



# 药物类新污染物的微生物降解机制研究进展

李涛, 许芷菁, 周宁一\*

上海交通大学生命科学技术学院 微生物代谢国家重点实验室, 上海 200240

李涛, 许芷菁, 周宁一. 药物类新污染物的微生物降解机制研究进展[J]. 微生物学报, 2023, 63(5): 1787-1795.

LI Tao, XU Zhijing, ZHOU Ningyi. Progresses in mechanisms of microbial degradation of new pollutant pharmaceuticals[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2023, 63(5): 1787-1795.

**摘要:** 环境微生物作为自然界中主要的分解者蕴含着丰富的遗传和代谢多样性, 在有机污染物降解中发挥着重要作用。药物被持续不断地释放到环境中, 其环境暴露、环境风险和对人体健康的潜在影响已得到广泛关注。研究药物在环境中的微生物降解过程对于药物的环境命运、药物的环境风险评估和药物污染去除技术的开发等具有重要价值。本文重点综述了目前环境中常检出药物的微生物降解途径及其分子机理, 总结了目前药物微生物降解研究领域的进展, 最后探讨了药物的微生物降解领域未来的研究趋势。

**关键词:** 环境微生物; 生物降解; 新污染物; 药物

## Progresses in mechanisms of microbial degradation of new pollutant pharmaceuticals

LI Tao, XU Zhijing, ZHOU Ningyi\*

State Key Laboratory of Microbial Metabolism, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

**Abstract:** Environmental microorganisms are the primary decomposers in nature, and their genetic and metabolic diversity make them crucial for breaking down organic pollutants. With the continuous release of pharmaceuticals into the environment, their potential effects on human health and environmental risks have become a topic of concern. Thus, understanding the

资助项目: 国家自然科学基金(32230001)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32230001).

\*Corresponding author. E-mail: ningyi.zhou@sjtu.edu.cn

Received: 2023-03-07; Accepted: 2023-04-17; Published online: 2023-04-26

biodegradation process of pharmaceuticals in the environment is essential for assessing their environmental fate and developing removal technology for pharmaceutical pollutants. This paper aims to focus on the microbial degradation pathways and molecular mechanisms of frequently occurred pharmaceuticals in the environment. We also summarized the current progresses in the field of microbial pharmaceutical degradation and discussed the potential research directions.

**Keywords:** environmental microorganism; biodegradation; new pollutant; pharmaceutical

药物是人类科学发展史中的璀璨成果之一，它延长了人类的寿命、拯救了无数人的生命并提高了人们的生活质量。药物分子的来源包括天然化合物、天然化合物的修饰物及人工合成化合物，其种类繁多，结构多样。目前常用的注册药物超过 3 000 种，而且这个数量还在不断增加<sup>[1]</sup>。在过去的几十年，人类对于药物的需求与日俱增，每年消耗数万亿剂的药物。此外，家畜饲养、宠物等动物用药的需求也不容忽视。药物的大量生产及广泛应用使得药物快速成为环境中频繁出现的污染物，自 20 世纪 70 年代报道药物在环境中存在以来，目前药物残留已在全球各大洲的各种环境中被发现，包括河流、湖泊、海洋、沉积物、地下水、自来水、土壤和污水处理厂等<sup>[2-3]</sup>，甚至在南极洲也有药物残留被检出<sup>[4]</sup>。在全世界范围内发现的药物污染物已有超过 600 个，它们在环境中的浓度大多在 ng/L 至  $\mu\text{g/L}$  水平<sup>[2]</sup>。药物的环境滞留性、生物活性和生物累积性等特征使得其长期暴露对环境和人体健康的危害逐渐得到重视，对于药物及其衍生物的生态影响、生物毒性等方面的研究逐渐增加。

药物作为一类新污染物，其具有以下特点：(1) 药物污染物结构多样，与其他污染物如全氟化合物、多氯联苯等相比，它们难以根据结构、性质等来分类，目前常见的方式是按照药物的功能进行分类；(2) 药物分子是针对特定生物靶标设计的活性分子，其具有很高的生物活性，很多药物在环境中的衍生物也可能具有危害，在环境中对各界生物的影响难以预测；(3) 药物污染物在环境中的稳定性差异较

大。有些药物可在环境中稳定存在并具有生物活性，而也有一些药物分子本身并非难以降解，但是由于其被持续不断地释放到环境中，因此表现出“类持久性”而长期在环境中存在；(4) 药物污染的主要来源是人或动物服用后排放到环境中，与传统污染物相比其来源广泛，难以从源头控制其环境释放。

药物在环境中的命运受多种因素的影响，如自身物理化学性质(水溶性等)、环境因素和气候条件(如温度、pH、辐射等)，以及环境中降解药物的微生物。环境微生物蕴含丰富的遗传多样性和代谢多样性，在基础生态过程如生物地球化学循环和有机污染物降解中发挥着重要作用。越来越多的证据表明环境微生物在药物的降解过程中发挥了至关重要的作用，本文将围绕环境中常检出的药物污染物，针对其微生物降解菌株分离、代谢分子机理及目前研究中面临的问题等进行总结展望。

## 1 镇痛类药物微生物降解

镇痛类药物包括麻醉止痛药、非麻醉止痛药和非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)。目前在环境中最常检出的该类药物有布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、双氯酚酸(diclofenac)和对乙酰氨基酚(paracetamol)等，它们在环境中易被微生物所降解。其中，对布洛芬的微生物降解分子机理研究较为清楚。

布洛芬被人体摄入后大部分在体内被代谢，约有 15% 的布洛芬以原型或代谢产物的形式排出体外。尽管如此，由于布洛芬的使用量巨大，在包括废水、污泥、土壤、地表水、地下水和海

水等环境样品中均有布洛芬检出, 而且有证据表明布洛芬的长期暴露对水生生物具有危害<sup>[5]</sup>。利用活性污泥、废水等样品进行的生物降解实验表明微生物在布洛芬的环境降解过程发挥重要作用, 而且能利用布洛芬作为碳源生长的纯培养菌株也陆续被分离, 主要是一些好氧细菌如鞘单胞菌(*Sphingomonas* sp.) Ibu-2<sup>[6]</sup>、*Sphingopyxis granuli* RW412<sup>[7]</sup>和 *Rhizorhabdus wittichii* MPO218<sup>[8]</sup>等。

Ibu-2, RW412 和 MPO218 这 3 株菌株分离自全球不同的地点, 但它们都有相同的基因(*ipf*)编码布洛芬的降解酶。该代谢途径的第一步是辅酶 A (CoA) 连接反应, 由 *ipfF* 编码的布洛芬酰辅酶 A 连接酶(*ibuprofenyl-CoA ligase*)催化布洛芬的羧基基团与辅酶 A 连接, 该反应与广泛研究的苯乙酸辅酶 A 连接反应类似。然后, 布洛芬酰辅酶 A-1,2-双加氧酶(*ibuprofenyl-CoA 1,2-dioxygenase*)催化布洛芬降解的第二步反应, 即双加氧酶反应。该酶为 4 个基因(*ipfABHI*)编码的三组分 Rieske 家族双加氧酶, *ipfA* 和 *ipfB* 分别编码双加氧酶的大、小亚基, 而 *ipfH* 和 *ipfI* 分别编码负责电子传递的氧化还原酶(reductase)和铁氧还蛋白(ferredoxin)。随后, 在硫解酶 IbuDE 的作用下进一步形成开环产物异丁基邻苯二酚, 并逐步进入三羧酸循环被彻底矿化(图 1)。

## 2 抗生素类药物微生物降解

抗生素在医药、农业、养殖业和畜牧业等领

域的广泛使用已使得其成为环境中广泛存在且风险较高的一类药物污染。因此, 对于环境中抗生素类污染的研究受到了大量的关注, 包括微生物的抗生素抗性和抗生素的微生物转化及降解等, 其中, 抗生素的生物降解也是微生物的一种重要的抗性机制。相比于其他类药物污染的生物降解研究, 抗生素的微生物降解研究相对较多。目前, 已有很多综述文章总结了不同类型的抗生素的微生物降解研究进展<sup>[9-12]</sup>, 本文重点介绍研究得较为详细的氯霉素微生物降解机制的最新进展。

氯霉素(chloramphenicol, CAP)是一种能够通过结合细菌核糖体从而抑制蛋白合成的广谱抗生素, 属于氯代硝基芳烃化合物, 其化学性质非常稳定而难以降解, 广泛存在于城市、医院和农业等来源的废水、其他表面水体及土壤中<sup>[13]</sup>。微生物通过转化氯霉素而导致其失活是一种较常见的氯霉素抗性机制, 如在其 C1 或 C3 位置的羟基乙酰化修饰<sup>[14]</sup>, 另外还有苯环硝基的还原<sup>[15]</sup>等。最近, 通过 C3 羟基氧化反应起始的氯霉素代谢途径得到解析, 部分菌株能够利用该途径矿化氯霉素并将其作为唯一的碳、氮源生长, 如 *Sphingobium* sp. strain CAP-1<sup>[16]</sup>。氯霉素氧化还原酶 CapO 催化氯霉素起始代谢的连续氧化反应, 分别生成氯霉素 C3 位置羟基化产物 D-氯霉素(D-CAP)和 O-氯霉素(O-CAP)。O-CAP 后续形成 4-硝基苯甲酸, 并通过芳烃代谢中较为普遍的原儿茶酸途径开环(图 2)<sup>[17]</sup>。

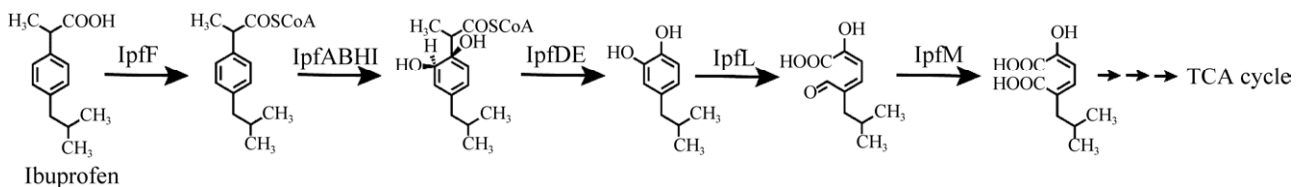


图 1 布洛芬的微生物降解途径以及参与代谢的酶<sup>[6-8]</sup>

Figure 1 Microbial biodegradation pathway of ibuprofen and the catabolic enzymes involved<sup>[6-8]</sup>.

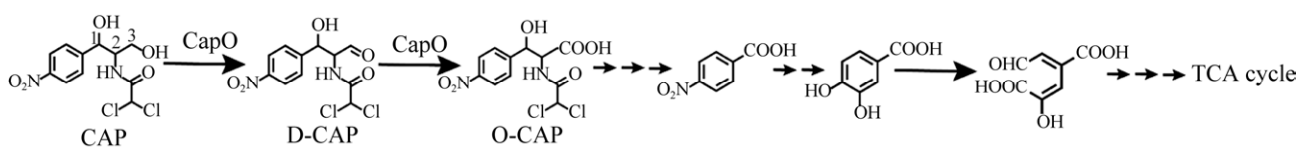


图2 氯霉素的 C3 氧化降解途径以及参与代谢的酶<sup>[16-17]</sup>

Figure 2 Microbial biodegradation pathway of chloramphenicol initialized by C3-OH oxidation and the catabolic enzymes involved<sup>[16-17]</sup>.

### 3 雌激素类药物的微生物降解机制

雌激素是一类天然或者人工合成的内分泌干扰分子，其在环境中的暴露对水生生物及人类均具有很大的危害。环境中的雌激素主要通过微生物的作用而被降解，大量的研究表明细菌、蓝藻和真菌都能降解雌激素类化合物如 17 $\alpha$ -ethinyl estradiol、17 $\beta$ -estradiol 等<sup>[18-20]</sup>，但目前雌激素类化合物微生物降解的分子水平报道较为缺乏，特别是对于其完整的代谢途径的解析尚不全面。近年，17 $\beta$ -estradiol 的上游代谢途径相关酶的鉴定取得了一些进展，包括在好氧菌及厌氧菌中的代谢均得到不同程度的解析<sup>[21,22]</sup>。

许多分离自变形菌门、放线菌门、厚壁菌门及拟杆菌门的细菌能够降解雌激素类化合物，如好氧细菌 *Sphingomonas* sp. KC8 能够利用雌激素作为唯一的碳源和能源生长<sup>[21]</sup>，而厌氧反硝化细菌 *Denitratisoma* sp. DHT3 在硝酸盐存在下能利用雌激素作为能源<sup>[22]</sup>。

菌株 KC8 代谢 E2 的过程中生成 3 个可检测到的中间产物，分别为雌酮(estrone)、4-羟基雌酮(4-hydroxyestrone)和吡啶酮酸(pyridinestrone acid)，其代谢途径如图 3A 所示。该代谢途径中，脱氢酶 OecA 催化 E2 的 C17 位脱氢反应生成雌酮(estrone, E1)，而后 E1 在 E1-4-单加氧酶(estrone 4-monooxygenase)的作用下形成开环中间产物 4-羟基 E1 (4-hydroxyestrone)，该化合物由 4-羟基 E1-4,5-双加氧酶(4-hydroxyestrone 4,5-dioxygenase)催化其间位开环反应，开环产

物在非酶促催化的条件下能自发形成 pyridinestrone acid。基于酵母的雌激素活性检测发现该代谢途径中的 pyridinestrone acid 已不具备雌激素活性，说明菌株 KC8 能够对雌激素进行解毒<sup>[23]</sup>。

如图 3B 所示，厌氧细菌 DHT3 中雌激素的起始降解反应是由甲基转移酶 EmtAB 催化的 C10 甲基化反应。该反应是自然界中广泛存在的雄激素去甲基化形成雌激素的逆反应，即在雌激素的 C10 位加上一个甲基形成雄激素，其发生在热力学上较为困难。EmtAB 也是目前鉴定的唯一能催化该反应的酶。EmtAB 是钴胺素依赖的酶，钴胺素负责为该反应提供甲基基团<sup>[22]</sup>。菌株 DHT3 中一碳单位的再生对于该菌株利用雌激素至关重要<sup>[24]</sup>。

### 4 降血糖类药物微生物降解

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢疾病，临床上常以药物治疗对糖尿病患者的血糖进行有效控制。部分降血糖类药物表现出不被人体代谢的特点，极易释放到环境中，在水体和土壤环境中蓄积<sup>[25]</sup>。降糖药物在环境中的生物降解过程受到持续关注，利用活性污泥开展的生物可降解性试验表明二甲双胍(metformin)、阿卡波糖(acarbose)、格列本脲(glibenclamide)、格列美脲(glimepiride)和格列齐特(gliclazide)等降糖药物均可被微生物所降解<sup>[26]</sup>。最近，对二甲双胍的微生物降解菌株的分离和代谢途径解析方面取得了一些突破。

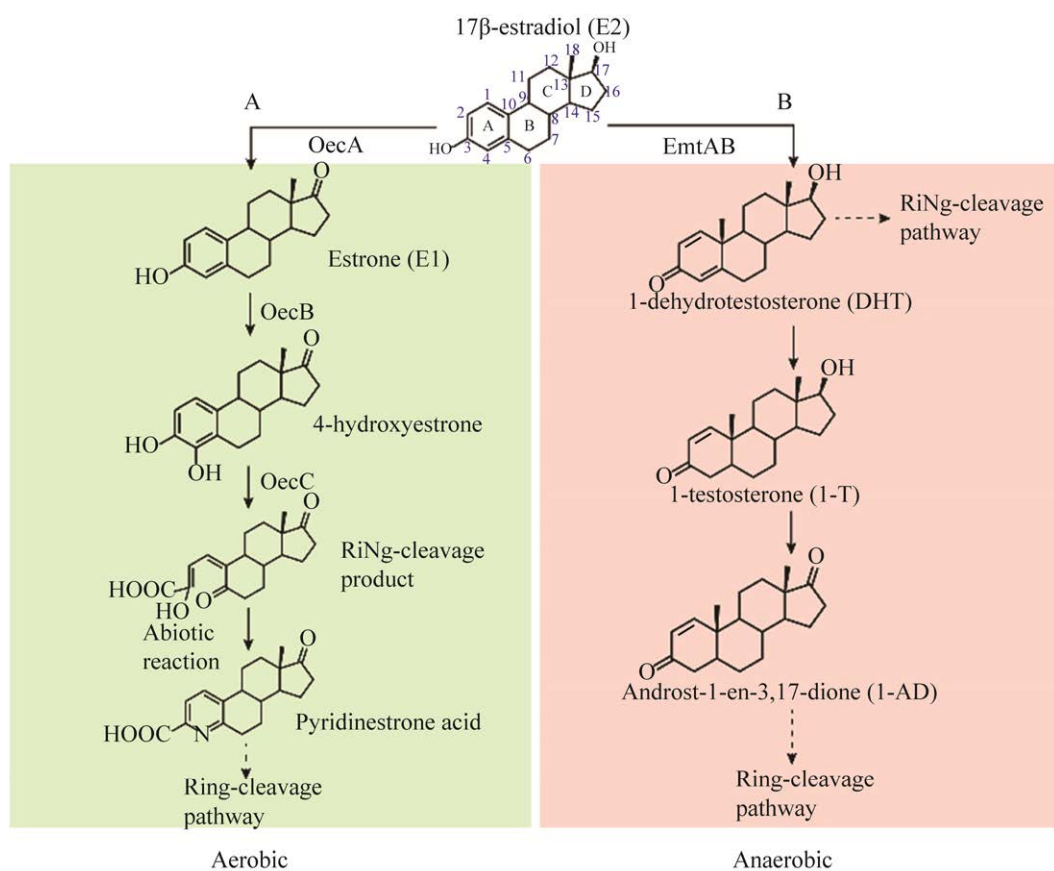


图3 雌激素  $17\beta$ -estradiol 的微生物有氧和典型的厌氧降解途径以及参与代谢的酶<sup>[22-23]</sup>

Figure 3 Aerobic and anaerobic biodegradation pathways of  $17\beta$ -estradiol in bacteria and the catabolic enzymes involved<sup>[22-23]</sup>.

二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线药物, 药物代谢动力学研究表明二甲双胍并不被人体代谢(79%随尿液排出, 20%随粪便排出, 剩余 1%通过胆汁或其他途径排出)<sup>[27]</sup>。二甲双胍是环境中检出频率较高的药物代表之一, 全球污水处理系统、土壤、河流湖泊甚至日常饮用水中均检测到二甲双胍残留, 浓度范围在 0.2 ng/L–1 180 g/L<sup>[3,28-30]</sup>。二甲双胍氯代副产物具有潜在的危害<sup>[31]</sup>, 当前, 已在环境中检测到经物化处理或生物降解过程中产生的 32 种二甲双胍有机转化产物, 且某些转化产物表现出比母体化合物更高的生态毒性<sup>[32]</sup>。

生物降解是环境中二甲双胍转化的主要方

式之一。混合菌群生物降解测试表明微生物具有较强的二甲双胍去除能力, 且多数研究表明胍基脲(guanylurea)是普遍存在的二甲双胍转化产物之一<sup>[33]</sup>。门多萨假单胞菌(*Pseudomonas mendocina*) GU 是一株能够以胍基脲为氮源生长的纯培养菌株, 介导该途径的起始酶为胍基脲水解酶<sup>[34]</sup>。但该菌株不能利用二甲双胍, 二甲双胍转化为胍基脲的具体机制仍然未知。最近, 本课题组从污水处理厂的废水中筛选到一株能以二甲双胍为唯一碳、氮源生长的菌株氨基杆菌(*Aminobacter* sp.) NyZ550。通过同位素标记、离子色谱和质谱检测等技术鉴定了菌株 NyZ550 代谢二甲双胍的产物为胍基脲和二甲

胺，并借助转录组分析锁定菌株 NyZ550 代谢二甲双胍的关键基因簇，推测其发挥功能的关键基因可能为注释为胍丁胺水解酶的基因<sup>[35]</sup>。同时，*Aminobacter niigataensis* MD1<sup>[36]</sup>、*Pseudomonas mendocina* MET<sup>[37]</sup>、*Aminobacter* sp. MET<sup>[37]</sup>等二甲双胍降解菌株也于近期被陆续分离并鉴定。菌株 NyZ550、MD1 和 *Aminobacter* sp.

MET 中，二甲双胍的起始降解可能是通过水解脱二甲胺起始，通过一步反应生成胍基脲(图4)。而 *Pseudomonas mendocina* MET 中二甲双胍降解与另外 3 株菌株不同，可能通过连续脱甲基途径。这些菌株在代谢二甲双胍的过程中均检测到胍基脲，但具体发挥作用的关键酶及其编码基因仍需分子和生化水平进行鉴定。

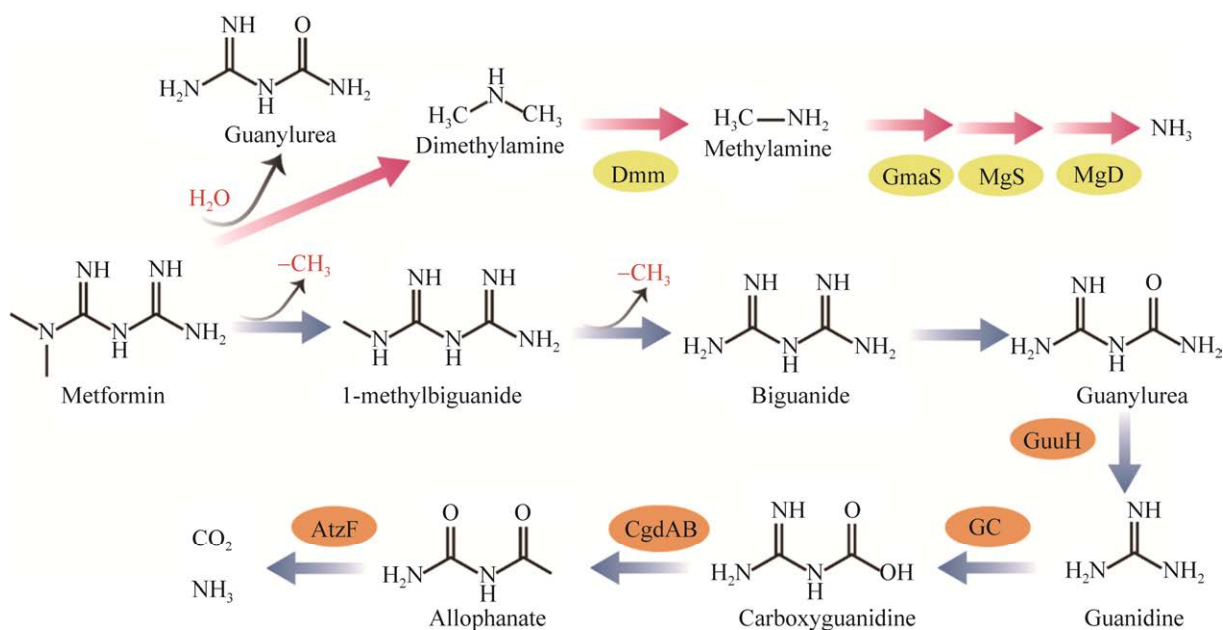


图4 细菌中二甲双胍可能的代谢途径 红色箭头部分表示氨基杆菌(*Aminobacter* spp.)中二甲双胍可能的代谢途径；蓝色箭头部分表示菌株 *Pseudomonas mendocina* MET 中可能的代谢途径<sup>[35-37]</sup>

Figure 4 The proposed bacterial catabolic pathways of metformin. The red arrows indicate the metformin catabolism pathway in *Aminobacter* spp. strains; The blue arrows indicate the metformin catabolism pathway in *Pseudomonas mendocina* MET<sup>[35-37]</sup>.

## 5 总结与展望

药物在环境中的潜在风险逐渐得到了研究人员和管理者的重视，但仅有澳大利亚环保部门颁布了针对饮用水中药物污染的相关管理指南。目前对于药物污染的研究存在明显的偏科情况，就研究领域而言，药物污染的环境暴露、生态毒性等方面的研究取得了长足的进展，但在药物的环境转化包括物理、化学和生

物转化等方面的研究相对薄弱，特别是在药物微生物降解领域亟需全面、深入的研究；此外，在研究对象方面，抗生素和激素类药物获得了大量关注，但对于其他类药物的环境和健康风险评估及环境命运研究相对较缺乏，如88%的以人体内蛋白为靶标的药物还缺乏全面的环境毒理学等数据<sup>[38]</sup>，这些方面认识的不足可能导致目前对于药物污染环境风险的低估；另外就药物的微生物降解研究而言，目前在微

生物的药物降解能力表征方面开展了大量的工作,但对于生物降解机理的研究尚少。药物类分子的结构多样,其微生物降解机制差异较大,目前大部分药物的微生物降解机制尚不明确,阐明药物的微生物降解机理对于理解药物的环境转化、开发针对药物污染的生物处理技术具有重要的科学指导意义。

微生物代谢途径的适时调控对于微生物对底物的代谢效率和环境适应性至关重要,研究微生物降解药物的调控机理将有助于对药物的环境命运有更深入的了解,同时鉴定药物代谢的调控元件将是开发特异性的药物检测生物传感器的基础。

污水处理厂是药物污染的主要汇集地,但目前污水处理厂并没有针对药物污染的处理工艺,导致对不同药物污染的去除效果差异较大,其中一个重要影响因素为是否存在对应的降解微生物,如布洛芬等药物微生物降解菌株分布较广,而抗癫痫药物卡马西平在污水处理过程中非常稳定,难以被微生物降解。因此,挖掘药物降解微生物菌种资源并深入了解其降解机制,并在此基础上开发能够兼容目前污水处理工艺的药物污染生物去除技术将是一条绿色、可行的道路。

## 参考文献

- [1] PATEL M, KUMAR R, KISHOR K, MLSNA T, PITTMAN CU Jr, MOHAN D. Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: chemistry, occurrence, effects, and removal methods[J]. *Chemical Reviews*, 2019, 119(6): 3510-3673.
- [2] aus der BEEK T, WEBER FA, BERGMANN A, HICKMANN S, EBERT I, HEIN A, KÜSTER A. Pharmaceuticals in the environment: global occurrences and perspectives[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2016, 35(4): 823-835.
- [3] WILKINSON JL, BOXALL ABA, KOLPIN DW, LEUNG KMY, LAI RWS, GALBAN-MALAGON C, ADELL AD, MONDON J, METIAN M, MARCHANT RA, BOUZAS-MONROY A, CUNI-SANCHEZ A, COORS A, CARRIQUIRIBORDE P, ROJO M, GORDON C, CARA M, MOERMOND M, LUARTE T, PETROSYAN V, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2022, 119(8): e2113947119.
- [4] GONZÁLEZ-ALONSO S, MERINO LM, ESTEBAN S, LÓPEZ de ALDA M, BARCELÓ D, DURÁN JJ, LÓPEZ-MARTÍNEZ J, ACEÑA J, PÉREZ S, MASTROIANNI N, SILVA A, CATALÁ M, VALCÁRCEL Y. Occurrence of pharmaceutical, recreational and psychotropic drug residues in surface water on the northern Antarctic Peninsula region[J]. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, 2017, 229: 241-254.
- [5] ŻUR J, PIŃSKI A, MARCHLEWICZ A, HUPERT-KOCUREK K, WOJCIESZYŃSKA D, GUZIK U. Organic micropollutants paracetamol and ibuprofen—toxicity, biodegradation, and genetic background of their utilization by bacteria[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, 25(22): 21498-21524.
- [6] MURDOCH RW, HAY AG. Formation of catechols *via* removal of acid side chains from ibuprofen and related aromatic acids[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2005, 71(10): 6121-6125.
- [7] AGUILAR-ROMERO I, dela TORRE-ZÚÑIGA J, QUESADA JM, HAÏDOUR A, O'CONNELL G, MCAMMOND BM, van HAMME JD, ROMERO E, WITTICH RM, van DILLEWIJN P. Effluent decontamination by the ibuprofen-mineralizing strain, *Sphingopyxis granuli* RW412: metabolic processes[J]. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, 2021, 274: 116536.
- [8] AULESTIA M, FLORES A, MANGAS EL, PÉREZ-PULIDO AJ, SANTERO E, CAMACHO EM. Isolation and genomic characterization of the ibuprofen-degrading bacterium *Sphingomonas* strain MPO218[J]. *Environmental Microbiology*, 2021, 23(1): 267-280.
- [9] 王振楠, 白默涵, 李晓晶, 翁莉萍, 叶会科. 微生物降解四环素类抗生素的研究进展[J]. *农业环境科学学报*, 2022, 41(12): 2779-2786.  
WANG ZN, BAI MH, LI XJ, WENG LP, YE HK. Research progress on the microbial degradation of tetracycline antibiotics[J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2022, 41(12): 2779-2786 (in Chinese).

- [10] 袁钰龙, 刘冬梅, 向荣程, 李真真, 张盟, 赵建, 樊博, 李春雨, 牛东泽, 任建军. 大环内酯类抗生素微生物降解的研究进展[J]. 生物工程学报, 2021, 37(9): 3129-3141.  
YUAN YL, LIU DM, XIANG RC, LI ZZ, ZHANG M, ZHAO J, FAN B, LI CY, NIU DZ, REN JJ. Advances in biodegradation of macrolide antibiotics[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2021, 37(9): 3129-3141 (in Chinese).
- [11] REIS AC, KOLVENBACH BA, NUNES OC, CORVINI PFX. Biodegradation of antibiotics: the new resistance determinants-part II[J]. New Biotechnology, 2020, 54: 13-27.
- [12] REIS AC, KOLVENBACH BA, NUNES OC, CORVINI PFX. Biodegradation of antibiotics: the new resistance determinants-part I[J]. New Biotechnology, 2020, 54: 34-51.
- [13] BEN Y, FU C, HU M, LIU L, WONG MH, ZHENG C. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: a review[J]. Environmental Research, 2019, 169: 483-493.
- [14] SCHWARZ S, KEHRENBACH C, DOUBLET B, CLOECKAERT A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2004, 28(5): 519-542.
- [15] CROFTS TS, SONTA P, KING AO, WANG B, BIDDY BA, ZANOLLI N, GAUMNITZ J, DANTAS G. Discovery and characterization of a nitroreductase capable of conferring bacterial resistance to chloramphenicol[J]. Cell Chemical Biology, 2019, 26(4): 559-570.e6.
- [16] MA XD, LIANG B, QI MY, YUN H, SHI K, LI ZL, GUO YQ, YAN PS, LIU SJ, WANG AJ. Novel pathway for chloramphenicol catabolism in the activated sludge bacterial isolate *Sphingobium* sp. CAP-1[J]. Environmental Science & Technology, 2020, 54(12): 7591-7600.
- [17] ZHANG JY, LI XY, KLÜMPER U, LEI HX, BERENDONK TU, GUO FL, YU K, YANG C, LI B. Deciphering chloramphenicol biotransformation mechanisms and microbial interactions *via* integrated multi-omics and cultivation-dependent approaches[J]. Microbiome, 2022, 10(1): 180.
- [18] YU CP, DEEB RA, CHU KH. Microbial degradation of steroidal estrogens[J]. Chemosphere, 2013, 91(9): 1225-1235.
- [19] XIONG W, PENG W, FU Y, DENG Z, LIN S, LIANG R. Identification of a 17 $\beta$ -estradiol-degrading *Microbacterium hominis* SJTG1 with high adaptability and characterization of the genes for estrogen degradation[J]. Journal of Hazardous Materials, 2023, 444: 130371.
- [20] WANG PP, ZHENG DN, LIANG RB. Isolation and characterization of an estrogen-degrading *Pseudomonas putida* strain SJTE-1[J]. 3 Biotech, 2019, 9(2): 61.
- [21] YU CP, ROH H, CHU KH. 17 $\beta$ -estradiol-degrading bacteria isolated from activated sludge[J]. Environmental Science & Technology, 2007, 41(2): 486-492.
- [22] WANG PH, CHEN YL, WEI STS, WU K, LEE TH, WU T, CHIANG YR. Retroconversion of estrogens into androgens by bacteria *via* a cobalamin-mediated methylation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020, 117(3): 1395-1403.
- [23] CHEN YL, YU CP, LEE TH, GOH KS, CHU KH, WANG PH, ISMAIL W, SHIH CJ, CHIANG YR. Biochemical mechanisms and catabolic enzymes involved in bacterial estrogen degradation pathways[J]. Cell Chemical Biology, 2017, 24(6): 712-724.e7.
- [24] JACOBY C, KRULL J, ANDEXER J, JEHLICH N, von BERGEN M, BRÜLS T, BOLL M. Channeling C1 metabolism toward *S*-adenosylmethionine-dependent conversion of estrogens to androgens in estrogen-degrading bacteria[J]. mBio, 2020, 11(4): e01259-e01220.
- [25] SCHEURER M, MICHEL A, BRAUCH HJ, RUCK W, SACHER F. Occurrence and fate of the antidiabetic drug metformin and its metabolite guanidylurea in the environment and during drinking water treatment[J]. Water Research, 2012, 46(15): 4790-4802.
- [26] MARKIEWICZ M, JUNGNICHEL C, STOLTE S, BIAŁK-BIELIŃSKA A, KUMIRSKA J, MROZIK W. Primary degradation of antidiabetic drugs[J]. Journal of Hazardous Materials, 2017, 324(Pt B): 428-435.
- [27] PENTIKÄINEN PJ, NEUVONEN PJ, PENTTILÄ A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man[J]. European Journal of Clinical Pharmacology, 1979, 16(3): 195-202.
- [28] ELIZALDE-VELAZQUEZ GA, GOMEZ-OLIVAN LM. Occurrence, toxic effects and removal of metformin in the aquatic environments in the world: recent trends and perspectives[J]. Science of the Total Environment, 2020, 702: 134924.



- [29] BRADLEY PM, JOURNEY CA, BUTTON DT, CARLISLE DM, CLARK JM, MAHLER BJ, NAKAGAKI N, QI SL, WAITE IR, VANMETRE PC. Metformin and other pharmaceuticals widespread in wadeable streams of the southeastern United States[J]. *Environmental Science & Technology Letters*, 2016, 3(6): 243-249.
- [30] BRIONES RM, SARMAH AK, PADHYE LP. A global perspective on the use, occurrence, fate and effects of anti-diabetic drug metformin in natural and engineered ecosystems[J]. *Environmental Pollution*, 2016, 219: 1007-1020.
- [31] ZHANG RS, HE YZ, YAO LX, CHEN J, ZHU SH, RAO XX, TANG PY, YOU J, HUA GQ, ZHANG L, JU F, WU LF. Metformin chlorination byproducts in drinking water exhibit marked toxicities of a potential health concern[J]. *Environment International*, 2021, 146: 106244.
- [32] HE YZ, ZHANG YY, JU F. Metformin contamination in global waters: biotic and abiotic transformation, byproduct generation and toxicity, and evaluation as a pharmaceutical indicator[J]. *Environmental Science & Technology*, 2022, 56(19): 13528-13545.
- [33] BRIONES RM, ZHUANG WQ, SARMAH AK. Biodegradation of metformin and guanlyurea by aerobic cultures enriched from sludge[J]. *Environmental Pollution*, 2018, 243: 255-262.
- [34] TASSOULAS LJ, ROBINSON A, MARTINEZ-VAZ B, AUKEMA KG, WACKETT LP. Filling in the gaps in metformin biodegradation: a new enzyme and a metabolic pathway for guanlyurea[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2021, 87(11): e03003-e03020.
- [35] LI T, XU ZJ, ZHOU NY. Aerobic degradation of the antidiabetic drug metformin by *Aminobacter* sp. strain N<sub>1</sub>Z550[J]. *Environmental Science & Technology*, 2023, 57(3): 1510-1519.
- [36] CHAIGNAUD P, GRUFFAZ C, BORRECA A, FOUTEAU S, KUHN L, MASBOU J, ROUY Z, HAMMANN P, IMFELD G, ROCHE D, VUILLEUMIER S. A methylotrophic bacterium growing with the antidiabetic drug metformin as its sole carbon, nitrogen and energy source[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(11): 2302.
- [37] MARTINEZ-VAZ BM, DODGE AG, LUCERO RM, STOCKBRIDGE RB, ROBINSON AA, TASSOULAS LJ, WACKETT LP. Wastewater bacteria remediating the pharmaceutical metformin: genomes, plasmids and products[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, 10: 1086261.
- [38] ORIVE G, LERTXUNDI U, BRODIN T, MANNING P. Greening the pharmacy[J]. *Science*, 2022, 377(6603): 259-260.

**周宁一**，上海交通大学特聘教授，生命科学技术学院微生物科学系系主任。获武汉大学微生物学专业学士学位和伦敦帝国理工学院微生物学专业博士学位，并在帝国理工学院和威尔士大学从事博士后研究。曾任中国科学院武汉病毒研究所研究员，中国科学院农业与环境微生物学重点实验室主任。目前担任中国微生物学会常务理事(2016–2026)，中国微生物学会环境微生物学专业委员会主任委员(2016–2026)，《微生物学通报》主编(2021–2026)，Editor for *Applied and Environmental Microbiology* (AEM) (2016–2026)。主要从事微生物降解有机污染物的生理、生化和分子生物学，以及合成生物学在污染物降解中的应用等方面的研究。

