

# 奈米微粒與健康風險

## Nanoparticles and Health Risk

鄭尊仁

Tsun-Jen Cheng

奈米科技廣泛應用於許多領域，在生物醫學的應用可幫助疾病的診斷與治療，提升大眾的健康，但是奈米材料可能引發的健康及環境危害也引發大家的關注。目前大家認為與健康危害有關的奈米材料主要是游離奈米微粒，奈米微粒於環境中可經由呼吸道、皮膚或腸胃道進入人體，而在醫療用途上，可經注射直接進入人體。目前研究顯示奈米微粒可引起肺部發炎及纖維化反應，但是對其他器官的危害並不清楚，與這些奈米微粒毒性有關的因子，包括成分、粒徑、表面積、形狀及表面特性與活性等。本文將回顧奈米微粒之毒性，也同時針對目前奈米毒理研究遇到之困難，提出可能解決辦法，希望能提升對奈米毒理的瞭解。

With the advent of nanotechnologies, potential health hazards of nanoparticles have raised great concern. Nanoparticles may enter human bodies through inhalation, ingestion and skin penetration, while biomedical nanomaterial often enters human body through injection. Studies have shown that nanoparticles can cause lung inflammation and fibrosis, however, the effects on other systems remain unclear. The factors associated with health hazards include component, size, shape, surface area, and surface reactivity. In this report, we summarize the toxicological study of nanoparticles and also propose solutions for the problems with nanotoxicological studies.

### 一、前言

近年來隨著奈米科技的發展，人造奈米材料應用逐漸廣泛，目前奈米科技運用於許多產業，例如材料、量測、光電、資訊、環境整治及生物醫學等<sup>(1)</sup>。奈米是長度單位，一奈米等於十億分之一公尺，所謂奈米科技是指在奈米尺度下，操控原子、分子，運用奈米尺度表現的特性，開發新的材料、製程、元件與系統的科技。奈米科技也使用於生物醫學，特別在醫療上，可幫助疾病的診斷與治療，提升健康。不過動物實驗已經發現，奈米微粒可引

起肺部發炎與纖維化反應，而在同樣質量濃度之下，奈米微粒比大粒徑微粒毒性高<sup>(2)</sup>。因此，奈米材料可能的健康危害也開始引發關注<sup>(3-4)</sup>，有關奈米微粒健康效應的研究近年來陸續發表，而「奈米毒理學」(nanotoxicology)也成為重要新議題<sup>(2,5)</sup>。

### 二、奈米微粒毒理研究

#### 1. 大氣微粒與健康

有關奈米微粒健康危害的研究，大多來自空氣污染微粒的研究，這些微粒主要是燃燒的產物。流

行病學<sup>(6,7)</sup> 與毒理學<sup>(8,9)</sup> 研究顯示，小粒徑顆粒可能造成較大的毒性，這些毒性主要發生在呼吸道與心血管系統。近年也有研究顯示，微粒可能經呼吸道進入中樞神經系統，造成發炎反應<sup>(10)</sup>。不過，人造奈米微粒與空氣污染微粒的物理化學特性並不完全一致，其健康危害可能也不一樣，有關人造奈米微粒的健康危害需要進一步的研究。

## 2. 奈米微粒特性與毒性

有關人造奈米微粒的毒性研究，尚在起步階段，目前並無病例報告及流行病學研究，所以奈米毒性研究必須仰賴實驗室的研究。有關奈米毒性研究之綜論文章為數不多，請參閱參考文獻<sup>(2,11-16)</sup>，目前相關研究僅限於幾種材質，包括碳黑、二氧化鈦、聚苯乙烯、氧化鋅及奈米碳管等。

研究顯示奈米微粒具有下列特性，可能增加其毒性<sup>(2)</sup>。於同樣質量濃度下，小粒徑微粒比大粒徑表面積大，反應面積變大；小粒徑比較容易進入肺臟深部，而且容易穿透細胞膜及細胞間隙，進入循環系統；奈米微粒不容易被吞噬細胞處理，多數存留於間質組織，可與細胞發生反應；同時奈米微粒表面原子活性較高，所以奈米微粒接觸細胞後，比較容易產生發炎及後續的病變。

動物實驗研究顯示，在同質量濃度下，奈米微粒相較於大粒徑微粒，產生較大的呼吸道發炎反應，這些毒性與微粒總表面積有關<sup>(10,12)</sup>。除了表面積外，不同結構的二氧化鈦奈米微粒其毒性也不同，在細胞實驗中，同樣表面積的銳鈦礦其毒性比金紅石的二氧化鈦微粒大，這些毒性與氧化壓力有關，同時也與光線照射有關，事實上，銳鈦礦常用來作光觸媒<sup>(17)</sup>。在動物實驗中也有類似結果，將大鼠暴露於石英微粒中，發現微粒產生的毒性，其表面活性比表面積重要<sup>(18)</sup>。近來也有研究指出經過處理的微粒毒性表現不同，二氧化鈦微粒表面經不同成分組成的的矽與鋁處理，其毒性不同<sup>(19)</sup>。為了不同功能的需求，許多奈米材料表面會加以處理，例如加上功能基，使水溶性提高，研究顯示有胺基的奈米微粒較有羧基的奈米微粒引起的肺部發炎毒性高<sup>(12)</sup>。另外，也有研究指出，二氧化鈦經表面處理後，水溶性增高，肺部發炎反應降低<sup>(12)</sup>。除了表面積及表面特性，還有其他物理化學特性可能與奈米

毒性有關，需要進一步研究<sup>(1)</sup>。

## 3. 奈米微粒的急慢性毒性

奈米微粒經由呼吸道吸入後，除了引起肺部發炎反應之外，最新的研究指出，讓過敏小鼠暴露於奈米碳黑微粒中，可能引起明顯的免疫相關反應<sup>(20)</sup>。此外，最近的動物實驗及人類暴露研究也發現，奈米微粒經由呼吸或是氣管灌注後，可以穿透肺部間質，直接進入循環系統及其他器官<sup>(21,22)</sup>。比利時的科學家將惰性聚苯乙烯奈米微粒直接注入實驗動物的氣管中，發現除了呼吸道發炎反應之外，也發現實驗動物的血管有血栓形成<sup>(23)</sup>，顯示奈米微粒可以穿過呼吸道進入血液，並且在身體其他系統引發健康危害。

目前有關奈米微粒的研究多集中在急性毒性的探討，針對長期低濃度的奈米微粒暴露效應的研究較少。杜邦實驗室曾針對奈米粒徑二氧化鈦的長期暴露，使用不同小動物進行研究，發現經過 13 星期的微粒暴露，高劑量組在第 52 星期時可觀察到大鼠肺部有纖維化反應，不過在其他兩種動物的反應較不明顯<sup>(29)</sup>。另外，也有報告指出各種微粒長期暴露可引起動物肺部腫瘤，而且與其表面積有相關<sup>(30)</sup>。有關奈米微粒與腫瘤發生的正確機制目前並不清楚，研究發現長期暴露於碳黑微粒中，氧化壓力於肺組織造成的的基因損傷增加，顯示氧化壓力或是發炎反應與腫瘤發生有關<sup>(31)</sup>。

隨著奈米材質的廣泛使用，我們有許多機會可能暴露於奈米微粒中，比較重要的暴露途徑為製造過程中所產生的呼吸暴露，以及化妝品的皮膚接觸<sup>(2)</sup>，奈米生醫材料也可能應用於皮膚表面，進行治療或診斷用途。有關皮膚暴露的直接效應及全身暴露劑量需要進一步的評估。

除了呼吸系統的病變，奈米微粒可進入循環系統，最後進入身體其他器官。最近有關奈米微粒進入中樞神經系統的發現已引起注意，研究顯示正常狀況時，微粒經由血液進入腦部的量不多，但是腦血管障礙有病變時，有可能提高通過率，不過目前研究顯示奈米微粒主要經鼻腔嗅神經傳輸到腦部，同時在腦部引起發炎反應<sup>(34)</sup>。此外，懷孕婦女暴露於奈米微粒中，胚胎的發育與生長特別容易受到影響，有關微粒於的胎盤穿透性對於胚胎的影響值得

注意。

醫療用途的奈米微粒大都經由注射，劑量比較清楚，但是暴露後在體內的分布、排泄及健康效應，則需要進一步探討。另外，除了一般奈米材料的毒理研究，有關藥物及醫學上奈米材料的使用，提供許多奈米毒理研究可以參考的資料，這些藥物都強調進入特殊器官或細胞，發揮特定作用，所以採用的奈米微粒會作各種表面處理，這些藥理測試資料都可提供我們進一步瞭解奈米微粒的毒理機轉。

#### 4. 新興奈米微粒與毒性

隨著奈米科技的蓬勃發展，不同特性的奈米材質陸續開發使用，以因應不同的功能及需要，這些新興奈米材質的毒性也都需要進一步檢驗。有關新興奈米材質毒性的研究，特別是奈米碳管的毒性值得注意，由於奈米碳管的直徑是奈米尺寸，但是其長度可達微米，類似石綿纖維，其健康危害值得進一步探討<sup>(24)</sup>。

近來有研究將人類上皮質細胞暴露於多壁奈米碳管 (multi-walled carbon nanotube, MWCNT) 中，發現奈米微粒可快速進入細胞，同時引起發炎反應<sup>(25)</sup>。在動物實驗方面，杜邦公司研究人員使用含鋇及鈷的單壁奈米碳管 (single-walled carbon nanotube, SWCNT, 30 nm) 進行大鼠氣管灌注，暴露三個月後發現部分動物肺部出現肉芽腫，但是沒有劑量反應關係<sup>(26)</sup>。同時，另一組以美國太空總署為首的研究團隊，利用萊斯大學及 CarboLex 公司生產的不同成分組成的單壁奈米碳管，同樣以氣管灌注的方式注入小鼠體內，三個月之後發現奈米碳管會造成肉芽腫的發生，並有劑量反應關係<sup>(27)</sup>。最近的研究報告進一步指出以咽部吸入方式將小鼠暴露於單壁奈米碳管中，發現在較低的劑量 (20–40  $\mu\text{g}/\text{隻}$ ) 就可引起肉芽腫及間質組織纖維化，同一研究也發現奈米碳管暴露會引起肺功能異常與排除細菌能力降低<sup>(28)</sup>。

#### 5. 奈米微粒的健康易感性

目前醫療相關的藥物與儀器都需要經過嚴格的試驗，才能應用於人體。有關奈米微粒毒性的易感性研究顯示，相較於健康動物，在肺部敏感的肺高

血壓大鼠中，較低濃度的聚苯乙烯奈米微粒可造成肺部發炎及傷害。同一研究團隊也以糖尿病大鼠為心血管疾病動物模式進行實驗，結果發現暴露於奈米碳黑會造成糖尿病大鼠血漿氧化壓力指標增加，以及血管內皮細胞功能的異常，這些變化可能造成血管局部收縮，增加心血管疾病發生的危險性。不過在同一實驗中，正常的健康動物暴露於奈米微粒後，並未觀察到類似變化<sup>(32)</sup>。這些結果顯示奈米微粒在有疾病的動物身上比較容易造成危害，事實上，大氣微粒的流行病學及毒理研究上也有類似的發現<sup>(33)</sup>。這些研究顯示，奈米微粒除了有醫療功能，也可能對某些器官系統造成傷害，特別是許多醫療用途的奈米材料，直接注射進入人體，沒有經過肺部的沉積與排除，而許多生醫材料為了達到特定用途，表面可能經過特殊處理，這些經特殊處理的材料，其吸收、分布、排泄，及毒性等機制，目前都尚未能完全掌握。雖然奈米材料使用於醫療用途，需要經過一定的試驗程序，但是在奈米毒理機制尚未完全瞭解之前，這些產品都應經過嚴格的效益與危害的評估。

### 三、目前奈米微粒毒理研究的困難及可能解決方案

目前奈米毒理研究多使用商業販售的現成奈米材料製備成溶液，然後進行細胞實驗及動物實驗。奈米微粒溶液製備時，奈米微粒會有聚集的現象，微粒聚集會影響其粒徑及毒性表現，研究顯示許多奈米材料製備成溶液時，其粒徑多達到微米粒徑<sup>(10)</sup>。為了減少微粒聚合，實驗室常使用震盪方式來處理溶液，事實上，分散效果可能不大，而且可能影響微粒表面及實驗結果。為了改善聚集現象，又不影響微粒特性，有學者建議使用表面活性劑或是肺部灌洗液，但是目前並無定論。

為了解決微粒聚合的問題，目前有人開發微粒擴散單一微粒暴露系統，使用於細胞及動物實驗，這個系統將暴露微粒聚集現象降低，達到所謂單一微粒，對於暴露微粒的劑量及特性掌握有重要性。除了以上方式，許多實驗室採用高溫蒸發及凝結方式來產生奈米微粒，也獲得初步成果，顯示呼吸暴



露方式於奈米研究有其重要性。不過上述呼吸暴露方法，並不適合於醫療用途的微粒，因為這些微粒大都懸浮於溶液中，不是以呼吸暴露方式進入人體。

除了粒徑影響毒性，奈米的其他特性也可能影響結果，例如奈米碳管的研究結果並不一致，研究顯示奈米碳管多含有各種金屬，會影響毒性測試結果。另外，實驗採用的奈米材料多屬商業產品，並不是設計來進行毒理實驗，因為成分不一，當然結果也無法比較，所以建立庫藏標準品制度，使得奈米研究結果可以在同一基礎上來比較，是目前奈米微粒毒理研究的重要議題。

奈米毒理研究提供不同領域專家共同探討問題的機會，奈米微粒的物理化學特性複雜，不是傳統毒理學家自行購置毒性物質即可進行實驗，特殊奈米微粒的製備、特性的測量及毒性測試都需要不同領域專家的合作。

#### 四、綠色的奈米科技

許多材料有很好的用途，例如石綿及 DDT，但是後來發現會危害健康，同時也對環境造成污染。化學家與工程師一樣，都在創造能夠產生某些特定功能的新產品，基本上其思考模式以功能為取向，對於產品上市後可能產生的危害，通常比較不在其考量範圍。所以這些產品發生的健康及環境危害，只能採取事後補救的方式來減少危害。為了減少這些的缺陷，有必要從實驗設計就開始考量化學品或產品對人及環境的影響，發展所謂綠色的產品，以減少將來商品化後對人及環境的危害。目前奈米科技正在起步階段，更應該採取綠色化學及生命週期概念，研發比較不會產生健康危害的產品。而醫療用途的產品需經過長期研發，還需要經過嚴格的毒性檢驗，更應該在開發早期考量到毒性問題，以免投資無法得到回報。

#### 五、結論

奈米毒理研究可幫助我們瞭解奈米材料之毒性，避免將來發生健康危害。奈米材料並非單一物

質，同一材料可能製造不同產品，而有不同毒性，所以探討奈米毒理，必須針對奈米微粒特性作瞭解，包括粒徑大小、聚集狀況、形狀、表面處理、結晶結構、成分及污染物等，目前實驗的奈米微粒製備還未能克服微粒聚集的問題，特別是醫療用的奈米粒子常懸浮於溶液，這方面特別需要加強。另外急需解決的問題是標準品的庫藏制度，實驗結果可互相比較。除了呼吸系統，其他器官也都可能是奈米微粒的標的器官，特別是醫療及藥物的發展，為了進行診斷及治療，奈米微粒常經由注射直接進入人體，然後分布到其他器官。另外，大氣微粒研究顯示有所謂易感性族群，相信人造奈米微粒也有類似情形，這方面的研究不僅有實際的考量，同時對瞭解機轉也有幫忙，特別是醫療用奈米粒子常使用於病人身上，其可能受到奈米粒子的影響更大。

#### 參考文獻

1. The Royal Society and the Royal Academy of Engineering. Nanoscience and nanotechnologies: Opportunities and Uncertainties. (cited 2005/7/4). available from: URL: <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>
2. G. Oberdorster, E. Oberdorster, and J. Oberdorster, *Environ. Health Perspect.*, **113**, 823 (2005).
3. R. F. Service, *Science*, **304**, 1732 (2004).
4. K. L. Dreher, *Toxicol. Sci.*, **77**, 3 (2004).
5. H. M. Kippen and D. L. Laskin, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **289**, L696 (2005).
6. K. Donaldson, V. Stone, C. L. Tran, W. Kreyling, and P. J. Borm, *Occup. Environ. Med.*, **61**, 727 (2004).
7. A. Peters, H. E. Wichmann, T. Tuch, J. Heinrich, and J. Heyder, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **155**, 1376 (1997).
8. H. E. Wichmann, C. Spix, and T. Tuch et al, Cambridge, MA: Health Effects Institute, Research Report, **98** (2000).
9. D. M. Brown, V. Stone, P. Findlay, W. MacNee, and K. Donaldson, *Occup. Environ. Med.*, **57**, 685 (2000).
10. D. M. Brown, M. R. Wilson, W. MacNee, V. Stone, and K. Donaldson, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **175**, 191 (2001).
11. B. Veronesi, O. Makwana, M. Pooler, and L. C. Chen, *Inhal. Toxicol.*, **17**, 235 (2005).
12. G. Oberdorster, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **74**, 1 (2001).
13. K. Donaldson, D. Brown, and A. Clouter et al, *J. Aerosol Med.*, **15**, 213 (2002).
14. W. G. Kreyling, M. Semmler, and W. Moller, *J. Aerosol Med.*, **17**, 140 (2004).
15. A. Nel, T. Xia, L. Mädler, and N. Li, *Science*, **311**, 622 (2006).

16. T. J. Cheng, Y. P. Lin, and Y. C. Lei, *Taiwanese Public Health J.*, **25**, 169 (2006). (In Chinese)
17. M. Sayes, R. Wahi, P. A. Kurian, Y. Liu, J. L. West, K. D. Ausman, D. B. Warheit, and V. L. Colvin, *Toxicol. Sci.*, **92**, 174 (2006).
18. B. Warheit, T. R. Webb, V. L. Colvin, K. L. Reed, and C. M. Sayes, *Toxicol. Sci.*, **95**, 270 (2007).
19. D. B. Warheit, W. J. Brock, K. P. Lee, T. R. Webb, and K. L. Reed, *Toxicol. Sci.*, **88**, 514 (2005).
20. C. de Haar, I. Hassing, M. Bol, R. Bleumink, and R. Pieters, *Toxicol. Sci.*, **87**, 409 (2005).
21. A. Nemmar, P. H. Hoet, and B. Vanquickenborne et al, *Circulation*, **105**, 411 (2002).
22. G. Oberdörster, Z. Sharp, and V. Atudorei et al, *J. Toxicol. Environ. Health*, **65A**, 1531 (2002).
23. A. Nemmar, M. F. Hoylaerts, and P. H. Hoet et al, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **166**, 998 (2002).
24. A. Seaton, and K. Donaldson, *Lancet*, **365**, 923 (2005).
25. N. A. Monteiro-Riviere, R. J. Nemanich, A. O. Inman, Y. Y. Wang, and J. E. Riviere, *Toxicol. Lett.*, **155**, 377 (2005).
26. D. B. Warheit, B. R. Laurence, K. L. Reed, D. H. Roach, G. A. Reynolds, and T. R. Webb, *Toxicol. Sci.*, **77**, 117 (2004).
27. C. W. Lam, J. T. James, R. McCluskey, and R. L. Hunter, *Toxicol. Sci.*, **77**, 126 (2004).
28. A. Shvedova, E. R. Kisin, and R. Mercer et al, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **289**, L698 (2005).
29. E. Bermudez, B. Asgharian, and J. B. Mangum et al, *Toxicol. Sci.*, **77**, 347 (2004).
30. K. E. Driscoll, *Inhal. Toxicol.*, **8S**, 139 (1996).
31. J. Gallagher, R. Sams 2nd, J. Inmon, R. Gelein, A. Elder, G. Oberdorster, and A. K. Prahalad, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **190**, 224 (2003).
32. T. J. Cheng, Y. C. Lei, I. L. Cheng, and L. C. Chen, NSC 91-2621-Z-002-026, NSC 92-2621-Z-002-014, NSC 93-2621-Z-002-014 (2005).
33. R. D. Brook, B. Franklin, and W. Cascio et al, *Circulation*, **109**, 2655 (2004).
34. A. Elder, R. Gelein, and V. Silva et al, *Environ. Health Perspect.*, **114**, 1172 (2006).

- 
- 鄭尊仁先生為美國哈佛大學癌症生物博士，現任國立台灣大學職業醫學與工業衛生研究所教授暨所長。
  - Tsun-Jen Cheng received his Ph.D. in cancer biology from Harvard University, USA. He is currently professor and director of the Institute of Occupational Medicine and Industrial Hygiene at National Taiwan University.

