

## · 综 述 ·

## 纳米二氧化钛毒理的研究进展

韩道宁<sup>1</sup>, 苏秀兰<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学附属医院 临床医学研究中心)

**摘要:** 纳米二氧化钛发展迅速, 因其极高的稳定性、防腐和光催化性能而被广泛使用, 目前已渗透到生产生活各个领域, 如制药、化妆品、医学、生物学、生物技术、农业、工程和工业等。然而, 纳米技术是一把双刃剑。纳米材料在发挥其优点的同时也作为紧急污染物负面影响着周围环境和人类的健康, 因其可以在生物体内富集, 迫切需要阐释其对人类健康的潜在副作用。纳米二氧化钛的长期单独或联合使用均存在神经毒性、肝脏毒性等生物毒性, 各类毒性不同程度地危害正常细胞或器官, 最终影响人体健康。本文主要探讨纳米二氧化钛对于各个脏器的毒性研究, 为其在医学的应用中提供科学依据。

**关键词:** 纳米二氧化钛; 毒性

**中图分类号:** R114

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2095-512X(2021)05-0545-05

RESEARCH PROGRESS ON THE TOXICITY OF NANOMETER  
TITANIUM DIOXIDE

HAN Dao-ning, SU Xiu-lan

( Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059 China )

**Abstract:** Nano-titanium dioxide has developed rapidly and is widely used due to its extremely high stability, anti-corrosion and photocatalytic properties. It has now penetrated into various fields of production and life, such as pharmacy, cosmetics, medicine, biology, biotechnology, agriculture, engineering and industry, etc. . However, nanotechnology is a double-edged sword. Nanomaterials not only exert their advantages, but also serve as emergency pollutants that negatively affect the surrounding environment and human health. Because they can be enriched in organisms, it is urgent to explain their potential side effects on human health. The long-term use of nano-titanium dioxide alone or in combination has biological toxicity such as neurotoxicity and liver toxicity. Various types of toxicity harm normal cells or organs to varying degrees, and ultimately affect human health. This article mainly discusses the toxicity study of nano-titanium dioxide to various organs, and provides scientific basis for its medical application.

**Key words:** Nano titanium dioxide; toxicity

自1959年Richard Feynman首次在论文中提出纳米的概念后, 在世界范围内有关纳米技术应用和研究日益成为热点。随后由于纳米技术的快速发展, 其应用和发展的阶段可分为纳米颗粒粉体或者是纳米相材料的阶段(1990年前)、纳米复合材料的阶段(1990年~1994年)以及纳米组装配件人工材料阶段(1994年~今)。

纳米材料是一种以微孔颗粒直径小于100nm

的新型纳米颗粒作为基础和单位而组织起来的一种高效综合的材料, 主要有纳米金属材料、纳米半导体薄膜、纳米陶瓷性材料及其他纳米生物医疗材料等, 且随着人们对于纳米材料技术研发的进一步深入, 越来越多的纳米材料陆续合成。纳米材料应用必须具备的特异性隧道效应(小分子尺寸隧道效应反射、外部空间表面尺度效应反射、宏观微粒空间量子限域尺寸隧道效应反射、外部空间宏观微粒

收稿日期: 2021-06-11; 修回日期: 2020-08-23

基金项目: 国家自然科学基金(81960560), 自治区科技成果转化基金(CGZH2018149)

作者简介: 韩道宁(1994-), 女, 内蒙古医科大学2019级在读硕士研究生。

通讯作者: 苏秀兰, 教授, 博士生导师, E-mail: xlsu@sina.com 内蒙古医科大学附属医院临床医学研究中心, 010050

量子限域隧道尺寸效应和介质与电子无限域隧道效应)进一步发展引起了其自身独特的外部空间结构力学特性、理化结构特征及对微生物的高度包容性,故广泛应用在塑胶涂料、电子及元器件、化妆品以及医疗药物和其他医疗器械中的生物诊断等多个应用领域。纳米佐料(Nanoadjuvant)、聚合纳米佐料以及碳纳米颗粒已经被广泛使用。因此,纳米材料在人类生活中扮演着越来越重要的角色,阐明其对人类健康潜在副作用至关重要。

氧化钛(TiO<sub>2</sub>)是一种自然界中天然存在的金属活性氧化物,以三种多晶型的矿石形式自然存在,即金红石、锐钛矿和板钛矿<sup>[1]</sup>,锐钛矿比金红石型显示出更高的活性,因此它在商业上的应用更为广泛。金红石比其他两种材料的结构更稳定,锐钛矿相和板钛矿相分别在高温下进行加热反应时均可以将其转化成金红石,金红石和锐钛矿 TiO<sub>2</sub>的晶相分别是一个四方晶相,而板钛矿的晶相则是一个斜方晶相。此外,板钛矿难以合成,据报道其具有较高的光催化活性。二氧化钛纳米粒子(TiO<sub>2</sub>NPs)被合成用于多个工业部门。在食品工业中,欧洲法规(EC)第1333/2008号,授权将氧化钛称为TiO<sub>2</sub>(E171)<sup>[2]</sup>并作为食品添加剂,其中包括锐钛矿和金红石两种形式(欧盟委员会法规(EU)第231/2012号)。

作为广泛应用的一种新型纳米材料之一,纳米材料二氧化钛(titaniumdioxidenanoparticles, TiO<sub>2</sub>NPs)已被用作奶酪、牛奶、冰激凌及糕点等食品产业的食品增白剂<sup>[3]</sup>,而且由于其自身反应活性和渗透性较强,其应用已经逐步扩大至日常涂料、塑料制品、纸张、药物、医疗、化妆品、半导体光催化以及太阳能电池<sup>[4]</sup>等行业。近年来,由于新型纳米颗粒的开

发和生产增加,人们对纳米颗粒的潜在人类健康风险提出了担忧。大量TiO<sub>2</sub>NPs的应用增加了人类暴露于TiO<sub>2</sub>NPs的可能性,TiO<sub>2</sub>NPs材料有几种不同的方式进入人体,如注射(血液循环)、吸入(呼吸道)、摄入(胃肠道)和皮肤渗透(皮肤)<sup>[5]</sup>。TiO<sub>2</sub>NPs既可以在食物链中进行微生物的积累,且在其他水生动物中还具有较高的微生物积累倾向,它既可以直接通过食物链的运输从一个物种直接转移为其他物种<sup>[6]</sup>,同时还能够通过体内的血液循环从一个器官直接转移至其他器官。

### 1 暴露于纳米二氧化钛的各个脏器的毒理研究

TiO<sub>2</sub>NPs的暴露主要是通过人体呼吸道、食管和与人体皮肤的血液接触等三种主要途径进入人体,随着血液循环系统进入各器官及组织,并在体内积聚,大量研究表明,小鼠在吸入或食入TiO<sub>2</sub>NPs颗粒后,TiO<sub>2</sub>NPs颗粒在肺、消化道、肝脏、心脏、脾脏、肾脏等部位积聚,并且会对各器官造成不同程度的影响,导致器官受累(见表1)。

#### 1.1 对肝脏的影响

一旦纳米颗粒进入体内,它就可以分布到全身。肝脏是其主要分布的部位,Wang等人发现TiO<sub>2</sub>NPs(直径80nm)经口服用感染毒素后会导致大鼠中毒血液中谷氨苯丙氨酸转氨酶/酶和谷草氨酸转氨酶的浓度水平明显升高,并且在机体内同时出现不同程度的病理性肝脏损伤<sup>[7]</sup>。Zhou等人发现TiO<sub>2</sub>NPs(直径25nm)经口染毒后,大鼠血液中抗氧化酶的活性增加,肝脏、小肠组织中氧化产物增加,肝脏炎性因子水平增高<sup>[8]</sup>。

表1 纳米二氧化钛毒性研究汇总  
Tab.1 Summarg of toxicitg studies of nano titanium dioxide

组成与直径	动植物/细胞模型	染毒浓度	染毒时间	结果	阴/阳性
99%的锐钛矿; 10-25nm	怀孕 雌性白化小鼠	30,150,300 和500毫克/ 公斤	胚胎日 E16 和 E19	在 TiO <sub>2</sub> 暴露组中观察到生长迟缓、体重(BW)下降和胎儿头臀长,随着剂量的增加,情况变得更加严重 <sup>[24]</sup> 。	阳性
锐钛矿和金红石 (80:20);21 nm	小麦	5,50 或 150 mg L <sup>-1</sup>	3天 21天	长期暴露于 TiO <sub>2</sub> -NP 可以诱导对小麦叶和根的细胞和遗传毒性,具有剂量依赖性 <sup>[25]</sup> 。	阳性
84.6% 锐钛矿;30 ± 5 nm	人角质形成细胞 (HaCaT) 和前列腺 (DU145) 细胞系	0.5,1 和 4mM	24小时	NPs 可以引起细胞的 ROS,但是其可以引起的放射增敏最有可能是由在细胞杀伤中非常有效的 ROS 的产生引起的。	阴性
金红石; 30-50nm	番茄	0.5,1,2 和 4 g/L	4天	植物对纳米材料的反应似乎是剂量依赖性的,低剂量促进生长,高剂量抑制生长,纳米颗粒的暴露会导致植物的营养失衡。	阳性
锐钛矿; 15 ± 15 nm	鼻黏膜细胞	1μg/ml	24小时	在测试浓度内,TiO <sub>2</sub> -NPs 没有诱导任何 DNA 损伤,且 TiO <sub>2</sub> -NPs 还可以降低 ZnO-NPs 的细胞毒性,减少 DNA 的损伤。	阳性

小鼠短期注射 TiO<sub>2</sub>NPs 后,肝脏某一部位的血管可能会严重出现肿胀,引发肝脏弥散性病变和局灶性改变等一系列的肝脏病变,肝细胞的线粒体发生肿胀和空泡变,甚至可能引起肝细胞的凋亡, TiO<sub>2</sub>NPs 刺激的小鼠肝损伤的信号通路可能为:激活 TLRs→NIK→IκB 激酶→NF-κB→TNF-α→炎症→细胞凋亡→肝损伤<sup>[9]</sup>。

### 1.2 对肺的影响

在生产、流通、使用和回收过程中, TiO<sub>2</sub>NPs 易扩散到空气中。因此,工业或商业 TiO<sub>2</sub>NPs 可能成为大气的一种常规成分。呼吸道成为吸入 TiO<sub>2</sub>NPs 的主要靶器官系统,增加损伤呼吸系统的风险。研究表明,大鼠短时间内吸入 TiO<sub>2</sub>NPs 可诱发嗜酸性粒细胞的气道炎症反应,暴露 TiO<sub>2</sub>NPs 的细胞物质可直接刺激肺部树突细胞,在哮喘小鼠的模型中加重了肺部的神经源性炎症及气道的高反应性,从而引起肺泡内蛋白质总量、乳酸脱氢酶及葡萄糖-6-磷酸酶的活性增加<sup>[10]</sup>。大鼠研究表明, TiO<sub>2</sub>NPs 会增加中性粒细胞向气道浸润,导致肺组织的通透性增加和细胞的损伤<sup>[11]</sup>。TiO<sub>2</sub>NPs 同时还可以降低肺泡巨噬细胞的吞噬活性,这可能会阻碍 TiO<sub>2</sub>NPs 和其他病原体从肺部的清除。TiO<sub>2</sub>NPs 的暴露增加了上皮细胞对细菌和病毒感染的易感性。体外培养的人 THP-1 细胞源性巨噬细胞经 TiO<sub>2</sub>NPs 处理后, PIGF、CXCL1、CXCL5 和 CCL3 表达上调。这些结果表明 TiO<sub>2</sub>NPs 可引起严重的肺气肿,这可能是由 PIGF 激活及相关炎症途径引起的<sup>[12]</sup>。吸入 TiO<sub>2</sub>NPs 会引起肺部炎症,而这种炎症在 IL-1R 和 IL-1α 缺陷小鼠中受到强烈抑制<sup>[13]</sup>。向成年雄性 ICR 小鼠气管内注射单剂量 0.1 或 0.5mg-TiO<sub>2</sub>NPs (19~21nm),第3天、第1周和第2周收集肺组织进行形态计量学、微阵列基因表达和通路分析,研究发现, TiO<sub>2</sub>NPs 可引起肺气肿、巨噬细胞聚集、肺泡间隔广泛破坏、II 型肺细胞增生和上皮细胞凋亡。TiO<sub>2</sub>NPs 诱导数百个基因的差异表达,包括激活细胞周期、凋亡、趋化因子和补体级联。特别是, TiO<sub>2</sub>NPs 上调胎盘生长因子 (PIGF) 和其他趋化因子 (CXCL1、CXCL5 和 CCL3) 的表达,可能导致肺气肿和肺泡上皮细胞凋亡<sup>[12]</sup>。

### 1.3 对肾脏的影响

小鼠在暴露于 25nm 和 80nm TiO<sub>2</sub>NPs 后, TiO<sub>2</sub>NPs 侵入其肾脏时,其肾小管内蛋白渗出,肾小球严重肿胀并产生血尿,尿素氮和肌酐水平显著上升。由于暴露于 TiO<sub>2</sub>NPs 从而产生氧化应激,蛋白质物质

在许多远侧小管的管腔和髓质中的集合管中积累,近曲小管可以看到有高立方体嗜酸细胞,管腔狭窄,远曲小管有低立方体细胞,这表明 TiO<sub>2</sub>NPs 会引起小鼠肾小球肾炎<sup>[14]</sup>。

### 1.4 对脾脏的影响

对脾脏而言,小鼠短期腹腔注射 TiO<sub>2</sub>NPs 后, TiO<sub>2</sub>NPs 在脾脏中积累最多,病理学检查显示, TiO<sub>2</sub>NPs 会引起脾脏中的中性粒细胞发生严重病变,导致脾脏组织严重损伤,淋巴结病变、充血和增殖,最终引起脾细胞凋亡,这可能是由于阻塞血管,最终导致小鼠免疫力降低<sup>[15]</sup>。

### 1.5 对心肌的影响

大鼠短期食入高剂量 TiO<sub>2</sub>NPs 会导致心肌细胞损伤。通过 TiO<sub>2</sub>NPs 处理的大鼠心肌细胞之间存在宽阔的细胞间隙,其中一些心肌细胞出现空泡化。此外,一些心肌细胞出现深染的均匀嗜酸性肌浆,并带有褪色的条纹,可观察到严重充血的毛细血管和外渗的红细胞。在一些细胞中出现核固缩和核移位,此外还存在单核细胞浸润<sup>[16]</sup>。

### 1.6 对大脑的影响

一般来说,大脑处于血脑屏障 (BBB) 的保护之下。BBB 是一种具有高度选择性的细胞渗透屏障,能把正在循环的血液和大量脑脊液隔绝,并限制许多物质进入大脑。但 TiO<sub>2</sub>NPs 由于其特殊的物理和化学性质,可以相对畅通地穿透身体屏障。许多研究明确表明, TiO<sub>2</sub>NPs 可以通过嗅神经穿过血脑屏障并少量进入实验动物的中枢神经系统,并在体外和体内损伤脑神经元和脑组织,可能导致神经退行性疾病阿尔茨海默病的发生。在培养的脑胶质细胞中添加 TiO<sub>2</sub>NPs 发现,直径 25nm 的 TiO<sub>2</sub>NPs 会引起小鼠脑胶质细胞发生严重的细胞炎症反应,并抑制脑胶质细胞能量代谢。Wang 等人的研究表明 TiO<sub>2</sub>NPs (直径 80nm) 经鼻腔内滴注染毒后,能够穿越体内的血脑屏障,导致一些小鼠的海马神经元在吸氧时出现空泡化以及受到损伤的情况<sup>[17]</sup>。

### 1.7 对肠道的影响

TiO<sub>2</sub>NPs 的毒性主要通过体重的影响表现出来,在不同时间间隔用不同剂量 TiO<sub>2</sub>NPs 处理的小鼠有明显的体重下降。小鼠表现出中毒症状,包括食欲不振,体重下降<sup>[11]</sup>。这有可能说是因动物的胃肠道炎症代谢与菌群紊乱因素有关。25nm TiO<sub>2</sub>NPs 经过口染毒 90d,鼠粪便中的产物会逐渐出现明显的毒性改变,提示我们 TiO<sub>2</sub>NPs 在经过口染毒后,鼠粪便可由肠道炎症代谢反应、葡萄糖的氧化稳态、

血液循环系统、氧化应激代谢反应和各种氨基酸的氧化稳态等多种不同原因因素鼠的胃肠道和代谢菌群<sup>[18]</sup>,从而导致体重减轻。而TiO<sub>2</sub>NPs处理的小鼠肠道绒毛的数量也明显减少<sup>[14]</sup>,尤其是营养吸收的表面绒毛。急性暴露时,TiO<sub>2</sub>NPs会穿过毛囊相关上皮和正常肠上皮,定位在这些上皮层下方的组织中。如果没有适当修复,TiO<sub>2</sub>NPs积累参与上皮结构维持基因水平蛋白质的基因失调,通过破坏细胞连接而导致细胞旁通透性增加,进而细胞旁移位<sup>[19]</sup>。这表明TiO<sub>2</sub>NPs在肠道细胞不会溶解,它们会持续存在于肠道上皮细胞中,穿透肠粘膜,导致肠壁上皮组织损伤和慢性衰竭。

## 2 TiO<sub>2</sub>NPs对哺乳动物的生殖毒性

有证据表明,吸收TiO<sub>2</sub>NPs可能穿过胎盘进入胎儿组织并导致生殖和发育毒性。

### 2.1 对雄性哺乳动物的生殖毒性

TiO<sub>2</sub>NPs可以穿过血睾屏障在睾丸中积聚,导致睾丸组织损伤降低精子数量和活力。

在一个小鼠35d连续胃内给予TiO<sub>2</sub>NPs<sup>[20]</sup>,未能引起小鼠睾丸上皮组织明显病变<sup>[21]</sup>,但TiO<sub>2</sub>NPs可能导致的病变是一系列睾丸生精上皮细胞的高度氧化性和损伤,MDA水平增加,睾丸组织中GSH水平和SOD和GPx的活性均显著下降。此外,TiO<sub>2</sub>NPs胃内给药,降低精子的参数(计数、运动性、活力、形态和DNA质量)及体外生育力(受精率和植入前胚胎发育)。男性生殖细胞发育涉及下丘脑、垂体和睾丸之间内分泌的相互作用。下丘脑促性腺激素释放激素,引起垂体前叶内部释放促性腺激素(FSH和LH),而TiO<sub>2</sub>NPs颗粒处理的小鼠的LH、FSH和睾酮激素水平显著降低。可能是自由基和随后的脂质过氧化的结果,TiO<sub>2</sub>NPs处理导致睾丸形态有明显的变化<sup>[22]</sup>。需要进一步了解分子机制,以评估TiO<sub>2</sub>NPs诱导内分泌和细胞生殖毒性的可能机制。

### 2.2 对雌性哺乳动物的生殖毒性

小鼠长期口服TiO<sub>2</sub>NPs后,TiO<sub>2</sub>NPs可以穿过卵巢进入卵泡,改变卵巢组织结构,包括卵巢卵泡的变性和卵母细胞数量的减少,使卵巢形成囊肿以及卵泡发育紊乱,进而导致卵母细胞受精率降低,并影响胚胎发育<sup>[23]</sup>。

## 3 小结与展望

TiO<sub>2</sub>NPs是近年来应用较为广泛的纳米金属氧化物材料,其应用极大地促进了纳米材料在生物医

药、农林种植与环境科学等领域的发展,有助于研发抗肿瘤药物,提高农作物产量与质量,保护生态环境等,但与许多其他纳米材料一样,关于TiO<sub>2</sub>NPs毒性的报道使其存在争议。因此,联合体内外实验、采用多种模式生物、采取多种暴露方式,对TiO<sub>2</sub>NPs进行毒性及危险性评估和管理,寻找TiO<sub>2</sub>NPs应用的安全及有效剂量,是目前亟须解决的问题。未来,应在安全暴露剂量内使用TiO<sub>2</sub>NPs以促进各类科学技术的发展。

## 参考文献

- [1]ZIENTAL D, CZARCZYNSKA-GOSLINSKA B, MLYNARCZYK D T, et al. Titanium Dioxide Nanoparticles: Prospects and Applications in Medicine[J]. *Nanomaterials*, 2020; **10**(2)
- [2]NONE. Re-evaluation of titanium dioxide (E171) as a food additive[J]. *Efsa Journal*, 2016; **14**(9)
- [3]BARANOWSKA-W 6 JCIKE,SZWAJGIER D,OLESZCZUK P, et al. Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health—a Review[J]. *Biological Trace Element Research*, 2020; **193**(1)
- [4]YUAN Y, DING J, XU J, et al. TiO<sub>2</sub> nanoparticles co-doped with silver and nitrogen for antibacterial application[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010; **10**(8):4868-4874
- [5]ZHANG X, WEN L, ZHUO Y. Toxicology of nanosized titanium dioxide: an update[J]. *Archives of Toxicology*, 2015; **89**(12): 2207-2217
- [6]CHEN C, MARCUS I M, WALLER T, et al. Comparison of filtration mechanisms of food and industrial grade TiO<sub>2</sub> nanoparticles[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2018
- [7]WANG J, ZHOU G, CHEN C, et al. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration[J]. *Toxicology letters*, 2007; **168**(2):176-185
- [8]周迪, 陈章健, 胡贵平, 等. 纳米二氧化钛急性经口暴露对大鼠氧化/抗氧化生物标志和炎症因子的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*:1-17
- [9]CUI Y, LIU H, ZHOU M, et al. Signaling pathway of inflammatory responses in the mouse liver caused by TiO<sub>2</sub> nanoparticles[J]. *Journal of biomedical materials research Part A*, 2011; **96**(1): 221-229
- [10]AFAQ F, ABIDIP, MATIN R, et al. Cytotoxicity, pro-oxidant effects and antioxidant depletion in rat lung alveolar macrophages exposed to ultrafine titanium dioxide[J]. *Journal of Applied Toxicology*, 1998; **18**(5)
- [11]ROEHLEN N,CROUCHET E,BAUMERT T F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives[J]. *Cells*, 2020; **9**(4):875
- [12]CHEN H W, SU S F, CHIEN C T, et al. Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice[J]. *Faseb j*, 2006; **20**(13):2393-2395 (下转第552页)

- 共振成像对比[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017; 37(05):269-273
- [15] Garcia EV, Faber TL, Esteves FP. Cardiac dedicated ultrafast SPECT cameras: new designs and clinical implications[J]. *J Nucl Med*, 2011; 52(2):210-217
- [16] Herzog BA, Buechel RR, Katz R, et al. Nuclear myocardial perfusion imaging with a cadmium-zinc-telluride detector technique: optimized protocol for scan time reduction[J]. *J Nucl Med*, 2010; 51(1):46-51
- [17] van Dijk JD, Jager PL, Ottervanger JP, et al. Minimizing patient-specific tracer dose in myocardial perfusion imaging using CZT SPECT[J]. *J Nucl Med Technol*, 2015; 43(1):36-40
- [18] Oddstig J, Hedeer F, Jögi J, et al. Reduced administered activity, reduced acquisition time, and preserved image quality for the new CZT camera[J]. *J Nucl Cardiol*, 2013; 20(1):38-44
- [19] Nakazato R, Berman DS, Hayes SW, et al. Myocardial perfusion imaging with a solid-state camera: simulation of a very low dose imaging protocol[J]. *J Nucl Med*, 2013; 54(3):373-379
- [20] Gimelli A, Bottai M, Giorgetti A, et al. Comparison between ultrafast and standard single-photon emission CT in patients with coronary artery disease: a pilot study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011; 4(1):51-58
- [21] Neill J, Prvulovich EM, Fish MB, et al. Initial multicentre experience of high-speed myocardial perfusion imaging: comparison between high-speed and conventional single-photon emission computed tomography with angiographic validation[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013; 40(7):1084-1094
- [22] Nakazato R, Tamarappoo BK, Kang X, et al. Quantitative upright-supine high-speed SPECT myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: correlation with invasive coronary angiography[J]. *J Nucl Med*, 2010; 51(11):1724-1731
- [23] Ben-Haim S, Almukhailed O, Neill J, et al. Clinical value of supine and upright myocardial perfusion imaging in obese patients using the D-SPECT camera[J]. *J Nucl Cardiol*, 2014; 21(3):478-485
- [24] Fiechter M, Gebhard C, Fuchs TA, et al. Cadmium-zinc-telluride myocardial perfusion imaging in obese patients[J]. *J Nucl Med*, 2012; 53(9):1401-1406
- [25] Takahashi Y, Miyagawa M, Nishiyama Y, et al. Performance of a semiconductor SPECT system: comparison with a conventional angler-type SPECT instrument[J]. *Ann Nucl Med*, 2013; 27(1):11-16

-----

(上接第 548 页)

- [13] YAZDI A, GUARDA G, RITEAU N, et al. Nanoparticles activate the NLR pyrin domain containing 3 (Nlrp3) inflammasome and cause pulmonary inflammation through release of IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$ [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010; 107(45):19449-19454
- [14] ABDEL-WAHAB M, EL-NEKEETY A, MOHAMMED H, et al. Elimination of oxidative stress and genotoxicity of biosynthesized titanium dioxide nanoparticles in rats via supplementation with whey protein-coated thyme essential oil[J]. *Environmental science and pollution research international*, 2021
- [15] CHEN J, DONG X, ZHAO J, et al. In vivo acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles to mice after intraperitoneal injection[J]. *Journal of applied toxicology : JAT*, 2009; 29(4):330-337
- [16] SMALLCOMBEC, HARFORDT, LINFIELD D, et al. Titanium dioxide nanoparticles exaggerate respiratory syncytial virus-induced airway epithelial barrier dysfunction[J]. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*, 2020; 319(3):L481-L496
- [17] WANG J, CHEN C, LIU Y, et al. Potential neurological lesion after nasal instillation of TiO<sub>2</sub> nanoparticles in the anatase and rutile crystal phases[J]. *Toxicology letters*, 2008, 183:72-80
- [18] 韩硕, 陈章健, 周迪. 纳米二氧化钛经口暴露 90 天对大鼠粪便代谢组的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2020; 52(03):457-463
- [19] BRUN E, BARREAU F, VERONESI G, et al. Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through ex vivo, in vivo and in vitro gut epithelia[J]. *Particle and fibre toxicology*, 2014, 11:13
- [20] KERAMATI KHIARAK B, KARIMIPOUR M, AHMADI A, et al. in vitro Effects of oral administration of titanium dioxide particles on sperm parameters and fertilization potential in mice: A comparison between nano- and fine-sized particles[J]. *Veterinary research forum : an international quarterly journal*, 2020; 11(4):401-408
- [21] 韩瑜, 尹龙玲, 刘睿, 等. 两种纳米材料在小鼠体内分布及毒性作用[J]. *中国公共卫生*, 2009, 25:835-836
- [22] HUSSEIN M, GAD E, AHMED M M, et al. Amelioration of titanium dioxide nanoparticle reprotoxicity by the antioxidants morin and rutin[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019
- [23] MOJTABA KARIMIPOUR M Z J, ABBAS AHMADI, ABBAS JAFARI. Oral administration of titanium dioxide nanoparticle through ovarian tissue alterations impairs mice embryonic development[J]. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 2018, 16:397-404
- [24] QAA B, BYA B, MAMM A, et al. Biochar-mediated transformation of titanium dioxide nanoparticles concerning TiO<sub>2</sub>NPs-biochar interactions, plant traits and tissue accumulation to cell translocation - ScienceDirect[J]. *Environmental Pollution*, 2020, 270
- [25] KOSE O, TOMATIS M, TURCI F, et al. Short Preirradiation of TiO<sub>2</sub> Nanoparticles Increases Cytotoxicity on Human Lung Coculture System[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2021