

新污染物抗生素菌渣环境污染防控策略

周睫雅¹, 侯立安^{2*}, 田书磊³, 王旭明⁴

1. 北京师范大学环境学院, 北京 100875

2. 中国人民解放军96901部队23分队, 北京 100094

3. 中国环境科学研究院, 北京 100012

4. 北京市农林科学院生物技术研究所农业基因资源与生物技术北京市重点实验室, 北京 100097

摘要 分析了我国面临的抗生素菌渣环境风险管控需求与当前的处理现状, 讨论了符合我国国情的抗生素菌渣环境污染防控管理的重点和思路。为实现抗生素菌渣的环境风险长效管理, 针对菌渣中污染物质的有效控制, 提出了3项关键策略: 开展生产信息调查和危害筛查, 持续调查评估, 明确风险状况, 并进行抗生素耐药风险评估; 支持科技研究和技术的推广应用, 加强抗生素生产企业与科研机构之间的协作, “产学研用”一体化, 建立科技专项、加速监测预警方法的开发, 并推动无害化处理与资源化利用的技术创新及其工程化应用; 完善菌渣安全利用风险评价方法, 通过实验室及大田试验探究抗性风险传播机制, 并建立相应的资源化产品环境安全评价方法, 以及资源化产物的流向管理与长期安全性监测制度, 以全面推动抗生素产业的绿色转型和源头污染的有效防控。

关键词 抗生素菌渣; 抗生素; 耐药风险; 源头防控

为有效防范新污染物环境污染风险, 国务院办公厅印发了《新污染物治理行动方案》(国办发[2022]15号), 同时国家卫生健康委等13部门联合

制定了《遏制微生物耐药国家行动计划(2022—2025年)》^[1], 并且生态环境部发布了《重点管控新污染物清单(2023年)》等文件, 抗生素菌渣被列为

收稿日期: 2023-12-21; 修回日期: 2024-04-29

基金项目: 国家重点研发项目(2017YFD0801420)

作者简介: 周睫雅, 博士研究生, 研究方向为抗生素菌渣资源化利用环境风险评估, 电子信箱: zhoujieyacyaney@163.com; 侯立安(通信作者), 中国工程院院士, 正高级工程师, 研究方向为饮用水安全保障、分散点源生活污水处理和人居环境空气净化等, 电子信箱: h20091957@126.com

引用格式: 周睫雅, 侯立安, 田书磊, 等. 新污染物抗生素菌渣环境污染防控策略[J]. 科技导报, 2024, 42(11): 29-35;

doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2024.01.00020

重点管控对象^[2]。作为全球抗生素的主要生产和消费国,我国每年产生的抗生素菌渣量约 1000 万 t (湿基基础),其中残留的抗生素进入土壤、水体等环境后会对动物、植物及微生物产生生态毒性作用,或通过植物吸收富集进入食物链影响人体健康,甚至会诱导抗性基因的产生并扩散,给公共健康带来威胁。

自 2018 年起,我国将抗生素菌渣列入《国家危险废物名录》,对其进行严格管控。抗生素菌渣因其高有机质含量、高含水率以及含有一定量的抗生素残留等特点,使其不适宜采用常规的危险废物处理方法如填埋或焚烧,而用于肥料化、能源化等利用方式的相关标准规范尚未完善,导致抗生素菌渣难以实现有效和安全的处置利用。立足于对新污染物管理的迫切需求,结合抗生素菌渣的产生背景

以及污染特性,分析其在安全利用和处置过程中面临的挑战,提出适应我国实际情况的抗生素菌渣处置和利用策略建议颇为必要。

1 抗生素菌渣产生现状与污染特性

自从青霉素被发现以来,抗生素已经成为现代医学的基石^[3]。我国是全球最大的抗生素原料药生产国与出口国(图 1)。2016—2020 年,我国抗生素产量呈逐年增长趋势,2020 年抗生素产量达到 22.3 万 t;2014—2020 年,出口比例为 37.7%~46.6%。从用药结构来看,在我国抗感染药中, β -内酰胺类抗生素用药占比达到 55%。而在抗生素中,头孢菌素类、青霉素类抗生素为最重要品种,占到抗生素市场的 70% 以上。

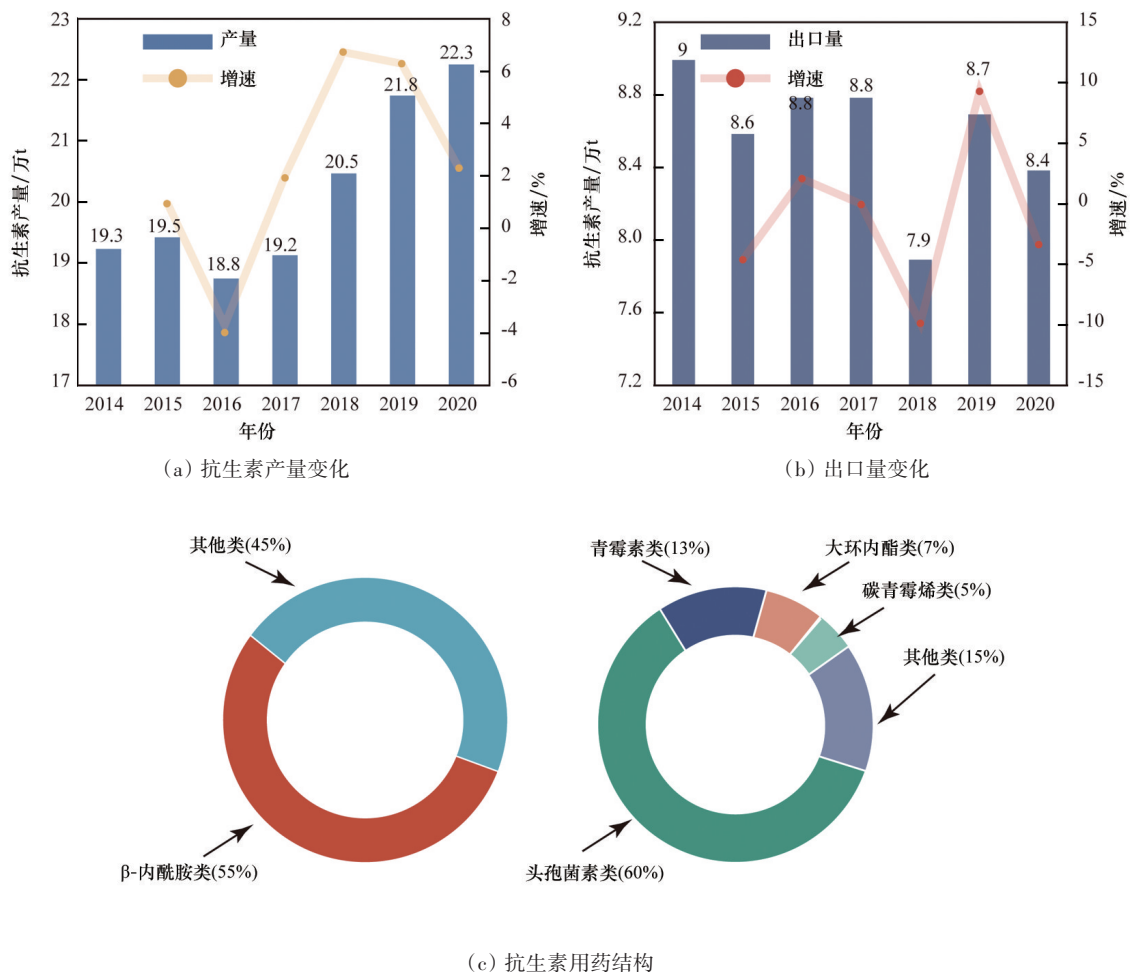


图 1 我国抗生素行业情况

目前,国内抗生素药物的生产工艺路线主要为生物发酵酶化提取合成工艺,主要以玉米、黄豆等为原料,通过微生物转化的方式,制取头孢菌素、青霉素工业盐等核心中间体,并进一步生产合成抗生素药物。抗生素菌渣的主要成分是抗生素产生菌的菌丝体、未利用完的培养基、发酵代谢产物、培养基的降解物,以及提取过程中加入的各种絮凝剂、沉淀剂、助滤剂等物质。其具有产量大、含水量高、有机物丰富及残留少量的抗生素等特点。依据生产1 t抗生素平均产生35~45 t湿菌渣估算,我国每年产生的抗生素菌渣近1000万 t^[3],其含水率为70%~90%,粗蛋白含量为30%~40%、粗纤维和粗脂肪含量为10%~20%。同时,抗生素菌渣中残留有少量的抗生素,根据抗生素品种不同,菌渣中抗生素残留量不等,如 β -内酰胺类菌渣含抗生素0.1%~0.2%、四环素菌渣含抗生素0.3%~0.5%^[4]。抗生素菌渣若利用及处置不当,将会对生态环境和人体健康构成潜在的风险,是重点管理的风险源。

抗生素菌渣的主要风险为残留抗生素进入环境中会诱导抗性基因产生,从而影响生态环境和人体健康^[5]。环境中抗性基因的产生主要为2种方式:一是固有的内在抗性基因,二是外源输入型抗性基因。抗生素耐药性是一种自然现象^[6],研究发

现,在未受人类活动影响的阿拉斯加冻土里发现多样性很高的抗性基因,包括 β -内酰胺、四环素和糖肽类抗生素耐药基因^[7];当外源抗性基因的大量输入超过了环境的自净能力,会加剧耐药菌的产生,甚至会诱导产生超级细菌,其在土壤、水体、食品等不同环境介质中的传播扩散,从而对生态环境和人体健康构成潜在风险。由此可见,人类活动是造成环境中抗性基因累积的主要原因^[8]。

依据全生命周期管控模式(图2),抗生素污染源头主要为生产和使用环节。生产环节含抗生素的污染载体主要为废水和抗生素菌渣,而使用环节含抗生素的污染载体则为人用兽药后产生的粪便、污水等。这些污染物载体中的抗生素若得不到妥善处置将直接进入水体、土壤等环境介质,进而通过食物链、空气传播等形式传播。菌渣产生于抗生素发酵车间的分离阶段,其残留抗生素量为1%~5%,按照抗生素菌渣产量1000万 t计,则菌渣中残留的抗生素为10万~50万 t(图1);而分离提纯车间产生的制药污水,例如废母液、废液以及过滤洗涤水等,将进入制药企业废水处理设施进行处理,需按照《发酵类制药工业水污染物排放标准》(GB 21903—2008)中发酵类制药工业企业抗生素基准排水量排放限值要求进行达标排放。

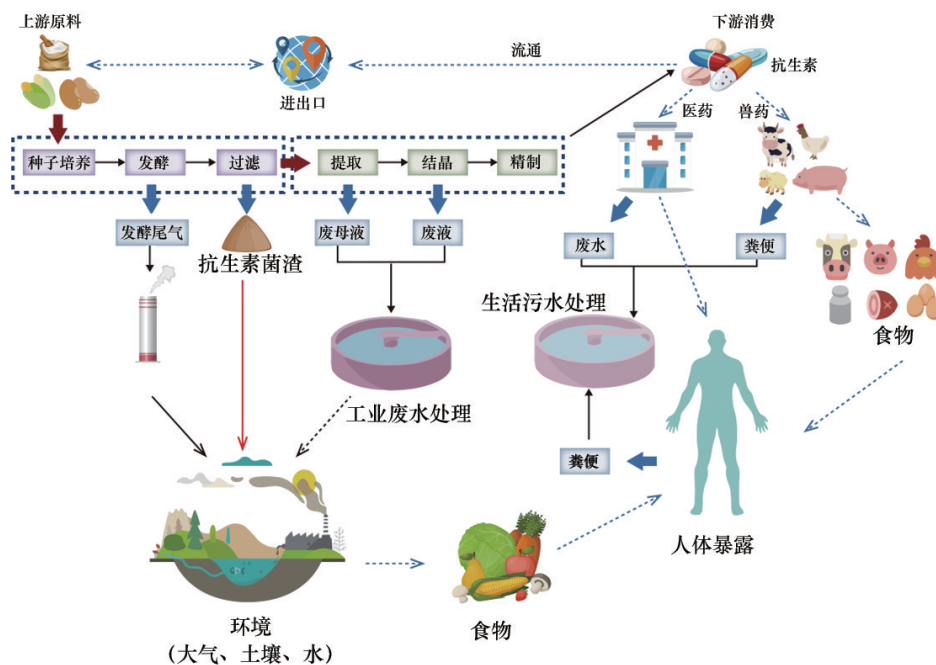


图2 抗生素全生命周期示意

自20世纪40年代以来,抗生素医用、农业和水产养殖中使用和废水废物处理,形成了主要的耐药性环境储备。医用的抗生素约占抗生素总量的48%,其余52%为兽用。经人和动物代谢后,我国36种抗生素的总排泄量为5.4万t,其中84.0%为动物排泄(猪44.4%,鸡18.8%,其他动物20.9%),16.0%为人类排泄。我国的生活污水处理厂在排放到环境前还没有完全去除抗生素,据文献报道^[9],其中46%被水吸收,54%被土壤吸收。目前,我国黄河、淮河、长江下游受到抗生素污染总量高达0.3万多t^[9]。因此,抗生素污染沿全生命周期过程进行扩散传播,最终对环境及人体造成不利影响。

2 抗生素菌渣处理处置面临的主要问题

2.1 抗生素菌渣实际产量及生态毒性不清

在我国,超过120家抗生素生产企业涵盖180多个抗生素原料药品种,但由于不同制药行业之间存在显著差异,抗生素菌渣的产生量在各个企业之间也不尽相同。目前,整个行业对于抗生素菌渣的具体产生总量仍缺乏明确的统计和了解。抗生素菌渣均产生于发酵液过滤阶段后的滤渣,主要过滤方式有陶瓷膜过滤、板框压滤等,不同过滤方式,抗生素菌渣的产污系数也不相同。另外,不同种类的抗生素由于其化学结构和作用机制的差异,其对环境微生物和非靶标生物的生物毒性也存在显著差异^[10]。例如, β -内酰胺类抗生素,包括青霉素和头孢菌素等,它们通过破坏细菌细胞壁的合成分发挥作用,这类抗生素在环境中的持久性相对较低^[11]。隶属于大环内酯类的红霉素,主要通过抑制细菌的蛋白质合成分发挥作用,对环境中的革兰氏阳性菌更为敏感,但其在自然环境中的降解速度相对较快,对环境微生物的长期影响较小^[12]。而四环素及氨基糖苷类抗生素对环境微生物具有较强的生物毒性,对非靶标微生物具有较强的抑制作用^[13]。因此,菌渣的无害化处置方案也不可一概而论。

2.2 常规处置方式不适用于抗生素菌渣

目前常规的危险废物处置方式有安全填埋和

焚烧。抗生素菌渣高含水率(80%~95%)和高有机物含量(75%~85%)的特性,不符合《危险废物填埋污染控制标准》(GB 18598—2019)中柔性填埋场的入场要求(含水量<60%,有机物质<5%);采用刚性填埋,则会产生恶臭和大量渗滤液^[14]。若采用焚烧技术,因抗生素菌渣含水率高,焚烧过程中需添加大量助燃燃料,若进行干化预处理则需消耗大量能源,同时焚烧可能会产生二噁英等污染物。这两种处置方式都面临处置成本高、占地面积大、设施维护成本高、二次污染风险大等问题,难以大范围推广应用。目前,抗生素菌渣的无害化技术主要有:水热处理^[15-18]、热活化过硫酸盐^[19-20]、碱热处理^[21-22]、微波碱性处理^[23]、电解^[24]、电离辐射^[25-26]等。虽然以上处理方式在消抗方面皆可达到良好的效果,但实验室阶段的技术应用于工程实践中,面临多种挑战和难点。

2.3 资源化利用环境风险不明

2023年1月,生态环境部发布拟编制《国家先进污染防治技术目录(固体废物和土壤污染防治领域)》(环办科财函〔2023〕27号)的工作任务,鼓励国家环境保护工程技术中心和重点实验室、全国性行业组织等有关单位开发推广抗生素菌渣防治技术、无害化处理技术及综合利用技术,为抗生素菌渣资源化利用提供了依据。目前,抗生素菌渣资源化研究主要为肥料化和厌氧发酵产沼气,研究结果表明抗生素菌渣具有较好的资源化应用前景^[3],但产物中抗生素残留量对土壤、水体等环境中微生物耐药性产生的响应机理依然不明确^[27],菌渣资源化利用过程的环境风险判定依据不足,缺乏系统的环境风险评估理论支撑^[28]。

2.4 配套标准规范不完善

抗生素菌渣有发展前景的利用处置方式包括肥料化、资源化、工业炉窑协同处置(燃煤电厂),但配套的抗生素检测方法与控制标准体系尚未构建,既无特定污染物排放限值,也无污染控制和环境监管要求,导致企业操作运行无指导,政府审批监管无依据。例如,缺乏抗生素母体化合物残留标准检测方法、抗生素危险特性鉴别标准、利用处置污染控制技术规范、产品质量标准等。由于相关

标准规范的缺乏,限制此类利用处置项目的审批与推广。

3 抗生素菌渣污染防控应对措施

3.1 开展制药行业抗生素菌渣调研

开展抗生素生物制药企业调查,摸清抗生素菌渣产生的种类、数量及利用处置方式,识别不同种类抗生素菌渣的生物毒性,评估其资源利用可行性,制定发布抗生素菌渣优先管控清单,对于高毒性的抗生素菌渣严禁其进行资源化利用,建议采用焚烧方式进行焚毁。

3.2 强化无害化资源化利用处置技术创新

鼓励国家、地方政府和制药企业建立科技专项,加强抗生素制药企业、高校以及科研单位合作,集中力量攻克一批抗生素菌渣无害化处理与资源化利用的关键技术与装备,提升抗生素菌渣综合利用处置技术水平,开展应用示范与环境风险评估,促进抗生素菌渣源头防控。

3.3 建立菌渣肥安全利用风险评价方法

针对抗生素菌渣肥料产品缺乏相关标准和环境安全风险评价支撑等问题,开展菌渣肥料产品实验室盆栽和定向种植大田农作物试验,研究菌渣无害化预处理、堆肥发酵过程抗生素降解机制,揭示肥料化产物残留抗生素在土壤-植物系统中的降解及迁移转化机理,建立适合国情的肥料产品环境安全评价方法,评价其土地利用过程中环境风险,为制定抗生素菌渣肥料产品相关标准及其安全利用提供理论支撑。

3.4 健全菌渣利用处置标准规范

建立青霉素、头孢菌素、红霉素等大宗抗生素菌渣资源化产品及环境介质中的抗生素残留检测方法,制定抗生素菌渣利用处置污染控制技术规范 and 抗生素菌渣资源化有机肥产品质量标准,修订《国家危险废物名录》及危险废物鉴别标准,建立抗生素菌渣资源化利用长期安全性监测制度,全生命周期防控抗生素菌渣环境风险。

4 结论

抗生素菌渣是我国抗生素污染的重要源。如处置不当,菌渣中残留抗生素进入土壤和水体,给土著微生物造成选择压力,加剧抗性可通过水平基因转移在不同细菌间传播,甚至转移到潜在病原菌中,对人类健康造成潜在危害。此外,抗生素菌渣含有大量有机质,氮磷钾等营养组分,具有较好的肥料化利用前景。但实现其环境风险长效管理需要解决以下问题,包括:实际产量及生态毒性的不明确性、常规处置方式的不适用性、资源化利用的环境风险不明确性,以及配套标准规范的不完善性。从对产量和生态毒性的不清晰,到处理技术的应用挑战,再到资源化利用的环境风险和缺乏相应的标准规范,这些问题共同指向了抗生素菌渣处置的复杂性和多维度的挑战。鉴于此,对抗生素菌渣处置采取综合应对措施,包括开展制药行业抗生素菌渣调研以精确量化产量和评估生态风险,强化无害化和资源化利用处置技术的创新以提高处理效率,建立菌渣肥安全利用风险评价方法以确保环境安全,以及健全菌渣利用处置标准规范以指导实践操作和监管审批。这些措施旨在提升抗生素菌渣的综合管理水平,实现其无害化处置与资源化利用的平衡,最终减轻对环境和公共健康的潜在风险,为抗生素菌渣的环境风险防控提供有效的策略和解决方案。

参考文献 (References)

- [1] Ding L, Hu F P. China's new national action plan to combat antimicrobial resistance (2022-2025)[J]. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2023, 78(2): 558-560.
- [2] 李秋爽, 於方, 曹国志, 等. 新污染物治理进展及“十四五”期间和长期治理思路研究[J]. *环境保护*, 2021, 49(10): 13-19.
- [3] Zhou J Y, Wu H, Shi L H, et al. Sustainable on-farm strategy for the disposal of antibiotic fermentation residue: Co-benefits for resource recovery and resistance mitigation[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2023, 446:

- 130705.
- [4] 王晓红. 微生物制药菌渣处理处置技术风险评价研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2012.
- [5] Hernando-Amado S, Coque T M, Baquero F, et al. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives[J]. *Nature Microbiology*, 2019, 4(9): 1432–1442.
- [6] Joakim L D G, Flach C F. Antibiotic resistance in the environment[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2022, 20(5): 257–269.
- [7] D’Costa V M, King C E, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient[J]. *Nature*, 2011, 477(7365): 457–461.
- [8] Zhang A N, Gaston J M, Dai C L, et al. An omics-based framework for assessing the health risk of antimicrobial resistance genes[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 4765.
- [9] Zhang Q Q, Ying G G, Pan C G, et al. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: Source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance[J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(11): 6772–6782.
- [10] Rocha D C, da Silva R C, Santos T D, et al. Veterinary antibiotics and plant physiology: An overview[J]. *The Science of the Total Environment*, 2021, 767: 144902.
- [11] 石礼虎, 吴昊, 田书磊, 等. β -内酰胺类菌渣肥对生菜根际土壤细菌及抗性基因的影响[J]. *环境科学研究*, 2023, 36(4): 773–782.
- [12] Zhou J Y, Wu H, Wu Z R, et al. Erythromycin fermentation residue exposure induces a short-term wave of antibiotic resistance in a soil-lettuce system[J]. *Science of the Total Environment*, 2023, 902: 166081.
- [13] Li L, Li T L, Liu Y, et al. Effects of antibiotics stress on root development, seedling growth, antioxidant status and abscisic acid level in wheat(*Triticum aestivum* L)[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 252: 114621.
- [14] Zhou J Y, Liu H B, Wu H, et al. Field tests of crop growth using hydrothermal and spray-dried cephalosporin mycelia dregs as amendments: Utilization of nutrient and soil antibiotic resistance[J]. *Environmental Research*, 2021, 202: 111638.
- [15] Gong P C, Liu H L, Wang G, et al. Enhanced depletion of antibiotics and accelerated stabilization of dissolved organic matter by hydrothermal pretreatment during composting of oxytetracycline fermentation residue[J]. *Bioresource Technology*, 2021, 339: 125618.
- [16] Gong P C, Liu H L, Xin Y J, et al. Composting of oxytetracycline fermentation residue in combination with hydrothermal pretreatment for reducing antibiotic resistance genes enrichment[J]. *Bioresource Technology*, 2020, 318: 124271.
- [17] Wang Y D, Zhao X M, Wang Y K, et al. Hydrothermal treatment enhances the removal of antibiotic resistance genes, dewatering, and biogas production in antibiotic fermentation residues[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 435: 128901.
- [18] Gong P C, Liu H L, Wang M M, et al. Characteristics of hydrothermal treatment for the disintegration of oxytetracycline fermentation residue and inactivation of residual antibiotics[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2020, 402: 126011.
- [19] Liu S Q, Hou X T, Xin Q, et al. Degradation of rifamycin from mycelial dreg by activated persulfate: Degradation efficiency and reaction kinetics[J]. *The Science of the Total Environment*, 2022, 821: 153229.
- [20] Sun J Z, Wang G, Liu H L, et al. Influence of thermally activated peroxodisulfate pretreatment on gaseous emission, dissolved organic matter and maturity evolution during spiramycin fermentation residue composting[J]. *Bioresource Technology*, 2022, 363: 127964.
- [21] Shi Y S, Pang B Y, Jia Y Y, et al. Improving antibiotic removal and anaerobic digestion performance of discarded cefradine pellets through thermo-alkaline pretreatment[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2024, 465: 133394.
- [22] Song S Q, Jiang M Y, Yao J, et al. Alkaline-thermal pretreatment of spectinomycin mycelial residues: Insights on anaerobic biodegradability and the fate of antibiotic resistance genes[J]. *Chemosphere*, 2020, 261: 127821.
- [23] Jiang M Y, Song S Q, Liu H L, et al. Effect of gentamicin mycelial residues disintegration by microwave-alkaline pretreatment on methane production and gentamicin degradation during anaerobic digestion[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 414: 128790.
- [24] Zhou J Y, Wu Z R, Wang S, et al. Degradation performance and bioinformatic analysis of graphite electrode electrolysis cells for erythromycin fermentation residue [J]. *Journal of Cleaner Production*, 2023, 410: 137289.
- [25] Yin Y N, Wang J L. Enhanced medium-chain fatty acids production from Cephalosporin C antibiotic fermentation residues by ionizing radiation pretreatment[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 440: 129714.

- [26] Yin Y N, Lou T R, Song W Z, et al. Production of medium chain fatty acids from antibiotic fermentation residuals pretreated by ionizing radiation: Elimination of antibiotic resistance genes[J]. *Bioresource Technology*, 2023, 382: 129180.
- [27] Zhang Y T, Hao X Y, Thomas B W, et al. Soil antibiotic resistance genes accumulate at different rates over four decades of manure application[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2023, 443: 130136.
- [28] Li X D, Zhu L, Zhang S Y, et al. Characterization of microbial contamination in agricultural soil: A public health perspective[J]. *The Science of the Total Environment*, 2024, 912: 169139.

Environmental pollution prevention and control strategies for emerging contaminants: Antibiotic fermentation residues

ZHOU Jieya¹, HOU Li'an^{2*}, TIAN Shulei³, WANG Xuming⁴

1. School of Environment, Beijing Normal University, Beijing 100875, China
2. Detachment 23, Unit 96901 People's Liberation Army of China, Beijing 100094, China
3. Chinese Research Academy of Environmental Sciences, Beijing 100012, China
4. Beijing Key Laboratory of Agricultural Genetic Resources and Biotechnology, Institute of Biotechnology, Beijing Academy of Agriculture and Forestry Sciences, Beijing 100097, China

Abstract Antibiotics have emerged as a significant contaminant, and gained increasing attention both domestically and internationally. In this study, the environmental risk management needs and the current handling situation of antibiotic fermentation residues are proposed to find out the key points and approaches to the management of antibiotic residue environmental pollution control that align with China's national conditions. To address long-term environmental risk management of antibiotic fermentation residues and effectively control the pollutants produced in the residues, three key strategies have been proposed. First, to conduct production information surveys and hazard screenings to continuously assess and clarify the risk situation including evaluating the risk of antibiotic resistance. Then, to support scientific research and the application of technology, enhance collaboration between antibiotic production enterprises and research institutions through an integrated approach of "industry-academia-research-application", develop specialized scientific projects, accelerate the development of monitoring and early warning methods, and promote the innovation and industrial application of technologies for harmless treatment and resource utilization. Last, to improve the risk evaluation methods for safe use of antibiotic fermentation residues, explore the mechanisms of resistance risk transmission through laboratory and field trials, and establish environmental safety evaluation methods for resource-based products, as well as management and long-term safety monitoring systems for the flow of resource-based products, to comprehensively promote the green transformation of the antibiotic industry and effective control of pollution at its source.

Keywords antibiotic fermentation residues; antibiotic; antibiotic resistance; source control ●



(责任编辑 卫夏雯)