

中国科学院学部 科学与技术前沿论坛简报 第 99 次

学部工作局学术与文化处 编报
《中国科学》杂志社

2020 年 4 月 26 日

“抗生素与抗性基因污染研究”论坛综述

一、国内外研究现状

抗生素被广泛用于人类感染性疾病的控制，并作为药物及添加剂等应用于畜禽和水产养殖中，对促进动物生长、降低死亡率、改善繁殖性能等方面有很大贡献。目前，抗生素种类已达上千种，常见的抗生素主要分为 β -内酰胺类、四环素类、喹诺酮类、磺胺类、大环内酯类、氨基糖苷类、氯霉素类和糖肽类等。我国是抗生素生产和使用大国，每年的消费总量约为 18 万吨，是美国总用量的近 10 倍，英国总用量的 150 倍，其中人用抗生素占到总量的 48%，畜禽水产等养殖业用抗生素占 52%。目前我国的抗生素滥用情况严重，水环境及其相关环境介质中抗生素残余达到前所未有的高峰，其造成的污染问题受到持续关注。更为严重的是，抗生素的残留会诱导微生物抗性基因的产生，通过微生物自身繁殖及不同微生物之间的水平转移，导致微生物耐药性的扩散，给人类健康带来严重的危害。2015 年世界卫生组织发布《全球抗微生物药物耐药性行动计划》，我国于 2016 年 8 月发布《遏制细菌耐药国家行动计划》，通过多部门协同谋划及联防联控对抗生素

耐药菌和抗性基因的产生与传播实行有效管控。

我国研究人员对抗生素及抗生素抗性基因在环境中的存在与归趋等开展了相关研究工作，在典型流域及区域的抗生素排放和污染状况调查方面获得了重要数据。本次论坛以“抗生素与抗性基因污染研究”为主题，借助中国科学院学部平台的学术影响力和组织号召力，广泛听取环境化学、微生物学、生命科学等不同学科领域专家的学术观点及建议，充分交流，以期从科学的角度为国家政策法规的制定提供理论支持及合理建议。

二、论坛概况

2019年11月7日，“抗生素与抗性基因污染研究”科学与技术前沿论坛暨建院70周年学术论坛在中国科学院学术会堂成功举办。论坛执行主席由赵进才院士担任。国家食品安全风险评估中心总顾问陈君石院士、北京大学陶澍院士、中国科学院生态环境研究中心江桂斌院士、香港理工大学李向东教授、中国科学院生态环境研究中心杨敏研究员、华南师范大学应光国教授、南开大学罗义教授、国家自然科学基金委员会化学科学部王春霞研究员、庄乾坤研究员等来自22个单位的70余位专家学者出席了论坛。

论坛主要围绕“抗生素与抗性基因污染研究”这一主题，重点关注了全球遏制细菌耐药行动计划情况、中国各流域环境抗生素与抗性基因污染及其风险控制、大气颗粒物耐药基因及健康效应、水体源耐药基因的传播扩散以及抗生素生产废水生化处理系统耐药机制等方面的内容，从水、大气、土壤等生存环境到养殖场、制药厂、医院等排放点源全方位、多视角介绍了我国抗生素与抗性基因污染及细菌耐药现状和应对措施。与会专家经过充分的讨论，明确了我国当前抗生素和抗性基因污染面临的主要难题，并提出加强监管、源头控制、制定强制性国家排放标准等相关的控制策略及国家政策建议。

本次论坛由中国科学院学部主办，中国科学院化学部、中国科学

院学部学术与出版工作委员会承办，中国科学院化学研究所和《中国科学》杂志社协办。

三、论坛报告及讨论

（一）赵进才院士：水环境中抗生素污染现状调查与对策

中国科学院化学研究所研究员、中国科学院院士赵进才指出，我国是抗生素生产和使用大国，抗生素及抗性基因污染问题越来越突出。畜牧水产养殖、医疗、制药企业等产生的抗生素残留及抗性基因通过农田施肥、污水处理厂出水或直接排放等方式进入到环境中。调查发现，畜禽及水产等养殖行业、抗生素生产企业和城市污水处理系统是抗生素释放至水环境中的最主要的污染源，其中养殖业抗生素使用/排放最为普遍和严重。养殖业中使用最频繁、量最大的是四环素类、喹诺酮类及磺胺类抗生素，而养鸡场和养猪场使用抗生素的量要普遍高于养牛场。

另一方面，研究表明，抗生素的残留会诱导环境中的微生物产生抗性基因，而携带抗性基因的微生物扩散到新的环境会进一步繁殖，并通过基因水平转移将抗性基因传递给其他微生物，最终抗性基因会传递给病原菌，尤其是具有多重耐药性病原菌的出现会使现有抗生素药效显著降低甚至彻底失效，将给人类健康带来灾难性的危害。调查发现，畜禽养殖废水和畜禽粪便中抗性基因总丰度比河水和土壤中的抗性基因总丰度高 2~3 个数量级，使得养殖业成为抗性基因传播最为严重的污染源，急需出台相关抗生素及抗性基因强制性排放标准，从源头上阻断抗性基因的传播。人类已经 25 年没有发现新的抗生素种类了，其研发速度远远赶不上耐药菌的产生速度，世界卫生组织将抗生素耐药性问题描述为当今全球健康、粮食安全和发展面临的重大威胁之一。另外值得注意的是，现有常规水处理技术不能有效消减抗生素/抗性基因污染，必须研发新的技术/工艺，急需有针对性地开发环境抗生素及抗性基因的过程削减和末端强化治理技术。

论坛围绕“耐药性的产生及重要性”展开讨论。专家认为，由抗生素滥用导致的抗生素污染和抗性（耐药）基因污染是一个问题的两个方面，二者相互联系，不可分割对待。从微生物种群发展来说，抗生素耐药性的产生是一个必然，微生物需要生存，面临选择压力。另外耐药基因源于微生物，单纯研究耐药基因是不可取的，环境化学、微生物学等学科需交叉融合，专家学者紧密合作，深入探究抗生素、微生物、耐药基因之间的演化过程及其在环境中的迁移转化，才能真正理解耐药基因的传播规律及环境效应，提出合理的排放标准或管控措施。专家指出，关于抗生素与抗性基因污染问题，近期我国科学家组织召集了多个国内及国际研讨会，中国科学院化学部也开展了咨询项目，组织国内专家调查我国典型区域抗生素与抗性基因污染状况及面临的主要问题，大家群策群力，加强多学科融合，争取为国家提出有建设性的控制策略及政策建议。

（二）陈君石院士：加强对抗菌药耐药性的遏止刻不容缓

国家食品安全风险评估中心研究员、总顾问，中国工程院院士陈君石指出，抗菌药耐药性（antimicrobial resistance, AMR）问题是当前对全球公共卫生最复杂的威胁，估计导致全球每年 70 万人死亡，每年 1.0~3.4 万亿美元经济损失，今天不采取行动，明天将无药可用。为此，AMR 问题在国际上受到高度重视，联合国“三驾马车”（世界卫生组织、联合国粮农组织和世界动物卫生组织）都颁布了全球行动计划，2016 年联合国大会召开了专题高层会议，通过了政治宣言，强调事关联合国的可持续发展目标（SDG）的实现。总的来说就是要减少需求、优化有意使用、避免非有意的暴露（食物、环境）、改进供应和科技。当前的国际共识是应对 AMR 问题必须遵循“**One Health**”原则，即覆盖人、动物、食品、环境的健康，而不是单打一，这是目前中国的努力方向。2019 年 4 月，陈君石院士代表我国向联合国“国际机构间协调组”递交了《必须行动起来：应对耐药感染，确保美好未

来》的报告，提出了我国的建议。

目前中国也逐步发布相关国家行动计划，并已在减少（人、动物）抗菌药的使用方面取得了初步成效。但是仍然有许多地方需要改善，比如政府部门缺乏协调，没有体现“**One Health**”策略，包括数据共享，国家监测体系碎片化（人、动物、食品、环境），不同地区、不同规模医院之间的发展不平衡，缺乏逐步消除抗菌药作为动物生长促进剂的具体计划，相关机构和人员的认识有待提高，而且研究和技术支撑不足。因此，目前中国还缺少很多系统的基础信息，包括中国的 **AMR** 到底严重到什么程度、对（人和动物）健康的危害以及环境影响有多大（包括经济损失）、抗药基因有哪些及其传播途径和后果。这些问题都需要进行广泛和深入地研究，才能制定合乎国情的控制措施。呼吁我国的环境化学家们在深入做好本行的课题同时，也能从“**One Health**”的角度考虑一下，只有大家共同认识、共同呼吁，才能做到真正的“**One Health**”。

论坛围绕“**One Health**”（卫生一体化）展开讨论。建议国家需逐步禁止使用抗生素药物作为养殖业促生长剂，首先应立即禁止将《世卫组织对人类健康至关重要的抗微生物药物清单》所列的最优先和至关重要的抗菌药物用作生长促进剂；从国家层面布局，加大对新的抗菌药物或替代品的研发投入，包括维护动植物健康的抗菌药物的研发；根据卫生一体化方针，应开展广泛合作，在全球、区域、国家和地方各级共同对抗生素耐药性问题。

（三）李向东教授：大气颗粒物耐药基因及健康效应

香港理工大学教授、可持续城市发展研究院院长李向东指出，在“**One Health**”策略框架下，耐药基因与耐药菌由环境向人体传播的途径及其健康效应对全球控制耐药性扩散意义重大。过往研究主要围绕陆源性饮食暴露途径，但从地表源到周边大气再到人群呼吸摄入的这一路径被长期忽视。而近期研究证据表明，空气中可吸入颗粒物是

传播耐药基因与耐药菌的重要载体，但其扩散动力学过程仍不明晰。另外，大气环境因素如何调节菌群生存策略与耐药基因水平转移值得进一步探讨。从健康效应角度，气载耐药性致病菌进入人体呼吸道后能否定植尚不明确，更广义的风媒细菌进入呼吸道后是否影响以及如何影响呼吸道菌群、交换耐药基因、人体呼出的耐药基因是否对周边大气耐药基因具有反馈作用等科学问题亟待研究。

今后需要重点聚焦的科学思路包括：（1）揭示耐药基因与耐药菌在地面源-周边空气-室内空气-人体呼吸道路径上的交互传输机制，探明耐药基因的水平转移能力以及耐药病原菌株在城市内与区域间的进化关系，阐明气载耐药基因的环境起源与传输过程；（2）揭示空气传播过程中特征性选择压力对耐药基因与耐药菌群演替的影响机制，探讨气载耐药基因与耐药病原菌在呼吸道的定植能力以及与呼吸道原生动物的交互作用，从而准确评估区域性人群耐药暴露与健康风险；（3）通过与饮食暴露途径的比较研究，明确空气传播在耐药基因全环境传播途径中的相对重要性。通过上述研究，系统梳理耐药基因空气传播机制与潜在人群健康效应，为不同城市、不同功能区域提出因地制宜的耐药性空气传播控制措施提供科学依据。

在气载耐药基因方面，论坛重点讨论了医院（及周边）空气和 **PM2.5** 中耐药基因的分布特征及传播。医院（及周边）空气 **PM2.5** 中抗性基因的组成与分布与医院排放有密切的关联，医院空气中传统型抗性基因含量与居民区或自然环境中空气的含量基本持平，而医疗型抗性基因含量高于居民区或自然环境中空气的含量约 1~2 个数量级。另外发现，医院出风口附近与污水处理厂附近 **PM2.5** 中耐药基因相对丰度总体上是相当的，但就耐药基因多样性而言，医院出风口显著高于污水处理厂，特别是新型医疗耐药基因（耐多肽类、耐利福平等），而且耐药基因组结构也大不相同。下一步在典型人类活动对大气耐药基因与耐药菌的来源贡献、物化胁迫对空气耐药基因与菌群演化的共

选择机制、空气耐药基因对呼吸道菌群的互作影响及潜在人体健康效应等方面还需深入研究。

（四）杨敏研究员：抗生素生产废水生化处理系统耐药性发展特征与机制及其控制策略

中国科学院生态环境研究中心研究员、高浓度难降解有机废水处理技术国家工程实验室主任杨敏指出，我国作为世界上最大的抗生素生产国，由于生产过程提取效率低，抗生素生产废水通常含有高浓度抗生素及其活性代谢产物残留。生物法是目前废水处理技术中最经济有效的工艺，但是抗生素具有抑菌或杀菌活性，而生化系统以细菌群落为功能主体，导致抗生素生产废水生化处理系统可能成为细菌耐药性产生和传播的热区。研究发现，一些抗生素对目前的污染水生化处理系统有明显的抑制效果，一定量的抗生素可明显抑制厌氧消化和好氧硝化作用，而且发现处理后土霉素废水和下游接纳河流中细菌对四环素类抗生素及其他抗生素耐药能力显著增强。大部分抗生素可以在 mg/L 水平诱导污水处理微生物群落耐药性显著提升，通过系统研究，已得出不同抗生素诱导活性污泥生化系统耐药性产生和传播的最小选择浓度。另外，评估了基于源头控制原理建立的抗生素生产废水强化水解预处理技术及其在实际废水处理中的有效性，开发了一种同时去除 COD 和抗性基因的新型废水处理工艺，并在石家庄市两家抗生素生产企业进行了应用。下一步需阐明抗生素生产废水生化处理系统耐药性发展特征与机制，并提出行之有效的管控措施，对于强化抗生素生产过程中耐药性风险的控制、维持我国抗生素生产行业的可持续发展具有重要的理论和实际意义。

论坛围绕相关排放标准制定展开讨论。关于抗生素与抗性基因污染的控制，首先要制定控制或排放标准，标准的制定则需要大量的基础数据做支撑，可以分步分阶段进行。比如，目前污水排放标准规定了大肠杆菌排放限值，可以首先增加耐药大肠杆菌限值。另外，可从

行业角度首先推动，如欧洲抗生素产业联盟正在推动制定一个抗生素“可预测的非效应浓度”标准，作为制药行业耐药基因阻断的抗生素标准。我国抗生素制药行业协会正在组织制定针对“抗生素菌渣”的标准，目前的难题是很难确定一个抗生素或抗性基因的限值，还需要进一步的研究。

（五）应光国教授：流域水土环境抗生素和耐药基因污染与风险

华南师范大学教授、环境学院院长应光国指出，人畜抗生素使用及其粪污排放，以及药厂废水与药渣排放，造成流域水土环境抗生素和耐药基因污染，对生态环境和人体健康构成潜在威胁。由于污水直接排放或不完全去除，抗生素残留广泛检出于流域水环境，其浓度多为 ng/L 水平。流域水土沉积物中也检出 ng/g，有的高达数千 ng/g。这样的浓度是否对环境细菌构成选择压力，水体中其他环境污染物如重金属、杀生剂是否参与协同耐药作用，都是有待研究的科学问题。畜禽粪污施用对土壤耐药基因组的演化起重要作用。抗生素、耐药菌和耐药基因进入土壤环境后，将受土壤物理、化学和生物等环境因素影响，其环境归趋与效应仍然不清楚或有争议。比如抗生素残留是否继续作为选择压力对土壤环境微生物起作用，促进细菌耐药发生和扩散，动物源耐药菌和耐药基因是否能够适应土壤环境，并发生传播扩散，农作物中检出的各种抗生素和耐药基因，植物吸收的机理至今不清楚。耐药基因如何从根际转移到植物内生细菌和叶际细菌，哪些环境因子会影响基因水平转移，如何有效评价流域水、土壤环境抗生素和耐药基因的人体暴露风险也是今后研究的一大重点。

论坛围绕区分耐药表型和耐药基因型的问题展开讨论。研究发现，有些致病菌微生物携带了一些耐药基因，甚至是超级细菌，但是它们没有表达，就是说没有表现出耐药性，但是可能进一步传递给其他致病菌而产生耐药性。如果我们能够了解这类微生物未表达耐药性的内在机制，把耐药的基因型和不耐药的基因型区分研究，逐步构建

一个全面清晰的数据链，有利于正确评估耐药风险从何处来，可以通过调控手段控制和阻断耐药性的产生。另外，养殖场耐药基因的产生最主要的原因就是用药量大，国家从 2016 年开始发布相关规定，减少抗生素在养殖业的用量，监测数据表明，对降低典型耐药基因的效果比较明显。另外，在耐药危害的风险评估方面，建议关注一些新近出现的、与人体健康密切相关的耐药基因的产生及传播，可以有针对性地阻断。

（六）罗义教授：水体源耐药基因的传播扩散

南开大学教授、环境污染过程与基准教育部重点实验室主任罗义指出，通过对我国海河流域和湘江流域耐药基因、耐药细菌及耐药质粒污染的系统调查，检测到相当浓度的耐药基因污染，并发现多重耐药质粒在耐药基因的传播扩散中发挥重要作用。环境中一些新兴污染物和纳米材料，通过改变细胞膜通透性等机制促进耐药基因的增殖从而促进细菌耐药性的传播。另外发现盐度（salinity）通过影响细菌群落结构、影响耐药质粒的适合度等机制进而影响耐药基因在环境中的传播，这对于研究耐药基因从陆源性污染向海洋输入过程中抗性基因的传播提供了重要指导。野生动物也是耐药基因环境传播的重要环节。通过采集不同鸟类的粪便样本，发现鸟类粪便是耐药基因的重要贮存库。同时，通过对比发现，鸟类特有的核心耐药基因向环境耐药组的传播是有限的，这是由于这些耐药基因的潜在微生物宿主在环境微生物中含量较少。同时，不同鸟类耐药组和微生物组构成不同，食肉和食虫的鸟类耐药基因含量显著高于食谷物和杂食的鸟类，这主要是由微生物群落结构的差异引起的。食肉鸟类如红嘴鸥、雪鹑和普通鳶等均为远距离迁徙的鸟类，它们携带的大量耐药基因可能在耐药基因的全球传播中起到重要作用。

论坛围绕耐药基因传播的环境影响因素展开讨论。目前抗生素及抗性基因与其他环境物质（包括污染物）的相互作用对抗性基因产生

机制、分布特征和传播规律影响等关键科学问题研究不够全面、深入，使得对抗性基因共选择机制的认知极其有限。专家指出，已被大量应用于工业生产的离子液体排放到水环境中，可以通过强化接合转移通道促进不同质粒在细菌间的传播，加快水中耐药基因的传播；环境中的纳米材料，可能提高耐药基因接合转移频率，增加细胞膜通透性，进而增加耐药基因水平转移。另外，关于抗性基因在环境和人体之间的传播，是人传给环境多一些还是环境传给人多一些，需研究耐药基因在人和环境之间是如何交流的。这项工作还需要多学科交叉，系统深入开展研究。

四、论坛总结

论坛围绕“抗生素与抗性基因污染研究”这一主题，对我国抗生素及抗性基因污染状况、健康危害、处理技术、政策与管理等方面展开了讨论，深入研讨了我国抗生素及抗性基因污染及细菌耐药现状及应对措施。与会专家经过充分讨论，达成如下共识：（1）与抗生素污染相比，抗性基因污染的危害及风险更大，值得引起重视，源头控制是最有效的方案；（2）养殖业抗生素使用/排放是我国最严重和危害最大的污染源，目前缺乏抗生素和抗性基因排放国家标准；（3）现有常规水处理技术不能有效消减抗生素/抗性基因污染，必须研发新的技术和工艺。

论坛提出如下建议与对策：

1. 建立抗生素及抗性基因的标准化检测方法及监测体系。建立包括样品采集、保存、预处理及检测的标准化方法，建立并完善重点污染源/区域的快速、公开的抗生素及抗性基因监测体系。实现各领域的监测数据无障碍共享，建立科学、合理的评价指标体系，为各领域加强抗菌药物应用管理和耐药性污染防控提供依据。

2. 尽快建立国家强制性抗生素及抗性基因排放标准。针对典型抗生素及抗性基因污染源，如畜牧水产养殖业废水、畜禽粪便、抗生素

制药企业废水，在充分的研究及系统调研基础上，筛选出 2~3 种（类）急需控制的抗生素/抗性基因，制定强制性排放标准，逐步完善优先控制的抗生素名单及排放标准。

3. 加强抗生素及抗性基因污染及控制相关基础与关键技术研究。

研究耐药性发生和传播的生态学机制及环境风险评价，有针对性地加强水、土壤、固体废物中抗生素及抗性基因的过程削减和末端强化治理技术与技术集成研究，设计消除和缓解耐药性发生和传播的环境保护技术及其系统防治方案等。

4. 广泛开展国际交流合作，加强抗生素耐药性的科普宣传。

积极参与世界卫生组织、联合国粮食及农业组织等国际组织开展的相关工作，包括防控策略与技术标准制订、抗生素应用和细菌耐药监测等，积极与其他国家和地区开展耐药监测协作，实现耐药监测结果与研究成果共享，共同制订具有国际危害耐药菌的控制策略，以期控制耐药菌跨地区跨国界传播；加强抗生素耐药性的科普宣传，提高全社会对耐药性的认知能力。

本次论坛的举办对正确认识我国抗生素与抗性基因污染及细菌耐药现状、促进国内相关领域专家的相互合作、扩大细菌耐药性危害的科普宣传等起到积极的作用。

（作者：籍宏伟，副研究员，中国科学院化学研究所；李炳，副教授，清华大学深圳研究生院；张彤，教授，香港大学；赵进才，中国科学院院士，中国科学院化学研究所）

联系方式：中国科学院学部工作局学术与文化处，010-59358366