

碳纳米材料的细胞毒性及免疫效应研究进展

张怡森[§], 边裕钦[§], 刘鑫博[§], 庞佳禾, 孙同选, 杜洽政, 胥文豪, 尹天泽*, 隋宏书*

山东第一医科大学临床与基础医学院组织学与胚胎学系, 济南 250117

摘要: 碳基纳米材料因其独特的物理化学性质在生物医学、能源存储及电子器件等领域展现出广阔的应用前景。近年来,碳纳米材料的毒理学研究取得了显著进展,但结构差异对细胞毒性及免疫效应的影响机制尚未完全明确。通过系统地分析现有文献资料,比较了多种碳纳米材料在体外细胞试验和体内动物模型中的表现,梳理了碳纳米材料的结构-毒性-免疫效应关联,总结了碳纳米材料毒理学研究的总现状、发展趋势和研究需求,以期为其安全性设计提供理论依据。

关键词: 细胞毒性;碳纳米材料;巨噬细胞;免疫效应

DOI:10.19586/j.2095-2341.2025.0024

中图分类号:Q26, R994.1

文献标志码:A

Research Progress on the Cytotoxicity and Immune Effects of Carbon-based Nanomaterials

ZHANG Yimiao[§], BIAN Yuqin[§], LIU Xinbo[§], PANG Jiahe, SUN Tongxuan, DU Qiazheng, XU Wenhao, YIN Tianze*, SUI Hongshu*

Department of Histology and Embryology, College of Clinical and Basic Medicine, Shandong First Medical University, Jinan 250117, China

Abstract: Carbon-based nanomaterials have demonstrated extensive application prospects in fields including biomedicine, energy storage, and electronic devices, owing to their unique physicochemical properties. In recent years, significant advancements have been achieved in toxicological studies of these materials, but the mechanisms through which structural variations influence their cytotoxicity and immune effects remain not yet fully elucidated. This review systematically synthesized existing literature, meticulously comparing the performance of diverse carbon nanomaterials in both in vitro cellular assays and in vivo animal models, sorted out the structure-toxicity-immune effect relationships of carbon nanomaterials, and summarized the current research landscapes, development trends and research needs of toxicology research on carbon nanomaterials, in order to provide theoretical basis for their safety design.

Keywords: cytotoxicity; carbon nanomaterials; macrophage; immune effect

随着工业、农业、医药和电子等领域的需求不断扩大,纳米技术得到了迅速发展,碳纳米材料是一个不断扩展的材料家族。许多研究评估了职业环境暴露于碳纳米材料对健康的影响^[1]。Kim等^[2]对空气污染和矿物粉尘颗粒进行研究,发现

吸入尺寸<100 nm的颗粒可通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)、细胞损伤和炎症引起肺损伤^[2]。多个研究报道显示,碳纳米材料细胞毒性的潜在机制主要包括活性氧的产生、细胞自噬与溶酶体膜损伤、线粒体功能障碍以及最终通过凋

收稿日期:2025-02-24; 接受日期:2025-04-15

基金项目:国家自然科学基金项目(81670004);山东第一医科大学教育教学改革项目(XM2022046);山东第一医科大学大学生创新创业训练项目(202410439043)。

联系方式:§为本文共同第一作者。张怡森 E-mail: 15137335275@163.com;边裕钦 E-mail: 1664591559@qq.com;刘鑫博 E-mail: 3050404736@qq.com

*通信作者 尹天泽 E-mail: 19563481368@163.com;隋宏书 E-mail: hssui@sdfmu.edu.cn

亡或坏死导致细胞死亡^[3]。在过去的十年中,研究者在阐明碳纳米材料的免疫学特性方面作出了巨大的努力^[4]。单壁碳纳米管、多壁碳纳米管、富勒烯、炭黑纳米颗粒、原始石墨烯、单壁碳纳米角具有明确的结构、不同的尺寸分布、不同的表面积以及不同的物理和化学性质,而吸入颗粒的致病性在很大程度上取决于它们的几何形状,因此本文分析了碳纳米材料的结构差异对细胞毒性的影响,有利于指导开发低毒高效的纳米载体;梳理了碳纳米材料的细胞毒性和免疫作用,为临床应用中剂量选择、暴露途径及毒理预警提供理论依据,有助于建立纳米药物的安全性评价标准,并为开发新型免疫佐剂或抗炎制剂提供思路,降低临床治疗中的意外毒性风险;阐述了碳纳米材料毒理研究的总体现状、发展趋势和研究需求,期望弥补现有体外研究与临床实践的鸿沟,为制定长期用药监测方案奠定基础。

1 结构差异对碳纳米材料细胞毒性的影响及其主要发生机制

1.1 单壁碳纳米管

单壁碳纳米管(single-walled carbon nanotubes, SWCNT)是由单个石墨烯片组成的具有圆柱形结构的薄碳丝。研究表明,酸功能化的单壁碳纳米管(acid-functionalized SWCNT, af-SWCNTs)会影响腹膜巨噬细胞的活力、诱导自噬体累积和溶酶体稳定性,且具有浓度依赖性的细胞毒性^[5]。另一研究表明,af-SWCNTs被巨噬细胞吞噬,定位于溶酶体内,导致线粒体功能受损,并抑制吞噬活性^[6]。

1.2 多壁碳纳米管

多壁碳纳米管(multiwalled carbon nanotubes, MWCNT)是由多个石墨烯片组成的具有圆柱形结构的薄碳丝。有研究评估了酸-多壁碳纳米管(acid-treated MWCNTs, acid-MWCNTs)和牛磺酸功能化多壁碳纳米管(taurine-functionalized MWCNTs, tau-MWCNTs)的毒性,发现这两种类型的MWCNT都不能诱导小鼠单核巨噬细胞白血病细胞(RAW264.7细胞)凋亡^[7]。然而,这两种类型的MWCNT都可显著诱导肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AM)凋亡并减少细胞吞噬,其原因可能与肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AM)

上的大负电荷粒子和清道夫受体之间的相互作用有关,说明不同类型的巨噬细胞对MWCNT的敏感度不同^[8]。

1.3 富勒烯

富勒烯(fullerene, C60)是一种仅由60个碳原子组成的碳同素异形体,具有多边形结构。据报道,C60对肺泡巨噬细胞没有细胞毒性^[9],而对人类巨噬细胞表现出非常低的细胞毒性,且不能作为生物诱导剂引发炎症反应。研究表明,可溶形式的C60,即当其不饱和键可接近时,其对氧化应激的活性至少是固体形式的100倍^[10]。

1.4 炭黑纳米颗粒

炭黑纳米颗粒(carbon black nanoparticles, CB)是一种传统的纳米尺寸的碳纳米材料,直径在10~100 nm,具有3个纳米尺寸。CB导致暴露的AM和RAW264.7细胞死亡,其特征主要是细胞大小增大、细胞膜破裂、Caspase-q活化、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)渗漏和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)释放^[9]。核壳铁/碳纳米粒子(core/shell iron/carbon nanoparticles, Fe@CNPs)在核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和药物传递方面得到了广泛的应用。有研究评估了各种功能化的Fe@CNPs(如丙氨酸、吡烷酮、伯胺和烷基醇)对人胚胎肾细胞HEK293和人宫颈癌细胞C33A的细胞毒性,表明表面修饰的Fe@CNPs在类似程度上可触发ROS的产生,但只有丙烯酸功能化的Fe@CNPs通过凋亡途径诱导细胞死亡,提示ROS的产生与Fe@CNPs诱导的细胞凋亡没有关联^[11]。

1.5 原始石墨烯

原始石墨烯(nanographite, NG)又称石墨纳米板,是由sp²键合的碳原子组成的单原子厚度的二维薄片。据报道,NG能够诱导RAW264.7巨噬细胞凋亡和坏死^[11]。通过细胞外诱导LDH释放比较NG、碳纳米管(carbon nanotubes, CNTs)和炭黑纳米颗粒(carbon black nanoparticles, CB)对RAW264.7细胞的毒性,发现仅在最高剂量CNT和NG处理组中观察到显著的LDH释放,NG可产生比CNTs更强的细胞毒性^[12]。

1.6 单壁碳纳米角

单壁碳纳米角(single-walled carbon nanohorns, SWCNH)是一种圆角约为20°的单壁碳纳米管,许多研究揭示了碳纳米材料在低摄取条件下的细胞

毒性。一项研究报告了RAW264.7细胞对高摄取 $0.3\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ SWCNH的反应,过度摄取SWCNH会导致细胞凋亡和坏死^[14]。

2 细胞毒性的潜在机制

2.1 ROS

ROS的产生先于其他细胞反应,且其增加与溶酶体膜不稳定(lysosomal membrane destabilization, LMD)有关。多项研究证实,氧化应激是碳纳米管诱导细胞毒性的常见机制。Kong等^[13]报道了石墨烯诱导的细胞凋亡通过MAPK、TGF- β 信号通路激活ROS。SWCNT诱导人类表皮角质形成细胞的氧化应激和细胞毒性^[15],且SWCNT孵育可触发ROS的产生,从而导致细胞死亡以及NF- κ B和P38的激活,SWCNT和MWCNT都可以通过超氧化物爆发刺激 IC_{50} 处ROS的产生^[15]。

2.2 细胞自噬与溶酶体膜损伤

溶酶体功能障碍是纳米材料毒性的一种潜在机制,基于溶酶体的过程被称为细胞自噬,是细胞死亡的重要途径,各种纳米材料已被证明可诱导自噬小体积聚。溶酶体障碍通常与自噬功能障碍有关^[15]。SWCNH在溶酶体中的积聚诱导ROS的产生,进而触发溶酶体膜的损伤,导致细胞凋亡和坏死。SWCNH治疗时,预先加载的FITC-葡聚糖(250 kD)从溶酶体扩散到细胞质证实了溶酶体膜破裂(lysosomal membrane rupture, LMR)或溶酶体膜通透性升高(lysosomal membrane permeabilization, LMP)^[14]。此外,内化的碳纳米管被发现在溶酶体内积累,导致溶酶体膜通透,随后组织蛋白释放到细胞质,从而诱导线粒体功能障碍和ROS的产生。

2.3 细胞凋亡

一项研究调查了CB纳米颗粒引起的一种炎症依赖的细胞死亡形式,被鉴定为细胞凋亡。它的特征是膜完整性丧失和膜孔形成,导致细胞肿胀和最终细胞溶解,但确切的机制尚不清楚。在这项研究中,暴露于CB纳米颗粒导致炎症小体激活、Caspase-1裂解和下游IL-1 β 释放,而Caspase-1抑制剂和凋亡抑制剂均对巨噬细胞的活性具有保护作用^[16]。

2.4 细胞凋亡与线粒体途径和清道夫受体的关系

酸性多壁碳纳米管和tau-MWCNTs通过线粒

体途径和清道夫受体诱导RAW264.7细胞凋亡。MWCNT处理后线粒体膜电位降低,细胞色素C泄漏,Caspase-9的特异性抑制剂可阻止细胞发生凋亡,提示线粒体途径可能参与了MWCNT诱导细胞凋亡的机制^[16]。类似地,原始的SWCNTs(p-SWCNTs)通过引发线粒体功能障碍诱导RAW264.7细胞的凋亡,并且ATP的产生呈剂量依赖性地减少。MWCNT暴露后,线粒体膜电位下降,细胞色素C从线粒体释放,细胞质钙水平升高,ATPase活性抑制,细胞毒性参与了线粒体启动的途径^[17]。

2.5 细胞坏死

有研究发现,未纯化的MWCNT通过质膜主动或被动地进入细胞,导致细胞坏死,而非凋亡^[16]。在另一研究中,纯化的SWCNTs在人单核细胞来源巨噬细胞(human monocyte-derived macrophages, HMDM)中诱导了低比例的细胞死亡。通过透射电子显微镜观察坏死细胞的形态和结构,大量的SWCNTs被HMDM摄取,定位于溶酶体中或可能游离于细胞质中^[18]。

3 碳基纳米材料的免疫效应

3.1 碳纳米材料介导的体外免疫细胞反应

3.1.1 对巨噬细胞的影响 碳纳米材料介导免疫反应的大部分工作,包括对细胞摄取、细胞活力和诱导炎症的影响,这些都是在巨噬细胞上进行的。研究表明,工程纳米颗粒可能会影响巨噬细胞的细胞摄取。巨噬细胞作为典型的吞噬细胞,是选择性药物传递中极具吸引力的靶点^[19]。巨噬细胞对碳纳米管的不良识别阻碍了巨噬细胞介导的“免疫监视”,而碳纳米管的功能化则增加了吞噬细胞和其他细胞对它们的识别^[20]。凋亡细胞在细胞表面暴露出一种阴离子磷脂——磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS),其可作为巨噬细胞识别和摄取的“Eat-me”信号。研究表明,经过修饰的纳米颗粒是输送抑制或消除异常免疫细胞药物的良好候选者,例如肿瘤相关的巨噬细胞^[21]。HMDM的功能可能由SWCNTs诱导,非细胞毒性浓度的SWCNTs可抑制HMDM的趋化作用,并可抑制预先与SWCNTs孵育的巨噬细胞吞噬凋亡靶细胞的作用。研究发现,长针状碳纳米管激活HMDM分泌IL-1 β 和IL-1 α ,依赖于NLRP3炎症小体的激活。此外,ROS的产生和组织蛋白酶B的激活也

参与了CNT诱导的NLRP3炎性小体的激活。

3.1.2 对淋巴细胞的影响 淋巴细胞具有抗原特异性和免疫反应的先天特征,且碳纳米材料对其细胞功能具有正相或负相调节作用。一项研究调查了功能化的碳纳米管对T淋巴细胞、B淋巴细胞以及自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)的影响,结果表明该材料对NK细胞有较强的激活作用^[22]。Wang等^[23]发现低剂量(0.00~0.10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的CNTs不能诱导细胞毒性,但它们通过激活淋巴细胞中的核因子- κB ,增强淋巴细胞对多种人类细胞系的细胞毒性。此外,CNTs诱导淋巴细胞分泌干扰素- γ 和肿瘤坏死因子- α 。此外,作者还发现,氧化的MWCNT(400 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)通过程序性细胞死亡导致人类T细胞的细胞活力大量丧失,而未氧化的MWCNT毒性较小。相反,另一研究发现,两种功能化的CNTs(1,3-偶极环加成反应、氧化/酰胺化处理)在体外可被B、T淋巴细胞和巨噬细胞摄取,但不影响细胞活力^[23]。

3.1.3 对树突状细胞的影响 基于树突状细胞的免疫治疗是一种重要的抗癌策略,目前在临床试验中已有树突状疫苗上市。研究发现,与肿瘤蛋白结合的MWCNT增加了人树突状细胞对肿瘤抗原的摄取,并在体外诱导了树突状细胞的抗癌反应^[24]。碳纳米颗粒的促炎潜力在生物医学应用领域是一个关键问题。高纯度的CNT和CNOS(p-CNTs和p-cNOS)不能诱导树突状细胞成熟或分泌炎性细胞因子(IL-6和肿瘤坏死因子- α)。然而,p-CNTs和p-cNOS以NLRP3及剂量依赖的方式促进树突状细胞分泌IL-1 β ,而cNOS表现出较弱的炎症状态。值得注意的是,p-碳纳米管和p-cNOS的苯甲酸官能化降低了它们的炎症活性,导致IL-1 β 的分泌减少^[25]。

3.1.4 对其他免疫细胞的影响 有研究表明,碳纳米管对单核细胞有较强的激活作用^[26],但在其他类型的免疫细胞中,碳纳米材料介导的细胞反应证据不足。

3.2 碳基纳米材料的体内免疫效应

3.2.1 肺巨噬细胞活化与炎症诱导 肺泡巨噬细胞作为驻留在肺内的吞噬细胞,在非特异性吞噬清除颗粒物中起着核心作用。巨噬细胞对吸入颗粒物的第一反应是通过细胞表面受体识别这些颗粒物^[27]。甘露糖受体(mannose receptor, MR)介导的吞噬作用诱导各种下游事件,包括溶酶体的通

透性、ROS的产生、NF- κB 的激活和促炎细胞因子的释放。然而,清道夫受体介导的吞噬作用并不伴随促炎细胞因子的分泌和NF- κB 的激活。在颗粒内化后,活化的巨噬细胞介导了碳纳米材料诱导的肺部炎症和纤维化改变。在气管内1次性注入较高剂量的CB(即0.054和0.162 mg)后,第1天支气管肺泡灌洗液中巨噬细胞的数量减少,但在第3天增加。在MWCNT暴露后的慢性期(吸入或气管内滴注),巨噬细胞仍然可作为主要的渗透细胞留在大鼠肺内。研究表明,IL-1R-/-小鼠和拮抗剂处理的小鼠(依那西普和阿纳金纳)表现出减弱的炎症反应,提示IL-1R信号通路在观察到的肺部炎症中具有重要作用^[28]。经咽吸入MWCNT(5~40 μg)可显著促进肺内沉积颗粒附近快速而显著的纤维化形成,并显著增加肺组织中转化生长因子-1 β 和血小板衍生生长因子-A的表达。在纤维化的同时观察到明显的中性粒细胞和巨噬细胞的渗透^[29]。

除了直接作用外,CNTs还能够增强过敏原对呼吸道的过敏免疫反应。在脚垫注射和鼻内施用碳纳米颗粒与OVA加强剂后,OVA特异性IgE和IgG1水平显著高于单独使用OVA。鼻内暴露可诱导以支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中细胞数量和细胞因子水平增加为特征的气道炎症。此外,治疗组的纵隔淋巴结细胞总数增加。在OVA增强剂作用下,与单独使用过敏原相比,气管内反复给药使肺部暴露于MWCNT可加重呼吸道炎症(免疫细胞的渗透和细胞因子的产生),并增加血清免疫球蛋白水平(过敏原特异性的IgG1和IgE)。通过咽吸入CNTs的情况下,暴露于抗原可诱导增加过敏性呼吸道炎症和淋巴结中的特异性TH2反应。综上,在对过敏原致敏过程中,暴露于CNTs的呼吸道通过加重过敏免疫反应而显示出佐剂作用^[30]。

3.2.2 其他免疫细胞的激活 在呼吸道上皮细胞中,经滴注后不久,BALF出现急性炎症反应,表现为明显的中性粒细胞聚集和中性粒细胞趋化因子水平升高。早在3 h,50%的肺泡巨噬细胞中就有黑色颗粒,从肺中提取的肺泡巨噬细胞没有表现出促炎征象。相反,通过基因表达分析,肺泡上皮II型细胞被确定为CXCL细胞因子的主要来源^[31]。用家尘螨(house dust mites, HDM)诱导小鼠哮喘模型,然后经鼻腔滴注多壁碳纳米管,结果显示,与

单独接触HDM相比,暴露于MWCNT加重了呼吸道炎症,并诱导了上皮源性固有细胞因子的产生^[32]。

在一项研究中,将刚性棒状和柔性缠绕的碳纳米管连续4 d吸入4 h,模拟1周的职业暴露。结果表明,棒状碳纳米管可引起过敏性呼吸道炎症。暴露4 h后,棒状但不缠绕的碳纳米管可促进天然免疫相关基因及细胞因子或趋化因子途径的上调。肥大细胞缺陷的小鼠表现出减轻的肺部炎症,表明肥大细胞在棒状碳纳米管诱导的变态反应性炎症中发挥关键作用^[33]。肥大细胞通过不同的受体对危险信号做出反应,如IL-1样受体ST2,它与配体IL-33结合后被激活。有研究证实,肥大细胞和IL-33/ST2轴介导了MWCNT诱导的肺和心血管反应,在肥大细胞缺陷小鼠或对IL-33无反应的小鼠中,未观察到MWCNT的毒理学效应^[34]。

气管内滴注MWCNTs(5、20和50 mg·kg⁻¹)可增加BALF和血液中的促炎细胞因子,且在暴露后第1天达到峰值。Th2型细胞因子比Th1型细胞因子的升高更明显。在一项研究中发现,MWCNT在静脉注射(100 μg·只⁻¹)后显著增加促炎巨噬细胞释放细胞因子,进而刺激T淋巴细胞的增殖反应^[35]。

3.2.3 免疫细胞的系统性激活 有证据表明,局部暴露(航空暴露或腹腔注射)不仅会引起局部不良反应,还会引起全身炎症反应。例如,血液和BALF中的嗜酸性粒细胞持续增加超过24 h,28 d后会显著增加具有免疫功能的血清急性期蛋白,包括补体C3、载脂蛋白A-I和A-II以及α2-巨球蛋白等系统标志物^[25]。

3.2.4 激活补体系统 进入血液后,CNTs可以与免疫系统相互作用,补体系统是天然免疫系统的组成部分,参与防御外来病原体和清除碎片。一项研究观察到,尽管C1q和C1s-C1r-C1r-C1s有组织地结合在CNTs上,但没有纳米管诱导C1复合物的激活,然而非功能化高压一氧化碳单壁碳纳米管和双壁碳纳米管可以触发补体系统的激活。聚乙二醇化被广泛用于纳米颗粒的表面修饰,增加纳米颗粒的稳定性和延长血液循环时间^[36]。碳纳米管的表面聚乙二醇化使得纳米粒子可以分散在水溶液中,提高了它们在各种应用领域中的实用性^[37]。Pannuzzo等^[38]发现聚乙二醇化的纳米管可诱导SC5b-9升高,在C1q耗竭的血清中,纳米管介导补体激活,表明经典途径是独立的。大鼠

静脉注射聚乙二醇化纳米管(1.2 mg·kg⁻¹)后,血浆血栓素B2水平显著升高,提示纳米管在体内启动了补体激活。综合来看,所有的聚乙二醇化纳米管都能够同等地激活补体系统,与聚乙二醇的负载长度无关,同时白蛋白包被的SWCNTs具有更强的水溶性,并能激活C1q介导的经典途径和替代途径^[38]。

3.2.5 诱导免疫抑制 在一项通过吸入暴露于MWCNT 7或14 d的研究中,没有观察到炎症或组织损伤,而是导致了免疫抑制,其特征是NK细胞功能下降和T细胞依赖的抗体反应。连续14 d吸入MWCNT(0.3或1.0 mg·min⁻¹~3,6 h·d⁻¹)可引起小鼠全身免疫功能下降,但吸入MWCNT不改变淋巴细胞亚群^[39]。

3.2.6 免疫细胞对碳纳米颗粒的生物降解作用 对不同的过氧化物酶进行比较以研究SWCNTs降解,体外模型的结果显示3种氧化剂与SWCNTs反应后可导致其降解。其中,髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和过氧化脂质(lipid peroxide, LPO)表现出更高的降解SWCNTs的能力,这归因于次卤酸(分别为HOCl和HOBr)的形成。MPO是由激活的中性粒细胞产生的,因此在炎症部位可能具有高浓度的MPO和HOCl,有利于纳米管的降解。与野生型动物相比,暴露于MPO基因敲除小鼠肺中的SWCNTs清除明显减少,表明MPO参与了SWCNTs在体内的生物降解^[40]。已有研究表明,MPO对碳纳米管的生物降解可减轻肺组织炎症,且碳纳米管引起的炎症反应在很大程度上依赖于暴露人群中颗粒的生物降解程度。嗜酸性粒细胞过氧化物酶(eosinophil peroxidase, EPO)是一种含血红素的卤代过氧化物酶,也是人类肺内一种主要的产酶氧化剂,尤其是在炎症部位,与MPO有68%的序列同源性。由于NADPH氧化酶的高表达,嗜酸性粒细胞产生超氧化物的活性很强。据报道,通过咽部吸入CNTs(50 μg·只⁻¹)可导致急性肺嗜酸性粒细胞增多,随后嗜酸性粒细胞将促红细胞生成素释放到肺部的炎症部位^[41]。综上所述,激活的嗜酸性粒细胞在肺部对这些材料的反应中发挥了重要作用。

4 展望

碳基纳米材料作为纳米技术最有前途的产品,伴随着在各个领域的广泛应用,其引起的中毒

事件已然成为社会公共健康问题。因此,了解碳基纳米材料毒性的一般特点可为进一步的临床前实验铺平道路,熟知其中毒的临床特征已成为一名临床医生的必备技能,从而可减少误诊、尽快确诊、及时治疗。此外,由于碳纳米材料引起中毒的机制仍不明确,阐明其毒性机制,将为积极开发更安全、有效的技术应用提供理论基础。

参 考 文 献

- [1] ALJABALI A A, OBEID M A, BASHATWAH R M, *et al.*. Nanomaterials and their impact on the immune system[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(3): 2008[2025-06-25]. <https://doi.org/10.3390/ijms24032008>.
- [2] KIM H Y, YOON J J, KIM D S, *et al.*. YG-1 extract improves acute pulmonary inflammation by inducing bronchodilation and inhibiting inflammatory cytokines[J/OL]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3414[2025-06-25]. <https://doi.org/10.3390/nu13103414>.
- [3] DEVOY J, AL-ABED S, CERDAN B, *et al.*. Analysis of carbon nanotube levels in organic matter: an inter-laboratory comparison to determine best practice[J]. *Nanotoxicology*, 2024, 18(2): 214-228.
- [4] DÍEZ-PASCUAL A M. Carbon-based nanomaterials 4.0[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, 25(5): 3032[2025-06-25]. <https://doi.org/10.3390/ijms25053032>.
- [5] KANDHOLA G, PARK S, WLIM J, *et al.*. Nanomaterial-based scaffolds for tissue engineering applications: a review on graphene, carbon nanotubes and nanocellulose[J]. *Tissue Eng. Regen. Med.*, 2023, 20(3): 411-433.
- [6] YUAN X, ZHANG X, SUN L, *et al.*. Cellular toxicity and immunological effects of carbon-based nanomaterials[J/OL]. *Part. Fibre Toxicol.*, 2019, 16(1): 18[2025-06-25]. <https://doi.org/10.1186/s12989-019-0299-z>.
- [7] LI Y, CAO J. The impact of multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) on macrophages: contribution of MWCNT characteristics[J]. *Sci. China Life Sci.*, 2018, 61(11): 1333-1351.
- [8] NALETOVA I, TOMASELLO B, ATTANASIO F, *et al.*. Prospects for the use of metal-based nanoparticles as adjuvants for local cancer immunotherapy[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1346[2025-06-25]. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051346>.
- [9] PATRICK B, AKHTAR T, KOUSAR R, *et al.*. Carbon nanomaterials: emerging roles in immuno-oncology[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(7): 6600[2025-06-25]. <https://doi.org/10.3390/ijms24076600>.
- [10] BURREN C, WONG R, PEDREIRA F, *et al.*. A regulatory compliant short-term oral toxicity study of soluble [60] fullerenes in rats[J]. *Excli. J.*, 2024, 23: 772-786.
- [11] CARY C, STAPLETON P. Determinants and mechanisms of inorganic nanoparticle translocation across mammalian biological barriers[J]. *Arch. Toxicol.*, 2023, 97(8): 2111-2131.
- [12] FIGAROL A, POURCHEZ J, BOUDARD D, *et al.*. *In vitro* toxicity of carbon nanotubes, nano-graphite and carbon black, similar impacts of acid functionalization[J]. *Toxicol. Vitro*, 2015, 30(Pt B): 476-485.
- [13] KONG C, CHEN J, LI P, *et al.*. Respiratory toxicology of graphene-based nanomaterials: a review[J/OL]. *Toxics*, 2024, 12(1): 82[2025-06-25]. <https://doi.org/10.3390/toxics12010082>.
- [14] ZHANG M, XU Y, YANG M, *et al.*. Clearance of single-wall carbon nanotubes from the mouse lung: a quantitative evaluation[J]. *Nanoscale Adv.*, 2020, 2(4): 1551-1559.
- [15] AWASHRA M, MYNARZ P. The toxicity of nanoparticles and their interaction with cells: an *in vitro* metabolomic perspective[J]. *Nanoscale Adv.*, 2023, 5(10): 2674-2723.
- [16] WANG X, GUO J, CHEN T, *et al.*. Multi-walled carbon nanotubes induce apoptosis *via* mitochondrial pathway and scavenger receptor[J]. *Toxicol. Vitro*, 2012, 26(6): 799-806.
- [17] XU C, LIU Q, LIU H, *et al.*. Toxicological assessment of multi-walled carbon nanotubes *in vitro*: potential mitochondria effects on male reproductive cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39270-39278.
- [18] KAGAN V E, KAPRALOV A A, CROIX C M, *et al.*. Lung macrophages "digest" carbon nanotubes using a superoxide/peroxynitrite oxidative pathway[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(6): 5610-5621.
- [19] TIAN N, DUAN H, CAO T, *et al.*. Macrophage-targeted nanoparticles mediate synergistic photodynamic therapy and immunotherapy of tuberculosis[J]. *RSC Adv.*, 2023, 13(3): 1727-1737.
- [20] CHETYRKINA M R, FEDOROV F S, NASIBULIN A G. *In vitro* toxicity of carbon nanotubes: a systematic review[J]. *RSC Adv.*, 2022, 12(25): 16235-16256.
- [21] MIAO Y, WANG S, ZHANG B, *et al.*. Carbon dot-based nanomaterials: a promising future nano-platform for targeting tumor-associated macrophages[J/OL]. *Front. Immunol.*, 2023, 14: 1133238[2025-06-25]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1133238>.
- [22] SALLAM A A, AHMED M M, EL-MAGD M A, *et al.*. Quercetin-ameliorated, multi-walled carbon nanotubes-induced immunotoxic, inflammatory, and oxidative effects in mice[J/OL]. *Molecules*, 2022, 27(7): 2117[2025-06-25]. <https://doi.org/10.3390/molecules27072117>.
- [23] WANG T H, WATANABE K, MUROMACHI K, *et al.*. Carbon nanotubes induce mineralization of human cementoblasts[J]. *J. Endod.*, 2024, 50(8): 1117-1123.
- [24] SUN Z, WANG W, MENG J, *et al.*. Multi-walled carbon nanotubes conjugated to tumor protein enhance the uptake of tumor antigens by human dendritic cells *in vitro*[J]. *Cell Res.*, 2010, 20(10): 1170-1173.
- [25] AHLAWAT J, ASIL S M, BARROSO G G, *et al.*. Application of carbon nano onions in the biomedical field: recent advances and challenges[J]. *Biomater. Sci.*, 2021, 9(3): 626-644.
- [26] MEHRALIAN F, TADI BENI Y. Molecular dynamics analysis on axial buckling of functionalized carbon nanotubes in thermal environment[J/OL]. *J. Mol. Model.*, 2017, 23(12): 330[2025-06-25]. <https://doi.org/10.1007/s00894-017-3505-7>.
- [27] LORENZO S, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ A. Handbook of immunological properties of engineered nanomaterials[M]. Singapore: World Scientific, 2013: 517-545.
- [28] FRIESEN A, FRITSCH-DECKER S, MÜLHOPT S, *et al.*

- Comparing the toxicological responses of pulmonary air-liquid interface models upon exposure to differentially treated carbon fibers[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(3): 1927[2025-06-25]. <https://doi.org/10.3390/ijms24031927>.
- [29] SHEEMA A N, NAIKI-ITO A, KAKEHASHI A, *et al.*. Fullerene and fullerene whisker are not carcinogenic to the lungs and pleura in rat long-term study after 2-week intra-tracheal intrapulmonary administration[J]. *Arch. Toxicol.*, 2024, 98(12): 4143-4158.
- [30] LIU K Y, GAO Y, XIAO W, *et al.*. Multidimensional analysis of lung lymph nodes in a mouse model of allergic lung inflammation following PM_{2.5} and indeno [1, 2, 3-cd] pyrene exposure[J/OL]. *Environ. Health Perspect.*, 2023, 131(3): 37014[2025-06-25]. <https://doi.org/10.1289/EHP11580>.
- [31] PERVIZAJ-ORUQAJ L, SELVAKUMAR B, FERRERO M R, *et al.*. Alveolar macrophage-expressed Plet1 is a driver of lung epithelial repair after viral pneumonia[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2024, 15(1): 87[2025-06-25]. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44421-6>.
- [32] RONZANI C, CASSET A, PONS F. Exposure to multi-walled carbon nanotubes results in aggravation of airway inflammation and remodeling and in increased production of epithelium-derived innate cytokines in a mouse model of asthma[J]. *Arch. Toxicol.* 2014, 88(2):489-499.
- [33] MOHAMMED A N, YADAV N, KAUR P, *et al.*. Immunomodulation of susceptibility to pneumococcal pneumonia infection in mouse lungs exposed to carbon nanoparticles *via* dysregulation of innate and adaptive immune responses[J/OL]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2024, 483: 116820[2025-06-25]. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2024.116820>.
- [34] RANJITKAR S, KRAJEWSKI D, TEDESCHI C, *et al.*. Mast cell responses in a mouse model of food allergy are regulated *via* a ST2/IL-4 axis[J]. *Allergy*, 2024, 79(9): 2561-2564.
- [35] WANG Q, HAN J, WEI M, *et al.*. Multi-walled carbon nanotubes accelerate leukaemia development in a mouse model[J/OL]. *Toxics*, 2024, 12(9): 646[2025-06-25]. <https://doi.org/10.3390/toxics12090646>.
- [36] KRUPNIK L, JOSHI P, KAPPLER A, *et al.*. Critical nanomaterial attributes of iron-carbohydrate nanoparticles: leveraging orthogonal methods to resolve the 3-dimensional structure[J/OL]. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2023, 188: 106521[2025-06-25]. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106521>.
- [37] SHARMA M, ALESSANDRO P, CHERIYAMUNDATH S, *et al.*. Therapeutic and diagnostic applications of carbon nanotubes in cancer: recent advances and challenges[J]. *J. Drug Target.*, 2024, 32(3): 287-299.
- [38] PANNUZZO M, ESPOSITO S, WU L P, *et al.*. Overcoming nanoparticle-mediated complement activation by surface PEG pairing[J]. *Nano Lett.*, 2020, 20(6): 4312-4321.
- [39] ALJABALI A A, OBEID M A, BASHATWAH R M, *et al.*. Nanomaterials and their impact on the immune system[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(3): 2008[2025-06-25]. <https://doi.org/10.3390/ijms24032008>.
- [40] TAYLOR-JUST A J, IHRIE M D, DUKE K S, *et al.*. The pulmonary toxicity of carboxylated or aminated multi-walled carbon nanotubes in mice is determined by the prior purification method[J/OL]. *Part. Fibre Toxicol.*, 2020, 17(1): 60[2025-06-25]. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00390-y>.
- [41] QING T L, JIANG X Y, LI J F, *et al.*. Celastrol reduces lung inflammation induced by multiwalled carbon nanotubes in mice *via* NF- κ B-signaling pathway[J]. *Inhal. Toxicol.*, 2024, 36(4): 275-281.