

• 综 述 •

碳纳米管的血管内皮细胞损伤作用研究进展*

赵小梅¹综述, 姜 森^{2△}审校

(1. 南华大学公共卫生学院, 湖南 衡阳 421000; 2. 南华大学衡阳医学院心血管疾病研究所/
生物信息与医学大数据教研室/动脉硬化化学湖南省重点实验室/湖南省动脉硬化性
疾病国际科技创新合作基地, 湖南 衡阳 421000)

[摘要] 碳纳米管作为新型纳米材料, 广泛应用于生物医学领域。通过呼吸道、消化道及循环直接接触, 碳纳米管均可以接触血管内皮细胞, 产生内皮损伤作用。该文综述了影响碳纳米管对内皮细胞损伤作用的因素, 梳理了碳纳米管对内皮细胞炎症反应、单核细胞黏附能力、脂质蓄积能力、内皮通透性、血管形成能力、促凝能力等方面的影响。同时, 该文总结了动物实验中碳纳米管通过损伤内皮细胞促进动脉粥样硬化斑块形成及血-脑屏障功能损伤, 以期碳纳米管在生物医学领域中的应用提供决策参考。

[关键词] 碳纳米管; 内皮细胞; 动脉粥样硬化; 血-脑屏障; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.024

中图法分类号: R714.252

文章编号: 1009-5519(2024)11-1917-05

文献标识码: A

Research progress on the damage of carbon nanotubes to vascular endothelial cells*

ZHAO Xiaomei¹, JIANG Miao^{2△}

(1. School of Public Health, University of South China, Hengyang, Hunan 421000, China;

2. Institute of Cardiovascular Diseases, Hengyang Medical College, University of South
China/Department of Bioinformatics and Medical Big Data/Key Laboratory for
Arteriosclerosis of Hunan Province/Hunan International Scientific and Technological
Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease, Hengyang, Hunan 421000, China)

[Abstract] Carbon nanotubes as novel nanomaterials, which are widely used in biomedical field. Through the respiratory tract, digestive tract, and circulation, carbon nanotubes can come into contact with vascular endothelial cells and damage the endothelial cells. In this paper, the factors effecting the damage of carbon nanotubes to endothelial cells was reviewed, and the effects of carbon nanotubes on endothelial cell inflammation, monocyte adhesion, lipid accumulation, endothelial permeability, angiogenesis, and pro-coagulant ability were reviewed. Meanwhile, this paper reviewed that carbon nanotubes promote the formation of atherosclerotic plaques and the impairment of blood-brain barrier function by damaging endothelial cells in animal experiments, so as to provide a reference for decision-making on the application of carbon nanotubes in biomedical field.

[Key words] Carbon nanotubes; Endothelial cells; Atherosclerosis; Blood-brain barrier; Review

碳纳米管具有良好的导电、导热和力学性能, 并具有特殊的空腔管体结构, 可以轻松穿透细胞屏障; 其还具有良好的生物相容性, 因而被广泛应用于药物载体、成像、组织工程等生物医学领域^[1]。尽管碳纳米管有很多优点, 但其对活体细胞的危害目前仍未揭示清晰, 纳米材料的毒性也日益引起广泛的关注。碳纳米管可通过血液循环进入人体各个靶器官, 直接与血管内皮细胞接触^[2]。内皮细胞在碳纳米管的作用下活化, 发生表型或功能改变。碳纳米管对内皮细胞的损伤作用, 也会进一步累及其他组织、器官的正常

功能, 引起机体损伤。如碳纳米管损伤肺上皮细胞可能引起通气、换气功能减弱; 损伤肠道微血管, 可能抑制肠道蠕动, 影响食物的消化吸收; 损伤心血管系统的内皮细胞, 可能进一步促进动脉粥样硬化病变, 促使斑块不稳定, 引起血小板活化和血栓形成等。本文通过综述碳纳米管对内皮细胞的损伤作用, 为碳纳米管在生物医学领域中的应用提供安全决策参考。

1 碳纳米管进入人体影响内皮细胞的主要方式

空气中的纳米颗粒物吸入是碳纳米管内皮细胞暴露的主要方式之一。实验证实, 碳纳米管呼吸道给

* 基金项目: 国家自然科学基金青年项目(32101018); 湖南省自然科学基金面上项目(2023JJ30522)。

△ 通信作者, E-mail: miao_jiang@usc.edu.cn。

药后可以在包括肺、肠、胃等处观察到碳纳米管的集聚,提示呼吸道给药可以通过循环系统将碳纳米管运送到机体各个组织中^[3]。但目前对于碳纳米管的呼吸道吸入毒性作用,更多地集中在肺毒性研究方面,吸入碳纳米管可能导致类似石棉暴露的损伤效应,产生类似肺部炎症、肺纤维化和肺部肿瘤等后果^[4]。胃肠道摄入是碳纳米管进入体内接触血管内皮细胞的另一种主要暴露方式,一部分吸入的纳米材料可以通过黏膜纤毛运动进入口腔,继而摄入胃肠道;另一部分可能通过手口接触,摄入沉积在皮肤上的纳米材料,诱发局部毒性效应^[5]。通常情况下,肠道微生物能中和掉部分纳米材料的毒性效应^[6],但通过灌胃给药,碳纳米管进入循环后也可以产生内皮毒性作用。腹腔注射的纳米材料主要通过肠系膜丰富的血管丛吸收进入循环,从而引起血管内皮细胞损伤。最直接的血管内皮细胞碳纳米管暴露是通过静脉注射给药,虽然这种方式在生活中不如呼吸道和消化道暴露常见,但随着碳纳米管在生物医用材料如造影剂和药物载体中的应用,心血管系统直接暴露的机会急剧增加。

2 碳纳米管对血管内皮损伤的影响因素

早前的研究表明,较低浓度($1\sim 5\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$)的碳纳米管细胞毒性非常低,不影响细胞增殖、迁移及存活,可以作为药物载体用于抗血管生成及抗癌等^[7]。但是碳纳米管的浓度和长度对其诱导细胞活化的能力有明显影响,较高浓度($125\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$)的碳纳米管可以损伤内皮细胞膜完整性,而 $200\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 碳纳米管处理内皮细胞可以直接诱导内皮细胞凋亡^[8]。长碳纳米管($30\sim 100\ \mu\text{m}$)相对于短碳纳米管($10\sim 30\ \mu\text{m}$)诱导内皮细胞活化能力明显增强^[9],直径更小的碳纳米管(XFM4)相对大直径碳纳米管(XFM34)有更强的抑制自噬,促进内质网应激和氧化应激等损伤能力^[10]。

碳纳米管是否直接接触内皮细胞对其细胞毒性有直接影响。有研究发现使用 transwell 小室培养巨噬细胞并使用碳纳米管诱导损伤,即使上层小室中的巨噬细胞摄入了大量的碳纳米管,处于下层的内皮细胞几乎并不受影响,而直接暴露在碳纳米管的内皮细胞内质网应激、细胞自噬等均受到明显影响^[11]。与之不同的是,transwell 小室中培养人气道上皮细胞并使用碳纳米管处理,下室中培养人微血管内皮细胞,可以观察到下室内皮细胞活性氧生成显著增加,肌动蛋白重排,VE-钙黏蛋白丢失,诱导成血管能力增强^[12]。

内皮细胞的培养状态对碳纳米管的毒性也有一定的影响。有研究表明,培养在基底膜的人脑微血管内皮细胞更类似组织中内皮细胞成长的状态,其相比于普通培养的内皮细胞对碳纳米管毒性更不敏感^[13]。

自噬功能对碳纳米管介导的内皮损伤具有明显的作用,羧基化碳纳米管促进自噬小体的生成,但自

噬流阻断因而自噬并未激活。通过巴佛洛霉素 A1 激活自噬流可以在自噬小泡中观察到大量的碳纳米材料,细胞毒性也明显降低^[14]。

循环中的清蛋白可以降低碳纳米管的毒性。有研究证实,牛血清蛋白(BSA)预处理后的碳纳米管对内皮细胞损伤程度显著降低,但内皮细胞对碳纳米管的摄取水平显著升高,细胞分泌的炎症因子水平也显著升高;但该研究并未进行动物载体实验,无法判断循环中的 BSA 对碳纳米管毒性作用的实际影响^[15]。LU 等^[16]进一步发现,将 BSA 与类黄酮单体五羟黄酮或糖苷类单体芸香苷共同结合到碳纳米管上,不仅可以更进一步降低碳纳米管的内皮毒性,而且改善了五羟黄酮的不稳定性,可以作为一种良好的载体应用于生物医学领域^[17]。其他血液中的蛋白如人免疫球蛋白 G、血清蛋白及纤维蛋白原均可以吸附在羧基化的单壁碳纳米管表面,相比直接孵育,与碳纳米管非共价交联也可以减轻其对内皮细胞的毒性^[18]。相比于溶于血清的碳纳米管,使用临床上安全的肺表面活性物质重悬碳纳米管后,溶液稳定性更强,并且诱导血管细胞黏附分子 1(VCAM1)、选择素,细胞间黏附分子 1(ICAM1)及趋化因子配体 2 表达水平显著升高,表明碳纳米管重悬于更稳定的介质后具有更强的内皮细胞毒性^[19]。

3 碳纳米管对内皮细胞的损伤作用

3.1 碳纳米管诱导内皮细胞炎症反应

透过透射电镜观察证实碳纳米管处理血管内皮细胞后可以内化进入细胞,并主要定位在细胞胞质和胞内囊泡中^[20]。不论是单壁碳纳米管还是多壁碳纳米管均可以诱导内皮细胞氧化应激^[21],通过与内皮细胞孵育,可以检测到活性氧簇(ROS)相关分子如 HO-1 表达水平的显著升高。

3.2 碳纳米管促进单核-内皮黏附

纳米管直接孵育内皮细胞可以促进其与单核细胞黏附的能力,棕榈酸的存在可以促进碳纳米管 NM400 诱导的单核内皮黏附^[22]。该团队进一步研究表明,碳纳米管是通过诱导细胞炎性小体蛋白核苷酸结合寡聚结构域样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3)表达水平升高,诱导内皮细胞活化,增加 VCAM-1 表达水平,进而促进内皮黏附。该研究同时发现,不同化学修饰[羧基修饰(L-MWCNT-COOH)、氨基修饰(L-MWCNT-NH₂)和羟基修饰(L-MWCNT-OH)]的碳纳米管对内皮细胞活化的影响没有显著差异^[23]。SUN 等^[24]的研究结果也发现,羟基化和羧基化修饰的碳纳米管在巨噬细胞的内化过程中差异不显著,但相比未修饰组,修饰后的碳纳米管诱导的巨噬细胞活化、白细胞介素-8(IL-8)分泌及 ROS 生成均显著增加。

3.3 碳纳米管诱导内皮细胞脂质蓄积

相比另一种管状纳米材料埃洛石纳米管,碳纳米管对内皮细胞脂质蓄积的促进作用更为显著,在相同质量浓度下,碳纳米管诱导更强的内皮细胞毒性,这一过程可能与碳

纳米管上调脂肪酸合酶(FASN)的表达,激活内质网应激相关。2种纳米材料均可以抑制细胞内自噬相关基因 LC3、beclin-1 和 ATG5 的表达,诱导内皮一氧化氮合酶(eNOS)解耦连,激活凋亡相关通路。并且这些改变在小鼠主动脉环中也得到验证^[25]。

3.4 碳纳米管导致内皮细胞通透性增强 碳纳米管处理脑血管内皮细胞可以导致内皮通透性增强^[26],下调膜整合蛋白 occludin 的表达,破坏闭合带 I 的完整性。同时,碳纳米管还可以导致膜连蛋白 connexin43 和 pannexin1 的表达水平升高与细胞定位改变,增加半通路(hemi-channel)活性,导致 ATP 泄露,这一过程可能也是内皮通透性增强的原因之一^[27]。而羧基化修饰后的碳纳米管在相同浓度下对内皮通透性的影响没有显著性改变。

3.5 碳纳米管损伤内皮细胞管形成能力 碳纳米管还被报道可以以浓度依赖的方式损伤内皮细胞管形成的能力,通过降低血管内皮生长因子(VEGF)表达进而降低蛋白激酶 B 和 eNOS 水平,补充 VEGF 可以逆转碳纳米管的损伤效应^[28]。

3.6 碳纳米管对内皮细胞促凝能力的影响 碳纳米管可以影响内皮细胞纤维蛋白溶解途径,进而促进血栓形成过程,但有趣的是,尽管与纤维蛋白溶解相关的基因(serpine-1、PLAT 和 PLAU)表达水平显著升高,却只有纤溶酶原激活剂抑制剂 1(PAI-1)的蛋白表达水平轻度升高^[29]。与之不同的是,DINMO-HAMMADI 等^[30]在肺和心脏微血管内皮细胞上用碳纳米管处理却观察到不一样的结果,即使浓度升高到 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$,内皮细胞的促凝因子 VIII、IL-8、E 选择素等分子表达变化不显著,透射电镜观察 Weibel Palade 小体也是完整的,提示碳纳米管并不影响微血管内皮细胞促凝集的能力。但作者并未对其使用的多壁碳纳米管进行表征,与之前研究所使用的人主动脉内皮细胞的类型也不一致,可能是结果不一样的原因之一。

4 在体观察碳纳米管损伤血管内皮细胞

透射电镜观察证明碳纳米管能够进入血管内皮细胞,并可能通过影响 VEGF 的表达损伤内皮细胞小管形成能力和伤口愈合能力,导致血管内皮功能障碍^[31]。在 ApoE 敲除小鼠中观察到碳纳米管可以显著加速斑块形成的速度,诱导脂质过氧化、炎症反应和氧化应激,激活血管活化相关基因。该研究进一步通过体外培养内皮细胞证实,碳纳米管可以上调黏附分子 VCAM1 和 ICAM1 的表达,增加其对单核细胞的黏附能力^[32]。同样在 SD 大鼠动脉粥样硬化模型中观察到 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 多壁碳纳米管促进动脉粥样硬化进程,并且增加主动脉钙化面积,该浓度下主动脉内皮细胞紧密连接被破坏,内皮细胞发生部分死亡^[33]。SUZUKI 等^[34]直接使用主动脉环检测也证实了 ICAM-1 表达水平的升高,骨髓内皮前体细胞的动员可以促进损伤内皮的修复,而碳纳米管经呼吸道

暴露减少内皮祖细胞的克隆形成及迁移能力,从而促进动脉粥样硬化斑块的形成。通过对小鼠进行全身系统给药发现碳纳米管(1 mg/kg)可以促进小动脉血栓形成,但这一过程与白细胞-内皮细胞相互作用或白细胞渗出关系不大^[35]。

碳纳米管具有天然的穿透血-脑屏障的能力,因而被用于治疗多种神经损伤性疾病^[36]。氨基功能化碳纳米管通过尾静脉注射后,在小鼠大脑中可以检测到每克(1.1 \pm 0.3)%注射量的摄入量。进一步通过体外血-脑屏障模型验证发现,碳纳米管可以穿过猪脑内皮细胞层,并被下层的星形胶质细胞摄取^[37]。肺部吸入碳纳米管也可以诱导小鼠血-脑屏障作用的破坏,可以观察到清蛋白泄露,吞噬胶质细胞动员等神经炎症现象,但作者认为从肺部进入循环系统的碳纳米管数量极少,可能是通过诱导间接作用导致的 BBB 损伤^[38]。

5 展 望

尽管已经有大量研究报道了碳纳米管对内皮细胞的损伤作用,但仍然有以下几个问题值得深入研究。(1)以不同方式进入循环内的碳纳米管,最终被血管内皮细胞所摄取量的累积效应,通过体内研究确定内皮细胞对碳纳米管暴露的安全浓度。(2)目前,可以确定不同暴露方式下碳纳米管均可以进入循环系统,但机制尚不完全清楚,值得进一步探讨。(3)可以深入研究碳纳米管在循环中进入内皮细胞的方式,以及针对性地设计阻断碳纳米管进入的修饰或处理。(4)针对碳纳米管影响内皮细胞的可能通路,特别是在动物及人体方面影响的通路,可以进行更加深入地研究,以开发更加有针对性的内皮保护药物。

综上所述,目前多种暴露方式均可以导致内皮细胞接触碳纳米管,而碳纳米管可以通过多种方式损伤内皮细胞,需要探讨安全无毒的碳纳米管使用剂量,以及在使用碳纳米管同时使用针对性预防内皮细胞损伤的药物或处理,以避免可能的其他心脑血管损伤。

参考文献

- [1] ELKODOUS M A, OLOJEDE S O, SAHOO S, et al. Recent advances in modification of novel carbon-based composites: Synthesis, properties, and biotechnological/biomedical applications [J]. Chem Biol Interact, 2023, 379: 110517.
- [2] CARY C, STAPLETON P. Determinants and mechanisms of inorganic nanoparticle translocation across mammalian biological barriers [J]. Arch Toxicol, 2023, 97(8): 2111-2131.
- [3] MOSTOVENKO E, YOUNG T, MULDOON P P, et al. Nanoparticle exposure driven circulating bioactive peptidome causes systemic inflammation and vascular dysfunction [J]. Part Fibre

- Toxicol, 2019, 16(1):20.
- [4] GUPTA S S, SINGH K P, GUPTA S, et al. Do carbon nanotubes and asbestos fibers exhibit common toxicity mechanisms? [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2022, 12(10):1708.
- [5] GULSON B, MCCALL M, KORSCH M, et al. Small amounts of zinc from zinc oxide particles in sunscreens applied outdoors are absorbed through human skin[J]. *Toxicol Sci*, 2010, 118(1):140-149.
- [6] TANG M, LI S, WEI L, et al. Do engineered nanomaterials affect immune responses by interacting with gut microbiota? [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:684605.
- [7] ALBINI A, MUSSI V, PARODI A, et al. Interactions of single-wall carbon nanotubes with endothelial cells[J]. *Nanomedicine*, 2010, 6(2):277-288.
- [8] CHENG W W, LIN Z Q, WEI B F, et al. Single-walled carbon nanotube induction of rat aortic endothelial cell apoptosis: Reactive oxygen species are involved in the mitochondrial pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(4):564-572.
- [9] LONG J M, XIAO Y F, LIU L L, et al. The adverse vascular effects of multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) to human vein endothelial cells (HUVECs) in vitro: Role of length of MWCNTs [J]. *J Nanobiotechnology*, 2017, 15(1):80.
- [10] ZHAO X Q, CHANG S W, LONG J M, et al. The toxicity of multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) to human endothelial cells: The influence of diameters of MWCNTs [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 126:169-177.
- [11] CHANG S W, ZHAO X Q, LI S Y, et al. Cytotoxicity, cytokine release and ER stress-autophagy gene expression in endothelial cells and alveolar-endothelial co-culture exposed to pristine and carboxylated multi-walled carbon nanotubes [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 161:569-577.
- [12] SNYDER-TALKINGTON B N, SCHWEGLE-REBERRY D, CASTRANOVA V, et al. Multi-walled carbon nanotubes induce human microvascular endothelial cellular effects in an alveolar-capillary co-culture with small airway epithelial cells [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2013, 10:35.
- [13] ELDRIDGE B N, XING F, FAHRENHOLTZ C D, et al. Evaluation of multiwalled carbon nanotube cytotoxicity in cultures of human brain microvascular endothelial cells grown on plastic or basement membrane [J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 41:223-231.
- [14] ORECNA M, DE PAOLI S H, JANOUSKOVA O, et al. Toxicity of carboxylated carbon nanotubes in endothelial cells is attenuated by stimulation of the autophagic flux with the release of nanomaterial in autophagic vesicles [J]. *Nanomedicine*, 2014, 10(5):939-948.
- [15] LONG J M, LI X A, KANG Y, et al. Internalization, cytotoxicity, oxidative stress and inflammation of multi-walled carbon nanotubes in human endothelial cells: Influence of pre-incubation with bovine serum albumin [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(17):9253-9260.
- [16] LU N H, SUI Y H, ZENG L Z, et al. Generation of a diligand complex of bovine serum albumin with quercetin and carbon nanotubes for the protection of bioactive quercetin and reduction of cytotoxicity [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(31):8355-8362.
- [17] TIAN R, LONG X, YANG Z, et al. Formation of a bovine serum albumin diligand complex with rutin and single-walled carbon nanotubes for the reduction of cytotoxicity [J]. *Biophys chem*, 2020, 256:106268.
- [18] LU N H, SUI Y H, TIAN R, et al. Adsorption of plasma proteins on single-walled carbon nanotubes reduced cytotoxicity and modulated neutrophil activation [J]. *Chem Res Toxicol*, 2018, 31(10):1061-1068.
- [19] VIDANAPATHIRANA A K, LAI X Y, HILDERBRAND S C, et al. Multi-walled carbon nanotube directed gene and protein expression in cultured human aortic endothelial cells is influenced by suspension medium [J]. *Toxicology*, 2012, 302(2/3):114-122.
- [20] GUO Y Y, ZHANG J, ZHENG Y F, et al. Cytotoxic and genotoxic effects of multi-wall carbon nanotubes on human umbilical vein endothelial cells in vitro [J]. *Mutat Res*, 2011, 721(2):184-191.
- [21] WALKER V G, LI Z, HULDERMAN T, et al. Potential in vitro effects of carbon nanotubes on human aortic endothelial cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 236(3):319-328.
- [22] CAO Y, ROURSGAARD M, JACOBSEN N R, et al. Monocyte adhesion induced by multi-

- walled carbon nanotubes and palmitic acid in endothelial cells and alveolar-endothelial co-cultures[J]. *Nanotoxicology*, 2016, 10(2): 235-244.
- [23] 申杰, 杨迪, 陈梦圆, 等. 长度和化学修饰在多壁碳纳米管诱导内皮细胞活化中的作用[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2021, 53(3): 439-446.
- [24] SUN Y, GONG J, CAO Y. Multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) activate apoptotic pathway through ER stress: Does surface chemistry matter? [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 9285-9294.
- [25] WU B H, JIANG M D, LIU X W, et al. Evaluation of toxicity of halloysite nanotubes and multi-walled carbon nanotubes to endothelial cells in vitro and blood vessels in vivo [J]. *Nanotoxicology*, 2020, 14(8): 1017-1038.
- [26] PACURARI M, QIAN Y, FU W, et al. Cell permeability, migration, and reactive oxygen species induced by multiwalled carbon nanotubes in human microvascular endothelial cells [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2012, 75(3): 129-147.
- [27] YANG D, SHEN J, FAN J, et al. Paracellular permeability changes induced by multi-walled carbon nanotubes in brain endothelial cells and associated roles of hemichannels[J]. *Toxicology*, 2020, 440: 152491.
- [28] DAI X Y, REN L J, YAN L, et al. Vascular toxicity of multi-walled Carbon nanotubes targeting vascular endothelial growth factor[J]. *Nanotoxicology*, 2022, 16(5): 597-609.
- [29] RODRÍGUEZ-YÁÑEZ Y, BAHENA-URIBE D, CHÁVEZ-MUNGUÍA B, et al. Commercial single-walled carbon nanotubes effects in fibrinolysis of human umbilical vein endothelial cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2015, 29(5): 1201-1214.
- [30] DINMOHAMMADI H, PIRDEL Z, SALARILAK L, et al. Pure ultra-fine carbon particles do not exert pro-coagulation and inflammatory effects on microvascular endothelial cells[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(1): 991-999.
- [31] 董一帆. 多壁碳纳米管致血管内皮功能障碍的作用研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [32] CAO Y, JACOBSEN N R, DANIELSEN P H, et al. Vascular effects of multiwalled carbon nanotubes in dyslipidemic ApoE^{-/-} mice and cultured endothelial cells[J]. *Toxicol Sci*, 2014, 138(1): 104-116.
- [33] XU Y Y, YANG J, SHEN T, et al. Intravenous administration of multi-walled carbon nanotubes affects the formation of atherosclerosis in sprague-dawley rats[J]. *J Occup Health*, 2012, 54(5): 361-369.
- [34] SUZUKI Y, TADA-OIKAWA S, HAYASHI Y, et al. Single-and double-walled carbon nanotubes enhance atherosclerogenesis by promoting monocyte adhesion to endothelial cells and endothelial progenitor cell dysfunction[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2016, 13(1): 54.
- [35] HOLZER M, BIHARI P, PRAETNER M, et al. Carbon-based nanomaterials accelerate arteriolar thrombus formation in the murine microcirculation independently of their shape[J]. *J Appl Toxicol*, 2014, 34(11): 1167-1176.
- [36] KAFA H, WANG J T W, RUBIO N, et al. Translocation of LRP1 targeted carbon nanotubes of different diameters across the blood-brain barrier in vitro and in vivo[J]. *J Control Release*, 2016, 225: 217-229.
- [37] KAFA H, WANG J T W, RUBIO N, et al. The interaction of carbon nanotubes with an in vitro blood-brain barrier model and mouse brain in vivo[J]. *Biomaterials*, 2015, 53: 437-452.
- [38] ARAGON M J, TOPPER L, TYLER C R, et al. Serum-borne bioactivity caused by pulmonary multiwalled carbon nanotubes induces neuroinflammation via blood-brain barrier impairment[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(10): E1968-E1976.

(收稿日期: 2023-10-16 修回日期: 2024-04-11)