

张雅丰,苏倩,边博浩,等.PI3K/AKT通路激活 EMT 在 PET 微塑料致小鼠肺纤维化中的作用[J].环境工程技术学报,2026,16(2):450-457.

ZHANG Y F,SU Q,BIAN B H,et al.The role of PI3K/AKT pathway activated EMT in pulmonary fibrosis induced by polyester microplastics in mice[J].Journal of Environmental Engineering Technology,2026,16(2):450-457.

PI3K/AKT 通路激活 EMT 在 PET 微塑料致小鼠肺纤维化中的作用

张雅丰¹,苏倩¹,边博浩³,鲁晶晶¹,常翔宇¹,朱秀文²,李田阳²,王菲菲^{2*},贾玉巧^{1*}

1.内蒙古科技大学包头医学院

2.中国环境科学研究院

3.呼伦贝尔市疾病预防控制中心

摘要 微塑料污染日益严重,为剖析微塑料与呼吸道疾病之间的内在关联,建立聚对苯二甲酸乙二醇酯微塑料(PET-MPs)诱导的小鼠肺纤维化实验模型,探究生长转化因子(TGF- β 1)调控的磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路,以及上皮间充质转换(EMT)在 PET-MPs 诱发小鼠肺纤维化进程中的调控机制与作用。通过动物经口鼻染毒系统对四组(8只/组)BALB/c 小鼠开展染毒处理,根据染毒浓度分为对照组和 PET-MPs 低剂量组(500 mg/m³)、中剂量组(1 000 mg/m³)、高剂量组(2 000 mg/m³),然后用苏木精-伊红(HE)、马松(Masson)染色检测小鼠肺组织纤维化程度,通过免疫组化法测定 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和 I 型胶原蛋白(Col-I)等 EMT 相关标志物,通过羟脯氨酸含量评价小鼠肺组织胶原沉积状况,通过免疫印迹法(Western Blot)检测 Col-I、波形蛋白(Vimentin)、 α -SMA 和 E-钙黏素(E-cadherin)等肺纤维化以及 EMT 过程中的标志蛋白表达水平。HE 染色结果表明, PET-MPs 染毒组小鼠肺组织肺泡壁增厚,炎性细胞浸润,血管周围有纤维增生; Masson 染色显示,1 000 和 2 000 mg/m³ PET-MPs 染毒组小鼠的胶原纤维含量显著增加;免疫组化显示1 000 和 2 000 mg/m³ PET-MPs 染毒组小鼠肺组织 α -SMA 和 Col-I 蛋白比对照组沉积多; Western Blot 结果显示,微塑料暴露会导致 TGF- β 1、 α -SMA、Vimentin 蛋白表达水平显著提升($P<0.05$),而 E-cadherin 蛋白表达水平呈现相反趋势($P<0.05$)。同时, PET-MPs 暴露对 PI3K、AKT、mTOR 蛋白表达并无显著影响,但会明显促进其磷酸化表达($P<0.05$)。研究表明, PI3K/AKT 信号通路可以在 PET-MPs 导致小鼠肺纤维化模型中激活 EMT 和胶原过量沉积。微塑料的健康危害和调控机制的研究仍处于初期阶段,实验结果可为全面深入地探索微塑料致生物体毒性效应提供实验证据和数据支撑。

关键词 聚对苯二甲酸乙二醇酯; PI3K/AKT 通路; EMT; 肺纤维化

中图分类号: X5 文章编号: 1674-991X(2026)02-0450-08 doi: 10.12153/j.issn.1674-991X.20260051

The role of PI3K/AKT pathway activated EMT in pulmonary fibrosis induced by polyester microplastics in mice

ZHANG Yafeng¹, SU Qian¹, BIAN Bohao³, LU Jingjing¹, CHANG Xiangyu¹, ZHU Xiuwen², LI Tianyang²,
WANG Feifei^{2*}, JIA Yuqiao^{1*}

1.Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology

2.Chinese Research Academy of Environmental Sciences

3.Hulunbuir Municipal Center for Disease Control and Prevention

Abstract An experimental model of mouse pulmonary fibrosis induced by polyethylene terephthalate microplastics (PET-MPs) was established to explore the regulatory mechanism and role of the phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) signaling pathway regulated by transforming growth factor (TGF- β 1) and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in the process of PET-MPs-induced pulmonary fibrosis in mice. Four groups (8 mice per group) of BALB/c mice were exposed to PET-MPs through an oral and nasal exposure system, and were divided into a control group, a low-dose group of 500 mg/m³, a medium-dose group of 1 000 mg/m³, and a

收稿日期: 2026-01-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(42377430); 内蒙古自治区自然科学基金项目(2025MS08074)

作者简介: 张雅丰(2001—),女,硕士研究生,主要从事微塑料毒理研究,2530658440@qq.com

* 通信作者: 1.王菲菲(1978—),女,研究员,博士,主要从事环境毒理学研究, wangff@craes.org.cn

2.贾玉巧(1972—),女,教授,硕士,主要从事环境毒理学研究, jiayuq1713@126.com

high-dose group of 2 000 mg/m³. The degree of pulmonary fibrosis in the mouse lung tissue was detected by hematoxylin-eosin (HE) and Masson staining. The expression levels of EMT-related markers such as α -smooth muscle actin (α -SMA) and type I collagen (Col-I) were determined by immunohistochemistry. The collagen deposition in the mouse lung tissue was evaluated by hydroxyproline content. The expression levels of Col-I, vimentin, α -SMA, and E-cadherin, which are markers of pulmonary fibrosis and EMT, were detected by Western Blot. The results of HE staining showed that the alveolar walls of the PET-MPs-exposed mice were thickened, with inflammatory cell infiltration and fibrous hyperplasia around the blood vessels. Masson staining showed that the collagen fiber content in the 1 000 and 2 000 mg/m³ PET-MPs-exposed mice was significantly increased. Immunohistochemistry showed that the deposition of α -SMA and Col-I proteins in the lung tissue of the 1 000 and 2 000 mg/m³ PET-MPs-exposed mice was more than that in the control group. Western Blot results showed that microplastic exposure significantly increased the expression levels of TGF- β 1, α -SMA, and vimentin proteins ($P < 0.05$), while the expression level of E-cadherin protein showed the opposite trend ($P < 0.05$). At the same time, PET-MPs exposure had no significant effect on the expression of PI3K, AKT, and mTOR proteins, but significantly promoted their phosphorylation expression ($P < 0.05$). The study indicates that the PI3K/AKT signaling pathway can activate EMT and excessive collagen deposition in the mouse pulmonary fibrosis model induced by PET-MPs. Research on the health hazards and regulatory mechanisms of microplastics is still in its early stages. The experimental results can provide evidence and data support for a comprehensive and in-depth exploration of the toxic effects of microplastics on organisms.

Key words PET-MPs; PI3K/AKT; EMT; pulmonary fibrosis

微塑料(microplastics, MPs)可通过吸入、摄食、皮肤接触等多种途径侵入生物体,呼吸系统作为生物体与外界物质交换的主要通道,因频繁参与物质交换而成为关键的损伤靶系统^[1-3]。研究表明,微塑料肺部沉积主要诱发氧化应激、炎症反应、细胞损伤及代谢紊乱,最终导致肺纤维化^[4]。因此,微塑料作为一类难以被自然降解的新型环境污染物,其呼吸系统毒理机制的解析工作亟待推进。

作为高度复杂的生物学过程,疾病的发生与发展存在着多条信号通路协同调控作用。目前阐明多条关键信号通路的调控作用关于环境与肺纤维化的相关研究,其中涵盖 Wnt/ β -catenin 通路及环 GMP-AMP 合成酶-干扰素基因刺激因子(cGAS/STING)通路以及 PI3K/AKT 信号通路^[5-6]。但是,相较于其他通路,PI3K/AKT 信号通路在调控细胞存活、纤维化进展等作用方面尤为关键,其异常激活是导致特发性肺纤维化(IPF)肺上皮细胞 MEG3 呈高表达特征,并且据此预测 TGF- β 1、PI3K/AKT 通路处于激活状态。同时,有研究表明聚乙烯微纳米塑料(PE-MPs)暴露可诱导人支气管及肺泡上皮细胞发生上皮间充质转化(EMT)^[8]。而且在博来霉素^[9]、脂多糖^[10]和二氧化硅^[11]诱导的肺纤维化模型中 PI3K/AKT 均处于活化状态,且使用 PI3K/AKT 信号通路抑制剂可以抑制促纤维化效应。总之,MPs 暴露可能与肺部炎症及纤维化风险存在相关性,但目前有关 PI3K/AKT

通路和 EMT 在聚对苯二甲酸乙二醇酯微塑料(PET-MPs)诱导小鼠肺纤维化中的具体调控作用及上下游关联机制尚不充分。因此,本研究建立 PET-MPs 经口鼻吸入的小鼠模型,旨在深入探讨 TGF- β 1、PI3K/AKT 信号通路与 EMT 之间的交互作用,及其在肺纤维化进程中的关键作用与分子机制。

1 材料与方法

1.1 主要材料与仪器

1.1.1 实验动物

研究采用 32 只 6~8 周龄、体重 18~22 g 的 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠(斯贝福北京生物技术有限公司),动物使用许可证为 SCXK(京)2024-0001。给予充足动物维持饲料(斯贝福北京生物技术有限公司)和清洁饮用水,适应性饲养 1 周后开展实验。本研究相关动物实验经包头医学院动物伦理委员会审查通过,审查编号为 [202510]22 号。

1.1.2 主要试剂

模型构建试剂: 10 μ m PET-MPs(东莞市樟木头特塑朗化工原料经营部)。Western Blot 试剂: RIPA 裂解液(Solarbio, R0020)、磷酸酶抑制剂(Biosharp, BL636A)、增强化学发光(ECL)发光试剂(中杉金桥, sc-2048)、山羊抗兔二抗(中杉金桥, ZB2301)、山羊抗鼠二抗(中杉金桥, ZB2305)。RT-qPCR 试剂: TRNAzolUniversal 总 RNA 提取试剂(天根生化科技北京有限公司)、反转录试剂盒

(promega 公司)、qRT-PCR 引物(上海生工生物工程公司)。羟脯氨酸检测试剂:羟脯氨酸检测试剂盒(南京建成生物工程研究所)。本实验用水均为超纯水。

1.2 实验方法

1.2.1 小鼠肺纤维化模型建立

依据戴赫^[12]的研究和预实验发现,动物经口鼻呼吸 1 000 mg/m³ PET-MPs 可诱导小鼠肺组织发生损伤,所以将小鼠随机分为对照组(C)、低剂量 500 mg/m³ PET-MPs 组(L)、中剂量 1 000 mg/m³ PET-MPs 组(M)、高剂量 2 000 mg/m³ PET-MPs 组(H)。采用动物经口鼻染毒系统(天津开发区合普工贸有限公司,HOPE-MED8050)雾化吸入染毒,对照组吸入等量空气,每个剂量组每天染毒 2 h,连续 4 周。染毒结束后,用三溴乙醇麻醉处死小鼠,无菌完整剥离肺组织保存于-80 ℃ 冰箱备用。

1.2.2 肺组织病理学观察

肺组织经梯度脱水、透明、石蜡包埋后,制作 3 μm 厚切片,65 ℃ 烤片 4.5 h。用苏木精-伊红(HE)染色分析病理形态如肺泡炎症及组织结构破坏程度,用 Masson 染色表征胶原纤维的分布与含量。

1.2.3 肺纤维化指标测定

通过免疫组化测定 Col-I 来确定小鼠肺组织是否发生纤维化。对肺组织进行碱水解处理后,测定其对 550 nm 可见光吸收率,并根据标准曲线计算各样本的羟脯氨酸含量,从而定量评估纤维化程度。计算公式如下:

$$F = \frac{A_{\text{测定}} - A_{\text{空白}}}{A_{\text{标准}} - A_{\text{空白}}} \times C_{\text{标准}} \times \frac{V_{\text{水溶液}}}{W} \quad (1)$$

式中: F 为组织羟脯氨酸含量, μg/mg; $C_{\text{标准}}$ 为标准溶液浓度, 5 μg/mL; $V_{\text{水溶液}}$ 为水解液总体积, 10 mL;

W 为组织质量, mg; $A_{\text{测定}}$ 为测定液吸光度; $A_{\text{标准}}$ 为标准液吸光度; $A_{\text{空白}}$ 为空白液吸光度。

1.2.4 Western Blot 检测蛋白表达水平

冰浴条件下裂解小鼠肺组织,经 12 000 r/min 离心 10 min 后,收集上清液并进行蛋白定量测试。取 20 μg 经变性处理的总蛋白,通过 10% SDS-PAGE 凝胶电泳分离(浓缩阶段电压 80 V,分离阶段电压 120 V),采用湿转法将蛋白样品转移至 PVDF 膜上,并且用 5% 脱脂奶粉溶液室温下封闭 1 h,加入一抗,置于 4 ℃ 环境孵育过夜,随后用 1×TBST 洗涤 3 次,每次 10 min;加入荧光二抗并在室温避光条件下孵育 1 h,洗涤后采用 ECL 法显影。利用 image J 对比实验组与空白组灰度值差异来表征蛋白的表达程度。通过 Western Blot 检测与肺纤维化及 EMT 相关的蛋白表达,包括 Col-I、波形蛋白(Vimentin)、α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)、E-钙黏蛋白(E-cadherin),同时检测 PI3K/AKT 通路中关键蛋白及其磷酸化形式(P-PI3K、P-AKT、p-mTOR)的表达水平。

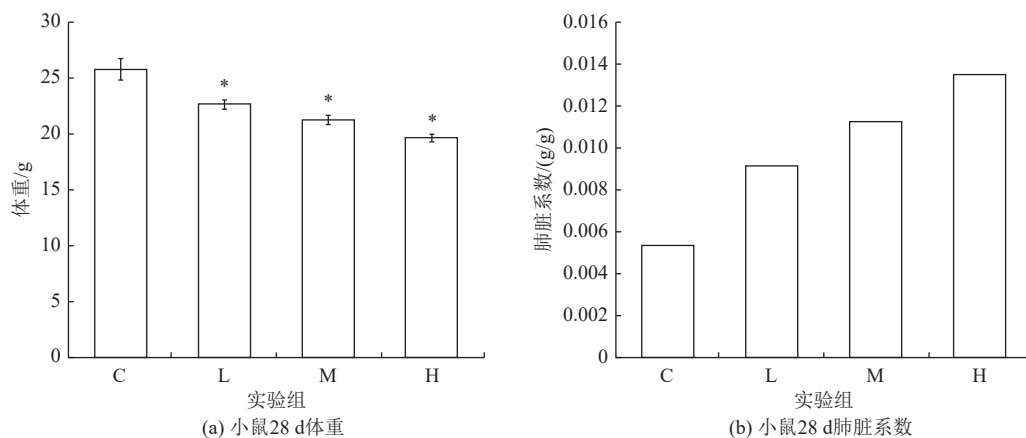
1.2.5 统计分析

所有数据均经 SPSS 20.0 软件处理,先进行正态性与方差齐性检验,再采用单因素分析-最小显著性差异联合方法进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 实验结果

2.1 PET 微塑料对小鼠体重及肺脏系数影响

与空白对照组相比较,低(L)、中(M)、高(H)剂量 PET-MPs 处理组小鼠的体重均呈现显著降低的趋势($P < 0.05$) [图 1(a)]。不同剂量微塑料暴露都会导致小鼠的肺脏系数(肺脏重量/体重)升高 [图 1(b)]。



注: *表示与对照组相比, $P < 0.05$; **表示与对照组相比, $P < 0.01$ 。全文同。

图 1 PET-MPs 对小鼠体重和肺脏系数的影响

Fig.1 Effects of PET-MPs exposure on body weight and lung coefficient in BALB/c mice

2.2 PET 微塑料诱导小鼠肺纤维化

HE 染色结果表明,中、高剂量组小鼠肺组织出现肺泡间隔增宽与肺泡壁增厚等现象,有明显中性粒细胞浸润[图 2(a)]。Masson 染色显示,小鼠肺组织内胶原纤维(蓝色)沉积随染毒剂量增加而加重,而蓝色胶原纤维的表达水平与肺纤维化进程呈正相关关系。因此,PET-MPs 暴露会导致小鼠肺组织纤维化的发生[图 2(b)]。免疫组化结果显示,随着

PET-MPs 暴露浓度的增加,小鼠肺组织中 α -SMA 与 Col-I 的棕色阳性表达量也呈显著增多的趋势[图 2(c)(d)]。Western Blot 检测结果显示,低、中和高 PET-MPs 染毒组小鼠肺组织中 Col-I 蛋白表达水平显著升高[图 2(e)(f)]。同时,各剂量 PET-MPs 染毒组小鼠肺组织中的羟脯氨酸含量均明显高于对照组[图 2(g)]。因此可知,PET-MPs 暴露可以诱导小鼠肺部发生纤维化病变。

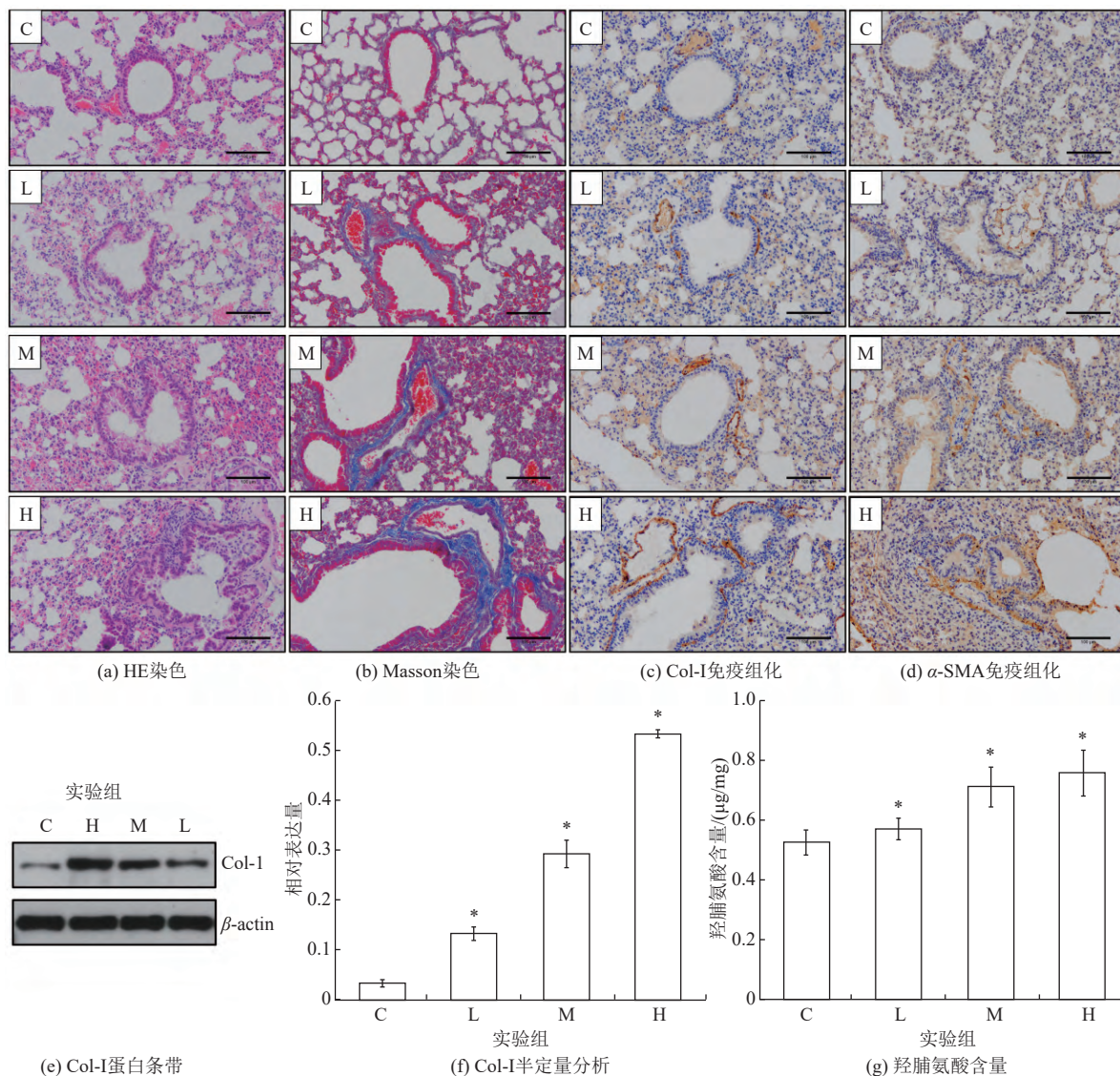


图2 PET-MPs 诱导的肺纤维化过程

Fig.2 Process of pulmonary fibrosis induced by PET-MPs

2.3 PET-MPs 诱导小鼠肺组织 EMT 发生

作为上皮细胞标志物的 E-cadherin 蛋白,暴露于 1 000 和 2 000 mg/m³ PET-MPs 染毒组小鼠肺组织中的表达水平下降[$P<0.05$, 图 3(a)(b)],而 Vimentin 和 α -SMA 等肺组织间质标志物的表达则显著增强[$P<0.05$, 图 3(c)(d)],表明 PET-MPs 可以诱导小鼠肺组织发生 EMT。

2.4 PET-MPs 对肺组织 PI3K/AKT 信号通路的影响

不同剂量微塑料暴露后小鼠肺部组织中不同蛋白表达测试结果如图 4 所示,PET-MPs 暴露对于 TGF- β 1、PI3K、AKT、mTOR 等蛋白表达会产生不同影响。随着微塑料浓度增加,TGF- β 1 蛋白表达显著增强($P<0.05$),而对于其余蛋白表达并无显著影

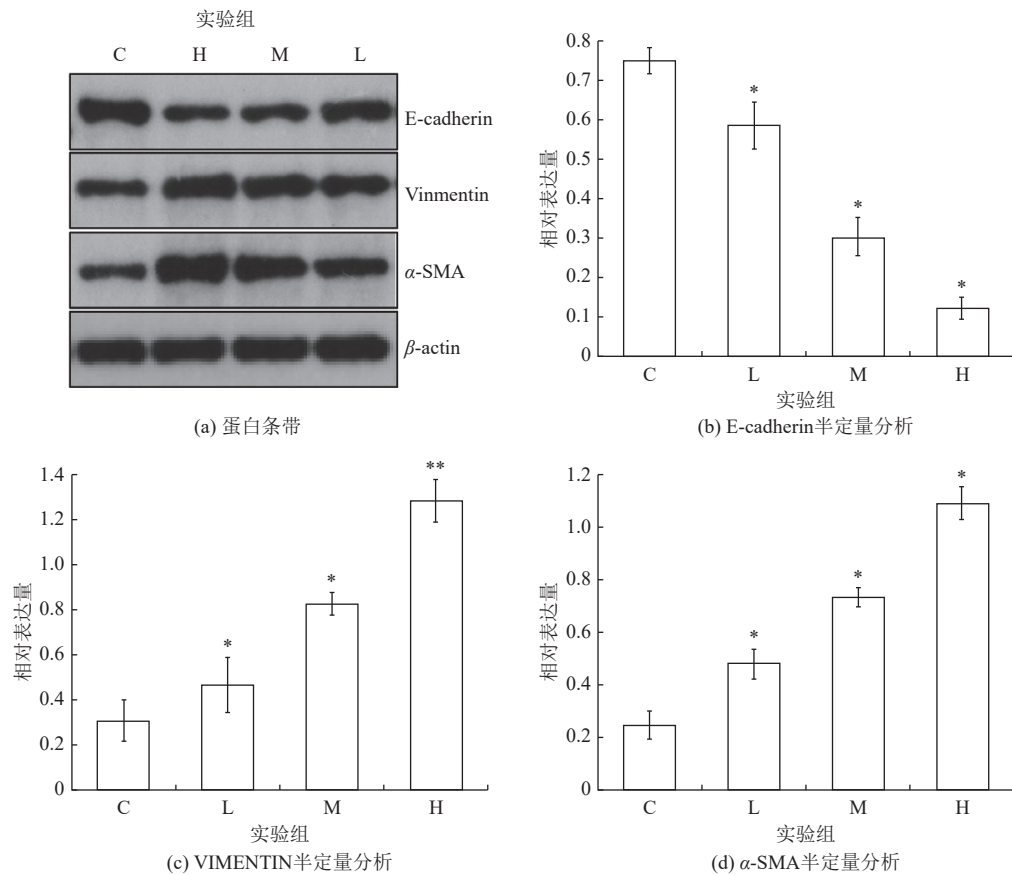


图 3 PET-MPs 诱导的小鼠肺组织 EMT 发生

Fig.3 Induction of EMT in mouse lung tissue by PET-MPs

响($P>0.05$)。同时, PI3K、AKT、mTOR 对应的磷酸化蛋白表达水平与暴露微塑料剂量均呈现正相关关

系, 对于高剂量实验组, 磷酸化蛋白表达水平上调尤为突出($P<0.05$)。该现象符合典型 TGF- β 1 调控的

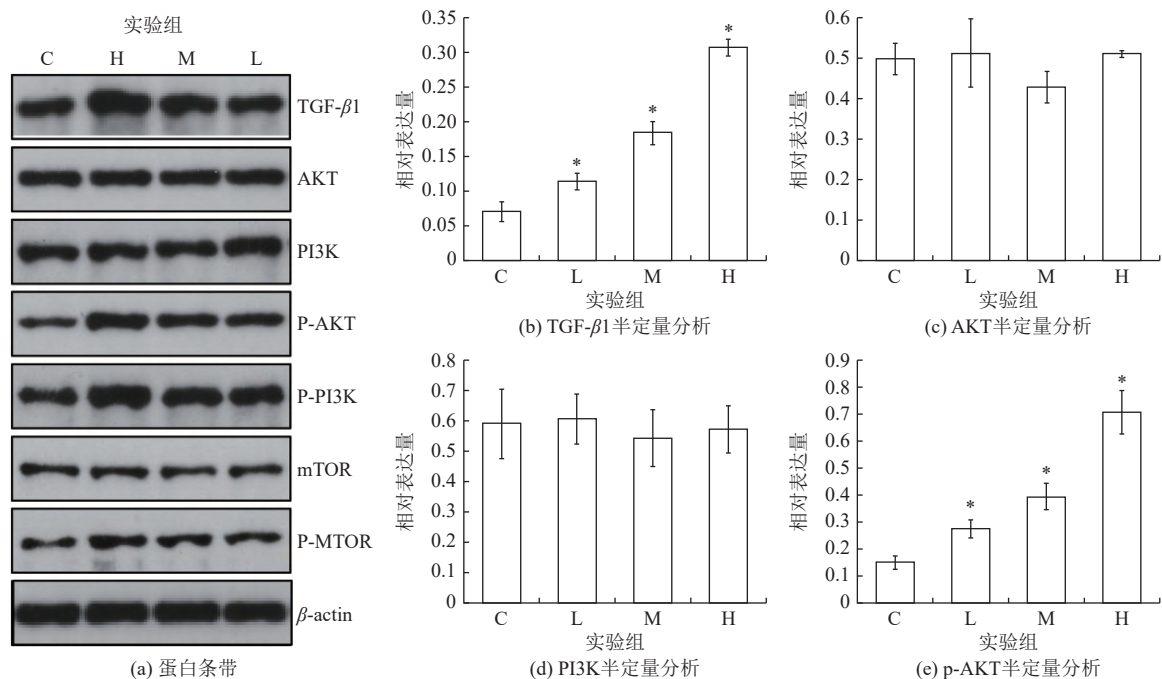


图 4 PET-MPs 对小鼠肺组织 PI3K/AKT 信号通路影响

Fig.4 Effects of PET-MPs on the PI3K/AKT signaling pathway in mouse lung tissue

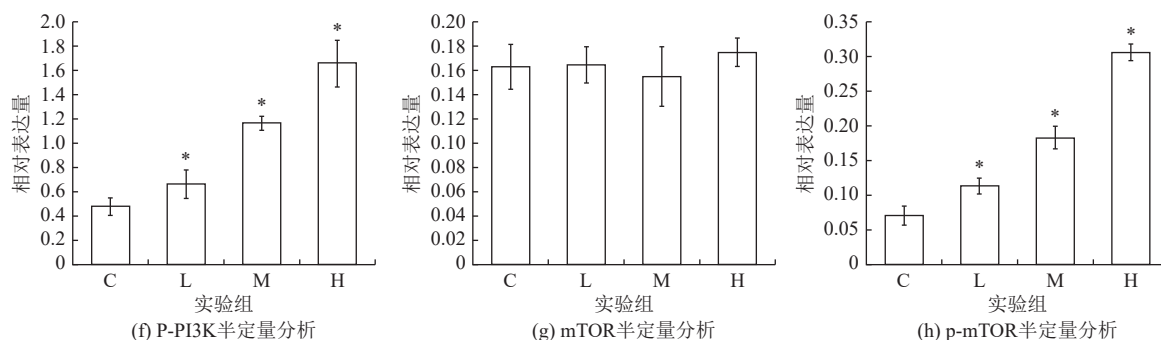


图4 PET-MPs 对小鼠肺组织 PI3K/AKT 信号通路影响 (续)

Fig.4 Effects of PET-MPs on the PI3K/AKT signaling pathway in mouse lung tissue (continued)

PI3K/AKT 通路特征, 表明了 PET-MPs 暴露是通过参与小鼠肺组织中的该信号通路的表达, 进而诱导组织病变损伤。

3 讨论

3.1 建立小鼠肺纤维化模型

空气中微塑料是近期研究的新发现^[13]。已有研究表明不同地区空气中 MPs 浓度存在明显差异, 如上海^[14]、广州和西安^[15]。在环境毒理学研究中, 使用高浓度染毒可快速明确污染物毒性机制及剂量-反应关系, 为环境管理提供关键科学依据。基于此, 本研究预实验发现动物经口鼻呼吸 1 000 mg/m³ PET-MPs 可诱导小鼠肺组织发生损伤。所以染毒剂量选择 500、1 000、2 000 mg/m³ 对小鼠进行口鼻吸入染毒。

相关研究证实, 环境中广泛存在的微塑料颗粒随空气悬浮物进入人体呼吸道, 每日吸入量约为 26~130 个, 其中粒径小于 10 μm 的无法被正常屏障清除, 易沉积于肺部深处(如肺泡区), 长期滞留可诱发局部炎症反应, 破坏肺泡结构完整性, 甚至干扰气体交换功能, 对呼吸系统造成渐进性损伤, 潜在威胁呼吸健康^[16]。目前通过红外光谱已证实 MPs 存在于人类肺组织中^[17], 但相关研究中微塑料侵入主要通过气管滴注法, 该方法与真实环境暴露差异大, 难以全面评估其生物效应, 而口鼻吸入暴露模式能最大程度模拟人体真实的吸入状态, 并减少外部因素对动物的伤害, 而逐渐成为吸入研究的首选趋势^[18]。基于此, 使用动物经口鼻吸入法, 系统探究塑料颗粒对呼吸系统的具体影响, 来构建更接近生理状态的小鼠肺纤维化模型。本研究通过 HE 染色发现, 暴露于 PET-MPs 染毒组的小鼠肺组织中, 肺泡壁较对照组明显增厚, 伴有显著中性粒细胞浸润现象; Masson 染色可以看出胶原纤维大量沉积; 免疫组化显示染毒组肺内 α-SMA 与 Col-I 沉积明显高于对照组, 进

一步证实了 PET-MPs 可以导致小鼠肺纤维化。

3.2 PET-MPs 诱导 EMT 发生

大量研究表明 EMT 是肺纤维化过程中关键步骤^[19], 将健康人肺组织中分离得到的原代肺泡上皮细胞(AEC), 置于含 TGF-β1 的培养基中培养 72 h, TGF-β1 可诱导 HuL 发生 EMT, 细胞发生纤维化转变^[20]。Shu 等^[21]研究表明, 在 TGF-β1 诱导眼部细胞 EMT 过程中, E-cadherin 的表达显著下调, 导致上皮细胞连接瓦解; 同时, α-SMA 与 Vimentin 的表达则明显上调, 增强细胞迁移与收缩特性, 最终导致细胞外基质(ECM)过度沉积与组织瘢痕的形成。有研究表明肺纤维化特征性的病理生理过程是肌成纤维细胞(MFb)的活化与增生, 而多数病理性的 MFb 是通过 EMT 转分化而来^[22], 炎症因子可导致活化成纤维细胞过度积聚 ECM, 进而破坏正常的肺组织结构并影响气体交换^[23-24]。本研究结果 E-cadherin 蛋白水平下降、Vimentin 和 α-SMA 水平表达升高, 同样证实了 PET-MPs 暴露可诱导小鼠肺组织发生 EMT。

3.3 TGF-β1 和 PI3K/AKT 通路在 PET 微塑料诱导 EMT 引起纤维化的作用

3.3.1 TGF-β1 蛋白表达

TGF-β1 是一种多功能细胞因子, 能够参与损伤修复, 调节炎症反应和免疫功能等多种生理过程, 其中, 肺部纤维化的发生发展也与其表达密切相关^[25]。PET-MPs 通过呼吸作用进入肺部组织, 肺泡巨噬细胞、成纤维细胞及上皮细胞在其作用下会合成并释放大量的关键细胞因子 TGF-β1, 进而调控下游通路活性, 并可能诱导肺组织发生纤维化^[26-27]。占海兵^[28]研究结果已证实在纳米氧化镍(NiO-NPs)诱导大鼠肺纤维化病变过程中, TGF-β1 蛋白表达水平出现上调是肺纤维化模型的主要特征之一。本研究结果显示, PET-MPs 处理的小鼠肺组织中 TGF-β1 的蛋白表

达水平显著升高,表明 TGF- β 1 可能介导了 PET-MPs 诱导的小鼠肺纤维化病理过程。

3.3.2 PI3K/AKT 信号通路的激活

TGF- β 1 可与细胞膜表面受体结合,激活 PI3K/AKT 信号通路并促使相关蛋白发生磷酸化修饰,导致 p-PI3K 和 p-AKT 蛋白表达水平上调。Lawrence 等^[29]研究表明 mTOR 作为 PI3K/AKT 通路的重要下游分子,其表达也是通路激活的重要标志之一。因此,可以通过检验 PI3K、AKT、mTOR 等关键蛋白的表达水平及其磷酸化转变程度,来进一步验证在肺纤维化过程中 PI3K/AKT 通路的激活状态^[30]。此外,EMT 作为肺纤维化发生的典型过程之一,也受到 PI3K/AKT 通路的调控。研究表明,抑制 PI3K/AKT 通路激活,能够有效恢复细胞正常表型,E-cadherin 重新表达,Vimentin 和 α -SMA 表达水平下降,ECM 成分沉积减少,显著缓解 EMT 过程^[31-33]。Wu 等^[34]研究发现小鼠经肺组织出现显著炎症损伤的作用机制主要是通过 TGF- β 1 激活 PI3K/AKT 通路(如促进 AKT 磷酸化),进而驱动肺泡上皮细胞发生 EMT。Shi 等^[35]研究表明 PM_{2.5} 破坏上皮屏障,激活 TGF- β 1 诱导 EMT,EMT 又加剧屏障损伤,形成恶性循环。Gao 等^[36]研究显示稀土氧化钕激活 PI3K/AKT 通路导致小鼠肺纤维化。本研究结果 PET-MPs 暴露对 PI3K、AKT、mTOR 蛋白表达水平无显著影响,但会显著升高 p-PI3K、p-AKT 和 p-mTOR 蛋白表达水平,亦发现了 PET-MPs 是通过激活 PI3K/AKT 通路激活 EMT,进而促进小鼠发生肺纤维化。

4 结论与展望

本研究建立了动物经口鼻吸入 PET-MPs 诱导的小鼠肺纤维化模型。PET-MPs 暴露导致小鼠肺组织肺泡壁增厚、炎性细胞浸润以及羟脯氨酸含量升高, α -SMA 和 Col-I 表达增加,肺组织中 TGF- β 1 表达上调,PI3K、AKT、mTOR 磷酸化水平升高,E-cadherin 表达下降,Vimentin 和 α -SMA 表达上升。PET-MPs 暴露可上调 TGF- β 1 表达,进而激活 PI3K/AKT 通路和 EMT 及胶原沉积,最终导致小鼠纤维化。

鉴于本研究以体内实验为主,后续研究可考虑在体外细胞加入 PI3K 抑制剂或 TGF- β 1 受体抑制剂进一步验证本实验结果。微塑料污染问题越来越严重,应进一步剖析微塑料与呼吸道疾病之间的内在关联,当前微塑料健康危害和调控机制的研究仍处于初期阶段,实验结果为全面深入地探索微塑料致生物体毒性效应提供了实验证据和数据支撑。

参考文献

- [1] 李鹏飞,高飞,李昂,等.我国环境中微塑料污染特征、迁移机制及风险评价[J].陕西科技大学学报,2026:1-14.
LI X, GAO F, LI A, et al. Characteristics, transport mechanisms and risk assessments of microplastic pollution in environments of China [J]. Journal of Shaanxi University of Science & Technology, 2026: 1-14.
- [2] RAHMAN A, SARKAR A, YADAV O P, et al. Potential human health risks due to environmental exposure to nano- and microplastics and knowledge gaps: a scoping review[J]. Science of the Total Environment, 2021, 757: 143872.
- [3] AMATO-LOURENÇO L F, CARVALHO-OLIVEIRA R, JÚNIOR G R, et al. Presence of airborne microplastics in human lung tissue[J]. Journal of Hazardous Materials, 2021, 416: 126124.
- [4] 叶姿.线粒体功能障碍与自噬在肺结核中的交互作用及潜在生物标志物探究[J].生物信息学,2026:1-17.
YE Z. Research on the interaction between mitochondrial dysfunction and autophagy in pulmonary tuberculosis and potential biomarkers[J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2026: 1-17.
- [5] LI X R, ZHANG T T, LV W T, et al. Intratracheal administration of polystyrene microplastics induces pulmonary fibrosis by activating oxidative stress and Wnt/ β -catenin signaling pathway in mice[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2022, 232: 113238.
- [6] ZHANG J M, DU J Z, LIU D Y, et al. Polystyrene microplastics induce pulmonary fibrosis by promoting alveolar epithelial cell ferroptosis through cGAS/STING signaling[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2024, 277: 116357.
- [7] GOKEY J J, SNOWBALL J, SRIDHARAN A, et al. MEG3 is increased in idiopathic pulmonary fibrosis and regulates epithelial cell differentiation [J]. JCI insight, 2018, 3(17).
- [8] TRAVERSA A, MARI E, PONTECORVI P, et al. Polyethylene micro/nanoplastics exposure induces epithelial-mesenchymal transition in human bronchial and alveolar epithelial cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(18): 10168.
- [9] ALVAREZ-PALOMO B, SANCHEZ-LOPEZ L I, MOODLEY Y, et al. Induced pluripotent stem cell-derived lung alveolar epithelial type II cells reduce damage in bleomycin-induced lung fibrosis[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2020, 11(1): 213.
- [10] XU Q Y, MEI S Y, NIE F, et al. The role of macrophage-fibroblast interaction in lipopolysaccharide-induced pulmonary fibrosis: an acceleration in lung fibroblast aerobic glycolysis[J]. Laboratory Investigation, 2022, 102(4): 432-439.
- [11] KAWANAMI O, JIANG H X, MOCHIMARU H, et al. Alveolar fibrosis and capillary alteration in experimental pulmonary silicosis in rats[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1995, 151(6): 1946-1955.
- [12] 戴赫.口鼻吸入暴露系统的应用研究[D].上海:上海交通大学,2018.

- [13] O'BRIEN S, RAUERT C, RIBEIRO F, et al. There's something in the air: A review of sources, prevalence and behaviour of microplastics in the atmosphere [J]. The Science of the total environment, 2023, 874: 162193.
- [14] JIA Q, DUAN Y, SONG Z, et al. Seasonal patterns and environmental drivers of atmospheric microplastics in a coastal megacity [J]. Environmental research, 2025, 279(Pt 2): 121763.
- [15] HU T, ZHANG C, ZHU Y, et al. Abundance of microplastics and nanoplastics in urban atmosphere [J]. Science advances, 2026, 12(2): eadz7779.
- [16] 董小艳, 杨波, 谢颖, 等. 吸入暴露途径下纳米塑料在 SD 大鼠体内的富集特征研究 [J]. 环境工程技术学报, 2024, 14(3): 764-768.
DONG X Y, YANG B, XIE Y, et al. Study on the accumulation characteristics of nanoplastics in SD rats under inhalation exposure route[J]. Journal of Environmental Engineering Technology, 2024, 14(3): 764-768.
- [17] JENNER L C, KURESHI R R, WHITE D, et al. Outdoor microplastic analysis using inlet filters from an NO_x regulatory air quality monitoring device[J]. Atmosphere, 2022, 13(12): 2017
- [18] 张秋艳. 聚苯乙烯微/纳米塑料在加重肺损伤中的作用研究 [D]; 重庆医科大学, 2024.
- [19] 杨雪, 代文静, 程玉红. 内质网应激调控 EMT 参与肺纤维化进展的机制研究进展 [J]. 现代诊断与治疗, 2025, 36(2): 198-201.
YANG X, DAI W J, CHENG Y H. Research progress on the mechanism of endoplasmic reticulum stress regulating EMT in the progression of pulmonary fibrosis[J]. Modern Diagnosis & Treatment, 2025, 36(2): 198-201.
- [20] YAMAGUCHI M, HIRAI S, TANAKA Y, et al. Fibroblastic foci, covered with alveolar epithelia exhibiting epithelial-mesenchymal transition, destroy alveolar *Septa* by disrupting blood flow in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Laboratory Investigation, 2017, 97(3): 232-242.
- [21] SHU D Y, LOVICU F J. Myofibroblast transdifferentiation: the dark force in ocular wound healing and fibrosis[J]. Progress in Retinal and Eye Research, 2017, 60: 44-65.
- [22] 韩姣, 王华兵, 徐玲文, 等. γ -分泌酶抑制剂在肺纤维化上皮间质转化中的作用 [J]. 天津医药, 2022, 50(9): 917-920.
HAN J, WANG H B, XU L W, et al. The role of γ -secretase inhibitor in pulmonary fibrosis epithelial-mesenchymal transition[J]. Tianjin Medical Journal, 2022, 50(9): 917-920.
- [23] WILLIS B C, LIEBLER J M, LUBY-PHELPS K, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor- β 1 potential role in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. The American Journal of Pathology, 2005, 166(5): 1321-1332.
- [24] YAO F Q, XU M H, DONG L J, et al. Sinomenine attenuates pulmonary fibrosis by downregulating TGF- β 1/Smad3, PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways[J]. BMC Pulmonary Medicine, 2024, 24(1): 229.
- [25] CEBINELLI G C M, TRUGILO K P, GARCIA S B, et al. TGF- β 1 functional polymorphisms: a review[J]. European Cytokine Network, 2016, 27(4): 81-89.
- [26] LIU Y, LI Y, XU Q, et al. Long non-coding RNA-ATB promotes EMT during silica-induced pulmonary fibrosis by competitively binding miR-200c[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2018, 1864(2): 420-431.
- [27] KO J W, SHIN N R, PARK J W, et al. Copper oxide nanoparticles induce collagen deposition via TGF- β 1/Smad3 signaling in human airway epithelial cells[J]. Nanotoxicology, 2018, 12(3): 239-250.
- [28] 占海兵. LncRNA MEG3 介导的 PI₃K/AKT 通路和 EMT 在纳米氧化镍致大鼠肺纤维化中的作用 [D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [29] LAWRENCE J, NHO R. The Role of the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) in Pulmonary Fibrosis [J]. International journal of molecular sciences, 2018, 19(3).
- [30] ERSAHIN T, TUNCBAG N, CETIN-ATALAY R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway[J]. Molecular BioSystems, 2015, 11(7): 1946-1954.
- [31] SHI H, ZHOU P, GAO G, et al. Astragaloside IV prevents acute myocardial infarction by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. Journal of Food Biochemistry, 2021, 45(7): e13757.
- [32] YIN Z F, WEI Y L, WANG X, et al. Buyang Huanwu Tang inhibits cellular epithelial-to-mesenchymal transition by inhibiting TGF- β 1 activation of PI3K/Akt signaling pathway in pulmonary fibrosis model *in vitro*[J]. BMC Complementary Medicine and Therapies, 2020, 20(1): 13.
- [33] LIU Y J, CHEN H, WU Y, et al. Sinomenine attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis, inflammation, and oxidative stress by inhibiting TLR4/NLRP3/TGF β signaling[J]. Inhalation Toxicology, 2024, 36(4): 217-227.
- [34] WU C T, CHEN W C, LIN P Y, et al. Androgen deprivation modulates the inflammatory response induced by irradiation[J]. BMC Cancer, 2009, 9: 92.
- [35] SHI Y Y, SHAO Q, REN Z L, et al. Mechanisms of pulmonary fibrosis and lung cancer induced by chronic PM_{2.5} exposure: Focus on the airway epithelial barrier and epithelial-mesenchymal transition[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2025, 297: 118253.
- [36] GAO Y R, WANG S R, HE Y Q, et al. Transcriptional profiling of exosomes derived from serum of patients with rare earth pneumoconiosis by RNA-sequencing and PI3K/Akt pathway is activated in lung of mice exposed to rare earth Nd₂O₃[J]. Toxicology Letters, 2025, 404: 9-19. ⊕