



电子器件用纳米材料的生物性、毒理学及安全性

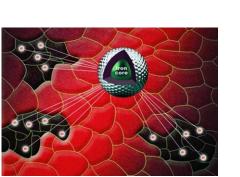
主讲教师: 方晓生

单 位: 材料科学系

办 公 室: 材料1楼314室

联系方式: xshfang@fudan.edu.cn

65642996 (O)



提纲

- <u>一</u>、纳米材料概论
- <u>一</u>二、纳米材料的生物性
- <u>一</u>三、纳米材料的毒理学及安全性
- <u>一</u> 四、纳米器件性能可靠性分析案例





纳米材料

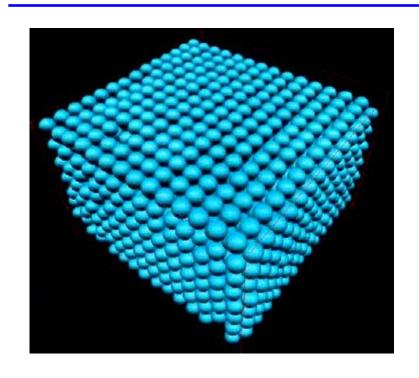
当物质到纳米尺度以后,大约是在1~100纳米这个范围空间,物质的性能就会发生突变,出现特殊性能。这种既具不同于原来组成的原子、分子,也不同于宏观的物质的特殊性能构成的材料,即为纳米材料。如果仅仅是尺度达到纳米,而没有特殊性能的材料,也不能叫纳米材料。

纳米材料的内涵

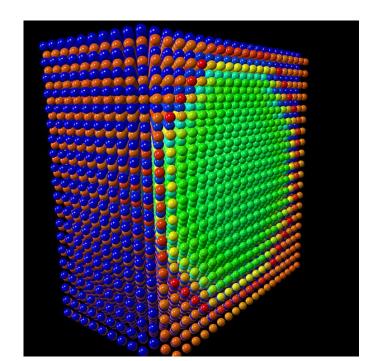
尺度在纳米范围(约1~100纳米)

具有常规材料不具有的特殊性能

纳米材料的奇异性能



1cm³的块体 直径为1nm的颗粒组成 比表面为~10⁷倍



纳米材料的奇异性能

纳米材料的特有性能是由于其特殊结构,使之产生多个特殊效应,如量子效应、表面效应、界面效应和小尺寸效应,从而具有传统材料所不具备的物理、化学性能。由于纳米材料在生物、磁、热、光、电、催化等方面具有奇异的特性,使其在诸多领域有着非常广泛的应用前景,并已经成为当今世界科技前沿的热点之一。

肿瘤诊断新型纳米材料的研制



中科院生物物理所研究利用无机纳米材料仿生合成了新型纳米肿瘤诊断试剂——铁蛋白纳米颗粒。这是一种由氧化铁纳米内核及铁蛋白外壳两部分组成的双功能纳米小体,蛋白壳能够特异识别肿瘤细胞,氧化铁纳米内核能够催化底物使肿瘤显色,区分正常细胞和肿瘤细胞。

研制出肿瘤诊断新型纳米材料

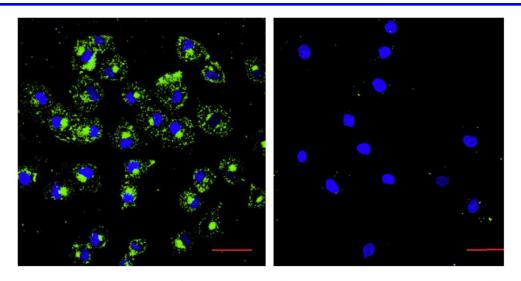
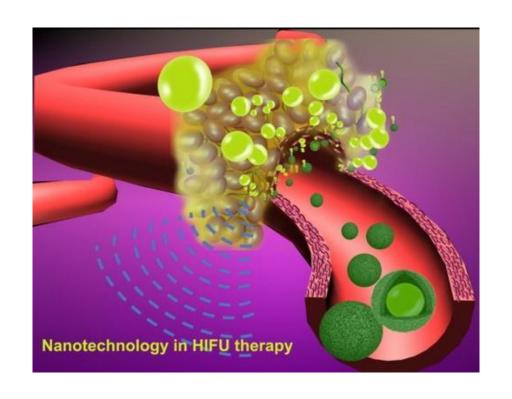


Figure: Fluorescence staining of human liver cancer cells using FITC-conjugated HFn in the presence (right) or absence (left) of anti-TfR1. (Scale bar = $50 \mu m$).

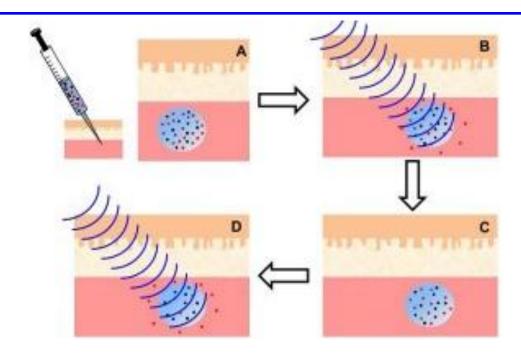
磁性颗粒通常被认为是一种惰性物质,但发现在纳米尺度下,它具有蛋白酶的催化活性。这种基于这种铁蛋白纳米颗粒而发展的新型纳米诊断技术具有操作简便、经济、快速的特点,实现了肿瘤特异识别与显色一步完成,使临床常用免疫组化诊断从 4 小时缩短为 1 小时,为癌症病人的治疗赢得时间。

利用纳米颗粒遥控药物的缓释



最近,科研人员开发出一种新的药物缓释系统,可以遥控药物在体内的的释放过程。研究报道了在热敏的溶胶-凝胶共聚高分子溶液中引入氧化铁纳米颗粒作为局域热源的药物缓释系统。

利用纳米颗粒遥控药物的缓释



在人体的体温下,该系统会形成凝胶,将药物成分固定住。通过外加交变磁场,氧化铁纳米颗粒会产生热量。在达到凝胶的转变温度之后,该系统转化为液态,从而将药物释放出来。而后如果去掉磁场的作用,系统的温度降低,又转化成凝胶,药物的释放也随之终止。如果再加磁场的作用,又会引发再次的给药。该系统不仅能够遥控药物的释放,而且还可以被注射入人体内,并且会随时间逐渐分解。

通过脑部染色-纳米颗粒协助脑部手术

众所周知,脑部手术是非常难做的手术。其中最难的部分就是区分肿瘤和健康的脑组织 – 肿瘤部分切除的越精确,手术成功和病人康复的机会才会更大。最近,研究人员报道了一个新的系统,利用负载有染料的纳米颗粒来协助脑部手术的进行。

目前最常用的方法是利用手术前拍摄的病人脑部的图像来协助分辨肿瘤组织;当然,医生也会根据自己实际观察到的情况进行判断。但实际上,癌变组织和正常脑组织往往很难区分。

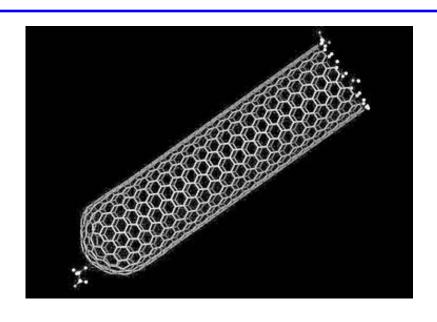
通过脑部染色-纳米颗粒协助脑部手术

人们还尝试利用实时的成像系统在手术进行过程中协助医生 们进行判断,但这在一定程度上会分散医生的注意力,而且所需 要的设备往往非常复杂和昂贵。另外,所使用的对脑部肿瘤的荧 光染色还需要医生们在黑暗的条件下进行手术,这想象起来可真 有些吓人。。。

通过脑部染色-纳米颗粒协助脑部手术



美国密歇根大学的研究小组正是从这一方面切入,他们结合一种新的 共价键连接的染料衍生物、一种新的纳米颗粒合成途径,并且通过引 入交联剂来增强材料在血液中的稳定性。新的系统在体外和活体内的 试验中均未发现染料的泄漏,而且肿瘤可以在相当长的时间段内保持 染色状态。虽然在发展过程中会遇到各种各样的难题,但这种方法最 终非常可能应用于实际的手术。



2004年,《自然》杂志称,如果纳米颗粒进入人体,能让细胞产生病变。

在一段时间里,我们一直认为纳米科技给社会带来的都是益处, 而近年来,不少研究者发现,一些纳米颗粒和碳纳米管对生物体 是有害的。

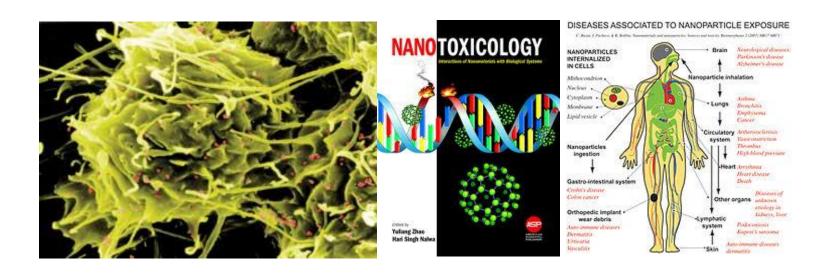
第六届纳米毒理学国际大会刚刚在北京举行

会议网站: http://english.nanoctr.cas.cn/nanotoxicology2012/

由中国科技部、国家自然科学基金委、中国科学院、中国毒理学会共同主办,国家纳米科学中心承办的第六届纳米毒理学国际大会(Nanotoxicology 2012)刚刚于 2012年 9 月 4 - 7 日在北京召开,本次大会是继 2007 年意大利威尼斯、2008 年瑞士苏黎世以及2010 年英国爱丁堡之后,首次在亚洲召开的纳米毒理学领域的又一次国际盛会。

第六届纳米毒理学国际大会刚刚在北京举行

来自美国、英国、德国、法国、中国等30多个国家和地区的600余名纳米领域的专家学者出席了该会议。



本次会议主题包括了纳米毒理学、纳米生物学、纳米医学、生物纳米材料、纳米生物分析、纳米环境毒理学、纳米标准化、纳米社会伦理等,是一次纳米研究领域的综合性大会。

第六届纳米毒理学国际大会刚刚在北京举行

Nature Nanotechnology 在这次大会上设立专门的Session,该 刊负责人亲自与会主持讨论纳米安全性问题。纳米材料的安 全性,不仅是纳米尺度下物质的独特生物化学行为这样的前 沿基础科学问题,同时也被学术界和欧美工业界认为是纳米 技术大规模应用的瓶颈之一。Nature 刊物对这个问题如此重 视,从另一个角度显示出这个问题对纳米技术的整体发展和 实际应用的重要性。

纳米材料可可能通过三种途径进入人体

人们接触纳米材料污染一般通过下面途径:

- 一、通过呼吸系统;
- 二、通过皮肤接触;
- 三、其他方式,如食用、注射之类。

纳米材料污染物通过上述途径进入人体,与体内细胞起反应, 会引起发炎、病变等;污染物在人体组织内停留也可能引起病变, 如停留在肺部的石棉纤维会导致肺部纤维化。

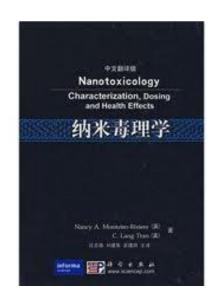
纳米材料还有一个潜在的危险———

易爆炸。纳米材料具有反常特性,原本物质不具有的性能,小颗粒会具有。原本不导电的物质,在颗粒变小后有可能导电,有些原来不易燃的物质在纳米尺度下也可能导致爆炸。

现有纳米技术大多数是安全的

现在纳米材料的工业化生产,主要集中在纳米氧化物颗粒上,包括二氧化钛、氧化锌、氧化铁之类,另外还有一些较老的工业产品,例如碳黑、催化剂。

这些材料主要在如下产品中应用: 首先是化妆品和防晒剂。

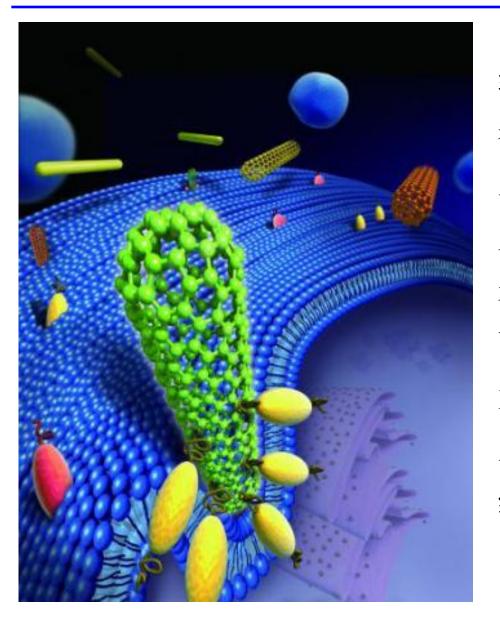




防晒霜之类的产品一般含有二氧化钛或氧化锌的纳米颗粒;化妆品如口红中含有纳米氧化铁颗粒。化妆品中的纳米颗粒直接和人的皮肤接触,我们需要特别谨慎。现在欧洲和美国的卫生部门已经把二氧化钛当成无毒物质,允许其在防晒品中运用。同时,欧洲规定,口红产品中的氧化铁直径必须大于100纳米。现在已经有报告声明,化妆品中的纳米材料对人体基本没有危害。



Nature: 实验发现纳米管有可能刺穿细胞



纳米材料如碳纳米管,在医疗上有 着广泛的应用前景, 比如作为递送 工具,将药物运载到特定的细胞或 人体内特定部位。但如果不了解纳 米材料和细胞之间的相互作用,反 而会带来大麻烦。最近,美国布朗 大学和中国科学院最近的一项实验 发现, 纳米管有可能会刺穿细胞, 给细胞带来极大伤害。

石棉纤维、商用碳纳米管和金纳米线都有一个圆形的尖头,直径在 10 纳米到 100 纳米之间,正处于细胞处理范围。细胞上有一种受体蛋白质会聚集并弯曲细胞膜壁,使细胞卷曲包住纳米管尖端,反向调整纳米管角度,使纳米管尖端能以 90 度进入,从而降低细胞吞噬微粒所需的能量。这一行为叫做"尖端识别"。

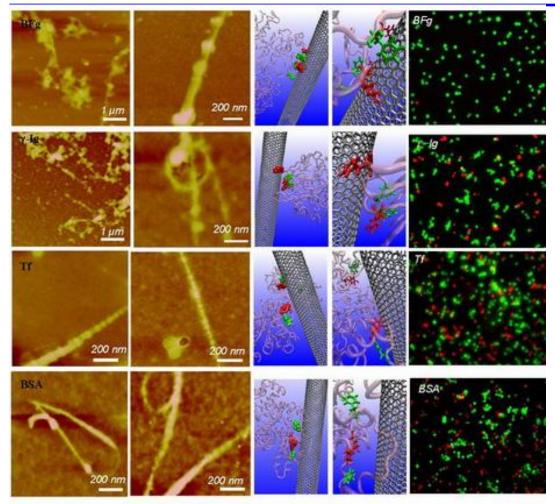
当细胞的内吞作用开始,就没办法再退回去。细胞觉得无法整个吞下纳米管,就会求救。但求救信号反而会引发免疫反应,造成更多炎症反应。

不同的观点: 血液蛋白吸附降低碳纳米管的细胞毒性

美国科学院院刊 (PNAS) 在 2011 年底发表了我国纳米科学中心赵宇亮等人在纳米安全性方面的最新研究成果: "血液蛋白吸附降低碳纳米管的细胞毒性"。该成果同时被PNAS选为该刊的研究亮点作重点介绍。

他们在研究碳纳米管与血液相互作用过程与其毒理学效应机制时发现,当碳纳米管进入含有人血液蛋白的溶液中,人血液中的主要蛋白(如纤维蛋白原,免疫球蛋白、白蛋白、转铁蛋白)会在碳纳米管的表面进行竞争性吸附,形成不同外形的所谓"王冠"形状的蛋白-碳管复合物。

不同的观点:血液蛋白吸附降低碳纳米管的细胞毒性



图(左起第1,2列)人血液中的主要蛋白在碳纳米管表面的吸附模式;(左起第3,4列)表面相互作用的分子动力学理论模拟;(左起第5列)以及细胞毒性的变化。

在进一步的细胞毒性实验研究中,他们发现"血液蛋白-碳管复合物"降低了纳米碳管对不同种类细胞的细胞毒性(图,左起第五列)。这表明碳纳米管在进入体内以后,其表面容易吸附血液蛋白,这可以大大降低其细胞毒性,提高其生物安全性。

因此,本研究结果被认为对理解碳 纳米管以及其他纳米颗粒的体内细 胞毒性以及设计安全的纳米材料。

从该研究中,我们可以发现:

生物体在自身的进化过程中,对外来异物已经形成了一系列的防御体系。对于纳米尺度下的微小物质,生物体是否会借助纳米颗粒自身的某些特性(如大比较表面积等),利用体内固有生物分子的相互作用,发展形成(如本研究结果所揭示)新的防御方式?这将有待于今后更加深入系统的研究。



英国公布了题为《纳米科学和纳米技术——机会和不确定性》的报告。

报告认为,现有的纳米技术大多数是安全的,但同时也需要建立完善的规章制度以保证纳米技术能够健康安全地发展。纳米技术的生物安全性评估是一个全球性的问题。现在,各国已逐步重视纳米材料潜在危险的研究。纳米材料覆盖的范围如此之广,每一种材料是否有害都需要且体分析。这显然是一个漫长的探索过程。

与纳米材料打交道时,应该注意哪些问题?

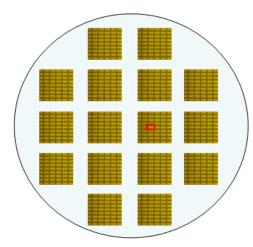
对纳米材料生产与研究人员而言应注意自我防护,如穿戴适当的防护设备,在通风橱中工作等等。对普通人而言,最主要的是一定要选择和使用合格的正规纳米产品,这样就可以大幅降低纳米材料使用的危险性。不过人们也不必过于担忧,将来随着对纳米材料毒理研究的深入和材料各种标准的建立,纳米产品的安全性也会越来越高。

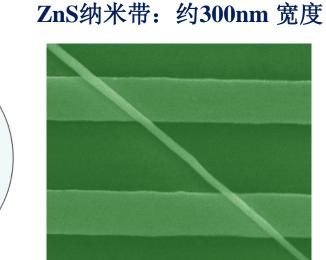


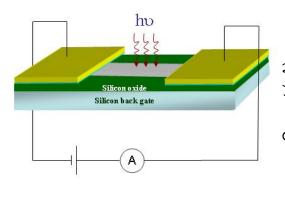
一 纳米器件性能可靠性分析案例

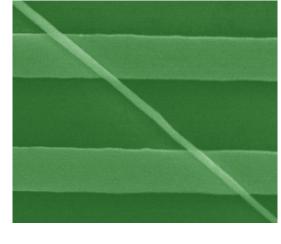
器件构筑过程:

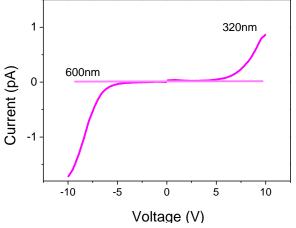
- (1) 方法: 紫外光刻 蚀和电子束沉积
- (2) 超净室完成:没 有污染和破坏





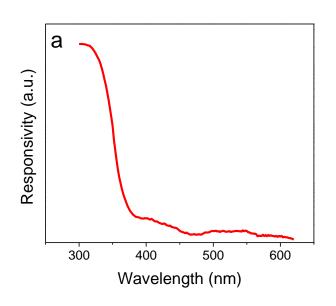


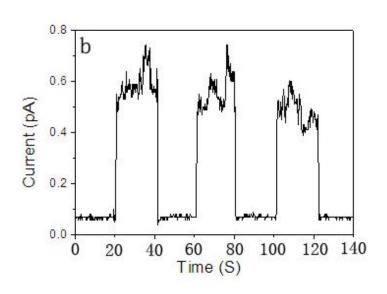






一 器件性能可靠性分析



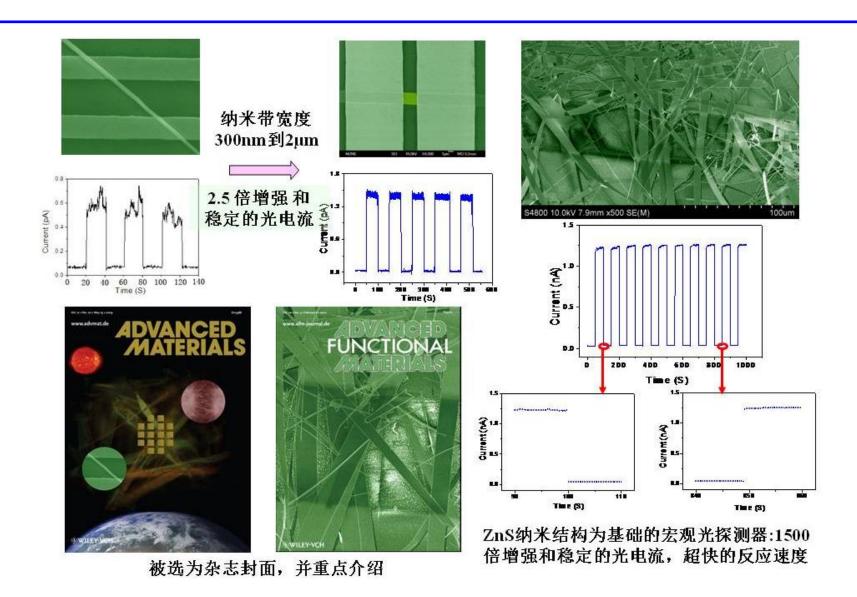


存在的问题: (1) 光电流稳定性较差

(2) 光电流强度需要较大的提高



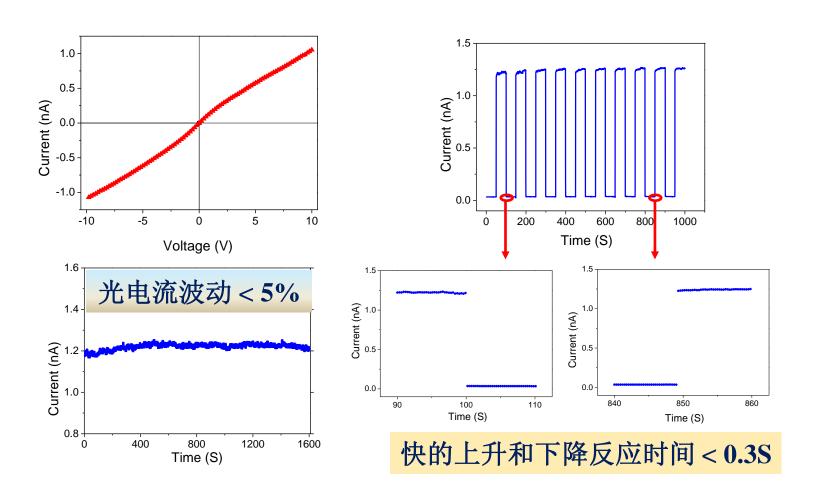
一 器件性能可靠性分析和优化





☑ ZnS纳米结构为基础的宏观光探测器:器件性能提高

光电流: 1500倍的增强和稳定性优化



思考题



- 1. 纳米材料可能通过哪些途径进入人体,阐述怎样正确认识纳米 毒理学。
- 2. 面临纳米材料的可能危害,结合自己的专业,阐述如何有效的保护人类。
- 3. 结合自己的专业,阐述纳米生物学带来的问题和机遇。
- 4. 举例说明电子器件用纳米材料的安全性和可靠性分析。
- 5. 一种纳米材料的成功应用,哪些是关键的因数。



谢为大