

纳米技术的安全应用

——富硒纳米茶安全应用的研究

燕山大学材料学院高分子系 曲源 李青山

香港国际纳米技术应用协会 黄焯雄 曲少忠

纳米科技由于其广阔的应用前景,近几年得到了快速的发展,同时它也存在着很多未知因素及不确定因素,所以,为了使纳米科技真正造福人类,对纳米技术的安全应用的研究就极为重要。

1 纳米工业材料对生物影响与解决途径

目前,科学家正对工业急需的纳米材料如纳米二氧化钛(TiO_2)、二氧化硅(SiO_2)、碳纳米管、纳米铁粉和富勒烯等纳米物质对生物影响进行了初步研究,结果表明,这些不易降解的工业纳米材料在吸入后都会对肺脏引起一定损害。肺泡巨噬细胞具有吞噬、清除异物和保护肺的功能,是呼吸道的第一道防线。因此,研究巨噬细胞对纳米颗粒的清除功能,对预测纳米物质的毒性十分重要。Oberdster 等比较了大鼠肺泡巨噬细胞对相同质量、不同尺寸的 TiO_2 (20 和 250 nm) 粉末的清除机制,结果肺泡巨噬细胞对 250 nm 和 TiO_2 的清除半减期为 177 d; 对 20 nm 的 TiO_2 的清除半减期为 541 d, 这表明, 尺寸越小, 越难以被巨噬细胞清除, 巨噬细胞清除外来异物的能力降低, 其吞噬能力也会降低。Renwick 等在研究 29 nm 的超细 TiO_2 和 250 nm 的 TiO_2 颗粒对巨噬细胞株 (J774.2MF) 吞噬能力的影响时表明 29 nm 比 250 nm 的 TiO_2 颗粒对巨噬细胞的吞噬能力降低更明显。因此, 可以推测, 吸入的不易降解的, 纳米颗粒的粒径和数目是其造成肺损伤的关键因素之一。

解决方案是: 纳米工业材料毒性的修饰化学消除纳米材料的负面生物效应

对具有负面生物效应的纳米分子进行化学修饰, 在保持其功能特性的同时消除其毒性, 这方面的化学研究已经开始。比如富勒烯(C_{60}) 已经被广泛应用于癌症治疗和靶向药物输送等领域, 然而 C_{60} 的毒副作用限制了它在医疗上的应用。因此为了减少 C_{60} 对生物和环境的副作用, Sayes^[1] 等进行了体外细胞实验, 研究了人表皮纤维细胞 (HDF) 暴露于未

经衍生化的 C_{60} 和表面衍生化的 $\text{C}_{60}(\text{OH})_{24}$ 的半致死剂量。结果表明在相同条件下, 未经衍生化的 C_{60} 的半致死量为 $\text{LC}_{50} > 20 \text{ ppb}$; 而 $\text{C}_{60}(\text{OH})_{24}$ 的半致死量为 $\text{LC}_{50} > 5\,000\,000 \text{ ppb}$, 将富勒烯的纳米毒性降低了 100 000 倍。

而且 Sayes 还发现未经衍生化的 C_{60} 能够引起人表皮纤维细胞 (HDF) 和人肝癌细胞 (HepG2) 的细胞膜破裂, 乳酸脱氢酶的含量升高; 而 $\text{C}_{60}(\text{OH})_{24}$ 组, 细胞无明显变化。这是通过化学修饰降低纳米材料负面生物效应的第一个研究结果。我国也在致力于此方面的研究, 在开展纳米材料的生物效应 (如毒性) 研究的同时, 也开展纳米生物负面效应的反向应用研究, 把观察到的负面生物效应应用到纳米医学诊断和治疗技术上, 已经取得了一些初步的成果。

2 纳米医疗保健材料在生物医学中应用的安全研究

国内外已经在护肤品、抗癌靶向制剂、基因转载体中开展了相关安全应用的研究, 护肤方面纳米甲壳质及衍生物的应用, 被认为是安全的, 因为它在体内可降解为二氧化碳和水。而 C_{60} 等一些不易生物降解的材料的应用被持审慎态度, 目前最好采用甲壳质等易降解材料。

由于很多矿物材料不易降解, 加之纳米磁性材料在动物体内显示迅速团聚、堵塞血管报道之后, 科学家一般不主张矿物材料在生物中应用。但最近传来好消息, 硅纳米颗粒经尾静脉注入小白鼠体内后, 能进入小白鼠体内的各个器官, 包括通过血脑屏障, 进入大脑, 以及进入前列腺等普通药物不能进入的器官和组织。在注射硅纳米颗粒后的小白鼠尿液中, 发现进入细胞的这些纳米颗粒是无毒的, 只有当大量的颗粒进入细胞内时才影响细胞的生长。该研究表明, 即使经尾静脉将超过常规治疗用量的纳米颗粒注入小白鼠体内, 对小鼠进行长期毒



性实验的结果表明,小白鼠在注射颗粒1年半的时间内,虽然在电镜下部分脏器中可看到硅纳米颗粒的存在,但实验用小白鼠能像正常对照小白鼠一样正常生活和繁殖后代。在小白鼠连续传代的过程中,亲代鼠和子代鼠中没有发现明显的幼仔产出畸形,比较实验鼠和正常对照鼠的产仔率没有显著的区别。这些结果表明该项研究制备的硅纳米颗粒注射入体内后,不会影响机体的正常生长和繁殖后代,有可能作为一种安全有效的载体用于基因治疗。此项研究为纳米中药雄黄等矿物材料的应用带来希望。

3 富硒纳米茶安全应用的研究

富硒纳米茶为“秦皇岛市太极环纳米制品有限公司”研制的最新产品,是将各种富硒茶叶,采用纳米技术加工后制得。作为一种饮料,如果长期饮用,是否有不安全因素?为此,我们参照了药物的慢性毒性试验,对富硒纳米茶做了安全试验研究,现将试验结果报告如下:

3.1 试验样品

富硒纳米青茶 硒含量为 3.8 ppm
2002年6月10日研制 粒度:平均 150 nm
富硒纳米绿茶 硒含量为 3.9 ppm
2002年6月14日研制 粒度:平均 135 nm

3.2 实验动物

大白鼠,体重 160~180 g 左右,雌雄各半,天津动物饲养中心提供

3.3 实验方法

富硒纳米茶最大量每袋 5 g,一次一袋,一日三

次,按人平均体重 50 kg 计算,相当每次 0.1 g/kg。本实验给大白鼠的用量为人体的 10 倍,即 0.1 g/100 g,用少量水稀释后,给大白鼠灌胃,另设对照组,给等体积的常水,每组雌雄各 10 只。每日灌胃三次,其它喂养饲料照常进行,共灌胃八周。每二周计量一次体重,观察动物在实验过程中活动、毛色、粪便等情况并对异常情况及时记录。实验结束时取血测血常规(白细胞数、红细胞数、血小板数、网织红细胞数、血红蛋白含量),肾功能(尿素氮),肝功能(总蛋白、白蛋白、GPT、TTT)

3.4 测试方法

网织红细胞采用煌焦油兰法测定;血色素采用比色法测定;尿素氮采用脲酶法测定(分析仪);GPT 采用赖氏法测定;总蛋白采用双缩脲法测量;白蛋白采用溴甲酚绿法测定;TTT 采用麝香草酚法测定

3.5 实验结果与讨论

八周喂养期间,饲料平均日消耗量为 13.5±2.1 g/只,饮水量日平均为 35.9±3.2 ml/只,属正常范围;各组体重变化无明显区别,属正常体重增长。大鼠活动、毛色、粪便等情况均无异常变化(表 1)。

各种富硒纳米茶对大鼠的血常规亦无明显影响,均在正常生理范围之内(表 2)。

富硒纳米茶对肝、肾功能亦无显著影响,各生化指标均在正常生理范围之内(表 3)。

所以,富硒纳米茶在人用 10 倍条件下,给大白鼠饮用,喂养八周,对大白鼠的饮食、体重增长、血常规和肝、肾功能无明显影响。

富硒纳米茶通过胃肠吸收,提高了茶成分溶出度及生物利用度,加工时无污染、变性,保证了其安全性;茶的日用量每人均低于 15 g,按紫阳富硒茶含

(下转 P67)

表 1 各组大白鼠体重增长情况

	动物数(只)	实验前	二周	四周	六周	八周
富硒纳米绿茶	♂ 10	181.1±11.0	217.7±12.1	255.5±13.5	315.1±13.8	328.2±21.1
	♀ 10	162.2±9.5	183.2±13.6	221.6±20.1	241.7±20.3	249.3±19.2
富硒纳米青茶	♂ 10	186.1±8.1	222.4±10.1	264.1±15.3	329.4±25.1	341.3±39.1
	♀ 10	161.5±5.9	184.7±19.4	216.3±16.4	256.9±17.6	263.8±15.0
对照组	♂ 10	182.5±9.1	217.8±18.8	265.1±15.4	334.8±21.1	348.9±23.2
	♀ 10	157.4±6.9	193.0±11.3	215.5±16.4	252.7±11.8	267.9±13.6

X±S.D.g