

中文翻译版

Nanotoxicology

Characterization, Dosing
and Health Effects

纳米毒理学

Nancy A. Monteiro-Riviere (美)

C. Lang Tran (美)

著

庄志雄 刘建军 袁建辉 主译

informa
healthcare



科学出版社

www.sciencepress.com

纳米毒理学

Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects

Nancy A. Monteiro-Riviere (美) 著
C. Lang Tran (美)
庄志雄 刘建军 袁建辉 主译

科学出版社
北京

图字: 01 - 2008 - 5112

内 容 简 介

本书是国际上第一本为纳米材料安全性提供相关基础知识的书籍,旨在为学者进行纳米材料的职业和环境安全性评价服务。全书共分 25 章,充分阐述了纳米毒理学的基础理论知识,纳米材料的物化性质以及纳米材料的安全性研究,和纳米技术的研究展望。本书可供从事环境科学、毒理学、化学以及从事纳米科技研究的人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

纳米毒理学/(美)里维埃等著;庄志雄等译. —北京:科学出版社,2009

ISBN 978 - 7 - 03 - 025648 - 5

I. 纳… II. ①里…②庄… III. 纳米材料:生物材料-毒理学
IV. TB383 R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 171071 号

责任编辑:潘志坚 / 责任校对:刘珊珊
责任印制:刘 学 / 封面设计:殷 靓

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

本书封面贴有 Informa Healthcare 集团防伪标签,未贴防伪标签属未获授权的非法行为。

© 2007 by Informa Healthcare USA, Inc.

All Rights Reserved.

Authorized translation from English Language edition published by Informa Healthcare USA, Inc., part of Informa plc.

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

江苏省句容市排印厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 11 月第 一 版 开本: B5(720×1000)

2009 年 11 月第一次印刷 印张: 20 3/4

印数: 1—2 200 字数: 405 000

定价: 45.00 元

《纳米毒理学》译者名单

(按姓氏笔画排序)

- 丁利平(深圳市疾病预防控制中心)
庄志雄(博士、教授、博导,深圳市疾病预防控制中心)
刘庆成(深圳市疾病预防控制中心)
刘建东(深圳市疾病预防控制中心)
刘建军(主任技师、硕导,深圳市疾病预防控制中心)
杨淋清(深圳市疾病预防控制中心)
吴德生(深圳市疾病预防控制中心)
何浩伟(深圳市疾病预防控制中心)
张 兵(深圳市疾病预防控制中心)
陈谋通(深圳市疾病预防控制中心)
周 丽(副主任技师,深圳市疾病预防控制中心)
周建孟(深圳市疾病预防控制中心)
袁建辉(博士,深圳市疾病预防控制中心)
徐新云(深圳市疾病预防控制中心)
陶功华(深圳市疾病预防控制中心)
黄海燕(深圳市疾病预防控制中心)
龚春梅(深圳市疾病预防控制中心)
蒋英芝(深圳市疾病预防控制中心)

前 言

最近几年,纳米科学领域获得了空前的发展,并受到了来自公众、政府机构及科学团体的极大关注。然而,在将纳米技术运用到纳米医学领域或者进行科学的职业或环境暴露危险性评估之前,我们还要克服许多挑战。因而,纳米毒理学作为一个新的研究领域应运而生。

此书是第一本为纳米材料安全性提供相关基础知识的书籍,旨在为基础研究科学家、环境科学家、毒理学家、化学家、工程师、风险评估家、联邦政府机构等人员进行纳米材料的职业和环境卫生安全性评价服务。纳米颗粒的命名标准、决定纳米颗粒毒性和特征的物理化学性质以及开展体内外研究所遇到的困难均展示给读者;包括:在危险性评估分析中,应用明确表征过的材料开展研究工作、确定纳米颗粒的剂量、解决团聚问题、生物学分布和动力学以及暴露水平等的技术及重要性。从基因组学、蛋白质组学、电子显微技术及纳米粒子分散度来评价纳米颗粒毒性的方法亦编入本书,本书还涵盖了已经用于研究纳米颗粒有害效应的特定靶器官(眼、肺、心血管、皮肤和神经系统等)。

此外,有关纳米材料的去向及其特性对环境及生态的影响也予以阐述。暴露与危害的相关知识对于理解纳米材料的相关危险度是必需的。我们需要广泛地掌握运用于经皮、经口及吸入暴露等的知识,才能做好危害性评估。有必要评价适用于所有颗粒材料安全性的通用原则,以便在生产中的职业暴露、学术研究实验中的暴露以及生产废料或废料再利用之中的环境暴露后,建立特定的纳米毒理学安全性与检测方法的指南。

纳米材料是经适当地加工、具有从 1~100 nm 的特征性尺度结构的材料,它们能展示许多独特而适宜的物理与化学性状。这些特征使得工程纳米颗粒成为一系列新涌现技术的核心成分,有许多新公司已经将它们商品化了。尽管它们在材料科学、工程学和医学中具有广泛的应用前景,但在环境、职业和医学的暴露中可能存在的毒理学问题还没有完全地阐明。迄今,对于充分阐述或全面理解纳米材料职业暴露的毒理学影响或者潜在的环境影响方面还缺乏充足的科学数据。为了避免过去新技术革新、新化学物或药物在进行广泛的风险评估前投放市场所犯的错误,我们有必要掌握关于纳米材料对于人类健康和环境潜在毒理学影响的相关信息。

Nancy A. Monteiro-Riviere

C. Lang Tran

(袁建辉 庄志雄译)

目 录

前 言

第 1 章	纳米毒理学：为纳米科技的可持续发展打下坚实基础	1
第 2 章	碳纳米管的结构和组成在毒理学研究的意义	6
第 3 章	纳米材料的定向性理化表征	15
第 4 章	决定纳米颗粒潜在毒性的理化特性	46
第 5 章	工作场所纳米颗粒的暴露评价	55
第 6 章	纳米颗粒的生物分布：来自药物递送的认识	65
第 7 章	纳米颗粒与生物膜的相互作用：以树状聚合物为对象研究其 物理机制	75
第 8 章	评价纳米颗粒转运的胎盘生物学屏障模型	88
第 9 章	纳米材料的药代动力学	97
第 10 章	人类接触纳米颗粒评估中面临的问题与挑战	108
第 11 章	纳米材料在肺表面分布的体外毒性研究：柴油机排出的超 细颗粒及细小矿物粉尘研究	117
第 12 章	纳米材料的基因细胞相互作用：从遗传毒性到基因组学	132
第 13 章	碳纳米管对角质化细胞蛋白质表达的影响	152
第 14 章	评价空气散播纳米颗粒导致潜在有害肺效应时的关键问题	171
第 15 章	碳纳米管暴露的心血管效应	181
第 16 章	纳米颗粒暴露对止血和血栓形成影响的机制研究	189
第 17 章	纳米颗粒的肺及心血管效应	204
第 18 章	了解纳米颗粒的潜在神经毒性	229
第 19 章	纳米材料的皮肤效应	243
第 20 章	纳米颗粒的眼毒性	258
第 21 章	纳米颗粒与生物系统的相互作用及其在细胞内信号传导中的 激活作用	268
第 22 章	环境中纳米颗粒的发生、演变及表征	282
第 23 章	纳米颗粒对水生生物的影响	297
第 24 章	纳米材料对环境的影响	307
第 25 章	纳米技术和毒理学研究展望	318

第 1 章

纳米毒理学：为纳米科技的 可持续发展打下坚实基础

Andrew D. Maynard

*Project on Emerging Nanotechnologies, Woodrow Wilson International
Center for Scholars, Washington, D. C., U. S. A.*

引言

2004 年, Donaldson 和他的同事提出了一个新的观点——纳米颗粒与其相应的大尺径物质在生物学行为上有很大差异。因此, 在毒理学领域也随之诞生一个新兴子学科^[1], 称为纳米毒理学。几年后, Oberdörster 等发表一篇名为“纳米毒理学: 从对超细颗粒研究中诞生的学科”的综述中采用了纳米毒理学这一术语^[2]。自从 Donaldson 等发表这篇文章以来, 纳米毒理学作为一个研究领域已经形成自己的规模: 2004 年以来, 世界各地举行了很多次有关本专题的会议及研讨会, 而且在 Science 网站搜索可以发现, 使用“纳米毒理学”这一术语的文献在逐年增加。本书所收集的章节, 是纳米毒理学从概念到公认学科的成熟结晶, 是这一领域中的精华。它不仅是了解和管理有关纳米颗粒潜在危险性道路上的里程碑, 而且也为将来的研究指明了方向, 但要精确评估或预测纳米颗粒的生物效应, 我们任重而道远。

背景

要了解目前所面临的挑战和已经取得的进展, 我们需要回顾一下纳米颗粒研究的历史。在古代, 人们已经意识到可吸入性小烟尘或烟气颗粒的危害^[3], 但直到 20 世纪 80 年代末, 研究人员才开始系统地研究纳米颗粒(1~100 nm)对健康的影响^[4,5]。此时, 一种新型的碳即碳纳米管被发现了, 其原子结构类似石墨片的管状分布, 直径为 1 nm 大小, 长度可超过几百纳米^[6]。虽然到最近才有系统性研究书籍的出版^[8], 但碳纳米管发现后不久, 这些吸入性纳米纤维可能产生的健康问题已经引起了人们的广泛关注^[7]。90 年代是流行病学揭示吸入性颗粒与呼吸系统及心血管系统疾病之间相关性的时期^[9], 这些相关性是以前没有意料到的, 这些结果

可能是纳米级细小颗粒所造成^[10]。但是,只有少数的毒理学家(其中许多是本书章节的作者)系统研究了颗粒大小、结构与肺部损伤的关系,这些研究为了解不同纳米粒径的颗粒在人体中独特的生物学行为奠定了基础^[11-14]。

2004年,英国皇家学会和皇家工程科学院联合发表了一个开创性的报告,阐述了纳米技术(或者被有些作者称为纳米科技,采用许多不同方法来增加我们开发纳米级物质的能力)这个新生领域的机遇和不确定性^[15]。报告中提出了一个备受关注的问题,即对所生产的纳米颗粒和纳米管的危害还缺乏有力的证据,从而导致相当大的不确定性^[15]。2004年以前,人们对不论是天然的、偶然产生的还是人类特意生产的纳米颗粒粒径大小特异性的生物学行为逐渐了解,而英国皇家学会和皇家工程科学院的报告就像一盏聚光灯照亮了人们研究工程纳米颗粒之路。

纳米材料的粒径特异性

纳米技术,部分依赖纳米材料的粒径特异性,某些情况下还包括利用纳米颗粒的量子效应,这些量子效应是纳米颗粒所特有的。同样,这些粒径特性也可能引起粒径依赖性的生物活性。独特性,通常用于讨论“纳米级”在物理或化学性质中与其他物质的不同特性。然而,过去20年的研究已经证明,即使与相应的大粒径物质的物理和化学性质相同,纳米颗粒也能表现出独特的生物学行为,最突出的例子就是纳米颗粒能穿越或绕过较大颗粒不能通过的障碍。研究显示纳米颗粒具有加速啮齿类动物嗅神经向大脑传输信号的潜能,这就是非预期的粒径特异性的重要代表^[16,17]。虽然我们已经知道纳米颗粒能产生很多生物效应,但很大程度上我们还需要去探索纳米颗粒的大小对正常生物功能的干扰作用。下面是两个最新的案例:Zhao等利用计算机模型预测到暴露于细胞内的C₆₀分子能损伤DNA^[18],Lynch等预计吸附于纳米颗粒上的蛋白质能改变自身形状,使得正常情况下隐蔽的氨基酸残基暴露,这些暴露的氨基酸作为抗原表位,可以触发免疫反应^[19]。此外,Monteiro-Riviere和Inman在研究碳纳米颗粒对皮肤的作用时观察到,纳米级颗粒的相互作用能干扰一些常规检测^[20]。

正是对这些与日俱增的纳米颗粒粒径特异性生物学活性的表征和预测,从而为纳米毒理学奠定了基础,也是它与其他毒理学科相比的独特之处。这种“独特”的行为要求毒理学领域里出现新的工具和概念来了解和预测日益涌现的工程纳米颗粒与人类及环境系统是如何相互作用的,这也将对现有的研究和检测技术提出根本上挑战。挑战的核心内容是颗粒形状在决定生物行为中的作用。纳米颗粒的特性主要取决于其形状和其物理结构中化学成分的安排。纳米颗粒的构成和形状都是动态的,它们能反应一个颗粒随时间和周围环境变化而变化。这对研究中表征一种纳米颗粒至关重要,不仅是在颗粒暴露前制备过程、暴露过程,而且在引入

到细胞培养或动物模型过程中也是如此(见第2到4章)。Oberdorster等提出在纳米材料的毒性评估过程中应该考虑的17个颗粒属性,包括颗粒的大小、形状、比表面积、表面化学修饰、晶体结构和很多其他属性^[21]。在以化学成分和质量浓度为基础的剂量-反应关系的典型评价系统中,本书中的方法显得偏离常规而有点“激进”。此外,本书中列举的很多参数都是采用毒理学家不太熟悉的技术检测到的,还有一些参数超出常规检测方法的范围。

纳米毒理学所面临的挑战

纳米毒理学要求科学家们去研究纳米材料不同于其相应大尺径性质的行为,在此过程中还必须要与其他领域中的专家合作。面临的挑战是巨大的,但这将能激发研究者的动力和活力,促进其对生物学环境中纳米颗粒的了解取得新的进展。如果我们要对涌现到市场的、新的工程纳米材料进行管理的话,有一点是可以肯定的,我们必须取得进步逐渐完善各方面情况。《Nature》杂志最近的一篇文章中14个科学家提出,除非纳米颗粒存在什么风险以及如何避免这个问题能够得到合理、独立而又权威的解释,否则,纳米颗粒——危害“幽灵”,不管是想象的还是真实的,这都将延缓纳米技术的发展。此外,他们还提出了全球研究解释这个问题所面临的“五大挑战”^[22],其中两大挑战是有关纳米毒性新的检测方法和预测技术能力,另外的三个挑战中,一个是暴露监测,一个是生命周期评估。

要迎接这些挑战,仅有本书中的信息是不够的。第2到4章我们可以全面了解到有关纳米材料的理化性质和特性,第5章主要提到测定工程纳米材料的暴露问题,第6到21章为了解纳米颗粒在体内的行为提供了广泛的资源,已涌现的纳米材料将显示与靶器官及其系统包括皮肤、心血管系统、呼吸系统和中枢神经系统相关的毒性检测技术的发展,这将有助于确保这些检测与工程纳米材料潜在特异性的影响相对应。但这些章节也指出利用模型预测得到的工程纳米材料存在的生物效应还需进一步发展和确认。最后,第22到25章主要解决纳米颗粒对环境造成的潜在影响。本书还依据现有知识,展示工程纳米材料从产生到转归的整个生命周期,阐述了其可能带来的影响。

Maynard等提出的五大挑战中最后一个挑战并不是针对科学家们的,而是对科学决策者所提出的。如果没有资金和指导方向的战略支持及与其他领域一起合作,研究纳米颗粒潜在影响将不能取得任何进展。文章的作者认为,只有政府和工业界的决策者战略支持研究项目,纳米科技才能健康、顺利地发展。

总结

虽然纳米毒理学这一学科可能有点复杂,但如何规划和解决这个问题应该不

是很困难。目前已经有超过 400 种纳米技术为基础的消费产品合法进入市场^[23], 以该技术为基础的全球产品预计到 2014 年价值将达 26 000 亿美元^[24]。要评估这些产品中纳米材料的潜在影响, 我们需要了解纳米材料在产品生命周期每一个环节中的潜在暴露情况、材料的特征、潜在的危险性。纳米毒理学(探索纳米颗粒的粒径特异性行为及其影响)是一切信息链中非常重要的方面。本书将为我们所面临的挑战及寻求解决方法提供非常宝贵的资源, 这只是对如何了解纳米颗粒在人群和环境中的影响漫漫长途中的一小步, 但也是非常重要的一步。Donaldson 等在总结他们先前的纳米技术文章:“纳米毒理学将为安全的、可持续发展的纳米技术做出重要贡献。”^[1]我很高兴地说, 科学家的研究促成了这本书, 清楚地表明了纳米毒理学这个新学科的确在为安全而可持续发展的纳米技术做着巨大贡献。我们期待这个全球性热衷于纳米材料专题研究的动力和支持延续下去, 使得纳米技术的好处得到充分实现。

(刘建军 龚春梅 蒋英芝译)

参 考 文 献

- [1] Donaldson K et al. Nanotoxicology. *Occup Environ Med*, 2004, 61: 727-728
- [2] Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect*, 2005, 13: 823-840
- [3] Maynard A D, Baron P A. Aerosols in the Industrial Environment. In: Ruzer L S, Harley N H, eds. *Aerosols Handbook. Measurement, Dosimetry and Health Effects*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2004, 225-264
- [4] Oberdörster G et al. Increased pulmonary toxicity of ultrafine particles. 2. Lung lavage studies. *J Aerosol Sci*, 1990, 21: 384-387
- [5] Ferin J et al. Increased pulmonary toxicity of ultrafine particles. 1. Particle clearance, translocation, morphology. *J Aerosol Sci*, 1990, 21: 381-384
- [6] Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*, 1991, 354: 56-58
- [7] Coles G V. Occupational risks. *Nature*, 1992, 359: 99
- [8] Lam C W et al. A review of carbon nanotube toxicity and assessment of potential occupational and environmental health risk. *Crit Rev Toxicol*, 2006, 36: 189-217
- [9] Dockery D W et al. An association between air pollution and mortality in six U. S. cities. *N Engl J Med*, 1993, 329: 1753-1759
- [10] Seaton A et al. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet*, 1995, 345: 176-178
- [11] Lison D et al. Influence of particle surface area on the toxicity of insoluble manganese dioxide dusts. *Arch Toxicol*, 1997, 71: 725-729
- [12] Oberdörster G et al. Association of particulate air pollution and acute mortality: involvement of ultrafine particles? *Inhal Toxicol*, 1995, 7: 111-124
- [13] Fubini B. Surface chemistry and quartz hazard. *Ann Occup Hyg*, 1998, 42: 521-530
- [14] Donaldson K et al. Ultrafine particles: mechanisms of lung injury. *Phil Trans R Soc Lond A*, 2000, 358: 2741-2749

- [15] Royal Society and Royal Academy of Engineering. Nanoscience and Nanotechnologies: Opportunities and Uncertainties. London: 2004
- [16] Oberdörster G et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol*, 2004, 16: 437 - 445
- [17] Elder A et al. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect*, 2006, 114: 1172 - 1178
- [18] Zhao X, Striolo A, Cummings P T. C₆₀ binds to and deforms nucleotides. *Biophys J*, 2005, 89: 3856 - 3862
- [19] Lynch I, Dawson K, Linse S. Detecting cryptic epitopes created by nanoparticles. *Sci STKE*, 2006, 327: pe14
- [20] Monteiro-Riviere N A, Inman A O. Challenges for assessing carbon nanomaterial toxicity to the skin. *Carbon*, 2006, 44: 1070 - 1078
- [21] Oberdörster G et al. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. Part. *Fiber Toxicol*, 2005, 2: doi: 10.1186/1743 - 8977 - 2 - 8
- [22] Maynard A D et al. Safe handling of nanotechnology. *Nature*, 2006, 444: 267 - 269
- [23] PEN. Project on Emerging Nanotechnologies, Woodrow Wilson International Center for Scholars, Washington, D. C., 2006
- [24] Lux Research. New York: Lux Research Inc., 2006

第 2 章

碳纳米管的结构和组成在 毒理学研究的意义

Andrew J. Alexander

School of Chemistry, University of Edinburgh, Edinburgh, U. K.

引言

碳纳米管(CNT)的研究和发展已经投入了大量的资金和精力,研究表明作为新型材料,它具有独特的性能和用途。从 1991 年以来,发表的有关 CNT 的论文数量呈指数倍增长,并以每周 100 篇的速度增加,目前已经达到 21 316 篇(截至 2006 年 9 月)^[1]。全球 CNT 产量的各种估计虽有出入,但都显示 2004 年已经超过 100 吨,2005 年超过 294 吨^[2]。在这些统计中我们可以看到一大趋势,那就是东方国家和亚洲在碳纳米管的研究和生产市场占据领导地位,预言称韩国在 2010 年将成为生产碳纳米管的世界领先国家^[2]。

面对空前的巨大投资,关于潜在毒性这个问题的提出就不足为奇,而且我们必须加以解决^[3]。预测人类在生产加工过程中或从含有 CNT 消费性产品的废弃物中所受到的暴露情况非常重要,现在消费性产品的生产正处于一个“难产”阶段。目前,CNT 应用的一个例子是在汽车制造方面,CNT 被用于喷漆过程中清除电荷的塑料板填料,CNT 还用于锂离子电池的电极,另外,我们可以买到用含有 CNT 复合材料做的网球拍和自行车车架。CNT 拓宽了过去毒理学研究的范围,现在还存在 CNT 是否可以视为纤维或常规纳米颗粒的争论^[3]。

乍一看,觉得 CNT 的结构并不复杂,看起来好像是学者在故弄玄虚。但实际上,CNT 不同样品之间的物理化学结构千差万别。在早期研究中认为正是这种结构差别导致了 CNT 的区别。CNT 是由不同公司采用不同工序制造出来的,它们的杂质含量不一样,处理方法可能完全不同。就算采用同样材料制造出来的同一批样品也可能有根本性的区别。所以,首先让我们来了解纳米管的内在性质(理想的 CNT),然后再来讨论它在实际合成过程中的特点,最后再来看它在生产后加工的情况。

内在结构

CNT 中最简单的类型是单壁 CNT(SWNT): 可以看成是由一个石墨片围成的一个无缝的圆柱体^[4]。如果数个石墨片卷起来形成同心管, 就形成了多壁 CNT(MWNT)(图 2-1)。在 MWNT 中, 各个圆柱间的距离与石墨中的一样(约 0.34 nm)。双壁 CNT 是当前研究的热点, 其外管可以单独表现出各种功能而内管仍然可以与完整 SWNT 保持一致^[5], 这种管的两端可以被石墨弯曲外壳加上尾帽也可以没有尾帽, 其六边形环构型能形成不同构象结构, 称为手性管。相比之下, 碳纤维是由分层的石墨束组成的整体纤维形状。

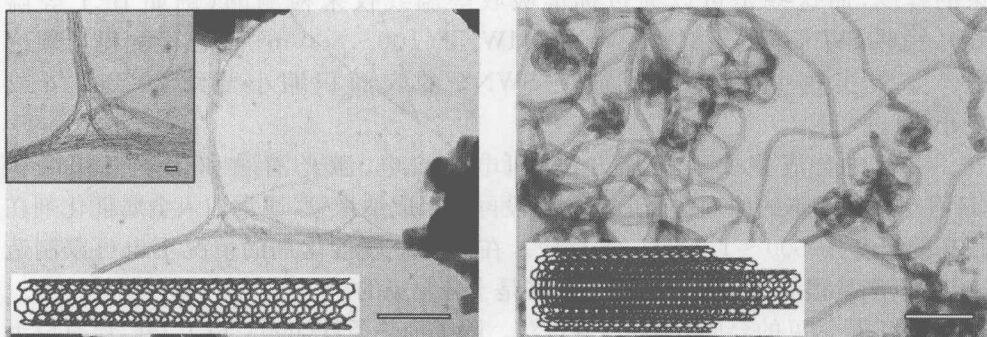


图 2-1 单壁纳米碳管(左)和多壁纳米碳管(右)的模型图以及透射电子显微镜下的图像

注: 图中可见单壁碳纳米管的束状结构, 可形成纳米管的束铰链连接。嵌入性棒状标尺为 10 nm, 其余为 200 nm。

与石墨一样, CNT 具有最大限度聚集趋势以增加石墨层间的接触, 尤其是 SWNT, 因此导致了 CNT 的不溶解性。CNT 能强烈耐受化学反应: 当温度达到 500℃ 以上时才能在空气中燃烧^[6]。相比之下, SWNT 因为其石墨壁的弯曲度较大显得紧张而脆弱些^[7], 因尾帽也是高度弯曲的, 末端加帽的比起没有加帽的也更容易发生化学反应。尾帽除了有石墨常见的六边形环外, 还含有五边形环或七边形环, 这些都是化学活性位点(图 2-2)^[8]。有时在一个看似完美的管壁中六边形环可能存在缺陷而形成更具活性的反应位点, 这种缺陷可作为局部原子团或者被氧吸附而稳定下来^[9]。通过拉曼光谱学可以检测非石墨碳的相对含量, 这种方法很适合 CNT。G 条带是由石墨碳形

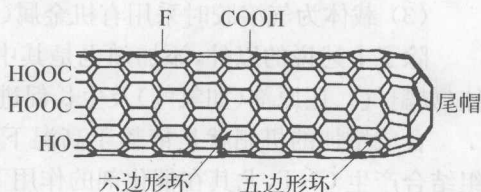


图 2-2 显示纳米管结构特征的模型图

注: 如尾帽、五边形环缺陷、化学功能团。

成的,而 D 条带是用来衡量非石墨碳(或者叫杂质材料)的。所谓光呼吸模型就是用来检测 SWNT 是否存在^[8]。

实际中的 CNT

CNT 的合成是决定其实际结构特征、副产品、杂质和样品的潜在毒性等非常关键的因素。CNT 合成决定了纳米管的宽度,一般来说在 0.7 到 3 nm(SWNT)^[10]和 10 到 100 nm(MWNT)^[11]的范围内,管的长度可以是几纳米到几十微米,但其聚集物和成束的要明显长些、宽些。

由于其特殊结构,CNT 表面积很大。另外其表面积还取决于管的尺寸、成束的程度,而这些是可以通过标准吸收等温线仪来检测的(例如 BET 等温线),一些 SWNT(约 $1\,300\text{ m}^2/\text{g}$)和 MWNT($100\sim 800\text{ m}^2/\text{g}$)已经测得了理论值^[12]。在实践中,束的形成能使 SWNT 的表面积缩小至约 $300\text{ m}^2/\text{g}$ 或更小^[13]。

CNT 的合成主要有三种方法,即电弧放电、激光消融和化学气相沉积(CVD)^[14]。基本的原理就是形成碳碎片再重组成为纳米管,通常加入金属催化剂在很高的温度($\sim 500\sim 1\,200^\circ\text{C}$)下反应。在没有金属催化剂的情况下也可以制造 CNT,其产量很低,但得到的 SWNT 将是十分罕见的。

CNT 最常见的合成方法是 CVD 法。除了加热条件(600°C 以上)外,还有以下三个关键因素:

1. 碳源(碳前体): 比如甲烷、甲醇、乙炔、苯或一氧化碳。
2. 催化剂载体: 它可以在垂直对齐的平面上(例如 SiO_2),可以是微细粒状的粉末(比如 MgO 、沸石、铝酸盐、硅酸盐),或者在金属催化剂易形成气溶胶的情况下不使用催化剂载体(例如在高温下 CO 转变成 HiPCO)^[15]。
3. 金属催化剂: 通常是过渡金属,常见的有铁、钴、镍和钼,有时是这些金属的混合体或合金。加入的金属形式取决于采用的合成方法和载体类型:

- (1) 载体为表面剂时采用薄表层的金属(例如镍)。
- (2) 载体为粉末剂时采用金属盐类(例如硝酸铁)或预制的纳米颗粒。
- (3) 载体为气溶胶时采用有机金属(例如五碳铁)^[16]。

除了上述说的以外,添加剂也是其中的一个因素。这些添加剂可包括惰性气体(如氩气)、还原剂(如氢气)及生长促进剂(如低浓度水蒸汽)。

合成增加的机制就是依赖于高温下形成金属纳米颗粒^[8,17],碳源分散碎片重组结合产生 CNT,尤其在催化剂的作用下。作为模板的金属颗粒大小直接关系到新形成的 CNT 的尺寸^[18],而载体也发挥了一定作用,它不仅能分散催化剂,还能稳定金属纳米颗粒和协助碳源的分解。目前合成增加的具体机制还有争议,可能

因合成方法不同而不同。

什么才是 CVD 方法的净结果和基本机制呢？这也许是毒理学家需要解决的潜在参数“雷区”，不仅不同样品间组成成分（有时是专有）有区别，而且就是采用同种方法制作的同一批产品之间也会有些差异。产品中可含有很多非 CNT 杂质，如图 2-3 所示。扫描电子显微镜(SEM)和透射电子显微镜(TEM)能检测到一些杂质残留物的存在，并可对残留物的大小做出判断。然而，这两种方法都是很费时间的，我们只能检测样品中非常小的一部分，所以在下结论时要慎重。整体碳含量可以用热重法(TGA)来测定，因为不同碳是在不同温度下燃烧，所以 TGA 还能鉴别 CNT 与其他类型碳。但载体材料在 TGA 温度中不燃烧，而金属催化剂则被氧化(增重而不是失重)。残留物质主要有三类，下面我们将详细讨论。

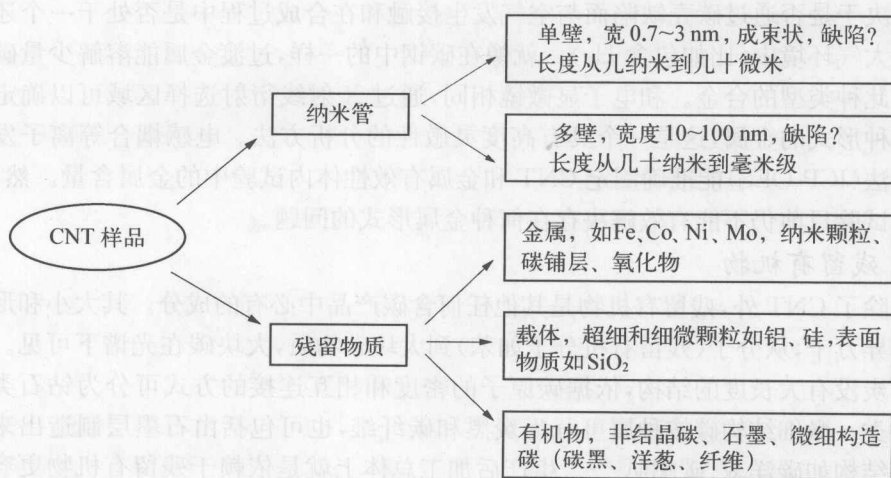


图 2-3 碳纳米样品中可能含有的成分

CNT: 碳纳米管。

残留载体

对于一些 CNT 合成方法来说，载体可以不用清除如气溶胶方法，或者载体本身也是产品中的必要成分(如电晶圆的表面)，而对另外的一些方法来说，必须想办法清除掉载体，否则其将在成品 CNT 会占很大比例。这类载体包括精细粉末状即所谓的纳米粉末，其强大面积能促进合成进程。载体的化学成分通常是某种类型的硅酸盐类或氧化物类，以保证能耐受 CVD 反应的苛刻条件，且不阻碍 CVD 反应进程。如果碳沉积到了载体表面，在一定程度上被包裹，那么载体的清除将变得很困难。

残留金属

很多过渡金属都能催化生成 CNT，最常用的催化剂是 Fe，而加入小部分的其

他金属如钼,能促使纳米颗粒在初始加热过程中形成精细成分,这样就能促进CNT的增加。残留铁量相差很大,可从CNT质量比的百分之几到百分之几十,虽然有较大凝集物的形成,但大多数残留铁以纳米颗粒的形式存在。生成后加工能清除一部分残留铁,但不能百分百去除。而且在生产后加工过程中残留铁的有效性或惰性并没有特定规律,这是因为此过程能带进先前步骤没有的金属使其发挥作用,比如造成CNT的缺陷。

合成结束后,TEM检测下可以看到金属纳米颗粒被包裹在已经成形的纳米管中^[19],形成球形包裹物(“失败”CNT)^[20]:这些碳物质可能是石墨或者是无定形碳。大多数样品最后都要暴露于空气中,而任何暴露的金属纳米颗粒都将被氧化,被氧化的速度和程度取决于其暴露的环境。在某些情况下外部金属氧化壳能保护核心金属,但我们也不能认为所有的碳金属纳米颗粒包裹物都不是金属氧化物:这取决于是否通过碳壳缺陷而与空气发生接触和在合成过程中是否处于一个还原性的大气环境中(比如包含 H_2)。就像在碳钢中的一样,过渡金属能溶解少量碳而出现此种类型的合金。和电子显微镜相同,通过X射线衍射选择区域可以确定存在何种形式的金属,这是一个具有高度灵敏性的分析方法。电感耦合等离子发射光谱法(ICP-OES)能准确测定CNT和金属有效体内试验中的金属含量。然而,这些试验目前仍不能有效解决存在何种金属形式的问题。

残留有机物

除了CNT外,残留有机物是其他任何含碳产品中必有的成分。其大小和形状可差异万千,从分子(残留有机分子如苯)到大块碳物质,大块碳在光谱下可见。无定形炭没有大长度的结构,依据碳原子的密度和相互连接的方式可分为钻石类和石墨类。微细结构碳按种属可分为炭黑和碳纤维,也可包括由石墨层制造出来的各种结构如碳洋葱、碳喇叭^[20]。生产后加工总体上就是依赖于残留有机物更容易被破碎、分散和清除的特性。

生产后加工过程

纯化

在实践中,纯化包括化学和高能量物理方法。总的前提就是要提高CNT对苛刻反应条件的耐受能力,使杂质更易破碎、分散、转化(如被氧化)和清除(如通过过滤、洗涤和离心)。可包括用氧化剂或酸高温处理,有时甚至是长时期的。

CNT的生产并不是万无一失的,有很多在适者生存的环境中被损坏或氧化。高压下的脆弱点是高度弯曲的SWNT、缺陷处和尾帽。纯化过程将在这些脆弱点形成新的缺陷(如C原子丢失)和其他的功能团(如 $-COOH$ 羧基团,图2-2)。新缺陷导致外来化学位点的形成,从而存在潜在的易损性,有可能在此位点撕裂纳米

管:纳米管的撕裂缩短是我们追求的效果^[21]。纯化过程可破坏先前受到保护的残留物质,如金属或载体微粒。这些破坏了残留物质可能不会在此过程中立即暴露,更容易在后期的处理中出现。

最后,在优胜劣汰的原则下留下的将是与原制备样品不一样的产物。优胜者在某些情况下可能更脆弱或更具化学活性,但也会出现相反的情况,经历残酷苛刻的反应后可能惰性加强。我们可采取进一步措施来减轻已造成的损害,如在惰性气体条件下长时间缓慢高温退火让 CNT 能进行自我修复,这样就能生产出最高等的 CNT。制造商不可能止步于当前相对不太完美的产品,但即使经过一切努力来纯化 CNT,商业产品不可能超过 95% 的纯度。大部分残留的物质是金属,其与非 CNT 碳一起被包裹在纳米管中。

官能化

CNT 作为现代化工合成的基本材料得到广泛应用是它最具吸引力的一个特点。CNT 的官能化(或衍生化)是用化学基团加以修饰从而改变 CNT 性能,有关官能化的方法很多,其综述可以写一整篇论文,在此我们仅做有关毒理学方面的简要概述,如读者需要可参考近期两篇详细综述^[22,23]。

官能化可分为两类:物理的(非共价)和化学的(共价或离子性的)。物理官能化包括表面活性剂的使用,如剥落和分散纳米管。它与化学官能化的区别在于表面活性剂与 CNT 间没有直接的化学键,而是通过物理方式(非共价)来连接(如范德华力)。

因表面活性剂不容易被水或其他溶液溶解分散,所以表面活性剂的使用大大提高了 CNT 的可用性。早期的 CNT 只能溶解在少数极性溶液中,如二氯苯(0.095 mg/cm)和氯仿(0.031 mg/cm)^[24]。目前广泛使用的各类表面活性剂包括常见的如十二烷基硫酸钠(SDS, 0.1 mg/cm),还有称得上最好的十二烷基苯磺酸钠(SDBS, 10 mg/cm)^[25],这些表面活性剂都有遗传毒性,使 CNT 的毒理学研究变得更复杂。其他表面活性剂还包括聚合物(如聚乙二醇)^[26]和生物聚合物^[27](如单链 DNA,认为其可以环绕纳米管)。

CNT 在表面活性剂中的分散通常借助于超声处理或其他的有效方法。超声能短时间内使纳米管在表面活性剂中分散,但随后纳米管能自我聚集下来。而且,据了解,强烈的超声有可能损坏纳米管^[29]。

纳米管除外部可连接附件外,也能用很多东西填充管的内部,包括金属^[29]、C₆₀(SWNT“豌豆荚”)^[30]和蛋白质^[31]。现已表明,这些填充材料大部分受纳米管壳的保护,但同时也有效地固定化了。一项 β -内酰胺酶 I 水解催化青霉素的研究表明, β -内酰胺酶 I 保留了催化活性,但并未发生显著构象改变。

最近有关 CNT 和生物分子间相互作用的研究特别热门,人们对 CNT 在生物传感器和生物医药方面的应用表现出极大的兴趣^[23]。已发现,蛋白质可利用自身