降低纳米毒性的途径及其机理研究进展

任朝秀, 胡献刚*, 周启星*

南开大学环境科学与工程学院, 环境污染过程与基准教育部重点实验室 300071, 天津

* 联系人, E-mail: huxiangang@nankai.edu.cn; zhouqx@nankai.edu.cn

2015-11-09 收稿, 2015-11-28 修回, 2015-12-18 接受, 2016-01-26 网络版发表

教育部长江学者创新团队计划(IRT 13024)、国家自然科学基金重点项目(U1133006)和国家自然科学基金(31170473, 21307061)资助

摘要 纳米材料广泛应用在光照疗法、光声成像、癌症的早期诊断、药物转运和组织工程学等领域, 通过应用或无意释放的形式进入植物、动物、人体和生态环境, 带来了潜在的环境和人类健康风险. 在纳米材料广泛应用或释放到环境之前, 亟需探索降低其生物毒性的方法和机理. 本文通过对纳米颗粒的物理化学属性, 包括尺寸、纯度、表面性质(表面电荷、亲疏水性和表面修饰)以及纳米材料与细胞相互作用的环境条件, 包括暴露剂量、暴露时间、反应/作用介质等的调整来探讨降低纳米毒性的方法. 同时从细胞及亚细胞结构的生理生化损伤、氧化应激、基因、蛋白质和代谢5个方面来阐述纳米颗粒产生毒性及降低其毒性的途径、机理, 并对今后降低纳米毒性的相关研究进行展望.

关键词 纳米颗粒, 毒性降低, 代谢, 蛋白, 基因

纳米材料的合成、应用以及对它们性质的探索已经吸引了来自物理、化学、生物、医学和工程等各个领域专家学者的关注. 由于纳米材料特殊的化学特性和物理结构, 使其在生物医学领域具有巨大的潜在应用价值, 包括光照疗法^[1]、光声成像^[2]、癌症的早期诊断^[3]、药物转运^[4]和组织工程学^[5]等. 目前, 纳米材料已经应用于电子元件、涂料、运动器材、化妆品、食品添加剂等诸多商业产品^[6]. 纳米材料的大量应用, 导致其不可避免地进入环境、植物、动物和人类体内, 从而与环境 and 生物体发生相互作用, 甚至产生纳米毒性, 影响环境和人类健康^[7,8].

当前, 纳米材料的毒性研究仍然存在争议, 比如对碳纳米管毒性的一些研究结果表明其没有明显的毒性^[9], 而有一些研究却出现相反的情况^[10]. 对石墨烯的研究也出现类似的矛盾报道^[11,12]. 这是因为纳米材料的毒性由很多因素共同影响, 如纳米材料的尺寸、纯度、表面性质(表面电荷、亲疏水性和表面修饰)、暴露剂量、暴露时间和反应/作用介质等^[13]. 因

此该综述首先通过分析各因素如何影响纳米毒性来探讨降低纳米毒性的途径. 此外, 纳米材料毒性的广泛研究衍生出一个重要的分支学科: 纳米毒理学. 这一领域主要研究纳米材料与生物体系, 包括组织、器官、细胞、亚细胞结构以及生物大分子的相互作用及其引起的毒性效应. 正确认识纳米材料毒性诱发机制是降低纳米毒性的基础和前提. 虽然纳米材料产生组织、器官、细胞及生物大分子水平上的毒性研究较多, 但纳米材料诱发毒性的机制尚不明确. 因此, 综述进一步从生理生化损伤、氧化应激、基因、蛋白、代谢等角度探讨纳米材料产生毒性及其降低的机理. 纳米毒性的控制或降低研究正处于迅速发展阶段, 本文将在最后对相关研究进行总结展望.

1 降低纳米毒性的途径

纳米颗粒(nanoparticles, NPs)本身的一些物理化学属性(尺寸、纯度、表面性质(表面电荷、亲疏水性和表面修饰))以及纳米材料与细胞相互作用的外在

引用格式: 任朝秀, 胡献刚, 周启星. 降低纳米毒性的途径及其机理研究进展. 科学通报, 2016, 61: 707-717

Ren C X, Hu X G, Zhou Q X. Review on attenuation of nanotoxicity and the mechanisms (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 707-717, doi: 10.1360/N972015-01145

环境条件(暴露剂量、暴露时间和反应/作用介质等因素)均会影响纳米颗粒产生的细胞毒性,如图1所示.通过优化纳米材料的物理化学属性,可以改善纳米材料与生物的直接作用以及纳米材料在生物体内的停留、转化及排泄状况.对这一过程的掌握将会促使人们更加了解如何降低纳米材料的毒性,从而更好地利用其潜在的价值,为纳米医学、纳米科技等领域提供低毒甚至无毒的纳米材料.

1.1 调整纳米颗粒的尺寸

纳米颗粒的尺寸不同,将影响其与细胞发生的反应、进入细胞的方式(内吞或吞噬)、进入后的分布、清除以及能否进入细胞,进而影响其对细胞的毒性.纳米颗粒尺寸减小时,其表面面积会呈指数增长,从而会有更多的原子或分子分布在纳米颗粒表面而不是内部,纳米材料会变得更加活泼,更易与细胞发生物理或化学反应.细胞通过内吞作用吸收纳米颗粒依赖于纳米颗粒的尺寸.尺寸对于纳米颗粒在细胞中的分布、清除以及引发细胞的毒理效应发挥着重要作用,因此可以通过改变纳米颗粒的尺寸来降低其对细胞的毒性.利用荧光素二乙酸酯方法来评估不

同尺寸氧化石墨烯(graphene oxide, GO)及还原氧化石墨烯(reduced graphene oxide, rGO)对人类间充质干细胞活性的影响, rGO的平均横向尺寸(average lateral dimensions, ALDs)为 $3.8 \pm 0.4 \mu\text{m}$ 时,细胞只有在最高浓度 $100 \mu\text{g/mL}$ 下暴露24 h才引起显著的细胞毒性; rGO的ALDs为 $418 \pm 56 \text{ nm}$ 时,细胞在 $10 \mu\text{g/mL}$ 下暴露24 h便可产生明显的细胞毒性;而当rGO的ALDs为 $11 \pm 4 \text{ nm}$ (纳米级)时,细胞在 $1 \mu\text{g/mL}$ 下短期暴露1 h便可产生显著的细胞毒性, GO诱发的细胞毒性同样也依赖于纳米材料的尺寸^[14].另外通过人类间充质干细胞中活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的产生同样得出rGO尺寸越小诱导细胞产生的ROS越多,即对细胞产生的毒性影响越大^[14].有研究选取不同尺寸的银纳米颗粒(Ag NPs)进行人类肺细胞的毒理学实验,发现粒径最小的银纳米颗粒(10 nm)诱发的细胞毒性最大,且发现纳米颗粒粒径为 10 nm 时细胞内Ag离子的释放量最大,这也是其细胞毒性最大的重要原因^[15]. Zhang等人^[16]通过改变GO纳米片的尺寸来降低毒性.该研究利用改进的Hummers法合成了统一的超小(纵向尺寸小于 50 nm)、具有荧光特性的GO纳米片,且在较大pH范围内具有较好稳

图1 影响纳米毒性的因素. GO, 氧化石墨烯; PEG, 聚乙二醇; Au NPs, 金纳米颗粒

Figure 1 Impact factors of nanotoxicity. GO, graphene oxide; PEG, polyethylene glycol; Au NPs, gold nanoparticles

定性. 与正常的大尺寸GO纳米片相比, 该纳米片表现出吸收量大、低毒等生物相容的特性. 最终, 该研究通过改变GO纳米片的尺寸, 既达到了将药物运送到细胞的目的, 又降低了载体纳米片诱发细胞毒性. 大量实验结果表明, 不同尺寸纳米颗粒产生的细胞毒性相差较大, 这可能是由于尺寸对纳米颗粒进入细胞的方式、胞内蓄积以及与细胞的相互作用均会产生影响, 从而导致细胞对其产生的生物响应有所差别. 因此, 为避免纳米材料诱发较大的生物毒性, 需要在不影响纳米材料应用目的前提下, 优化纳米颗粒的尺寸.

1.2 降低纳米颗粒的暴露剂量和暴露时间

另一个影响纳米材料细胞毒性的关键因素是生物暴露纳米材料的剂量和时间. 利用蜡状芽孢杆菌进行Ag NPs的细胞毒性分析, 浓度梯度设置为0~1.5 mg/L, 暴露时间设置为24 h, 结果表明随着浓度上升, 细胞活性显著性降低^[17]. 同时进行了不同暴露时间条件下细胞毒性比较(蜡状芽孢杆菌暴露在0.05 mg/L Ag NPs下0. 2~48 h), 发现在0. 2和3 h的暴露时段里, 与空白对照相比, Ag NPs对细胞几乎没有影响; 而当暴露时间延长为24和48 h时, 与空白对照相比, 其细胞活性显著降低. 可见在该实验时间范围内, 暴露时间越长其细胞毒性越大^[17]. 其他纳米颗粒的细胞毒性同样表现出对暴露剂量和暴露时间的依赖性. Zhang等人^[18]将神经元细胞PC12分别暴露在0~100 $\mu\text{g/mL}$ 石墨烯和单壁碳纳米管(single-wall carbon nanotubes, SWCNTs)下, 发现暴露在石墨烯或SWCNTs下细胞的代谢活力都随着其浓度的增大而降低; 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的释放量随着浓度的增大而升高, 表明浓度越大对细胞膜的损伤也越严重; 暴露于GO 24 h, ROS的产生量只有在浓度为10和100 $\mu\text{g/mL}$ 的条件下才有显著的增大.

以上研究表明, 纳米颗粒暴露剂量越大或暴露时间越长, 其产生的生物毒性越大, 因此需要降低纳米材料的暴露剂量及时间, 这里所说的暴露剂量和时间的降低, 是指纳米颗粒进入生物体或细胞内后暴露剂量和时间的降低. Kagan等人^[19]研究表明SWCNTs的微晶结构可以通过酶促反应得到降解, 次氯酸盐和人类嗜中性粒细胞髓过氧化物酶的几个活性自由基中间体在嗜中性粒细胞和巨噬细胞中均可降解SWCNTs. 被降解的碳纳米管是惰性的, 并且

进入小鼠肺细胞后并没有引起任何炎症反应. 因此, 当这种SWCNTs将药物输送到目的组织或细胞后, 会很快地发生生物降解, 降低了生物体的实际暴露剂量和时间. 利用蔡终止PEG修饰的GO对斑马鱼鱼卵进行毒理实验, 结果表明斑马鱼可以在GO对它们的发育尚未产生明显负面影响之前将其排出体外, 可见GO经过修饰后可以降低其生物体内的暴露停留时间^[20]. 上述研究表明纳米材料的暴露剂量和暴露时间对于细胞毒性的重要影响. 因此, 在开发推广纳米材料的应用时, 降低纳米材料的暴露剂量和暴露时间可以有效缓解纳米材料引起的不良效应.

1.3 提高纳米颗粒的纯度

有的纳米颗粒本身无毒或低毒, 但其中含有的杂质会对细胞产生较大毒性. 由于纳米颗粒在制备和纯化的过程中总会掺杂不同的杂质, 因此在纳米颗粒推广应用之前, 有必要研究纳米颗粒携带的杂质对细胞产生的影响. 木材完全燃烧后产生的微粒物质(particulate mass, PM)会富集挥发性的无机元素, 如钾、硫和锌. 对含有钾、硫和锌元素的PM进行毒理研究, 结果表明细胞毒性、细胞周期阻滞、ROS的产生和肿瘤坏死因子 α 的释放与PM中锌的含量密切相关, 而硫酸钾和碳酸钾存在的PM并没有对细胞产生明显影响^[21]. GO的细胞毒理学研究也表明在锰杂质存在的条件下, 细胞毒性会增强^[22]. 可见在应用纳米材料时, 为了降低风险, 纯化是非常重要的步骤. Zong等人^[23]研究了纯化纳米硅的方法, 利用简单可扩展的球磨和酸蚀的方法将Si的纯度由84%(质量百分数)提升到99.999%(质量百分数), 发现随着纳米硅尺寸的减小, 其纯度逐渐升高. Itoh等人^[24]研究了一种利用单片硅磁盘快速、温和纯化纳米颗粒的方法, 通过过滤和离心, 纳米颗粒可以从分散液中纯化. 该方法可以纯化多种纳米材料, 不受纳米材料尺寸(20~100 nm)或者化学组成(硅、聚乙二醇或聚乙二醇脂质体)的局限. 无论通过哪种方法进行纯化, 纳米颗粒纯度的提高, 均有望降低其产生的生物毒性.

1.4 改变表面化学性质

表面电荷会影响纳米颗粒对离子和生物分子的吸收, 从而改变细胞对纳米颗粒的响应. 另外, 表面电荷是胶体行为的主要决定因素, 它会通过纳米颗粒的聚集或团聚来影响纳米颗粒的尺寸和形貌, 从

而影响其对细胞的毒理效应. 因此可以通过改变纳米颗粒表面电荷属性来降低其诱发的细胞毒性.

研究表明, 带正电荷的纳米颗粒的细胞毒性强于带负电的纳米颗粒, 更容易引起溶血和血小板聚集, 而中性的纳米颗粒生物相容性最好, 这可能与细胞膜的磷脂头基和蛋白质结构带负电荷有关, 正负电荷相吸作用力较强^[25]. Leroueil等人^[26]发现带阳离子的纳米颗粒在破坏细胞膜时主要是在生物膜膜上打孔, 使膜变薄, 或者腐蚀膜. Ruenaroengsak和Tetley^[27]比较了表面电荷为中性、阳性和阴性纳米颗粒对肺泡上皮细胞的细胞毒性, 发现阳性纳米材料处理的细胞活性显著降低, 产生较多的ROS, 线粒体损伤严重; 中性和阴性纳米材料处理的细胞虽然也产生了一些ROS, 但几乎没有细胞毒性和导致的线粒体损伤也较弱. 另外, 纳米颗粒表面的亲疏水性也影响其诱发的细胞毒性. 文献[28]进行了疏水性的Au NPs与细胞之间的相互作用的实验, 结果表明疏水性的金纳米颗粒诱发较为明显的膜破坏和自噬现象. 因此, 可以通过改变纳米颗粒的表面电荷来降低其生物毒性. 研究表明多聚物-药物配合体经常作为纳米药物载体(nano drug vehicles, NDVs)输送抗癌药物, 直接利用两性离子聚合物作为NDVs时, 其电荷平衡会被配合药物或功能团附加的带电基团破坏, 导致其失去抵抗蛋白吸附的能力, 最终非特异性蛋白吸附到药物载体上将会被血液系统快速清除, 引起免疫反应, 甚至严重的生物系统毒性. Wang等人^[29]通过改变NDVs的表面电荷克服了这一弊端, 利用一种带负电荷的成分修饰两性离子聚合物多聚羧酸甜菜碱甲基丙烯酸酯(poly(carboxybetaine methacrylate), pCBMA)来中和模式药物阿霉素(doxorubicin, DOX)带来的阳离子, 通过形成带有少量表面负电荷的水合pCBMA 外壳, DOX与这种NDVs结合可以显著抵御非特异性蛋白吸附, 降低细胞毒性、延长循环时间, 且在弱酸条件下加速了药物的释放.

纳米颗粒表面可修饰多种基团, 以改变纳米颗粒的有关特性, 起到降低细胞毒性的作用, 但有些修饰基团本身存在细胞毒性. 用巯基烷酸(mercaptoundecanoic acid, MUA)、异丙烯和马来酸酐共聚物, (PMA)或者PEG-PMA 对Ag NPs进行表面修饰, 发现PEG修饰Ag NPs会降低纳米材料的细胞毒性, 而MUA修饰的Ag NPs倾向于在复杂的环境中凝聚, 诱发的纳米毒性也较为明显. 修饰基团不同产生毒性

的方式也不同, 例如PEG主要通过产生ROS, 而MUA和PMA则通过影响整个细胞的骨架来诱发毒性^[30]. Wan等人^[31]对金纳米棒(gold nanorods, GNRs)进行表面修饰, 发现溴化十六烷基三甲铵(CTAB)修饰的GNRs通过损害线粒体和产生ROS来引起细胞凋亡和自噬, 然而溴化十六烷基三甲铵/聚磺苯乙烯(CTAB/PSS)、溴化十六烷基三甲铵/聚烯丙基氯化铵(CTAB/PAH)、CTAB/PSS/PAH或CTAB/PAH/PSS修饰的金纳米棒表现出较低的毒性, 且并未引起细胞死亡. 与CTAB/PSS和CTAB/PSS/PAH相比, CTAB/PAH修饰的金纳米棒引起的细胞形态异常较小. 另外, 将无机纳米颗粒与交联聚合物组装, 在纳米颗粒表面形成一个聚合物外壳, 可以保护纳米颗粒不被环境降解, 同时降低细胞毒性^[32]. 上述方法可以将药物定向投放到需治疗的组织中, 且在不显著改变原材料性能的前提下保证其安全应用. 由此可见, 将有毒的纳米颗粒应用于生物医学时, 可以通过改变其表面性质来降低其毒性, 或增强其生物相容性, 从而实现更好地利用.

1.5 调整纳米颗粒的反应/作用介质

细胞暴露在不同的介质中也会影响纳米颗粒的毒性. 阳离子多聚糖纳米颗粒与人类气道上皮细胞(16HBE14o-)分别为血清、无血清、牛血清白蛋白中发生交互作用, 发现该纳米颗粒的细胞吸收、诱发的DNA损伤和微核(micronucleus, MN)的产生在上述3种介质中均不相同^[33]. Corradi等人^[34]研究了二氧化硅纳米颗粒(Lys-SiO₂ NPs)、二氧化钛纳米颗粒(TiO₂ NPs)、氧化锌纳米颗粒(ZnO NPs)和多壁碳纳米管(MWNTs)在10%血清或无血清的情况下, 对人类肺上皮癌细胞(A549)的毒理效应. 在有血清的情况下, ZnO NPs使细胞中MN量增多; 对于Lys-SiO₂ NPs来说, 在无血清的条件下细胞分裂障碍增殖指数(cytokinesis-block proliferation index, CBPI)显著降低, 而在100%的血清中CBPI又得到了修复. 上述结果表明血清可降低Lys-SiO₂ NPs诱发的细胞毒性. Prasad等人^[35]评估了TiO₂ NPs在3种不同介质(角化细胞生长介质加0.1%的牛血清白蛋白(KB)、含有PBS, 0.06%的血清白蛋白和0.001%表面活性剂的支气管肺泡灌洗液(DM)和角化细胞生长介质加10%牛胎儿血清(KF))中对人类肺上皮细胞的细胞毒性和基因毒性. 在纳米材料暴露下, 仅有KF中细胞形成了MN, 在

KF中产生的TiO₂ NPs凝聚最少,细胞与纳米颗粒的相互作用最强烈,而且在S相细胞中纳米材料的累积也最多.上述研究结果表明介质组成、颗粒吸收和细胞与纳米颗粒相互作用之间的相互关联,也说明了反应介质在纳米材料毒性调控上的潜在作用.

2 纳米颗粒产生毒性及其毒性降低机理

探明纳米颗粒产生的毒性机理是开展纳米毒性降低研究的基础和前提.纳米材料在与生物体系发生反应过程中,会造成不同程度的损伤,如组织水平、器官水平、细胞水平、亚细胞水平以及生物大分子(糖类、脂质、蛋白质和基因)水平的损伤^[36-38].图2是对其产生纳米毒性机制的阐述.

2.1 生理生化损伤

纳米颗粒对细胞产生一些生理生化损伤,如影响细胞活性和细胞形态、细胞膜通透性发生变化、对细胞膜损坏以及对线粒体形态的损伤等,造成细胞功能障碍甚至失活. Cronholm等人^[39]用台盼蓝染色法依据细胞膜的完整性鉴别人类肺细胞系A549和BEAS-2B暴露氧化铜纳米颗粒后的死亡率,发现A549和BEAS-2B细胞死亡率均有显著增加. Li等

人^[40]用CCK-8(2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-(4-硝基苯基)-5-(2,4-二磺酸苯)-2H-四唑单钠盐,又称WST-8)测定GO对GLC-82肺腺癌细胞活性的影响,发现随着暴露时间和GO浓度的增大,细胞活性降低,而且细胞开始变成圆形或者不规则的形状,细胞的边界也变得模糊.另外为了探索GO影响细胞活性的机制,通过细胞内LDH的测定对细胞膜完整性进行表征,结果表明LDH渗漏随着GO浓度增大而增大,表明膜的完整性也在逐渐降低,影响了细胞活性. Ruenra-roengsak和Tetley^[27]研究了肺泡上皮细胞AT2暴露在表面电荷为阳性的聚苯乙烯纳米颗粒(nanoparticles modified with amine, ANPs)后的毒理效应,发现ANPs会引起细胞线粒体膨胀、损害线粒体膜的完整性,而且分解了线粒体间的网状物. Edmund等人^[41]利用自组装的纳米乳剂(self-assembling nanoemulsion, SANE)封装硒化镉量子点(CdSe QDs),研究其对海拉细胞活性的影响,结果表明相同浓度的SANE封装CdSe QDs处理的细胞存活数比未封装CdSe QDs高得多,但并未改变CdSe QDs的发射波长,故仍能发挥其特异性功能,因此,可以通过SANE封装来降低CdSe QDs的生物毒性.另外,研究表明在纳米凝胶上负载胞嘧啶核苷5'-三磷酸盐与不负载时相比,

图2 纳米颗粒的毒性作用机理. TCA, 三羧酸循环

Figure 2 Mechanism of nanotoxicity. TCA, tricarboxylic acid cycle

细胞的LDH释放量显著减少,这说明负载后的纳米材料对细胞膜完整性的破坏减小^[42].

2.2 氧化应激

从细胞水平来看,由于纳米颗粒属于超细颗粒物的范畴,因此有学者认为某些纳米材料可能首先作用于细胞内的氧化还原细胞器线粒体,从而使线粒体产生大量ROS.过多的ROS在体内如果得不到及时的清除,会导致氧化系统和抗氧化系统失衡,从而使得细胞发生氧化应激.氧化应激机制也存在多种解释,一方面,氧化应激可以增加细胞膜的通透性,释放出一系列细胞因子,激发炎症反应.刺激间隙巨噬细胞和炎症细胞释放前炎症介质,引发间隙的炎症.另一方面可以激活信号通路,引起细胞凋亡.它们可与其邻近的任何生物分子反应,引起脂质、蛋白质和核酸分子的氧化损伤,导致细胞结构的损伤与破坏或引起肿瘤的发生,还能使蛋白质、核酸等大分子交联,影响其正常功能,导致组织损伤.

Urner等人^[43]将小鼠肺泡巨噬细胞(MAC)暴露在含有一定浓度 Mn_3O_4 纳米材料的培养液中24 h,用二氯荧光素法测定ROS水平.结果显示,与空白对照相比巨噬细胞产生的ROS增加了346%,上皮细胞中也增加了84%,同时降低了其代谢活性,减少了炎症调解物的分泌. Shi等人^[44]测定了暴露在 TiO_2 NPs条件下的HepG2细胞产生的ROS,发现ROS水平随着 TiO_2 NPs浓度的增大而显著提高,丙二醛含量随着 TiO_2 NPs含量的升高而显著增加,超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶水平却显著降低,同时DNA损伤显著增大,而相关的mRNA及蛋白质的表达出现上调.说明ROS累积过多会造成生物大分子的氧化损伤(脂质、蛋白质和DNA的过氧化),同时ROS又是细胞内信号传导的第二信使,因此ROS过多的产生可能会影响DNA表达的调节,最终会导致DNA损伤.

以上研究表明ROS的产生会引起炎症或生物大分子损伤,因此,需要控制ROS的过度生成. Worthington等人^[45]用失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚(tween-80, Tw)和壳聚糖(chitosan, Ch)共同修饰的Cu NPs(Cu NPs+Tw+Ch)来降低Cu NPs诱导人类肺泡上皮细胞A549产生的细胞毒性,发现与Cu NPs相比, Cu NPs+Tw+Ch降低了细胞ROS的产生. 毒性降低的可能原因是由于壳聚糖修饰的Cu NPs降低了细胞的环境压力,增加了细胞活性. 金属纳米颗粒诱导细胞产生的

氧化应激,可能是由金属离子的释放引起的. 磁性纳米颗粒中的铁离子与其他过渡金属离子共同存在时会诱导细胞产生ROS,引起细胞膜脂质过氧化,非定型硅修饰的MNPs可以减少铁离子的释放,从而减少ROS的产生和脂质过氧化^[46].

2.3 基因

纳米颗粒产生基因毒性的机制可以分为直接和间接2种. 直接基因毒性主要表现为纳米颗粒对基因的物理作用,如影响DNA碱基的堆积力,造成DNA双链的断裂,影响磷酸化作用,引起加合物的生成或者改变基因的表达. 间接基因毒性主要表现为降低DNA的修复功能,或者与细胞的组成部分(线粒体、细胞膜等)发生反应而产生较多的ROS,导致抗氧化酶活性的降低以及基因表达的改变. 纳米颗粒引起DNA损伤的途径如图3所示.

Chen等人^[47]进行了GO对斑马鱼胚胎发育及基因毒性的研究,发现8-羟化脱氧鸟苷(8-OhdG)和DNA甲基化水平均因GO暴露而出现异常. 进一步, DNA甲基化水平的变化会导致基因表达发生变化,从而引起斑马鱼胚胎发育的异常,如畸形,甚至死亡. Lan等人^[48]将3种生物细胞(大肠杆菌、酵母和人类细胞)分别暴露在4种纳米颗粒(TiO_2 NPs、炭黑、SWCNT和富勒烯),发现 TiO_2 NPs在3个物种中均引起一系列的DNA损伤,同时在酵母和人类细胞中均出现8-羟基鸟嘌呤DNA糖苷酶基因1(OGG1)上调. OGG1上调是为了修复纳米颗粒诱发的氧化损伤. 相对大肠杆菌,上述纳米颗粒造成真核生物(酵母和人类细胞)DNA双链结构较为明显的断裂,表明真核生物对纳米颗粒敏感性更强烈,这是由真核生物与原核生物细胞结构以及防御系统不同造成的. 而SWCNT处理的真核细胞中并没有出现OGG1上调,说明其DNA损伤并不是氧化应激引起的,可能是膜损伤引起了细胞凋亡/坏死. 同样富勒烯造成的DNA损伤也不是氧化应激引起的,通过实验发现 C_{60} 引起的真核细胞DNA损伤激活了一个DNA修复通路非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)通路,它通过直接的结扎法将断裂的DNA双链结构修复,说明富勒烯可能是通过将DNA双链直接分裂而引起的DNA损伤. Calarco等人^[49]发现乙酰化的聚乙亚胺-乳酸羟基乙酸共聚物纳米颗粒(acetylated PEI-PLGA nanoparticles, AcPEI-NPs)可以降低聚乙亚胺

图3 纳米颗粒引起DNA损伤的途径

Figure 3 Paths of DNA damage induced by nanoparticles

胺-乳酸羟基乙酸共聚物纳米粒(PEI-PLGA nanoparticles)产生的基因毒性,进一步证实乙酰化并没有减少细胞对纳米粒的吸收,也没有改变其生物相容性,但AcPEI-NPs减少了ROS的产生,从而减少了DNA氧化损伤。另外,研究表明非定型SiO₂修饰ZnO NPs,可以降低未修饰的ZnO NPs对人类类淋巴母细胞TK6的DNA损伤^[50]。出现上述现象的可能原因是SiO₂包裹在ZnO NPs周围显著地减少了纳米颗粒与细胞的接触,抑制了ZnO的溶解,同时这种修饰过程并没有改变ZnO本身的光电特性。

2.4 蛋白质

纳米材料引起的蛋白质水平的响应主要研究蛋白质的结构、表达、细胞定位、生化活性以及蛋白质间的相互作用等。由于蛋白质是细胞内各种功能的最终执行者,因此,综合蛋白质与基因的研究结果可更深入地阐明纳米材料对各种细胞功能的影响机理。纳米材料与蛋白质的相互作用,既可能导致蛋白质结构发生改变、功能丧失等负面效应;也可能由于蛋白质分子在纳米材料表面的吸附,从而提高材料的生物相容性,产生正面效应。然而有关产生这种正面效应的机理的研究较少。另外,纳米颗粒进入生物体

或细胞后会与生物分子,尤其是蛋白质结合生成一个相对稳定的蛋白冠,它会与细胞和生物障碍物发生复杂的相互作用,而且还会参与复杂的生物信号通路,影响其生物过程^[51]。从纳米材料的安全性使用来看,积累和总结有关纳米粒子与蛋白质的相互作用是非常重要的,这有利于优化设计具有良好生物相容性的纳米材料。

文献[52]研究了在人类结肠癌细胞LoVo中Ag NPs与蛋白质的相互作用,纳米颗粒粒径为100 nm时,纳米颗粒通过间接方式产生影响,如影响丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,促分裂原活化蛋白激酶和磷酸酶2A等通路。纳米颗粒粒径为20 nm时,细胞对其做出直接的应激反应,包括ROS的生成,蛋白羧基化,另外小泛素相关修饰物(small ubiquitin-related modifier, SUMO)修饰的蛋白质也出现上调。Pisani等人^[53]结合转录组学和蛋白组学来研究二氧化硅气相纳米材料对人类肺泡上皮细胞A549细胞水平和分子水平的影响,发现纳米硅引起了细胞中Rho信号级联放大,肌动蛋白细胞骨架和网格蛋白调节的吞噬作用,另外还引起了炎性介质的上调,诱发了凝固系统通路。

Liu等人^[54]比较了羟基化的多壁碳纳米管(MWCNTs-OH)和原始碳纳米管(p-MWCNTs)的细胞

毒性, 结果表明MWCNTs-OH的细胞毒性比p-MWCNTs低, 主要是由于MWCNTs-OH可以抑制凋亡蛋白caspases的活性, 从而限制了线粒体介导的凋亡通路, 降低了细胞毒性. 另外, 研究表明与不含铁的ZnO NPs相比, 铁掺杂的ZnO NPs可以引起小鼠肺部细胞血红素氧化酶1(HO-1)表达的下调, 说明减少了氧化应激作用, 炎症反应也得到了缓解^[55]. 也有研究表明蛋白冠可以降低纳米硅与细胞的黏附性, 减轻纳米硅对细胞膜的破坏^[56]. 但将蛋白冠上的多糖移除后, 发现纳米颗粒细胞黏附性增强, 且细胞对纳米颗粒的吸收增多, 引起炎症^[57]. 可见蛋白冠上的多糖对降低纳米颗粒毒性具有重要作用.

2.5 代谢

纳米颗粒与代谢物的相互作用研究通过对代谢物的整体评价, 提供生物学作用的瞬时情况, 并反映出基因表达在受到环境刺激后的长期生物学变化, 从而分析纳米颗粒对细胞代谢水平的影响, 为建立下游代谢物变化与信号通路变化的关系提供有效数据, 以期对其毒性效应的全面理解. 将人类胚胎肾293细胞暴露在含有异硫氰酸罗丹明B的二氧化硅修饰的磁性纳米颗粒中, 研究这一过程对细胞代谢活性的影响, 发现与空白对照相比谷氨酸含量增多了2倍, 与谷氨酸代谢途径相关的基因表达也受到影响^[58]. 上述研究进一步证实与三羧酸循环有关的有机酸也受到干扰, 处理过的细胞合成三磷酸腺苷的能力下降. 谷氨酸代谢和三羧酸循环的变化均说明在这一过程中线粒体功能受到损伤, 细胞暴露在磁性纳米颗粒中会造成细胞转录组学和代谢组学的干扰. Hu等人^[59]进行了GO与羧基单壁碳纳米管(C-SWCNT)对小球藻细胞代谢组学的影响实验, 结果表明烷烃、赖氨酸、十八碳二烯酸和缬氨酸等的代谢与ROS的产生相关, 这可能是其潜在纳米毒理学机制之一. 另外GO和C-SWCNT抑制了脂肪酸、氨基酸和小分子酸的代谢, 这也是纳米材料导致细胞毒性的重要机制. 近期研究表明, 可以通过调节生物体或细胞代谢来降低纳米毒性. Hu等人^[60]

发现GO可以通过尸胺、葡萄糖酸、乌头酸等代谢物的上调影响小麦根部形态和叶绿体的合成, 但是添加腐殖酸可以调节代谢物肌糖、苯基丙氨酸、硬脂酸等的水平, 从而降低了GO产生的植物毒性.

3 总结与展望

本文阐述了降低纳米毒性的途径以及产生和降低纳米毒性的机理. 不同研究中纳米材料表现出不同的甚至是相反的毒性效应, 这是由于纳米材料的毒性是由各种因素共同影响而导致的. 因此, 可以通过对影响纳米毒性的各因素进行调控来降低纳米毒性, 如纳米材料尺寸的改变、纯度的提高、表面性质(表面电荷、亲疏水性和表面修饰)的改变、暴露剂量的降低、暴露时间的减少、反应/作用介质的调整等. 另外本文还归纳了纳米材料产生和降低毒性的机理, 包括细胞及亚细胞结构的生理生化损伤; 氧化应激反应引发细胞膜通透性和信号通路的变化; 代谢紊乱及代谢的调控与纳米毒性的密切关系; 纳米颗粒导致蛋白的结构、表达和活性等发生变化, 以及蛋白冠的形成对纳米颗粒的生物相容性和生物信号通路产生影响; 纳米颗粒可以通过直接的物理作用, 如双链断裂等造成DNA损伤, 或者通过产生ROS来造成DNA的氧化损伤. 需要注意的是, 纳米材料一旦进入环境或者生物体内, 必将发生一系列的物理化学或生理生化的转化, 甚至产生一些转化后的副产物. 如何科学评估这些转化后纳米材料的生态健康风险以及如何有效降低转化后纳米材料的生态健康风险是未来研究的难点和重点. 此外, 纳米颗粒在生物体或细胞内摄取、吸收、分布、作用和清除的整个过程一直是纳米毒性控制的一个重要研究内容. 然而, 一些碳纳米材料, 例如碳纳米管、石墨烯等纳米材料在生物体内的定性、定量仍然存在一些技术上的难题. 整体上分析, 纳米毒理的阐明以及相关控制方法技术的发展涉及到医学、化学、物理、生物学及环境科学等多个学科领域, 迫切需要多领域学科的专家学者协同合作, 以保证纳米科学事业的健康发展.

参考文献

- 1 Cui J, Jiang R, Xu S, et al. Cu₇S₄ nanosuperlattices with greatly enhanced photothermal efficiency. *Small*, 2015, 11: 4183–4190
- 2 Yu M X, Zheng J. Clearance pathways and tumor targeting of imaging nanoparticles. *ACS Nano*, 2015, 9: 6655–6674
- 3 Xifre-Perez E, Guaita-Esteruelas S, Baranowska M, et al. *In vitro* biocompatibility of surface-modified porous alumina particles for HepG2 tumor cells: Toward early diagnosis and targeted treatment. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 18600–18608

- 4 Xu X B, Lu S Y, Gao C M, et al. Polymeric micelle-coated mesoporous silica nanoparticle for enhanced fluorescent imaging and pH-responsive drug delivery. *Chem Eng J*, 2015, 279: 851–860
- 5 Xavier J R, Thakur T, Desai P, et al. Bioactive nanoengineered hydrogels for bone tissue engineering: A growth-factor-free approach. *ACS Nano*, 2015, 9: 3109–3118
- 6 Mahmoudi M, Azadmanesh K, Shokrgozar M A, et al. Effect of nanoparticles on the cell life cycle. *Chem Rev*, 2011, 111: 3407–3432
- 7 Hu X G, Zhou Q X. Health and ecosystem risks of graphene. *Chem Rev*, 2013, 113: 3815–3835
- 8 Setyawati M I, Tay C Y, Leong D T. Nanotoxicity: Mechanistic investigation of the biological effects of SiO₂, TiO₂, and ZnO nanoparticles on intestinal cells. *Small*, 2015, 11: 3390
- 9 Lee H J, Park J, Yoon O J, et al. Amine-modified single-walled carbon nanotubes protect neurons from injury in a rat stroke model. *Nat Nanotechnol*, 2011, 6: 120–124
- 10 Mitchell L A, Lauer F T, Burchiel S W, et al. Mechanisms for how inhaled multiwalled carbon nanotubes suppress systemic immune function in mice. *Nat Nanotechnol*, 2009, 4: 451–456
- 11 Liu Z, Sun X M, Nakayama-Ratchford N, et al. Supramolecular chemistry on water-soluble carbon nanotubes for drug loading and delivery. *ACS Nano*, 2007, 1: 50–56
- 12 Luan B Q, Huynh T, Zhao L, et al. Potential toxicity of graphene to cell functions via disrupting protein-protein interactions. *ACS Nano*, 2015, 9: 663–669
- 13 Hu X G, Zhou M, Zhou Q X. Ambient water and visible-light irradiation drive changes in graphene morphology, structure, surface chemistry, aggregation, and toxicity. *Environ Sci Technol*, 2015, 49: 3410–3418
- 14 Akhavan O, Ghaderi E, Akhavan A. Size-dependent genotoxicity of graphene nanoplatelets in human stem cells. *Biomaterials*, 2012, 33: 8017–8025
- 15 Gliga A R, Skoglund S, Wallinder I O, et al. Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles in human lung cells: The role of cellular uptake, agglomeration and Ag release. *Part Fibre Toxicol*, 2014, 11: 17
- 16 Zhang H, Peng C, Yang J Z, et al. Uniform ultrasmall graphene oxide nanosheets with low cytotoxicity and high cellular uptake. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5: 1761–1767
- 17 Fajardo C, Sacca M L, Costa G, et al. Impact of Ag and Al₂O₃ nanoparticles on soil organisms: *In vitro* and soil experiments. *Sci Total Environ*, 2014, 473: 254–261
- 18 Zhang Y B, Ali S F, Dervishi E, et al. Cytotoxicity effects of graphene and single-wall carbon nanotubes in neural phaeochromocytoma-derived PC12 cells. *ACS Nano*, 2010, 4: 3181–3186
- 19 Kagan V E, Konduru N V, Feng W H, et al. Carbon nanotubes degraded by neutrophil myeloperoxidase induce less pulmonary inflammation. *Nat Nanotechnol*, 2010, 5: 354–359
- 20 Liu C W, Xiong F, Jia H Z, et al. Graphene-based anticancer nanosystem and its biosafety evaluation using a zebrafish model. *Biomacromolecules*, 2013, 14: 358–366
- 21 Torvela T, Uski O, Karhunen T, et al. Reference particles for toxicological studies of wood combustion: Formation, characteristics, and toxicity compared to those of real wood combustion particulate mass. *Chem Res Toxicol*, 2014, 27: 1516–1527
- 22 Yue H, Wei W, Yue Z G, et al. The role of the lateral dimension of graphene oxide in the regulation of cellular responses. *Biomaterials*, 2012, 33: 4013–4021
- 23 Zong L, Zhu B, Lu Z, et al. Nanopurification of silicon from 84% to 99.999% purity with a simple and scalable process. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 13473–13477
- 24 Itoh N, Santa T, Kato M. Rapid and mild purification method for nanoparticles from a dispersed solution using a monolithic silica disk. *J Chromatogr A*, 2015, 1404: 141–145
- 25 Lewinski N, Colvin V, Drezek R. Cytotoxicity of nanoparticles. *Small*, 2008, 4: 26–49
- 26 Leroueil P R, Berry S A, Duthie K, et al. Wide varieties of cationic nanoparticles induce defects in supported lipid bilayers. *Nano Lett*, 2008, 8: 420–424
- 27 Ruenaroengsak P, Tetley T D. Differential bioreactivity of neutral, cationic and anionic polystyrene nanoparticles with cells from the human alveolar compartment: Robust response of alveolar type 1 epithelial cells. *Part Fibre Toxicol*, 2015, 12: 19
- 28 Manshian B B, Moyano D F, Corthout N, et al. High-content imaging and gene expression analysis to study cell-nanomaterial interactions: The effect of surface hydrophobicity. *Biomaterials*, 2014, 35: 9941–9950
- 29 Wang Z, Ma G L, Zhang J, et al. Development of zwitterionic polymer-based doxorubicin conjugates: Tuning the surface charge to prolong the circulation and reduce toxicity. *Langmuir*, 2014, 30: 3764–3774
- 30 Manshian B B, Pfeiffer C, Garcia B, et al. High-content imaging and gene expression approaches to unravel the effect of surface functionality on cellular interactions of silver nanoparticles. *ACS Nano*, 2015, 9: 10431–10444
- 31 Wan J L, Wang J H, Liu T, et al. Surface chemistry but not aspect ratio mediates the biological toxicity of gold nanorods *in vitro* and *in vivo*. *Sci Rep*, 2015, 5: 16

- 32 Chou L Y T, Chan W C W. A strategy to assemble nanoparticles with polymers for mitigating cytotoxicity and enabling size tuning. *Nanomedicine*, 2011, 6: 767–775
- 33 Merhi M, Dombu C Y, Briant A, et al. Study of serum interaction with a cationic nanoparticle: Implications for *in vitro* endocytosis, cytotoxicity and genotoxicity. *Int J Pharm*, 2012, 423: 37–44
- 34 Corradi S, Gonzalez L, Thomassen L C J, et al. Influence of serum on *in situ* proliferation and genotoxicity in A549 human lung cells exposed to nanomaterials. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2012, 745: 21–27
- 35 Prasad R Y, Wallace K, Daniel K M, et al. Effect of treatment media on the agglomeration of titanium dioxide nanoparticles: Impact on genotoxicity, cellular interaction, and cell cycle. *ACS Nano*, 2013, 7: 1929–1942
- 36 Volker C, Kampken I, Boedicker C, et al. Toxicity of silver nanoparticles and ionic silver: Comparison of adverse effects and potential toxicity mechanisms in the freshwater clam *Sphaerium corneum*. *Nanotoxicology*, 2015, 9: 677–685
- 37 Jiao G Z, He X, Li X, et al. Limitations of MTT and CCK-8 assay for evaluation of graphene cytotoxicity. *RSC Adv*, 2015, 5: 53240–53244
- 38 Wang D, Zhu L, Chen J F, et al. Can graphene quantum dots cause DNA damage in cells. *Nanoscale*, 2015, 7: 9894–9901
- 39 Cronholm P, Karlsson H L, Hedberg J, et al. Intracellular uptake and toxicity of Ag and CuO nanoparticles: A comparison between nanoparticles and their corresponding metal ions. *Small*, 2013, 9: 970–982
- 40 Li Y P, Wu Q L, Zhao Y L, et al. Response of microRNAs to *in vitro* treatment with graphene oxide. *ACS Nano*, 2014, 8: 2100–2110
- 41 Edmund A R, Kambalapally S, Wilson T A, et al. Encapsulation of cadmium selenide quantum dots using a self-assembling nanoemulsion (SANE) reduces their *in vitro* toxicity. *Toxicol Vitro*, 2011, 25: 185–190
- 42 Kohli E, Han H Y, Zeman A D, et al. Formulations of biodegradable Nanogel carriers with 5'-triphosphates of nucleoside analogs that display a reduced cytotoxicity and enhanced drug activity. *J Control Release*, 2007, 121: 19–27
- 43 Urner M, Schlicker A, Z'Graggen B R, et al. Inflammatory response of lung macrophages and epithelial cells after exposure to redox active nanoparticles: Effect of solubility and antioxidant treatment. *Environ Sci Technol*, 2014, 48: 13960–13968
- 44 Shi Z, Niu Y, Wang Q, et al. Reduction of DNA damage induced by titanium dioxide nanoparticles through Nrf2 *in vitro* and *in vivo*. *Hazard Mater*, 2015, 298: 310–319
- 45 Worthington K L S, Adamcakova-Dodd A, Wongrakpanich A, et al. Chitosan coating of copper nanoparticles reduces *in vitro* toxicity and increases inflammation in the lung. *Nanotechnology*, 2013, 24: 10
- 46 Baber O, Jang M, Barber D, et al. Amorphous silica coatings on magnetic nanoparticles enhance stability and reduce toxicity to *in vitro* BEAS-2B cells. *Inhal Toxicol*, 2011, 23: 532–543
- 47 Chen Y, Hu X, Sun J, et al. Specific nanotoxicity of graphene oxide during zebrafish embryogenesis. *Nanotoxicology*, 2016, doi:10.3109/17435390.2015.1005032
- 48 Lan J Q, Gou N, Gao C, et al. Comparative and mechanistic genotoxicity assessment of nanomaterials via a quantitative toxicogenomics approach across multiple species. *Environ Sci Technol*, 2014, 48: 12937–12945
- 49 Calarco A, Bosetti M, Margarucci S, et al. The genotoxicity of PEI-based nanoparticles is reduced by acetylation of polyethylenimine amines in human primary cells. *Toxicol Lett*, 2013, 218: 10–17
- 50 Sotiriou G A, Watson C, Murdaugh K M, et al. Engineering safer-by-design silica-coated ZnO nanorods with reduced DNA damage potential. *Environ Sci Nano*, 2014, 1: 144–153
- 51 Kelly P M, Aberg C, Polo E, et al. Mapping protein binding sites on the biomolecular corona of nanoparticles. *Nat Nanotechnol*, 2015, 10: 472–479
- 52 Verano-Braga T, Miethling-Graff R, Wojdyla K, et al. Insights into the cellular response triggered by silver nanoparticles using quantitative proteomics. *ACS Nano*, 2014, 8: 2161–2175
- 53 Pisani C, Gaillard J C, Nouvel V, et al. High-throughput, quantitative assessment of the effects of low-dose silica nanoparticles on lung cells: Grasping complex toxicity with a great depth of field. *BMC Genomics*, 2015, 16: 14
- 54 Liu Z B, Liu Y F, Peng D M, et al. Hydroxylation of multi-walled carbon nanotubes reduces their cytotoxicity by limiting the activation of mitochondrial mediated apoptotic pathway. *J Mater Sci Mater Med*, 2014, 25: 1033–1044
- 55 Xia T A, Zhao Y, Sager T, et al. Decreased dissolution of ZnO by iron doping yields nanoparticles with reduced toxicity in the rodent lung and zebrafish embryos. *ACS Nano*, 2011, 5: 1223–1235
- 56 Lesniak A, Fenaroli F, Monopoli M P, et al. Effects of the presence or absence of a protein corona on silica nanoparticle uptake and impact on cells. *ACS Nano*, 2012, 6: 5845–5857
- 57 Wan S, Kelly P M, Mahon E, et al. The “sweet” side of the protein corona: Effects of glycosylation on nanoparticle-cell interactions. *ACS Nano*, 2015, 9: 2157–2166
- 58 Shim W, Paik M J, Nguyen D T, et al. Analysis of changes in gene expression and metabolic profiles induced by silica-coated magnetic nanoparticles. *ACS Nano*, 2012, 6: 7665–7680
- 59 Hu X, Ouyang S, Mu L, et al. Effects of graphene oxide and oxidized carbon nanotubes on the cellular division, microstructure, uptake, oxidative stress, and metabolic profiles. *Environ Sci Technol*, 2015, 49: 10825–10833
- 60 Hu X G, Mu L, Kang J, et al. Humic acid acts as a natural antidote of graphene by regulating nanomaterial translocation and metabolic fluxes *in vivo*. *Environ Sci Technol*, 2014, 48: 6919–6927

Review on attenuation of nanotoxicity and the mechanisms

REN ChaoXiu, HU XianGang & ZHOU QiXing

Key Laboratory of Pollution Processes and Environmental Criteria, Ministry of Education, College of Environmental Science and Engineering, Nankai University, Tianjin 300071, China

Nanoparticles (NPs) with excellent properties have been rapidly developed and applied in various fields such as phototherapy, early cancer diagnosis, drug carriers, electronic components, cosmetics, food additives, water treatment, and soil remediation. Humans could be directly exposed to these NPs via these applications. These NPs or NP-containing products could also be released into the environment, leading to potential environmental risks. Therefore, the environmental and health risks of nanomaterials urgently need to be assessed, especially for the development of control methodologies. Methods for control or regulation of nanomaterial risks are still in the developmental stages, and some knowledge gaps and ambiguities still exist. To address these knowledge gaps and to guarantee the sustainable development of nanotechnology, this review discusses the attenuation of nanotoxicity and mechanisms thereof. Physicochemical properties of NPs, such as size, purity, and surface properties (surface charge, hydrophilicity, and surface modification) influence their interactions with biological systems. Environmental conditions during the interaction of NPs with cells, such as exposure dose and time and reaction media, also affect nanotoxicity. Optimization of these physicochemical properties and environmental conditions is expected to aid the design of ideal NPs and control adverse effects of NPs. Nanotoxicity has been reported to be reduced by adjusting size, purity, surface properties (surface charge, hydrophilicity, and surface modification), exposure dose and time, and reaction media of NPs. Herein, the corresponding progress and challenges are also discussed individually. Moreover, this review elaborates on toxic mechanisms and attenuation of nanotoxicity involving five aspects: chemophysiological damage of cellular and subcellular structures, oxidative stress, genes, proteins, and metabolism. Understanding mechanisms underlying the interaction of NPs with biological systems would be conducive to the prediction of nanotoxicity and the design of experiments to attenuate this nanotoxicity. Currently, further studies need be conducted to explore NP uptake, absorption, distribution, interaction, and elimination in biological systems or cells. Globally, the methods of nanotoxicity attenuation remain immature, and well-corroborated methods are unavailable. Finally, perspectives on future research in nanotoxicity attenuation are proposed. An understanding of nanotoxicology and the development of related control methods affect multiple disciplines, including medicine, chemistry, physics, biology, and environmental science. Therefore, multidisciplinary experts need to urgently work together to ensure the sustainable development of nanotechnology.

nanoparticles (NPs), attenuation of toxicity, metabolism, protein, gene

doi: 10.1360/N972015-01145