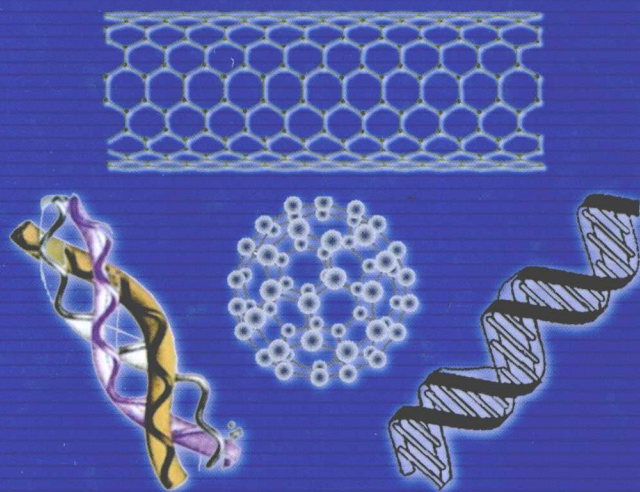


国家重点基础研究计划

主编 张英鸽

纳米毒理学

NANOTOXICOLOGY



*FOR SAFE USE
OF NANOMATERIALS*

中国协和医科大学出版社

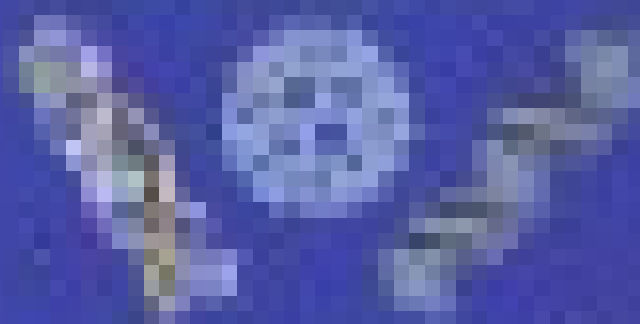
中国科学院系列教材

第三版 第三卷

纳米物理学

李 静 王 健 王 健 王 健 王 健

清华大学出版社



清华大学出版社

清华大学出版社

纳米毒理学

张英鸽 主 编
郭树仁 张振中 崔大祥 副主编
王 琛 主 审

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

纳米毒理学 / 张英鸽主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2009.3
ISBN 978-7-81136-150-6

I. 纳… II. 张… III. 纳米材料-应用-毒理学 IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 021754 号

纳米毒理学

主 编: 张英鸽
副 主 编: 郭树仁 张振中 崔大祥
责任编辑: 陈永生 何海青

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京丽源印刷厂

开 本: 889×1194 毫米 1/16 开
印 张: 64
字 数: 1800 千字
版 次: 2010 年 1 月第 1 版 2010 年 1 月第 1 次印刷
印 数: 1—2000
定 价: 220.00 元

ISBN 978-7-81136-150-6 / R·150

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

研究纳米毒理
社会造福人类

白春礼

在发展纳米技术的同时，同步开展其安全性研究，使纳米技术成为人类第一个在其可能产生负面效应之前，就已经过认真研究，引起广泛重视，并最终能安全造福人类的新技术。

——在第 293 次香山科学会议上的报告

白春礼

作者简介

张英鸽，1958年生，医学博士，北京毒物药物研究所研究员，博士生导师。1990年毕业于河南医科大学，获医学硕士学位；1993年毕业于南京医科大学，获医学博士学位；1995年在军事医学科学院药学博士后流动站完成博士后研究工作。张英鸽研究员从1997年开始探索纳米技术在生物医学中的应用，2000年开始以纳米药理毒理学为研究方向培养研究生。2004年成立军事医学科学院纳米药理毒理学重点实验室，该实验室2005年成为国家纳米科学中心协作实验室。张英鸽研究员受教育背景为药理学。纳米技术的兴起及其在生物医学中的应用，使其对纳米材料和纳米粒子的特殊性质可能对疾病所具有的治疗效应产生了浓厚的兴趣。但纳米材料作为一种新的药物载体，其生物安全性是首先需要弄清楚的问题，而且药理效应和毒理效应具有密切的相互联系。他认为，物质毒性可以是治疗效应，药物的药理作用的不正确使用，则可以是毒性作用。纳米材料或纳米粒子也是如此，可以同时具有正负两方面的生物效应，其关键看其用法是否合理。十余年来，张英鸽研究员已完成与纳米技术相关的三项国家自然科学基金课题，一项国家863专项课题，一项军队十五规划科研基金重点课题和一项北京市研发攻关课题；目前承担有两项国家973课题，一项国家863重大专项课题，一项重大新药创制课题。目前已发表相关科研论文120多篇，获得军队科技进步奖两项，获得新药证书和生产批件各两项，申请国家专利4项，已获得授权3项。通过这些课题的实施及深入的潜心研究，张英鸽研究员在纳米材料的药理毒理学方面形成了自己的系统观点和实践方法。

序

“纳米毒理学”一书是张英鸽研究员综合国内外有关纳米材料的生物安全性的研究进展，并结合本人的研究心得所编写的一部专著。

纳米毒理学是毒理学的一个新的分支领域，它涉及到一般毒理学的知识，又因为纳米材料本身的特性而带来若干新的问题。众所周知，在纳米尺度下，由于纳米材料如纳米粒子、纳米线（管）等尺寸在1~100 nm尺度之间，它具有特有的量子尺寸效应、小尺寸效应、表面效应等，从而呈现出既不同于其分子形式，也不同于其宏观大块材料的物理化学性质。随着纳米技术的迅速发展，已经有许多纳米粒子在不断地进入人类赖以生存的空间，人们普遍担心纳米粒子进入生物体内，可表现出特殊的生物学性质，也可能对生物体的功能发生各种各样的影响。因此，研究纳米粒子的生物毒性、发展纳米技术给人类可能带来的负面影响，已经成为全世界科学家、环保主义者、伦理学家、社会学家所关注的重大安全问题。各国政府对纳米材料（纳米粒子）的生物安全性给以高度的重视。在大力推动发展纳米技术造福人类的同时，也专注于纳米材料对人类健康和环境的负面影响，并及早地对其采取防范措施，有效地保证纳米技术的可持续发展。

在我国政府和社会各界在大力支持下，中国的纳米科技取得了令世人瞩目的进展。有关纳米科技的基础研究已达到了世界先进水平，SCI论文的数量已在世界上名列前3名之内；纳米科技的应用研究也取得了长足的进步，有关纳米科技的发明专利的数量有了明显的增长，纳米科技的研究成果正在逐步地向企业转化；与纳米科技密切相关的企业或产品的数量和质量都有了较大的进步。中国政府积极支持我国纳米科技快速发展，但也对纳米科技可能在社会、伦理、环境和人类健康等领域产生的负面影响给予极大的关注。我国政府曾在国际高科技风险论坛庄严地宣布中国政府将负责任地、健康地发展纳米科技。我国科技界和企业界对安全地、可持续地发展纳米科技也付出了巨大的努力。自本世纪以来，科技部在国家重大基础研究计划（973）中，启动了“纳米材料生物安全性”研究项目；在国家重大基础研究计划（纳米计划）中，也启动了有关纳米生物安全性和环境安全性研究的项目，特别是在所有涉及纳米药物、早期诊断技术、医用材料、环境材料等项目中，强制性地要求进行生物安全和环境影响的研究。

总而言之，研究纳米尺度物质与生物体的相互作用（包括有益效应和有害效应）是当前国内外纳米科技研究的重要组成部分。

《纳米毒理学》（nanotoxicology）一书将传统毒理学（toxicology）的多年研究成果和纳米科技研究的近期进展结合起来，一方面研究纳米尺度物质对生物体的有益效应，另一方面强调了研究纳米尺度物质对生物体，主要是人体组织、细胞及生物系统的有害效应，试图全面地评价纳米材料和纳米效应确定其有益性或有害性，对正确地认识、健康地发展纳米科技具有一定的参考价值。正如作者所述“纳米毒理学是伴随纳米技术的发生和发展而出现的一个传统毒理学的一个新的分支。它的任务是研

究纳米尺度物质对人体系统、组织和细胞的毒性作用和毒性原理。例如，今天的纳米毒理学工作者，专注于纳米材料对人类健康和环境的负面影响，提醒人们及早地对其采取防范措施，以使纳米技术成为第一个在其出现负面效应之前就已经经过认真研究，因而能够安全地造福人类的科学技术，并有效地保证纳米技术的可持续发展。”

《纳米毒理学》全书分上、中、下3篇，共26章。上篇9章介绍了为理解纳米毒理学所需要了解的一些预备知识，并将原子、分子及纳米粒子与物质间的相互作用方式及对生物组织损伤的特点进行了详细的比较，使读者对于物质的毒性有一正确的认识。中篇11章是对目前为止的对纳米粒子对人体及生物体毒性作用研究资料或观察到的毒理现象的综述和介绍，使读者对于纳米粒子所产生的特殊效应和研究现状有较全面的认识。下篇6章则是对纳米生物安全性中目前的热点——粒子对大气环境的污染问题的探讨，较为详细地介绍了大气环境中粒子的毒性及毒理问题，并介绍了经典毒理学中关于气载粒子毒理学的研究成果、对人体的危害及其医疗处理方法。

本书可作为从事纳米科技研究或毒理学研究的科学工作者的参考书，也可作为在这些领域内攻读学位的研究生的参考书。我个人认为它的出版或将有助于学界和社会各界对纳米生物安全性和环境安全性的讨论和不同观点的认识。

解思深

二〇〇九年九月三十日

前 言

纳米粒子是指具有 1~100 nm 尺度的物质粒子。纳米粒子的组成单位是物质的原子或分子。纳米粒子可以是更大的物质粒子的组成单位,由纳米粒子可以形成更大的和功能更为复杂的物质粒子。在纳米尺度下,由于量子尺寸效应、小尺寸效应、表面效应、量子隧道效应及库仑堵塞效应等,物质会出现既不同于其分子形式,也不同于其宏观形式的物理化学性质,因而在生物体内可表现出特殊的生物学性质,对生物体的功能发生各种各样的影响。随着纳米技术的迅速发展,已经有许多纳米粒子在不断地进入人类赖以生存的空间。当我们在为纳米技术的光辉前景感到振奋的同时,我们还应注意的是纳米技术给人类所带来的负面影响。2003 年 3 月,有几组科学家在美国化学会举行的年会上报告了纳米颗粒可能对生物有害。其中纽约罗彻斯特大学的研究发现,在含有直径为 20 nm 的聚四氟乙烯颗粒的空气中生活 15 分钟的大鼠会在随后的 4 小时内死亡;而暴露在含有 120 nm 聚四氟乙烯颗粒的空气中的大鼠则安然无恙。另外,两个由毒理学家组成的研究小组表示,他们发现吸入碳纳米管会导致肉芽肿。美国纽约罗彻斯特大学研究人员古恩特·奥伯多斯特等的实验结果表明,直径为 35 nm 的碳纳米粒子可经呼吸道进入人体,能够迅速出现在大脑中处理嗅觉的区域,并不断堆积起来。奥伯多斯特相信碳纳米粒子是同“捕捉香味”的信号一道进入大脑的。美国的一项小规模研究结果表明,布基球结构的碳纳米微粒会损害鱼的脑组织。目前世界各国,各种组织都对纳米尺度物质的生物安全性问题表现出极大的反响和密切的关注。发表于《新科学家》2003 年 8 月号的英国帝国理工学院的长达 72 页的题为《未来的技术,今天的选择》的报告,归纳了近期一些科学家和环保主义者、伦理学家、社会学家对纳米技术的可能的危害的分析,指出纳米粒子和纳米产品可能包含科学家还未充分了解的全新污染物,由于不可生物降解或错误使用可能造成灾难。该报告指出,目前对纳米技术的社会和环境后果研究严重滞后,呼吁政府和纳米产业界对该技术带来的环境、医学和伦理挑战给予足够重视,投入更多的研究经费。2004 年 6 月,加拿大环保组织 ETC 在布鲁塞尔发起会议,呼吁关注纳米技术安全问题。ETC 声称,纳米技术和生物技术结合而成的纳米机器人可能会失控,或胡乱制造某种物质——如土豆泥,或进行自我复制,成为“绿色粘质”,对自然环境和人类健康形成威胁。因此,ETC 呼吁全世界暂停纳米研究。面对目前许多有关研究的新发现及社会对纳米技术安全性的关注,我们从事纳米技术的研究人员应该引起充分的重视。有人说,纳米技术将是人类历史上首次能够在技术成熟并形成产业之前,就能清楚的了解其对环境和人类健康影响的一项新的技术。我们认为,新世纪的纳米技术研究人员、医药技术研究人员和毒理学研究人员的密切结合,完全能够使纳米技术成为这样的一种技术,这在人类科研史上,也是一次伟大的创举。目前的问题是,我们需要立即行动起来,开展纳米技术的安全性研究,并将这种研究完成于纳米技术的产品产业化之前,使人类能够充分利用纳米技术有利的一面,而避免其负面影响。为此,我们应对纳米粒子的负面影响有一充分清醒的认识。本书拟对纳米粒子的生物安全性问题做一较为深入的讨论。

纳米毒理学是一门高度综合性的学科。从事纳米毒理学研究,既需要坚实的纳米技术、物理化学、材料科学等基础知识,也需要坚实的生物学、医学、药理学和毒理学方面的基础知识。在纳米毒理学的科研实践中,需要用纳米粒子或纳米材料的特殊的物理化学性质来解释它们的生物学性质和毒理学行为。本书的主要目标是提供一些关于纳米材料毒理学的具有综合性的研究资料,以供纳米毒理学科研工作者及爱好纳米生物安全性研究的科研工作者参考。

纳米毒理学是纳米药物开发和纳米新药研究的组成部分。在传统新药开发及新药研究中,发现某种化合物的药理作用或治疗作用后需要解决的另一个重要问题就是药物的毒理问题。一个化合物在具

有药理或治疗作用的同时,必须有相对小的毒性作用,才有可能成为一个有用的药物。对于纳米药物,也具有同样的问题。因此,纳米毒理学在药物药理学和治疗学中具有十分重要的地位。在纳米尺度物质用于疾病诊断方面也必须确认这种物质对人体没有明显的或有相对较小的毒性作用,才能够有希望应用于临床。否则,即使有非常好的诊断作用,也不可能用于人体疾病的诊断。不仅在治疗学和诊断学中,而且在未来的纳米医学中,所有的用于人体的各种纳米医疗设备、纳米器件、纳米机器人等,都必须对人体没有明显的毒性作用。研究各种具有纳米尺度的物质的毒性作用及其作用原理,是纳米毒理学的重要任务。从这一点看来,纳米毒理学在整个纳米医药领域都有着极其重要的地位。

纳米毒理学是毒理学的一个新的分支领域。她既有一般毒理学的共性,又具有其本身的特性。因此,本书将整个传统毒理学和纳米毒理学的形成和发展的历史放在一起进行回顾,首先使我们对于物质的毒性有一正确的认识,然后再对纳米粒子对生物体的有害效应进行讨论。按照传统毒理学的概念,毒物及物质的毒性作用都是一个在一定条件下才成立的概念。毒物在一定条件下可以不是毒物,而是营养物质;营养物质如果剂量过大或使用的时机不当,也会成为毒物。一种物质的有益作用在某些条件下会转化成毒性作用,而有些毒性作用在某些条件下又会成为有益的作用,特别是在药物对疾病的治疗作用中,这一点表现得尤为突出。因此,通过对传统毒理学对毒物的定义或描述的了解,我们就能够对纳米尺度物质对生物体和环境的影响有一个正确的认识。也就是说,我们在讨论纳米技术在给人类带来巨大利益的时候,不能忘记纳米尺度物质也会给环境和健康带来危害;而在讨论纳米尺度物质的有害效应时,又不能因为其对健康和环境的影响感到担心而不敢去发展纳米技术。总的来说,纳米技术像核技术、克隆技术及其他一些工业化技术一样,是一柄双刃剑。我们一方面要大力发展纳米技术,充分利用其对人类有利的一面;另一方面我们又要给予纳米技术的生物安全性问题以充分的重视,并加以认真的研究,使其成为一种能够安全造福人类的先进技术。正确地认识纳米尺度物质的生物安全性,这是本书的主要目的之一。

虽然物质有场、能量和粒子三种基本存在形式,但对于生命活动来讲,就人们对自然界认识的现有水平所知,物质的粒子形式与生命活动相关的密切程度要远远大于物质存在的场和能量的形式。如果从粒子的角度来认识构成自然界的物质,则可以把物质人为地划分成5个层次,即基本粒子、分子原子(化学粒子)、纳米粒子、宏观材料和天体。虽然基本粒子还有可能继续分为更小的粒子,但毕竟是目前人们所能认识的最小粒子。这些最小的粒子按照一定的规律,构成原子分子即化学性粒子。由化学粒子则可形成纳米粒子。由纳米粒子构成宏观材料。最后由宏观材料构成天体。这些粒子不仅在尺度上有着巨大的差别,而且在其功能上也都有质的飞跃。化学粒子虽然是由基本粒子组成的,但在其功能上是基本粒子所不能比拟的。化学性粒子之间的相互作用,构造出成千上万种新的物质与其它物质一起,形成丰富多彩的化学世界。纳米粒子是由化学性粒子构成的,然而纳米水平的粒子所具有的功能又是远非化学性粒子所能够比拟的。在纳米水平上,“粒子”具有了生命活动,纳米尺度的蛋白质是具有生命活动的最基本的结构单位。由蛋白质这些功能性的结构物质与其他物质一起,构成了生物体的细胞,这些细胞具有了执行特定生理功能的“粒子”。由纳米粒子构成了宏观粒子,而宏观粒子的功能达到了惊人的程度。生物体是纳米粒子所构成的最杰出的宏观粒子之一。生物体复杂的生命活动又是纳米粒子所远远不能比拟的,尤其是高级生命体的思维活动,是不可能发生于纳米粒子的,也不可能发生于单个的蛋白质或单个的细胞。天体粒子,是由宏观粒子所构成的,然而天体粒子功能活动还鲜为人知,但通过一些简单的事例可能使我们见其一斑。地球是太阳系里的一颗行星,是一个我们最为熟悉的一颗天体“粒子”。就是在这个“粒子”表面,依赖于太阳系的中心恒星太阳的能量,孕育出了生命这一宇宙中的奇迹,由此可见天体粒子功能的强大和复杂。虽然各层次粒子在功能上存在着质的不同,但在各层次粒子间相互作用的方式上又有着一定的相似性。基本粒子之间的相互作用是依赖于交换媒介粒子而实现的:强相互作用依赖于 π 介子和胶子;弱相互作用依赖于W粒子和Z粒子;电磁相互作用依赖于光子;引力相互作用可能是依赖于引力子。与基本粒子相似的是,化学性粒子间的相互作用也是依赖于交换媒介粒子实现的。化学性粒子间的相互作用是依赖于电子的

交换、转移或共用来实现的，因此，电子可被认为是化学性相互作用的媒介粒子。纳米粒子与其周围物质的相互作用，也是靠交换媒介粒子来实现的。纳米粒子依赖于其表面的原子、分子、光子或电子来与其他物质发生相互作用，与化学性粒子依赖于比它次一级的基本粒子（电子）来实现与其他物质的相互作用是十分类似的。纳米粒子在与其周围物质发生相互作用时对于次级粒子的依赖方式，可以是释放、交换或共用这些次级粒子。从粒子的观点来认识和理解目前人们所能观察到的有形物质，是本书所遵循的基本观点。从粒子间的相互作用方式来认识粒子间的共性及个性是本书所遵循的思想方法。

上面所谈的这些粒子层次的划分及其与周围物质相互作用的方式，是它们对生物体造成危害的原理的基础，也是其损伤特点的基础。基本粒子造成生物体损伤的方式是将其本身的能量传递给生物组织、细胞或生物大分子，造成其结构损伤和功能障碍。化学性粒子则是通过与生物组织构件分子间发生电子的转移、交换或共用造成生物组织、细胞或大分子的结构损伤或功能障碍。纳米粒子则依赖于其粒子性、化学性及物理性质对生物组织、细胞或生物大分子造成结构损伤或功能障碍。基本粒子、化学性粒子及纳米粒子与生物组织间相互作用的相似性及纳米粒子作用的特点，充分说明了将纳米粒子划分为一个独立的粒子层次和将纳米毒理学作为一个相对独立的毒理学分支领域的合理性和必要性。因此，本书详细地介绍了基本粒子和化学性粒子的毒理学，以资与纳米粒子的毒理学相对照，同时也有助于我们对纳米毒理学的理解。

通过与基本粒子和化学性粒子的损伤作用的对比，我们可以更为清晰地感觉到纳米粒子致病作用较这两种粒子的致病作用更为复杂。将能量传递给机体组织是基本粒子造成生物体损伤的最基本方式，当然也并不是说在基本粒子损伤作用中并没有化学性粒子或化学性作用方式的参与，但化学性粒子或化学性作用方式的参与都是继发于能量性损伤，是一种后续作用，因而在对于微观粒子性疾病的起始因素的讨论中，可以较少地论及化学性粒子或化学性作用。化学性粒子主要是以化学性相互作用的方式造成机体的损伤作用，所以在一般的化学性毒物的毒理学中很少论及其原子核或其基本粒子组成成分在其毒理学中的作用。与基本粒子和化学性粒子不同的是，纳米粒子在造成机体损伤的毒理学中，我们不得不考虑其机械性作用及其他一些粒子性质，如形态、粒径、运动及对生物组织、细胞、细胞骨架或重要生命物质所施加的一些微观外力所引起的反应，加之纳米性质在毒理学中的贡献，使得纳米毒理学具有比基本粒子毒理学和化学粒子毒理学丰富得多因而也复杂得多的研究内容。

纳米粒子与基本粒子和化学性粒子在与其周围物质作用方式的不同，使得纳米粒子造成的机体损伤具有一些特点。这些特点包括微观灶性、隐袭性及致病作用的持久性等。微观灶性是指由纳米粒子所造成的病灶与基本粒子和化学性粒子所造成者相比更为微小，而且这些微小病灶较少引起机体的明显反应，可以较为长久地存在，如纳米粒子所造成的肉芽肿或肿瘤病变的早期，是纳米粒子致病特点的代表性病变。不具有化学性相互作用的纳米粒子，也即是一种所谓的惰性纳米粒子。具有惰性的不溶性纳米粒子，则有可能仅靠其机械性作用来引起机体的损伤，其微观灶性、隐袭性和作用的持久性表现得就更为突出。那些依赖于粒子表面化学性粒子或表面化学性相互作用的纳米粒子，则其损伤的范围在微观概念上可能比惰性纳米粒子要大。那些可以释放化学性粒子的纳米粒子，则有可能发生一些远距离作用，或造成一些大范围的损伤。那些本身带有放射性元素的纳米粒子，则是依赖于这些元素所发射的微观粒子造成机体损伤，因此这些纳米粒子实际上是一些微观放射源。研究上述这些纳米粒子与机体的相互作用，及其致病机制，是纳米毒理学最具有特色性的内容。可溶性的纳米粒子，则是在环境中以纳米粒子的形式存在，进入机体后就被溶解，因而在机体内是以其分子形式存在。这类纳米粒子对机体的毒性作用实际上是决定于其化学性质，而其粒子性质在生物体内很少起作用。这类纳米粒子在纳米毒理学中不具有重要意义，不是纳米毒理学的主要研究内容。很多纳米粒子处于可溶性与不溶性的中间情况，即以纳米粒子形式进入机体，在机体内可以粒子形式存在一段时间，然后再被溶解、代谢，最后被排出体外。这些纳米粒子的致病作用中，其粒子形式起着相当重要的作用，它影响毒物的体内吸收、分布、转运、代谢和排泄。这类纳米粒子的毒理作用也应当是纳米毒理学的

重要研究内容之一。

从粒子的观点来认识整个物质世界，你会惊奇地发现，尺度在决定物质的功能方面具有多么重要的作用。在有限的尺度水平上，功能受到严格的限制。如上所述，基本粒子不可能具有化学性粒子的功能；化学性粒子不可能具有微纳米粒子的功能；微纳米粒子不可能具有宏观粒子的功能；宏观粒子又不可能具有天体粒子的功能。从粒子的观点来认识整个物质世界，你会感觉到纳米粒子作为物质的一个层次，会使自然看起来更为和谐，更为合理。

纳米粒子在人类的一些重大的不明原因的疾病中可能具有重要作用，这可能是纳米毒理学所发现的对人类健康最为重要贡献之一。纳米粒子能够突破一些生物屏障，经多种途径侵入人体，包括呼吸道、消化道、皮肤等。进入呼吸道、消化道和通过皮肤的纳米粒子，都可以直接或通过淋巴道进入血液循环，然后随血液分布于全身。纳米粒子在随血液进行循环的过程中获得动能。由于其密度较大，尤其是一些金属纳米粒子，因而具有比体内的天然的生物粒子如蛋白质、脂肪微滴等具有更大的能量，因而可通过碰撞、挤压、穿透等方式造成血细胞、血管内皮细胞或血管壁组织损伤，引起心血管系统病变；纳米粒子带有电荷或由于其纳米性质的特殊作用，有可能引起血液凝固功能障碍；纳米粒子在体内的团聚，形成较大的粒子，当直径大于血管直径时，可引起血管堵塞，导致血液循环障碍或对血管壁产生牵张作用。纳米粒子随血液循环，可以到达各内脏器官，并被这些器官组织所捕获，因而可以在这些器官组织作为异物中长期存在，对机体产生持久性的刺激。已有研究表明，这种纳米粒子在体内器官中的持久存在，可能是肿瘤的发生原因之一。在切除或尸检的肿瘤组织中，几乎都有微纳米尺度的金属粒子的存在。然而，以前的毒理学或病理学，很少注意纳米粒子在这些重大的原因不明的疾病中的病因作用，因此并没有发现微纳米粒子与这些疾病间的关系。研究微纳米尺度物质与重大疾病病因之间的关系，有可能导致动脉硬化或肿瘤等重大疾病病因学新的发现。

从整个人群的角度出发，纳米毒理学的一个重要内容是纳米粒子对人们赖以生存的环境所造成的污染，也就是环境毒理学问题，因此，本书的下篇对纳米粒子的环境毒理学问题进行了专门的讨论。在对纳米粒子的环境毒理学进行讨论时，不可避免地要涉及粉尘粒子的问题。粉尘粒子对人体的损伤作用早已是传统毒理学的研究内容之一。这些粉尘粒子往往具有微米级的尺度，但其中不乏纳米尺度的粒子，只是在纳米技术未出现时，人们没有从纳米粒子的角度去探讨和理解而已。但是在漫长的历史中，人们对于这些粒子与人类健康之间的关系方面所积累的资料，对于今天的纳米毒理学有着非比寻常的意义，因为粉尘粒子与纳米粒子可能存在着某些共性（尽管它们会有完全不同性质）。这些资料能够给我们今天的纳米毒理学研究带来启发，甚至有可能使我们避免许多重复性的描述性工作。本书将粉尘粒子毒理学做了较为详尽的描述，还有另外一个目的，这就是希望读者在了解这些粒子的损伤之后，能够对这些粒子的致病机制从纳米毒理学方面进行重新思考，并运用纳米技术来对其进行深入研究，促进粉尘粒子毒理学的发展。

作为本书的主要内容，尽可能地收录了关于纳米毒理学的研究文献，并且包括那些过去作为粒子来进行研究而没有从纳米角度来认识的研究资料。纳米粒子对生物组织损伤的特点，是其与机体组织的机械性相互作用。另外，纳米粒子对机体的损伤作用中，物理性作用也可能较化学性粒子更为重要。在对机体发生毒理损伤的病理性特点方面，作为异物在局部长期存在，对生物组织造成局部的慢性刺激，引起机体的异物性反应，导致局部肉芽肿的形成和肿瘤等增生性病变，是相对于化学性粒子的病理特点之一，因此，本书将为数不多的有关机体对纳米粒子的增生性反应作为单独一章进行讨论。纳米毒理学目前还是一个刚刚出现的学科，因此，相关的研究资料还很不系统。本书对与纳米粒子损伤作用有关的一些章节的编排基本上是以其损伤作用的方式进行的，如机械性相互作用、物理性相互作用、化学性相互作用等。

纳米粒子生物效应是在生物体内发生的。纳米生物结构对纳米粒子的分布、转运和排泄具有重要的作用，也因此对纳米粒子的毒理作用发生重要影响。加之目前对于纳米粒子的毒理效应并不完全明了，因此在考虑纳米粒子损伤作用时，往往要考虑纳米粒子进入体内后可能会到达的组织部位。为

此,有必要了解相关的生物结构。本书用较长的一章介绍了一些重要的纳米生物结构。未来的纳米医药技术的发展,会使更多的纳米粒子进入人体。当然,用可溶解的纳米粒子将是最为理想的技术,但在有些情况下,可能使用不被溶解的纳米粒子或纳米材料更为有利,如用于预防肿瘤发生或对体内微小病变进行监控的纳米粒子。这些纳米粒子在起过作用之后或需要修理或替换时,人们需要使其排出体外或到达一定的部位将其取出。另外,一些通过人类或生物体的生物屏障进入人体的纳米粒子,由于其难以溶解和代谢,因而需要将其排出体外,才能真正避免其对生物体的危害。为使纳米粒子到达正确的机体部位和从其体内排出,需要使纳米粒子沿着正确的途径或路线运动或移行,这实际上是一种对纳米粒子的“导航”作用。这种导航技术,目前并未有明确的文献资料,但有一些可以借鉴的相关资料,因此本书也对这样一些资料进行了详细介绍。

本书全书分上、中、下三篇,共二十六章。上篇九章为纳米毒理学绪论部分,介绍或讨论了为理解纳米毒理学所需要了解的一些预备知识,对本书所遵循的粒子的观点进行了较为详细的论述,并将基本粒子、化学性粒子及纳米粒子与物质间的相互作用方式及对生物组织损伤的特点进行了详细的比较。中篇十一章是对目前为止的对纳米粒子对人体及生物体毒性作用研究资料或观察到的毒理现象的介绍。下篇六章则是对纳米生物安全性中目前的热点-粒子对大气环境的污染问题的探讨,较为详细地介绍了大气环境中粒子的毒性及毒理问题,并介绍了经典毒理学中关于气载粒子毒理学的研究成果、对人体的危害及其医疗处理方法。

本书的撰写是在国家纳米科学中心王琛研究员的启发和指导下及国家纳米科学中心、国家自然科学基金和国家九七三计划的资助下完成的。另外,王琛研究员对本书的出版给予了极大的关心和支持,并在百忙之中给予审阅,在此谨表感谢。

如前面已经提及的那样,纳米毒理学还是一门新生的学科,资料还不是很系统,学科也还很不完备,同时也因为作者的水平有限,加之有相当一部分观点属于作者的主观认识,因此书中章节的编排可能不尽合理,谬误之处在所难免,敬请读者批评指正。

作 者

2009年7月

目 录

上篇 纳米毒理学绪论

第一章 纳米毒理学的学科形成	(3)
1.1 经典毒理学	(4)
1.2 纳米毒理学	(11)
第二章 纳米毒理学相关概念	(29)
2.1 纳米技术与纳米材料	(30)
2.2 毒理学 (toxicology) 术语	(35)
2.3 测量和分析技术 (measurement and analysis techniques)	(38)
第三章 纳米毒理学原理	(43)
3.1 纳米毒理学的 3 个主要研究领域	(44)
3.2 纳米毒理学剂量问题	(46)
3.3 描述性毒性实验	(57)
3.4 机制毒理学实验	(65)
3.5 毒性发生过程	(72)
第四章 物质粒子	(109)
4.1 物质的粒子性质	(110)
4.2 科学粒子观	(150)
第五章 基本粒子与生物体的相互作用	(154)
5.1 基本粒子的损伤作用	(155)
5.2 影响辐射生物学的主要因素	(158)
5.3 基本粒子损伤的类型	(159)
5.4 器官组织放射性损伤	(163)
5.5 基本粒子诱发恶性肿瘤	(167)
5.6 电离辐射远后效应	(170)
5.7 纳米粒子对基本粒子源的载体作用	(175)
第六章 化学性粒子与生物体的相互作用	(179)
6.1 化学粒子的危害	(180)
6.2 化学粒子与生物组织相互作用的方式	(181)
6.3 化学性损伤	(181)
第七章 纳米粒子与生物体的相互作用	(250)
7.1 纳米粒子与其他物质的相互作用方式	(251)
7.2 纳米粒子的分类	(262)
7.3 纳米粒子的生物相容性	(264)
7.4 纳米粒子损伤的特点	(265)
7.5 纳米病理学	(266)

第八章 纳米毒理学的生物结构基础	(291)
8.1 体内漫游	(292)
8.2 位置导航	(330)
8.3 功能巡航	(337)
8.4 细胞导航	(349)
8.5 体外导航	(389)

中篇 一般纳米毒理学

第九章 纳米粒子的体内分布	(417)
9.1 大粒子的运动	(417)
9.2 血载纳米粒子的几何性捕获	(418)
9.3 纳米粒子体内分布与侵入途径之间的关系	(424)
第十章 纳米粒子的体内转运	(442)
10.1 粒子自无血液组织或间隙的清除	(442)
10.2 淋巴系统粒子的清除	(447)
10.3 血液中粒子的清除	(449)
第十一章 纳米粒子的细胞吞噬	(459)
11.1 吞噬细胞、吞噬作用和单核-吞噬细胞系统	(459)
11.2 血载粒子的吞噬	(463)
11.3 吞噬作用的避免和逃离	(467)
第十二章 纳米材料的免疫反应性	(516)
12.1 传统医疗植入材料	(517)
12.2 与植入材料表面的粘附性作用	(523)
12.3 纳米粒子的免疫反应性	(532)
12.4 全身和非特异性炎症	(549)
12.5 过敏和其他敏感性反应	(551)
第十三章 纳米粒子对凝血功能的影响	(592)
13.1 血液凝固概述	(592)
13.2 凝血因子与抗凝血成分	(593)
13.3 凝血途径	(594)
13.4 纳米粒子或纳米表面对凝血过程的影响	(596)
13.5 纳米材料的抗凝血	(597)
13.6 调节控制	(599)
第十四章 纳米粒子的组织增生性反应	(605)
14.1 异物性肉芽肿反应	(605)
14.2 纳米粒子的致突变和致癌作用	(608)
第十五章 纳米粒子的机械性损伤	(620)
15.1 食入纳米粒子的机械性损伤	(621)
15.2 吸入纳米粒子的机械性损伤	(621)
15.3 纳米粒子与人体上皮的相互作用	(621)
15.4 纳米粒子与血管的机械相容性	(625)
15.5 细胞外基质和组织细胞的机械相容性	(632)

15.6	非组织细胞的机械相容性	(634)
15.7	细胞膜和细胞内容物的机械相容性	(642)
15.8	纳米粒子和纳米机器人本身之间的机械相容性	(651)
第十六章	纳米粒子化学性损伤	(690)
16.1	金刚石	(691)
16.2	碳富勒烯和纳米碳管	(697)
16.3	其他形体碳	(706)
16.4	Teflon	(715)
16.5	蓝宝石、红宝石和铝	(723)
16.6	其他医用材料	(732)
16.7	纳米尺度物质与神经系统	(737)
16.8	血管内堵塞的化学	(740)
16.9	纳米排出物和漏出物	(741)
第十七章	纳米粒子的物理性损伤	(807)
17.1	纳米粒子与生物体间的热交换	(807)
17.2	纳米粒子电相容性	(809)
17.3	腐蚀降解效应	(812)
第十八章	纳米粒子的容积性损伤	(819)
18.1	躯体增容	(819)
18.2	血流增容	(822)
18.3	细胞增容	(824)
18.4	技术性增容	(827)
第十九章	纳米粒子其他病理性反应	(839)
19.1	致喷嚏作用	(839)
19.2	致恶心呕吐效应	(840)
19.3	前庭系统	(840)
19.4	更高级的中枢神经系统	(840)
19.5	化学感受区 (CTZ)	(841)
19.6	纳米休克	(841)
19.7	纳米热	(842)

下篇 纳米粒子环境毒理学

第二十章	粒子与大气复合污染	(857)
20.1	大气复合污染中的纳米粒子	(858)
20.2	纳米粒子在大气复合污染中的作用	(858)
20.3	气载纳米粒子的监测	(860)
20.4	粒子表面多相反应	(863)
20.5	颗粒物的健康效应	(866)
20.6	大气复合污染的调控原理	(869)
20.7	城市群大气污染	(870)
第二十一章	气溶胶粒子	(873)
21.1	大气颗粒物组成特征	(875)