

斑马鱼模型在纳米药物安全性评价中的研究进展

魏郑杰

河南省胸科医院药学部 河南 450003

【摘要】：纳米药物依托特殊纳米尺度理化特性，在精准医疗领域具备突出应用价值，逐步替代传统药物实现多元化临床应用。纳米材料的特殊结构会使其在生物体内产生未知毒理效应，其潜在安全风险阻碍临床转化。传统动物模型存在应用上存在不足，无法满足快速评价纳米药物安全性的需求。斑马鱼模型具有独特优异性，可实现快速、多维度、动态化药物毒性检测，是目前纳米药物临床前安全评价的重要模型。本文综述该模型的应用优势与实践场景，分析现存应用短板，展望技术发展方向，为纳米药物安全评价体系完善提供参考。

【关键词】：斑马鱼模型；纳米药物；安全性评价；生物毒性

DOI:10.12417/2705-098X.26.18.075

引言

纳米技术的持续发展，推动着纳米药物在疾病诊治领域的广泛应用。纳米药物的小粒径、易修饰特性赋予其靶向、长循环、低副作用等优势，但同时也有造成机体各类毒性反应的可能性。完善的安全性评价体系是纳米药物研发过程中的重要过程。传统细胞模型与哺乳动物模型存在评价局限性，难以适配高通量、精细化的药物毒理筛查工作。斑马鱼模型具有透明性、成长周期短、胚胎数量多、培育成本低等特点^[1]，能够弥补传统评价模型的不足，从多维度高效评价纳米药物的毒性。

1 斑马鱼模型用于纳米药物安全性评价的生物学优势

(1) 生物同源性高，毒性机制相近：斑马鱼与人类的基因序列存在高度相似度，机体内部的信号通路、代谢途径以及毒性响应机制具备极强的保守性^[2]。脊椎动物的生理结构共性，让斑马鱼能够模拟人类机体对纳米药物的吸收、代谢与应激反应。纳米药物进入斑马鱼机体后引发的组织损伤、代谢紊乱以及免疫应答等变化，与人体服药后的生物反应高度契合。该特性有效规避了低等生物模型毒性响应偏差较大的问题，可以真实还原纳米药物在高等生物体内的毒理作用过程。为精准预判纳米药物对人体的潜在损伤提供可靠的生物模型支撑，大幅提升纳米药物临床前研究阶段安全性评价的参考价值与可信度。

(2) 实验性能优异，适配高通量筛查：斑马鱼生长周期短，繁育能力稳定，可在短时间内获得大量实验样本，能够满足纳米药物大批量同步检测需求^[3]。相较于传统哺乳动物实验，斑马鱼饲养条件简单，养殖成本更低，实验操作流程简便，能够有效降低药物安全性评价的实验成本与时间成本。该模型可实现多浓度、多品类纳米药物的平行实验，适配高通量药物毒性筛选体系。可以持续推进纳米药物批量筛查与常态化毒理检测工作，契合现代生物医药高效化、规模化的研发发展趋势。

(3) 观测便捷直观，实现动态检测：斑马鱼胚胎发育阶段通体透明，无需复杂的解剖操作，即可直接观测机体内部组织与器官的生长状态。研究人员可借助显微观测设备，实时追踪纳米药物作用下斑马鱼胚胎的发育变化与组织损伤情况^[4]。药物毒性的发生、发展以及累积的全过程可被动态记录，突破传统模型只能检测静态毒性指标的局限。短期微量药物暴露引发的细微机体损伤也可被精准捕捉，实现纳米药物毒性效应的可视化、全程化监测，为精细化分析纳米药物的毒理特性提供直观的实验依据，提升毒性评价的全面性。

2 斑马鱼模型评价纳米药物整体生物毒性的应用

(1) 急性毒性评价：急性毒性检测是纳米药物安全性评价的基础内容，主要用于判断药物短期暴露对机体的危害与损伤。斑马鱼成鱼与胚胎均可作为急性毒性检测对象，通过观察不同浓度纳米药物暴露后个体的死亡、孵化、致畸等情况，初步判定药物的毒害。陈昱等^[5]观察了氧化钨纳米粒对斑马鱼的急性毒性。研究显示，不同浓度的氧化钨纳米粒均可造成斑马鱼幼鱼的死亡与畸形，且死亡率和致畸率随氧化钨纳米粒浓度增加而升高。该研究表明斑马鱼模型能够快速对纳米药物的急性毒性快速做出评价，在临床前研究中排除存在严重安全隐患的制剂。

(2) 发育毒性评价：纳米药物极易对生物胚胎发育产生不良影响，诱发各类发育畸形与发育迟缓问题。斑马鱼胚胎发育速度快，发育过程清晰可控，是检测药物发育毒性的理想模型。周鑫等^[6]研究了斑马鱼幼鱼暴露于2-乙基己基二苯基磷酸酯(EHDPP)后产生的发育毒性。研究显示，EHDPP能够使斑马鱼幼鱼孵化延迟、脊柱弯曲。暴露于500μg/L的EHDPP中，与发育相关的Pax6a因子表达受到显著抑制(P<0.001)，导致运动神经被破坏且斑马鱼运动能力降低。该研究表明，斑

斑马鱼模型可用于研究暴露于纳米药物后,观测斑马鱼胚胎孵化率、发育周期、器官形体病变,从而识别纳米药物引发的发育延迟、各类致畸损伤,全面评估纳米药物对生物个体早期发育的潜在危害。

(3) 行为毒性评价:生物个体的行为状态是反映机体生理健康与神经功能的重要外在指标。纳米药物产生的隐性毒性会损伤生物神经与运动系统,引发行异常且难以通过常规生理检测发现。出生后 120 小时,斑马鱼幼鱼的神经系统基本发育成熟,出现自主游动,因此可通过观察幼鱼的运动行为评价纳米药物对机体的毒害程度。白艳等^[7]研究了不同粒径下,聚苯乙烯纳米塑料(Polystyrenenanoplastic, PSNP)对斑马鱼幼鱼行为的影响。其研究中使用针尖刺激斑马鱼,观察受到刺激后斑马鱼逃逸游动距离。结果显示,与空白对照组相比,暴露于 25nm 的 PSNP 中的斑马鱼逃逸游动距离从 $70.26 \pm 3.23 \text{ mm/s}$ 下降至 $54.29 \pm 3.80 \text{ mm/s}$ ($P < 0.01$)。而暴露于 80nm 的 PSNP 中,斑马鱼逃逸游动距离与空白对照组无显著性差异。其原因推测为大粒径的 PSNP 在斑马鱼体内累积量较少,尚未达到影响斑马鱼行为的程度。该研究表明,可利用斑马鱼运动行为规律清晰,监测游动轨迹、游动距离、应激反应等行为指标,来判断纳米药物的毒性效应。也可研究长期暴露下,纳米药物对生物个体行为功能的影响。

3 斑马鱼模型评价纳米药物靶向器官毒性的应用

(1) 心血管毒性评价:心血管系统是纳米药物进入机体后的主要作用靶区,易受到纳米材料的毒性损伤。纳米材料进入血液循环后,持续刺激血管与心脏组织,造成心率异常、血液循环紊乱、血管畸形等问题。斑马鱼心血管结构与人类相似,可用于毒性评价。徐诚等^[8]研究了氧化锌纳米粒对斑马鱼幼鱼心脏的影响。研究人员将出生后 72 小时斑马鱼暴露于 5mg/L 氧化锌纳米粒中,发现与空白对照组相比,斑马鱼心率降低 12.6% ($P < 0.01$),心肌细胞数量减少 15.5% ($P < 0.01$),并且与心脏发育相关的关键基因表达也在降低 ($P < 0.05$)。该研究提示,斑马鱼可用于观测药物作用下心率和心血管发育的动态变化,从而判断纳米药物对心血管系统的损伤程度与作用机制。

(2) 肝肾功能毒性评价:肝脏与肾脏是生物机体药物代谢与排泄的重要器官,也是纳米药物在机体内产生毒性积累的部位,引发肝细胞损伤、肾功能代谢紊乱等问题。斑马鱼肝肾器官发育成熟速度快,生理代谢机制与人体相似,可用于开展肝肾毒性检测。陈咏梅等^[9]研究了碳点中的主要成分 5-氧代-3,5-二氢噻唑-3,2-吡啶-3,7-二羧酸(TPA)和 5-氧代-3,5-二氢噻唑-3,2-吡啶-7-羧酸(TPCA)对斑马鱼的肝肾损伤。研究显示,TPA 能够影响肝脏发育,造成肝脏细胞凋亡,使肝脏变小。TPCA 的毒性比 TPA 小,会造成可逆性的肝变性。TPA 还会在肾脏积累,可能会对肾脏造成不良影响。该研究提示,随着碳点在医疗领域受到越来越多的重视,其潜在毒性也应进行深入

研究。

(3) 神经毒性评价:纳米颗粒能够穿透生物血脑屏障,对神经系统造成隐匿性的损伤。神经毒性具有潜伏期长、不可逆等特点,是纳米药物安全评价的重要部分。斑马鱼脑部神经结构完整,对药物毒性刺激敏感度较高,可用于评价纳米药物神经毒性。郭馨岳^[10]等研究了氧化铝纳米粒对斑马鱼神经发育的影响。结果显示,暴露于氧化锌纳米粒后,与神经发育有关的基因 $\alpha 1\text{-tubulin}$ 、 mbp 、 syn2a 表达显著下降,并且神经递质乙酰胆碱酯酶活性降低,表明氧化铝纳米粒能够产生神经毒性,造成斑马鱼神经发育障碍。

4 斑马鱼模型评价纳米药物微观分子毒性的应用

(1) 氧化应激毒性评价:氧化应激失衡是纳米药物引发机体毒性损伤的作用机制之一。纳米药物进入生物机体后,会扰乱细胞内部的氧化还原平衡,诱导活性氧物质过量生成,引发细胞凋亡与组织病变。斑马鱼模型可用于检测机体抗氧化系统的功能变化,明确氧化应激损伤的发生规律。黄涛等^[11]使用斑马鱼模型评价了氧化铝纳米粒对机体氧化应激水平的影响。与对照组相比,氧化铝纳米粒可导致斑马鱼超氧化物歧化酶水平降低,而乳酸脱氢酶显著升高,提示氧化铝纳米粒可造成氧化应激。该研究为利用斑马鱼模型分析纳米药物与氧化应激损伤的关联提供理论支撑。

(2) 免疫炎症毒性评价:纳米药物会激活机体的免疫系统,诱发持续性炎症反应,导致机体炎症因子紊乱。斑马鱼免疫系统与人类接近,可通过检测炎症因子表达,评价纳米药物的免疫毒性。周鑫等^[12]在另一项研究中探究了聚丙烯纳米塑料联合 2-乙基己基二苯基磷酸酯对斑马鱼免疫系统的毒性。结果显示,联合暴露下,斑马鱼体内促炎因子 IL-6、Tnf- α 、和 IL-1 β 的表达显著升高,同时抑制了抗炎因子的表达,促进细胞凋亡。

(3) 基因蛋白毒性评价:纳米药物可通过干扰机体基因转录与蛋白,造成功能蛋白表达异常。斑马鱼基因调控网络完善,蛋白表达体系稳定,可在分子层面开展毒性机制研究。陈昱等^[13]观察了氧化铈纳米粒对斑马鱼的蛋白表达影响。结果显示,氧化铈纳米粒可调高反映细胞凋亡水平的 cleaved Caspase-3 蛋白表达,且表达量的增加与氧化铈纳米粒浓度成正比,表明氧化铈纳米粒通过调节凋亡基因的表达对机体产生毒性作用。

5 斑马鱼模型在纳米药物安全评价中的局限与优化策略

(1) 物种差异性偏差:斑马鱼属于低等脊椎生物,与人类的物种进化层级存在差异,机体部分特异性代谢通路、免疫调控机制与人体存在细微区别。这种物种差异性会导致部分纳米药物的毒性响应程度、损伤靶点与人体实际反应存在偏差。部分在斑马鱼体内表现出的毒性效应,无法完全复刻人体的药物反应状态。单一依托斑马鱼模型获得的评价结果,存在一定

的局限性。无法完全精准预判纳米药物的人体临床毒性风险。需要结合其他生物模型进行互补验证,提升评价结果的精准度与可靠性。不同物种的细胞受体表达模式与物质转运能力存在区别,对各类纳米材料的摄取与代谢效率各不相同。部分特异性的机体调控机制差异,会造成毒性信号传导强弱不同,最终造成评价结果与人体真实反应出现错位,难以直接套用在临床用药风险预判工作中。

(2) 评价体系不规范:现阶段斑马鱼模型用于纳米药物安全评价尚未形成统一、标准化的实验体系。不同研究团队的实验饲养条件、药物暴露方式、检测时间节点与评价指标选取存在差异。同类纳米药物的毒性评价结果存在一定的差异性与偶然性,实验结果的通用性与可比性不足。缺乏统一的实验操作规范与毒性判定标准,制约了该模型的规范化应用。难以实现评价结果的行业通用与数据共享。阻碍了斑马鱼评价模型在纳米药物行业的标准化推广与落地应用。目前行业内未建立统一的实验质控标准与结果分级依据,各类实验变量缺乏统一管控。不同研究产出的实验数据无法相互印证与整合分析,不利于行业内搭建统一的纳米药物毒性数据库,极大限制了该模型的工业化应用价值。

(3) 多技术融合优化:针对斑马鱼模型现存的应用短板,可通过多学科技术融合的方式实现模型优化升级。将分子生物

学检测、影像学成像、生物信息学分析等技术与斑马鱼评价模型相结合,能够实现从宏观表型到微观分子的全方位毒性检测。多技术融合可以弥补单一观测方式的检测局限,提升毒性评价的精细化与精准度。能够系统解析纳米药物的毒理机制与作用规律。同时可推动评价流程的标准化、智能化发展。为构建规范化、系统化的纳米药物安全评价技术体系提供重要支撑。多学科交叉融合能够打破单一检测技术的评价局限,深挖纳米药物潜在的延迟毒性与累积毒性。可实现毒理数据的量化分析与智能研判,逐步补齐传统评价模式的短板,持续提升模型的稳定性与行业适用性。

6 结论

斑马鱼模型具有易于操作、基因同源性高等特点,而且幼鱼的透明特性更使其在评价纳米药物毒性方面具有独特优势,在临床前研究方面弥补了传统动物模型的不足。斑马鱼模型既可从死亡率、机体畸形、行为异常等宏观角度,也可从器官水平、分子水平等微观角度,多维度全面评估纳米药物潜在安全风险。现斑马鱼模型已成为纳米药物临床前研究的重要动物模型。当前该模型仍存在物种差异偏差、评价标准不统一等问题,一定程度上限制了评价结果的精准性与通用性。未来需要依托多技术融合手段,持续完善实验规范与评价体系,减小物种差异带来的评价误差。

参考文献:

- [1] 杨佳瑶,王雪梅,孙海龙,et al.斑马鱼肝损伤-肝纤维化-肝细胞癌模型的建立及中药干预作用研究进展[J].中草药,2026,57(02):749-66.
- [2] 林秋敏,赖宝色,钟佩云,et al.斑马鱼模型在生物医学研究中的应用[J].当代畜牧,2025,(08):61-5.
- [3] 张恒喜,施林燕,周旻忞,et al.3种益生菌对脂多糖诱导斑马鱼脓毒症模型的保护作用及机制探讨[J].广东药科大学学报,2025,41(06):41-9.
- [4] 黄科琳,罗德莹,刘兆基,et al.枸杞多糖对斑马鱼炎症模型炎症反应的作用研究[J].中国动物保健,2025,27(11):239-41.
- [5] 陈昱,舒凡,许迎春,et al.纳米氧化钨对斑马鱼胚胎发育的毒性效应[J].环境与健康杂志,2020,37(02):122-5+88.
- [6] 周鑫,万可维,倪安煜,et al.聚丙烯纳米塑料与有机磷阻燃剂联合暴露对斑马鱼发育和神经毒性的影响[J].中国环境科学,2024,44(11):6484-94.
- [7] 白艳,余皖娟,赵吉灿,et al.纳米塑料对斑马鱼幼鱼行为和能量代谢的影响[J].中国海洋大学学报(自然科学版),2025,55(06):32-9.
- [8] 徐诚,张春兰,邵文涛,et al.纳米氧化锌暴露对斑马鱼胚胎心脏发育的毒性效应和机制研究[J].中国药理学与毒理学杂志,2017,31(06):655-60.
- [9] 陈咏梅,魏巍,张瑗,et al.利用斑马鱼模型评价有机荧光发光物质的毒性[J].毒理学杂志,2025,39(06):404-11.
- [10] 郭馨岳,赵锦涛,高晓诚,et al.TREM2基因的敲低加重纳米氧化铝导致的神经发育障碍[J].生态毒理学报,2022,17(04):164-74.
- [11] 黄涛,王艳红,陈金,et al.自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤在纳米氧化铝致斑马鱼幼鱼早期神经毒性中的作用[J].生态毒理学报,2021,16(04):250-9.
- [12] 周鑫,万可维,倪安煜,et al.聚丙烯纳米塑料(PP-NPs)联合暴露促进有机磷阻燃剂EHDPP对斑马鱼幼鱼的发育和神经毒性[J].中国环境科学:1-12.
- [13] 陈昱,樊燕,舒凡,et al.纳米氧化铈对斑马鱼胚胎早期发育毒性[J].中国职业医学,2020,47(01):48-52.