

环境药物残留 – 全球视野

存积、影响和在SAICM框架下的合作潜力

German Environment Agency

Umwelt Bundesamt

版本说明

German Environment Agency
PO Box 14 06
D-06813 Dessau-Roßlau
德国
电话: +49 340-2103-0
info@umweltbundesamt.de
www.umweltbundesamt.de

/umweltbundesamt.de
/umweltbundesamt

作者

Frank-Andreas Weber, Tim aus der Beek,
Axel Bergmann (IWW, 德国米尔海姆)
Alexander Carius and Gregor Grüttner
(adelphi, 德国柏林)
Silke Hickmann, Ina Ebert, Arne Hein,
Anette Küster, Johanna Rose, Juliane Koch-Jugl,
Hans-Christian Stolzenberg (German Environment
Agency, 联邦环保局，德国德绍-罗斯劳)

致谢、资金来源

本研究项目由德国联邦环保局（UBA）依照《环境研究计划》（第3712 65 408号）发起并提供资金。

网址

www.pharmaceuticals-in-the-environment.org

版式

stoffers/steinicke | www.stoffers-steinicke.de

日期

2014年11月

图片

封面:
emeraldphoto | fotolia.com

页面 4:
Racorn / Shutterstock.com
Light & Magic Photography / Shutterstock.com
Pete Spiro / Shutterstock.com
Symbiot / Shutterstock.com
Rob Bouwmann / Fotolia
Hxdbzxy / Shutterstock.com
Paul Murphy / Fotolia
Eisenhans / Fotolia
Denis-Tabler / Shutterstock.com
Martina Chirnielewski / Fotolia

页面 8:
hansien / photocase.com
Erni / Shutterstock.com
Edward Westmacott / Shutterstock.com
r.classen / Shutterstock.com
Paul Reeves Photography / Shutterstock.com
Zheltyshev / Shutterstock.com
Kletr / Shutterstock.com
Vladimir Wrangel / Shutterstock.com

Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Building and Nuclear Safety
IWW
adelphi

概要

药物是现代医学的重要组成部分，为社会作出了显著的贡献。世界各地的处方药、非处方药和兽药使用约4000多种活性药物成分。工业化国家和发展中国家的制药企业以每年10万吨的速度生产由各种合成化学物质构成药物活性成分。尽管药物功效和患者安全受到严格的管制，但它们对自然环境可能造成的不良副作用尚未得到充分研究，亦没有相关的国际协定或协议。

在过去的十年里，环境中检测出药物残留越来越多，大部分处于地面水体，但在地下水、土壤、粪便、生物、甚至是饮用水中也有发现。由于药物通过特殊设计以对活体产生药理效果，日益增多的文献证实药物正在对野生动植物和生态系统的健康产生不良影响。评估饮用水中（特别是考虑到目前没有系统之饮用水药物残留的监测）微量药物的潜在长期健康风险非常困难。这种情形引发了公众对饮用水色泽和卫生质量的担忧。

随着发展中国家提供更好的医疗条件以及工业化国家的人口老龄化，预计药物的生产、使用和处置获得将继续增长。从而，除非采取充分的措施来管理相关的风险，被释放到环境中的药物将越来越多。

提议作为SAICM框架下的新政策问题

国际化学品管理战略方针（SAICM）已经确定将“持久性药物环境污染物”（EPPP）作为在国际化学品管理大会（ICCM）第四次会议上可能出現的新政策走向。秘鲁环境部、乌拉圭住房土地规划和环境部以及国际医师支持环保协会已编制一份初步提名汇编（SAICM/ OEWG.2/ INF/15），将在2014年12月15日至17日在内瓦举行的开放式工作组（OEWG2）第二次会议上讨论。

2014年4月8-9日在日内瓦举行的研讨会（www.pharmaceuticals-in-the-environment.org）认为SAICM可作为解决全球范围环境中药物残留问题的自愿性政策框架。这样做不必影响医疗的有效性、可获得性或负担，尤其是在医疗保健服务仍然有限的国家。SAICM框架下的合作行动可以建立起一种多部门、多利益相关方、全生命周期的方法来防止、减少和管理环境中的药物残留。

1. 药物进入环境的排放途径

通过身体后，药物活性成分以未改变的活性形式或作为代谢物（图1）排出。市政污水管网收集到来自家庭、医院、老人护理的人类药物（以及它们的代谢物）。在水槽和厕所不当处置的未使用药物最终也进入市政污水。传统的污水处理设施（包括活性污泥工艺）不能完全去除废水中的药物；实际上，具体药物的去除效率范围从低于20%到80%以上。由此，药物残留被释放到河流、湖泊和地下蓄水层。此外，制药设施也会释放活性成分进入附近的水体（Larsson等人，2007年）。

畜牧业使用的兽药通过作为肥料的粪便被释放到土壤环境中。随着时间的推移，从这些药物残留存积在土壤中或渗入地下水或地表水；它们可能被植物吸收（卡特等人，2014年）。在水产养殖中使用的兽药直接进入地表水。

在环境中，转化和降解反应将改变药物残留的流动性、持久性和最终形态。

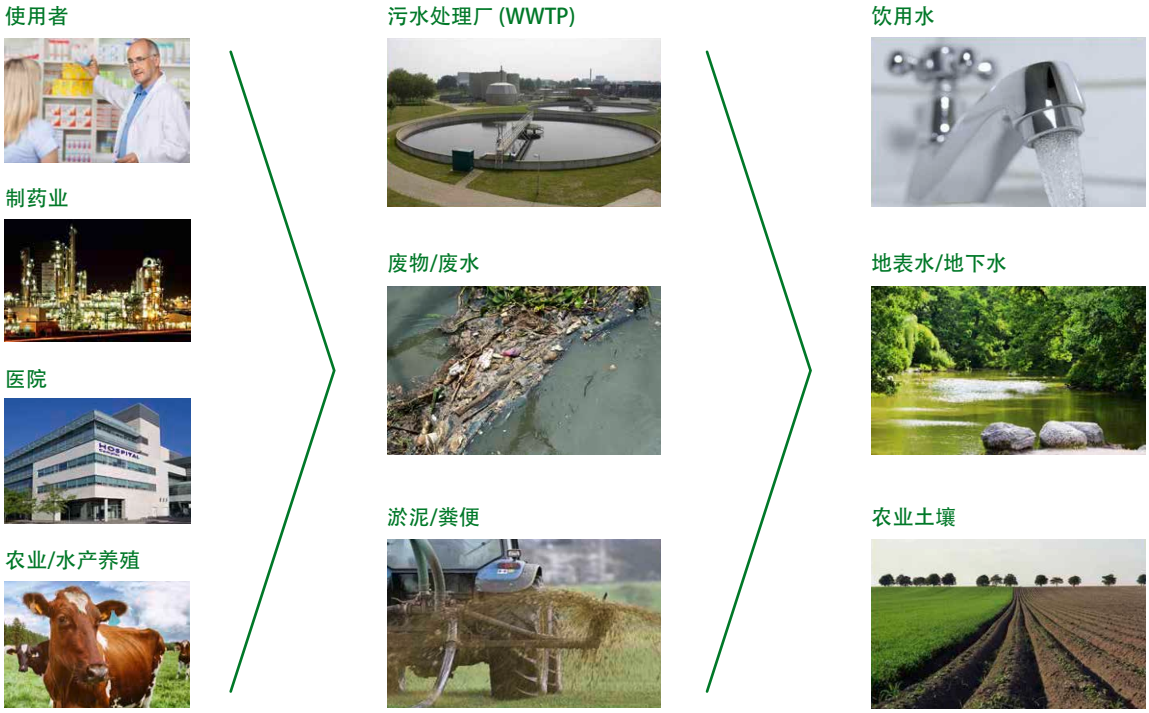


图 1: 人类和动物药物进入环境的主要排放途径。

2. 监测环境中的药物残留

监测不同环境条件下（例如地表水、地下水、土壤）达到有关浓度的药物要求采用先进的方法，在一些情况下精度需达到纳克/升。所需仪器设备（例如气相色谱法或液相色谱—串联质谱法（GC-MS / MS或LC-MS / MS）的采购和维护相当昂贵。尽管世界各地的实验室已建立起可靠的方法，但目前尚无国际标准化的药物分析协议。这样的协议将有助于确保数据的质量和可比性。



图 2: 全球地表水中检测出药物（照片来源：IWW）

3. 全球环境中的药物存积

越来越多的文献证实在全球环境中检测出了药物残留（IWW，2014年；休斯等人，2013年）。根据对1000多种国际出版物的查阅结果，在所有联合国五大地区全球共71个国家均已检测到药物残留（图3）。检测到的大部分药物处于地表水和污水，但在地下水、粪便、土壤、生物和其他环境条件下也有发现。在环境中已检测到600多种活性药用物质（或它们的代谢物和转化产物）。这些药物属于多种治疗组：

- 抗生素，
- 止痛药，
- 降脂药，
- β阻断剂，
- X射线造影介质，以及
- 合成雌激素。

一方面大多数研究结果发表在工业化国家，另一方面监测活动正越来越多地在发展中国家和新兴国家进行；这些都表明环境中药物存在的全球性。例如，已在全球50个国家的水生环境（图4）检测到非甾体抗炎药双氯芬酸。在发展中国家和工业化国家（表1）均发现许多全球销售的药物的残留。药物消费模式的地区差异、医疗保健的获取条件和污水处理可解释不同国家之间的差异。

在接收废水的河流和湖泊中，药物浓度通常介于0.1微克/升至1.0微克/升之间。然而，在人口稠密地区或污水处理厂下游最大浓度可能还要高得多。关于粪便和土壤中药物的数据较少，但已在28个国家检测到残留物，特别是在密集的畜牧业附近。

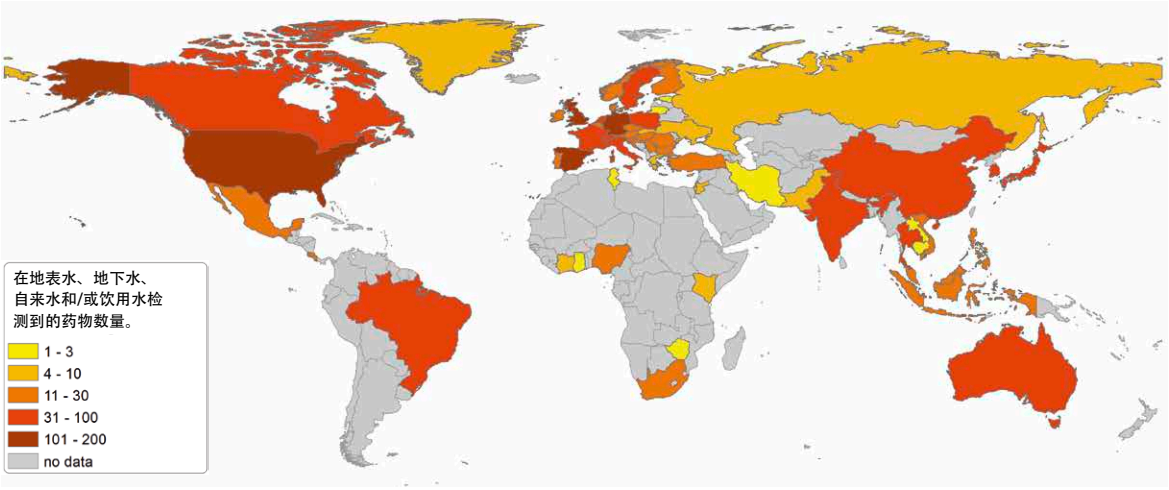


图 3: 全球药物存积：在所有联合国五大地区均已检测到药物残留（IWW，2014年）。

药物	治疗组	全球水环境中已发现药物的国家的数量
双氯芬酸	止痛药	50
卡马西平	抗癫痫药	48
布洛芬	止痛药	47
磺胺甲恶唑	抗生素	47
萘普生	止痛药	45
雌酮	雌激素	35
17-β-雌二醇	雌激素	34
17-α-乙炔基雌二醇	雌激素	31
甲氧苄胺嘧啶	抗生素	29
扑热息痛	止痛药	29
氯贝酸	降脂药	23
环丙沙星	抗生素	20
氧氟沙星	抗生素	16
雌三醇	雌激素	15
诺氟沙星	抗生素	15
乙酰水杨酸	止痛药	15

表 1: 在所有联合国五大地区检测到多种全球销售的药物（IWW，2014年）。

4. 环境中的影响

药物是针对性影响活体生物控制机制的生物活性物质，例如通过调节代谢、影响激素平衡或缓解细胞之间的信号传输。当释放到环境中时，这种生物活性可能对野生动物（所谓非目标生物）造成不利影响，损害生态系统的健康。这种情况可能通过各种机制发生，其中一些已在实验室和实地观察（表2）得到证实，其他的则可能尚未被发现。

已证实的显著生态毒理学效应例如：（1）由于食用了使用消炎药双氯芬酸治疗的牛的尸体，印度次大陆秃鹰临近灭绝；（2）在一个湖泊进行的实验涉及合成雌激素炔雌醇（用于避孕药）导致雄性鱼雌性化；（3）兽医使用的驱虫剂伊维菌素对家畜粪腐烂、粪昆虫种群和水生无脊椎动物的影响。

为了评估对环境的风险，对环境中药物的浓度预测（或测量）与预测无影响浓度（PNEC）进行比较，PNEC来自于使用典型生物（例如藻类、水蚤、鱼类或植物）的标准实验室实验。在欧盟，环境风险评估是对新上市药物（EC2001　a、b）的强制要求，但最常用的药物在此法规出台之前上市，因此并没有进行评估。

抗炎药双氯芬酸是一个典型的例子。在34个国家测得的地表水药物浓度高于PNEC水平（图4）。这表明这些地方存在对生物体的不良生态毒理学影响。最高浓度通常出现在人口稠密地区的污水处理厂下游。

地表水中的双氯芬酸残留：测得最高浓度

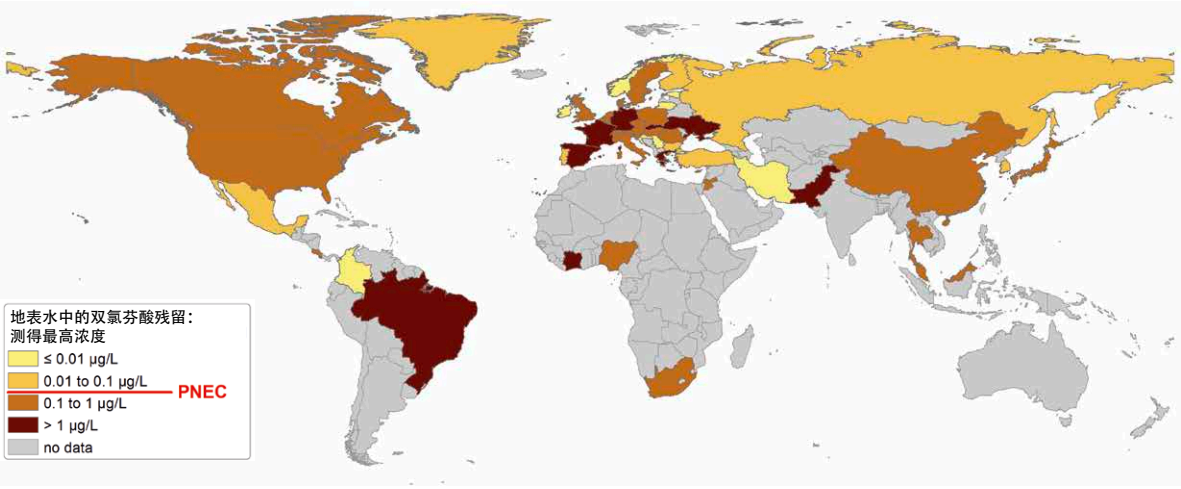


图 4: 报告的地表水中最高双氯芬酸浓度与预期无影响浓度（PNEC）（0.1微克/升）比较。

抗生素耐药性

值得警惕的一项公共健康威胁是对抗菌素有抗性的致病微生物的扩散。人类和经治疗的动物的肠道中存在的抗菌素导致耐药细菌和基因的发育，可通过粪便排泄扩散到废水、污泥、粪便或土壤。然而，如果环境中存在抗生素残余物，也会发育出抗性基因；这些基因可被转移到致病菌（Allen等人，2013年）。还有证据表明环境细菌和临床分离株之间的抗病基因的交换（Forsberg等人，2012年）。因此，减少抗生素进入环境的策略还可以帮助控制抗菌素耐药性（WHO，2014年）。

内分泌干扰药物

一些药物具有内分泌功能，这意味着它们会影响荷尔蒙系统。例如避孕药、某些癌症的治疗、甲状腺和神经系统疾病药物、多种兽药。研究人员发现某些内分泌干扰药物即使在非常低的浓度也会对野生动物产生不良影响，如雄鱼鱼雌性化、阻碍繁殖或触发种群数量崩溃（Kidd等人，2007年）。这些药物属于一类内分泌干扰物（EDC），SAICM 从2012（UNEP和WHO，2013年）开始将其作为一个新的政策问题。

				
药物	双氯芬酸	17-α乙炔基雌二醇	双氯芬酸	磺胺
治疗组	止痛药	合成雌激素	止痛药	抗生素
非目标生物体	秃鹰 （东方白背秃鹰）	黑头呆鱼 (Pimephales promelas)	虹鳟鱼 (Oncorhynchus mykiss)	玉米 (Zea mays) 杨柳 (Salix fragilis)
影响	由于肾功能衰竭造成数量锐减	由于雄鱼雌性化造成数量锐减	肝、肾、鳃强烈反应	对根系生长产生不利影响。高浓度时玉米死亡。
研究类型	野生动物	全湖实验	试验室	温室
参考文献	Oakes 等人,2004年	Kidd 等人,2007年	Triebskorn 等人,2007年	Michelini 等人,2012

				
药物	氟西汀	奥沙西泮	伊维菌素	恩诺沙星，环丙沙星
治疗组	抗抑郁剂	抗焦虑药	兽医驱虫	抗生素
非目标生物体	豹蛙 (Rana pipiens)	欧洲鲈鱼 (Perca fluviatilis)	粪蝇和甲虫	蓝藻 (Anabaena flosaquae) 浮萍 (Lemna minor)
影响	蝌蚪发育延迟	X行为和摄食率改变	卵和幼虫死亡率	生长抑制
研究类型	试验室	试验室	实验室和现场	试验室
参考文献	Foster 等人,2010	Brodin 等人,2013	Liebig 等人,2010	Ebert 等人,2011

表 2: 在实验室、实地和环境观测到药物对非目标生物不良影响的部分例子。

5. 当前有关饮用水中药物残留的知识

饮用水中也已发现了药物残留，不过大部分情况下浓度比最低治疗剂量低数个数量级。具体物质较高的安全边际量表明，目前饮用水中的接触水平不太可能对人体健康造成明显的不良影响（WHO，2012年）。然而，在某些地方，药物生产导致用作饮用水的井水存在相对高浓度的药物残留（Fick等人，2009年）。缺乏系统性的监测计划，很少对饮用水中药物的进行综合性、系统性的研究。由于缺乏数据，对评估长期低剂量接触饮用水中药物的潜在健康风险（尤其是对弱势亚群体，包括婴幼儿和慢性病患者）提出了一项关键的挑战。

此外，如果在饮用水反复检测到药物（即使低于认定的有害浓度），公众可能对他们的饮用水整体质量失去信心。预防原则要求采取行动，以尽量减少饮用水中的药物残留。

6. 合作行动潜力

SAICM框架下的合作行动可以建立起一种多部门、多利益相关方的方法来防止、减少和管理全球范围内进入环境的药物。这些行动不必影响医疗的有效性、可获得性或负担。为了开展这种方法，或许亦可纳入以下利益相关方应参与到协调、合作的行动中来：

- 政府间组织
- 各国政府、监管机构和当局
- 创新药和通用药制药企业
- 健康护理专业人员，即医生，医院和药剂师
- 患者
- 兽医、农民和水产养殖经营者
- 市政污水处理厂经营者
- 发展合作
- 非政府组织
- 健康保险机构
- 饮用水事业
- 学术界

接下来，提议一些工作示范区和相关活动进行进一步讨论，这些活动应能够帮助减少环境中药物的存积和影响。根据区域条件，各国适合的工作区域可以有所不同，应基于成本效益分析来选择活动。应根据SAICM框架下的五类总体政策目标来确定工作区和活动的架构。

A. 降低风险

☐ 确定行动的重点

制定一个建立在现有国家和国际活动基础上的工作计划。

☐ 检测活动

开展监测活动，以确定受影响的水域，支持决策过程、确定行动重点、涉及相关专业知识的指导和培训工具

☐ 清洁生产

促进清洁生产技术和污染防治政策的推广和采用，特别是最佳可行技术和最佳环境实践（BAT/ BEP）。

在良好生产规范（GMP）中加入环境质量指南。

☐ 绿色采购

加强卫生保健部门的绿色采购，例如基于联合国卫生绿色采购联合计划

☐ 兽药

推广减少畜牧水产养殖业中使用后防御性药物的措施，

包括推广非化学替代品。

☐ 处置闲置/过期药物

建立和推广收集和处置计划的最佳管理实践，例如药物回收计划。

为医药废弃物的管理建立充足的设施（如焚烧设施）。

☐ 改进卫生设施和污水处理

出于卫生的目的，为更多人提供生活污水和生物污水处理—（作为次要的效果）将有助于减少进入水生环境中药物残留的数量。

B. 加强知识和信息

☐ 提高全球认识

提高全球对药物进入环境的不良影响的认识，以影响药物提供、使用和处置的方式（例如，规劝人们不要将药物倒入马桶冲走）。

☐ 科学咨询

为决策者提供最新信息和支持，例如通过建立国际科学家和风险管理者网络，促进信息交流，以及请对化学品安全国际计划（IPCS）编制科技现状报告。

☐ 分类和标签制度

在可获得同等效果替代药物的情况下，提供对环境无害的药物的信息，以指导采购、提供、购买和使用行为。

C. 管理：加强制度建设、法律和政策

☐ 协调和协同

在国际、区域和国家层面加强持续举措的协调，实现协同效（例如，联合国卫生绿色采购联合计划、世卫组织药物质量和安全计划、相关SAICM举措（例如EDC战略以及其他现有区域和国家举措））。

☐ 行业磋商

促进行业的参与和责任。

☐ 环境标准

取得与地表水生态毒理学相关的药物残留极限/阈值。

D. 加强能力建设和技术合作

☐ 能力建设

实施能力建设和技术合作，支持发展中国家和经济转型国家。

☐ 监测和分析

建立监测活动、标准化协议和分析能力，评测环境中达到有关浓度的药物。

E. 非法国际贩运

☐ 应因非法贩运

清除市场中的不合格、虚假、错误地标记、伪造或假冒医疗产品。

7. 参考文献

Allen H, Donato J, Wang H, Cloud-Hansen K, Davies J, Handelsman J (2010): Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. Nat. Rev. Microbiol. 8, 251-259.

Brodin T, Fick J, Johnsson M, Klaminder J. (2013): Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behaviour of Fish from Natural Populations. Science 339, 418-815.

Carter LJ, Harris E, Williams M, Ryan JJ, Kookana RS, Boxall ABA. (2014): Fate and uptake of pharmaceuticals in soil plant systems. J. Agr. Food Chem. 62, 816-825

Ebert I, Bachmann J, Kühnen U, Küster A, Kussatz C, Maletzki D, Schlüter C. (2011): Toxicity of the fluoroquinolone antibiotics enrofloxacin and ciprofloxacin to photoautotrophic aquatic organisms. Environ. Toxicol. Chem. 30, 2786-2792.

EC (2001a): Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/dir_2001_82/dir_2001_82_en.pdf

EC (2001b): Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

Fick J, Söderström H, Lindberg RH, Chau P, Tysklind M, Larsson DGJ (2009): Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. Environ. Toxicol. Chem. 28, 2522–2527.

Foster HR, Burton GA, Basu N, Werner EE (2010): Chronic exposure to fluoxetine (Prozac) causes developmental delays in Rana pipiens larvae. Environ. Toxicol. Chem. 29, 2845-2850.

Forsberg K, Reyes A, Wang B, Selleck E, Sommer M, Dantas G (2012) The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. Science 337, 1107-11110.

Hughes SR, Kay P, Brown LE (2012): Global Synthesis and Critical Evaluation of Pharmaceutical Data Sets Collected from River Systems. Environ. Sci. Technol. 47, 661-677.

IWW (2014): Pharmaceuticals in the environment: Occurrence, effects, and options for action. Research project funded by the German Federal Environment Agency (UBA) within the Environmental Research Plan No. 371265408.
http://www.pharmaceuticals-in-the-environment.org

Kidd KA, Mills KH, Palace VP, Evans RE, Lazorchak JM, Flick RW (2007): Collapse of a fish population after exposure to synthetic estrogen. P. Natl. Acad. Sci. USA 104, 8897-8901.

Larsson DGJ, de Pedro C, Paxeus N (2007): Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. J. Hazard. Mater. 148, 751-755.

Liebig M, Fernandez AA, Blübaum-Gronau E, Boxall A, Brinke M, Carbonell G, Egeler P, Fenner K, Fernandez C, Fink G, Garric J, Halling-Sørensen B, Knacker T, Krogh KA, Küster A, Löffler D, Ángel M, Cots P, Pope L, Prasse C, Römbke J, Rönnefahrt I, Schneider MK, Schweitzer N, Tarazona JV, Ternes TA, Traunspurger W, Wehrhan A, Duisy K (2010): Environmental risk assessment of ivermectin: A case study. Integr. Environ. Assess. Manag. 6, 567-587.

Michelini LA, Reichel RB, Werner WC, Ghisi RA, Thiele-Bruhn S (2012): Sulfadiazine uptake and effects on salix fragilis l. and zea mays l. plants. Water Air Soil Poll. 223, 5243-5257.

Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ. Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudry MJI, Arshad M, Mahmood S, Ali A, Khan AA (2004): Diclofenac residues as the cause of population decline of vultures in Pakistan. Nature 427, 630–633.

Triebskorn R, Casper H, Scheil V, Schwaiger J (2007): Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamacepine, clofibric acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) and common carp (Cyprinus carpio). Anal. Bioanal. Chem. 387, 1405-1416.

UNEP & WHO (2013): State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012.
http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/

WHO (2012): Pharmaceuticals in drinking-water.
http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2012/pharmaceuticals/en/

WHO (2014): Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance.
http://www.who.int/drugresistance/en/

www.pharmaceuticals-in-the-environment.org