

聚苯乙烯微塑料诱导氧化应激和铁死亡致小鼠心肌损伤作用

黄琪^{1,2}, 朱德育^{1,2}, 梁潇^{2,3}, 吴金铃², 覃文桂², 马萍², 武阳², 鲍翠玉²

(湖北科技学院¹药学院、²基础医学院环境相关疾病与健康重点实验室, 咸宁 437100;

³鄂州市中心医院樊口分院, 鄂州 436001)

摘要 目的 探讨聚苯乙烯微塑料(PS-MPs)诱导小鼠心肌损伤作用及其分子机制。方法 60只C57BL/6雄性小鼠随机分为生理盐水组、0.1、1、10 mg/kg PS-MPs暴露组、阿霉素[DOX 5 mg/(kg·w)]组;处理8周。处理结束后测定各组小鼠血压、心脏脏器系数、心脏组织病理学改变、心脏组织中氧化应激标志物活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)、4-羟基壬烯醛(4-HNE)和核因子E2相关因子2(Nrf2)水平,以及血清中心肌损伤标志物肌酸激酶MB(CK-MB)和肌钙蛋白T(cTnT)、铁死亡标志物重组谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、重组溶质载体家族7(SLC7A11)及亚铁离子(Fe^{2+})水平。结果 与阴性对照组相比,PS-MPs暴露后小鼠心脏可见明显的空泡化、炎症浸润及胶原纤维沉积;心肌损伤标志物CK-MB、cTnT指标水平升高;心脏脏器系数降低、血压升高、氧化应激标志物及铁死亡标志物水平升高。结论 PS-MPs暴露可以诱导氧化应激,并激活铁死亡途径,导致小鼠心肌损伤。

关键词 聚苯乙烯微塑料;氧化应激;铁死亡;心肌损伤;环境污染物

中图分类号 R 994.6

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)06-1009-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.06.005

与传统环境废弃物相比,微塑料(microplastics, MPs)因其具更小的粒径、更强的吸附力及更大的降解难度,对生态环境造成了严重的污染与威胁^[1]。其中,聚苯乙烯MPs(polystyrene microplastics, PS-MPs)是环境中常检出的MPs材料。值得关注的是,心肌可能是MPs环境暴露的靶器官:研究^[2]表明PS-MPs可促进心肌细胞凋亡,进一步加重心肌纤维化。Wu et al^[3]研究发现鲤鱼暴露于PS-MPs后,可观察到心肌炎症和细胞凋亡。然而,PS-MPs诱导心肌损伤的机制仍不清晰。

铁死亡是一种铁依赖性的、新型的细胞程序性死亡方式,与许多生物过程密切相关,包括氨基酸代谢、铁积累代谢紊乱和多不饱和脂肪酸代谢等。近年来研究证据表明铁死亡与多种心血管疾病存在关联:Chen et al^[4]研究发现通过抑制MAPK信号传导减少铁死亡,从而减轻心肌缺血/再灌注损伤;Fang et al^[5]发现抑制铁死亡可以减轻阿霉素(doxorubi-

cin, DOX)诱导的心肌损伤。然而,PS-MPs、心肌损伤和铁死亡之间是否存在关系尚不清楚。因此,该研究设置不同浓度PS-MPs以探讨其是否可通过铁死亡途径诱导心肌损伤。

1 材料与方法

1.1 实验动物 无特定病原体(SPF)C57BL/6雄性小鼠(6~8周龄,体质量约20 g)购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司。将小鼠饲养在20~25℃和50%~70%的湿度下,并在实验开始前适应性饲养7 d,自由采食市售饲料和过滤水。实验动物伦理福利已由湖北科技学院实验动物伦理委员会审批通过(批号:HBUST-IACUC-2023-028)。

1.2 主要试剂及仪器 PS-MPs购自天津均益佳科技有限公司;DOX购自天津普西塘生物医药科技有限公司;铁死亡标志物重组谷胱甘肽过氧化物酶4(recombinant glutathione peroxidase 4, GPX4)、重组溶质载体家族7(recombinant solute carrier family 7, SLC7A11)、核因子E2相关因子2(nuclearrespiratory factor 2, Nrf2)、4-羟基壬烯醛(4-Hydroxynonenal, 4-HNE)以及心肌损伤标志物肌酸激酶MB(creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)和肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购自上

2025-04-23 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:42177416);湖北科技学院医学科研专项重点项目(编号:2022YKY01);咸宁市科技计划项目(编号:2023SFYF095);湖北科技学院科研创新团队项目(编号:2023T08)

作者简介:黄琪,女,硕士研究生;

鲍翠玉,女,博士,硕士生导师,通信作者, E-mail: bey_tiaopi@126.com

海酶联生物技术有限公司;谷胱甘肽(glutathione, GSH)和丙二醛(malonaldehyde, MDA)化学试剂盒购自南京建成生物工程研究所;活性氧(reactive oxygen species, ROS)检测化学试剂盒购自北京普利莱基因技术有限公司;亚铁离子(Fe^{2+})比色法试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。ELx800 全波长酶标仪购自美国 Bio-Tek 仪器有限公司;5424R 低温冷冻离心机购自德国 Eppendorf 公司;DP73 显微镜购自日本奥林巴斯公司;小动物无创尾动脉血压测量系统 BP-2010A 购自北京软隆生物技术有限公司。

1.3 实验分组 将 60 只 C57BL/6 雄性小鼠随机分为 5 组,每组 12 只。分别为生理盐水组(saline 组)、0.1 mg/(kg · d) PS-MPs 暴露组(0.1PS-MPs 组)、1 mg/(kg · d) PS-MPs 暴露组(1PS-MPs 组)、10 mg/(kg · d) PS-MPs 暴露组(10PS-MPs 组)、5 mg/(kg · w) DOX 组(DOX 组)。PS-MPs 暴露组依照设定剂量口服给药,每天定时 1 次,造模组参照文献研究进行给药^[6],采用 DOX 5 mg/(kg · w)进行心肌损伤造模,前 4 周每周给药 1 次,实验连续 8 周,期间每天定时记录小鼠体质量。

1.4 尾动脉血压测量 最后一次给药后间隔 24 h,使用小动物无创尾动脉血压测量系统,测量各组小鼠收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)和平均血压(mean blood pressure, MBP)。

1.5 血清和组织样本的制备 最后一次给药结束后,小鼠腹腔注射 100 mg/kg 戊巴比妥钠。血液在室温放置备用,静置 30 min 后离心 10 min (25 ℃、3 000 r/min)。使用生理盐水研磨心脏制备 10% 心脏组织匀浆,将匀浆离心 10 min (4 ℃、10 000 r/min),取上清液储存,分装在 -80 ℃ 下。用于后续指标分析。

1.6 心脏切片组织学分析 心脏取血后,组织固定在 4% 多聚甲醛中。之后脱水、石蜡包埋,切片至 4 μm,随后用苏木精和伊红(HE)染色,通过 HE 染色,观察心肌组织结构和细胞形态的改变,评估 DOX 和 PS-MPs 诱导心肌细胞损伤情况。通过 Masson 染色观察心肌中蓝色胶原纤维的沉积情况,进一步评估心肌组织的损伤程度及纤维化情况。

1.7 脂质过氧化标志物测定 使用 DCFH-DA 荧光计量法测定心肌组织中 ROS 的水平,用 GSH 试剂盒测定心肌组织中 GSH 水平,用 Bradford 测定法测定蛋白质含量。使用硫代巴比妥酸(TBA)法计算

MDA 浓度(nmol/mg prot)的公式为:MDA(nmol/mg prot)=[(测定管吸光度值-对照管吸光度值)/(标准管吸光度值-空白管吸光度值)]×标准品浓度÷组织匀浆蛋白浓度。

1.8 Fe^{2+} 含量测定 严格按照试剂盒说明书测定心脏组织中 Fe^{2+} 含量。 Fe^{2+} 含量(μmol/kg 湿重)=[(样品吸光度值-空白吸光度值)-标准曲线的截距]/标准曲线的斜率×样品稀释倍数×样本匀浆加入量(ml)/组织湿重质量(g)。

1.9 ELISA 测定 采用 ELISA 试剂盒检测血清中心肌损伤标志物 CK-MB、cTnT 水平,以及心脏组织中铁死亡标志物 4-HNE、Nrf2、GPX4 和 SLC7A11 水平。所有程序均根据试剂盒说明书进行。Nrf2、4-HNE、GPX4、CK-MB、cTnT 试剂盒的灵敏度为 1.0 pg/ml,SLC7A11 试剂盒的灵敏度为 1.0 ng/ml。

1.10 统计学处理 使用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析并生成图表。数据表示为平均值±平均值的标准误差(SEM)。使用 D'Agostino-Pearson 综合检验来评估正态分布,使用单因素方差分析和 LSD 多重比较检验来比较多个组。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠体质量、心脏质量及心脏脏器系数变化 与 saline 组相比,0.1PS-MPs、1PS-MPs 和 10PS-MPs 组小鼠的体质量无明显变化,DOX 组小鼠体质量下降($P < 0.01$)(图 1A);与 saline 组比较,1PS-MPs、10PS-MPs 和 DOX 组小鼠心脏质量下降($F = 5.425$, $P < 0.01$)(图 1B);与 saline 组比较,0.01PS-MPs、1PS-MPs 和 10PS-MPs 组小鼠心脏脏器系数降低($F = 8.419$, $P < 0.01$)(图 1C)。

2.2 小鼠尾动脉血压变化 与 saline 组相比,1PS-MPs、10PS-MPs 组 SBP、DBP 和 MBP 升高($P < 0.01$),差异有统计学意义;与 DOX 组比较,10PS-MPs 组 SBP($P < 0.01$)、DBP($P < 0.05$)、MBP($P < 0.05$)降低。见表 1。

2.3 小鼠血清中心肌损伤标志物的水平 与 saline 组相比,10PS-MPs 组 CK-MB、cTnT 水平升高($P < 0.05$);与 DOX 组比,10PS-MPs 组 cTnT($P < 0.05$)、CK-MB($P < 0.01$)水平低于 DOX 组。见表 2。

2.4 小鼠心脏组织中氧化应激标志物水平变化 与 saline 组相比,0.1PS-MPs、1PS-MPs、10PS-MPs、DOX 组 ROS 水平升高($P < 0.01$),MDA 水平降低($P < 0.01$);1PS-MPs、10PS-MPs、DOX 组 GSH 水平

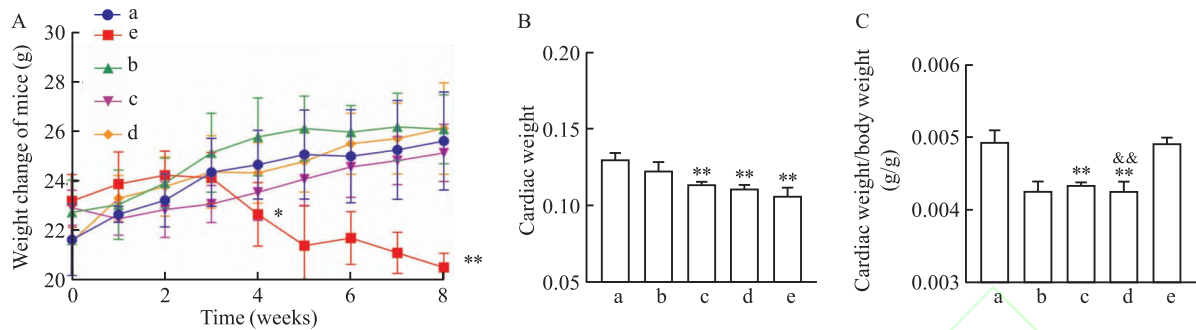


图1 PS-MPs暴露对小鼠体重、心脏质量及心脏脏器系数的影响

Fig.1 The effects of PS-MPs exposure on body weight, cardiac weight and cardiac organ coefficient in mice

A: Change in mouse body weight; B: Change in mouse heart weight; C: Mouse heart organ; a: saline group; b: 0.1PS-MPs group; c: 1PS-MPs group; d: 10PS-MPs group; e: DOX group; ** $P < 0.01$ vs saline group; Û $P < 0.01$ vs DOX group.

表1 PS-MPs对小鼠血压的影响 (mmHg, $n = 8, \bar{x} \pm s$)

Tab.1 The effect of PS-MPs on blood pressure in mice (mmHg, $n = 8, \bar{x} \pm s$)

Groups	SBP	DBP	MBP
saline	102.88 ± 6.03	70.5 ± 7.58	81.63 ± 5.74
0.1PS-MPs	102.38 ± 8.63	72.75 ± 15.97	82.88 ± 13.23
1PS-MPs	119.50 ± 7.30**	88.88 ± 12.69*	99.13 ± 9.05**
10PS-MPs	129.13 ± 4.65***	91.63 ± 10.12***	104.13 ± 7.96***
DOX	145.88 ± 4.20**	107.75 ± 10.70**	115.88 ± 12.46**
F value	58.40	11.76	14.57

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs saline group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs DOX group.

表2 PS-MPs暴露对小鼠血清CK-MB、cTnT水平的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

Tab.2 The effect of PS-MPs exposure on serum CK-MB and cTnT levels in mice ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

Groups	cTnT (pg/ml)	CK-MB (pg/ml)
saline	217.03 ± 6.40	139.61 ± 10.96
0.1PS-MPs	233.26 ± 17.22	154.08 ± 5.29
1PS-MPs	228.64 ± 8.51	148.42 ± 11.50
10PS-MPs	233.75 ± 12.00**	154.25 ± 14.63***
DOX	263.31 ± 13.29	174.73 ± 13.44
F value	12.320	8.863

* $P < 0.05$ vs saline group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs DOX group.

降低 ($P < 0.05$); 10PS-MPs组、DOX组4-HNE水平升高 ($P < 0.05$); Nrf2水平降低 ($P < 0.05$); 与DOX组相比, 10PS-MPs组4-HNE、GSH、Nrf2、ROS水平降低 ($P < 0.05$)。见表3。

2.5 小鼠心脏组织中Fe²⁺死亡标志物的水平 与saline组相比, 1PS-MPs、10PS-MPs、DOX组SLC7A11 ($P < 0.01$)、GPX4 ($P < 0.05$)水平降低, 10PS-MPs组Fe²⁺水平升高 ($P < 0.01$); 与DOX组相比, 10PS-MPs组Fe²⁺水平降低 ($P < 0.01$)、GPX4水平升高 ($P < 0.05$)。见表4。

2.6 心脏组织病理学观察

2.6.1 小鼠心脏组织HE染色结果 如图2所示: PS-MPs组可见心肌细胞显著肿胀变形、空泡化和细胞破裂, 且在10PS-MPs浓度下最为明显; 0.1PS-MPs、saline组无明显变化。

2.6.2 小鼠心脏组织Masson染色结果 如图3所示: 1PS-MPs、10PS-MPs、DOX组可见心肌组织中蓝色胶原纤维显著沉积; 0.1PS-MPs、saline组无明显变化。

表3 PS-MPs暴露对小鼠心脏组织中氧化应激水平的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

Tab.3 The effect of PS-MPs exposure on oxidative stress levels in mouse heart tissue ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

Groups	4-HNE (pg/ml)	Nrf2 (pg/ml)	ROS (fluorescence intensity)	MDA (nmol/mg prot)	GSH (μmol/g prot)
saline	34.81 ± 1.2	2581.67 ± 85.21	13318.67 ± 152.44	0.10 ± 0.05	19.76 ± 1.82
0.1PS-MPs	35.70 ± 2.57	2512.22 ± 207.44	15125.38 ± 406.05*	0.66 ± 0.03**	16.71 ± 2.34
1PS-MPs	36.09 ± 1.95	2499.72 ± 109.70	16032.00 ± 1578.5**	0.70 ± 0.17**	17.24 ± 2.77*
10PS-MPs	38.41 ± 3.39**	2140.56 ± 38.75***	21178.63 ± 1525.9***	0.66 ± 0.11**	16.91 ± 0.89**
DOX	41.40 ± 2.16**	2362.22 ± 158.82*	19346.50 ± 2685.64**	0.70 ± 0.10**	14.11 ± 0.39**
F value	7.458	8.552	26.930	39.910	7.008

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs saline group; # $P < 0.05$ vs DOX group.

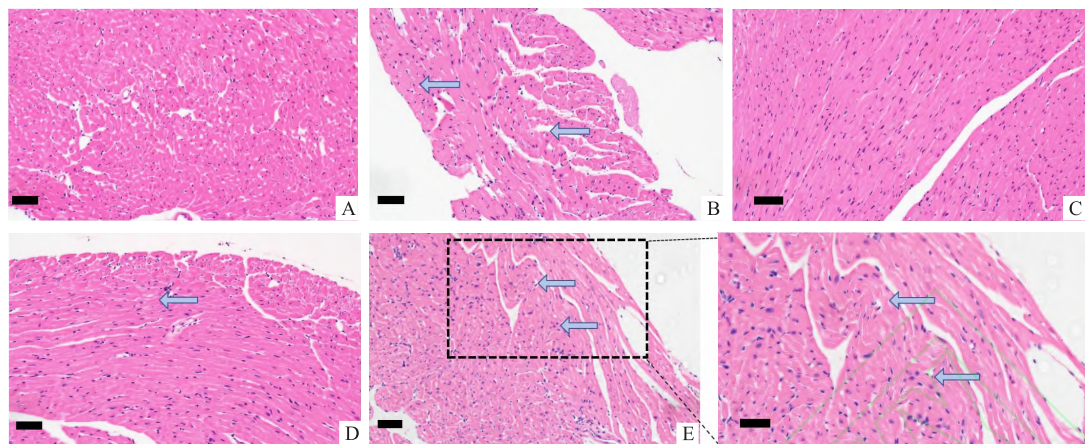


图2 PS-MPs暴露对小鼠心脏组织病理变化的影响 HE ×20

Fig.2 The effect of PS-MPs exposure on cardiac histopathological changes in mice HE ×20

A: saline group; B: DOX group; C: 0.1PS-MPs group; D: 1PS-MPs group; E: 10PS-MPs group; Blue arrows indicate vacuolation, cell swelling, or rupture; scale: 100 μm.

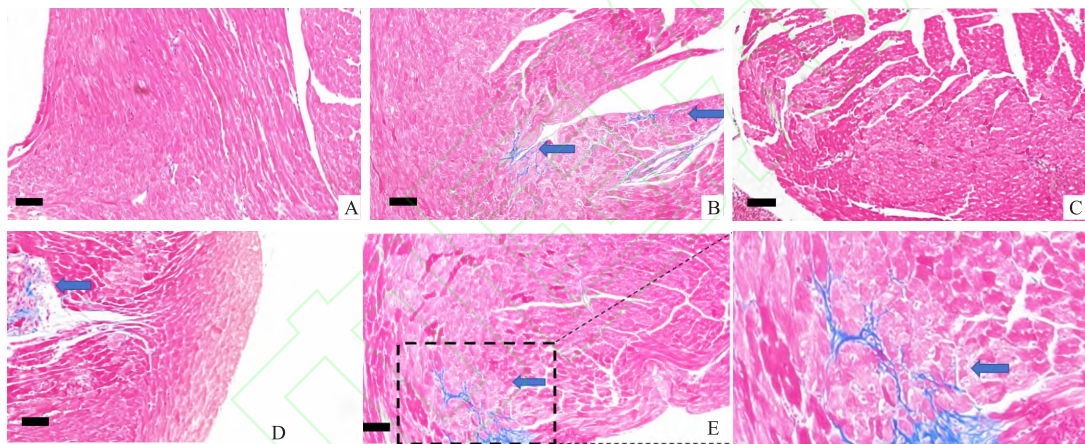


图3 PS-MPs暴露后小鼠心脏组织病理变化 Masson ×20

Fig.3 Histopathological changes in the heart of mice after PS-MPs exposure Masson ×20

A: saline group; B: DOX group; C: 0.1PS-MPs group; D: 1PS-MPs group; E: 10PS-MPs group; scale: 100 μm; The blue arrow indicates blue collagen deposition.

表4 PS-MPs暴露对小鼠心脏组织中铁死亡水平的影响($n=8, \bar{x} \pm s$)

Tab.4 The effect of PS-MPs exposure on ferroptosis levels in mouse heart tissue ($n=8, \bar{x} \pm s$)

Groups	SLC7A11 (ng/ml)	Fe ²⁺ (μmol/kg wet weight)	GPX4 (pg/ml)
saline	130.38 ± 4.65	50.04 ± 4.78	620.67 ± 50.11
0.1PS-MPs	122.15 ± 5.60	52.33 ± 9.71	579.81 ± 21.69
1PS-MPs	112.11 ± 4.93 **	54.67 ± 1.90	553.69 ± 11.21 **
10PS-MPs	110.74 ± 6.95 **	60.22 ± 2.58 ***	580.93 ± 14.84 **
DOX	107.65 ± 5.89 **	68.58 ± 2.27 **	541.83 ± 9.9##
F value	14.430	14.530	6.867

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs saline group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs DOX group.

3 讨论

本研究中使用不同浓度的 PS-MPs (0.1、1、10

mg/kg) 暴露来探讨 PS-MPs 诱导小鼠心肌损伤中的分子机制, 结果表明, PS-MPs 暴露会导致氧化损伤, 铁死亡标志物、心肌损伤标志物水平改变以及心组织病理学改变, 提示小鼠心脏产生损伤, 且在 10 mg/(kg · d) 浓度下最为明显, 同时与 DOX 组表现相似, 提示长时间高暴露于塑料环境患心血管疾病风险较大。本研究揭示了 PS-MPs 诱导心肌损伤的新途径, 即通过氧化应激激活铁死亡途径诱导心肌损伤。该研究中参考 Ye et al^[7] 研究选用 1 mg/kg 作为环境相关剂量。

DOX 是一类蒽环类抗癌药物^[8], DOX 会导致不可逆的心肌损伤, 另有研究^[9]表明 DOX 引发的心脏毒性铁死亡高度相关。因此, 本研究选用 DOX 作为阳性对照组。该研究显示 DOX 组心肌损伤标志

物显著改变,组织学分析显示 DOX 处理的小鼠表现出心肌细胞显著萎缩、细胞间间隙扩大和心肌纤维化增加,这与前人研究^[6]结果一致。此外,10PS-MPs 暴露后组织病理改变与 DOX 组结果相似,提示 PS-MPs 暴露引起小鼠心肌损伤。

在毒理学研究中,脏器系数常用于反应器官的损害程度^[10]。本研究显示,暴露于 PS-MPs 的小鼠的心脏系数低于 saline 组,这表明 PS-MPs 可能对心脏具有毒性作用,干扰心脏的发育过程。另外,已有研究^[11]表明,高血压病可以诱发心肌炎症,进而导致心脏损伤,本研究结果表明,10PS-MPs 暴露组小鼠血压显著改变,这可能是 PS-MPs 暴露介导心脏损伤的潜在因素。临床上常使用心脏标志物(CK-MB、cTnT)评估心力衰竭及心肌损伤程度^[12]。本研究发现 PS-MPs 暴露可以升高 CK-MB、cTnT 水平,且在 10PS-MPs 组结果与 DOX 组相似,这证明了 10 mg/(kg·d) 浓度下可以诱导心肌显著损伤,相比 DOX 组损伤较轻。

研究表明 MPs 暴露可以引起氧化应激,如 Zhang et al^[13]发现 PS 暴露可以引发心肌氧化应激和 ROS 超载,导致氧化失衡。本研究结果显示,PS-MPs 暴露后,与 saline 组相比,心肌组织中 4-HNE、MDA 和 ROS 水平明显升高,Nrf2 和 GSH 抗氧化水平的活性明显降低,提示氧化应激的发生,这与前人的发现一致^[14]。

此外,氧化应激被认为是细胞死亡的重要启动子^[15],包括铁死亡。铁死亡以其细胞中的 ROS 增多、铁过载等为死亡标志物^[16]。另外,铁死亡也与氨基酸代谢有关,当 XC-系统受损时或者体内半胱氨酸合成不足,下调 SLC7A11 的表达还会抑制 XC-系统对半胱氨酸的吸收,导致半胱氨酸依赖的 GSH 过氧化物酶活性降低、氧化失调,从而发生铁死亡^[17]。本实验的研究结果与上述发现一致,当暴露 PS-MPs 后,SLC7A11 表达下调,且在 10PS-MPs 组最为显著,与 DOX 组相比差异无显著性,这证实了 PS-MPs 暴露会激活铁死亡的途径。GPX4 是铁死亡的主要调节因子之一,作为铁死亡的中枢调节因子,在铁死亡中发挥重要作用,抑制铁死亡的发生^[18],本研究表明 PS-MPs 组与 DOX 组均可显著降低 GPX4 的表达,但 PS-MPs 组与 DOX 组相比降低程度较轻;另外当由 GSH 合成或 GSH 依赖的 GPX4 被抑制时,胞内的脂质过氧化就会被亚铁离子(Fe^{2+})介导的芬顿(Fenton)反应催化,从而产生大量的 ROS,最终导致铁死亡^[19]。本研究表明,PS-

MPs 组与 DOX 组均可显著增加 Fe^{2+} 表达,但 PS-MPs 组与 DOX 组相比增加程度较轻,这进一步证实了 PS-MPs 暴露会诱导铁死亡的发生。

综上所述,该研究表明 PS-MPs 暴露会导致的心肌损伤可能是通过氧化应激及铁死亡途径实现的,这为 PS-MPs 引起的心脏毒性提供了新的见解。

参考文献

- [1] Liu X J, Wang Y Q, Shang S Q, et al. TMT induces apoptosis and necroptosis in mouse kidneys through oxidative stress-induced activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 230: 113167. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113167.
- [2] Li Z, Zhu S, Liu Q, et al. Polystyrene microplastics cause cardiac fibrosis by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway and promoting cardiomyocyte apoptosis in rats [J]. *Environ Pollut*, 2020, 265 (Pt A): 115025. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115025.
- [3] Wu H, Guo J, Yao Y, et al. Polystyrene nanoplastics induced cardiomyocyte apoptosis and myocardial inflammation in carp by promoting ROS production [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2022, 125: 1–8. doi: 10.1016/j.fsi.2022.04.048.
- [4] Chen W, Zhang Y, Wang Z, et al. Dapagliflozin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing ferroptosis via MAPK signaling inhibition [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1078205. doi: 10.3389/fphar.2023.1078205.
- [5] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(7): 2672–80. doi: 10.1073/pnas.1821022116.
- [6] Tai P, Chen X, Jia G, et al. WX50 mitigates doxorubicin-induced cardiotoxicity through inhibition of mitochondrial ROS and ferroptosis [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 823. doi: 10.1186/s12967-023-04715-1.
- [7] Ye J, Qiu W, Pang X, et al. Polystyrene nanoplastics and cadmium co-exposure aggravated cardiomyocyte damage in mice by regulating PANoptosis pathway [J]. *Environ Pollut*, 2024, 347: 123713. doi: 10.1016/j.envpol.2024.123713.
- [8] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: Cardiotoxicity and arrhythmia [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(8): 474–502. doi: 10.1038/s41569-020-0348-1.
- [9] Huang J, Wu R, Chen L, et al. Understanding anthracycline cardiotoxicity from mitochondrial aspect [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 811406. doi: 10.3389/fphar.2022.811406.
- [10] Piao Y, Liu Y, Xie X. Change trends of organ weight background data in sprague dawley rats at different ages [J]. *J Toxicol Pathol*, 2013, 26(1): 29–34. doi: 10.1293/tox.26.29.
- [11] Chen Y, Wang L, Huang S, et al. Lutein attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling by inhibiting AP-1/IL-11 signaling [J]. *Redox Biol*, 2021, 44: 102020. doi: 10.1016/j.redox.2021.102020.
- [12] Lehmann L H, Heckmann M B, Bailly G, et al. Cardiomuscular biomarkers in the diagnosis and prognostication of immune check-

- point inhibitor myocarditis[J]. *Circulation*, 2023, 148(6): 473 – 86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.062405.
- [13] Zhang Y, Yin K, Wang D, et al. Polystyrene microplastics-induced cardiotoxicity in chickens *via* the ROS-driven NF- κ B-NLRP3-GSDMD and AMPK-PGC-1 α axes[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 840: 156727. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.156727.
- [14] Qiu W, Ye J, Su Y, et al. Co-exposure to environmentally relevant concentrations of cadmium and polystyrene nanoplastics induced oxidative stress, ferroptosis and excessive mitophagy in mice kidney[J]. *Environ Pollut*, 2023, 333: 121947. doi: 10.1016/j.envpol.2023.121947.
- [15] Reczek C R, Chandel N S. ROS promotes cancer cell survival through calcium signaling[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(6): 949 – 51. doi: 10.1016/j.ccell.2018.05.010.
- [16] Xie L H, Fefelova N, Pamarthi S H, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to cardiovascular disease[J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2726. doi: 10.3390/cells11172726.
- [17] Lang X, Green M D, Wang W, et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis *via* synergistic repression of SLC7A11[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(12): 1673 – 85. doi: 10.1158/2159 – 8290.CD – 19 – 0338.
- [18] 邓里, 李灵, 岳江, 等. 糖尿病视网膜病变中 Gas6/MerTK/GPX4 信号通路参与铁诱导的细胞死亡的作用研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(10): 1777 – 84. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 – 1492.2024.10.012.
- [18] Deng L, Li L, Yue J, et al. The role of Gas6/MerTK/GPX4 signal pathway in iron-induced cell death in diabetic retinopathy[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(10): 1777 – 84. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 – 1492.2024.10.012.
- [19] Sun Y, Zheng Y, Wang C, et al. Glutathione depletion induces ferroptosis, autophagy, and premature cell senescence in retinal pigment epithelial cells[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 753. doi: 10.1038/s41419 – 018 – 0794 – 4.

Polystyrene microplastics induce oxidative stress and ferroptosis and cause myocardial damage in mice

Huang Qi^{1,2}, Zhu Deyu^{1,2}, Liang Xiao^{2,3}, Wu Jinling², Qin Wengui², Ma Ping², Wu Yang², Bao Cuiyu²

(¹*School of Pharmacy*, ²*Key Laboratory of Environmental Related Diseases and One Health, School of Basic Medicine, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100*;

³*Fankou Branch of Ezhou Central Hospital, Ezhou 436001*)

Abstract **Objective** To investigate the effect of polystyrene microplastics (PS-MPs) on myocardial injury in mice and its molecular mechanism. **Methods** A total of 60 male C57BL/6 mice were randomly divided into normal saline group, 0.1, 1, 10 mg/kg PS-MPs exposed group, and doxorubicin [5 mg/(kg · w)] group treated for 8 weeks. After treatment, we measured blood pressure, cardiac organ coefficient, cardiac histopathological changes, oxidative stress markers reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), 4-hydroxynonenal (4-HNE) and nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2), serum centroid injury markers creatine kinase MB (CK-MB) and troponin (cTnT), ferroptosis marker recombinant glutathione peroxidase 4 (GPX4), Recombinant solute carrier family 7 (SLC7A11) as well as ferrous ions (Fe²⁺). **Results** Compared with the negative control group, vacuolation, inflammatory infiltration and collagen fiber deposition were evident in the hearts of mice after PS exposure. The levels of myocardial injury markers CK-MB and cTnT significantly increased. Cardiac organ coefficient decreased, blood pressure increased, oxidative stress markers and ferroptosis markers increased. **Conclusion** PS-MPs exposure can induce oxidative stress and activate ferroptosis pathway, resulting in myocardial injury in mice.

Key words polystyrene microplastics; oxidative stress; ferroptosis; myocardial damage; environmental contaminants

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 42177416); Medical Research Key Project of Hubei University of Science and Technology (No. 2022YKY01); Project in Science and Technology Planning of Xianning City (No. 2023SFYF095); Scientific Research Innovation Team Project of Hubei University of Science and Technology (No. 2023T08).

Corresponding author Bao Cuiyu, E-mail: bcy_tiaopi@126.com