

DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2024090103

CSTR:32061.14.hjhx.2024090103

刘佳乐, 刘晓晔, 付玉林, 等. 医院废水中耐药菌与耐药基因分布、传播及消毒技术的研究进展[J]. 环境化学, 2025, 44(4): 1169-1183.

LIU Jiale, LIU Xiaoye, FU Yulin, et al. A Review on the distribution and dissemination of antibiotic resistance bacteria and genes in hospital wastewater and disinfection technologies[J]. Environmental Chemistry, 2025, 44 (4): 1169-1183.

医院废水中耐药菌与耐药基因分布、传播及消毒技术的研究进展*

刘佳乐¹ 刘晓晔¹ 付玉林^{2**} 史晓敏^{1**}

(1. 北京农学院, 动物科学技术学院, 北京, 102206; 2. 深圳市疾病预防控制中心, 中心实验室, 深圳, 518073)

摘 要 世界卫生组织提出, 细菌耐药性及其在环境中的传播已经成为 21 世纪公共卫生与环境安全的重要挑战. 医院作为抗菌药物使用的主要场所, 也是耐药菌 (antibiotic resistant bacteria, ARB) 和耐药基因 (antibiotic resistance genes, ARGs) 产生与传播的重要源头. 医院废水作为临床 ARB 和 ARGs 向环境扩散的关键媒介, 对人类健康构成了严重威胁. 虽然有关医院废水中 ARB 和 ARGs 的研究已相对较多, 但目前医院废水中 ARB 和 ARGs 的分布、传播以及消毒技术对其的影响等认知尚不够全面. 本文综述了医院废水中耐药菌和耐药基因的分布特征及其潜在的传播途径和公共卫生风险, 概述了膜生物反应器、化学消毒 (氯/臭氧消毒)、紫外线消毒、芬顿技术/光芬顿技术、光催化技术、电化学氧化技术等消毒技术对医院废水中 ARB 和 ARGs 的影响, 以期在医院废水中 ARB 和 ARGs 污染的防控提供参考.

关键词 医院废水, 耐药菌, 耐药基因, 传播, 消毒技术.

中图分类号 X-1; O6 文献标识码 A

A Review on the distribution and dissemination of antibiotic resistance bacteria and genes in hospital wastewater and disinfection technologies

LIU Jiale¹ LIU Xiaoye¹ FU Yulin^{2**} SHI Xiaomin^{1**}

(1. Animal Science and Technology College, Beijing University of Agriculture, Beijing, 102206, China; 2. Central Laboratory, Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, 518073, China)

Abstract The World Health Organization has clearly identified bacterial resistance and its dissemination in environment as major public health and environmental safety challenges of the 21st century. Hospitals, as major sites of antimicrobial usage, are critical sources of antibiotic resistance bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARGs). Hospital wastewater serves as a critical medium for the environmental dissemination of clinical ARB and ARGs, posing a significant threat to human health. Despite extensive research on ARB and ARGs in hospital wastewater, our understanding of their distribution, transmission, and the efficacy of disinfection technologies

2024 年 9 月 1 日收稿 (Received: September 1, 2024).

* 北京农学院科技创新“火花行动”支持计划 (BUA-HHDX2023002), 北京农学院青年教师科研创新能力提升计划 (QJKC-2022052) 和市属高校分类发展-都市农林特色教师队伍建设 (11000024T000002961733) 资助.

Supported by “Spark Action” Science and Technology Innovation Support Program of Beijing University of Agriculture (BUA-HHDX2023002), Beijing University of Agriculture Young Faculty Research and Innovation Capacity Enhancement Program (QJKC-2022052) and Development of City-affiliated Universities: Urban Agriculture and Forestry Specialized Faculty Development Program (11000024T000002961733).

** 通信联系人 Corresponding author, E-mail: fy1199287@163.com; E-mail: shixiaomin@bua.edu.cn

remains insufficiently comprehensive. This review focuses on the distribution of ARB and ARGs in hospital wastewater, exploring their potential transmission pathways and public health risks. It also examines the impact of various disinfection technologies, including membrane bioreactor, chemical disinfection (chlorination/ozonation), ultraviolet disinfection, Fenton/Photo-Fenton, photochemical disinfection, and electrochemical oxidation, on ARB and ARGs in hospital wastewater. This study aims to support future research on the control and mitigation of ARB and ARGs, as well as inform policy development.

Keywords hospital wastewater, antibiotic resistant bacteria, antibiotic resistance genes, dissemination, disinfection technologies.

抗生素的发现对公共健康具有划时代的意义,是现代临床医学对抗细菌感染的重要手段,显著提升了感染性疾病的治愈率和预后. 研究评估显示,2018年204个国家的抗菌药物总消费量达40.2亿限定日剂量(defined daily dose, DDD)^[1]. 抗菌药物的大量使用不仅导致了抗生素的广泛残留,还进一步加剧了细菌耐药性的发展,成为全球卫生、食品安全和人类健康的重大威胁之一. 研究指出,2019年全球有127万人因耐药菌(antibiotic resistant bacteria, ARB)引起的感染性疾病而死亡,如果不采取有效的干预措施,预计2050年死亡人数将上升至1000万^[2-3]. 目前,细菌的耐药机制主要分为固有耐药和获得性耐药. 固有耐药是由细菌染色体决定的对某种抗菌药物的天然耐药性,不同的细菌由于细胞结构和功能组成的不同使其对某些抗菌药物天然不敏感;而获得性耐药则是细菌通过耐药基因(antibiotic resistance genes, ARGs)的水平传播从其他细菌或环境中获得对抗菌药物的耐药性^[4]. 基于“One Health”理念,关注不同场所 ARGs 的流行特征和传播机制,对于遏制细菌耐药性的进一步传播具有重要意义.

医院是抗菌药物使用的主要场所,也是细菌耐药性问题最受关注的场所之一. 2023年CHINET报告显示,多数临床分离菌株呈现出多重耐药性,尤其是碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌的检出率持续保持在高位. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌对大多数检测的抗菌药物均表现出较高的耐药率(48.6%—99.8%),仅对替加环素和黏菌素较为敏感. 由于抗菌药物不能被人体完全代谢吸收,而多以原型和代谢产物被排出体外^[5]. 同时,临床 ARB 也会随着病人排泄物进入废水系统. 多项研究显示,与城市污水系统等其他废水系统相比,医院废水可能具有更高的 ARGs 传播风险^[6,7]. ARB 和 ARGs 还会随着医院废水的排放扩散至环境,进而对生态环境和公共健康构成潜在威胁. 由于医院废水混合了临床各种 ARB,因此,相较于临床单样本 ARB 和 ARGs 的监测,深度剖析医院废水中 ARB 和 ARGs 的流行特征及其传播风险更有优势和代表性. 然而,目前仍然缺少综合分析医院污水中 ARB 和 ARGs 流行特征的相关研究和总结.

此外,目前为了降低医院废水中各种微生物对于城市水体、自然环境以及人体健康的影响,大多数医院均会将废水进行消毒处理后再排放. 然而, Dodd 等^[8-9]发现,即使在消毒过程中 ARB 被灭活,而未损伤的 DNA 残基,尤其是耐药质粒,仍可通过自然转化和/或转导方式赋予环境中的细菌种群耐药性. 因此,废水消毒处理不仅应确保微生物的彻底清除($\geq 95\%$ 的细菌),还需有效去除遗传物质. 对比分析医院废水中不同消毒处理方式对 ARB 和 ARGs 的清除效果,对于遏制医院废水中细菌耐药性问题的进一步恶化并提出有效的防控策略具有重要意义. 综上,本文总结了医院废水系统中 ARB 和 ARGs 的分布特征及传播风险,并概述了不同消毒技术对医院废水系统中 ARB 和 ARGs 的去除效果,为控制医院废水中细菌耐药性污染和降低 ARGs 的生态及健康风险提供科学依据.

1 医院废水系统中 ARB 的分布特征(The distribution of ARB in hospital wastewater)

近年来,多重耐药菌,尤其是产超广谱 β -内酰胺酶(Extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs)肠杆菌属细菌、碳青霉烯耐药肠杆菌属细菌等关键优先级别病原菌以及万古霉素耐药肠球菌、甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)等高优先级病原菌在全球范围内的医院废水中广泛存在,并且发展中国家医院废水中重要耐药菌的污染情况更为严重(表1). 在南非, Mbanga 等^[10]发现津巴布韦布拉瓦约医院废水中分离获得的大肠杆菌多重耐药菌率高达84%在尼日

利亚, Odih 等^[30]发现医院废水中分离的鲍曼不动杆菌中有 54.5% 表现为碳青霉烯耐药, bla_{NDM-1} 和 bla_{OXA-23} 为其优势碳青霉烯酶基因. 在巴西, Batista 等^[31] 和 Montenegro 等^[32] 在多家医院废水中检测到碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌 (Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP), bla_{KPC} 、 bla_{NDM} 和 $bla_{OXA-370}$ 为其主要的碳青霉烯酶基因. 在伊朗, 有调查显示医院废水中 MRSA、万古霉素耐药粪肠球菌和屎肠球菌的检出率分别为 11%、3.03% 和 5.15%, 且均为多重耐药菌^[11,12]. 在印度, 医院废水中多重耐药菌分离率较高, 且种属多样性较高. 如 Girijan 等^[13] 对印度的 3 家医院废水进行研究发现, 金黄色葡萄球菌多重耐药率高达 76.11% ($n=113$). 万古霉素耐药金黄色葡萄球菌 (Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA) 以及多重耐药大肠杆菌、志贺氏菌、柠檬酸杆菌、肺炎克雷伯菌、沙门氏菌和变形杆菌等在多家医院废水中均有检出^[14-16]. 在东南亚, 医院废水中耐药肠杆菌科细菌的流行率较高. Manik 等^[17] 在孟加拉国达卡的 5 家不同医院废水中进行的耐药菌研究发现, 70.59% 的分离菌为肠杆菌科细菌, 其中 29.41% 对多黏菌素耐药. Lien 等^[18] 在越南医院的废水中共分离到 265 株大肠杆菌, 其对复方新诺明的耐药率最高, 达 71%. Siri 等^[19] 对泰国某医院废水处理系统及其上下游河流的 6 个采样点进行了研究, 共分离获得 144 株细菌, 多重耐药率为 33.3%, 其中 87.5% 为肠杆菌科细菌, 57.6% 对阿莫西林耐药. 而在发达国家, 医院废水中多重耐药菌的报道较少. Nikola Roulová 等^[20] 在捷克某医院废水中检测到较高水平的碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌 (27.2%). 而产 ESBL 大肠杆菌、碳青霉烯耐药大肠杆菌和克雷伯菌仅在澳大利亚和英国的医院废水中有检出^[21,33]. 环丙沙星耐药气单胞菌科和肠杆菌科细菌在德国某医院废水中有检出, 头孢他啶耐药短波单胞菌属细菌在西班牙地区的医院废水中有检出^[22,34]. 现有研究表明, 医院废水是临床耐药病原菌的重要储存库. 相较于发达国家, 发展中国家医院废水中的细菌耐药性问题更为严重, 具有较高的公共卫生威胁, 应给予更多的关注.

表 1 医院废水系统中耐药菌分布情况
Table 1 The distribution of antibiotic resistant bacteria in hospital wastewater

采样地区 Geographical sampling areas	采样类型 Sample type	分离菌株种属 Species	耐药情况 Antibiotic resistance	参考文献 References
南非	医院废水进水口	大肠杆菌($n=94$)	氨苄西林: 92.6%; 甲氧苄啶: 90.4%; 头孢曲松: 79.8%; 阿莫西林: 77.7%; 四环素: 73.4%; 氯霉素: 68.1%	[10]
伊朗	医院废水出水口	金黄色葡萄球菌($n=40$)	青霉素、苯唑西林、阿奇霉素: 100%; 庆大霉素: 90%; 克林霉素: 85%; 阿莫西林: 80%; 四环素: 45%; 利福平: 32.5%	[11]
伊朗	医院废水进水口	肠球菌($n=130$)	环丙沙星、利福平: 65%; 青霉素: 22%; 四环素: 20%; 氯霉素: 11%	[12]
印度	医院废水出水口	金黄色葡萄球菌($n=113$)	阿奇霉素: 76.1%; 氨苄西林: 76.1%; 万古霉素: 76.1%; 甲氧西林: 76.1%; 克林霉素: 67.2%; 氯霉素: 61.9%; 红霉素: 61.9%; 链霉素: 61.9%	[13]
印度	医院废水以及患者粪便和尿液	大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、肠杆菌、沙门氏菌、志贺氏菌和变形杆菌($n=183$)	氨苄西林: 88.0%; 阿莫西林: 83.1%; 四环素: 78.1%; 头孢多肟: 76.5%; 红霉素: 54.6%; 环丙沙星: 50.8%; 庆大霉素: 40.4%	[14]
印度	医院废水出水口	金黄色葡萄球菌($n=76$)	甲氧西林: 90%; 四环素: 64%; 万古霉素: 15%; 庆大霉素、阿米卡星、红霉素: 15%—18%	[15]
印度	医院废水出水口	埃希氏菌属、柠檬酸杆菌属、志贺氏菌属和克雷伯氏菌属($n=69$)	氨苄青霉素: 73.9%; 萘啶酸: 72.5%; 青霉素: 3.8%; 复方新诺明: 55.1%; 诺氟沙星: 3.6%; 甲氧西林: 52.7%	[16]
孟加拉国	医院废水进水口	肠杆菌科($n=68$)	氨苄西林: 86.02%; 红霉素: 81.72%; 阿奇霉素: 79.57%; 万古霉素: 73.91%; 多黏菌素: 29.41%	[17]
越南	医院废水进出水口	大肠杆菌($n=265$)	复方新诺明: 71%; 头孢曲松: 39%; 庆大霉素: 29%; 头孢他啶: 28%	[18]
泰国	医院废水进水口	肠杆菌科($n=24$)	阿莫西林: 70.8%; 美罗培南: 37.5%; 环丙沙星: 20.8%; 替加环素: 4.2%; 头孢哌酮: 62.5%	[19]
捷克	医院废水进水口	铜绿假单胞菌($n=59$)	环丙沙星: 30.5%; 庆大霉素: 28.8%; 美罗培南: 27.2%; 头孢他啶: 11.5%; 阿米卡星: 11.5%; 哌拉西林: 11.5%; 氨曲南: 8.5%	[20]
澳大利亚	医院废水进水口	超广谱 β -内酰胺酶的大肠杆菌($n=176$)	磺胺甲恶唑、庆大霉素: 100%; 四环素: 98%; 四环素: 99.4%; 头孢他啶: 97.6%; 亚胺培南: 84%	[21]
德国	医院废水出水口	气单胞菌科($n=79$)、肠杆菌科($n=26$)	头孢他啶: 78%; 氨苄西林: 63%; 庆大霉素: 59%; 头孢菌素: 57%; 甲氧苄啶: 31%; 厄他培南: 6%	[22]

续表 1

采样地区 Geographical sampling areas	采样类型 Sample type	分离菌株种属 Species	耐药情况 Antibiotic resistance	参考文献 References
中国新疆	医院废水进出水口	大肠杆菌(<i>n</i> =78); 铜绿假单胞菌(<i>n</i> =53); 金黄色葡萄球菌(<i>n</i> =60)	大肠杆菌: 氨苄西林: 50.0%; 四环素: 59.0%; 磺胺嘧啶: 55.1%; 环丙沙星: 46.2% 铜绿假单胞菌: 氨苄西林: 34.0%; 四环素: 69.8%; 磺胺嘧啶: 49.0%; 环丙沙星: 40.0% 金黄色葡萄球菌: 氨苄西林: 55.0%; 四环素: 63.3%; 磺胺嘧啶: 55.0%; 环丙沙星: 40.0%	[23]
中国青岛	医院废水进出水口	肠杆菌科细菌、肠球菌属细菌、葡萄球菌属细菌假单胞菌属(<i>n</i> =1384)	肠杆菌科细菌: 多黏菌素E: 10.34%—70.69%; 替加环素: 1.47%—6.40%; 美罗培南: 10.47%—26.49%; 头孢他啶: 5.96%—30.34%; 肠球菌属细菌: 替加环素: 8.32%—42.09%; 达托霉素: 10.77%—78.00%; 万古霉素: 1.72%—2.17%; 葡萄球菌属细菌: 达托霉素: 11.43%—40.90%; 替加环素: 11.54%—45.44%; 万古霉素: 25.71%—36.55%; 假单胞菌属: 黏菌素E: 1.22%—26.83%; 美罗培南: 2.86%—23.17%; 头孢他啶: 0%—23.17%	[24]
中国华东地区	医院废水出水口	革兰氏阴性菌(<i>n</i> =1)	多重耐药性: 美罗培南、四环素、氨苄青霉素、庆大霉素、氧氟沙星和头孢噻肟	[25]
中国北京	医院废水	不动杆菌(<i>n</i> =20)	头孢西丁、替卡西林和氨苄西林: 100%; 亚胺培南: 85%	[26]
中国吉林	医院废水出水口	肺炎克雷伯菌(<i>n</i> =93)	亚胺培南: 100%; 美罗培南: 98.92%; 头孢唑肟: 100%; 头孢噻肟: 81.72%; 阿曲南: 98.92%; 氯霉素: 30.11%; 环丙沙星: 22.58%; 四环素: 25.81%	[27]
中国浙江	医院废水进水口	不动杆菌属(<i>n</i> =70)	哌拉西林: 65.71%; 他唑巴坦: 62.86%; 头孢吡肟: 54.29%; 头孢他啶: 31.43%; 四环素: 28.57%; 美罗培南: 25.71%	[28]
中国浙江	医院废水	罗根坎普肠杆菌(<i>n</i> =15); 霍尔马肠杆菌(<i>n</i> =15); 美罗培南、厄他培南、头孢美唑、头孢他啶、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢吡肟、阿司布利埃肠杆菌(<i>n</i> =13); 酮、头孢吡肟: 100%; 头孢他西林: 96.9%; 氨曲南: 81.3%; 环丙沙星: 67.2%; 多黏菌素B: 54.7% 阴沟肠杆菌(<i>n</i> =10); 神户肠杆菌(<i>n</i> =10)		[29]

我国作为全球最大的抗菌药物生产和消费国, 2013 年生产了 24.8 万 t 抗菌药物, 使用了 16.2 万 t, 其中 48% 用于人类^[35]. 世界卫生组织援引英国 O'Neill^[36] 爵士发表的《全球抗菌素耐药回顾》报告中指出, 预计到 2050 年我国将有 100 万的人口由于耐药菌感染而死亡, 造成的经济损失将达 20 万亿美元. 多项研究表明我国医院废水中多重耐药病原菌的流行率较高. 王盼亮等^[37] 对河南新乡市 3 个三甲综合型医院的废水进行研究, 发现多重耐药病原菌在医院废水污染严重, 多重耐药率为 7.15%—13.58%. 李超等^[23] 在我国新疆乌鲁木齐市 4 家医院废水进水口中发现, 大肠杆菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的多重耐药率均超过 40%. 更为严峻的是, Li 等^[24] 通过对中国青岛齐鲁医院废水处理系统常见病原菌耐药性进行研究发现, 医院废水中常见病原菌甚至对多黏菌素、替加环素、达托霉素等“防线抗菌药物”表现出较高的耐药率, 其中肠杆菌科细菌对多黏菌素 E 的耐药率高达 10.34%—70.69%, 肠球菌属细菌对替加环素和达托霉素的耐药率则分别为 8.32%—42.09% 和 10.77%—78.00%, 葡萄球菌属细菌对达托霉素、替吉奥星和万古霉素的耐药率较高, 分别为 11.43%—40.90%、11.54%—45.44% 和 25.71%—36.55%. Jin 等^[38] 在北京 5 所医院废水进出水口中分离出 37 株肠杆菌(进水口 29 株, 出水口 8 株), 其中 9 株携带可移动多黏菌素耐药基因 *mcr-I*, 12 株存携带耐碳青霉烯酶基因 *bla*_{KPC-2} 和 *bla*_{NDM-1}. 研究表明, 多重耐药肠杆菌科细菌、黏菌素耐药肠杆菌科细菌、碳青霉烯耐药菌(肠杆菌科细菌、不动杆菌、铜绿假单胞菌等)、VRSA 等临床源重要耐药病原菌在医院废水系统中广泛存在(表 1).

值得注意的是, 2024 年 WHO 发布的《细菌优先病原体清单》中关键优先级别的碳青霉烯耐药肠杆菌属细菌(大肠杆菌、弗氏柠檬酸杆菌、肺炎克雷伯菌)和不动杆菌属细菌在我国医院废水中均广泛存在, *bla*_{NDM} 则为最常见的碳青霉烯酶基因. 在中国华东地区某医院的废水中, Hu 等^[25] 分离出一株碳青霉烯耐药的大肠杆菌, 该菌株同时携带了两种可移动的碳青霉烯酶基因 *bla*_{NDM-1} 和 *bla*_{OXA-10}. Wang 等^[39] 和 Ju 等^[40] 分别在杭州医院废水中分离到携带 *bla*_{NDM-13} 和 *bla*_{NDM-33} 变异体的大肠杆菌, 而 Wu 等^[41] 在成都华西医院废水中则检测到同时携带 *bla*_{NDM-1} 和 *bla*_{KPC-2} 的弗氏柠檬酸杆菌, 该菌对碳青霉烯类抗菌药物表现出更高水平的耐药表型, 对美罗培南的 MIC 为 32 μg·mL⁻¹, 高于携带一种碳青霉烯酶基因的菌株. 王旭等^[26] 在北京地区医院废水中分离到 20 株携带 *bla*_{NDM-1} 基因的不动杆菌, 这些菌对头孢西

丁、替卡西林和氨苄西林耐药率均达到 100%, 对亚胺培南的耐药率则为 85%。Liu 等^[42] 则发现中国香港某家医院废水中肺炎克雷伯菌是碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的优势菌属, *bla*_{GES-5} 为其主要的碳青霉烯酶基因。刘铭威^[27] 对吉林一家三级医院污水进行监测, 发现碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌广泛流行, 其中 CRKP 也为优势菌属 (76.86%, *n*=121), 且 CRKP 分离株均为多重耐药菌, 对头孢他啶、亚胺培南、美罗培南等重要 β -内酰胺类抗菌药物的耐药率在 63.44%—100%; 所有 CRKP 分离株对含氯消毒剂均显示出抗性, 表明含氯消毒剂处理不能有效杀灭 CRKP, 存在较高的传播风险。此外, Gu 等^[43] 也对浙江省七家医院的未经处理的废水进行检测, 分离出 70 株不动杆菌属的细菌, 其中有 57.14% 的菌株为多重耐药菌, 25.71% 对碳青霉烯类耐药。CHINET 2023 年监测报告显示, 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌主要对亚胺培南和美罗培南耐药 (www.chinets.com)。此外, 彭召红等^[28] 在北京某三甲医院临床样本中分离获得 196 株 CRKP 菌, 其中 81.5% 和 78.1% 的菌株分别对亚胺培南和美罗培南耐药, 超过 75.5% 的菌株对 6 种头孢菌素类抗生素耐药, 86.2% 和 89.8% 的菌株分别对哌拉西林和氨苄西林/舒巴坦耐药; 梁亮等^[44] 对广西地区医院临床分离的碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌进行耐药分析, 5 种革兰阴性杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率超过 70%, 其中鲍曼不动杆菌对其耐药率超过 98%。李爽等^[45] 在郑州大学第一附属医院也分离出 CRKP 菌株, 对亚胺培南、美罗培南耐药率均高于 95%, 对头孢类抗生素耐药率在 90% 以上, 对氨苄西林/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦耐药率分别为 99.68% 和 98.22%。以上数据表明, 医院废水碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌广泛流行, 其耐药情况与我国临床样本中碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌监测结果存在较高重合, 临床中的菌株也对亚胺培南、氨苄西林等 β -内酰胺类抗菌药物存在较高的耐药性。相较于依赖大量临床样本的监测, 通过医院废水对 ARB 的监测反映临床菌株耐药性可能会成为一种潜在的可行方案^[5]。此外, 黏菌素和替加环素作为治疗碳青霉烯耐药菌的“最后防线药物”, 其耐药菌在医院废水中的流行尤其令人担忧。Yan 等^[29] 在浙江省某医院废水中分离到 64 株碳青霉烯耐药阴沟肠杆菌复合群, 其中 64.7% 的分离株对黏菌素耐药。Zhu 等^[46] 在苏州大学附属第二医院的废水处理系统中分离获得的 84 株碳青霉烯耐药革兰阴性菌中有 5 株还携带可移动替加环素耐药外排泵基因 *TMexCD-ToprJ*。这些超级细菌的发现表明医院废水对于环境和公众健康的威胁可能比传统认知的更为严峻。

2 医院废水系统中 ARGs 的分布特征(The distribution of ARGs in hospital wastewater)

近年来, ARGs 在环境中的广泛检出已引起广泛关注, 并被视为一种新兴环境污染物。ARGs 不仅可通过细菌繁殖进行克隆传播, 还可通过水平转移方式(接合、转导和自然转化)在不同细菌之间发生转移。医院废水成份(各种药物及其代谢产物、消毒剂等)的复杂性, 可能会进一步促进 ARGs 的传播。因此, 关注 ARGs 在医院废水处理系统这一特殊场所的分布特征, 对于降低 ARGs 扩散风险及优化废水处理工艺具有重要意义。随着分子生物学技术和高通量测序技术的发展, 大量研究利用荧光定量 PCR 技术(qPCR)和宏基因组测序等技术完成了废水中 ARGs 的分布规律的表征(表 2)。Gabriela 等^[47] 通过 qPCR 检测发现 ESBLs 基因(*bla*_{OXA} 和 *bla*_{SHV})、喹诺酮类耐药基因 *qnrS*、大环内酯类耐药基因 *erm*(B)和 *erm*(F)在荷兰医院和城市污水中广泛存在。Hutinel 等^[48] 发现利奈唑胺耐药基因(*optrA* 和 *cfi*(A))、黏菌素耐药基因(*mcr-1*、*mcr-2*、*mcr-3*、*mcr-4* 和 *mcr-5*)、氨基糖苷类耐药基因 *gar* 和磺胺类耐药基因 *sul4* 在瑞典医院废水中广泛存在。更值得关注的是, Emna 等^[49] 在突尼斯的医院污水检出了高丰度的碳青霉烯耐药基因 *bla*_{KPC} 和 *bla*_{NDM}, 相对丰度分别为 4.37×10^{-5} copies/16S rRNA 和 3.98×10^{-3} copies/16S rRNA。Zhang 等^[6] 筛选获得 21 篇相关文献后, 对 2014—2018 年医院污水中 ARGs 分布特征进行了 meta 分析, 结果显示碳青霉烯类、磺胺类、四环素类 ARGs 和可移动元件(Mobile Genetic Elements, MGEs)相对丰度较高($>10^{-4}$ copies/16S rRNA), 同时对比分析了不同国家医院废水中 ARGs 的分布特征, 发现我国医院废水 ARGs 的丰度较高。Yao 等^[50] 通过 qPCR 定量分析了我国东部三个不同规模的医院中 β -内酰胺类和喹诺酮类 ARGs 的污染水平, 发现 β -内酰胺类耐药基因 *bla*_{TEM-1}、*bla*_{OXA-1} 和 *bla*_{GES-1} 的相对丰度最高, 其中碳青霉烯酶基因 *bla*_{GES-1} 的相对丰度在 6.21×10^{-5} — 1.77×10^{-3} copies/16S rRNA 范围内, 检测的喹诺酮类耐药基因中 *qnrA* 的污染最重。王盼亮^[37] 通过 qPCR 检测发现我国河南省新乡市 3 个三级甲等综合型医院的废水中磺胺类 ARGs 的污染水平最高(绝对丰度

$1.43\times10^7\text{--}7.76\times10^7\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$), 其次是四环素类和大环内酯类 ARGs, 喹诺酮类 ARGs 的污染水平最低, 为 $3.14\times10^4\text{--}6.90\times10^4\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$. Liu 等^[51] 对北京地区医院废水、地下水和河水的 ARGs 进行定量检测, 发现磺胺类 ARGs(*sul1* 和 *sul2*) 和大环内酯类耐药基因 *erm*(B) 的相对丰度最高($7.11\times10^{-2}\text{--}1.18\times10^{-1}\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$). 目前, 利用 qPCR 检测技术的研究主要是集中于临床常用或重要抗菌药物 ARGs 的监测, 具有成本低, 结果获取快, 技术难度低等优点, 但由于均为已知 ARGs 的检测, 也存在监测范围较窄, 结果单一等缺点. 此外, 由于不同研究利用的定量 PCR 方法不同, 如绝对定量、相对定量, 使得不同研究间难以进行横向比较研究.

表 2 医院废水系统中耐药基因分布特征

Table 2 The distribution of antibiotic resistance gene in hospital wastewater				
采样地区 Geographical sampling areas	样品类型 Sample type	分析技术 Assay techniques	耐药基因污染情况 Antibiotic resistance Genes Profile	参考文献 References
荷兰	医院与城市废水	荧光定量PCR (绝对定量)	<i>bla</i> _{OXA} : $1.1\times10^5\pm1.9\times10^5\text{--}5.8\times10^4\pm8.2\times10^4$; <i>bla</i> _{SHV} : $1.3\times10^4\pm3.1\times10^3\text{--}3.0\times10^3\pm5.1\times10^3$; <i>qnrS</i> : $2.1\text{E}+02\pm8.0\times10^1\text{--}6.9\text{E}+01\pm4.1\times10^1$; <i>erm</i> (B): $2.3\times10^5\pm2.4\times10^5\text{--}9.1\times10^4\pm3.3\times10^4$; <i>erm</i> (F): $1.3\times10^5\pm1.5\times10^5\text{--}9.6\times10^5\pm9.5\times10^5$	[47]
瑞典	医院废水进水口	定量PCR (相对定量)	<i>optrA</i> : $1\times10^{-5}\text{ copies}/16\text{S rRNA}$; <i>mcr-1</i> : $1\times10^{-6}\text{ copies}/16\text{S rRNA}$; <i>mcr-3</i> : $1\times10^{-3}\text{ copies}/16\text{S rRNA}$; <i>mcr-4</i> : $1\times10^{-5}\text{ copies}/16\text{S rRNA}$; <i>mcr-5</i> : $1\times10^{-4}\text{ copies}/16\text{S rRNA}$; <i>gar</i> : $1\times10^{-5}\text{ copies}/16\text{S rRNA}$; <i>sul4</i> : $1\times10^{-4}\text{ copies}/16\text{S rRNA}$	[48]
突尼斯	医院废水进水口	qPCR (相对丰度)	<i>bla</i> _{KPC} : $4.37\times10^{-5}\text{ copies}/16\text{S rRNA}$; <i>bla</i> _{NDM} : $3.98\times10^{-3}\text{ copies}/16\text{S rRNA}$	[49]
中国东部地区	医院废水进水口	qPCR (相对丰度)	<i>bla</i> _{TEM-1} 、 <i>bla</i> _{OXA-1} 和 <i>bla</i> _{GES-1} : $6.21\times10^{-5}\text{--}1.77\times10^{-3}\text{ copies}/16\text{ S rRNA}$; 喹诺酮类 <i>qnrA</i> 相对丰度: $8.81\times10^{-6}\text{ copies}/16\text{S rRNA}$	[50]
中国河南	医院废水进水口	荧光定量PCR (绝对丰度)	磺胺类耐药基因: $1.43\times10^7\text{--}7.76\times10^7\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$; 喹诺酮类耐药基 因: $3.14\times10^4\text{--}6.90\times10^4\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$; 四环素类耐药基因: $5.20\times10^6\text{--}8.80\times10^7\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$; 大环内酯类耐药基因: $1.18\times10^6\text{--}3.30\times10^6\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$	[37]
中国北京	医院废水、地下水 和河水	PCR (相对丰度)	<i>erm</i> (B): $2.53\times10^{-5}\text{--}4.19\times10^{-2}\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$; <i>tet</i> (W): $1.76\times10^{-5}\text{--}1.23\times10^{-2}\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$; <i>tet</i> (A): $6.46\times10^{-5}\text{--}1.08\times10^{-2}$ $\text{copies}\cdot\text{mL}^{-1}$; <i>tet</i> (C): $1.31\times10^{-4}\text{--}5.35\times10^{-3}\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$; <i>tet</i> (M): $9.83\times10^{-5}\text{--}7.97\times10^{-3}\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$; <i>qnrS</i> : $1.67\times10^{-6}\text{--}9.25\times10^{-4}$ $\text{copies}\cdot\text{mL}^{-1}$; <i>tet</i> (B): $4.31\times10^{-7}\text{--}3.92\times10^{-4}\text{ copies}\cdot\text{mL}^{-1}$	[51]
以色列	医院废水进出水口	宏基因组测序	检测到22类抗菌药物的264个ARGs基因; 相对丰度分别为: 氨基糖苷 类0.58—0.60每基因组当量拷贝数、头孢菌素0.64—0.66每基因组当量 拷贝数、大环内酯类0.59—0.78每基因组当量拷贝数、青霉素类 0.66—0.77每基因组当量拷贝数、四环素类0.47—0.56每基因组当量拷 贝数、氟喹诺酮类0.33—0.45每基因组当量拷贝数	[52]
韩国	医院废水进出水口	宏基因组测序	检测25种耐药基因, 其中多重耐药基因丰度: >53%	[53]
中国上海	医院废水	宏基因组测序	检测到17种抗菌药物的252种ARGs, 其中 <i>sul1</i> 的丰度最高(8.5%)	[54]
浙江杭州	医院废水进出水口	宏基因组测序	709个耐药基因其相对丰度范围 $1.12\times10^{-5}\text{--}7.33\times10^{-1}\text{ copy number/cell}$.	[55]

随着高通量测序技术的快速发展, 相较于 qPCR 技术, 宏基因组测序可获得更丰富, 更全面的结果, 成为研究医院废水中 ARB 和 ARGs 流行规律的重要技术手段. Petrovich 等^[52] 通过宏基因组测序分析方法在以色列一家中等大小的医院废水中共检测到 22 类抗菌药物的 264 个 ARGs, 并指出消毒处理前后氨基糖苷、头孢菌素、大环内酯、青霉素、四环素和氟喹诺酮抗菌药物 ARGs 的相对丰度未发生显著改变. Ranjith 等^[53] 通过宏基因组探究了韩国 2 家大规模医院污水中 ARGs 和 MGEs 的流行特征, 结果显示多重耐药基因(>53%), 以及大环内酯-林可酰胺-链阳性菌素(>9%)、 β -内酰胺类(>3.3%)、杆菌肽(>4.4%)和四环素(>3.4%)相关的 ARGs 检出最多. 近年来, 宏基因组测序技术在国内得到了广泛应用. Ma^[54] 通过宏基因组测序分析方法, 在上海某医院废水中共检测到 17 种抗菌药物的 252 种 ARGs, 其中磺胺类耐药基因 *sul1* 的丰度最高(8.5%). Zhu 等^[55] 通过宏基因组分析方法, 在我国浙江杭州 3 个医院废水处理厂总共检测到 20 种抗菌药物的 709 个 ARGs, 其相对丰度范围为 $1.12\times10^{-5}\text{ copies/cell}$ 至 $7.33\times10^{-1}\text{ copies/cell}$. Guo 等^[56] 对我国西南地区 3 家不同类型医院废水中进行宏基因组分析, 共检出 34 种 ARGs, 检出最多的是杆菌肽、四环素和妥布霉素相关的 ARGs. 最新的研究中,

Kang 等^[57]对 NCBI 数据库中来源于 13 个国家医院废水的 338 份宏基因组数据进行了 meta 分析, 共检测到了 30 种抗菌药物的 2420 个 ARGs(平均对丰度达到了 1.23 copies/16S rRNA), 占 SARGs 数据库中 ARGs 的 85.15%; 此外, 对比不同地区医院废水中 ARGs 的分布特征, 发现非洲地区高于亚洲和欧洲, 即中低收入国家中 ARGs 的检出丰度高于高收入国家。该结果与耐药菌在发展中国家检测出更多的结果相符合。同时 Nasreen 等^[58]通过 meta 分析比较了医院和社区废水中 ARB 和 ARGs 的流行特征, 发现纳入分析的 37 篇报道中有 30 篇文献均指出医院污水中 ARB 和 ARGs 检出频率高于社区, 且革兰阴性耐药菌在医院污水中检出更多, 尤其是碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌。以上研究表明, 在全球范围内, 医院废水中携带的 ARGs 几乎涵盖了目前发现的所有 ARGs, 并且发展中国家或不发达地区的污染形势更为严峻, 应给予更多的关注。

3 医院废水系统中 ARB 和 ARGs 的公共健康风险(Public health risks of ARB and ARGs in hospital wastewater systems)

医院废水含有高浓度的抗菌药物以及大量的 ARB 和 ARGs。目前, 多数国家的大部分医疗废水会排放至城市污水处理厂, 甚至是未经处理直接排入环境, 造成临床耐药病原菌和 ARGs 向周围水体、土壤等环境介质中传播和扩散, 给人类健康造成严重的威胁(图 1)。医院废水处理系统上下游河流中 ARB 的对比研究, 发现下游河流中出现的产 ESBLs 大肠杆菌、多重耐药肠球菌、碳青霉烯耐药革兰阴性菌、碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌、泛耐药鲍曼不动杆菌等临床重要耐药病原菌^[59-61]。此外, 全基因组分析表明下游河流中出现的产 ESBLs 大肠杆菌的优势 ST 型 ST10、携带 *bla*_{KPC-2} 肺炎克雷伯菌 ST11 以及 *bla*_{OXA-232} 肺炎克雷伯菌 ST14 等与医院原废水中菌株的亲缘关系很近^[59,61]。尽管部分医院采用自有废水处理系统对医疗废水进行了处理, 但处理消毒各个环节水样中碳青霉烯耐药菌流行率较高(20.8%—37.5%), 并且氯消毒可能会导致多重耐药菌的富集, 进一步导致接收医院污水河流下游多重耐药菌的流行率升高(由 0 上升至 45.8%)^[60]。而经城市污水处理厂处理医院废水, 仍发现临床重要病原菌。如携带碳青霉烯耐药基因 *bla*_{NDM}、*bla*_{KPC} 和 *bla*_{OXA-48} 的 CRKP 仍在下游河流或附近地表水出现; Kehl 等^[62]的溯源研究发现病房污水为其源头, 此后沿着“医院废水-城市污水处理厂—下流河流”传播。随着荧光定量 PCR 检测技术和宏基因组测序等非培养技术的发展, 大量研究发现, 医院废水的排放会导致下游河流中 *bla*_{TEM}、*bla*_{CTX-M}、*bla*_{KPC}、*bla*_{NDM}、*bla*_{IMP} 和 *bla*_{OXA-48} 等多种临床重要 ARGs 的污染水平升高^[63-65]。Posada-Perlaza 等^[66]的溯源分析揭示下游河流中约 46.2% 的 ARGs 来源于医院废水。在沿海地区, 如福建和曼谷等地, 城市污水处理厂的排放会加剧入海口及近海环境中 ARGs 的污染^[67]。这些临床重要的 ARB 和 ARGs 可能通过水生环境进入水生生物的肠道, 进而进入食物链, 增加其扩散至人群的风险^[68-69]。

废水处理过程, 尤其是曝气、污泥脱水等阶段, 会导致废水中的 ARB 和 ARGs 进入空气^[70]。Li^[71]等和 Wang 等^[72]在城市污水处理厂空气中均检测到了携带 *sul1*、*sul2*、*tet*(G)、*tet*(O)、*tet*(W)、*erm*(B)、*erm*(F)等病原菌。当人暴露在污水处理厂环境后, 病原菌会借助生物气溶胶对人的健康造成危害。Wang 等^[73]也发现医院废水生物反应池的空气中 ARGs/MGEs 的平均浓度为 15.86 copies·L⁻¹, 且在春季, 人群暴露于生物反应池空气中获得 ARB 和 ARGs 的风险最高。尽管废水处理是生物气溶胶的重要来源, 但有关“废水处理—气溶胶”传播风险的研究仍相对较少, 特别是对于含有高浓度抗菌药物和耐药病原菌的医院废水处理系统, 应给予更多关注^[74-75]。

排入市政下水道系统的医院废水在经过污水处理厂处理后会产生大量的污泥和处理后的废水。据 Rodriguez-Mozaz 等^[63]的研究, 全球约 15% 的农民使用废水对作物进行施肥。尽管废水作为肥料使用具有一定的环境效益, 但也伴随着潜在的风险。Burch 等^[76]研究表明, 与高温厌氧消化、碱稳定性和巴氏灭菌处理技术相比, 空气干燥、好氧消化和中温厌氧消化废水处理技术对 *erm*(B)、*qnrA*、*sul1*、*tet*(A)、*tet*(W) 和 *tet*(X) 的消减效应较低, 会促进上述 ARGs 在土壤中的持留。此外, 经城市污水处理厂处理后的水还被用于公园绿化灌溉。由于该措施能够有效解决干旱和半干旱地区的水资源短缺问题, 因此被广泛应用。然而, 再生水灌溉可能会导致公园土壤中临床重要 ARGs 如 *bla*_{KPC} 和 *bla*_{IMP-2} 的丰度和多样性增加^[77,78]。通过废水灌溉, 农田土壤中获得临床重要 ARB 和 ARGs 会进一步迁移至种植的

农作物,尤其是水果或蔬菜,继而通过食物链向人群传播^[79-82].Feng 等^[83] 对城市购物中心、医院、学校和公园等不同场所尘土中 ARGs 的分布进行了调查,共检测到 71 种 ARGs 和多种机会性致病菌(如链球菌、弧菌和假单胞菌),对人类健康构成了严重威胁.

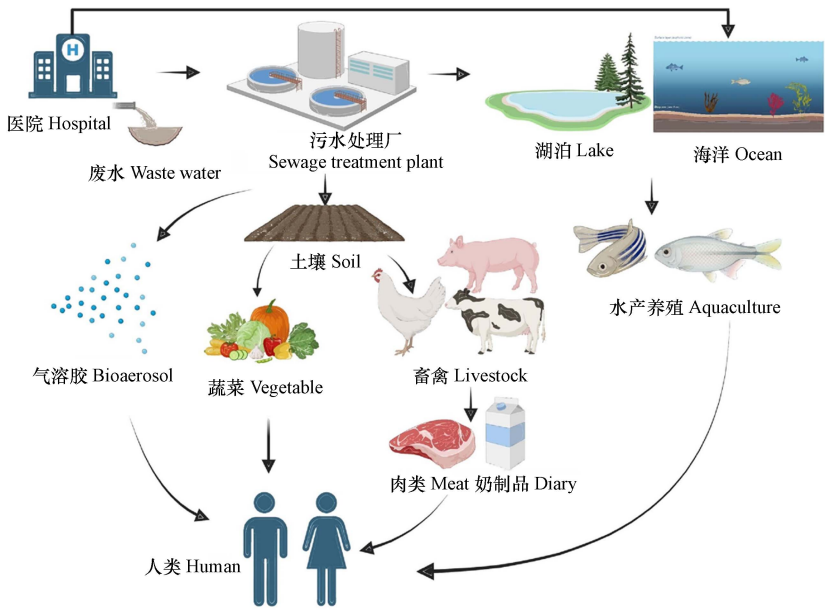


图 1 耐药菌在环境中的分布和传播(Created in <https://BioRender.com>)
Fig.1 Distribution and spread of antibiotic resistance bacteria in the environment

4 医院废水处理技术对 ARB 和 ARGs 的消除作用(The effectiveness of hospital wastewater treatment technologies in eliminating ARB and ARGs)

医院废水处理系统作为医院废水源头控制的重要措施,旨在消除病原体,控制细菌耐药性传播.在“One Health”理念下,医院污水作为耐药菌和耐药基因传播的重要环节,该环节中耐药菌和耐药基因的去除,对于减少医院废水对公共卫生和环境风险至关重要.消毒技术在提升医院废水生物安全性方面发挥着关键作用.Herraiz-Carboné等^[84] 指出消毒技术不仅应确保完全去除病原微生物,还应破坏细菌遗传物质,尤其是耐药质粒.目前,医院废水的主要消毒技术包括膜生物反应器、化学消毒(氯/臭氧消毒)、紫外线消毒、芬顿技术/光芬顿技术、光催化技术、电化学氧化技术等(表 3).

表 3 医院废水常用消毒技术

Table 3 Disinfection techniques commonly applied to hospital wastewater Pathogen Removal Technologies in Wastewater						
样本类型 Sample type	技术 Disinfection techniques	运行参数 Operating parameters	细菌 Bacteria	细菌量 Bacteria abundance	细菌消除量 Bacterial elimination quantity(lg)	参考文献 References
医院废水	膜生物反应器	24.6 Lm ⁻² h ⁻¹ 、35d	总大肠菌群	1.2×10 ⁵ CFU·mL ⁻¹	3.69	[85]
医院废水	化学消毒	20 mg·L ⁻¹ Ca(ClO) ₂ 、pH=7.36、30 min	异养细菌	2.5×10 ⁷ CFU·mL ⁻¹	1.82	[86]
医院废水	化学消毒	Na ₂ S ₂ O ₃ 、pH=7.61—7.96	大肠杆菌	5.76—6.34 lg (cells·mL ⁻¹)	0.44—1.88	[87]
			肠球菌	5.44—5.76 lg (cells·mL ⁻¹)	0.29—1.29	[87]
医院废水	化学消毒	400 mg·L ⁻¹ CH ₃ CO ₃ H、15 min	屎肠球菌	1.4×10 ⁹ CFU·mL ⁻¹	8.8	[88]
医院废水	紫外线	150 uw·cm ⁻² 、30 s	肠杆菌		全部去除	[89]
医院废水	光芬顿氧化	UVC灯2×15W(λ=254 nm)、90 min	大肠杆菌	2.5×10 ³ CFU·mL ⁻¹	全部去除	[90]
医院废水	光芬顿氧化	5 mg·L ⁻¹ Fe ²⁺ 、50 mg·L ⁻¹ H ₂ O ₂ 、300 min	肺炎克雷伯菌	10 ⁶ CFU·mL ⁻¹	3.3	[91]
废水处理厂	光催化技术	5g/l g—C ₃ N ₄ 、300 nm、60 min	肠杆菌科		0.25—0.39	[92]
试验菌	电化学高级氧化	0.05 mol·L ⁻¹ Na ₂ SO ₄ 、5.0 mA·cm ⁻¹ 、30 min	大肠杆菌	6.46 lg CFU·mL ⁻¹	4	[93]

续表 3

样本类型 Sample type	技术 Disinfection techniques	运行参数 Operating parameters	细菌 Bacteria	细菌量 Bacteria abundance	细菌消除量 Bacterial elimination quantity(Ig)	参考文献 References
医院废水	脉冲电场	脉冲1kJ—10 Hz—60 kV、 1 μs场强80 kV·cm ⁻¹ 、 能量162 J·mL ⁻¹	铜绿假单胞菌	3×10 ⁵ CFU·mL ⁻¹	全部去除	[94]
医院废水	电化学高级 氧化技术	Ti/SnO ₂ (阳)— Sb ₂ O ₃ /PbO ₂ (阴)、 80·Am ⁻² 、12 min	粪大肠菌	9×10 ⁴ CFU·mL ⁻¹	全部去除	[95]

尽管医院废水处理面临诸多挑战,传统的生物膜反应器、紫外线消毒和化学消毒仍是应用最为广泛的消毒技术. Nielsen 等^[85]研究了中试规模膜生物反应器在去除医院废水中大肠埃希菌和肠球菌的效果,结果显示,在 35 d 时,总大肠菌群的消毒效率最高,达 3.69 个对数单位. 基于氯的化学消毒技术因其成本低、易于使用而被广泛应用于医院废水处理系统^[96]. 氯和/或氯基化合物消毒剂在去除医院废水中的病原菌方面表现出色. Gautam 等^[86]使用 20 mg·L⁻¹ Ca(ClO)₂ 对医院废水处理,发现在 30 min 内即可杀灭 98.5% 的病原菌. Jiang 等^[87]也发现氯消毒可以有效消除医院废水中的肠球菌和大肠杆菌. 此外,医院废水处理厂中 ARGs 丰度监测结果显示,氯消毒对 ARGs 的平均消除率为 47.6%(30.4%—62.6%),并能显著降低 ARGs 的 alpha-多样性^[97]. 然而,也有研究表明氯消毒对某些耐药菌的去除效率不佳,如产 ESBLs 肠杆菌科细菌、头孢他啶耐药不动杆菌属、芽孢杆菌属和金黄色杆菌属、碳青霉烯耐药金黄色杆菌属等,甚至还可能促进产 ESBLs 菌株的流行^[98-100]. 同时,多项研究指出,氯消毒对某些 ARGs 的去除效果也不理想. Gao 等^[101]的研究表明氯消毒对磺胺类抗菌药物耐药基因 *sul* 消除效果不显著; Yuan 等^[102]发现经过氯消毒后,医院废水中仍有 80% 四环素耐药基因和 40% 的红霉素耐药基因持留. 进一步的研究发现,氯剂量及处理时间的差异是造成该现象的重要原因,即其对耐药基因的消除效率与氯浓度($P=0.007-0.014$, $n=6$)和接触时间($P=0.0001$, $n=10$)呈正相关关系^[103]. 当游离氯浓度达到 30 mg·L⁻¹(按 Cl₂ 算)时,处理 30 min,污水中 *sulI*、*tet(X)*、*tet(G)* 等 ARGs 的去除效率最高,去除水平可达 1.30—1.49 个对数单位,而当氯的浓度较低为 15 mg·L⁻¹(按 Cl₂ 算)时,对磺胺嘧啶和红霉素耐药菌的灭活效果较差^[102]. 相较于氯消毒,臭氧的氧化电位更高,故基于臭氧的消毒系统也具有较好的消毒效能. Chiang 等^[88]的研究表明,在中性 pH 下,3.5 mg·L⁻¹(按 O₃ 算)可以完全去除铜绿假单胞菌. 紫外线消毒是一种无需添加化学药剂,直接采用电磁波,破坏细菌、病毒等的 DNA 或 RNA,抑制蛋白质合成,从而达到灭活病原菌目的的消毒技术. 与抗菌药物敏感的大肠杆菌相比,紫外线消毒对多重耐药大肠杆菌的消减作用则较弱^[104]. 紫外线消毒对革兰阳性菌金黄色葡萄球菌和肠球菌的灭活能力则明显低于其对革兰阴性菌大肠杆菌和铜绿假单胞菌的灭活能力^[105]. 单独使用紫外线消毒,其消毒效果易受到水质的影响且易出现微生物复现现象. 尤其是与氯消毒相比,单独紫外线消毒对耐药菌和耐药基因的消减作用均较差. 如 Auerbach 等^[106]的研究表明,紫外线消毒不能有效降低废水中四环素耐药基因的污染水平. 另一项横向对比研究发现,较低的氯浓度即可消减超过 80% 的碳青霉烯耐药大肠埃希菌和 CRKP,而较高紫外强度(520 μW·cm⁻²)照射 180 s 对其的消减效果不如低剂量的氯消毒,均低于 80%^[89]. 有研究表明,若对医院废水直接进行紫外线消毒虽然效果不稳定,但是经过预处理后的废水再经紫外线消毒,则可有效灭活废水中的大肠杆菌,使其稳定在 500 个·L⁻¹ 的一级排放标准内^[107-108]. 在实际应用中,发现氯联合紫外线消毒工艺在废水中耐药菌的灭活过程中存在明显的协同作用,被认为是控制细菌耐药性的潜在消毒技术^[109]. 如 Zhang 等^[104]发现相较于紫外线照射和氯化消毒,氯联合紫外线处理 10 min 即可灭活几乎所有的铜绿假单胞菌. Silva 等^[110]发现氯联合紫外线处理后可降低产 ESBLs 肠杆菌科细菌的丰度,但仍有持留. Chen 等^[111]报道,氯联合紫外线消毒工艺在控制多种具有消毒剂抗性的细菌(如金黄色葡萄球菌、芽孢杆菌孢子)方面,可能表现出更高的有效性和稳定性. 同样地,氯联合紫外线对废水中耐药基因的消减过程中也产生了协同效应. Phattarapattamawong 等、Wang 等及 Yao 等^[112-114]的研究表明氯联合紫外对氨基糖胺类耐药基因 *aacC2*、大环内酯类耐药基因 *mphA*、β-内酰胺类耐药基因 *bla*_{TEM}、碳青霉烯酶基因 *bla*_{NDM-1}、磺胺类耐药基因 *sul2* 及四环素耐药基因 *tet(A)*、*tet(B)*、*tet(G)* 和 *tet(X)* 的消减作用均高于其单独应用,但耐药基因在废水中仍有检出.

虽然氯消毒是一种既经济又具备一定消减耐药菌和耐药基因的消毒技术,但该过程可能会生成一些具有致癌和致突变性的有机氯化物。因此,近年来大量研究探究了更有效的消毒技术以提高医院废水的消毒效率,并避免消毒副产物的产生。芬顿作为一种成熟的水处理工艺,其通过在酸性条件下利用 Fe^{2+} 和 H_2O_2 生成强氧化性的 $\cdot\text{OH}$, 来降解微污染物。大量研究表明,芬顿处理对雌激素、抗菌药物等有害物质的去除效果显著,因此,经芬顿处理的废水其生态毒性较低^[115-117]。短波紫外光/芬顿(UVC/Fenton)氧化技术可成功消除医院废水中的大肠杆菌和总大肠菌群^[90]。Serna-Galvis 等^[91] 研究发现,在 UVA 照射下,使用 $5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 Fe^{2+} 和 $50\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 H_2O_2 , 可以在 300 min 内将医院废水中耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的细菌浓度降低 $10^3\text{ CFU}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

光催化技术是一种通过光激活化学氧化剂生成大量自由基杀灭微生物的消毒技术。由于其成本低、太阳能利用率高、操作简便等优点,被认为是水环境消毒领域最先进的技术之一。Guo 等^[118] 发现在 $120\text{ mJ}\cdot\text{cm}^{-2}$ 的 UV254 下,使用氧化钛可有效降低介导甲氧西林耐药的 *mecA* 基因和 β -内酰胺酶基因 *ampC* 的丰度。石墨氮化碳是一种无金属光催化剂,可有效增强医院废水处理系统对耐药菌的灭活作用^[92]。Yu 等^[119] 利用 $\text{Ag}/\text{AgBr}/\text{g}-\text{C}_3\text{N}_4$ 在可见光照射下进行光催化处理,发现在光强度为 $96.0\text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$ 、光催化剂投加量为 $211.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、反应环境温度为 $23.7\text{ }^\circ\text{C}$ 的条件下,对四环素耐药基因 *tet(A)*、*tet(M)*、*tet(Q)* 和 I 型整合子基因 *intI1* 的消除率分别为 49%、86%、69% 和 86%。Ren 等^[120] 制备的二氧化钛符合光催化膜,在紫外线照射下,对氟苯尼考耐药基因 *floR* 和磺胺类抗菌药物耐药基因 *sul1* 和 *sul2* 的总消除率达到 98%。此外,多项研究显示三元纳米复合光催化剂、二氧化钛符合光催化膜等对质粒、整合子基因(*intI1*、*intI2* 和 *intI3*)等可移动遗传元件的消除效果极佳,表明其可有效降低耐药基因的水平转移效率^[121-122]。上述研究表明,光催化技术可有效消减废水中的耐药基因,但仍存在一些技术瓶颈,如回收难、无合适的光催化反应器、实际应用效果不稳定等。

电化学高级氧化技术是一种利用电化学反应的新兴高级氧化技术。电化学消毒过程中生成的活性氧物质(ROS)能够破坏细菌细胞膜的完整性,进而氧化细胞内的蛋白质和核酸,最终导致遗传物质的降解。与其他高级氧化技术相比,该消毒技术的灭菌过程更为迅速且高效,如与其他高级氧化技术相比,该消毒技术的灭菌过程更加迅速高效。采用非活性阳极构建的电化学体系通常可在 20 min 内实现 4—5 lg 的细菌灭活率^[93,122]。Rieder 等^[94] 建立了一种基于脉冲电场的医院废水处理技术,该技术可实现铜绿假单胞菌的 100% 消除,有效降解医院废水中的遗传物质,从而降低耐药基因的水平转移。Zhou 等^[95] 使用 $\text{Ti}/\text{SnO}_2\text{-Sb}_2\text{O}_3/\text{PbO}_2$ 阳极和碳纤维阴极进行电氧化处理,在电流密度为 $80\text{ A}\cdot\text{m}^{-2}$ 下 12 min 内可实现大肠杆菌 100% 去除,并且 NaCl 浓度超过 $200\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,病原菌的杀灭速率显著提升。由此可以看出,电化学高级氧化技术是一种非常有发展前景的消毒技术,但仍存在成本较高、操作条件较为苛刻等问题。

5 结语与展望(Conclusion and prospect)

综上所述,医院废水中含有大量耐药菌和耐药基因,既是临床来源细菌耐药性的主要储库,也是耐药病原菌和耐药基因向环境及人群扩散的重要介质。然而,目前关于医院废水中细菌耐药性扩散风险的研究主要集中于水环境,对其在空气、土壤等环境介质中的污染风险研究尚显不足。此外,随着新材料和新技术的出现,医院废水消毒技术也得到了显著进展。但是,关于芬顿和类芬顿技术、光催化技术、电化学高级氧化技术等高级氧化技术对耐药菌和耐药基因的消减效率和机制仍有待进一步研究。

因此,建议加强以下 4 个方面的研究,以深入认识医院废水中耐药菌和耐药基因的传播途径、传播风险及防控措施:(1)开展医院废水处理系统附近空气中气溶胶、再生水灌溉后的土壤以及附近地下水中耐药菌和耐药基因的调查,以揭示医院废水中耐药菌和耐药基因的传播途径。(2)调查医院废水耐药菌和耐药基因通过直接排放、灌溉、生物气溶胶等方式扩散至周围环境后,对暴露其中的水生生物、动物以及人的短期和长期影响,并建立和完善医院废水中耐药菌和耐药基因的生态风险与人类健康评价体系。(3)探究影响生物膜、紫外线、化学消毒方法消减耐药菌和耐药基因的因素,研究医院废水中耐药基因降解的机制,针对性升级传统消毒技术,以期以较小的成本提升现有废水处理厂的消除效率。(4)加快突破光催化技术和电化学高级氧化技术在回收难度、实际应用效果稳定性差、成本高以

及大规模应用难度大的瓶颈, 以确保新兴技术的实际落地。同时, 在新技术推广过程中, 应重点关注其在去除耐药菌、耐药基因以及游离 DNA 方面的效果, 以降低废水中耐药菌和耐药基因的传播风险。

参考文献 (References)

[1] BROWNE A J, CHIPETA M G, HAINES-Woodhouse G, et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000-18: A spatial modelling study[J]. *The Lancet Planetary Health*, 2021, 5(12): e893-e904.

[2] COLLABORATORS A R. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis[J]. *Lancet*, 2022, 399(10325): 629-655.

[3] O'NEILL J. Antimicrobial resistance : Tackling a crisis for the health and wealth of nations[J]. *Review on Antimicrobial Resistance*, 2016(December): 1-16.

[4] HU Y F, GAO G F, ZHU B L. The antibiotic resistome: Gene flow in environments, animals and human beings[J]. *Frontiers of Medicine*, 2017, 11(2): 161-168.

[5] 刘艳艳, 李亚胜, 余梁, 等. 2023 年安徽省细菌耐药监测 (HuiNet) 结果 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2024, 17(2): 113-125.
LIU Y Y, LI Y S, YU L, et al. HuiNet report of 2023: The distribution and antimicrobial resistance profile of clinical bacterial isolates in Anhui Results of Antimicrobial Resistance Surveillance in Anhui Province (HuiNet) in 2023[J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2024, 17(2): 113-125. (in Chinese)

[6] ZHANG S, HUANG J, ZHAO Z, et al. Hospital wastewater as a reservoir for antibiotic resistance genes: A meta-analysis[J]. *Frontiers in Public Health*, 2020, 8: 574968.

[7] ZHENG H S, GUO W Q, WU Q L, et al. Electro-peroxone pretreatment for enhanced simulated hospital wastewater treatment and antibiotic resistance genes reduction[J]. *Environment International*, 2018, 115: 70-78.

[8] DODD M C. Potential impacts of disinfection processes on elimination and deactivation of antibiotic resistance genes during water and wastewater treatment[J]. *Journal of Environmental Monitoring*, 2012, 14(7): 1754-1771.

[9] SO J H, KIM J, BAE I K, et al. Dissemination of multidrug-resistant *Escherichia coli* in Korean veterinary hospitals[J]. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2012, 73(2): 195-199.

[10] MBANGA J, KODZAI N P, OOSTHUYSEN W F. Antibiotic resistance, pathotypes, and pathogen-host interactions in *Escherichia coli* from hospital wastewater in Bulawayo, Zimbabwe[J]. *PLoS One*, 2023, 18(3): e0282273.

[11] AKYA A, CHEGENELORESTANI R, SHAHVAISI-ZADEH J, et al. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from hospital wastewater in Kermanshah, Iran[J]. *Risk Management and Healthcare Policy*, 2020, 13: 1035-1042.

[12] JANNATI E, KHADEMI F, MANOUCHEHRIFAR M, et al. Antibiotic resistance and virulence potentials of *E. faecalis* and *E. faecium* in hospital wastewater: A case study in Ardabil, Iran[J]. *Journal of Water and Health*, 2023, 21(9): 1277-1290.

[13] GIRIJAN S K, PILLAI D. Identification and characterization of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital wastewaters: Evidence of horizontal spread of antimicrobial resistance[J]. *Journal of Water and Health*, 2021, 19(5): 785-795.

[14] MAHESHWARI M, YASER N H, NAZ S, et al. Emergence of ciprofloxacin-resistant extended-spectrum β -lactamase-producing enteric bacteria in hospital wastewater and clinical sources[J]. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2016, 5: 22-25.

[15] MANDAL S M, GHOSH A K, PATI B R. Dissemination of antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *S. aureus* strains isolated from hospital effluents[J]. *American Journal of Infection Control*, 2015, 43(12): e87-e88.

[16] ALAM M Z, AQIL F, AHMAD I, et al. Incidence and transferability of antibiotic resistance in the enteric bacteria isolated from hospital wastewater[J]. *Brazilian Journal Microbiology*, 2014, 44(3): 799-806.

[17] MANIK R K, MAHMUD Z, MISHU I D, et al. Multidrug resistance profiles and resistance mechanisms to β -lactams and fluoroquinolones in bacterial isolates from hospital wastewater in Bangladesh[J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2023, 45(8): 6485-6502.

[18] LIEN L T Q, LAN P T, CHUC N T K, et al. Antibiotic resistance and antibiotic resistance genes in *Escherichia coli* isolates from hospital wastewater in Vietnam[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2017, 14(7): 699.

[19] SIRI Y, BUMYUT A, PRECHA N, et al. Multidrug antibiotic resistance in hospital wastewater as a reflection of antibiotic prescription and infection cases[J]. *Science of the Total Environment*, 2024, 908: 168453.

[20] ROULOVÁ N, MOT'KOVÁ P, BROŽKOVÁ I, et al. Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospital wastewater in the Czech Republic[J]. *Journal of Water and Health*, 2022, 20(4): 692-701.

[21] GÜNDOĞDU A, JENNISON A V, SMITH H V, et al. Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* in hospital wastewaters and sewage treatment plants in Queensland, Australia[J]. *Canadian Journal of Microbiology*, 2013, 59(11): 737-745.

[22] ORY J, BRICHEUX G, TOGOLA A, et al. Ciprofloxacin residue and antibiotic-resistant biofilm bacteria in hospital effluent[J]. *Environmental Pollution*, 2016, 214: 635-645.

[23] 李超, 鲁建江, 童延斌, 等. 乌鲁木齐市医院医疗废水中细菌对抗生素的抗性水平 [J]. *环境与职业医学*, 2016, 33(8): 758-762.
LI C, LU J J, TONG Y B, et al. Antibiotic resistance levels of pathogens isolated from medical wastewater in Urumqi[J]. *Environmental and Occupational Medicine*, 2016, 33(8): 758-762(in Chinese)

[24] LI W W, YANG Z J, HU J M, et al. Evaluation of culturable 'last-resort' antibiotic resistant pathogens in hospital wastewater and

- implications on the risks of nosocomial antimicrobial resistance prevalence[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 438: 129477.
- [25] HU Z M, CHEN W Y, GUO G L, et al. An *Escherichia coli* isolate from hospital sewage carries *bla*_{NDM-1} and *bla*_{oxa-10} [J]. *Archives of Microbiology*, 2021, 203(7): 4427-4432.
- [26] 王旭, 王秀红, 任清明, 等. 北京地区医院污水中产 NDM-1 不动杆菌检测和抗生素敏感性分析 [J]. *中国公共卫生*, 2015, 31(8): 1083-1086.
- WANG X, WANG X H, REN Q M, et al. Detection and antibiotic resistance analysis of NDM-1 producing *Acinetobacter* isolated from sewage of hospitals in Beijing[J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2015, 31(8): 1083-1086(in Chinese)
- [27] 刘铭威. 医院污水中耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性、毒力特征研究 [D]. 吉林农业大学, 2023.
- LIU M W. Study on drug resistance and virulence characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital sewage[D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2023 (in Chinese).
- [28] 彭召红, 宋建梅, 王旭, 等. 北京某医院 2018—2022 年耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌的临床分布及耐药菌变迁 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2024, 31(4): 602-608.
- PENG Z H, SONG J M, WANG X, et al. The clinical distribution and changes of drug resistance for carbapenem-resistant organism in in Beijing tertiary hospital from 2018 to 2022[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2024, 31(4): 602-608 (in Chinese).
- [29] YAN Z L, JU X Y, ZHANG Y Y, et al. Analysis of the transmission chain of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex infections in clinical, intestinal and healthcare settings in Zhejiang province, China (2022-2023)[J]. *Science of the Total Environment*, 2024, 920: 170635.
- [30] ODIH E E, SUNMONU G T, OKEKE I N, et al. NDM-1- and OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* in wastewater of a Nigerian hospital[J]. *Microbiology Spectrum*, 2023, 11(6): e0238123.
- [31] BATISTA M P B, CAVALCANTE F S, ALVES CASSINI S T, et al. Diversity of bacteria carrying antibiotic resistance genes in hospital raw sewage in Southeastern Brazil[J]. *Water Science and Technology*, 2023, 87(1): 239-250.
- [32] MONTENEGRO K, FLORES C, NASCIMENTO AP A, et al. Occurrence of *Klebsiella pneumoniae* ST244 and ST11 extensively drug-resistant producing KPC, NDM, OXA-370 in wastewater, Brazil[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2023, 134(7): 1xadi30.
- [33] GIBBON M J, COUTO N, DAVID S, et al. A high prevalence of *bla*_{OXA-48} in *Klebsiella (Raoultella) ornithinolytica* and related species in hospital wastewater in South West England[J]. *Microbial Genomics*, 2021, 7(3): mgen000509.
- [34] SCOTTA C, BENNASAR A, MOORE E R B, et al. Taxonomic characterisation of ceftazidime-resistant *Brevundimonas* isolates and description of *Brevundimonas faecalis* sp. nov[J]. *Systematic and Applied Microbiology*, 2011, 34(6): 408-413.
- [35] 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.
- [36] O'Neill, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [EB/OL]. [2016-5-19].
- [37] 王盼亮. 医院废水和城市污水处理系统中多重耐药细菌的分子转移特征及相关性研究 [D]. 新乡: 河南师范大学, 2017.
- WANG P L. Molecular transfer characteristics and correlation of multidrug-resistant bacteria in hospital wastewater and municipal wastewater treatment system[D]. Xinxiang: Henan Normal University, 2017 (in Chinese).
- [38] JIN L Y, WANG R B, WANG X J, et al. Emergence of *mcr-1* and carbapenemase genes in hospital sewage water in Beijing, China[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018, 73(1): 84-87.
- [39] WU W J, ESPEDIDO B, FENG Y, et al. *Citrobacter freundii* carrying *bla*_{KPC-2} and *bla*_{NDM-1}: Characterization by whole genome sequencing[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 30670.
- [40] WANG T, ZHOU Y, ZOU C H, et al. Identification of a novel *bla*_{NDM} variant, *bla*_{NDM-33}, in an *Escherichia coli* isolate from hospital wastewater in China[J]. *mSphere*, 2021, 6(5): e0077621.
- [41] JU X Y, WU Y C, CHEN G X, et al. *Escherichia coli* high-risk clone ST410 harboring *bla*_{NDM-13} isolated from hospital wastewater in China[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2023, 30(39): 91487-91491.
- [42] LIU X, WONG M K L, ZHANG D, et al. Longitudinal monitoring reveals the emergence and spread of *bla*_{GES-5}-harboring carbapenem-resistant *Klebsiella quasipneumoniae* in a Hong Kong hospital wastewater discharge line[J]. *Science of the Total Environment*, 2023, 903: 166255.
- [43] GU D X, WU Y C, CHEN K C, et al. Recovery and genetic characterization of clinically-relevant ST2 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from untreated hospital sewage in Zhejiang Province, China[J]. *Science of the Total Environment*, 2024, 916: 170058.
- [44] 梁亮, 刘晓春, 陈杏春, 等. 2014—2017 年广西常见耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌的耐药情况 [J]. *广西医学*, 2020, 42(24): 3244-3247,3252.
- LIANG L, LIU X C, CHEN X C, et al. Drug resistance of carbapenems-resistant Gram-negative bacteria in Guangxi, 2014-2017[J]. *Guangxi Medical Journal*, 2020, 42(24): 3244-3247,3252 (in Chinese).
- [45] 李爽, 郭小兵, 王若, 等. 河南省某医院耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌的临床分布及耐药谱 [J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(1): 14-19.
- LI S, GUO X B, WANG R, et al. Clinical distribution and drug resistance of carbapenem-resistant Gramnegative *Bacillus* in a hospital of Henan Province[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2020, 19(1): 14-19 (in Chinese).
- [46] ZHU J, LV J N, ZHU Z C, et al. Identification of *TMexCD-TOprJ*-producing carbapenem-resistant Gram-negative bacteria from

- hospital sewage[J]. *Drug Resistance Updates*, 2023, 70: 100989.
- [47] PAULUS G K, HORNSTRA L M, ALYGIZAKIS N, et al. The impact of on-site hospital wastewater treatment on the downstream communal wastewater system in terms of antibiotics and antibiotic resistance genes[J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2019, 222(4): 635-644.
- [48] HUTINEL M, JOAKIM LARSSON D G, FLACH C F. Antibiotic resistance genes of emerging concern in municipal and hospital wastewater from a major Swedish city[J]. *Science of the Total Environment*, 2022, 812: 151433.
- [49] NASRI E, SUBIRATS J, SÁNCHEZ-MELSIÓ A, et al. Abundance of carbapenemase genes (*bla*_{KPC}, *bla*_{NDM} and *bla*_{OXA-48}) in wastewater effluents from Tunisian hospitals[J]. *Environmental Pollution*, 2017, 229: 371-374.
- [50] YAO S J, YE J F, YANG Q, et al. Occurrence and removal of antibiotics, antibiotic resistance genes, and bacterial communities in hospital wastewater[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2021, 28(40): 57321-57333.
- [51] LIU X H, ZHANG G D, LIU Y, et al. Occurrence and fate of antibiotics and antibiotic resistance genes in typical urban water of Beijing, China[J]. *Environmental Pollution*, 2019, 246: 163-173.
- [52] PETROVICH M L, ZILBERMAN A, KAPLAN A, et al. Microbial and viral communities and their antibiotic resistance genes throughout hospital wastewater treatment system[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 153.
- [53] MANOHARAN R K, SRINIVASAN S, SHANMUGAM G, et al. Shotgun metagenomic analysis reveals the prevalence of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements in full scale hospital wastewater treatment plants[J]. *Journal of Environmental Management*, 2021, 296: 113270.
- [54] MA Y Y, WU N N, ZHANG T, et al. The microbiome, resistome, and their co-evolution in sewage at a hospital for infectious diseases in Shanghai, China[J]. *Microbiology Spectrum*, 2024, 12(2): e0390023.
- [55] ZHU L, YUAN L, SHUAI X Y, et al. Deciphering basic and key traits of antibiotic resistome in influent and effluent of hospital wastewater treatment systems[J]. *Water Research*, 2023, 231: 119614.
- [56] GUO X R, TANG N, LEI H, et al. Metagenomic analysis of antibiotic resistance genes in untreated wastewater from three different hospitals[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 709051.
- [57] KANG Y T, WANG J, LI Z J. Meta-analysis addressing the characterization of antibiotic resistome in global hospital wastewater[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2024, 466: 133577.
- [58] HASSOUN-KHEIR N, STABHOLZ Y, KREFT J U, et al. Comparison of antibiotic-resistant bacteria and antibiotic resistance genes abundance in hospital and community wastewater: A systematic review[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 743: 140804.
- [59] DAVIDOVA-GERZOVA L, LAUSOVA J, SUKKAR I, et al. Hospital and community wastewater as a source of multidrug-resistant ESBL-producing *Escherichia coli*[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13: 1184081.
- [60] AZUMA T, UCHIYAMA T, ZHANG D S, et al. Distribution and characteristics of carbapenem-resistant and extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* in hospital effluents, sewage treatment plants, and river water in an urban area of Japan[J]. *Science of the Total Environment*, 2022, 839: 156232.
- [61] MATHYS D A, MOLLENKOPF D F, FEICHT S M, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and *Aeromonas spp.* present in wastewater treatment plant effluent and nearby surface waters in the US[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218650.
- [62] KEHL K, SCHALLENBERG A, SZEKAT C, et al. Dissemination of carbapenem resistant bacteria from hospital wastewater into the environment[J]. *Science of the Total Environment*, 2022, 806(Pt 4): 151339.
- [63] RODRIGUEZ-MOZAZ S, CHAMORRO S, MARTI E, et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river[J]. *Water Research*, 2015, 69: 234-242.
- [64] PROIA L, ANZIL A, BORREGO C, et al. Occurrence and persistence of carbapenemases genes in hospital and wastewater treatment plants and propagation in the receiving river[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2018, 358: 33-43.
- [65] AL SALAH D M M, NGWEME G N, LAFFITE A, et al. Hospital wastewaters: A reservoir and source of clinically relevant bacteria and antibiotic resistant genes dissemination in urban river under tropical conditions[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 200: 110767.
- [66] POSADA-PERLAZA C E, RAMÍREZ-ROJAS A, PORRAS P, et al. Bogotá River anthropogenic contamination alters microbial communities and promotes spread of antibiotic resistance genes[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 11764.
- [67] HUANG J, ZHU J, LIU S G, et al. Estuarine salinity gradient governs sedimentary bacterial community but not antibiotic resistance gene profile[J]. *Science of the Total Environment*, 2022, 806: 151390.
- [68] GUAN Y J, XUE X, JIA J, et al. Metagenomic assembly and binning analyses the prevalence and spread of antibiotic resistome in water and fish gut microbiomes along an environmental gradient[J]. *Journal of Environmental Management*, 2022, 318: 115521.
- [69] SHEN Y B, LV Z Q, YANG L, et al. Integrated aquaculture contributes to the transfer of *mcr-1* between animals and humans via the aquaculture supply chain[J]. *Environment International*, 2019, 130: 104708.
- [70] HAN Y P, YANG T, CHEN T Z, et al. Characteristics of submicron aerosols produced during aeration in wastewater treatment[J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 696: 134019.
- [71] LI J, ZHOU L T, ZHANG X Y, et al. Bioaerosol emissions and detection of airborne antibiotic resistance genes from a wastewater treatment plant[J]. *Atmospheric Environment*, 2016, 124: 404-412.
- [72] WANG Y Z, WANG C, SONG L. Distribution of antibiotic resistance genes and bacteria from six atmospheric environments: Exposure risk to human[J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 694: 133750.

- [73] WANG Y J, ZHANG S, YANG L Y, et al. Spatiotemporal distribution, interactions and toxic effect of microorganisms and ARGs/MGEs from the bioreaction tank in hospital sewage treatment facility[J]. *Science of the Total Environment*, 2024, 923: 171481.
- [74] MA X L, DONG X, CAI J B, et al. Metagenomic analysis reveals changes in bacterial communities and antibiotic resistance genes in an eye specialty hospital and a general hospital before and after wastewater treatment[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 848167.
- [75] THAKALI O, MALLA B, TANDUKAR S, et al. Release of antibiotic-resistance genes from hospitals and a wastewater treatment plant in the kathmandu valley, Nepal[J]. *Water*, 2021, 13(19): 2733.
- [76] BURCH T R, SADOWSKY M J, LAPARA T M. Fate of antibiotic resistance genes and class 1 integrons in soil microcosms following the application of treated residual municipal wastewater solids[J]. *Environmental Science & Technology*, 2014, 48(10): 5620-5627.
- [77] HAN X M, HU H W, SHI X Z, et al. Impacts of reclaimed water irrigation on soil antibiotic resistome in urban parks of Victoria, Australia[J]. *Environmental Pollution*, 2016, 211: 48-57.
- [78] WANG F H, QIAO M, LV Z E, et al. Impact of reclaimed water irrigation on antibiotic resistance in public parks, Beijing, China[J]. *Environmental Pollution*, 2014, 184: 247-253.
- [79] KAMPOURIS I D, AGRAWAL S, ORSCHLER L, et al. Antibiotic resistance gene load and irrigation intensity determine the impact of wastewater irrigation on antimicrobial resistance in the soil microbiome[J]. *Water Research*, 2021, 193: 116818.
- [80] SEYOUM M M, LICHTENBERG R, ORLOFSKY E, et al. Antibiotic resistance in soil and tomato crop irrigated with freshwater and two types of treated wastewater[J]. *Environmental Research*, 2022, 211: 113021.
- [81] SEYOUM M M, OBAYOMI O, BERNSTEIN N, et al. Occurrence and distribution of antibiotics and corresponding antibiotic resistance genes in different soil types irrigated with treated wastewater[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 782: 146835.
- [82] CHRISTOU A, AGÜERA A, BAYONA J M, et al. The potential implications of reclaimed wastewater reuse for irrigation on the agricultural environment: The knowns and unknowns of the fate of antibiotics and antibiotic resistant bacteria and resistance genes – A review[J]. *Water Research*, 2017, 123: 448-467.
- [83] FENG T S, HAN Q, SU W H, et al. Microbiota and mobile genetic elements influence antibiotic resistance genes in dust from dense urban public places[J]. *Environmental Pollution*, 2022, 311: 119991.
- [84] HERRAIZ-CARBONÉ M, COTILLAS S, LACASA E, et al. A review on disinfection technologies for controlling the antibiotic resistance spread[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 797: 149150.
- [85] NIELSEN U, HASTRUP C, KLAUSEN M M, et al. Removal of APIs and bacteria from hospital wastewater by MBR plus O₃, O₃ + H₂O₂, PAC or ClO₂[J]. *Water Science and Technology*, 2013, 67(4): 854-862.
- [86] GAUTAM A K, KUMAR S, SABUMON P C. Preliminary study of physico-chemical treatment options for hospital wastewater[J]. *Journal of Environmental Management*, 2007, 83(3): 298-306.
- [87] JIANG Q, LI H R, WAN K, et al. Quantification and antibiotic resistance risk assessment of chlorination-residual viable/VBNC *Escherichia coli* and *Enterococcus* in on-site hospital wastewater treatment system[J]. *Science of the Total Environment*, 2023, 872: 162139.
- [88] CHIANG C F, TSAI C T, LIN S T, et al. Disinfection of hospital wastewater by continuous ozonization[J]. *Journal of Environmental Science and Health. Part A, Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 2003, 38(12): 2895-2908.
- [89] 刘扬. 医院废水中耐药菌的消毒及其耐药性传播特征 [D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
LIU Y. Disinfection of drug-resistant bacteria in hospital wastewater and characteristics of drug resistance transmission[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2020 (in Chinese).
- [90] PERINI J A L, TONETTI A L, VIDAL C, et al. Simultaneous degradation of ciprofloxacin, amoxicillin, sulfathiazole and sulfamethazine, and disinfection of hospital effluent after biological treatment via photo-Fenton process under ultraviolet germicidal irradiation[J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2018, 224: 761-771
- [91] SERNA-GALVIS E A, VÉLEZ-PEÑA E, OSORIO-VARGAS P, et al. Inactivation of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* by photo-Fenton: Residual effect, gene evolution and modifications with citric acid and persulfate[J]. *Water Research*, 2019, 161: 354-363.
- [92] DING N, CHANG X M, SHI N, et al. Enhanced inactivation of antibiotic-resistant bacteria isolated from secondary effluents by g-C₃N₄ photocatalysis[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2019, 26(18): 18730-18738.
- [93] LIANG S T, LIN H, HABTESELASSIE, et al. Electrochemical inactivation of bacteria with a titanium sub-oxide reactive membrane[J]. *Water Research*, 2018, 145: 172-180.
- [94] RIEDER A, SCHWARTZ T, SCHÖN-HÖLZ K, et al. Molecular monitoring of inactivation efficiencies of bacteria during pulsed electric field treatment of clinical wastewater[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2008, 105(6):2035-2045.
- [95] 周键, 王三反, 薛志强, 等. Ti/SnO₂-Sb₂O₃/β-PbO₂ 阳极消毒处理医院污水 [J]. 环境工程学报, 2014, 8(10): 4110-4114.
ZHOU J, WANG S F, XUE Z Q, et al. Disinfection of hospital wastewater by Ti/SnO₂-Sb₂O₃/β-PbO₂ anode[J]. *Chinese Journal of Environmental Engineering*, 2014, 8(10): 4110-4114 (in Chinese).
- [96] LI Q G, LIU G H, QI L, et al. Chlorine-mediated electrochemical advanced oxidation process for ammonia removal: Mechanisms, characteristics and expectation[J]. *Science of the Total Environment*, 2023, 896: 165169.
- [97] ROLBIECKI D, PAUKSZTO L, KRAWCZYK K, et al. Chlorine disinfection modifies the microbiome, resistome and mobilome of hospital wastewater - A nanopore long-read metagenomic approach[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2023, 459: 132298.
- [98] BEATTIE R E, SKWOR T, HRISTOVA K R. Survivor microbial populations in post-chlorinated wastewater are strongly associated

- with untreated hospital sewage and include ceftazidime and meropenem resistant populations[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 740: 140186.
- [99] POPA L I, GHEORGHE I, BARBU I C, et al. Multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* ST101 clone survival chain from inpatients to hospital effluent after chlorine treatment[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 11: 610296.
- [100] ROLBIECKI D, KORZENIEWSKA E, CZATZKOWSKA M, et al. The impact of chlorine disinfection of hospital wastewater on clonal similarity and ESBL-production in selected bacteria of the family Enterobacteriaceae[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(21): 13868.
- [101] GAO P, MUNIR M, XAGORAKI I. Correlation of tetracycline and sulfonamide antibiotics with corresponding resistance genes and resistant bacteria in a conventional municipal wastewater treatment plant[J]. *Science of the Total Environment*, 2012, 421: 173-183.
- [102] YUAN Q B, GUO M T, YANG J. Fate of antibiotic resistant bacteria and genes during wastewater chlorination: Implication for antibiotic resistance control[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119403.
- [103] ZHANG Y, ZHUANG Y, GENG J, et al. Inactivation of antibiotic resistance genes in municipal wastewater effluent by chlorination and sequential UV/chlorination disinfection[J]. *The Science of the Total Environment*, 2015, 512-513: 125-132.
- [104] ZHANG C M, XU L M, WANG X C, et al. Effects of ultraviolet disinfection on antibiotic-resistant *Escherichia coli* from wastewater: Inactivation, antibiotic resistance profiles and antibiotic resistance genes[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2017, 123(1): 295-306.
- [105] MCKINNEY C W, PRUDEN A. Ultraviolet disinfection of antibiotic resistant bacteria and their antibiotic resistance genes in water and wastewater[J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(24): 13393-13400.
- [106] AUERBACH E A, SEYFRIED E E, MCMAHON K D. Tetracycline resistance genes in activated sludge wastewater treatment plants[J]. *Water Research*, 2007, 41(5): 1143-1151.
- [107] 贾锋. 紫外线消毒在医院污水处理中的应用影响因素探讨 [J]. *环境科学与管理*, 2018, 43(12): 105-108.
JIA F. Analysis of influencing factors of ultraviolet disinfection on hospital wastewater treatment[J]. *Environmental Science and Management*, 2018, 43(12): 105-108 (in Chinese)
- [108] RIZZO L, FIORENTINO A, ANSELMO A. Advanced treatment of urban wastewater by UV radiation: Effect on antibiotics and antibiotic-resistant *E. coli* strains[J]. *Chemosphere*, 2013, 92(2): 171-176.
- [109] ZHANG J Y, LI W G, ZHANG X R, et al. Combined applications of UV and chlorine on antibiotic resistance control: A critical review[J]. *Environmental Research*, 2024, 243: 117884.
- [110] SILVA I, TACÃO M, TAVARES R D S, et al. Fate of cefotaxime-resistant Enterobacteriaceae and ESBL-producers over a full-scale wastewater treatment process with UV disinfection[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 639: 1028-1037.
- [111] CHEN X W, CHEN Z, NGO H H, et al. Comparison of inactivation characteristics between Gram-positive and Gram-negative bacteria in water by synergistic UV and chlorine disinfection[J]. *Environmental Pollution*, 2023, 333: 122007.
- [112] PHATTARAPATTAMAWONG S, CHAREEWAN N, POLPRASERT C. Comparative removal of two antibiotic resistant bacteria and genes by the simultaneous use of chlorine and UV irradiation (UV/chlorine): Influence of free radicals on gene degradation[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 755: 142696.
- [113] WANG H C, WANG J, LI S M, et al. Synergistic effect of UV/chlorine in bacterial inactivation, resistance gene removal, and gene conjugative transfer blocking[J]. *Water Research*, 2020, 185: 116290.
- [114] YAO S J, YE J F, XIA J, et al. Inactivation and photoreactivation of *bla*_{NDM-1}-carrying super-resistant bacteria by UV, chlorination and UV/chlorination[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 439: 129549.
- [115] LUO Y L, GUO W S, NGO H H, et al. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment[J]. *Science of the Total Environment*, 2014, 473: 619-641.
- [116] SU C Y, LI W G, LU Y X, et al. Effect of heterogeneous Fenton-like pre-treatment on anaerobic granular sludge performance and microbial community for the treatment of traditional Chinese medicine wastewater[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2016, 314: 51-58.
- [117] ZENG P, DU J J, SONG Y, et al. Efficiency comparison for treatment of amantadine pharmaceutical wastewater by Fenton, ultrasonic, and Fenton/ultrasonic processes[J]. *Environmental Earth Sciences*, 2015, 73(9): 4979-4987.
- [118] GUO C, WANG K, HOU S, et al. H₂O₂ and/or TiO₂ photocatalysis under UV irradiation for the removal of antibiotic resistant bacteria and their antibiotic resistance genes[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2017, 323: 710-718.
- [119] YU P, ZHOU X Q, LI Z F, et al. Inactivation and change of tetracycline-resistant *Escherichia coli* in secondary effluent by visible light-driven photocatalytic process using Ag/AgBr/g-C₃N₄[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 705: 135639.
- [120] REN S J, BOO C, GUO N, et al. Photocatalytic reactive ultrafiltration membrane for removal of antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes from wastewater effluent[J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(15): 8666-8673.
- [121] SAHA D, VISCONTI M C, DESIPIO M M, et al. Inactivation of antibiotic resistance gene by ternary nanocomposites of carbon nitride, reduced graphene oxide and iron oxide under visible light[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2020, 382: 122857.
- [122] DOS SANTOS A J, KRONKA M S, FORTUNATO G V, et al. Recent advances in electrochemical water technologies for the treatment of antibiotics: A short review[J]. *Current Opinion in Electrochemistry*, 2021, 26: 100674.