

# 抗生素的环境管理

王子健

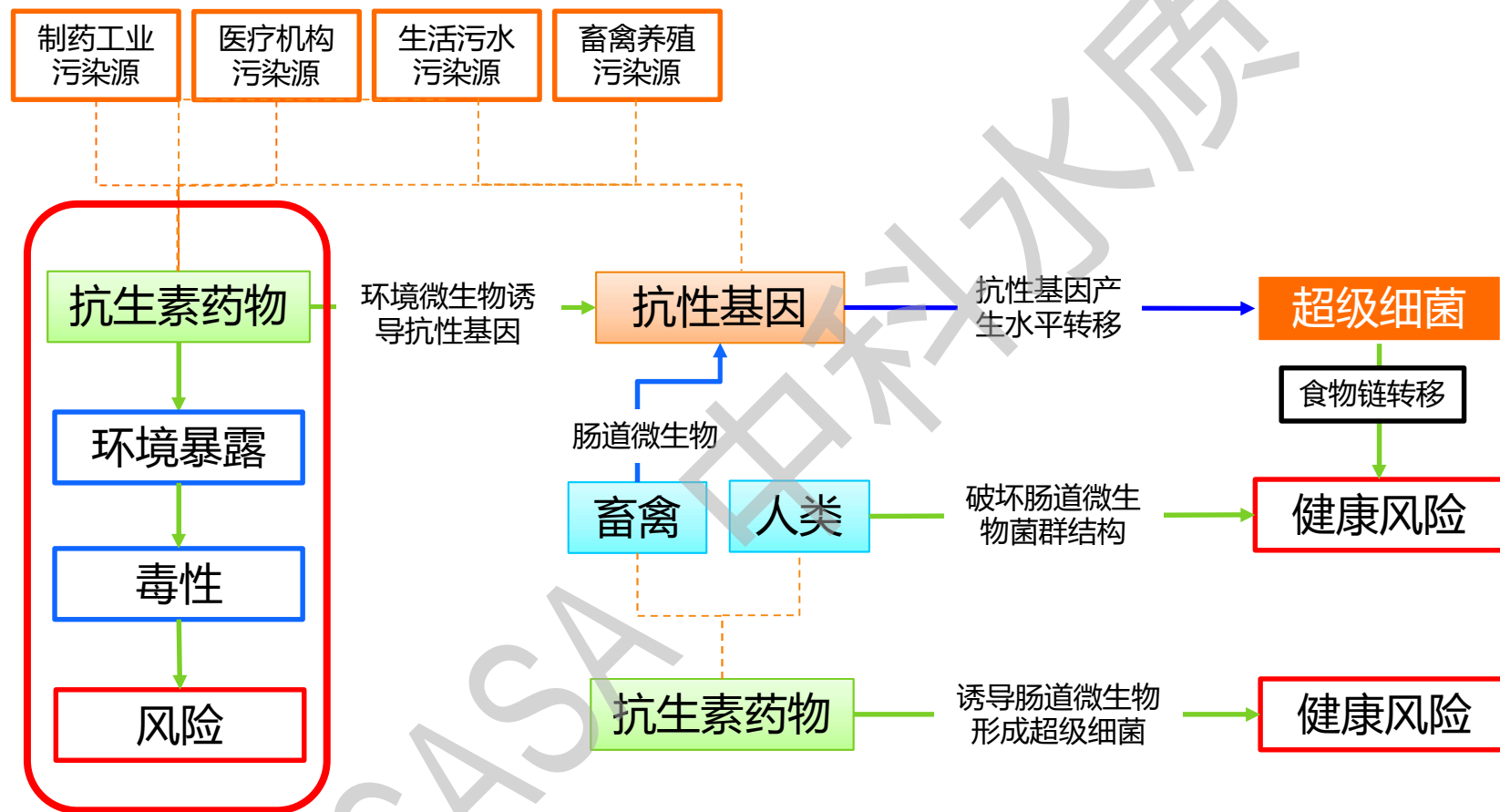
环境水质学国家重点实验室 研究员（聘）

北京大学环境科学与工程学院 教授（兼）

国家食品安全风险评估中心 研究员（聘）

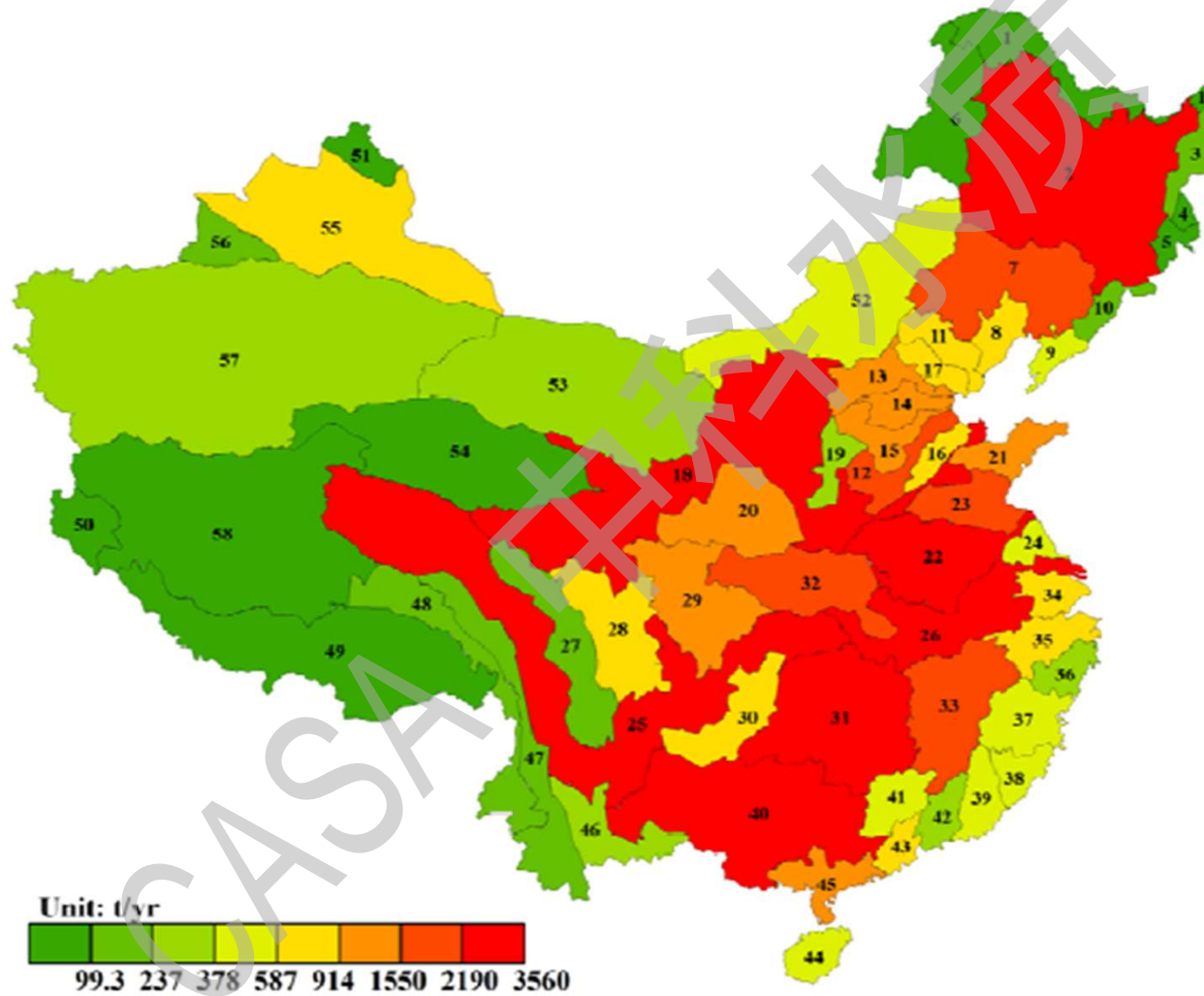


# 抗生素类污染物：健康和生态危害特征和风险途径分析



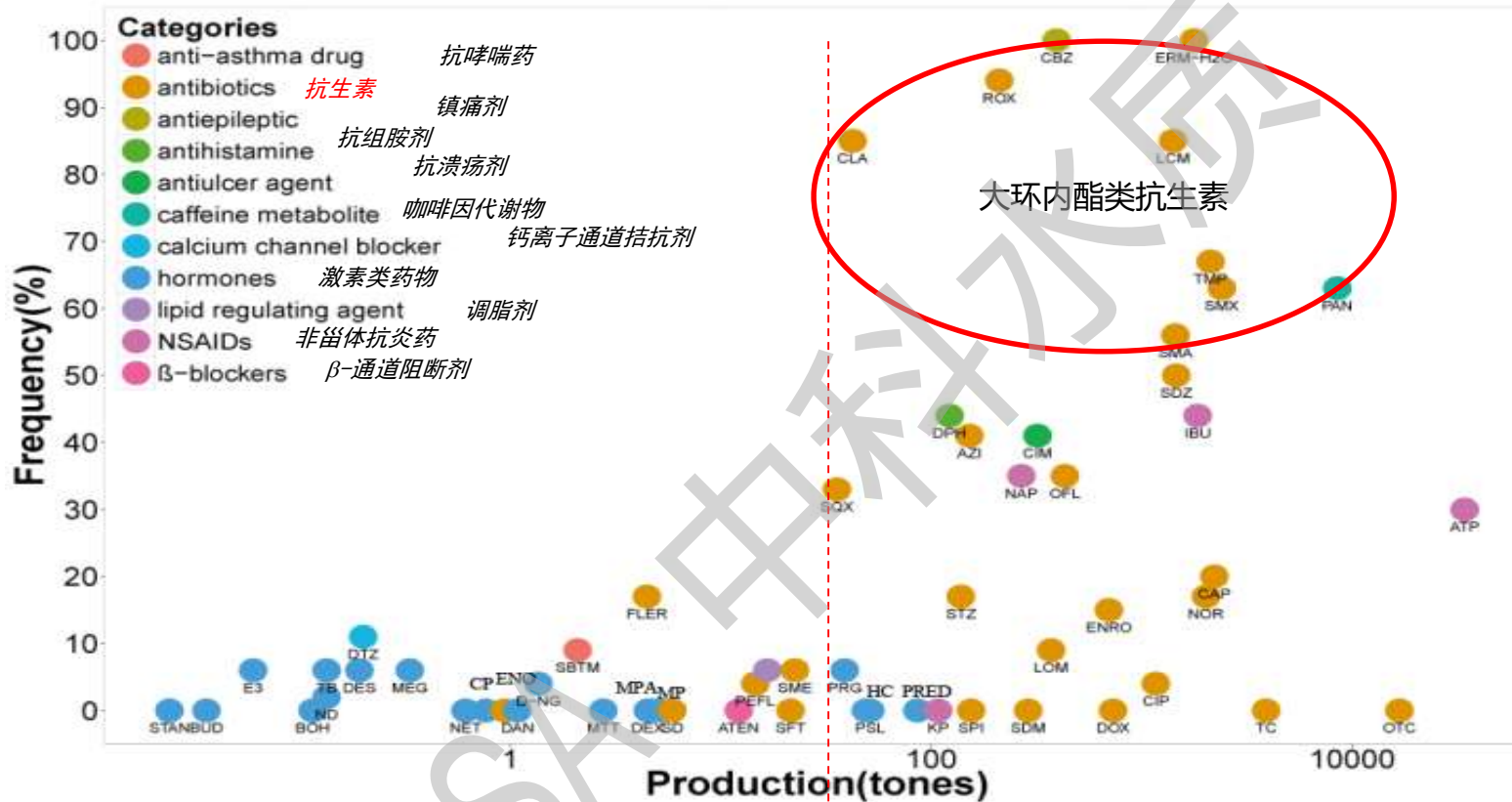
生态风险：对野生生物的生态毒性和环境风险评估(生态风险评价)  
健康风险：对人类的致癌和非致癌风险(健康风险评价)

## 抗生素类污染物在中国的生产(排放)状态分析



资料来源: Zhang et.al , *Environ. Sci. Technol.*, 2015

# 重点流域水源水中的PPCPs及其检出率与产量之间的关系(2012~2013)



磺胺类抗生素（22种）：主要磺胺甲恶唑、磺胺嘧啶和降解产物苯磺酰胺, 未超过10 ng/L。  
 喹诺酮类抗生素（12种），主要萘啶酸、氧氟沙星、诺氟沙星、氟罗沙星等，浓度低于10 ng/L。  
 大环内酯类抗生素（5种）：与产量/使用量关系密切，浓度低于5 ng/L；  
 林可霉素属于林可酰胺类抗生素。均有检出，浓度低于1.4 ng/L。  
 氯霉素(酰胺醇类抗生素): 主要在黄河和长江流域有检出, 最高不超过1.4ng/L。

资料来源：王子健等，水利部水源水质调查报告，2013

# 药品和化妆品类污染物的健康和生态毒理效应

## 人类用药的生态毒性及其影响的最敏感动物门类

化合物	高毒 EC50<0.1 mg/L	中毒 EC50<0.1-1 mg/L	低毒 EC50<1-10 mg/L	有毒 EC50<10-100 mg/L	无毒 EC50>100 mg/L
镇痛药			甲壳类动物	甲壳类动物/鱼	
抗生素	微生物	藻类			
抗抑郁药		甲壳类动物			
抗癫痫药			刺细胞动物		甲壳类动物/鱼
心血管药		甲壳类动物			
细胞抑制药		微生物		甲壳类动物/鱼	
X 线造影剂					微生物/藻类/甲壳类动物/鱼

## PPCP类物质健康毒理及其影响的主要靶点

化合物类别	化合物	用途	健康毒理效应
个人护理用品	三氯生	抗菌剂	内分泌干扰效应 具有生物累积性
个人护理用品	避蚊胺	驱蚊药	抑制乙酰胆碱酯酶的活性, 影响中枢神经系统
雌激素	乙炔雌二醇	避孕药有效成分	内分泌干扰效应
雌激素	双酚A、己烯雌酚	工业用品添加剂	内分泌干扰效应
孕激素	炔诺孕酮	避孕药有效成分	内分泌干扰效应
13种常见药物	卡马西平, 阿替洛尔, 环丙沙星, 速尿灵, 林可霉素, 布洛芬等	医用药物	ng/L浓度水平下能抑制人体胚胎肾细胞HEK293的增殖 (环境毒理研究中揭示的药物副作用)

来源: 中国环境监测总站 金晓伟 等, PPT资料

## 抗生素类污染物生态风险评价中采用的关键参数

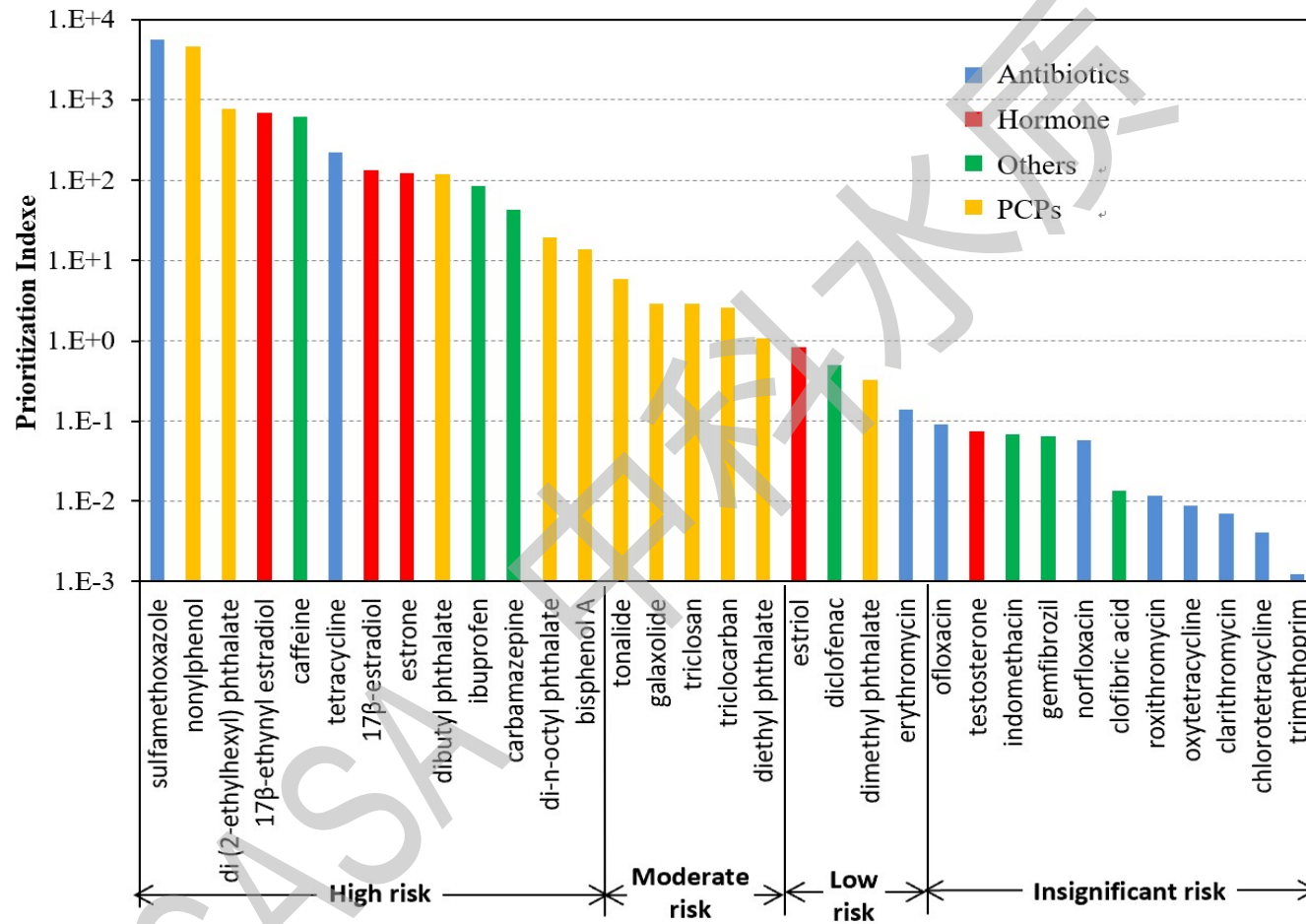
抗生素种类	英文名称	CAS	ChV (mg/L)	PNEC (µg/L)
苯磺酰胺	benzenesulfonamide	98-10-2	0.1	1
磺胺甲恶唑	sulfamethoxazole	723-46-6	0.64	6.4
磺胺二甲嘧啶	sulfamethazine	57-68-1	0.53	5.3
磺胺醋酰	sulfanilamide	144-80-9	1.7	17
磺胺间甲氧嘧啶	sulfamonomethoxine	1220-83-3	0.96	9.6
磺胺嘧啶	sulfadiazine	68-35-9	1.5	15
磺胺邻甲氧嘧啶	sulfadoxine	2447-57-6	1.7	17
磺胺氯吡嗪	sulfachloropyridazine	80-32-0	0.87	8.7
磺胺胍	sulfaguanidine	57-67-0	2.8	28
磺胺吡啶	sulfapyridine	144-83-2	0.6	6
磺胺喹噁啉	sulfaquinoxaline	59-40-5	0.52	5.2
磺胺二甲氧嘧啶	sulfadimethoxine	122-11-2	0.38	3.8
磺胺	sulfacetamide	63-74-1	1.3	13
磺胺甲基嘧啶	sulfamerazine	127-79-7	0.89	8.9
磺胺对甲氧嘧啶	sulfameter	651-06-9	1.5	15
磺胺甲氧吡嗪	sulfamethoxy-pyridazine	80-35-3	0.96	9.6
诺氟沙星	norfloxacin	70458-96-7	2300	23000
环丙沙星	ciprofloxacin	85721-33-1	1300	13000
洛美沙星	lomefloxacin	98079-51-7	770	7700
恩诺沙星	enrofloxacin	93106-60-6	370	3700
氧氟沙星	ofloxacin	82419-36-1	2200	22000
氟甲喹	flumequine	42835-25-6	5.4	54
阿奇霉素	azithromycin	83905-01-5	0.82	8.2
克拉霉素	clarithromycin	81103-11-9	0.93	9.3
罗红霉素	roxithromycin	80214-83-1	2.3	23
脱水红霉素A	erythromycinhydrate	23893-13-2	0.1	1
林可霉素	lincomycin	154-21-2	1.3	13
甲氧苄啶	trimethoprim	738-70-5	1.8	18
氯霉素	chloramphenicol	56-75-7	15	150

ChV: 美国EPA鱼类慢性毒性值; PNEC: 欧盟风险熵方法中的预测无效应浓度(LOEC/AF)。

资料来源: 王东红等, 典型流域水环境风险污染物筛选与分析研究。生态环境研究中心水生生态毒理研究组, 2014。



## 中国内陆水体中PPCPs生态风险的优先指数(PI)

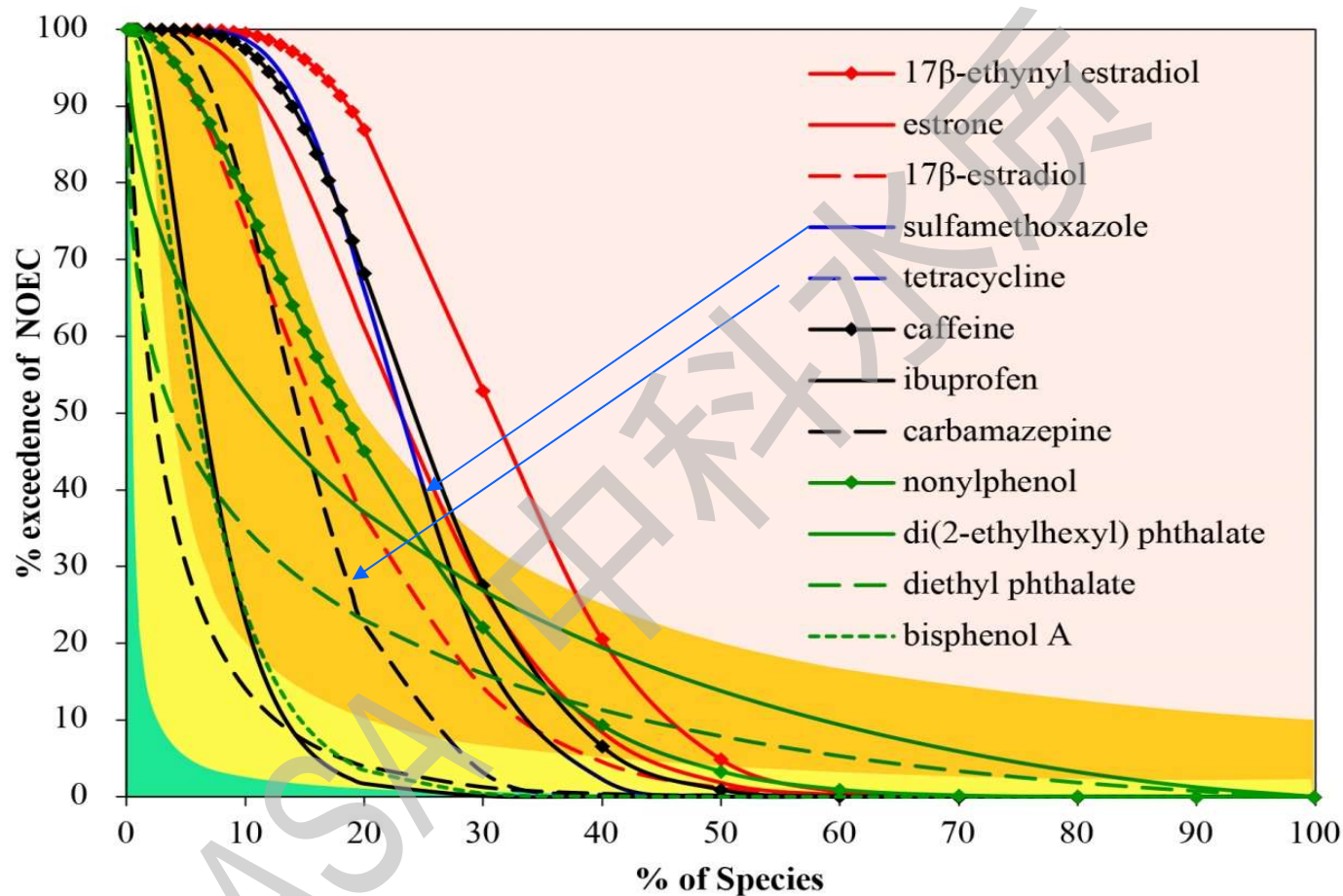


PI(Prioritization Index) = RQ x F(超PNEC频次), 其中RQ = PEC/PNEC和F = n/N

数据来源: 2006~2017年国内学者发表的科学论文和环境监测数据

资料来源: Na Liu et al., Environmental International, 2019

## 中国内陆水体中50种PPCPs生态风险的联合概率分布(JPC)



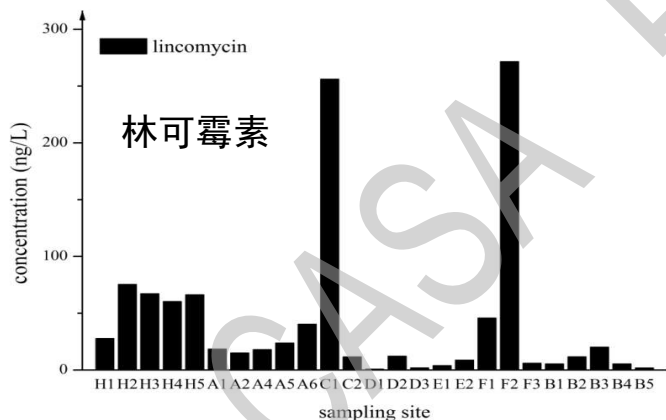
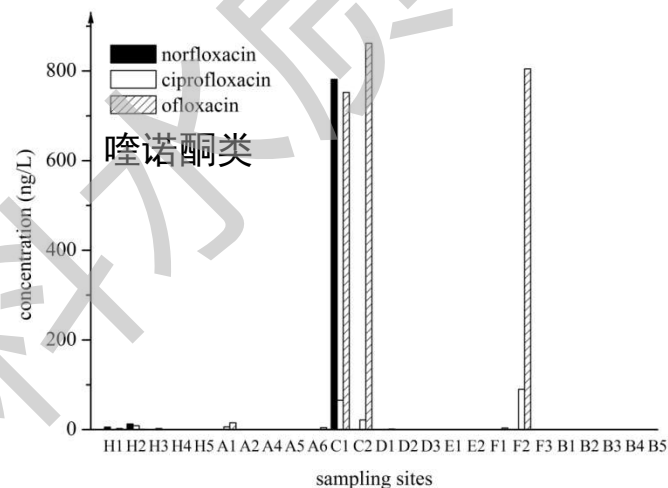
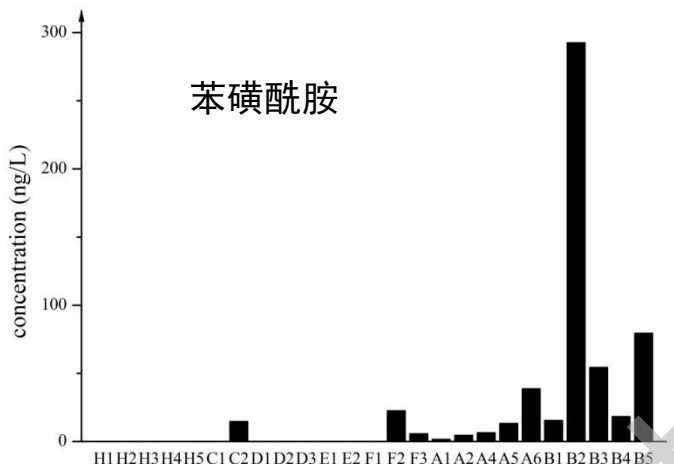
JPC(Joint Probability Curve)根据特定污染物对不同生物物种毒性的概率分布曲线

数据来源：2006~2017年国内学者发表的科学论文和环境监测数据

资料来源：Na Liu et al., Environmental International, 2019



## 重点流域27个国控断面的抗生素类污染物浓度及其健康危害属性 (2014)

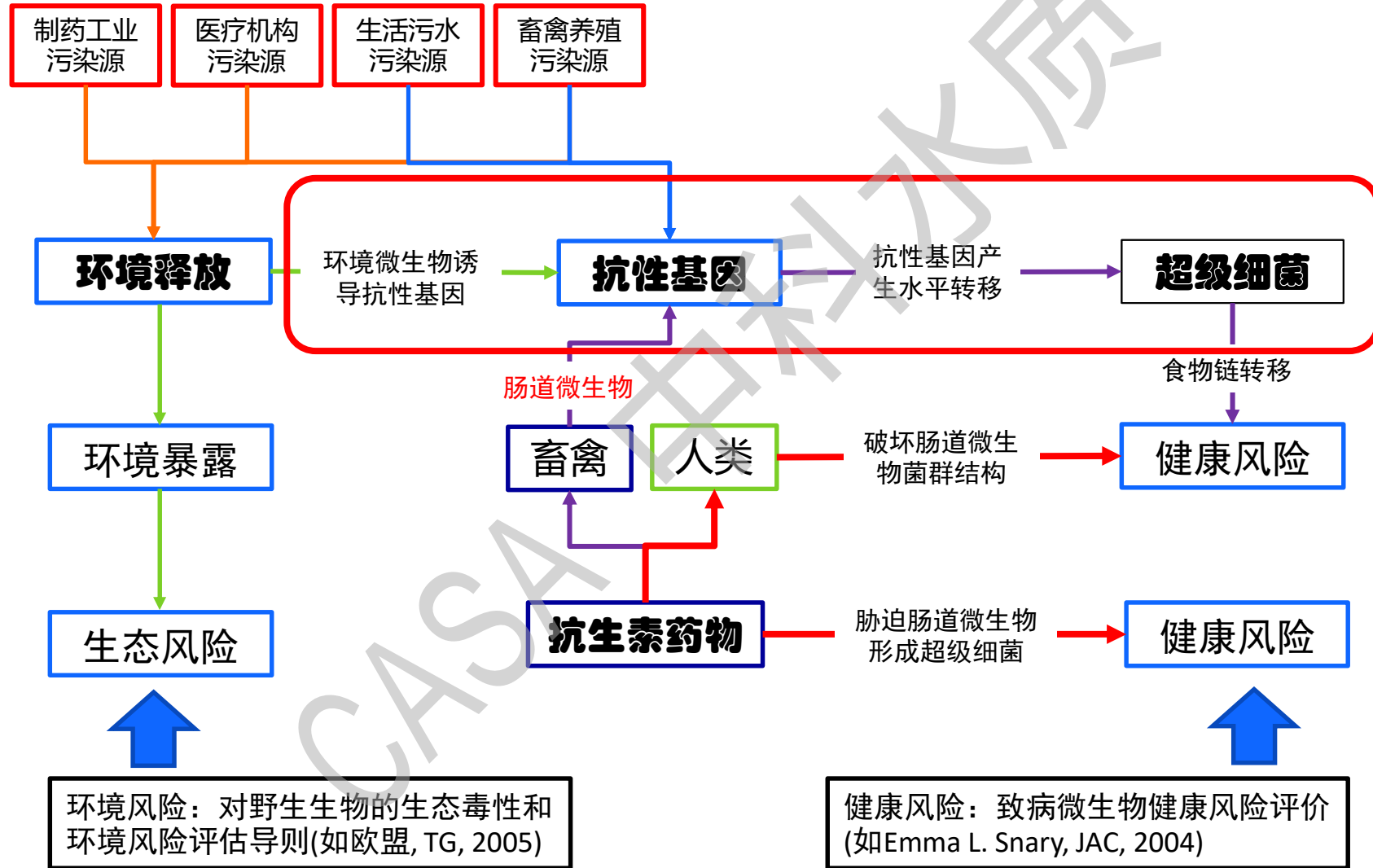


危害属性	检出的抗生素种类
致癌性	磺胺甲恶唑, 磺胺二甲嘧啶, 磺胺二甲氧嘧啶, 氯霉素
致畸性	磺胺二甲嘧啶, 磺胺醋酰, 磺胺间甲氧嘧啶, 磺胺嘧啶, 磺胺脒, 磺胺二甲氧嘧啶, 磺胺甲氧哒嗪, 诺氟沙星, 氧氟沙星, 氯霉素
致突变性	磺胺甲恶唑, 磺胺醋酰, 磺胺, 诺氟沙, 环丙沙星, 洛美沙星, 氧氟沙星, 氟罗沙, 氯霉素
内分泌干扰物	磺胺二甲嘧啶, 磺胺甲恶唑

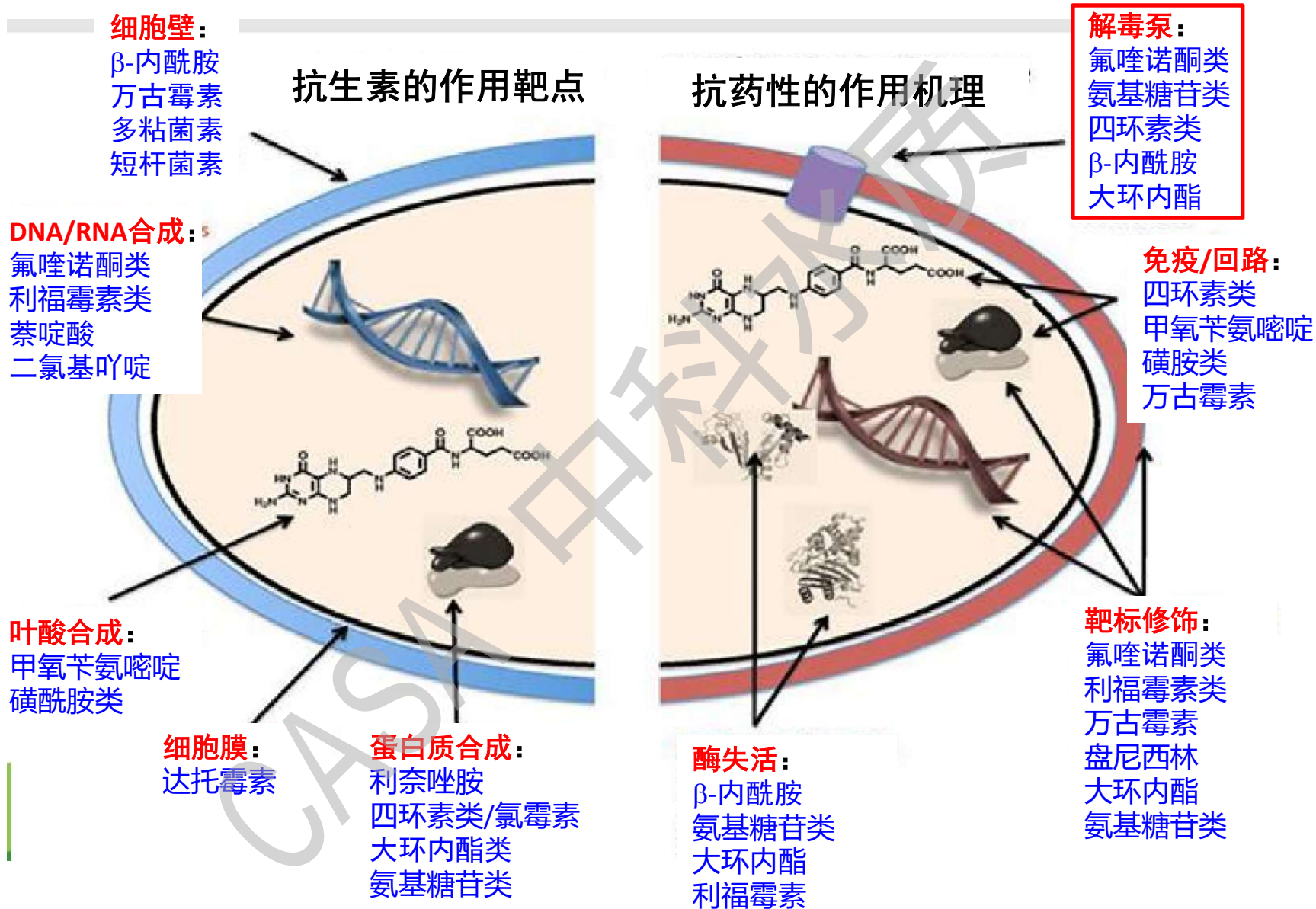
结论：所有抗生素类污染物的健康风险水平均在可接受风险范围之内。

资料来源：王东红等，典型流域水环境风险污染物筛选与分析研究报告。生态中心水生态毒理研究组，2014。

# 抗生素类污染物：健康和生态危害和风险的影响途径分析



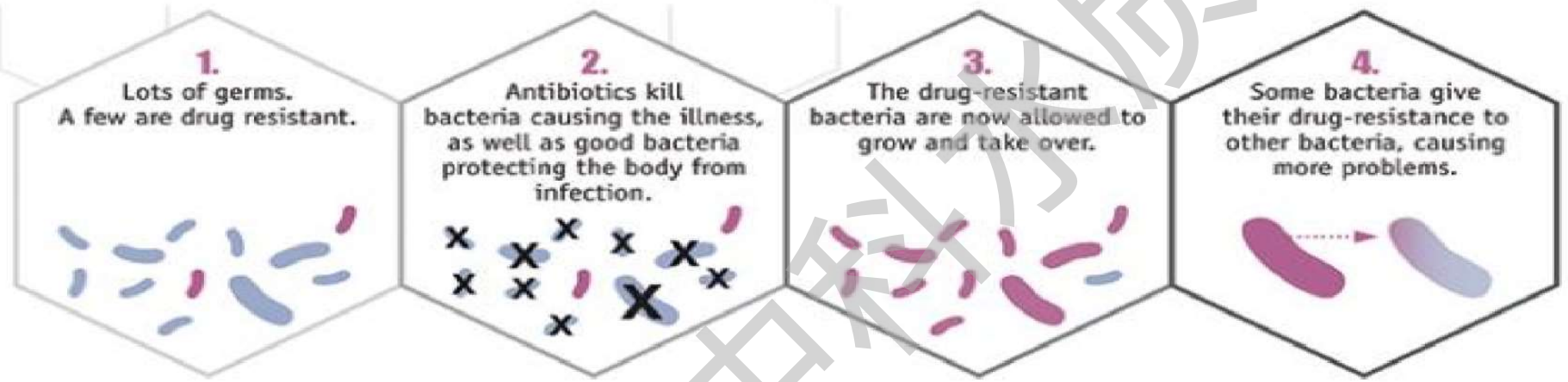
# 抗生素的作用靶点和抗药性的作用机理



根据: I. Karunasagar, FAO, 当解毒泵适应了多个抗生素时, 称之通用解毒泵(Multidrug Efflux System)

# 抗生素抗药性危害健康的主要方式：耐药性导致的菌群失调

## How Antibiotic Resistance Happens

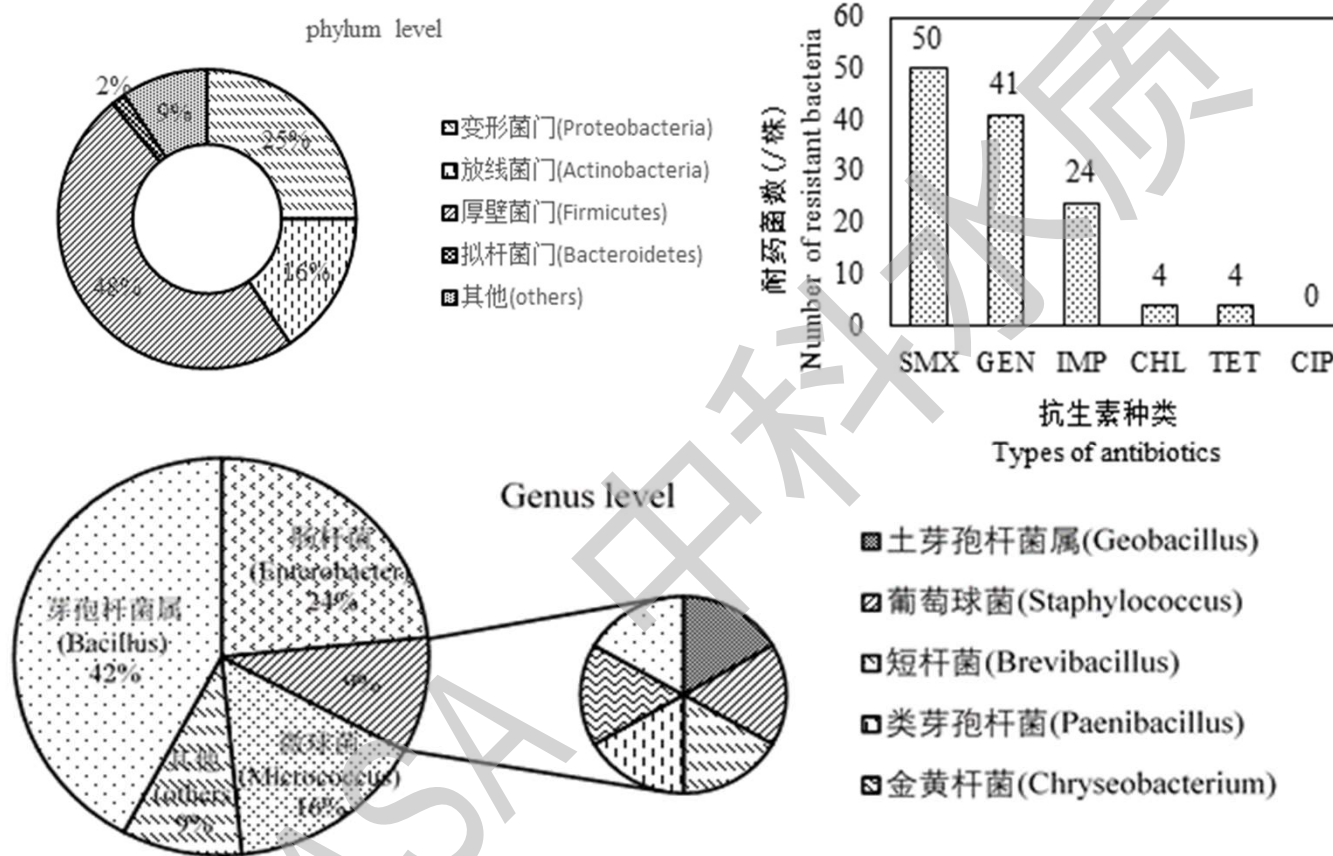


自然状态下的抗性细菌 → 抗生素杀死非抗性细菌 → 抗性细菌成为优势菌群 → 抗药基因的水平转移

	Intrinsic resistance <b>本征抗性</b>	Acquired resistance <b>获得性抗性</b>
<b>Definition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Natural traits</li> <li>Species or genus specific</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A strain that develops resistance to an antimicrobial to which it was previously susceptible</li> <li>Present only in certain strains of a species or genus</li> </ul>
<b>Mechanisms of resistance acquisition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inherent structural or functional characteristics of the bacteria that allow it to tolerate or be insensitive to an antimicrobial substance or class</li> </ul>	<p>Vertical transmission <b>纵向转化</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Spontaneous gene mutation</li> <li>Induced gene mutation</li> </ul> <p>Horizontal gene mutation <b>横向转移/突变</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bacterial transformation</li> <li>Bacterial transduction</li> <li>Bacterial conjugation</li> </ul>

Source: Boerlin and White, 2013

## 证据：机舱空气中环境耐药基因及耐药细菌的污染特征研究






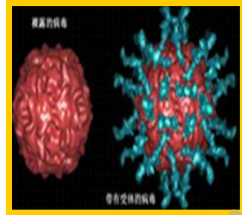

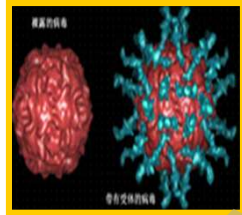
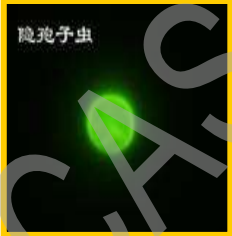
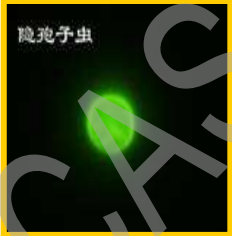
对分离出的64株细菌进行耐药表型检测发现，具有磺胺甲恶唑耐受性的细菌为50株（78.1%），具有庆大霉素耐受性的细菌为41株（64.1%），具有亚胺培南耐受性的细菌为24株（37.5%）。其中61株菌至少含有两重耐药性。（李鹏等，生态毒理学报，2019）



## 美、加娱乐用水水质评价中重点关注的病原体及其相关疾病事件

病原体	疾病关联性	病原体	关联性事件
致病 大肠杆菌	引起肠道疾病，主要包括 O157;H9, O121:H7和O26:NM 占总环境暴露引起疾病事件25%	分支杆菌	引起皮肤和软组织感染， 尚未见娱乐水体疾病暴发 关联性报道
志贺氏菌	引起肠道疾病，占总环境暴露引起 疾病事件22%	气单胞菌	娱乐水体经常有检出，尚 未见娱乐水体疾病暴发关 联性报道
军团菌	引起军团菌病和庞蒂亚克热，尚未 有娱乐水体疾病事件报道	肠道病毒	肠道疾病，主要是儿童腹 泻，占总环境暴露引起疾 病事件13%
绿脓杆菌	引起皮疹，眼耳感染等疾病，尚未 有娱乐水体疾病事件报道	贾第虫	引起贾第虫病，占总环境 暴露引起疾病事件9%
沙门氏菌	在北美水体有检出，怀疑与娱乐水 体疾病事件有关	隐孢子虫	疾病表现形式多样，占总 环境暴露引起疾病事件9%
细螺旋体	来源于动物排泄物，存在天然水体 中爆发的疾病事件报道，应该主要 出现在发展中国家和热带地区	血吸虫	(中国很常见)
金黄酿脓 葡萄球菌	皮肤感染，有报道其与游泳引起的 疾病有关，尚未有疾病关联性证据	阿米巴虫	(中国较常见)

# 饮用水源中重点关注的病原微生物

分类	病原微生物	引发的疾病
  细菌	志贺氏菌	痢疾
	沙门氏菌	肠胃炎
	霍乱弧菌	霍乱
	肠致病性大肠杆菌	多种肠胃疾病
	耶尔森氏菌	肠胃炎
  病毒	肝炎病毒	传染性肝炎
	诺沃克病毒	急性肠胃炎
	轮状病毒	急性肠胃炎
	脊髓灰质炎病毒	急性骨髓灰质炎
	柯萨奇病毒	流感
   原生动物	埃可病毒	流感
	内阿类己属	阿米巴病
	兰氏贾第鞭毛虫	肠胃炎
 寄生虫	隐孢子虫	肠胃炎
	蛔虫	蛔虫病
	绦虫	绦虫病
	线虫属	钩口线虫病
	鞭虫属	鞭虫病

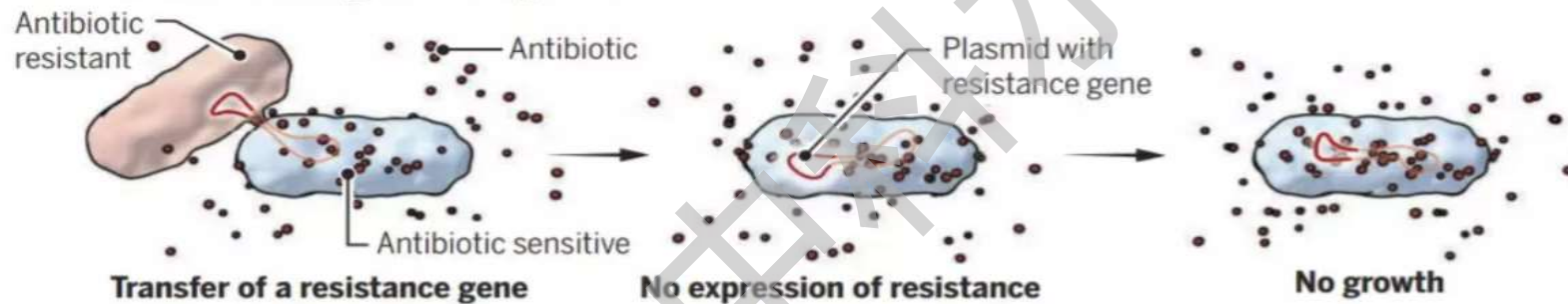
美国、欧洲饮用水主要评价指标：大肠杆菌(E.Coli)、肠球菌(Enterococci)、各种病毒、二虫等

采用荧光标记，人类第一次直接观察到抗性基因的转移过程。将两种大肠杆菌混在一起培养，其中一种能被四环素杀伤，另一种则对四环素有耐药性。结果仅过了3个小时，就有70%的细菌从不耐药变为了耐药。图中解释了携带抗药基因的四环素菌体会携带多重抗药的“通用解毒泵”的质粒水平转移到非抗性细菌时，荧光标记的抗性就会在进入的位置富集，产生几个小亮点，宣告“传功”的开始((Science, 2019; 资料来源: 学术经纬 原创)。

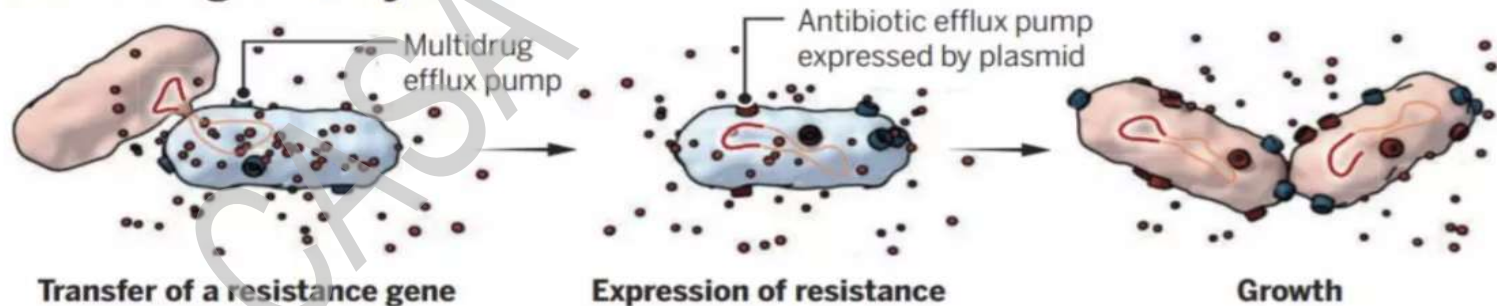
## Antibiotic resistance through a multidrug efflux system

An antibiotic-resistant bacterium can transfer a plasmid with an antibiotic resistance gene to a sensitive bacterium. Most antibiotics inhibit gene expression, but this can be overcome by a multidrug efflux pump.

### Without multidrug efflux system

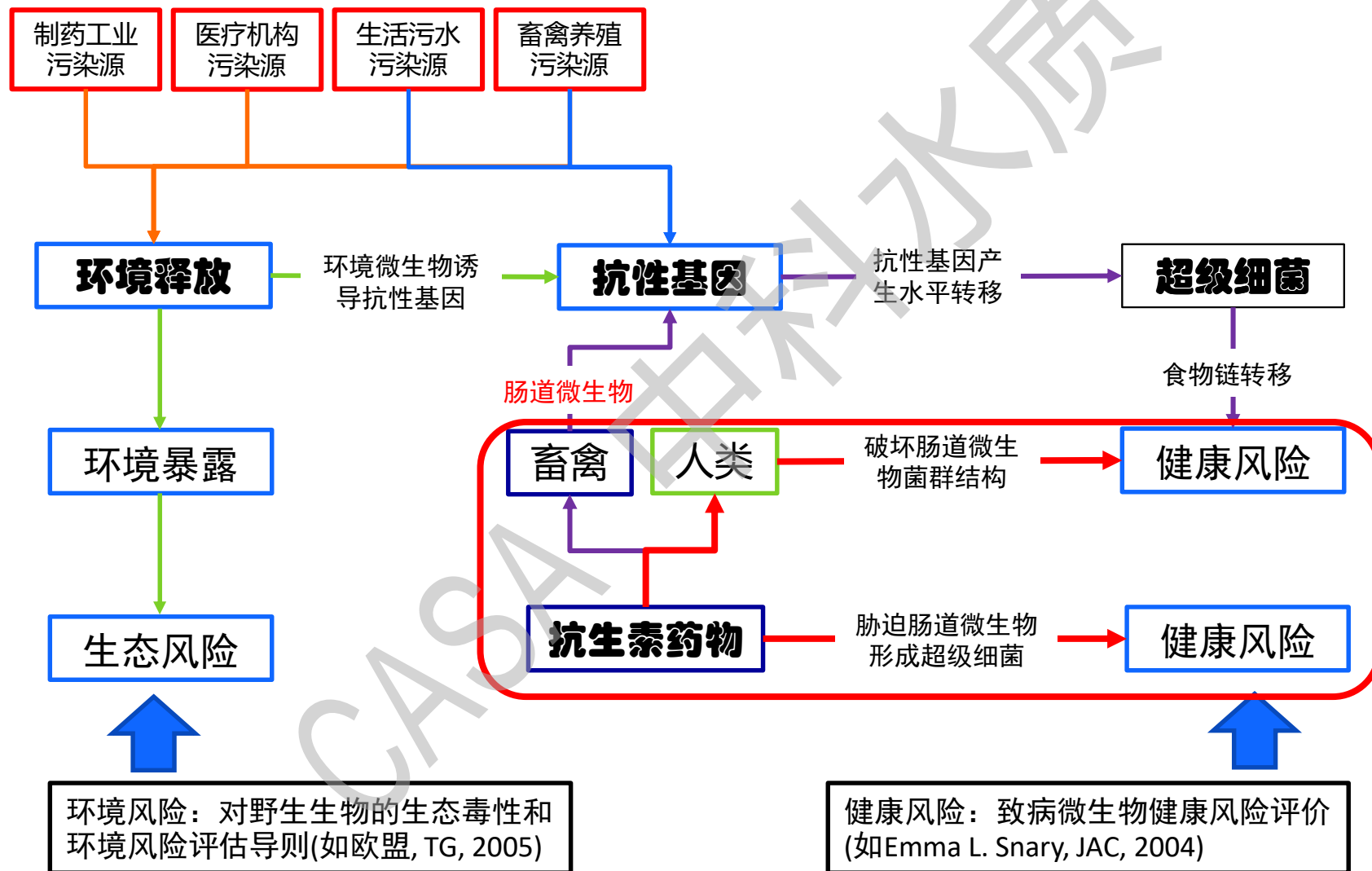


### With multidrug efflux system



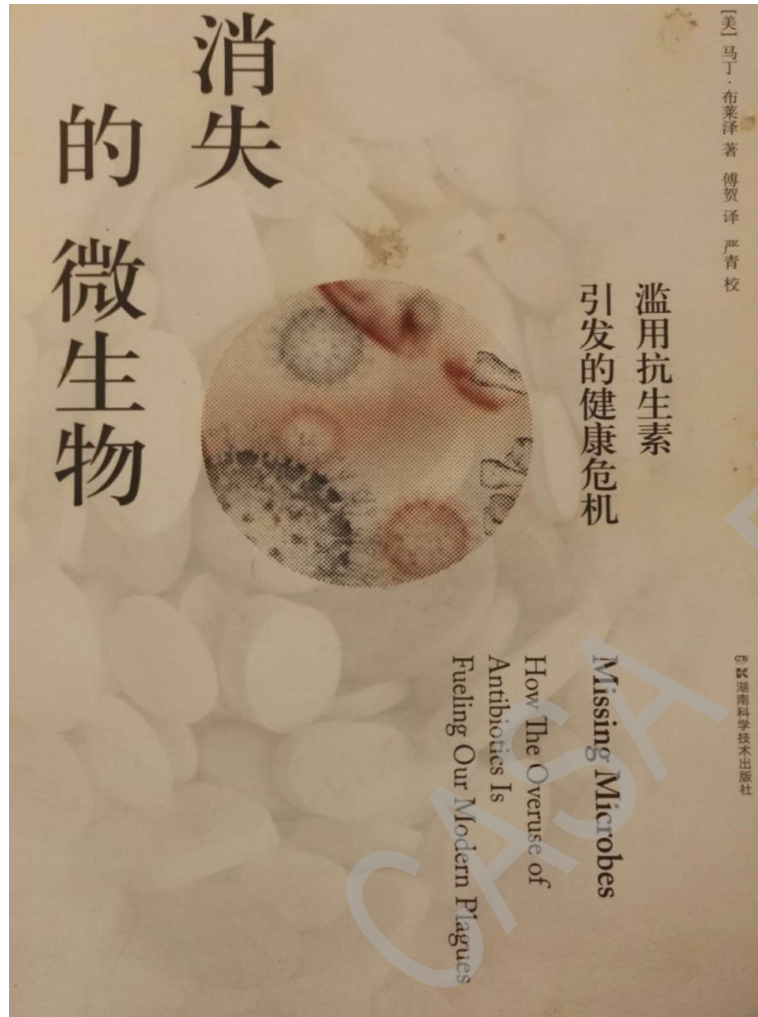
▲ 《科学》杂志为本研究做了专文评述，指出抑制“通用解毒泵”的重要意义（图片来源：参考资料[2]）

# 抗生素类污染物：健康和生态危害和风险的影响途径分析





## 消失的微生物(马丁·布莱泽, 2015)

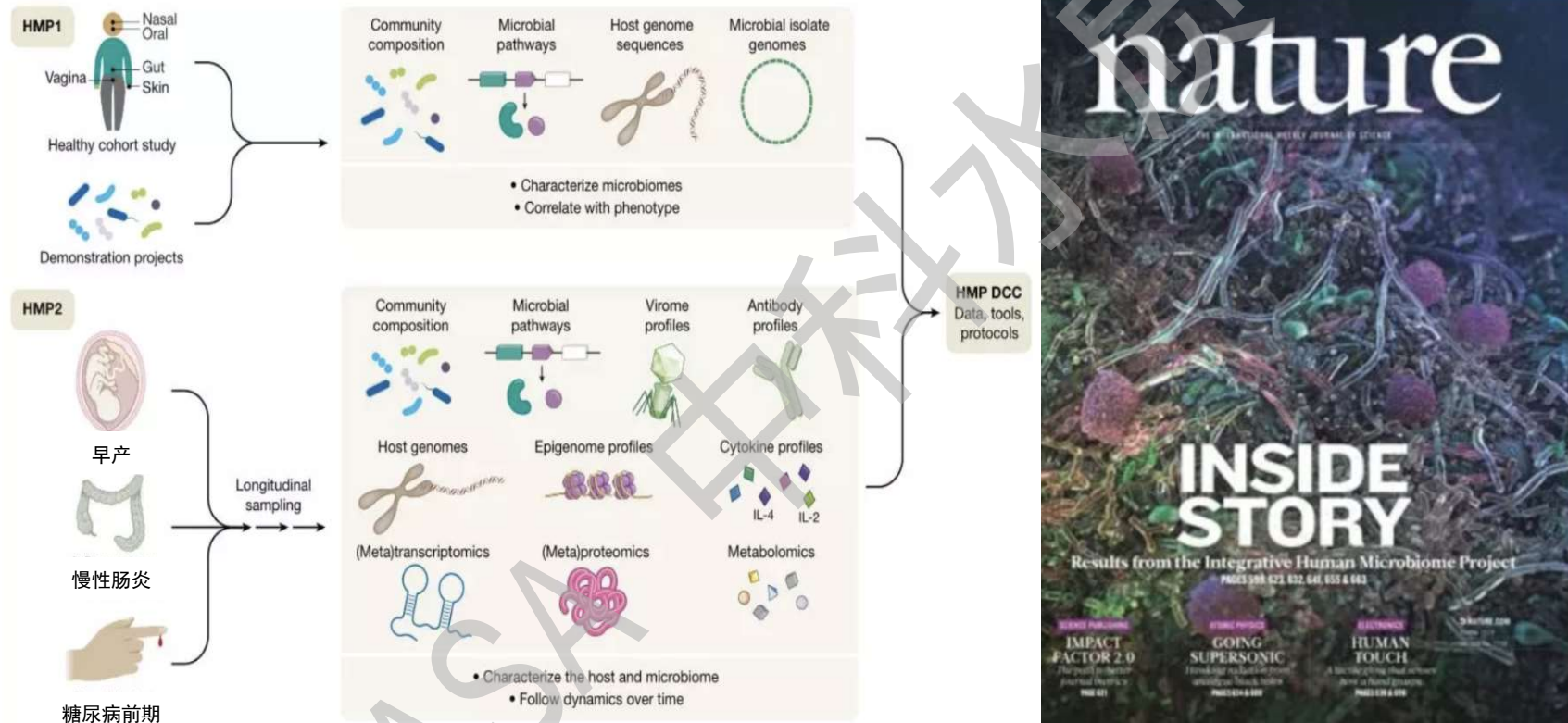


- 与人类共生的微生物在几百万年的进化过程中一直与人类本身同步进化，丰富的微生物多样性随着人类的繁衍代代相传。例如，肠道中的细菌能够合成多种营养素，譬如维生素K；结肠中的细菌能消化纤维素，提供的能量可以占到食物总能量的15%；幽门螺旋杆菌和哮喘、过敏、花粉症之间表现出负相关等；
- 滥用抗生素及破腹产已经伤害了与人类协同演化了数十万年之久的“微生物朋友”，扰乱了人体内微生物的稳态。例如，最近一项研究发现157位美国人身上只有少数几种门类的微生物，而12位印第安人身上的微生物却有100多种，而且大多是美国人体内都没有的独特物种；
- 与此同时，糖尿病、肥胖等疾病却急剧增加。而且这种趋势在发达国家和发展中国家是几乎无差别。流行病学调查揭示出抗生素与多种疾病之间存在关联关系，如消化道疾病、抑郁症、肥胖综合症、免疫系统疾病等；
- 滥用抗生素的另外一个重要问题是导致抗性细菌的泛滥，近几十年里，青霉素、大环内酯类药物、四环素类药物、氟喹诺酮类药物以及硝基咪唑类药物的耐受性菌株都在增加。



# 人类微生物组研究计划(NIH, 2007~)

微生物群落组成 → 微生物过程通路 → 宿主基因组测序 → 宿主微生物全基因组



HMP第一阶段(2007~2013): 与人类共生的数千种微生物(细菌、病毒、真菌)群体会与人体各部位的疾病产生联系,并且对人类生存有极大的积极意义;

HMP第二阶段(2013~): 整合计划(iHMP)旨在建立微生物研究数据库,探索微生物与**三种疾病**之间的深层机制;

**最新进展(例): 发现胰岛素抵抗的人群对呼吸道病毒的反应能力会显著下降,更容易产生慢性炎症,体内菌种发生变化,布劳特氏菌上升。**

# 关于我国首个治疗阿兹海默病新药GV-971作用机理的讨论(2019)

## Cell Research

Article | Open Access | Published: 06 September 2019

Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression

Xinyi Wang, Guangqiang Sun, Teng Feng, Jing Zhang, Xun Huang, Tao Wang, Zuoquan Xie, Xingkun Chu, Jun Yang, Huan Wang, Shuaishuai Chang, Yanxue Gong, Lingfei Ruan, Guanqun Zhang, Siyuan Yan, Wen Lian, Chen Du, Dabing Yang, Qingli Zhang, Feifei Lin, Jia Liu, Haiyan Zhang, Changrong Ge, Shifu Xiao, Jian Ding & Meiyu Geng - Show fewer authors

耿美玉团队今年9月份发表的Cell Research论文。这篇Cell Research论文，正是GV-971(机理讨论)的关键性论文。论文认为：新型阿尔兹海默症治疗药物GV-971通过**重塑肠道菌群平衡、降低外周相关代谢产物苯丙氨酸/异亮氨酸的积累，减轻脑内神经炎症，进而改善认知障碍，达到治疗阿尔兹海默症的效果。**

\* 本ppt只是微信朋友圈中的部分专家的观点，摘要的目的只是表示科学证据的重要性。



赵立平 菌群平衡 天下健康

17

图4a和b是GV-971在AD模型小鼠中改变菌群的数据。a图表示模型鼠用了GV-971以后菌群的整体结构与对照组有了显著区别。b图表示的是在两组之间有显著差异的细菌。寡糖可以被某些细菌作为能量利用，释放短链脂肪酸作为副产物。短链脂肪酸有抗炎的作用。短链脂肪酸也可以降低肠道的pH，并有抑菌作用，可以降低很多病原菌例如革兰氏阴性条件致病菌的水平，从而进一步降低炎症。不过b图的结果有些奇怪。GV-971作为寡糖，反而促进了典型的条件致病菌例如脱硫弧菌科细菌的生长。另外，在用GV-971以后降低的细菌里，反而有典型的短链脂肪酸产生菌，例如Roseburia。用更通俗的语言说：GV-971促进了能够引发炎症的条件致病菌的生长，减少了能够抗炎的短链脂肪酸产生菌的生长。这样的菌群变化不能支持通过改变菌群来降低炎症的结论。脱硫弧菌科的细菌是革兰氏阴性条件致病菌，除了能够产生内毒素引发炎症，也可以产生硫化氢，具有破坏肠屏障功能和引起DNA突变从而致癌的活性。这种细菌显著增加，需要引起重视。

\* 2019年11月14日，由百济神州的科学家团队自主研发的抗癌新药泽布替尼(BGB-3111)成为了获得FDA批准上市第一个中国自主研发的抗癌药。这应该是首个本土研发的新药。



感谢聆听，支持指手画脚，欢迎合作