

纳米二氧化硅的系统毒性及机制

许亚慧, 张华, 胡青芳, 修林青, 张春玲

(青岛大学第二临床医学院, 山东 青岛 266042)

摘要: 纳米二氧化硅以其独特的理化性质广泛应用于航空、航天、军事、食品、医学等诸多领域, 与人类的接触机会日益增加。纳米二氧化硅对人体毒性及机制研究已成为当下研究热点。本文综合国内外最新研究成果, 从人类纳米二氧化硅暴露环境、进入途径, 对呼吸、心血管、生殖、神经、肾脏等多系统毒性, 以及氧化应激、炎症反应、DNA损伤、细胞器的功能障碍、自噬、凋亡、表观遗传学改变机制等方面进行阐述。

关键词: 纳米二氧化硅; 系统毒性; 毒性机制

中图分类号: R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2019)02-0116-05 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2019.02.012

Systematic toxicities and toxic mechanisms of silica nanoparticles

XU Ya-hui, ZHANG Hua, HU Qing-fang, XIU Lin-qing, ZHANG Chun-ling

(The Second Clinical College of Qingdao University, Qingdao 266042, China)

Abstract: Silica nanoparticles have been widely used in many fields, such as aviation, aerospace, military, food and medicine, etc., because of its unique physical and chemical properties, therefore, its toxicity and mechanism to human body have become a research hotspot nowadays. This paper synthesizes the latest research results at home and abroad in this field, including exposed environments to silica nanoparticles, ways of invasion into human body, toxicities to systems or organs such as respiratory, cardiovascular, reproductive, nervous, and kidney, etc., and the mechanisms such as oxidative stress, inflammatory reaction, DNA damage, organelle dysfunction, autophagy, apoptosis, epigenetic changes, etc.

Key words: silica nanoparticles; system toxicity; toxicity mechanism

纳米二氧化硅 (silica nanoparticles, SiNPs) 广泛应用于航空、航天、军事、食品、化工、医学 (生物分子检测、成像、诊断、药物传递、基因和光动力治疗) 等诸多领域^[1], 是应用较早且最广泛的纳米材料之一, 被列为前三位的纳米材料消费产品。相关动物研究发现, SiNPs 可进入并积累于肺、肝、肾、肠、骨髓和脑, 引起多器官损伤^[2], 流行病学调查亦发现 SiNPs 颗粒与不良呼吸系统和心血管疾病的关联, 导致易感人群的发病率和死亡率升高^[3]。对其毒性及其机制研究成为纳米毒理学领域研究的热点, 近年来取得了诸多进展。本文就 SiNPs 的暴露环境、进入人体的途径、多系统毒性及其机制的研究进展作一综述。

1 SiNPs 的暴露环境

SiNPs 是一种直径介于 1~100 nm 的二氧化硅 (SiO₂) 粒子, 具有粒径小、比表面积大、反应活性较高等特点, 能较容易进入细胞及亚细胞器, 有潜在的人体毒性。SiNPs 广泛应用于航空、军事、医学、食品及包装、化妆品、打印机墨粉、建筑及电子工业等众多领域, 目前已有 1 800 多种含有纳米颗粒消费品进入市场^[4]。在医疗方面, SiNPs 应用于生物传感器、生物标记、基因转染、药物传递、癌症治疗和酶固定化及绷带、膳食补充剂、牙科填充物、导尿管和植入物等^[5]。

在食品加工生产及储存中, 大量使用 SiNPs 材料, 致使普通人每日从食物中摄取的纳米级二氧化硅达 1.8 mg/kg^[6]。其他接触头发、皮肤等部位的化妆美容产品如唇膏、牙膏等也大多包含 SiNPs 材料^[7]。普通人群接触 SiNPs 的机会越来越多, 关于 SiNPs 对人类健康影响的相关研究已成为一个新兴领域。

2 SiNPs 进入人体的途径

2.1 吸入途径

呼吸系统是 SiNPs 颗粒进入人体的主要途径, 但吸入的 SiNPs 颗粒很难被呼出, 因此, 大部分颗粒积累在肺泡中。SiNPs 颗粒可避免呼吸系统中正常的吞噬防御, 在肺泡沉积和传播, 经呼吸膜血肺屏障 (由肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞所组成, SiNPs 经此屏障进入血液的距离仅为 1 μm 左右) 进入血液及淋巴循环途径进而转移到肺部以外其他靶器官引起毒性作用^[8]。

2.2 口服途径

消化道也是 SiNPs 颗粒进入人体的重要途径。纳米材料在食品及药品中的广泛应用, 为其通过消化系统进入人体提供了可能, 且吸入的 SiNPs 颗粒也可通过人体的吞咽动作进入胃肠道^[9]。进入胃肠道的 SiNPs 颗粒大部分可通过粪便排出体外, 但少量的纳米颗粒可被消化道黏膜吸收, 进入消化道毛细淋巴管, 再引起胃肠道黏膜细胞的免疫应答反应, 也可通过黏膜下层进入毛细血管网并到达全身各组织器官形成再次分布。

2.3 皮肤黏膜

皮肤是人体阻挡外界物理和化学刺激的重要屏障系统,

收稿日期: 2019-01-04; 修回日期: 2019-02-03

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 81773373)

作者简介: 许亚慧 (1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 呼吸系统疾病。

通信作者: 张春玲, 博士生导师, 主任医师, E-mail: qdzcl2011@163.com。

对绝大部分具有损伤的物质起到初始隔离作用,但粒径微小的纳米颗粒可经简单扩散或渗透等形式通过皮肤角质层进入皮下组织进而被人体吸收^[10]。纳米材料是否通过皮肤黏膜吸收曾有争议,现在越来越多的研究显示纳米颗粒可通过皮肤黏膜进入人体。最近一项关于工作场所 TiO₂ 纳米颗粒的研究发现,纳米 TiO₂ 可在皮肤上产生蛋白质酪氨酸硝化,对皮肤具有潜在的危害^[11]。纳米材料对皮肤的毒性应在生产和利用过程中得到更多的重视,特别是在皮肤黏膜完整性受损破坏时,更应特别注意纳米材料的防护。

2.4 注射途径

纳米材料在医疗领域的应用,提供了其进入人体的新途径。SiNPs 可通过皮下、肌肉和静脉注射等临床常用的给药方式直接进入机体,再如医学影像技术、药物的缓释控释、靶向载药、肿瘤的诊断及治疗等方面的应用,都增加了纳米颗粒通过静脉血液系统进入人体的机会。由于纳米材料粒径较小、理化性质特殊,进入人体后可通过血液进入人体的各个器官。

2.5 胎盘途径

胎盘屏障在维持妊娠过程中是必不可少的,在调节营养和代谢废物的交换中发挥重要的功能^[12]。有研究表明,胎盘并没有为纳米颗粒向胎儿转移提供一个紧密的屏障,特别是碳纳米颗粒^[13],胎盘转移发生在妊娠晚期^[14],许多纳米颗粒跨越了胎盘屏障,并可对胚胎的发育产生明显的影响^[15]。

2.6 其他途径

纳米颗粒可以通过滋养层和角膜屏障在体外引起间接 DNA 损伤,并在角膜屏障上引起细胞因子和趋化因子的释放,导致小鼠和人类胎盘组织的间接毒性^[16]。另外,纳米颗粒可以通过上颌神经、三叉神经和鼻黏膜-嗅觉神经轴突(OB)的直接路径进入脑中,也通过细胞因子损伤血脑屏障等间接途径进入中枢神经系统^[17,18]。

3 SiNPs 的系统毒性

3.1 肺脏毒性

越来越多的研究表明, SiNPs 暴露与肺部炎症反应、间质纤维化、肺癌、胸腔积液等密切相关^[19]。毒理学研究表明, SiNPs 会通过增加活性氧(ROS)的浓度,降低谷胱甘肽(GSH)水平,诱导体内和体外的炎症和氧化应激反应^[20]。将 A549 细胞暴露于 SiNPs 环境中 48 h,其实验结果表明 SiNPs 主要通过 ROS 和膜脂质过氧化作用对细胞产生损伤^[21]。动物研究发现 SiNPs 吸入后肺泡巨噬细胞吞噬作用持续激活并分泌炎症性细胞因子,如肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-1β,导致炎症、纤维化和晚期肺癌^[22]。将动物饲养于模拟的纳米颗粒环境中,纳米尺寸的颗粒持续引起动物肺部炎症反应和肺纤维化,同时病例报道证实暴露于聚丙烯酸酯/SiNPs 环境中的患者呈现出一种特殊的疾病:双侧胸腔积液、肺纤维化、胸膜肉芽肿、多脏器损伤等^[23,24],表明暴露于 SiNPs 是肺部疾病的潜在危险因素。

3.2 心血管系统毒性

在血管内注入 SiNPs 可通过肺泡毛细血管屏障进入全身循环,心脏可以直接接触到 SiNPs。暴露于 SiNPs 会导致心血管

系统加速动脉粥样硬化的发展^[25], SiNPs 主要通过诱导炎症促进疾病发展^[26],干扰 NO / NOS 系统,引起炎症反应,激活自噬,最终通过 PI3K / Akt / mTOR 途径导致内皮功能障碍^[27]。Duan 等^[28]研究证实, SiNPs 通过 VEGFR2 介导的有丝分裂蛋白酶(MAPK)信号通路抑制了巨噬细胞的活性和血管生成, VEGF/VEGFR2 通路的有效抑制可能导致缺血性心脏病,最终小鼠模型死于心脏衰竭^[27]。Du 等^[29]首次证明了 SiNPs 通过线粒体途径促进心肌细胞凋亡。这些研究结果都表明,暴露于 SiNPs 是心血管疾病的潜在危险因素。

3.3 肝脏毒性

毒物学研究表明,肝脏是通过静脉注射纳米颗粒最大的载体^[8],进入血液中的 SiNPs 优先分布于肝脏,并导致肝损伤。Niu 等研究表明,暴露于 SiNPs 动物血清中的 ALT 和 LDH 显著升高,该结果支持 SiNPs 的肝损害^[24]。Yu 等^[30]将 ICR 小鼠多次静脉暴露于 SiNPs,可诱导肝肉芽肿形成、氧化损伤及肝细胞凋亡,最终导致肝纤维化的发生。Christen 等^[31]证明了 SiNPs 也会导致人的内质网(ER)应激肝癌细胞。

3.4 肾脏毒性

国家职业安全与健康研究所报告指出^[32], SiO₂ 暴露与慢性肾病和亚临床肾病理变化之间存在联系。SiNPs 可引起急性肾损伤, NF-κB 通路能尽快对 SiNPs 刺激作出反应,该通路持续活化的纤维化发展是一个必要条件,并在许多肾脏疾病中起着重要作用。

3.5 生殖系统毒性

暴露于 SiNPs 对生殖系统有影响^[33,34]。SiNPs 对男性生殖系统的影响早已得到了广泛的关注^[35]。Cao 等报道 SiNPs 会增加卵巢细胞的 DNA 损伤和细胞凋亡,导致卵巢功能障碍^[36]。Kim 等研究显示^[37], SiNPs 显著增加小鼠卵巢组织中 ATM 和 Chk-2 的表达,证实出现 DNA 损伤反应,导致小鼠卵巢 DNA 双链断裂,严重的 DNA 损伤会激活线粒体凋亡途径,导致颗粒细胞凋亡^[38]。

3.6 免疫系统毒性

暴露于 SiNPs 是免疫毒性(炎症、免疫抑制、IgE 偏倚免疫应答和诱导金属过敏)的危险因素。研究表明, AgNPs 诱导肥大细胞的脱粒^[39],选择性抑制剂 SR-B1 能够抑制肥大细胞的脱粒和巨噬细胞的活化^[40]。Hara 等^[41]发现 SiNPs 通过吞噬作用吸收增加 IL-1β、ROS 生成。Choi 等^[42]研究发现,大鼠小胶质细胞可以吞噬更大尺寸的 SiNPs (150~200 nm), ROS、活性氮物种(RNS)和 IL-1β 在所有浓度均可被检测。有学者^[9]用 SiNPs 诱导增加巨噬细胞分泌 TNF-α、IL-6 和 IL-1β。

3.7 神经系统毒性

纳米颗粒物暴露与多发性硬化、肌萎缩侧索硬化、阿尔茨海默病(AD)、特发性帕金森病(PD)等神经疾病的发展有密切关系。Yang 等^[43]研究显示,暴露于 SiNPs 会诱导 AD,如淀粉样前体蛋白和神经内肽酶表达的改变,提高在 Ser262 和 Ser396 的磷酸化。

3.8 其他

纳米颗粒物促进了暴露小鼠脂质代谢,肠道菌群失调,

导致小肠绒毛缩短和炎症反应,严重时可能形成消化系统疾病^[44,9]。Song 等的研究表明^[23],皮肤是纳米颗粒物进入人体的有效途径,患者常表现为皮疹和瘙痒,考虑与聚丙烯酸酯纳米颗粒的皮肤毒性作用有关。

4 SiNPs 毒性机制

4.1 氧化应激

氧化应激是导致纳米毒性的最重要的机制之一。SiNPs 的暴露诱导细胞氧化应激,可以直接诱导细胞内 ROS 水平升高,导致生物分子(如 DNA、蛋白质和膜)的氧化损伤^[25],也可能导致线粒体功能障碍,进而诱导细胞内 ROS 产生,激活 Caspase-3^[45],也可以抑制抗氧化系统 GSH 和抗氧化酶活性,导致氧化生成和抗氧化能力的不平衡^[46]。

4.2 炎症反应

SiNP (12 nm) 被认为是最有害的纳米粒子,粒子表面酸性 with 细胞毒性和细胞内的炎症反应能力有关^[47]。肺泡巨噬细胞在异物吞噬作用中起着重要的作用,巨噬细胞内化 SiNPs 后诱导溶酶体应力,激活 NLRP3 炎性体,诱导 Caspase-1 活化及后续的 IL-1 β 分泌 Caspase3; SiNPs 能够触发 STAT1、sSTAT6 通路的激活, NF- κ B 及 JAK/STAT 也是重要的信号通路^[48]。另外, SR-B1 作为一种典型的炎性体激活相关的 SiO₂ 受体,通过激活信号通路(包括 MAPK、PI3K 和 PKC)对 SiNPs 的识别和随后吞噬细胞的炎症激活起着重要的作用。

4.3 DNA 损伤

彗星试验是在纳米毒理学研究中常用的检测 DNA 损伤的方法。研究发现, SiNPs 可以诱导细胞的 DNA 损伤,即 DNA 链断裂和 DNA 的氧化修饰, SiNPs 的 DNA 损伤与 G2/M 细胞周期检查点激活以及抑制增殖有关^[49]。在 DNA 不可逆损伤的情况下, p53 诱导细胞凋亡, Christen 等^[31]发现 Huh7 细胞暴露于 SiNPs 后可引起 p53 的显著下调,有促癌作用。

4.4 细胞器的功能障碍

SiNPs 可能诱发细胞器的功能障碍,线粒体是参与细胞各种信号通路的能量生产中心, SiNPs 增加了细胞内线粒体活性氧的水平,导致线粒体膜电位下降、细胞呼吸和三种相关 ATP 酶的活性升高^[50]。内质网应力的诱导可以对细胞产生多种影响,如果应力过强,细胞不能恢复正常的功能,凋亡通路将被激活^[31]。另外,溶酶体功能障碍也被认为是纳米颗粒导致肺、肝、肾相关毒性的原因^[51]。

4.5 自噬

自噬被定义为细胞中能够降解蛋白质或破坏细胞器以维持细胞内稳态的一种保护机制,纳米颗粒可被视为异物在细胞中激活自噬。自噬是细胞成分自降解的过程,为非凋亡细胞死亡,自噬体积累和暴露与各种纳米颗粒有关^[52]。自噬可去除胞外生物,并破坏细胞溶胶中的生物,在核糖体中 RNA 组件通过激活自噬相关基因 ATG12-ATG5 导致自噬^[27]。SiNPs 可在溶酶体中大量沉积,通过破坏溶酶体的超微结构,增加膜的通透性,降低溶酶体蛋白酶的表达,损害了溶酶体功能,诱导自噬启动,阻断了自噬通量,并引起自噬功能障碍, SiNPs 可以通过 PI3K/Akt/mTOR 途径激活自噬^[53]。目前对

SiNPs 和自噬的研究主要集中在自噬检测,而自噬细胞积累机制和自噬通量是否被阻断仍不清楚,需要进一步研究自噬和特异性分子机制对自噬作用的影响。

4.6 凋亡

SiNPs 可诱导细胞凋亡, SiNP 诱导细胞凋亡的有关机制是通过 DNA 损伤途径,线粒体相关通路,肿瘤坏死因子介导通路^[54]。由 SiNPs 激活 p53 的 ros 诱导的 DNA 损伤,进而激活了细胞凋亡基因,提示 DNA 损伤通路是诱导细胞凋亡的途径之一^[55]。其次,线粒体膜通透性的任何改变都被认为是细胞凋亡的早期事件,线粒体依赖的凋亡通路也存在于 SiNPs 诱导的细胞凋亡中。肿瘤坏死因子(TNF)介导的途径也可能在 SiNPs 诱导的凋亡中发挥作用。

4.7 表观遗传学改变

表观遗传学过程涉及基因表达的变化,这些变化包括 DNA 甲基化、组蛋白尾修饰^[56]。SiNPs 影响许多细胞类型的甲基化和 miRNA 改变,导致细胞死亡增加。最近的一项体外研究用人类支气管上皮细胞 BEAS-2B 来评估 DNA 甲基化反应。在 PI3K/AKT 信号通路的改变中^[57],会导致凋亡相关基因 cAMP 反应蛋白 3-1 和 Bcl-2 的超甲基化。SiNPs 诱导的表观遗传变化的研究较少,引起的表观遗传机制尚未完全了解。

5 展望

随着 SiNPs 的广泛应用,其潜在毒性引起了人们的高度关注, SiNPs 可通过氧化损伤及炎症反应、影响细胞凋亡改变细胞周期、细胞膜毒性、DNA 损伤以及淋巴管损伤等多种机制,引起呼吸、心血管、肾脏多系统毒性。近年来国内外取得了较多研究进展,但许多问题仍有待深入研究,如 SiNPs 对淋巴系统重吸收及回流功能的影响,以及 VEGFC/D-VEGFR3-NRP2 信号通道在淋巴管生成中的作用,进而探讨 SiNPs 对人体胸腔积液产生的机制。纳米技术对人类有深远的影响,而研究 SiNPs 对人潜在影响的科学价值、社会意义都是巨大的,对纳米科技与产业的科学发展,探究纳米材料的科学应用与防护及其对环境、生态、人体的影响有着重要的意义。

参考文献:

- [1] Guo C, Xia Y, Niu P, *et al.* Silica nanoparticles induce oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in vitro via activation of the MAPK/Nrf2 pathway and nuclear factor-kappa; B signaling [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2015 (10): 1463.
- [2] Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113 (7): 823-839.
- [3] Nemmar A, Yuvaraju P, Beegam S, *et al.* Oxidative stress, inflammation, and DNA damage in multiple organs of mice acutely exposed to amorphous silica nanoparticles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016 (11): 919-928.
- [4] Vance ME, Kuiken T, Vejerano EP, *et al.* Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory [J]. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 2015 (6): 1769-1780.
- [5] Wang Y, Zhao Q, Han N, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications [J]. *Nanomedicine*, 2015, 11 (2): 313-327.
- [6] Van der Zande M, Vandebriel RJ, Groot MJ, *et al.* Sub-chronic tox-

- icity study in rats orally exposed to nanostructured silica [J]. Part Fibre Toxicol, 2014 (11): 8.
- [7] Sces, Hoet PH. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) —Revision of the opinion on the safety of the use of silica, hydrated silica, and silica surface modified with Alkyl Silylates (nano form) in cosmetic products [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2016 (74): 79-80.
- [8] Roberts JR, McKinney W, Kan H, *et al.* Pulmonary and cardiovascular responses of rats to inhalation of silver nanoparticles [J]. Journal of Toxicology and Environmental Health (Part A), 2013, 76 (11): 651-668.
- [9] Li R, Navab K, Hough G, *et al.* Effect of exposure to atmospheric ultrafine particles on production of free fatty acids and lipid metabolites in the mouse small intestine [J]. Environmental Health Perspectives, 2014, 123 (1): 34-41.
- [10] Huang X, Zhuang J, Teng X, *et al.* The promotion of human malignant melanoma growth by mesoporous silica nanoparticles through decreased reactive oxygen species [J]. Biomaterials, 2010, 31 (24): 6142-6153.
- [11] Lu N, Zhu Z, Zhao X, *et al.* Nano titanium dioxide photocatalytic protein tyrosine nitration: A potential hazard of TiO₂ on skin [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008, 370 (4): 675-680.
- [12] Buerki Thurnherr T, Von M, Wick P. Knocking at the door of the unborn child: Engineered nanoparticles at the human placental barrier [J]. Swiss Medical Weekly, 2012 (142): w13559.
- [13] Ema M, Hougaard KS, Kishimoto A, *et al.* Reproductive and developmental toxicity of carbon-based nanomaterials: A literature review [J]. Nanotoxicology, 2015, 10 (4): 391-412.
- [14] Qi W, Bi J, Zhang X, *et al.* Damaging effects of multi-walled carbon nanotubes on pregnant mice with different pregnancy times [J]. Scientific Reports, 2015, 4 (1): 4352.
- [15] Du J, Wang S, You H, *et al.* Developmental toxicity and DNA damage to zebrafish induced by perfluorooctane sulfonate in the presence of ZnO nanoparticles [J]. Environmental Toxicology, 2016, 31 (3): 360-371.
- [16] Sood A, Salih S, Roh D, *et al.* Signalling of DNA damage and cytokines across cell barriers exposed to nanoparticles depends on barrier thickness [J]. Nature Nanotechnology, 2011, 6 (12): 824-833.
- [17] Ahmad E, Feng Y, Qi J, *et al.* Evidence of nose-to-brain delivery of nanoemulsions: Cargoes but not vehicles [J]. Nanoscale, 2017, 9 (3): 1174-1183.
- [18] Wang Y, Xiong L, Tang M. Toxicity of inhaled particulate matter on the central nervous system: Neuroinflammation, neuropsychological effects and neurodegenerative disease [J]. Journal of Applied Toxicology, 2017, 37 (6): 644-667.
- [19] Tsugita M, Morimoto N, Tashiro M, *et al.* SR-B1 is a silica receptor that mediates canonical inflammasome activation [J]. Cell Reports, 2017, 18 (5): 1298-1311.
- [20] Nishimori H, Kondoh M, Isoda K, *et al.* Silica nanoparticles as hepatotoxicants [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2009, 72 (3): 496-501.
- [21] Dai C, Huang Y, Zhou Y. Research progress about the relationship between nanoparticles silicon dioxide and lung cancer [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2014, 17 (10): 760-764.
- [22] Franklin BS, Mangan MS, Latz E. Crystal formation in inflammation [J]. Annual Review of Immunology, 2016, 34 (1): 173-202.
- [23] Song Y, Li X, Wang L, *et al.* Nanomaterials in humans [J]. Toxicologic Pathology, 2011, 39 (5): 841-849.
- [24] Niu Y, Zhu X, Chang B, *et al.* Nanosilica and polyacrylate/nanosilica: A comparative study of acute toxicity [J]. BioMed Research International, 2016 (2016): 1-7.
- [25] Møller P, Christophersen DV, Jacobsen NR, *et al.* Atherosclerosis and vasomotor dysfunction in arteries of animals after exposure to combustion-derived particulate matter or nanomaterials [J]. Critical Reviews in Toxicology, 2016, 46 (5): 437-476.
- [26] Cao Y, Gong Y, Liu L, *et al.* The use of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) as an in vitro model to assess the toxicity of nanoparticles to endothelium: A review [J]. Journal of Applied Toxicology, 2017, 37 (12): 1359-1369.
- [27] Duan J, Yu Y, Yu Y, *et al.* Silica nanoparticles induce autophagy and endothelial dysfunction via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Int J Nanomedicine, 2014 (9): 5131-5141.
- [28] Duan J, Hu H, Feng L, *et al.* Silica nanoparticles inhibit macrophage activity and angiogenesis via VEGFR2-mediated MAPK signaling pathway in zebrafish embryos [J]. Chemosphere, 2017 (183): 483-490.
- [29] Du Z, Cui G, Zhang J, *et al.* Inhibition of gap junction intercellular communication is involved in silica nanoparticles-induced H9c2 cardiomyocytes apoptosis via the mitochondrial pathway [J]. Int J Nanomedicine, 2017 (12): 2179-2188.
- [30] Yu Y, Duan J, Li Y, *et al.* Silica nanoparticles induce liver fibrosis via TGF-beta1/Smad3 pathway in ICR mice [J]. Int J Nanomedicine, 2017 (12): 6045-6057.
- [31] Christen V, Camenzind M, Fent K. Silica nanoparticles induce endoplasmic reticulum stress response, oxidative stress and activate the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway [J]. Toxicology Reports, 2014 (1): 1143-1151.
- [32] Xi C, Wang Z, Zhou J, *et al.* Renal interstitial fibrosis induced by high-dose mesoporous silica nanoparticles via the NF-kappa; B signaling pathway [J]. International Journal of Nanomedicine, 2015 (10): 1.
- [33] Gai H, An J, Qian X, *et al.* Ovarian damages produced by aerosolized fine particulate matter (PM_{2.5}) pollution in mice: Possible protective medications and mechanisms [J]. Chinese Medical Journal, 2017, 130 (12): 1400.
- [34] Radwan M, Jurewicz J, Polańska K, *et al.* Exposure to ambient air pollution-does it affect semen quality and the level of reproductive hormones? [J]. Annals of Human Biology, 2015, 43 (1): 50-56.
- [35] Zhou X, Ren L, Zhang J, *et al.* Silica nanoparticles induce reversible damage of spermatogenic cells via RIPK1 signal pathways in C57 mice [J]. International Journal of Nanomedicine, 2016 (11): 2251.
- [36] Cao X, Yan C, Liu D, *et al.* Fine particulate matter leads to repro-

- ductive impairment in male rats by overexpressing phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) /protein kinase B (Akt) signaling pathway [J]. *Toxicology Letters*, 2015, 237 (3): 181-190.
- [37] Kim J, Park J, Kim M, *et al.* Safety of nonporous silica nanoparticles in human corneal endothelial cells [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7 (1): 14566.
- [38] Ali A, Suhail M, Mathew S, *et al.* Nanomaterial induced immune responses and cytotoxicity [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2016, 16 (1): 40-57.
- [39] Alsaleh NB, Persaud I, Brown JM. Silver nanoparticle-directed mast cell degranulation is mediated through calcium and PI3K signaling independent of the high affinity IgE receptor [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (12): e167366.
- [40] Aldossari AA, Shannahan JH, Podila R, *et al.* Influence of physicochemical properties of silver nanoparticles on mast cell activation and degranulation [J]. *Toxicology in Vitro*, 2015, 29 (1): 195-203.
- [41] Hara K, Shirasuna K, Usui F, *et al.* Interferon-tau attenuates uptake of nanoparticles and secretion of interleukin-1 β in macrophages [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e113974.
- [42] Choi J, Zheng Q, Katz HE, *et al.* Silica-based nanoparticle uptake and cellular response by primary microglia [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 118 (5): 589-595.
- [43] Yang X, He CE, Li J, *et al.* Uptake of silica nanoparticles; Neurotoxicity and alzheimer-like pathology in human SK-N-SH and mouse neuro2a neuroblastoma cells [J]. *Toxicology Letters*, 2014, 229 (1): 240-249.
- [44] Pietroiusti A, Bergamaschi E, Campagna M, *et al.* The unrecognized occupational relevance of the interaction between engineered nanomaterials and the gastro-intestinal tract: A consensus paper from a multidisciplinary working group [J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 2017, 14 (1): 47.
- [45] Horie M, Nishio K, Kato H, *et al.* Evaluation of cellular effects of silicon dioxide nanoparticles [J]. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 2013, 24 (3): 196-203.
- [46] Cao Y, Roursgaard M, Jacobsen NR, *et al.* Monocyte adhesion induced by multi-walled carbon nanotubes and palmitic acid in endothelial cells and alveolar-endothelial co-cultures [J]. *Nanotoxicology*, 2016, 10 (2): 1-10.
- [47] Breznan D, Das DD, O'Brien JS, *et al.* Differential cytotoxic and inflammatory potency of amorphous silicon dioxide nanoparticles of similar size in multiple cell lines [J]. *Nanotoxicology*, 2017, 11 (2): 223-235.
- [48] Siegrist S, Kettiger H, Fasler-Kan E, *et al.* Selective stimulation of the JAK/STAT signaling pathway by silica nanoparticles in human endothelial cells [J]. *Toxicology in Vitro*, 2017 (42): 308-318.
- [49] Duan J, Yu Y, Li Y, *et al.* Toxic effect of silica nanoparticles on endothelial cells through DNA damage response via Chk1-dependent G2/M checkpoint [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (4): e62087.
- [50] Guo C, Wang J, Jing L, *et al.* Mitochondrial dysfunction, perturbations of mitochondrial dynamics and biogenesis involved in endothelial injury induced by silica nanoparticles [J]. *Environ Pollut*, 2018 (236): 926-936.
- [51] Hu Q, Jiao B, Shi X, *et al.* Effects of graphene oxide nanosheets on the ultrastructure and biophysical properties of the pulmonary surfactant film [J]. *Nanoscale*, 2015, 7 (43): 18025-18029.
- [52] Chen G, Meng C, Lin K, *et al.* Graphene oxide as a chemosensitizer; Diverted autophagic flux, enhanced nuclear import, elevated necrosis and improved antitumor effects [J]. *Biomaterials*, 2015 (40): 12-22.
- [53] Wang J, Yu Y, 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.
- [54] Asweto CO, Wu J, Alzain MA, *et al.* Cellular pathways involved in silica nanoparticles induced apoptosis: A systematic review of in vitro studies [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017 (56): 191-197.
- [55] Wang W, Zeng C, Feng Y, *et al.* The size-dependent effects of silica nanoparticles on endothelial cell apoptosis through activating the p53-caspase pathway [J]. *Environmental Pollution*, 2018 (233): 218-225.
- [56] Mebert AM, Bagloli CJ, Desimone MF, *et al.* Nanoengineered silica: Properties, applications and toxicity [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 109 (Pt 1): 753-770.
- [57] Zou Y, Li Q, Jiang L, *et al.* DNA hypermethylation of CREB3L1 and Bcl-2 associated with the mitochondrial-mediated apoptosis via PI3K/Akt pathway in human BEAS-2B cells exposure to silica nanoparticles [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (6): e158475.

推荐使用的规范医学名词术语（后者为规范术语）

大脑皮层—大脑皮质

二磷酸腺苷—腺苷二磷酸

肺炎克雷伯氏菌—肺炎克雷伯菌

革兰氏阴性菌—革兰阴性菌

谷草转氨酶—天冬氨酸转氨酶

红细胞压积—红细胞比容

肌肉注射—肌内注射

甲基强的松龙—甲泼尼龙

酒精—乙醇

考马氏亮蓝—考马斯亮蓝

弥漫性血管内凝血—弥散性血管内凝血

脑梗塞—脑梗死

碘伏—碘附

返流—反流

浮肿—水肿

宫颈癌—子宫颈癌

过敏性鼻炎—变应性鼻炎

环孢霉素—环孢素

几率—概率

甲状腺机能亢进—甲状腺功能亢进

抗坏血酸—维生素 C

类风湿性关节炎—类风湿关节炎

逆转录—反转录

嗜酸细胞—嗜酸性粒细胞

食道—食管

葡萄菌—葡萄球菌

复方新诺明—复方磺胺甲噁唑

谷丙转氨酶—丙氨酸氨基转移酶

核磁共振—磁共振

环氧化酶—环氧合酶

甲氨蝶呤—氨甲蝶呤

禁忌症—禁忌证

颅神经—脑神经

美蓝—亚甲蓝

心室纤颤—心室颤动

肿瘤标记物—肿瘤标志物