

· 研究进展 ·

纳米氧化锌安全性评价及化妆品法规管理现状

张凤兰, 苏哲, 吴景, 邢书霞*, 王钢力* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 了解国内外纳米氧化锌安全性评价及化妆品法规管理现状, 为我国对纳米原料与纳米化妆品监管提供参考。方法: 通过文献研究, 总结目前国内外纳米氧化锌的毒理学研究进展及世界主要国家及地区对纳米氧化锌的化妆品法规管理现状。结果: 透皮吸收试验发现防晒霜中的纳米氧化锌主要聚集在人体皮肤角质层和毛囊皮脂腺开口处, 微量锌可经皮肤吸收进入血液, 但不能确定是以氧化锌还是锌离子的形式吸收。体外彗星试验结果显示纳米氧化锌引起人表皮细胞、人鼻粘膜细胞DNA损伤。亚急性经口毒性试验发现纳米氧化锌通过氧化应激介导小鼠肝脏细胞DNA损伤和凋亡。纳米氧化锌对小鼠具有生殖发育毒性。急性吸入毒性试验显示纳米氧化锌导致大鼠肺脏、肝脏组织损伤。亚慢性毒性试验显示纳米氧化锌高剂量组(536.8 mg·kg⁻¹) SD大鼠出现贫血及轻度到中度胰腺炎, 纳米氧化锌的未观察到有害作用水平(NOEL)为268.4 mg·kg⁻¹。欧盟、美国、中国台湾已出台了一系列化妆品纳米材料的法规或文件, 指导化妆品行业开展纳米材料的安全性评价。结论: 化妆品中纳米氧化锌对人体具有潜在安全风险, 我国应尽快制定化妆品中纳米原料的相关管理政策。

关键词: 化妆品; 纳米氧化锌; 安全性评价; 纳米材料

中图分类号: R99 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)07-0983-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.07.023

On Current Status of Zinc Oxide Nanoparticles' Safety Evaluation and Cosmetic Regulation

Zhang Fenglan, Su Zhe, Wu Jing, Xing Shuxia*, Wang Gangli*(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To study on the current status of zinc oxide nanoparticles' safety evaluation and cosmetic regulation in order to provide references for the regulation of nano-materials and nano-cosmetics in China. **Methods:** The research progress of toxicologic study and current status of the regulation of zinc oxide nanoparticles in major countries and regions in the world were summarized through literature review. **Results:** Related data demonstrated that most of zinc oxide nanoparticles contained in sunscreen creams were left in the human stratum corneum and in the opening of the sebaceous gland of hair follicle. Trace zinc could be absorbed into the blood through the skin, but it cannot be determined whether it was absorbed in the form of zinc oxide or zinc ion. In vitro comet assay results showed that zinc oxide nanoparticles caused DNA damage to human epidermal cells and human nasal mucosal cells. Subacute oral toxicity test found out that zinc oxide nanoparticles

作者简介: 张凤兰, 博士; 研究方向: 化妆品安全性评价; E-mail: flzhang2007@163.com

通信作者: 邢书霞; 研究方向: 化妆品安全性评价; E-mail: xingshuxia2007@163.com

王钢力; 研究方向: 化妆品安全性评价; E-mail: duneer@163.com

could induce DNA damage and apoptosis in mouse's liver cells through oxidative stress. Zinc oxide nanoparticles had reproductive and developmental toxicity for mice. Acute inhalation toxicity tests showed that Zinc oxide nanoparticles caused lung and liver tissue damage to rats. Subchronic toxicity test showed that anemia and mild to moderate pancreatitis were observed in SD rats who were exposed to zinc oxide nanoparticles at high doses ($536.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). The NOAEL of nano-ZnO was $268.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. The European Union, the United States, and Taiwan of China have issued a series of regulations or documents on cosmetic nanomaterials to guide the safety evaluation of the nano-material in cosmetics. **Conclusion:** The zinc oxide nanoparticles in cosmetics have potential safety risks to the human body. Regulatory policies for nano-material in cosmetics should be formulated as soon as possible in China.

Keywords: cosmetics; zinc oxide nanoparticles; safety evaluation; nano-material

纳米氧化锌 (Nano Zinc Oxide) 是一种尺寸范围在1~100nm的新型多功能无机材料, 因具有表面效应、量子尺寸效应、体积效应等物理特性, 纳米氧化锌比普通氧化锌更能有效地遮挡紫外线^[1], 近几年纳米氧化锌作为紫外吸收剂被广泛应用到了化妆品中。但是, 最近研究发现, 防晒霜中的微量纳米氧化锌可经人体皮肤吸收进入血液^[2-3], 此外, 纳米氧化锌对癌细胞的毒性较正常细胞大, 可望成为抗肿瘤药物^[4-5], 因此, 纳米氧化锌作为防晒剂用于化妆品中的安全性也受到了人们关注。本文对纳米氧化锌的毒理学安全性评价及主要国家和地区对其化妆品法规管理的情况进行了综述, 并对我国纳米原料及纳米化妆品监管提出建议。

1 纳米氧化锌理化性质及代谢

1.1 理化性质

纳米氧化锌为白色超细粉末, 可呈棒状、星形或等轴晶型, 平均粒径为1~100 nm, 分子量为81.4, 对UVA (320~400 nm) 和UVB (290~320 nm) 有很好的屏蔽作用, 因此, 可作为紫外吸收剂用于防晒化妆品中。在静态平衡条件下, 纳米氧化锌在水中最大溶解度小于 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 因此, 在化妆品配方中纳米氧化锌同时以锌离子和未溶解氧化锌的两种形式存在; 在非静态环境下如生物环境中, 纳米氧化锌持续释放锌离子, 直到完全溶解^[6]。

1.2 吸收、分布、代谢及排泄

人体使用含纳米氧化锌的防晒霜, 纳米氧化锌积聚在皮肤角质层、皱褶处或毛囊根部^[7-9]。经口给予SD大鼠不同剂量 $[134.2、268.4、536.8 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}]$ 纳米氧化锌 (89 nm), 共计13

周, 发现纳米氧化锌能被系统吸收, 但是, 高剂量组 $[536.8 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}]$ 锌在血液中的水平较低 ($<6 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$), 吸收后主要分布在肝脏 ($75 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)^[10]。纳米氧化锌经静脉注射给予大鼠后, 锌吸收后主要分布在肝脏、肾脏、肺脏、脾脏, 而非胸腺、脑或睾丸^[11]。锌吸收后不能在体内代谢, 但可与带负电荷基团的蛋白质或阴离子结合。纳米氧化锌主要经大鼠粪便和胆道系统排泄, 少量经尿液排泄^[12]。

2 纳米氧化锌毒理学安全性评价

2.1 急性毒性

一次性经口或腹腔注射给予ICR小鼠50 nm氧化锌 ($1250、2500、5000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), $2500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组的纳米氧化锌在经口或经腹腔染毒30 min内均进入小鼠循环系统, 并在小鼠肝脏、脾脏和肾脏聚集。纳米氧化锌经口染毒在小鼠器官中吸收分布较腹腔注射组高, 且清除较快, 染毒6 h后就开始被清除, 而经腹腔注射的纳米氧化锌在血清中持续时间达到72 h。肝脏血清酶指标和组织病理学结果显示, 经口给予纳米氧化锌引起小鼠短暂的肝脏损害^[13]。一次性灌胃给予SD大鼠20 nm氧化锌水溶液 ($5、50、300、1000$ 和 $2000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 14 d后, 大鼠血清中天冬氨酸转氨酶、丙氨酸氨基转移酶浓度呈反向剂量依赖性, 低剂量组 ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 大鼠肝脏、胰腺、心脏和胃的微病变发生率高于其他高剂量组^[14]。另一项小鼠急性毒性试验, 经口给予小鼠20 nm氧化锌 ($1000、2000、3000、4000、5000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 小鼠肝脏、脾脏和骨骼的损伤程度也呈反向剂量效应^[15]。因此, 急性经口或经腹腔毒性试验显示, 纳米氧化锌在低剂量时就能被大鼠

或小鼠系统吸收, 可导致短暂的肝脏损害。

2.2 皮肤(眼)刺激性

日本实验室的一项研究结果显示, 连续3 d给予豚鼠一侧皮肤涂抹0.05 mL 40%纳米氧化锌乙醇溶液, 豚鼠皮肤出现轻微红肿^[6]。因此, 纳米氧化锌对豚鼠皮肤具有轻度刺激性。急性眼刺激性试验结果显示, 25%纳米氧化锌橄榄油溶液对白色家兔眼睛为轻度刺激性^[6]。

2.3 致敏性

50名志愿者(6男, 44女)的皮肤封闭型斑贴试验结果显示, 25%纳米氧化锌(无包被的纳米氧化锌或辛基三乙氧基硅烷包被的纳米氧化锌)玉米油溶液对人体皮肤均无刺激性和致敏性^[6]。

2.4 透皮吸收

2.4.1 体外试验

应用哺乳动物或人体离体皮肤和Franz扩散池进行研究。5月龄猪离体皮肤暴露于10.3%纳米氧化锌(80 nm)乳液24 h($4 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$), 未检测到纳米氧化锌或锌离子进入猪皮肤角质层^[16]。Kuo等^[17]应用乙醇、油酸和油酸-乙醇改变角质层脂质结构提高纳米氧化锌(10 nm)在10月龄BALB/c裸鼠离体皮肤的吸收, 但纳米氧化锌仍仅能扩散到角质层。Cross等^[18]将人腹部离体皮肤暴露于2种防晒剂配方[60%硅酸包被的氧化锌(15~40 nm)溶于辛酸癸酸甘油三酯和20%纳米氧化锌溶于辛酸癸酸甘油三酯]24 h($10 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$), 发现2组均少于0.03%纳米氧化锌进入皮肤角质层。

2.4.2 体内试验

人体或动物皮肤局部应用含有纳米氧化锌的防晒霜, 通过透射离子显微镜、多光子显微镜、扫描电子显微镜等检测皮肤活组织中的锌含量。人体皮肤局部应用含20~60 nm氧化锌防晒霜($0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$, 25 cm^2), 分为完整皮肤(应用2 h)和胶带剥离损伤的皮肤(应用48 h)2组, 2组均发现纳米氧化锌仅聚集在皮肤角质层和毛囊皮脂腺开口处, 未到达角质层以下组织^[7]。另外2项人体试验研究发现防晒霜中26~35 nm氧化锌仅聚集在人体皮肤表面或角质层^[8-9]。

Gulson等^[2]应用同位素⁶⁸Zn示踪防晒霜中的纳米氧化锌是否能经皮吸收。20人背部局部应用($2 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$, 约 6 cm^2)含20% 19 nm纳米氧化锌的防晒霜, 户外连续使用5 d后, 发现血液中增加的⁶⁸Zn

量小于血液中总锌离子的0.1%, 说明微量的⁶⁸Zn在经过人体皮肤吸收, 但不能确定是以氧化锌粒子还是⁶⁸Zn离子的形式吸收。在进一步的研究中, 连续5 d将2~3 g含18% 30 nm氧化锌的防晒霜分别涂抹在3人背部皮肤($35 \text{ cm} \times 26 \text{ cm}$), 每日2次, 并给予UV照射。结果发现受试者血液中的⁶⁸Zn从第5 d开始升高, 第14 d达到最高值; 尿液中的⁶⁸Zn处于变量, 估算皮肤吸收的纳米氧化锌小于0.01%的使用量^[3]。Osmond-McLeod等^[19]同样应用同位素⁶⁸Zn示踪法, 连续4 d给予未怀孕及怀孕的SKH:QS裸鼠背部(50 cm^2)涂抹含有20% 19 nm氧化锌防晒霜($2 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$), 发现裸鼠血液、脑、肺脏、肝脏、脾脏、肾脏中的⁶⁸Zn浓度及胎鼠肝脏中的⁶⁸Zn浓度比不含氧化锌防晒霜的对照组高($P < 0.05$), 但上述器官中锌离子的总浓度均未改变。这说明短期应用防晒霜, 对于体内平衡力强大的锌池来说, 纳米氧化锌未引起裸鼠不良生物学反应。

2.5 遗传毒性

2.5.1 体外试验

细菌回复突变试验中, 在有或无 S_0 代谢活化系统的条件下, 四甲基氢氧化铵包被的5.4 nm氧化锌的各浓度组(39~5000 $\mu\text{g}/\text{板}$)均未引起鼠伤寒沙门氏菌菌株TA98、TA100、TA1535、TA1537和大肠杆菌菌株*E. coli* WP2 uvrA(-)突变^[20]。在无 S_0 活化系统时, 纳米氧化锌($15 \sim 25 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)各浓度组(10、100、1000 $\mu\text{g}/\text{板}$)均未引起菌株TA98、TA100、TA1573和*E. coli* WP2基因突变; 在有 S_0 活化系统时, 1000 $\mu\text{g}/\text{板}$ 组的纳米氧化锌引起*E. coli* WP2 trp uvrA基因突变^[21]。

彗星试验中, 人表皮细胞(A431)加入30 nm氧化锌(0.001 、 0.008 、 0.08 、 0.8 、 $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)染毒6 h, 发现 $0.8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度组纳米氧化锌引起A431细胞DNA损伤, 表现为Olive尾距(2.13 ± 0.12)相比对照组(1.37 ± 0.12)增加($P < 0.05$), 毒性机制研究发现纳米氧化锌通过脂质过氧化和氧化应激介导人表皮细胞的基因突变^[22]。另一项彗星试验, 应用的是原代人鼻粘膜细胞, 纳米氧化锌($< 100 \text{ nm}$, 表面积 $15 \sim 25 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)处理细胞($0.01 \sim 50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)24 h, $50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组纳米氧化锌显示有细胞毒性($P < 0.01$); $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组纳米氧化锌引起细胞DNA损伤($P < 0.05$), 而微米级的氧化锌($< 5 \mu\text{m}$)未引

起原代人鼻粘膜细胞毒性和DNA损伤^[23]。

2.5.2 体内试验

连续14 d经口给予雄性Swiss albino小鼠30 nm氧化锌(5、50、300 mg·kg⁻¹)，发现300 mg·kg⁻¹组的纳米氧化锌在小鼠肝脏聚集，血清中丙氨酸转氨酶(ALT)和碱性磷酸酶(ALP)水平升高，肝脏出现病理性损伤。甲酰胺嘧啶-DNA-糖基化酶彗星试验和TUNEL(TdT-mediated dUTP Nick-End Labeling)检测结果显示，纳米氧化锌通过氧化应激介导肝脏细胞DNA损伤和凋亡^[24]。

2.6 生殖发育毒性

一次性经尾静脉注射给予21日龄CD1小鼠不同剂量(0、1、5 mg·kg⁻¹)69 nm球形氧化锌，注射7 d和21 d后，5 mg·kg⁻¹组的小鼠睾丸生精层厚度显著减少，注射28 d后，小鼠的畸形精子数显著增加^[25]。丁树娟研究不同浓度(0、25、50、100 μg·mL⁻¹)、不同粒径(30、50、100 nm和常规尺度)氧化锌对体外小鼠胚胎发育的影响，发现30、50 nm氧化锌在50 μg·mL⁻¹以上剂量组和100 nm氧化锌在100 μg·mL⁻¹剂量组对小鼠胚胎均具有致畸性和致死性，且存在剂量效应关系。3种尺度的纳米氧化锌对器官分化影响和胚胎死亡率的严重程度从高到低依次为30 nm氧化锌>50 nm氧化锌>100 nm氧化锌，而常规尺度氧化锌未观察到明显的发育毒性^[26]。

2.7 光毒性

Dufour等应用中国仓鼠卵巢(CHO)细胞染色体畸变试验研究100 nm氧化锌的光毒性，分为黑暗中、加入氧化锌前预照射和加入氧化锌同时照射3组。CHO细胞加入纳米氧化锌(27~500 μg·mL⁻¹)前接受2~3 h(350 mJ·cm⁻²)或1~2 h(700 mJ·cm⁻²)UVA辐射，加入后分别接受350 mJ·cm⁻²和700 mJ·cm⁻²UVA辐射3 h，结果显示3组的染色畸变率均呈现剂量依赖性。在黑暗中组，纳米氧化锌≥105 μg·mL⁻¹浓度组的CHO细胞染色体畸变率均具有统计学意义($P \leq 0.05$)，最大畸变率为16%；预照射组和同时照射组，纳米氧化锌≥105 μg·mL⁻¹(350 mJ·cm⁻²)和≥54 μg·mL⁻¹(700 mJ·cm⁻²)组的CHO细胞染色体畸变率均具有统计学意义($P \leq 0.05$)，但同时照射组的最大畸变率[35%(350 mJ·cm⁻²)和45%(700 mJ·cm⁻²)]大于预照射组[25%(350

mJ·cm⁻²)和37%(700 mJ·cm⁻²)]。因此，纳米氧化锌在UVA未照射或照射时，均引起CHO细胞染色体畸变，但UVA照射增加了纳米氧化锌对CHO细胞染色体畸变的易感性^[27]。

2.8 神经毒性

原代星形胶质细胞加入不同浓度(4、8、12 μg·mL⁻¹)纳米氧化锌(45 nm, 35 m²·g⁻¹)，分别在6、12、24 h后检测细胞活性，结果显示中浓度组(8 μg·mL⁻¹)和高浓度组(12 μg·mL⁻¹)在加入纳米氧化锌12 h和24 h后，与对照组比较，细胞活性下降($P < 0.001$)，乳酸脱氢酶释放增多($P < 0.01$)。毒性机制研究发现纳米氧化锌激活细胞内活性氧生成，活化caspase-3，激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号途径，从而导致细胞凋亡^[28]。连续21天给予雄性小鼠500 mg·kg⁻¹纳米氧化锌(<100 nm)，小鼠红细胞、肝脏和大脑中活性氧水平和大脑皮层中多巴胺和去甲肾上腺素水平显著增高^[29]。Shim等连续28 d经口给予大鼠20 nm氧化锌(500 mg·kg⁻¹)，Evans蓝分析法显示纳米氧化锌未穿透血脑屏障；此外，第0、7、14、21和28 d经大鼠尾静脉分别注射20 nm和100 nm氧化锌(0.1、10 mg/只)，90 d后各剂量组大鼠均未出现神经元坏死^[30]。

2.9 亚慢性毒性

每天经口给予SD大鼠不同剂量(67.1、134.2、268.4、536.8 mg·kg⁻¹)40 nm氧化锌，共计13周，结果发现高剂量组(536.8 mg·kg⁻¹)雄性和雌性大鼠均出现贫血及轻度到中度胰腺炎症状，因此，未观察到有害作用水平(NOEL)为268.4 mg·kg⁻¹。毒性机制研究发现纳米氧化锌对人胃腺癌细胞系有明显的抑制增殖作用，且此抑制作用可被螯合剂阻断^[31]。连续5 d经口给予雌性小鼠20~30 nm氧化锌(333.33 mg·kg⁻¹)，发现小鼠丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸转氨酶活性增高，病理组织学显示有肝脏细胞坏死；肾小球上皮细胞空泡变性，肾小管上皮细胞坏死及近端小管上皮细胞肿胀；肺泡严重充血、水肿。说明纳米氧化锌对肝脏、肾脏和肺脏均具有毒性^[32]。

2.10 吸入毒性

大鼠单次气管滴注50~70 nm氧化锌(1或5 mg·kg⁻¹)出现可逆性炎症，表现为乳酸脱氢酶释放和中性粒细胞数量增加，但滴注1个月后上述

指标正常^[33]。大鼠连续3 d吸入20 nm 氧化锌(2.5 mg·kg⁻¹),发现大鼠肝脏(12 h后)和肾脏(36 h后)中的锌浓度增加,组织病理学结果显示肝脏和肺脏组织损伤^[34]。大鼠连续5 d吸入20~200 nm氧化锌(0.5、2.5、12.5 mg·m⁻³),暴露后第14 d或21 d检测,支气管肺泡灌洗液中细胞总数和中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞数量均增加, γ -谷氨酰转肽酶、乳酸脱氢酶等酶活性均增加;各种介质包括中性粒细胞趋化因子1(CINC-1)、巨噬细胞集落刺激因子等数值均升高。组织病理学显示鼻腔上皮细胞中度多灶性坏死和肺中粒细胞浸润^[35]。C57BL/6小鼠连续2周或13周吸入15 nm氧化锌(3.5 mg·m⁻³),每天暴露4 h。2周试验中,小鼠暴露1 h后,尸检结果显示支气管肺泡灌洗液中的锌离子、巨噬细胞数量增加,IL-12(p40)和MIP-1 α 数值升高,但3周后尸检结果未出现上述变化。13周试验中,小鼠暴露后1 h和3周后的尸检结果均出现上述变化,但2周和13周试验的肺脏组织病理学均未出现异常^[36]。

2.11 慢性毒性/致癌性

根据目前收集到的资料,没有发现纳米氧化锌的慢性毒性/致癌性相关研究。

2.12 小结

目前数据显示,急性毒性试验中,纳米氧化锌在低剂量时就能被大鼠或小鼠吸收,可导致短暂的肝脏损害;纳米氧化锌具有轻度皮肤(眼)刺激性;对人体皮肤无致敏性;透皮吸收试验发现纳米氧化锌主要聚集在人体皮肤角质层和毛囊皮脂腺开口处,但微量锌经皮肤吸收进入血液;体外彗星试验结果显示纳米氧化锌引起人表皮细胞、人鼻粘膜细胞DNA损伤;亚急性经口毒性试验发现纳米氧化锌通过氧化应激诱导小鼠肝脏细胞DNA损伤和凋亡;虽然纳米氧化锌本身不具有光毒性,但UVA照射增加了纳米氧化锌对CHO染色体畸变的易感性;吸入试验发现纳米氧化锌引起大鼠肺脏、肝脏组织损伤;纳米氧化锌对小鼠具有生殖发育毒性;亚慢性毒性试验显示纳米氧化锌高剂量组(536.8 mg·kg⁻¹)雄性和雌性大鼠均出现贫血及轻度到中度胰腺炎症状,纳米氧化锌的未观察到有害作用水平为268.4 mg·kg⁻¹。不同研究者对纳米氧化锌毒性研究的结果不一致,可能与纳米氧化锌的类型、粒径、纯度、聚集及暴露剂量、持续时间、途径等

因素有关^[35],应重点关注纳米氧化锌的吸入毒性、与UV共暴露产生的协同毒性等^[6,37]。

3 世界主要国家及地区对纳米氧化锌法规管理现状

纳米材料具有特殊理化特性,在化妆品中应用越来越多,而化妆品作为一种健康相关产品,直接使用于人体皮肤,与人体健康密切相关。很多国家对纳米材料应用到化妆品中可能存在的潜在风险表现了关注,以欧盟为首的世界主要国家及地区出台了一系列化妆品纳米材料相关法规或文件引导化妆品行业开展纳米材料的安全性评价。

3.1 欧盟

欧盟对纳米材料的安全性非常重视,出台了一系列法规或指导文件对纳米材料进行监管。2009年,欧盟《化妆品法规1223/2009》中规定了纳米材料的定义,并规定化妆品产品中如含有纳米材料应在成分标签中该组分名称括号内注明“纳米”;产品上市前6个月,生产企业责任人需向欧盟委员会提交相关资料;氧化锌仅作为着色剂,收录于附录IV(准用着色剂表)中^[38]。2012年6月,欧盟消费者安全科学委员会(Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS)发布了《化妆品中纳米材料安全性评价指南》,用于指导化妆品中纳米材料的安全性评价^[39]。

2003年6月,SCCS前身欧盟化妆品和非食品科学委员会(SCCNFP)发布氧化锌的评估意见,认为非纳米氧化锌(>100 nm)几乎无毒性,25%非纳米氧化锌作为紫外吸收剂用于化妆品中是安全的,但需要对氧化锌的透皮吸收和吸入暴露进行深入研究^[40-41]。2012年12月,SCCS根据更新的研究资料,对纳米氧化锌进行了风险评估,指出“纳米氧化锌作为紫外吸收剂用于化妆品中的最大使用浓度为25%时,透皮吸收后不会对人类造成不良反应,但不适用于可吸入肺部的使用方式”^[6,42]。根据纳米氧化锌的风险评估结论,2016年4月21日欧盟发布《Commission Regulation (EU) 2016/621》,在《化妆品法规1223/2009》附表VI(防晒剂列表)中新增氧化锌和纳米型氧化锌,最大使用浓度为25%(如果含有氧化锌和纳米型氧化锌,两者加和不能超过该浓度),且不适用于可吸入肺部的使用方式^[43]。2017年6月,欧盟发布《欧盟市场上化妆品中已使用纳米材料情况汇总目录》(第一

版),其中25个化妆品产品中含有作为紫外吸收剂使用的纳米氧化锌^[44]。为控制氧化锌的吸入风险,在2017年8月,欧盟增加了氧化锌作为着色剂使用的限制要求,规定“不适用于可吸入肺部的使用方式”^[45]。

3.2 美国

2014年6月,美国食品药品监督管理局发布《化妆品中纳米材料行业安全指南》,对化妆品中纳米材料安全性评价的基本原则、理化性质、毒理学方面考虑等内容进行了描述,指导化妆品行业对纳米材料进行安全性评价^[46]。美国《联邦规章法典》(Code of Federal Regulations, CFR)中规定氧化锌在化妆品中最大允许使用浓度为25%,无纳米氧化锌的使用规定。

3.3 韩国

韩国《化妆品安全标准等相关规定》中规定氧化锌在化妆品中最大允许使用浓度为25%,无纳米氧化锌的使用规定。虽然韩国无化妆品纳米材料的相关规定,但由食品医药品安全部(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)资助的关于《氧化锌作为防晒剂的风险评估》中,将普通氧化锌和纳米氧化锌同时进行了评估,结论为“在韩国,消费者使用含25%氧化锌防晒剂的防晒霜是安全的”^[37]。

3.4 中国台湾

2015年7月,中国台湾发布《含纳米成分化妆品风险评估指引》,规定了“含纳米成分化妆品”的定义,并要求以附表的形式提供含纳米成分化妆品的理化特性、安全性评估项目,为该产品特性评估及安全性提供参考^[47]。《化妆品含有医疗或毒剧药品基准》中规定氧化锌在化妆品中最大允许使用浓度为2%~20%,作为收敛剂之用途时限量10%,无纳米氧化锌的使用规定。

4 我国纳米原料及纳米化妆品监管建议

我国《化妆品安全技术规范》(2015版)中规定:氧化锌作为防晒剂在化妆品中的最大使用浓度为25%,也可作为着色剂用于化妆品中,但未对纳米原料及纳米化妆品做出明确规定。为与国际对纳米材料的监管趋势接轨及保障化妆品质量安全,建议(1)开展我国化妆品中纳米原料的使用情况调查,尽快制订纳米材料的定义及相关管理法规或安全性评价指导文件,以指导化妆品行业对化妆品中的纳米原料进行安全性评价;(2)由于纳米原料

易聚集或成团,与检测介质中的物质结合,因此,现在有些检测可溶性物质的安全性评价方法不适用于检测不溶性的纳米原料^[48],建议科研单位对常规评价方法进行验证并研发新的评价方法,建立纳米原料的安全性评价标准体系;(3)由于纳米原料理化特性不同于普通原料,建议监管部门在获得我国化妆品中纳米原料使用情况的基础上开展纳米原料的风险评估工作,由风险评估结论决定是否将纳米原料按照新原料进行管理,以保障我国化妆品消费者的使用安全。

参考文献:

- [1] Yadav A, Prasad A, Kathe S, et al. Functional Finishing in Cotton Fabrics Using Zinc Oxide Nanoparticles[J]. Bulletin Materials Sciences, 2006, 29 (5): 641 - 645.
- [2] 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.
- [3] Gulson B, Wong H, Korsch M, et al. Comparison of Dermal Absorption of Zinc from Different Sunscreen Formulations and Differing UV Exposure Based on Stable Isotope Tracing[J]. Sci Total Environ, 2012, 420 (3): 313-318.
- [4] Hanley C, Layne A, Punnoose K. et al. Preferential Killing of Cancer Cells and Activated Human T Cells Using ZnO Nanoparticles[J]. Nanotechnology, 2008, 19 (9): 295103.
- [5] Nair S, Sasidharan A, Divya Rani VV, et al. Role of Size Scale of ZnO Nanoparticles and Microparticles on Toxicity Toward Bacteria and Osteoblast Cancer Cells[J]. Journal of Materials Science, 2009, 20 (1): S235 - 241.
- [6] Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on Zinc Oxide (Nano Form) (SCCS1489/12) [S]. 2012.
- [7] Filipe P, Silva JN, Silva R, et al. Stratum Corneum is an Effective Barrier to TiO₂ and ZnO Nanoparticle Percutaneous Absorption[J]. Skin Pharmacology and Physiology, 2009, 22 (5): 266 - 275.
- [8] Zvyagin AV, Zhao X, Gierden A, et al. Imaging of Zinc Nanoparticle Penetration in Human Skin in Vitro and in Vivo [J]. J Biomed Opt, 2008, 13 (6): 064031.
- [9] Lin LL, Grice JE, Butler MK, et al. Time-Related

- Single Photon Counting for Simultaneous Monitoring of Zinc Oxide Nanoparticles and NAD (P) H in Intact and Barrier-disrupted Volunteer Skin [J]. *Pharmaceutical Research*, 2011, 28 (11) : 2920 - 2930.
- [10] Cho WS, Kang BC, Lee JK, et al. Comparative Absorption, Distribution, and Excretion of Titanium Dioxide and Zinc Oxide Nanoparticles after Repeated Oral Administration [J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 2013, 10 (9) : 1-9.
- [11] Choi J, Kim H, Kim P, et al. Toxicity of Zinc Oxide Nanoparticles in Rats Treated by Two Different Routes: Single Intravenous Injection and Single Oral Administration [J]. *Journal Toxicological Environment Health A*, 2015, 78 (4) : 226 - 243.
- [12] Baek M, Chung HE, Yu J, et al. Pharmacokinetics, Tissue Distribution, and Excretion of Zinc Oxide Nanoparticles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7 (2) : 3081 - 3097.
- [13] Li CH, Shen CC, Cheng YW, et al. Organ Biodistribution, Clearance, and Genotoxicity of Orally Administered Zinc Oxide Nanoparticles in Mice [J]. *Nanotoxicology*, 2012, 6 (7) : 746 - 756.
- [14] Pasupuleti S, Alapati S, Ganapathy S, et al. Toxicity of Zinc Oxide Nanoparticles Through Oral Route [J]. *Toxicol Ind Health*, 2012, 28 (8) : 675-686.
- [15] Wang B, Feng W, Wang M, et al. Acute Toxicological Impact of Nano- and Submicro-Scaled Zinc Oxide Powder on Healthy Adult Mice [J]. *J Nanopart Res*, 2008, 10 (3) : 263-276.
- [16] Gamer AO, Leibold E, van Ravenzwaay B. The in Vitro Absorption of Microfine Zinc Oxide and Titanium Dioxide Through Porcine Skin [J]. *Toxicology in Vitro*, 2006, 20 (5) : 301 - 307.
- [17] Kuo TR, Wu CL, Hsu CT, et al. Chemical Enhancer Induced Changes in the Mechanisms of Transdermal Delivery of Zinc Oxide Nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2009, 30 (16) : 3002 - 3008.
- [18] Cross SE, Innes B, Roberts MS, et al. Human Skin Penetration of Sunscreen Nanoparticles: In-vitro Assessment of a Novel Micronized Zinc Oxide Formulation [J]. *Skin Pharmacology and Physiology*, 2007, 20 (3) : 148 - 154.
- [19] Osmond-McLeod MJ, Oytam Y, Kirby JK, et al. Dermal Absorption and Short-term Biological Impact in Hairless Mice from Sunscreens Containing Zinc Oxide Nano- or Larger Particles [J]. *Nanotoxicology*, 2014, 8 (1) : 72-84
- [20] Yoshida R, Kitamura D, Maenosono S. Mutagenicity of Water-soluble ZnO Nanoparticles in Ames Test [J]. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2009, 34 (1) : 119 - 122.
- [21] Pan X, Redding JE, Wiley PA, et al. Mutagenicity Evaluation of Metal Oxide Nanoparticles by the Bacterial Reverse Mutation Assay [J]. *Chemosphere*, 2010, 79 (1) : 113 - 116.
- [22] Sharma V, Shukla RF, Saxena N, et al. DNA Damaging Potential of Zinc Oxide Nanoparticles in Human Epidermal Cells [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 185 (8) : 211-218.
- [23] Hackenberg S, Scherzed A, Technau A, et al. Cytotoxic, Genotoxic and Pro-inflammatory Effects of Zinc Oxide Nanoparticles in Human Nasal Mucosa Cells in Vitro [J]. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25 (9) : 657-663.
- [24] Sharma V, Singh P, Pandey AK, et al. Induction of Oxidative Stress, DNA Damage and Apoptosis in Mouse Liver after Sub-acute Oral Exposure to Zinc Oxide Nanoparticles [J]. *Mutation Research*, 2012, 745 (1) : 84 - 91.
- [25] 韩喆. 纳米氧化锌的毒理学研究[D]. 武汉轻工大学, 2016.
- [26] 丁树娟. 三种纳米与常规尺度材料对体外小鼠胚胎生长发育影响的比较研究[D]. 第二军医大学, 2011.
- [27] Dufour EK, Kumaravel T, Nohynek GJ, et al. Clastogenicity, Photo-clastogenicity or Pseudo-photo-clastogenicity: Genotoxic Effects of Zinc Oxide in the Dark, in Pre-irradiated or Simultaneously Irradiated Chinese Hamster Ovary Cells [J]. *Mutat Res*, 2006, 607 (2) : 215-224.
- [28] Wang J, Deng X, Zhang F, et al. ZnO Nanoparticle-induced Oxidative Stress Triggers Apoptosis by Activating JNK Signaling Pathway in Cultured Primary Astrocytes [J]. *Nanoscale Research Letters*, 2014, 9 (1) : 117-125.
- [29] Shrivastava R, Raza S, Yadav A, et al. Effects of Sub-acute Exposure to TiO₂, ZnO and Al₂O₃ Nanoparticles on Oxidative Stress and Histological Changes in Mouse Liver and Brain [J]. *Drug and Chemical Toxicology*, 2014, 37

- (3) : 336 - 347.
- [30] Shim KH, Jeong KH, Bae SO, et al. Assessment of ZnO and SiO₂ Nanoparticle Permeability Through and Toxicity to the Blood-brain Barrier Using Evans Blue and TEM[J]. International Journal of Nanomedicine, 2014, 9 (2) : 225 - 233.
- [31] Seok SH, Cho WS, Park JS, et al. Rat Pancreatitis Produced by 13-week Administration of Zinc Oxide Nanoparticles: Biopersistence of Nanoparticles and Possible Solutions [J]. Journal of Applied Toxicology, 2013, 33 (10) : 1089 - 1096.
- [32] Esmailou M, Moharamnejad M, Hsankhani R, et al. Toxicity of ZnO Nanoparticles in Healthy Adult Mice [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2013, 35 (1) : 67 - 71.
- [33] Sayes CM, Reed KL, Warheit DB, et al. Assessing Toxicity of Fine and Nanoparticles: Comparing in Vitro Measurements to in Vivo Pulmonary Toxicity Profiles [J]. Toxicological Sciences, 2007, 97 (1) : 163 - 180.
- [34] Wang L, Wang L, Ding W, et al. Acute Toxicity of Ferric Oxide and Zinc Oxide Nanoparticles in Rats [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2010, 10 (12) : 8617 - 8624.
- [35] Landsiedel RL, Ma-Hock T, Hofmann M, et al. Application of Short-term Inhalation Studies to Assess the Inhalation Oxicity of Nanomaterials [J]. Particle and Fibre Toxicology, 2014, 11 (1) : 16-32.
- [36] Adamcakova-Dodd A, Stebounova LV, Kim JS, et al. Toxicity Assessment of Zinc Oxide Nanoparticles Using Sub-acute and Sub-chronic Murine Inhalation Models [J]. Particle and Fibre Toxicology, 2014, 11 (3) : 15-23.
- [37] Kim KB, Kim YW, Lim SK, et al. Risk Assessment of Zinc Oxide, A Cosmetic Ingredient Used as a UV Filter of Sunscreens [J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2017, 20 (3) : 155-182.
- [38] Jos é Manuel Barroso. Regulation (EC) No 1223/2009 of the Europe and of the Council of 30 November 2009 on Cosometric Products [C]. Brussels: Official Journal of the European Union, 2009.
- [39] Scientific Committee on Consumer Safety. Guidance on the Safety Assessment of Nanomaterials in Cosmetics (SCCS/1484/12) [S]. 2012-06-27.
- [40] SCCNFP/0649/03 The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products Intended for Consumer (SCCNFP) [S]. 2003.
- [41] Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) . SCCP/1215/09 Clarification on Opinion SCCNFP/0932/05 on Zinc Oxide [S]. 2009.
- [42] Scientific Committee on Consumer Safety. SCCS/1539/14 Opinion for Clarification of the Meaning of the Term "Sprayable Applications/Products" for the Nano Forms of Carbon Black CI 77266, Titanium Oxide and Zinc Oxide" [S]. 2014.
- [43] Jos é Manuel Barroso. Commission Regulation (EU) 2016/621 of 21 April 2016 Amending Annex VI to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic Products (Text with EEA relevance) [C]. Brussels: Official Journal of the European Union, 2016.
- [44] Jos é Manuel Barroso. Catalogue of Nanomaterials, Used in Cosmetic Products Placed on the Market (15/06/2017) [C]. Brussels: Official Journal of the European Union, 2017.
- [45] Commission Regulation (EU) 2017/1413 of 3 August 2017 Amending Annex IV to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on Cosmetic Products [C]. Brussels: Official Journal of the European Union, 2017.
- [46] Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products. U.S. Department of Health and Human Services [S]. 2014.
- [47] 中国台湾卫生福利部食品药物管理局. FDA器字第1041602379号 含纳米成分化妆品风险评估指引[S]. 2015.
- [48] Scientific Committee on Consumer Safety. SCCS/1564/15 The SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation 9th Revision [S]. 2015.

(收稿日期 2018年3月8日 编辑 范玉明)