

江苏高宝邵伯湖表层水体典型精神类药物及其代谢产物的污染水平、分布特征及风险评估*

翁郁馨^{1,2}, 杨慧婷^{2,3}, 陈辉辉^{2**}, 许妍¹, 谷孝鸿², 金苗^{2,3}, 毛志刚², 曾庆飞²

(1: 东南大学土木工程学院, 南京 210096)

(2: 中国科学院南京地理与湖泊研究所湖泊与环境国家重点实验室, 南京 210008)

(3: 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 为探究典型精神类药物及其代谢产物在高宝邵伯湖——宝应湖、高邮湖和邵伯湖表层水体的污染水平、分布特征及生态风险, 利用超高效液相色谱—串联质谱法, 对研究区域 18 个采样点位表层水体中 3 类(抗抑郁药物、抗癫痫药物和抗精神病药物) 21 种精神类药物及其代谢产物的浓度水平进行检测分析。结果表明, 除奥卡西平外, 其余 20 种典型精神类药物及代谢产物均有不同程度地检出, 检出率范围为 22.2%~100%, 总检出浓度范围为 1.4~224.5 ng/L。其中抗精神病药物利培酮检出浓度最高, 浓度范围为 0.1~64.1 ng/L。不同采样点精神类药物及其代谢产物的浓度存在空间差异, 呈现邵伯湖和高邮湖南部浓度较高, 高邮湖北部和宝应湖浓度较低的趋势。由聚类分析可知, 点位 S1、S7 单独形成聚类, 浓度分别为 175.7 和 102.9 ng/L。对精神类药物及其代谢产物的来源分析发现, 污水处理厂、生活污水和农业废水排放可能是高宝邵伯湖地表水中精神类药物及其代谢产物的主要来源。采用风险商值法(risk quotient, RQ)进行生态风险评估, 结果表明高宝邵伯湖表层水体中卡马西平和环氧卡马西平对水生生物具有高风险(RQ>1)。精神类药物及其代谢产物在环境中持续性赋存的风险需引起重视。

关键词: 精神类药物; 代谢产物; 生态风险; 高宝邵伯湖

Pollution level, distribution characteristics and risk assessment of psychotropic substances and their metabolites in surface water of Lakes Gaoyou, Baoying and Shaobo, Jiangsu Province*

Weng Yuxin^{1,2}, Yang Huiting^{2,3}, Chen Huihui^{2**}, Xu Yan¹, Gu Xiaohong², Jin Miao^{2,3}, Mao Zhigang² & Zeng Qingfei²

(1: School of Civil Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, P.R.China)

(2: State Key Laboratory of Lake Science and Environment, Nanjing Institute of Geography and Limnology, Chinese Academy of Sciences, Nanjing 210008, P.R.China)

(3: University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, P.R.China)

Abstract: To investigate the pollution level, distribution characteristic and ecological risk of psychotropic substances and their metabolites in Lakes Gaoyou, Baoying and Shaobo, Jiangsu Province, 18 water samples were collected. The concentrations of 21 psychotropic drugs and their metabolites in three classes: antidepressants, antiepileptics and antipsychotics were analyzed by ultra-high-performance liquid chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry. The results indicated, in addition to oxcarbazepine, 20 typical drugs and their metabolites were detected at 18 sampling sites with the detection rates of 22.2%–100%, and the total concentration ranged from 1.4 to 224.5 ng/L. Among the detected substances, the concentration of risperidone (0.1–64.1 ng/L) was the highest. Spatial differences in the concentrations of psychotropic substances and their metabolites existed at different

* 2021-11-10 收稿; 2022-02-28 收修改稿。

国家重点研发计划项目(2020YFD0900500)、国家自然科学基金项目(41907222)和江苏省水利科技项目(2020006)联合资助。

** 通信作者; E-mail: hhchen@niglas.ac.cn.

sampling sites, showing a trend of higher concentrations in Lake Shaobo and the southern part of Lake Gaoyou and lower concentrations in the northern part of Lakes Gaoyou and Baoying. The cluster analysis showed that point S1 and S7 formed separate clusters with concentrations of 175.7 ng/L and 102.9 ng/L, respectively. The source analysis found that wastewater treatment plants, domestic sewage and agriculture discharge may be the principal sources of the psychotropic substances and their metabolites. The risk quotient method showed that the *RQ* values for carbamazepine and oxcarbazepine were greater than 1 and were of high risk to aquatic organisms. The risk of psychotropic substances and their metabolites in the environment still needs attention.

Keywords: Psychotropic substances; metabolites; ecological risk; Lakes Gaoyou, Baoying and Shaobo

药物活性化合物是一类数量巨大、种类繁多、生物活性复杂,且具有潜在生态毒性的新污染物^[1-2]. 药物活性化合物被摄入后可在生物体内代谢形成代谢产物,其中部分活性代谢产物也可作为生产药物发挥稳定疗效,为患者康复提供新的治疗选择^[1-2]. 药物的大量使用,致使诸多药物活性化合物及其代谢产物在自然环境中广泛赋存^[2-3]. 已有研究表明,部分药物活性化合物及其代谢产物可能对非靶标生物产生生殖毒性、神经毒性等毒理学效应^[4],造成潜在的生态系统和人体健康风险^[5].

精神类药物是药物活性化合物的重要类别,能直接作用于中枢神经系统,干扰神经物质分泌,主要分为抗抑郁药、抗癫痫药及抗精神病药物等^[6]. 给药后,精神类药物在生物体内被羟基化或与葡萄糖苷酸、硫酸盐等结合形成代谢产物,最终以母体及代谢产物的形式随尿液和粪便排出体外,进入环境^[7]. 这些代谢产物具有与母体相同或相似的靶向生物活性,难以被水中微生物降解,可能表现出不同的生态毒性效应^[4,8]. 随着经济社会发展,人们对精神健康愈发关注,精神类药物的使用量持续增长,而随之引起的环境问题也逐步受到重视^[9]. 目前关于精神类药物及其代谢产物污染水平的研究多集中在城市污水处理厂及医院污水处理厂废水中^[10-11],地表水作为污染物的“汇”,近年来也有药物赋存的相关报道. 美国 and 西班牙等多国的河流、湖泊中都有精神类药物及其代谢产物检出,浓度范围在 ND(未检出)~2997 ng/L 之间^[12-13]. Liu 等^[14] 在上海黄浦江检出了阿米替林等 15 种精神类药物,检出浓度为 0.1~75 ng/L. 金苗等^[9] 在太湖流域湖泊表层水体中也检出了卡马西平、环氧卡马西平等 11 种精神类药物及其代谢产物的赋存,浓度范围为 0.8~77.60 ng/L. 表明精神类药物及其代谢产物在环境水样中的普遍存在,且介于 ng/L~ $\mu\text{g/L}$ 之间. 相较于精神类药物母体而言,国内对于地表水中精神类药物代谢产物的研究相对较少. 系统展开精神类药物及其代谢产物的污染状况分析,对于准确评价此类物质的生态风险具有重要意义.

高宝邵伯湖包括宝应湖、高邮湖和邵伯湖 3 个独立的湖泊,三湖自北向南沿京杭大运河呈串珠状排列,辖于江苏和安徽两省. 宝应湖位于淮安市金湖县东部,是封闭型河道式浅水湖泊,宝应县的备用饮用水源地^[15]. 高邮湖是全国第六大、江苏省第三大淡水湖,位于淮河下游区,是淮河入江水道,属于大型过水性湖泊^[16]. 邵伯湖处于高邮湖下游,湖泊类型与高邮湖相似,过水性特征比高邮湖更为显著^[16]. 高宝邵伯湖区域工业发达,人口稠密,作为周边城镇重要的农业、渔业、生活用水来源,湖泊的水质与沿湖居民的健康息息相关,目前缺乏关于该区域湖泊水体精神类药物及其代谢产物污染情况的报道. 因此本研究选择宝应湖、高邮湖及邵伯湖为研究对象,分析了抗抑郁药物、抗癫痫药物和抗精神病药物 3 类 21 种精神类药物及其代谢产物在湖泊表层水体的污染水平及分布特征;并采用风险商值法评估精神类药物及其代谢产物在该地区的生态风险,以期高宝邵伯湖精神类药物及其代谢产物的污染管控提供数据支持.

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

主要仪器:超高效液相质谱—三重四极杆串联质谱仪, ACQUITY H-class UPLC, Xevo TQD (美国沃特世公司),配有超高效液相 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (2.1 mm×100 mm, 1.7 μm) 色谱柱; 6 mL/200 mg Oasis HLB 固相萃取小柱(美国沃特世公司);超纯水设备(美国密理博公司);真空固相萃取装置(美国色谱科公司).

主要试剂:甲醇、乙腈(色谱纯,德国默克公司);甲酸(质谱纯,东京化成工业株式会社).

标准样品:抗抑郁药物及代谢产物氟西汀、舍曲林、阿米替林、吗氯贝胺、去甲氟西汀、去甲替林;卡马西平代谢产物环氧卡马西平;抗精神病药物氯丙嗪,购自多伦多研究化学品公司. 抗抑郁药物氟伏沙明、西酞普兰、文拉法辛、度洛西汀、艾司西酞普兰、多塞平;抗癫痫药物及代谢产物卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、

反式 10,11-二氢-10,11-二羟基卡马西平 (DiOH-卡马西平)、10-羟基卡马西平;抗精神病药物及代谢产物利培酮、帕潘立酮,购自百灵威公司,纯度均大于 98%。药物信息及 ESI-MS/MS 方法参数见附表 I。

标准溶液的配制:精确称取定量精神类药物标准品,利用甲醇溶解配制成 1 mg/mL 标准储备液后低温保存,并用甲醇将标准储备液稀释成 100 μg/L 的混合标准溶液,逐级稀释成不同浓度的标准液备用。

1.2 样品采集与前处理

于 2020 年 4 月,分别在宝应湖、高邮湖和邵伯湖出入湖河口、湖湾、湖心等区域均匀布置采样点位 18 个,其中 S1~S3 号位于邵伯湖,S4~S15 号位于高邮湖,S16~S18 号位于宝应湖(图 1)。参考《湖泊调查技术规程》^[17],使用不锈钢采样器在水面 40 cm 以下采集 1 L 水样,样品储存在棕色玻璃瓶中,冷藏保存并尽快送回实验室,在 24 h 内完成样品处理和分析。

参照金苗等^[9]建立的方法,采用 GF/C 滤膜(孔径 1.2 μm)对水样进行抽滤。用 6 mL 甲醇和 6 mL 纯水依次淋洗活化 HLB 萃取柱。以 1 mL/min 的稳定流速上样,富集抽干后用 6 mL 超纯水淋洗,继续抽真空干燥 30 min,最后用 10 mL 体积比 2% 的甲酸甲醇溶液洗脱,收集洗脱液后氮吹至全干,用甲醇复溶至 1 mL 并转移至样品瓶,待仪器分析。

1.3 仪器分析条件

超高效液相色谱条件:利用色谱柱层析分离,色谱柱柱温设定 40℃;样品进样体积为 5 μL;流速:0.4 mL/min。流动相 A 为 0.1% 甲酸水溶液;流动相 B 为乙腈。采用梯度洗脱程序:0 min,5% B;0.5 min,5% B;6 min,70% B;7 min,95% B;7.1 min 5% B。

质谱条件:电喷雾离子源正模式(ESI+),毛细管电压为 2.0 kV,采用多反应监测模式(MRM)对 21 种目标精神类药物进行定性和定量分析。设定离子源温度为 150℃,脱溶剂温度为 450℃,脱溶剂剂为高纯氦气,气体流量为 800 L/h,锥孔气流量为 50 L/h,碰撞气为氩气。

1.4 质量保证与控制

选取浓度梯度为 1、5、10、20、50、100、200 μg/L 的混合标准溶液绘制标准曲线,拟合度良好,所有精神类药物及其代谢产物的相关系数 R^2 均大于 0.99。目标化合物在地表水中的检出限以 3 倍信噪比计算,检出限在 1.2~56.3 ng/L 之间,方法定量限以 10 倍信噪比计算,定量限在 3.5~168.9 ng/L 之间(附表 II)^[9]。以 1 L 空白水样为基质,采用加标回收法,分别在低(加标 5 μg/L)、中(加标 50 μg/L)、高(加标 100 μg/L)3 种不同浓度水平下考察精神类药物及其代谢产物的回收率和相对标准偏差,21 种目标化合物的加标回收率为 65.7%~105.5%,相对标准偏差均小于 5%,基质效均在 ±20% 以内,符合质控要求。

1.5 风险评估

为明确高宝邵伯湖水环境中精神类药物对水生生态系统可能造成的危害,基于风险商(risk quotient, RQ)对环境中精神类药物的生态风险进行定量化评估^[18],风险商定义为环境浓度除以预测无影响浓度,计算公式为:

$$RQ = MEC/PNEC \quad (1)$$

$$PNEC = LC_{50}(EC_{50}, NOEC)/AF \quad (2)$$

式中,MEC(measured environmental concentration)为环境中精神类药物实际测定浓度,ng/L;PNEC(predicted

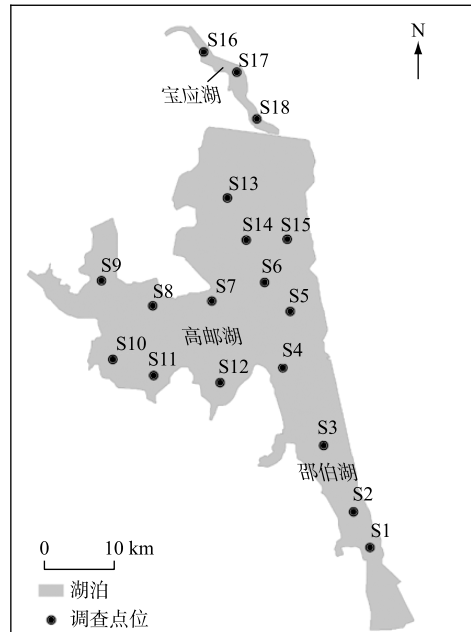


图 1 高宝邵伯湖采样点位示意

Fig.1 Sampling sites in Lakes Gaoyou, Baoying and Shaobo

no effect concentration) 为预测无效应浓度, ng/L, 由于计算毒性的不确定性和部分数据缺乏, 依据欧盟风险评估技术指南^[18], 采取评价因子 *AF* 估算 3 个营养级别(藻类、无脊椎动物、鱼类)的 *PNEC*. *PNEC* 为半致死效应浓度(LC_{50} 或 EC_{50}) 和无观察效应浓度(*NOEC*) 等与评价因子 *AF* 的比值, 若已知至少一种生物的急性数据(LC_{50} 或 EC_{50}), *AF* 值取 1000; 若已知一种生物(无脊椎动物或鱼类)的慢性 *NOEC* 数据, *AF* 取 100; 若已知代表不同营养级的 2 种生物或 3 种生物的慢性 *NOEC* 数据, *AF* 分别取 50 和 $10^{[18]}$. 当 $0.01 < RQ < 0.1$ 时, 表明精神类药物对环境造成的风险属于低水平; 当 $0.1 \leq RQ < 1$ 时, 表明精神类药物对环境造成的风险属于中等水平; 当 $RQ \geq 1$ 时, 表明精神类药物对环境造成的风险属于高水平^[18].

2 结果与讨论

2.1 高宝邵伯湖表层水体中精神类药物及其代谢产物的污染水平

3 个湖泊表层水体中共检出 3 类 20 种精神类药物及其代谢产物, 药物在各点位的具体浓度见附表 III. 奥卡西平在各个点位均未被检出, 可能是因为奥卡西平被使用后, 几乎全部(96%~98%) 被吸收利用并转化为活性代谢产物^[19]. 表 1 显示精神类药物及代谢产物检出总浓度范围为 1.4~224.5 ng/L, 药物检出率在 22.2%~100% 之间. 其中, 利培酮的检出浓度最高, 总浓度达 224.5 ng/L. 卡马西平的代谢产物环氧卡马西平检出浓度最低, 总浓度为 1.4 ng/L. 氟西汀、氯丙嗪、度洛西汀、阿米替林、文拉法辛、艾司西酞普兰、去甲替林、拉莫三嗪、卡马西平、10-羟基卡马西平、利培酮、帕潘立酮等 12 种精神类药物的检出率高达 100%. 环氧卡马西平检出率最低, 仅为 22.2%. 结果表明, 高宝邵伯湖水体环境中存在精神类药物的污染.

表 1 高宝邵伯湖表层水体中 21 种精神类药物及其代谢产物检出情况*

Tab.1 Statistics of 21 psychotropic substances and their metabolites concentration of surface water in Lakes Gaoyou, Baoying and Shaobo

目标物	类别	浓度范围/ (ng/L)	总浓度/ (ng/L)	平均值/ (ng/L)	中位值/ (ng/L)	检出频率/ %
氟西汀	抗抑郁药物	0.2~6.3	25.9	1.44	0.65	100
去甲氟西汀	氟西汀代谢产物	ND~3.4	14.8	0.82	0.4	61.1
舍曲林	抗抑郁药物	ND~12.5	44.6	2.48	0.8	94.4
氟伏沙明	抗抑郁药物	ND~9.7	25.0	1.39	0.4	94.4
西酞普兰	抗抑郁药物	ND~5.7	23.8	1.32	0.65	66.7
艾司西酞普兰	抗抑郁药物	0.1~5.2	25.4	1.41	0.85	100
文拉法辛	抗抑郁药物	0.2~2.9	12.8	0.71	0.45	100
度洛西汀	抗抑郁药物	0.6~6.9	35.7	1.98	1.1	100
阿米替林	抗抑郁药物	0.1~9.3	42.0	2.33	0.7	100
去甲替林	抗抑郁药物、阿米替林代谢产物	0.2~6.0	26.2	1.46	0.45	100
多塞平	抗抑郁药物	ND~6.2	25.7	1.43	0.4	89.5
吗氯贝胺	抗抑郁药物	ND~2.0	8.5	0.47	0.15	55.6
卡马西平	抗癫痫药物	0.3~1.9	14.2	0.79	0.9	100
环氧卡马西平	卡马西平代谢产物	ND~1.1	1.4	0.08	—	22.2
10-羟基卡马西平	卡马西平、奥卡西平代谢产物	0.4~5.1	31.0	1.72	1.65	100
DiOH-卡马西平	卡马西平代谢产物	ND~2.0	9.3	0.52	0.25	61.1
拉莫三嗪	抗癫痫药物	0.1~2.0	11.1	0.62	0.5	100
奥卡西平	抗癫痫药物	—	—	—	—	—
氯丙嗪	抗精神病药物	0.1~9.8	26.0	1.44	0.45	100
利培酮	抗精神病药物	0.1~64.1	224.5	12.47	7.85	100
帕潘立酮	抗精神病药物、利培酮代谢产物	0.1~17.1	61.2	3.40	2.25	100

* “ND”表示未检出; “—”表示无对应值.

高宝邵伯湖共检出 12 种抗抑郁药物及其代谢产物, 总浓度范围为 8.5~44.6 ng/L, 其中舍曲林检出浓度

最高,浓度为 ND~12.5 ng/L,检出率为 94.44%。作为一种典型的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,舍曲林被广泛应用于抗抑郁治疗^[20]。据统计,舍曲林位于我国精神类药物销售的前三位,年消费量达 4.87 t^[20]。Yuan 等^[11]对北京 2 家精神病医院污水处理厂的研究结果表明,传统污水处理厂采用的二级处理工艺对舍曲林的去除效果并不明显(去除率<56%),这可能也是较多的舍曲林输入高宝邵伯湖的原因之一。国内外相关研究报道表明,舍曲林是环境介质中主要检出的抗抑郁药物之一,例如 Xie 等^[21]报道了太湖中舍曲林的浓度在 ND~10 ng/L 之间,与本研究检出浓度较为一致。巴西 Manaus 河流也被报道有较高的舍曲林浓度,浓度范围为 ND~164 ng/L^[22]。氟西汀同样属于选择性血清素再摄取抑制剂,是常用的抗抑郁处方药。其代谢产物去甲氟西汀保留与母体相同药物活性的同时也具有水解和光解稳定性^[23]。研究显示,只有大约 20% 的氟西汀以去甲氟西汀的形式排出生物体外^[24],因此去甲氟西汀在高宝邵伯湖水体中的检出率及检出浓度均低于其母体化合物。这与美国污水再生处理厂关联河道中检出结果相似,氟西汀和去甲氟西汀在 Pecan Creek 关联河道中的浓度分别为 7~30 和 0.7~1.5 ng/L^[25]。Wu 等^[26]报道了上海城市供水系统中精神类药物浓度,其中黄浦江水域氟西汀的浓度为 0.1~1.1 ng/L,略低于本研究。阿米替林是最常用的三环类抗抑郁药物,其活性代谢产物去甲替林与阿米替林药理活性相似,也是临床中经常使用的药物之一,两者在各采样点检出率均为 100%^[27]。三环类药物既难以被水解也难被生物降解,可随污水处理厂尾水进入湖泊水体^[27]。与国外流域相比,高宝邵伯湖水体中阿米替林浓度水平较低。在美国(37~290 ng/L)^[13]、加拿大(0.87~128 ng/L)^[28]城市污水中的阿米替林浓度远高于本次研究,Baker 等^[29]对英格兰地表水体调查发现阿米替林和去甲替林的浓度分别为 0.5~72 和 0.8~19 ng/L,均高于本研究,这可能与不同国家精神类药物消耗的差异有关。尽管抗抑郁类药物在高宝邵伯湖的检出浓度远低于英美等其他国家^[29],但其在自然水体中的赋存问题仍需给予关注。

检出的 5 种抗癫痫药物及其代谢产物的总浓度范围为 9.3~31 ng/L,卡马西平是该类药物的典型代表。卡马西平在人体内可形成多种羟基化和环氧化代谢产物^[30],本研究共检测出卡马西平及其 3 种代谢产物,其中 10-羟基卡马西平浓度最高,浓度范围为 0.4~5.1 ng/L。研究表明,卡马西平被服用以后,72% 被人体吸收代谢,28% 随粪便和尿液直接排出体外^[31]。大部分卡马西平在生物体内细胞色素 P₄₅₀ 酶的作用下环氧化为卡马西平环氧化物,接着转化为 DiOH-卡马西平,只有较少部分的代谢途径是发生羟基化反应,生成 10-羟基卡马西平等代谢产物^[31]。卡马西平的广泛生产和使用导致大量卡马西平及其代谢产物持续进入生态环境。由于卡马西平及其代谢产物分子结构复杂且缺乏供电子基团,这些物质通常具有高持久性和抗生物降解性,常规污水处理工艺对其去除率有限^[32]。目前国内报道了大量卡马西平及其代谢产物在地表水中检测到的药物残留^[2,33-34]。Liu 等^[4]针对太湖、白洋淀水体中药品和个人护理用品的研究显示,卡马西平在各采样点检出率达到 100%,浓度范围为 0.63~1.86 ng/L,与本研究检出结果相近。而在东江流域药物活性化合物相关报道中,卡马西平检出率仅有 50%,但中值浓度仍达 1.25 ng/L^[35]。相较于国外其他水体,高宝邵伯湖抗癫痫药物及其代谢产物的赋存处于较低水平。Fang 等^[36]总结 2010—2016 年中国、欧洲及美国药物活性化合物相关调查,发现欧洲卡马西平检出浓度为 2.6~1711.0 ng/L,远高于本研究,这也可以归因为不同国家地区卡马西平使用习惯有差异。关于卡马西平及其代谢产物在环境中残留研究显示^[37],DiOH-卡马西平的残留浓度可能高于其母体,例如德国污水处理厂流出废水中 DiOH-卡马西平和卡马西平的浓度分别为 3.7 和 2.0 μg/L^[38]。本次研究中部分点位 DiOH-卡马西平的浓度与其母体相当甚至更高。然而卡马西平在高宝邵伯湖水体中的总检出浓度仍高于其代谢产物,有文献认为这可能是由于卡马西平在污水处理过程中会发生解偶联现象,部分代谢产物可再生形成母体化合物^[37]。虽然药理研究表明 10-羟基卡马西平不是卡马西平的主要代谢产物^[37],然而高宝邵伯湖水体中 10-羟基卡马西平检出浓度最高,该结果与其他水域报道的卡马西平及其代谢产物污染情况一致^[37,39]。奥卡西平是卡马西平的 10-酮基类似物,临床上可作为卡马西平的替代物,其生物活性与卡马西平极其相似^[37]。虽然本次研究中未检测到奥卡西平,但由于 10-羟基卡马西平也是奥卡西平的主要代谢产物,水体中的 10-羟基卡马西平很可能有一部分来自奥卡西平的代谢。湖泊水体中 10-羟基卡马西平与奥卡西平的相关性还有待进一步调查研究。

检出的 3 种抗精神病药物及其代谢产物总浓度范围为 26~224.5 ng/L,在检出的 3 类精神类药物中含量最高。其中利培酮检出浓度最高,范围为 0.1~64.1 ng/L,检出率为 100%。帕潘立酮在 18 个采样点中也均被检出。由于利培酮平衡了疗效、安全性和成本效益,在抗精神病类药物占重要地位,是全世界儿童和青少年

最常用的精神类药物^[40]. 研究表明,病人使用利培酮一周后,70%的药物经尿液排泄,其中35%~45%为利培酮和活性代谢产物帕潘立酮结合的形式^[41]. 2008年,帕潘立酮被国家食品药品监督管理局批准用于临床精神类疾病的急性或维持治疗,其疗效与利培酮无明显差异^[42]. 虽然目前有关利培酮在地表水中赋存的研究较少,但根据欧盟风险评估技术指南^[18],长期处在低剂量利培酮暴露下可能对水生系统中的生物造成危害. 希腊爱琴海检测到的利培酮及其活性代谢产物帕潘立酮,浓度分别为3.2和11.8 ng/L^[43],远低于本研究. 这可能与海水的稀释作用有关. 由于流域所在地区医院精神科临床医疗上,利培酮作为治疗精神分裂症最典型的药物被大量应用^[44-45],其污染问题值得持续关注.

2.2 高宝邵伯湖表层水体中精神类药物及其代谢产物的空间分布特征

从各采样点精神类药物及其代谢产物的浓度分布(图2)可知,不同采样点的精神类药物及其代谢产物的浓度存在一定的空间差异,呈现邵伯湖和高邮湖南部浓度较高,高邮湖北部和宝应湖较低的趋势. 其中高邮湖和邵伯湖相通,均为淮河流入长江水道的组成部分,同时分析;宝应湖作为封闭型湖泊单独分析^[16]. 高邮湖、邵伯湖水体中精神类药物及其代谢产物的浓度在3.9~175.7 ng/L之间,湖泊周边居民主要以农业、养殖业为生,附近县市工业发达,水质受农业、渔业养殖、工业废水等多个潜在污染源的叠加影响^[15-16]. 为评估高邮湖、邵伯湖精神类药物的空间分布,对处于两湖15个点位的精神类药物及其代谢产物进行聚类分析. 根据聚类分析树状图(图3),15个点位可划分为4类,S1、S7点位单独成一类.

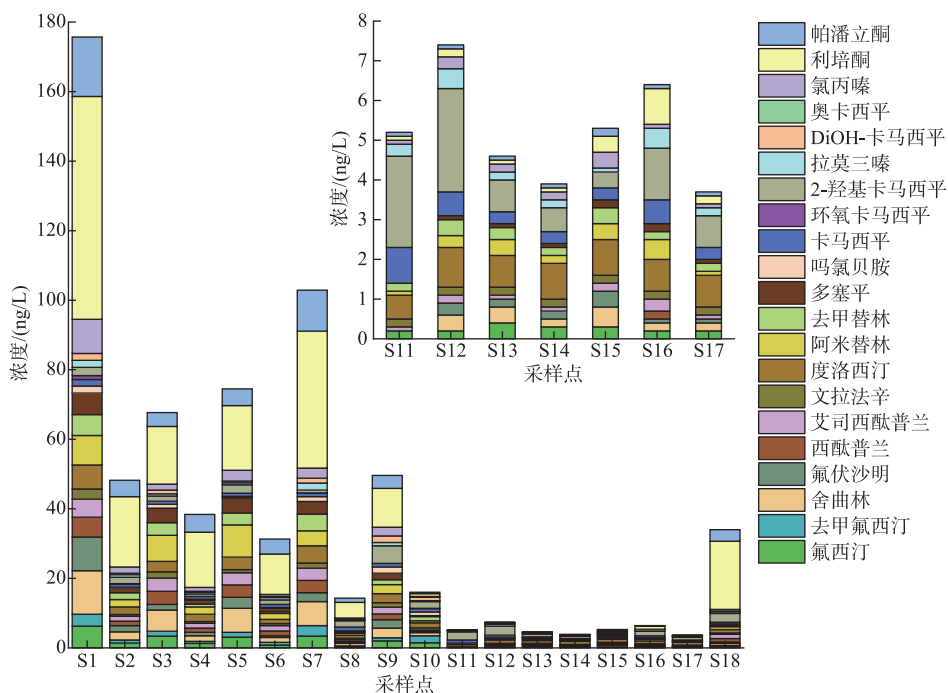


图2 高宝邵伯湖各采样点表层水体中21种精神类药物及其代谢产物浓度分布

Fig.2 The concentration distribution of 21 psychotropic substances and their metabolites in surface water of Lakes Gaoyou, Baoying and Shaobo

高邮湖中监测点位S7未能与其他点位形成聚类,该点位精神类药物及其代谢产物总浓度为102.9 ng/L. S7处于闵桥镇东南方,闵桥镇人口较多,药物使用量大,且该城镇多为合流制排水,大部分生活污水未经处理直接排入水体^[46],成为精神类药物及代谢产物的重要来源. 高邮湖S10~S12点位也处于河口人口密集处,但精神类药物赋存水平相对较低,在5.2~16 ng/L之间. 这可能是因为汇入该流域的白塔河、川桥河、秦栏河3条淮河支流已经实施了系统的治理方案^[46],一系列综合防治措施可能减轻了精神类药物及其代谢产物的污染. S13~S15点位精神类药物及其代谢产物分布水平相似,是高邮湖湖区药物检出浓度最低的区域,

浓度范围为 3.5~5.3 ng/L. 该区域未连结其他河道,相对封闭,基本没有航运排放^[47]. 为响应渔业可持续发展要求,S13~S15 采样点区域主要发展放养式养殖产业,通过放养鲢鱼和鳙鱼修复渔区资源^[47]. 该养殖模式严格禁止投入人工饲料或药物,因此精神类药物的使用量较低,这也为其它湖泊合理发展渔业提供了参考. 邵伯湖过水性特征显著,受上游高邮湖水质影响较大^[16]. 高邮湖沿程汇入大量的工农业及生活污染物,下泄水体携带精神类药物及其代谢产物进入邵伯湖. S1~S3 点位有各类排污口,邵伯湖周边种植面积广,同时接纳扬州城区污水,承受着较大环境污染压力. 主城区人类活动密集,精神类药物的使用频率和使用量相对较大. S1 点位为邵伯湖出湖口,单独形成聚类,表明其精神类药物赋存状况与其他点位存在明显差异. S1 点位周边接纳城镇污水处理厂出水,入湖污染负荷大,精神类药物及其代谢产物的赋存水平远高于其他监测点位,达到 175.7 ng/L. 已有研究表明,传统污水处理厂并不能完全去除精神类药物^[25],污水处理厂及人类生活污水排水可认为是精神类药物及其代谢产物进入邵伯湖的主要途径. 高邮湖、邵伯湖整体流域面积大,水系庞杂,该区域的精神类药物污染问题还待进一步的研究.

S16~S18 采样点位处于宝应湖,精神类药物及其代谢产物的浓度水平在 6.4~34 ng/L 之间. 宝应湖位于京杭大运河西侧,是宝应县备用水源之一,该湖通过隔堤与高邮湖隔断,基本属于封闭性湖泊^[15]. 宝应湖周边区域人口稠密,农村生活污水接管率远低于邻近城镇. 大量农业面源污染物、生活污染物未经处理直接进入宝应湖. 污染物随水流迁移、蓄积导致 S18 点位精神类药物及代谢产物的浓度高于宝应湖其他点位.

2.3 高宝邵伯湖表层水体中精神类药物及其代谢产物的风险评估

目前国内缺乏针对精神类药物的环境质量标准,而药物对水生生物的生态毒性与水质标准的制定直接相关. 本研究通过污染物的预测无效应浓度 *PNEC* 评估药物生态风险水平,其中 10-羟基卡马西平未查到相关毒性数据. 本研究针对其他 20 种精神类药物及代谢产物对不同营养级水生生物的 *NOEC*、*EC₅₀* 或 *LC₅₀* 值,筛选最敏感生物数据,计算风险商值,评估高宝邵伯湖水体精神类药物及其代谢产物对藻类、无脊椎动物和鱼类的生态风险. 其对应毒理数据见表 2.

根据已检测到的药物活性化合物浓度,计算出相应的 *RQ* 值,如图 4 所示. 在高宝邵伯湖表层水体中,舍曲林、去甲氟西汀、氟伏沙明、西酞普兰、艾司西酞普兰、文拉法辛、度洛西汀、阿米替林、去甲替林、多塞平、吗氯贝胺、DiOH-卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、氯丙嗪、利培酮、帕潘立酮共计 17 种精神类药物及其代谢产物的 *RQ* 值在各点位均小于 0.1,生态风险较低. 氟西汀在部分采样点 $0.1 \leq RQ < 1$,存在中风险. 卡马西平在各采样点 *RQ* 均大于 0.1,在点位 S1、S7~S10 的 $RQ \geq 1$,表现为高风险,环氧卡马西平在 S1 点位表现为高风险,在 S2、S7、S10 点位表现为中风险,应予以关注.

大多数精神类药物会在生物体内进行羟基化、裂解等代谢反应形成代谢产物,这些代谢产物可能具有与母体相似或更高的生物活性^[7]. 水环境中部分药物可能经过生物代谢形成,也可能作为生产药物进入水体,虽然本次研究中代谢产物的生态风险均低于母体,但不能排除部分代谢产物对生态环境造成的危害超过母体的可能性^[57]. 尽管卡马西平及其代谢产物在高宝邵伯湖水体中的赋存水平较低,但因其较小的 *PNEC* 值,使得卡马西平及其代谢产物成为重要的生态风险因子. 在有关白洋淀药物活性化合物水体残留及风险研究中,卡马西平也表现出较高的生态风险^[58],与本次研究结果一致. 相关研究表明卡马西平及其代谢产物在环境中保持高生物活性,微生物降解和光催化降解过程缓慢^[37],易于在生物体内富集. 据报道,卡马西平在太湖浮游植物、浮游动物和底栖动物等水生生物食物链中均被检出,其在鱼类和贝类等生物残留最高达 4.25 ng/g(dw)^[34]. 在欧洲,卡马西平由于较高的生态风险,已被优先列入地表水有机污染物的监测

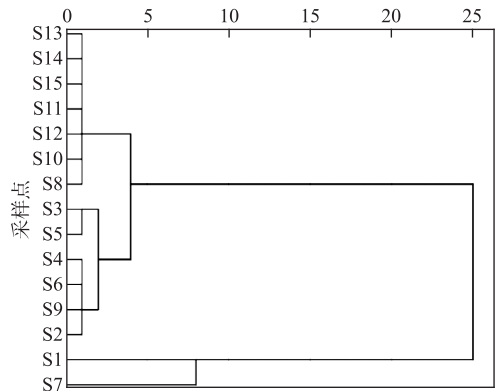


图 3 高邮湖、邵伯湖表层水体水中精神类药物及其代谢产物的空间分布
Fig.3 Spatial distribution of psychotropic substances and their metabolites in surface water of Lake Gaoyou and Lake Shaobo

表 2 不同精神类药物及其代谢产物对应最敏感生物毒理数据*

Tab.2 Most sensitive biotoxicological data for different psychotropic substances and their metabolites

化合物	毒性数据/($\mu\text{g/L}$)			选择数据/ ($\mu\text{g/L}$)	评价 终点	评估 因子	PNEC/ (ng/L)	参考 文献
	藻类	无脊椎 动物	鱼类					
氟西汀	0.6	60	56	0.6	NOEC	10	60	[48]
去甲氟西汀	3166	1847	2660	1847	EC ₅₀	1000	1847	[49]
舍曲林	150	1150	—	150	EC ₅₀	1000	150	[50]
氟伏沙明	980	25770	—	980	EC ₅₀	1000	980	[50]
西酞普兰	3300	30140	—	3300	EC ₅₀	1000	3300	[50]
艾司西酞普兰	—	—	26800	26800	NOEC	100	268000	[48]
文拉法辛	12520	10310	16130	10310	EC ₅₀	1000	10310	[49]
度洛西汀	370	3350	—	370	EC ₅₀	1000	370	[50]
阿米替林	246	1034	989	246	EC ₅₀	1000	246	[12]
去甲替林	45400	25600	49300	25600	NOEC	10	2560000	[48]
多塞平	1490	4050	—	1490	EC ₅₀	1000	1490	[51]
吗氯贝胺	19900	19900	184000	19900	EC ₅₀	1000	19900	[52]
卡马西平	10	0.01	0.6	0.01	NOEC	10	1	[8]
环氧卡马西平	10	0.01	0.6	0.01	NOEC	10	1	[8]
DiOH-卡马西平	707000	7110000	206000	206000	EC ₅₀	1000	206000	[53]
奥卡西平	812	203470	387348	812	EC ₅₀	1000	812	[52]
拉莫三嗪	40000	56000	85000	40000	EC ₅₀	1000	40000	[54]
氯丙嗪	—	380	—	380	LC ₅₀	1000	380	[55]
利培酮	—	—	6000	6000	EC ₅₀	1000	6000	[56]
帕潘立酮	—	—	18000	18000	LC ₅₀	1000	18000	[54]

* “—”表示无对应值.

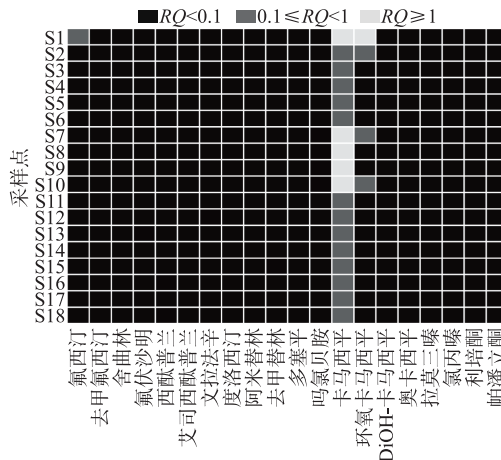


图 4 高室邵伯湖地表水中精神类药物及其代谢产物的风险商

Fig.4 RQ values of psychotropic substances and their metabolites in Lakes Gaoyou, Baoying and Shaobo

名单^[59]. 因此有必要进一步加强对精神类药物及其代谢产物生态风险的关注,并针对生态风险较高的重点药物进行优先管控.

3 结论

1)高邮湖、邵伯湖、宝应湖表层水体中共检出3类20种精神类药物及其代谢产物,浓度范围为1.4~224.5 ng/L,检出率范围为22.2%~100%。检出浓度最高的精神类药物为利培酮(0.1~64.1 ng/L),检出浓度最低的药物为卡马西平的代谢产物环氧卡马西平(ND~1.1 ng/L)。

2)不同采样点位的精神类药物及其代谢产物存在空间差异。总体上看,精神类药物及其代谢产物呈现邵伯湖浓度、高邮湖南部浓度高,高邮湖北部及宝应湖浓度较低的空间分布特征;其中点位S1、S7精神类药物及其代谢产物的赋存水平高于其他点位。高宝邵伯湖水体中精神类药物及其代谢产物的来源主要与污水处理厂、农业及生活污水排放有关。

3)运用风险商值法分析了高宝邵伯湖水体中精神类药物及其代谢产物对生态系统的潜在风险,发现卡马西平及其代谢产物环氧卡马西平存在高风险,对于高宝邵伯湖生态系统的潜在威胁不容忽视,其对水生生物的毒性效应需要长期监控。本次研究表明,在针对地表水中精神类药物的污染特征及风险评估的研究中,需同时关注其代谢产物。

4 附录

附表 I ~ III 见电子版(DOI:10.18307/2022.0615)。

5 参考文献

- [1] Daughton CG, Ternes TA. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives*, 1999, **107**(Suppl 6): 907-938. DOI: 10.1289/ehp.99107s6907.
- [2] Xie ZX, Lu GH, Liu JC *et al.* Occurrence, bioaccumulation, and trophic magnification of pharmaceutically active compounds in Taihu Lake, China. *Chemosphere*, 2015, **138**: 140-147. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.05.086.
- [3] Zhang Q, Zhang SH, Wang Z *et al.* Pollution level, distribution characteristics and risk assessment of 32 PPCPs in surface water of Luomahu Lake. *Environmental Science*, 2017, **38**(1): 162-169. DOI: 10.13227/j.hj.kx.201606184. [张芹, 张圣虎, 汪贞等. 骆马湖表层水体中32种PPCPs类物质的污染水平、分布特征及风险评估. 环境科学, 2017, **38**(1): 162-169.]
- [4] Liu N, Jin X, Yan Z *et al.* Occurrence and multiple-level ecological risk assessment of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in two shallow lakes of China. *Environmental Sciences Europe*, 2020, **32**(1): 69.
- [5] Grabicová K, Grabic R, Fedorova G *et al.* Psychoactive pharmaceuticals in aquatic systems: A comparative assessment of environmental monitoring approaches for water and fish. *Environmental Pollution*, 2020, **261**: 114150. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114150.
- [6] Wen HN, Song M, Wang K *et al.* Research progress on the relationship between psychotropic drugs and bone metabolism. *Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, 2020, **39**(6): 716-720. [文皓楠, 宋敏, 王凯等. 精神类药物与骨代谢关系的研究进展. 天津中医药大学学报, 2020, **39**(6): 716-720.]
- [7] Ibáñez M, Bijlsma L, Pitarch E *et al.* Occurrence of pharmaceutical metabolites and transformation products in the aquatic environment of the Mediterranean area. *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, 2021, **29**: e00118. DOI: 10.1016/j.teac.2021.e00118.
- [8] Liu N, Jin XW, Feng CL *et al.* Ecological risk assessment of fifty pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Chinese surface waters: A proposed multiple-level system. *Environment International*, 2020, **136**: 105454. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105454.
- [9] Jin M, Yang HT, Chen HH *et al.* Simultaneous determination of 15 psychotropic substances in environmental water by ultra-high performance liquid chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry. *Environmental Chemistry*, 2020, **39**(12): 3588-3592. [金苗, 杨慧婷, 陈辉辉等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定环境水体中15种精神类药物. 环境化学, 2020, **39**(12): 3588-3592.]
- [10] Kostich MS, Batt AL, Lazorchak JM. Concentrations of prioritized pharmaceuticals in effluents from 50 large wastewater treatment plants in the US and implications for risk estimation. *Environmental Pollution*, 2014, **184**: 354-359. DOI: 10.

- 1016/j.envpol.2013.09.013.
- [11] Yuan SL, Jiang XM, Xia XH *et al.* Detection, occurrence and fate of 22 psychiatric pharmaceuticals in psychiatric hospital and municipal wastewater treatment plants in Beijing, China. *Chemosphere*, 2013, **90**(10): 2520-2525. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2012.10.089.
- [12] Valcúrcel Y, Alonso SG, Rodríguez-Gil JL *et al.* Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. *Chemosphere*, 2011, **84**(10): 1336-1348. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2011.05.014.
- [13] Nagarnaik P, Batt A, Boulanger B. Source characterization of nervous system active pharmaceutical ingredients in health-care facility wastewaters. *Journal of Environmental Management*, 2011, **92**(3): 872-877. DOI: 10.1016/j.jenvman.2010.10.058.
- [14] Liu M, Yin HW, Wu Q. Occurrence and health risk assessment of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in tap water of Shanghai. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, **183**: 109497. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2019.109497.
- [15] Bao CH, Xin YT, Hua Y *et al.* Ecological environment quality of Baoying Lake and its countermeasures. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 2018, **46**(21): 85-89. [鲍春晖, 辛玉婷, 花月等. 宝应湖生态环境质量状况及对策. *安徽农业科学*, 2018, **46**(21): 85-89.]
- [16] Tang C, Fan X. Current condition on water environment and control measure of Gaoyou and Shaobo lakes. *China Water Resources*, 2009, (11): 48-49. [汤超, 樊旭. 高邮湖、邵伯湖水环境现状及治理对策. *中国水利*, 2009, (11): 48-49.]
- [17] Nanjing Institute of Geography and Limnology, Chinese Academy of Sciences ed. Lake surveys basic water quality assessment. Beijing: Science Press, 2015. [中国科学院南京地理与湖泊研究所. 湖泊调查技术规程. 北京: 科学出版社, 2015.]
- [18] European Commission. European Commission Technical Guidance Document in Support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation (EC) No1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances, Part II. In: Commission E ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2003.
- [19] Franceschi L, Furlanut M. A simple method to monitor plasma concentrations of oxcarbazepine, carbamazepine, their main metabolites and lamotrigine in epileptic patients. *Pharmacological Research*, 2005, **51**(4): 297-302. DOI: 10.1016/j.phrs.2004.09.008.
- [20] Li Y, Zhang LY, Liu XS *et al.* Ranking and prioritizing pharmaceuticals in the aquatic environment of China. *Science of the Total Environment*, 2019, **658**: 333-342. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.12.048.
- [21] Xie ZX, Lu GH, Yan ZH *et al.* Bioaccumulation and trophic transfer of pharmaceuticals in food webs from a large freshwater lake. *Environmental Pollution*, 2017, **222**: 356-366. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.12.026.
- [22] Thomas KV, da Silva FMA, Langford KH *et al.* Screening for selected human pharmaceuticals and cocaine in the urban streams of Manaus, Amazonas, Brazil. *JAWRA Journal of the American Water Resources Association*, 2014, **50**(2): 302-308. DOI: 10.1111/jawr.12164.
- [23] Ma LD, Li J, Li JJ *et al.* Occurrence and source analysis of selected antidepressants and their metabolites in municipal wastewater and receiving surface water. *Environmental Science Processes & Impacts*, 2018, **20**(7): 1020-1029. DOI: 10.1039/e8em00077h.
- [24] Silva LJG, Lino CM, Meisel LM *et al.* Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in the aquatic environment: An ecopharmacovigilance approach. *Science of the Total Environment*, 2012, **437**: 185-195. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.08.021.
- [25] Calisto V, Esteves VI. Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere*, 2009, **77**(10): 1257-1274. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2009.09.021.
- [26] Wu MH, Xiang JJ, Que CJ *et al.* Occurrence and fate of psychiatric pharmaceuticals in the urban water system of Shanghai, China. *Chemosphere*, 2015, **138**: 486-493. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.07.002.
- [27] Choi JW, Zhao YF, Bediako JK *et al.* Estimating environmental fate of tricyclic antidepressants in wastewater treatment plant. *Science of the Total Environment*, 2018, **634**: 52-58. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.03.278.

翁郁馨等:江苏高宝邵伯湖表层水体典型精神类药物及其代谢产物的污染水平、分布特征及风险评估 2003

- [28] Lajeunesse A, Smyth SA, Barclay K *et al.* Distribution of antidepressant residues in wastewater and biosolids following different treatment processes by municipal wastewater treatment plants in Canada. *Water Research*, 2012, **46**(17): 5600-5612. DOI: 10.1016/j.watres.2012.07.042.
- [29] Baker DR, Kasprzyk-Hordern B. Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals and illicit drugs in the aqueous environment and during wastewater treatment: New developments. *Science of the Total Environment*, 2013, **454/455**: 442-456. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.03.043.
- [30] He K, Yonetani T, Asada Y *et al.* Simultaneous determination of carbamazepine-N-glucuronide and carbamazepine phase I metabolites in the wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Microchemical Journal*, 2019, **145**: 1191-1198. DOI: 10.1016/j.microc.2018.12.014.
- [31] Zhang YJ, Geißén SU, Gal C. Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*, 2008, **73**(8): 1151-1161. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2008.07.086.
- [32] Liang LL, Gao SW, Zhu JC *et al.* The enhanced photocatalytic performance toward carbamazepine by nitrogen-doped carbon dots decorated on BiOBr/CeO₂: Mechanism insight and degradation pathways. *Chemical Engineering Journal*, 2020, **391**: 123599. DOI: 10.1016/j.cej.2019.123599.
- [33] Liu JL, Wong MH. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs): A review on environmental contamination in China. *Environment International*, 2013, **59**: 208-224. DOI: 10.1016/j.envint.2013.06.012.
- [34] Liu JC, Lu GH, Xie ZX *et al.* Occurrence, bioaccumulation and risk assessment of lipophilic pharmaceutically active compounds in the downstream rivers of sewage treatment plants. *Science of the Total Environment*, 2015, **511**: 54-62. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.12.033.
- [35] Yang YY, Zhao JL, Liu YS *et al.* Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and artificial sweeteners (ASs) in surface and ground waters and their application as indication of wastewater contamination. *Science of the Total Environment*, 2018, **616/617**: 816-823. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.241.
- [36] Fang WD, Peng Y, Muir D *et al.* A critical review of synthetic chemicals in surface waters of the US, the EU and China. *Environment International*, 2019, **131**: 104994. DOI: 10.1016/j.envint.2019.104994.
- [37] Bahlmann A, Brack W, Schneider RJ *et al.* Carbamazepine and its metabolites in wastewater: Analytical pitfalls and occurrence in Germany and Portugal. *Water Research*, 2014, **57**: 104-114. DOI: 10.1016/j.watres.2014.03.022.
- [38] Hummel D, Löffler D, Fink G *et al.* Simultaneous determination of psychoactive drugs and their metabolites in aqueous matrices by liquid chromatography mass Spectrometry. *Environmental Science & Technology*, 2006, **40**(23): 7321-7328. DOI: 10.1021/es061740w.
- [39] Writer JH, Ferrer I, Barber LB *et al.* Widespread occurrence of neuro-active pharmaceuticals and metabolites in 24 Minnesota rivers and wastewaters. *Science of the Total Environment*, 2013, **461/462**: 519-527. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.04.099.
- [40] Zhao JY, Huang GB, Gu XJ *et al.* Clinical observation of 4 kinds of the second-generation antipsychotic drugs in the treatment of acute phase of schizophrenia. *China Pharmacy*, 2016, **27**(20):2790-2794. [赵晶媛, 黄光彪, 顾小静等. 4种第二代抗精神病药物治疗精神分裂症急性期的临床观察. *中国药房*, 2016, **27**(20):2790-2794.]
- [41] Shen Y. Analysis of the clinical use of Risperidone. Jiangsu Pharmaceutical Congress, 2012. [盛晔. 利培酮临床应用分析. 江苏省药学会, 2012.]
- [42] Si TM. Advanced in research of paliperidone, a new antipsychotic. *Chinese Journal of Psychiatry*, 2010, **43**(2): 118-120. [司天梅. 新型抗精神病药帕利哌酮缓释剂. *中华精神科杂志*, 2010, **43**(2): 118-120.]
- [43] Calza P, Hadjicostas C, Sakkas VA *et al.* Photocatalytic transformation of the antipsychotic drug risperidone in aqueous media on reduced graphene oxide—TiO₂ composites. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2016, **183**: 96-106. DOI: 10.1016/j.apcatb.2015.10.010.
- [44] Chu X, Zhao XY, Zhou HH *et al.* A controlled study of venlafaxine sustained-release tablets combined with risperidone in the treatment of chronic schizophrenia patients with negative symptoms. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2018, **22**(15): 70-72. DOI: 10.7619/jcmp.201815019. [储昕, 赵小亚, 周宏辉等. 文拉法辛缓释片联合利培酮治疗慢性精神分裂症阴性症状的对照研究. *实用临床医药杂志*, 2018, **22**(15): 70-72.]
- [45] Dong W, Gu WX, Tang XW *et al.* Effect of berberine combined with risperidone therapy on endocrine hormones and oxidative stress in patients with schizophrenia. *Journal of Hainan Medical University*, 2017, **23**(13): 1870-1873. [董伟, 顾卫

- 霞, 唐小伟等. 黄连素联合利培酮治疗对精神分裂症患者内分泌激素、氧化应激程度的影响. 海南医学院学报, 2017, **23**(13): 1870-1873.]
- [46] Liu GN, Xin WG, Xue XS *et al.* Water environment problems and countermeasures of Gaoyou Lake Basin in Tianchang City. *Environment and Sustainable Development*, 2020, **45**(2): 144-150. [刘改妮, 辛玮光, 薛祥山等. 天长市高邮湖流域水环境问题及治理对策. 环境与可持续发展, 2020, **45**(2): 144-150.]
- [47] Guo CB, Chen YS, Xia WT *et al.* Eutrophication and heavy metal pollution patterns in the water supplying lakes of China's south-to-north water diversion project. *Science of the Total Environment*, 2020, **711**: 134543. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.134543.
- [48] Pivetta RC, Rodrigues-Silva C, Ribeiro AR *et al.* Tracking the occurrence of psychotropic pharmaceuticals in Brazilian wastewater treatment plants and surface water, with assessment of environmental risks. *Science of the Total Environment*, 2020, **727**: 138661. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.138661.
- [49] Lucas D, Barceló D, Rodríguez-Mozas S. Removal of pharmaceuticals from wastewater by fungal treatment and reduction of hazard quotients. *Science of the Total Environment*, 2016, **571**: 909-915. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.07.074.
- [50] Minguez L, Pedeluq J, Farcy E *et al.* Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2016, **23**(6): 4992-5001. DOI: 10.1007/s11356-014-3662-5.
- [51] Nałecz-Jawecki G, Kaza M, Sawicki J. Evaluation of the toxicity of psychoactive compounds with the battery of bioassay. *Fresenius Environmental Bulletin*, 2008, **17**: 1257-1263.
- [52] Zhou SB, di Paolo C, Wu XD *et al.* Optimization of screening-level risk assessment and priority selection of emerging pollutants—The case of pharmaceuticals in European surface waters. *Environment International*, 2019, **128**: 1-10. DOI: 10.1016/j.envint.2019.04.034.
- [53] Zind H, Mondamert L, Remaury QB *et al.* Occurrence of carbamazepine, diclofenac, and their related metabolites and transformation products in a French aquatic environment and preliminary risk assessment. *Water Research*, 2021, **196**: 117052. DOI: 10.1016/j.watres.2021.117052.
- [54] Mankes R, Silver CD. Pharmaceutical dispensing and wasting in health care facilities, amounts, costs and evaluation of potential ecologic effects. *SOJ Pharm Pharm Sci*, 2017, **4**(4): 1-32.
- [55] Nałecz-Jawecki G, Persoone G. Toxicity of selected pharmaceuticals to the anostracan crustacean *Thamnocephalus platyurus* comparison of sublethal and lethal effect levels with the 1h Rapidtoxkit and the 24h Thamnotoxkit microbiotests. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2006, **13**(1): 22-27. DOI: 10.1065/espr2006.01.005.
- [56] Webb SF. A data based perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals II — aquatic risk characterization. *Pharmaceuticals in the Environment*, 2001: 203-219. DOI: 10.1007/978-3-662-04634-0_16.
- [57] Han EJ, Lee DS. Significance of metabolites in the environmental risk assessment of pharmaceuticals consumed by human. *Science of the Total Environment*, 2017, **592**: 600-607. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.03.044.
- [58] Yang L, Wang TY, Zhou YQ *et al.* Contamination, source and potential risks of pharmaceuticals and personal products (PPCPs) in Baiyangdian Basin, an intensive human intervention area, China. *Science of the Total Environment*, 2021, **760**: 144080. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.144080.
- [59] Tousova Z, Oswald P, Slobodnik J *et al.* European demonstration program on the effect-based and chemical identification and monitoring of organic pollutants in European surface waters. *Science of the Total Environment*, 2017, **601/602**: 1849-1868. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.06.032.

附表 I 精神类药物及其代谢产物药物信息及方法参数

Attached Tab. I ESI-MS/MS parameters for psychotropic substances and their metabolites

化合物	CAS 号	保留时间/ min	母离子/ (m/z)	子离子/ (m/z)	锥孔电压/ V	碰撞能量/ eV
氟西汀	54910-89-3	4.66	310.1	148.10 [*] , 162.93	24, 24	8, 24
去甲氟西汀	57226-68-3	4.58	296.08	104.97 [*] , 134.04	18, 18	18, 6
舍曲林	79617-96-2	4.71	305.97	123.09, 128.95 [*]	22, 22	50, 24
氟伏沙明	54739-18-3	4.48	319.07	71.02 [*] , 86.11	32, 32	14, 18
西酞普兰	59729-33-8	4.09	325.13	109.00, 262.07 [*]	46, 46	24, 18
艾司西酞普兰	128196-01-0	4.32	325.13	109.00 [*] , 262.12	46, 46	24, 18
文拉法辛	93413-69-5	3.64	278.1	58.02, 260.16 [*]	34, 34	18, 12
度洛西汀	116539-59-4	4.47	298.08	154.09 [*] , 183.09	16, 16	6, 20
阿米替林	50-48-6	4.55	278.15	91.05 [*] , 105.04	40, 40	22, 24
去甲替林	72-69-5	4.49	264.13	91.06 [*] , 105.04	38, 38	24, 22
多塞平	1668-19-5	4.15	280.13	58.02 [*] , 106.99	42, 42	20, 22
吗氯贝胺	71320-77-9	2.88	269.07	138.99, 182.05 [*]	40, 40	32, 18
卡马西平	298-46-4	4.49	237.07	179.05, 194.07 [*]	44, 44	32, 20
环氧卡马西平	36507-30-9	3.9	252.98	179.56, 236.01 [*]	26, 26	24, 12
DiOH-卡马西平	58955-93-4	2.88	271.03	141.01 [*] , 184.01	26, 26	32, 18
10-羟基卡马西平	29331-92-8	4.49	240.1	180.80 [*] , 196.07	42, 42	36, 20
奥卡西平	28721-07-5	4.06	252.98	180.02, 207.98 [*]	34, 34	30, 20
拉莫三嗪	84057-84-1	3.05	255.95	58.02 [*] , 211.06	60, 60	32, 28
氯丙嗪	50-53-3	4.48	319.06	58.02, 86.05 [*]	40, 40	30, 18
利培酮	106266-06-2	3.45	411.18	110.05 [*] , 191.08	54, 54	50, 26
帕潘立酮	144598-75-4	3.43	427.18	110.04, 207.12 [*]	56, 56	42, 28

* 为定量离子.

附表 II 21 种精神类药物及其代谢产物的检出限(LOD)、定量限(LOQ)
 Attached Tab. II Detection limits(LOD), quantitative limits(LOQ) of 21
 psychotropic substances and their metabolites

种类	化合物	LOD/(ng/L)	LOQ/(ng/L)	
抗抑郁药物及其代谢产物	氟西汀	11.7	35.2	
	去甲氟西汀	1.4	4.2	
	舍曲林	1.7	5.1	
	氟伏沙明	11.7	35.2	
	西酞普兰	7.7	23.2	
	艾司西酞普兰	6.3	18.9	
	文拉法辛	6.3	18.8	
	度洛西汀	3.5	10.5	
	阿米替林	1.8	5.5	
	去甲替林	2.4	7.1	
	多塞平	10.6	31.9	
	吗氯贝胺	4.1	12.2	
	抗癫痫药物及其代谢产物	卡马西平	1.2	3.6
		环氧卡马西平	4.8	14.3
10-羟基卡马西平		56.3	168.9	
拉莫三嗪		2.6	7.7	
DiOH-卡马西平		2.5	7.4	
奥卡西平		2.8	8.4	
抗精神病药物及其代谢产物	氯丙嗪	2.0	5.9	
	利培酮	1.6	4.9	
	帕潘立酮	1.2	3.5	

附表 III 高宝邵伯湖 21 种精神类药物及其代谢产物在各采样点的浓度分布
 Attached Tab. III The mass concentration distribution of 21 kinds of psychotropic substances and their metabolites in Lakes Gaoyou, Baoying and Shaobo

种类	化合物	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	S18	
抗抑郁药物及其代谢产物	氟西汀	6.3	1.4	3.4	1.3	3.1	0.8	3.4	0.4	2	1.5	0.2	0.2	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2	0.5	
	去甲氟西汀	3.4	0.9	1.4	0.6	1.4	0.8	3	0.2	0.9	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.2	
	舍曲林	12.5	2.3	6.1	1.6	6.9	1.4	6.9	0.7	2.8	0.9	ND	0.4	0.4	0.2	0.5	0.2	0.2	0.2	0.6
	氟伏沙明	9.7	1.8	1.6	1	3.2	0.5	2.6	0.4	2.4	0.1	ND	0.3	0.2	0.2	0.4	0.1	0.1	0.1	0.4
	西酞普兰	5.7	1.3	3.8	1.2	3.5	1.4	3.5	0.3	1.7	0.2	ND	ND	ND	ND	ND	0.2	ND	1	
	艾司西酞普兰	5.2	1.4	3.8	1.4	3.5	1.5	3.5	0.5	1.9	0.4	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.3	0.1	0.1	1.2
	文拉法辛	2.9	0.5	1.8	0.5	0.9	0.6	1.5	0.3	1.3	0.7	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4
	度洛西汀	6.9	2.2	3	2.1	3.6	1.2	5	0.9	2.6	1.4	0.6	1	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8	1	
	阿米替林	8.5	2.1	7.5	2.1	9.3	1.7	4.3	0.5	2.6	0.6	0.1	0.3	0.4	0.2	0.4	0.5	0.1	0.1	0.8
	去甲替林	6	2	3.6	0.8	3.4	0.5	4.8	0.3	1.4	1.2	0.2	0.4	0.3	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.3
	多塞平	6.2	1.3	4.2	1.2	4.4	1	3.6	0.3	1.9	0.3	ND	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.5
	吗氯贝胺	2	0.3	1.1	0.2	0.4	0.2	1.4	0.1	1.8	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	卡马西平	1.9	0.9	0.9	0.8	0.9	0.9	1	1.1	1	1	0.9	0.6	0.6	0.3	0.3	0.3	0.6	0.3	0.5
抗癫痫药物及其代谢产物	环氧卡马西平	1.1	0.1	ND	ND	ND	ND	0.1	ND	ND	0.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
	10-羟基卡马西平	2.4	1.8	1.5	0.7	2.4	1.3	0.8	1.8	5.1	1.9	2.3	2.6	0.8	0.6	0.4	1.3	0.8	2.5	
	拉莫三嗪	2	0.8	0.6	0.5	0.6	0.7	2	0.2	0.9	0.3	0.3	0.5	0.2	0.2	0.1	0.5	0.2	0.5	
	DiOH-卡马西平	2	0.4	1.1	0.3	0.5	0.3	1.4	0.2	1.9	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.2	
	奥卡西平	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	氯丙嗪	9.8	1.8	1.7	1.1	3.1	0.6	2.9	0.4	2.5	0.2	0.1	0.3	0.2	0.2	0.4	0.1	0.1	0.1	0.5
抗精神病药物及其代谢产物	利培酮	64.1	20.2	16.6	15.9	18.6	11.6	39.4	4.5	11.2	0.8	0.1	0.2	0.1	0.1	0.4	0.9	0.2	19.6	
	帕潘立酮	17.1	4.7	4	5.1	4.8	4.3	11.8	1.2	3.7	0.4	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	3.3	

ND 为未检出, 药物检出浓度单位为 ng/L.