

国外禽用抗菌药的耐药性监测与控制

郝海红, 王玉莲, 黄玲利, 戴梦红, 程古月, 刘振利, 袁宗辉

(国家兽药残留基准实验室(华中农业大学)/农业部食品兽药残留检测重点实验室, 武汉 430070)

[收稿日期] 2012-04-26 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2013) 01-0060-05 [中图分类号] S859.796

[摘要] 介绍了以美国、加拿大、丹麦和日本为代表的一些发达国家对禽类病原菌的耐药性监测情况, 分析了禽类病原菌耐药性成因, 提出了禽用抗菌药耐药性控制策略, 为禽类健康养殖和人类公共卫生健康提供参考。

[关键词] 禽用抗菌药; 耐药性; 监测; 控制

Resistance Surveillance and Control of Antimicrobials for Poultry in Foreign Countries

HAO Hai-hong, WANG Yu-lian, HUANG Ling-li, DAI Meng-hong,

CHENG Gu-yue, LIU Zhen-li, YUAN Zong-hui

(National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues (HZAU) and MOA Key Laboratory for the Detection of
Veterinary Drug Residues in Foods, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Abstract: The article conclusively reviewed the resistance surveillance data of antimicrobials for poultry in some developed countries, including America, Canada, Denmark and Japan. The reasons causing antimicrobial resistance were analyzed. The multilevel strategies for controlling current antimicrobial resistance in poultry were also proposed in order to provide reference for green poultry breeding and human public health.

Key words: antimicrobial for poultry; antimicrobial resistance; surveillance; control

养禽业在全球养殖业中占有重要比重。随着养禽生产集约化程度的不断提高, 家禽疾病也不断发生并流行, 对养禽业构成严重威胁的疫病已高达 80 余种, 其中传染性疾病约占 75%。目前, 在集约化养禽场中大肠杆菌、肠球菌、沙门氏菌、弯曲杆菌、嗜血杆菌、巴氏杆菌、鸭疫里氏杆菌等已成为危害养禽业的主要细菌性疾病。其中大肠杆菌、肠球菌、沙门氏菌和弯曲杆菌作为食源性致病菌, 可通过食物链感染人, 给公共卫生健康带来巨大隐患。20 世纪 80 年代后, 青霉素类、头孢菌素类、氨基糖

苷类、喹诺酮类、大环内酯类、林可胺类、四环素类、酰胺醇类、磺胺类及其增效剂、多肽类、喹噁啉类等抗菌药不断被开发并用于预防控制禽类疾病和提高禽类生长效率^[1]。抗菌药物的广泛使用, 特别作为抗菌促生长剂在饲料中长期以亚治疗剂量持续添加, 加之抗菌药的不合理使用, 禽类病原菌耐药株不断产生, 多药耐药问题普遍存在。面对严峻的细菌耐药形势, 20 世纪 90 年代末, 许多发达国家先后建立了动物源细菌耐药性监测系统, 如美国国家抗菌药耐药性监测系统 (National Antimicrobial

基金项目: 国家自然科学基金 (31101856); 国家科技支撑计划 (2012BAK01B02); 教育部博士点新教师基金 (2011014612003)

作者简介: 郝海红, 博士, 讲师, 从事细菌耐药性和抗菌药物作用机理研究。

通讯作者: 袁宗辉。E-mail: yuan5802@mail.hzau.edu.cn

Resistance Monitoring System, NARMS)、加拿大综合性抗菌药耐药性监测项目(Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance, CIPARS)、丹麦综合性抗菌药耐药性检测与研究计划(Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme, DANMAP)和日本兽用抗菌药耐药性监测系统(Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System, JVARM)等。本文系统总结了四国在禽类病原菌耐药性监测方面的报告,分析了禽类病原菌耐药性形成原因,从多个角度提出了禽类病原菌耐药性控制方法,期望对促进我国养禽业的健康发展和公共卫生健康提供理论参考。

1 国外禽类病原菌耐药性监测结果

美国 NARMS、加拿大 CIPARS、丹麦 DANMAP 和日本 JVARM 系统监测了动物源大肠杆菌、沙门氏菌、弯曲杆菌和肠球菌对一些重要药物,如 β -内酰胺类(青霉素、氨苄西林、阿莫西林-克拉维酸、头孢西丁、头孢噻吩和头孢曲松)、氨基糖苷类(阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素和链霉素)、喹诺酮类(萘啶酸、环丙沙星)、大环内酯和林克胺类(红霉素、泰乐霉素、阿奇霉素、林可霉素、克林霉素)、四环素类(四环素)、酰胺醇类(氯霉素、氟苯尼考)和其他药物(磺胺甲噁唑、泰利霉素、万古霉素、替加环素、达托霉素、呋喃妥因、利奈唑胺、奎奴普丁/达福普丁复方)等的耐药性流行和变迁情况。

1.1 禽源沙门氏菌对其一线治疗药物(喹诺酮类、头孢曲松和复方新诺明)的耐药性变迁情况 (1)美国 NARMS 2010 年报告显示,2002-2010 年间,鸡肉和火鸡肉中分离的沙门氏菌对氨苄西林和第三代头孢类药物的耐药率显著上升;多重耐药沙门氏菌的分离率也显著上升,其中 50% 以上的鼠伤寒沙门氏菌对 4 类以上药物耐药^[2]。(2)加拿大 CIPARS 2008 年的报告显示,2004-2008 年间,养殖场、屠宰场和零售鸡肉中沙门氏菌分离株对阿莫西林和头孢噻吩的耐药率显著下降;对链霉素和四环素的耐药率却显著上升;部分省份零售鸡肉中沙门氏菌分离株对萘啶酸的耐药率显著下降(10%~0);5% 的 *S. kentucky* 分离菌出现多药耐药表型^[3]。(3)丹麦 DANMAP 2010 年报告显示,2009-2010 年间,进口火鸡肉中伤寒沙门氏菌对安普霉素、庆大霉素和链霉素的耐药率显著上升,对四环素(100%)、磺胺(93%)、链霉素(93%)和青霉素(68%)的耐药率

显著高于肉鸡中伤寒沙门氏菌的耐药率^[4]。(4)日本 JVARM 2008 年报告显示,2000-2007 年间,肉鸡沙门氏菌对青霉素的耐药率总体下降,但对链霉素和金霉素的平均耐药率较高(大于 60%);蛋鸡中两药以上耐药沙门氏菌的分离率大于 10%^[5]。

1.2 禽源弯曲杆菌对其一线治疗药物(大环内酯类药物和喹诺酮类药物)的耐药率变迁情况 (1)在美国,各种来源的结肠弯曲杆菌对各类药物(喹诺酮类和四环素类除外)的耐药率比空肠弯曲杆菌高;鸡肉中结肠弯曲杆菌和空肠弯曲杆菌对大环内酯类药物的耐药率(小于 5%)与往年没有变化;鸡肉中结肠弯曲杆菌对环丙沙星的耐药率先升后降(2005 年最高),而空肠弯曲杆菌对环丙沙星的的耐药率一直保持上升趋势(15.2%~22.5%);2009-2010 年间,空肠弯曲杆菌对四环素的耐药率有所下降(45.8%~36.3%);2007-2010 年间,结肠弯曲杆菌对氨基糖苷类药物显著上升(0.7%~12.8%, $P < 0.0001$);禽源弯曲杆菌的多药耐药率较低^[2]。(2)加拿大 2008 年部分省份(Ontario 省)鸡源弯曲杆菌对阿奇霉素的耐药率比 2007 年显著上升(2%~8%);各省鸡肉弯曲杆菌对环丙沙星的耐药率没有显著上升趋势;鸡源弯曲杆菌最主要的耐药表型是四环素耐药型(38%);多重耐药率较低,但 Ontario 分离到一株空肠弯曲杆菌出现最多药耐药谱 AZM-CIP-CLI-ERY-NAL-TEL-TET^[3]。(3)丹麦 2000-2010 年间,农场肉鸡分离的弯曲杆菌对红霉素的耐药率没有变化,但对环丙沙星和四环素的耐药率显著上升^[4]。(4)日本 2000-2007 年间,肉鸡中弯曲杆菌对喹诺酮类药物的耐药率有所上升;对金霉素的耐药率普遍较高(大于 50%);对大环内酯类药物(红霉素等)依然较敏感^[5]。

1.3 禽源肠球菌的耐药率变迁情况 (1)美国 2002-2010 年间,肉鸡肠球菌对链阳性菌素的耐药率显著下降(56.3%~27.1%),而火鸡肠球菌对链阳性菌素的耐药率直保持在 50% 左右;禽源粪肠球菌对氨基糖苷类和大环内酯类药物的耐药率显著高于屎肠球菌,而屎肠球菌对呋喃妥因、青霉素和环丙沙星的耐药率显著高于粪肠球菌,且屎肠球菌的多药耐药性比粪肠球菌高;未分离到对万古霉素和利奈唑酮耐药的肠球菌^[2]。(2)加拿大 2008 年部分省份分离肠球菌对红霉素、泰乐菌素和链霉素的耐药率有上升趋势^[3]。(3)在丹麦,2010 年从肉鸡和鸡肉中分离的肠球菌对氨基糖苷类、大环内酯

类和四环素类药物(红霉素、四环素、卡那霉素和链霉素)的耐药率较高,且粪肠球菌高于屎肠球菌;2009-2010年间,肉鸡中屎肠球菌对青霉素、阿莫西林、奎奴普汀/达福普汀和阿维霉素的耐药率显著下降;值得注意的是,肉鸡中47%的屎肠球菌对万古霉素耐药^[4]。(4)日本2000-2007年间,肉鸡中肠球菌对链霉素、卡那霉素、金霉素、红霉素和林可霉素的耐药率一直居高不下;2004-2007年间,屎肠球菌对恩诺沙星的耐药率显著上升,肉鸡中屎肠球菌对恩诺沙星的耐药率高于粪肠球菌,而蛋鸡中结果相反;日本蛋鸡中万古霉素耐药屎肠球菌的比例达2.4%^[5]。

1.4 禽源大肠杆菌的耐药率变迁情况 (1)美国2002-2010年间,鸡肉大肠杆菌对头孢曲松的耐药率持续走高,火鸡中大肠杆菌对氨苄西林的耐药率显著上升(31.3%~52.6%);鸡肉和火鸡中大肠杆菌对萘啶酸的耐药率先升后降(2005年最高),而对环丙沙星的耐药率一直保持在较低水平(小于1%);禽源大肠杆菌对庆大霉素的耐药率较高(大于20%),多重耐药问题较严重^[2]。(2)加拿大2008年鸡源大肠杆菌对头孢噻唑的耐药率相比2003年有上升趋势,对头孢曲松钠的耐药率在20%以上,对萘啶酸和环丙沙星的耐药率一直保持在较低水平(小于10%)^[3]。(3)丹麦2010年,农场鸡、本土和进口鸡肉中大肠杆菌对青霉素、磺胺、四环素和链霉素的耐药情况相对严重,尤其是进口鸡肉大肠杆菌对此四种药物的耐药率较高(40%以上);2001-2010年间,鸡源大肠杆菌对青霉素、环丙沙星、磺胺、四环素和链霉素的耐药率有所下降,但差异不显著^[4]。(4)日本2000-2007年间,肉鸡中大肠杆菌对链霉素、金霉素、青霉素、卡那霉素、氯霉素、萘啶酸和甲氧苄啶的耐药性较普遍;2004-2007年间,肉鸡和蛋鸡中大肠杆菌对恩诺沙星的耐药率有所上升(5.3%~8.6%和0.8%~7.7%)^[5]。

2 禽类病原菌耐药性成因分析

总结各国耐药性监测数据发现,禽类病原菌对磺胺类和四环素类药物的耐药率高居榜首,多在60%以上,有些国家的耐药率甚至达到100%,禽类病原菌多重耐药率攀升。各菌耐药性监测结果总结和成因分析如下:

2.1 沙门氏菌 虽然沙门氏菌对 β -内酰胺类药物的耐药率在某些国家有下降趋势,但对氨基糖苷类和四环素类药物的耐药率却有逐渐上升趋势。

近年来,沙门氏菌的多重耐药问题尤其严重。科学研究发现,氨基糖苷类或多重耐药沙门氏菌在体内外环境中都具有一定的适应性代价^[6-7]。因此,导致鸡沙门氏菌对氨基糖苷类和四环素类耐药率上升的具体原因还有待探讨。

2.2 弯曲杆菌 在喹诺酮类药物被禁用后的几年里,鸡源(特别是肉鸡源)空肠弯曲杆菌对环丙沙星的耐药率仍然居高不下;结肠弯曲杆菌对大环内酯类药物的耐药率呈现上升趋势。其原因可能在于,喹诺酮类药物耐药空肠弯曲杆菌在鸡体内具有较强的适应性,而某些大环内酯类药物耐药结肠弯曲杆菌在体外和肠上皮细胞内没有适应性代价^[8-10]。

2.3 肠球菌 各国禽类肠球菌对氨基糖苷类药物的耐药率较高,这可能源于氨基糖苷耐药基因的高度转移特性^[11-12]。在丹麦和日本出现鸡源耐万古霉素肠球菌。作为一种超级细菌,万古霉素耐药场球菌将给人类健康带来巨大的隐患^[13]。

2.4 大肠杆菌 各国鸡源大肠杆菌对 β -内酰胺类药物的耐药率持续走高,部分国家和地区禽源大肠杆菌对喹诺酮类药物有上升趋势。研究发现,鸡是超光谱 β -内酰胺酶阳性大肠杆菌的主要宿主^[14]。

3 禽类抗菌药耐药性控制策略

面对养禽业抗菌药的耐药性问题,科学界、国际组织和各国政府也都已经相继采取了积极措施,加强细菌耐药性风险评估,加快新药开发,合理使用现有药物,对禽用抗菌药实行严格监管,以有效控制抗菌药耐药性产生和扩散,保证动物和人类健康。

3.1 对关键抗菌药进行风险评估,全面调查抗菌药的使用对细菌耐药性产生、传播和感染的风险,采取有效措施进行风险管理和风险预警 目前欧美等一些发达国家完成的风险评估数据显示:喹诺酮类药物在禽类的使用,会导致空肠弯曲杆菌的耐药率不断产生并迅速传播,对人体健康具有肯定的风险;阿伏帕星在食品动物的使用可造成万古霉素耐药肠球菌的产生和流行,并对人类健康造成肯定的负面影响;维吉尼亚霉素的使用可能促进耐药性传递。因此,这些抗菌促生长剂于1999年前后被欧盟禁用于食品动物,特别是禽类^[15-16]。然而,各国禽类病原菌耐药性监测数据和相关风险评估结果显示,禁止药物使用似乎不能一本万利。在禁止喹诺酮类药物在鸡的使用后,鸡空肠弯曲杆菌对喹诺酮类药物的耐药率仍然有增无降,因此在风险评估

过程中,挖掘耐药细菌产生和扩散的本源,才是科学合理制定抗菌药使用政策的根本。

3.2 开发新的禽类药物 目前某些天然抗微生物活性肽,如 β -defensins 和 cecropin hybrid 等正在被研发用于治疗禽类病原菌感染^[17-18]。某些细菌素,如 albusin B 和 divercin 等对肉鸡具有促生长和改善肠道菌群环境的作用^[19-20]。一些益生菌、益生元、噬菌体和一些天然中草药成分(如绿茶、首乌、黄芪、茴香、双花、黄芩、板蓝根、贯众等)等也可以作为禽类用药选择^[21]。

3.3 在养禽业中合理使用现有药物 第一,严格掌握适应症,选择最佳药物来治疗疾病,凡属可用可不用的尽量不用,以减少细菌接触药物的机会。第二,严格掌握用药指征,正确归属药物类型,如抗菌药是浓度依赖性还是时间依赖性,是否存在抗菌后效应等;确定合理的给药方案,保证剂量充足,疗程适当;加强对药物的 PK-PD 同步关系研究,系统了解药物的个体和群体药效-药动学特征,优化给药方案,预防和减缓耐药菌产生,延长药物在临床中的使用寿命^[22-23]。第三,联合用药一直被认为是预防耐药性发生的重要举措。近年来的许多研究结果都表明两种或以上药物的联合应用对耐药菌的抑制作用远远优于单一药物,联合治疗对抑制耐药性非常必要。临床上联合用药,可以从不同机制杀灭病原菌,有效抑制耐药菌产生^[24]。根据联合用药原则,药物研发机构不断开发出新型复方制剂,临床兽医人员要有计划地分批、分期交替使用抗菌药物,减少耐药菌株产生。第四,开发新型禽用纳米制剂。随着纳米材料的开发,近年研究发现尺寸在 1 至 100 纳米的颗粒,易穿越细菌细胞膜,并避免被细菌外排泵排出,与生物分子相互作用时可发挥多价效应,也是防止的细菌耐药性产生的重要举措^[25-26]。

3.4 对禽用药物实行严格监管 第一,对禽用抗菌药进行分级。对禽用抗菌药与人用医疗药物进行严格区分,对药物进行分级监管,严格控制人兽共用抗菌药的应用。各级管理部门严格把关,严格控制人用抗菌药转为禽用,撤消已批准的不合适在兽医临床应用的药物。例如严格界定氟喹诺酮类药中的环丙沙星和氧氟沙星等药物的使用范围^[27-28]。第二,对禽用抗菌药物实施严格管理,实施处方药与非处方药制度。对兽医师进行严格培训和考核,仅授予兽医师使用抗菌药的权利,保障

兽药的合理应用,避免抗菌药滥用和不合理使用,减少耐药性产生^[28]。

参考文献:

- [1] 霍长义,李秀学,郑维军,等. 肉仔鸡常用抗菌药物的种类和使用效果[J]. 养殖技术顾问,2009,8:136.
- [2] Retail meat report - national antimicrobial resistance monitoring system 2010[EB/OL]. [2012-03-01]. <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/ucm293578.htm>.
- [3] Canadian integrated program for antimicrobial resistance surveillance annual report 2008[EB/OL]. [2012-01-05]. <http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/2008/index-eng.php>.
- [4] Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark 2010[EB/OL]. [2012-03-28]. <http://www.danmap.org>.
- [5] A report on the Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring system 2002-2007[EB/OL]. [2012-03-16]. http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/monitor/e_index.html.
- [6] Randall L P, Bagnall M C, Karatzas K A, et al. Fitness and dissemination of disinfectant-selected multiple-antibiotic-resistant (MAR) strains of *Salmonella enterica* serovar typhimurium in chickens[J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2008, 61(1):156-162.
- [7] Paulander W, Maisnier-Patin S, Andersson D I. The fitness cost of streptomycin resistance depends on rpsL mutation, carbon source and RpoS (sigmaS) [J]. Genetics, 2009, 183(2):539-546, 531SI-532SI.
- [8] Luo N, Pereira S, Sahin O, et al. Enhanced *in vivo* fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic selection pressure[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, 102(3):541-546.
- [9] Zeitouni S, Collin O, Andraud M, et al. Fitness of macrolide-resistant *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* [J]. Microbial drug resistance, 2012, 18(2):101-108.
- [10] Hao H, Dai M, Wang Y, et al. 23S rRNA mutation A2074C conferring high-level macrolide resistance and fitness cost in *Campylobacter jejuni* [J]. Microbial Drug Resistance, 2009, 15(4):239-244.
- [11] Hammerum A M, Lester C H, Olsen S S, et al. Molecular characterisation of high-level gentamicin-resistant *Enterococci* from bloodstream infections in Denmark: First description of clonal spread of aph(2'')-Ib[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2012, 39(3):266-268.
- [12] Rosvoll T C, Lindstad B L, Lunde T M, et al. Increased high-level gentamicin resistance in invasive *Enterococcus faecium* is associated with aac(6')Ie-aph(2'')Ia-encoding transferable

[13] 聂小华,尹光耀,史宝军,等. 甘草有效成分体外抗肿瘤活性和免疫活性的研究[J]. 中药材,2003,(7):507-509.

[14] 王岳五,张海波,吕杰,等. 甘草残渣中多糖 GPS 抗肿瘤作用的研究[J]. 南开大学学报(自然科学版),2000,(4):46-48.

[15] 常雅萍,毕无邪,杨贵贞. 甘草多糖抗病毒作用研究[J]. 中国中药杂志,1989,(4):44-46.

[16] 韩娟. 甘草免疫药理与临床[J]. 内蒙古中医药,2008,(14):62.

[17] 高焕,杨淑娟,郭利伟,等. 甘草多糖和甘草酸对 NDV 感染鸡胚成纤维细胞能力的影响[J]. 畜牧与兽医,2010,42(11):19-23.

[18] 赵凤柱,韩小敏. 抗病毒中药及其活性成分研究进展[J]. 实用中医杂志,2009,(6):428-430.

[19] 李小军,汪巍,范雯,等. 甘草多糖抗骨关节炎作用及其机制研究[Z]. 中国河南郑州:2009.

[20] 袁立霞,吴茜. 当归拈痛汤及其拆方对佐剂性关节炎大鼠红细胞免疫功能的影响[J]. 中国中医药科技,2008,(5):367.

[21] 潘家祜,赵泳苹. 中药在清除体内自由基上的作用[J]. 湖南中医杂志,1996,(5):48-49.

[22] Hong Y, Hua - Taowu, Ma T, *et al.* Effects of Glycyrrhiza glabra polysaccharides on immune and antioxidant activities in high - fat mice[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2009,45:61-64.

[23] 杨宏斌,温洁,温伟业. 中药复方制剂对雏鸡抗氧化作用及生长性能的影响[J]. 中国兽医杂志,2008,(3):44-45.

(责任编辑:侯向辉)

=====

(上接第 63 页)

megaplasmiids hosted by major hospital - adapted lineages[J]. FEMS Immunology and Medical Microbiology,2012. doi:10.1111

[13] Munita J M, Arias C A, Murray B E. Enterococcal endocarditis: Can we win the war? [J]. Current Infectious Disease Reports, 2012,14(4):339-349.

[14] Li J, Ma Y, Hu C, *et al.* Dissemination of cefotaxime - M - producing *Escherichia coli* isolates in poultry farms, but not swine farms, in China[J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2010,7(11):1387-1392.

[15] 吴聪明,汪洋. 动物源细菌耐药性检测与流行病学研究[J]. 中国兽药杂志,2010,44(1):23-25.

[16] 张苗苗,戴梦红,黄玲利,等. 美国受用抗菌药耐药性管理[J]. 中国兽药杂志,2010,44(2):39-42.

[17] Wen L F, He J G. Dose - response effects of an antimicrobial peptide, a cecropin hybrid, on growth performance, nutrient utilisation, bacterial counts in the digesta and intestinal morphology in broilers[J]. The British Journal of Nutrition, 2012,17:1-8.

[18] Ma D, Zhou C, Zhang M, *et al.* Functional analysis and induction of four novel goose (*Anser cygnoides*) avian beta - defensins in response to salmonella enteritidis infection [J]. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 2012,35(2):197-207.

[19] Jozefiak D, Sip A, Rawski M, *et al.* Dietary divercin modifies gastrointestinal microbiota and improves growth performance in broiler chickens[J]. British Poultry Science, 2011,52(4):492-499.

[20] Wang H T, Yu C, Hsieh Y H, *et al.* Effects of albusin B (a bacteriocin) of *Ruminococcus albus* 7 expressed by yeast on growth performance and intestinal absorption of broiler chickens—its potential role as an alternative to feed antibiotics[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2011, 91(13):2338-2343.

[21] Hume M E. Historic perspective: Prebiotics, probiotics, and other alternatives to antibiotics[J]. Poultry Science, 2011,90(11):2663-2669.

[22] Pasipanodya J G, Gumbo T. A new evolutionary and pharmacokinetic - pharmacodynamic scenario for rapid emergence of resistance to single and multiple anti - tuberculosis drugs[J]. Current Opinion in Pharmacology, 2011,11(5):457-463.

[23] MacGowan A, Bowker K. Developments in PK/PD: Optimising efficacy and prevention of resistance. A critical review of PK/PD in *in vitro* models [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2002,19(4):291-298.

[24] Hagihara M, Crandon J L, Nicolau D P. The efficacy and safety of antibiotic combination therapy for infections caused by gram - positive and gram - negative organisms [J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2012,11(2):221-233.

[25] Mugabe C, Azghani A O, Omri A. Liposome - mediated gentamicin delivery: Development and activity against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients[J]. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2005, 55(2):269-271.

[26] Zhao Y, Tian Y, Cui Y, *et al.* Small molecule - capped gold nanoparticles as potent antibacterial agents that target gram - negative bacteria[J]. Journal of the American Chemical Society, 2010,132(35):12349-12356.

[27] 马铎,陈杖榴. 抗微生物药的残留危害及其合理应用[J]. 中国家禽, 2011,33(21):1-7.

[28] 陈杖榴,吴聪明,蒋红霞,等. 兽用抗菌药物耐药性研究概况[J]. 四川生理科学杂志, 2005,27(4):177-180.

(责任编辑:李文平)