

重金属与抗生素污染的联合毒性作用研究进展

张文潇^{1,2,3}, 莫凌云^{1,4*}

¹桂林理工大学, 环境科学与工程学院, 广西 桂林

²桂林理工大学, 广西环境污染控制理论与技术重点实验室, 广西 桂林

³桂林理工大学, 岩溶地区水污染控制与用水安全保障协同创新中心, 广西 桂林

⁴自然资源部, 南方石山地区矿山地质环境修复工程技术创新中心, 广西 南宁

收稿日期: 2021年9月6日; 录用日期: 2021年10月20日; 发布日期: 2021年10月27日

摘要

随着城市化的发展越来越多的污染物被排入水体中。由于水体的立体性, 水生生物极易受到多种因子的复合污染。其中, 重金属和抗生素因用量大、易吸附且毒性效应复杂等特点, 对水生生态易造成严重污染而受到广泛的关注。环境中的污染物都是以混合物的形式存在, 重金属和抗生素的复合污染及其效应已成为环境领域的研究热点, 而联合毒性作用的相关研究较少。因此, 本文围绕近年来重金属和抗生素的分布情况, 以及单一和联合毒性进行综述。现有的研究表明, 复合污染对生物体存在联合毒性作用, 可能表现为协同作用或拮抗作用, 并对存在的问题和今后的关注重点进行了探讨, 以便为未来的研究提供借鉴。

关键词

重金属, 抗生素, 污染, 联合毒性

Research Progress on the Combined Toxicity of Heavy Metals and Antibiotics Pollution

Wenxiao Zhang^{1,2,3}, Lingyun Mo^{1,4*}

¹College of Environmental Science and Engineering, Guilin University of Technology, Guilin Guangxi

²Guangxi Key Laboratory of Environmental Pollution Control Theory and Technology, Guilin University of Technology, Guilin Guangxi

³Collaborative Innovation Center for Water Pollution Control and Water Safety Guarantee in Karst Regions, Guilin Guangxi

⁴Technology Innovation Center for Mine Geological Environment Rehabilitation Engineering in Southern Shishan Area, Ministry of Natural Resources, Nanning Guangxi

Received: Sep. 6th, 2021; accepted: Oct. 20th, 2021; published: Oct. 27th, 2021

*通讯作者。

Abstract

With the development of urbanization, more and more pollutants are discharged into water bodies. Due to the three-dimensional nature of water bodies, aquatic organisms are extremely susceptible to compound pollution of multiple factors. Among them, heavy metals and antibiotics have attracted widespread attention due to their large dosage, easy adsorption and complex toxic effects, which easily cause serious pollution to the aquatic ecology. Pollutants in the environment are all in the form of mixtures. The combined pollution of heavy metals and antibiotics and their effects have become a research hotspot in the environmental field, and there are fewer studies on the combined toxicity. Therefore, this article focuses on the distribution of heavy metals and antibiotics in recent years, as well as single and combined toxicity. Existing research results show that compound pollution has a combined toxic effect on organisms, which may be synergistic or antagonistic. The existing problems and future focus are discussed in order to provide reference for future research.

Keywords

Heavy Metals, Antibiotics, Pollution, Joint Toxicity

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着全球工业的快速发展, 能源消耗大幅增加, 环境中污染物的种类越来越多, 残留量越来越大, 环境污染严重。重金属及抗生素污染已成为我国主要的环境问题。国内外重金属污染主要以铅(Pb)、铬(Cr)、砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)、锌(Zn)、铜(Cu)、钴(Co)和镍(Ni)为主[1]。这些污染主要来源于含金属的岩石风化、侵蚀、森林火灾和火山爆发[2]和人为活动包括采矿和冶炼、生活排放、工业废水、金属农药和化石燃料燃烧等[3], 通过废水排放、大气沉降、城市径流等途径进入水环境, 由于它们的不可降解性, 可通过食物链富集生物体, 最终被人体摄取[4]。虽然一些重金属, 如 Co、Cu、Zn 等一些人体必需的微量元素是生命活动所必需的, 但超过一定的阈值, 所有的金属元素都可能是致命的。研究表明重金属对生物具有三致(致癌、致畸和致突变)作用, 如台湾的黑足病是长期接触饮用水中的无机砷[5], 日本“水俣病”事件就是汞经微生物的甲基化作用形成甲基汞, 造成慢性中毒所致[6]。

抗生素由细菌, 霉菌等微生物在生活过程中所产生的, 因具有抗病原体或其他活性, 能干扰或抑制致病微生物的生存而广泛用于医疗领域、农药和水产畜牧养殖等[7]。但是由于抗生素在人类和动物中大量使用, 并通过转化和生物积累的复杂恶性循环在环境中持续存在[8]。地表水、沉积物和土壤等多种环境介质中都已检测出抗生素的存在[9], 甚至在地下水和饮用水中也检测出。残留在环境中的抗生素因其具有外源性和高生物活性的特点, 会影响各种微生物及其他不同营养级生物的种群数量和结构, 甚至会杀死或抑制维持生态系统稳定的微生物, 严重影响生态系统平衡[10]。

大量的动物试验及流行病学调查显示, 很多重金属离子与抗生素均具有发育毒性、肝脏毒性、神经毒性及生殖毒性等, 会对动植物乃至人体造成负面影响。然而目前关于重金属和抗生素复合污染的毒性作用研究, 大多侧重于单一的毒性作用, 没有考虑到复合污染之间的交互影响。然而, 自然界是由多种介质共同组成的复杂体系, 任何污染均不是单一存在, 将环境介质中性质或作用相似的污染物质结合起

来进行毒理学研究, 日益成为今后毒理学研究发展的趋势。本文综述了水体环境中重金属及抗生素的污染现状, 在水生生物体内的单一毒性作用, 以及复合污染的联合毒性作用, 并对目前研究存在的问题和今后关注的重点进行了探讨。

2. 水体中重金属污染现状及其毒理学研究进展

2.1. 水体中重金属的污染现状

多年来, 河流和其他水体的重金属污染已成为全球关注的主要问题, 人类活动和经济快速发展对重金属的外源输入是湖泊、河流中重金属的主要来源[11]。例如, 我国污水排放总量逐年增加, 2015 年达到 716 亿吨, 这很可能导致重金属排入到河流当中[12]。经调查我国长江流域、鄱阳湖、太湖等水域均受到不同程度的重金属污染[13]。太湖的沉积物中重金属主要分布在太湖西部和北部, 从河口到中心, 大部分重金属浓度下降。尤其是有河流输入的地区, 沉积物中重金属浓度偏高, 说明重金属有明显的沉降作用。太湖水体中不同重金属的含量远低于沉积物中的含量, 说明水体中的重金属易于被悬浮颗粒吸附沉降在沉积物中积累[14]。孟加拉国附近水域中检测到 Cr、Ni、Cu、Pb、As、Cd 等重金属存在, 水中重金属的含量已经超过了饮用水的安全限值, 并且沉积物中的重金属含量远高于水体[15]。综合国内外水环境中重金属污染的污染现状, 发现水体中重金属的污染主要表现为多种重金属共存的复合污染, 同时, 水体中的重金属容易吸附在水底沉积物中, 使沉积物成为一个长期释放重金属的污染源。因此, 水体重金属污染具有长期持久性。

2.2. 重金属对水体环境的毒性

重金属对生物分为必须元素(Cu、Zn、Cr、Ni、Co、Mo、Fe)和非必须元素(Al、Cd、Hg、Sn、Pb), 其中必须重金属元素作为生物体内酶的重要组成部分, 被生物体所需。然而其余非必须元素或过量的必须元素同样也可被生物吸收, 但却会通过使生物体内的酶发生变性或影响生物体内的遗传物质(脱氧核糖核酸)等多种方式[16], 给生物带来许多严重的不可逆的危害, 例如造成畸形发育, 产生神经毒性诱导氧化应激, 影响生殖功能, 引发生物致癌性等, 危害水生生态系统健康。

重金属造成的畸形发育普遍体现在发育过程中的骨骼畸形(脊柱弯曲), 经研究发现, 生物在摄取 Ca^{2+} 和 Cd^{2+} 时会存在拮抗作用, Cd^{2+} 的存在会破坏生物对 Ca^{2+} 的吸收, 从而导致急性的血液中缺少 Ca^{2+} 的现象, 引起生物发育障碍和行为的改变[17]。Sassi 等人[18]研究发现 0.4 mg/L 氯化镉($CdCl_2$)浓度下使 50% 的幼蚊鱼出现身体畸形现象, 最为明显的是骨骼畸形, 另外作者还得出结论, 水温越高 Cd 的毒性就越高。Witeska 等人实验得出鲤鱼幼体对 Cd^{2+} 的敏感性是随着年龄的增长而降低[19]。Kim 等人通过试验, 将石斑鱼幼体暴露在不同浓度的膳食铅(Pb^{2+})试验发现膳食铅可显著提高肝脏和鳃中的超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽 S-转移酶(GST)活性, 降低谷胱甘肽(GSH)水平。另外 Pb^{2+} 会刺激活性氧(ROS)的产生。导致幼体大脑和肌肉中的乙酰胆碱酯酶(AChE)活性受到显著抑制导致神经毒性[20]。虽然环境中重金属的浓度低于试验浓度, 然而重金属污染的潜在危害仍不容小觑。Hayati 等人发现 0.5 ppm 及以上的汞($HgCl_2$)暴露会降低鲤鱼精子活力、配子受精, 并可能增加 DNA 断裂以及精子的丙二醛(MDA)水平。还发现接触汞会改变精子头部的形状, 并可能损害胚胎发育[21]。另外国际癌症研究机构(IARC)将镉化合物归类为人类致癌物[22]。镉暴露会影响细胞增殖、分化、凋亡、细胞信号传导和其他细胞活动。这些活动可能直接或间接地增加肺癌、前列腺癌或肾癌等癌症的患癌风险[23]。近年来, 国内外学者还通过检测谷胱甘肽(GSH)、抗氧化防御系统、腺苷三磷酸(ATPase)、DNA 损伤、金属硫蛋白(MTs)等生理生化指标来评估重金属污染所存在的危害[24]。

3. 水体中抗生素污染现状及其毒理学研究进展

3.1. 水中抗生素的污染现状

自 1929 年青霉素发现以来, 抗生素在人类和兽医学中被广泛用于临床药物来预防和治疗细菌感染 [25]。中国是全球最大的抗生素生产国和消费国, 2013 年 36 种抗生素(在中国环境中经常检测到的)的估计总消费量约为 16.2 万吨, 是世界第二大消费国美国的 9 倍。此外, 大约 58% 的抗生素被人类和牲畜以原形或以各种代谢物的形式排出体外, 并直接或在废水处理进入环境 [26]。

抗生素在中国的各个环境中无处不在且多种多样。基于某些抗生素的稳定特性, 现已有大量抗生素在自然环境中被检出, 我国水环境中经常检出的抗生素主要包括磺胺类、氯霉素类、喹诺酮类、四环素类和大环内酯类等。Wang [27] 等人在动物废水和动物粪便中检测到多种抗生素浓度约为 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 100 mg/kg , 其中四环素高达 636 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 其次是喹诺酮类、磺胺类, 最少的是大环内酯类浓度为 13.8 ng/L 。四环素是检测中浓度最高的抗生素, 这可能是由于四环素成本低、易于使用和相对较小的副作用成为中国畜牧业中使用最广泛的兽用抗生素和饲料添加剂 [28]。污水处理厂是城市地区抗生素的最终受体, 经调查中国污水处理厂出水和污泥中有大量抗生素残留最终进入受纳水域。Zhang [29] 等人发现除氧氟沙星外, 污水处理厂出水中单个抗生素的中位数低于 100 ng/L 。Hanna [30] 等人发现污水处理厂的污泥中四环素类和喹诺酮类的中位浓度值比磺胺类和大环内酯类高一到两个数量级, 可能是因为喹诺酮类和四环素类比磺胺类和大环内酯类具有更高的吸附潜力。Meng [31] 等人运用高效液相色谱法 - 串联质谱法测量了我国南方农村饮用水中的抗生素水平。其结果表明, 在饮用水样品中(山泉水、地下水和河水)检测到 23 种抗生素, 平均检出水平为 0~368.21 ng/L , 其中用于治疗人类疾病的两大类抗生素氟喹诺酮类和大环内酯类最为常见。Huang [32] 等人在我国的地下水中检测出不同种类的抗生素, 喹诺酮类和四环素类的含量最高分别为 6.7 ng/L 和 5.8 ng/L 。地下水中四环素类和喹诺酮类的残留浓度高于磺胺类和大环内酯类是因为土壤和沉积物中的抗生素通过浸出和渗漏和地表水 - 地下水交换引入地下水 [33], 这与沉积物的结果相似。抗生素在中国无处不在, 动物废水、污水处理厂流出物、沉积物、地下水甚至在饮用水中均检测到了抗生素的污染并且都是以多种抗生素共存的复合污染。

3.2. 抗生素对水体环境的毒性

抗生素作为母体分子或代谢物持续不断地排放到自然环境中, 造成了假持久性污染并且在低浓度下具有生物活性和持久性而受到学者关注。近年来, 关于水中生物中抗生素暴露的毒理学研究逐渐增多, 其中包括生长抑制、神经毒性和基因毒性等等

抗生素对藻类的毒性作用主要表现为生长抑制。高 [34] 等人研究四环素、金霉素对羊角月牙藻的毒性强弱时发现, 四环素对羊角月牙藻的毒性大于金霉素。王 [35] 等人研究红霉素、恩诺沙星、磺胺甲恶唑对小球藻的毒性发现, 红霉素对小球藻的毒性最大, 磺胺甲恶唑最小, 三者 96hEC₅₀ 分别为 86、125、1673 $\mu\text{g}/\text{L}$, 但是在较低浓度时三者均显著促进了藻类生长。张 [36] 等人通过氧氟沙星对小球藻、斜生栅藻生长的实验发现低浓度下的氧氟沙星对两种藻均表现出促进作用, 说明抗生素在低浓度时对藻类有促进作用。

在较早时期, 抗生素不认为对鱼类构成明显的生态风险。然而, 越来越多的证据表明抗生素在急性或慢性接触后可能对鱼类有毒。低浓度雷帕霉素(0~5 $\mu\text{mol}/\text{L}$)暴露会导致斑马鱼的胚胎畸形 [37], 雷帕霉素诱导斑马鱼胚胎中卵黄囊水肿、鱼鳔未膨胀等畸形形成, 并且增加胚胎自发运动频率和降低幼虫游动速度。当鲫鱼暴露于红霉素 [38] 或罗红霉素 [39] 时, 脑中的乙酰胆碱酯酶(AChE)、乙氧基试卤灵-O-脱乙基酶(EROD)和肝脏中的超氧化物歧化酶(SOD)的活性发生显著变化($P = 0.05$), 其中 AChE 是神经毒性的生物标志物, SOD 是抗氧化系统中的关键酶, 结果表明红霉素和罗红霉素可以在鲫鱼体内积累和代谢,

并且两者及其代谢物与生物系统之间的相互作用可能会导致鱼类的生化紊乱。有大量的证据表明低浓度的磺胺类抗生素对鱼类有毒, 会导致发育畸形、运动能力下降、器官功能紊乱和氧化应激[40]。这与大环内酯类抗生素类似, 磺胺甲恶唑会改变鱼肝细胞中的 EROD 水平。喹诺酮类药物可诱导鱼类的抗氧化防御系统和解毒途径。雄性金鱼[41]和斑马鱼暴露于诺氟沙星后, 显著增加肝脏 EROD、GST 和 SOD 的活性, 抗氧化防御系统被激活。并且通过较高浓度的测试抗生素以浓度和时间依赖性方式诱导着 DNA 损伤, 表明选定的抗生素对非靶标生物雄性金鱼具有细胞毒性和基因毒性潜力。四环素可对热带非洲爪蟾胚胎产生毒性作用包括体长缩短、心包水肿、原虫增大和其他畸形[42]。在斑马鱼中, 四环素会诱发畸形, 例如孵化延迟、体长缩短、卵黄囊面积增加、未膨胀的鳔和剂量依赖性生长抑制[43]。

4. 典型重金属与抗生素的联合毒性作用

当水体中的抗生素, 重金属等污染物超过水体的自净能力时, 就会造成水环境污染, 已有研究表明, 抗生素与重金属的复合污染对生物体存在联合毒性作用, 可能表现为单一元素毒性作用、协同作用或拮抗作用。Pb、四环素、磺胺嘧啶和磺胺甲噁唑对铜绿微囊藻的 EC_{50} 分别为 11.80 mg/L、0.52 mg/L、1.65 mg/L、0.71 mg/L, Pb 与四环素的联合毒性为低浓度协同高浓度拮抗作用 Pb 和磺胺嘧啶的联合毒性为拮抗作用, 而 Pb 与磺胺甲噁唑的联合毒性为协同作用[44]。说明不同抗生素与 Pb 构成的混合体系的毒性相互作用也有所不同。土霉素、诺氟沙星、铜对蛋白核小球藻的 96h- EC_{50} 分别为 2.754×10^{-5} 、 7.727×10^{-5} 和 4.10×10^{-6} mol/L; 对斑马鱼的 96h- LC_{50} 分别为 1.262×10^{-3} 、 2.026×10^{-3} 和 2.17×10^{-6} mol/L。土霉素、诺氟沙星与铜的复合暴露对小球藻的联合作用类型分别为拮抗和协同作用, 而对斑马鱼急性致死的联合毒性类型均为拮抗作用[45]。说明相同混合体系对不同生物的毒性相互作用也有所不同。小白菜幼苗受 Cu 与磺胺嘧啶复合污染时, 磺胺嘧啶表现出主导作用, 其毒性相互作用表现为协同效应。小白菜的叶绿素含量、可溶性蛋白质含量、过氧化物酶超氧化物歧化酶活性的影响作用受磺胺嘧啶的影响较大。并且小白菜各指标的毒性效应随含量的增大有所增大, Cu 与磺胺嘧啶与复合污染明显增强了对小白菜的毒性效应[46]。恩诺沙星和 Cu 单独与复合暴露均可对蚯蚓蛋白酶产生抑制效应, 其中恩诺沙星对蛋白酶的抑制效果不明显, Cu 的作用与两者复合暴露对蚯蚓蛋白酶的作用差异不显著, 说明两者对蚯蚓蛋白酶的联合毒性起主导作用的是 Cu。而恩诺沙星和 Cu 单独和复合暴露均可对纤维素酶、酸性磷酸酶产生抑制作用但复合暴露的抑制程度明显大于单独暴露, 说明两者对纤维素酶、酸性磷酸酶的复合污染效应为协同作用。因此, 在实验浓度范围内, 推测恩诺沙星与 Cu 符合暴露下可抑制消化酶的生成从而导致蚯蚓无法代谢富含纤维素的有机质[47]。

目前, 关于抗生素和重金属的联合毒性研究相对较少。权[48]等人研究表明铜离子可以促进喹诺酮类抗生素在斑马鱼体内富集, 并且低浓度 Cu^{2+} 的促进作用高于高度 Cu^{2+} 。章[49]等人的实验表明 Cu 对斑马鱼胚胎 96 h 的 LC_{10} 和 EC_{10} 分别为 $2.525 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, Cu 的单独暴露还可以使细胞凋亡和抑制胚胎发育。但加入四环素后斑马鱼胚胎的死亡率降低, 明显缓解了 Cu 对斑马鱼胚胎的毒性, 两者复合暴露起拮抗作用。联合暴露的降低可能由于加入的四环素与铜离子相互作用形成了新的络合物形态, 这种形态的铜不易被生物体吸收, 降低了铜的生物可利用浓度从而使联合毒性降低。抗生素分子中含有多种羧基、羟基等基团, 可与金属离子发生较强的络合作用, 通过多个配位点结合重金属形成不同赋存形态的络合物。然而, 由于无法获得络合物标准样品, 因此络合物的直接毒性测试极难实现[50]。有研究认为, 络合物有时是高毒性的, 若忽略两类污染物之间的交互作用就会低估环境风险[51]。

5. 展望

尽管越来越多的文献涉及抗生素和金属污染物对水中植物和动物的综合影响, 但仍有许多知识空白需要填补, 未来应侧重于更好地理解低剂量抗生素与重金属污染物的联合毒性以及形成的络合物的毒性

进行研究。目前, 大多数结果是控制在良好的实验室条件下获得的, 抗生素和重金属污染物的浓度较高。今后需要更好地了解在复杂环境中抗生素和重金属的混合物的相互作用和影响的机制, 更现实的抗生素与金属污染物比率将其实验室得到的数据运用到自然环境当中来。

基金项目

国家重点研发计划课题(2019YFC0507502); 广西科技重大专项(桂科 AA20161004); 广西自然科学基金项目(2018GXNSFAA281156); 桂林市科学技术研究开发项目(20180107-5, 20180101-1); 广西“八桂学者”岗位专项经费资助。

参考文献

- [1] Järup, L. (2003) Hazards of Heavy Metal Contamination. *British Medical Bulletin*, **68**, 167-182. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldg032>
- [2] Gautam, P.K., Gautam, R.K., Banerjee, S., *et al.* (2016) Heavy Metals in the Environment: Fate, Transport, Toxicity and Remediation Technologies. In: Pathania, D., Ed., *Heavy Metals: Sources Toxicity and Remediation Techniques*, Nova Science Publishers, Hauppauge, 101-130.
- [3] Martín, J.R., De Arana, C., Ramos-Miras, J., *et al.* (2015) Impact of 70 Years Urban Growth Associated with Heavy Metal Pollution. *Environmental Pollution*, **196**, 156-163. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.10.014>
- [4] Wu, H., Wei, W., Xu, C., *et al.* (2020) Polyethylene Glycol-Stabilized Nano Zero-Valent Iron Supported by Biochar for Highly Efficient Removal of Cr(VI). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **188**, Article ID: 109902. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109902>
- [5] Liu, C.-W., Lin, K.-H. and Kuo, Y.-M. (2003) Application of Factor Analysis in the Assessment of Groundwater Quality in a Blackfoot Disease Area in Taiwan. *Science of the Total Environment*, **313**, 77-89. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(02\)00683-6](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(02)00683-6)
- [6] Eto, K. (2000) Minamata Disease. *Neuropathology*, **20**, 14-19. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1789.2000.00295.x>
- [7] Oberoi, A.S., Jia, Y., Zhang, H., *et al.* (2019) Insights into the Fate and Removal of Antibiotics in Engineered Biological Treatment Systems: A Critical Review. *Environmental Science & Technology*, **53**, 7234-7264. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01131>
- [8] Carvalho, I.T. and Santos, L. (2016) Antibiotics in the Aquatic Environments: A Review of the European Scenario. *Environment International*, **94**, 736-757. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.025>
- [9] Yi, X., Lin, C., Ong, E., *et al.* (2019) Occurrence and Distribution of Trace Levels of Antibiotics in Surface Waters and Soils Driven by Non-Point Source Pollution and Anthropogenic Pressure. *Chemosphere*, **216**, 213-223. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.087>
- [10] Grenni, P., Ancona, V. and Caracciolo, A. (2018) Ecological Effects of Antibiotics on Natural Ecosystems: A Review. *Microchemical Journal*, **136**, 25-39. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.006>
- [11] Zhang, Z., Juying, L., Mamat, Z., *et al.* (2016) Sources Identification and Pollution Evaluation of Heavy Metals in the Surface Sediments of Bortala River, Northwest China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **126**, 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.12.025>
- [12] Xu, Y., Wu, Y., Han, J., *et al.* (2017) The Current Status of Heavy Metal in Lake Sediments from China: Pollution and Ecological Risk Assessment. *Ecology & Evolution*, **7**, 5454-5466. <https://doi.org/10.1002/ece3.3124>
- [13] 李鸣, 刘琪璟. 鄱阳湖水体和底泥重金属污染特征与评价[J]. 南昌大学学报(理科版), 2010, 34(5): 486-489.
- [14] Jiang, X., Wang, W., Wang, S., *et al.* (2012) Initial Identification of Heavy Metals Contamination in Taihu Lake, a Eutrophic Lake in China. *Journal of Environmental Sciences*, **24**, 1539-1548. [https://doi.org/10.1016/S1001-0742\(11\)60986-8](https://doi.org/10.1016/S1001-0742(11)60986-8)
- [15] Islam, M.S., Ahmed, M.K., Raknuzzaman, M., *et al.* (2015) Heavy Metal Pollution in Surface Water and Sediment: A Preliminary Assessment of an Urban River in a Developing Country. *Ecological Indicators*, **48**, 282-291. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2014.08.016>
- [16] Sfakianakis, D., Renieri, E., Kentouri, M., *et al.* (2015) Effect of Heavy Metals on Fish Larvae Deformities: A Review. *Environmental Research*, **137**, 246-255. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.014>
- [17] Farrell, A.P., Wood, C.M. and Brauner, C.J. (2012) *Homeostasis and Toxicology of Non-Essential Metals*. Elsevier, Amsterdam.

- [18] Sassi, A., Annabi, A., Kessabi, K., *et al.* (2010) Influence of High Temperature on Cadmium-Induced Skeletal Deformities in Juvenile Mosquitofish (*Gambusia affinis*). *Fish Physiology and Biochemistry*, **36**, 403-409. <https://doi.org/10.1007/s10695-009-9307-9>
- [19] Witeska, M., Jezierska, B. and Chaber, J. (1995) The Influence of Cadmium on Common Carp Embryos and Larvae. *Aquaculture*, **129**, 129-132. [https://doi.org/10.1016/0044-8486\(94\)00235-G](https://doi.org/10.1016/0044-8486(94)00235-G)
- [20] Kim, J.-H. and Kang, J. (2017) Effects of Sub-Chronic Exposure to Lead (Pb) and Ascorbic Acid in Juvenile Rockfish: Antioxidant Responses, MT Gene Expression, and Neurotransmitters. *Chemosphere*, **171**, 520-527. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.12.094>
- [21] Hayati, A., Wulansari, E., Armando, D.S., *et al.* (2019) Effects of *in Vitro* Exposure of Mercury on Sperm Quality and Fertility of Tropical Fish *Cyprinus carpio* L. *The Egyptian Journal of Aquatic Research*, **45**, 189-195. <https://doi.org/10.1016/j.ejar.2019.06.005>
- [22] Kellen, E., Zeegers, M.P., Den Hond, E., *et al.* (2007) Blood Cadmium May Be Associated with Bladder Carcinogenesis: The Belgian Case-Control Study on Bladder Cancer. *Cancer Detection and Prevention*, **31**, 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.cdp.2006.12.001>
- [23] Waalkes, M. and Mutagenesis, M. (2003) Cadmium Carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **533**, 107-120. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2003.07.011>
- [24] Filipič, M. and Mutagenesis, M. (2012) Mechanisms of Cadmium Induced Genomic Instability. *Mutation Research*, **733**, 69-77. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.09.002>
- [25] Hviistendahl, M. (2012) China Takes Aim at Rampant Antibiotic Resistance. *Science*, **336**, 795. <https://doi.org/10.1126/science.336.6083.795>
- [26] Ying, G.-G., He, L.-Y., Ying, A.J., *et al.* (2017) China Must Reduce Its Antibiotic Use. ACS Publications. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b06424>
- [27] Wang, R., Feng, F., Chai, Y., *et al.* (2019) Screening and Quantitation of Residual Antibiotics in Two Different Swine Wastewater Treatment Systems during Warm and Cold Seasons. *Science of the Total Environment*, **660**, 1542-1554. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.127>
- [28] Liu, X., Lu, S., Guo, W., *et al.* (2018) Antibiotics in the Aquatic Environments: A Review of Lakes, China. *Science of the Total Environment*, **627**, 1195-1208. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.271>
- [29] Zhang, Q.-Q., Ying, G.-G., Pan, C.-G., *et al.* (2015) Comprehensive Evaluation of Antibiotics Emission and Fate in the River Basins of China: Source Analysis, Multimedia Modeling, and Linkage to Bacterial Resistance. *Environmental Science & Technology*, **49**, 6772-6782. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b00729>
- [30] Hanna, N., Sun, P., Sun, Q., *et al.* (2018) Presence of Antibiotic Residues in Various Environmental Compartments of Shandong Province in Eastern China: Its Potential for Resistance Development and Ecological and Human Risk. *Environment International*, **114**, 131-142. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.02.003>
- [31] Meng, T., Cheng, W., Wan, T., *et al.* (2021) Occurrence of Antibiotics in Rural Drinking Water and Related Human Health Risk Assessment. *Environmental Technology*, **42**, 671-681. <https://doi.org/10.1080/09593330.2019.1642390>
- [32] Huang, F., An, Z., Moran, M.J., *et al.* (2020) Recognition of Typical Antibiotic Residues in Environmental Media Related to Groundwater in China (2009-2019). *Journal of Hazardous Materials*, **399**, Article ID: 122813. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122813>
- [33] Lapworth, D., Baran, N., Stuart, M., *et al.* (2012) Emerging Organic Contaminants in Groundwater: A Review of Sources, Fate and Occurrence. *Environmental Pollution*, **163**, 287-303. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.12.034>
- [34] 高礼, 石丽娟, 袁涛. 典型抗生素对羊角月牙藻的生长抑制及其联合毒性[J]. 环境与健康杂志, 2013, 30(6): 475-478.
- [35] 王桂祥. 低浓度混合抗生素对普通小球藻的联合毒性效应及机理[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛科技大学, 2019.
- [36] 张晓晗, 万甜, 程文, 等. 喹诺酮类和磺胺类抗生素对绿藻生长的影响[J]. 水资源与水工程学报, 2018, 29(4): 115-120.
- [37] Chen, J., Ma, X., Gai, Z., *et al.* (2014) Acute Rapamycin (RAP) Exposure Induce Developmental, Neurobehavioral and Immunal Toxicities in Embryonic Zebrafish. *Environmental Chemistry*, **33**, 556-561.
- [38] Liu, J., Lu, G., Ding, J., *et al.* (2014) Tissue Distribution, Bioconcentration, Metabolism, and Effects of Erythromycin in Crucian Carp (*Carassius auratus*). *Science of the Total Environment*, **490**, 914-920. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.055>
- [39] Liu, J., Lu, G., Wang, Y., *et al.* (2014) Bioconcentration, Metabolism, and Biomarker Responses in Freshwater Fish *Carassius auratus* Exposed to Roxithromycin. *Chemosphere*, **99**, 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.10.036>

-
- [40] Lin, T., Yu, S., Chen, Y., *et al.* (2014) Integrated Biomarker Responses in Zebrafish Exposed to Sulfonamides. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **38**, 444-452. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.07.020>
- [41] Liu, J., Lu, G., Wu, D., *et al.* (2014) A Multi-Biomarker Assessment of Single and Combined Effects of Norfloxacin and Sulfamethoxazole on Male Goldfish (*Carassius auratus*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **102**, 12-17.
- [42] 刘臻. 典型抗生素对热带爪蟾胚胎生态毒性的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海海洋大学, 2012.
- [43] Zhang, Q., Cheng, J. and Xin, Q. (2015) Effects of Tetracycline on Developmental Toxicity and Molecular Responses in Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos. *Ecotoxicology*, **24**, 707-719. <https://doi.org/10.1007/s10646-015-1417-9>
- [44] 高成. 重金属和抗生素对铜绿微囊藻的混合毒性评价[D]: [硕士学位论文]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2020.
- [45] 蔡梦婷, 侯国权, 奚豪, 等. 典型抗生素与重金属铜复合暴露对淡水绿藻和斑马鱼的联合毒性[J]. 浙江树人大学学报(自然科学版), 2018, 18(2): 11-15.
- [46] 赵保真. Cu-磺胺嘧啶单一及复合污染的生态毒性效应研究[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 河南师范大学, 2012.
- [47] 张薇, 张萌, 陈凯, 等. 恩诺沙星和铜复合污染对蚯蚓消化酶活性的影响[J]. 应用生态学报, 2019, 30(6): 2049-2055.
- [48] 权文娜. 铜对抗生素在斑马鱼体内富集动力学影响研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连理工大学, 2018.
- [49] 章强, 辛琦, 强丽媛, 等. 铜及其与四环素的联合暴露对斑马鱼胚胎的毒性效应[J]. 生态毒理学报, 2015, 10(5): 35-46.
- [50] Zhang, Y., Cai, X., Lang, X., *et al.* (2012) Insights into Aquatic Toxicities of the Antibiotics Oxytetracycline and Ciprofloxacin in the Presence of Metal: Complexation versus Mixture. *Environmental Pollution*, **166**, 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.03.009>
- [51] Renella, G., Mench, M., Van Der Lelie, D., *et al.* (2004) Hydrolase Activity, Microbial Biomass and Community Structure in Long-Term Cd-Contaminated Soils. *Soil Biology & Biochemistry*, **36**, 443-451. <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2003.10.022>