doi:10.11751/ISSN.1002 - 1280.2021.4.12

我国动物源细菌耐药性监测及预警的研究进展

郭凯旋,王湘如,赵 月,彭 忠,崔潞晴,冯家伟,张 凡,曹征征,戴梦红*

(华中农业大学动物医学院生猪健康养殖协同创新中心(HZAU),武汉 430070)

[收稿日期] 2020 - 07 - 12　[文献标识码]A　[文章编号]1002 - 1280 (2021) 04 - 0079 - 07　[中图分类号]S851.66

[摘　要] 利用调查和数据统计报道我国近年来的兽用抗生素使用、养殖业用药背景、抗菌药物耐药、动物源细菌耐药性监测、动物源细菌耐药监测数据库研究及国家制定的相关政策等现状,并针对我国动物源细菌的耐药和监测现状,提出了我国政府与各地区相关部门应科学评估分析动物源细菌耐药性监测数据及变化趋势;借鉴发达国家的经验和方法,完善我国动物源细菌耐药性监测网络和监测体系;加强教育和宣传等应对措施,为解决全球动物源细菌耐药性问题作出贡献。

[关键词] 动物源细菌;抗菌药物;耐药性;监测;数据库

Progress in the Research of Drug Resistance Monitoring and Early Warning System of Animal - derived Bacteria in China

GUO Kai - xuan, WANG Xiang - ru, ZHAO Yue, PENG Zhong, CUI Lu - qing,
FENG Jia - wei, ZHANG Fan, CAO Zheng - zheng, DAI Meng - hong*

(*The Cooperative Innovation Center for Sustainable Pig Production, Huazhong Agricultural University, Wuhan* 430070, *China*)

Corresponding author: DAI Meng - hong, E - mail: diamenghong@ mail. hzau. edu. cn

Abstract: This paper reports the current situation of the use of veterinary antibiotics, the background of drug use in aquaculture industry, antimicrobial resistance, the monitoring of the drug resistance of animal - derived bacteria, the monitoring database of the drug resistance of animal - derived bacteria and the relevant policies formulated by the state in recent years. In view of the current situation of drug resistance and monitoring of animal - derived bacteria in China, it is proposed that the Chinese government and relevant departments in various regions should scientifically evaluate and analyze the monitoring data and trend of drug resistance of animal - derived bacteria. Using the experiences and methods of developed countries for reference, we should improve the monitoring network and system of drug resistance of animal - derived bacteria in China. Education and publicity should be strengthened to address the global problem of antimicrobial resistance in animal - derived bacteria.

Key words: animal - derived bacteria; antimicrobial drugs; drug resistance; monitoring; the database

---

基金项目: 十三五国家重点研发计划食品安全关键技术研发(2017YFC1600100)

作者简介: 郭凯旋,硕士,从事细菌耐药性研究。

通讯作者: 戴梦红。E - mail: daimenghong@ mail. hzau. edu. cn

近年来动物源细菌耐药率的逐步上升,严重威胁着畜禽水产品质量安全和公共卫生安全。人类、动物和食品之间的活动交流,加强了耐药细菌及耐药基因的产生和传播。因此,对动物源细菌进行耐药性监测,建立并完善国家监测网,通过持续而系统地收集、检测分析和掌握病原细菌耐药性变化状况,以指导在畜禽水产养殖业中的科学用药,保证实现畜禽水产养殖业健康、可持续发展的现实要求是十分重要的[1]。

1　我国兽用抗生素使用的基本情况

1.1　国内兽用抗菌药总使用现状　抗菌药物在畜禽养殖业的应用,对治疗或预防动物疫病、促进生长、提高畜牧水产等行业生产效能方面都起到了积极的作用[2]。抗生素滥用并产生的细菌耐药性问题及造成的影响是全球性的公共卫生问题。据世界卫生组织调查显示,目前使用量、销售量列在前 15 位药品中,有 10 种是抗菌药物,世界范围内抗菌药物费用占全部药品支出的 10% ~30%[3]。但随着近年来国家针对兽用抗菌药物的使和管理不断提出并实施各项政策,加之养殖模式发生了由散养到集约化养殖的巨大变化,耐药性问题已经得到了极大的改善。世界动物卫生组织(OIE)于 2015 年启动了第一份关于兽用抗菌药物使用情况的年度数据收集工作,并于 2016 年发布了第 1 版《兽用抗菌药物使用情况年报》[4],2017 年发布了第二份报告[5]。其梳理了 2013 ~2016 年 146 个国家和地区兽用抗菌药物使用情况[6]。2014 年以来我国每年向 OIE 填报抗菌药物使用量数据,以 2013 年的数据为基础,分别进行环比和同比分析,兽用抗菌药的使用量连续 5 年环比和同比下降,特别是 2018 年我国养殖使用的抗菌药物总量为 29774.09 吨,与 2013 年的 84240 吨同比下降 64.66%,与 2017 年的 41966.996 吨环比下降 29.05%(图 1,来源于中华人民共和国农业农村部官网)。这表明我国农业农村部 2017 年 9 月出台并实施的《全国遏制动物源细菌耐药行动计划(2017 ~2020 年)》取得了阶段性的成果,科学使用抗生素在“禁抗、减抗、限抗”的大背景下已获得了初步成效[7]。并且提前 2 年完成了农业农村部制定的兽用抗菌药应用“零增长”目标。

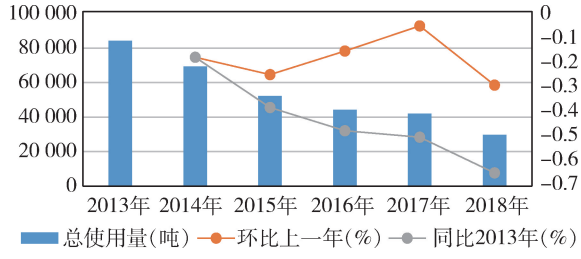


图 1　2013 ~2018 年我国兽用抗菌药总使用量变化

Fig 1　Changes in the total use of veterinary antibiotics in China from 2013 to 2018

1.2　国内养殖场(户)抗菌药物使用情况　当前,中国畜禽养殖业正在经历从散养到集约化养殖的转变过程,养殖过程中用药也趋于合理化和规范化,但集约化养殖比散养更加注重在饲料中添加兽药和抗生素用以预防疾病的发生[8]。2014 至 2015 年昆明医科大学[9]对云南省禄劝县养殖户兽用抗生素的使用现状进行的调查结果表明:该地养殖户有根深蒂固的“防病”观念,使用的抗生素种类较多,但对抗生素认知程度与行为存在“知行分离”,甚至存在“人药兽用”现象。2019 年王鹤佳等[10]对我国养殖场(户)用于兽用抗菌药的费用的调查结果表明:各养殖企业用药量存在明显差异,批准用于蛋鸡的兽用抗菌药物较少,且多为产蛋期禁用。调查数据还显示,养殖场(户)经营者对兽药使用知识总体认知程度偏低,尤其是新入行的养殖户,科学用药能力较差。综上所述,虽然近年来我国总体上对兽用抗菌药物的生产、使用等方面有了一定程度的规范和控制,但由于少数偏远地区及文化水平较低者接收正确信息的渠道和能力有限,其对抗菌药物科学合理使用的认知度仍然很低。特别是人们对于家禽类制品需求量的不断增加;抗生素的使用仍然处于难以割舍的阶段[11]。这需要当地政府或机构加强宣传教育,为基层提供更便捷有效的学习途径。

2　我国动物源细菌耐药性现状

中国是世界上滥用抗菌药物最为严重的国家

之一,抗菌药物被广泛应用于人、动物及食品等方面,这些方面都可能存在抗菌药物的不规范应用[12]。因此,我国农业农村部从 2008 起监测动物源细菌耐药性,并根据监测结果实时制定应对措施。据农业农村部统计数据显示,目前我国批准动物养殖业使用的兽用抗菌药分为抗生素和合成抗菌药两大类,用于防治动物疾病和促生长。其中抗生素主要品种有 β - 内酰胺类、氨基糖苷类、四环素类等 8 类,共 56 个品种;合成抗菌药主要品种有磺胺类、喹诺酮类及其他合成抗菌药共 3 类,共 45 个品种。使用量排名前几位为四环素类(45.90%)、β - 内酰胺类(10.87%)、大环内酯类(9.72%)和酰胺醇类(7.13%)[13]。目前我国分离的畜禽源大肠杆菌对氨苄西林、四环素、复方磺胺甲噁唑耐药率接近 100%,对阿莫西林 - 克拉维酸、环丙沙星的耐药率超过 80%,对氯霉素、庆大霉素、头孢噻呋的耐药率超过 40%,对黏菌素的耐药率超过 20%[14]。除国家公布的耐药监测数据外,也有许多文献报道了地方性耐药监测数据。如 2017 年金福源等[15]对分离自江苏、广东、北京、河南、河北等 17 个省市地区的 130 株禽源大肠杆菌阳性菌株用 8 种常用抗生素进行了药敏试验。结果显示,分离菌株对阿莫西林、氨苄西林、林可霉素和氟苯尼考的耐药率都达到了 100%,对头孢喹肟最敏感,高敏菌株比例达 100%,这可能与头孢喹肟为四代头孢类药物,上市时间短且价格昂贵造成普及率不高有关。2019 年杜金泽[16]对分离自吉林省的 115 株不同的产ESBLs禽源大肠杆菌进行了 22 种抗生素的耐药表型分析。结果显示,分离菌株对氨苄西林、头孢唑林、头孢曲松完全耐药;对呋喃妥因、美罗培南均敏感;对头孢噻肟、氨曲南、阿莫西林、环丙沙星、恩诺沙星、四环素、氟苯尼考、复方新诺明耐药率均在 50% 以上;对左氧氟沙星、庆大霉素、多西环素、林可霉素耐药率在 20% ~50% 之间;其中多重耐药菌株占 97.4%,最高为 20 耐。2017 年黄琴等[17]对分离自广州某猪场的 115 株大肠杆菌进行了 12 种抗生素的耐药性和敏感性测试。结果显示,分离菌株依次对复方新诺明,左氧氟沙星、加替沙星、环丙沙星呈高水平耐药,耐药率 >30%;对庆大霉素、头孢他啶、氨曲南也呈现一定水平耐药(20% ~30%);46.09% 菌株呈现多重耐药(≥3 种抗生素)。2018 年连俊伟[18]对分离自江苏某猪场的 200 株大肠杆菌进行了 7 类 15 种抗菌药的药敏试验。结果显示,分离菌株对氟苯尼考、氯霉素的耐药率均在 90% 以上,对其中 7 种抗菌药的耐药率在 50% 以上,且集中在 6 ~8 重耐药。尽管国家对动物源细菌耐药情况进行了监测并采取了管控措施,但由于这一问题是长期不良用药形成的恶果,其仍旧阻碍着我国畜牧养殖行业的发展。因此,国家应加大管理力度,打好解决细菌耐药性问题的持久攻坚战。

3　我国动物源细菌耐药监测现状

3.1　我国动物源细菌耐药监测网的构建与发展

抗生素耐药在世界范围内不断蔓延已经成为不争的事实,其过度使用不但容易引起毒副作用,更导致了耐药“超级细菌”的出现,使大部分抗生素在临床治疗上失效,甚至可能陷入无药可用的境地。因此,控制耐药性问题迫在眉睫。控制耐药性的方法主要体现在三个方面,即监测、科学合理应用抗菌药和感染控制,其中监测最为重要[19]。我国对细菌耐药的监测与欧美等发达国家相比起步较晚。2005 年 8 月,卫生部正式发文成立了全国“抗菌药物临床应用监测网”(Center for antibacterial surveillance)和“细菌耐药监测网”(China antimicrobial resistance surveillance system, CARSS)。此后“两网”成为我国细菌耐药监测的基础网。我国动物源细菌耐药性监测网络起初在 2008 年由 6 个单位的国家兽药安全评价(耐药性监测)实验室组成[20],并负责农业农村部每年发布的《动物源细菌耐药性监测计划》(以下简称《计划》)的实施。截至 2020 年统计数据显示,共有 23 个单位的耐药性监测实验室共同承担了我国动物源细菌耐药性监测任务。

根据农业农村部文件,农业农村部畜牧兽医局负责《计划》的组织实施工作,需要制定发布监测计划,分析和应用监测结果。中国兽医药品监察所(以下简称“中监所”)负责监测的技术指导、数据

库建设与维护工作,药敏试验板的设计与质量控制、监测结果的汇总分析。各省级畜牧兽医行政管理部门负责协助国家相关监测任务的完成[21]。执行计划的各监测任务承担单位要按照相关要求,从全国各地的养殖场(包括养鸡场、养鸭场、养猪场、养羊场、奶牛场)或屠宰场采样。采样时应做好养殖场用药情况和饲料来源调查,并填写《采样记录表》。采样类型包括泄殖腔/肛拭子、盲肠或其内容物、牛奶、扁桃体、病料组织等[21]。在监测的细菌种类方面,2008 年至今,一直连续监测的细菌有大肠杆菌、沙门菌和金黄色葡萄球菌。2009 年起,建立动物源细菌耐药性监测数据库运行机制,实行检测结果以电子版和纸质并行上报方式。2011 ~ 2013 年,增加了对弯曲杆菌(分为空肠弯曲杆菌和结肠弯曲杆菌)和肠球菌(分为屎肠球菌和粪肠球菌)的耐药性监测[20]。2018 年起又增加了对魏氏梭菌的耐药性监测。此外,还开展了动物致病菌(包括副猪嗜血杆菌、伪结核棒状杆菌等)的耐药性监测工作。动物源细菌耐药性监测实行定点监测和随机监测相结合。2020 年增加了 2019 年全国兽用抗菌药使用减量化行动试点养殖场作为定点监测场,并要求继续跟踪监测 2018 年全国兽用抗菌药使用减量化行动试点养殖场和监测网中长期定点监测的养殖场,还需随机监测责任区域内的至少 3 个地市,每市至少 3 个养殖场或屠宰场。

对比分析 13 年来监测工作的发展情况发现:样品抽取范围扩大,最初只在养鸡场、养猪场、养牛场抽取样品检测,随后增加了对屠宰场、孵化场、养鸭场、养羊场及奶牛场等地的样本采集工作;监测范围逐渐扩大,最初的监测范围只涉及到我国部分省份和地区,目前已覆盖全国 30 个省(区、市)和新疆生产建设兵团,监测细菌种类也由 3 种扩增至 9 种,获得的监测数据更加普遍真实的反映了我国动物源细菌耐药性情况;监测任务承担单位由最初的 6 家检测机构扩增至目前的 23 家,分工更细致,目标更明确;监测技术手段和细菌耐药性鉴定方法也在不断优化,从而使各承担单位能更高效、更合理、更严格的完成检测任务。截至目前,我国动物源细菌耐药性监测工作已经进行了 13 年时间,细菌耐药监测工作的长期稳定发展,为国家和相关部门掌握我国抗菌药物使用和细菌耐药变化形势的实时动态,研究制定切合实际的管理政策和有效措施提供了科学依据。

3.2 *我国动物源细菌耐药监测预警系统的建立* 2011 年由中国兽医药品监察所牵头首次在我国建立了动物源细菌耐药性监测数据库和菌种库以及大肠杆菌、沙门菌、猪链球菌、葡萄球菌和空肠弯曲杆菌耐药性检测技术平台。此平台可通过对监测数据的分析,预测细菌耐药性未来的发展趋势,从而对临床用药做出指示和调整,并为我国开展细菌耐药性监测提供了技术支持和物质保障。该数据库的设计原理是根据 B/S 体系构架,可以通过互联网实时传输监测数据,并制定了系统的管理方式、具体全面的管理模块、科学的操作规程及实施方式[22],并在应用过程中不断更新完善。动物源细菌耐药监测系统应具备的特点是,只需要打开Excel 电子表即可实时刷新所连接的数据源,根据界面提示,一键生成图文并茂的制式细菌耐药监测分析报告[23]。若能实现医源细菌耐药监测数据和动物源细菌耐药监测数据共享,不仅可以大大提高工作效率,还将有效促进食品安全及公共卫生问题的解决[24]。为相关管理部门及时准确掌握我国动物源细菌耐药性的变化趋势,制定科学合理的相关政策提供了强有力的数据支持。

3.3 *我国动物源细菌耐药监测相关政策* 根据我国动物源细菌耐药性近年来的监测结果及变化趋势,为了防止细菌耐药性的产生和广泛传播,促进我国兽用抗菌药物的科学规范合理使用,国家相关部门近年来颁布施行了许多政策(表 1)。如我国早期在农村大多为个体散养户,不少农户经常在自配或购买的畜禽饲料中添加一些药物,用来防治和治疗畜禽疾病。但是在实际应用中,由于绝大多数农民缺少必要的药理药性知识或添加方法不当,常常达不到理想的用药效果,甚至产生反作用。于是国家出台了《饲料药物添加剂使用规范》,规范和指导饲料药物添加剂的合理使用,为基层散养户提供

了极大帮助。随着我国畜牧业的蓬勃发展,为提高经济效益养殖模式不断发生改变,政府也针对各时期养殖行为制定并实施符合养殖业发展形式的政策。这些政策为进一步增强兽药生产、运营、应用环节监管,严厉打击各种违法行为,实现兽用抗菌药使用量实现“零增长”提供了保障,并为科学研究的开展提供了强有力的支持。如 2020 年 6 月沈建忠院士团队发表了一篇“中国停止粘菌素作为饲料添加剂后动物和人源大肠杆菌粘菌素耐药性和 *mcr* -1基因丰度的改变:一项流行病学的比较研究”的文章,他们认为,停用粘菌素作为养殖药物添加剂的政策实施成效显著,对遏制细菌耐药性的广泛传播、提高畜禽养殖效益与保障人类健康起到了积极的作用[25]。

表 1　农业农村部针对兽用抗菌药监管发布的重要文件

Tab 1　An important document issued by the Ministry of Agriculture and Rural Affairs on the supervision of veterinary antimicrobial drugs

发布时间	文件名称	关键信息
2001 年 9 月	《饲料药物添加剂使用规范》	将饲料药物添加剂分为具有预防动物疾病、促进动物生长作用,可在饲料中长期添加和用于防治动物疾病,并规定疗程,仅允许通过混饲给药两类
2013 年 9 月	《兽用处方药和非处方药管理办法》	将抗菌药物纳入兽用处方药管理
2015 年 6 月	《农业部关于决定禁止在食品动物中使用洛美沙星等 4 种原料药的各种盐、脂及其各种制剂的公告(征求意见稿)》	禁止食品动物使用诺氟沙星、培氟沙星、洛美沙星、氧氟沙星等 4 种抗菌药
2015 年 7 月	《全国兽药(抗菌药)综合治理五年行动方案》	利用五年的时间开展系统全面的综合治理行动,严厉打击违法违规行为,进一步规范兽用抗菌药生产、经营和使用
2016 年 7 月	中华人民共和国农业部公告第 2428 号——硫酸粘菌素禁用	决定从 2017 年 4 月起停止硫酸粘菌素用于动物促生长
2016 年 8 月	《遏制细菌耐药国家行动计划》	进一步加强兽用抗菌药物的研发、生产、流通、应用的监管和耐药性监测,应对动物源细菌耐药带来的风险挑战
2017 年 9 月	《农业部关于禁止非泼罗尼及相关制剂用于食品动物的公告》	禁止非泼罗尼及相关制剂用于食品动物
2018 年 1 月	《关于停止喹乙醇、氨苯胂酸、洛克沙胂用于食品动物的公告》	停止喹乙醇、氨苯胂酸、洛克沙胂用于食品动物
2018 年 4 月	《兽用抗菌药使用减量化行动试点工作方案(2018 -2021 年)》	确定了各地兽用抗菌药使用减量化行动试点养殖场数量
2018 年 7 月	《兽用抗菌药兽医临床使用指导原则》	对感染性疾病中最重要的细菌性感染的抗菌治疗原则、抗菌药治疗和预防应用指征以及合理给药方案的制订原则,并列出常用抗菌药物的适应证及注意事项,各种动物常见细菌性感染的病原治疗
2019 年 3 月	《药物饲料添加剂退出计划(征求意见稿)》	退出除中药外的所有促生长类药物饲料添加剂品种,饲料生产企业停止生产含有促生长类药物饲料添加剂的商品饲料,对既有促生长又有防治用途的品种,修订产品质量标准,删除促生长用途,仅保留防治用途等
2019 年 5 月	《关于开展兽用抗菌药使用减量化行动试点工作的通知》	力争通过 3 年时间,实施养殖环节兽用抗菌药使用减量化行动试点工作,推广兽用抗菌药使用减量化模式,减少使用抗菌药类药物饲料添加剂,兽用抗菌药使用量实现“零增长”,兽药残留和动物细菌耐药问题得到有效控制
2020 年 4 月	《食品安全国家标准 食品中兽药最大残留限量》	该标准涵盖兽药品种和限量数量大幅增加,如食品中兽药最大残留限量标准规定了 267 种(类)兽药在畜禽产品、水产品、蜂产品中的 2191 项残留限量及使用要求,基本覆盖了我国常用兽药品种和主要食品动物及组织,这也标志着我国兽药残留标准体系建设进入新阶段

来源于中华人民共和国农业农村部官网。

4 展 望

动物源细菌耐药已然成为全人类面临的严重威胁。WHO 在 2011 年提出“遏制耐药——今天不采取行动,明天就无药可用”的倡议,并于2014 年5 月发布了《控制细菌耐药全球行动计划(草案)》[26],旨在督促各国制订抗菌药物行动计划。而我国作为世界上最大的发展中国家,也在不断的为解决细菌耐药问题作出贡献。虽然我国近年来在控制动物源细菌耐药问题上投入了很多精力并取得了阶段性的成就,但由于我国动物源细菌耐药性监测工作较欧美等发达国家起步较晚,监测工作仍存在很多不足,监测水平也有待提高和完善。因此,为进一步做好动物源细菌耐药监测监管工作提出如下建议:(1) 要科学评估分析 13 年来动物源细菌耐药性监测数据和趋势,从耐药性产生的根本原因着手来防控耐药性;(2) 要加强耐药性监测标准的制定和标准体系的构建,严格管理和监测抗菌药物的使用,用控制传染源、切断传播途径、保护易感动物等积极的管理思维代替“用药防病,用药治病”的惯性思维;(3) 要借鉴发达国家的经验和方法,完善我国动物源细菌耐药性监测网络和监测体系;(4) 要实现与全球耐药性工作的有效对接,加强与国内人医和国际相关监测机构的交流合作;(5) 要客观科学宣传细菌耐药性工作,有效利用媒体资源,通过教育和宣传耐药性监测的意义和重要性,防控动物源细菌耐药性的发生和蔓延。

参考文献:

[1] 陈昌福. 农业部为什么要进行动物源细菌耐药性监测[J]. 中国水产, 2017, (4): 40 – 41.
Chen C F. Why does the Ministry of Agriculture conduct drug resistance monitoring of animal – derived bacteria[J]. Chinese Journal of Fisheries, 2017, (4): 40 – 41.

[2] 叶从英, 董爱琴, 丹 妮. 抗菌药物的使用现状及存在的问题分析[J]. 医药前沿, 2014, (7): 14 – 15.
Ye C Y, Dong A Q, Dan N. Analysis of the current situation and problems in the use of antibiotics[J]. Medical Frontier, 2014, (7): 14 – 15.

[3] 苏冬梅. 抗菌药物的使用现状及合理使用对策[J]. 海峡药学, 2014, (11): 220 – 221.
Su D M. The current situation of the use of antibiotics and the Countermeasures for its rational use[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2014, (11): 220 – 221.

[4] OIE. OIE annual report on the use of antimicrobial agents in animals – better understanding of the global situation [R/OL]. [2018 – 03 – 09]. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/Survey_on_monitoring_antimicrobial_agents_Dec2016.pdf.

[5] OIE. OIE annual report on the use of antimicrobial agents in animals – better understanding of the global situation (second report) [R/OL]. [2018 – 03 – 09]. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/annual_Report_AMR_2.pdf.

[6] 王媛媛, 孙淑芳, 庞素芬, 等. 全球兽用抗菌药物使用情况[J]. 中国动物检疫, 2018, 35(4): 62 – 65.
Wang Y Y, Sun S F, Pang S F, *et al*. Global Usage of Veterinary Antimicrobial Agents[J]. China Animal Health Inspection, 2018, 35(4): 62 – 65.

[7] 袁万哲, 赵兴华, 何 欣, 等. 禁抗、限抗、减抗背景下,兽药创制的出路[J]. 中国动物保健, 2019, 21(11): 6.
Yuan W Z, Zhao X H, He X, *et al*. Under the background of prohibition, restriction and reduction of resistance, the way out for the creation of veterinary drugs[J]. China Animal Health, 2019,21(11): 6.

[8] 张衫衫, 焦 波. 畜禽养殖场用药现状及误区分析[J]. 湖北畜牧兽医, 2017, 38(6): 43 – 44.
Zhang S S, Jiao B. Analysis on the current situation and misunderstanding of drug use in livestock and poultry farms[J]. Hubei Journal of Animal and Veterinary Sciences, 2017, 38(6): 43 – 44.

[9] 宫国栋. 云南省禄劝县养殖户抗生素使用现状及影响因素研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
Gong G D. A Survey on the utilization of Antibiotics by farmers and the associated factors in Luquan County, Yunnan Province [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2016.

[10] 王鹤佳, 沈 昕, 张 晶, 等. 我国兽用抗菌药物使用调查分析[J]. 中国兽药杂志, 2019, 53(5): 80 – 85.
Wang H J, Shen X, Zhang J, *et al*. Investigation and Analysis of Veterinary Antimicrobials Usage in China[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2019, 53(5): 80 – 85.

[11] 侯 薄, 王 卫, 付智星, 等. 养禽业抗生素使用现状及无抗养殖研究进展[J]. 食品工业, 2017, 38(8): 216 – 220.
Hou B, Wang W, Fu Z X, *et al*. On the Status of Antibiotics

Usage and the Progress in Antibiotic – free Breeding in Poultry Farming[J]. The Food Industry, 2017, 38(8): 216 – 220.

[12] 王高玲, 王梦飞. 居民抗菌药物认知和用药行为现状的评估及影响因素实证研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(9): 819 – 823.
Wang G L, Wang M F. Present Situation of Residents′ Recognition and Medication Behaviors of Antibiotics and the Influencing Factors[J]. Chinese General Practice, 2013, 16(9): 819 – 823.

[13] Liu X, Steele J C, Meng X Z. Usage, residue, and human health risk of antibiotics in Chinese aquaculture: A review[J]. Environ Pollut, 2017, 223: 161 – 169.

[14] Zhang P, Shen Z, Zhang C, *et al*. Surveillance of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* from chicken and swine, China, 2008 – 2015 [J]. Vet Microbiol, 2017, 203: 49 – 55.

[15] 金福源, 朱国良, 姚小兵, 等. 鸡源大肠杆菌的分离鉴定及耐药性分析[J]. 中国畜禽种业, 2017, 13(7): 150 – 152.
Jin F Y, Zhu G L, Yao X B, *et al*. Isolation, identification and drug resistance analysis of *Escherichia coli* from chicken[J]. The Chinese Livestock And Poultry Breeding, 2017, 13(7): 150 – 152.

[16] 杜金泽. 长春地区鸡粪产 ESBLs 大肠杆菌分离鉴定及主要耐药基因的分析[D]. 长春: 吉林农业大学, 2019.
Du J Z. The isolation, identification of ESBLs – producing *Escherichia coli* from chicken feces in Changchun and the analysis of its major drug resistant genes[D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2019.

[17] 黄 琴, 石 磊, 狄慧玲, 等. 广州某生猪养殖场大肠杆菌流行性及抗生素的耐药性[J]. 现代食品科技, 2018, 34(8): 164 – 206.
Huang Q, Shi L, Di H L, *et al*. Prevalence and Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* from A Pig Farm in Guangzhou[J]. Modern Food Science and Technology, 2018, 34(8): 164 – 206.

[18] 连俊伟. 某猪场大肠杆菌和葡萄球菌的耐药性分析[D]. 扬州: 扬州大学, 2018.
Lian J W. Drug resistance of *Escherichia coli* and *Staphylococcus* in pig farms[D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2018.

[19] 何 敏, 陈 敏, 易本驰. 加强重视动物源细菌的耐药性监测[J]. 中国动物保健, 2011, 13(4): 5 – 7.
He M, Chen M, Yi B C. Pay more attention to the monitoring of drug resistance of bacteria from animals[J]. China Animal Health, 2011, 13(4): 5 – 7.

[20] 张纯萍, 宋 立, 吴辰斌, 等. 我国动物源细菌耐药性监测系统简介[J]. 中国动物检疫, 2017, 34(3): 34 – 38.
Zhang C P, Song L, Wu C B, *et al*. Drug Resistance Surveillance Network for Zoonotic Bacteria in China[J]. China Animal Health Inspection, 2017, 34(3): 34 – 38.

[21] 农业农村部关于印发《2019 年动物源细菌耐药性监测计划》的通知[J]. 中华人民共和国农业农村部公报, 2019,(4): 19 – 21.
Notice of the Ministry of agriculture and rural areas on printing and distributing the drug resistance monitoring plan of animal borne bacteria in 2019 [J]. Gazette of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China, 2019, (4): 19 – 21.

[22] 宋 立, 范学政, 张纯萍, 等. 我国动物源细菌耐药性数据库的建立与应用[J]. 中国兽药杂志, 2015, 49(8): 64 – 69.
Song L, Fan X Z, Zhang C P, *et al*. Development and Application of National Antimicrobial Resistance Database of Bacterium from Animal Origin[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2015, 49(8): 64 – 69.

[23] 黄学忠, 金彬彬, 林佩佩, 等. 细菌耐药监测预警系统的设计与应用[J]. 东南国防医药, 2012, 14(4): 301 – 304.
Huang X Z, Jin B B, Lin P P, *et al*. Design and application of bacterial resistance monitoring and early warning system[J]. Military Medical Journal of Southeast China, 2012, 14(4): 301 – 304.

[24] 马 苏, 沈建忠. 动物源细菌耐药性监测国内外比较[J]. 中国兽医杂志, 2016, 52(9): 121 – 123.
Ma S, Shen J Z. Comparison of drug resistance monitoring of animal derived bacteria at home and abroad[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2016, 52(9): 121 – 123.

[25] Wang Y, Xu C Y, Zhang R, *et al*. Changes in colistin resistance and mcr – 1 abundance in *Escherichia coli* of animal and human origins following the ban of colistin – positive additives in China: an epidemiological comparative study. 2020, 20(10): 1161 – 1171.

[26] WHO member states adopt global action plan on antimicrobial resistance. [J]. Euro surveillance: European communicable disease bulletin, 2015, 20(21).

(编 辑:侯向辉)