



纳米材料的毒理学研究进展

冯辰昀^{1,2,3}, 李旭东^{1,2}, 郑好婕³, 刘慧³, 龚夏丹³, 高瑜^{1,2*}

1. 福州大学化学学院肿瘤转移预警和预防研究所, 福州 350108

2. 福建省肿瘤转移药物干预重点实验室, 福州 350108

3. 福州大学化学学院, 福州 350108

*通讯作者, E-mail: ygao@fzu.edu.cn

收稿日期: 2021-06-03; 接受日期: 2021-08-18; 网络版发表日期: 2021-10-18

国家自然科学基金(编号: 81871481, 81571802)资助项目

摘要 在过去的几十年时间里, 纳米材料已经被广泛运用到美容、食品、工程、医疗等领域. 伴随着纳米材料的普及, 这些材料对人体、环境展现出的毒理特征也逐渐引起了人们的关注. 本文就纳米材料进入人体的传播途径(皮肤传递、呼吸和消化系统)、纳米材料对机体的毒性、纳米材料的理化性质(尺寸、形状、表面修饰、表面电荷)对纳米材料毒理性的影响以及现有的纳米毒理学研究方法进行概括与总结. 该论述可为国内纳米材料研究工作提供参考与借鉴.

关键词 纳米材料, 理化性质, 毒理学

1 引言

纳米材料是指至少有一个维度的尺寸在1~100 nm之间的材料, 因其具有独特的理化性质如界面效应、大比表面积等受到了广泛关注. 目前, 纳米材料作为一种新兴的工业材料已被广泛应用于食品、医疗、化妆品、医疗成像等领域^[1,2]. 在2020年, 全球纳米工业总产量大约在58000 t, 微塑料的渗透、汽车的尾气、食品中的增白添加剂都含有纳米颗粒, 人类已经不可避免地暴露在纳米环境中^[1,3]. 目前已经有许多科学家通过体内外实验评估了部分纳米粒的毒理性, 比较常见的材料有纳米金^[4]、纳米银^[5]、纳米氧化石墨烯^[6]、纳米硅等^[7]. 这些材料由于尺寸(size)、表面电荷(surface charge)、形状(shape)和材料的表面修饰(coat)等理化性质的不同展现出不同的毒性. 令人遗憾的是,

至今未有一套较为全面的流程和标准去评估纳米材料的毒理性. 目前许多关于纳米材料毒理性研究的结果描述不统一, 还有研究对现有的一些标准提出了质疑^[8].

我们对Web of Science现有的10000多篇标题和摘要含有Nanotoxicity相关的文章进行分析, 找出100个最常出现的关键词, 可以发现, 目前关于纳米材料毒性的研究热点主要集中在研究纳米金、纳米硅、纳米TiO₂等无机纳米材料和碳纳米材料, 以及这些材料的理化性质(图1). 相比于无机纳米材料的毒理性, 有机纳米材料毒理性的报道总体偏少, 这可能是因为有机材料具有更好的生物相容性且容易降解, 产生的毒副作用较小^[7]. 本文重点讨论了无机纳米材料的毒理性研究. 从图1可知, 纳米材料的递送方式也是毒理学研究的热点方向. 除了静脉注射外, 纳米材料主要通过皮

引用格式: Feng C, Li X, Zheng Y, Liu H, Gong X, Gao Y. Recent progress in nanotoxicology of nanomaterials. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 15–22, doi: 10.1360/SSC-2021-0138

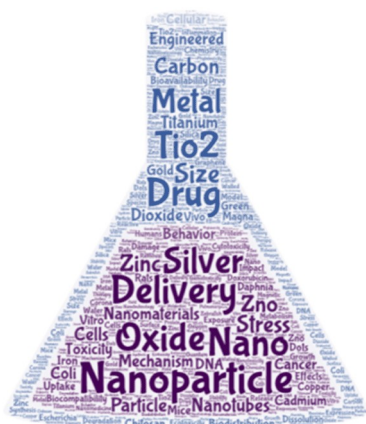


图 1 Web of Science数据库中标题与摘要含有“nanotoxicity”的论文中最常出现的100个关键词(网络版彩图)

Figure 1 The top 100 keywords of the articles published in the Web of Sciences database with “nanotoxicity” in the title or abstract (color online).

肤渗透、消化系统、呼吸系统进入人体。在血液中, 纳米材料会与血液中蛋白相互作用形成蛋白质冠(**protein corona**), 进而对血液、细胞的理化性质造成影响。纳米材料还可以通过血液循环系统到达人体各个组织, 部分纳米材料被器官吸收, 会引起器官、组织的损伤。目前, 国内外关于纳米材料的毒理性研究主要应用的是体外细胞模型、啮齿动物和哺乳动物^[1,9,10], 较少在临床研究纳米材料的毒理性。本文中, 我们会对目前纳米材料进入人体的传播途径、纳米材料对机体的毒性、纳米材料的理化性质对纳米材料毒理性的影响以及现有的纳米毒理学研究方法所取得的成果进行总结和概述。

2 纳米材料进入人体的途径

纳米材料可以通过人体的几种半开放体系与人体

进行物质交换.除了直接注射之外,大多数纳米材料需要穿越皮肤、呼吸系统或胃肠道组成的消化系统才能进入人体血液循环.常见的纳米材料对人体的潜在暴露途径列于表1中^[11~14].不同的纳米材料通过不同途径进入人体时产生的潜在毒副作用也是不同的,因此有必要阐述纳米材料进入人体的不同途径.

2.1 呼吸系统

通过呼吸系统进入人体是纳米材料进入人体的一种常用方式。我们生活的环境充满了纳米颗粒,例如汽车尾气的烟尘、暴露在空气中的微塑料等都含有纳米粒子^[3,15]。这些纳米颗粒可以通过气管进入肺部。有研究指出,小于100 nm的纳米颗粒可以穿过气管进入肺部^[16]。在肺部中,这些纳米粒子可能发生团聚,贴附在肺泡细胞表面,亦或穿越内皮细胞屏障,进入血液循环系统^[1]。巨噬细胞会对这些穿越细胞屏障的物质进行清除,若清除不成功,则会引发一些诸如呼吸爆发(respiratory burst)等毒性作用^[17]。

有报告指出纳米材料在通过呼吸系统进入人体的过程中, 其在肺部的含量会逐渐降低^[18], 这与纳米材料通过血液循环进一步传递至人体心脏、肾脏, 甚至大脑等重要器官中有关^[15]。

2.2 皮肤

皮肤是人体最大的器官, 约占人体10%的体重, 其构成了人体抵抗环境的第一道屏障。目前, 纳米材料已经被广泛应用于化妆品(如 TiO_2 、 ZnO)^[2,11]、医疗诊断器材(磁性 Fe_2O_3 、纳米金等)^[4,13]中。这些纳米颗粒可以通过细胞运输和跨细胞运输经附肢、汗腺和毛囊进入人体^[19]。

关于纳米材料通过皮肤渗透到人体的机理, 有研究者假设纳米粒子可以透过皮肤角质进入脂质基质

表 1 纳米材料对人体的潜在暴露途径

Table 1 Potential exposure pathways of nanomaterials

产品	纳米材料	进入人体方式	参考文献
护肤品、化妆品	SiO ₂ 、TiO ₂ 等无机纳米颗粒	皮肤	[2,11]
空气、饮用水、食品包装	塑料纳米颗粒	呼吸、消化道	[3]
消毒凝胶	无机金属纳米溶胶	皮肤	[12]
医疗成像剂	磁性纳米粒	皮肤、注射	[13]
药物制剂	脂质纳米颗粒、聚合物纳米粒等	皮肤、呼吸、消化道、注射	[14]

中, 随后可缓慢释放至更深层的真皮层中^[20]. 纳米材料的尺寸、形状、电荷、表面性质等理化性质均会影响皮肤的渗透. 目前普遍认为尺度小于4 nm的纳米颗粒可以完全穿过皮肤, 尺度在4~29 nm的纳米颗粒可以穿过受损的皮肤进入血液循环, 进而与血液中的化学组分发生系列反应^[19].

不过仅根据纳米材料的尺寸、组成或表面化学等物理性质进行渗透评估是不理想的, 因为纳米材料的某些特性在与生理介质相互作用时可能发生完全改变. 例如, 纳米材料所搭载的载体、环境温度、纳米材料的表面改性等可以影响材料间的聚集和团聚^[21], 使纳米材料尺寸改变, 从而影响皮肤渗透. 图2列出了纳米材料穿过皮肤的主要途径.

2.3 消化系统

通过消化系统进入人体也是纳米材料进入人体的一种重要方式. 虽然饮用水中暴露着含量不均匀的纳米微塑料与无机纳米颗粒, 但是由于含量较低, 暂时没有研究表明其会对人体造成威胁^[22]. 一些纳米材料的应用为纳米材料通过消化道进入人体提供了良好的途径. 例如, 许多纳米材料被制备成纳米药物供口服给药^[14], 食品与某些保健品中含有的纳米材料^[23]. 除此之外, 部分通过呼吸作用在肺部沉积的纳米颗粒也会在肺部清理液的作用下进入胃部^[18]. 这些材料到达胃肠道后, 会穿过血管屏障, 进入血液. 在血液中纳米材料通过浓度差与细胞的胞吞作用进入靶向细胞^[10].

在口服给药过程中, 纳米药物需要经过食管、胃、大肠、小肠等器官, 组织器官的化学组成、pH、

肠道菌落构成等均会影响纳米材料的功效与毒性^[24]. 此外, 药物的水溶性、肝脏/肠道细胞膜的固有通透性、外排转运代谢等与药物的口服生物利用度密切相关^[10]. 这些因素也同样影响了纳米材料的毒性. 纳米材料进入肠道后, 肠道壁的黏液分泌会捕获这些纳米材料, 降低纳米材料与肠道上皮细胞的接触程度, 这在一定程度上降低了纳米材料进入血液的概率^[2].

在早期的一些研究中, 研究者主要关注的是纳米材料对一些二维胃肠道细胞模型表现出的毒理特征^[23]. 在一些新的研究中, 研究人员运用多种细胞搭建一个生态微体系来评估纳米药物对某一器官(如肠道)的影响^[25]. 研究表明, 不同细胞间的协同作用确实会影响纳米材料的毒理性. 这为之后改良评价纳米材料的细胞毒理方式提供了参考^[3].

3 纳米材料的毒理学效应机制

无论纳米材料以何种方式进入人体, 最后都会穿越人体的第一道屏障(皮肤、肺、消化系统), 进入人体与血液中的蛋白质、巨噬细胞相互作用, 再被运输至身体各处, 最终对机体产生一系列毒副作用.

纳米材料穿过皮肤屏障进入人体, 可对人体皮肤造成损害. 有研究指出, 纳米颗粒进入人体皮肤会产生氧自由基, 还会引发氧化应激与胶原蛋白的损耗, 这会导致皮肤角质化(keratinization)、皮肤萎缩(atrophy of the dermis)和皮肤起皱(skin wrinkling)^[10]. 在—项关于银纳米颗粒的研究中, 研究人员发现, 9.1 ± 2.6 nm的银纳米颗粒会促进人体皮肤角质细胞IL-8、IL-6、TNF- α 和IL-1 β 等促炎因子的激增. 运用单细胞模型与多细胞模型评估纳米材料毒性得出的结论可能是不同的. 例如, 在一种类似于人体表皮的三维(3D)结构——EpiKutis模型中, 纳米颗粒表现出的毒性相比于单细胞显著降低^[26]. 如何更合理地评估纳米材料对皮肤的毒性是科学研究需要思考的问题之一^[27].

许多研究显示, 纳米药物对肺部细胞的损伤主要与纳米药物的浓度、形状、尺度与化学成分有关^[7]. 有报告指出, 吸入超微小尺度的TiO₂会损害巨噬细胞的吞噬功能^[15,17]. 在另一项研究中, 尺度在10 nm×40 nm同成分的TiO₂则会使得健康小鼠的肺中性细胞中趋化因子CXCL5显著增加^[28]. 对于一些纵横比较大

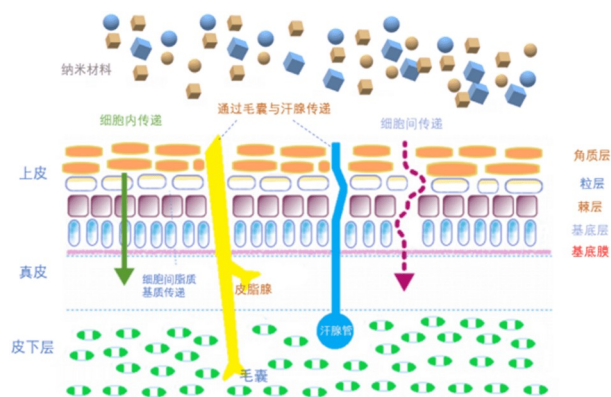


图2 纳米材料穿过皮肤的途径^[19] (网络版彩图)

Figure 2 The transfer and absorption of nanomaterials through skin^[19] (color online).

的物质, 如碳纳米管, 则不能被巨噬细胞有效清除^[29]. 一些实验显示较长的碳纳米管会贯穿巨噬细胞, 给巨噬细胞产生不可逆的损伤^[7,29]. 低纵横比的纳米材料可以更好地通过肺部屏障进入血液和巨噬细胞^[29]. 这些材料可以在巨噬细胞引发氧化应激与促炎反应. 此外, 纳米药物也可能在肺部产生空泡结构^[15].

此外, 一些抗菌、抗癌纳米材料是利用氧化应激破坏癌细胞的遗传物质与细胞结构, 其较强的氧化应激除了能破坏癌细胞的遗传物质之外, 也会对正常细胞的结构造成威胁. 靶向纳米药物脱靶表现出较大的分子学毒性也是值得关注的议题^[2].

4 纳米材料理化性质对毒性影响

对于一些结构较大的纳米材料, 如碳纳米棒, 细胞通过胞吞作用无法将整个材料吸收进入细胞体内, 此时, 纳米材料会因为细胞持续性的胞吞作用而贯穿整个细胞, 给细胞造成不可逆的损伤^[30]. 纳米材料的一些性质与尺寸有关, 一些常见的小尺寸纳米材料进入细胞体内表现出有别于大尺寸粒子的毒副作用^[6,31]. 除此之外, 表面修饰也会影响纳米粒子毒理特征. 经过长时间的实践, 科学家已经认定纳米粒子的尺寸、表面电荷、形状和材料的表面修饰是影响纳米粒子毒理作用的主要因素^[7].

4.1 尺寸

目前许多研究认为, 尺寸是影响纳米材料毒性的主要原因之一. 一般而言, 尺寸越小的纳米粒子其毒性越强^[9]. 这是因为, 更小的尺度赋予了纳米材料更大的比表面积, 这在一定程度上增加了纳米粒子与生物大分子、细胞膜蛋白相互作用的机会. 在血液或者是细胞内, 小尺寸的纳米材料与蛋白质分子更容易结合变为蛋白冠, 诱导细胞环境发生改变^[31].

目前针对超细尺寸颗粒(<50 nm)与大粒子(>50 nm)毒性大小的研究已达成共识, 即超细尺寸颗粒比大粒子更具毒性. 这归因于超细颗粒对更深层组织的超强渗透性, 且免疫系统对其的识别能力较低, 因而其在组织中的保留时间更长^[17]. 对于一些拥有特殊结构的纳米粒子, 如小尺寸光催化ZnO纳米量子点, 更小的尺寸使其表现出更强的光催化活性, 从而对细胞产生更强的毒副作用^[32]. 对于一些可以在细胞内引发氧

化应激去破坏细胞结构的材料, 更小的纳米尺寸往往意味着更高的氧化应激水平. Park课题组^[5]比较了银纳米颗粒大小对L929成纤维细胞和小鼠巨噬细胞RAW264.7的影响. 在20、80、113 nm的颗粒中, 20 nm的纳米颗粒诱导巨噬细胞产生最多的活性氧(ROS), 且成纤维细胞膜的完整性最低, 促炎因子含量显著增加.

尺寸除了影响纳米材料的氧化应激水平之外, 还影响细胞内酶的活性与特定基因表达. 2012年Song课题组^[33]发现, 在给药量超过200 $\mu\text{g/L}$ 的条件下, $n\text{C}_{60}$ 纳米粒尺寸与抑制Taq DNA聚合酶的表达水平呈负相关, 较小尺度的 $n\text{C}_{60}$ 可以诱导Bax蛋白转移至线粒体内, 从而诱导细胞凋亡. Akhavan课题组^[6]发现与较大的石墨烯纳米颗粒(3 μm)相比, 平均横向尺寸为11 nm的还原石墨烯(rGO)具有更高的细胞毒性, 并引起更多的细胞损伤. 这是因为11 nm rGO颗粒可以有效地转移到细胞核, 即使在非常低的浓度(0.1~1 $\mu\text{g/mL}$)下也能诱导遗传毒性, 如DNA断裂、染色体畸变等.

4.2 形状

纳米材料的形态结构会影响其毒性, 其中一个原因是, 纳米材料的形态学往往与细胞对该材料的吞噬情况有直接关联^[29]. 在许多研究中, 纳米材料的形状已经成为研究细胞摄取能力、摄取动力学、摄取机理、材料对细胞毒性的重要参考对象^[5,6]. 常见的纳米材料形态有纳米球、纳米片、纳米丝、纳米棒等^[19]. 常见的试验细胞有巨噬细胞、上皮细胞、内皮细胞、HeLa细胞等^[1,34].

评价纳米材料形状的一个常见的方式是比较样品材料的长宽比, 可以简单地将材料区分为球形和棒形. 有课题组合成了大量形状、尺寸不同的聚苯乙烯颗粒, 用于评估肺泡巨噬细胞对不同尺寸、形状材料的吞噬情况^[35]. 实验结果发现, 球形材料比棒形材料更容易被吞噬, 比巨噬细胞体积大的材料, 巨噬细胞也可以吞噬. 这种情况与研究巨噬细胞对碳纳米管的吸收的结论相似^[29]. 在另一项研究纳米金形状对HeLa细胞摄取材料的影响中发现, 将棒形改为球形, HeLa细胞对纳米金的吸收程度增加了500%^[36]. 这可能是由于细胞在吞噬纳米材料前会形成肌动蛋白冠(actin cup), 更接近球形的纳米材料更容易贴附细胞表面形成蛋白冠, 因此更容易被吞噬^[37].

在评价纳米材料形态学对其毒性影响时, 需要注意对于同一化学组分的物质其诱导细胞毒性的成因可能不同. 例如, 有课题组研究石墨烯层和碳纳米管对 PC12 细胞的毒性. 在低浓度时 ($0.1 \mu\text{g/mL}$), 纳米管体现出较高毒性; 而在高浓度 ($100 \mu\text{g/mL}$) 时, 层状石墨烯毒性大幅增加^[38]. 研究人员认为在浓度较低时, 层状石墨烯只能在 PC12 细胞膜表面简单聚集, 并不会破坏细胞膜结构, 而碳纳米管可以被胞吞, 并贯穿细胞从而对细胞造成较大伤害; 在浓度较高时, 石墨烯层会诱导产生大量 ROS, 从而对细胞膜表面造成创伤, 同时诱导 caspase 3 激增, 促使细胞发生凋亡^[38]. 这些实验结果表明不同形状的纳米材料诱导细胞毒性机理可能不同.

4.3 表面电荷

表面电荷的电性与大小是影响纳米材料与细胞膜相互作用的一个重要的参数. 纳米材料进入细胞前首先要穿越由磷脂双分子层组成的细胞膜, 细胞膜带有负电荷, 表面带有负电荷的纳米材料会与膜表面相互排斥, 阻碍细胞摄取^[39]. 电荷为中性或者带正电的纳米粒可以通过静电作用与细胞膜分子相互吸引. 表面正电荷较大, 又可能破坏细胞膜结构. 例如, 带有较大正电荷的金纳米粒相比带负电的纳米粒细胞内化率高, 这与纳米粒子破坏细胞膜后直接进入细胞相关^[40].

在纳米材料设计中, 可通过调节纳米粒子的表面电荷来改变细胞对其摄取. 改变表面电荷的方法较多, 一种常见的方法是通过表面官能化. 例如, 有课题组发现通过在普通碳纳米管表面添加带有正电荷的基团可以显著增加碳纳米管的毒性^[7]. 用氨基修饰的聚苯乙烯纳米粒, 相比于普通的纳米粒子具有更高的细胞毒性^[10]. 此外, 改变合成材料的 pH 也会影响其 ζ 电势的分布^[39]. 对于一些两性的材料, 通过改变其表面电荷可以很好地改变纳米粒子的表面 ζ 电势大小. 如果纳米粒子是配合物, 中心离子与配体离子间的相互作用也是决定其毒性十分重要的因素^[41]. 除此之外, 纳米材料的分散程度也会影响其表面电荷大小. 在一项研究中, 研究人员发现, 在血清环境里, 没有利用超声处理的金红石材料其 ζ 电势为正, 运用超声处理后, 电势为负. 这项工作可为日后制备表面电荷可调的纳米材料提供一些借鉴^[42].

4.4 表面修饰

由上文可知, 纳米药物的毒性与纳米材料的表面电荷、形态结构与尺寸有关. 表面修饰是改变这些参数的重要方法. 通过表面修饰, 纳米材料具有了更大的尺寸、更低的正电性以及可满足人体细胞环境的三维结构^[7]. 例如, 纳米 Ni 一直被认为是导致细胞毒性、肺部纤维化的元凶之一. 有课题组发现, 通过用碳修饰的纳米 Ni 可以极大程度地降低纳米 Ni 对肺部细胞的毒性^[16].

目前, 纳米材料的表面修饰常被应用于改善纳米药物运输条件. 例如, 表面修饰可以改变纳米材料分散程度. 应用两性聚合物包裹药物, 在一定程度上可以减少纳米粒在血液中与蛋白质分子的相互作用, 从而避免药物聚沉^[43]. 表面修饰也可以改变纳米药物的在体分布. Sharma 课题组^[44]发现, 利用十二烷基二甲基溴化铵 (DMAB) 修饰的纳米粒可以显著提高 PC-3 肿瘤细胞对其的摄取量. 在另一项研究中, 研究人员发现用聚乙二醇等修饰纳米粒可以帮助纳米粒逃避网状内皮系统 (RES) 的捕获, 从而赋予纳米载体更高的运输效率^[45]. 在药物输送领域, 利用生物相容性大分子改善药物疗效、降低毒性也是一种常见的策略. 例如, 壳聚糖可以促进蛋白质与纳米药物的结合, 并通过渗透增强和滞留 (EPR) 效应增加靶向性^[27], 同时由于壳聚糖较强的生物相容性, 也赋予了药物较低的免疫原性 (immunogenicity). 这些工作都说明通过表面修饰可以抑制纳米材料毒性.

5 纳米毒理学的研究方法

纳米材料种类繁多、毒性机理各异. 针对各种机理, 虽然目前国际上已经出现了种类繁多的纳米材料的毒性评估实验与手段, 但尚未出现一套统一的框架去全面、有效地评估纳米材料的毒性大小. 目前要详尽地评估一种纳米材料的毒性, 研究人员通常会采用体外 (*in vitro*) 和体内 (*in vivo*) 评估的方法进行. 下面将对纳米材料体内外评估的常见方法与手段进行简单的介绍.

5.1 细胞毒性

纳米材料的细胞毒性是指纳米材料与细胞接触、

相互作用时引发的细胞坏死现象。目前已经出现许多评价方法可以有效地评价细胞的毒性, 如MTT、XTT、WST-1检测法、乳酸脱氢酶(LDH)分析法等^[15,31,41]。造成细胞毒性原因与因素有很多, 如纳米材料的纵横比过高、材料氧化应激水平过高、具有较强的光氧化活性等。基于不同种类的不同原因, 通过不同的检测手段可以有效检出。

对于许多纳米材料, 如TiO₂、ZnO等, 他们被细胞摄取后会引发细胞体内氧化剂与抗氧化剂失衡, 进而在细胞体内产生ROS, 危害细胞^[15]。目前比较常见的ROS检测试剂盒是利用2,7-二氯二氢荧光素二乙酸酯(DCFH-DA)荧光探针进行检测。这种探针自身没有荧光, 进入细胞内后, 可以被细胞内的酯酶水解生成DCFH (dichlorofluorescein), 在ROS存在时DCFH被氧化为不能透过的强绿色荧光物质DCF (dichlorofluorescein), 进而评估细胞内的氧化应激水平^[46]。

在哺乳动物的宿主细胞中, 纳米材料的暴露会导致一些细胞的凋亡, 或者是抑制细胞的再生, 这会对宿主造成一定程度的损伤, 因此测量哺乳动物的细胞凋亡水平是很重要的毒性检测途径。在细胞发生凋亡时, 会释放一些标记物, 常见的有磷脂酰丝氨酸(PS)、caspase 8、caspase 9、Bax、p53、p21等凋亡蛋白^[38]。通过检测这些蛋白表达水平可反映出细胞凋亡水平。

5.2 遗传毒性

在纳米材料浓度亚致死状态下, 细胞的遗传物质可能会被纳米材料破坏。这可能会导致细胞染色体畸变、DNA损伤、细胞小核出现等。目前常见的遗传毒性的检测手段有彗星实验、微核测定、HPRT基因突变测试等^[15,47]。

彗星实验是一种可以用于敏感检测细胞DNA的单链断裂(SSBs)和双链断裂(DSBs)的技术。不同种类的DNA损伤可以应用不同的培养基浓度与pH值进行评估。微核也被称为卫星核(MCN), 是真核生物细胞核染色体畸变产生的一种异常结构^[15]。可以用间期微核计数来代替繁杂的中期畸变染色体计数, 以此来评估真核细胞基因损伤的大小。HPRT基因是人哺乳动物X染色体一段非常重要的基因。许多外源性物质能导致该基因发生突变, 这种突变可以在特定的毒性检测中被检出, 这意味着检测HPRT突变体数目可以成为一种广谱性的基因突变的检测手段^[47]。

5.3 体内毒性

在纳米材料毒性研究中, 研究人员常用啮齿动物(如小鼠、大鼠)进行纳米材料的体内实验, 主要通过研究纳米材料暴露在动物体内的生理反应(如呕血、组织器官受损)去评估纳米药物的毒性大小^[8]。其中根据时间的长短可以分为急性毒性(acute toxicity)、亚急性毒性(subacute toxicity)、亚慢性毒性(subchronic toxicity)和慢性毒性(chronic toxicity)^[7,43]。

研究组织细胞受损是评估纳米材料体内毒性很重要的一部分内容。组织器官的受损情况与纳米材料进入人体的途径有关。以碳纳米管材料为例, 相比于静脉注射, 鼻腔给药后碳纳米管更有可能聚集在肺部, 并促使肺部器官出现严重的炎症反应^[29,48]。通过尾静脉注射的碳纳米管可以分布到小鼠的肾脏、心脏、肠道甚至骨髓中^[48]。运用体内荧光成像等技术可以观察纳米材料在体内的分布情况。通过观察组织器官、细胞的形貌以及运用苏木精、曙红等染料染色法处理受损组织器官的切片也是组织毒性评价很常见的手段^[49]。

对于一种全新合成的纳米材料, 没有任何毒理学记录, 研究人员一般会先对材料进行常规动物实验, 获得这种材料的最低致死剂量(LD₅₀)、未观察到的毒副剂量(NOEL)和最小可见损害作用水平(LOAEL)。研究人员可以通过研究动物体内的一些参数(如小鼠体重的变化与器官大小的变化)、血液效应和肝毒性等对纳米材料进行简单的毒理评价^[10,23,49]。

6 总结

由于不断增长的纳米材料的商业应用, 纳米材料毒理学内容也逐渐引起人们的重视。本文系统地回顾了纳米材料进入人体的途径、纳米材料的毒理学机制、纳米材料的理化性质对毒性的影响以及当今毒理学的一些常见的研究手段。但是, 目前关于毒理学研究还缺少一套完善、权威的综合评价体系, 我们呼吁有关组织与研究领域的专家共同行动, 建立一套完善的纳米材料毒理学描述与评价体系。同时, 对于纳米材料日益工业化的趋势, 有关的工程师与科学家应联合起来, 建立纳米尺度毒性物质的数据库, 用于防范纳米材料在生物成像和使用过程中对人体造成的危害;

加强对暴露人群的教育, 树立纳米安全理念; 同时对纳米材料工业化中已经出现的问题或潜在问题, 如如何优化合成工艺以避免超微纳米颗粒对人体的威胁、如

何降低微塑料对环境生态的影响等进行深入的探讨, 并给出合理的解决方案, 以使纳米材料能更安全、可靠地服务于人类.

参考文献

- Zhu Z, Jiang S, Liu Y, Gao X, Hu S, Zhang X, Huang C, Wan Q, Wang J, Pei X. *Nano Res*, 2020, 13: 511–526
- Adam V, Loyaux-Lawniczak S, Quaranta G. *Environ Sci Pollut Res*, 2015, 22: 11175–11192
- Lee WS, Cho HJ, Kim E, Huh YH, Kim HJ, Kim B, Kang T, Lee JS, Jeong J. *Nanoscale*, 2019, 11: 3173–3185
- Pem B, Pongrac IM, Ulm L, Pavičić I, Vrček V, Domazet Jurašin D, Ljubojević M, Krivohlavek A, Vinković Vrček I. *Beilstein J Nanotechnol*, 2019, 10: 1802–1817
- Park MVDZ, Neigh AM, Vermeulen JP, de la Fonteyne LJJ, Verharen HW, Briedé JJ, van Loveren H, de Jong WH. *Biomaterials*, 2011, 32: 9810–9817
- Akhavan O, Ghaderi E, Akhavan A. *Biomaterials*, 2012, 33: 8017–8025
- Ganguly P, Breen A, Pillai SC. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4: 2237–2275
- Lin YF, Zhang Y, Li J, Kong HT, Yan QL, Zhang JC, Li W, Ren N, Cui YZ, Zhang T, Cai XX, Li Q, Li AG, Shi JY, Wang LH, Zhu Y, Fan CH. *Nano Today*, 2020, 35: 100922
- Murugadoss S, van den Brule S, Brassinne F, Sebaili N, Mejia J, Lucas S, Petry J, Godderis L, Mast J, Lison D, Hoet PH. *Part Fibre Toxicol*, 2020, 17: 1–2
- Bartucci R, Paramanandana A, Boersma YL, Olinga P, Salvati A. *Nanotoxicology*, 2020, 14: 847–865
- Kim I, Viswanathan K, Kasi G, Thanakkasaranee S, Sadeghi K, Seo J. *Microb Pathog*, 2020: 104290
- Fujimura H, Komasa T, Tomari T, Kitano Y, Takekawa K. *J Appl Toxicol*, 2016, 36: 1259–1267
- Yin J, Xu F, Qu H, Li C, Liu S, Liu L, Shao Y. *Phys Chem Chem Phys*, 2019, 21: 11883–11891
- Yu K, Zhao J, Yu C, Sun F, Liu Y, Zhang Y, Lee RJ, Teng L, Li Y. *J Cancer*, 2016, 7: 872–882
- Han B, Pei Z, Shi L, Wang Q, Li C, Zhang B, Su X, Zhang N, Zhou L, Zhao B, Niu Y, Zhang R. *Int J Nanomed*, 2020, Volume 15: 6279–6294
- Mo YQ, Jiang MZ, Zhang Y, Wan R, Li J, Zhong CJ, Li HY, Tang SC, Zhang QW. *J Nanobiotechnol*, 2019, 17: 2
- Schraufnagel DE. *Exp Mol Med*, 2020, 52: 311–317
- Wu T, Tang M. *Inhalat Toxicol*, 2014, 26: 128–139
- Larese Filon F, Mauro M, Adami G, Bovenzi M, Crosera M. *Regulatory Toxicol Pharmacol*, 2015, 72: 310–322
- Wu J, Liu W, Xue C, Zhou S, Lan F, Bi L, Xu H, Yang X, Zeng FD. *Toxicol Lett*, 2009, 191: 1–8
- Iucolano F, Colella A, Liguori B, Calcaterra D. *Construct Building Mater*, 2019, 202: 73–81
- Giovanni M, Tay CY, Setyawati MI, Xie J, Ong CN, Fan R, Yue J, Zhang L, Leong DT. *Environ Toxicol*, 2015, 30: 1459–1469
- Chen XX, Cheng B, Yang YX, Cao A, Liu JH, Du LJ, Liu Y, Zhao Y, Wang H. *Small*, 2013, 9: 1765–1774
- Zhang L, Jiang H, Wang WX. *Environ Sci Technol*, 2020, 54: 11434–11442
- Böhmert L, Girod M, Hansen U, Maul R, Knappe P, Niemann B, Weidner SM, Thünemann AF, Lampen A. *Nanotoxicology*, 2014, 8: 631–642
- Chen L, Wu M, Jiang S, Zhang Y, Li R, Lu Y, Liu L, Wu G, Liu Y, Xie L, Xu L. *Int J Nanomed*, 2019, 14: 9707–9719
- Liao KH, Lin YS, Macosko CW, Haynes CL. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2011, 3: 2607–2615
- Rossi EM, Pykkänen L, Koivisto AJ, Nykäsenoja H, Wolff H, Savolainen K, Alenius H. *Part Fibre Toxicol*, 2010, 7: 1–4
- Wang J, Xu Y, Yang Z, Huang R, Chen J, Wang R, Lin Y. *Curr Drug Metab*, 2013, 14: 891–899
- Yuan X, Nie W, He Z, Yang J, Shao B, Ma X, Zhang X, Bi Z, Sun L, Liang X, Tie Y, Liu Y, Mo F, Xie D, Wei Y, Wei X. *Theranostics*, 2020, 10: 4589–4605
- Máté Z, Horváth E, Kozma G, Simon T, Kónya Z, Paulik E, Papp A, Szabó A. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 171: 156–166
- Ahmed T, Edvinsson T. *J Phys Chem C*, 2020, 124: 6395–6404
- Song M, Yuan S, Yin J, Wang X, Meng Z, Wang H, Jiang G. *Environ Sci Technol*, 2012, 46: 3457–3464
- Ong LJY, Zhu L, Tan GJS, Toh YC. *Micromachines (Basel)*, 2020, 11: 669

- 35 Champion JA, Mitragotri S. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 4930–4934
- 36 Chithrani BD, Ghazani AA, Chan WCW. *Nano Lett*, 2006, 6: 662–668
- 37 Mathaes R, Winter G, Besheer A, Engert J. *Int J Pharm*, 2014, 465: 159–164
- 38 Zhang Y, Ali SF, Dervishi E, Xu Y, Li Z, Casciano D, Biris AS. *ACS Nano*, 2010, 4: 3181–3186
- 39 Zhang JL, Xiang QQ, Shen L, Ling J, Zhou CH, Hu JM, Chen LQ. *Chemosphere*, 2020, 247: 1–9
- 40 Cho EC, Xie J, Wurm PA, Xia Y. *Nano Lett*, 2009, 9: 1080–1084
- 41 Rieb J, Dominelli B, Mayer D, Jandl C, Drechsel J, Heydenreuter W, Sieber SA, Kühn FE. *Dalton Trans*, 2017, 46: 2722–2735
- 42 Bihari P, Vippola M, Schultes S, Praetner M, Khandoga AG, Reichel CA, Coester C, Tuomi T, Rehberg M, Krombach F. *Part Fibre Toxicol*, 2008, 5: 1–14
- 43 Chang X, Sun J, Xu Z, Zhang F, Wang J, Lv K, Dai Z. *Colloids Surfs A-Physicochem Eng Aspects*, 2019, 583: 123979
- 44 Sharma B, Peetla C, Adjei IM, Labhasetwar V. *Cancer Lett*, 2013, 334: 228–236
- 45 Neagu M, Piperigkou Z, Karamanou K, Engin AB, Docea AO, Constantin C, Negrei C, Nikitovic D, Tsatsakis A. *Arch Toxicol*, 2017, 91: 1031–1048
- 46 Das B, Dadhich P, Pal P, Dutta J, Srivas PK, Dutta A, Mohapatra PKD, Maity AM, Bera S, Dhara S. *Toxicol in Vitro*, 2019, 57: 81–95
- 47 Karimi Z, Hashemi A. *J Clust Sci*, 2018, 29: 159–166
- 48 Liu Y, Zhao Y, Sun B, Chen C. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 702–713
- 49 Li H, Huang T, Wang Y, Pan B, Zhang L, Zhang Q, Niu Q. *Nanomedicine*, 2020, 15: 927–946

Recent progress in nanotoxicology of nanomaterials

Chenyun Feng^{1,2,3}, Xudong Li^{1,2}, Yujie Zheng³, Hui Liu³, Xiadan Gong³, Yu Gao^{1,2*}

¹ Cancer Metastasis Alert and Prevention Center, College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China

² Fujian Provincial Key Laboratory of Cancer Metastasis Chemoprevention and Chemotherapy, Fuzhou 350108, China

³ College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China

*Corresponding author (email: ygao@fzu.edu.cn)

Abstract: In the past few decades, nanomaterials have been widely used in cosmetics, food, engineering, medical care and so on. With the popularization of nanomaterials, the toxicology of these materials on human body and the environment have gained great attention. In this article, we discussed the transmission pathway of nanomaterials into human body (skin transfer, respiration and digestive system), the toxicity of nanomaterials to the body, and the effects of the physical and chemical properties of nanomaterials (size, shape, surface coating, surface charge) on their nanotoxicity and summarized the existing methods for investigation of nanotoxicology, which can provide references for the nanomaterials researchers.

Keywords: nanomaterials, physicochemical property, toxicity

doi: [10.1360/SSC-2021-0138](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0138)