

纳米银的毒理学研究进展

程海娇¹, 吴永军¹, 彭雪玲¹, 闫仲丽², 刘清岱^{1*}

(1. 天津科技大学食品工程与生物技术学院, 天津 300457; 2. 天津科技大学现代分析技术研究中心, 天津 300457)

摘要: 纳米银具有广谱、高效的抗菌性, 能够均匀分散在不同类型的聚合物中, 在食品保鲜领域具有很大的应用价值, 但其安全问题也备受关注。纳米银能够透过生物膜上的孔隙进入细胞或者线粒体、细胞核等细胞器内, 与蛋白质等生物大分子发生结合, 影响细胞的功能。本文从细胞毒性、亚细胞毒性、遗传毒性等方面综述了纳米银的生物安全性, 并对细胞内纳米银与生物大分子相互作用进行探讨, 为在分子水平上系统研究纳米银的作用机制以及纳米银的毒理研究提供帮助。

关键词: 纳米银; 亚细胞毒性; 遗传毒性; 作用机制

Research progress on toxicology of nano silver

CHENG Hai-Jiao¹, WU Yong-Jun¹, PENG Xue-Ling¹, YAN Zhong-Li², LIU Qing-Dai^{1*}

(1. College of Food Engineering and Biotechnology, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China; 2. Research Center of Modern Analysis Technology, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China)

ABSTRACT: Silver nanoparticles, which is broad-spectrum and efficient in antimicrobial, can be uniformly dispersed in different types of polymers and has a great application value in the field of food preservation, however, it is high-profile for its security problem. Silver nanoparticles can enter the cell or the mitochondria, nucleus and other organelles through the membrane, and will affect cell function by combining with biomacromolecules such as protein. This paper discusses the biological safety of silver nanoparticles from different angles, such as cell toxicity, subcellular toxicity and genetic toxicity, especially discusses the interactions of silver nanoparticle with biomacromolecules in cell, which offers help for researching the mechanism of action of silver nanoparticles at the molecular level and the research of toxicology of silver nanoparticles.

KEY WORDS: silver nanoparticles; cytotoxicity; subcellular toxicity; genotoxicity; mechanism

1 引言

近年来纳米技术迅速发展, 纳米材料因其与普通材料明显不同的物理和化学等特性, 而广泛应用在各种消费品和生产加工中。目前, 纳米银是使用最广泛的纳米产品原料, 由于具有广谱、高效的抗菌性, 以及能够均匀地分散

在不同类型的聚合物中的特性, 所以在食品保鲜领域具有很大的应用价值^[1-3]。纳米银在食品保鲜中的应用形式有保鲜膜、保鲜袋、食品保鲜盒、涂膜和食品添加剂等, 目前市场上主要以保鲜膜和保鲜袋为主。

正如转基因食品的出现而引发的一系列安全性问题一样, 由于纳米技术是一种全新的技术, 必然带来相关的

基金项目: 国家自然科学基金(30900339, 31101357)、天津科技大学实验室创新基金(1314A215)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (30900339, 31101357) and Tianjin University of Science and Technology Laboratory Fund (1314A215)

*通讯作者: 刘清岱, 副教授, 主要研究方向为食品添加剂与功能配料的研究。E-mail: lqd@tust.edu.cn

*Corresponding author: LIU Qing-Dai, Associate Professor, Key Laboratory of Food Nutrition and Safety (Tianjin University of Science & Technology), Ministry of Education, Tianjin 300457, China. E-mail: lqd@tust.edu.cn

食品安全性问题研究。2003年,美国国家环境保护局正式提出纳米物质对人类健康和环境存在潜在的影响^[4]。2012年,国家食品药品监督管理局《关于纳米生物材料类医疗器械产品分类调整的通知》(国食药监械〔2006〕146号)特别指出,为充分认识和把握纳米类产品的安全性问题,国家食品药品监督管理局医疗器械技术审评中心经过专家论证,向生产企业发出了补充资料通知,分别要求补充纳米材料的表征、质量控制、生物相容性、细胞毒性和基因毒性的评价等方面的研究和验证资料。

纳米银直径极微小,有独特的量子效应、小尺寸效应和极大的比表面积能够透过生物膜上的孔隙进入细胞内或者线粒体、细胞核等细胞器内,并且和蛋白质等生物大分子发生结合,影响细胞的功能^[5,6]。近年来,关于纳米银影响细胞功能的研究逐步深入,对纳米银的报道日益增加。本文从细胞毒性、亚细胞毒性以及遗传毒性等不同角度,对纳米银引发的生物学效应进行综述,并对细胞内纳米银与生物大分子相互作用进行了探讨,以期对纳米银的毒理学研究提供参考,并为保鲜剂纳米银在食品中的安全使用提供理论依据。

2 纳米银毒性研究

2.1 纳米银的细胞毒性

纳米银的直径通常小于100 nm,因而可以轻松通过细胞膜,进入细胞内部。转入细胞内的纳米银会抑制细胞的生长,引起细胞的凋亡与坏死。

粒径和浓度不同的纳米银粒子会对生物细胞造成不同程度的影响。由于纳米银具有高催化活性和较大的比表面积,可作为产生自由基和活性氧(ROS)的促进剂,以此引发生物细胞产生大量的活性氧^[7]。Carlson等^[8]研究证实,不同粒径纳米银在大鼠肺巨噬细胞中会生成活性氧,其中粒径为15 nm的纳米银生成的活性氧量是未施加纳米银作用细胞的10倍以上。在以碳酸银、聚苯乙烯纳米粒子(15 nm)和纳米银(7~10 nm)为实验材料作用于人肝癌细胞HepG2来比较不同的化学成分和不同形式的银的毒性效应的研究中发现,低剂量(<0.5 mg/L)纳米银会加速细胞增殖,但纳米银的剂量高于1.0 mg/L时,会产生明显的细胞毒性,表现为细胞形态异常,细胞收缩为不规则形状^[9]。分别以粒径为3 nm、11 nm、30 nm的不同浓度的纳米银溶液处理急性髓性白血病(AML)细胞株,发现3 nm和11 nm的纳米银溶液明显比30 nm的纳米银溶液有更强的细胞毒性,并且纳米银浓度越高,产生的细胞毒性越强^[10]。Lee等^[11]以不同浓度的纳米银(26.2 ± 7.6 nm)分别处理小鼠胚胎细胞NIH 3T3细胞24 h和48 h,观察发现纳米银会降低NIH 3T3细胞的生存能力,且这一效应有明显的浓度和时间依赖性。Abdullah等^[12]用骨髓来源的肥大细胞研究纳米银的理化性质发现,肥大细胞的应激反应与纳米银的理化

性质有关,纳米银会引发肥大细胞的不良应答,导致过敏性疾病的发生或恶化。

纳米银产生的毒性效应不仅与纳米银本身的粒径和剂量等有关,还与纳米银的作用对象有关。Alicia等^[13]用肿瘤细胞[白血病细胞(HL-60)和肝癌细胞(HepG2)]和正常细胞[皮肤细胞(NHDF)和肺成纤维细胞(HPF)]来研究纳米银对不同细胞的细胞毒性,结果表明肿瘤细胞比正常细胞对纳米银的毒性效应更敏感。Braydich-Stolle等^[14]以小鼠精原干细胞为靶细胞,发现当纳米银浓度10 μg/mL时小鼠精原干细胞的增殖发生明显下降。Susann等^[15]以小鼠脑内皮细胞(RBE4)为研究对象发现,纳米银会对细胞膜造成伤害,且在低浓度(>1 μg/mL)时就会抑制细胞增殖。

2.2 纳米银的亚细胞毒性

纳米银进入细胞后,会进入线粒体和内质网等细胞器,破坏这些细胞器的正常功能进而导致细胞凋亡。Teodoro等^[16]用纳米银(40 nm和80 nm)处理大鼠肝细胞,发现纳米银会导致线粒体膜电位和呼吸控制率明显下降,且纳米银主要通过改变线粒体膜的通透性对线粒体的功能造成影响。AshaRani等^[17]发现纳米银会通过产生活性氧打乱三磷酸腺苷(ATP)系统,从而瓦解线粒体的呼吸链,并最终导致线粒体受损。研究发现纳米银在人肝细胞中会诱导活性氧产生和细胞内还原性谷胱甘肽耗竭,还会导致细胞内细胞器被损害;纳米银通过激活胞外信号调节酶(c-Jun-N-terminal kinase, JNK)而导致细胞凋亡^[18,19]。纳米银还作用于溶菌体膜,使溶酶体膜通透性增加,导致纳米银被释放到胞浆,最终纳米银靶向线粒体,影响线粒体的结构和功能^[20]。

细胞对纳米银导致的线粒体Ca²⁺超载和内质网应激电势的增加非常敏感。此外纳米银会诱导产生大量的内质网应激标记的信号物,通过研究这些信号物的调控,Rui等^[21]认为纳米银会诱导内质网应激信号通路介导,最终导致细胞凋亡。用纳米银(120 nm左右)处理斑马鱼肝细胞ZFL、人肝癌细胞Huh7和斑马鱼胚胎细胞,发现在不同的细胞中纳米银会通过不同的途径诱导内质网应激反应,且内质网的应激反应在鱼肝细胞ZFL中表现最强;内质网的应激反应进而会导致细胞凋亡基因和多种炎症反应途径被激活^[22]。王志杰^[23]以新西兰兔子为研究对象,研究纳米银凝胶的毒性,发现连续给药六天后兔子阴道粘膜组织和子宫内膜组织乃至卵巢组织发生了不同程度的超微病理变化,如线粒体肿胀、内质网扩张及染色质浓缩和微核形成等。

2.3 纳米银的遗传毒性

纳米银进入细胞后会导致微核的频繁生成,但目前对于这些微核的具体作用途径的研究还不是很清楚,可以肯定的是微核在细胞内的沉积对细胞有明显的遗传毒性作用。Li等^[24]通过微核实验发现5 nm的纳米银会诱导人类

幼成淋巴细胞 TK6 微核形成率显著增高, 说明纳米银对细胞有明显的基因毒性。以小鼠骨髓细胞为研究对象, 发现在纳米银中暴露 24 h 后, 在之后的 28 d 时间里, 骨髓嗜多染红细胞内的微核形成频率显著升高, 而网状红细胞和白血球细胞中也有不良反应发生, 可见不同的骨髓细胞对纳米银产生的基因毒性的敏感性不同^[25]。

纳米银会使 DNA 受损, 染色体畸变, 而受损的 DNA 和畸变的染色体会导致细胞周期在 G₂/M 处停滞, 基因组不稳定, 从而成为细胞癌变的诱发因素^[17]。研究发现纳米银在 25 μg/mL 浓度时可导致基因毒性, 在植物(洋葱和烟草)和动物(瑞士白化雄老鼠)的体内实验中证实纳米银的作用导致 DNA 损伤^[26]。纳米银粒子能够和基因组 DNA 进行结合, 影响体外基因扩增的过程, 并导致 DNA 扩增突变率增加^[27]。

近年来, 随着基因组学技术的快速发展, 也出现了采用基因芯片技术研究纳米材料生物学效应的报道。Xu 等^[28]测定了纳米银对子宫癌细胞 Hela 的基因表达影响, 研究发现纳米银胶体影响细胞 DNA 复制、细胞凋亡和细胞分裂等途径。

3 纳米银毒性作用机制

纳米银的粒径大小、比表面积、表面涂层、作用剂量和时间及其作用对象和环境等均会影响纳米银的毒性。纳米银独特的量子效应、小尺寸效应和极大的比表面积, 在它与生物分子(蛋白质、细胞膜成分等)的交互作用及细胞毒性的产生中发挥着重要的作用, 这种作用机制会导致它与生物分子间的化学反应和物理吸附作用, 并随着细胞摄入而产生毒性效应^[29]。Yang 等^[30]分别以柠檬酸盐、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和阿拉伯胶包裹单体直径分别为 7 nm、8 nm 和 5 nm 的纳米银颗粒, 分别记为 CIT₇、PVP₈ 和 GA₅, 以秀丽隐杆线虫为靶细胞, 研究不同的涂层对纳米银毒性影响的结果表明 CIT₇ 产生的毒性强度是 PVP₈ 的 9 倍, 而 PVP₈ 产生的毒性强度是 GA₅ 的 3 倍; 纳米银的单体直径基本相同, 故是涂层的不同使纳米银产生了不同的毒性强度; 涂层的存在会降低纳米银的氧化溶解, 而纳米银的氧化溶解与其毒性强度存在线性关系。

进入细胞的纳米银粒子, 有一部分会通过释放银离子来产生毒性, 但银离子的释放并不能完全解释纳米银的毒性机制。在比较银离子和纳米银的毒性实验中发现, 一些常见的配体会阻碍生物利用度并且能在不诱导银沉淀的相对低浓度下缓解银离子毒性, 例如低浓度的氯化物(0.1 mg/L)可缓解银离子毒性, 但不会缓解纳米银的毒性^[31]。Kojikaw 等^[9]发现半胱氨酸和强银离子配体只会部分得消除由纳米银产生的微核并减轻对基因的损害, 纳米银粒子及其释放的银离子共同导致了毒性效应。Raman^[32]发现纳米银在细胞中释放银粒子的速度是水溶液中释放速度的

50 倍, 且结果证明释放银离子是纳米银毒性效应产生的关键。Xu 等^[33]利用宫颈癌细胞 HeLa 细胞作为靶细胞, 考察了纳米银混悬液(含纳米银颗粒和所释放的银离子)以及纳米银上清液(只含银离子部分)所引起的基因表达谱变化, 发现纳米银的毒性主要由银离子所引起, 但是纳米银颗粒本身起到了协同作用。Christiane 等^[34]以肺癌 A549 细胞为研究对象, 发现银离子浓度较低(2.6%)时, 纳米银悬浮液的毒性远远大于其上清液的毒性, 但当银离子浓度较高(5.5%)时, 纳米银悬浮液的毒性与其上清液的毒性相差不大。

纳米银作用于细胞后将使细胞中活性氧的增加, 增加的活性氧将影响着细胞中的一系列生物学效应: 活性氧可以攻击蛋白质, 导致许多蛋白质尤其是具有酶活性的蛋白质功能的丧失; 活性氧可以作用于细胞膜, 诱发脂质过氧化, 从而影响细胞信号传导系统, 激发有关的调控基因导致细胞凋亡; 活性氧大量产生, 会导致线粒体膜势能发生改变, 进而引起线粒体释放凋亡诱导因子等细胞凋亡因子, 引发级联反应, 从而诱导细胞凋亡^[35-37]。用纳米银水凝胶处理小鼠肺成纤维细胞 L-929 后发现, ROS 相关的金属结合蛋白家族基因有显著增高, NF-KappaB 通路的激活以及 JAK-STAT 信号通路的激活可能是纳米银凝胶引起细胞毒性和遗传毒性倾向的作用机制^[38]。Xu 等^[28]进一步的研究发现纳米银会通过 JAK-STAT 信号转导通路和免疫反应途径产生复杂毒性效应, 这些生物反应最终决定着细胞的生死存亡。

纳米银的毒性还与细胞的自我修复能力有一定的关系。在以急性髓性白血病细胞和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)包裹的纳米银为研究对象时发现, 多种尺寸的纳米银都有抗白血病效果, 且对急性髓性白血病细胞的毒性要比正常的造血细胞毒性强^[10]。纳米银在丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶亚基 DNA-PKcs 缺陷或受抑制的细胞中, 会对 DNA 和细胞循环系统造成更严重的损害, 同时会使基因组变得更加不稳定, 对外界环境极为敏感^[39]。

4 展 望

近年来, 生物合成的纳米银材料和纳米复合材料(如纳米银/聚乙烯类、纳米银/氧化石墨烯、纳米 TiO₂/聚丙烯类等)的研究受到了越来越多的关注, 尤其是纳米复合材料在啤酒、饮料、果蔬、肉类、奶制品等食品的包装应用方面得到了快速发展^[40-42]。纳米银在食品工业领域有极大的应用潜力, 但也同时可能给人类健康带来极大的风险, 例如纳米银可能会对包括肺、肝脏、大脑、血管系统、生殖系统等在内的器官产生毒性^[43]。如何极大地发挥纳米银的应用潜力, 又不会对人体健康产生威胁, 成为摆在研究者面前的首要问题。

在迄今为止对有关纳米银的毒性研究中, 纳米银的

制备、纳米银粒径的大小和涂层等不尽相同,且纳米银的暴露方式和作用对象等也各有差异,故难以将各实验结果进行比较并形成定论。纳米银在产生毒性作用中某些机制可能存在着交叉和相互作用。因此,进一步在分子水平上系统地研究纳米银作用机制必将对纳米银毒理性研究提供有利的支撑。

参考文献

- [1] Amato E, Diaz-Fernandez YA, Taglietti A, *et al.* Synthesis, characterization and antibacterial activity against Gram positive and Gram negative bacteria of biomimetically coated silver nanoparticles [J]. *Langmuir*, 2011, 27(15): 9165–9173.
- [2] Crespo J, García-Barrasa J, Lopez-de-Luzuriaga J, *et al.* Organometallic approach to polymer-protected antibacterial silver nanoparticles: optimal nanoparticle size-selection for bacteria interaction[J]. *J nanopart Res*, 2012, 14(12): 1281–1293.
- [3] Kanmani P, Lim ST. Synthesis and characterization of pullulan-mediated silver nanoparticles and its antimicrobial activities[J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 97(2): 421–428.
- [4] Senjen R, Illuminato I. Nano & biocidal silver: extreme germ killer present a growing threat to public health[R]. Washington DC, USA: Friends of the Earth, 2009.
- [5] Chithrani BD, Ghazani AA, Chan WC. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells [J]. *Nano Lett*, 2006, 6(4): 662–668.
- [6] Clift MJ, Bhattacharjee S, Brown DM, *et al.* The effects of serum on the toxicity of manufactured nanoparticles [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 198(3): 358–365.
- [7] Patlolla AK, Hackett D, Tchounwou. Silver nanoparticle-induced oxidative stress-dependent toxicity in Sprague-Dawley rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, doi:10.1007/s11010-014-2252-7.
- [8] Carlson C, Hussain SM, Schrand AM, *et al.* Unique cellular interaction of silver nanoparticles: size-dependent generation of reactive oxygen species [J]. *J Phys Chem B*, 2008, 112(43): 13608–13619.
- [9] Kawata K, Osawa M, Okabe S. *In vitro* toxicity of silver nanoparticles at noncytotoxic doses to HepG2 human hepatoma cells [J]. *Environ Sci Technol*, 2009, 43(15): 6046–6051.
- [10] Guo D, Zhu L, Huang Z, *et al.* Anti-leukemia activity of PVP-coated silver nanoparticles via generation of reactive oxygen species and release of silver ions[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(32): 7884–7894.
- [11] Lee YH, Cheng FY, Chiu HW, *et al.* Cytotoxicity, oxidative stress, apoptosis and the autophagic effects of silver nanoparticles in mouse embryonic fibroblasts[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(16): 4706–4715.
- [12] Abdullah AA, Jonathan H. Shannahan, *et al.* Influence of physicochemical properties of silver nanoparticles on mast cell activation and degranulation[J]. *Toxicol in Vitro*, 2015, 29(1): 195–203.
- [13] Alicia Ávalos, Ana IH, Paloma M. Cytotoxicity of silver nanoparticles on tumoral and normal human cells[J]. *Toxicol Lett*, 2012, 211(3): 202–203.
- [14] Braydich-Stolle LK, Lucas B, Schrand A, *et al.* Silver Nanoparticles Disrupt GDNF/Fyn kinase Signaling in Spermatogonial Stem Cells[J]. *Toxicol Sci*, 2010, 116(2): 577–589.
- [15] Grosse S, Evje L, Syversen T. Silver nanoparticle-induced cytotoxicity in rat brain endothelial cell culture [J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(1): 305–313.
- [16] Teodoro JS, Simões AM, Duarte FV, *et al.* Assessment of the toxicity of silver nanoparticles in vitro: A mitochondrial perspective[J]. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25(3): 664–670.
- [17] AshaRani PV, Low Kah Mun G, Hande MP, *et al.* Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells [J]. *ACS Nano*, 2009, 3(2): 279–290.
- [18] Mao X, Yu CR, Li WH, *et al.* Induction of apoptosis by shikonin through a ROS/JNK-mediated process in Bcr/Abl-positive chronic myelogenous leukemia(CML) cells [J]. *Cell Res*, 2008, 18(8): 879–888.
- [19] 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.
- [20] 张田露. 银纳米颗粒致心血管系统毒理学效应及其机制的研究[D]. 北京: 北京印刷学院, 2014.
- [21] Zhang TL. Study on the toxicological effects and mechanisms of silver nanoparticles on endothelial system [D]. Beijing: Beijing Institute of Graphic Communication, 2014.
- [22] 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.
- [23] Christen V, Capelle M, Fent K. Silver nanoparticles induce endoplasmic reticulum stress response in zebrafish [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(2): 519–528.
- [24] 王志杰. 纳米银及纳米银凝胶的毒性研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2011.
- [25] Wang ZJ. Toxicity of silver-nanoparticles (NPs) and silver-NP based hydrogel [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2011.
- [26] Li Y, Chen DH, Yan J, *et al.* Genotoxicity of silver nanoparticles evaluated using the Ames test and *in vitro* micronucleus assay [J]. *Mutat Res*, 2012, 745(1-2): 4–10.
- [27] Dobrzyńska MM, Gajowik A, Radzikowska J, *et al.* Genotoxicity of silver and titanium dioxide nanoparticles in bonemarrow cells of rats *in vivo* [J]. *Toxicology*, 2014, 315: 86–91.
- [28] Ghosh M, Sinha S. In vitro and in vivo genotoxicity of silver nanoparticles [J]. *Mutat Res*, 2012, 749(1-2): 60–69.
- [29] Yang W, Shen C, Ji Q, *et al.* Food storage material silver nanoparticles interfere with DNA replication fidelity and bind with DNA [J]. *Nanotechnology*, 2009, 20(8): 085–102.
- [30] Xu L, Li X, Wu G, *et al.* Genotoxicity and molecular response of silver nanoparticle (NP)-based hydrogel [J]. *J Nanobiotechnology*, 2012, 10(16), 1-11.
- [31] Bhattacharjee S, Ershov D, Fytianos K, *et al.* Cytotoxicity and cellular uptake of tri-block copolymer nanoparticles with different size and surface characteristics[J]. *Par Fibre Toxicol*, 2012, 9(11), 1-19.
- [32] Yang X, Gondikas AP, Marinakos SM, *et al.* Mechanism of silver nanoparticle toxicity is dependent on dissolved silver and surface coating in caenorhabditis elegans environment [J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46(2): 1119–1127.
- [33] Xiu ZM, Ma J, Alvarez PJ. Differential effect of common ligands and mo-

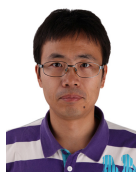
- lecular oxygen on antimicrobial activity of silver nanoparticles versus silver ions [J]. *Environ Sci Technol*, 2011, 45(20): 9003–9008.
- [32] Singh RP, Ramarao P. Cellular uptake, intracellular trafficking and cytotoxicity of silver nanoparticles [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 213(2): 249–259.
- [33] Xu LM, Takemura T, Xu MS, *et al.* Toxicity of silver nanoparticles as assessed by global gene expression analysis [J]. *Mater Express*, 2011, 1(1): 74.
- [34] Beera C, Foldbjerg R, Hayashib Y, *et al.* Toxicity of silver nanoparticles-Nanoparticle or silver ion [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 208(3): 286–292.
- [35] Sun L, Li Y, Liu X, *et al.* Cytotoxicity and mitochondrial damage caused by silica nanoparticles [J]. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25(8): 1619–1629.
- [36] Han JW, Gurunathan S, Jeong JK, *et al.* Oxidative stress mediated cytotoxicity of biologically synthesized silver nanoparticles in human lung epithelial adenocarcinoma cell line [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2014, 9(1): 459.
- [37] Foldbjerg R, Olesen P, Hougaard M, *et al.* PVP-coated silver nanoparticles and silver ions induce reactive oxygen species, apoptosis and necrosis in THP-1 monocytes [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 190(2): 156–162.
- [38] 徐丽明, 陈亮, 董喆, 等. 纳米银凝胶在家兔体内的生殖器官毒性及体外细胞毒性研究 [J]. *药物分析杂志*, 2012, 32(2): 194–201.
- Xu LM, Chen L, Dong Z, *et al.* *In vivo* toxicity and *in vitro* cytotoxicity of silver nanoparticle based-hydrogel in reproductive organs of rabbit and HeLa cells [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2012, 32(2): 194–201.
- [39] Lim HK, Asharani PV, Hande MP. Enhanced genotoxicity of silver nanoparticles in DNA repair deficient mammalian cells [J]. *Front Genet*, 2012, 3(104): 1–13.
- [40] David L, Moldovan B, Vulcu A, *et al.* Green synthesis, characterization and anti-inflammatory activity of silver nanoparticles using European black elderberry fruits extract [J]. *Colloids Surf B*, 2014, 122: 67–77.
- [41] Mahdih M, Zolanvari A, Azimee AS, *et al.* Green biosynthesis of silver nanoparticles by *Spirulina platensis* [J]. *Scientia Iranica*, 2012, 19(3): 926–929.
- [42] 田海娇, 林勤保, 郭捷, 等. 纳米银-聚乙烯复合包装中助剂对银向食品模拟物迁移的影响 [J]. *食品科学*, 2014, 35(5): 8–12.
- Tian HJ, Lin QB, Guo J, *et al.* Impact of additives on migration of silver form nanosilver-plastic food packaging to food stimulants [J]. *J Food Sci*, 2014, 35(5): 8–12.
- [43] Ahamed M, AlSalhi MS, Siddiqui MK. Silver nanoparticle applications and human health [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(23-24): 1841–1848.

(责任编辑: 白洪健)

作者简介



程海娇, 在读硕士研究生, 主要研究方向为食品添加剂与功能配料。
E-mail: chenghaijiao_hj@163.com



刘清岱, 副教授, 主要研究方向为食品添加剂与功能配料的研究。
E-mail: lqd@tust.edu.cn