

纳米颗粒对心血管系统的影响及潜在机制研究进展

高丹, 封少龙

南华大学公共卫生学院, 湖南 衡阳 421001

摘要: 随着纳米科技与产业的迅速发展, 纳米颗粒对人体健康的影响正成为人们普遍关心的问题。研究表明, 纳米颗粒可通过引发内皮细胞、心肌细胞等的氧化损伤, 致使其功能受损或死亡, 引发心血管系统炎症, 改变血液的流体学特征, 并影响血管的舒缩功能, 使血压升高, 加速动脉粥样硬化的发生与发展, 增加动脉粥样斑块的不稳定性, 促进血栓的形成; 另一方面, 还可能通过影响心脏自主性神经的功能等机制, 从而引发心律不齐、心肌梗塞和心衰竭等心血管疾病。本文综述了纳米颗粒对心血管系统影响及其机制研究的新进展, 并对今后深入研究纳米颗粒对心血管细胞毒性作用方面提出展望。

关键词: 纳米颗粒; 心血管疾病; 氧化应激; 炎症; 机制

中图分类号: R13 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2016)08-1019-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2016.08.039

Advances in the effects of nano-particles on cardiovascular system and the potential mechanisms

GAO Dan, FENG Shao-long

School of Public Health, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

Corresponding author: FENG Shao-long, E-mail: slfeng71@usc.edu.cn

Abstract: With the rapid development of nano-technology and nano-industry, the influence of nano-particles on human health is becoming a wide concern. Studies have shown that nano-particles can induce oxidative stress in cells like endothelial cells and myocardial cells, and lead to function injury or death. Nano-particles can also cause inflammation in the cardiovascular system, change the blood flow characteristics as well as the diastolic function of blood vessels, lead to elevation of blood pressure and further accelerate the occurrence and development of atherosclerosis, increase the instability of atheromatous plaque and finally promote the formation of thrombus. On the other hand, nano-particles may influence the autonomic nervous system function of the heart, thus causing arrhythmia, myocardial infarction, heart failure and other cardiovascular diseases. In this paper, we review the effects of nano-particles on cardiovascular disease and the potential mechanisms, and propose further studies on toxic effects of nano-particles on cardiovascular cells.

Key words: Nano-particles; Cardiovascular disease; Oxidative stress; Inflammation; Mechanism

随着纳米科技与产业的迅速发展, 在享受着纳米科技带来便利的同时, 纳米材料也给我们的生活与健康带来了挑战^[1]。纳米颗粒污染正通过各种形式各种途径暴露于民众, 特别是与之相关的职业人群^[2]。纳米颗粒可通过呼吸、消化以及皮肤接触等多种途径进入人体^[3], 并突破人体的生理屏障进入循环系统, 随血流到达全身的靶器官^[4-5]。纳米颗粒对人体健康的潜在影响正成为人们普遍关心的问题。许多大型流行病学研究显示, 大气细颗粒物(指粒径小于或等于 10 μm 的大气悬浮颗粒物)污染与心血管疾病的发病

率和死亡率的增加密切相关, 而减少对细颗粒物污染的暴露, 则死亡率明显降低^[6-7]。当前, 纳米颗粒影响心血管系统健康的流行病学鲜有报道, 但毒理学研究显示, 暴露于纳米颗粒可致心血管系统功能损伤^[4, 8]。这些表明, 致心血管系统功能紊乱与损伤是纳米颗粒影响人体健康的重要途径, 正受到研究者的关注。

本文在简述纳米颗粒对心血管系统影响的基础上, 将重点介绍其机制研究的新进展, 并对今后深入研究纳米颗粒对心血管细胞毒性作用方面提出展望, 以期为人们进一步深入研究纳米颗粒对人体健康的影响、纳米材料的安全性评价和合理开发与使用等提供基础科学资料。

1 纳米颗粒对心血管系统的影响

如前所述, 大气细颗粒物污染能显著增加心血管

基金项目: 湖南省教育厅重点项目(12A118); 南华大学归国学者启动基金(2012XQD44)和研究生教改项目(2014JG015)

作者简介: 高丹(1989-), 女, 湖南吉首人, 硕士研究生, 研究方向: 纳米颗粒的健康影响与分子机制。

通讯作者: 封少龙, 博士, 教授, E-mail: slfeng71@usc.edu.cn。

疾病(如高血压、心率不齐、心肌梗塞以及心衰竭等)的发病率和死亡率^[6-7]。毒理学研究也表明,纳米颗粒可致心血管系统功能损伤^[4, 8]。它们一旦突破人体的生理屏障进入循环系统,可作用于心血管的内皮细胞^[9]、心肌细胞^[10]等细胞,聚集于细胞的溶酶体或细胞质中^[11],致使内皮细胞、心肌细胞等形态改变、功能损伤、凋亡或坏死,引发系统炎症^[12-13],导致动脉粥样硬化、高血压、心率变异性减低、心律不齐、心脏缺血和心衰竭等心血管疾病的发生和发展^[12-15]。

2 潜在的机制

已有的毒理学研究表明,纳米颗粒具有比常规化学物质更强的生物毒性和不同的毒理学机制^[16-18],其对心血管的作用机制主要表现在以下几个方面。

2.1 氧化应激 氧化应激增加是导致心血管系统功能异常的重要原因,也是心血管疾病的重要病理表征^[19]。由于纳米颗粒极大的比表面积、强烈的小尺度效应、表面效应、量子尺度效应和宏观量子隧道效应等,致使它们表现出很高的化学和生物学活性^[20-21]。纳米颗粒进入循环系统后,将首先作用于衬于心血管内表面的内皮细胞,诱导产生自由基等活性氧(reactive oxygen species, ROS),并损害细胞的氧化/抗氧化系统,如使细胞内抗氧化酶(超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、还原性辅酶 II(NADPH))的基因表达失调,使细胞的氧化应激增加^[22-23]。细胞内升高的 ROS 可与 DNA、蛋白质及膜脂等生物大分子反应,影响其正常的生物学功能;使细胞的膜脂质氧化^[22],使线粒体膜蛋白去极化以及增加线粒体通透性孔的开放和细胞色素 C 的释放^[24-25],诱发细胞的遗传损伤^[20, 26-28],并激活细胞内的一些关键信号通路(如 MAPK、NF- κ B、p53 等信号通路),增加 Bax 蛋白表达,从而引发内皮细胞功能障碍,使其产生一氧化氮(NO)的能力降低,导致血管舒缩功能失衡,并促进炎症因子的释放^[29-30],严重时,还可导致细胞凋亡或坏死^[23]。其综合效应,则可促进高血压、动脉粥样硬化等的发生和发展。

然而,Cao 等^[31]在用炭黑纳米颗粒作用内皮细胞时发现,炭黑纳米颗粒诱导内皮细胞 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达所需浓度低于促进细胞内产生 ROS 的浓度,即血管内皮细胞的活化是独立于细胞 ROS 的产生的,得出这种结果的可能是因为纳米颗粒的性质以及化学活性的差别,也有可能是培养体系或者细胞之间的差异,这些情况有待深入研究。

2.2 炎症 现代医学研究表明,炎症是促进心血管

疾病发生与发展的重要病理基础。纳米颗粒作用于心血管内皮细胞后,可通过多种机制诱导炎症因子(如 ICAM-1、VCAM-1、MCP-1、IL-1 β 、IL-6、IL-8 以及 TNF- α 等)的表达与释放^[29-30],促进血流中单核细胞与血管内皮细胞的黏附,从而有利其侵入血管壁,并分化成巨噬细胞,最终诱导动脉粥样硬化的发生与发展^[15, 22]。其中,单核细胞在不同炎症因子作用下可以分化为不同类型的巨噬细胞(M1 和 M2),M2 对纳米颗粒的吞噬作用强于 M1^[32]。此外,内皮细胞 MCP-1 表达增加,可干扰其 eNOS 表达,阻碍一氧化氮(NO)的合成,影响血管舒张功能,从而增加心血管事件的危险性^[33]。纳米颗粒不但干扰内皮细胞的生理生化过程,还可引起内皮细胞形态学改变,如胞质空泡形成、细胞定向障碍和细胞密度降低等^[34],使血管壁产生机械损伤,内部组织暴露,引发炎症反应和血栓的形成。

另一方面,纳米颗粒能够活化中性粒细胞的弹性蛋白酶,此酶具有分解弹性蛋白和Ⅲ、Ⅳ型胶原蛋白功能,可损伤血管内皮细胞和基底膜,还可与补体、激肽、凝血和纤溶等系统相互作用,促进动脉斑块形成,并增加其不稳定性,加速动脉粥样硬化的发展;同时纳米颗粒还能干扰 T 细胞的活化和免疫蛋白的表达,损伤机体正常的非特异性和特异性免疫,加重心血管疾病的病情^[12-13, 35]。

2.3 血栓的形成 小鼠试验研究表明,纳米颗粒经呼吸道暴露后,可突破肺泡的呼吸屏障进入血液,直接作用于血小板,使血小板活化和聚集,形成血栓^[36];另一方面,体内及体外实验结果都显示,纳米 SiO₂ 可以改变纤维蛋白原、PAI-1、vWF 因子在血浆中的浓度,促进血栓的形成^[37]。血栓可以作为炎症感染病灶,使白细胞活化并释放组织因子,活化凝血因子,增加纤维蛋白原生成,启动和促进凝血,改变血液黏稠度^[38],从而导致血管内血压升高,促进心血管疾病的发展。

此外,活化的血小板能释放多种炎症因子加速血管炎症,如血小板以及衍生的 PF4 因子可以诱导血管平滑肌细胞的炎性损伤,增加 KLF4 的转录表达,升高 IL-6 水平,促进动脉内膜炎症的发生,进一步加速动脉粥样硬化进程^[39]。而且,血栓可与促炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 相互作用,增加动脉粥样斑块的不稳定性^[37]。上述事件的综合结果,均可增加缺血性心血管事件发生的危险度^[10, 37]。

2.4 心肌损伤和自主神经功能紊乱 纳米颗粒能够通过引起心肌损伤和自主神经功能紊乱等机制促进心血管疾病的发生发展。暴露于碳纳米颗粒的小鼠会发生心肌缺血或再灌注损伤,导致大动脉收缩,压力增

加,从而加重心血管疾病^[40]。纳米颗粒还可影响心肌细胞离子通道功能,损伤心肌细胞膜,进而造成心肌缺血和线粒体损伤,引起心脏衰竭^[25]。更为重要的是,由于心脏并非产单核巨噬细胞器官,纳米颗粒在心脏部位的清除比其他器官慢,导致纳米颗粒容易在缺血性萎缩或坏死区域积累,加重心肌损伤,增加心血管事件的危险性^[10]。

心率变异性(HRV)反映心脏自主神经系统的活性,可以定量评估心脏交感神经与迷走神经调节的平衡性。HRV 降低被认为是预测心脏猝死和心率不齐等心血管疾病发病率和死亡的独立危险因素^[41]。研究表明,纳米颗粒能够改变心肌细胞膜电位,从而改变其他动作电位参数,并使 QT 间期延长和 ST 段降低^[13]。大鼠暴露于碳纳米颗粒 24 h 后,出现轻微且持久的心率加快和 HRV 降低,表明纳米颗粒可通过改变交感-迷走神经的协调性影响心脏功能^[42],从而促进心血管疾病的发生发展。

3 结论与展望

纳米颗粒可通过引发内皮细胞、心肌细胞等的氧化损伤,使其功能受损或死亡,引发心血管或系统炎症,改变血液的流体学特征,同时使血管的舒缩功能紊乱,血压升高,加速动脉粥样硬化的发生与发展,并增加动脉粥样斑块的不稳定性,促进血栓的形成,从而引发心肌梗塞、心衰竭及中风等一系列的心血管疾病;另一方面,纳米颗粒可通过影响心脏自主性神经的功能,使 HRV 降低,进一步诱发心血管疾病。

虽然当前人们对纳米颗粒影响心血管系统健康的机制有了一定的认识,但距离科学客观地评价纳米颗粒对心血管系统的安全性和合理开发与使用,仍远远不够。首先,纳米颗粒对心血管毒性影响的主要机制是氧化应激和炎症反应,但这些研究目前还是集中在体外细胞水平,活体研究相对来说太少,可以加强纳米颗粒相关流行病学调查;其次,对于最近发现的纳米颗粒通过改变血液成分和浓度、血管功能、心脏神经功能等来诱导心血管毒性方面的研究还不够深入,可能是未来的一个主要方向,亟待人们深入细致的研究;此外,纳米颗粒进入心血管细胞的方式以及后续的转运和定位目前还不清楚,而且这些受到细胞的类型、状态,以及纳米颗粒的理化性质如元素组成、粒径、表面活性、形状、电荷等因素共同影响,解决这些问题将会使纳米颗粒与心血管疾病的研究更进一步。

参考文献

[1] Krajewska A, Kwicien-Obara E, Kolodziej M, et al. [Nanoparticles

- cardiotoxicity-review of the literature] [J]. *Przegl Lek*, 2013, 70(8): 628-632.
- [2] 李华文, 张洪霞, 李守斌, 等. 纳米材料对职业人群健康危害的探讨 [J]. *实用预防医学*, 2012, 19(3): 478-479.
- [3] Simko M, Mattsson MO. Interactions between nanosized materials and the brain [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(37): 4200-4214.
- [4] Abdelhalim MA. Gold nanoparticles administration induces disarray of heart muscle, hemorrhagic, chronic inflammatory cells infiltrated by small lymphocytes, cytoplasmic vacuolization and congested and dilated blood vessels [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10:233.
- [5] Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans [J]. *Circulation*, 2002, 105(4): 411-414.
- [6] Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and public health: emerging hazards and improved understanding of risk [J]. *Environ Geochem Health*, 2015, 37(4): 631-649.
- [7] Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2004, 109(21): 2655-2671.
- [8] Spigoni V, Cito M, Alinovi R, et al. Effects of TiO₂ and Co₃O₄ nanoparticles on circulating angiogenic cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119310.
- [9] 曾灿. TiO₂ 和 SiO₂ 两种纳米颗粒致人脐静脉内皮细胞凋亡及机制 [D]. 衡阳: 南华大学, 2014.
- [10] Shen Y, Huang Z, Liu X, et al. Iron-induced myocardial injury: an alarming side effect of superparamagnetic iron oxide nanoparticles [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(8): 2032-2035.
- [11] Wang L, Ai W, Zhai Y, et al. Effects of Nano-CeO₂ with different nanocrystal morphologies on cytotoxicity in HepG2 cells [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(9): 10806-10819.
- [12] Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2010, 121(21): 2331-2378.
- [13] Weichenthal S. Selected physiological effects of ultrafine particles in acute cardiovascular morbidity [J]. *Environ Res*, 2012, 115:26-36.
- [14] Martinelli N, Olivieri O, Girelli D. Air particulate matter and cardiovascular disease: a narrative review [J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(4): 295-302.
- [15] Kang GS, Gillespie PA, Gunnison A, et al. Long-term inhalation exposure to nickel nanoparticles exacerbated atherosclerosis in a susceptible mouse model [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(2): 176-181.
- [16] Tian L, Lin B, Wu L, et al. Neurotoxicity induced by zinc oxide nanoparticles: age-related differences and interaction [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:16117.
- [17] 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.
- [18] Haber N, Hirn S, Holzer M, et al. Effects of acute systemic administration of TiO₂, ZnO, SiO₂, and Ag nanoparticles on hemodynamics, hemostasis and leukocyte recruitment [J]. *Nanotoxicology*, 2015, 9(8):963-971.
- [19] Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(2): 104-116.
- [20] Nel A, Xia T, Madler L, et al. Toxic potential of materials at the nanolevel [J]. *Science*, 2006, 311(5761): 622-627.
- [21] Borm PJ, Kreyling W. Toxicological hazards of inhaled nanoparticles-potential implications for drug delivery [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2004, 4(5): 521-531.
- [22] 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-κB signaling [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10:1463-1477.

锰的神经毒性机制研究进展

丁宏伟, 李岩

遵义医学院公共卫生学院卫生毒理学教研室, 贵州 遵义 563000

摘要: 锰对机体来说是一种非常重要的微量金属元素,而在职业环境中,某些接触锰作业的工人,还可能导致急性或慢性锰中毒,并诱发严重的、不可逆的精神和锥体外系运动功能障碍,出现帕金森综合征的临床表现。锰的神经毒性机制尚不明确,目前多从对多巴胺转运的影响,线粒体功能障碍,氧化应激,神经递质传输和炎症反应等角度进行探索。本文就锰神经毒性机制的研究进展作一综述。

关键词: 锰; 神经毒性; 帕金森; 机制; 研究进展

中图分类号:R135.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-3110(2016)08-1022-04 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2016.08.040

Advances in the mechanism of manganese-induced neurotoxicity

DING Hong-wei, LI Yan

Department of Toxicology, School of Public Health, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China

Corresponding author: LI Yan, E-mail: liyan067321@sina.com

基金项目:贵州省科技厅国际合作项目(黔科合外 G 字[2014]7012 号);贵州省卫生计生委科研项目(D-424)

作者简介:丁宏伟(1991-),男,贵州遵义人,硕士研究生,主要从事卫生毒理学相关研究工作。

通讯作者:李岩,博士,教授,硕士生导师,研究方向:毒理学, E-mail: liyan067321@sina.com。

- [23] Jou MJ. Pathophysiological and pharmacological implications of mitochondria-targeted reactive oxygen species generation in astrocytes [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(13-14): 1512-1526.
- [24] Zhu X, Wang H, Zheng L, et al. Upconversion nanoparticle-mediated photodynamic therapy induces THP-1 macrophage apoptosis via ROS bursts and activation of the mitochondrial caspase pathway [J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10:3719-3736.
- [25] Khan MI, Mohammad A, Patil G, et al. Induction of ROS, mitochondrial damage and autophagy in lung epithelial cancer cells by iron oxide nanoparticles [J]. Biomaterials, 2012, 33(5): 1477-1488.
- [26] Yin H, Casey PS, McCall MJ, et al. Size-dependent cytotoxicity and genotoxicity of ZnO particles to human lymphoblastoid (WIL2-NS) cells [J]. Environ Mol Mutagen, 2015, 56(9): 767-776.
- [27] Pottler M, Staicu A, Zaloga J, et al. Genotoxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in granulosa cells [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11): 26280-26290.
- [28] Senapati VA, Kumar A, Gupta GS, et al. ZnO nanoparticles induced inflammatory response and genotoxicity in human blood cells: A mechanistic approach [J]. Food Chem Toxicol, 2015, 85:61-70.
- [29] Sharma V, Singh P, Pandey AK, et al. Induction of oxidative stress, DNA damage and apoptosis in mouse liver after sub-acute oral exposure to zinc oxide nanoparticles [J]. Mutat Res, 2012, 745(1-2): 84-91.
- [30] Manke A, Wang L, Rojanasakul Y. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 942916.
- [31] Cao Y, Roursgaard M, Danielsen PH, et al. Carbon black nanoparticles promote endothelial activation and lipid accumulation in macrophages independently of intracellular ROS production [J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106711.
- [32] Hoppstadter J, Seif M, Dembek A, et al. M2 polarization enhances silica nanoparticle uptake by macrophages [J]. Front Pharmacol, 2015, 6:55.
- [33] El Assar M, Angulo J, Rodriguez-Manas L. Oxidative stress and vascular inflammation in aging [J]. Free Radic Biol Med, 2013, 65:380-401.
- [34] Yamawaki H, Iwai N. Mechanisms underlying nano-sized air-pollution-mediated progression of atherosclerosis: carbon black causes cytotoxic injury/inflammation and inhibits cell growth in vascular endothelial cells [J]. Circ J, 2006, 70(1): 129-140.
- [35] Frohlich E. Value of phagocyte function screening for immunotoxicity of nanoparticles *in vivo* [J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10:3761-3778.
- [36] Nemmar A, Yuvaraju P, Beegam S, et al. *In vitro* platelet aggregation and oxidative stress caused by amorphous silica nanoparticles [J]. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol, 2015, 7(1): 27-33.
- [37] Nemmar A, Albarwani S, Beegam S, et al. Amorphous silica nanoparticles impair vascular homeostasis and induce systemic inflammation [J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9:2779-2789.
- [38] Larsen SB, Grove EL, Hvas AM, et al. Platelet turnover in stable coronary artery disease - influence of thrombopoietin and low-grade inflammation [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85566.
- [39] Shi G, Field DJ, Long X, et al. Platelet factor 4 mediates vascular smooth muscle cell injury responses [J]. Blood, 2013, 121(21): 4417-4427.
- [40] Thompson LC, Urankar RN, Holland NA, et al. C₆₀ exposure augments cardiac ischemia/reperfusion injury and coronary artery contraction in Sprague Dawley rats [J]. Toxicol Sci, 2014, 138(2): 365-378.
- [41] Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors [J]. Int J Cardiol, 2010, 141(2): 122-131.
- [42] Savi M, Rossi S, Bocchi L, et al. Titanium dioxide nanoparticles promote arrhythmias via a direct interaction with rat cardiac tissue [J]. Part Fibre Toxicol, 2014, 11:63.

收稿日期:2015-11-26