

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.07.028

抗菌药物耐药基因分布及传播研究进展

卢婉倩¹, 虞臻迪²综述, 程东庆^{1△}审校

浙江中医药大学医学技术与信息工程学院, 浙江杭州 310053

摘要:随着抗菌药物在医疗、农业、畜牧业的大量使用,在全球范围内形成了严重的细菌耐药问题,对疾病治疗、人类健康和生态环境造成巨大威胁。如何解决抗菌药物耐药性是全球共同面临的一项重要挑战。该文总结了高丰度、高检出率的耐药基因家族及其亚型,探讨了不同生物环境抗菌药物耐药基因的分布特征,分析了抗菌药物耐药基因的迁移传播机制,阐述了临床中抗菌药物耐药性的表现及其造成的健康风险。目前对抗菌药物耐药的研究中,存在临床实践中抗菌药物的滥用、耐药菌株的快速传播和交叉感染、数据共享和国际合作的缺乏、多样性的耐药机制研究不明等诸多问题。该文通过总结概论以期为临床疾病治疗、耐药菌株的快速传播和交叉感染、多样性的耐药机制、人-动物-环境健康风险等问题的研究提供新思路。期望通过替代医疗的发展、多学科合作与技术创新、合理使用与管理、新型抗菌药物的探索与开发、国际合作与政策制定等多种综合手段来有效减缓耐药性的发展。

关键词: 抗菌药物; 耐药基因; 分布; 传播; 生物环境; 健康风险

中图分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)07-1003-06

Research progress on distribution and transmission of antibiotic resistance genes*

LU Wanqian¹, YU Zhendi², CHENG Dongqing^{1△}

School of Medical Technology and Information Engineering, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China

Abstract: With the widespread use of antibiotics in healthcare, agriculture and animal husbandry, a serious problem of bacterial resistance has emerged globally, posing significant risks to disease treatment, human health and the ecological environment. How to address antibiotic resistance is an important challenge faced globally. This article summarizes the high abundance and high detection rate of antibiotic resistance gene families and their subtypes, explores the distribution characteristics of antibiotic resistance genes in different habitats, analyzes the migration and transmission mechanisms of antibiotic resistance genes, and elucidates the manifestations and health risks of antibiotic resistance in clinical practice. At present, there are many problems in the research of antibiotic resistance, such as the abuse of antibiotics in clinical practice, rapid spread and cross infection of drug-resistant strains, lack of data sharing and international cooperation, and unclear research on diverse resistance mechanisms. This review aims to provide new ideas for the study of clinical disease treatment, rapid spread and cross infection of drug-resistant strains, diverse resistance mechanisms and human animal environmental health risks by summarizing the introduction. It is expected to slow down effectively the development of drug resistance through various comprehensive means such as the development of alternative medicine, interdisciplinary cooperation and technological innovation, rational use and management, exploration and development of new antibiotics, international cooperation and policy formulation.

Key words: antibiotic; resistance gene; distribution; transmission; biological environment; health risk

随着抗菌药物在医疗、农业、畜牧业的大量使用,在全球范围内导致了严重的细菌耐药问题,对临床实践、疾病治疗、人类健康和生态环境造成了巨大风险,抗菌药物耐药是全球公共卫生面临的一项重要挑战^[1]。抗菌药物耐药导致人类和家畜抗菌药物治疗失败,造成了巨大的社会经济成本,每年造成约 120 万人死亡和数万亿美元的额外医疗费用^[2-3]。全球销

售的抗菌药物中超过 70% 用于动物,但只有约 15% 的抗菌药物被代谢和吸收,残留的抗菌药物通过多种途径排出,再通过施肥、污水灌溉、地表径流冲刷等途径最终进入环境^[4]。抗菌药物在环境中长期存在,对细菌具有选择效应,诱导耐药基因(ARGs)产生^[5]。ARGs 的产生可导致临床使用的抗菌药物疗效降低,甚至无效。因此,阐明 ARGs 在环境中的分布及其传

△ 通信作者, E-mail: 2720179635@qq.com。

播情况对指导临床实践有重要意义。

1 主要的抗菌药物家族和抗性基因亚型

根据化学结构和作用方式,常见的抗菌药物可分为 16 个家族。主要的抗菌药物包括 β -内酰胺类、四环素类、磺胺类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、大环内酯类、甲氧苄啶和杆菌肽类^[6]。抗菌药物作用的主要模式包括破坏细胞壁、细胞膜、蛋白质和 DNA/RNA,或抑制特异性细菌酶的生物合成。目前临床、农业和水产养殖环境中常用的抗菌药物有 20~36 种^[7]。抗菌药物的广泛使用导致了抗菌药物耐药细菌(ARB)和多重抗菌药物耐药细菌(MAR)的出现。抗菌药物耐药性编码在特定的 ARGs 上,抗菌药物的广泛使用可以增加环境中的 ARGs 亚型^[8]。主要的 ARGs 有如下几类。

1.1 碳青霉烯类耐药基因

β -内酰胺类药物是第一个被研究的抗菌药物家族,长期以来一直被用于治疗严重细菌感染。这些抗菌药物与青霉素结合蛋白结合,并抑制革兰阳性菌和革兰阴性菌的肽聚糖/细胞壁合成。碳青霉烯类药物是用于治疗多重耐药菌的最后一道防线^[9]。然而,在农场动物中越来越多地检测到碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE),这可能是由于动物农场过度使用抗菌药物导致的^[10]。CRE 感染正在成为人类的主要健康问题之一。超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)耐药性肠毒事件持续增加,碳青霉烯类药物已成为控制产生 ESBLs 的肠道细菌感染的一线药物^[11]。

碳青霉烯类耐药性主要由 4 种碳青霉烯酶产生: A 类 β -内酰胺酶[例如肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)]、新德里金属 β -内酰胺酶(NDM)、维罗纳整合子介导的金属 β -内酰胺酶(VIM)、D 类 β -内酰胺酶[例如苯唑西林酶-48(OXA-48)]^[12]。其他起次要作用的碳青霉烯酶包括圭亚那超广谱 β -内酰胺酶(GES)和亚胺培南水解 β -内酰胺酶(IMI)。4 种主要碳青霉烯酶具有不同的性质和地理来源,全球分布广泛^[13]。例如,KPC 是一种丝氨酸 β -内酰胺酶,最初在肺炎克雷伯菌中被发现,在西半球广泛分布^[13]。NDM 是一种金属 β -内酰胺酶,在亚洲部分地区占主导地位,对 β -内酰胺酶抑制剂具有耐药性。VIM 主要分布于欧洲(如意大利和希腊),OXA-48 除青霉素外还裂解苯唑西林,主要分布于北非和欧洲。大多数碳青霉烯酶基因通过质粒传播,这使得其在微生物组中得到有效播散。主要的 ARGs 亚型包括 blaNDM、blaVIM,导致碳青霉烯类耐药性的其他遗传决定因素包括外排泵或孔蛋白的突变,这些突变能改变细菌膜的通透性,进而影响对抗碳青霉烯类抗菌药物的反应^[10]。

1.2 多黏菌素耐药基因

多黏菌素在动物的疾病治疗和促生长中使用历史悠久,也是抗菌药物耐药性研究的热点。多黏菌素能通过其分子中的聚阳离子环与革兰阴性菌外膜上的脂多糖和磷脂结合,并导致细胞壁破裂。多黏菌素 B 和多黏菌素 E 是临床中 2 种

主要使用的多黏菌素。多黏菌素也被用于农场动物的疾病预防和生长促进,但一些国家已禁止在动物中使用多黏菌素,以减少其对细菌耐药性的影响。LIU 等^[14]首先报道了从中国养猪场的大肠埃希菌中分离出黏菌素耐药基因 mcr-1。目前,全球 CRE 的激增导致了多黏菌素的大量使用,而这反过来又会导致细菌对多黏菌素的耐药性增加。

1.3 四环素耐药基因

四环素家族(例如四环素、土霉素、多西环素、替加环素)是临床中最常用的抗菌药物之一。在兽医领域,四环素类药物曾被用作生长促进剂,以提高动物的生长速度和饲料转化效率。然而,由于抗菌药物耐药性的问题,许多国家和地区已经限制或禁止了这种应用^[15]。在牲畜粪便、污水处理厂、土壤和水生环境中均曾检测到高浓度的四环素^[16-17]。抗菌药物耐药性基因包括负责能量依赖性外排泵的基因(tetA、tetC、tetG 和 tetK)、核糖体保护蛋白相关基因(tetM、tetO、tetQ 和 tetW),以及参与酶失活或修饰的基因(tetX)。环境中的高使用率和检出率提示某些肠道细菌中四环素耐药性增加,例如气单胞菌、大肠埃希菌、沙门氏菌和克雷伯菌^[18]。

1.4 磺胺类抗性基因

磺胺类药物于 1935 年被首次推出,是一类合成抗菌药物,通常被用于治疗农场动物和人类的细菌感染。磺胺类药物(如磺胺嘧啶和磺胺二甲氧嘧啶)通过结合和抑制二氢蝶酸合酶抑制革兰阴性菌和革兰阳性菌中的二氢叶酸生物合成。在不同的生物环境中检测到高浓度的磺胺残留物及其耐药菌,其相应的 ARGs 亚型包括 sul1、sul2、sul3 和 sulA^[19]。尽管在环境中很少检测到 sulA,但其他如 sul1、sul2 和 sul3 丰度彼此显著相关,并且与移动遗传元件(MGEs)存在关联。污水处理厂和畜牧场可能是 sul 基因在环境传播中的储存库^[20]。

2 不同生物环境抗菌药物耐药基因的分布

2.1 养殖场抗菌药物耐药基因分布

抗菌药物耐药基因作为环境中的新型污染物,兼具“可传播扩散”与“环境持久”的特性,导致微生物抗菌药物耐药性的快速扩散,对全球公共卫生安全构成重大威胁^[2,21]。由于抗菌药物的大量使用,养殖环境成为了 ARGs 污染的重点区域。既往研究已经证实养殖废弃物中的 ARGs 会向周围环境迁移传播^[17]。ZHANG 等^[22]发现 43% 的猪粪 ARGs 会通过沼渣进入土壤。CHEN 等^[23]也报道了施用粪肥会导致土壤中 MDR 基因显著富集。FREY 等^[24]还发现,养殖粪便中含有的 ARGs 可以进入排水网络,并快速到达其他介质,从而导致 ARGs 传播。粪肥微生物是 ARGs 转移到土壤微生物的宿主和来源。这些共享 ARGs 是养猪环境中的持久性 ARGs,可以通过宿主微生物在猪场环境中形成水平基因转移,污染养殖环境。

在北京猪饲养场的废水和土壤样品中检测到 5 种氯霉素 ARGs(cmlA、floR、fexA、cfr 和 fexB)和 5 种喹诺酮类 ARGs(qnrD、oqxB、qepA、qnrS 和 oqxA)^[16]。其中总 ARGs 的相对丰度明显高于其他

环境中的 ARGs。废水、土壤和粪便基质中总 ARGs 的相对丰度处于相同的水平。在常州市的一个养猪场共检测到 194 种对 14 种抗菌药物耐药的 ARGs 亚型^[25]。废水的排放导致出水中 ARGs 的增加,随后下游河流中的 ARGs 有所减少。对比水产养殖业的 不同养殖模式发现,综合养殖水域中 ARGs 的丰度 低于单一养殖池塘,与传统水产养殖系统相比,综合 养殖系统的抗菌药物耐药性通常更高^[26]。

2.2 沉积物中抗菌药物耐药基因分布 在以往的大 多数研究中,沉积物被认为是相对重要的 ARGs 储存 库^[23]。除相对丰度较低的河北省($<10^{-8}$ copies/ 16S)外,沉积物中 *sul1*、*sul2*、*tetM*、*tetO*、*tetW*、*int1* 的丰度为 $10^{-5} \sim 10^{-1}$ copies/16S。在这 6 个基因中, *sul1* 和 *sul2* 在 9 个省份(辽宁、河北、山东、天津、上 海、浙江、福建、广东、广西)均被检测到。广东省和 上海市的 *sul* 基因相对丰度高于其他省份,这可能在一 定程度上反映了人类活动对 ARGs 产生的影响。在 饲养场附近的河流沉积物中检测到 *sul3* (4.5×10^{-5} copies/16S)和 *sulA* (1.1×10^{-3} copies/16S)。黄浦江 沉积物中 *sul3* 和 *sulA* 的相对丰度相对较高,分别为 10^{-3} copies/16S 和 $10^{-3} \sim 10^{-1}$ copies/16S^[27]。在珠 江沉积物中发现了 4 个 ARGs(*sul3*、*tetB*、*tetC* 和 *tetH*),相对丰度为 $10^{-5} \sim 10^{-3}$ copies/16S,这表明人 类活动对 ARGs 的影响巨大,尤其是在城市化程度、 人口密度和工业活动强度较高的地区,可能会通过各 种方式引入更多的 ARGs。

2.3 土壤抗菌药物耐药基因分布 土壤是最复杂的 自然培养基,包含各种各样的生态位,庇护着多样性的 微生物,并提供许多可能抵消抗菌药物影响的因 素,还被认为是固有性 ARGs(即基因组中已经拥有的 ARGs)和获得性 ARGs(即突变和外源性摄取产生 的 ARGs)的主要储存库^[28]。此外,作为连接环境微 生物、食物和人类的重要枢纽,土壤中 ARGs 出现和 增殖的驱动机制越来越受到人们的关注。目前已有 研究表明,施肥和灌溉可增加土壤中 ARGs 的丰 度^[29]。由于消耗的很大一部分抗菌药物(即 20%~ 90%)不能被人类或动物代谢,而是随尿液和粪便排 出体外,最终进入地表水和土壤。将粪使用作肥料已 被确定为提高土壤抗菌药物耐药性的主要途径之一, 用处理或回收的废水灌溉是抗菌药物和 ARGs 进入 农业土壤的另一条途径,抗菌药物通过这些途径从表 层垂直迁移到深层,在某些情况下甚至进入地下水^[30]。

2.4 水环境抗菌药物耐药基因分布 在河流、海洋、 饮用水库、地下水、污水处理厂、水产养殖场等天然和 人为水环境中频繁检出 ARGs,说明 ARGs 已在地球上的 水环境系统中普遍存在。海河流域 ARGs 亚型最多,丰 度变异最大。在辽河、长江、黄河、珠江流域不 ARGs 的平均相对丰度范围为 $10^{-3} \sim 10^{-1}$ copies/16S。以 上流域的人口都很多,这意味着这些地区存在大量的 抗菌药物消耗^[31]。

在长江流域,共检测到 11 个 ARGs,包括 8 个四 环素抗性基因(*tetA*、*tetB*、*tetC*、*tetG*、*tetM*、*tetO*、 *tetW* 和 *tetX*)、2 个磺胺类抗性基因(*sul1* 和 *sul2*)和 1 个 β -内酰胺抗性基因(*blaTEM*),平均绝对丰度为 $3.7 \times 10^1 \sim 1.6 \times 10^5$ copies/mL(*sul2*)。黄浦江流域 *sul* 基因是优势基因。在湖南省湘江流域共检测到 16 种 ARGs 和 *int1*。ARGs 相对丰度为 $1.3 \times 10^2 \sim 9.1 \times 10^6$ copies/mL^[32],高于黄浦江。另有研究分析了武汉市 6 个城市湖泊中 *sul*、*tet* 和 *qnr* 基因的丰度和分布, 其中 *sul* 基因为优势基因,其次是 *tet* 基因和 *qnr* 基因^[33]。

3 抗菌药物耐药基因的传播与扩散

ARGs 在细菌中的传播主要通过 2 种途径。一种 是从亲代到子代的垂直基因转移(VGT),这主要取决 于 ARGs 的细菌宿主。另一种是来自同一或不同物 种的个体之间的水平基因转移(HGT),主要依赖于转 座子、整合子、质粒和插入序列等 MGEs。这 2 种途 径在环境中共存,并发挥重要作用。ARGs 的水平转 移是细菌为在抗菌药物选择压力下生存的进化结果, 促进了 ARGs 在环境中的传播扩散,导致了环境中耐 药细菌甚至耐药致病菌的多样化,提高了健康风险。 ARGs 主要通过以下几个方式实现在环境中的水平 转移^[1]:(1)质粒、整合子和转座子等 MGEs 介导的共 轭转移;(2)细菌在自然条件下发生基因变异或由外 界环境诱导产生 ARGs;(3)噬菌体的转导作用。大多 数环境细菌通过 ARGs 表达的抗菌药物耐药性通常 与 MGEs 有关。质粒不仅可携带大部分 ARGs,还可 携带同属于 MGEs 的整合子和转座子,这类由质粒携 带整合子和转座子的情况较由染色体携带的情况更 为常见^[34]。

有研究发现,转座酶 *tnpA* 驱动养猪场 ARGs 的 广泛分布^[35];IS91、ISNCY、IS630 和 IS701 等插入序 列是多重耐药性转移的重要贡献者^[36]; *int1* 和 *int2* 与粪肥 ARGs 变化显著相关^[37];可移动质粒介导了 ARGs 在土-水-气多界面中的分配和迁移^[38]。这些 研究表明 MGEs 介导的 ARGs 水平转移是 ARGs 在养 猪场多介质环境中持续存在的关键因素。然而按照 目前的技术水平很难区分 HGT 和 VGT 介导的 ARGs,因此上前关于这 2 种途径对 ARGs 传播的相 对贡献知之甚少。ARGs 在不同生境中分布广泛,并 随食物链、空气传播、接触传播等多种方式进入人体。 有研究表明,猪粪促进替加环素耐药基因 *tetX* 向农场 土壤和农场工人的传播,工人和猪粪之间所有共享的 ARGs 占整个工人 ARGs 丰度的 97.1%。养殖场土壤 与猪粪之间共有的 ARGs 占环境中 ARGs 丰度的 92.6%^[39]。

4 临床上抗菌药物耐药性的表现

我国多中心临床研究发现,痤疮丙酸杆菌对多种 抗菌药物存在不同程度的耐药性,耐药现象主要集中 于对大环内酯类和林可霉素类抗菌药物的耐药,总体 平均耐药率达到 47.8%,耐药形势较为严峻。同时,

研究还观察到痤疮丙酸杆菌对红霉素、阿奇霉素及林可霉素存在严格的交叉耐药性,并且对其他药物敏感性下降^[40]。另外,在幽门螺杆菌患者根除治疗方案中最常用的抗菌药物为甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星、阿莫西林、呋喃唑酮等。然而,随着幽门螺杆菌对主要抗菌药物耐药率增加,中国大陆地区幽门螺杆菌根除率逐渐下降,治疗失败的比例不断增加^[41]。

抗菌药物在临床上被广泛应用于各种细菌感染的治疗,而 ARGs 在临床上引发的感染病例也日益增加,尤其是在住院患者、免疫功能低下者和入住重症监护病房的患者中,相关的临床案例时有发生。有病例报道,1 例患者因肺炎住院,接受头孢类抗菌药物治疗后病情未见好转,进一步的血液培养发现是由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的败血症^[42]。研究发现 MRSA 携带的 *mecA* 基因使其对甲氧西林和其他 β -内酰胺类抗菌药物耐药,标准的 β -内酰胺类抗菌药物无法有效治疗 MRSA 感染,需使用替代抗菌药物,如万古霉素或利奈唑胺,这不仅增加了医疗费用,且使患者不良反应更为明显^[42]。另有 1 例因严重交通事故造成开放性骨折的患者,发生术后伤口感染并发现是由耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)引起,而 CRAB 常携带 *bla*_{OXA-23}、*bla*_{OXA-24} 和 *bla*_{OXA-58} 等基因,对几乎所有 β -内酰胺类抗菌药物存在耐药性^[43]。以上感染病例的治疗选择非常有限,通常使用联合疗法,如多黏菌素与利奈唑胺或美罗培南联合,但治疗效果不稳定且患者不良反应明显。重症监护室的 1 例患者在手术后发展为医院获得性肺炎,痰液培养结果显示,肺炎克雷伯菌阳性且对多种抗菌药物(包括头孢菌素、喹诺酮类和氨基糖苷类药物)耐药^[44]。肺炎克雷伯菌携带多种耐药基因,导致对碳青霉烯类药物(如亚胺培南和美罗培南)耐药,使治疗方案受限,需要使用联合疗法(如替加环素联合多黏菌素),而这些替代药物可能存在较大的毒副作用和药代动力学问题^[44]。1 例 30 岁女性患者反复发生尿路感染,尿液培养发现大肠埃希菌为 ES-*BLs* 菌株,对大多数头孢菌素和喹诺酮类抗菌药物产生耐药^[45]。因产 ES*BLs* 大肠埃希菌常携带 *bla*_{TEM}、*bla*_{SHV} 或 *bla*_{CTX-M} 基因,使其对广谱 β -内酰胺类抗菌药物耐药。通常情况下,需要使用碳青霉烯类抗菌药物(如厄他培南)进行治疗,但这类药物的使用可能进一步促进碳青霉烯耐药菌株的生长^[45]。抗万古霉素肠球菌(VRE)作为病原体可引发败血症,VRE 的耐药性通常与 *vanA* 或 *vanB* 基因相关,这些基因改变了细胞壁合成途径,对万古霉素产生高度耐药性。VRE 感染的治疗选择有限,通常使用抗菌药物如利奈唑胺或达托霉素,但其对这些药物也可能存在耐药性,并伴有较高的治疗费用和较多的潜在不良反应^[46]。

以上的这些临床案例充分展示了抗菌药物耐药基因在临床上引起的严重问题,包括耐药感染的治疗方式选择有限、治疗费用高、治疗时间长、患者预后差

等。因此,识别耐药基因、了解其传播途径,以及采取有效的预防和治疗策略非常重要。

5 抗菌药物耐药造成的健康风险

耐药基因导致细菌耐药的现状是一个全球性的公共卫生问题。抗菌药物耐药性导致传统的抗菌药物治疗失效,使一些常见的细菌感染(如尿路感染、肺炎、败血症等)无法用标准治疗方法治愈。例如,多重耐药结核分枝杆菌和广泛耐药结核分枝杆菌的出现,使结核病的治疗变得极为困难。而耐药性细菌往往更具有侵袭性,致使更高的感染率和并发症风险,特别是在住院患者、免疫力低下者(如癌症患者、移植受者)、老人和儿童中更为明显。艾滋病患者、器官移植受者、癌症化疗患者等免疫功能受损的人群更易受到耐药性细菌感染,且治疗难度更大。对于免疫系统受损的患者,感染耐药菌可能会导致更严重的并发症,如脓毒症、器官衰竭等。

耐药性细菌感染的患者通常需要更长的时间来康复,这会延长住院时间,并可能增加住院期间的交叉感染风险。且由于治疗选择有限、疗效不确定,耐药性细菌感染患者的病死率高于普通细菌感染患者。例如,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的患者病死率明显高于敏感菌株感染的患者。因感染难以治愈和复发的风险增加,耐药性细菌感染患者的生活质量明显下降,也更易造成精神和心理压力。

手术过程需要无菌环境、使用抗菌药物以预防术后感染。然而,耐药菌的存在增加了术后感染的风险。例如,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌可导致术后伤口感染更难以控制。如导管插入、透析、人工关节置换等侵入性操作的感染风险也会因细菌耐药性增加而上升。

耐药菌感染的患者往往可能同时感染其他病原体,导致多重感染。多种病原体的感染需要综合考虑不同药物的相互作用和不良反应,从而使得治疗更加困难。耐药性细菌感染更易复发或发展为慢性感染。部分耐药菌株能够在体内形成生物膜,这些结构保护细菌免受抗菌药物和宿主免疫系统的攻击,使感染更难清除。

抗菌药物耐药性对人类健康的威胁是多方面的,涉及患者的治疗效果、医院感染控制、公共健康安全及全球卫生合作等领域。应对抗菌药物耐药性需要从预防、诊断、治疗、政策和教育多个层面进行综合干预。

6 小结与展望

鉴于抗菌药物的生产和使用不断增加,进一步诱导 ARB 的产生,导致 ARGs 在各种环境中积累,本文总结了环境中主要的抗菌药物家族和抗性基因亚型、不同生物环境抗菌药物 ARGs 的分布、ARGs 的传播与扩散及其在临床中的表现,分析了抗菌药物耐药性造成的健康风险。

现阶段面临的挑战:(1)多重耐药菌株的增加。随着时间推移,更多的细菌发展出了对多种抗菌药物

的耐药性,包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林的肺炎链球菌等。这导致临床采用抗菌药物治疗的困难增加,使感染性疾病的治疗更为复杂。(2)抗菌药物滥用和不合理使用。抗菌药物的过度使用、长期使用、不必要的预防性使用等不仅增加了抗菌药物耐药性的风险,还易导致药物不良反应。(3)新型抗菌药物的研发困难。新型抗菌药物的开发面临越来越大的挑战,包括寻找新的药物靶点、克服耐药性机制、提高药物的安全性和有效性等。与此同时,新型抗菌药物的研发周期长、成本高,使相关研究和开发项目的投资回报率较低。(4)快速传播和交叉感染。耐药菌株可在医疗机构、社区和环境中快速传播,导致交叉感染和流行暴发事件。这给抗菌药物耐药性的管控和防治带来了极大挑战,需加强感染控制措施和医院感染管理。(5)数据共享和国际合作不足。抗菌药物耐药是全球性问题,但在数据共享和国际合作方面仍然存在不足。许多国家和地区缺乏足够的数据监测系统,以致难以全面了解耐药性的现状和趋势。(6)公众意识和医护人员培训不足。公众对抗菌药物耐药性的认识不足,存在过度使用抗菌药物的现象。同时,部分医护人员对抗菌药物的正确使用及耐药性问题的认识不够深刻,相关培训和教育不足。

对未来发展趋势的展望:(1)加速新型抗菌药物的开发。随着耐药菌株的不断出现,迫切需要开发新的抗菌药物来应对耐药性的挑战。可通过合成化学、天然产物筛选、基因工程等方法,寻找新的药物靶点和开发新的药物结构。(2)精准化治疗与个体化医疗。基因组学和生物信息学的稳步发展,期望未来有更多针对个体基因组特征的精准化治疗方法,帮助医生更高效地选择合适的抗菌药物治疗方案,减少不必要的用药和减缓耐药性的发展。(3)替代疗法的发展。利用免疫疗法、抗菌肽治疗等替代疗法可能对感染性疾病具有更高的特异度和较低的耐药性风险,为抗感染治疗提供了新的选择。(4)加强监管与政策制定。未来需要加强对抗菌药物的合理使用和管理,包括加强监管措施、制定更严格的政策和法规、推动医疗机构和临床实践的改进。只有通过综合的政策措施和全社会的努力,才能有效地减缓耐药性的发展。(5)国际合作与知识共享。抗菌药物耐药性是全球性问题,需各国政府、国际组织和科研机构之间加强合作和知识共享。期待未来有更多的国际合作项目和知识共享平台,以促进抗菌药物耐药性研究的开展和技术的传播。(6)抗菌药物定量耐药风险评估。可通过研究影响 ARGs 发生的因素,并找出 ARGs 与抗菌药物之间的剂量反应关系,从而探索抗菌药物的定量耐药风险评估途径。

参考文献

[1] BRITO I L. Examining horizontal gene transfer in microbial communities[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(7): 442-453.

[2] COLLABORATORS A R. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. *Lancet*, 2022, 399(10325): 629-655.

[3] VAN BOECKEL T P, PIRES J, SILVESTER R, et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low-and middle-income countries[J]. *Science*, 2019, 365(6459): eaaw1944.

[4] SUN J T, ZENG Q T, TSANG D C W, et al. Antibiotics in the agricultural soils from the Yangtze river delta, China[J]. *Chemosphere*, 2017, 18: 301-308.

[5] HVISTENDAHL M. Public health. China takes aim at rampant antibiotic resistance [J]. *Science*, 2012, 336(6083): 795.

[6] LIU C, CHEN J P, SHAN X, et al. Meta-analysis addressing the characterization and risk identification of antibiotics and antibiotic resistance genes in global groundwater[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 860: 160513.

[7] GAUBA A, RAHMAN K M. Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in gram-negative bacteria[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(11): 1590.

[8] SONG L, JIANG G, WANG C, et al. Effects of antibiotics consumption on the behavior of airborne antibiotic resistance genes in chicken farms[J]. *J Hazard Mater*, 2022, 437: 129288.

[9] LIAO Y Q, GONG J J, YUAN X L, et al. Drug resistance genes and molecular epidemiological characteristics of Carbapenem-resistant klebsiella pneumonia [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 1511-1519.

[10] SUAY-GARCÍA B, PÉREZ-GRACIA M T. Present and future of carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) infections[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2019, 8(3): 122.

[11] WILSON H, TOROK M E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. *Microb Genom*, 2018, 4(7): e000197.

[12] ELMANAKHLY A R, BENDARY M M, SAFWAT N A, et al. Carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae: diversity, virulence, and antimicrobial resistance[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 6177-6187.

[13] MILLS M C, LEE J. The threat of carbapenem-resistant bacteria in the environment: evidence of widespread contamination of reservoirs at a global scale[J]. *Environ Pollut*, 2019, 255(Pt 1): 113143.

[14] LIU Y Y, WANG Y, WALSH T R, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(2): 161-168.

[15] ZHOU Y T, NIU L L, ZHU S Y, et al. Occurrence, abundance, and distribution of sulfonamide and tetracycline resistance genes in agricultural soils across China[J]. *Sci Total Environ*, 2017, 599/600: 1977-1983.

[16] IBEKWE A M, BHATTACHARJEE A S, PHAN D, et al. Potential reservoirs of antimicrobial resistance in livestock waste and treated wastewater that can be disseminated to agricultural land[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 872: 162194.

[17] PENG S, FENG Y Z, WANG Y M, et al. Prevalence of

- antibiotic resistance genes in soils after continually applied with different manure for 30 years [J]. *J Hazard Mater*, 2017, 340:16-25.
- [18] WU Y C, DONG N, CAI C, et al. *Aeromonas* spp. from hospital sewage act as a reservoir of genes resistant to last-line antibiotics [J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 67: 100925.
- [19] XU J, XU Y, WANG H M, et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river [J]. *Chemosphere*, 2015, 119:1379-1385.
- [20] POEY M E, AZPIROZ M F, LAVIÑA M. On sulfonamide resistance, sul genes, class 1 integrons and their horizontal transfer in *Escherichia coli* [J]. *Microb Pathog*, 2019, 135:103611.
- [21] LIU Z S, ZHAO Y X, ZHANG B F, et al. Deterministic effect of pH on shaping soil resistome revealed by metagenomic analysis [J]. *Environ Sci Technol*, 2023, 57(2): 985-996.
- [22] ZHANG R R, GONG C P, LI J M, et al. Tracing the transfer characteristics of antibiotic resistance genes from swine manure to biogas residue and then to soil [J]. *Sci Total Environ*, 2024, 912:169181.
- [23] CHEN Q L, AN X L, LI H, et al. Long-term field application of sewage sludge increases the abundance of antibiotic resistance genes in soil [J]. *Environ Int*, 2016, 92/93:1-10.
- [24] FREY S K, TOPP E, KHAN I U H, et al. Quantitative campylobacter spp., antibiotic resistance genes, and veterinary antibiotics in surface and ground water following manure application; influence of tile drainage control [J]. *Sci Total Environ*, 2015, 532:138-153.
- [25] JIA S Y, ZHANG X X, MIAO Y, et al. Fate of antibiotic resistance genes and their associations with bacterial community in livestock breeding wastewater and its receiving river water [J]. *Water Res*, 2017, 124:259-268.
- [26] HUANG L, XU Y B, XU J X, et al. Antibiotic resistance genes (ARGs) in duck and fish production ponds with integrated or non-integrated mode [J]. *Chemosphere*, 2017, 168:1107-1114.
- [27] ZHAO W X, WANG B, YU G. Antibiotic resistance genes in China; occurrence, risk, and correlation among different parameters [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25(22): 21467-21482.
- [28] DARBY E M, TRAMPARI E, SIASAT P, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(5):280-295.
- [29] PU Q, ZHAO L X, LI Y T, et al. Manure fertilization increase antibiotic resistance in soils from typical greenhouse vegetable production bases, China [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 391:122267.
- [30] GARNER E, ORGANISCAK M, DIETER L, et al. Towards risk assessment for antibiotic resistant pathogens in recycled water: a systematic review and summary of research needs [J]. *Environ Microbiol*, 2021, 23(12):7355-7372.
- [31] 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]. *Environ Sci Technol*, 2015, 49(11):6772-6782.
- [32] ASHBOLT N J, AMEZQUITA A, BACKHAUS T, et al. Human health risk assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(9):993-1001.
- [33] YANG Y Y, XU C, CAO X H, et al. Antibiotic resistance genes in surface water of eutrophic urban lakes are related to heavy metals, antibiotics, lake morphology and anthropic impact [J]. *Ecotoxicology*, 2017, 26(6):831-840.
- [34] PARTRIDGE S R, KWONG S M, FIRTH N, et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2018, 31(4):e00088-17.
- [35] CHEN T, ZHANG S Y, ZHU R, et al. Distribution and driving factors of antibiotic resistance genes in treated wastewater from different types of livestock farms [J]. *Sci Total Environ*, 2022, 849:157837.
- [36] ZHANG R M, LIAO M N, WU J E, et al. Metagenomic insights into the influence of Mobile genetic elements on ARGs along typical wastewater treatment system on pig farms in China [J]. *Sci Total Environ*, 2022, 839:156313.
- [37] ZHAO S, CHANG Y, LIU J, et al. Removal of antibiotic resistance genes and Mobile genetic elements in a three-stage pig manure management system; the implications of microbial community structure [J]. *J Environ Manage*, 2022, 323:116185.
- [38] ZHU Y, LIU Z S, HU B L, et al. Partitioning and migration of antibiotic resistance genes at soil-water-air interface mediated by plasmids [J]. *Environ Pollut*, 2023, 327:121557.
- [39] TONG C H, XIAO D Y, XIE L F, et al. Swine manure facilitates the spread of antibiotic resistome including tetracycline-resistant tet(X) variants to farm workers and receiving environment [J]. *Sci Total Environ*, 2022, 808:152157.
- [40] 范宇焜. 中国痤疮患者痤疮丙酸杆菌抗菌药物耐药性及基因型的多中心临床研究 [D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2016.
- [41] 赵霞, 徐薇薇, 刘益萌, 等. 中国大陆地区幽门螺杆菌对常用抗菌药物耐药性的临床分析 [J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(7):1077-1082.
- [42] 李梦瑶, 卢光玉, 施楠, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染风险预测模型的系统评价 [J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(12):118-124.
- [43] 左蝶, 赵佳, 李萍. ICU 患者耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染危险因素的 Meta 分析 [J]. *海南医学*, 2024, 35(10):1471-1482.
- [44] 耿响, 刘希望, 李剑勇. 肺炎克雷伯菌耐药机制和毒力因子研究进展 [J]. *中兽医医药杂志*, 2024, 43(1):29-38.
- [45] 韩明明, 袁月. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌在尿路感染中的相关分析 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2024, 44(2):260-264.
- [46] 李耘, 郑波, 刘健, 等. 利奈唑胺对万古霉素敏感及耐药屎肠球菌的抗菌活性 [J]. *中国抗生素杂志*, 2008, 33(12):721-723.