

DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2023021407

欧阳富成, 曹慧明, 陈博磊, 等. 耐药菌的环境分布、传播及新型抗菌技术研究进展[J]. 环境化学, 2024, 43(1): 1-13.

OUYANG Fucheng, CAO Huiming, CHEN Bolei, et al. A review on environmental distribution, spread, and anti-bacterial technology of antibiotic-resistant bacteria[J]. Environmental Chemistry, 2024, 43 (1): 1-13.

耐药菌的环境分布、传播及新型抗菌技术研究进展*

欧阳富成^{1,3} 曹慧明² 陈博磊² 李准洁^{2**} 李 智³ 梁 勇²

(1. 南方医科大学第一临床医学院, 广州, 510515; 2. 持久性有毒污染物环境与健康危害湖北省重点实验室, 环境与健康学院, 江汉大学, 武汉, 430056; 3. 中部战区总医院骨科, 武汉, 430070)

摘 要 抗生素的广泛使用导致细菌耐药性增加、多重耐药菌菌群数量急剧增多, 严重威胁着人类生命健康. 环境中耐药菌 (ARB) 及耐药基因 (ARGs) 的存在给临床治疗耐药菌感染带来了巨大挑战. 有关医院中常见耐药致病菌的研究已有很多, 尚缺乏环境中耐药菌的分布、传播及新型耐药菌抗菌技术等的相关研究. 本文综述了耐药菌的环境分布特征及其传播机制, 概述了新型抗菌技术及其应用, 最后展望了有关环境耐药菌研究的未来发展方向.

关键词 耐药菌, 环境分布, 传播, 抗菌技术, 展望.

A review on environmental distribution, spread, and anti-bacterial technology of antibiotic-resistant bacteria

OUYANG Fucheng^{1,3} CAO Huiming² CHEN Bolei² LI Zhunjie^{2**}
LI Zhi³ LIANG Yong²

(1. The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China; 2. Hubei Key Laboratory of Environmental and Health Effects of Persistent Toxic Substances, School of Environment and Health, Jiangnan University, Wuhan, 430056, China; 3. Department of Orthopedics, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan, 430070, China)

Abstract The widespread use of antibiotics results in the increase of antibiotic-resistant bacteria (ARB) and their potential for drug resistant, which poses a serious threat to human health. The occurrence of ARB and antibiotic resistance genes (ARGs) in the environment presents a great challenge to the clinical treatment of antibiotic resistant bacteria infections. While great efforts have been made to study common drug-resistant pathogens in hospitals, there is still a lack of understanding regarding the distribution and spread of ARB in the environment. Furthermore, the development of new anti-bacterial technology is slow. This paper reviews the environmental distribution characteristics and spread mechanisms of ARB, summarizes the new anti-bacterial technology and its applications, and finally provides prospects for future research on ARB in the environment.

Keywords antibiotic-resistant bacteria (ARB), environmental distribution, spread, anti-bacterial technology, prospect.

2023 年 2 月 14 日收稿(Received: February 14, 2023).

* 国家自然科学基金 (22193051) 和军队后勤科研计划项目资助.

Supported by the National Natural Science Foundation of China (22193051) and the PLA Logistics Research Project of China.

** 通信联系人 **Corresponding author**, Tel: 027-84736006, E-mail: zjli2017@163.com

抗生素被誉为 20 世纪现代医学史上最伟大的发现^[1], 抗生素的使用极大降低了人类因感染性疾病导致的死亡率及致残率。但抗生素的滥用会导致病原菌对常规抗生素的耐药性增加, 继而发生的耐药菌感染事件给人类敲响了警钟。鉴于此, 抗生素耐药性的增加已被美国疾病与预防控制中心和世界卫生组织确认为人类健康面临的最大挑战之一^[2-3]。如 2011 年 5 月中旬爆发于德国的“毒黄瓜”事件, 该事件由于人类食用了肠出血性大肠杆菌污染的黄瓜所致。中毒问题短期内蔓延到了欧洲至少 9 个国家, 造成了 3000 余人感染, 33 人死亡, 其中有 470 人出现肾功能衰竭等并发症。引起此次疫情的菌株后被鉴定为 O104 : H4 血清型肠出血性大肠杆菌, 该菌株为一种新型高传染性耐药致病菌株, 其携带有氨基糖苷类、大环内酯类、磺胺类等抗生素耐药基因, 导致抗生素治疗效果甚微。

抗生素不仅被广泛用于疾病治疗, 因其具有预防疾病及刺激生长的作用, 也长期被添加于饲料添加剂中应用于畜牧养殖业^[4]; 还因其良好的保健功效而被添加至个人护理用品及医疗保健品中^[5]。由于抗生素药物或用品不能被人 and 动物完全代谢而多以原型和代谢产物被排出体外, 其可经多种途径进入环境, 并对水体、土壤、大气等环境中的微生物施加选择压力, 诱导环境中土著微生物产生大量抗性基因, 从而导致耐药菌的出现^[6]。

环境中耐药菌及耐药基因的出现给临床治疗耐药菌感染带来了巨大挑战, 医院中常见耐药致病菌的相关研究已有很多, 但环境中耐药菌的分布及传播研究甚少。本文综述了耐药菌的来源和危害, 总结了耐药菌的环境分布特征及其传播机制, 概括了新型抗菌技术及其应用进展, 最后展望了有关环境耐药菌研究的未来发展方向。

1 耐药菌的来源及危害(Sources and threats of antibiotic-resistant bacteria)

环境中细菌耐药性的出现远早于人类开始使用抗生素, 可追溯至数千万或数十亿年前^[1,7]。D'Costa 等通过宏基因组分析方法从 3 万年前的白令陆桥永久冻土沉积物中分离出了古老的 DNA, 经鉴定为具有 β -内酰胺、四环素和糖肽类抗生素耐药性的高度多样化基因集合^[8]。Larsen 等在研究抗生素使用之前的欧洲刺猬时发现, 皮肤霉菌在刺猬体内产生了两种 β -内酰胺类抗生素, 这为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)提供了自然选择环境, 后续研究也从刺猬体内鉴定出了 MRSA 的特定谱系^[9]。该研究表明环境的自然选择压力能够诱导产生耐药菌, 而抗生素形成的选择压力则会加剧耐药菌出现的速度及数量。抗生素的使用在人类和动物传染病预防、治疗以及促进畜牧业的发展中发挥了至关重要的作用。但现有研究表明, 大多抗生素在人类和动物机体内不能被完全代谢, 多以原型和活性代谢产物的形式排出体外。排放出的抗生素及其代谢产物可通过生活污水、养殖业、医疗、工业废水等多种途径最终进入环境中, 进入环境中的抗生素累积并对土著微生物造成选择压力, 细菌通过基因随机突变或水平基因转移获得抗生素耐药基因, 导致环境及其周围抗生素耐药性水平的增加, 其中耐药基因可以在不同环境介质中传播, 从而加剧耐药菌的出现^[10-11]。

根据 2020 年全国细菌耐药监测网(China Antimicrobial Resistance Surveillance System, CARSS)最新数据显示, 临床常见的耐药致病菌株主要包括耐碳青霉烯类大肠埃希菌(carbapenem-resistant *Escherichia coli*, CRECO)、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKPN)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPAE)和耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRABA)^[12]。一项有关全球细菌耐药负担的预测统计模型表明, 2019 年大约有 495 万例与耐药致病菌相关的死亡案例发生, 其中 127 万例直接死于耐药致病菌感染^[13]。近年来, 抗生素的滥用导致了环境中细菌耐药性增加、多重耐药菌菌群数量急剧增多, 而耐药菌及耐药基因在环境、动物和人类中的传播严重威胁着人类的生命和健康。

2 耐药菌的环境分布(Environmental distribution of antibiotic-resistant bacteria)

2.1 水体

水产养殖和工业、医疗、生活废水的排放是水环境中抗生素的主要来源, 易导致水体中耐药菌的出现^[14]。水产养殖业是水环境中抗性基因和耐药菌的重要储存库, 研究发现主要水产养殖生产国均能

广泛检测到抗性基因及耐药菌的存在. 其中常见的耐药菌有弧菌、假单胞菌、链球菌等^[15], 最常检测到的耐药基因有四环素、喹诺酮类、磺胺类等^[16-17]. Brunton 等通过系统思维方法对水产养殖中耐药性问题进行系统调查时发现, 耐药菌能够从水产养殖环境转移到自然水体中, 使野生鱼类出现耐药问题^[18], 甚至导致耐药基因和耐药菌从水生环境转移到陆地环境中, 对人类健康造成影响^[19]. Boopathy 等在美国路易斯安那州一污水处理厂的未经处理及经处理的污水中均检测到了甲氧西林耐药基因(*mecA*), 且经处理的污水中耐药基因要多于未经处理的污水^[20]. 崔红从哈尔滨污水处理厂废水中共筛选出了 29 株耐药菌, 其中有 25 株为多重耐药菌, 且绝大部分菌株对磺胺类和大环内酯类抗生素有较高的耐药性^[21]. 通过采集长春市 3 个不同处理工艺的污水处理厂废水分析耐药菌含量, 刘海洋等发现废水中四环素类(四环素(tetracycline hydrochloride, TCH)、土霉素)、 β -内酰胺类(氨苄青霉素(ampicillin, AMP)、阿莫西林)、罗红霉素及环丙沙星抗生素的检出频率均为 100%. 进一步的培养实验表明, 经不同方式处理后污水中的四环素耐药菌(ARB TCH)和氨苄青霉素耐药菌(ARB AMP)含量虽有所减少, 但出水中残留了约 0—2.62 lg (CFU·mL⁻¹) 的 ARB TCH 和 0—2.86 lg (CFU·mL⁻¹) 的 ARB AMP, 仍然会对环境水体产生耐药菌污染^[22]. 污水处理厂残留的耐药菌及耐药基因将以各种形式释放到土壤、地表水和地下水等自然环境中, 影响生态环境, 威胁人类健康. 据报道, 市政污水处理厂废水中的耐药菌(如 MRSA)与临床流行的菌株密切相关^[23], 表明污水处理厂废水耐药菌赋存情况也可反映当地耐药菌流行趋势. 除此之外, 医疗废水的排放也是环境抗生素的主要来源, 并能够造成耐药菌的大量出现. 通过对比社区废水及医院废水中耐药菌(耐药基因)含量时发现, 医院废水是环境耐药菌的重要来源, 且多以革兰氏阴性菌为主. Loudermilk 等在紧邻一家医院的 3 所建筑下水道中检测到了高浓度的多重耐药肺炎克雷伯杆菌, 也表明了医院废水中抗生素的排放能够诱导耐药菌的出现^[24]. 由于抗生素的直接排放或再经径流输入、渗透、雨水冲刷等过程的转移, 天然水体中也同样检测到了耐药菌的出现. 如 Yoneda 等研究位于柬埔寨境内的东南亚最大淡水湖—洞里萨湖水质时, 检测出了致泻性及耐药性大肠杆菌, 且水上渔村附近水域含量更高^[25]. 赵晓祥等研究上海市天然水体中耐药菌分布情况发现, 磺胺嘧啶类耐药菌、氨苄青霉素类耐药菌、环丙沙星类耐药菌和氯霉素类耐药菌的耐药率分别为 14.81%—94.55%、0%—46.60%、0%—91.07% 和 0%—87.5%, 且养殖场周围河流总耐药菌量普遍高于非养殖场周围河流^[26]. 通过采集 31 个不同采样点的 93 份水样进行耐药菌检测时发现, 新安江流域水体中氨苄青霉素耐药菌、链霉素耐药菌、四环素耐药菌、卡那霉素和氯霉素耐药菌检出率分别为: 10.75%—85.45%、5.88%—83.10%、0.28%—22.37% 和 <5%, 说明该流域内 β -内酰胺类和氨基糖苷类抗生素耐药性较为严重^[27]. 以上研究均表明人类活动显著影响了天然水体中耐药菌的分布.

2.2 土壤与沉积物

污水处理厂处理过程中产生的污泥^[28]、养殖场排放的粪便^[29]等都含有抗生素, 而目前这些固体废物普遍被用于农业堆肥, 可能会导致残留的抗生素进入土壤环境并对土著微生物造成选择压力, 导致耐药菌的产生. 雨水冲刷、地表径流及渗透也可能导致抗生素进入土壤中, 导致土壤中耐药菌的产生^[30]. 此外, 农田灌溉水也是土壤中耐药菌分布的主要影响因素^[31]. Reinthaler 等对来自奥地利南部 3 个不同处理方式的污水处理厂污水、污泥和出水进行了调查, 共检测出了 767 株大肠杆菌对 24 种抗生素耐药. 对不同抗生素的耐药率分别为四环素类(57%)>头孢洛素类(35%)>青霉素类(18%)>喹诺酮类(15%). 与此同时, 未经氢氧化钙处理的污泥中含有耐药大肠杆菌, 并可通过堆肥进入农田土壤造成耐药菌污染^[32]. Rahube 等通过对土壤施用未经处理的城市污泥、厌氧消化处理的城市污泥及无机肥料进行了长达 3 年的田间实验, 结果显示长期施用未经处理的城市污泥的土壤及蔬菜中检测到了丰度较高的耐药菌^[33]. 通过对施肥前后 10 个时间点的土壤细菌进行培养, 测得施用禽畜粪肥处理过的土壤比施用无机肥料处理过的土壤含有更多的 β -内酰胺类耐药菌. 这些结果表明, 污泥或粪肥的施用均会导致土壤中耐药菌的产生, 对农业生产和人类健康带来了严重威胁^[34]. 韩秉君等通过田间实验证明, 不同施肥条件下水稻田土壤中耐药菌丰度状况为施用粪肥>施用缓控释肥>施用化肥>不施肥; 且长期施用粪肥的稻田土壤中耐药菌主要以多重耐药类、氨基糖苷类、四环素类为主, 说明粪肥施用明显影响稻田土壤耐药菌的赋存^[35]. 此外, 水产养殖中大量使用的抗生素并不能被鱼类等水产品完全利用, 而残余的抗生素随悬浮颗粒物沉积到底泥中, 导致水产养殖底泥成为抗生素重要的“汇”. 进入底泥的抗生素会

对微生物造成选择压力导致耐药菌的产生,影响水产品质量并威胁人类健康.通过采集荣成两处海参养殖池底泥样品,王凤青利用不同抗生素筛选方法发现,在所有的养殖池底泥中均检测到了耐药菌,其中四环素类和克林霉素类耐药菌的比例相对较高^[36].成旭等从采集于中国 5 个省份的水产养殖池塘底泥中均检测到了不同种属的耐药菌,其中磺胺类、四环素类和 β -内酰胺类耐药菌为主要菌株类型^[37].

2.3 空气

空气中耐药菌的数量和占总菌数的比例与人类活动、畜禽养殖场、医院的位置等密切相关. Li 等在分析城市生活垃圾处理系统和该城市空气的耐药基因(antibiotic resistance genes, ARGs)含量时发现,从顺风空气样品中分离出了 41 株芽孢杆菌耐药菌,且这些芽孢杆菌的基因核苷酸序列与城市生活垃圾样品中的基因序列完全一致,说明城市生活垃圾处理系统是环境空气中耐药菌的重要来源^[38]. 医院和畜禽养殖场舍内耐药菌均会以气溶胶的形式向空气中扩散,且这些耐药菌的存活时间较长. 医院空气中的耐药菌主要来源于挥发、病人呼吸等途径,并可以气溶胶的形式在空气中传播^[39]. Gao 等研究中国 5 所城市医院生物气溶胶中与临床相关的耐药菌和耐药基因发现,医院的输血区、门诊部和住院部的室内空气中都检测出了(*bla*_{CTX-M})和 *mecA* 耐药基因^[40]. 邱婉月等采集了武汉 3 所医院不同科室病房空调回风口滤网积尘,测得耐药菌阳性率达到了 62.30%,不同科室耐药菌阳性率为外科(68.29%)>重症室(59.62%)>内科(57.97%);主要耐药菌占比为不动杆菌属(28.73%)>芽孢杆菌属(24.31%)>假单胞菌属(22.10%)>葡萄球菌属(9.12%)^[41]. 畜禽舍耐药菌气溶胶主要来源于动物本身,其通过排泄物、动物体表以及呼吸向周围环境传播. Friese 等在对德国农场生物及环境样品的分析中发现,7 个畜舍空气中检测到了 MRSA(阳性率为 77.8%),且在两个谷仓外的环境空气和 44.4% 的养鸡场下风侧空气样品中也检测到了 MRSA,说明养殖场空气内赋存着大量耐药菌,并可随空气流动传播^[42]. 除以上特殊环境外,多项研究已表明人类居住、生活等环境空气中也检测到了耐药菌的存在. 如 Madsen 等研究哥本哈根地区室内空气细菌浓度时,在两间卧室中检测到了金黄色葡萄球菌^[43]; Moon 等在针对韩国 25 户高层住宅空气的研究中检测了金黄色葡萄球菌,其中 66% 的家庭检测到了 MRSA^[44]. 飞机机舱因人员密度大、低压、密闭等条件,空气中的病原体可与气溶胶结合并在机舱内附着、传播^[45]. 通过研究机舱内高效空气过滤器(high efficiency particulate air filter, HEPA)上的颗粒物,李鹏从 HEPA 上筛选出了 58 株耐药菌,其中芽孢杆菌属、肠杆菌属和微球菌属各占 48%、26% 和 17%^[46].

2.4 生物

由于兽用抗生素在水产养殖中的大量使用及人为抗生素的排放,使得水体中土著微生物选择压力上升,导致了水体耐药菌的产生,从而使鱼虾类等水生生物体内含有大量耐药菌,对高营养级生物及人类健康造成了重大威胁^[47]. Miranda 等对捕获于智利 Concepción 湾的底栖鱼和远洋鱼的抗生素耐药菌赋存情况进行了调查,发现鱼鳃和鱼肠内容物中耐药菌阳性率为 57%,其中氨苄西林类、链霉素类和四环素类耐药菌检测阳性率较高,氯霉素类的较低. 该研究认为,城市污水处理厂废水的排放可能是导致鱼体内耐药菌产生的主要因素,并会对食用鱼类的居民造成健康风险^[48]. Al-Bahry 等对比 Oman 湾内受污水处理厂出水污染和未受污染的两个采样点海水及鱼肠、鳃中耐药菌的含量发现,仅在受污染区域海水及鱼体内检测到 14 株耐药菌,且以氨苄西林类耐药菌为主,也表明了污水排放会导致沿海野生鱼类耐药菌的产生^[49]. 张健等于环渤海湾采集了牡蛎、海虾、鲍鱼等生物样品,测得耐药菌检出率为 19.65%,其中 β 内酰胺类耐药菌检出率最高,为 20.43%. 而水产品与海水、底泥中相当的耐药菌检出率说明水产品内耐药菌的产生可能为养殖业抗菌药物所致^[50]. 近年来,耐药菌在禽畜肉及乳制品中的赋存也逐渐被重视. White 等从 41 份(占总样品量的 20%)购于美国超市的鸡肉、牛肉、猪肉样品中检测到了耐药沙门氏菌,其中 84% 的菌株对至少一种抗生素具有耐药性,53% 的菌株对至少 3 种抗生素具有耐药性^[51]. 通过分析采集于波兰 15 个农场的牛奶中耐药菌赋存情况,Godziszewska 等发现大肠杆菌为主要耐药菌,对青霉素、卡那霉素、链霉素、氯霉素和四环素的耐药率分别为 88%、39%、43%、78% 和 55%^[52]. Krahulcová 等分析了采自斯洛伐克市场的生牛乳及其制品冰沙中耐药菌含量,发现两类样品中均有耐药菌检出,最常见的耐药菌为氨苄西林类、四环素类和庆大霉素类^[53]. 左扬等于 2020—2021 年采集内蒙古和宁夏 6 个牧场共 160 份牛奶和乳区皮肤拭子样品进行了耐药菌分析,结果显示各牧场牛奶样品中 β -内酰胺类耐药菌检出率高达 75%—100%^[54].

3 耐药菌的环境传播(Spread of antibiotic-resistant bacteria in the environment)

环境水体、土壤及生物体中的耐药菌可随降雨、地表径流、食物链、气溶胶等途径传播, 对人类的生命健康造成严重的威胁(图 1). 此外, 耐药菌的医院内传播也是人类感染耐药菌的重要途径之一.

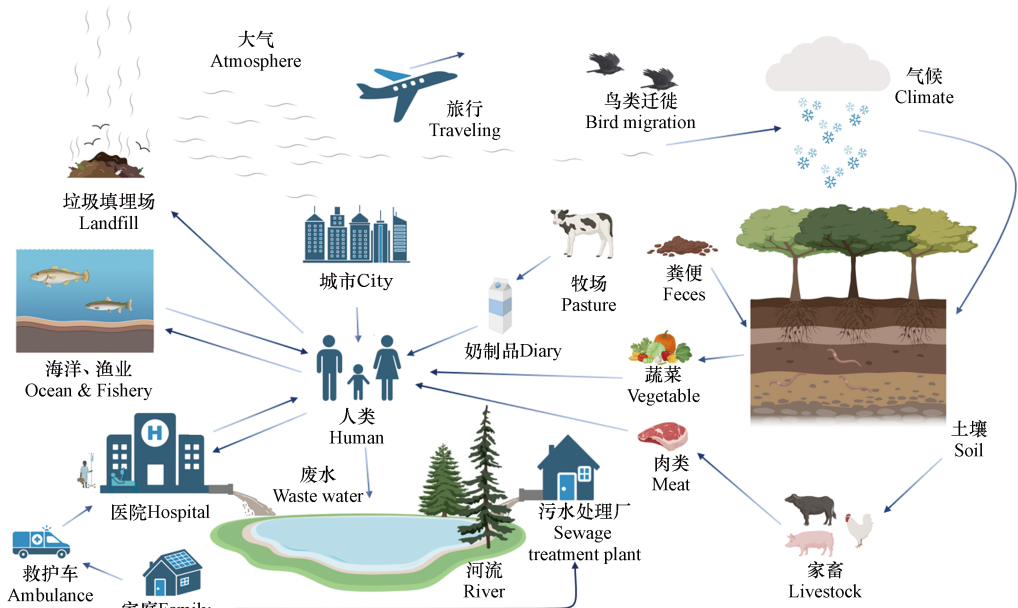


图 1 耐药菌在环境中的分布及传播(由 <https://biorender.com/>在线制作)
Fig.1 Distribution and spread of antibiotic resistance bacteria in the environment

3.1 环境介质传播

目前, 人类使用的绝大多数抗生素及人体耐药致病菌获得的抗性基因都具有环境来源^[55]. 地下水和河水是灌溉用水及人和家畜饮用水的主要来源, 地下水和河水又易受到抗生素的污染, 从而增加了耐药菌从水体向人类和动物的传播风险. Chen 等从井水中分离的携带耐多黏菌素基因 *mcr-1* 和 *bla*_{CTX-M} 基因的两株大肠埃希氏菌属于 ST10, ST10 复合体是中国东南部人类粪便中发现的最常见的大肠埃希氏菌序列型. ST10 也是人群、动物及环境等各介质中肠杆菌科细菌的主要序列型别, 且该分型与人类和动物感染密切相关. 这些研究均表明水体是耐药菌储存及传播过程的重要环境介质^[56]. 此外, 祝贵兵等对采自中国、北美及欧洲 44 个主要城市的新鲜雪样中的 ARGs 进行了特征分析, 结果表明空气污染可能会加快 ARGs 在空气中的远距离传播, 并通过降雪沉降到陆地系统增加环境耐药菌的健康风险^[57].

农牧业生产中, 由于禽畜粪便的不当处理及粪肥的施用均会导致耐药菌被直接排放至土壤环境. 土壤中的耐药菌可经雨水渗透进入地下水, 或经地表径流被转移至下游区域, 继而导致耐药菌向人类及动物的传播风险^[58]. Stewart 等研究发现, 大肠杆菌菌群能从化粪池中分别通过垂直和水平迁移过程传播到距离该化粪池 30 m 外的 1.5 m 和 3 m 深的两个监测井中^[59]. 利用耐酸大肠杆菌作为生物示踪剂监测地表径流对细菌在土壤中迁移的影响, Abu-Ashour 等发现降雨形成的地表径流加剧土壤侵蚀程度, 并分别在距实验中心区域外的 20 m 和 35 m 的土壤和径流样品中检测到了耐酸大肠杆菌, 说明地表径流在土壤细菌传播中具有重要作用^[58]. 农耕土壤中分布有大量沙门氏菌等致病菌, 在雨水冲刷过程中飞溅转移到农作物上, 对农产品造成污染^[59]. 基于此, 研究人员认为土壤对细菌的吸附是可逆的, 降雨、地表径流等可导致土壤细菌的解吸, 并释放到水体中导致细菌的传播^[60].

抗生素经人类及动物摄入体内后不能被完全吸收, 未被代谢的抗生素会使肠道正常微生物菌群失调, 并因抗生素的选择压力诱导成耐药菌, 最终耐药菌经粪便排放至环境. 其耐药基因又能在环境中经过水平转移等过程进入其他细菌产生新的耐药菌, 甚至能够致使耐药菌变成“超级细菌”^[61]. 环境中的耐药菌随后会被植物及动物吸收、富集并赋存于体内. 例如, 大肠杆菌作为正常菌群广泛分布于人类及动物肠道^[62], 而具有耐药性的大肠杆菌随粪便进入环境后会污染水体及土壤, 经植物吸收后可附着

于蔬菜等农产品中。Xu 等的研究表明耐药基因可以通过土壤微生物传播到植物的茎叶中,使得蔬菜、水果等农产品携带耐药基因^[63]。Zheng 等、Wang 等的研究也发现了耐药基因在土壤动物食物链中的传播^[64-65]。Collis 等通过测定新西兰两个牧场奶牛体内耐药菌的浓度发现,产广谱 β -内酰胺酶(ESBL)及产 AmpC 大肠杆菌广泛赋存于奶牛体内^[66]。这些结果表明,环境中的耐药菌可经食物链再次被人类摄入后造成严重的感染性疾病,严重威胁人类健康^[10]。

3.2 医院内传播

医院是耐药致病菌感染的多发区域,医院内感染是耐药致病菌传播的主要途径之一,对病人和医护人员健康造成严重威胁。医院内感染(hospital acquired infection, HAI)是指患者入院后因动静脉置管、气管插管、气管切开等侵入性操作导致的包括耐药致病菌在内的外源性病原体感染;同时因患者自身免疫力下降,也会使自身菌群失调而引起机会性感染^[67]。临床最常见的 HAI 包括中心静脉相关性血流感染(central-line-associated bloodstream infection, CLABSI)、导尿管相关性尿路感染(catheter-associated urinary tract infections, CAUTI)、皮肤软组织感染(skin and soft tissue infections, SSTI)、手术部位感染(surgical site infection, SSI)、呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonias, VAP)、医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)和艰难梭状芽孢杆菌结肠炎(clostridium difficile colitis, CDI)^[68]。在院内感染病例中,最常被分离出的细菌有肺炎克雷伯菌(30%)、不动杆菌(22%)和金黄色葡萄球菌(14%)等^[69],其中超过三分之一的致病菌为耐药菌甚至是多重耐药菌^[70]。

据统计,2016 年约有 1600 万人死于传染病,占全球总死亡人数的 29%^[71],医院内感染是重要原因之一。研究表明重症监护室内由于患者之间致病生物交叉传播导致的院内感染概率可达 15%^[72],同时,医院内感染也是造成儿童发病和死亡的一个重要原因^[73]。Cheng 等分析某定点医院新冠肺炎(COVID-19)患者监测数据发现,COVID-19 确诊患者中院内细菌感染率为 14.62%^[74],而 COVID-19 疫情爆发早期的医院内感染比例高达 44%^[75]。医院内感染不仅导致了患者住院时间延长、医疗费用上涨,更导致了患者死亡率增加。此外,医院环境筛查研究表明细菌会在感染患者的病床、病房中的各种医疗设备及门把手等多个区域定植,并污染室内空气,造成反复污染^[76]。医护人员护理病人过程中常接触到这些污染区域,若忽视了消毒处理再接触其他人员,极易增加耐药致病菌向他人传播的风险^[76-77]。通过降低医院感染和暴露的风险,可以减少各种耐药致病菌的传播,从而降低医院内交叉感染的风险。

4 新型抗菌技术及其应用(New anti-bacterial technology and its applications)

抗生素的大量使用极大增加了细菌的生存选择压力,加速了耐药菌的出现频率,而目前新抗生素的开发远不能控制耐药菌的传播进程,因此迫切需要开发新型抗菌技术以应对这一难题。目前有关新型抗菌技术的研究主要集中在新型抗菌药物和新型抗菌剂的研发。

4.1 新型抗菌药物

自 1928 年青霉素被发现并应用以来,以青霉素为代表的抗菌药物挽救了无数患者的生命。但细菌耐药性的出现使得传统抗菌药物的疗效下降,亟需研发新型抗菌药物以应对日益严重的耐药性问题。随着科学技术的发展,近年来不断有新型抗菌药物被应用于临床,包括新型糖肽类药物特拉万星(telavancin)和达巴万星(dalbavancin)、四环素类药物依拉环素(eravacycline)、唑烷酮类药物康替唑胺(contezolid)、新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂、新型喹诺酮类药物奈诺沙星(nemonoxacin)及西他沙星(sitafloxacin)、头孢菌素等。如新型 β -内酰胺酶抑制剂复方中的头孢他啶/阿维巴坦主要用于治疗复杂性腹腔感染、呼吸机相关性肺炎及医院获得性肺炎。研究表明,头孢他啶/阿维巴坦对除碳青霉烯耐药肠杆菌(carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)之外的革兰氏阴性多重耐药致病菌感染有着良好的治疗效果^[78-80]。唑烷酮类药物康替唑胺是我国具有自主知识产权和分子实体的新药^[81],对金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌或无乳链球菌引起的复杂性 SSTI 有较好疗效。除西药外,中药因其可观的抑菌效果,且报道的不良反应比西药更少,其在临床治疗细菌感染方面具有巨大的潜在应用价值。研究表明中药制剂含有多种活性成分,包括生物碱、黄酮类、酚类、醌类等,其表现的抑菌作用在对抗耐药菌上也具有重要的指导意义。目前,黄酮类化合物和生物碱是研究最广泛的活性成分,对多重耐药菌均具有一定的抑菌或杀菌作用,且可与多种抗菌药物发挥协同或相加作用从而增强药效,尤其在治疗多重

耐药致病菌感染方面具有巨大的潜在优势^[82]。此外, Tiwari 等发现猕猴桃的次生代谢产物具有抑制鲍曼不动杆菌胞外多糖、胞外 DNA 的作用^[83]。Lin 等发现乌梅提取物中的柠檬酸能通过抑制肺炎克雷伯菌荚膜多糖(capsular polysaccharide, CPS)的合成降低细菌的黏附性, 阻止细菌黏附聚集, 从而抑制生物膜的形成^[84]。这些研究为开发新型抗菌中药制剂提供了科学支撑, 但目前我国大部分医院仍主要以抗生素等西药治疗感染, 中药在治疗耐药致病菌感染上的潜力有待进一步挖掘。

4.2 新型抗菌剂

由于传统抗生素容易出现耐药性等问题, 使得新型抗菌剂的研发成为近年来科学研究的另一大热点。一些人工合成的化合物, 如四溴双酚 A(tetrabromobisphenol A, TBBPA)及其衍生物, 能够特异性杀灭革兰氏阳性菌, 并且在长期低剂量暴露下, 不产生耐药性^[85]。进一步的动物实验结果表明, 经 IgG 修饰的二氧化锰/TBBPA/PDMS 抑菌膜不仅能够促进小鼠伤口愈合, 还能够捕获并杀灭金黄色葡萄球菌, 且长期给药并未检测到细菌的耐药性^[86]。

随着纳米技术的快速发展, 一些功能性纳米材料(如纳米 Au、Ag、Cu、Zn)可直接作为抗菌剂, 其通过打破耐药菌的耐药性防御机制达到对抗耐药致病菌的治疗效果。Qu 等研究发现, Zn-2Cu 合金在抑制耐药菌生物膜形成、耐药、毒力相关基因的表达, 抑制 MRSA 等细菌的生长以降低炎症反应及其毒副作用的同时, 具有良好的生物相容性和成骨性能, 因此在内植物或设备材料开发等方面有着广阔的应用前景^[87]。Li 等开发出的可代谢 Mg-Cu 合金, Cu 含量为 0.25% 时具有最佳的抗菌活性, 且能够表现出良好的生物相容性, 表明此合金植入物在治疗骨科感染方面具有潜在的应用价值^[88]。此外, 纳米材料还可以作为抗菌药物的输送系统, 通过将负载的抗菌药物输送到细菌细胞壁/膜上以保护其活性并绕过耐药菌的耐药性防御系统, 为抗菌药物给药方式提供了新方向。目前被广泛应用于载药系统的纳米材料主要有脂质体^[89](liposomes)、高分子纳米材料^[90](polymeric nanomaterials)、金属和金属氧化物纳米材料^[91](metal and metal oxide nanomaterials)和碳基纳米材料^[92](carbon-based nanomaterials)。例如, 在纳米 Ag 抗菌药物中掺杂了磁性元素 Co 和 Fe 后, 可使标准 Ag 抗菌剂在外加磁场作用下通过磁电迁移穿透细菌生物膜, 以降低粪肠球菌、阴沟肠杆菌和枯草杆菌等细菌生物膜的厚度达到抗菌的效果^[93]。含 1,2,3-苯三唑的抗菌剂能够抑制细菌 DNA 旋转酶、拓扑异构酶 IV 及外排泵的形成。这类化合物对一系列临床常见的革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌具有广谱活性, 能够有效治疗 MRSA、耐甲氧西林表皮葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, MRSE)、耐万古霉素金黄色葡萄球菌(vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)和耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)感染。经 Cu 离子修饰的还原氧化石墨烯(reduced graphene oxide, rGO)展现出了较强的选择性抗菌活性, 修饰后的抗菌效果显著优于 rGO, 比 Cu 离子单独作为抗菌剂性能高两个数量级。毒理实验结果表明, rGO-Cu 复合抗菌剂对哺乳动物未产生明显的细胞毒性^[94]。这些研究都表明新型抗菌剂的研发有望打破临床治疗耐药致病菌感染“无药可用”的局面。

5 结语与展望(Conclusion and prospect)

综上所述, 环境中广泛存在耐药菌, 并可通过多种途径进行传播, 严重威胁着人类的生命健康。因此需要准确检测环境耐药菌, 厘清其耐药机制, 并以此为基础开发有效的新型抗菌技术。然而, 上述的相关研究中仍然存在环境耐药菌分析技术不完善, 耐药机制不明晰, 新型抗菌技术开发缓慢等现状, 亟需针对以上问题开展更深入的研究。

(1) 完善环境耐药菌的分析技术

目前, 有关耐药菌的检测方法主要包括用于临床的传统方法和应用更广的分子生物技术。传统方法主要有临床手工鉴定和细菌药敏实验, 其中药敏法又包括纸片扩散法和抗生素稀释法。分子生物技术利用单重 PCR 法、多重 PCR 法、实时荧光 PCR 法、直接 DNA 探针法、基因芯片等方法对细菌进行基因检测从而确定其种属^[25,95]。以上方法在临床治疗及部分环境介质耐药菌检测中已得到了广泛应用。然而, 环境介质复杂多样及影响因素较多导致了上述方法在环境耐药菌的检测中面临着诸多问题, 如检测时效长、检测灵敏度低、易受其它因素干扰等^[96]。针对以上问题, 需要继续完善现有的耐药菌分析技术, 并大力发展适用于环境耐药菌检测的快速、便捷、灵敏度高的分析技术, 以应对日益严峻的环境

耐药菌问题.

(2)亟需厘清耐药菌的耐药机制

研究发现细菌对抗生素产生耐药性的主要机制包括:降低细胞膜通透性使得抗生素无法进入细菌^[97];细菌产生外排泵将抗生素排出胞外^[98];抗生素作用靶位发生突变或结构发生变化导致抗生素无法识别^[99-100];细菌自身产生抗生素降解酶或钝化酶使抗生素失效^[101].目前,有关环境耐药菌的耐药性研究也主要集中在上述几种机制,且不同种类耐药菌的耐药机制差别较大^[102-104].因此,亟需厘清不同环境类型下不同耐药菌种类的耐药机制,为开发有针对性的新型抗菌技术提供科学依据.

(3)加快新型抗菌技术的开发

由于耐药菌出现的速度较快,刚刚开发出来的抗生素可能就已失效,给临床医学、畜牧业等带来了诸多问题,而且也严重威胁着人类的健康和生命安全.鉴于此,亟待开发新型抗菌材料和抗菌剂来缓解当前细菌耐药形势严峻的局面.其中,纳米材料因其对耐药菌的作用途径多样而有着广泛的发展前景.值得注意的是,纳米材料中的金属离子(如 Ag、Au、Cu、Zn)除能够作用于耐药菌外,其对人类和动物正常细胞也存在毒性效应^[105].因此,在研究纳米材料对抗耐药菌的同时,其对生物的毒性效应也应该是未来的重要研究方向.除此之外,一些诸如 TBBPA 及其衍生物在内的化合物对抗耐药菌的效果及机制研究也可开发新型抗菌技术提供新思路,但这些化合物对正常细胞的生物毒性仍有待研究.

参考文献 (References)

- [1] WRIGHT G D. The antibiotic resistome: The nexus of chemical and genetic diversity [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2007, 5(3): 175-186.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States[R]. USA, CDC, 2019
- [3] World Health Organization. Antimicrobial resistance: a global report on surveillance[R]. WHO, 2014.
- [4] SARMAH A K, MEYER M T, BOXALL A B A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment [J]. *Chemosphere*, 2006, 65(5): 725-759.
- [5] ORÚS P, GOMEZ-PEREZ L, LERANOZ S, et al. Increasing antibiotic resistance in preservative-tolerant bacterial strains isolated from cosmetic products [J]. *International Microbiology*, 2015, 18(1): 51-59.
- [6] REDER-CHRIST K, BENDAS G. Biosensor applications in the field of antibiotic research: A review of recent developments [J]. *Sensors*, 2011, 11(10): 9450-9466.
- [7] HALL B G, BARLOW M. Evolution of the serine beta-lactamases: Past, present and future [J]. *Drug Resistance Updates: Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy*, 2004, 7(2): 111-123.
- [8] D'COSTA V M, KING C E, KALAN L, et al. Antibiotic resistance is ancient [J]. *Nature*, 2011, 477(7365): 457-461.
- [9] LARSEN J, RAISEN C L, BA X L, et al. Emergence of methicillin resistance predates the clinical use of antibiotics [J]. *Nature*, 2022, 602(7895): 135-141.
- [10] TELLO A, AUSTIN B, TELFER T C. Selective pressure of antibiotic pollution on bacteria of importance to public health [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120(8): 1100-1106.
- [11] ASLAM B, CHAUDHRY T H, ARSHAD M I, et al. Distribution and genetic diversity of multi-drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* at the human-animal-environment interface in Pakistan [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 898248.
- [12] 全国细菌耐药监测网. 2020年全国细菌耐药监测报告[R]. 2021.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. 2020 National antimicrobial resistance surveillance report[R]. 2021 (in Chinese).
- [13] MURRAY C J, IKUTA K S, SHARARA F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis [J]. *The Lancet*, 2022, 399(10325): 629-655.
- [14] ZHOU M, YU S, HONG B, et al. Antibiotics control in aquaculture requires more than antibiotic-free feeds: A tilapia farming case [J]. *Environmental Pollution*, 2021, 268: 115854.
- [15] HOSSAIN A, HABIBULLAH-AL-MAMUN M, NAGANO I, et al. Antibiotics, antibiotic-resistant bacteria, and resistance genes in aquaculture: Risks, current concern, and future thinking [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2022, 29(8): 11054-11075.

- [16] 杨基峰, 应光国, 赵建亮, 等. 配套养殖体系中部分抗生素的污染特征 [J]. [环境化学](#), 2015, 34(1): 54-59.
YANG J F, YING G G, ZHAO J L, et al. Pollution characteristics of antibiotics in complete sets of farming system [J]. [Environmental Chemistry](#), 2015, 34(1): 54-59(in Chinese).
- [17] GAO P P, MAO D Q, LUO Y, et al. Occurrence of sulfonamide and tetracycline-resistant bacteria and resistance genes in aquaculture environment [J]. [Water Research](#), 2012, 46(7): 2355-2364.
- [18] BRUNTON L A, DESBOIS A P, GARZA M, et al. Identifying hotspots for antibiotic resistance emergence and selection, and elucidating pathways to human exposure: Application of a systems-thinking approach to aquaculture systems [J]. [Science of the Total Environment](#), 2019, 687: 1344-1356.
- [19] DONE H Y, VENKATESAN A K, HALDEN R U. Does the recent growth of aquaculture create antibiotic resistance threats different from those associated with land animal production in agriculture? [J]. [The AAPS Journal](#), 2015, 17(3): 513-524.
- [20] BOOPATHY R. Presence of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in sewage treatment plant [J]. [Bioresource Technology](#), 2017, 240: 144-148.
- [21] 崔红. 污水厂中多重耐药菌的筛选及耐药基因转移机制的研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨师范大学, 2022.
CUI H. Screening of multidrug resistant bacteria and study on the mechanism of drug resistance gene transfer in sewage treatment plant[D]. Harbin: Harbin Normal University, 2022 (in Chinese).
- [22] 刘海洋. 污水中典型抗生素、耐药菌及耐药基因的分布及其电催化降解研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2020.
LIU H Y. Study on distribution and electrocatalytic degradation of typical antibiotics, antibiotic resistant bacteria and resistance genes in wastewater[D]. Changchun: Northeast Normal University, 2020 (in Chinese).
- [23] BÖRJESSON S, MATUSSEK A, MELIN S, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in municipal wastewater: An uncharted threat? [J]. [Journal of Applied Microbiology](#), 2010, 108(4): 1244-1251.
- [24] LOUDERMILK E M, KOTAY S M, BARRY K E, et al. Tracking *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase gene as an indicator of antimicrobial resistance dissemination from a hospital to surface water via a municipal wastewater treatment plant [J]. [Water Research](#), 2022, 213: 118151.
- [25] YONEDA I, ROZANAH U N, NISHIYAMA M, et al. Detection and genetic analysis of *Escherichia coli* from Tonle Sap Lake and its tributaries in Cambodia: Spatial distribution, seasonal variation, pathogenicity, and antimicrobial resistance [J]. [Environmental Pollution](#), 2022, 315: 120406.
- [26] 赵晓祥, 杨莲, 程晨, 等. 上海水体中抗生素抗性基因的分布特征 [J]. [安全与环境学报](#), 2018, 18(3): 1191-1197.
ZHAO X X, YANG L, CHENG C, et al. Distributive situation of the antibiotic resistance genes in the surface water bodies in Shanghai [J]. [Journal of Safety and Environment](#), 2018, 18(3): 1191-1197(in Chinese).
- [27] 柏晓辉, 代琳, 李根山, 等. 新安江流域水体抗生素耐药菌分布状况研究 [J]. [环境科学与技术](#), 2022, 45(8): 80-86,99.
BAI X H, DAI L, LI G S, et al. Distribution characteristics of antibiotic-resistant bacteria in Xin'anjiang River Basin [J]. [Environmental Science & Technology](#), 2022, 45(8): 80-86,99(in Chinese).
- [28] ANTHONY E T, OJEMAYE M O, OKOH O O, et al. A critical review on the occurrence of resistomes in the environment and their removal from wastewater using apposite treatment technologies: Limitations, successes and future improvement [J]. [Environmental Pollution](#), 2020, 263: 113791.
- [29] 李娟, 魏源送, 陈倩. 北京地区畜禽养殖场周边蔬菜地生食蔬菜抗生素耐药基因(ARGs)的赋存特性 [J]. [环境化学](#), 2018, 37(4): 625-635.
LI J, WEI Y S, CHEN Q. Occurrence of antibiotic resistance genes (ARGs) carried by raw vegetables adjacent to the livestock and poultry feedlots in Beijing [J]. [Environmental Chemistry](#), 2018, 37(4): 625-635(in Chinese).
- [30] LOOFT T, JOHNSON T A, ALLEN H K, et al. In-feed antibiotic effects on the swine intestinal microbiome [J]. [Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America](#), 2012, 109(5): 1691-1696.
- [31] 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.
- [32] REINTHALER F F, POSCH J, FEIERL G, et al. Antibiotic resistance of *E. coli* in sewage and sludge [J]. [Water Research](#), 2003, 37(8): 1685-1690.
- [33] RAHUBE T O, MARTI R, SCOTT A, et al. Impact of fertilizing with raw or anaerobically digested sewage sludge on the abundance of antibiotic-resistant coliforms, antibiotic resistance genes, and pathogenic bacteria in soil and on vegetables at harvest [J]. [Applied and Environmental Microbiology](#), 2014, 80(22): 6898-6907.

- [34] UDIKOVIC-KOLIC N, WICHMANN F, BRODERICK N A, et al. Bloom of resident antibiotic-resistant bacteria in soil following manure fertilization [J]. [Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America](#), 2014, 111(42): 15202-15207.
- [35] 韩秉君, 沈仕洲, 杨凤霞, 等. 不同施肥模式对洱海流域稻田土壤中耐药基因污染的影响 [J]. [农业环境科学学报](#), 2021, 40(11): 2503-2512.
- HAN B J, SHEN S Z, YANG F X, et al. Effects of different fertilization modes on the pollution of antibiotic resistance genes in paddy soils of Erhai Lake Basin [J]. [Journal of Agro-Environment Science](#), 2021, 40(11): 2503-2512 (in Chinese).
- [36] 王凤青. 海参养殖池耐药菌的分析及五株海洋新菌的鉴定 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- WANG F Q. The analysis of drug-resistance bacteria of sea cucumber culture ponds and polyphasic taxonomy analysis of five novel marine bacteria strains [D]. Jinan: Shandong University, 2016.
- [37] 成旭. 水产养殖场沉积物中细菌群落和抗生素抗性基因的组成、丰度和消除研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2022.
- CHENG X. Study on the composition, abundance, elimination of bacterial communities and antibiotic resistance genes from the aquaculture sediments [D]. Yangling: Northwest A & F University, 2022.
- [38] LI L Y, WANG Q, BI W J, et al. Municipal solid waste treatment system increases ambient airborne bacteria and antibiotic resistance genes [J]. [Environmental Science & Technology](#), 2020, 54(7): 3900-3908.
- [39] KOZAJDA A, JEŽAK K, KAPSA A. Airborne *Staphylococcus aureus* in different environments-a review [J]. [Environmental Science and Pollution Research](#), 2019, 26(34): 34741-34753.
- [40] 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.
- [41] 邱婉月, 夏雨荷, 龚林, 等. 2018—2021年武汉市3家医院不同科室病房空气环境中的耐药菌污染 [J]. [卫生研究](#), 2022, 51(4): 617-623.
- QIU W Y, XIA Y H, GONG L, et al. Antibiotic-resistant bacteria contamination in the air of different departments in hospital [J]. [Journal of Hygiene Research](#), 2022, 51(4): 617-623 (in Chinese).
- [42] FRIESE A, SCHULZ J, ZIMMERMANN K, et al. Occurrence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Turkey and broiler barns and contamination of air and soil surfaces in their vicinity [J]. [Applied and Environmental Microbiology](#), 2013, 79(8): 2759-2766.
- [43] MADSEN A M, MOSLEHI-JENABIAN S, ISLAM M Z, et al. Concentrations of *Staphylococcus* species in indoor air as associated with other bacteria, season, relative humidity, air change rate, and *S. aureus*-positive occupants [J]. [Environmental Research](#), 2018, 160: 282-291.
- [44] MOON K W, HUH E H, JEONG H C. Seasonal evaluation of bioaerosols from indoor air of residential apartments within the metropolitan area in South Korea [J]. [Environmental Monitoring and Assessment](#), 2014, 186(4): 2111-2120.
- [45] Smith D J, Ravichandar J D, Jain S, et al. Airborne bacteria in earth's lower stratosphere resemble taxa detected in the troposphere: results from a new NASA aircraft bioaerosol collector (ABC) [J]. [Frontiers in Microbiology](#), 2018, 9: 1752.
- [46] 李鹏. 机舱空气耐药基因及耐药细菌的污染特征研究 [D]. 天津: 天津大学, 2018.
- LI P. Characteristics of antibiotic resistant genes and resistant bacteria in the air environment of cabin [D]. Tianjin: Tianjin University, 2018.
- [47] SHEN X X, JIN G Q, ZHAO Y J, et al. Prevalence and distribution analysis of antibiotic resistance genes in a large-scale aquaculture environment [J]. [Science of the Total Environment](#), 2020, 711: 134626.
- [48] MIRANDA C D, ZEMELMAN R. Antibiotic resistant bacteria in fish from the concepción bay, Chile [J]. [Marine Pollution Bulletin](#), 2001, 42(11): 1096-1102.
- [49] Al-BAHRY S N, MAHMOUD I Y, Al-BELUSHI K I A, et al. Coastal sewage discharge and its impact on fish with reference to antibiotic resistant enteric bacteria and enteric pathogens as bio-indicators of pollution [J]. [Chemosphere](#), 2009, 77(11): 1534-1539.
- [50] 张健, 朱秋华, 聂长丽, 等. 辽宁部分地区海产品多药耐药菌污染情况调查 [C]//中国食品科学技术学会第十七届年会摘要集. 西安, 2020: 78-79.
- ZHANG J, ZHU Q H, NIE C L, et al. Investigation on contamination of multi-drug resistant bacteria in seafood products in Liaoning Province [C] // Abstracts of the 17th Annual Meeting of the Chinese Institute of Food Science and Technology. Xi'an, 2020: 78-79.
- [51] WHITE D G, ZHAO S, SUDLER R, et al. The isolation of antibiotic-resistant salmonella from retail ground meats [J]. [The New](#)

- [England Journal of Medicine](#), 2001, 345(16): 1147-1154.
- [52] GODZISZEWSKA J, POGORZELSKA-NOWICKA E, BRODOWSKA M, et al. Detection in raw cow's milk of coliform bacteria - reservoir of antibiotic resistance [J]. [LWT](#), 2018, 93: 634-640.
- [53] KRAHULCOVÁ M, CVERENKÁROVÁ K, OLEJNÍKOVÁ P, et al. Characterization of antibiotic resistant coliform bacteria and resistance genes isolated from samples of smoothie drinks and raw milk [J]. [Foods](#), 2022, 11(9): 1324.
- [54] 左扬, 李田, 胡秀花, 等. 奶牛牧场养殖环境中产ESBL耐药菌的流行特征 [J]. 畜牧兽医学报, 2022, 53(11): 4027-4034.
ZUO Y, LI T, HU X H, et al. Epidemiological characteristics of ESBL- producing resistant bacteria in dairy farming environment [J]. [Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica](#), 2022, 53(11): 4027-4034(in Chinese).
- [55] MARTÍNEZ J L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments [J]. [Science](#), 2008, 321(5887): 365-367.
- [56] CHEN Y, CHEN X, ZHENG S, et al. Serotypes, genotypes and antimicrobial resistance patterns of human diarrhoeagenic *Escherichia coli* isolates circulating in southeastern China [J]. [Clinical Microbiology and Infection](#), 2014, 20(1): 52-58.
- [57] ZHU G B, WANG X M, YANG T, et al. Air pollution could drive global dissemination of antibiotic resistance genes [J]. [The ISME Journal](#), 2021, 15(1): 270-281.
- [58] ABU-ASHOUR J, LEE H. Transport of bacteria on sloping soil surfaces by runoff [J]. [Environmental Toxicology](#), 2000, 15(2): 149-153.
- [59] LEE D, TERTULIANO M, HARRIS C, et al. *Salmonella* survival in soil and transfer onto produce via splash events [J]. [Journal of Food Protection](#), 2019, 82(12): 2023-2037.
- [60] ABU-ASHOUR J, JOY D M, LEE H, et al. Transport of microorganisms through soil [J]. [Water, Air, and Soil Pollution](#), 1994, 75(1): 141-158.
- [61] 张昱, 杨敏, 王春艳, 等. 生产过程中抗生素与抗药基因的排放特征、环境行为及控制 [J]. [环境化学](#), 2015, 34(1): 1-8.
ZHANG Y, YANG M, WANG C Y, et al. Antibiotics, antibiotic resistance genes, pollutant discharge characteristics, horizontal transfer mechanism, pollution control technology [J]. [Environmental Chemistry](#), 2015, 34(1): 1-8(in Chinese).
- [62] KAPER J B, NATARO J P, MOBLEY H L T. Pathogenic *Escherichia coli* [J]. [Nature Reviews Microbiology](#), 2004, 2(2): 123-140.
- [63] XU H, CHEN Z Y, HUANG R Y, et al. Antibiotic resistance gene-carrying plasmid spreads into the plant endophytic bacteria using soil bacteria as carriers [J]. [Environmental Science & Technology](#), 2021, 55(15): 10462-10470.
- [64] ZHENG F, BI Q F, GILES M, et al. Fates of antibiotic resistance genes in the gut microbiome from different soil fauna under long-term fertilization [J]. [Environmental Science & Technology](#), 2021, 55(1): 423-432.
- [65] WANG H T, CHI Q Q, ZHU D, et al. Arsenic and sulfamethoxazole increase the incidence of antibiotic resistance genes in the gut of earthworm [J]. [Environmental Science & Technology](#), 2019, 53(17): 10445-10453.
- [66] COLLIS R M, BIGGS P J, BURGESS S A, et al. Prevalence and distribution of extended-spectrum β -lactamase and AmpC-producing *Escherichia coli* in two New Zealand dairy farm environments [J]. [Frontiers in Microbiology](#), 2022, 13: 960748.
- [67] BOEV C, KISS E. Hospital-acquired infections: Current trends and prevention [J]. [Critical Care Nursing Clinics of North America](#), 2017, 29(1): 51-65.
- [68] KOLLEF M H, TORRES A, SHORR A F, et al. Nosocomial infection [J]. [Critical Care Medicine](#), 2021, 49(2): 169-187.
- [69] AGABA P, TUMUKUNDE J, TINDIMWEBWA J V B, et al. Nosocomial bacterial infections and their antimicrobial susceptibility patterns among patients in Ugandan intensive care units: A cross sectional study [J]. [BMC Research Notes](#), 2017, 10(1): 349.
- [70] GRISARU-SOEN G, SWEED Y, LERNER-GEVA L, et al. Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3-year survey [J]. [Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research](#), 2007, 13(6): CR251-CR257.
- [71] World Health Organization. World health statistics overview 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals[R]. World Health Organization, 2019.
- [72] GRUNDMANN H, BÄRWOLFF S, TAMI A, et al. How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? [J]. [Critical Care Medicine](#), 2005, 33(5): 946-951.
- [73] McGRATH E J, ASMAR B I. Nosocomial infections and multidrug-resistant bacterial organisms in the pediatric intensive care unit [J]. [The Indian Journal of Pediatrics](#), 2011, 78(2): 176-184.
- [74] CHENG K P, HE M, SHU Q, et al. Analysis of the risk factors for nosocomial bacterial infection in patients with COVID-19 in a tertiary hospital [J]. [Risk Management and Healthcare Policy](#), 2020, 13: 2593-2599.
- [75] ZHANG Y Z, DU M M, JOHNSTON J M, et al. Incidence of healthcare-associated infections in a tertiary hospital in Beijing, China:

- Results from a real-time surveillance system [J]. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 2019, 8(1): 145.
- [76] LEMMEN S W, HÄFNER H, ZOLL DANN D, et al. Distribution of multi-resistant Gram-negative versus Gram-positive bacteria in the hospital inanimate environment [J]. *Journal of Hospital Infection*, 2004, 56(3): 191-197.
- [77] BHALLA A, PULTZ N J, GRIES D M, et al. Acquisition of nosocomial pathogens on hands after contact with environmental surfaces near hospitalized patients [J]. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2004, 25(2): 164-167.
- [78] TSOLAKI V, MANTZARLIS K, MPAKALIS A, et al. Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2020, 64(3): e02320-e02319.
- [79] ZHENG G H, ZHANG J X, WANG B, et al. Ceftazidime-avibactam in combination with *in vitro* non-susceptible antimicrobials versus ceftazidime-avibactam in monotherapy in critically ill patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A retrospective cohort study [J]. *Infectious Diseases and Therapy*, 2021, 10(3): 1699-1713.
- [80] VENA A, GIACOBBE D R, CASTALDO N, et al. Clinical experience with ceftazidime-avibactam for the treatment of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria other than carbapenem-resistant Enterobacterales [J]. *Antibiotics*, 2020, 9(2): 71.
- [81] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准康替唑胺片上市 [EB/OL]. [2021-06-21].
- [82] LI J M, FENG S S, LIU X, et al. Effects of traditional Chinese medicine and its active ingredients on drug-resistant bacteria [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 837907.
- [83] TIWARI V, TIWARI D, PATEL V, et al. Effect of secondary metabolite of *Actinidia deliciosa* on the biofilm and extra-cellular matrix components of *Acinetobacter baumannii* [J]. *Microbial Pathogenesis*, 2017, 110: 345-351.
- [84] LIN T H, HUANG S H, WU C C, et al. Inhibition of *Klebsiella pneumoniae* growth and capsular polysaccharide biosynthesis by fructus mume [J]. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine:ECAM*, 2013, 2013: 621701.
- [85] JI F, WANG C, WANG H M, et al. Tetrabromobisphenol A (TBBPA) exhibits specific antimicrobial activity against Gram-positive bacteria without detectable resistance [J]. *Chemical Communications*, 2017, 53(25): 3512-3515.
- [86] CHEN B L, JI F, WANG C, et al. Capture and elimination of *Staphylococcus aureus* based on Langmuir-Blodgett MnO₂ nanowire monolayer promotes infected wound healing [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2019, 7(26): 4198-4206.
- [87] QU X H, YANG H T, JIA B, et al. Biodegradable Zn-Cu alloys show antibacterial activity against MRSA bone infection by inhibiting pathogen adhesion and biofilm formation [J]. *Acta Biomaterialia*, 2020, 117: 400-417.
- [88] LI Y, LIU L N, WAN P, et al. Biodegradable Mg-Cu alloy implants with antibacterial activity for the treatment of osteomyelitis: In vitro and in vivo evaluations [J]. *Biomaterials*, 2016, 106: 250-263. In vitro and in vivo evaluations
- [89] MONTEFUSCO-PEREIRA C V, FORMICOLA B, GOES A, et al. Coupling quaternary ammonium surfactants to the surface of liposomes improves both antibacterial efficacy and host cell biocompatibility [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2020, 149: 12-20.
- [90] PENG H B, XIE B B, YANG X H, et al. Pillar[5]arene-based, dual pH and enzyme responsive supramolecular vesicles for targeted antibiotic delivery against intracellular MRSA [J]. *Chemical Communications*, 2020, 56(58): 8115-8118.
- [91] WNOROWSKA U, FIEDORUK K, PIKTEL E, et al. Nanoantibiotics containing membrane-active human cathelicidin LL-37 or synthetic ceragenins attached to the surface of magnetic nanoparticles as novel and innovative therapeutic tools: Current status and potential future applications [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 3.
- [92] LU N, WANG L Q, LV M, et al. Graphene-based nanomaterials in biosystems [J]. *Nano Research*, 2019, 12(2): 247-264.
- [93] TORRES-MENDIETA R, NGUYEN N H A, GUADAGNINI A, et al. Growth suppression of bacteria by biofilm deterioration using silver nanoparticles with magnetic doping [J]. *Nanoscale*, 2022, 14(48): 18143-18156.
- [94] TU Y S, LI P, SUN J J, et al. Remarkable antibacterial activity of reduced graphene oxide functionalized by copper ions [J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(13): 2008018.
- [95] 梁思思, 李珺峤, 石磊, 等. 多重PCR法检测与分析鱼塘生态系统大肠杆菌的耐药基因与整合子 [J]. *食品工业科技*, 2012, 33(23): 202-205, 210.
- LIANG S S, LI J Q, SHI L, et al. Detection and analysis of antibiotic resistance genes and integron of *Escherichia coli* isolated from fish pond ecological constellation by multiplex PCR [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2012, 33(23): 202-205, 210 (in Chinese).
- [96] 张博. 城市污水中肠杆菌的抗生素耐药性和多种耐药基因的检测 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2013.
- ZHANG B. Detection of antibiotic resistance and various resistance genes in Enterobacteriaceae isolated from the urban sewage [D].

Harbin: Northeast Agricultural University, 2013 (in Chinese).

- [97] MUSSI M A, LIMANSKY A S, VIALE A M. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: Natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins [J]. [Antimicrobial Agents and Chemotherapy](#), 2005, 49(4): 1432-1440.
- [98] PADILLA E, LLOBET E, DOMÉNECH-SÁNCHEZ A, et al. *Klebsiella pneumoniae* AcrAB efflux pump contributes to antimicrobial resistance and virulence [J]. [Antimicrobial Agents and Chemotherapy](#), 2010, 54(1): 177-183.
- [99] WOODFORD N, ELLINGTON M J. The emergence of antibiotic resistance by mutation [J]. [Clinical Microbiology and Infection: the Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases](#), 2007, 13(1): 5-18.
- [100] ZHU L J, CHEN X Y, HOU P F. Mutation of CarO participates in drug resistance in imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2019, 33(8): e22976.
- [101] LEE A S, de LENCASTRE H, GARAU J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018, 4(1): 1-23.
- [102] CHRISTAKI E, MARCOU M, TOFARIDES A. Antimicrobial resistance in bacteria: Mechanisms, evolution, and persistence [J]. [Journal of Molecular Evolution](#), 2020, 88(1): 26-40.
- [103] MUNITA J M, ARIAS C A. Mechanisms of antibiotic resistance[M]//*Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*. Washington, DC, USA: ASM Press, 2016: 481-511.
- [104] BLAIR J M A, WEBBER M A, BAYLAY A J, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance [J]. [Nature Reviews Microbiology](#), 2015, 13(1): 42-51.
- [105] KARLSSON H L, GUSTAFSSON J, CRONHOLM P, et al. Size-dependent toxicity of metal oxide particles—a comparison between nano- and micrometer size [J]. [Toxicology Letters](#), 2009, 188(2): 112-118.