

· 专论与综述 ·

PPCPs 在不同营养级水生生物体内的累积与代谢

丁剑楠, 陆光华*, 刘建超, 闫振华

(浅水湖泊综合治理与资源开发教育部重点实验室, 河海大学环境学院, 江苏 南京 210098)

摘要: 在总结药品及个人护理品(PPCPs)在水环境中分布特征的基础上,分析和对比了典型 PPCPs 在不同营养级水生生物(浮游植物、底栖生物和鱼类)体内的累积规律,并阐述了 PPCPs 在鱼体内的代谢转化途径和机理。提出未来该领域的主要研究方向包括加强对个人护理品生物累积和食物链传递的研究,深入探索 PPCPs 在食物链上的传递和累积规律,开展实际水体中 PPCPs 的代谢转化研究。

关键词: 药品及个人护理品;水生生物;生物累积;生物代谢

中图分类号: X171.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-2009(2013)02-0010-06

Bioaccumulation and Metabolism of PPCPs in Aquatic Organisms of Different Trophic Levels

DING Jian-nan, LU Guang-hua*, LIU Jian-chao, YAN Zhen-hua

(Key Laboratory of Integrated Regulation and Resources Development of Shallow Lakes of Ministry of Education, College of Environment, Hohai University, Nanjing, Jiangsu 210098, China)

Abstract: Based on summarizing the distribution characteristics of PPCPs in water environment, the bioaccumulative effects of PPCPs on aquatic organisms of different trophic levels (phytoplankton, benthos and fish) were analyzed and compared. Furthermore, the metabolic pathways and mechanisms of typical PPCPs in fish were illustrated. Finally, the future research directions, including a study of bioaccumulation of PPCPs, transfer process of PPCPs along the food chain and metabolism of PPCPs in aquatic environment, were suggested.

Key words: PPCPs; Aquatic organisms; Bioaccumulation; Biological metabolism

药品及个人护理品(Pharmaceutical and Personal Care Products, PPCPs)包括各种处方和非处方药,如止痛剂、抗生素、避孕药、 β -受体阻滞剂、镇定剂等,以及个人日常护理品,如消毒剂、香水、防腐剂、驱虫剂、遮光剂等。PPCPs 是一类数量巨大、生物活性复杂的新兴污染物,环境中的 PPCPs 主要来源于家庭、工业、农业、畜牧业及水产养殖业^[1]。药品经人体吸收、代谢后,随排泄物进入水生环境;而个人护理品并不经过人体代谢,使用后直接进入水体^[2]。由于 PPCPs 的大量使用,加上传统的污水处理工艺无法完全去除^[3],导致其在水环境中形成“假持续”现象,可能对人体健康及生态环境造成潜在危害。从 20 世纪 90 年代起,对 PPCPs 在水环境中分布、累积和代谢转化行为的研究相继开展^[4]。

1 PPCPs 在水体中的分布

近年来,PPCPs 在污水厂尾水、地表水甚至饮用水中不断被检出,成为一类新兴的环境污染物。

在国外,Atlasi 等^[5]在加拿大蒙特利尔地区的污水处理厂尾水中检测出咖啡因、萘普生、立痛定等药物,最高质量浓度分别达到 34 354 ng/L、6 815 ng/L、804 ng/L。Yang 等在美国 Gwinnett 的再生水厂进水中检测到 16 种 PPCPs,其中咖啡因和退热净的最高质量浓度分别达 120 μ g/L 和

收稿日期: 2012-08-15; 修订日期: 2013-02-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(51079049, 51279061)

作者简介: 丁剑楠(1988—),男,安徽淮南人,在读硕士,研究方向为环境毒理学。

* 通讯作者: 陆光华 E-mail: ghlh@hhu.edu.cn

130 $\mu\text{g/L}$ ^[6]。Valcúrcel 等^[7]在西班牙马德里地区各污水处理厂下游河水中检测出 25 种药物,其中立痛定、副黄嘌呤、咖啡因的最高质量浓度分别为 677 $\mu\text{g/L}$ 、60 $\mu\text{g/L}$ 、132 $\mu\text{g/L}$;此外,对马德里地区饮用水的调查显示,在饮用水中共检出 5 种药物,其中咖啡因、可替宁、尼古丁的最高质量浓度分别为 75 ng/L 、34 ng/L 、100 ng/L 。除欧美地区外,亚洲地区水环境中也频繁有 PPCPs 检出。Babu 等^[8]发现印度 Kaveri 河流域的立痛定平均质量浓度为 28.3 ng/L ,而 Tamiraparani 流域的三氯生平均质量浓度达 944 ng/L 。

在我国,PPCPs 的环境分布研究开展得较晚。叶计朋等^[9]调查了 9 种典型抗生素类药物在珠江三角洲主要水体中的污染现状,发现枯季的珠江广州河段和深圳河都受到了抗生素药物污染,其中红霉素的最高质量浓度达 1 340 ng/L ;受深圳河污染影响,深圳湾不同区域水体中也检出 6 种抗生素类药物,其质量浓度范围为 10 ng/L ~ 100 ng/L 。

由于土壤层的天然净化作用,地下水受抗生素污染程度较轻。与地表水相比,地下水中含有的抗生素种类少,检出率不高,而且含量较低^[10]。

尽管多数 PPCPs 在水体中的质量浓度较低(一般在 ng/L 级或 $\mu\text{g/L}$ 级),但有些疏水性 PPCPs 可能在水生生物体内累积到较高浓度^[11],从而产生细胞和基因毒性^[12],并可能对生物体的生长、发育、繁殖等过程造成不利影响^[13-14]。此外,某些水环境中的 PPCPs 会影响浮游植物的种群数量,以及高营养级水生生物的种群结构和营养转移方式,破坏水环境中以食物链为联系的生态系统平衡。

2 PPCPs 的生物累积效应

累积在浮游植物体内的某些 PPCPs,可能会抑制浮游植物的蛋白质合成及叶绿体生成,并最终抑制其生长^[15]。而某些 PPCPs,如三氯生、立痛定、布洛芬等,可能对生物体的免疫和呼吸系统产生影响^[16],干扰底栖生物雌激素的正常分泌^[17-19],进而影响其生物转化、消除和氧化应激等生理过程^[20-21]。此外,类固醇类雌激素已被证实可引起水体中鱼类的卵黄蛋白原增加,并使鱼体出现雌性化特征^[22]。这些累积在水生生物体内的 PPCPs 会对水产养殖业造成巨大危害,并最终通过食物链危及人体健康。

PPCPs 在水生生物体内累积效应的机理较为复杂,其主要影响因素包括 PPCPs 的理化性质及生物可利用性、水环境中 PPCPs 的浓度、水体理化参数(总有机碳含量、悬浮颗粒物、pH 值等)、水生生物的种类及所处营养级等。

2.1 在浮游植物体内的累积

浮游植物是水生态系统中的初级生产者,是整个水生态系统中物质循环和能量流动的基础。由于浮游植物具有个体小、比表面积大、繁殖快、对外源物质敏感等特点,使其在较短的时间内可累积较多的亲脂性 PPCPs,并通过食物链传递给高营养级的水生生物。现阶段有关浮游植物对 PPCPs 累积的报道主要集中在三氯生和喹诺酮类、四环素类药物等。Melinda 等^[23]调查了美国北德州某河流中的野生藻类(*Cladophora spp.*),发现三氯卡班、三氯生及其代谢产物的累积质量比达到 50 ng/g ~ 400 ng/g ,而在水体中的质量浓度为 50 ng/L ~ 200 ng/L ,对比发现藻体内累积的药物量比水体高 3 个数量级。Gabrielle 等^[24]在实验室条件下测定了立痛定在绿藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*)体内的累积效应,以 150 mg/L 的质量浓度连续暴露 24 h 后,绿藻体内的立痛定质量浓度达到 321.7 mg/L ,生物累积因子(BAF)为 2.2。Raphael 等^[25]研究了水藓(*Fontinalis antipyretica*)对氧四环素、氟甲喹、恶喹酸等 3 种药物的累积规律,发现水藓对 3 种药物都具有较强的累积效应,氧四环素、氟甲喹、恶喹酸的 BAF 值范围分别为 250 ~ 450、75 ~ 140、100 ~ 200。

2.2 在底栖生物体内的累积

底栖生物具有个体较大、寿命长、活动能力和范围较小的特点,对环境条件反应敏感,可综合反映污染物对环境和生物产生的影响。现阶段有关底栖生物对 PPCPs 累积的研究主要以贝类和虾类为主要受试生物。

Hanna 等^[26]将蓝贝分别暴露于 1 $\mu\text{g/L}$ 的双氯芬酸和心得安,蓝贝对其累积质量比分别为 0.18 $\mu\text{g/g}$ 和 0.16 $\mu\text{g/g}$;当暴露质量浓度为 10 000 $\mu\text{g/L}$ 时,累积质量比分别达到 82 $\mu\text{g/g}$ 和 360 $\mu\text{g/g}$,BAF 值范围为 10 ~ 180。

Valeska 等^[27]将贻贝(*Dreissena polymorpha*)连续暴露于不同浓度的立痛定、布洛芬和苯扎贝特,发现其对立痛定和布洛芬出现了生物累积效应,且在低浓度下的生物富集因子(BCF)较高。在贻贝

对美托洛尔的富集过程中, BCF 值随暴露质量浓度升高而降低, 在最低暴露质量浓度 (0.534 $\mu\text{g/L}$) 下的 BCF 值为 20, 而在最高暴露质量浓度 (534 $\mu\text{g/L}$) 下的 BCF 值仅为 2^[28]。与其类似, 低浓度黄体酮暴露时贻贝的 BCF 值达到 100, 而随着暴露浓度升高, BCF 值逐渐降低。该研究认为, 这可能是随着暴露浓度增加, 贻贝的代谢作用不断增强所致^[21]。

Melanie 等^[29]研究了淡水虾 (*Gammarus pulex*) 对 6 种药物的生物富集规律, 测得 BCF 值范围为 4.6 ~ 185 900, BCF 值顺序依次为: 甲氯苯酰胺 < 5-氟尿嘧啶 < 立痛定 < 安定 < 卡维地洛 < 氟西汀。Xu 等^[30]研究了恩诺沙星在中国对虾 (*Penaeus chinensis*) 组织中的累积效应, 以 50 mg/kg 的剂量口服喂养 7 d 后, 恩诺沙星在其肌肉中的最大累积质量比达到 1.68 $\mu\text{g/g}$ 。

2.3 在鱼体内的累积

在现阶段, 对 PPCPs 生物累积的研究多集中在高营养级的鱼类。国外一些地区检出了 PPCPs 在野生鱼体内的累积。Alejandro 等^[31]调查了美国 5 座城市污水厂下游河流中的野生鱼类, 检测到多种 PPCPs 的累积, 其中佳乐麝香和吐纳麝香的最大累积质量比分别达 2 100 ng/g 和 290 ng/g。Barbu 等^[32]在菲律宾 Manila 湾 20 种鱼类的体内检测

到三氯生和三氯卡班累积, 其平均累积质量比分别为 92 ng/g 和 24 ng/g。

国内一些水域的野生鱼体内同样检测到了 PPCPs 的累积。Liu 等^[33]研究了中国滇池野生鱼类对 4 种雌激素的生物累积情况, 发现不同组织对雌激素的累积规律为肝 > 鳃 > 肌肉。此外, 将鲫鱼在污水厂尾水中连续暴露 141 d, 检测到鱼体内雌激素的累积, BCF 值范围为 17 ~ 59^[22]。

在实验室条件下, PPCPs 在鱼体内累积规律的研究也相继开展。Xu 等^[30]研究了恩诺沙星在罗非鱼 (*Oreochromis niloticus*) 组织中的累积效应, 以 50 mg/kg 的剂量口服喂养 7 d 后, 恩诺沙星在罗非鱼不同组织中的累积规律为肝脏 > 肌肉 > 血浆。Gomez 等^[34]研究了布洛芬、快诺酮、心得安在不同鱼体中的累积规律, 发现快诺酮的累积效应最强, 在虹鳟鱼 (*Oncorhynchus mykiss*) 和鲶鱼 (*Ictalurus punctatus*) 中的最大 BCF 值分别为 83.5 和 76.2, 而其他 2 种药物的 BCF 值均 < 1。Rigos 等以 30 mg/kg 的恶喹酸喂养金头鲷 (*Sparus aurata*) 和尖吻重牙鲷 (*Diplodus puntazzo*) 4 d 后不同组织的累积规律为肝脏 (2 660 ng/g) > 胆汁 (2 370 $\mu\text{g/L}$) > 皮肤 (2 350 ng/g) > 肌肉 (1 330 ng/g) > 血浆 (880 $\mu\text{g/L}$)^[35]。几种典型的 PPCPs 在鱼体内的生物累积规律见表 1。

表 1 典型 PPCPs 在鱼体内的生物累积规律
Table 1 Bioaccumulation effects of typical PPCPs in fish

PPCPs	鱼类	组织	水体质量浓度 $\rho/(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	累积量	暴露时间 t/d	BAF/BCF	文献
三氯卡班	青鳉鱼	全鱼	20	11 mg/kg(湿重)	1	724.4	[36]
氟西汀	青鳉鱼	全鱼	0.64	49.4 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	7	74	[37]
	虹鳟鱼	胆汁	0.3	132.9 $\mu\text{g/L}$	7	416	[38]
	虹鳟鱼	胆汁	6.7	3 171.3 $\mu\text{g/L}$	7	481	[38]
	虹鳟鱼	胆汁	102.7	8 519.4 $\mu\text{g/L}$	7	83	[38]
立痛定	虹鳟鱼	胆汁	2.9	0.7 $\mu\text{g/L}$	7	0.26	[38]
	虹鳟鱼	胆汁	24.7	2.2 $\mu\text{g/L}$	7	0.09	[38]
	虹鳟鱼	胆汁	175.3	10.3 $\mu\text{g/L}$	7	0.06	[38]
	虹鳟鱼	血浆	43	25 $\mu\text{g/L}$	10	0.3	[39]
布洛芬	胖头鱼	鳃	100	156.8 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	2	1.57	[40]
	黑头呆鱼	鳃	250	167.1 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	28	1.09	[41]
	黑头呆鱼	肌肉	250	104.8 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	28	0.69	[41]
	黑头呆鱼	肝	250	105.4 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	28	0.69	[41]
	鲶鱼	鳃	250	98.6 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	7	0.44	[41]
	鲶鱼	肌肉	250	18.7 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	7	0.08	[41]
	鲶鱼	肝	250	114.2 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	7	0.51	[41]
	鲶鱼	肾	250	142.3 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	7	0.63	[41]
	鲶鱼	血浆	250	314.9 $\mu\text{g/L}$	7	1.4	[41]

续表

PPCPs	鱼类	组织	水体质量浓度 $\rho/(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	累积量	暴露时间 t/d	BAF/BCF	文献
吉非罗齐	虹鳟鱼	血浆	25	82 $\mu\text{g/L}$	10	3.3	[39]
	金鱼	血浆	1.5	170 $\mu\text{g/L}$	14	113	[42]
	金鱼	血浆	1 500	78 000 $\mu\text{g/L}$	14	52	[42]
双氯芬酸	虹鳟鱼	肝	1	2 882.4 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	28	2 732	[43]
	虹鳟鱼	肾	1	1 024.8 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	28	971	[43]
	虹鳟鱼	鳃	1	804.6 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	28	763	[43]
	虹鳟鱼	肌肉	1	72.8 $\mu\text{g/kg}$ (湿重)	28	69	[43]
酮洛芬	虹鳟鱼	血浆	43	210 $\mu\text{g/L}$	10	4.9	[39]
	虹鳟鱼	血浆	1.2	0.05 $\mu\text{g/L}$	14	0.042	[44]
	虹鳟鱼	血浆	7.2	0.19 $\mu\text{g/L}$	14	0.028	[44]
萘普生	虹鳟鱼	血浆	90.5	0.62 $\mu\text{g/L}$	14	0.007	[44]
	虹鳟鱼	胆汁	1.6	810 $\mu\text{g/L}$ ~ 3 690 $\mu\text{g/L}$	10	500 ~ 2 300	[45]
比索洛尔	虹鳟鱼	血浆	40	55 $\mu\text{g/L}$	10	1.4	[39]
	虹鳟鱼	血浆	49	1.0 $\mu\text{g/L}$	10	0.02	[39]

目前的相关研究多集中于不同生物体从水环境中富集 PPCPs, 对于 PPCPs 沿水生食物链传递和放大的研究极少。Gabrielle 等^[24]探索了立痛定沿某水生食物链的放大规律, 以 150 mg/L 的立痛定对绿藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) 连续暴露 24 h, 测得 BAF 值为 2.2; 再以 10 mL 绿藻液对丰年虫 (*Thamnocephalus platyurus*) 连续暴露 24 h, 测得 BAF 值为 12.6; 最后, 用暴露后的丰年虫喂食水螅 (*Hydra attenuata*) 然而在水螅体内未测出立痛定的累积。不同 PPCPs 在水生食物链中的传递、累积和放大规律应成为该领域未来的研究重点。

3 PPCPs 在鱼体内的代谢规律

很多 PPCPs 在水生生物体内会进行生物转化代谢, 且在不同物种生物体内, 其代谢产物和代谢率可能会出现显著差异^[30, 46], 而目前的研究主要集中在鱼类。

Xu 等^[30]比较了恩诺沙星在罗非鱼 (*Oreochromis niloticus*) 和中国对虾 (*Penaeus chinensis*) 体内的代谢规律。这 2 种生物对恩诺沙星的主要代谢产物均为环丙沙星, 但代谢率均远低于陆生哺乳动物, 罗非鱼对恩诺沙星的生物利用率高于对虾。对吡喃唑酮在罗非鱼体内的代谢规律研究发现, 该药物在鱼体内的代谢速率很快, 但其主要代谢产物 3-氨基-2-噁唑烷酮却在鱼体中累积, 很难被消除。

Nils 等^[36]以 20 $\mu\text{g/L}$ 的三氯卡班对青鳉鱼幼体连续暴露 24 h, 结果检测到第一相反应中三氯卡班自身氧化的产物 2'-羟基三氯卡班、3'-羟基三

氯卡班和 6-羟基三氯卡班, 同时还检测到第二相反应中与葡萄糖醛酸和硫酸盐的结合产物, 表明青鳉鱼体内同时具有第一、二相反应酶。这种类似于高等哺乳动物的完整代谢体系使得药物的消除速率很快, 最终导致鱼体对三氯卡班的累积能力较弱。

Marja 等^[39]比较了 5 种药物在虹鳟鱼 (*Oncorhynchus mykiss*) 不同组织中的代谢情况, 在胆汁内测得双氯芬酸、布洛芬、萘普生的第一、二相代谢产物, 且 3 种药物的主要代谢产物均为第二相反应中的葡糖苷酸结合物。相比较而言, 3 种药物及其代谢产物在血浆中的含量比在胆汁中低 2~4 个数量级, 研究认为在肝组织中形成的代谢产物经由胆进入小肠, 因而胆汁中累积了较多的代谢产物。因此, 胆汁中的药物含量是评价鱼体药物累积水平的重要指标。Jenny 等^[45]同样在暴露于萘普生的虹鳟鱼胆汁内检测到萘普生与葡糖苷酸结合物, 并得出相似结论: 胆汁中萘普生及其代谢产物的含量可用来监测鱼体的萘普生累积水平。

Emily 等^[47]对 4 种鱼 (虹鳟鱼、金鱼、斑马鱼、鲟鱼) 的肝脏微粒体进行了氟西汀的体外暴露, 检测到氟西汀去甲基后的代谢产物诺氟西汀, 但氟西汀的消除速率远高于诺氟西汀的生成速率。研究推测, 去甲基并非氟西汀在鱼体中的主要代谢途径。此外, 该研究还探索了虹鳟鱼体内细胞色素 P450 (CYP) 酶在氟西汀代谢过程中的作用, 用 CYP2D6 酶诱导剂 (立痛定、3-甲基胆蒎) 对鱼体进行活体暴露, 再对其肝脏进行氟西汀的体外暴露, 发现代谢产物与直接体外暴露的代谢产物差别

不大。研究推测,与哺乳动物不同,CYP2D6酶可能未参与虹鳟鱼体内氟西汀的代谢。

4 展望

(1) 由于人类的大量使用,水环境中个人护理品的含量远高于药物,而现阶段对PPCPs的研究却多集中于后者,建议今后加强对个人护理品生物累积和食物链传递的研究。

(2) 根据目前的研究现状,PPCPs在水环境中的普遍存在已被证实,尽管其浓度水平尚不足以对水生生物产生明显的急性毒性,但持续不断地输入PPCPs很可能会通过食物链传递而产生生物累积效应,由此对生态系统产生的负面影响必将受到水环境保护领域越来越多的关注。PPCPs在食物链上的传递和累积是其在水生生态系统中的一种重要环境行为,同时也是PPCPs生态风险评价的主要内容,而现阶段该领域的研究还较为薄弱,迫切需要进行更深入的探索。

(3) 目前针对PPCPs的代谢研究主要是在实验室条件下对单个化学品的研究,但在真实环境中经常是多种混合物共同存在、相互影响。因此,今后应加强实际水体中PPCPs的代谢转化研究。

[参考文献]

- [1] ELLIS J B. Pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in urban receiving waters [J]. *Environmental Pollution*, 2006, 144: 184 - 189.
- [2] TERNES T A, JOSS A, SIEGRIST H. Scrutinizing pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment [J]. *Environmental Science and Technology* 2004, 38: 392 - 399.
- [3] MARTA C, FRANCISCO O, JUAN M L. Removal of cosmetic ingredients and pharmaceuticals in sewage primary treatment [J]. *Water Research* 2005, 39: 4790 - 4796.
- [4] DAUGHTON C G, TERNES T A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change [J]. *Environmental Health Perspectives*, 1999, 107: 907 - 938.
- [5] ATLASI D, KHADIJA A, LIZA V, et al. Evaluating pharmaceuticals and caffeine as indicators of fecal contamination in drinking water sources of the Greater Montreal region [J]. *Chemosphere*, 2012, 88: 131 - 139.
- [6] XIN Y, RILEY C F, HOWARD S W, et al. Occurrence and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in an advanced wastewater reclamation plant [J]. *Water Research*, 2011, 45: 5218 - 5228.
- [7] VALCÁRCEL Y, ALONSO S G, RODRÍGUEZ J L, et al. Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk [J]. *Chemosphere* 2011, 84: 1336 - 1348.
- [8] BABU R R, GOVINDARAJ S, GEETHA V, et al. GC-MS analysis and ecotoxicological risk assessment of triclosan, carbamazepine and parabens in Indian rivers [J]. *Journal of Hazardous Materials* 2011, 186: 1586 - 1593.
- [9] 叶计朋, 邹世春, 张干. 典型抗生素类药物在珠江三角洲水体中的污染特征 [J]. *生态环境* 2007, 16: 384 - 388.
- [10] 刘建超, 陆光华, 杨晓凡, 等. 水环境中抗生素的分布、累积及生态毒理效应 [J]. *环境监测管理与技术*, 2012, 24(4): 14 - 20.
- [11] 陆梅, 高翔, 李淑文. 高效液相色谱法测定水产品中四环素类抗生素残留 [J]. *环境监测管理与技术* 2008, 20(5): 38 - 39.
- [12] BINELLI A, COGNI D, PAROLINI M, et al. Cytotoxic and genotoxic effects of in vitro exposure to Triclosan and Trimethoprim on zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) hemocytes [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology (Part C)* 2009, 150: 50 - 56.
- [13] COLLEEN M F, STANLEY I D. Effects of pharmaceuticals on *Daphnia* survival, growth, and reproduction [J]. *Chemosphere*, 2005, 61: 200 - 207.
- [14] BRIAN Q, FRANÇOIS G, CHRISTIAN B. The effects of pharmaceuticals on the regeneration of thecnidarian, *Hydra attenuate* [J]. *Science of the Total Environment* 2008, 402: 62 - 69.
- [15] HALLING-SOENSEN B. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming [J]. *Chemosphere*, 2000, 40: 731 - 739.
- [16] FERNANDO S C, CAMILO D S, ALDO R S, et al. Biological effects of environmentally relevant concentrations of the pharmaceutical Triclosan in the marine mussel *Perna perna* (Linnaeus, 1758) [J]. *Environmental Pollution* 2012, 168: 145 - 150.
- [17] GAGNÉF, ANDRÉC, CEJKA P, et al. Evidence of neuroendocrine disruption in fresh water mussels exposed to municipal wastewaters [J]. *Science of the Total Environment*, 2011, 409: 3711 - 3718.
- [18] RAIMONDO L, MERCEDES B, CINTA P, et al. Low environmental levels of fluoxetine induce spawning and changes in endogenous estradiol levels in the zebra mussel *Dreissena polymorpha* [J]. *Aquatic Toxicology* 2012, 106 - 107: 123 - 130.
- [19] GAGNE F, BLAISE C, ANDRE C, et al. Neuroendocrine disruption and health effects in *Elliptio complanata* mussels exposed to aeration lagoons for wastewater treatment [J]. *Chemosphere*, 2007, 68: 731 - 743.
- [20] MARTÍN-DÍAZ M L, GAGNÉF, BLAISE C. The use of biochemical responses to assess ecotoxicological effects of Pharmaceutical and Personal Care Products (PPCPs) after injection in the mussel *Elliptio complanata* [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2009, 28: 237 - 242.
- [21] VALESKA C J, CLAUDIA L, STEPHAN P, et al. Molecular effects and bioaccumulation of levonorgestrel in the non-target organism *Dreissena polymorpha* [J]. *Environmental Pollution* 2011, 159: 38 - 44.

- [22] LIU J L ,WANG R M ,HUANG B ,et al. Biological effects and bioaccumulation of steroidal and phenolic endocrine disrupting chemicals in high-back crucian carp exposed to wastewater treatment plant effluents[J]. *Environmental Pollution* 2012 ,162: 325 – 331.
- [23] MELINDA A C ,REGINA E E ,THOMAS W L ,et al. Algal bioaccumulation of triclocarban , triclosan , and methyl-triclosan in a North Texas wastewater treatment plant receiving stream [J]. *Chemosphere* 2007 67: 1911 – 1918.
- [24] GABRIELLE V ,PHILIPPE E ,ANDRÉL ,et al. Toxic effects and bioaccumulation of carbamazepine evaluated by biomarkers measured in organisms of different trophic levels [J]. *Chemosphere* , 2010 80: 1062 – 1068.
- [25] RAPHAEL D ,HERVE P ,HERVE L B. The bryophyte *Fontinalis antipyretica* Hedw. bioaccumulate soxytetracycline , flumequine and oxolinic acid in the freshwater environment [J]. *Science of the Total Environment* 2004 322: 243 – 253.
- [26] HANNA E ,GUNNAR T ,LINDA K. Physiological effects of diclofenac , ibuprofen and propranolol on Baltic Sea blue mussels [J]. *Aquatic Toxicology* 2010 99: 223 – 231.
- [27] VALESKA C J ,CLAUDIA L ,STEPHAN P ,et al. Exposure to human pharmaceuticals Carbamazepine , Ibuprofen and Bezafibrate causes molecular effects in *Dreissena polymorpha* [J]. *Aquatic Toxicology* 2011 ,105: 428 – 437.
- [28] VALESKA C J ,STEPHAN P ,GUNNAR N ,et al. The β -receptor blocker metoprolol alter sdetoxification processes in the non-target organism *Dreissena polymorpha* [J]. *Environmental Pollution* , 2010 ,158: 2059 – 2066.
- [29] MELANIE M W ,LAURA J C ,RICHARD F ,et al. Uptake and depuration of pharmaceuticals in aquatic invertebrates [J]. *Environmental Pollution* 2012 ,165: 250 – 258.
- [30] XU W H ,ZHU X B ,WANG X T ,et al. Residues of enrofloxacin , furazolidone and their metabolites in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. *Aquaculture* 2006 254: 1 – 8.
- [31] ALEJANDRO J R ,RICHARD A B ,SASCHA U ,et al. Occurrence of pharmaceuticals and personal care products in fish: results of a national pilot study in the United States [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry* 2009 28: 2587 – 2597.
- [32] BABU R R ,KIM J W ,TOMOHIKO I ,et al. Determination of preservative and antimicrobial compounds in fish from Manila Bay , Philippines using ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry , and assessment of human dietary exposure [J]. *Journal of Hazardous Materials* ,2011 ,192: 1739 – 1745.
- [33] LIU J L ,WANG R M ,HUANG B ,et al. Distribution and bioaccumulation of steroidal and phenolic endocrine disrupting chemicals in wild fish species from Dianchi Lake , China [J]. *Environmental Pollution* 2011 ,159: 2815 – 2822.
- [34] GOMEZ C F ,CONSTANTINE L ,HUGGETT D B. The influence of gill and liver metabolism on the predicted bioconcentration of three pharmaceuticals in fish [J]. *Chemosphere* ,2010 ,81: 1189 – 1195.
- [35] GEORGE R ,IOANNIS N ,MARIA A ,et al. Tissue distribution and residue depletion of oxolinic acid in gilthead sea bream (*Sparus aurata*) and sharpnose sea bream (*Diplodus puntazzo*) following multiple in-feed dosing [J]. *Aquaculture* ,2003 ,224: 245 – 256.
- [36] NILS H S ,IDA F ,TOMOFUMI K ,et al. Bioconcentration , metabolism and excretion of triclocarban in larval Qurt medaka (*Oryzias latipes*) [J]. *Aquatic Toxicology* 2011 ,105: 448 – 454.
- [37] GORDON P ,CHRIS D M. Uptake and depuration of the antidepressant fluoxetine by the Japanese medaka (*Oryzias latipes*) [J]. *Chemosphere* 2008 74: 125 – 130.
- [38] OLURANTI P T ,KEN D O ,MARK R S ,et al. Determination of pharmaceutical residues in fish bile by solid-phase microextraction couple with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) [J]. *Environmental Science and Technology* , 2012 46: 5302 – 5309.
- [39] MARJA L ,JENNY M B ,ANTTI J ,et al. Uptake from water , biotransformation and biliary excretion of pharmaceuticals by Rainbow trout [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry* ,2011 , 30: 1403 – 1411.
- [40] KHAGESHOR B ,BARNEY V. Ibuprofen bioconcentration and prostaglandin E2 levels in the bluntnose minnow *Pimephales notatus* [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology(Part C)* , 2011 ,153: 251 – 257.
- [41] GOPINATH C N ,PETER M P ,LISA A C ,et al. Bioconcentration of ibuprofen in fathead minnow (*Pimephales promelas*) and channel catfish (*Ictalurus punctatus*) [J]. *Chemosphere* ,2011 ,84: 1371 – 1377.
- [42] GOPINATH C N ,PETER M J ,MIAO X S ,et al. The human lipid regulator , gemfibrozil bioconcentrates and reduces testosterone in the goldfish , *Carassius auratus* [J]. *Aquatic Toxicology* ,2005 , 73: 44 – 54.
- [43] SCHWAIGER J ,FERLING H ,MALLOW U ,et al. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac , Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout [J]. *Aquatic Toxicology* 2004 68: 141 – 150.
- [44] FILIP C ,JERKER F ,MARIJA C ,et al. Does ketoprofen or diclofenac pose the lowest risk to fish? [J]. *Journal of Hazardous Materials* 2012 229 – 230: 100 – 106.
- [45] JENNY M B ,MARJA L ,AIMO O ,et al. Detection of naproxen and its metabolites in fish bile following intraperitoneal and aqueous exposure [J]. *Environmental Science Pollution Research* , 2011 ,18: 811 – 818.
- [46] JANER G ,LEBLANC G A ,PORTE C. A comparative study on androgen metabolism in three invertebrate species [J]. *General and Comparative Endocrinology* 2005 ,143: 211 – 221.
- [47] EMILY M S ,CHU S G ,GORDON P ,et al. Cross-species comparison of fluoxetine metabolism with fish liver microsomes [J]. *Chemosphere* 2010 79: 26 – 32.