

被人类白细胞包围的四个耐甲氧西林金黄色葡萄球菌
来源:美国过敏性和感染性疾病国立研究院

抗菌剂耐药性： 环境调查

什么是抗菌剂耐药性？

根据世界卫生组织的统计，我们可能正在进入一个后抗生素时代，在这个时代，以前可治疗的简单细菌感染可能会引发致命因素，而常规的医疗程序，例如依靠抗生素预防性治疗的关节置换和化疗将可能不再有效。¹由英国政府委托进行的2014年奥尼尔报告估计，到2050年，抗菌剂的耐药性感染可能会成为在全球引起死亡的主要原因。²

抗生素药物在世界各地用于治疗 and 预防人类、动物甚至植物中的细菌感染。尽管欧盟于2006年已经禁

止了这种做法，但是抗生素药物仍被广泛用作增长促进剂以增加肉类的产量。^{3,4}虽然在医疗和农业实践中滥用抗生素已和日益增加的耐药性联系起来，但自然环境在耐药性的出现和传播中所起的作用受到的关注却相对较少。

抗菌剂耐药性可分为原发性和获得性。获得性耐药性可通过细菌DNA中的突变，或者通过基因水平转移（此时DNA从一个细菌移动到另一个细菌）而产生耐药性基因。目前，获得性耐药性在临床和兽医环境中导致感染治疗失败是一个令人关注的问题。



很多抗生素是天然的,例如在面包模具中发现的原始青霉素;而另外很多抗生素是由天然抗生素合成的或经过化学改性的,目的是增强抗生素的活性和稳定性。⁵抗生素是一类抗微生物药物,是能杀死或抑制微生物生长的物质。这些术语在使用时通常可以互换。

微生物通过产生抗生素分子抑制其他微生物的繁衍。细菌为了存活下来,成功地形成了抵御抗生素攻击的机制。研究表明抗生素耐药性,包括某些在现代医学中应用的抗生素的耐药性,已经存在了数百万年,这说明抗生素的耐药性在共享基因组的微生物群体中是自然的、古老的、本能的。⁶

在没有人为干扰的情况下,土壤、水和其他环境中的微生物种群已经自然出现了选择性的耐药性。然而,目前每年数十万吨的抗生素使用量以及随之而来的释放到环境中的抗生素残留物给选择压力的大小带来了巨变,从而导致耐药细菌的增加。⁷大多数抗生素药物在服用后未经代谢就随耐药细菌排出体外。然后它们可以通过污水系统或直接地进入水和土壤,并与环境中的细菌和其他污染物混合在一起,这可能会进一步增加直接或间接帮助选择抗生素耐药性的压力。环境在这一过程中起着多大的推动作用?关于这一问题正在开展紧密的调查与研究,但答案将部分取决于环境污染的程度,以及抗菌剂残留物的持续存活时间。

水和土壤中的细菌天然地拥有种类繁多的耐药性基因。研究发现,以前的易感病原体能够从环境细菌中获取耐药性基因。⁸⁻¹¹细菌耐药性的遗传基础,以及耐药性如何在环境与临床之间传播是目前广泛关注的研究课题。¹¹⁻¹³

人类可以通过饮用水、消耗食物或通过与环境直接接触而受到环境细菌和耐药性基因的影响。另一个问题是耐药细菌是在何种程度上通过食物链或与环境直



什么是抗菌剂?

任何能杀死细菌、病毒、原生动物和真菌等微生物或抑制它们生长的天然、半合成或合成来源的物质。抗菌物质以抗生素、抗病毒药和抗真菌剂等药物形式;或以防腐剂、消毒剂 and 灭菌剂等化学品形式使用。

什么是抗生素?

由细菌或真菌天然产生的可杀死或抑制其他微生物生长的抗菌物质。人们利用许多类型的抗生素作为药物来预防和治疗由致病菌、真菌和某些寄生虫引起的感染。大多数抗生素主要用于杀灭细菌。

因为抗生素是一种抗菌剂,所以这两个术语通常可互换使用。

什么是抗菌剂耐药性?

当微生物进化到能抵抗抗微生物剂的作用并能在抗微生物剂存在时进行繁殖,就出现了抗菌剂的耐药性。由于可用的抗菌剂在杀死耐药病原体方面的效果已变得较差,全世界每年约有70万人死于耐药性感染。

什么是耐药性选择?

自然选择是一种驱使生物体更好地适应其所处环境并生存、生长和繁殖的机制。在抗菌剂耐药性的背景下,抗菌剂物质对微生物施加选择压力,促进了耐药性的发展。那些能够抵抗抗菌剂作用的微生物能够存活和繁殖,而易受影响的微生物则被杀死或者生长被抑制。过度使用和误用抗生素增加了细菌中抗生素耐药性的选择。

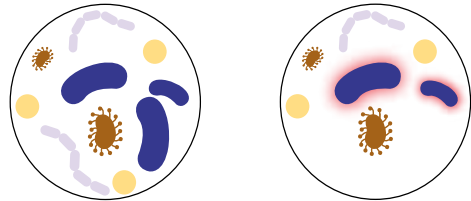
接接触而传播的。例如,研究表明,虽然英国在滨海娱乐水域的废水处理方面投入了很高的成本,但估计每年仍有600万起针对一个类型的耐抗生素大肠杆菌的曝光事件发生。¹⁴还有详细记录的案例表明耐抗生素细菌会在可食用动物体内进化,随后传播给人类。¹⁵

环境中的抗生素、协同选择器和耐药细菌

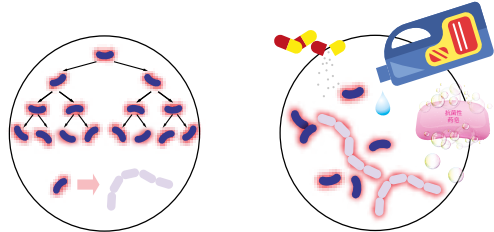
将抗生素和其他抗菌化合物(如消毒剂和重金属)排放到自然环境中有可能推动抗药细菌的进化。这些化合物以各种浓度广泛存在于水和土壤中,存在形式和含量取决于降解速率及其在固体载体上的吸附能力。^{16,17}城市污水含有大量污染物:来自家庭的药品和个人护理产品;带有高浓度抗生素和消毒剂的医院废弃物;工业活动中的化合物,包括重金属等。一些制药厂将大量的抗生素直接排放到环境中,导致浓度达到或超过用于治疗人类感染的药物水平。^{18,19}在排放地点附近发现的升高的耐药性水平是污染环境出现的抗生素耐药性选择的确凿证据。²⁰然而,大多数废水、地表水和土壤环境中的抗生素浓度可能比临床或原始工业废水中的浓度低1000倍。¹⁶低浓度污染的意义重大——浓度太低,不能杀死暴露的细菌,但足以促进或产生选择耐药性。²¹问题在于找到抗生素不能对微生物群落起到选择作用的临界点。在低抗生素浓度下,获得耐药性可能更多地依赖于另一种称为水平基因转移的细菌基因转移。因此,在琼脂平板上进行的细菌的单一物种研究不大可能对自然环境中的复杂微生物群落的耐药性发展提供有意义的见解。

河水中的浓度取决于污水处理设施以及其所服务人群中的抗生素使用情况。污水处理厂通常旨在去除常规污染物,例如营养物质、有机物质、悬浮固体,有些还能去除病原体,但无法去除抗生素。²²农业废弃物(如动物粪便)也可能含有抗生素,其浓度与用于治疗感染的抗生素属于同一量级。然而,某些抗生素在被吸附到土壤颗粒后会失去活性,而某些抗生素仍然保持活性,并对土壤中的细菌施加选择压力。²³获得关于土壤和水中暴露于抗菌剂残留物的微生物群落的可靠时空数据对于更好地了解在自然环境中发生的选择程度至关重要。^{24,25}抗生素残留物和其他污

自然选择和抗生素耐药性



在微生物界,生物体之间的竞争总是通过产生抗生素分子来抑制其他生物体的生长而出现的。敏感的生物体会灭亡。然而,已知细菌和真菌已经发展出了抵抗抗生素攻击和生存的防御机制,或者换句话说,具有了抗生素耐药性。



耐药基因能传给下一代,甚至通过基因水平转移在不相关的细菌之间传播。过度使用和滥用抗生素药物以及在环境中更多地接触抗菌生物物质,就会增加细菌抗生素耐药性的选择。

▶ 视频:抗生素与环境:静悄悄的危机



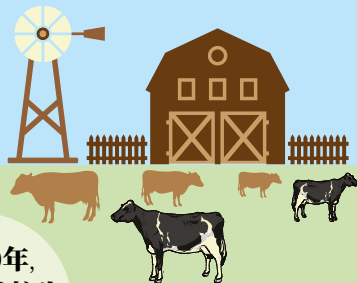
链接:www.youtube.com/watch?v=W5IrKEUxsPs

©麦克马斯特大学

抗菌剂耐药性与环境

环境是抗生素耐药性的关键。土壤、河流和海水中的细菌可通过接触耐药细菌、抗生素和人类活动释放的消毒剂而产生耐药性。人和牲畜会通过食物、水和空气接触更多的耐药细菌。

从2000至2009年,人类使用的抗生素增长了36%



高达75%的水产养殖中使用的抗生素可能会释放到周围环境中

70%的抗生素被应用于动物病症

厩肥造成地表径流、地下水和排水网络的抗生素污染

到2030年,牲畜使用的抗生素将增长67%

抗生素被越来越多地用于促进集约养殖业中的动物生长,特别是在发展中国家

抗生素可被植物和作物吸收



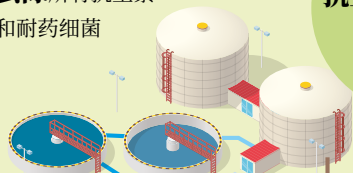
包括废水、厩肥和农业径流在内的主要废弃物流含有抗生素残留物和耐抗生素细菌

废水处理厂不能去除所有抗生素和耐药细菌

消耗的80%抗生素通过尿液和粪便排出

30%的抗生素被应用于人类病症

生水和经过处理的饮用水中可能存在耐抗生素细菌



大多数废水中的抗微生物药物浓度太低,不能杀死暴露的细菌,但可能足以引起抗微生物药物耐药性

市政和工业废水中的污染物增加了细菌变成耐药残留物的压力,如四环素、β内酰胺、环丙沙星

超过50%的城市固体废弃物最终进入垃圾填埋场和露天垃圾场。这可能含有未使用的或过期的药物。

耐多种药物的细菌普遍存在于水产养殖、工业和市政排放附近的海水和沉积物中



▶ 视频:细菌耐药性及其对健康的影响



<https://www.youtube.com/watch?v=eDhhv31vuV8>
图片来源:James Gathany

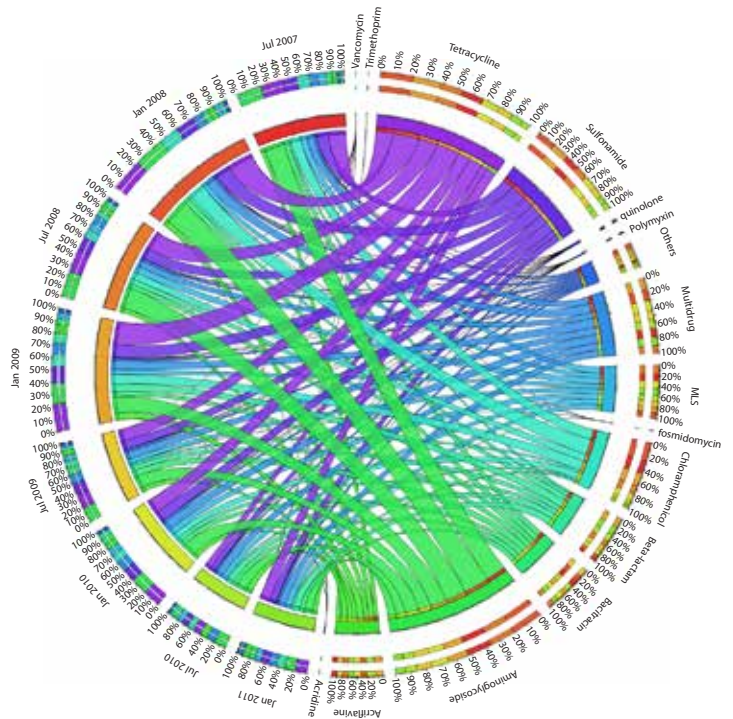
© 埃克塞特大学

染物混合在一起使这种情况进一步复杂化,与单独的物质相比,这些混合物可能会产生更大的选择压力。²⁶对于银、镉、铜、汞和锌等重金属以及具有抗菌特性的化合物,如消毒剂和杀生物剂,抗生素耐药性的间接或协同选择的证据正在积累。²⁶⁻³⁰重金属在农业、工业和城市环境中普遍存在。因此,即使没有来自抗生素的直接选择压力,已暴露细菌中的抗菌剂耐药性也可能增加。

因为抗生素和耐抗生素细菌来自同一来源,所以常被一起发现。废水、动物粪便和农业废水等主要废物流也含有耐抗生素细菌。未经处理的污水排放可能是增加环境中的抗生素耐药性的重要驱动因素,但这是一个解决起来很有挑战性的问题。即使在拥有较高废水处理投入和减少农业水生污染管理策略的国家,仍然能在江河流域发现数量大幅变化的耐抗生素细菌。在关于废水处理减少废水中的耐抗生素细菌数量的研究已发现了相互矛盾的结果:一些研究显示能有效去除耐抗生素细菌,而其他研究则显示与流入的废水相比,流出废水中的耐抗生素细菌数量有所增加。²²后一种结果表明,由于细菌密度高,

营养丰富,污水处理厂可能成为菌落基因水平转移的来源。^{31,32}因此,废水和污泥是重要的监测工具,可以用它们评估人类种群中的耐抗生素细菌和耐药基因的丰富程度。^{33,34}

2007-2011年,中国香港沙田污水处理厂的活性污泥中含有丰富的抗菌剂耐药基因



香港大学Tong Zhang教授提供

也请参阅Yang等人(2013)³³

交叉线说明8个污泥样品中耐药基因的丰富程度。线条越粗,耐药性基因种类越丰富。例如,耐氨基糖苷和四环素的基因是在所有样品中检测到的最主要类型。



减轻抗菌剂向环境中的排放

当前的监管政策在妥善考虑排放抗生素和耐抗生素细菌排放方面进展缓慢。日益增强的抗生素残留可能损害水生生物, 这样的共识使三种抗生素化合物于2015年被列入“欧盟新兴水污染物监测清单”。³⁵某些药物制造商自愿采取措施降低废水中的抗生素残留的浓度。²⁵2016年9月, 几家领先的制药公司签署了以关于抗生素生产的环境管理为核心主题的抗菌剂耐药路线图, 并提交给联合国。³⁶

一些协同选择的化合物, 如用于诸多消费品的二氯苯氧氯酚, 已在各个市场被禁用或限制使用。东南亚国家联盟对化妆品和个人护理用品中的二氯苯氧氯酚最大浓度设定了限制。³⁷美国食品和药物管理局在2016年裁定, 含有二氯苯氧氯酚和其他18种化合物的非处方抗菌产品不应再进行销售, 因为长期接触这些活性成分可能会导致健康危险, 如细菌耐药性或荷尔蒙效应。³⁸

强化对抗生素和协同选择化合物的管理可推动负担得起的缓解和降低风险的解决方案的制定, 并促进关于抗生素残留及其产生的耐药细菌的责任的讨论。可以说, 抗生素制造商、开处方者、农民甚至患者均对环境受到的抗生素残留物的破坏性影响负有一些责任。我们应对抗生素耐药性的这种重大变化, 尤其是在一体化卫生办法的背景下, 可能会对减少抗生素使用并改善废弃物管理的实践提供激励措施。

已经有许多缓解策略能减少或去除进入环境的废物流中的抗生素和耐药细菌: 二次和三次废水处理; 去除抗生素和细菌的膜过滤和臭氧处理; 能更有效去除活菌的紫外线消毒和热处理。这些方法的有效性各不相同, 某些方法可能产生意料之外的后果, 例如有毒的副产品。也可在把动物粪便在施肥之前对它

对抗生素、金属和灭微生物剂的耐药性的协同选择



▶ 视频: 美国食品和药物管理局为什么禁用抗菌皂?



链接: www.youtube.com/watch?v=9dExiRwh-DQ
图片来源: Galushko Sergey/Shutterstock.com

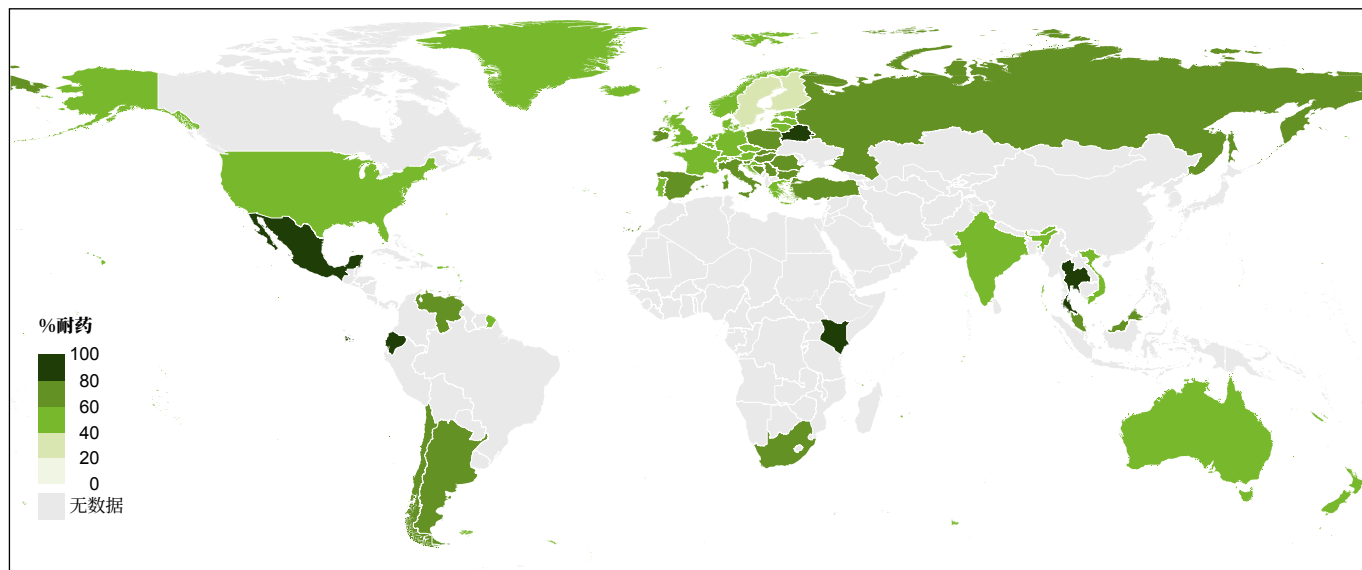
© SciShow

们进行处理, 并采用减少养殖污染的简单方法。使用这些方法的障碍主要在财政方面, 也与社会进行变革的能力或愿望有关。我们迫切需要更好地了解抗菌剂耐药性在环境中带来的风险, 并开发可持续的缓解技术。

数量巨大的细菌及其无穷的基因转移能力、选择化合物的复杂混合以及耐药性建设机制的多样性, 考虑到以上三个因素之间相互作用的可能性, 有人认为, 该问题的复杂性超出了现有的理解能力。³⁹如果有足够的证据, 这种看法也许是不正确的, 但问题仍然是我们在做出决定之前是否有时间等待生成足够的证据。

我们知道, 人类活动发生在何处, 环境中就会出现抗生素和抗生素耐药性水平的升高。我们知道, 在实验室条件下, 某些抗生素即使是在自然环境中发现的浓度下, 也会选择抗生素耐药性。我们还知道, 最近出现在病原体中的具有重要临床意义的耐药基因起源于自然环境中的细菌。已有数据显示, 传播可能通过食物链和暴露于污染环境而发生。常常有循证决策的呼声; 但与抗生素耐药性同样复杂的问题是, 多少证据才是足够的? 获得充分的临床试验的证据也许是不可能的, 或者是一项充满挑战的任务, 因为我们要面临由于延迟管制抗生素使用和延迟实施减缓策略而导致的巨大风险。

对氨基青霉素具有耐药性的侵袭性大肠杆菌分离物的百分比



疾病动力学、经济和政策中心(CDDEP)提供。如需查看更多耐药性地图, 请访问<http://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>



为政策提供依据的未来研究和活动

在具有重要临床意义的病原体中抗生素耐药性正在越来越多地被发现,随着需求的增长,畜牧业生产也在加强,人口增长和快速的城市化进程正在产生更多的污染。这些趋势共同表明,在可预见的未来,除非全球采取协调一致的行动进行干预,否则推动抗生素耐药性扩散的进程将会持续下去。希望这些趋势将会促使我们更好地管理这个问题,并且采取考虑自然环境关键作用的政策。

预防措施可能包括通过更可控和合理的使用,以及通过改善污水和废水管理处理关键节点,如医院、制药厂、废水处理厂和农业使用,来减少抗生素以及协同选择化合物向环境的总排放。更多的预防措施包括:在畜牧业中停止使用作为生长促进剂的抗生素;尽量减少含有抗菌剂的家庭和个人护理产品的使用;鼓励技术创新,确保新开发的抗生素在发挥有益作用后可以迅速降解。

可靠的政策制定必须以以下研究为依据:有关自然环境中的抗菌剂和协同选择化学污染对抗菌剂耐药性总水平,以及耐药性的进化和传播的贡献的基础性研究。例如,关于与土壤接触的抗生素残留的去向的研究有助于监管机构了解哪些抗生素保持生物活性——即能够施加选择性压力——因此需要更多的关注。²³同样,了解抗菌剂在水生环境中选择耐药性的能力可以帮助我们根据选择效果,而不是排放浓度,来设计更为有效的监管措施和废水管理策略。将调查结果传达给更广泛的受众对于提高公众、政策制定者和社区领导人对这一问题的认识至关重要。

当抗生素治疗由于耐药性失败时,人们的反应是使用更多抗生素。这会导致对于新抗菌素的过度使用

欢迎公民参与监测环境中的抗菌剂

为了进一步降低抗菌剂耐药性,研究人员需要了解细菌如何在不同的环境中遭遇抗菌剂和协同选择化合物,以及这种暴露如何引起耐药性的出现和扩散。诸如时间、资源和数据限制等诸多挑战阻碍了我们回答这些基本问题的能力。

招聘民间团体来提供协助可补充专业技术队伍,并且纳入他们的贡献将使它们成为解决方案的一部分,并树立意识。让来自各部门的利益攸关方参与进来能解决数据差距问题,并提供获得新见解的机会。它能帮助科学家发现抗菌剂污染的热点,绘制污染模式图并确定干预策略。

例如,在线工具可以激励农民输入关于他们正在使用的抗生素的类型和数量的数据,并提供如何处理被抗生素污染的废水的信息。有兴趣的消费者可以输入有关他们的抗生素使用、处置过期药物或使用具有抗菌性能的家用产品的数据。中学生可以从动物指标种群中收集土壤和水样,甚至粪便样本,以在科学家指导的项目中进行分析。^{40,41}可以设计主办专门的黑客马拉松活动,吸引程序员帮助开发新的工具,如用于化学鉴定和及时对浓度和趋势做数理统计的手机应用程序。

和大量需求,以替代那些不再有效的抗生素。医生和兽医在面对能从抗生素治疗受益的感染患者时,他们并不会首先考虑自然环境中的抗菌剂耐药性。然而,必须防止能存活的抗生素、协同选择化合物和耐药细菌进入自然环境,因为它们能在那里促进新的耐药基因的出现。在没有预防的情况下,我们将直接面临暴露于抗菌剂耐药病原体环境库的巨大风险。

参考文献

- Chan, M. (2011). World Health Day 2011: Combat drug resistance: no action today means no cure tomorrow, Statement by WHO Director-General, Dr Margaret Chan 6 April 2011. World Health Organization, Geneva. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd_20110407/en/
- O'Neill Commission (2014). *Review on Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. Review on Antimicrobial Resistance, London. <https://amr-review.org/Publications.html>
- Angelakis, E., Merhej, V. and Raoult D. (2013) Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(10), 889-99. https://www.researchgate.net/publication/257134399_Related_actions_of_probiotics_and_antibiotics_on_gut_microbiota_and_weight_modification
- Cogliani, C., Goossens, H. and Greko, C. (2011). Restricting Antimicrobial Use in Food Animals: Lessons from Europe. *Microbe*, 6(6), 274–279. <https://ouise.house.gov/sites/slaughter.house.gov/files/migrated/uploads/Cogliani%202011.pdf>
- O'Brien, J. and Wright, G.D. (2011). An ecological perspective of microbial secondary metabolism. *Current Opinion in Biotechnology*, 22(4), 552-558. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958166911000620>
- Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A., Koteva, K., Banks, E.D., Johnston, M.D., Barton, H.A. and Wright, G.D. (2012). Antibiotic Resistance is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. *PLoS ONE*, 7(4), e34953. <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0034953&type=printable>
- Gaze, W.H., Zhang, L., Abdouislam, N.A., Hawkey, P.M., Calvo-Bado, L., Royle, J., Brown, H., Davis, S., Kay, P., Boxall, A.B.A. and Wellington, E.M.H. (2011). Impacts of anthropogenic activity on the ecology of class 1 integrons and integron-associated genes in the environment. *The International Society for Microbial Ecology*, 5, 1253-1261. <https://www.nature.com/ismej/journal/v5/n8/full/ismej201115a.html>
- Humeniuk, C., Arlet, G., Gautier, V., Grimont, P., Labia, R. and Philippon, A. (2002). Beta-lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(9), 3045-3049. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC127423/pdf/0710.pdf>
- Nordmann, P., Lartigue, M.F. and Poirel, L. (2008). Beta-lactam induction of ISEcp1B-mediated mobilization of the naturally occurring bla(CTX-M) beta-lactamase gene of *Kluyvera ascorbata*. *FEMS Microbiology Letter*, 288, 247-249. <https://academic.oup.com/femsle/article-pdf/288/2/247/1415383/288-2-247.pdf>
- Poirel, L., Rodriguez-Martinez, J.M., Mammeri, H., Liard, A. and Nordmann, P. (2005). Origin of plasmid-mediated quinolone resistance determinant QnrA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(8), 3523-3525. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1196254/pdf/0337-05.pdf>
- Wellington, E.M., Boxall, A.B., Cross, P., Feil, E.J., Gaze, W.H., Hawkey, P.M., Johnson-Rollings, A.S., Jones, D.L., Lee, N.M., Otten, W., Thomas, C.M. and Williams, A.P. (2013). The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(2), 155-165. [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(12\)70317-1.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(12)70317-1.pdf)
- Ashbolt, N.J., Amezcua, A., Backhaus, T., Borriello, P., Brandt, K.K., Collignon, P., Coors, A., Finley, R., Gaze, W.H., Heberer, T., Lawrence, J.R., Larsson, D.G.J., McEwen, S.A., Ryan, J.J., Schönfeld, J., Silley, P., Snape, J.R., Van den Eede, C. and Topp, E. (2013). Human Health Risk Assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. *Environmental Health Perspectives*, 121(9), 993-1001. <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/121/9/ehp.1206316.pdf>
- Finley, R.L., Collignon, P., Larsson, D.G.J., McEwen, S.A., Li, X.Z., Gaze, W.H., Reid-Smith, R., Timinouni, M., Graham, D.W. and Topp, E. (2013). The scourge of antibiotic resistance: the important role of the environment. *Clinical Infectious Diseases*, 57(5), 704-710. <https://academic.oup.com/cid/article-pdf/57/5/704/885497/cit355.pdf>
- Leonard, A.F., Zhang, L., Balfour, A.J., Garside, R. and Gaze, W.H. (2015). Human recreational exposure to antibiotic resistant bacteria in coastal bathing waters. *Environment International*, 82, 92-100. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412015000409>
- Price, L.B., Stegger, M., Hasman, H., Aziz, M., Larsen, J., Andersen, P.S., Pearson, T., Waters, A.E., Foster, J.T., Schupp, J., Gillece, J., Driebe, E., Liu, C.M., Springer, B., Zdvoc, I., Battisti, A., Franco, A., Żmudzki, J., Schwarz, S., Butaye, P., Jouy, E., Pomba, C., Porrero, C., Ruimy, R., Smith, T.C., Robinson, A.D., Weese, J.S. Arriola, C.S., Yu, F., Laurent, F., Keim, P., Skov, R. and Aarestrup, F.M. (2012). *Staphylococcus aureus* CC398: Host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *mBio*, 3(1), e00305-e00311. <http://mbio.asm.org/content/3/1/e00305-11.full.pdf+html>
- Kummerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment – a review – part I. *Chemosphere*, 75(4), 417-434. https://www.researchgate.net/publication/284296697_Antibiotics_in_the_aquatic_environment_-_A_review
- Kummerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment – a review – part II. *Chemosphere*, 75(4), 435-441. https://www.researchgate.net/publication/23959090_Antibiotics_in_the_aquatic_environment_-_A_review_-_Part_II
- Larsson, D.G.J. (2010). Release of active pharmaceutical ingredients from manufacturing sites – need for new management strategies. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 6(1), 184-186. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ieam.20/epdf>
- Larsson, D.G.J. (2014). Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369, 20130571. <http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/369/1656/20130571.full.pdf>

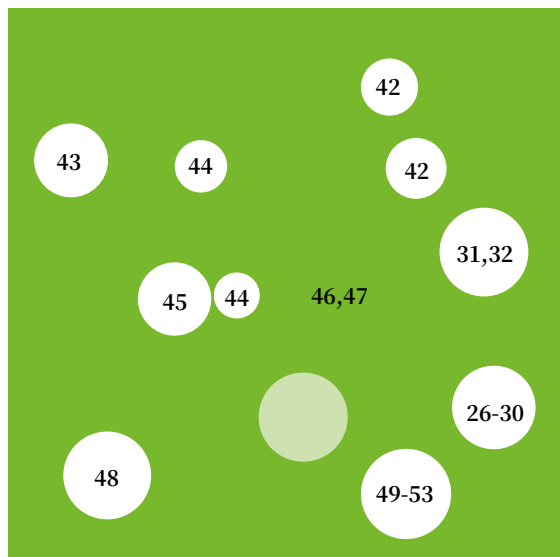


20. Rutgersson C., Fick, J., Marathe, N., Kristiansson, E., Janzon, A., Angelin, M., Johansson, A., Shouche, Y., Flach, C.F. and Larsson, D.G. (2014). Fluoroquinolones and qnr genes in sediment, water, soil, and human fecal flora in an environment polluted by manufacturing discharges. *Environmental Science & Technology*, 48(14), 7825-7832.
21. Gullberg, E., Cao, S., Berg, O.G., Ilback, C., Sandegren, L., Hughes, D. and Andersson, D.I. (2011). Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathogens*, 7(7), e1002158. <http://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.1002158&type=printable>
22. Pruden, A., Larsson, D.G., Amezquita, A., Collignon, P., Brandt, K.K., Graham, D.W., Lazorchak, J.M., Suzuki, S., Silley, P., Snape, J.R., Topp, E., Zhang, T. and Zhu, Y.G. (2013). Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. *Environmental Health Perspectives*, 121(8), 878-885. <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/121/8/ehp.1206446.pdf>
23. Subbiah, M., Mitchell, S.M., Ullman, J.L. and Call, D.R. (2011). β -Lactams and Florfenicol Antibiotics Remain Bioactive in Soils while Ciprofloxacin, Neomycin, and Tetracycline Are Neutralized. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(20), 7255-7260. <http://aem.asm.org/content/77/20/7255.full.pdf+html>
24. Berendonk, T.U., Manaia, C.M., Merlin, C., Fatta-Kassinos, D., Cytryn, E., Walsh, F., Burgmann, H., Sorum, H., Norstrom, M., Pons, M., Kreuzinger, N., Huovinen, P., Stefani, S., Schwartz, T., Kisand, V., Baquero, F. and Martinez, J.L. (2015). Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nature Reviews Microbiology*, 13, 310-317. <https://www.nature.com/nrmicro/journal/v13/n5/full/nrmicro3439.html>
25. Boxall, A.B.A., Rudd, M.A., Brooks, B.W., Caldwell, D.J., Choi, K., Hickmann, S., Innes, E., Ostapyk, K., Staveley, J.P., Verslycke, T., Ankley, G.T., Beazley, K.F., Belanger, S.E., Berninger, J.P., Carriquiriborde, P., Coors, A., DeLeo, P.C., Dyer, S.D., Ericson, J.F., Gagné, F., Giesy, J.P., Gouin, T., Hallstrom, L., Karlsson, M.V., Larsson, D.G.J., Lazorchak, J.M., Mastrocco, F., McLaughlin, A., McMaster, M.E., Meyerhoff, R.D., Moore, R., Parrott, J.L., Snape, J.R., Murray-Smith, R., Servos, M.R., Sibley, P.K., Straub, J.O., Szabo, N.D., Topp, E., Tetreault, G.R., Trudeau, V.L. and Van Der Kraak, G. (2012). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environmental Health Perspectives*, 120(9), 1221-1229. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440110/pdf/ehp.1104477.pdf>
26. Gullberg E, Albrecht, L.M., Karlsson, C., Sandegren, L. and Andersson, D.I. (2014). Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals. *mBio*, 5(5), e01918-14. <http://mbio.asm.org/content/5/5/e01918-14.full.pdf+html>
27. Baker-Austin, C., Wright, M.S., Stepanauskas, R., McArthur, J.V. (2006). Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends in Microbiology*, 14(4), 176-182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537105>
28. Gaze, W.H., Zhang, L., Abdousslam, N.A., Hawkey, P.M., Calvo-Bado, L., Royle, J., Brown, H., Davis, S., Kay, P., Boxall, A.B.A. and Wellington, E.M. (2011). Impacts of anthropogenic activity on the ecology of class 1 integrons and integron-associated genes in the environment. *The ISME Journal*, 5(8), 1253-1261. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21368907>
29. Wales, A.D. and Davies, R.H. (2015). Co-Selection of Resistance to Antibiotics, Biocides and Heavy Metals, and Its Relevance to Foodborne Pathogens. *Antibiotics*, 4(4), 567-604. <http://www.mdpi.com/2079-6382/4/4/567/pdf>
30. Seiler, C. and Berendonk, T.U. (2012). Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. *Frontiers in Microbiology*, 3(399). <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00399/full>
31. Stalder, T., Barraud, O., Casellas, M., Dagot, C. and Ploy, M.-C. (2012). Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*, 3(119). <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00119/full>
32. Tennstedt, T., Szczepanowski, R., Braun, S., Pühler, A. and Schlüter, A. (2003). Occurrence of integron-associated resistance gene cassettes located on antibiotic resistance plasmids isolated from a wastewater treatment plant. *FEMS Microbiology Ecology*, 45(3), 239-252. <https://academic.oup.com/femsec/article-pdf/45/3/239/18091371/45-3-239.pdf>
33. Yang, Y., Li, B., Ju, F. and Zhang, T. (2013). Exploring variation of antibiotic resistance genes in activated sludge over a four-year period through a metagenomic approach. *Environmental Science & Technology*, 47(18), 10197-10205. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es4017365>
34. Zhang, T. (2016). Antibiotics and resistance genes in wastewater treatment plants. *AMR Control*, 9 July 2016. <http://resistancecontrol.info/amr-in-food-water-and-the-environment/antibiotics-and-resistance-genes-in-wastewater-treatment-plants/>
35. EU JRC (2016). *First Watch List for emerging water pollutants*. The Joint Research Centre of the European Union. <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/first-watch-list-emerging-water-pollutants>
36. IFPMA (2016). Leading Pharmaceutical Companies Present Industry Roadmap to Combat Antimicrobial Resistance. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Association Press Release, 20 September 2016. <https://www.ifpma.org/resource-centre/leading-pharmaceutical-companies-present-industry-roadmap-to-combat-antimicrobial-resistance/>
37. ASEAN (2016). Opinion on Triclosan in cosmetic products. The Association of Southeast Asian Nations http://aseancosmetics.org/uploads/UserFiles/Opinion%20on%20Triclosan%20Feb_%202016.pdf
38. US-FDA. FDA issues final rule on safety and effectiveness of antibacterial soaps. United States Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm517478.htm>
39. Smith, D.L., Dushoff, J. and Morris, J.G. (2005). Agricultural antibiotics and human health. *PLoS Medicine*, 2(8), e232. <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020232>
40. Macquarie University (2017). Citizen scientists tackling antibiotic resistance one possum poop at a time. *This Week*, 7 August 2017. Macquarie University, Sydney. <http://www.mq.edu.au/>

thisweek/2017/08/07/citizen-scientists-tackling-antibiotic-resistance-one-possum-poop-at-a-time

41. NSF (2017). RAISE: Neighborhood Environments as Socio-Techno-bio Systems. National Science Foundation's Awards website. https://www.nsf.gov/awardsearch/showAward?AWD_ID=1744724&HistoricalAwards=false

图片参考文献



42. Van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Teillant, A. and Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649–5654. <http://www.pnas.org/content/112/18/5649.abstract>
43. Grigorakis, K. and Rigos, G. (2011). Aquaculture effects on environmental and public welfare – The case of Mediterranean mariculture. *Chemosphere*, 85(6), 899-919. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653511008344?via%3Dihub>
44. O'Neill Commission (2015). *Antimicrobials in agriculture and the environment: Reducing unnecessary use and waste*. The Review on Antimicrobial Resistance, London. <https://amr-review.org/Publications.html>
45. Gothwal, R. and Shashidhar, T. (2014). Antibiotic Pollution in the Environment: A Review. *Clean Soil, Air, Water*, 42, 1ñ11. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clen.201300989/abstract>

46. Bergeron, S., Boopathy, R., Nathaniel, R., Corbin, A. and LaFleur, G. (2015). Presence of antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes in raw source water and treated drinking water. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 102, 370-374. https://www.researchgate.net/publication/276075506_Presence_of_antibiotic_resistant_bacteria_and_antibiotic_resistance_genes_in_raw_source_water_and_treated_drinking_water
47. Jia, S., Shi, P., Hu, Q., Li, B., Zhang, T. and Zhang, X.X. (2015). Bacterial community shift drives antibiotic resistance promotion during drinking water chlorination. *Environmental Science & Technology*, 49(20), 12271-12279. https://www.researchgate.net/publication/282135668_Bacterial_Community_Shift_Drives_Antibiotic_Resistance_Promotion_during_Drinking_Water_Chlorination
48. Hoornweg, D. and Bhada-Tata, P. (2012). *What a Waste : A Global Review of Solid Waste Management*. Urban development series; Knowledge papers no. 15. World Bank, Washington, DC. <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/17388>
49. Berglund, B. (2015). Environmental dissemination of antibiotic resistance genes and correlation to anthropogenic contamination with antibiotics. *Infection Ecology & Epidemiology*, 5, 28564. <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/iee.v5.28564?needAccess=true>
50. Guyomard-Rabenirina, S., Dartron, C., Falord, M., Sadikalay, S., Ducat, C., Richard, V., Breurec, S., Gros, O. and Talarmin, A. (2017). Resistance to antimicrobial drugs in different surface waters and wastewaters of Guadeloupe. *PLoS ONE*, 12(3), e0173155. <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0173155&type=printable>
51. Maloo, A., Borade, S., Dhawde, R., Gajbhiye, S.N. and Dastager, S.G. (2014). Occurrence and distribution of multiple antibiotic-resistant bacteria of Enterobacteriaceae family in waters of Veraval coast, India. *Environmental and Experimental Biology*, 12, 43-50. http://drs.nio.org/drs/bitstream/handle/2264/4533/Environ_Exp_Biol_12_43.pdf?sequence=1
52. Shah, S.Q.A., Cabello, F.C., L'Abée-Lund, T.M., Tomova, A., Godfrey, H.P., Buschman, A.H. and Sørum, H. (2014). Antimicrobial resistance and antimicrobial resistance genes in marine bacteria from salmon aquaculture and non-aquaculture sites. *Environmental Microbiology*, 16(5), 1310-1320. https://www.researchgate.net/publication/260681099_Antimicrobial_resistance_and_antimicrobial_resistance_genes_in_marine_bacteria_from_salmon_aquaculture_and_non-aquaculture_sites
53. Zhao, J.Y. and Dang, H. (2012). Coastal Seawater Bacteria Harbor a Large Reservoir of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants in Jiaozhou Bay, China. *Microbial Ecology*, 64, 187-199. https://www.researchgate.net/publication/221754196_Coastal_Seawater_Bacteria_Harbor_a_Large_Reservoir_of_Plasmid-Mediated_Quinolone_Resistance_Determinants_in_Jiaozhou_Bay_China

被一个人类白细胞包围的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌
来源:美国过敏性和感染性疾病国立研究院

