

头孢菌素类药物在环境中的行为及残留研究进展

安博宇¹ 袁园园² 黄玲利² 袁宗辉^{1,2} 程古月^{1,*}

(1 华中农业大学农业部畜禽产品质量安全风险评估实验室(武汉), 武汉 430070; 2 华中农业大学国家兽药残留基准实验室(HZAU), 农业部食品兽药残留检测重点实验室, 武汉 430070)

摘要: 头孢菌素类药物抗菌谱广、毒性小, 在畜禽养殖业中使用十分广泛。当头孢菌素类药物通过工业生产中污水的排放, 或经动物给药后的粪便排放等方式排入土壤、污水中时, 会使得环境微生物的耐药基因(ARGs)丰度增加, 增加环境中细菌的耐药性, 从而威胁到抗生素对细菌感染的治疗。本文对头孢菌素类抗生素在环境(土壤、粪肥、水体)中的吸附、迁移、降解等行为、目前的残留情况以及对环境微生态的影响进行综述, 引起人们对头孢菌素类抗生素在环境中的残留危害的重视。

关键词: 头孢菌素类; 环境; 耐药性; 残留

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Research progress on the fate and residues of cephalosporins in the environment

An Bo-yu¹, Yuan Yuan-yuan², Huang Ling-li², Yuan Zong-hui^{1,2} and Cheng Gu-yue¹

(1 MOA Laboratory for Risk Assessment of Quality and Safety of Livestock and Poultry Products (HZAU), Wuhan 430070; 2 National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues (HZAU) and MOA Key Laboratory for Detection of Veterinary Drug Residues, Wuhan 430070)

Abstract Cephalosporins have a wide spectrum of antibacterial activity and low toxicity. They are widely used in animals. When the cephalosporins are discharged into the soil and sewage through the discharge of sewage from industrial production or by the discharge of feces after animal administration, the abundance of environmental microbial resistance genes (ARGs) and bacteria resistance in the environment will be increased. Thus, it will reduce the success of antibiotic treatment of bacterial infections. In this article, the adsorption, migration, degradation and other behaviors of cephalosporin antibiotics in the environment (soil, manure, and water), current residues and effects on environmental micro-ecology are reviewed, to attract people's attention to the residual harm of cephalosporin antibiotics in the environment.

Key words Cephalosporins; Environment; Drug resistance; Residue

在全球范围内, 对畜产品的需求正在增加^[1]。随着这种需求和随后畜牧业生产的扩大, 抗生素的使用预计将在未来20年内增加67%^[2]。据报道, 在美国销售的抗生素总数中有近80%用于畜牧业^[3-4], 并且40%~95%的给药抗生素在粪便和尿液中排出, 有可

能显著增加抗生素耐药性在土壤微生物群落^[5]。由于头孢菌素类药物抗菌谱广、毒性小, 在畜禽中使用十分广泛。根据动物的药动学和特定的转化过程, 大部分头孢菌素类抗生素通常以母体或代谢物由动物排出, 代谢物也可能仍具有活性^[6]。当其排入土壤

收稿日期: 2019-04-09

基金项目: 十三五国家重点研发计划(No. 2018YFD0500300); 国家自然科学基金(No. 31502115); 湖北省自然科学基金(No. 2017CFB445)

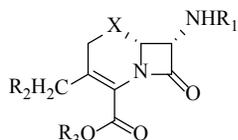
作者简介: 安博宇, 男, 生于1995年, 硕士, 主要从事兽医药理学与毒理学研究, E-mail: 623125475@qq.com

*通讯作者, E-mail: chengguyue@mail.hzau.edu.cn

后, 会增加环境中微生物的耐药性, 对人体健康和头孢菌素类药物的治疗效果产生不利影响。

1 头孢菌素类抗生素简介及残留现状

头孢菌素类药物又称为先锋霉素类药物, 由冠头孢霉菌中的抗菌成分头孢菌素C为母体衍生而来, 属于β-内酰胺类抗生素, 是一种广谱半合成抗生素, 分为第一、二、三、四代。由于头孢菌素类药物抗菌谱广, 毒性小, 在畜禽中使用十分广泛。世界卫生组织^[7]将喹诺酮类、大环内酯类、糖肽类和几种头孢菌素分类为人类医学的重要和高优先级抗菌药物。头孢菌素类药物分子结构如图1所示。通过改变C3、C4和C7位的取代基, 与前一代相比, 每一代都具有更好的特性, 如更好的细胞渗透性, 更高的稳定性和更广泛的微生物靶标^[8]。兽医专用的头孢菌素类药物及其取代基如表1所示。



X表示杂原子, R₁、R₂和R₃表示各种取代基

图1 头孢菌素抗生素的一般结构

Fig. 1 The general structure of cephalosporin antibiotics

素类药物及其取代基如表1所示。

近年来, 由于头孢菌素类药物的广泛使用, 环境中头孢菌素类药物残留问题日益严重, 细菌对头孢菌素类药物产生了一定的耐药性。例如, 在美国, 食用动物使用的抗菌药物的数量比人类使用的大约多4倍^[9]。食用动物和人类医学中的抗生素类别大致相同, 增加了导致动物和人类感染的耐药细菌出现和传播的风险^[10]。根据药物的药动学和生物转化, 抗生素通常以具有活性的原型药物或代谢物排入环境中^[11]。比如头孢氨苄在应用后的活性残留标示物依旧为药物原型。头孢噻唑经过用药后会在体内生成具有活性的代谢物脱氧喹甲酰头孢噻唑, 并从动物粪尿中排泄进入土壤。头孢唑肟在动物体内生物利用度较高, 其利用度>93%, 并且以一种叫头孢唑诺的物质随粪便排出。因此, 头孢菌素类兽用抗生素及其生物活性代谢物通过粪便施肥或通过牧场放牧的动物的粪便和尿液到达农田, 并且在环境中可以检测到, 根据它们的结构, 它们可以持续存在几个月到几年^[12]。Versporten等^[13]报道称欧洲地区, 土耳其、黑山和塔吉克斯坦的头孢菌素使用

表1 兽医常用头孢菌素类药物的化学结构

Tab. 1 Chemical structure of veterinary commonly used cephalosporins

药物	R ₁	R ₂	R ₃	代数
头孢氨苄		-CH ₃	-H	第一代
头孢羟氨苄		-CH ₃	-H	第一代
头孢克洛		-Cl	-H	第二代
头孢西丁		-CH ₂ OC(=O)NH ₂	-H	第二代
头孢噻肟		-CH ₂ OC(=O)NH ₂	-H	第三代
头孢噻唑			-H	第三代
头孢唑肟			-H	第四代

率最高，特别是第二代和第三代头孢菌素类药物。Almeida等^[14]报道，在葡萄牙，用于人类治疗的头孢菌素的估计消费量超过了兽医用途，2010和2011年，分别消耗5.3和4.6t人用头孢菌素，0.8和0.6t兽用头孢菌素。仅在欧盟，2014年约有20t兽用头孢菌素及其代谢物可能已达到环境^[15]。

2 环境中头孢菌素类抗生素残留

2.1 土壤中头孢菌素类药物的残留及检测方法

土壤中头孢菌素类抗生素残留主要来源于医用及农用抗生素。其残留途径主要有：(1)头孢菌素类药物生产过程中损失和废弃；(2)水产养殖中直接施用头孢菌素类药物残余物；(3)动物养殖中头孢菌素类药物长期治疗剂量或亚治疗剂量使用后，经用药动物粪、尿等排出的头孢菌素类药物原型及其代谢物进入土壤等^[16]。目前国内外对于土壤中四环素类，磺胺类，喹诺酮类等抗菌药物残留现状研究较多^[17]，这些药物的由于大量使用在全世界土壤中残留情况十分严重，对头孢菌素类药物在土壤中的残留现状研究较少。Ribeiro等^[18]研究证明了头孢菌素离子状态在与土壤成分相互作用过程中的重要性，在典型的环境pH值下，头孢菌素部分或完全带负电。El-Maali等^[19]报道了头孢菌素类抗生素可作为金属阳离子的配体，如 Cd^{2+} 、 Cu^{2+} 和 Zn^{2+} ，因此可与土壤中的金属离子发生络合，形成复合物。

对于残留检测技术来讲，检测方法主要是用液相色谱法(HPLC)和液质联用法(HPLC-MS)等^[20]。李晓晶等^[21]使用液质联用技术，对土壤中5种 β -内酰胺类抗生素(其中包括头孢菌素类药物)进行了测定，使用乙腈-磷酸盐缓冲液(1:1)进行提取，5种 β -内酰胺类抗生素平均回收率为63%~118.5%，灵敏度精密度较好。王悦等^[22]运用高效液相色谱法对土壤中头孢菌素C进行了提取，提取回收率在77.9%~89.7%之间。

2.2 粪便中头孢菌素类药物的残留及检测方法

粪便中头孢菌素类药物来源主要是由于动物用药后，头孢菌素类药物以原型或代谢物的形式经粪便排出体外。我国是养殖大国，每年排放的畜禽粪便达数10亿吨。根据当前研究，当畜禽粪便中的抗生素进入土壤中，能相对稳定存在长达5~9个月^[23]。目前世界各地采用堆肥的方法来处理粪便，这就使得粪便中残留抗生素集中于堆肥中，之后被降解为其他物质，或被土壤所吸收^[24]。Alexandrino等^[25]对牛粪中头孢噻呋的降解研究发现牛粪便中非生物机

制在去除头孢噻呋具有重要作用，这可能是头孢噻呋在环境中能够相比于其他种类抗生素更快消除的原因之一。总的来讲，粪便中头孢菌素类药物相比于其他类抗生素在粪便和堆肥中容易降解，对环境危害小于其他种类抗生素，但仍有部分头孢菌素类药物如头孢曲松、头孢呋辛等不易被降解，因此，头孢菌素类药物的残留情况仍应当引起人们的重视。

目前粪便中抗生素残留检测技术仍然以液相色谱和液质联用技术较为常见。郭欣妍等^[26]运用EDTA-乙腈提取液对粪便中的头孢唑林进行提取，之后过SAX-HLB串联柱，平均回收率为73.2%，检测限为0.02 μ g/kg，可以实现对粪便中头孢菌素类药物的检测。

2.3 水体中头孢菌素类药物的残留及检测方法

头孢菌素类药物在动物体内经粪便尿液排出后部分被土壤所吸附，部分会渗入地下水或者进入天然水体，从而残留于水体中，进入水体后的抗生素会被底泥所吸附或者随水体迁移进其他水环境中。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抗生素的一个重要来源。Rossmann等^[27]报道了在污水处理厂的废水中检测到头孢噻肟和头孢呋辛。此外，进入城市固体废物的抗生素(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抗生素还有可能通过填埋、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。

王冰等^[28]研究表明，水体中抗生素来源主要以点源和面源排放相结合的形式进入到水环境中。并且头孢菌素类抗生素由于较差的挥发性和较好的亲水亲脂性，其容易残留在水环境中并随之转移^[29]。Alexy等^[30]研究表明，头孢菌素类药物由于较低的脂水分配系数(KOW)而很难通过生物转化和土壤吸附消除，不易发生生物降解。因此，这些抗生素很有可能到达地下水和地表水^[31]。Jiang等^[32]对湖泊水体中头孢菌素类抗生素残留的研究表明，4种头孢菌素类药物(头孢拉定、头孢呋辛、头孢曲松和头孢吡肟)在水体中降解半衰期为2.7~18.7d，在模拟太阳光照射下，头孢菌素的半衰期显著下降至2.2~5.0d，这其中微生物降解发挥了重要作用，因此会对微生物菌群平衡造成影响，并且可能会产生更多毒性及污染。

针对水体中头孢菌素类抗生素的检测，国外大

多应用LC-MS/MS^[33-34], 而由于此方法成本较高, 国内应用较少。石丽娟等^[35]采用固相萃取—高效液相色谱法(SPE-HPLC)对水环境中7种头孢菌素类药物进行检测, 以甲醇和0.1%甲酸作为流动相, 提取后过HLB固相萃取小柱, 回收率在88%~106%之间, 灵敏度重现性较好。头孢菌素类药物在水体中的残留情

况, 减排降解途径如表2所示。

3 头孢菌素类药物在环境中的行为

3.1 吸附

吸附作用是抗生素在环境中的重要行为, 抗生素在被土壤吸附后最终会存在于土壤深层或底泥中。研究发现, 抗生素的吸附能力因其分子结构、理化性

表2 头孢菌素类抗生素的排泄率、环境中的浓度和用于减排的技术^[36]

Tab. 2 Excretion rates of cephalosporin antibiotics, concentrations in the environment, and techniques used to reduce emissions^[36]

药物	代谢	浓度	使用的降解技术
	在尿液中的排泄率/%	环境中检测到的最小和最大浓度/(ng/L)	
第一代头孢菌素			
头孢氨苄	80~90	0.40(地表水) 28889(流入污水处理厂的污水)	活性炭 光解 硫酸根 电解 纳滤 沸石 氯化 MgO纳米颗粒 藻类/活性污泥
头孢拉定	90	1(工业废水) 20160(流出污水处理厂的污水)	光解 多壁碳纳米管 藻类/活性污泥
头孢羟氨苄	90	-	光解和光催化
头孢噻吩	70	-	光解和光催化
头孢匹林	68~70	5(医院废水) 9(地表水)	光解
头孢唑林	80	10(地表水) 12850(流入污水处理厂的污水)	光解 氯化 多壁碳纳米管
头孢西酮	-	-	-
第二代头孢菌素			
头孢西丁	85	50(流出污水处理厂的污水) 13150(流入污水处理厂的污水)	-
头孢克洛	85	5.9(沿海水域) 500(流入污水处理厂的污水)	硫酸根
头孢呋辛	35	49(流入污水处理厂的污水) 24380(流入污水处理厂的污水)	光解
第三代头孢菌素			
头孢克肟	50	-	MgO纳米粒子 藻类/活性污泥
头孢地尼	15~30	1(沿海水域) 15.8(沿海水域)	-
头孢噻肟	40~60	0.30(医院废水) 18080(流入污水处理厂的污水)	光解 硫酸根 氯化 多壁碳纳米管
头孢他啶	80~90	-	臭氧/膜过滤 藻类/活性污泥法
头孢噻吩	-	0.9(污水收集池) 1.7(沿海水域)	水热液化 光催化 生物炭生物降解
头孢曲松钠	40~65	2030(流出污水处理厂的污水) 5150(流入污水处理厂的污水)	光降解
第四代头孢菌素			
头孢吡肟	85	-	光降解
头孢喹肟	-	1.8(沿海水域)	-

注: “-”表示未报道具体数据

质、沉积物类型和环境条件的不同而不同^[37]。抗生素进入土壤后的吸附主要有物理性吸附和化学性吸附，抗生素通过分子间作用力被土壤分子吸附，形成螯合物或络合物^[38]，兽药抗生素在土壤中的吸附过程或脂质或间接地影响抗生素在土壤中的迁移、降解和生物有效应，土壤对兽药抗生素的吸附与有机质(OM)、pH值、阳离子交换量(CEC)等多种因素有关。土壤对抗生素吸附能力一般用Kd来表示，Kd值高的物质容易吸附于土壤，移动性差；而Kd值低的物质与土壤结合不牢固，容易移动到下层土壤或地下水^[39]。

虞敏达等^[40]对灌溉区土壤对头孢噻肟的吸附特性进行了研究，结果0~2h阶段头孢噻肟被土壤样品快速大量吸附，在2~6h阶段吸附速度减缓，6h后吸附达到平衡；底泥样在0~2h阶段头孢噻肟快速大量吸附，在6~10h阶段吸附速度减缓，10h后吸附达到平衡，证明土壤对头孢噻肟的吸附速度是先快后慢，土壤中的腐殖酸也会减弱土壤和底泥对头孢噻肟的吸附^[41]。

3.2 迁移

迁移是指抗生素在环境介质中随水源移动到其它环境或经过土壤渗透进入土壤深层或地下水的过程。抗生素的迁移主要取决于其自身的光稳定性、吸附特性、键合、淋洗和降解速率等。弱酸弱碱性和亲脂性类抗生素与土壤有较好的亲和力，在土壤中不易迁移^[42]。

抗生素在土壤中迁移的主要形式为径流或淋溶，在水环境中主要是随水源传播到其他地点，径流将畜禽粪便中的抗生素逐渐释放并随径流以可溶态方式向地表水体扩散，而淋溶是指污染物随渗透在土壤中沿土壤垂直向下进行渗透。Yu等^[43]对污水处理厂排出的含有头孢菌素类药物的污水进行测试，污水的排放导致下游接收河流中的 β -内酰胺类抗生素耐药细菌和 bla_{TEM-2} (β -内酰胺类抗性基因)基因相对丰度的明显增加。

3.3 降解

抗生素在环境中的降解速率是决定其在环境中的持久性、有效性和危害性的关键因素。抗生素的降解主要包括非生物降解和生物降解，非生物降解又包括水解和光降解。一般降解过程会降低抗生素的毒性，但有些抗生素的代谢物甚至比抗生素本身的毒性

更强，有的可能在土壤和粪便中转化成抗生素母体形式，比如头孢菌素类抗生素会在土壤中转化成头孢菌素C(头孢菌素类药物的母体)^[44]。Wang等^[45]对头孢菌素类药物在水中降解情况进行研究，实验证明水体中光降解是头孢菌素类药物降解的重要途径，并且产生的代谢产物毒性更大。Deshpande等^[46]对头孢菌素类药物在环境中的水解机制进行了研究，表明头孢菌素的分子由于具有不稳定、高应变和反应性的 β -内酰胺酰胺键，其易于水解。头孢菌素类药物较青霉素类药物水解活性略低，头孢菌素类药物水解活性主要由C3和C7位上的取代基决定。Gilbertson等^[47]研究了头孢菌素类抗生素头孢噻呋钠在牛粪便、尿液和在3种土壤中的降解以及该抗生素的光降解，结果表明在3种不同的土壤中发现头孢噻呋是中等持久性的，在有氧条件下半衰期 $T_{1/2}$ 为22~49d。

生物降解是土壤中抗生素降解的主要途径，特别是阳光直射不到的微生物活跃的深层土壤。生物降解效率受抗生素种类、土壤类型和氧化还原条件等因素的影响。通常条件下，四环素类抗生素在土壤中不易被生物降解，磺胺类抗生素降解缓慢，氟喹诺酮类和 β -内酰胺类抗生素生物降解相对较快^[48-49]。Gartiser等^[50]对头孢曲松和头孢呋辛在城市污水处理厂活性污泥中的降解情况进行了研究，结果表明这两种头孢菌素类药物的生物降解程度为3%~10%。

有些抗生素在土壤中有相对较长的半衰期(长达几个月)，而有些降解速率较快(只有几天)。四环素和磺胺类抗生素在土壤环境中相对比较稳定，相比之下， β -内酰胺类抗生素虽然使用量很大，但是和四环素等抗生素相比稳定性较差、容易降解，所以对环境影响相对较小^[51-52]。部分头孢菌素类药物的降解常数和降解半衰期如表3所示。

4 头孢菌素类药物残留引起的危害

抗生素在环境中的长期残留会使环境中微生物菌

表3 在有氧和缺氧条件下湖泊中4种头孢菌素的降解动力学常数(Kd)和半衰期($T_{1/2}$)^[25]

Tab. 3 Degradation kinetic constants (Kd) and half-lives ($T_{1/2}$) of four cephalosporins in lakes under aerobic and anoxic conditions^[25]

药物名称	含氧水体Kd	$T_{1/2}/d$	缺氧水体Kd	$T_{1/2}/d$
头孢拉定	0.80±0.06	0.87	0.37±0.06	1.9
头孢呋辛	0.27±0.00	2.6	0.21±0.01	3.5
头孢曲松	0.22±0.03	3.1	0.17±0.03	4.1
头孢吡肟	0.89±0.10	0.78	0.62±0.07	1.1

群失调,诱导微生物耐药性的产生,破坏土壤微生物的结构和功能,同时也对人类健康长生较大影响。

4.1 诱导耐药基因

环境中抗生素残留可以杀死环境中的微生物,使微生物对抗生素产生耐药性,诱导环境中耐药基因的产生。关于这一方面,目前已有研究报道畜禽粪便抗生素残留对土壤环境中耐药基因的选择性压力。Sengelv等^[53]对丹麦某地区长期施用猪粪的土壤进行研究,发现了其中包含大量的耐药基因,并且土壤施用猪粪越多,耐药菌株数量越多。同时抗生素残留也会促进微生物之间的耐药基因转移^[54]。同时,随着头孢菌素的广泛应用,头孢菌素类药物在环境中残留危害越来越大,细菌对其耐药性迅速出现,致病菌获得 β -内酰胺酶类抗性基因,也成为临床上治疗革兰阴性菌引起的感染面临的严重问题^[55]。李亚飞等^[56]对环境中金属离子对头孢噻肟抗性基因转移的影响进行研究结果表明在头孢噻肟存在下,环境中铜汞锌等金属离子会促进ARG丰度的增加,同时耐药基因转移速率也有所提升。Sarah等^[57]对美国佛罗里达州牛场的土壤粪便进行采样,在所有牛的47.4%的粪便样本中检测到头孢噻肟耐药细菌,表明环境是头孢噻肟耐药基因的天然来源。

4.2 影响环境微生物群落结构

土壤中微生物保持着动态平衡的状态,头孢菌素类药物在环境中的残留会杀灭敏感菌,破坏环境微生物菌群结构。同时由于土壤微生物数量的减少,土壤对抗生素的降解能力也会随之下降^[58-59]。Ding等^[60]研究表明长期暴露于头孢菌素类抗生素能够改变土壤中细菌/真菌和革兰阳性/阴性细菌的比率,从而改变微生物群落结构。

4.3 对环境中动物植物的影响

头孢菌素类药物排入环境中也会对其中的动植物造成危害。根据之前的文献报道,头孢菌素类药物对环境生物体(蚯蚓,蓝藻等)的毒性较低,因此对于头孢菌素类药物在环境生物体残留研究较少。但根据近期的研究表明,头孢菌素类药物会对环境生物体造成潜在的威胁。Zhang等^[61]通过斑马鱼胚胎实验证明了环境中残留的头孢唑林和头孢唑酮会对胚胎造成致畸作用。Kim等^[62]研究证明了头孢羟氨苄和头孢拉定可能是导致水体中大型蚤类减少的原因。Opri等^[63]研究表明了头孢他啶和头孢曲松结构中

存在的取代基可能会抑制藻类的光合作用。

4.4 对农产品及人类健康的风险

目前已有研究表明,植物会不同程度的吸收和富集抗生素,吸收程度与植物及抗生素的种类有关^[64-65]。当人类食用这些吸收了抗生素的蔬菜,水果后,会对身体造成潜在的危害^[66]。此外,我国饮用水水源均来自地下水和地表水,进入水体中残留的头孢菌素类药物若经过合适的水质处理,则会进入人体中,扰乱人体的微生物动态平衡,造成潜在的健康危害。

5 对环境中头孢菌素类药物残留的对策

近年来,头孢菌素类抗生素被大量使用并经多种途径进入环境中尤其是水体中,对生态环境及人类健康造成潜在威胁^[67]。首先应当健全头孢菌素类药物合理排放的法律体系,加强对头孢菌素类药物的使用管理。其次对环境中头孢菌素类残留处理尤为重要,目前采用的在水环境中的处理方法主要有以下3种,分别是在次氯酸钠、高锰酸钾、二氧化锰等3种体系中的转化机制^[68]。该类抗生素在3种体系中的反应机理涉及硫醚氧化、不饱和双键氧化、脱羧、氯代等过程,利用此3种体系,头孢菌素类抗生素均可实现转化或降解。根据头孢菌素类药物的这种降解机制,可以进行人工模拟阳光,加速头孢菌素类药物的光降解速率^[44]。另外,动物粪便的堆肥处理能够有效地除去污染物。曾庆军等^[69]报道,由于堆肥产生的高温能够有效地杀灭粪便中由于施用抗生素产生的耐药大肠埃希菌。

6 展望

头孢菌素类药物具有的 β -内酰胺环容易水解和光解,不易对环境造成大的污染,但现有的关于头孢菌素类药物的生态毒理学数据还不足以证明其对环境的影响。目前国内外已有报道,头孢菌素类药物在经过降解后产生的毒性作用更大,并且明显提高了耐药基因的产生和转移。当今在环境中,尤其是城市污水和制药废水中已检测出大量的头孢菌素类抗生素,因此必须在头孢菌素应用的有效控制和数据公开方面做出努力,特别是在人口密集地区的统计分析,同时对于头孢菌素类药物的排放加以控制。目前对于土壤及堆肥的头孢菌素类药物残留情况研究较少,今后的研究也应当向此方面靠拢,建立残留检测方法,完善头孢菌素类药物的生态毒理学数据,实现头孢菌素类药物环境评估的完整性。

未来的相关研究还需要评估头孢菌素类药物对环境微生物耐药性的情况，以确认生物灭活并最小化细菌耐药性产生的风险。

参考文献

- [1] Munesue Y, Masui T, Fushima T. The effects of reducing food losses and food waste on global food insecurity, natural resources, and greenhouse gas emissions[J]. *Environ Econ Policy Stud*, 2015, 17(1): 43-77.
- [2] Boeckel T P V, Brower C, Gilbert M, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals [Agricultural Sciences][J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(18): 5649-5654.
- [3] Zhanel G G, Hisanaga T L. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: Final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA)[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 27(6): 468-475.
- [4] Sarmah A K, Meyer M T, Boxall A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment[J]. *Chemosphere*, 2006, 65(5): 725-759.
- [5] Gutiérrez I R, Watanabe N, Harter T, et al. Effect of sulfonamide antibiotics on microbial diversity and activity in a Californian Mollic Haploxeralf[J]. *J Soils Sediments*, 2010, 10(3): 537-544.
- [6] Boxall A B, Fogg L A, Blackwell P A, et al. Veterinary medicines in the environment[J]. *Rev Environ Contam Toxicol*, 2003, 180(180): 1-91.
- [7] Malo S, Rabanaque M J, Bjerrum L. Adherence to international recommendations in the fight against antimicrobial resistance - Substantial difference between outpatient consumption in Spain and Denmark[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2016, 29(1): 40-43.
- [8] El-Shaboury S R, Saleh G A, Mohamed F A, et al. Analysis of cephalosporin antibiotics[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 45(1): 1-19.
- [9] Maron D F, Smith T J, Nachman K E. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey[J]. *Global Health*, 2013, 9(1): 48. doi: 10.1186/1744-8603-9-48.
- [10] Organization W H. WHO activities on antimicrobial resistance[J]. *Int J Middle East Stud*, 2014, 46(3): 835-836.
- [11] Sarmah A K, Meyer M T, Boxall A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment[J]. *Chemosphere*, 2006, 65(5): 725-759.
- [12] Du L, Liu W. Occurrence, fate, and ecotoxicity of antibiotics in agro-ecosystems. A review[J]. *Agron Sustain Dev*, 2012, 32(2): 309-327.
- [13] Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, et al. Antibiotic use in eastern Europe: A cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(5): 381-387.
- [14] Almeida A, Duarte S, Nunes R H, et al. Human and veterinary antibiotics used in Portugal a ranking for ecosurveillance[J]. *Toxics*, 2014, 2(2): 188-225
- [15] Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A, et al. Effect of periodontal therapy with amoxicillin-metronidazole on pharyngeal carriage of penicillin and erythromycin resistant viridans *Streptococci*[J]. *J Periodontol*, 2016, 87(5): 539.
- [16] 王冉, 刘铁铮, 王恬. 抗生素在环境中的转归及其生态毒性[J]. *生态学报*, 2006, 26(1): 265-270.
- [17] Pan M, Chu L M. Transfer of antibiotics from wastewater or animal manure to soil and edible crops[J]. *Environ Pollut*, 2017, 231(Pt 1): 829.
- [18] Ribeiro A R, Schmidt T C. Determination of acid dissociation constants (pKa) of cephalosporin antibiotics: Computational and experimental approaches[J]. *Chemosphere*, 2017, 169: 524-533.
- [19] El-Maali N A, Osman A H, Aly A A M, et al. Voltammetric analysis of Cu (II), Cd (II) and Zn (II) complexes and their cyclic voltammetry with several cephalosporin antibiotics[J]. *Bioelectrochemistry*, 2005, 65(2): 95-104.
- [20] 张慧敏, 章明奎, 顾国平. 浙江北区畜禽粪便和农田土壤中四环素类抗生素残留[J]. *生态与农村环境学报*, 2008, 24(3): 69-73.
- [21] 李晓晶, 于鸿, 甘平胜, 等. 土壤中 β -内酰胺类抗生素的全自动固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱测定法[J]. *环境与健康杂志*, 2016, 33(5): 456-458.
- [22] 王悦, 蔡辰, 刘惠玲, 等. 超声辅助提取-固相萃取土壤中头孢菌素C的高效液相色谱法定量检测[J]. *应用化学*, 2018, 35(6): 722-728.
- [23] Aga DS1, O'Connor S, Ensley S, et al. Determination of the persistence of tetracycline antibiotics and their degradates in manure-amended soil using enzyme-linked immunosorbent assay and liquid chromatography mass spectrometry[J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(18): 7165-7171.
- [24] Ramaswamy J, Prasher S O, Patel R M, et al. The effect of composting on the degradation of a veterinary pharmaceutical[J]. *Bioresour Technol*, 2009, 101(7): 2294-2299.
- [25] Alexandrino D A M, Mucha A P, Almeida C M R, et al. Biodegradation of the veterinary antibiotics enrofloxacin and ceftiofur and associated microbial community dynamics[J]. *Sci Total Environ*, 2017, 581-582: 359-368.
- [26] 郭欣妍, 王娜, 郝利君, 等. 超高效液相色谱/串联质谱法同时测定水、土壤及粪便中25种抗生素[J]. *分析化学*,

- 2015, (1): 13-20.
- [27] Rossmann J, Schubert S, Gurke R, *et al.* Simultaneous determination of most prescribed antibiotics in multiple urban wastewater by SPE-LC-MS/MS[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 969: 162-170. doi: 10.1016/j.jchromb.2014.08.008.
- [28] 王冰, 孙成, 胡冠九. 环境中抗生素残留潜在风险及其研究进展[J]. *环境科学与技术*, 2007, 30(3): 108-111.
- [29] Bruce J R, Paul K S L, Michael M. Emerging chemicals of concern: Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Asia, with particular reference to Southern China[J]. *Mar Pollut Bull*, 2005, 50: 913-920.
- [30] Alexy R, Kümpe T, Kümmerer K. Assessment of degradation of 18 antibiotics in the closed bottle test[J]. *Chemosphere*, 2004, 57(6): 505-512.
- [31] Slana M, Dolenc M S. Environmental risk assessment of antimicrobials applied in veterinary medicine-A field study and laboratory approach[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 35(1): 131-141.
- [32] Jiang M, Wang L, Ji R. Biotic and abiotic degradation of four cephalosporin antibiotics in a lake surface water and sediment[J]. *Chemosphere*, 2010, 80(11): 1399-1405.
- [33] Cha J M, Yang S, Carlson K H. Trace determination of beta-lactam antibiotics in surface water and urban wastewater using liquid chromatography combined with electrospray tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr*, 2006, 1115(1): 46-57.
- [34] Nageswara R R, Venkateswarlu N, Narsimha R. Determination of antibiotics in aquatic environment by solid-phase extraction followed by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Chromatogr*, 2008, 1187(1): 151-164.
- [35] 石丽娟, 袁涛, 谭佑铭. 水中7种头孢抗生素的固相萃取-高效液相色谱测定法[J]. *环境与健康杂志*, 2009, 26(10): 911-913.
- [36] Ribeiro A R, Bernd S, Schmidt T C. Cephalosporin antibiotics in the aquatic environment: A critical review of occurrence, fate, ecotoxicity and removal technologies[J]. *Environ Pollut*, 2018, 241(1): 1153-1166
- [37] Thiele-Bruhn S, Seibicke T, Schulten H R, *et al.* Sorption of sulfonamide pharmaceutical antibiotics on whole soils and particle-size fractions[J]. *J Environ Qual*, 2004, 33(4): 1331-1342.
- [38] 李云开, 刘世荣, 张克强. 磺胺类药物在农田生态系统中迁移转化过程的研究进展[J]. *中国畜牧兽医*, 2007, 34(12): 141-144.
- [39] 王娜. 环境中磺胺类抗生素及其抗性基因的污染特征及风险研究[D]. 南京: 南京大学, 2014.
- [40] 虞敏达, 张媛, 张慧, 等. 再生水灌溉区土壤对头孢噻肟的吸附特征[J]. *环境工程学报*, 2016, 10(1): 421-426.
- [41] Addison J B. Antibiotics in sediments and run-off waters from feedlots[J]. *Residue Rev*, 1984, 92(4): 1-28.
- [42] 李兆君, 姚志鹏, 张杰, 等. 兽用抗生素在土壤环境中的行为及其生态毒理效应研究进展[J]. *生态毒理学报*, 2008, 3(1): 15-20.
- [43] Yu X, Zhang M, Zuo J, *et al.* Evaluation of antibiotic resistant lactose fermentative opportunistic pathogenic Enterobacteriaceae bacteria and *bla*_{TEM-2} gene in cephalosporin wastewater and its discharge receiving river[J]. *J Environ Manag*, 2018, 228(15): 458-465.
- [44] Boxall A B A, Sinclair C J, Fenner K, *et al.* Peer reviewed: When synthetic chemicals degrade in the environment[J]. *Environ Sci Technol*, 2004, 38(19): 368A-375A.
- [45] Wang X H, Yuchen L A. Phototransformation of cephalosporin antibiotics in an aqueous environment results in higher toxicity[J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46(22): 12417-12426.
- [46] Deshpande A D, Baheti K G, Chatterjee N R. Degradation of β -lactam antibiotics[J]. *Curr Sci India*, 87(2004): 1684-1695.
- [47] Gilbertson T J, Hornish R E, Jaglan P S, *et al.* Environmental fate of ceftiofur sodium, a cephalosporin antibiotic. Role of animal excreta in its decomposition[J]. *J Agric Food Chem*, 1990, 38(3): 890-894.
- [48] Du L, Liu W. Occurrence, fate, and ecotoxicity of antibiotics in agro-ecosystems. A review[J]. *Agron Sustain Dev*, 2012, 32(2): 309-327.
- [49] Burkhardt M, Stamm C. Depth distribution of sulfonamide antibiotics in pore water of an undisturbed loamy grassland soil[J]. *J Environ Qual*, 2007, 36(2): 588-596.
- [50] Gartiser S, Urich E, Alexy R, *et al.* Ultimate biodegradation and elimination of antibiotics in inherent tests[J]. *Chemosphere*, 2007, 67(3): 604-613.
- [51] Burkhardt M, Stamm C. Depth distribution of sulfonamide antibiotics in pore water of an undisturbed loamy grassland soil[J]. *J Environ Qual*, 2007, 36(2): 588-596.
- [52] Kotzerke A, Sharma S, Schauss K, *et al.* Alterations in soil microbial activity and N-transformation processes due to sulfadiazine loads in pig-manure[J]. *Environ Pollut*, 2008, 153(2): 315-322.
- [53] Sengel G, Agers Y, Halling-Sørensen B, *et al.* Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry[J]. *Environ Int*, 2003, 28(7): 587-595.
- [54] Hastings P J, Rosenberg S M, Slack A. Antibiotic-induced lateral transfer of antibiotic resistance[J]. *Trends Microbiol*, 2004, 12(9): 401-404.
- [55] Bolan N, Adriano D, Mahimairaja S. Distribution and

- Bioavailability of trace elements in livestock and poultry manure by products[J]. *Crit Rev Environ Sci Technol*, 2004, 34(3): 291-338.
- [56] 李亚飞, 许燕滨, 凌嘉茵, 等. 头孢噻肟钠与重金属对 AmpC β -内酰胺酶类抗性基因转移的影响[J]. *环境科学学报*, 2017, 37(9): 3327-3334.
- [57] Markland S, Weppelmann T A, Ma Z, *et al.* High prevalence of cefotaxime resistant bacteria in grazing beef cattle: A cross sectional study[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 176.
- [58] Baguer A J, Jensen J, Krogh P H. Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna[J]. *Chemosphere*, 2000, 40(7): 751-757.
- [59] Yang Q, Zhang J, Zhu K, *et al.* Influence of oxytetracycline on the structure and activity of microbial community in wheat rhizosphere soil[J]. *J Environ Sci*, 2009, 21(7): 954-959.
- [60] Ding C, He J. Effect of antibiotics in the environment on microbial populations[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2010, 87(3): 925-941.
- [61] Zhang J, Meng J, Li Y, *et al.* Investigation of the toxic functional group of cephalosporins by zebrafish embryo toxicity test[J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2010, 343(10): 553-560.
- [62] Kim B, Ji K, Kho Y, *et al.* Effects of chronic exposure to cefadroxil and cefradine on, *Daphnia magna*, and, *Oryzias latipes*[J]. *Chemosphere*, 2017, 185: 844-851. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.07.085.
- [63] Opri O, Copaciu F, Loredana Soran M, *et al.* Influence of nine antibiotics on key secondary metabolites and physiological characteristics in *Triticum aestivum*: Leaf volatiles as a promising new tool to assess toxicity[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2013, 87: 70-79. doi: 10.1016/j.ecoenv.2012.09.019.
- [64] Kumar K, Gupta S C, Baidoo S K, *et al.* Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure[J]. *J Environ Qual*, 2005, 34(6): 2082-2085.
- [65] Boxall A B A, Johnson P, Smith E J, *et al.* Uptake of veterinary medicines from soils into plants[J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(6): 2288-2297.
- [66] Inger Kühn, Iversen A, Burman L G, *et al.* Comparison of enterococcal populations in animals, humans, and the environment—a European study[J]. *Int J Food Microbiol*, 2003, 88(2-3): 133-145.
- [67] Chowdhury S. Heterotrophic bacterial in drinking water distribution system: A review[J]. *Environ Monit Ass*, 2012, 184(10): 6087-6137.
- [68] Li B, Zhang T. pH significantly affects removal of trace antibiotics in chlorination of municipal wastewater[J]. *Water Res*, 2012, 46(11): 3703-3713.
- [69] 曾庆军. 抗生素在生态环境中的污染转归以及应对措施[J]. *湖南畜牧兽医*, 2017, (5): 52-55.