

DOI:10.7524/AJE.1673-5897.20180321001

李雅轩, 门彬, 何怡, 等. 纳米材料与环境污染物的复合毒性[J]. 生态毒理学报, 2018, 13(6): 61-68

Li Y X, Men B, He Y, et al. The combined toxicity of nanomaterial and environmental pollutants [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2018, 13(6): 61-68 (in Chinese)

## 纳米材料与环境污染物的复合毒性

李雅轩<sup>1,2</sup>, 门彬<sup>1,#</sup>, 何怡<sup>1</sup>, 刘美琪<sup>1</sup>, 王东升<sup>1,\*</sup>

1. 中国科学院生态环境研究中心, 北京 100085

2. 中国科学院大学, 北京 100049

收稿日期: 2018-03-21 录用日期: 2018-05-11

**摘要:** 纳米材料因其独特的物理化学性质, 不仅其自身具有毒性, 还会与共存污染物相互作用, 影响彼此的迁移转化和毒性效应。文中总结了纳米复合污染毒性的研究方法, 并介绍了几种纳米材料(碳纳米材料、金属氧化物、量子点和零价金属)与重金属或有机物复合时造成的生物毒性, 包括不同层次毒性指标响应(生物整体、生物积累、大分子水平)和毒性机制的探讨, 展望了纳米复合污染毒性领域今后的发展方向和亟待研究的重要问题。

**关键词:** 纳米材料; 生物毒性; 复合效应

文章编号: 1673-5897(2018)6-061-08 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

## The Combined Toxicity of Nanomaterial and Environmental Pollutants

Li Yaxuan<sup>1,2</sup>, Men Bin<sup>1,#</sup>, He Yi<sup>1</sup>, Liu Meiqi<sup>1</sup>, Wang Dongsheng<sup>1,\*</sup>

1. Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085, China

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

Received 21 March 2018 accepted 11 May 2018

**Abstract:** Nanomaterial possesses unique physical and chemical properties, which leads to its inherent toxicity and interaction with co-existed pollutants, thus altering each others' transportation and toxic effects. This review summarised the research method of combined toxicity of nanomaterial. Additionally, the combined toxicity of nanomaterial (carbon nanomaterial, metal oxide, quantum dot and zero-valent metal) with heavy metals or organic pollutants were introduced, including different levels of biomarkers, such as entire body, bioaccumulation and biomacromolecule, as well as toxicity mechanism. Moreover, the future development direction and important problems in the field of nanomaterial combined toxicity are prospected.

**Keywords:** nanomaterial; biotoxicity; combined effects

### 1 纳米材料的排放和毒性 (The emission and toxicity of nanomaterial)

纳米材料是指任何一维几何尺寸为纳米尺度(1

~100 nm)的材料, 种类包括碳质纳米材料、零价金属纳米材料、纳米级金属氧化物、量子点和纳米聚合物<sup>[1]</sup>。随着纳米技术高速发展, 纳米材料在开发和

基金项目: 国家自然科学基金(21677156)

作者简介: 李雅轩(1989-), 女, 博士, 研究方向为纳米材料复合生物毒性, E-mail: nakea@foxmail.com

\* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: wgds@rcees.ac.cn

# 共同通讯作者 (Co-corresponding author), E-mail: binmen@rcees.ac.cn

应用过程中,将通过水(直接排放和污水处理厂出水)、土壤(直接排放和径流及水厂剩余污泥)和大气(直接排放和焚烧纳米产品)等途径大量进入自然环境<sup>[1]</sup>。因具有独特而优异的性质(如尺寸小、比表面积大、表面活性高等),纳米材料在生物医学和环境污染治理等诸多领域应用前景广阔,同时纳米材料也具有异于同类常规材料的环境风险<sup>[3]</sup>。纳米材料潜在的环境、健康与安全问题已受到广泛关注,大量研究表明纳米材料在生物个体、组织、细胞和分子水平均会产生毒性,例如:引起生物死亡、发育毒性、器官损伤、生物大分子活性异常、DNA损伤等。

除了自身具有毒性,由于纳米材料比表面积大、表面疏水性强,对环境中的污染物有很强的吸附能力,其与环境污染物的相互作用可能会改变彼此的物理化学性质以及在环境中的迁移转化,产生较二

者独立存在时更复杂的生物效应。因此,研究纳米材料与环境污染物复合污染的环境风险和生态效应,是完善纳米材料安全评价体系的重要环节。

## 2 纳米材料复合毒性的研究方法 (The research method of nanomaterial combined toxicity)

根据污染物的毒性机制选择相应的生化指标,在纳米材料的复合暴露条件下检测这些指标与污染物单独暴露时的区别,是纳米复合污染生物毒性的重要研究方法。本文结合已有纳米材料复合毒性的技术路线和实验方法,对研究思路进行了总结。

生物毒性实验中首先选择适合的生物体进行暴露,受试体的种类主要包括细菌、细胞、植物、无脊椎动物、哺乳动物等。不同受试体决定了复合暴露的方法,主要包括培养介质染毒、填喂、注射等。

表1 纳米材料复合污染常用生物指标

Table 1 Common biomarkers used for combined toxicity of nanomaterial research

指标类型 Biomarkers	研究内容 Research contents	技术举例 Examples of measurement
生物积累水平 Bioaccumulation	金属纳米材料 Metal nanomaterials	同位素标记;毛细管电泳与电感耦合等离子体质谱在线联用(CE-ICP-MS)等 Isotopic labeling, Capillary electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry (CE-ICP-MS), et al.
	碳纳米材料 Carbon nanomaterials	同位素标记;场流分离法(FFF);近红外荧光光谱(NISF)等 Isotopic labeling, Field flow fractionation (FFF), Near infrared fluorescence spectrum (NIFS), et al.
	重金属污染物 Heavy metal pollutant	电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)等 Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), et al.
	有机污染物 Organic pollutant	超高效液相色谱质谱(UPLC-MS)等 Ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry, et al.
	个体死亡率 Mortality rate	细胞凋亡;个体死亡等 Apoptosis, Mortality, et al.
生物个体活性 Bioactivity	生殖毒性 Reproduction toxicity	生殖周期;生殖率等 Reproductive cycle, Reproduction rate, et al.
	发育毒性 Developmental toxicity	体长/体重;畸形率;器官病变;运动能力等 Body length/Body weight, Malformation rate, Pathological change in organ, Locomotion, et al.
	氧化应激 Oxidative stress	活性氧(ROS);超氧化物歧化酶(SOD);过氧化氢酶(CAT);谷胱甘肽(GSH)等 Reactive oxygen species (ROS), Superoxide dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathione (GSH), et al.
生物大分子水平 Biomacromolecule	雌激素效应 Estrogenic effect	生殖腺指数 <sup>[14]</sup> ;卵黄蛋白原 <sup>[15]</sup> ;雌二醇/睾酮等 <sup>[16]</sup> Gonadosomatic index <sup>[14]</sup> , Vitellogenin <sup>[15]</sup> , Estradiol/Testosterone <sup>[16]</sup> , et al.
	神经毒性 Neurotoxicity	甲状腺激素;胆碱酯酶等 Thyroid hormones, Cholinesterase, et al.
	免疫毒性 Immunotoxicity	肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;白细胞介素1 <sup>[17]</sup> 等 Tumor necrosis factor- $\alpha$ , Interleukin-1 <sup>[17]</sup> , et al.
	遗传毒性 Genotoxicity	DNA损伤;基因表达水平等 DNA damage, Gene expression level, et al.

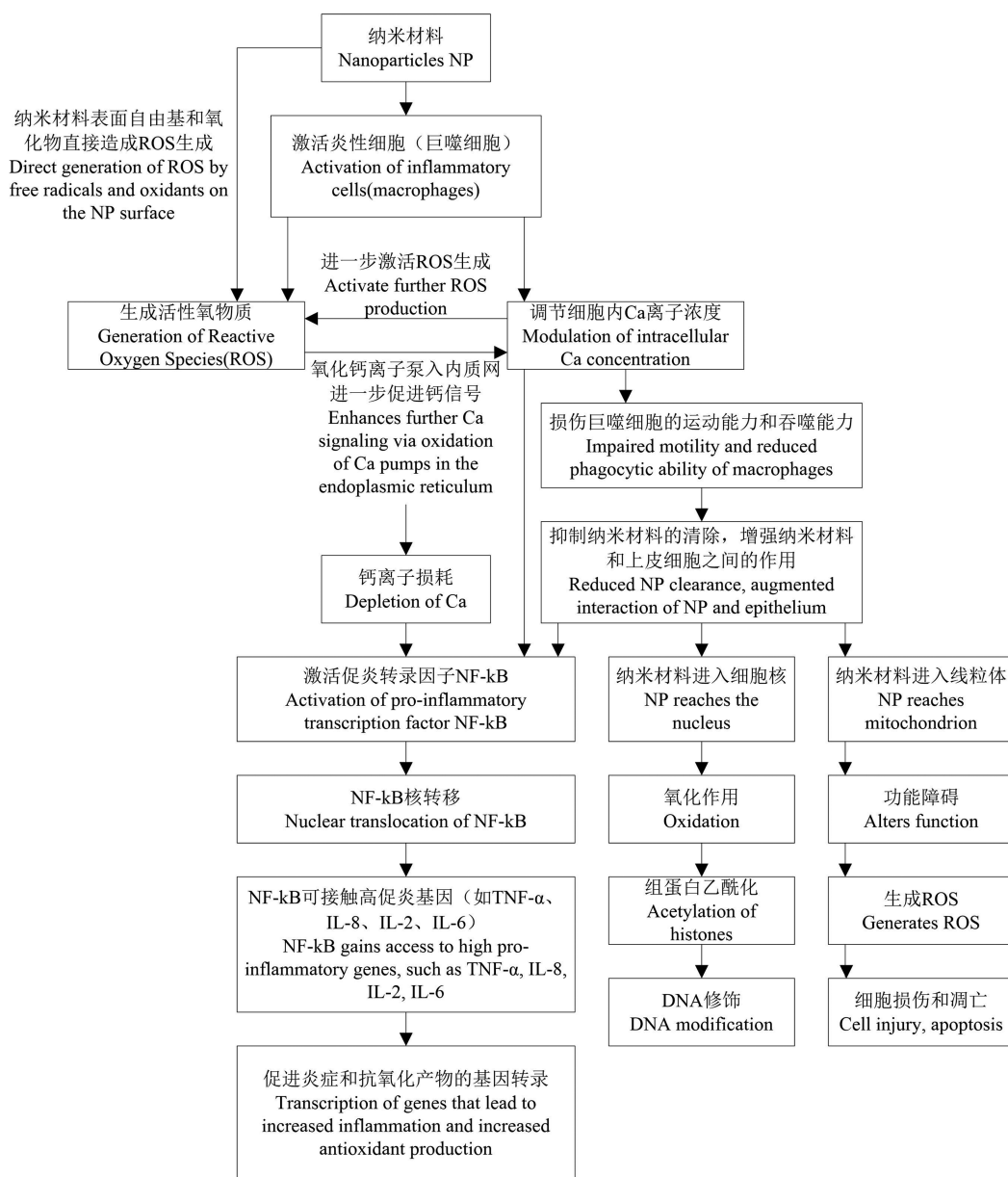


图 1 纳米材料细胞毒性指标之间的联系<sup>[21]</sup>

Fig. 1 The relationship between cytotoxic biomarkers of nanomaterials<sup>[21]</sup>

根据不同的研究目的和污染物的毒性机制,要选择有代表性和效应相对明确的生物指标,这涉及到生物积累水平、生物个体活性、生物大分子水平。总结纳米材料复合毒性研究中采用的生物指标列于表 1,并且添加了几种毒性研究常用的指标以及先进的表征技术方法。从纳米材料迁移的角度检测其在生物体内的分布,是研究纳米材料影响污染物生物积累和毒性的基础方法之一,这需要先进有效的定性和定量的表征方法。最近发展了一种在复杂介质中鉴定与表征金属纳米材料尺寸的方法,其技术是采用毛细管电泳与电感耦合等离子体质谱在线联

用(CE-ICP-MS)<sup>[10]</sup>。测定生物体内碳纳米材料的方法也有新的研究进展,场流分离法(FFF)可用于分离碳纳米管和生物大分子<sup>[11]</sup>,近红外荧光光谱(NISF)利用单壁碳纳米管(SWCNT)的半导体特性实现浓度检测<sup>[12]</sup>,并且可用于活体观测 SWCNT 在生物体内的分布<sup>[13]</sup>。

不同层次生物指标之间是相互联系的,例如图 1 中列出了纳米材料可能的细胞毒性机制,各指标之间存在着逻辑关系,因此在选择生物指标时要考虑其指向性和毒性机制的相关性,才能形成一套完整的毒理研究思路。

研究纳米材料的复合毒性必然涉及到复合毒性和单独毒性的对比,除了通过各项生物指标响应的程度对比外,还可以采用综合生物指数法(integrated biomarker response, IBR),对不同类型的生物指标进行归一化和分值计算,通过分值对比,评价不同暴露条件的综合胁迫程度的高低<sup>[18]</sup>。此外,判断纳米材料与污染物共存时的毒性机制是加和、拮抗或协同作用也是十分必要的,配合适当的实验设计,相加指数法<sup>[19]</sup>和毒性单位图解法<sup>[20]</sup>等都是广泛应用的计算判断方法。

需要注意的是,生物在积累污染物的同时还可能排出,并且具有一定的环境适应和自我修复能力。有些生物损伤是不可逆转的,也有些损伤能够在一定程度上获得修复,因此在评估污染物的生物毒性时,应当把生物自我修复功能纳入考察因素,检测净化阶段的生物指标,从而避免低估毒性水平<sup>[22]</sup>。

### 3 纳米材料与水环境污染物的复合毒性研究进展 (Research progress of combined toxicity of nanomaterial and aquatic pollutants)

近年来,关于纳米材料与环境污染物复合毒性的研究受到广泛的关注。大多数研究集中在纳米材料与重金属或有机污染物复合后对水生生物(如藻类、软体动物、鱼类等)的毒性效应,也有研究以细胞、微生物、哺乳动物为受试生物,毒性终点主要为污染物生物积累、生物活性、代谢水平和基因水平等。

#### 3.1 纳米材料影响污染物生物积累

严格来讲污染物的生物积累并不是生物毒性反应,而是生物效应的一种表现,但生物积累与生物毒性指标之间存在相关性,这使得众多研究都以生物积累作为一项毒性研究基础。纳米材料影响污染物的生物积累,主要是通过其强大的吸附作用实现的,纳米材料富集与之共存的污染物,从而增强或抑制污染物的生物可利用性。

有些研究表明纳米材料增加了重金属在生物体内的累积,例如在铜离子(Cu)溶液中加入表面修饰的单壁碳纳米管(LPC-SWCNTs)使得Cu在大型蚤中的累积浓度升高,这可能是由于大型蚤捕食了结合Cu的LPC-SWCNTs<sup>[23]</sup>。检测暴露于纳米二氧化钛-砷(TiO<sub>2</sub>-As(V))复合体系中的鲤鱼发现了类似的结果,TiO<sub>2</sub>能够显著促进鲤鱼内脏器官中As(V)的累积,并且进一步推测出,在TiO<sub>2</sub>进入鲤鱼体内后,吸附在TiO<sub>2</sub>上的As(V)可能被释放后再吸收,或者

随TiO<sub>2</sub>的吸收被携带进入器官中<sup>[24]</sup>。这些结果都说明对于特定的生物和暴露条件,有些纳米材料会通过生物的捕食过程进入体内,因此它能作为重金属的载体,促进重金属的生物积累。

与有机污染物共同暴露时,纳米材料对其生物利用性造成的影响可能是促进作用或者抑制作用。富勒烯(C<sub>60</sub>)能够吸附水溶液中的菲和五氯苯酚,海藻和大型蚤暴露实验中,这种吸附作用分别增强和降低了菲和五氯苯酚的生物可利用性,进而检测生物存活率时,C<sub>60</sub>的加入增强了菲对海藻和大型蚤的毒性,却抑制了五氯苯酚的毒性,这说明纳米材料与不同有机污染物相互作用时,会产生不同的生物效应。还有研究表明C<sub>60</sub>会降低有机氯农药在水溶液中自由溶解态的分布,但同时C<sub>60</sub>富集污染物后被青鳉鱼吸收,从而对疏水性高或低的物质产生了降低或增高生物累积的效应,这进一步说明了有机物的性质差异会导致纳米材料对其生物累积效应产生不同的影响。受试体对纳米材料的生物可利用性也是影响复合生物效应的因素之一,例如:雌二醇的细胞暴露实验中,单壁碳纳米管(SWCNT)的吸附固持作用降低了雌二醇的生物可利用性,而SWCNT能携带菲进入青鳉鱼体内,并在体内释放菲促进其在鱼体内的积累<sup>[28]</sup>。多壁碳纳米管(MWCNT)会促进五氯酚在鲤鱼中的积累<sup>[29]</sup>,而纳米TiO<sub>2</sub>可能通过促进五氯苯酚转化为四氯氢醌,从而降低了五氯苯酚在斑马鱼幼体中的积累量,这说明纳米材料与有机污染物之间的相互作用也是污染物生物积累的影响因素。总之,纳米材料能够影响有机物生物累积效应,其影响因素包括有机物的性质、纳米材料的生物可利用性以及纳米材料与有机物的相互作用等。

多数学者在研究纳米材料复合污染时会选择纳米材料与一种污染物复合的两项体系,也有研究会关注纳米材料同时与2种物质复合的情况,例如纳米材料与天然有机质(NOM)同时共存时对重金属的生物毒性效应造成的影响。有研究表明纳米TiO<sub>2</sub>-腐殖酸共存时会降低镉离子(Cd)在斑马鱼体内的累积速率,但纳米TiO<sub>2</sub>或腐殖酸分别与Cd复合时会提高其累积速率;此外,纳米TiO<sub>2</sub>-腐殖酸与Cd复合时Cd的平衡积累量与腐殖酸单独复合相似,但低于纳米TiO<sub>2</sub>单独复合时的积累量。此外纳米TiO<sub>2</sub>-NOM的复合体系会促进Cu在大型蚤中的积累,进而导致其体内活性氧物质(ROS)的增加,以及死亡率的上升<sup>[32]</sup>。



污染物的性质、纳米材料的生物有效性及二者之间的相互作用等因素都会影响污染物的生物可利用性,不同受试生物和暴露条件也会导致各研究结果之间存在差异,从而得出纳米材料可能促进或抑制污染物生物积累的结论。而生物累积是生物毒性表现的指标之一,也是复合污染生物毒性研究的基础,其毒性机制需要通过更深层次的研究,为制定规范和安全提供管理提供更详细的根据。

### 3.2 纳米材料影响分子水平毒性指标对污染物的响应

为了深入探索纳米材料的复合毒性机制,揭示复合毒性效应的本质,很多学者利用检测生物分子水平指标作为评价方法,其中主要包括酶类、激素等蛋白质大分子的水平及RNA的表达水平等。

纳米材料的复合污染增强污染物各项生物指标响应时,可能存在2种情况:第一,纳米材料本身对生物不具有明显的毒性,但其能促进污染物生物积累或通过其他机制,增强污染物对生物毒性效应;第二,纳米材料与污染物对同一生物指标有相似的影响,二者的共存对特定的毒性效应产生了放大的作用。

一些污染物对生物存在特定的毒性作用,纳米材料与之复合后可能使该毒性作用增强,其作用机制包括促进污染物积累、抑制解毒过程、影响基因表达等。例如,在实验条件下,纳米TiO<sub>2</sub>对斑马鱼卵没有明显的毒性作用,但纳米TiO<sub>2</sub>会增强BDE-209的生物毒性,这种效应不仅体现在BDE-209生物积累的增强,还涉及到干扰甲状腺激素水平及相关基因表达、神经发育相关蛋白水平和基因表达以及孵化后运动行为方面。类似地,在纳米TiO<sub>2</sub>安全暴露浓度条件下的情况还有:增加了Cu在大型蚤内的积累量,并且纳米TiO<sub>2</sub>与Cu存在竞争机制,从而抑制了金属硫蛋白的解毒作用<sup>[34]</sup>;促进了双酚A在斑马鱼中的积累,进而增强了双酚A的雌激素干扰效应和生殖毒性<sup>[35]</sup>。纳米TiO<sub>2</sub>与铅离子(Pb)复合暴露时,会增强Pb对斑马鱼幼鱼的毒性,主要表现在增强Pb的积累、甲状腺激素及相关基因表达和神经系统的干扰。纳米ZnO与全氟辛烷磺酸类物质复合暴露斑马鱼时,发现与二者单独暴露相比,复合暴露对斑马鱼甲状腺激素量及其相关基因表达水平造成了更严重的干扰作用<sup>[37]</sup>。

大多数污染物和纳米材料对生物体存在相同的刺激作用,许多研究会通过检测一些普适指标(如氧

化应激、DNA损伤等),对比复合暴露和单独暴露对生物造成的胁迫作用,从而评估复合暴露的生物毒性。例如,纳米材料本身具备降低细胞活性<sup>[38]</sup>、引起氧化应激<sup>[39]</sup>和DNA损伤<sup>[40]</sup>,重金属、多溴联苯、有机氯等污染物也存在类似的毒性作用,因此纳米材料与污染物复合作用于生物体时,可能会增强这些共有毒性。C<sub>60</sub>能促进苯并芘在斑马鱼肝细胞中的积累,并且复合暴露显著降低了细胞活性以及损害了II期酶谷胱甘肽巯基转移酶(GST)的解毒响应。羟基MWCNT促进了Cd在金鱼肝中的积累,并且复合暴露造成了更严重的氧化应激效应,其中包括抑制抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的活性,降低谷胱甘肽(GSH)的水平以及增强了脂质过氧化程度<sup>[45]</sup>。SWCNT虽然抑制了全氟辛烷磺酸类物质在斑马鱼内脏器官中的积累,但复合暴露却增强了氧化应激响应,增加ROS水平,抑制抗氧化酶SOD和CAT以及乙酰胆碱酯酶(AChE)活性<sup>[46]</sup>。纳米SiO<sub>2</sub>促进了有机汞对人肺上皮细胞(A549)造成的损伤,复合暴露增加了ROS的产生,抑制了抗氧化酶SOD和GPx活性,这些更严重的氧化应激反应最终导致了更强的脂质过氧化反应、DNA损伤和细胞凋亡。

### 3.3 共存物质影响纳米材料自身毒性

纳米材料能够影响共存物质的生物积累和生物毒性,此外有些物质与纳米材料共存时会影响纳米材料自身的毒性。NOM虽然不是环境污染物,但也具有危害生态环境和人类健康的性质,例如NOM在水厂消毒过程中会被氯化生成致癌物<sup>[48]</sup>,并且腐殖酸会络合饮用水中的微量金属元素,破坏人体的吸收<sup>[49]</sup>。NOM可能与纳米材料结合后产生一种“面具效应”,造成纳米材料表面性质的改变,从而影响其生物毒性效应<sup>[50]</sup>。

与地表水和污水处理厂出水中NOM共存时,NOM吸附在量子点(quantum dots)表面从而形成一层外壳,阻碍了大型蚤对量子点的生物积累,缓解了量子点的生物毒性,且这种作用随NOM疏水性上升而增强<sup>[51]</sup>。培养细菌暴露于纳米Ag时,培养基内加入腐殖酸会使毒性缓解,可能是因为腐殖酸结合纳米Ag后在其表面形成了一层物理屏障,或者表面的静电斥力阻止了纳米Ag与细菌的接触<sup>[52]</sup>。同样因为静电斥力,聚合电解质和天然有机质富集在纳米零价铁上,会减少纳米零价铁与大肠杆菌的接触,从而降低了其生物毒性作用<sup>[53]</sup>;而纳米零价铁

在原位修复的应用中,天然有机质虽然减缓了纳米零价铁的生物毒性,有利于修复的生物作用过程,但却降低了纳米零价铁对目标污染物的降解效果。

基于以上研究,污染物吸附在纳米材料表面改变了纳米材料的表面性质,从而阻碍了纳米材料与生物体的接触,最终影响了纳米材料的生物效应。而这种作用在纳米材料的应用过程中表现为2个方面:生物毒性的降低,减轻环境危害;降低生物修复或杀菌效果,影响使用价值。纳米材料是人类生产生活过程中的双刃剑,要根据实际需要恰当地选择与其他物质复合的过程,避免危害生态环境,发挥纳米材料利于人类发展的价值。

这些纳米复合污染生物毒性的研究成果表明,纳米材料会与其他污染物发生相互作用从而影响其环境效应,多体现在纳米材料对污染物的吸附作用改变了污染物的环境分布、生物有效性及生物毒性;此外,纳米材料表面结合共存物质可能改变纳米材料的表面性质而影响其环境行为。

#### 4 结语 (Conclusion)

目前为止,对于纳米材料自身的毒性以及与其他污染物的复合毒性已有了很多研究,但这些成果的毒性指示终点多数集中在生物积累层面以及氧化应激等基础生化指标,对特定的生物毒性(如神经毒性、生殖毒性和遗传毒性等)研究较少,缺乏深层的毒理研究,对于准确评价复合污染的环境风险尚显不足。综合考虑纳米材料的理化性质、污染物的性质、环境条件参数和生物习性,探讨纳米材料与污染物之间的相互作用,结合典型的生物指标,是准确评估纳米复合污染的环境风险,以及预防纳米材料产生潜在毒性的基础。而只有在掌握了纳米复合污染毒性的综合信息时,才能制定有效的措施,确保纳米技术安全高效的使用。

**通讯作者简介:**王东升(1970-),男,博士,研究员,研究方向为环境水质学、混凝科学与技术。

**共同通讯作者:**门彬(1983-),女,博士,助理研究员,研究方向为微界面水质化学、沉积物界面过程、重金属污染过程与控制。

#### 参考文献 (References):

[1] Klaine S J, Alvarez P J J, Batley G E, et al. Nanomaterials in the environment: Behavior, fate, bioavailability, and effects [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2008, 27(9): 1825-1851

- [2] Keller A A, Lazareva A. Predicted releases of engineered nanomaterials: From global to regional to local [J]. *Environmental Science & Technology Letters*, 2014, 1(1): 65-70
- [3] Kahru A, Dubourguier H-C. From ecotoxicology to nanotoxicology [J]. *Toxicology*, 2010, 269(2): 105-119
- [4] Zhu X, Zhu L, Li Y, et al. Developmental toxicity in zebrafish (*Danio rerio*) embryos after exposure to manufactured nanomaterials: Buckminsterfullerene aggregates (nC<sub>60</sub>) and fullerol [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2007, 26(5): 976-979
- [5] Hao L, Wang Z, Xing B. Effect of sub-acute exposure to TiO<sub>2</sub> nanoparticles on oxidative stress and histopathological changes in juvenile carp (*Cyprinus carpio*) [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2009, 21(10): 1459-1466
- [6] Li H, Zhou Q, Wu Y, et al. Effects of waterborne nanosilver on medaka (*Oryzias latipes*): Antioxidant enzymatic activity, lipid peroxidation and histopathology [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2009, 72(3): 684-692
- [7] Zhu X, Wang J, Zhang X, et al. The impact of ZnO nanoparticle aggregates on the embryonic development of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Nanotechnology*, 2009, 20(19): 195103
- [8] Rehn B, Seiler F, Rehn S, et al. Investigations on the inflammatory and genotoxic lung effects of two types of titanium dioxide: Untreated and surface treated [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2003, 189(2): 84-95
- [9] Zhu X, Zhu L, Lang Y, et al. Oxidative stress and growth inhibition in the freshwater fish *Carassius auratus* induced by chronic exposure to sublethal fullerene aggregates [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2008, 27(9): 1979-1985
- [10] Liu L, He B, Liu Q, et al. Identification and accurate size characterization of nanoparticles in complex media [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, 53(52): 14476-14479
- [11] von der Kammer F, Ferguson P L, Holden P A, et al. Analysis of engineered nanomaterials in complex matrices (environment and biota): General considerations and conceptual case studies [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2012, 31(1): 32-49
- [12] O'Connell M J, Bachilo S M, Huffman C B, et al. Band gap fluorescence from individual single-walled carbon nanotubes [J]. *Science*, 2002, 297(5581): 593-596
- [13] Bisesi Jr J H, Merten J, Liu K, et al. Tracking and quantification of single-walled carbon nanotubes in fish using near infrared fluorescence [J]. *Environmental Science &*

- Technology, 2014, 48(3): 1973-1983
- [14] Zhang X, Zha J, Li W, et al. Effects of 2,4-dichlorophenol on the expression of vitellogenin and estrogen receptor genes and physiology impairments in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) [J]. Environmental Toxicology, 2008, 23(6): 694-701
- [15] Dorsey W C, Tchounwou P B. Pentachlorophenol-induced cytotoxic, mitogenic, and endocrine-disrupting activities in channel catfish, *Ictalurus punctatus* [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2004, 1(2): 90-99
- [16] Ma Y, Han J, Guo Y, et al. Disruption of endocrine function in *in vitro* H295R cell-based and in *in vivo* assay in zebrafish by 2,4-dichlorophenol [J]. Aquatic Toxicology, 2012, 106: 173-181
- [17] Chen X, Yao G, Hou Y. Pentachlorophenol reduces B lymphocyte function through proinflammatory cytokines in *Carassius auratus* [J]. Food and Chemical Toxicology, 2005, 43(2): 239-245
- [18] Beliaeff B, Burgeot T. Integrated biomarker response: A useful tool for ecological risk assessment [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2002, 21(6): 1316-1322
- [19] Marking L. Method for assessing additive toxicity of chemical mixtures [J]. Aquatic Toxicology and Hazard Evaluation, 1977. DOI: 10.1520/STP32392S
- [20] Calamari D, Alabaster J S. An approach to theoretical models in evaluating the effects of mixtures of toxicants in the aquatic environment [J]. Chemosphere, 1980, 9(9): 533-538
- [21] Buzea C, Pacheco I I, Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity [J]. Biointerphases, 2007, 2(4): MR17-MR71
- [22] Du Y, Shi X, Liu C, et al. Chronic effects of water-borne PFOS exposure on growth, survival and hepatotoxicity in zebrafish: A partial life-cycle test [J]. Chemosphere, 2009, 74(5): 723-729
- [23] Kim K T, Klaine S J, Lin S, et al. Acute toxicity of a mixture of copper and single-walled carbon nanotubes to *Daphnia magna* [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2010, 29(1): 122-126
- [24] Sun H, Zhang X, Niu Q, et al. Enhanced accumulation of arsenate in carp in the presence of titanium dioxide nanoparticles [J]. Water, Air, and Soil Pollution, 2006, 178(1-4): 245-254
- [25] Baun A, Sorensen S N, Rasmussen R F, et al. Toxicity and bioaccumulation of xenobiotic organic compounds in the presence of aqueous suspensions of aggregates of nano-C<sub>60</sub> [J]. Aquatic Toxicology, 2008, 86(3): 379-387
- [26] Hu X, Liu J, Zhou Q, et al. Bioavailability of organochlorine compounds in aqueous suspensions of fullerene: Evaluated with medaka (*Oryzias latipes*) and negligible depletion solid-phase microextraction [J]. Chemosphere, 2010, 80(7): 693-700
- [27] Song M, Wang F, Zeng L, et al. Co-exposure of carboxyl-functionalized single-walled carbon nanotubes and 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in cultured cells: Effects on bioactivity and cytotoxicity [J]. Environmental Science & Technology, 2014, 48(23): 13978-13984
- [28] Su Y, Yan X, Pu Y, et al. Risks of single-walled carbon nanotubes acting as contaminants-carriers: Potential release of phenanthrene in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) [J]. Environmental Science & Technology, 2013, 47(9): 4704-4710
- [29] Sun H, Ruan Y, Zhu H, et al. Enhanced bioaccumulation of pentachlorophenol in carp in the presence of multi-walled carbon nanotubes [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2014, 21(4): 2865-2875
- [30] Fang Q, Shi X, Zhang L, et al. Effect of titanium dioxide nanoparticles on the bioavailability, metabolism, and toxicity of pentachlorophenol in zebrafish larvae [J]. Journal of Hazardous Materials, 2015, 283: 897-904
- [31] Hu X, Chen Q, Jiang L, et al. Combined effects of titanium dioxide and humic acid on the bioaccumulation of cadmium in zebrafish [J]. Environmental Pollution, 2011, 159(5): 1151-1158
- [32] Kim K-T, Edgington A J, Klaine S J, et al. Influence of multiwalled carbon nanotubes dispersed in natural organic matter on speciation and bioavailability of copper [J]. Environmental Science & Technology, 2009, 43(23): 8979-8984
- [33] Wang Q, Chen Q, Zhou P, et al. Bioconcentration and metabolism of BDE-209 in the presence of titanium dioxide nanoparticles and impact on the thyroid endocrine system and neuronal development in zebrafish larvae [J]. Nanotoxicology, 2014, 8(Suppl 1): 196-207
- [34] Fan W, Cui M, Liu H, et al. Nano-TiO<sub>2</sub> enhances the toxicity of copper in natural water to *Daphnia magna* [J]. Environmental Pollution, 2011, 159(3): 729-734
- [35] Fang Q, Shi Q, Guo Y, et al. Enhanced bioconcentration of bisphenol A in the presence of nano-TiO<sub>2</sub> can lead to adverse reproductive outcomes in zebrafish [J]. Environmental Science & Technology, 2016, 50(2): 1005-1013
- [36] Miao W, Zhu B, Xiao X, et al. Effects of titanium dioxide nanoparticles on lead bioconcentration and toxicity on thyroid endocrine system and neuronal development in

- zebrafish larvae [J]. *Aquatic Toxicology*, 2015, 161: 117-126
- [37] Du J, Wang S, You H, et al. Effects of ZnO nanoparticles on perfluorooctane sulfonate induced thyroid-disrupting on zebrafish larvae [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2016, 47: 153-164
- [38] Lewinski N, Colvin V, Drezek R. Cytotoxicity of nanoparticles [J]. *Small*, 2008, 4(1): 26-49
- [39] Manke A, Wang L, Rojanasakul Y. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity [J]. *BioMed Research International*, 2013, 2013: 942916
- [40] Singh N, Manshian B, Jenkins G J S, et al. NanoGenotoxicology: The DNA damaging potential of engineered nanomaterials [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(23-24): 3891-3914
- [41] Stohs S J, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 1995, 18(2): 321-336
- [42] He P, He W, Wang A, et al. PBDE-47-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis in primary cultured rat hippocampal neurons [J]. *Neuro Toxicology*, 2008, 29(1): 124-129
- [43] Lu X T, Ma Y, Wang C, et al. Cytotoxicity and DNA damage of five organophosphorus pesticides mediated by oxidative stress in PC12 cells and protection by vitamin E [J]. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 2012, 47(5): 445-454
- [44] Ferreira J L, Lonne M N, Franca T A, et al. Co-exposure of the organic nanomaterial fullerene C<sub>60</sub> with benzo[a]pyrene in *Danio rerio* (zebrafish) hepatocytes: Evidence of toxicological interactions [J]. *Aquatic Toxicology*, 2014, 147: 76-83
- [45] Qu R, Wang X, Wang Z, et al. Metal accumulation and antioxidant defenses in the freshwater fish *Carassius auratus* in response to single and combined exposure to cadmium and hydroxylated multi-walled carbon nanotubes [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2014, 275: 89-98
- [46] Li Y, Men B, He Y, et al. Effect of single-wall carbon nanotubes on bioconcentration and toxicity of perfluorooctane sulfonate in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Science of The Total Environment*, 2017, 607-608(Supplement C): 509-518
- [47] Yu Y, Duan J, Li Y, et al. Combined toxicity of amorphous silica nanoparticles and methylmercury to human lung epithelial cells [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2015, 112: 144-152
- [48] Yang X, Guo W, Lee W. Formation of disinfection by-products upon chlorine dioxide preoxidation followed by chlorination or chloramination of natural organic matter [J]. *Chemosphere*, 2013, 91(11): 1477-1485
- [49] Mantoura R, Dickson A, Riley J. The complexation of metals with humic materials in natural waters [J]. *Estuarine and Coastal Marine Science*, 1978, 6(4): 387-408
- [50] Lowry G V, Gregory K B, Apte S C, et al. Transformations of nanomaterials in the environment [J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(13): 6893-6899
- [51] Lee S, Kim K, Shon H K, et al. Biototoxicity of nanoparticles: Effect of natural organic matter [J]. *Journal of Nanoparticle Research*, 2011, 13(7): 3051-3061
- [52] Fabrega J, Fawcett S R, Renshaw J C, et al. Silver nanoparticle impact on bacterial growth: Effect of pH, concentration, and organic matter [J]. *Environmental Science & Technology*, 2009, 43(19): 7285-7290
- [53] Li Z, Greden K, Alvarez P J J, et al. Adsorbed polymer and NOM limits adhesion and toxicity of nano scale zerovalent iron to *E. coli* [J]. *Environmental Science & Technology*, 2010, 44(9): 3462-3467
- [54] Chen J, Xiu Z, Lowry G V, et al. Effect of natural organic matter on toxicity and reactivity of nano-scale zero-valent iron [J]. *Water Research*, 2011, 45(5): 1995-2001 ◆