

林可霉素和3种大环内酯类抗生素对厌氧消化的影响

谢 丽^{1,2}, 张艺蝶^{1,2}, 朱雯喆^{1,2}, 何莹莹^{1,2}

(1. 同济大学 长江水环境教育部重点实验室, 上海 200092; 2. 同济大学 环境科学与工程学院, 上海 200092)

摘要: 林可霉素和3种大环内酯类抗生素(红霉素、螺旋霉素、阿奇霉素)在医疗和畜禽养殖等多个领域应用广泛,并且能够通过制药废水、畜禽废水以及市政污泥的排放和处理等多种途径进入环境。厌氧消化是有效处理抗生素废水的常用方法。从典型废水中抗生素浓度分布和对厌氧消化代谢过程的影响角度出发,总结了厌氧消化对上述抗生素的响应特征。结果表明:林可霉素和3种大环内酯类抗生素在低浓度时促进厌氧消化产甲烷,高浓度时抑制厌氧消化产甲烷,主要通过厌氧消化产甲烷过程中挥发性脂肪酸(VFAs)的累积,以及某些挥发性脂肪酸氧化菌活性和产甲烷古菌活性的降低来抑制厌氧消化产甲烷。最后,探讨了上述抗生素厌氧生物降解的代谢途径和缓解抗生素对厌氧消化抑制的方法。

关键词: 厌氧消化;大环内酯;林可霉素;代谢过程;微生物响应

中图分类号: X703.1

文献标志码: A

Effect of Lincomycin and Three Macrolide Antibiotics on Anaerobic Digestion

XIE Li^{1,2}, ZHANG Yidie^{1,2}, ZHU Wenzhe^{1,2}, HE Yingying^{1,2}

(1. Key Laboratory of Yangtze Water Environment of the Ministry of Education, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2. College of Environmental Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China)

Abstract: Lincomycin and three macrolide antibiotics (erythromycin, spiramycin, azithromycin) are widely used in medical, livestock and poultry industries, and distributed to the environment through the discharge, treatment and disposal of pharmaceutical wastewater, livestock wastewater and municipal sludge. Anaerobic digestion is a common method to effectively treat antibiotic wastewater. In view of the concentration distribution of these antibiotics in typical wastewater and

their effects on anaerobic digestion and metabolism, the response characteristics of anaerobic digestion to these four antibiotics were summarized. The results show that lincomycin and three macrolide antibiotics can promote the anaerobic digestion of methane at low concentrations but inhibit the methane production at high concentrations. The inhibition effect is mainly caused by the accumulation of volatile fatty acids (VFAs) and the decreased activities of some VFA-oxidizing bacteria and methanogens. Finally, the anaerobic metabolic biodegradation pathway of the antibiotics and the method of relieving the antibiotics caused inhibition were discussed.

Key words: anaerobic digestion; macrolide; lincomycin; metabolic process; microbial response

当前中国抗生素产量总体规模已达世界第一,同时也是抗生素使用大国。据统计,我国抗生素年使用量约为15~20万吨,在医疗、畜禽和水产养殖等行业中发挥了重要作用^[1]。红霉素、阿奇霉素、螺旋霉素属于大环内酯类抗生素,被公认为是具有高毒性、高持久性以及生物累积潜力的抗生素^[2]。林可霉素是除了头孢菌素以外在中国消耗量最大的抗生素,与大环内酯类是一类结构不同但功能相近的药物^[3]。4种抗生素在养殖废水和地表水环境中的残留水平和被检出频率较高。在贵阳南阳河及广东东莞地表水水库检出较高浓度的红霉素和林可霉素,养殖废水中检出的螺旋霉素在环境中也具有高风险生态等级^[4-6]。在合成阿奇霉素的制药废水中,阿奇霉素和红霉素浓度均较高^[7]。环境中4种抗生素残留已成为普遍现象,导致环境中的抗生素耐药基因增长,从而对生态环境造成潜在的风险^[8]。

收稿日期: 2020-09-01

基金项目: 国家自然科学基金(51978487)

第一作者: 谢 丽(1976—),女,教授,博士生导师,工学博士,主要研究方向为厌氧生物处理技术与理论。

E-mail: sally_xieli@tongji.edu.cn



论文
拓展
介绍

制药废水及养殖废水中有机物浓度较高,厌氧生物处理技术作为一种高效的有机废水处理工艺,近年来在抗生素制药废水处理等方面应用广泛^[9]。厌氧消化中微生物菌群对环境敏感,一定量的抗生素对水解产酸、产氢产乙酸和产甲烷阶段的特性及微生物群体有着不同程度的影响,从而扰动厌氧消化的效率和稳定性^[10-11]。因此,针对环境样本中常检出的 3 种大环内酯类抗生素(红霉素、螺旋霉素、阿奇霉素)以及林可霉素,从其理化特性出发,阐述了上述抗生素对厌氧消化产酸、产甲烷代谢过程和

微生物群落结构的影响以及 4 种抗生素厌氧生物降解的机理,期望为后续进一步提升厌氧消化对废水中林可霉素和大环内酯类抗生素污染防治工艺研究提供理论依据和实际支撑。

1 大环内酯类抗生素及林可霉素的理化特性

表 1 总结了 4 种抗生素的物理及化学特性,数据信息来源于 MSDS(Material Safty Data Sheet)。

表 1 3 种大环内酯类抗生素(红霉素、螺旋霉素、阿奇霉素)和林可霉素的物理及化学特性
Tab.1 Physical and chemical properties of three macrolide antibiotics (erythromycin, spiramycin, azithromycin) and lincomycin

种类	解离常数	密度/(g·cm ⁻³)	熔点/℃	log K _{ow}	水溶性	用途
红霉素	8.80	1.20	133~135	3.06	可溶于水	革兰氏阳性菌,某些革兰氏阴性菌,与核糖核蛋白体的 50S 亚单位相结合
螺旋霉素	13.06	1.21	126~128	1.46	易溶于乙醇,微溶于水	作用机理与红霉素类似
阿奇霉素	8.74	1.18	113~115	0.53	几乎不溶于水,可溶于乙醇和二氯甲烷	革兰氏阳性好氧菌,革兰氏阳性或革兰氏阴性厌氧菌
林可霉素	7.60	1.17	148~150	0.56	可溶于水	革兰氏阳性菌,某些厌氧菌,抑制细菌的蛋白质合成

大环内酯类抗生素是一类分子结构中具有 12~16 个碳内酯环的抗菌药物的总称,属于广谱抗生素。通过阻断 50S 核糖体中肽酰转移酶的活性来抑制细菌蛋白质的合成,广泛应用于需氧革兰氏阳性菌和阴性菌、某些厌氧菌以及军团菌、支原体、衣原体等

感染的治疗^[12]。林可霉素的作用机制与大环内酯类抗生素相似^[13],也能不可逆地结合到细菌核糖体 50S 亚基上,通过阻断转肽作用和 mRNA 位移抑制细菌蛋白质合成^[14]。4 种抗生素的化学结构式如图 1 所示。

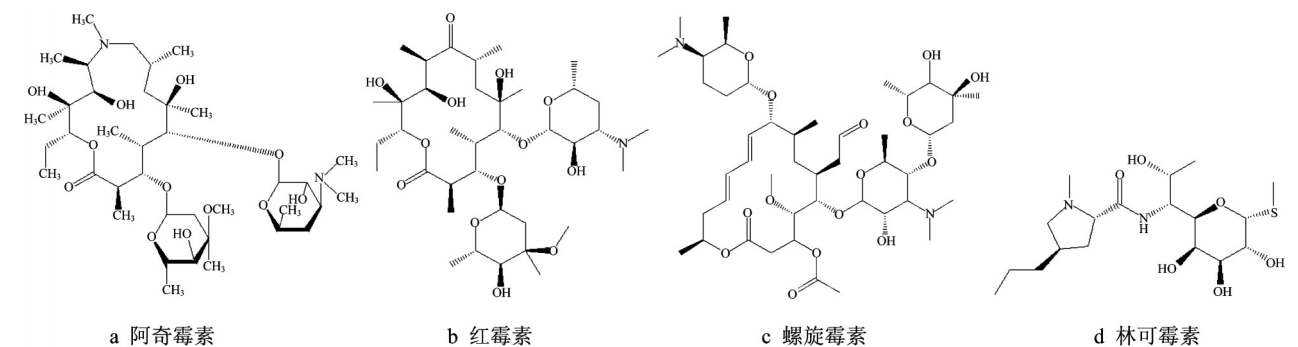


图 1 化学结构式
Fig.1 Chemical structural formulae

3 种大环内酯类抗生素和林可霉素的物理及化学特性如表 1 所示。4 种抗生素存在不同的辛醇-水分配系数(log K_{ow})。螺旋霉素、阿奇霉素和林可霉素的 log K_{ow} 为 0.53~1.46,具有较高的水溶性,而红霉素的 log K_{ow} 最大,为 3.06,较易被有机相或污泥吸附。也有学者采用抗生素在污泥固液相中的分配系数 K_d 来表征抗生素在污泥相-污水相之间的迁

移,红霉素和阿奇霉素在城市污水处理中的 K_d 值分别为 48.1~124.1 L·kg⁻¹ 和 265.1~1 584.9 L·kg⁻¹,阿奇霉素比红霉素更容易吸附在污泥中^[15-16]。4 种抗生素在水相和固相中的吸附平衡和转化,在一定程度上影响抗生素的去除,因此未来可以进一步结合上述抗生素在污泥-污水中的 K_{ow} 和 K_d 值,探究抗生素在厌氧消化系统中的去除机理。

2 典型废水中林可霉素及 3 种大环内酯类抗生素的浓度分布

2.1 典型废水中浓度分布

3 种大环内酯类抗生素和林可霉素涉及的废水主要包括制药废水、养殖废水、医疗废水和市政废水。表 2 总结了典型废水中 4 种抗生素的质量浓度分布,其中制药废水的抗生素质量浓度最高。如表 2 所示,林可霉素和 3 种大环内酯类抗生素质量浓度高达 41~87 mg·L⁻¹。养殖废水中 4 种抗生素的质

量浓度存在较大差异,林可霉素质量浓度最高达到 3 mg·L⁻¹,是其余 3 种质量抗生素质量浓度的 100~200 倍,这可能与林可霉素在养殖业中的使用频率高有关。另一方面,红霉素、螺旋霉素和林可霉素化学结构稳定,传统污水处理工艺难以降解,城市污水厂对其总体去除率低^[2]。城市污水处理厂是抗生素流入环境的“热点”^[2,17],不同城市污水处理厂进水中也检出 4 种抗生素,并且发现出水中红霉素、螺旋霉素、林可霉素检出浓度均有升高。上述抗生素在不同来源废水中质量浓度差异较大,达 μg·L⁻¹或 ng·L⁻¹水平,属于广泛的环境污染物。

表 2 典型废水中 3 种大环内酯类抗生素(红霉素、螺旋霉素、阿奇霉素)和林可霉素的质量浓度分布
Tab.2 Mass concentration distribution of three macrolide antibiotics (erythromycin, spiramycin, azithromycin) and lincomycin in typical wastewater

类型	各抗生素质量浓度/(μg·L ⁻¹)			
	红霉素 ^[7,18-21]	螺旋霉素 ^[6,17,22-24]	阿奇霉素 ^[7,19,25-26]	林可霉素 ^[21,27-28]
制药废水	4.300~2 009.000	29 100.000~44 300.000	4.900~83 100.000	43 909.000~87 000.000
医疗废水	0.004~11.800			0.240~48.400
市政废水	进水	0.005~1.798	0.005~0.603	0.060~22.000
	出水	0.035~2.054	0.005~0.375	0.060~0.400
养殖废水	0.029~0.172	0.198	0.918	205.00~3 005.00

2.2 典型废水中抗性基因分布

典型废水中上述抗生素的高残留浓度也会促进环境中抗性基因的累积,导致微生物抗药性增强。研究人员在城市污水处理厂活性污泥中筛选出红霉素抗性基因 *ermA*,但是该基因并未在进水中检出^[29]。大量的阿奇霉素抗性基因 *mphA*、*mphE*、*ermB* 和 *ermE* 在克罗地亚污水处理厂出水中检出^[19]。此外,在医疗废水出水受纳地表水中也检测到大环内酯类抗性基因 *ermB* 和 *mefA*^[30]。同时,抗性基因 *ermA* 和 *ermB* 在林可霉素好氧堆肥菌渣中也有检出^[27]。抗性基因的累积也伴随着微生物耐药性的大幅度上升,从而增加了微生物产生抗药性的机率。研究发现,城市污水二级处理工艺出水、阿奇霉素制药废水均检出高频率耐抗生素细菌,如肠球菌等^[7,31]。因此,针对典型废水中的 4 种抗生素的削减十分必要。

3 林可霉素和 3 种大环内酯类抗生素对厌氧消化的影响

3.1 厌氧消化产沼气

表 3 总结了上述抗生素对污水-污泥厌氧消化产沼气性能的影响。由于厌氧消化体系中基质、污泥来源、温度等条件的不同,同一种抗生素对体系产

甲烷的抑制浓度存在差异^[32-33]。如表 3 所示,50 mg·L⁻¹的红霉素对中温厌氧产甲烷的抑制率(IMP)为 11.6%,质量浓度进一步提升至 250 mg·L⁻¹,几乎停止产甲烷^[34-36]。然而,在高温厌氧消化体系中,红霉素质量浓度 25 mg·L⁻¹时即可抑制甲烷产生^[37]。也有研究者发现,15 mg·L⁻¹的红霉素可以促进甲烷产量提高 33.3%^[38-39]。阿奇霉素对厌氧产甲烷作用的影响与红霉素相似。0.02~0.60 mg·L⁻¹的阿奇霉素对中温厌氧消化产甲烷无影响,提高质量浓度至 5~15 mg·L⁻¹时阿奇霉素促进体系产甲烷提高 97.8%~200.0%;然而,进一步提高质量浓度至 50 mg·L⁻¹时阿奇霉素强烈抑制厌氧消化产甲烷,抑制率为 71.4%^[38-40]。可见,红霉素和阿奇霉素对厌氧消化产甲烷在低浓度时具有一定的促进作用,在高浓度时有制约作用,并且在高浓度时对厌氧消化产甲烷的抑制程度随着浓度的增加而加剧。

厌氧消化基质不同时,低浓度的林可霉素对厌氧消化产甲烷表现出不同的影响。10 mg·L⁻¹时对含高蛋白质和抗生素的林可霉素生产残渣为基质的厌氧消化产甲烷有抑制作用,然而 15 mg·L⁻¹时对以市政污水处理厂的污泥为基质的厌氧消化产甲烷有促进作用^[38,41]。对于林可霉素生产的残渣中含有的高蛋白物质,厌氧消化过程中会被分解成氨氮,造成复合污染,从而抑制产甲烷。

文献调研进一步发现,厌氧微生物驯化后对上述抗生素具有适应性。中温厌氧连续流反应器,在第 104~167 d 连续运行的 63 d 期间,红霉素质量浓度从 $1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 提高至 $200\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,生物气产量仅由 $6.8\text{ L}\cdot\text{d}^{-1}$ 变化为 $6.2\text{ L}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[33]。红霉素质量浓度为 $20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 下连续运行 60 d 后,中温厌氧产甲烷抑制率降低了 22.1% ^[34]。这可能与长期连续实验中抗生素厌氧降解毒性削减,或者厌氧微生物获得了抗生素抗药性有关^[42]。聂宇等^[1]的综述指出,短期实验能够体现抗生素初次暴露对厌氧消化系统的影响,而长期连续实验则可以评估厌氧消化体系对抗生素的适应能力,2 种方法相辅相成,都可以被用于抗生素在厌氧消化体系中行为的研究。因此,有必要继续探究 4 种抗生素对厌氧消化的短期冲击负荷和长期毒性影响,阐明其对厌氧微生物种群的影响机制。

3.2 挥发性脂肪酸(VFAs)厌氧代谢

红霉素、阿奇霉素、螺旋霉素和林可霉素通过刺激厌氧消化过程中 VFAs 的生成,或者阻碍 VFAs 被进一步利用,从而造成厌氧消化过程中不同类型 VFAs 的累积。如表 3 所示,抗生素抑制厌氧消化的 VFAs 代谢,并且抑制程度随着抗生素浓度的增加而加强。在采用厌氧序批式反应器处理葡萄糖、淀粉及挥发性脂肪酸合成废水的研究中发现:红霉素质量浓度为 $1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,不影响 VFAs 被产甲烷菌利用,乙酸消耗达 98% ;红霉素质量浓度提高至 $25\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时导致 VFAs 累积,乙酸消耗下降至 78% ;提高红霉素至 $500\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,乙酸消耗仅 7% ,甚至完全停止^[35-36]。其他研究人员也发现,红霉素($25\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)、螺旋霉素($25\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)和阿奇霉素($5\sim 15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)各自单独存在时,厌氧消化体系中乙酸、丙酸和丁酸明显累积^[37,39-40]。然而,林可霉素抑制厌氧水解

酸化产 VFAs,尤其是减少甲酸和丙酸的产生,减少量分别是对照组的 80.0% 和 33.1% ^[37,43-44]。

3.3 厌氧微生物菌群

3.3.1 厌氧水解酸化菌

采用 qRT-PCR 以及 16S rRNA 高通量测序等生物学技术协助分析抗生素胁迫条件下厌氧消化微生物菌群的变化^[45]。研究发现,水解酸化菌受抗生素影响较小,甚至可以耐受高浓度的抗生素^[46]。阿奇霉素和林可霉素能够使水解酸化菌 *Clostridium* (梭菌)和 *Bacteroidetes* (拟杆菌)菌株相对丰度分别增加 0.86% 和 7.07% ^[38,40,47]。与之相悖的是,谢钟林等^[44]的研究发现,林可霉素($2\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)对以葡萄糖为底物的水解酸化菌群有抑制作用,导致葡萄糖的降解速率下降 23.16% 。上述结果不一致可能与厌氧消化的基质种类相关,分别是富含高蛋白(制药厂废水和市政污水处理厂污泥)和富含碳水化合物(葡萄糖)的基质,从而导致差异性。

3.3.2 VFAs 氧化菌

VFAs 氧化菌的活性一方面与抗生素的直接抑制作用有关,另一方面可能与甲烷菌的活性受抗生素抑制导致的乙酸和氢气的累积间接相关^[48]。如图 2 所示,不同的抗生素对 VFAs 氧化菌的影响不尽相同。红霉素、螺旋霉素和林可霉素在 $25\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $50\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 质量浓度下均可抑制丁酸互营氧化菌的活性,并且抑制强度与其质量浓度正相关^[37]。厌氧消化体系中阿奇霉素的存在可以促进和乙酸氧化利用相关的互营乙酸氧化菌 *Clostridium*、芽孢梭菌属细菌 *Caloramator* 以及同型产乙酸菌 *Treponema* (密螺旋体菌)增加或保持较高的相对丰度,这与体系中乙酸和丁酸盐浓度显著升高的累积结果一致^[38-40]。然而,Liu 等^[47]的研究发现,阿奇霉素($69\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)抑制互营丙酸氧化菌的活性,导致相对丰度减少。4 种

表 3 3 种大环内酯类抗生素(红霉素、螺旋霉素、阿奇霉素)和林可霉素对厌氧消化产沼气或 VFAs 代谢的影响
Tab.3 Effects of three macrolide antibiotics (erythromycin, spiramycin, azithromycin) and lincomycin on biogas production or VFAs metabolism during anaerobic digestion

种类	质量浓度/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	对甲烷合成的影响	对 VFAs 代谢的影响	反应条件	参考文献
红霉素	1.00~1 000.00	抑制,IMP:11.6%~100.0%	乙酸和丁酸累积,检测到戊酸、异戊酸和庚酸	中温	[34-36]
	25.00~50.00	抑制,IMP:40.6%~44.9%	乙酸和丁酸累积	高温	[37]
	15.00	促进	甲酸减少	中温	[38]
螺旋霉素	25.00~50.00	抑制,IMP:54.6%~55.7%	乙酸和丁酸累积	高温	[37]
	10.00~178.90	抑制,IMP:7.6%~72.0%	丁酸累积,抑制产乙酸	中温	[41,49]
林可霉素	2 000.00		抑制葡萄糖和丙酸的生物利用,降解速率下降 23.16% 和 38.10%	中温	[44]
	25.00~50.00	抑制,IMP:29.4%~51.3%	丁酸累积,丁酸利用率 5.95%~47.10%	高温	[37]
	15.00	促进	乙酸和丙酸累积,甲酸减少	中温	[38]
阿奇霉素	50.00~1 000.00	抑制,IMP:71.4%~88.4%	乙酸和丁酸盐浓度升高	中温	[40]
	0.02~15.00	促进产甲烷 0%~200.0%		中温	[38-40]

抗生素对 VFAs 氧化菌影响不尽相同,可能是与 VFAs 氧化菌和古菌形成的互营关系有关^[1],但是目

前关于 VFAs 氧化菌对此类抗生素响应的报道仍然有限。

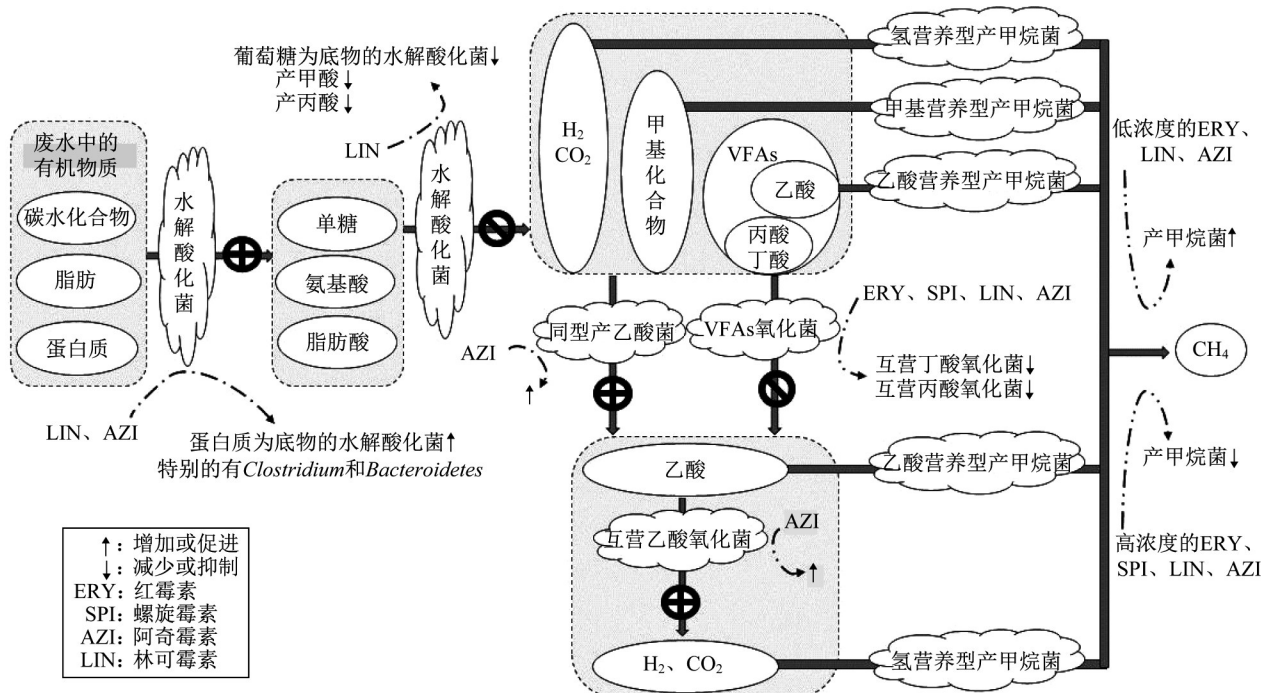


图2 3种大环内酯类抗生素(红霉素、螺旋霉素、阿奇霉素)和林可霉素对厌氧消化影响机制的推测

Fig.2 Influencing mechanism deduction of three macrolide antibiotics (erythromycin, spiramycin, azithromycin) and lincomycin on anaerobic digestion

3.3.3 厌氧产甲烷古菌

不同抗生素对厌氧产甲烷古菌的影响存在差异。厌氧消化过程中,林可霉素和阿奇霉素对优势属耗乙酸产甲烷古菌 *Methanosaeta* (甲烷丝状菌)影响小^[44,47]。抗生素对产甲烷古菌的影响程度也与抗生素的浓度相关,抑制程度随抗生素浓度的增加而进一步提高。红霉素和螺旋霉素在 $25\sim 250\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 质量浓度下抑制产甲烷菌活性,并且红霉素质量浓度为 $250\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时产甲烷菌活性被完全抑制^[34,37]。厌氧消化体系中质量浓度 $15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的红霉素、阿奇霉素和林可霉素促进产甲烷古菌 *Methanomicrobia* (甲烷微菌)和 *Methanobacteria* (甲烷杆菌)丰度增加,但在微生物群落剖面中很难聚焦到产甲烷菌群(相对丰度 $<0.2\%$)^[38-39]。未来需要对产甲烷古菌的微生物群落组成和抗药机制进行深入研究。

4 削减林可霉素和3种大环内酯类抗生素对厌氧消化的抑制

林可霉素和3种大环内酯类抗生素(阿奇霉素、红霉素、螺旋霉素)的存在会影响厌氧消化微生物

群。如图2所示,林可霉素和阿奇霉素存在时,以蛋白质为底物的水解酸化菌相对丰度增加,但是林可霉素的存在会抑制以葡萄糖为底物的水解酸化菌活性,甲酸和丙酸的产量减少。4种抗生素存在条件下均会降低互营丙酸氧化菌、互营丁酸氧化菌的活性,抑制厌氧消化体系利用 VFAs (丙酸、丁酸)产乙酸的代谢途径,导致体系丙酸和丁酸的累积;不同的是,阿奇霉素可以增加互营乙酸氧化菌的相对丰度,促进体系利用乙酸产氢气和 CO_2 。阿奇霉素存在时,同型产乙酸菌相对丰度增加,促进体系内的氢气转化为乙酸,也能促进体系将甲基化合物(甲酸、甲醇)转化为乙酸。不同浓度的抗生素对于产甲烷菌的影响存在差别,高浓度抑制产甲烷菌群活性,低浓度提高产甲烷菌活性。随着对抗生素影响厌氧消化机制研究的不断深入,研究人员发现通过预处理、添加外源介质、生物强化等方法,可缓解抗生素对厌氧消化的抑制。预处理或添加外源介质能够降解废水和污泥中的抗生素,降低废水中抗生素的浓度和抗菌活性,实现高浓度抗生素对厌氧消化抑制作用的消减;另一方面,添加外源介质或生物强化可以增强细菌和古菌的活性,尤其是提高了 VFAs 氧化菌和

产甲烷菌的活性,从而解除抗生素对厌氧消化微生物的抑制,提高厌氧消化速率。此外,适当延长消化时间也会增强消化效果,同时可以有效控制和削减抗生素的污染^[50]。

4.1 预处理

目前,常用的预处理技术包括热水解、超声、微波、电絮凝、碱性热预处理及不同的组合处理。大环内酯类抗生素在较低的温度和相对中性的pH条件下水解缓慢^[51],对于热稳定性差的抗生素,热水解和强化水解工艺能够促进抗生素的降解,从而降低抗生素对厌氧消化微生物的毒性,有效地破坏实际生产废水的抗菌活性。热水解促进厌氧消化污泥中阿奇霉素浓度下降57.9%;在85℃条件下的强化水解下,1 h内红霉素和螺旋霉素的去除率大于90%^[52-53]。不同的是,超声和碱性预处理后,阿奇霉素和红霉素的总浓度没有明显变化,主要促进了抗生素从吸附态向液相的迁移^[53]。国内外研究者也对电絮凝去除抗生素进行了探讨,以往研究主要集中于对四环素的降解^[54],也有少数研究报道了电絮凝对大环内酯类抗生素(罗红霉素, $\log K_{ow}=2.75$)的高去除率^[55]。对同样拥有较高辛醇-水分配系数的红霉素($\log K_{ow}=3.06$)和螺旋霉素($\log K_{ow}=1.46$),在未来可以采用预处理方法进行研究。

通过硅钨酸水解和微波联合预处理、酸和碱催化水解等组合方法,可以移除大环内酯类抗生素(螺旋霉素)中的内酯键和糖苷键抗菌官能团或破坏其骨架结构,显著降低抗菌效果^[56]。这可能是因为内酯水合反应在酸性条件下是可逆的^[51],酸和碱催化水解组合可以调节pH值,提高大环内酯类抗生素的水解速率并消除脱水反应途径。通过预处理去除或破坏抗生素的结构键或官能团,可降低抗生素的抗菌活性,从而消减上述抗生素对厌氧消化的抑制,在抗生素生产废水现场预处理中具有广阔的应用前景。

4.2 添加介质

在厌氧消化池中添加外源介质,如活性炭、铁材料、锰材料等,可以稳定消化条件,丰富和多样化厌氧消化微生物群落,从而减少上述抗生素对厌氧消化的抑制,提高厌氧消化的甲烷产量。Zhang等^[57]在厌氧消化池中添加活性炭以促进细菌和古菌富集,甲烷产率提高至少1倍。向厌氧消化体系中添加富含锰和铁元素的硼铁矿能够提高林可霉素的去除速率,4 h内可去除90%以上的林可霉素,促进厌氧微生物的活性,进而增强厌氧消化过程^[58]。因此,

活性炭、铁基等材料的加入,一方面通过吸附作用降低了抗生素的浓度,另一方面铁基材料释放电子加强了厌氧消化微生物群落之间直接或间接的电子传递作用^[1,59-60],消减了抗生素对厌氧消化的抑制,厌氧消化过程的稳定性增强。目前关于在上述抗生素废水的厌氧消化过程中添加外源介质的应用较少,对采用活性炭、铁基等材料缓解抗生素对厌氧消化抑制的机制,未来需要更多的研究证实。

4.3 生物强化

前文探讨了抗生素的存在导致体系乙酸、丙酸、丁酸和氢气的累积,进而影响体系产甲烷。生物强化可以改变厌氧消化微生物群落结构,消减VFAs累积对厌氧消化的抑制,提高系统产甲烷,增强体系稳定性。在厌氧消化反应器中添加耐酸产甲烷菌群和丙酸盐降解菌群,可促进厌氧消化产甲烷提高9%~12%;通过增加强化微生物如甲烷杆菌属*Methanobacterium*、甲烷丝状菌属*Methanothrix*和甲烷营绳菌属*Methanolinea*等的相对丰度来重建产甲烷菌群,提高甲烷产量^[61-62]。当VFAs浓度较高时,甲烷八叠球菌*Methanosarcina*活性的增强有利于维持乙酸盐向甲烷的更快转化^[61]。此外,利用氢分压控制驯化互营丁酸氧化菌和氢营养型产甲烷菌成为优势菌属,解除VFAs的累积,提高厌氧消化的甲烷产量^[63]。生物强化加速厌氧消化降解累积的VFAs,特别是乙酸、丁酸的累积,因此未来可将该方法应用于缓解受抗生素抑制的厌氧消化体系。

5 螺旋霉素和林可霉素的厌氧生物降解

核磁共振、高效液相色谱质谱连用法可以鉴定和表征抗生素及其中间体,得出形成和消失的时间分布,从而阐明其厌氧生物代谢机理^[64-65]。Zhu等^[66]发现厌氧消化3周后,螺旋霉素I、II、III可降解95%以上,其中螺旋霉素I主要发生厌氧羟基化和水解反应。Yao等^[65]进一步检测发现,螺旋霉素I厌氧降解存在大环内酯开环反应,并伴有C6-醛基的氧化或还原。

目前,关于林可霉素降解的研究热点主要集中在水解、光催化等代谢途径,包含了羟基化、氧化、甲硫基的丢失或替代、异丙基侧链不饱和还原等路线^[67-68],而厌氧生物降解的报道较少。已有研究结果表明,无乳链球菌和编码核苷酸*InuB*基因参与了林可霉素的代谢,能够将林可霉素转化为磷酸化林可霉素^[68-69]。未来对林可霉素、红霉素、阿奇霉素等

抗生素在厌氧生物降解途径和机制等方面还有待进一步研究。

6 展望

红霉素、阿奇霉素、螺旋霉素和林可霉素在环境中高浓度、高频次的检出,严重危害生态环境,利用厌氧消化工艺消减高浓度废水中的抗生素迫在眉睫。当前研究多为4种抗生素单独对厌氧消化的作用,低浓度抗生素会促进厌氧消化产甲烷,高浓度抗生素会抑制产甲烷,并且产甲烷过程的效果与厌氧消化的基质有关。关于上述抗生素对厌氧消化影响的相关研究多为批次实验或者长期运行结果,主要集中于抗生素对厌氧消化抑制效果的考察,而对厌氧消化在急性和长期实验中影响的报道不尽相同,抗生素对厌氧消化的影响有促进也有抑制作用,未来有必要进一步开展关于上述抗生素对厌氧消化系统的短期冲击负荷和长期毒性的影响研究,以明确关键因子。另一方面,制药或者养殖废水中的抗生素一般不是单独存在的,因此有必要进一步考察多种抗生素共存时的相互作用及其对不同基质厌氧消化特性的影响。

厌氧消化是处理抗生素废水的常用工艺,上述抗生素能够影响厌氧消化的VFAs氧化菌和产甲烷古菌的活性。多数情况下,4种抗生素能够抑制丙酸互营氧化菌和丁酸互营氧化菌的活性,致使其相对丰度的减少。然而,不同浓度的抗生素对于产甲烷菌的影响存在差别,低浓度时能够促进产甲烷古菌丰度的增加,高浓度时却抑制产甲烷菌活性。近年来,较多的研究通过核磁共振和串级质谱分析技术探究4种抗生素在水解、光解以及厌氧消化中的开环、厌氧羟基化、异丙基侧链不饱和还原等氧化还原反应的代谢行为,而针对在厌氧生物代谢方面的研究较少。此外,通过预处理、外加介质、生物强化等方式对受抑制的消化器进行持续、稳定的改善,能够有效提高厌氧消化效率,但是对上述抗生素存在条件下,对厌氧消化抑制的缓解效果以及机理有待进一步验证和研究。因此,未来可以借助16S rRNA高通量测序、宏基因组学、蛋白组学等技术手段进一步考察4种抗生素作用下厌氧微生物菌群的演化特征,同时结合抗生素的厌氧生物降解特性,阐明厌氧消化中抗生素的代谢机制,以实现废水中抗生素的有效消减,降低环境中抗生素的残留浓度。

作者贡献声明:

谢 丽:负责论文的选题与设计,修改论文中关键性理论和其他主要内容。

张艺蝶:负责论文的选题与设计,论文的起草、撰写和最终版本的修订。

朱雯喆:参与论文的选题与设计,修改论文中关键性理论和主要内容。

何莹莹:参与论文中关键性理论和主要内容的修改。

参考文献:

- [1] 聂宇, 陈娅婷, 孙照勇, 等. 污水/城市污泥中抗生素对厌氧消化的影响研究进展[J]. 应用与环境生物学报, 2020, 26(2):479.
NIE Yu, CHEN Yating, SUN Zhaoyong, *et al.* Research progress on the effects of antibiotics on anaerobic digestion in sewage and municipal sludge [J]. Chinese Journal of Applied and Environmental Biology, 2020, 26(2):479.
- [2] SENTA I, KOSTANJEVECKI P, KRIZMAN-MATASIC I, *et al.* Occurrence and behavior of macrolide antibiotics in municipal wastewater treatment: possible importance of metabolites, synthesis byproducts, and transformation products [J]. Environmental Science Technology, 2019, 53(13): 7463.
- [3] 戈梅, 罗敏玉, 陈代杰. 细菌对MLS类和糖肽类抗生素产生耐药性的作用机制[J]. 中国新药杂志, 2005(3): 282.
GE Mei, LUO Minyu, CHEN Daijie. Bacterial resistance on MLS and glycopeptide antibiotics [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2005(3):282.
- [4] CHEN Yun, XIE Quanmo, WAN Jinquan, *et al.* Occurrence and risk assessment of antibiotics in multifunctional reservoirs in Dongguan, China [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2020, 27(12): 13565.
- [5] 王娅南, 彭浩, 黄合田, 等. 贵阳市城市河流典型抗生素的分布特征[J]. 环境化学, 2018, 37(9): 2039.
WANG Yanan, PENG Hao, HUANG Hetian, *et al.* Distribution characteristics of typical antibiotics in urban rivers of Guiyang city [J]. Environmental Chemistry, 2018, 37(9): 2039.
- [6] 方昊, 余军楠, 王智峰, 等. 江苏典型中华绒螯蟹养殖区抗生素污染特征与生态风险评估[J]. 生态与农村环境学报, 2019, 35(11): 1436.
FANG Hao, YU Junnan, WANG Zhifeng, *et al.* Contamination characteristics and ecological risk assessment of antibiotics in typical *Eriocheir sinensis* aquaculture environments of Jiangsu Province [J]. Journal of Ecology and Rural Environment, 2019, 35(11): 1436.
- [7] BIELEN A, ŠIMATOVIĆ A, KOSIĆ-VUKSŠIĆ J, *et al.* Negative environmental impacts of antibiotic-contaminated effluents from pharmaceutical industries [J]. Water Research, 2017, 126(1): 79.
- [8] MANDARIC L, DIAMANTINI E, STELLA E, *et al.*

- Contamination sources and distribution patterns of pharmaceuticals and personal care products in Alpine rivers strongly affected by tourism [J]. *Science of the Total Environment*, 2017, 590/591: 484.
- [9] 覃彩霞, 佟娟, 申佩弘, 等. 螺旋霉素制药废水处理过程中耐药菌和抗性基因的转归特征[J]. *环境科学*, 2015, 36(9): 3311.
- QIN Caixia, TONG Juan, SHEN Peihong, *et al.* Fate of ARB and ARGs during wastewater treatment process of spiramycin production[J]. *Environmental Science*, 2015, 36(9): 3311.
- [10] CHENG D L, NGO H H, GUO W S, *et al.* Problematic effects of antibiotics on anaerobic treatment of swine wastewater [J]. *Bioresource Technology*, 2018, 263: 642.
- [11] AKYOL Ç, INCE O, CETECIOGLU Z, *et al.* The fate of oxytetracycline in two-phase and single-phase anaerobic cattle manure digesters and its effects on microbial communities [J]. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 2016, 91(3): 806.
- [12] STEIN G E, HAVLICHEK D H. The new macrolide antibiotics: azithromycin and clarithromycin [J]. *Postgraduate Medicine*, 1992, 92(1): 269.
- [13] MAROSEVIC D, KAEVSKA M, JAGLIC Z. Resistance to the tetracyclines and macrolide-lincosamide-streptogramin group of antibiotics and its genetic linkage: a review [J]. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2017, 24(2): 338.
- [14] ROCCO L, PELUSO C, STINGO V. Micronucleus test and comet assay for the evaluation of zebrafish genomic damage induced by erythromycin and lincomycin [J]. *Environmental Toxicology*, 2012, 27(10): 598.
- [15] 周佳虹. 天津市城镇污水处理厂污泥中典型抗生素的分布迁移[D]. 天津: 天津大学, 2017.
- ZHOU Jiahong. Distribution and migration of typical antibiotics in sewage sludge of municipal wastewater treatment plants in Tianjin [D]. Tianjin: Tianjin University, 2017.
- [16] 王振. 剩余污泥中典型PPCPs赋存特性研究[D]. 北京: 北京建筑大学, 2017.
- WANG Zhen. Study on occurrence characteristics of typical PPCPs in excess sludge [D]. Beijing: Beijing University of Civil Engineering and Architecture, 2017.
- [17] ZUCCATO E, CASTIGLIONI S, BAGNATI R, *et al.* Source, occurrence and fate of antibiotics in the Italian aquatic environment [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2010, 179(1/2/3): 1042.
- [18] XU Weihai, ZHANG Gan, LI Xiangdong, *et al.* 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.
- [19] BENGTSSON-PALME J, MILAKOVIC M, SVECOVA H, *et al.* Industrial wastewater treatment plant enriches antibiotic resistance genes and alters the structure of microbial communities [J]. *Water Research*, 2019, 162: 437.
- [20] 魏晓东, 刘叶新, 周志洪, 等. 广州典型排放源废水中抗生素的污染特征和去除效果 [J]. *华南师范大学学报: 自然科学版*, 2018, 50(1): 11.
- WEI Xiaodong, LIU Yexin, ZHOU Zhihong, *et al.* Occurrence and removal of antibiotics from wastewater of typical emission sources in Guangzhou, China [J]. *Journal of South China Normal University: Natural Science Edition*, 2018, 50(1): 11.
- [21] SIM W, LEE J, LEE E, *et al.* Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures [J]. *Chemosphere*, 2011, 82(2): 179.
- [22] ZUCCATO E, CASTIGLIONI S, FANELLI R. Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2005, 122(3): 205.
- [23] LOFRANO G, LIBRALATO G, Casaburi A, *et al.* Municipal wastewater spiramycin removal by conventional treatments and heterogeneous photocatalysis [J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 624: 461.
- [24] LIU Pengyu, SHAO Lei, YAO Jian, *et al.* Pilot scale treatment of spiramycin fermentation wastewater in four-stage anaerobic system (FSAS) [J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2018, 49(2): 156.
- [25] 庄榆佳, 高阳俊, 邓玉君, 等. 微生物固化曝气技术对养殖废水的深度处理 [J]. *环境化学*, 2015, 34(7): 1356.
- ZHUANG Yujia, GAO Yangjun, DENG Yujun, *et al.* Advanced treatment of swine wastewater by the immobilized-microorganism and aeration technology [J]. *Environmental Chemistry*, 2015, 34(7): 1356.
- [26] 郝彤遥, 罗晓, 赵彦, 等. 石墨烯负载TiO₂光催化降解阿奇霉素废水 [J]. *工业水处理*, 2019, 39(3): 92.
- HAO Tongyao, LUO Xiao, ZHAO Yan, *et al.* Photocatalytic degradation of azithromycin wastewater by means of graphene-loaded titanium dioxide [J]. *Industrial Water Treatment*, 2019, 39(3): 92.
- [27] 任省涛, 郭夏丽, 芦阿虔, 等. 林可霉素菌渣堆肥抗生素抗性基因变化分析 [J]. *中国环境科学*, 2018, 38(11): 278.
- REN Shengtao, GUO Xiali, LU Aqian, *et al.* Variations of antibiotic resistance genes during lincomycin mycelia dreg composting [J]. *China Environmental Science*, 2018, 38(11): 278.
- [28] 杨军, 陆正禹, 胡纪萃, 等. 林可霉素生产废水的厌氧生物处理工艺 [J]. *环境科学*, 2001, 22(2): 827.
- YANG Jun, LU Zhengyu, HU Jicui, *et al.* Anaerobic biological treatment of lincomycin production wastewater [J]. *Environmental Science*, 2001, 22(2): 82.
- [29] FAN Caian, HE Jianzhong. Proliferation of antibiotic resistance genes in microbial consortia of sequencing batch reactors (SBRs) upon exposure to trace erythromycin or erythromycin-H₂O [J]. *Water Research*, 2011, 45(10): 3098.
- [30] LECLERCQ R, OBERLÉ K, GALOPIN S, *et al.* Changes

- in enterococcal populations and related antibiotic resistance along a medical center-wastewater treatment plant-river continuum [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2013, 79(7): 2428.
- [31] HUANG Jingjing, HU Hongying, LU Sunqin, *et al.* Monitoring and evaluation of antibiotic-resistant bacteria at a municipal wastewater treatment plant in China [J]. *Environmental International*, 2012, 42: 31.
- [32] GARTISER S, URICH E, ALEX Y R, *et al.* Anaerobic inhibition and biodegradation of antibiotics in ISO test schemes [J]. *Chemosphere*, 2007, 66(10): 1839.
- [33] AMIN M M, ZILLES J L, GREINER J, *et al.* Influence of the antibiotic erythromycin on anaerobic treatment of a pharmaceutical wastewater [J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(12): 3971.
- [34] 刘子旭, 孙力平, 李玉友, 等. 红霉素对产甲烷菌的抑制及其驯化[J]. *环境科学*, 2013, 34(4): 1540.
- LIU Zixu, SUN Liping, LI Yuyou, *et al.* Inhibition of methanogenesis of erythromycin and its domestication [J]. *Environmental Science*, 2013, 34(4): 1540.
- [35] CETECIOGLU Z, INCE B, ORHON D, *et al.* Acute inhibitory impact of antimicrobials on acetoclastic methanogenic activity[J]. *Bioresource Technology*, 2012, 114: 109.
- [36] CETECIOGLU Z, INCE B, INCE O, *et al.* Acute effect of erythromycin on metabolic transformations of volatile fatty acid mixture under anaerobic conditions [J]. *Chemosphere*, 2015, 124: 129.
- [37] 马清佳, 田哲, 员建, 等. 9种抗生素对污泥高温厌氧消化的急性抑制[J]. *环境工程学报*, 2018, 12(7): 2084.
- MA Qingjia, TIAN Zhe, YUAN Jian, *et al.* Acute inhibition of nine antibiotics on sludge thermophilic anaerobic digestion [J]. *Chinese Journal of Environmental Engineering*, 2018, 12(7): 2084.
- [38] MUSTAPHA N A, HU A, YU C-P, *et al.* Seeking key microorganisms for enhancing methane production in anaerobic digestion of waste sewage sludge[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2018, 102(12): 5323.
- [39] MUSTAPHA N A, SAKAI K, SHIRAI Y, *et al.* Impact of different antibiotics on methane production using waste-activated sludge: mechanisms and microbial community dynamics[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2016, 100(21): 9355.
- [40] NGUYEN M T, MAEDA T, MOHD YUSOFF M Z, *et al.* Effect of azithromycin on enhancement of methane production from waste activated sludge [J]. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 2014, 41(7): 1051.
- [41] 何品晶, 管冬兴, 吴铎, 等. 氨氮和林可霉素对有机物厌氧消化的抑制效应[J]. *化工学报*, 2011, 62(5): 1389.
- HE Pinjing, GUAN Dongxing, WU Duo, *et al.* Inhibitory effect of ammonia and lincomycin on anaerobic digestion [J]. *Journal of Chemical Industry and Engineering*, 2011, 62(5): 1389.
- [42] LU X, ZHEN G, LIU Y, *et al.* Long-term effect of the antibiotic cefalexin on methane production during waste activated sludge anaerobic digestion [J]. *Bioresource Technology*, 2014, 169: 644.
- [43] 王冰. 林可霉素高浓度有机废水处理技术[J]. *水资源保护*, 2008, 24(4): 52.
- WANG Bing. Treatment of organic wastewater with a high-concentration of lincomycin [J]. *Water Resources Protection*, 2008, 24(4): 52.
- [44] 谢钟林, 赵明星, 阮文权, 等. 林可霉素对厌氧消化过程抑制及有机酸积累影响研究[J]. *上海环境科学*, 2012, 31(6): 251.
- XIE Zhonglin, ZHAO Mingxing, RUAN Wenquan, *et al.* A study on influences of lincomycin on the inhibition of anaerobic digestion processes and the accumulation of organic acid [J]. *Shanghai Environmental Science*, 2012, 31(6): 251.
- [45] ATASOY M, EYICE O, CETECIOGLU Z. A comprehensive study of volatile fatty acids production from batch reactor to anaerobic sequencing batch reactor by using cheese processing wastewater [J]. *Bioresource Technology*, 2020, 311: 123.
- [46] NIU Q, KUBOTA K, QIAO W, *et al.* Effect of ammonia inhibition on microbial community dynamic and process functional resilience in mesophilic methane fermentation of chicken manure [J]. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 2015, 90(12): 2161.
- [47] LIU Pengyu, CHEN Jiarong, SHAO Lei, *et al.* Responses of flocculent and granular sludge in anaerobic sequencing batch reactors (ASBRs) to azithromycin wastewater and its impact on microbial communities [J]. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 2018, 93(8): 2341.
- [48] AYDIN S, CETECIOGLU Z, ARIKAN O, *et al.* Inhibitory effects of antibiotic combinations on syntrophic bacteria, homoacetogens and methanogens [J]. *Chemosphere*, 2015, 120: 515.
- [49] 董焕成, 买文宁, 李海松, 等. 盐酸林可霉素菌渣的厌氧处理可行性静态实验研究[J]. *环境工程学报*, 2016, 10(4): 1993.
- DONG Huancheng, MAI Wenning, LI Haisong, *et al.* Study on feasibility static experiment under anaerobic treatment for lincomycin biowaste [J]. *Chinese Journal of Environmental Engineering*, 2016, 10(4): 1993.
- [50] 郑佳伦, 刘超翔, 刘琳, 等. 禽畜养殖业主要废弃物处理工艺消除抗生素研究进展[J]. *环境化学*, 2017, 36(1): 37.
- ZHENG Jialun, LIU Chaoxiang, LIU Lin, *et al.* Removal of antibiotics in waste and wastewater treatment facilities of animal breeding industry: a review [J]. *Environmental Chemistry*, 2017, 36(1): 37.
- [51] MITCHELL S M, ULLMAN J L, TEEL A L, *et al.* Hydrolysis of amphenicol and macrolide antibiotics: chloramphenicol, florfenicol, spiramycin, and tylosin [J]. *Chemosphere*, 2015, 134: 504.
- [52] TANG Mei, GU Yong, WEI Dongbin, *et al.* Enhanced

- hydrolysis of fermentative antibiotics in production wastewater: hydrolysis potential prediction and engineering application [J]. Chemical Engineering Journal, 2020, 391:123626.
- [53] ZHANG Xiangyu, LI Ruying. Variation of antibiotics in sludge pretreatment and anaerobic digestion processes: degradation and solid-liquid distribution [J]. Bioresource Technology, 2018, 255: 266.
- [54] 高雪, 吕建波, 苏润西, 等. 电絮凝法去除水中四环素的效能及机理[J]. 环境工程学报, 2019, 13(4): 826.
- GAO Xue, LÜ Jianbo, SU Runxi, *et al.* Performance and mechanism of electrocoagulation process for tetracycline removal from water [J]. Chinese Journal of Environmental Engineering, 2019, 13(4): 826.
- [55] 金磊, 胡涛. 水源水中微量抗生素的去除工艺[J]. 净水技术, 2018, 37(增2): 24.
- JIN Lei, HU Tao. Removal process of trace level antibiotics from raw water [J]. Water Purification Technology, 2018, 37 (Z2):24.
- [56] CHEN Zheng, DOU Xiaomin, ZHANG Yu, *et al.* Rapid thermal-acid hydrolysis of spiramycin by silicotungstic acid under microwave irradiation [J]. Environmental Pollution, 2019, 249: 36.
- [57] ZHANG J, MAO F, LOH K C, *et al.* Evaluating the effects of activated carbon on methane generation and the fate of antibiotic resistant genes and class I integrons during anaerobic digestion of solid organic wastes [J]. Bioresource Technology, 2018, 249: 729.
- [58] YING Jiaolong, QIN Xiaopeng, ZHANG Zhanhao, *et al.* Removal of lincomycin from aqueous solution by birnessite: kinetics, mechanism, and effect of common ions [J/OL]. Environmental Science and Pollution Research, 2020. [2020-10-06]. http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=1&SID=7EnDgYyHLCfojABa6ZF&page=1&doc=1&excludeEventConfig=ExcludeIfReload.
- [59] EL MAATAOUI Y, EL M'RABET M, MAAROUFI A, *et al.* Spiramycin adsorption behavior on activated bentonite, activated carbon and natural phosphate in aqueous solution [J]. Environmental Science Pollution Research, 2019, 26: 15953.
- [60] 程佳琦. 外源介体强化四环素废水厌氧消化过程与效能研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2016.
- CHENG Jiaqi. Research on the enhanced process and performance during anaerobic digestion of tetracycline wastewater by redox mediator [D]. Harbin : Harbin Institute of Technology, 2016.
- [61] VENKITESHWARAN K, MILFERSTEDT K, HAMELIN J, *et al.* Anaerobic digester bioaugmentation influences quasi steady state performance and microbial community [J]. Water Research, 2016, 104: 128.
- [62] LI Ying, YANG Gaixiu, LI Lianhua, *et al.* Bioaugmentation for overloaded anaerobic digestion recovery with acid-tolerant methanogenic enrichment [J]. Waste Management, 2018, 79: 744.
- [63] 邵享文, 黄心昊, 陈尧, 等. 丁酸驯化及氢胁迫对厌氧污泥菌群及生物强化的影响[J]. 中国给水排水, 2019, 35(19): 12.
- SHAO Xiangwen, HUANG Xinhao, CHEN Yao, *et al.* Effects of butyric acid tolerant acclimation and hydrogen stress on microbial community structure and biological enhancement of anaerobic sludge [J]. China Water & Wastewater, 2019, 35 (19): 12.
- [64] ZHANG Jingxin, CHUA Qingwei, MAO Feijian, *et al.* Effects of activated carbon on anaerobic digestion: methanogenic metabolism, mechanisms of antibiotics and antibiotic resistance genes removal [J]. Bioresource Technology Reports, 2019, 5: 113.
- [65] YAO Jian, SHAO Lei, CHEN Daijie, *et al.* Anaerobic biodegradation of spiramycin I and characterization of its new metabolites [J]. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2017, 81(5): 1051.
- [66] ZHU Pei, CHEN Daijie, LIU Wenbin, *et al.* Hydroxylation and hydrolysis: two main metabolic ways of spiramycin I in anaerobic digestion [J]. Bioresource Technology, 2014, 153: 95.
- [67] CALZA P, MEDANA C, PADOVANO E, *et al.* Identification of the unknown transformation products derived from lincomycin using LC-HRMS technique [J]. Journal of Mass Spectrometry, 2012, 47(6): 751.
- [68] ACHARD A, VILLERS C, PICHEREAU V, *et al.* New *lmu(C)* gene conferring resistance to lincomycin by nucleotidylation in *Streptococcus agalactiae* UCN36 [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, 49(7): 2716.
- [69] WANG Mengmeng, CAI Chen, ZHANG Bo, *et al.* Characterization and mechanism analysis of lincomycin biodegradation with *Clostridium* sp. strain LCM-B isolated from lincomycin mycelial residue (LMR) [J]. Chemosphere, 2018, 193: 611.