

纳米颗粒物对心血管系统的影响及其作用机制研究进展

周 维, 李艳博, 郭彩霞

(首都医科大学公共卫生学院, 北京 100069)

摘要: 随着纳米技术的快速发展和纳米材料的大量出现和广泛应用,人们接触纳米材料的机会大大增加。纳米材料将通过环境暴露、职业暴露以及医源性暴露作用于人类,对人类健康产生潜在危害。越来越多的流行病学研究证实,纳米颗粒暴露与心血管疾病的发生发展关系密切。因此,纳米颗粒心血管系统毒性的研究逐渐受到关注,目前国内外学者已经从细胞、动物和流行病等方面开展了大量研究工作,并取得了一定的进展。本文就国内外有关纳米颗粒物心血管系统毒性研究的进展作一简要的综述。

关键词: 纳米颗粒; 超细颗粒物; 心血管系统; 毒性

中图分类号: R994.3; R994.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2013)02-0294-05

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.02.029

纳米材料(nanomaterial)是指三维空间尺寸至少有一维处于纳米量级(1~100 nm)的材料^[1]。通常将三维都在纳米尺度的纳米材料称为纳米颗粒,在环境和职业卫生学研究中也叫超微颗粒或超细颗粒(ultrafine particles, UFP)^[2]。纳米尺度处在原子簇和宏观物体交界的过渡区域,当粒子尺寸进入纳米量级时,由于纳米颗粒的表面原子与体相总原子数之比随粒径尺寸的减小而急剧增大,其物理化学性质将发生改变,显示出强烈的体积效应、量子尺寸效应、表面效应和宏观量子隧道效应。正是凭借着这些特性,纳米材料在军事、医药、环保和化工等方面的应用和基础研究在飞速发展。早期的纳米颗粒生物效应研究主要集中于肺部毒性。近年来,随着纳米颗粒生物学效应和安全性研究的不断深入,越来越多的实验室研究结果和流行病学调查结论提示:纳米颗粒与心血管疾病的发生密切相关。心血管疾病属于人类重大疾病,严重威胁人类的健康和生命。纳米颗粒对心血管系统的潜在危害越来越受到重视,心血管系统也逐渐被认为是纳米材料毒性效应靶点之一。本文重点综述纳米颗粒物对心血管系统的影响及其可能作用机制。

1 纳米颗粒物对心血管系统的影响

目前有关纳米颗粒物对心血管系统的危害研究在国内外主要集中在动物和细胞实验,有关人群流行病学研究报道相对较少。

1.1 流行病学研究

在对纳米颗粒物心血管生物毒性研究尚未系统开展之前,已经存在大量关于空气中大气颗粒物(particulate matter, PM)和心血管疾病相关性的流行病学资料。早在 20 世纪 90 年代,哈佛等 6 城市研究和 ACS 队列研究就证明了心血管疾病发病率增加与 PM 长期暴露有关。越来越多的流行病学资料证实,空气中 PM₁₀ 和 PM_{2.5} 日平均浓度与

心血管疾病的发病率以及死亡率相关^[3]; PM₁₀ 每上升 10 μg·m⁻³, 冠心病死亡风险可增加 0.8%, 当日医院就诊率增加 0.4%, 滞后 4 d 的就诊率增加 1.17%^[4]; PM_{2.5} 每增加 10 μg·m⁻³, 心血管疾病的死亡率增加 8%~18%, 死亡原因与缺血性心脏病、心律不齐、功能紊乱和心脏停搏等有关^[5]。随着对颗粒物认识的加深和研究技术的进步,关于纳米或 UFP 对心血管影响的流行病学研究也逐渐有所展开。研究发现,空气中纳米级颗粒能导致心血管疾病和呼吸道疾病发病率以及入院率上升^[6]。与 PM 总浓度相比,PM 中所含纳米颗粒的比例与心血管系统疾病有着更为密切的关联。纳米颗粒与心肌缺血、心律不齐、高血压和心率变异性(heart rate variability, HRV)降低以及外周血中炎症和血栓形成的循环标志物的增加之间存在高度关联,提示纳米颗粒可能是引起慢性心血管疾病的重要因素^[7]。Weiner 等^[8]开展了长达 25 年的队列研究,结果显示,长期接触硅尘可增加工人心血管疾病的发病率,而硅尘中的纳米尺度颗粒物有着较大的危害。德国学者采用群组追踪方法研究纳米级颗粒物与人群心血管疾病的关系,结果显示,空气中 UFP 浓度的升高能增加男性冠心病患者心律不齐的发生率^[9],且 UFP 暴露能使男性冠心病患者血小板数量减少,改变血液黏滞度^[10]。还有研究发现,短期暴露于纳米尺度颗粒物可使有心脏病史患者的隐匿性的冠心病病情恶化^[11]。

1.2 生物整体水平实验研究

1.2.1 志愿者试验

志愿者试验一般选择不吸烟、健康或患有心血管疾患的人群作为研究对象。有研究发现,人体在高浓度细颗粒物(直径为 0.02~1.0 μm)下锻炼 30 min 后,动脉血管发生收缩,血流峰值降低,灌注减弱,血氧值下降^[12];在直径 < 0.12 μm 的颗粒物环境中可出现心率改变,迷走神经易兴奋,QT 间期延长,血液生化检测显示血中 IL-8 水平升高, D-二聚体含量增加^[13]。还有研究发现, UFP 暴露可导致健康志愿者心律及心率改变,出现急性炎症反应^[14];还能使冠心病患者心电图 ST 段压低,且浓度越高 ST 段压低危险性越大^[15]。以上结果提示,空气中处于微米和纳米级的细颗粒物和 UFP 暴露可诱发心血管疾病,增加心血管疾病的发病率和死亡率。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81102095)

作者简介: 周 维(1989-),男,首都医科大学 2007 级预防医学专业学生。

通讯作者: 郭彩霞, E-mail: guocx@ccmu.edu.cn, Tel: (010)83911774

1.2.2 动物实验

越来越多的动物实验研究发现,纳米级颗粒物可以诱导心血管系统的损伤或病变,主要表现如下。

对心脏功能的影响:动物实验研究发现,纳米颗粒可提高心肌氧化应激水平,改变血管反应性,加重心肌缺血再灌注损伤^[16];纳米二氧化钛可增强与心肌损害有关的肌酸激酶、乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶和羟基丁酸脱氢酶的表达^[17]。吸入纳米碳黑颗粒可引起短时的心率加快以及交感、迷走神经协调性改变,引发心脏 HRV、ST、全部窦性心搏 RR 间期等改变,导致心脏自主调节功能紊乱^[18]。同样,Harder 等^[19]将健康的年轻 WKY 大鼠暴露于 $180 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 38 nm 的纳米碳颗粒 24 h,大鼠出现轻微且持久的心率加快 (18 min^{-1} , 4.8%), HRV 显著降低。

对血管功能的影响:纳米颗粒能导致小鼠左心室舒张末期压降低,冠脉血流复苏缓慢,心肌梗死区域再灌注受到明显影响^[20]。以 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠为动物模型的实验研究也发现,碳黑纳米颗粒可导致血管功能紊乱,且以血管舒张功能降低为主^[21]。

对血液的影响:纳米颗粒能导致血液中成分发生改变(如血小板和纤维蛋白等),增加血液中炎症反应物质的含量,如白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、中性粒细胞和可溶性 E 选择素等^[22];可诱导并激活血小板,进而活化的血小板可与受损或激活的内皮细胞作用而发生凝聚,增加心血管疾病发生的危险。Nemmar 等^[23]发现,仓鼠气管滴注或注射给予带有正电荷的氨基酸聚氯乙炔纳米颗粒(60 nm),可在 1 h 内引发血小板活化,发生前血栓效应。Radomski 等^[24]也证实,一些碳纳米颗粒和微小颗粒能激活血小板并大大缩短动物模型中颈动脉血栓形成的时间,加快血栓形成速度。

对血管内皮的影响:内皮损伤与动脉粥样硬化的发生相关。有研究明确指出,处于纳米尺度的颗粒物能直接损伤血管内皮,促进早期动脉粥样硬化的形成,且粒径越小作用越强^[25];能诱使单核巨噬细胞向斑块下移动^[26],还能促使粥样斑块下单核巨噬细胞源性泡沫细胞的数量增加,上调 IV 型胶原表达,增加内皮细胞外基质厚度,最终导致粥样斑块不稳定^[27]。研究证实,纳米碳黑颗粒和纳米镍等可加速 $\text{ApoE}^{-/-}$ 或 $\text{LDLR}^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化的发生进程^[28-29]。

值得一提的是,动物实验研究表明,相对于健康正常动物而言,患病或有缺陷的动物对纳米材料心血管毒性更为敏感^[30]。另外,纳米颗粒生物效应还与年龄有关。比较不同年龄期大鼠吸入含纳米二氧化硅的气溶胶的变化发现,老年大鼠出现明显的心血管改变,包括心肌缺血损伤、房室传导阻滞、血浆黏度和纤维蛋白原浓度升高,而幼年和成年大鼠变化甚微。也就是说,仅观察到年老的大鼠可处于患心血管疾病的风险^[31]。这与流行病学研究资料发现的“环境颗粒物污染与人类心血管疾病相关,尤其是对于老年人”相吻合。

1.3 细胞实验研究

近年来,从细胞水平上去探索纳米颗粒物心血管系统毒性的研究越来越多,取得了一定的进展,主要表现在:①对心血管细胞的直接损伤。纳米颗粒具有心肌细胞和血管内皮细胞毒作用。纳米钛颗粒能直接导致心肌细胞结构改变,加之氧化应激,最终导致心肌细胞的直接损害^[32]。纳米二氧化硅颗粒可损害心肌细胞,造成细胞结构改变,诱发细胞氧化应激,导致细胞周期发生阻滞^[33];还可损害内皮细胞,

导致细胞死亡,引发炎症反应^[34]。同样,纳米碳黑颗粒能直接影响血管内皮细胞,引起细胞毒损伤和炎症反应,抑制细胞增殖^[35]。②对细胞分子表达的影响。大量研究表明,纳米颗粒能导致多种心血管细胞中炎症反应标志物或产物含量增加,如 IL-6, IL-8 和 IL-11 等^[36]。Oesterling 等^[37]的研究发现,经纳米铝暴露后的人脐静脉内皮细胞中黏附分子的含量及其 mRNA 表达增加,包括血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1 和内皮细胞白细胞黏附分子。③其他。除通过直接损害心血管细胞、影响细胞炎症因子、黏附分子等的表达外,有研究证实,纳米镍颗粒暴露可导致骨髓源性内皮前体细胞的数量减少且功能降低,进而促进心血管疾病的进展^[38]。

2 纳米颗粒物心血管毒性的可能作用机制

2.1 炎症反应

不论病因如何,炎症反应在心肌炎、动脉粥样硬化、高血压、急性心肌梗死和心力衰竭等心血管疾病的发生发展中均扮演着重要的角色。已有研究证明,纳米颗粒经呼吸道进入肺部后,能持续诱导肺部炎症,同时引起全身性的炎症反应,增加心血管事件的危险度。而未被及时清除机体的颗粒能迅速通过气血屏障通过血液到达全身各个器官。进入体循环的纳米颗粒能刺激机体产生一系列的炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1 β 、C 反应蛋白、可溶性血管内皮细胞蛋白 C 受体、IL-6 和 IL-8 等,诱导炎症反应并最终造成细胞毒性^[39]。现在针对这一机制最主要的问题是:心血管系统的炎症反应是源于肺部炎症所致的全身炎症反应,还是纳米微粒直接引起的。有研究显示,经过碳黑纳米颗粒暴露后,在受损的心脏组织中并未发现纳米颗粒物,但更多的研究并未提及类似的结果^[40]。

2.2 氧化应激

目前研究证明,多种纳米材料能对不同生物体或细胞产生氧化应激反应。这可能是由于纳米材料的表面原子数多,空键多,故其活性高,能产生自由基,继而激发生活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的生成,干扰抗氧化系统。氧化应激可导致细胞膜氧化受损,流动性降低而通透性增加,从而纳米颗粒能更容易地进入胞内;还可引发 DNA 和蛋白质等大分子物质发生氧化损伤,导致细胞生长抑制、细胞周期异常和细胞死亡等^[41]。研究表明,处于纳米尺度的颗粒物 $\text{PM}_{0.1}$ 可直接进入细胞及线粒体引起 ROS 生成增多,或通过影响钙离子通道和钙稳态,从而导致细胞内 ROS 生成增多,激活转录因子 p53,进而导致细胞死亡,甚至在未引起肺组织炎症之前就可造成心脏和血管内皮功能障碍^[42]。

国内外研究发现,炎症反应和氧化应激在纳米颗粒心血管毒性方面占据着重要的地位,但二者并不是独立的。如氧化应激产物能刺激巨噬细胞和 T 淋巴细胞分泌 TNF- α 和 IL-1 β ;反过来, TNF- α 和 IL-1 β 能吸引大量粒细胞聚集,在炎症反应的过程中产生 ROS 等氧化产物,对机体造成氧化损伤。另外,信号通路的激活或启动是炎症反应和氧化应激造成心血管系统毒性的最后路径。越来越多的学者认为,纳米材料启动所有信号转导通路的关键是上调 NADPH-p47phox 活性,诱导 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 等 ROS 产物的产生,进而 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 等激活相应的信号转导通路^[43]。产生的 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 等可激活 NF- κB 信号通路,

诱使细胞产生大量炎症物质和黏附分子的产生,致使内皮黏附性增强,血液黏性增加^[44];磷酸化激活 MARK 信号通路,诱导细胞产生炎症介质,造成细胞损伤^[43];激活 Rho/ROCK 通路来促进平滑肌收缩,导致血管舒缩功能失衡^[45];促使内皮型一氧化氮合酶/神经型一氧化氮合酶的解偶联,降低内皮细胞产生 NO 的能力,减弱其抗炎能力^[46];还可通过抑制 bcl-2、促进 Bax 的表达来抑制细胞生长,促进细胞凋亡^[41]。

2.3 其他

多数研究表明,纳米颗粒的心血管毒性可能与其诱发肺部(或)全身的炎症反应,引起血管内皮功能损伤,形成前凝聚状态,促进动脉粥样硬化发生,以及炎症刺激引起自主神经系统功能紊乱有关^[47-48]。除上述炎症反应和氧化应激是目前较为公认的纳米颗粒心血管毒性的主要作用机制外,纳米颗粒暴露所致的血液黏度和血管状态改变、心肌细胞离子通道功能改变以及心脏自主神经功能改变等也是其心血管毒性的可能作用机制。① 血液黏度和血管状态改变。纳米颗粒暴露能诱导血液成分发生改变,增加纤维蛋白原的生成,诱导并活化血小板,从而引起血液凝集、血栓形成以及血液黏度增加,最终导致严重的心血管疾病。② 心肌细胞离子通道功能改变。纳米颗粒还可影响心肌细胞离子通道功能,造成心肌缺血和损伤线粒体,引起心脏衰竭^[49]。如钙离子是细胞内重要的转导系统之一。细胞中游离钙离子浓度在心肌纤维细胞兴奋收缩偶联及调节收缩强度中起关键作用。细胞内外钙离子浓度差的降低会引起细胞功能性损伤,甚至死亡。吸入纳米颗粒可引起细胞钙稳态的失衡和破坏。研究发现,纳米碳黑颗粒可增加人单核细胞 MonoMac6 细胞内钙离子浓度^[48]。③ 心脏自主神经功能改变。纳米颗粒暴露可改变自主神经反射等机制,减少迷走感神经的心脏信号转导,引发心律不齐等。

3 问题与展望

随着纳米材料在生活生产中的普及,人们暴露于纳米材料的机会也越来越多,纳米材料的安全性问题引起了世界范围的广泛关注。目前,纳米材料心血管毒性方面已取得一定的研究成果,氧化应激和炎症反应假说被认为是纳米材料心血管毒性的主要机制,但这些研究更多地集中在体外细胞水平,不过纳米材料通过改变血液和血管功能、心脏神经功能等来诱导心血管毒性方面的研究尚浅,故而目前纳米材料心血管生物效应的证据还相对有限,且作用机制尚不明确。另外,纳米材料特殊、复杂的理化特性,纳米材料的生物学效应与其小尺寸(表面积和尺寸分布)、化学组成(纯化、结晶、电学特性等)、表面结构(表面反应性、表面基团、有机物或无机物的包被等)、可溶性、形状和聚集性等均有关,这给研究带来了困难。心血管疾病是环境因素诱导的人类重大疾病之一,严重威胁人类健康与生命,开展纳米材料暴露所致心血管系统毒性作用及其机制的研究具有重要的意义。因此,应利用各种动物实验、临床试验及流行病学研究探讨纳米颗粒对心血管系统的影响,建立适合反映纳米颗粒致损伤的生物学终点,明确其作用机制。在进行纳米材料生物学效应研究的同时,应弄清楚纳米材料进入细胞后的亚细胞器定位,并深入探讨纳米材料对细胞信号通路影响的研究。

参考文献:

- [1] Zhu SD, Zhou GS, Cai R, Han Y, Tian W. Research of the nano - materials at home and abroad I - the structure, specific effects and performance of the nano-materials [J]. *Heat Treat Technol Equip* (热处理技术与装备), 2010, **31**(3):1-5,26.
- [2] Masciangioli T, Zhang WX. Environmental technologies at the nanoscale [J]. *Environ Sci Technol*, 2003, **37**(5):102A-108A.
- [3] Delfino RJ, Sioutas C, Malik S. Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, **113**(8):934-946.
- [4] Cao J, Yang C, Li J, Chen R, Chen B, Gu D, et al. Association between long-term exposure to outdoor air pollution and mortality in China: a cohort study [J]. *J Hazard Mater*, 2011, **186**(2-3):1594-1600.
- [5] Puett RC, Hart JE, Yanosky JD, Paciorek C, Schwartz J, Suh H, et al. Chronic fine and coarse particulate exposure, mortality, and coronary heart disease in the Nurses' Health Study [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, **117**(11):1697-1701.
- [6] Andersen ZJ, Wahlin P, Raaschou-Nielsen O, Kettel M, Scheike T, Loft S. Size distribution and total number concentration of ultrafine and accumulation mode particles and hospital admissions in children and the elderly in Copenhagen, Denmark [J]. *Occup Environ Med*, 2008, **65**(7):458-466.
- [7] Liao D, Heiss G, Chinchilli VM, Duan Y, Folsom AR, Lin HM, et al. Association of criteria pollutants with plasma hemostatic/inflammatory markers: a population-based study [J]. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 2005, **15**(4):319-328.
- [8] Weiner J, Barlow L, Sjögren B. Ischemic heart disease mortality among miners and other potentially silica-exposed workers [J]. *Am J Ind Med*, 2007, **50**(6):403-408.
- [9] Berger A, Zareba W, Schneider A, Ruckerl R, Ibaldo-Mulli A, Cyrys J, et al. Runs of ventricular and supraventricular tachycardia triggered by air pollution in patients with coronary heart disease [J]. *J Occup Environ Med*, 2006, **48**(11):1149-1158.
- [10] Ruckerl R, Phipps RP, Schneider A, Frampton M, Cyrys J, Oberdörster G, et al. Ultrafine particles and platelet activation in patients with coronary heart disease - results from a prospective panel study [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2007, **4**:1.
- [11] Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, Gillen DL, Polidori A, Arhami M, et al. Air pollution exposures and circulating biomarkers of effect in a susceptible population: clues to potential causal component mixtures and mechanisms [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, **117**(8):1232-1238.
- [12] Rundell KW, Hoffman JR, Caviston R, Bulbulian R, Hollenbach AM. Inhalation of ultrafine and fine particulate matter disrupts systemic vascular function [J]. *Inhal Toxicol*, 2007, **19**(2):133-140.
- [13] Samet JM, Rappold A, Graff D, Cascio WE, Berntsen JH, Huang YC, et al. Concentrated ambient ultrafine particle exposure induces cardiac changes in young healthy volunteers [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, **179**(11):

- 1034-1042.
- [14] Frampton MW. Systemic and cardiovascular effects of airway injury and inflammation: ultrafine particle exposure in humans[J]. *Environ Health Perspect*, 2001, **109**(Suppl 4):529-532.
- [15] Pekkanen J, Peters A, Hoek G, Tiittanen P, Brunekreef B, de Hartog J, *et al*. Particulate air pollution and risk of ST-segment depression during repeated submaximal exercise tests among subjects with coronary heart disease: the Exposure and Risk Assessment for Fine and Ultrafine Particles in Ambient Air (ULTRA) study[J]. *Circulation*, 2002, **106**(8):933-938.
- [16] Cozzi E, Hazarika S, Stallings HW 3rd, Cascio WE, Devlin RB, Lust RM, *et al*. Ultrafine particulate matter exposure augments ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, **291**(2):H894-H903.
- [17] Liu H, Ma L, Zhao J, Liu J, Yan J, Ruan J, *et al*. Biochemical toxicity of nano-anatase TiO₂ particles in mice [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2009, **129**(1-3):170-180.
- [18] Chang CC, Hwang JS, Chan CC, Cheng TJ. Interaction effects of ultrafine carbon black with iron and nickel on heart rate variability in spontaneously hypertensive rats[J]. *Environ Health Perspect*, 2007, **115**(7):1012-1017.
- [19] Harder V, Gilmour P, Lentner B, Karg E, Takenaka S, Ziesenis A, *et al*. Cardiovascular responses in unrestrained WKY rats to inhaled ultrafine carbon particles [J]. *Inhal Toxicol*, 2005, **17**(1):29-42.
- [20] Bagate K, Meiring JJ, Gerlofs-Nijland ME, Cassee FR, Wiegand H, Osornio-Vargas A, *et al*. Ambient particulate matter affects cardiac recovery in a Langendorff ischemia model[J]. *Inhal Toxicol*, 2006, **18**(9):633-643.
- [21] Vesterdal LK, Folkmann JK, Jacobsen NR, Sheykhzade M, Wallin H, Loft S, *et al*. Pulmonary exposure to carbon black nanoparticles and vascular effects [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2010, **7**:33.
- [22] Kodavanti UP, Schladweiler MC, Ledbetter AD, Hauser R, Christiani DC, McGee J, *et al*. Temporal association between pulmonary and systemic effects of particulate matter in healthy and cardiovascular compromised rats[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2002, **65**(20):1545-1569.
- [23] Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH, Dinsdale D, Smith T, Xu H, *et al*. Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an *in vivo* hamster model[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **166**(7):998-1004.
- [24] Radomski A, Jurasz P, Alonso-Escolano D, Drews M, Morandi M, Malinski T, *et al*. Nanoparticle-induced platelet aggregation and vascular thrombosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2005, **146**(6):882-893.
- [25] Araujo JA, Nel AE. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2009, **6**:24.
- [26] Yatera K, Hsieh J, Hogg JC, Tranfield E, Suzuki H, Shih CH, *et al*. Particulate matter air pollution exposure promotes recruitment of monocytes into atherosclerotic plaques [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, **294**(2):H944-H953.
- [27] Tranfield EM, van Eeden SF, Yatera K, Hogg JC, Walker DC. Ultrastructural changes in atherosclerotic plaques following the instillation of airborne particulate matter into the lungs of rabbits [J]. *Can J Cardiol*, 2010, **26**(7):e258-e269.
- [28] Kang GS, Gillespie PA, Gunnison A, Moreira AL, Tchou-Wong KM, Chen LC. Long-term inhalation exposure to nickel nanoparticles exacerbated atherosclerosis in a susceptible mouse model[J]. *Environ Health Perspect*, 2011, **119**(2):176-181.
- [29] Niwa Y, Hiura Y, Murayama T, Yokode M, Iwai N. Nano-sized carbon black exposure exacerbates atherosclerosis in LDL-receptor knockout mice [J]. *Circ J*, 2007, **71**(7):1157-1161.
- [30] Chang CC, Hwang JS, Chan CC, Wang PY, Hu TH, Cheng TJ. Effects of concentrated ambient particles on heart rate variability in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Occup Health*, 2005, **47**(6):471-480.
- [31] Chen Z, Meng H, Xing G, Yuan H, Zhao F, Liu R, *et al*. Age-related differences in pulmonary and cardiovascular responses to SiO₂ nanoparticle inhalation: nanotoxicity has susceptible population[J]. *Environ Sci Technol*, 2008, **42**(23):8985-8992.
- [32] Helfenstein M, Miragoli M, Rohr S, Müller L, Wick P, Mohr M, *et al*. Effects of combustion-derived ultrafine particles and manufactured nanoparticles on heart cells *in vitro* [J]. *Toxicology*, 2008, **253**(1-3):70-78.
- [33] Ye Y, Liu J, Chen M, Sun L, Lan M. *In vitro* toxicity of silica nanoparticles in myocardial cells [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2010, **29**(2):131-137.
- [34] Napierska D, Thomassen LC, Rabolli V, Lison D, Gonzalez L, Kirsch-Volders M, Martens JA, *et al*. Size-dependent cytotoxicity of monodisperse silica nanoparticles in human endothelial cells[J]. *Small*, 2009, **5**(7):846-853.
- [35] 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.
- [36] Gojova A, Lee JT, Jung HS, Guo B, Barakat AI, Kennedy IM. Effect of cerium oxide nanoparticles on inflammation in vascular endothelial cells [J]. *Inhal Toxicol*, 2009, **21**(Suppl 1):123-130.
- [37] Oesterling E, Chopra N, Gavalas V, Arzuaga X, Lim EJ, Sultana R, *et al*. Alumina nanoparticles induce expression of endothelial cell adhesion molecules [J]. *Toxicol Lett*, 2008, **178**(3):160-166.
- [38] Liberda EN, Cuevas AK, Gillespie PA, Grunig G, Qu Q, Chen LC. Exposure to inhaled nickel nanoparticles causes a reduction in number and function of bone marrow endothelial progenitor cells [J]. *Inhal Toxicol*, 2010, **22**(Suppl 2):95-99.
- [39] Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, van Eeden SF. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39**(6):935-942.
- [40] Tong H, McGee JK, Saxena RK, Kodavanti UP, Devlin RB, Gilmour MI. Influence of acid functionalization on the cardiopulmonary toxicity of carbon nanotubes and carbon black particles in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, **239**(3):224-232.
- [41] Chen M, von Mikecz A. Formation of nucleoplasmic protein aggregates impairs nuclear function in response to SiO₂ nano-

- particles[J]. *Exp Cell Res*, 2005, **305**(1):51-62.
- [42] Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, *et al.* Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans[J]. *Circulation*, 2002, **105**(4):411-414.
- [43] Mo Y, Wan R, Chien S, Tollerud DJ, Zhang Q. Activation of endothelial cells after exposure to ambient ultrafine particles: the role of NADPH oxidase[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, **236**(2):183-193.
- [44] Liu X, Sun J. Endothelial cells dysfunction induced by silica nanoparticles through oxidative stress via JNK/P53 and NF-kappaB pathways[J]. *Biomaterials*, 2010, **31**(32):8198-8209.
- [45] Sun Q, Yue P, Ying Z, Cardounel AJ, Brook RD, Devlin R, *et al.* Air pollution exposure potentiates hypertension through reactive oxygen species-mediated activation of Rho/ROCK[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, **28**(10):1760-1766.
- [46] Ying Z, Kampfrath T, Thurston G, Farrar B, Lippmann M, Wang A, *et al.* Ambient particulates alter vascular function through induction of reactive oxygen and nitrogen species[J]. *Toxicol Sci*, 2009, **111**(1):80-88.
- [47] Rhoden CR, Wellenius GA, Ghelfi E, Lawrence J, González-Flecha B. PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by autonomic stimulation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, **1725**(3):305-313.
- [48] Stone V, Tuinman M, Vamvakopoulos JE, Shaw J, Brown D, Petterson S, *et al.* Increased calcium influx in a monocytic cell line on exposure to ultrafine carbon black[J]. *Eur Respir J*, 2000, **15**(2):297-303.
- [49] Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, *et al.* Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage[J]. *Environ Health Perspect*, 2003, **111**(4):455-460.

Progress in effect of nanoparticles on cardiovascular system and their mechanism

ZHOU Wei, LI Yan-bo, GUO Cai-xia

(*School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China*)

Abstract: With the appearance in large numbers and wide use of nanomaterials, the chance of human exposure to nanomaterials is greatly increased, such as environmental, occupational or iatrogenic exposure, posing a potential hazard to human health. More and more epidemiological studies have confirmed that nanoparticle exposure is closely related to the occurrence and development of cardiovascular diseases. Therefore, research on the cardiovascular systemic toxicity of nanoparticles has received much attention. Much work has been done by scholars involving cells, animals and epidemiology, and some progress has been made. This paper briefly overviews the progress achieved in the cardiovascular systemic toxicity induced by nanoparticles.

Key words: nanoparticle; ultrafine particle; cardiovascular system; toxicity

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China(81102095)

Corresponding author: GUO Cai-xia, E-mail: guocx@ccmu.edu.cn, Tel: (010)83911774

(收稿日期: 2012-07-02 接受日期: 2013-01-21)

(本文编辑: 乔虹)