

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

段淑敏, 高琰钧, 吕利枝, 王云

北京大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 北京 100191

摘要:

二氧化钛(TiO_2)常作为食品添加剂用于糖果、巧克力、口香糖、饮料等食品。研究发现, TiO_2 含有大量纳米级颗粒组分,含量可高达36%以上。鉴于纳米颗粒具有小尺寸、高表面活性等特殊理化性质,食品中纳米 TiO_2 对生物体可能具有与大颗粒 TiO_2 不同的健康影响。已证实,纳米 TiO_2 摄入后被胃肠道吸收并蓄积在肝脏、肾脏、脾脏等组织中,胃肠道作为纳米 TiO_2 摄入后的首要接触器官,更易受影响。本文总结当前食品中纳米 TiO_2 含量,提示人群在日常生活中能够通过各种食物接触到纳米 TiO_2 ;了解不同年龄段人群 TiO_2 暴露水平,并进一步关注纳米 TiO_2 经口摄入后对胃肠道及常见疾病(胃溃疡、胃癌、肠炎、肠癌)等的影响;揭示纳米 TiO_2 胃肠道毒性作用,期望借此增加人们对食品中纳米 TiO_2 的了解,为指导纳米 TiO_2 在食品科学领域的安全有效应用提供参考依据。

关键词: 纳米二氧化钛; 食品添加剂; 消化道; 炎症; 癌症

Human exposure levels of titanium dioxide nanoparticles in food and their influence on gastrointestinal tract DUAN Shu-min, GAO Yan-jun, LÜ Li-zhi, WANG Yun (Department of Occupational and Environmental Health Science, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract:

Titanium dioxide (TiO_2) is used in food like candy, chocolate, gum, and beverage as food additives. According to published research findings, the proportion of nanoparticles in food additive TiO_2 could be up to 36%. Because of the special physicochemical property of nanoparticles like small size and high surface activity, the influence of food-grade TiO_2 nanoparticles on health may be different from that of larger-scale particles. TiO_2 nanoparticles have been confirmed to be absorbed by the gastrointestinal tract and accumulate in organ tissues such as liver, kidney, and spleen after ingestion. The gastrointestinal tract is the primary contact organ after oral intake of TiO_2 nanoparticles and is more susceptible than other organs. This article summarized the contents of TiO_2 nanoparticles in food, suggesting human are exposed to TiO_2 nanoparticles in daily life; summarized exposure levels in different age groups, further focused on the effects on gastrointestinal tract and diseases (such as gastric ulcer, gastric cancer, enteritis, and intestinal cancer) after ingestion of TiO_2 nanoparticles; and revealed its toxic effects on gastrointestinal tract, expecting to promote public awareness of TiO_2 nanoparticles in food and to provide reference for the safe and effective using of TiO_2 nanoparticles in food science.

Keywords: titanium dioxide nanoparticle; food additive; digestive tract; inflammation; cancer

二氧化钛(titanium dioxide, TiO_2)是一种白色无味粉末,具有强力着色作用,常作为色素添加剂用于糖果、巧克力、口香糖、饮料等食品,还可用于工业、化妆品、涂料、医药等行业。据估计,1916—2011年全世界共生产 $1.65 \times 10^8 \text{ t}$ TiO_2 ,且到2012年,全世界作为颜料使用的 TiO_2 年消耗量已经达到 $6 \times 10^6 \text{ t}$ ^[1-4]。另外,有报道表明,2018年,仅我国维持正常生产的39家全流程型规模化钛白粉企业 TiO_2 的综合产量就已经达到 $2.95 \times 10^6 \text{ t}$,相较2017年有所上升^[5]。因此, TiO_2 的高生产量和高消耗量使其成为使用最广泛的颜料之一。

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19536

基金项目

北京市自然科学基金(7172116);国家自然科学基金(31971313, 31400863)

作者简介

段淑敏(1996—),女,硕士生;
E-mail: 735496499@qq.com

通信作者

王云, E-mail: wangyun@bjmu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-08-05

录用日期 2019-11-27

文章编号 2095-9982(2020)02-0181-07

中图分类号 R155; R114

文献标志码 A

引用

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.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19536

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WANG Yun, E-mail: wangyun@bjmu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2019-08-05

Accepted 2019-11-27

► To cite

DUAN Shu-min, GAO Yan-jun, LÜ Li-zhi, et al. Human exposure levels of titanium dioxide nanoparticles in food and their influence on gastrointestinal tract[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(2): 181-186, 191.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19536

经检测,目前用于食品色素添加剂的 TiO_2 ,由亚微米 TiO_2 (粒径范围为100~1 000 nm)与纳米 TiO_2 (粒径范围为1~100 nm)颗粒组成^[6]。其中纳米 TiO_2 由于具有粒径小、比表面积大、表面活性高等特点,可表现出与微米 TiO_2 不同的生物学作用^[7]。纳米 TiO_2 被摄入后,通过消化道进入不同的组织器官,如肝脏、肾脏、脾脏等,但其在组织中蓄积量很少,绝大部分经粪便排出体外,因此胃肠道作为食品中纳米 TiO_2 的主要接触器官,首先受到侵袭,从而成为纳米 TiO_2 的靶器官^[3-4, 8]。本文通过对食品中纳米 TiO_2 的人群暴露水平以及其对胃肠疾病影响的相关研究进行综述,以促进人们对纳米 TiO_2 食品安全的认识。

1 食品中纳米 TiO_2 的人群暴露水平

1.1 食品中纳米 TiO_2 的含量

1966年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)提出,允许将 TiO_2 作为色素添加剂加入食品中,其含量不应超过食品总重量的1%^[9]。中国国家标准GB 2760—2014《食品添加剂使用标准》也表明, TiO_2 可作为食品添加剂中的着色剂,用于多种食品,最大使用量限值为10 g·kg⁻¹^[10]。欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)指出, TiO_2 (又称为E171^[3, 8])在1969年就被欧盟授权用作食品添加剂中的食用色素,且未对其使用量进行限制^[11]。目前, TiO_2 主要添加于果酱、凉果类、巧克力类、糖果、糖浆、熟制坚果等食品中,其中糖果类食品中用量最高。研究表明,食品(如口香糖、硬糖、软糖、巧克力等)及个人护理用品(如牙膏等)中总钛含量能够达到5.4 mg·g⁻¹^[12];Weir等^[13]检测了89种食品总 TiO_2 含量,结果发现钛含量可高达3.59 mg·g⁻¹。

食品级的 TiO_2 颗粒尺寸范围为1~1000 nm,且纳米尺寸颗粒占一定比例。Faust等^[14]对糖果中的 TiO_2 进行分离测定,发现食品级 TiO_2 粒径范围为51~290 nm,其中含有约25%的纳米 TiO_2 。上海大学研究人员对上海市售6种口香糖中 TiO_2 进行分离,通过透射电子显微镜对其粒径进行分析,发现27.7%~43.7%的 TiO_2 颗粒尺寸在100 nm以下^[15]。不同食品级 TiO_2 粉末中也发现了19%~35%的纳米尺寸 TiO_2 颗粒^[2]。这些结果与Weir等^[13]在2012年提出的食品级 TiO_2 中约有36%的颗粒粒径小于100 nm的结论相近。因此,按照食品中钛含量为5.4 mg·g⁻¹,纳米颗粒占比43.7%进行估算,食品中纳米 TiO_2 的含量可高达2.36 mg·g⁻¹。

1.2 纳米 TiO_2 的日摄入量

鉴于纳米 TiO_2 在食品中的含量以及糖果等食品在日常生活中的高食用率,有必要明确人群 TiO_2 及纳米 TiO_2 的日摄入量。调查研究显示,荷兰2010—2012年期间7岁以上人群 TiO_2 日摄入量范围为0.06~0.17 mg·kg⁻¹(以体重计),而2~6岁儿童的日摄入量达到了0.67 mg·kg⁻¹(以体重计)^[16]。采用蒙特卡洛模型进行人群暴露分析,结果表明美国人群中10岁以下儿童 TiO_2 的平均日摄入量为1.0~2.0 mg·kg⁻¹(以体重计),其余年龄段人群为0.2~0.7 mg·kg⁻¹(以体重计);英国人群中10岁以下儿童日摄入量为2~3 mg·kg⁻¹(以体重计),其余年龄段人群约1 mg·kg⁻¹(以体重计);该研究指出,按照食品中36%的 TiO_2 颗粒为纳米尺寸进行计算,则人体纳米 TiO_2 的日摄入量为0.1 mg·d⁻¹^[13]。有研究者测定了北京市售海产品(水母、鱿鱼等)及鱼糜制品(鱼丸、蟹肉条等)中 TiO_2 的含量,按照问卷调查建立人体暴露模型,测得人群通过海产品及鱼糜制品的 TiO_2 日摄入量为0.02~3.09 μg·kg⁻¹(以体重计),其中纳米尺寸 TiO_2 颗粒含量高于30%,即人体通过海产品及鱼糜制品每日摄入的纳米 TiO_2 可达0.927 μg·kg⁻¹(以体重计)^[17]。

Richter等^[18]按照 TiO_2 日摄入量1 mg·kg⁻¹(以体重计)、纳米颗粒占比36%估算,一个体重70 kg的成年人每天摄入25 mg纳米 TiO_2 ,即每日纳米 TiO_2 摄入量为0.36 mg·kg⁻¹(以体重计)。此外,由于儿童对于糖果、巧克力等甜食的喜爱程度更高^[19],故纳米 TiO_2 日摄入量也高于成年人,因此按照 TiO_2 最高日摄入量3 mg·kg⁻¹(以体重计)^[13],纳米颗粒最高占43.7%^[15],估算纳米 TiO_2 的人群日摄入量最高可达到1.31 mg·kg⁻¹(以体重计)。

2 纳米 TiO_2 对消化道的的影响

纳米 TiO_2 经口暴露后进入消化道,在酸性胃液中不易溶解,会发生团聚并少量蓄积于胃中^[20];经胃排空进入肠道^[21],部分会被近端小肠(十二指肠、空肠)吸收,但主要还是经远端小肠(回肠)派尔集合淋巴结中的M细胞吸收,进入肠系膜淋巴结,继而进入血液和肝、肾、脾、肺等器官^[22-23],绝大部分纳米 TiO_2 未能被吸收而通过粪便排出^[24]。在吸收过程中纳米 TiO_2 会与消化道主要器官(胃、肠)发生接触,继而对胃、肠产生影响。当胃、肠处于疾病状态时,更易受纳米 TiO_2 影响。

2.1 纳米 TiO_2 对胃的影响

2.1.1 纳米 TiO_2 诱导胃炎 胃炎是一种常见的胃部疾

病, 据估计世界约有一半以上的人患有不同程度的胃炎。胃炎可分为糜烂性胃炎、幽门螺杆菌胃炎、肉芽肿性胃炎等, 病变可发生在胃的任何部位。胃炎会导致胃部黏膜萎缩、出血、溃疡等, 且可能诱导胃癌发生^[25-28]。研究显示, 小鼠灌胃 5、50、500 mg·kg⁻¹ (以体重计) 纳米 TiO₂ 5 d 后, 出现体重下降以及胃黏膜水肿、充血、白细胞浸润病灶、黏膜溃疡等不良健康危害, 即使恢复一段时间后仍会出现慢性胃炎^[29]。小鼠每日经灌胃摄入 1.25、2.50、5.00 mg·kg⁻¹ (以体重计) 的纳米 TiO₂, 9 个月后出现了胃部损伤表现, 且胃炎相关炎症指标发生改变, 表明发生了胃炎^[30]。可见, 无论是短期高剂量暴露还是长期低剂量暴露, 纳米 TiO₂ 都会诱导胃部产生炎症。

2.1.2 纳米 TiO₂ 对胃癌的影响 胃癌是一种常见的癌症, 尤其在东亚地区发病率很高^[31-32]。即使近几十年来胃癌的发病率、死亡率急剧下降, 但其仍然是四大常见癌症及全球癌症相关死亡的第二大原因^[33-34]。因此, 胃癌作为一个严重的公共卫生问题, 需要密切关注。目前纳米 TiO₂ 对胃癌影响的研究非常少, 且存在促癌、抑癌两种效应。

在使用纳米 TiO₂ 处理人胃上皮细胞 AGS 后, 细胞出现增殖, 凋亡下降, 并产生了明显的氧化应激以及遗传损伤, 表明纳米 TiO₂ 颗粒能够在人胃上皮细胞中诱导肿瘤样表型^[35]。在使用被聚乙二醇或牛血清蛋白包覆的无定形、板钛矿、锐钛矿、金红石四种不同形态纳米 TiO₂ 颗粒处理人胃癌细胞 MKN-45 后, 细胞增殖下降, 凋亡增加, 且在被牛血清蛋白包覆的板钛矿组中细胞侵袭减少, 提示纳米 TiO₂ 能够杀伤癌细胞, 可能具有治疗作用^[36]。

2.1.3 纳米 TiO₂ 对胃溃疡的影响 除胃炎和胃癌之外, 纳米 TiO₂ 对其他胃部疾病也存在着一定的影响。经口摄入纳米 TiO₂ 30 d 的胃溃疡大鼠白细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、中性粒细胞计数、红细胞计数、红细胞压积等多项指标水平上升, 且存在剂量-效应关系, 胃溃疡的存在可能影响了机体对纳米 TiO₂ 的敏感性^[37]。

2.2 纳米 TiO₂ 对肠道的影响

2.2.1 纳米 TiO₂ 诱导肠炎 体内研究显示, 用纳米 TiO₂ 对小鼠进行急性灌胃染毒 (100 mg·kg⁻¹, 以体重计) 10 d 后, 小鼠小肠黏膜上皮肥大增生, 炎症相关细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素-4 (interleukin-4,

IL-4)、白介素-23 (interleukin-23, IL-23)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 分泌水平升高, 提示小肠中产生了 Th1 介导的促炎反应^[38]。针对 TiO₂ 的胃肠道吸收和作用, 研究者采用包含纳米级和微米级的 TiO₂ 颗粒 E171 以及纳米级 TiO₂ 颗粒 P25 (剂量均为 10 mg·kg⁻¹, 以体重计) 对大鼠进行短期灌胃染毒 7 d, 并将 E171 毒性作用与纳米颗粒模型的毒性作用进行对比, 结果表明大鼠均出现肠道及全身的免疫反应失衡, 派尔集合淋巴结中对免疫防御具有重要作用的树突状细胞明显增加; 长期 (100 d) 经饮水每日摄入 10 mg·kg⁻¹ (以体重计) E171 的大鼠, 结肠中出现异常隐窝病灶, 结肠黏膜中 TNF- α 、IL-10、IL-8、IL-1 β 等细胞因子分泌明显增多, 表明食品中的 TiO₂ 损伤了肠道黏膜, 在肠道中引发了炎症反应, 长期摄入 E171 还可能诱发结肠的癌变^[39]。另外一项研究发现, 经口每日摄入 2.5 mg·kg⁻¹ (以体重计) 的纳米 TiO₂ 后, 小鼠结肠没有发生明显的炎症反应^[20], 可能是由于该研究暴露期仅 7 d, 不足以引起明显的肠道炎症反应。此外, 大鼠经 500 mg·kg⁻¹ (以体重计) 的 E171 连续灌胃, 10 周后, 结肠黏膜紧密连接蛋白 1 (tight junction protein 1, TJP1) 和闭合蛋白 (occludin, OCLN) 的表达降低, 表明 E171 会损伤肠道屏障^[40]。体外研究显示, 将人结肠腺癌细胞 Caco-2 暴露于纳米 TiO₂ 后, 细胞活力下降, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产量增加^[41], 促炎细胞因子 IL-8^[42]、TNF- α ^[6] 表达增加, 细胞出现了短暂炎症反应。此外, E171 及纳米 TiO₂ 还会造成人结肠癌细胞 Caco-2 和人结肠腺癌细胞 HCT116 细胞活力下降, 产生较多 ROS, 出现 DNA 损伤, 提示 TiO₂ 对细胞存在遗传毒性^[43]。以上研究表明, 纳米 TiO₂ 进入胃肠道后, 会诱导肠道发生炎症反应。

2.2.2 纳米 TiO₂ 对炎症性肠病的影响 炎症性肠病是一种慢性、反复发作、非特异性的肠道疾病, 主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病^[44-45]。炎症性肠病在全球范围内有较高的发病率^[46], 近年来, 随着生活水平的提高和生活方式的改变, 我国炎症性肠病发病率逐年提升。炎症性肠病的病因尚不明确, 可能是由免疫学、遗传学、环境以及微生物等因素之间的交互作用引起, 其中通过饮食摄入的微量元素、颗粒, 如铁、锌等也在其中发挥一定作用^[47]。

纳米 TiO₂ 被肠道细胞吸收后, 在派尔集合淋巴结中抗原转运细胞 M 细胞及巨噬细胞中发生蓄积。派尔集合淋巴结也就是肠道集合淋巴结, 是肠黏膜免疫系

统的重要诱导部位。回肠克罗恩病最初发生炎症的部位在淋巴滤泡和派尔集合淋巴结中,而在派尔集合淋巴结中蓄积的纳米TiO₂可能对克罗恩病的发生发展产生影响^[10, 48-50]。使用葡聚糖硫酸钠建立小鼠急性溃疡性结肠炎模型后,经口给予纳米TiO₂后,小鼠结肠炎加重,而对NLRP3^{-/-}型小鼠未造成明显影响,提示TiO₂诱导促炎细胞因子IL-1 β 的分泌是依赖于含NLR家族pyrin域蛋白3 (NLR family, pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎性小体^[51]。从炎性肠病患者外周血中提取单核细胞进行体外实验,发现脂多糖和TiO₂单独染毒无明显生物学作用,但脂多糖和TiO₂共同处理可诱导促炎细胞因子IL-1的分泌,提示TiO₂会增加肠道免疫细胞对于脂多糖等内源性分子的应答性^[52]。此外,使用TiO₂处理炎性肠病患者固有层单核细胞后,IL-1 β 分泌水平未发生明显变化,但脂多糖+Ca²⁺+TiO₂结合物的处理促进了细胞IL-1 β 的释放^[53]。

2.2.3 纳米TiO₂对肠道癌症的影响 结直肠癌是发生在肠道的一种严重癌症,在许多国家具有高发病率和死亡率^[54]。近年来20~40岁人群的结直肠癌发病率越来越高^[55-56]。在溃疡性结肠炎患者中,持续炎症会导致结肠炎相关结直肠癌,并且病程的延长使发生结直肠癌的风险增加^[57]。慢性的肠道炎症还会诱发小肠腺癌、肠淋巴瘤、肛门癌等癌症^[58]。

已有一些体内研究表明,TiO₂的口服摄入会诱导肠道癌症的发生。大鼠长期摄入E171,结肠黏膜促炎细胞因子分泌增多,且出现异常隐窝病灶^[48]。异常隐窝病灶是最早可识别的结直肠癌前微观病变^[59],其出现预示了TiO₂可诱导肠道癌症发生。长期(10周)给予小鼠含有纳米TiO₂的E171,结肠中肿瘤进展标记物环氧合酶-2 (cyclooxygenase, COX2)、Ki67、 β -连环蛋白(β -catenin)表达增加^[60]。结直肠癌模型小鼠经含有纳米TiO₂的E171染毒后,结肠出现更多肿瘤,加剧了模型小鼠结直肠癌肿瘤的形成^[61]。

体外研究中,纳米TiO₂作用于HCT116和HT29这两种结直肠癌细胞,会使HCT116细胞活力增强,促进细胞增殖,降低细胞凋亡;HT29出现细胞活力下降和细胞凋亡增加^[61]。此研究认为,纳米TiO₂的暴露对于不同的细胞系具有选择性生物效应,纳米TiO₂使HCT116细胞增殖,促进癌症的发展,但对于HT29细胞没有类似的作用,其原因需要进一步的研究探讨。纳米TiO₂处理后,Caco-2细胞中含NLRP3炎性小体表达均上升,IL-1 β 分泌增多,也提示了纳米TiO₂的促癌

作用^[50]。

3 展望

胃肠道作为人体吸收食物营养的第一道关卡,易受外源性物质的影响。而纳米TiO₂在食品领域中的广泛应用,使得消费者成为其暴露人群。因此,本文综述了纳米TiO₂经口摄入后对胃肠道及胃肠道疾病的影响。但胃肠道疾病种类繁多,发病机制各有不同。当前研究关注纳米TiO₂对胃炎、肠炎的影响,对其他胃肠道疾病的研究甚少,如不同种类的胃溃疡、阑尾炎、肉芽肿等,故应当关注纳米TiO₂对这些胃肠道疾病的影响。慢性炎症有可能诱导癌变,但纳米TiO₂的长期暴露是否能够造成胃肠道的癌变,对胃肠道癌症存在怎样的影响目前尚不明确。此外,鉴于纳米TiO₂在糖果类食品中用量大,使得儿童成为高暴露人群,而儿童胃肠道发育不完全,更易受外源物质的影响。但现阶段关于纳米TiO₂对儿童的影响研究甚少,尤其是对儿童胃肠道及疾病的影响。因此,应进一步研究纳米TiO₂经口摄入后对人群尤其是儿童胃肠道的作用,以完善纳米TiO₂的口服安全性研究,促进纳米TiO₂在食品领域的安全有效应用。

参考文献

- [1] 段淑敏,张永亮,王云. 纳米二氧化钛与脂多糖对小鼠肝脏抗氧化性能的影响[J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(3): 395-400.
- [2] 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.
- [3] CANDÁS-ZAPICO S, KUTSCHER DJ, MONTES-BAYÓN M, et al. Single particle analysis of TiO₂ in candy products using triple quadrupole ICP-MS [J]. Talanta, 2018, 180: 309-315.
- [4] JOVANOVIĆ B. Critical review of public health regulations of titanium dioxide, a human food additive [J]. Integr Environ Assess Manag, 2015, 11(1): 10-20.
- [5] 中国粉体网. 全国钛白粉2018年度产量统计(附产量10万吨以上企业名单) [EB/OL]. (2019-01-19) [2019-11-01]. https://www.sohu.com/a/290105619_99919252.
- [6] PEDATA P, RICCI G, MALORNI L, et al. *In vitro* intestinal epithelium responses to titanium dioxide nanoparticles [J]. Food Res Int, 2019, 119: 634-642.
- [7] SHI H, MAGAYE R, CASTRANOVA V, et al. Titanium dioxide

- nanoparticles : a review of current toxicological data [J] . Part Fibre Toxicol, 2013, 10 : 15.
- [8] RIEDLE S, PELE L C, OTTER DE, et al. Pro-inflammatory adjuvant properties of pigment-grade titanium dioxide particles are augmented by a genotype that potentiates interleukin 1 β processing [J] . Part Fibre Toxicol, 2017, 14 (1) : 51.
- [9] The USA FDA. Electronic code of federal regulations color additive status list [EB/OL] . [2019-11-01] . <https://www.fda.gov/industry/color-additive-inventories/color-additive-status-list>.
- [10] 食品安全国家标准 食品添加剂使用标准 : GB 2760—2014 [S] . 北京 : 中国标准出版社, 2015.
- [11] EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), YOUNES M, AGGETT P, et al. Evaluation of four new studies on the potential toxicity of titanium dioxide used as a food additive (E 171) [J] . EFSA J, 2018, 16 (7) : e05366.
- [12] PETERS R J B, VAN BEMMEL G, HERRERA-RIVERA Z, et al. Characterization of titanium dioxide nanoparticles in food products : analytical methods to define nanoparticles [J] . J Agric Food Chem, 2014, 62 (27) : 6285-6293.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] ROMPELBERG C, HERINGA M B, VAN DONKERSGOED G, et al. Oral intake of added titanium dioxide and its nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population [J] . Nanotoxicology, 2016, 10 (10) : 1404-1414.
- [17] YIN C, ZHAO W, LIU R, et al. TiO₂ particles in seafood and surimi products : attention should be paid to their exposure and uptake through foods [J] . Chemosphere, 2017, 188 : 541-547.
- [18] 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.
- [19] WANG Y, CHEN Z, BA T, et al. Susceptibility of young and adult rats to the oral toxicity of titanium dioxide nanoparticles [J] . Small, 2013, 9 (9/10) : 1742-1752.
- [20] CHEN H, ZHAO R, WANG B, et al. The effects of orally administered Ag, TiO₂ and SiO₂ nanoparticles on gut microbiota composition and colitis induction in mice [J] . NanoImpact, 2017, 8 : 80-88.
- [21] 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] . Part Fibre Toxicol, 2013, 10 : 9.
- [22] PELE L C, THOREE V, BRUGGRABER S F, et al. Pharmaceutical/ food grade titanium dioxide particles are absorbed into the bloodstream of human volunteers [J] . Part Fibre Toxicol, 2015, 12 : 26.
- [23] GERAETS L, OOMEN A G, KRYSTEK P, et al. Tissue distribution and elimination after oral and intravenous administration of different titanium dioxide nanoparticles in rats [J] . Part Fibre Toxicol, 2014, 11 : 30.
- [24] JO M R, YU J, KIM H J, et al. Titanium dioxide nanoparticle-biomolecule interactions influence oral absorption [J] . Nanomaterials, 2016, 6 (12) : 225.
- [25] SIPPONEN P, MAAROOS H I. Chronic gastritis [J] . Scand J Gastroenterol, 2015, 50 (6) : 657-667.
- [26] SIPPONEN P. Chronic gastritis in former times and now [J] . Helicobacter, 2007, 12 (S2) : 16-21.
- [27] OWEN D A. Gastritis and carditis [J] . Mod Pathol, 2003, 16 (4) : 325-341.
- [28] TOH B H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis [J] . Autoimmun Rev, 2014, 13 (4-5) : 459-462.
- [29] MOHAMED H R. Estimation of TiO₂ nanoparticle-induced genotoxicity persistence and possible chronic gastritis-induction in mice [J] . Food Chem Toxicol, 2015, 83 : 76-83.
- [30] HONG F, WU N, ZHOU Y, et al. Gastric toxicity involving alterations of gastritis-related protein expression in mice following long-term exposure to nano TiO₂ [J] . Food Res Int, 2017, 95 : 38-45.

- [31] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2) : 87-108.
- [32] 冯慧. 上消化道早癌筛查、诊断及其相关技术的探索性研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [33] HAMASHIMA C. Current issues and future perspectives of gastric cancer screening [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (38) : 13767-13774.
- [34] CREW KD, NEUGUT AI. Epidemiology of gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12 (3) : 354-362.
- [35] BOTELHO MC, COSTA C, SILVA S, et al. Effects of titanium dioxide nanoparticles in human gastric epithelial cells *in vitro* [J]. Biomed Pharmacother, 2014, 68 (1) : 59-64.
- [36] NASR R, HASANZADEH H, KHALEGHIAN A, et al. Induction of apoptosis and inhibition of invasion in gastric cancer cells by titanium dioxide nanoparticles [J]. Oman Med J, 2018, 33 (2) : 111-117.
- [37] 王云, 巴特, 陈章健, 等. 纳米二氧化钛对胃溃疡大鼠血象的影响 [J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46 (8) : 740-744.
- [38] NOGUEIRA CM, DE AZEVEDO WM, DAGLI ML, et al. Titanium dioxide induced inflammation in the small intestine [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18 (34) : 4729-4735.
- [39] BETTINI S, BOUTET-ROBINET E, CARTIER C, et al. Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon [J]. Sci Rep, 2017, 7 : 40373.
- [40] JENSEN DM, LØHR M, SHEYKHZADE M, et al. Telomere length and genotoxicity in the lung of rats following intragastric exposure to food-grade titanium dioxide and vegetable carbon particles [J]. Mutagenesis, 2019, 34 (2) : 203-214.
- [41] TADA-OIKAWA S, ICHIHARA G, FUKATSU H, et al. Titanium dioxide particle type and concentration influence the inflammatory response in caco-2 cells [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17 (4) : 576.
- [42] KRÜGER K, COSSAIS F, NEVE H, et al. Titanium dioxide nanoparticles activate IL8-related inflammatory pathways in human colonic epithelial Caco-2 cells [J]. J Nanopart Res, 2014, 16 (5) : 2402.
- [43] PROQUIN H, RODRÍGUEZ-IBARRA C, MOONEN CGJ, et al. Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity : contribution of micro and nano-sized fractions [J]. Mutagenesis, 2017, 32 (1) : 139-149.
- [44] CHANCHLANI N, RUSSELL RK. Inflammatory bowel disease in children and adolescents [J]. CMAJ, 2019, 191 (6) : E164.
- [45] DE LANGE KM, BARRETT JC. Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics [J]. J Autoimmun, 2015, 64 : 91-100.
- [46] KAPLAN GG. The global burden of IBD : from 2015 to 2025 [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12 (12) : 720-727.
- [47] ANANTHAKRISHNAN AN. Epidemiology and risk factors for IBD [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12 (4) : 205-217.
- [48] HUMMEL TZ, KINDERMANN A, STOKKERS PC, et al. Exogenous pigment in peyer patches of children suspected of having IBD [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 58 (4) : 477-480.
- [49] LOMER MC, THOMPSON RP, POWELL JJ. Fine and ultrafine particles of the diet : influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease [J]. Proc Nutr Soc, 2002, 61 (1) : 123-130.
- [50] GULLBERG E, SODERHOLM JD. Peyer's patches and M cells as potential sites of the inflammatory onset in Crohn's disease [J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1072 (1) : 218-232.
- [51] RUIZ PA, MORÓN B, BECKER HM, et al. Titanium dioxide nanoparticles exacerbate DSS-induced colitis : role of the NLRP3 inflammasome [J]. Gut, 2017, 66 (7) : 1216-1224.
- [52] POWELL JJ, HARVEY RS, ASHWOOD P, et al. Immune potentiation of ultrafine dietary particles in normal subjects and patients with inflammatory bowel disease [J]. J Autoimmun, 2000, 14 (1) : 99-105.
- [53] EVANS SM, ASHWOOD P, WARLEY A, et al. The role of dietary microparticles and calcium in apoptosis and interleukin-1 β release of intestinal macrophages [J]. Gastroenterology, 2002, 123 (5) : 1543-1553.
- [54] BHANDARI A, WOODHOUSE M, GUPTA S. Colorectal cancer is a leading cause of cancer incidence and mortality among adults younger than 50 years in the USA : a SEER-based analysis with comparison to other young-onset cancers [J]. J Invest Med, 2017, 65 (2) : 311-315.
- [55] CONNELL LC, MOTA JM, BRAGHIROLI MI, et al. The rising

(下转第 191 页)

- (2-chloroethyl) -1-nitrosourea [J] . Eur J Biochem, 1984, 138 (3) : 459-463.
- [18] GORJÃO R, AZEVEDO-MARTINS AK, RODRIGUES HG, et al. Comparative effects of DHA and EPA on cell function [J] . Pharmacol Ther, 2009, 122 (1) : 56-64.
- [19] NØSTBAKKEN OJ, BREDAL IL, OLSVIK PA, et al. Effect of marine omega 3 fatty acids on methylmercury-induced toxicity in fish and mammalian cells *in vitro* [J] . J Biomed Biotechnol, 2012, 2012 : 417652.
- [20] YE S, TAN L, MA J, et al. Polyunsaturated docosahexaenoic acid suppresses oxidative stress induced endothelial cell calcium influx by altering lipid composition in membrane caveolar rafts [J] . Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2010, 83 (1) : 37-43.
- [21] BAUER I, CREWETHER S, PIPINGAS A, et al. Does omega-3 fatty acid supplementation enhance neural efficiency? A review of the literature [J] . Hum Psychopharmacol, 2014, 29 (1) : 8-18.
- [22] DAO CV, SHIRAIISHI M, MIYAMOTO A. The MARCKS protein amount is differently regulated by calpain during toxic effects of methylmercury between SH-SY5Y and EA.hy926 cells [J] . J Vet Med Sci, 2017, 79 (12) : 1931-1938.
- [23] ANTONIOTTI S, LOVISOLO D, PLA AF, et al. Expression and functional role of bTRPC1 channels in native endothelial cells [J] . FEBS Lett, 2002, 510 (3) : 189-195.
- [24] ASCHNER M, SYVERSEN T. Methylmercury : recent advances in the understanding of its neurotoxicity [J] . Ther Drug Monit, 2005, 27 (3) : 278-283.
- [25] JAYASHANKAR S, GLOVER CN, FOLVEN K, et al. Cerebral gene expression and neurobehavioural responses in mice pups exposed to methylmercury and docosahexaenoic acid through the maternal diet [J] . Environ Toxicol Pharmacol, 2012, 33 (1) : 26-38.

(英文编辑：汪源；编辑：王晓宇；校对：韩凤婵)

(上接第 186 页)

- incidence of younger patients with colorectal cancer : questions about screening, biology, and treatment [J] . Curr Treat Options Oncol, 2017, 18 (4) : 23.
- [56] PATEL SG, AHNEN DJ. Colorectal cancer in the young [J] . Curr Gastroenterol Rep, 2018, 20 (4) : 15.
- [57] ROGLER G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer [J] . Cancer Lett, 2014, 345 (2) : 235-241.
- [58] AXELRAD JE, LICHTIGER S, YAJNIK V. Inflammatory bowel disease and cancer : The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment [J] . World J Gastroenterol, 2016, 22 (20) : 4794-4801.
- [59] GUPTA B, DAS P, GHOSH S, et al. Identification of high-risk aberrant crypt foci and mucin-depleted foci in the human colon with study of colon cancer stem cell markers [J] . Clin Colorectal Cancer, 2017, 16 (3) : 204-213.
- [60] URRUTIA-ORTEGA IM, GARDUÑO-BALDERAS LG, DELGADO-BUENROSTRO NL, et al. Food-grade titanium dioxide exposure exacerbates tumor formation in colitis associated cancer model [J] . Food Chem Toxicol, 2016, 93 : 20-31.
- [61] RAHMANI KUKIA N, RASMI Y, ABBASI A, et al. Bio-effects of TiO₂ nanoparticles on human colorectal cancer and umbilical vein endothelial cell lines [J] . Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19 (10) : 2821-2829.

(英文编辑：汪源；编辑：韩凤婵，汪源；校对：葛宏妍)