



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The use of computational toxicology in hazard assessment of engineered nanomaterials

Chen, G.; Chen G.

Citation

Chen, G. (2017, September 19). *The use of computational toxicology in hazard assessment of engineered nanomaterials*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/55947>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/55947>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/55947> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Chen Guangchao

Title: The use of computational toxicology in hazard assessment of engineered nanomaterials

Date: 2017-09-19

论文概要

纳米科技是近年来新兴的学科领域，被视为推动全球经济发展的新引擎。但是在不断研发与制造特定性能纳米材料的同时，使用这些材料所带来的潜在风险同样不可忽视。迄今为止，相较于纳米科技的迅猛发展，对纳米材料安全性的评估研究却仍然滞后，仍然需要引起警惕。对已有及新纳米材料安全性进行全面、综合的评估需要充足的数据信息，如果只依靠传统的方式，通过试验来获取信息很耗时耗力，也受限于动物试验的伦理问题（如以减少、替代以及优化为核心的 3R 动物实验原则）。因此近年来，很多研究者将注意力转移到应用计算毒理学技术辅助、支持纳米材料的安全性评估研究上。计算毒理学可应用于评估纳米材料的毒性作用，归类、标记纳米材料的危险性，以及估算纳米材料的生态风险阈值。此三部分内容被欧洲化学品管理局列为评价纳米材料危险性的三要素。对已有纳米材料的危险性进行综合的、全方位的评估既有助于进行相关的环境和人体健康风险评定，又有助于研发更安全新型纳米材料。

为应用计算毒理学方法评估、分析纳米材料的安全性，本论文着手于收集、整理金属纳米材料的生态毒理数据（第二章）。此部分研究从现有文献中收集整理了 886 条纳米材料的生态毒理试验数据。数据集中所涉及的受试生物包括细菌、藻类、酵母、原生动物、线虫类、甲壳类以及鱼类，所涉及的纳米材料包括金属类和金属氧化物类纳米材料、纳米复合材料以及量子点。对数据集的分析表明，相较于其它纳米材料，有关银纳米材料的生态毒理数据最多，纳米氧化钛和氧化锌次之。在所涉及的受试生物中，有关大型蚤、大肠杆菌和羊角月牙藻的研究最为广泛。此章研究分析整理了试验中纳米材料对各种生物的毒性效应。所整理的数据集涵盖了可收集到的有关纳米材料和受试生物的各种信息。参照欧盟委员会划分的污染物对水生生物的风险等级标准(EU Directive 93/67/EEC)，研究还对数据集中纳米材料的危险性进行了分类。

在数据收集整理之后，本论文分析了构建纳米（定量）结构—活性关系的研究现状（第三章）。所分析的内容包括已有研究所用的数据，已构建的预测模型，金属纳米材料的毒性机理解释以及对此研究领域发展的展望。结果显示现阶段纳米（定量）结构—活性关系的研究主要集中于

对不同细胞系和大肠杆菌的毒性效应的预测（定性以及定量预测）。对模型中描述符的分析显示，金属纳米材料表面修饰分子的亲油性和氢键能力显著影响细胞对纳米材料的摄取。某些情况下，金属纳米材料释放的离子以及产生的活性氧物种是纳米材料引发毒性效应的主因。纳米材料的表面化学特性和尺寸也可以影响其生物效应。对已有研究用数据的分析显示，有关纳米（定量）结构—活性关系的研究很大程度上仍受限于现有数据的数量和质量。纳米材料的结构表征以及其在溶剂中的结构转化是此类研究中需要注意的问题。

基于上一章对研究现状的分析，**第四章**的研究基于所收集数据构建了纳米结构—活性关系模型。所建模型可对金属纳米材料的危险性进行归类。研究中案例一（半数致死浓度数据，训练集 320 种纳米材料，预测集 80 种纳米材料）和案例三（最小抑菌浓度数据，训练集 133 种纳米材料，预测集 33 种纳米材料）构建了涵盖不同生物类别的综合分类模型。模型的分​​类预测准确率均在 70% 以上。此部分研究同时构建了金属纳米材料对单一生物（斑马鱼，水蚤，羊角月牙藻以及金黄色葡萄球菌）危险性的分类预测模型。所建模型均具有较高的预测准确性。模型所用描述符显示，金属纳米材料的分子极化率、可接近表面积和溶解度对其毒性有显著影响。本章研究有助于纳米材料的危险性分类工作以及相关的环境风险评价。

根据欧洲化学品管理局的要求，如某一纳米材料被归类为其所列出的危险类别之一，需对该纳米材料进行环境风险评价。其中之一是需要估算纳米材料的生态风险阈值和相关的暴露水平。环境暴露水平与生态风险阈值的比值可以表征纳米材料的环境风险。生态风险阈值可以通过计算物种敏感性分布曲线 5% 处的数值（通常称为 5% 危害浓度，HC5）得到。因此，**第五章**着重于研究金属纳米材料的物种敏感性分布，并把不同的纳米材料结构特征，试验条件以及毒性测试终点考虑在内。基于已有数据，研究得到以不同条件区分的（纳米材料表面包覆、尺寸、形态和毒性暴露时间）纳米银的物种敏感性分布。研究也得到了基于不同毒性测试终点的物种敏感性分布。研究结果显示，聚乙烯吡咯烷酮和柠檬酸钠包覆金属纳米银表面可增强其毒性。不同尺寸纳米银的生物效应只在浓度高时有所差异。不同形态纳米银的物种敏感性分布，以及暴露于纳米

银悬浮液不同时间下的物种敏感性分布之间并无明显差异。结果还表明甲壳类动物对金属纳米材料的敏感性最高。

综上所述，本论文探讨了应用计算毒理学方法评估研究纳米材料安全性的问题，以辅助纳米材料的安全管理。本论文的研究分别着重于对已有金属纳米材料毒性信息的收集和整理，对纳米（定量）结构—活性关系研究现状的分析，以及纳米结构—活性关系和金属纳米材料物种敏感性分布的构建。不可否认，因所用数据数量和质量的问题，本论文所阐述的研究结果仍具有一定的不确定性。这些研究旨在协助纳米材料安全性的评估工作，使决策者获得必要或更充足的信息。为促进该领域的进一步发展，相关后续试验应严格遵照有关准则测试和报道纳米材料的行为归趋和生物效应。可靠以及充足的试验数据对相关研究至关重要。