

文章编号:1672-058X(2014)11-0084-05

重庆主城区 PhACs 消耗的质量估算*

訾成方¹, 高旭^{1,2}, 黄磊³, 甘秀梅¹, 张怡昕¹

(1.重庆大学 三峡库区生态环境教育部重点实验室,重庆 400045; 2.重庆水务集团股份有限公司,重庆 400015; 3.西南大学 资源环境学院,重庆,400716)

摘要:运用固相萃取(SPE),高效液相色谱/串联质谱法(HPLC-MS/MS)技术检测了西南地区最大污水处理厂,重庆市鸡冠石污水厂进水中磺胺类、大环内脂类、喹诺酮类抗生素、止痛消炎类、抗癫痫类等 8 类 21 种 PhACs(医药活性物质)的含量水平;采用污水厂进水中 PhACs,并考虑人体内药物代谢动力学,以推算重庆地区的药物消耗量;推算出的氧氟沙星用量与实际用量能较好地吻合(相似度 72.5%),但是 PhACs 的反推算用量需要更进一步地核实;通常所选抗生素的进水质量负荷和推算得出的人均消耗水平与发达国家报道的水平相当或者略高,但是其他类型的目标 PhACs 却相反。

关键词:PhACs;污水;药物消耗反推算

中图分类号:x123

文献标志码:A

近些年来,水环境中的医药活性化合物(pharmaceutically active compounds,PhACs)的污染问题已成为环境科学界关注的新兴热点课题。由于在人类生产与生活中的大量应用,相当数量的 PhACs 及其具有生物活性的代谢产物被排放到环境中^[1-3]。然而环境中 PhACs 的含量水平取决于人类的消费量。Scheurer 等(2009)报道了德国地表水中存在被广泛使用的二甲双胍,并且推断出其在水环境中高浓度与药品的消费数据相吻合^[4]。Ter Laak 等(2010)指出利用药物销售数据预测其在水环境中浓度的潜在的可能性^[5]。Kasprzyk-Hordern 等(2009)基于药物在污水进水浓度估算了当地社区该药物的用量^[6]。Besse 等(2008)通过使用药物消费数据计算出了预测环境浓度(predicted environmental concentrations),发现预测环境浓度与当地实地测量浓度一致^[7]。Rowney 等(2009)通过细胞毒性药物的消费数据预测出其在泰晤士河流域水环境中的浓度^[8]。综上所述得出结论:PhACs 消费量同污水进水之间有着很好的线性关系,因此可以通过考虑人类体内药物(代谢)动力学,使用污水进水中药物的浓度反推算出药物的使用量。

迄今为止,国内只有北京,珠三角地区存在少量的关于污水厂中抗生素的存在和行为的研究报道^[9-13],而学者们研究的抗生素水平随着地域不同差异又很大。在过去的 20 年,坐落于中国西南的重庆市拥有大约 900 多万居民,并且是世界上经济增长最快,城市化程度最高的地区之一。地区每年在医院消费的药物价值高达 13.6 亿人民币。故对重庆地区水环境中 PhACs 进行研究(该地区可能比其他地区的浓度更高)。并以重庆主城区最大的污水厂鸡冠石污水厂为调查对象,因它承担着主城大部分污水处理量。

收稿日期:2014-03-10;修回日期:2014-05-19.

* 基金项目:国家科技支撑计划课题(2012BAJ25B09);重庆市科委项目(2012jjA0775).

作者简介:訾成方(1988-),男,湖北潜江人,硕士研究生,从事水污染控制理论与技术研究.

1 材料和方法

1.1 药品和试剂

研究采用 8 类 21 种 PhACs,分别是:磺胺类抗生素(SAs)、大环内脂类抗生素(MAs)、喹诺酮类抗生素(QAs)、抗癫痫类药、降胆固醇的他汀类药物、脂类调节药、镇痛药、降高血压类药。21 种目标 PhACs 分别是布洛芬(IBP)、双氯芬酸(DCF)、降固醇酸(CA)、苯扎贝特(BZB)、辛伐他汀(SVT)、阿托伐他汀(ATT),卡马西平(CBZ)、红霉素(ERY)、罗红霉素(ROX)、阿奇霉素(AZM)、氨氯地平(ALP)、莫西沙星(MOX)、对乙酰氨基酚(ACM)、吉非罗奇(GFB)、美托洛尔(MTP)、磺胺甲恶唑(SMZ)、磺胺嘧啶(SDZ)、磺胺甲嘧啶(SMI)、甲氧苄氨嘧啶(TMP)、氧氟沙星(OFX)、诺氟沙星(NOR)。选这些药物是因为它们在重庆的消费量比较大,在污水中容易被检测。内标物标准品西玛通(simatone, SMT)、10. 11-二氢酰胺咪嗪(dihydrocarbamazepine, DCBZ)、咖啡因-¹³C(CF-¹³C)、2-甲-4-氯丙酸-D3(mecoprop-D³)分别购自美国 Accustandard, 美国 Sigma-Aldrich, 加拿大 C/D/N Isotopes (Quebec, Canada)与德国 Dr. Ehrenstorfer 公司。甲醇、甲酸、醋酸铵均为色谱纯(Merck 公司)。采用购自 Waters (Milford, MA, USA)的 Oasis HLB(6 cc, 200 mg)固相萃取小柱,1 μm 玻璃纤维滤纸与 0.45 μm 尼龙滤膜分别购自 Whatman 和 Millipore 公司,水为超纯水(Milli-Q 超纯水系统,美国 Millipore 公司)。

1.2 采样

水样采集于重庆最大污水厂鸡冠石污水厂格栅后污水进水,共采样 4 次。使用不锈钢提取水样,取水样前桶依次用甲醇、去离子水以及采样点水润洗 3 次,每次取 2 个平行样。水样保存于 500 mL 棕色取样瓶中,并用浓盐酸调 pH 至 2.5 左右,水样中加入少量叠氮化钠(0.5 g/L)防止 PhACs 发生生物降解。水样取回来后,依次经 1 μm 玻璃滤膜,0.45 μm 尼龙滤膜过滤,经过滤后的水样保存于 4 °C,并于 24 h 内进行分析。

1.3 样品的处理及分析

取 500 mL 水样,加入 20 ng 混合内标物和 0.2 g Na₂EDTA,然后使用美国 Waters Corp. Milford 公司的 Oasis HLB(6 cc, 200 mg)固相萃取柱进行富集萃取。在萃取前,使用 6 mL 的甲醇、6 mL 的超纯水以及 10 mmol/L 的 Na₂EDTA(pH=2.5~3.0)缓冲液进行活化处理。水样以 1~2 mL/min 的流速通过固相萃取小柱,富集完后使用 10 mL 超纯水清洗小柱,并在真空下抽干 20 min,最后用 5 mL 甲醇洗脱。将富集后的样品存储于 10 mL 的棕色玻璃瓶中,在 35 °C 条件下用 N₂ 吹脱至 10 μL,最后用初始比例流动相定容至 1 mL,经 0.2 μm 针头过滤器过滤后,进行液相色谱串联质谱 HPLC-MS/MS(API4000, Applied Biosystems, USA)分析。

2 结果与讨论

研究中,鸡冠石污水厂被认为代表重庆的总体情况,因为其处理整个地区 50% 以上污水。通过下列公式经污水进水反推算 PhACs 用量:

$$M = \frac{C \times Q \times 10^{-9} \times 365.25}{(1 - R_{\text{处置}}) \times (R_{\text{吸收}} \times R_{\text{排泄}} + 1 - R_{\text{吸收}})} \times \frac{P_T}{P_S} \quad (1)$$

M 表示目标 PhACs 反推算出的用量(kg/year), C 表示污水厂进水的 PhACs 浓度(ng/L), Q 表示污水厂每天的处理污水的流量(m³/d), $R_{\text{排泄}}$ 表示药物的排泄率, $R_{\text{处置}}$ 表示药物的废弃率(即处置率), $R_{\text{吸收}}$ 表示药物的吸收率, P_S 表示污水厂的服务人口, P_T 表示重庆市区总人口。

在缺乏相关 PhACs 资料的情况下, $R_{\text{排泄}}$ 、 $R_{\text{吸收}}$ 分别被设定为 50% 和 100%,依据其他学者的研究 $R_{\text{处置}}$ 在发展中国家通常设置为 0.2^[14]。反推算模型假定所有 PhACs 均匀的通过管网,在他们到达污水厂被取样前不存在吸附和转换,以便不低估实际的 PhACs 消费。

鸡冠石污水厂进水中 21 种目标 PhACs 浓度见表 1,依据公式可以计算出重庆地区 PhACs 的消费量见表 2。

表 1 标准差和浓度范围*

药物名称	浓度的标准差	浓度范围	药物名称	浓度的标准差	浓度范围
SDZ	229.9 ± 22.5	202.8~257.8	DCF	6.01 ± 0.2	5.61~6.34
SM1	150.2 ± 20.1	129~174.4	ACM	7 111.7 ± 322.9	6 813.5~7 515.6
SMZ	2 935.4 ± 327.61	2 460.4~3180	BZB	125 ± 18.76	98.75~140.13
TMP	77.37 ± 22.72	51.9~98.8	CA	27.5 ± 13.9	17.5~47.9
OFX	345.9 ± 59.4	276.7~401.5	GFB	14.5 ± 2.5	12.7~18.2
NOR	203.0 ± 16.1	186.3~225.1	MTP	50.2 ± 5.3	43.18~54.1
MOX	19.9 ± 7.4	<MQL~27.6	ALP	< MQL	< MQL
ERY	254.24 ± 15.36	238.6~275.4	ATT	1.5 ± 0.5	1.0~1.9
ROX	404.0 ± 34.2	359.7~434.6	SVT	117.5 ± 16.0	101.4~133.7
AZM	362.5 ± 21.7	330.27~376.5	CBZ	14.5 ± 5.2	9.8~20.1
IBP	268.0 ± 25.39	243.8~296.5			

* MQL 表示最小可定量水平

反推算模型得出的重庆地区 OFX 的消费量是 0.416 t/y, 2012 报道的消费量 0.574 t, 吻合率达 72.5%。因此, 应该有其他因素影响了估算, 从而低估了实际值, 导致估算值与实际值吻合率低于 100%。此外, 由于各种原因并不是所有销售出去的 PhACs 都被消费者所消费, 如在发展中国家大概 20% 的 PhACs 销售量被以垃圾的形式废弃^[15]。同时, 也可能由于环境损失因素造成估算消费量和实际消费量之间的差异, 因为假设 PhACs 通过管网运输到污水厂被取样前不存在吸附和转换。在重庆地区没有确切的数据说明这些零碎的没有使用的药品的具体数量。在目前情况, 由于缺乏消费数据, 对于其他的 PhACs 很难核实它们的正确消费量。当具备足够的信息时, 反推算消费量需要进一步核实。但是, OFX 的较好的吻合率说明运用反推算模型估算其他没有药物消费数据地区的药物消费的可行性。

为了进一步验证模型的准确性, 利用上海食品药品监督管理局提供的处方量信息, 可以计算出重庆主城区 AZM 和 OFX 的消费数据。2012 年重庆主城区医院销售出去的 OFX 和 AZM 分别是 294、179 kg, 而根据式(1)计算出的消费数量为 416、525 kg。对于反推算数据和医院处方量之间的差异, 主要原因是: 存在其他的用药来源, 如药房、药店; 私人诊所; 兽用消费量。

表 2 药物动力学和相应的反推算消费数据**

PhACs	进水浓度 /ng · L ⁻¹	药物动力学/%		估算的 PhACs 消费量/t · y ⁻¹	PhACs	进水浓度 /ng · L ⁻¹	药物动力学/%		估算的 PhACs 消费量/t · y ⁻¹
		R _{吸收}	R _{排泄}				R _{吸收}	R _{排泄}	
SDZ	229.9	n.a.	n.a.	0.443	IBP	268.03	85	30	0.638
SM1	150.23	n.a.	n.a.	0.426	DCF	4.24	55	16	0.008
SMZ	2935.37	70	20	6.432	ACM	7111.72	95	6	64.08
TMP	77.37	95	45	0.156	BZB	125	100	51	0.236
OFX	345.9	99	80	0.416	CA	27.52	100	1	2.653
NOR	202.98	40	60	0.233	GFB	14.5	n.a.	76	0.018
MOX	19.88	90	45	0.038	MTP	50.18	n.a.	11	0.44
ERY	254.24	45	25	0.37	ATT	1.48	70	1	0.005
ROX	403.96	50	66	0.469	SVT	117.53	70	1	0.369
AZM	362.45	38	12	0.525	CBZ	14.5	90	3	0.11

** n.a 表示 not available, 在缺乏相关 PhACs 资料的情况下, R_{吸收}, R_{排泄} 分别被设定为 100% 和 50%

为了与世界其他地方的 PhACs 消费进行对比, 将所有反推算用量和先前其他文献报道的其他地区药物消费量都被转化成 g/a/人 ($L=M/P_T$), 通过对比本地的消费数据与计算发达国家可利用数据发现了两者间不同的消费模式。如表 3 所示, 所有抗生素的用量水平要比澳大利亚高出 1~3 个数量级^[16]。总体而言, 本地区得到的人均抗生素消费量通常与发达国家相当或更高, 然而除抗生素外其他类型 PhACs 却与之相反 (除了 CA)。研究的 OFX, NOR, ERY, ROX 的人均年消费量低于香港地区的报道数据, 而 SMZ (1.187g/a/人) 却高于香港地区的 0.186 g/a/人^[17]。

由于研究中使用来自一个污水处理厂的抓斗取样数据估计中国重庆的整体医药消费, 结果需要谨慎使

用,应该被看作是一个试验性研究,旨在提供初步的消费数据,并应通过长期的监测工作得到改善。然而,应该指出的是,基于污水厂进水浓度的反推算法可以提供多种药物源的广覆盖消费信息,并且可以作为一个改善现行法令的参考。

表 3 目标 PhACs 全球人均年消费量的比较***

地区 (g/a/人)	SDZ	SM1	SMZ	TMP	OFX	NOR	MOX	ERY	ROX	AZM	IBP	DCF	ACM	BZB	CA	GFB	MTP	ATT	SVT	CBZ
Chongqing in this study	0.082	0.079	1.187	0.029	0.077	0.043	0.007	0.068	0.087	0.097	0.118	0.001	11.823	0.044	0.489	0.003	0.081	0.001	0.068	0.020
Spain			0.231	0.002	0.116	0.092		0.039	0.001	0.104	4.647	0.370	31.054	0.133	0.007			0.138	0.287	0.438
Netherlands												0.440					1.630			0.330
Hong Kong			0.186	0.031	0.191	0.281		1.888	0.228											
Australia			0.004	0.002	0.002			0.019	0.002											
Sweden			0.104	0.104	0.157	0.014														
Switzerland			0.349	0.070				0.030	0.020											
Germany			0.065	0.015				0.009		0.304	0.095		0.048				0.079			0.101
Switzerland			0.315	0.071				0.020		3.078	0.934		0.216				0.522			0.858
France			0.299	0.352				0.071		0.997	0.387		0.060				0.215			0.570
Austria			0.120					0.048		0.837	0.768		0.559							0.792
Finland								0.077		11.610	0.154		0.115							1.019
France			0.383					0.159		2.841	0.255		0.590							0.602
Germany			0.571					0.075		1.553	0.595		0.316				0.631			0.947
Poland			0.829					0.053		1.518	0.541		0.021							1.072
Sweden			0.160					0.002		7.864	0.376		0.067							0.820
Spain			0.294					0.188	0.009	6.391	0.748		0.093				0.053			0.463
Switzerland			0.352					0.020		2.153	0.533		0.216							0.557

*** 同一地区多次出现是因为该国家不同学者报道的数据不同 3 结论

3 结 论

所研究的抗生素平均进水质量负荷和反推算人均年消费量与发达国家报道的数据相当或者更高,然而其他类型的 PhACs 却相反。考虑到 PhACs 在人体内的药物代谢动力学,通过分析污水厂进水中 PhACs 的残留可以运用反推算法计算药物的使用量。反推算模型可以提供大量消费信息,如果有必要可以为相关部门改善目前的法定监管提供参考。但是当时机成熟,所研究的反推算模型需要进一步核实和完善,以便跟实际数据更吻合。

参考文献:

- [1] HIRSCH R, TERNES Th A, HABERER K. Determination of antibiotics in different water compartments via liquid chromatography - electrospray tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography A*, 1998, 815(2):213-223
- [2] HIRSCH R, TERNES Th, HABERER K. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment [J]. *Science of the Total Environment*, 1999, 225(1): 109-118
- [3] KOLPIN D W, FURLONG Ed T, MEYER M T, etc. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in us streams, 1999-2000: A national reconnaissance [J]. *Environmental science & technology*, 2002, 36(6):1202-1211
- [4] SCHEURER M, SACHER F, BRAUCH H-J. Occurrence of the antidiabetic drug metformin in sewage and surface waters in germany [J]. *Journal of environmental monitoring*, 2009, 11(9):1608-1613
- [5] LAAK Th L, MONIQUE A, HOUTMAN C J, etc. Relating environmental concentrations of pharmaceuticals to consumption: A mass balance approach for the river rhine [J]. *Environment international*, 2010, 36(5):403-409
- [6] KASPRZYK-H B, DINSDALE R M, GUWY A J. Illicit drugs and pharmaceuticals in the environment - forensic applications of environmental data. Part 1: Estimation of the usage of drugs in local communities [J]. *Environmental Pollution*, 2009, 157(6): 1773-1777
- [7] BESSE J P, KAUSCH B C, GARRIC J. Exposure assessment of pharmaceuticals and their metabolites in the aquatic environment:

- Application to the french situation and preliminary prioritization [J]. *Human and Ecological Risk Assessment*, 2008, 14(4): 665-695
- [8] ROWNEY N C, JOHNSON A C, WILLIAMS R J. Cytotoxic drugs in drinking water: A prediction and risk assessment exercise for the thames catchment in the united kingdom [J]. *Environmental toxicology and chemistry*, 2009, 28(12):2733-2743
- [9] XU W, ZHANG G, LI X, etc. Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in the pearl river delta (prd), south china [J]. *Water Research*, 2007, 41(19):4526-4534
- [10] GULKOWSKA A L. Removal of antibiotics from wastewater by sewage treatment facilities in hong kong and shenzhen, china [J]. *Water research*, 2008, 42(1):395-403
- [11] SUI Q, HUANG J, DENG S. Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and deet in wastewater treatment plants of beijing, china [J]. *Water research*, 2010, 44(2):417-426
- [12] GAO L, SHI Y, LI W. Occurrence of antibiotics in eight sewage treatment plants in beijing, china [J]. *Chemosphere*, 2012, 86(6):665-671
- [13] ZHOU L, YING G. Occurrence and fate of eleven classes of antibiotics in two typical wastewater treatment plants in south china [J]. *Science of the Total Environment*, 2013, 45(2):365-376
- [14] ZHANG Y. Prediction of carbamazepine in sewage treatment plant effluents and its implications for control strategies of pharmaceutical aquatic contamination [J]. *Chemosphere*, 2010, 80(11):1345-1352
- [15] RUHOY I S, DAUGHTON C G. Beyond the medicine cabinet: An analysis of where and why medications accumulate [J]. *Environment international*, 2008, 34(8):1157-1169
- [16] 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
- [17] LEUNG H W, MINH T B. Distribution, fate and risk assessment of antibiotics in sewage treatment plants in hong kong, south china [J]. *Environment international*, 2012, 42(8):1-9

Quality Estimation for the Consumption of Pharmaceutically Active Compounds (PhACs) in Main Districts of Chongqing

ZI Cheng-fang¹, GAO Xu^{1,2}, HUANG Lei³,
GAN Xiu-mei¹, ZHANG Yi-xin¹

(1. Key Laboratory of Ecological Environment Research in Three Gorges Area of Education Ministry of China, Chongqing University, Chongqing 400045, China; 2. Chongqing Water Supply Group Co., Ltd, Chongqing 400015, China; 3. School of Resources and Environment, Southwest University, Chongqing 400716, China)

Abstract: The contents of 21 kinds of PhACs in 8 classes drugs such as sulfanilamide type, macrolide type, carbostyryl type, anti-pain and anti-inflammation type, anti-epileptic type and so on in the influent water of Chongqing Jiguanshi Waste Water Treatment Plant, the biggest waste water treatment plant in southwest area of China, were technically detected by solid-phase extraction method, high performance liquid chromatography and tandem mass spectrum. The consumption quantity of these drugs in Chongqing is calculated by taking the advantage of the amount of PhACs in the influent water of this Plant and by considering pharmacokinetics in human body, for example, the usage of Ofloxacin is well consistent with the practical usage (similarity degree 72.5 percent), however, the reverse-calculation usage of PhACs needs to be further confirmed. Usually, the influent water mass load of the selected antibiotics is similar to or a little higher than the reported per capita consumption level in developed countries but the target PhACS of other types are on the contrary of this result.

Key words: PhACs; waste water; reverse-calculation of drug consumption