

环境中的医药品与个人护理品^{*}

贾 瑗 胡建英^{**} 孙建仙 施嘉琛

(北京大学城市与环境学院 北京 100871)

摘 要 医药品与个人护理品(PPCPs)作为一类大量使用和具有潜在生理效应的“新型”化学物质,近年来受到科学界和社会的普遍关注。环境中的 PPCPs 主要来源于污水处理厂不完全处理导致的排放和人类农业或畜牧业活动的直接排放。PPCPs 连续性输入使得它们在环境中呈现出一种“持久”存在的状态,进而可能对生态系统和人类健康产生危害。本文综述了 PPCPs 的环境分析方法研究进展、在水处理过程中的行为变化和目前在各种不同环境中的浓度水平,介绍了当前 PPCPs 的毒性研究结果及初步的风险评价工作,并对 PPCPs 类物质未来的研究方向进行了展望。

关键词 医药品 个人护理品 环境浓度 环境行为 LC-MS/MS 纯化 耐药菌 毒性

中图分类号: X13; X501 **文献标识码**: A **文章编号**: 1005-281X(2009)02/3-0389-11

Pharmaceuticals and Personal Care Products(PPCPs) in Environment

Jia Ai Hu Jianying^{**} Sun Jianxian Shi Jiachen

(College of Urban and Environmental Sciences, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract There is increasing concern about pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) during the last decade due to their environmental occurrence and potential physiological effects. These compounds can be continually discharged into the environment primarily via untreated and treated sewage since current wastewater treatment plant can not completely remove them. This results in chronic low concentration exposure of aquatic organisms by PPCPs, which potentially hazard the ecological system and human health. This paper reviews current studies on the environmental analytical methods, occurrence, fates in the wastewater treatment process, potential ecological impacts, and preliminary risk assessment of PPCPs.

Key words pharmaceuticals; personal care products; occurrence; fate; LC-MS/MS; cleanup procedure; antibiotic resistance bacteria; toxicity

Contents

- | | |
|--|--|
| 1 Introduction | 4.3 Environmental occurrence in soil |
| 2 Sources and origins of PPCPs in environment | 4.4 Environmental occurrence in groundwater and drinking water |
| 3 Analytical methods for PPCPs in environment | 5 Studies on metabolites of PPCPs |
| 4 Environmental occurrence of PPCPs | 6 Ecological impacts of PPCPs |
| 4.1 Occurrence and behavior of PPCPs in sewage treatment plant | 6.1 Antibiotic resistance bacteria in environment |
| 4.2 Environmental occurrence in surface water | 6.2 Other adverse effects |
| | 6.3 Preliminary risk assessment |
| | 7 Prospects |

收稿: 2008 年 11 月

*国家自然科学基金项目(No. 200610103, 40632009)和国际科技合作项目(No. 2006DFA91130)资助

**通讯联系人 e-mail: hujy@urban.pku.edu.cn

1 引言

医药品与个人护理品 (pharmaceuticals and personal care products, PPCPs), 是 2000 年以来受到科学界和公众广泛关注的一类“新型”化学物质。PPCPs 的概念最早由 Daughton 于 1999 年提出, 涵盖所有人用与兽用的医药品 (包括处方类和非处方类药物以及生物制剂)、诊断剂、保健品、麝香、化妆品、遮光剂、消毒剂和其它在 PPCPs 生产制造中添加的组分如赋形剂、防腐剂等^[1]。目前大约有 4 500 种医药品广泛用于人类或动物的疾病预防与治疗等领域, 例如抗生素、止痛剂、抗癫痫药物、降血压、降脂剂、抗癌剂、抗抑郁药等。随着现代医学技术的发展, 医药品的销售和使用量也在逐年增加。美国从 2000 年到 2006 年, 医药品的年销售增长率达到了 8.5%, 接近其人口年增长率 (1.2%) 的 7 倍^[2]。而全球个人护理品的年生产超过 1×10^6 吨, 如德国仅在 1993 年的产量即大于 553 000 吨^[1]。

尽管 PPCPs 的用量巨大, 但是目前人类对其认识十分有限。PPCPs 初始设计为低生理剂量下在治疗终点产生生物化学活性进而起到治疗目的, 然而许多 PPCPs 在低浓度下同时可能与非目标受体结合, 进而产生各种不可预知的生理作用。这种细微的作用可能随着时间通过 PPCPs 持续不断的输入而逐渐放大, 最终对野生生物甚至生态系统产生深远而不可恢复的影响。因此 Daughton 将它们归结为一类“微妙的、潜在的、有累积影响”的环境污染物质^[1]。不同于传统持久性有机污染物 (POPs) “难降解”“生物积累”和“全球循环”的特性, 大多数 PPCPs 的极性、易溶于水以及较弱的挥发性阻止了它们像 POPs 一样“全球蒸发”行为的发生, 因而意味着 PPCPs 在环境中的分布将主要通过水相传递和食物链扩散^[1]。尽管 PPCPs 的半衰期短, 浓度低, 然而人类活动连续的输入使环境中 PPCPs 呈现出一种“持续存在”的状态。因此科学家们将该类物质称为“虚拟持久性化学物质”, 有必要对 PPCPs 的存在现状和生态环境影响进行更广泛深入的研究。

随着现代环境分析技术的发展, 使得同时监测复杂环境中的多种痕量 PPCPs 物质成为可能, 有力地推动了近年来 PPCPs 研究的发展。本文综述了当前 PPCPs 的环境分析方法进展, 在水处理过程中的行为与各种环境中的浓度水平, 介绍了当前 PPCPs 的毒性研究结果及初步的风险评价工作, 并对 PPCPs 类物质未来的研究方向进行了展望。

2 环境中 PPCPs 的来源

人体或动物用药是 PPCPs 最主要的来源。医药品经人体或动物摄入后, 只有少部分发生代谢, 大部分以原形最终通过尿液或粪便进入污水中; 个人护理品则伴随沐浴、游泳等活动进入排污管后汇入生活污水; 此外, 一些不用和过期的药物则通过厕所丢弃等方式最终也会汇入到城市生活污水中。因而市政生活污水是 PPCPs 最主要的汇集源。由于目前的污水处理工艺并非针对 PPCPs 设计, 一些 PPCPs 类物质不能在污水处理厂中得到有效去除, 从而越过种种屏障如生物降解等最后排入天然水体, 或者吸附于活性污泥, 通过施肥等农业生产活动最终进入环境。部分 PPCPs 物质在整个排放过程中能够转化成仍有生物活性的降解产物出现于环境水体中。未经过任何处理的农业废水、养殖废水和生活污水的直接排放也是环境中 PPCPs 的一个重要来源。此外, 进入城市固体废物的 PPCPs (如药物的直接丢弃)、家畜养殖场所排放的粪便和吸附于污水处理厂活性污泥中的 PPCPs 还有可能通过填埋、施肥等方式进入到土壤环境中, 最后通过地表径流与渗滤, 或者渔业直接使用等途径进入地表水与地下水^[2, 3]。

PPCPs 制造业产生的环境排放也不容忽视。因为缺乏先进快捷的监测手段和严格的排放标准, 生产过程中的大量 PPCPs 伴随着废水、废渣等排入环境中。尤其是发展中国家, 承担着世界上大多数 PPCPs 或其原料的生产, 如 2003 年中国青霉素和土霉素的产量分别占到世界总产量的 60% 和 65%, 而强力霉素和头孢菌素等抗生素的产量均排在世界第一位^[4]。包括我国在内的一些国家没有明确的制药废水排放标准, 而传统的处理工艺又缺乏针对性, 因此这些国家 PPCPs 制造业所产生的污染可能更为突出。

大部分 PPCPs 极性、难挥发, 从而阻止了它们从水体环境的逃逸, 因而水环境成为 PPCPs 类物质一个主要的储存“库”。随着 PPCPs 长期源源不断地输入, 水生生物将会遭受 PPCPs 类物质的永久性暴露, 部分具有生物积累性的物质还可能通过食物链传递。与此同时, 地表水体和土壤、沉积物中的 PPCPs 还有可能通过渗透作用与径流进入地下水, 进而威胁到人类的饮用水环境。因此研究 PPCPs 在各种环境包括河流、海洋、地下水、沉积物、水生动植物中的浓度水平、传递途径和行为、转化与代谢产物, 对理解 PPCPs 类物质的污染现状与可能造成的

生态影响具有十分重要的意义。

3 PPCPs 的环境分析方法研究进展

PPCPs 的种类繁多、浓度低、理化性质各异,而环境介质又十分复杂,建立高灵敏、高特异性的多组分同步分析方法成为 PPCPs 研究领域的一个关键。可以说 PPCPs 的研究是伴随着环境分析技术的发展而发展起来的^[5]。PPCPs 的残留分析最早于 20 世纪 90 年代开始,衍生后的气相色谱(GC)是当时最主要的分析手段^[6]。然而大多数 PPCPs 类物质极性较强,往往不易挥发并且在高温下易降解,并不适合用 GC-MS 分析。近年来高效液相色谱-质谱(HPLC-MS)特别是串联质谱(MS/MS)成为环境中 PPCPs 的主要分析方法,该方法具有高灵敏度(ng/L 级)和能够同时分析不同结构 PPCPs 的特点^[7-9]。2007 年 12 月美国 EPA 发表了针对环境水体、土壤、沉积物和生物固体(如活性污泥)中 PPCPs 物质的标准分析方法,囊括了包括四环素类、磺胺类、大环内酯类、喹诺酮类、-内酰胺类抗生素、兴奋剂、消炎药等在内的 74 种 PPCPs 物质,标准全部采用了 HLB 固相萃取柱富集和 LC-MS/MS 检测相结合的分析方法^[10]。这意味着伴随着 PPCPs 研究的广泛开展,PPCPs 的环境分析方法也日益趋向稳定和标准化。

然而,环境样品的复杂性和 PPCPs 的高极性对分析技术提出了更高的挑战。LC-MS/MS 分析中一个典型的问题就是基质效应。在富集和浓缩水样中目标 PPCPs 的同时,往往富集了大量共存物质,而土壤和沉积物等固体样品本身更是含有很多的杂质。因此在使用质谱大气压电离源分析时,这些共存基质会抑制或促进目标化学物质的离子化,从而影响到仪器的分析精度、灵敏度和方法检出水平。Hernando 等在分析环境水体中的 β -阻断剂和调脂剂时发现,在河水和污水厂出水样品中苯扎贝特(befazibrate)的信号分别受到 28% 和 54% 的抑制,而污水厂进水中倍他洛尔(betaxolol)和非诺贝特(fenofibrate)两种物质的基质抑制则高达 49% 和 60%^[11]。这些抑制现象不仅仅发生在杂质比较高的样品中,甚至在分析饮用水中 4 大类抗生素物质(四环素、磺胺、喹诺酮、大环内酯类)时,也受到了不同程度的基质影响,抑制范围在 14% (林可霉素, lincomycin) 至 74% (磺胺甲基异噁唑, sulfamethoxazole) 之间,而对于部分物质吡哌酸(pipemidic acid)、泰乐菌素(tylosin)和罗红霉素(roxithromycin),基质则促进了离子化导致信号增强(10%—132%)^[12]。由

于 PPCPs 物质的极性较高,一般适用于持久性物质的纯化技术很难直接应用于 PPCPs 类物质。因此,开发最大限度减少基质对仪器分析干扰的样品富集和纯化技术是 PPCPs 研究中的一大难题。Chang 等在对环境水体中 16 种磺胺类抗生素的分析中,采用了 HLB 富集后 Silica 柱净化的样品前处理方法,发现样品中目标物质的峰形与响应都较净化前有明显改善,STP 进出水和河水中基质对所有目标物质的信号抑制分别小于 30%、20% 和 10%。该样品纯化方法使单一的 HLB 富集未能检出的磺胺噻唑(sulfathiazole),在净化后的河水样品中得到普遍检出^[13]。另一项针对喹诺酮类抗生素的研究发现,采用 Oasis WCX 柱净化可以有效地去除环境水体中的基质对于 LC-MS/MS 信号的影响(基质效应被有效控制在了 1.9%—16% 之间),该方法已经成功应用到实际环境样品的监测^[14]。

由于 PPCPs 种类繁多,而目标物质往往是有限的,因此如何从复杂的环境样品中准确识别和定量更多种类的 PPCPs 类物质是研究中面临的一大难题。飞行时间质谱(TOF-MS)为寻找和确定环境中低浓度的未知 PPCPs 物质提供了一种更为可靠的方法。与传统的三重四级杆质谱(QqQ-MS)相比,TOF-MS 具有为每个液相色谱图提供全扫描质谱图和精确质量数的优点,因此能够更准确鉴别样品中的目标物质^[9]。Stolker 等分别利用 QqQ 与 Q-TOF-MS 对地表水、地下水和饮用水中的医药品残留进行扫描,两者都可以满足欧洲对非法医药品的检测分析标准(2002/657/EC),但由于 Q-TOF-MS 能够对子离子提供精确质量数,因而在物质的准确性上有显著的优势^[15, 16]。Marchese 等比较了 QqQ 与 Q-TOF-MS 分析水样中 5 种止痛剂药物的结果,认为 Q-TOF 对目标物质离子的高选择性使其减少了样品基质的干扰,并且获得比 QqQ 更高信噪比的全质谱图。Q-TOF 所得到的定性信息(准确质量数,分辨率和全扫描质谱)使其能够对环境中的痕量物质进行更准确的定性和定量分析,但方法的定量限($< 3\text{ng/L}$)要高于传统的三重四级杆质谱($< 1.2\text{ng/L}$)^[17]。伴随着人类对环境分析要求的不断提高,开发更加有效和针对性强的样品纯化方法并结合更准确灵敏的仪器分析技术是 PPCPs 环境分析领域的必然趋势。

4 PPCPs 在环境中的污染状况

4.1 PPCPs 在污水处理过程中的浓度水平和行为
生活污水是环境中 PPCPs 的一个主要来源,而

目前的水处理工艺并不将 PPCPs 作为目标物质,因此研究这类物质在城市污水处理过程中的去除效率和出水中 PPCPs 的种类和含量,对了解 PPCPs 进入环境的状态和未来污水处理工艺的改进有极大的帮助。

目前已经有大量文献报道了 PPCPs 在城市污水处理厂(STP)的浓度水平,范围涵盖了欧洲、北美、非洲和亚洲部分国家。2002—2003年在瑞典5个STP的调查中检出了4类抗生素物质,包括了3种喹诺酮类诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星(norfloxacin、ofloxacin、ciprofloxacin),一种磺胺(磺胺甲基异噁唑),一种四环素类物质(强力霉素,doxycycline)和杀菌剂甲氧苄啉(trimethoprim),其中出水中甲氧苄啉的浓度最高达到 $1.34\mu\text{g/L}$ ^[18]。德国科学家在调查STP中的18种PPCPs时,在进出水中分别检出了16种和10种对象物质,其中部分物质如消炎药萘普生(naproxen)和布洛芬(ibuprofen)在进水中的浓度分别高达3.2和 $1.9\mu\text{g/L}$ ^[19]。Miao等^[20]对加拿大5个城市的8个STP出水中31种抗生素类物质的调查中频繁检出氧氟沙星、环丙沙星、两种大环内酯类抗生素(克拉霉素(clarithromycin)和脱水红霉素(erythromycin-H₂O))、两种磺胺(磺胺甲基异噁唑和磺胺吡啶(sulfapyridine))以及四环素(tetracycline),浓度水平在19(磺胺噻唑(sulfadiazine))—363ng/L(磺胺二甲噻唑(sulfamethazine))之间。Petrovic等^[21]利用UPLC-Q-TOF-MS分析了西班牙5个STP进出水中包括止痛剂、除脂剂等在内的29种医药品的含量,检出13种物质,其中出水中镇痛药对乙酰氨基酚(acetaminophen)的最高浓度达到了 $6.2\mu\text{g/L}$ 。在我国北京6个污水处理厂13种磺胺类抗生素中共检出了5种,即磺胺甲基异噁唑(SMX)、磺胺吡啶(SPD)、磺胺甲基噻唑(SMR)、磺胺噻唑(SDZ)和磺胺甲二唑(SMT),其中SPD在进出水中的最高浓度分别达到1.5和 $1.0\mu\text{g/L}$,高于其他国家的检出水平;而SMX和SMT与文献水平接近^[22]。在北京高碑店污水厂的进出水中,检出8种喹诺酮类抗生素:吡哌酸,氟罗沙星(flerofloxacin),氧氟沙星,诺氟沙星,环丙沙星,洛美沙星(lomefloxacin),加替沙星(gatifloxacin)和莫西沙星(moxifloxacin),浓度范围在5.8(氟罗沙星)—1208ng/L(氧氟沙星)之间,其中最新的第4代喹诺酮加替沙星(56—111ng/L)是国际上首次检出的物质^[14]。

STP中PPCPs类物质的去除效率与PPCPs的种类和结构密切相关。西欧4个国家的8个STP普查

结果显示,10种PPCPs在STP的去除率差异极大,其中降固醇药物对氯苯氧异丁酸(clofibric acid)的去除率可以达到60%,但是镇痛剂双氯芬酸(diclofenac)和镇痛抗惊厥药物卡马西平(carbamazepine)在STP中基本没有去除^[23]。在西班牙西北部的一个STP研究中发现,污水处理厂对两种麝香(加乐麝香(galaxolide)和吐纳麝香(tonalide))、两种消炎药(布洛芬和萘普生)与磺胺甲基异噁唑的总去除效率分别为70%—90%、40%—65%和60%^[24]。德国的研究也表明不同PPCPs在STP的去除效率存在显著差异,在10%(卡马西平)至90%(布洛芬)之间^[25]。我国抗生素类物质的调查显示,磺胺类抗生素除SMT外,SMX、SPD、SDZ和SMR在污水厂中的去除效率低,且波动范围大,如SMR在33%—75%之间,而前3种抗生素由于对应的代谢物在STP中发生生物转化,以至于出现了负去除现象^[22];8种喹诺酮类抗生素在我国北京高碑店STP的去除率在50%(加替沙星)至82%(洛美沙星)之间,值得注意的是高DNA损伤的第4代喹诺酮加替沙星和莫西沙星的去除率较低^[14]。

季节变化也会影响到STP的去除效率。芬兰对5种PPCPs(布洛芬、萘普生、酮洛芬(ketoprofen,消炎药)、双氯芬酸和苯扎贝特)的调查中发现:虽然冬天目标物质在进水中的浓度比其他季节低,但是由于PPCPs的去除率低于春天和夏天,平均下降了25%,结果导致冬天出水中PPCPs浓度反而更高。这可能是因为冬天气温低($\sim 7^\circ\text{C}$),微生物活性降低,从而减弱了对PPCPs的降解和吸附能力;此外,冬天由于硝化细菌的减少导致硝化过程在STP中往往不能正常进行,从而影响到PPCPs的降解^[26],因此寒冷季节可能更容易导致环境水体中PPCPs的污染风险。

不同的污水处理工艺也会影响PPCPs的降解和去除。Kim等报道了水力停留时间(HRT)和污泥停留时间(SRT)会促进四环素在STP中的降解^[27]。Nakada等证实臭氧对含碳碳双键和芳香结构的物质去除效果好,对含氨基的化合物作用不明显,而砂滤对大多数PPCPs都没有去除效果^[28]。Matamoros等^[29]发现在一个垂直流动的试验湿地中8种PPCPs(包括咖啡因等)的去除率可以达到95%以上,然而对卡马西平的去除效果较差。

Diaz-Cruz等^[8]总结了PPCPs在STP中的基本变化规律:去除效率取决于物质本身的性质、环境条件和STP的具体工艺过程,部分物质受到季节变换的影响。如果水力停留时间(HRT)比PPCPs进入STP

后的半衰期短,则会导致部分极性物质不能完全降解从而排放至水体。总的来说,高极性物质在 STP 中不能被有效降解;脂溶性强的物质如 β -内酰胺类药物等则主要通过吸附于活性污泥中而去除。

4.2 PPCPs 在地表水中的浓度水平

许多国家如美国、德国、丹麦、英国、巴西等已经广泛报道了地表水体(主要是河流)中 PPCPs 浓度水平。1999—2000 年间,美国地质调查局(USGS)采用 5 种分析方法对美国 30 个州 139 条河流中包括 PPCPs 在内的 95 种水体有机污染物(OWCs)进行了普遍性调查,统计结果显示在 60% 以上的河水样品中均检出了部分 PPCPs 物质。这些物质包括非处方类药物咖啡因(caffeine 等)、驱虫剂避蚊胺(*N,N*-diethyltoluamide)、壬基酚等洗涤剂代谢物和消毒剂三氯生(triclosan)等。而抗生素与其它处方类药物具有类似的检出频率(40%—50%)^[30]。另一项研究表明,在所有 Tennessee 河道水样中均检出了咖啡因、磺胺甲基异噁唑和卡马西平^[31]。

在英国南威尔士地区两条河流的调查中,从 56 种 PPCPs 中频繁检出了抗菌药物甲氧苄啶、脱水红霉素和阿莫西林(amoxicillin)、抗炎药、止痛剂(对乙酰氨基酚、曲马多(tramadol)、可待因(codeine)、萘普生、布洛芬和双氯芬酸)以及抗癫痫药物(卡马西平和加巴喷丁(gabapentin)),其中部分物质如脱水红霉素、可待因、卡马西平和加巴喷丁等持久性存在于水环境中。研究同时表明污水厂出水排放是河道中 PPCPs 的主要来源,其浓度水平则取决于雨量对于河水的稀释倍数^[32]。Kim 等^[33]也揭示了抗生素类物质在河道中的浓度水平依赖于排放源与采样季节。高浓度的人用抗生素在一个 STP 下游河流中检出,而兽用抗生素则主要在农业活动区发现;冬天低温与低流动性会导致环境中高浓度的抗生素残留。

亚洲地区也有文献报道了地表水环境中 PPCPs 的污染水平。越南 Mekong 河三角洲地带检出了磺胺甲基异噁唑、磺胺二甲嘧啶、甲氧苄啶和脱水红霉素等抗生素,浓度范围在 7—360ng/L 之间,与日本 Tamagawa 河的调查相比,检出种类少、浓度低。然而只在越南水体中检出了较高浓度的作为兽药使用的磺胺二甲嘧啶(15—328ng/L)^[34]。我国广州珠江三角洲地带河水中普遍检出了用作防腐剂的苯甲酸甲酯(methylparaben)和对羟基苯甲酸丙酯(propylparaben)、用作消毒剂的三氯生和邻苯基苯酚(2-phenylphenol)以及洗涤剂代谢物壬基酚等 PPCPs 类物质,且浓度非常高(如三氯生最高达到

1 023ng/L);同时还检出了非固醇类消炎药布洛芬和水杨酸(salicylic acid,也用作化妆品成分)以及降脂药物对氯苯氧异丁酸,最高浓度分别达到 1 417、2 098和248ng/L^[35]。

尽管陆地河流中已经广泛开展了针对 PPCPs 的调查,海洋水体中 PPCPs 的浓度水平与行为却鲜为人知。Weigel 等^[36, 37]在北海检出了微量的对氯苯氧异丁酸、咖啡因、避蚊胺、异丙安替比林和卡马西平,浓度分别为 1.3、16、1.1、0.6 和 2ng/L。由于 PPCPs 的强极性意味着它们不会通过大气沉降进入海洋水体,因此与陆地河流不同,海洋水体中检出 PPCPs 意味着这些物质在长距离输送过程中经受住了生物化学的转化与降解,在海洋环境中显示出“持久”性。此外,海洋环境的理化性质和生物条件如盐度、pH、温度、有机质种类与微生物活性等与陆地河流有显著差别,使 PPCPs 在海洋中的存在形式与代谢途径可能与内陆河流呈现不同的结果^[37],而且 PPCPs 物质可能会通过海洋食物链进行长距离扩散,今后有必要加强对海洋环境中 PPCPs 的污染水平和行为研究。

4.3 PPCPs 在土壤中的浓度水平

STP 处理后的活性污泥,家畜养殖场所排放的粪便等主要用作农业肥料,从而可能导致其中所含的 PPCPs 进入土壤环境;此外,经过径流与渗透,地表水体中的 PPCPs 也可能进入河道沉积物中。Kinney 等在美国不同地点的 9 个污水处理厂的活性污泥中检出了包括医药品、麝香、洗涤剂代谢物、消毒剂和防腐剂等在内的 30—45 种水体有机污染物,浓度范围在 64—1 811mg/kg(干重)之间。9 种活性污泥中所含的有机污染物成分和浓度有很大的相似性,且远高于相应 STP 出水中的浓度,说明活性污泥对它们的去除方式主要通过物理吸附而不是生物降解。由于一半以上的活性污泥最终用于农田施肥,因此活性污泥将成为 PPCPs 进入环境的一个非点源污染^[38]。其另一项研究证实,在城市污水再生水灌溉后的土壤中,镇痛药卡马西平和对乙酰氨基酚的浓度发生累积;而红霉素,抗抑郁药氟西汀(flouxetine)、抗过敏药苯海拉明(diphenhydramine)等 PPCPs 物质因较弱的水溶性($< 100\text{mg/L}$)或较高的 $\log K_{ow}$ 值也容易在土壤中保留。在所有采样深度为 0—30cm 的土壤中,均有目标物质检出,证实了 PPCPs 可以通过渗透向下迁移。该研究还显示即使在灌溉终止 6 个月后,仍能检出大多数目标 PPCPs,说明它们在土壤中的“持久性”^[39]。Hamscher 等^[40]

在用液体粪便施肥后的 0—30cm 土壤层中检测出两种四环素类抗生素:四环素(86.2—198.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$)和金霉素(chlortetracycline, 4.6—7.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。Kim 等^[33]的研究同时表明几种主要抗生素在河道沉积物中的检出频率与检出浓度均比同一地点的河水高。因此研究 PPCPs 在不同介质中的分布对于了解其运输和转移机理具有重要意义。

4.4 PPCPs 在地下水、饮用水中的浓度水平

未经处理或者 STP 处理不彻底的污水排放,最终有可能污染地下水或人类的饮用水水源。USGS 在 2000 和 2001 年分别对本国 47 个地下水和 74 个饮用水源的普遍性调查结果显示,81% 的地下水受到不同程度的水体有机污染物污染,频繁检出的 PPCPs 类物质包括避蚊胺(35%)、磺胺甲基异噁唑(23%)、壬基苯酚乙氧醚(19%)、三氯生(15%)和咖啡因(13%)等,其中避蚊胺的最高浓度为 13.5 $\mu\text{g}/\text{L}$,布洛芬的最高浓度也达到 3.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ ^[41]。尽管 60% 的医药品并未在饮用水源中检出,然而频繁检出了部分 PPCPs 的降解产物如尼古丁代谢物可替宁(cotinine)和咖啡因代谢物 1,7-二甲基黄嘌呤(1,7-dimethylxanthine),检出频率分别达到 35% 和 23%;此外,卡马西平(22%),脱水红霉素(8%)和甲氧苄啶(7%)也在部分饮用水源样品中检出,浓度在 20—300 ng/L 之间^[42]。

饮用水处理过程中 PPCPs 类物质的行为也开始有文献报道。USGS 对本国一个饮用水处理厂 24 个进出水样品中的 106 种水体有机污染物的普查结果显示,有 40 种物质在原水中出现,其中 34 种物质的检出频率大于 10%。这些物质包括处方或非处方药物及其代谢产物、麝香和化妆品物质等。在饮用水厂出水中至少检出 11 种物质如卡马西平、咖啡因、可替宁和化妆品柠檬酸三乙酯(triethyl citrate)等(0.025—0.258 $\mu\text{g}/\text{L}$),意味着该饮用水厂的絮凝-沉淀-过滤工艺过程对 PPCPs 类物质的去除能力有限^[43]。Ye 等^[12]在北卡罗来那州的 3 个氯消毒饮用水厂的出水调查中检出了低浓度的磺胺类(磺胺甲基异噁唑, 3.0—3.4 ng/L),大环内酯类(1.4—4.9 ng/L)和喹诺酮类(1.2—4.0 ng/L)抗生素。美国南加州的 4 个饮用水处理厂的出水中也检测到了 7 种 PPCPs 类物质,包括 3 种遮光剂(氢化肉桂酸(hydrocinnamic acid)、苯甲酮(benzophenone)及甲氧基肉桂酸辛酯(octyl methoxycinnamate)),三氯生、布洛芬及其甲酯和抗氧化剂丁基羟基茴香醚(BHA),其中氢化肉桂酸、异丁苯丙酸甲酯(ibuprofen methyl

ester)和 BHA 的浓度均超过了 1 $\mu\text{g}/\text{L}$ ^[44]。

由于 PPCPs 已经影响到饮用水水源,直接威胁人类健康,确保饮用水安全成为环境工程领域关心的问题。Westerhoff 等^[45]比较研究了各种饮用水处理工艺对镇痛药、消炎药、抗菌药物、遮光剂等 20 多种 PPCPs 的去除效果:硫酸铝与氯化铁作为絮凝剂的絮凝单元只能去除少量的 PPCPs(小于 25%),而足够高剂量的粉末活性炭对大多数 PPCPs 物质的去除率相对较高(80%—99%),但是对脂肪族 PPCPs 的去除效果差,如安宁药眠尔通(meprobamate)的去除率仅为 30%,而且即使用臭氧工艺,眠尔通和 X 射线显影剂碘普罗胺(iopromide)等依然很难去除。因此如何更系统有效地将 PPCPs 从饮用水处理工艺中去除是未来环境工程领域的一个重要研究方向。

综上,PPCPs 物质经过直接排放或 STP 进入环境,地表水体尤其是河流中已经广泛受到了 PPCPs 类物质不同程度的污染,海洋、土壤、地下水甚至是饮用水中已经检出部分 PPCPs 物质。在不断增加环境中 PPCPs 监测数据的基础上,提高 PPCPs 在污水处理厂中的去除效率,合理管理 PPCPs 的使用与排放,PPCPs 的风险评价和相关标准的制定,将是今后几年的一个重要研究方向。

5 PPCPs 的降解产物研究

到目前为止,PPCPs 的研究主要关注原形物质的检测,PPCPs 的降解或代谢产物还没有得到足够的重视。目前唯一例外的是大环内酯类抗生素红霉素(erythromycin)。由于该物质在酸性水体($\text{pH} < 7$)中很快转化成脱水红霉素(erythromycin- H_2O),成为红霉素的主要降解产物,因此环境中往往不能检出红霉素本身,而是脱水红霉素^[46]。Li 等^[47]研究了医药厂处理废水和下游河水中青霉素 G(penicillin G)和 5 种相关降解产物的浓度变化情况。结果表明,青霉噻唑酸(penicilloic acid)是青霉素 G 在水体中最主要的存在形式(66%—71%);而另一种降解产物青霉二酸(penicillic acid)能够在碱性条件下发生异构化,导致其异构体(isopenillic acid)在厌氧处理单元和河水中浓度出现增加现象,随着河水距离的增加,青霉二酸与其异构体总和在所有目标物质中所占比例从 13.2%增至 27.5%,揭示了它们是青霉素 G 在水体环境中的重要降解产物。乙酰化是磺胺类抗生素在生物体内的主要代谢过程,如磺胺甲基异噁唑在人体内将有一半代谢为乙酰化磺胺甲基异噁唑(N^4 -acetylsulfamethoxazole),并且在特定条件下,这些

乙酰化产物能够转化为其原形物质^[8]。Hilton 等^[48]在 STP 出水和下游河水中均检出了乙酰化磺胺甲基异噁唑 (< 50—2 200ng/L), 而任何样品中其原形物质都在检出限以下 (< 50ng/L)。Gobel 等^[49, 50]在研究 STP 中该物质的浓度时也发现 STP 进水中检出的乙酰化磺胺甲基异噁唑 (1 400ng/L) 浓度高于其原形物质 (430ng/L), 最大占到总量的 86%, 但最终出水中乙酰化磺胺甲基异噁唑的浓度却往往较低 (10ng/L)。对我国磺胺类抗生素的调查中, SMX、SPD 和 SDZ 在厌氧处理单元中浓度增加 (27%—91%) 因而导致了它们在整个污水处理工艺中较低的去效率, 被认为是由于乙酰化降解产物在厌氧条件下转化为其原形物质造成的^[22]。

另一类在环境中比较容易分解的 PPCPs 物质是四环素类抗生素 (tetracyclines)。研究表明四环素类抗生素容易在 pH、氧化还原和光照条件下发生降解, 形成多种降解产物: 在强酸性条件下易生成脱水四环素 (anhydro-TCs); 碱性条件下则开环生成具有内酯结构的异构体 (*iso*-TCs, 目前仅见于金霉素); 弱酸条件下还可以发生差向异构 (*epi*-TCs); 在溶液中有金属离子存在时, 四环素类物质可与金属离子螯合, 生成有色络合物^[51, 52]。Li 等^[53]在一个生产土霉素 (oxytetracycline, OTC) 的药厂处理废水下游河水

中, 检出 OTC 的 3 种降解产物 *epi*-oxytetracycline (EOTC)、-apo-OTC 和 -apo-OTC。其中 -apo-OTC 和 -apo-OTC 的浓度随着排放距离有增加的趋势: 从 5.76 与 2.08μg/L (排放点浓度) 增至 11.9 与 12.0μg/L (排放点下游 20km)。Halling-Sorensen 等^[54]分析了土壤层间水中土霉素和它的 8 种非生物降解产物 4-*epi*-OTC (EOTC)、-apo-OTC、-apo-OTC、*N*-desmethyl-oxytetracycline (*N*-DM-OTC)、4-*epi*-*N*-desmethyl-oxytetracycline (*E*-*N*-DM-OTC)、*N*-didesmethyl-oxytetracycline (*N*-DDM-OTC)、4-*epi*-*N*-didesmethyl-oxytetracycline (*E*-*N*-DDM-OTC) 和 2-acetyl-2-decarboxamido-oxytetracycline (ADOTC) 的浓度水平 (图 1)。在实验时间内证实了 EOTC、*E*-*N*-DM-OTC、*N*-DDM-OTC 和 *E*-*N*-DDM-OTC 的浓度增加, 且 EOTC 在 100 天以后占到了 OTC 总量的 60% 以上, 而其他所有降解产物的含量均小于 OTC 浓度的 2%。由于四环素类物质的某些降解产物与其原形物质能够在相同浓度水平上对活性污泥和土壤细菌产生同等的效力, 特别是四环素的降解产物 anhydro-tetracycline 在抑制好氧污泥细菌的生长上比其原形物质有更强的毒性^[55], 因此为了全面评价四环素类抗生素的环境影响, 不能忽视这些分解产物的存在。

以上是关于 PPCPs 代谢产物的几个典型案

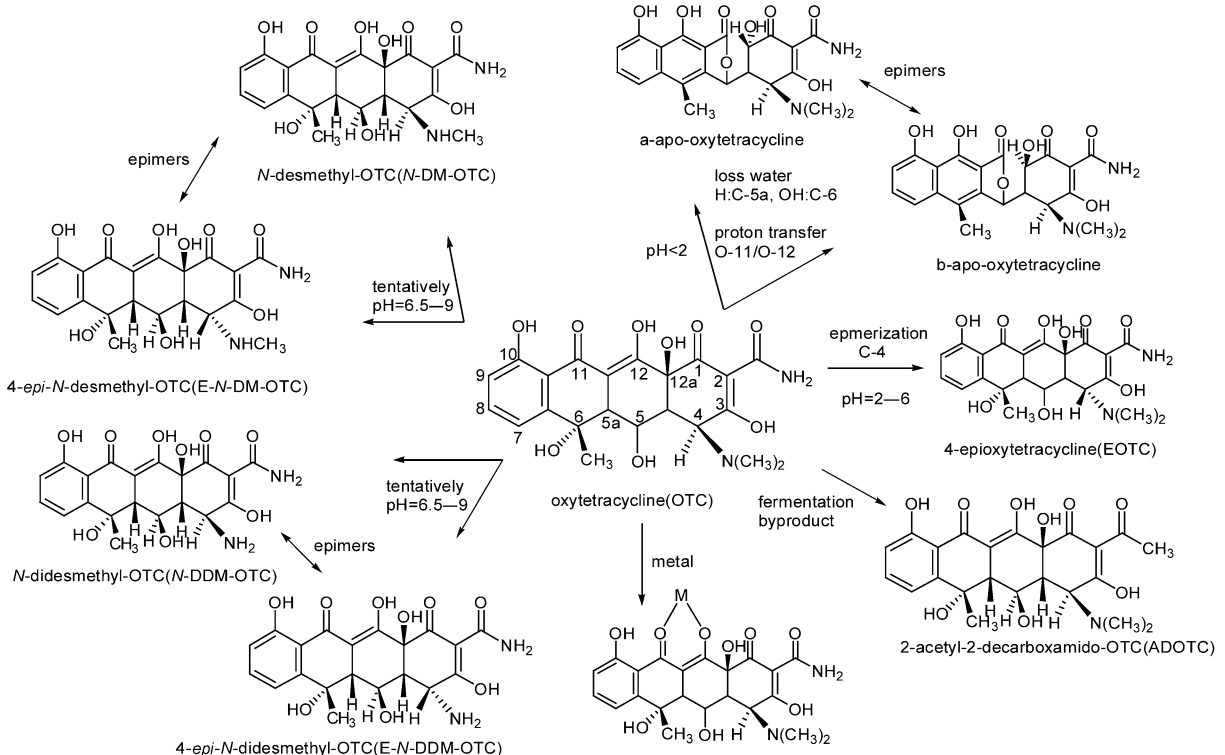


图 1 土霉素 (OTC) 非生物降解的主要途径^[51, 52, 54]

Fig. 1 Proposed abiotic degradation pathways of oxytetracycline (OTC)^[51, 52, 54]

例。由于医药品经生物体或微生物代谢最后排泄到实际环境中,有必要在今后加强这些物质相关代谢产物的检测和行为研究。目前有关降解产物浓度水平的研究报道相对于 PPCPs 本身还非常少,一个主要原因是它们相对更高的极性增加了环境中这些物质的监测难度;另一方面市场上缺乏这些物质的标准品和用于质量控制的标准同位素参考物也成为一个重要的制约因素。当前以原形物质为主要目标的 PPCPs 研究可能遗漏掉某些具有重要生物活性的降解产物信息,从而低估了 PPCPs 的污染状况与潜在的生态危害,今后有必要加强 PPCPs 的代谢产物及其环境行为的研究。

6 PPCPs 对环境的影响

尽管 PPCPs 是为了促进人体或动物的某特定生理反应而设计,但是人们对 PPCPs 的环境影响,尤其是直接暴露于 PPCPs 的水生生物的潜在影响却所知甚少。PPCPs 的生态和健康危害方面目前最关注的是抗生素和固醇类激素两大类物质。前者主要引起微生物的选择压力和抗药病原菌的选择性存活,后者则主要通过干扰内分泌系统最后影响生物的发育和繁殖。由于激素类的环境影响与内分泌干扰物(EDCs)的研究重叠,因此本文主要阐述抗生素的耐药性与 PPCPs 的其它水生生物毒性(如藻类毒性等)。

6.1 抗生素的耐药性

从 20 世纪 40 年代开始,抗生素开始被广泛用于疾病预防和治疗或者作为动物生长的促进剂。欧洲一项调查数据显示,1997 年欧盟和瑞士用于人类健康,动物疾病和动物生长促进剂的抗生素用量分别达到了 5 460、3 465 和 1 575 吨^[56],而大约 90% 以上的抗生素由于不能在人或动物体内完全代谢而最终以原形排放进入环境^[2]。虽然环境中抗生素的浓度很低,但仍会造成潜在的危害,而耐药微生物在环境中的形成和传播即与环境中的抗生素存在具有较密切的关系。由于长期暴露于低浓度的抗生素中,环境中部分微生物会逐渐适应这种环境,并形成一定的抗生素的耐药机制;与此同时低浓度的抗生素对环境中的微生物起到了选择性效果,即具有抗生素耐受机制的微生物得到了保留并繁殖,而不具有抗生素耐受机制的微生物则慢慢被环境淘汰。这样最直接的后果就是使耐药微生物成为环境中的优势菌株并且不断繁殖传播,进而对人类的生存环境造成极大的危害^[57, 58]。

近年来从土壤、城市污水、地表水甚至饮用水中都相继分离到了耐药微生物^[59-63]。如在美国的河道耐药微生物调查中发现,73% 的微生物对氨苄青霉素(ampicillin)具有耐药性,且以革兰氏阴性菌为主^[64],类似的现象也出现于日本、澳大利亚、葡萄牙等国的研究中。目前四环素、磺胺、-内酰胺等抗生素的耐性微生物已经广泛出现于养殖场废水、STP 出水、海水、污灌土壤、河道沉积物甚至饮用水中^[59, 62, 63, 65]。与此同时,环境中的微生物对抗生素的耐药性,不仅表现为对某一种抗生素产生耐药性,同时也表现为对多种抗生素产生抗性,在耐药微生物增加的同时,环境中多重耐药性微生物的比例也在上升。近年来在一些致病微生物如肠球菌、结核分支杆菌、铜绿假单胞菌中,均发现了可同时对多种抗生素产生抗性的菌株,有的菌株甚至可以同时对 100 多种抗生素产生耐药性^[66]。Hu 等^[67]在对我国北京河道水体中大肠杆菌(*E. Coli*)耐药性的调查中发现,40%—50% 的 *E. Coli* 具有耐药性,抗 3 种抗生素或 3 种以上多重耐药的 *E. Coli* 发生率占总耐药菌数量的 50%。微生物的耐药现象的上升趋势不仅在早期使用的抗生素中出现,在新研制的抗生素中也有这种情况,如喹诺酮类抗生素^[68]。

环境中耐药微生物的出现与环境中的耐药基因的传播有着密切关系,即使环境中的抗生素污染可以消除,已经形成的耐药微生物及其耐药基因仍然会在环境中持续存在^[59]。水平转移可能是耐药基因在环境微生物中广泛传播的一个主要原因^[69]。Guardabassi 等^[70]通过对从环境中分离得到的抗万古霉素肠球菌中相关耐药基因的分析,发现在被测试的 21 株耐药菌株中,有 13 株菌株可以将它的耐药基因转移到 BM4105 工程菌株中,转移发生概率在 10^{-7} — 10^{-3} 之间。Shoemaker 等^[71]通过对耐四环素基因型(tetQ)的分析证实 DNA 结合是肠道耐药基因水平转移的主要方式。Hu 等^[67]在北京河流中首次从 *E. Coli* 中检出了四环素耐药基因 tetM,由于 tetM 是可发生水平转移质粒上的常见基因,该结果表明环境中耐药 *E. Coli* 菌株可能从其他微生物中通过水平转移获得 tetM;研究同时发现北京河流中耐药微生物的形成与该地区人类活动密切相关,而与畜牧业等农业生产关系较小。但总的来说目前对于耐药基因在环境中水平转移的发生与方式仍处于初步探索阶段,并没有直接证据,大多仅局限于实验室内研究。

2007 年 Auerbach 等^[72]对污水处理系统和新鲜

湖水中 10 种耐四环素基因(tet)比较发现,STP 中 tet 的种类和浓度均高于湖水,紫外消毒并不会减少出水中 tet 的数量。另一项研究证明,生物处理(厌氧和好氧)并不能完全去除含有耐药基因的微生物^[73]。这些结果均说明污水处理系统是耐药基因散播的途径之一。此外,耐药微生物还可能通过呼吸、食品、饮水、排泄、农业灌溉等途径在环境中进行传播,进而威胁人类健康。有研究表明来自养猪场含多重抗性的沙门氏菌传播至人群,从而引发了丹麦 1998 年的肠道感染疾病^[74]。此外,Hu 等^[75]通过 umu 遗传毒性测试方法对 20 种喹诺酮类抗生素进行测定,建立了定量结构-活性关系(QSAR)模型。研究结果显示所有目标物质均具有潜在的遗传毒性,且新药的毒性更强。但是喹诺酮类抗生素是否对脊椎动物也显示遗传毒性目前尚不明确。

6.2 PPCPs 的其他影响

低浓度的 PPCPs 持续存在下对生物体产生的影响目前还处于未知领域。Hansen 等^[76]认为动物抗生素的使用,使鱼田底部沉积物中微生物的数量和活性降低。PPCPs 对于微生物的影响当前主要集中于抗生素的耐药性研究上。藻类实验是目前对于 PPCPs 研究能够得到的最多的慢性暴露数据。Crane 等^[77]总结了当前人用医药品对水环境慢性毒性的研究进展。结果显示微藻或蓝藻类单细胞生物对于大多数抗生素物质比较敏感,而对其他物质并不敏感。绿藻或更高等的浮萍类植物暴露于不同的人用医药品下差异很大,但是对部分物质则更为灵敏(如洛美沙星 $EC_{10} = 8\text{ppb}$)。Flippin 等^[78]将日本青鳉鱼暴露于含 0—100 $\mu\text{g/L}$ 的布洛芬环境下,6 周后发现青鳉鱼的产卵量显著增加,但产卵次数减少,雌鱼肝脏中环氧化酶(COX)的活性降低。布洛芬可能会引起硬骨鱼类繁殖方式和性别特异性响应上的改变。目前在加拿大的 STP 进出水中已经检出高浓度的布洛芬,浓度分别达到了 75 和 24.6 $\mu\text{g/L}$ ^[79],因此在环境浓度下布洛芬对鱼类具有潜在的影响,今后有必要对该物质进行更加详细的环境污染调查,评价其生态风险。

目前还没有任何直接证据显示抗生素等 PPCPs 在环境浓度下能够对鱼类产生影响,然而一些脂溶性物质如麝香有可能通过生物积累出现在高等生物中^[80]。Wan 等^[81]证实麝香类物质可以富集在中华鲟体内脂肪含量较高的组织和器官中^[81]。此外,PPCPs 有可能通过耐药性选择、遗传毒性和内分泌干扰等途径,逐渐改变微生物群落的结构,进而影响

高等生物健康,最终对生态系统产生不可逆转的效应,这是一个长期而累积的过程^[1]。因此未来需要进行更多的研究来调查进入地表水体或者海洋中的“持久性”存在的 PPCPs 对于水体生态系统长期而微妙的影响。

6.3 风险

PPCPs 在环境中的广泛存在及对非目标生物体的潜在影响引发了人们对其环境或健康风险的关注。由于 PPCPs 种类多,因此选择发生概率大且毒性大的物质优先监测和研究更利于了解和管理 PPCPs。Besse 等^[82]采用欧盟药品评估局(EMEA)的环境评价方法对法国 120 种人类用药和 30 种药品代谢物进行分类,最终筛选出 40 种药物和 14 种代谢物。在 40 种药物中目前已有 21 种在法国水体中检出,显示了理论预测与实际环境检测之间较好的相关性。Cooper 等^[83]建立了一个初步的医药品风险评价数据库,医药品按其物理化学性质及毒性数据来排序,综合结果显示抗感染类药物的风险最高。Hernando 等^[84]通过商值法(RQ)初步评价了在 STP 出水和表面水体中 PPCPs 的风险,认为一些主要的止痛剂、消炎药如布洛芬、萘普生等具有较高风险,而沉积物中土霉素,氟甲喹(flumequine)等抗生素具有中等程度的风险^[84]。虽然在美国地表水体和饮用水中都检出了多种医药品物质,但是由于目前被测定物质的种类有限,检出浓度较低,有科学家认为当前水体中的痕量人用医药品物质并不构成人类健康威胁^[85,86]。然而目前 PPCPs 的风险评价均是基于有限的监测和毒性数据,可能漏掉某些具有高风险的物质,因此未来需要进一步充实基础数据供风险评价。

7 展望

医药品与个人护理品(PPCPs)作为“新型”环境污染,受到了全球环境科学家的关注。目前已有大量研究论文涉及了该领域的方方面面,如检测方法的开发、在城市污水厂中的行为、环境中的浓度水平和检出率、生态危害等。在上述研究基础上,今后需要加强如下几个方面的研究工作。

(1) 在仪器检测方面,需要开发更有效的样品纯化技术和更具有特异性的仪器检测方法如 LC-MS/MS 和 Q-TOF-MS 技术。

(2) 加强质量控制。复杂环境中的共存物质会对检测结果产生影响,而目前市场上缺乏用于质控的同位素内标物质,成为 PPCPs 环境分析中的一个

瓶颈。开发 PPCPs 的同位素内标物质是当务之急。

(3) 尽管目前已经有许多 PPCPs 的调查结果,但是不同的研究所选择的目标物质不同,采用的分析方法不同,数据缺乏可比性。今后有必要系统筛选出各国的重要 PPCPs 物质,进行系统而全面的环境调查研究,建立包括代谢产物在内的基础数据库。

(4) 逐步完善针对不同种类 PPCPs 的毒性评价方法,加强 PPCPs 的风险评价方法研究。

(5) 我国是世界上医药品最大的生产国,PPCPs 在我国的大量生产和使用可能导致环境中 PPCPs 的种类、浓度水平与环境影响和别国有不同的结果。然而目前关于我国 PPCPs 在环境中的调查数据还非常有限,有必要在今后几年加强我国 PPCPs 的基础研究。

参 考 文 献

- [1] Daughton C G, Ternes T A. *Environ. Health. Persp.*, 1999, 107 (suppl. 6): 907—938
- [2] Khetan S K, Collins T J. *Chem. Rev.*, 2007, 107(6): 2319—2364
- [3] www.epa.gov/ppcp/pdf/drawing.pdf
- [4] Richardson B J, Larn P, Martin M. *Mar. Pollut. Bull.*, 2005, 50(9): 913—920
- [5] Daughton C G. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 2004, 228(Part 1): 159
- [6] Buchberger W W. *Anal. Chim. Acta*, 2007, 593(2): 129—139
- [7] Hernandez F, Sancho J V, Ibanez M, et al. *Trac-Trend. Anal. Chem.*, 2007, 26(6): 466—485
- [8] Diaz-Cruz M S, Barcelo D. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2006, 386(4): 973—985
- [9] Petrovic M, Hernando M D, Diaz-Cruz M S, et al. *J. Chromatogr. A*, 2005, 1067(1/2): 1—14
- [10] www.epa.gov/waterscience/methods/method/files/1694.pdf
- [11] Hernando M D, Petrovic M, Fernandez-Alba A R, et al. *J. Chromatogr. A*, 2004, 1046(1/2): 133—140
- [12] Ye Z Q, Weinberg H S, Meyer M T. *Anal. Chem.*, 2007, 79(3): 1135—1144
- [13] Chang H, Hu J Y, Asami M, et al. *J. Chromatogr. A*, 2008, 1190(1/2): 390—393
- [14] Xiao Y, Chang H, Hu J Y, et al. *J. Chromatogr. A*, 2008, 1214: 100—108
- [15] Stolker A, Niesing W, Fuchs R, et al. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2004, 378(7): 1754—1761
- [16] Stolker A, Niesing W, Hogendoorn E A, et al. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2004, 378(4): 955—963
- [17] Marchese S, Gentili A, Perret D, et al. *Rapid Commun. Mass Sp.*, 2003, 17(9): 879—886
- [18] Lindberg R H, Wennberg P, Johansson M I, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2005, 39(10): 3421—3429
- [19] Yu J T, Bouwer E J, Coelhan M. *Agri. Water Manage.*, 2006, 86(1/2): 72—80
- [20] Miao X S, Bishay F, Chen M, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2004, 38(13): 3533—3541
- [21] Petrovic M, Gros M, Barcelo D. *J. Chromatogr. A*, 2006, 1124(1/2): 68—81
- [22] Chang H, Hu J Y, Wang L Z, et al. *Chinese Sci. Bull.*, 2008, 53(4): 514—520
- [23] Reentsma T, Weiss S, Mueller J, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2006, 40(17): 5451—5458
- [24] Carballa M, Onil F, Lema J M, et al. *Water Res.*, 2004, 38(12): 2918—2926
- [25] Joss A, Keller E, Alder A C, et al. *Water Res.*, 2005, 39(14): 3139—3152
- [26] Vieno N M, Tuhkanen T, Kronberg L. *Environ. Sci. Technol.*, 2005, 39(21): 8220—8226
- [27] Kim S, Eichhorn P, Jensen J N, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2005, 39(15): 5816—5823
- [28] Nakada N, Shinohara H, Murata A, et al. *Water Res.*, 2007, 41(19): 4373—4382
- [29] Matamoros V, Arias C, Brix H, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2007, 41(23): 8171—8177
- [30] Kolpin D W, Furlong E T, Meyer M T, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2002, 36(6): 1202—1211
- [31] Conley J M, Symes S J, Kindelberger S A, et al. *J. Chromatogr. A*, 2008, 1185(2): 206—215
- [32] Kasprzyk-Hordern B, Dinsdale R M, Gwuy A J. *Water Res.*, 2008, 42(13): 3498—3518
- [33] Kim S C, Carlson K. *Environ. Sci. Technol.*, 2007, 41(1): 50—57
- [34] Managaki S, Murata A, Takada H, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2007, 41(23): 8004—8010
- [35] Peng X Z, Yu Y J, Tang C M, et al. *Sci. Total Environ.*, 2008, 397(1/3): 158—166
- [36] Weigel S, Bester K, Huhnerfuss H. *J. Chromatogr. A*, 2001, 912(1): 151—161
- [37] Weigel S, Kuhlmann J, Huhnerfuss H. *Sci. Total Environ.*, 2002, 295(1/3): 131—141
- [38] Kinney C A, Furlong E T, Zaugg S D, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2006, 40(23): 7207—7215
- [39] Kinney C A, Furlong E T, Werner S L, et al. *Environ. Toxicol. Chem.*, 2006, 25(2): 317—326
- [40] Hamscher G, Sczesny S, Hoper H, et al. *Anal. Chem.*, 2002, 74(7): 1509—1518
- [41] Barnes K K, Kolpin D W, Furlong E T, et al. *Sci. Total Environ.*, 2008, 402(2/3): 192—200
- [42] Focazio M J, Kolpin D W, Barnes K K, et al. *Sci. Total Environ.*, 2008, 402(2/3): 201—216
- [43] Stackelberg P E, Furlong E T, Meyer M T, et al. *Sci. Total Environ.*, 2004, 329(1/3): 99—113
- [44] Loraine G A, Pettigrove M E. *Environ. Sci. Technol.*, 2006, 40(3): 687—695

- [45] Westerhoff P, Yoon Y, Snyder S, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2005, 39(17): 6649—6663
- [46] Hirsch R, Termes T, Haberer K, et al. *Sci. Total Environ.*, 1999, 225(1/2): 109—118
- [47] Li D, Yang M, Hu J Y, et al. *Water Res.*, 2008, 42(1/2): 307—317
- [48] Hilton M J, Thomas K V. *J. Chromatogr. A*, 2003, 1015(1/2): 129—141
- [49] Göbel A, Mcardell C S, Suter M, et al. *Anal. Chem.*, 2004, 76(16): 4756—4764
- [50] Göbel A, Thomsen A, Mcardell C S, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2005, 39(11): 3981—3989
- [51] Anderson C R, Rupp H S, Wu W H. *J. Chromatogr. A*, 2005, 1075(1/2): 23—32
- [52] Oka H, Ito Y, Matsumoto H. *J. Chromatogr. A*, 2000, 882(1/2): 109—133
- [53] Li D, Yang M, Hu J, et al. *Environ. Toxicol. Chem.*, 2008, 27(1): 80—86
- [54] Halling-Sørensen B, Lykkeberg A, Ingerslev F, et al. *Chemosphere*, 2003, 50(10): 1331—1342
- [55] Halling-Sørensen B, Sengelov G, Tjornelund J. *Arch. Environ. Con. Tox.*, 2002, 42(3): 263—271
- [56] Teuber M. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2001, 4(5): 493—499
- [57] Kobayashi T, Suehiro F, Tuyen B C, et al. *FEMS Microbiol. Ecol.*, 2007, 59(3): 729—737
- [58] Volkmann H, Schwartz T, Bischoff P, et al. *J. Microbiol. Meth.*, 2004, 56(2): 277—286
- [59] Pruden A, Pei R T, Storteboom H, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2006, 40(23): 7445—7450
- [60] Chee-Sanford J C, Aminov R I, Krapac I J, et al. *Appl. Environ. Microb.*, 2001, 67(4): 1494—1502
- [61] Smith M S, Yang R K, Knapp C W, et al. *Appl. Environ. Microb.*, 2004, 70(12): 7372—7377
- [62] Kim S R, Nonaka L, Suzuki S. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2004, 237(1): 147—156
- [63] Pei R T, Kim S C, Carlson K H, et al. *Water Res.*, 2006, 40(12): 2427—2435
- [64] Ash R J, Mauck B, Morgan M. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, 8(7): 713—716
- [65] Henriques I S, Fonseca F, Alves A, et al. *Res. Microbiol.*, 2006, 157(10): 938—947
- [66] Schmidt C W. *Environ. Health. Persp.*, 2002, 110(7): 396—402
- [67] Hu J Y, Shi J C, Chang H, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2008, 42(9): 3415—3420
- [68] Garcíarodríguez J A, García A. J. *Antimicrob. Chemoth.*, 1993, 32(6): 797—808
- [69] Reinthaler F F, Bösch J, Feierl G, et al. *Water Res.*, 2003, 37(8): 1685—1690
- [70] Guardabassi L, Dalsgaard A. *Appl. Environ. Microb.*, 2004, 70(2): 984—990
- [71] Shoemaker N B, Vlamakis H, Hayes K, et al. *Appl. Environ. Microb.*, 2001, 67(2): 561—568
- [72] Auerbach E A, Seyfried E E, McMahon K D. *Water Res.*, 2007, 41(5): 1143—1151
- [73] Pei R, Cha J, Carlson K H, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2007, 41(14): 5108—5113
- [74] Mølbak K, Baggesen D L, Aarestrup F M, et al. *New Engl. J. Med.*, 1999, 341(19): 1420—1425
- [75] Hu J Y, Wang W F, Zhu Z, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2007, 41(13): 4806—4812
- [76] Hansen P K, Lunestad B T, Samuelson O B. *Can. J. Microbiol.*, 1992, 38(12): 1307—1312
- [77] Crane M, Watts C, Boucard T. *Sci. Total Environ.*, 2006, 367(1): 23—41
- [78] Flippin J L, Huggett D, Foran C M. *Aquat. Toxicol.*, 2007, 81(1): 73—78
- [79] Metcalfe C D, Koenig B G, Bennie D T, et al. *Environ. Toxicol. Chem.*, 2003, 22(12): 2872—2880
- [80] Delepee R, Bouliquen H, Le Bris H. *Sci. Total Environ.*, 2004, 322(1/3): 243—253
- [81] Wan Y, Wei Q W, Hu J Y, et al. *Environ. Sci. Technol.*, 2007, 41(2): 424—430
- [82] Besse J P, Garric J. *Toxicol. Lett.*, 2008, 176(2): 104—123
- [83] Cooper E R, Siewicki T C, Phillips K. *Sci. Total Environ.*, 2008, 398(1/3): 26—33
- [84] Hernando M D, Mezcua M, Fernandez-Alba A R, et al. *Talanta*, 2006, 69(2): 334—342
- [85] Schwab B W, Hayes E P, Fiori J M, et al. *Regul. Toxicol. Pharm.*, 2005, 42(3): 296—312
- [86] Kostich M S, Lazorchak J M. *Sci. Total Environ.*, 2008, 389(2/3): 329—339