

纳米铜食品抗菌包装材料的研究进展

王琦¹, 卢珊², 胡长鹰²

(1.暨南大学 包装工程研究所, 珠海 519070; 2.暨南大学 食品科学与工程系, 广州 510632)

摘要: **目的** 介绍纳米铜在食品抗菌包装材料中的研究现状。**方法** 总结纳米铜食品抗菌包装材料在制备、应用、迁移及安全方面的研究进展, 探讨纳米铜抗菌包装材料未来的研究方向。**结论** 纳米铜的尺寸、形貌、化学组成、分散性、添加量等都会对复合包装材料的力学性能、光学性能、热力学性能等产生影响。纳米铜的加入同时会使复合材料具有抗菌性。纳米铜向食品中的迁移可能会影响食品安全, 但目前对纳米铜迁移规律和安全评价的研究不足, 需要深入系统地探讨。

关键词: 纳米铜; 食品抗菌包装; 迁移; 安全

中图分类号: TS206 文献标识码: A 文章编号: 1001-3563(2019)05-0064-08

DOI: 10.19554/j.cnki.1001-3563.2019.05.008

Recent Advances in the Researches on Nano-copper in Food Antimicrobial Composite Packaging Material

WANG Qi¹, LU Shan², HU Chang-ying²

(1.Packaging Engineering Institute, Jinan University, Zhuhai 519070, China;

2.Department of Food Science and Engineering, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

ABSTRACT: The work aims to introduce the progress of nano-copper in food antimicrobial composite packaging material. The development of nano-copper composite packaging material was summarized in fabrication, application, migration and safety, and the future development direction was discussed. The size, morphology, disperse uniformity, chemical constitution and concentration of the nano-copper can affect mechanical, optical, thermodynamic properties of the composite material. Besides, the addition of nano-copper can also endow the composite with antibacterial capability. The migration of nano-copper from the material to the food can be a risk for the food safety. However, the research on the law of migration and the safety assessment is insufficient. Therefore, the deeper researches need to be made in the future.

KEY WORDS: nano-copper; food antimicrobial packaging; migration; safety

在食品包装材料中加入抗菌剂可以抑制包装产品中微生物的生长繁殖, 进而保证食品质量, 延长货架期。近年来, 无机抗菌剂因其耐热性好、抗菌范围广、有效抗菌期长、不易产生耐药性等优点^[1], 得到推广与应用。作为无机抗菌剂中的一类, 金属纳米粒子(至少一维方向的尺寸小于 100 nm)的表面能较

高, 表现出良好的抗菌效果^[2]。

纳米铜在食品包装、医疗器械、纺织品、药品以及水处理方面的应用研究一直是近几年的热点。众多研究^[3-9]表明, 纳米铜及其氧化物(如 CuO, Cu₂O 等)具有良好的抑制细菌、真菌、病毒和藻类生长的功效, 且纳米铜-聚合物复合膜也展示出了广

收稿日期: 2018-09-06

基金项目: 国家自然科学基金(31571762); 国家重点研发计划(2018YFC1603200; 2018YFC1603205)

作者简介: 王琦(1994—), 女, 暨南大学硕士生, 主攻食品包装安全。

通信作者: 胡长鹰(1968—), 女, 博士, 暨南大学教授, 主要研究方向为食品包装技术与安全、功能食品。

谱抗菌性^[6]。

目前,对于纳米铜食品抗菌包装材料的研究主要包含性能(以抗菌性为主)及安全性等 2 个方面。文中将从纳米铜食品抗菌包装材料的制备、应用、迁移实验及毒理评估等 4 个方面展开,介绍纳米铜食品抗菌包装材料的研究进展。

1 纳米铜的制备及抗菌机理

1.1 纳米铜的制备

纳米铜的制备主要由化学、物理和生物法等 3 种方法。化学合成法主要有化学还原法^[10—11](还原过程见图 1^[12])、微乳液法^[13—14]、超声化学法^[15—16]等。生物合成法也可以看作是化学合成法的一种,只是采用的还原剂皆为生物分子,取材于动物、植物^[17—18]、细菌、酵母^[19]等。物理合成法主要有激光(脉冲)消融法^[20]、金属蒸汽法^[21]、金属丝脉冲放电法^[22]等。与物理和生物合成法相比,化学合成法因生产效率高、生产成本低,是目前在纳米铜的制备中使用最多的技术^[6]。虽然化学合成法具有诸多优势,但使用的还原剂等生产助剂可能存在毒性,因此需注意其安全性,避免引入非有意添加的毒性物质。

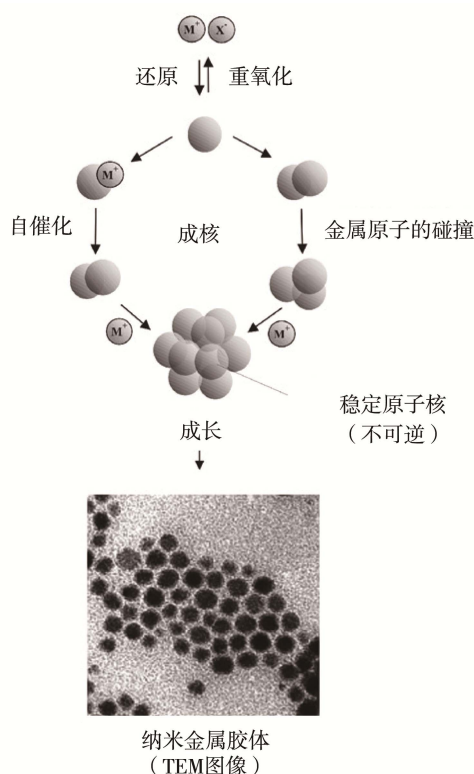


图 1 化学还原法制备金属纳米胶体的形成过程
Fig.1 Formation of nanostructured metal colloids by the “salt reduction” method

1.2 纳米铜的结构

物质结构决定性能。与相同化学成分的常规大尺

寸材料相比,纳米材料往往表现出优良的物理化学性质(纳米特性)^[23],如反应活性高、比表面积大、电子特征和量子效应特殊等。纳米铜因其尺寸、形状、表面电荷、团聚情况、溶解度以及化学成分纯度的不同,表现出不同的性质^[24]。综上,探究纳米铜的结构及性能对纳米铜的应用及安全评估极为重要。对于纳米铜性能及安全性的分析需细致考虑其物理及化学性质,不能一概而论。

金属纳米颗粒的形状是由他们的晶体结构决定的。被不同晶面包围的金属纳米颗粒可能具有不同的催化活性和选择性^[11]。在不同的制备条件下,金属纳米颗粒的粒度、粒度分布以及形状(如球状、立方体、多面体、棒状以及线形等)会存在差异。这主要是由于反应条件对粒子的成核和生长产生了巨大影响^[25]。

1.3 纳米铜抗菌机理

对于金属铜及其化合物的抗菌性能研究可以追溯到 20 世纪 50 年代^[2]。研究者们发现,对于很多出现于食物并危害人类健康的细菌(如金黄色葡萄球菌、腐败希瓦氏菌、鼠伤寒沙门氏菌、结核杆菌、单核细胞增生李斯特氏菌、大肠杆菌、空肠弯曲菌等)或真菌(如炭黑曲霉、烟曲霉菌、黑曲霉、新型隐球菌等),金属铜及其化合物可以起到抑制其生长繁殖的作用。

目前,对于纳米铜的抗菌机理还没有统一的定论,有 3 种可能性较大的杀菌原理被提出。

1) 在一定条件下,纳米铜可以促进活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的产生^[26],使得细胞结构出现氧化损伤,DNA 降解,最终导致细胞死亡^[27]。

2) 纳米铜颗粒可以通过破坏细胞膜、阻断生化代谢,形成蛋白质复合体,最终对 DNA 造成损害^[7]。

3) 带有正电荷的铜离子被认为与负责代谢过程的带负电荷的细菌细胞膜和蛋白质结合,这可能使得细胞壁损伤,导致细胞死亡。

此外,铜离子也可与 DNA 相互作用,阻止细菌繁殖^[27]。

2 纳米铜抗菌包装材料

2.1 基材的选择与应用

采用聚合物制备纳米复合材料,他们既作为纳米材料的载体,又能与纳米材料协同实现抗菌、阻隔、等性能。

近年来,有大量学者对纳米铜-聚合物复合膜进行了研究,其中大部分学者选用生物高分子材料,如:壳聚糖、纤维素、细菌素、果胶等;也有学者选用石

油基高分子材料,如:聚乙烯类材料、聚丙烯等。此外,部分矿石也被用作携带纳米金属或金属阳离子的载体,如:蒙脱土、沸石、蛭石等。纳米铜颗粒的加入使复合包装材料具有抗菌性,效果见表 1^[7,28—36]。有研究表明,纳米铜颗粒的加入提高了复合膜的抗拉强度^[28]、热稳定性^[9]、氧气阻隔性^[29]、UV 阻隔性^[37]等。还有研究发现,可以通过增加基材的亲水性或降

低其结晶度来实现纳米铜-聚合物复合材料中铜离子的释放^[38]。

2.2 纳米铜抗菌包装材料的制备

目前,通用包装材料的制备工艺已较为成熟。结合基材与纳米铜的物化特性及其相互作用,可以选择的纳米铜抗菌包装材料制备方法见表 2^[9,28,31,39—42]。

表 1 不同纳米铜-聚合物复合材料及其抗菌效果
Tab.1 Different copper-polymer nanocomposites and their antimicrobial effects

基材	材料	制备方式	纳米铜粒径/nm 添加量	抑菌实验	菌种	抑菌效果
壳聚糖类 基材	壳聚糖	微波加热流延法制膜	10.6±1 体积分数为20%	复合膜与细菌在37℃下培养16 h	金黄色葡萄球菌和鼠伤寒沙门氏菌	抑菌率均达99.9%细胞壁变形、细胞质体积减少,随后解体
	聚酰胺-壳聚糖	流延法制膜,原位生成纳米铜	CuCl ₂ 质量分数分别为2.5%, 5%, 10%	AATCC100—2004实验法	大肠杆菌	抑菌率超过99%,在去离子水中浸泡90 d后仍保持抗菌性
纤维素类 基材	棉短绒纸浆	流延法制膜,原位生成纳米铜	22.5±3.5 (TEM) 47.5±8.5 (SEM)	复合膜与细菌在37℃下培养24 h	金黄色葡萄球菌和大肠杆菌	接触0.5 h内可观察到活细菌显著减少,所有细菌在1 h内被杀死
	细菌纤维素	水热法原位生成纳米铜		纸片扩散法	大肠杆菌,金黄色葡萄球菌和沙门氏菌	对所有测试的细菌显示出显著的抗菌活性
	棉短绒纸浆	流延法制膜,原位生成纳米铜	21~30 CuSO ₄ 摩尔浓度分别为5, 25, 125, 250 mmol/L	琼脂扩散法	大肠杆菌	硫酸铜溶液浓度越大,制备出的复合膜抑菌圈越大
	低密度聚乙烯	流延法制膜	约50 质量分数分别为0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%	纸片扩散法	金黄色葡萄球菌和大肠杆菌	对2种细菌均展现出优异的抗菌性能
聚乙烯类 基材	聚乙烯	原位聚合法制备聚乙烯-纳米铜颗粒	质量分数分别为1%, 2%, 5%	与细菌在37℃下培养16 h	大肠杆菌	通过溶菌作用损坏大肠杆菌质膜,使细胞质释放
	等规聚丙烯	熔融混合,原位法还原生成纳米铜(3种方法)	方法1:约300; 方法2:约20; 方法3:约50~100 质量分数为10%	与细菌在37℃下培养360 min	大肠杆菌	接触4 h后所有样品杀菌率均超过99.9%
	等规聚丙烯	模压法制膜	5 体积分数分别为1%, 5%, 10%, 20%	复合膜与细菌在37℃下培养16 h	大肠杆菌	纳米铜体积分数为1%, 4 h后杀菌率达99.9%; 纳米铜添加量10%, 3 h后杀菌率达99.9%
	等规聚丙烯	熔融混合,模压法制膜	10 体积分数为1%, 5%	ISO 22196塑料制品表面抗菌性能评价方法	金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌	纳米铜体积分数为5%: 1 h后金黄色酿脓葡萄球菌杀菌率99.8%; 1.5 h后绿脓杆菌全被杀灭

表 2 纳米铜-聚合物复合材料的制备方法
Tab.1 Synthesis methods of copper-polymer nanocomposites

纳米铜的添加方法	纳米铜-聚合物复合材料的制备
熔融混合	流延法
溶液混合	吹膜法
表面沉积	模压法
原位法还原制备	电纺
喷涂涂布或浸泡	注塑法

纳米铜的添加可以提高包装膜的抗菌性,增加聚合物基材离子释放能力长效性,可延长抗菌活性。纳米铜在聚合物中需均匀分散,以提高纳米铜表面积,进而提高抗菌活性^[6]。为了提高纳米铜-聚合物复合膜的特定性能,在通用的制备方法基础上对其进行相关的改性处理。Zhang 等^[39]利用等离子体浸没离子注入 (PIII)(脉冲等离子掺杂(脉冲 PIII))法,对 PE (聚乙烯)材料进行表面改性,注入纳米铜起到抗菌的作用。理论上铜的含量越大,抗菌效果越好,然而高浓度的铜会杀死与之接触的正常细胞,因此最理想的状态是基材表面和内部均布纳米铜,以达到持续释放铜粒子或铜离子进而抗菌的作用。一方面,亲水性材料比疏水性材料更耐细菌粘附,PIII 表面比未植入的 PE 更亲水;另一方面,粗糙表面具有更大的表面积,并且凹陷可以提供更有利的定植位点。综上,经过等离子体浸没离子注入法处理的聚乙烯材料表面的抗菌效果更强。Beatriz 等^[43]利用熔融流延法制备了等规聚丙烯-纳米铜复合膜,并用氩气等离子处理复合膜表面,等离子表面的活化处理增加了复合膜的表面粗糙度、表面润湿性和纳米铜的暴露量,显著提高了纳米铜-聚丙烯复合膜对金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌的抗菌活性。

3 纳米铜的迁移

纳米金属及其金属氧化物等纳米成分因其抗菌性强,成为食品包装行业中应用前景较为广泛的抗菌剂,但由于其制备形成的食品包装产品与食品接触时,其中的纳米金属颗粒或金属离子可能会向食品迁移,进而威胁人体健康,所以包含纳米成分的复合材料至今未被法规允许应用于与食品直接接触的产品当中。综上所述,关于食品接触材料中纳米成分向食品迁移的研究对建立相关法规与标准,推进纳米复合包装的应用与发展至关重要。

3.1 纳米材料的迁移过程

NOONAN 等^[24]总结了纳米材料的释放路径 4“D”图(见图 2),包含“解吸附(Desorption)、扩散(Diffusion)、溶解(Dissolution)、基材的降解

(Degradation of matrix)””。在实际情形中,多个“路径”会同时发生,这 4 条路径的区别在于纳米材料在基材中存在的位置、与介质相互作用的强度、通过基材迁移出去的能力以及纳米材料迁移出去的形式。

解吸附过程主要发生在表面涂布材料或通过浸泡法制得的纳米金属-纺织纤维复合材料中,食品模拟物或食品的性质(pH,离子强度等)、温度、流体粘度、物理磨损和振动会影响解吸附过程。纳米复合材料的扩散过程与较为成熟的有机分子等的扩散过程相比,但因纳米材料特殊的物理化学性质以及不同的制备方法,因此纳米材料扩散机理的研究较为复杂^[24]。溶解是纳米金属在液体介质中由粒子态转变为离子态,但目前仍存在争论的是纳米金属颗粒是先迁移到基材表面再溶解成离子,还是渗入基材的液体使纳米金属表面溶出的金属离子迁移出基材,而纳米颗粒仍然存在于基材中。此外,外界的物理或化学作用会削弱纳米材料与基材的相互作用,甚至出现破损,进而加速纳米材料的迁出。

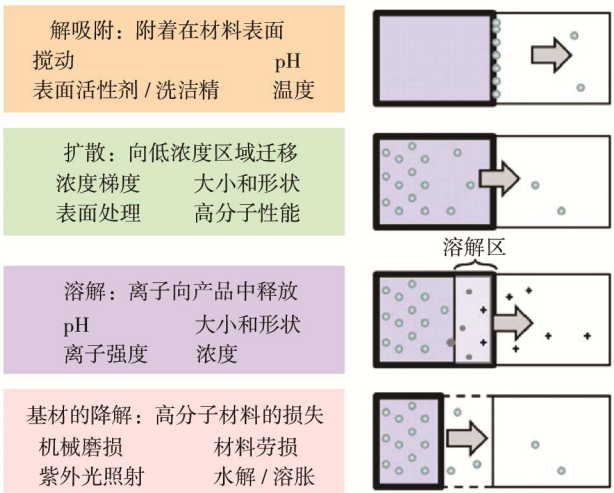


图 2 纳米材料释放路径 4“D”图
Fig.2 4“D” engineered nanomaterial release pathways

3.2 预测迁移过程的数学模型

因迁移实验研究耗时耗财,且存在诸多误差,因此建立理想的数学模型就显得尤为重要。

在目前诸多的纳米材料迁移实验中,纳米材料的迁移过程通常被认为是纳米材料的扩散过程,应用于传统的分子扩散现象的 Fick(菲克)定律也常用于预测纳米材料的扩散情况,但始终存在争议。Noonan 等^[24]认为,纳米材料特殊的物化性能使得 Fick 定律可能不再适合预测其扩散现象。Duncan 等^[44]认为理论模型的使用条件必须与真实材料吻合,如 Piringer 模是针对纳米复合材料设计的,因此不可直接使用,需要结合实验结果优化扩散系数和分配系数公式中的参数,或者建立一个新模型。Simon 等^[45]建立了纳

米材料在聚合物基材中的迁移模型,假设迁移过程遵循 Fick 定律,并基于 Stokes-einstein 关系计算扩散系数。该模型把纳米粒子在基材中的迁移简化为球形颗粒在流体中的运动,但该模型高估了纳米材料的迁移量,这归因于该模型忽略了溶液环境的化学特性对纳米材料释放的影响,同时也将纳米复合膜的结构过于理想化。Cushen 等^[46]应用时间-温度叠加的 Williams-landel-ferry 方程计算纳米金属的迁移能力与迁移量,并将实验数据与模拟值比较,发现该模型准确预测了纳米银-聚乙烯复合膜中纳米银向去骨鸡胸脯肉中的迁移情况,而对于纳米铜的预测与实验结果存在差别,认为是去骨鸡胸脯肉中铜含量的差异性所致。

最新研究表明金属纳米-聚合物复合材料的性质可能不符合 Fick 定律的应用条件,所以还应对金属纳米-聚合物复合材料中纳米成分的迁移规律进行深入探讨,要充分考虑纳米成分本身性质以及外界条件(如:温度、压强、食品或食品模拟物等)的相互作用,建立更适用于纳米材料迁移规律的数学模型。

3.3 纳米铜包装材料的迁移实验

迁移实验可依据(EU) NO.10/2011 或者 GB3 1604.1—2015 进行规范操作。

刘芳等^[47]建立了电感耦合等离子体发射光谱法(Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometer, ICP-OES)和石墨炉原子吸收光谱法(Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry, GFAAS),检测了迁移后低密度聚乙烯-纳米铜复合膜中铜元素向食品模拟物的迁移量。结果发现相比于 ICP-OES(检出限为 0.90 $\mu\text{g/L}$,定量限为 3.10 $\mu\text{g/L}$), GFAAS 法(检出限为 0.20 $\mu\text{g/L}$,定量限为 0.68 $\mu\text{g/L}$)检出限更低,更适合食品模拟物中痕量铜元素的检测,同时发现在复合膜中铜的迁移量测定不存在边缘效应。此外,还发现随着复合膜中铜离子初始浓度的增加、迁移温度的升高、接触介质酸性的增强,低密度聚乙烯-纳米铜复合膜中纳米铜的迁出量会随着增加^[48]。石玉杰等^[49]发现储存时氧气含量越高复合膜中纳米铜的迁移量越大。Xiao 等^[50]探究了水的化学性质(pH, 二价阳离子含量和溶解有机碳浓度)对水中纳米铜行为的影响。研究发现,纳米铜在水中的含量受溶解有机碳的浓度影响最大,在一定范围内,随着水中溶解有机碳含量的增加,纳米铜还原量也更大;二价离子浓度对纳米铜的团聚影响最大。Wang 等^[51]探究了天然有机物对纳米铜释放的影响。实验发现,具有较多官能团和较小分子量的天然有机物更易与纳米铜接触发生反应,从而促进其释放。目前,非对称流分离系统与单粒子电感耦合等离子体质谱仪在线耦合($\text{AF}^4\text{-sp-ICP-MS}$)的检测方法常用于迁移

实验中纳米金属的检测^[52—53],通过 AF^4 (非对称流分离系统)富集纳米颗粒,同时减少离子背景,使 ICP-MS 检测灵敏度明显提高^[52],进而导致对迁移纳米金属的识别和尺寸表征更加精确。

4 纳米铜的毒理学评价

纳米铜-聚合物复合材料会用于食品抗菌包装的制备,因此纳米铜复合包装材料的安全性是其应用的前提与基础。纳米材料可能成为引起毒性的潜在原因如下所述。

1) 纳米结构独特的物化特征使得其在生物体内发生的化学或生物学效应变化繁多,无法预测^[54]。

2) 与同元素的大尺寸材料相比,纳米材料巨大的比表面积使其具有更强的诱导细胞毒性^[55]。

3) 纳米材料中所含元素自身的毒性。

许多研究者^[56—60]以斑马鱼为受体探究铜基纳米材料对生物体的毒性效应,发现其会导致斑马鱼孵化时间延长、渗透调节受损、鱼鳃功能受损、急性致死等。Denluck 等^[61]认为,纳米铜对成长中斑马鱼的半数致死浓度(LC_{50})的影响与斑马鱼胚胎年龄、暴露时间、绒毛膜状态、纳米粒径等因素有关,因为这些因素会影响纳米铜的溶解度、团聚能力以及表面化学性质进而影响其毒性。Denluck 等^[61]还发现纳米铜引起的斑马鱼胚胎毒性与纳米铜的团聚尺寸、Zeta 电位和溶解度无关,与其产生活性氧簇的能力密切相关。此外,Lei 等^[62]在对大鼠进行活体注射实验后发现,纳米铜会使肝脏和肾脏产生毒性和损伤,但短时间内大鼠每天连续口服 50 mg/kg 的纳米铜后,大鼠肝脏和肾脏受损结果接近最低不良反应水平。

目前,对于纳米材料的毒理学评价并不完善,安全评价的框架仍需与实验大数据结合并不断优化,纳米材料性质与其毒性的关系仍需深入探讨。

5 结语

纳米铜及纳米铜-聚合物复合材料的制备技术已较为成熟,其功能性包装的研发存在很大的发展空间。目前对纳米铜抗菌包装材料的迁移研究较为零散,缺少系统化的研究与归纳,对于纳米铜迁移过程、迁移机理的研究仍十分模糊,纳米铜在不同基质及食品或食品模拟液中的迁移模型也亟待建立。综上所述,相关学科的交叉应用以及新检测方法的建立对纳米铜-聚合物复合材料的迁移研究至关重要。纳米铜的安全评价与安全使用标准是纳米铜抗菌食品包装能够合法制备、使用及推广的前提,需要深入研究与确立。在此基础上,纳米铜食品抗菌包装才能安全、规范、有效地得到应用与推广。

参考文献:

- [1] 张春月, 焦通, 刘云, 等. 纳米氧化锌在抗菌食品包装中的应用研究进展[J]. 食品科学, 2014, 35(11): 274—279.
ZHANG Chun-yue, JIAO Tong, LIU Yun, et al. Recent Advances in the Application of Nano Zinc Oxide in Antimicrobial Food Packaging[J]. Food Science, 2014, 35(11): 274—279.
- [2] GABBAY J, BORKOW G. Copper, an Ancient Remedy Returning to Fight Microbial, Fungal and Viral Infections[J]. Current Chemical Biology, 2009, 3(3): 272—278.
- [3] BEETON M L, ALDRICHWRIGHT J R, BOLHUIS A. The Antimicrobial and Antibiofilm Activities of Copper (II) Complexes[J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 2014, 140(11): 167—172.
- [4] BEN-SASSON M, ZODROW K R, QI G, et al. Surface Functionalization of Thin-film Composite Membranes with Copper Nanoparticles for Antimicrobial Surface Properties[J]. Environmental Science & Technology, 2014, 48(1): 384—393.
- [5] BOGDANOVIĆ U, LAZIĆ V, VODNIK V, et al. Copper Nanoparticles with High Antimicrobial Activity[J]. Materials Letters, 2014, 128(128): 75—78.
- [6] TAMAYO L, AZÓCAR M, KOGAN M, et al. Copper-polymer Nanocomposites: an Excellent and Cost-effective Biocide for Use on Antibacterial Surfaces[J]. Materials Science & Engineering C, 2016, 69: 1391—1409.
- [7] ARAÚJO I, SILVA R R, PACHECO G, et al. Hydrothermal Synthesis of Bacterial Cellulose-copper Oxide Nanocomposites and Evaluation of Their Antimicrobial Activity[J]. Carbohydr Polym, 2017, 179: 341—349.
- [8] CASTRO M J L, CABEDO M L, SÁNCHEZ M G. Antimicrobial Nanocomposites and Electrospun Coatings Based on Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and Copper Oxide Nanoparticles for Active Packaging and Coating Applications[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2017, 135(2): 1—11.
- [9] MIRANDA C, RODRÍGUEZ-LLAMAZARES S, CASTAÑO J, et al. Cu Nanoparticles/PVC Composites: Thermal, Rheological and Antibacterial Properties[J]. Advances in Polymer Technology, 2018, 37(3): 937—942.
- [10] REN X, CHEN D, TANG F. Shape-controlled Synthesis of Copper Colloids with a Simple Chemical Route [J]. Journal of Physical Chemistry B, 2005, 109(33): 15803—15807.
- [11] NIU W, ZHANG L, XU G. Seed-mediated Growth of Noble Metal Nanocrystals: Crystal Growth and Shape Control[J]. Nanoscale, 2013, 5(8): 3172—3181.
- [12] BÖNNEMANN H, RICHARDS R M. Nanoscopic Metal Particles-synthetic Methods and Potential Applications[J]. European Journal of Inorganic Chemistry, 2001, 10: 2455—2480.
- [13] SOLANKI J N, SENGUPTA R, MURTHY Z V P. Synthesis of Copper Sulphide and Copper Nanoparticles with Microemulsion Method[J]. Solid State Sciences, 2010, 12(9): 1560—1566.
- [14] WEN J, LI J, LIU S, et al. Preparation of Copper Nanoparticles in a Water/Oleic Acid Mixed Solvent via Two-step Reduction Method[J]. Colloids & Surfaces A Physicochemical & Engineering Aspects, 2011, 373(1): 29—35.
- [15] MANCIER V, DALTIN A L, LECLERCQ D. Synthesis and Characterization of Copper Oxide (I) Nanoparticles Produced by Pulsed Sonoelectrochemistry[J]. Ultrasonics-sonochemistry, 2008, 15(3): 157—163.
- [16] MANCIER V, ROUSSE-BERTRAND C, DILLE J, et al. Sono and Electrochemical Synthesis and Characterization of Copper Core-silver Shell Nanoparticles[J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2010, 17(4): 690—696.
- [17] NAZAR N, BIBI I, KAMAL S, et al. Cu Nanoparticles Synthesis Using Biological Molecule of P. Granatum Seeds Extract as Reducing and Capping Agent: Growth Mechanism and Photo-catalytic Activity[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 106: 1203—1210.
- [18] RAJESH K M, AJITHA B, REDDY Y A K, et al. Assisted Green Synthesis of Copper Nanoparticles Using Syzygium Aromaticum Bud Extract: Physical, Optical and Antimicrobial Properties[J]. Optik-international Journal for Light and Electron Optics, 2018, 154: 593—600.
- [19] GHORBANI H R. Biological and Non-biological Methods for Fabrication of Copper Nanoparticles[J]. Chemical Engineering Communications, 2015, 202(11): 1463—1467.
- [20] RAJA M, SUBHA J, ALI F B, et al. Synthesis of Copper Nanoparticles by Electroreduction Process[J]. Advanced Manufacturing Processes, 2008, 23(8): 782—785.
- [21] PONCE A A, KLABUNDE K J. Chemical and Catalytic Activity of Copper Nanoparticles Prepared via Metal Vapor Synthesis[J]. Journal of Molecular Catalysis A Chemical, 2005, 225(1): 1—6.
- [22] SEN P, GHOSH J, ABDULLAH A, et al. Preparation of Cu, Ag, Fe and Al Nanoparticles by the Exploding Wire Technique[J]. Journal of Chemical Sciences, 2003, 115(5/6): 499—508.
- [23] SIMON P, CHAUDHRY Q, BAKOŠ D. Migration of Engineered Nanoparticles from Polymer Packaging to Food-A Physicochemical View[J]. Journal of Food & Nutrition Research, 2008, 47(47): 105—113.
- [24] NOONAN G O, WHELTON A J, CARLANDER D, et al. Measurement Methods to Evaluate Engineered Nanomaterial Release from Food Contact Materials[J].

- Comprehensive Reviews in Food Science & Food Safety, 2014, 13(4): 679—692.
- [25] MAYER A B R, BEGUM S. Polymer Nanocomposites with Metal Dispersions[M]. Reference Module in Materials Science and Materials Engineering, 2017.
- [26] ŠULCE A, BULKE F, SCHOWALTER M, et al. Reactive Oxygen Species (ROS) Formation Ability and Stability of Small Copper (Cu) Nanoparticles (NPs)[J]. RSC Advances, 2016, 6(80): 76980—76988.
- [27] CHATTERJEE A K, CHAKRABORTY R, BASU T. Mechanism of Antibacterial Activity of Copper Nanoparticles[J]. Nanotechnology, 2014, 25(13): 12—23.
- [28] LOMATE G B, DANDI B, MISHRA S. Development of Antimicrobial LDPE/Cu Nanocomposite Food Packaging Film for Extended Shelf Life of Peda[J]. Food Packaging & Shelf Life, 2018, 16: 211—219.
- [29] PALZA H, QUIJADA R, DELGADO K. Antimicrobial Polymer Composites with Copper Micro-and Nanoparticles: Effect of Particle Size and Polymer Matrix[J]. Journal of Bioactive & Compatible Polymers, 2015, 30(4): 366—380.
- [30] CÁRDENAS G, DÍAZ V J, MELÉNDREZ M F, et al. Colloidal Cu Nanoparticles/Chitosan Composite Film Obtained by Microwave Heating for Food Package Applications[J]. Polymer Bulletin, 2009, 62(4): 511—524.
- [31] ZHANG A, ZHANG Y, PAN G, et al. In Situ Formation of Copper Nanoparticles in Carboxylated Chitosan Layer: Preparation and Characterization of Surface Modified TFC Membrane with Protein Fouling Resistance and Long-lasting Antibacterial Properties[J]. Separation & Purification Technology, 2017, 176: 164—172.
- [32] JIA B, YAN M, LI C, et al. Preparation of Copper Nanoparticles Coated Cellulose Films with Antibacterial Properties through One-step Reduction[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2012, 4(6): 2897—2902.
- [33] MUTHULAKSHMI L, RAJINI N, NELLAIAH H, et al. Preparation and Properties of Cellulose Nanocomposite Films with in Situ Generated Copper Nanoparticles Using Terminalia Catappa Leaf Extract[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2016, 95: 1064—1071.
- [34] TAMAYO L A, ZAPATA P, RABAGLIATI F, et al. Antibacterial and Non-cytotoxic Effect of Nanocomposites Based in Polyethylene and Copper Nanoparticles[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2015, 26(3): 129—134.
- [35] PALZA H, DELGADO K, MORAGA N, et al. Polypropylene in the Melt State as a Medium for in Situ Synthesis of Copper Nanoparticles[J]. Aiche Journal, 2015, 60(10): 3406—3411.
- [36] PALZA H, GUTIÉRREZ S, DELGADO K, et al. Toward Tailor-made Biocide Materials Based on Poly(Propylene)/Copper Nanoparticles[J]. Macromolecular Rapid Communications, 2010, 31(6): 563—567.
- [37] BIKIARIS D N, TRIANTAFYLIDIS K S. HDPE/Cu-nanofiber Nanocomposites with Enhanced Antibacterial and Oxygen Barrier Properties Appropriate for Food Packaging Applications[J]. Materials Letters, 2013, 93(7): 1—4.
- [38] GRIGORIADOU I, PARASKEVOPOULOS K M, KARAVASILIS M, et al. HDPE/Cu-nanofiber Nanocomposites with Enhanced Mechanical and UV Stability Properties[J]. Composites Part B, 2013, 55(12): 407—420.
- [39] ZHANG W, ZHANG Y H, JI J H, et al. Antimicrobial Properties of Copper Plasma-modified Polyethylene[J]. Polymer, 2006, 47(21): 7441—7445.
- [40] BECERRA A, RODRIGUEZ-LLAMAZARES S, CARRASCO C, et al. Preparation of Poly (Vinyl Chloride)/Copper Nanocomposite Films with Reduced Bacterial Adhesion[J]. High Performance Polymers, 2013, 25(1): 51—60.
- [41] WACHARAWICHANANT S, THONGYAI S, PHUTTHAPHAN A, et al. Effect of Particle Sizes of Zinc Oxide on Mechanical, Thermal and Morphological Properties of Polyoxymethylene/Zinc Oxide Nanocomposites[J]. Polymer Testing, 2008, 27(8): 971—976.
- [42] AMINA M, HASSAN M S, MUSAYEIB N M A, et al. Improved Antibacterial Activity of HAP Garlanded PLGA Ultrafine Fibers Incorporated with CuO: Synthesis and Characterization[J]. Journal of Sol-gel Science and Technology, 2014, 71(1): 43—49.
- [43] ESPAÑA-SÁNCHEZ B L, ÁVILA-ORTA C A, PADILLA-VACA F, et al. Enhanced Antibacterial Activity of Melt Processed Poly (Propylene) Ag and Cu Nanocomposites by Argon Plasma Treatment[J]. Plasma Processes & Polymers, 2014, 11(4): 353—365.
- [44] DUNCAN T V, PILLAI K. Release of Engineered Nanomaterials from Polymer Nanocomposites: Diffusion, Dissolution and Desorption[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(1): 2—19.
- [45] ŠIMON P, CHAUDHRY Q, BAKOS D. Migration of Engineered Nanoparticles from Polymer Packaging to Food—a Physicochemical View[J]. Journal of Food & Nutrition Research, 2008, 47(3): 105—113.
- [46] CUSHEN M, KERRY J, MORRIS M, et al. Evaluation and Simulation of Silver and Copper Nanoparticle Migration from Polyethylene Nanocomposites to Food and an Associated Exposure Assessment[J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2014, 62(6): 1403—1411.
- [47] 刘芳, 胡长鹰, 石玉杰, 等. 纳米铜/低密度聚乙烯复合膜中铜向食品模拟物迁移量的测定[J]. 食品与发酵工业, 2017, 43(1): 199—203.
- LIU Fang, HU Chang-ying, SHI Yu-jie, et al. Deter-

- mination of the Migration of Copper from Nanocopper/Low Density Polyethylene Composite Film in Food Simulants[J]. *Food and Fermentation Industries*, 2017, 43(1): 199—203.
- [48] LIU F, HU C Y, ZHAO Q, et al. Migration of Copper from Nanocopper/LDPE Composite Films[J]. *Food Additives & Contaminants*, 2016, 33(11): 1741—1749.
- [49] 石玉杰, 胡长鹰, 姜紫薇, 等. 不同结构纳米铜/PP复合膜中铜向食品模拟物的迁移[J]. *食品与发酵工业*, 2018, 44(1): 92—97.
- SHI Yu-jie, HU Chang-ying, JIANG Zi-wei, et al. Migration of Copper from Different Structures of Nanocopper/Polypropylene Composite Film to the Food Simulants[J]. *Food and Fermentation Industries*, 2018, 44(1): 92—97.
- [50] XIAO Y, VIJVER M G, WJGM P. Impact of Water Chemistry on the Behavior and Fate of Copper Nanoparticles[J]. *Environmental Pollution*, 2018, 234: 684—691.
- [51] WANG L F, HABIBUL N, HE D Q, et al. Copper Release from Copper Nanoparticles in the Presence of Natural Organic Matter[J]. *Water Research*, 2015, 68(15): 12—23.
- [52] HETZER B, BURCZA A, GRÄF V, et al. Online-coupling of AF 4, and Single Particle-ICP-MS as an Analytical Approach for the Selective Detection of Nanosilver Release from Model Food Packaging Films into Food Simulants[J]. *Food Control*, 2017, 80: 113—124.
- [53] ARTIAGA G, RAMOS K, RAMOS L, et al. Migration and Characterisation of Nanosilver from Food Containers by AF4-ICP-MS[J]. *Food Chemistry*, 2015, 166: 76—85.
- [54] BORM P, KLAESSIG F C, LANDRY T D, et al. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part V: Role of Dissolution in Biological Fate and Effects of Nanoscale Particles[J]. *Toxicological Sciences*, 2006, 90(1): 23—32.
- [55] XIA T, KOVOCHICH M, BRANT J, et al. Comparison of the Abilities of Ambient and Manufactured Nanoparticles to Induce Cellular Toxicity According to an Oxidative Stress Paradigm[J]. *Nano Letters*, 2006, 6(8): 1794—1807.
- [56] KOVRIZNYCH J A, SOTNÍKOVÁ R, ZELJENKOVÁ D, et al. Acute Toxicity of 31 Different Nanoparticles to Zebrafish (*Danio Rerio*) Tested in Adulthood and in Early Life Stages-comparative Study[J]. *Interdisciplinary Toxicology*, 2013, 6(2): 67—73.
- [57] WEIL M R, TAYLORROBINSON D, DENSLOW N D, et al. Exposure to Copper Nanoparticles Causes Gill Injury and Acute Lethality in Zebrafish (*Danio Rerio*) [J]. *Environmental Science & Technology*, 2007, 41(23): 8178—8186.
- [58] LIN S, ZHAO Y, JI Z, et al. Zebrafish High-throughput Screening to Study the Impact of Dissolvable Metal Oxide Nanoparticles on the Hatching Enzyme, ZHE1[J]. *Small*, 2013, 9(9/10): 1776—1785.
- [59] MULLER E B, LIN S, NISBET R M. Quantitative Adverse Outcome Pathway Analysis of Hatching in Zebrafish with CuO Nanoparticles[J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(19): 11817—11824.
- [60] GANESAN S, ANAIMALAI T N, RAGHUNATH A, et al. Acute and Sub-lethal Exposure to Copper Oxide Nanoparticles Causes Oxidative Stress and Teratogenicity in Zebrafish Embryos[J]. *Journal of Applied Toxicology*, 2016, 36(4): 554—567.
- [61] DENLUCK L, WU F, CRANDON L E, et al. Reactive Oxygen Species Generation Is Likely a Driver of Copper-based Nanomaterial Toxicity[J]. *Environmental Science: Nano*, 2018, 5(6): 1473—1481.
- [62] LEI R, WU C, YANG B, et al. Integrated Metabolomic Analysis of the Nano-sized Copper Particle-induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats: a Rapid in Vivo Screening Method for Nanotoxicity[J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2008, 232(2): 292—301.