

石墨烯纳米材料的生物安全性研究进展

马丽娟¹ 张明兴^{1,2} 李 斐¹ 吴惠丰¹ 赵建民¹

(1.中国科学院环境过程与生态修复重点实验室,中国科学院烟台海岸带研究所,山东 烟台 264003;

2.中国科学院大学,北京 100049)

摘要: 石墨烯纳米材料具有很多独特的理化性质,被广泛应用于能源、材料、环境和生物医学等领域。随着石墨烯材料的大规模生产和广泛应用,其不可避免地被排放到环境中,对生物体和环境存在着潜在的危害,因此石墨烯的生物安全问题受到广泛关注。虽然有很多报道指出石墨烯纳米材料具有相对良好的生物相容性,但仍有大量研究表明其具有一定的生物毒性。基于此,本文综述了近年来关于石墨烯纳米材料的环境行为及其生物毒性和联合毒性的研究进展,以期为评价石墨烯纳米材料的生物安全性提供依据。

关键词: 石墨烯; 生物毒性; 纳米材料; 生物安全性

中图分类号: X592 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-8020(2020)01-0060-11

石墨烯(graphene, G)是一种新型的碳纳米材料,由英国曼彻斯特大学的 Novoselov 教授和 Geim 教授于 2004 年首先使用微机械剥离法获得^[1]。石墨烯是由碳原子以 sp^2 杂化方式形成的稳定的二维蜂窝状晶体结构,是目前世界上已知最薄且强度最大的材料^[2-3]。石墨烯纳米材料在光学、电学、力学、化学等方面均具有独特且优异的性能^[4]。在能源科学、材料学、环境保护以及生物医学等领域均具有广阔的应用前景^[5-6]。

随着石墨烯纳米材料的大规模生产和广泛应用,将会产生很多含石墨烯纳米材料的垃圾,其将不可避免地排入环境中,进而在空气、水体、土壤中转移和积累,对生物体和人类具有潜在的威胁^[7-8]。石墨烯纳米材料的生物安全性问题已经受到了越来越多的关注。虽然有报道指出石墨烯纳米材料具有很好的生物相容性,但仍有大量研究表明石墨烯纳米材料存在着生物毒性^[9]。基于此,本文综述了近年来关于石墨烯生物安全性的研究工作,主要包括石墨烯纳米材料在环境中的迁移转化,及其细胞毒性、动物毒性、植物毒性、抗菌性和联合毒性,以期能够全面而充分地揭示石墨烯材料的生物安全性问题,从而为石墨烯的功能化和实际应用提供依据。

1 石墨烯纳米材料概述

石墨烯是各种形态石墨材料的母体,既可以卷曲形成零维的富勒烯和一维的碳纳米管,也可以堆叠形成三维的石墨^[10]。根据碳原子层数的不同,石墨烯可以分为单层石墨烯、双层石墨烯和多层石墨烯,多层石墨烯的碳原子层数一般不超过 10 层^[11]。石墨烯纳米材料包括石墨烯和氧化石墨烯(graphene oxide, GO)以及石墨烯的各种衍生物。石墨烯经氧化处理后在表面会产生大量含氧官能团使其性质更加活泼,这样的石墨烯称为氧化石墨烯,是一种重要的石墨烯衍生物。氧化石墨烯经还原处理后,还可以得到介于两者之间的还原型氧化石墨烯(reduced graphene oxide, rGO)。使用不同的官能团对石墨烯进行表面修饰,可以获得一系列石墨烯衍生物,这些衍生物可以表现出很多不同于石墨烯的独特性质。

作为一种新型的纳米材料,石墨烯在光学、电学、力学、化学等方面均具有独特且优异的性能。石墨烯的单层碳原子结构使其具有很高的比表面积(理论比表面积可达 $2630 \text{ m}^2/\text{g}$)和光学透射率(光吸收率只有 2.3%)以及优良的导电性能(电

收稿日期: 2019-10-17; 修回日期: 2019-12-02

基金项目: 中国科学院重点部署项目(KZZD-EW-14); 中国科学院战略性先导科技专项(A类)(XDA11020405)

第一作者简介: 马丽娟(1973—),女,陕西西安人,工程师,研究方向为生态毒理学。E-mail: ljma@yic.ac.cn

通信作者简介: 李斐(1982—),女,山东烟台人,副研究员,博士,研究方向为生态毒理学。E-mail: lfi@yic.ac.cn

荷迁移率最高可达 $2 \times 10^5 \text{ cm}^2 / (\text{V} \cdot \text{s})$ 和导热性能(热传导速率可达 $5000 \text{ W} / (\text{m} \cdot \text{K})$)^[4]. 同时其具有很高的强度和韧性,力学性能十分优异,杨氏模量可达 1.0 TPa ^[12]. 在化学方面,石墨烯也具有优异的性能,包括强疏水性、强化学稳定性、高通用性以及高可调性等^[13]. 此外,由于具有稳定的正六边形晶格结构,石墨烯还具有室温量子隧道效应和室温量子霍尔效应^[14]. 由于具有这些独特的性能,石墨烯纳米材料在能源科学、材料学、环境保护以及生物医学等领域均具有广阔的应用前景^[5].

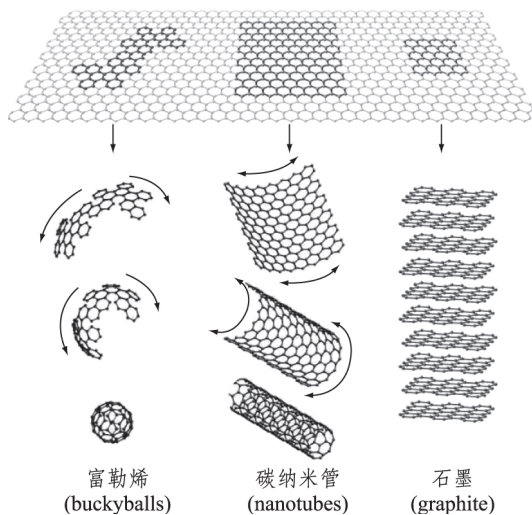


图 1 石墨烯为母体形成各种形态石墨材料的示意图^[2]
Fig.1 Mother of all graphitic forms^[2]

在能源领域,石墨烯由于比表面积较大、导电性能和力学性能优异,可以用于制作超级电容器和太阳能电池^[6]. 同时,石墨烯优异的电学性能和化学性能使其在电极材料和电池材料的制作中广泛应用,使用石墨烯改进锂离子电池的储电性能是当前研究的热门领域^[15]. 此外,石墨烯还可以作为催化剂用于燃料电池,以及作为吸附剂用于储氢材料的研制^[16].

在材料学领域,由于在光学、电学、力学、化学等方面的优异表现,石墨烯可以用于很多种材料的制作或改良,例如制作半导体器件、显示器、超高性能的芯片、高分子复合材料、导电涂料以及电池电极材料^[12,17]. 此外,石墨烯复合材料也是当前研究的热门领域.以石墨烯为基础的各种复合材料在不同方面对其性能进行了改良,因而具有更加广泛的应用前景^[18].

在环境领域,一方面石墨烯作为一种相对环

保的材料可以直接替代那些污染较重的材料,减少环境污染^[19]. 尤其是石墨烯作为新型材料在能源领域的应用,既可以提高能源的利用效率,又可以代替某些高污染的材料,对节能减排具有重要贡献^[20]. 同时,其在环境污染治理和检测方面也有重要应用.经过改性的石墨烯材料具有良好的吸附性能和催化性能,已被用于海水淡化和污水处理^[21-22].

在生物医学领域,由于具有超高的比表面积和表面活性,经过表面修饰的石墨烯可作为有效的药物载体进行药物输送,在提高载药量的同时实现靶向输送和药物的控释或缓释,从而提高疗效^[23]. 这在抗癌药物和基因治疗药物的靶向运输中具有很好地应用前景^[24]. 同时,石墨烯纳米材料具有明显的抗菌效果和良好的生物相容性,可用于抗菌材料的研制或作为抗菌物质的载体^[25-26]. 此外,稳定的化学性能和独特的光学性能使石墨烯在生物成像和疾病诊断方面也具有优异的表现^[27].

2 石墨烯纳米材料在环境中的迁移转化

随着生产工艺的改进,石墨烯纳米材料的生产成本正在逐渐降低,其使用规模因此也在不断扩大^[28]. 但是在生产、使用以及废旧材料的处理中会产生更多的含石墨烯纳米材料的垃圾,进而在空气、水体、土壤中转移和积累,对生物体和人类具有潜在的威胁^[7-8].

石墨烯纳米材料本身并没有挥发性,因此石墨烯材料主要是通过污水排放到水环境中,其次才是以粉尘的形式进入空气环境,进而通过水和空气进入土壤中.目前关于石墨烯在环境中迁移转化的研究也主要集中在其在水环境中的行为,其次是其在多孔介质的迁移行为,而关于其在空气中的行为还没有相关的研究^[29].

石墨烯纳米材料进入水环境后,其稳定性与自身性质密切相关,同时还会受到 pH 值、盐度、离子强度、离子类型类型以及水中其它物质等多种因素的影响^[30]. 石墨烯表面官能团的种类极大的影响其在水环境中的稳定性.纯石墨烯具有疏水性,在水中溶解性很低,且非常容易不可逆地聚集到一起;而 GO 由于表面具有含氧官能团,可以

在水中均匀分散并稳定存在^[31]. Chowdhury 等^[32]检测了水环境中 GO 纳米材料的胶体性质及稳定性, 结果表明离子强度和离子类型能够显著影响石墨烯在水中的稳定性; 在常见 pH 条件下(4.0~10.0), GO 能够稳定存在, 当 pH 值降到 2.0 以下时, 由于静电斥力减弱, GO 容易发生团聚. 此外, 水中其他物质的存在对石墨烯的稳定性也有很大影响, 例如, 石墨烯可以吸附水中的重金属离子, 在吸附过程中其自身的性质也会发生变化^[33]; 水中的溶解性有机质可以与石墨烯发生相互作用, 从而对其稳定性产生影响^[34].

多孔介质可以认为是一种理想的土壤环境, 目前直接研究石墨烯在土壤中的迁移行为比较困难, 所以很多研究都集中在石墨烯在多孔介质中的迁移行为, 以此来分析石墨烯在地下含水层中的迁移和归趋. 当石墨烯随水溶液进入多孔介质后, 会在截留、扩散和沉积等作用下附着在多孔介质中; 但当环境条件改变时石墨烯可能会重新悬浮进入水中^[35]. 石墨烯在多孔介质中的迁移主要受 pH、离子强度、主要离子的类型和湿度(含水率)等条件的影响^[36].

目前关于石墨烯环境行为的报道还相对较少, 为了更好地评价石墨烯的生态风险, 需要进一步研究其在环境中的迁移、转化和归趋等行为.

3 石墨烯纳米材料的生物安全性

石墨烯及衍生物进入环境后经过迁移转化后会对生物体和人类产生潜在的威胁. 同时, 石墨烯在生物医学领域广泛应用, 药物运输过程中可以直接进入人体内部, 对人体也存在着一定的安全隐患^[37]. 虽然石墨烯纳米材料具有相对良好的生物相容性, 但仍表现出一定的生物毒性, 因此石墨烯纳米材料对生物体和环境的影响受到了越来越多的关注^[9, 38].

3.1 石墨烯纳米材料的细胞毒性

细胞毒性是对污染物安全性进行筛选和评估的重要指标之一. 研究表明石墨烯纳米材料具有一定的细胞毒性, 毒性大小与其自身的理化性质和作用细胞的种类密切相关, 并表现出明显的浓度依赖性.

Liao 等^[39]使用人红细胞和皮肤成纤维细胞研究了石墨烯和 GO 的细胞毒性, 结果表明石墨烯和 GO 的毒性取决于暴露环境(是否发生聚集)和与细胞的相互作用模式(悬浮还是贴壁), 并且 GO 具有更明显的细胞毒性. Hu 等^[40]使用含有不同浓度胎牛血清的培养液对 A549 细胞进行培养并分别研究了 GO 对其的影响, 结果发现 GO 的细胞毒性具有明显的浓度依赖性, 并且 GO 纳米片对细胞膜的物理伤害是其产生细胞毒性的主要因素. Ma 等^[41]研究了不同尺寸大小的石墨烯对多种细胞的影响, 发现小尺寸的石墨烯更易进入细胞内部但产生的毒性相对较小, 而大尺寸的石墨烯则更倾向于结合到细胞膜表面并激活相关受体诱导炎症反应的产生. Xu 等^[42]使用多种官能团对 GO 进行了表面修饰, 并分别研究了它们对细胞的影响, 发现经过表面改性后的 GO 具有明显不同的细胞毒性, 未经修饰的 GO 可以破坏细胞膜的完整性并影响细胞膜的功能, 而使用聚丙烯酸修饰后的 GO 则具有非常良好的生物相容性.

关于石墨烯纳米材料产生细胞毒性的机制目前尚不十分明确, 但已有的研究表明产生氧化应激和炎症反应是其导致细胞死亡的主要机制. 石墨烯纳米材料具有很高的表面活性, 在细胞表面或内部聚集后会产生很多活性氧自由基(ROS), 这些 ROS 又进一步导致 DNA 断裂、细胞膜损伤以及线粒体功能失调^[52]. Qu 等^[44]也研究发现, GO 进入细胞内部并积累到一定的程度后会使细胞内 ROS 增加, 同时 GO 还能与细胞膜表面的 Toll 样受体 4(TLR4) 发生作用并激活 TLR4 信号通路, 从而引发炎症反应并导致细胞程序性死亡. 此外, GO 还会直接对细胞骨架产生破坏作用, 使细胞形态改变并影响细胞的正常功能.

3.2 石墨烯纳米材料的动物毒性

石墨烯纳米材料对动物也表现出了一定的毒性作用, 目前研究较多的是大鼠和小鼠等哺乳动物, 低等的原生动物和线虫动物以及斑马鱼等水生动物也有一定的研究. 石墨烯纳米材料对动物的毒性与其作用位置、作用方式、作用浓度密切相关, 同时也与其自身的尺寸大小、表面官能团种类等有直接关系.

表 1 石墨烯纳米材料的细胞毒性研究进展

Tab.1 Recent research of cytotoxicity of graphene nanomaterials

材料	细胞种类	尺寸/nm	浓度	毒性效应	文献
GO	人宫颈癌细胞	205.8 ,146.8 ,33.78	0~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	高浓度时可使细胞活力显著降低,且尺寸越大毒性越强	[43]
GO	小鼠巨噬细胞系 (J774A.1 和 RAW 264.7)	100~200	0~80 $\mu\text{g}/\text{mL}$	2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上细胞生长受到抑制; 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上细胞死亡率上升; 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上导致炎症和细胞死亡	[44]
GO	人外周血 T 淋巴细胞	230	0~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	>50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时可使细胞活力显著降低,并引起细胞膜损伤、氧化损伤和 DNA 损伤	[45]
丝素蛋白-氧化石墨烯	小鼠成纤维细胞 (L929)	—	0~1.0 wt%(GO)	≤ 1.0 wt% 时无明显细胞毒性	[46]
卤代石墨烯 (TRGO-Cl, TRGO-Br, TRGO-I)	人肺癌细胞 (A549)	依次为: 14.4 ,15.4 ,22.3	3. 125~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$	均表现出一定的细胞毒性,毒性大小依次为: TRGO-Cl > TRGO-Br>TRGO-I	[47]
石墨烯	人肝癌细胞 (HepG2)	80; 30	400 $\mu\text{g}/\text{mL}$	细胞活性显著降低 (80 nm: 14%; 30 nm: 29%)	[48]
GO GO-PEG	小鼠成纤维细胞 (L929)	—	0, 10, 25, 75, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	PEG 修饰可显著降低 GO 的细胞毒性,并减少对细胞黏附性的影响	[49]
石墨烯	小鼠巨噬细胞系 (J774A.1)	S-G(50~350) I-G(350~750) L-G(750~1300)	0~300 $\mu\text{g}/\text{mL}$	>20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 即可使细胞存活率显著降低; 尺寸越大毒性越强	[41]
GO rGO	人肝癌细胞 (HepG2)	平均尺寸均为 40 nm	0~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$	GO($EC_{20} = 10 \mu\text{g}/\text{mL}$; $EC_{50} = 81 \mu\text{g}/\text{mL}$) rGO($EC_{20} = 8 \mu\text{g}/\text{mL}$; $EC_{50} = 46 \mu\text{g}/\text{mL}$)	[50]
rGO rGO-PEG	大鼠脑内皮细胞	rGO: 342 \pm 23.5 rGO-PEG: 910 \pm 32.7	0~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	聚乙二醇(PEG) 修饰可显著降低 GO 的细胞毒性	[51]

注: 相关缩略词: GO: 氧化石墨烯; GO-X: 卤代石墨烯; GO-PEG: 聚乙二醇(PEG) 修饰氧化石墨烯; rGO: 还原型氧化石墨烯.

Ma-Hock 等^[53]通过口鼻吸入暴露的方式研究了包括石墨烯在内的多种碳基纳米材料对雄性大鼠的吸入毒性,结果表明石墨烯经吸入方式暴露后对雄性大鼠没有明显的影响.同样, Kim 等^[54]使用鼻吸入系统研究了石墨烯对大鼠的吸入毒性,发现石墨烯的吸入毒性很低,经鼻吸入石墨烯对大鼠几乎没有影响. Sasidharan 等^[55]使用静脉注射的方法研究了少层石墨烯(few-layer graphene, FLG) 及其羧基化(FLG-COOH) 和聚乙二醇化(FLG-PEG) 的衍生物对小白鼠的急性毒性和慢性毒性,发现短期暴露时 FLG 和 FLG-COOH 会对小白鼠的肝肾功能产生一定的影响,但长期暴露时三者均未表现出明显的毒性作用.

Mao 等^[56]使用¹⁴C 对石墨烯进行放射性标记,然后研究了经口灌胃和气管滴注两种作用方式下石墨烯在小鼠体内的分布情况和对小鼠身体的影响.结果表明,石墨烯经口服灌胃后几乎不会被肠道吸收,而气管滴注后石墨烯可以通过气血屏障进入血液循环,并且能引起短暂的肺部效应,但在一段时间后会排出体外,不会引发长期效应. Duch 等^[57]研究了石墨烯及 GO 对小鼠的肺部毒性,结果表明石墨烯氧化后对小鼠的肺部毒性显著增强,石墨烯表面含氧官能团的增加使其性质发生了很大改变.

上述研究表明石墨烯对哺乳动物的毒性较低,且主要表现为较低的急性毒性; GO 的对哺乳

动物的肺毒性比石墨烯更高,且经过表面修饰可以避免 GO 的毒性作用.此外,石墨烯材料的尺寸大小也是影响其毒性高低的一大因素^[58].除了哺乳动物外,石墨烯对原生动物和水生动物的毒性作用也有一定的研究^[59-61].Zhao 等^[62]使用秀丽隐杆线虫作为研究对象,发现 GO 对秀丽隐杆线

虫有明显的生殖毒性,可以使其性腺发育受损.Chen 等^[63]研究了 GO 对斑马鱼的急性毒性、氧化应激和免疫毒性,结果表明 GO 对斑马鱼无明显急性毒性,但可以导致斑马鱼产生氧化应激和免疫毒性.

表 2 石墨烯纳米材料动物毒性研究进展

Tab.2 Recent research on the toxicity of graphene nanomaterials

材料	动物	尺寸	浓度	毒性效应	文献
石墨烯 GO	小鼠	150~200 nm	吸入; 50 $\mu\text{g}/\text{只}$	石墨烯经氧化处理后毒性显著增强	[57]
石墨烯	小鼠	60~590 nm	0~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$	口服无影响; 气管滴注能引起短暂的肺部效应	[56]
石墨烯	雄性大鼠	0.1~1.0 μm	空气暴露: 0.5, 2.5, 10 mg/m^3	无显著影响	[53]
石墨烯 GO G-PEG	小鼠	100~200 nm	20 mg/kg	短期暴露 G-PEG 无毒, 但石墨烯和 GO 对小鼠有影响; 长期暴露均无影响	[55]
GO GO-PEG	小鼠	201 \pm 9 nm 272 \pm 11 nm	0~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	GO 对小鼠有一定的毒性; 聚乙二醇(PEG)修饰可显著降低 GO 对小鼠的毒性	[42]
石墨烯 GO rGO	鸡胚胎	0.4~10 μm 0.1~10 μm 0.1~1.5 μm	50, 500, 5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	三种石墨烯均可以导致鸡胚存活率降低	[64]
GO	原生动物小眼虫	1~10 μm	0.5~5 mg/L	96 hEC ₅₀ : 3.76 \pm 0.74 mg/L ; 2.5 mg/L 即有显著影响	[61]
石墨烯	大型水蚤	0.3~2.0 μm	0~250 $\mu\text{g}/\text{L}$	石墨烯可以在水蚤体内积累, 停止暴露后可被清除	[60]
GO	秀丽隐杆线虫	357 \pm 82 nm	0~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	氧化应激; DNA 损伤	[62]
石墨烯	秀丽隐杆线虫	~ 60 nm	0, 100, 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$	基本无毒	[65]

注: 相关缩略词见表 1.

3.3 石墨烯纳米材料对陆生植物和藻类的毒性

目前关于石墨烯纳米材料对陆生植物和藻类毒性的研究相对较少,但已有的研究表明其对陆生植物和藻类有一定的毒性^[66-67].

石墨烯对陆生植物毒性的研究主要集中在种子萌发、根的生长吸收以及茎的运输和转化等方面.Begum 等^[68]从根和芽的生长、生物量、形状、细胞死亡和活性氧水平等方面研究了石墨烯对多种蔬菜的毒性作用,结果表明石墨烯浓度较高时能够显著抑制植物的生长和生物量的增加,并且表现出浓度依赖性的 ROS 增加和细胞死亡.同时,不同种类的植物以及植物的不同部位在石墨

烯作用后均具有不同的反应.Zhao^[69]研究了 GO 对拟南芥的生物安全性,发现 GO 对拟南芥种子萌发、种子发育、幼苗根的生长和开花时间等均无显著影响.上述研究说明石墨烯纳米材料对植物的毒性作用可能与氧化应激有关,但详细机制有待于进一步的研究.

Nogueira 等^[70]从活性氧(ROS)、膜损伤和叶绿素含量等方面研究了 GO 对绿藻 *Raphidocelis subcapitata* 的作用,结果表明 GO 可以导致绿藻细胞 ROS 的升高和膜的损伤,并且石墨烯积聚还会影响绿藻的采光效率.Ouyang 等^[71]研究了 GO 对单细胞小球藻(*Chlorella vulgaris*)的毒性作用,发现 GO 可以积聚到藻类细胞表面,显著降低细胞

膜的通透性,并且可以造成一定程度的氧化应激,造成藻类细胞的损伤.以上研究表明,石墨烯类纳米材料对藻类的毒性也主要是通过活性氧的增加而导致的氧化应激反应,同时石墨烯积聚产生的遮蔽效应也会对藻类的生长产生影响^[72].

3.4 石墨烯纳米材料的抗菌性

石墨烯纳米材料对细胞、动物或植物的毒性

相对较低,且经过表面修饰之后可以表现出良好的生物相容性,但石墨烯作用于微生物时却具有很好的抗菌效果.Hu 等^[25]最先报道了 GO 和 rGO 的抗菌活性,发现这种以石墨烯为基础的纳米材料可以有效地抑制大肠杆菌的生长,同时表现出最小的细胞毒性;使用石墨烯悬浮液通过简单的真空过滤获得的石墨烯纸片也具有很好的抗菌效果.

表 3 石墨烯纳米材料抗菌性研究进展

Tab.3 Recent research on antibacterial properties of graphene nanomaterials

材料	研究对象	尺寸	浓度	毒性效应	文献
GO rGO	金黄色葡萄球菌; 大肠杆菌	—	沉积在不锈钢衬底上	均表现出现在的抗菌作用; rGO 抗菌效果强于 GO	[73]
GO rGO	大肠杆菌	0.31± 0.20 μm 2.75± 1.18 μm	0~160 μg/mL	rGO 抗菌效果强于 GO; 尺寸越大抗菌效果越好	[74—75]
GO rGO	大肠杆菌	GO: 0.479 μm rGO: 2.9 μm	0、25、50、75、100、125、150 μg/mL	GO 和 rGO 均具有优良的抗菌性能; 能够引起氧化应激和 DNA 损伤	[77]
GO rGO	大肠杆菌	—	0.5 mg/mL	GO 抗菌活性较低; rGO 抗菌活性比 GO 强	[78]
GO-PEG-PHGC	金黄色葡萄球菌; 大肠杆菌	—	0~4 mg/mL	GO-PEG-PHGC 细菌毒性比 GO、GO-PEG、GO-PHGC 单独作用强	[79]
ZnO 石墨烯 复合材料	大肠杆菌	—	0~240 μg/mL	>60 时即具有显著的抑菌效果	[80]
GO	恶臭假单胞菌	—	0~1.0 mg/mL	GO 可以强烈抑制恶臭假单胞菌的生长	[76]
GO	大肠杆菌; 耻垢分枝杆菌; 金黄色葡萄球菌	1.1~2.0 μm	—	GO 具有优良的抗菌性能; 可以引起细菌的细胞膜损伤	[81]
GO	大肠杆菌 JM109 菌株	—	25、75 μg/mL	GO 能够使得细菌的生长速度更快,光密度更高	[82]

注: 相关缩略词见表 1.

关于石墨烯纳米材料抗菌性的研究主要集中在两个方面.一方面是关于石墨烯纳米材料抗菌性能的研究,以及相应抗菌材料的制备.Akhavan 等^[73]将石墨烯材料沉积在不锈钢衬底上制成氧化石墨烯纳米壁(GONWs)和还原型氧化石墨烯纳米壁(RGNWs),然后检测了两者对多种细菌的毒性作用,发现 GONWs 和 RGNWs 均可以依靠锋利的边缘结构直接损伤细菌细胞膜,导致细胞质外流,从而使细菌失活,并且 RGNWs 抗菌活性更强;两者对革兰氏阳性的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的毒性作用比革兰氏阴性的大肠杆菌(*Escherichia coli*)更强.Liu 等^[74]研究了各种

碳纳米材料的抗菌性能,发现包括石墨烯在内的碳纳米材料均具有一定的抗菌活性,这种抗菌活性主要是通过膜损伤和氧化应激产生的.Liu 等^[75]还发现尺寸大小对 GO 抗菌活性有显著影响,尺寸较大的 GO 具有更加明显的抗菌活性.Combarros 等^[76]研究表明 GO 能破坏恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)的细胞膜的完整性,并可以强烈抑制其生长,0.05 mg/mL 的 GO 即可使其最大生长量降低 30%.虽然多数研究表明石墨烯纳米材料具有明显的抗菌性能,但是部分研究者通过研究发现 GO 不具备抗菌/抑菌特性,Das 等将 GO 放置在预先接种细菌的培养皿的中心时,

没有形成生长抑制区^[83]. Ruiz 等的研究也发现 GO 不但对细菌没有抗菌性,反而会通过增强细菌的附着、增殖和生物膜形成来促进细菌生长促进细菌的生长^[82].

另一方面是关于石墨烯复合材料抗菌性的研究,目前研究较多的有石墨烯纳米银复合材料和石墨烯氧化锌复合材料^[84]. Qin 等^[85]制备了氧化石墨烯纳米银复合材料(GO-AgNPs),并使用大肠杆菌(*E. coli*)研究了其抑菌效果,结果表明,氧化石墨烯复合材料对大肠杆菌有较强的抑菌效果,且其卓越的抑菌效果是通过氧化石墨烯纳米银材料的协同作用来完成的. Duan 等^[80]通过水热反应制备了氧化锌-石墨烯纳米复合材料(ZnO@graphene),并以大肠杆菌(*E. coli*)为实验菌种研究了复合材料的抑菌性能,结果表明复合材料在 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时可以完全抑制大肠杆菌的生长,是一种效果显著的新型抑菌材料.

上述研究表明,石墨烯纳米材料对细菌具有优良的抗菌效果,其抗菌机制主要是通过直接破坏细胞膜和产生活性氧两种途径实现的.

3.5 石墨烯纳米材料的联合毒性

石墨烯纳米材料具有很大的比表面积,因此表现出优良的吸附性能,同时由于其具有独特的表面性质,所以石墨烯类纳米材料在进入环境中后很容易与环境介质和生物发生相互作用,对环境中的重金属污染物或有机污染物产生吸附作用^[86]. 石墨烯类纳米材料与环境其它污染物相互作用时,很可能会通过其较强的吸附能力对环境有毒、有害物质产生富集作用,进而会对这些污染物的迁移、转化和归趋等产生影响,同时影响它们的毒性^[8]. 因此,研究石墨烯的环境行为及其对环境污染物的影响,同时研究石墨烯与其它环境污染物的联合毒性作用,对于石墨烯的环境生态风险评估具有重要意义. 但是,目前关于石墨烯类纳米材料的环境行为和其联合毒性的研究还非常少.

Guo 等^[87]研究表明,GO 可以吸附废水中的重金属和染料,而且具有很高的饱和吸附容量. 石墨烯材料在对水中重金属和天然有机质(NOM)等物质的吸附过程中就会对它们产生富集作用,此时其毒性大小就取决于石墨烯是否会进入生物体内. 由于表面基团的多样性,不同的石墨烯材料具有不同的表面性质,含氧官能团较少的还原型

石墨烯比较容易相互积聚而发生沉淀作用;而含氧官能团较多时则可以在水中稳定存在很长时间,从而有机会带着富集的污染物进入生物体内. Tang 等^[88]研究了 GO 与 Cd 对铜绿微囊藻(*Microcystis aeruginosa*)的联合毒性,结果表明 GO 对藻类没有显著影响,但低浓度的 GO 却可以显著增强 Cd 的毒性,而当 GO 浓度高于 5 mg/L 时则对 Cd 的毒性几乎没有影响. 通过扫描和透射电子显微镜观察发现,GO 很容易吸附 Cd^{2+} 并进入藻类细胞. 常海伟^[89]研究了石墨烯对多氯联苯(PCBs)的吸附性能及两者对玉米幼苗的联合毒性,发现石墨烯对 PCBs 有很好的吸附效果,而石墨烯存在时玉米幼苗更易吸收 PCBs,但吸收后主要集中在根部,很少向上部运输.

综上所述,石墨烯纳米材料进入环境后很容易与环境中的各种污染物发生相互作用^[90-91],产生复合污染,但目前关于石墨烯与其他污染物之间联合毒理效应的研究还相对较少,有待于进一步的深入研究.

4 总结与展望

本文总结了近年来关于石墨烯纳米材料生物安全性的研究. 石墨烯及其衍生物等纳米材料具有相对良好的生物相容性,在生物医学领域具有很大的应用价值;但石墨烯材料对动物及其细胞和其他生物体都具有一定的生物毒性,毒性的大小与石墨烯材料的形状、尺寸大小、表面官能团等本身的性质和使用剂量直接相关. 通过对石墨烯材料进行表面改性,可以显著降低其生物毒性,从而可以更加安全地将其应用在生物医学等领域. 此外,石墨烯纳米材料具有优良的抗菌性能,在医疗涂料和包装等方面具有广阔的应用前景.

虽然关于石墨烯纳米材料的生物安全性问题已经有了很多的研究,但由于其制备方法多样且结构复杂,形状、尺寸大小、表面官能团和电荷等性质均对其生物安全性有重要影响,因此不能简单地总结归纳出准确的结论,仍需要进行综合而全面的研究. 石墨烯纳米材料具有很多优良的理化性质,具有广阔的应用前景^[92-93],深入研究其与生物体之间的相互作用机制可以更加全面的了解其生物安全性问题,这对于石墨烯的功能化和实际应用具有重要意义.

参考文献:

- [1] NOVOSELOV K S ,GEIM A K ,MOROZOV S V ,et al. Electric Field Effect in Atomically Thin Carbon Films [J].*Science* 2004 ,306(5696) : 666-669.
- [2] GEIM A K ,NOVOSELOV K S.The rise of graphene [J].*Nature Materials* 2007 ,6: 183-191.
- [3] GEIM A K.Graphene: status and prospects [J].*Science* , 2009 ,324: 1530-1534.
- [4] ZHU Y ,MURALI S ,CAI W ,et al.Graphene and Graphene Oxide: Synthesis ,Properties ,and Applications [J].*Advanced Materials* 2010 ,22(35) : 3906-3924.
- [5] JANEGITZ B C ,SILVA T A ,WONG A ,et al.The application of graphene for in vitro and in vivo electrochemical biosensing [J].*Biosensors and Bioelectronics* 2017 ,89(Pt 1) : 224-233.
- [6] KUOK F ,LIAO C ,WAN T ,et al.Atmospheric pressure plasma jet processed reduced graphene oxides for supercapacitor application [J]. *Journal of Alloys and Compounds* 2017 ,692: 558-562.
- [7] 任文杰 ,滕应.石墨烯的环境行为及其对环境中污染物迁移归趋的影响 [J].*应用生态学报* ,2014(9) : 2723-2732.
- [8] ZHAO J ,WANG Z ,WHITE J C ,et al.Graphene in the aquatic environment: adsorption , dispersion , toxicity and transformation [J]. *Environmental Science and Technology* 2014 ,48(17) : 9995-10009.
- [9] OU L ,SONG B ,LIANG H ,et al.Toxicity of graphene-family nanoparticles: a general review of the origins and mechanisms [J].*Particle and Fibre Toxicology* ,2016 , 13(57) .
- [10] NOVOSELOV K S ,GEIM A K ,MOROZOV S V ,et al. Two - dimensional gas of massless Dirac fermions in graphene [J].*Nature* 2005 ,438: 197-200.
- [11] PARTOENS B ,PEETERS F M. From graphene to graphite: Electronic structure around the K point [J]. *Physical Review B* 2006 ,74(7) : 75404.
- [12] WANG H ,MAIYALAGAN T ,WANG X.Review on recent progress in nitrogen -doped graphene: synthesis , characterization ,and its potential applications [J]. *American Chemical Society Catalysis* 2012 ,2(5) : 781-794.
- [13] KUILA T ,BOSE S ,MISHRA A K ,et al.Chemical functionalization of graphene and its applications [J]. *Progress in Materials Science* 2012 ,57(7) : 1061-1105.
- [14] 贾子龙.石墨烯的研究进展及展望 [J].*化工技术与开发* 2016(3) : 29-32.
- [15] 俞会根 ,赵亮 ,盛军.石墨烯及其复合材料在锂离子电池中的应用 [J].*电源技术* 2014(6) : 1155-1158.
- [16] 徐驰 ,朱和国.石墨烯的制备及其在能源方面的应用研究进展 [J].*材料科学与工程学报* ,2016(2) : 326-332.
- [17] SANDERS S ,CABRERO-VILATELA A ,KIDAMBI P R ,et al.Engineering high charge transfer n-doping of graphene electrodes and its application to organic electronics [J].*Nanoscale* 2015 ,7(30) : 13135-13142.
- [18] 杨文彬 ,张丽 ,刘菁伟 ,等.石墨烯复合材料的制备及应用研究进展 [J].*材料工程* 2015(3) : 91-97.
- [19] PERREAULT F ,DE FARIA A F ,ELIMELECH M.Environmental applications of graphene-based nanomaterials [J]. *Chemical Society Reviews* ,2015 ,44(16) : 5861-5896.
- [20] NAJAFABADI A T.Emerging applications of graphene and its derivatives in carbon capture and conversion: Current status and future prospects [J].*Renewable and Sustainable Energy Reviews* 2015 ,41: 1515-1545.
- [21] 崇羽.石墨烯及其衍生物与生物环境的相互作用及其应用 [D].苏州: 苏州大学 2016.
- [22] HU X ,MU L ,WEN J ,et al.Immobilized smart RNA on graphene oxide nanosheets to specifically recognize and adsorb trace peptide toxins in drinking water [J]. *Journal of Hazardous Materials* ,2012 ,213/214: 387-392.
- [23] 刘凤珍 ,范增杰 ,王金清.石墨烯类材料的制备及其在生物医学领域的应用 [J].*中国材料进展* ,2015 (Z1) : 589-594.
- [24] YANG K ,FENG L ,SHI X ,et al.Nano-graphene in biomedicine: theranostic applications [J]. *Chemical Society Reviews* 2013 ,42(2) : 530-547.
- [25] HU W ,PENG C ,LUO W ,et al.Graphene-Based Antibacterial Paper [J]. *ACS Nano* ,2010 ,4(7) : 4317-4323.
- [26] AZNAR-CERVANTES S ,MARTINEZ J G ,BERNABEU-ESCLAPEZ A ,et al.Fabrication of electrospun silk fibroin scaffolds coated with graphene oxide and reduced graphene for applications in biomedicine [J].*Bioelectrochemistry* 2016 ,108: 36-45.
- [27] WU L ,WANG J ,YIN M ,et al.Reduced graphene oxide upconversion nanoparticle hybrid for electrochemiluminescent sensing of a prognostic indicator in early-stage cancer [J].*Small* 2014 ,10(2) : 330-336.
- [28] CHEN Y Y ,MI Y M ,RUAN Q C ,et al.Progress on preparation of graphene and its application [J].*Bulletin of the Chinese Ceramic Society Volume* 2015 ,34(3) : 755-763.
- [29] 吕小慧 ,陈白杨 ,朱小山.氧化石墨烯的水环境行为及其生物毒性 [J].*中国环境科学* .2016(11) : 3348

- 3359.
- [30] HU X ,ZHOU M ,ZHOU Q. Ambient water and visible-light irradiation drive changes in graphene morphology , structure , surface chemistry , aggregation , and toxicity [J]. Environmental Science and Technology ,2015 ,49 (6) : 3410-3418.
- [31] LI D ,MÜLLER M B ,GILJE S ,et al. Processable aqueous dispersions of graphene nanosheets [J]. Nature Nanotechnology ,2008 ,3(2) : 101-105.
- [32] CHOWDHURY I ,DUCH M C ,MANSUKHANI N D ,et al. Colloidal properties and stability of graphene oxide nanomaterials in the aquatic environment [J]. Environmental Science and Technology ,2013 ,47(12) : 6288-6296.
- [33] HUANG G ,GUO H ,ZHAO J ,et al. Effect of co-existing kaolinite and goethite on the aggregation of graphene oxide in the aquatic environment [J]. Water Research ,2016 ,102: 313-320.
- [34] LANPHERE J D ,LUTH C J ,WALKER S L. Effects of solution chemistry on the transport of graphene oxide in saturated porous media [J]. Environmental Science and Technology ,2013 ,47(9) : 4255-4261.
- [35] FERIANCIKOVA L ,XU S. Deposition and remobilization of graphene oxide within saturated sand packs [J]. Journal of Hazardous Materials ,2012 ,235/236: 194-200.
- [36] LIU L ,GAO B ,WU L ,et al. Deposition and transport of graphene oxide in saturated and unsaturated porous media [J]. Chemical Engineering Journal ,2013 ,229: 444-449.
- [37] FENG L ,LIU Z. Graphene in biomedicine: opportunities and challenges [J]. Nanomedicine ,2011 ,6(2) : 317-324.
- [38] GUO X Q ,MEI N. Assessment of the toxic potential of graphene family nanomaterials [J]. Journal of Food and Drug Analysis ,2014 ,22(1) : 105-115.
- [39] LIAO K ,LIN Y ,MACOSKO C W ,et al. Cytotoxicity of graphene oxide and graphene in human erythrocytes and skin fibroblasts [J]. Acs Applied Materials and Interfaces ,2011 ,3(7) : 2607-2615.
- [40] HU W ,PENG C ,LÜ M ,et al. Protein Corona-Mediated Mitigation of Cytotoxicity of Graphene Oxide [J]. Acs Nano ,2011 ,5(5) : 3693-3700.
- [41] MA J ,LIU R ,WANG X ,et al. Crucial Role of Lateral Size for Graphene Oxide in Activating Macrophages and Stimulating Pro-inflammatory Responses in Cells and Animals [J]. Acs Nano ,2015 ,9(10) : 10498-10515.
- [42] XU M ,ZHU J ,WANG F ,et al. Improved *in vitro* and *in vivo* biocompatibility of graphene oxide through surface modification: poly (acrylic acid) -functionalization is superior to pegylation [J]. Acs Nano ,2016 ,10(3) : 3267-3281.
- [43] ZHANG H ,PENG C ,YANG J ,et al. Uniform ultrasmall graphene oxide nanosheets with low cytotoxicity and high cellular uptake [J]. Acs Applied Materials and Interfaces ,2013 ,5(5) : 1761-1767.
- [44] QU G ,LIU S ,ZHANG S ,et al. Graphene oxide induces toll-like receptor 4 (TLR4) -dependent necrosis in macrophages [J]. Acs Nano ,2013 ,7(7) : 5732-5745.
- [45] DING Z ,ZHANG Z ,MA H ,et al. *In vitro* hemocompatibility and toxic mechanism of graphene oxide on human peripheral blood t lymphocytes and serum albumin [J]. Acs Applied Materials and Interfaces ,2014 ,6(22) : 19797-19807.
- [46] 关淑英 ,武峰 ,赵彬. MTT 法检测氧化石墨烯的细胞毒性 [J]. 中国现代医生 ,2014(17) : 18-20.
- [47] TEO W Z ,CHNG E L ,SOFER Z ,et al. Cytotoxicity of halogenated graphenes [J]. Nanoscale ,2014 ,6(2) : 1173.
- [48] YOON O J ,KIM I ,SOHN I Y ,et al. Toxicity of graphene nanoflakes evaluated by cell-based electrochemical impedance biosensing [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A ,2014.
- [49] 徐宏杨 ,范敏敏 ,张志荣 ,等. 氧化石墨烯 PEG 化后对 L929 细胞毒性的影响 [J]. 华西药学杂志 ,2015 (4) : 425-427.
- [50] CHATTERJEE N ,EOM H ,CHOI J. A systems toxicology approach to the surface functionality control of graphene-cell interactions [J]. Biomaterials ,2014 ,35(4) : 1109-1127.
- [51] PADILHA MENDONCA M C ,SOARES E S ,DE JESUS M B ,et al. PEGylation of reduced graphene oxide induces toxicity in cells of the blood-brain barrier: an *in vitro* and *in vivo* study [J]. Molecular Pharmaceutics ,2016 ,13(11) : 3913-3924.
- [52] JAROSZ A ,SKODA M ,DUDEK I ,et al. Oxidative stress and mitochondrial activation as the main mechanisms underlying graphene toxicity against human cancer cells [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity ,2016 ,2016(5851035) : 14.
- [53] MA-HOCK L ,STRAUSS V ,TREUMANN S ,et al. Comparative inhalation toxicity of multi-wall carbon nanotubes ,graphene ,graphite nanoplatelets and low surface carbon black [J]. Particle and Fibre Toxicology ,2013 ,10: 23.
- [54] KIM J K ,SHIN J H ,LEE J S ,et al. 28-Day inhalation toxicity of graphene nanoplatelets in Sprague-Dawley

- rats [J]. *Nanotoxicology* 2016, 10(7): 891–901.
- [55] SASIDHARAN A, SWAROOP S, KODURI C K, et al. Comparative *in vivo* toxicity, organ biodistribution and immune response of pristine, carboxylated and PEGylated few-layer graphene sheets in Swiss albino mice: A three month study [J]. *Carbon*, 2015, 95: 511–524.
- [56] MAO L, HU M, PAN B, et al. Biodistribution and toxicity of radio-labeled few layer graphene in mice after intratracheal instillation [J]. *Particle and Fibre Toxicology* 2016, 13(7).
- [57] DUCH M C, BUDINGER G R S, LIANG Y T, et al. Minimizing oxidation and stable nanoscale dispersion improves the biocompatibility of graphene in the lung [J]. *Nano Letters* 2011, 11(12): 5201–5207.
- [58] LIU J, YANG S, WANG H, et al. Effect of size and dose on the biodistribution of graphene oxide in mice [J]. *Nanomedicine* 2012, 7(12): 1801–1812.
- [59] MA K, ZHANG S, YE B, et al. A new view of graphene oxide biosafety in a water environment using an eatable fish as a model [J]. *Rsc Advances* 2016, 6(35): 29619–29623.
- [60] GUO X K, DONG S, PETERSEN E J, et al. Biological uptake and depuration of radio-labeled graphene by daphnia magna [J]. *Environmental Science and Technology* 2013, 47(21): 12524–12531.
- [61] HU C, WANG Q, ZHAO H, et al. Ecotoxicological effects of graphene oxide on the protozoan *Euglena gracilis* [J]. *Chemosphere* 2015, 128: 184–190.
- [62] ZHAO Y, WU Q, WANG D. An epigenetic signal encoded protection mechanism is activated by graphene oxide to inhibit its induced reproductive toxicity in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Biomaterials* 2016, 79: 15–24.
- [63] CHEN M, YIN J, LIANG Y, et al. Oxidative stress and immunotoxicity induced by graphene oxide in zebrafish [J]. *Aquatic Toxicology* 2016, 174: 54–60.
- [64] SZMIDT M, SAWOSZ E, URBANSKA K, et al. Toxicity of different forms of graphene in a chicken embryo model [J]. *Environmental Science and Pollution Research* 2016, 23(19): 19940–19948.
- [65] ZANNI E, DE BELLIS G, BRACCIALE M P, et al. Graphite nanoplatelets and *Caenorhabditis elegans*: Insights from an *in vivo* model [J]. *Nano Letters* 2012, 12(6): 2740–2744.
- [66] 张鹏. 石墨烯对植物的毒性效应及机制研究 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2015.
- [67] 曹雪松. 石墨烯材料对淡水藻(蛋白核小球藻)的毒性 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2015.
- [68] BEGUM P, KHATIARI R, FUGETSU B. Graphene phytotoxicity in the seedling stage of cabbage, tomato, red spinach and lettuce [J]. *Carbon*, 2011, 49(12): 3907–3919.
- [69] ZHAO S, WANG Q, ZHAO Y, et al. Toxicity and translocation of graphene oxide in *Arabidopsis thaliana* [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2015, 39(1): 145–156.
- [70] NOGUEIRA P F M, NAKABAYASHI D, ZUCOLOTTO V. The effects of graphene oxide on green algae *Raphidocelis subcapitata* [J]. *Aquatic Toxicology* 2015, 166: 29–35.
- [71] OUYANG S, HU X, ZHOU Q. Envelopment-internalization synergistic effects and metabolic mechanisms of graphene oxide on single-cell *Chlorella vulgaris* are dependent on the nanomaterial particle size [J]. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2015, 7(32): 18104–18112.
- [72] HU X, LU K, MU L, et al. Interactions between graphene oxide and plant cells: Regulation of cell morphology, uptake, organelle damage, oxidative effects and metabolic disorders [J]. *Carbon* 2014, 80: 665–676.
- [73] AKHAVAN O, GHADERI E. Toxicity of graphene and graphene oxide nanowalls against bacteria [J]. *ACS Nano* 2010, 4(10): 5731–5736.
- [74] LIU S, ZENG T H, HOFMANN M, et al. Antibacterial activity of graphite, graphite oxide, graphene oxide, and reduced graphene oxide: Membrane and oxidative stress [J]. *ACS Nano* 2011, 5(9): 6971–6980.
- [75] LIU S, HU M, ZENG T H, et al. Lateral dimension-dependent antibacterial activity of graphene oxide sheets [J]. *Langmuir* 2012, 28(33): 12364–12372.
- [76] COMBARROS R G, COLLADO S, DÍAZ M. Toxicity of graphene oxide on growth and metabolism of *Pseudomonas putida* [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2016, 310: 246–252.
- [77] GURUNATHAN S, HAN J W, DAYEM A A, et al. Antibacterial activity of dithiothreitol reduced graphene oxide [J]. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 2013, 19(4): 1280–1288.
- [78] DUTTA T, SARKAR R, PAKHIRA B, et al. ROS generation by reduced graphene oxide (rGO) induced by visible light showing antibacterial activity: comparison with graphene oxide (GO) [J]. *Rsc Advances* 2015, 5(98): 80192–80195.
- [79] LI P, SUN S, DONG A, et al. Developing of a novel antibacterial agent by functionalization of graphene oxide with guanidine polymer with enhanced antibacterial activity

- [J]. *Applied Surface Science* 2015, 355: 446–452.
- [80] DUAN H, YANG L, ZHOU Z, et al. Antibacterial activity and cytotoxicity of ZnO@ graphene nanocomposites [J]. *Environmental Chemistry*, 2016, 35(7): 1468–1473.
- [81] ZOU F, ZHOU H, JEONG D Y, et al. Wrinkled Surface-Mediated Antibacterial Activity of Graphene Oxide Nanosheets [J]. *Acs Applied Materials and Interfaces*, 2017, 9(2): 1343–1351.
- [82] RUIZ O N, FERNANDO K A S, WANG B, et al. Graphene oxide: A nonspecific enhancer of cellular growth [J]. *ACS Nano* 2011, 5(10): 8100–8107.
- [83] DAS M R, SARMA R K, SAIKIA R, et al. Synthesis of silver nanoparticles in an aqueous suspension of graphene oxide sheets and its antimicrobial activity [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011, 83(1): 16–22.
- [84] AHMAD A, QURESHI A S, LI L, et al. Antibacterial activity of graphene supported FeAg bimetallic nanocomposites [J]. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 2016, 143: 490–498.
- [85] QIN J, JIANG L, YANG C, et al. Preparation of graphene oxide-silver nanoparticles and its antibacterial activity [J]. *Environmental Chemistry*, 2016, 35(3): 445–450.
- [86] 杜佳媛, 魏永鹏, 刘菲菲, 等. 氧化石墨烯对环境污染物的吸附行为及吸附机理 [J]. *地球科学进展*, 2016(11): 1125–1136.
- [87] GUO Y, DENG J, ZHU J, et al. Removal of mercury (II) and methylene blue from a wastewater environment with magnetic graphene oxide: adsorption kinetics, isotherms and mechanism [J]. *Rsc Advances*, 2016, 6(86): 82523–82536.
- [88] TANG Y, TIAN J, LI S, et al. Combined effects of graphene oxide and Cd on the photosynthetic capacity and survival of *Microcystis aeruginosa* [J]. *Science of the Total Environment* 2015, 532: 154–161.
- [89] 常海伟. 石墨烯吸附多氯联苯及其对植物毒性的影响研究 [D]. 贵州: 贵州大学, 2016.
- [90] LI X, MU L, HU X. Integrating proteomics, metabolomics and typical analysis to investigate the uptake and oxidative stress of graphene oxide and polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. *Environmental Science: Nano*, 2018, 5(1): 115–129.
- [91] MENG X, LI F, WANG X, et al. Combinatorial immune and stress response, cytoskeleton and signal transduction effects of graphene and triphenyl phosphate (TPP) in mussel *Mytilus galloprovincialis* [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2019, 378: 120778.
- [92] LIU Z, ZHANG H, EREDIA M, et al. Water-Dispersed High-Quality Graphene: A Green Solution for Efficient Energy Storage Applications [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(8): 9431–9441.
- [93] LIU Z, WANG J, JIA X, et al. Graphene armored with a crystal carbon shell for ultrahigh-performance potassium ion batteries and aluminum batteries [J]. *ACS Nano* 2019, 13(9): 10631–10642.

Research Progress in Biological Safety of Graphene Nanomaterials

MA Lijuan¹, ZHANG Mingxing^{1,2}, LI Fei¹, WU Huifeng¹, ZHAO Jianmin¹

(1. Key Laboratory of Coastal Environmental Processes and Ecological Remediation of Chinese Academy of Sciences,

Yantai Institute of Coastal Zone Research, Chinese Academy of Sciences, Yantai 264003, China)

(2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Graphene nanomaterials have many unique physical and chemical properties, which have been widely used in the fields of energy, materials, environment and biomedicine. As the production and application increased, graphene will be inevitably released to the environment, resulting in the risks of ecological environment and human health, so the problems of graphene's biological toxicity have attracted wide attention. Although many reports indicate that graphene nanomaterials are safe for organisms, there are still a lot of studies have shown that it has a certain degree of biological toxicity. In this paper, the recent advances in the environmental behavior, biological toxicity and joint toxicity of graphene nanomaterials were reviewed. The review can further evaluate the biological safety of graphene nanomaterials.

Keywords: graphene; biological toxicity; nanomaterials; biological safety

(责任编辑 刘军深)