

氯胺酮对水生生物的毒性效应及生态风险评估

罗莹¹, 刘娜², 金小伟³, 徐建^{1*}

(1. 中国环境科学研究院环境健康风险评估与研究中心, 国家环境保护化学品生态效应与风险评估重点实验室, 北京 100012; 2. 环境基准与风险评估国家重点实验室, 北京 100012; 3. 中国环境监测总站, 北京 100012)

摘要:通过检索在国内外期刊发表的文献中关于我国河流、湖泊中氯胺酮(KET)的数据, 评估其在地表水中的暴露水平, 利用风险商(RQ)初步分析 KET 在我国部分地表水环境中的生态风险。结果表明, 我国地表水中 KET 的检出率为 20% ~ 100%, 最高检出值为 420 ng/L, 基于发育、繁殖和行为等慢性毒性数据推导出的预测无效应浓度(PNEC)为 1.36×10^{-6} mg/L; 基于慢性毒性计算的风险商值为 0.03 ~ 36.76, 表明我国地表水中 KET 存在风险, 其中台湾淡水河、金梅河和广东珠江具有高风险, 而北方大部分河流潜在风险较低。

关键词:氯胺酮; 毒性效应; 生态风险评估

中图分类号: X171.5; X820.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6732(2020)05-0132-07

The Aquatic Toxicity and Ecological Risk Assessment of Ketamine

LUO Ying¹, LIU Na², JIN Xiao-wei³, XU Jian^{1*}

(1. Center for Environmental Health Risk Assessment and Research, Chinese Research Academy of Environmental Sciences, State Environmental Protection Key Laboratory of Ecological Effect and Risk Assessment of Chemicals, Beijing 100012, China; 2. State Key Laboratory of Environmental Criteria and Risk Assessment, Beijing 100012, China; 3. China National Environmental Monitoring Centre, Beijing 100012, China)

Abstract: In this study, to assess the overall status of KET research in aquatic environments of China, data on exposure to KET, expressed as concentrations in surface waters including rivers and lakes were collected from literature published in China and abroad. Risk quotient (RQ) was calculated to assess ecological risk in Chinese surface waters. Results showed that, the detection frequency of KET in surface water ranged from 20% ~ 100%, and the greatest concentration was 420 ng/L. Predicted no effect concentration (PNEC) derived on the basis of chronic toxicity data, including endpoints of reproduction and development was 1.36×10^{-6} mg/L. RQ based on chronic toxicity data were ranged from 0.03 ~ 36.76, which suggested risk in some Chinese surface waters. The ecological risks of KET in Tamsui River and Jinmei River in Taiwan, and Pearl River in Guangdong were higher, while rivers in north China were lower.

Key words: Ketamine; Toxic effect; Ecological risk assessment

精神活性物质是指对神经系统(包括中枢神经系统和周围神经系统)具有影响的一类新型污染物^[1]。精神活性物质通过吸食或注射的方式进入人体, 由于不能被人体完全代谢, 通常以母体化合物或代谢物的形式经尿液和粪便排出人体, 由下水道进入污水处理设施^[2]。目前, 我国污水处理

工艺很难完全去除污水中的精神活性物质, 未去除的母体化合物及其代谢物被直接排入环境水体中^[3], 对生态系统造成危害。据报道, 氯胺酮(ketamine, KET)是生产量环比增长最快的一种精神活性物质^[4], 其化学名称为 2-(2-氯苯基)-2-(甲氨基)环己酮, 又名开他敏, 俗称“K粉”, 是

收稿日期: 2020-07-14; 修订日期: 2020-08-07

基金项目: 国家水体污染控制与治理科技重大专项基金资助项目(2017ZX07302001); 国家自然科学基金资助项目(41673120)

作者简介: 罗莹(1992—), 女, 硕士, 研究方向为生态毒理及风险评估。

* 通讯作者: 徐建 E-mail: xujian@craes.org.cn

一种影响中枢和外围类胆碱功能,抑制神经递质受体的麻醉剂或镇痛剂^[5],易溶于水(解离常数 $pK_a = 7.5$),在污水^[6]、地表水^[2,7-15]、饮用水^[1]及海水^[16]等环境介质中均有检出。地表水中检出率为20%~100%,最高值可达420 ng/L。研究表明,使用过量的KET容易产生幻觉,对心、肺以及神经造成损伤,甚至导致痉挛和死亡^[17]。一定剂量的KET暴露对水生生物产生神经毒性^[18-19]、发育毒性^[20-23]和繁殖毒性^[24-25],并且能够对水生生物的生物化学与分子生物方面造成影响^[26]。由于KET在水环境中自然降解效率较低,并对水生生物产生毒性效应,分析和评估KET存在的潜在生态风险显得尤为重要。

目前,国内外针对KET在水环境中的浓度水平、迁移转化以及对水生生物的毒性研究具有一定基础,但没有对其生态风险进行系统的归纳总结。现通过检索在国内外期刊发表的文献中关于我国河流、湖泊中KET的数据,评估其地表水中KET的暴露水平,可为KET的生态风险评估和环境管理提供科学依据和支撑。

1 研究方法

1.1 数据来源和处理

收集KET数据的河流涵盖我国7个主要河流水系中4个河流水系,分别是松花江、黄河、长江和珠江^[9]。同一流域中不同检测点位,低于方法检出限(method detection limits, MDL)的数据按最低检出限的50%计算。使用SPSS22(SPSS Inc., Chicago, Illinois)中Kolmogorov-Smirnov检验方法对我国地表水中KET的暴露分布数据进行正态分布检验。

通过检索毒理数据库(如ECOTOX数据库, <http://cfpub.epa.gov/ecotox/>)和国内外期刊发表的文献^[27],获取KET对水生生物的慢性毒性数据,并根据相关性、可靠性和准确性原则对数据进行筛选^[28]。

测试指标包括繁殖、发育、行为、生物化学与分子生物学等;测试终点以无观察效应浓度(no observed effect concentration, NOEC)为主,当NOEC数据不足时,使用最大可接受浓度(maximum acceptable toxicant concentration, MATC)、最低可观察效应浓度(lowest observed effect concentration, LOEC)或 EC_x 替代^[29]。当同一测试终点有多个毒

性数据时,使用几何平均值^[30]。

物种敏感度分布曲线(species sensitivity distribution, SSD)利用不同物种对化合物的敏感度按照一定的累积概率分布,采用统计形式汇总分析多种非靶标物种的实验数据,以获取具有敏感度差异的物种毒性数据应用于化合物的风险评估^[31]。选择不同水生生物的最敏感慢性毒性数据进行Kolmogorov-Smirnov检验,验证其是否符合对数正态分布模型。采用荷兰国家公共卫生与环境研究院(RIVM)开发的ETX 2.0^[32]构建SSD曲线,并推导5%物种受到危害的浓度(hazardous concentration for 5% species affected, HC_5)^[33]。考虑到非本地物种、物种种类、野外实际暴露等影响因素,最终预测无效应浓度(PNEC)值为: $PNEC = HC_5 / AF$ (评估因子),根据有效毒性数据的数量和质量,AF取值为2~5^[34],本研究中AF取5^[35]。

1.2 评估方法

常用的生态风险评估方法有风险商(risk quotient, RQ)和概率生态风险评价(probabilistic ecological risk assessment, PERA),分别用于表征污染物暴露对生态环境产生危害的严重程度和概率。现重点关注KET在我国不同水体的生态风险严重程度,选择风险商作为风险表征方法。风险商是污染物在水环境中的暴露浓度与毒性阈值的比值,比值越大风险越高:比值 < 0.1 ,表明风险可忽略;比值为 $0.1 \sim 1$,表明存在低风险;比值 > 1 ,表明存在高风险^[27]。其中暴露浓度指实际检测的环境浓度(measured environmental concentration, MEC)或利用模型估算出的预测环境浓度(predicted environmental concentration, PEC);毒性阈值一般用PNEC、基准最大浓度(Criteria Maximum Concentration, CMC)和基准连续浓度(Criteria Continuous Concentration, CCC)表示,根据AF或SSD外推得到。

采用风险商法对我国地表水环境中KET进行生态风险评估,即: $RQ = MEC / PNEC$ 。根据风险商值的大小将KET在我国地表水中生态风险分为4个等级,当 $RQ < 0.1$ 时,KET对水生生物的风险可忽略;当 $0.1 \leq RQ < 1$ 时,KET对水生生物的风险较低;当 $1 \leq RQ < 10$ 时,KET对水生生物为中等风险;当 $RQ \geq 10$ 时,KET对水生生物为高风险^[35]。

2 结果与讨论

2.1 KET 的环境暴露

KET 是合成型精神活性物质,在合成、处理过程以及吸食代谢后均会产生含有母体化合物的废水,根据中国禁毒网发布的 2018 年中国毒品形势报告,近年,我国 KET 的生产量同比增长 35 倍^[4]。KET 具有难挥发、难生物降解以及较强生物活性等特性,大部分 KET 随生活污水进入污水处理厂,

由于我国污水处理工艺对 KET 处理效率较低(49%)^[6],大量残留 KET 排入地表水中。

不同国家地表水中 KET 的污染水平见表 1。由表 1 可见,在我国地表水中(包括河流和湖泊) ρ (KET)为未检出~420 ng/L;从不同水体来看,湖泊中 KET 检出率(48.9%)和值(未检出~12.6 ng/L)^[9]普遍低于河流中 KET 检出率(40%~100%)和值(未检出~420 ng/L)。

表 1 不同国家地表水中 KET 的污染水平^①

国家	地表水体	平均值/(ng·L ⁻¹)	范围/(ng·L ⁻¹)	采样数量/个	检出率/%	参考文献
中国	松花江	0.04	ND~0.1	5	100	[9]
	黄河	0.1	ND~0.4	5	40	[9]
	长江	2.57	1.8~3.7	6	100	[9]
	珠江	15.6	9.9~21.7	6	100	[9]
	北京市 7 条河流	2.92	1.02~16.34	34	74	[7]
	北运河	4.8	1.5~12.3	15	100	[8]
	北方 36 条入海河流	0.34	0.05~4.5	36	69.44	[10]
	台湾金梅河	30.42	0.4~420	20	85	[11]
	台湾淡水河	50	ND~341	11	100	[12]
	北方湖泊	1.04	ND~4.0	25	20	[9]
英国	南方湖泊	1.5	ND~12.6	24	79.2	[9]
	纳污河流	6.96	0.2~53.7	69	84.1	[16]
捷克共和国	纳污河流	0.8	ND~1.4	21	47.6	[14]
西班牙	佩戈奥利瓦自然公园		ND~414.92	23	69.5	[15]

①ND:未检出。

根据目前我国地表水中 KET 的暴露情况,KET 分布具有明显的南北差异性,南方地表水环境中 KET 的暴露水平高于北方地表水中 KET 的暴露水平,与我国饮用水中 KET 的检出率和浓度的分布相一致^[1],这与降雨、蒸发等气象因素以及是否具有污水处理设施等影响地表水中 ρ (KET)的因素相关,也与人口密度和经济发展情况密切相关。文献[7]研究一年四季北京市 7 条河流中 KET 时空分布,发现秋季 ρ (KET)(2.92 ng/L)和检出率(74%)最高,其次是春季和冬季,其值和检出率分别为 1.22 和 0.82 ng/L,25.6% 和 14.7%,最后是夏季,检出率和值均为 0。

从世界范围内 KET 的分布来看,我国河流中 KET 的暴露水平比国外地表水^[13-15]中(47.6%~84.1%)更普遍,因为甲基苯丙胺和 KET 等是我国主要使用的精神活性物质^[4],而国外 KET 的使用量较低,通常为摇头丸等精神活性物质^[15]。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验分析我国地表水中 KET 的暴露浓度数据,结果显示 KET 在我国地表水中的分布符合正态分布。KET 能够在水和沉积物之

间迁移,采用水-沉积物分配系数表示化合物的迁移能力和分配效能^[17]。研究表明,分配系数受到温度、压力等多种因素的影响,需要通过试验得到准确的分配系数^[36]。根据北运河地表水和沉积物中的 ρ (KET),Hu 等^[8]计算出 KET 分配系数为 378.1 L/kg,低于苯丙胺(1 214 L/kg)^[8]和可卡因(2 000 L/kg)^[19]的分配系数,但高于苯甲酰牙子碱(200 L/kg)^[37]和甲基苯丙胺(149.3 L/kg)^[8]的分配系数。此外,环境中的 KET 具有光降解行为^[36],但自然环境中 KET 生物光降解效率较差。Chen 等^[38]以银负载磷掺杂石墨相氮化碳复合材料(Ag/P-g-C₃N₄)作催化剂,利用可见光降解地表水中的 KET,降解效率高于污水处理工艺中 KET 的降解效率,去甲 KET 和去甲去氢 KET 是常见的降解产物;Gu 等^[39]采用紫外光与双氧水结合降解不同水体中(超纯水、自来水、地表水及污水处理厂中的二级出水)的 KET,发现超纯水中 KET 的降解速率最快,地表水中 KET 的降解速率最慢,由于地表水中水质组成比较复杂,pH 值、HCO₃⁻和有机质等多种因素影响降解速率^[38-39]。

2.2 KET对水生生物的毒性效应

2.2.1 KET对水生生物的毒性

KET作用机理复杂,能够从分子、组织器官及个体等不同水平影响水生生物,如器官畸形、改变行为活动和繁殖等。

(1)神经毒性。氯胺酮是苯环己哌啶(phencyclidine, PCP)的衍生物, N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂,长期滥用会产生改变行为和影响社交能力等神经毒性^[18]。Riehl等^[18]以成年斑马鱼为研究对象,暴露于亚麻醉剂量(2, 20和40 mg/L)KET溶液20 min后,结果表明KET能够影响斑马鱼的游泳行为,同时能够削弱社会性、减轻斑马鱼的焦虑感、破坏聚群行为及降低皮质酯水平; ρ (KET)为20 mg/L时,斑马鱼的游泳行为发生显著改变。Riehl等^[18]研究发现KET对斑马鱼的行为具有抑制和兴奋2种效应,在低浓度水平下,KET增强成鱼脑组织中细胞凋亡的能力,影响与基底神经节受体结合,进而抑制成年斑马鱼的运动行为; ρ (KET)为20 mg/L持续暴露后,基本结构亚基NR1A基因表达显著增加,机体通过代偿性上调NMDA受体,过度激活NMDA受体通道导致斑马鱼产生兴奋效应;当斑马鱼对外界刺激反应能力和社会交互能力降低时,*bcl-2*和*c-fos*神经发育基因表达量下降,表明*bcl-2*和*c-fos*基因表达减少与神经行为发育障碍具有一定的相关性。

Wang等^[19]研究发现, ρ (KET)为 5×10^{-4} mg/L时,对秀丽隐杆线虫的行为具有显著影响,主要表现为摄食率、运动、嗅觉及味觉等方面。苯乙醇胺(octopamine, OA)、多巴胺(dopamine, DA)和五羟色胺(serotonin, 5-HT)是调节无脊椎动物摄食率、运动、产卵和趋化性的关键神经激素;KET通过增加OA、DA水平来加快秀丽隐杆线虫摄食率和运动行为,其中无脊椎动物中的OA与脊椎动物中去甲肾上腺素具有相同的作用。5-HT是无脊椎动物中重要的负反馈调节神经激素,当降低5-HT的水平时,线虫的嗅觉和味觉变的敏感。

(2)发育毒性。Félix等^[20]研究斑马鱼胚胎(囊胚期)暴露于不同 ρ (KET)(200, 400, 800 mg/L)溶液中的发育情况,结果显示,800 mg/L时致畸最为显著。目前,了解最清楚的KET毒性机制是通过改变 Ca^{2+} 在NMDA受体通道的通透性而导致神经病理学损伤^[21],但囊胚期的毒性机制不同。研究表明,在NMDA受体之前,KET通过抑制HePG2

细胞中肌动蛋白表达诱发斑马鱼胚胎的致畸效应。Liao等^[22]发现KET能够通过改变超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)活性来影响心脏发育,例如心脏水肿、心功能下降等。此外,心脏发育阶段,KET通过降低MLC2mRNA和蛋白表达水平非洲爪蟾诱发胚胎发育畸形^[23],其中MLC2是心肌发育的重要基因。

(3)其他毒性。Li等^[24]研究KET对大型蚤致死和繁殖的影响,结果表明KET对大型蚤的48 h半数致死浓度(48 h LC₅₀)为30.93 mg/L;减少33.6%~49.8%子代存活的数量(0.005~0.1 mg/L)。罗莹^[25]研究不同 ρ (KET)对大型蚤发育和繁殖的影响,在长期暴露条件下,发育和繁殖的 ρ (NOEC)分别为0.001和0.1 mg/L。此外,青鳉鱼幼鱼在KET溶液中暴露14 d后,幼鱼体内产生氧化应激反应,抗氧化酶的活性随诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)的水平而变化;KET诱导氧化应激破坏青鳉鱼体内乙酰胆碱酶和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶的表达,提高丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量^[25],对青鳉鱼产生细胞毒性效应。

2.2.2 KET的PNEC推导

现基于生长、繁殖及行为等测试终点,收集水生植物、无脊椎动物、鱼类及两栖动物的慢性毒性数据(表2)。KET对水生生物慢性毒性为0.0005~125 mg/L,均值为20.74 mg/L。比较同一物种的不同测试终点,发现水生生物的发育和繁殖指标对KET更加敏感。

张艳^[7]和邓洋慧^[2]采用评估因子法,利用ECOSAR预测水生生物的急性毒性数值除以评估因子1000,计算出KET的PNEC值(7.0×10^{-4} mg/L)。现选择斑马鱼、青鳉鱼、非洲爪蟾、秀丽隐杆线虫、大型蚤和紫背浮萍等6种水生生物的最敏感测试终点毒性数据推导PNEC值。通过Kolmogorov-Smirnov检验分析,数据均符合对数正态分布($p > 0.05$)。基于选取的慢性毒性数据采用log-normal模型构建SSD曲线,曲线拟合度(r^2)为0.968。由SSD曲线计算得到HC₅(6.82×10^{-6} mg/L),以评估因子5推导出KET基于生长、繁殖等慢性毒性效应的PNEC值为 1.36×10^{-6} mg/L(表3)。本研究基于敏感测试终点毒性数据推导PNEC值比基于ECOSAR毒性数据采用评估因子法推导PNEC值更精确^[33,35]。

表 2 KET 对不同水生生物在不同测试终点的毒性值

受试生物	暴露时间/d	测试终点	毒性效应	效应浓度/(mg · L ⁻¹)	参考文献
斑马鱼	4	LOEC	胚胎致死	200	[18]
非洲爪蟾		EC ₅₀ ^①	胚胎致死	500	[23]
非洲爪蟾	14	LOEC	发育	125	[23]
大型蚤	21	LOEC	发育	0.01	[25]
紫背浮萍	4	NOEC	生长	0.05	[25]
青鳉鱼	14	NOEC	繁殖	0.01	[22]
大型蚤	21	LOEC	繁殖	0.1	[25]
秀丽隐杆线虫	7	LOEC	行为	0.000 5	[19]
斑马鱼		LOEC	行为	20	[18]

①EC₅₀:半数效应浓度。

表 3 基于慢性毒性测试终点构建 KET 的 SSD 曲线相关参数

样本数	平均值	标准差	K-S 检验	HC ₅	PNEC
6	24.17	45.66	0.589 9	6.82 × 10 ⁻⁶ (1.6 × 10 ⁻⁹ ~ 7.96 × 10 ⁻⁵) ^①	1.36 × 10 ⁻⁶

①HC₅的估计值范围。

2.3 KET 的生态风险评估

尽管 KET 对生物的急性毒性相对较小,目前环境水体中的暴露水平不会导致水生生物的快速死亡。然而,水环境中的生物长期接触可能会引起除致死效应以外的毒性效应,例如孵化率降低^[23-24]或身体畸形^[20-22],进而影响水生生态系统的健康和种群结构。

现基于我国目前报道的地表水环境中 KET 的暴露水平与慢性毒性数据推导 PNEC 值,采用风险商法对我国地表水中平均值的 KET 进行生态风险排序,见图 1。

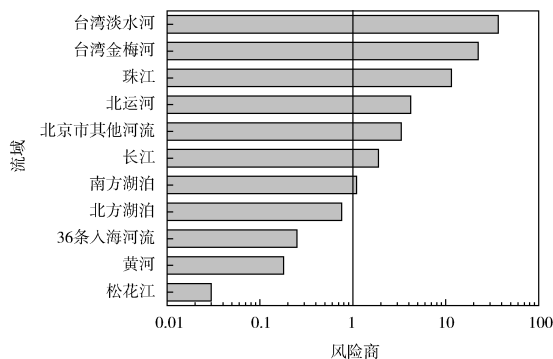


图 1 KET 在我国流域的风险分布特征

由图 1 可见,我国各流域中 KET 基于慢性毒性的风险商值为 0.03 ~ 36.76,其中较高的 3 个流域为台湾淡水河、台湾金梅河和广东珠江,RQ 均 > 10,具有较高的生态风险。南方湖泊、长江及北

京市河流中 KET 基于慢性毒性数据计算的风险商值均 > 1,对水生生物具有中等风险。根据我国流域中 KET 的暴露分布,除北京市河流,南方流域中 KET 的风险商值明显高于北方流域中的风险商值,环境中 KET 的浓度与经济、人口密度有密不可分的关系。此外,与国外地表水中 KET 对水生生物的风险相比,英国流域中 KET 风险商值(RQ = 5.12)普遍高于我国流域中 KET 的风险商值^[16],表明英国流域中 KET 的污染比我国大部分流域中 KET 的污染严重;捷克共和国流域中 KET 的风险商(RQ = 0.59)与我国北方流域中 KET 的风险商值相近^[14]。

生态风险评估过程中都会存在不确定性,主要包括自然水体中 KET 实际浓度的变化、毒性数据的相关性及风险表征模型的使用等。根据现有的报道,KET 在我国水环境中存在南北差异^[12],但 KET 暴露数据比较少,代表性弱,主要集中在部分流域和水体,缺少大尺度和全国范围的系统调查数据。为更全面的掌握 KET 在水体中的暴露情况,需要进一步展开全国范围内,尤其是西北地区水体中 KET 的时空变化数据监测。其次,KET 作为典型的精神活性物质,主要影响生物的神经系统,本研究中收集到的毒性数据有限,特别是针对特定靶标的(如神经毒性和行为影响),另外缺少区域/本土生物的毒性效应数据,不能客观反映 KET 对水生生物的毒性效应,因而需要开展无脊椎动物等水生生物的慢性毒性相关试验。此外,不同数据分析

模型在生态风险评估过程中能够产生不确定性,例如对数正态分布(log-normal)、逻辑斯蒂(logistic)^[40]等。因此,由于数据的随机性、评估过程和分析模型的选择所产生的误差,导致风险评估结果具有一定的不确定性。

3 结论

对目前已有的文献检索分析,我国流域中KET的检出率为20%~100%,范围为ND~420 ng/L,结合已有研究中慢性毒性数据对我国流域中KET进行生态风险评估,KET对我国流域中水生生物存在一定风险。基于繁殖、发育等不同测试指标的慢性毒性数据表明水生生物的发育和繁殖指标对KET更加敏感。从不同的空间角度分析,我国南方水体中KET的检出率和浓度水平均高于北方水体。台湾淡水河中KET的风险商值最高(RQ=36.76),对水生生物存在高风险;南方湖泊(RQ=1.10)、长江(RQ=1.89)及北京市河流(RQ=3.31~4.19)中KET对水生生物具有中等风险;而KET对北方大部分流域(0.1≤RQ<1)中水生生物的慢性毒性影响较小,具有潜在的生态风险,长期暴露可能会水生生物造成伤害,需要关注。

[参考文献]

- [1] WANG Z Y, GAO S Y, DAI Q, et al. Occurrence and risk assessment of psychoactive substances in tap water from China [J]. *Environmental Pollution*, 2020, 261: 114163.
- [2] 邓洋慧, 郭昌胜, 殷行行, 等. 太湖入湖河流中精神活性物质污染特征与生态风险[J]. *生态毒理学报*, 2020, 15(1): 120-130.
- [3] EVGENIDOU E N, KONGANINO I K, LAMBROPOULOU D A. Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: a review [J]. *Science of the Total Environment*, 2015, 505: 905-926.
- [4] 中国禁毒委员会. 2018年中国毒品形势报告[R]. 北京, 2019.
- [5] 张华方, 杨军, 杜鹃, 等. 北京水环境中氯胺酮和去甲氯胺酮的浓度水平[J]. *环境科学*, 2016, (37)7: 2522-2529.
- [6] DU P, LI K Y, LI J, et al. Methamphetamine and ketamine use in major Chinese cities, a nationwide reconnaissance through sewage-based epidemiology [J]. *Water Research*, 2015, 84: 76-84.
- [7] ZHANG Y, GUO C S, XU J, et al. Drugs of abuse and their metabolites in the urban rivers of Beijing, China: Occurrence, distribution, and potential environmental risk [J]. *Science of the Total Environment*, 2017, 579: 305-313.
- [8] HU P, GUO C S, XU J, et al. Occurrence, distribution and risk assessment of abused drugs and their metabolites in a typical urban river in north China [J]. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, 2019, 13(4): 56-66.
- [9] LI K Y, DU P, LI X Q, et al. Occurrence of illicit drugs in surface waters in China [J]. *Environmental Pollution*, 2016, 213: 395-402.
- [10] WANG D, ZHENG D Q, DU J, et al. Illicit drugs and their metabolites in 36 rivers that drain into the Bohai sea and north yellow sea, north China [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2016, 23: 16495-16503.
- [11] LIN Y C, LEE W N, WANG X H. Ketamine and the metabolite norketamine: persistence and photo transformation toxicity in hospital wastewater and surface water [J]. *Water Research*, 2014, 53(8): 351-360.
- [12] LIN A Y, WANG X H, LIN C F. Impact of wastewaters and hospital effluents on the occurrence of controlled substances in surface waters. [J]. *Chemosphere*, 2010, 81(5): 562-570.
- [13] PABLO VAZQUEZ-ROIG P, ANDREU V, BLASCO C, et al. Spatial distribution of illicit drugs in surface waters of the natural park of Pego-Oliva Marsh (Valencia, Spain) [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2012, 19: 971-982.
- [14] FEDOROVA G, RANDAK T, GOLOVKO O, et al. A passive sampling method for detecting analgesics, psycholeptics, antidepressants and illicit drugs in aquatic environments in the Czech Republic [J]. *Science of the Total Environment*, 2014, 487: 681-687.
- [15] BAKER D R, KASPRZYK-HORDERN B. Multi-residue analysis of drugs of abuse in wastewater and surface water by solid-phase extraction and liquid chromatography-positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography A*, 2011, 1218(12): 1620-1631.
- [16] JIANG J J, LI L C, FANG M D. Emerging organic contaminants in coastal waters: Anthropogenic impact, environmental release and ecological risk [J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2014, 85(2): 391-399.
- [17] KIM S C, CARLSON K. Temporal and spatial trends in the occurrence of human and veterinary antibiotics in aqueous and river sediment matrices [J]. *Environmental Science & Technology*, 2007, 41(1): 50-57.
- [18] RIEHL R, KYZAR E, ALLAIN A, et al. Behavioral and physiological effects of acute ketamine exposure in adult zebrafish [J]. *Neurotoxicology and Teratology*, 2012, 33: 658-667.
- [19] WANG Z L, XU Z Q, LI X Q. Impacts of methamphetamine and ketamine on *C. elegans*'s physiological functions at environmentally relevant concentrations and eco-risk assessment in surface waters [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2019, 363: 268-276.
- [20] FELIX L M, ANTUNES L M, COIMBRA A M. Ketamine NM-DA receptor-independent toxicity during zebrafish (*Danio rerio*)

- rio) embryonic development[J]. *Neurotoxicology and Teratology*, 2014, 41: 27-34.
- [21] 史慧勤. 药物神经毒性评价斑马鱼模型的建立及氯胺酮神经发育毒性机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2012.
- [22] LIAO P H, HUANG C C, CHEN T H, et al. Developmental exposures to waterborne abused drugs alter physiological function and larval locomotion in early life stages of medaka fish. [J]. *Aquatic Toxicology*, 2015, 165: 84-92.
- [23] GUO R, LIU G J, DU M, et al. Early ketamine exposure results in cardiac enlargement and heart dysfunction in xenopus embryos [J]. *BMC Anesthesiology*, 2016, 16: 23-30.
- [24] LI S W, WANG Y H, LIN Y C. Ecotoxicological effect of ketamine: Evidence of acute, chronic and photolysis toxicity to daphnia magna [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2017, 143: 173-179.
- [25] 罗莹. 典型新型污染物水生态风险评估研究[D]. 保定: 河北大学, 2018.
- [26] LIAO P H, YANG W K, YANG C H, et al. Illicit drug ketamine induces adverse effects from behavioral alterations and oxidative stress to p53-regulated apoptosis in medaka fish under environmentally relevant exposures [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 237: 1062-1071.
- [27] LIU N, JIN X W, WU F C, et al. Ecological risk assessment of fifty pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Chinese surface waters: A proposed multiple-level system [J]. *Environment International*, 2020, 136: 105454.
- [28] KLIMISCH H J, ANDREAE M, TILLMANN U. A Systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1997, 25(1): 1-5.
- [29] JIN X W, ZHA J M, WANG Z J, et al. A tiered ecological risk assessment of three chlorophenols in Chinese surface waters [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2012 (19): 1544-1554.
- [30] 金小伟, 雷炳莉, 许宜平, 等. 水生态基准方法学概述及建立我国水生态基准的探讨 [J]. *生态毒理学报*, 2009, 4(5): 609-616.
- [31] 林荣华, 姜辉, 于彩虹, 等. 物种敏感度分布(SSD)方法在农药环境风险评估中的应用 [J]. *生态毒理学报*, 2017(4): 110-118.
- [32] VAN VLAARDINGEN P L A, TRAAS T P, WINTERSEN A M, et al. ETX 2.0. A program to calculate hazardous concentrations and fraction affected, based on normally distributed toxicity Data [R]. RIVM: Netherlands, 2004.
- [33] LIU N, WANG Y Y, JIN X W, et al. Probabilistic assessment of risks of diethylhexyl phthalate (DEHP) in surface waters of China on reproduction of fish [J]. *Environmental Pollution*, 2016, 213: 482-488.
- [34] 环境保护部. 淡水水生生物水质基准制定技术指南: HJ 831—2017 [S]. 北京: 中国环境科学出版社, 2017.
- [35] JIN X W, WANG Y Y, WANG Z J, et al. Ecological risk of nonylphenol in China surface waters based on reproductive fitness [J]. *Environmental Science & Technology*, 2014, 48, 1256-1262.
- [36] CHENG D, LIU X, WANG L, et al. Seasonal variation and sediment-water exchange of antibiotics in a shallower large lake in North China [J]. *Science of the Total Environment*, 2014, (476-477): 266-275.
- [37] PLOSZ B G, REID M J, BORUP M, et al. Biotransformation kinetics and sorption of cocaine and its metabolites and the factors influencing their estimation in wastewater [J]. *Water Research*, 2013, 47(7): 2129-2140.
- [38] GUO C S, CHEN M, XU J. Nanocomposites of ag and phosphorous-doped graphitic carbon nitride for ketamine removal [J]. *ACS Applied Nano Materials*. 2019, 2(5): 2817-2829.
- [39] GU D, GUO C S, XU J, et al. Removal of methamphetamine by UV-activated persulfate: kinetics and mechanisms [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2019, 379: 32-38.
- [40] WANG Y Y, ZHANG L S, MENG F S, et al. Improvement on species sensitivity distribution methods for deriving site specific water quality criteria [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2015, 22(7): 5271-5282.