

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20181214002

韩雪, 马晓琳, 晁韶良, 等. 纳米材料对环境抗生素抗性基因污染扩散影响的研究进展[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(5): 46-54

Han X, Ma X L, Chao S L, et al. Influence of nanomaterials on the spread of environmental antibiotic resistance genes: A review [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2019, 14(5): 46-54 (in Chinese)

纳米材料对环境抗生素抗性基因污染扩散影响的研究进展

韩雪, 马晓琳, 晁韶良, 刘朝莹*

江苏大学环境与安全工程学院, 镇江 212013

收稿日期: 2018-12-14 录用日期: 2019-02-21

摘要: 抗生素抗性基因(antibiotic resistance genes, ARGs)的环境扩散严重威胁了人类健康和生态安全。除抗生素滥用所产生的选择性压力以外, 其他环境物质也能影响 ARGs 的传播。而纳米材料的广泛应用使其不可避免地在环境中扩散并进而影响 ARGs 的环境分布。因此, 笔者综述了近年来纳米材料影响 ARGs 污染扩散的研究, 并探讨了纳米材料对 ARGs 传播的影响机制, 旨在深入理解 ARGs 的环境扩散行为, 为 ARGs 环境控制及纳米材料非毒性环境效应的评估提供理论和技术支持。

关键词: 抗生素抗性基因; 水平基因转移; 活性氧; 多重耐药

文章编号: 1673-5897(2019)5-046-09 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Influence of Nanomaterials on the Spread of Environmental Antibiotic Resistance Genes: A Review

Han Xue, Ma Xiaolin, Chao Shaoliang, Liu Zhaoying*

School of the Environment and Safety Engineering, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

Received 14 December 2018 accepted 21 February 2019

Abstract: The spread of antibiotic resistance genes (ARGs) in the environment poses serious threats to human health and ecological safety. Besides selective pressure caused by antibiotic abuse, other environmental substances can also affect spread of ARGs. The widely used nanomaterials inevitably spread in the environment, affecting distribution of ARGs. To give a comprehensive understanding of spread behavior of ARGs in environment, this paper reviews the recent studies about the influence of nanomaterials on the spread of ARGs and discusses the spread mechanisms of ARGs in the presence of nanomaterials. This will provide a theoretical and technical support for risk control of environmental ARGs and assessment of non-toxic effect of nanomaterials in environment.

Keywords: antibiotic resistance genes; horizontal gene transfer; reactive oxygen species; multiple antibiotic resistance

抗生素滥用是发展中国家面临的一个威胁公共卫生安全的重要问题。抗生素的长期使用, 已经迫

基金项目: 江苏省基础研究计划项目(BK20160535); 江苏省研究生科研创新计划项目(KYCX17_1796)

作者简介: 韩雪(1993—), 女, 硕士, 研究方向为纳米材料毒理学, E-mail: 15720611296@163.com

* 通讯作者(Corresponding author), E-mail: lucy4089@ujs.edu.cn

使微生物不断进化出抗生素抗性基因(antibiotic resistance genes, ARGs)以抵御抗生素的胁迫。在这一矛与盾不断升级的过程中,抗生素和细菌耐药性之间总体呈现一种平衡状态。但是近年来,抗生素滥用及其引发的 ARGs 环境扩散,已经导致越来越严重的健康风险及生态破坏。因此,细菌耐药性进化与变异以及 ARGs 在环境研究领域的传播已日益受到高度关注。在众多促进 ARGs 环境扩散的因素中,纳米材料是近年来新出现并逐渐受到关注的一类新型环境效应物质。纳米材料作为一种新型环境污染物质,正在不可避免地以多种方式被释放到环境中,因此,其对 ARGs 环境扩散的影响,已经开始受到研究者的关注。本文拟对近年来国内外在纳米材料促进 ARGs 环境扩散领域的相关研究进行概述,旨在为 ARGs 环境污染评估以及纳米材料非毒性环境效应评价等相关研究提供理论依据。

1 ARGs 扩散的危害和影响因素 (Harms and influencing factors of ARGs diffusion)

1.1 ARGs 扩散的社会危害及产生机制

自然循环系统特别是水循环能使聚到一起的不同种类、不同来源的 ARGs 在不同细菌之间进行转移传播,从而增加环境细菌从低耐药性向高耐药性,从单一耐药向多重耐药甚至泛耐药转化,并最终形成超级细菌的潜在风险^[1],而超级细菌的出现会导致目前使用的抗生素失效,使得人类将面临无药可用的境地。据世界卫生组织调查,耐药细菌甚至超级细菌所引起的全球死亡率每年已接近 70 万,预计

到 2050 年将增加到每年 1 000 万^[2-3]。ARGs 扩散已然成为一个严重威胁全球公共卫生安全的重要问题^[4]。另外,ARGs 的扩散还能导致养殖业、水产业和种植业中病原微生物耐药性的增强,从而迫使抗生素的使用量不断增大。而这不但增加了生产成本,而且会进一步加剧 ARGs 的扩散。

细菌耐药性的提高主要有 3 种方式,一是来自于抗生素滥用所产生的抗生素选择压力引起细菌自身的抗生素抗性突变;二是亲代与子代之间基因垂直转移;三是细菌通过水平基因转移(horizontal gene transfer, HGT)的方式获得外源性 ARGs,而这正是目前细菌获得耐药性的主要方式^[5]。通常,细菌间发生 HGT 主要通过转化、转导和接合(图 1)等 3 种方式进行^[6]。转化是指处于感受态的细菌从环境中直接摄取游离状态的 DNA,使其在细胞内进行整合表达。转导是基因借助病毒进行转移,即噬菌体攻击细菌细胞后,其携带的 DNA 等遗传物质进入细菌内部的过程。接合是借助质粒,通过细菌细胞间的接触发生 DNA 转移。

1.2 水环境中 ARGs 污染现状

2004 年 Rysz 和 Alvarez^[7]首次提出 ARGs 已成为一个环境污染问题,而 2006 年 Pruden 等^[8]明确提出将 ARGs 作为一种新型环境污染物质。自此 ARGs 所导致的环境污染问题逐渐成为环境领域的研究热点。

作为一种环境污染物质,ARGs 能在环境细菌之间水平传播^[9],并广泛出现于沉积物、湖泊、河流、土壤和污水处理厂废水等多种环境基质中。目前,已

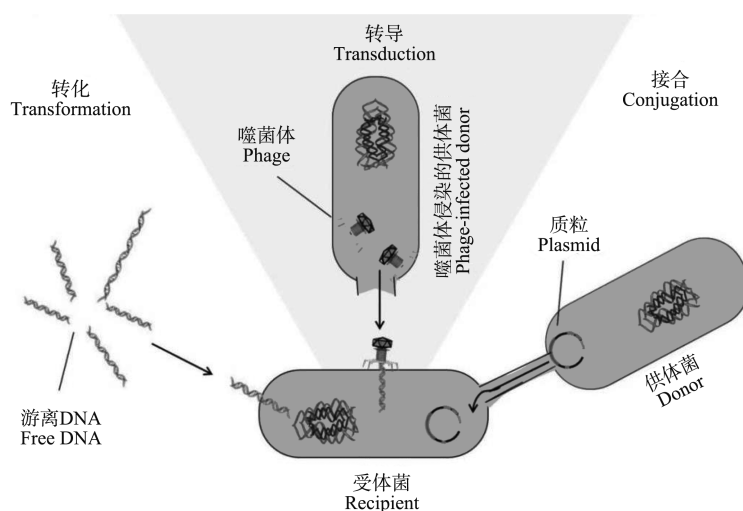


图 1 抗生素抗性基因(ARGs) 水平转移方式分子机制示意图

Fig. 1 Diagram of the molecular mechanism of horizontal transfer of antibiotic resistance genes (ARGs)

在不同的水环境中发现了多种抗生素抗性细菌,特别是在医疗实践中常见的大肠杆菌(*Escherichia coli*)、克雷白氏杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)和假单胞菌(*Pseudomonas*)等致病菌^[10]。研究发现,在1940—2008年期间,荷兰采集的沉积物样品中包括大环内酯、青霉素和四环素在内的 ARGs 都呈逐年上升趋势^[11]。而在我国长江三角洲地区的 ARGs 调查中,检测到了8种四环素 ARGs(*tetA*、*tetB*、*tetC*、*tetG*、*tetO*、*tetM*、*tetW* 和 *tetX*)和2种磺胺类 ARGs(*suII* 和 *suII*)^[12]。在北江水域也检测到四环素、红霉素和磺胺二甲嘧啶耐药细菌和基因,且含量显著高于美国科罗拉多州北部河流的研究结果^[13]。在城市居民区、医院和城市污水中也检测到抗环丙沙星、磺胺甲恶唑、甲氧苄啶、喹诺酮、万古霉素和四环素的 ARGs 和细菌^[14-17]。

1.3 影响 ARGs 传播的因素

ARGs 的 HGT 是在开放的自然环境中进行的,在此过程中,很多环境理化因素都能影响 ARGs 的 HGT。例如,环境 pH 值和温度会影响 ARGs 的传播。Huang 等^[18]发现,酸性条件有利于四环素抗性基因的 HGT,而碱性条件则会抑制转移过程的进行。这可能是由于酸性条件能增加携带 ARGs 的质粒数量,增强抗性菌株繁殖,从而促进 ARGs 的水平传播。Nagachinta 和 Chen^[19]研究了不同温度条件下 ARGs 的接合转移过程,结果发现,接合转移发生在 17~37℃ 之间,而低于该温度则检测不到接合转移子。这可能是由于 F 菌毛的表达受到环境温度调控,在 25℃ 以下 F 菌毛基因不表达^[20]。抗生素产生的选择压力是 ARGs 产生 HGT 的首要因素,即使低剂量的抗生素也能加快 ARGs 的 HGT 和扩散^[21-22]。而氯气、双氧水及紫外线等消毒措施也能对 ARGs 转移产生影响。Ye 等^[23]发现,亚抑制浓度的游离氯、氯胺及双氧水可以促进含多种 ARGs 的质粒在属内和跨属细菌间的 HGT。Lu 等^[24]证实环境相关浓度的三氯生能促进含多种 ARGs 的质粒在属内和跨属产生 HGT。但是 Chang 等^[25]发现 UV₂₅₄ 处理却能有效降解细菌胞外的 ARGs。

另有许多研究证实,环境中的离子液体、重金属和有机化合物等环境污染物也能对 ARGs 的 HGT 具有不同程度的促进作用。Wang 等^[26]发现离子液体能显著促进质粒介导的 ARGs 的接合转移。Zhang 等^[27]研究了低浓度重金属对 ARGs 在细菌间的 HGT 的影响,证实亚抑制浓度的重金属可以提高

ARGs 的转移效率。而 Jiao 等^[28]研究纺织印染废水中的6种代表性有机化合物对抗性质粒接合转移的影响,发现6种有机化合物均可提高 ARGs 接合转移效率。而纳米材料的广泛使用已导致其释放到环境中,成为一种新型环境污染物,并在环境中与 ARGs 不可避免地相遇,从而对 ARGs 的传播产生重要影响。

2 纳米材料对 ARGs 扩散的影响 (Effects of nano-materials on ARGs diffusion)

2.1 纳米材料应用及微生物环境效应

纳米材料因具有小尺寸效应、界面与表面效应、独特的化学性能,使其在电子、化工、医疗和环境保护等众多领域得到广泛的应用^[29]。但是纳米材料的大量生产和使用,使其不可避免地被释放到环境中。纳米材料易扩散、难回收,进入环境后会对生态环境产生不利影响。

纳米材料常具有多种不同的途径对微生物产生毒性效应。例如通过吸附或者静电作用结合于微生物细胞膜表面,进而对细胞产生损伤^[30]。纳米材料还能诱导细胞产生活性氧从而导致脂质过氧化、蛋白质变性和 DNA 损伤,最终导致细胞死亡^[31]。另外光响应纳米材料还可以通过光激发生活性氧,并进而诱发细胞氧化应激作用并产生毒性胁迫效应^[32]。纳米材料对微生物细胞膜稳定性及氧化应激机制的冲击,能够影响 ARGs 的跨膜进入过程以及细菌相关基因的表达,进而影响 ARGs 的转移效率。

纳米材料除了会对微生物造成毒性损伤,还能产生其他的非毒性效应。有研究发现,低光强紫外线光催化处理下,纳米 TiO₂ 产生的低水平光生活性氧(ROS)虽不能导致细胞毒性,却能阻碍生物膜的正常发育^[33]。而生物膜的形成能够缩短环境微生物细胞之间的空间距离,从而对 ARGs 的水平传播具有潜在影响。

2.2 纳米材料对 ARGs 环境扩散的影响

近些年来,随着纳米材料环境影响研究的不断深入,纳米材料的非毒性环境效应也逐渐进入人们的视野。其中,纳米材料对于 ARGs 在环境中水平扩散的影响尤为受到重视(表1)。

大部分纳米材料在纯菌体系中对 ARGs 扩散能起到促进作用。如 Qiu 等^[34]研究了纳米 Al₂O₃ 浓度、接合菌液密度、接合时间以及接合温度等因素对 ARGs 接合转移的影响,发现在最适宜的条件下纳米 Al₂O₃ 能将 RP4 质粒跨属的转移效率提高 200 倍

表 1 纳米材料对 ARGs 转移的影响
Table 1 Effects of nanomaterials on ARGs transfer

纳米材料 Nanomaterials	抗性基因 ARGs	研究对象 Objects	影响结果 Results	参考文献 References
Al ₂ O ₃ (0 ~ 50 mmol·L ⁻¹)	RP4(Km ^R , Amp ^R , Tc ^R) RK2(Ap ^R) pCF10(Tc ^R) pCB182(Am ^R)	供体菌(Donors): <i>E. coli</i> HBI101 (RP4) <i>E. coli</i> K12 (RP4)	显著提高 RP4 质粒属间和属内的接合转移效率 Improve RP4 plasmid conjugation transfer efficiency across and within genera significantly	[34]
		<i>E. faecalis</i> ATCC 33219 (RP4)		
		<i>E. coli</i> HBI101 (RK2)		
		<i>E. faecalis</i> OG1RF (pCF10) 受体菌(Recipients): <i>Salmonella</i> MSI <i>E. coli</i> K12Nal <i>E. faecalis</i> ATCC 33219Rif <i>E. faecalis</i> ATCC 33219Str		
Al ₂ O ₃ (0 ~ 50 mmol·L ⁻¹)	pBR322(Km ^R , Amp ^R , Tc ^R)	供体菌(Donors): <i>E. coli</i> K12 <i>E. coli</i> HBI101	显著提高 pBR322 质粒跨属接合转移效率 Improve pBR322 plasmid conjugation transfer efficiency across genera significantly	[35]
TiO ₂ (0 ~ 5 mmol·L ⁻¹)	RP4(Km ^R , Amp ^R , Tc ^R)	受体菌(Recipient): <i>E. coli</i> K12	显著提高 RP4 质粒种内接合转移效率 Improve RP4 plasmid conjugation transfer efficiency within species significantly	[36]
GO (0 ~ 100 mg·L ⁻¹)	RP4(Km ^R , Amp ^R , Tc ^R)	供体菌(Donor): <i>E. coli</i> K12 (RP4) 受体菌(Recipient): <i>E. coli</i> K12	高浓度 GO 损伤质粒; 低浓度时不损伤质粒, 所有浓度均促进 ARGs 转移 High concentration of GO damage the plasmid; no damage to the plasmid at low concentration, and all concentrations can promote ARGs transfer	[37]
ZnO (1 ~ 10 mg·L ⁻¹)	RP4(Km ^R , Amp ^R , Tc ^R) pGEX4T-1	供体菌(Donor): <i>E. coli</i> DH5α 受体菌(Recipient): <i>E. coli</i> HBI101	显著提高 <i>E. coli</i> 接合转移效率及质粒转化效率 Improve <i>E. coli</i> conjugation transfer efficiency and plasmid transformation efficiency significantly	[38]
TiO ₂ membrane	<i>floR</i> , <i>suII</i> , <i>suII</i>	城市污水 Urban sewage	TiO ₂ 紫外激发促进 ARGs 的去除, 降低 ARGs 的水平转移 UV excitation of TiO ₂ promotes the removal of ARGs and reduces the horizontal transfer of ARGs	[39]
TiO ₂ -rGO (100 mg·L ⁻¹)	<i>suII</i> , <i>ampC</i> , <i>ermB</i> , <i>mecA</i> , <i>ecfX</i>	城市污水 Urban sewage	太阳光激发 TiO ₂ -rGO 可成功去除部分 ARGs Solar excitation of TiO ₂ -rGO can successfully remove part of ARGs	[40]
GO (0 ~ 1 mg·L ⁻¹)	<i>IntI</i> , <i>suII</i> , <i>suII</i>	城市湖水 Urban lake	减低 ARGs 丰度和带 ARGs 的整合子转移效率 Reduce ARGs abundance and integron with ARGs transfer efficiency	[41]
GO (0 ~ 300 μg·mL ⁻¹)	<i>tetA</i> , <i>suII</i> , <i>ermB</i> , <i>ampC</i>	城市污水 Urban sewage	高效地去除环状和双链 ARGs Remove ring and double-chain ARGs efficiently	[42]
CuO, ZnO (5, 20 mg·g ⁻¹ TSS)	<i>tetC</i> , <i>tetQ</i> , <i>suII</i> , <i>suII</i>	活性污泥 Activated sludge	显著提高 ARGs 在不同细菌间的转移效率 Improve the transfer efficiency of ARGs among different bacteria significantly	[44]
nZVI (2 ~ 5 000 mg·L ⁻¹)	Tc ^R	供体菌(Donor): <i>E. coli</i> K12 受体菌(Recipient): <i>E. coli</i> NK5449	显著提高 Tc ^R 接合转移效率 Improve Tc ^R conjugation transfer efficiency significantly	[43]

注: TSS 表示总悬浮固体, GO 表示氧化石墨烯, nZVI 表示纳米零价铁。
Note: TSS stands for total suspended solid; GO stands for graphene oxide; nZVI stands for nanoscale zero-valent iron.

以上,并将属内的转移效率提高至 250 倍以上。Ding 等^[35]也发现纳米 Al_2O_3 可以显著促进革兰氏阴性菌 *E. coli* 携带的耐药性质粒跨属转移至革兰氏阳性菌 *Staphylococcus aureus*。Qiu 等^[36]还发现纳米 TiO_2 也能显著提高 RP4 质粒在大肠杆菌间的接合转移,在轻微抑制细菌生长的情况下,纳米 TiO_2 可以将接合转移效率提高 56 倍。Guo 和 Zhang^[37]的研究表明,氧化石墨烯(GO)对抗生素抗性细菌活性影响较小;高浓度 GO ($>10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)可损伤耐药性质粒,降低细菌对抗生素的耐药性,而低浓度 GO ($<1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)几乎不损伤质粒,且所有实验浓度的 GO 都能显著提高 ARGs 水平的转移效率。这些结果显示,对于不溶性的纳米材料,因其机械损伤对细菌所造成的胁迫较小。在此情况下,纳米材料优越的吸附性能促进 ARGs 和菌体的结合,从而能显著促进 ARGs 的转移效率。而对于能够释放有毒重金属离子的具有较高微生物毒性的纳米材料,其对 ARGs 转移的促进作用只能在低胁迫条件下体现出来。Wang 等^[38]发现,细菌暴露于亚致死浓度($1 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)的 ZnO 纳米颗粒可显著提高抗生素抗性质粒 RP4 的接合频率,其中大肠杆菌间的接合转移效率可提高 24.3 倍,混合菌群的水平转移效率可提高 8.3 倍。此外,纳米 ZnO 还将大肠杆菌摄取裸质粒 pGEX4T-1 的转化效率提高 3 倍。在此过程中,除了纳米 ZnO 的吸附作用外,其毒理效应对细胞膜稳定性的降低,也可能是促进质粒转化的重要原因。

实际水体和废水处理中环境条件复杂且微生物也多为混合菌群。纳米材料对 ARGs 在实际环境传播的影响较为复杂。Ren 等^[39]研究了生物污水处理厂中抗生素抗性细菌和 ARGs 的去除,他们利用纳米 TiO_2 修饰的聚偏氟乙烯超滤膜处理污水处理厂的二级出水,发现该膜上的纳米 TiO_2 在紫外光激发下可以有效地去除 98% 的 ARGs,从而有效控制 ARGs 的 HGT。Karaolia 等^[40]利用 TiO_2 修饰的还原性 GO (TiO_2 -rGO)材料对城市污水中的抗性细菌及基因进行去除,结果发现,在太阳光照条件下实际污水中 *ampC*、*mecA* 和 *ecfX* 基因可被成功去除,但 *suII* 和 *ermB* 基因在处理后可以检测到。这些研究应该都是基于纳米材料光激发所产生的活性氧可氧化降解 DNA,进而实现了对实际环境中 ARGs 扩散的控制。另外,非光催化纳米材料也能通过其吸附能力抑制 ARGs 的传播。Zou 等^[41]研究 GO 和抗生素共存的条件对湖水中细菌摄取抗生素和

ARGs 转移的影响,发现 GO 可以和胞外抗生素形成复合物从而抑制细菌摄取抗生素,并将 ARGs 丰度减少 2~3 个数量级,同时 GO 在最适条件下可将携带 ARGs 的整合子转移效率减低 55 倍。Yu 等^[42]研究 GO 纳米片去除实际水样中的 ARGs,结果发现,GO 可以高效地去除环状和双链 DNA 所携带的 *tetA*、*suII*、*ermB* 以及 *ampC* 等抗性基因。但是陆贤等^[43]研究了纳米零价铁(*nZVI*)对污水中耐四环素菌耐药特性的影响,发现 *nZVI* 能显著促进四环素耐药基因的转移,并且转移频率在 *nZVI* 浓度为 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时达到最大。而 Huang 等^[44]研究了 CuO 和 ZnO 纳米颗粒对污泥厌氧消化过程中 ARGs 增殖的影响,发现 CuO 和 ZnO 可促进 *tetC*、*tetQ*、*suII* 和 *suIII* 的环境传播。这些结果显示纳米材料对 ARGs 扩散的作用可能涉及多种因素和机制,其最终的影响可能取决于多因素协同作用的综合效果。

3 纳米材料对 ARGs 扩散的影响机制 (Mechanisms of nanomaterials on ARGs diffusion)

目前,关于纳米材料对 ARGs 扩散影响机制的研究主要集中于纳米材料本身物理性质对细菌物理状态的影响以及纳米材料产生的 ROS 对细菌生理代谢的调控这 2 个方面(图 2)。

3.1 物理作用

纳米材料因具有超大的比表面积而易于附着于细胞表面^[30],甚至能最终被细菌内化^[45]。这一特性使得纳米材料能促进细菌聚集,使得细菌菌体之间保持稳定的近距离接触,从而有效促进 ARGs 在菌体之间的 HGT。已有报道证实,纳米 Al_2O_3 能吸附在游离菌体表面,缩短供体菌与受体菌间的空间距离以形成“接合桥”,从而促进耐药质粒 RP4 的接合转移,而大颗粒 Al_2O_3 却无类似效果^[34]。但也有研究揭示,纳米材料的吸附作用能够抑制 ARGs 的 HGT。Zou 等^[41]发现 GO 上不同的表面含氧基团可以有效地吸附 DNA 分子形成 DNA-GO 的复合物,同时 GO 还能插入到 DNA 的双链中,影响质粒上 ARGs 的生物特性并强烈抑制 ARGs 的复制,从而降低 ARGs 的丰度并控制 ARGs 的污染水平。进一步的研究显示,GO 纳米片对于环状质粒 ARGs 的吸附去除效率要高于对线性基因组 ARGs^[42],而遗传分子的结构差异可能是导致去除差异的原因。

纳米材料除了对细菌有吸附作用,其较小的尺寸和形状也会对细菌产生物理损伤。Ding 等^[35]研究发现,涡旋能使细菌细胞与纳米 Al_2O_3 之间碰撞

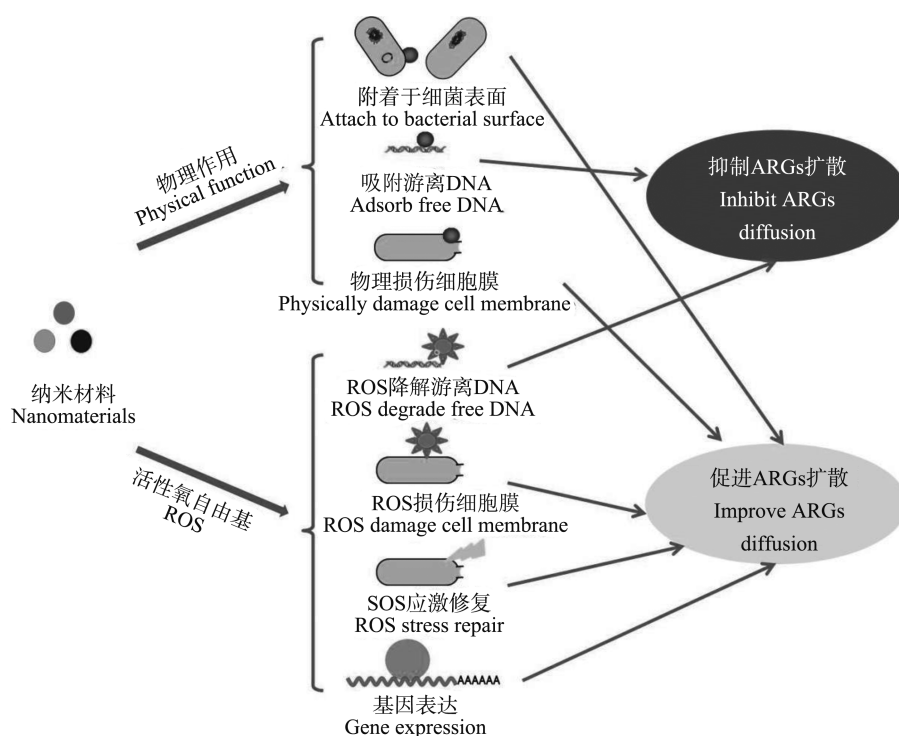


图2 纳米材料对 ARGs 扩散的影响机制

注:ROS 表示活性氧。

Fig. 2 Mechanisms of nanomaterials on ARGs diffusion

Note: ROS stands for reactive oxygen species.

和相互作用的机率增加,并使细菌表面产生了更多的纳米孔。这些纳米孔可能是耐药质粒或其他DNA进入细胞质的通道,进而促进ARGs的传播。

3.2 活性氧自由基

自然界中,纳米材料自身或者在光激发条件下,会产生包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)和羟基自由基($\cdot OH$)在内的多种活性氧(ROS)。另外纳米材料还能诱导细菌胞内ROS的产生^[46]。这些ROS能够损坏细胞膜,增加细菌细胞膜的通透性,从而促进ARGs的HGT。Guo和Zhang^[37]发现,GO能诱导细菌产生高浓度 $\cdot OH$,影响细菌氧化-抗氧化系统相关酶的活性,损伤细菌的细胞膜并导致细胞膜通透性增加,从而形成易于供体细胞与受体细胞接合转移的通道,并最终促进ARGs的接合转移。同时,ROS还能诱使细菌细胞产生氧化应激反应,促进细菌自身产生应激修复,从而使得ARGs能够成功地通过细胞膜孔道进行转移^[35]。

另外纳米材料诱导的ROS还能调控细菌接合转移相关基因的表达。研究发现,纳米 TiO_2 能通过ROS抑制RP4质粒接合转移的负调控基因 $korA$ 和 $korB$ 的表达,从而促进DNA的转移和复制^[36];纳米

Al_2O_3 则能在显著抑制3个负调控RP4接合转移基因表达的同时,激活正调控RP4接合转移的 $trfAp$ 基因表达,进而促使RP4质粒的转移与复制^[34]。

4 总结与展望(Summary and prospect)

本文全面阐述了纳米材料暴露对ARGs环境扩散的影响,以及纳米材料本身的物理性质和其诱发产生的ROS在ARGs水平转移中的作用机制,从而拓展对ARGs的环境扩散过程的理解,并对纳米材料非毒性环境效应的评估提供理论支持。但目前纳米材料对ARGs环境污染影响的研究中仍存在着一些不足并值得进一步深入探讨的问题:

(1) 环境中ARGs发生HGT的方式有3种:接合、转化和转导。目前的研究只探究纳米材料对接合和转化这2种方式的影响,而对转导扩散途径的影响还未见报道。因此下一步的工作应延伸至纳米材料对噬菌体介导的ARGs转导的研究。

(2) 纳米材料对ARGs扩散的影响,除了和材料自身的理化性质有关外,还和其对微生物的生物效应有重要关联。目前的研究多集中于纳米材料对ARGs扩散行为的研究,而忽视了转化过程中生物

调控机制的解析。因此,下一步的工作应进一步探讨微生物对纳米材料响应机制及其对 ARGs 扩散的影响。

(3) 实际环境条件很复杂,纳米材料暴露于环境中,可能与其他环境物质共同对 ARGs 传播起作用。而目前的研究还仅限于纳米材料自身对 ARGs 扩散的影响。因此,需要从纳米材料的单因素影响拓展至复杂环境因素共同作用下的综合影响。

通讯作者简介:刘朝莹(1978—),女,博士,讲师,研究方向为环境微生物技术。

参考文献 (References):

- [1] Kumarasamy K K, Toleman M A, Walsh T R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study [J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10(9): 578-579
- [2] Tagliabue A, Rappuoli R. Changing priorities in vaccinology: Antibiotic resistance moving to the top [J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 1068
- [3] O'Neil J. Review on antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Creative Commons Attribution 4.0 International Public License 18. [R]. London: The Office of the United Kingdom Prime Minister, 2014
- [4] Aminov R I, Mackie R I. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes [J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2010, 271(2): 147-161
- [5] Tação M, Moura A, Correia A, et al. Co-resistance to different classes of antibiotics among ESBL-producers from aquatic systems [J]. *Water Research*, 2014, 48(3): 100-107
- [6] Furuya E Y, Lowy F D. Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2006, 4(1): 36-45
- [7] Rysz M, Alvarez P J. Amplification and attenuation of tetracycline resistance in soil bacteria: Aquifer column experiments [J]. *Water Research*, 2004, 38(17): 3705-3712
- [8] Pruden A, Pei R, Storteboom H, et al. Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: Studies in northern Colorado [J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(23): 7445-7450
- [9] Hsu C, Hsu B, Ji W, et al. Antibiotic resistance pattern and gene expression of non-typhoid *Salmonella* in river-sheds [J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2015, 22(10): 7843-7850
- [10] Bouki C, Venieri D, Diamadopoulos E. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: A review [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2013, 91(4): 1-9
- [11] Knapp C W, Zhang W, Sturm B S M, et al. Differential fate of erythromycin and beta-lactam resistance genes from swine lagoon waste under different aquatic conditions [J]. *Environmental Pollution*, 2010, 158(5): 1506-1512
- [12] Guo X, Li J, Yang F, et al. Prevalence of sulfonamide and tetracycline resistance genes in drinking water treatment plants in the Yangtze River Delta, China [J]. *Science of the Total Environment*, 2014, 493: 626-631
- [13] 邹世春, 朱春敬, 贺竹梅, 等. 北江河水中抗生素抗性基因污染初步研究[J]. *生态毒理学报*, 2009, 4(5): 655-660
Zou S C, Zhu C J, He Z M, et al. Preliminary studies on the pollution levels of antibiotic resistance genes in the water of Beijiang River, South China [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2009, 4(5): 655-660 (in Chinese)
- [14] Paula P A, Ruben M F, Maria C P, et al. Antibiotic resistance in wastewater: Occurrence and fate of *Enterobacteriaceae* producers of class A and class C β -lactamases [J]. *Environmental Letters*, 2015, 50(1): 26-39
- [15] Berglund B, Fick J, Lindgren P E. Urban wastewater effluent increases antibiotic resistance gene concentrations in a receiving northern European river [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2015, 34(1): 192-196
- [16] Marti E, Huerta B, Rodríguez-Mozaz S, et al. Characterization of ciprofloxacin-resistant isolates from a wastewater treatment plant and its receiving river [J]. *Water Research*, 2014, 61(18): 67-76
- [17] Xu J, Xu Y, Wang H, et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river [J]. *Chemosphere*, 2015, 119: 1379-1385
- [18] Huang H, Chen Y, Xiong Z, et al. Distribution of tetracycline resistance genes in anaerobic treatment of waste sludge: The role of pH in regulating tetracycline resistant bacteria and horizontal gene transfer [J]. *Bioresource Technology*, 2016, 218: 1284-1289
- [19] Nagachinta S, Chen J. Transfer of class 1 integron-mediated antibiotic resistance genes from shiga toxin-producing *Escherichia coli* to a susceptible *E. coli* K-12 strain in storm water and bovine feces [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008, 74(16): 5063-5067

- [20] Novotny C P, Lavin K. Some effects of temperature on the growth of *F pili* [J]. *Journal of Bacteriology*, 1971, 107(3): 671-682
- [21] Kümmerer K. Resistance in the environment [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, 54(2): 311-320
- [22] Jutkina J, Marathe N P, Flach C F, et al. Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations [J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 616(11-12): 172-178
- [23] Ye Z, Gu A Z, Miao H, et al. Sub-inhibitory concentrations of disinfectants promote the horizontal transfer of multidrug resistance genes within and across genera [J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(1): 570-580
- [24] Lu J, Wang Y, Li J, et al. Triclosan at environmentally relevant concentrations promotes horizontal transfer of multidrug resistance genes within and across bacterial genera [J]. *Environment International*, 2018, 121: 1217-1226
- [25] Chang P H, Juhrend B, Olson T M, et al. Degradation of extracellular antibiotic resistance genes with UV₂₅₄ treatment [J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(11): 6185-6192
- [26] Wang Q, Mao D, Luo Y. Ionic liquid facilitates the conjugative transfer of antibiotic resistance genes mediated by plasmid RP4 [J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(14): 8731-8740
- [27] Zhang Y, Gu A Z, Cen T, et al. Sub-inhibitory concentrations of heavy metals facilitate the horizontal transfer of plasmid-mediated antibiotic resistance genes in water environment [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 237: 74-82
- [28] Jiao Y N, Chen H, Gao R X, et al. Organic compounds stimulate horizontal transfer of antibiotic resistance genes in mixed wastewater treatment systems [J]. *Chemosphere*, 2017, 184: 53-61
- [29] Hussein A K. Applications of nanotechnology in renewable energies—A comprehensive overview and understanding [J]. *Renewable & Sustainable Energy Reviews*, 2015, 42: 460-476
- [30] Thill A, Zeyons O, Spalla O, et al. Cytotoxicity of CeO₂ nanoparticles for *Escherichia coli*. Physico-chemical insight of the cytotoxicity mechanism [J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(19): 6151-6156
- [31] Fang J, Lyon D Y, Wiesner M R, et al. Effect of a fullerene water suspension on bacterial phospholipids and membrane phase behavior [J]. *Environmental Science & Technology*, 2007, 41(7): 2636-2642
- [32] Barnes R J, Molina R, Xu J, et al. Comparison of TiO₂ and ZnO nanoparticles for photocatalytic degradation of methylene blue and the correlated inactivation of gram-positive and gram-negative bacteria [J]. *Journal of Nanoparticle Research*, 2013, 15(2): 1-11
- [33] Xiao X, Zhu W W, Liu Q Y, et al. Impairment of biofilm formation by TiO₂ photocatalysis through quorum quenching [J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(21): 11895-11902
- [34] Qiu Z, Yu Y, Chen Z, et al. Nanoalumina promotes the horizontal transfer of multiresistance genes mediated by plasmids across genera [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(13): 4944-4949
- [35] Ding C, Pan J, Jin M, et al. Enhanced uptake of antibiotic resistance genes in the presence of nanoalumina [J]. *Nanotoxicology*, 2016, 10(8): 1051-1060
- [36] Qiu Z, Shen Z, Qian D, et al. Effects of nano-TiO₂ on antibiotic resistance transfer mediated by RP4 plasmid [J]. *Nanotoxicology*, 2015, 9(7): 895-904
- [37] Guo M T, Zhang G S. Graphene oxide in the water environment could affect tetracycline-antibiotic resistance [J]. *Chemosphere*, 2017, 183: 197-203
- [38] Wang X, Yang F, Zhao J, et al. Bacterial exposure to ZnO nanoparticles facilitates horizontal transfer of antibiotic resistance genes [J]. *Nanoimpact*, 2018, 10: 61-67
- [39] Ren S, 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
- [40] Karaolia P, Michael-Kordatou I, Hapeshi E, et al. Removal of antibiotics, antibiotic-resistant bacteria and their associated genes by graphene-based TiO₂ composite photocatalysts under solar radiation in urban wastewaters [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2018, 224: 810-824
- [41] Zou W, Li X, Lai Z, et al. Graphene oxide inhibits antibiotic uptake and antibiotic resistance gene propagation [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(48): 33165-33174
- [42] Yu W, Zhan S, Shen Z, et al. Efficient removal mechanism for antibiotic resistance genes from aquatic environments by graphene oxide nanosheet [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2017, 313: 836-846
- [43] 陆贤, 郭美婷, 张伟贤. 纳米零价铁对耐四环素菌耐药特性的影响[J]. *中国环境科学*, 2017, 37(1): 381-385

- Lu X, Guo M T, Zhang W X. Influence of nanoscale zero-valent iron (nZVI) on resistance character of tetracycline resistant bacteria [J]. China Environmental Science, 2017, 37(1): 381-385 (in Chinese)
- [44] Huang H N, Yang Y G, Yang S Y, et al. CuO and ZnO nanoparticles drive the propagation of antibiotic resistance genes during sludge anaerobic digestion: Possible role of stimulated signal transduction [J]. Environmental Science: Nano, 2018, DOI:10.1039/C8EN00370J
- [45] Roberta B, Roselyne F, Nicolas B, et al. Toxicological impact studies based on *Escherichia coli* bacteria in ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium [J]. Nano Letters, 2006, 6(4): 866-870
- [46] Guo D, Zhu L, Huang Z, et al. Anti-leukemia activity of PVP-coated silver nanoparticles via generation of reactive oxygen species and release of silver ions [J]. Biomaterials, 2013, 34(32): 7884-7894 ◆