

## · 动物及环境耐药 ·



胡永飞 博士，教授，博士生导师。2010年7月毕业于中国科学院微生物研究所，获微生物学专业博士学位；毕业后留所工作，历任助理研究员、副研究员；2018年6月以杰出人才进入中国农业大学动物科学技术学院。主要从事微生物基因组学、肠道微生物组、细菌耐药等研究工作。2015年入选中国科学院青年创新促进会会员；2016年入选中国研究型医院学会空间微生物学与感染专业委员会青年委员。近年来，发表SCI论文38篇，其中以第一作者或通讯作者（含并列）在*Nat Commun*、*Lancet Infect Dis*、*PLoS Pathogens*等杂志上发表24篇；申请国内发明专利4项，参编国家卫计委“十二五”规划教材1部。

# 养殖动物及其相关环境耐药组的研究进展

王亚楠<sup>1,2</sup>，胡永飞<sup>2,3,4</sup>，朱宝利<sup>2,3</sup>，焦新安<sup>1</sup>，高福<sup>2</sup>

1 扬州大学兽医学院 江苏省人兽共患病学重点实验室，江苏 扬州 225009

2 中国科学院微生物研究所 中国科学院病原微生物与免疫重点实验室，北京 100101

3 中国科学院微生物研究所 病原微生物耐药与耐药基因组学北京市重点实验室，北京 100101

4 中国农业大学动物科技学院 动物营养学国家重点实验室，北京 100193

王亚楠，胡永飞，朱宝利，等. 养殖动物及其相关环境耐药组的研究进展. 生物工程学报, 2018, 34(8): 1226-1233.

Wang YN, Hu YF, Zhu BL, et al. Antibiotic resistome in farm animals and their related environments: a review. Chin J Biotech, 2018, 34(8): 1226-1233.

**摘要：**畜牧养殖业中大量抗生素的使用，导致养殖动物及其相关环境中存在大量的耐药基因/耐药细菌。这些耐药基因可以借助基因水平转移等方式在环境中进一步扩散，甚至进入食品动物随食物链传播，对生态环境、食品安全和人类健康造成极大的威胁。随着基因组学研究手段的不断进步，养殖动物及其相关环境中耐药基因的多样性和生态学分布规律被广泛揭示。文中综述了相关领域耐药基因的研究进展，探讨了其对人体健康的潜在影响，并对未来的研究方向进行了展望。

**关键词：**养殖动物，养殖环境，细菌耐药，耐药基因组学

**Received:** April 25, 2018; **Accepted:** June 7, 2018

**Supported by:** National Basic Research Program of China (973 Program) (No. 2015CB554200), National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFC1200804).

**Corresponding author:** Yongfei Hu. Tel: +86-10-64807433; E-mail: huyf@im.ac.cn

国家重点基础研究发展计划 (973 计划) (No. 2015CB554200), 国家重点研发计划 (No. 2016YFC1200804) 资助。

# Antibiotic resistome in farm animals and their related environments: a review

Ya'nan Wang<sup>1,2</sup>, Yongfei Hu<sup>2,3,4</sup>, Baoli Zhu<sup>2,3</sup>, Xin'an Jiao<sup>1</sup>, and George F. Gao<sup>2</sup>

1 Jiangsu Key Laboratory of Zoonosis, College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

2 CAS Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

3 Beijing Key Laboratory of Microbial Drug Resistance and Resistome, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

4 State Key Laboratory of Animal Nutrition, College of Animal Science and Technology, China Agricultural University, Beijing 100193, China

**Abstract:** Overuse of antibiotics in livestock farming has enriched antibiotic-resistant genes as well as resistant bacteria in farm animals and their related environments. These antibiotic-resistant genes can spread to the natural environments by horizontal gene transfer and even to the food chain, posing a serious threat to the ecological environment, food safety and human health. With the development of genomic technology, the diversity and ecological distribution of antibiotic-resistant genes in farm animals and their related environments have been recently revealed. Here we summarized the research progress on antibiotic resistance genes in related fields, potential influence on human health, and future research needs.

**Keywords:** farm animals, farm environment, bacterial resistance, resistome

自从 20 世纪 20 年代末弗莱明发现青霉素以来<sup>[1]</sup>, 抗生素被广泛用于人类的疾病治疗、动物的促生长和疾病防治等。然而, 由于抗生素的长期使用甚至是不合理使用, 及其内在的作用机制的限制, 其产生的负面影响受到越来越广泛的关注。兽用抗生素的残留和耐药细菌的不断出现等问题, 对全世界的公共卫生和食品安全构成了严重威胁<sup>[2]</sup>。有研究报道, 每年因感染耐药细菌死亡的人数超过 70 万人, 主要是在低收入和中等收入的国家<sup>[3]</sup>。据估计到 2050 年, 细菌耐药性问题甚至比癌症问题更加严重, 每年将有 1 000 万人因细菌耐药而失去生命<sup>[4]</sup>, 同时给全球造成巨大的经济损失。

我国是抗生素生产和使用大国。仅在 2013 年, 我国生产和使用抗生素的量就分别达到 24.8 万 t 和 16.2 万 t, 其中, 在我国使用的抗生素有超过一半 (约 52%) 是用于动物养殖业<sup>[5]</sup>。最近, 有研究对 36 种抗生素的使用量进行了调查, 结果显示总使用量 (92 700 t) 中的 84% 是用于动物养殖业 (猪 52.2%, 鸡 19.6%, 其他动物 12.5%), 而人的

使用量仅占 16%<sup>[5]</sup>。全球情况同样不容乐观。据估计, 全球每年每千克食品动物所用的抗生素平均剂量为 172 mg/kg (猪)、148 mg/kg (鸡) 和 45 mg/kg (牛); 预测从 2010 年到 2030 年, 全球动物用抗生素的使用总量将增加 67%<sup>[6]</sup>。大量抗生素的使用无疑加速了耐药基因或耐药细菌的产生和扩散<sup>[7-9]</sup>。相比于抗生素, 耐药基因具有可水平转移和难降解等特征, 即使携带耐药基因的细菌死亡, 耐药基因依然可以在不同环境中传播, 其潜在的危害更大。动物养殖的高密度和集约化, 使得耐药基因大量存在于养殖动物肠道及其相关环境中<sup>[10]</sup>, 造成了自然环境的污染。因此, Pruden 等<sup>[11]</sup>在 2006 年提出耐药基因是一种新兴污染物。耐药基因可以经过食物链等多种途径传播至人体, 从而威胁人类的健康。

细菌的耐药性主要由耐药基因所编码。某一特定环境或细菌中所有耐药基因的总和被称为耐药组或耐药基因组 (Resistome)<sup>[12]</sup>。近年来, 随着宏基因组学等相关技术手段的进步, 养殖动物及其环境中耐药组的研究被广泛开展, 这些环境中

的耐药基因种类和多样性被不断揭示。新型耐药基因如 *bla*<sub>NDM-1</sub><sup>[13]</sup>和 *mcr-1*<sup>[14]</sup>也不断从动物源细菌中被发现。文中综述了养殖动物及其相关环境中耐药组的研究进展以及其对人体健康的潜在影响, 并对未来研究进行了展望。

## 1 养殖动物及其相关环境是耐药基因的储存库

### 1.1 养殖动物中的耐药基因

耐药基因, 也称抗生素抗性基因, 被认为起源于环境细菌, 而且早在人类应用抗生素之前就已经存在。例如, D'Costa 等<sup>[15]</sup>从 3 万年前的北极冻土中发现了多种不同的耐药基因。然而, 人类大规模的抗生素使用加速耐药基因或耐药细菌的筛选和进化已经是不争的事实。事实上, 耐药基因的出现是细菌之间长期互动、“适者生存”的演化结果, 只是人类的“干预”加速了这一过程。畜牧养殖业中抗生素的使用量已经超过人类临床疾病治疗中抗生素的使用量, 使得耐药基因在养殖动物及其环境中大量富集。研究表明家禽采食添加抗生素的饲料可以明显促进肠道菌群中耐药基因的多样性<sup>[16]</sup>。而且, 集约化养殖的鸡盲肠微生物中含有散养鸡所不具有的耐药基因<sup>[17]</sup>, 很可能是养殖过程中抗生素的使用所导致。近年来, 广受关注的动物源细菌中多粘菌素耐药基因 *mcr-1* 的发现<sup>[14,18]</sup>, 迫使人们重新认识多粘菌素作为饲料添加剂所带来的潜在负面效应。

*mcr-1* 基因由我国科学家 2015 年底所报道, 发现于动物及零售肉类等食品中<sup>[14]</sup>, 在种鸡场、商品鸡场、屠宰场和超市等多个环节中均存在该基因<sup>[19]</sup>。此外, 在鸡场的鸟类、苍蝇、狗和饲养员的样本中, 在猪<sup>[20]</sup>、家禽<sup>[21]</sup>、牛<sup>[22]</sup>和鱼<sup>[23]</sup>等多种养殖动物中也发现了 *mcr-1*。我们的研究也发现 *mcr-1* 基因至少在几年前已经传播至我国健康人的肠道菌群中, 虽然我们在临床上并没有使用

多粘菌素这种抗生素。这些结果暗示 *mcr-1* 很大程度上是通过食物链在食品动物和人体之间传播<sup>[19]</sup>。目前全球多个国家已在人体病原细菌中发现 *mcr-1* 基因及其突变体。在我国, 多粘菌素被长期用于促进养殖动物生长的添加剂。由于 *mcr-1* 基因的发现, 我国农业部发布公告禁止多粘菌素用于动物促生长 (自 2017 年 4 月 30 日起), 使我国兽医部门取消 8 000 余 t 用作动物促生长的多粘菌素<sup>[24]</sup>。

除了 *mcr-1* 之外, 在养殖动物及其环境中也发现很多其他类型的耐药基因。Cheng 等<sup>[25]</sup>调查了中国东部的 8 个养殖场, 发现四环素和磺胺类耐药基因在猪、鸡和鸭场之间没有显著不同, 其中四环素耐药基因 *tetM* 在鸭场比猪场更丰富。Zhu 等<sup>[26]</sup>从中国的肉鸡中检测到四环素类、磺胺类和氨基糖苷类等多种抗生素类型的耐药基因, 他们认为耐药基因可能从食源性沙门氏菌经过食物链传递给人。Zhu 等<sup>[27]</sup>利用高通量荧光定量 PCR 技术从我国的 3 个大型猪场的粪便样本中共检测到 149 种耐药基因, 其中有 63 个耐药基因的丰度比对照组高出几百倍, 有的甚至高达近 3 万倍, 而且转座酶基因的丰度比对照组高近 9 万倍, 并且与耐药基因的丰度呈正相关。此外, Qian 等<sup>[28]</sup>报道在鸡、猪和牛场的粪肥中共检测到 109 种耐药基因, 其中耐药基因的多样性和丰度在鸡和猪的样本中显著高于牛的样本。Auffret 等<sup>[29]</sup>从牛的瘤胃内容物中发现多种耐药基因和致病性基因, 耐药基因的丰度和多样性均受饲喂方式的影响。Wichmann 等<sup>[30]</sup>也从奶牛的粪便中发现多种耐药基因, 说明奶牛肠道也是耐药基因的丰富储存库。

我国不仅是畜禽养殖大国, 也是世界上最大的水产养殖大国, 伴随着养殖业的兴起, 大量的抗生素被用于水产动物的疾病预防和治疗。过度使用抗生素导致水产动物及环境中耐药基因的传播和发展, 研究发现工业水产养殖环境中耐药基因

的宿主主要是变形菌门和拟杆菌门<sup>[31]</sup>。Muziasari 等<sup>[32]</sup>从鱼的肠道内容物中检测到 28 种耐药基因, 并发现鱼的粪便能促进耐药基因在养殖场沉积物中富集, 四环素类耐药基因与转座子的丰度呈正相关。Zhao 等<sup>[33]</sup>在养殖虾的肠道、池塘水和沉积物中分别发现了 60、102 和 67 种耐药基因, 其中虾肠道中的杆菌肽类耐药基因比例较高, 而且耐药基因的相对丰度与可移动元件的水平呈正相关。

## 1.2 养殖环境中的耐药基因

除了抗生素, 自然环境的改变往往也导致细菌耐药性的进化。自然环境为微生物提供了一个天然的耐药基因库, 人类的活动、环境的改变、动物的迁徙等都可能影响细菌的进化, 产生新的耐药基因<sup>[34]</sup>。动物肠道中的耐药基因虽然不能自主移动, 但也不局限于养殖场及其周边环境中, 这些耐药基因还可以伴随着养殖业活动而扩散。如耐药基因可以通过动物粪便进入农田土壤而增加土壤中耐药基因的多样性和丰度<sup>[35-36]</sup>, 也可以通过养殖废水污染地下水<sup>[37]</sup>和地表水<sup>[38]</sup>。

近年来, 耐药基因已经在各种各样的环境中被发现, 包括土壤、医院废水、动物生产废水、地下水、地表水和饮用水等<sup>[39]</sup>。研究表明, 喹诺酮类、大环内酯类和氨基糖苷类耐药基因广泛存在于家禽、猪和牛等养殖场及其环境中<sup>[40-42]</sup>。四环素类、磺胺类耐药基因也广泛存在于猪、家禽和牛养殖场的粪便样本中, 尤其是 *tetM*、*tetO*、*tetW*、*sul I*、*sul II*、*sul III* 和 *sulA* 基因在所有样本中均被检测到, 其中一些耐药基因与重金属呈显著正相关关系<sup>[43]</sup>。Li 等<sup>[44]</sup>在人类粪便、猪粪、鸡粪和各种水环境中的 50 个样本中共检测到 260 种耐药基因, 发现鸡粪中耐药基因在动物粪便中最为丰富, 与 Mu 等的研究结果相似<sup>[41]</sup>。

除了畜牧环境外, 水产养殖环境中也检测到多种耐药基因。Huang 等<sup>[45]</sup>从中国的鸭和鱼的养殖池塘里检测到了 17 种耐药基因, 与对照池塘样

本相比, 有养殖动物的池塘中耐药基因的丰度明显升高; 此外, 他们认为 *tetA* 基因可能是四环素类耐药基因的潜在指标。Ma 等<sup>[46]</sup>研究发现鱼池塘的沉积物中有丰富的利福平类耐药基因, 而且与质粒的数量呈显著的线性关系。Di Cesare 等<sup>[47]</sup>在没有使用任何抗生素的养鱼场发现了 *tetM*、*tetO*、*tetL*、*tetK*、*ermB*、*ermA* 和 *ermC* 等多种耐药基因, 这说明养鱼场中的耐药基因可能是由于海水养殖促进了耐药基因的水平转移。Gao 等<sup>[48]</sup>从我国 11 个海水养殖区的沉积物中检测到很多种耐药基因及相应的抗生素, 其中丰度最高的耐药基因型是 *bacA*, 其次是 *mexF* 和 *mexB*, 这些耐药基因和抗生素残留对水产环境甚至人体健康具有很大的威胁。

## 2 养殖动物及其环境耐药基因对人体的影响

相对于病原菌, 耐药基因对人体健康的影响是间接的。目前还没有证据可以证明养殖动物及其环境中耐药基因可以直接威胁人体的健康。耐药基因只有借助可移动元件转移到人兽共患病原菌或人致病菌中, 才能对人类生命健康造成威胁<sup>[49-50]</sup>。然而, 养殖动物及其环境中存在的大量耐药基因无疑增加了耐药基因或耐药细菌的生态传播风险。已有研究表明很多与临床相关的耐药基因可能来源于环境细菌<sup>[51-52]</sup>。空气和环境被认为是巨大的耐药基因储存库, 水、土壤和沉积物中含有的耐药基因相对丰度较低, 而废水和污泥中耐药基因的多样性和丰富度与人体肠道更相似<sup>[53]</sup>。

Sun 等<sup>[54]</sup>调查研究了猪场工人和附近村民的肠道微生物, 结果发现与周围村民相比, 猪场的工人肠道微生物菌群的物种多样性显著更低。除了大环内酯类耐药基因之外, 猪场工人和周围村民的耐药基因丰度相似, 而猪的肠道中含有更多的四环素、林可霉素和磺胺类耐药基因。Ma 等<sup>[55]</sup>研究发现猪、鸡和人的肠道中共享很多种耐药基

因,其中成年鸡样本中的耐药基因丰度显著高于其他组样本。我们通过基因组学大数据分析发现,动物源细菌与人体细菌间耐药基因的转移频率最高,其次是动物和水生环境、动物和陆生环境。此外,我们发现由多种可移动遗传元件所携带的30余个耐药基因在人体肠道、动物肠道和人体病原细菌中共同存在。这些结果说明动物源细菌中携带的大量耐药基因对人体和环境具有潜在影响,耐药相关可移动遗传元件在人和动物肠道环境与人体病原中处于共同进化状态,是抗生素压力下可移动遗传元件的转移、耐药基因的释放与重捕获等多种机制共同作用的结果<sup>[56]</sup>。

总之,耐药基因和耐药细菌在养殖动物及其环境中的大量存在增加了人类摄入耐药基因的风险<sup>[56]</sup>。一方面,养殖动物肠道中的耐药菌株随粪便排泄后,经多种途径进入环境中,直接导致耐药菌株和耐药基因的广泛传播;另一方面,抗生素进入动物体内最终以原型或代谢物形式经粪便排泄到外界环境也可以造成耐药细菌的产生和大量繁殖。这些耐药细菌及其携带的耐药基因很可能通过食物加工和销售环节传播和扩散,对食品安全和饮用水安全等构成潜在威胁,并最终传递给人<sup>[57-58]</sup>。

### 3 展望

耐药基因可以在人、动物和环境循环传播,既是医学问题,也是生态学问题<sup>[51,59-61]</sup>。随着耐药基因的不断发现和积累,细菌耐药性问题日趋严重,如何寻找新的抗生素或其替代物抵抗病原细菌感染将是一个新的挑战。耐药基因可能通过食物链或者致病菌传递给人体,其潜在的威胁已经引起了社会各界的广泛重视和关注。但耐药基因在养殖动物及其环境中风险评估方面的研究还相对薄弱。开展养殖动物及其环境中耐药基因组的研究,揭示耐药基因组在养殖环境中的分布和传播规律,对于评价动物源性食品在耐药基因传

播中的风险十分重要。此外,除了养殖动物及其环境之外,其相关的环境中耐药基因同样需要密切关注,比如我国的活禽交易市场环境,是一种典型的城市人口与养殖动物接触的界面。这一环境中耐药基因的多样性、耐药基因的传播风险等有待深入和持续的研究和关注。

抗生素曾在澳大利亚、加拿大、美国和欧盟等很多国家和地区被用于饲料添加剂<sup>[62]</sup>。然而,近年来世界各国政府已经开始采取措施,规范和控制抗生素在食品动物方面的使用<sup>[63]</sup>。从2006年开始,欧盟已经全面禁止食品动物养殖过程中添加抗生素作饲料添加剂<sup>[64]</sup>。我国也加强了兽用抗生素的监管,如2013年农业部发布了《兽用处方药和非处方药管理办法》<sup>[65]</sup>,2015年农业部又发布了《全国兽药(抗菌药)综合治理五年行动方案》<sup>[66]</sup>,2016年国家卫计委和2017年农业部又分别发布了《遏制细菌耐药国家行动计划》<sup>[67]</sup>和《全国遏制动物源细菌耐药行动计划》<sup>[68]</sup>,这些都体现了我们国家对细菌耐药的重视和从国家层面解决细菌耐药问题的决心。然而,细菌耐药是涉及多领域、多层次、多环节的综合性问题,如何建立有效的合作体系和机制以共同应对细菌耐药问题值得思考。

在机制层面,养殖动物肠道或其相关环境中是否存在新型耐药基因,这些基因的耐药机制、传播机制等尚需系统的研究去揭示。另外,耐药基因是否因为抗生素的停止使用或者减少使用而逐渐消失,已经存在的耐药基因是否因为抗生素的持续使用而产生耐药活性更高的突变体等科学问题有待深入探究。

### REFERENCES

- [1] Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol*, 1929, 10: 226-236.

- [2] Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*, 2004, 10(S12): S122–S129.
- [3] The Lancet Infectious Diseases. Time for global political action on antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(10): 1085.
- [4] O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
- [5] Zhang QQ, Ying GG, Pan CG, et al. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance. *Environ Sci Technol*, 2015, 49(11): 6772–6782.
- [6] van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(18): 5649–5654.
- [7] Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*, 2016, 352(6285): 544–545.
- [8] van den Bergh B, Michiels JE, Wenseleers T, et al. Frequency of antibiotic application drives rapid evolutionary adaptation of *Escherichia coli* persistence. *Nat Microbiol*, 2016, 1(5): 16020.
- [9] Reding-Roman C, Hewlett M, Duxbury S, et al. The unconstrained evolution of fast and efficient antibiotic-resistant bacterial genomes. *Nat Ecol Evolut*, 2017, 1(3): 50.
- [10] Allen HK. Antibiotic resistance gene discovery in food-producing animals. *Curr Opin Microbiol*, 2014, 19: 25–29.
- [11] Pruden A, Pei RT, Storteboom H, et al. Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: studies in northern Colorado. *Environ Sci Technol*, 2006, 40(23): 7445–7450.
- [12] Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5(3): 175–186.
- [13] Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(9): 597–602.
- [14] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(2): 161–168.
- [15] D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*, 2011, 477(7365): 457–461.
- [16] Hegde NV, Kariyawasam S, DebRoy C. Comparison of antimicrobial resistant genes in chicken gut microbiome grown on organic and conventional diet. *Veter Anim Sci*, 2016, 1–2: 9–14.
- [17] Zhou W, Wang Y, Lin J. Functional cloning and characterization of antibiotic resistance genes from the chicken gut microbiome. *Appl Environ Microbiol*, 2012, 78(8): 3028–3032.
- [18] Ye HY, Li YH, Li ZC, et al. Diversified *mcr-1*-harbouring plasmid reservoirs confer resistance to colistin in human gut microbiota. *mBio*, 2016, 7(2): e00177-16.
- [19] Wang Y, Zhang RM, Li JY, et al. Comprehensive resistome analysis reveals the prevalence of NDM and MCR-1 in Chinese poultry production. *Nat Microbiol*, 2017, 2: 16260.
- [20] Li XS, Liu BG, Dong P, et al. The prevalence of *mcr-1* and resistance characteristics of *Escherichia coli* isolates from diseased and healthy pigs. *Diagnost Microbiol Infect Dis*, 2017, 91(1): 63–65.
- [21] Shen ZQ, Wang Y, Shen YB, et al. Early emergence of *mcr-1* in *Escherichia coli* from food-producing animals. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(3): 293.
- [22] Hernández M, Iglesias MR, Rodríguez-Lázaro D, et al. Co-occurrence of colistin-resistance genes *mcr-1* and *mcr-3* among multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from cattle, Spain, September 2015. *Euro Surveill*, 2017, 22(31): 30586.
- [23] Lv LC, Cao YP, Yu PX, et al. Detection of *mcr-1* gene among *Escherichia coli* isolates from farmed fish and characterization of *mcr-1*-bearing IncP plasmids. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(3): e02378–17.
- [24] Walsh TR, Wu YN. China bans colistin as a feed additive for animals. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(10): 1102–1103.
- [25] Cheng WX, Chen H, Su C, et al. Abundance and persistence of antibiotic resistance genes in livestock farms: a comprehensive investigation in eastern

- China. *Environ Int*, 2013, 61: 1–7.
- [26] Zhu YT, Lai HM, Zou LK, et al. Antimicrobial resistance and resistance genes in *Salmonella* strains isolated from broiler chickens along the slaughtering process in China. *Int J Food Microbiol*, 2017, 259: 43–51.
- [27] Zhu YG, Johnson TA, Su JQ, et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(9): 3435–3440.
- [28] Qian X, Gu J, Sun W, et al. Diversity, abundance, and persistence of antibiotic resistance genes in various types of animal manure following industrial composting. *J Hazard Mater*, 2018, 344: 716–722.
- [29] Auffret MD, Dewhurst RJ, Duthie CA, et al. The rumen microbiome as a reservoir of antimicrobial resistance and pathogenicity genes is directly affected by diet in beef cattle. *Microbiome*, 2017, 5: 159.
- [30] Wichmann F, Udikovic-Kolic N, Andrew S, et al. Diverse antibiotic resistance genes in dairy cow manure. *mBio*, 2014, 5(2): e01017-13.
- [31] Wang JH, Lu J, Zhang YX, et al. Metagenomic analysis of antibiotic resistance genes in coastal industrial mariculture systems. *Bioresour Technol*, 2018, 253: 235–243.
- [32] Muziasari WI, Pitkänen LK, Sørnum H, et al. The resistome of farmed fish feces contributes to the enrichment of antibiotic resistance genes in sediments below baltic sea fish farms. *Front Microbiol*, 2017, 7: 2137.
- [33] Zhao YT, Zhang XX, Zhao ZH, et al. Metagenomic analysis revealed the prevalence of antibiotic resistance genes in the gut and living environment of freshwater shrimp. *J Hazard Mater*, 2018, 350: 10–18.
- [34] Martínez JL. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*, 2008, 321(5887): 365–367.
- [35] Heuer H, Schmitt H, Smalla K. Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields. *Curr Opin Microbiol*, 2011, 14(3): 236–243.
- [36] Xie WY, Shen Q, Zhao FJ. Antibiotics and antibiotic resistance from animal manures to soil: a review. *Eur J Soil Sci*, 2017, 69(1): 181–195.
- [37] Mackie RI, Koike S, Krapac I, et al. Tetracycline residues and tetracycline resistance genes in groundwater impacted by swine production facilities. *Anim Biotechnol*, 2006, 17(2): 157–176.
- [38] He LY, Ying GG, Liu YS, et al. Discharge of swine wastes risks water quality and food safety: Antibiotics and antibiotic resistance genes from swine sources to the receiving environments. *Environ Int*, 2016, 92–93: 210–219.
- [39] Zhang XX, Zhang T, Fang HHP. Antibiotic resistance genes in water environment. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2009, 82(3): 397–414.
- [40] Wang N, Guo XY, Yan Z, et al. A comprehensive analysis on spread and distribution characteristic of antibiotic resistance genes in livestock farms of Southeastern China. *PLoS ONE*, 2016, 11(7): e0156889.
- [41] Mu QH, Li J, Sun YX, et al. Occurrence of sulfonamide-, tetracycline-, plasmid-mediated quinolone- and macrolide-resistance genes in livestock feedlots in Northern China. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2015, 22(9): 6932–6940.
- [42] Xiao L, Estellé J, Kiilerich P, et al. A reference gene catalogue of the pig gut microbiome. *Nat Microbiol*, 2016, 19: 16161.
- [43] Ji XL, Shen QH, 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 Hazard Mater*, 2012, 235–236: 178–185.
- [44] Li B, Yang Y, Ma LP, et al. Metagenomic and network analysis reveal wide distribution and co-occurrence of environmental antibiotic resistance genes. *ISME J*, 2015, 9(11): 2490–2502.
- [45] Huang L, Xu YB, Xu JX, et al. Antibiotic resistance genes (ARGs) in duck and fish production ponds with integrated or non-integrated mode. *Chemosphere*, 2017, 168: 1107–1114.
- [46] Ma LP, Li B, Zhang T. Abundant rifampin resistance genes and significant correlations of antibiotic resistance genes and plasmids in various environments revealed by metagenomic analysis. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(11): 5195–5204.
- [47] Di Cesare A, Vignaroli C, Luna GM, et al. Antibiotic-resistant enterococci in seawater and sediments from a coastal fish farm. *Microb Drug Resist*, 2012, 18(5): 502–509.

- [48] Gao QX, Li YL, Qi ZH, et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes from mariculture sites of China's coastline. *Sci Total Environ*, 2018, 630: 117–125.
- [49] Allen HK, Donato J, Wang HH, et al. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8(4): 251–259.
- [50] Thomas CM, Nielsen KM. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3(9): 711–721.
- [51] Forsberg KJ, Reyes A, Wang B. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science*, 2012, 337(6098): 1107–1111.
- [52] Crofts TS, Gasparini AJ, Dantas G. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistome. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(7): 422–434.
- [53] Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, et al. The structure and diversity of human, animal and environmental resistomes. *Microbiome*, 2016, 4: 54.
- [54] Sun J, Huang T, Chen C, et al. Comparison of fecal microbial composition and antibiotic resistance genes from swine, farm workers and the surrounding villagers. *Sci Rep*, 2017, 7: 4965.
- [55] Ma LP, Xia Y, Li B, et al. Metagenomic assembly reveals hosts of antibiotic resistance genes and the shared resistome in pig, chicken, and human feces. *Environ Sci Technol*, 2016, 50(1): 420–427.
- [56] Hu YF, Yang X, Li J, et al. The bacterial mobile resistome transfer network connecting the animal and human microbiomes. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82(22): 6672–6681.
- [57] Zhu BK, Chen QL, Chen SC, et al. Does organically produced lettuce harbor higher abundance of antibiotic resistance genes than conventionally produced? *Environ Int*, 2017, 98: 152–159.
- [58] Smet A, Martel A, Persoons D, et al. Broad-spectrum  $\beta$ -lactamases among *Enterobacteriaceae* of animal origin: molecular aspects, mobility and impact on public health. *FEMS Microbiol Rev*, 2010, 34(3): 295–316.
- [59] Hu YF, Gao GF, Zhu BL. The antibiotic resistome: gene flow in environments, animals and human beings. *Front Med*, 2017, 11(2): 161–168.
- [60] Mølbak K. Spread of resistant bacteria and resistance genes from animals to humans—the public health consequences. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 2004, 51(8-9): 364–369.
- [61] Woolhouse M, Ward M, Van Bunnik B, et al. Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2015, 370(1670): 20140083.
- [62] Silbergeld EK, Graham J, Price LB. Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Ann Rev Public Health*, 2008, 29: 151–169.
- [63] Gilbert N. Rules tighten on use of antibiotics on farms. *Nature*, 2012, 481(7380): 125.
- [64] Muaz K, Riaz M, Akhtar S, et al. Antibiotic residues in chicken meat: global prevalence, threats, and decontamination strategies: a review. *J Food Protect*, 2018, 81(4): 619–627.
- [65] 中华人民共和国农业部. 兽用处方药和非处方药管理办法[EB/OL]. [2018-04-10]. [http://www.gov.cn/gongbao/content/2013/content\\_2528114.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2013/content_2528114.htm).
- [66] 中华人民共和国农业部. 全国兽药(抗菌药)综合治理五年行动方案[EB/OL]. [2018-04-10]. [http://www.moa.gov.cn/govpublic/ncpzlaq/201507/t20150723\\_4759838.htm](http://www.moa.gov.cn/govpublic/ncpzlaq/201507/t20150723_4759838.htm).
- [67] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 遏制细菌耐药国家行动计划(2016–2020年)[EB/OL]. [2018-04-10]. [http://www.gov.cn/xinwen/2016-08/25/content\\_5102348.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2016-08/25/content_5102348.htm).
- [68] 中华人民共和国农业部. 全国遏制动物源细菌耐药行动计划[EB/OL]. [2018-04-10]. [http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201706/t20170623\\_5726086.htm](http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201706/t20170623_5726086.htm).

(本文责编 陈宏宇)