

DOI:10.19853/j.zgjsps.1000-4602.2024.02.008

# 磺胺类抗生素氯消毒副产物及其毒性研究进展

高 品<sup>1</sup>, 蔡 如<sup>1</sup>, 徐 庆<sup>2</sup>, 秦 艳<sup>1</sup>

(1. 东华大学 环境科学与工程学院, 上海 201620; 2. 上海市环境监测中心, 上海 200235)

**摘 要:** 水中微量抗生素等新污染物的潜在毒性已受到广泛关注。磺胺类抗生素在氯消毒过程中会转化生成氯代消毒副产物(DBPs),造成环境健康风险。归纳了水中磺胺类抗生素在游离氯(FC)、二氧化氯(ClO<sub>2</sub>)和紫外(UV)/FC消毒体系中的降解转化途径,总结了磺胺类抗生素氯代DBPs的毒性效应,初步探讨了磺胺类抗生素氯代DBPs对细菌抗药性及水平基因转移的潜在影响,并对磺胺类抗生素作为氯代DBPs前体物的未来研究方向提出了展望,以期为磺胺类抗生素在氯化消毒下的生态风险评估和污染控制提供基础和依据。

**关键词:** 磺胺类抗生素; 氯消毒; 消毒副产物; 毒性; 细菌抗药性

**中图分类号:** TU991 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-4602(2024)02-0050-05

## Research Progress on Chlorinated Disinfection By-products of Sulfonamide Antibiotics and Their Toxicity

GAO Pin<sup>1</sup>, CAI Ru<sup>1</sup>, XU Qing<sup>2</sup>, QIN Yan<sup>1</sup>

(1. College of Environmental Science and Engineering, Donghua University, Shanghai 201620, China; 2. Shanghai Environmental Monitoring Center, Shanghai 200235, China)

**Abstract:** The potential toxicity of antibiotics and other emerging contaminants in water has attracted widespread attention. Chlorinated disinfection by-products (DBPs) can be produced from sulfonamide antibiotics during the chlorine disinfection process, resulting in risks to human health. In this study, the transformation pathways of sulfonamide antibiotics in the disinfection processes using free chlorine (FC), chlorine dioxide (ClO<sub>2</sub>), and UV/FC are summarized, respectively. The toxicity of the chlorinated DBPs is discussed. In addition, the potential effects of these chlorinated DBPs from sulfonamide antibiotics on the bacterial resistance and horizontal gene transfer were also studied. Finally, the future research directions of sulfonamide antibiotics as precursors of chlorinated DBPs in water are proposed. The purpose of this work is to provide basis for ecological risk assessment and pollution control of sulfonamide antibiotics during chlorine disinfection.

**Key words:** sulfonamide antibiotics; chlorine disinfection; disinfection by-products (DBPs); toxicity; bacterial resistance

磺胺类抗生素是一类以氨基苯磺酰胺为基本结构的衍生物,分子结构上包含苯胺环、磺酰胺基

和含氮杂环,属于两性化合物,并具有两个不同的酸离解常数<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>表明,氯可与磺胺类抗生素

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(51978136)

通信作者: 秦艳 E-mail: qinyan@dhu.edu.cn

分子结构上的还原性基团发生氧化还原反应,同时也可发生多级氯代反应,因此在氯消毒过程中具有较强的消毒副产物(DBPs)生成潜能,且大部分氯代DBPs经评估预测均具有发育毒性,表明磺胺类抗生素可作为氯代DBPs的前体物,且生成的氯代DBPs混合产物毒性可能会更高<sup>[3]</sup>。虽然已有部分研究关注到水中微量抗生素药物在氯消毒过程中会转化生成氯代和含氮DBPs<sup>[2,4-5]</sup>,但其转化机制过程尚未明晰,关于DBPs混合产物的毒性风险也鲜有报道。

重点着眼于水环境中被频繁检出的磺胺类抗生素,系统论述了其在游离氯(free chlorine, FC)、二氧化氯( $\text{ClO}_2$ )和UV/FC消毒体系中的降解转化机制过程,分析并总结了磺胺类抗生素氯代DBPs的潜在毒性及其对细菌抗药性的选择性作用,同时针对磺胺类抗生素作为氯代DBPs前体物的未来研究方向进行了展望。

## 1 不同氯消毒体系下磺胺类抗生素的降解

FC是一种常用消毒剂,可与有机化合物发生非选择性反应使其氧化分解,但同时也会生成氯代DBPs。通常,FC可分为活性游离氯(FAC)和潜在游离氯(FPC)。

### 1.1 FAC消毒体系

FAC具有强氧化性,可与多种含还原性氮和硫官能团的药物化合物相互作用生成DBPs,尽管很多DBPs的具体化学结构及其影响效应尚未明晰<sup>[6]</sup>,但有研究发现,FAC与磺胺甲噁唑(SMX)、磺胺噻唑(STZ)和磺胺二甲氧嘧啶(SDM)相互作用会发生氯取代、S—C键断裂、S—N键断裂、氧化/羟基化、共轭和脱磺反应等,进而生成不同的转化产物<sup>[3]</sup>。Yang等<sup>[7]</sup>研究结果同样表明,磺胺二甲嘧啶(SMT)在FAC作用下可发生氯取代、S—N键断裂、羟基化和脱磺等反应过程,进而生成不同类型的DBPs。

此外,Dodd等<sup>[8]</sup>前期研究发现,FAC与SMX等磺胺类抗生素进行相互作用时,其主要与SMX等分子结构上的苯胺氨基部分发生氯取代反应,而不会与磺酰胺基部分进行反应。分析可知,当 $[\text{FAC}]/[\text{SMX}] > 1$ 时,SMX主要发生亲核取代反应并转化为N-氯代SMX和N,N-二氯代SMX等中间产物。其中,N,N-二氯代SMX可通过脱氯化氢和脱水反应生成对羟基加合物,进一步被分解为N-氯对苯并醌亚胺(NCBQ)和3-氨基-5-甲基异噁唑(AMI),最终

生成 $\text{SO}_4^{2-}$ 等降解产物。SMX在游离氯氧化过程中所形成的中间产物(N,N-二氯代SMX)也可通过偶合反应转化为偶氮磺胺甲基异噁唑或其他二聚物。相比之下,当 $[\text{FAC}]/[\text{SMX}] \leq 1$ 时,FAC对SMX的氧化转化产物主要为N-氯代SMX,同时也检测出较低浓度的 $\alpha$ -氯代SMX<sup>[9]</sup>。

### 1.2 FPC消毒体系

乙酰磺胺(SFA)在次氯酸钠( $\text{NaClO}$ )氧化作用下,其分子结构上的乙酰基团首先发生断裂而形成磺胺。其中,一部分磺胺被进一步氧化生成苯胺、苯酚和硝基苯等中间产物,由于氨基和羟基等基团的作用影响,苯环邻位和对位碳原子电子云密度升高,易被亲电物质攻击发生取代反应,从而使生成的中间产物进一步转化为氯代苯酚、氯代苯胺和氯代硝基苯等化合物。此外,另一部分磺胺先被转化为氯代磺胺,然后进一步被氧化为氯代苯胺等化合物。通过对反应过程中含N和含S基团的转化分析可知,脱落的磺酰胺基团可被氧化为 $\text{NO}_3^-$ 和 $\text{SO}_4^{2-}$ 等离子。

SMX在 $\text{NaClO}$ 氧化作用下的转化途径与FAC氧化作用相似,主要通过取代反应生成N-氯代SMX和N,N-二氯代SMX,并进一步被转化为NCBQ和AMI等小分子化合物<sup>[10]</sup>。然而, $\text{NaClO}$ 消毒体系除生成氯代SMX产物外,SMX分子结构苯环上的氨基可被氧化为硝基,也可发生羟基化反应而生成羟基化合物,同时也可发生水解反应使S—N键断裂生成AMI。

### 1.3 $\text{ClO}_2$ 消毒体系

在 $\text{ClO}_2$ 消毒体系中,SFA和STZ的转化途径较为相似,SFA分子结构上的乙酰胺基和STZ分子结构上的2-氨基噻唑发生S—N键断裂形成氨基苯磺酸,并进一步被氧化生成苯酚和苯胺等中间产物,最后分解为乳酸、草酸和富马酸等<sup>[11]</sup>。当 $\text{ClO}_2$ 过量时,其对有机物的氧化作用主要表现为单电子转移,不会发生氯代反应而生成具有较强毒性的氯代产物,因此 $\text{ClO}_2$ 消毒体系比FC体系更安全。

Ben等<sup>[12]</sup>研究发现, $\text{ClO}_2$ 对AMI的氧化分解非常缓慢,但能直接攻击4-氨基苯基甲基砜(APMS)结构上的磺基,并进一步氧化生成 $\text{SO}_4^{2-}$ 等产物。由此推测,SMX分子结构上的磺酰胺基团可能是 $\text{ClO}_2$ 氧化作用的主要反应位点,这与FC对SMX的氧化作用机理相似<sup>[9]</sup>。通过进一步检测分析发现, $\text{ClO}_2$ 对SMX的氧化转化途径主要包括:①S—N键断裂

生成AMI和4-氨基苯磺酸;②S—C键断裂生成5-甲基-3-异噻唑基氨基磺酸和苯胺;③苯胺基团结构发生羟基化,并被进一步氧化转化,这一途径与游离氯氧化SMX的反应过程不同<sup>[9,13]</sup>。尽管如此,ClO<sub>2</sub>氧化SMX整个过程无氯代DBPs生成,同样表明ClO<sub>2</sub>消毒体系比FC体系更安全。

#### 1.4 UV/FC消毒体系

紫外辐照是一种常见的消毒技术,能够破坏微生物细胞核酸分子结构,造成细胞死亡,达到杀菌消毒的效果,且不会生成有毒有害副产物。然而,紫外消毒受水中悬浮物影响,无余氯,难以实现持续消毒效果,因此其在实际应用中常与FC消毒联合使用,并可强化FC消毒效果。

有研究发现,UV/NaClO消毒体系对SFA和STZ的氧化降解机制与ClO<sub>2</sub>体系相似,但其矿化程度更高。Zhang等<sup>[14]</sup>研究表明,UV预处理后氯氧化SMX的DBPs生成势(DBPFP)显著高于直接氯氧化SMX时的DBPFP,这可能是因为SMX在UV辐照作用下发生分解,从而生成小分子有机物,并在后续氯氧化过程中转化为氯代DBPs<sup>[6]</sup>,同时UV辐照预处理也会强化水中溶解性有机物在后续氯氧化过程中转化为含氮DBPs<sup>[15]</sup>。相比之下,预氯氧化后进行UV辐照能够降低三氯丙酮和二氯乙腈的生成势,但氯仿生成势升高,这可能是由于预氯氧化结合UV辐照会促进氨基(—NHCl)化合物的生成,进而产生更多氯仿前体物造成的。此外,预氯氧化后UV辐照再进行氯氧化SMX时,最终产物中检出了氯仿和三氯丙酮,以及二氯乙腈和三氯硝基甲烷等含氮DBPs,以氯仿和二氯乙腈为主。

#### 2 磺胺类抗生素DBPs的毒性效应

磺胺类抗生素具有性质稳定、广谱抗菌等优点,已被广泛应用于各种细菌性感染疾病的治疗,但由于其进入生物体后只能被部分代谢吸收,导致相当数量的抗生素母体及其代谢产物被排入生态环境。已有研究报道,水中磺胺类抗生素在氯消毒过程中具有较高的DBPs生成潜能。Wang等<sup>[3]</sup>研究发现,仅SMX、STZ和SDM三种磺胺类抗生素在氯氧化过程中即可生成高达38种DBPs,其中大部分经毒性预测软件预测均具有一定的发育毒性。水中磺胺类抗生素在氯消毒过程中会生成二氯乙腈和氯仿等氯代DBPs,以及一些含氮DBPs,其中氯代

DBPs如二氯乙酰胺对斑马鱼具有明显的致畸作用,且在斑马鱼肝脏内的累积水平远高于鱼鳃及肌肉组织,由此推断二氯乙酰胺可能在人体高脂质器官中发生累积,而典型含氮消毒副产物如三氯硝基甲烷则会严重破坏胆固醇细胞中的DNA,具有较强的致突变性<sup>[16]</sup>。

Fu等<sup>[17]</sup>通过费氏弧菌(*Vibrio fischeri*)毒性测试发现,磺胺甲噁唑(SMZ)经FC(HOCl/OCl<sup>-</sup>)氧化转化后,其转化产物毒性与SMZ相比显著增大,且随着氧化反应时间的延长而增强。此外,定量构效关系模型预测结果同样表明,FC氧化SMZ过程中所形成的DBPs显著增强了其基因毒性<sup>[6]</sup>。Xiang等<sup>[18]</sup>研究表明,水中磺胺类抗生素磺胺嘧啶(SDZ)、SMT和磺胺吡啶(SPD)经UV/FC消毒反应10 min后,其转化产物对费氏弧菌的毒性抑制作用持续升高,而溴化物的存在显著增强了转化产物的急性毒性,这主要是因为溴代DBPs的细胞毒性远高于氯代DBPs<sup>[19]</sup>。

由此可见,水中磺胺类抗生素等化合物在氯消毒过程中具有较强的DBPs生成潜能,是氯代和含氮DBPs的重要前体物,其中部分氯消毒产物已被证实具有致癌性、致突变性和生殖毒性<sup>[16-18,20]</sup>。然而,目前虽然针对饮用水氯消毒过程中DBPs生成机制方面的研究已有较多报道,但关于氯消毒DBPs生态毒性方面的研究较少,且磺胺类抗生素等作为氯化DBPs的潜在前体物尚未引起重视,有待进一步系统研究。

#### 3 磺胺类抗生素DBPs对细菌抗药性的影响

以往针对DBPs的相关研究主要聚焦于其对人体健康的直接影响,而关于其对细菌抗生素抗性的选择性和诱导作用关注较少。研究<sup>[21]</sup>表明,二氯乙腈等DBPs对细菌抗生素抗性的演变具有重要影响,可通过诱导部分细菌发生突变以增强抗生素抗性散播,同时还可能通过增大细胞膜渗透性和诱导氧化应激响应促进抗生素抗性基因(ARGs)的水平转移。Lü等<sup>[22]</sup>研究表明,二氯乙腈和二溴乙酸等DBPs暴露能够增强铜绿假单胞菌PAO1的单重和多重抗生素抗性,DBPs诱变活性越大,PAO1抗性越强。Li等<sup>[23]</sup>研究结果表明,最小抑菌浓度(MICs)和亚最小抑菌浓度(sub-MICs)碘乙酸暴露对大肠杆菌抗性的选择性作用与抗生素胁迫作用相似,但所

造成的突变体却不同,且大肠杆菌在 sub-MICs 的碘乙酸诱导作用下具有更强的抗生素抗性。通常, sub-MICs 的 DBPs 能够诱导产生胞外活性氧物质,而这很可能会促进 ARGs 在细菌间进行水平转移<sup>[23-24]</sup>。Mantilla-Calderon 等<sup>[25]</sup>研究发现,溴乙酸可通过氧化应激作用造成细胞 DNA 损伤,促进胞外 DNA 在不动杆菌 ADP1 中的自然转换,进而促进 ARGs 的水平转移。

水中磺胺类抗生素在氯消毒过程中会生成二氯乙腈和氯仿等氯代 DBPs,以及含氮 DBPs 等<sup>[21]</sup>,由于水中磺胺类抗生素本身浓度较低,造成所形成的氯代和含氮 DBPs 浓度通常都在 sub-MICs 范围内,因此这些 DBPs 对细菌微生物抗药性的选择性作用可能比磺胺类抗生素本身更强,从而导致污水和饮用水经氯消毒后的生态和健康风险更大<sup>[22,24-25]</sup>。然而,目前针对水中磺胺类等抗生素在氯消毒后所生成的混合产物对细菌抗药性及 ARGs 水平转移过程影响机制方面的研究报道还很少,因此亟需对污水和饮用水经氯消毒后的综合效应进行评价和确认。

#### 4 展望

近年来,水中新污染物如抗生素药物等的健康风险已受到广泛关注,是现阶段的一个研究热点。已有研究报道,水中微量磺胺类抗生素在氯消毒过程中会生成氯代和含氮 DBPs,增强其毒性效应,并诱导促进抗药性微生物的演变和散播。尽管如此,已有的相关研究目前还仅停留在小部分磺胺类抗生素的降解过程及毒性模拟预测阶段,且缺乏系统性。因此,后期还应在以下几个方面开展进一步研究:

① 系统研究水中微量磺胺类抗生素作为潜在前体物在氯消毒过程中生成 DBPs 的转化机制。

② 进一步探究和评估磺胺类抗生素在氯消毒过程中所形成的氯代和含氮 DBPs 的混合毒性和环境风险。

③ 深入研究磺胺类抗生素在氯消毒过程中对细菌抗药性及 ARGs 水平转移过程的影响机制。

④ 开发一些新型高效的技术,从而控制抗生素消毒副产物或抗性基因的形成,进一步丰富去除这些污染物质的方法,降低其生态环境和健康风险。

#### 参考文献:

[1] LI J C, ZHAO L, FENG M B, *et al.* Abiotic

transformation and ecotoxicity change of sulfonamide antibiotics in environmental and water treatment processes: a critical review [J]. *Water Research*, 2021, 202: 117463.

[2] 倪先哲,王刚,周彩云,等. 磺胺甲噁唑氯化消毒副产物生成势及影响因素研究[J]. *中国给水排水*, 2019, 35(5): 48-54.

NI Xianzhe, WANG Gang, ZHOU Caiyun, *et al.* Formation potential and influence factors of chlorination disinfection by-products of sulfamethoxazole [J]. *China Water & Wastewater*, 2019, 35(5): 48-54 (in Chinese).

[3] WANG M, HELBLING D E. A non-target approach to identify disinfection byproducts of structurally similar sulfonamide antibiotics [J]. *Water Research*, 2016, 102: 241-251.

[4] RICHARDSON S D, TERNES T A. Water analysis: emerging contaminants and current issues [J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(1): 398-428.

[5] 鲁金凤,王斌,廖洋,等. 水环境中残留抗生素的消毒副产物问题最新研究进展[J]. *中国给水排水*, 2020, 36(4): 6-12.

LU Jinfeng, WANG Bin, LIAO Yang, *et al.* Latest research progress on the disinfection by-products of residual antibiotics in water environment [J]. *China Water & Wastewater*, 2020, 36(4): 6-12 (in Chinese).

[6] POSTIGO C, RICHARDSON S D. Transformation of pharmaceuticals during oxidation/disinfection processes in drinking water treatment [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2014, 279: 461-475.

[7] YANG Y, SHI J, YANG Y, *et al.* Transformation of sulfamethazine during the chlorination disinfection process: transformation, kinetics, and toxicology assessment [J]. *Journal of Environmental Science*, 2019, 76(2): 48-56.

[8] DODD M C, HUANG C H. Transformation of the antibacterial agent sulfamethoxazole in reactions with chlorine: kinetics, mechanisms, and pathways [J]. *Environmental Science & Technology*, 2004, 38(21): 5607-5615.

[9] ZIMMERMAN J B, MIHELICIC J R, SMITH J. Global stressors on water quality and quantity [J]. *Environmental Science & Technology*, 2008, 42(12): 4247-4254.

[10] GAO S S, ZHAO Z W, XU Y P, *et al.* Oxidation of sulfamethoxazole (SMX) by chlorine, ozone and permanganate—a comparative study [J]. *Journal of*

- Hazardous Materials, 2014, 274: 258-269.
- [11] 董飞龙. 供水管网残留磺胺类迁移转化及消毒副产物生成机理研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- DONG Feilong. Study on the Transfer and Transformation of Residual Sulfonamides in Water Supply Network and the Formation Mechanism of Disinfection By-products [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2020 (in Chinese).
- [12] BEN W W, SHI Y W, LI W W, *et al.* Oxidation of sulfonamide antibiotics by chlorine dioxide in water: kinetics and reaction pathways [J]. Chemical Engineering Journal, 2017, 327: 743-750.
- [13] WANG P, HE Y L, HUANG C H. Oxidation of fluoroquinolone antibiotics and structurally related amines by chlorine dioxide: reaction kinetics, product and pathway evaluation [J]. Water Research, 2010, 44 (20): 5989-5998.
- [14] ZHANG T Y, XU B, YAO S, *et al.* Conversion of chlorine/nitrogen species and formation of nitrogenous disinfection by-products in the pre-chlorination/post-UV treatment of sulfamethoxazole [J]. Water Research, 2019, 160: 188-196.
- [15] ZHANG T Y, LIN Y L, XU B, *et al.* Formation of organic chloramines during chlor(am)ination and UV/chlor(am)ination of algae organic matter in drinking water [J]. Water Research, 2016, 103: 189-196.
- [16] 崔晓宇, 辛会博, 孙兴宾. 模拟泳池水中氯化消毒副产物的生成规律[J]. 中国环境科学, 2019, 39(4): 1485-1492.
- CUI Xiaoyu, XIN Huibo, SUN Xingbin. Formation of disinfection by-products in chlorination of simulated swimming pool water [J]. China Environmental Science, 2019, 39(4): 1485-1492 (in Chinese).
- [17] FU W, LI B, YANG J, *et al.* New insights into the chlorination of sulfonamide: smiles-type rearrangement, desulfation, and product toxicity [J]. Chemical Engineering Journal, 2018, 331: 785-793.
- [18] XIANG H M, SHAO Y S, GAO N Y, *et al.* The influence of bromide on the degradation of sulfonamides in UV/free chlorine treatment: degradation mechanism, DBPs formation and toxicity assessment [J]. Chemical Engineering Journal, 2019, 362: 692-701.
- [19] 吕露, 张梦露, 王春明, 等. 3种典型消毒副产物对细菌抗生素抗性的影响[J]. 环境科学, 2015, 36(7): 2525-2531.
- LÜ Lu, ZHANG Menglu, WANG Chunming, *et al.* Effects of three disinfection byproducts on antibiotic resistance of bacteria [J]. Environmental Science, 2015, 36(7): 2525-2531 (in Chinese).
- [20] KRISTIANA I, LIEW D, HENDERSON R K, *et al.* Formation and control of nitrogenous DBPs from western Australian source waters: investigating the impacts of high nitrogen and bromide concentrations [J]. Journal of Environmental Sciences, 2017, 58: 102-115.
- [21] ZHANG Y, GU A Z, HE M, *et al.* Subinhibitory concentrations of disinfectants promote the horizontal transfer of multidrug resistance genes within and across genera [J]. Environmental Science & Technology, 2017, 51(1): 570-580.
- [22] LÜ L, JIANG T, ZHANG S H, *et al.* Exposure to mutagenic disinfection byproducts leads to increase of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Environmental Science & Technology, 2014, 48(14): 8188-8195.
- [23] LI D, ZENG S, HE M, *et al.* Water disinfection byproducts induce antibiotic resistance-role of environmental pollutants in resistance phenomena [J]. Environmental Science & Technology, 2016, 50(6): 3193-3201.
- [24] LI D, GU A Z. Antimicrobial resistance: a new threat from disinfection byproducts and disinfection of drinking water? [J]. Current Opinion in Environmental Science & Health, 2019, 7: 83-91.
- [25] MANTILLA-CALDERON D, PLEWA M J, MICHOD G, *et al.* Water disinfection byproducts increase natural transformation rates of environmental DNA in *Acinetobacter baylyi* ADP1 [J]. Environmental Science & Technology, 2019, 53(11): 6520-6528.

作者简介:高品(1982- ),男,江苏无锡人,博士,教授,主要研究方向为新污染物控制技术。

E-mail:pingao@dhu.edu.cn

收稿日期:2021-07-30

修回日期:2021-11-13

(编辑:丁彩娟)