

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20120327001

张阳, 朱琳, 王璐璐. Nano-QSAR: 纳米毒理学领域的新方法[J]. 生态毒理学报, 2013, 8(4): 487-493

Zhang Y, Zhu L, Wang L L. Nano-QSAR: An Emerging Approach in Nanotoxicology [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2013, 8(4): 487-493 (in Chinese)

Nano-QSAR: 纳米毒理学领域的新方法

张阳, 朱琳*, 王璐璐

南开大学环境科学与工程学院 污染过程与环境基准教育部重点实验室 天津市城市生态环境修复与污染防治重点实验室, 天津 300071

摘要: 随着纳米毒理学实验研究的不断深入, 反映纳米材料生物毒性效应的数据也不断丰富, 以这些数据为基础建立的定量结构活性关系(QSAR)模型开始发挥其在纳米材料潜在毒性研究和预测方面的作用。纳米材料的 QSAR(Nano-QSAR)研究以经典 QSAR 模型为指导, 结合纳米材料特殊的物理化学性质, 提供了一种对纳米材料快速筛选和优先测试的新途径。本文就 Nano-QSAR 的前期研究现状, 从纳米材料结构描述符、毒性效应数据和建模方法 3 个方面分析了模型的构建流程和框架; 通过列举部分研究成果和主要的模型指标, 初步探讨了建模方法的选择和结构描述符的识别; 最后指出目前 Nano-QSAR 研究面临的挑战和今后努力的方向。

关键词: 纳米材料; 纳米毒理学; Nano-QSAR; 结构描述符; 数据挖掘

文章编号: 1673-5897(2013)4-487-07 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Nano-QSAR: An Emerging Approach in Nanotoxicology

Zhang Yang, Zhu Lin*, Wang Lulu

Key Laboratory of Pollution Processes and Environmental Criteria, Ministry of Education/Tianjin Key Laboratory of Environmental Remediation and Pollution Control, College of Environmental Science and Engineering, Nankai University, Tianjin 300071, China

Received 27 March 2012 accepted 7 June 2012

Abstract: With the development of studies on safety of nanomaterials, the number of toxicological data reflecting biological effects of nanomaterials keeps increasing. The quantitative structure-activity relationship (QSAR) models begin to play their roles in predicting the potential toxicity of nanomaterials. QSAR models for nanomaterials (Nano-QSAR), on the basis of the classic QSAR methods combining with the special physicochemical properties of nanomaterials, offered a new way to rapidly screen nanomaterials and prioritize testing. The studies on establishing the framework of Nano-QSAR modeling were reviewed from three aspects of structure descriptors, toxicological effect data and modeling methods. Selecting and identifying properly modeling methods and structure descriptors were discussed through listing examples and main indices of Nano-QSAR studies. Finally, current challenges and future direction in Nano-QSAR research were pointed out.

Keywords: nanomaterials; nanotoxicology; Nano-QSAR; structure descriptor; data mining

收稿日期: 2012-03-27 录用日期: 2012-06-07

基金项目: 教育部高等学校博士点学科专项科研基金课题(20070055033)

作者简介: 张阳(1984-), 女, 博士研究生, 研究方向为生态毒理学, E-mail: zhangyrrabbit@163.com;

* 通讯作者(Corresponding author), E-mail: zhulin@nankai.edu.cn

随着纳米材料在日常消费品中使用量的不断增加,典型纳米材料在环境中的行为和生物效应已得到广泛研究。这种针对纳米材料安全性而开展的研究已迅速发展形成一个新的学科——纳米毒理学,这是一门研究纳米尺度下,物质的理化性质以及新出现的纳米特性对生命体系所产生的生物学效应,尤其是毒理学效应的新兴学科^[1-2]。作为毒理学新的研究对象,纳米材料种类繁多、结构和性质独特,不断深入的研究工作对纳米毒理学的研究方法提出了更高的要求。过去的 10 年间,在纳米材料等新型研究对象的安全性评价过程中,传统的毒性实验测试方法仍然是主导模式,而且很少根据测试物的特性做出适当的修改^[3]。然而仅依靠耗时费力的传统毒性实验研究不能对纳米材料的安全性等级进行较为快速的筛选评价,也不能充分解决纳米材料的效应机制问题。因此,需要构建一套快速、高通量的纳米毒性评价体系或预测模型方法,使其可以作为传统毒理学实验方法的补充,共同解释纳米材料的行为和生物效应^[4-5]。近年来,定量结构活性关系(Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR)方法被一些学者视为一种比较有前景的评估纳米材料安全性的新方法^[6-7],即借助经典 QSAR 方法评估和预测纳米材料生物毒性效应,Puzyn 等^[6]将其称为“Nano-QSAR”模型。作为一种统计模拟方法, QSAR 是 21 世纪毒理学研究模式转变过程当中的关键研究领域之一^[3],因此, Nano-QSAR 的研究可以看作是纳米毒理学研究模式趋于多样化的标志之一,也是纳米毒理学实验研究数据增长到一定阶段的必然选择。它将与传统毒理学实验方法相辅相成,共同解释纳米材料的毒性机理、评价纳米材料的环境风险,并为新材料的设计和改进行提供依据。

1 QSAR 方法的引入

QSAR 是描述化合物结构参数(描述符)与其生物活性之间关系的一种统计模型,是化学信息学领域的重点和前沿,由于其在减少实验成本、填补数据空缺和化合物设计方面具有重要作用, QSAR 已经在医药、化学、环境科学以及毒理学等多个领域得到应用^[6]。纳米毒理学是新兴学科,因而纳米材料的 QSAR 研究刚刚起步。2009 年,美国环保局研发办公室(Office of Research and Development, US EPA)在“Nanomaterial Research Strategy”报告中公布了纳米材料生态效应研究的指导路线图,框图中列出了从 2009 年到 2012 年各时期的指导性研究计划,其中明确标示出到 2012 年左右需要识别并选取纳

米材料的相关物理化学性质,用于构建纳米材料毒性预测模型(如 QSAR),从而减少毒性测试的数量^[8]。2011 年 10 月,美国国家科学技术委员会(National Science and Technology Council)发布的“Environmental, Health, and Safety Research Strategy”报告中,纳米材料在环境、健康、安全方面的信息学和预测模型研究就是其中的核心研究领域^[9]。Lai^[10]在文章中推荐了纳米材料毒性研究模式框图,其中包含识别与纳米材料毒性相关的物理化学性质,进而发展计算机预测模型,从而对纳米材料进行危害等级划分和优先测试。Meng 等^[11]和 Burello 等^[12]也倡导使用预测模型或理论框架来研究纳米材料的毒性效应(如预测氧化胁迫作用)。但与那些基于理论假设的预测模型不同, QSAR 研究需要以大量的毒理学实验数据为基础,如今,纳米毒理学的实验研究成果不断丰富、研究内容不断加深,已经呈现出由描述性向推理性、由定性向定量、由粒子向微观分子结构方向探索的趋势^[13],这为 Nano-QSAR 研究提供了数据基础。

近几年来,有学者开始尝试将 QSAR 模型应用于纳米材料领域,探讨了 QSAR 方法在识别纳米材料毒性来源与发现纳米材料潜在光催化性等方面的可行性^[14-15]。在纳米材料 QSAR 的初步研究过程中,除了“Nano-QSAR”之外,还有一些新的表述也陆续被提出: Rasulev^[16]和 Burello 等^[17]将应用计算模拟方法(如 QSAR)对纳米材料进行预测和筛选的研究领域称为“computational nanotoxicology”; Fourches 等^[7]将纳米材料的构效关系模型称为“Quantitative Nanostructure-Activity Relationship (QNAR)”; 2011 年 4 月,欧洲科技合作组织(European Cooperation in Science and Technology, COST)以“Quantitative Nanostructure-Toxicity Relationships (QN-TR)”为题召开了一次为期 3 天的研讨会^[18]。无论表述如何,不可否认的是纳米材料 QSAR 模型已经在深入开展毒理学实验研究的同时得到了关注和探讨。Nano-QSAR 模型是对纳米毒理学实验方法的有益补充,拓展了纳米毒理学的研究领域,会逐渐发展成为纳米毒理学领域一个新的研究方向^[19]。

2 Nano-QSAR 模型构建

纳米材料结构多样, Nano-QSAR 模型需要按照纳米材料的种类分别构建。最为直观的分类就是按照材料的成分划分:有机、无机、金属和非金属纳米材料等; Shevchenko 等^[20]依据纳米粒子的几何形态(空间维度)将纳米体系物质分为 5 种类型:0 维(点), 1 维(线), 不规则碎片, 2 维和 3 维纳米材料(如图 1 所示);除此之外,还有其他的分类方法^[21]。

对纳米材料进行分类是 Nano-QSAR 建立的前提, 同时也是界定模型应用域的最基本依据。

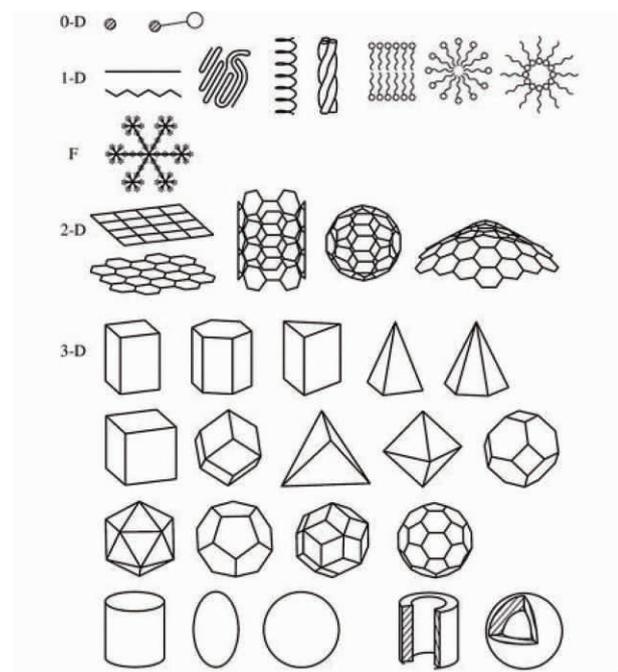


图 1 纳米材料的结构多样性^[20]

注: 0-D 为 0 维(点), 1-D 为 1 维(线), F 为不规则碎片, 2-D 和 3-D 为 2 维和 3 维。

Fig. 1 The structural diversity of nanoparticles^[20]

Note: 0-D (point), 1-D (linear), F (fractal).

2.1 结构描述符的识别与选取

纳米材料的结构描述符比以往 QSAR 研究的化合物的结构描述符更为广泛, 除了化学性质, 还包括纳米粒子的物理性质。与溶解性化合物不同, 纳米材料粒径、密度等理化性质与生物毒性作用效果密切相关, 所以纳米材料的效应作用机制不仅包括剂量-效应关系, 还包括粒径、表面积等粒子信息对效应的协同作用^[22]。有研究表明, 纳米材料分子簇尺寸的变化会影响可用于构建 QSAR 模型的量子力学参数值^[23], 所以纳米材料分子簇尺寸可以考虑作为构建 Nano-QSAR 模型的结构描述符。Burello 等^[24]也推荐了几种用于构建 Nano-QSAR 的结构描述符: 分子力学参数、表征能量结构的描述符、分子探针在纳米材料表面的吸附系数、碳纳米管的汉森溶解度参数、编码结构光谱和光催化活性光谱。Card 等^[25]总结以往纳米材料生物活性/毒性测试, 推荐了一套(9 种)表征纳米材料的最少参数(minimum parameters)。按照材料的物理化学性质、产品和实验参数, 将其分类列于图 2, 这些参数可以作

为基本的结构描述符, 最先在 Nano-QSAR 的研究中应用。对于粒径、表面性质、形状等经验描述符可以通过实验或仪器测定, 如透射电镜(TEM)和动态光散射仪(DLS)等^[26]; 对于材料的组成和量子化学等理论描述符, 则需要使用专业的程序或软件进行计算, 如 GAUSSIAN、MOPAC 和 MOE 等^[6-7]。

2.2 毒性效应数据的获取

毒性效应数据的来源主要有 2 种: 实验测定和公开发表的文献资料。通过实验测定方法获取用来构建 Nano-QSAR 模型的毒性数据, 需要保证实验设计的系统性, 对测试样本的数量要求较高, 实验成本也相应增加; 公开发表的文献资料可以在数据库中检索、整理得到。除了常用的检索工具, 一些专业性的组织和机构也提供很多纳米材料安全性研究的成果和信息, 如经济合作与发展组织(Organization for Economic Co-operation and Development, OECD)网站上的人工纳米材料安全性研究数据库^[27]; 美国国家纳米技术计划(National Nanotechnology Initiative, NNI)网站上也包含很多研究成果和相关资源^[28]; 另外, 国际纳米技术委员会(International Council on Nanotechnology, ICON)的在线服务还提供了很多数据库和资源的链接^[29]。纳米材料的毒性效应种类繁多、范围广泛, 根据受试物的类型, 简单总结划分为生态效应和人类健康效应, 列于图 2。然而, 由于纳米材料的毒性研究还缺少测试标准, 若将这些来自于不同规则和条件下测定的毒性效应结果综合起来构建 Nano-QSAR 模型, 会使建立的模型可靠性大大降低, 所以目前的 Nano-QSAR 研究主要采用同一实验室测定的数据, 这样更能保证模型的可靠性。但将现有数据库中零散的纳米材料毒理学研究结果进行整合从中发现结构与活性的潜在关联性, 是开展 Nano-QSAR 的研究目的之一, 而揭示这种关联规则也属于数据挖掘技术的基本任务之一, 所以今后有必要对现有的研究结果应用数据挖掘技术, 从大量的、不完全的、有噪声的数据中提取隐含的有用信息, 这也是数据挖掘技术在毒理学领域的一种新的应用^[15]。

2.3 模型的建立

Nano-QSAR 模型的建立就是在纳米材料的结构描述符与毒性效应数据之间建立数学模型的过程。经典 QSAR 模型常用的建模方法有多元线性回归法(MLR)、主成分回归法(PCR)、偏最小二乘法(PLS)、人工神经网络(ANN)和支持向量机(SVM)方法等^[6]。在众多的建模方法中, MLR 相对简单且物理意义明确, 应用较为广泛, SVM 方法是目前国际上的研究热点,

二者都已在 Nano-QSAR 的研究中得到应用,另外, k 邻近 (k NN) 算法和线性判别分析 (LDA) 也在 Nano-QSAR 研究中发挥了作用(见表 1)。SVM 和 k NN 是数据挖掘技术的经典算法,在处理较大量的数据时比一般统计分析方法更具优势,但大部分建模方法都不是专为解决某类问题而特制的,算法之间也并不互相排斥,在 Nano-QSAR 的实际研究中,可以依据数据类型和数据量进行合理地选择。

综合上述 3 个主要的建模步骤,总结了构建 Nano-QSAR 模型的框架流程,如图 2 所示。

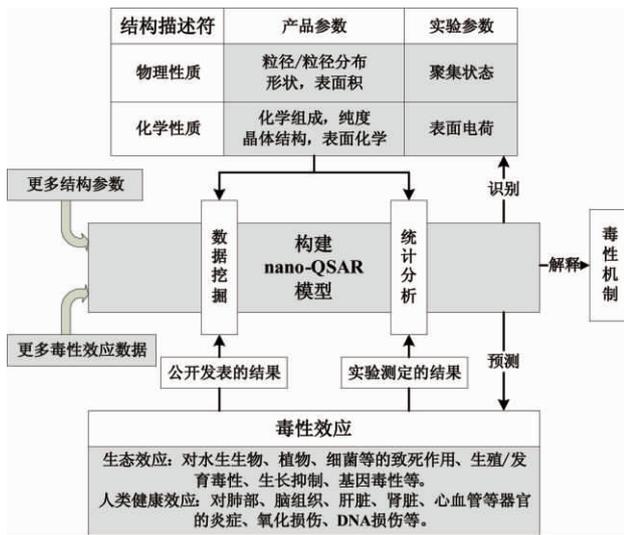


图 2 Nano-QSAR 模型的构建框架

Fig. 2 The framework of Nano-QSAR modeling

3 Nano-QSAR 研究举例

依据经典的 QSAR 建模流程、参考有机化合物 QSAR 的建模经验,一些学者已经初步建立了几种 Nano-QSAR 模型,表 1 列举了目前已经报道的部分 Nano-QSAR 模型的主要指标。

表 1 部分 Nano-QSAR 模型的主要指标

Table 1 The main indices of some Nano-QSAR models

序号	纳米材料种类	结构描述符	毒性效应指标	建模方法	文献
1	51 种不同金属核的纳米材料	粒径、弛豫、zeta 电位	细胞 ATP 含量, 还原当量, Caspase 介导细胞凋亡, 线粒体膜电位	SVM	[30]
2	109 种金属核相似但表面修饰不同的纳米材料	表面积、原子及键和数、分子连接性指数、Kappa 形状指数、邻接矩阵和距离矩阵描述符、基团特征描述符、分子电荷等	细胞对纳米颗粒的吸收	kNN	[30]
3	17 种金属氧化物纳米材料	热力学描述符 H_{Me+} (生成焓)	对大肠杆菌的活力抑制	MLR	[30]
4	纳米 TiO_2 和纳米 ZnO	在不同介质中的粒径、在超纯水中的浓度、zeta 电位	细胞 LDH (乳酸脱氢酶) 的释放	LDA	[30]

注: SVM 表示支持向量机法, k NN 表示 k 邻近算法, MLR 表示多元线性回归法, LDA 表示线性判别分析。

Note: SVM (Support Vector Machine), k NN (k -Nearest Neighbor), MLR (Multiple Linear Regression), LDA (Linear Discriminant Analysis).

表中所列的 4 项研究分别采用不同的建模方法构建了 Nano-QSAR 模型,例 1 和例 2 研究的样本数量和描述符数量较多,因而选用数据挖掘技术的算法建模能使模型的验证结果更合理。例 1 首先应用聚类分析 (CA) 判断出具有相似生物活性的纳米材料也具有相似的结构特征,然后应用 SVM 方法建立 QSAR 模型,模型的平均外部预测能力达 73%;例 2 应用 k NN 算法建立的模型的平均外部拟合相关系数 r^{2ex} 为 0.72,并且二者都应用 Y -随机方法排除了模型的偶然相关性,验证结果都令人满意。例 3 的样本和描述符数量较少,选用一般的统计学分析方法可简单明了地表达纳米材料结构和活性之间的关系,且有利于模型的解释,研究采用 MLR 方法构建了金属氧化物纳米材料对大肠杆菌活力抑制效应(以半数抑制浓度 EC_{50} 表示)的 QSAR 模型,表达式如下:

$$\log(1/EC_{50}) = 2.59 - 0.50 \cdot H_{Me+}$$

式中 H_{Me+} 是与金属氧化物中的金属元素具有相同氧化状态的气态金属阳离子的生成焓。由于 H_{Me+} 与晶格能 (H_L) 密切相关,而 H_L 又与化合物的稳定性、电子亲和势、溶解热等物理化学性质存在关联,所以该模型的建立不仅证明了金属氧化物纳米材料的 H_{Me+} 与其生物活性之间存在定量关系,同时也有助于阐释毒性作用机制。

在实际研究中,建模方法的合理选择有时并不能一蹴而就,在例 4 的研究中,作者首先选用 MLR 方法来建模,但是针对纳米 TiO_2 和纳米 ZnO 所建立的 2 个模型拟合度都不好,进而改换 LDA 方法,最终分别从实验研究的几种描述符中判别出对 2 种纳米材料细胞毒性影响最为明显的结构描述符组合(水中粒径、浓度、zeta 电位 3 种描述符的组合对纳米

TiO₂ 细胞毒性影响最明显; 水中粒径、细胞培养基中粒径、水中浓度的组合与纳米 ZnO 细胞毒性最为相关)。

另外, 热力学描述符在经典 QSAR 研究中应用很少, 而例 4 构建的模型的结构描述符仅为单一热力学描述符 H_{Me+} , 且模型验证结果较好(拟合相关系数 r^2 为 0.85, 交互检验相关系数 Q^2 为 0.77, 外部交互检验相关系数 Q^{2ex} 为 0.83), 这暗示 Nano-QSAR 在借鉴经典 QSAR 研究方法的同时, 不能拘泥于传统方法。在今后的研究中需根据纳米材料的物理化学特性, 不断探寻和发现与活性相关的结构描述符。如上面例子中涉及到的纳米材料的粒径、表面积等粒子固相信息, 是经典 QSAR 模型研究中并不涵盖的, 需要在 Nano-QSAR 研究中受到更多的关注。

上述几个研究例子表明 Nano-QSAR 模型能够用于预测新型纳米材料的生物活性, 并引领纳米材料的设计和生向着更合理、更安全的方向发展。此类先导性的研究为 Nano-QSAR 模型的构建提供了方法学参考, 并为该领域的发展开辟了道路。

3 问题与展望

当前, Nano-QSAR 的研究还存在诸多问题和挑战: (1) 复杂的结构和动力学行为给纳米材料结构描述符的计算和选取带来很大困难; (2) 尽管纳米材料毒理学研究数据在不断增加, 但对于理解毒性作用机制和构建 Nano-QSAR 来说还很欠缺; (3) 在环境介质和生物介质中缺少对纳米材料进行表征和测试的标准方法, 因而利用现有公开发表的文献研究结果构建 Nano-QSAR 模型, 会使模型可靠性较差; (4) 经典的结构描述符和 QSAR 建模方法对纳米材料的适宜性并不确定。

针对上述问题, 今后的工作应该致力于纳米材料结构描述符的识别与选取、数据挖掘技术的应用, 以及纳米毒理学的标准化研究。虽然 Nano-QSAR 的研究处于初期阶段, 但纳米毒理学在数据信息整理、专家学者交流、标准方法研究等多方面的发展, 势必会促进 Nano-QSAR 的研究进程。作为结构参数与毒理学数据的连接桥梁, 数据挖掘技术将会以现有纳米毒理学数据库为基础, 在 Nano-QSAR 模型研究中发挥至关重要的作用。美国智能自动化有限公司(Intelligent Automation, Inc.)开发了一套用于研究纳米材料环境影响的数据挖掘系统——NEIMiner (Nanomaterial Environmental Impact

data Miner), 该系统以 Nanomaterial-Biological Interactions Knowledgebase, cancer Nanotechnology Laboratory (caNanoLab) portal, ICON 等多个数据库为基础, 实现了数据手动输入和自动存取、数据库数据导入、NEI 领域出版物和结构数据管理、相关领域专家的交流合作, 以及风险评价查询等功能, 给 Nano-QSAR 的研究提供了一定的技术支持^[33]。上文提到的 QNTR 专题研讨会促进了毒理学家与计算机科学家的交流合作, 会后工作人员对交流成果进行了汇总和整理, 目的是制定未来 10 年 QNTR 预测软件的开发计划, 以及向 COST 申请资助一个国际委员会, 以促进 QNTR 研究工作的快速发展^[18]。Meng 等正在针对产量高且进入环境几率大的纳米材料, 建立参考标准和综合信息库。OECD 已经制定并发布了一系列关于人工纳米材料安全性研究的指导性文件^[34]; 我国国家标准化管理委员会也于 2011 年 10 月发布了首个纳米材料生物测试标准《纳米材料生物效应的透射电子显微镜检测方法通则》(GB/T 28044—2011)^[35]。此类规则的制定和发布表明, 纳米毒理学的研究正在趋于标准化, 也为获得可靠的、具有可比性的毒性效应数据提供了保障。今后, Nano-QSAR 必定会在多方努力下, 成为纳米毒理学领域一种重要的研究方法, 在纳米材料安全性研究和风险评价中发挥重要作用。

致谢: 感谢天津工业大学丁峰老师的帮助和指导。

通讯作者简介: 朱琳(1957—), 男, 南开大学教授, 博士研究生导师, 主要从事生态毒理学、环境生物学、海洋生态学等方面的研究。

参考文献:

- [1] Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles [J]. Environmental Health Perspectives, 2005, 113(7): 823—839
- [2] 赵宇亮, 柴之芳. 纳米毒理学—纳米材料安全应用的基础[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 1
- [3] Hartung T. Toxicology for the twenty-first century [J]. Nature, 2009, 460(9): 208—212
- [4] Cattaneo A G, Gornati R, Sabbioni E, et al. Nanotechnology and human health: Risks and benefits [J]. Journal of Applied Toxicology, 2010, 30(8): 730—744
- [5] Damoiseaux R, George S, Li M, et al. No time to lose—high throughput screening to assess nanomaterial safety [J]. Nanoscale, 2011, 3: 1345—1360

- [6] Puzyn T, Leszczynska D, Leszczynski J. Toward the development of "Nano-QSARs": Advances and challenges [J]. *Small*, 2009, 5(22): 2494–2509
- [7] Fourches D, Pu D, Tropsha A. Exploring Quantitative Nanostructure-Activity Relationships (QNAR) modeling as a tool for predicting biological effects of manufactured nanoparticles [J]. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2011, 14(3): 217–225
- [8] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Nanomaterial Research Strategy [R]. Washington DC: Office of Research and Development, 2009
- [9] National Science and Technology Council (NSTC). National Nanotechnology Initiative Environmental, Health, and Safety research strategy [R]. Washington DC: Subcommittee on Nanoscale Science, Engineering, and Technology, Committee on Technology, 2011
- [10] Lai D Y. Toward toxicity testing of nanomaterials in the 21st century: A paradigm for moving forward [J]. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2012, 4(1): 1–15
- [11] Meng H, Xia T, George S, et al. A predictive toxicological paradigm for the safety assessment of nanomaterials [J]. *ASC NANO*, 2009, 3(7): 1620–1627
- [12] Burello E, Worth A P. A theoretical framework for predicting the oxidative stress potential of oxide nanoparticles [J]. *Nanotoxicology*, 2011, 5(2): 228–235
- [13] 王娜, 程炯佳, 金焰, 等. 人工纳米材料的生物效应及其对生态环境的影响 [J]. *生态毒理学报*, 2007, 2(3): 252–264
- Wang N, Cheng J J, Jin Y, et al. The biological effects of manufactured nanomaterials and their effects on eco-environment [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2007, 2(3): 252–264 (in Chinese)
- [14] Liu J Z, Hopfinger A J. Identification of possible sources of nanotoxicity from carbon nanotubes inserted into membrane bilayers using membrane interaction quantitative structure-activity relationship analysis [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2008, 21(2): 459–466
- [15] Yang Y, Lin T, Weng X L, et al. Data flow modeling, data mining and QSAR in high-throughput discovery of functional nanomaterials [J]. *Computers and Chemical Engineering*, 2011, 35(4): 671–678
- [16] Rasulev B. Toxicity of nanomaterials; Can "computational nanotoxicology" be helpful? [EB/OL]. (2010-01-28) [2012-03-14]. <http://www.slideshare.net/bakhras/acs-238th-meeting-2009-rasulev>
- [17] Burello E, Worth A. Computational nanotoxicology: Predicting toxicity of nanoparticles [J]. *Nature Nanotechnology*, 2011, 6(3): 138–139
- [18] European Cooperation in Science and Technology. Quantitative Nanostructure-Toxicity Relationships (QNTR) [EB/OL]. (2011-04-07) [2012-03-16]. <http://www.cost.esf.org/events/qntr>
- [19] Leszczynska D, Leszczynski J. Current trends and challenges of modeling and experimenting on toxicity of nanoparticles [C]. Little Rock; Proceedings of the 4th biology, nanotechnology, toxicology and applications research conference, 2010: 23–28
- [20] Shevchenko V Y, Madison A E, Shudegov V E. The structural diversity of the nanoworld [J]. *Glass Physics and Chemistry*, 2003, 29(6): 577–582
- [21] Maynard A D, Aitken R J. Assessing exposure to airborne nanomaterials: Current abilities and future requirements [J]. *Nanotoxicology*, 2007, 1(1): 26–41
- [22] 常雪灵, 祖艳, 赵宇亮. 纳米毒理学与安全性中的纳米尺寸与纳米结构效应 [J]. *科学通报*, 2011, 56(2): 108–118
- [23] Gajewicz A, Puzyn T, Rasulev B, et al. Metal oxide nanoparticles; Size-dependence of quantum-mechanical properties [J]. *Nanoscience & Nanotechnology-Asia*, 2011, 1(1): 53–58
- [24] Burello E, Worth A P. QSAR modeling of nanomaterials [J]. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2011, 3(3): 298–306
- [25] Card J W, Magnuson B A. Proposed minimum characterization parameters for studies on food and food-related nanomaterials [J]. *Journal of Food Science*, 2009, 74(8): 2–3
- [26] Marquis B J, Love S A, Braun K L, et al. Analytical methods to assess nanoparticle toxicity [J]. *Analyst*, 2009, 134: 425–439
- [27] Organization for Economic Co-operation and Development. OECD database on research into the safety of manufactured nanomaterials [EB/OL]. <http://web-net.oecd.org/NanoMaterials/Pagelet/Front/Default.aspx?>
- [28] US National Nanotechnology Initiative. Search publications and resources [EB/OL]. <http://www.nano.gov/publications-resources>
- [29] International Council on Nanotechnology. Resources [EB/OL]. http://icon.rice.edu/centersandinst/icon/resources.cfm?do-c_id=8598
- [30] Fourches D, Pu D, Tassa C, et al. Quantitative nanostructure-activity relationship modeling [J]. *ACS NANO*, 2010, 4(10): 5703–5712
- [31] Puzyn T, Rasulev B, Gajewicz A, et al. Using Nano-QSAR to predict the cytotoxicity of metal oxide nanoparticles [J]. *Nature Nanotechnology*, 2011, 6(3): 175–178
- [32] Sayes C, Ivanov I. Comparative study of predictive computational models for nanoparticle-induced cytotoxicity [J]. *Risk Analysis*, 2010, 30(11): 1723–1734

- [33] Intelligent Automation, Inc. Nanomaterial environmental impact data miner [EB/OL]. <http://neiminer.i-a-i.com/>
- [34] Organization for Economic Co-operation and Development. Publications in the series on the safety of manufactured nanomaterials [EB/OL]. http://www.oecd.org/document/53/0,3746,en_2649_37015404_37760309_1_1_1_1,00.html
- [35] 国家标准化管理委员会. 纳米材料生物效应的透射电子显微镜检测方法通则 [EB/OL]. (2011-10-31) [2012-03-20]. http://www.sac.gov.cn/SAC-Search/search?channelid=160591&templet=gjcxjg__detail.jsp&searchword=STANDARD_CODE='GB/T 28044-2011'&XZ=T

研究显示 OECD 生态毒性试验不适合纳米材料

2013 年 7 月 4 日 来源: 纳米毒理学

根据英国和加拿大的一项联合研究,标准水生生物毒性试验,包括那些依照 OECD 指南进行的试验,可能不适合纳米材料。

人造纳米材料向水生环境中的释放“不可避免”,并且在过去几年中,已有广泛的生态毒理学研究考察了这些材料在水系中构成的潜在风险,由来自英国约克大学的 Sujung Park 和 Alistair Boxall 领导的这些研究人员表示。

大部分这些研究都遵循“传统”试验指南,比如,由 OECD 和美国环保署制定的指南。在这些试验中使用的标准介质适合于化学污染物——化学污染物的毒性随浓度升高而增强,不过,可能不适合人造纳米颗粒,因为,人造纳米颗粒的生物可用性和毒性不仅受颗粒数量影响,还受聚集度(聚集到一起)影响,这些研究人员表示。聚集度受很多因素影响,包括,水的 pH 值、天然有机物的存在情况。

在对纳米颗粒在标准试验和天然系统中的行为差异进行的第一次系统性研究中,该研究小组监测了带有不同表面涂层的 4 种范例金纳米颗粒在标准生态毒性试验介质(包括 OECD 水蚤介质)和河水样品中的行为。

取决于它们的不同表面涂层,这些纳米颗粒在不同试验介质中的行为有很大不同。比如,带正电和中性的金纳米颗粒在大部分试验介质中稳定,不过,带负电和同时带两种电荷的颗粒(可能作为酸或碱)的稳定性差别很大,最大程度的聚集出现在离子强度最高的介质中。

纳米材料在传统介质和天然系统中的行为差异“提出了关于将标准生态毒性实验用于纳米颗粒的风险评估的相关性的问题,”这些研究人员在一篇即将在《纳米毒理学》(Nanotoxicology)学报上发表的论文中写道。

引自《化学品安全信息周报》2013 年第 28 期总第 240 期(中国检验检疫科学研究院化学品安全研究所编译)
http://www.chinachemicals.org.cn/reported_detail.aspx?contentid=256&ClassID=229(2013-07-15)