



多重耐药菌在人类、动物和环境的耐药和传播机制

王娟¹, 王新华², 徐海^{1*}

¹ 山东大学, 微生物技术国家重点实验室, 山东 济南 250100

² 山东大学环境科学与工程学院, 山东 济南 250100

摘要: 抗生素等抗菌药物的滥用在全球范围内造成了多重耐药菌的传播。多重耐药菌(Multidrug resistant organisms, MDRO)以及耐药基因(Antibiotic resistance genes, ARGs)可在人类、动物和环境之间进行传播, 尤其是ARGs可以通过水平转移的方式在同种属或者不同种属的菌群之间进行传播, 使得细菌耐药问题日益严重, 耐药机制趋于复杂, 疾病治疗更加困难, 对人类公众健康造成严重的威胁。因此抗生素等抗菌药物的使用应加以规范。

关键词: 多重耐药菌, 耐药基因, 传播

抗生素等抗菌药物在传染性疾病预防方面有着不可磨灭的功劳, 除此之外, 种植业、畜牧业、水产养殖业中传染病的预防以及治疗也离不开抗生素的使用^[1-2]。对于人类、动物、环境以及三者之间的混合生态位^[3](例如农场、医院、土壤、污水处理厂等)之间的微生物群落, 大量抗生素使用所造成的选择压力会赋予具有耐药基因(antibiotic resistance genes, ARGs)的细菌一种生存优势^[4], 从而使得多重耐药菌(multidrug resistant organisms, MDRO)得以生存并繁衍。ARGs可通过质粒、整合子-基因盒系统、整合性接合元件、转座子等可移动性遗传元件在同种属或者不同种属

的菌群之间进行传播, 使MDRO的耐药机制更加复杂。抗生素作为抗菌药物在动物中的应用日渐增多, 动物可为人类提供肉类、鱼类、蛋类以及乳制品等食物^[5], 如此动物中的MDRO便可以通过这些食物传播到人类。人类以及动物的粪便中亦含有MDRO, 当粪便作为肥料使用时, MDRO便被不间断的扩散到环境中。环境本身是ARGs的储库, 但ARGs亦会作为污染物^[6], 其作为污染物的主要来源是家庭、医院以及农业施肥中污染物废弃物的释放^[7]。环境在ARGs的发展中发挥着重要的作用, 因为环境不仅是ARGs交流的背景, 同时也是源头、载体以及抗生素等抗菌药物滥用的

基金项目: 国家自然科学基金(31170112); 国家科技重大专项(2013ZX10004217-003); 微生物技术国家重点实验室自主项目; 山东大学基本科研业务费专项资金(2015JC025)

*通信作者。Tel: +86-531-88362362; E-mail: haixu@sdu.edu.cn

收稿日期: 2016-01-28; 修回日期: 2016-05-04; 网络出版日期: 2016-05-09

最终承受者。

1 多重耐药菌与耐药基因

MDRO是指对3类或者3类以上抗生素同时具有耐药性的细菌，MDRO多为条件性致病菌，如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)，有研究称^[8]在畜牧业中分离得到的MRSA中已发现了许多新的ARGs，包括可以赋予许多临床上常用药物耐药性的多重耐药基因，如*cfr*基因，*cfr*基因可以赋予细菌链阳霉素A、氯霉素类抗生素、林可酰胺类抗生素以及唑烷酮类抗生素等抗生素药物的耐药性。此外^[9]常见MDRO还有产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌(*Escherichia coli*)及肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)，耐万古霉素肠球菌(Vancomycin-resistant enterococci)，多重耐药的鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)等。ARGs可存在于细菌染色体上也可以存在于质粒等

可移动性遗传元件上。染色体和质粒都可以介导细菌的耐药性，并且染色体和质粒可以共同介导细菌的耐药性，如对临床菌株的β-内酰胺酶基因进行定位分析发现TEM型β-内酰胺酶类基因最初存在于质粒上，但也可以整合到染色体上，共同介导细菌的耐药性^[10]。质粒等可移动性遗传元件在ARGs的广泛传播中发挥着重要的作用。

2 ARGs的传播方式

如上所述，染色体和质粒等可移动性遗传元件都可以介导ARGs的传播。但质粒、整合子-基因盒系统、整合性接合元件、转座子等可移动性遗传元件还可以通过接合、转导和转化等方式进行水平转移而使ARGs可以在同种属或者不同种属的细菌之间进行传播，使得细菌的耐药问题更加严峻，如图1所示，A和B分别代表源于不同生态位的微生物群落，且2个群落中都有不同种属细菌的存在，水平转移可发生在群落A或者群落B中的

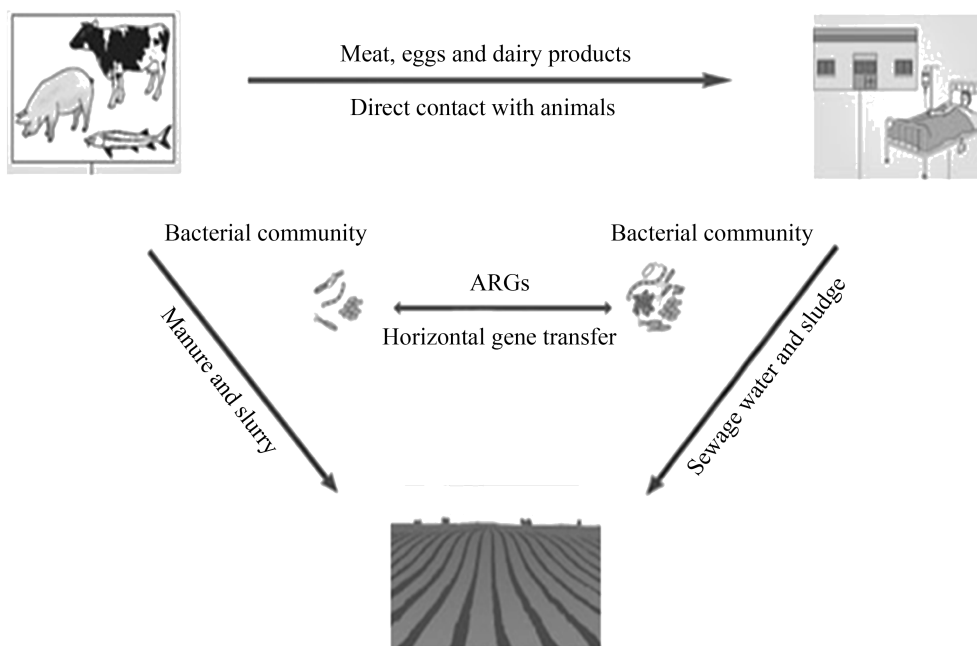


图 1. MDRO以及ARGs在人类、动物以及环境之间的传播^[3, 11]

Figure 1. Transfer of multidrug resistant organisms and antibiotic resistance genes among humans, animals and environments^[3, 11].

同种属或者不同种属的细菌之间。除此之外, 由于MDRO可以在人类、动物以及环境之间传播, 水平转移也可能会发生在群落A和群落B之间的某些细菌之间。当某种具有耐药性的细菌从动物流向人类时, 该细菌的某些ARGs可能会通过水平转移的方式被转移到人类的致病菌中, 使人类疾病治疗遇到问题。质粒等可移动性遗传元件在细菌耐药性的广泛传播方面起着重要的作用。研究可以介导ARGs传播的可移动性遗传元件对于了解MDRO的耐药机制、缓解当前严峻的细菌耐药问题和人类及动物的某些疾病治疗都有着重要的意义。本实验室在可移动性遗传元件如整合子-基因盒系统以及整合性接合元件方面均开展了较深入的研究。

2.1 整合子-基因盒系统

整合子-基因盒系统^[12]是一种可以有效地捕获和整合外源基因并使之表达的特异性重组系统。整合子自身具有整合酶, 可以捕获和整合外源耐药基因, 基因盒是指被整合子整合的DNA小分子, 至今为止, 已发现超过130种耐药基因盒, 这些基因盒的表达产物可对几乎所有抗生素家族产生耐药性^[13]。基因盒本身不带有启动子, 因此它需要借助整合子的启动子 P_c 进行转录表达, 其表达产物可赋予细菌一定的耐药性。整合子本身不可以移动, 但当其插入质粒或者与转座子相连时便成为可移动的遗传性元件。

本实验室在整合子方面进行了大量的工作, 自2008年起, 我们对济南地区废水环境中分离得到的耐药性细菌整合子的种类、结构、功能及可转移性进行了研究。从638株耐药性分离株中发现携带 I 型整合子细菌293株(45.92%), 携带 II 型整合子细菌38株(5.96%), 并采用限制性内切酶*EcoR* II 对PCR扩增出的整合子耐药基因盒区酶切, 根据限制性片段长度多态性图谱(RFLP)来将不同的基因盒阵列进行分类。对不同谱型的基因盒阵列测

序, 得到 I 型整合子29种基因盒阵列, 包含34种基因盒, 其中有29种是耐药基因^[14]; Gaze等对工业废水, 污水污泥以及猪场废水等环境进行了 I 型整合子的检测, 发现以上3种环境中 I 型整合子的检出率都比较高; 除此之外它们还对污水污泥中 I 型整合子的含量进行了检测, 最终发现每克经过处理的液体污水污泥中约含有 10^7 细菌携带有 I 型整合子^[15]。这些结果证明了环境细菌中整合子的多样性和可转移性对细菌耐药性的传播发挥着重要作用。

除此之外, 本实验室使用头孢类抗生素、氨基糖苷类抗生素、四环素类抗生素、丝裂霉素以及喹诺酮类抗菌药物来诱导双向启动子 P_c - P_{int} (基因盒启动子 P_c 和整合酶启动子 P_{int})。结果发现头孢类抗生素对 P_c 的表达具有明显的上调作用, 以上抗生素的加入均会使 P_{int} 的活性有所提高, 微量丝裂霉素的加入会使 P_{int} 活性的提高比较明显^[16]。这说明抗生素的过量使用将会强化整合酶对耐药基因盒的整合作用, 而某些抗生素如头孢类抗生素还可以通过提高耐药基因盒启动子 P_c 的活性使ARGs的表达得到加强, 所以说抗生素的过量使用将会促进ARGs的扩散与传播。

2.2 整合性接合元件

整合性接合元件是一种可移动性遗传元件, 可以捕获并表达ARGs, 并且通过接合转移的方式在不同的菌种之间进行传播, 这一点与接合性质粒相似, 但整合性接合元件不可以进行自我复制, 而是通过类似于温和噬菌体的复制方式^[17], 通过将其自身的基因整合到宿主染色体的基因组上随其复制而复制。整合性接合元件可以通过接合转移的方式介导ARGs的水平转移, 使细菌的耐药机制趋于复杂。

本实验室以肉鸡产业链中分离得到的79株耐药性奇异变形杆菌为实验菌株, 经鉴定发现了整合性接合元件*ICEPm1*的存在, 已完成该元件一些

保守位点的序列测定, 并初步证实了这类耐药菌某些耐药性的扩散与该元件的转移相关; 多杀巴斯德菌和溶血性曼氏杆菌是牛呼吸系统疾病的病原菌。Klima等在多杀巴斯德菌和溶血性曼氏杆菌中鉴定到整合性接合元件的存在, 这些整合性接合元件可以赋予7种不同抗生素类药物耐药性并可以通过接合转移的方式将耐药基因从多杀巴斯德菌向*E. coli*中传播^[18]。肉鸡和牛可为人类提供食物, 其中的整合性接合元件将会通过接合转移的方式介导ARGs的传播, 使疾病的治疗愈加困难。

3 MDRO以及ARGs在人类、动物以及环境之间的传播

3.1 MDRO以及ARGs在动物与人类之间的传播

畜牧业和水产养殖业中, 抗生素一般是用作疾病的治疗和预防或者是作为促生长剂而添加在饲料中^[2]。如图1所示, MDRO以及ARGs除可以通过食物的方式从动物向人类传播外, 还可以通过与动物的直接接触而流向人类, 对人类健康存在着一定的威胁。

3.1.1 通过食物的方式传播: 在过去的几十年中随着全球人口数量的增加, 经济的发展等, 人们对于畜牧产品和水产品的需求也日益增加。某些动物可以为人类提供肉类、蛋类和乳制品等。在人畜共患病的肠道细菌中^[19], 非伤寒沙门菌以及弯曲杆菌是人体肠道疾病的常见病原菌但有些也是动物病原菌, 在猪和禽类^[20]中尤为常见, 如源于鸡蛋中的肠道非伤寒沙门菌^[21]以及源于家禽中的空肠弯曲菌^[22]。人畜共生菌或者那些可以将动物作为储备库的细菌如*E. coli*可以存在于成群饲养的鸡的肠道中, 但也可以寄生在人类的肠道中, 若在鸡的饲养过程中大量的使用抗生素并因此对具有耐药性的*E. coli*造成一种生存优势, 就会使得具有耐药性的*E. coli*生存并繁衍。本实验室在肉鸡产业链采集的样品中共检出耐药性*E.*

coli 373株, 其中95.71%为MDRO^[23], 这就说明肉鸡可以作为MDRO以及ARGs的储备库, 并可以将具有耐药性的*E. coli*或者ARGs通过食物的方式传播到人类, 当具有耐药性甚至多重耐药性的*E. coli*引起人类患病时, 会导致临床疾病的治疗更加困难。

水产养殖业中为了加快鱼类的生长与繁殖, 预防与治疗传染性疾病, 抗生素等抗菌药物往往会被大量的使用^[1]。水产养殖业中抗生素等抗菌药物的大量使用与MDRO的产生及其扩散有着紧密的关系, 对公众健康存在着一定的威胁。例如, 有研究^[24]表明分离自沙门菌病人体的沙门菌与分离自海产品中的沙门菌具有92%的同源性, 并且分离自鱼类贝类中的具有多重耐药性的沙门菌与分离自沙门菌病人中的沙门菌有97.4%的同源性。以上证据表明, 水产品可以作为MDRO以及ARGs的储备库, 并且可以作为食物将MDRO以及ARGs传播到人类中。

3.1.2 通过与动物直接接触的方式传播: MDRO以及ARGs除了上述通过食物的方式从动物向人类传播外, 与动物的直接接触是另一种方式。这里所说的动物一是指宠物, 二是指那些畜牧业中被养殖的动物。毋庸置疑, 无论在哪个国家都有许多人养宠物, 并且很多人与宠物很亲密, 这些人与宠物之间少不了直接接触。而畜牧业中被养殖的动物如猪、马等, 畜牧养殖场中的养殖人员以及兽医等与它们也有直接接触。

有许多证据表明狗和猫可以作为耐药基因库^[25-26], 并且MDRO以及ARGs可以从宠物传播到人类。由于近年来人们对动物的健康关注度逐渐提高, 抗生素等抗菌药物作为药物在宠物传染性疾病的预防与治疗中越来越多的使用^[2], 而这些抗生素药物也可能在人类疾病治疗中应用到。动物中比较常用到的抗生素药物如青霉素、头孢霉素、四环素、氯霉素以及氨基糖苷类及抗菌药物喹诺酮类^[27]。宠物中抗生素治疗多用于伤口感

染、炎症、尿路感染等等, 并且犬类疾病的治疗往往需要重复和长时间的治疗, 这就意味着抗生素的使用需要持续一段时间。例如喹诺酮类抗菌药物用在犬类疾病治疗中时, 比较严重的情况下, 可能治疗时间会长达7个月^[28], 这意味着这些被治疗犬类中的某些细菌将有长达7个月的时间是暴露在喹诺酮类抗菌药物的影响下的。对个体微小, 繁殖周期短的细菌而言, 7个月的时间可以进行无数次的繁殖, 在这无数次的繁殖过程中, 耐药性可以由染色体介导在亲代与子代之间传递, 也可以通过质粒等可移动性遗传元件的介导以基因水平转移的方式在同种属, 甚至是不同种属的菌株之间扩散和传播。

同以上所述的与宠物直接接触的方式而引起的MDRO以及ARGs的传播相比较, 养殖人员、兽医与被饲养动物之间的接触可能受到的关注比较少。如前所述MRSA是一种MDRO, 近年来有报道称^[29]MRSA已出现在猪、马以及其他的一些动物身上。通过调查来自于猪场的人群或者与猪有过接触的人群中MRSA的患病情况, 结果显示以上2种人群携带MRSA的几率要高于普通人^[30]。这就说明通过养殖人员以及兽医与畜牧养殖场中饲养的动物接触, MDRO以及ARGs可从动物向人类传播。

3.2 MDRO以及ARGs在动物、人类与环境之间的传播

如图1所示, MDRO以及ARGs主要是以生活污水和废水以及排泄物的形式从动物和人类向环境中传播。

城市废水的成分比较复杂, 如随抽水马桶中被水冲下的人类排泄物、下水道中的污染物和工业废水等。有报道称2006年在废水中分离的900多株^[31]肠球菌中大约有一半的菌具有多重耐药性。2010年^[32]在废水中分离出的350株肠球菌和*E. coli*中, 其中的MDRO分别占到29%和9%。由于

城市废水中MDRO的存在比较广泛, 因此对于城市废水中MDRO的去除至关重要, 否则处于城市废水中的MDRO以及ARGs将被扩散到土壤或者水源中并在土壤或水源中得到富集, 对我们赖以生存的环境造成一定的污染。

人类疾病的治疗需要许多抗生素等抗菌药物, 有研究^[33]显示将近30%到90%的口服型抗生素将以原型排出使用者的体外。人类粪便有的会成为城市废水的成分, 但有些也会与畜牧业中的动物粪便一起用于施肥, 导致其中的抗生素药物、MDRO以及ARGs进入土壤中, 对土壤环境造成污染; 畜牧业中会使用大量的抗生素药物治疗和预防疾病, 而畜牧养殖场中必然也会有大量的粪便产生, 这些粪便中会残留着部分抗生素以及MDRO。有研究^[34]发现新鲜肥粪中含有大量的*E. coli*以及肠球菌, 当这些粪便作为肥料使用时, 残留抗生素药物、*E. coli*以及肠球菌等细菌便被释放到土壤环境中。Bolton等^[35]发现从污水湖或者深凹坑中转移到土壤中的粪便中的多种肠道微生物(包括MDRO)将在土壤中继续存活数十年; 水产养殖业中也有大量的抗生素的使用, 这些水产动物会直接将排泄物排泄在水体中, 有的水产动物的排泄物还会添加在饲料中一起进入鱼塘用于鱼类的养殖, Petersen等^[36]发现在鱼牧混合鱼塘中, 添加有粪便的饲料不仅会对鱼塘环境造成污染, 还会诱导水源细菌产生耐药性。最终导致混合鱼塘细菌的耐药水平明显的高于不添加粪便的那些鱼塘。

人类或者动物的粪便用于施肥时, 如上所述会将粪便中的残留抗生素药物、MDRO以及ARGs等向土壤环境中传播, 土壤中残留的抗生素可以与MDRO以及ARGs一样被运送到地表水或者地下水, 对水环境造成一定的污染。这些残留的抗生素进入水源后还可以通过水分的蒸发或者溶解物质的蒸发进入大气中, 大气冷凝的水汽成为雨水后可在不同的地方降雨, 这样我们环境中的

抗生素含量便会提高，环境中抗生素含量的提高将会影响到环境中微生物的数量以及功能^[37]。当某些环境中抗生素的浓度达到一定的高度时，如前所述这些抗生素的存在将会形成一种选择压力，对环境中的具有ARGs的细菌而言，这将是一种生存优势，有利于MDRO以及ARGs的传播。

4 小结和展望

近年来由于抗生素等抗菌的药物过量使用，耐药以及多重耐药问题日益严重。当MDRO以及ARGs从动物传向人类时，有可能使得某种原本可以应用抗生素药物控制的疾病重新失去控制，例如某些通过呼吸道传播的传染性疾病，其病原菌若通过以上的途径获得临床上常用抗生素药物的耐药基因，那么后果可想而知。人类与动物可以通过生活污水和废水以及排泄物的形式将MDRO以及ARGs传向环境之中，如上所述进入环境中的MDRO还可以继续在土壤中存活数十年，并且还可以渗透到水源中，对土壤、水源以及我们的大自然造成一定的破坏。土壤和水源对于地球上生物的生存是必不可少的，我们有责任和义务保护好我们赖以生存的家园。因此抗生素等抗菌药物的使用必须得到管理。

为缓解抗生素等抗菌药物的滥用所造成的MDRO问题，可从以下几方面着手。一是应该定期定时的对MDRO进行抗生素等抗菌药物的敏感性检测，以便及时的了解MDRO的耐药状况。因为细菌的耐药性问题已经比较严重，耐药机制也日趋复杂，新型抗生素药物的开发所需的周期比较长，因此对MDRO进行实时监控对于传染性疾病的治疗重要的意义。二是政府、研发机构以及制药企业应该相互合作建立抗生素等抗菌药物的生产供应线，并规范抗生素等抗菌药物的使用。在临床、畜牧业以及水产养殖业中使用抗生素等抗菌药物时应该避免长期的反复的使用同一种或

者结构相似的抗生素药物，因为结构相似的药物可能会因细菌对其耐药机制相似而产生交叉耐药性^[38]。除规范抗生素的使用之外，还应该制定相关的法规，禁止抗生素生产企业以及抗生素使用单位随意排放高浓度抗生素含量的废液、废渣等。三是应合理利用可应用的资源开发新型药物。如研发具有全新化学结构的新型抗生素药物或者研发可以钝化现有耐药机制的新型辅助药物。我们的中医药文化源远流长，应用我国深厚的中医药知识结合现代仪器与技术，在细菌耐药性问题严重的今天是一条比较好的出路。ARGs主要通过水平转移的方式在不同的菌种之间传播，使多重耐药性问题日趋严重，因此可从阻断ARGs水平转移的方面考虑开发新药物，质粒在ARGs的水平转移中发挥着非常重要的作用，因此可以开发消除质粒的新药物，有人利用我国丰富的中草药资源以及深厚的中医学知识展开了中草药消除质粒的研究并取得一定的进展，应用黄芩、黄连、苍术、艾叶等清热解毒、消热燥湿类的复方制剂对R质粒的消除取得一定的效果^[39]。

除以上几点外，还可以向社会大众普及用药知识，提高大众的用药水平，树立合理的用药意识。鼓励人们积极锻炼身体提高自身抵抗力，保持自身及周围环境的清洁，降低被感染的几率。

参考文献

- [1] Cabello FC. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environment Microbiology*, 2006, 8(7): 1137-1144.
- [2] Singer RS, Finch R, Wegener HC, Bywater R, Walters J, Lipsitch M. Antibiotic resistance-the interplay between antibiotic use in animals and human beings. *The Lancet Infectious Diseases*, 2003, 3(1): 47-51.
- [3] da Costa PM, Loureiro L, Matos AJF. Transfer of multidrug-resistant bacteria between intermingled ecological niches: the interface between humans, animals and the environment.

- International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2013, 10(1): 278–294.
- [4] Cheng VCC, Wong SCY, Ho PL, Yuen KY. Strategic measures for the control of surging antimicrobial resistance in Hong Kong and mainland of China. *Emerging Microbes & Infections*, 2015, 4(2): e8.
- [5] Thornton PK. Livestock production: recent trends, future prospects. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2010, 365(1554): 2853–2867.
- [6] Pei RT, Kim SC, Carlson KH, Pruden A. Effect of river landscape on the sediment concentrations of antibiotics and corresponding antibiotic resistance genes (ARG). *Water Research*, 2006, 40(12): 2427–2435.
- [7] Idelevich EA, Lanckohr C, Horn D, Wieler LH, Becker K, Kck R. Multidrug-resistant bacteria in Germany: the impact of sources outside healthcare facilities. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2016, 59(1): 113–123.
- [8] Li DX, Wu CM, Wang Y, Fan R, Schwarz S, Zhang SX. Identification of multiresistance gene *cf*r in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pigs: plasmid location and integration into a staphylococcal cassette chromosome *mec* complex. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, 59(6): 3641–3644.
- [9] Alekshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 2007, 128(6): 1037–1050.
- [10] Koebnik R, Locher KP, Van Gelder P. Structure and function of bacterial outer membrane proteins: barrels in a nutshell. *Molecular Microbiology*, 2000, 37(2): 239–253.
- [11] Berendonk TU, Manaia CM, Merlin C, Fatta-Kassinos D, Cytryn E, Walsh F, Bürgmann H, Srum H, Norström M, Pons MN, Kreuzinger N, Huovinen P, Stefani S, Schwartz T, Kisand V, Baquero F, Martinez JL. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nature Reviews Microbiology*, 2015, 13(5): 310–317.
- [12] Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nature Reviews Microbiology*, 2006, 4(8): 608–620.
- [13] Barraud O, Ploy MC. Diversity of class 1 integron gene cassette rearrangements selected under antibiotic pressure. *Journal of Bacteriology*, 2015, 197(13): 2171–2178.
- [14] Guo X, Xia R, Han N, Xu H. Genetic diversity analyses of class 1 integrons and their associated antimicrobial resistance genes in *Enterobacteriaceae* strains recovered from aquatic habitats in China. *Letters in Applied Microbiology*, 2011, 52(6): 667–675.
- [15] Wellington EM, Boxall ABA, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM, Johnson-Rollings AS, Jones DL, Lee NM, Otten W, Thomas CM, Williams AP. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *The Lancet Infectious Diseases*, 2013, 13(2): 155–165.
- [16] 欧阳润泽. 水环境细菌I型整合子整合酶基因与基因盒阵列调控的研究. 山东大学的硕士学位论文, 2015.
- [17] Burrus V, Marrero J, Waldor MK. The current ICE age: biology and evolution of SXT-related integrating conjugative elements. *Plasmid*, 2006, 55(3): 173–183.
- [18] Michael GB, Freitag C, Wendlandt S, Eidam C, Feler AT, Lopes GV, Kadlec K, Schwarz S. Emerging issues in antimicrobial resistance of bacteria from food-producing animals. *Future Microbiology*, 2015, 10(3): 427–443.
- [19] Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson MA, Roy SL, Jones JL, Griffin PM. Foodborne illness acquired in the united states-major pathogens. *Emerging Infectious Diseases*, 2011, 17(1): 7–15.
- [20] Young I, Rajić A, Wilhelm BJ, Waddell L, Parker S, McEwen SA. Comparison of the prevalence of bacterial enteropathogens, potentially zoonotic bacteria and bacterial resistance to antimicrobials in organic and conventional poultry, swine and beef production: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Infection*, 2009, 137(9): 1217–1232.
- [21] Fey PD, Safranek TJ, Rupp ME, Dunne EF, Ribot E, Iwen PC, Bradford PA, Angulo FJ, Hinrichs SH. Ceftriaxone-resistant salmonella infection acquired by a child from cattle. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342(17): 1242–1249.
- [22] Swartz MN. Human diseases caused by foodborne pathogens of animal origin. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34(Suppl 3): S111–S122.
- [23] Wu H, Xia SB, Bu FY, Qi J, Liu YQ, Xu H. Identification of integrons and phylogenetic groups of drug-resistant *Escherichia coli* from broiler carcasses in China. *International Journal of Food Microbiology*, 2015, 211: 51–56.
- [24] Yang XW, Kuang D, Meng JH, Pan HJ, Shen JQ, Zhang J, Shi WM, Chen Q, Shi XM, Xu XB, Zhang JM. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Salmonella stanley* isolated from humans, foods, and environment. *Foodborne Pathogens*

- and Disease*, 2015, 12(12): 945–949.
- [25] Weese JS, Reid-Smith R, Rousseau J, Avery B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) contamination of retail pork. *Canadian Veterinary Journal*, 2010, 51(7): 749–752.
- [26] Wegener HC, Aarestrup FM, Gerner-Smidt P, Bager F. Transfer of antibiotic resistant bacteria from animals to man. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum*, 1999, 92: 51–57.
- [27] Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, 54(2): 321–332.
- [28] Carlotti DN, Guaguere E, Pin D, Jasmin P, Thomas E, Guiral V. Therapy of difficult cases of canine pyoderma with marbofloxacin: a report of 39 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 1999, 40(6): 265–270.
- [29] Petinaki E, Spiliopoulou I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among companion and food-chain animals: impact of human contacts. *Clinical Microbiology and Infection*, 2012, 18(7): 626–634.
- [30] Wulf M, van Nes A, Eikelenboom-Boskamp A, de Vries J, Melchers W, Klaassen CH, Voss A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in veterinary doctors and students, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12(12): 1939–1941.
- [31] Martins da Costa P, Vaz-Pires P, Bernardo F. Antimicrobial resistance in *Enterococcus* spp. isolated in inflow, effluent and sludge from municipal sewage water treatment plants. *Water Research*, 2006, 40(8): 1735–1740.
- [32] Łuczkiwicz A, Jankowska K, Fudala-Książek S, Olańczuk-Neyman K. Antimicrobial resistance of fecal indicators in municipal wastewater treatment plant. *Water Research*, 2010, 44(17): 5089–5097.
- [33] Halling-Srensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lützhft HC, Jrgensen SE. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment—a review. *Chemosphere*, 1998, 36(2): 357–393.
- [34] Peu P, Brugère H, Pourcher AM, Kérourédan M, Godon JJ, Delgenès JP, Dabert P. Dynamics of a pig slurry microbial community during anaerobic storage and management. *Applied and Environmental Microbiology*, 2006, 72(5): 3578–3585.
- [35] Bolton DJ, Byrne CM, Sheridan JJ, McDowell DA, Blair IS. The-survival-characteristics-of-a-non-toxigenic-strain-of-*Escherichia-coli*-O157: H7. *Journal of Applied Microbiology*, 1999, 86(3): 407–411.
- [36] Petersen A, Andersen JS, Kaewmak T, Somsiri T, Dalsgaard A. Impact of integrated fish farming on antimicrobial resistance in a pond environment. *Applied and Environmental Microbiology*, 2002, 68(12): 6036–6042.
- [37] Kotzerke A, Sharma S, Schauss K, Heuer H, Thiele-Bruhn S, Smalla K, Wilke BM, Schloter M. Alterations in soil microbial activity and *N*-transformation processes due to sulfadiazine loads in pig-manure. *Environmental Pollution*, 2008, 153(2): 315–322.
- [38] Suzuki S, Horinouchi T, Furusawa C. Prediction of antibiotic resistance by gene expression profiles. *Nature Communications*, 2014, 5: 5792.
- [39] Lv DH, Zeng ZL, Chen ZL, Jiang HX. The formation mechanism of multidrug resistance in *Escherichia coli*. *Progress in Veterinary Medicine*, 2007, 28(7): 76–81. (in Chinese)
吕殿红, 曾振灵, 陈杖榴, 蒋红霞. 大肠埃希菌多重耐药性的形成机制. *动物医学进展*, 2007, 28(7): 76–81.

Antimicrobial resistance and dissemination of multidrug resistant organisms-A review

Juan Wang¹, Xinhua Wang², Hai Xu^{1*}

¹ State Key Laboratory for Microbial Technology, Shandong University, Jinan 250100, Shandong Province, China

² The School of Environmental Engineering, Shandong University, Jinan 250100, Shandong Province, China

Abstract: The abuse of antimicrobial agents has led to the rapid dissemination of multidrug resistant bacteria around the world. The multidrug resistant organisms (MDRO) and antibiotic resistance genes (ARGs) can be transferred among humans, animals and environments. Especially, ARGs can be transferred through a horizontal manner between the same species or different species of bacteria, making the growing problem of bacterial resistance and resistance mechanisms more complex. Moreover, the multidrug resistant organisms with complex resistance patterns have posed an increasing threat to our health. Therefore, the use of antibiotics must be tightly regulated.

Keywords: multidrug resistant organisms, antibiotic resistance genes, transfer

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31170112), by the National Science and Technology Major Project (2013ZX10004217-003), by the State Key Laboratory of Microbial Technology and by the Fundamental Research Funds of Shandong University (2015JC025)

*Corresponding author. Tel: +86-531-88362362; E-mail: haixu@sdu.edu.cn

Received: 28 January 2016; Revised: 4 May 2016; Published online: 9 May 2016