

李红娜, 阿旺次仁, 李斌绪, 等. 兽用抗生素研究的文献计量学分析[J]. 农业环境科学学报, 2017, 36(11): 2297–2306.

LI Hong-na, Awangciren, LI Bin-xu, et al. A bibliometric assessment of research into antibiotics in poultry and livestock breeding[J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2017, 36(11): 2297–2306.

## 兽用抗生素研究的文献计量学分析

李红娜, 阿旺次仁, 李斌绪, 叶 婧, 朱昌雄

(中国农业科学院农业环境与可持续发展研究所农业清洁流域创新团队, 北京 100081)

**摘要:**为深入了解兽用抗生素研究的整体状况和前沿动态,以 Science Citation Index Expanded(SCI-E)的在线数据库为基础,对1995—2016年间全球范围内有关兽用抗生素的文献报道(21 394篇)开展了计量学分析,对研究内容和发展趋势进行了系统的评价。结果表明,近20年来有关兽用抗生素的研究报道增加极快,自1995年的387篇上升到2016年的1601篇,研究内容涉及兽用抗生素的污染残留、环境行为、安全评价、替代研究及毒性效应等方面。特别地,由抗生素引起的细菌耐药性问题日益严重,抗性基因也因此成为近年来的研究热点。综合分析作者关键词(Author keywords)、附加关键词(Keywords Plus)、题目(Title)及摘要(Abstract),四环素类、喹诺酮类和磺胺类是当前热点研究的抗生素类别,也依然是未来持续关注的对象。此外,耐药菌所导致的流行病传播、抗生素在环境中的残留及其检测方法、抗性基因等是畜禽养殖业中抗生素研究的热门主题,兽用抗生素相关的热门研究基质包括食物、饲料、粪便、肉类、奶、土壤等。综合文献计量分析的结果,兽用抗生素仍然是农业环境领域研究的热点,环境介质中四环素类、喹诺酮类等抗生素及其相应的耐药菌污染问题将仍然是研究的主要方向。

**关键词:** 畜禽养殖;文献计量;兽用抗生素;耐药菌;研究趋势

中图分类号: X592 文献标志码: A 文章编号: 1672-2043(2017)11-2297-10 doi:10.11654/jaes.2017-0659

### A bibliometric assessment of research into antibiotics in poultry and livestock breeding

LI Hong-na, Awangciren, LI Bin-xu, YE Jing, ZHU Chang-xiong

(Agricultural Clear Watershed Group, Institute of Environment and Sustainable Development in Agriculture, CAAS, Beijing 100081, China)

**Abstract:** To obtain an understanding of the worldwide status of research into antibiotics in the poultry and livestock breeding industries, relevant scientific output based on the online version of Science Citation Index Expanded to 2016 was evaluated in this paper (21 394 papers in total). The characteristics of the research patterns, tendencies, and hot topics in the papers were also assessed. The results revealed that the number of reports related to veterinary antibiotics had increased dramatically over the last twenty years, rising from 387 in 1995 to 1601 in 2016. Research topics included residues, fates, safety assessments, and aspects of virulence. Particular attention was paid to antibiotic-resistant bacteria. After synthetic analysis of author keywords, keywords plus, titles, and abstracts, it was concluded that tetracyclines, quinolones, and sulfonamides were currently the predominant focus of antibiotic pollutants in the breeding industry, and would continue to be so for at least the next decade. Furthermore, isolation, prevalence, high-performance liquid chromatography (HPLC), the polymerase chain reaction (PCR), virulence, residues, and growth performance were currently the key research topics. The studied media for the veterinary antibiotics included food, feed, manure, meat, milk, and soil. Based on the comprehensive analysis of the bibliometric results, veterinary antibiotics still constitute a popular research topic in agriculture, and antibiotics such as tetracyclines and quinolones, as well as the related antibiotic-resistant bacteria, will remain the main focus of research.

**Keywords:** poultry and livestock breeding; bibliometrics; veterinary antibiotics; antibiotic-resistant bacteria; research trends

收稿日期: 2017-05-06 录用日期: 2017-07-13

作者简介: 李红娜(1986—),女,山西运城人,博士,主要从事农业面源污染控制、兽用抗生素归趋及降解相关的研究。E-mail: lihongna828@163.com  
基金项目: 国家自然科学基金项目(51308537);国家水体污染控制与治理科技重大专项(2014ZX07101-012-001)

**Project supported:** The Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China(51308537); The National Science and Technology Major Project of the Ministry of Science and Technology of China(2014ZX07101-012-001)

畜禽养殖中通过注射、口服、饮水等方式进入动物体内的抗生素,只有极少部分会被动物吸收利用,绝大多数(60%~90%)会以原药或代谢产物的形式通过粪便和尿液排出体外,对环境和人体健康构成了巨大的潜在危害<sup>[1-2]</sup>。据统计,2013年中国抗生素年使用量达到16.2万t,约占世界用量的一半,其中52%为兽用,48%为人用,同年约有超过5万t抗生素被排放进入水土环境<sup>[3]</sup>,由此引发的耐药菌污染已被世界卫生组织确定为20—21世纪威胁人类健康的最大挑战之一。近年来我国采取多项措施应对抗生素耐药性,整体使用量有所下降,也取得了一定的效果。

尽管当前对兽用抗生素的使用、残留、环境行为及降解机理的研究非常多,但是基于全球范围的抗生素研究情况分析还较为缺乏。为了从整体上考察兽用抗生素的相关研究进展,及时把握其发展新态势,以获取最有价值的信息,本文采用文献计量学的方法<sup>[4]</sup>,对1995—2016年间全球有关兽用抗生素的文献标题、作者关键词(Author keywords)、附加关键词(Keywords Plus)、题目(Title)及摘要(Abstract)开展综合分析,评价相关研究及发展趋势。本文可为科研人员更好地掌握畜禽养殖业中抗生素的研究现状以及未来的发展方向提供指导。

## 1 数据来源与分析方法

科学引文索引(Science Citation Index Expanded, SCI-E)是美国科学信息研究所的网络科学数据库,是文献计量学分析中最常用和最重要的资源数据库。本文以SCI-E数据库为基础,以“livestock\* or pig or pigs or swine\* or hog\* or cattle\* or cow\* or calf or calv\* or beef\* or sheep\* or goat\* or donkey\* or rabbit\* or horse\* or poultr\* or avian\* or chick\* or hen\* or broiler\* or layer\* or cockerel\* or duck\* or goose or geese or domestic animal or animal husbandry” AND “antibiotic or antibiotics”为检索式,共查到21 394篇论文(1995年1月1日至2016年12月31日为时间节点),其中同时包含了与“livestock antibiotic”、“pig antibiotics”、“poultry antibiotics”等有关的内容,下载的内容涵盖了所有论文的作者名称、通信地址、标题、发表年份、作者关键词、附加关键词、摘要、Web of Science分类以及发表期刊的名称等信息。利用Excel、SPSS等软件研究论文的年度发表数量变化、类别分布、研究机构及作者的分布;利用词组聚类法<sup>[4]</sup>分析作者关键词及附加关键词,之后按照四个阶段(1997—2001、

2002—2006、2007—2011、2012—2016)统计主要关键词的出现频次并排序;最后,将作者关键词、附加关键词、论文题目、摘要等信息作为一个整体统计主要关键词的出现频次及排序,以评价当前的研究热点以及未来的研究趋势。值得一提的是,发表论文的数量不等同于抗生素的使用量,也不等同于抗生素的污染程度,仅是从宏观角度上为研究者掌握全局和分析发展趋势提供参考。在这过程中,将具有相同或相近含义的词或词组统一合并成为一个关键词,比如,“antibiotic\*”代表“antibiotic”、“antibiotics”、“antimicrobial”、“antimicrobials”、“antibacterial”等,“antibiotic resistance\*”包括“antibiotic-resistance”、“antibiotic resistance”、“antibiotic resistant”、“antibiotic-resistant”、“drug resistance”、“antibiotics resistance”、“antimicrobial resistance”、“antimicrobial-resistance”等,“cattle\*”代表“beef cattle”、“dairy cattle”、“calves”等。

## 2 结果与讨论

### 2.1 论文发表数量、方向及作者分析

近20年来有关兽用抗生素的研究报道增加极快,自1995年的387篇逐渐上升到2016年的1601篇(图1)。自2000年起,兽用抗生素相关的文献数量显著增多,平均单篇文献的被引次数最高点出现在2002年,同年Kolpin等<sup>[5]</sup>发表的论文首次对美国全国范围内天然水体中抗生素、激素及其他污染物的分布及浓度清单开展了调研和定量检测,并且指出这些有机污染物特别是低浓度的抗生素长时间、低剂量暴露对人类、植物和动物健康所带来的慢性影响,以及这些污染物质的协同效应均值得进一步深入的研究。在此基础上,有关兽用抗生素的安全评价<sup>[6]</sup>、污染残留<sup>[7]</sup>、替代研究<sup>[8]</sup>、毒性效应<sup>[9]</sup>等的研究陆续展开。

根据期刊引文报告JCR发布的研究方向分类,在1995—2016年间,与兽用抗生素相关的文献分布于171个SCI主题类别中。其中,数量分布最多的四个主题类型分别为兽医科学(3558,13.2%)、微生物(3228,12.0%)、食品科学与技术(1762,6.5%)、农业、奶牛与动物科学(1716,6.4%)。文献计量分析的结果表明,所研究时间范围内畜禽养殖抗生素相关的文献分布于2515个不同的期刊中,其中,Antimicrobial Agents and Chemotherapy的发文量最多(343,2.0%),其次是Plos One(320,1.9%)、Applied and Environmental Microbiology(289,1.7%)及Journal of Dairy Science(269,1.6%)。

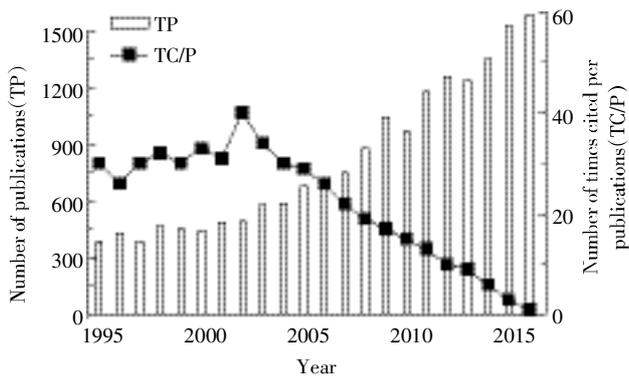


图1 “兽用抗生素”主题逐年发文量及篇均被引次数 (SCI-E, 1995—2016)

Figure 1 SCI-EXPANDED journal publications with antibiotics in the poultry and livestock breeding in topics and the number of times cited per publication during 1995—2016

美国、欧盟、日本等发达国家自2006年起就实行了抗生素的全面禁用令,而我国当前还处于起步阶段。以美国代表发达国家,以中国代表发展中国家,前者的研究方向集中于兽药科学(26.72%)、微生物(15.73%)、传染病学(11.42%)、药理学(10.56%)和农业(8.19%)等领域,表明美国等发达国家正致力于新型兽药产品的开发及药理、抗生素的替代研究、耐药菌所引起的传染疾病的控制与预防等内容。而中国的研究方向多分布在环境科学生态学(24.34%)、微生物(22.09%)、食品科学技术(12.07%)、兽药科学(11.66%)以及农业(10.84%)等领域,表明中国的研究更关注兽用抗生素的使用对环境和食品安全所造成的影响。

在1995—2016年间,来自比利时根特大学的 Freddy Haesebrouck 发表的SCI论文数量最多(57, 0.064%);来自韩国檀国大学的 Kim 发文量次之(54, 0.061%);来自中国农业大学的沈建忠(53, 0.059%)发文量紧随其后。在所有作者中,有43 130位(占总作者数的48.39%)在1995—2016年间仅发表了一篇与兽用抗生素相关的论文。

## 2.2 作者关键词分析

作者关键词是作者从论文题目、摘要和正文中选取的,对表述论文的中心内容有实质意义的词汇。近两年内有关文献计量的论文不断增多,但是有关研究趋势的报道还比较缺乏。在本部分所研究的1997—2016年的时间范围内,共有17 034篇兽用抗生素相关的论文,其中有11 935篇(70.1%)含有作者关键词。以此为基础,每5年作为一个阶段,对其中的作者

关键词进行计数后排序(表1)。使用最频繁的关键词包括抗生素耐药性(Antibiotic resistance\*)、鸡(Chicken\*)、牛(Cattle\*)、猪(Pig\*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*\*)等。特别是抗生素耐药性,仅次于检索关键词“Antibiotic\*”,而且其排名自第一个五年阶段(1997—2001)的#4(1.65%)一路上升,在2012—2016年间已经提升到#2(3.6%)。随着集约化规模化畜禽养殖业的迅速发展,为实现动物的快速生长和疾病的有效预防,造成了抗生素的大量使用以及抗生素耐药性问题的日益严重。抗性基因(Antibiotic resistance genes, ARGs)的存在会阻碍细菌感染的临床治疗<sup>[2-3]</sup>,因此已经成为全球公共卫生面临的严峻挑战之一。

经分析,鸡、牛和猪是与兽用抗生素研究主要相关的畜禽品种;金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、沙门氏菌、肠球菌、弯曲菌等是兽用抗生素研究中的主要微生物类型;四环素类、喹诺酮类、磺胺类是研究较多的抗生素类型。此外,乳腺炎、感染、牛奶、药物动力学、生长性能、液相色谱、PCR、毒性等也是出现次数较多的作者关键词。金黄色葡萄球菌是一种公认的、在人体和动物体内均能定植的微生物。兽用抗生素等的不规范使用导致金黄色葡萄球菌对多种药物也产生了抗性,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是临床上常见的毒性较强的超级细菌,自发现至今感染范围几乎遍及全球,因此与之相关的研究报道一直是兽用抗生素领域的热点<sup>①</sup>。在作者关键词中,有关金黄色葡萄球菌的研究报道从1997—2001第一个五年阶段的#9(0.63%)逐步增加到2012—2016第四个五年阶段的#5(2%),表明其在抗性基因的污染和扩散方面发挥着重要作用,更明确了有效遏制超级细菌工作的严峻性。

环境中细菌耐药性的增加造成了公众和政府对抗生素治疗畜禽疾病所产生的副作用的关注。从预防和促生长的角度来看,使用益生菌(Probiotic\*)、益生元或合生元等是替代兽用抗生素的方法之一。Patterson 和 Burkholder 等较早开展了益生菌替代养殖用抗生素的研究,并确定了对动物疾病防治有效的有益细菌菌株以及底物条件等<sup>[10]</sup>。

四环素类抗生素(Tetracyclines, TCs)是临床上一类重要的广谱抗菌药物,常被用作饲料添加剂广泛用于畜禽养殖中的疾病预防和生长促进。尽管美国、欧盟等发达国家使用抗生素的总量也很大,如在2001年美国全年抗生素总用量为1.62万t,其中养殖业就占到了70%,但是自从2006年提出生长促进剂的禁

表1 1997—2016年间使用频次最高的前30个作者关键词(5年为一个阶段)  
Table 1 Top 30 most frequent author keywords used during 1997—2016 in four 5-year periods

作者关键词	TP	1997—2016R/%	1997—2001R/%	2002—2006R/%	2007—2011R/%	2012—2016R/%
Antibiotic*	3231	1(5.45)	1(5.37)	1(4.51)	1(3.95)	1(6.21)
Antibiotic resistance*	1665	2(2.81)	4(1.65)	2(2.43)	2(2.68)	2(3.6)
Chicken*	891	3(1.5)	7(0.77)	5(1.47)	4(1.49)	4(2.14)
Cattle*	788	4(1.33)	3(1.71)	4(1.74)	9(0.89)	8(1.61)
Pig*	714	5(1.2)	2(2.22)	3(2.04)	3(1.61)	3(2.44)
<i>S. aureus</i> *	691	6(1.17)	9(0.63)	10(1.08)	8(0.95)	5(2)
<i>E. coli</i> *	663	7(1.12)	8(0.69)	8(1.13)	5(1.32)	7(1.68)
Salmonella*	607	8(1.02)	6(0.91)	11(1.04)	7(1.11)	6(1.92)
Mastitis*	462	9(0.78)	5(0.94)	11(1.04)	6(1.19)	19(0.86)
Enterococcus*	444	10(0.75)	37(0.16)	7(1.25)	11(0.74)	16(1.01)
Infection*	412	11(0.7)	12(0.58)	6(1.33)	16(0.62)	10(1.44)
Milk*	385	12(0.65)	11(0.59)	18(0.68)	18(0.6)	18(0.87)
Tetracycline*	374	13(0.63)	16(0.43)	16(0.74)	17(0.6)	9(1.55)
Poultry*	367	14(0.62)	20(0.33)	17(0.7)	15(0.63)	21(0.8)
Growth performance*	354	15(0.6)	47(0.13)	15(0.84)	14(0.67)	17(0.91)
Quinolone*	354	15(0.6)	22(0.28)	13(0.91)	18(0.6)	13(1.12)
HPLC*	328	17(0.55)	19(0.38)	9(1.09)	13(0.71)	15(1.01)
Campylobacter*	300	18(0.51)	47(0.13)	14(0.89)	10(0.89)	12(1.14)
Pharmacokinetic*	296	19(0.5)	13(0.51)	19(0.61)	24(0.39)	23(0.55)
Probiotic*	275	20(0.46)	22(0.28)	27(0.26)	20(0.54)	19(0.86)
Horse*	239	21(0.4)	10(0.61)	20(0.45)	23(0.45)	27(0.41)
PCR*	233	22(0.39)	21(0.31)	21(0.38)	25(0.37)	11(1.19)
Sulfonamide*	232	23(0.39)	188(0.05)	22(0.3)	21(0.46)	22(0.62)
Residue*	232	23(0.39)	18(0.41)	30(0.22)	12(0.73)	80(0.12)
Virulence*	231	25(0.39)	188(0.05)	42(0.14)	72(0.09)	14(1.06)
Vancomycin*	142	26(0.24)	86(0.08)	25(0.28)	29(0.3)	24(0.48)
Sheep*	137	27(0.23)	40(0.15)	24(0.29)	32(0.25)	29(0.36)
Ciprofloxacin*	135	28(0.23)	25(0.26)	22(0.3)	36(0.2)	25(0.47)
Gentamicin*	134	29(0.23)	14(0.49)	25(0.28)	33(0.25)	40(0.18)
Prevalence*	127	30(0.21)	188(0.05)	37(0.16)	21(0.42)	30(0.35)

TP:总论文数;R(%),排序及在所有附加关键词中出现的百分比。“\*”代表单数和复数形式。下同。

令后,农业领域使用的抗生素量得到了显著的控制,且近年来仍在降低<sup>[11]</sup>。当前,我国每年约有6000 t 兽用抗生素用于畜禽养殖业,占全球兽用抗生素使用量的50%,其中四环素类抗生素在我国及世界范围内的畜禽养殖业中的生产量与实际使用量均为最大<sup>[12-13]</sup>。已有的研究数据表明,在北京、天津、浙江、上海、重庆等多个养殖场的土壤和畜禽粪便中检测到四环素类抗生素,浓度在10~510 mg·kg<sup>-1</sup>之间。总体来看,我国畜禽粪便中四环素类抗生素残留量显著高于发达国家<sup>[12]</sup>。四环素等抗生素在环境中的残留不仅仅是抗生素的污染,更严重的是由其导致的耐药菌的繁殖,尽管一些耐药性细菌不具有致病性,却可以通过

基因水平转移将耐药性传递给致病菌,进而对环境安全和人类健康造成更大的威胁<sup>[14]</sup>。

### 2.3 附加关键词分析

附加关键词是从施引文献的题目及备注等信息中挖掘的关键词,对原始的题目关键词与作者关键词起补充和完善的作用。在1997—2016年间发表的17 034篇畜禽养殖抗生素相关的文献中,有16 440篇(96.5%)含附加关键词。

除了本文的检索词“抗生素”(antibiotic\*)外,“抗生素耐药性”(Antibiotic resistance\*)是使用最频繁的一个附加关键词,且其占比和排序均超过抗生素,在所统计的20年中始终排名第一,在1997—2016年

间的占比为4.37%(表2),说明耐药菌的污染问题正引起高度的重视。

含有“流行病”(Prevalence\*)、“食物”(Food\*)及“生长性能”(Growth-performance\*)的文献数量的排序和占比分别从1997—2001年间的#22(0.41%)、#42(0.18%)、#16(0.51%)升高到2012—2016年间的#8(1.35%)、#13(0.8%)、#12(0.89%),表明相关的研究逐渐得到了关注。根据文献报道,由沙门氏菌、弯曲菌等病原菌引发的动物细菌性胃肠炎及其他流行病传播,对于后续的动物屠宰、肉类加工及零售环节造成了不可控制的污染,严重危害食品安全和生命健康<sup>[15]</sup>。受耐药菌污染的食物被认为是引起抗性基因传播的主要途径<sup>[16]</sup>。因此,充分认知弯曲菌等致病菌

感染的生态传播规律,将为畜禽养殖过程中弯曲菌等引发的流行病学研究提供理论指导。也正是基于此,动物源食品的安全问题得到了越来越多的关注,相关的研究包括动物源食品中抗生素、MRSA等致病菌的残留和快速检测<sup>[7]</sup>、危害及防控<sup>[15]</sup>,以及应用嗜乳酸杆菌等有益菌来代替抗生素的畜禽生长性能的状况研究<sup>[9,17-18]</sup>等内容。

使用最频繁的附加关键词还有“液相色谱”(HPLC\*)、“基因”(Gene\*)、“PCR”、“残留”(Residue\*)等。这些关键词代表了畜禽养殖中粪便、土壤、水体以及食品等各种介质中抗生素的分析检测技术的研究,抗生素耐药菌的抗性基因的提取、表达及定量分析,以及抗生素在环境介质中归趋行为研究。PCR和分子

表2 1997—2016年间使用频次最高的前30个附加关键词(5年为一个阶段)  
Table 2 Top 30 most frequent keywords plus used during 1997—2016 in four 5-year periods

附加关键词	TP	1997—2016R/%	1997—2001R/%	2002—2006R/%	2007—2011R/%	2012—2016R/%
Antibiotic resistance*	5818	1(4.37)	2(2.51)	2(3.83)	1(4.59)	1(4.74)
Antibiotic*	5073	2(3.81)	1(4.78)	1(4.17)	2(4.01)	2(3.69)
Infection*	2168	3(1.63)	3(1.93)	3(1.99)	4(1.72)	4(1.59)
Pig*	2118	4(1.59)	4(1.53)	5(1.43)	5(1.54)	3(1.7)
Cattle*	2043	5(1.53)	5(1.51)	4(1.89)	3(1.73)	7(1.48)
<i>E. coli</i> *	1885	6(1.42)	6(1.06)	6(1.27)	6(1.53)	5(1.57)
Mass spectrometry*	1447	7(1.09)	10(0.64)	7(1.02)	7(1.22)	10(1.14)
Prevalence*	1434	8(1.08)	22(0.41)	8(0.92)	9(1.15)	8(1.35)
Chicken*	1354	9(1.02)	9(0.71)	9(0.83)	10(1.05)	9(1.16)
Gene*	988	10(0.74)	17(0.41)	41(0.18)	8(1.21)	6(1.56)
Food*	946	11(0.71)	42(0.18)	12(0.63)	13(0.79)	13(0.8)
<i>S. aureus</i> *	916	12(0.69)	11(0.6)	14(0.6)	21(0.51)	11(1.02)
Milk*	907	13(0.68)	12(0.56)	17(0.57)	14(0.72)	15(0.7)
Disease*	858	14(0.64)	7(0.85)	16(0.6)	22(0.5)	17(0.66)
PCR*	842	15(0.63)	82(0.11)	13(0.61)	18(0.6)	14(0.78)
Quinolone*	837	16(0.63)	24(0.37)	10(0.79)	25(0.07)	22(0.47)
Mastitis*	825	17(0.62)	15(0.53)	11(0.75)	16(0.65)	19(0.57)
Poultry*	811	18(0.61)	28(0.32)	20(0.5)	15(0.7)	16(0.67)
Susceptibility*	750	19(0.56)	18(0.46)	14(0.6)	17(0.61)	18(0.58)
Salmonella*	663	20(0.5)	30(0.3)	18(0.55)	20(0.53)	21(0.47)
Pharmacokinetic*	653	21(0.49)	12(0.56)	19(0.54)	22(0.5)	23(0.46)
Residue*	648	22(0.49)	14(0.55)	21(0.49)	19(0.55)	20(0.55)
Growth-performance*	620	23(0.47)	16(0.51)	23(0.35)	11(0.94)	12(0.89)
Virulence*	534	24(0.4)	34(0.24)	29(0.25)	46(0.17)	26(0.4)
United-States*	489	25(0.37)	34(0.24)	24(0.34)	24(0.36)	25(0.42)
Tetracycline*	477	26(0.36)	70(0.12)	25(0.33)	35(0.21)	24(0.44)
Ciprofloxacin*	315	31(0.24)	26(0.34)	22(0.36)	56(0.15)	52(0.17)
Vancomycin*	282	33(0.21)	34(0.24)	58(0.16)	61(0.14)	73(0.11)
Risk factor*	271	35(0.2)	61(0.14)	45(0.17)	40(0.18)	31(0.24)
Children	235	43(0.18)	57(0.15)	34(0.21)	76(0.12)	48(0.19)

生物学基因探针分析可以准确地检测环境中的特定基因,而免去了微生物培养的步骤<sup>[5]</sup>。美国是兽用抗生素相关研究较完善的国家之一,表现在抗生素的监测、流行性疾病的防控等多个方面。例如,除了2.1中介绍的Kolpin等<sup>[5]</sup>发表的首份美国天然水体中抗生素、激素及其他污染物的分布及浓度清单外,近年来该团队在前期工作基础上,又进一步对美国的25个地下水源地和49个地表水源地(供水规模在1户到800万人口之间)中100种目标污染物质开展了全面的调研和检测,结果表明在每一处饮用水源水中平均可以检测出4种污染物,整体来看36种抗生素的检出率达到了60%<sup>[6]</sup>。这些数据将为美国境内饮用水源水中有机污染物质的归趋、转移以及健康影响方面的研究提供理论指导和明确控制方向。致病性的大肠杆菌(*E. coli*\*)和肠球菌是导致发展中国家青少年儿童患腹泻的主要原因<sup>[19-20]</sup>,粗略统计这些疾病已经导致至少75万5岁以下儿童的死亡,是这个年龄段儿童仅

次于呼吸道疾病的第二大致死病因,因此“儿童”(Children)也一直是近年来的重点关注对象。

## 2.4 研究热点分析

如前所述,为了使得热点分析更全面可靠,将论文标题、作者关键词、附加关键词、摘要综合起来进行聚类分析<sup>[7]</sup>。其中,含义相似或相近的单词、短语会合并成一个词组,并进行统一的分组和排序。图2至图4中所列出的词语包含了它们的单复数形式、简称、其他时态格式以及含义相近的词语。

四环素类、喹诺酮类和磺胺类是热点研究的抗生素类别(图2a)。其中,四环素类抗生素在我国兽用抗生素中使用量最大,同时我国也是四环素类抗生素生产和销售大国,2008年四环素类抗生素药物仅出口量就达 $1.34 \times 10^7$  kg<sup>[21]</sup>。抗生素进入环境后会发生降解反应,其代谢及降解产物相比母体往往活性降低,但毒性却大为增强。同时,由抗生素残留所引发的耐药菌存在着更大的风险。对美国伊利诺伊州两个猪场的

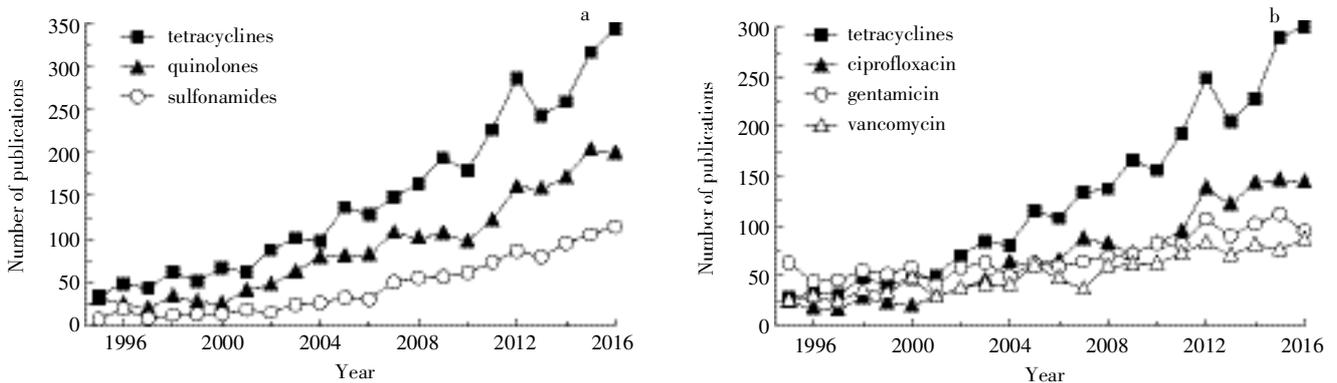


图2 1995—2016年间热点抗生素类别(a)及抗生素种类(b)的研究趋势

Figure 2 Comparison of the trends of antibiotic classes(a) and specific antibiotics(b) during 1995—2016

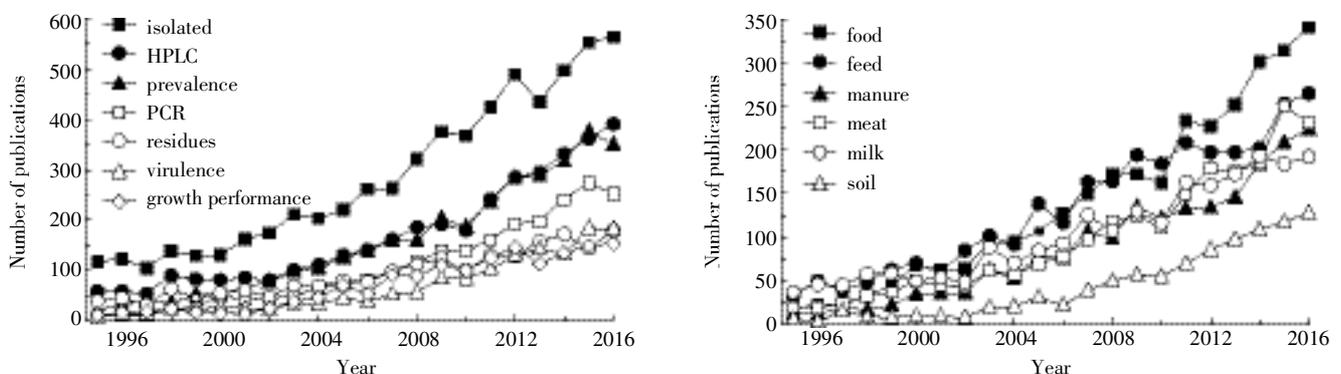


图3 1995—2016年间热门话题的研究趋势

Figure 3 Comparison of the trends of research topics during 1995—2016

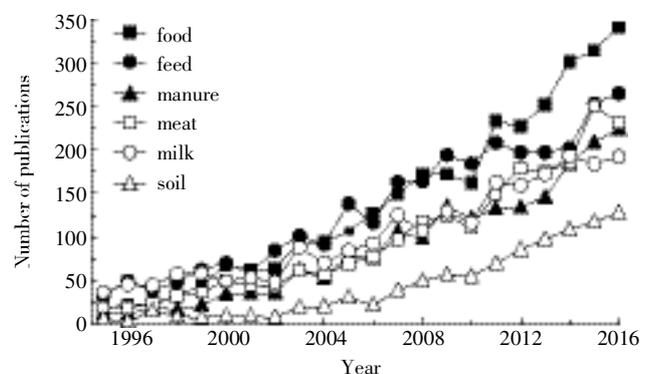


图4 1995—2016年间热点研究基质的研究趋势

Figure 4 Comparison of the trends of research mediums during 1995—2016

检测结果表明,多种四环素抗性基因(*tetO*、*tetQ*、*tetW*、*tetM*、*tetB*(P)、*tetS*、*tetT*)存在于猪场废水池中,甚至达到深度250 m处的地下水中;且地下水中检测到的耐药菌抗性基因包含了环境样品中没有出现过的*tetM*基因<sup>[6]</sup>。这表明,抗生素抗性基因传播的载体不仅限于携带该基因的胃肠道来源的菌株,而且可以扩展到土壤土著微生物的基因水平传播。因此,有关抗生素及其耐药基因的污染防治工作亟待开展。2013年我国抗生素的生产量达12.12万t<sup>[22]</sup>,其中兽用抗生素中磺胺类的使用量仅次于四环素类。养殖中使用较多的包括磺胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲氧嘧啶以及磺胺恶唑等。同时,我国每年有超过350 t的喹诺酮类抗生素被用于畜禽养殖业。这导致在中国地区大肠杆菌对喹诺酮产生耐药性的比例已经达到60%<sup>[24]</sup>。喹诺酮类物质在固相介质上吸附显著,在环境中的残留不易自然降解。目前针对这些抗生素已开展的研究包括微量检测分析的研究、环境介质中迁移转化的研究、相关抗性基因的表达规律研究以及抗生素的修复实验研究等<sup>[1,2,10,14,16,22,24]</sup>。从具体的抗生素来看,四环素、环丙沙星、万古霉素和庆大霉素是研究最多的四种抗生素(图2b)。抗生素的主要功能是通过其生物活性来抑制细菌生长和杀灭细菌,因此即使低至 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 级别的痕量浓度仍然具有很高的生物活性<sup>[24]</sup>。抗生素结构复杂,很难降解,因此抗生素及其导致的抗生素耐药菌的污染将会对环境和人类健康造成严重的危害,与此相关的研究工作亟待开展。

关键词分析的结果表明,畜禽养殖抗生素的研究热点主题包括“分离”(isolated)、“流行病”(prevalence\*)、“HPLC”、“PCR”、“毒性”(virulence\*)、“残留”(residue\*)以及“生长性能”(growth performance)等。近年来的研究多集中于从人体、动物组织、土壤和水体等介质中分离抗生素耐药菌株,并进一步研究其耐药机理以及抗性基因。这将有助于明确环境中耐药菌的来源,并阐述抗性基因的传播和扩散的过程。如Engberg等<sup>[26]</sup>通过分离出空肠弯曲菌和大肠杆菌等耐药菌株,进一步研究了其对喹诺酮类和大环内酯类抗生素的耐药机制,结果表明红霉素及其他大环内酯类抗生素可以作为药物继续使用,但应限制氟喹诺酮类抗生素在弯曲菌感染的预防和治疗中的应用。姚健等的研究表明临床分离的金黄色葡萄球菌对大环内酯类、酮内酯类等多种抗生素具有抗性,并研究了其耐药机理<sup>[27]</sup>。耐药菌会导致多种流行病,如1997年美国明尼苏达州爆发的空肠弯曲菌感染的典型案例,其源

头就是对弯曲杆菌抗生素产生耐药性的火鸡肉和鸡肉。此外,如前所述,由沙门氏菌、弯曲菌等病原菌引发的流行病传播<sup>[26]</sup>,对于食物源产品造成了极大的污染,严重影响食品安全,因此相关方面的研究一直是兽用抗生素的热点。“HPLC”代表了与畜禽养殖抗生素检测相关的方法,由于在一些基质中抗生素的含量极低,探索高效合理的监测分析手段也成为该领域关注的焦点,已有的研究包括LC/MS-ESI(+)<sup>[5]</sup>、LC<sup>[28]</sup>、UPLC/MS<sup>[29]</sup>等多种手段。此外,抗生素及抗性基因在环境中的“残留”(Residue\*)及由此导致的“毒性”(Virulence\*),以及抗生素和有益菌替代对养殖动物“生长性能”(Growth performance\*)的影响等是畜禽养殖抗生素相关领域的焦点,因此近年来的研究报告持续增加。

综合近20年来的研究报告,兽用抗生素的热门研究介质包括“食物”(Food)、“饲料”(Feed)、“粪便”(Manure)、“肉类”(Meat)、“奶”(Milk)、“土壤”(Soil)等。诸如导致儿童死亡的第二大病因,腹泻通常是由食物源污染而引起的<sup>[20]</sup>。自从2010年爆发第一起由食物污染导致的疾病造成约42万人丧命之后,食品安全的概念给全世界敲响了警钟<sup>[30]</sup>。因此,公众对喂养动物的饲料,以及人类食用的肉奶产品质量均给予极大的关注,这些基质中抗生素的残留以及耐药菌抗性基因的演变规律和环境行为等有关研究的数量也保持极速增长的趋势。

## 2.5 高被引论文分析

论文的影响力可以通过每年的被引次数来追踪和评价<sup>[5]</sup>。表3列出了截至到2016年为止引用次数最多的10篇论文,其中2篇发表于*Environmental Science & Technology*(IF=5.393),其余8篇分别发表于*Science*(IF=34.661)、*New England Journal of Medicine*(IF=59.558)、*Clinical Infectious Diseases*(IF=8.736)、*Poultry Science*(IF=1.685)、*Applied and Environmental Microbiology*(IF=3.823)、*Emerging Infectious Diseases*(IF=6.994)、*Nature*(IF=38.138)、*Science of the Total Environment*(IF=3.976)。其中,“Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999—2000: A national reconnaissance”发表于2002年的*Environmental Science & Technology*,被引用次数最多,截至2016年底已经达到4344次。该论文报道了<sup>[5]</sup>由美国地质调查局USGS开展的第一份全国水体范围内的抗生素、激素等有机污染物的普查清单,评价了其在水环境中的迁移传输及对人体健康

表3 1995—2016年间被引频次最高的10篇论文

Table 3 Top 10 most frequently cited publications during 1995—2016

TC-2016	Year	C/Y	Title/Journal	Country	Reference
4344	2002	290	Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999—2000; A national reconnaissance/ <i>Environmental Science &amp; Technology</i>	USA	[5]
664	2003	44	Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs/ <i>Science</i>	USA/Scotland	[31]
613	1995	41	Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain/ <i>New England Journal of Medicine</i>	Spain	[32]
552	2001	37	Campylobacter jejuni infections: Update on emerging issues and trends/ <i>Clinical Infectious Diseases</i>	USA	[33]
457	2003	30	Application of prebiotics and probiotics in poultry production/ <i>Poultry Science</i>	USA	[10]
449	2004	30	Occurrence of antimicrobials in the final effluents of wastewater treatment plants in Canada/ <i>Environmental Science &amp; Technology</i>	Canada	[34]
433	2001	29	Occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater underlying two swine production facilities/ <i>Applied and Environmental Microbiology</i>	USA	[16]
400	2001	27	Quinolone and macrolide resistance in Campylobacter jejuni and C-coli: Resistance mechanisms and trends in human isolates/ <i>Emerging Infectious Diseases</i>	Denmark/ USA	[23]
395	2004	26	SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes/ <i>Nature</i>	USA	[35]
341	2008	23	A national reconnaissance for pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States - II) Untreated drinking water sources/ <i>Science of the Total Environment</i>	USA	[6]

注:TC-2016 自发表至 2016 年的总被引次数;C/Y 被引次数/发表年数。

和环境安全的潜在危害。值得一提的是,与常见的文献引用呈正态分布的趋势不同,这篇论文自发表以来的被引次数一直处于高速增长的态势,在 2016 年仍高达 420 次,也表明科研人员对天然水体中微污染有机物影响的关注。这 10 篇论文历年的被引用频次情况如图 5 所示。

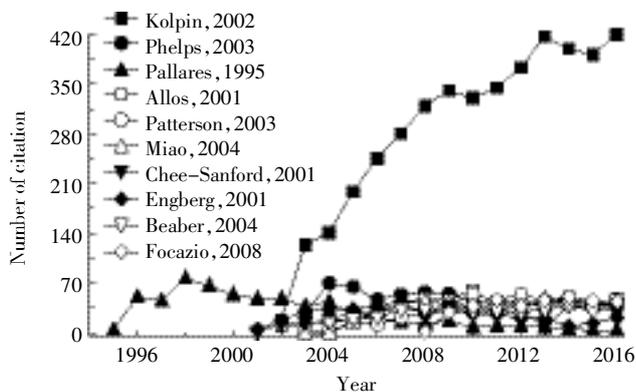


图5 被引频次最高的10篇论文的生命曲线

Figure 5 Citation history of the top 10 most frequently cited publications from Table 3

Miao 等<sup>[34]</sup>, Focazio 等<sup>[6]</sup>, Beaber 等<sup>[35]</sup>所发表的论文在 2016 年的被引次数均在 40 次以上,表明研究人员对兽用抗生素残留、耐药基因传播以及耐药菌传播引起的健康风险等问题的关注。在这 10 篇论文中,有 4 篇与环境中抗生素污染的调查或控制相关,有 3 篇均涉及抗生素抗性菌如弯曲菌感染所引发的问题以及

未来的解决方案,有 1 篇详细介绍了耐药菌抗性基因水平传播的响应机制,有 1 篇与畜禽疾病治疗中益生菌等替代抗生素的研究有关,有 1 篇致力于猪繁殖过程中抗性基因传播的避免从而为人类提供更安全的食物。在这 10 篇论文中,有两篇的通信作者单位均为美国地质调查局,其余 8 篇文献的通信单位分别为美国 PPL Therapeut 公司、西班牙巴塞罗那大学、美国范德堡大学医学院、美国普渡大学、加拿大特伦特大学、伊利诺伊大学、丹麦国立血清研究所、塔夫茨大学。

### 3 结论

以 SCI-E 在线数据库为基础,分析了 1995—2016 年间全球范围内有关兽用抗生素研究的论文数量、论文分类、发表期刊、研究热点以及发展趋势。近年来兽用抗生素相关的论文快速增多,表明公众对安全的养殖环境和食品质量的关注。由抗生素引起的细菌耐药性问题日益严峻,使得抗性基因污染问题备受关注。这将成为未来研究的重点。四环素类、喹诺酮类和磺胺类是当前热点研究的抗生素类别,从具体的抗生素来看,四环素、环丙沙星、万古霉素和庆大霉素是研究最多的四种抗生素。耐药菌的毒性所导致的流行病传播、抗生素在环境中的残留及其检测方法、抗性基因等是近 20 年来的热门话题。

文献计量学的分析结果表明,食物、饲料、粪便、肉类、奶、土壤等是兽用抗生素研究最多的基质。兽用抗生素仍然是农业环境领域研究的热点,环境介质中

四环素类、喹诺酮类等及其相应的耐药菌污染将仍然是研究的焦点。

#### 参考文献:

- [1] Zhu Y G, Johnson T A, Su J Q, et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(9): 3435–3440.
- [2] Zhang Q Q, Ying G G, Pan C G, et al. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: Source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance[J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(11): 6772–6782.
- [3] 应光国. 中国抗生素使用与流域污染[C]. 中国化学会学术年会, 2016.
- [4] HO Y S. Bibliometric analysis of adsorption technology in environmental science[J]. *International Journal of Environmental Pollution*, 2007, 1, 1–11.
- [5] Kolpin D W, Furlong E T, Meyer M T, et al. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U. S. streams, 1999–2000: A national reconnaissance[J]. *Environmental Science & Technology*, 2002, 36(6): 1202–1211.
- [6] Focazio M J, Kolpin D W, Barnes K K, et al. A national reconnaissance for pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States: ( II ) Untreated drinking water sources[J]. *Science of the Total Environment*, 2008, 402(2): 201–216.
- [7] Zhang H, Ma L, Ma L, et al. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pork using a nucleic acid-based lateral flow immunoassay[J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2017, 243: 64–69.
- [8] Zaheer Z, Hussain I, Rahman S U, et al. Occurrence and antibiotic susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* recovered from oropharynx of live cockerels[J]. *Pakistan Veterinary Journal*, 2017, 37(1): 108–110.
- [9] Lan R X, Koo J M, Kim I H. Effects of *Lactobacillus acidophilus* supplementation in different energy and nutrient density diets on growth performance, nutrient digestibility, blood characteristics, fecal microbiota shedding, and fecal noxious gas emission in weaning pigs[J]. *Animal Feed Science and Technology*, 2016, 219: 181–188.
- [10] Patterson J A, Burkholder K M. Application of prebiotics and probiotics in poultry production[J]. *Poultry Science*, 2003, 82: 627–631.
- [11] Union of Concerned Scientists. 70 percent of all antibiotics given to healthy livestock[M]. Cambridge, MA, USA, 2001.
- [12] 王 瑞, 魏源送. 畜禽粪便中残留四环素类抗生素和重金属的污染特征及其控制[J]. 农业环境科学学报, 2013, 32(9): 1705–1719. WANG Rui, WEI Yuan-song. Pollution and control of tetracyclines and heavy metals residues in animal manure[J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2013, 32(9), 1705–1719.
- [13] Sarmah A K, Meyer M T, Boxall A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment[J]. *Chemosphere*, 2006, 65(5): 725–759.
- [14] Zhao L, Dong Y H, Wang H. Residues of veterinary antibiotics in manures from feedlot livestock in eight provinces of China[J]. *Science of the Total Environment*, 2010, 408: 1069–1075.
- [15] 阴甜甜. 家禽养殖过程中弯曲菌的定量跟踪调查及其分子流行病学研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2016.
- [16] Chee-Sanford J C, Aminov R I, Krapac I J, et al. Occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater underlying two swine production facilities[J]. *Applied & Environmental Microbiology*, 2001, 67(4), 1494–1502.
- [17] Hossain M M, Park J W, Nyachoti C M, et al. Effects of extracted rice bran supplementation on growth performance, nutrient digestibility, diarrhea score, blood profiles, and fecal microbial shedding in comparison with apramycin (antibiotic growth promoter) in weanling pigs[J]. *Canadian Journal of Animal Science*, 2016, 96(4): 495–503.
- [18] Balasubramanian B, Park J W, Kim I H. Evaluation of the effectiveness of supplementing micro-encapsulated organic acids and essential oils in diets for sows and suckling piglets[J]. *Italian Journal of Animal Science*, 2016, 15(4): 626–633.
- [19] Scaletsky I C, Fabbicotti S H, Carvalho R L, et al. Diffusely adherent *Escherichia coli* as a cause of acute diarrhea in young children in Northeast Brazil: A case-control study[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2002, 40(2), 645–648.
- [20] Songe M M, Hang'ombe B M, Knight-Jones T J, et al. Antimicrobial resistant enteropathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. in houseflies infesting fish in food markets in Zambia[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2016, 14(1): 21.
- [21] 仇天雷, 高 敏, 韩梅琳, 等. 鸡粪堆肥过程中四环素类抗生素及抗性细菌的消减研究[J]. 农业环境科学学报, 2015, 34(4): 795–800. QIU Tian-lei, GAO Min, HAN Mei-lin, et al. Decreases of tetracyclines and antibiotics-resistant bacteria during composting of chicken manure[J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2015, 34(4): 795–800.
- [22] 周爱霞. 潜水中磺胺抗生素迁移转化机理及修复技术研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2015.
- [23] 刘艳萍, 刘鸿雁, 吴龙华, 等. 贵阳市某蔬菜地养殖废水污灌土壤重金属、抗生素复合污染研究[J]. 环境科学学报, 2017, 37(3): 1074–1082. LIU Yan-ping, LIU Hong-yan, WU Long-hua, et al. Co-contamination of heavy metals and antibiotics in soils under husbandry wastewater irrigation in Guiyang City[J]. *Acta Scientiae Circumstantiae*, 2017, 37(3): 1074–1082.
- [24] 裴 孟, 梁玉婷, 易良银, 等. 黑麦草对土壤中残留抗生素的降解及其对微生物活性的影响[J]. 环境工程学报, 2017, 11(5): 3179–3186. PEI Meng, LIANG Yu-ting, YI Liang-yin, et al. Degradation of residual antibiotics in soils by ryegrass and its effect on microbial activity[J]. *Chinese Journal of Environmental Engineering*, 2017, 11(5): 3179–3186.
- [25] Vulliet E, Cren-Olivé C, Grenier-Loustalot M F. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface waters

- [J]. *Environmental Chemistry Letters*, 2011, 9(1):103-114.
- [26] Engberg J, Aarestrup F M, Taylor D E, et al. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance mechanisms and trends in human isolates[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2001, 7(1):24.
- [27] 姚健, 邵雷, 刘鹏宇, 等. 临床分离金黄色葡萄球菌对大环内酯类抗生素耐药性及耐药基因的分析[J]. *药物生物技术*, 2016(4): 291-295.
- YAO Jian, SHAO Lei, LIU Peng-yu, et al. Macrolide-resistant phenotypes and genotypes of *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples[J]. *Pharmaceutical Biotechnology*, 2016(4): 291-295.
- [28] 李彦文, 莫测辉, 赵娜, 等. 菜地土壤中磺胺类和四环素类抗生素污染特征研究[J]. *环境科学*, 2009, 30(6):1762-1766.
- LI Yan-wen, MO Ce-hui, ZHAO Na, et al. Investigation of sulfonamides and tetracyclines antibiotics in soils from various vegetable fields[J]. *Environmental Science*, 2009, 30(6):1762-1766.
- [29] Wang J, Fan X, Liu Y, et al. Extraction optimization of sixteen cephalosporins in milk by filtered solid phase extraction and ultra high pressure liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry[J]. *Analytical Methods*, 2017, 9(8):1282-1289.
- [30] Havelaar A H, Kirk M D, Torgerson P R, et al. World Health Organization global estimates and regional comparisons of the burden of food-borne disease in 2010[J]. *PLoS Medicine*, 2015, 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001923>.
- [31] Phelps C J, Koike C, Vaught T D, et al. Production of  $\alpha 1, 3$ -galactosyltransferase-deficient pigs[J]. *Science*, 2003, 299(5605): 411-414.
- [32] Pallares R, Liñares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain[J]. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333(8): 474-480.
- [33] Acheson D, Allos B M. *Campylobacter jejuni* infections: Update on emerging issues and trends[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 32(8): 1201-1206.
- [34] Miao X S, Bishay F, Chen M, et al. Occurrence of antimicrobials in the final effluents of wastewater treatment plants in Canada[J]. *Environmental Science & Technology*, 2004, 38(13):3533-3541.
- [35] Beaber J W, Hochhut B, Waldor M K. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes[J]. *Nature*, 2004, 427(6969):72-74.