



制药废水处理系统中抗生素抗性基因的研究进展

洪颖忻^{1,2}, 吴浪^{1,2}, 张立秋^{1,2}, 方茜^{1,2}, 荣宏伟^{1,2}, 魏春海^{1,2}

(1. 广州大学土木工程学院市政工程系, 广东广州 510006;

2. 珠江三角洲水质安全与保护教育部重点实验室, 广东广州 510006)

[摘要] 抗生素是治疗人类和动植物感染性疾病的核心药物, 已成为全球使用范围最广、使用剂量最大的药物之一。近年来随着抗生素的广泛使用, 大量抗生素进入环境中, 会诱导抗生素抗性基因(ARG)产生, 对人类健康及环境构成威胁。抗生素抗性菌(ARB)和 ARG 的环境排放问题日益凸显。制药废水处理系统是环境中抗生素的主要来源之一, 也是 ARB 和 ARG 增殖扩散的热点场所, 同时是控制 ARB 和 ARG 环境排放的重要节点。系统总结了近年来有关制药废水处理系统中 ARG 的研究进展、ARG 的增殖扩散机制、各种处理单元中 ARG 的分布特征和去除效果, 对今后的重点研究方向进行了展望, 为制药废水处理系统的工艺选择及 ARG 去除方法提供一定理论参考。

[关键词] 制药废水; 抗生素; 抗生素抗性基因; 抗生素抗性菌; 膜生物反应器

[中图分类号] X703 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-829X(2022)04-0039-07

Research progress of antibiotic resistance genes in pharmaceutical wastewater treatment systems

HONG Yingxin^{1,2}, WU Lang^{1,2}, ZHANG Liqiu^{1,2}, FANG Qian^{1,2}, RONG Hongwei^{1,2}, WEI Chunhai^{1,2}

(1. Department of Municipal Engineering, School of Civil Engineering, Guangzhou University, Guangzhou 510006, China; 2. Key Laboratory for Water Quality and Conservation of the Pearl River Delta, Ministry of Education, Guangzhou 510006, China)

Abstract: As core drugs for the treatment of infectious diseases in humans, animals and plants, antibiotics have become one of the most widely used drugs in the world with the largest doses. With the widespread use of antibiotics in recent years, large amounts of antibiotics enter the environment and induce the production of antibiotic resistance genes(ARG), posing a threat to human health and the environment. The problem of environmental emissions of antibiotic resistant bacteria(ARB) and ARG is becoming more and more prominent. Pharmaceutical wastewater treatment systems are one of the major sources of antibiotics in the environment and a hot spot for the proliferation and diffusion of ARB and ARG, as well as an important node for controlling the environmental emissions of ARB and ARG. The research progress about ARG in pharmaceutical wastewater treatment system, the proliferation and diffusion mechanism of ARG, the distribution characteristics and removal effect of ARG in various treatment units in the last decade were systematically summarized. The promising research directions in the future were prospected. It provides some theoretical references for the process selection and ARG removal methods of pharmaceutical wastewater treatment systems.

Key words: pharmaceutical wastewater; antibiotic; antibiotic resistant gene; antibiotic resistant bacteria; membrane bioreactor

中国是抗生素生产与使用大国, 近年来抗生素排入环境引发的环境问题逐渐得到重视^[1]。长时间低剂量的抗生素环境暴露会加速和诱导抗生素抗性基因(ARG)的产生。而 ARG 是抗性菌(ARB)产生耐药

性的根本原因, 即使 ARB 死亡, 在脱氧核苷酸酶的保护下, 携带 ARG 的裸露 DNA 仍会长期存在, 进而威胁生态环境和人类健康安全^[2-3]。

在抗生素制药废水生物处理过程中, 高浓度的

残留抗生素会对微生物产生抑制,降低生物处理效率^[4],同时对微生物的种群结构和功能造成负面影响^[5]。微生物在抗生素选择压力下也会筛选出自身携带 ARG、通过基因突变产生 ARG 或通过垂直/水平转移获得 ARG 的 ARB^[6-7]。有报道指出,抗生素制药废水中的抗生素和重金属等有利于 ARB 筛选,并加速 ARG 的水平转移^[8-9]。因此,抗生素制药废水处理系统是 ARG 贮存、扩增、传播及削减的重要场所^[10]。笔者系统总结了抗生素制药废水处理系统中 ARG 的形成机制、分布情况、去除机制及效果,从 ARG 削减角度出发,展望抗生素制药废水处理工艺的优化方向,以期提高 ARG 去除效果从而减少其环境危害。

1 研究情况

基于中国知网和 Web of Science 数据库,分别以“抗性基因”+“制药/抗生素废水”和“antibiotic resistance gene”+“pharmaceutical/antibiotic wastewater”为主题,检索 2010 年至今的全部文献,再通过人工核查方式筛选出 46 篇研究性论文。其中,年度论文数量在 1~8 篇,整体呈上升趋势。我国在该领域的论文发表数量最多(40 篇),主要是由于我国抗生素产量居世界首位,制药废水抗生素环境排放问题较为突出,促使科研人员加大研究力度。

近 60% 的论文是关于实际制药废水处理系统中 ARG 的研究,废水中普遍含有多种抗生素;其余为实验室研究,多采用含单一抗生素的模拟配水。研究内容主要集中在:(1)制药废水处理系统中 ARG 的分布规律及增殖扩散机制;(2)制药废水处理系统中各单元对 ARG 的去除效果及运行参数的优化;(3)制药废水处理系统中影响 ARG 丰度和去除效率的因素。

2 制药废水处理系统中 ARG 的增殖与扩散

制药废水处理厂多采用生物处理为主体工艺,微生物长时间暴露在高浓度残留抗生素环境中往往诱导产生大量 ARG。经生物处理后的废水和废渣排入环境,最终危害生态环境和人类健康。制药废水排放后引起的环境危害如图 1 所示。

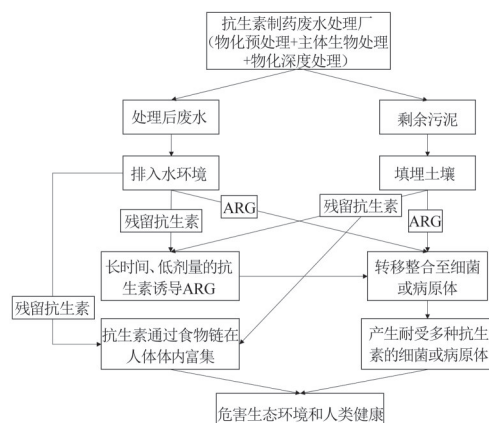


图 1 制药废水处理系统后污染物排放的环境危害

Fig. 1 Environmental hazards of pollutants discharged after pharmaceutical wastewater treatment

鉴于此,制药废水处理系统中 ARG 及其转化归趋的相关研究日益增多。ARG 可以通过垂直和水平转移 2 种途径扩散。水平基因转移是 ARG 的主要扩散方式,主要机制包括:接合,转导^[11-12],转化,如图 2 所示。制药废水生物处理系统中高密度的细菌提供了大量可移动遗传元件(如质粒、转座子和整合子),位于其上的 ARG 很容易随其在同源或不同来源的细菌之间水平转移扩散^[13]。探究抗生素制药废水处理系统中 ARG 分布特征及其影响因素十分重要。

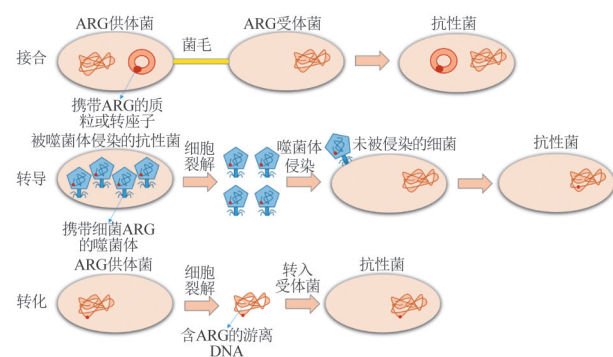


图 2 ARG 的水平转移机制

Fig. 2 Horizontal transfer mechanism of ARG

3 抗生素制药废水处理系统中 ARG 分布特征及其影响因素

3.1 废水处理单元

制药废水处理系统中,大部分 ARG 的绝对丰度(单位体积水相或单位质量泥相中的 ARG 拷贝数)经过生物处理单元后上升^[14],经过物化处理单元后

下降^[15],不同处理工艺对 ARG 的影响存在差异。姚鹏城等^[15]考察了以抗生素为主导行业的某化工园区污水处理厂各处理单元,发现废水中 ARG 绝对丰度在混凝沉淀后下降 0.16~0.43 个数量级,在 A/A/O 工艺曝气池中上升 0.16~2.34 个数量级,在二沉池出水中下降 0.20~1.37 个数量级,在 Fenton 处理出水中下降 0.25~1.74 个数量级。此外,曝气池污泥中 ARG 绝对丰度比剩余污泥低约 1 个数量级,显示通过二沉池泥水分离将含 ARG 的 ARB 转移至污泥相是水相 ARG 削减的重要途径。

3.2 抗生素种类与浓度

与普通污水处理系统相比,制药废水处理系统在残留抗生素的选择压力下,会诱导出更多的 ARG^[16]。抗生素废水处理系统中的 ARG 丰度比市政污水和非抗生素废水处理系统的高几倍,有的甚至高 1~4 个数量级^[17]。制药废水中 ARG 亚型的相对丰度(即同一样品中 ARG 拷贝数占总细菌 16S rRNA 拷贝数的比例)与相应残留抗生素浓度之间存在一定正相关性^[18-19]。此外,抗生素种类也会影响抗性基因的亚型和丰度。单一抗生素制药废水中抗生素对相应亚种 ARG 的诱导扩增作用强于对其他亚型 ARG 的作用^[20]。混合型抗生素制药废水中 ARG 的亚型和丰度均多于单一型抗生素制药废水^[21]。当废水中某种抗生素浓度越高,相应类型的 ARG 丰度将高于其他类型的 ARG 丰度^[15,22]。

3.3 微生物浓度

制药废水处理系统中抗生素的选择压力并不是导致 ARG 在体系中传播的唯一因素^[23],ARG 丰度与微生物浓度具有相关性,ARG 丰度的变化也可能是微生物增殖或去除的结果。有研究表明,制药废水系统中部分 ARG 丰度与 16S rRNA(作为总细菌的替代物)丰度或总抗生素浓度呈显著正相关^[24],并进一步分析得出与抗生素浓度相比,微生物浓度是影响 ARG 丰度更为重要的因素^[25]。瞿文超^[26]根据 6 个制药废水处理系统中 16S rRNA 与 ARG 的正相关性分析,同样得出影响 ARG 丰度的关键因素是微生物浓度的结论,并提出可通过降低出水中微生物浓度对出水 ARG 进行控制。此外, Lingwei MENG 等^[27]的研究显示不同 ARG 均分别与不同物种呈显著正相关,表明制药废水处理系统中 ARG 的丰度及种类与微生物种群结构有关。

3.4 环境条件

虽然很难在环境条件与 ARG 丰度之间建立准确的关系,但有研究显示 DO、pH 和 TOC 等环境条件可能会影响制药废水厂中 ARG 的丰度和分布规律。Mei TANG 等^[28]研究发现好氧污泥中检测到的 ARG 总相对丰度和移动遗传元件相对丰度均比厌氧污泥的高。Linxuan LI 等^[29]研究两段好氧工艺处理制药废水各单元中 ARG 与环境条件的关系发现, *sul1* 和 *sul2* 与 TOC 显著相关, *tetB*、*sul1*、*sul2*、*gyrA*、16S rRNA 拷贝数与 pH 呈正相关, *tetW* 与 TN、DO 呈正相关。因此,研究 ARG 与各种环境条件之间的关系,进而通过环境条件调控来提高制药废水中 ARG 的去除效果是今后重要的研究方向之一。

4 处理工艺对 ARG 的去除效果

4.1 生物处理工艺

制药废水含有高浓度有机污染物,一般以生物处理作为主体工艺。在生物处理过程中,抗生素与微生物共存往往会促进某些 ARB 和 ARG 的增殖和扩散,有时也会发生某些 ARG 削减的现象。表 1 列出了曝气生物滤池(BAF)、序批式活性污泥法(SBR)、膜生物反应器(MBR)、上流式厌氧污泥床(UASB)、膨胀颗粒污泥床(EGSB)、A/O 和 A/A/O 等典型生物处理工艺中 ARG 的变化情况。此外,上述工艺的不同组合也常应用于制药废水的处理。

表 1 中,活性污泥工艺单元均出现促进 ARG 增殖的现象,可能是由于污泥在水中的悬浮量增长,导致出水中随未沉降污泥流出的 ARG 绝对丰度较高。覃彩霞等^[36]采用调节池—A/A/O—二沉池组合工艺处理螺旋霉素废水,总异养菌和肠球菌的数量分别降低 1.6~2.1 和 3.7 个数量级,但无法削减耐药菌的比例,且 ARG 丰度呈现明显的季节性变化特征。Lingwei MENG 等^[22]用 2 个 EGSB 反应器(E1、E2)分别处理 β -内酰胺类制药废水和普通废水。在 E1 废水中头孢氨苄的诱导作用下, E1 出水中各目标 ARG 的总浓度均高于 E2,且 E1 中移动元件的平均丰度均高于 E2。罗晓等^[32]发现采用曝气活性污泥法处理头孢类抗生素废水的 2 个处理厂的各处理单元均检测出 β -内酰胺类 ARG,且在一级曝气池中的绝对丰度最高。

生物膜法中的微生物附着在载体表面生长,废水处理过程残留在出水中的微生物较活性污泥法的

表1 不同生物处理工艺对制药废水中 ARG 的影响

Table 1 Effect of different biological treatment processes on ARG in pharmaceutical wastewater

制药废水中所含抗生素	制药废水处理工艺	制药废水中所含 ARG	ARG 变化情况	文献
螺旋霉素	UASB—A/O	<i>ermB</i> , <i>ermF</i> , <i>ermX</i> , <i>ereA</i> , <i>mphB</i> , <i>mefA</i>	丰度随生物处理流程逐渐增高	[30]
磺胺类、四环素类、 β -内酰胺类等 18 种抗生素	UASB—A/O	<i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>tetO</i> , <i>tetQ</i> , <i>tetM</i> , <i>tetW</i> , <i>qnrD</i> , <i>ermB</i> , <i>OXA-1</i> , <i>OXA-10</i>	经过 2 个生物处理系统后, 样品中所有 ARG 的平均绝对丰度显著增加 1.2~3.8 个数量级	[14]
β -内酰胺类	EGSB	<i>tetM</i> , <i>tetQ</i> , <i>tetW</i> , <i>tetG</i> , <i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>OXA-1</i> , <i>TEM</i> , <i>ampC</i>	经过反应器后 ARG 总丰度增加 0.91 个数量级	[22]
头孢氨苄	EGSB	<i>ampC</i> <i>TEM-1</i> , <i>ampC</i>	EGSB 反应器能有效去除 <i>ampC</i> , 但不利于 <i>TEM-1</i> 基因的去除, 甚至可能更有利于 <i>TEM-1</i> 基因的增殖	[31]
头孢类	BAF	<i>OXA-1</i> , <i>OXA-2</i>	<i>OXA</i> 型基因丰度升高, 丰度范围为 $4.84 \times 10^7 \sim 1.09 \times 10^{10}$	[32]
头孢菌素	SBR—生物接触氧化池	<i>tetO</i> , <i>tetW</i> , <i>tetM</i> , <i>tetQ</i> , <i>tetT</i> , <i>OXA-1</i> , <i>OXA-2</i> , <i>OXA-10</i> , <i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>ermB</i>	好氧池和缺氧池 ARG 的总丰度比澄清池的高 33~106 倍, ARG 总排放量占 A 厂进水的 101%~146%	[20]
四环素	传统活性污泥法	<i>tetO</i> , <i>tetW</i> , <i>tetM</i> , <i>tetQ</i> , <i>tetT</i> , <i>OXA-1</i> , <i>OXA-2</i> , <i>OXA-10</i> , <i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>ermB</i>	ARG 总排放量占 B 厂进水的 117%~1410%	[20]
土霉素	SBR	<i>tetA</i> , <i>tetC</i> , <i>tetG</i> , <i>tetL</i> , <i>tetM</i> , <i>tetO</i> , <i>tetQ</i> , <i>tetW</i> , <i>tetX</i>	出水和活性污泥 ($1.2 \times 10^{-4} \sim 1.3$) 中, <i>tet</i> 基因的相对丰度比 OTC 发酵残留物 ($8.5 \times 10^{-5} \sim 6.7 \times 10^{-3}$) 高出 2 个数量级	[19]
头孢类	两级 UASB—好氧池	<i>tetG</i> , <i>tetX</i> , <i>intl1</i> , <i>sul1</i> <i>tetW</i>	丰度在厌氧出水中降低, 在好氧出水中升高, 总体上丰度降低 丰度随生物处理流程逐渐降低	[33]
四环素	MBR	<i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>tetW</i> , <i>tetM</i> , <i>tetQ</i> , <i>tetO</i> , <i>tetT</i> , <i>OXA-1</i> , <i>OXA-2</i> , <i>ermB</i>	MBR 工艺对各类 ARG 的去除率高达 99.8%	[34]
螺旋霉素	MBR	<i>ermB</i> , <i>ermF</i> , <i>ermX</i> , <i>mefA</i> , <i>ereA</i> , <i>mphB</i>	MBR 工艺以 HRT 为 40 h 运行时, 对 ARG 的削减效果明显高于 HRT 为 30 h 的效果, 下降范围为 24.8%~99.0%	[35]

少, 因此出水中 ARB 和 ARG 丰度相对较低。Wenchao ZHAI 等^[20]对 2 个制药废水处理厂进行研究, 其中 A 厂采用 SBR 和生物接触氧化法, B 厂采用传统活性污泥法, 发现 B 厂对 ARG 增殖的促进作用更为明显。此外, ARG 在上述 2 个制药废水厂的处理过程中都会增殖扩散, 主要原因在于生物处理系统内的微生物总量相比进水显著增加, 即传统生物处理过程是制药废水中 ARG 增殖的重要途径。

活性污泥与微/超滤膜分离耦合而成的 MBR 工艺以出水水质好、容积负荷高、占地面积小、抗冲击能力强和完全截留污泥絮体等特点, 在制药废水处理领域具有良好的应用潜力^[37]。MBR 中的膜可以高效截留废水中的胶体、颗粒物、悬浮物及微生物代谢物等, 其中含有大量抗生素抗性基因和抗性菌^[38]。Jilu WANG 等^[34]研究发现 5 座大型制药废水处理厂的 MBR 工艺对各类 ARG 的去除率高达 99.8%。原因在于膜组件可完全截留污泥絮体, 使出水中的微生物丰度较传统工艺显著降低, 从而降低随 ARB 流出的 ARG 丰度。膜污染会增加膜组件的截留精度, 直接截留部分携带 ARG 的可移动遗传元件, 从而增强对 ARG 的去除效果。覃彩霞等^[35]采用 MBR 处理螺旋霉素制药废水, 发现水力停留时间

(HRT) 增加后废水中异养菌与肠球菌的去除率提高, ARG 削减效果同步提升。表明延长 HRT 有助于 MBR 工艺去除螺旋霉素废水中的 ARB 和 ARG, 进一步探索 MBR 工艺处理制药废水的最优运行参数是一个重要研究方向。

此外, 强化水解工艺可有效降低制药废水的抗菌活性^[39], 具有良好的预处理效果。研究发现在特定条件下, 增强水解作用可以有效去除土霉素, 提升抗菌效力^[40]。

4.2 物理化学处理工艺

制药废水中一般含有高浓度残留抗生素、部分难生物降解有机物、氨氮等污染物, 单一生物处理工艺很难处理达标, 通常需要物理化学工艺进行预处理和/或深度处理。

M. M. MCCONNELL 等^[41]研究发现, 二沉池将处理后的废水与污泥分离后, 污泥中的 16S rRNA 和 ARG 丰度远高于水相, 大部分 ARG 随着 ARB 通过固液分离转移到污泥中, 导致出水中的 ARG 减少。Wenchao ZHAI 等^[20]发现脱水污泥中排出的 ARG 负荷是最终废水的 1~435 倍, 最终排放废水中 ARG 绝对丰度仅占进水的 0.03%~78.1%, 而大多数 ARG [$(2.65 \pm 0.43) \times 10^5 \sim (4.27 \pm 0.03) \times 10^{10} \text{ mL}^{-1}$] 转移到脱

水污泥中。这与 Jilu WANG 等^[34]的研究结论相似,转移到脱水污泥中的 ARG 总量比原进水高出 7~308 倍,比最终出水的 ARG 高 16~638 倍。这种转移不能从根本上解决 ARG 增殖和扩散的问题,将脱水污泥填埋后可能导致土壤微生物产生抗生素抗性,在环境中进一步污染扩散。因此,应重点研究制药废水污泥处理过程中削减 ARG 的方法。任佳^[42]发现臭氧、热水解作为厌氧消化的预处理工艺时,与直接厌氧消化相比,对制药污泥 ARG 的控制效果均较好,且热水解的效果优于臭氧预处理。

高级氧化技术(AOP)可破坏细菌 DNA 的双螺旋结构,从而有效减少出水中的 ARG 丰度^[43]。Jie HOU 等^[14]将 UASB、A/O 工艺分别与 4 种 AOP 工艺进行组合用于处理制药废水。结果表明,经过 UASB 和 A/O 处理单元,废水中所有 ARG 的丰度均显著增加;经过 4 种 AOP 工艺处理后,ARG 丰度均下降。其中,UV 和 O₃具有消除 16S rRNA 和 ARG 的潜力(降低 0.8~1.6 个数量级);Fenton 和 Fenton/UV 是去除 ARG 的最佳 AOPs,可使 16S rRNA 和 ARG 减少 1.1~6.0 个数量级,并能完全去除 *ermB* 和 *tetQ*。何瑞兰^[44]研究发现 O₃、UV 和 Cl 均能有效去除抗生素生产废水中的 ARB 和 ARG,去除 ARB 比去除纯菌需要更大的消毒剂量和更长的反应时间。高级氧化技术去除制药废水中 ARG 和 ARB 有待进一步深入研究,以评估其效果与成本的可持续性。

5 结论与展望

抗生素制药废水是重要的抗生素、ARB 和 ARG 排放源,在制药废水处理系统中将其有效去除是减少制药废水排放导致的抗生素污染的关键。研究发现,制药废水中残留抗生素的浓度与种类会影响 ARG 的丰度和种类,ARG 绝对丰度经过生物处理单元后上升,经过物理化学处理单元后下降。废水中 ARG 的增加或去除可能是微生物增殖或去除的结果。此外,不同处理工艺对制药废水中 ARG 的去除效果也不同,其中 MBR 工艺对制药废水中 ARG 的去除率可达 99% 以上,消毒及高级氧化工艺是彻底去除废水中 ARG 的有效方法。

在达到常规出水指标的前提下,制药废水处理系统仍面临着更好地去除 ARG、将不同工艺组合以达到更好去除效果等问题,建议今后在以下方面开展重点研究。

(1)深入研究 MBR 工艺(好氧和厌氧)处理制药废水中 ARG 的去除效果及机理,探索 MBR 工艺去除 ARG 的最优运行参数。

(2)深入研究消毒和高级氧化工艺对水相中 ARG 的削减效果及最优工艺参数,探索剩余污泥处理过程中削减 ARG 的有效方法。

参考文献

- [1] ZHANG Qianqian, YING Guangguo, PAN Changgui, et al. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: Source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance [J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(11): 6772-6782.
- [2] ZHANG Bo, ZHANG Ziwei, MENG Fanyu, et al. Analysis of the structure of bacteria communities and detection of resistance genes of quinolones from pharmaceutical wastewater [J]. *Annals of Microbiology*, 2014, 64(1): 23-29.
- [3] 刘苗苗, 张昱, 李栋, 等. 制药废水受纳河流中四环素抗药基因及微生物群落结构变化研究 [J]. *环境科学学报*, 2010, 30(8): 1551-1557.
- LIU Miaomiao, ZHANG Yu, LI Dong, et al. Changes of tetracycline resistance genes and microbial community structure in a river receiving pharmaceutical production wastewater [J]. *Acta Scientiae Circumstantiae*, 2010, 30(8): 1551-1557.
- [4] 谢维, 罗建中, 范琳琳. 探索处理高浓度抗生素废水的高效方法 [J]. *水处理技术*, 2014, 40(1): 37-39.
- XIE Wei, LUO Jianzhong, FAN Linlin. Exploring the efficient way for the treatment of high concentration antibiotic wastewater [J]. *Technology of Water Treatment*, 2014, 40(1): 37-39.
- [5] 刘玮. 2 级厌氧反应器处理发酵类抗生素废水 [J]. *水处理技术*, 2018, 44(7): 78-82.
- LIU Wei. Treatment of fermentation antibiotic wastewater by two-stage anaerobic reactor [J]. *Technology of Water Treatment*, 2018, 44(7): 78-82.
- [6] LI Dong, YANG Min, HU Jianying, et al. Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river [J]. *Water Research*, 2008, 42(1/2): 307-317.
- [7] SMALLA K, COOK K, DJORDJEVIC S P, et al. Environmental dimensions of antibiotic resistance: Assessment of basic science gaps [J]. *FEMS Microbiology Ecology*, 2018, 94(12): 195.
- [8] WANG Xiaolong, YANG Fengxia, ZHAO Jing, et al. Bacterial exposure to ZnO nanoparticles facilitates horizontal transfer of antibiotic resistance genes [J]. *Nano Impact*, 2018, 10: 61-67.
- [9] XU Yan, XU Jian, MAO Daqing, 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.

- [10] OBAYIUWANA A, IBEKWE A M. Antibiotic resistance genes occurrence in wastewaters from selected pharmaceutical facilities in Nigeria[J]. *Water*, 2020, 12(7):1897.
- [11] ZHANG Xuxiang, ZHANG Tong, FANG H H P. Antibiotic resistance genes in water environment[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2009, 82(3):397-414.
- [12] 杨凤霞, 毛大庆, 罗义, 等. 环境中抗生素抗性基因的水平传播扩散[J]. *应用生态学报*, 2013, 24(10):2993-3002.
YANG Fengxia, MAO Daqing, LUO Yi, et al. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the environment[J]. *Chinese Journal of Applied Ecology*, 2013, 24(10):2993-3002.
- [13] KARKMAN A, DO T T, WALSH F, et al. Antibiotic-resistance genes in waste water[J]. *Trends in Microbiology*, 2018, 26(3):220-228.
- [14] HOU Jie, CHEN Zeyou, GAO Ju, et al. Simultaneous removal of antibiotics and antibiotic resistance genes from pharmaceutical wastewater using the combinations of up-flow anaerobic sludge bed, anoxic-oxic tank, and advanced oxidation technologies[J]. *Water Research*, 2019, 159:511-520.
- [15] 姚鹏城, 陈嘉瑜, 张永明, 等. 废水处理系统中抗生素抗性基因分布特征[J]. *环境科学*, 2019, 40(11):5024-5031.
YAO Pengcheng, CHEN Jiayu, ZHANG Yongming, et al. Distribution characteristics of antibiotic resistance genes in wastewater treatment plants[J]. *Environmental Science*, 2019, 40(11):5024-5031.
- [16] TAO Wenda, ZHANG Xuxiang, ZHAO Fuzheng, et al. High levels of antibiotic resistance genes and their correlations with bacterial community and mobile genetic elements in pharmaceutical wastewater treatment bioreactors[J]. *PLOS One*, 2016, 11(6):0156854.
- [17] ZHANG Yu, XIE Jianping, LIU Miaomiao, et al. Microbial community functional structure in response to antibiotics in pharmaceutical wastewater treatment systems[J]. *Water Research*, 2013, 47(16):6298-6308.
- [18] BENGTTSSON-PALME J, MILAKOVIC M, ŠVECOVÁ H, et al. Industrial wastewater treatment plant enriches antibiotic resistance genes and alters the structure of microbial communities[J]. *Water Research*, 2019, 162:437-445.
- [19] LIU Miaomiao, ZHANG Yu, YANG Min, et al. Abundance and distribution of tetracycline resistance genes and mobile elements in an oxytetracycline production wastewater treatment system[J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(14):7551-7557.
- [20] ZHAI Wenchao, YANG Fengxia, MAO Daqing, et al. Fate and removal of various antibiotic resistance genes in typical pharmaceutical wastewater treatment systems[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2016, 23(12):12030-12038.
- [21] AYDIN S, INCE B, INCE O. Development of antibiotic resistance genes in microbial communities during long-term operation of anaerobic reactors in the treatment of pharmaceutical wastewater[J]. *Water Research*, 2015, 83:337-344.
- [22] MENG Lingwei, WANG Jichao, LI Xiangkun, et al. Insight into effect of high-level cephalixin on fate and driver mechanism of antibiotics resistance genes in antibiotic wastewater treatment system[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 201:110739.
- [23] LI Hua, CAI Yun, GU Zuli, et al. Accumulation of sulfonamide resistance genes and bacterial community function prediction in microbial fuel cell - constructed wetland treating pharmaceutical wastewater[J]. *Chemosphere*, 2020, 248:126014.
- [24] 李奥林, 陈吕军, 张衍, 等. 抗生素抗性基因在两级废水处理系统中的分布和去除[J]. *环境科学*, 2018, 39(10):4593-4600.
LI Aolin, CHEN Lüjun, ZHANG Yan, et al. Distribution and removal of antibiotic resistance genes in two sequential wastewater treatment plants[J]. *Environmental Science*, 2018, 39(10):4593-4600.
- [25] GUO Xinyan, YAN Zheng, ZHANG Yi, et al. Behavior of antibiotic resistance genes under extremely high-level antibiotic selection pressures in pharmaceutical wastewater treatment plants[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 612:119-128.
- [26] 翟文超. 抗生素抗性基因在抗生素制药废水处理过程中的分布特征及控制原理研究[D]. 天津:南开大学, 2014.
ZHAI Wenchao. Study on the distribution characteristics and control principles of antibiotic resistance genes in the treatment process of antibiotic pharmaceutical wastewater. Tianjin:Nankai University, 2014.
- [27] MENG Lingwei, LI Xiangkun, WANG Xinran, et al. Amoxicillin effects on functional microbial community and spread of antibiotic resistance genes in amoxicillin manufacture wastewater treatment system[J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2017, 61:110-117.
- [28] TANG Mei, DOU Xiaomin, WANG Chunyan, et al. Abundance and distribution of antibiotic resistance genes in a full-scale anaerobic-aerobic system alternately treating ribostamycin, spiramycin and paromomycin production wastewater[J]. *Environmental Geochemistry and Health*, 2017, 39(6):1595-1605.
- [29] LI Linxuan, GUO Changsheng, FAN Shisuo, et al. Dynamic transport of antibiotics and antibiotic resistance genes under different treatment processes in a typical pharmaceutical wastewater treatment plant[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, 25(30):30191-30198.
- [30] LIU Miaomiao, DING Ran, ZHANG Yu, et al. Abundance and distribution of Macrolide-Lincosamide-Streptogramin resistance genes in an anaerobic-aerobic system treating spiramycin production wastewater[J]. *Water Research*, 2014, 63:33-41.
- [31] 孟令威. 头孢氨苄生产废水处理工艺及微生物群落演替规律研究[D]. 哈尔滨:哈尔滨工业大学, 2017.
MENG Lingwei. The study of cefalexin production wastewater treatment process and microbial community succession law[D]. Harbin:Harbin Institute of Technology, 2017.
- [32] 罗晓, 袁立霞, 张文丽, 等. 制药废水厂抗性基因和微生物群落

- 相关性研究[J]. 中国环境科学, 2019, 39(2): 831-838.
- LUO Xiao, YUAN Lixia, ZHANG Wenli, et al. Correlation study between resistance genes and microbial communities in pharmaceutical wastewater treatment plants[J]. China Environmental Science, 2019, 39(2): 831-838.
- [33] 杜静. 典型抗生素抗性基因在污水处理系统中沿程分布特征的研究[D]. 南京: 南京大学, 2014.
- DU Jing. Study of longitudinal distribution of typical antibiotic resistance genes in wastewater treatment system[D]. Nanjing: Nanjing University, 2014.
- [34] WANG Jilu, MAO Daqing, MU Quanhua, et al. Fate and proliferation of typical antibiotic resistance genes in five full-scale pharmaceutical wastewater treatment plants[J]. Science of the Total Environment, 2015, 526: 366-373.
- [35] 覃彩霞, 张俊亚, 佟娟, 等. MBR工艺处理螺旋霉素制药废水过程中抗生素耐药菌与抗性基因的研究[J]. 生态毒理学报, 2015, 10(5): 100-107.
- QIN Caixia, ZHANG Junya, TONG Juan, et al. Reduction of antibiotic resistant bacteria and genes in spiramycin wastewater treated by membrane bioreactor(MBR) process[J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2015, 10(5): 100-107.
- [36] 覃彩霞, 佟娟, 申佩弘, 等. 螺旋霉素制药废水处理过程中耐药菌和抗性基因的转归特征[J]. 环境科学, 2015, 36(9): 3311-3318.
- QIN Caixia, TONG Juan, SHEN Peihong, et al. Fate of ARB and ARGs during wastewater treatment process of spiramycin production[J]. Environmental Science, 2015, 36(9): 3311-3318.
- [37] 王金荣, 王志高, 亓秀堂, 等. 膜分离技术深度处理抗生素废水的研究[J]. 水处理技术, 2014, 40(3): 118-121.
- WANG Jinrong, WANG Zhigao, QI Xiuying, et al. Study on treating fermentation wastewater from antibiotic product[J]. Technology of Water Treatment, 2014, 40(3): 118-121.
- [38] 杜彩丽, 李中滋, 李晓光, 等. 基于宏基因组技术分析 MBR膜清洗后污泥中抗性基因[J]. 环境科学, 2021, 42(7): 3366-3374.
- DU Caili, LI Zhonghong, LI Xiaoguang, et al. Metagenomic analysis of resistance genes in membrane cleaning sludge[J]. Environmental Science, 2021, 42(7): 3366-3374.
- [39] TANG Mei, GU Yong, WEI Dongbin, et al. Enhanced hydrolysis of fermentative antibiotics in production wastewater: Hydrolysis potential prediction and engineering application[J]. Chemical Engineering Journal, 2020, 391: 123626.
- [40] YI Qizhen, ZHANG Yu, GAO Yingxin, et al. Anaerobic treatment of antibiotic production wastewater pretreated with enhanced hydrolysis: Simultaneous reduction of COD and ARGs[J]. Water Research, 2017, 110: 211-217.
- [41] MCCONNELL M M, TRUELSTRUP HANSEN L, JAMIESON R C, et al. Removal of antibiotic resistance genes in two tertiary level municipal wastewater treatment plants[J]. Science of the Total Environment, 2018, 643: 292-300.
- [42] 任佳. 抗生素生产废水与城镇污水的处理系统中抗药基因的分布及控制[D]. 北京: 北京交通大学, 2017.
- REN Jia. Distribution and control of antibiotic resistance genes in antibiotic production wastewater treatment system and urban wastewater treatment plant[D]. Beijing: Beijing Jiaotong University, 2017.
- [43] BEN Weiwei, QIANG Zhimin, PAN Xun, et al. Removal of veterinary antibiotics from sequencing batch reactor (SBR) pretreated swine wastewater by Fenton's reagent[J]. Water Research, 2009, 43(17): 4392-4402.
- [44] 何瑞兰. 抗生素生产废水中抗药菌的筛选和去除研究[D]. 北京: 北京交通大学, 2009.
- HE Ruilan. Screening and treatment of pharmaceutical production wastewater containing resistant bacteria[D]. Beijing: Beijing Jiaotong University, 2009.
- [作者简介] 洪颖忻(1996—), 硕士。电话: 15018328628, E-mail: 419829365@qq.com。
- [收稿日期] 2022-02-23(修改稿)

(上接第38页)

- [84] PREMARATHNA K S D, RAJAPAKSHA A U, ADASSORIYA N, et al. Clay-biochar composites for sorptive removal of tetracycline antibiotic in aqueous media[J]. Journal of Environmental Management, 2019, 238: 315-322.
- [85] BANSAL O P. Thermodynamics of equilibrium adsorption of antibiotics by clay minerals and humic acid-clay complexes[J]. National Academy Science Letters, 2012, 35(2): 109-114.
- [86] LI Yuan, WANG Xuejiang, LI Jing, et al. Effects of struvite-humic acid loaded biochar/bentonite composite amendment on Zn(II) and antibiotic resistance genes in manure-soil[J]. Chemical Engineering Journal, 2019, 375: 122013.
- [87] 吴沙沙. 可溶性腐殖酸对典型粘土矿物吸附诺氟沙星的影响研究[D]. 北京: 中国地质大学, 2014.
- WU Shasha. Effects of dissolved humic acid on sorption of norfloxacin onto typical clay minerals[D]. Beijing: China University of Geosciences, 2014.
- [作者简介] 李矿军(1998—), 硕士研究生。E-mail: kjlee127@163.com。通讯作者: 张秀丽, 博士, 高级实验师。E-mail: 1997011189@cugb.edu.cn。
- [收稿日期] 2022-02-09(修改稿)