

纳米保健食品安全性及研究动向

李佳洁, 李江华

(中国人民大学农业与农村发展学院, 北京 100872)

摘要:近年来纳米技术在保健食品中的应用飞速发展, 研究证明其可以帮助保健食品在体内表现更好的生物活性, 提高吸收率。然而, 纳米材料作为一种人工制造的新的物质形态, 如同转基因产品一样, 人们对它的认识才刚刚开始。当保健食品中的纳米颗粒通过口服进入人体后, 由于其具有的小尺寸效应和表面效应, 可能会产生不同于常规保健成分的反应。然而缺乏对纳米粒子物理化学性质的全面掌握、传统毒理学测试方法并不完全适用于纳米粒子等问题阻碍着研究进展。各国对纳米技术的安全性问题的研究投入越来越多, 2011年5月欧盟食品安全局刚刚公布了《纳米技术应用食品和饲料的风险评估指南》, 将对评估纳米粒子在保健食品中的安全风险提供参考。

关键词: 纳米技术; 纳米粒子; 保健食品; 安全性

Safety and Prospects of Nanotechnology in Functional Foods

LI Jia-jie, LI Jiang-hua

(School of Agricultural Economics and Rural Development, Renmin University of China, Beijing 100872, China)

Abstract: Application of nanotechnology in functional foods has been greatly developed nowadays. Nanotechnology has been used to improve the absorption rate of functional ingredients and nutrition supplements in the human body. However, the safety of nanoparticles in functional foods is still unknown. The special characteristics and properties of nanoparticles, such as size, surface area and translocation across biological membranes, might have different impacts on the human body. In this paper, an overview of potential risks for the application of nanotechnology in functional foods is summarized and the recent development trend of nanotechnology risk assessment is also updated. These investigations will provide a reference for the safety and risk evaluation of nanoparticles in functional foods.

Key words: nanotechnology; nanoparticle; functional food; safety

中图分类号: TS201.6

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2011)17-0366-05

纳米技术自20世纪80年代以来, 在全世界范围内迅猛发展。物质材料在纳米尺度范围(1~100nm)内具有的独特化学和物理性质, 并随之产生新的功能特性, 引发了一系列新技术的发展。纳米技术作为21世纪科学研究的前沿阵地, 世界各国都投入了大量科研经费和人力资源。美国国家纳米技术计划(NNI)2008年投入14.4亿美元资助中长期研究项目; 2007年度日本政府研究机构、大学和产业界对纳米的联合研究支持经费已达11亿美元; 欧盟第七框架计划(2007—2013年)在纳米技术、材料和纳米加工研发的投入达50亿欧元; 俄罗斯政府2007—2010年“发展纳米技术基础结构”联邦专项计划, 投入了1500亿卢布支持纳米技术领域的研究; 我国在2006—2020年国家中长期科学和技术发展规划纲要中也把纳米研究作为四大重大科学研究计划之一, 每年

投入4亿人民币^[1]。LUX研究机构预测到2015年, 纳米技术将会影响全球超过25000亿美元的产品, 尽管其中的很多产品仅仅拥有一小部分纳米材料^[2]。纳米技术在食品行业的发展主要集中在食品添加剂、食品包装材料和保健食品领域, 在保健食品的发展方面, 通过将营养补充剂颗粒纳米化, 在改善其生物利用率和生物活性并且降低保健食品的毒副作用方面具有潜在优势。美国Woodrow Wilson国际纳米技术研究中心(PEN)建立了一个纳米产品网络数据库, 根据统计, 截至2011年6月, 在数据库中注册与食品有关的纳米产品共115个, 其中69个产品来自于保健产品应用^[3], 然而尽管存在这个数据库, PEN也承认目前在全球保健品市场仍存在大量未被确认的纳米保健食品。

纳米材料作为一种人工制造的新的物质形态, 如同

收稿日期: 2011-07-04

作者简介: 李佳洁(1981—), 女, 讲师, 博士, 研究方向为食品安全。E-mail: jiajieruc@163.com

转基因食品一样,人们对它的认识才刚刚开始,尚未掌握其特殊性是否对人类具有潜在性危害,尤其对于保健食品中的纳米颗粒,经口服直接进入人体后,是否引起人体传统代谢途径的变化等安全性问题,越来越引起国内外研究学者的关注。

1 纳米技术在保健食品中应用现状

纳米技术在保健食品的应用主要集中在营养元素及功能物质纳米化、具有包裹能力的纳米级胶束等作为功能性食品成分的载体以及纳米乳化液的应用。2009年Bouwmeester等^[4]对纳米技术在食品领域的应用情况进行了调查,根据营养标签的宣称,对纳米技术目前在保健食品中的应用做了总结(表1)。

表1 纳米技术在保健食品中的主要应用
Table 1 Application of nanotechnology in functional foods

纳米技术	宣称保健功能
金属纳米颗粒	增强金属离子在胃肠中的吸收
纳米级营养元素	增强吸收
纳米级包埋输送系统	保护功能性成分

纳米技术可以解决保健食品在发挥功能过程中遇到的一些问题。有些保健食品,如矿物质钙,因不易溶解于水,而很难被人体吸收;有些保健食品经人体吸收后,其生物活性低,保健功效不明显。很多研究表明,食品和营养元素经过纳米化之后,会表现更好的生物活性。纳米钙、铁、锌等微量元素的吸收率和利用率比常规态都有所提高^[5-6],采用纳米技术制备出碳酸钙的超微粉,比常规大颗粒碳酸钙有更强的亲水性。谭翔文等^[7]在观察纳米碳酸钙对大鼠生长发育的影响研究中发现,纳米碳酸钙的补钙效果更加明显。微量元素硒具有调节免疫活性、抗氧化、抗衰老和抑制肿瘤活性等多方面作用,常见的亚硒酸钠和有机硒有较高的生物活性,但同时也有较高毒性,且在最佳浓度和致毒浓度之间的安全限度非常狭窄,而以蛋白质为分散剂的硒纳米粒子具有低毒高效、高抗氧化及高吸收率特点^[8]。陈鸿武等^[9]通过对实验性糖尿病小鼠补充一定量的纳米硒,发现可以提高其机体抗氧化能力,保护心肌细胞。

将维生素微粒粉碎到100nm以内,形成具有纳米尺寸的新剂型维生素,也已经开始被用于提高新的生物利用率和保健功能。赵成萍等^[10]认为在纳米技术平台上,由多种水溶性和脂溶性维生素纳米颗粒、以及氨基酸纳米颗粒和免疫因子纳米颗粒等组成的非连续相的液体可以形成一种动态的“功能协同结构体”,这种复合的结构体能够产生高吸收利用性和独特的营养保健功能。

纳米级水溶性维生素和氨基酸的微粒以其小尺寸效应和表面效应,增大了它们与胃肠道细胞的接触面,提高了吸收率和生物利用率。而粒径为20~25nm的脂溶性维生素表现出亲水性,可以不通过胆汁溶解到达肠细胞表面,如此推论,患有肝脏疾病和脂肪吸收障碍的人群,对脂溶性维生素的吸收将不会受到影响^[10]。此外,纳米等级的中药及植物提取物的保健产品,例如纳米技术加工的冬虫夏草和灵芝保健产品,也已经出现在保健食品市场上,宣称营养物质更容易吸收。

具有极性和非极性特征的分子,分散在极性溶剂中时,会形成具有纳米尺度的胶束、乳化液、脂质体。由于这些纳米微粒具有包裹能力,已经被研究作为功能性食品成分的载体系统^[11-13]。我国自2003年起已经开始了纳米脂质体、微乳等技术研究,研究成果应用于对辅酶Q10、红景天苷、多酚等的包埋技术^[14]。胶束可包裹非极性分子,如Omega-3脂肪酸、抗氧化剂和维生素;脂质体已被成功用于包裹蛋白质。纳米级载体系统可以延缓功能性成分在体内的释放时间,同时可以通过对颗粒表面性质的改良,例如生物标记,对物质进行定向释放。目前后者主要应用在生物医学领域。采用纳米包覆还可以将多种功能性成分结合形成复合型保健食品,柴云等^[15]采用环糊精纳米包覆褪黑激素后与豆粕提取物复配的方法,增加了褪黑激素的化学稳定性,既保持了褪黑激素特有的调节人体生物钟、调控内分泌、改善中老年人睡眠质量的功能,又结合了大豆异黄酮具有的防治中老年骨质疏松、防癌变、防止心血管疾病、抑制酪氨酸蛋白激酶活性、预防老年性痴呆等特殊功能,使二者起到互补的积极作用。纳米乳化液的优势在于它可呈现出透明而非浑浊的外观,并且可充分提高亲脂性活性物质的生物利用率^[16]。蜂胶具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、清除体内有害物质、增强机体免疫力等多种保健功能和医疗功能,被称为“紫色黄金”,侯振建等^[17]研究了由蜂胶、水和吐温-80制成的蜂胶纳米乳体系,证明其性质稳定,可用于制备纳米乳蜂胶类保健食品。

2 纳米保健食品对人体潜在危害

常规保健食品中进入人体的主要途径是通过消化道,直接被人体消化吸收,一部分通过尿液排出体外,但是由于纳米粒子特殊的物理化学特性,特别是其小尺寸效应和表面效应,在进入人体后可能会产生不同于常规保健成分的反应。

首先,粒径变小是把双刃剑,虽然可以带来很多新的特性和活性,但也是引起纳米材料安全性的主要原因。常规保健食品进入人体后,通过消化吸收,在体内的运输和代谢均遵循一定的规律和途径,其中生物膜

和组织屏障确保了过程的有序进行。然而纳米级保健食品有可能打破自然界这一屏障。一方面,纳米化的营养成分通过穿过消化道壁,可能导致人体对含有纳米成分食物的过量吸收,另一方面,有研究发现,在体外的人体上皮细胞培养中,用标记的 SiO_2 纳米粒子显示小于70nm的粒子能够进入细胞核^[18]。它们的小型尺寸比较容易透过生物膜的空隙进入细胞内的线粒体、内质网、溶酶体、高尔基体和细胞核等细胞器内,并与细胞内的脂质、蛋白质和核酸等生物大分子相互作用,改变生物大分子和生物膜的正常立体结构,催化各种化学反应,可能导致体内激素和重要酶丧失活性,干扰人体正常生命机能^[19]。此外,纳米颗粒与蛋白质等大分子的结合,极有可能会将有害的物质和外来物质带入血液和不同的组织器官中,这被称为“特洛伊木马效应”^[20]。纳米粒子产生毒性效应的机制目前并未明确,除了破坏细胞膜而改变生物大分子的分子机制以外,还有研究者提出了纳米材料可能会产生活性氧自由基,影响线粒体代谢等的自由基机制以及免疫机制等^[21]。

其次,物质经纳米处理后,比表面积显著增大,表面结合能和化学活性显著增高,和常规态相比,其在机体内的生物活性和生物效应会放大,甚至是数量级的放大^[22-23]。常规药物被纳米颗粒物装载后,急性毒性、细胞毒性、骨髓毒性、心脏毒性和肾毒性都会不同程度的增强,如果按常规剂量服用,有可能造成吸收过量而中毒^[24]。保健食品虽然没有药物的剂量要求严格,但并不代表吃的越多,功效越好。而且,许多原料仍具有相当的摄入限量,超过限量会导致不同程度的中毒症状或累积性中毒^[25],例如对纳米化的微量元素(铁、钙、锌、硒等)吸收过量可能会产生副作用。另外,有些保健食品的原料本身就具有一定或小量的毒性,例如何首乌、决明子、白果、苦杏仁、肉豆蔻、人参等,如果这些成分被加工成纳米级大小的颗粒后,很有可能会将过去可忽略的毒性放大。

除了以上两个主要方面以外,纳米颗粒在人体内是否发生变形,如老化、表面性质的变化、多孔,是否会发生聚合,形成新的共聚物等,都可能会对人体产生损伤。欧盟新兴及新鉴定健康风险科学委员会(SCENIHR)2007年发表的关于对纳米颗粒风险评估方法的研究报告中指出,那些自由的不被溶解的纳米粒子包括共聚物对消费者健康的影响最大^[20]。

3 纳米保健食品的安全性研究动向

有关纳米粒子用于保健食品安全性的研究正在逐年增加中,大部分研究都是参照常规态物质毒理学分析方法对某一种或某一尺寸的纳米粒子进行测试,如对纳米硒、纳米铜、纳米锌等微量元素的动物性毒理实验^[26-29]。2008

年王冰等^[29]研究小白鼠口服20nm和120nm的氧化锌粉后的急性毒性反应,结果显示20nm和120nm的氧化锌在体内主要分布在骨头、肾脏和胰脏中,低剂量和中剂量20nm的氧化锌和高剂量120nm的氧化锌可以引起血液黏稠。120nm的氧化锌对小白鼠的胃、肝脏、心脏和脾脏有正量效关系的病理性损伤,而20nm的氧化锌对小白鼠的肝脏、脾脏和胰脏有负量效关系的病理性损伤,对低剂量的20nm氧化锌粒子的潜在毒性应予以重视。

3.1 纳米保健食品安全性研究的主要问题

总体来说,纳米保健食品安全性研究进展缓慢。2009年2月,欧盟食品安全局(EFSA)邀请相关科学专家组成课题组,发表了有关纳米技术对食品和饲料潜在安全隐患的报告。该报告指出了目前对纳米材料风险评估的不确定性来自于非常有限的信息提供,包括很难掌握、探测和度量纳米材料在食品和生物组织中的性能以及在毒物代谢动力学和毒理学上相关信息的极度缺乏^[20]。使用不同的毒理学验证方法,可能会产生不同的结论,例如关于纳米粒子是否能够从肺部进入血液的研究就报道过截然相反的结论^[30]。对纳米粒子安全性的研究中遇到的问题具体表现在以下几个方面。

首先缺乏对粒子本身全面性质的掌握。纳米粒子的物理化学性质很复杂,尺寸大小(包括分布)、形状(包括各形态比例)、次级结构形态^[31],以及化学组成、溶解度、表面面积、粒子浓度、表面性质(包括组成、带电荷情况)、是否有杂质组分、以及它们的亲脂/疏水性和生物可降解性等等都会影响到其功能及安全性。不同剂量和化学成分的纳米物质对人体的影响会不同;同类纳米物质,其形态、尺寸或表面电荷的不同,也会影响性能;即使同类物质,同一剂量,同种形态、尺寸,由于很多纳米分子和集合体具有自我组装的能力,他们进入人体后是以纳米形式存在还是已转变为非纳米形式,都是未知数^[32]。目前很多研究者仅仅着眼于某特定条件下某一尺寸范围的纳米粒子的安全性,要想全面评估纳米粒子的安全性,需要很大的工作量。

其次,人为制造的高浓度纳米环境,限制了所得数据对纳米粒子风险评估的利用价值。不少文献对纳米粒子实施了各类毒理学测试,特别是建立体外模型,研究纳米粒子在模拟的胃肠环境下的变化,这对于筛选有效的实验条件非常有益^[33],但为了便于观察而使用了高浓度的目标体。也有研究者进行了小白鼠口服高浓度纳米粒子后的急性、亚急性、亚慢性毒性实验,结果表明在高纳米粒子浓度下可能会发生急性中毒现象^[26-29]。然而,这种人为制造的高浓度纳米的环境,并非真实的暴露量级,会限制所得数据对纳米粒子风险评估的利用价值。

再次,过去已有使用的评价方法大多数是短期评价方法,然而短期模型很难对纳米保健食品的生物效应做出全面的判断,要想有效评估纳米粒子在长期暴露下对机体免疫系统、炎症系统以及心血管系统的影响,采用低剂量长期暴露的动物模型来评价会更为恰当^[34]。日本厚生劳动省自2006年启动了由日本医药品食品卫生研究所领导的“人工纳米材料危险表征和毒代动力学分析研究,以建立健康风险评估方法”的三年计划,这一项目就是使用动物模型来长期关注生物样本中纳米材料吸收、分布、代谢及排泄(ADME)分析、皮肤暴露实验以及长期健康影响。

最后,传统的风险评估及健康危险评估技术并不一定全盘适用于纳米粒子。纳米形态物质的物理化学特性与其宏观状态时完全不同,由此意味着他们的毒物代谢动力学以及毒理学数据不能完全用宏观状态下的作为参考,而且现有的实验方法不一定能探测到由纳米粒子引起的毒性,需要对现有方法进行修改。2006年3月,欧盟新兴及新鉴定健康风险科学委员会(SCENIHR)发布了纳米风险评估两项意见。其中的一项就是认为现行毒理学和生态毒理学方法适用于评估与纳米粒子产品和程序相关的风险,但这些方法不足以解决所有风险,因此风险评估必须以个案的形式进行。然而值得一提的是,尽管个案评估是认可的办法,但由于每种评估的毒理学测试方法不尽相同,可能会导致初始评估的结果高度不稳定,需要更多的数据来支撑和检验。因此纳米粒子安全性数据库的建立需要考虑到这种不稳定因素,而且应该认识到全面掌握各类纳米粒子的安全性将会是一个长期的过程。

3.2 各国纳米保健食品安全性研究最新动向

2011年5月欧盟食品安全局(EFSA)在采纳来自全球35个组织(包括政府、学者、工业界、非政府组织、国内外机构等)的256条意见基础上^[35],发布了《纳米技术应用食品和饲料的风险评估指南》(以下简称《指南》)^[36]。《指南》对研究纳米技术在保健食品的安全性提供了重要依据。

《指南》首先指出评估纳米材料风险性的第一步就是要确认纳米颗粒的属性,主要对生产纳米粒子过程中、输送到食品过程中、在食品中、进行毒理学测试中以及在生物组织液和器官中5个阶段的纳米粒子属性进行确认。《指南》对纳米颗粒在食品中应用之前的属性尤为重视,其结合了经合组织(OECD)2010年有关《纳米物质检测手册》的内容^[37],列出了15项需要检测的指标,它们是化学组成、颗粒尺寸(包括主要粒子大小、分布以及聚合物的大小情况)、物理形态(包括结晶度、聚合程度)、浓度、比表面积、表面化学(包括是否能通过化学/生物方法改变表面活性或者增加新的功能)、表面电荷数、氧化还原电势、溶解性、pH值、

黏度、密度和多孔密度、扬尘度、化学活性以及光催化活性,并列出了相应的检测方法^[36]。此外,在毒理学测试中,需要特别考虑的是不同批次间的差异以及诸如凝聚沉淀的老化效应等问题。

对纳米颗粒的毒理学测试需要进行层层判断,《指南》提供了进行毒性测试的决定树图。针对保健食品,本文对其进行适当修改(图1)。首先要确定纳米颗粒在肠胃系统没有发生降解或溶解,也没有转变为微米或更大分子形式,才需要进行纳米粒子体外的基因毒性实验,包括哺乳动物细胞基因变异实验和体外微核实验。如果两项基因毒性实验有一项呈现阳性,则需要进行体内基因毒性实验。《指南》对体内实验也做了详细的规定。如果已有相同物质的非纳米形式毒理学数据,可以作为纳米形式毒理性测试的参考,如果没有相关数据,则需要参考欧盟食品安全局的相关指南对测试方法进行改进。如果目前没有方法证明纳米粒子在人体中是否以纳米形式存在,应该一律认为所有加入的粒子均以纳米形式被消化和吸收^[36]。《指南》为评价纳米颗粒在保健食品中的安全性提供了参考依据。

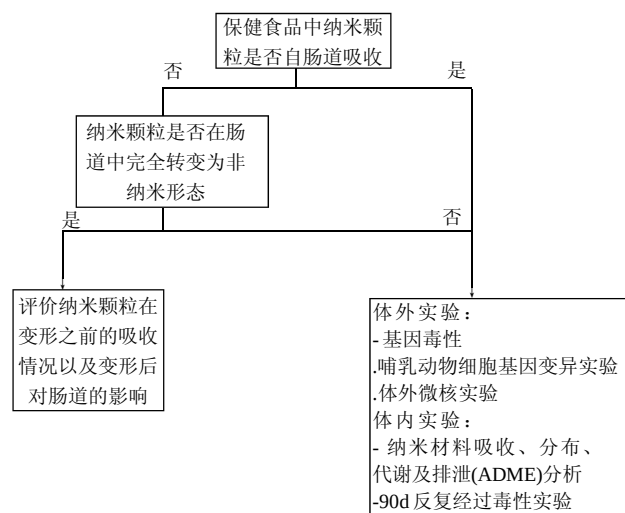


图1 保健食品中的纳米颗粒毒理性实验决定树图

Fig.1 Decision tree for toxicity testing of nanomaterials in functional foods

20064 性为研究方向的专业实验室——“纳米生物效应与纳米安全性”实验室,它也是国际上纳米安全性研究领域最具影响的代表性实验室之一,实验室从不同的生物层次:个体、器官组织、细胞、分子水平上全面展开了纳米尺度物质材料的生物效应(包括毒性)的研究,近几年已经在纳米毒理学、纳米医学、纳米材料的表面化学修饰等领域获得具有国际影响力的研究成果。值得提出的一点是,实验室的研究团队创新性的利用同位素标记法,可定量记录纳米材料在生物体内的吸收、分布和代谢过程,并探索了纳米颗粒在常量、微量和超微量的剂量下对器官生理功能的影响。2011年

3月5日,国家重点基础研究发展(973)计划正式启动了“重要纳米材料的生物效应机制与安全性评价研究”项目。该项目将以纳米生物效应为核心,在“工作场所和消费产品中相关纳米材料的释放,职业暴露以及与呼吸、心血管和胃肠道系统的相互作用”、“重要纳米材料(如纳米TiO₂, Ag, 碳纳米材料等)的生物效应与安全性的分子作用机制”、“纳米材料安全性评价方法与评估程序,与安全性评估的高通量筛选方法”等关键科学问题开展系统深入的研究^[39],这一项目将帮助人类更加深入了解纳米技术在各类产品中包括保健食品的安全性问题。

正如纳米技术是一个长久持续的研究开发过程一样,纳米粒子在保健食品安全性研究将是一个长久持续的过程,需要国内外研究力量综合利用各种研究方法和手段,掌握并避免纳米技术对给人类造成的危害,使其更好的为人类服务。

参考文献:

- [1] 曹南燕. 纳米安全性研究的方法论思考[J]. 科学通报, 2011, 56(2): 126-130.
- [2] Lux Research. Nanomaterials State of the Market Q1 2009: cleantech's dollar investments, penny returns[R]. Boston: LuxResearch, 2008.
- [3] The Project on Emerging Nanotechnologies. Food and beverage categories which use nanotechnology [EB/OL]. (2011)[2011-06-15]. http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/browse/categories/food_beverage/.
- [4] BOUWMEESTER H, DEKKERS S, NOORDAM MY, et al. Review of health safety aspects of nanotechnologies in food production[J]. Regul Toxicol Pharm, 2009, 53: 52-62.
- [5] 赵秋艳, 李汴生. 新型铁营养强化剂: 超微细元素铁粉[J]. 食品与发酵工业, 2001, 27(6): 67-69.
- [6] 李桂甫, 余国全, 余双全. 纳米锌提高断奶仔猪生产性能[J]. 畜禽业, 2006(11): 57.
- [7] 谭翔文, 匡艳华, 许金华, 等. 纳米碳酸钙对大鼠骨骼和血钙的影响[J]. 湖南师范大学学报, 2007, 4(3): 10-12.
- [8] ZHANG Jinsong, WANG Huali, BAO Yongping, et al. Nano red elemental selenium has no size effect in the induction of seleno-enzymes in both cultured cells and mice[J]. Life Sci, 2004, 75(2): 237-244.
- [9] 陈鸿武, 马礼坤, 余华, 等. 纳米硒对实验性糖尿病小鼠心肌的保护作用及其可能的机制[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(5): 878-882.
- [10] 赵成萍, 田野. 纳米级维生素的研究[J]. 饲料工业, 2006, 27(6): 62-64.
- [11] CHEN Hongda, WEISS J C, SHAHIDI F. Nanotechnology in nutraceuticals and functional foods[J]. Food Technol, 2006, 60(3): 30-32.
- [12] CHEN Lingyun, REMONDETTO G E, SUBIRADE M. Food protein-based materials as nutraceutical delivery systems[J]. Trends Food Sci Tech, 2006, 17(5): 272-283.
- [13] HUANG Qingrong, YU Hailong, RU Qiaomei. Bioavailability and delivery of nutraceuticals using nanotechnology[J]. J Food Sci, 2010, 75(1): 50-57.
- [14] 孙勇, 李华佳, 辛志宏, 等. 纳米食品的活性与安全性研究[J]. 食品科学, 2006, 27(12): 936-939.
- [15] 柴云, 彭李超, 张普玉. 褪黑激素复合保健品的纳米包覆[J]. 漯河职业技术学院学报, 2008, 7(2): 81-82.
- [16] 张洪康. 纳米技术在功能性食品中的应用研究[J]. 粮油加工, 2009(7): 137-140.
- [17] 侯振建, 付子林, 陈俊生, 等. 蜂胶纳米化技术研究[J]. 食品科学, 2008, 29(5): 199-200.
- [18] HOET P H M, BRUSKE-HOHLFELD I, SALATA O V. Nanoparticles: known and unknown health risks[J]. J Nanobiotechnology, 2004, 2: 12.
- [19] 李小运. 试论保健食品的安全性[J]. 中国食物与营养, 2009(10): 10-12.
- [20] European Food Safety Authority. Scientific opinion of the scientific committee on a request from the European Commission on the potential risks arising from nanotechnologies on food and feed safety[R]. Parma: EFSA, 2009.
- [21] 丁玲, 刘鹏, 李世迁. 纳米材料毒性和安全性研究进展[J]. 材料导报, 2010, 24(3): 29-32; 44.
- [22] SERVICE R F. Nanomaterials show signs of toxicity[J]. 2003, 300(11): 243.
- [23] BRUMFIEL G. A little known knowledge[J]. Nature, 2003, 424, 246-248.
- [24] 金一和, 孙鹏, 张颖花. 纳米材料对人体的潜在性影响问题[J]. 自然杂志, 2001, 23(5): 306-307.
- [25] 李海龙, 王静, 曹维强. 保健食品的发展及原料安全隐患[J]. 食品科学, 2006, 27(3): 263-266.
- [26] JIA Xudong, LI Ning, CHEN Junshi. A subchronic toxicity study of elemental Nano-Se in Sprague-Dawley rats[J]. Life Sci, 2005, 76(17): 1989-2003.
- [27] ZHANG Jingsong, WANG Huali, YAN Xiangxue, et al. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice[J]. Life Sci, 2005, 76(10): 1099-1109.
- [28] CHEN Zhen, MENG Huan, XING Gengmei, et al. Acute toxicological effects of copper nanoparticles *in vivo*[J]. Toxicol Lett, 2006, 163(2): 109-120.
- [29] WANG Bing, FENG Weiyue, WANG Meng, et al. Acute toxicological impact of nano-and submicroscaled zinc oxide powder on healthy adult mice[J]. J Nanopart Res, 2008, 10(2): 263-276.
- [30] BORM P J, KREYLING W. Toxicological hazards of inhaled nanoparticles-potential implications for drug delivery[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2004, 4(5): 521-531.
- [31] Organization for Economic Co-operation and Development. Working Party on Manufactured Nanomaterials: list of manufactured nanomaterials and list of endpoints for phase one of the OECD testing programme [R]. Paris: OECD, 2008. .
- [32] ASCHBERGER K, MICHELETTI C, SOKULL-KLUTTGEB B, et al. Analysis of currently available data for characterizing the risk of engineered nanomaterials to the environment and human health: lessons learned from four case studies[J]. Environ Int, 2011, 37: 1143-1156.
- [33] LEWINSKI N, COLVIN V, DREZEK R. Cytotoxicity of nanoparticles [J]. Small, 2008, 4 (1): 26-49.
- [34] 汪冰, 丰伟悦, 赵宇亮, 等. 纳米材料生物效应及其毒理学研究进展[J]. 中国科学, 2005, 35(1): 1-10.
- [35] European Food Safety Authority. Outcome of the public consultation on the draft scientific opinion on Guidance on risk assessment concerning potential risks arising from applications of nanoscience and nanotechnologies to food and feed[R]. Parma: EFSA, 2011.
- [36] European Food Safety Authority. Scientific opinion on guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain[R]. Parma: EFSA, 2011.
- [37] Organization for Economic Co-operation and Development. Working Party on Manufactured Nanomaterials: guidance manual for the testing of manufactured nanomaterials: OECD's sponsorship programme[R]. Parma: OECD, 2010.
- [38] FDA News. FDA takes first step toward greater regulatory certainty around nanotechnology [EB/OL]. (2011-06-09) [2011-06-15]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm258377.htm>.
- [39] 多学科中心. 973项目“重要纳米材料的生物效应机制与安全性评价研究”正式启动[EB/OL]. (2011-03-09) [2011-06-15]. http://www.ihep.cas.cn/xwdt/ttxw/201103/t20110309_3081456.html.