



纳米安全性研究的方法论思考

曹南燕

清华大学科学技术与社会研究中心, 北京 100084

E-mail: caony@tsinghua.edu.cn

2010-08-02 收稿, 2010-10-23 接受

摘要 近年来纳米安全性研究已引起国内外广泛关注, 我国科学家在这一领域已做了大量重要工作. 然而, 从科学方法论角度来看, 现有的研究主要还局限于还原论方法. 实际上, 纳米安全性问题不仅涉及不同学科, 而且其研究对象涉及自然界、人与社会这样复杂的巨系统. 因此, 为了解决现实世界中的纳米安全性问题, 需要在方法论上有所突破, 在重视分析还原、寻找确切的因果联系的同时, 也要关注整体性、复杂性和不确定性. 开展跨学科、跨层次的综合研究, 还需要政府、企业、公众与研究人员共同努力.

关键词

纳米安全性
还原论方法
整体论方法
纳米伦理
跨学科研究

1 纳米安全性研究的重要性

近 20 年来迅速发展起来的纳米科学被许多国家作为前瞻性、战略性、基础性和应用性重点研究领域, 争相投入大量的人力、财力和物力. 纳米科学技术作为 21 世纪科学研究的前沿阵地, 也是各国展示其科技与经济实力的竞技场. 比如, 美国国家纳米技术计划(NNI)2008 年投入 14.4 亿美元资助长期、中期和短期的研究项目; 欧盟第七框架计划(2007~2013 年)确定了优先发展领域, 在纳米技术、材料和纳米加工研发的投入达 50 亿欧元; 日本政府第三期科技基本计划(2006~2010 年)继续重点支持“纳米技术和材料”, 在 2007 年度, 政府研究机构、大学和产业界有关纳米的联合研究支持经费已达到 11 亿美元; 俄罗斯政府批准了 2007~2010 年“发展纳米技术基础结构”联邦专项计划, 将投入 1500 亿卢布, 支持纳米技术和纳米材料领域的研究. 我国在 2006~2020 年国家中长期科学和技术发展规划纲要中把纳米研究作为基础研究的四大重大科学研究计划之一, 每年将投入 4 亿人民币.

人们对纳米科学的关注很大程度源于纳米技术在医学、化工、微电子、信息和军事等领域所具有或可能具有的神奇功效. 2006 年 2 月日本统计, 纳米材料已经应用于近千种消费产品中, 涉及工业、农业、食品、生活日用品、医药等领域, 以提高产品原有的

功能或获得新功能.

然而, 正是纳米产品的神奇特性, 比如尺寸小、结构特殊、比表面积巨大和表面活性高等, 有可能给人类和其他生物的健康、社会的安全以及生态环境带来难以预测的危害. 已经有研究表明, 纳米材料除了可以正面应用于生物医学等领域之外还有一定的负面生物效应^[1,2]. 2003 年以来, 《自然》、《科学》以及欧美许多学术期刊开始纷纷发表文章讨论纳米安全性问题, 标志着学术界正式关注纳米安全性研究.

我国科学家在 2001 年 11 月就提出关于纳米尺度物质生物效应与毒性的研究, 在中国科学院、科技部和国家自然科学基金委员会的支持下, 组建成立了我国第一个“纳米生物效应与纳米安全性”实验室, 并在纳米毒理学、纳米医学、纳米材料的表面化学修饰等方面完成了一系列具有重要国际影响力的研究工作. 国内许多大学和研究机构也纷纷开展纳米毒理学和安全性研究, 并召开多次全国性和国际学术会议. 对有远大前景的新技术的安全性开展研究, 无疑是科学与社会日趋成熟的表现.

2 纳米安全性研究的常用方法

关于纳米科技对人和其他生物、人类社会以及生态环境影响的安全性研究, 最常用的方法是对有安

全隐患的纳米颗粒进行毒理学研究,原则上可以采用传统毒理学运用的所有实验方法和各种技术。

比如,2003年,美国杜邦公司用气管滴注法研究SWNTs对大鼠肺部的毒性,发现了多发性肉芽瘤。纽约罗切斯特大学的研究者让大鼠在含有粒径为20 nm的聚四氟乙烯(“特氟龙”塑料)颗粒的空气中待15 min,大多数实验大鼠在随后4 h内死亡,而另一组生活在含120 nm颗粒的空气中的大鼠,则安然无恙。他们还对TiO₂, Pt, C等纳米粒子的生物和细胞毒性进行了研究。美国三角公园研究院用气溶胶吸入法研究纳米TiO₂对小鼠、大鼠、豚鼠肺部的毒性,发现了炎症、严重沉积并清除困难。美国宇航局太空中心的一个研究小组将0.1 mg碳纳米管悬浮液,通过支气管注入大鼠和小鼠肺部。7和90 d后,组织病理学检验结果表明,所有的颗粒都会以一定的方式进入肺泡,甚至在长达90天的时间里都停留在肺部。单壁碳纳米管导致小鼠肺部的轻微炎症,在很低浓度下也能引起肺部肉芽肿的形成(<http://www.lninfo.gov.cn/kjzx/show.php?itemid=5562>)。

我国科学家,比如中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室的研究团队,在研究方法上作了许多创新性工作。他们利用同位素标记等核分析技术的高准确度、微区、微量等特点,检测生物环境中的纳米颗粒,实现了纳米材料在生物体的吸收、分布、代谢等过程的定量检测;揭示了在常量、微量、超微量的剂量下,部分纳米颗粒对作用器官的生理功能的影响,以及它们与纳米特性的相关性。利用中子活化分析的高灵敏度和小取样量,将其与细胞分离技术结合起来,实现了定性和定量检测细胞中以至不同细胞器中元素的化学种态及其变化。利用全反射X荧光分析,痕量元素的最小检测限可以达到纳克量级;利用同位素标记技术,可以鉴别污染物来源的内源性或外源性;利用大科学装置平台、超高灵敏度核分析技术与纳米技术、生物技术、毒理学和医学等多学科交叉建立新的方法学。

中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室与北京大学化学生物学系合作,利用同位素标记技术在世界上首次实现了生物体内纳米颗粒的半定量检测,把加速器质谱技术发展到了纳米颗粒与蛋白或DNA的结合与相互作用的研究中;与中国科学院化学研究所纳米分子结构与纳米技术重点实验室合作,发展活细胞中纳米颗粒的荧光成像和示踪技术;与

北京大学医学部合作,开展纳米颗粒穿越生物屏障能力的研究;与中国科学院武汉物理数学所合作,利用核磁共振技术发展生物活体水平上纳米颗粒的实时动态检测方法,建立活体、动态检测纳米颗粒在生物体内分布、输运及代谢的成像技术与波谱技术等(http://www.ihep.cas.cn/cxwh/cxal/200907/t20090722_2154698.html)。

纳米安全性研究是一个典型的综合性强的交叉学科领域,它需要纳米科技、毒理学、细胞生物学、分子生物学、高灵敏度的核技术、临床医学、基础医学、物理学、化学和分析科学等多学科的融合交叉,在方法上突破学科的界限是必要的基础。我国从事纳米安全性研究的科学家在不到10年的时间内克服诸多困难,不仅突破学科之间的界限建立了相关的新方法、新手段,而且在纳米毒理学领域获得了一系列的研究成果,与国际同行们一起走在这一全新领域的前沿。不仅如此,他们还收集了全世界发表的相关论文,按纳米材料种类整理、编写了《纳米安全性丛书》^[3],便于国内产业界抢占先机、及时使用。这是非常有益的工作和可贵的尝试。

但笔者也有一些疑惑,纳米安全性研究之所以重要是对人和生态系统而言的,然而自然科学的实验研究又不能用人作为实验样品,因此,《纳米安全性丛书》很难从人、社会和生态层面全面系统讨论这个问题。比如,《纳米毒理学与安全性研究方法》^[4]一书讨论纳米材料的表征与前处理的物理、化学方法,检测生物样品中纳米材料的技术,动物实验、细胞毒理学以及分子毒理学方法等,这些都不能涉及“人”这一层面。或许自然科学的实验研究方法不得不假设:如果搞清楚了下一层次研究对象(比如分子)的特性与规律,就可以用它们来推导出上一层次研究对象(比如细胞)的特性与规律。因而在笔者看来,许多一线的科学家的主要工作还是顺着还原论的思路分析个别因果联系,然后把这些个别的因果联系叠加起来,试图用实验方法定量或定性地从细胞水平或分子水平来说明生物整体效应,积累大量的实验数据,分析归纳、发现和揭示纳米生物效应的一般规律性,建立相应的理论预测体系。这种现有的科学研究的方法,如何推论到“人”这个层面,值得社会科学家与自然科学家进行交叉研究与共同思考。

还原论方法是现代科学运用最多、也是最基本、最有成效的方法。这些经典的科学方法是世界各国

科学家得以合作与交流的基础。正是有这些共同的方法,科学家们才能相信自己的结论是客观、确定的,普遍可接受。这些方法基于认为世界由不同等级的层次构成(比如自然界、社会、生物有机体、器官、组织、细胞、生物大分子、分子、原子等);每一种事物或过程都是一些更为简单或更为基本的组成部分的集合体;通过分析或抽象,把要认识的对象分解为更基本的部分;首先认识更深层次,了解它们的结构和属性,再从部分出发,由综合推演形成对世界的认识;世界是统一的,规律是普遍的,对某一局部对象研究的结果可以外推到整个世界;复杂的因果关系可以通过人为的控制或干预被分解或叠加。于是,人们可以重新安排与组合那些已得到认识的部分,在它们共同作用时,事情就会如我们所愿地发生,使世界为我们所控制^[5]。

还原论方法主张对复杂事物(系统)可以用它各个组成部分的行为及其相互作用来解释。在认识复杂事物时,人们可以人为地控制各种影响因素,暂时先不考虑其他因素的影响,只让其中的几种因素变动,从而得到这些有限因素影响的规律,再结合其他规律就可以把握这些事物。实际上,现代科学的可控实验大部分是按这种思路来设计的。还原论方法是人类认识不可缺少的环节,它使人类建立了精确、严密、有预言能力的科学理论。然而,这种还原论方法如果被绝对化为唯一的方法,那些在还原论预设中暂时不被考虑的因素被忽略掉了,就会遇到许多难以解决的问题。

3 纳米安全性研究中的难点

北京朝阳医院的宋玉果及其同事在2009年9月的《欧洲呼吸病杂志》(*European Respiratory Journal*, ERJ)上发表题为《暴露于纳米颗粒环境中可能造成胸腔积液、肺纤维化和肉芽肿》的论文^[6],首次报告了纳米颗粒可能致人死亡的案例。他们认为,纳米颗粒可能是导致女工们患病甚至死亡的元凶,因为患者的病变肺部上皮发现有30 nm左右的颗粒,在患者工作场所的聚丙烯酸酯粘贴剂和室内粉尘中发现了类似的颗粒,而且患者的肺病理改变与动物接触纳米物质后的相似。论文遭到很多研究人员的质疑。比如,虽然相关临床资料发现,某些纳米颗粒物可致严重的人体毒性,表现为以肺脏损伤为主的全身多脏器、多系统的损伤;但在这个具体案例中,纳米颗粒

的成分、浓度、作用机理,以及可能存在的其他致病因素等。需要大量的其他学科的实验研究,只靠几位医生是不够的。即使有物理学、化学、生理学研究人员的合作,解决了现有的疑问,人们还可能提出无数新的问题。有限的实验不足以使人们对复杂的影响因素问题达成共识。

建立在物理化学基础上的分析还原和可控实验方法在纳米安全性研究中是必要的,但不是充分的。用这些方法处理生物效应时,遇到的复杂问题往往超出研究者可控的程度,而且涉及到人和生态环境时实验的可重复性也不容易保证。由于生物有其整体性和独特的个体差异,在分子层面、细胞层面、组织层面甚至动物或人体层面有限的实验条件下进行短时间的单因素定量分析的结果往往很难外推到复杂的作为整体的生物在自然社会环境下的实际情况。现有的研究表明,一方面,与常规物质一样,不同的化学成分、剂量的纳米物质的生物效应会有所不同;另一方面,纳米物质还具有一些特殊的物理化学性质,同类纳米物质的形态、尺寸、表面电荷、修饰基团等都会影响其性能,即使同一物质、同一种形态、同一剂量,只要纳米颗粒的尺寸大小改变,它们的生物效应就可能不同。再者,很多纳米结构的分子和分子集合体具有自我组装的能力,这些人工纳米分子进入人体后,对生命过程本来的分子组装过程会有什么样的影响尚不清楚。

在运用还原论方法进行研究时,科学家们可以暂时不考虑纳米颗粒的其他特性而只考虑纳米颗粒的大小、化学成分与生物体的某一层(器官、组织或细胞)的关系,更不考虑社会、伦理或政治可能会与自己的研究结果(比如某种纳米颗粒的尺寸大小与某种生物效应有关)有什么关系。但是,如果科学研究不仅仅为了构造理论体系,而是要面对现实、解决现实问题,极致的、彻底的还原论是行不通的。因为在现实世界中,许多暂时不被考虑的因素是起着重要作用的,许多被认为可以分解并独立考虑的因素实际上可能因协同作用而产生巨大影响。

因此,纳米安全性研究还有许多难点。(1)影响纳米物质毒性的因素如此之多,逐一分析已实属困难,要把握它们之间的协同作用,以及随之而来“涌现”的充满不确定性的新特征,就更需要有新的思路。(2)安全是个相对的概念,讨论某物是否安全,要看它对人类是否会造成伤害,造成怎样的伤害,什么程度的

伤害是可以接受的;某物是否安全还要看它对谁而言,它对不同的社会群体造成的伤害会截然不同.仅仅从某一层面、某一视角来研究安全性问题难以得到客观的认识.(3) 纳米安全性研究实际上研究的是纳米技术带来的对人类与生态环境的危害的可能性(或风险),其中的不确定因素不可避免.这些不确定性既可能来自人类社会和生态环境本身的复杂性,也可能来自人类认识的局限性.如果说认识的局限性可能通过新的认知手段、方法或工具而突破,那么由于复杂系统对初始条件的敏感性和难以预料的演变多样性则是事物内在的本性,因此不确定性永远伴随科学研究,科学家们怎样才能达成共识?

4 期望方法论上的突破

要想解决上述种种难点,方法和观念的转变是必要的.20世纪40年代以来,在生物学、通讯和自动控制领域兴起系统论、控制论和信息论,之后又在多种科学和工程领域发展了耗散结构理论、协同论、突变论、混沌和复杂性理论等,这些理论虽然涉及的领域不同,但其共同点是突破了还原论方法的局限,试图把研究对象更多地放在研究对象的整体、研究对象的不同层面(往往由不同的学科来研究)、事物间的相互联系、相互作用和发展变化.这种新方法在科学界常被称为“系统方法”,在哲学界被称为“整体论”^[5]、“逾层凌域方法”^[7]、“复杂整体论”^[8]等等,各种提法的核心思想相仿,侧重点有所不同,本文暂且称之为“整体论”.在人类知识生产过程中还原论和整体论是相辅相成的,整体、系统和复杂性概念是对分析还原方法的必要补充.为此,可以从以下几方面做一些尝试.

(1) 从认识整体性出发加强整体观念,不仅重视组成整体的各种实体而且关注实体之间的相互关系.在纳米安全性研究中,我们在选择什么纳米颗粒作为研究对象或具体研究途径时,实际上已经有全局和伦理方面考虑的,比如,选择最容易对人产生影响的颗粒、寻找消除毒性的化学或物理方法总是有一定价值取向的.我们需要更有意识地进行跨学科研究,找到研究对象不同层面的特性或规律之间的关系.在还原论指导下研究影响纳米毒性的各种因素时,不仅要分别考虑每种因素,还要考虑各种因素之间的关系.在这方面,中医用整体论思维来处理药物毒性的方法可能对纳米安全性研究会有所启示.

(2) 逾层凌域,注重不同研究层次的上下双向

贯通,既要用较低层次研究对象的性质、规律和理论解释较高层次对象的整体,又要看到较高层次对象所特有的整体性对较低层次部分的功能性约束和控制.在复杂系统中,从某一层级看来是不可认识、不可预测的事物,或许通过对其他层次的研究得以认识和预测.由于从不同层次或维度来解释复杂系统是具有互补性的,因此需要跨越学科间的人为鸿沟,倡导跨学科合作,包括自然科学的各学科之间以及自然科学研究和人文社会科学研究之间的合作(国外有一些很好的探索)^[9],将有助于研究者视域的融合和更客观地认识世界.

1990年正式启动的有多国科学家共同参与的“人类基因组计划”在美国国会立项讨论时,项目首任负责人、诺贝尔奖获得者沃森提出,在当代生物研究带来的前所未有的挑战下,科学与社会间的“契约”关系需要被重新考量.美国国会接受了这一建议,决定把人类基因组计划中5%的经费用于与伦理、法律与社会(ethical, legal, social aspect program, ELSA)相关的研究与教育计划,以促进公众对该问题的探讨并制定出保护相关基因信息的政策,开创了在重大科学技术项目中同时开展人文社会科学研究的新模式.之后,欧美发达国家不断完善这一模式,在提出纳米研究计划之初就开始纳米技术的跨学科研究.比如,到2006年,美国的国家纳米技术发展规划(NNI)中关于社会涵义(包括环境、健康和安全、教育,伦理、法律和其他社会议题)的项目(它们常被泛称为纳米伦理研究)占有项目的10%^[10],可见这一领域的跨学科研究已逐渐体制化.

(3) 承认科学技术的不确定性,借助全社会的力量来应对这种不确定性.既然“安全”是一个相对的概念,而且人类对纳米安全性的认识不可避免有某种不确定性,那么我们不妨重新设定研究的目标,如联合国教科文组织在2006年的一份研究报告^[11]中指出,对管理和决策者来说(对全社会也如此),要关注的问题不是“纳米技术是否安全”,而是“我们如何使纳米技术更安全”.后者是更为重要的问题,也是需要全社会来解决的问题.

有了这样的新思路,对前面提到的宋玉果等人所提出的问题可能会比较容易达成共识,并有较为现实的指导意义.出了问题,哪怕仅仅是可能性,就避而不谈或把工厂一关了事,并不能给公众带来安全感,只能引起更多的疑问和恐慌.为了使有可能暴

露于纳米颗粒的工人、研究人员以及其他人员更安全, 科研人员可以对纳米颗粒样本进行化学物理分析, 研究其如何进入人体并发生病理作用, 以及它们在实验室中的生物效应等; 同时要搞清患者实际工作和生活环境中这种纳米颗粒的浓度、患者的接触时间及病情的发展过程; 还要研究其他可能的致病因素, 比如工作场所的污浊空气、有机烟雾, 以及这些因素之间的相互关系等. 还有许多层面的工作可以做, 比如在纳米技术研发的开始就制定规范化的风险评估方法、指导原则和标准, 开发新的测量仪器, 制定安全标准, 建立相关监控机构, 建立公众与企业的对话渠道; 改善工作场所的条件、医疗诊断条件; 提高工人的健康安全意识和维权意识; 完善法律法规, 比如对新产品的标识、对劳动者的保护等. 所有这些需要政府、企业、包括科学界和人文社会科学界的研究人

员和广大公众的共同努力.

中国科学院白春礼院士指出, 纳米科技的发展不能走 20 世纪“先发展后治理”的老路, 要有科学发展观, 我们在发展纳米科技的同时, 同步开展纳米生物效应的研究, 使纳米技术有可能是第一个在其可能产生负面效应之前, 就已经经过认真研究, 引起广泛重视, 并最终能安全造福人类的新技术(http://www.cas.cn/jzd/kxhy/jxshyjb/200412/t20041217_1690181.shtml[2004-12-14].)要做到这些, 纳米安全性研究需要方法论的突破, 不仅要用分析还原的方法, 还要着眼于处理复杂性和整体性; 不仅要有自然科学、生物医学和工程技术各学科的跨学科研究, 还要有人文社会科学参与的跨学科研究. 不仅依靠科学家或工程技术人员的研究以及他们的专业伦理和社会责任, 还需要全社会所有利益相关者的共同参与和努力.

参考文献

- 1 周国强, 陈春英, 李玉峰, 等. 纳米材料生物效应研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35: 998–1006
- 2 张婷. 纳米颗粒吸入毒性研究进展. 卫生研究, 2008, 37: 633–636
- 3 赵宇亮. 纳米安全性丛书. 北京: 科学出版社, 2010
- 4 张智勇. 纳米毒理学与安全性研究方法. 北京: 科学出版社, 2010
- 5 段伟文. 科学方法的整体论嬗变. 中国人民大学学报, 2007, 3: 17–23
- 6 Song Y, Li X, Du X. Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. Eur Respir J, 2009, 34: 559–567
- 7 刘华杰. 方法的变迁和科学发展的新方向. 哲学研究, 1997, 11: 20–28
- 8 范冬萍. 复杂系统的因果观和方法论. 哲学研究, 2008, 2: 90–97
- 9 Mette E. The role of the humanities and social sciences in nanotechnology research and development. NanoEthics, 2008, 2: 1–13, doi: 10.1007/s11569-008-0033-z
- 10 Roco M C. National Nanotechnology Initiative-Past, Present, Future. 2006, Feb. 20 http://www.nano.gov/NNI_Past_Present_Future.pdf
- 11 The Ethics and Politics of Nanotechnology. UNESCO, 2006. 15

Thoughts on the methodology of nanosafety research

CAO NanYan

School of Humanities and Social Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Recently, research on nanotechnology safety has attracted widespread attention at home and abroad. Chinese scientists have contributed significantly to this field. However, from the perspective of scientific methodology, I believe that the most research in China has been limited to the method of reduction. In fact, nanosafety research involves multiple disciplines, and its study must model nature, man and society as a giant complex system. Therefore, to truly solve the nanosafety problems of the real-world, it is necessary to achieve a breakthrough in methodology. It is important to use reductive methods and analyses, and to search for the exact causal links. However, researchers should also be concerned with the integrity, complexity and uncertainty of their study. Often this can be best achieved by pursuing interdisciplinary and cross-level integrated research, and by working with the government, corporate enterprises and the public.

nanosafety, reductionism, holism, nanoethics, interdisciplinary research

doi: 10.1360/972010-1469