



## ARTICLE

# 食用动物细菌抗生素耐药性研究进展

李嘉<sup>1,\*</sup>, 韩爱萍<sup>2</sup><sup>1</sup>北京工商大学, 大型仪器设备共享中心, 北京 100048<sup>2</sup>北京工商大学, 轻工科学与工程学院, 北京 100048

学术编辑: Shenglun Yi; 收稿日期: 2024-02-11; 录用日期: 2024-05-12; 发布日期: 2024-05-16

\*通讯作者: 李嘉, 20091101@btbu.edu.cn

## 文章引用

李嘉, 韩爱萍. 食用动物细菌抗生素耐药性研究进展. 自然科学学报, 2024, 1(1): 26–42.

## Citation

Li, J., &amp; Han, A. (2024). Research Progress on Antibiotic Resistance of Foodborne Animal Bacteria. Chinese Journal of Natural Science, 1(1), 26–42.

© 2024 The Author(s). This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

## 摘要

在食用动物中过度使用抗生素的现象在世界范围内的广泛存在, 导致了细菌耐药性问题日益严重。食用动物中的耐抗生素细菌 (ARB) 和耐抗生素基因 (ARGs) 目前被认为是新兴污染物, 对全球公共卫生构成严重威胁。本文首次综述了食用动物养殖场、粪便和废水中 ARB 和 ARGs 的现状, 同时还强调了对公共卫生的潜在风险, 以及抗击细菌耐药性的战略 (包括新技术、替代品和管理)。本综述可为进一步研究、开发和应用新型抗菌药物, 减少食用动物养殖场抗生素耐药性的不良影响提供参考。

关键词: 抗生素, 细菌耐药性, 食用动物

# Research Progress on Antibiotic Resistance of Foodborne Animal Bacteria

Jia Li<sup>1,\*</sup> and Aiping Han<sup>2</sup><sup>1</sup>Beijing Technology and Business University, Large-scale Instrument and Equipment Sharing Center, Beijing 100048, China<sup>2</sup>Beijing Technology and Business University, School of Light Industry Science and Engineering, Beijing 100048, China

Academic Editor: Shenglun Yi; Submitted: 2024-02-11; Accepted: 2024-05-12; Published: 2024-05-16

\*Correspondence Author: Jia Li, 20091101@btbu.edu.cn

## Abstract

The overuse of antibiotics in food animals has led to the development of bacterial resistance and the widespread of resistant bacteria in the world. Antibiotic-resistant bacteria (ARB) and antibiotic-resistant genes (ARGs) in food animals are currently considered emerging contaminants, which are a serious threat to public health globally. The current situation of ARB and ARGs from food animal farms, manure, and the wastewater was firstly covered in this review. Potential risks to public health were also highlighted, as well as strategies (including novel technologies, alternatives, and administration) to fight against bacterial resistance. This review can provide an avenue for further research, development, and application of novel antibacterial agents to reduce the adverse effects of antibiotic resistance in food animal farms.

**Keywords:** Antibiotics, bacterial resistance, food animals, alternatives, strategies

## 1 引言

近 70 年来, 抗生素在动物饲料中被广泛使用, 2019 年约有 1.1 万吨抗生素被用于农场动物<sup>[1]</sup>。在非洲、欧盟和美国, 估计有 50%-80% 的抗生素用于动物, 主要是为了促进动物生长和预防细菌感染<sup>[2,3]</sup>。预计到 2030 年, 食用动物使用的抗生素将增加 11.5%<sup>[4]</sup>。目前大约 75% 的抗生素不被动物吸收, 而是通过粪便和尿液排出体外, 直接污染和危害周围环境<sup>[5-7]</sup>。同时, 在动物生产中滥用或过度使用抗生素导致产生多种抗生素耐药细菌 (ARB) 和抗生素耐药基因 (ARGs), 它们可以在动物和人类中转移。越来越多的证据表明, 人类的抗生素耐药性主要与非治疗性抗生素在动物中的广泛应用有关<sup>[2]</sup>。

动物养殖场是 ARB 和 ARGs 的巨大储存库, 这是全球人类和动物健康威胁的新问题之一<sup>[8-11]</sup>。这些 ARB 及其携带的移动 ARG 使其对 9 类主要抗生素产生耐药性, 包括  $\beta$ -内酰胺类 (bla)、氨基糖苷类 (aac)、四环素类 (tet)、磺胺类 (sul)、大环内酯 B (MLSB;erm); FCA 类包括氟喹诺酮类、喹诺酮类、氟苯尼考、氯霉素类和氨基糖苷类; 万古霉素 (van)、粘菌素 (mcr) 和多药 (mdr)。Hu 等发现, 农场动物和人类之间抗生素耐药性的传播主要归因于移动 ARGs 的转移, 这些 ARGs 在变形菌门 (主要包括肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌)、拟杆菌门、放线菌门和厚壁菌门中显著丰富<sup>[12]</sup>。同时, 动物和人类之间共享的这些 ARGs 赋予了对 bla、aac、tet、氯霉素、MLSB 和 sul 的耐药性; 与来自不同国家的其他动物 (如猪和牛) 相比, 人类与鸡共享更多的 ARG。

源自养殖场的 ARB 和 ARGs 对人类的各种暴露途径, 包括直接或间接接触动物、粪便或产品, 以及吸入含有这些物质的生物气溶胶, 可能会导致感染增加, 而这些感染很难用抗生素治疗<sup>[13-15]</sup>。一些 ARB (如葡萄球菌、大肠杆菌、沙门氏菌等) 和 ARGs 可通过与动物直接接触、接触动物粪便或废水以及食用受污染的动物性食品 (包括肉、蛋、奶等) 而传染给人类<sup>[16,17]</sup>。此外, 在养殖场中也经常检测到空气中的 ARB 和 ARG, 养殖场生物气溶胶中一些 ARG (如 tet、sul、erm、bla、mec 等) 的丰度高达 2.3 – 10.6 log 拷贝数/m<sup>3</sup><sup>[18,19]</sup>。Bai 等的研究表明, 在养殖场空气中发现了葡萄球菌、不动杆菌和鞘氨单胞菌; 大量 ARG (包括 mec、tet、bla、aad、efr、flor、sul 等) 从动物养殖场分散到 10 公里外。耐多药 (MDR) 细菌 (包括葡萄球菌、肠球菌、沙门氏菌、大肠杆菌等) 和 ARGs 通过吸入转移给周围环境中的工人和居民, 从而构成疾病风险<sup>[20,21]</sup>。

本文简要综述了食用动物养殖场、粪便和废水中 ARB 和 ARGs 的现状, 以及对抗细菌耐药性的风险和策略。通过对食用动物养殖场抗生素耐药性现状的研究, 我们希望更多的人能够更清楚地了解抗生素耐药性的不良影响、人类暴露以及与动物养殖活动相关的健康风险。这可能会进一步帮助开发出更有效的抗生素替代品。

## 2 食用动物农场细菌对抗生素的耐药性

食用动物养殖场抗生素的非常规使用可加速 ARB 和 ARGs 细菌耐药性的发展和传播,对人类和动物健康的威胁越来越大<sup>[3]</sup>。

养殖动物是抗生素耐药细菌的重要来源。从 9 个欧盟国家屠宰的食品生产动物(包括牛、猪和鸡)中共收集了 1739 个人畜共患病和共生细菌样本,并根据临床和实验室标准研究所的建议,通过最低抑制浓度(MIC)测试检测了它们对医学上重要抗生素的敏感性<sup>[22]</sup>,结果发现,猪和鸡对四环素和红霉素的耐药性(27.1-78.3%)高于牛(5.2-30.4%);细菌对万古霉素和泰格环素无耐药性或低耐药性;其他菌株对达托霉素、利奈唑胺、替加环素和万古霉素无耐药或低耐药。这项泛欧盟调查表明,除红霉素外,细菌对人类医学中常用的重要抗生素的临床耐药性不存在或很低<sup>[22]</sup>。Nesporova 等人<sup>[23]</sup>从 12 个家禽养殖场收集了 66 个样本,并分析了来自巴拉圭和巴西抗生素耐药性与孵化场之间的联系。经过全基因组测序,在这些农场中鉴定出 62 株大肠杆菌和 22 株肺炎克雷伯菌。在巴拉圭孵化场获得的 3 个鸡场中,观察到 *mcr-5.1* 和 *blaCTX-M-8* 分离株的流行率高于其他鸡场巴西的孵化场;肺炎克雷伯菌分离株均与巴拉圭孵化场无关。结果表明,抗生素耐药性可能与鸡的来源有关,养殖场被认为是抗生素耐药性的储存库。

动物肠道微生物群是 ARB 和 ARGs 的储存库,抗生素的使用是 ARG 流行的主要原因<sup>[24]</sup>。Zhu 等人从不同的牛场收集了 30 份粪便样本,采用宏基因组方法探讨了 ARGs 的流行和分布。结果表明,奶牛和肉牛体内 ARGs 的多样性和丰度相似,且显著高于牦牛,这可能与长期使用抗生素有关。此外,还发现了插入、整合和转座子,它们是 ARGs 共同存在的原因,导致微生物之间,特别是致病菌之间的水平转移。Zhang 等调查了中国典型猪场动物类型与 ARGs 排放到环境中的关系,发现典型猪场 1 万头猪每天释放约  $4 \pm 1.3 \times 10^{17}$  个 ARGs 基因拷贝。厚壁菌门和拟杆菌门都属于猪粪中的优势门,但拟杆菌门、变形菌门和螺旋体门在决定 ARGs 分布中起着关键作用,这表明猪粪中的微生物群落可能主要参与了 ARGs 的转移<sup>[25]</sup>。Zhou 等人在一个典型猪场调查了 50 种抗生素的使用模式、排泄和污染情况。该养殖场粪便、冲洗水和悬浮颗粒中共检出目标抗生素 11 种、17 种、15 种(包括四环素、杆菌素、氯霉素、氟苯尼考),主要来源于饲料;相比之下,大多数磺胺类药物(如土霉素和强力霉素)、大环内酯类药物、氟喹诺酮类药物和甲氧苄啶主要来源于口服和注射。此外,每头猪的抗生素日排泄量为 1.47-48.3 mg/d,这与猪的生长发育有关,而氯霉素和杆菌素是主要贡献者。然而,简单的废物处理,如厌氧消化池并不能有效地去除抗生素,需要新的处理系统和改进的方法来消除动物废水中的兽医抗生素<sup>[26]</sup>。来自猪舍的生物气溶胶是人畜共患病原体 and 粪便中的 ARGs 的储存库,这可能导致养猪户呼吸道感染的高发<sup>[27-29]</sup>。同时,猪舍生物气溶胶由多种病原体组成,如葡萄球菌、不动杆菌、假单胞菌、鸟肠球菌等,可远距离传播到外部环境,对公众健康构成巨大风险。为了确定猪舍生物气溶胶的细菌微生物组和抗性基因组的特征及其与猪生长阶段的相关性,Yan 等收集了 24 份样品,采用下一代高通量测序方法分析了细菌微生物组和抗性基因组特征。结果表明优势门为变形菌门,ARGs 最丰富的是氨基糖苷抗性基因;产母猪的生物气溶胶显示出较高的氨基糖苷、MLSB、博来霉素、多药和甲氧苄啶耐药基因丰度,但与其他阶段样品相比,多粘菌素和磷霉素耐药基因丰度较低<sup>[30]</sup>。这表明猪舍生物气溶胶中的细菌微生物组和抵抗组之间存在很强的关系,猪场室内空气中存在丰富的机会致病菌和潜在的 ARG 宿主。此外,ARB 和 ARGs 在水产养殖场广泛存在,对人类和水生生物构成巨大威胁<sup>[31,32]</sup>。

采用聚合酶链反应(PCR)和宏基因组分析研究对虾肠道细菌中 ARGs 的多样性<sup>[33]</sup>。PCR 检测出凡纳滨对虾中四环素、喹诺酮、磺胺嘧啶和红霉素耐药基因;采用质粒宏基因组法在对虾肠道中鉴定出 62 种不同的 ARGs,分为 21 类(如氨基甙类抗生素、大环内酯类、喹诺酮类、四环素类、 $\beta$ -内酰胺类、多肽抗生素等)。这些 ARGs 来自弧菌(占 2.8-51%)和气单胞菌(16-55%)质粒;特别是弧菌可能是虾的主要致病菌。

值得注意的是,专注于移动遗传元件(MGEs)的质粒宏基因组可能具有在复杂环境中识别 ARGs 的巨大潜力。

同时, Oviedo-Bolaños 从哥斯达黎加北太平洋地区的罗非鱼池塘和器官池中采集了 450 只罗非鱼, 通过 PCR 方法鉴定出 ARGs(包括 tetM、tetO、fexA 和 ermB) [34]。结果显示, 未检出猪链球菌, 60% 的池塘和 46% 的器官池无乳链球菌阳性, tetO(29.1%)、tetM(12.7%) 和 ermB(1.8%) 分别为阳性。这有利于提高全球罗非鱼养殖对链球菌感染疾病的认识, 有效预防和控制这些病原体。Sharma 等人 [35] 调查了印度四个城市和城郊地区小农奶牛场的抗生素使用和动物健康管理措施, 发现与抗生素使用和抗菌素耐药性相关的知识水平和做法, 可能会增加耐药性抗生素发展及其在社区转移的风险, 这是一个主要的全球公共卫生威胁。在动物养殖场使用不受管制或不适当的抗生素, 同时使用不同类型的抗生素, 在发展中国家仍然是常见的做法 [36-38]。在对泰国小型农场的调查中, 57.1% 的农民报告使用抗生素进行预防 [39]。一些农民认为抗生素可以用于治疗所有动物疾病, 尽管有 42.9-72% 的农民了解动物滥用抗生素会导致细菌耐药性和 ARB 的传播 [40,41]。

### 3 食用动物粪便中细菌对抗生素的耐药性

粪便是一种重要的肥料, 含有残留的抗生素、ARB 和多种 ARGs, 其在农业领域的利用会影响微生物群的结构和功能, 导致环境中耐药细菌和耐药基因的丰度增加 [42-45]。

动物使用的绝大多数抗生素 (70%) 不被它们吸收, 而是从它们的体内排出 [6]。Li 等人 在中国北方共采集了 71 个集中动物饲养场, 检测出 24 种抗生素。不同动物粪便中抗生素的含量不同; 猪粪中抗生素残留量为 83.18 mg/kg, 高于鸡肉 (52.93 mg/kg)、牛肉 (37.12 mg/kg) 和奶牛 (305 mg/kg), 对陆地环境构成严重威胁 [46]。Patyra 等人利用液相色谱-质谱法 (LC-MS) 检测了波兰和西班牙沼气厂的牲畜粪便、液体粪便和消化物中的抗生素。结果表明, 在给药后, 活性抗生素被排出体外, 在某些情况下, 90% 的消耗剂量以母体分子的形式存在于粪便或尿液中; 70 个样本中有 18 个样本呈四环素、多西环素、土霉素、恩诺沙星、金霉素、林可霉素和替阿霉素阳性 [47]。这表明畜禽养殖场可能是将粪便或粪肥中的抗生素传播到环境中的重要污染源。Zhou 等调查了中国南方不同养殖场 11 种 50 种抗生素的排泄量和环境发生情况。饲料、废物和接收环境中共检出 28 种抗生素 (如大环内酯类、四环素类、磺胺类、氟喹诺酮类、杆菌肽、林可霉素等)。猪的抗生素主要来自饲料, 是奶牛的 20 倍, 主要来自注射途径。金霉素、杆菌素、林可霉素和四环素的标准化日排泄量分别为 11.6、3.81、1.19 和 1.04 毫克/天/头猪; 氯四环素 (每头牛 3.66 毫克/天) 占抗生素排泄量的 86%。此外, 井水、溪流和土壤中还发现了大环内酯类、四环素类、磺胺类、氟喹诺酮类等, 这意味着动物养殖场可能是各种抗生素对接收环境的重要污染源 [48]。研究表明, 动物粪便中的多种 ARB 和 ARGs 可使动物对 aac、大环内酯类、氟喹诺酮类药物、四环素类药物、磺胺类药物、酚类药物和糖肽类药物 [46,49,50]。Fournier 等人从一个猪场收集了 81 份粪便样本, 并检测到肠杆菌对粘菌素、 $\beta$ -内酰胺和氨基糖苷的耐药性。有 38 株  $\beta$ -内酰胺耐药大肠杆菌和 1 株阴沟肠杆菌, 它们分别携带 blaCTX-M-1、sul2 和 tetA 基因的质粒, 对  $\beta$ -内酰胺、sul 和四环素具有耐药性; 还鉴定出两株耐粘菌素肺炎克雷伯菌分离株和一株具有截断 mgrB 的阴沟肠杆菌分离株, 编码对粘菌素的抗性。结果表明,  $\beta$ -内酰胺耐药大肠杆菌的流行可增加环境中耐药分布的风险 [51]。Wang 等人共收集牦牛、肉牛和奶牛粪便 40 份, 采用宏基因组法分析细菌抗生素耐药性 [52]。结果发现, 1688 个注释基因中的 734 个 ARG 亚型与  $\beta$ -内酰胺类、四环素类、氨基糖苷类和喹诺酮类药物相关。与此同时, 肉牛和奶牛的 ARGs 丰度高于牦牛, 而整合子水平低于牦牛, 这可能与它们不同密度饲养模式的抗生素选择压力有关。在低密度饲养模式下饲养的牦牛可能使用较少或不使用抗生素, 从而减少耐药性的出现。对于高密度饲养模式下的肉牛和奶牛, ARGs 可能通过整合子从环境中水平传播。Wang 等 [53] 采用宏基因组法测定鸭粪中 ARGs 的多样性。在 76 个样本中, 有 61 个变异或新型 ARGs, 其中包括 5 个新型  $\beta$ -内酰胺 ARGs (如 blaDWA1 和 blaDWB1) 和 2 个磷霉素耐药基因 (如 fosA-like1 和 fosA-like2)。这些新的 ARGs 与青霉素和头孢菌素的水解或 MGEs 有关。值得注意的是, 携带 fosA 样基因的大肠杆菌的 MICs 增加了 128 倍, 表明鸭场是一个关键的抗性组库, 具有很高的传播风险。Ruuskanen 等收集粪便样本保存 8 个月, 然后通过 PCR 和定量 PCR (qPCR) 方法研究了粪便对芬兰南部农场

环境中抗性基因丰度的影响。结果表明,施用有机肥后,土壤中 ARGs 的相对丰度增加了 4 倍;编码 blaOXA-58 基因的碳青霉烯酶在 4 个奶牛和猪场中被发现,表明在农场环境中传播。此外,储存粪便中 ARGs 的相对丰度与新鲜粪便相比大约增加了 5 倍,表明 ARGs 在农场环境中增殖和分散<sup>[54]</sup>。

粪便中的抗生素残留、ARB 和 ARGs 被认为对人类、动物和环境健康构成越来越大的威胁<sup>[55]</sup>。Ma 等通过 16S rDNA 测序和代谢组学分析,研究了金四环素对猪和 ARGs 肠道微生物群的影响。结果表明:在基础饲料中添加 75 mg/kg 的金四环素后,粪便和粪肥中肠道菌群多样性显著降低,并影响其结构;调节代谢途径主要涉及三羧酸循环,或丙酸或丙酮酸代谢。对于 30-120 日龄的猪,粪便中四环素残留水平和三种四环素耐药基因(包括 tetC、tetG 和 tetW)的丰度显著增加。随着发酵时间的延长,粪便和粪肥中氯霉素残留量和 ARGs 丰度逐渐降低,其中好氧堆肥对 ARGs 丰度的降低幅度(84.4%)大于厌氧消化(79.4%),说明发酵可以去除大部分抗生素残留。结果表明,虽然氯四环素会降低猪肠道微生物群的多样性,增加粪便中 ARGs 的丰度,但发酵可能是一种常见的有效废物回收方法<sup>[56]</sup>。黄杰等通过 qPCR 和 16S rRNA 序列分析研究了施用动物粪便对土壤-植物系统中 ARG 丰度和细菌分布的影响。结果表明,利用禽、猪粪显著提高了土壤中 ARG 的丰度,尤其是 tetG 和 tetC;动物粪便显著提高了生菜内圈中 ARG 的丰度,尤其是家禽或猪粪中的 tetG 和化肥中的 tetX,而生菜叶层中则没有。鞘氨醇单胞菌科、黄杆菌科、丛毛单胞菌属、生丝微菌属等共有于土壤、生菜内圈和叶层。施用动物粪便导致土壤-生菜系统 ARG 丰度显著增加,可能与共有细菌分布有关<sup>[57]</sup>。因此,减少抗生素的数量和最终进入周围环境的耐药细菌/基因的负荷是至关重要的。

#### 4 动物养殖废水中细菌对抗生素的耐药性

在动物养殖废水中都发现了抗生素耐药细菌和可产生抗生素耐药性的 ARGs,目前这被认为是一个严重的公共卫生问题<sup>[58,59]</sup>。近年来,人们越来越关注动物废水中的抗生素耐药性,特别是在发展中国家<sup>[60,61]</sup>。

Brooks 等人采用 qPCR 方法分析了猪粪废水中细菌病原体 and 几种 ARGs(如 tet、erm、mec、int 等)的成分。几乎所有被检测的 ARGs 都存在于母猪、苗圃和育肥场;对四环素和大环内酯耐药的 tetA 和 ermF 基因最高水平分别约为  $10^9$  和  $6 \times 10^8$  GU/100 mL。其他 ARGs,包括 ermA、tetB 和 intI,范围在  $10^6$ - $10^7$  GU/100 mL 之间。然而,育肥场的微生物多样性较低,ARG 较少,这可能与饲料中持续使用抗生素有关。值得注意的是,随着猪年龄的增长,发现它可以减少耐甲氧西林的 mecA 基因。这一结果表明,养猪场废水中的微生物种群和 ARGs 可能受到养猪场管理系统的影响<sup>[62]</sup>。

West 等人在封闭动物饲养操作(CAFO)农场附近的水道中检测到细菌抗生素耐药性和基因转移。结果表明,830 株菌株中,耐氨苄西林菌占 77.1%,其余菌株分别耐卡那霉素、氨苄西林、链霉素、土霉素和金霉素等多种抗生素,均可受 CAFO 养殖场影响。此外,83.3% 的细菌分离株可通过结合将耐药基因 tetB 和 tetC 转移到肠炎鼠伤寒沙门氏菌,这表明动物粪便污染耐多药细菌的风险很高<sup>[63]</sup>。

Al Salah 等采用 qPCR 方法检测了刚果金沙萨接收畜牧废水的撒哈拉以南河流中的细菌丰度和 ARGs。结果发现,这两条河流是耐药细菌(如大肠杆菌、假单胞菌和肠球菌)和  $\beta$ -内酰胺、磺胺和四环素耐药基因(分别包括 bla<sub>OXA-48</sub>、bla<sub>CTX-M</sub>、sul1、sul2、sul3 和 tetB)的宿主;sul1 和 sul2 基因是最丰富和检测最多的 ARGs。污染源主要来自猪和人为活动,动物养殖废水并非唯一导致抗生素耐药性的因素。这是评估水生生态系统中抗生素抗性污染物的非常有价值的工具<sup>[58]</sup>。

Zhao 等人利用宏基因组学在中国东部发达农村地区的牲畜和家庭的分散式污水处理设施中发现了 ARGs。在农村废水中共鉴定出 825 种细菌相关 ARGs 和 19 种噬菌体相关 ARGs;优势 ARGs 对杆菌肽具有抗性,说明农村污水与城市污水存在差异。噬菌体 ARGs(包括 gyrA、drf E、rpoB 和 parC)主要赋予对利福平、甲氧苄啶、氨基香菇素、脂肽、氟喹诺酮和吡嗪酰胺耐药。酸卵黄病毒和原核病毒是 ARGs 的主要宿主。值得注意的是,

噬菌体作为 ARGs 的储存库, 也参与了 ARGs 的传播<sup>[64]</sup>。因此, 今后应重视污水处理设施中细菌和噬菌体对 ARGs 的传播。农场废水中的抗生素残留和 ARGs 会极大地破坏生态平衡, 增加环境中耐药细菌的流行, 这迫切需要一些农场经营的环境管理<sup>[65]</sup>。

## 5 食用动物养殖场抗生素耐药性的潜在风险

### 5.1 与动物直接接触

几项研究表明, 农场动物是 ARB(如大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、沙门氏菌、金黄色葡萄球菌等) 和 ARGs 的储存库, 人们可以通过与农场动物密切接触感染 ARB<sup>[71-75]</sup>。

Meijs 等人调查了荷兰农场工人和家庭成员中产生广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (ESBL) 和 AmpC  $\beta$ -内酰胺酶 (AmpC) 的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌的发生和流行情况。PCR 和测序结果显示, 工人中产生 ESBL 的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌占 9.8%, 高于荷兰人群 (5%), 可能与直接接触动物有关。耐药基因 blaCTX-M-15(48.5-64.3%)、blaCTX-M-14(7.1-18.2%) 和 blaDHA-1(12.1%) 是工人中最常见的 ESBL 基因。此外, 17.4% 的家庭成员携带产生 ESBL 的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌, 13% 的家庭成员携带与工人相同的 ESBL 基因。数据表明, 与动物的直接或间接接触是 ARB 和 ARGs 的潜在来源<sup>[73]</sup>。

Huijbers 等人调查了耐药大肠杆菌是否可以从肉鸡转移到农民身上。结果显示, 与传染性活肉鸡接触后, 农场人员中产生 ESBL 和 AmpC 的大肠杆菌的患病率高达 14.3 - 27.1%, 高于非农场人员的伴侣和家庭成員 (11.4 - 15.7%)。这一结果与之前的研究结果一致, 在这些研究中, 与肉鸡直接接触可能会使人类感染产生 ESBL 和 AmpC 的大肠杆菌的风险很高<sup>[76,77]</sup>。

随后, Huijbers 等 (2015) 评估了不同年龄的肉鸡和工人中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 和产生 AmpC 的大肠杆菌的患病率。在肉鸡和工人中未发现 MRSA 分离株; 农场中产生 ESBL 和 AmpC 的大肠杆菌感染率分别为 87.5%(34 日龄) 和 100%(68 日龄), 高于工人 (18.5%)。同时, 在肉鸡和工人中检测到 blaCTX-M-1 和 blaCMY-2 耐药基因, 这可能与接触活体动物有关。该结果表明, 与动物的直接接触是携带 ARB 和 ARGs 的高危因素<sup>[78]</sup>。

Vines 等人收集了 210 份农场动物和农民的粪便样本, 并通过多重 PCR 分析了与质粒相关的 mcr 在大肠杆菌中的传播情况。鉴定出 18 株耐粘菌素大肠杆菌分离株携带 mcr-1(其中 13 株来自小牛, 4 株来自猪, 1 株来自农民) 和 33 种毒力因子。此外, mcr-1 基因从小牛转移到农民身上, 使农场有可能成为具有人畜共患潜力的 ARB 储存库<sup>[79]</sup>。

农场工人由于直接接触动物和动物, 感染 ARB 和 ARG 的风险可能会增加人与人之间的传播, 除了在日常实践环境中接触抗生素<sup>[73]</sup>。

### 5.2 接触动物粪便、废水或生物气溶胶

动物粪便和废水被认为是 ARB 和 ARG 从动物向人类传播的热点<sup>[15]</sup>。大量证据表明, 动物粪便和屠宰场是耐多药细菌的修订者, 表明对工人存在职业风险<sup>[80]</sup>。

Aworh 等人采用 Kirby-Bauer 圆盘扩散法分析了屠宰场 118 名健康工人粪便携带耐多药大肠杆菌的流行情况。研究发现, 耐多药大肠杆菌在屠夫中的流行率高达 50%, 高于屠宰场清洁工的流行率。这一结果可能与将动物饲养在家中并在屠宰场进食或收集废物有关<sup>[80]</sup>。这些数据进一步证明了屠宰场工作人员的职业危害。

农业生产过程中产生的农场生物气溶胶也被视为 ARB 和 ARGs 的储存库, 并可能对动物和人类健康构成高风险<sup>[9,44,81,82]</sup>。Bai 等调查了动物生物气溶胶中 ARB 的传播情况, 发现生物气溶胶中的 ARB 和 ARGs 很容易通过自然风从动物养殖场传播到环境粉尘中<sup>[8]</sup>。Song 等分析了猪场空气中 ARGs 的丰度和传播途径<sup>[19]</sup>。结果

表明,梭状芽孢杆菌和链球菌均为优势 arb,冬季生物气溶胶中 ARGs 和 MGEs 的丰度高于夏季。生物气溶胶中优势 tetM 浓度为 6.3 log 拷贝数/m<sup>3</sup>,高于粪便中的 10.6 log 拷贝数/m<sup>3</sup>,其中转座子 IS613 丰度最高,为 4.9 log 拷贝数/m<sup>3</sup>。此外,风速和高温会增加 ARGs 在生物气溶胶中的扩散。冬季粪便对生物气溶胶中 ARB 的贡献率为 59.4%,高于夏季 (19.9%)。生物气溶胶中 ARGs 水平基因转移的可能性在冬季 (77.8%) 高于夏季 (12.0%)。这些生物气溶胶中的 ARB 和 ARGs 可被吸入动物和人类的呼吸道,造成过敏或哮喘等负面健康影响<sup>[83]</sup>。

因此,经常接触含有大量 ARB 和 ARGs 的动物粪便、废物或生物气溶胶被认为是对人类健康的潜在威胁之一。

### 5.3 食用动物产品的消费

几十年来,人们已经认识到食品生产动物过度使用抗生素的威胁以及人畜共患细菌病原体中抗生素耐药性的相关出现<sup>[84]</sup>。包括肉、蛋和牛奶在内的动物产品已被证明是肠外耐多药病原体的关键途径,尤其是大肠杆菌和沙门氏菌,对消费者构成潜在的健康风险<sup>[85-87]</sup>。以前的研究已经证明了动物肉的污染率携带 ARB 达到 100%<sup>[74,88]</sup>。Overdevest 等人确定了荷兰肠杆菌科 ESBL 基因的流行情况及其在动物肉类和人类之间的关系。鸡肉、肉制品、牛肉和猪肉中 ESBL 基因的感染率分别为 79.8、9.1、4.7 和 1.8%,表明鸡肉 ESBL 污染程度较高。此外,6.7% 的患者感染了产生 ESBL 的大肠杆菌,4.9% 的样本携带 ESBL 基因,如 blaCTX-M-15、blaCTX-M-1 和 blaCTX-M-14<sup>[84]</sup>。

Deng 等人通过药敏试验分析了 152 株分离自动物零售食品的沙门氏菌,发现 92.8% 的细菌对一种以上抗生素耐药。与阿莫西林、氨苄西林、左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素等抗生素 (28.9 – 10.5%) 相比,对土霉素和甲氧苄啶的耐药率 (80.9 – 64.5%) 较高,而 blaTEM 和 tetA 基因的耐药率均为 44.7%。此外, tet 和 sul 基因与消毒剂或重金属抗性基因 (如 pcoC、pcoR 或 qac) 密切相关。这一结果表明,零售肉类可能是耐抗生素沙门氏菌传播的储存库,成为对人类健康的严重威胁<sup>[66]</sup>。

Zou 等人评估了健康鸡肠外致病性大肠杆菌 (ExPEC) 的患病率。926 株大肠杆菌中,有 22 株为 ExPEC 菌株 (占 2.4%),其中大部分同时携带 blaCTX-M 和 fosA3 耐药基因,分别对  $\beta$ -内酰胺和磷霉素耐药。发现大肠杆菌 O78 是 6 个血清群中最主要的一种,通常发生在人类中。这表明这些 ExPEC 可能通过食物传播给人类<sup>[89]</sup>。

Cornejo 等人从智利中部的 83 个后院家禽生产系统 (BPS) 中收集鸡蛋,并使用四板试验筛选法检测鸡蛋中的抗生素残留。结果显示,来自 61、53 和 1 只 BPS 的鸡蛋对至少一种抗生素、不止一种抗生素和所有四种抗生素均呈阳性;BPS 对 bla、aac、tet 和大环内酯的阳性率分别为 59.6%、56.6%、20.5% 和 13.3%。鸡蛋中的抗生素残留为未解决的食品安全和动物管理提供了支持信息,突出了对消费者的潜在健康风险<sup>[90]</sup>。

Balemi 等人从加州乳腺炎试验阳性的奶牛、骆驼和山羊的牛奶中检测到 564 株细菌分离物对埃塞俄比亚南部常用的抗生素具有耐药性。结果显示,凝固酶阴性葡萄球菌 (占 39.1%)、金黄色葡萄球菌 (占 17.2%)、葡萄球菌 (占 14.1%)、中间葡萄球菌 (占 9.4%) 和大肠杆菌 (占 9.4%) 是主要病原菌;母牛和山羊分离的大肠杆菌均对万古霉素、头孢曲松、大观霉素和强力霉素耐药,且对青霉素具有内在耐药性;从所有动物中分离出的金黄色葡萄球菌均对大霉素、青霉素 G 和克林霉素具有耐药性,这表明由于经常食用原料奶,存在感染耐多药细菌的公共卫生风险<sup>[91]</sup>。

这些发现表明,动物产品食物链是 ARB 和 ARGs 在动物与人类之间传播的重要来源之一,对全球公共卫生构成严重威胁。从动物向人类转移的 ARB 和 ARGs 的大量存在可能对未来的治疗产生深远影响,突出了实施卫生措施以降低传播风险的重要性,因此,迫切需要制定综合的、多部门的减少食用动物农场抗生素耐药性的全球战略<sup>[84,92]</sup>。

## 6 减少食用动物养殖场抗生素耐药性的策略

大量抗生素被引入动物养殖, 导致 ARB 和 ARGs 日益流行, 这是一个日益严重的公共卫生问题<sup>[93]</sup>。应更多地关注动物粪便中的抗生素残留, 以防止其转移到环境中, 并需要有效的策略来最大限度地减少动物农场的细菌耐药性。

### 6.1 新技术

近年来, 已经开发了一些不同的方法, 如纳米技术、厌氧消化、生物炭堆肥等, 以最大限度地减少 ARB 和 ARGs<sup>[65,94]</sup>。Yu 等人收集了水样 (包括饲养场、鱼塘和污水处理厂), 并利用氧化石墨烯纳米片对水中的 ARGs 进行了去除试验。结果表明, 氧化石墨烯纳米片可以通过 p-stacking 相互作用与 ARGs (如 tetA、ermB、AmpC 和 sul2) 非特异性结合, 并且氧化石墨烯可以去除水中约 80% 的 ARGs。经过 5 次再生循环后, 氧化石墨烯纳米片对 ARGs 的去除率下降了 <40%, 表明氧化石墨烯纳米片具有良好的稳定性和可重复使用性。氧化石墨烯纳米片可能是有效处理动物废水或其他水中 ARGs 的理想候选材料<sup>[94]</sup>。Visca 等首次在奶牛场进行了厌氧消化对环丙沙星、磺胺甲恶唑和恩诺沙星及其 ARGs 的去除效果研究。结果表明: 磺胺甲恶唑、环丙沙星和恩诺沙星的降解率分别为 100%、92% 和 84%; 耐药基因去除率分别为 78.3% (环丙沙星)、50.3% (恩诺沙星) 和 37% (磺胺甲恶唑)。报告指出, 厌氧消化可能是一种很有前途的做法, 可以最大限度地减少动物粪便中的抗生素残留和 ARGs<sup>[95]</sup>。另外, 在牛粪中添加四环素和磺胺二甲氧嘧啶, 处理 44 天。Schueller 等人首先研究了厌氧消化对抗生素和 ARGs 去除的影响。结果表明, 四环素和磺胺二甲氧嘧啶在消化过程中分别减少了 0–96% 和 >99%, 并伴有 tetM 基因拷贝数的减少。然而, 磺胺二甲氧嘧啶的减少与 sul1 基因拷贝数的减少无关。此外, 在添加抗生素后当浓度为 10 mg/L 时, 与纯粪肥反应器相比, 甲烷产量下降了 7.8%<sup>[92]</sup>。这表明厌氧消化可能为去除生态系统中的一些抗生素和减少抗生素耐药性提供机会。

Tao 等采用 qPCR 方法测定了台湾 6 家大型养猪场污水处理厂的 ARGs。在 6 个养殖场检测到所有耐药基因 (包括 tetW、tetA、sulI、sulII 和 blaTEM), 表明畜牧业废水处理中普遍存在对四环素类、磺胺类和  $\beta$ -内酰胺类的耐药。5 种 ARGs 浓度在厌氧处理池中最高, 在活性污泥装置和出水中最低。在流入和流出样品中, ARGs 的去除率为 33.30%–97.56%。这表明, 对畜牧废水进行厌氧处理可能会减少 ARB 的传播<sup>[96]</sup>。

Liao 等利用宏基因组学、qPCR 和直接培养等方法, 探讨了堆肥储存 (4 周) 对残留 ARGs 和 MGEs 丰度的影响。结果表明, 43.8% 的 ARGs 和 39.9% 的 MEGs 在堆肥第 1 周内迅速反弹, 这主要是由于土生 ARB 的再生所致; 残留的 ARGs 和 MGEs 在储存结束时也会反弹, 这与外部空气传播细菌有关。此外, 相对较高温度 (高达 90°C) 的超嗜热堆肥比传统堆肥更有效地减少 ARGs、MGEs 及其相关细菌<sup>[65]</sup>, 这表明探索更有效的堆肥策略来抑制 ARGs 和 MGEs 的反弹的重要性。张敏等检测了粪便堆肥对 41 种兽用抗生素的去除效果, 发现在 171 天的堆肥后, 64.7% 的抗生素被去除。除氟喹诺酮类 (阴性) 外, 大环内酯类、tet 类和 sul 类的去除率分别为 100、73.4 和 45.1%, 表明它们的去除率不同。这可能与堆肥的理化参数有关, 如温度、湿度和总有机碳和凯氏定氮的比例。在堆肥过程中, 低湿度和翻堆频率可以抑制抗生素的进一步消散<sup>[97]</sup>。这一结果与先前的研究一致, 即低湿度和高温可能导致早期脱水和降解<sup>[98]</sup>。使用含有抗生素残留物的堆肥粪会造成土壤污染, 对土壤生态系统造成抗生素耐药性选择的风险<sup>[97]</sup>。Liu 等人分别使用不同生物量比例的微生物剂, 包括黄孢原毛平革菌 (p)、地衣芽孢杆菌 (b) 和黑曲霉 (a), 探讨了共堆肥对猪粪中抗生素和 ARGs 去除的影响。4 个堆肥堆分别为 A (p:b: A D 1:0:0)、b (对照)、D (p:b: A D 1:5:5) 和 G (p:b: A D 1:4:0)。D 堆对四环素和土霉素的去除率最高, 分别为 93.7% 和 87.8%, 高于 B 堆 (分别为 75.9 和 58.6%); A 组对强力霉素和恩诺沙星的去除率最高, 分别为 98.6% 和 89%, 高于 B 组 (分别为 64.2% 和 65.4%)。这一结果优于先前的研究, 该研究的抗生素去除率为 28.8% 至 77.8%<sup>[99]</sup>。此外, 除 sul 外, 与 b 相比, 堆 D 中的 ARGs 减少了  $1.059 \times 10^{-3} - 10^{-2}$  个基因拷贝/16S rRNA 拷贝数。在堆 A 中, 整合酶基因-intI1 和 intI2 的相对丰度有效降低<sup>[100]</sup>。Zhang 等通过宏基



基因组分析检测了奶牛粪便 ARG 在奶牛粪便堆积过程中的变化。结果表明, 积累粪肥中病原菌多样性和 ARGs 丰度显著增加。同时, 粪便作为肥料施用, 粪便中的细菌病原体转移到环境中<sup>[101]</sup>。因此, 在堆肥堆和肥料施用中应采取有效的管理和适当的措施, 以减少抗生素在环境中的传播。

有趣的是, Tian 等人从 15 个蚯蚓养殖场收集了 60 份样本, 调查了中国北方蚯蚓转化牛粪过程中 ARGs 的命运。蚯蚓堆肥后, 部分 ARGs 丰度急剧下降, 而蚯蚓和蚯蚓堆肥中仍有部分 ARGs 丰度保持在 $10^{-1}$ – $10^{-2}$ 拷贝/16S 拷贝之间。在 15 个猪场中, 最丰富的四环素抗性 tet 基因高达 $10^{-6}$ – $10^{-1}$ /16S 拷贝, 其他  $\beta$ -内酰胺抗性高风险 bla 基因也普遍存在, 表明 ARGs 在蚯蚓转化牛粪过程中存在分散风险。此外, 其他因素, 如重金属和总氮含量, 可能与某些 ARGs 的丰度有关<sup>[102]</sup>。

Liu 等通过火山和沸石介质系统处理, 研究了猪废水中某些抗生素 (如环丙沙星 HCl、土霉素 HCl 和磺胺嘧啶) 和 ARGs (包括 tetO、tetM 和 tetW) 的去除能力。qPCR 结果显示, 两个垂直流人工湿地的抗生素浓度显著降低, 其中土霉素 HCl 的去除率最高, 优于环丙沙星 HCl 和磺胺乙噻。tetO、tetM 和 tetW 的绝对丰度在火山和沸石体系中下降了 50%, 下降了一个数量级。沸石介质体系对废水中抗生素的去除率高于火山介质体系, 这可能与介质 pH 和平均孔径的不同有关。土壤对抗生素的吸附量高于培养基和植被。这意味着土壤负责人工湿地废水中的抗生素去除, 它可以从水相中吸附几乎所有抗生素 (>90%)<sup>[103]</sup>。

除上述方法外, 在不同环境样品中使用的其他方法 (如光催化剂、生物炭堆肥、纳米技术、反应器等) 由于具有优异的稳定性和可回收性, 可潜在地应用于动物农场中抗生素和 ARGs 的降解<sup>[104–108]</sup>。

## 6.2 抗生素替代品的的发展

一些有效的或商业上可行的替代方法已由动物养殖户实施或正在开发中; 各种抗生素替代品 (如草药植物提取物、益生菌、疫苗、酶、抗菌肽、噬菌体等) 可用于减少农场食用动物的抗生素使用<sup>[15]</sup>。其中, 一些草本植物提取物 (如单宁、皂苷、精油等) 和益生菌因其具有抗菌、抗氧化、抗炎、免疫调节等多种功能而被认为是抗生素的强大天然替代品<sup>[109–111]</sup>。

单宁是一组分子量为 0.5–30kDa 的多酚类化合物, 广泛分布于植物中, 对大肠杆菌、MRSA、福氏志贺菌等具有有效的抗菌活性<sup>[111]</sup>。同样, 植物皂苷由糖 (糖聚糖) 和非糖 (糖聚糖) 组成, 通过糖苷键连接, 在体外和鸡体内对沙门氏菌、大肠杆菌和金黄色链球菌具有出色的活性<sup>[112]</sup>。长期以来, 大蒜油一直被认为是治疗细菌感染最有效的植物提取物。Magrys 等研究了大蒜提取物对粪肠球菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠杆菌的抑菌活性。发现大蒜提取物对耐药金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌具有较强的杀菌活性; 大蒜提取物可与庆大霉素和环丙沙星联合使用<sup>[113]</sup>。这些用于动物的功能性次级代谢物可以改善动物的肠道健康和消化性能, 表明它们是改善动物健康的替代治疗方法<sup>[114]</sup>。

此外, 一些用于动物生产的益生菌在过去 10 年中显著增加。特别是这两种芽孢杆菌和乳酸菌 (LAB) 被认为是动物生产中有效和安全的抗生素替代品, 因为它们体内具有很高的稳定性<sup>[115]</sup>。芽孢杆菌属革兰氏阳性菌, 能形成孢子, 有利于长期保存; 芽孢杆菌可以改善动物的生长性能、免疫功能和肠道健康<sup>[116–118]</sup>。LAB 是一类产生细菌素的细菌, 可以防止细菌产生耐药性, 因此 LAB 是抗生素的有力替代品<sup>[110]</sup>。Musliu 等研究了乳酸菌提取物和上清液对动物养殖场耐多药致病菌的抗菌潜力。结果表明, 乳酸菌粗培养液 (CCE) 和无细胞上清液 (CFS) 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和无乳葡萄球菌分别具有 7–25 mm 的显著抑制区。同时, LAB 的 CFS 比 CCE 更有效, 这有助于降低农场 ARB 感染负担。

草本植物的粗提取物分离和益生菌的培养是一个简单的过程, 不需要使用任何复杂的设备和技术, 因此它们可能被推荐为最有希望的抗生素替代品之一, 并在当地和现代动物农场用于治疗耐多药病原体, 以减少抗生素的使用<sup>[115,119]</sup>。

### 6.3 抗生素应用的严格管理

为了最大限度地减少抗生素耐药性,减少或限制食用动物使用抗生素也是一项非常重要的策略<sup>[120]</sup>。首先,许多抗生素不能作为生长促进剂和预防用途用于食用动物。欧盟、美国、中国和其他国家已经禁止或限制在食用动物中使用某些抗生素作为生长促进剂和疾病预防剂;然而,并未禁止在健康畜群中用于疾病预防<sup>[121,122]</sup>。抗生素仅用于食用动物,根据使用说明治疗临床疾病。

同时,政府官员应该限制或禁止一些重要的抗生素,如粘菌素和 van,这是最后的或最后的手段。早在 2012 年和 2016 年,在瑞典和中国分别在肉鸡、猪、猪肉产品和人类中发现了质粒介导的 van-resistant 肠球菌和耐粘菌素大肠杆菌<sup>[123,124]</sup>。粘菌素耐药基因(mcr)存在于超过 11 种细菌中,并已传播到 40 多个国家<sup>[125]</sup>。研究表明,限制食用动物抗生素应用的干预措施与 ARB 和 ARGs 存在的减少密切相关<sup>[126]</sup>。其次,当局应公布在食用动物中谨慎使用抗生素的指导方针,严格限制抗生素的种类、使用和数量,只允许用于治疗目的,以减少最低的必要水平,并尽量减少细菌耐药性的发展<sup>[127]</sup>。值得注意的是,农民不会在同一生产周期内使用抗生素组合,这导致致病菌产生多药耐药的频率高于单药治疗,特别是在肉鸡养殖场<sup>[128]</sup>。此外,抗生素的许可规则将更加严格,当局应对违规者进行处罚<sup>[120]</sup>。

一般来说,需要协调一致的努力,以尽量减少动物农场的抗生素耐药性,特别是开发新技术,替代品和适当使用抗生素。

## 7 结论

过去一个世纪以来,抗生素在动物中的使用不断增加,导致 ARB 和 ARG 在动物和人之间广泛传播。本文主要综述了动物养殖场、动物粪便和废水中 ARB 和 ARGs 的现状,以及动物养殖场细菌耐药性的潜在风险。我们还建议开发新技术(如纳米技术、厌氧消化和生物炭堆肥)、抗生素替代品(包括草药植物提取物、益生菌、疫苗等)和抗生素管理,以减少动物农场的 ARB 和 ARGs,这可能有助于我们解决抗生素耐药性问题。

## 创新说明

食用动物中的耐抗生素细菌和耐抗生素基因目前被认为是新兴污染物,对全球公共卫生构成严重威胁。本文首次综述了食用动物养殖场、粪便和废水中 ARB 和 ARGs 的现状,同时还强调了对公共卫生的潜在风险,以及抗击细菌耐药性的战略(包括新技术、替代品和管理)。

## 参考文献

- [1] Council R N, Studies L A, Sciences M O, et al. The Effects on Human Health of Subtherapeutic Use of Antimicrobials in Animal Feeds[M]. National Academies Press:1980-02-01.
- [2] Martin M J, Thottathil S E, Newman T B. Antibiotics Overuse in Animal Agriculture: A Call to Action for Health Care Providers [J]. American Journal of Public Health, 2015, 105(12): 2409-2410.
- [3] Van T T, Yidana Z, Smooker P M, et al. Antibiotic use in food animals worldwide, with a focus on Africa: Pluses and minuses [J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2020, 20: 170-177.
- [4] Tiseo K, Huber L, Gilbert M, et al. Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals from 2017 to 2030 [J]. Antibiotics, 2020, 9(12): 918.
- [5] Liu Z, Wang K, Zhang Y, et al. High prevalence and diversity characteristics of bla NDM, mcr, and bla ESBLs harboring multidrug-resistant *Escherichia coli* from chicken, pig, and cattle in China [J]. Frontiers in cellular and infection microbiology, 2022, 11: 755545.

- [6] Mackie R I, Koike S, Krapac I, et al. Tetracycline Residues and Tetracycline Resistance Genes in Groundwater Impacted by Swine Production Facilities [J]. *Animal Biotechnology*, 2006, 17(2): 157-176.
- [7] 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.
- [8] Bai H, He L Y, Wu D L, et al. Spread of airborne antibiotic resistance from animal farms to the environment: dispersal pattern and exposure risk[J]. *Environment international*, 2022, 158: 106927.
- [9] Gwenzi W, Shamsizadeh Z, Gholipour S, et al. The air-borne antibiotic resistome: Occurrence, health risks, and future directions[J]. *Science of The Total Environment*, 2022, 804: 150154.
- [10] Larsson D G, Flach C F. Antibiotic resistance in the environment [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2022, 20(5): 257-2569.
- [11] Wang Y, Lyu N, Liu F, et al. More diversified antibiotic resistance genes in chickens and workers of the live poultry markets[J]. *Environment International*, 2021, 153: 106534.
- [12] Hu Y F, Yang X, Li J, et al. The Bacterial Mobile Resistome Transfer Network Connecting the Animal and Human Microbiomes [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2016, 82(22): 6672-6681.
- [13] Founou L L, Founou R C, Essack S Y. Antibiotic resistance in the food chain: a developing country-perspective[J]. *Frontiers in microbiology*, 2016, 7: 232834.
- [14] He Y, Yuan Q, Mathieu J, et al. Antibiotic resistance genes from livestock waste: occurrence, dissemination, and treatment[J]. *NPJ Clean Water*, 2020, 3(1): 4.
- [15] Sirichokchatchawan W, Apiwatsiri P, Pupa P, et al. Reducing the risk of transmission of critical antimicrobial resistance determinants from contaminated pork products to humans in south-east Asia[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 689015.
- [16] Khan S A, Imtiaz M A, Sayeed M A, et al. Antimicrobial resistance pattern in domestic animal-wildlife-environmental niche via the food chain to humans with a Bangladesh perspective; a systematic review[J]. *BMC Veterinary Research*, 2020, 16: 1-13.
- [17] Sazykin I S, Khmelevtsova L E, Seliverstova E Y, et al. Effect of Antibiotics Used in Animal Husbandry on the Distribution of Bacterial Drug Resistance (Review) [J]. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 2021, 57(1): 20-30.
- [18] Sancheza H M, Echeverria C, Thulsiraj V, et al. Antibiotic resistance in airborne bacteria near conventional and organic beef cattle farms in California, USA[J]. *Water, Air, & Soil Pollution*, 2016, 227: 1-12.
- [19] Song L, Wang C, Jiang G, et al. Bioaerosol is an important transmission route of antibiotic resistance genes in pig farms[J]. *Environment International*, 2021, 154: 106559.
- [20] Jezak K, Kozajda A. Occurrence and spread of antibiotic-resistant bacteria on animal farms and in their vicinity in Poland and Ukraine-review [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2022, 29(7): 9533-9559.
- [21] Yang L, Shen Y, Jiang J, et al. Distinct increase in antimicrobial resistance genes among *Escherichia coli* during 50 years of antimicrobial use in livestock production in China[J]. *Nature Food*, 2022, 3(3): 197-205.
- [22] De Jong A, Simjee S, EL Garch F, et al. Antimicrobial susceptibility of enterococci recovered from healthy cattle, pigs and chickens in nine EU countries (EASSA Study) to critically important antibiotics [J]. *Veterinary Microbiology*, 2018, 216: 168-175.
- [23] Nesporova K, Valcek A, Papagiannitsis C, et al. Multi-drug resistant plasmids with ESBL/Ampc and mcr-5.1 in Paraguayan poultry farms: the linkage of antibiotic resistance and hatcheries[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(4): 866.
- [24] Zhu Z, Cao M Z, Wang W W, et al. Exploring the Prevalence and Distribution Patterns of Antibiotic Resistance

- Genes in Bovine Gut Microbiota Using a Metagenomic Approach [J]. *Microbial Drug Resistance*, 2021, 27(7): 980-990.
- [25] Zhang J Y, Lu T D, Chai Y F, et al. Which animal type contributes the most to the emission of antibiotic resistance genes in large-scale swine farms in China? [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 658: 152-159.
- [26] Zhou L J, Ying G G, Zhang R Q, et al. Use patterns, excretion masses and contamination profiles of antibiotics in a typical swine farm, south China [J]. *Environmental Science-Processes & Impacts*, 2013, 15(4): 802-813.
- [27] Hoppin J A, Umbach D M, Long S, et al. Respiratory disease in United States farmers [J]. *Occupational and Environmental Medicine*, 2014, 71(7): 484-491.
- [28] Radon K, Danuser B, Iversen M, et al. Respiratory symptoms in European animal farmers [J]. *European Respiratory Journal*, 2001, 17(4): 747-754.
- [29] Sigsgaard T, Basinas I, Doekes G, et al. Respiratory diseases and allergy in farmers working with livestock: a EAACI position paper[J]. *Clinical and Translational Allergy*, 2020, 10: 1-30.
- [30] Yan H, Li Y, Zhang Y, et al. Deciphering of microbial diversity and antibiotic resistome of bioaerosols in swine confinement buildings[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 781: 147056.
- [31] Harnisz M, Korzeniewska E, Golas I. The impact of a freshwater fish farm on the community of tetracycline-resistant bacteria and the structure of tetracycline resistance genes in river water [J]. *Chemosphere*, 2015, 128: 134-141.
- [32] Ranjan R, Thatikonda S.  $\beta$ -Lactam Resistance Gene NDM-1 in the Aquatic Environment: A Review [J]. *Current Microbiology*, 2021, 78(10): 3634-3643.
- [33] Liu K X, Han J M, Li S R, et al. Insight into the diversity of antibiotic resistance genes in the intestinal bacteria of shrimp *Penaeus vannamei* by culture-dependent and independent approaches [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, 172: 451-459.
- [34] OVIEDO-BOLAÑOS K, RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ J A, SANCHO-BLANCO C, et al. Molecular identification of *Streptococcus* sp. and antibiotic resistance genes present in *Tilapia* farms (*Oreochromis niloticus*) from the Northern Pacific region, Costa Rica [J]. *Aquaculture International*, 2021, 29(5): 2337-2355.
- [35] Sharma G, Mutua F, Deka R P, et al. A qualitative study on antibiotic use and animal health management in small-holder dairy farms of four regions of India [J]. *Infection ecology & epidemiology*, 2020, 10(1): 1792033.
- [36] Chowdhury S, Ghosh S, Aleem M A, et al. Antibiotic usage and resistance in food animal production: what have we learned from Bangladesh?[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(9): 1032.
- [37] Gebeyehu E, Bantie L, Azage M. Inappropriate use of antibiotics and its associated factors among urban and rural communities of Bahir Dar City Administration, Northwest Ethiopia[J]. *PloS one*, 2015, 10(9): e0138179.
- [38] Geta K, Kibret M. Knowledge, attitudes and practices of animal farm owners/workers on antibiotic use and resistance in Amhara region, north western Ethiopia[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 21211.
- [39] Lekagul A, Tangcharoensathien V, Mills A, et al. How antibiotics are used in pig farming: a mixed-methods study of pig farmers, feed mills and veterinarians in Thailand[J]. *BMJ global health*, 2020, 5(2): e001918.
- [40] Nuangmek A, Rojanasthien S, Patchanee P, et al. Knowledge, attitudes and practices toward antimicrobial usage: a cross-sectional study of layer and pig farm owners/managers in Chiang Mai, Lamphun, and Chonburi provinces, Thailand, May 2014 to February 2016 [J]. *Korean J of Veterinary Research*, 2018, 58(1): 17-25.
- [41] Ozturk Y, Celik S, Sahin E, et al. Assessment of farmers' knowledge, attitudes and practices on antibiotics and antimicrobial resistance[J]. *Animals*, 2019, 9(9): 653.
- [42] Kim K R, Owens G, Kwon S I, et al. Occurrence and Environmental Fate of Veterinary Antibiotics in the Terrestrial Environment [J]. *Water Air and Soil Pollution*, 2011, 214(1-4): 163-174.
- [43] Menz J, Olsson O, Kümmerer K. Antibiotic residues in livestock manure: Does the EU risk assessment sufficiently

- protect against microbial toxicity and selection of resistant bacteria in the environment?[J]. *Journal of hazardous materials*, 2019, 379: 120807.
- [44] Van L J, Swart A N, Havelaar A H, et al. Atmospheric dispersion modelling of bioaerosols that are pathogenic to humans and livestock - A review to inform risk assessment studies [J]. *Microbial Risk Analysis*, 2016, 1: 19-39.
- [45] Wichmann F, Udikovic-Kolic N, Andrew S, et al. Diverse antibiotic resistance genes in dairy cow manure[J]. *MBio*, 2014, 5(2): 10.1128/mbio.01017-01013.
- [46] Li C, Li Y, Li X, et al. Veterinary antibiotics and estrogen hormones in manures from concentrated animal feedlots and their potential ecological risks[J]. *Environmental Research*, 2021, 198: 110463.
- [47] Patyra E, Kwiatek K, Nebot C, et al. Quantification of veterinary antibiotics in pig and poultry feces and liquid manure as a non-invasive method to monitor antibiotic usage in livestock by liquid chromatography mass-spectrometry[J]. *Molecules*, 2020, 25(14): 3265.
- [48] Zhou L J, Ying G G, Liu S, et al. Excretion masses and environmental occurrence of antibiotics in typical swine and dairy cattle farms in China [J]. *Science of the Total Environment*, 2013, 444: 183-195.
- [49] Furlan J P, Dos S L, Ramos M S, et al. Fecal cultivable aerobic microbiota of dairy cows and calves acting as reservoir of clinically relevant antimicrobial resistance genes [J]. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2020, 51(3): 1377-1382.
- [50] Huang J L, Mi J D, Yan Q F, et al. Animal manures application increases the abundances of antibiotic resistance genes in soil-lettuce system associated with shared bacterial distributions [J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 787: 147667.
- [51] Fournier C, Nordmann P, Pittet O, et al. Does an antibiotic stewardship applied in a pig farm lead to low ESBL prevalence?[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(5): 574.
- [52] Wang W W, Wei X J, Wu L Y, et al. The occurrence of antibiotic resistance genes in the microbiota of yak, beef and dairy cattle characterized by a metagenomic approach [J]. *Journal of Antibiotics*, 2021, 74(8): 508-518.
- [53] Wang X R, Lian X L, Su T T, et al. Duck wastes as a potential reservoir of novel antibiotic resistance genes[J]. *Science of The Total Environment*, 2021, 771: 144828.
- [54] Ruuskanen M, Muurinen J, Meierjohan A, et al. Fertilizing with Animal Manure Disseminates Antibiotic Resistance Genes to the Farm Environment [J]. *Journal of Environmental Quality*, 2016, 45(2): 488-493.
- [55] Lima T, Domingues S, Da Silva G J. Manure as a potential hotspot for antibiotic resistance dissemination by horizontal gene transfer events[J]. *Veterinary sciences*, 2020, 7(3): 110.
- [56] Ma X, Yang Z, Xu T, et al. Chlortetracycline alters microbiota of gut or faeces in pigs and leads to accumulation and migration of antibiotic resistance genes[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 796: 148976.
- [57] Huang B, Jia H, Han X, et al. Effects of biocontrol *Bacillus* and fermentation bacteria additions on the microbial community, functions and antibiotic resistance genes of prickly ash seed oil meal-biochar compost[J]. *Bioresource Technology*, 2021, 340: 125668.
- [58] Al Salah D M M, Laffite A, Poté J. Occurrence of bacterial markers and antibiotic resistance genes in sub-Saharan rivers receiving animal farm wastewaters[J]. *Scientific reports*, 2019, 9(1): 14847.
- [59] Yang Y, Liu Z, Xing S, et al. The correlation between antibiotic resistance gene abundance and microbial community resistance in pig farm wastewater and surrounding rivers[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, 182: 109452.
- [60] Raghavan D S S, Qiu G, Ting Y P. Fate and removal of selected antibiotics in an osmotic membrane bioreactor[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2018, 334: 198-205.
- [61] Van E A, Blaney L. Antibiotic Residues in Animal Waste: Occurrence and Degradation in Conventional Agricultural Waste Management Practices [J]. *Current Pollution Reports*, 2016, 2(3): 135-155.

- [62] Brooks J P, Adeli A, Mclaughlin M R. Microbial ecology, bacterial pathogens, and antibiotic resistant genes in swine manure wastewater as influenced by three swine management systems [J]. *Water Research*, 2014, 57: 96-103.
- [63] West B M, Liggitt P, Clemans D L, et al. Antibiotic Resistance, Gene Transfer, and Water Quality Patterns Observed in Waterways near CAFO Farms and Wastewater Treatment Facilities [J]. *Water Air and Soil Pollution*, 2011, 217(1-4): 473-489.
- [64] Zhao J, Li B, Lv P, et al. Distribution of antibiotic resistance genes and their association with bacteria and viruses in decentralized sewage treatment facilities[J]. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, 2022, 16: 1-14.
- [65] Goulas A, Livoreil B, Grall N, et al. What are the effective solutions to control the dissemination of antibiotic resistance in the environment? A systematic review protocol[J]. *Environmental Evidence*, 2018, 7: 1-9.
- [66] Deng W, Quan Y, Yang S, et al. Antibiotic resistance in Salmonella from retail foods of animal origin and its association with disinfectant and heavy metal resistance[J]. *Microbial Drug Resistance*, 2018, 24(6): 782-791.
- [67] Koch B J, Hungate B A, Price L B. Food-animal production and the spread of antibiotic resistance: the role of ecology [J]. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 2017, 15(6): 309-318.
- [68] Li J, Zhou L T, Zhang X Y, et al. Bioaerosol emissions and detection of airborne antibiotic resistance genes from a wastewater treatment plant [J]. *Atmospheric Environment*, 2016, 124: 404-412.
- [69] Li S, Jiang J, Ho S H, et al. Bimetallic nitrogen-doped porous carbon derived from ZIF-L&FeTPP@ ZIF-8 as electrocatalysis and application for antibiotic wastewater treatment[J]. *Separation and Purification Technology*, 2021, 276: 119259.
- [70] Liao H, Bai Y, Liu C, et al. Airborne and indigenous microbiomes co-drive the rebound of antibiotic resistome during compost storage[J]. *Environmental Microbiology*, 2021, 23(12): 7483-7496.
- [71] Dierikx C, Van D G, Fabri T, et al. Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase- and AmpC- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Dutch broilers and broiler farmers [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2013, 68(1): 60-67.
- [72] Mcdaniel C J, Cardwell D M, Moeller R B, et al. Humans and Cattle: A Review of Bovine Zoonoses [J]. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 2014, 14(1): 1-19.
- [73] Meijs A P, Gijsbers E F, Hengeveld P D, et al. ESBL/pAmpC-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* carriage among veterinary healthcare workers in the Netherlands[J]. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 2021, 10: 1-12.
- [74] Saliu E M, Vahjen W, Zentek J. Types and prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in poultry [J]. *Animal Health Research Reviews*, 2017, 18(1): 46-57.
- [75] Tomley F M, Shirley M W. Livestock infectious diseases and zoonoses [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, 2009, 364(1530): 2637-2642.
- [76] Huijbers P M, De K M, Graat E A, et al. Prevalence of extended-spectrum-lactamase-producing Enterobacteriaceae in humans living in municipalities with high and low broiler density [J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2013, 19(6): E256-E259.
- [77] Huijbers P M, Graat E A, Haenen A P, et al. Extended-spectrum and AmpC  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in broilers and people living and/or working on broiler farms: prevalence, risk factors and molecular characteristics [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2014, 69(10): 2669-2675.
- [78] Huijbers P M, Van H A, Graat E A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum and AmpC  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in broilers and in people living and/or working on organic broiler farms [J]. *Veterinary Microbiology*, 2015, 176(1-2): 120-125.
- [79] Viñes J, Cuscó A, Napp S, et al. Transmission of similar mcr-1 carrying plasmids among different *Escherichia coli* lineages isolated from livestock and the farmer[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(3): 313.

- [80] Aworh M K, Abiodun-Adewusi O, Mba N, et al. Prevalence and risk factors for faecal carriage of multidrug resistant *Escherichia coli* among slaughterhouse workers[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 13362.
- [81] Anand U, Reddy B, Singh V K, et al. Potential environmental and human health risks caused by antibiotic-resistant bacteria (ARB), antibiotic resistance genes (ARGs) and emerging contaminants (ECs) from municipal solid waste (MSW) landfill[J]. Antibiotics, 2021, 10(4): 374.
- [82] Mceachran A D, Blackwell B R, Hanson J D, et al. Antibiotics, Bacteria, and Antibiotic Resistance Genes: Aerial Transport from Cattle Feed Yards via Particulate Matter [J]. Environmental Health Perspectives, 2015, 123(4): 337-43.
- [83] Gao X L, Shao M F, Wang Q, et al. Airborne microbial communities in the atmospheric environment of urban hospitals in China[J]. Journal of hazardous materials, 2018, 349: 10-17.
- [84] Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, et al. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Genes of *Escherichia coli* in Chicken Meat and Humans, the Netherlands [J]. Emerging Infectious Diseases, 2011, 17(7): 1216-1222.
- [85] Borzi M M, Cardozo M V, De O E, et al. Characterization of avian pathogenic *Escherichia coli* isolated from free-range helmeted guineafowl [J]. Brazilian Journal of Microbiology, 2018, 49: 107-112.
- [86] Díaz-Jiménez D, García-Meniño I, Fernández J, et al. Chicken and turkey meat: Consumer exposure to multidrug-resistant Enterobacteriaceae including mcr-carriers, uropathogenic *E. coli* and high-risk lineages such as ST131[J]. International journal of food microbiology, 2020, 331: 108750.
- [87] Yamaji R, Friedman C R, Rubin J, et al. A population-based surveillance study of shared genotypes of *Escherichia coli* isolates from retail meat and suspected cases of urinary tract infections[J]. Msphere, 2018, 3(4): 00179-18.
- [88] Geser N, Stephan R, Hächler H. Occurrence and characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae in food producing animals, minced meat and raw milk[J]. BMC veterinary research, 2012, 8: 1-9.
- [89] Zou M, Ma P P, Liu W S, et al. Prevalence and antibiotic resistance characteristics of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* among healthy chickens from farms and live poultry markets in China[J]. Animals, 2021, 11(4): 1112.
- [90] Cornejo J, Pokrant E, Figueroa F, et al. Assessing antibiotic residues in poultry eggs from backyard production systems in Chile, first approach to a non-addressed issue in farm animals[J]. Animals, 2020, 10(6): 1056.
- [91] Balemi A, Gumi B, Amenu K, et al. Prevalence of mastitis and antibiotic resistance of bacterial isolates from CMT positive milk samples obtained from dairy cows, camels, and goats in two pastoral districts in Southern Ethiopia[J]. Animals, 2021, 11(6): 1530.
- [92] Stefańska I, Kwiecień E, Józwiak-Piasecka K, et al. Antimicrobial susceptibility of lactic acid bacteria strains of potential use as feed additives-the basic safety and usefulness criterion[J]. Frontiers in Veterinary Science, 2021, 8: 687071.
- [93] Zalewska M, Błazejewska A, Czapko A, et al. Antibiotics and antibiotic resistance genes in animal manure—consequences of its application in agriculture[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 610656.
- [94] Yu W, Zhan S, Shen Z, et al. Efficient removal mechanism for antibiotic resistance genes from aquatic environments by graphene oxide nanosheet[J]. Chemical Engineering Journal, 2017, 313: 836-846.
- [95] Visca A, Barra Caracciolo A, Grenni P, et al. Anaerobic digestion and removal of sulfamethoxazole, enrofloxacin, ciprofloxacin and their antibiotic resistance genes in a full-scale biogas plant[J]. Antibiotics, 2021, 10(5): 502.
- [96] Tao C W, Hsu B M, Ji W T, et al. Evaluation of five antibiotic resistance genes in wastewater treatment systems of swine farms by real-time PCR [J]. Science of the Total Environment, 2014, 496: 116-121.
- [97] Zhang M, He L Y, Liu Y S, et al. Fate of veterinary antibiotics during animal manure composting [J]. Science of the

- Total Environment, 2019, 650: 1363-1370.
- [98] Ho Y B, Zakaria M P, Latif P A, et al. Degradation of veterinary antibiotics and hormone during broiler manure composting [J]. Bioresource Technology, 2013, 131: 476-484.
- [99] Lu X M, Lu P Z. Synergistic effects of key parameters on the fate of antibiotic resistance genes during swine manure composting [J]. Environmental Pollution, 2019, 252: 1277-1287.
- [100] Liu Y, Zheng L, Cai Q, et al. Simultaneous reduction of antibiotics and antibiotic resistance genes in pig manure using a composting process with a novel microbial agent[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021, 208: 111724.
- [101] Zhang X, Ma C J, Zhang W, et al. Shifts in microbial community, pathogenicity-related genes and antibiotic resistance genes during dairy manure piled up [J]. Microbial Biotechnology, 2020, 13(4): 1039-1053.
- [102] Tian X, Han B, Liang J, et al. Tracking antibiotic resistance genes (ARGs) during earthworm conversion of cow dung in northern China[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021, 222: 112538.
- [103] Liu L, Liu C X, Zheng J Y, et al. Elimination of veterinary antibiotics and antibiotic resistance genes from swine wastewater in the vertical flow constructed wetlands [J]. Chemosphere, 2013, 91(8): 1088-1093.
- [104] Chen Z B, Xiao T T, Hu D X, et al. The performance and membrane fouling rate of a pilot-scale anaerobic membrane bioreactor for treating antibiotic solvent wastewater under different cross flow velocity [J]. Water Research, 2018, 135: 288-301.
- [105] Meng L, Wang J, Li X. Insight into effect of high-level cephalosporin on fate and driver mechanism of antibiotics resistance genes in antibiotic wastewater treatment system[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2020, 201: 110739.
- [106] Meng L, Wang J, Li X, et al. Microbial community and molecular ecological network in the EGSB reactor treating antibiotic wastewater: Response to environmental factors[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021, 208: 111669.
- [107] Peng P C, Huang H, Ren H Q. Effect of adding low-concentration of rhamnolipid on reactor performances and microbial community evolution in MBBRs for low C/N ratio and antibiotic wastewater treatment [J]. Bioresource Technology, 2018, 256: 557-61.
- [108] Shi X Q, Yeap T S, Huang S J, et al. Pretreatment of saline antibiotic wastewater using marine microalgae [J]. Bioresource Technology, 2018, 258: 240-246.
- [109] Farha A K, Yang Q Q, Kim G, et al. Tannins as an alternative to antibiotics [J]. Food Bioscience, 2020, 38.
- [110] Hernández-González J C, Martínez-Tapia A, Lazcano-Hernández G, et al. Bacteriocins from lactic acid bacteria. A powerful alternative as antimicrobials, probiotics, and immunomodulators in veterinary medicine[J]. Animals, 2021, 11(4): 979.
- [111] Huang Q, Liu X, Zhao G, et al. Potential and challenges of tannins as an alternative to in-feed antibiotics for farm animal production[J]. Animal Nutrition, 2018, 4(2): 137-150.
- [112] Khan M I, Ahmed A, Shin J H, et al. Green Tea Seed Isolated Saponins Exerts Antibacterial Effects against Various Strains of Gram Positive and Gram Negative Bacteria, a Comprehensive Study In Vitro and In Vivo [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2018, 2018.
- [113] Magrys A, Olender A, Tchórzewska D. Antibacterial properties of *Allium sativum* L. against the most emerging multidrug-resistant bacteria and its synergy with antibiotics [J]. Archives of Microbiology, 2021, 203(5): 2257-2268.
- [114] Redondo L M, Chacana P A, Dominguez J E, et al. Perspectives in the use of tannins as alternative to antimicrobial growth promoter factors in poultry[J]. Frontiers in Microbiology, 2014, 5: 78827.
- [115] Dowarah R, Verma A K, Agarwal N. The use of *Lactobacillus* as an alternative of antibiotic growth promoters in



pigs: A review [J]. *Animal Nutrition*, 2017, 3(1): 1-6.

[116] Grant A, Gay C G, Lillehoj H S. *Bacillus* spp. as direct-fed microbial antibiotic alternatives to enhance growth, immunity, and gut health in poultry [J]. *Avian Pathology*, 2018, 47(4): 339-351.

[117] Hu S, Cao X, Wu Y, et al. Effects of probiotic *Bacillus* as an alternative of antibiotics on digestive enzymes activity and intestinal integrity of piglets[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 2427.

[118] Ramlucken U, Roets Y, Ramchuran S O, et al. Isolation, selection and evaluation of *Bacillus* spp. as potential multi-mode probiotics for poultry [J]. *Journal of General and Applied Microbiology*, 2020, 66(4): 228-238.

[119] Abdallah A, Zhang P, Zhong Q Z, et al. Application of Traditional Chinese Herbal Medicine By-products as Dietary Feed Supplements and Antibiotic Replacements in Animal Production [J]. *Current Drug Metabolism*, 2019, 20(1): 54-64.

[120] Lee C R, Cho I H, Jeong B C, et al. Strategies to Minimize Antibiotic Resistance [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2013, 10(9): 4274-4305.

[121] Heffernan C. Antimicrobial resistance in China’s livestock [J]. *Nature Food*, 2022, 3(3): 191-192.

[122] Salim H M, Huque K S, Kamaruddin K M, et al. Global restriction of using antibiotic growth promoters and alternative strategies in poultry production [J]. *Science Progress*, 2018, 101(1): 52-75.

[123] Nilsson O. Vancomycin resistant enterococci in farm animals—occurrence and importance[J]. *Infection ecology & epidemiology*, 2012, 2(1): 16959.

[124] Qiao M, Ying G G, Singer A C, et al. Review of antibiotic resistance in China and its environment [J]. *Environment International*, 2018, 110: 160-172.

[125] Liu F, Zhang R, Yang Y, et al. Occurrence and molecular characteristics of *mcr-1*-positive *Escherichia coli* from healthy meat ducks in Shandong Province of China[J]. *Animals*, 2020, 10(8): 1299.

[126] Tang K L, Caffrey N P, Nóbrega D B, et al. Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Planetary Health*, 2017, 1(8): E316-E327.

[127] Ungemach F R, Müller-bahrtdt D, Abraham G. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine [J]. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296: 33-38.

[128] Jibril A H, Okeke I N, Dalsgaard A, et al. Association between antimicrobial usage and resistance in *Salmonella* from poultry farms in Nigeria[J]. *BMC Veterinary Research*, 2021, 17(1): 234.



李嘉 (1983-) 男, 北京市人, 北京工商大学大型仪器管理中心, 研究方向: 大型仪器开放共享、数据分析、维护、维修。

Jia Li From Beijing Beijing Technology and Business University Large scale instrument and equipment management center. His research focus includes open sharing of large-scale instruments, data analysis, maintenance,



韩爱萍 (1999-) 女, 北京工商大学生物工程专业硕士, 研究方向为生物化工。

Aiping Han received Master’s degree in Bioengineering from Beijing Technology and Business University, with a research focus on Biochemical Engineering.

and repair.