

· 综述 ·

基于亚细胞损伤的纳米材料毒性研究进展

姚影, 陆杰, 唐萌*, 张婷*

环境医学工程教育部重点实验室, 东南大学公共卫生学院&苏州纳米科技协同创新中心, 江苏省生物材料与器件重点实验室, 江苏 南京 210009

[摘要] 纳米材料具有独特的理化、光学、电学及抗菌特性, 在生物医药领域具有潜在应用价值。随着纳米材料的广泛应用, 其生物安全性引起了研究者的关注。文章从纳米材料的特性出发, 阐述了纳米材料在亚细胞水平上对细胞核、线粒体、内质网和溶酶体等细胞器的毒性作用研究进展, 并对可能影响纳米材料亚细胞毒性的主要因素进行了归纳和讨论, 对深入认识纳米材料毒效应和进一步开展纳米材料毒性研究提供参考。

[关键词] 纳米材料; 毒性效应; 亚细胞结构; 结构功能损伤

[中图分类号] R318

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)03-430-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20190325

Understanding toxicity of nanoparticles based on subcellular level

Yao Ying, Lu Jie, Tang Meng*, Zhang Ting*

Key Laboratory of Environmental Medicine and Engineering, Ministry of Education; School of Public Health & Collaborative Innovation Center of Suzhou Nano Science and Technology, Southeast University; Jiangsu key Laboratory for Biomaterials and Devices, Southeast University, Nanjing 210009, China

[Abstract] Nanoparticles (NPs) have potential application in the field of biomedicine due to their unusual physicochemical, optical, and antibacterial properties. However, as particle size decreases, small size particles show increased toxicity. Meanwhile, their biosafety have attracted the attention of researchers. NPs interact with mammalian cells, and they can interfere with subcellular components, such as nuclei, mitochondria, endoplasmic reticulum and lysosomes, then causing apoptosis or necrosis. This brief review tries to summarize the toxicity effect of NPs on subcellular level, combining with the characteristics NPs.

[Key words] nanoparticles; toxic effects; subcellular structure; structural dysfunction

[Acta Univ Med Nanjing, 2019, 39(03):430-435]

随着纳米技术的迅速发展, 纳米材料应用于多个领域, 其暴露风险不断增加。纳米材料经呼吸、消化、皮肤、静脉注射等途径进入机体, 随血液循环到达各组织和器官^[1]。有研究资料显示, 经呼吸进入机体的纳米材料, 首先会在鼻腔、呼吸道和肺部大量积累, 随后会转移到肝、肾、心和脑等器官, 最终经肝、脾和肾等器官代谢后, 随粪便和尿液排出

体外^[2]; 经口进入机体的纳米材料, 首先在消化道壁中出现, 随后在肝、肾和脾等脏器中可以检测到, 最后随粪便和尿液排出体外, 其中消化道壁和粪便中含有大量未被吸收的纳米材料^[3]; 经皮肤进入机体的纳米材料, 会在皮肤中产生颗粒沉着^[4]; 静脉注射进入机体的纳米材料, 首先在肝、脾等网状器官中出现, 随后在心、肺、肾和脑中均可检测到, 最后经肝、脾和肾等器官的代谢作用后, 随粪便和尿液排出体外, 其中蓄积在脑的纳米材料很难被消除^[5]。进入体内的纳米材料与细胞相互作用, 跨过细胞膜进入胞内, 主要存在于线粒体、内质网、溶酶体进而引起细胞器结构和功能改变^[6-7], 从而影响细胞生

[基金项目] 国家自然科学基金(81673218, 31671034, 81473003, 81573186, 81302461, 81502783)。

*通信作者(Corresponding author), E-mail: tm@seu.edu.cn; zhangting@seu.edu.cn

长、诱导细胞凋亡和坏死。本文通过阐述目前纳米材料对细胞器结构和功能的影响,深入而全面认识纳米材料的毒性特征。

1 纳米材料

纳米材料指在三维空间中至少有一维处于1~100 nm范围内的材料^[8]。纳米材料具有独特的物理与化学特性,如小尺寸效应、宏观隧道效应、表面效应及量子效应^[9],改变了材料的力学、光学、电磁学等特性,这些特性会影响纳米材料进入细胞的方式,以及与细胞器之间的相互作用方式。Kuang等^[10]研究表明,纳米材料的尺寸越小,其单位质量浓度的数量浓度越高,比表面积越大,穿过细胞膜的数量越多。Kang等^[11]研究表明,纳米材料的表面性质影响其与细胞之间的相互作用,例如:细胞表面为带有负电荷的脂质双分子层,表面带正电荷的纳米材料更容易通过细胞膜进入细胞内。

2 纳米材料引起的细胞毒性表现及影响因素

纳米材料进入细胞,在一定作用时间和剂量下引起细胞毒性。细胞摄入纳米材料的量、时间和纳米材料自身的理化性质如尺寸、化学组成、表面化学等均是影响纳米材料细胞毒性的因素。不同类型纳米材料引起细胞损伤的毒性表现不同,不同类型纳米材料与不同类型细胞相互作用后,在一定剂量下引起细胞存活率降低、形态改变、增殖减慢或升高、分化、凋亡、坏死等^[12-15],主要通过损伤细胞膜或细胞器的结构,引起细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)升高、离子水平改变、抗氧化酶含量降低、线粒体膜电位升高、呼吸抑制、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成减少、内质网应激、DNA损伤等一系列毒性表现。

3 亚细胞结构与纳米材料引起的细胞毒性之间的关系

亚细胞结构指细胞膜、线粒体、中心体、高尔基体、内质网、溶酶体、细胞核等细胞结构,纳米材料损伤或杀死细胞是通过影响各细胞器的结构、功能、新陈代谢活动来实现。纳米材料尺寸小、表面活性高,易穿过细胞膜^[6],一方面可能对细胞膜造成损伤,另一方面与细胞器发生相互作用,影响细胞器的结构与功能。研究表明,碲化镉量子点(CdTe quantum dots, CdTe QDs)进入细胞后,在核周区聚集较多,释放的Cd²⁺可能扩散到细胞核内,引起核损伤^[16]。纳

米银(silver nanoparticles, Ag NPs)不仅能够诱导活性氧的产生,造成线粒体呼吸功能障碍^[17],而且还能够穿过细胞膜到达细胞核,与DNA相互作用^[18]。此外,磁性氧化铁纳米粒子(magnetic iron oxide nanoparticles, M-FeNPs)进入RAW264.7细胞内,引起线粒体功能障碍和内质网应激反应,诱导细胞自噬、凋亡^[19]。

4 纳米材料对亚细胞结构的生物效应及毒性表现

4.1 纳米颗粒的摄入及亚细胞分布

纳米材料穿过细胞膜的方式尚无定论,多数研究认为纳米材料主要通过吞噬作用穿过生物膜,进入细胞和细胞器内^[12]。也有研究表明,纳米材料可通过细胞的内吞作用和(或)生物膜上的孔隙、胞浆转运活性进入细胞及细胞器内^[20],与细胞内生物大分子发生相互作用,破坏生物膜和生物大分子的正常空间结构等^[12]。Peng等^[20]研究显示量子点(quantum dot, QD)首先通过细胞内吞作用穿过细胞膜,进入早期内涵体,然后QD能够从早期内涵体逃脱进入细胞质,再进一步转运进入晚期内涵体或溶酶体内,尺寸等因素决定纳米材料能否进入细胞核。

穿过细胞膜的纳米材料会分布在不同细胞器中,在细胞器中的分布部位不同会产生不同的生物学作用。Chu等^[21]研究表明进入细胞内的纳米二氧化硅(silicon dioxide nanoparticles, SiO₂)大多蓄积在具有膜包被的细胞器中,影响各细胞器正常的生理活动,少量纳米SiO₂被释放到细胞质中,但当SiO₂纳米材料聚集时,其在细胞质中的蓄积量会显著增加。由此可见,纳米材料的尺寸影响其在细胞内的分布。Peng等^[20]研究显示,粒径为2.7 nm和4.2 nm在水相中合成的量子点(aqueous synthesized-QD, aqQD)能够到达细胞核,粒径>9 nm的aqQD则不能到达细胞核,而是蓄积于细胞质内,这与Lusk等^[22]关于粒径<9 nm的纳米材料能够很容易进入细胞核,粒径>9 nm的纳米材料很难进入细胞核内的研究结果一致,进一步说明纳米材料的尺寸影响其在亚细胞中的分布。Zhu等^[23]研究结果显示,细胞内的石墨烯量子点(graphene quantum dot, GQD)(d=3.98 nm)主要分布于溶酶体和细胞质中,与Mrakovic等^[6]研究结果(20 nm的聚苯乙烯纳米粒主要分布于溶酶体)不一致,这种分布的差异可能与纳米材料的表面化学有一定关系。aqQD在细胞内主要分布于细胞核和细胞质内^[20],与Zhu等^[23]研究结果也不一致,进一步说明纳米材料的表面化学影响其在亚细胞内的

分布。

4.2 细胞膜

细胞膜的主要功能是防止细胞外物质自由进入细胞内,维持细胞内环境的相对稳定,使各种生化反应能够有序进行。纳米材料对细胞膜的毒性作用主要表现为损伤细胞膜的完整性,改变细胞膜的通透性^[24-25]。通过检测细胞培养液中乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的量可以反映细胞膜的受损程度。Zhang等^[26]用不同浓度(0~14 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 2.2 nm的硒化镉量子点(CdSe quantum dot, CdSe QD)孵育L929细胞24 h,结果显示实验组中LDH的量显著高于对照组,且随着染毒剂量增加,呈现出一定剂量依赖性关系。Cheng等^[14]研究者用不同浓度(20~80 pmol/L)的银纳米棒(gold nanorod core/silver shell nanostructure, AgNR)孵育成纤维细胞24 h,结果显示细胞膜结构的改变呈现一定剂量依赖性。与对照组成纤维细胞光滑的细胞膜相比较,20 pmol/L AgNR处理组的细胞膜明显粗糙化,40 pmol/L AgNR处理组的细胞膜呈现出多空结构,60 pmol/L和80 pmol/L AgNR处理组活细胞数减少,细胞膜呈现出严重皱缩损伤。随着染毒剂量的增加,除了细胞膜完整性被破坏,细胞膜表面的微绒毛量也随之减少,提示细胞摄取活动减弱,可能会出现供能不足。Cheng等^[14]进一步研究表明AgNR损伤成纤维细胞膜后,引起细胞膜通透性改变,允许钙流入细胞内并诱导细胞内钙超载,进一步诱导ROS过度产生和线粒体膜电位的改变,最终导致细胞凋亡。

4.3 细胞核

纳米材料能够穿过细胞膜到达细胞核^[18],对细胞核的影响主要是对遗传物质的影响,如破坏细胞核形态、损伤DNA、影响基因表达^[12]。赵兴强等^[12]用不同粒径(15 nm、30 nm、60 nm)50 mg/mL的纳米SiO₂刺激人支气管上皮细胞(imortalized human bronchial epithelium cell, BEAS-2B)24 h后,观察其对细胞核的影响,发现细胞核肿胀,染色质边集,粒径越小的纳米颗粒越靠近细胞核边缘,部分侵蚀细胞核膜,细胞核碎裂、溶解,细胞坏死。进一步用荧光显微镜观察,可见DNA荧光拖尾现象,说明存在DNA损伤;Kumar等^[15]研究也表明纳米二氧化钛(titanium-dioxide nanoparticle, TiO₂ NP)能够造成染色体和DNA损伤,通过上调Bax/Bcl-2比值、线粒体膜电位的损失和细胞色素C的释放诱导细胞凋亡;Ahamed等^[27]研究显示,Ag纳米材料诱导P53蛋白表

达上调、DNA双链断裂和细胞凋亡,与上述研究结论一致。Pasquali等^[28]研究表明,量子点进入细胞内通过调节几个关键的核基因如TOM5和FKSI,引起细胞内活性氧水平增加,还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽比值降低,耗氧量降低,影响线粒体形态和功能,影响细胞生长。

4.4 线粒体

纳米材料引起的线粒体毒性包括形态改变、ROS产生增加、钙水平变化、线粒体膜电位损失、抑制各种酶的活性、抑制电子传递链、抑制细胞呼吸、减少ATP合成等^[29-30],引起供能不足,影响细胞活力。Nguyen等^[29]发现CdTe-QD引起HepG₂细胞线粒体肿胀、线粒体膜电位损失和细胞内钙水平增加,通过诱导电子传递链中酶的数量和活性变化抑制线粒体氧化磷酸化的过程,抑制呼吸作用,降低ATP合成,这与Maurer等^[30]的研究结果:纳米Ag引起线粒体膜电位损失、抑制参与氧化磷酸化酶的活性、改变细胞内钙水平等一致。Dong等^[17]发现牛血清白蛋白包被的银纳米簇(silver metal nanocluster coated by bovine serum albumin, Ag-BSA NC)引起线粒体功能障碍主要是通过诱导线粒体膜通透性的转换(mitochondrial membrane permeability transition, MPT)和诱导ROS的产生,破坏线粒体呼吸链,线粒体呼吸功能被破坏,造成氧化磷酸化障碍,ATP合成不足,细胞活力降低。Paesano等^[31]发现低剂量硫化镉量子点(CdS quantum dot, CdS-QD)未造成线粒体DNA明显损伤,应激引起ROS生成增加,激活线粒体介导的内源性凋亡通路,诱导以细胞凋亡为主的细胞死亡发生,在此过程中,线粒体膜电位丧失,线粒体合成ATP功能障碍^[32],造成细胞功能不足。

4.5 内质网

纳米材料引起内质网的变化包括形态改变、功能紊乱、内质网应激反应等^[33],如内质网肿胀、代谢紊乱、蛋白质的错误折叠、蛋白质的合成增加或减少等^[10]。Yu等^[33]研究显示纳米TiO₂引起小鼠肺细胞内质网肿胀、破裂,Grp78/Bip、CHOP和IRE-1a等内质网应激相关蛋白的表达水平增加,且与其摄入纳米TiO₂的量呈现一定剂量依赖性关系。内质网应激被认为是纳米材料引起细胞毒性的早期敏感指标之一,Chen等^[34]研究发现当用120 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的氧化锌纳米材料(Zinc oxide nanoparticle, ZnO NP)孵育人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)时,CCK-8的检测结果显示没有明显细胞毒性,通过实时荧光定量PCR技术检测xbp-1s

mRNA的水平来确定内质网应激的水平,在此染毒剂量下,xbp-1s mRNA在8 h的表达量高于4 h和12 h,这意味着内质网应激在这一时间点处于最高水平,而此时尚未有明显的细胞毒性。Yu等^[35]研究显示纳米TiO₂进入细胞后诱导内质网应激反应,用50、100 μg/mL的纳米TiO₂处理人支气管上皮细胞(human bronchial epithelial cells, 16HBE14o-)24 h、48 h后,各实验组人支气管上皮细胞内质网应激相关蛋白(Grp78/Bip、IRE-1α、CHOP、phospho-IRE-1α)表达增加,用100 μg/mL的纳米TiO₂处理细胞48 h后,内质网应激标志性蛋白的比值phospho-IRE-1α/IRE-1α与对照组相比显著增加;内质网应激抑制剂牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)能够减轻细胞毒性,这表明纳米TiO₂可以通过内质网应激途径产生细胞毒性^[35]。Park等^[19]研究结果显示磁性氧化铁纳米材料处理RAW264.7细胞,引起活性氧生成增加、线粒体功能障碍、内质网应激等,导致细胞自噬和凋亡,这一结果说明内质网应激参与纳米材料引发的细胞自噬过程。Simard等^[36]研究表明,纳米银诱导人单核细胞株THP-1细胞内质网应激,且纳米银通过内质网应激途径对靶器官造成的损伤是永久性的^[37]。这些研究表明,内质网应激在纳米材料引起细胞毒性反应中发挥作用。

4.6 溶酶体

纳米材料主要通过被动扩散或内吞作用进入溶酶体,引起溶酶体结构改变^[38]。Condello等^[38]研究显示,ZnO纳米材料主要通过内吞作用进入溶酶体内,在与酸性环境相互作用过程中,造成溶酶体形态损伤,释放出大量Zn²⁺,进入胞质内的Zn²⁺部分被线粒体捕获,触发ROS产生,引起线粒体功能障碍和细胞凋亡。Wang等^[39]研究表明纳米硅通过损伤溶酶体超微结构,增加膜通透性,下调溶酶体蛋白酶和组织蛋白酶B的表达来损害溶酶体功能,肝细胞中Si纳米材料通过损伤溶酶体来抑制自噬体降解,引起自噬功能障碍。

4.7 其他

纳米材料作用于核糖体造成蛋白质合成障碍。Pizzoe等^[40]研究显示,纳米金(aurum nanoparticle, Au NP)进入细胞内,造成核糖体相关蛋白和(或)酶的失活,引起核糖体功能障碍,蛋白质合成困难。赵光强等^[12]研究表明,SiO₂纳米材料造成核糖体结构改变,可能从粗面内质网上脱落。

高尔基体是真核细胞中内膜系统的组成之一,是由光面膜组成的囊泡系统,主要功能是对蛋白质

的加工、分类、包装和运输。纳米材料进入细胞之后,主要引起高尔基体形态改变,如高尔基体扩张、结构不清,甚至呈块状脱落^[12]。高尔基体的结构改变会对其功能造成一定影响,蛋白质的加工、修饰和运输会出现障碍。

5 总结

纳米材料与细胞间相互作用是一个复杂的生物学过程,一方面纳米材料与细胞之间的相互作用受自身理化性质的影响,纳米材料的理化性质影响材料被细胞的摄取方式、在细胞内的分布以及代谢和降解过程。了解纳米材料作用细胞的方式有利于设计出适合做药物载体的生物纳米材料,使其能够将有治疗作用的药物直接输送到靶细胞内的作用位点,提高靶向给药的治疗效率。另一方面进入细胞内的纳米材料改变细胞器的结构和功能,影响细胞正常的生物学功能,引起细胞结构和功能障碍,这些最终对纳米材料引起的毒性大小和阈剂量产生影响。

目前,在亚细胞水平上关于纳米材料毒理学的研究仍处于起步阶段,仍有许多问题有待研究者解答。纳米材料进入细胞后理化性质是否会发生改变,通过细胞膜和细胞器膜的方式是否相同,影响其在某一个细胞器内聚集的主要因素是什么?在亚细胞水平上,低毒、靶向、高效的纳米材料如何设计?通过深入研究纳米材料的特性与其引起的亚细胞损伤之间的关系,以及通过合理优化纳米材料的性质,设计出毒性低,生物安全性高的纳米材料对于纳米材料的生物医学应用具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Tsoi KM, Macparland SA, Ma XZ, et al. Mechanism of hard-nanomaterial clearance by the liver[J]. *Nat Mater*, 2016, 15(11):1212-1221
- [2] 文若曦,江桂斌,周鑫. 纳米银颗粒在大鼠中的生物富集行为研究[D]. 合肥:中国科学技术大学,2016
- [3] 邵二磊,吴明昊. 防晒霜中纳米氧化锌和氧化钛在小鼠体内的代谢分布及口服毒性研究[D]. 上海:上海大学,2015
- [4] Wen R, Yang X, Hu L, et al. Brain-targeted distribution and high retention of silver by chronic intranasal instillation of silver nanoparticles and ions in sprague-dawley rats[J]. *J Appl Toxicol*, 2016, 36(3):445-453
- [5] 郝佳丽,刘庄. 二维金属硫化物纳米材料在小鼠体内的分布,代谢及毒理学研究[D]. 苏州:苏州大学,2016
- [6] Mrakovcic M, Absenger M, Riedel R, et al. Assessment of

- long-term effects of nanoparticles in a microcarrier cell culture system[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56791
- [7] Zhang T, Hu YY, Tang M, et al. Liver toxicity of cadmium telluride quantum dots (CdTe QDs) due to oxidative stress *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 23279–23299
- [8] 孙小怡, 李艳博, 郭彩霞. 纳米材料诱导肺部疾病及其机制研究进展[J]. *天津医药*, 2016, 44(11): 1400–1404
- [9] 应佳丽, 张婷, 唐萌. 金属氧化物纳米材料对L02细胞和Hep G2细胞毒性预测模型的构建[J]. *环境与职业医学*, 2016, 33(3): 209–214
- [10] Kuang H, Yang P, Yang L, et al. Size dependent effect of ZnO nanoparticles on endoplasmic reticulum stress signaling pathway in murine liver [J]. *J Hazard Mater*, 2016, 317: 119–126
- [11] Kang H, Mintri S, Menon AV, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of theranostic nanoparticles [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(45): 18848–18862
- [12] 赵光强, 黄云超, 李光剑, 等. 纳米二氧化硅在人支气管上皮细胞内的亚细胞分布和遗传毒性[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(3): 117–124
- [13] 夏阳, 陈慧敏, 胡姝颖, 等. 联合应用纳米金和磷酸钙骨水泥支架促进牙髓干细胞的增殖和成骨分化[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(5): 590–594
- [14] Cheng XL, Zhang WQ, Ji YL, et al. Revealing silver cytotoxicity using Au nanorods/Ag shell nanostructures: disrupting cell membrane and causing apoptosis through oxidative damage [J]. *RSC*, 2013, 3: 2296–2305
- [15] Kumar S, Meena R, Paulraj R. Role of macrophage (M1 and M2) in titanium-dioxide nanoparticle-induced oxidative stress and inflammatory response in rat [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2016, 180(7): 1257–1275
- [16] Su Y, Hu M, Fan C, et al. The cytotoxicity of CdTe quantum dots and the relative contributions from released Cadmium ions and nanoparticle properties [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(18): 4829–4834
- [17] Dong P, Li JH, Xu SP, et al. Mitochondrial dysfunction induced by ultra-small silver nanoclusters with a distinct toxic mechanism [J]. *J Hazard Mater*, 2016, 308: 139–148
- [18] de Lima R, Seabra AB, Duran N. Silver nanoparticles: a brief review of cytotoxicity and genotoxicity of chemically and biogenically synthesized nanoparticles [J]. *J Appl Toxicol*, 2012, 32(11): 867–879
- [19] Park EJ, Choi DH, Kim Y, et al. Magnetic iron oxide nanoparticles induce autophagy preceding apoptosis through mitochondrial damage and ER stress in RAW264.7 cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2014, 28(8): 1402–1412
- [20] Peng F, Su YY, Zhong YL, et al. Subcellular distribution and cellular self-repair ability of fluorescent quantum dots emitting in the visible to near-infrared region [J]. *Nanotechnology*, 2017, 28(4): 045101
- [21] Chu ZQ, Huang YJ, Tao Q, et al. Cellular uptake, evolution, and excretion of silica nanoparticles in human cells [J]. *Nanoscale*, 2011, 3(8): 3291–3299
- [22] Lusk CP, Blobel G, King MC. Highway to the inner nuclear membrane: rules for the road [J]. *Nature Rev Material*, 2007, 8: 414–420
- [23] Zhu SJ, Zhou N, Hao ZY, et al. Photoluminescent graphene quantum dots for *in vitro* and *in vivo* bioimaging using long wavelength emission [J]. *RSC Adv*, 2015, 5(49): 39399–39403
- [24] Soriano GB, Oliveira RD, Camilo FF, et al. Interaction of non-aqueous dispersions of Silver nanoparticles with cellular membrane models [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2017, 496: 111–117
- [25] McShan D, Ray PC, Yu H. Molecular toxicity mechanism of nanosilver [J]. *J Food Drug Anal*, 2014, 22(1): 116–127
- [26] Zhang T, Wang YQ, Kong L, et al. Threshold dose of three types of quantum dots (QDs) induces oxidative stress triggers DNA damage and apoptosis in mouse fibroblast L929 cells [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(10): 13435–13454
- [27] Ahamed M, Karns M, Goodson M, et al. DNA damage response to different surface chemistry of Silver nanoparticles in mammalian cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 233(3): 404–410
- [28] Pasquali F, Agrimonti C, Pagano L, et al. Nucleo-mitochondrial interaction of yeast in response to cadmium sulfide quantum dot exposure [J]. *J Hazard Mater*, 2017, 324 (Pt B): 744–752
- [29] Nguyen KC, Rippstein P, Tayabali AF, et al. Mitochondrial toxicity of cadmium telluride quantum dot nanoparticles in mammalian hepatocytes [J]. *Toxicol Sci*, 2015, 146(1): 31–42
- [30] Maurer LL, Meyer JN. A systematic review of evidence for silver nanoparticle-induced mitochondrial toxicity [J]. *Environ Sci: Nano*, 2016, 3(2): 311–322
- [31] Paesano L, Perotti A, Buschini A, et al. Markers for toxicity to HepG₂ exposed to Cadmium sulphide quantum dots; damage to mitochondria [J]. *Toxicology*, 2016, 374(1): 18–28
- [32] Song B, Zhou T, Yang WL, et al. Contribution of oxidative stress to TiO₂ nanoparticle-induced toxicity [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 48: 130–140
- [33] Yu KN, Sung JH, Lee S, et al. Inhalation of titanium dioxide induces endoplasmic reticulum stress-mediated au-

- tophagy and inflammation in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2015, 85: 106-113
- [34] Chen R, Huo LL, Shi XF, et al. Endoplasmic reticulum stress induced by Zinc oxide nanoparticles is an earlier biomarker for nanotoxicological evaluation [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(3): 2562-2574
- [35] Yu KN, Chang SH, Park SJ, et al. Titanium dioxide nanoparticles induce endoplasmic reticulum stress-mediated autophagic cell death via mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane disruption in normal lung cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131208
- [36] Simard JC, Vallieres F, De Liz RA, et al. Silver nanoparticles induce degradation of the endoplasmic reticulum stress sensor activating transcription factor-6 leading to activation of the NLRP-3 inflammasome [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(9): 5926-5939
- [37] Chen R, Zhao L, Bai R, et al. Silver nanoparticles induced oxidative and endoplasmic reticulum stresses in mouse tissues: implications for the development of acute toxicity after intravenous administration [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2016, 5(2): 602-608
- [38] Condello M, De Berardis B, Ammendolia MG, et al. ZnO nanoparticle tracking from uptake to genotoxic damage in human colon carcinoma cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, 35: 169-179
- [39] Wang J, Yu YB, Lu K, et al. Silica nanoparticles induce autophagy dysfunction via lysosomal impairment and inhibition of autophagosome degradation in hepatocytes [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 809-825
- [40] Pizzo E, Di Maro A. A new age for biomedical applications of ribosome inactivating proteins (RIPs): from bioconjugate to nanoconstructs [J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23: 54

[收稿日期] 2017-08-16



欢迎关注本刊微博、微信公众号!