的改变主要依赖于体外模拟消化相,模拟胃相中的变化最为明显^[24]。 SiO_2 -NPs 最终可能到达肠道上皮,但依赖于食物基质类型。食物基质和胃肠道对 SiO_2 -NPs 生物效应的影响研究也相当有限。 SiO_2 -NPs 与 As 联合暴露显著增加 SiO_2 -NPs 对 HepG2 和 HT1080 细胞诱导的细胞毒性,主要依赖于胞内 As^{5+} 增加、氧化应激增强和线粒体介导凋亡反应增加^[34]。白蛋白和葡萄糖的存在增加大鼠对 SiO_2 -NPs 的口服吸收,导致血液中 SiO_2 -NPs 浓度呈时间依赖性增加,肝、肾、肺和脾脏中总硅含量显著升高,但更多的 SiO_2 -NPs 通过粪便排出体外^[26]。综上所述,食物基质、胃肠道与 SiO_2 -

NPs 的相互作用可能会不同程度改变 SiO_2 -NPs 物理化学性质和生物效应。

3 纳米氧化锌

锌是维持人体健康所必需的微量元素,其在细胞分裂、细胞生长、伤口愈合、人体免疫和人体生长发育等中起着极其重要的作用^[35]。氧化锌纳米颗粒(ZnO -NPs)存在于膳食补充剂、早餐谷类食物和功能食品中以促进胃肠道对锌的吸收^[36]; ZnO -NPs 可作为紫外线吸收剂存在于食物表面以保护对紫外线照射敏感的食物^[2]; ZnO -NPs 因具有广谱抗菌活性可作为抗菌剂应用于食品包装材料中以防止细菌对食物的污染^[37-39]; ZnO -NPs 也可通过改善生物基复合材料的物理性能、机械性能、力学性能和功能性应用于食品包装材料^[40-41]。欧盟委员会建议 Zn 的膳食摄入量为 5~20 mg/d。然而, ZnO -NPs 的摄入可能导致 Zn 水平增加到 50 mg/d 的毒性范围^[42]。因此,人类经口摄入 ZnO -NPs 的可能性大大增加,这引起了人们对其潜在毒性的关注。

近年来,人们对经口暴露 ZnO -NPs 的生物效应进行了广泛的研究,但其数据仍是有限的。 ZnO -NPs 体内外毒性研究表明, ZnO -NPs 可能诱导不同程度的细胞毒性、遗传毒性、神经毒性和发育毒性。 ZnO -NPs 通过胃肠道进入生物体后,主要聚集于肝脏和肾脏。溶解、生物依赖性细胞吸收、ROS 产生和炎症反应发生共同决定 ZnO -NPs 毒性^[43-44]。相反的结果也有报道^[2]。

食物基质对 ZnO -NPs 物理化学性质和生物效应的影响研究相对较多,而胃肠道的相关研究极为有限。蛋白质、糖类或重金属的存在可能会改变 ZnO -NPs 物理化学性质和生物效应。牛血清白蛋白可以有效减轻 ZnO -NPs 对 THP-1 巨噬细胞诱导的毒性作用依赖于 ZnO -NPs 表面蛋白冠的形成^[45-48]。相反,牛血清白蛋白与 ZnO -NPs 的联合暴露显著增加 ZnO -NPs 对 HepG2 人体肝细胞诱导的毒性作用依赖于胞内 Zn^{2+} 的增加^[49]。糖类可能作为 ZnO -NPs 的分散剂,且增加 ZnO -NPs 诱导的细胞毒性^[50]。此外, ZnO -NPs 与重金属 Cd 在小鼠体内的联合急性暴露可以显著下调 Cd 诱导的小鼠肝脏氧化应激水平,但联合急性暴露诱导的低毒性与 ZnO -NPs 诱导的毒性无显著性差异^[51]。

植物化学物质的影响是近几年的研究热点。植

物化学物质存在时, ZnO -NPs 物理化学性质和生物效应的改变更为复杂^[52]。维生素 C 的存在可增加 ZnO -NPs 诱导的胃上皮细胞毒性和小鼠肝肾损伤依赖于胞内 Zn^{2+} 浓度增加,与 ZnO -NPs 溶解性增加一致^[53]。3-羟基黄酮(非 6-羟基黄酮)和 ZnO -NPs 的联合暴露则通过增加胞内 Zn^{2+} 浓度、ROS 产生和激活内质网应激-凋亡信号通路导致 ZnO -NPs 对癌细胞和正常细胞诱导的细胞毒性上调^[54]。相反,槲皮素/维生素 C 与 ZnO -NPs 的联合暴露可通过下调氧化应激水平显著降低 ZnO -NPs 对人淋巴细胞诱导的基因毒性^[55]。 ZnO -NPs 与杨梅素的联合暴露可通过改变内质网应激-凋亡信号通路显著降低 ZnO -NPs 对 Caco-2 诱导的细胞毒性^[56]。上述研究认为,植物化学物质的抗氧化性和抗炎特性是植物化学物质保护细胞的主要原因^[52,57]。然而,具有较强自由基清除能力的黄芩素与 ZnO -NPs 联合暴露可降低 ZnO -NPs 对 Caco-2 非 HepG2 诱导的细胞毒性依赖于胞内 Zn^{2+} 下调^[58]。 ZnO -NPs 与花青素联合暴露表现出的细胞保护作用主要依赖于细胞自噬^[59]。植物化学物质的化学结构可能在联合暴露中起主要作用,而非抗氧化和抗炎特性^[60]。植物化学物质的化学结构或其他结构在联合暴露中的作用需要进一步研究。

脂肪酸和脂肪酸复合物的存在同样可能会改变 ZnO -NPs 物理化学性质和生物效应。油酸和棕榈酸盐可作为络合配体结合于 ZnO -NPs 表面导致 NPs 水动力学尺寸增加、溶解度降低、Zeta 电位改变、稳定性增强,且可不同程度影响 ZnO -NPs 生物效应依赖于暴露剂量、暴露时间和生物种类^[61-63]。相比于牛血清白蛋白复合的棕榈酸盐,棕榈酸盐对 ZnO -NPs 稳定性影响更明显^[45,62,64]。值得注意的是,不饱和脂肪酸可能更有效影响 ZnO -NPs 胶体稳定性和生物效应,与 SiO_2 -NPs 研究结果相似。饱和棕榈酸的存在可增加 ZnO -NPs 对 Caco-2 细胞诱导的细胞毒性依赖于胞内 ROS 产生^[65]。相反,不饱和油酸可下调 ZnO -NPs 对 Caco-2 和 HepG2 细胞诱导的细胞毒性依赖于胞内 Zn^{2+} 下调,与 ZnO -NPs 溶解性降低一致^[61]。相比于牛血清白蛋白复合的饱和硬脂酸,牛血清白蛋白复合的不饱和油酸和 α -亚麻酸可明显改变 ZnO -NPs 胶体性质,且增加 ZnO -NPs 对 THP-1 巨噬细胞诱导的细胞毒性依赖于内质网应激-凋亡信号通路的激活^[46-47,49]。

咖啡、脱脂牛奶等复杂食物基质中存在的 ZnO-NPs 的水动力学尺寸和尺寸分布与初始 ZnO-NPs 无明显差异,而 ZnO-NPs 溶解性的差异(Zn^{2+} 仅存于运动饮料)突出了复杂食物基质类型的重要性^[66]。相比脱脂牛奶中单一组分(酪蛋白、乳糖和氯化钙),分散于脱脂牛奶中 ZnO-NPs 具有更高的分散稳定性,突出了复杂食物基质中微量营养素和个别氨基酸的重要性^[35]。但 ZnO-NPs 与脱脂牛奶或其单一组分的相互作用均不会诱导细胞毒性。微量营养素的存在同样也可以影响 ZnO-NPs 与糖类相互作用^[50]。综上所述,食物基质与 ZnO-NPs 的相互作用可能会不同程度改变 ZnO-NPs 物理化学性质和生物效应,但关于胃肠道的影响研究较为有限。

4 纳米银

银纳米颗粒(Ag-NPs)具有广谱抗菌活性,在食品工业中得到了广泛的研究和应用^[2,67]。Ag-NPs 通常作为抗菌剂存在于食品包装袋、食品储存容器、家用电器、厨房用具和餐具中以抑制微生物生长^[68-69]; Ag-NPs 也可作为添加剂存在于饲料产品中、作为抗生素替代品用于肉鸡养殖和作为消毒剂用于农业及畜牧业等^[70]。Ag-NPs 一般不会直接添加至食物中,但在较多的食物中均发现了 Ag-NPs 的存在,如糕点、巧克力、膳食补充剂和饮料等^[71]。成年人 Ag 的膳食摄入量约为 20~80 $\mu\text{g}/\text{d}$,其中一小部分以 Ag-NPs 形式存在^[42]。因此,人类经口摄入 Ag-NPs 的可能性增加,引起了人们对其潜在毒性的关注。

近年来,人们对经口暴露 Ag-NPs 的生物效应进行了广泛的研究。一方面,Ag-NPs 可能通过不同的机制诱导肠道细胞毒性依赖于 Ag-NPs 尺寸、形态、表面化学暴露剂量和暴露时间等。另一方面,Ag-NPs 可能经胃肠道吸收、通过体内循环聚集于各组织、器官,特别是肝脏和肾脏。然而 Ag-NPs 的毒性作用尚未完全确定。

Laloux 等发现食物基质存在时,Ag-NPs 周围形成蛋白冠。胃肠液存在时,Ag-NPs 物理化学性质的改变程度依赖于胃肠液种类,胃液中 Ag-NPs 聚集最为显著^[68],与之前的研究结果一致^[72]。此外,Ag-NPs 最终可能到达肠道上皮,主要依赖于食物基质种类^[73]。食物基质和胃肠道对 Ag-NPs 生物效应的影响研究也相当有限。Martirosyan 等发现槲皮

素可通过减少氧化应激和炎症因子的释放最终降低 Ag-NPs 对 Caco-2 诱导的细胞毒性^[74-75]。Miranda 等发现相比 Ag-NPs、Cd 和 Hg 的单独暴露,Ag-NPs 与 Cd 或 Hg 的联合暴露可以对 HepG2 诱导更显著的毒性反应和代谢适应^[76-77]。综上所述,食物基质、胃肠道与 Ag-NPs 的相互作用可能会不同程度改变 Ag-NPs 物理化学性质和生物效应。

5 纳米氧化铁

氧化铁(Fe_2O_3 和 Fe_3O_4)可用作食品着色剂(E172)。在美国,氧化铁作为食品着色剂的应用范围非常有限,如香肠中氧化铁最高添加量为质量分数 0.1%。据报道,氧化铁纳米颗粒可能存在于作为食品着色剂的氧化铁中,并在蛋糕、甜点、香肠、肉酱等食物中均有发现。据估计,作为食品着色剂氧化铁摄入量约为 450 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。此外,氧化铁纳米颗粒可作为矿物质强化补充剂^[27,78-79]。

近年来,人们对经口暴露氧化铁纳米颗粒的生物效应进行了广泛的研究。氧化铁纳米颗粒的物理化学性质在其潜在毒性方面起着重要作用^[80-82]。ROS 的产生被认为是氧化铁纳米颗粒诱导潜在毒性最可能的机制^[83]。口服氧化铁纳米颗粒诱导毒性产生的确定剂量很少有报道,2 000 mg/kg (以体质量计)的暴露剂量被认为是安全的。最低观察作用剂量(LOEL)的确定是必要的^[27]。因此,氧化铁纳米颗粒的毒性作用尚未完全确定。

食物基质和胃肠道对氧化铁纳米颗粒物理化学性质的影响研究有被报道。Deloid 等将一个简单食物模型(蛋白质作为乳化剂稳定的水包油乳液)与 Fe_2O_3 NPs 结合,经体外模拟胃肠液后暴露于模拟肠单层,发现 Fe_2O_3 NPs 与食物基质的相互作用影响 Fe_2O_3 NPs 的胃肠道生物动力学及其毒性^[3]。经体外模拟消化后, Fe_3O_4 NPs 复合蛋白冠形成的消化产物在组成、尺寸和表面电荷上与裸 Fe_3O_4 NPs 明显不同,且其可诱导 Caco-2 细胞单层形态改变,从而促进 Fe_3O_4 NPs 的胞内摄取^[84]。综上所述,食物基质、胃肠道与氧化铁纳米颗粒的相互作用可能会不同程度改变氧化铁纳米颗粒物理化学性质和生物效应。由此可见,上述研究结果均强调了采用食物基质与胃肠道评估经口暴露纳米颗粒安全性的重要性。

6 结论与展望

TiO₂-NPs、SiO₂-NPs、ZnO-NPs、Ag-NPs 和 Fe₂O₃-NPs 是食品中常见纳米颗粒,人们对其潜在毒性日益关注。有研究表明,相比于 TiO₂-NPs、SiO₂-NPs 和 Fe₂O₃-NPs, ZnO-NPs 和 Ag-NPs 表现出更明显的毒性效应和更广泛的器官分布。Ag-NPs 诱导肝、肾毒性最为明显,可能依赖于 Ag-NPs 在器官中的积累^[85-86]。

综合文献发现,蛋白质和糖类更可能作为 NPs 的分散剂,稳定 NPs 的同时增加毒性效应,而 NPs-蛋白冠的形成则更容易导致纳米颗粒聚集,降低毒性效应;不饱和脂肪酸相比于饱和脂肪酸可能更有效改变 NPs 性质和生物效应;植物化学物质的化学结构可能是影响 NPs 性质和效应更重要的因素,而非抗氧化和抗炎特性;复杂食物基质中,微量元素的存在一定程度影响 NPs 与食物基质的相互作用;胃肠道对 NPs 性质的影响较为复杂,主要依赖于其 pH;氧化应激、内质网应激-凋亡基因表达的改变和胞内离子聚集是联合暴露诱导毒性变化的主要机制。总的来说,食物基质、胃肠道与 NPs 的相互作用可能会不同程度改变 NPs 物理化学性质(尤其是尺寸、聚集状态、界面性质和溶解性)和生物效应(协同效应、拮抗效应和不变性),该相互作用是相当复

杂的,主要依赖于纳米颗粒种类、食物基质类型、胃肠液组成、NPs 暴露剂量、NPs 暴露时间和生物种类等(见图 2 和图 3)。因此,考虑食物基质、胃肠道与 NPs 之间的相互作用对准确评估经口暴露 NPs 安全性是必要的。鉴于食物中纳米颗粒种类、数量的增加和食物种类的繁多,食物基质和胃肠道对经口暴露纳米颗粒生物效应的影响有待探索和进一步研究。此外,标准化食物模型和有效筛选方法的开发是纳米颗粒毒理学研究的热点,对准确评估经口暴露纳米颗粒安全性具有重要意义。

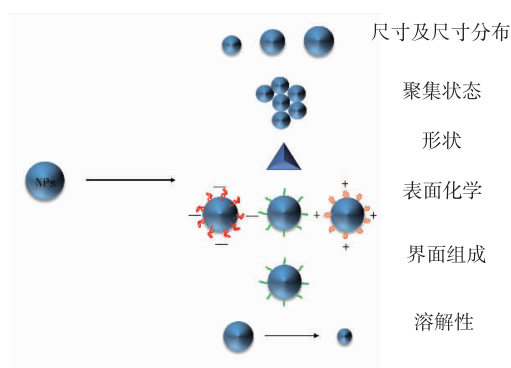


图 2 纳米颗粒物理化学性质的改变

Fig. 2 Changes in physicochemical properties of nanoparticles

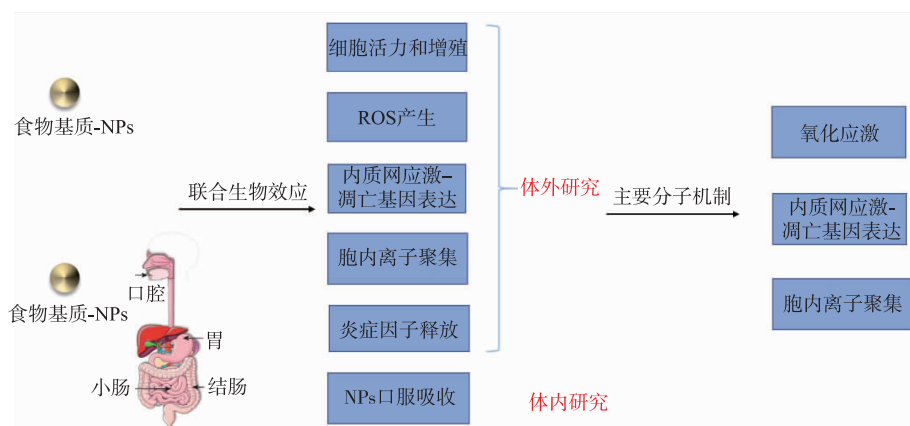


图 3 纳米颗粒生物效应的改变^[87]

Fig. 3 Changes in biological effects of nanoparticles

参考文献:

- [1] WANG W, ZENG C, FENG Y, et al. The size-dependent effects of silica nanoparticles on endothelial cell apoptosis through activating the p53-caspase pathway[J]. **Environmental Pollution**, 2018, 233: 218-225.
- [2] MCCLEMENTS D J, XIAO H. Is nano safe in foods? Establishing the factors impacting the gastrointestinal fate and toxicity of organic and inorganic food-grade nanoparticles[J]. **NPJ Science of Food**, 2017, 1: 6-12.
- [3] DELOID G M, WANG Y, KAPRONEZAI K, et al. An integrated methodology for assessing the impact of food matrix and gastrointestinal effects on the biokinetics and cellular toxicity of ingested engineered nanomaterials[J]. **Particle and Fibre Toxicology**, 2017, 14(1): 40.
- [4] 张洁, 穆莉, 胡献刚. 纳米材料的食品暴露及其毒性研究进展[J]. **环境化学**, 2018, 38(8): 1770-1779.
- [5] DUDEFOI W, MONIZ K, ALLEN-VERCOE E, et al. Impact of food grade and nano-TiO₂ particles on a human intestinal community[J]. **Food and Chemical Toxicology: an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, 2017, 106(A): 242-249.
- [6] CHEN Z, WANG Y, ZHUO L, et al. Effect of titanium dioxide nanoparticles on the cardiovascular system after oral administration[J]. **Toxicology Letters**, 2015, 239(2): 123-130.
- [7] WINKLER H C, SUTER M, NAEGELI H. Critical review of the safety assessment of nano-structured silica additives in food[J]. **Journal of Nanobiotechnology**, 2016, 14(1): 44-52.
- [8] CHEN N, SONG Z M, TANG H, et al. Toxicological effects of Caco-2 cells following short-term and long-term exposure to Ag nanoparticles[J]. **International Journal of Molecular Sciences**, 2016, 17(6): 974-990.
- [9] LIU J H, MA X, XU Y, et al. Low toxicity and accumulation of zinc oxide nanoparticles in mice after 270-day consecutive dietary supplementation[J]. **Toxicology Research**, 2017, 6(2): 134-143.
- [10] MITTAG A, SCHNEIDER T, WESTERMANN M, et al. Toxicological assessment of magnesium oxide nanoparticles in HT29 intestinal cells[J]. **Archives of Toxicology**, 2019, 93(6): 1491-1500.
- [11] YANG Y X, SONG Z M, CHENG B, et al. Evaluation of the toxicity of food additive silica nanoparticles on gastrointestinal cells [J]. **Journal of Applied Toxicology**, 2014, 34(4): 424-435.
- [12] WANG X, LI T, SU X, et al. Genotoxic effects of silver nanoparticles with/without coating in human liver HepG2 cells and in mice[J]. **Journal of Applied Toxicology**, 2019, 39(6): 908-918.
- [13] MOHAMED H R H. Estimation of genomic instability and mitochondrial DNA damage induction by acute oral administration of calcium hydroxide normal- and nano- particles in mice[J]. **Toxicology Letters**, 2019, 304: 1-12.
- [14] HAN H Y, YANG M J, YOON C, et al. Toxicity of orally administered food-grade titanium dioxide nanoparticles[J]. **Journal of Applied Toxicology**, 2020, 40(4): 432-439.
- [15] WEIR A, WESTERHOFF P, FABRICIUS L, et al. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products [J]. **Environmental Science & Technology**, 2012, 46(4): 2242-2250.
- [16] CHEN X X, CHENG B, YANG Y X, et al. Characterization and preliminary toxicity assay of nano-titanium dioxide additive in sugar-coated chewing gum[J]. **Small**, 2013, 9(9-10): 1765-1774.
- [17] BARANOWSKA-WOJCIK E, SZWAJGIER D, OLESZCZUK P, et al. Effects of titanium dioxide nanoparticles exposure on human health-a review[J]. **Biological Trace Element Research**, 2020, 193(1): 118-129.
- [18] JO M R, YU J, KIM H J, et al. Titanium dioxide nanoparticle-biomolecule interactions influence oral absorption [J]. **Nanomaterials**, 2016, 6(12): 225.
- [19] BORAN H, BOYLE D, ALTINOK I, et al. Aqueous Hg²⁺ associates with TiO₂ nanoparticles according to particle size, changes particle agglomeration, and becomes less bioavailable to zebrafish[J]. **Aquatic Toxicology**, 2016, 174: 242-246.
- [20] WANG X, LIU Y, WANG J, et al. Amplification of arsenic genotoxicity by TiO₂ nanoparticles in mammalian cells; new insights from physicochemical interactions and mitochondria[J]. **Nanotoxicology**, 2017, 11(8): 978-995.
- [21] AHAMED M, AKHTAR M J, ALAIZERI Z M, et al. TiO₂ nanoparticles potentiated the cytotoxicity, oxidative stress and apoptosis response of cadmium in two different human cells[J]. **Environmental Science and Pollution Research International**, 2020, 27(10): 10425-10435.
- [22] ZHANG Z, ZHANG R, XIAO H. Development of a standardized food model for studying the impact of food matrix effects on the gastrointestinal fate and toxicity of ingested nanomaterials[J]. **NanoImpact**, 2019, 13: 13-25.

- [23] CHEN Z, WANG Y, ZHUO L, et al. Interaction of titanium dioxide nanoparticles with glucose on young rats after oral administration[J]. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, 2015, 11(7): 1633-1642.
- [24] PETERS R, KRAMER E, OOMEN A G. Presence of nano sized silica during *in vitro* digestion of foods containing silica as a food additive[J]. **ACS Nano**, 2012, 6(3): 2441-2451.
- [25] YANG Y, FAUST J J, SCHOEPP J, et al. Survey of food-grade silica dioxide nanomaterial occurrence, characterization, human gut impacts and fate across its lifecycle[J]. **The Science of the Total Environment**, 2016, 565: 902-912.
- [26] LEE J A, KIM M K, SONG J H, et al. Biokinetics of food additive silica nanoparticles and their interactions with food components[J]. **Colloids and Surfaces B, Biointerfaces**, 2017, 150: 384-392.
- [27] ASKRI D, OUNI S, GALAI S, et al. Nanoparticles in foods? a multiscale physiopathological investigation of iron oxide nanoparticle effects on rats after an acute oral exposure; Trace element biodistribution and cognitive capacities[J]. **Food and Chemical Toxicology; an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, 2019, 127: 173-181.
- [28] YU J, KIM Y H, KIM H M, et al. Determination of the fate and biological responses of food additive silica particles in commercial foods[J]. **Food Chemistry**, 2020, 331: 127304.
- [29] MEBERT A M, BAGLOLE C J, DESIMONE M F, et al. Nanoengineered silica; Properties, applications and toxicity[J]. **Food and Chemical Toxicology; an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, 2017, 109: 753-770.
- [30] MURUGADOSS S, LISON D, GODDERIS L, et al. Toxicology of silica nanoparticles: an update[J]. **Archives of Toxicology**, 2017, 91(9): 2967-3010.
- [31] LIANG C L, XIANG Q, CUI W M, et al. Subchronic oral toxicity of silica nanoparticles and silica microparticles in rats[J]. **Biomedical and Environmental Sciences: BES**, 2018, 31(3): 197-207.
- [32] CHEN L G, LIU J, ZHANG Y L. The toxicity of silica nanoparticles to the immune system[J]. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, 2018, 13(15): 1939-1962.
- [33] GO M R, BAE S H, KIM H J, et al. Interactions between food additive silica nanoparticles and food matrices[J]. **Frontiers in Microbiology**, 2017, 8: 1013.
- [34] AHAMED M, AKHTAR M J, ALHADLAQ H A. Co-exposure to SiO₂ nanoparticles and arsenic induced augmentation of oxidative stress and mitochondria-dependent apoptosis in human cells[J]. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 2019, 16(17): 3199.
- [35] BAE S H, YU J, LEE T G, et al. Protein food matrix (-) ZnO nanoparticle interactions affect protein conformation, but may not be biological responses[J]. **International Journal of Molecular Sciences**, 2018, 19(12): 3926.
- [36] DU L J, XIANG K, LIU J H, et al. Intestinal injury alters tissue distribution and toxicity of ZnO nanoparticles in mice[J]. **Toxicology Letters**, 2018, 295: 74-85.
- [37] MORENO-OLIVAS F, TAKO E, MAHLER G J. ZnO nanoparticles affect nutrient transport in an *in vitro* model of the small intestine [J]. **Food and Chemical Toxicology; an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, 2019, 124: 112-27.
- [38] KROL A, POMASTOWSKI P, RAFINSKA K, et al. Zinc oxide nanoparticles; synthesis, antiseptic activity and toxicity mechanism[J]. **Advances in Colloid and Interface Science**, 2017, 249: 37-52.
- [39] CHUPANI L, BARTA J, ZUSKOVA E. Effects of food-borne ZnO nanoparticles on intestinal microbiota of common carp (*Cyprinus carpio* L.)[J]. **Environmental Science and Pollution Research International**, 2019, 26(25): 25869-25873.
- [40] KUMAR S, BORO J C, RAY D, et al. Bionanocomposite films of agar incorporated with ZnO nanoparticles as an active packaging material for shelf life extension of green grape[J]. **Heliyon**, 2019, 5(6): e01867.
- [41] KUMAR S, MUDAI A, ROY B, et al. Biodegradable hybrid nanocomposite of chitosan/gelatin and green synthesized zinc oxide nanoparticles for food packaging[J]. **Foods**, 2020, 9(9): 1143-1155.
- [42] FROHLICH E E, FROHLICH E. Cytotoxicity of nanoparticles contained in food on intestinal cells and the gut microbiota[J]. **International Journal of Molecular Sciences**, 2016, 17(4): 509-530.
- [43] SINGH S. Zinc oxide nanoparticles impacts: cytotoxicity, genotoxicity, developmental toxicity, and neurotoxicity[J]. **Toxicology Mechanisms and Methods**, 2019, 29(4): 300-311.

- [44] MORENO-OLIVAS F, TAKO E, MAHLER G J. ZnO nanoparticles affect intestinal function in an *in vitro* model[J]. **Food and Function**, 2018, 9(3): 1475-1491.
- [45] GONG Y, LI X, LIAO G, et al. Cytotoxicity and ER stress-apoptosis gene expression in ZnO nanoparticle exposed THP-1 macrophages; influence of pre-incubation with BSA or palmitic acids complexed to BSA[J]. **RSC Advances**, 2018, 8(28): 15380-15388.
- [46] JIANG M, WU B, SUN Y, et al. Toxicity of ZnO nanoparticles (NPs) to THP-1 macrophages; interactions with saturated or unsaturated free fatty acids[J]. **Toxicology Mechanisms and Methods**, 2019, 29(4): 291-299.
- [47] LI X, FANG X, DING Y, et al. Toxicity of ZnO nanoparticles (NPs) with or without hydrophobic surface coating to THP-1 macrophages; interactions with BSA or oleate-BSA[J]. **Toxicology Mechanisms and Methods**, 2018, 28(7): 520-528.
- [48] LIANG H, HE T, LONG J, et al. Influence of bovine serum albumin pre-incubation on toxicity and ER stress-apoptosis gene expression in THP-1 macrophages exposed to ZnO nanoparticles[J]. **Toxicology Mechanisms and Methods**, 2018, 28(8): 587-598.
- [49] ZHOU Y, FANG X, GONG Y, et al. The interactions between ZnO nanoparticles (NPs) and alpha-linolenic acid (LNA) complexed to BSA did not influence the toxicity of ZnO NPs on HepG2 cells[J]. **Nanomaterials**, 2017, 7(4): 91.
- [50] GO M R, YU J, BAE S H, et al. Effects of interactions between ZnO nanoparticles and saccharides on biological responses[J]. **International Journal of Molecular Sciences**, 2018, 19(2): 486.
- [51] GAO S, WANG X, WANG S, et al. Complex effect of zinc oxide nanoparticles on cadmium chloride-induced hepatotoxicity in mice; protective role of metallothionein[J]. **Metalomics: Integrated Biometal Science**, 2017, 9(6): 706-714.
- [52] CAO Y, XIE Y, LIU L, et al. Influence of phytochemicals on the biocompatibility of inorganic nanoparticles: a state-of-the-art review[J]. **Phytochemistry Reviews**, 2017, 16(3): 555-563.
- [53] LUO Y, WU C, LIU L, et al. 3-Hydroxyflavone enhances the toxicity of ZnO nanoparticles in vitro[J]. **Journal of Applied Toxicology**, 2018, 38(9): 1206-1214.
- [54] WANG Y L, YUAN L L, YAO C G, et al. Combined toxicity study of zinc oxide nanoparticles and Vitamin C in food additives[J]. **Nanoscale**, 2014, 6(24): 15333-15342.
- [55] SHALINI D, SENTHILKUMAR S, RAJAGURU P. Effect of size and shape on toxicity of zinc oxide (ZnO) nanomaterials in human peripheral blood lymphocytes[J]. **Toxicology Mechanisms and Methods**, 2018, 28(2): 87-94.
- [56] WU C, LUO Y, LIU L, et al. Toxicity of combined exposure of ZnO nanoparticles (NPs) and myricetin to Caco-2 cells; changes of NP colloidal aspects, NP internalization and the apoptosis-endoplasmic reticulum stress pathway[J]. **Toxicology Research**, 2019, 8(5): 613-620.
- [57] CAO Y, LI J, LIU F, et al. Consideration of interaction between nanoparticles and food components for the safety assessment of nanoparticles following oral exposure: a review[J]. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, 2016, 46: 206-210.
- [58] LI Y, ZHANG C, LIU L, et al. The effects of baicalein or baicalin on the colloidal stability of ZnO nanoparticles (NPs) and toxicity of NPs to Caco-2 cells[J]. **Toxicology Mechanisms and Methods**, 2018, 28(3): 167-176.
- [59] JIANG L, LI Z, XIE Y, et al. Cyanidin chloride modestly protects Caco-2 cells from ZnO nanoparticle exposure probably through the induction of autophagy[J]. **Food and Chemical Toxicology: an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, 2019, 127: 251-259.
- [60] ZHANG C, LI Y, LIU L, et al. Chemical structures of polyphenols that critically influence the toxicity of ZnO nanoparticles[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2018, 66(7): 1714-1722.
- [61] FANG X, JIANG L, GONG Y, et al. The presence of oleate stabilized ZnO nanoparticles (NPs) and reduced the toxicity of aged NPs to Caco-2 and HepG2 cells[J]. **Chemico-Biological Interactions**, 2017, 278: 40-47.
- [62] GONG Y, LIU L, LI J, et al. The presence of palmitate affected the colloidal stability of ZnO NPs but not the toxicity to Caco-2 cells[J]. **Journal of Nanoparticle Research**, 2017, 19(10): 335-348.
- [63] JIANG Q, LI X, CHENG S, et al. Combined effects of low levels of palmitate on toxicity of ZnO nanoparticles to THP-1 macrophages[J]. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, 2016, 48: 103-109.
- [64] GONG Y, JI Y, LIU F, et al. Cytotoxicity, oxidative stress and inflammation induced by ZnO nanoparticles in endothelial cells: interaction with palmitate or lipopolysaccharide[J]. **Journal of Applied Toxicology**, 2017, 37(8): 895-901.
- [65] CAO Y, ROURSGAARD M, KERMANIZADEH A, et al. Synergistic effects of zinc oxide nanoparticles and fatty acids on

- toxicity to caco-2 cells[J]. **International Journal of Toxicology**, 2015, 34(1):67-76.
- [66] JEON Y R, YU J, CHOI S J. Fate determination of ZnO in commercial foods and human intestinal cells[J]. **International Journal of Molecular Sciences**, 2020, 21(2):433-449.
- [67] 张懋, 陈慧芝. 纳米银在食品贮藏加工中应用的研究进展[J]. **食品与生物技术学报**, 2012, 31(4):1673-1689.
- [68] LALOUX L, KASTRATI D, CAMBIER S, et al. The food matrix and the gastrointestinal fluids alter the features of silver nanoparticles[J]. **Small**, 2020, 16(21):e1907687.
- [69] CHAUDHRY Q, SCOTTER M, BLACKBURN J, et al. Applications and implications of nanotechnologies for the food sector[J]. **Food Additives & Contaminants Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment**, 2008, 25(3):241-258.
- [70] DESHMUKH S P, PATIL S M, MULLANI S B, et al. Silver nanoparticles as an effective disinfectant; a review[J]. **Materials Science & Engineering C, Materials for Biological Applications**, 2019, 97:954-965.
- [71] VERLEYSSEN E, VAN DOREN E, WAEGENEERS N, et al. TEM and SP-ICP-MS analysis of the release of silver nanoparticles from decoration of pastry[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2015, 63(13):3570-3578.
- [72] WU W, ZHANG R, MCCLEMENTS D J, et al. Transformation and speciation analysis of silver nanoparticles of dietary supplement in simulated human gastrointestinal tract[J]. **Environmental Science & Technology**, 2018, 52(15):8792-8800.
- [73] RAMOS K, RAMOS L, GOMEZ-GOMEZ M M. Simultaneous characterisation of silver nanoparticles and determination of dissolved silver in chicken meat subjected to in vitro human gastrointestinal digestion using single particle inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. **Food Chemistry**, 2017, 221:822-828.
- [74] MARTIROSYAN A, BAZES A, SCHNEIDER Y J. In vitro toxicity assessment of silver nanoparticles in the presence of phenolic compounds-preventive agents against the harmful effect?[J]. **Nanotoxicology**, 2014, 8(5):573-582.
- [75] MARTIROSYAN A, GRINTZALIS K, POLET M, et al. Tuning the inflammatory response to silver nanoparticles via quercetin in Caco-2(co-)cultures as model of the human intestinal mucosa[J]. **Toxicology Letters**, 2016, 253:36-45.
- [76] MIRANDA R R, GORSHKOV V, KORZENIOWSKA B, et al. Co-exposure to silver nanoparticles and cadmium induce metabolic adaptation in HepG2 cells[J]. **Nanotoxicology**, 2018, 12(7):781-795.
- [77] MIRANDA R R, BEZERRA A G, OLIVEIRA C A, et al. Toxicological interactions of silver nanoparticles and non-essential metals in human hepatocarcinoma cell line[J]. **Toxicology In Vitro: an International Journal Published in Association with BIBRA**, 2017, 40:134-143.
- [78] ZANGANEH S, HUTTER G, SPITLER R, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues[J]. **Nature Nanotechnology**, 2016, 11(11):986-994.
- [79] BLANCO-ROJO R, VAQUERO M P. Iron bioavailability from food fortification to precision nutrition. a review[J]. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, 2019, 51:126-138.
- [80] YUN J W, KIM S H, YOU J R, et al. Comparative toxicity of silicon dioxide, silver and iron oxide nanoparticles after repeated oral administration to rats[J]. **Journal of Applied Toxicology**, 2015, 35(6):681-693.
- [81] ABAKUMOV M A, ALEVINA S, SEMKINA A S, SKORIKOV A S. Toxicity of iron oxide nanoparticles; size and coating effects[J]. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, 2018, 32(12):e22225.
- [82] WU H, YIN J J, WAMER W G, et al. Reactive oxygen species-related activities of nano-iron metal and nano-iron oxides[J]. **Journal of Food and Drug Analysis**, 2014, 22(1):86-94.
- [83] PATIL U S, ADIREDDY S, JAISWAL A, et al. In vitro/in vivo toxicity evaluation and quantification of iron oxide nanoparticles [J]. **International Journal of Molecular Sciences**, 2015, 16(10):24417-24450.
- [84] DI SILVIO D, RIGBY N, BAJKA B, et al. Effect of protein corona magnetite nanoparticles derived from bread in vitro digestion on Caco-2 cells morphology and uptake[J]. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, 2016, 75:212-222.
- [85] CHO W S, KANG B C, LEE J K, et al. Comparative absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration[J]. **Particle and Fibre Toxicology**, 2013, 10:9-17.
- [86] YUN J W, KIM S H, YOU J R, et al. Comparative toxicity of silicon dioxide, silver and iron oxide nanoparticles after repeated oral administration to rats[J]. **Journal of Applied Toxicology**, 2015, 35(6):681-693.
- [87] GUERRA A, ETIENNE-MESMIN L, LIVRELLI V, et al. Relevance and challenges in modeling human gastric and small intestinal digestion[J]. **Trends in Biotechnology**, 2012, 30(11):591-600.