



纳米科学与技术

纳米材料的安全性评价

唐 萌 张智勇 王大勇 吴添舒 等 编著



科学出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

纳米科学与技术

纳米材料的安全性评价

唐 萌 张智勇 王大勇 吴添舒 等 编著



科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书介绍了纳米材料安全性评价的相关背景、纳米材料的表征、前处理方法以及整体动物试验、体外细胞培养及模式动物检测等方面的内容;此外,本书还以纳米药物为例,详细地介绍了其安全性评价的具体程序和各种切合实际的实验方法,对该领域的广大科技工作者有很好的参考价值。

本书主要读者对象是从事纳米材料研究方面的科研院所、大专院校的专家学者、硕士/博士研究生、相关生产企业的管理者以及卫生行政监管部门的相关人员。

图书在版编目(CIP)数据

纳米材料的安全性评价/唐萌等编著. —北京:科学出版社,2018.6
(纳米科学与技术/白春礼主编)
ISBN 978-7-03-056788-8

I. ①纳… II. ①唐… III. ①纳米材料—安全评价 IV. ①TB383

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 048296 号

丛书策划:杨 震 / 责任编辑:杨 震 刘 冉
责任校对:韩 杨 / 责任印制:肖 兴 / 封面设计:铭轩堂

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018 年 6 月第 一 版 开本:720×1000 1/16

2018 年 6 月第一次印刷 印张:19 1/2

字数:393 000

定价:128.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《纳米科学与技术》丛书编委会

顾 问 韩启德 师昌绪 严东生 张存浩

主 编 白春礼

常务副主编 侯建国

副主编 朱道本 解思深 范守善 林 鹏

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

陈小明 封松林 傅小锋 顾 宁 汲培文 李述汤

李亚栋 梁 伟 梁文平 刘 明 卢秉恒 强伯勤

任咏华 万立骏 王 琛 王中林 薛其坤 薛增泉

姚建年 张先恩 张幼怡 赵宇亮 郑厚植 郑兰荪

周兆英 朱 星

《纳米科学与技术》丛书序

在新兴前沿领域的快速发展过程中,及时整理、归纳、出版前沿科学的系统性专著,一直是发达国家在国家层面上推动科学与技术发展的重要手段,是一个国家保持科学技术的领先权和引领作用的重要策略之一。

科学技术的发展和应用,离不开知识的传播:我们从事科学研究,得到了“数据”(论文),这只是“信息”。将相关的大量信息进行整理、分析,使之形成体系并付诸实践,才变成“知识”。信息和知识如果不能交流,就没有用处,所以需要“传播”(出版),这样才能被更多的人“应用”,被更有效地应用,被更准确地应用,知识才能产生更大的社会效益,国家才能在越来越高的水平上发展。所以,数据→信息→知识→传播→应用→效益→发展,这是科学技术推动社会发展的基本流程。其中,知识的传播,无疑具有桥梁的作用。

整个 20 世纪,我国在及时地编辑、归纳、出版各个领域的科学技术前沿的系列专著方面,已经大大地落后于科技发达国家,其中的原因有许多,我认为更主要的是缘于科学文化的习惯不同:中国科学家不习惯去花时间整理和梳理自己所从事的研究领域的知识,将其变成具有系统性的知识结构。所以,很多学科领域的第一本原创性“教科书”,大都来自欧美国家。当然,真正优秀的著作不仅需要花费时间和精力,更重要的是要有自己的学术思想以及对这个学科领域充分把握和高度概括的学术能力。

纳米科技已经成为 21 世纪前沿科学技术的代表领域之一,其对经济和社会发展所产生的潜在影响,已经成为全球关注的焦点。国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)会刊在 2006 年 12 月评论:“现在的发达国家如果不发展纳米科技,今后必将沦为第三世界发展中国家。”因此,世界各国,尤其是科技强国,都将发展纳米科技作为国家战略。

兴起于 20 世纪后期的纳米科技,给我国提供了与科技发达国家同步发展的良好机遇。目前,各国政府都在加大力度出版纳米科技领域的教材、专著以及科普读物。在我国,纳米科技领域尚没有一套能够系统、科学地展现纳米科学技术各个方面前沿进展的系统性专著。因此,国家纳米科学中心与科学出版社共同发起并组织出版《纳米科学与技术》,力求体现本领域出版读物的科学性、准确性和系统性,全面科学地阐述纳米科学技术前沿、基础和应用。本套丛书的出版以高质量、科学性、准确性、系统性、实用性为目标,将涵盖纳米科学技术的所有领域,全面介绍国内外纳米科学技术发展的前沿知识;并长期组织专家撰写、编辑出版下去,为我国

纳米科技各个相关基础学科和技术领域的科技工作者和研究生、本科生等,提供一套重要的参考资料。

这是我们努力实践“科学发展观”思想的一次创新,也是一件利国利民、对国家科学技术发展具有重要意义的大事。感谢科学出版社给我们提供的这个平台,这不仅有助于我国在科研一线工作的高水平科学家逐渐增强归纳、整理和传播知识的主动性(这也是科学研究回馈和服务社会的重要内涵之一),而且有助于培养我国各个领域的人士对前沿科学技术发展的敏感性和兴趣爱好,从而为提高全民科学素养作出贡献。

我谨代表《纳米科学与技术》编委会,感谢为此付出辛勤劳动的作者、编委会委员和出版社的同仁们。

同时希望您,尊贵的读者,如获此书,开卷有益!



中国科学院院长

国家纳米科技指导协调委员会首席科学家

2011年3月于北京

序

我们知道,在过去,以欧盟、美国以及经济合作与发展组织(OECD)成员国为代表的发达国家或地区,对待新的化学物质一直坚持这样的政策:任何新的材料和化学品,在没有毒理学研究数据之前,(在工业或日用产品中使用)一概按无毒物对待。最近,欧盟、美国以及 OECD 成员国宣布:任何新的材料和化学品,在没有毒理学研究数据之前,一概按有毒物对待。一字之差,天壤之别!换言之,缺乏毒理学研究数据的纳米材料,将不能在新技术和新产品的研发中使用。至少在中国出口的产品中,不能使用,除非有相关的毒理学研究数据。这对中国这样的新兴科技大国的发展,非常不利。

尽管“纳米技术”这个词早已被大家熟知,尤其是“纳米材料”“纳米生物技术”“纳米医药”等被大家广泛关注,但是对非科学技术研究者而言,真正理解纳米技术的,其实不多。在欧盟、美国以及 OECD 颁布新的法规之前,纳米材料已经应用到诸多工业和日用产品,在研究、生产、运输、保管和使用的全过程中,人们会接触到不同形式的纳米材料,这些纳米材料对接触人群会产生什么样的生物效应? 这些问题值得我们认真研究!我很高兴地看到《纳米材料的安全性评价》一书出版在即,在此书出版之际,我欣然接受东南大学唐萌教授之邀,为此书作序,通读了全书之后,有几点感想:

一是,此书的编写者是近年来国内在纳米毒理学、纳米安全性领域做了多年研究的专家和学者。他们基于传统毒理学的研究方法,但是又不拘泥于传统的毒理学研究的理论和方法,跳出传统毒理学的框框,打破固有的思维方式,针对纳米材料不同于常规材料的物理、化学及生物学特性,大胆探索新的可以用于纳米材料毒理学研究的方法学及纳米安全性评价的程序。

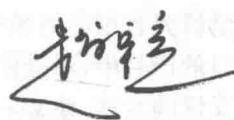
二是,全书的章节内容安排体现了针对纳米材料特性所进行的毒理学研究的新思路。对纳米材料进行毒性测试之前,不同于常规材料的是,要对纳米材料进行诸多的纳米参数表征,这也是最后可否得出正确的实验结果的关键。

三是,针对纳米材料毒理学研究的实验数据的分析方法,考虑了纳米材料的诸多特殊性对毒性实验结果产生的影响。此外,书中对更深层次的毒性作用机理的探讨,使用秀丽线虫作为模式生物进行替代实验,用于某些毒性指标的高通量筛选,符合目前国际上毒理学研究“3R”的发展趋势。

四是,此书向提出“纳米材料安全性评价程序”迈出了可喜的一大步。尽管这是一个复杂的系统工程,纳米材料安全性评价程序和纳米药物的毒理学实验方法

也还有待进一步深入研究,有继续探讨的空间和余地,但是,这是一个良好的开端,勇敢的尝试,值得肯定。

作为与大家一路同行,历经近二十年的纳米材料毒理学及安全性研究的研究者,我也愿意将此书推荐给纳米材料、纳米生物医学、纳米毒理学、纳米技术研究领域的科研院所、高等院校、企事业单位,供广大相关领域的博士/硕士研究生以及政府相关职能部门、管理机构人员阅读参考,希望通过大家的携手努力,在对纳米材料毒理学与纳米技术安全性深入研究的基础上,迎来我国纳米技术研究、开发以及应用的新时代,为早日建成创新型国家,实现中华民族科技强国的梦想,做出更大的贡献。



中国科学院院士
2018年2月于北京

前 言

纳米科技是 20 世纪 80 年代以来发展最为迅速的一个多学科交叉领域,给人们带来了无数惊喜。纳米技术也逐渐开始从实验室走向实际应用。纳米材料在各行各业得到越来越广泛的应用,尤其在医学领域的应用更加广泛;正是由于近年来医学、生物学领域对纳米材料的广泛应用,学术界和社会开始高度关注直接使用或者间接接触纳米材料会不会对人体健康造成不利的影响。

本书试图针对人们关注的焦点问题,对纳米材料的毒理学特性和安全性问题进行系统性探讨。本书由东南大学、国家纳米科学中心、中国科学院高能物理研究所该领域有丰富研究经验的研究人员共同编写完成。我们收集了国内外纳米材料生物效应尤其是纳米毒理学与安全性的相关研究结果,同时把我们承担的国家重大科学研究计划纳米材料毒理学研究的近期结果进行了系统的梳理和分析,一起奉献给大家,供广大读者参考。

全书共分 6 章和两部分附录材料。第 1 章由东南大学唐萌教授撰写,介绍纳米材料安全性评价的相关背景;第 2 章由中国科学院高能物理研究所马宇辉副研究员和张智勇研究员撰写,介绍纳米材料的特性、标准参考物质以及纳米材料的表征;第 3 章由马宇辉副研究员和张智勇研究员撰写,介绍纳米材料的前处理方法,其中主要介绍碳纳米材料的表面修饰与分散、量子点的表面修饰与生物毒性以及纳米金属和金属氧化物的分散与离子释放;第 4 章由中国科学院高能物理研究所何潇副研究员和张智勇研究员撰写,主要介绍急性毒性、长期毒性等动物试验的研究方法;第 5 章由中国科学院高能物理研究所李媛媛博士后和张智勇研究员撰写,介绍细胞毒性的检测、细胞凋亡的检测、细胞氧化应激的测定、炎症细胞因子的测定、纳米材料的细胞内摄分析、纳米材料生物效应的高通量筛选方法及纳米颗粒的物理化学特性对体外细胞实验的影响等细胞毒理学研究方法;第 6 章由东南大学赵云利副教授和王大勇教授撰写,介绍秀丽隐杆线虫在纳米材料安全性评价中的应用,着重从线虫生长与发育终点、神经发育与功能终点、免疫、生殖、寿命、衰老及 DNA 损伤几个方面进行阐述;附录 1 和附录 2 由东南大学吴添舒博士撰写,分别介绍纳米药物安全性评价程序及方法,以及重大科学研究计划课题组近年来在纳米材料毒理学研究方面的部分代表性论文。

我们由衷地感谢国家重大科学研究计划项目首席科学家赵宇亮院士在本书的编写和出版过程中给予的指导和帮助,感谢国家科学技术学术著作出版基金(2017-C-040)、国家重大科学研究计划(2011CB933404)和国家自然科学基金

(31671034、81473003)的经费资助,感谢支持和帮助我们的各位朋友,感谢参与本书编写的各位老师和同学! 是他们的辛勤劳动和不懈努力,才使得本书得以按期奉献给广大读者。对书中被引用和参考的文献作者,在此一并致谢!

由于水平有限,加之时间较紧,挂一漏万之处在所难免,敬请相关专家及广大读者批评指正。

希望本书能够给从事纳米材料研究方面的科研院所、大专院校的专家学者、大学生、硕士/博士研究生、相关生产企业的管理者、卫生行政监管部门人员和消费者在其研究、生产、管理和使用方面提供有价值的参考。

编著者

2018年1月于南京

目 录

《纳米科学与技术》丛书序

序

前言

第1章 纳米材料安全性评价的相关背景	1
1.1 纳米材料安全性	1
1.2 纳米材料安全性评价框架	3
1.3 纳米材料安全性研究的主要方向	4
1.4 纳米材料安全性评价程序	5
参考文献	7
第2章 纳米材料的表征	8
2.1 纳米材料的特性	8
2.2 标准参考物质	8
2.3 纳米材料的表征	8
2.3.1 纳米材料的粒度分析	9
2.3.2 纳米材料的形貌分析	21
2.3.3 纳米材料的化学组成分析	25
2.3.4 纳米材料的结构和晶形分析	33
2.3.5 纳米材料表面化学形态分析	40
参考文献	43
第3章 纳米材料的前处理方法	46
3.1 碳纳米材料的表面修饰与分散	46
3.1.1 富勒烯的表面修饰与分散	46
3.1.2 碳纳米管的表面修饰与分散	51
3.1.3 石墨烯的功能化及分散	57
3.2 量子点的表面修饰与生物毒性	62
3.2.1 量子点的表面修饰	62
3.2.2 量子点的生物毒性	63
3.3 纳米金属和金属氧化物的分散与离子释放	65
3.3.1 纳米金属和金属氧化物的分散	65
3.3.2 金属离子释放及对其生物效应的影响	68

参考文献	70
第4章 动物试验研究方法	77
4.1 急性毒性试验	80
4.1.1 经呼吸道染毒	81
4.1.2 经口染毒	93
4.1.3 经皮肤染毒	101
4.1.4 经注射染毒	105
4.2 长期毒性试验	107
4.2.1 呼吸系统毒性	108
4.2.2 心血管系统毒性	111
4.2.3 神经系统毒性	114
4.2.4 生殖/发育毒性与致畸效应	116
4.2.5 致癌试验	119
4.3 检测指标	121
4.3.1 基本指标	121
4.3.2 血液指标	122
4.3.3 尿液指标	123
4.3.4 肺部毒性指标	123
4.3.5 心血管系统毒性指标	123
4.3.6 肝脏毒性指标	124
4.3.7 肾脏毒性指标	124
4.3.8 神经毒性指标	124
4.3.9 生殖/发育毒性指标	125
4.3.10 致癌性指标	125
参考文献	125
第5章 细胞毒理学研究方法	133
5.1 细胞毒性的检测	134
5.1.1 细胞形态学观察	134
5.1.2 细胞生长状态观察	145
5.1.3 细胞存活率测定	147
5.1.4 细胞增殖能力测定	150
5.1.5 细胞代谢活力测定	153
5.2 细胞凋亡的检测	156
5.2.1 形态学观察	156
5.2.2 生化指标的检测	159

5.2.3 细胞凋亡时线粒体膜电位改变的测定	164
5.2.4 Caspase 活性的检测	165
5.2.5 流式细胞术	167
5.3 细胞氧化应激的测定	168
5.3.1 ROS 的测定	169
5.3.2 抗氧化生物标志物的检测	171
5.3.3 其他氧化应激生物标志物的检测	174
5.4 炎症细胞因子的测定	176
5.5 纳米材料的细胞内摄分析	179
5.5.1 电子显微镜检测	179
5.5.2 元素含量分析	180
5.5.3 荧光光谱学分析	180
5.5.4 纳米颗粒细胞内摄分析新技术	181
5.6 纳米材料生物效应的高通量筛选方法	183
5.7 纳米颗粒的物理化学特性对体外细胞实验的影响	183
5.7.1 吸附能力	183
5.7.2 光学特性	184
5.7.3 催化活性	184
5.7.4 磁性	184
5.7.5 溶解性	185
5.7.6 纳米颗粒的团聚	185
参考文献	186
第 6 章 秀丽线虫在纳米材料安全性评价中的应用	198
6.1 生长与发育终点	200
6.1.1 致死率	200
6.1.2 体长	201
6.1.3 秀丽线虫的拍照方法	202
6.2 神经发育与功能终点	203
6.2.1 神经发育	203
6.2.2 行为学终点	206
6.3 免疫	218
6.3.1 抗菌肽表达模式的改变	219
6.3.2 抗菌肽转基因标记线虫的应用	221
6.4 生殖	222
6.4.1 生殖能力	222

6.4.2	生殖腺细胞凋亡的检测	222
6.4.3	有丝分裂细胞观察	224
6.4.4	CED-1::GFP 观察胚胎与生殖细胞中的凋亡细胞	225
6.4.5	HUS-1::GFP 指示生殖细胞的 DNA 受损情况	226
6.5	寿命与衰老	226
6.5.1	吞咽能力	226
6.5.2	肠道自发荧光	227
6.5.3	寿命	227
6.5.4	衰老相关基因	229
6.6	DNA 损伤	230
6.6.1	线虫 DNA 提取	231
6.6.2	DNA 完整性分析(0.7%密度凝胶电泳)	231
6.6.3	秀丽线虫 mtDNA 拷贝数检测	231
	参考文献	231
附录 1	纳米药物安全性评价程序及方法	235
附录 2	纳米材料毒理学研究部分代表性论文	291
索引		297

第 1 章 纳米材料安全性评价的相关背景

1.1 纳米材料安全性

进入 21 世纪,纳米技术与纳米材料已发展成为推动世界各国经济发展最具潜力的主要驱动力之一,并逐渐具有开创全新产业和迅速改变其他领域国际竞争基础的潜力。纳米科学技术的飞速发展可能会导致生产方式与生活方式的革命,因而成为当前发达国家投入最多、发展最快的科学研究和技术开发领域之一。有关数据显示:2005 年,全球纳米材料的产品销售额已超过 320 亿美元;2006 年全球纳米技术相关产业的年产值规模已达 500 亿美元,预计 2020 年全球纳米技术创造的年产值将超过 2 万亿美元。

就在人们逐渐认识到纳米技术与纳米材料的优点及其蕴涵的巨大市场潜力的同时,美国和欧洲的科学家发表了一项长达 20 年的流行病研究成果,表明:城市居民的发病率和死亡率与他们所生活环境空气中大气颗粒物浓度和颗粒物尺寸密切相关。因此,2003 年 4 月以来,*Science*、*Nature* 杂志多次发表编者文章^[1-4],与各个领域的科学家们探讨纳米材料与纳米技术的生物环境安全性问题,即纳米颗粒对人体健康、生存环境和社会安全等方面是否存在潜在的负面影响?

从纳米颗粒大小与较大蛋白质的尺寸相当这一事实,人们推测,纳米颗粒可能容易侵入人体和其他物种的自然防御系统,进入细胞并影响细胞的功能。人造纳米材料进入生命体后,是否会导致特殊的生物效应?这些效应对生命过程和人体健康是有益还是有害?纳米量级的微小颗粒,是否会穿越脑屏障,进入大脑而影响大脑功能?很多纳米结构的分子和分子集合体具有自我组装的能力,这些纳米粒子进入人体后,是否会干扰生命过程本来的分子组装过程的正常进行?人们对此产生了种种疑问。

中国科学院院长白春礼院士在他的一篇文章中说,纳米安全性是纳米科技的重要组成部分,它能使纳米科技成为人类第一个正在进行的“绿色科技”,使科学技术能够更有效地造福人类。此前有应用远景的材料,如汞和石棉,都是在其被大面积地应用之后,才发现它们是有毒的,科学家希望这种事不会重现。石棉,在发现它可导致肺部疾病之前,曾一度被认为是服装、建筑物,甚至是玩具的理想材料,但仅在今天的美国,每年约 10000 人死于石棉。美国政府研究机构的研究员在提交的一份风险报告中指出:单壁碳纳米管能导致动物肺部炎症和肉芽肿,一些比表面

积大的纳米粒子毒性效应似乎更大。纳米安全性一方面是保障纳米科技顺利发展的重要前提;另一方面,它也事关国家利益,因为纳米产品和纳米技术的安全性,将成为影响纳米产业国际竞争力的关键因素之一。纳米产品的安全性问题可能成为发达国家限制“市场准入”的策略。

近年来,纳米材料已经在全世界范围内被广泛应用,在各行各业的应用被普遍看好的同时,其安全性问题也受到各国政府及广大民众的高度关注。截至目前,对纳米材料进行安全性评价的资料还很缺乏,因此还不能对它进行比较全面的安全性评价。国内外许多科学家希望既要进一步发展纳米科技,同时也要研究能鉴别潜在危害的可用于预防的数据库,其目的是按照科学方法对纳米颗粒进行安全性评价,大家试图在纳米的正面效应和负面效应之间寻找一种平衡。

2005年以来,国际上召开了若干次与纳米安全性相关的会议,各国政府、科学界、企业界等纷纷发表关于人造纳米材料安全性的调研报告。2005年后半年,欧美各国除了急剧增加研究经费以外,在国家层面上,在2005~2006年的一年时间之内对“纳米安全性问题”采取了16次紧急行动。此问题的紧迫性可见一斑。美国国会举行了纳米安全听证会,建议政府建立国家纳米技术毒理学计划,美国、英国、日本等纷纷发表政府调研报告或白皮书,表明立场。2007年1月9日,美国国家自然科学基金会支持国际纳米联合会与美国国家健康研究院(NIH)共同组织召开了纳米安全性会议,讨论并确定未来安全性的研究重点方向和重点领域。同时,美国、日本等政府相继组织力量,投入经费,在国家层面上启动了系统的纳米安全性研究计划,研究纳米材料与生命过程的相互作用以及对健康的影响。

中国可能发展成为纳米产品的生产大国,能否抢先制定、提出各种纳米材料的安全指标,率先获得国际认可,事关巨大国家利益。要实现这一点,就必须率先获取充分的基础研究数据,迅速与国际接轨,培养和建立我国在纳米安全领域的专业队伍。国家纳米科学中心在这方面起了很好的带头作用,其研究成果已经受到国内外的密切关注,根据 Science Direct 公布的世界毒理学领域的论文排行榜,从2005年第4季度至2013年,32个季度发表的纳米毒理学论文进入世界“Top 25 hottest papers”,在国际上产生了较大影响。

纳米安全性和生物效应与生物医学应用是交叉学科的代表,对相关科学问题和技术问题的深入研究,可以推动相关基础学科的交叉发展,也对建立具有自主知识产权的纳米安全预防体系、保护纳米科学和纳米产业、维护国家安全、促进纳米技术的发展具有重要作用。进行人工纳米材料的安全性研究是国际大趋势,因此,我国开展此项工作对保护人体健康和保护环境有非常深远的意义。

Oberdorster 认为,我们学习一些关于哺乳动物的知识和纳米颗粒生态毒理学的概念是必要的,这胜过我们在科普文献中评价纳米的危险性。我们已经确定对纳米颗粒的资料进行危险度评价,因此,有限的资源就能被有效地用于发展有用的

和计划好的研究。基于这种观点,政府的管理部门是不可能将管理的依据置于缺乏相关信息的基础之上的,然而,学术界、企业和政府管理部门必须认真考虑这样一个观点,即纳米粒子有新的独特的生物学特性,纳米粒子不同于有着相同化学性质的大多数其他物质,它有一种潜在的危险。对人类健康的评估包括纳米颗粒物如何进入人体,呼吸道吸入是否为主要的暴露途径,在什么样的情况之下纳米颗粒(如纳米管)可以被吸入,被吸入的纳米管如何从肺部迅速清除,这些纳米颗粒的尺寸是多少,长期存留肺部的纳米管的组织反应是什么,肺部的纳米管是否通过淋巴、血液循环转运至全身各器官,并是否能引起各器官组织损伤,纳米管的形状(如不同的长度)如何,以及金属杂质如镍、铁等是如何影响其毒性的,纳米颗粒的毒性分子机制如何,是否有关键信号分子存在,等等,这一系列的问题都需要我们做进一步的研究^[5-7]。

1.2 纳米材料安全性评价框架

尽管目前尚缺乏纳米材料安全性评价的资料,但毒理学家对纳米尺度物质和值得关注的空气污染超细颗粒物(UFP)^[8]、金属烟雾^[9,10]、矿物纤维^[11,12]和纳米级化妆品的相关研究,为评价提供了一些基础资料,借助这些资料和对一般物质进行安全性毒理学评价的思路,为纳米颗粒的危险度估计提供了一个基本框架(图1.1)。这个危险度估计的框架主要分为四个方面:危害鉴定、接触评定、毒性评定和危险度特征分析。首先是进行危害鉴定,这方面的研究包括纳米颗粒的化学组

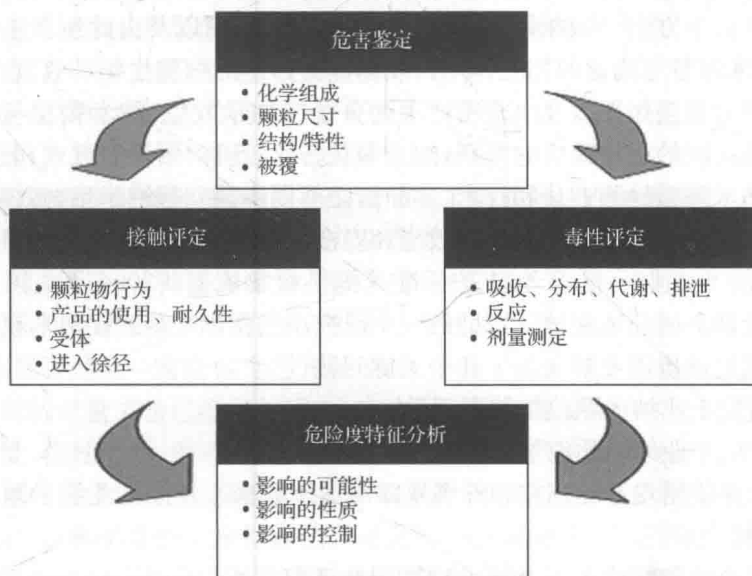


图 1.1 纳米颗粒的危险度估计框图