农业资源与环境学报 CSCD核心期刊 中文核心期刊 中国科技核心期刊
JOURNAL OF AGRICULTURAL RESOURCES AND ENVIRONMENT
欢迎投稿 http://www.aed.org.cn

我国畜禽养殖业抗生素的使用特征及其环境与健康风险

程兆康, 杨金山, 吕敏, 罗小三

引用本文:
程兆康,杨金山,吕敏,罗小三. 我国畜禽养殖业抗生素的使用特征及其环境与健康风险[J]. 农业资源与环境学报, 2022, 39(6): 1253-1262.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.13254/j.jare.2021.0567

农业资源与环境学报 2022, 39(6): 1253-1262 *Journal of Agricultural Resources and Environment*

程兆康，杨金山，吕敏，等. 我国畜禽养殖业抗生素的使用特征及其环境与健康风险[J]. 农业资源与环境学报, 2022, 39(6): 1253-1262.

CHENG Z K, YANG J S, LÜ M, et al. Antibiotics used in livestock and poultry breeding and its environmental and health risks in China: A review[J]. *Journal of Agricultural Resources and Environment*, 2022, 39(6): 1253-1262.

开放科学 OSID

我国畜禽养殖业抗生素的使用特征及其环境与健康风险

程兆康[1]，杨金山[1]，吕敏[2]，罗小三[1*]

（1.南京信息工程大学应用气象学院，南京 210044；2.中国科学院烟台海岸带研究所，山东 烟台 264003）

摘　要：我国是畜禽养殖大国，也是兽用抗菌药物的生产和使用大国。兽用抗菌药的长期大量使用造成了环境污染、细菌耐药性增强、畜禽农产品安全风险增高等问题，危害人类健康。本文综述了我国2009—2019年间兽用抗菌药的用量，分析了兽用抗菌药的使用现状及特征，发现2009—2019年兽用抗菌药物用量占兽用化学药品用量的比例在69.6%~74.1%之间，兽用抗菌药用量在2014年达到最大值，随后逐年降低。兽用抗菌药的主要使用类型以四环素类为主，以促生长为目的使用的抗菌药物以金霉素和土霉素为主。通过对不同食品中抗生素的残留情况进行分析发现，抗生素在牛奶、养殖鱼和蔬菜中的检出率为90.9%~100%，且养殖鱼中喹诺酮类抗生素平均残留量为725.13 μg·kg^{-1}，超出国家食品安全限量标准（100 μg·kg^{-1}）。本文同时总结了环境中抗生素残留情况及细菌耐药性的产生及其机制，探讨了抗生素大量使用对动物及人体健康的危害，最后分别从源头、使用、排放和修复等角度对抗生素污染防治提出管理建议和措施，以期助力抗生素污染控制。

关键词：兽用抗菌药；抗生素残留；环境污染；细菌耐药性；食品安全风险

中图分类号：X859.84　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**2095-6819（2022）06-1253-10　　**doi**: 10.13254/j.jare.2021.0567

Antibiotics used in livestock and poultry breeding and its environmental and health risks in China: A review

CHENG Zhaokang[1], YANG Jinshan[1], LÜ Min[2], LUO Xiaosan[1*]

（1. School of Applied Meteorology, Nanjing University of Information Science and Technology, Nanjing 210044, China; 2. Yantai Institute of Coastal Zone Research, Chinese Academy of Sciences, Yantai 264003, China）

Abstract: China has extensive livestock and poultry industries with substantial production and use of veterinary antibacterials. The long-term and massive use of veterinary antibacterials causes environmental pollution, increases bacterial resistance, and elevates safety risks for livestock, poultry, and agricultural products, further threatening human health. In this paper, we review the use of veterinary antibacterials in livestock and poultry breeding from 2009 to 2019 in China. The characteristics of the usage of veterinary antibacterials were analyzed. The findings show that the proportion of consumption of veterinary antibacterials in veterinary chemicals was 69.6%~74.1%. The utilization of veterinary antibacterials reached a maximum in 2014, and then decreased yearly. The main types of veterinary antibacterials are tetracycline, chlortetracycline, and oxytetracycline; chlortetracycline and oxytetracycline are mainly used to promote growth. Furthermore, the analysis of the antibiotics residue in different foods showed that the detection rates of antibiotics in milk, cultured fish, and vegetables were as high as 90.9%~100%. The average residue of quinolone in cultured fish was 725.13 μg·kg^{-1}, which exceeds the national food safety limit standard (100 μg·kg^{-1}). Additionally, we summarize the situation of antibiotic residues in the environment and the emergence and mechanism of bacterial resistance. The effects of the massive use of antibiotics on animal and human health are discussed. Ultimately, management suggestions and strategies on the prevention of antibiotics pollution are proposed in terms of source, use, emission, and remediation to help control antibiotic pollution.

Keywords: veterinary antibiotics; antibiotic residue; environmental pollution; bacterial resistance; food safety risk

收稿日期：2021-08-27　　**录用日期：**2021-11-17

作者简介：程兆康（1997—），男，贵州六枝人，硕士研究生，主要从事农业环境污染研究。E-mail：nuistchengzk@163.com

***通信作者：**罗小三　E-mail：xsluo@nuist.edu.cn

基金项目：中央土壤污染防治专项资金项目（20211468）

Project supported: The National Special Fund Project for Soil Pollution Prevention and Control（20211468）

抗生素的发现、大规模生产与临床使用是人类医学史上的巨大进步，在保障人类健康和促进畜牧业发展方面发挥了重要作用[1]。然而滥用抗生素导致的食品中残留超标、环境污染及细菌耐药性增强等问题，也给人类健康带来了潜在风险。近70年来，国内外对抗生素的需求和使用量显著增加，其目的是以治疗和促生长为主。据估计，美国每年抗生素用量已达到1.6×10^4 t，其中70%为牲畜使用[2]。我国每年仅用于养殖业的抗生素就占到年总产量的46.1%[3]，这些兽用抗生素并不能完全被动物体吸收，大多随排泄物进入环境中，导致水、土环境中多种抗生素残留和累积[4]，进而诱导细菌耐药性的产生及耐药菌的增加[5]。细菌在不同抗生素的诱导下，可产生各种抗生素抗性基因（Antibiotic Resistance Genes，ARGs），已有大量研究证明，ARGs存在于不同的环境介质中，环境中ARGs的产生及传播已成为日益严重的世界难题[6]。

近年来，国内外学者开展了大量关于抗生素在土壤、水等环境中污染状况的研究，探究了抗生素在土壤、水环境中的降解情况，总结分析了有机肥料处理过程中抗生素的变化以及环境中抗生素抗性基因传播和由此引发的人体健康问题。包樱钰等[7]介绍了我国海水养殖业抗生素的使用及沉积物中抗生素的污染状况。喻娇等[8]总结了土壤抗生素污染现状，并且论述了土壤抗生素残留对微生物群落结构的影响以及抗生素在土壤中的降解。白金顺等[9]综述了猪粪中四环素类抗生素残留水平，分析了好氧堆肥技术对猪粪中四环素类抗生素的消减效率及其影响因素。陈颖欣等[10]在总结养殖场中抗生素耐药基因种类的基础上，分析了耐药基因的残留现状及其在环境中的传播途径和方式。然而，极少有研究对我国近年来兽用抗菌药的用量情况进行统计分析，也较少讨论不同种类抗生素在不同食品中的残留情况，以及抗生素残留对畜禽动物及人体健康的危害。因此，本文以我国兽用抗生素使用量大的畜禽养殖业为例，统计分析了2009—2019年全国兽用抗菌药的使用情况和特征，并且对不同类型食品中抗生素的残留情况进行解析，讨论了抗生素残留的环境风险及其对畜禽动物和人体健康的危害，最后对畜禽养殖业抗生素合理使用提出建议，对抗生素污染防治作出展望。

1 我国畜禽养殖业兽用抗菌药的使用现状

我国是养殖业大国，同时也是兽用抗菌药生产与使用大国，兽用抗菌药是养殖过程中不可或缺的投入品[11]。然而，安全用药意识的缺乏使得养殖业中还存在超剂量施用或滥用等不合理使用的现象，药物残留造成的食品安全等问题也备受关注，严重制约着养殖业的健康发展[12]。

2019年中国兽医药品监察所对兽用抗菌药物的数量、品种等相关数据进行统计分析，结果[13]如图1所示。图1a统计了2009—2019年我国兽用抗菌药用量，2009—2014年，我国每年兽用抗菌药的用量呈现持续上涨的趋势，2014年使用量达到最大值，为69 292 t；随后至2018年，兽用抗菌药的使用量一直呈现逐年下降的趋势，2019年略有反弹。兽用抗菌药用量的降低可能与2015年7月农业部第6次常务会议审议通过的《全国兽药（抗菌药）综合治理五年行动方案（2015—2019年）》、2016年农业部与国务院食品安全办公室等5部门开展畜禽水产品抗生素、兽药残留超标治理专项整治行动有关。但即使在2018年降低至29 774 t时，其用量仍高于2009年。这主要是由于我国对相关肉食性产品的需求在不断加大，产量大幅提高的过程中也增加了抗菌药物的投入使用。对比

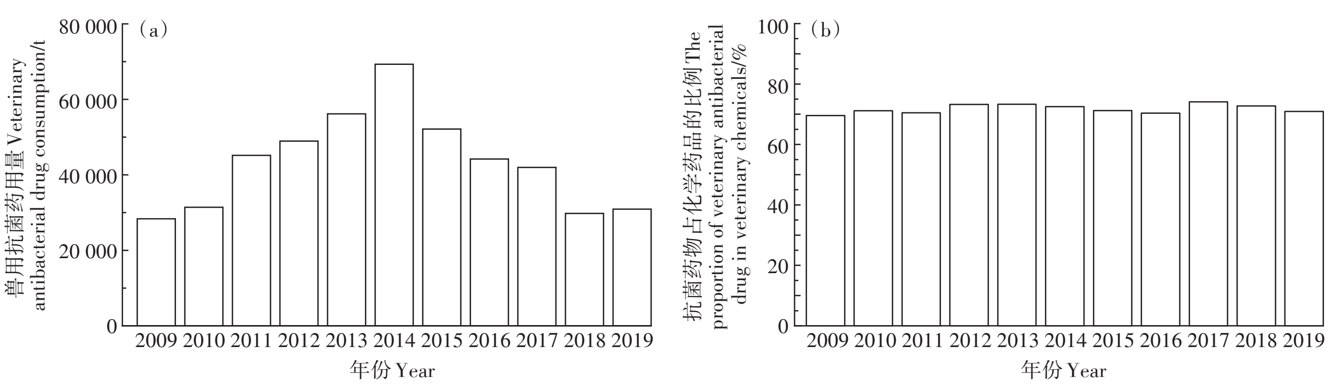


图1 2009—2019年我国兽用抗菌药用量（a）及其占兽用化学药品比例（b）

Figure 1 Veterinary antibacterial drug consumption（a）and its proportion（b）in veterinary chemicals in China from 2009 to 2019

表1 2009—2019年兽用抗菌药使用量及其变化分析

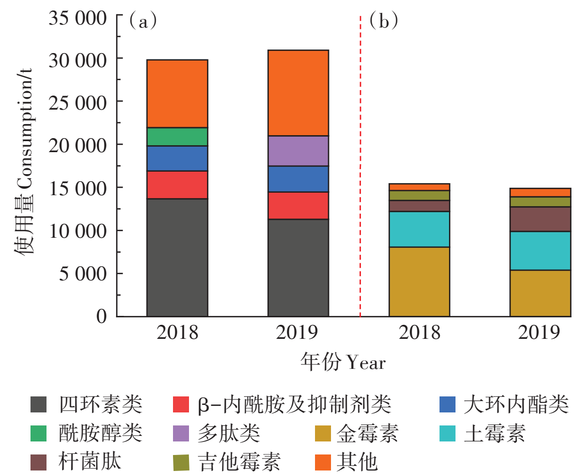
Table 1 Comparative analysis of veterinary antibacterial drug use and its change from 2009 to 2019

项目 Item	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
总使用量/t	28 341	31 411	45 161	48 928	56 151	69 292	52 119	44 186	41 967	29 774	30 904
较上一年变幅/%	—	10.83	43.77	8.34	14.76	23.40	-24.78	-15.22	-5.02	-29.05	3.80
较2009年变幅/%	—	10.83	59.35	72.64	98.13	144.49	83.90	55.91	48.08	5.06	9.04

图1b兽用抗菌药物使用量占兽用化学药品用量的比例来看，2009—2019年，兽用抗菌药物使用量占兽用化学药品用量的比例均维持在较高的范围内（69.6%~74.1%），其中2017年所占比例最高（74.10%），尽管兽用抗菌药的用量自2014年来呈现逐年下降的趋势，但其占兽用化学药品的比例并未降低。相关政策虽限制了部分兽用化学药品的生产，但兽用抗菌药在兽用化学药品的使用中仍然占据主导地位。

表1为2009—2019年抗菌药使用量比较分析，2010—2014年兽用抗菌药的使用量较2009年增幅逐年上升，在2014年增幅达到最大，为144.49%，其使用量接近2009年的2.5倍，较上一年度增幅在2011年最大（43.77%），其次是2014年（23.40%）。这说明我国在2009—2014年，兽用抗菌药的用量急剧增加，养殖业的发展在这5年间极其依赖抗生素的投入使用。2015—2018年兽用抗菌药的年使用量呈现逐年下降的趋势，较上一年度降幅在2018年达到最大（29.05%），较2009年增幅也在2018年降至最低（5.06%）。这说明农业部自2011年起连续8年开展的兽用抗菌药专项整治活动取得了显著效果。2018年农业部对十三届全国人大一次会议建议的答复也提出，停止在食品动物中使用喹乙醇、氨苯胂酸、洛克沙胂等3种促生长兽药，并且于同年启动了《兽用抗菌药使用减量化行动试点工作方案（2018—2021年）》，致使兽用抗生素的用量在2018年大幅度下降。

2018年农业部办公厅印发《兽用抗菌药使用减量化行动试点工作方案（2018—2021年）》，首次对2018年度兽用抗菌药的使用情况、主要类型及用药目的进行全面统计，随后在2019年和2020年发布的《兽医公报》中分别对我国2018年及2019年兽用抗菌药的使用情况进行了报告。通过对2018年和2019年兽用抗菌药的使用情况统计分析，发现2018年和2019年兽用抗菌药的使用类型均以四环素类、β-内酰胺及抑制剂类、大环内酯类为主，且使用量表现为四环素类>β-内酰胺及抑制剂类>大环内酯类；2019年四环素类用量较2018年有所降低，β-内酰胺及抑制剂类和大环内酯类用量变化较小，2019年增加了多肽类抗菌药物的使用比例，减少了酰胺醇类的使用比例（图2a）。图2b统计了以促生长为目的的兽用抗菌药的使用情况，2019年以促生长为目的使用的兽用抗菌药的用量及其占兽用抗菌药总使用量的比例较2018年均有所降低，其主要种类包括金霉素、土霉素、杆菌肽和吉他霉素，用量依次为金霉素>土霉素>杆菌肽>吉他霉素；2019年金霉素的用量较2018年有所降低，杆菌肽的用量大幅度上升，吉他霉素的用量则变化较小。未来我国兽用抗菌药的主要类型可能仍以四环素类、β-内酰胺及抑制剂类和大环内酯类为主，金霉素和土霉素可能长时间作为促生长使用的主要兽用抗菌药物。



（a）总体使用情况；（b）以促生长为目的使用情况

（a）Total dosages;（b）Dosages for growth promotion

图2 2018年和2019年兽用抗菌药主要使用类型及其用量

Figure 2 The main types and consupmtion of veterinary antibacterial drugs in 2018 and 2019

2 畜禽养殖业抗生素大量使用的危害及健康风险

2.1 抗生素大量使用对畜禽动物的危害

畜禽养殖过程中，一部分抗生素是以药物的形式用于动物治疗，另一部分则是通过饲料添加剂进入动

物体内。据统计，近年来我国平均每年约有6 000 t的抗生素被用作饲料添加剂，以促进生长。这些抗生素在畜禽动物体内残留会对其造成危害。残留于动物体内的抗生素不但会随着血液循环进入组织器官，直接抑制吞噬细胞的功能，还会通过二重感染间接对吞噬细胞的功能产生抑制作用[14]。这不但会抑制动物的免疫力，增加动物大规模患病的风险，剂量过大时还可诱发畜禽呼吸肌肉麻痹，抑制呼吸甚至死亡[15]。

杨玉梅[16]的研究表明，雏鸡在连续饮0.2%磺胺喹噁啉2周后发生轻度中毒，饮用0.5%磺胺喹噁啉则很快就出现中毒现象，其表现为机体免疫机能下降，免疫器官发育受阻，抗体水平降低，肌肉出血，肝、肾等器官变性肿胀。胡滨等[17]在土霉素灌肠对鸡的急性和蓄积性的毒性试验中发现，大剂量服用土霉素会对鸡的内脏及肠道等多器官组织带来损伤，使得这些组织器官的功能发生变化，最终导致机体的循环、消化、呼吸及排泄功能逐渐衰竭，从而使鸡中毒而亡；其在蓄积性毒性试验中还发现土霉素有中等蓄积作用，长期低剂量服用土霉素（0.80 $g\cdot kg^{-1}$）可以对雏鸡多个器官组织带来损伤，进而发生死亡。刘世磊等[18]在土霉素对肉鸡的影响研究中发现，高剂量的土霉素会使肉鸡表现出一定的中毒症状，使其摄食量减少、机体的营养物质代谢失调、营养物质利用率降低，导致生长受抑制。高剂量土霉素对肉鸡脏器有一定损害作用，会破坏肝脏线粒体细胞中蛋白质的合成，对过氧化氢酶、胃蛋白酶、胰蛋白酶表现出抑制作用。崔海艳等[19]在总结滥用抗生素对养猪业的危害中提到，在养猪过程中长期使用抗生素会增加病毒的抗性，促使病毒进化，造成病毒耐药性上升，使猪生病后难以治疗，并且感染疾病的机会增多，同时抗生素影响生猪的免疫功能，长期使用会导致猪的抗病能力极速下降，甚至丧失免疫功能。此外，畜禽动物肠道系统的微生物之间存在着相互制约的平衡状态，大量的抗生素在促生长过程中会影响肠道敏感微生物的活性与数量，而不敏感微生物则大量繁殖，从而破坏肠道微生物的平衡，诱发肠道感染疾病。刘颖等[20]在研究抗生素对仔猪肠道微生物的影响中证实，抗生素的添加使得肠道微生物的结构发生显著改变。

2.2 农产品中抗生素的残留及人体健康风险

畜禽动物体内残留的抗生素会通过食物链最终进入人体。表2统计了文献报道的我国不同农产品中抗生素的残留情况，其中肉、蛋、奶、鱼及蔬菜中均检测出抗生素残留，且在牛奶、养殖鱼和蔬菜中有较高的检出率（90.9%~100%）[21-26]，鸡蛋、鸡肉和猪肉中检出率相对较低（2.5%~35%）[27-29,33]。抗生素在食品中的残留主要以喹诺酮类、磺胺类和四环素类为主，喹诺酮类抗生素在食品中的检出率及残留量均较高，尤其是在养殖鱼中，喹诺酮类抗生素残留量最高达到47 108 $\mu g\cdot kg^{-1}$，平均残留量也高达725.13 $\mu g\cdot kg^{-1}$[25]，而磺胺类和四环素类抗生素尽管在多种食品中均有检出，但其残留量均较低。根据我国2019年发布的《食品安全国家标准 食品中兽药最大残留限量》（GB 31650—2019）中喹诺酮类、磺胺类及四环素类抗生素在食品中的最大残留限量，养殖鱼中喹诺酮类抗生素含量远超过限量标准（100 $\mu g\cdot kg^{-1}$）。其他类型食品中抗生素残留量均未出现超标现象。

食用抗生素残留超标的食品会对人体健康产生风险，长期抗生素超标食品的暴露则会造成人体健康危害。人体的口腔、肠道、皮肤、腺体等器官组织的菌群在相互拮抗作用下处于相对稳定的状态，长期食用各种抗生素残留的食品会造成一些非致病菌的死亡，使菌群失衡，导致一些被抑制的细菌或外来细菌繁殖，进而引起疾病感染。某些抗生素类药物，如四环素和一些氨基糖苷类，能使部分人群发生过敏反应，食用含有这些抗生素的动物源性食品后，轻者出现发热、瘙痒、皮肤红肿、荨麻疹等症状，严重的甚至会发生过敏性休克[34]。此外，氨基糖苷类抗生素还具有损伤听力的副作用，长期摄入含有这类抗生素的食品，轻者会导致头晕、耳鸣，严重时还会造成不可逆的听力丧失。某些抗生素还可致畸、致癌、致突变，食用含有这些抗生素的动物源性食品，会引起某些病变，如氯霉素的蓄积可引起不可逆的再生障碍性贫血[35]。

2.3 环境中抗生素的残留与细菌耐药性的产生及其机制

2.3.1 土壤、水环境中抗生素的残留

环境中的微生物本身具有合成抗生素的功能，但其含量非常低[36]。畜禽养殖业中未被动物吸收的抗生素以原药或活性代谢物的形式排放到环境中[37]。据估计，我国畜禽粪便的总产量可达38亿 t，其中约30%的粪便未经处理直接作为肥料施用[4]。因粪肥施入和污水灌溉造成的土壤环境抗生素污染问题在我国部分地区已达到较为严重的程度[38]。

目前，不同国家的土壤中均广泛检测到抗生素，但抗生素类型表现出一定的差异性。如表3所示，我国土壤抗生素残留以四环素类、磺胺类和氟喹诺酮类为主；德国以四环素类为主；西班牙和瑞士以喹诺酮

表2 不同类型食品中抗生素的残留情况

Table 2 Antibiotic residues in different kinds of food

食品种类 Kind of food	样品数 Number of sample	抗生素类型 Antibiotics	检出率 Positive sample/%	残留范围 Residues extent/(μg·kg⁻¹)	平均值或中位数 Average or median/(μg·kg⁻¹)	参考文献 Reference
牛奶	22	氟喹诺酮类	90.9	0.34~333	37.75[a]	[21]
牛奶	199	喹诺酮类	47.2	0.33~23.25	8.52[a]	[22]
		磺胺类	20.1	5.12~16.28	7.64[a]	
牛奶	50	四环素类	16	3.78~6.29	4.03[a]	[23]
		喹诺酮类	4	3.39~3.71	3.55[a]	
		氨基糖苷类	14	5.12~8.92	5.99[a]	
野生淡水鱼	13	磺胺类	38.5	0.4~6.1	2.83[a]	[24]
		氟喹诺酮类	61.5	1.7~38.5	7.51[a]	
		四环素类	30.8	1.5~4.2	3.05[a]	
养殖鱼	116	氟喹诺酮类	95.7	LOQ~47 108	725.13[a]	[25]
养殖鱼	116	磺胺类	77.6	LOQ~1 634.1	43.45[a]	[26]
鸡蛋	30	氟喹诺酮类	3.33	0.98	0.98[a]	[27]
鸡蛋	50	四环素类	14	1.2~18.5	3.9[m]	[28]
		喹诺酮类	22	1.1~107.6	6.3[m]	
		磺胺类	4	1.4~14.4	6.0[m]	
鸡蛋	22	喹诺酮类	13.6	0.18~30.3	11.72[a]	[29]
		四环素类	9.09	1.12~1.12	1.12[a]	
萝卜、油菜、芹菜、香菜	4	四环素类	100	1.0~532	52.7[a]	[30]
		磺胺类	100	0.1~1.0	0.37[a]	
		喹诺酮类	100	0.5~3.6	1.05[a]	
黄瓜、西红柿、辣椒、甜瓜、茄子	68	氟喹诺酮类	100	2.0~658.3	45.97[a]	[31]
叶用蔬菜	15	四环素类	40	LOQ~8.84	1.39[a]	[32]
		喹诺酮类	73	LOQ~7.27	1.36[a]	
猪肉	51	磺胺类	3.92	1.20~3.30	2.25[a]	[27]
猪肉	17	四环素类	17.6	LOD~4.0	3.42[a]	[33]
		氟喹诺酮类	11.8	LOD~27.0	14.52[a]	
鸡肉	18	四环素类	11.1	LOD~16.9	9.45[a]	[33]
鸡肉	60	四环素类	35.0	0.6~35.3	4.30[m]	[28]
		喹诺酮类	16.7	0.8~9.6	1.50[m]	
		磺胺类	2.5	1.8~2.6	2.20[m]	

注：LOQ：定量限；LOD：检测限；a：平均值；m：中位数。下同。

Note：LOQ：Limit of quantitation；LOD：Limit of detection；a：Average；m：Median. The same below.

类和四环素类为主；而丹麦和加拿大则检测出高水平的泰乐菌素。土壤环境中抗生素总体以四环素类为主，且我国较其他国家表现出更高的残留水平[49]。例如，CARLSON等[43]在加拿大施用粪肥和未施用粪肥的农田土壤中检测到金霉素含量分别为754 μg·kg⁻¹和705 μg·kg⁻¹。KAY等[44]在英国未施入粪肥的农田土壤中检测到土霉素含量为1 691 μg·kg⁻¹。张慧敏等[47]在浙北地区施用畜禽粪便的土壤中发现四环素类抗生素的残留量为800~6 006 μg·kg⁻¹。JI等[48]在上海养殖场旁的农田土壤中发现四环素类抗生素的残留范围为4 540~24 660 μg·kg⁻¹。也有研究表明，在我国一些地区，土壤中土霉素的含量高达200 mg·kg⁻¹[50]。

除了土壤，水体也是抗生素的重要储存库之一。大量研究表明，医疗废水、污水处理厂、再生水以及自然水体环境中均检测到抗生素，大多数水体中抗生素来自牲畜和水产养殖，其次是医疗废物、废水处理厂和生活污水[51]。畜禽养殖污水主要包括尿、部分粪便和冲洗水等，未代谢的兽用抗生素会直接造成养殖污水中抗生素残留[52]。CHANG等[53]在重庆污水处理厂

表3 国内外部分土壤中典型抗生素的浓度水平

Table 3 The concentration of typical antibiotics in some soils of domestic and foreign

地区 Region	抗生素种类 Antibiotics	浓度范围 Concentration extent/(μg·kg⁻¹)	参考文献 Reference
瑞士，苏黎世	环丙沙星	270~400	[39]
	诺氟沙星	270~320	
德国，下萨克森	四环素	2.3~50.1	[40]
	金霉素	1.7~59.9	
西班牙，科尔多瓦	环丙沙星	3 000；5 800	[41]
	诺氟沙星	6 200；9 800	
丹麦，哥本哈根	泰乐菌素	6.4~57.4	[42]
加拿大，安大略	金霉素	705~754	[43]
	泰乐菌素	1 142~1 408	
英国，莱斯特	土霉素	1 691	[44]
中国，浙江	土霉素	440~1 232	[45]
	金霉素	435~1 560	
中国，广东	四环素类	LOD~242.6	[46]
	磺胺类	33.3~321.4	
	氟喹诺酮类	27.8~1 537.4	
中国，浙江	四环素类	800~6 006	[47]
中国，上海	四环素类	4 540~24 660	[48]
中国，天津	四环素类	LOD~2 683	[30]
	磺胺类	LOD~9.1	

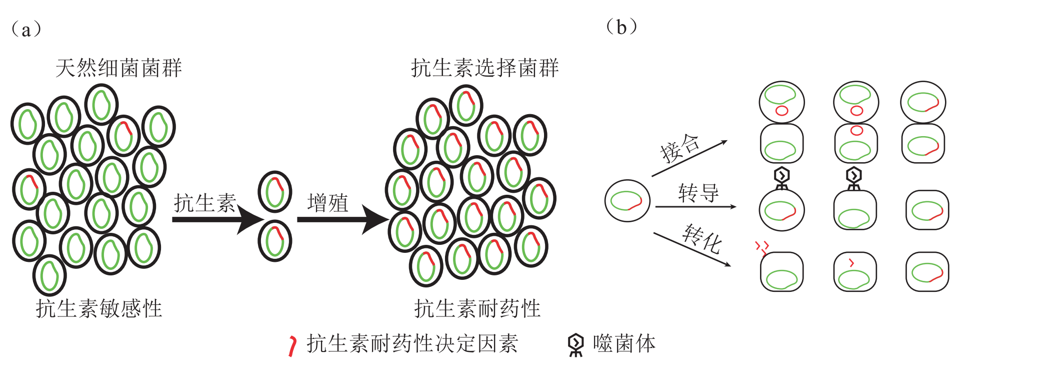
水中检测到磺胺类和喹诺酮类抗生素，含量分别为0.06~0.17 $\mu g \cdot L^{-1}$和0.13~4.24 $\mu g \cdot L^{-1}$。ZHANG等[54]调查发现，我国河流中氟喹诺酮类抗生素的平均含量为0.30 $\mu g \cdot L^{-1}$。HOU等[55]在华北制药厂的废水中发现四环素的含量高达334.3 $\mu g \cdot L^{-1}$。抗生素可通过灌溉的方式从水体转移到土壤环境中，进而造成更大范围的污染。

2.3.2 细菌耐药性的产生及其机制

残留于环境中的抗生素能够对微生物产生选择性压力，诱导ARGs的产生[56]。已有研究证实环境中ARGs的含量与对应的抗生素含量具有很好的相关性。LI等[57]在对北京养猪场废水和施用猪粪肥土壤的研究中发现，四环素抗性基因和四环素残留存在显著相关性（P<0.05）。WU等[58]通过对北京、天津、嘉兴养猪场附近的土壤调查发现，所有土壤样品中四环素抗性基因的绝对拷贝数与四环素残留量存在良好的正相关性。环境中的ARGs可通过食物链在人体内富集，进而引发人体健康风险[59]。

据估计，全球每年有700万人的死亡与抗生素耐药性有关，如果按照目前的情况继续发展，到2050年死亡人数可能达到1 000万人[60]。抗生素的滥用为抗生素耐药细菌在动物肠道中的发育提供了选择性优势，最终在人体和环境中富集[61]。更为重要的是，抗生素的耐药性并不局限于对其有抗性的单一菌种，ARGs可通过质粒、整合子、转座子等可移动遗传原件（Mobile Genetic Element，MGEs）在细菌群落内进行水平基因转移（Horizontal Gene Transfer，HGT），进而使传播性大幅提高，从而影响抗生素在动物和人类医学中的作用。

如图3a所示，对抗生素的敏感性是抗生素有效杀死或抑制细菌的前提条件。然而，人为活动造成的环境中抗生素污染，增加了抗生素耐药细菌的竞争优势。HGT主要包括接合、转导和转化三种重要途径，如图3b所示。接合发生在供体细菌和受体菌株之间，它们交换了可转座的遗传元件[63]。转导过程由噬菌体介导，噬菌体将细菌DNA从前宿主转移到当前宿主，最终整合到新细菌基因组中[64]。大多数情况下，这两种



（a）在抗生素胁迫下耐抗生素细菌的富集；（b）水平基因转移的三种主要途径

（a）Enrichment of antibiotic-resistant bacteria under the pressure of antibiotics;（b）Three main pathways of horizontal gene transfer

图3 抗生素耐药性富集和耐药性传播的机制[62]

Figure 3 Mechanisms of antibiotic resistance enrichment and resistance dissemination[62]

ARGs的转移涉及到MGEs。细胞外的DNA还可通过转化融入到细菌中，这一过程则不需要MGEs的参与。

细菌的抗生素耐药性机制[65]如图4所示，包括：A防渗透膜机制，有些细菌对某种抗生素具有本质上的抗药性，因为它们可形成不渗透膜或缺乏这种抗生素的靶点，进而防止抗生素进入细菌细胞；B外排泵机制，细菌可增加抗生素出口细胞的流出泵，通过合成不同的外排蛋白将它们分泌到周质中去；C耐药性突变机制，突变的修饰靶蛋白仍保持蛋白质细胞的完整功能，可通过禁用抗生素结合位点（如导致对氟喹诺酮类药物产生抗性的回旋酶、导致对利福平产生抗性的RNA聚合酶亚基B和30S核糖体亚基蛋白S12中的突变）使链霉素产生耐药性；D药物失活机制，通过酶修饰催化降解抗生素使抗生素失活，如由作用于氨基糖苷类抗生素的乙酰基转移酶催化或由作用于β-内酰胺类抗生素的β-内酰胺酶催化[66]。

由于细菌耐药性的产生和水平基因转移，ARGs可以被转移到相同或不同物种的其他细菌上，这些细菌可以是人类共生细菌和病原体，进而实现由动物源耐药菌向人源性细菌的耐药性转移。随着细菌耐药水平的上升，可能导致细菌高度耐药并产生多重耐药菌株，甚至出现超级细菌，严重影响患病时药物的治疗效果，危害畜禽养殖业发展和人类健康。

3 展望

近年来，集约化畜牧业逐渐发展，肉食性产品产量不断提高，兽用抗菌药物的用量仍然很大。在当前无法全面禁止兽用抗生素的背景下，国家对部分促生长类抗菌药物使用的禁止及限制对减少抗生素投入使用起到了积极的作用，使我国年兽用抗菌药物的用量逐渐趋于稳定。畜禽养殖抗生素的使用导致动物源性食品抗生素的残留，长期食用抗生素残留食品会对人体健康造成危害。环境中抗生素残留诱导的耐药基因的产生则给人类健康及医疗事业带来了潜在风险。

目前抗生素在人类医药和动物生产中的使用亟需加强管控。首先，有关部门需要从使用源头对抗生素进行控制，有效指导养殖业科学用药，控制抗生素的使用量，避免通过饲料添加剂和饮水等形式滥用抗生素。建议有关部门对不同行业的抗生素消费情况以及全国抗生素耐药性水平进行全面调查和监测，制定相关法律法规及标准并有效推行。丹麦和澳大利亚等国家已经采取法律手段进行抗生素的有效管理。2006年欧盟也全面禁止促进动物生长的抗生素饲料和添加剂，美国也于2014年宣布将用三年的时间禁止饲料中使用促生长抗生素。除不断完善监管制度

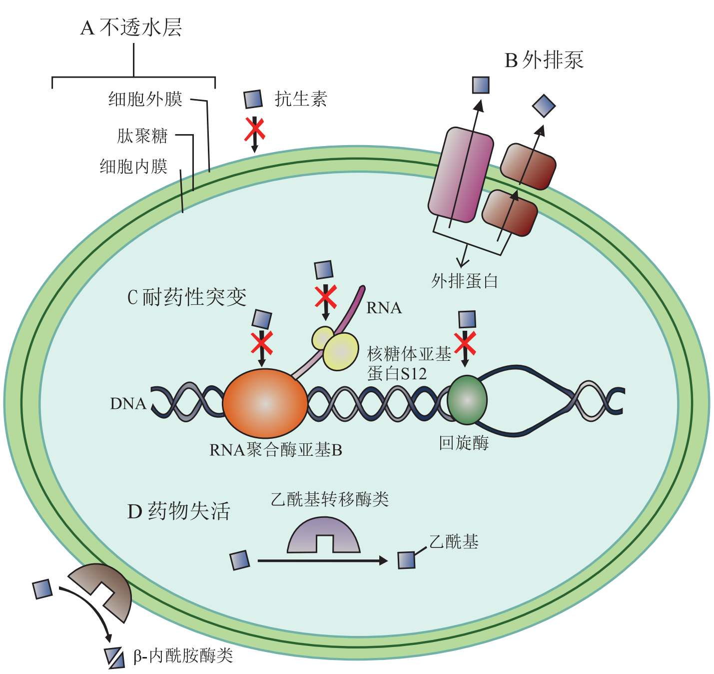


图4 革兰氏阴性细菌中的抗生素耐药性机制

Figure 4 Mechanisms of antibiotic resistance in the Gram-negative bacterium

以外，还可通过合适的抗生素替代品，如益生菌、益生元、有机酸等添加剂，来改善动物的肠道环境，提高动物肠道健康；也可通过改善动物饲养条件来降低感染的发生率，有效减少动物对抗生素的依赖；除此之外，还可开发兽用疫苗来减少兽用抗生素的使用。这些都是从源头控制抗生素用量的有效方法。

其次，有效阻断抗生素及耐药基因向环境中的输入，是减控抗生素及耐药基因污染的另一重要方式。施用畜禽粪便和污水灌溉是抗生素及耐药基因进入农田环境的主要途径，目前可通过在污水处理过程中采用专一的吸附剂去除污水中抗生素的残留；在施用粪便时采用好氧堆肥和厌氧发酵技术可大幅度降低粪便中的抗生素残留。此外，农业环保相关部门还应加强对养殖场畜禽粪便和污水排放指标的监测，制定出有关抗生素及耐药基因排放的限量标准，对抗生素及耐药基因的排放量进行有效监管，减少其向环境中的输入，从而降低其对环境的污染。

最后，还应加强抗生素的实验研究，深入机理层面探索环境中抗生素的吸附、降解行为。同时需不断完善抗生素环境风险评价模型和方法，探索交叉学科研究及跨部门协作机制，以解决抗生素污染问题。

参考文献：

[1] KWON J H, POWDERLY W G. The post-antibiotic era is here[J]. *Science*, 2021, 373(6554):471.

[2] ANOMALY J. Harm to others: The social cost of antibiotics in agriculture[J]. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 2009, 22(5):423-435.

[3] LI J J, XIN Z H, ZHANG Y Z, et al. Long-term manure application increased the levels of antibiotics and antibiotic resistance genes in a greenhouse soil[J]. *Applied Soil Ecology*, 2017, 121:193-200.

[4] 成登苗, 李兆君, 张雪莲, 等. 畜禽粪便中兽用抗生素削减方法的研究进展[J]. 中国农业科学, 2018, 51(17):3335-3352. CHENG D M, LI Z J, ZHANG X L, et al. Removal of veterinary antibiotics in livestock and poultry manure: A review[J]. *Scientia Agricultura Sinica*, 2018, 51(17):3335-3352.

[5] MARTINEZ J L. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants[J]. *Environmental Pollution*, 2009, 157(11):2893-2902.

[6] ZHU Y G, ZHAO Y, ZHU D, et al. Soil biota, antimicrobial resistance and planetary health[J]. *Environment International*, 2019, 131:105059.

[7] 包樱钰, 李菲菲, 温东辉. 我国海水养殖业的抗生素污染现状[J]. 海洋环境科学, 2021, 40(2):294-302. BAO Y Y, LI F F, WEN D H. Antibiotic contamination in mariculture in China[J]. *Marine Environmental Science*, 2021, 40(2):294-302.

[8] 喻娇, 冯乃宪, 喻乐意, 等. 土壤环境中典型抗生素残留及其与微生物互作效应研究进展[J]. 微生物学杂志, 2017, 37(6):105-113. YU J, FENG N X, YU L Y, et al. Advances in typical antibiotics residues and their mutual effects with microorganisms in soil environment[J]. *Journal of Microbiology*, 2017, 37(6):105-113.

[9] 白金顺, 王伟红, 李艳丽, 等. 我国猪粪中四环素类抗生素残留及好氧堆肥消减研究进展[J]. 中国土壤与肥料, 2022(3):231-238. BAI J S, WANG W H, LI Y L, et al. Advances in residues of tetracyclines and its degradation by aerobic composting in pig manure in China[J]. *Soil and Fertilizer Sciences in China*, 2022(3):231-238.

[10] 陈颖欣, 陈佳华, 张志瑾, 等. 畜禽养殖场抗生素耐药基因残留及传播研究进展[J]. 家畜生态学报, 2021, 42(3):1-7. CHEN Y X, CHEN J H, ZHANG Z J, et al. Research progress of antibiotic resistance gene residues and dissemination in livestock farms[J]. *Journal of Domestic Animal Ecology*, 2021, 42(3):1-7.

[11] 许琳. 正确看待养殖业中抗生素的使用[J]. 养禽与禽病防治, 2017(7):40-43. XU L. A correct view of the use to antibiotics in the breeding industry[J]. *Poultry Husbandry and Disease Control*, 2017(7):40-43.

[12] 李福长, 刘梨平. 我国抗生素滥用现状及其对策[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(26):175-177. LI F C, LIU L P. Current situation of antibiotics abuse in China[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2014, 7(26):175-177.

[13] 徐士新. 合理使用兽用抗菌药, 控制兽药残留与耐药性[J]. 中国动物保健, 2019, 21(10):2-4. XU S X. Use veterinary antibacterial drugs rationally to control veterinary drug residues and drug resistance[J]. *China Animal Health*, 2019, 21(10):2-4.

[14] 万遂如. 关于我国畜牧业生产中限制抗生素的使用问题[J]. 兽医导刊, 2017(3):38-42. WAN S R. On the issue of restricting the use of antibiotics in the production of animal husbandry in China[J]. *Veterinary Orientation*, 2017(3):38-42.

[15] 潘寻, 韩哲, 李浩. 抗生素在畜禽养殖业中的应用、潜在危害及去除[J]. 农业环境与发展, 2012, 29(5):1-6. PAN X, HAN Z, LI H. Application, potential harm and removal of antibiotics in livestock and poultry breeding[J]. *Agro-Environment & Development*, 2012, 29(5):1-6.

[16] 杨玉梅. 磺胺喹恶啉对雏鸡生产性能及免疫器官影响的试验[J]. 家禽科学, 2011(9):10-13. YANG Y M. Experiment on the effect of sulfaquinoxaline on the performance and immune organs of chicks[J]. *Poultry Science*, 2011(9):10-13.

[17] 胡滨, 陈一资, 辜雪冬. 鸡土霉素急性、蓄积性毒性试验研究[J]. 广东农业科学, 2010, 37(2):140-143. HU B, CHEN Y Z, GU X D. Experiment on acute and accumulative toxicity test of oxytetracycline in chicken[J]. *Guangdong Agricultural Sciences*, 2010, 37(2):140-143.

[18] 刘世磊, 李松彪, 李兆周, 等. 土霉素在肉鸡体内的消除代谢及对肌肉品质的影响[J]. 畜牧与饲料科学, 2012, 33(5/6):8-10. LIU S L, LI S B, LI Z Z, et al. Elimination metabolism of oxytetracycline in broilers and its effect on muscle quality[J]. *Animal Husbandry and Feed Science*, 2012, 33(5/6):8-10.

[19] 崔海艳, 李秀波. 滥用抗生素对养猪业的危害及应对措施[J]. 吉林畜牧兽医, 2018, 39(10):14, 16. CUI H Y, LI X B. Harm of abuse of antibiotics to pig industry and countermeasures[J]. *Jilin Animal

Husbandry and Veterinary Medicine, 2018, 39(10)：14, 16.

[20] 刘颖, 王海斌, 周刚, 等. 抗生素对仔猪肠道微生物的影响[J]. 动物营养学报, 2017, 29(8)：2912-2922. LIU Y, WANG H B, ZHOU G, et al. Effects of antibiotics on intestinal microorganisms of piglets [J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2017, 29(8)：2912-2922.

[21] TANG Q F, YANG T T, TAN X M, et al. Simultaneous determination of fluoroquinolone antibiotic residues in milk sample by solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, 57(11)：4535-4539.

[22] ZHENG N, WANG J Q, HAN R W, et al. Occurrence of several main antibiotic residues in raw milk in 10 provinces of China[J]. *Food Additives and Contaminants*, 2013, 6(2)：84-89.

[23] DU B Y, WEN F, ZHANG Y D, et al. Presence of tetracyclines, quinolones, lincomycin and streptomycin in milk[J]. *Food Control*, 2019, 100(11)：171-175.

[24] WEI Y M, ZHANG Y, XU J, et al. Simultaneous quantification of several classes of antibiotics in water, sediments, and fish muscles by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, 2014, 8(3)：357-371.

[25] SONG C, ZHANG C, KAMIRA B, et al. Occurrence and human dietary assessment of fluoroquinolones antibiotics in cultured fish around Tai Lake, China[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2017, 36(11)：2899-2905.

[26] SONG C, LI L, ZHANG C, et al. Occurrence and human dietary assessment of sulfonamide antibiotics in cultured fish around Tai Lake, China[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2017, 24(21)：17493-17499.

[27] HE J, SONG L, ZHOU G Y, et al. The rapid analysis of antibiotics in animal meat and egg using a novel SEP method and UPLC-MS/MS[J]. *Chromatographia*, 2017, 80(9)：1329-1342.

[28] YANG Y, QIU W Q, LI Y X, et al. Antibiotic residues in poultry food in Fujian Province of China[J]. *Food Additives & Contaminants*, 2020, 13(3)：177-184.

[29] WANG K, LIN K D, HUANG X W, et al. A simple and fast extraction method for the determination of multiclass antibiotics in eggs using LC-MS/MS[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65 (24)：5064-5073.

[30] HU X G, ZHOU Q X, LUO Y. Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China[J]. *Environmental Pollution*, 2010, 158(9)：2992-2998.

[31] LI X W, XIE Y F, LI C L, et al. Investigation of residual fluoroquinolones in a soil-vegetable system in an intensive vegetable cultivation area in northern China[J]. *Science of the Total Environment*, 2014, 468/469：258-264.

[32] YU X L, LIU H, PU C J, et al. Determination of multiple antibiotics in leafy vegetables using QuEChERS-UHPLC-MS / MS[J]. *Journal of Separation Science*, 2018, 41(3)：713-722.

[33] WANG H X, REN L S, YU X, et al. Antibiotic residues in meat, milk and aquatic products in Shanghai and human exposure assessment[J]. *Food Control*, 2017, 80(10)：217-225.

[34] DAS H, BAWA A S. Tetracycline residues in foods from animals：A critical appraisal[J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2009, 46(2)：89-98.

[35] CHEN J, YING G G, DENG W J. Antibiotic residues in food：Extraction, analysis, and human health concerns[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(27)：7569-7586.

[36] 徐永刚, 宇万太, 马强, 等. 环境中抗生素及其生态毒性效应研究进展[J]. 生态毒理学报, 2015, 10(3)：11-27. XU Y G, YU W T, MA Q, et al. The antibiotic in environment and its ecotoxicity：A review[J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2015, 10(3)：11-27.

[37] LARSON C. China′s lakes of pig manure spawn antibiotic resistance [J]. *Science*, 2015, 347(6223)：704.

[38] 王敏, 唐景春. 土壤中的抗生素污染及其生态毒性研究进展[J]. 农业环境科学学报, 2010, 29(1)：261-266. WANG M, TANG J C. Research of antibiotics pollution in soil environments and its ecological toxicity[J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2010, 29(1)：261-266.

[39] GOLET E M, STREHLER A, ALDER A C, et al. Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in sewage sludge and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction[J]. *Analytical Chemistry*, 2002, 74(21)：5455-5462.

[40] HAMSCHER G, SCZESNY S, HÖPER H, et al. Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2002, 74(7)：1509-1518.

[41] MORALES-MUÑOZ M S, LUQUE-GARCÍA J L, DE CASTRO M D L. Continuous microwave-assisted extraction coupled with derivatization and fluorimetric monitoring for the determination of fluoroquinolone antibacterial agents from soil samples[J]. *Journal of Chromatography A*, 2004, 1059(1/2)：25-31.

[42] JACOBSEN A M, HALLING-SØRENSEN B, INGERSLEV F, et al. Simultaneous extraction of tetracycline, macrolide and sulfonamide antibiotics from agricultural soils using pressurised liquid extraction, followed by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2004, 1038 (1/2)：157-170.

[43] CARLSON J C, MABURY S A. Dissipation kinetics and mobility of chlortetracycline, tylosin, and monensin in an agricultural soil in Northumberland County, Ontario, Canada[J]. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 2006, 25(1)：1-10.

[44] KAY P, BLACKWELL P A, BOXALL A. Fate of veterinary antibiotics in a macroporous tile drained clay soil[J]. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 2004, 23(5)：1136-1144.

[45] 王瑾, 韩剑众. 饲料中重金属和抗生素对土壤和蔬菜的影响[J]. 生态与农村环境学报, 2008, 24(4)：90-93. WANG J, HAN J Z. Effects of heavy metals and antibiotics on soil and vegetables[J]. *Journal of Ecology and Rural Environment*, 2008, 24(4)：90-93.

[46] LI Y W, WU X L, MO C H, et al. Investigation of sulfonamide, tetracycline, and quinolone antibiotics in vegetable farmland soil in the Pearl River Delta area, southern China[J]. *Journal of Agricultural and Food*

Chemistry, 2011, 59(13):7268–7276.

[47] 张慧敏, 章明奎, 顾国平. 浙北地区畜禽粪便和农田土壤中四环素类抗生素残留[J]. 生态与农村环境学报, 2008, 24(3):69–73. ZHANG H M, ZHANG M K, GU G P. Residues of tetracyclines in livestock and poultry manures and agricultural soils from north Zhejiang Province[J]. *Journal of Ecology and Rural Environment*, 2008, 24(3):69–73.

[48] JI X L, SHEN Q H, LIU F, et al. Antibiotic resistance gene abundances associated with antibiotics and heavy metals in animal manures and agricultural soils adjacent to feedlots in Shanghai, China[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2012, 235/236:178–185.

[49] 王冲, 罗义, 毛大庆. 土壤环境中抗生素的来源、转归、生态风险以及消减对策[J]. 环境化学, 2014, 33(1):19–29. WANG C, LUO Y, MAO D Q. Sources, fate, ecological risks and mitigation strategies of antibiotics in the soil environment[J]. *Environmental Chemistry*, 2014, 33(1):19–29.

[50] 王冉, 刘铁铮, 王恬. 抗生素在环境中的转归及其生态毒性[J]. 生态学报, 2006, 26(1):265–270. WANG R, LIU T Z, WANG T. The fate of antibiotics in environment and its ecotoxicology: A review[J]. *Acta Ecologica Sinica*, 2006, 26(1):265–270.

[51] LU P, FANG Y, BARVOR J B, et al. Review of antibiotic pollution in the seven watersheds in China[J]. *Polish Journal of Environmental Studies*, 2019, 28(6):4045–4055.

[52] 支苏丽, 张克强. 兽用抗生素污染特点与控制技术[J]. 中国农业科学, 2015, 48(S1):104–112. ZHI S L, ZHANG K Q. Antibiotics pollution characteristics and control of livestock breeding industry[J]. *Scientia Agricultura Sinica*, 2015, 48(S1):104–112.

[53] CHANG X S, MEYER M T, LIU X Y, et al. Determination of antibiotics in sewage from hospitals, nursery and slaughter house, wastewater treatment plant and source water in Chongqing region of Three Gorge Reservoir in China[J]. *Environmental Pollution*, 2010, 158(5):1444–1450.

[54] 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]. *Environment Science & Technology*, 2015, 49(11):6772–6782.

[55] HOU J, WANG C, MAO D Q, et al. The occurrence and fate of tetracyclines in two pharmaceutical wastewater treatment plants of northern China[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2016, 23(2):1722–1731.

[56] 朱永官, 欧阳纬莹, 吴楠, 等. 抗生素耐药性的来源与控制对策[J]. 中国科学院院刊, 2015, 30(4):509–516. ZHU Y G, OUYANG W Y, WU N, et al. Antibiotic resistance: Sources and mitigation[J]. *Bulletin of the Chinese Academy of Sciences*, 2015, 30(4):509–516.

[57] LI J, SHAO B, SHEN J Z, et al. Occurrence of chloramphenicol-resistance genes as environmental pollutants from swine feedlots[J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(6):2892–2897.

[58] WU N, QIAO M, ZHANG B, et al. Abundance and diversity of tetracycline resistance genes in soils adjacent to representative swine feedlots in China[J]. *Environmental Science & Technology*, 2010, 44(18):6933–6939.

[59] 韩秉君, 牟美睿, 杨凤霞, 等. 畜禽养殖环境中抗生素抗性基因污染与扩散研究进展[J]. 农业资源与环境学报, 2022, 39(3):446–455. HAN B J, MU M R, YANG F X, et al. Progress of antibiotic-resistance gene contamination and diffusion in livestock and poultry farming environments[J]. *Journal of Agricultural Resources and Environment*, 2022, 39(3):446–455.

[60] MATTHIESSEN L, BERGSTROM R, DUSTDAR S, et al. Increased momentum in antimicrobial resistance research[J]. *Lancet*, 2016, 388(10047):865.

[61] JOHNSON T A, STEDTFELD R D, WANG Q, et al. Clusters of antibiotic resistance genes enriched together stay together in swine agriculture[J]. *mBio*, 2016, 7(2):e02214–e02215.

[62] XIE W Y, SHEN Q, ZHAO F J. Antibiotics and antibiotic resistance from animal manures to soil: A review[J]. *European Journal of Soil Science*, 2018, 69(1):181–195.

[63] CABEZON E, RIPOLL-ROZADA J, PENA A, et al. Towards an integrated model of bacterial conjugation[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2015, 39(1):81–95.

[64] PENADES J, CHEN J, QUILES-PUCHALT N, et al. Bacteriophage-mediated spread of bacterial virulence genes[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2015, 23(10):171–178.

[65] ALLEN H K, DONATO J, WANG H H, et al. Call of the wild: Antibiotic resistance genes in natural environments[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2010, 8(4):251–259.

[66] GRAHAM D W, KNAPP C W, CHRISTENSEN B T, et al. Appearance of β-lactam resistance genes in agricultural soils and clinical isolates over the 20th century[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1):21550.