

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/6232863>

Influence of intranasal instilled titanium dioxide nanoparticles on monoaminergic neurotransmitters of female mice at different exposure time

Article in *Zhonghua yu fang yi xue za zhi* [Chinese journal of preventive medicine] · April 2007

Source: PubMed

CITATIONS

23

READS

122

9 authors, including:



Yu-Feng Li

Chinese Academy of Sciences

97 PUBLICATIONS 4,008 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Chunying Chen

Chinese Academy of Sciences

384 PUBLICATIONS 15,888 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Study on the mechanism of biological effect and safety of selected industrial and biomedical nanomaterials [View project](#)



PETER-NANOSCALE [View project](#)

二氧化钛纳米材料的环境健康和生态毒理效应

王江雪^{1,2}, 李炜¹, 刘颖¹, 劳芳¹, 陈春英^{1,*}, 樊瑜波²

1. 国家纳米科学中心-中国科学院高能物理研究所纳米生物效应与安全性联合实验室, 北京 100080

2. 北京航空航天大学生物工程系, 北京 100083

摘要: 伴随着纳米科技的迅猛发展, 各式各样的纳米材料被开发和生产出来, 逐步进入到周围环境及生命体中, 纳米材料的生物安全性和生态毒理学问题已引起了社会各界的普遍关注。纳米二氧化钛(TiO_2)因具有良好的光催化特性、耐化学腐蚀性和热稳定性, 而被广泛应用于涂料、废水处理、杀菌、化妆品、食品添加剂和生物医用陶瓷材料等与日常生活紧密相关的领域, 因此, 其将不可避免地进入环境和生态系统中引起相应的生物学效应(毒理学)。论文从流行病学调查和实验研究两方面出发, 综述了纳米 TiO_2 对生物体(皮肤、肺、肝、肾和脑)、细胞(细胞膜、细胞生长和凋亡)和生态系统的影响, 探讨了其毒性产生的可能机制。希望今后进一步加强对纳米 TiO_2 的环境健康和生态毒性研究, 以建立纳米 TiO_2 的环境健康安全暴露评价体系, 促进纳米技术的健康、安全和可持续发展。

关键词: 纳米材料; 纳米二氧化钛; 环境健康; 生态毒理; 活性氧

文章编号: 1673-5897(2008)2-105-09

中图分类号: TB383, X171.5, X18

文献标识码: A

Environmental Health and Ecotoxicological Effect of Titanium Dioxide Nanomaterials

WANG Jiang-xue^{1,2}, LI Wei¹, LIU Ying¹, LAO Fang¹, CHEN Chun-ying^{1,*}, FAN Yu-bo²

1. Laboratory for Bio-Environmental Effects of Nanomaterials and Nanosafety, National Center for NanoScience and Technology - Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080

2. Bioengineering Department, Beihang University, Beijing 100083

Received 3 November 2007

accepted 25 December 2007

Abstract: With the rapid development of nanotechnology, many kinds of nanomaterials are manufactured and used in each field. They tend to enter the environment and life system. The problem of bio-environmental effects of nanomaterials and nanosafety has raised increasing concerns among many scientists and governments. Nanoscale titanium dioxide (TiO_2), a noncombustible and odorless white powder, was widely used in the fields of paints, waste water treatment, sterilization, cosmetics, food additive, and bio-medical ceramic materials, etc., because of its inherent advantages of the photocatalysis, anticorrosion and high stability. Therefore, it is unavoidable for nanoscale TiO_2 to enter the environment and ecological system and to induce the potential biological effects (nanotoxicology). In this paper, based on the past epidemiology researches and laboratory studies, the influences of nanoscale TiO_2 on the organisms (skin, lung, liver, kidney and brain), the cells (cell membrane, cell growth and apoptosis) and the ecological system were reviewed, and the mechanisms for these toxicities were discussed. It is advised to enhance studies on the environmental health and ecotoxicology of nanoscale TiO_2 to help to establish the evaluation system and standards of safe exposure for nanoscale TiO_2 , and to promote the healthy, safe and persistent development of nanoscience and nanotechnology.

Keywords: nanomaterials; nanoscale TiO_2 ; environmental health; ecotoxicology; reactive oxygen species

收稿日期: 2007-11-03 录用日期: 2007-12-25

基金项目: 国家自然科学基金“十五”重大项目 (No. 10490180); 科技部 973 资助项目 (No. 2006CB705603)

作者简介: 王江雪 (1978—), 女, 博士后; * 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: chenchy@nanoctr.cn

20 世纪 80 年代末、90 年代初发展起来的纳米科技, 带动了种类繁多的纳米材料的开发和纳米产品的上市. 科学家预言纳米科技的发展将会为社会带来极大的市场和经济效益, 促进信息传输、先进材料制造、能源的充分利用、生物技术和疾病的诊断和治疗等(白春礼, 2001). 纳米材料由于尺寸较小, 化学构成和表面结构特殊, 因此具有一系列不同于传统材料的特殊的物理化学性质(如小尺寸效应、大比表面积、高的表面界面效应、量子尺寸效应和量子隧道效应等). 目前, 纳米材料已广泛应用于医药、电子、能源、信息、农业、航空航天及材料等领域, 并渗透于人类生存的周围环境和生态系统当中. 纳米材料自身特殊的性质使得它们容易与生物体中的组织(器官)、细胞、细胞器、蛋白质和生物大分子等相互作用, 可能造成细胞和组织的功能异常, 进而对生物体健康带来影响. 因此, 纳米科技的迅速发展和纳米材料的广泛应用是否会给周围的生活环境带来污染, 是否会对生物体的健康产生影响, 是否会对生态环境造成破坏等一系列问题引起了各国科学家和政府部门的广泛关注(Colvin, 2003; Rice, 2003; The Royal Society & the Royal Academy of Engineering, 2004; 赵宇亮, 2007). 对纳米材料的生物安全性进行评价已成为当务之急.

目前一些以应用为目的的具有一定形状和性质的纳米材料被陆续生产出来, 如碳纳米管(CNTs)、富勒烯(Fullerene)、量子点(QDs)和金属氧化物(二氧化钛和氧化锌)等, 其中纳米二氧化钛(TiO_2)是应用最为广泛的纳米材料之一.

1 纳米 TiO_2 的性质及应用

纳米 TiO_2 是一种重要的半导体金属氧化物, 通常存在 3 种晶体形式: 锐钛矿型(Anatase)、金红石型(Rutile)和板钛矿型(Brookite), 其中应用最为广泛的是锐钛矿型和金红石型. TiO_2 本身为 N 型半导体, 具有很强的吸收和散射紫外线的的能力, 无刺激性. 由于具有良好的光学催化特性、耐化学腐蚀性和热稳定性, 目前已被大量开发生产, 广泛用于涂料、汽车油漆、造纸、废水处理、杀菌、太阳能电池、食品添加剂、化妆品、生物医用陶瓷材料等与人们日常生活息息相关的行业. 纳米 TiO_2 被认为是面向 21 世纪的新材料、新产品. 下面将简要介绍纳米 TiO_2 在相关行业中的应用.

1.1 化妆品行业

纳米 TiO_2 既能吸收和散射紫外线(波长 200~400nm), 又能透过可见光, 色相好和色谱广, 加之可以随意着色, 价格便宜, 且刺激性小, 因此成为防晒系列化妆品行业中最重要和用量最大的无机添加剂. 纳米 TiO_2 的粒径很小, 没有遮盖力, 又被称为透明二氧化钛, 用其制造的护肤霜膏体细腻, 具有自然肌肤感觉. 一般认为, 在化妆品中添加 0.5%~1% 光活性较低的金红石型纳米 TiO_2 , 即可充分屏蔽紫外线, 抗菌保健, 防衰老.

TiO_2 颗粒本身为极性粒子, 在非极性介质中分散性不好, 在极性介质中容易团聚, 降低 TiO_2 的紫外线吸收能力. 如果在纳米 TiO_2 表面包覆一层无机物(氧化铝或氧化硅)可以降低其光催化能力, 减少颗粒表面的有害基团对皮肤的刺激; 若包覆一层有机物, 则可增加纳米 TiO_2 在不同介质中的分散性, 有益于纳米 TiO_2 在防晒化妆品中的应用(Stiller *et al.*, 2004; 徐存英等, 2004).

1.2 废水处理和空气净化

纳米 TiO_2 可将水中的烃类、卤代物、羧酸、表面活性剂、染料、含氮有机物、有机磷杀虫剂等较快地氧化为 CO_2 和 H_2O 等无害物质(张梅等, 2000; Fotiadis *et al.*, 2007), 是饮用水及工业污水深度处理中很有前途的水处理技术.

在暖气、空调和制冷系统中加入纳米 TiO_2 能够消灭、分解或清除室内装饰材料释放的甲醛、氨气和苯等以及大气环境中常见的氮氧化物和硫氧化物, 有效净化室内空气, 促进人体健康(Yang *et al.*, 2007).

1.3 杀菌作用

环境中存在着各种对人体有害的微生物, 纳米 TiO_2 的独特光学催化性能可充分抑制或杀灭病原菌和毒素. 超细 TiO_2 能杀灭血清型 *S. mutans* 株 AHT、仓鼠属链球菌 SH-6、鼠属链球菌 AH-6、FA-1 和粘性放线菌 ATCC-19246 等多种细菌和病毒. 实验表明, 纳米 TiO_2 对埃希氏菌属、绿脓杆菌、大肠杆菌、葡萄状球菌、沙门氏菌、芽枝菌和曲霉菌等也具有很强的杀灭能力(Kikuchi *et al.*, 1997; 郭世宜等, 2004). 因此, 利用纳米 TiO_2 可以制造高级抗菌自洁性卫生陶瓷、地板砖、餐具、玻璃、高档涂料和塑料等.

1.4 食品添加剂

锐钛矿型纳米 TiO_2 具有优异的遮光性和出色的分散性, 经超微化处理及去除杂质后可作为糖果、胶囊、片剂、牙膏以及口红等产品中的添加剂. 美国食品和药品监督管理局食品检验中心早已正式批准纳米 TiO_2 可以被用于食品添加剂 (FDA, 1996), 中国卫生部也已正式公布 TiO_2 可用于食品着色剂 (卫生部食品卫生监督检验所, 2001).

1.5 纺织和造纸

锐钛矿型纳米 TiO_2 粉体的光化学活性较高, 具有良好的电荷转移和电磁屏蔽能力, 是化学纤维良好的消光材料. 在纺织品中添加纳米 TiO_2 可提高化纤的韧性, 使织物具有屏蔽紫外线、吸收红外线、杀菌保健、自清洁或保暖等许多功能 (Daoud *et al.*, 2004; Yuranova *et al.*, 2006). 纳米 TiO_2 应用在造纸行业中, 可增加纸张的不透明度、白度、光泽度和强度.

1.6 生物医用材料

纳米粒子由于具有很好的强度、韧性和超塑性, 使得其在组织修复和再生工程领域受到了特殊的关注, 被广泛用于整形外科、骨、心血管和神经系统的修复等研究. 采用等离子体喷涂、等离子注入和化学气相沉积等技术在传统的生物医用材料表面制备纳米氧化物 (如 TiO_2 、 Al_2O_3) 涂层, 可以增进植入体的表面活性、血液相容性和抗生理腐蚀能力. Cui 等 (2005) 采用烧结法在钛基合金表面合成了表面光洁的纳米 TiO_2 (50~90nm) 涂层, 并在模拟体液中初步检测了纳米 TiO_2 /钛合金的生物相容性, 7 天后发现在涂层表面有钙磷盐状物质沉积, 且 Ca/P 的原子数之比为 1.6, 与生物可降解的羟基磷灰石和骨的组成相似, 说明纳米 TiO_2 /钛合金具有较好的生物相容性.

此外, 纳米 TiO_2 还具有十分宝贵的颜色效应, 当与铝粉颜料或云母珠光颜料合用时, 能使汽车面漆产生丰富而神秘的色彩效应, 深受汽车配色专家的喜爱. 纳米 TiO_2 还广泛用于国防、航天、电子和仪器仪表等工业中. 日本和美国等科学家认为纳米 TiO_2 有可能成为 21 世纪利用太阳能净化环境的理想选择.

2 纳米 TiO_2 的安全性研究

纳米 TiO_2 的大量生产及其在各个领域中的广

泛研究和应用, 使得越来越多的研究者、生产者和消费者都不可避免地大量接触纳米 TiO_2 . 纳米 TiO_2 可以通过多种途径如空气、水、土壤、废物处理、食物链等方式进入环境及生物体, 其产生的环境健康及生态毒理效应值得关注. 事实上, 对纳米 TiO_2 的安全性目前还没有进行过全面评价. 下面将从生物体和生态系统两个方面进行评价.

2.1 纳米 TiO_2 对生物体的影响

2.1.1 流行病学研究

流行病学研究表明人类的发病率和死亡率与生活环境大气颗粒物浓度和颗粒物尺寸密切相关, 尤其是与小尺寸颗粒物 ($\text{PM}_{2.5}$) 的浓度密切相关 (Pope, 2000). Boffetta 等 (2004) 对欧洲的 11 个生产 TiO_2 的工厂工人进行流行病学调查发现, 男性当中因肺癌引起的标准死亡率达 1.23, 明显高于因其它疾病引起的死亡率. 但是, 随着暴露时间的延长和累积暴露量的增加, 并没有发现工人的肺癌死亡率增加. 同样, Hext 等 (2005) 对北美洲 4 个 TiO_2 生产工厂中的 5713 名工人调查结果表明, 工作在一线 (进行 TiO_2 的包装、微粉化和内部循环工作) 的工人由肺癌引起的死亡率与未大量暴露在 TiO_2 粉尘中工人的肺癌死亡率没有明显差别, 即 TiO_2 暴露与肺癌发生没有明显的相关性, 长期暴露于 TiO_2 粉尘可能不会提高工人肺癌的发病率. 然而国际癌症研究委员会通过研究颜料级的纳米 TiO_2 粉体对实验动物肺部功能的影响, 证明纳米 TiO_2 是一种致癌级别为 Group 2B 的致癌物质 (Baan, 2006). 因此纳米 TiO_2 是否可能导致癌症, 目前尚存在争议.

2.1.2 纳米 TiO_2 的皮肤渗透性

皮肤可以阻挡外源性物质的入侵, 是保护机体的重要屏障系统. 对于纳米颗粒, 采用一定的处理方式增加它们的脂/水分配系数后, 完全有可能通过简单的扩散或渗透方式穿过皮肤进入体内.

纳米 TiO_2 被广泛用于防晒系列化妆品中, 它们是否能够穿过皮肤的表皮进入皮下组织呢? Lademann 等 (1999) 采用光谱分析法在皮肤的毛囊角质层和毛乳头处检测到少量的纳米 TiO_2 , 占化妆品涂抹总量的不到 1%, 但在表皮深层未检测到. 然而 Menzel 等 (2004) 利用猪的背部皮肤研究了纳米 TiO_2 的皮肤渗透性, 发现涂抹 8h 后, 纳米

TiO₂ 可以穿过皮肤的角质层(Corneum)进入到表皮下的颗粒层(Stratum granulosum),并且利用扫描透射显微镜(STIM)和二次电子成像(SEI)技术观察到 TiO₂ 纳米颗粒是通过皮肤细胞间的空隙(Intercellular space)进入皮下的颗粒层而非通过毛囊孔。可以看出,目前关于纳米 TiO₂ 皮肤渗透性问题还存在争议,研究结果不一致可能与样品制备方法及所用仪器分析灵敏度有关。

2.1.3 纳米 TiO₂ 对肺部的损伤

肺脏是环境中有害物质在体内代谢的重要器官之一。纳米 TiO₂ 的粒径较小,吸入后很容易沉积于肺中,引起相应的病理损伤和炎症反应。Bermudez 等(2004)将小鼠、大鼠和豚鼠暴露在 10mg·m⁻³ 的超细 TiO₂ (21nm)粉尘中,发现 TiO₂ 颗粒在 3 种实验动物肺内的沉积率分别为 45%、57%和 3%,肺泡灌洗液内巨噬细胞和嗜中性粒细胞数量明显升高;病理学结果显示大鼠肺中出现纤维化现象,且上皮细胞增殖,而小鼠和豚鼠的肺则较正常,说明不同种属的动物对纳米 TiO₂ 颗粒的敏感性具有一定的种属差异性。

Osier 等(1997)采用支气管吸入法与支气管注入法将实验动物暴露于等量的 21nm TiO₂ 颗粒中,发现两种暴露方法均引起了肺部炎症反应,吸入法引起的炎症效应相对较轻,并且 TiO₂ 颗粒在肺部持续的时间相对较短,这可能是由于不同的暴露方式导致纳米 TiO₂ 颗粒在肺中的沉积量、分布方式和清除能力等不同所造成的。通常来讲,支气管吸入法比支气管注入法能够更真实地反映生物体暴露于环境粉尘颗粒的情况。因此在实验中采用吸入法来模拟生物体实际的暴露情况对研究纳米颗粒的生物行为更具现实意义。

肺泡内部及呼吸道上皮表面存在一种多功能的间质细胞,称为肺泡巨噬细胞。它具有吞噬、清除异物和保护肺部的功能,是呼吸道的第一道防线。吸入肺泡内的纳米粒子,一部分可直接随呼吸作用排出;另一部分则被巨噬细胞吞噬,而后通过肺泡上皮表面液体的张力,被移动到具有纤毛上皮的呼吸性细支气管的粘膜表面,并由此传出去。当纳米粒子的数量超过肺泡巨噬细胞的吞噬能力时,过载的粒子可穿过肺上皮组织进入肺间质当中,引起肺组织深度损伤(Donaldson *et al.*, 1998)。Oberdörster 等(1994)比较了大鼠肺泡巨噬

细胞对相同质量、不同尺寸 TiO₂ 颗粒(20nm 和 250nm)的清除机制,发现肺泡巨噬细胞每天对 250nm 的 TiO₂ 清除率(Clearance rate)为 0.6%,而对 20nm 的 TiO₂ 颗粒的清除率仅为 0.13%,表明纳米颗粒尺寸越小被巨噬细胞清除的难度越大。Renwick 等(2001)发现 29nm 的 TiO₂ 与 250nm 的 TiO₂ 相比明显降低了巨噬细胞株(J774.2 MF)的吞噬能力,使得颗粒物的清除时间延长。

沉积在肺内的纳米 TiO₂ 颗粒,在体液和血液的带动下,可进一步转运至心脏、肝脏和肾脏,甚至中枢神经系统当中,引起相应的毒性症状,如心血管系统疾病、肝功能失调和肾脏疾病等。

2.1.4 纳米 TiO₂ 在肝和肾中的富集

肝脏是体内最重要的解毒器官,外来异物进入机体后均要经过肝脏转化,然后在血液的带动下输送到肾脏经肾小球和肾小管过滤后被排出体外。肝脏和肾脏是生物体维持生命活动和代谢稳态最重要的器官。据报道,经静脉注射的 TiO₂ (0.2~0.4μm)在 5min 后大约有 69%沉积在肝脏中,15min 后沉积量达到 80%(Huggins *et al.*, 1966)。当大鼠体内长期存有超量 TiO₂ 纳米粒子时,可出现局部组织纤维化、胃肠道轻度淤血、肺轻度出血和肝脂肪变性等损伤症状(吕廉捷等,1992)。Wang 等(2007a)采用经口一次性大剂量(5g·kg⁻¹_{bw})染毒 25nm 和 80nm 的 TiO₂ 颗粒,2 周后发现雌性小鼠的肝脏系数明显高于对照组($p < 0.05$);并且在 80nm 组中,肝、肾中钛的含量显著高于对照组($p < 0.05$);病理学观察肝细胞体积增大,胞质透明,细胞核消失,呈现中央静脉周细胞水样变性的特征,同时肝门区有大量淋巴细胞浸润;肾脏中肾小球萎缩,肾间质中淋巴细胞浸润,且 80nm TiO₂ 颗粒染毒的小鼠肾小管中可见蛋白质样物质沉积。可见,肝脏和肾脏是纳米 TiO₂ 在生物体内的主要靶器官。

2.1.5 纳米 TiO₂ 的神经毒性

鼻腔与嗅球之间由嗅觉神经通路(包括嗅觉神经细胞、筛板和嗅神经束)直接连接。这种特殊的结构,为吸入的外源性纳米颗粒避开血脑屏障直接沿嗅神经通路进入中枢神经系统提供了“有利”条件。有研究表明,纳米尺度的颗粒物质能够经实验动物的嗅觉神经突触进入嗅球并迁移至大脑,引起中枢神经系统内巨噬细胞炎症蛋白、胶质纤

维酸性蛋白和神经细胞粘附分子 mRNA 水平升高 (Oberdörster *et al.*, 2004; Elder *et al.*, 2006). 鼻腔滴注的纳米 TiO_2 颗粒经鼻黏膜吸收后同样能够经嗅神经通路进入到嗅球及大脑皮层、海马和小脑等各分区中 (王江雪等, 2005; Wang *et al.*, 2007b). 病理学观察小鼠嗅球和海马中神经元形态发生了明显的改变, 海马神经细胞出现线粒体皱缩、数量减少, 内质网增多及核糖体脱落现象; 小鼠脑中出现脂质过氧化和蛋白质氧化反应, 乳酸脱氢酶活性升高, 肿瘤坏死因子 (TNF- α) 分泌增多; 酶联免疫吸附分析表明小鼠脑中星形胶质细胞的标志物胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 过量表达, 兴奋性神经递质谷氨酸 (Glu) 过量合成, 并伴随着一氧化氮 (NO) 含量和乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性明显上升, 但是对单胺类神经递质代谢的影响不明显^{a)}. 同样, Long 等 (2006; 2007) 将纳米 TiO_2 与神经小胶质细胞 (BV2) 共培养, 检测到活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的产生, 并且细胞的能量代谢降低, 但是纳米 TiO_2 对多巴胺能神经元没有直接的细胞毒性.

2.1.6 纳米 TiO_2 对细胞的影响

纳米颗粒尺寸与生物分子相差不大, 其被生物体摄取后很容易进入到细胞中. 纳米 TiO_2 的大小直接影响着其与细胞相互作用的能力. 粒径越小的纳米颗粒越容易穿透细胞膜, 越不易被巨噬细胞、树突状细胞吞噬, 进而可能对细胞的生长、增殖、代谢甚至 DNA 和 RNA 产生影响.

a) 纳米 TiO_2 跨膜

细胞膜是细胞与外界环境进行物质交换的通透性屏障, 外源性物质穿过细胞膜通常有 3 种途径: 被动运输、主动运输、内吞与外排作用. 采用透射电子显微镜观察发现纳米 TiO_2 能够穿过神经小胶质细胞 (BV2) 的细胞膜进入细胞内部, 聚集在线粒体中 (Long *et al.*, 2006). 近年来, 研究者 (Lu *et al.*, 2003) 借助原子力显微镜发现近紫外光照射时, 用 TiO_2 薄膜培养的大肠杆菌细胞壁首先降解, 接着出现细胞膜损伤, 细胞的通透性受到破坏, 引起细胞内容物外流, 导致细胞死亡. 虽然目前证明纳米 TiO_2 能够跨过细胞膜进入细胞内部, 但是对

其跨膜的机制报道极少.

b) 抑制细胞生长

在紫外光照射下, 纳米 TiO_2 表面可生成具有较高氧化能力的自由基活性物质, 通过诱发细胞坏死抑制癌细胞生长. 在医学上可利用纳米 TiO_2 的这一特性杀死癌细胞 (Cai *et al.*, 1992; Xu *et al.*, 1998). 王浩等 (1999) 研究发现当 TiO_2 的浓度为 $200\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 紫外光照射 50min 时, 杀灭宫颈癌细胞效果最好. 纳米 TiO_2 粒子能使 Bel-7402 肝癌细胞生长周期阻滞于 G_1 期, 而不能进入 S 期 (熊先立等, 2003). 锐钛矿型纳米 TiO_2 能够诱导卵巢肿瘤细胞 (CHO) 生成凋亡小体, 但是对正常的人肾上皮细胞 (293T) 并没有表现出相应的毒性作用 (朱融融等, 2006).

由于纳米 TiO_2 特殊的光学催化性质, 借助于光学纤维, 可以把纳米 TiO_2 和紫外光送至人体内部脏器 (如口腔、消化道、食道、宫颈、阴道或皮肤表面等) 的肿瘤表面, 直接杀灭肿瘤细胞, 以达到治疗肿瘤的目的.

c) 引起细胞凋亡

纳米 TiO_2 能够诱导细胞核微核形成, 引起细胞凋亡. Rahman 等 (2002) 在比较 20nm 的 TiO_2 颗粒和 200nm 的细 TiO_2 颗粒对原代大鼠胚胎成纤维原细胞 (SHE cells) 的影响时发现, 20nm 的 TiO_2 处理的细胞内微核数目显著升高, 而 200nm 的 TiO_2 却没有引起细胞内微核数目改变. 采用透射电子显微镜观察发现细胞核内有典型的染色质边缘聚集现象, 细胞核核仁消失, 细胞膜气泡形成, 凋亡小体可见; 凝胶电泳观察 DNA 出现梯状的随机断裂, 暗示细胞发生凋亡.

d) 损伤 DNA

当用波长小于 400nm 的紫外线照射纳米 TiO_2 时, 在水溶液环境下, TiO_2 会产生具有强氧化能力的自由基 $\cdot\text{OH}$ 和 O_2^- , 这些自由基可以攻击 DNA 链上的鸟嘌呤碱基使 C-8 位发生羟基化而生成加合物 8-羟基-2'-脱氧鸟苷 (8-OHdG). 光敏剂锐钛矿型 TiO_2 纳米颗粒 (21nm) 在光照条件下能够诱导小鼠淋巴瘤细胞的 DNA 损伤, 在无光照条件下, 则对细胞核无损伤 (Nakagawa *et al.*, 1997). 用 320~400nm 的紫外线照射含有 TiO_2 的小牛胸腺

a): Wang J X, Chen C Y, Jiao F, Liu Y, Li W, Lao F, Li Y F, Li B, Zhou G Q, Gao Y X, Zhao Y L, Chai Z F. Alterations of morphology, redox status and neurotransmitters of murine brain after intranasal instillation of TiO_2 nanoparticles [J]. Submitted

DNA,经高效液相色谱(HPLC)分析发现有 8-OHdG 生成,说明 DNA 发生了氧化损伤,并且 TiO_2 的存在使人体表皮纤维原细胞的 RNA 产生了光学过氧化(Wamera *et al.*, 1997). Hidaka 等(1997)同样发现纳米 TiO_2 的紫外线吸收特性可以使 DNA 和 RNA 发生光学氧化作用. 由于 DNA 是生命体遗传繁殖的密码子, 利用光照条件下纳米 TiO_2 对 DNA 和 RNA 的氧化损伤, 一些科学家正在研究将其用于恶性肿瘤的治疗.

2.2 纳米 TiO_2 对生态系统的影响

当纳米材料在被普遍研究和生产的同时,其也必将在研究、生产、运输、使用和废物降解等过程中进入空气、土壤、水和生物体组成的生态循环系统之中(Tang *et al.*, 2004; 章军等, 2006). 虽然目前对纳米材料在这些过程中的蓄积和释放程度还不清楚, 但是它们会通过生态系统各环节中的潜在蓄积, 从无生命的空气、水逐级富集后以多种暴露途径进入生物体, 在特定组织(器官)中不断积累增大浓度, 进而与生物大分子结合, 产生显著的生物毒性效应. 另外, 它们还可以通过扩散和迁移, 实现远距离的输送传播, 在广阔的范围内对生态系统中的群体或个体生物带来相应的影响.

张学治等(2006)将鲤鱼暴露在含有纳米 TiO_2 的水中, 一段时间后分析发现鱼体对纳米 TiO_2 具有一定程度的富集. 在 $3\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 及 $10\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的浓度下, 鲤鱼对纳米 TiO_2 的生物浓缩因子(BCF)分别为 675.5 和 595.4, 并且纳米 TiO_2 在鱼腮和内脏中的富集量最高, 鱼鳞和皮中次之, 肌肉中的富集量最少. 用含有 5nm TiO_2 的溶液培养铜绿微囊藻变种发现, 纳米 TiO_2 可以促进藻内 O_2^- 的产生、抑制抗氧化酶(超氧化物歧化酶和过氧化氢酶)活性与总抗氧化能力, 使藻体可溶性蛋白含量下降、脂质过氧化物含量增加(陆长梅等, 2002). 另外, 有研究发现 TiO_2 包被的物质(如多壁碳纳米管和中空玻璃珠)经紫外线照射后能够明显抑制细菌和海藻的生长(Lee, 2005; Kim *et al.*, 2005). 无论在光照还是在黑暗条件下, 纳米 TiO_2 和 ZnO 均能促进 ROS 的产生, 抑制细菌(*B. subtilis* 和 *E. coli*)的生长, 并且存在一定的浓度效应(Adams *et al.*, 2006).

Lovern 等(2006)研究了纳米 TiO_2 和 C_{60} 对水生模式生物大型蚤(*Daphnia magna*)的影响, 发现

经 THF 过滤处理的 TiO_2 和 C_{60} 均能导致大型蚤死亡, 呈剂量反应关系, 且纳米 TiO_2 引起的毒性相对较弱; 经超声制备的纳米 TiO_2 对水蚤没有产生明显的毒性作用, 而 C_{60} 可以引起大型蚤死亡. 该研究结果说明不同性质、不同制备方法的纳米材料对生物体的影响可能是不同的.

2.3 纳米 TiO_2 毒性作用机制

目前对纳米 TiO_2 的生物毒性作用机制尚未完全了解, 但是从国内外研究现状来看, ROS 的产生及体内氧化应激反应的增强是最主要的毒作用机制(Nel *et al.*, 2006).

从材料本身的特性来讲, 颗粒的尺寸越小, 其比表面积就越大, 而比表面积越大, 与器官接触的活性点就越多, 并造成颗粒与颗粒之间的聚合, 从而沉积在组织器官内, 虽然不能简单地就将纳米材料的毒性用小尺寸效应来解释, 但可以肯定, 颗粒尺寸越小, 越不易被巨噬细胞所清除, 越容易对组织器官产生毒害作用.

纳米颗粒大的比表面积和单位质量中较多的粒子数目, 可使纳米颗粒的表面反应活性成倍提高, 与相同成分的常规颗粒相比, 纳米颗粒表面更容易生成具有高反应能力的自由基(The Royal Society & the Royal Academy of Engineering Report, 2004; Donaldson *et al.*, 2001; Oberdörster *et al.*, 2005). 自由基能够诱导细胞的氧化损伤和炎症反应, 激活与免疫相关的一些分子的合成和释放, 如细胞核转录因子(NF- κB)、前炎症细胞因子(TNF- α 和 IL-1 α , β)等(Nel *et al.*, 2006; Donaldson *et al.*, 2003).

此外, 纳米颗粒的表面基团决定着其电子特性, 比如亲电子的表面基团可以与分子氧(O_2)反应生成超氧阴离子(O_2^-)自由基, 进而通过 Fenton 歧化反应生成 ROS; 同样表面携带活性成分的纳米颗粒(如过渡金属铁或铜等)更是增强了其产生 ROS 的能力(Oberdörster *et al.*, 2000; Nel *et al.*, 2006). Afaq 等(1998)对大鼠一次性气管注入纳米 TiO_2 (2mg)之后, 不仅发现肺泡巨噬细胞的数量增加, 而且细胞内与氧化应激相关的蛋白酶如谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷胱甘肽还原酶(GR)、6-磷酸葡萄糖脱氢酶、谷胱甘肽硫转移酶(GST)的活性均有一定程度的升高. Sayes 等(2006)比较了两种晶型的纳米 TiO_2 (金红石和锐

钛矿)对人肺上皮细胞(A549)的影响,发现锐钛矿型纳米 TiO_2 对 A549 细胞产生了明显的细胞毒性,具有剂量-效应关系,而金红石型纳米 TiO_2 无明显的细胞毒性. 与金红石型相比,锐钛矿型纳米 TiO_2 在水、培养基、培养基+超声分散、培养基+UV 照射等实验条件下均产生了更多的自由基. 同样,鼻腔滴注的纳米 TiO_2 经嗅神经通路进入小鼠脑中后可引起 GSH-Px、超氧化物歧化酶(SOD)活性的改变以及脂质过氧化产物升高和蛋白质氧化反应^{a)}. 以上实验结果均说明纳米 TiO_2 产生的生物毒性效应与 ROS 的产生具有一定关系.

3 展望

纳米 TiO_2 由于具有良好的光学、电学和材料学等方面的性能,在许多领域得到了广泛应用. 目前在研究纳米 TiO_2 对环境和生态系统中群体和个体的生物影响(正面影响和负面影响)以及影响程度时,仍然缺乏较完整、系统的实验研究以全面说明纳米 TiO_2 在环境和生态循环系统中的释放程度、持续时间、输运模式、生态毒性和生物体蓄积等. 未来对纳米 TiO_2 环境健康和生态毒理方面的研究,主要应体现在以下几个方面:

- 1) 量化纳米 TiO_2 的生产以及在空气、土壤和水生态系统中的释放程度,为深入彻底地研究纳米 TiO_2 的环境健康效应提供基础;
- 2) 采取相关的研究方法追踪纳米 TiO_2 在环境中的迁移和形态转化模式;
- 3) 深入到分子和基因水平研究纳米 TiO_2 的毒性作用机制;
- 4) 建立纳米 TiO_2 的环境健康安全暴露评价体系(包括暴露途径和安全暴露剂量等);
- 5) 制定纳米材料环境安全性评估方法和评估标准,指导纳米 TiO_2 的安全生产和合理使用.

另外,在研究纳米 TiO_2 为人类健康带来影响的同时,采取适当的手段,如在纳米材料表面包裹一层有机物(无机物)或物理处理进行材料表面改性,将纳米 TiO_2 潜在的环境健康和生态毒性效应降到最低. 或反其道而行之,把研究发现的负面生物效应充分应用于纳米医学诊断、药物靶向输送和疾病治疗上,促进其安全使用和可持续发展.

通讯作者简介: 陈春英(1969—),女,汉族,医学博士,国家纳米科学中心研究员,博士生导师. 研究方向:重金属汞的分子毒理学及其解毒机制;生物体重要元素的化学种态及金属蛋白组学的分析方法学研究;纳米材料的生物效应与环境健康安全评价. 已在国外学术刊物发表学术论文 80 余篇. 目前承担多项科技部 973 和 863 项目、中科院知识创新工程项目、基金委十五重大项目、欧盟 FP6 合作项目和国际原子能机构合作项目.

References

- Adams L K, Lyon D Y, Alvarez P J J. 2006. Comparative ecotoxicity of nanoscale TiO_2 , SiO_2 , and ZnO water suspensions [J]. *Water Research*, 40: 3527-3532
- Afaq F, Abidi P, Matin R, Rahman Q. 1998. Cytotoxicity, pro-oxidant effects and antioxidant depletion in rat lung alveolar macrophages exposed to ultrafine titanium dioxide [J]. *Journal of Applied Toxicology*, 18: 307-312
- Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi F E, Coglian V. 2006. Carcinogenicity of carbon black, titanium dioxide, and talc [J]. *The Lancet Oncology*, 7: 295-296
- Bai C L. 2001. Nano-technology and its prospects [J]. *Chinese Science Bulletin*, 46: 89-92 (in Chinese)
- Bermudez E, Mangum J B, Wong B A, Asgharian B, Hext P M, Warheit D B, Everitt J I. 2004. Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles [J]. *Toxicological Sciences*, 77: 347-357
- Boffetta P, Soutar A, Cherrie J W, Granath F, Anderson A, Anttila A, Blettner M, Gaborieau V, Klug S J, Langard S, Luce D, Merletti F, Miller B, Mirabelli D, Pukkala E, Adami H O, Weiderpass E. 2004. Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe [J]. *Cancer Causes & Control*, 15: 697-706
- Cai R X, Kubota Y, Shuin T, Sakai H, Hashimoto K, Fujishima A. 1992. Induction of cytotoxicity by photoexcited TiO_2 particles [J]. *Cancer Research*, 52: 2346-2348
- Colvin V L. 2003. The potential environmental impact of engineered nanomaterials [J]. *Nature Biotechnology*, 21: 1166-1170
- Cui C X, Liu H, Li Y C, Sun J B, Wang R, Liu S J, Gree L A. 2005. Fabrication and biocompatibility of nano- TiO_2 /titanium alloys biomaterials [J]. *Materials Letters*, 59: 3144-3148
- Daoud W A, Xin J H. 2004. Nucleation and growth of anatase crystallites on cotton fabrics at low temperatures [J]. *Journal of the American Ceramic Society*, 87: 953-955
- Donaldson K, Li X Y, MacNee W. 1998. Ultrafine (nanometre) particle mediated lung injury [J]. *Journal of Aerosol Science*, 29: 553-560

a): Wang J X, Chen C Y, Jiao F, Liu Y, Li W, Lao F, Li Y F, Li B, Zhou G Q, Gao Y X, Zhao Y L, Chai Z F. Alterations of morphology, redox status and neurotransmitters of murine brain after intranasal instillation of TiO_2 nanoparticles [J]. Submitted

- Donaldson K, Stone V. 2003. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles [J]. *Ann Ist Super Sanità*, 39: 405-410
- Donaldson K, Stone V, Clouter A, Renwick L, MacNee W. 2001. Ultrafine particles [J]. *Occupational and Environmental Medicine*, 58: 211-216
- Elder A, Gelein R, Silva V, Feikert T, Opanashuk L, Carter J, Potter R, Maynard A, Ito Y, Finkelstein J, Oberdörster G. 2006. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system [J]. *Environmental Health Perspectives*, 114: 1172-1178
- FDA (Food and Drug Administration). 1996. Listing of color additives exempt from certification in Title 21-Food and Drugs [R]. Code of Federal Regulations 21 CFR 73.575
- Fotiadis C, Xekoukoulotakis N P, Mantzavinos D. 2007. Photocatalytic treatment of wastewater from cottonseed processing: Effect of operating conditions, aerobic biodegradability and ecotoxicity [J]. *Catalysis Today*, 124: 247-253
- Guo S Y, Shen X C. 2004. Ultrastructural studies on the photocatalytic sterilization using titanium dioxide nanoparticles [J]. *Journal of Chinese Electron Microscopy Society*, 23: 107-111 (in Chinese)
- Hext P M, Tomenson J A, Thompson P. 2005. Titanium dioxide: Inhalation toxicology and epidemiology [J]. *Annals of Occupational Hygiene*, 49: 461-472
- Hidaka H, Horikoshi S, Serpone N, Knowland J. 1997. *In vitro* photochemical damage to DNA, RNA and their bases by an inorganic sunscreen agent on exposure to UVA and UVB radiation [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 111: 205-213
- Huggins C B, Froehlich J P. 1966. High concentration of injected titanium dioxide in abdominal lymph nodes [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 124: 1099-1106
- Kikuchi Y, Sunada K, Iyoda T, Hashimoto K, Fujishima A. 1997. Photocatalytic bactericidal effect of TiO₂ thin films: dynamic view of the active oxygen species responsible for the effect [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 106: 51-56
- Kim S C, Lee D K. 2005. Preparation of TiO₂-coated hollow glass beads and their application to the control of algal growth in eutrophic water [J]. *Microchemical Journal*, 80: 227-232
- Lademann J, Weigmann H J, Rickmeyer C, Bartelmes H, Schaefer H, Müller G, Sterry W. 1999. Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice [J]. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, 12: 247-256
- Lee S H. 2005. Inactivation of bacterial endospores by photocatalytic nanocomposites [J]. *Colloid Surface*, 40: 93-98
- Long T C, Saleh N, Tilton R D, Lowry G V, Veronesi B. 2006. Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2): Implications for nanoparticle neurotoxicity [J]. *Environmental Science & Technology*, 40: 4346-4352
- Long T C, Tajuba J, Sama P, Saleh N, Swartz C, Parker J, Lowry G V, Veronesi B. 2007. Nanosized titanium dioxide stimulates reactive oxygen species in brain microglia and damages neuron *in vitro* [J]. *Environmental Health Perspectives*, 115: 1631-1637
- Lovern S B, Klaper R. 2006. *Daphnia magna* mortality when exposed to titanium dioxide and fullerene(C₆₀) nanoparticles [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25: 1132-1137
- Lu C M, Zhang C Y, Wu G R, Wen J Q. 2002. Research of nanometer TiO₂ restraining growth of *microcystic aeruginosa* var. *major* A.M. Smith [J]. *Urban Environment & Urban Ecology*, 15: 13-18 (in Chinese)
- Lu Z X, Zhou L, Zhang Z L, Shi W L, Xie Z X, Xie H Y, Pang D W, Shen P. 2003. Cell damage induced by photocatalysis of TiO₂ thin films [J]. *Langmuir*, 19: 8765-8768
- Menzel F, Reinert T, Vogt J, Butz T. 2004. Investigations of percutaneous uptake of ultrafine TiO₂ particles at the high energy ion nanoprobe LIPSION [J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B*, 219-220: 82-86
- Nakagawa Y, Wakuri S, Sakamoto K, Tanaka N. 1997. The photogenotoxicity of titanium dioxide particles [J]. *Mutation Research*, 394: 125-132
- Nel A, Xia T, Mädler L, Li N. 2006. Toxic potential of materials at the nanolevel [J]. *Science*, 311: 622-627
- Oberdörster G, Ferin J, Lehnert B E. 1994. Correlation between particle size, *in vivo* particle persistence and lung injury [J]. *Environmental Health Perspectives*, 102 (Suppl. 5): 173-179
- Oberdörster G, Finkelstein J N, Johnston C, Gelein R, Cox C, Baggs R, Elder A C. 2000. Acute pulmonary effects of ultrafine particulates in rats and mice [R]. *Health Effects Institute Research report* 96
- Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. 2005. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles [J]. *Environmental Health Perspectives*, 113: 823-839
- Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, Cox C. 2004. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain [J]. *Inhalation Toxicology*, 16: 437-445
- Osier M, Oberdörster G. 1997. Intratracheal inhalation vs intratracheal instillation: Differences in particle effects [J]. *Fundamental and Applied Toxicology*, 40: 220-227
- Pope C A. 2000. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? [J]. *Environmental Health Perspectives*, 108(Suppl. 4): 713-723
- Rahman Q, Lohani M, Dopp E, Pemsel H, Jonas L, Weiss D G, Schiffmann D. 2002. Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts [J]. *Environmental Health Perspectives*, 110: 797-800
- Renwick L C, Donaldson K, Clouter A. 2001. Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 172: 119-127
- Rice R F. 2003. Nanomaterials signs of toxicity [J]. *Science*,

300: 243

Sayes M, Wahi R, Kurian P A, Liu Y P, West J L, Ausman K D, Warheit D B, Colvin V L. 2006. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells Christie [J]. *Toxicological Sciences*, 92: 174-185

Stiller S, Gers-Barlag H, Lergenmueller M, Pflücker F, Schulz J, Wittem K P, Daniels R. 2004. Investigation of the stability in emulsions stabilized with different surface modified titanium dioxides [J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 232: 261-267

Tang H, Wang D, Ge X. 2004. Environmental nano-pollutants (ENP) and aquatic micro-interfacial processes [J]. *Water Science and Technology*, 50: 103-109

The Royal Society & the Royal Academy of Engineering. 2004. *Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties* [R]. London: The Royal Society & the Royal Academy of Engineering

Wamera W G, Yina J J, Wei R R. 1997. Oxidative damage to nucleic acids photosensitized by titanium dioxide [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 23: 851-858

Wang H, Zhao W K, Fang Y L, Wang R B, Li L. 1999. A study of killing cancer cells by photocatalysis of TiO_2 [J]. *Chinese Journal of Catalysis*, 20: 373-374 (in Chinese)

Wang J X, Zhou G Q, Chen C Y, Yu H W, Wang T C, Ma Y M, Jia G, Gao Y X, Li B, Sun J, Li Y F, Jiao F, Zhao Y L, Chai Z F. 2007a. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration [J]. *Toxicology Letters*, 168: 176-185

Wang J X, Chen C Y, Yu H W, Sun J, Li B, Li Y F, Gao Y X, He W, Huang Y Y, Chai Z F, Zhao Y L, Deng X Y, Sun H F. 2007b. Distribution of TiO_2 particles in the olfactory bulb of mice after nasal inhalation using microbeam SRXRF mapping techniques [J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 272: 527-531

Xu C Y, Duan Y B. 2004. Application of nanometer TiO_2 in sun-protection cosmetic [J]. *Yunnan Chemical Technology*, 31: 36-38 (in Chinese)

Xu M H, Huang N P, Xiao Z D, Lu Z H. 1998. Photoexcited TiO_2 nanoparticles through OH radicals induced malignant cells to necrosis [J]. *Supramolecular Science*, 5: 449-451

Yang L P, Liu Z Y, Shi J W, Zhang Y Q, Hu H, Shangguan W F. 2007. Degradation of indoor gaseous formaldehyde by hybrid VUV and TiO_2 /UV processes [J]. *Separation and Purification Technology*, 54: 204-211

Yuranova T, Moste R, Bandara J. 2006. Self-cleaning cotton textiles surfaces modified by photoactive $\text{SiO}_2/\text{TiO}_2$ coating [J].

Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 244: 160-167

Zhang J, Yang J, Zhu X Q. 2006. The advancement of environmental and ecotoxicological research of nanomaterials [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 1: 350-356 (in Chinese)

Zhang X Z, Sun H W, Zhang Z Y. 2006. Bioaccumulation of titanium dioxide nanoparticles in carp [J]. *Environment Science*, 27: 1631-1635 (in Chinese)

Zhu R R, Wang S L, Chen X P, Sun X Y, Zhang R, Yao S D. 2006. Selective apoptosis inducing effect of nano- TiO_2 on CHO cells [J]. *Acta Chimica Sinica*, 64: 2161-2164 (in Chinese)

中文参考文献

白春礼. 2001. 纳米科技及其发展前景 [J]. *科学通报*, 46: 89-92

郭世宜, 沈星灿. 2004. 纳米 TiO_2 光催化杀灭大肠杆菌的超微结构研究 [J]. *电子显微学报*, 23: 107-111

陆长梅, 张超英, 吴国荣, 温俊强. 2002. 纳米级 TiO_2 抑制微藻生长的实验研究 [J]. *城市环境与城市生态*, 15: 13-18

吕廉捷, 邱关德, 于岚, 刘英. 1992. 二氧化钛对 Wistar 大白鼠诱癌实验病理观察 [J]. *肿瘤防治*, 2: 8-11

王浩, 赵文宽, 方佑龄, 王润帮, 李莉. 1999. 二氧化钛光催化杀灭肿瘤细胞的研究 [J]. *催化学报*, 20: 373-374

王江雪, 陈春英, 孙瑾, 喻宏伟, 李玉峰, 李柏, 邢丽, 黄宇营, 何伟, 高愈希, 柴之芳, 赵宇亮. 2005. 用 SRXRF 研究纳米 TiO_2 颗粒沿小鼠嗅觉神经系统的迁移 [J]. *高能物理与核物理*, 29 (增刊): 76-79

卫生部食品卫生监督检验所. 2001. GB2760-1996. 食品添加剂使用卫生标准 (2001 年增补品种) [S]. 北京: 中华人民共和国卫生部

熊先立, 吴美玲, 李世普. 2003. 纳米二氧化钛对人肝癌 Bel-7402 细胞周期的影响 [J]. *肿瘤防治研究*, 30: 300

徐存英, 段云彪. 2004. 纳米二氧化钛在防晒化妆品中的应用 [J]. *云南化工*, 31: 36-38

章军, 杨军, 朱心强. 2006. 纳米材料的环境和生态毒理学研究进展 [J]. *生态毒理学报*, 1: 350-356

张梅, 杨绪杰, 陆路德, 汪信. 2000. 前景广阔的纳米 TiO_2 [J]. *航天工艺*, 2: 53-57

张学治, 孙洪文, 张稚妍. 2006. 鲤鱼对纳米二氧化钛的生物富集 [J]. *环境科学*, 27: 1631-1635

赵宇亮. 2007. 纳米颗粒的毒性问题 [J]. *创新科技*, 4: 44-45

朱融融, 汪世龙, 陈小平, 孙晓宇, 张蕤, 姚思德. 2006. 纳米二氧化钛对卵巢肿瘤细胞的选择性凋亡的诱导作用 [J]. *化学学报*, 64: 2161-2164