



纳米毒理学与安全性中的纳米尺寸与纳米结构效应

常雪灵^①, 祖艳^①, 赵宇亮^{①②*}

① 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 中国科学院高能物理研究所, 北京 100049;

② 国家纳米科学中心, 北京 100190

* 联系人, E-mail: zhaoyuliang@ihep.ac.cn

2010-08-31 收稿, 2010-12-29 接受

摘要 纳米生物效应与安全性是纳米科学中既具有基础科学意义, 又事关纳米科技应用前景的关键问题, 是纳米技术可持续发展的核心。国际上普遍认为, 纳米技术的未来发展取决于两大主要瓶颈能否取得突破: 一是纳米尺度上的可控加工与大规模生产技术; 二是纳米安全性知识体系与评价方法。针对后者, 欧洲和美国都提出了“没有安全数据, 就没有市场”(“No Data, No Market”)的方针。为了保障科技和市场的优先权, “科技要领先, 产品要安全”已成为发达国家的国家战略。为此, 在短短 5 年内已经形成纳米毒理学这个新兴学科, 阐明在纳米尺度下物质的毒理学效应。本文重点分析纳米毒理学与纳米安全性中的纳米尺寸效应、纳米结构效应这两个重要的科学问题及其研究结果, 同时简单讨论剂量-效应关系这个传统毒理学的中心法则在纳米毒理学中的变化情况, 讨论未来的相应研究内容和方向, 同时也帮助读者更为科学、理性地认识和理解物质在新的纳米尺度下所固有的生物学特性, 包括毒理学特性。

关键词

纳米毒理学
纳米安全性
纳米尺寸效应
纳米结构效应
剂量-效应

纳米材料生物效应与安全性研究发展迅速, 已经形成一个新的学科——纳米毒理学。美国和欧洲分别创办了“纳米毒理学”专业学术刊物 *Nanotoxicology* 和 *Particle & Fibre Toxicology*, 很快就进入了 SCI 期刊行列, 并且影响因子超过了毒理学领域具有 60 年历史的两大代表性刊物: 美国毒理学会会刊(*Toxicol Sci*)和欧洲毒理学会会刊(*Toxicol Lett*)。发表的学术论文每年成倍增长。尽管如此, 这个领域目前能够归纳出具有系统性、普遍性的规律性知识还很有限。对纳米生物安全性问题做出科学合理、客观公正的评价, 还需要更深入、更系统的纳米毒理学研究。

最近, 纳米毒理学也由最初的研究数据相互矛盾、无可比性逐渐形成一门成熟的领域, 它是纳米科学与生命科学交叉产生的一个新的分支学科。它是研究纳米尺度下, 物质的物理化学性质, 尤其是新出现的纳米特性对生命体系所产生的生物学效应, 尤其是毒理学效应^[1,2]。纳米毒理学的目的是以科学的

方式描述纳米物质/颗粒在生物环境中的生物学行为以及生态毒理学效应。纳米毒理学不仅是为了揭示物质在纳米尺度下的生物学效应, 同时低毒性纳米材料的设计, 也是纳米技术安全应用的基础, 是保障纳米技术可持续发展的基础。

与传统毒理学不同, 纳米毒理学主要研究纳米材料与生物系统界面之间的相互作用^[3], 即在“纳米-生物”界面中包含有纳米材料表面与生物成分表面(如蛋白质、膜、磷脂、内吞小泡、细胞器、DNA 和生物流体等)之间的物理化学相互作用的动态过程, 这些过程包含纳米材料与生物系统中各种生物分子之间的动力学和热力学水平的交换反应。这里的“纳米-生物界面”由 3 个交互部分组成(图 1): (1) 纳米颗粒的表面特性(决定于纳米颗粒的物理化学组成); (2) 固-液界面变化, 纳米颗粒与周围介质发生相互作用而形成, 并随之而变化; (3) 固-液界面与生物体系中生物膜等的接触界面。纳米颗粒与蛋白质, 生物膜、

细胞、DNA 和细胞器作用的界面反应,导致纳米颗粒的蛋白质包裹、膜包裹等,然后进入细胞并发生进一步的生物催化反应,从而可能产生生物相容性或生物有害性的结果.产生这些完全迥异结果的主要原因是纳米材料独特的物理化学性质(如小尺寸效应、量子效应和巨大比表面积等)以及生物分子在纳米颗粒表面可能被诱导产生相变、自由能释放、结构改变和分散改变等界面反应.探索“纳米-生物”系统界面反应与纳米颗粒的尺寸、结构、表面化学、表面粗糙度和包裹壳等这些纳米特性所产生的“剂量-效应”关系,不仅是纳米材料毒性研究中重要的科学问题,也可预测纳米颗粒的结构性质与其生物活性的相关性.这些知识对发展具有应用前景的安全纳米材料和纳米技术非常重要.

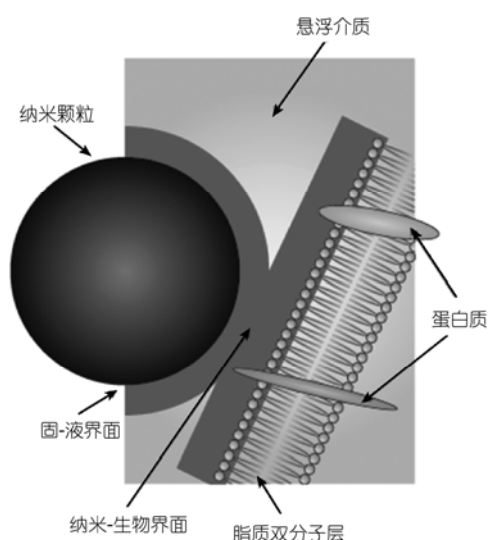


图1 纳米颗粒与脂质双分子层的相互作用界面^[3]

1 纳米尺寸-毒理学效应关系

1.1 急性毒性中的纳米尺寸效应

在城市环境和某些工作环境场所中,存在浓度极高的粒径 $<100\text{ nm}$ 的空气传播颗粒物.根据流行病学的发现,大气环境中的超细颗粒(纳米颗粒)比微米颗粒对人体健康造成的危害更大.引起心血管和呼吸道疾病死亡的危险性与空气中的细颗粒密切相关,在呼吸相同质量的颗粒物的情况下,尺寸越小,毒性越重^[4].这是人们为何高度关注并在不断讨论纳米材料对呼吸系统和心血管系统的毒性影响的重要原因.聚四氟乙烯(PTFE)作为低摩擦材料和电绝缘

体被广泛应用于工业中,因其化学稳定性和耐热性而被认为是无毒或生理、化学惰性的材料.然而,最近发现PTFE经过加热产生的难闻烟雾主要由纳米颗粒组成,其毒性大小具有尺寸依赖性^[5].而且已报道有吸入PTFE纳米颗粒导致死亡事故的发生^[6].暴露于加热的PTFE烟雾中的工人,先出现急性肺水肿、然后严重的血氧过少,室性心动过速,最后血压丧失并死亡.经医疗后,幸存的病人也会出现致命性的呼吸道并发症.进一步研究发现,这些毒性主要来自于新生成的PTFE纳米颗粒,经过吸入暴露引起了致命的毒性反应.2009年6月北京朝阳医院的医生在《欧洲呼吸病杂志》上报道了中国工厂操作含纳米颗粒涂料的工人死亡的案例.这些工人的肺功能全部丧失.虽然致使工人死亡的真实机制还有待进一步的研究^[7],然而该事件已引发了*Science*, *Nature*, *Nature Nanotechnology*等期刊及公众媒体对纳米材料安全性问题的高度关注.最近,我们研究发现,实际上引起工人死亡的真实原因与涂料中含有的纳米颗粒关系甚少(相关结果会在近期发表).美国国家职业安全与健康研究院(NIOSH)的测试表明,在实验室规模的碳纳米管(CNTs)生产过程中,空气中单壁碳纳米管(SWCNTs)的峰值浓度约为 53 mg/m^3 ,而多壁碳纳米管(MWCNTs)约为 480 mg/m^3 ,工人每只手套上沉积的SWCNTs可达 $0.2\sim 6\text{ mg}$ ^[8-10].这些碳纳米管将成为工作环境中的职业人群吸入纳米颗粒的主要来源.

一部分人造纳米颗粒具有大气纳米颗粒类似的生物学效应.比如,纳米颗粒进入血液,与血细胞反应形成血栓毒理学现象,在两者都有报道^[11].不同类型纳米颗粒对心血管和肺系统产生的副反应均存在“温和-严重-急性”几个层次.尺寸与比表面积密切相关,因此与纳米材料引起肺炎和氧化应激的潜力直接相关,故成为纳米毒理学研究中的重要因素,比如决定纳米颗粒在体内沉积部位的关键因素.尺寸小于 50 nm 的颗粒经吸入暴露,呼吸道沉积率非常高.在沉积纳米颗粒的体内迁移过程中,颗粒尺寸也扮演着重要角色.例如,粒径在 $10\sim 50\text{ nm}$ 的颗粒易从呼吸道的肺泡区域迁移到肺间隙位置或中枢神经系统等其他器官.在纳米毒理学研究中,人们已普遍承认“尺寸-效应”关系的重要作用.对金属纳米颗粒以及高反应性的其他纳米颗粒,尺寸影响毒性的根源可以归因于纳米尺度下的巨大比表面积引起的超高反应活性.

对于纳米颗粒物质,由于其分散程度与表面积密切相关,因此,评价毒理学效应时比表面积(每克样品的表面积)通常是一个很重要的剂量单位,同等质量、同一物质的比表面积随尺寸减少而增大.当颗粒物的尺寸 $<100\text{ nm}$ 时,其表面分子数目(以颗粒表面分子的百分含量表示)与颗粒尺寸呈负相关.小尺寸颗粒的表面分子数目会急剧增加^[12,13].例如,直径 30 nm 的颗粒表面分子约占 10% ,直径小到 10 nm 约占 20% ,而直径小到 3 nm 时的表面分子增加到 50% .材料的反应活性很大程度上和颗粒表面的分子或原子数目直接相关,因此是决定纳米颗粒化学性质和生物效应的关键因素.

由化学活性物质组成的纳米材料,其巨大的比表面积直接关系超高反应活性.这与化学中的碰撞理论相符,颗粒的高碰撞概率必定导致反应截面增大.因此,在生物体系的微环境中,与相同组成的微米物质相比,纳米颗粒表现出较高的反应活性,这些都是体内产生更严重生物毒性的潜在因素.我们研究了用途最广泛的金属纳米材料,如纳米铜、纳米锌等,利用动物实验对它们的急性毒性进行了系统研究^[14~20].同时用相应的微米材料作为对照,可以明确地解释纳米特性本身所带来的毒理学效应,并且有助于发现它们到达纳米尺寸以后的毒理学行为的变化规律.小鼠暴露铜、锌纳米颗粒与微米颗粒以后的急性毒理学效应^[14~20]显示出相当大的尺寸依赖性,急性毒性随颗粒尺寸的减小而成线性增长趋势(图2).铜纳米颗粒进入消化道后,在胃液的酸性环境(pH 约为2)中,随着尺寸的减小,超高反应活性的纳米金属颗粒可迅速转化成离子状态.与此同时,纳

米铜比微米铜消耗氢离子的速度快很多^[16,19,20],纳米铜的离子化速率比微米铜的大.一方面这会造成体内铜离子过载而产生毒性,引起许多功能性蛋白的结构丧失,同时也因为消耗生物微环境中大量的氢离子而导致碱中毒.这些因素是铜纳米颗粒产生高毒性的原因.

铜微米颗粒($17\text{ }\mu\text{m}$)、铜纳米颗粒(23.5 nm)、以及铜离子($\text{CuCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$)在小鼠经口暴露的半致死剂量 LD_{50} 分别为 413 , >5000 , 110 mg/kg 体重^[19].从暴露小鼠器官(脾、肾)形态学变化的直接观察也得到同样的结果.经微米铜颗粒暴露的器官,几乎与对照组相同;而经纳米铜颗粒暴露的小鼠,其脾和肾中表现出明显的变化,如脾萎缩等.惰性微米铜仅在最高剂量 5000 mg/kg 时,引起肠梗塞.对纳米铜颗粒毒性机制的进一步研究发现,在胃液中,活性很高的纳米铜可被迅速转化成离子状态,而快速迁移到肝和肾,进行代谢和排泄.这样,由于纳米铜颗粒快速产生大量的铜离子,引起体内铜离子过载,导致肝、肾组织损伤等病理学变化以及组织功能性破坏^[19].同时,高反应活性的纳米铜颗粒迅速而又过度地消耗 H^+ ,形成大量的 HCO_3^- 贮存体内,致使代谢性碱中毒.此外,未离子化的纳米铜可通过肠内淋巴组织迁移到脾脏组织,从而诱使脾脏发生显著变化.尺寸不是传统毒理学考虑的导致毒性效应的因素之一,因此在原有毒理学的理论框架下,势必需要引入新的概念和参数,同时建立新的知识体系.值得提出的是,这种尺寸-毒性关系只存在金属纳米颗粒中,而对于其他纳米颗粒如碳纳米管、金属氧化物纳米颗粒和有机纳米颗粒等纳米材料,不是都具有这种“尺寸-毒性关系”的规律,必须根据个案的研究结果进行分析.

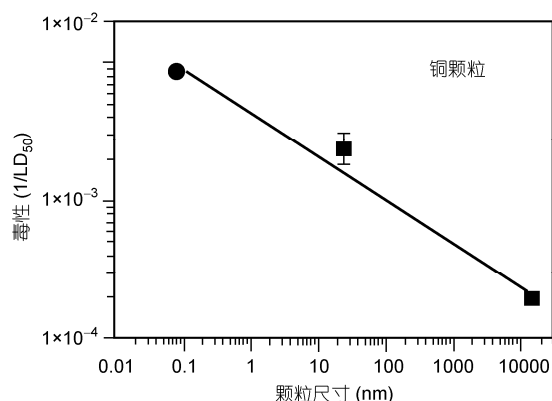


图2 铜颗粒的急性毒性与纳米尺寸的相关性
“■”代表金属铜颗粒,“●”代表铜离子(Cu^{2+})

1.2 作用器官的选择性与纳米尺寸效应

金属纳米颗粒具有哪些共通的毒理学特性?这是令人非常感兴趣的问题.为此,我们利用前面建立的金属纳米颗粒的毒理学评价流程和方法,研究了 58 nm 金属锌纳米颗粒单次口服的急性毒性^[18].剂量为 5 g/kg 体重,这是传统毒理学判定有毒和无毒的临界剂量.同时以微米($1.0\text{ }\mu\text{m}$)锌粉做对照实验.研究表明,与空白组和微米锌颗粒暴露组比较,纳米锌暴露组的小鼠出现了明显的胃肠道反应和体重减轻等症状,实验中纳米暴露组有2只小鼠(1只雌鼠和1只雄鼠)死亡.死亡小鼠的病理解剖表明,是由于纳

米锌颗粒在生物体内容易发生团聚而导致的机械性肠梗阻引起死亡。而微米组的小鼠则无此现象。我们对纳米锌暴露小鼠组的肝、肾、心脏进行了组织病理学检查,发现引起肝、肾、心脏损伤,出现肾小球肿胀、肾小管内蛋白管型、肝组织的水肿恶化和坏死以及心血管细胞的脂肪恶化。微米组也发现有类似的变化,但是程度轻微。58 nm-Zn 和 1 μ m-Zn 颗粒暴露小鼠的血常规指标中血小板(PLT)、红细胞体积分布宽度(RDW-CV)、血色素(HGB)和红细胞压积(HCT)水平发生异常变化。这表明无论是 58 nm-Zn 或是 1 μ m-Zn 的摄入均可能导致贫血。不同的是,58 nm-Zn 组的小鼠的 PLT 和 RDW-CV 水平异常升高,与此同时 HCT 和 HGB 水平却显著降低。这些结果表明,纳米锌的摄入引起的贫血要比微米锌更为严重。血清 BUN 和 CR 是目前反映肾功能损害较为灵敏的生物指标,微米锌的暴露导致了小鼠血清 BUN 和 CR 水平显著升高,而纳米锌暴露组小鼠未观察到这两个指标有显著变化。让人惊讶的是,病理解剖和进一步的组织病理学研究却发现,纳米锌颗粒比微米锌颗粒诱导了更为严重的肾损伤。

有意思的是,当我们进一步对肝损伤情况进行分析时,却发现了相反的趋势:微米尺寸的锌比纳米尺寸的锌颗粒引起了更严重的肝损伤。血清生化分析表明^[18,21,22],微米锌和纳米锌组的小鼠乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酯酶(ALP)、胆甾醇酯(CHE)、总蛋白量(TP)、白蛋白(ALB)、血浆尿素氮(BUN)、肌氨酸酐(CR)、羟丁酸脱氢酶(HBD)的血清生化水平都显著升高:口服 5 g/kg 体重的微米锌和纳米锌颗粒均导致小鼠肝损伤。与纳米铜不同的是,1.0 μ m 组的小鼠这些指标的升高程度较 58 nm 组明显,这意味着微米锌比纳米锌颗粒导致了更严重的肝损伤。这与前面的肾脏损伤,以及对血液系统的损害的趋势正好相反。

分析上述研究结果,小尺寸的纳米锌引起贫血比大尺寸微米锌更为严重,纳米锌引起肾损伤比微米锌颗粒也更为严重;然而,大尺寸微米锌引起的肝损伤却比小尺寸的纳米锌更严重。因此,针对不同的靶器官,纳米材料所产生的毒理学效应很难根据其原有的常规(微米)材料进行外推。这些结果也显示出纳米毒理学研究的复杂性,如果选择不同观察对象如靶器官,你可能得到完全相反的结论。这很容易误导对纳米材料或纳米产品的安全性评价。因此,

获得尽可能全面的毒理学信息,是准确评价纳米安全性的关键。这与传统的毒理学有很大的不同,传统毒理学数据的外推性比纳米毒理学更好也更准确。

1.3 毒性级别的判定与纳米尺寸效应

传统毒理学通过毒性级别来对物质的安全性进行分类。其分类法是否适用纳米材料,一直是大家十分关注的问题。为此,我们研究了工业生产量最大的新材料,金属氧化物纳米材料。我们利用动物实验研究了几类用途最广的金属氧化物纳米材料的毒理学效应和它们的尺寸效应,如纳米二氧化钛^[23-32]、纳米氧化锌^[33-36]和纳米氧化铁^[37-45]等。

Fe₂O₃ 纳米颗粒的磁性尤其在医学领域应用前景最广。但是作为高氧化-还原性的过渡金属元素的氧化物,其生物安全性问题也备受关注。我们研究了 Fe₂O₃ 纳米颗粒经模拟呼吸(气管灌注)暴露后的肺部毒性和引起凝血的风险,以及其毒理学效应与纳米尺寸、剂量和时间的关系^[40,41]。比如,尺寸为 22 和 280 nm,剂量相同,两种尺寸的 Fe₂O₃ 纳米颗粒能够导致肺损伤。与 280 nm 的颗粒相比,22 nm 纳米 Fe₂O₃ 颗粒可能增加微脉管的渗透性和肺上皮细胞的胞溶作用,显著地改变血凝时间。同时发现,Fe₂O₃ 颗粒可以沿着嗅觉神经和三叉神经的传感神经元进入中枢神经系统,诱导大脑海马 CA3 区神经元细胞的空泡变性。不仅如此,22 和 280 nm Fe₂O₃ 纳米颗粒在脑中具有不同的输运模式^[37-39,43]。若仅从传统的毒理学知识体系,它们化学组成相同,剂量相同,结果应该是一致的。因此,对于纳米材料,在建立安全标准和评价体系时,仅有传统的毒理学知识和评价体系是不够的。

TiO₂ 纳米颗粒在工业产品、化妆品和医学等领域应用广泛。与前面讨论的化学活性很高的金属纳米颗粒不同,TiO₂ 属于化学惰性纳米材料,进入生物机体后,与很少与周围环境发生直接的化学反应,诱导各种病理学的毒性反应^[23-32]。通过比较研究 25, 80, 155 nm 三种不同尺寸的 TiO₂ 颗粒对成年小鼠的毒性,我们发现 TiO₂ 纳米颗粒的急性毒性相对较低。155 nm 的 TiO₂ 颗粒悬浮液的最大口服剂量高达为 5 g/kg 体重,单次口服,两周内小鼠无明显急性毒性。根据全球化学品分类标准(GHS),155 nm 的 TiO₂ 颗粒属于无急性毒性级别^[27]。

尽管如此,当其尺寸从 155 nm 减小到 80 或 25

nm 时, TiO_2 纳米颗粒引起了一系列毒性反应, (1) 肝脏毒性(引起小鼠鼠肝损伤): 如雌性小鼠肝脏变化系数高, 血清生化参数(丙氨酸转氨酶/天门冬氨酸转氨酶 ALT/AST, 乳酸脱氢酶 LDH)和肝脏组织病理学改变(围绕中央静脉的肝水肿和肝细胞坏死); (2) 肾脏毒性: 如血清尿素氮(BUN)水平增加和肾脏组织病理学变化等; (3) 心肌受损: 血清乳酸脱氢酶(LDH)和 α -羟丁酸脱氢酶(HBDH)的显著变化. 然而, 在肺、脾、睾丸、卵巢等器官组织未观察到反常的病理学变化. 定量分析 TiO_2 纳米颗粒在小鼠生物组织的分布发现, TiO_2 颗粒经胃肠道摄取后, 主要分布在肝、脾、肾和肺组织, 但是却没有观测到脾脏毒性和肺毒性. 这可能因为, 一方面即使 80 nm 或小到 25 nm 的 TiO_2 , 它们到达脾脏和肺以后也较容易被代谢, 另一方面, 它们在体内能够被转运或迁移到其他组织或器官^[23-27].

最近有研究报道, TiO_2 颗粒吸入毒性也随尺寸的减少而急剧增加^[46]. Churg 等人^[47]研究了 120 和 21 nm TiO_2 颗粒植入大鼠气管的情况. 暴露 7 天后, 两种尺寸的颗粒都能够从上皮迁移到上皮深层, 对于 120 nm 颗粒, 上皮和上皮下的比率约为 2:1, 对于 21 nm 颗粒约为 1:1, 吸入颗粒的迁移量依赖于尺寸大小^[48]. 此外, 在长期毒性研究中, 大鼠分别吸入约 250 和 20 nm TiO_2 颗粒, 即使吸入 20 nm 颗粒的质量浓度比 250 nm 颗粒的低 10 倍之多, 仍引起相同的肿瘤诱发发生^[49].

与大尺寸相比, 吸入的小尺寸纳米颗粒可以显著增加引起炎症的程度^[50,51]. 在 TiO_2 纳米颗粒吸入暴露的亚慢性实验中, Oberdörster 等人^[52]仔细分析了纳米颗粒的沉积、清除、滞留、迁移和溶解等过程的毒性代谢动力学行为. 大鼠分别暴露于 20 和 250 nm TiO_2 颗粒 3 个月以后, (1) 两种尺寸颗粒在肺部的保留能力具有显著性差异, 小尺寸颗粒的清除率明显低于大尺寸的颗粒. 小尺寸颗粒迁移到细胞间隙位置和整个淋巴结的速率远高于大尺寸颗粒; (2) 较大的 TiO_2 纳米颗粒可引起肺效应, 包括 II 期细胞增殖、肺间质纤维化病灶和严重、持续性地肺巨噬细胞损伤. 这些结果表明, 同一成分纳米颗粒, 尺寸会直接影响其体内毒代动力学行为.

然而, 氧化锌纳米颗粒的毒理学行为却与氧化钛纳米颗粒不同, 甚至出现相反的趋势. 我们研究了 20 和 120 nm 的 ZnO 在不同剂量(1, 2, 3, 4, 5 g/kg)下

的急性口服毒性^[33,35]. 根据现有的全球化学品分类标准(GHS), 无论 20 nm 或是 120 nm 的 ZnO 纳米材料, 均属无急性毒性级别. 然而, 定量分析它们的体内生物分布发现, 氧化锌纳米颗粒在胰腺、肾、骨骼中有聚集, 心肌中锌的含量也有轻微升高. 血液学结果显示, 低、中剂量的 20 nm-ZnO 和高剂量的 120 nm ZnO 诱导了血液黏度的升高. 不仅如此, 病理学结果表明, 120 nm ZnO 暴露导致小鼠胃、肝、心肌和脾脏组织病理损伤呈现“正的剂量-效应关系”, 然而, 让人惊讶的是, 20 nm 的 ZnO 暴露小鼠组, 肝、脾、胰腺和心肌的损伤均呈现“负的剂量-效应关系”(图 3): 剂量越大, 损伤越小. 化学组成相同, 剂量相同的纳米颗粒, 当尺寸变小的时候, 出现了完全逆转的毒理学行为. 这些现象的发现, 今后需要很多的研究工作才能深入理解.

1.4 呼吸系统毒性的纳米尺寸效应

事实上, 呼吸系统毒性表现出更为敏感的纳米尺寸效应. 美国毒理学家 Oberdörster 等人^[53]对不同尺寸的 PTFE 颗粒的毒性进行了系统研究. 他们发现大鼠吸入浓度 $<60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的 26 nm 的 PTFE 颗粒, 便可引起死亡. 这说明其毒性极大, 因为 $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的吸入浓度是一个非常低的剂量, 而结果却导致急性出血性肺炎, 大鼠暴露 10~30 min 后死亡. PTFE 烟雾颗粒尺寸(~ 16 nm)越小, 其毒性越严重. 当大鼠吸入质量浓度低至约 $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 仅 15 min 时, 发现大鼠出现更加严重的肺水肿、肺出血等现象, 具有较高的死亡率(图 4)^[5]. 新鲜的聚四氟乙烯烟雾产生几分钟后, 颗粒自凝形成 >100 nm 尺寸的颗粒, 此时, 便不会引起暴露动物的毒性反应. 颗粒毒性的减弱可能归因于初始颗粒(~ 16 nm)的团聚作用形成了毒性很小的大颗粒(>100 nm). 这显然和颗粒表面的化学活性减弱有关.

在传统毒理学研究中, 颗粒尺寸不被认为是决定毒性的一个因素. 然而, 对于纳米材料来讲, 这种概念需要被修正. 相关研究已表明, 纳米尺寸与体内的毒理学效应直接相关. 在某些情况下, 颗粒尺寸的变化甚至可完全逆转其毒理学行为. 某些纳米材料在一定的尺度有较高的毒性, 而在另外的尺度却是惰性和安全的. 因此, 在实际应用研发之前, 人们除了需要建立传统的剂量-效应关系以外, 还需要建立纳米尺寸-效应关系, 这样可以根据给定纳米物质的

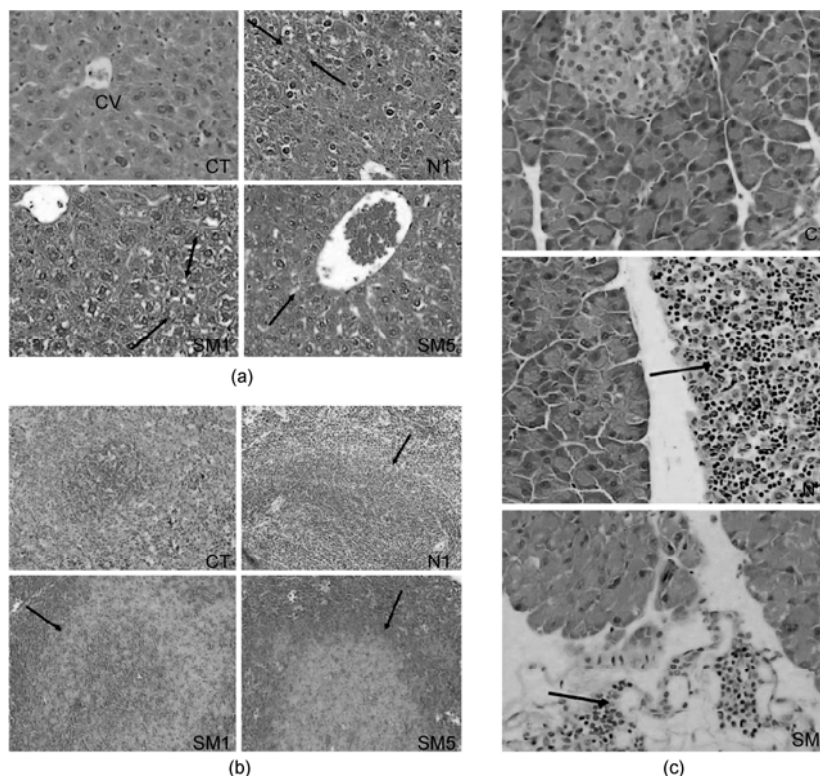


图 3

(a) ZnO 纳米颗粒暴露后第 14 天, 小鼠肝脏的病理变化. CT: 对照组; N1: 20 nm ZnO 暴露组, 剂量 1.0 g/kg(箭头指示肝小叶边沿的水肿和变性); SM1: 120-nm ZnO 暴露组, 剂量 1.0 g/kg(箭头指示肝门区域的水肿和变性); SM5: 120-nm ZnO 暴露组, 剂量 5 g/kg(箭头指示肝实质细胞中心叶脉区的水肿和变性). (b) ZnO 纳米颗粒暴露后第 14 天, 小鼠脾脏的病理变化. CT: 对照组; N1: 20 nm ZnO 暴露组, 剂量 1.0 g/kg; SM1: 120-nm ZnO 暴露组, 剂量 1.0 g/kg; SM5: 120-nm ZnO 暴露组, 剂量 5 g/kg. (c) ZnO 纳米颗粒暴露后第 14 天, 小鼠胰腺的病理变化. CT: 对照组; N1: 20 nm ZnO 暴露组, 剂量 1.0 g/kg(箭头指示 ZnO 纳米颗粒引起胰腺产生的慢性炎症细胞和淋巴细胞); SM5: 120-nm ZnO 暴露组, 剂量 5 g/kg^[33]

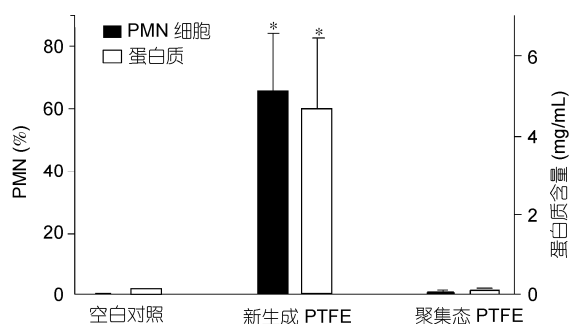


图 4 呼吸系统毒性的尺寸效应

F-344 大鼠吸入相同质量($50 \sim 70 \text{ mg/m}^3$)的新生成(15 nm)的和聚集态(110 nm)的聚四氟乙烯颗粒 15 min, 4 h 后大鼠的肺灌洗液参数($n = 5$, 平均数 $\pm$ SD, * $P < 0.05$)^[5]

安全尺度, 在实际应用中最大限度地保留其理想的功能特性, 获得安全的纳米产品。

2 纳米结构-毒理学效应关系

以典型的人造纳米材料, 碳纳米材料为例来探讨这个问题. 碳纳米材料家族主要有单壁碳纳米管(SWCNTs)(图 5(a))、多壁碳纳米管(MWCNTs)(图 5(b))、富勒烯 C_{60} (图 5(c))和金属富勒烯(图 5(d)). 除金属富勒烯外, 其他三类都是由碳原子组成的结构不同的碳的同素异形体. SWCNTs 是平均直径 1.4 nm, 长度从 10 nm 到微米范围, 由石墨层卷成圆柱状的一维结构^[54]. MWCNTs 是由不同直径的 SWNTs 环形围绕同一中心而组成的, 相邻的石墨层间等距的嵌套管状结构^[54]. 它们被广泛应用在高科技产业和医学诊断、治疗和药物输送中. 以碳纳米管为例, 它的比重只有钢的六分之一, 而强度是钢的 100 倍, 导电率是铜的 10000 倍. 这些奇异的物理化学性能, 也使其生物安全性备受争议和关注。

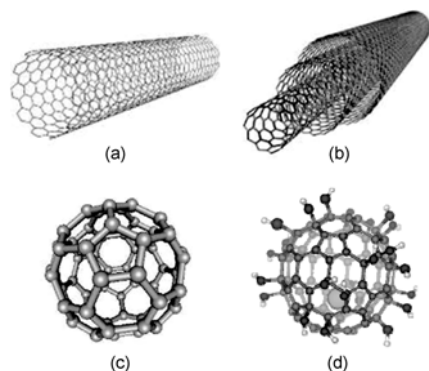


图5 典型的碳纳米材料

(a) 单壁碳纳米管; (b) 多壁碳纳米管; (c) 富勒烯 C₆₀; (d) 金属富勒烯(衍生物)

根据建立在“剂量-效应关系”基础上的现有毒理学理论,如果暴露途径相同,对于相同化学成分的物质,剂量决定毒性.它对纳米材料是否适用?然而,外源性化学物质的毒性与其本身的结构也密切相关,物质结构不可避免地影响其在生物机体的活性、强度、结合位点(靶向性)以及动力学性质等.对纳米材料而言,结构性质可能是决定其纳米毒性的比较敏感和根本性的因素.碳纳米材料的化学成分都是碳原子,但是其纳米结构不同.而纳米结构参数,恰恰不是传统毒理学所考虑的因素,是否会导致新的毒理学效应?

为此,我们利用肺巨噬细胞模型首先研究了 SWCNTs、MWCNT10 (直径范围是 10~20 nm) 和 C₆₀ 三种纳米材料对巨噬细胞的毒性,以及对细胞结构与功能的影响(图 6)^[55]. 巨噬细胞的生物学功能主要是吞噬外来异物,保护生命过程不受外来毒物的损害.经过 6 h 的相互作用,单壁碳纳米管在很低剂量 (0.38 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 下,能产生明显的细胞毒性,且随剂量的升高急剧上升,具有明显的“剂量-效应关系”;但是同样是由碳原子组成的富勒烯(C₆₀)的剂量从 0.38 上升到高达 226.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,其细胞毒性变化很小,没有明显的“剂量-效应关系”,如图 6 所示.进一步研究表明,尽管这三种纳米材料的化学组成相同,在相同的剂量下,它们的细胞毒性却不相同,且有如下毒性顺序:单壁碳纳米管>多壁碳纳米管>富勒烯.通过对细胞功能的研究中我们进一步发现,单壁碳纳米管在很低剂量 0.38 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 就会损害肺巨噬细胞的吞噬功能,而多壁碳纳米管和富勒烯在 10 倍的剂量下 (3.06 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 才导致对吞噬功能的损害(如细胞坏死、

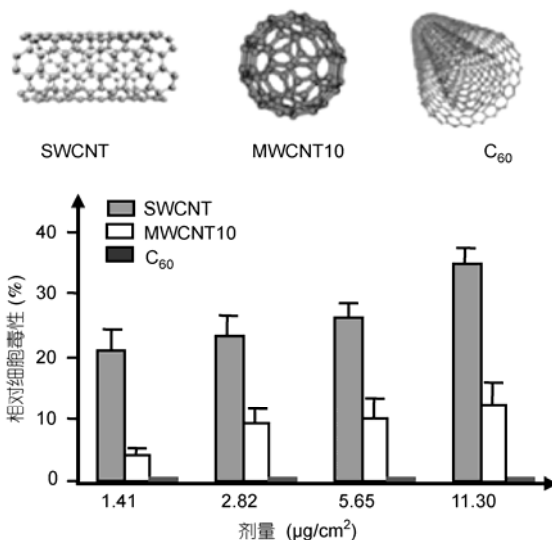


图6 细胞毒性与纳米结构的效应关系

不同剂量下 SWCNTs, MWCNT10 (10~20 nm), C₆₀ 的细胞毒性. 碳纳米材料的细胞毒性大小顺序依次为: SWCNT>MWCNT10>C₆₀^[55]

细胞凋亡和细胞器的变化等). 同时发现,一些吞噬了碳纳米管的肺巨噬细胞会失去吞噬其他异物的能力. 动物实验结果也证实,吸入 SWCNTs 的小鼠产生比石英颗粒更为严重的肺毒性. 而且在没有引起任何炎症的情况下,导致肺部多灶性肉芽肿^[56]. 此外,通过模拟计算也发现 SWCNT 对生物膜的扰动远远大于 MWCNT,也进一步说明了这种实验现象^[56].

尽管这些碳纳米材料的化学成分相同,但是在相同的剂量下,它们的细胞毒性却不相同:单壁碳纳米管>多壁碳纳米管>富勒烯,存在明显的“纳米结构-效应”关系. 根据传统毒理学理论,化学组成相同的物质,在相同的剂量下,它们产生的毒理学效应应该相近. 然而,单壁碳纳米管、多壁碳纳米管和富勒烯尽管化学组成相同,由于它们的纳米结构不同,在相同的剂量下,它们导致不同的生物活性. 因此,除了传统的“剂量-效应关系”之外,纳米毒理学需要考虑新的“纳米结构-效应关系”、“纳米尺寸-效应关系”等.

3 剂量-效应关系与纳米颗粒的安全剂量

一百多年以来,“剂量-效应”关系一直被称为纳米毒理学的最高法则. 无论是传统毒理学,或是纳米毒理学,剂量是决定毒理学效应的一个最为重要的因素. 只是在纳米毒理学研究中,“剂量”的精确测定比较困难. 通常,暴露剂量越高,毒性作用程度或影响个体的百分比将会越大. 实际上,如果某些化学试

剂致使生物机体损伤,其中毒性质具有剂量-效应关系。现有的实验数据也证实,各种纳米材料的毒理学行为,基本上具有剂量依赖关系。我们前面讨论过的铜纳米颗粒的毒性,就直接与暴露剂量相关^[19]。图7为23.5 nm铜颗粒经口暴露剂量与小鼠死亡率之间的关系,这种“S”形变化趋势,与传统毒理学的规律是类似的。小鼠的病理学变化也说明,主要器官的损伤具有明显地剂量相关性,暴露剂量越高,器官受损程度越严重。

碳纳米管的毒理学性质也存在剂量-效应关系。碳纳米管经气管灌注后,SWCNTs和MWCNTs均可以诱导剂量依赖性的上皮肉芽肿和间质炎症^[57]。在我们的研究中,也发现SWCNTs和MWCNT10(10~20 nm)与肺巨噬细胞(AMs)作用产生的细胞毒性,同样具有剂量-效应关系(图8)^[55]。

由于体外暴露或体内转运过程中,纳米颗粒可能聚集成较大尺寸的颗粒,人们观察到的结果可能

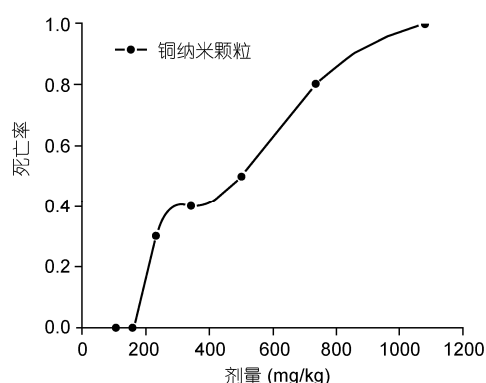


图7 不同剂量的铜纳米颗粒(23.5 nm)引起小鼠死亡率的“S”形变化曲线^[19]

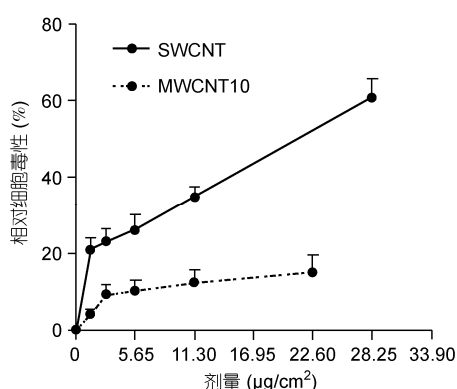


图8 不同剂量的SWCNTs和MWCNT10与肺巨噬细胞作用6 h后,产生的细胞毒性与剂量的关系($P < 0.05$)^[55]

与真实的效应和动力学行为有偏差。纳米颗粒在吸入暴露中,经常发现有不遵循暴露剂量-效应关系的例子。比如,有研究发现,10 mg/m³, 20 nm的TiO₂纳米颗粒可比250 mg/m³, 300 nm TiO₂纳米颗粒更严重地诱发肺癌^[49]。人们在进行纳米毒理学的研究时,需在传统毒理学的“剂量-效应”中引入新的概念。而且,在建立纳米毒理学研究模型时,人们还需要考虑影响毒性的剂量、尺寸和表面等的协同效应,而单独使用质量浓度的传统剂量方法评估纳米毒理学研究显然不全面。在许多研究中,人们也已观察到颗粒表面积与毒理学效应的相关性。Oberdörster根据颗粒表面积,修正了传统的剂量的表达方式,以TiO₂纳米颗粒表面积为函数变量表示了响应曲线(图9)^[58]。在纳米毒理学研究中,纳米颗粒表面积也可能是一个灵敏的参数。

刘元方等人^[59]研究了牛磺酸修饰的多壁碳纳米管(tau-MWCNTs)的生物学行为,发现它长时间滞留在肝脏内,对肝脏发育指数的影响很小。从2 mg/kg到100 mg/kg如此大的剂量范围,在暴露以后长达60 d的时间里,肝脏发育指标的变化没有显著的统计学差异。分析大鼠血清GSH水平和SOD活性变化,在高剂量下(60和100 mg/kg),在15和30 d发生了轻度的肝脏氧化性损伤。到60 d以后,肝脏氧化性损伤得到了恢复。尽管如此,暴露15 d以后,检测到tau-MWCNTs引起的肝脏细胞凋亡。从各个方面进行分析,对于tau-MWCNTs的安全剂量,可以设定在2 mg/kg体重以下。

我们可通过剂量-效应曲线,构建已确定尺寸、表面积或结构的纳米物质的安全剂量。在开发纳米

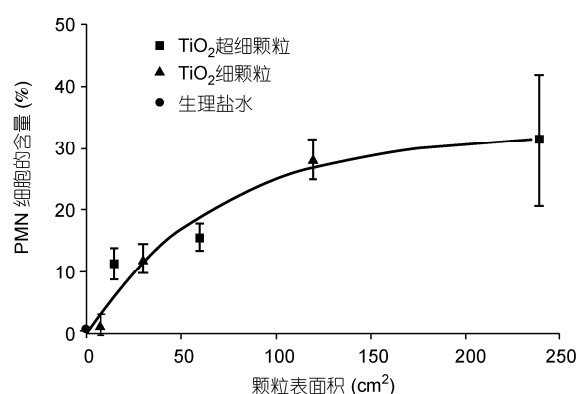


图9 大鼠气管滴注TiO₂超细颗粒(20 nm)和细颗粒(250 nm) 24 h后的剂量-效应关系^[13]

材料的实际使用之前,我们可以对给定参数的纳米材料可能潜在的健康效应进行充分的预测和评估,设计出安全可靠的纳米产品. 如果我们的企业在开发产品之前,没有科学的数据进行安全性预测,那么,等到产品生产使用以后,才发现有潜在的安全因素,那我们不仅浪费投资,更主要的是浪费时间,失去在国际竞争中抢占先机的机会,同时也会丧失消费者和市场的信用. 这对纳米科技的顺利发展将产生深远的不利影响.

4 展望

尽管过去几年,全世界在纳米毒理学与安全性的研究方面取得了大量的创新性成果,但是,已有的纳米毒理学研究结果,存在3个突出的问题. (1)发现了一系列复杂的毒理学现象,但是机制不清; (2)研究在大剂量急性暴露下引起的毒性反应,虽然可用于突发事故的安全性评估,但对纳米材料含量低的纳米产品并不适用; (3)实验室模拟为主,缺乏实际工作现场直接相联系的研究工作,如果用目前的研究数据建立对生产场所的安全评价,则可能导致失真. 目前,纳米安全性评价方法的空白使人们很容易把其他因素引起的综合效应,一概归咎于纳米

材料.

纳米毒理学与安全性的研究工作,正在从单纯成分的纳米材料,发展到复杂成分的纳米产品,纳米产品需要公众接受和市场,有市场才有社会效益和国家的经济利益. 由于欧盟和美国迅速转向支持市场纳米产品的安全性研究,学术界为了适应和满足国家需求,进行研究方向和研究内容调整,从对单纯成分的纳米材料毒理学效应的研究,发展到现在重视市场复杂成分的纳米产品研究. 在未来5~10年,主要将围绕纳米毒理学效应这个关键科学问题,对以下方面开展系统深入的研究: (1)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; (2)应用广泛的重要纳米材料的生物效应与安全性的分子作用机制; (3)研究并建立纳米材料安全性评价方法与评估程序; (4)研究并建立纳米安全性评估方法,尤其是高通量筛选技术. 揭示纳米材料生物效应与安全性的分子机制,建立纳米科技发展的关键环节——工作场所与消费产品中的纳米安全性评价方法,构建评价体系,并为国家提出相应的评估程序. 推动纳米科技应用领域的大力发展,满足纳米科技可持续发展的需求.

参考文献

- 1 赵宇亮,柴之芳. 纳米毒理学——纳米材料安全应用基础. 北京: 科学出版社, 2010. 198–224
- 2 Zhao Y L, Nalwa H S. Nanotoxicology—Interactions of Nanomaterials with Biological Systems. California: American Scientific Publishers, 2007. 265–279
- 3 Nel A E, Madler L, Velegol D, et al. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nat Mater*, 2009, 8: 543–557
- 4 Samet J M, Dominici F, Curriero F C, et al. Fine particulate air pollution and mortality in 20 μ s cities, 1987–1994. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1742–1749
- 5 Johnston C J, Finkelstein J N, Mercer P, et al. Pulmonary effects induced by ultrafine ptfе particles. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000, 168: 208–215
- 6 Lee C H, Guo Y L, Tsai P J, et al. Fatal acute pulmonary oedema after inhalation of fumes from polytetrafluoroethylene (ptfe). *Eur Respir J*, 1997, 10: 1408–1411
- 7 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
- 8 Zhao Y L, Xing G M, Chai Z F. Nanotoxicology: Are carbon nanotubes safe? *Nat Nanotechnol*, 2008, 3: 191–192
- 9 Poland C A, Duffin R, Kinloch I, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol*, 2008, 3: 423–428
- 10 Kostarelos K. The long and short of carbon nanotube toxicity. *Nat Biotechnol*, 2008, 26: 774–776
- 11 Raloff J. Nano hazards. *Sci News*, 2005, 167: 179–179
- 12 Nel A, Xia T, Madler L, et al. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*, 2006, 311: 622–627
- 13 Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect*, 2005, 113: 823–839
- 14 Zhang Y, Li B, Chen C Y, et al. Hepatic distribution of iron, copper, zinc and cadmium-containing proteins in normal and iron overload mice. *BioMetals*, 2009, 22: 251–259

- 15 Liu Y, Gao Y X, Zhang L L, et al. Potential health impact on mice after nasal instillation of nano-sized copper particles and their translocation in mice. *J Nanosci Nanotechnol*, 2009, 9: 1–9
- 16 Meng H, Chen Z, Xing G M, et al. Ultrahigh reactivity and grave nanotoxicity of copper nanoparticles. *J Radioanal Nucl Chem*, 2007, 272: 595–598
- 17 Chen Z, Meng H, Yuan H, et al. Identification of target organs of copper nanoparticles with icp-ms technique. *J Radioanal Nucl Chem*, 2007, 272: 599–603
- 18 Wang B, Feng W Y, Wang T C, et al. Acute toxicity of nano- and micro-scale zinc powder in healthy adult mice. *Toxicol Lett*, 2006, 161: 115–123
- 19 Chen Z, Meng H, Xing G M, et al. Acute toxicological effects of copper nanoparticles *in vivo*. *Toxicol Lett*, 2006, 163: 109–120
- 20 Meng H, Chen Z, Xing G M, et al. Ultrahigh reactivity provokes nanotoxicity: Explanation of oral toxicity of nano-copper particles. *Toxicol Lett*, 2007, 175: 102–110
- 21 王天成, 汪冰, 丰伟悦, 等. 纳米锌粉对小鼠血常规和凝血指标的影响. *中国工业医学杂志*, 2006, 19: 267–268, 274
- 22 王天成, 汪冰, 丰伟悦, 等. 纳米锌对小鼠血清生化指标的影响. *中国公共卫生*, 2006, 22: 934–935
- 23 Wang J X, Chen C Y, Li Y F, et al. Biological effect of intranasally instilled titanium dioxide nanoparticles on female mice. *NANO: Brief Reports Rev*, 2008, 3: 279–285
- 24 Wang J X, Chen C Y, Liu Y, et al. Potential neurological lesion after nasal instillation of TiO₂ nanoparticles in the anatase and rutile crystal phases. *Toxicol Lett*, 2008, 183: 72–80
- 25 Wang J X, Chen C Y, Yu H W, et al. Distribution of TiO₂ particles in the olfactory bulb of mice after nasal inhalation using microbeam srxf mapping techniques. *J Radioanal Nucl Chem*, 2007, 272: 527–531
- 26 Wang J X, Liu Y, Jiao F, et al. Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles. *Toxicology*, 2008, 254: 82–90
- 27 Wang J X, Zhou G Q, Chen C Y, et al. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicol Lett*, 2007, 168: 176–185
- 28 王江雪, 陈春英, 孙瑾, 等. 用 srxf 研究纳米 TiO₂ 颗粒沿小鼠嗅觉神经系统的迁移. *高能物理与核物理*, 2005, 29(增刊): 76–79
- 29 王江雪, 李炜, 刘颖, 等. 二氧化钛纳米材料的环境健康和生态毒理效应. *生态毒理学报*, 2008, 3: 105–113
- 30 王江雪, 李玉峰, 周国强, 等. 不同暴露时间 TiO₂ 纳米粒子对雌性小鼠脑单胺类神经递质的影响. *中华预防医学杂志*, 2007, 41: 91–95
- 31 王天成, 贾光, 王翔, 等. 纳米 TiO₂ 和纳米 Al₂O₃ 对小鼠血清乳酸脱氢酶和 α -羟丁酸脱氢酶活力的影响. *现代预防医学*, 2007, 34: 405–406
- 32 王天成, 王江雪, 陈春英, 等. 大剂量纳米二氧化钛染毒对小鼠血清生化指标的影响. *工业卫生与职业病*, 2007, 33: 129–131
- 33 Wang B, Feng W Y, Wang M, et al. Acute toxicological impact of nano- and submicro-scaled zinc oxide powder on healthy adult mice. *J Nanopart Res*, 2008, 10: 263–276
- 34 刘红云, 白伟, 张智勇, 等. 纳米氧化物对斑马鱼胚胎孵化率的影响. *中国环境科学*, 2009, 29: 53–57
- 35 汪冰, 荆隆, 丰伟悦, 等. 同步辐射 X 射线小角散射法研究纳米 ZnO 和 Fe₂O₃ 颗粒在分散介质中的尺寸和形态. *核技术*, 2007, 30: 576–579
- 36 王天成, 贾光, 王翔, 等. 纳米铁、纳米氧化锌和纳米氧化镁对小鼠血清乳酸脱氢酶和 α -羟丁酸脱氢酶活性的影响. *实用预防医学*, 2006, 13: 1101–1102
- 37 Wang B, Feng W Y, Wang M, et al. Transportation of intranasal instillation of fine Fe₂O₃ particles in brain: Micro-distribution, chemical states, and histopathological observation. *Biol Trace Elem Res*, 2007, 118: 233–243
- 38 Wang B, Feng W Y, Zhu M T, et al. Neurotoxicity of low-dose repeatedly intranasal instillation of nano- and submicron-sized ferric oxide particles in mice. *J Nanopart Res*, 2009, 11: 41–53
- 39 Wang B, Wang Y, Feng W Y, et al. Trace metal disturbance in mice brain after intranasal exposure of nano- and submicron-sized Fe₂O₃ particles. *Chem Anal (Warsaw, Pol)*, 2008, 53: 927–942
- 40 Zhu M T, Feng W Y, Wang B, et al. Comparative study of pulmonary responses to nano- and submicron-sized ferric oxide in rats. *Toxicology*, 2008, 247: 102–111
- 41 Zhu M T, Feng W Y, Wang Y, et al. Particokinetics and extrapulmonary translocation of intratracheally instilled ferric oxide nanoparticles in rats and the potential health risk assessment. *Toxicol Sci*, 2009, 107: 342–351
- 42 李绍霞, 汪冰, 孟强, 等. 葡聚糖修饰 Fe₃O₄ 磁性纳米粒子的同步辐射光电子能谱研究. *核技术*, 2009, 32: 251–255
- 43 汪冰, 丰伟悦, 王萌, 等. 鼻腔滴入 Fe₂O₃ 细颗粒在小鼠嗅球中的微区分布及对其它微量元素的影响. *高能物理与核物理*, 2005, 29: 71–75
- 44 王天成, 贾光, 王翔, 等. 纳米氧化铁黄材料对小鼠血清生化指标的影响. *实用预防医学*, 2006, 13: 486–487
- 45 王云, 荆隆, 丰伟悦, 等. 同步辐射 X 射线小角散射法研究纳米铁材料在生物介质中的粒度分布. *核技术*, 2009, 32: 1–5

- 46 Wang B, Feng W Y, Zhao Y L, et al. Status of study on biological and toxicological effects of nanoscale materials. *Sci China Ser B-Chem*, 2005, 48: 385–394
- 47 Churg A, Stevens B, Wright J L. Comparison of the uptake of fine and ultrafine TiO₂ in a tracheal explant system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 1998, 274: 81–86
- 48 Lee K P, Trochimowicz H J, Reinhardt C F. Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1985, 79: 179–192
- 49 Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, et al. Chronic inhalation exposure of wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. *Inhalation Toxicol*, 1995, 7: 533–556
- 50 Li X, Gilmour P S, Donaldson K, et al. Free radical activity and pro-inflammatory effects of particulate air pollution (PM10) *in vivo* and *in vitro*. *Brit Med J*, 1996, 51: 1216–1222
- 51 Oberdörster G, Gelein R, Johnston C J, et al. Ambient ultrafine particles: Inducers of acute lung injury? In: Dungworth D L, ed. *Relationships Between Respiratory Disease and Exposure to Air Pollution*. Washington: ILSI Press, 1998. 216–229
- 52 Oberdörster G, Ferin J, Lehnert B E. Correlation between particle size, *in vivo* particle persistence, and lung injury. *Environ Health Perspect*, 1994, 102(Suppl 5): 173–179
- 53 Oberdörster G, Celein R M, Ferin J, et al. Association of particulate air pollution and acute mortality: Involvement of ultrafine particles? *Inhalation Toxicol*, 1995, 7: 111–124
- 54 Saito R, Dresselhaus G, Dresselhaus M S. *Physical Properties of Carbon Nanotubes*. London: Imperial College Press, 1998. 35–89
- 55 Jia G, Wang H F, Yan L, et al. Cytotoxicity of carbon nanomaterials: Single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene. *Environ Sci Technol*, 2005, 39: 1378–1383
- 56 Liu B, Li X Y, Li B L, et al. Carbon nanotube based artificial water channel protein: Membrane perturbation and water transportation. *Nano Lett*, 2009, 9: 1386–1394
- 57 Lam C W, James J T, Mccluskey R, et al. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol Sci*, 2004, 77: 126–134
- 58 Oberdörster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health*, 2000, 74: 1–8
- 59 Deng X Y, Jia G, Wang H F, et al. Translocation and fate of multi-walled carbon nanotubes *in vivo*. *Carbon*, 2007, 45: 1419–1424

Size and structure effects in the nanotoxic response of nanomaterials

CHANG XueLing¹, ZU Yan¹ & ZHAO YuLiang^{1,2}

¹CAS Key Lab for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

²National Center for Nanosciences and Technology of China, Beijing 100190, China

The biological effects and safety of nanomaterials are of particular significance in nanoscience, and are a key issue in the application of nanotechnology. Nanotechnology therefore needs breakthroughs in these two areas. First, precisely controllable and repeatable manufacturing processes must be developed on an industrial scale. Second, nanosafety knowledge and methodology must be developed, and safety assessment of nanoproducts must be given a regulatory framework. To prioritize the development of new technologies and to provide new products for the global market, the development of “safe products” must be considered of equal importance to the development of “leading technology”. This has become a national strategy in many countries, and it is why nanotoxicology has quickly become a scientific discipline in the past five years. It is now known that the toxicological effects of nanomaterials are related to many of their properties. In this article, we focus primarily on two of the most important ones: nanosize and nanostructure. The dose-effects on nanotoxic responses are also briefly discussed. Particular focus is given to the differences in dose-effect relationships in traditional toxicology and nanotoxicology. Finally, we discuss the need for future research. Specifically, we identify the most important research topics, which urgently need to be understood, because of the rapid development of nanotechnology and its applications.

nanotoxicology, nanosafety, nanosize-response, nanostructure-response, dose-response

doi: 10.1360/972010-1640