



健康、安全与环境纳米技术标准化研究进展

温涛¹, 高洁², 王孝平², 许海燕^{1*}

1. 中国医学科学院基础医学研究所&北京协和医学院基础学院, 北京 100005;

2. 国家纳米科学中心, 北京 100190

* 联系人, E-mail: xuhy@pumc.edu.cn

收稿日期: 2019-12-27; 接受日期: 2020-03-16; 网络版发表日期: 2020-04-26

国家重点研发计划(批准号: 2017YFA0205500)和中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(批准号: 2016-I2M-3-004)资助

摘要 随着纳米科技的迅速发展和应用, 纳米技术对人类和环境的影响引起了广泛的关注. 针对纳米从业人员的职业健康、环境保护和消费者安全, 需要在不断深入研究纳米毒理学的基础上, 开展纳米材料生物效应检测与评价、职业暴露剂量数据采集及控制等方面的标准化工作. 本文简要回顾了纳米生物技术相关标准化工作的发展历史和演变, 介绍了中国及国际标准化组织在纳米生物医学技术相关方面标准制定工作的现状, 并探讨了生物医学领域纳米技术标准化工作的发展趋势.

关键词 纳米生物技术, 纳米生物效应, 安全性评价, 环境, 健康, 标准

随着纳米科技的迅速发展和在各领域的应用, 纳米科学与人类和环境的关系越来越紧密, 纳米材料在人类社会和环境中的暴露机会大幅度增加. 深入理解纳米科技对健康、安全和环境的影响, 建立评价和控制方法, 形成监管技术规范和指南, 是纳米技术可持续发展的保障. 纳米生物技术的标准化不仅包括建立纳米毒理学的评价方法、职业暴露剂量数据采集及控制方法, 也包括建立从业人员职业健康、环境保护和消费者安全等方面的监管技术规范.

1 国际标准化组织纳米技术委员会及纳米技术领域标准化的内涵

随着纳米技术及产业的发展, 国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)、国

际电工委员会(International Electrotechnical Commission, IEC)、美国国家标准化组织(American National Standards Institute, ANSI)、欧洲标准化委员会(European Committee for Standardization, CEN)、英国标准化协会(British Standards Institution, BSI)、美国试验与材料协会(American Society of Testing Materials, ASTM)等都建立了专门的技术委员会或工作组来进行纳米标准的制修订工作. 国际标准化组织纳米技术委员会(ISO/TC229)是各国专家参与程度最高、专家力量最强、标准数量最多、受关注范围最广的委员会^[1], 致力于全局性、基础性重要标准的制定, 其任务分为三个部分: (i) 发展术语和名词标准; (ii) 计量和仪器(包括参考物质分类、测试方法、建模和仿真); (iii) 基于科学的健康、安全 and 环境规范管理. 上述三个部分的内容均与纳米生物技术的标准化有直接或间

引用格式: 温涛, 高洁, 王孝平, 等. 健康、安全与环境纳米技术标准化研究进展. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 766–777

Wen T, Gao J, Wang X P, et al. Progress on nanotechnology standardization in health, safety and environment (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 766–777, doi: 10.1360/SSV-2019-0295

接的关系.

ISO/TC229提出的纳米技术领域标准化的内涵包括: (i) 在纳米尺度上理解和控制物质与过程, 尤其是(但不限于)在一个或多个维度上尺寸小于100 nm的物质与过程, 它们从某个尺寸点开始由于尺寸依赖性而产生的全新应用; (ii) 利用纳米尺度物质的性质制造性能大幅提高的新材料、器件和系统, 此处所述“纳米尺度物质”不同于单个原子、分子或本体材料.

2 “健康、安全和环境”纳米技术标准化工作组的历史沿革

2005年6月20日, 全国纳米技术标准化技术委员会(以下简称纳米标委会)在北京成立, 纳米标委会的26位委员、4位参会代表和秘书处人员出席了会议, 在白春礼主任委员主持下, 对“全国纳米技术标准化技术委员会章程(暂行)”和“全国纳米技术标准化技术委员会2005年度工作计划(征求意见稿)”进行了讨论.

同年11月9~11日, 国际标准化组织纳米技术委员会(ISO/TC229)在英国伦敦召开了第一次会议, 根据前述三个部分的任务, 组建了三个相应的工作组(working group, WG), WG1为名词术语工作组, 由加拿大作为召集人(convener); WG2为检测与测量工作组, 由日本作为召集人; WG3为健康、安全和环境工作组, 由美国作为召集人. 受国家标准化管理委员会的委托, 纳米标委会派代表出席了会议, 在会议上介绍了我国对于纳米技术和健康、安全和环境等方面的标准化工作的看法和立场. 2008年, 纳米标委会在上海承办了ISO/TC229的工作会议, 扩大和增强了中国纳米技术标准在ISO/TC229和国际上的影响. 在此次会议上, 中国作为召集人成立了ISO/TC229的第四工作组(WG4), 开展材料规范方面的标准化工作. 2016年11月, 韩国牵头成立了第五工作组(WG5), 开展产品与应用的标准工作. ISO/TC229各个工作组的历次工作会议均有来自中国的代表参加, 以科研院所和高校的科研人员为主. 表1和表2分别为ISO/TC229制定标准的主要工

表 1 国际标准化组织/纳米技术委员会下属主要工作组

Table 1 Summary of the main working groups in ISO/TC229

工作组简称	工作组全称
JWG 1	terminology and nomenclature (名词术语)
JWG 2	measurement and characterization (检测与测量)
WG 3	health, safety and environmental aspects of nanotechnologies (健康、安全和环境)
WG 4	material specifications (材料规范)
WG 5	products and Applications (产品与应用)

表 2 全国纳米技术标准化技术委员会分委会和工作组

Table 2 Subcommittees and working groups of the national technical committee 279 on nanotechnology of standardization administration of China

分委会及工作组简称	分委会及工作组全称
SC1	纳米材料分技术委员会
WG1	上海地区纳米技术工作组
WG3	微纳加工技术标准化工作组
WG5	纳米检测技术标准化工作组
WG6	纳米健康安全和环境标准化工作组
WG7	纳米储能技术标准化工作组
WG8	纳米技术名词术语工作组
WG9	低维纳米结构与性能工作组
WG10	纳米光电显示技术标准化工作组
WG11	苏州地区纳米技术标准化工作组

作组汇总和纳米标委会分委会及工作组的汇总。

2010年,在纳米标委会的指导下,中国医学科学院基础医学研究所组建了由15位成员组成的“健康、安全和环境”纳米技术标准化工作组(SAC/TC279/WG6),负责纳米技术与健康、安全和环境领域国家标准的制修订工作,对口国际组织国际标准化组织纳米技术标准化委员会健康、安全和环境工作组。2019年10月,“健康、安全和环境”纳米技术标准化工作组进行了换届工作,并成立了第二届工作组,工作组组长单位为中国医学科学院基础医学研究所。自成立以来,工作组成员承担或参与了多项国家标准的制定和国际标准采标工作。

3 理论技术演进

自2005年以来,纳米标委会征集和提出了与纳米生物医学技术相关的32项标准草案,获得国家标准化管理委员会立项及颁布(表3)。近年来,国家标准化管理委员会鼓励将国际标准直接转化为国家标准,因而在已立项和发布的纳米生物技术相关标准中,对国际标准进行采标占了较高比例,其中涉及纳米生物技术相关术语、纳米材料生产场所的职业安全防护、纳米材料产品的标识方法、毒理学筛查方法、为开展毒理学实验用的纳米材料的理化性质表征等,既有技术规范,也有指导性原则。由于纳米材料理化性质和生物效应的不确定性,国际上纳米生物医药产品尚未形成规模,因此,在ISO/TC229及国家标准化管理委员会制定的标准中,与纳米生物医学技术或产品直接相关的技术标准还相对较少。

中国科研人员作为召集人在ISO/TC229制定的首个标准是“纳米技术—用电感耦合等离子体质谱测定碳纳米管样品中杂质”(Nanotechnologies—Determination of elemental impurities in samples of carbon nanotubes using inductively coupled plasma mass spectrometry)。该标准草案由中国在WG2工作组提出,经过多次会议讨论和专家通信修改,于2010年获得ISO/TC229通过和发布(ISO/TS 13278:2011)。此后,中国陆续在ISO/TC229的WG2和WG4提出了7个标准草案并获得立项,目前共计8项。这些技术标准主要集中在纳米材料的理化性质表征分析方面。

4 相关国际标准

表4~6分别总结了ISO/TC229发布和正在制定的纳米生物医学技术相关的主要国际标准(截至2019年9月21日,其中未被中国采标的中文题目仅供参考)。

5 国内主要研究机构与受资助状况

2006年以来,在国家重点基础研究发展计划(“973”计划)、国家重大科学研究计划“纳米计划”以及国家重点研发计划中立项的10个项目中均包含与纳米生物医学技术标准化相关的课题,并有明确的制定标准研制标准物质的任务(表7)。

通过这些项目的实施,国内纳米生物医学领域的研究人员获得了学习纳米技术标准制定并参与国际交流的机会,逐渐掌握和了解标准化工作的特点和工作方式,形成了纳米生物医学技术标准的研究队伍,主要包括国家纳米科学中心、中国医学科学院基础医学研究所、北京大学公共卫生学院、东南大学、中国检验检疫科学研究院、中国科学院生物物理研究所、中国科学院苏州纳米生物与纳米仿生研究所等;与此同时,国内越来越多的纳米材料生产企业也逐步加入到国家和国际标准的制定中。

6 国内外相关发展状况与趋势

随着纳米生物医学技术的发展和生物医用产品的逐步问世,近几年ISO/TC229的技术标准内容也在发生相应变化:从最初的以环境暴露和职业卫生防护的安全生产指南和毒理学评价技术标准,逐渐转向生物医学实验方法、电化学传感技术、生物医用复合材料技术、生物医学诊疗相关的术语等标准的制定。国内在纳米生物医学领域的标准制定工作也呈现快速增长趋势,在职业卫生和环境暴露方面主要以跟进采标为主;在生物医学纳米材料的理化性质表征方法和生物医学实验研究方面多数为跟进采标,近年来开始有自主研发的技术标准。在国家标准制定工作中,中国医学科学院基础医学研究所、东南大学、中国科学院生物物理所等单位根据基础研究成果^[2~10],牵头研制了《纳米技术 活细胞内金纳米棒含量测定 消光光谱法》(GB/T 33249-2016)、《纳米技术 水溶液中碳纳

表 3 中国发布和正在制定的纳米生物医学技术相关的部分国家标准(含采标)

Table 3 Part of issued and developing national standards related to nano-biotechnology in China (including adopting standards)

序号	标准号	中文名称	英文名称	采用国际 标准	标准类别	发布日期
1	GB/T 21510-2008	纳米无机材料抗菌性能检测方法	Antimicrobial property detection methods for nano-inorganic materials	无	方法	2008/3/13
2	GB/T 24369.1-2009	金纳米棒表征第1部分: 紫外/可见/近红外吸收光谱方法	Characterization of gold nanorods—Part 1: UV-Vis-NIR absorption spectroscopy	无	方法	2009/9/30
3	GB/T 28044-2011	纳米材料生物效应的透射电子显微镜检测方法通则	General guide of detection method for nanomaterial biological effect by transmission electron microscope (TEM)	无	方法	2011/10/31
4	GB/T 27765-2011	SiO ₂ , TiO ₂ , Fe ₃ O ₄ 及Al ₂ O ₃ 纳米颗粒生物效应的透射电子显微镜检测方法	Testing methods of SiO ₂ , TiO ₂ , Fe ₃ O ₄ and Al ₂ O ₃ nanoparticles biological effect by transmission electron microscope (TEM)	无	方法	2011/12/30
5	GB/T 28872-2012	活细胞样品纳米结构的磁驱动轻敲模式原子力显微镜检测方法	Testing method of magnetic lightly-striking mode atomic force microscope for nanotopography of living cells	无	方法	2012/11/5
6	GB/T 28873-2012	纳米颗粒生物形貌效应的环境扫描电子显微镜检测方法通则	General guide of environmental scanning electron microscopy for biological effects on topography induced by nanoparticles	无	基础	2012/11/5
7	GB/T 30544.1-2014	纳米科技 术语 第1部分: 核心术语	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 1: Core terms	ISO/TS 80004-1:2010	基础	2014/5/6
8	GB/T 30544.5-2014	纳米科技 术语 第5部分: 纳米/生物界面	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 5: Nano/bio interface	ISO/TS 80004-5:2011	基础	2014/5/6
9	GB/T 32006-2015	金纳米棒光热效应的评价方法	Evaluation of photothermal effect of gold nanorods	无	方法	2015/9/11
10	GB/T 32262-2015	用于原子力显微镜检测的脱氧核糖核酸样品的制备方法	Preparation of deoxyribonucleic acid sample for atomic force microscope measurement	无	方法	2015/12/10
11	GB/T 32269-2015	纳米科技 纳米物体的术语和定义 纳米颗粒、纳米纤维和纳米片	Nanotechnologies—Terminology and definitions for nano-objects—Nanoparticle, nanofibre and nanoplate	ISO/TS 27687:2008	基础	2015/12/10
12	GB/T 33249-2016	纳米技术 活细胞内金纳米棒含量测定 消光光谱法	Nanotechnology—Quantification of gold nanorods in living cells—Extinction spectroscopy	无	方法	2016/12/13
13	GB/T 32668-2016	胶体颗粒zeta电位分析电泳法通则	Analysis of zeta potential of colloids—Electrophoresis guidelines	无	方法	2016/4/25
14	GB/T 32669-2016	金纳米棒聚集体结构的消光光谱表征	Extinction spectra characterization of aggregate structure of gold nanorods	无	方法	2016/4/25
15	GB/T 32671.1-2016	胶体体系 zeta电位测量方法 第1部分: 电声和电动现象	Colloidal systems—Methods for zeta potential determination—Part 1: Electroacoustic and electrokinetic phenomena	ISO13099-1:2012	方法	2016/4/25
16	GB/T 33715-2017	纳米技术 纳米技术职业场所健康和安全指南	Nanotechnologies—Health and safety practices in occupational settings relevant to nanotechnologies	ISO/TR 12885:2008	方法	2017/5/12
17	GB/T 34059-2017	纳米技术 纳米生物效应代谢组学方法 核磁共振波谱法	Nanotechnology—Nanobiological effects of nanomaterials—NMR-based metabolomics	无	方法	2017/7/31

(续表3)

序号	标准号	中文名称	英文名称	采用国际 标准	标准类别	发布日期
18	GB/T 24369.3-2017	金纳米棒表征 第3部分: 表面电荷密度测量方法	Characterization of gold nanorods— Part 3: Measurement method of surface charge density	无	方法	2017/7/31
19	GB/T 34831-2017	纳米技术 贵金属纳米颗粒电子 显微镜成像 高角环形暗场法	Nanotechnologies—Electron microscopy imaging of noble metal nanoparticles— High angle annular dark field imaging method	无	方法	2017/11/1
20	GB/T 36083-2018	纳米技术 纳米银材料 生物学效 应相关的理化性质表征指南	Nanotechnology—Silver nanomaterials —Guidance for the characterization of biological effect-related physicochemical properties	无	方法	2018/3/15
21	GB/T 36082-2018	纳米技术 特定毒性筛查用金 纳米颗粒表面表征 傅里叶变换 红外光谱法	Nanotechnologies—Surface characterization of gold nanoparticles for nanomaterial specific toxicity screening —FT-IR method	ISO/TS 14101-2012	方法	2018/3/15
22	GB/T 37225-2018	纳米技术 水溶液中多壁碳纳米 管表征 消光光谱法	Nanotechnology—Characterization of multiwall carbon nanotube in aqueous solution—Extinction spectroscopy	无	方法	2018/12/28
23	GB/T 37129-2018	纳米技术 纳米材料风险评估	Nanotechnologies—Nanomaterial risk evaluation	ISO TR 13121:2011	方法	2018/12/28
24	GB/T 37966-2019	纳米技术 氧化铁纳米颗粒类 过氧化物酶活性测量方法	Nanotechnologies—Measurement method for peroxidase-like activity of iron oxide nanoparticles	无	方法	2019/8/30
25		试剂盒法检测碳纳米管的细胞 毒性	Detecting the cytotoxicology of the carbon nanotubes	无		
26		纳米技术 人造纳米材料毒理学 筛选方法汇总与描述	Nanotechnologies—Complication and description of toxicological screening methods for manufactured nanomaterials	ISO/TR 16197		
27		纳米技术 适用于工程纳米材料 的职业风险管理 第2部分: 分级 控制方法应用	Nanotechnologies—Occupational risk management applied to engineered nanomaterials—Part 2: Use of the control banding approach	ISO/TS 12901-2:2014		
28		纳米技术 单壁碳纳米管的紫外- 可见-近红外吸收光谱法表征	Nanotechnologies —Characterization of single-wall carbon nanotubes using ultraviolet-visible-infrared (UV-Vis-NIR) absorption spectroscopy	ISO TS 10868:2011		
29		纳米技术 毒性评估前纳米材料 系统理化性质表征指南	Nanotechnologies—Guidance on physico-chemical characterization of engineered nanoscale materials for toxicologic assessment	ISO/TR 13014: 2012		制定中
30		含银纳米颗粒生物组织样品 中银含量的测定 电感耦合等离 子体质谱法	Determination of silver contents in biological tissues containing silver nanoparticles—Inductively coupled plasma mass spectrometry	无		
31		纳米技术 纳米材料的内毒素体 外检测方法 鲎试剂法	Nanotechnologies—Endotoxin test on nanomaterial samples for <i>in vitro</i> systems—Limulus amoebocyte lysate (LAL) test	ISO 29701:2010 (E)		
32		纳米技术 术语 第7部分: 纳米医 学诊断和治疗	Nanotechnologies—Vocabulary— Part 7: Diagnostics and therapeutics for healthcare	ISO 80004-7:2011		

表 4 健康、安全和环境相关的国际标准

Table 4 International standards related to health, safety and environment

序号	国际标准	国际标准名称	年份
1	ISO/TR 12885:2008	Nanotechnologies—Health and safety practices in occupational settings relevant to nanotechnologies (纳米技术 纳米技术职业场所健康和安全管理指南)	2008
2	ISO 29701:2010	Nanotechnologies—Endotoxin test on nanomaterial samples for in vitro systems— Limulus amoebocyte lysate (LAL) test (纳米技术 纳米材料的内毒素体外检测方法 鲎试剂法)	2010
3	ISO/TR 13121:2011	Nanotechnologies—Nanomaterial risk evaluation (纳米技术 纳米材料风险评估)	2011
4	ISO/TS 12901-1:2012	Nanotechnologies—Occupational risk management applied to engineered nanomaterials— Part 1: Principles and approaches (纳米技术 应用于工程化纳米材料的职业风险管理 第一部分: 原理和方法)	2012
5	ISO/TR 13329:2012	Nanomaterials—Preparation of material safety data sheet (MSDS) (纳米材料 材料和安全数据表的准备)	2012
6	ISO/TS 13830:2013	Nanotechnologies—Guidance on voluntary labelling for consumer products containing manufactured nano-objects (纳米技术 自愿标识含有人造纳米物体消费品的指南)	2013
7	ISO/TS 12901-2:2014	Nanotechnologies—Occupational risk management applied to engineered nanomaterials—Part 2: Use of the control banding approach (纳米技术 应用于工程化纳米材料的职业风险管理 第二部分: 分级控制方法应用)	2014
8	ISO/TR 16197:2014	Nanotechnologies—Compilation and description of toxicological screening methods for manufactured nanomaterials (纳米技术 人造纳米材料毒理学筛选方法汇总与描述)	2014
9	ISO/TS 16550:2014	Nanotechnologies—Determination of silver nanoparticles potency by release of muramic acid from <i>Staphylococcus aureus</i> (纳米技术 利用金黄色葡萄球菌释放的胞壁酸检测银纳米颗粒毒性)	2014
10	ISO/TR 16196:2016	Nanotechnologies—Compilation and description of sample preparation and dosing methods for engineered and manufactured nanomaterials (纳米技术 人造纳米材料样品制备和计量方法汇总与描述)	2016
11	ISO/TR 18637:2016	Nanotechnologies—Overview of available frameworks for the development of occupational exposure limits and bands for nano-objects and their aggregates and agglomerates (NOAAs) (纳米技术 纳米物体及其聚集物的职业暴露限制和标识的可行框架总论)	2016
12	ISO/TS 19006:2016	Nanotechnologies—5-(and 6)-Chloromethyl-2',7' Dichloro-dihydrofluorescein diacetate (CM- H2DCF-DA) assay for evaluating nanoparticle-induced intracellular reactive oxygen species (ROS) production in RAW 264.7 macrophage cell line (纳米技术 CM-H2DCF-DA方法评价纳米颗粒在小鼠巨噬细胞中引起的ROS产生)	2016
13	ISO/TS 18827:2017	Nanotechnologies—Electron spin resonance (ESR) as a method for measuring reactive oxygen species (ROS) generated by metal oxide nanomaterials (纳米技术 自旋共振检测金属氧化物纳米颗粒活性氧物种)	2017
14	ISO/TR 19057:2017	Nanotechnologies—Use and application of acellular in vitro tests and methodologies to assess nanomaterial biodegradability (纳米技术 应用非细胞的体外检测和方法学评价纳米材料的生物耐受性)	2017
15	ISO/TS 20787:2017	Nanotechnologies—Aquatic toxicity assessment of manufactured nanomaterials in saltwater lakes using <i>Artemia</i> sp. Nauplii (纳米技术 应用卤虫评价纳米材料的水环境毒性)	2017
16	ISO/TR 12885:2018	Nanotechnologies—Health and safety practices in occupational settings (纳米技术 纳米技术职业场所健康和安全管理指南)	2018
17	ISO 19007:2018	Nanotechnologies— <i>In vitro</i> MTS assay for measuring the cytotoxic effect of nanoparticles (纳米技术 用于测量纳米材料对细胞活性影响的MTS方法)	2018

(续表4)			
序号	国际标准	国际标准名称	年份
18	ISO/TR 21386:2019	Nanotechnologies—Considerations for the measurement of nano-objects and their aggregates and agglomerates (NOAA) in environmental matrices (纳米技术 环境基质中纳米物体及其团聚体(NOAA)测量的考虑)	2019
19	ISO/TR 22019:2019	Nanotechnologies—Considerations for performing toxicokinetic studies with nanomaterials (纳米技术 纳米材料毒代动力学研究的方法)	2019
20	ISO/PRF 20814	Nanotechnologies—Testing of the photocatalytic activity of nanoparticles for NADH oxidation (纳米技术 纳米颗粒对NADH氧化光催化活性的测试)	
21	ISO/DTR 21624	Nanotechnologies—Considerations for in vitro studies of airborne nanomaterials (纳米技术 空气中纳米材料的体外研究方法)	
22	ISO/AWI TS 21633	Label-free impedance technology to assess the toxicity of nanomaterials in Vitro (非标记阻抗技术对纳米材料毒性的体外评估)	
23	ISO/CD TS 21975	Nanotechnologies—Polymeric nanocomposite films for food packaging—Barrier properties: characteristics and measurement methods (纳米技术 食品包装用聚合物纳米复合薄膜 阻隔性能:特性和测量方法)	
24	ISO/DTS 22082	Nanotechnologies—Toxicity assessment of nanomaterials using dechlorinated zebrafish (纳米技术 利用去卵膜斑马鱼评价纳米材料的毒性)	
25	ISO/AWI TR 22455	High throughput screening method for nanoparticles toxicity using 3D cells (采用三维细胞高通量筛选纳米颗粒毒性的方法)	制定中
26	ISO/AWI TS 23034	Method to estimate cellular uptake of carbon nanomaterials using optical absorption (光学吸收法估算细胞对碳纳米材料的摄入)	
27	ISO/NP TS 23362	Nanostructured porous alumina as catalyst support for vehicle exhaust emission control—Material specification (汽车尾气排放控制用纳米多孔氧化铝催化剂载体材料规范)	
28	ISO/AWI TR 23463	Nanotechnologies—Characterization of carbon nanotube and carbon nanofiber aerosols in relation to inhalation toxicity tests (纳米技术 与吸入毒性试验有关的碳纳米管和碳纳米纤维气溶胶的特性)	
29	ISO/AWI TS 23650	Nanotechnologies—Evaluation of the antimicrobial performance of textiles containing manufactured nanomaterials (纳米技术 含纳米材料的纺织品抗菌性能的评价)	

米管表征方法 消光光谱法》(GB/T 37225-2018)、《纳米技术 氧化铁纳米颗粒类过氧化物酶活性测量方法》(GB/T 37966-2019)等国家标准. 东南大学根据基础研究成果^[6], 牵头研制了《纳米 γ -Fe₂O₃弛豫率国家标准物质》(GBW(E)130387)等国家标准物质.

此外, 工作组部分成员参加了中国食品药品监督管理总局医疗器械审评中心组织的含纳米银医疗器械的安全有效性咨询和技术评审工作. 过去10年间, 科研论文大量报道纳米银的组织/器官毒性, 但纳米银材料被众多企业用于医疗器械和创伤敷料产品的研发, 亟须针对此类产品建立有效的评审和监管规则. 在此背景下, 中国医学科学院基础医学研究所作为工作组的承担单位, 接受国家食品药品监督管理总局委托, 组织中国医学科学院系统的医学专家进行研讨, 并在广泛文献调研和实验室相关研究成果的基础上^[11~15], 形

成了《含纳米银医疗器械安全性和有效性技术咨询报告》, 为制定纳米银相关器械产品的监管规则提供了关键技术支持.

近年来, 氧化铁纳米颗粒、贵金属纳米颗粒、氧化物纳米颗粒等具有广泛和重要生物医学应用潜力和前景的纳米材料实现了宏量可控制备, 并获得了大量的应用开发. 特别值得提出的是, 中国科学家在国际上首次报道了具有类酶活性的系列纳米材料(纳米酶), 经过10余年的持续深入研究, 开发出了一系列生物医用检测试纸条和试剂盒产品, 定义了纳米材料的类酶活性及检测方法, 形成了国家标准《纳米技术 氧化铁纳米颗粒类过氧化物酶活性测量方法》(GB/T 37966-2019), 同时, 在国际顶级期刊发表了系列高影响力论文^[6,10,16~20]. 此外, 纳米酶术语的标准制定工作正在进行.

表 5 具有生物医学应用潜力的纳米材料的理化表征相关国际标准

Table 5 International standards for physical and chemical characterization of nanomaterials with potential biomedical applications

序号	国际标准编号	国际标准名称	年份
1	ISO/TS 10867:2010	Nanotechnologies—Characterization of single-wall carbon nanotubes using near infrared photoluminescence spectroscopy (纳米技术 用近红外荧光光谱表征单壁碳纳米管)	2010
2	ISO/TS 10801:2010	Nanotechnologies—Generation of metal nanoparticles for inhalation toxicity testing using the evaporation/condensation method (纳米技术 蒸汽或浓缩方法检测金属纳米颗粒呼吸毒性的总则)	2010
3	ISO 10808:2010	Nanotechnologies—Characterization of nanoparticles in inhalation exposure chambers for inhalation toxicity testing (纳米技术 用于呼吸毒性检测的呼吸暴露腔室中纳米颗粒的表征)	2010
4	ISO/TS 11308:2011	Nanotechnologies—Characterization of single-wall carbon nanotubes using thermogravimetric analysis (纳米技术 单壁碳纳米管的热重表征方法)	2011
5	ISO/TS 13278:2011	Nanotechnologies—Determination of elemental impurities in samples of carbon nanotubes using inductively coupled plasma mass spectrometry (纳米技术 碳纳米管中杂质元素的测定 电感耦合等离子体质谱法)	2011
6	ISO/TR 13014:2012	Nanotechnologies—Guidance on physico-chemical characterization of engineered nanoscale materials for toxicologic assessment (纳米技术 毒性评估前纳米材料系统理化性质表征指南)	2012
7	ISO/TS 10797:2012	Nanotechnologies—Characterization of single-wall carbon nanotubes using transmission electron microscopy (纳米技术 单壁碳纳米管的透射电子显微术表征方法)	2012
8	ISO/TR 10929:2012	Nanotechnologies—Characterization of multiwall carbon nanotube (MWCNT) samples (纳米技术 多壁碳纳米管表征)	2012
9	ISO/TS 12025:2012	Nanomaterials—Quantification of nano-object release from powders by generation of aerosols (纳米技术 由气溶胶产生的粉末中释放的纳米物体定量方法)	2012
10	ISO/TS 14101:2012	Surface characterization of gold nanoparticles for nanomaterial specific toxicity screening: FT-IR method (纳米技术 特定毒性筛查用金纳米颗粒表面表征 傅里叶变换红外光谱法)	2012
11	ISO/TS 16195:2013	Nanotechnologies—Guidance for developing representative test materials consisting of nano-objects in dry powder form (纳米技术 纳米粉体材料测试参考样品研制指南)	2013
12	ISO/17466:2015	Use of UV-Vis absorption spectroscopy in the characterization of cadmium chalcogenide colloidal quantum dots (纳米技术 用紫外-可见吸收光谱方法表征硫化镉胶体量子点)	2015
13	ISO/TR 18196:2016	Nanotechnologies—Measurement technique matrix for the characterization of nano-objects (纳米科技 纳米物体表征用测量技术矩阵)	2016
14	ISO/TS 19337:2016	Nanotechnologies—Characteristics of working suspensions of nano-objects for <i>in vitro</i> assays to evaluate inherent nano-object toxicity (纳米技术 用于毒性体外检测的纳米物体分散液表征)	2016
15	ISO/TR 19601:2017	Nanotechnologies—Aerosol generation for air exposure studies of nano-objects and their aggregates and agglomerates (NOAA) (纳米技术 纳米物体及其聚集物空气暴露研究用气溶胶的产生)	2017
16	ISO/TS 10868:2017	Nanotechnologies—Characterization of single-wall carbon nanotubes using ultraviolet-visible-near infrared (UV-Vis-NIR) absorption spectroscopy (纳米技术 单壁碳纳米管的紫外-可见-近红外吸收光谱法表征)	2017
17	ISO/TS 11888:2017	Nanotechnologies—Characterization of multiwall carbon nanotubes—Mesoscopic shape factors (纳米技术 多壁碳纳米管的表征 介观形状因子)	2017
18	ISO/TS 19590:2017	Nanotechnologies—Size distribution and concentration of inorganic nanoparticles in aqueous media via single particle inductively coupled plasma mass spectrometry (纳米技术 用单颗粒电感耦合等离子体质谱表征水溶液介质中无机纳米颗粒的浓度和尺寸分布)	2017
19	ISO/TS 13278:2017	Nanotechnologies—Determination of elemental impurities in samples of carbon nanotubes using inductively coupled plasma mass spectrometry (纳米技术 碳纳米管中杂质元素的测定 电感耦合等离子体质谱法)	2017
20	ISO/TS 16195:2018	Nanotechnologies—Specification for developing representative test materials consisting of nano-objects in dry powder form (纳米技术 纳米粉体材料测试参考样品研制规范)	2018
21	ISO/TR 20489:2018	Nanotechnologies—Sample preparation for the characterization of metal and metal-oxide nano-objects in water samples (纳米技术 用于表征水样中金属和金属氧化物纳米对象的样品制备)	2018

(续表5)

序号	国际标准编号	国际标准名称	年份
22	ISO/TR 19733:2019	Nanotechnologies—Matrix of properties and measurement techniques for graphene and related two-dimensional (2D) materials (纳米技术 石墨烯和相关二维(2D)材料的性能矩阵和测量技术)	2019
23	ISO/TS 19807-1:2019	Nanotechnologies—Magnetic nanomaterials—Part 1: Specification of characteristics and measurements for magnetic nanosuspensions (纳米技术 磁性纳米材料 第1部分: 磁性纳米材料特性和测量规范)	2019
24	ISO/TS 20660:2019	Nanotechnologies—Antibacterial silver nanoparticles—Specification of characteristics and measurement methods (纳米技术 抗菌银纳米颗粒 特性和测量方法规范)	2019
25	ISO/TS 21361:2019	Nanotechnologies—Method to quantify air concentrations of carbon black and amorphous silica in the nanoparticle size range in a mixed dust manufacturing environment (纳米技术 混合粉尘制造环境中纳米颗粒大小范围内的炭黑和非晶态二氧化硅空气浓度的定量方法)	2019
26	ISO/DTS 10798	Nanotechnologies—Characterization of carbon nanotubes using scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray spectrometry (纳米技术 碳纳米管的扫描电子显微镜和能量色散X射线光谱表征)	
27	ISO/PRF 10867	Nanotechnologies—Characterization of single-wall carbon nanotubes using near infrared photoluminescence spectroscopy (纳米技术 近红外光致发光光谱法表征单壁碳纳米管)	
28	ISO/TS 11251	Nanotechnologies—Characterization of volatile components in single-wall carbon nanotube samples using evolved gas analysis/gas chromatograph-mass spectrometry (纳米技术 用进化气体分析/气相色谱-质谱法表征单壁碳纳米管样品中的挥发性成分)	
29	ISO/DTS 11308	Nanotechnologies—Characterization of carbon nanotubes using thermogravimetric analysis (纳米技术 用热失重分析表征碳纳米管)	
30	ISO/NP TS 12025	Nanomaterials—Quantification of nano-object release from powders by generation of aerosols (纳米材料 通过产生气溶胶来定量纳米物体从粉末中释放的量)	
31	ISO/DIS 17200	Nanotechnology—Nanoparticles in powder form—Characteristics and measurements (纳米技术 粉末形式的纳米颗粒 特性和测量)	
32	ISO/DIS 19749	Nanotechnologies—Measurements of particle size and shape distributions by scanning electron microscopy (纳米技术 通过扫描电子显微镜测量颗粒大小和形状分布)	
33	ISO/DTS 19807-2	Nanotechnologies—Magnetic nanomaterials—Part 2: Specification of characteristics and measurements for nanostructured superparamagnetic beads for nucleic acid extraction (纳米技术 磁性纳米材料 第2部分: 用于核酸提取的纳米结构超顺磁珠的特性和测量规范)	
34	ISO/DTS 19808	Nanotechnology—Specifications for carbon nanotube suspension: Characteristics and test methods (纳米技术 碳纳米管悬液规范: 特性和试验方法)	正在制修订
35	ISO/DTS 21346	Nanotechnologies—Characterization of individualized cellulose nanofibril samples (纳米技术 个性化纤维素纳米纤维样品的表征)	
36	ISO/DTS 21356-1	Nanotechnologies—Structural characterization of graphene—Part 1: Graphene from powders and dispersions (纳米技术 石墨烯的结构表征 第1部分: 粉末和分散体石墨烯)	
37	ISO/AWI TS 21357	Nanotechnologies—Evaluation of the mean size of nano-objects in liquid dispersions by static multiple light scattering (SMLS) (纳米技术 用静态多重光散射(SMLS)评价液体分散中纳米物体的平均尺寸)	
38	ISO/DIS 21363	Nanotechnologies—Measurements of particle size and shape distributions by transmission electron microscopy (纳米技术 用透射电子显微镜测量颗粒大小和形状分布)	
39	ISO/DTS 21412	Nanotechnologies—Nanostructured layers for enhanced electrochemical bio-sensing applications—Characteristics and measurements (纳米技术 增强电化学和生物传感应用 表征和检测)	
40	ISO/AWI TR 22293	Evaluation of methods for assessing the release of nanomaterials from commercial, nanomaterial-containing polymer composites (商品、含纳米材料高分子复合材料中纳米材料释放的评价方法)	
41	ISO/NP TS 23151	Nanotechnologies—Particle size distribution for cellulose nanocrystals (纳米技术 纤维素纳米晶体的粒度分布)	
42	ISO/AWI TS 23302	Nanotechnologies—Guidance on measurands for characterising nano-objects and materials that contain them (纳米技术 表征含有纳米对象和材料的测量物的指南)	
43	ISO/AWI TS 23459	Nanotechnologies—Assessment of protein secondary structure following an interaction with nanomaterials using circular dichroism spectroscopy (纳米技术 圆形二色光谱法评估与纳米材料相互作用后的蛋白质二级结构)	

表 6 具有生物医学应用潜力的纳米材料的名词术语相关国际标准

Table 6 International standards for terminology of nanomaterials with potential biomedical applications

序号	国际标准编号	国际标准名称	年份
1	ISO/TR 12802:2010	Nanotechnologies—Model taxonomic framework for use in developing vocabularies —Core concepts (纳米技术 开发词汇用模型分类框架: 核心概念)	2010
2	ISO/TS 80004-3:2010	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 3: Carbon nano-objects (纳米科技 术语 第3部分: 碳纳米物体)	2010
3	ISO/TS 80004-4:2011	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 4: Nanostructured materials (纳米科技 术语 第4部分: 纳米结构材料)	2011
4	ISO/TS 80004-5:2011	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 5: Nano/bio interface (纳米科技 术语 第5部分: 纳米/生物界面)	2011
5	ISO/TS 80004-7:2011	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 7: Diagnostics and therapeutics for healthcare (纳米技术 术语 第7部分: 纳米医学诊断和治疗)	2011
6	ISO/TS 80004-6:2013	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 6: Nano-object characterization (纳米科技 术语 第6部分: 纳米物体表征)	2013
7	ISO/TS 80004-8:2013	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 8: Nanomanufacturing processes (纳米科技 术语 第8部分: 纳米制造过程)	2013
8	ISO/TS 17302:2015	Nanotechnologies—Framework for identifying vocabulary development for nano- technology applications in human healthcare (纳米科技 识别健康领域用纳米科技词汇的框架)	2015
9	ISO/TS 18110:2015	Nanotechnologies—Vocabularies for science, technology and innovation indicators (纳米科技 科学、技术和创新指标的词汇)	2015
10	ISO/TS 80004-1:2015	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 1: Core terms (纳米科技 术语 第1部分: 核心术语)	2015
11	ISO/TS 80004-2:2015	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 2: Nano-objects (纳米科技 术语 第2部分: 纳米物体)	2015
12	ISO/TS 80004-12:2016	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 12: Quantum phenomena in nanotechnology (纳米科技 术语 第12部分: 纳米科技中的量子现象)	2016
13	ISO/TR 18401:2017	Nanotechnologies—Plain language explanation of selected terms from the ISO/IEC 80004 series (纳米科技 ISO/IEC 80004系列中选定术语的通俗解释)	2017
14	ISO/TS 20477:2017	Nanotechnologies—Standard terms and their definition for cellulose nanomaterial (纳米科技 纤维素纳米材料的术语及定义)	2017
15	ISO/TS 80004-9:2017	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 9: Nano-enabled electrotechnical products and systems (纳米科技 术语 第9部分: 纳米增强纳米电工产品和系统)	2017
16	ISO/TS 80004-11:2017	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 11: Nanolayer, nanocoating, nanofilm, and related terms (纳米科技 术语 第11部分: 纳米片、纳米涂层、纳米薄膜和相关术语)	2017
17	ISO/TS 80004-13:2017	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 13: Graphene and related two-dimensional (2D) materials (纳米科技 术语 第13部分: 石墨烯及相关二维材料)	2017
18	ISO/DTS 80004-3	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 3: Carbon nano-objects (纳米科技 术语 第3部分: 碳纳米物体)	
19	ISO/DTS 80004-6	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 6: Nano-object characterization (纳米科技 术语 第6部分: 纳米物体表征)	正在制修订
20	ISO/DTS 80004-8	Nanotechnologies—Vocabulary—Part 8: Nanomanufacturing processes (纳米科技 术语 第8部分: 纳米制造过程)	

表 7 2006年以来含纳米技术标准研究的部分国家级重大项目

Table 7 Part of the major national projects containing nanotechnology standards since 2006

序号	项目名称/编号	项目负责人	执行期限
1	纳米标准物质和检测用纳米标准样品的可控合成、量产及微加工方法标准化研究/2006CB932600	吴晓春	2006.06~2010.12
2	重要纳米检测技术的标准化/2006CB932500	江潮	2006.06~2010.12
3	生物医学纳米材料对细胞作用的研究/2006CB933200	顾宁	2006.06~2010.12
4	人造纳米材料的生物安全性研究及解决方案探索/2006CB705600	赵宇亮	2006.01~2010.12
5	纳米测量技术标准的基础研究/2011CB932800	王琛	2011.01~2014.12
6	重要纳米材料的生物效应机制与安全性评价研究相关性/2011CB933400	赵宇亮	2011.01~2015.12
7	生物医学纳米材料对血细胞作用的研究/2011CB933500	顾宁	2011.01~2015.12
8	纳米产业技术标准的共性关键科学问题研究/2016YFA0200900	葛广路	2016.01~2021.12
9	医用及工业纳米材料的毒理学机制与安全性评价研究/2016YFA0201600	陈春英	2016.01~2021.12
10	铁基纳米材料类酶效应与急性髓系白血病诊疗技术/2017YFA0205500	许海燕	2017.01~2022.12

中国纳米生物技术的基础研究和产业化在国际上已产生了重要影响,在相应的标准化工作方面也应抓住时机,推动纳米生物医学相关技术标准化工作的全

面发展,包括制定团体、行业、国家标准,并争取牵头或参加国际标准的制定工作,在国际标准制定中发挥更大的作用。

参考文献

1 <https://www.iso.org/committee/381983.html>

2 Zhang W, Ji Y, Meng J, et al. Probing the behaviors of gold nanorods in metastatic breast cancer cells based on UV-vis-NIR absorption spectroscopy. *PLoS ONE*, 2012, 7: e31957

3 Meng J, Yang M, Song L, et al. Concentration control of carbon nanotubes in aqueous solution and its influence on the growth behavior of fibroblasts. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2009, 71: 148–153

4 Cheng X, Zhong J, Meng J, et al. Characterization of multiwalled carbon nanotubes dispersing in water and association with biological effects. *J Nanomater*, 2011, 2011: 1–12

5 Wei H, Wang E. Fe₃O₄ magnetic nanoparticles as peroxidase mimetics and their applications in H₂O₂ and glucose detection. *Anal Chem*, 2008, 80: 2250–2254

6 Chen Z, Yin J J, Zhou Y T, et al. Dual enzyme-like activities of iron oxide nanoparticles and their implication for diminishing cytotoxicity. *ACS Nano*, 2012, 6: 4001–4012

7 Zhang W, Dong J, Wu Y, et al. Shape-dependent enzyme-like activity of Co₃O₄ nanoparticles and their conjugation with his-tagged EGFR single-domain antibody. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 154: 55–62

8 Dong J, Song L, Yin J J, et al. Co₃O₄ nanoparticles with multi-enzyme activities and their application in immunohistochemical assay. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 1959–1970

9 Gao L, Zhuang J, Nie L, et al. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles. *Nat Nanotech*, 2007, 2: 577–583

10 Jiang B, Duan D, Gao L, et al. Standardized assays for determining the catalytic activity and kinetics of peroxidase-like nanozymes. *Nat Protoc*, 2018, 13: 1506–1520

11 Meng J, Ji Y, Liu J, et al. Using gold nanorods core/silver shell nanostructures as model material to probe biodistribution and toxic effects of silver nanoparticles in mice. *Nanotoxicology*, 2014, 8: 686–696

12 Guo H, Zhang J, Boudreau M, et al. Intravenous administration of silver nanoparticles causes organ toxicity through intracellular ROS-related loss of inter-endothelial junction. *Part Fibre Toxicol*, 2016, 13: 21

13 Yang N, Liu Y, Ji Y, et al. Motor coordination dysfunction induced by gold nanorods core/silver shell nanostructures in mice: Disruption in

- mitochondrial transport and neurotransmitter release. *RSC Adv*, 2014, 4: 59472–59480
- 14 Cheng X, Zhang W, Ji Y, et al. Revealing silver cytotoxicity using Au nanorods/Ag shell nanostructures: Disrupting cell membrane and causing apoptosis through oxidative damage. *RSC Adv*, 2013, 3: 2296
 - 15 Jiang X, Miclăuș T, Wang L, et al. Fast intracellular dissolution and persistent cellular uptake of silver nanoparticles in CHO-K1 cells: Implication for cytotoxicity. *Nanotoxicology*, 2015, 9: 181–189
 - 16 Zhang W, Hu S, Yin J J, et al. Prussian blue nanoparticles as multienzyme mimetics and reactive oxygen species scavengers. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 5860–5865
 - 17 Liang M, Yan X. Nanozymes: From new concepts, mechanisms, and standards to applications. *Acc Chem Res*, 2019, 52: 2190–2200
 - 18 Fan K, Xi J, Fan L, et al. *In vivo* guiding nitrogen-doped carbon nanozyme for tumor catalytic therapy. *Nat Commun*, 2018, 9: 1440
 - 19 Meng X, Fan K, Yan X. Nanozymes: An emerging field bridging nanotechnology and enzymology. *Sci China Life Sci*, 2019, 62: 1543–1546
 - 20 Zhang Y, Jin Y, Cui H, et al. Nanozyme-based catalytic theranostics. *RSC Adv*, 2020, 10: 10–20

Progress on nanotechnology standardization in health, safety and environment

WEN Tao¹, GAO Jie², WANG XiaoPing² & XU HaiYan¹

¹ Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100005, China;

² National Center for Nanoscience and Technology, Beijing 100190, China

With the rapid development and application of nano-science and nanotechnology, the impacts of nanotechnology on human and the environment have attracted wide attention. In view of the occupational health of nano-workers, environmental protection and consumer safety, it is necessary to establish standards on the detection and evaluation of biological effects of nano-objects, data collection and control of occupational exposure based on comprehensive research on nanotoxicology. This paper briefly reviews the history and evolution of standardization work on nano-biotechnology in China, introduces the current development situation in China and in the International Standardization Organization (ISO), and discusses the development trend of nano-biotechnology standardization work in the field of biomedicine.

nano-biotechnology, biological effect of nanomaterials, safety evaluation, environment, health, standardization

doi: [10.1360/SSV-2019-0295](https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0295)