

## 纳米药物及纳米颗粒肝毒性研究进展

孙百阳<sup>1,2</sup>, 耿兴超<sup>2</sup>, 李 波<sup>1,3</sup>

(1 中国医学科学院北京协和医学院, 北京 100730; 2 中国食品药品检定研究院国家药物安全评价监测中心, 药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176; 3 中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

**[摘要]** 纳米技术的发展极大程度推动了纳米药物及纳米颗粒的研发, 为多种疾病的治疗提供了新的用药选择。但由于其理化性质特殊且容易在肝脏产生蓄积, 纳米药物和纳米颗粒也给机体带来了潜在的肝毒性风险。本文从肝脏蓄积与细胞-纳米药物相互作用、毒性作用机制以及影响因素 3 个方面对近年来纳米药物或纳米颗粒肝毒性的研究概况进行综述, 并对既往研究存在的局限性进行了分析讨论, 旨在为纳米药物及纳米颗粒肝毒性和临床前安全性评价相关研究提供新的思路与参考。

**[关键词]** 纳米药物; 纳米颗粒; 肝毒性; 毒性机制; 影响因素

**[中图分类号]** R96 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)01-0024-06

## Research progress on hepatotoxicity of nanodrugs and nanoparticles

SUN Bai-yang<sup>1,2</sup>, GENG Xing-chao<sup>2</sup>, LI Bo<sup>1,3</sup>

(1 Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2 National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing Key Laboratory for Nonclinical Safety Evaluation of Drugs, Beijing 100176, China; 3 National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**[Abstract]** Nanotechnology has greatly promoted the research and development of nanodrugs and nanoparticles, providing new therapeutic options for many diseases. However, due to their special physical and chemical properties and its easy accumulation in the liver, nanodrugs and nanoparticles can also bring potential hepatotoxicity risks to the body. This review summarizes the research progress of hepatotoxicity induced by nanodrugs or nanoparticles in recent years from the following three aspects: liver accumulation and cell-nanodrug interaction, toxic mechanisms and influencing factors of toxicity. Also, we discuss the limitations of the previous studies. This paper aims to provide new insights and references for the related researches on hepatotoxicity and preclinical safety evaluation of nanodrugs and nanoparticles.

**[Key words]** nanodrugs; nanoparticles; hepatotoxicity; toxic mechanisms; influencing factors

纳米药物是纳米技术应用于医药领域所形成的

具体产品, 具有广阔的发展前景与多样的应用价值。根据我国国家药品监督管理局药品审评中心所发布的指导原则, 纳米药物是指利用纳米制备技术将原料药等制成的或以适当载体材料与原料药结合形成的具有纳米尺度的颗粒等及其最终制成的药物制剂; 其最终产品或载体材料的外部尺寸、内部结构或表面结构具有纳米尺度(100 nm 及以下)或粒径通常在 1 000 nm 以下, 且具有明显的尺度效应<sup>[1]</sup>。自从 1995 年 Doxil<sup>®</sup> 作为第一个纳米药物被美国 FDA

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2018ZX09201017)

**[作者简介]** 孙百阳, 男, 博士研究生, 研究方向: 药物临床前安全性评价。E-mail: bysun94@163.com。

**[通讯作者]** 李波, 男, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 药物临床前安全性评价。联系电话: (010)53851706, E-mail: libo@nifdc.org.cn。  
耿兴超, 男, 研究员, 研究方向: 药物临床前安全性评价。联系电话: (010)67872233, E-mail: gengxch@nifdc.org.cn。

批准以来,每年医学用途纳米制剂的在研与获批数量均呈显著增长趋势<sup>[2-3]</sup>。肝毒性是影响药物临床安全性的主要因素。肝脏是药物进入机体后所暴露的首个主要器官,同时也是最常见的药物毒性部位。由于纳米药物在肝脏的高度分布,纳米药物的肝毒性一直是研发过程中备受关注的要点与研究热点之一<sup>[4-5]</sup>。但纳米药物通过何种途径进入肝脏组织、其毒性作用机制以及相关影响因素尚不清楚。因此,本文对纳米药物或纳米颗粒的肝脏蓄积途径、肝毒性作用机制以及影响因素的相关证据线索进行总结与回顾,旨在为纳米药物肝毒性和临床前安全性评价相关研究提供思路与参考。

## 1 纳米药物的肝脏蓄积与细胞-纳米药物相互作用

肝脏是人体最大的消化和代谢器官,也是人体内重要的免疫器官。纳米药物或纳米颗粒进入血液循环后,肝脏、脾脏、肾脏等器官的清除作用会立即与其靶向作用相拮抗,最终导致纳米颗粒在肝脏等部位的高度分布并极大程度上抵消了预期的靶向效应。据报道,纳米颗粒在进入体内后会有 30% ~ 99% 的部分在肝脏中发生累积和滞留<sup>[5]</sup>。研究表明,纳米颗粒被肝脏捕获的过程与多种细胞种类相关,包括实质细胞与非实质细胞,其中实质细胞即肝细胞(hepatocyte),非实质细胞主要包括 Kupffer 细胞、肝窦内皮细胞(LSEC)以及肝星状细胞(HSC)。

### 1.1 Kupffer 细胞

Kupffer 细胞是肝脏中的常驻巨噬细胞,同时也是单核巨噬细胞系统(MPS)的主要成分之一,其数目占体内巨噬细胞总数的 80% ~ 90%。与肝脏内其他细胞不同,被吞噬的颗粒通常会停留在 Kupffer 细胞中<sup>[6]</sup>,因而 Kupffer 细胞通常被认为是导致纳米颗粒肝脏内积累的主要细胞成分。Sadauskas 等<sup>[7]</sup>通过静脉或腹腔注射方式给予成年雌性小鼠金纳米颗粒(AuNPs),结果表明注射的 AuNPs 仅在巨噬细胞中被发现,其中主要分布于肝脏的 Kupffer 细胞中,脾脏巨噬细胞的含量则相对较少。Ohara 等<sup>[8]</sup>将氯膦酸盐脂质体注射到 BALB/c 裸鼠体内以去除 Kupffer 细胞,随后给予聚乙二醇(PEG)化阿霉素脂质体,与正常组相比,阿霉素在肝脏中的含量显著减少,而在血浆和肿瘤中的含量却显著增加,同时阿霉素对肿瘤生长的抑制作用显著增强,说明 Kupffer 细胞对纳米药物在肝脏中的蓄积有着重要的作用。

值得注意的是,纳米颗粒被包括 Kupffer 细胞在内的 MPS 捕获的过程一定程度上依赖于其表面所

发生的调理作用。纳米颗粒进入体内后,会被非特异性蛋白质所包裹,形成蛋白冠,从而使 MPS 中的吞噬细胞更容易发现并对其进行摄取。调理作用发生后,吞噬细胞的特殊受体能够与表面经历构象变化所生成的活化蛋白质结构相互作用,从而提醒吞噬细胞纳米颗粒的存在<sup>[9]</sup>;或是吞噬细胞与表面吸附的血清蛋白发生非特异性黏附,从而刺激吞噬作用<sup>[10]</sup>。最终,纳米颗粒被 MPS 结合并吞噬。

### 1.2 LSEC 和 HSC

Samuelsson 等<sup>[11]</sup>比较了脂质体 PEG 化(可减少脂质体与所有细胞相互作用)和氯膦酸盐脂质体处理小鼠(Kupffer 细胞耗竭)2 种方案在减少脂质体肝脏累积方面的效果,结果发现前者所致的血浆肝脏累积比远大于后者,这说明除 Kupffer 细胞以外,其他种类的细胞也在纳米颗粒肝脏沉积的过程中发挥了作用。

LSEC 位于肝细胞与血液之间的交界处,是人体中内吞能力最强的细胞之一,可通过内吞受体清除可溶性大分子和小颗粒物。Park 等<sup>[12]</sup>发现聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米颗粒在小鼠肝脏中主要被 Kupffer 细胞所截留,而 Kupffer 细胞被耗竭后,LSEC 成为了肝脏中摄取纳米颗粒的主要细胞,且摄取量提升了超过 8 倍,说明在 Kupffer 细胞缺失的情况下,LSEC 是发挥纳米颗粒摄取功能的主要细胞。LSEC 另外一个重要的特点是没有隔膜、缺乏基底膜且存在大量窗孔汇聚成肝筛,这些窗孔能够调节纳米颗粒的转运,从而控制其进入 Disse 间隙。Poon 等<sup>[13]</sup>发现在 Kupffer 细胞耗竭的 BALB/c 小鼠中 AuNPs 的肝胆消除率显著增加,且呈现随尺寸增加而上升的趋势,但此趋势在尺寸大于小鼠肝窦内皮细胞窗孔的 AuNPs 处突然下降,说明肝窦内皮细胞起到了过滤器的作用,阻止了大于其窗孔尺寸的 AuNPs 外渗。

HSC 存在于 Disse 间隙的内皮下方区域,具有一定的吞噬能力。前述来自 Park 等<sup>[12]</sup>的研究中,在 Kupffer 细胞耗竭后,摄取 PLGA 纳米颗粒的 HSC 比例显著增加,且细胞摄取颗粒的程度与之前相当,说明 HSC 也是除 Kupffer 细胞外导致纳米药物肝脏蓄积的重要细胞成分之一。

### 1.3 肝细胞

在肝胆清除的过程中,肝细胞能够通过内吞作用吸收异物和颗粒物、酶分解并通过胆道系统排泄到胆汁中,进而永久排出体外。然而,肝细胞对纳米颗粒的处理以及胆汁排泄过程相对缓慢,同时肝脏对纳米颗粒的摄取发生较快,此过程在纳

米颗粒的肝脏蓄积中发挥了一定的作用<sup>[14]</sup>。

## 2 纳米药物的肝毒性作用机制

纳米颗粒的肝毒性作用通常表现为肝功能的异常:主要表现为血清谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)水平的升高;肝脏不同程度的组织病理学变化,从肝细胞排列结构的紊乱、单核细胞浸润、Kupffer 细胞增生至肝细胞肿胀与空泡化变性,甚至是局灶性变形、灶性坏死的生成和纤维化的发生<sup>[15-17]</sup>,其中,肝毒性的作用机制涉及多个方面,主要包括氧化应激与炎症反应、遗传物质损伤、细胞器损伤或功能异常以及细胞死亡。

**2.1 氧化应激与炎症反应** 氧化应激和炎症反应是纳米颗粒最主要的毒性机制。例如金、银纳米粒子以及阳离子胶束和脂质体都能够引起不同程度的肝脏氧化应激和炎症反应<sup>[18-20]</sup>。此外,Kupffer 细胞在纳米颗粒引起的肝脏氧化应激与炎症反应中起到了重要的介导作用。Chen 等<sup>[21]</sup>采用体内和体外实验发现纳米二氧化硅颗粒能够诱导 Kupffer 细胞释放大量的活性氧、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和一氧化氮,进而引起肝细胞功能异常。Pang 等<sup>[22]</sup>发现,碲化镉量子点能够通过扰乱抗氧化系统引起炎症,并通过激活 Kupffer 细胞进而引起肝损伤,体外机制研究表明低剂量的量子点即可引起 Kupffer 细胞产生剧烈的氧化应激和炎症反应。

**2.2 DNA 损伤** 纳米颗粒导致的 DNA 损伤可分为直接损伤与间接损伤。直接损伤是指纳米颗粒能够和 DNA 发生共价相互作用,从而使 DNA 结构性质发生变化。例如 Jin 等<sup>[23]</sup>研究发现锐钛矿晶型二氧化钛纳米颗粒可以通过插入 DNA 碱基对之间或通过 P-O-Ti-O 键与 DNA 核苷酸结合,从而改变其二级结构,造成 DNA 损伤。而间接损伤是指继发于纳米颗粒其他毒性的 DNA 损伤,是目前报道较多的损伤途径。活性氧自由基(ROS)是公认的导致 DNA 损伤的介质之一,ROS 可以导致 DNA 双链断裂、碱基氧化等后果<sup>[24]</sup>。在炎症过程中,ROS 和活性氮自由基(RNS)会生成从而刺激组织的修复和再生,而这些自由基反而会破坏 DNA<sup>[25]</sup>。另外,ROS 和 RNS 还会干扰 DNA 修复机制,抑制 DNA 的修复进程<sup>[25]</sup>。

**2.3 细胞器损伤或功能紊乱** 线粒体损伤与功能紊乱:一方面,纳米颗粒能够到达线粒体并使其发生结构损伤<sup>[26]</sup>,破坏呼吸链<sup>[27]</sup>,甚至使线粒体膜电位丧失,最终导致细胞发生线粒体介导的凋亡进

程<sup>[28]</sup>;另一方面,纳米颗粒会影响线粒体的质量控制过程,如导致肝细胞中发生过量的线粒体分裂并抑制其融合、线粒体自噬障碍以及抑制线粒体的生物合成<sup>[29-30]</sup>。这些机制可以影响疾病早期阶段线粒体的受损清除,进而扰乱正常的细胞功能和细胞内环境稳定的维持。

**内质网应激:**Liu 等<sup>[31]</sup>在体内和体外证明了纳米氧化铜能够通过氧化应激触发内质网应激,进而导致 CHOP,c-jun-氨基末端激酶(JNK)和 Caspase-12 的凋亡通路开放,使肝细胞发生凋亡。此外,Zhang 等<sup>[32]</sup>也发现了内质网应激反应在银纳米颗粒导致的人肝细胞凋亡中起到了重要的介导作用。

**溶酶体损伤:**研究显示,砷纳米颗粒能够使大鼠肝细胞溶酶体膜完整性下降、损伤程度增加,且纳米制剂要比常规剂型的毒性作用更明显<sup>[33]</sup>。纳米氧化铁能够引起人肝细胞发生溶酶体膜透化作用,进而诱导细胞发生凋亡<sup>[34]</sup>。

**2.4 细胞死亡** 纳米颗粒能够诱导多种细胞死亡方式的发生,其中凋亡与坏死较为常见。许多金属或其氧化物的纳米制剂,如银<sup>[35]</sup>、二氧化钛<sup>[36]</sup>、氧化铜<sup>[31]</sup>纳米颗粒都能引起细胞凋亡的发生。Zhu 等<sup>[37]</sup>报道了阳离子脂质体未能引起凋亡相关蛋白的表达变化;而 Yang 等<sup>[38]</sup>发现阳离子脂质体能够诱导肝细胞发生坏死,潜在机制包括诱导溶酶体膜透化作用和晚期自噬流抑制,导致组织蛋白酶 B 的细胞质释放、线粒体功能障碍和活性氧产生。

近年来,新的细胞死亡方式(如自噬与焦亡)在纳米颗粒肝毒性中的作用也逐渐被揭开。Li 等<sup>[39]</sup>发现聚酰胺-胺型树枝状分子(PAMAM)能够在小鼠肝脏和人类正常肝细胞系中诱导自噬并导致毒性,而抑制自噬后相应毒性也发生恢复,说明 PAMAM 所致肝毒性是由肝细胞自噬所介导的。此外,非实质细胞的自噬也在肝毒性中发挥了一定的作用。Zhu 等<sup>[40]</sup>发现 Kupffer 细胞耗竭能够加剧稀土上转换纳米颗粒所导致的肝毒性,而抑制 Kupffer 细胞自噬能够提高 Kupffer 细胞的存活率,从而降低纳米颗粒所诱导的肝毒性。研究表明,CdSe/ZnS 量子点和纳米二氧化硅能够引起线粒体 ROS-NLRP3 炎性小体所介导的肝细胞焦亡<sup>[41-42]</sup>。

## 3 纳米药物肝毒性的影响因素

**3.1 尺寸与形状** 尺寸是决定毒性作用的关键因素。目前大多数文献认为,纳米颗粒的毒性随着粒径的减小而增加。例如 Xia 等<sup>[43]</sup>研究表明,在肝癌

细胞 HepG2 和正常肝细胞 L02 中,尺寸为 5 nm 的金纳米颗粒比 20 和 50 nm 的颗粒表现出更大的细胞毒性;体内实验表明,只有 5 nm 的纳米颗粒在小鼠中表现出了肝毒性。除三维尺寸外,一维尺寸的大小也对毒性有类似的影响。Mao 等<sup>[44]</sup>的结果表明,长度更短的三氧化钨纳米棒在较低剂量即可导致小鼠肝脏发生明显的功能损害、组织病理学损伤,并使氧化应激和炎症水平显著增强。细胞摄取水平会对毒性产生显著影响,而尺寸是决定纳米颗粒细胞摄取的重要因素之一。Cheng 等<sup>[45]</sup>发现纳米颗粒尺寸可以通过蛋白冠影响细胞摄取,蛋白冠对大尺寸金纳米颗粒的摄取抑制作用比小尺寸更加显著,这可能是粒径越小毒性越大的原因之一。另外,形状也可对纳米颗粒的毒性产生影响。研究发现,与棒状和立方体形态相比,球形的金纳米颗粒生物相容性最好;棒状纳米颗粒的毒性比立方体形态的更大<sup>[46]</sup>。

**3.2 表面修饰** 在生物医学中,PEG 化是最早与最常被用于纳米颗粒的表面修饰技术之一,它能够抑制纳米颗粒表面的调理作用,使纳米颗粒避免被 MPS 摄取,从而增加循环时间,在肿瘤中获得更高的积累。纳米颗粒经 PEG 修饰后,其毒性可以被减小。Patlolla 等<sup>[47]</sup>报道,未被 PEG 包被的金纳米颗粒比经 PEG 包被的颗粒显示出更强的肝毒性。另外,PEG 也能通过降低纳米颗粒的聚集,使其更快被清除,以避免毒性。研究表明,PEG-金纳米颗粒在小鼠体内保持分散,便于其通过肝窦内皮和 Disse 间隙,并被肝细胞捕获,进而通过肝胆通路被清除;而壳聚糖-和聚乙烯亚胺-金纳米颗粒能够在肝 Kupffer 细胞和内皮细胞中团聚、聚集,阻碍其消除并导致其长期积累<sup>[48]</sup>。尽管这种隐形聚合物表面修饰有众多优点,但仍然能引发抗体免疫反应,加速了 MPS 器官对纳米颗粒的清除,特别是肝脏,从而减少了患处积累,增加了 MPS 毒性。Li 等<sup>[49]</sup>提出了一种策略,即通过交替使用 PEG 或聚甲基氯唑嗪聚合物作为表面修饰的纳米颗粒以降低抗体反应,同时,这种方案能够显著降低药物的肝毒性。可见,表面修饰在影响毒性方面优缺点共存,应综合考虑,以增加纳米药物的用药安全性。

**3.3 机体因素** 除纳米药物本身的性质外,机体的生理病理状态也决定着纳米药物毒性反应的性质或强度。生理因素,如年龄、性别等,能够影响机体对纳米颗粒肝毒性的易感程度。Baratli 等<sup>[50]</sup>将年轻

和中年大鼠暴露于氧化铁纳米颗粒,发现年轻大鼠肝脏线粒体功能不受影响,而中年大鼠的肝脏线粒体呼吸链复合物受到损害,线粒体偶联也出现下降。Chen 等<sup>[51]</sup>发现亚慢性暴露于二氧化钛纳米颗粒能够使雌性大鼠相较于雄性发生更严重的肝毒性。机体在病理状态下,纳米颗粒的肝脏分布和肝毒性可能与正常情况有所不同,目前已有一些研究证实了这一观点。Kobos 等<sup>[52]</sup>发现在银纳米颗粒暴露后,代谢综合征小鼠的肝脏中颗粒分布比例和含量要显著高于正常小鼠。Hwang 等<sup>[53]</sup>通过给予特殊饮食建立了小鼠肝损伤模型,其暴露于金纳米颗粒后,肝损伤加重的幅度要大于正常小鼠,说明肝损伤小鼠对金纳米颗粒所诱导的肝毒性具有更高的敏感性。

#### 4 结语

纳米技术极大地推动了医药产业的发展,为肿瘤、感染等疾病带来了崭新的治疗方案选择<sup>[54-55]</sup>。但与此同时,药物在缩小至纳米级别后,其理化性质会发生显著变化,伴随而来的毒性问题受到了广泛关注。由于纳米药物或纳米颗粒具有能够在肝脏高度蓄积的特点,纳米药物的肝毒性成为了近年来药理学与毒理学的研究热点。近年来已经存在一定数量的研究阐述了纳米药物或纳米颗粒对肝脏的危害以及潜在机制,但仍存在一定的局限性,具体表现在以下几个方面:① 目前的研究主要聚焦在医疗或生物领域的纳米颗粒上,针对原料药纳米化或载体载药的纳米药物的肝毒性研究较为匮乏。② 大多数的体内研究均选用正常动物进行给药研究,同时,针对纳米药物或纳米颗粒对疾病模型动物的肝毒性影响的研究很少,而此类毒性评估研究却至关重要,因为大多用药个体都存在已患疾病。③ 对于纳米药物肝毒性评估的毒性指标和机制指标各异,难以在不同研究之间相互比较或形成相对一致的安全评价体系。④ 绝大多数研究采用质量单位衡量纳米药物或纳米颗粒的量-效关系,而由于其比表面积大,而药效或毒性又与其相关,采用比表面积或表面积作为剂量单位不失为一种更准确的毒性表征方式。尽管如此,纳米药物和纳米颗粒的毒性相关研究仍为现阶段纳米药物的临床前安全性评价及临床应用提供了一定的证据与参考。相信随着纳米技术与医学的不断发展,纳米药物会不断地向“低毒高效”的方向前进,为更多的疾病提供更好更优的治疗选择。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)》《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则(试行)》《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第35号)[EB/OL]. (2021-08-27)[2022-02-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95945bb17a7dcde7b68638525ed38f66>.
- [2] SIEGRIST S, CÖREK E, DETAMPEL P, et al. Preclinical hazard evaluation strategy for nanomedicines[J]. *Nanotoxicology*, 2019, 13(1): 73-99.
- [3] BOBO D, ROBINSON KJ, ISLAM J, et al. Nanoparticle-based medicines: a review of FDA-approved materials and clinical trials to date[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(10): 2373-2387.
- [4] GUSTAFSON HH, HOLT-CASPER D, GRAINGER DW, et al. Nanoparticle uptake: the phagocyte problem[J]. *Nano Today*, 2015, 10(4): 487-510.
- [5] ZHANG YN, POON W, TAVARES AJ, et al. Nanoparticle-liver interactions: cellular uptake and hepatobiliary elimination[J]. *J Control Release*, 2016, 240: 332-348.
- [6] LONGMIRE M, CHOYKE PL, KOBAYASHI H. Clearance properties of nano-sized particles and molecules as imaging agents: considerations and caveats[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2008, 3(5): 703-717.
- [7] SADAUSKAS E, WALLIN H, STOLTENBERG M, et al. Kupffer cells are central in the removal of nanoparticles from the organism[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2007, 4: 10.
- [8] OHARA Y, ODA T, YAMADA K, et al. Effective delivery of chemotherapeutic nanoparticles by depleting host Kupffer cells[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(10): 2402-2410.
- [9] NIE SM. Understanding and overcoming major barriers in cancer nanomedicine[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2010, 5(4): 523-528.
- [10] FRANK MM, FRIES LF. The role of complement in inflammation and phagocytosis[J]. *Immunol Today*, 1991, 12(9): 322-326.
- [11] SAMUELSSON E, SHEN HF, BLANCO E, et al. Contribution of Kupffer cells to liposome accumulation in the liver[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 158: 356-362.
- [12] PARK JK, UTSUMI T, SEO YE, et al. Cellular distribution of injected PLGA-nanoparticles in the liver[J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(5): 1365-1374.
- [13] POON W, ZHANG YN, OUYANG B, et al. Elimination pathways of nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 5785-5798.
- [14] BALLOU B, ERNST LA, ANDREKO S, et al. Sentinel lymph node imaging using quantum dots in mouse tumor models[J]. *Bioconjug Chem*, 2007, 18(2): 389-396.
- [15] ANSAR S, ABUDAWOOD M, ALARAJ ASA, et al. Hesperidin alleviates zinc oxide nanoparticle induced hepatotoxicity and oxidative stress[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018, 19(1): 65.
- [16] RIZK MZ, ALI SA, HAMED MA, et al. Toxicity of titanium dioxide nanoparticles: effect of dose and time on biochemical disturbance, oxidative stress and genotoxicity in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 466-472.
- [17] HONG FS, JI JH, ZE X, et al. Liver inflammation and fibrosis induced by long-term exposure to nano titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles in mice and its molecular mechanism[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2020, 16(5): 616-625.
- [18] EBABE ELLE R, GAILLET S, VIDÉ J, et al. Dietary exposure to silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats: effects on oxidative stress and inflammation[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60: 297-301.
- [19] ABDELHALIM MAK, MOUSSA S, QAID HA, et al. Potential effects of different natural antioxidants on inflammatory damage and oxidative-mediated hepatotoxicity induced by gold nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 7931-7938.
- [20] KNUDSEN KB, NORTHEVED H, KUMAR PEK, et al. In vivo toxicity of cationic micelles and liposomes[J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(2): 467-477.
- [21] CHEN QQ, XUE Y, SUN J. Kupffer cell-mediated hepatic injury induced by silica nanoparticles *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 1129-1140.
- [22] PANG YT, WU DM, MA Y, et al. Reactive oxygen species trigger NF-κB-mediated NLRP3 inflammasome activation involvement in low-dose CdTe QDs exposure-induced hepatotoxicity[J]. *Redox Biol*, 2021, 47: 102157.
- [23] JIN C, TANG Y, FAN XY, et al. In vivo evaluation of the interaction between titanium dioxide nanoparticle and rat liver DNA[J]. *Toxicol Ind Health*, 2013, 29(3): 235-244.
- [24] SRINIVAS US, TAN BWQ, VELLAYAPPAN BA, et al. ROS and the DNA damage response in cancer[J]. *Redox Biol*, 2019, 25: 101084.
- [25] KAY J, THADHANI E, SAMSON L, et al. Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2019, 83: 102673.
- [26] XUE Y, CHEN QQ, DING TT, et al. SiO<sub>2</sub> nanoparticle-induced impairment of mitochondrial energy metabolism in hepatocytes directly and through a Kupffer cell-mediated pathway *in vitro*[J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9: 2891-2903.
- [27] DONG P, LI JH, XU SP, et al. Mitochondrial dysfunction induced by ultra-small silver nanoclusters with a distinct toxic mechanism[J]. *J Hazard Mater*, 2016, 308: 139-148.
- [28] PIAO MJ, KANG KA, LEE IK, et al. Silver nanoparticles induce oxidative cell damage in human liver cells through inhibition of reduced glutathione and induction of mitochondria-involved apoptosis[J]. *Toxicol Lett*, 2011, 201(1): 92-100.
- [29] QI Y, MA R, LI XY, et al. Disturbed mitochondrial quality control involved in hepatocytotoxicity induced by silica nanoparticles[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(24): 13034-13045.
- [30] NATARAJAN V, WILSON CL, HAYWARD SL, et al. Titanium dioxide nanoparticles trigger loss of function and perturbation of mitochondrial dynamics in primary hepatocytes[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134541.
- [31] LIU HL, LAI WQ, LIU XH, et al. Exposure to copper oxide nanoparticles triggers oxidative stress and endoplasmic Reticulum (ER)-stress induced toxicology and apoptosis in male rat liver and BRL-3A cell[J]. *J Hazard Mater*, 2021, 401: 123349.
- [32] ZHANG R, PIAO MJ, KIM KC, et al. Endoplasmic Reticulum stress signaling is involved in silver nanoparticles-induced apoptosis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(1): 224-232.
- [33] JAHANGIRNEJAD R, GOUDARZI M, KALANTARI H, et al. Subcellular organelle toxicity caused by arsenic nanoparticles in isolated rat hepatocytes[J]. *Int J Occup Environ Med*, 2020, 11(1): 41-52.
- [34] LEVADA K, PSHENICHNIKOV S, OMELYANCHIK A, et al. Progressive lysosomal membrane permeabilization induced by iron oxide nanoparticles drives hepatic cell autophagy and apoptosis[J]. *Nano Conver*, 2020, 7(1): 17.
- [35] ALMANSOUR M, SAJTI L, MELHIM W, et al. Ultrastructural hepatocytic alterations induced by silver nanoparticle toxicity[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2016, 40(2): 92-100.
- [36] JIA XC, WANG S, ZHOU L, et al. The potential liver, brain, and embryo toxicity of titanium dioxide nanoparticles on mice[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2017, 12(1): 478.
- [37] ZHU YY, MENG Y, ZHAO YN, et al. Toxicological exploration of peptide-based cationic liposomes in siRNA delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 179: 66-76.
- [38] YANG KX, LU Y, XIE FY, et al. Cationic liposomes induce cell necrosis through lysosomal dysfunction and late-stage autophagic flux inhibition[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2016, 11(23): 3117-3137.
- [39] LI YB, ZENG X, WANG SF, et al. Inhibition of autophagy pro-

- fects against PAMAM dendrimers-induced hepatotoxicity [J]. *Nanotoxicology*, 2015, 9(3): 344–355.
- [40] ZHU S, ZHANG J, ZHANG L, *et al.* Inhibition of kupffer cell autophagy abrogates nanoparticle-induced liver injury [J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(9):1601252.
- [41] LU YH, XU SC, CHEN HY, *et al.* CdSe/ZnS quantum dots induce hepatocyte pyroptosis and liver inflammation via NLRP3 inflammasome activation[J]. *Biomaterials*, 2016, 90: 27–39.
- [42] ZHANG XY, LUAN JY, CHEN W, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles induced hepatotoxicity via NLRP3 inflammasome activation and caspase-1-dependent pyroptosis [J]. *Nanoscale*, 2018, 10(19): 9141–9152.
- [43] XIA QY, HUANG JX, FENG QY, *et al.* Size- and cell type-dependent cellular uptake, cytotoxicity and *in vivo* distribution of gold nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 6957–6970.
- [44] MAO L, ZHENG LF, YOU HH, *et al.* A comparison of hepatotoxicity induced by different lengths of tungsten trioxide nanorods and the protective effects of melatonin in BALB/c mice[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(30): 40793–40807.
- [45] CHENG XJ, TIAN X, WU AQ, *et al.* Protein Corona influences cellular uptake of gold nanoparticles by phagocytic and nonphagocytic cells in a size-dependent manner[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(37): 20568–20575.
- [46] SUN YN, WANG CD, ZHANG XM, *et al.* Shape dependence of gold nanoparticles on *in vivo* acute toxicological effects and biodistribution[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2011, 11(2): 1210–1216.
- [47] PATLOLLA AK, KUMARI SA, TCHOUNWOU PB. A comparison of poly-ethylene-glycol-coated and uncoated gold nanoparticle-mediated hepatotoxicity and oxidative stress in Sprague Dawley rats[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 639–647.
- [48] LI X, WANG B, ZHOU S, *et al.* Surface chemistry governs the sub-organ transfer, clearance and toxicity of functional gold nanoparticles in the liver and kidney [J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 45.
- [49] LI B, CHU F, LU Q, *et al.* Alternating stealth polymer coatings between administrations minimizes toxic and antibody immune responses towards nanomedicine treatment regimens[J]. *Acta Biomater*, 2021, 121: 527–540.
- [50] BARATLI Y, CHARLES AL, WOLFF V, *et al.* Age modulates Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles liver toxicity: dose-dependent decrease in mitochondrial respiratory chain complexes activities and coupling in middle-aged as compared to young rats[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 474081.
- [51] CHEN ZJ, ZHOU D, ZHOU SP, *et al.* Gender difference in hepatic toxicity of titanium dioxide nanoparticles after subchronic oral exposure in Sprague-Dawley rats[J]. *J Appl Toxicol*, 2019, 39(5): 807–819.
- [52] KOBOS L, ALQAHTANI S, XIA L, *et al.* Comparison of silver nanoparticle-induced inflammatory responses between healthy and metabolic syndrome mouse models[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2020, 83(7): 249–268.
- [53] HWANG JH, KIM SJ, KIM YH, *et al.* Susceptibility to gold nanoparticle-induced hepatotoxicity is enhanced in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Toxicology*, 2012, 294(1): 27–35.
- [54] 陈星妍, 崔韶晖, 杜桑, 等. 细胞膜修饰纳米粒药物递送系统的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(22): 3024–3029.
- [55] 屈哲, 霍桂桃, 林志, 等. 纳米药物的神经系统安全性评价研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(9): 791–796.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-04-25