

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20210915002

贾田江, 陈怡, 张俊波, 等. 聚苯乙烯纳米塑料暴露对小鼠肠道免疫的影响[J]. 生态毒理学报, 2022, 17(3): 277-283

Jia T J, Chen Y, Zhang J B, et al. Effects of polystyrene nanoplastics on intestinal immunity in mice [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2022, 17(3): 277-283 (in Chinese)

# 聚苯乙烯纳米塑料暴露对小鼠肠道免疫的影响

贾田江<sup>1,2</sup>,陈怡<sup>3,#</sup>,张俊波<sup>3</sup>,李奡<sup>1,2</sup>,黄沛力<sup>1,2,\*</sup>

1. 首都医科大学公共卫生学院,北京 100069

2. 环境毒理学北京市重点实验室,北京 100069

3. 首都医科大学基础医学实验教学中心医学机能学教学实验室,北京 100069

收稿日期:2021-09-15 录用日期:2021-11-14

摘要:纳米塑料(NPs)的生态风险评估和潜在毒性效应研究正在逐步成为全球公共卫生领域关注的热点。本研究探究聚苯乙烯纳米塑料(PS NPs)对小鼠肠道免疫的影响,将40只雌性 BALB/c 小鼠随机分为4组,每组10只,分别为对照组、0.5 mg·kg<sup>-1</sup>、 (以体质量计)染毒组、5 mg·kg<sup>-1</sup>染毒组和50 mg·kg<sup>-1</sup>染毒组。采用灌胃的方式进行染毒,连续灌胃 PS NPs 悬液7d,对照组小 鼠灌胃超纯水。通过观察小鼠生长状况、免疫相关血生化指标、小肠组织形态和结肠黏液分泌情况的变化,探究了 PS NPs 暴 露对小鼠肠道免疫的影响。结果表明,与对照组相比,随着染毒剂量的增加,小鼠体质量增长缓慢,补体 C3 含量下降(高剂量 组,*P*<0.05),小肠结构受损,结肠黏液分泌减少。提示,PS NPs 可能通过损伤肠道免疫屏障进而干扰机体免疫稳态,且其影响 作用与 PS NPs 的含量呈正相关。研究结果将为 NPs 污染的潜在毒性效应评价提供基础数据。

关键词:聚苯乙烯纳米塑料;小鼠;肠道免疫

文章编号: 1673-5897(2022)3-277-07 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

# Effects of Polystyrene Nanoplastics on Intestinal Immunity in Mice

Jia Tianjiang<sup>1,2</sup>, Chen Yi<sup>3,#</sup>, Zhang Junbo<sup>3</sup>, Li Ao<sup>1,2</sup>, Huang Peili<sup>1,2,\*</sup>

1. School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China

2. Beijing Key Laboratory of Environmental Toxicology, Beijing 100069, China

3. Medical Function Teaching Laboratory of Basic Medical Experimental Teaching Center, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Received 15 September 2021 accepted 14 November 2021

Abstract: The ecological risk assessment and potential toxic effects of nanoplastics (NPs) are becoming the focus of global public health. The present study aims to explore the effects of polystyrene nanoplastics (PS NPs) on intestinal immunity in mice. In the animal experiment 40 female BALB/c mice were randomly divided into four groups with ten mice in each group, which are control group,  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  dose group,  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  dose group, respectively. PS NPs suspension was intragastrically administered for 7 d, and ultrapure water treated group was the control. The effects of PS NPs exposure on intestinal immunity in mice were investigated by

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82173569)

第一作者:贾田江(1996—),女,硕士研究生,研究方向为纳米毒理学,E-mail: 13934601538@163.com

<sup>\*</sup> 通讯作者(Corresponding author), E-mail: huangpl@ccmu.edu.cn

<sup>#</sup> 共同通讯作者(Co-corresponding author), E-mail: cherly8611@sina.com

observing the growth status, immune-related blood biochemical indexes, small intestinal tissue morphology and colonic mucus secretion. The results showed that the body weight of mice increased slowly, complement C3 content decreased (high dose group, P < 0.05), small intestine structure was damaged, and colon mucus secretion decreased in a dose-dependent manner, compared with the control group. These results suggested that PS NPs might disturb immune homeostasis by damaging the intestinal immune barrier, and its effects are positively correlated with the dose of PS NPs. This study will provide significant information for evaluating the potential toxic effects of NPs pollution.

Keywords: polystyrene nanoplastics; mice; intestinal immunity

纳米塑料(nanoplastics, NPs)是指尺寸<1 μm 的 塑料碎片或颗粒<sup>[1]</sup>,根据其来源 NPs 可分为由人工 合成的添加于个人护理用品中或用于载药、生物成 像、生物传感等领域的初级 NPs<sup>[2]</sup>,以及塑料制品在 自然环境中经风化降解而形成的次级 NPs。尽管受 到检测手段的限制,环境与食品中 NPs 的含量尚不 清楚,但 Lambert 和 Wagner<sup>[3]</sup>在实验室观测到了一 次性咖啡杯盖可以降解成 NPs,Hernandez 等<sup>[4]</sup>则在 塑料茶包中检测到了约 31 亿个 NPs,上述研究均证 实了人类接触 NPs 的机会和风险正在增加,因此, 探究 NPs 的潜在毒性效应具有重要意义。

目前对于 NPs 的毒性研究多集中于细胞和水 生模式生物<sup>[5-8]</sup>,现有研究表明,消化道是生物体暴 露于 NPs 的主要途径,摄入体内的 NPs 会在肠道蓄 积并穿过肠道组织进入循环系统,诱导氧化应激、炎 症反应、免疫损伤和脂质代谢紊乱等不良影响<sup>[9-10]</sup>。 然而,对于与人类生理机能接近的哺乳动物的毒性 研究,迄今鲜有报道。基于此,本研究以小鼠为受试 对象,观察了聚苯乙烯纳米塑料(PS NPs)连续经口 暴露对小鼠肠道免疫的影响,以期为 NPs 的潜在毒 性效应和生态风险评估提供理论基础。

## 1 材料与方法(Materials and methods)

1.1 实验动物与试剂

SPF 级雌性 BALB/c 小鼠 40 只,6 周龄,购自斯 贝福(北京)生物技术有限公司,实验动物许可证号: SCXK(京)2019-0010,小鼠饲养及相关实验操作均符 合首都医科大学伦理委员会的相关要求(伦理审查 号:2018-0003)。饲养温度为 20 ~ 26 ℃,湿度为 40% ~70%,昼夜明暗交替时间为12 h/12 h,期间正 常通风换气,小鼠自由饮水、摄食。染毒前小鼠适应 性饲养一周。

PS NPs(100 nm)悬液购自中科雷鸣(北京)科技 有限公司,浓度为 50 mg·mL<sup>-1</sup>,使用 Milli-Q 超纯水 将纯化后的 PS NPs 配成浓度分别为 0.05、0.5 和 5 mg·mL<sup>-1</sup>的悬液,超声振荡 30 min 后制成 PS NPs 染毒悬液,备用;生理盐水购自石家庄四药有限公司;多聚甲醛固定液(4% PFA)购自武汉赛维尔生物科技有限公司。

# 1.2 主要仪器设备

透射电子显微镜(JEM-2100, JEOL, 日本); 马尔 文激光粒度(ZS90, Malvern, 英国); 超纯水机(Millipore, Milli-Q, 法国); 超声波清洗器(KQ3200E型, 江 苏昆山市淀山仪器, 中国); 低温高速离心机(Eppendorf, 5424R, 德国); 全自动生化仪(AU480, 贝克曼, 美国); 石蜡切片机(RM2235, Leica, 德国); 全自动切 片扫描仪(Pannoramic scan, 3DHistech, 匈牙利)。

1.3 PS NPs 的表征

将 PS NPs 用 Milli-Q 超纯水稀释至 50 μg· mL<sup>-1</sup>,超声振荡 30 min,移取 10 μL 滴于碳支持膜 上使其分散均匀,置于干燥器中待完全干燥后,使用 透射电子显微镜观察 PS NPs 的粒径和形态;移取 1 mL 于粒径样品池和电位样品池中,使用马尔文激 光粒度仪检测 PS NPs 的粒径分布和 Zeta 电位。

## 1.4 小鼠染毒与处理

适应性饲养结束后将小鼠随机分为4组,每组 10只,分别为对照组、低剂量组、中剂量组和高剂量 组。对照组小鼠每天灌胃纯水,染毒组剂量参考此 前以微塑料染毒小鼠的剂量<sup>[11-13]</sup>,3个染毒组分别 按0.5、5和50mg·kg<sup>-1</sup>灌胃 PS NPs 悬液,连续灌胃 7d。整个染毒期间观察小鼠的饮水、摄食、外观和 活动状况,并做详细记录;在染毒的第1、3、5和7天 记录小鼠体质量,并绘制连续染毒7d小鼠的体质 量变化趋势图。分别于染毒3d后和7d后将小鼠 摘眼球取血并保存于 EDTA 抗凝管中,3000r· min<sup>-1</sup>离心10min分离血浆,使用全自动生化仪通 过免疫比浊法检测补体 C3(C3)、免疫球蛋白 G(IgG) 和免疫球蛋白 M(IgM)的含量,通过双缩脲法和溴甲 酚绿法分别检测总蛋白和白蛋白的含量,并计算白 球比(A/G)。染毒7d后经麻醉取小肠和结肠各1~2 cm,生理盐水冲洗净肠道内容物,分别置于4%的多聚甲醛溶液中固定,经组织脱水、包埋、切片后,小肠进行 HE 染色,观察小肠的组织形态;结肠进行 AB-PAS 染色,Image J 软件计算分析结肠的黏液分 泌情况。

1.5 统计学分析

实验数据应用 IBM SPSS Statistics 21.0 软件进行统计分析,实验结果以平均值±标准差(Mean±SD) 表示,各组间的显著性差异检验采用单因素方差分析(One-way ANOVA), P<0.05 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果(Results)

2.1 PS NPs 的表征

PS NPs 的透射电子显微镜图像如图 1 所示,显示 PS NPs 尺寸均一,且分散性良好。马尔文激光粒度仪的结果显示 PS NPs 水合粒径为(157.07±0.71) nm (多分散性指数=0.02±0.03),Zeta 电位为(-23.73±0.15) mV,说明 PS NPs 粒径分布均匀,且在超纯水中稳定性良好。

2.2 小鼠一般状况

PS NPs 染毒期间各组小鼠全部存活。各剂量组

小鼠的饮食和活动未见异常,毛色外观和粪便与 对照组相比基本无差异。染毒期间不同剂量 PS NPs 对小鼠体质量的增量变化影响如图 2 所示。 对照组(图 2(a))和低剂量组(图 2(b))小鼠在染毒期 间体质量逐渐增加,而中剂量组(图 2(c))和高剂量 组(图 2(d))小鼠体质量增长缓慢,甚至呈停滞或下 降趋势。



图 1 聚苯乙烯纳米塑料(PS NPs)的透射电子显微镜图 Fig. 1 The transmission electron microscope image of polystyrene nanoplastics (PS NPs)





Fig. 2 The effects of PS NPs exposure on the weight change trends in mice

Note: (a) Control group; (b) 0.5 mg·kg<sup>-1</sup>; (c) 5 mg·kg<sup>-1</sup>; (d) 50 mg·kg<sup>-1</sup>.

# 2.3 小鼠免疫相关血生化指标

经 PS NPs 连续染毒后小鼠免疫相关血生化指标情况如图 3 所示。连续染毒 3 d 后,与对照组相比,随着染毒剂量的增加,C3 含量逐渐下降(高剂量组,P<0.05);A/G 变化不明显;IgG 含量在中剂量组时达到峰值,而后随着染毒剂量的增加而降低;IgM 含量呈逐渐下降的趋势。连续染毒 7 d 后,中剂量组和高剂量组小鼠的 C3 含量有所恢复;A/G 变化不明显;IgG 含量在中剂量组时最高;IgM 含量在低剂量组时低于其余各组的含量且差异具有统计学意义(P<0.01)。

义(P<0.01)。 2.4 小鼠小肠组织形态观察

小鼠经剖检,各组别小鼠各肠段均无肉眼可见

的异常。HE 染色结果如图 4 所示,对照组小鼠小肠可见黏膜、黏膜下层、肌层和外膜 4 层结构,黏膜 组织结构完整,小肠绒毛呈舌状且排列规则、密集, 纹状缘清晰,上皮细胞结构完整,杯状细胞分布均 匀,隐窝形态结构清晰;低剂量组小鼠小肠结构基本 正常;中剂量组和高剂量组小鼠小肠黏膜结构破坏, 出现小肠绒毛排列紊乱、松散,绒毛变短、肿胀、断裂 破损,纹状缘不清晰,上皮细胞间质正常结构消失呈 自溶性改变,黏膜固有层增宽,隐窝变浅,且高剂量 组小鼠小肠结构损伤程度加重。

2.5 小鼠结肠黏液分泌观察

PS NPs 连续暴露 7 d 后小鼠结肠黏液的分泌 情况如图 5 所示。与对照组相比,随着染毒剂量的



#### 图 3 PS NPs 暴露对小鼠免疫相关血生化指标的影响

注:(a)~(d)连续暴露 3 d 后,(e)~(h)连续暴露 7 d 后;A/G 表示白球比,IgG 表示免疫球蛋白 G,IgM 表示免疫球蛋白 M;

\*表示 P<0.05,\*\*表示 P<0.01。

Fig. 3 The effects of PS NPs exposure on immune-related blood biochemical indices in mice

Note: (a) ~ (d) Continuous exposure for 3 d, and (e) ~ (h) Continuous exposure for 7 d; A/G represents globulin ratio, IgG represents immunoglobulin G, and IgM represents immunoglobulin M; \* represents *P*<0.05, and \*\* represents *P*<0.01.

#### 贾田江等:聚苯乙烯纳米塑料暴露对小鼠肠道免疫的影响





注:(a), (e) 对照组;(b), (f) 0.5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ;(c), (g) 5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ;(d), (h) 50  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Fig. 4 The effects of PS NPs exposure on small intestinal structure in mice (HE) Note: (a), (e) Control group; (b), (f) 0.5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ; (c), (g) 5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ; (d), (h) 50  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ .



#### 图 5 PS NPs 暴露对小鼠结肠黏液分泌的影响(AB-PAS, 200×)

注:(a) 对照组;(b) 0.5 mg·kg<sup>-1</sup>;(c) 5 mg·kg<sup>-1</sup>;(d) 50 mg·kg<sup>-1</sup>;(e)黏液分泌面积与结肠面积之比; \*表示 P<0.05,\*\*表示 P<0.01,\*\*\*表示 P<0.001,\*\*\*\*表示 P<0.001。

Fig. 5 The effects of PS NPs exposure on colonic mucus secretion in mice (AB-PAS, 200×)

Note: (a) Control group; (b) 0.5 mg·kg<sup>-1</sup>; (c) 5 mg·kg<sup>-1</sup>; (d) 50 mg·kg<sup>-1</sup>; (e) the ratio of the mucus secretion area to the entire colon area; \* represents P < 0.05, \*\* represents P < 0.01, \*\*\* represents P < 0.001, and \*\*\*\* represents P < 0.0001.

增加,结肠分泌的黏液逐渐减少(中剂量组, P<0.05; 高剂量组, P<0.0001)。高剂量组结肠分泌的黏液低 于中剂量组(P<0.01)、低剂量组(P<0.001)和对照组(P <0.0001)。

## 3 讨论(Discussion)

塑料是重要的有机合成高分子材料。目前全球 塑料的年产量约3亿t<sup>[14]</sup>,并仍在呈指数增长趋势不 断增加。塑料的大规模生产和使用造成大量塑料废 弃物的堆积。近年来,全球面临的塑料垃圾污染日 益严重。据估计,全球每年有超过 800 万 t 塑料垃 圾进入海洋,并随水力、风力扩散至各处。PS 是应 用最广泛的塑料之一,也是海洋垃圾中最丰富的塑 料之一<sup>[15]</sup>。塑料具有持久性,难以回收、降解的塑料 垃圾可在环境中存在数百年甚至数千年,在此期间 经机械磨损、紫外线辐射和微生物降解等作用被分 解形成微塑料(MPs)<sup>[16]</sup>。近年来,研究发现,MPs 会 进一步降解形成 NPs<sup>[17]</sup>。据估计,直径为 5 mm 的 MPs 球形颗粒完全破碎可以降解成 10<sup>14</sup> 个直径为 100 nm 的 NPs 球形碎片<sup>[18]</sup>。研究证实颗粒物的尺 寸是影响其毒性的重要因素之一<sup>[19]</sup>,大多数情况下 颗粒物的毒性会随颗粒尺寸的减小而增大,由于 NPs 的纳米尺寸,很容易被摄取而后跨越各种生物 屏障,作用于组织和细胞产生细胞和分子层面上的 毒性效应<sup>[20]</sup>,并且排出较为缓慢,由此可能会导致更 强的生物毒性和生物积累效应。因此,NPs 的潜在 毒性效应亟待进一步探究。

NPs 对免疫功能的影响是评估其潜在风险的重要项目之一。肠道是机体最大的免疫器官,在维持机体免疫稳态中起着重要作用<sup>[18]</sup>。肠道黏膜上皮是肠道的机械屏障,紧密连接的肠道黏膜上皮结构可以有效阻止有害物质穿透;由杯状细胞分泌的黏液是肠道化学屏障的重要构成之一,具有调节免疫、保护肠壁黏膜细胞和维持黏膜稳态的作用<sup>[21-23]</sup>。小肠是机体对营养物质进行消化、吸收的主要部位。因此,肠道结构的完整性是维持正常肠道免疫屏障功能的重要因素,也是机体生长发育的重要保障。研究发现,胃肠道是 NPs 摄入后的主要富集部位<sup>[924]</sup>。 Yang 等<sup>[9]</sup>研究发现粒径为 70 nm 的 NPs 经金鱼幼苗的口咽腔摄入并在消化道蓄积,并抑制其体长增长,且导致肠道结构受损,肠腔变大,肠壁外膜与肌层分离,黏膜下层结构疏松,肠黏膜层结构破坏。

为模拟现实中生物体对于 NPs 的摄入途径,本 研究采用灌胃的方式探究了 PS NPs 对小鼠肠道免 疫的影响及其剂量-效应关系。结果表明,NPs 暴露 导致小鼠体质量增长缓慢甚至停滞,小肠绒毛变短、 破损、紊乱,结肠黏液分泌减少,且具有剂量依赖效 应,说明 PS NPs 暴露会破坏肠道免疫屏障功能,破 坏绒毛完整性从而降低肠道的消化吸收营养物质的 能力,这与现有的文献报道结果一致<sup>[9,25]</sup>。此外,由 于肠道的损伤可能会影响黏膜免疫细胞的发育以及 内环境的稳态,进而导致免疫球蛋白的含量改变,因 此本研究检测了 PS NPs 暴露对小鼠免疫相关血生 化指标的时间-效应关系和剂量-效应关系,结果显 示, PS NPs 暴露导致小鼠血浆中 C3 含量下降, IgG 呈增高趋势, IgM 呈下降趋势随后有所恢复, 说明 PS NPs 暴露可导致补体系统活化并引起机体免疫 功能受损。综上所述,PS NPs 摄入可损伤小鼠肠道 组织结构,影响其生长发育,通过干扰肠道免疫屏障 稳态,引起免疫功能紊乱。关于 NPs 免疫毒性机制 的深入研究仍需要进一步探讨。

通讯作者简介:黄沛力(1963—),女,硕士,教授,博士生导师, 主要研究方向为分析毒理学与纳米材料检测技术。

共同通讯作者简介:陈怡(1968—),女,学士,主管技师,主要 研究方向为医学机能学。

## 参考文献(References):

- [1] Gigault J, Halle A T, Baudrimont M, et al. Current opinion: What is a nanoplastic? [J]. Environmental Pollution, 2018, 235: 1030-1034
- [2] Hernandez L M, Yousefi N, Tufenkji N. Are there nanoplastics in your personal care products? [J]. Environmental Science & Technology Letters, 2017, 4(7): 280-285
- [3] Lambert S, Wagner M. Characterisation of nanoplastics during the degradation of polystyrene [J]. Chemosphere, 2016, 145: 265-268
- [4] Hernandez L M, Xu E G, Larsson H C E, et al. Plastic teabags release billions of microparticles and nanoparticles into tea [J]. Environmental Science & Technology, 2019, 53(21): 12300-12310
- [5] Thubagere A, Reinhard B M. Nanoparticle-induced apoptosis propagates through hydrogen-peroxide-mediated bystander killing: Insights from a human intestinal epithelium *in vitro* model [J]. ACS Nano, 2010, 4(7): 3611-3622
- [6] Paget V, Dekali S, Kortulewski T, et al. Specific uptake and genotoxicity induced by polystyrene nanobeads with distinct surface chemistry on human lung epithelial cells and macrophages [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123297
- [7] Veneman W J, Spaink H P, Brun N R, et al. Pathway analysis of systemic transcriptome responses to injected polystyrene particles in zebrafish larvae [J]. Aquatic Toxicology, 2017, 190: 112-120
- [8] Marques-Santos L F, Grassi G, Bergami E, et al. Cationic polystyrene nanoparticle and the sea urchin immune system: Biocorona formation, cell toxicity, and multixenobiotic resistance phenotype [J]. Nanotoxicology, 2018, 12 (8): 847-867
- [9] Yang H, Xiong H R, Mi K H, et al. Toxicity comparison of nano-sized and micron-sized microplastics to goldfish *Carassius auratus* larvae [J]. Journal of Hazardous Materials, 2020, 388: 122058
- [10] Lu Y F, Zhang Y, Deng Y F, et al. Uptake and accumulation of polystyrene microplastics in zebrafish (*Danio rerio*) and toxic effects in liver [J]. Environmental Science & Technology, 2016, 50(7): 4054-4060
- [11] Deng Y, Zhang Y, Lemos B, et al. Tissue accumulation of microplastics in mice and biomarker responses suggest widespread health risks of exposure [J]. Scientific Re-

第3期

ports, 2017, 7: 46687

- [12] Stock V, Böhmert L, Lisicki E, et al. Uptake and effects of orally ingested polystyrene microplastic particles *in vitro* and *in vivo* [J]. Archives of Toxicology, 2019, 93 (7): 1817-1833
- [13] Park E J, Han J S, Park E J, et al. Repeated-oral dose toxicity of polyethylene microplastics and the possible implications on reproduction and development of the next generation [J]. Toxicology Letters, 2020, 324: 75-85
- [14] Xia X H, Sun M H, Zhou M, et al. Polyvinyl chloride microplastics induce growth inhibition and oxidative stress in *Cyprinus carpio* var. larvae [J]. The Science of the Total Environment, 2020, 716: 136479
- [15] Lithner D, Larsson A, Dave G. Environmental and health hazard ranking and assessment of plastic polymers based on chemical composition [J]. The Science of the Total Environment, 2011, 409(18): 3309-3324
- [16] Moore C J. Synthetic polymers in the marine environment: A rapidly increasing, long-term threat [J]. Environmental Research, 2008, 108(2): 131-139
- [17] Gigault J, Pedrono B, Maxit B, et al. Marine plastic litter: The unanalyzed nano-fraction [J]. Environmental Science: Nano, 2016, 3(2): 346-350
- [18] Wagner S, Reemtsma T. Things we know and don't know about nanoplastic in the environment [J]. Nature Nanotechnology, 2019, 14(4): 300-301
- [19] Kögel T, Bjorøy Ø, Toto B, et al. Micro- and nanoplastic toxicity on aquatic life: Determining factors [J]. The Science of the Total Environment, 2020, 709: 136050

- [20] 杨婧婧,徐笠,陆安祥,等.环境中微(纳米)塑料的来源 及毒理学研究进展[J].环境化学,2018,37(3):383-396
  Yang J J, Xu L, Lu A X, et al. Research progress on the sources and toxicology of micro (nano) plastics in environment [J]. Environmental Chemistry, 2018, 37(3):383-396 (in Chinese)
- [21] 杨涛,杨大平,钱友存.肠道菌群对机体免疫反应的调 节和影响[J].中华炎性肠病杂志(中英文),2019,3(3): 198-202
- [22] 杨文娟,来利华,王青青. 肠道杯状细胞在肠道免疫调 控中作用的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(11): 1046-1050
  Yang W J, Lai L H, Wang Q Q. Progress in the role of intestinal goblet cells in intestinal immune regulation [J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2018, 34(11): 1046-1050 (in Chinese)
- [23] Linden S K, Sutton P, Karlsson N G, et al. Mucins in the mucosal barrier to infection [J]. Mucosal Immunology, 2008, 1(3): 183-197
- [24] Elizalde-Velázquez A, Crago J, Zhao X F, et al. *In vivo* effects on the immune function of fathead minnow (*Pimephales promelas*) following ingestion and intraperitoneal injection of polystyrene nanoplastics [J]. The Science of the Total Environment, 2020, 735: 139461
- [25] Pedà C, Caccamo L, Fossi M C, et al. Intestinal alterations in European Sea bass *Dicentrarchus labrax* (Linnaeus, 1758) exposed to microplastics: Preliminary results [J]. Environmental Pollution, 2016, 212: 251-256