

兽药抗生素在土壤环境中的行为

张劲强^{1,2,3} 董元华^{1,2,3*} 安 琼^{1,2} 刘新程^{1,2,3}

(1 中国科学院南京土壤研究所 南京 210008; 2 中国科学院南京土壤研究所-香港浸会大学土壤与
环境联合开放实验室 南京 210008; 3 中国科学院研究生院 北京 100049)

摘 要 兽药抗生素的环境暴露问题逐渐受到人们的极大关注。但是,以往的少数相关研究仅仅报道了某些兽药抗生素在水体环境和底泥中的存在,其中涉及土壤体系的则更少。同时,对兽药抗生素在土壤中的暴露途径和迁移、转化等了解较少。某些兽药抗生素如土霉素等,在环境中的持久性较强,对生物和环境可能存在着潜在的威胁。本文回顾了某些兽药抗生素在土壤体系(包括底泥)中的环境行为。

关键词 兽药; 抗生素; 土壤; 环境行为

中图分类号 X131.3; S859.79⁺⁶

目前,国际上对持久性有机污染物(POPs)的研究极为重视。POPs 物质在环境中的浓度普遍较低,如 DDT 和 PCBs 等的环境浓度甚至可以低至 0.02~0.09 ng/L^[1~4]。但是,在长期低水平暴露条件下,POPs 物质仍然对生物和人类健康有着重要的影响:如某些 POPs 物质的外源性环境雌激素效应对人类生殖系统的影响造成生殖率降低,不孕症增加等^[5]。这就提示我们必须改变观念:对之前由于其预期环境浓度较低而一直认为安全可靠的物质要引起重视。即它们有可能对环境存在着潜在的威胁。正是在这种背景下,药物和人类保健品污染物(PPCPs)的环境暴露问题受到了人们的普遍关注^[6,7]。其中,兽药抗生素也由于其在养殖业和农业中的大量使用,成为目前的研究热点之一^[8~13]。

药物之所以引起研究者的广泛兴趣,在于药物设计的目的就是在生物体内产生生物效应以达到治疗、保健等目的,如兽药抗生素可用于治疗、预防动物疾病或促进其机体生长。它们通常具有类似的物理、化学性质以保证生物效应的产生,如多为亲脂性以通过生物膜屏障进入生物机体;在体内持久性较强以避免药效发挥前失活等等。如上性质决定药物易于通过生物积累并可能对水生生态系统或土壤生态系统产生效应。同时,出于健康因素的考虑,目前所开发设计的兽药抗生素在受药生物体内选择

性提高、吸收量减少,使得绝大部分的药物进入环境,对环境存在着潜在的威胁。

有关人体临床用抗生素和兽药抗生素的药效及药物在人体和动物组织内的代谢研究已经有了详细的阐述^[14]。在最近几十年中随着抗生素的大量使用,细菌抗药性的研究一直都是研究的热点^[15];尽管实际上有相当比例的药物通过靶器官分布在土壤和水环境中,但是有关抗生素环境转归的研究工作却极少。目前,有关人体内抗生素代谢的排出量还不甚清楚^[16],但对动物已经有所报道;同时,由于生物体内抗生素物质的排出量会随着抗生素种类、生物个体用药方式的不同有所差异,因此很难估计出精确的数值^[16,17]。据研究报道,对肉用动物使用的抗生素有 25 % ~ 75 % 以母体药物的形式从粪便中排出体外^[18~20],并且在施用粪肥的土壤中长期滞留^[17,21]。Kroger^[22]甚至认为从动物粪便和尿液中排出的抗生素超过其用药剂量的 90 %。可见,有相当比例的兽药抗生素以母体药物或代谢产物的形式通过禽畜粪便进入土壤中,从而对土壤环境造成了可能的潜在威胁。

因此,首先要提出的问题是低浓度下兽药抗生素对位于食物链不同营养级上的生物是否毫无效应?其在环境中的持久性如何或者是否能够微生物降解?如何准确预测兽药抗生素的环境浓度并有

①江苏省自然科学基金前期预研究项目(BK2004219)、知识创新工程重要方向项目“集约化养殖场畜禽粪便的农用风险与污染控制”(kzcx3-sw-435)和知识创新工程领域前沿项目(ISSASIP0102)资助。

* 通讯作者

效地进行兽药抗生素的风险评价?

本文主要回顾兽药抗生素在土壤环境中的暴露、转归和生物效应方面的已有研究,在部分内容

中也涉及到其在底泥中的环境行为。

图 1 表示了土壤和水环境中兽药的主要预期暴露途径、转归及其生物效应^[16, 23]。

★ 暴 露

★ 转 归

★ 生物效应

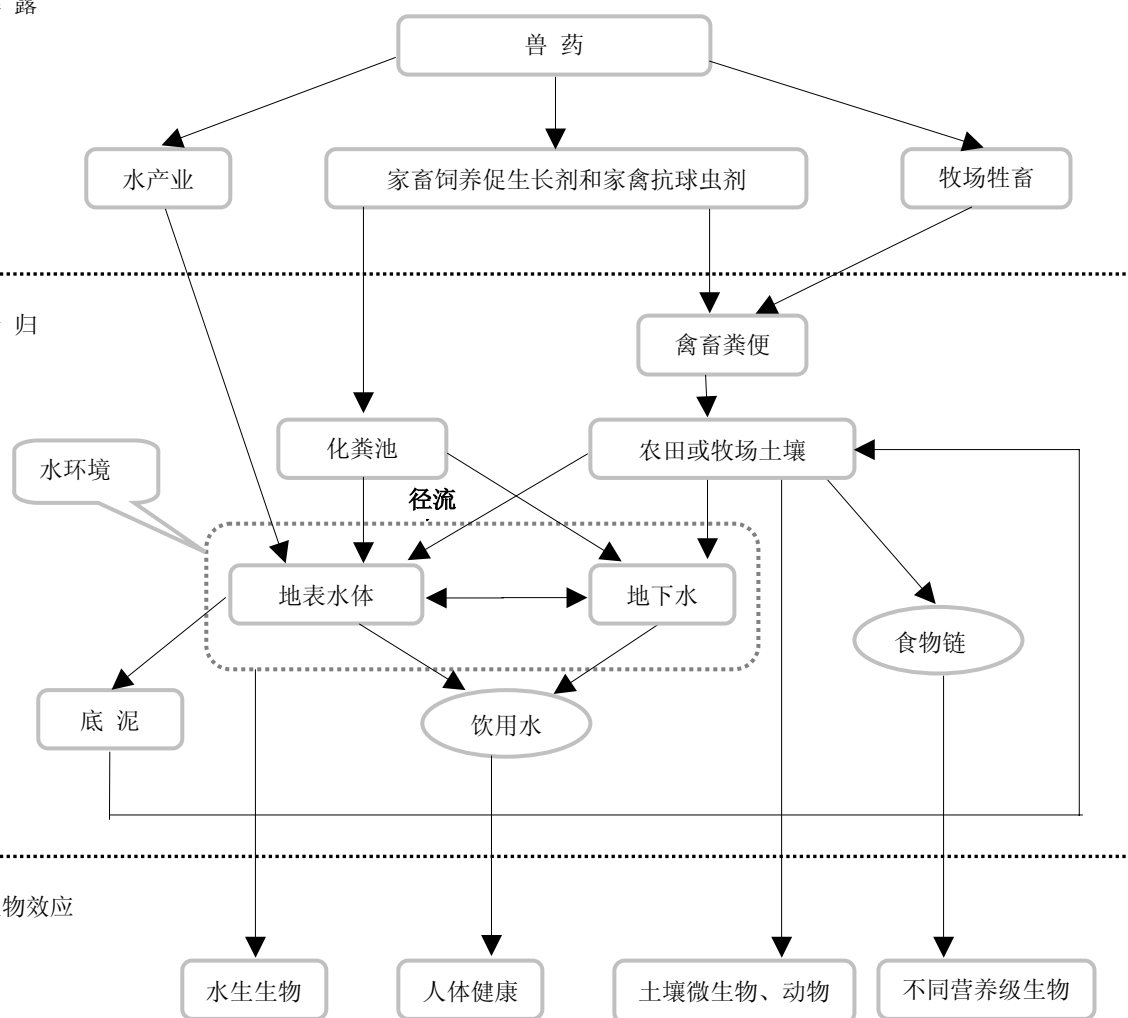


图 1 环境中兽药的预期暴露途径

Fig. 1 Expected pathways of veterinary medicines in the environment

1 兽药抗生素进入环境之前的药理学行为

在排出体外之前,大多数外源性物质包括抗生素药物在体内的生物转化一般分为相 I 反应和相 II 反应两个连续的作用过程进行代谢,如图 2 所示^[24]。其中,相 I 反应和相 II 反应均可改变兽药抗生素的物理化学行为,使得代谢产物较母体药物易溶于水。

如前所述,兽药抗生素通过相 I、相 II 反应,其物理、化学和生态毒理学性质发生了改变。但是,代谢产物在离开动物体后可能会重新转化为母体药

物。Berger 等^[25]报道液体粪肥样品中的代谢产物氯霉素葡萄糖苷酸和 N-4-乙酰磺胺分别转化为母体药物氯霉素和磺胺。Langhammer^[26]则发现磺胺以母体形式或乙酸结合物形式从动物体内排出后,在化粪池中又重新转化为母体药物。因此,在风险评价的过程中,对母体药物及其主要代谢产物的影响都应当妥善加以考虑。

2 土壤环境中的兽药抗生素

如图 1 所示,兽药抗生素进入土层的主要途径

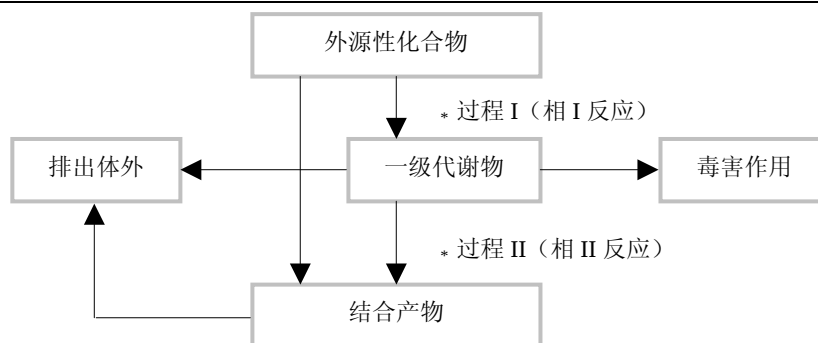


图2 生物转化过程示意图

Fig. 2 Biotransformation process of pollutants

是通过向耕作土壤施入禽畜粪便。但有关兽药抗生素在禽畜粪便和土壤中含量的报道相对较少^[27]。Hamscher 等^[28]在液体粪肥中检测到四环素 (TC) 含量为 4.0 mg/kg, 而氯四环素 (CTC) 为 0.1 mg/kg; 在施用粪肥的土壤层中 (0 ~ 90 cm) 未检测到土霉素和泰乐菌素, 而四环素 (10 ~ 20 cm) 和氯四环素 (0 ~ 30 cm) 的最高平均浓度分别高达 198.7 μg/kg 和 4.6 ~ 7.3 μg/kg。Warman 等^[29]在施用家禽粪肥的土壤中检测到四环素残留。某些调查^[30, 31]也显示了鱼塘沉积物中兽药抗生素的存在: 其中土霉素浓度在 0.1 ~ 10 mg/kg 底泥之间^[32, 33]。

与农药和其他外源性化学物质相似, 在兽药抗生素的研究过程中, 其环境浓度的预测同样具有相当重要的地位。目前这方面的工作取得的成果不多^[34, 35]。van Goll^[36]推测如果将荷兰在饲料中添加的所有促生长剂分散在 200 万 hm² 的耕地上, 那么每平方米的耕地上可能发现 130 mg 抗生素及其代谢物, 与之对应的是每千克干土为 0.9 mg。实际上, 如此均一的分布是不可能的, 可以预期部分地区的局部浓度要高于平均值, 即由于抗生素环境浓度预测模型的不成熟, 以及抗生素环境分布的变异性, 局部地区的浓度真实值可能远大于预测平均值。那么, 当片面地使用某些过高的实测数据或者相对较低的预测值评价兽药抗生素的环境风险时, 就很可能得到截然不同的结论。与之相应, 在基于荷兰农业的暴露模型研究中, Montforts 等^[37]发现由农业措施决定的模型变化会导致抗生素预期暴露浓度随之发生改变。

3 环境转归

兽药抗生素在土壤中的环境行为是土壤、抗生素药物和土壤微生物共同作用的结果, 即土壤的物

理、化学性质、土壤有机质和药物本身以及微生物活动之间的交互作用共同影响了抗生素在土壤中的吸附、迁移和降解转化^[38]。

3.1 吸附和迁移

兽药抗生素在土壤或底泥中的持久性很大程度上取决于其自身的光稳定性、键合、吸附特性、淋洗和降解速率。在土壤中, 兽药抗生素的持久性变化很大, 从少于一天到几周甚至几个月。一般来说, 兽药抗生素的物理、化学性质 (K_{ow}, pK_a 和极性) 预示了其在固相环境基质中的持留趋势。例如, 土霉素、四环素和磺胺类药物多为弱酸弱碱性化合物, 与土壤或底泥间表现出较好的亲和力; 而雌激素则同样是移动性较差的亲脂性有机化合物, 可以预测土壤吸附将是降低兽药抗生素水相浓度的显著因素^[39]。相对地, 其在土壤中的移动性降低。

Rabølle 等^[40]通过室内试验研究了 4 种不同抗生素在不同土壤中的吸附和移动。其中, 灭滴灵 (甲硝唑) 的分配系数 (K_d 值) 在 0.5 ~ 0.7 ml/g 之间, 奥拉喹多在 0.7 ~ 1.7 ml/g 之间, 泰乐菌素则在 8 ~ 128 ml/g 之间, 而土霉素在调查的土壤中吸附能力特别高, 同时没有观察到明显的解吸现象, 其 K_d 值在 417 ~ 1026 ml/g 之间变化。这可能是由于土霉素与二价离子形成了复合物^[41]。Boxall 等^[42]发现磺胺氯哒嗪在土壤中的吸附系数 (K_D 值) 很低 (约 0.9 ~ 18.1 ml/g), 由此预示其迁移能力强。随后的田间试验也证实了这一观点: 磺胺氯哒嗪在施用到土壤中后, 迅速迁移到地表水中, 在排水系统中其检测浓度高达 590 μg/L。

但是, Bakal 等^[43]发现在实验室条件下底泥中兽药抗生素的持留时间较 Capone 等^[44]在海洋底泥中得到的实测值长。实际上, 这可能是由于试验土壤或底泥的基质差异等因素造成的。Aboul-Kassim

等^[38]认为可能影响兽药抗生素土壤吸附的多种因素包括 pH、阳离子交换量 (CEC)、有机质等, 而 Kd 值可以归结为多种因素共同交互作用的结果。这其实与其他有机污染物的情况类似^[45~48]。因此, 试验结果间存在的差异也就可以理解了。

3.2 降解

Jacobsen 等^[32]调查鱼塘底泥中土霉素的持久性, 对 4 个样点在用药后不同时段内取底泥分析其土霉素, 发现其浓度在 0.1 ~ 4.9 mg/kg 干物质之间变化, 用药后 12 周内仍然产生抗菌效果; 在缺氧的底泥中, 土霉素持留性相对较强。研究者同时认为土霉素可能对底泥中的硫离子活性有影响。Richardson 等^[49]及 Ingerslev 等^[50]对活性污泥中 24 种药物和 12 种磺胺类药物的生物可降解性研究都证实某些磺胺类药物的生物降解性一致。其他如氯霉素和土霉素可以被硝化污泥所降解, 但不会发生矿化^[51]。Warman 等^[29]在施用家禽粪肥的土壤检测到四环素残留, 证明受药牲畜排出的抗生素代谢物 (如葡萄糖苷酸) 在液体粪肥中被微生物活动所降解, 并重新转化为活性药物。阿莫西林在粪便中相对稳定, 但在环境中明显易降解; 而青霉素-G 则更易降解, 以至于在禽畜粪便中检测不到母体药物的存在^[52]。

3.3 代谢产物

在猪粪厌氧降解体系的研究中, Loke 等^[53]在添加标准物质后 6 个月内仍然检测到土霉素的存在, 其浓度 > 0.02 μmol ; 对其降解产物却未能观察到游离浓度的显著增加。Halling-Sørensen 等^[54]通过研究土壤间隙水中兽药抗生素的非生物降解途径, 发现多种兽药抗生素 (四环素类、磺胺类和喹诺酮类) 在液体中发生光解, 同时在降解过程中并非所有的土霉素降解产物都会产生。光降解过程同样在土壤表层几厘米和液体粪肥表面发生作用。但是在田间试验中, Thiele-Bruhn 等^[55]认为在四环素的老化解毒过程中, 光降解过程所起的作用相对其他过程而言可以忽略不计。

总之, 土壤吸附可能使得原本活性较强且易降解的抗生素药物在土壤中持久存在; 同时, 部分或全部降解产物的活性与母体药物相比可能相应地增加或者降低, 从而改变其环境行为。

4 毒理效应

4.1 环境中生物毒性

如前所述, 受药动物体内的兽药抗生素绝大部分都以药物母体或代谢物的形式随动物尿液和粪便排出体外。当施用动物粪便到土壤中时, 所含的抗生素随之转移到土壤中。尽管其环境浓度较低, 但是在长期低水平暴露的情况下, 抗生素对土壤环境中的微生物抗性、土壤动物生物毒性影响以及通过食物链对高营养级非靶生物产生的效应值得怀疑。目前国际上对这方面的研究报导较少, 而且可利用的生态毒性效应数据也较少。因此, 抗生素对非靶生物的效应存在与否就显得至关重要。

4.1.1 微生物 由于兽药抗生素药物的设计是专门用来控制动物体内的细菌; 这显然使其对细菌和环境中的其他微生物具有潜在的危险^[56,57]。因此, 当兽药抗生素通过禽畜粪便等暴露途径进入土壤, 就必然会对相应的微生物产生影响。通过对费氏弧菌 (*Vibrio fischeri*) 的长期 (24 h) 毒性研究表明, 四环素的 EC_{50} 值为 0.0251 mg/kg^[58], 而 Hamscher 等^[28]在土壤表层中检测到的四环素最高平均浓度为 198.7 $\mu\text{g/kg}$ 。显然, 在相应的环境浓度下, 土壤中的四环素药物可能对某些敏感的菌株造成影响。同时, 通过比较兽药抗生素对费氏弧菌的急性 (30 min) 毒性试验和长期 (24 h) 毒性试验发现: 尽管长期毒性试验还没有统一的标准且耗时较长, 但是其对作用机制特殊的化合物毒性检测更加有效^[59]。

4.1.2 植物 Batchelder^[60,61]分别研究了金霉素 (氯四环素) 和土霉素对生长在营养液和土壤基质中植物的作用。研究中发现红扁豆 (*Phaseolus vulgaris* L.) 对二者均敏感: 以 160 mg/L 的营养液处理时, 植物全部死亡; 在较低浓度下根的生长和植株干重明显降低 (约 60 % ~ 90 %)。但是, 在土壤中进行相应浓度的处理没有毒性效应。这可能是因为四环素类药物易与二价金属离子形成螯合物从而降低了其在土壤中的有效含量。Migliore 等^[62]对不同植物的实验室和田间研究表明兽药抗生素对植物出芽后的正常发育及根系、胚轴和叶子的生长造成影响。Lanzky 等^[63]发现小球藻种对抗生素灭滴灵 (甲硝哒唑) 非常敏感 (EC_{10} = 2.03 mg/L 和 EC_{50} = 12.5 mg/L)。

4.1.3 水生生物 水体环境研究的资料表明底泥中的兽药抗生素可能对其他生物而非靶细菌产生毒害。广泛用于鱼类药物饵料的呋喃唑酮 (痢特灵) 对蚊子幼虫的急性毒性指标 LC_{50} 为 40 mg/kg^[64]。一般抗生素对水生无脊椎动物或鱼类为中等毒性, 而

急性毒性研究显示 EC_{50} 值多在 25 mg/L 到超过 500 mg/L 的范围内^[16]。

4.1.4 土壤动物 目前的研究表明土霉素和泰乐菌素对土壤动物的毒性较低, 效应浓度 EC_{10} 值约为 150 mg/kg。考虑到数值的变异, 其显著低于不产生影响的最高浓度 (No Observed Effect Concentration, NOEC) 值。这在生态毒理学中属于相当普遍的状况。因此, 许多研究人员建议在诸如风险评价环节中使用 EC_{10} 而不是 NOEC 值^[65]。Bager 等^[66]研究了土霉素和泰乐菌素对 3 种土壤动物 (蚯蚓、跳虫和线蚓) 的效应。结果发现在环境相应浓度下, 二者对其均无效应。最低观察效应浓度是 3000 mg/kg, 而大多数情况甚至在最高测试浓度 5000 mg/kg 下也未观察到效应。

如前所述, 土霉素等兽药抗生素在土壤中吸附能力强并持久存在。随粪肥施用至土壤后, 在其中积累成为持久性较强的土壤污染物^[28,67]。因此, 其对食物链可能造成的污染不容忽视。

4.2 抗生素抗性发展

细菌对抗生素药物的抗药性问题一直都是研究的热点。显然, 细菌对某类抗生素药物的抗性发展必将影响其疗效。抗性的发展普遍被认为与抗生素类药物的用药剂量密切相关, 即其非有效使用是抗性的主要起因: 使用低于最佳剂量的抗生素对感染部位的治疗只能部分控制感染细胞, 同时又为抗性细菌的进化创造了极好的环境。

其中, 临床用抗生素的抗性发展是显而易见的: 从青霉素的细菌抗性报道以来, 不断有新的抗药性致病菌被发现。在兽药抗生素的使用中, 人们普遍关心的是肉用动物体内致病菌的抗药性与人体疾病之间是否有着直接联系。新英格兰医学杂志的报道指出兽药抗生素的使用造成抗生素对沙门氏杆菌感染的临床治疗失效而致人死亡^[68]。研究人员通过对丹麦饲养场、屠宰场和患者的追踪, 证明在 5 名丹麦患者体内存在的 DT104 恶性菌株正是来源于猪肉。这一发现使得“从农场到餐桌”(from farm to fork)的假设明了化: 如果屠宰场中肉类受到抗性肠球菌的污染后, 没有完全煮熟就被食用, 牲畜体内的菌株就能够将抗性基因转移给人体菌株。另外有研究表明农场中产生的抗性菌寻找到途径进入人体^[69-71]。

5 环境风险预测

Chee-Sanford^[72]利用 PCR 技术进行的基因研究

提供了充分的证据证明化粪池造成土霉素污染地下水, 同时其抗性基因随水流传递至下游微生物体内。由此可见, 兽药抗生素的环境风险绝对不容轻视。欧洲药审委 (EMA)^[73]、动物用医疗产品登记技术要求统一国际合作 (VICH)^[74]对其制定了环境风险预测准则。目前与兽药抗生素环境风险预测与评价相关的研究较少^[13, 37,75,76]。

同时, 对多数抗生素药物来说, 缺乏足够的数数据仍然是环境风险预测——暴露预测和效应预测两大部分的最主要问题。

6 立法

鉴于兽药抗生素的潜在环境危险, 欧盟、美国国家环保署都对抗生素的使用进行了相应的规定和约束。欧盟在 Commission Directive 92/18EEC^[77]中发布了有关兽药环境风险评价的法规。指令中概括了进行兽药环境风险评价的基本要求。欧洲药品评价局的技术手册 EMA/CVMP/055/96^[73]文件提供了兽药新产品环境风险评价的详细准则。然而, 环境风险评价涉及的兽药仅限于 1998 年 1 月 1 日之后销售的新药。其中, 有关新药的生态毒理试验, 欧盟已经在 Directive 2001/82/EC^[78]中将之法律化。同时, 我国对兽药的使用也加强了管理。2002 年 4 月农业部发布《食品动物禁用的兽药及其他化合物清单》^[79]明确列出禁止使用氯霉素及其盐、酯和甲硝唑、地美硝唑及其盐、酯。

7 结论

目前, 兽药抗生素的环境行为研究尤其是在土壤环境中的研究才刚刚起步, 取得的某些结果还不能得到很好的解释。尤其, 兽药抗生素的环境研究大多只是停留在物理、化学因素上, 而较少涉及到微生物的作用方面。同时, 由于抗生素种类、化学结构和作用机制的不同, 其研究的复杂性可能远远大于我们的想象。在以往的研究中, 较少涉及到兽药抗生素代谢或降解产物 (多为持久性较强的物质, 如土霉素), 更多的是着眼于药物母体。但是, 对于在环境中稳定性差的兽药, 其主要代谢及降解产物所产生的环境效应也是绝对不容忽视的; 而且, 兽药抗生素及其代谢产物的长期毒性研究也非常必要。

在目前的仪器和分析条件下, 环境中兽药抗生素及其代谢产物的化学结构准确鉴定是完全可能

的。但是,不容忽视的是,尽管动物源性食品中抗生素的测定技术已经相当成熟,土壤基质的复杂性和异质性给土壤样品的前处理带来很大的困难;同时不同种类抗生素的多残留分析也还远未成熟。

总之,当前的多数有关兽药抗生素的研究还只是停留在简单的单因素研究阶段,还不大可能开展综合性的生态评价。同时,兽药环境风险评价的模型和方法发展得还不完善。这些模型和方法大多是基于农药和工业化学品的经验性假设。但是,由于兽药抗生素的特性和土地施用模式不同于多数农药和工业化学品,这种经验性假设可能并不恰当。此外,由于兽药的环境行为研究较少,使得在建立更加完善的模型或方法以预测兽药环境浓度或评价其环境风险的过程中,缺少足够的可利用数据和参数。今后,对兽药抗生素环境暴露风险评价的进一步研究是不可或缺的。

参考文献

- 1 Villeneuve JP, Carvalho FP, Fowler SW, Cattini C. Levels and trends of PCBs, chlorinated pesticides and petroleum hydrocarbons in mussels from the NW Mediterranean coast: Comparison of concentrations in 1973/1974 and 1988/1989. *The Science of The Total Environment*, 1999, 237-238: 57 ~ 65
- 2 Nhan DD, Carvalho FP, Am NM, Tuan NQ, Yen NTH, Villeneuve JP, Cattini C. Chlorinated pesticides and PCBs in sediments and molluscs from freshwater canals in the Hanoi region. *Environmental Pollution*, 2001, 112 (3): 311 ~ 320
- 3 Melnikov S, Carroll J, Gorshkov A, Vlasov S, Dahle, S. Snow and ice concentrations of selected persistent pollutants in the Ob-Yenisey River watershed. *The Science of The Total Environment*, 2003, 306 (1-3): 27 ~ 37
- 4 Louie PKK, Sin DW. A preliminary investigation of persistent organic pollutants in ambient air in Hong Kong. *Chemosphere*, 2003, 52 (9): 1397 ~ 1403
- 5 Vallack HW, Bakker DJ, Brandt I, Broström-Lundén E, Brouwer A, Bull KR, Gough C, Guardans R, Holoubek I, Jansson B, Koch K, Kuylenstierna J, Lecloux A, Mackay D, McCutcheon P, Mocarelli P, Scheidegger NMI, Sunden-Bylehn A, Taalman RDF. Controlling persistent organic pollutants—what next? *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 1998, 6 (3): 143 ~ 175
- 6 Boyd GR, Reemtsma H, Grimm DA, Mitra S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada. *The Science of The Total Environment*, 2003, 311 (1-3): 135 ~ 149
- 7 Kummerer K. *Pharmaceuticals in the environment: Sources, fate, effects and risks*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001, 265
- 8 Madsen M, Overgaard-Nielsen B, Holter P, Pedersen OC, Brocchener-Jespersen J, Vagn Jensen KM, Nansen P, Grovold J. Treating cattle with ivermectins: Effects on fauna and decomposition of dung pats. *J. Appl. Ecol.*, 1990, 27: 1 ~ 15
- 9 Strong L. Overview: The impact of avermectins on pastureland ecology. *Vet Parasitol.*, 1993, 48(1-4), 3 ~ 17
- 10 McCracken DI. The potential for avermectins to affect wildlife. *Vet Parasitol.*, 1993, 48(1-4): 273 ~ 280
- 11 McKellar QA. Ecotoxicology and residues of anthelmintic compounds. *Vet Parasitol.*, 1997, 72 (3-4): 413 ~ 435
- 12 Davies IM, Gillibrand PA, McHenery JG, Rae GH. Environmental risk of ivermectin to sediment-dwelling organisms. *Aquaculture*, 1998, 163: 29 ~ 46
- 13 Boxall ABA, Fogg LA, Kay P, Blackwell PA, Pemberton EJ, Croxford A. Veterinary medicines in the environment. *Reviews in Environmental Contamination and Toxicology*, 2004, 180: 1 ~ 92
- 14 阿基业, 王广基. 药物代谢研究与药物设计及结构修饰, 药学进展, 2002, 26 (2): 80 ~ 86
- 15 Schneider J. Problems related to the usage of veterinary drugs in aquaculture—A review. *Química Analítica*, 1994, 13: 34 ~ 42
- 16 Halling-Sørensen B, Nielsen SN, Lanzky PF, Ingerslev F, Lützhøft HCH, Jørgensen SE. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment—A review. *Chemosphere*, 1998, 36(2): 357 ~ 393
- 17 Gavalchin J, Katz SE. The persistence of faecal-borne antibiotics in soil. *Journal of AOAC International*, 1994, 77 (2): 481 ~ 485
- 18 Elmund GK, Morrison SM, Grant DW, Nevins MP. Role of excreted chlortetracycline in modifying the decomposition process in feedlot waste. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1971, 6(2): 129 ~ 135
- 19 Feinman SE, Matheson JC. Draft environmental impact statement: Subtherapeutic antibacterial agents in animal

- feeds. Washington, D.C.: Food and Drug Administration Department of Health, Education and Welfare Report, Food and Drug Administration, 1978, 372
- 20 Addison JB. Antibiotics in sediments and run-off water from feedlots. *Residue Reviews*, 1984, 92: 1 ~ 28
- 21 Donoho AL. Biochemical studies on the fate of monensin in animals and in the environment. *J. Anim. Sci.*, 1984, 58 (6): 1528 ~ 1539
- 22 Kroker R. Aspekte zur ausscheidung antimikrobiell wirksamer substanzen nach der chemotherapeutischen behandlung von nutztieren. *Wissenschaft und Umwelt*, 1983, 4:305 ~ 308
- 23 Diaz-Cruz MS, de Alda MJL, Barceló D. Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2003, 22 (6): 340 ~ 351
- 24 孔繁翔, 许超. 环境生物学. 北京: 高等教育出版社, 2000
- 25 Berger K, Petersen B, Buening-Pfaue H. Persistence of drugs occurring in liquid manure in the food chain. *Archiv fuer Lebensmittelhygiene*, 1986, 37: 99 ~ 102
- 26 Langhammer JP. Untersuchungen zum Verbleib antimikrobiell wirksamer Arzneistoffe als Rückstände in Gülle und im landwirtschaftlichen Umfeld. (Ph. D. thesis), Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn., 1989
- 27 Müller SR, Singer HP, Stoob K, Burkhardt M, Hartmann N, Götz C, Stamm C, Waul C. Occurrence and fate of antibiotics in manure, soil and water, *Mitt. Lebensm. Hyg.*, 2003, 94: 574 ~ 578
- 28 Hamscher G, Sczesny S, Hoper H, Nau H. Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.*, 2002, 74 (7): 1509 ~ 1518
- 29 Warman PR, Thomas RL. Chlortetracycline in soil amended with poultry manure. *Canadian Journal of Soil Science*, 1981, 61(1): 161 ~ 163
- 30 Weston DP, Capone DG, Hervig RP, Staley JT. Environmental fate and effects of aquacultural antibacterials in Puget Sound: A report of the University of California pursuant to the National Oceanic and Atmosphere Administration (Award no. NA26FD0109-01), University of California, Berkeley., 1994
- 31 Kerry J, Hiney M, Coyne R, NicGabhainn S, Gilroy D, Smith P. Fish feed as a source of oxytetracycline-resistant bacteria in the sediment under fish farms. *Aquaculture*, 1995, 131(1-2): 101 ~ 113
- 32 Jacobsen P, Berglind L. Persistence of Oxytetracycline in sediments from fish farms. *Aquaculture*, 1988, 70(4): 365 ~ 370
- 33 Coyne R, Hiney M, O'Conner B, Cazabon D, Smith P. Concentration and persistence of oxytetracycline in sediments under a marine salmon farm. *Aquaculture*, 1994, 123(1-2): 31 ~ 42
- 34 Spaepen KRI, van Leemput LJJ, Wislocki PG, Verschueren C. A uniform procedure to estimate the predicted environmental concentration of the residues of veterinary medicines in soil. *Environ. Toxicol. Chem.*, 1997, 16 (9): 1977 ~ 1982
- 35 Montforts MHMM, Kalf FK, van Vlaardingen PLA, Linders JBHJ. The exposure assessment for veterinary medicinal products. *The Science of the Total Environment*, 1999, 225(1-2): 119 ~ 133
- 36 van Goll S. van. Possible environmental effects of antibiotic residues in animal manure. Netherlands: *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*(in Dutch) (summary in english), 1993, 8 ~ 10
- 37 Montforts MHMM, de Knecht JA. European medicines and feed additives regulation are not in compliance with environmental legislation and policy. *Toxicol. Lett.*, 2002, 131(1-2): 125 ~ 136
- 38 Aboul-Kassim TAT, Simoneit BRT. The handbook of environmental chemistry Vol. 5 Part E, Pollutant-solid phase interactions: Mechanism, chemistry and modeling. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2001, 141 ~ 159
- 39 Ying GG, Kookana RS, Ru YJ. Occurrence and fate of hormone steroids in the environment, *Environment International*, 2002, 28(6): 545 ~ 551
- 40 Rabølle M, Spliid NH. Sorption and mobility of metronidazole, olaquinox, oxytetracycline and tylosin in soil. *Chemosphere*, 2000, 40(7): 715 ~ 722
- 41 Lunestad BT, Goksøyr J. Reduction in the antibacterial effect of oxytetracycline in sea water by complex formation with magnesium and calcium. *Diseases of Aquatic Organisms*, 1990, 9: 67 ~ 72
- 42 Boxall ABA, Blackwell P, Cavallo R, Kay P. The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems. *Toxicology Letters*, 2002, 131(1-2): 19 ~ 28

- 43 Bakal RS, Stoskopf MK. In vitro studies of the fate of sulfadimethoxine and ormetoprim in the aquatic environment. *Aquaculture*, 2001, 195(1-2): 95 ~ 102
- 44 Capone DG, Weston DP, Miller V, Shoemaker C.. Antibacterial residues in marine sediments and invertebrates following chemotherapy in aquaculture. *Aquaculture*, 1996, 145(1 ~ 4): 55 ~ 75
- 45 卞永荣, 蒋新, 王代长, 赵振华, 孙磊, 陈亮, 周道斌. 五氯酚在酸性土壤表面的吸附-解吸特征研究. *土壤*, 2004, 36(2): 181 ~ 186
- 46 梁重山, 党志, 刘丛强, 黄伟林. 菲在土壤/沉积物上的吸附-解吸过程及滞后现象的研究. *土壤学报*, 2004, 41(3): 329 ~ 335
- 47 罗雪梅, 杨志峰, 何孟常, 刘昌明. 土壤/沉积物中天然有机质对疏水性有机污染物的吸附作用. *土壤*, 2005, 37(1): 25 ~ 31
- 48 Jia LQ, Ou ZQ, Ouyang ZY. Ecological behavior of linear alkylbenzene sulfonate(LAS) in soil-plant system. *Pedosphere*, 2005, 15 (2): 216 ~ 224
- 49 Richardson ML, Bowron JM. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1985, 37(1): 1 ~ 12
- 50 Ingerslev F, Halling-Soerensen B. Biodegradability properties of sulfonamides in activated sludge. *Environ. Toxicol. Chem.*, 2000, 19(10): 2467 ~ 2473
- 51 Campos JL, Garrido JM, Méndez R, Lema JM. Effect of two broad-spectrum antibiotics on activity and stability of continuous nitrifying system. *Applied Biochemistry and Biotechnology—Part A, Enzyme Engineering and Biotechnology*, 2001, 95 (1): 1 ~ 10
- 52 Christian T, Scheider RJ, Färber HA, Skutlarek D, Goldbach HE. Determination of antibiotic residues in manure, soil and surface waters. *Acta hydrochim. hydrobiol.*, 2003, 31(1): 78 ~ 79
- 53 Loke ML, SonjaJespersen, Vreeken R, Halling-Sørensen B, Tjørnelund J. Determination of oxytetracycline and its degradation products by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry in manure-containing anaerobic test systems. *Journal of Chromatography B*, 2003, 783(1): 11 ~ 23
- 54 Halling-Sørensen B, Lykkeberg A, Ingerslev F, Blackwell P, Tjørnelund J. Characterisation of the abiotic degradation pathways of oxytetracyclines in soil interstitial water using LC–MS–MS. *Chemosphere*, 2003, 50 (10): 1331 ~ 1342
- 55 Thiele-Bruhn S, Peters D, Halling-Sørensen B, Leinweber P. Photodegradation and ageing of antibiotic pharmaceutical on soil. Lyon: Presentation of project results on Envirpharma European conference, 2003, 14 ~ 16
- 56 Warman PR. The effect of Amprolium and Aureomycin antibiotic on the nitrification of poultry manure-amended soil. *Journal of the Soil Science Society of America*, 1980, 44(6): 1333 ~ 1334
- 57 Pursell L, Samuelsen OB, Smith P. Reduction in the in-vitro activity of flumequine against *Aeromonas salmonicida* in the presence of the concentration of Mg^{2+} and Ca^{2+} ions in found in sea water. *Aquaculture*, 1995, 135(4): 245 ~ 255
- 58 Backhaus T, Grimme LH. The toxicity of antibiotic agents to the luminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Chemosphere*, 1999, 38 (14): 3291 ~ 3301
- 59 Backhaus T, Froehner K, Altenburger R, Grimme LH. Toxicity testing with *Vibrio Fischeri*: A comparison between the long term (24 h) and the short term (30 min) bioassay. *Chemosphere*, 1997, 35(12): 2925 ~ 2938
- 60 Batchelder AR. Chlortetracycline and oxytetracycline effects on plant growth and development in liquid cultures. *Journal of Environment Quality*, 1981, 10 (4): 515 ~ 518
- 61 Batchelder AR. Chlortetracycline and oxytetracycline effects on plant growth and development in soil systems. *Journal of Environment Quality*, 1982, 11(4): 675 ~ 678
- 62 Migliore L, Civitareale C, Brambilla G, Cozzolino S, Casoria P, Gaudio L. Effects of sulphadimethoxine on cosmopolitan weeds (*Amaranthus retroflexus* L., *Plantago major* L. and *Rumex acetosella* L.). *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 1997, 65 (2): 163 ~ 168
- 63 Lanzky PF, Halling-Sørensen B. The toxic effect of the antibiotic metronidazole on aquatic organisms. *Chemosphere*, 1997, 35(11): 2553 ~ 2561
- 64 Macrí A, Staza AV, Dojmi di Delupis G. Acute toxicity of Furazolidone on *Artemia salina*, *Daphnia magna*, and *Culex pipiens molestus* Larvae. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 1988, 16(2): 90 ~ 94
- 65 Hoekstra JA, van Ewijk PH. Alternatives for the No-Observed-effect level. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 1993, 12(1): 187 ~ 194
- 66 Baguer AJ, Jensen J, Krogh PH. Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna. *Chemosphere*, 2000, 40(7): 751 ~ 757

- 67 Loke ML, Ingerslev F, Halling-Sørensen B, Tjørnelund J. Stability of Tylosin A in manure containing test systems determined by high performance liquid chromatography. *Chemosphere*, 2000, 40 (7): 759 ~ 765
- 68 Mølbak K, Baggesen DL, Aarestrup FM, Ebbesen JM, Engberg J, Frydendahl K, Gerner-Smidt P, Petersen AM, Wegener HC. An Outbreak of Multidrug-resistant, Quinolone-resistant *Salmonella enterica* Serotype Typhimurium DT104. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341(19): 1420 ~ 1425
- 69 White DG, Zhao S, Sudler R, Ayers S, Friedman S, Chen S, McDermott PF, McDermott S, Wagner DD, Meng J. The isolation of antibiotic-resistant *Salmonella* from retail ground meats. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345(16): 1147 ~ 1154
- 70 McDonald LC, Rossiter S, Mackinson C, Wang YY, Johnsons, Sullivan M, So Kolow R, DeBess E, Gilbert L., Benson JA, Hill B, Angulo FJ. Quinupristin-dalfopristin-resistant *Enterococcus faecium* on chicken and in human stool specimens. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345 (16): 1155 ~ 1160
- 71 Sorensen TL, Blom M, Monnet DL, Frimodt-Møller N, Poulsen RL, Espersen F. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345 (16): 1161 ~ 1166
- 72 Chee-Sanford JC, Aminov RI, Krapac IJ, Garrigues-Jeanjean N, Mackie RI. Occurrence and diversity of Tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater underlying two swine production facilities. *Applied and Environmental Microbiology*, 2001, 67(4): 1494 ~ 1502
- 73 EMEA. Note for guidance: Environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products. London, UK: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Rapport nr. EMEA/CVMP/055/96, 1998
- 74 VICH. CVMP/VICH Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I) Step 7 Guideline on Environmental Impact Assessment (EIAs) for Veterinary Medicinal Products—Phase I. London, UK: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Rapport No. CVMP/VICH/592/98, 2000
- 75 Koschorreck J, Koch C, Rönnefahrt I. Environmental risk assessment of veterinary medicinal products in the EU—A regulatory perspective. *Toxicology Letters*, 2002, 131(1-2): 117 ~ 124
- 76 Long C, Crane M. Environmental risk assessment of veterinary pharmaceuticals in the EU: Reply to Montforts and de Knecht. *Toxicology Letters*, 2003, 142(3): 219 ~ 225
- 77 EEC. Directive 92/18/EEC (OJ L 97) Standards and protocols in respect of the testing of veterinary medicinal products. Ireland, 1992
- 78 EC Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6th November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products. EU: Official Journal of the European Community, L 311, 2001
- 79 农业部. 食品动物禁用的兽药及其他化合物清单. 中华人民共和国农业部公告第 193 号, 2002

ENVIRONMENTAL FATE OF VETERINARY MEDICINES IN SOIL

ZHANG Jin-qiang^{1,2,3} DONG Yuan-hua^{1,2,3} AN Qiong^{1,2} LIU Xin-cheng^{1,2,3}

(1 Institute of Soil Science, Chinese Academy of Sciences, Nanjing 210008 ; 2 ISSAS-HKBU Joint Laboratory on Soil and Environment, Nanjing 210008 ; 3 Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

Abstract Exposure of veterinary medicines to the environment has aroused great concern over the last decade, but only a little has been reported on their adverse effects on aquatic environment, and even less on terrestrial environment. Therefore, very little is known about the exposure routes of veterinary medicines into and their behaviors in soils. Several substances, such as oxytetracycline, which are persistent in soils, may be potential threat to the environment. This paper reviews present researches on pathways, fate and effects of veterinary medicines on terrestrial environment.

Key words Veterinary medicine, Antibiotics, Soil, Environment behavior