

# 诺氟沙星氧化降解过程的生态毒理效应研究

闫莹<sup>1,2</sup>, 何思琦<sup>1</sup>, 张猛<sup>1</sup>, 唐明琪<sup>1</sup>, 刘莉莉<sup>1,2\*</sup>

(1. 华东理工大学资源与环境工程学院, 上海 200237;

2. 上海有机固废生物转化工程技术研究中心, 上海 200241)

**摘要:** 诺氟沙星 (NOR) 环境残留会造成一系列生态和环境问题, 而高级氧化技术可有效降解废水中的抗生素, 但可能产生毒性更强的降解产物。选择秀丽隐杆线虫 (*C. elegans*) 作为受试生物, 考察 NOR 氧化降解液对其生理、生化和分子指标的影响, 并通过定量结构活性关系预测 NOR 及其降解产物毒性。结果表明, NOR 降解液会刺激线虫运动行为, 抑制其生长发育, 而对活性氧自由基 (ROS) 和细胞凋亡无显著影响。然而, 线虫氧化应激和神经毒性相关基因表达显著提高, 表明造成氧化应激反应, 线虫体内 ROS 被防御机制清除; 线虫运动神经受损, 进而导致其运动行为异常。毒性预测结果表明, 哌嗪环裂解产物是主要毒性物质。

**关键词:** 诺氟沙星; 秀丽隐杆线虫; 高级氧化; 降解产物

中图分类号: X171.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2022)05-0132-06

DOI: 10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2022.05.026

## Study on ecotoxicological effects in oxidative degradation process of norfloxacin

YAN Ying<sup>1,2</sup>, HE Si-qi<sup>1</sup>, ZHANG Meng<sup>1</sup>, TANG Ming-qi<sup>1</sup>, LIU Li-li<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Resources and Environmental Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2. Shanghai Engineering Research Center of Biotransformation of Organic Solid Waste, Shanghai 200241, China)

**Abstract:** Environmental residues of norfloxacin (NOR) can cause a series of ecological and environmental issues. Although the advanced oxidation technology can effectively degrade antibiotics in wastewater, its degradation products may be more toxic. *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) is chosen as the testing organism, and the toxic effect of NOR degradation solution (NDS) on its physiological, biochemical and molecular indexes is investigated. Meanwhile, the toxicity of NOR and its degradation products is predicted through the quantitative structure-activity relationship method. The results show that NDS can stimulate the locomotion behaviors of *C. elegans* and inhibit its growth, but does not significantly affect the reactive oxide species (ROS) and apoptosis levels. Oxidative stress and neurotoxicity-related gene expression of *C. elegans* increases significantly, indicating that *C. elegans* are caused to generate oxidative stress response, and the defense mechanism of *C. elegans* is able to eliminate ROS from its body. The motor nerve of *C. elegans* is damaged, which leads to its abnormal motor behavior. The toxicity prediction results show that the main toxic substances might be originated from the piperazine ring splitting of NOR.

**Key words:** norfloxacin; *caenorhabditis elegans*; advanced oxidation; degradation products

诺氟沙星 (norfloxacin, NOR) 作为第 3 代喹诺酮类抗生素广泛用于人类和动物疾病治疗, 目前在多种环境介质中均有较高浓度检出<sup>[1-2]</sup>, 然而其降解产物的毒性效应尚不明确。已有研究表明, 四环素类抗生素 (TCs) 降解过程会产生高毒性降解产物<sup>[3]</sup>; 电离辐射降解 NOR 和环丙沙星 (CIP) 都会产生有毒降解产物<sup>[4-5]</sup>。纳米铁酸钴 (CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) 催化过一硫酸盐 (PMS) 可高效降解氟喹诺酮类抗生

素<sup>[6]</sup>, 但降解过程会产生多种降解产物, 因此有必要开展抗生素高级氧化降解过程的环境毒性效应研究。

将 L1 期秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*, *C. elegans*) 暴露于 NOR 高级氧化降解反应液 (调整 pH 至 7) 72 h, 测定其运动行为、体长、活性氧自由基 (ROS) 及细胞凋亡水平, 并从胁迫相关基因的表达角度深入探讨 NOR 降解液亚急性暴露条件下

收稿日期: 2021-05-19; 修回日期: 2022-03-16

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1901000); 上海有机固废生物转化工程技术研究中心开放课题 (SERC2021C06)

作者简介: 闫莹 (1980-), 女, 博士, 副教授, 研究方向为环境毒理学, wendy@ecust.edu.cn; 刘莉莉 (1979-), 女, 博士, 副教授, 研究方向为环境毒理学, 通讯联系人, lilyliu@ecust.edu.cn。

*C.elegans* 的压力应激和运动神经毒性。同时,结合定量结构活性关系(Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR)方法评估 NOR 及其降解产物毒性。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料与 *C.elegans* 品系

NOR( $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ , 98%)和二甲亚砜(DMSO, 99%, GC级),上海阿拉丁生化科技有限公司生产; TRIzol 试剂和 Fastking RT 试剂盒,北京天根生物技术有限公司生产; SYBR Green I Master Mix, 罗氏诊断产品(上海)有限公司生产;其他试剂均为分析纯试剂。野生型 *C.elegans* 和大肠杆菌(*E.coli* OP50)为国际线虫种质中心(Caenorhabditis Genetics Center, CGC)赠送。

### 1.2 NOR 降解液

$CoFe_2O_4$  催化 PMS 降解实验中<sup>[6]</sup>, NOR 初始浓度为 100  $\mu\text{mol/L}$ , 不同反应时间的 NOR 浓度测定结果如表 1 所示。反应液加淬灭剂终止反应后过滤去除催化剂,调整溶液 pH 至 7。

表 1 暴露液 NOR 浓度

降解时间/min	0	3	10	30
$c(\text{NOR})/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	100	55.41	22.70	6.36

### 1.3 *C.elegans* 暴露方法及指标测定

#### 1.3.1 暴露方法

*C.elegans* 接种于涂有 *E.coli* OP50 的线虫生长培养基(NGM), 20 $^{\circ}\text{C}$  条件下培养<sup>[7]</sup>。收集 *C.elegans* 并用裂解液处理获得虫卵<sup>[8]</sup>。将虫卵接种于 NGM 培养基, 孵育 12 h 后获得 L1 期幼虫, 实验前用无菌 K 液(0.051 mol/L NaCl、0.032 mol/L KCl)洗涤 3 次<sup>[9-10]</sup>。将 NOR 降解液注入 6 孔板, 然后加入 L1 期幼虫, 20 $^{\circ}\text{C}$  条件下暴露 72 h, 而后线虫用无菌 K 液清洗后进行各项指标测定。

#### 1.3.2 运动行为和体长的测定

将采集的线虫转移至滴加适量 K 液的 NGM 上, 待线虫行为恢复稳定后(1 min), 显微镜下记录线虫 20 s 内的身体弯曲频率, 记录线虫在 1 min 内的头部摆动频率<sup>[11]</sup>。

将采集线虫转移至载玻片上, 火焰灼烧后置于尼康 Eclipse 80i 显微镜下拍照, 通过 Image J 软件处理并计算体长。

#### 1.3.3 ROS 和细胞凋亡水平的测定

暴露实验结束后, 将线虫于 2,7-二氯二氢荧光

素二乙酸酯(1  $\mu\text{mol/L}$ , ROS)溶液或吖啶橙溶液(25  $\mu\text{g/mL}$ , 细胞凋亡)中培养 2 h, 而后将线虫转移至载玻片(载有 2% 琼脂糖垫子)上, 利用左旋咪唑(60  $\mu\text{g/mL}$ )溶液进行麻醉, 在激光扫描共聚焦显微镜(激发波长为 488 nm、发射波长为 510 nm, ROS; 激发波长为 488 nm、发射波长为 510 nm, 细胞凋亡)下拍摄荧光图像。

#### 1.3.4 分子指标的测定

Trizol 试剂提取 *C.elegans* 总 RNA, 利用 Thermo Scientific 生产的 NC2000 型 Nanodrop 分光光度计(USA)检测提取 RNA 的浓度和纯度。采用 Fastking RT 试剂盒合成 cDNA 后进行荧光定量 PCR 反应(罗氏 LightCycler@480)。测定热激蛋白基因(*hsp-16.1*、*hsp-16.2* 和 *hsp-16.48*)、超氧化物歧化酶(SOD)基因(*sod-1*、*sod-3*)、p53 类似蛋白基因(*cep-1*)、凋亡蛋白基因(*ape-1*)和乙酰胆碱酯酶(AChE)基因(*ace-1*、*ace-2*、*ace-3* 和 *ace-4*)。结果采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算, 选择 *actin* 作为内参基因。计算式为:

$$2^{-\Delta\Delta CT} = 2^{-(\Delta CT_q - \Delta CT_{cd})}, \Delta CT = CT_{\text{目的基因}} - CT_{\text{内参基因}} \quad (1)$$

式中:  $CT$  为循环次数;  $q$  为处理组;  $cd$  为对照组。

基因引物序列如表 2 所示。

表 2 引物序列

基因(Wormbase 序列号)	引物序列(5' to 3')
<i>hsp-16.1</i> (T27E4.8)	GAGAGATATGGCTCAGATGGAACG TGCGTTGAACTGCGAGACATTG
<i>hsp-16.2</i> (Y46H3A.3)	ATGGAACGCCAATTTGCTCCAGTC TCCTTGGATTGATAGCGTACGACC
<i>hsp-16.48</i> (T27E4.8)	ACTCGATGTTTCTCATTTTC TGGAATAGAACGAGATGAG
<i>cep-1</i> (F52B5.5)	TTCCGACGCAAGTACTCTCC CGGTAAGCTGAGAAAACG
<i>ape-1</i> (F46F3.4)	GTTTGCTGATAGTCTAGACG TGTTGTGGTATCACTACCTAATACC
<i>sod-1</i> (C15F1.7)	CGAGGGAGTCGGAGACAAGG GTAGTAGGAGTAGGAACAAC
<i>sod-3</i> (C08A9.1)	TTGAAGATCGCCACCTGTGCAAAC ATGGACATAGTCTGGGCGGACATT
<i>ace-1</i> (W09B12.1)	TTGATGCTATGACGGGAGG CGAACAATGTGATCGGACTA
<i>ace-2</i> (Y44E3A.2)	CGAGCCCTGATTACACGAGAT CATTACCCCATCCACTTTGG

续表

基因 (Wormbase 序列号)	引物序列 (5' to 3')
ace-3 (Y48B6A. 8)	TCGGAATCAATCACGACGAG
	ACGCAGTGTCCACACATTCA
ace-4 (Y48B6A. 7)	GCCATTCTTCAATCCGGAAG
	CATGCCATTGAGGTGTCCA
actin (T04C12. 6)	AGAAGAGCACCCAGTCCTCC
	GAAGCGTAGAGGGAGAGGAC

### 1.4 QSARs 毒性评估

利用 UPLC (ultimate 3000) - MS (Q - Exactive plus, Thermo Scientific, USA) 测定 NOR 降解产物<sup>[12]</sup>。利用 ECOSAR 程序计算 NOR 及其降解产物的急性和慢性毒性。急性毒性根据鱼、水蚤和绿藻的  $LC_{50}$  和  $EC_{50}$  值 (mg/L) 进行预测;慢性毒性根据  $ChV$  值 (mg/L) 进行预测<sup>[13]</sup>。利用《全球化学品统一分类和标签制度 (GSH)》对急性和慢性毒性值进行毒性评价<sup>[14]</sup>。

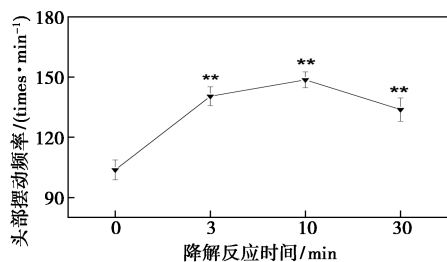
### 1.5 数据统计与分析

利用 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) 软件进行数据的显著性差异分析,采用方差分析 (ANOVA) 和 LSD 事后检验比较各组间差异的显著性,显著性水平  $p < 0.05$  表示差异显著 (\*),  $p < 0.01$  差异极显著 (\*\*)。通过 Origin 8.0 软件绘制数据图。

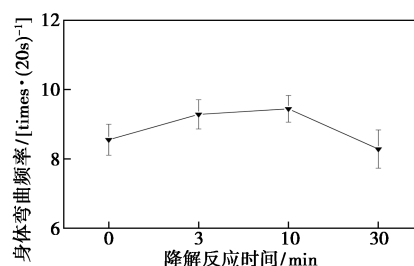
## 2 结果与分析

### 2.1 NOR 降解液对 *C. elegans* 运动行为和体长的影响

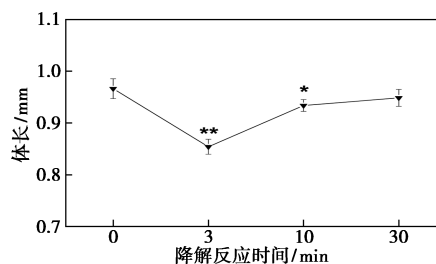
NOR 降解液对 *C. elegans* 运动行为和体长的影响如图 1 所示。由图 1 中可以看出,暴露 72 h 后,随着氧化降解反应时间的延长,降解液会显著 ( $p < 0.01$ ) 刺激 *C. elegans* 的头部摆动;线虫身体弯曲频率增加,但未达到显著水平。曹雪等<sup>[15]</sup>的研究发现暴露于壬基酚 72 h 后会刺激线虫运动行为。反应 3 min 和 10 min 时的反应液会显著抑制 *C. elegans* 体



(a) 对 *C. elegans* 头部摆动的影响



(b) 对 *C. elegans* 身体弯曲的影响



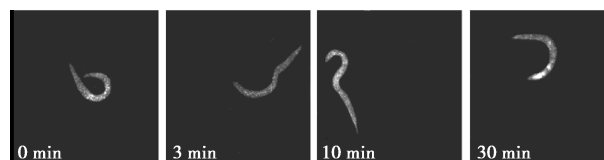
(c) 对 *C. elegans* 体长的影响

图 1 NOR 降解液亚急性暴露对 *C. elegans* 运动行为和体长的影响

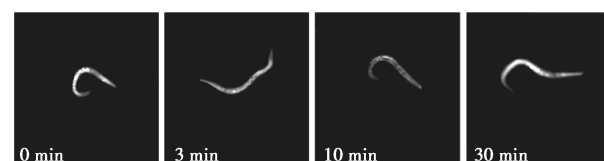
长。研究表明,NOR 降解产物具有较强的线虫生长发育毒性。已有研究表明,TCs 会显著抑制线虫的生长<sup>[16]</sup>,并在 Fe@ MoS<sub>2</sub> 电催化降解过程中产生高毒性物质<sup>[14]</sup>,对发光细菌生长的抑制表现出先升高后降低的趋势。

### 2.2 NOR 降解液对 *C. elegans* 生化指标的影响

线虫亚急性暴露后的 ROS 和细胞凋亡水平荧光图像如图 2 所示,相对荧光强度值如表 3 所示。由图 2、表 3 中可以看出,随着氧化降解时间的延长,降解液并未显著影响线虫体内 ROS 水平和细胞凋亡水平 ( $p > 0.05$ )。线虫的 ROS 防御机制会抵抗氧化应激损伤并清除 ROS,维持生物体稳态<sup>[17]</sup>。与曹雪等<sup>[15]</sup>研究类似,壬基酚会刺激线虫运动行为,但 ROS 和细胞凋亡水平却略微下降。而在反应



(a) ROS 水平



(b) 细胞凋亡水平

图 2 NOR 降解液亚急性暴露 ROS 和细胞凋亡水平代表性荧光图

表3 ROS和细胞凋亡水平的相对荧光强度

降解反应时间/ min	ROS水平 相对荧光强度值	细胞凋亡水平 相对荧光强度值
0	93.21±9.534	110.07±10.242
3	84.47±4.554	91.41±6.259
10	103.32±4.797	76.90±13.962
30	96.73±4.167	106.20±8.360

10 min 和 30 min 降解液中,线虫的 ROS 水平上升,表明线虫体内可能产生过量的 ROS,产生氧化应激反应。Liu 等<sup>[18]</sup>的研究表明,线虫暴露于四溴双酚 A 时 ROS 水平增加导致线虫氧化应激。

### 2.3 NOR 降解液对 *C.elegans* 分子指标的影响

NOR 降解液亚急性暴露对线虫胁迫相关基因表达的影响如图 3 所示。由图 3 中可以看出,在反应 3、10 min 和 30 min 的降解液中,线虫热激蛋白基因 *hsp-16.48*、p53 类似蛋白基因 *cep-1*、SOD 基因 *sod-1* 和 AChE 基因 *ace-2* 和 *ace-3* 的表达显著提高,分别提高 2.23~7.36 倍、1.97~4.06 倍、0.82~2.95 倍、2.20~6.06 倍和 3.48~79.62 倍。热激蛋白基因 *hsp-16.2*、凋亡蛋白基因 *ape-1* 和 SOD 基因 *sod-3* 在反应 3 min 和 10 min 的降解液中表达量升高,而在 30 min 反应液中表达量降低,其中 *sod-3* 显著下降(0.32 倍)。AChE 基因 *ace-1* 在 10 min 反应液中表达量显著下降(0.15 倍)。

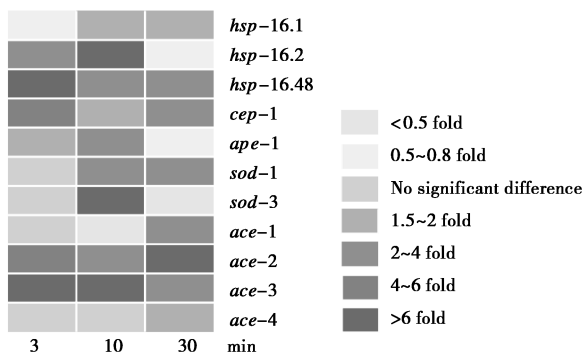


图3 NOR 降解液亚急性暴露对 *C.elegans* 胁迫相关基因表达的影响

线虫会产生应激蛋白(如热激蛋白)以适应自

然环境的变化<sup>[19]</sup>,当生物体产生应激损伤时,热激蛋白基因 *hsp-16.1*、*hsp-16.2* 和 *hsp-16.48* 会大量表达,修复细胞损伤<sup>[11]</sup>。暴露于 NOR 降解液后 *hsp-16.2* 和 *hsp-16.48* 基因表达量增加,但显示无明显变化规律。此外,当生物体受到胁迫损伤时,会通过 SOD 相关基因 *sod-1* 和 *sod-3* 的表达量增加来抵抗氧化应激损伤,同时清除氧自由基,以维持生物体的稳态<sup>[10]</sup>。*sod-1* 和 *sod-3* 表达量升高,表明线虫 ROS 防御机制响应,清除线虫体内的 ROS,故线虫体内 ROS 荧光水平无显著变化。在反应 30 min 降解液中线虫 *sod-3* 基因表达显著降低,与其 ROS 防御机制遭到破坏有关。Li 等<sup>[20]</sup>的研究表明,线虫暴露于  $Al_2O_3$  纳米颗粒可产生 ROS,造成 ROS 防御机制破坏,*sod-3* 基因表达降低。

*cep-1* 基因具有调节线虫体内应激反应和细胞凋亡的功能<sup>[10]</sup>,*ape-1* 基因同样参与细胞凋亡。暴露于 NOR 降解液后 *cep-1* 和 *ape-1* 基因表达量增加,调控线虫应激反应和细胞凋亡。AChE 参与细胞的发育和成熟,可以促进神经元发育和神经再生。线虫具有多个 *ace* 基因编码 AChE<sup>[21]</sup>,且不同的 *ace* 基因具有不同的表达区域,*ace-1* 基因在表皮细胞及阴泵肌肉细胞中表达,而 *ace-2* 基因主要在神经元中表达<sup>[22]</sup>。*ace-3* 和 *ace-4* 基因首先在线虫体内转录成双顺反子信使以形成操纵子,而这些操纵子在咽肌细胞和 2 个与神经管相关的神经元中被检测到<sup>[22]</sup>。何雪珠等<sup>[23]</sup>的研究结果表明,新烟碱类杀虫剂会降低 AChE 活性,提高 *ace* 基因表达。随着 NOR 氧化降解反应时间的延长,线虫 *ace-1*、*ace-2* 和 *ace-4* 基因的表达量升高,表明其运动神经受损,导致线虫运动行为异常。与 *sod-3* 基因相似,在反应 10 min 的降解液中线虫 *ace-1* 基因表达量降低,与调控机制遭到破坏有关。

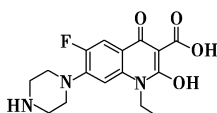
### 2.4 NOR 及其降解产物的生态毒性评估

NOR 及其降解产物(30 min)的毒性计算结果如表 4 所示。与 NOR 相比,羟基化、脱氟和哌嗪环裂解 3 种降解途径中的降解产物,只有哌嗪环裂解产物显示出较低的  $LC_{50}$ 、 $EC_{50}$  和  $ChV$  值,具有较高的毒性风险。

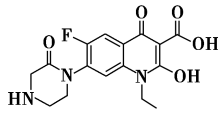
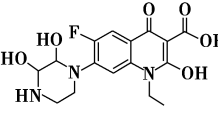
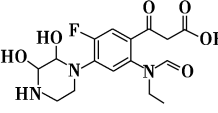
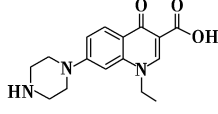
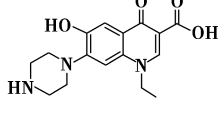
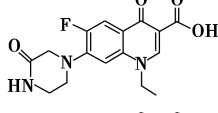
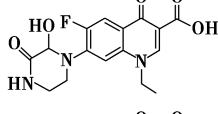
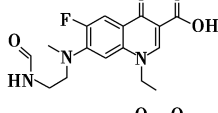
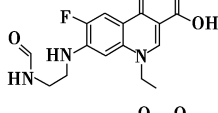
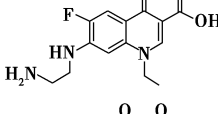
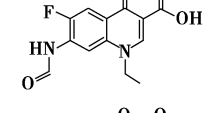
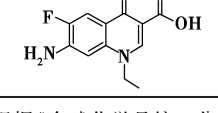
表4 NOR 及其降解产物对鱼类、水蚤和绿藻的急性和慢性毒性

mg/L

化合物	<i>m/z</i>	鱼类( $LC_{50}$ )	水蚤( $LC_{50}$ )	绿藻( $EC_{50}$ )	鱼类( $ChV$ )	水蚤( $ChV$ )	绿藻( $ChV$ )
1 NOR	320	20081.36	1830.80	2567.49	2647.20	115.88	702.54
2	335	80500.38	6621.06	11383.03	14523.45	379.16	2891.93



续表

化合物	<i>m/z</i>	鱼类 ( <i>LC</i> <sub>50</sub> )	水蚤 ( <i>LC</i> <sub>50</sub> )	绿藻 ( <i>EC</i> <sub>50</sub> )	鱼类 (ChV)	水蚤 (ChV)	绿藻 (ChV)
	349	48276.45	4142.83	6548.84	7653.03	247.24	1715.46
	367	5010000	302000	960000	2330000	12787.21	195000
	369	25000000	1330000	5400000	16900000	50034.78	1000000
	301	25660.97	2285.60	3356.52	3631.68	141.43	903.14
	317	55876.73	4706.60	7719.14	9374.94	275.85	1995.06
	333	28934.34	28141.82	13019.18	14534.33	3320.50	2503.84
	349	452000	710000	242000	436000	60412.53	24284.47
	335	44778.64	47006.79	20711.27	24961.58	5265.08	3591.38
	321	112000	140000	55187.18	78909.33	13927.13	7594.82
	293	72057.61	5916.11	10206.94	13070.92	338.21	2589.81
	278	16915.17	15445.30	7439.60	7795.74	1902.59	1558.72
	250	1998.12	18.32	51.30	11.14	0.63	84.21

注:根据《全球化学品统一分类和标签制度(GSH)》对预测毒性值进行分类(联合国,2011)。无害:*LC*<sub>50</sub>/*EC*<sub>50</sub>/*ChV*>100 mg/L;低毒:10 mg/L <*LC*<sub>50</sub>/*EC*<sub>50</sub>/*ChV*<100 mg/L;中毒:1 mg/L<*LC*<sub>50</sub>/*EC*<sub>50</sub>/*ChV*<10 mg/L;剧毒:*LC*<sub>50</sub>/*EC*<sub>50</sub>/*ChV*<1 mg/L。

Fe@ MoS<sub>2</sub> 电催化降解 TCs 的研究结果表明,反应初期的降解产物会对水生生物产生毒性作用<sup>[14]</sup>。Shah 等<sup>[13]</sup>使用 Bi<sup>3+</sup> 和 Fe<sup>2+</sup> 共掺杂的氧化锌 (Bi-Fe-ZnO) 催化 PMS 降解 NOR, 并利用 ECOSAR 软件来

预测 NOR 及其降解产物的急性和慢性毒性,发现部分降解产物风险高于 NOR。与上述研究结果相似, NOR 氧化降解过程会产生毒性较高的降解产物,且主要毒性源于 NOR 哌嗪环的裂解。

### 3 结论

研究了不同反应时间的 NOR 氧化降解液对 *C. elegans* 的毒性效应,结果表明暴露于 NOR 降解液时线虫运动行为受刺激,头部摆动和身体弯曲频率增加,且反应 3 min 和 10 min 的降解液会显著降低其体长,具有生长发育毒性。虽然线虫 ROS 和细胞凋亡水平无显著变化,但 SOD 编码基因表达量显著提高,表明线虫 ROS 防御系统响应,抵抗氧化应激损伤并清除 ROS。热激蛋白基因 *hsp-16.2* 和 *hsp-16.48* 表达显著升高,表明 NOR 降解液造成线虫应激反应。此外, AChE 基因 *ace-1*、*ace-2* 和 *ace-3* 表达量显著提高,表明线虫的运动神经受损,是造成线虫运动行为异常的主要原因。NOR 降解过程的主要毒性物质是哌嗪环裂解产物。

### 参考文献

- [1] He X, Wang Z, Nie X, et al. Residues of fluoroquinolones in marine aquaculture environment of the Pearl River Delta, South China [J]. *Environmental Geochemistry and Health*, 2012, 34(3): 323-335.
- [2] Wu X, Xiang L, Yan Q, et al. Distribution and risk assessment of quinolone antibiotics in the soils from organic vegetable farms of a subtropical city, Southern China [J]. *Science of the Total Environment*, 2014, 487: 399-406.
- [3] Xu D, Xiao Y, Pan H, et al. Toxic effects of tetracycline and its degradation products on freshwater green algae [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, 174: 43-47.
- [4] Anna T, Gyuri S, Krisztina K, et al. Degradation of fluoroquinolone antibiotics during ionizing radiation treatment and assessment of antibacterial activity, toxicity and biodegradability of the products [J]. *Radiation Physics and Chemistry*, 2018, 147: 101-105.
- [5] Liu H, Qu J, Zhang T, et al. Insights into degradation pathways and toxicity changes during electro-catalytic degradation of tetracycline hydrochloride [J]. *Environmental Pollution*, 2020, 258: 113702.
- [6] Liu L, Mi H, Zhang M, et al. Efficient moxifloxacin degradation by CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles activated peroxydisulfate: Kinetics, pathways and mechanisms [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 407: 127201.
- [7] Wang C, An J, Bai Y, et al. Tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate accelerated the aging process induced by the 4-hydroxynon-2-enal response to reactive oxidative species in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Environmental Pollution*, 2019, 246: 904-913.
- [8] Donkin S G, Dusenbery D B. A soil toxicity test using the nematode *Caenorhabditis elegans* and an effective method of recovery [J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 1993, 25: 145-151.
- [9] Wang C, Chen H, Li H, et al. Tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate reduces the lifespan via activation of an unconventional insulin/insulin-like growth factor-1 signaling pathway [J]. *Environmental Science & Technology*, 2020, 54: 10783-10796.
- [10] Chen H, Guo S, Li H, et al. Multi-generational effects and variations of stress response by hexabromocyclododecane (HBCD) exposure in the nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. *Journal of Environmental Management*, 2019, 245: 216-222.
- [11] Wang X, Yang J, Li H, et al. Chronic toxicity of hexabromocyclododecane (HBCD) induced by oxidative stress and cell apoptosis on nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. *Chemosphere*, 2018, 208: 31-39.
- [12] Deng J, Xu M, Chen Y, et al. Highly-efficient removal of norfloxacin with nanoscale zero-valent copper activated persulfate at mild temperature [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2019, 366: 491-503.
- [13] Shah N S, Khan J A, Sayed M, et al. Solar light driven degradation of norfloxacin using as-synthesized Bi<sup>3+</sup> and Fe<sup>2+</sup> co-doped ZnO with the addition of HSO<sub>5</sub><sup>-</sup>: Toxicities and degradation pathways investigation [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2018, 351: 841-855.
- [14] Meng F, Ma W, Wang Y, et al. A tribo-positive Fe@MoS<sub>2</sub> piezocatalyst for the durable degradation of tetracycline: Degradation mechanism and toxicity assessment [J]. *Environmental Science: Nano*, 2020, 7(6): 1704-1718.
- [15] 曹雪, 李辉, 修光利. 环境浓度下壬基酚对秀丽隐杆线虫时间依赖性的毒性兴奋效应 [J]. *生态毒理学报*, 2019, 14(2): 187-194.
- [16] Vangheel M, Traunspurger W, Spann N. Effects of the antibiotic tetracycline on the reproduction, growth and population growth rate of the nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nematology*, 2014, 16: 19-29.
- [17] Roh J Y, Sim S J, Yi J, et al. Ecotoxicity of silver nanoparticles on the soil nematode *Caenorhabditis elegans* using functional ecotoxicogenomics [J]. *Environmental Science & Technology*, 2009, 43(10): 3933-3940.
- [18] Liu F, Zhang Y, Zhang M, et al. Toxicological assessment and underlying mechanisms of tetrabromobisphenol A exposure on the soil nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. *Chemosphere*, 2020, 242: 125078.
- [19] Wang S, Wu L, Wang Y, et al. Copper-induced germline apoptosis in *Caenorhabditis elegans*: The independent roles of DNA damage response signaling and the dependent roles of MAPK cascades [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2009, 180(2): 151-157.
- [20] Li Y, Yu S, Wu Q, et al. Chronic Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-nanoparticle exposure causes neurotoxic effects on locomotion behaviors by inducing severe ROS production and disruption of ROS defense mechanisms in nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2012, 219-220: 221-230.
- [21] Combes D, Fedon Y, Toutant J P, et al. Acetylcholinesterase genes in the nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. *International Review of Cytology*, 2001, 209: 207-239.
- [22] Culetto E, Combes D, Fedon Y, et al. Structure and promoter activity of the 5' flanking region of *ace-1*, the gene encoding acetylcholinesterase of class A in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Journal of Molecular Biology*, 1999, 290(5): 951-966.
- [23] 何雪珠, 李洪博, 胡亚茹, 等. 2种新烟碱类杀虫剂对秀丽隐杆线虫神经毒性研究 [J]. *生态毒理学报*, 2018, 13(5): 235-241. ■