

微生物学报 *Acta Microbiologica Sinica*
51(5):586–594; 4 May 2011
ISSN 0001–6209; CN 11–1995/Q
<http://journals.im.ac.cn/actamicrocn>

布洛芬微生物降解研究进展

卫亚红¹, 刘杰¹, 曲东²

西北农林科技大学,¹ 生命科学学院,² 资源环境学院, 杨凌 712100

摘要: 布洛芬是苯丙酸类非甾体类抗炎药物的典型代表, 属于重要的药物及个人护理品类物质。大量生产和广泛使用的布洛芬在为人类减轻病痛的同时, 也带来诸多环境污染危害, 已经成为重要潜在环境污染物之一。本文简要介绍布洛芬的使用情况和环境中布洛芬残留的潜在风险, 重点总结布洛芬的微生物降解及降解机理研究, 提出应当关注污水、脱水污泥、河流沉积物和湿地中布洛芬的微生物降解, 强调开展布洛芬降解基因克隆和功能分析以及从分子水平阐明布洛芬降解机理研究的必要性及紧迫性。

关键词: 布洛芬, 微生物降解, 非甾体类抗炎药物, 药物及个人护理品

中图分类号: Q938.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2011) 05-0586-09

药物及个人护理品 (pharmaceuticals and personal care products, PPCPs) 包括处方药与非处方药物、兽医药剂、化妆品、遮光剂、诊断剂以及营养保健品等, 是一类重要潜在新生污染源。布洛芬又名异丁苯丙酸或 2-(4-异丁基苯基) 丙酸, 其制剂称芬必得 (Fenbid, 布洛芬缓释剂), 大亚克芬或美林 (口服液) 等, 是苯丙酸类非甾体类抗炎药物 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 的典型代表, 属于重要的 PPCPs 类物质。欧、美自 20 世纪 90 年代末开始对 PPCPs 的理化性质、检测方法、去除机制及生态毒性等方面进行研究。近十年来, 生态毒理学将更多注意力集中于 PPCPs 对环境的潜在污染研究^[1]。美国环保署研究表明, 在美国许多水体中存在 PPCPs, 检测范围从 ng/L 至 $\mu\text{g/L}$, 证明一些药剂已存在生态风险^[2]。近几年我国也开始相关研究, 在水体、大气等环境介质中均检测到了残留 PPCPs^[3]。然而有关 PPCPs 类新生污染源的生态毒

理学、污染控制以及微生物降解修复等问题仍未引起足够重视。

水体中的微量污染物包括布洛芬这一重要的有机合成化合物。广泛使用的布洛芬在为人类减轻病痛的同时, 也带来诸多环境污染危害, 环境中布洛芬残留的潜在风险不容忽视, 在降低和消除其潜在风险的研究中, 布洛芬微生物降解成为关注的焦点。近期, Anthony G. Hay 的实验室从污水样品中分离到以布洛芬 (500 mg/L) 为唯一碳源和能源的鞘氨醇单胞菌属 (*Sphingomonas* sp.) 菌株 Ibu-2, 该菌株具有降解布洛芬独特途径, 即去除布洛芬羧基侧链先于苯环裂解^[4]。为探寻布洛芬对饮用水的供应、生态系统和人类健康的潜在影响, 降低其危害, 本文从布洛芬的使用情况、环境中布洛芬残留的潜在风险、布洛芬降解研究 (化学降解与微生物降解) 以及布洛芬降解机理研究等方面进行总结, 并对该领域研究中存在的问题及研究前景进行展望。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31070453); 长江学者和创新团队发展计划项目 (IRT0748); 陕西省自然科学基金 (2010JM3011); 教育部直属高校聘请外籍教师普通项目; 西北农林科技大学人才专项科研启动支持项目 (留学回国) (Z111020908)

作者简介: 卫亚红 (1973–), 女, 陕西扶风人, 副教授, 主要从事污染物的微生物降解研究。Tel: +86-29-87092262; E-mail: yahongwei@nwsuaf.edu.cn

收稿日期: 2010-09-28; **修回日期:** 2010-12-09

1 布洛芬的使用情况

布洛芬最早于1968年在英国上市,生产商为英国布茨公司,商品为Brufen。到20世纪90年代初,世界市场布洛芬制剂的销售额已突破10亿美元大关,是最早突破10亿美元的解热镇痛药产品。近年来,布洛芬在欧美的销售量平均每年以2%~4%的速度递增,在南亚次大陆,增长达10%左右。我国于1979年开始生产布洛芬。中国健康网公布的“2009年中国布洛芬药品市场研究报告”表明1986~2009年间获得布洛芬原料药生产批准文号企业分布在全国25个省市自治区,其原料药全国产量由1999年的581吨增至2009年的近4000吨。

布洛芬主要通过可逆性抑制环氧化酶来限制作为炎症介质的各种前列腺素生成,从而起到解热镇痛抗炎的药理作用。由于毒性低,疗效和副作用均优于阿司匹林和扑热息痛而得以广泛应用,成为目前世界第三大消费药品,其处方剂量高达600~1200 mg/d^[5],已被收入美、英、日和中国等多国药典,美、英相继批准将其从处方药转为非处方药,我国已经将以布洛芬为主料的药剂中的13种剂型列入非处方药目录。

2 环境中布洛芬残留的潜在风险

环境中布洛芬主要来自生产制药企业排放的废水及人体排泄物,人服用的布洛芬有8.9%~14%未经代谢修饰或以葡萄糖苷酸结合态排泄到环境中^[6],后者在环境中不稳定,会转变再生成母体化合物;而布洛芬不易挥发,物理性质稳定,半衰期较长,不易被沉淀物吸附,较少发生化学降解,因此,被认为是“持久性”环境污染物质,其残留危害和污染风险较为严重。2010年Loos等^[7]用固相萃取-液相色谱-质谱(SPE-LC-MS2)方法分析检测了多瑙河及主要支流中包括布洛芬在内的34种不同极性水溶性有机污染物,指出其检测浓度范围在ng/L水平。虽然环境中浓度范围在ng/L到μg/L水平的布洛芬对生物不足以引起急性或亚急性毒性效应^[8],但其混合毒性及慢性毒性效应不可忽视。

研究表明,布洛芬对水生生物已经产生了明显的生态毒理学和行为毒理学效应。青鳉(*Oryzias*

latipes)慢性暴露于1~100 μg/L水平布洛芬6周后,其产卵时间改变,繁殖期延迟^[9]。10 μg/L布洛芬可使蓝藻(*Synechocystis* sp.)生物量增加72%,1 mg/L布洛芬使浮萍(*Lemna minor*)生长量降低25%,同时导致*L. minor*产生脱落酸^[10]。35 d微生物生态实验发现,0.6 mg/L布洛芬,1.0 mg/L盐酸氟西汀和1.0 mg/L环丙沙星混合物降低了水生环境中浮游动物种群多样性^[11]。水蚤(*Daphnia magna*)分别暴露于20 mg/L,40 mg/L和80 mg/L布洛芬溶液14 d后,其生长速率均极显著降低。布洛芬低浓度处理(14 d,布洛芬半数效应浓度EC₅₀为13.4 mg/L)时水蚤繁殖受到影响,而在高浓度时完全受到抑制^[12]。10 μg/L布洛芬还极显著地影响河床生物膜中微生物群落,布洛芬抑制了蓝细菌(*Cyanobacteria* sp.)的生长,减少了其生物量;原位杂交分析表明,布洛芬增加了α-变形杆菌纲(Alphaproteobacteria),β-变形杆菌纲(Betaproteobacteria)以及噬纤维菌-黄杆菌类群(Cytophaga-Flavobacteria, CF)的群落数量^[13]。上述研究显示布洛芬能显著影响生物体的生长发育和生物多样性,是重要潜在环境污染物之一。

由于日常生活中对布洛芬不间断大量的消费,导致其在环境中很难控制或消除。布洛芬对公众健康和水生环境已经造成较严重的危害和潜在风险,比如增强微生物的抗药性以及加剧高等生物的雌性化等。布洛芬经由人体代谢,转移稀释至水体中的代谢物可显著加剧毒性物质间协同作用^[14]。当环境污染敏感容量(STP)在特定条件下增加或者在干旱条件下污水无法得到有效稀释时,未处理的布洛芬次级代谢物(羟基布洛芬和羧基布洛芬等)会在某一地区大量聚集^[15],通过进入地表水、地下水及土壤-植物系统形成二次污染;也可能进入人体,直接危及人类健康。随着人口激增和城市化进程加剧,该影响会日渐突出。

3 布洛芬降解研究

近年来,国外研究者开始关注布洛芬环境残留及微生物降解问题^[16]。西班牙科学家对布洛芬的化学降解和微生物降解开展了较全面的研究,美国学者也从水体布洛芬污染、布洛芬降解菌株筛选、布洛芬可能的降解途径等方面开展了一系列研究工

作。研究者从污水处理厂检测到布洛芬初级代谢产物-羟基布洛芬,然而其完整的代谢途径知之甚少^[17]。布洛芬在活性污泥中半衰期是 3 h,在湖水中半衰期是 20 d,在灭菌后湖水中相当稳定,即便暴露于日光 37 d,也未检测到降解发生。布洛芬在批试验中半衰期少于 1 d^[18]。对瑞士贫营养湖水中布洛芬持续性存在的研究结果表明,其半衰期惊人地达到 32 d。布洛芬既不会大量吸附于沉淀物也不会挥发^[19]。英国一项针对布洛芬等医药品的调查表明,这些药剂主要从卫生间抽水马桶汇入污水中;环境中 8% 的总布洛芬是通过固体废物处理得以转化,然而对这种初步处理模式的细节了解还不够深入^[20]。对于环境中布洛芬矿化、吸附及共代谢机理尚有待系统探讨。

3.1 布洛芬的化学降解

由于城市污水和工业废水经过城市污水处理厂 (municipal wastewater treatment plants, MWTPs) 的一、二级处理后,注入河流的处理水中仍然可检测到 PPCPs 类物质,其平均浓度范围是 0.1–20 $\mu\text{g/L}$ ^[21–22],因此较彻底有效地消除 PPCPs 类物质的污水三级处理方法和技术应运而生。Klamerth 等撰文 2 篇报道了有关布洛芬的化学降解,他们应用温和的光芬顿体系 (photo-Fenton) 研究了包括布洛芬在内的 15 种新兴污染物在 100 $\mu\text{g/L}$ 起始浓度下的降解情况,试验控制 pH 不变,Fe 浓度为 5 mg/L,污染物降解率的限制因子之一是反应体系中是否存在 CO_3^{2-} 和 HCO_3^- 以及不同污水的类型^[23–24]。Méndez-Arriaga 等^[25]研究了水体中不断出现的布洛芬污染的芬顿降解,指出 H_2O_2 的光解作用产生了羟基布洛芬副产物,芬顿体系中布洛芬的降解途径是一个相互关联和连续的脱羧与羟基化步骤,铁-布洛芬的结合是脱羧路径的关键步骤。Suarez 等^[26]报道了在硝化和反硝化条件下 PPCPs 的去除,经 340 d 适应期后,检测到布洛芬的有效厌氧转化达到 75%。

尽管材料科学家、生态毒理学家、环境化学家和环境工程学家们^[27–30]已经进行了静电纺丝中布洛芬的释放;土壤中布洛芬的淋溶潜能;布洛芬臭氧降解以及布洛芬光芬顿体系降解等的超氧化过程 (advanced oxidation processes, AOPs) 尝试,但是化学降解存在自身的缺点,因为许多氧化降解的过程是氧化剂和紫外照射的结合 ($\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$) 或者催

化剂和紫外照射的结合 ($\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$; UV/TiO_2),其缺点是:(1) 过多电能的需求;(2) 相当数量氧化剂和催化剂的投入;(3) 处理过程 pH 的控制。上述 3 点限制了其大规模商业化的应用。

3.2 布洛芬的微生物降解

Carballa 等^[31]的研究表明,布洛芬的生物氧化去除率高达 70% 以上。Hijosa-Valsero 等 2010 年发表 2 篇论文,一篇评估了与自然系统相同规模的建造有池塘的 3 种不同湿地和 1 个污水处理厂等 4 个系统去除 PPCPs 的能力^[32],另一篇综合评估了 9 个月时间里包括布洛芬在内的 10 种 PPCPs 在中型试验生态系规模的 7 个人工湿地中的去除能力^[33]。明确指出,建造有池塘的不同湿地系统能成功去除废水中的 PPCPs,最显著的去除过程是生物介导的降解过程。对布洛芬对映体的监测分析表明,布洛芬的去除占主导地位的是好氧微生物降解途径。强调指出人工湿地系统中,微生物途径是最可能的 PPCPs 降解途径。

Musson 等^[34]根据 2002 至 2004 年美国日处方剂量消费情况选择包括布洛芬在内的 6 种药剂,评估了产甲烷细菌对该 6 种开处方频率高的药剂的厌氧降解潜能,试验表明布洛芬是继乙酰水杨酸 (阿司匹林)、酒石酸美多洛尔、对乙酰氨基酚之后第 4 个被产甲烷细菌降解的药剂。已有研究表明,真菌、放线菌和细菌均可降解布洛芬。真菌 *Verticillium lecanii* 能使布洛芬羟基化^[35]。放线菌 *Nocardia* sp. 能够利用 250 $\mu\text{g/L}$ 布洛芬为唯一碳源生长^[36];鞘氨醇单胞菌属菌株 Ibu-2 能够利用 500 mg/L 布洛芬为唯一碳源和能源,且降解布洛芬时去除布洛芬羧基侧链先于苯环裂解^[4]。Winker 等^[37]研究了黑麦草对卡巴咪嗪和布洛芬的吸收作用,研究表明卡巴咪嗪和布洛芬单独或复合处理对黑麦草的生长没有不利影响。在供试温室土壤、黑麦草根系、黑麦草地上部分检测到卡巴咪嗪,在蒸腾作用的驱动下,卡巴咪嗪在黑麦草地上部分得以运送。而布洛芬却与卡巴咪嗪不同,3 个月试验结束后在供试温室土壤、黑麦草植株的所有部分均未检测到布洛芬,对此试验结果的合理解释是由于布洛芬的微生物可降解性导致。

尽管布洛芬的微生物降解较化学降解具有优势,但是某些菌株在氧化过程中产生的代谢副产物 (羟基布洛芬和羧基布洛芬等) 在水环境中显示出

与布洛芬相近的毒理效应,因此微生物降解的生态风险仍然存在。筛选安全高效的布洛芬降解菌株,查明菌株降解途径并对该菌株的代谢中间产物和终产物进行毒理效应检测,则会提高该降解菌株用于布洛芬污染环境修复的安全性。高效降解菌株降解机理的探讨和降解基因的克隆研究无疑为安全的布洛芬降解工程菌株的构建和研发奠定了理论基础。

4 布洛芬降解机理研究

布洛芬降解机理研究涉及微生物学、污染生态学和环境科学等多学科,是上述学科研究的前沿和交叉领域。Matamoros 等^[38]研究了包括布洛芬和羟基布洛芬在内的 11 种 PPCPs 类物质在地下水平流动的人工湿地里的移除效率和去除率。试验持续 2 年时间,分别监测了 0.3 米和 0.5 米水深处的移除特性。按照移除行为,布洛芬和羟基布洛芬归为中度可移除药剂,去除率为 50% - 80%。研究者还计算了这些待检样品在悬浮固体颗粒与水的分配系数以及石渣床与水的分配系数,计算结果与已报道的有关污泥的相关研究具有可比性。药剂吸附至有机物而保持的去除作用是该研究体系中的主导移除机理。但是作者未明确提及布洛芬的实际降解机理。

值得注意的是,为研究真菌对药物的降解能力,Marco-Urrea 等将 4 种白腐真菌(*Trametes versicolor*, *Irpex lacteus*, *Ganoderma lucidum* 和 *Phanerochaete chrysosporium*)分别与 10 mg/L 布洛芬(抗炎药物),氯贝酸(降血脂药)和卡巴咪嗪(抗癫痫药物)等 3 种药剂培养 7d,试验发现布洛芬可以被所有供试真菌降解。布洛芬被 *T. versicolor* 降解的早期阶段,检测到 2 种羟基代谢物:1-羟基布洛芬和 2-羟基布洛芬,这些代谢中间物很快被真菌降解为 1, 2-二羟基布洛芬,此降解途径见图 1-A^[39]。为了查明应用 UV/H₂O₂ 修复技术去除饮用水中药物的潜能,Yuan 等^[40]选择包括布洛芬在内的 4 种药剂作为研究对象,这些药剂在欧美使用量大,污水中已经检测到其存在。针对该 4 种药剂光解作用中的主要参数均作了测定,作者应用最新的 R_{OH,UV} 探针复合物方法,测定了来自腐殖酸的 -OH 以及阴离子 HCO₃⁻, NO₃⁻。基于上述数据,应用稳定期 -OH 模型,预测了 UV/H₂O₂ 处理过程中 4 种药剂的氧化速率常数。GC-MS 分析表明,药剂降解过程中的多数中间代谢产物

得以鉴定,这对揭示布洛芬等的降解机理至关重要。研究揭示,布洛芬因为酰基葡萄糖苷酸基的存在而得以代谢降解,然而酰基葡萄糖苷酸基也带来了药剂安全及毒性问题。为了更好地探讨这些代谢物的结构反应,Berry 等^[41]应用不同的 α -取代详尽地开展了一系列苯乙酸的酰基葡萄糖苷酸基合成、结构分析以及计算所得转酰基作用,降解的主要机理是作用于分子内部。计算所得活化能与转酰基作用速率之间有很好的相关性,对酰基葡萄糖苷酸过渡态分析,第一次严密地解释了 S-异构体较之 R-异构体动力代谢较慢的机理,研究结果对清楚地阐明布洛芬的药代动力学指明了方向。Kagle 等较详尽地阐述了以布洛芬为唯一碳源和能源的鞘氨醇单胞菌属菌株 Ibu-2 降解布洛芬的途径,降解途径见图 1-B^[42]。该菌株的布洛芬降解相关基因(*ibuprofen catabolic gene cluster*)的全序列发表于 GenBank(登录号:EF090268)。许丽娟等^[43]筛选到具有不对称拆分消旋酮基布洛芬氯乙酯的巨大芽孢杆菌(*Bacillus megaterium*)菌株 NK13,将酯酶基因克隆到原核表达载体 pET21b + 中构建重组表达质粒 pET-NKest,转化 *E. coli* BL21 表明表达菌株转化效率较原始菌有明显提高。

我们开展了基于 Ibu-2 菌株的高效降解布洛芬亚克隆菌株构建以及降解调节因子基因定位研究,重点关注 2 个可降解布洛芬福斯质粒菌株 3G7 和 4F6 邻位苯环裂解活性(meta-cleavage activity, MC activity)差异的分子鉴定。根据出发布洛芬降解福斯质粒菌株 4F6 邻位苯环裂解活性极显著地高于 3G7 的差异,提出 3 个假设:a. 4F6 菌株有 2 个儿茶酚-2, 3-双加氧酶基因(C23O);b. 4F6 菌株有邻苯二酚降解的正调控因子;c. 3G7 菌株有邻苯二酚降解的负调控因子。敲除 C23O 基因验证假设 a。利用已有的福斯质粒菌株 3G7 的 Tn5 插入突变株 G9 和 H5(该 2 株突变体中的 Tn5 插入位点在儿茶酚-2, 3-双加氧酶基因内),借助 pKD46 质粒的 λ -red 同源重组酶,将转座子 Tn5 从福斯质粒 3G7 菌株转入福斯质粒 4F6 菌株,成功实施了 4F6 菌株中 C23O 基因的敲除。测定突变体菌株 3G7-G9, 3G7-H5, 4F6-G9 以及 4F6-H5 的邻位苯环裂解活性,发现 4 株菌的降解活性无显著差异,推断“假设 a. 4F6 菌株有 2 个 C23O 基因”不成立。构建亚克隆菌株验证假设 b 和 c。成功构建了第一批 2.5 kb, 1.6 kb

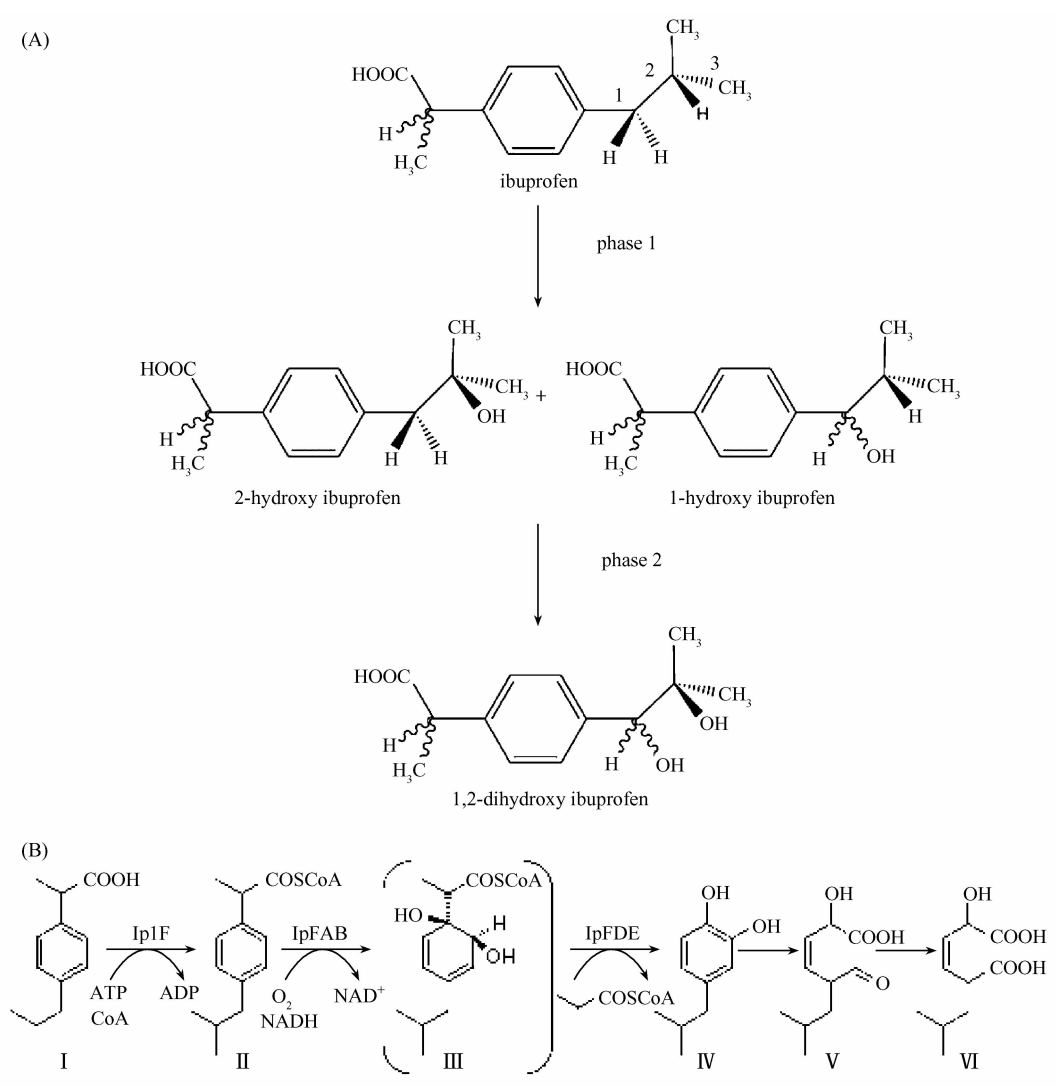


图 1 *T. versicolor*^[39] (A) 和 *Sphingomonas* sp. 菌株 Ibu-2^[42] (B) 降解布洛芬的途径

Fig.1 Proposed pathway for ibuprofen degradation by *T. versicolor*^[39] (A) and *Sphingomonas* sp. Strain Ibu-2^[42] (B). I: ibuprofen; II: ibuprofen-CoA; III: 1,2-cis-diol-2-hydroibuprofen-CoA; IV: 4-isobutylcatechol; V: 5-formyl-2-hydroxy-7-methylocta-2, 4-dienoic acid; VI: 2-hydroxy-5-isobutylhexa-2, 4-dienedioic acid. Putative intermediates are in parentheses.

和 1.2 kb 以及第二批 4.0 kb 和 8.0 kb 的亚克隆菌株。构建过程如下:分别提取菌株 3G7 和 4F6 的福斯质粒,琼脂糖凝胶浓缩,试剂盒纯化。Apa I, BamH I, Cla I, EcoR I 和 Hind III 等分别酶切福斯质粒,对比 3G7 和 4F6 酶切凝胶电泳图,凝胶回收独特条带(即仅存在于 3G7 或 4F6 的唯一一条带),试剂盒纯化;载体 pBBR1MCS-4 相同酶切,纯化。连接子电击转化至 JM109 菌株,在 IPTG 和 X-gal 平板上挑选白色阳性转化子菌株。M13R 和 T7F 引物进行 PCR 以确认上述阳性亚克隆菌株。提取阳性亚克隆菌株的重组质粒并测序,以确定亚克隆片段的可

能调控基因。测序结果表明,Hind III 酶切的 1.6 kb 的亚克隆菌株包含邻苯二酚降解的调节基因。初步探明了布洛芬降解基因组中影响布洛芬下游降解途径中邻苯二酚降解的调节因子。近期,课题组从陕西省西安市污水处理厂水样中富集筛选到以布洛芬为唯一碳源和能源生长的菌株 Ibu-3 和 Ibu-4,其布洛芬降解活性明显高于菌株 Ibu-2。扩增菌株 Ibu-3 和 Ibu-4 的 16S rRNA 基因后,经序列同源性比对分析表明,菌株 Ibu-3 和 Ibu-4 为鞘氨醇单胞菌属(*Sphingomonas* sp.)。提取 Ibu-3 和 Ibu-4 的染色体 DNA,参照 GenBank 中菌株 Ibu-2 的布洛芬降解基

因 Ipf A, B, D, E, F, G 序列,设计了对应 6 个布洛芬降解相关基因的特异性探针 12 个(每个基因正反引物各 1 个),以该布洛芬降解相关基因的特异性探针为引物,以菌株 Ibu-2 为阳性对照,经 PCR 扩增和琼脂糖凝胶电泳分离扩增后产物,对照 Ibu-2 菌株 PCR 扩增电泳条带,确定了菌株 Ibu-3 和 Ibu-4 降解基因的可能构成。由于 PCR 扩增反应为阴性反应,因此将布洛芬高降解潜能菌株 Ibu-3 和 Ibu-4 判定为鞘氨醇单胞菌属中不同于参比菌株 Ibu-2 的新菌株。为了阐明该 2 株菌的降解机理,我们试图克隆其相关降解基因,解析降解基因功能,阐明菌株可能的布洛芬降解途径,构建高效安全的布洛芬降解工程菌株(研究结果未发表)。

5 存在的问题与展望

全球每年大约 3 亿吨的用于工业与消费的有机合成物会部分地进入水体,尽管许多化合物浓度较低,但是它们已经呈现出不容忽视的毒理效应,复杂混合物引起的毒性效应尤其严重。因此,对微量污染物带来的全球范围水质问题的重视已迫在眉睫。正如 Schwarzenbach 等^[44]2006 年在 *Science* 撰文指出,全世界水体中微量污染物(包括工业合成化合物和天然化合物)影响水质的现状面临 3 方面科学挑战:第一,亟需使用先进精良的工具和手段来评估这些微量污染物对水生生命及人类健康的影响;第二,需要进一步探索完成有效且适当的修复技术和水处理技术;第三,利用和处理污染物的策略应当兼顾寻求环境中更多有益的产物和工艺流程,同时要致力于减少危险污染物引入水环境。水中微量污染物管理的科学进步无疑依赖于各学科,如环境化学、生命科学、工程学和毒理学等的通力合作。

作为布洛芬生产和使用大国,我国尚未系统开展针对布洛芬环境污染效应、生态风险评价和微生物降解研究。尽管大量进入环境中的布洛芬已造成明显污染危害,迄今有关布洛芬环境残留、生态毒理以及微生物降解(布洛芬降解菌、降解关键基因及其降解机理)等领域研究工作鲜有报道。我国关于布洛芬的研究重点仅限于体内药物动力学,药物剂型改进等方面^[45-46]。鉴于布洛芬产生的环境问题,我们需迫切开展布洛芬污染源调查监测和生态毒理等方面的研究,建立生态风险评价体系。借鉴农药

污染生态学研究取得的丰硕成果,加强布洛芬微生物降解领域研究工作,关注自然生态系统中布洛芬微生物降解潜能和降解机理研究,从污水、脱水污泥、河流沉积物和湿地中筛选布洛芬高效降解菌株,从分子水平阐明其降解机理,为布洛芬降解菌剂研发,城市污水脱布洛芬前期处理以及饮用水源保护区水体中布洛芬去除提供菌种保障。布洛芬降解基因克隆、功能分析及降解机理研究的科研探索可为进一步建立全国范围布洛芬高效降解菌种多样性资源库奠定坚实基础。降解基因保守序列可便捷地用于布洛芬降解微生物的分子生态学预测。该领域研究也将有助于挖掘我国宝贵的降解 PPCPs 新生污染源微生物菌种资源库中布洛芬降解菌株种质资源,丰富我国医药品污染微生物降解关键基因库,促进环境保护和农业可持续发展。

参考文献

- [1] Dietrich DR, Webb SF, Petry T. Hot spot pollutants: pharmaceuticals in the environment. *Toxicology Letters*, 2002, 131: 1-3.
- [2] <http://www.epa.gov/ppcp/>
- [3] 吕妍,袁涛,王文华, HU JY. 个人护理用品生态风险评估研究进展. 环境与健康杂志 (*Journal of Environment and Health*), 2007, 24(8): 650-653.
- [4] Murdoch RW, Hay AG. Formation of catechols via removal of acid side chains from ibuprofen and related aromatic acids. *Applied and Environmental Microbiology*, 2005, 71(10): 6121-6125.
- [5] Buser HR, Poiger T, Muller MD. Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater. *Environmental Science and Technology*, 1999, 33: 2529-2535.
- [6] Lee H, Peart TE, Svoboda ML. Determination of endocrine-disrupting phenols, acidic pharmaceuticals, and personal-care products in sewage by solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2005, 1094: 122-129.
- [7] Loos R, Locoro G, Contini S. Occurrence of polar organic contaminants in the dissolved water phase of the Danube River and its major tributaries using SPE-LC-MS2 analysis. *Water Research*, 2010, 44(7): 2325-2335.
- [8] Cleuvers M. Mixture toxicity of the anti-inflammatory

- drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2004, 59: 309-315.
- [9] Flippin JL, Hugget D, Foran CM. Changes in the timing of reproduction following the chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Aquatic Toxicology*, 2007, 81: 73-78.
- [10] Pomati F, Netting A, Calamari D, Neilan B. Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*. *Aquatic Toxicology*, 2004, 67: 387-396.
- [11] Richards SM, Wilson CJ, Johnson DJ, Castle DM, Mabury SA, Sibley PK, Solomon KR. Effects of pharmaceutical mixtures in aquatic microcosms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2004, 23(4): 1035-1042.
- [12] Heckmann LH, Callaghan A, Hooper HL, Connon R, Hutchinson TH, Maund SJ, Sibly RM. Chronic toxicity of ibuprofen to *Daphnia magna*: Effects on life history traits and population dynamics. *Toxicology Letters*, 2007, 172(3): 137-145.
- [13] Lawrence JR, Swerhone GDW, Wassenaar LI, Neu TR. Effects of selected pharmaceuticals on riverine biofilm communities. *Canadian Journal of Microbiology*, 2005, 51(8): 655-669.
- [14] Han GK, Hur HG., Kim SK. Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2006, 25(1): 265-271.
- [15] Loraine GA, Pettigrove ME. Seasonal variations in concentrations of pharmaceuticals and personal care products in drinking water and reclaimed wastewater in southern California. *Environmental Science and Technology*, 2006, 40: 687-695.
- [16] Marco-Urrea E, Pérez-Trujillo M, Vicent T, Caminal G. Ability of white-rot fungi to remove selected pharmaceuticals and identification of degradation products of ibuprofen by *Trametes versicolor*. *Chemosphere*, 2009, 74: 765-772.
- [17] Paxeus N. Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, B-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. *Water Science and Technology*, 2004, 50(5): 253-260.
- [18] Zwiener C, Seeger S, Glauner T, Frimmel FH. Metabolites from the biodegradation of pharmaceutical residues of ibuprofen in biofilm reactors and batch experiments. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2002, 372: 569-575.
- [19] Tixier C, Singer HP, Oellers S, Muller SR. Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters. *Environmental Science & Technology*, 2003, 37(6): 1061-1068.
- [20] Bound JP, Voulvoulis N. Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113(12): 1705-1711.
- [21] Richardson S. Water analysis: emerging contaminants and current issues. *Reviews in Analytical Chemistry*, 2007, 79, 4295-4324.
- [22] Zhao JL, Ying GG, Wang L, Yang JF, Yang XB, Yang LH, Li X. Determination of phenolic endocrine disrupting chemicals and acidic pharmaceuticals in surface water of the Pearl River in South China by GC-MS. *Science of the Total Environment*, 2009, 407, 962-974.
- [23] Klammerth N, Rizzo L, Malato S, Maldonado MI, Agüera A, Fernandez-Alba AR. Degradation of fifteen emerging contaminants at $\mu\text{g L}^{-1}$ initial concentrations by mild solar photo-Fenton in MWTP effluents. *Water Research*, 2010, 44(2): 545-554.
- [24] Klammerth N, Malato S, Maldonado MI, Agüera A, Fernandez-Alba AR. Application of photo-Fenton as a tertiary treatment of emerging contaminants in municipal wastewater. *Environmental Science & Technology*, 2010, 44(5): 1792-1798.
- [25] Méndez-Arriaga F, Esplugas S, Giménez J. Degradation of the emerging contaminant ibuprofen in water by photo-Fenton. *Water Research*, 2010, 44(2): 589-595.
- [26] Suarez S, Lema JM, Omil F. Removal of Pharmaceutical and Personal Care Products (PPCPs) under nitrifying and denitrifying conditions. *Water Research*, 2010, 44(10): 3214-3224.
- [27] Yang L, Hu C, Nie YL, Qu JH. Surface acidity and reactivity of beta-FeOOH/Al₂O₃ for pharmaceuticals degradation with ozone; In situ ATR-FTIR studies. *Applied Catalysis B-Environmental*, 2010, 97(3-4): 340-346.
- [28] Wang H, Song HR, Chen XS, Deng YJ. Release of

- ibuprofen from peg-*plla* electrospun fibers containing poly (ethylene glycol)-*b*-poly (alpha-hydroxy octanoic acid) as an additive. *Chinese Journal of Polymer Science*, 2010, 28(3): 417-425.
- [29] Xu J, Wu LS, Chen WP, Chang AC. Leaching potential of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in soils. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2010, 29(4): 800-807.
- [30] Madhavan J, Grieser F, Ashokkumar M. Combined advanced oxidation processes for the synergistic degradation of ibuprofen in aqueous environments. *Journal of Hazardous Materials*, 2010, 178(1-3): 202-208.
- [31] Carballa M, Omil F, Alder AC, Lema JM. Comparison between the conventional anaerobic digestion of sewage sludge and its combination with a chemical or thermal pretreatment concerning the removal of pharmaceuticals and personal care products. *Water Science and Technology*, 2006, 53, 109-117.
- [32] Hijosa-Valsero M, Matamoros V, Martin-Villacorta J, Becares E, Bayona JM. Assessment of full-scale natural systems for the removal of PPCPs from wastewater in small communities. *Water Research*, 2010, 44(5): 1429-1439.
- [33] Hijosa-Valsero M, Matamoros V, Sidrach-Cardona R, Martin-Villacorta J, Becares E, Bayona JM. Comprehensive assessment of the design configuration of constructed wetlands for the removal of pharmaceuticals and personal care products from urban wastewaters. *Water Research*, 2010, 44(12): 3669-3678.
- [34] Musson SE, Campo P, Tolaymat T, Suidan M, Townsend TG. Assessment of the anaerobic degradation of six active pharmaceutical ingredients. *Science of the Total Environment*, 2010, 408(9): 2068-2074.
- [35] Hanlon GW, Kooloobandi A, Hutt AJ. Microbial metabolism of 2-arylpropionic acids: Effect of environment on the metabolism of ibuprofen by *Verticillium lecanii*. *Journal of Applied Bacteriology*, 1994, 76(5): 442-447.
- [36] Chen YJ, Rosazza JPN. Microbial transformation of ibuprofen by a *Nocardia* species. *Applied and Environmental Microbiology*, 1994, 60(4): 1292-1296.
- [37] Winker M, Clemens J, Reich M, Gulyas H, Otterpohl R. Ryegrass uptake of carbamazepine and ibuprofen applied by urine fertilization. *Science of the Total Environment*, 2010, 408(8): 1902-1908.
- [38] Matamoros V, Bayona JM. Elimination of pharmaceuticals and personal care products in subsurface flow constructed wetlands. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(18): 5811-5816.
- [39] Marco-Urrea E, Perez-Trujillo M, Vicent T, Caminal G. Ability of white-rot fungi to remove selected pharmaceuticals and identification of degradation products of ibuprofen by *Trametes versicolor*. *Chemosphere*, 2009, 74(6): 765-772.
- [40] Yuan F, Hu C, Hu XX, Qu JH, Yang M. Degradation of selected pharmaceuticals in aqueous solution with UV and UV/H₂O₂. *Water Research*, 2009, 43(6): 1766-1774.
- [41] Berry NG, Iddon L, Iqbal M, Meng XL, Jayapal P, Johnson CH, Nicholson JK, Lindon JC, Harding JR, Wilson ID, Stachulski AV. Synthesis, transacylation kinetics and computational chemistry of a set of arylacetic acid 1 beta-O-acyl glucuronides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2009, 7(12): 2525-2533.
- [42] Kagle J, Porter AW, Murdoch RW, Rivera-Cancel G, Hay AG. Biodegradation of pharmaceutical and personal care products (Review). *Advances in Applied Microbiology*, 2009, 67: 65-108.
- [43] 许丽娟, 谭之磊, 刘刚, 孟龙, 张金红. NK13 中(S)-酮基布洛芬拆分用酯酶基因的克隆及表达. 中国生物工程杂志(*China Biotechnology*), 2008, 28(2): 32-36.
- [44] Schwarzenbach RP, Escher BI, Fenner K, Hofstetter TB, Johnson CA, Gunten Uv, Wehrli B. The challenge of micropollutants in aquatic systems. *Science*, 2006, 313: 1072-1077.
- [45] 李娟. 基于球状蛋白和葡聚糖自组装制备具有核壳结构的纳米凝胶及其作为药物载体的初步研究. 复旦大学 2008 年博士论文.
- [46] 杨根生, 吴伟军, 欧志敏, 姚善泾. 水-有机溶剂混合体系脂包衣酶制备 S-(+)-布洛芬. 化学工程(*Chemical Engineering*), 2010, 38(1): 94-98.

Recent advances in microbial degradation of ibuprofen-A review

Yahong Wei^{1*}, Jie Liu¹, Dong Qu²

¹College of Life Sciences, ²College of Resources and Environment, Northwest A&F University, Yangling 712100, China

Abstract:Ibuprofen has been recognized as an environmental endocrine disruptor due to its ability to interfere with prostaglandin synthesis. In order to address the myriad challenges faced by the issue of ibuprofen in the environment, the recent research progress was summarized in this paper to characterize the ibuprofen consumption, its potential hazard, and biodegradation and degradation mechanisms. The importance and urgency to carry out the ibuprofen degradable gene cloning, its function analysis and its molecular degradation mechanisms were emphasized.

Keywords: ibuprofen, microbial degradation, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pharmaceuticals and personal care products (PPCPs)

(本文责编:王晋芳)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31070453), by the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (IRT0748), by the Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2010JM3011), and by the Common Project of Inviting the Foreign Teacher to the MOE University and the Scientific Research Start Project of Northwest A&F University (Z111020908)

* Corresponding author. Tel: +86-29-87092262; E-mail: yahongwei@nwsuaf.edu.cn

Received: 28 September 2010 / Revised: 9 December 2010

1953 年创刊以来所有文章全文上网

从 2008 年 1 月开始《微生物学报》的所有文章开始全文上网了。欢迎广大读者登陆本刊主页(<http://journals.im.ac.cn/actamicrocn>) 浏览、查询、免费下载全文! 由于《微生物学报》历史久远, 为方便读者查阅, 将刊期变化作以下统计。

《微生物学报》刊、期统计表
2011 年 5 月统计

时间	刊期	卷号	期号
1953 – 1956	半年刊	1 – 4	1 – 2
1957 – 1958	季刊	5 – 6	1 – 4
1959	季刊	7	1 – 2
1959 – 1962	停刊 3 年		
1962	季刊	8	3 – 4
1963 – 1965	季刊	9 – 11	1 – 4
1966	季刊	12	1 – 2
1966 – 1972	停刊 6 年半		
1973 – 1988	季刊	13 – 28	1 – 4
1989 – 2007	双月刊	29 – 47	1 – 6
2008	月刊	48	1 – 12
2009	月刊	49	1 – 12
2010	月刊	50	1 – 12
2011	月刊	51	1 – 5