

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20170629001

李林云, 谭璐, 崔玉晓, 等. 饮用水中细菌耐药及其健康风险研究进展[J]. 生态毒理学报, 2018, 13(2): 2-12

Li L Y, Tan L, Cui Y X, et al. Bacterial resistance and human health risk in drinking water [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2018, 13(2): 2-12 (in Chinese)

饮用水中细菌耐药及其健康风险研究进展

李林云¹, 谭璐², 崔玉晓², 张颖², 罗义^{2, #}, 毛大庆^{1, 3, *}

1. 天津大学环境科学与工程学院, 天津 300350

2. 南开大学环境科学与工程学院, 环境污染过程与基准教育部重点实验室, 天津 300350

3. 南开大学医学院, 天津 300071

收稿日期: 2017-06-29

录用日期: 2017-08-21

摘要: 抗生素的长期滥用, 使得环境细菌耐药性不断增强, 加速了耐药基因(antibiotics resistance genes, ARGs)在环境中的传播扩散, 并给饮用水带来健康风险。在介绍饮用水中抗生素和耐药基因污染现状的基础上, 阐述了耐药基因在饮用水中的来源和归趋, 对环境中抗生素和耐药基因的人体健康风险做了初步探讨, 针对目前饮用水的污染现状, 对今后有关饮用水中细菌耐药的研究进行了展望。

关键词: 抗生素; 耐药基因; 饮用水; 消毒

文章编号: 1673-5897(2018)2-002-11

中图分类号: X171.5

文献标识码: A

Bacterial Resistance and Human Health Risk in Drinking Water

Li Linyun¹, Tan Lu², Cui Yuxiao², Zhang Ying², Luo Yi^{2, #}, Mao Daqing^{1, 3, *}

1. School of Environmental Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300350, China

2. College of Environmental Science and Engineering, Key Laboratory of Pollution Processes and Environmental Criteria, Ministry of Education, Nankai University, Tianjin 300350, China

3. School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

Received 29 June 2017

accepted 21 August 2017

Abstract: Environmental pollution problems of bacterial resistance and antibiotic resistance genes (ARGs) caused by antibiotics abuse have attracted great attention in the environment. The persistence and transmission of ARGs pose risk to the drinking water. On the basis of previous researches, this paper systematically summarized the source and fate of ARGs in drinking water and illustrated human health risk of antibiotics and ARGs in environment. Based on the present contamination situations, the further researches on bacterial resistance in drinking water were prospected.

Keywords: antibiotic; antibiotic resistance gene (ARGs); drinking water; disinfectant

作为 20 世纪最重要的医学发现之一, 抗生素自被发现以来在控制人类感染性疾病发挥了不可替代

的作用。但是随着畜禽养殖业的迅猛发展, 抗生素在全球的滥用日益严重, 由此引起的细菌耐药性问

基金项目: 国家自然科学基金(31470440); 国家杰出青年科学基金(41525013)

作者简介: 李林云(1991-), 女, 河北石家庄人, 硕士研究生, 研究方向为环境微生物, E-mail: lilinyun@tju.edu.cn

* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: mao@tju.edu.cn

共同通讯作者 (Co-corresponding author), E-mail: luoy@nankai.edu.cn

题越来越受到关注。同时,在抗生素长期作用下耐药基因(antibiotics resistance genes, ARGs)^[1-2]在环境细菌中被不断筛选和富集,并且在各种环境介质中检出。目前,在污水处理厂、养殖场、饮用水、沉积物、土壤甚至空气等不同的环境介质中都已检测到抗生素及其耐药基因的存在,至少已发现39种四环素类耐药基因、4种磺胺类耐药基因、25种喹诺酮类耐药基因、36种氨基糖苷类耐药基因、45种大环内酯类耐药基因和54种 β -内酰胺类耐药基因^[3-17]。

随着抗生素滥用日益严重,抗生素通过各种途径进入饮用水水源地造成饮用水污染,对人体健康构成潜在威胁,对于饮用水中抗生素及耐药基因的基础研究仍然十分缺乏。在国家颁布的现行生活饮用水水质标准的106项指标中并无抗生素标准,由于目前自来水厂的水处理工艺很难将抗生素有效去除,饮用水中抗生素的残留直接影响到饮用水水质安全,对人体健康造成潜在的威胁^[18]。

本文结合国内、外最新研究进展,综述了饮用水水源地和自来水厂中抗生素及耐药基因的污染现状,并探讨耐药基因在供水系统中的来源、归趋以及迁移规律,最后对抗生素和耐药基因的健康风险做了初步的探讨,为今后的研究重点和方向提出建议和展望,以期对饮用水中抗生素和耐药基因的污染控制提供理论依据。

1 饮用水中抗生素及耐药基因污染现状 (Antibiotics and ARGs pollution situation in drinking water)

1.1 饮用水中抗生素污染现状

抗生素对水环境特别是饮用水安全的影响越来越受到重视,相关的研究报道也日益增多。随着抗生素的大量使用,抗生素通过医疗和水产养殖废水进入自然环境,同时随着污水灌溉和粪便施肥进入土壤,并通过地表径流和土壤渗滤等进入地表水甚至地下水,从而污染饮用水源。水源水经过自来水厂一系列工艺处理后经供水管网输配给用户,其中也包括居民饮用水,而近年来也有饮用水水源地和自来水厂中抗生素检出的报道。Dai等^[19]在日本的自来水厂检出金霉素、四环素、磺胺甲恶唑等9种抗生素。Ye等^[20]也在加氯消毒的饮用水中检出7种磺胺类、3种大环内酯类和7种喹诺酮类抗生素。在我国,类似的情况也相继出现^[21-27]。王军淋等^[21]对42份水源水检测抗生素,结果检测出磺胺甲恶唑、磺胺噻唑、磺胺间甲氧嘧啶等7种抗生素。朱婷婷等^[25]对深圳石岩水库抗生素污染特征与健康风险

的研究发现,深圳石岩水库中检测到甲硝唑、头孢氨苄、林肯霉素、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲噁唑、红霉素、罗红霉素、头孢呋辛等8种抗生素,浓度水平在 $1.1 \sim 68 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内。胡冠九等^[26]检测了南京典型县区饮用水源抗生素,结果发现在南京3个县区饮用水源水中检出14种抗生素,检出率为0%~78%,含量在 $\text{ND} \sim 62.5 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Jia等^[27]在南京自来水厂的进水、沉淀池和过滤池中均检测到磺胺甲噁唑、磺胺嘧啶、磺胺甲嘧啶和红霉素的存在。Wang等^[22]采集江浙沪地区儿童尿液样品进行抗生素检测,结果检出21种抗生素,包括金霉素、恩诺沙星、泰乐菌素、氟甲砜霉素等仅限于畜禽使用的抗生素,而这些抗生素的暴露与儿童肥胖之间存在相关性^[23]。由此可见,我国饮用水中抗生素的污染非常普遍,而且对人体健康的影响不容忽视。

1.2 饮用水中耐药细菌和耐药基因的污染现状

随着饮用水水源地和自来水厂中抗生素的检出,饮用水中的耐药细菌和耐药基因也频繁检出。Scott等^[28]在自来水厂的水源水中检测到 *suII* 和 *tetA* 的存在。Jiang等^[29]研究黄浦江水源地的耐药基因与抗生素的关系发现,在黄浦江中检测出11种耐药基因,包括2种磺胺类(*suII* 和 *suIII*)、8种四环素类(*tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetG*, *tetM*, *tetO*, *tetW* 和 *tetX*)、1种 β -内酰胺类(*bla*_{TEM-1})耐药基因,检出率为42.86%~100%,含量高达 $10^1 \sim 10^5 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。Xu等^[30]采用高通量荧光定量PCR技术检测2座自来水厂285种ARGs,发现在水厂原水中耐药基因总检出数目分别为168种和74种。Jia等^[27]研究表明,在南京某自来水厂中检测到15类151种耐药基因,其中磺胺类耐药基因的相对含量最高。Chao等^[31]对自来水厂的研究表明,原水中吡啶类耐药基因的相对丰度最高,其次是 β -内酰胺类和四环素类耐药基因。

水源水经过自来水厂处理后的出水中也含有耐药基因,自来水厂不同的处理工艺可能导致耐药基因的去除效率不同^[30-35]。Guo等^[32]在长江三角洲自来水厂的样品中发现,在7个自来水厂的水源水中10种耐药基因 *suII*, *suIII*, *tetC*, *tetG*, *tetX*, *tetA*, *tetB*, *tetO*, *tetM* 和 *tetW* 均能被检测到,且其浓度水平都高于 $10^5 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$,其中2个水厂的出水中 *tetA* 和 *tetO* 的含量甚至高于进水。Xu等^[30]研究发现,自来水厂处理后的出水中仍含有一定量的耐药基因,含量均大于 $10^5 \text{ copies} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Xu等^[30]研究也发现,自来水厂出水经管网后ARGs的绝对含量均有

显著增加($P < 0.001$), 其中 β -内酰胺类耐药基因从 $10^6 \text{ copies} \cdot \text{L}^{-1}$ 增加到 $10^8 \text{ copies} \cdot \text{L}^{-1}$ 。综上所述, 饮用水源地、自来水厂和管网中均检测到耐药细菌和耐药基因, 说明饮用水中耐药基因的污染已是不争的事实。

2 饮用水中耐药基因来源和归趋 (The source and fate of ARGs in drinking water)

饮用水源地主要包括河流、湖库和地下水。而饮用水中耐药基因的来源主要来自以下几种方式: 人体和养殖场动物排泄的粪便、堆肥沼液和污泥中含有大量的耐药细菌, 面源污染进入地表水后造成水体耐药基因污染, 进而会造成地下水污染; 动物粪便施肥和污水灌溉会污染土壤, 土壤的淋滤造成地下水污染, 土壤中的抗生素和耐药基因也随之迁移到地下水中; 地表水的渗漏, 其中也包括垃圾填埋场的渗滤液渗透到地下水造成地下水污染; 以上3种方式通过污染地下水间接造成饮用水源污染, 此外饮用水水源地也会被直接污染。

耐药基因通过以上方式进入到饮用水水源地造成污染, 水源水中检出各种类型的 ARGs, 其中 β -内酰胺类、氨基糖苷类和磺胺类耐药基因的相对含量最高, 达到 $10^{-1} \sim 10^{-2}$, 其他类型的耐药基因相对含量相对较低, 为 $10^{-3} \sim 10^{-5}$ [29-33]。随后水源水进入自来水厂进行净化处理。目前, 世界上大多数国家采用的自来水厂净化工艺均为常规净水工艺, 即: 混凝、沉淀+过滤(或澄清)、消毒等单元技术 [35], 小部分水厂附加有深度处理工艺, 包括活性炭吸附和膜分离等 [36], 不同的处理工艺组合对耐药基因的去除效果不同。研究表明, 传统的净水工艺能少量去除部分耐药基因 [30, 32], 但去除效果并不明显 [30]。活性炭是饮用水深度处理技术之一 [36-37], 但对耐药基因没有明显的去除作用。Xu 等 [30] 研究发现, 活性炭处理工艺对耐药基因无消减作用, 而且还会引起万古霉素类耐药基因的富集, 原因可能是由活性炭上生长的生物膜造成。膜分离技术作为新型的处理工艺, 在饮用水深度处理中, 不断发展起来 [35]。Guo 等 [32] 研究表明, 经过膜单元处理后的饮用水, 耐药基因能被有效去除2个数量级, 原因可能是由膜的物理筛选作用, 耐药基因被截留导致。

2.1 管网生物膜对耐药基因富集的影响

自来水厂处理后的水经过输配水管网到达用户, 从出厂水到龙头水要经过复杂的管网运输过程, 在运输过程中管壁上会附着生物膜, 因此生物膜在

管网中是普遍存在的 [36]。生物膜的存在可能会对耐药基因产生富集作用 [37], 进而导致 ARGs 的富集增加, 对饮用水造成二次污染。因此输配水管网成为耐药基因增殖传播的高发区域。给水管网犹如一个大型的生物反应器, 在管壁、生物膜、液相和液膜之间连续不断地发生一系列反应 [38], 耐药细菌在管网中经历复杂的反应过程, 引起耐药基因的富集。Xi 等 [33] 也研究发现, 在自来水厂的出厂水和用户的龙头水中不仅检测到耐药菌和耐药基因, 且其浓度水平从水源水到龙头水这一过程会发生富集升高, 管网内的生物膜可能是耐药基因富集增殖的主要原因之一 [39-42]。生物膜上的细菌通常会分泌胞外聚合物, 其主要成分是蛋白质和多糖, 具有三维网状结构, 且具有大量的官能团, 如羧基、磷基团、酚基团等 [43-45]。胞外聚合物通过复杂的作用可能将不同属间的细菌连接在一起, 形成巨大的网状结构, 从而抵御不良的外界环境 [46-48], 然而细菌之间的连接使得细菌间质粒的水平转移更加易于发生, 从而增加耐药基因传播的风险。

在自来水输配系统中, 细菌可能通过以下途径获得耐药性: 一是耐药基因的水平转移 [48]; 二是与重金属或其他物质的协同选择/交叉选择作用 [48-49]; 三是基因突变 [50]; 除此之外, 水中的余氯、消毒副产物等也可能对耐药基因有共选择作用 [51-53]。但耐药基因在生物膜上的分布、富集及其作用机理尚不清楚, 还需进一步研究。

最终耐药基因通过人类饮用自来水而进入到人体肠道中, 由此提高人体肠道中的细菌耐药性水平, 并对人体健康构成威胁。研究表明, 人体肠道中主要的是四环素类耐药基因, 相对含量为 $10^{-1} \sim 10^{-2}$, 所占比例达60%以上 [54-55], 而四环素目前主要被用于兽药 [56], 这些兽药四环素类是否通过饮用水、食物链等方式进入人体, 进而导致耐药基因在人体内的富集 [54], 使人体耐药水平总体上升, 从而增加耐药基因对人体的健康风险。

2.2 自来水厂处理工艺对耐药基因去除的影响

2.2.1 氯化消毒对耐药基因的影响及机制

饮用水消毒能有效杀灭水中的微生物病原体, 从而防止由于饮用水引起的疾病, 如伤寒、霍乱等 [46, 57]。目前, 常用的饮用水消毒方式有: 氯化消毒、二氧化氯消毒、紫外线消毒和臭氧消毒。由于加氯消毒具有经济、高效等优势, 常被用于污水和饮用水消毒 [57-58], 在我国90%以上自来水厂均采用氯化消毒 [58]。

氯化消毒能够去除部分 ARB 和 ARGs,例如对 *suII* 和 *tetG* 的去除率达到 1~2 个数量级,但不能有效去除 β -内酰胺类耐药基因,经氯消毒后 β -内酰胺类耐药基因显著升高^[30]。Shi 等^[51]研究也发现,自来水厂加氯消毒后, β -内酰胺类耐药基因(*ampC*、*bla*_{TEM-1})相对丰度明显升高,此外还发现除了磺胺类耐药基因(*suII*)相对丰度降低外,四环素类耐药基因(*tetA*、*tetG*)、氨基糖苷类耐药基因(*aphA2*)和红霉素类耐药基因(*ermA*、*ermB*)的相对丰度经氯消毒后也明显升高。Chao 等^[31]也研究发现,在自来水厂消毒后的出水中,有些耐药基因的丰度明显升高,但生物多样性减少。

氯化消毒对 ARGs 的影响机制主要体现在以下 4 个方面:首先,氯化消毒影响细菌的接合转移效率,进而影响 ARGs 的水平转移。Rui 等^[46]研究发现,低剂量的消毒剂(加氯剂量 0.1~1 mg·L⁻¹),能够提高接合转移效率 1.9~7.5 倍。Guo 等^[59]对污水处理厂中紫外消毒和氯化消毒对耐药基因水平转移的影响研究发现,低剂量的加氯消毒(<40 mg Cl min·L⁻¹)能够明显提高接合转移效率 2~5 倍,但高剂量的加氯消毒(>80 mg Cl min·L⁻¹)对耐药基因的接合转移产生抑制。

其次,氯化消毒通过影响可遗传元件的丰度进而提高 ARGs 的丰度。Shi 等^[51]对饮用水中加氯消毒对细菌抗性影响的研究中发现,加氯消毒会增强耐药基因(*ampC*、*aphA2*、*bla*_{TEM-1}、*tetA*、*tetG*、*ermA* 和 *ermB*)、质粒和整合子的丰度,原因是加氯消毒会影响微生物的群落结构,导致携带多重耐药基因的细菌所占比例增大,从而显著提高耐药基因的丰度。

再次,加氯消毒后的消毒副产物会导致基因突变,进而提高 ARGs 的丰度。消毒副产物如三氯乙酸(TCA)、碘乙酸(IAA)在低于 MIC 时筛出的细菌抗性更高,同时,包含多重耐药和特殊抗药性的基因有明显突变^[57]。

最后,氯化消毒通过改变细胞膜的通透性,进而影响 ARGs 的水平转移。氯胺通过增强细菌表面的菌毛和气孔数量,提高细胞膜表面的通透性,从而促进耐药基因的接合转移^[59]。另外,加氯消毒还会抑制相关转移基因的表达。Liu 等^[60]研究发现,低剂量的余氯(0.05~0.2 mg·L⁻¹)可能会抑制鞭毛基因(*flgC*)、膜外蛋白基因(*ompF*)和 DNA 转移相关基因(*traG*)的表达,进而降低 ARGs 的水平转移。

2.2.2 消毒副产物对细菌耐药的影响

饮用水消毒过程中,水中天然有机物,如腐殖

酸、富里酸和藻类,以及溴或碘化物与消毒剂发生氧化、加成和取代反应生成新的化合物,从而产生消毒副产物(disinfection byproducts, DBPs),常见的 DBPs 包括:三卤甲烷(THMs)、卤乙酸(HAAs)、溴酸盐(bromate)等^[61-62]。管网中的消毒副产物可能诱导细菌的耐药性。吕露等^[63]研究发现,3 种消毒副产物(氯二溴甲烷(CDBM)、碘乙酸(IAA)和水合三氯乙醛(CH))均可以诱导野生型铜绿假单胞菌提高对 5 种受试抗生素的抗性,碘乙酸对多重抗性也具有一定的提高作用,其作用机制可能是 DBPs 通过氧化胁迫机制诱导细菌发生突变,进而提高细菌抗生素抗性。Lv 等^[64]研究发现,卤化的含氮消毒副产物(溴乙酰胺(BAcAm)、三氯乙腈(TCAN)或三溴硝甲烷(TBNM))能够提高铜绿假单胞菌 PAO1 和水生致病菌大肠杆菌 K12 的多重耐药性。

另外,管网中的消毒副产物还会影响饮用水中某些细菌的生长状态,诱导细菌进入不可培养但又具活性(visible but non-culturable, VBNC)状态^[65]。在某些因子(如低温、紫外、超声等)诱导作用下,这种状态的细菌生长活性降低,代谢速率减慢,但对抗生素的耐受性显著升高,而且仍保持致病性^[66-67],在一定的环境条件下能够复苏^[65]。一旦致病菌进入 VBNC 状态,随着饮用水进入人体,将对人体健康构成威胁。Zhang 等^[68]研究发现,紫外消毒能诱导大肠杆菌和铜绿假单胞菌进入 VBNC 状态,同时大肠杆菌复活率更高。Liu 等^[69]在饮用水中检测到致病菌大肠杆菌 O157:H7 的存在,包括 VBNC 状态。Yolanda 等^[70]研究发现,0.96 mg·L⁻¹的加氯消毒能诱导致病菌幽门螺杆菌进入 VBNC 状态,并且在 24 h 后复苏,同时具有致病性。饮用水中 VBNC 状态细菌的存在,特别是致病菌,增加了人体健康风险的潜在风险^[68]。

3 环境中抗生素和耐药基因的人体健康风险 (Human health risk of antibiotics and ARGs in environment)

抗生素的滥用使得环境中细菌耐药性不断增强,同时抗生素耐药性对人体健康的影响已经得到国家的高度重视,并于 2016 年 8 月 5 号由国家卫生计生委等 14 部门联合制定了《遏制细菌耐药国家行动计划(2016-2020 年)》^[71]。抗生素对人体的暴露途径主要是通过食物链、饮水以及呼吸空气将环境中的抗生素摄入人体。

传统的持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)的人体健康风险评价大多采用的是

美国 EPA 发布的暴露模型, 即通过收集、调查相关资料, 来评估特定剂量的化学品对人类健康和生态环境造成的健康风险, 通常由危害鉴定、剂量-反应关系评定、暴露评价和危险度特征分析 4 部分组成。由于抗生素不同于有机污染物, 不易在体内蓄积, 70%~80% 都随尿液排出体外, 因此抗生素的毒理学效应主要表现在其进入环境后引起环境中细菌耐药性的产生, 环境中的耐药基因和耐药细菌通

过各种途径进入人体内, 对人体的健康风险不容忽视。抗生素不同于传统的 POPs, 传统的方法评价的健康风险很低, 不能反映抗生素实际的危害水平, 它的残留使得耐药细菌不断出现, 而耐药基因作为生物污染, 一旦传播至致病菌便会引起公共健康危险, 因此抗生素的健康风险不能简单地参考传统 POPs 的风险评估方法, 而需要建立一种基于人体健康的风险评价方法。

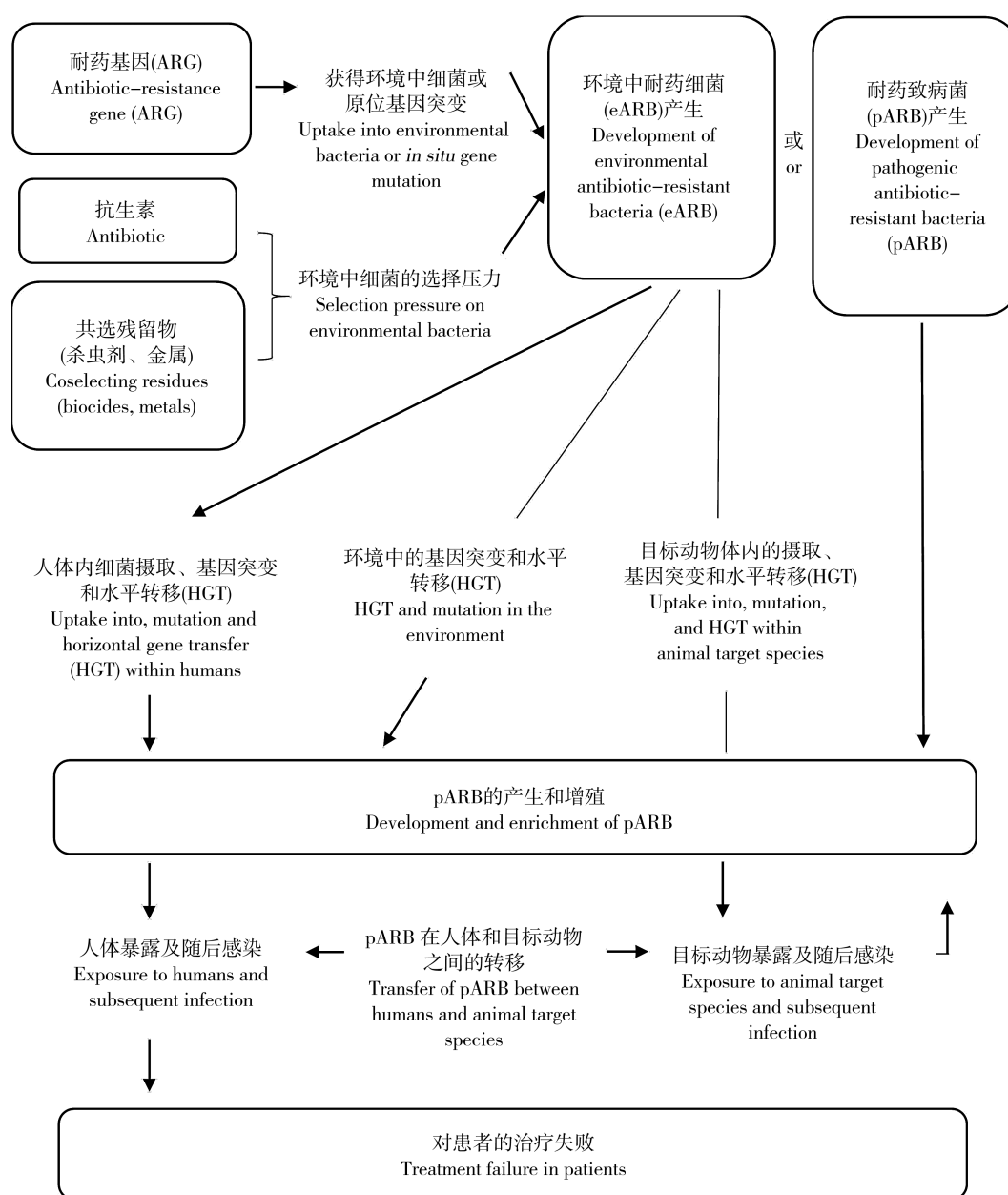


图1 致使人类和动物感染抗生素耐药细菌风险增加的环境暴露途径^[74]

Fig. 1 Conceptual model describing the environmental pathways that result in an increased risk of human and animal infection with antibiotic-resistant bacteria^[74]

目前关于饮用水中抗生素健康风险水平的评价标准尚无国际标准,国内针对饮用水中抗生素残留的健康风险研究仍然很少。朱婷婷等^[72]利用基于抗生素的日均接受摄入量(ADI, $\mu\text{g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$),以单位体重计算)的风险商计算模型(非致癌风险计算模型),结合蒙特卡罗法,计算抗生素通过食源性途径所致的人体(分成人、儿童)健康风险商(RQ_H),通常 RQ_H 大于 1,表示有风险,随着 RQ_H 越大,抗生素的风险也越大,结果显示,该水库 10 种抗生素残留引起的非致癌物风险数量级在 10^{-15} 到 10^{-12} 之间,远低于可接受风险水平。邵义萍等^[73]依照我国规定动物性食品中喹诺酮类抗

生素 ENR(以 CIP+ENR 计)的最高残留限量(MRL) $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和世界卫生组织规定 ENR(以 CIP+ENR 计)日允许摄入量(ADI) $2 \mu\text{g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$,结合我国居民日常膳食习惯,对东莞市蔬菜基地中喹诺酮类抗生素的健康风险进行初步评价,结果表明总体上东莞市蔬菜基地蔬菜中喹诺酮类抗生素对人体的健康风险较小。

根据文献,抗生素耐药性的人体健康风险可以按以下程序评价,即环境中衍生的耐药菌(eARB)通过基因突变或水平转移(HGT)等方式导致耐药致病菌(pARB)的产生,人体暴露感染后,最终导致对患者治疗的失败,如图 1 所^[74]。

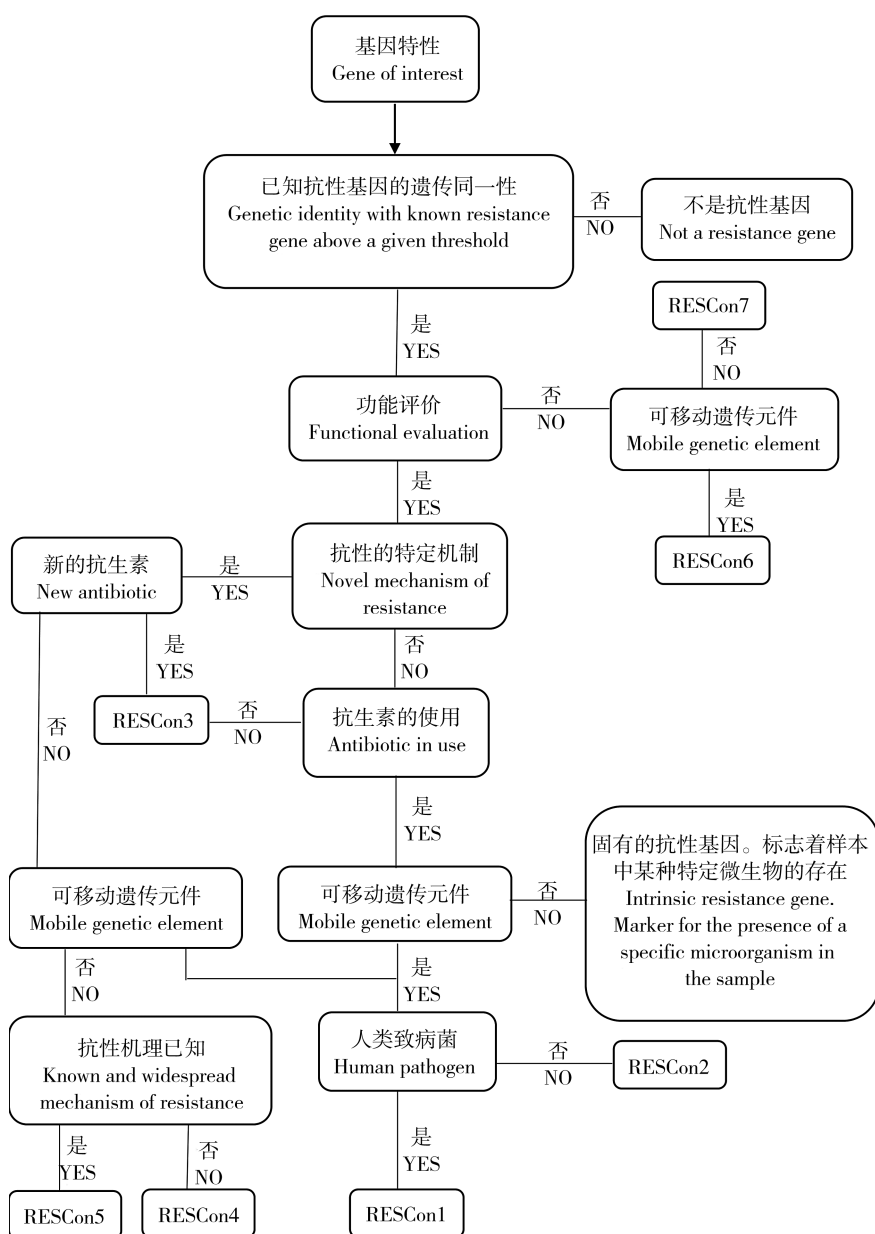


图 2 耐药基因的健康风险等级分类^[76]

Fig. 2 Ranking the risks of detection of resistance genes in resistomes^[76]

对于环境中抗生素暴露的人体健康风险仍需要大量的基础数据,如抗生素在不同地区的用量和种类,环境中抗生素残留的归趋,耐药菌产生的条件、比率及其特征,耐药菌水平转移的频率和耐药基因的摄取等等。

环境中残留的抗生素浓度较低,低浓度的抗生素能否引起细菌耐药,目前还尚没有统一的结论。美国环保局国家暴露研究实验室的研究表明,抗生素在环境中的浓度很少超过 $1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,在这种痕量水平下,可能会增强自然环境中微生物的耐药性;对于饮水中 $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 级水平的抗生素,还没有证据支持其会导致任何类型健康效应的可能性^[75],但环境中这种长期的、痕量水平的抗生素残留的潜在危害不容忽视。因此,从国内外的研究来看,饮水中 $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 级的抗生素是否会产生耐药性以及如何评价抗生素的健康风险仍需要更多基础数据支撑。

耐药基因的传播,特别是向人体致病菌的传播,是其健康风险的重要组成。耐药基因通过食物链、饮用水及呼吸暴露途径向人体传播。因此,耐药基因的健康风险应建立在公共健康标准的基础上,关注耐药基因被人类病原菌获得的可能性,从而对临床上抗生素的治疗进行限定。根据已有的研究把耐药基因分成不同的类别,从而判定它们可能存在的健康风险。健康风险水平依据其具备的抗性条件(resistance readiness condition(RESCon))分为7个等级:RESCon1(风险最高)到 RESCon7(风险最低),如图2^[76]。

RESCon1:包括这类耐药基因,即会导致人类抗生素治疗的失败并且位于人类致病菌的可移动遗传元件上。RESCon2:包括异常的耐药基因,即会导致人类治疗中使用的抗生素失活,并且位于非致病菌的可移动遗传元件上。RESCon3:包括具有功能特性的耐药基因,即可以把抗性授予正在发展的新抗生素中,并且这种抗生素已经开始临床使用或不久会被广泛使用。RESCon4:包括功能特定的耐药基因,即可以把抗性授予临床上使用的抑菌剂,并且这种抑菌剂抗性的机理是已知的。RESCon5:包括那些已知的、广泛使用的基因,能够使特定的抗生素失活。RESCon6:包括那些能够授予抗性,并且位于可移动遗传元件上。RESCon7:包括那些能够授予抗性,并且不位于可移动遗传元件上。

耐药基因的健康风险等级分类对耐药基因的健康风险研究提供了分类依据,但耐药基因的作用机

理及定位需大量的研究。耐药基因的健康风险等级分类为我们提供了新的思路,在风险管理上可以按照风险等级对耐药基因进行分级管控,从而降低耐药基因对人体的健康风险。

4 研究展望(Research and prospect)

抗生素的滥用,以及抗生素耐药基因的迁移转化,使环境中细菌耐药性日益增强,甚至出现“超级细菌”^[77-80]。饮水中抗生素和耐药基因频频检出,耐药菌也不断出现,但饮水中抗生素与耐药基因的污染仍缺乏大量的基础数据,饮水环境中一些消毒副产物以及其他污染物如何影响细菌耐药性和耐药基因的传播扩散仍需大量研究。我国饮水环境复杂,涉及人口众多,开展对抗生素和耐药基因的健康风险研究具有重要意义。今后的研究中应重点集中在以下几个方面:

1) 饮用水水源地耐药基因的污染特征研究。目前,饮用水水源地耐药基因污染普遍严重,不同地区的污染特征不同,基础数据仍然不足;

2) 自来水厂不同消毒工艺对耐药基因去除的研究。自来水厂处理工艺各不相同,不同的消毒组合工艺对耐药基因的去除效果不同,其去除机制尚不清楚,仍需进一步研究;

3) 管网对耐药基因增殖传播的机制研究。管网作为耐药基因增殖的重要贮存库,耐药基因在管网中增殖传播及生物膜对耐药基因富集的机制尚不清楚,仍需开展深入的研究;

4) 饮水中病原菌的研究。病原菌携带的细菌耐药是健康风险评价的重点,但基础数据不足,仍需进一步研究。

通讯作者简介:毛大庆(1970—),男,生物学博士,副教授,主要研究方向为环境微生物。

共同通讯作者简介:罗义(1971—),女,博士,教授,博士生导师,研究方向为污染生态学和生态毒理学。

参考文献(References):

- [1] Pruden A, Pei R, Storteboom H, et al. Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: Studies in northern Colorado [J]. Environmental Science and Technology, 2007, 40: 7445-7450
- [2] 周启星, 罗义, 王美娥. 抗生素的环境残留、生态毒性及抗性基因污染[J]. 生态毒理学报, 2007, 2(3): 243-251
Zhou Q X, Luo Y, Wang M E. Environmental residues

- and ecotoxicity of antibiotics and their resistance gene pollution: A review[J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2007, 2(3): 243-251 (in Chinese)
- [3] Thompson S A, Maani E V, Lindell A H, et al. Novel tetracycline resistance determinant isolated from an environmental strain of *Serratia marcescens* [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2007, 73: 2199-2206
- [4] Mao D Q, Luo Y, Jacques M, et al. Persistence of extracellular DNA in river sediment facilitates antibiotic resistance gene propagation [J]. Environmental Science and Technology, 2014, 48(1): 71-78
- [5] William C C, Maite M. Persistence of naturally occurring antibiotic resistance genes in the bacteria and bacteriophage fractions of wastewater [J]. Water Research, 2016, 95: 11-18
- [6] Yang Y, Li B, Zou S C, et al. Fate of antibiotic resistance genes in sewage treatment plant revealed by metagenomics approach [J]. Water Research, 2014, 62: 97-106
- [7] Luo Y, Xu L, Michal R, et al. Occurrence and transport of tetracycline, sulfonamide, quinolone, and macrolide antibiotics in the Haihe River Basin, China[J]. Environmental Science and Technology, 2011, 45(5): 1827-1833
- [8] Yinon M, Eddie C, Yigal E, et al. Effect of dust storms on the atmospheric microbiome in the eastern Mediterranean [J]. Environmental Science and Technology, 2016, 50(8): 4194-4202
- [9] Cao C, Jiang W J, Wang B J, et al. Inhalable microorganisms in Beijing's PM_{2.5} and PM₁₀ pollutants during a severe smog event [J]. Environmental Science and Technology, 2014, 48(3): 1499-1507
- [10] Li B, Yang Y, Ma L P, et al. Metagenomic and network analysis reveal wide distribution and co-occurrence of environmental antibiotic resistance genes [J]. ISME Journal, 2015, 9: 1-13
- [11] Yang F X, Huang L, Li L Y, et al. Discharge of KPC-2 genes from the WWTPs contributed to their enriched abundance in the receiving river [J]. Science of the Total Environment, 2017, 581-582: 136-143
- [12] Mao D Q, Yu S, Michal R, et al. Prevalence and proliferation of antibiotic resistance genes in two municipal wastewater treatment plants [J]. Water Research, 2015, 85: 458-466
- [13] Gao P P, Mao D Q, Luo Y, et al. Occurrence of sulfonamide and tetracycline-resistant bacteria and resistance genes in aquaculture environment [J]. Water Research, 2012, 46: 2355-2364
- [14] Zhua Y G, Timothy A J, Su J Q, et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110(9): 3435-3440
- [15] Takahiro S, Nozomu T, Andres R, et al. Distribution of antibiotic resistance genes in glacier environments [J]. Environmental Microbiology Reports, 2013, 5(1): 127-134
- [16] Chen B W, Yang Y, Liang Y, et al. Metagenomic profiles of antibiotic resistance genes (ARGs) between human impacted estuary and deep ocean sediments [J]. Environmental Science & Technology, 2013, 47 (22): 12753-12760
- [17] Nadine C, Elena G D, Helmut B. Wastewater as a point source of antibiotic resistance genes in the sediment of a freshwater lake [J]. ISME Journal, 2014, 8: 1381-1390
- [18] 赵健, 杨晓凡, 周福来, 等. 固相萃取/高效液相色谱/串联质谱法测定磺胺类抗生素[J]. 中国给水排水, 2012, 28(14): 98-101
- Zhao J, Yang X F, Zhou F L. Determination of sulfa antibiotics in natural water using solid-phase extraction, high performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry [J]. China Water and Wastewater, 2012, 28 (14): 98-101 (in Chinese)
- [19] Dai S, Reiji K, Toshinari S, et al. Occurrence of selected pharmaceuticals at drinking water purification plants in Japan and implications for human health [J]. Water Research, 2015, 76: 187-200
- [20] Ye Z Q, Howard S W. Trace analysis of trimethoprim and sulfonamide, macrolide, quinolone and tetracycline antibiotics in chlorinated drinking water using liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry [J]. Analytical Chemistry, 2007, 79: 1135-1144
- [21] 王军淋, 许娇娇, 蔡增轩, 等. 固相萃取富集-超高效液相色谱-串联质谱法同时测定源水和自来水中的 40 种多类别抗生素[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(17): 2443-2449
- Wang J L, Xu J J, Cai Z X, et al. Simultaneous determination of antibiotics by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrum in source water and tap water [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2016, 26(17): 2443-2449 (in Chinese)
- [22] Wang H X, Wang N, Wang B, et al. Antibiotics detected in urines and adipogenesis in school children [J]. Environment International, 2016, 89: 204-211
- [23] Rachel J P, Peng L, Natasha A B, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome [J]. Nature, 2016, 534(7606): 213-217
- [24] Jiang L, Hu X L, Yin D Q, et al. Occurrence, distribution and seasonal variation of antibiotics in the Huangpu River, Shanghai, China [J]. Chemosphere, 2011, 82: 822-828

- [25] 朱婷婷, 宋战锋, 段标标, 等. 深圳石岩水库抗生素污染特征与健康风险初步评价[J]. 环境与健康杂志, 2013, 30(11): 1003-1006
- Zhu T T, Song Z F, Duan B B, et al. Research on pollution and health risk by antibiotics in source water of Shiy-an Reservoir in Shenzhen [J]. Journal of Environment and Health, 2013, 30(11): 1003-1006 (in Chinese)
- [26] 胡冠九, 穆肃, 赵永刚, 等. 南京典型县区饮用水源抗生素含量特征[J]. 环境化学, 2015, 34(1): 192-193
- Hu G J, Mu S, Zhao Y G, et al. Antibiotics characteristics of drinking water source in Nanjing typical counties[J]. Environmental Chemistry, 2015, 34(1): 192-193 (in Chinese)
- [27] Jia S Y, Shi P, Hu Q, et al. Bacterial community shift drives antibiotic resistance promotion during drinking water chlorination [J]. Environmental Science Technology, 2015, 49(20): 12271-12279
- [28] Scott B, Raj B, Rajkumar N, et al. Presence of antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes in raw source water and treated drinking water [J]. International Biodeterioration and Biodegradation, 2015, 102: 370-374
- [29] Jiang L, Hu X L, Xu T, et al. Prevalence of antibiotic resistance genes and their relationship with antibiotics in the Huangpu River and the drinking water sources, Shanghai, China [J]. Science of the Total Environment, 2013, 458: 267-272
- [30] Xu L K, Ouyang W Y, Qian Y Y, et al. High-throughput profiling of antibiotic resistance genes in drinking water treatment plants and distribution systems [J]. Environmental Pollution, 2016, 213: 119-126
- [31] Chao Y Q, Ma L P, Yang Y, et al. Metagenomic analysis reveals significant changes of microbial compositions and protective functions during drinking water treatment[J]. Scientific Reports, 2013(3): 3550
- [32] Guo X P, Li J, Yang F, et al. Prevalence of sulfonamide and tetracycline resistance genes in drinking water treatment plants in the Yangtze River Delta, China [J]. Science of the Total Environment, 2014, 493: 626-631
- [33] Xi C W, Zhang Y L, Carl F M, et al. Prevalence of antibiotic resistance in drinking water treatment and distribution systems [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2009, 75(17): 5714-5718
- [34] 赖日明, 黄剑明, 叶挺进, 等. 饮用水处理技术现状及研究进展[J]. 给水排水, 2012(S1): 213-218
- Lai R M, Huang J M, Ye T J, et al. Situation and research progress of water treatment technology [J]. Water and Wastewater Engineering, 2012(S1): 213-218 (in Chinese)
- [35] 张良荣, 倪欣. 自来水厂深度处理工艺[J]. 辽宁化工, 2015, 44(12): 1525-1527
- Zhang L R, Ni X. Advanced treatment of water plant [J]. Liaoning Chemical Industry, 2015, 44(12): 1525-1527 (in Chinese)
- [36] 白晓慧, 朱斌, 王海亮. 城市供水水质生物稳定性与管网微生物生长相关性研究进展[J]. 净水技术, 2006, 25(4): 1-4
- Bai X H, Zhu B, Wang H L. Relationship between urban water biological of stability and the microbes growth on pipe wall [J]. Water Purification Technology, 2006, 25(4): 1-4 (in Chinese)
- [37] Zhang Y, Gu A Z, He M, et al. Subinhibitory concentrations of disinfectants promote the horizontal transfer of multidrug resistance genes within and across genera [J]. Environmental Science and Technology, 2017, 51: 570-580
- [38] 朱建文. 饮用水预处理工艺优化与膜过滤组合工艺的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2009: 1-189
- Zhu J W. Optimization of the drinking water pretreatment and the combined membrane filtration process [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2009: 1-189 (in Chinese)
- [39] Olsen I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance [J]. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2015, 34: 877-886
- [40] Taylor P K, Yeung A T, Hancock R E. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Towards the development of novel anti-biofilm therapies [J]. Journal of Biotechnology, 2014, 191: 121-130
- [41] Jolivet-Gougeon A, Bonnaure-Mallet M. Biofilms as a mechanism of bacterial resistance [J]. Drug Discovery Today, 2014, 11: 49-56
- [42] Kaplan J B. Antibiotic-induced biofilm formation [J]. International Journal of Artificial Organs, 2011, 34(9): 737-751
- [43] Li T G, Bai R B, Liu J X. Distribution and composition of extracellular polymeric substances in membrane-aerated biofilm [J]. Journal of Biotechnology, 2008, 135: 52-57
- [44] Liang Z W, Li W H, Yang S Y, et al. Extraction and structural characteristics of extracellular polymeric substances (EPS), pellets in autotrophic nitrifying biofilm and activated sludge [J]. Chemosphere, 2010, 81: 626-632
- [45] Liu H, Fang H P. Characterization of electrostatic binding sites of extracellular polymers by linear programming analysis of titration data [J]. Biotechnology and Bioengineering, 2016, 80: 806-811
- [46] Rui X, Yi Z. Overview of microalgal extracellular polymeric substances (EPS) and their applications [J]. Biotechnology Advances, 2016, 34: 1225-1244

- [47] Wingender J, Neu T R, Flemming H C. What Are Bacterial Extracellular Polymeric Substances? Microbial Extracellular Polymeric Substances: Characterization, Structures and Function [M]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1999: 1-8
- [48] 张佳奇, 徐艳, 罗义, 等. 重金属协同选择环境细菌抗生素抗性及其机制研究进展[J]. 农业环境科学学报, 2016, 35(3): 409-418
- Zhang J Q, Xu Y, Luo Y, et al. Co-selection mechanisms of bacterial resistance to heavy metals and antibiotics [J]. Journal of Agro-Environment Science, 2016, 35(3): 409-418 (in Chinese)
- [49] Xu Y, Xu J, Mao D Q, et al. Effect of the selective pressure of sub-lethal level of heavy metals on the fate and distribution of ARGs in the catchment scale [J]. Environmental Pollution, 2017, 220: 900-908
- [50] Lv L, Jiang T, Zhang S H, et al. Exposure to mutagenic disinfection byproducts leads to increase of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Environmental Science and Technology, 2014, 48: 8188-8195
- [51] Shi P, Jia S Y, Zhang X X, et al. Metagenomic insights into chlorination effects on microbial antibiotic resistance in drinking water [J]. Water Research, 2013, 47: 111-120
- [52] McKinney C M, Novak J T, Pruden A. Disinfection of microconstituent antibiotic resistance genes by UV light and sludge digestion [J]. Proceedings of the Water Environment Federation, 2009, 20(11): 577-589
- [53] Huang Y, Ren H Q, Geng J J, et al. Inactivation of antibiotic resistance genes in municipal wastewater by chlorination, ultraviolet, and ozonation disinfection [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2015, 22 (9): 7037-7044
- [54] Pal C D, Johan B P, Erik K, et al. The structure and diversity of human, animal and environmental resistomes [J]. Microbiome, 2016, 4: 54
- [55] Hu Y F, Yang X, Qin J J, et al. Metagenome-wide analysis of antibiotic resistance genes in a large cohort of human gut microbiota [J]. Nature Communication, 2013, 1: 1-7
- [56] Seville L A, Patterson A J, Scott K P, et al. Distribution of tetracycline and erythromycin resistance genes among human oral and fecal metagenomic DNA [J]. Microbial Drug Resistance, 2009, 15(3): 159-166
- [57] Sharma V K, Johnson N, Cizmas L, et al. A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes[J]. Chemosphere, 2016, 150: 1-13
- [58] Leeuwen F X R V. Safe drinking water: The toxicologist's approach [J]. Food and Chemical Toxicology, 2000, 38: S51-S58
- [59] Guo M T, Yuan Q B, Yang J. Distinguishing effects of ultraviolet exposure and chlorination on the horizontal transfer of antibiotic resistance genes in municipal wastewater [J]. Environmental Science and Technology, 2015, 49(9): 5771-5778
- [60] Liu D, Zeng S Y, He M, et al. Water disinfection byproducts induce antibiotic resistance-role of environmental pollutants in resistance phenomena [J]. Environmental Science and Technology, 2016, 50(6): 3193-3201
- [61] 王晨晨, 牛志广, 张颖. 饮用水中消毒副产物的室内暴露模拟方法研究进展[J]. 安全与环境学报, 2015, 15(3): 341-347
- Wang C C, Niu Z G, Zhang Y. Indoor exposure simulation methods of disinfection by-products in drinking water [J]. Journal of Safety and Environment, 2015, 15(3): 341-347 (in Chinese)
- [62] WHO. International programme on chemical safety disinfectants and disinfectant by-products, Environmental Health Criteria 216 [S]. Geneva: World Health Organization, 2000
- [63] 吕露, 张梦露, 王春明, 等. 3 种典型消毒副产物对细菌抗生素抗性的影响[J]. 环境科学, 2015, 36(7): 2525-2531
- Lv L, Zhang M L, Wang C M, et al. Effect of three typical disinfection byproducts on bacterial antibiotic resistance [J]. Environmental Science, 2015, 36(7): 2525-2531 (in Chinese)
- [64] Lv L, Yu X, Xu Q, et al. Induction of bacterial antibiotic resistance by mutagenic halogenated nitrogenous disinfection byproducts [J]. Environmental Pollution, 2015(205): 291-298
- [65] Oliver J D. The viable but nonculturable state in bacteria [J]. Journal of Microbiology, 2005, 43(1): 93-100
- [66] Liu Y M, Wang C, Gregory T, et al. Production of Shiga-like toxins in viable but nonculturable *Escherichia coli* O157: H7 [J]. Water Research, 2010, 44(3): 711-718
- [67] Alleron I, Arbia K, Mohamad K, et al. VBNC *Legionella pneumophila* cells are still able to produce virulence proteins [J]. Water Research, 2013, 47(17): 6606-6617
- [68] Zhang S H, Ye C G, Lin H R, et al. UV disinfection induces a VBNC state in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Environmental Science and Technology, 2015, 49: 1721-1728
- [69] Liu Y M, Ainslie G, Zhang J, et al. Detection of viable but nonculturable *Escherichia coli* O157: H7 bacteria in drinking water and river water [J]. Applied and Environ-

- mental Microbiology, 2008, 74(5): 1502-1507
- [70] Yolanda M, Patricia P, Jose L, et al. Survival and viability of *Helicobacter pylori* after inoculation into chlorinated drinking water [J]. Water Research, 2007, 41: 3490-3496
- [71] 国家卫生计生委医政医管局. 关于印发遏制细菌耐药国家行动计划(2016-2020 年)的通知[EB/OL]. (2016-08-25) [2017-06-25]. <http://www.nhfpc.gov.cn/yzygj/s3593/201608/f1ed26a0c8774e1c8fc89dd481ec84d7.shtml>
- [72] 朱婷婷, 宋战锋, 尹魁浩, 等. 南方某水库水体中抗生素生态与健康风险研究[J]. 生态毒理学报, 2015, 10(5): 124-131
- Zhu T T, Song Z F, Yin K H, et al. Assessments of ecological and health risk induced by antibiotics in source water of a reservoir in a Southern City [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2015, 10(5): 124-131 (in Chinese)
- [73] 邵义萍. 珠三角地区蔬菜基地土壤中典型抗生素的污染特征研究[D]. 广州: 暨南大学, 2010: 1-78
- Tai Y P. The study on pollution characteristics of typical antibiotics in soil from vegetable fields of Pearl River Delta Area [D]. Guangzhou: Jinan University, 2010: 1-78 (in Chinese)
- [74] Ashbolt N J, Amezcua A, Backhaus T, et al. Human health risk assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance [J]. Environmental Health Perspectives, 2013, 121(9): 993-1001
- [75] Halden R U. ACS Symposium Series 1048 [M]. Washington DC: American Chemical Society, 2010: 9-68
- [76] Martínez J L, Coque T M, Baquero F. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes [J]. Nature Reviews Microbiology, 2015, 13: 116-123
- [77] 徐丽娟, 黄敏. “超级细菌”NDM-1 的研究现状[J]. 动物医学进展, 2010, 31(11): 100-103
- Xu L J. Research advances on the “superbugs” NDM-1 [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2010, 31(11): 100-103 (in Chinese)
- [78] Luo Y, Yang F X, Mathieu J, et al. Proliferation of multi-drug-resistant New Delhi metallo- β -lactamase genes in municipal wastewater treatment plants in northern China [J]. Environmental Science and Technology, 2014, 1(1): 26-30
- [79] Yang F X, Mao D Q, Zhou H, et al. Propagation of New Delhi metallo- β -lactamase genes ($\text{bla}_{\text{NDM-1}}$) from a wastewater treatment plant to its receiving river [J]. Environmental Science and Technology Letters, 2016, 3: 138-143
- [80] Walsh T R, Weeks J, Livermore D M, et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: An environmental point prevalence study [J]. Lancet Infectious Diseases, 2011, 11(5): 355-362 ◆