

编者按 环境水质学国家重点实验室（简称“水质学实验室”）由中国环境水质学学科奠基人、中国科学院院士汤鸿霄先生领衔创建于1989年。水质学实验室面向国家解决水环境污染和饮用水安全保障问题的重大科技需求和国际水科学技术领域的研究前沿，深入探索天然水体和水处理过程中水质转化的基本规律，发展水处理高新技术，建立并完善“环境水质学”学科体系。经过几代科研人员30年的努力，水质学实验室已成为我国本领域高级科技创新人才的培养基地和自主创新平台，形成了基础与应用并重的特色。

目前，水质学实验室由环境模拟与污染控制国家重点联合实验室生态环境中心分室、中国科学院饮用水科学与技术重点实验室及高浓度难降解有机废水处理技术国家工程实验室构成，依托实验室建立了“中国科学院-发展中国家科学院水与环境卓越中心”，并在乌海、盐城、石家庄和义乌建成了区域合作基地。面对水环境与水生生态保护的巨大挑战，水质学实验室勇于担当、不断突破，在水科技领域攻坚克难，围绕工业废水、农村污水、流域综合治理和饮用水安全保障四大板块开展关键技术研究及应用示范，充分展现出为国家解决重大环境问题及为行业提供服务的能力。

近年来，在工业废水治理领域，水质学实验室已突破了声场强化油泥清洗、抗生素强化水解、氧化吸附、强化电氧化、膜蒸馏等多项关键核心技术，解决了石油、制药、煤化工和电镀等重污染行业的一批技术难题，为国家重点支柱产业的可持续发展保驾护航。在环境水质学国家重点实验室成立30周年之际，本刊编辑部策划组织了“工业废水处理及资源化”专题，集中展示水质学实验室在工业废水治理领域取得的成果。该专题由12篇文章组成，分上下两辑刊发，以飨读者。

文章栏目：“工业废水处理及资源化”暨环境水质学国家重点实验室30周年纪念专辑（一）



DOI 10.12030/j.cjee.202005021

中图分类号 X703

文献标识码 A

张昱, 冯皓迪, 唐妹, 等. β -内酰胺类抗生素的环境行为与制药行业源头控制技术研究进展[J]. 环境工程学报, 2020, 14(8): 1993-2010.

ZHANG Yu, FENG Haodi, TANG Mei, et al. Research progress of environmental behavior and source control technology in the pharmaceutical industry of β -lactam antibiotics[J]. Chinese Journal of Environmental Engineering, 2020, 14(8): 1993-2010.

β -内酰胺类抗生素的环境行为与制药行业源头控制技术研究进展

张昱^{1,2,*}, 冯皓迪^{1,3}, 唐妹^{1,2}, 李久义³, 沈云鹏⁴, 杨敏^{1,2}

1. 中国科学院生态环境研究中心, 环境水质学国家重点实验室, 北京 100085

2. 中国科学院大学, 北京 100049

3. 北京交通大学市政与环境工程系, 北京 100044

4. 国家环境保护抗生素菌渣无害化处理与资源化利用工程技术中心, 霍尔果斯 835007

第一作者: 张昱(1973—), 女, 博士, 研究员。研究方向: 水质生物转化与调控等。E-mail: zhangyu@rcees.ac.cn

*通信作者

摘要 β -内酰胺类抗生素是目前生产量和使用量最大的抗生素类型之一, 在不同的环境基质中都能检出其残留、相关抗药菌和抗性基因, 具有潜在的环境风险。中国是世界上最大的 β -内酰胺类抗生素原料药生产国, 每年产生大量的制药废水和菌渣。如何有效去除制药废水中残留抗生素及效价, 并实现制药菌渣资源化利用是行业发展的技术瓶颈。在查阅文献的基础上, 梳理了 β -内酰胺类抗生素的环境污染来源和污染特征方面的研究进

收稿日期: 2020-05-06; 录用日期: 2020-06-04

基金项目: 国家自然科学基金重大项目(21590814)

展,阐述了抗生素在环境中的迁移、吸附、水解等环境行为,并从环境抗性的产生和传播角度分析了 β -内酰胺类抗生素的环境影响;重点梳理了废水和菌渣中 β -内酰胺类抗生素的控制技术方面的研究进展,在此基础上,从降解产物与抗性关系、抗生素和效价的控制目标、废水抗生素和抗性基因控制多级屏障技术体系和制药菌渣无害化及资源化等方面提出展望,以期为环境中 β -内酰胺类抗生素的环境管理和风险控制提供参考。

关键词 β -内酰胺类抗生素;环境行为;制药废水;制药菌渣

中国是抗生素生产和使用大国^[1]。作为中国最常用的5类抗生素之一, β -内酰胺类抗生素生产量和销售份额在众多抗生素中名列前茅^[2],在全球制药行业也具有举足轻重的地位^[3-4]。青霉素和头孢菌素是使用最广泛的抗生素。2010年,青霉素和头孢菌素2种抗生素使用量占有所有抗生素使用总量的近60%,与2000年相比增长了41%^[5]。环境中 β -内酰胺类抗生素的残留主要来自制药工业^[6-9]、临床^[10-12]和畜禽养殖^[13-14]。抗生素生产过程产生的制药废水^[8-9]及菌渣^[15-16]中含有高浓度的抗生素残留^[17]。LI等^[18]对青霉素G生产废水(废母液)的研究表明,由于溶剂萃取过程的高温酸性环境使大部分青霉素G母体降解(残留浓度为 $153.0\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$),降解产物脱羧青霉噻唑酸和青霉醛的浓度可分别达到 $389.0\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $75.3\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。与青霉素G生产废水相比,青霉素生产排放菌渣中的青霉素G残留更高,可达 $5\ 000\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[19],是 β -内酰胺类抗生素排放强度最高的排放源。

尽管 β -内酰胺类抗生素是生产和应用最广泛的抗生素,但由于其结构中的 β -内酰胺环具有易水解和生物降解的特性,通常环境中检出浓度较低,甚至一些类型低于检测限。青霉素生产废水处理,出水和受纳河流下游青霉素G浓度仅为 $1.68\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $0.35\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,但却发现大量对 β -内酰胺类和其他各类抗生素具有多抗性的抗药细菌,这表明即使废水中抗生素母体浓度很低,其排放仍然可能导致环境细菌抗药性潜在风险^[18]。头孢菌素生产废水中也出现了类似的现象^[7]。制药菌渣中的青霉素G^[20]、头孢菌素C^[16]残留及转化产物导致在好氧堆肥过程中^[17,21]或土壤施用菌渣肥^[20]后亦出现抗性基因和抗药菌升高的现象^[20-22]。因此,深入认识环境中 β -内酰胺类抗生素的环境行为、抗性的产生和传播、高浓度污染源的抗生素去除等,对于该类物质的环境管理和污染控制至关重要。

本文在对 β -内酰胺类抗生素污染特征、环境行为和控制技术的研究进展进行梳理的基础上,重点关注了 β -内酰胺类抗生素中最重要的“母体”抗生素原料药——青霉素G和头孢菌素C的环境行为和控制,并在构筑抗生素和抗性基因控制多级屏障技术体系和危险废弃物制药菌渣无害化处理及资源化利用等方面提出展望,以期为 β -内酰胺类抗生素残留效价的削减和抗性的控制提供参考。

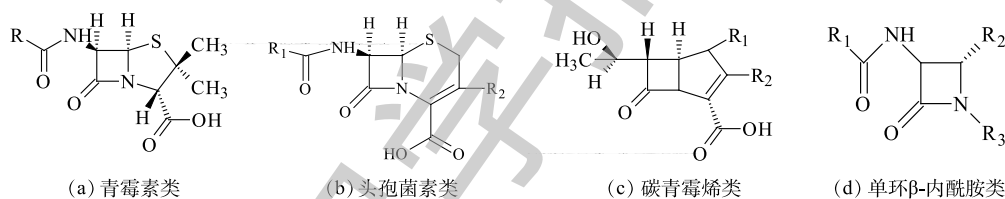
1 β -内酰胺类抗生素的性质和主要环境排放源

β -内酰胺类抗生素是指化学结构包含一个 β -内酰胺环,具有抗菌活性的天然或经化学手段合成的有机化合物^[23-25]。表1和图1列举了主要的 β -内酰胺类抗生素及其分子结构。

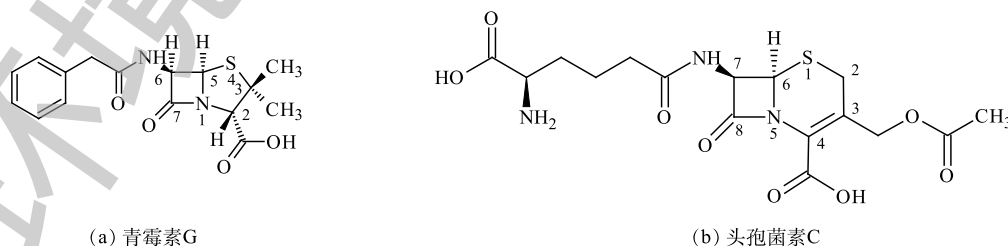
青霉素G和头孢菌素C是2种重要的天然抗生素和原料药。青霉素于1928年被发现。1949年,科学家通过X射线晶体学研究揭示了青霉素的完整结构,并于1959年通过全合成证实了该结构^[26-27]。1945年,分离得到的头孢子菌可以产生多种成分的抗生素;1955年,分离得到头孢菌素C^[28-29]。在不改变核心结构 β -内酰胺环的基础上,通过人工修饰侧链^[30],又发展出了第4代头孢菌素、 β -内酰胺抑制剂、碳青霉烯、单环菌素等多种 β -内酰胺类抗生素^[4,31]。 β -内酰胺类抗生素从20世纪初开始广泛使用,不仅应用于人类疾病的临床治疗,还可用于畜牧水产养殖和植物病虫害的防治^[12-14,32-33]。由于 β -内酰胺类抗生素的分子结构与细胞壁黏肽结构中的D-丙氨酰-D-丙氨酸

表 1 主要的 β -内酰胺类抗生素Table 1 Major β -lactam antibiotics

分类	亚类	化合物名称
青霉素类	天然青霉素	青霉素G
	耐酸青霉素	青霉素V、苯氧乙基青霉素
	耐酶青霉素	苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林
	广谱青霉素	氨苄西林、阿莫西林、匹氨西林
	抗绿脓杆菌青霉素	羧苄西林、磺苄西林、替卡西林等
头孢菌素类	第1代	头孢噻吩、头孢噻啉、头孢唑啉等
	第2代	头孢呋辛、头孢孟多、头孢替安等
	第3代	头孢哌酮、头孢噻肟、头孢克肟等
	第4代	头孢吡肟、头孢匹罗等
	第5代	头孢洛林、头孢托罗、头孢吡普等
非典型类	头霉素类	头孢西丁、头孢美唑、头孢替坦等
	拉氧头孢类	拉氧头孢
	β -内酰胺酶抑制剂	克拉维酸、舒巴坦等
碳青霉烯类	单环 β -内酰胺类	氨曲南、卡芦莫南
	碳青霉烯类	亚胺培南, 美罗培南, 帕尼培南等

图 1 β -内酰胺类抗生素的分子结构Fig. 1 Molecular structure of β -lactam antibiotics

相似, 可以竞争性地结合转肽酶, 不可逆地抑制肽聚糖的形成, 抑制细胞壁的合成, 从而起到抗菌作用^[34-37]。 β -内酰胺环是抗菌活性基团, 而侧链基团改变会引起抗菌谱或对 β -内酰胺酶的敏感性等药理学特性变化^[34, 38]。图 2 显示了青霉素 G 和头孢菌素 C 的分子结构。头孢菌素 C-7 位基团影响抗菌活性, 而 C-3 和 C-4 位取代基主要决定药代动力学^[30-31]。与青霉素相比, 头孢菌素具有较低的致敏性和对 β -内酰胺酶的敏感性, 因此, 被认为是广谱抗生素, 可用于治疗革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌的感染, 并有效地阻止微生物的生长^[31]。



注: 1~8 为结构式中原子编号。

图 2 青霉素 G 和头孢菌素 C 分子结构

Fig. 2 Molecular structure of penicillin G and cephalosporin C

环境中 β -内酰胺类抗生素主要来自制药工业^[6-9]、医用^[10-12]和兽用^[13-14]。抗生素原料药发酵生产过程产生的制药废水(废母液)^[8-9]及菌渣^[15-16]含有高浓度的抗生素残留^[17],是强度最高的排放源。制药废母液中单一抗生素(如土霉素)的浓度可达 $1\ 000\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[39]。在印度一个大型药物生产基地的污水处理厂中已检出高浓度的氟喹诺酮类抗生素残留^[9]。由于 β -内酰胺环具有不稳定易水解的特性,与土霉素、氟喹诺酮类等结构相对稳定的抗生素相比,青霉素G残留浓度相对较低,浓度为 $150\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 左右。然而,其降解产物脱羧青霉噻唑酸和青霉醛的浓度可以达到 $389.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $75.3\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[18]。有学者^[7]在中国北方一个年产头孢菌素3 000 t的制药园区排放的废水中,发现了 $700\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的头孢呋辛残留。因此,尽管制药行业污水相对生活污水(含医院污水)排放量不大,但其污染物排放强度高,如果不进行有效处理,制药废水中的抗生素残留就可能直接排放到水环境或者通过管网进入城市污水处理厂。现行的污水处理技术对常规有机物处理效果良好,但是对抗生素的去除效率还较低,这也会导致抗生素从污水厂向环境中的排放^[40-42]。

临床使用的抗生素可通过粪便、尿液及医疗废弃物排入环境。头孢菌素通过口服和肠胃外途径给药,排泄半衰期为 $0.25\sim 9\text{ h}$ ^[43]。大多数头孢菌素以母体的形式排泄,代谢率为 $5\%\sim 65\%$,使得头孢菌素母体和体内产生的代谢产物,以及排泄后形成的初级转化产物进入环境中^[44]。医院是头孢菌素类抗生素的主要排放源^[45],其中第3代和第4代头孢菌素抗生素检出较多。也有研究表明,医院废水不是城市污水中抗生素残留的主要来源。在欧洲,医院抗生素用量仅占总用量的 $5\%\sim 20\%$,而英国、美国和德国的社区使用量占比为 $70\%\sim 75\%$ ^[46]。另外,抗生素也广泛用于畜牧水产养殖^[47]:美国畜牧商每年将约11 200 t抗生素投加进牛、猪和家禽的饲料中,以促进畜禽的生长^[48];兽药的使用也导致残留的抗生素随着动物排泄物进入环境中^[13, 49]。排泄物中的抗生素一部分会直接渗入地下水,另一部分则通过粪便进入土壤^[50],随着雨水淋洗作用迁移至河流^[51]或湖泊^[1, 52]。

2 环境中 β -内酰胺类抗生素的污染特征

来自制药、医用和兽用的 β -内酰胺类抗生素残留,可通过在污水处理厂和土壤中的迁移进入水体被底泥吸附,或者随水体迁移进入其他水环境中。抗生素残留在医院废水^[11, 46]、制药废水^[6, 18]、地表水^[11]、河流^[24, 53]、污水厂废水^[11, 54]、污泥^[41]和菌渣^[15, 17, 22]等不同环境基质中均有检出。 β -内酰胺环不稳定,易水解开环^[38, 55],同时还可以与 β -内酰胺酶发生酶解反应,上述过程均使其丧失抗菌活性。因此, β -内酰胺类抗生素尽管是应用最广泛的抗生素,但通常在环境中浓度较低,甚至低于检测限。

表2列出了不同环境介质中 β -内酰胺类抗生素的分布浓度。医院废水中浓度为 $20.0\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}\sim 4.1\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,与其使用量和预期排放浓度相比,检出浓度较低^[56-57];青霉素G、青霉素V和头孢克洛等均未检出^[11]。在地表水和河水中这类抗生素的残留浓度较低,阿莫西林、头孢克洛、氯唑西林、青霉素G和青霉素V的浓度在 $0\sim 250\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[11];长江、黄河和珠江中 β -内酰胺类抗生素残留浓度分别为 (123.1 ± 128.2) 、 (343.5 ± 345.6) 及 $(1\ 606.3\pm 1\ 384.3)\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[24]。头孢菌素在不同基质中浓度在 $0.30\sim 30\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$,污水厂废水中浓度最高^[31]。城市污水厂中检出氨苄西林、头孢氨苄、头孢噻肟,浓度分别为 $77.2\sim 383.0$ 、 $65.7\sim 525.0$ 、 $38.4\sim 93.0\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[54]。制药废水中抗生素浓度比医院废水和污水厂浓度高。青霉素制药废水中青霉素G浓度只有 $0.153\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,而水解产物青霉噻唑酸、脱羧青霉噻唑酸、青霉二酸、青霉异二酸和青霉醛的浓度分别高达 8.49 、 389.00 、 23.50 、 1.05 和 $75.30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[18]。相比之下,由于污水处理过程或水循环过程中,抗生素母体被迅速降解,使得活性污泥和河流沉积物中抗生素的浓度较低^[58]。在活性污泥、剩余污泥和脱水污泥中,均未检出氨苄西林和阿莫西林^[41],但其水解产物可能存在较高的浓度^[18]。制药菌渣中,抗生素残留高于制药废水,例如青霉

表 2 β -内酰胺类抗生素在不同环境介质中的分布浓度Table 2 Distribution concentration of β -lactam antibiotics in different environmental media

环境基质	检测方法	抗生素及其转化产物名称	浓度	来源
医院废水	HPLC-MS/MS	阿莫西林、青霉素G、青霉素V、头孢克洛、氯唑西林、头孢氨苄	0~4 100 ng·L ⁻¹	[11]
制药废水	HPLC-MS/MS	青霉素G、青霉噻唑酸、脱羧青霉噻唑酸、青霉二酸、青霉异二酸、青霉醛、头孢呋辛、头孢唑啉、头孢噻肟、头孢曲松、阿莫西林、头孢菌素	0.13~703.84 mg·L ⁻¹	[7-8, 18, 59]
地表水	HPLC-MS/MS	氨苄西林、哌拉西林、阿莫西林、头孢克洛、氯唑西林、青霉素G、青霉素V	0~250 ng·L ⁻¹	[11, 56]
表层海水	HPLC-MS/MS	头孢氨苄	10~180 ng·L ⁻¹	[60]
城市污水	HPLC-MS/MS	青霉素G、头孢氨苄、头孢噻肟、阿莫西林、青霉素V、头孢克洛、氨苄西林、氯唑西林、头孢菌素、苯唑西林	0~1 400 ng·L ⁻¹	[11, 54, 57, 61-63]
河流底泥	HPLC-MS/MS	青霉素G、青霉噻唑酸、脱羧青霉噻唑酸、青霉二酸、青霉异二酸、青霉醛	0~6.56 mg·kg ⁻¹	[18, 53]
活性污泥	HPLC-MS/MS	青霉素G、青霉噻唑酸、脱羧青霉噻唑酸、青霉二酸、青霉异二酸、青霉醛	0.034~470 mg·kg ⁻¹	[18, 41]
制药菌渣	HPLC-UV HPLC-MS/MS	青霉素G、头孢菌素C	2 000~5 000 mg·L ⁻¹ (鲜菌渣) 70~420 mg·kg ⁻¹ (干菌渣)	[15-17, 19, 64]

素鲜菌渣中青霉素 G 残留浓度为 5 000 mg·L⁻¹[15-17, 19]。作为 β -内酰胺类抗生素强度最高的排放源, 菌渣的无害化处理和资源化利用是抗生素残留削减的关键。

3 β -内酰胺类抗生素的环境行为

β -内酰胺类抗生素的环境行为主要包括吸附、迁移和降解。其中, 吸附和迁移是 β -内酰胺类抗生素在土壤中的重要环境行为。 β -内酰胺类抗生素的生物降解主要由微生物的活动驱动, 受到环境条件、微生物种群、化合物结构等因素影响[65]。非生物降解指抗生素不经生物作用而自行降解的过程, 通常经过光解、水解等理化作用转化为其他物质。直接光解是去除湖水中头孢曲松钠的主要过程[52], 也可能是地表水中头孢菌素类抗生素最重要的消除过程[33], 但在污水处理过程中光解作用贡献较小[40]。 β -内酰胺类抗生素中的 β -内酰胺环不稳定, 在酸、碱、热、氧化剂、紫外线以及极性试剂存在的条件下易水解开环, 从而丧失抗菌活性[38, 55, 66]。水解是 β -内酰胺类抗生素最主要的降解途径, 通过一些强化手段还可能应用于废水中抗生素的去除。因此, 下面重点讨论 β -内酰胺类抗生素在环境中的吸附迁移和水解过程, 并特别关注大量生产的青霉素 G 和头孢菌素 C 这 2 种重要母体抗生素的降解途径和降解产物。

3.1 吸附与迁移

吸附对抗生素在环境中的滞留、迁移及转化有重要影响, 也会影响到抗生素在环境基质中的活性和生物转化作用。吸附作用可将抗生素暂时以非生物活性的形态储存在土壤中, 降低急性毒性并延长在基质中的停留时间[67]。吸附系数 (K_d) 用来衡量吸附能力。吸附能力强则容易在环境中累积; 而吸附能力较弱则易随雨水发生迁移, 并转至其他水体中, 严重时还会影响地下水水质。土壤的温度、pH、阳离子交换容量 (cation-exchange capacity, CEC)、黏土矿物含量和有机碳含量 (organic carbon, OC) 会影响抗生素的吸附[5]。温度升高会影响活性污泥对不同抗生素的吸附作用。例如, 温度升高后, 污泥对阿莫西林、头孢噻肟、头孢克洛和头孢唑林的吸附作用增强, 对普鲁

卡因和头孢曲松的吸附作用降低。与青霉素类抗生素相比,活性污泥对头孢类抗生素的吸附作用受pH的影响更大^[68]。

迁移是指抗生素随水体移动到其他环境基质中,或经过土壤渗透进入土壤深层或地下水的过程^[69]。青霉素制药废水中,青霉素G及水解产物在处理后会随着废水的排放向收纳河流下游迁移^[18]。迁移行为的影响因素包括吸附特性、淋洗速率和降解程度等。由于 β -内酰胺类抗生素在土壤中的吸附能力较弱,很可能对地表及地下水造成污染^[70]。抗生素在环境中的迁移能力取决于其理化特性、土壤理化特性、有机粪肥的施用和天气条件。酸雨可使抗生素加速从动物粪便向地表土壤迁移,而长时间的降雨还会促进抗生素在土壤中向下迁移^[5, 50, 65]。

3.2 水解

水解是有机化合物,特别是酯类和酰胺类化合物在环境中最重要的降解途径。 β -内酰胺环不稳定易水解开环。这一特性也是这类抗生素在无大量微生物种群的系统(如河流和地下水)中的主要降解途径^[71]。温度和pH是影响水解速率最重要的参数。水解速率通常随着温度的升高而增加^[71-72]。氨苄青霉素、头孢洛汀和头孢西丁3种抗生素在通常环境条件(pH=7, 25℃)下的水解半衰期为5.3~27.0 d。碱性条件下的水解速率明显快于酸性和中性条件下的水解速率。温度升高10℃时,水解速率增加2.5~3.9倍^[71]。在对阿莫西林的水解研究中也得到了类似结论^[55]。

KESSLER等^[73]探究了青霉素G在酸性条件下的2种降解途径,确定了青霉胺作为最终降解产物的酸性降解途径。青霉素G在酸性、碱性、中性的水解途径和酶解途径^[23, 74]如图3所示。在青霉素制药废水中检测到这些产物,并通过定量测定验证了产物之间的转化关系。在制药废水处理过程中,出水的青霉素G浓度为 $(1.68 \pm 0.48) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,去除率为96.7%;脱羧青霉噻唑酸是青霉素的主要降解产物,浓度为 $(44.5 \pm 2.5) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,摩尔浓度占总摩尔浓度的68.8%。高浓度的青霉素降解产物被排放到河流中,在污水排放的接纳河流下游,脱羧青霉噻唑酸、青霉噻唑酸和青霉二酸都具有相对的环境持久性^[18]。

与青霉素相比,头孢菌素中四元环和六元环形成的稠合结构对水解反应更稳定,但也会发生各种化学和酶促转化。C-3位取代基、 β -内酰胺环、C-4位羧基和C-7位侧链酰胺键都是头孢菌素易发生降解反应的位置^[75](图2(b))。C-3位存在离去基,使得亲核试剂或 β -内酰胺酶可以水解 β -内酰胺环的C—N键^[23]。在酸性、碱性和中性水解中,C-3位侧链分离是头孢菌素的主要降解途径之一。头孢菌素C的水解途径^[23]如图4所示。与青霉素类似, β -内酰胺环也是头孢菌素水解反应的关键位点。开环反应根据侧链结构的不同分为:中性条件的一般开环水解、侧链 α -氨基参与的分子内氨解及头孢菌素环缩合成噻唑结构。另外,还存在pH依赖型的立体异构,即在中性或酸性环境下C-6位发生立体异构,而碱性环境下C-7位发生立体异构和C-7位侧链的甲氧亚胺键构型发生顺反异构^[75-76]。HIRTE等^[55]研究阿莫西林在酸性、碱性、中性条件下的降解过程中,识别鉴定出了45个产物,证明了阿莫西林青霉噻唑酸、阿莫西林2',5'-哌嗪二酮和阿莫西林脱羧青霉噻唑酸并非稳定产物,并首次报道了青霉胺氧化成二硫化青霉胺的过程。

4 β -内酰胺类抗生素抗性的产生和传播

抗生素的作用目标是细菌。若抗生素在环境中长期稳定存在,则会影响基质中的群落结构,导致环境中微生物菌群失调,诱导微生物抗性的产生,也会对动物、植物产生毒性作用,可能存在潜在的环境和健康风险。环境中抗生素残留对抗生素抗性细菌(ARB)及抗生素抗性基因(ARGs)的形成具有促进作用。

世界卫生组织将抗生素抗性列为一类亟需解决的全球性公共健康问题。各种抗生素第一次观

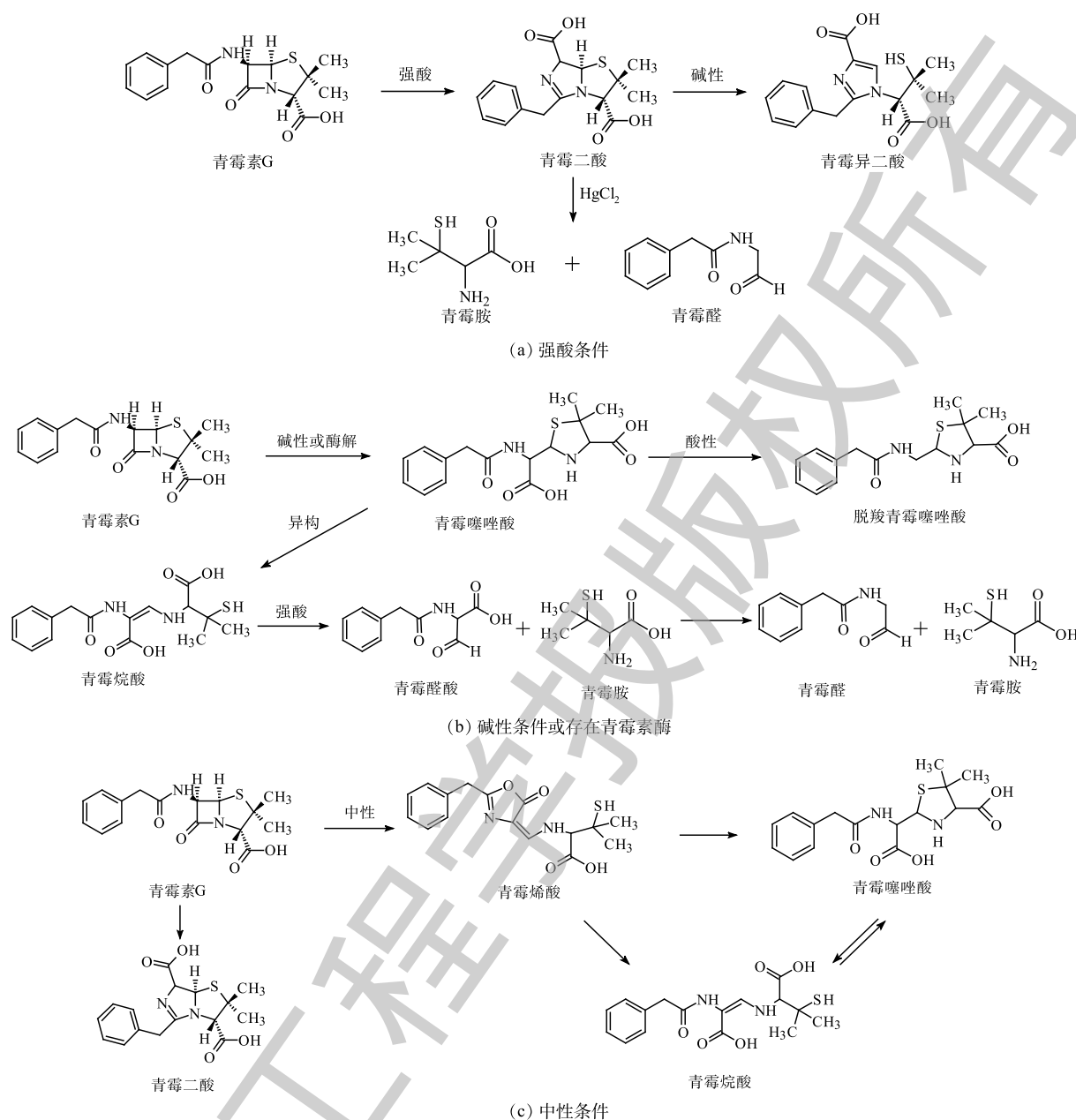


图 3 青霉素 G 在不同条件下的水解途径

Fig. 3 Hydrolysis pathway of penicillin G under different conditions

观察到抗性的时间序列已被系统总结^[38]。19世纪40年代,临床上就出现了青霉素抗性菌。1946—1948年,青霉素抗药菌株比例从14%上升到59%。抗药菌的抗药机制^[35, 37-38]主要包括4个方面:抗生素作用靶点突变、酶促反应使抗生素失活、细胞膜特性改变和外排泵机制、改变代谢途径。对于 β -内酰胺类抗生素,细菌主要通过分泌 β -内酰胺酶,释放到细胞外周胞质中水解药效基团 β -内酰胺环,从而使其到达作用靶点前失活。此外,细菌也通过改变抗生素作用对象青霉素结合蛋白(PBPs)的结构产生抗性,但由于PBPs变异比较困难,故分泌 β -内酰胺酶是 β -内酰胺类抗生素最重要的抗性机制^[77]。抗性基因是通常由基因突变产生的并赋予宿主细胞对抗生素有耐受性的一类基因。而抗性基因通过整合到质粒和整合子等水平转移元件上,实现了在不同菌种之间的水平转移^[37]。初级抗性在微生物中天然存在,例如铜绿假单胞菌对青霉素G的抗性,相同物种生物通过细胞分

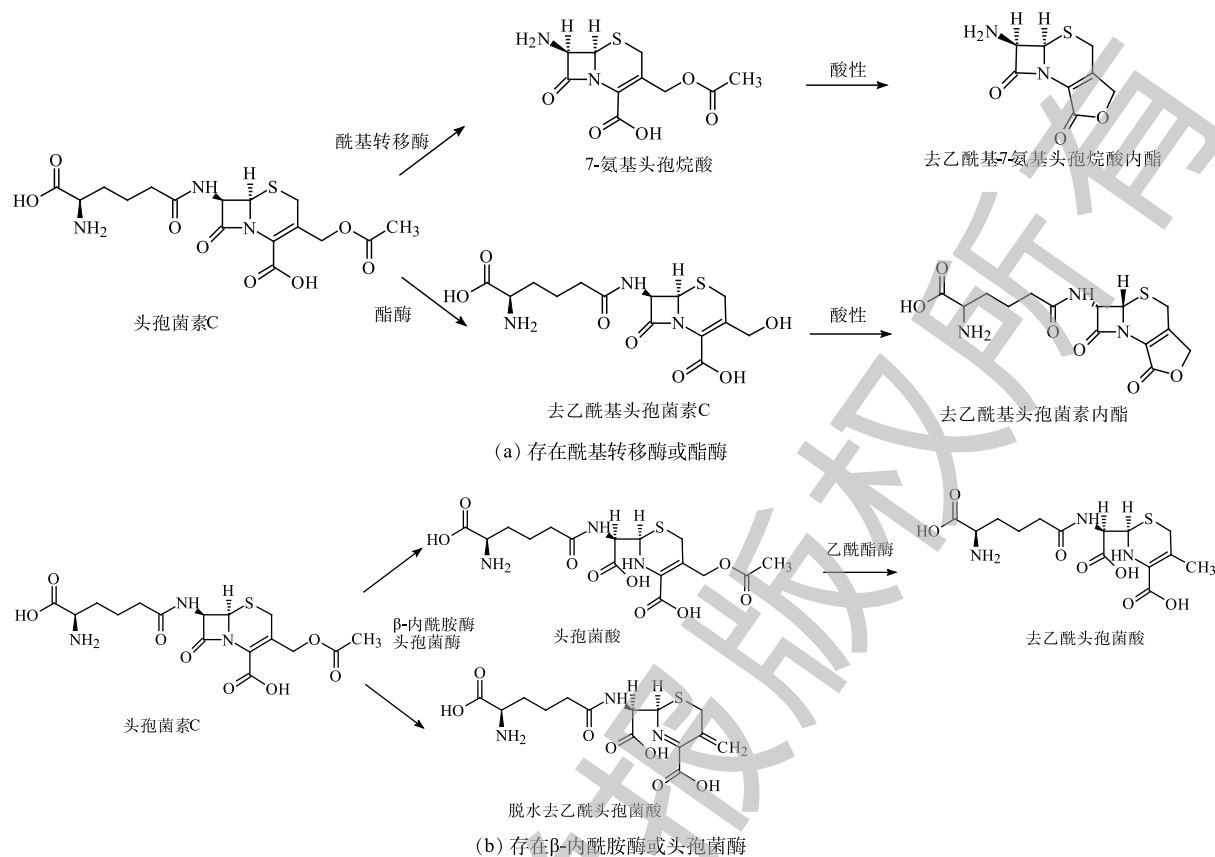


图4 头孢菌素C在不同条件下的水解途径

Fig. 4 Hydrolysis pathway of cephalosporin C under different conditions

裂(垂直转移)“继承”该抗性。在微生物与抗生素接触过程中会产生次级抗性,质粒介导的抗性可在微生物之间转移,染色体外遗传物质通过结合在不同细菌之间转移(水平转移)^[78]。

碳青霉烯类抗生素是抗菌谱最广、抗菌活性最强的非典型 β -内酰胺类抗菌药物。这类抗生素对超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)和头孢菌素酶(AmpC酶)具有高度稳定性,是医学临床治疗中产生超广谱 β -内酰胺酶类耐药肠杆菌科细菌等多重耐药革兰氏阴性菌感染的重要药物。随着这些药物广泛应用于临床,碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌等各种广泛耐药细菌出现并流行,碳青霉烯类抗菌药物的疗效已经明显降低^[79-80]。20世纪80年代,还出现了铜绿假单胞菌、沙雷菌等对碳青霉烯类药物耐药的现象。KPC型碳青霉烯酶于1996年在美国发现^[81]。目前,常见的碳青霉烯酶类耐药基因主要有KPC、IMP、VIM和NDM等,国内以KPC和IMP为主。碳青霉烯类抗生素抗药性产生的机理主要有3种:1)细菌通过产生碳青霉烯酶产生抗药性;2)产生质粒或染色体介导 β -内酰胺酶合并外膜蛋白的缺失或数量的减少;3)药物作用靶位的特异性改变。其中,碳青霉烯酶所造成的危害最为严重^[82]。由于碳青霉烯类耐药肠杆菌具有流行范围广、传播速度快、多重耐药以及引起的疾病死亡率高等特点,美国已经将碳青霉烯类耐药肠杆菌列为最为紧急的3大威胁之一^[83]。目前,动物养殖、环境和临床细菌的碳青霉烯耐药菌和抗性基因及其关联性研究是一个热点。

不同环境基质中都已检出 β -内酰胺类抗生素抗药菌和抗性基因。对自然水体中 β -内酰胺酶基因和整合子的发生和分子多样性评估^[84]发现,在77.8%的肠杆菌科和10.5%的气单胞菌中检测到 β -内酰胺酶基因,最常检出的基因是 bla_{TEM} 。海水中超过90%的细菌菌株对1种以上的抗生素具有抗性,而20%的细菌对至少5种抗生素具有抗性。医院和集约化养殖场的废水可能是环境中抗药

菌和抗性基因的主要污染源^[85]。污水处理厂则被认为是环境中抗性基因传播的热点地区,因为污水处理过程为抗药菌增殖以及抗性基因在不同微生物之间的水平转移提供了便利条件^[38]。目前,已有 86 种 β -内酰胺抗性基因在 11 个国家的污水处理厂进水、出水和活性污泥中的分布和变化情况被报道^[38]。污水处理厂中抗生素残留在抗性菌及抗性基因的维持和传播中起着重要作用,除了选择抗性表型,还可能干扰土著细菌群落。制药废水的抗生素残留进入水体后也能够改变水体的微生物系统^[6, 86],通过选择性压力诱导水体中的微生物产生抗性基因,并进行传播扩散^[85]。本课题组的前期研究也发现,由于可能受到废水中青霉素 G 及转化产物的影响,在青霉素生产废水和下游河流中发现了大量抗药菌,对 β -内酰胺类抗生素具有极高的抗性,对其他各类抗生素也有广泛的抗性,具有一定的环境风险^[86]。此外,携带了各种抗性基因的 I 型整合子 (*int11*) 在废水和下游河流的菌株中也被检出,进一步说明了抗性基因在细菌间水平转移的可能性。制药菌渣中的青霉素 G^[20]、头孢菌素 C^[16] 残留及转化产物在堆肥过程^[17, 21]或施用菌渣肥^[20]后,在土壤中也会诱导产生抗性基因^[20, 22]和抗药菌^[21]。

当考虑导致抗生素抗药菌和抗性基因出现、扩增和持续存在的因素时,传统的假设是“抗生素的使用是这些过程主要驱动力”^[87]。处于亚抑制浓度的抗生素可能会影响细胞功能,并改变毒力因子基因表达或抗生素抗性转移。一些研究表明,医院废水中抗药性的增长与头孢菌素的使用呈正相关^[10, 85];但也有证据表明,抗药性并不总与所用药物的量或环境中残留物的浓度有关^[48]。肠胃外施用头孢噻呋对胃肠道中头孢噻呋抗药细菌的流行具有有限或短期的影响。虽然这种反应可能足以解释对头孢菌素广泛抗药的模式,但大约 2/3 的头孢噻呋代谢物会从尿液中排出,这增加了环境选择在扩增和维持抗生素抗药性起重要附加作用的可能性^[87]。不同的基因可能具有不同的维持动力学,可能与携带它们的宿主微生物有关^[85, 88]。环境中 β -内酰胺类抗生素抗药菌和抗性基因发展和传播的机制还需要进一步深入探讨。

5 废水和菌渣中 β -内酰胺类抗生素的控制技术

与临床使用和动物养殖抗生素造成的环境广泛存在的污染相比,制药行业的污染源相对集中,但污染排放强度却是最高,故制药废水和菌渣是 β -内酰胺类抗生素排放强度最高的排放源。若不对制药废水和菌渣进行有效控制,抗生素母体及残留效价则可能直接排放到环境中,或通过管网进入城市污水处理厂,从而导致抗生素从污水厂向环境中的排放。因此,必须在源头对抗生素残留效价进行控制,阻断抗生素和抗性基因向环境中排放。

对废水和菌渣中 β -内酰胺类抗生素的去除技术,主要有生物处理和物化处理两类。通常采用厌氧、好氧和缺氧等生物处理过程去除制药废水中的 COD,并实现氨氮的硝化反应和反硝化脱氮。以山西某制药厂为例,该厂青霉素生产废水生化处理后出水 COD 为 $218.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,无法达到一级排放标准^[89]。使用 UASB 反应器处理制药废水时,COD 去除率为 39%~85%,效果不稳定;同时 6-氨基青霉烷酸和阿莫西林的去除率分别只有 19%~33% 和 13%~47%^[90]。当模拟配水中阿莫西林浓度从 $250 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 提高至 $650 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,活性污泥对阿莫西林的去除率从 88.79% 下降至完全无法去除^[91]。因此,尽管 β -内酰胺类抗生素容易生物降解,但因制药废水水质成分复杂,残留的抗生素和残留基质、试剂可能会影响生物处理效果^[38, 61, 92]。抗生素的浓度、稳定性和对微生物的抑制作用都会造成处理效果的不稳定^[31],更为严重的是可能会导致废水生物处理过程中抗性基因的产生和排放^[93-95]。解决抗生素废水生物处理技术瓶颈的关键,是在废水进入生物处理之前,利用预处理技术选择性去除废水中的抗生素效价残留,降低对微生物的抑制作用,从而达到稳定的处理效果^[96]。

抗生素生产过程除了产生制药废水,还会产生大量生产菌渣。制药菌渣含水率高,主要成分

为菌丝体、剩余培养基、代谢中间产物、有机溶媒以及少量残留的抗生素^[97]。2008年, 抗生素菌渣被列入《国家危险废物名录》, 如何实现抗生素菌渣合理有效利用与安全处置已成为制药企业亟待解决的难题^[98]。许多研究者通过生物处理技术对菌渣进行无害化处理和资源化利用。例如, 厌氧消化可将头孢菌素 C 菌渣中低品位的有机质转化为高品位沼气, 实现菌渣资源化利用^[99]; 好氧堆肥可消除青霉素 G 菌渣中的抗生素残留, 但堆肥过程也会导致抗药菌和抗性基因的产生^[100-103], 在其他青霉素菌渣好氧堆肥的研究中也得出了相似的结论^[17]。最近的研究^[104]发现, 采用高温 (70 °C) 厌氧消化对螺旋霉素菌渣进行预处理具有可行性。高温消化可大幅度降低抗生素的浓度, 同时由于相应宿主的减少, 抗药基因的丰度也在 7 d 之内减少。实际上, 处理菌渣问题的关键是研发出去除抗生素效价残留的有效技术, 以阻断抗性传播为目标, 并在此基础上实现菌渣无害化处理及资源化利用。

氧化等一些物理化学技术通常对于水中抗生素的去除具有很好的效果。表 3 列出了常见的物理化学去除工艺及效果。吸附^[105-106]和膜过滤^[57]是常规的物理处理技术。这类技术通过分子间作用力或孔径截留作用将抗生素从一个相中分离转移至另一相, 但抗生素本身没有发生降解反应。由于头孢菌素具有在相对较宽的波长范围内的光吸收作用, 故光催化技术广泛用于头孢菌素类抗生素的去除技术的研究中^[33, 52], 但目前还难以进行实际工程应用。臭氧、芬顿等高级氧化技术在 β -内酰胺类抗生素的去除研究中体现出反应速度快和去除效率高的特点, 可以高效去除溶液中抗生素母体^[107-108], 但在氧化过程产生的降解产物的结构、毒性, 特别是在复杂实际废水中的适用性还有待进一步探究^[31]。在青霉素制药废水深度处理工艺探究中发现, Fenton 氧化法、Cu/Fe 催化还原法、臭氧氧化法均可有效降低 COD 残留。在 Fenton 氧化最优条件下, 出水 COD 含量可降至 $22.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[89]。有学者采用 Fenton 氧化和 Fe/C 微电解 2 种方法预处理 7-氨基头孢烷酸制药废水, 结果表明: 2 种方法均可有效提高 COD 去除率和废水可生化性; 但 Fenton 氧化法存在药耗量大, 处理成本高的问题; 而 Fe/C 微电解也存在反应时间较长的问题^[109]。物理化学处理技术在制药菌渣无害化和资源化过程中也有一些初步研究。例如, 青霉素菌渣经过 100 °C 热水解作用, 98% 的抗生素残留被去除, 制取的菌渣肥可以作为有机肥料应用于农业生产^[15, 20]。也有研究者发现, 微波加热温度可显著影响菌渣中残留抗生素的去除率, 700 W 辐射功率下快速升温至 100 °C 条件下持续处理 15 min, 头孢菌素 C 的去除率可以达到 99.9%^[16]。

综上所述, 尽管生物处理过程能削减部分抗生素, 但抗生素残留会导致处理效果不稳定和抗性基因产生、排放问题。高级氧化技术可以在生物处理之后进一步去除残留抗生素, 阻断抗生素向环境排放。但该技术主要用于模拟废水的研究, 在实际废水处理中还存在操作困难、选择性差、成本高等问题, 且可能产生具有较强毒性的未知中间产物^[117]。因此, 如何从制药废水中高效选择性去除残留抗生素及其相关物质仍然是一个技术挑战。阻断抗性基因向环境中排放的关键, 是在生物处理工序之前有效削减和控制抗生素效价残留, 并根据抗生素特性, 开发针对抗生素抗菌活性基团的源头预处理技术。笔者所在研究团队根据四环素类抗生素药效官能团易水解的特性, 探究了四环素类抗生素的水解动力学及其效价变化, 通过优化水解条件可以显著加快四环素和土霉素的水解, 并有效降低抗生素对生物处理微生物的抑制^[118]。在此基础上进行了现场中试实验^[119], 验证了强化水解预处理工艺, 并与生物处理结合进行现场工程应用, 实现了常规指标、抗生素及抗性基因的源头控制。该技术思路有望实现 β -内酰胺类抗生素废水的无害化处理。同时, 抗生素及其代谢产物残留, 还有抗性基因均是菌渣资源化利用造成环境风险的重要安全隐患, 在以后的研究中需要从这两个方面对菌渣资源化利用进行安全性评估, 为菌渣利用安全性评估方法和控制标准的制定提供科学基础。

表 3 常见的物理化学处理工艺及处理效果

Table 3 Common physical and chemical treatment process and treatment effect

处理工艺	基质	处理条件	抗生素名称	浓度	去除效果	来源
吸附	制药废水	pH 为 2~7, 温度 30 °C, 吸附剂量 0.1~3.5 g	阿莫西林	317 mg·L ⁻¹	膨润土为吸附剂, 去除率 88.01%; 活性炭为吸附剂, 去除率 94.67%	[59]
膜处理	城市污水	MF 微滤 2 min, 平衡罐 5 min, RO 反渗透 0.5 min, 加氯反冲洗	阿莫西林	90 ng·L ⁻¹	头孢氨苄去除率 87%~100%, 其余抗生素去除率 100%	[57]
氯化	模拟配水	阿莫西林和头孢拉啶: ClO ₂ 和抗生素摩尔比为 0.25~2.0, pH=8.0, 反应时间 1 min 青霉素: ClO ₂ 和抗生素摩尔比为 0.25~1.5, pH=3.5, 反应时间 2 h	阿莫西林 头孢拉啶 青霉素 G	1.6 mg·L ⁻¹ 1.8 mg·L ⁻¹ 25.0 mg·L ⁻¹	阿莫西林和头孢拉啶在 1 min 内全部降解, 青霉素可以在 2 h 内全部降解	[110]
芬顿	模拟配水	pH 为 3, H ₂ O ₂ 浓度 25 mmol·L ⁻¹ , Fe ³⁺ 浓度 1.5 mmol·L ⁻¹	青霉素 G	400 mg·L ⁻¹	配水中 COD 的去除率达 56%, TOC 的去除率达 46%	[111]
	模拟配水	$m(\text{COD}): m(\text{H}_2\text{O}_2): m(\text{Fe}^{3+})=1.3:0.3, \text{pH}=3$	阿莫西林 氨苄青霉素 氯唑西林	104 mg·L ⁻¹ 105 mg·L ⁻¹ 103 mg·L ⁻¹	2 min 抗生素完全降解, 10 min 生物降解性提高到 0.37, 60 min COD 和 DOC 降解率为 81.4% 和 54.3%	[112]
光催化	模拟配水	pH 为 3.0~9.0, 太阳光源, 催化剂 TiO ₂ 0.1~0.7 g·L ⁻¹ 或不同比例铁碳混合物	阿莫西林	100 mg·L ⁻¹	最优条件下去除率可以达到 85%	[113]
	模拟配水	pH 为 3.0~11.0, 紫外光源 365 nm, 功率 6 W, 催化剂 TiO ₂ 浓度 0.5~2.0 g·L ⁻¹ , H ₂ O ₂ 50~300 mg·L ⁻¹	阿莫西林 氨苄青霉素 氯唑西林	104 mg·L ⁻¹ 105 mg·L ⁻¹ 103 mg·L ⁻¹	pH=5, TiO ₂ 1.0 g·L ⁻¹ , 抗生素去除率均达 50%, DOC 去除率 81%; pH=5, TiO ₂ 为 1.0 g·L ⁻¹ , H ₂ O ₂ 为 100 mg·L ⁻¹ , 抗生素 30 min 内完全降解, 24 h 矿化率达 40%	[114]
	模拟配水	pH 为 2.5~7.2, O ₃ 浓度为 1.6×10 ⁻⁴ mol·L ⁻¹	阿莫西林	210 mg·L ⁻¹	4 min 阿莫西林去除率 90%, 20 min 阿莫西林矿化率可以达到 18.2%, 延长一段时间后, 矿化率保持较低水平	[115]
臭氧	模拟配水	pH 为 3.0~11.0, O ₃ 量为 3 g·(h·L) ⁻¹ , H ₂ O ₂ 浓度 0~200 mmol·L ⁻¹	头孢曲松 青霉素 G	—	60 min 抗生素去除率 95%, TOC 去除率 45%, 提高废水可生化性	[110]
	模拟配水	预臭氧 pH 为 7.0~12.0, O ₃ 量 1 800 mg·(h·L) ⁻¹ , H ₂ O ₂ 100 mmol·L ⁻¹	青霉素 G	600 mg·L ⁻¹	pH=7, 预臭氧工艺提高废水可生化性, 但并不能完全去除生态毒性, 还存在严重生物抑制作用; 1 h 内臭氧 COD 去除率为 37%, 而经预臭氧 COD 去除率达 76%	[116]
水热	制药菌渣	高压釜内部容积 1.0 L, 内径 70 mm, 温度 100~220 °C	头孢菌素 C	—	在 100~220 °C 和 10~60 min 内, 头孢菌素 C 的去除率为 99.0%~99.9%	[66]
	制药菌渣	盐酸 2 mol·L ⁻¹ , 投加量 10~60 mL, 温度 50~100 °C	青霉素 G	9 g·mL ⁻¹ (效价)	最优条件盐酸投加 40 mL 浸泡 1 h, 90 °C 水浴中加热机械搅拌 3 h, 过滤, 效价去除率 80.93%	[64]
热水解	制药菌渣	加水倍数为 3, 水解温度 60 °C, 水解时间 30 min	青霉素 G	5 000 mg·kg ⁻¹	水解后菌渣青霉素残留小于 0.5 mg·kg ⁻¹ , 凯氏氮削减率大于 45%, 有效降低青霉素残留及凯氏氮对厌氧消化的影响, 为厌氧消化高效、稳定进行创造有利条件	[19]
	制药菌渣	温度 60~100 °C	青霉素 G	2 000 mg·L ⁻¹	60 °C 时, 20 min 去除率为 20%; 100 °C 时, 20 min 去除率为 98%	[15]
微波	制药菌渣	温度 100 °C, 微波功率为 300、500、700 W	头孢菌素 C	420 mg·kg ⁻¹	前 150 s 降解效率较低, 此后降解速率明显提升, 不同功率条件微波辐射 15 min, 降解率均超过 99.9%	[16]

6 研究展望

1) 由于 β -内酰胺类抗生素具有易水解和生物降解的特性, 在环境中通常浓度很低或低于检测限。然而, 抗生素母体的削减并不意味着环境效应的消除, 各种水解、降解产物等相关物质可能会贡献残留效价, 导致环境中 β -内酰胺抗药菌和抗性基因的产生和传播。因此, 需要对 β -内酰胺类抗生素的降解产物和降解途径进行深入探究, 进一步明确降解产物与细菌抗性产生和传播之间的关系。

2) 对 β -内酰胺类抗生素残留的去除, 除了母体之外, 还应关注抗生素残留效价, 将具有抑菌活性的中间产物、前驱体或者生产副产物, 以及经过物化或者生物降解等过程后保留抗菌活性的中间转化产物纳入 β -内酰胺类抗生素污染控制评价体系。为了明确残留抗生素和效价的控制目标和标准, 需要对抗生素在促进抗性基因产生和发生水平转移方面的浓度阈值进行研究。

3) 针对 β -内酰胺类抗生素制药废水等高浓度抗生素残留的废水, 需要开发选择性地去除抗生素效价的预处理技术, 从源头解决由于抗生素效价残留造成生物处理效果不稳定的问题, 阻止抗性的产生; 同时采用末端保障深度处理技术, 阻断抗生素残留、抗性菌和抗性基因向环境的传播, 保障废水的安全排放。为了构筑抗生素和抗性基因控制多级屏障技术体系, 应当将源头控制预处理技术和末端保障深度处理技术联合起来。

4) 包括 β -内酰胺类抗生素在内的发酵类抗生素的制药菌渣已被列入《国家危险废物名录》。针对其产生量大、处理难度大等现实问题, 并根据《制药工业污染防治技术政策》(征求意见稿)中提出的“鼓励开发发酵菌渣在生产工艺中的再利用技术、无害化处理技术、综合利用技术”政策建议, 如何实现抗生素菌渣合理有效利用与安全处置已成为制药企业亟待解决的难题^[98]。未来的研究将以去除抗生素效价残留、阻断抗性传播为目标, 开发和优化菌渣处理技术, 同时围绕菌渣资源化利用过程中抗生素残留效价和抗性发展进行系统评价, 为菌渣无害化处理及资源化利用提供参考。

参考文献

- [1] LIU X H, LU S Y, GUO W, et al. Antibiotics in the aquatic environments: A review of lakes, China[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 627: 1195-1208.
- [2] THYKAER J, NIELSEN J. Metabolic engineering of β -lactam production[J]. *Metabolic Engineering*, 2003, 5(1): 56-69.
- [3] HARRIS S J, CORMICAN M, CUMMINS E. Antimicrobial residues and antimicrobial-resistant bacteria: Impact on the microbial environment and risk to human health: A review[J]. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 2012, 18(4): 767-809.
- [4] OZCENGIZ G, DEMAİN A L. Recent advances in the biosynthesis of penicillins, cephalosporins and clavams and its regulation[J]. *Biotechnology Advances*, 2013, 31(2): 287-311.
- [5] PAN M, CHU L M. Fate of antibiotics in soil and their uptake by edible crops[J]. *Science of the Total Environment*, 2017, 599-600: 500-512.
- [6] MILAKOVIC M, VESTERGAARD G, GONZALEZ-PLAZA J J, et al. Effects of industrial effluents containing moderate levels of antibiotic mixtures on the abundance of antibiotic resistance genes and bacterial community composition in exposed creek sediments[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 706: 136001.
- [7] YU X, ZHANG M Y, ZUO J E, et al. Evaluation of antibiotic resistant lactose fermentative opportunistic pathogenic enterobacteriaceae bacteria and blaTEM-2 gene in cephalosporin wastewater and its discharge receiving river[J]. *Journal of Environmental Management*, 2018, 228: 458-465.
- [8] WANG J L, MAO D Q, MU Q H, 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.
- [9] LARSSON D G J, DE PEDRO C, PAXEUS N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2007, 148(3): 751-755.
- [10] KOVALOVA L, SIEGRIST H, SINGER H, et al. Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: Performance and efficiency for organic micropollutant elimination[J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(3): 1536-1545.
- [11] WATKINSON A J, MURBY E J, KOLPIN D W, et al. The occurrence of antibiotics in an urban watershed: From wastewater to drinking water[J]. *Science of the Total Environment*, 2009, 407(8): 2711-2723.
- [12] KUMMERER K. Drugs in the environment: Emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources: A review[J]. *Chemosphere*, 2001, 45(6/7): 957-969.
- [13] SLANAA M, DOLENC M S. Environmental risk assessment of antimicrobials applied in veterinary medicine: A field study and laboratory approach[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2013, 35(1): 131-141.
- [14] PARK H, CHOUNG Y K. Degradation of antibiotics (tetracycline, sulfathiazole, ampicillin) using enzymes of glutathion s-transferase[J]. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 2007, 13(5): 1147-1155.
- [15] WANG B, LI G M, CAI C, et al. Assessing the safety of thermally processed penicillin mycelial dreg following the soil application: Organic matter's maturation and antibiotic resistance genes[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 636: 1463-1469.
- [16] CAI C, LIU H L, WANG B. Performance of microwave treatment for disintegration of cephalosporin mycelial dreg (CMD) and degradation of residual cephalosporin antibiotics[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2017, 331: 265-272.
- [17] ZHANG Z H, ZHAO J, YU C G, et al. Evaluation of aerobic co-composting of penicillin fermentation fungi residue with pig manure on penicillin degradation, microbial population dynamics and composting maturity[J]. *Bioresource Technology*, 2015, 198: 403-409.
- [18] LI D, YANG M, HU J Y, 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.
- [19] 王勇军, 陈平, 韦惠民, 等. 青霉素菌渣厌氧消化技术研究[J]. *中国沼气*, 2015, 33(5): 28-31.
- [20] WANG B, LIU H L, CAI C, et al. Effect of dry mycelium of penicillium chrysogenum fertilizer on soil microbial community composition, enzyme activities and snap bean growth[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2016, 23: 20728-20738.
- [21] ZHANG Z H, ZHAO J, YU C G, et al. *Chelatococcus composti* sp. nov., isolated from penicillin fermentation fungi residue with pig manure co-compost[J]. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2017, 67(3): 565-569.
- [22] CAI C, LIU H L. Application of microwave-pretreated cephalosporin mycelial dreg (CMD) as soil amendment: Temporal changes in chemical and fluorescent parameters of soil organic matter[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 621: 417-424.
- [23] DESHPANDE A D, BAHETI K G, CHATTERJEE N R. Degradation of β -lactam antibiotics[J]. *Current Science*, 2004, 87(12): 1684-1695.
- [24] GUAN Y D, WANG B, GAO Y X, et al. Occurrence and fate of antibiotics in the aqueous environment and their removal by constructed wetlands in China: A review[J]. *Pedosphere*, 2017, 27(1): 42-51.
- [25] JAFARI OZUMCHELOUEI E, HAMIDIAN A H, ZHANG Y, et al. Physicochemical properties of antibiotics: A review with an emphasis on detection in the aquatic environment[J]. *Water Environment Research*, 2020, 92(2): 177-188.
- [26] SHEEHAN J C, HENERYLOGAN K R. The total synthesis of penicillin-V[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1959, 81(12): 1262-1263.
- [27] DAVIES J, DAVIES D. Origins and evolution of antibiotic resistance[J]. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*,

- 2010, 74(3): 417-433.
- [28] NEWTON G G F, ABRAHAM E P. Cephalosporin-C, a new antibiotic containing sulphur and d- α -aminoadipic acid[J]. *Nature*, 1955, 175: 548-550.
- [29] ABRAHAM E P, NEWTON G G F. The structure of cephalosporin C[J]. *Biochemical Journal*, 1961, 79: 377-391.
- [30] SONAWANE C V. Enzymatic modifications of cephalosporins by cephalosporin acylase and other enzymes[J]. *Critical Reviews in Biotechnology*, 2006, 26(2): 95-120.
- [31] RIBEIRO A R, SURES B, SCHMIDT T C. Cephalosporin antibiotics in the aquatic environment: A critical review of occurrence, fate, ecotoxicity and removal technologies[J]. *Environmental Pollution*, 2018, 241: 1153-1166.
- [32] ALDEEK F, ROSANA M R, HAMILTON Z K, et al. LC-MS/MS method for the determination and quantitation of penicillin G and its metabolites in citrus fruits affected by Huanglongbing[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2015, 63(26): 5993-6000.
- [33] WANG X H, LIN A Y. Phototransformation of cephalosporin antibiotics in an aqueous environment results in higher toxicity[J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(22): 12417-12426.
- [34] EVAGGELOPOULOU E N, SAMANIDOU V F. Development and validation of an HPLC method for the determination of six penicillin and three amphenicol antibiotics in gilthead seabream (*Sparus aurata*) tissue according to the European Union Decision 2002/657/EC[J]. *Food Chemistry*, 2013, 136(3/4): 1322-1329.
- [35] LIN J, NISHINO K, ROBERTS M C, et al. Mechanisms of antibiotic resistance[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 34.
- [36] REN Z, ZHANG W, LI J, et al. Effect of organic solutions on the stability and extraction equilibrium of penicillin G[J]. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 2010, 55(8): 2687-2694.
- [37] ZENG X M, LIN J. Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in gram-negative bacteria[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2013, 4: 128.
- [38] PAZDA M, KUMIRSKA J, STEPNOWSKI P, et al. Antibiotic resistance genes identified in wastewater treatment plant systems: A review[J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 697: 134023.
- [39] LI D, YANG M, HU J Y, et al. Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2008, 27(1): 80-86.
- [40] MICHAEL I, RIZZO L, MCARDELL C S, et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review[J]. *Water Research*, 2013, 47(3): 957-995.
- [41] MATSUO H, SAKAMOTO H, ARIZONO K, et al. Behavior of pharmaceuticals in waste water treatment plant in Japan[J]. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2011, 87(1): 31-35.
- [42] LARSSON D G J. Pollution from drug manufacturing: Review and perspectives[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 2014, 369: 20130571.
- [43] KALTENBOECK B, RAY P, KNOWLTON K F, et al. Development and validation of a UPLC-MS/MS method to monitor cephalosporin excretion in dairy cows following intramammary infusion[J]. *Plos One*, 2014, 9(11): e112343.
- [44] MANZETTI S, GHISI R. The environmental release and fate of antibiotics[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2014, 79(1/2): 7-15.
- [45] KUMMERER K, HENNINGER A. Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2003, 9(12): 1203-1214.
- [46] KUMMERER K. Resistance in the environment[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, 54(2): 311-320.
- [47] CROMWELL G L. Why and how antibiotics are used in swine production[J]. *Animal Biotechnology*, 2002, 13(1): 7-27.
- [48] KUMMERER K. Antibiotics in the aquatic environment: A review-Part I[J]. *Chemosphere*, 2009, 75(4): 417-434.
- [49] JECHALKE S, HEUER H, SIEMENS J, et al. Fate and effects of veterinary antibiotics in soil[J]. *Trends in Microbiology*, 2014, 22(9): 536-545.
- [50] PAN M, CHU L M. Leaching behavior of veterinary antibiotics in animal manure-applied soils[J]. *Science of the Total Environment*, 2016, 579: 446-473.

- [51] LI S, SHI W Z, LIU W, et al. A duodecennial national synthesis of antibiotics in china's major rivers and seas (2005-2016)[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 615: 906-917.
- [52] JIANG M X, WANG L H, JI R. Biotic and abiotic degradation of four cephalosporin antibiotics in a lake surface water and sediment[J]. *Chemosphere*, 2010, 80(11): 1399-1405.
- [53] ZHANG Q, YING G, PAN C, et al. A comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: Source analysis, multimedia modelling, and linkage to bacterial resistance[J]. *Environmental Science Technology*, 2015, 49(11): 6772-6782.
- [54] LI B, ZHANG T. Mass flows and removal of antibiotics in two municipal wastewater treatment plants[J]. *Chemosphere*, 2011, 83(9): 1284-1289.
- [55] HIRTE K, SEIWERT B, SCHUURMANN G, et al. New hydrolysis products of the beta-lactam antibiotic amoxicillin, their pH-dependent formation and search in municipal wastewater[J]. *Water Research*, 2016, 88: 880-888.
- [56] CHRISTIANA T, SCHNEIDER R J, FÄRBERB H A, et al. Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters[J]. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*, 2003, 31: 36-44.
- [57] WATKINSON A J, MURBY E J, COSTANZO S D. Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: Implications for environmental discharge and wastewater recycling[J]. *Water Research*, 2007, 41(18): 4164-4176.
- [58] TRAN N H, REINHARD M, GIN K Y H. Occurrence and fate of emerging contaminants in municipal wastewater treatment plants from different geographical regions: A review[J]. *Water Research*, 2018, 133: 182-207.
- [59] PUTRA E K, PRANOWO R, SUNARSO J, et al. Performance of activated carbon and bentonite for adsorption of amoxicillin from wastewater: Mechanisms, isotherms and kinetics[J]. *Water Research*, 2009, 43(9): 2419-2430.
- [60] GULKOWSKA A, HE Y H, SO M K, et al. The occurrence of selected antibiotics in Hong Kong coastal waters[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2007, 54(8): 1287-1293.
- [61] GULKOWSKA A, LEUNG HW, SO M K, et al. Removal of antibiotics from wastewater by sewage treatment facilities in Hong Kong and Shenzhen, China[J]. *Water Research*, 2008, 42(1/2): 395-403.
- [62] CHA J M, YANG S, CARLSON K H. Trace determination of β -lactam antibiotics in surface water and urban wastewater using liquid chromatography combined with electrospray tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2006, 1115(1/2): 46-57.
- [63] LI B, ZHANG T, XU Z Y, et al. Rapid analysis of 21 antibiotics of multiple classes in municipal wastewater using ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2009, 645(1/2): 64-72.
- [64] 周波, 项铁男. 青霉素菌渣灭活技术研究[J]. *中国抗生素*, 2014, 39(6): 418-421.
- [65] PAN M, CHU L M. Adsorption and degradation of five selected antibiotics in agricultural soil[J]. *Science of the Total Environment*, 2016, 545/546: 48-56.
- [66] ZHANG G, MA D, PENG C, et al. Process characteristics of hydrothermal treatment of antibiotic residue for solid biofuel[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2014, 252: 230-238.
- [67] 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.
- [68] 贾励瑛. β -内酰胺类抗生素在污水处理厂的分布与迁移转化[D]. 邯郸: 河北工程大学, 2012.
- [69] 安博宇, 袁园园, 黄玲利, 等. 头孢菌素类药物在环境中的行为及残留研究进展[J/OL]. [2020-06-03]. *中国抗生素杂志*: 1-9. <https://doi.org/10.13461/j.cnki.cja.006785>.
- [70] 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): 108-112.
- [71] MITCHELL S M, ULLMAN J L, TEEL A L, et al. pH and temperature effects on the hydrolysis of three beta-lactam antibiotics: Ampicillin, cefalotin and cefoxitin[J]. *Science of the Total Environment*, 2014: 466 547-555.
- [72] LANGIN A, ALEXY R, KONIG A, et al. Deactivation and transformation products in biodegradability testing of beta-lactams amoxicillin and piperacillin[J]. *Chemosphere*, 2009, 75(3): 347-354.
- [73] KESSLER D P, GHEBRE-SELLASSIE I, M. KNEVEL A, et al A kinetic analysis of the acidic degradation of penicillin g

- and confirmation of penicillamine as a degradation product[J]. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 1981, 12(9): 1247-1251.
- [74] ALDEEK F, CANZANI D, STANDLAND M, et al. Identification of penicillin g metabolites under various environmental conditions using UHPLC-MS/MS[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, 64(31): 6100-6107.
- [75] 陈兆坤, 胡昌勤. 头孢菌素类抗生素的降解机制[J]. *国外医药(抗生素分册)*, 2004, 25(6): 249-252.
- [76] 温玉麟. 头孢菌素类抗生素的稳定性(上)[J]. *国外医药(抗生素分册)*, 1990, 11(4): 278-284.
- [77] WATKINS R R, PAPP-WALLACE K M, DRAWZ S M, et al. Novel beta-lactamase inhibitors: A therapeutic hope against the scourge of multidrug resistance[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2013, 4: 392.
- [78] KÜMMERER K. Antibiotics in the aquatic environment: A review-Part II[J]. *Chemosphere*, 2009, 75(4): 435-441.
- [79] THOMSON K S, MOLAND E S. Version 2000: The new β -lactamases of gram-negative bacteria at the dawn of the new millennium[J]. *Microbes and Infection*, 2000, 2(10): 1225-1235.
- [80] CHEN J, LI H, YANG J S, et al. Prevalence and characterization of integrons in multidrug resistant acinetobacter baumannii in eastern China: A multiple-hospital study[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2015, 12(8): 10093-10105.
- [81] YIGIT H, QUEENAN A M, ANDERSON G J, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45(4): 1151-1161.
- [82] ADLER M. Mechanisms and dynamics of carbapenem resistance in *Escherichia coli*[D]. Sweden: Uppsala University, 2014.
- [83] Centers for Disease Control and Prevention (U S), National Center for Emerging Zoonotic and Infectious Diseases(U S), National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention(U S), National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U S). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013[M/OL]. [2020-06-03]. 2013. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20705>.
- [84] HENRIQUES I S, FONSECA F, ALVES A, et al. Occurrence and diversity of integrons and β -lactamase genes among ampicillin-resistant isolates from estuarine waters[J]. *Research in Microbiology*, 2006, 157(10): 938-947.
- [85] BAQUERO F, MARTINEZ J L, CANTON R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2008, 19(3): 260-265.
- [86] LI D, QI R, YANG M, et al. Bacterial community characteristics under long-term antibiotic selection pressures[J]. *Water Research*, 2011, 45(18): 6063-6073.
- [87] CALL D R, MATTHEWS L, SUBBIAH M, et al. Do antibiotic residues in soils play a role in amplification and transmission of antibiotic resistant bacteria in cattle populations?[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2013, 4: 193.
- [88] PEI R, CHA J, CARLSON K H, et al. Response of antibiotic resistance genes (ARG) to biological treatment in dairy lagoon water[J]. *Environmental Science & Technology*, 2007, 41(14): 5108-5113.
- [89] 罗越. 青霉素生产废水深度处理[D]. 太原: 山西大学, 2015.
- [90] CHEN Z Q, WANG H C, CHEN Z B, et al. Performance and model of a full-scale up-flow anaerobic sludge blanket (UASB) to treat the pharmaceutical wastewater containing 6-APA and amoxicillin[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2011, 185(2/3): 905-913.
- [91] GUO R X, XIE X D, CHEN J Q. The degradation of antibiotic amoxicillin in the Fenton-activated sludge combined system[J]. *Environmental Technology*, 2015, 36(5/6/7/8): 844-851.
- [92] ZHOU L J, YING G G, LIU S, et al. Occurrence and fate of eleven classes of antibiotics in two typical wastewater treatment plants in south China[J]. *Science of the Total Environment*, 2013, 452/453: 365-376.
- [93] BOUKI C, VENIERI D, DIAMADOPOULOS E. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: A review[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2013, 91: 1-9.
- [94] CHOW L, WALDRON L, GILLINGS M R. Potential impacts of aquatic pollutants: Sub-clinical antibiotic concentrations induce genome changes and promote antibiotic resistance[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 803.

- [95] WANG J Y, AN X L, HUANG F Y, et al. Antibiotic resistome in a landfill leachate treatment plant and effluent-receiving river[J]. *Chemosphere*, 2020, 242: 125207.
- [96] 张昱, 唐妹, 田哲, 等. 制药废水中抗生素的去除技术研究进展[J]. *环境工程学报*, 2018, 12(1): 1-14.
- [97] 成建华, 张文莉. 抗生素菌渣处理工艺设计[J]. *医药工程设计*, 2003, 24(2): 31-34.
- [98] 李再兴, 田宝阔, 左剑恶, 等. 抗生素菌渣处理处置技术进展[J]. *环境工程*, 2012, 30(2): 72-75.
- [99] LI C, ZHANG G, ZHANG Z, et al. Alkaline thermal pretreatment at mild temperatures for biogas production from anaerobic digestion of antibiotic mycelial residue[J]. *Bioresource Technology*, 2016, 208: 49-57.
- [100] ZHANG S H, CHEN Z Q, WEN Q X, et al. Assessing the stability in composting of penicillin mycelial dreg via parallel factor (parafac) analysis of fluorescence excitation-emission matrix (EEM)[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2016, 299: 167-176.
- [101] ZHANG S H, CHEN Z Q, WEN Q X, et al. Effectiveness of bulking agents for co-composting penicillin mycelial dreg (PMD) and sewage sludge in pilot-scale system[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2016, 23(2): 1362-1370.
- [102] ZHANG S H, CHEN Z Q, WEN Q X, et al. Assessment of maturity during co-composting of penicillin mycelial dreg via fluorescence excitation-emission matrix spectra: Characteristics of chemical and fluorescent parameters of water-extractable organic matter[J]. *Chemosphere*, 2016, 155: 358-366.
- [103] YANG L, ZHANG S H, CHEN Z Q, et al. Maturity and security assessment of pilot-scale aerobic co-composting of penicillin fermentation dregs (PFDs) with sewage sludge[J]. *Bioresource Technology*, 2016, 204: 185-191.
- [104] AWAD M, TIAN Z, GAO Y X, et al. Pretreatment of spiramycin fermentation residue using hyperthermophilic digestion: Quick startup and performance[J]. *Water Science and Technology*, 2018, 78(9): 1823-1832.
- [105] NAZARI G, ABOLGHASEMI H, ESMAIELI M, et al. Aqueous phase adsorption of cephalexin by walnut shell-based activated carbon: A fixed-bed column study[J]. *Applied Surface Science*, 2016, 375: 144-153.
- [106] MITCHELL S M, SUBBIAH M, ULLMAN J L, et al. Evaluation of 27 different biochars for potential sequestration of antibiotic residues in food animal production environments[J]. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2015, 3(1): 162-169.
- [107] HE X, MEZYK S P, MICHAEL I, et al. Degradation kinetics and mechanism of beta-lactam antibiotics by the activation of H_2O_2 and $Na_2S_2O_8$ under UV-254 nm irradiation[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2014, 279: 375-383.
- [108] SERNA-GALVIS E A, FERRARO F, SILVA-AGREDO J, et al. Degradation of highly consumed fluoroquinolones, penicillins and cephalosporins in distilled water and simulated hospital wastewater by UV_{254} and $UV_{254}/persulfate$ processes[J]. *Water Research*, 2017, 122: 128-138.
- [109] 岳秀萍, 张涛. Fenton氧化与Fe/C微电解预处理头孢菌素类抗生素废水的实验研究[J]. *太原理工大学学报*, 2012, 43(3): 325-328.
- [110] NAVALON S, ALVARO M, GARCIA H. Reaction of chlorine dioxide with emergent water pollutants: Product study of the reaction of three β -lactam antibiotics with ClO_2 [J]. *Water Research*, 2008, 42(8/9): 1935-1942.
- [111] ARSLAN-ALATON I, DOGRUEL S. Pre-treatment of penicillin formulation effluent by advanced oxidation processes[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2004, 112(1/2): 105-113.
- [112] ELMOLLA E, CHAUDHURI M. Optimization of fenton process for treatment of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2009, 170(2/3): 666-672.
- [113] KLAUSON D, BABKINA J, STEPANOVA K, et al. Aqueous photocatalytic oxidation of amoxicillin[J]. *Catalysis Today*, 2010, 151(1/2): 39-45.
- [114] ELMOLLA ES, CHAUDHURI M. Degradation of the antibiotics amoxicillin, ampicillin and cloxacillin in aqueous solution by the photo-Fenton process[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2009, 172(2/3): 1476-1481.
- [115] ANDREOZZI R, CANTERINO M, MAROTTA R, et al. Antibiotic removal from wastewaters: The ozonation of amoxicillin[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2005, 122(3): 243-250.

- [116] ARSLAN-ALATON I, CAGLAYAN A E. Toxicity and biodegradability assessment of raw and ozonated procaine penicillin G formulation effluent[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2006, 63(1): 131-140.
- [117] DODD M C, BUFFLE M O, GUNTEN U V. Oxidation of antibacterial molecules by aqueous ozone: Moiety-specific reaction kinetics and application to ozone-based wastewater treatment[J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(6): 1969-1977.
- [118] YI Q Z, GAO Y X, ZHANG H, et al. Establishment of a pretreatment method for tetracycline production wastewater using enhanced hydrolysis[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2016, 300: 139-145.
- [119] YI Q Z, ZHANG Y, GAO Y X, 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.

(本文编辑: 靳炜, 郑晓梅)

Research progress of environmental behavior and source control technology in the pharmaceutical industry of β -lactam antibiotics

ZHANG Yu^{1,2,*}, FENG Haodi^{1,3}, TANG Mei^{1,2}, LI Jiuyi³, SHEN Yunpeng⁴, YANG Min^{1,2}

1. State Key Laboratory of Environmental Aquatic Chemistry, Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

3. Department of Municipal and Environmental Engineering, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044, China

4. State Environmental Protection Engineering Center for Harmless Treatment and Resource Utilization of Antibiotic Residues, Khorgos 835007, China

*Corresponding author, E-mail: zhangyu@rcees.ac.cn

Abstract β -lactam antibiotics are currently the largest production of fermentable antibiotics, with wide applications in clinical medicine, livestock, and poultry breeding, among many others. The antibiotic residues, antibiotic resistance bacteria, and antibiotic resistance genes can be detected in different environmental matrices, which has potential of causing environmental risks. As the world's largest producer of β -lactam antibiotic raw materials, China produces a large amount of pharmaceutical wastewater and relevant antibiotic fermentation residue annually. It remains challenging in the industry to remove residual antibiotics and potency in pharmaceutical wastewater, as well as to realize the utilization of antibiotic fermentation residue. On the basis of consulting the literature, this review article summarizes the most recent research progress on the sources and characteristics of environmental pollutions resulted from β -lactam antibiotics, accompanied by their behaviors such as migration, adsorption, and hydrolysis in the environments. Moreover, the environmental effects arose from β -lactam antibiotics are discussed from the resistance-generation and-transmission perspective. Building upon the aforementioned, this paper focused on the technology advance in controlling β -lactam antibiotics derived from pharmaceutical wastewater and antibiotic fermentation residue. Moreover, prospects are put forward in terms of the relationships among degradation products and resistance, control targets of antibiotics and potency, as well as multi-level barrier technological system for antibiotics and resistance gene control, and harmless and recycling of antibiotic fermentation residue. Overall, this article will provide scientific basis for environmental management and risk control of β -lactam antibiotics in the environments.

Keywords β -lactam antibiotics; environmental behavior; pharmaceutical wastewater; antibiotic fermentation residue