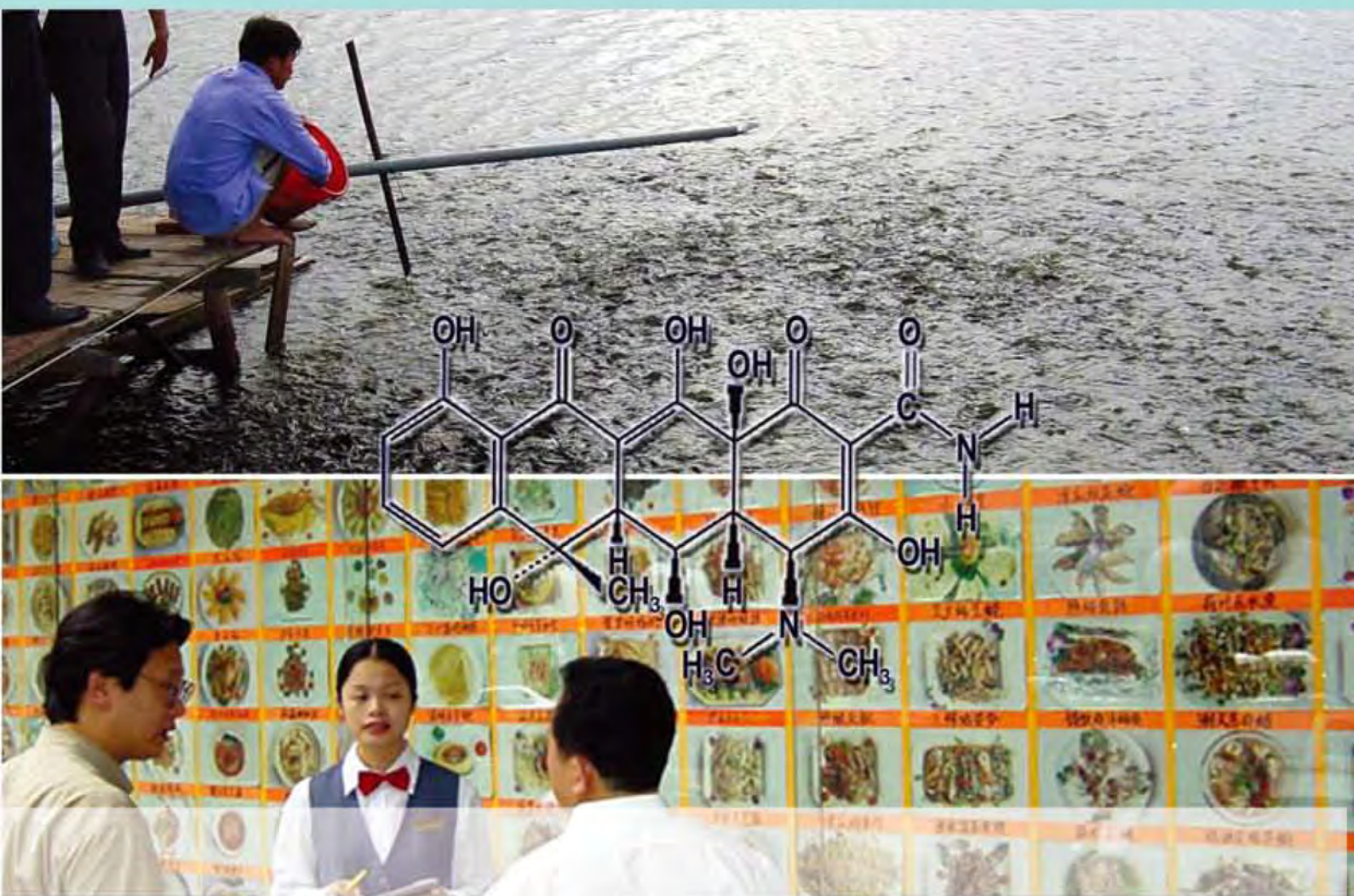


抗生素在水产养殖中的 负责任使用



粮农组织渔业技术论文 469

抗生素在水产养殖中的 负责任使用

Pilar Hernández Serrano

(委内瑞拉中央大学医药学院食品微生物系首席主任)

著

朱增勇 翻译

刘福江 赵 伟 刘小兵 审校

中国农业出版社
联合国粮食及农业组织
2011·北京

关于本书的编撰

“抗药性现象本身并不令人奇怪，并且它也不是什么新的现象，然而，由于抗药性现象不断累积并且速度越来越快，世界范围内应对抗药性的工具在效力和数量上都在减少，所以它正重新变得让人担忧。”（IOM，1998）

由于上面的一段话，并且考虑到必须推动减少抗生素在各领域的不合理应用——人用药物、兽药、动物生产和植物保护——世界粮农组织渔业部水产品利用和市场处发起了本次综述回顾，旨在提高对渔业中抗药性问题的警觉，促进人们按照粮农组织《负责任渔业行为守则》谨慎使用此类药物。

本书重点关注抗生素的滥用及由此产生的微生物抗药性所带来的威胁。由于该问题是影响世界范围内人群的公共健康问题，本书还讨论了该问题的其他一些方面，如抗生素残留毒性、过敏效应、耐药性传递机制及其对环境的影响等。

由于人们通常不加区分地使用抗生素（antibiotic）和抗微生物制剂（antimicrobial）两词，鉴于本书的目的，应当注意，尽管书中的许多方面对应用于动物饲养和水产养殖的其他抗微生物剂有共同性，书中论述仅限于词汇表中定义的抗生素。

重要声明

关于抗生素的应用、批准和禁止的信息见参考文献中的相关资料和其他信息。由于许多国家的卫生规则经常变化，感兴趣的读者应当重新确认或更新具体的信息。本书中的信息主要用于指导的目的，并且支持抗生素在水产养殖中的科学应用。

本出版物的原版系英文，即 *Responsible Use of Antibiotics in Aquaculture* (FAO Fisheries Technical Paper 469)，由联合国粮食及农业组织于 2005 年出版。此中文翻译由中国农业科学院农业信息研究所安排并对翻译的准确性及质量负全部责任。如有出入，应以英文原版为准。

ISBN 978-92-5-505436-5

本信息产品中使用的名称和介绍的材料，并不意味着联合国粮食及农业组织（粮农组织）对任何国家、领地、城市、地区或其当局的法律或发展状态、或对其国界或边界的划分表示任何意见。提及具体的公司或厂商产品，无论是否含有专利，并不意味着这些公司或产品得到粮农组织的认可或推荐，优于未提及的其它类似公司或产品。本出版物中表达的观点系作者的观点，并不一定反映粮农组织的观点。

版权所有。粮农组织鼓励对本信息产品中的材料进行复制和传播。申请非商业性使用将获免费授权。为转售或包括教育在内的其他商业性用途而复制材料，均可产生费用。如需申请复制或传播粮农组织版权材料或征询有关权利和许可的所有其他事宜，请发送电子邮件致：copyright@fao.org，或致函粮农组织知识交流、研究及推广办公室出版政策及支持科科长：Chief, Publishing Policy and Support Branch, Office of Knowledge Exchange, Research and Extension, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italy。

© 粮农组织 2005（英文版）

© 粮农组织 2011（中文版）

致 谢

作者特别感谢 Hector Lupín 先生在报告编撰时提出的各种建议。也非常感谢委内瑞拉中央大学科学和人类发展委员会，共同支持 Pilar Hernández 教授在罗马的研究工作。作者还要感谢 Wilma van Kessel 夫人和 Cristina Zuccaroli 女士在文件编辑和编排时付出的耐心和努力，最后，感谢 Thorgeir Lawrence 在语言编辑和出版准备方面的工作。

联合国粮食及农业组织 (FAO)
中文出版计划丛书
译审委员会

主 任 屈四喜

副主任 童玉娥 王本利 孟宪学 罗 鸣

编 委 张蕙杰 宋会兵 赵立军 蔺惠芳 钱 钰
徐 猛 张 巍 傅永东 田 晓 刘爱芳

摘 要

抗生素是指能够杀死微生物或抑制其生长的天然或合成药物。这些对宿主无毒的抗生素常用于化学治疗微生物感染的人、动物和植物。其已长期存在于环境中，并且在人和微生物的对抗中扮演重要角色。

许多细菌繁殖速度极快，数量能在 20~30 分钟内增加一倍。因此其有能力适应环境变化，不利的生存环境经常会导致变种产生，使该物种能在不断变化的外部环境中存活下来。

另一个有助于其适应力的因素是单个细胞不完全依赖自己的基因库。它们中许多（如果不是全部）可以进入一个巨大的流动基因库，在基因库内通过多种移动基因元件（包括质粒和转座因子），基因可以从一个细胞转移到另一个细胞，乃至扩散到整个群体，细菌适应环境变化并且存活的能力称为抗性。

普通感染性疾病的药物选择范围越来越小，成本也变得更加昂贵，由于细菌和真菌抗性的出现有时甚至变得无药可用——过去 50 多年是抗药性反过来威胁药物治疗的过程。

抗性微生物的扩散在医院和社会都会发生。已知的抗性微生物从动物传播到人的一个主要途径是食物链。

在水产养殖中，抗生素主要用于治疗，也用于预防。本文使用风险分析评估方法重新审视抗生素在水产养殖中的应用对抗药性形成的作用。文中提出了一些关于科学使用抗生素的意见，目的是减少抗药性形成的风险。

Hernández Serrano, P.

抗生素在水产养殖中的负责任使用

粮农组织渔业技术论文第 469 号，罗马，粮农组织，2005 年，97 页

缩 略 语

ADI	每日允许摄入量
AFA	抗生素饲料添加剂
ALARA	合理可行尽量低剂量
AOAC	官方分析化学家协会（至 1991；现国际分析委员会协会）
APUA	慎用抗生素联盟
AST	抗菌敏感性检测
CAP	氯霉素
CCFH	食品卫生法典委员会
CDC	疾病控制与预防中心（美国）
CE	竞争性排斥
CLA	共轭亚油酸
COMISA	动物药品产业世界联合会
CRL	共同体标样实验室（欧盟）
CVM	兽药中心（美国食品药品监督管理局）
CVMP	兽用药委员会（欧洲药品管理局）
DT	特定噬菌体型
EC	欧共体
EMA	欧洲药品管理局（原称：欧洲药品评价局）
EU	欧盟
FAO	联合国粮农组织
FDA	食品和药品管理局（美国）
GC	气相色谱
GESAMP	国际海事组织/粮农组织/联合国海洋和沿海地区网络/世界气象组织/世界卫生组织/国际原子能机构/联合国/联合国环境规划署的海洋环境保护科学联合专家组
HHS	人类健康服务处（美国）
HLGR	高浓度庆大霉素耐药
HLGRE	高浓度庆大霉素耐药肠球菌
HPLC	高效液相色谱
HUS	溶血-尿毒症综合征
ICES	国际海洋开发委员会
ILSI	国际生命科学学会
IPB	产抑制剂菌
IUPAC	国际理论（化学）与应用化学联合会
JECFA	粮农组织/世界卫生组织联合食品添加剂专家委员会
LOQ	数量限制
MEC	最低有效浓度
MIC	〔细菌〕最低抑制浓度
MR	多耐药性

MRL	最大残留限制
NACA	亚洲和太平洋水产养殖中心网
NARMS	美国国家耐抗菌素监测系统
NCCLS	美国国家临床实验室标准化协会
NOAEL	无明显损害作用水平
NOEL	无明显效应水平
OIE	国际兽药局（现世界动物卫生组织）
PFGE	脉冲场电泳
QD	奎奴普汀-达福普汀
SANCO	欧盟消费者保护委员会
SOU	政府工作报告（瑞典）
SVARM	瑞典兽医耐药性检测
USDA	美国农业部
USP	美国药典
VICH	兽药注册技术要求国际协调会
VRE	万古霉素耐药肠球菌
WHO	世界卫生组织

目 录

关于本书的编撰	ii
致谢	iv
联合国粮食及农业组织（FAO）中文出版计划丛书译审委员会	v
摘要	vi
缩略语	vii
1 引言	1
2 抗生素	2
2.1 抗生素的定义	2
2.2 抗生素的作用机理	2
2.2.1 抗感染制剂	2
2.2.2 生长促进作用	2
2.3 兽用抗生素的分类	3
2.3.1 β -内酰胺类	3
2.3.2 大环内酯类	4
2.3.3 大观霉素（合成氨环糖醇）	5
2.3.4 氯霉素	5
2.3.5 氟甲砜霉素（氟化甲砜霉素衍生物）	5
2.3.6 四环素类	6
2.3.7 喹诺酮类	6
2.3.8 磺胺类	6
2.3.9 林可酰胺类	7
2.3.10 利福平	7
2.3.11 氨基糖苷类	7
2.4 动物源性食品生产禁用的抗生素	7
2.5 水产养殖业中核准使用的抗生素	8
3 风险评估	9
3.1 风险识别	9
3.1.1 对杀菌剂的抗性	9
3.1.2 抗药性的流行病学	9
3.1.3 水产养殖业中抗菌剂抗性	16
3.1.4 抗药性转移的机制	20
3.2 风险签定	23
3.2.1 与水产养殖业中抗生素使用有关的人类健康风险	23
3.2.2 环境风险	25
3.3 接触评估	26
3.3.1 制定最高残留限量的指南	27
3.3.2 食品中抗生素残留对人体肠道菌群影响评估	28

4 风险管理办法	30
4.1 管理层面	30
4.1.1 来自国际论坛的考虑	30
4.1.2 检测和定量分析抗药性的实验室方法	35
4.1.3 用于检测抗生素残留的分析和抽样方法	36
4.2 行业层面	37
4.2.1 最大限度降低在动物源性食品生产中使用抗生素的方法	37
4.2.2 使用兽药的一些好的做法	42
5 风险交流	46
5.1 促进在人用药中审慎使用抗生素	46
5.1.1 FDA 的行动	47
5.1.2 研究和预防抗生素耐药性的国际网络组织 (INSPEAR)	47
5.1.3 加拿大的行动	48
5.1.4 欧共体的行动	48
5.1.5 WHO 的行动	49
5.2 促进在兽药和动物性产品中审慎使用抗生素药物	49
6 建议	51
参考文献	52
词汇表	63

1. 引言

随着抗生素和疫苗的研发和广泛应用以及城市卫生和水质的改善，感染性疾病造成的死亡显著减少。巨大的进步使得 30 年前某些专家预言感染性疾病将被终结。

然而，这种乐观还为时过早。现在，感染性疾病在全球范围内复发，一些是新发现的感染源，另一些是带有抗药性快速传播的旧感染疾病的再现。抗药性已成为全球范围的严重的临床和公共卫生问题。由于细菌和真菌的抗药性出现，治疗普通感染性疾病可供选择的药物变得越来越有限、昂贵并且在某些情况下无效，这种治疗选择的丧失，在一直威胁着逆转过去 50 年医疗的进步（HHS, 1999a）。

随着发现抗生素的生长促进和抗病能力，渔民和畜牧业者开始将这些药物用于饲料。通常用于治疗人的感染性疾病的抗生素也用于动物治疗、预防和促进生长。出于最后一种目的，他们经常使用低剂量抗生素，这助长了抗性的增加。

现有的科学证据表明，在供食用的动物中使用抗生素会导致肠道菌的耐药性，抗药性会传至整个菌群，从而引起抗生素抗性。抗生素使用还会产生非病原性细菌的抗药性，这些抗性基因则可转入致病性细菌，导致抗生素抗性传染给人。

关于“微生物威胁”（EU, 1998）的特邀欧盟会议报告认为，抗药性微生物从动物到人的主要传播路线是食物链。这个趋势也被其他人证明（Nawaz 等, 2001）。

在许多发达国家，非伤寒性沙门氏杆菌和弧形杆菌抗药性的发生已显著增加，其次是产 Vero 毒素大肠埃希氏菌 0157（VTEC 0157）。在发展中国家，非伤寒性沙门氏杆菌抗药性的发生也有增加，但与发达国家不同，这些抗药性主要源于人用药的使用（Threlfall 等, 2000）。

根据欧洲动物保护协会（FEDESA）的一项报告，1999 年，欧盟使用的所有抗生素中家畜消耗了 4 700 吨（35%），同时人消耗了 8 500 吨（65%）。在家畜消耗的抗生素中，3 900 吨（占总数 29%）用于治疗，786 吨（占总数 6%）用做饲料中的生长促进剂。调查估计，用做饲料中生长促进剂的抗生素，已从 1997 年的约 1 600 吨饲料添加剂下降一半（EU, 2002b）。

与此同时，抗药性问题已经成了很大的经济成本。一项在纽约的研究表明，因抗药性金黄色葡萄球菌的感染，每个病例要多花费 2 500 美元，仅纽约一年就要花费 700 万美元。另一份报告估计，医院中 6 种普通抗药菌的出现，可年增加费用 66 100 万美元。这项评估还不包括间接成本或其他抗性菌感染引起的费用。如果耐药菌持续扩散，这些费用肯定还要增加。上述事实显示，通过预防抗药菌的传染来节约费用的巨大潜力（HHS, 1999a）。

不加区分地滥用兽用抗生素已成为公众关注的问题，有关方面正在制定相关法律。监管机构对在质量、效力和安全方面符合科学标准的抗生素颁发许可使用证。监管当局必须考虑接受治疗的动物、消费者和治疗操作人员的安全。

在渔业（水产养殖、海水养殖等）行业，广泛使用抗生素治疗细菌性疾病，与许多菌的抗药性密切相关，包括嗜水气单胞菌、杀鲑气单胞菌、迟钝爱德华菌、鲑鱼爱德华杆菌、鳗弧菌、冷水弧菌病、海鲰发光菌、鲁氏耶尔森菌（De Paola, Peeler 和 Rodrick, 1995），必须进行相关研究来确定抗菌药治疗对养殖池的环境生态效应，特别是进行微生物水平上的研究。

采用风险评估模式，本书重新审视了在水产养殖产业中使用的抗生素对耐药菌产生的作用。在这种情况下，提出了一些科学使用的建议，目的是减轻细菌抗药性的威胁。

2. 抗 生 素

2.1 抗生素的定义

抗生素是一些能够杀灭或抑制微生物生长的天然或人工合成物质。在治疗人、动物和植物的感染性疾病时，抗生素是对宿主完全无毒的化学治疗制剂。这些化学制剂已在自然环境中存在很久，在人类对抗微生物方面起了重要作用。

在 20 世纪，新的抗生素的发现，革命性地改变了对感染性疾病的治疗，由此使发病率和死亡率显著减少，为全人类的健康条件的改善作出了巨大贡献。

2.2 抗生素的作用机理

2.2.1 抗感染制剂

表 2-1 说明了抗生素活性的典型机制。

表 2-1 通用抗生素作用机理的典型模式

机制	说明	举例
破坏细胞膜，导致内含物泄漏。杀菌剂	对动物和人高毒性；仅局部使用	多黏菌素类
细胞壁合成抑制剂	动物和人不受影响，因其细胞没有细胞壁	青霉素类、氨基青霉素类、先锋霉素类、杆菌肽类（局部）、万古霉素
叶酸合成抑制剂。叶酸是生长和繁殖中需用的 DNA、RNA 合成必需的，而且细菌必须合成叶酸。抑菌剂	动物和人从饮食中获得叶酸，因此不受影响	磺胺类、水杨酸偶氮磺胺吡啶、甲氧苄氨嘧啶、复方新诺明
DNA 功能抑制剂。DNA 是细胞生长和分离必需的物质。多数是杀菌剂	药物的使用效果对人和动物细胞的影响小于细菌（或真菌）	萘啶酸、氧氟沙星、灭滴灵、利福平、恩氟沙星、沙氟沙星
蛋白质合成抑制剂。蛋白质是由叫做核糖体的结构合成的。杀菌剂或者抑菌剂	高剂量会影响动物和人，因为某些核糖体与细菌中的相似	四环素、氨基糖苷类、氯霉素、氟苯尼考、大环内酯类、大观霉素类、林可霉素类

资料来源：药理学，1997。

2.2.2 生长促进作用

抗生素饲喂量与动物肠道菌的减少量密切相关，从而促进肠道对营养的吸收和节约能量，减少饲养动物的营养成本，可以使动物消费的营养物质更多用于生长和形成产品，由此改进和提高养分使用效率。

抗生素通过减少无明显临床症状状态的致病微生物的群体而发挥作用，通过根除这种新陈代谢的营养泄漏，能够大大提高养分利用效率，增加产量。抗生素改变非致病性肠道菌群，对肠道的消化过程产生有利效果，更有效利用饲料中的养分。据估计，猪饲料中大约 6% 的能量因存在于胃和小肠中的微生物发酵而流失。

抗生素可以防止肠道菌系的活性，还可以通过使黏膜层变薄而促进肠道对养分的吸收。

肠道菌使胰酶活性降低，代谢食物中的蛋白形成氨或生物胺等副产品。抗生素能够抑制这些活

性，提高食物中蛋白质的消化性能。

利用常用做生长促进剂的抗生素（氯四环素、青霉素、磺胺二甲基嘧啶）做试验，结果显示，使用添加抗生素处理的猪血清中含有较高水平的胰岛素样生长因子。在这种情况下，这种效应可能扩展到肠中的消化作用以外，刺激新陈代谢过程（食品动物药物使用委员会，1999；Doyle，2001）。

2.3 兽用抗生素的分类

该分类基于美国的药典（USP，1999，2000a～m）。

2.3.1 β -内酰胺类

头孢菌素类		
抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
第一代头孢霉素类		
头孢羟氨苄 头孢唑林 先锋霉素Ⅳ 先锋霉素Ⅰ 先锋霉素Ⅲ 先锋霉素Ⅵ	这些头孢类抗生素对革兰氏阳性菌具有很高活性，包括棒杆菌属、链球菌属和葡萄球菌属，特别是金黄色葡萄球菌。 活性主要针对革兰氏阴性菌：大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌、抗巴氏杆菌属和沙门氏菌属。许多厌氧菌对这些抗菌剂敏感，例外的是产β-内酰胺酶型拟杆菌属和艰难梭菌。	头孢羟氨苄： Cefa-Drops Cefa-Tabs
第二代头孢霉素类		
氯头孢菌素 头孢羟苄唑 头孢甲氧氰唑 头孢羟苄磺唑 双硫唑甲氧头孢菌素 头孢甲氧霉素 头孢丙烯 呋肟头孢菌素	对革兰氏阳性菌的效力略低于第一代头孢霉素类，对革兰氏阴性菌引起的疾病治疗效果要高于第一代头孢霉素类。	市场上不供应兽用标记的产品
第三代头孢霉素类		
头孢克肟头孢哌酮 ^① 头孢噻肟 头孢泊肟 头孢噻甲羧肟 ^① 头孢唑肟 头孢三嗪	这是最有效的针对耐药性革兰氏阴性菌的头孢霉素类，对革兰氏阳性菌的效力略小于其它头孢类药物。	市场上不供应兽用标记的产品
新代头孢霉素类		
头孢噻呋	更宽的革兰氏阳性菌谱活性，对链球菌属有很好的活性，但对假单胞杆菌的活性低于第三代头孢霉素类。对产β-内酰胺酶型菌属的活性与对厌氧菌一样好。	头孢噻呋： Excenel Excenel RTU Naxcel

注：①头孢哌酮和头孢噻甲羧肟对假单胞杆菌效果好，但大多数实际兽用的第三代头孢霉素类通常不是这样。
来源：USP，1999。

青霉素 G 类

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
青霉素 G 苈星 G 钾 G 普鲁卡因 G 钠	对革兰氏阳性的好氧和厌氧菌都有活性，敏感的好氧菌有大部分的 β -溶血性链球菌和 β -内酰胺酶阴性葡萄球菌。包括状芽孢杆菌在内的大部分厌氧菌是敏感的，但不包括产 β -内酰胺酶的拟杆菌属。对产 β -内酰胺酶的菌和具有其他抗性机制的菌无效，例如具有比较不可渗透的细胞壁。因此，对许多葡萄球菌和大部分革兰氏阴性菌几乎没有活性。	Agri-cillin; Ambi-pen; quacillin; Benza-pen; Benzapro; Combicillin; Crystiben; Crysticillin; Depocillin; Derapen; Dual-cillin; Duo-pen; Duplocillin; Durapen; Ethacilin; Hipencin 300; Long Acting Penicillin; Longisil; Microcilin; Pen-aqueous; Pen PB-48; Pendure Neat; Pen-G; Penject; Penject + B; Penlong XL; Penmed; Penpro; Pfi-pen G; Pot-Pen; R-Pen; Twin-pen。

来源：USP，2000a

氨基青霉素类

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
阿莫西林（羟氨苄青霉素）	对青霉素敏感的革兰氏阳性细菌和部分革兰氏阴性细菌有活性。对革兰氏阳性菌的抗菌谱包括 α 和 β -溶血型链球菌、部分葡萄球菌属和梭状芽孢杆菌。容易受到 β -内酰胺酶的破坏。	Amoxicillin; Amoxi-Bol; Amoxi-Drop; Amoxi-Inject; Amoxil; Amoxi-Tabs; Biomox; Moxilean; Robamox-V。
氨苄青霉素	对 α 和 β -溶血型链球菌有活性，包括马链球菌、非产青霉素酶的葡萄球菌和梭状芽孢杆菌大部分菌株。也对革兰氏阴性菌：大肠杆菌、许多沙门氏菌株和多杀巴斯德杆菌有很好效果。	Polyflex; Amp-equine。

来源：USP，2000b。

2.3.2 大环内酯类

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
红霉素 红霉素碱 依托红霉素 琥乙红霉素（红霉素乙基琥珀酸酯） 红霉素葡庚糖酸盐 乳糖酸红霉素 红霉素磷酸盐 硬脂酸红霉素 硫氰酸红霉素	基本对诸如葡萄球菌和链球菌等革兰氏阳性菌有效，包括许多能产生内酰胺酶途径而对青霉素有抗性的细菌。 对弯曲杆菌和巴斯德杆菌有效，对一些厌氧菌有效，但类似杆菌通常会有抗性，大多数的假单胞杆菌、大肠杆菌和克雷伯氏菌属对红霉素有抗性，也已经有报道葡萄球菌和链球菌的抗性菌株。对其他大环内酯类抗生素也能够表现交叉抗性。	碱： Erythro-100; Erythro-200; Gallimycin-100; Gallimycin-200。 磷酸盐： Gallimycin PFC Ery-Mycin。 硫氰酸红霉素： Ery-Mycin Gallimycin Gallimycin 50。
磷酸替米考星	离体试验表明对革兰氏阳性微生物和支原体有效。对某些革兰氏阴性菌也有效，例如副嗜血杆菌、溶血性巴氏杆菌和多杀性巴氏杆菌。 革兰氏阴性菌如产气肠杆菌、大肠杆菌、克氏肺炎杆菌、绿脓杆菌、沙门氏菌和沙雷菌对磷酸替米考星有很强抗性。	Micotil Pulmotil

(续)

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
泰乐菌素碱 磷酸泰乐菌素 酒石酸泰乐菌素	抗菌谱与红霉素活性相似，但对某些支原体效果要比红霉素好。	碱类： Tylan 50; Tylan 200; Tylocine; Tylocine 200。 磷酸盐类： Tylosin 10; Tylosin 40; Tylan 10; Tylan 40; Tylan 100。

来源：美国药典，2000c。

2.3.3 大观霉素（合成氨基糖醇）

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
大观霉素	活性针对：各种好气性革兰氏阴性和革兰氏阳性微生物。厌气性微生物通常具有抗性。由于细菌易于形成抗性，其应用受到限制。	Adspec; Prospec; Spectam; Spectam Scourt-Halt; Spectam Water-Soluble Concentrate。

来源：美国药典，2000d。

2.3.4 氯霉素

FDA 规定，禁止氯霉素用于动物源性食品的生产。加拿大卫生保健局、欧盟和日本采用同样措施。然而，氯霉素在拉丁美洲和亚洲用于养虾业，虾基本出口欧洲、日本和北美市场（GESAMP, 1997）。

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
氯霉素	广谱效果针对：金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌、大肠杆菌、普通变形杆菌、产气杆菌、沙门氏菌、假单胞杆菌、厌氧细菌。	Azramycine S125; Azramycine S250; Chloromycetin; Chlor Palm 125; Chlor Palm 250; Duricol; Karomycin Palmitate 125; Karomycin Palmitate 250; Novochlorocap。

来源：美国药典，2000e。

2.3.5 氟甲砜霉素（氟化甲砜霉素衍生物）

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
氟甲砜霉素	广谱，主要抑制细菌生长。活性类似于氯霉素，包括许多革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌，并且没有引起再生障碍性贫血的风险，氯霉素常与此有关。	Aqua-flor; Nuflor

来源：美国药典，2000f。

2.3.6 四环素类

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
四环素类： 氯四环素 强力霉素 土霉素 四环素	对革兰氏阴性和革兰氏阳性菌均具有广谱活性，包括一些厌氧菌。对衣原体、支原体、原生动物和一些包括埃立克体和血巴尔通氏体的立克次体也有活性。对大肠杆菌、克雷伯氏菌、沙门氏菌、葡萄球菌和链球菌都有效。 然而，某些大肠菌群、支原体、链球菌和葡萄球菌获得抗性。	土霉素（美国）： OXTC 10； Terramycin 10； OXTC 30；OXTC 50；OXTC 100； OXTC 100 MR； Terramycin TM-50 土霉素（加拿大）： Oxy-110； Oxysol-110； Oxytetracycline 50； Terramycin-50； Oxi-220； Oxysol-220； Oxytetracycline 200； Terramycin-200； Terramycin-Aqua

来源：美国药典，2 000g。

2.3.7 喹诺酮类

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
恩氟沙星 ^{①②}	广谱性低浓度杀菌剂，不论口服还是肠外使用都有很高生物效能，并且有良好体组织和体液渗透性。	Baytril； Baytril 100
沙氟沙星 ^③	用于大肠杆菌感染	Saraflox Injection； Saraflox WSP。
恶喹酸	对革兰氏阴性菌有效	
氟甲喹	对革兰氏阴性菌有效	

注：①生物转化：恩氟沙星在许多菌种内经过去甲基化形成环丙沙星这种具有抗微生物活性的代谢产物。

②没有标明可用于动物源性食品生产（美国和加拿大）

③没有标明可用于人类消费的产蛋的产蛋期母鸡。

来源：USP，2000h，2000m；GESAMP，1997。

2.3.8 磺胺类

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
磺胺类 磺胺氯达嗪 磺胺地托辛 磺胺甲噁唑 磺胺喹恶啉 磺胺噻唑	广谱性抗菌、抗原生生物；抑制革兰氏阴性、阳性菌和某些原生生物，例如球虫类。 对专性厌氧微生物无效果，不用于治疗严重的厌氧菌感染。 50多年的治疗应用，导致动物病原体对磺胺药物的抗性普遍扩散，尽管如此，现仍与其他药物结合使用。	磺胺氯达嗪： Vetisulid；Vetisulid Boluses；Vetisulid Powder。 磺胺地托辛： Albon；Albon Injection；Albon Soluble Powder；Albon Tablets；Di-Methox，S-125，S-250。 磺胺甲噁唑： Hava-Span；Calfspan；Sulfa 25；Sulfa-Max III；Sulmet。 磺胺喹恶啉： Sulquin 6-50 34 percent；Sul-Q-Nox。

来源：USP，2000i。

2.3.9 林可酰胺类

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
林可酰胺类： 氯林可霉素 林可霉素 吡利霉素	对许多革兰氏阳性菌和厌氧菌有活性，但对大部分革兰氏阴性菌没有活性。 对葡萄球菌和除粪链球菌以外的链球菌有效。	氯林可霉素： Antirobe; Antirobe Aquadrops; Clindacure; Clindadrops; Clindrops. 林可霉素： Lincocin; Lincocin Aquadrops; Lincomix; Lincomix20; Lincomix50; Lincomycin soluble; Lincosol Soluble Powder; Moorman's LN 10。 吡利霉素： Pirsue Aqueous Gel。

来源：USP，2000j。

2.3.10 利福平

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称利福平
利福平 ^①	对革兰氏阴性好气菌和兼性厌氧菌有效，对治疗葡萄球菌感染特别有效，对位于难以达到的靶标地方根除病原菌有特效，例如在吞噬细胞内部。 病原菌能很快形成对利福平的抗性，故利福平通常和其他抗微生物药物联合使用。	

注：①在美国和加拿大，利福平没有标明用于动物，包括动物源性食品的生产。

来源：USP，2000k。

2.3.11 氨基糖苷类

抗生素	抗菌谱	一些常见兽用品牌名称
丁胺卡那霉素 双氢链霉素 庆大霉素 卡那霉素 新霉素 链霉素 安普霉素	用于治疗由好气性革兰氏阴性菌引起的感染。对某些革兰氏阳性菌如金黄色葡萄球菌也有效。用氨基糖苷类抗生素治疗动物感染，出于毒性的考虑，用药要温和，系统的使用通常仅限于治疗严重革兰氏阴性菌对毒性较轻的药物治疗有抗性时。 在酸性或化脓条件下，会妨碍疗效，存在阳离子（钙或镁离子）会降低抗菌效果。	丁胺卡那霉素： Amiglyde-V。 双氢链霉素： Ethamycin。 庆大霉素： Gentocin; Garacin。 卡那霉素： Kantrim。 新霉素： Neomix。 链霉素： Strep-Sol。 安普霉素： Apralan; Apralan 75。

来源：USP，2000l。

2.4 动物源性食品生产禁用的抗生素

氯霉素是烈性广谱抗生素，仅在人类感染严重疾病时使用治疗的剂量。由于剂量对不同患病群体具有不可预知的效果，因此无法对人类使用氯霉素确定安全水平。为此，美国联邦法规禁止将氯

霉素用于动物源性食品生产和动物饲料产品中（FDA，2002b）。

欧洲药品管理局（EMA，2000b）规定，一些抗生素不再用做兽药（表 2-2）。

表 2-2 动物源性食品生产中禁用的抗生素

抗生素	国家	原因	参考文献
大观霉素	美国	使用限于易形成细菌抗性的情况	USP，2000d
恩氟沙星	美国	使用限于易形成细菌抗性的情况（喹诺酮类）	USP，2000h
氯霉素	阿根廷、加拿大、欧盟、日本、美国	引起人类再生障碍性贫血	USP，2000e； GESAMP，1997； SANCO，2001a
利福平	美国和加拿大没有标记为用于动物，包括动物源性食品的生产	动物试验表明有致癌作用和致畸作用	USP，2000k

表 2-3 不再供作兽用目的的抗生素

抗生素	说明	物种	替代药物举例
呋喃头孢菌素	治疗泌乳期牛临床性乳房炎，治疗亚临床感染，降低奶牛被新感染的风险。	牛	可供许多药物用于乳房炎
氯霉素	治疗细菌性感染（广谱细菌）	牛、猪、禽	甲磺氯霉素、氟甲磺霉素、阿莫西林
多黏菌素 B 硫酸酯	治疗因革兰氏阴性菌引起的临床乳房炎	牛	有多种药物可供治疗乳房炎和革兰氏阴性菌感染
制霉菌素	治疗念珠菌病	禽类	纳他霉素

2.5 水产养殖业中核准使用的抗生素

表 2-4 水产养殖业中核准使用的抗生素

抗生素	治疗	参考文献
土霉素（用于饲料添加的药品） ^①	由杀鲑气单胞菌引起的鲑科鱼类（鲑或鳟）疳疮病；大螯虾 Gaffkemia 病（由绿色气球菌引起的）。 由嗜水气单胞菌、温和气单胞菌和假单胞杆菌引起的出血性败血症。 由嗜冷嗜纤维黏菌引起的鲑鳟鱼冷水疾病； 鲑鳟鱼的柱形病，由敏感的柱形粒球黏菌属（屈挠杆菌属）引起； 肠型红口病，由敏感的鲁氏耶尔森菌引起； 指导用于鲑和 鲑鳟鱼假单胞菌病控制； 指导用于由敏感的鱼嗜血杆菌在鲑鳟鱼（鲑鱼、鳟鱼）引起的溃疡疾病	
氟甲磺霉素 ^② 添加剂预混物	指导使用于由敏感的杀鲑气单胞菌引起的鱼疳疮病	USP，2000f
沙氟沙星	指导使用于治鲑鳟鱼疳疮病、弧菌病和肠红嘴病	EMA，1997
红霉素	在日本用于治疗黄尾鱼细菌性肾病（鲑鱼肾杆菌）和链球菌病	GESAMP，1997
磺胺类药物常用甲氧苄氨嘧啶和甲磺噻唑为药物增效剂	治疗疳疮病、肠红嘴病和弧菌病。	GESAMP，1997

注：①不兼容性：含有高灰分（钙、铜、铁、锌）含量的鲑鳟鱼和大螯虾饲料可能与土霉素结合，从而妨碍吸收。土霉素也不应用于添加了膨润土的饲料。

附加信息：对鱼类来讲，施药时注意对鲑鱼当水温低于 16.7℃（62°F），或对鲑鳟鱼水温低于 9℃（48.2°F）时，不宜施用（USP，2000g）。

②在温度为 8.5℃~11.5℃时，被迅速代谢，主要代谢物为氟苯尼考胺。

注意：操作者必须避免吸入药粉尘或与眼睛、皮肤接触。施用该药物时，防护服要及时洗净，用药后洗手（USP，2000f）。

3. 风险评估

3.1 风险识别

3.1.1 对杀菌剂的抗性

许多微生物繁殖速度非常快，其数量能在 20~30 分钟内翻番，并有能力适应环境变化，在不利环境中生存常常导致微生物发生突变以保护自身。

此外，加强微生物适应力的一个因素是单细胞生物并不仅依赖自身的遗传资源存活，许多微生物（如果不是全部的话）有途径与一个流动的基因库相连接，基因能从一个细菌细胞移动到另一个细菌细胞，并能够扩散到整个细菌群落，这些活动通过许多遗传成分进行，其中两个例子是质粒和转座元件。

在面对选择压力下，细菌通过这些机制适应极端环境变化的能力称为抗药性的形成，抗药性的形成能够使多数条件下有抗性的微生物繁殖。

抗药性通常有两种形式：

①可遗传的或内在的抗性，例如，某些细菌通常对某特定药物并不敏感。这可能是由于抗微生物制剂不能进入细胞壁而达不到靶位点，或者抗菌剂与靶位（活性位点）亲和性不够，或细胞内缺乏靶位点。

②获得性抗性，该菌对特定药物通常敏感，但某些菌株表现抗药性，这是通过一系列机制引入的抗性，将在本文后部论述。

当抗药性形成时，这种抗生素就不再能治愈或治疗由该传染性微生物引起的疾病。对低水平的抗性可以采用稍微提高该抗生素的最小抑制浓度值来探测，而不需要临床上的显著性。

高度抗药性的特征是超过最小抑制浓度，有时甚至几倍于常量，药物在患者体组织中可达到的浓度必须是安全的。

3.1.2 抗药性的流行病学

由于抗菌剂的使用，抗药性的出现是世界范围内有关人和动物药品公共健康问题。根据美国疾病预防控制中心的数据（CDC）（HHS，1999a），三类微生物抗性菌株可引起人类疾病，这三类微生物是沙门氏杆菌、弯曲杆菌和大肠杆菌，这与给动物使用抗生素相关。

小孩、老人和免疫系统受损的人是高危人群。这些细菌通过人们摄取的受污染的食物，特别是动物源性食品感染人。动物是许多食物源性病原菌的储藏库，包括沙门氏菌和弯曲杆菌。由于药物的使用，抗药性微生物可能出现在动物体内或表面，而这些抗药性食源性病原菌可能在屠宰和加工过程中污染屠宰后的动物胴体。当这些抗性菌引起人类疾病时，就需要药物治疗，如果这些病原菌对可能用于治疗的药物具有抗性，那么药物疗法就会受到破坏。

在英国，Frost 和 Thwaites（1998）以及 Threlfall 等（2000）研究了 5 400 株空肠炎弯曲杆菌和 376 株大肠弯曲杆菌，11% 的菌株对环丙沙星具有抗性，浓度超过 8 mg/L，大肠弯曲杆菌的抗药性最为强烈。

现在必须承认一定比例的环丙沙星抗性分离菌起源于动物源性食品的生产。在美国业已证明，弯曲杆菌抗性分离菌株的检出率大大增加，这与美国批准氟喹诺酮类抗生素在肉鸡中应用有密切关系。在荷兰，在批准使用氟喹诺酮类用于禽类饮水药物治疗与在动物分离菌中抗药性的形成已被证明有直接联系，与此同时，抗性菌在人类分离菌中增加。同样的情形在西班牙也有报道。（Wegener

等, 1999)。

弯曲杆菌是最普遍的食品起源疾病的主因, 在美国一年感染约 240 万人。氟喹诺酮类药物 (如环丙沙星) 常常用于成年人来缓解病情和减少病期。

氟喹诺酮类自 1995 年起也已用于肉鸡。由于肉鸡是最普通的空腔炎弯曲杆菌的感染源, 在与食品网工作组 (美国) 联合的研究中, 从病人和从百货店里购买的鸡肉分离菌中试验氟喹诺酮抗性弯曲杆菌菌株。分离株的空腔炎弯曲杆菌的抗氟喹诺酮类药物抗性菌的检出率很高。鸡肉已经成为抗氟喹诺酮类药物的空腔炎弯曲杆菌的一个重要库源, 而鸡肉是人经常接触的。

在肉鸡中持续使用氟喹诺酮类药物威胁到人使用氟喹诺酮类药物治疗弯曲杆菌的效率, 因此, 必须采取缓解措施保持氟喹诺酮类药物的效率 (Rossiter 等, 2000)。

美国 FDA 兽药中心 (CVM) 构建了一个风险评估模型, 来评价因消费肉鸡导致抗氟喹诺酮类药物的抗性弯曲杆菌感染的风险性, 以及在肉鸡中使用氟喹诺酮类药物的因素份额。该风险评估表明, 大约 5 000 人正患有因抗氟喹诺酮菌感染的疾病, 并且正采用氟喹诺酮类药物进行治疗, 但治疗因病菌抗药性而受到妨碍。可以用监测的年度数据对模型结果进行更新, 从而反映抗性水平和弯曲杆菌病检出率的变化。这些变化能反映动物源性食品生产和加工的改变, 或可以表明细菌毒性变化, 或人群敏感性的变化。预报鸡肉中抗性水平可能的变化可以提供减轻损害人的健康的方法 (Hollinger 等, 2000)。

每年, 沙门氏杆菌感染大约 140 万美国人。这类感染每年可引起数百人死亡。从人身上分离出的一个最普遍的菌株是抗多种药物 (MR) 的肠道沙门氏杆菌鼠伤寒型血清, 定名为 104 型 (DT 104)。这个菌株于 1984 年英国首次从人体分离出来, 是 20 世纪 80 年代后期人的主要疾病出现的原因, 直到 90 年代中期, 美国和其他地方才出现该菌。

大部分的感染由沙门氏杆菌的鼠伤寒血清型 DT 104 引起, 该菌株通常能抗氨苄青霉素、氯霉素、大观霉素、磺胺类药物和四环素。并且已获得对甲氧苄氨嘧啶和氟喹诺酮类药物的抗性。可能的最大原因是感染的动物用这些抗生素进行治疗 (van den Bogaard 和 Stobbrigh, 2000)。这个菌株最初在英国的外来鸟类中分离, 例外的是, 在 20 世纪 80 年代中期在苏格兰并没有暴发人的疾病, 直到 1989 年才在人体身上分离到该菌株。在接下来的 5 年里, 该菌株成为牛、禽类 (特别是火鸡)、猪和羊的流行病菌, 人们经常讨论抗性沙门氏杆菌的形成是否最初是由于抗生素在人和农用药物中使用导致。尽管两方面都有作用, 更多可能是沙门氏杆菌引起侵染的抗药性特性反映了在动物库中形成抗药性。这点得到了以下事实的支持, 即与动物相比, 人通常不是沙门氏杆菌的携带者, 长期以来这些抗生素主要用于动物, 而且通常使用的是亚治疗剂量, 最后发生抗性的抗生素通常用于动物源性产品的生产 (四环素、阿布拉霉素), 但不用于治疗人的疾病的沙门氏杆菌。这些事实都可以在沙门氏杆菌上观察到 (Wegener 等, 1999)。

人感染与其消费鸡肉、牛肉、猪肉香肠、肉糜有关系, 轻一点说与直接接触家畜有关。在 20 世纪 90 年代, 美国已确认牛和人发生这类感染。最近一些年来, 抗药性菌株是一些欧洲国家、以色列和加拿大感染疾病的主因 (Threlfall et al, 2000)。

特别重要的是, 要注意所有的 DT 104 分离菌株都带有同样的基因盒, 这个基因盒为不同食物来源 (动物源性食品或人) 或不同国家起源的抗性菌毫无二致地提供了抗性结构。

自 1992 年起, DT 104 菌株已获得对甲氧苄氨嘧啶和环丙沙星的抗性, 由此导致的结果是, 自 1997 年起, 15% 的分离菌已经对甲氧苄氨嘧啶有抗性, 13% 的分离菌表现出对环丙沙星的敏感性降低。对甲氧苄氨嘧啶抗性菌的出现, 是由于使用甲氧苄氨嘧啶对抗由 DT 104 菌株引起的感染。

随着对环丙沙星敏感性降低的抗药性 DT 104 分离菌出现, 在英国氟喹诺酮类药物恩氟沙星获得批准为兽药。这种药物已在英国被用于禽类和牛的疾病预防和治疗, 由此导致在英国肉用动物迅速出现对萘啶酮酸的抗性, 特别是火鸡、肉鸡和牛。

据报道, DT 104 菌在丹麦的暴发归因于消费猪肉, 该菌缺失对氟喹诺酮类药物的反应 (Threlfall 等, 2000)。丹麦研究者没能发现 DT 104 菌株是如何进入食物链的。怀疑携带该抗性菌的猪并没有被饲喂任何氟喹诺酮类药物, 但可能在农场混合饲料中使用了该药物。野生动物或者设备可能

从环境中传播病菌，伴随着贸易全球化，这类疾病的暴发会变得越来越频繁（Swint, 1999）。

最近，根据这些发现，人们已提出一系列建议，在动物源性食品生产中禁用喹诺酮类药物（Sundlof, 2000; Tollefson, 2000; 环境保护, 2000）。

CVM 已撤除了同意在禽类中使用两种氟喹诺酮类药物 [盐酸沙氟沙星（=沙氟沙星）和恩氟沙星]（APUA, 2000）。1995 年美国已批准在禽类中使用恩氟沙星和沙氟沙星这两种氟喹诺酮类药物（CDC, 1996a）。自 20 世纪 90 年代中期以来广泛应用于肉鸡和火鸡，降低了由于大肠杆菌和多杀性巴氏杆菌导致的死亡。

1995 年美国所有州和领地内的公共健康实验室参与了一项全国性研究，每十个沙门氏杆菌分离菌要报送一个给 CDC 进行抗药性敏感性试验，结果显示，从人分离的 975 份鼠伤寒血清型沙门氏杆菌分离株中 275 份（28%）对多种抗生素具有抗性，包括氨苄青霉素、氯霉素、链霉素、磺胺类和四环素，称为 R-ACSSuT 型，这个模型通常与抗药性 DT 104 株密切相关。

与此相对应，1990 年在监控的县获得 108 份鼠伤寒血清型沙门氏杆菌分离株中，仅有 8 份（7%），1985 年在 135 份鼠伤寒血清型沙门氏杆菌分离菌中仅有 7 份（5%）是 R-ACSSuT 型。1985 年在美国分离保存的一份分离菌也许代表了最早的抗药性 MR-DT 104 菌株。自 20 世纪 90 年代中期发现抗性菌以后，MR-DT 104 在美国一直流行。1999 年，美国肠内菌国家抗菌素耐药性监测系统接收的 362 份人类鼠伤寒沙门氏杆菌分离株中，114 份（31%）是 R-ACSSuT 型（同时抗 5 种抗生素）。大部分已保存的这些分离菌株来自牛和猪。

在 MR-DT 104 菌株中对 R-ACSSuT 性质相应的遗传决定因素位于染色体上。对从美国和欧洲获得的鼠伤寒沙门氏杆菌 DT 104 R-ACSSuT 型分离株进行分子鉴定表明，对氨苄青霉素、链霉素和磺胺类药物的抗性与 Stokes 和 Hall（1989）首次描述两个 I 型整合子密切相关。整合子看起来像一组移动元件，可能包含一个或多个抗菌素耐性基因。整合子代表一种重要并且有效率的机制，通过这种机制，包括鼠伤寒沙门氏杆菌 DT 104 在内的许多细菌获得了抗菌药物的抗性。这些遗传元件在各种微生物中都有发现，通常被认为是细菌耐药性显著增加的原因。携带抗生素抗性基因的整合子已在某些细菌的质粒、转座子（还包括转座子样元件）和染色体 DNA 中被发现。事实是整合子广泛存在于革兰氏阴性细菌，这意味着这些遗传元件已经参与高度适应性和高效率的遗传机制，通过这些机制，细胞能获得针对抗生素的抗性基因（Ribot 等, 2002）。

人们曾经提出一项研究计划，内容是将整合子结构和基因盒构成、质粒图谱和最近鼠伤寒沙门氏杆菌 DT 104（R-type ACSSuT）分离菌株（1995）的脉冲场凝胶电泳模式与最早鉴定的 1985 年保存的 MR-DT 104 分离菌株相比较，同样也与 1990 年的分离菌作比较。试验结果数据显示，在上世纪 90 年代中期人和动物中出现的 MR-DT 104 菌株来源于在美国已存在的菌株传播，或新菌株的引入（Ribot et al, 2002）。

数据显示，在 20 世纪 90 年代中期流行的 MR-DT 104 菌株在 1985 年和 1990 年没有在美国频繁引起疾病。地方卫生官员审查了 1985 年和 1990 年 MR-DT 104 菌株的四个患者，没有一个人报告在疾病发生前 30 天内在美国以外的地方旅行。在培养出菌株前，没有人报告患有其他疾病，并且也无人报告服用任何抗生素。

这些数据显示，发生在 1985 年和 1990 年 MR-DT 104 菌株向人的传播是在国内进行的，可能是通过被污染的食品。不论如何，人感染 MR-DT 104 菌株并变成流行病，直到 20 世纪 90 年代中期起才开始。造成 20 世纪 90 年代中期 MR-DT 104 感染人的疾病在美国广泛传播的因素，尚不清楚。然而，能够获得的有限的动物数据表明，MR-DT 菌株在肉用动物传播大约在同一时期。关于是何原因造成 MR-DT 104 菌株在动物中的传播，也知之甚少。由于已确定肉用动物是国内人感染的大部分沙门氏杆菌的来源，从动物到人类的扩散可通过食物链进行，上世纪 90 年代中期 MR-DT 104 菌株在人群内部快速扩散，极可能是同一时期 MR-DT 104 菌株在肉用动物中扩散的结果。如果该假说成立，则应该英国进行平行试验，因为早在 1984 年英国鉴定获得了 MR-DT 104 菌株是，但在上世纪 80 年代末期该菌株在牛群中流行之前，在人与人之间没有 MR-DT 104 菌株流行（Ribot 等, 2002）。

1998 年,在美国国家耐药菌监测系统收到的 557 份鼠伤寒沙门氏杆菌分离菌株中,163 份(29%)是抗五种抗生素的 R-ACSSuT 型;大部分分离菌来自牛和猪(NARMS, 1998)。然而,关于 1996 年之前 MR-DT 104 菌株在肉用动物上的检出率,可用的资料非常有限。最近的一个报告表明,上世纪 90 年代中期在美国太平洋西北部 MR-DT 104 菌株在牛中流行(Besser 等, 2000)。

分子证据支持这样的意见,即在鼠伤寒沙门氏杆菌 DT104 R- ACSSuT 一些菌株中发现的抗生素抗性决定元件,可能早在 20 世纪 80 年代就在亚洲出现在其他细菌菌种中,并水平转导进入 DT104 菌株(Angulo 等, 2000a)。例如,氯霉素在 MR-DT 104 菌株中的抗药性为 flo 样基因编码,而该基因也是氯霉素和氟甲砜霉素抗性的来源(Bolton 等, 1999; Kim 等, 1996)。flo 元件最早在杀鱼巴斯德氏菌中鉴定出来,该菌是亚洲海水养殖鱼类中常见疾病——假结核病的致病因素(Kim 和 Aoki, 1993)。20 世纪 80 年代早期氟甲砜霉素在亚洲被用做鱼类的治疗药物(Kim 和 Aoki, 1996; Yasunaga 和 Tsukahara, 1988)。Kim, Yoshida 和 Aoki (1993) 报道,抗氟甲砜霉素的杀鱼巴斯德氏菌菌株的出现,是由于获得了包含 flo 基因的可转移抗性质粒,还附加有其他抗生素抗性标记(氨基糖苷类、卡那霉素、磺胺类药物和四环素)。对该质粒包含氟甲砜霉素抗性基因的 DNA 区和两个四环素遗传决定子的核苷酸序列的进一步研究分析显示,与在杀鱼巴斯德氏菌菌株中的质粒发现的序列存在 94% 的相似性(Kim 和 Aoki, 1996)。

另外,最近的一项研究证明多种抗生素抗性决定着水平转移,该研究利用肠沙门菌阿哥拉血清型分离菌进行,该菌在基因组中含有 DT 104 样抗菌素抗性基因簇(Cloeckaert 等, 2000)。这些数据和肉用动物是美国感染人的大部分沙门氏杆菌库的事实表明,20 世纪 90 年代中期抗药性 DT 104 菌株的出现可能是肉用动物库中抗性 MR-DT 104 菌株扩散的结果(Ribot 等, 2002)。

抗药性伤寒沙门氏杆菌 DT 104 现在是已知的在国际范围内分布的动物传染病的病原菌。自 1991 年以来,在英格兰和威尔士是人患沙门氏杆菌病的主要致病因子,噬菌体型处于第二位,仅次于肠炎型沙门氏杆菌噬菌体 4 型。抗药性 DT-104 型已经被鉴定出能抗氨基糖苷类、氯霉素、链霉素、磺胺类和四环素(R-type ACSSuT)(Lawson 等, 2002)。在抗药性 DT-104 型菌株中,这些抗药性基因积累在染色体编码基因盒中,该过程由 1-型整合子介导完成。一些分离菌株还含有额外质粒介导的对甲氧苄氨嘧啶的抗性以及对环丙沙星的低水平抗性,因 gyrA 基因的点突变造成。像抗生素抗性基因盒等遗传原件在沙门氏杆菌的血清型和噬菌体型之间水平转移的可能性存在。2000 年报道过这种转移的证据,MR-DT 104 抗药性基因簇被报道出现在阿哥拉沙门氏菌中(Lawson 等, 2002)。

在 20 世纪 90 年代,伤寒沙门氏杆菌 DT 12 和 DT 120 菌株的分离株也被鉴定为 R-ACSSuT 型,尽管这个数字还比较小。2000 年伦敦公共卫生中心实验室共收到 2 651 份伤寒沙门氏杆菌分离菌,84 份 DT 12 分离菌中的 27 份,109 份 DT 120 分离菌中的 22 份是 R-ACSSuT 型。

自 20 世纪 90 年代起,R-ACSSu 型 DT 12 菌的发生一直非常稳定,但由于分离的敏感型 DT 12 菌株已减少,则抗药性 DT 12 型菌相对比例升高(Lawson 等, 2002)。

在日本,从一个 35 天大的腹泻的婴儿分离出沙门氏杆菌伤寒血清型 DT 12 菌株,该菌株对氨基糖苷类、四环素、氯霉素、链霉素、庆大霉素、磺胺甲恶唑/甲氧苄氨嘧啶、萘啶酸和氟喹诺酮类药物具有高抗性(Nakaya 等, 2003)。

抗药性伤寒沙门氏杆菌 DT 12 和 DT 120 与 DT 104 的关系比较密切,而不是与非抗性的其各自噬菌体型更密切。抗药性 DT 12 和 DT 120 的升高更多是由于 DT 104 噬菌体敏感力的变化,而不是抗性基因的水平转移(Lawson 等, 2002)。

在德国,紧接着 1998 年将氟喹诺酮类药物引入肉用动物,接着就观察到出现抗性伤寒沙门氏杆菌 DT 204c (WHO, 1998)。在该国划定的地区,观察到抗性在牛的分离菌中检出率达到 50%。后来,这种抗性株检出率降低,但没有与此种检出率变化相关的氟喹诺酮类药物在动物中使用情况的资料。

在使用或不用氟喹诺酮类药物的情况下,直接选择压力或抗性菌扩散对抗喹诺酮类药物的沙门氏杆菌的出现和扩散所发生的作用尚不确定。自氟喹诺酮类药物在不同国家用于肉动物起,对氟喹

诺酮类药物敏感型降低的动物菌株的出现率报道不一。缺乏很多国家使用喹诺酮类药物的数据，难于阐明这些变化（WHO，1998）。

与单纯性肠炎患者相比，治疗患有菌血病、脑膜炎以及其他肠外沙门氏杆菌感染的患者，更有效的抗菌药是必需的。在报告给 CDC 的通过培养菌确定的 6% 的病例中，分离沙门氏杆菌的样本从肠外部分收集，通常是血液（Hargrett-Bean, Pavia 和 Tawe, 1988; CDC, 1996b）。

由于每年有大约 4 万例经培养确认的病例报告给美国疾病预防控制中心，有效的抗菌药至关重要，这些药每年对至少 2 400 人来说是救命的。选择适当的抗生素药物治疗侵害性感染，则越来越受到沙门氏杆菌分离菌株不断增强的抗药性的限制。过去，氨苄青霉素、氯霉素和甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲噁唑曾经就是治疗沙门氏杆菌感染的选择（McDonald 等，1987; Riley 等，1984; Lee 等，1994）。如果将来沙门氏杆菌形成对这些抗生素的抗性，而还没有适当的可用抗生素替代品，那么便不可避免地发生严重危害人类健康的结果。

美国疾病预防控制中心分别在 1985 年（McDonald 等，1987）、1990 年（CDC，1996b）和 1995 年（Angulo 等，2000a）进行了调查，氨苄青霉素的使用从 1985 年的 60% 降低到 1995 年的 5%，与此同时，抗氨苄青霉素的分离菌比例持续上升（Angulo 等，2000a）。甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲噁唑的使用量相反，保持稳定，与此相对应，对甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲噁唑的抗性呈现轻微上升。重要的是，采用环丙沙星或更广谱头孢霉素类药物治疗沙门氏杆菌病的患者比例显著增加，并没有在人的沙门氏杆菌分离株中出现抗任何一种抗生素的抗性菌。

人的沙门氏杆菌分离株持续保持对氟喹诺酮类药物和更广谱头孢霉素药物的敏感性，1995 年的 4 000 余份分离菌证实了这类结果，1996 年 1 200 份分离菌也得到同样结果（CDC，1996c）。这些数据显示，用于人的对付沙门氏杆菌感染的抗生素和人的沙门氏杆菌分离菌抗药性的形成没有关系。

既然人的抗生素的使用与正在上升的沙门氏杆菌分离株抗药性无关系，那么，到底什么是观察到的沙门氏杆菌分离株抗药性检出率不断升高的原因？在人的沙门氏杆菌分离株中，一个不常见菌株数量增加的可能来源或许可以通过下列事实阐明，即同样不常见的分离菌株出现在动物、食品以及其他来源。这些调查通常揭示的事实是，这些菌株增加的源头被追溯到动物源性食品。例如，1969 年初，在美国和其他几个国家检测到来自人的阿哥那沙门氏杆菌分离株显著增加（Angulo 等，2000a）。1969 年前，从来没有在美国分离到阿哥那沙门氏杆菌，但到 1972 年止，美国的人普通血清型分离菌占第八位（Clark Kaufmann 和 Gangrosa，1973）。野外调查和监测数据确定，用于肉鸡饲料的秘鲁鱼粉是感染源。1970 年在对秘鲁鱼粉例行监控中鉴定出阿哥那沙门氏杆菌是鉴定这个新媒介的关键。

这个不常见菌株在地理上宽领域分布，也支持在发达国家内使沙门氏杆菌在人群中传播发挥作用的有限的观点。例如，沙门氏杆菌在美国和英国的出现，以及最近一个难以辨别的伤寒沙门氏杆菌抗性株 DT 104 R-ACSSuT 型菌株的出现，都暗示着菌的传播通过类似食品这样广布的媒介进行，而不是通过人的感染（Angulo 等，2000a）。在欧洲，丹麦在 2002 年 8 月到 10 月，共报道 41 例人源伤寒沙门氏杆菌伤寒大肠血清型的抗性株对氨苄青霉素、四环素、氯霉素和磺胺甲噁唑有抗性，即抗四种抗生素的 R-ACSSuT 型。该病很快扩散到大部分国家。来自对国内动物（禽类、猪和牛）和食品的沙门氏菌日常监控资料揭示，在抗性菌株暴发时，83% 的伤寒沙门氏杆菌 DT 120 分离株起源于火鸡肉，这些产品来自丹麦火鸡和火鸡肉的主要厂家。其余大部分伤寒沙门氏杆菌 DT129 分离菌来自猪。对最初来自人的 28 份分离菌、火鸡肉和猪肉分离菌的聚丙烯酰胺凝胶电泳图谱进行了对比。22 份源自人的分离菌中 22 份具有同样的脉冲场凝胶电泳图谱。这样的图谱也在来自火鸡和猪的几份分离菌中看到（WHO，2003）。

另一个抗药菌的例子是沙门氏杆菌新港血清型。在 1996—2001 年，大约对 8 387 份非伤寒型沙门氏杆菌分离株进行了试验，522 份（6%）是沙门氏杆菌新港型，在这 522 份沙门氏杆菌新港型分离菌中，77 份（15%）对下列药物有抗性：氨苄青霉素、阿莫西林/克拉维酸、头孢甲氧霉素、头孢噻夫、先锋霉素 I、氯霉素、磺胺甲噁唑、链霉素和四环素（新港 9+）。

在这 77 份新港 9+ 型分离菌中，71 份（92%）分离菌对头孢三嗪的敏感性降低，13 份（17%）分离菌对卡那霉素有抗性，6 份（8%）分离菌对庆大霉素有抗性，9 份（12%）分离菌对甲氧苄氨

嘧啶/磺胺甲噁唑有抗性；没有分离菌对环丙沙星和丁胺卡那霉素有抗性。

1996—1997 年间在沙门氏杆菌分离物中新港 9+型的检出率是 1%（99 份中有 1 份），1998 年检出率小于 1%（77 份中有 1 份），1999 年的检出率是 17%（98 份中有 17 份），2000 年检出率是 22%（124 份中有 27 份），2001 年检出率为 25%（124 份中有 31 份）。新港 9+型在 17 个地点均被发现。新港 9+菌感染的患者平均年龄 27.5 岁（小于 1 岁至 81 岁），55%是妇女（Angulo 等，2002）。

最近，在美国俄勒冈州的研究所发生了一次延长的抗氟喹诺酮类药物的瓦曾格隆德血清型的沙门氏杆菌感染的院内爆发，这里使用了很重的抗生素，源头病人曾经在菲律宾住过医院，他可能在那里被感染（Olsen 等，2001）。

产志贺毒素的大肠埃希菌 O157: H7 (O157) 在美国每年引起 7.3 万多人腹泻，其中 5%发展成为溶血-尿毒症综合征（HUS）。

采用抗生素治疗是有争议的，体外试验在亚抑制浓度下，一些制剂促进志贺毒素的产生，一些研究提出，使用抗生素治疗增加溶血-尿毒症综合征的风险。

1997 年在英格兰和威尔士，关于产 vero 细胞毒素的大肠杆菌 O157 (VTEC O157) 的研究发现，其在 1 087 份试验菌株中占 23%。只有 2%有抗药性，尽管在抗性模式中磺胺类和四环素类正在增加，而且是最常见的抗性模式：链霉素、磺胺类药和四环素。关于动物分离菌，总体抗药性检出率自 1994 年以来一直增长，但多重耐药性依然不多（Threlfall 等，2000）。

在美国，疾病预防与控制中心对 20 世纪 80 年代早期收藏的分离菌的研究指出，没有一份是仅对一种抗生素有抗性，1%的分离菌抗一种以上药物，都是对链霉素、磺胺甲噁唑和四环素的三位一体的抗性。对 1990—1992 年的分离菌进行的国内研究发现，2.5%对一个抗生素有抗性，5.9%的分离菌抗多种药物。最普遍的抗性模式再一次出现，即对链霉素、磺胺甲噁唑和四环素的抗性，占 3.4%的分离菌。这种三位一体的抗性模式，是来自 1988—1993 年收集的牛和牛肉糜 O157 分离菌菌株最普遍的一种抗性模式（Johnson 等，2000）。对链霉素、磺胺甲噁唑和四环素的抗性与过去的调查相似。在人类腹泻治疗中几乎不使用这种三位一体的药物，但包含磺胺的药物和四环素在动物中使用。

对来自人和动物来源的 O157 菌株进行抗药性的持续监控，有助于鉴定该病原菌的库源和造成抗药性形成的实践操作（Johnson 等，2000）。肠球菌感染通常从医院获得。当这些菌为抗药性，感染便可能是致命的。泰乐菌素的亚治疗剂量在丹麦畜牧业中已普遍应用，自此，90%来自猪的肠球菌分离菌对泰乐菌素有抗性。相反，芬兰极少有亚治疗剂量的泰乐菌素使用，仅有 15%肠球菌为抗泰乐菌素。在荷兰，阿伏霉素在猪上以亚治疗剂量使用，来自猪的肠球菌分离株中 39%为抗阿伏霉素，其与人类的一种用（万古霉素）药相似。

在禁用亚治疗剂量抗生素的国家，已有报道称对这些抗生素的抗性降低，保持了抗生素治疗疾病的有效性。例如，在丹麦，1995 年后禁止阿伏霉素作为生长促进剂使用，来自肉鸡的抗糖苷性肠球菌从 82%降低至 12%。在猪中没有看到这种减少，可能是由于这样的事实，即猪的生产是连续的（与肉鸡的循环生产相比，肉鸡可以在每批之间完全清理干净），而且养猪者把药物从阿伏霉素改为泰乐菌素，而泰乐菌素也有选择的糖苷类抗生素抗性。与此相反，丹麦的肉鸡生产者停止使用任何抗生素类生长促进剂。

尽管如此，在挪威，在禁用抗万古霉素的 3 年后还是在肉鸡中分离出肠球菌（VRE），抗性基因出现在乳酸乳球菌和牛链球菌（Borgen 等，2001）。对鸡和其他肉用动物使用抗生素物质，会选择抗药性细菌（例如粪肠球菌、屎肠球菌），这种抗性可能会通过食物链中的肠球菌或其它细菌传递给人。抗药性肠球菌，特别是高水平抗庆大霉素的肠球菌（HLGRE）和抗万古霉素的肠球菌（VRE）是美国人患病和死亡日益增长的原因。庆大霉素和万古霉素是治疗人类肠球菌感染的重要抗生素药物。奎奴普丁-达福普汀（QD）是两种链阳霉素的混合物，最近已批准用于治疗抗万古霉素的粪肠球菌感染疾病。不论是万古霉素还是其他糖苷类在美国已广泛用于肉用动物，庆大霉素和维吉尼霉素（QD 类似物）还频繁使用于肉鸡，进行疾病预防和促进生长。

在美国，乔治亚、马里兰、明尼苏达和俄勒冈州的实验室参与了新发传染病计划的肠球菌研究，通过培养人粪便和从百货店购买的鸡肉，与国家抗微生物药耐药监测系统进行了肠菌研究合作。分离出的肠球菌报送到国家疾病预防控制中心，通过液体微量稀释法，进行菌种鉴定和抗生素敏感性试验。尽管没有万古霉素抗性株，但高水平抗庆大霉素肠球菌和抗奎奴普丁-达福普汀的粪球菌从人粪便中分离出来，也从百货店购买的鸡肉中高比例的分离出来。这些数据对下列事实提供了支持性证据，即庆大霉素和维吉尼霉素在肉鸡的使用推动了高水平抗庆大霉素肠球菌和抗奎奴普丁-达福普汀的粪球菌向人的传播（Angulo 等，2000b）。

这个重要观点涉及食品供应可能为肠菌群的肠球菌抗药性提供“种子”。一旦被带进医疗器材，这些抗性菌就可能在人使用的抗生素的更高选择压力下，暴发成为重要临床问题。特别是，在肉鸡上持续使用维吉尼霉素，长期来看可能会威胁到人使用抗奎奴普丁-达福普汀的效果（Angulo 等，2000b）。肠球菌是医院内感染的重要原因。高水平庆大霉素抗性使治疗复杂，特别是对带心脏瓣膜感染的患者。在美国，庆大霉素常用于一些肉用动物，尤其是肉鸡、火鸡和猪，但不经常用于牛。美国在 1998—2001 年，在从百货店购买的肉和从门诊病人粪便中分离培养的肠球菌分离株中，对庆大霉素的抗性进行了研究（Kretsinger 等，2003）。高水平庆大霉素抗性在鸡肉的肠球菌分离株中最为普遍，从猪肉样本中分离的抗性菌株较少，从牛肉中分离的菌株中稀少。高水平庆大霉素抗性在人粪便分离菌株中也出现。这些抗性会使对严重肠球菌感染的治疗复杂化。有必要进行另外研究来进一步评价肠球菌高水平庆大霉素抗性从鸡肉中的很高检出率，并对人分离菌株和动物分离菌株之间的关系进行评估（Kretsinger 等，2003）。

杆菌肽素是广泛应用的用于外伤的局部或眼科抗生素药膏。一些医院常常对严重烧伤的患者使用基本抗生素。其也是在美国广泛使用的促进鸡和其他家畜生长的药物。肠球菌，包括屎肠球菌和粪肠球菌，能从大部分人粪便和鸡肉中分离出来。几乎所有的分离菌株都对杆菌肽素有抗性（Rossiter 等，2001）。1999 年，因考虑到公共健康，欧盟停止在饲养家畜中使用杆菌肽素作为生长促进剂。

最近，报道的唯一与高水平抗庆大霉素肠球菌相关的基因是 *aac* (6_{II}) -*Ie-aph* (2_{III}) -*Ia*，这个双功能基因对除链霉素以外的临床上使用的氨基糖苷类抗生素都有抗性，由此消除了氨基糖苷类抗生素和类似氨基糖苷类或万古霉素的细胞壁活性抗生素之间的协同效应。已在人感染的多种肠球菌和肉用动物肠球菌分离株中探测到该基因。最近鉴定的三个庆大霉素修饰基因也与肠球菌的庆大霉素抗性有关，而且降低了氨基糖苷类抗生素和细胞壁活性物质之间的协同性。*aph* (2_{III}) -*Ib* 基因与粪肠球菌和大肠杆菌的庆大霉素和其他氨基糖苷类抗生素抗性有关，并且似乎与肠球菌以及革兰氏阴性杆菌的氨基糖苷类抗性基因 *aac* (6_{II}) -*Im* 相关联（Chow 等，2001；Kao 等，2000）。还从医院患者的万古霉素抗性的粪肠球菌分离株中探测到该基因（Kao 等，2000）。该基因与庆大霉素和消除氨基糖苷类/庆大霉素协同作用有关，1997 年首次报道鸡肠球菌分离株发现该基因，也已从人粪肠球菌和屎肠球菌分离株中鉴定出（Chow 等，1997）。

1998 年首次报告在人铅黄肠球菌分离株中存在 *aph* (2_{III}) -*Id* 基因，其对庆大霉素表现出高水平抗性，但不抗丁胺卡那霉素（Tsai 等，1998）。已从住院患者的抗万古霉素的粪肠球菌的多个分离株中探测到该基因（Tsai 等，1998）。

为进一步了解庆大霉素抗性基因在肠球菌中的潜在扩散，Donabedian 等人（2003）利用聚丙烯酰胺凝胶电泳技术，对来自美国六个州的从人、食品和家畜中分离的庆大霉素的肠球菌进行评估，评价菌株关系和抗性分子机制。评估证实，来自人粪便的菌和从百货店购买的鸡肉和猪肉的菌的抗庆大霉素的抗性，发现通过国内广大地理区域传播的证据。*aac* (6_{II}) -*Ie-aph* (2_{III}) -*Ia* 基因是该项研究中评估的庆大霉素抗性分离菌中最普遍的基因，在不同肠球菌种中均探测到，包括来自人粪便、百货店购买的鸡肉和猪肉、农场养殖的鸡、奶牛、猪和火鸡的粪肠球菌、屎肠球菌、鸡肠球菌和铅黄肠球菌。

该研究证明，人、食品和肉用动物是抗性基因的巨大库源，表明该抗性基因决定子的广泛扩散。由于已显示从动物和人分离的肠球菌拥有同样的氨基糖苷类抗性基因构成，那么确定这些抗性基因的可转移性将非常重要，原因是这些基因的扩散可能通过水平转移实现。额外发现是在农场的

肉用动物粪便中高频检出高水平庆大霉素抗性肠球菌，这也显示在食品中出现的庆大霉素抗性的肠球菌可能是由于肉用动物中菌的存在。进一步说，事情可能是，庆大霉素抗性肠球菌在肉用动物的出现是庆大霉素用于这些动物的必然结果。

在瑞典，自 1986 年起，所有抗生素，包括阿伏霉素在内，都被禁用做生长促进剂。瑞典已从猪粪便样本中分离出阿伏霉素抗性肠球菌和万古霉素抗性肠球菌。在其他北欧国家，阿伏霉素曾被用做生长促进剂，对该抗生素有抗性，同时对万古霉素有抗性的肠球菌在健康人群中普遍存在。与此相对，在美国，农业上禁用阿伏霉素和万古霉素，因此没有观察到这类抗生素的抗性（HHS, 1999b）。

四环素已在动物养殖中被广泛用做生长促进剂和治疗药物。尽管就微生物对四环素不断增长的抗性以及禁止用作生长促进剂方面有许多警告，但实际上，在欧洲兽药治疗使用协会的抗生素处方中，超过 65% 的是四环素（Kuhne 等，2000）。这些作者展示了在屠宰的动物骨中四环素残留的情况，评价了机械去骨、肉和带骨肉在动物饲料中使用的潜在风险，指出欧共体规定的危险微生物和药物热处理最低温度为 133℃，但热处理骨头的温度必须达到 140℃ 时，四环素残留才能显著降低。另一个必须考虑的潜在风险是几丁质衍生产品用于动物饲料或作为蛋白胨来源制作培养基。

必须考虑抗性问题的另一个方面，最近已报道在细菌对抗生素的抗性模式和对生物杀灭剂（杀菌剂、消毒剂、防腐剂）的抗性模式的一些相似性。已对阳离子生物杀灭剂（双氯苯双胍己烷盐类和季铵盐复合物）形成抗性的革兰氏阴性细菌可能也对一些抗生素具有抗性（Russell, 2000）。

有清楚的证据证明，随着在人和动物的抗生物制剂消费量的增加，对抗生物制剂的抗性增加是必然的结果（Donabedian 等，2003）。

3.1.3 水产养殖业中抗菌剂抗性

根据联合国粮农组织/亚太水产养殖中心网/世界卫生组织（1997），水产养殖的现代定义为：“对水生生物（包括鱼、贝壳和甲壳类动物和水生植物）的养殖”。养殖意味着在运行过程中利用一些类型的干预来提高产量，例如畜养、饲喂、保护免受侵害等。水产养殖正在形成产业化、规模化的产业。侵染性疾病一直是个威胁，并且可能引起存量丧失和动物健康问题。在水产养殖中要控制侵染性疾病，采用在其他动物生产领域同样的策略。一旦开始使用抗生素，要按其他兽药使用的同样准则严格控制应用。由于没有用于水产养殖的专门抗生素，现在使用的批准产品都是用于其他领域的兽药。

在美国，大部分鱼类养殖企业在池塘或网箱内使用抗生素，通常不在开放水域的栖息地使用，例如海洋或湖泊。一般来说，完成收获后，大型商业养鱼池塘不会干池，高水平药物可能继续残留，影响下一批生产，因为新的鱼会暴露于抗生素残留和有抗药活性的细菌中（肉用动物药物使用委员会，1999）。

据估计，在美国，收获后的鲑鱼每英亩使用的抗生素接近 150 磅（170 千克/公顷），由于围栏置于自然海水中，抗生素和相应产生的抗性细菌与环境相通。例如挪威等一些国家利用海湾等自然结构养殖鲑鱼，因此，海湾底部的沉积物受到关注（FAO/NACA/WHO, 1997）。

水产养殖提高了各种大小和类型的水生生物的产量，抗生素和药物在渔业中的应用复杂，因需要检测通常被施入水中的药物。必须考虑几个因素：鱼类产品安全性、环境完整性、目标动物安全性以及管理这些药物的人员安全性。

人用药物中有效的抗生素，包括土霉素、磺胺甲基嘧啶、甲氧苄啶，都被用于治疗鲑鱼、鲑鱼、鳟鱼和其他商业养殖鱼类的细菌性侵染疾病。使用抗生素治疗频率最高的鱼类感染性疾病是皮肤溃疡、腹泻和败血症。造成这类侵染的微生物属于细菌的一些科，它们也会侵染人类。因此，抗药性特性转移是很有可能性的。

即使在卖鱼前停止药物治疗，抗性还可被转移。由于这种原因，人们已认识到在水产养殖中使用抗生素对环境与健康的影响。在许多国家，水产养殖中抗生素的使用被纳入兽药管理。表 3-1 中列出了一些国家用于水产养殖的抗生素。欧洲多个国家类似范围的抗生素被许可用于水产养殖（FAO/NA-

CA/WHO, 1997)。加拿大不允许用恶喹酸、氯霉素、呋喃唑酮用于食用鱼类 (ICES, 1996)。

亚洲一些国家允许使用大范围的抗生素。由亚洲开发银行 1995 年资助的、包括该地区 16 个国家参与的研究显示, 内陆鲤鱼养殖场抗生素使用很低, 不到 5%, 使用频率最高的药物是土霉素和恶喹酸。粗养和半粗养的沿海养虾场, 抗生素的使用也很低。在一些国家, 粗养的养虾场中抗生素使用较高, 主要使用的抗生素是土霉素和恶喹酸。在没有关于抗生素管理的法规时, 渔民使用任何可以得到的抗生素 (FAO/NACA/WHO, 1997)。

表 3-2 至表 3-5 是亚洲国家一些水产养殖中使用抗生素的例子。在下面的列表信息之外, 据报道, 马来西亚和新加坡主要使用磺胺类药物 (磺胺+甲氧苄氨嘧啶、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺二甲氧嘧啶)、四环素、氯霉素、恶喹酸和维吉尼霉素 (东南亚渔业发展中心水产养殖部, 2000)。

对鱼类和甲壳类动物, 抗生素常常用于饲料中, 既用于加工的复合物, 也用于颗粒饲料的包衣表面。油是常常使用的媒介, 既被饲料生产者使用, 也在养殖场使用。在养虾业, 抗生素主要被用于孵化中的浴用药。对鱼类和幼虾, 抗生素被用做油基包衣。在大一点的虾中, 由于顾虑抗生素残留, 抗生素的使用日益受到限制。

表 3-1 若干国家用于水产养殖业的抗生素

国家	抗生素	用途	参考文献
英国	土霉素、恶喹酸、阿莫西林、复方增效磺胺甲氧嘧啶 (甲氧苄氨嘧啶-磺胺嘧啶)	没有注明	FAO/NACA/WHO, 1997
挪威	苯星青霉素+硫酸双氢链霉素、氟甲砜霉素、氟甲喹、恶喹酸、土霉素、复方增效磺胺甲氧嘧啶	没有注明	FAO/NACA/WHO, 1997
美国 (食品药品监督管理局同意)	磺胺二甲氧嘧啶和甲氧苄氨嘧啶	用于控制鲑鳟鱼疔疮病 (杀鲑气单胞菌)	
用于控制鲑鱼肠道败血症 (爱德华氏菌)	食用动物药物使用委员会, 1999		
美国 (食品药品监督管理局同意)	土霉素	用于控制鲑鱼溃疡类疾病、疮疖病、细菌性出血性败血症、假单胞杆菌疾病 用于控制鲑鱼细菌性出血性败血症、假单胞杆菌疾病	肉用动物药物使用委员会, 1999
墨西哥	恩氟沙星、土霉素		Gomez-Gil 等, 2001

表 3-2 印度水产养殖中使用的抗生素

抗生素	用途	使用方式
土霉素	碘泡虫	饲料添加剂
甲氧苄氨嘧啶+磺胺嘧啶	溃疡性和全身类型疾病 (嗜水气单胞菌)	水可湿性粉剂
氯四环素	没有定义	饲料添加剂
土霉素	柱形菌疾病	饲料添加剂

表 3-3 印度尼西亚水产养殖中使用的抗生素

抗生素	用途	使用方式
土霉素 ^①	鱼虾细菌性疾病	泡洗和口服
氯霉素 ^②	虾和观赏鱼细菌性疾病	浸渍
红霉素	鱼和虾细菌性病害	泡洗
链霉素	虾和观赏鱼细菌性病害	长时间泡洗
新霉素	虾和观赏鱼细菌性病害	泡洗
恩氟沙星	需要高技巧	泡洗

注: ①消极效果: 抗生素使用导致抗药性细菌出现, 并且在外贸出口的产品中检测到抗生素残留, 导致遭日本市场拒绝。

②印度尼西亚现禁止在水产养殖中使用。

来源: 东南亚渔业发展中心水产养殖部, 2000。

表 3-4 日本用于黄尾鱼、虹鳟和日本对虾的抗生素

抗生素 ^①	目标物种	使用方式	停药期 (d)
羟氨苄青霉素	黄尾鱼	口服	5
氨苄青霉素	黄尾鱼	口服	5
红霉素	黄尾鱼	口服	30
盐酸土霉素	黄尾鱼	口服	20
恶喹酸	黄尾鱼	口服	16
螺旋霉素	黄尾鱼	口服	30
新生霉素	黄尾鱼	口服	15
氟甲唑	黄尾鱼	口服	—
林可霉素	黄尾鱼	口服	10
氟甲砜霉素	黄尾鱼	口服	5
甲砜霉素	黄尾鱼	口服	5
盐酸土霉素	虹鳟	口服	30
恶喹酸	虹鳟	口服	21
磺胺二甲氧基嘧啶	虹鳟	口服	30
磺胺甲氧基嘧啶	虹鳟	浸渍	15
氟甲砜霉素	虹鳟	口服	14
盐酸土霉素	日本对虾	口服	25
恶喹酸	日本对虾	口服	30

注：①法律允许的项目。

来源：东南亚渔业发展中心水产养殖部，2000。

表 3-5 中国水产养殖中使用的抗生素

抗生素	池塘消毒	鱼或卵消毒	泡洗处理	注射	口服用药
磺胺					+
制霉菌素		+			
地霉素		+	+		+
金霉素		+			+
青霉素			+	+	
链霉素		+	+	+	
强力霉素					+
红霉素			+		+
氯霉素 ^①			+	+	+
恶喹酸					+

注：①现在已被禁止在水产养殖中使用。

来源：东南亚渔业发展中心水产养殖部，2000。

一些已开展的研究尝试改进抗生素使用剂量。Gomez-Gil 等于 2001 年研究对虾苗使用抗生素的新方法，将抗生素采用生物包裹方法包进卤虫（丰年虫卵），现在正积极研究试验和标准化生物包裹技术。对于该途径来说，计算生物包裹的抗生素是否充分有效，推荐的最小抑菌浓度在靶生物中有更好效果是很重要的。在给定时间段内，必须将靶生物消费的无节幼虫数量纳入考虑范围。

由于抗生素大部分加在颗粒饲料中，鱼未吃掉的过剩食物将和排泄的药物一起到达围栏底部。先前的研究表明，70%~80%的药物最终存留在环境中。研究发现，渔场底部沉积物中具有抗菌活性的

药物浓度 (Samuelsen 等, 1992)。研究进一步证实, 基于沉积物和淋洗的抗生素浓度梯度, 说明水体的净化作用。观察到了抗生素半衰期的变异, 最大可能是由水溶性和化学沉淀互作的差异导致。

在鱼类治疗中, 一个菌株是抗性或是敏感性依赖于其他一些因素: 抗生素使用方式、抗生素在鱼体内分布与病原菌位置的比较和鱼的物理化学环境。

受环境影响的一个众所周知的例子是海水环境中 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 离子会降低土霉素、喹诺酮类药物、氟甲喹和恶喹酸的生物活性。据报道, 土霉素和喹诺酮类在海水中可光化学降解与镁离子和钙离子形成阳离子复合物, 这将通过阳离子复合物或结合沉积物以及相关有机物或者结合作用, 导致在不到一个月的时间内抗菌活性丧失。

一方面, 土霉素在盐水中存留的风险由复合作用减轻, 另一方面, 在淡水中用药时, 大部分药物会以非复合物形式存在, 在环境中具有持续抗菌活性, 这更令人担忧。

土霉素被从海水沉积物中冲到外面水体中, 将导致土霉素从活性被抑制的环境移动到增加生物活性的环境 (Smith 和 Samuelsen, 1996)。

Hektoen 等 (1995) 研究了多种抗菌素制剂 (盐酸土霉素、恶喹酸、氟甲喹、沙氟沙星、氟甲砜霉素、磺胺嘧啶和甲氧苄氨嘧啶) 的持续性, 他报道说这些抗生素的起始浓度在 180 天后出现在沉淀物深层, 相反在上层, 药物被净化得更快。喹诺酮类物质被吸附在沉积层。

水产养殖中使用抗生素物质可以造成相关微生物的抗性频率增加 (表 3-6)。

表 3-6 确定的不同鱼类病原体对抗生素的质粒介导耐药性

细菌	抗生素	国家
杀鲑气单胞菌	未提及	未提及
鳃弧菌	未提及	未提及
嗜水性产气单胞杆菌	未提及	未提及
荧光假单胞菌	未提及	未提及
迟缓爱德华氏菌	未提及	未提及
杀鱼巴斯德氏菌	未提及	未提及
鲁克氏耶尔森明菌	未提及	未提及
杀鲑气单胞菌	氯霉素	日本
杀鲑气单胞菌	磺胺类药	日本
杀鲑气单胞菌	链霉素	日本
杀鲑气单胞菌	磺胺类药、链霉素、奇霉素、甲氧苄氨嘧啶和四环素的结合	爱尔兰
杀鲑气单胞菌	土霉素	英国苏格兰

来源: FAO/NACA/WHO, 1997。

以杀鲑气单胞菌为例, 实验室研究显示, 其对恶喹酸的抗性能容易地在抗生素存在的条件下被筛选出来, 据报道同样情况也适用于氟喹诺酮药物沙氟沙星。质粒上的抗性基因在鱼塘水中的细菌和海水沉积物细菌之间的水平传递业已被证明。带有抗性决定子的质粒也已在体外从鱼病原菌传递到人的病原菌, 包括霍乱弧菌和副溶血弧菌 (Angulo, 1999)。

在水产养殖场所的细菌可以传递给与该生态系统相关联的人。例如, 弧杆菌属是常见温带海水生物群落的一部分, 会引起带开放伤口或擦伤的人接触海水时伤口感染。1991 年, 霍乱杆菌 01 流行影响整个拉丁美洲, 这次拉丁美洲流行的菌株对试验的 12 种抗生素物质有敏感性, 只有沿海的厄瓜多尔除外, 这里流行的菌株对多种药物具有抗性。厄瓜多尔的霍乱流行病最早开始在虾场工作的人中。多抗药性出现在非霍乱杆菌感染, 通常是虾的病原菌。抗性基因很可能已从其他弧杆菌传导到霍乱杆菌 01 菌株 (Weber 等, 1994)。

曾经有报道称 β -乳糖酶出现在气单胞菌中, 包括鱼类病原菌的菌株。多种抗药性的杀鲑气单胞菌的出现说明在鲑鱼养殖产业产生严重问题。抗生素的广泛应用, 尤其是在孵化阶段, 已导致形成多抗药性, 给对虾产业带来损失 (FAO/NACA/WHO, 1997)。

来自水产养殖生态系统中的细菌可以通过接触鱼类而直接传给人。最近，鱼病原菌海豚链球菌侵入性感染人，这些人只是接触了从商店购买的水产养殖的罗非鱼。海豚链球菌已从水产养殖生态系统中被分离出来，也从百货店的鱼中被分离出来（Weinstein 等，1997）。与此相似，一个创伤弧菌的新生物型造成数百人严重感染，他们都处理过以色列养殖的罗非鱼（Bisharat 和 Raz，1996）。

当水产养殖产品被人们食用，或者食用其他的已被鱼类交叉污染的食物时，鱼的细菌就传递给人。例如，副溶血性弧菌在日本是常见的食源性疾病，感染与消费养殖的鱼有关（健康与福利部，1999）。

抗药性细菌已经从零售市场的鲑鱼胴体上被分离出来（De Paola、Peeler 和 Rodrick，1995）。这些细菌在家中制备食物或者在市场接触时被转移。

Guardabassi 等（2000）报道了小溪中抗恶唑酸不动杆菌检出率提高，该小溪接受一家鳟鱼淡水养殖场的废水，该养殖场使用添加恶唑酸的饲料。他们还观察到抗恶唑酸的分离菌的环丙沙星的最小抑制浓度增加了 10 倍。

由于质粒介导的喹诺酮类抗性还没有在鱼类病原菌中报道，假定因为这些药物看起来有效抑制整合质粒转移的过程，在这样环境条件下不能逃生的细菌，像大部分人的病原菌一样，将不受水产养殖中使用的喹诺酮类药物的影响（FAO/NACA/WHO，1997；Guardabassi 等，2000）。

必须指出的是，以上提到的大部分研究是在试验条件下认识的结果，可能不够准确地反映水产养殖环境和现实选择压力下的真实特性。必须要确定抗性在环境中的潜在扩散作用。

3.1.4 抗药性转移的机制

像任何其他的表现型特性一样，抗药性由细菌基因组决定。这可能因突变或获得新遗传材料而改变。因为对许多抗生素的抗性不是由细菌染色体的突变导致，而是更多地通过获得新的基因，这些基因产物通过各种机制影响抗性，所以对抗药性的研究，尤其是革兰氏阴性细菌，已对理解细菌基因组及其进化途径有着实质的影响。

抗药性细菌可以把抗性转移给从来没有暴露在抗生素条件下的其他细菌（甚至是不同属的细菌），这种现象以水平基因转移而众所周知。一个经典的基因水平转移的例子是在德国观察到的，1983 年一些农民开始使用诺尔丝菌素促进猪的生长。这项活动导致抗药性的大肠杆菌在猪和猪肉产品中被分离出来。1990 年，该抗性转移到该地区的农场工人、其家人和曾经使用过这种抗生素的其他人群，病人罹患尿道感染。后来，也观察到痢疾杆菌-志贺氏菌对诺尔丝菌素的抗性，该菌发现于灵长目而不是猪。由于这种抗生素并未曾在其他地区使用，在该国其他地方还能分离到非抗诺尔丝菌素的细菌。这个事实表明，在农场暴露于抗生素的细菌抗药性移动到了人的病原菌中。

与此同时，一种微生物获得对某种抗生素的抗性，似乎有助于其变得对其他抗生素有抗性，这种特性被称为共选择。例如，淋病奈瑟球菌最初变得对青霉素有抗性，然后对四环素有抗性，再后来对氟喹诺酮类有抗性，现在治疗只有依靠头孢菌素（IOM，1998）。

在最初的瑞典兽药抗生素抗性监测报告中，证实了以下情况：使用一种抗生素，能够导致微生物不仅对该药物的抗性增加，也对其他不相关的抗生素增加抗性。该研究指出了存在连锁抗性基因。该元素的危险性显而易见，因其意味着一个单个基因转移事件可能运送抗多种抗生素能力到受体细菌中。这种抗性转移可以通过部分细菌 DNA（质粒）的交换或者部分染色体交换出现，交换的遗传材料可以包含编码抗性的多个基因。新遗传材料可以通过三种不同机制获得：

- 接合。在这个机制中，质粒通过纤毛从一个细菌到另一个细菌。可能在同种细菌间发生，也可能在不同属甚至不同科间发生。这种抗性转移机制被称为“侵染性抗药性”。被称为转座子的移动遗传元件促进了编码抗生素抗性基因的扩散，转座子可以从质粒转移到细菌染色体上，也可以反方向转移。

- 转化。是获得新遗传材料的第二个机制，通过该机制，来自外界环境的 DNA 被同化进体内，以及

- 转导。这是第三种方式，通过这种方式，细菌可以从感染性噬菌体获得遗传物质。

抗生素抗性基因的另一个新移动系统也已被研究，该系统包含大的独立的基因单位家族，叫做基因盒，它可以仅含一个抗生素抗性基因，也可以含受体元件家族、整合子，其既提供基因盒的整合位点，也提供负责基因移动的酶（整合酶）。这种酶能够将抗性基因盒移进或者移出整合子，并在事实上增强抗药性基因适应环境和改变水平移动性能（SANCO，2002a）。

上述的整合子机制仅在移动抗性基因的背景下被发现，但最近发现其前体在霍乱弧菌和其他细菌中存在（Rowe-Magnus 等，1999）。基因盒的移动，例如它们移进整合子或从整合子中剥离，由位点特异性重组完成（Hall，1997）。大部分基因盒编码抗生素抗性决定子，但已有报道称编码防腐剂抗性基因。人们也研究了革兰氏阴性菌编码其他决定子的其他类型整合子，例如行使生化功能和致毒性的一些因子。这些研究表明，整合子可能来自细菌基因组的进化过程（Ploy 等，2000）。

遗传材料交换事件可以发生在动物胃肠道中，胃肠道不仅是细菌繁殖的主要源库和场所，而且也是交换遗传信息的地方（Wegener 等，1999）。抗生素抗性的扩散不仅是抗性基因扩散的结果（感染性药物抗性），而且在很大程度上是抗性细菌扩散的结果。

在抗药性转移过程中，必须考虑两个主要因素：在特定环境中作为筛选剂的抗生素和作为抗性载体的抗性基因。

这两个因素构成抗性平衡。影响该平衡体系的参数将决定产生或不产生抗性。如果将这两个因素保持在可控条件下，抗药性微生物的存在并不意味着它们必然引起公共健康问题。如果这两个因素失控，抗药特性将会被筛选和增殖，进而环境中将会形成不同类型抗性细菌菌群。

影响抗生素这类平衡的变量是抗生素使用数量、使用单个抗生素的数量和影响的地理范围。改变动态平衡会扰乱自然的微生物生态环境，造成对特定抗生素敏感的细菌菌株和抗性的菌株之间的选择。在平衡的遗传方面，变量是抗性基因和影响其转移的因子。由于在人、动物和农业宿主之间微生物不断交换背景下，这些元件处于不断的相互作用中，抗药性就变成了公共健康问题。

现有几项研究已显示抗性转移是怎样出现的。Shoemaker 等（2001）报道，在拟杆菌属和拟杆菌以及其他属的人的菌落中，检出了广泛的抗性基因转移的证据。他们观察到，抗性转移正在人群中出现，并且并不限于临床环境。

青霉素类和头孢类（ β -乳糖苷酶类抗生素）抗生素现在通常规定用于医院的临床使用，产品有 70 多种类型，人对其具有很好耐性，副作用很有限。但相当数量的细菌产生 β -乳糖苷酶类，严重威胁临床应用这些抗生素。在发现 β -乳糖苷酶抑制子后，一般认为抗性得到了解决。不幸的是，细菌已进化成新的抗性机制来克服 β -乳糖苷酶抑制子的效果（Therrien Levesque，2000）。

人们已详细研究了肠球菌的万古霉素抗性机制。已知晓有两种万古霉素抗性类型。第一种类型是内在抗性：鹌鹑肠球菌、酪黄肠球菌/微黄肠球菌的分离株显示遗传低水平的对万古霉素的抗性。第二种类型的万古霉素抗性在肠球菌中获得，通过遗传信息从另外微生物中获得。

一般来说，这种类型的抗性在屎肠球菌和粪肠球菌中能观察到，但也已在棉籽糖肠球菌、鸟粪球菌和坚韧肠球菌以及其他几个肠球菌种中观察到。有几个基因对肠球菌的万古霉素抗性起作用，它们是 van A、van B、van C、van D 和 van E，含有基因 van A 和 van B 的分离菌株对万古霉素产生低水平抗性（最小抑制浓度为 $16\sim 64\mu\text{g/mL}$ ），对肽可霉素敏感。

最近，有报道称含有 van D 基因的屎肠球菌的几个分离株带有中等水平的万古霉素抗性（最小抑制浓度 $64\sim 128\mu\text{g/mL}$ ）和肽可霉素抗性（最小抑制浓度是 $4\sim 8\mu\text{g/mL}$ ）。同样还有报道称有了新的基因 van E，包括粪肠球菌、酪黄肠球菌/微黄肠球菌分离株这些对万古霉素有内在抗性的菌。这些分离株含有 van C 基因，能产生万古霉素抗性的最小抑制浓度 $2\sim 16\mu\text{g/mL}$ （Therrien Levesque，2000）。

弄清该类型的抗性是控制感染的关键。van A 和 van B 基因可转移，从一个微生物到另一个扩散。相反，van C 基因不可转移，较少与严重感染有普遍联系，也未曾与疾病暴发有关（CDC，2001）。

万古霉素干扰细菌的细胞壁形成，而细胞壁围在细胞及其细胞膜外，进而损害其结构和支撑作用。细菌的细胞壁多数由肽聚糖构成。在细胞装配这些材料时，糖单位就被一种叫做转糖酶的酶连

接起来，形成核。沿核的每一个糖单位有一个由五个氨基酸形成的短肽链附着其上，最后三个氨基酸是一个 L-赖氨酸和两个 D-丙氨酸。转肽酶将这个肽链连接在一起，去掉最后的 D-丙氨酸，将倒数第二的 D-丙氨酸与另一个糖链上的 L-赖氨酸连接起来。结果，糖链通过肽链勾连在一起。所有的连接和交叉连接产生紧密编织的材料，保护细菌免受各种不同渗透压的伤害。万古霉素干扰这种材料的形成。在肽链还没有被转肽酶交织连接在一起的时候，万古霉素与肽链接合。抗生素固着在末端的 D-丙氨酸上，阻止酶的活性。肽聚糖变得微弱，细胞就发生死亡。

不幸的是，细菌已克服了这种机制造成的困难，从分子观点来看，上述的结合机制产生了五个氢键。对于万古霉素抗性肠球菌来说，其肽链有轻微不同，最后的 D-丙氨酸更改成一个替代物：氧取代包含氮和氢的一对原子。这就意味着万古霉素能够结合在肽链上的只有四个氢键。在这种形式下，转肽酶能够将万古霉素去掉，糖链就可以连接在一起，肽聚糖就这样再一次被紧密编织在一起。在这种情况下，药物活性降低 1 000 倍。

为解决该抗性机制，研究人员对其他糖肽类抗生素进行了研究：带有长疏水链附着其上的和易于被疏水分子包围的类型，例如构建细胞膜的分子由肽糖鞘保护。药剂研究者已经将疏水链接到万古霉素上，创造了万古霉素类似物。该药物连接在细胞膜上，提供更大的力对抗肽糖。该类似物有效地对抗万古霉素抗性肠球菌，现正进行临床试用 (Nicolaou 和 Chistopher, 2001)。

其他的糖肽类药物有不同的活性机制，即二聚体化。这时，两个分子结合在一起形成复合物，万古霉素二聚体能提高药力。一个分子与肽聚糖结合，将另一个分子带到近处，使药力更强。最近已研制出大量的二聚体万古霉素分子，对于抗万古霉素的细菌有特别好的效力。

近来，人们发现了另一个对抗万古霉素活性的肠球菌新机制：不是在最后一个 D-丙氨酸上的一个原子被替代，细菌在肽链最末端添加一个比 D-丙氨酸大得多的氨基酸。在这种情况下，氨基酸阻止了万古霉素达到作用位点 (Nicolaou 和 Chistopher, 2001)。

微生物还有另外策略保护其免受抗生素干扰：形成生物膜；各种生物膜分层存在，黏附于表面，保护微生物使抗生素和免疫细胞无法作用。一些研究者已将这种抗性归因于药物不能扩散进入生物膜内。Zelver (2000) 将这种抗性归因于生物膜内的生理异质性，这种异质性导致微生物的抗药性表型。

尽管如此，Sauer Stewart 和 Givskov (2001) 发现，细菌采用不同策略：因其消耗氧气，在生物膜中央的细胞比生长在外面的细胞缺乏敏感性，导致降低生长速度直至停止生长，对抗生素不敏感。这意味着通常的抗生素可以杀死生物膜外层细菌，但无法杀死内部细菌，即便药物能够到达细菌。

最近人们发现，呋喃糖等一些复合物可以阻止绿脓杆菌生物膜的形成，这是一种能够威胁生命的在囊性纤维化患者肺部感染的微生物。这意味着相似的药物具有治疗由生物膜类微生物引起的难以治愈的慢性感染的潜在作用 (Sauer, 2001)。

在水产养殖系统中，水中存在形成生物膜的成分和微生物群落。人们在生物膜中发现病原性微生物，反复暴露其中会引起疾病，并有非临床症状的携带者出现。近来在水产养殖环境中进行了一项研究，一些病原性细菌被分离出来：嗜水性气单胞菌、弧菌、耶尔森菌和蜡样芽孢杆菌。分离出的一些微生物是动物和人的病原菌，能够很显著存在于加工的食品中。出现在生物膜中的这些微生物是否导致食源性疾病尚不清楚，但存在潜在致病可能性 (King, 2000)。

在瑞典动物源性抗性菌监测报告 (2001) 中，对指示性细菌 (大肠杆菌和肠球菌) 的抗药性进行了试验。在一般的肠菌群细菌中获得抗药性检出率，可以作为使用抗生素产生选择压力的指示指标，其构成了可转移抗性决定子的库源，抗性基因可扩散到人和动物病原菌。为此，指示细菌中抗性模型的监测在探测抗性变化趋势和指导采取行动方面有很大价值 (SVARM, 2001)。在动物消化道中细菌获得抗性，最初是因暴露于作为生长刺激剂的抗生素的结果，有着巨大的抗性基因库。因摄入来自动物的细菌普遍，则可能的结果是，细菌中的抗性基因被转移到人的细菌中，尽管目前还没有确定这种风险的程度。

美国食品及药物管理局 (FDA)，通过兽药管理中心 (CVM) 正在实施几个科学研究计划，研

究集中在新的和正在出现的抗生素抗性决定子的遗传特性方面，例如外排泵和整合子，研究范围既包括动物传染性，也包括动物卫生病原菌，包括弯曲杆菌、大肠杆菌 O157: H7、沙门氏菌、肠球菌和金黄葡萄球菌（FDA，2002c）。

3.2 风险鉴定

3.2.1 与水产养殖业中抗生素使用有关的人类健康风险

3.2.1.1 抗药性转移

要评估抗药性转移风险的可能性，必须要分别考虑两个风险：

- 与抗药性细菌从水产养殖环境中转移到人类相关的风险，例如，人类细菌病原菌抗药性的增强是水产养殖中使用抗生素的一个直接结果；
- 与人类环境含有抗药性基因的非病原性细菌的引入，以及此后这些抗药性基因向人类病原菌的转移相关的风险。

机会病原菌，如气单胞菌和类志贺邻单胞菌，已在世界范围从水和水产品中被分离出（Koburger, 1988; Kirov 和 Hayward, 1993; Nedoluha 和 Westhoff, 1995; Hernández 和 De García, 1997; Hernández 等, 1999; Ramos 和 Lyon, 2000），公共卫生风险与直接暴露于有抗药性的微生物有关（FAO/NACA/WHO, 1997）。

在发达国家，来自水产养殖的抗药性细菌可能达到饮用水系统的风险非常小，原因是细菌会受到很高的多种稀释，还有一个事实是大部分鱼类病原菌并不侵染人类。一些发展中国家不处理饮用水，在这种情况下，鱼类病原性细菌可能适应接近人体温度，能在人消化道内存活。

根据肉用动物药物应用委员会（1999）的报告，评估肉用动物中抗生素对人类健康风险效应的主要障碍是肉用动物药物交互作用的复杂性，及其处理和加工过程的影响。现有证据表明，目前由肉用动物病原菌引起的大部分事件，是消费了被污染的食品导致的肠病原性细菌浓缩的结果。

3.2.1.2 抗生素残留物的毒性

由于动物被长期饲喂抗生素，了解抗生素残留的生物积累、慢性毒性和相关问题极其重要。这些物质可能有毒性或过敏性的特点。

毒性效应可以在目标动物或偶然摄入的非目标动物或人群中观察得到。有些抗生素在哺乳动物或鸟的肠道中不易被吸收，由于这个原因，残留物则较不重要，另外一些抗生素，例如阿维霉素，则有一定程度的吸收，而泰乐霉素、螺旋霉素、喹乙醇和卡巴多斯在口服后极易被吸收。因此，必须说清楚抗生素残留在动物中的积累可能性（SOU, 1997）。

动物和人会暴露在动物产品中的抗生素残留前。人还会因处理含有抗生素残留物的产品而暴露于抗生素前。如产品有器官毒性、突变性和过敏性，则暴露途径有害。对于目标生物，可以举出一些例子：枯草杆菌肽有肾毒性，但不能从肠道吸收，因此尽管会从食物中摄取，不会有毒性效果。即使进入消化道也不会中毒。在治疗阶段，大环内酯类抗生素会导致胃肠功能紊乱，其中主要是腹泻。卡巴氧和喹乙醇会影响肾上腺肾小球细胞，从而损害肾上腺，导致多种激素紊乱。

对非目标物种，也有几种可能会摄入抗生素残留的途径：饲料厂的饲料污染，无意的喂养，或将家禽废弃物掺入动物饲料。

不同物种摄入抗生素残留后是否会引起中毒各不相同。例如，因为特殊的抗菌物质导致肠道菌群出现紊乱，反刍动物和马对抗生素残留非常敏感，某些情况下，这种紊乱可能会导致死亡；意外的对奶牛喂入低剂量泰乐菌可能会导致食欲不振、产奶量减少和过敏；奶牛饲料污染可导致产奶量急剧减少。

由于非目标物种意外摄入抗生素残留可能会产生严重后果，因此适当的风险管理是必须的，例如保持良好的生产过程。

肠道难以吸收的物质将不会在肉里残留。还难以确知粪便污染带来残留的可能性。如果这些物质在动物体内的药代动力学与在人体内相似，摄入的残留物不会被大量吸收，不会造成任何中毒

现象。

已有发现表明螺旋霉素及其活性代谢物新螺旋霉素会在猪和家禽的肝脏里累积。

据观察，泰乐菌素会在动物体内产生广泛的代谢变化，但还不能确定合适的残留标记物的选择。卡巴氧在肾脏和肝脏迅速被分解为脱氧卡巴氧，但却能在鸡蛋和肉里稳定存在。对鼠类的长期饲养和观察表明，该药物导致良性和恶性肝肿瘤与剂量有关，15 项哺乳动物和非哺乳动物的遗传毒性研究中的 14 项得出了类似结果（FAO/WHO，1990）。

实验表明，连续 14 天给猪喂养 60mg/kg 的放射性同位素阿维拉霉素导致停药后在肌肉、肝脏、肾脏和脂肪等组织内出现残留（SOU，1997）。

大部分在医学上用于动物的医药管理模式同样被批准用于人的用药。根据不同的药物管理模式，在食品动物组织中残留物的分布类型有变化。

使用水和饲料作为管理手段有助于形成统一的安全剂量，并避免在采用肌肉注射或皮下注射方式时吸收部位的高浓度累积的任何可能性。严格遵守停药时间和建议的休药间隔，有时需要切除注射或医疗部位周围的组织（肉用动物药物使用委员会，1999）。

抗生素及其代谢物直接导致动物中毒的可能性非常低（Corry、Sharma 和 Bates，1983；Black，1984）。其中唯一的例外是氯霉素，无论剂量大小，其都会导致有毒的再生障碍性贫血，目前已发现几个再生障碍性贫血致死案例（USP，2000e）。在接受检测的 3 020 头牛犊中有 13 头被发现有关生素残留，从而证实了残留物可通过食物被人消费。这一发现促使美国、加拿大和欧盟禁止在肉用动物中使用氯霉素（肉用动物药物使用委员会，1999）。

动物源性产品生产过程中，广泛用磺胺治疗和亚治疗，但其潜在的致癌性、致突变性和致甲状腺毒性增加了人们的担忧，导致减少使用磺胺、增加停药时间并对残留进行更严格监控。已批准用于动物源性产品生产的磺胺类有二甲嘧啶、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺喹恶啉、磺胺氯达嗪、磺胺噻唑、磺胺醋酰以及苯磺胺（肉用动物药物使用委员会，1999）。

就整体情况来看，目前对低浓度残留物影响的评估十分有限。潜在影响往往与剂量无关，其影响可能仅限于易感人体，包括过敏反应。

最近，有人开始对磺胺二甲嘧啶的致癌性进行研究。第 34 届联合国粮农组织/世界卫生组织食品添加剂专家委员会对这种药物进行了评价（JECFA，1989），结论是啮齿类动物的甲状腺肿瘤很可能由荷尔蒙失调造成，只要人类接触的磺胺二甲嘧啶低于某一阈值则不会有致癌风险（EMEA，2001）。

水产养殖中药物不仅用做药物性饲料，而且还被用于药浴治疗。药物性饲料是水产养殖药物使用的主要来源，其中使用抗生素最为广泛。在陆基养殖场，动物粪便中累积的抗生素被排放到周围环境中。这些化学物质通过水产养殖、废物直排和其他方式排放到海洋和咸水环境中。

尽管人们已观察到这些化学物质排放的一些后果，如化学污染、（有毒化学物质的）生物体内积累和微生物抗药性诱导，但人们尚未完全了解这些药物在水生环境中的潜在毒性影响。

3.2.1.3 过敏反应

几种抗生素（特别是大环内酯类，喹恶啉和杆菌肽）是有力的抗原，工作中每天接触它们可能会导致过敏。文献记载了许多因工作原因接触导致的皮炎和哮喘病例。这些反应很可能是因混悬于空气中的抗原或直接接触导致。使用特殊配方可防止这种气溶胶效应，减少接触。

在饲料生产和混合过程中，人们可能会接触到抗生素饲料添加剂（AFA）。据报道，由螺旋霉素和泰乐菌素大环内酯类导致的过敏反应在农民和日常处理这些物质的人中屡见不鲜（Danese，Zanca 和 Bartazzoni，1994）。对链阳性菌素类（Pillette 等，1990）和崔西杆菌素（Katz 和 Fisher，1987）的过敏反应也已有报道，并有临床治疗。

报道的大部分过敏反应都与牛奶和肉类中的 β -内酰胺类抗生素残留有关，过敏反应和食物中抗生素残留物也有关系。报道中的许多人以前都接受过抗生素治疗，甚至已经敏感到口腔接触就会引发过敏反应。

一些研究人员解释了动物源性食品中抗生素引起人类过敏反应风险相对较小的原因：抗生素分

子质量太小以至于自己无法成为免疫原，而当它们和质量较大的蛋白分子质结合，就会成为免疫原，由于每个蛋白质分子的免疫性数量非常低，最大限度地降低了过敏反应的可能性。与此同时，食品制备过程中的加热工序会降低残留物抗原的抗原决定簇，从而降低过敏反应的可能性。

过敏反应大多与肌肉注射药物有关，而非口服药物。与蛋白质抗生素结合的抗原决定簇分布非常低，所以摄入时不太可能导致过敏性反应（肉用动物药物使用委员会，1999）。

关于非口服用药的致敏性以及食用青霉素残留物引发过敏反应的质疑仍然存在（肉用动物药物使用委员会，1999）。

3.2.1.4 抗生素对人肠道菌群的影响

细菌是身体内部、外部生态和环境的一部分。有些细菌有益，而大部分细菌是良性的，细菌之间的平衡由免疫系统维护。体内微生物群通常与外来细菌竞争使体内环境保持稳定，而体内环境的稳定是保持健康的关键。

结肠菌群是人体肠道菌群的抗菌效果研究的最相关菌系。通过食物摄入到人体的大部分微生物都被胃液杀灭。为数不多的幸存者即使能临时停留在人体管腔内，也因存在率低而不能对十二指肠和空肠上段带来影响。

当这些幸存的细菌到达小肠下部时，其生长条件变得极为有利。盲肠和结肠允许相对稳定的微生物复合体存在，该复合体以大肠和粪便菌群为主，构成了复杂的生态系统。这种微生物与宿主（人）局部和系统地相互作用，在局部它们与肠道黏膜紧密接触，而系统上，它们又对多种功能产生影响：生理，解剖，代谢和毒性。

人们主要关心的是了解食物中抗菌剂残留物如何通过以下途径影响人体健康：①对肠道主要菌群施加选择性压力；②微生物天然的或获得的抗药性有利其生长；③直接或间接促进形成对肠道细菌致病性的抗药性；④削弱抗移植性；或⑤改变肠道菌群的代谢酶活性。

根据目前已有的知识，已经证实了 β -内酰胺类抗生素（氨苄青霉素，阿莫西林，头孢菌素类）、四环素类（土霉素）和大环内酯类（红霉素）治疗剂量对肠杆菌、肠球菌、厌氧细菌数量和人体肠道菌群耐药菌株的出现有重要影响。在有自愿者参与的有限的一些研究中，已对抗生素低剂量影响进行探索。结果表明，即使是少量接触，对人体肠道菌群也可能会有影响（EMEA，2001）。

3.2.2 环境风险

抗生素饲料添加剂对环境影响的评估需要考虑几个方面。环境负担明确了这方面的情况，如排入并沉积在环境的添加剂数量、不同环境之间的分布和转移。

必须考虑抗生素饲料的各种效果：对土壤中微生物、蚯蚓、藻类、水生生物等影响。此外，还要考虑野生动物和其他生物的安全。环境中的抗生素残留与饲喂抗生素的动物数量、喂养时间、用量、代谢、排泄和废物处置有关。由于大多数抗生素难以被肠道吸收，粪便中的抗生素几乎与饲喂给各种动物的总量一样多，因此抗生素残留对环境的影响主要来自粪便排泄物。抗生素也可通过尿液排出，尽管尿液中的浓度要比粪便中的低得多，但存储期间蒸发和沉淀可能会使尿液抗生素残留浓度变高，特别是储罐或养殖池塘底部。

欧共体规定，必须对所有饲料添加剂的排泄物残留及其环境影响进行研究（见欧盟指令 94/40/EC 的大纲；见欧共体，1996）。通过粪便释放到环境中的抗生素通过一系列传播机制分散。

已有人建立了数学模型估计抗菌剂挥发、降解、扩散、吸附沉淀、渗入地下水和径流的情况（Addison，1984）。

一些研究表明，大多数抗菌剂在 20℃ 时的土壤中存在时间减少一半，2~3 周，温度降低会减慢降解速度。在无菌土壤中抗生素不会降解，说明微生物在抗生素降解过程必不可少（SOU，1997）。

当动物粪便中的抗菌物质达到抑菌浓度时会对环境中的微生物带来影响。据观察，泰乐菌素浓度在 37mg/kg 以上时，土壤氮素矿化降低。抗生素加入后的 5~7 周可以观察到微生物呼吸作用减弱（SOU，1997）。几项研究表明，海洋沉积物中抗生素残留目前可通过微生物降解消除。然而，

现在尚无法断定水生微生物能够降解这些化合物，也无法断定好氧或厌氧环境是否是必须的。还需要考虑的是，微生物无法降解聚合在基质上的抗生素化合物（Bakal 和 Stoskopf, 2001）。

这些作者研究了磺胺和奥美普林在不同盐度、温度、pH 的水生环境中一年的降解情况。磺胺在 25℃ 和 37℃ 时很稳定，而在 4℃ 时，浓度显著降低。

奥美普林在不同浓度都很稳定。经 365 天的观察发现，盐度和 pH 对抗生素浓度没有影响。尽管这些研究是在实验室条件下进行的，但表明环境条件变化会引起水体中游离药物浓度变化，而最容易被脊椎动物和无脊椎动物吸收，增加抗生素进入人类食物供应链风险，特别是考虑到其超长的半衰期。

根据来源分类的城市固体垃圾和农业废弃物可用于生产沼气，但抗菌剂的存在会对产生沼气的厌氧细菌有不良影响，从而影响沼气生产。为满足建立更可持续发展体系的需求，人们已在优化沼气发电厂方面下了相当大的功夫。在高效、现代化、细菌分解的工厂里，生产过程受到严格控制，因此，必须详细评估抗生素残留对这些系统的影响。

抗菌物质渗入到环境会影响废水处理，因废水处理需要微生物参与。

还需注意的是，粪便或污水中的残留物会损害宿主微生物活性，降低微生物群的恢复能力。

3.3 接触评估

在食品卫生法典委员会（CCFH, 1999）第三十二次会议上，丹麦代表团提出一份有关细菌耐药性所有来源的讨论文件，并建议对这一问题进行跨学科研究。按规则，食品兽药残留法典委员会（CCRVDF）和 CCFH 有责任处理其职权范围内的这些问题。

该法典秘书处补充说明，在委员会第二十三届会议上，还成立了政府间动物饲养法典特别工作组来审查细菌耐药性。世界卫生组织的代表报告了在这方面与世界动物卫生组织（OIE）以及粮农组织合作开展的工作，强调进行风险描述的重要性，包括重新研究可能增加细菌耐药性的因素（CAC, 2000b）。

欧共体建议由 CCRVDF 牵头，联合 CCFH 和政府间动物饲养法典特别工作组进行耐药性研究，因其涉及对食品中兽药残留影响的评估。

根据 CCRVDF 的任务，抗药性问题主要包括两个方面：

- 过去主要强调某种残留物对消费者肠道菌群影响的评估，尤其是对具耐药性的残留物影响的评估；
- 对于耐药性，未来要关心的问题包括抗菌剂的使用，如兽药，对特定菌群耐药性形成的影响，因其可能给人类健康和动物育种带来难以接受的问题。

由于医学上经常使用抗生素造成耐药性的增加引起了人们的严重担忧，欧共体要求其科学指导委员会对医用和非医用抗生素进行回顾。其于 1999 年 5 月 28 日发表的意见建议淘汰将抗生素用做生长促进剂来加快动物生长的做法（EC, 1999）。这个建议源自对动物消化道细菌获得抗药性的认识，这种抗药性的形成主要是因为使用抗生素作为生长促进剂，导致许多耐药性基因出现。由于从动物摄入细菌十分常见，因此这些耐药基因很可能会转移到人体内的细菌，尽管大家还没有意识到这种风险的严重性。

2000 年 1 月 12 日，欧盟委员会发布食品安全白皮书，意图在欧盟范围内根据抗生素在人用和兽用药品的潜在用途上禁止或逐步淘汰抗生素作为生长促进剂，这是欧盟控制和遏制抗生素耐药性战略的一部分（CEC, 2000）。委员会 2003 年 2 月 5 日通过了这一建议。以文件 COM (2003) 52 发布，是欧洲议会和理事会关于饲料和食品控制的官方条例（CEC, 2003）。

许多被用做生长促进剂的抗生素已撤出市场，已声明的将逐步被淘汰的其余的、还在使用的生长促进剂类抗生素的重心转移到对作为饲料添加剂的微生物安全评价上。早期关于微生物添加剂应与抗生素生长促进剂兼容的规定现在看来是多余且不可取的。可以用做饲料添加剂活性剂使用的微生物必须不增加肠道菌群内可转移抗药性基因或增加可转移性。如果按字面要求执行，这个原则会

排除对大多数微生物产品，因为在临床上对所有重要抗生素都敏感的微生物本来就很少。然而，与种内和种间耐药性转移的可能性一样，耐药性的变化非常大。

在欧盟，任何对微生物饲料添加剂安全性的结论都应基于目前对耐药性和耐药性转移机制的认识，并应与确定的风险对应以及同委员会的政策一致（SANCO，2002b）。

3.3.1 制定最高残留限量的指南

根据法典的定义，危险是指“可能对身体健康造成不良影响的生物、化学或物理添加剂”。化学物质可能对健康造成许多不良后果，这些后果并不是都要直接接触才会产生。一些研究化学物质的专家倾向于将潜在健康危害定义为对个人的危害，在评估时需要分别考虑其对个人健康的潜在影响（Benford，2000）。

评估动物源性食品抗生素使用风险时，必须考虑两个方面：残留抗生素的安全性和耐药性威胁。以下几段将对安全性进行阐述。

抗生素残留对人类产生危害的可能性或风险取决于身体接触到的或摄入体内的抗生素量。如接触，任何化学物质都存在危害，但只要不接触到，任何人都没有遭受这种危害的风险（Benford，2000）。

风险评估是判断在特定接触水平、接触时间和生命周期中某个阶段条件下某种危害是否会发生的过程，并且如果风险会发生，还必须估计风险的严重程度（Benford，2000）。EMEA/CVMP 根据最高残留限量评估残留物是否安全（EMEA，2000a），最高残留限量根据每日允许摄入量（ADI）定出。

每日允许摄入量是对消费者一生所有消费且对身体健康没有危害的每日摄入残留物量的估计。每日允许摄入量可根据毒理学、药理学或微生物资料的最低者确定（Benford，2000）。风险评估的具体形式是得出每日允许摄入量，因其确定不产生危害的接触最低限（Benford，2000）。

在使用毒理或药理数据时（如果人群中有这些观察数据的话），可以通过一系列毒理和药理研究识别最敏感测试物种中最敏感参数的不可观测效应的最低水平（NOAEL）。观察到的效果还需要参考其他资料，因为不能对现用方法检测不到的效果做出推断。毒理学研究中观测到的某些效果可能只代表动物的一些适应性反应，并不能说明其对动物健康状况的影响，因此，一般不能用做设定每日允许摄入量的基础。

一般认为会对动物造成伤害的影响被称为“有害的”，因此，一些专家考虑采用“无可观察有害剂量”（NOAEL）。必须强调的是，“无可观察有害剂量”不是物质固有特性，它是一个受毒理研究设计影响的实验观测结果，它也未必与剂量阈值一致（Benford，2000）。为了修正种内变异和种间类推，往往将安全系数定为 100，然后用“无可观察有害剂量”来推算每日允许摄入量。最初，安全系数 100 是随意取的，但它很快会由两个相等的组成部分定义：

- 种间系数为 10，即与动物模型相比，因为人的淘汰率较慢，允许人类灵敏度更高，也允许对排毒反应的活化更为平衡或对毒性作用更为敏感，或兼而有之；
- 系数为 10，允许个体间差异，即一定比例的人群可能存在更大风险，因为该人群对毒物或组织的敏感性不同。

综上，该公式变为：每日允许摄入量 = 无毒性反应剂量 / (10 × 10)。

系数 10 × 10 是默认值，但根据毒理/药理数据的相关性和质量，安全系数可在 10~1 000 变化（Benford，2000）。

大部分抗菌剂的每日允许摄入量根据人类大肠菌群的敏感性试验计算得出，而安全系数值取决于使用的是体内模型或体外模型（EMEA，2000a）。用于计算每日允许摄入量的安全线有必要包括使用模型的不确定性和与不同消费人群的相关性。相关残留物和残留物标记通过药代动力学和解毒研究来确定（EMEA，2000a）。

在任意的高固定性消费值基础上，另外还要考虑的是动物源性食品残留的潜在消费者吸收，以保护多数消费者。在这种情况下，EMEA 确定的计算方法为设定每天的菜篮子：500 克肉（对反刍

动物，其组成结构为：肌肉 300 克、肝 100 克、肾 50 克和脂肪 50 克；对猪：自然比例的脂肪和皮；对于家禽：肌肉 300 克、肝 100 克、肾 10 克和 90 克自然比例的脂肪和皮）；或 300 克鱼加 1 500 克牛奶，外加 100 克鸡蛋以及 20 克蜂蜜。该菜篮子的细节可参考 EMEA（2000c），该文指出，菜篮子是根据任意固定的大量消费确定的，目的在于确保保护大多数消费者。

这种估算同时考虑了由目标动物体内经解毒后制成的食品中的残留物浓度（EMEA，2000a）。

最高残留限量根据每日允许摄入量、鉴定之后的标记残留量和总残留量、欧盟食品篮子和残留的组织分布确定。确定最高残留限量的方式是最大理论残留限量不超过每日允许摄入量，按照最高残留限量和食品篮计算，并用标记与总残留的比重校正。

一旦确定最高残留限量，为保证相关兽药残留不超过限量，有必要确定兽药的停药时间（EMEA，2000a）。

必须确定每种兽药的停药时间。为此，须考虑以下标准：建立抗菌剂的最高残留限量、治疗方式、监管流程和治疗时间（EMEA，2000a）。

在 CCRVDF 第十二次会议上，与会者一致认为最高残留限量应是该方法的定量限制，以促进监测，根据兽药使用良好实践，有必要通过建立最高残留限量使接触量最小化，应满足抗生素使用量的要求，同时与各国确立的兽医良好实践一致（CAC，2000 年）。

在确立最高残留限量的同时，还需考虑植物性食品或环境中的残留量，或两者都考虑。

在此次会议上，委员会一直认为最小有效剂量（ALARA）必须应用于青霉素，因青霉素会引起过敏反应。委员会认为，在工作中还须考虑下列因素：兽药良好使用实践、良好生产规范、技术可行性，食品成分和质量特性的实质变化、最小化接触的必要性、最小有效剂量概念、食品消费估计以及非动物源性食品中的残留。

JECFA 第 52 次会议（1999 年 2 月）评估了七种物质的毒性，批准甲砒霉素及每日允许摄入量，同时还给出了鱼肉中甲砒霉素的最高残留限量建议量。第 54 次会议（2000 年 2 月）评估了另外五种物质的毒性，确定了林可霉素及每日允许摄入量、鲟鱼肌肉组织的最高残留限量以及鱼肉中土霉素的临时最大残留限量（JECFA，1999；ALINORM，2001）。

美国药典（2000，多章节）确立了用于水产养殖的抗生素的停药时间（表 3-7）。

兽药法典最大残留限量与专家委员会的建议量一致，该建议量由独立科学专家组通过评价兽药制定，包括摄入安全线、根据良好兽药实践的兽药最高残留限量。

表 3-7 用于水产养殖的若干抗生素的停药时间

抗生素	种类	停药时间（天）
药用饲料中的土霉素	鲶鱼	21
	龙虾	30
	太平洋鲑鱼	7
	鲑鱼	21
	鲑鱼，10℃以上	40
	鲑鱼，10℃以下	21
氟苯尼考预混料	鲑鱼	12

来源：美国药典，2000，各章节。

3.3.2 食品中抗生素残留对人体肠道菌群影响评估

JECFA（1996）认为，应经常调查抗生素残留对肠胃菌群可能造成的危害。有关微生物安全性的决策不应仅局限于单一简单检测系统的结果，或仅根据 MIC 来推算每日允许摄入量。为评估某种抗生素药剂的影响，JECFA 会始终关注抗生素的微生物活性，同时会给出其对人体大肠菌群可能产生的影响的报告。这些影响基于体外或体内模型系统，或基于其他相关资料。对委员会有用的信息包括药物稳定性、胃肠道生物有效性、活性曲线、体内和体外模型试验中繁殖障碍作用和引起

人或动物肠道不适的可能。委员会认识到，目前用于评估抗生素残留对人体肠道菌群的影响方法不足。此外，用于评估这些影响的微生物测试系统并未得到充分验证。因此，为评估这些抗菌物质的安全性，委员会建议发起者提交的安全性评价数据必须包括以下信息：

- 在没有人体影响数据情况下，微生物的每日允许摄入量可根据活体模型系统（如对啮齿动物的研究）或离体模型系统（如显微镜观测数据或持续养殖系统）；

- 如果在没有活体模型数据的情况下，仅用离体模型的 MIC 数据来估算抗生素的风险，这种分析存在局限性。首先，用于评估的细菌必须能代表人体肠道细菌，用于制定显微决策的技术方法必须能仿造肠胃环境条件。根据委员会的意见，MIC₅₀ 数据应根据下列公式使用：

$$ADI = MIC_{50} (\mu g/g) \times MMC (g) / FA \times SF \times BW (kg)$$

式中：

ADI——日可接受的抗生素上限，毫克/每千克体重；

MIC₅₀——加入一段时间后，使某种细菌培养基的 50% 立即完全停止生长的最低抗生素浓度，毫克/克。在这种估算中，MIC₅₀ 是相关测试物种变化的 MIC₅₀ 的平均值；

MCC——结肠最大容量，标准值是 220g；

FA——对结肠细菌起作用的口服剂量分数，

SF——安全系数，用来表示用于审查的 MIC 数据数量和其他相关方面的不确定性，安全系数范围为 1~10。能获得大量相关细菌数据时，其值为 1；

BW——体重，千克；标准值是 60 千克。

委员会促进建立用于确定低浓度抗生素对人体结肠细菌影响的更好的活体和离体模型。人们认识到，其他活体和离体模型还处于发展阶段，需要有关评论以改善对食物中摄入的残留抗生素给人体健康带来的风险做出更好的评估。

4. 风险管理办法

4.1 管理层面

4.1.1 来自国际论坛的考虑

人体内致病细菌对杀菌剂抗性的出现引发了人们对公共健康的关注。考虑到这种情况的严重性，世界动物卫生组织在 1997 年全球病菌耐药性磋商大会（OIE，1997）上决定发起一项调查，目的是查明动物、动物制品和饲料国际贸易在传播抗药性方面所起的作用，找到控制抗感染药物抗药性传播的方法。根据世界动物卫生组织欧洲区委员会要求，在欧洲进行了调查。结果显示：欧洲几乎没有国家有正式的抗药性监测计划，已有的监测计划采用的方法也各不相同，采用风险分析方法的并不多见。因此，世界动物卫生组织欧洲区第 18 届分会（OIE，1998）建议会员国加强抗药性监测工作，并成立专家组以解决与抗药性相关的所有问题。

认识到风险分析、标准化需求、协调检验方法和抗药性监测计划的重要性，以及在接受 OIE 欧洲科学大会（1999 年 3 月，FAO 参与会议，参见 OIE，1999）建议的情况下，OIE 国际委员会授权专家组开展如下工作：①建立用于评估源于动物的抗药性对公共健康影响风险分析的恰当方法；②建立审慎使用杀菌剂的技术准则；③建立监测畜牧业中抗生素使用量的技术准则；④统一国家动物和动物源性食品中抗药性监测计划；⑤制定优先等级表，该表对抗药性监测计划中相关细菌和抗菌剂按优先等级排列；⑥规范和统一用于检测和量化抗药性的实验方法。最后得出了一套建议草案（OIE，2000）。

在 CCFH 第三十二次会议上（1999），丹麦代表提出考虑所有抗药性来源的讨论稿，该讨论稿建议从多学科角度来解决这个问题。丹麦代表指出，从食物中分离出来的高致病性沙门氏菌和抗弯曲杆菌菌落引起了人们对公众健康的担忧，提议对风险状况和风险政策等概念进行界定。

根据 CCRVDF 和 CCFH 的权限，其应有权处理这些问题关这个方面的合作，WHO 的代表 Jorgen Schlunt 先生报告了与 OIE、FAO 合作在这方面开展的工作，强调建立风险状况的重要性，包括考虑可能导致抗药性增加的因素。

因 CCRVDF 的工作与测定食品中动物药物残留相关，并与 CCFH 和食品法典委员会特设政府间动物饲养专责小组有密切合作，因此，欧盟建议其在有关抗药性方面起带头作用（CAC，2000b）。

根据 CCRVDF 的职权，抗药性问题可分成以下两个方面：

- 过去已解决的问题，即对消费者肠内菌丛有影响的相关残留物的风险评估，尤其是对表现出抗药性的残留物的风险评估。

- 未来必须考虑与抗药性相关的问题，包括作为动物药物抗菌剂的使用对某些菌丛抗药性形成的作用，这些菌丛可能对人类健康和畜牧改良带来重大危害。

CCRVDF 已就食物中兽药残留最大残留量给出了建议，这些建议由 FAO/WHO 食品添加剂专家联合委员会（JECFA）提出。JECFA 已采用风险管理方法来确定最大残留量，该方法根据 JECFA 获得数据的数量和质量采用不同安全因子，能在需要解决新问题时形成新的准则，例如制定微生物终点标准作为抗菌剂药物残留的安全标准。欧共体建议 CCRVDF 采用一系列仪器分析方法（高效液相色谱法、气相色谱法、质谱测定法），以确认在调查中显示存在的某种物质是否确实存在（CEC，2002）。

JECFA 第五十二次（1999 年 2 月）和五十四次（2000 年 2 月）会议总结报告指出，在选择检测方法方面进展缓慢，这个问题必须作为紧急事项处理。不过，由于存在适当的验证方法，委员会

赞同对某些成分采取临时方法，例如用氟甲喹（喹诺酮）类药剂检测鱼肉。此外，委员会还一致同意将先前推荐用于检测可食用组织中四环素残留的方法提升为“推荐”状态。

在 JECFA 第五十二次（1999 年 2 月）和五十四次（2000 年 2 月）会议上，与会代表赞同将欧盟、国际分析团体协会（AOAC）和国际理论与应用化学联合会（IUPAC）等三个组织的专家咨询结果作为委员会建立检测及验证兽药残留分析方法标准的基础。CCRVDF 在审查了 JECFA 建议之后，才能决定是否接受提议的最大残留量；在对特定动物源性食物缺乏适当残留量检测分析方法的情况下，或者当 JECFA 对其进行检测却不能获得与之相关的新信息时，不应该采用任何最大残留量。CCRVDF 和 CCFAC 在做出决定的时，也考虑了社会-经济和政治方面的问题。

与此同时，美国国会授权美国农业部委托国家科学院对动物源性产品生产中药品使用情况、监管办法以及药品在食物链中的使用和残留监管程序进行总结。

1992 年，在美国农业部和食品药品监督管理局/兽药中心资助以及在农业联合会和国家科学院药品研究院食品与营养品委员会共同协助下，美国成立了美国皮尤慈善信托基金会、美国兽医联合会、美国食品工业联合会和国家研究委员会（NCR）、动物健康专家组、食品安全专家组和公共健康专家组。在私人部门、公共部门和利益相关机构、农业、兽药、人用药品、传染病和经济学等领域专家的参与下，这些专家组成立了肉用动物药品使用委员会。肉用动物药品使用委员会负责确立方案，以确认对肉用动物使用药品的相关风险和收益，委员会还要就这些问题提交报告（肉用动物药品使用委员会，1999）。

WHO 动物源性食品生产抗菌剂污染物全球准则（WHO，2000b）为缓解过量使用或不当使用杀菌剂引起的抗药性问题提供了建议框架。这个框架强化了原来的一些建议，如在进行人体健康综合评估前禁止将杀菌剂用做生长促进剂。由于抗药性问题包括与肉用动物和人使用抗菌剂有关的所有利益攸关者，是涉及面很广的问题，因此需要寻求各方积极参与，包括联合国粮农组织、OIE 和兽药行业国际联合会（COMISA）。

这些建议旨在提供给政府、兽医和其他专业社团、行业和学术界使用。主要措施包括：

- 强制规定所有用于动物源性食品生产的控制疾病的抗菌剂必须有处方；
- 终止或快速逐步淘汰将人用抗菌剂用于促进动物生长；
- 建立国家级监控系统，监测动物源性食品生产中杀菌剂使用量；
- 考虑到某些病菌对人用药潜在的抗性，在批准使用抗菌剂前进行安全评估；
- 监测抗药性以识别新的健康问题，及时提出纠正行动的计划，以保护大众健康；
- 制定兽医准则，减少动物源性食品生产中抗菌剂的过量和不当使用。

出于相同目的，动物源性食品生产药物使用委员会（1999）为政策制定者、消费者、媒体和食品生产商、药品生产商以及其他相关团体确定了四个主要目标。需要改进的建议与以下四个方面有关：①抗药性监测；②药品使用和备选策略；③建立完整、持续的决策制定程序，所有利益攸关者要承担相应责任，以确保所需药品的供给；④将协调程序推广到全世界。

在这方面，美国公共健康协会（1999）建议：

- 通过临床实践指南和其他教育措施，促进卫生行业审慎使用抗生素的教育；
- 促进开发病人用的教育材料，以加深病人理解对抗生素的使用；
- 敦促国家公共健康部门的检测计划辨别不同抗药类型，通过 CDC 支持的检测工作及时检测抗药性的增加情况；
- 积极向卫生保健提供者传播相关信息；
- 敦促 FDA/CVM 出台相关法规，杜绝将抗生素用于非药用用途，限制动物源性食品生产中使用；
- 支持出台新法规以增加对菌群的研究，解决抗药性问题，改善监测网络。

为应对抗药性问题，美国健康与公共事业部（HHS）发布了跨部门行动计划（HHS，2001），为下列一些领域设置优先次序：

- **监测** CDC 将负责抗药性监测方案的设计和实施，将采用统一方法检测。FDA、USDA 和

CDC 计划建立监测人用药、农业和消费品使用抗生素的方式。

- **预防与控制** 推行全国公共教育运动以减少抗生素的过量使用和不当使用，改善在保健体系中的使用情况。制定抗生素适度使用的保健行业指南。FDA 将负责评估动物源性食品生产中使用抗生素对人的健康的影响。

- **研究** 通过包括病原体基因图谱在内的新技术的使用，使确定迫切需要的诊断技术、治疗技术和疫苗等方面的目标成为可能，有助于预防抗性病原体的产生和传播。

- **产品开发** 确定用于预防或医治抗药性传染病新产品在保健上的优先需求，HHS 计划创立跨部门抗生素产品开发计划。

WHO 资料显示，几乎还没有国家建立监测肉用动物或动物源性食品的细菌抗药性的计划 (IOM, 1998)。现有计划很少包括所有相关动物传染病和共生微生物，检测项目没有把所有与公共健康相关的抗菌剂包括在内。此外，需要使检测抗药性方法标准化，以利对不同来源的数据进行相互比较。

其他需要考虑的地方是正确使用人用药的各种政策，通过适当使用抗生素的公共教育运动来贯彻这些政策，通过制定临床指南减少处方不当、考虑规则变化、推进临床医生改变行为以及将相关信息通告公众。

此外，还有必要重新考虑改善诊断方法，鼓励使用快速诊断，并努力减少传染传播率：通过改善接种医疗卫生做法的公共运动，可以达到这个目标 (EU, 1998)。

为防控农业和兽药中的抗药性需要做好以下几个方面的工作：

- 分析抗生素使用的风险和收益，指出防控抗药性紧急事件和抗药性区域的方法；
- 制定并实施动物源性食品生产中合理使用抗生素的规范；
- 改进畜牧业和生产，减少传染；
- 制定管理框架，在不危害公众健康的条件下，满足农业和兽药对杀菌剂使用的需求（美国抗药性跨部门工作组，2001）。

欧盟健康委员会采用在人用药中审慎使用抗生素和其他杀菌剂的建议。该建议要求政府采取措施促进更加谨慎使用抗生素，从而抑制抗药性的传播 (EU, 2002b)。

此外，欧盟要求其会员国提高人们对抗药性的认识，向公众提供相关信息，采取“处方药”的谨慎做法，加强对此类药物消费的监控。

这些建议代表着欧盟应对抗药性问题的第一次尝试，对人用药的相关问题采取行动，加强正在进行的兽医和植物检疫中的抗菌剂使用的各种行动。委员会在 2001 年通过了共同体策略，应对抗药性对人、动物和植物健康产生的威胁，上述建议正是共同体策略中的一个行动计划。该策略对正在进行的监控、预防、研究、产品开发和国际合作等行动做了总体回顾 (EU, 2002b)。

2001 年 11 月 15 日至 17 日在布鲁塞尔，由欧洲委员会协办，比利时议会主持的一次大会上集中探讨了有关欧盟人用药中抗生素的消费量、社区和医院抗生素和抗药性的相关性，以及对初级保健中决定使用抗生素的因素的认识。这次大会还着手使欧洲对使用抗生素的监测系统标准化和协调 (EU, 2001b)。

欧盟委员会于 2000 年 1 月 12 日发布的食品安全白皮书表明，其将在欧盟境内根据抗生素在人用药和兽药中的潜在用途，禁止或逐渐淘汰使用抗生素作为生长促进剂，该做法是欧盟委员会控制和限制抗药性战略中的一个组成部分 (SANCO, 2002b)。

2002 年 11 月 21 日，欧洲议会采纳了 Keppelhoff—Wiechert 的动物营养物添加剂的报告，负责健康和消费者保护的欧洲委员会委员 David Byrne 对此表示欢迎，他将欧洲议会的这次投票称做是欧盟逐渐淘汰抗生素和动物源性食品生产过程中其他潜在有害物质的重要一步。强化动物性食品安全制度是欧盟食品安全策略的重要支柱之一。禁止将抗生素用做饲料生长促进剂对于防止抗药性（“超级病菌”的抗生素抗药性现象）也至关重要。欧盟部长理事会将对议会的行动做出快速反应，可能在 2002 年 12 月 16 日至 19 日农业委员会上就管控规章达成一致 (EU, 2002c)。

欧盟已禁止将抗生素添加到动物饲料中。通过禁止四种非人用药但在欧盟内部可用做生长促进

剂的抗生素，新规章完善了这个禁令，这四种抗生素分别是莫能菌素钠、盐霉素、阿维拉霉素钠和黄霉素。

2002 年 11 月 21 日，欧洲议会投票支持欧盟委员会逐渐淘汰最后四种仍在饲料中用做生长促进剂的抗生素，同时议会向社会各界征求淘汰这四种抗生素的最后期限，最后期限将在一年后最终确定。

欧盟科学指导委员会建议在保证动物健康的前提下尽快淘汰所有抗生素用做生长促进剂。这个建议在 2001 年 6 月得到采纳，它是欧盟防止抗药性对人类、动物和植物健康带来威胁战略的一部分（EU，2002b）。

根据该条例，只有通过审批的添加剂才能进入市场，进行使用或加工。审批必须针对特定动物品种，并规定最大许可使用量。对于新饲料添加剂的审批有效期限只能是 10 年。必须申请重新评估现行法规，审批允许销售饲料添加剂的公司，并且在接下来 7 年内进行重新审批。新的条例要求这些公司证明添加剂对于动物生产有积极作用（效力），并且不会给人类健康、动物健康和环境带来风险。欧盟食品安全局（EFSA）负责进行这些评估（EU，2002b）。新的条例涵盖了添加剂的所有类型，而非仅仅是用做生长促进剂的抗生素。在现有法规下获准销售饲料添加剂的公司需要相应地通知 EFSA（EU，2002b）。

在产自东南亚的鱼类产品中检测到氯霉素残留之后，欧洲委员会出使中国的一个代表团似乎发现中国在氯霉素残留监控方面存在严重问题。因此，欧盟在 2002 年 3 月份宣布中断从中国进口动物制品。在数个欧盟成员国要求下，委员会和成员国就检出残留的货物的最终去向进行了讨论，最终达成了共识，具体如下：

委员会和成员国一致认为，在遵循欧盟理事会 2377/90/EC 条例情况下，只要在动物源性食品中发现氯霉素，无论其含量多少，都会对消费者的健康造成危害。因此，根据欧盟委员会条例 87/78/EC 第 22.2 款，在所有进口货物中，只要化验发现这种抗生素，就应销毁该批次货物（SANCO，2001c）。

由此，位于布鲁塞尔的食物供应链和动物健康常设委员会交流了观点和相关意见，并于 2002 年 3 月 19 日形成一个草案，处理从缅甸和越南进口的可能会给动物和公众健康带来危害的动物产品中兽药残留污染问题。该草案主要涉及自缅甸进口的对虾中氯霉素和硝基呋喃类残留。草案建议会员国对所有该类产品进行系统检测以确保安全，将检测结果通过快速预警系统通告委员会。该草案最终获得全票通过（EU，2002c）。

2002 年 6 月 5 日至 6 日在美国，中国一个高级代表团与 FDA 进行磋商以解决出口的对虾和淡水螯虾中氯霉素残留问题。该代表团告知 FDA，中国已于 2002 年 3 月 5 日正式禁止在饲养动物和生产动物饲料中使用氯霉素。同时，其还告知 FDA，中国正着手对出口的对虾、淡水螯虾和其他动物源性食品进行检测，确保这些产品不含氯霉素和其他药物残留。FDA 和中国在检测方法方面交换了信息。FDA 告知中国官员，如其出口的产品违反了这些要求，将对这些产品采取强制措施（FDA，2002b）。与此同时，已采纳旨在对发现的缺陷进行改正的一些措施。这些措施以及中国政府对捕捞的野生鱼进行控制和生产条件的保证，使进口中国某些鱼类产品的限制逐渐得到解除。在参考随后中国政府提供的信息后，FDA 批准进口除水产养殖之外的鱼类产品。不过，除在大西洋捕捞的对虾外，对于鳗鱼和对虾来说，当时还不能对人工养殖和野外捕捞进行区分，因此，FDA 依然禁止从中国进口这两种产品。

根据从中国政府提供的已批准出口的克氏原螯虾和鱼糜控制措施和生产条件获取的相关信息，欧盟委员会建议恢复从中国进口这些产品，但这些产品将接受严格监控，其中 20% 的货物要接受检验（EU，2002a）。之后，欧盟对从中国进口的一些鱼类产品进行了上述检验，检验结果显示良好。因此，2002 年 9 月，欧盟委员会建议不再对从中国进口的此类品种产品进行强制检测（SANCO，2002c）。欧盟成员国于 2002 年 9 月 20 日向委员会提交了一份决议草案，建议废止因在从越南进口的捕捞产品和养殖产品中发现氯霉素和硝基呋喃而实行的保护措施。欧盟委员会对此做出了解释，其认为越南主管当局已提供了适当保证，并且成员国对从越南进口的对虾的检验结果良好（SAN-

CO, 2002d)。

对于泰国，欧盟委员会提供了有关欧盟/泰国联合技术会议的详细信息，该会议讨论了从泰国进口的对虾和家禽产品中硝基呋喃和氯霉素的污染问题。会议目的是审查当时的污染情况，提出控制和预防相关产品中的兽药残留。会议结果试图帮助恢复欧盟和泰国的家禽和对虾产品正常贸易。会议记录传达给成员国的代表。会议结束后，委员会收到来自泰国政府的行动计划。委员会指出还需评估这份行动计划。同时，委员会要求欧盟成员国就销毁有关货物的确认情况通知泰国在布鲁塞尔的大使馆农业事务办公室 (SANCO, 2002e, 2000f)。

据报道，在有 HACCP 认证的工厂进行加工处理之后，第一批标有“泰国优质虾”标签的人工养殖对虾被运往法国。如果这批货物符合法国进口食品卫生要求，泰国希望恢复对欧盟的出口。此外，泰国政府更希望出口到欧盟的货物接受随机抽检，希望结束其出口到欧盟的每批货物都要接受药物和化学成分残留检验的状况。2003 年上半年，泰国出口到欧盟的对虾达到 3 640 吨，与 2001 年同期相比，出口额和出口值分别下降 52% 和 64% (Infofish, 2003b)。

在日本，为提高消费者对食品安全的信心，日本政府提议引入一整套的食品安全政策。其提议的食品安全法要求建立食品安全委员会，负责对食品添加剂以及对人体健康有潜在危害的化学成分残留进行科学检验，并对政府的政策进行监控。食品安全委员会将向农林水产省报告其发现和建议 (Infofish, 2003b)。根据该法案，政府可以在食品安全委员会检测结果出来之前采取适当行动，当然这种行动必须按照适当程序进行。法案同时还表明，虽然食品加工行业被委以保证食品安全的责任，但其仍需向消费者提供食品安全方面的准确信息。法案欢迎公众的评论以改善政府对消费者所关心问题的理解，并有助于问题的解决。新法案代表着消费者和食品行业之间建立积极关系的进步。

在欧盟，几个成员国列出了食品安全措施存在的许多问题，这些问题与从中国和巴西进口的动物制品中发现硝基呋喃和氯霉素有关。其中最主要的问题是，各成员国采用的残留检测和分析方法缺乏协调机制，在发现残留的情况下各成员国采取的措施各不相同。此外，一个代表团认为，应该对非欧盟成员的第三国货物在出口前进行 100% 的检验，而对欧盟成员国则只需进行随机抽检。欧盟委员会对此进行了说明，声称官方分析方法概念已被标准方法替代，已制定执行标准和验证方法有效性的程序 (CEC, 2002)。委员会明确指出，对于已被检出有问题的货物，必须依照 97/78/EC 指令第 22 款的要求进行销毁。

根据动物源性食品中某些残留最低允许限量的设定，欧盟委员会于 2003 年 3 月 13 日修改了上述决议 (2003 年 3 月 13 日，决议 2003/181/EC-参见 CEC, 2003b)。修订后的决议指出，需要尽快对尚未设定残留限制的成分设定最低允许限量，尤其要加快设定在欧盟境内既没有获得批准又没有特别禁止的成分的最低允许限量，从而确保法规 96/23/EC 的顺利实施 (CEC, 1996)。

FDA 起草了名为《行业指南：在有关人类健康的细菌微生物学影响方面评价抗微生物新兽药安全性》的指南文件。该文件草案论述了被推荐用于评估抗菌新兽药安全状况的方法，该方法重点在于评估抗菌新兽药对与公众健康有关的细菌微生物学效应 (FDA, 2002a)。指南把推荐用于评估耐药性的方法作为新兽药综合安全评估的一个部分纳入了草案。作为一份指南草案，新兽药综合安全评估草案也代表了 FDA 当前对提议用于评估抗菌新兽药对影响人类健康的细菌微生物学效应的思考。只要替代方法能满足适用的法令和法规要求，那么该方法就可以用来代替指南所提议的方法。特别是，草案描述了倡导将抗菌新兽药应用于动物源性食品的方法，这种方法可完善抗药性分析的定性评估。指南文件概括了整合相关信息的程序，从而有助于从整体上评估风险，指南还论述了可能的风险管理策略。目前，正在征求对该指南文件的意见 (FDA, 2002a)。

国际食品法典兽药残留委员会第十三届会议 (CAC, 2003) 决定成立草案编制组，该草案编制组将接受美国的领导，负责进一步起草在控制以及抗药性最小化方面的草稿，该草稿将在国际食品法典兽药残留委员会第十四届会议上传阅、接受评论和进一步考虑。委员会还决定，将来可能会要求 JECFA 秘书处为成立草案编制组提供特定投入。第五十届国际食品法典委员会执行分委会会议批准把编制实施章程作为一项新的工作。

美国代表团指出章程编制组已经遴选出如下一些问题，需要 CCRVDF 进行投入：

- 定义“非医疗”和“医疗”；
- 为“人类重大疾病”和“对人类医疗至关重要的药物”提供标准或定义，或同时提供；
- 关注对环境的影响；
- 测出在规定剂量水平下活性化合物在动物体内的集中程度。

欧共体支持编制组参照 CCRVDF 对“非医疗”和“医疗”进行界定，以及将标准应用于定义“人类重大疾病”和“对人类医疗至关重要的药物”。

此外，欧共体建议限制抗菌剂的使用，只能药用，因此，从原则上说，抗菌剂只有通过处方才能获得（EC，2002，2003）。

4.1.2 检测和定量分析抗药性的实验室方法

过去，兽医和药剂师通常根据临床经验选择抗菌剂。然而，由于抗药性快速增加，及其在许多细菌性病原体之间迅速传播，降低了传统做法的成功率。因此，当前有了新的做法，该做法采用体外抗菌药物敏感性试验（AST），对抽取的适量样本中相关细菌性病原体进行检验，根据检验结果选择合适的抗菌剂。在抗生素疗法引入后及选择适当抗生素的临床需求拉动下，抗菌药物敏感性试验在全球获得普遍采纳。为确保试验产生的数据准确、连贯，出现了在实验室再现 AST 的需求。这要求进行 AST 试验的实验室采取质量控制措施，以确保报告的易感性数据可靠并且可重复。

为预测细菌性病原体在体内遇到抗菌剂时如何反应，要进行体外药敏试验。“抗性”是指细菌对某种特定介质的处理没有任何反应。“易受感染”是指抗菌剂在治疗细菌感染方面有效。“媒介”是指如果在感染部位有高浓度介质存在时，抗菌剂能有效杀灭相应细菌。至关重要的是，用于 AST 试验的细菌必须从样本中隔离出来，成为纯培养物。隔离和识别步骤必须规范，以确保受验细菌准确和稳定地保持在同类或同种范围内。在受验细菌被隔离在纯培养物后，需要对接种体进行标准化，获取精确的感染结果。如何选取合适的 AST 方法需考虑试验的容易程度、灵活性、自动或半自动系统的适应性成本、可重复性、可靠性和精确度。此外，还有三种重要方法也能满足这些要求，分别是：肉汤稀释法、琼脂稀释法和纸片扩散法。

● 肉汤稀释法是分别使用含有不同浓度的抗生素培养基，检测标准化的待检细菌悬浊液。该方法的目的在于定量测定抗菌药物对被测菌的最低抑菌浓度（MIC）。试验结果通过微克/毫升（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）表述。这种方法既可在试管（常量稀释法）进行，也可在微量滴定板（微量稀释法）进行。在后一种情况下，微量滴定板中装有未稀释的抗生素，可购买抗生素。该方法有一个优点，可消除在实验室准备和稀释抗生素带来的潜在错误。但成本可能会较高，对于预算有限的实验室不是好的选择。

● 琼脂稀释法是将抗菌剂置入琼脂介质，按不同浓度分行排列抗菌剂，然后把特定的接种体置于琼脂盘点表面。这个步骤也可以设计成半自动化。琼脂稀释法通常也被称为“界定标准”的药敏试验。然而，这个方法成本昂贵，需要很多人工以及大量的人员培训。

● 纸片扩散法是将盘子、片剂或试剂带中已知浓度的抗菌剂扩散到接种有标准细菌的固相培养基中。抗菌剂在固相培养基中扩散，形成递减的梯度浓度，产生抑菌圈，抑菌圈的直径与特定细菌和抗菌剂最低抑菌浓度有关。纸片扩散法易于操作、可重复性强并且不需要昂贵的试验设备。虽然这种方法有很多优点，是可以考虑选择的方法，但选择这种方法还要注意需要标准化的一些方面：使用的琼脂培养基、接种准备（培养基浓度）、带菌体（纸片、试剂带、片剂）中抗菌剂浓度的检测、细菌生长和繁育条件（pH， O_2 ）以及解释试验结果的标准。

以往，大部分实验室都采用纸片扩散法。采用该方法如记录了抑菌圈直径，试验可获得定量结果，得到细菌最低抑菌浓度，但通常试验结果都是定性的，即：易感、中等易感或具抗药性。

不管采用哪种药敏试验，每次试验都要对受验菌群进行适当质量控制，以确保每次药敏试验数据的精确度（NCCLS，1997，1998，1999）。

通常情况下，要求实验室报告细菌药敏试验的结果是易感、中等易感或具有抗药性。这种报告

主要是满足医生和兽医的即时需求，提供给他们作为选择适当抗菌疗法的依据。如果要满足流行病监控目的，需要报告定量的试验数据，定量数据能发现菌群中抗菌药物敏感性的变化。此外，定量的试验结果还能与其他监控项目进行比较。

已建立了一些国际互连网络，负责对兽药和人用药物的耐药性进行监测。为从同一国家或不同国家的不同实验室获得具有可比性的药敏试验数据，需要标准化的试验方法，使之协调一致。这导致参与互连网络的实验室的药敏试验标准化和一致化，这些实验室必须在试验中坚持药敏试验的严格标准并采用质量控制措施，确保所获得数据的精确度和可比性。

遗憾的是，目前对药敏试验结果的解释标准在全球范围内还没有达成一致。另外，还需要实行对目标细菌性病原体中抗药性易感性转变的监测。

由于各国采用的方法缺乏统一标准，所以很难将各国的药敏性数据进行比较。为确保来自世界范围内的不同监测系统的结果能够相互比较，药敏试验结果必须以定量形式给出，包括所采用的方法、对菌群采用的质量控制措施以及进行试验的抗生素范围等。最低抑菌浓度或抑菌圈的直径应该是药敏试验需要报告的结果，它们有助于判别不同细菌性病原体药敏性的变化。

在美国，所有用于评估药敏性的试验必须达到基准要求，并严格按照 NCCSL (1997, 1998, 1999) 发布的文件进行操作。

4.1.3 用于检测抗生素残留的分析和抽样方法

欧委会发布了一份化学残留检验各国基准实验室的暂定清单，并鼓励各成员国遵守 96/23/EC (SANCO, 2001b) 的规定。

不久前，弗热尔实验室（法国）被指定为食物中抗生素残留的欧盟基准实验室（EU, 2003b），其中抗生素质包括：磺胺类药物、喹诺酮类药物、卡巴多司、奥喹多司、氯霉素、氨苄青霉素和硝基呋喃类药（EU, 2002c）。欧盟为欧盟基准实验室制定了工作计划，以实现以下目标：开发新的分析方法，并且证实这些方法能成为基准方法，通过协助各国基准实验室实施质量保证体系帮助各国完善基准实验室；提供技术建议，培训课程；比较各种检测方法；如各成员国在残留方面存在争议，由欧盟基准实验室确定残留量；向欧盟委员会提供技术和科学建议（EU, 2002d）。指令 96/23/EC 规定，待检与所关注动物屠宰量相关的官方抽样数量，该指令还给出了抽取官方样本的管理细则，用于兽药残留和污染的检测抽样，如抗药性物质，包括磺胺类和喹诺酮类（EC, 1996）。

根据确立控制食品中兽药残留调控计划的法典指南（CCFH, 1993）规定，需要考虑两种样本：

- 第一种样本从被认为是安全的食品中随机抽取。在这种情况下，等候试验结果时不需要保留接受试验的产品；抽样计划根据预先确定的统计程序进行，确保抽取的样本具有代表性。试验结果可能会用于证实出口的产品符合规定的最大残留限量。

- 第二种样本取自残留浓度超过最大残留限量有嫌疑的食物产品，采取直接抽取方式。在等候试验结果时，需扣押这些产品，只有在试验结果良好情况下才解除扣押，提供给人们消费。

根据定义，在使用直接抽样的年份里，抽样数量不是事先规定的。因此，直接抽样的结果并不具统计意义上的代表性。所以，抽样的第一步需要考虑采用筛选方法。这种方法既不要求购买复杂试验设备，也不要求在试剂和人员培训上投入高昂成本。其可以是定性或半定量分析，结果能表明某物质的残留浓度是否等于或者高于最大残留限量。例如，已有一系列的试验被推荐用于散装牛奶的样本筛选（表 4-1）。

表 4-1 建议用于筛检牛奶残留的检测方法

试剂盒名称	生产商	分析物
SNAP Beta-lactam TM 检测套件	IDEXX Laboratories Inc.	氨苄青霉素、头孢菌素、头孢噻吩、青霉素
Delvotest TM P	DSM Foods	阿莫西林、氨苄西林、头孢菌素、头孢噻吩、青霉素
Delvotest TM SP	DSM Foods	阿莫西林、氨苄西林、头孢菌素、头孢噻吩、青霉素
Penzyme TM milk	Cultor Food Science	阿莫西林、氨苄西林、头孢菌素、青霉素

来源：AOAC 国际，2000。

同样, Yamani 等 (1999) 以相同方法描述了使用简单的酸奶培养基检测农场牛奶的抗生素残留量的过程。Delwiche 等 (2000) 开发了酶免疫分析方法, 用以检测肉、奶产品中青霉素残留量。

筛检试验能在相对较短的时间内, 完成对大量样本处理和大量样本的分析, 并能够将误检降低到最小程度。一旦筛检试验结果表明样本残留超标, 就会进一步对样本进行确认试验, 确认试验通常采用更为复杂精细的检测方法, 以提供更完全的检测结果和一些补充信息, 从而更精确地评估残留量。这些检测倾向于将误检数量降低到最低。

在检验抑菌剂时, 筛检分析通常基于微生物学试验, 在这种试验中样本通常在不同细菌培养基中培育。如在细菌繁育期后, 样本抑制细菌生长, 那么就认为样本残留超标, 但这种试验并不能确定究竟是哪种物质残留超标。由于这是一种定性分析方法, 因此不能完全避免误读试验结果, 经常会有误报残留超标的情况发生。化学分析能够提供样本中特定物质残留的信息。

在有些情况下, 微生物学试验得出的残留超标结果足以判定样本残留超标。在这种情况下, 不需要再通过理化方法进行确认试验, 也无法最后确定所关注的物质是否超标。在其他情况下, 筛检试验得出超标结果后, 再用理化试验对样本进行确认试验, 此时能确定超标物质, 并且确认其含量是否超过最大残留限量。也可对样本直接采用理化试验进行分析 (例如, 磺胺分析) (SANCO, 2002b)。

如有必要, 需要对通过 HACCP 项目的样本进行适当确认检验, 确保试验结果与最大残留限量相符合, 并且在需要时采取适当纠正措施。

早在 2002 年, 欧盟就在从中国进口的对虾和蜂蜜中检测出浓度低于十亿分之一的氯霉素。在美国, 为向联邦和州实验室提供有效的氯霉素筛检方法, FDA 评估了氯霉素的两种商业检测产品: 用于检验对虾和蜂蜜的 Charm II 多残留检测试剂和 RIDASCREEN 试剂盒。这两种产品能检验出对虾中浓度 $0.3\mu\text{g}/\text{kg}$ 的氯霉素残留; 但是, 它们在检验未超标样本时都有误判为超标的偏差。此外, 这两种检测工具能开发其他试验方案用于解释检测数据, 能显著降低误判比例, 同时保持检测对虾样本中是否含有 $0.3\mu\text{g}/\text{kg}$ 的氯霉素残留 (Kijak 等, 2003)。

最近, 佛罗里达州农业和消费者服务部和加拿大食品检验局分别开发了适用于检验对虾和蜂蜜的液相色谱质谱法, 其分别把这种方法提供给了 FDA (Neuhaus、Hurlbut 和 Hammack, 2002)。最近, FDA 太平洋区域西北实验室 (PRL-NW) 负责检验佛罗里达州农业部化学残留实验室开发的这种方法的表现。这种液相色谱质谱检验方法能定性或定量检验对虾中浓度低于 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 的氯霉素残留 (氯霉素的检测限估计为 $0.08\mu\text{g}/\text{kg}$) (Neuhaus、Hurlbut 和 Hammack, 2002)。

FDA 确认佛罗里达州开发的方法能够用于确认对虾和蟹肉中 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 的氯霉素残留。为便于分析, FDA 修改了现用于检验对虾的方法 (LIB 4284), 修改后的检验方法被验证有效, 检验精度由原来的 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 提高到 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ (Carson 等, 2003)。

根据确立控制食品中兽药残留调控计划的法典指南 (CCFH, 1993) 规定, 只有成功完成大范围、跨实验室特定组织和品种结合研究的方法才适合用于判定样本是否符合最大残留限量。在一些情况下, 这些方法被视为基准方法, 但基准方法并不经常是日常使用的方法。未按惯例经过跨实验室研究验证, 但能提供与验证方法相比较和相关实验结果的方法, 也可用于监管。

4.2 行业层面

4.2.1 最大限度降低在动物源性食品生产中使用抗生素的方法

4.2.1.1 用做生长促进剂 (食品添加剂)

有些方法可替代用做生长促进剂的抗生素。这些方法中的某些方法的潜力代表着新的研究领域, 需要进一步研究。

(1) 酶和益生菌 这种方法旨在达到这样一种效果, 即牲畜更多地吸收饲料中的营养成分。饲料吸收率的改善和抗菌饲料添加剂 (AFA) 的使用结合 (益生菌)。

饲料效率的提高, 牲畜食用的饲料数量减少, 经由粪便排出的营养成分占牲畜消费的饲料比重

也变得更低。另外，改变牲畜食谱也可在维持最快生长速度的同时，降低氮排泄量（Henry, 1996）。

恰当的饲养方法不仅能改变氮排泄，而且能减少其他物质造成的污染，例如磷和一些微量元素。与食用含有 18% 蛋白质成分并添加抗菌饲料添加剂的牲畜相比，食用含 14% 蛋白质成分并添加氨基酸类成分的动物饲料将排泄类似或更少的氮（Verbeke 和 Viaene, 1996）。

在饲料中添加酶和益生菌也能增加食谱中的营养成分。

由于禁止在饲料中添加抗生素，瑞典国内家禽和猪用饲料中的蛋白质成分降低。出现这种结果的原因是能以较低价格买到几种氨基酸晶体。饲料构成的改变旨在避免肠道疾病，但同时带来减少氮排放的益处（SOU, 1997）。瑞典在 1986 年禁止将抗生素用做生长促进剂后，仔猪和雏鸡出现很多疾病，带来了许多临床问题，并最初推高抗生素药用剂量。在改变饲料结构、改善卫生条件和改变饲养方法后，这种情况得到改善（SOU, 1997）。

（2）有机酸 有机酸广泛分布于植物和动物体内，可通过发酵得到有机酸，有机酸盐经常被用做食品防腐剂以及酸化饲料。较低的 pH（约 3.5）能最大化蛋白质的消化和有益细菌（乳酸杆菌）数量，还能最大限度地抑制有害细菌。

这是取代抗生素作为生长促进剂的另一种方法。在仔猪饲料加入富马酸时，仔猪体重增加更快。富马酸促进生长的机理包括抑制有害细菌、促进蛋白质消化和改变肠道形态。

最近资料表明，饲料转换率得到提高，甲酸、柠檬酸和蚁酸的生长促进效果也在增加，这些效果在幼猪生长阶段更为明显，尤其在生长的最后阶段。此外，有机酸可提高食物中蛋白质、矿物质和其他营养物质的消化和吸收。在欧洲许多国家，猪饲料通常会添加有机酸，增加使用有机酸直接导致减少抗生素的使用（Doyle, 2001）。

在欧洲，临时审议了将新型添加剂二钾酸钾作为生长促进剂的条例草案，获得一致通过（SANCO, 2001b）。

（3）矿物质 在丹麦，减少使用氧化锌降低了猪饲料中抗生素使用量。锌能改善猪的饲养情况，降低发病率和仔猪腹泻的程度。

在中国，稀土元素被用做饲料添加剂。最近，已在猪饲料中进行了镧、铈、镨等稀土混合物试验，结果表面显著提高体重增加率和饲料转化率（He 和 Rambect, 2000）。

（4）共轭亚油酸 共轭亚油酸由几何异构体的混合酸亚油酸和 8~13 共轭双碳原子混合而成。每餐给猪喂 1% 的共轭亚油酸，平均日增重和饲料转化率会有所增加（Jahreis 等, 2000）。

（5）磷脂 最近有报道说 lysoforte（一种磷脂）有助消化道营养的吸收，显著提高仔猪生长和饲料转化率（Doyle, 2001）。

（6）海藻提取物 德克萨斯技术大学联同密西西比州立大学、弗吉尼亚理工学院和州立大学进行了研究试验，结果表明，在牛饲料中添加或直接喂养海藻粉及其提取物对提高动物免疫系统、增加重量、提高肉质甚至延长成品肉保质期都有显著效果。研究员艾伦、桑顿和庞德解释说，将某种海藻（如褐藻）作为提取剂添加到动物饲料或直接用海藻提取物或海藻粉喂养动物，提高了其免疫系统及抗病能力。海藻对成品牛肉产品的影响包括颜色更鲜艳、色泽更均匀、褐变及褪色减少。他们认为这项研究适用于其他物种（每日科学杂志, 1999）。

（7）免疫活性化合物 饲料中抗生素亚治疗量的使用具有促进生长的一些效果，可能是因其抗亚临床感染或肠道细菌的竞争。几种免疫活性化合物，如抗体、细胞因子、喷雾干燥血浆和冻干鸡蛋，已被证明会影响免疫反应，增强抗病能力。基于这个原因，有人认为，饲料中添加这些免疫活性化合物可能达到同样目的。

4.2.1.2 用做医药制剂的抗生素

一系列研究的目的是改进抗生素的医疗作用。

（1）应用基因组学和生物信息学开发新的抗微生物药 基因组学的新近发展给药物设计作出了重大贡献。基因学家和化学家已应用基因及其合成蛋白质的知识来应对细菌的抗药性。目前已知的许多抗生素的作用目标是必需基因。然而，这些必需基因编码的蛋白质不仅仅是在分子层次，这种

新认识能够引导抗生素的新发展。

编码具有毒性因素的基因也很重要。毒性因素会破坏寄主免疫系统，使细菌滋生。寄主的反应往往使这些基因难以辨认，特别是因无法在实验室内重现免疫反应发生的事件。一项名为体内表达技术（IVET）的新技术能将一组特定 DNA 序列——使一个基因失效的标签——插入每个细菌基因。然后将目标细菌注入一个生物体。此后再从生物体中再次找到这些细菌，并观察插入基因中的标签。如果标签消失，就表明标签插入的那个基因对于细菌的存活至关重要，缺少这种基因，细菌就无法在寄主体内存活。

研究人员期望通过确定并抑制这些毒性因素来帮助人体免疫系统抵抗病菌。另外，此类研究还能发现那些细菌赋予细菌抗药性。该方法还能使原先已失效的抗生素恢复效力。

标准的过程将是这样的：一旦确认医疗需求，获得抗药细菌的 DNA 序列，选出目标基因，确定目标基因本质并撰写分析报告。同时评估所有潜在的可以获得的试验目标，试验目标的选择要根据基因组间联系决定。一些制药公司正在使用这种方法以开发新的抗生素作用目标。

一旦确定医用需求，如开发抑制具有抗革兰氏阳性细菌能力的药品，需要从公共或私有来源获得该细菌的整个或部分 DNA 序列，使用生物信息选择潜在作用目标。这些作用目标可能是较宽或较窄的基因谱，还可能是某些特定生物体。在所有这些情况下，选择都需要用标准的和比较的过程。可以将金黄色葡萄球菌和哺乳动物、酵母菌或其他细菌数据库进行比较，以确定其共有基因，然后将其特有基因作为分析重点。

更具体地说，使用不同数据库筛选金色葡萄球菌 tRNA 合成酶，以确定作为更好目标的合成酶类更低的同源性或无源性。下一步要确定选定的目标是否在不同条件下是微生物生长所必需的，如最少或丰富的媒介、不同 pH 或温度、离体培养条件。

从本质上看，可用基因剔除法、基因组足迹法或预备的温度敏感突变体确定，后两个方法相对而言比较迅速。化验可基于显型酶化验或黏合化验，为脱细胞的遗传化验。原因是即使在选择和确定后，目标的选择也是一个大的过程，因此制药公司对同时评估多目标的高通量方法感兴趣。

目标评价中最重要的一步是对基因目标抑制剂的筛选。这样的抑制剂需要从成百上千种化合物中筛选，幸运的是，该阶段需要的大量天然产物、化合物和组合库已可用并继续增加（IOM, 1998）。

（2）免疫调节剂 最近，有人提议采用一种新方法来自对抗药性问题，这个新技术就是现代免疫化学技术。在位于美国新墨西哥州的洛斯阿拉莫斯国家实验室里，Gupta（2001）探索了由细菌（如金黄色葡萄球菌）形成的“超级抗原”对常规免疫反应的新转移机制。金黄色葡萄球菌会导致食物中毒、葡萄球菌中毒性休克综合症以及医院感染。

这种细菌的一些菌株能够产生“超级抗原”，超级抗原会触发无法控制的免疫反应，使免疫系统攻击人体本身。Gupta 还开发了一套新策略，尝试组织超级抗原与执行免疫功能的细胞结合。首先，确定超级抗原中能合成有毒、结合免疫细胞成分的基因。然后，将这些基因序列连接并插入大肠杆菌，此时大肠杆菌就会合成一种翻转蛋白。有关人血的一些实验表明，这种蛋白能够和超级抗原一样，与抗原呈递细胞、T 细胞结合，但因蛋白具有不同形状，因此不会触发不可控制的免疫反应。Gupta 认为，翻转蛋白能够拮抗其他菌产生的超级抗原，例如抗甲氧西林的金黄色葡萄球菌。这种方法的优势在于，翻转蛋白分子目标是人类细胞，细菌不能通过任何一种机理来破坏它。然而，这一问题可能会将翻转蛋白置于身体正确的位置（Gupta, 2001）。

（3）基因开关 另一项进展是由波士顿塔夫茨大学研究大肠杆菌遗传开关的 Levy（2001）和他的同事做出的。基因开关原名叫做“mar”，因其具有诱导多重抗生素耐药性，但这种基因不仅击败抗生素，还控制 60 多种细菌基因，包括毒力编码基因。许多细菌有 mar，包括沙门氏菌和志贺氏菌。Levy 和他的同事发现，许多小分子能关闭 mar。如果能控制感染患者体内的这些分子，其将使细菌变得无害。

同时，Heithoff 在加利福尼亚州圣塔芭芭拉大学（2001）发现了 DNA 腺嘌呤甲基化酶（Dam），其可化学改变基因或将基因甲基化，同时它也可控制导致食物中毒的沙门氏菌的 200 多种

致病基因。与 mar 一道，Dam 药品能杀灭细菌。在研究人员已创造出的变异细菌中，Dam 具有持续惰性或过度生产，其通过这类方式产生非常有效的活疫苗。因突变体细菌制造能够定位蛋白的许多不同免疫系统，这种疫苗具有抗多株细菌优势。在许多其他细菌中发现了 Dam，包括大肠杆菌 O157: H7 和霍乱菌，这说明 Dam 疫苗可用于多种细菌。

基因工程病毒也可能被用来对付细菌。通常感染细菌的病毒——噬菌体——对人类无害。其只作用于特定细菌，将自身遗传物质注入细菌，导致细胞产生更多病毒。被感染的细胞可释放新的病毒。已多年用噬菌体治疗人、动物和植物的传染性疾病。该技术不利的一面是自然病毒自我复制，而不杀死癌细胞。基因疗法中使用的新技术已用于向致病细菌传递致死信息，通过这种方式，噬菌体可将转换的 DNA 嵌入细菌细胞膜，这种 DNA 编码可杀死细菌蛋白 (Schofield, 2001)。

(4) 新药的开发 在编制合格治疗指南之外，WHO 还积极联合资助推进开发新药、新疫苗和新诊断方法的研究，资助来源包括公共和私营部门 (WHO, 2000b)。

最近，FDA 在 35 年内首次批准一种新的抗生素。这种抗生素在治疗由革兰氏阳性细菌引发的成人和孩童疾病方面非常有效。名为 Zyvox 的新药是一种恶唑烷酮利奈，能通过干扰病菌蛋白质的合成阻止细菌生长，比万古霉素更有效，为这种危险疾病增加了一道防线 (APUA, 2001)。

不过，过量或不当使用 Zyvox 会导致病菌产生抗药性，最终使这种药物失效。

4.2.1.3 抗生素用做预防药剂

在水产养殖业，抗生素一直被误用为预防药剂。为防止抗药性问题，应将抗生素限制在药用范围。出现病菌时，鱼是否得病取决于多种因素，包括鱼的健康状况、水质、温度、鱼群密度、病菌量、是否注射疫苗、处理病菌的做法、均匀度等级和与面临其他疾病威胁的附近鱼塘的距离。

报道的甲壳类传染病大部分都涉及对虾，因其是大量生产的水产品。最主要的致病原是病毒、真菌和细菌。在大量养殖对虾的国家，甲壳类的病毒性疾病会引发严重的地方性动物病（或全国性疫病）。现在所知的主要病毒源属以下科：①细小病毒科，包括造成皮下感染和造血器官坏死的病毒；②小核糖核酸病毒科，包括桃拉综合征病毒，或黄头病毒，这些病毒影响印度—太平洋区域的养虾业；③杆状病毒科，对十足目甲壳类和节肢动物影响最大的病毒群。

目前已有许多预防方法供人们使用，可减少为预防目的使用抗生素。

防治措施

重要的是，良好水产养殖管理操作对养殖的鱼类和甲壳类维持健康环境至关重要。在控制抗药性传染方面 (EU, 1998)，需优先采用保持良好卫生条件和其他的预防性措施。如前述，水产养殖中最常见疾病是各种微生物引发的传染病。通过适当处理，强化卫生措施，可减少为预防目的使用抗生素。这些做法有助于预防包括病毒病在内的传染病，病毒性传染病无法用抗生素治疗。

OIE (2001) 为水产养殖人员制定了一系列卫生措施，下面将阐述这些卫生措施。

(1) 用碘对鱼卵进行消毒 碘通常能够对鱼卵进行有效的消毒，但通常不能用碘伏消毒剂防止细菌（例如鲑肾杆菌），以及病毒性病原的垂直传播（例如传染性胰脏坏死病毒），因其会出现在鱼卵内部。碘伏溶剂的 pH 必须保持在 6~8。如 pH 低于 6，碘伏溶剂对鱼卵的毒性会增加，而 pH 在 8 或高于 8，溶剂的消毒杀菌效果会减弱。在消毒前后要把鱼卵放入淡水漂洗，或使用三磷酸钠中和鱼卵 pH。必须使用不含有机物的水配置消毒液。如消毒液呈淡黄色，必须在淡黄色消失前用新消毒液替换。

据估计，一升浓度为 100 毫克/升的消毒液消毒 2 000 粒鲑鱼卵。在运输鱼卵时，要消毒运输用的包装箱，或销毁包装箱，防止其对目的地的水造成污染或威胁其他生物的健康。这种消毒液通常主要用于鲑鱼卵，对于其他鱼卵，在消毒前还应进行一些基本检测，以确定消毒液的安全浓度。

(2) 碘伏溶剂消毒的效率限制 如使用碘伏溶液消毒，对常见鱼传染性胰腺坏死病、鲑鱼肾杆菌甚至鱼传染性造血坏死病的垂直感染消毒效果很差，最初推荐的就是这种方法。已有几项流行病学调查和实验研究表明碘消毒的低效性。

(3) 卤素（碘和氯）的中和 由于这些化学剂对水生动物毒性很强，因此有必要防止因操作错误带来的严重事故；鉴于这个原因，建议使用三磷酸钠对这些化学产品进行中和。三磷酸钠的使用

量应为：

中和氯：使用三磷酸钠的克数 $=2.85 \times$ 待中和氯的克数。

中和碘：使用三磷酸钠的克数 $=0.78 \times$ 待中和碘的克数。

也可以使用如下：

中和氯：使用的硫代硫酸盐溶液的体积 $=28.5 \times [\text{消毒溶液升数} \times \text{浓度 (毫克/升)}] / 100$ 。

中和碘：使用的硫代硫酸盐溶液体积 $=7.8 \times [\text{消毒溶液的升数} \times \text{浓度 (毫克/升)}] / 100$ 。

(4) 对养鱼场进行消毒 对养鱼场进行消毒所采用的消毒剂和消毒程序取决于养鱼场规模、类型，需要消毒的成分和消毒场所。表 4-2 和 4-3 根据各种标准列出了一些可用方法。根据前述消毒步骤，需要中和氯和碘。

(5) 对软体动物养殖场进行消毒 消毒需要使用浓度足够高的化学药剂在足够长的时间内杀灭致病微生物。由于消毒剂固有的毒性，消毒只能适当地应用于孵化场和水箱等设施。在开放水域或开放水域系统禁用消毒剂，消毒用水在排放到周围环境前应进行中和 (OIE, 2001)。

(6) 鱼卵和鱼苗阶段的消毒 该过程对大部分软体动物养殖系统而言不切实际。此外，有关软体动物病原体和海水的消毒程序的资料很少（如：马特贝属、单孢子虫属、血细胞属、伯金斯虫属、虹彩病毒和病原体级的海洋微生物）。由于这个原因，根据相关的病原体或海水选择消毒剂和浓度。

马尔太虫病和奇异孢子门是严重的寄生传染病，法国海洋开发研究院对此进行了数研究（法国海洋开发研究院，2000）。该病原菌影响着法国的渔业生产，造成大量经济损失。马尔太虫病会破坏牡蛎的消化系统。奇异孢子门会导致高死亡率的溃疡性疾病。由于这些疾病死亡率很高，且无法治疗，最重要的预防措施是采用卫生的养殖办法和合适的养殖密度 (Castillo, 1996)。

OIE (2001) 资料表明可在孵化场进行三阶段的消毒：

- 预处理，用过滤器过滤进入孵化池的水（1.0 和 0.22 微米），或使用化学物质消毒；
- 用设施（尤其是循环系统）处理；
- 处理污水，以保护环境。

强烈建议对水管和水箱进行日常消毒；消毒频率根据鱼群的周转率确定。应根据实际情况，养殖密度高的软体动物尽可能多的在经臭氧和氯水消毒的海水中或消毒的水箱中轮换。在将一批新的软体动物投放进设备前，应先将其放置于消毒过的水箱中。由于有机物的存可能降低消毒效果，建议对所有进入消毒程序的水进行过滤。采用的洗涤剂必须与所采用的消毒剂能够兼容，必须与设备表面兼容。此外，建议除消毒外，定期通过通风或加热来干燥水管（每天）、水箱和其他设备。

下面一些管理做法 (OIE, 2001) 能用来减少软体动物孵化场和饲养池中致病菌的繁殖：

- 保持无病原体的海藻群和培养液；
- 使用适当的水过滤设备，定期对水箱、水管、其他设备和底部进行消毒，并换水；
- 隔离受感染的鱼群和第一次发现疾病征兆的相关设备；
- 丢弃感染鱼群并对设备进行消毒；
- 在设施内发现任何感染源，防止进一步感染（海藻群、海水进水系统、亲鱼和幼鱼）。

(7) 对甲壳类养殖场进行消毒 OIE (2001) 建议如下的消毒方法。

① 无节幼体。在孵化池中，与受精卵相比，无节幼体更容易收集。使用浮游生物采集网收集无节幼体→用海水冲 1~2 分钟→使用福尔马林（400mg/kg）浸泡 30 秒至 1 分钟→碘消灵（0.1mg/kg 碘）处理 1 分钟→再用海水冲洗 3~5 分钟→孵化池。

② 受精卵。受精卵比无节幼体对福尔马林更敏感。收集受精卵→用海水冲 1~2 分钟→使用福尔马林（100mg/kg）浸泡 1 分钟→碘伏（0.1mg/kg 碘）处理 1 分钟→再用海水冲洗 3~5 分钟→孵化池。

使用无特异病原体甲壳类种群可预防皮下传染和造血器官坏死病毒的感染。虽然这种方法被证明有效，但目前仍处于试验阶段。

表 4-2 对养殖场进行消毒——物理方法

处理程序	提示	采用的方法	评论
干燥、光	土池底部的鱼类病原体	在平均温度 18℃ 条件下干燥 3 个月或以上	干燥时间可根据消毒剂使用情况酌情减少
干热	水泥、石头、钢铁或瓷器表面的病原体	火焰烘烤	
湿热	运输工具水箱的鱼类病原体	在 100℃ 蒸 5 分钟及以上	
紫外线	细菌和病毒	10mJ/cm ²	最小致死剂量
紫外线	常见鱼传染性胰腺坏死病（IPN）和水中诺达病毒（VNN/VER） ^①	125~200mJ/cm ²	
紫外线	水中黏盘孢属孢子	35mJ/cm ²	

注：①VNN/VER=病毒性神经坏死/病毒性脑病和视网膜病变。

来源：国际水生动物卫生法典。（更新日期：2001 年 5 月 7 日）（OIE，2001）。

表 4-3 对养殖场进行消毒——化学方法

试剂	说明	浓度及使用方法 ^①	评论
四级铵	病毒、细菌、手	1 毫克/升，1 分钟	IPN 病毒有抗药性
四级铵	吉尔细菌、塑料表面	2 毫克/升，15 分钟	
氧化钙 ^②	干土基上的鱼类病原体	500 克/平方米，4 周	消毒后清空消毒池并放入干净水，使 pH <8.5
次氯酸钙 ^②	清洁表面及水中细菌和病毒	有效氯 30 毫克/升，灭活数天	中和硫代硫酸氢钠
氰氨化钙 ^②	底部孢子粉	干燥表面 300 千克/公顷，一个月内不接触	
福尔马林	封闭养殖场的鱼类病原体	甲醛类物质衍生物，按安全说明使用	
碘（碘伏）	细菌、病毒		见特别建议
碘（碘伏）	手和光滑表面	碘浓度高于 200 毫克/升，几秒钟	
碘（碘伏）	发眼卵	碘 100 毫克碘/升，10 分钟	
碘（碘伏）	受精过程中的配子	碘 25 毫克/升，几小时	
碘（碘伏）	网、靴子和衣服	碘 200 毫克/升	
臭氧	水及鱼病原体消毒	0.2~1 毫克/升，3 分钟	昂贵
氢氧化钠 ^②	具有裂痕的位于抗性表面的鱼类病原	混合：100 克氢氧化钠、10 克梯普尔、500 克氢氧化钙、10 升水，按 1 升/10 平方米喷洒，保持 48 小时	用最有效的消毒剂钠（氢氧化钠）使处理的表面着色；梯普尔是商品型表面活性剂。可加水，检查 pH
次氯酸钠 ^②	干净表面及水中的细菌和病毒	有效氯 30 毫克/升，灭活几天或 3 小时后用硫代硫酸氢钠中和	
次氯酸钠 ^②	网、靴子和衣服	有效氯 200 毫克/升，几分钟	
次氯酸钠 ^②	手	用清水冲洗或用硫代硫酸钠中和	

注：①浓度为活性物浓度。必须经批准使用这些化学品用于特定用途，并根据制造商的说明使用；②危险。参见 OIE 建议的一般性预防措施。

来源：国际水生动物卫生法典（更新日期：2001 年 5 月 7 日）（OIE，2001）。

4.2.2 兽药使用的一些好的做法

在美国，水产养殖业使用的药物必须得到 FDA 的批准，并只能用于批准的特定用途。批准的新兽药只能按 FDA 的加药饲料条例批准的用途和剂量混入饲料。除遵守上述规章外，还建议记录

水产养殖活动，这是质量保证计划的重要部分。该办法帮助生产者追踪采用的处理情况、获得的结果以及涉及的水和地块的具体情况。因此，可以始终了解动物、池塘和其他区块的处理情况。需要记录来确定剂量，证实停药时间，同时，记录将帮制加工商了解适当采用的所有药品和化学物的情况（USDA，1994）。

必须注意产品的停药时间，以保证任何用于水产养殖场或水生动物的产品没有超出动物组织的承受水平。采用这种方法，可保证向消费者提供安全和健康的产品。

抗生素药物应存储在原来的容器中，保留其原有标签，存储温度应保持在标签注明的推荐温度范围内。药物应避光存储，因光线可能会使其失活或降低质量。药物不应存放在水能够浸渍或可能会溢出和漏出的地方，也不能存放在高温下。适当的搅拌、稀释和水合对药效发挥和安全使用至关重要。药粉的粉尘如果被吸入可能有害或有毒。不恰当稀释的药水可能会产生不合适的浓度和剂量，从而带来用药不足、药剂过量甚至中毒等各种不良效果。强烈建议仔细阅读生产商的使用说明，因药品说明提供了搅拌、稀释和水合以及处置的重要信息。

必须妥善处置受管制产品的剩余部分和产品的空容器。产品标签提供了安全处理说明。处理不当会带来中毒、环境污染和可靠性问题。最好的办法是只购买能在合理使用期内用完的产品，并将所有产品用于计划的目的（USDA，1994）。

USDA 提供了使用管制药物的实用技巧：

- ①申请管制药物前获取诊断信息。
- ②任何时候，只要对如何使用管制药物有疑惑，就应及时向专业人员咨询。
- ③在没有兽药额外使用标签之外，只给标签中注明可以使用的牲畜使用。
- ④详细阅读产品标签。
- ⑤根据品种、区域和特定其他条件使用适当的剂量、数量和浓度。
- ⑥采用正确的方法和程序申请或使用管制药物。
- ⑦精确计算停药时间。
- ⑧使用能清楚辨认的标记方法标记已用药的鱼群。
- ⑨除非有特别的批准，否则勿将管制药物用做预防用途。
- ⑩不要用没有标签或未注册的药物替代经审批可以用于水产养殖和水生产品的有商标的带有标签的药物。
- ⑪保留精确记录。
- ⑫考虑排放经处理的水对环境的影响，包括非目标生物的可能影响。
- ⑬采用质量保证计划或 HACCP 计划，就防止出现违反体组织残留规定以及为消费者生产优质和健康的产品提供指南。
- ⑭使处理和使用抗生素的养殖场人员了解个人安全措施和合适的程序。
- ⑮考虑短期和长期经济影响。

在挪威，渔业总司对确保鱼类不含药物残留或其他有害物质负有公共责任，因此其确立了使用兽药的良好操作程序，包括在水产养殖中使用抗生素。渔业总司收到兽医、化学师和饲料场等开出的处方副本。养殖者有义务在捕捞和屠宰前及时通知渔业总司，此前 12 个月的药物使用信息包括在通知内容内。渔业总司将收到的信息存放在数据库中（挪威渔业总司，2001）。

该系统使得登记挪威每一家养殖场的药物使用情况成为可能。屠宰前 12 个月使用抗生素和其他化学治疗的鱼在屠宰前必须进行检测。这一规定对同一海域附近养殖场使用抗生素和其他化学治疗的情况同样适用。

经药物治疗的鱼在药物残留检测前不能屠宰。屠宰后的鱼要根据药物残留情况进行新的管理。这种管理按未预先通知的随机抽样的均值进行，或通过对有害物和药物残留的监控项目进行。挪威渔业总司在 1988 年制定了药物残留管理办法（挪威渔业总司，2001）。

（1）疫苗 20 世纪 70 年代，水产养殖还是一个新发展的产业，非常依赖使用抗生素应对各种细菌性疾病，如弧菌病和疳病。该产业的快速扩张和不断增大的市场规模给疫苗开发带来大量

投资，从而在 20 世纪 90 年代初开发出一系列有效的疫苗。

疫苗在为水产养殖者降低鱼群得病风险和生产成本方面非常有效。疫苗激发了鱼体内的免疫反应，产生出有助于抵抗疾病的抗体。鱼群接触疫苗后，鱼的免疫系统开始反应，产生出一系列抗体，这些抗体能吸附致病菌，并将其摧毁。这种具有记忆性的免疫反应意味着免疫系统学会了通过制造应对具体细菌的抗体来保护自己，免受疾病侵扰。疾病暴发时，这些抗体有助于保护鱼群，防止鱼群患病。疫苗并非是不能突破的防线，在未考虑其他风险因素的情况下，疫苗的抵抗力会被破坏。

通常有三种使用疫苗的方法：浸泡、注射和口服。这三种方法根据鱼群种类、使用难易、成本、给鱼带来的压力、成活率、药量控制、工作量和保护时间各不相同。需综合考虑实际的和认识到的风险、鱼群年龄、养殖户规避风险程度和投资回报率等问题后，最终决定使用哪种方法 (Hugh, 1995)。人们通常认为，注射的疫苗比浸泡和口服疫苗能给鱼群更大的保护，因能更好控制药量，从而带来更高药效和更长保护期 (Hugh, 1995)。不过，可注射的疫苗更昂贵；需要更多人工，如注射不当会致鱼死亡。注射疫苗会使鱼体内粘连，这是引起免疫反应必需的，但粘连不能影响鱼质或干扰鱼的消化能力。审慎认真的疫苗注射有助于减少严重的粘连产生。

养殖者有越来越偏爱多化合价的疫苗的趋势，但对于相同疫苗，因相互间无交叉保护，其抗病原能力会被降低。有时采用多化合价疫苗是可取的，比如生产商为疫苗精心添加了足够多的疫苗抗原量 (Hugh, 1995)。

已开发了用于水产养殖的一些疫苗，其中一种可预防海豚链球菌感染病，这种新出现的病菌见于杂交条纹鲈、虹鳟、鲈鱼、鳗鱼和大菱鲆 (Weaver-Missick, 1999)。表 4-4 列出了美国批准的一些疫苗。

表 4-4 美国 USDA 许可用于水产养殖的一些疫苗

基于如下细菌的疫苗	执照或许可证持有者	适用物种	作用对象
杀鲑气单胞菌菌苗	BioMed, Inc	鲑鱼	疔疮病
杀鲑气单胞菌弧菌	BioMed, Inc	鲑鱼	疔疮病、弧菌病
自生菌苗	BioMed, Inc	鱼	细菌性疾病
鳗弧菌—奥德弧菌菌苗	BioMed, Inc	鲑鱼	弧菌病
鳗弧菌—奥德弧菌—耶尔森菌菌苗	BioMed, Inc	鲑鱼	弧菌病、耶森氏菌病（肠道）
鲁氏耶尔森菌菌苗	BioMed, Inc	鲑鱼	耶森氏菌病（肠道、红嘴病）
杀鲑弧菌菌苗	BioMed, Inc	鲑鱼	弧菌病
杀鲑弧菌菌苗	BioMed, Inc	鲑鱼	弧菌病
鳗弧菌—杀鲑弧菌菌苗	BioMed, Inc	鲑鱼	弧菌病
杀鲑气单胞菌菌苗	Jerry Zinn, Aqua Health, Ltd.	鲑鱼	疔疮病
自生菌苗	Jerry Zinn, Aqua Health, Ltd.	鱼	细菌性疾病
爱德华氏菌菌苗	Jerry Zinn, Aqua Health, Ltd.	鲶鱼	肠道败血症
鳗弧菌—奥德弧菌菌苗	Jerry Zinn, Aqua Health, Ltd.	鲑鱼	肠道败血症
鲁氏耶尔森菌菌苗	Jerry Zinn, Aqua Health, Ltd.	鲑鱼	弧菌病

来源：USDA, 1994。

(2) 其他方法

①竞争性排斥法。竞争性排斥 (CE) 是一个术语，被用来描述肠道内天然或细菌群落在限制一些细菌性病原侵染方面的保护效果。已有大量科技文献研究了有关竞争性排斥，其中最早的文献可追溯到 25 年前 Nurmi 的原创性研究。然而仅仅在近几年，这些观点最终形成一个概念，出现了用于家禽的工商业的 CE 产品。这代表了替代抗生素的另一个方法。给新生牲畜或刚孵出的雏鸡填喂一剂乃至数剂 CE 产品，能够使其肠道建立微生物群落，阻止病菌对肠道的入侵。CE 配制品并

不总是纯培养菌，其微生物构成通常无法完全明确。CE 产品已被证实在保护雏鸡预防沙门氏菌感染病方面效果显著 (Jeffrey, 1999)。

②抗菌肽。尽管最近才在养殖对虾和螃蟹中使用抗菌肽类药物，但抗菌肽广泛存在于各种生物体内，包括细菌、原生动物、无脊椎和脊椎动物，构成宿主抵抗病菌入侵防御机制 (Bachère、Destoumieux 和 Bulet, 2000)。

最近有人从集约化养虾场收集的南美白对虾的血浆和血细胞中分离出三种抗菌肽。这些肽的分子结构很有特色，且高度相似，其被命名为对虾抗菌肽 (penaeidins)。南美白对虾的血细胞是产生并存储这些物质的地方。对虾抗菌肽的杀菌抗性主要针对革兰氏阳性菌，杀菌活性主要针对芽孢杆菌，抑菌作用主要针对藤黄微球菌。此外，其对引起甲壳类患 gafkemia 症的绿浅气球菌也有缓慢杀菌效果。在试验条件下，这些肽分子对革兰氏阴性菌，如弧菌科无杀菌抗性，但能抑制很多丝状真菌的生长，包括引起虾病的尖孢镰刀菌。这些物质的潜在杀菌活性代表了一个新的领域，需要进一步深入研究 (Bachère、Destoumieux 和 Bulet, 2000)。

③植物化合物的抗菌活性。最近，发表的几项研究成果表明某些化合物具有抗菌效果。Xu 和 Lee (2001) 研究了 38 个植物性类黄酮，检测了这些物质对抗药性细菌的效果。他们的研究采用纸片扩散法和肉汤稀释法。在研究的类黄酮中，有四种黄酮醇 (杨梅酮、橡精、堪非醇和槲皮黄酮) 和两种黄酮 (黄酮和木犀草素) 表现出对具有新青霉素抗性的金黄色葡萄球菌有杀菌作用。研究还发现，杨梅酮能阻止万古霉素耐药肠球菌和其他一些重要致病菌的生长，包括肺炎克雷伯菌和表皮葡萄球菌。这些替代方法的进一步研究对抗药性至关重要。

Liu、Durham 和 Richards (2001) 通过混合使用黄酮类高良姜素和万古霉素逆转了肠球菌对于万古霉素的抗性，这项研究对建立对抗药性病原体的治疗体制具有极大促进作用。

Riquelme 等 (2001) 评估了在商业孵化场向大量智利扇贝幼体加入抑制剂产生菌 (IPB)，取代抗生素控制感染的可行性。他们发现，从几种不同培养液 (藻弧菌、假单胞菌和芽孢杆菌) 获取的抑制剂产生菌能在不影响智利的高商业价值软体动物 (智利扇贝) 幼虫的情况下控制感染。

④通过碳吸附清除水产养殖中的治疗物。活性炭过滤被广泛用于经臭氧或氯处理后的水的净化，以及清除有机颜料。活性炭能从水体中有效吸附有机化学药物，包括抗生素 (Aitcheson 等, 2000)。

由于水产养殖环境中的其他成分也会被活性炭吸附，从而影响吸收药物残留，有人已尝试设计合适的炭过滤器来解决这个问题。Aitcheson 等 (2001) 提出了一系列能反映污水中药物残留浓度的污水处理替代方法。

5. 风险交流

FAO/WHO 食物标准应用风险分析专家磋商会（FAO/WHO，1995）将风险交流定义为在风险评估人员、风险管理人员和其他相关方之间有关风险的信息和观点的交换和传达的互动过程。

风险交流的实践涉及风险评估人员、风险管理人员和公众交流的方方面面，包括提供信息的机制、交流内容、交流时机、支持材料和信息的可获得性和使用，以及交流目的、可信度和交流的意义。

根据上述内容，阻止抗药性的一个方法是通过编制有关抗药性方面的问题以及审慎使用抗生素的实用公共健康信息，并向医学界和公众传播。审慎使用这些药物是减少，甚至逆转抗药性传播的关键所在。医生应该只有在这类药物对病人有益的情况下才开出此类药物，可能的话，开出的抗生素类药应针对引起某种疾病的具体细菌。公众应意识到，抗菌药物对治疗由病毒引致的伤风、流感、喉咙疼痛和其他疾病的用处不大。除非医生明确要求，病人应避免要求医生为其开具抗生素。在人用药方面，减少使用抗生素的一个重要手段是确保最有可能得流感和肺炎的人群，包括老人和患慢性病的人，接种疫苗以防止他们患上这些疾病。不幸的是，这些高危人群不是每年注射一次疫苗，肺炎易感人群中的一部分人也没有接种肺炎球菌疫苗。如果接种疫苗，不仅能防止恶性疾病发生，拯救生命，还能够极大减少使用治疗肺炎的抗生素。

应该让公众意识到只有适当使用抗生素才能保持对传染病的控制。可以通过向公众进行宣传达到这个目的。药品制造业和药剂师在教育公众方面应该起重要作用，包括向公众传递抗药性信息和劝阻病人不恰当使用抗生素（HHS，1999a）。

5.1 促进在人用药中审慎使用抗生素

有几个组织已经在国际范围内建立起一系列的计划以促进风险评估进程。对其他的公众健康问题，有效的干预计划要求在公众健康从业者和临床实践人员及其所在社区之间建立强有力的联系。

CDC（2001a）将抗药性作为其计划中的一个重点关注领域。CDC 的计划包括注重与其他联邦机构、州政府、当地卫生部门、学术中心、健康服务提供商和网络、国际组织以及其他合作伙伴的合作活动，活动目的包括：

- 制定、实施和评估改进健康服务提供商遵守审慎使用抗生素的实用建议和指导准则的教育和行为方法；

- 通过修改健康服务提供商的处方开具做法和教育病人适当使用抗生素，制定、实施和评估教育和行为干预方法，控制抗药性的产生和传播。

- 加强美国和其他地区在流行病学、检测、防控抗药性疾病方面的职业教育和培训。此类公众健康计划应包括：

- 各种情况下的疾病控制策略；

- 修改健康服务提供商处方开具做法的行为和教育干预措施；

- 提高病人适当使用抗生素药物的意识和遵守处方规定的行为和教育干预措施；

- 促进在治疗传染病的新疫苗使用方面的健康教育计划。

- 制定和传播审慎使用抗生素药物的实用建议和指导准则。

因此，为及时协调国际科学和公共卫生应对新出现的耐药性，疾病预防控制中心设计了一个早期预警系统，以监测、分析、控制和防止在全球、区域或当地出现重要耐药性事件。总体而言，这个预警系统应该能够引出台流行病学和微生物学的干预措施，评估新出现的抗生素抗药性的危险

因素，从而更有效进行控制（CDC，2001）。

5.1.1 FDA 的行动

美国 FDA（2000a，2000b）正开展一系列与抗药性有关的行动。其近期开展或正在开展行动的例子包括在产品标签中提供有关抗生素耐药性的信息以及审慎使用抗生素的提示。通过 FDA 抗药性任务负责组的工作，FDA 正在探索鼓励人们恰当使用抗生素药物的其他一些活动，比如与企业合作，促使它们在面向消费者的广告中加入恰当使用抗生素的信息。美国 FDA 抗药性任务负责组（FDA，2000b）建议，制定战略以促进安全有效的使用抗生素，具体内容包括以下几个方面：

1. FDA 强烈支持对抗药性进行标识的建议：

- 产品标识使 FDA 能够传递药物安全和效能方面的关键事实，为促进行动提供足够的键信息。杀细菌抗性是使用杀菌剂的重要的潜在消极影响，降低药效。如果遵守抗生素药物使用基本原则，则能降低抗药性产生的可能性。

- 此外，可能时，最好根据当地的传染病和抗药性类型选择抗生素。美国 FDA 药品评价与研究中心（CDER）认为，所有的抗生素药物都应明确标识，提供抗药性情况的详细信息，这样有助于鼓励人们明智、安全并且有效地使用此类药物。抗药性任务负责组非常支持 CDER 的这一做法（FDA，2000b）。

2. FDA 应该与美国国立卫生研究院、CDC、美国卫生保健和质量管理局（AHRQ）以及其他相关方面（如健康卫生专家、健康卫生企业和机构）合作举办会议或其他行动，制定和宣传“抗生素药物使用基本原则”。

- 这项行动与提议标识抗生素药物问题紧密相连，但在抗药性教育方面做了更进一步努力，涉及各种利益攸关者。因此，有必要制定各方认可和共用的抗生素使用原则，该原则可以用于卫生健康行业的教育、卫生健康系统和健康服务提供者以及政府部门。作为优质健康服务的基准以及未来制定针对新出现的抗药性治疗解决方案方面，达成共识的程序和原则都非常有用。

3. FDA 应努力确保在医生开出抗生素处方时能同时给患者提供一份教育材料，强调合理使用抗生素。FDA 应采取多种手段（例如召开会议、建立有外部链接的新网站、出版刊物等），更好地为消费者和专业人士提供有关抗生素使用和抗药性、新审批抗生素药物和其他相关问题的更多和更连续的信息。

- 提供抗生素药物信息和解决抗药性问题的的工作非常复杂，涉及很多方面。

4. 药剂师开出的每个处方包含的药物信息都是重要的教育机会。FDA 应与卫生健康专家、学术界、药剂师团体和其他相关方合作设计，强调恰当使用抗生素药物材料的内容。可能的话，可以与当前提供药物培训材料的私营部门合作。

- 此外，应同时使用传统方法（例如召开会议、与现有团体联系、创办医学期刊等）和非传统方法或新方法（如万维网、妇女和家长杂志等），确保易于获得审批的正确的抗生素使用方法的详细信息，并使这些信息与其他信息来源相联系。如 FDA 能公布获得批准的新抗生素药物的信息以及促使获得审批的临时实验信息，这些信息对卫生健康行业从业人员尤其有用。

5. 药品评价与研究中心应该在直接针对消费者、专业推介能解决重要抗药性问题的抗生素以及鼓励适当推广已获审批的抗生素药物的安全存储和高效实用等方面，分别制定指导文件。

- 直接针对消费者和专业推介的抗生素是公众和专业人员的重要信息来源，但与之对应的抗药性问题和适当使用抗生素药物的原则还没有得到彻底解决。

抗生素药物的一些生产商已在其药物包装上注明了非常有用的信息，鼓励人们恰当使用其产品，从而把产生抗药性的可能降到最低。在要求抗生素药物产品标签加入使用抗生素的恰当重要信息后，紧接着就应该制定更详细的指导文件，促进增加有关病菌抗生素药物抗性方面信息的数量，提高信息质量和连续性。

5.1.2 研究和预防抗生素耐药性的国际网络组织（INSPEAR）

由于迫切需要防止抗药性菌群进一步出现的防控措施和快速传播新抗药性微生物的信息，在美

国疾病控制预防中心（CDC）和许多其他机构以及世界范围的众多实验室参与下，研究和预防抗生素耐药性国际网络组织正式成立（Richet 等，2001）。

研究和预防抗生素耐药性国际网络组织的主要目标为：

- 作为新抗药性病菌的早期预警系统；
- 便于向全世界的医院和公共卫生部门快速传播出现新多重抗药性病菌的信息；
- 作为范例，制定并执行防治感染干预措施，防止医疗设施抗药性病原的出现和传播。

INSPEAR 的另一个重要功能是协助医院的微生物学家和疾控工作人员的工作，对缺乏开展微生物和传染病学研究人员的国家提供帮助（Richet 等，2001）。

最初，INSPEAR 只在美国、欧洲的微生物学家和医院的传染病学专家以及医院感染计划之间开展多边合作。现在其已发展成为包括临床微生物学家、医院流行病专家、传染病专家以及抗药性、流行病和计算机科学方面的研究专家、公共卫生机构和各国基准实验室的一个联合会。目前，共有 40 个国家的 160 个卫生机构加入 INSPEAR，其中 50% 的机构来自西欧，另有 29% 的机构来自东欧。

5.1.3 加拿大的行动

加拿大《抗药性控制计划》是针对加拿大国民的综合计划，其建议通过如下方法改变医生的行为：①为常见疾病的诊断和管理制定特定指导原则，例如咽炎、鼻炎/感冒、鼻窦炎、支气管炎以及成人和儿童急性中耳炎；②当地受人尊敬的专家应承担教育同事的职责，主要对他们进行实践和医院层次的教导。

计划还建议通过发放包括视频、传单、海报等教育资料，以及向日间护理中心、简易诊所和急诊室发放教育资料来改变公众态度（加拿大卫生，1997）。

加拿大传染病控制实验中心的卫生防护分支机构与加拿大传染病协会（CIDS）合作，召开了一个名为“控制抗药性：加拿大综合行动计划（蒙特利尔，1997）”的多学科共识会议。会议建议：

- 增加公众对微生物和抗药性疗法的风险和收益的认知；
- 改善医生对微生物和抗药性疗法的风险和收益的认知；
- 在制定交流计划的每个目标时，应加入消费者和当地具体问题。这些计划将包括需求分析和限制因素确认。消费者可帮助识别积极因素。

对于交流策略，会议建议：

- 挖掘、解释以及传播有助于支持使用基于事实的方法，处理抗药性问题的信息；
- 传播能够增进人们理解抗药性和有关活动的信息；
- 增加公众对微生物和抗药性疗法的风险和收益的认知；
- 改善医生对微生物和抗药性疗法的风险和收益的认知；
- 在制定交流计划的每个目标时，应加入消费者和当地具体问题。

会议指出，在制定信息交流计划的每个目标时应确定以下事项：

- 谁来组织？
- 目的有哪些？
- 需要哪些资源（现有的和新的）？
- 采取什么样的方式？
- 时间表是什么？
- 如何评估信息交流的效果？

信息交流计划将按照实用、切合实际、有吸引力和可实现的步骤促进行为的改变。正在进行的信息交流策略评估应允许交流策略的修改和改进。

5.1.4 欧共体的行动

欧共体以类似方式成立了审慎使用人用抗生素药物的委员会。

作为 1999 年 6 月决议和同年 12 月总结的后续工作，委员会提出一系列建议，包括：制定审慎使用抗生素药物的指南和原则，包括制定审批抗生素药物进入市场的评估原则，通过特殊卫生职业教育计划增加人们对抗药性的知识，通过向普通大众传播信息来提高人们对抗药性的认识（CEC，2001a，2001b）。

5.1.5 WHO 的行动

WHO（WHO，2000a，2001b，2001c）提出如下一些建议：

- 向消费者和抗生素药物供应商提供信息，对他们进行教育，改善交流。最易染病的人群基本上不知道误用抗生素药物的潜在危险。因此，有必要向消费者提供教育，确保政策和治疗指南在实际操作中得到执行，并被人们接受。在许多情况下，私人部门是医护服务最重要的提供者，包括用药建议和抗生素的使用。私营服务提供者可能没有受过适当教育，在这种情况下，药品供应商执行任何规章制度都极为困难。改善这些非正规的私营服务提供者的做法是卫生系统面临的最困难挑战；这个问题的解决，需要对影响医疗服务提供商和消费者行为的经济和其他因素有很好的理解。社会宣传已被证明非常有效，例如在性传播感染和疟疾知识应用方面。

- 跨部门合作。从牲畜传到人的微生物抗药性的出现，例如沙门氏菌，意味着应对抗药性的措施不能仅仅局限于卫生部门。

在将抗生素用于治疗普通细菌致病类疾病方面，WHO 的行动包括儿童疾病综合管理（IMCI）战略。这个战略通过与各国专家协作，获得各国数据，进而制定治疗最普通的一些儿童疾病时需要使用的抗生素药物的最优做法的指南。

WHO 与几个国家合作，通过成立医院药物治疗委员会和制定新战略来解决医院等机构的抗生素使用问题。

在某些国家，如加拿大和老挝人民民主共和国，已制定监控、培训和计划（MTP）项目，其中使用的指标切合当地背景，并且在公共部门和私人部门进行了实地检验。药物使用指标，包括 WHO 支持的卫生机构中抗生素的使用，被用来监测药物使用的型，为开出处方的医生提供反馈。作为教育措施，该指标还可用来评估任何措施的影响。

在菲律宾，理性使用抗生素药物的公众教育材料已经印发，并且散发到公众手中。

WHO 建立了抗药性信息库，是开放的交互式资源，所有人都能对广泛理解抗药性作为公众健康问题作出贡献。该信息库由位于日内瓦的 WHO 传染病监控回应部抗感染耐药性和控制组与位于巴黎的卫生和医学研究所（INSERM）合作发起、设计和组建（WHO，1999）。

WHO 抗药性信息库的目的是收集信息，使人们获取抗药性监控网络和抗药性数据的信息（合计数据）。

5.2 促进在兽药和动物性产品中审慎使用抗生素药物

由于在动物源性食品生产中某种抗生素药物的使用会导致肠道细菌产生抗药性，这种抗药性传递到人身上的证据越来越多，导致抗治疗疾病的出现，FDA 建议做积极回应。这些行动包括，建议为动物源性食品生产中使用抗生素制定新的框架，保护人类健康并延长药物有效使用时间。FDA 与美国兽药协会正合作实施一项计划，包括审慎使用抗生素药物处方的教育计划（FDA，2000b）。

农业中明智使用抗生素药物应减少牲畜以及生产中抗药性病菌的出现和传播，将其对公众健康的风险降到最低。这些药物已广泛用于牲畜治疗、预防和促进增长，还被用于某些水果和蔬菜。使用抗生素的这类方法对公众健康的影响已引起广泛争论。人们普遍认为，抗药性的出现与抗生素药物的这类用途有关（CDC，1997）。

英国卫生部（2000）就在畜牧生产中审慎使用抗生素药物提出了大量建议：

(i) 推动兽医开出最好的处方，将：

- 鼓励职业教育；

- 鼓励制定和宣传有助于开具处方做法的规章制度和指导原则，包括通过英国兽医协会和全国农民联盟和动物健康有限公司国家办公室（NOAH）。

(ii) 为减少牲畜非治疗抗生素药物的不必要错误使用，兽医将：

- 根据食品微生物安全咨询委员会（ACMSF）、兽医产品委员会和欧盟决议，回顾抗生素药物的恰当用途，包括用做生长促进剂。

(iii) 采用管制框架推动（英国和欧洲）开出抗生素药物的最好处方，适当时，兽医将：

- 在现有产品需重新审批时进行仔细评估，确保其数据表和产品特点简介恰当，并（与其他含抗菌活性成分产品）具有联系；

- 在审核新抗生素药物过程中，需根据药物动力学和药效动力学最新进展制定最优剂量和用药策略，如需要，还要对已审批的抗生素药重新制定最优剂量和用药策略。

欧洲药品管理局（EMA）参与市场准入审批和产品特征概要（SPC）内容制定，这是推广抗生素药物所有活动的基础。欧洲各国的监管人员对欧盟市场上已获批准的抗生素药物在标志、剂量和给药方法（治疗持续时间）的差异以及不同药物动力学信息的现状改道担忧。国家主管部门经咨询 EMA，正考虑药物信息不同的解决办法。对兽药产品的审批应确保建议的剂量和治疗方法是最优的，能最大限度减少产生抗药性。此外，在批准抗生素药物后，应监控目标细菌的易感人群的感染类型。

在抗药性和质量风险评估报告中，EMA/CVMP 指出，兽药中大量使用抗生素和人用药有密切联系，甚至和人用药一样，会造成交叉抗药性和共同抗药性。报告还指出，从欧洲整体看，由于数据和监控协调的缺乏造成监控不科学，缺乏连贯性。此外，报告还制定了风险管理策略计划，提出控制抗药性的建议，CVMP 主要行动领域如下：

- 精确评估与 MIC 相关的数据，使用 MIC 的相关性以及特定剂量下药物动力学数据。
- 制定指南文件以满足抗生素监管部门对抗菌药物档案的要求，指南强调对旨在探索新抗菌剂抗性形成可能性的测试进行测试，即预审批敏感测试指南。
- 在欧盟范围内，在遵循审慎使用抗生素药物原则基础上，巩固和规范药物特征概述所使用的语句和格式，以明确和持续定义药剂量、治疗方式、目标微生物和疾病。
- 由于抗药性是过多使用和不合理管理造成的，要确立抗生素预防、联合治疗、在饲料和水中用药的明确指南（CEC，2001a，2001b）。

人们意识到抗药性问题的出现由多种因素造成，因此解决这个问题需采用多种方法，涉及与使用抗生素药物的人和动物源性食品的所有利益攸关者。

WHO 经常积极参与许多国家和国际协会及联盟的工作，制定人和公众健康方面的全球原则。目前，WHO 强烈建议对抗药性和抗生素药物的使用进行监控。监控所获信息对制定控制抗药性的国家政策（干预政策、教育、立法），对检验其与人、动物和食物中抗药性数据相关性以及审慎使用抗生素药物会非常有用（WHO，2001）。

6. 建 议

应该在兽医、植物检疫和人用药等层次采取措施，以控制抗药性带来的越来越多公众健康问题。应在国际论坛中加强耐药性方面的国际合作。

医生、兽医、农民和病人应支持在所有领域中“凭处方”使用抗生素的做法，包括农业。此外，在直接用做药剂外，应逐渐淘汰抗生素的其他用途。

需收集和分析开药者、药房、行业、健康保证提供者等所掌握的抗药性微生物方面的数据，以判断其与干预措施之间的潜在联系。

应制定审慎使用抗生素的原则，通过各种方法告知公众抗药性带来的问题。

应通过相同的做法加强抗生素执照的管理，监控在牲畜中使用抗生素导致的抗药性情况，检测对其他抗生素产生的交叉抗性，考虑采取适当行动将这些风险降到最低。

有必要建立适当监控体系，为此，需要为评估微生物对特定抗生素的抗药性制定检测标准和协调检测程序。

在畜牧业中，重要的是通过采用良好的饲养方法，加强免疫计划和改善卫生条件，减少抗生素的需求，转移抗药性。这样，可以将使用抗生素的目的限制于治疗上。

从一系列事实看，尤其是斯堪的纳维亚国家的经验，减少畜牧业中抗生素药物的消费量有助于减缓抗药性的产生。这是一个非常有趣的方法，值得进行仔细观察，应考虑将其作为应对抗药性威胁的一个重要方法。

在水产养殖业中，审慎使用抗生素的负责任行为应该是只将其用于治疗用途；预防性用途必须通过采用更好的管理做法来代替，包括好的卫生条件和注射疫苗项目。在所有生产者中，适当使用抗生素的教育计划应当是优先的，例如哪些药是经批准的，如何遵守 HACCP 的规定。

应当注意，禁止在水产品中使用含抗生素的蘸溶液或冰来延长货架期。

应该鼓励增进人们了解同一物种、从动物到人以及环境的抗生素出现和传播机制的研究项目。

为提供制定 MRL 值更精确的方法，应推动在水生物种中使用的抗生素药理学和药物动力学的研究项目。

参 考 文 献

- Addison J B.** 1984. Antibiotics in sediments and run-off waters from feedlots. *Residue Reviews*, 92: 1 – 28.
- Aitcheson S J, Arnett J, Murray K R, et al.** 2000. Removal of aquaculture therapeutants by carbon adsorption. 1: Equilibrium adsorption behaviour of single components. *Aquaculture*, 183: 269 – 284.
- Aitcheson S J, Arnett J, Murray K R, et al.** 2001. Removal of aquaculture therapeutants by carbon adsorption. 2: Multicomponent adsorption and the equilibrium behaviour of mixtures. *Aquaculture*, 192: 249 – 264.
- ALINORM.** 2001. Report of the Twelfth Session of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods, considering the Reports of the Fifty-Second (1999) and Fifty-Fourth Meetings (2000) of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) . ALINORM 01/31. (See: <http://www.fao.org/docrep/meeting/005/x7102e/x7102e0d.htm>)
- American Public Health Association.** 1999. Addressing the Problem of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents and the Need for Surveillance. Policy Statements Adopted by the Governing Council of the American Public Health Association, 9908 (APHA) 10 November 1999. Washington D. C.
- Angulo F.** 1999. Use of antimicrobial agents in aquaculture: potential for public health impact. Public Health Service. Department of Health & Human Services, CDC. 18 October 1999. (See: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/00/apr00/041100/c000019.pdf>)
- Angulo, F., Johnson, K. R., Tauxe, R. V, et al.** 2000a. Origins and consequences of antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella*: implications for the use of fluoroquinolones in food animals. *Microbial Drug Resistance*, 6: 77 – 83.
- Angulo F, Marano N, Johnson S, et al.** 2000b. EIP *enterococci* study: monitoring for the seeds of antimicrobial resistance in the food supply. 2nd International Conference on Emerging Infectious Diseases. Atlanta, GA, July 2000.
- Angulo F, Gupta A, Stevenson J, et al.** 2002. Emergence of Newport 9+, A Highly Resistant Strain of *Salmonella* Newport in the United States. National Antimicrobial Resistance Monitoring Systems. Annual Scientific Meeting. Hilton Head, SC. 19 – 22 November 2002.
- AOAC** [Association of Analytical Communities-AOAC International] . 2000. Rapid test kits. AOAC International, 17th Edition. Gaithersburg, Maryland, USA (See: <http://www.aoac.org/testkits/testedmethods.html>) .
- APUA** [Alliance for the Prudent Use of Antibiotics] . 2000. FDA to withdraw approval of two poultry antibiotics. (See: <http://www.healthsci.tufts.edu/apua/News/Articles/Poultry-WithdrawalNov2000.html>) .
- APUA.** 2001. Antibiotics in the news. New drug effective against common infections (See: <http://www.healthsci.tufts.edu/apua/News/news.html>) .
- Bachère E, Destoumieux D., Bulet P.** 2000. Penaeidins, antimicrobial peptides of shrimp: a comparison with other effects of innate immunity. *Aquaculture*, 191: 71 – 88.
- Bakal R S, Stoskopf M K.** 2001. *In vitro* studies of the fate of sulfadimethoxine and ormethoprim in the aquatic environment. *Aquaculture*, 195: 95 – 102. 76
- Benford D.** 2000. The acceptable daily intake. A tool for ensuring food safety. International Life Sciences Institute (ILSI). ILSI Europe Concise Monograph Series. ILSI Press, Washington DC. (See: <http://www.ilsilife.org/file/ilsidi.pdf>)
- Besser T E, Goldoft M, Pritchett L C, et al.** 2000. Multiresistant *Salmonella* Typhimurium DT 104 infections of humans and domestic animals in the Pacific Northwest of the United States. *Epidemiology and Infection*, 124: 193 – 200.
- Bisharat N, Raz R.** 1996. *Vibrio* infection in Israel due to changes in fish marketing. *Lancet*, 348: 1585 – 1586.
- Black W D.** 1984. The use of antimicrobial drugs in agriculture. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 62: 1044 – 1048.
- Bolton L F, Kelley L C, Lee M D, et al.** 1999. Detection of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhi-

- murium DT 104 based on a gene which confers cross-resistance to florfenicol and chloramphenicol. *Journal of Clinical Microbiology*, 37: 1348 – 1351.
- Borgen K, Serum M, Wasteson Y, et al.** 2001. VanA-type vancomycin resistant enterococci (VRE) remain prevalent in poultry carcasses 3 years after avoparcin was banned. *International Journal of Food Microbiology*, 64: 89 – 94.
- Carson M C, Nochetto C B, Heller D N, et al.** 2003. Validation of Methods to Confirm Chloramphenicol at 0.1 ppb in Shrimp, Crabmeat, and Honey: Collaboration between FDA CVM, FDA Office of Regulatory Affairs, Florida Dept. of Agriculture and Consumer Affairs, and the Canadian Food Inspection Agency (Board A – 29) 2002 FDA Science Forum, Washington D. C. Updated on 29 April 2003. (See: <http://www.cfsan.fda.gov/~frf/forum03/A-29.HTM>)
- Castillo J A.** 1996. Universidad de Zaragoza, España. Información de Interés en Acuicultura. Real Decreto 2459/1996 del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de 2 de Diciembre de 1996 (BOE, 2 enero 1997), por el que se establece la lista de enfermedades de animales de declaración obligatoria y se da la normativa para su notificación. (See: <http://aquatic.unizar.es/utiles/info.htm>)
- CAC [Codex Alimentarius Commission]** . 1999. Report of the Thirty Second Session of the Codex Committee on Food Hygiene, Washington D. C. 29 November – 4 December 1999.
- CAC.** 2000a. Report of the Twelfth Session of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods, Washington DC, 28 – 31 March 2000.
- CAC.** 2000b. *Ad hoc* Intergovernmental Codex Task Force on Animal Feeding. First Session. Copenhagen, 13 – 15 June 2000.
- CAC.** 2003. Report of the Fourteenth Session of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods, Arlington, VA. 4 – 7 March 2003.
- CCFH [Codex Committee on Food Hygiene]** . [1993] . Antimicrobial resistant bacteria in food. Codex Guidelines for the Establishment of a Regulatory Programme for Control of Veterinary Drug Residues in Foods. CAC/GL 16 – 1993. (See: ftp://ftp.fao.org/codex/standard/volume3/en/gl_016e.pdf)
- CCFH.** 1999. [Report on the] Thirty-Second Session. 29 November 4 December 1999. (in: ALINORM 01/13, Appendix II – See ALINORM, 2001) .
- CDC [Centers for Disease Control and Prevention]** . 1996a. Establishment of a national surveillance program for antimicrobial resistance in *Salmonella*. *Morbidity and Mortality Weekly*, 45: 110 – 111.
- CDC.** 1996b. *Salmonella Surveillance*, Atlanta, GA.
- CDC.** 1996c. CDC/FDA/USDA National Antimicrobial Monitoring System 1996 Annual Report. Atlanta, GA. References 77
- CDC.** 1997. Careful antibiotic use to prevent resistance from the division of bacterial and mycotic diseases. Uses of Antimicrobial Agents on Animals and Produce. Spring Quarter. Volume 1. April 1997.
- CDC.** 2001. Addressing the Problem of Preventing Emerging Infectious Diseases. A strategy for the 21st Century. Atlanta, GA, USA May 23, 2001. U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . National Center for Infectious Diseases. (See: <http://www.cdc.gov/ncidod/emergplan/antiresist/antimicrobial.pdf>) .
- CEC [Commission of the European Communities]** . 1996. Council Directive 96/23/EC of 29 April 1996 on measures to monitor certain substances and residues thereof in live animals and animal products and repealing Directives 85/358/EEC and 86/469/EEC and Decisions 89/187/EEC and 91/664/EEC (OJ No L125, 23.05.1996) . (See: <http://cemul0.fmv.ulg.ac.be/ostc/9623/9623EC.htm>)
- CEC.** 2000. White Paper on Food Safety Brussels, 12 January 2000. COM (1999) 719 final. (See: http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/library/pub/pub06_en.pdf)
- CEC.** 2001a. Proposal for a Council Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. Brussels, 20.06.2001. COM (2001) 333 final. Volume II.
- CEC.** 2001b. Communication from the Commission on a Community Strategy against Antimicrobial Resistance. Brussels, 20.06.2001 333 final. (See: http://europa.eu.int/comm/health/ph/others/antimicrob_resist/am_02_en.pdf)
- CEC.** 2002. Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results (notified under document number C (2002) 3044) (2002/

- 657/EC) . (See: <http://cemul0.fmv.ulg.ac.be/ostc/2002657EC.pdf>)
- CEC.** 2003a. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Official Feed and Food Controls (presented by the Commission) COM (2003) 52 final 2003/0030 (COD) Brussels, 5.2.2003 (See: http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/full_proposal.pdf)
- CEC.** 2003b. Commission Decision amending Decision 2002/657/EC as regards the setting of minimum required performance limits (MRPLs) for certain residues in food of animal origin (2003/181/EC), 15/3/2003. (See: http://www.google.co.uk/search?q=cache:ElqnuEstW8J:europa.eu.int/eur-lex/en/dat/2003/l_071/l_07120030315en00170018.pdf+Commission+Decision+2002/657/EC&hl=es&ie=UTF-8)
- Clark G M, Kaufmann A F, Gangrosa E J.** 1973. Epidemiology of an international outbreak of *Salmonella agona*. *Lancet*, 1973: 490 – 493.
- CloECKaert A, Sidi Boumedine K, Flaujac G, et al.** 2000. Occurrence of a *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT 104-like antibiotic resistance gene cluster including the floR gene in *S. enterica* serovar Agona. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44: 1359 – 1361.
- Chow J W, Zervos M J, Lerner S A, et al.** 1997. A novel gentamicin resistance gene in *Enterococcus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41: 511 – 514.
- Chow J W, Kak V, You I, et al.** 2001. Aminoglycoside resistance genes *aph* (2₋) -Ib and *aac* (6₋) -Im detected together in strains of both *Escherichia coli* and *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45: 2691 – 2694.
- Committee on Drug Use in Food Animals.** 1999. *The use of drugs in food animals: benefits and risks*. Based on reports commissioned by the Panel on Animal Health, Food Safety, and Public Health (a joint activity of the [USA] National Research Council and the [USA] Institute of Medicine. Wallingford, UK: CABI Publishing, and Washington, DC: National Academy Press. 290 pp.
- Corry J E L, Sharma M R, Bates M L.** 1983. Detection of antibiotic residues in milk and animal tissues: Fermentation failure due to residues. pp. 349 – 370, in: A. D. Russell (ed) . *Antibiotics: Assessment of Antimicrobial Activity and Resistance*. New York, NY: Academic Press.
- Danese P, Zanca A, Bartazzoni M G.** 1994. Occupational contact dermatitis from tylosin. *Contact dermatitis*, 30: 122 – 123.
- Delwiche M, Cox E, Goddeeris B, et al.** 2000. A biosensor to detect penicillin residues in food. *Transactions American Society of Agricultural Engineers*, 43: 153 – 159.
- De Paola A, Peeler J T, Rodrick G.** 1995. Effect of oxytetracycline-mediated feed on antibiotic resistance of Gram-negative bacteria in catfish ponds. *Applied and Environmental Microbiology*, 61: 2335 – 2340.
- Department of Health [United Kingdom]** . 2000. UK Antimicrobial resistance Strategy and Action Plan. London, June 2000. (See: www.doh.gov.uk/abstrat.htm.)
- Directorate of Fisheries [Norway]** . 2001. Monitoring of medicine residues and undesirable substances in cultivated fish. 14 August 2001. (See: <http://www.fiskeridir.no/english/pages/news/facts/monitoring.html>)
- Donabedian S M, Thal L A, Hershberger E, et al.** 2003. Molecular characterization of gentamicin-resistant *Enterococci* in the United States: Evidence of spread from animals to humans through food. *Journal of Clinical Microbiology*, 41 (3): 1109 – 1113.
- Doyle M E.** 2001. Alternatives to antibiotic use for growth promotion in animal husbandry. Food Research Institute, University of Wisconsin-Madison, USA.
- EC [European Commission]** . 1994. European Community Directive 94/40/EC (OJ L 208, 11.8.1994) Assessment of additives in animal nutrition, 11 August 1994
- EC.** 1996. Council Directive 96/23/EC of 29 April 1996 on measures to monitor certain substances and residues thereof in live animals and animal products and repealing Directives 85/358/EEC and 86/469/EEC and Decisions 89/187/EEC and 91/664/EEC. (OJ No L125, 23.05.1996) (See: <http://cemul0.fmv.ulg.ac.be/ostc/9623/9623EC.htm>)
- EC.** 1999. Scientific Steering Committee of the European Commission. Communication from the Commission on a Community Strategy against Antimicrobial Resistance. 28 May 1999.
- EC.** 2002. European Community Comments on document CX/RVDF 03/6 Agenda Item 7: Draft Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance. 3 p. (See: <http://europa.eu.int/comm/food/fs/ifsi/eupositions/>)

- ccrdvf/ccrvdf _ ec-comments _ 03 _ item7 _ en. pdf)
- EC**. 2003. European Community Comments on Document CX/RVDF 03/6 “Draft Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance” . Agenda Item 7. Fourteenth Session of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods, Arlington, VA. 4 – 7 March 2003
- EMEA** [European Agency for the Evaluation of Medicinal Products] . 1997. Committee for Veterinarian Medicinal Products. Sarafloxacin (*Salmonidae*) . Summary Report (1) . EMEA/MRL/160/96-FINAL. January 1997.
- EMEA**. 2000a. Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin. Veterinary Medicines and Information Technology. EMEA/CVMP/187/00-Consultation. October 2000.
- EMEA**. 2000b. Committee for Veterinary Medicinal Products. Update of the Position Paper on Availability of Veterinary Medicines agreed on 21 June 2000. Veterinary Medicines and Information Technology. EMEA/CVMP/411/00-FINAL.
- EMEA**. 2000c. Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin. EMEA/CVMP/187/00 FINAL. See <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/swp/018700en.pdf>.
- EMEA**. 2001. Available studies for evaluating the effects of antimicrobial drugs on human gut flora. 20 April 2001.
- Environmental Defense**. 2000. Letter to the National Center for Infectious Diseases with Comment on the Interaction Task Force’s- “ Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance ” . (See: <http://www.environmentaldefense.org/pubs/Fillings/actionplan.html>) .
- EU** [European Union] . 1998. Conference on The Microbial Threat. The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on The Microbial Threat. Copenhagen, Denmark, 9 – 10 September 1998.
- EU**. 2001a. Press Release. Antimicrobial Resistance: Byrne welcomes adoption by Health Council of recommendation on prudent use of antibiotics in human medicine, DN: IP/01/1596. 15/11/2001 (See: http://europa.eu.int/rapid/start/cgi/guesten.ksh?p_action.gettxt=gt&doc=IP/01/1596|0|rapid&lg=en)
- EU**. 2001b. Midday Express. News from the Press and Communication Service’s midday briefing Nouvelles du rendez-vous de midi du Service Presse et Communication, 14 – 11 – 2001 (See: http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/library/press/press206_en.pdf)
- EU**. 2002a. Press Release. Green light for the import of more products of animal origin from China DN: IP/02/171. 20/11/2002 (See: http://europa.eu.int/rapid/start/cgi/guesten.ksh?p_action.gettxt=gt&doc=IP/02/171|0|rapid&lg=en&display)
- EU**. 2002b. Press Release. Byrne welcomes Parliament vote on safer rules for feed additives-prohibition of antibiotics as growth promoters confirmed. 2002 DN: IP/02/1720. (See: <http://europa.eu.int/rapid/start/cgi/>) .
- EU**. 2002c. Community Reference Laboratories for residues (CRLs) in food. (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/crl_resid_labo_list_en.pdf)
- EU**. 2002d. Work Programmes for Community Reference Laboratories, July December 2002. Veterinary Public Health (residues) BgVV-CRL Berlin, Germany (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/crl_resid_workprog2_en.pdf)
- EU**. 2002e. Food Law News. Contaminants. Quicker phase-out of antibiotics in animal feed demanded. EP Daily News, 21 November 2002 (See: <http://www.foodlaw.rdg.ac.uk/news/eu-02120.htm>)
- EU**. 2003a. Committee on Food Chain and Animal Health Expert Committee March 19, 2003 (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/rc/scfcah/anim_nut/agenda03_en.pdf) .
- EU**. 2003b. Community Reference Laboratory for antimicrobial residues in food. Laboratory for the research and study of veterinary medicinal products and disinfectants (See: <http://crl.fougeres.afssa.fr/>)
- FAO/NACA/WHO**. 1997. Joint Study Group. Food safety issues associated with products from aquaculture. *WHO Technical Report Series*, No. 883.
- FAO/WHO**. 1990. 36th report of the Joint Expert Committee on Food Additives: Evaluation of Certain Veterinary Drugs. *WHO Technical Report Series*, 799. WHO, Geneva.
- FAO/WHO**. 1995. Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Application of Risk Analysis to Food Standards Issues. 1995. Geneva, March 1995. (See: <http://www.fao.org/waicent/faoinfo/economic/esn/riskcomm/risk-com1.htm>)
- FDA** [U. S. Food and Drug Administration] . 2000a. Effect of the use of antimicrobials in food producing animals on pathogen load: Systematic review of the published literature. Center for Veterinary Medicine. October 2000, Rock-

- ville, MD, USA.
- FDA.** 2000b. FDA Task Force on Antimicrobial Resistance; Key Recommendations and Report. December 2000. (See: <http://www.fda.gov/oc/antimicrobial/taskforce2000.html>.)
- FDA.** 2002a. FDA proposes new industry draft guidance for evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs. FDA Talk Paper T02 - 35, 11 September 2002. (See: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01162.html>)
- FDA.** 2002b. FDA Increases Sampling of Imported Shrimp and Crayfish (crawfish), FDA News P02 - 20, 14 June 2002. (See: <http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/fpshrimp.html>)
- FDA.** 2002c. American Society for Microbiology Talking Points, by Lester M. Crawford, Jr., Deputy Commissioner FDA. 7 February 2002. (See: <http://www.fda.gov/oc/speeches/2003/asm0207.htm>)
- Frost J A, Thwaites R T.** 1998. Links between quinolones use in food animals, observed increases in quinolone-resistant food-borne pathogens and human treatment problems. Evidence in relation to *Campylobacter*. In: Use of Quinolones in food animals and potential impact on public health. Report and proceedings of a WHO Meeting. Doc. no. WHO/EMC/ZDI/98.12. WHO, Geneva.
- GESAMP** [IMO/FAO/UNESCO-IOC/WMO/WHO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Environmental Protection]. 1997. Towards safe and effective use of chemicals in coastal aquaculture. *GESAMP Reports and Studies*, No. 65. 40 pp. (See: <http://www.fao.org/DOCREP/MEETING/003/W6435E.HTM>)
- Glick D M.** 1996. *Glossary of Biochemistry and Molecular Biology*. The Hebrew University of Jerusalem, Israel. (See: <http://db.portlandpress.co.uk/glick/searchres.cfm>.)
- Gomez-Gil B, Cabanillas-Ramos J, Paez-Brambila S, et al.** 2001. Standardization of the bioencapsulation of enrofloxacin and oxytetracycline in *Artemia franciscana* Kellog, 1906. *Aquaculture*, 196: 1 - 12.
- Guardabassi L, Dalsgaard A, Raffatellu M, et al.** 2000. Increase in the prevalence of oxolinic acid resistant *Acinetobacter* spp. observed in a stream receiving the effluent from a freshwater trout farm following the treatment with oxolinic acid medicated feed. *Aquaculture*, 188: 205 - 218.
- Gupta G.** 2001. In: Beating the superbug. By tricking the immune system, doctors think they can beat a deadly microbe and its own game. *New Scientist*, 28 April 2001. (See: www.newscientist.com)
- Hall R M.** 1997. Mobile gene cassette and integrons: moving antibiotic resistance genes in Gram-negative bacteria. *Ciba Foundation Symposium* 207: 192 - 202; discussion 202 - 205.
- Hargrett-Bean N T, Pavia A T, Tauxe R V.** 1988. *Salmonella* isolates from humans in the United States, 1984-1986. *Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summary*, 37 (SS-2): 25 - 31.
- He M L, Rambeck W A.** 2000. Rare earth elements-A new generation of growth promoters for pigs? *Archives of Animal Nutrition*, 53: 323 - 334.
- Health Canada.** 1997. Controlling Antimicrobial Resistance: an integrated Action Plan for Canadians. Working Group Recommendations, Montreal, 28 - 30 May 1997. Health Protection Branch Laboratory, Centre for Disease Control, Bureau of Infectious Diseases. (See: http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bid/nosocom/amr_rece.html)
- Heithoff D.** 2001. In: Bugs on the Run. Conference highlights. Living with the enemy. The key to tackling resistant bacteria may be to spare their lives. *New Scientist*, 2 June 2001. (See: www.newscientist.com)
- Hektoen H, Berge J A., Hormazabal V, et al.** 1995. Resistance of antimicrobial agents in marine sediments. *Aquaculture*, 133: 175 - 184.
- Henry Y.** 1996. Feeding strategies for pollution control in pig production. pp. 45 - 50, in: Proceedings of 14th IPVS Congress, Bologna, Italy, 7 - 10 July 1996.
- Hernández P, de García R R.** 1997. Prevalence of *Plesiomonas shigelloides* in aquatic environments. *International Journal of Environmental Health Research*, 7: 115 - 120.
- Hernández P, Medina M S, Mendoza C, et al.** 1999. Prevalence of *Plesiomonas shigelloides* in Venezuelan Foods. pp. 37 - 40, in: Proceedings of the 17th International Conference of the International Committee on Food Microbiology and Hygiene (ICFMH), Veldhoven, The Netherlands, 13 - 17 September 1999.
- HHS** [U. S. Department of Health and Human Services]. 1999a. Assistant Secretary for Legislation (ASL). Statement on Antimicrobial Resistance: Solutions to a Growing Public Health Threat. By David Satcher, 25 February 1999. (See: <http://www.hhs.gov/asl/testify/t990225a.html>)

- HHS**. 1999b. Petition to rescind approvals of the subtherapeutic uses in livestock of antibiotics used in or related to those used in human medicine. Document submitted by the Center for Science in the Public Interest, Environmental Defense Fund, Food Animal Concerns Trust, Public Citizens Health Research Group, and the Union of Concerned Scientists, 9 March 1999.
- HHS**. 2001. Antimicrobial Resistance. US Human Health Service. Press Release., 18 Jan 2001 (available at www.hhs.gov/news) .
- Hollinger K, Vose D, Miller M, et al**. 2000. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* from chickens and human health impact: a quantitative risk assessment using data from FoodNet and other sources. Presented at 2nd International Conference on Emerging Infectious Diseases, Atlanta, GA, July 2000.
- Hugh M**. 1995. Choosing a furunculosis vaccine: points to consider. Bulletin of the Aquaculture Association of Canada, 95-3 (September 1995) .
- ICES** [International Council for the Exploration of the Sea] . 1996. Report of the working group on "Environmental Interaction of Mariculture" . IFREMER, Nantes, France, 25 - 29 March 1996. ICES Marine Environmental Quality Committee, Copenhagen.
- Infofish News**. 2003a. Proposal for a new food safety law in Japan. 2003-01-13. (See: <http://www.infofish.org/cf/board/board.cfm?Lactionpage=7>)
- Infofish News**. 2003b. Quality Shrimp Label. 2003-01-09. (See: <http://www.infofish.org/cf/board/board.cfm?Lactionpage=7>)
- IFREMER** [Institut Français de Recherche pour l'exploitation de la mer] . 2000. Molluscs under close scrutiny. *Letter to the media* , No. 58.
- IOM** [Institute of Medicine, United States National Academy] . 1998. Antimicrobial resistance: Issues and Options. Report of the Workshop on Forum on Emerging Infections. edited by P. F. Harrison and J. Lederberg, Division of Health Sciences Policy. Washington DC: National Academy Press.
- Jahreis, G., Kraft, J., Tischendorf, F., Schone, F. & von Loeffelholz, C**. 2000. Conjugated linoleic acids: physiological effects in animal and man with special regard to body composition. *European Journal of Lipid Science Technology* , 102: 695 - 703.
- JECFA** [Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives] . 1989. Geneva 30 January to 8 February 1989 (34th Session) .
- JECFA**. 1996. Forty-seventh Meeting, Rome, 4-13 June 1996. (See: <http://www.fao.org/es/ESN/Jecfa?evalfaddi-47.htm>) .
- JECFA**. 1999. Fifty-second meeting, Rome, 2-11 February 1999. (See: <http://www.fao.org/es/ESN/Jecfa/jecfa52.pdf>) .
- JECFA**. 2000. Fifty-fourth meeting, Geneva, 15-24 February 2000. (See: <http://www.fao.org/es/ESN/Jecfa/jecfa54.pdf>) .
- Jeffrey J S**. 1999. Use of Competitive Exclusion Products for Poultry. University of California, Cooperative Extension, USA. Poultry Fact Sheet N° 30, March 1999. (See: <http://animalscience.ucdavis.edu/extension/avian/pfs30.htm>) .
- Johnson K, Marano N, Howard R, et al**. 2000. The antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* O157 : H7-NARMS, 1996—1999. 2nd International Conference on Emerging Infectious Diseases. Atlanta, GA, July 2000.
- Kao S J, You I, Clewell D B, et al**. 2000. Detection of the high-level aminoglycoside resistance gene *aph* (2₊) -Ib in *Enterococcus faecium*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 44: 2876 - 2879.
- Katz B E, Fisher A A**. 1987. Bacitracin: a unique topical antibiotic sensitizer. Journal of the American Academy of Dermatology, 17: 1016 - 1024.
- Kijak P J, von Breda J D, Nochetto C B, et al**. 2003. Evaluation of two commercial screening tests for the detection of chloramphenicol residues in shrimp and honey (Board A-28) . FDA Science Forum, 20 - 21 February 2002, Washington, DC. Updated 20 March 2003. (See: <http://www.cfsan.fda.gov/~frf/forum03/A-28.htm>)
- Kim E, Aoki T**. 1993. Drug resistance and broad geographical distribution of identical R plasmids of *Pasteurella piscicida* isolated from cultured yellowtail in Japan. Microbiology and Immunology, 37: 103 - 109.
- Kim E, Aoki T**. 1996. Sequence analysis of the florfenicol resistance gene encoded in the transferable R-plasmid of a fish pathogen, *Pasteurella piscicida*. Microbiology and Immunology, 40: 665 - 669.

- Kim E H, Yoshida T, Aoki T.** 1993. Detection of R-plasmid encoded with resistance to florfenicol in *Pasteurella piscicida*. *Fish Pathology*, 28: 165 – 170.
- King R K.** 2000. Identification of pathogenic bacteria in biofilms of recirculating aquaculture systems. Abstract presented in the 2000 Institute of Food Technologists Annual Meeting. (See: http://ift.confex.com/ift/2000/techprogram/paper_3738.htm)
- Kirov S M, Hayward L J.** 1993. Virulence traits of *Aeromonas* in relation to species and geographic region. *Australian Journal Medical Sciences*, 14: 54 – 58.
- Koburger J A.** 1988. *Plesiomonas shigelloides*. p. 311, in: M. P. Doyle (ed) . *Foodborne Bacterial Pathogens*. New York, NY: Marcel Dekker.
- Kretsinger K, Drake A, Gay K, et al.** 2003. High-level gentamicin resistance among *Enterococci* isolated from meat purchased from grocery stores and from outpatient human stools- United States, 1998 2001. 52nd Annual EIS Conference. Atlanta, GA, 31 March 4 April 2003.
- Kuhne M, Wegmann S, Kobe A, et al.** 2000. Tetracycline residues in bones of slaughtered animals. *Food Control*, 11: 175 – 180.
- Lawson A J, Dassama M U, Ward L R, et al.** 2002. Multiple resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT 12 and DT 120: A case of MR DT 104 in disguise? *Emerging Infectious Disease*, 8 (4): 434 – 436.
- Lee, L. A. , Puhr, N. D. , Maloney, K. , Bean N. H. & Tauxe R. V.** 1994. Increase in antimicrobial-resistant *Salmonella* infections in the United States, 1989 1990. *Journal of Infectious Diseases*, 170: 128 – 134.
- Levy S.** 2001. In: Bugs on the Run. Conference highlights. Living with the enemy. The key to tackling resistant bacteria may be to spare their lives. *New Scientist*, 2 June 2001. (See: www.newscientist.com) .
- Liu I X, Durham D G, Richards R M E.** 2001. Vancomycin resistance reversal in *enterococci* by flavonoids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53: 129 – 132.
- McDonald K L, Cohen M L, Hargrett-Bean N, et al.** 1987. Changes in antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from humans in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 258: 1496 – 1499.
- Ministry of Health and Welfare [Japan]** . 1999. *Vibrio parahaemolyticus*, Japan, 1996 1998. *Infectious Agents Surveillance Report*, 20 (7): 159 – 160.
- Nakaya H, Yasuhara A, Yoshimura K, et al.** 2003. Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium with mutations in both *gyrA* and *parC*. *Emerging Infectious Disease*, 9 (2): 255 – 257.
- NARMS [National Antimicrobial Resistance Monitoring System]** . 1998. Enteric Bacteria (FDA/USDA/CDC NARMS – EB) Veterinary Isolates Final Report 1998. (See: http://www.ars-grin.gov/ars/SoAtlantic/Athens/arru/narms_1998/narms_toc98.html)
- Nawaz M S, Erickson B D, Khan A A, et al.** 2001. Human health impact and regulatory issues involving antimicrobial resistance in the food animal production environment. *Regulatory Research Perspectives*, 1: 1 – 10.
- NCCLS [U. S. National Committee for Clinical Laboratory Standards]** . 1997. Approved standard M7-A4: methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 4th ed. Villanova, Pennsylvania, USA.
- NCCLS.** 1998. Approved standard M100-S8: performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, Pennsylvania, USA.
- NCCLS.** 1999. Approved standard M100-S9: performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, Pennsylvania, USA.
- Nedoluha P, Westhoff D.** 1995. Microbiological analysis of striped bass (*Morone saxatilis*) grown in flow-through tanks. *Journal of Food Protection*, 58: 1363 – 1368.
- Neuhaas B K, Hurlbut J A, Hammack W.** 2002. LC/MS/MS analysis of chloramphenicol in shrimp. *Laboratory Information Bulletin*, No. 4290 [Vol. 18, No. 9, September 2002] .
- Nicolaou K C, Christopher N C.** 2001. Behind enemy lines. *Scientific American*, May: 48 – 53.
- OIE [Office International des Epizooties]** . 1997. World Wide Public Consultation on Antimicrobial Resistance. European OIE Member Countries. AFSSA OIE Collaborating Center for Veterinary Medical Pharmacists.
- OIE.** 1998. OIE 18th Regional Conference for Europe. Prague, September 1998.
- OIE.** 1999. European Scientific Conference on *The Use of Antibiotics in Animals-Ensuring the Protection of Public Health*. Paris, 24 26 March 1999.

- OIE.** 2000. World Wide Public Consultation on Microbial Resistance. Harmonization of National Antimicrobial Resistance Monitoring and Surveillance Programmes in Animals and Animal-Derived Foods. Draft recommendations. 21 June 21 September 2000.
- OIE.** 2001. Hygienic Precautions. *In*: International Aquatic Animal Health Code. Updated: 05/07/2001 (See: http://www.oie.int/eng/normes/fcode/A_00064.htm) .
- Olsen S J, DeBess E, Mc Givern T, et al.** 2001. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Salmonella* infection. The New England Journal of Medicine, 344: 1572-1578.
- Pharmacology.** 1997. Antibiotics: The Basics. About the human Internet. Available at: <http://pharmacology.abou...armacology/library/week/aa970514.htm>
- Pillette M, Claudel J P, Muller C, et al.** 1990. Toxidermie a la Pristinamycine apres sensibilisation a la virginiamycine topique. Allergie et Immunologie, 22: 197.
- Ploy M C, Lambert T, Gassama A, et al.** 2000. The role of integrons in dissemination of antibiotic resistance. Annales de Biologie Clinique, 58: 439-444.
- Ramos M, Lyon W J.** 2000. Reduction of endogenous bacteria associated with catfish fillets using the Grovac process. Journal of Food Protection, 63: 1231-1239.
- Ribot E M, Wierzbka R K, Angulo F J, et al.** 2002. *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT 104 isolated from humans, United States, 1985, 1990 and 1995. CDC Emerging Infectious Diseases, 8 (4) .
- Richet H M, Mohammed J, McDonald L C, et al.** 2001. Building Communication Networks: International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance (INSPEAR) . Special Issue. Emerging Infectious Diseases, 7 (2): 319-322. (See: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no2/richet.htm>.)
- Riley L W, Cohen M L, Seals J E, et al.** 1984. Importance of host factors in human salmonellosis caused by multiresistant strains of *Salmonella*. Journal of Infectious Diseases, 149: 818-883.
- Riquelme C E, Jorquera M A, Rojas A I, et al.** 2001. Addition of inhibitor-producing bacteria to mass cultures of *Agropecten purpuratus larvae* (Lamarck, 1819) . Aquaculture, 192: 111-119.
- Rossiter S, Joyce K, Ray M, et al.** 2000. High prevalence of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the FoodNet Sites: a hazard in the food supply. 2nd International Conference on Emerging Infectious Diseases. Atlanta, GA, July 2000.
- Rossiter S, Joyce K, Johnson S, et al.** 2001. High prevalence of bacitracin resistance among enterococci isolated from humans stools and grocery store chicken in the United States. American Society for Microbiology General Meeting. Orlando, FL, May 2001.
- Rowe-Magnus D A, Guerot A M, Mazel D.** 1999. Superintegrons, Research in Microbiology, 150: 641-651
- Russell A D.** 2000. Do biocides select for antibiotic resistance? Journal of Pharmacy and Pharmacology, 52: 227-233.
- Samuelsen O B, Torsvik V, Erik A.** 1992. Long-range changes in oxytetracycline concentration and bacterial resistance towards oxytetracycline in a fish farm sediment after a medication. Science of the Total Environment, 114: 25-36.
- SANCO.** 2001a. European Commission. Health and Consumer Protection, Directorate-General. 2001. Commission Proposals to combat anti-microbial resistance. Press Release. Brussels, 21 June 2001.
- SANCO.** 2001b. European Commission. Standing Committee for Animal Nutrition. 2001. Summary minutes of the meeting held on 7-8 June 2001 (Doc. SANCO/1780/2001) .
- SANCO.** 2001c. European Commission. 2001. SANCO-E. 2 (01) D/520832 Short Report of the Standing Veterinary Committee Public Health (2001/45) held in Brussels on 19 December 2001 (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/rc/svc/rap89_en.pdf) .
- SANCO.** 2002a. European Commission. Health & Consumer Protection Directorate-General. 2002. Directorate Food Safety: production and distribution chain Annex I. Report for 2000 on the results of residue monitoring in food of animal origin in the Member States, 17 July 2002 (SANCO/592/2002) final. (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/fcr/reports/rep01_en.pdf)
- SANCO.** 2002b. European Commission. Health & Consumer Protection Directorate-General. Directorate Scientific Opinions. 2002. Opinion of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the Criteria for Assessing the Safety of Microorganisms Resistant to Antibiotics of Human Clinical and Veterinary importance (adopted on 3 July 2001, revised on 18 April 2002) . (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scan/out64_en.pdf)
- SANCO.** 2001a. Final report of a mission carried out in Argentina from 22 to 30 November 2000 in order to evaluate the

- control of residues in live animals and animal products. Doc. no. DG (SANCO) /1152/2000 – MR final. (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/inspections/vi/reports/argentina/vi_rep_arge_1152-2000_en.pdf)
- SANCO.** 2002c. Part 8. Exchange of views and possible opinion of the Committee on a Draft Commission decision amending decision 2002/69/ec concerning certain protective measures with regard to the products of animal origin imported from China. *In*: Short report of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health held in Brussels on 20 September 2002. (Doc. SANCO – E. 2 (01) D/521635.8) . (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/rc/scfcah/controls/rap01_en.pdf)
- SANCO.** 2002d. Part 3. Exchange of views and possible opinion of the Committee on a Draft Commission decision amending decision 2001/699/EC and repealing decision 2002/250/EC to repeal the protective measures with regard to the fishery and aquaculture products imported from Viet Nam. *in*: Short report of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health (Section Controls and Import Conditions) held in Brussels on 20 September 2002. (doc. SANCO – E. 2 (01) D/521635.3) (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/rc/scfcah/controls/rap01_en.pdf)
- SANCO.** 2002e. Part 1. Information on the Joint Meeting EC/Thailand on residues of veterinary drugs in shrimps and poultry imported from Thailand. *In*: Short report of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health (Section Controls and Import Conditions) held in Brussels on 20 September 2002 (Doc. SANCO – E. 2 (01) D/521635.1) . (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/rc/scfcah/controls/rap01_en.pdf)
- SANCO.** 2002f. Standing Committee on the Food Chain and Animal Health Short Report of the Sections Biological Risks and Controls and Import Conditions, held in Brussels on 19 March 2002. Part 12. Exchange of views and possible opinion of the Committee on a draft Commission decision concerning protective measures with regard to certain fishery and aquaculture products intended for human consumption and imported from Thailand (Doc. Sanco/828/2002) (C. L.) (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/rc/svc/rap98_en.pdf)
- SANCO.** 2002g. Part 30. Miscellaneous. *In*: Short report of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health held in Brussels on 20 September 2002. (Doc SANCO – E. 2 (01) D/521635.30) . (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/rc/scfcah/controls/rap01_en.pdf)
- SANCO.** 2002h. Short Report of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health (Section Biological Safety of the Food Chain, Section Controls and import conditions) held in Brussels on 07 May 2002. Exchange of views and possible opinion of the Committee on a draft Commission decision amending decision 2002/69/ec concerning certain protective measures with regard to the products of animal origin imported from China (doc SANCO/10065/2002-rev.3) (cl) SANCO – e. 2 (01) d/521181) . (See: http://europa.eu.int/comm/food/fs/rc/svc/rap101_en.pdf)
- Sauer K.** 2001. Biofilm phenotype and signalling mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*. American Society for Microbiology 101st General Meeting, Orlando, Florida, 23 May 2001.
- Sauer K, Stewart P, Givskov M.** 2001. New ways to battle bugs in biofilm bunkers. *In*: BioMedNet Conference Reporter, ASM 2001. (See: <http://news.bmn.com/conferences/listview?fileyear2001ASM7fileday=day3andpagefile=story-1.html>) .
- Schofield D.** 2001. *In*: Bugs on the Run. Conference highlights. *New Scientist*, 2 June 2001. (See: www.newscientist.com) .
- Science Daily Magazine.** 1999. Seaweed may be the solution to beef industry woes (See: <http://www.sciencedaily.com/releases/1999/08/990831132210.htm>) .
- Shoemaker N B, Vlamakis H, Hayes K, et al.** 2001. Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon. *Applied and Environmental Microbiology*, 67: 561 – 568.
- Smith P, Samuelson O B.** 1996. Estimates of the significance of out-washing of oxytetracycline from sediments under Atlantic salmon sea-cages. *Aquaculture*, 144: 17 – 26.
- Southeast Asian Fisheries Development Center. Aquaculture Department.** 2000. Proceedings of the meeting on the use of chemicals in aquaculture in Asia. Edited by J. R. Arthur, C. R. Lavilla-Pitogo and R. P. Subasinghe. The Meeting was held in Tigbauan, the Phillipines, 20 – 22 May 1996.
- SOU** [Statens Offentliga Utredningar, Sweden] .1997. Toxicological and related effects of antibacterial feed additives. Doc. no. 1997: 132.
- Stokes H W, Hall R M.** 1989. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration

- functions; integrons. *Molecular Microbiology*, 3 (12): 1669 – 1683.
- Sundlof S.** 2000. Interview. Director S. Sundlof speaks out on proposed fluoroquinolone withdrawal. *Food Chemical News*, 20 November 2000.
- SVARM** [Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring] . 2001. Report. Statens Veterinärmedicinska Anstalt [National Veterinary Institute], Upsala, Sweden. B. Bengtsson and C. Wallin (eds) . Wikströms, Upsala, Sweden.
- Swint S.** 1999. *Salmonella* outbreak shows increased resistance to antibiotics. Rare strain resistant to many treatments is apparently spreading. *WebMD Medical News* (See: <http://my.webmed.com/content/article/1728.50050>)
- Therrien C, Levesque R C.** 2000. Molecular basis of antibiotic resistance and β -lactamase inhibition mechanism-based in-activators; perspectives and future directions. *FEMS Microbiology Reviews*, 24: 251 – 262.
- Threlfall J E, Ward L R, Frost J A, et al.** 2000. The emergence and spread of antibiotic resistance in food-borne bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, 62: 15.
- Tollefson L.** 2000. CVM official gives status report on antimicrobial resistance. *Food Chemical News*, 29 May 2000.
- Tsai S F, Zervos M J, Clewell D B, et al.** 1998. A new high-level gentamicin resistance gene, *aph* (2₊) -Id, in *Enterococcus* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42: 1229 – 1232.
- USDA.** 1994. Guide to Drug, Vaccine, and Pesticide Use in Aquaculture. Prepared by the Federal Joint Subcommittee on Aquaculture, Working Group on Quality Assurance in Aquaculture Production, in cooperation with the Extension Service, U. S. Department of Agriculture Texas Agricultural Extension Service. The Texas A and M University System Publication No. B-5085. June 1994. (See: <http://ag.ansc.purdue.edu/aquanic/publicat/govagen/usda/gdvp.htm>) .
- U. S. Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance.** 2001. Antimicrobial Resistance: A Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance. (See: <http://www.cdc.gov/drugresistance/actionplan>)
- USP** [United States Pharmacopoeia] . 1999. Cephalosporins. Veterinary-Systemic. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/cephalosporins.htm>).
- USP.** 2000a. Penicillin G. Veterinary Medicine. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/penicillin.htm>) .
- USP.** 2000b. Aminopenicillins. Veterinary Medicine. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/aminopenicillins.htm>) .
- USP.** 2000c. Macrolides. Veterinary Medicine. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/macrolides.htm>) .
- USP.** 2000d. Spectinomycin. Veterinary Medicine. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/spectinomycin.htm>) .
- USP.** 2000e. Chloramphenicol. Drugs for Animal Use. Veterinary Systemic. Micromedex Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/chloramphenicol.pdf>)
- USP.** 2000f. Florfenicol. Veterinary Medicine. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/florfenicol.htm>) .
- USP.** 2000g. Tetracyclines. Veterinary Medicine. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/tetracyclines.htm>) .
- USP.** 2000h. Enrofloxacin. Veterinary Medicine. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/enrofloxacin.htm>) .
- USP.** 2000i. Sulphonamides. Drugs for Animal Use. Veterinary-Systemic. Micromedex Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/sulfonamides.pdf>) .
- USP.** 2000j. Lincosamides. Drugs for Animal Use. Veterinary-Systemic. Micromedex Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/lincosamides.pdf>) .
- USP.** 2000k. Rifampin. Drugs for Animal Use. Veterinary-Systemic. Micromedex Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/rifampin.pdf>) .
- USP.** 2000l. Aminoglycosides. Drugs for Animal Use. Veterinary-Systemic. Micromedex Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/aminoglycosides.pdf>) .
- USP.** 2000m. Sarafloxacin. Drugs for Animal Use Veterinary-Systemic. Micromedex Inc. (See: <http://www.usp.org/veterinary/monographs/sarafloxacin.pdf>) .
- van den Bogaard A E, Stobberingh E E.** 2000. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and hu-

- mans. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 14: 327 – 335.
- Verbeke W, Viaene J.** 1996. Environmental impact of using feed additives. University of Gent, Belgium.
- Weaver-Missick T.** 1999. Doctoring fish-new vaccines for aquaculturists. Agricultural Research Service, 10 October. Auburn, Alabama. USA.
- Weber J T, Mintz E D, Canizares R, et al.** 1994. Epidemic cholera in Ecuador; multidrug-resistance and transmission by water and seafood. *Epidemiology and Infection*, 112: 1 – 11.
- Wegener H C, Aarestrup F M, Gerner-Smidt P, et al.** 1999. Transfer of antibiotic resistant bacteria from animals to man. *Acta Veterinaria Scandinava*, 92 (Suppl.): 51 – 57.
- Weinstein M R, Litt M, Kertesz D A, et al.** 1997. Invasive infection due to a fish pathogen; *Streptococcus iniae*. *New England Journal of Medicine*, 337: 589 – 594.
- WHO** [World Health Organization] . 1997. The medical impact of the use of antimicrobials in food animals; Report of a WHO Meeting, Berlin, Germany, 13 – 17 October 1997. Doc. no. WHO/EM/ZOO/97. 4.
- WHO.** 1998. Use of quinolones in food animals and potential impact on human health. Report of a WHO Meeting. Geneva, Switzerland, 2 – 5 June 1998. Doc. no. WHO/EMC/ZDI/98.10 (See: <http://www.who.int/emc-documents/zoones/docs/whoemczdi9810.pdf>)
- WHO.** 1999. Antimicrobial Resistance Information Bank. WHO, Geneva (Switzerland), in collaboration with Institut National de la Sant-et de la Recherche M dicale (INSERM), Unit 444, Paris, France. (See: <http://oms.b3e.jussieu.fr/arinfobank>) .
- WHO.** 2000a. Report on Infectious Diseases. WHO Infectious Diseases Home. Chapter 5. Call to action; a massive effort to provide proper treatment (See: <http://www.wpro.who.int/pdf/rcm52/rd/chap5a.pdf>) .
- WHO.** 2000b. Global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food. Report of a WHO Consultation with FAO and OIE. Geneva, Switzerland, 5 – 9 June 2000. WHO/CDS/CSR/APH/2000. 4.
- WHO.** 2000c. WHO Issues 2000. New recommendations to protect human health from antimicrobial use in food animals. Press release WHO/43, 13 June 2000.
- WHO.** 2001. WHO Consultation on the Monitoring of Antimicrobial Usage in Food Animals for the Protection of Human Health. Oslo, Norway, 10 – 13 September 2001.
- WHO.** 2003. Outbreak of multidrug resistant *Salmonella* Typhimurium DT 120 due to ready-to-eat turkey meat in Denmark. Surveillance Programme for Control of Foodborne Infections and Intoxications in Europe Newsletter No 74/75, March 2003.
- Xu H-X, & Lee S F.** 2001. Activity of plant flavonoids against antibiotic resistant bacteria. *Phytotherapy Research*, 15: 39 – 43.
- Yamani M I, Al-Kurdi L MA. , Haddadin M S Y, et al.** 1999. A simple test for the detection of antibiotics and other chemical residues in ex-farm milk. *Food Control*, 10: 35 – 39.
- Yasunaga N, Tsukahara J.** 1988. Dose titration study of florfenicol as a therapeutic agent in naturally occurring pseudo-tuberculosis. *Fish Pathology*, 23: 7 – 12.
- Zelver N.** 2000. Control and analysis of biofilm development in relation to food processing equipment and muscle food. Abstract. Presented in the 2000 Institute of Food Technologists Annual Meeting.

词 汇 表

吸收：作为代谢过程的结果，铁、分子和水进入生物体，经常为逆电化性电位梯度移动（主动），或活性梯度扩散的结果（被动）。在生理上，是指固体和液体通过扩散或渗透方式移动。

每日允许摄入量（ADI）：在没有对消费者产生健康风险时，一生中每天能够消化的残留估计量。

活性部位：酶附着的基片区。

氨基酸组：附着在碳架结构上的 NH₂ 组。

抗生素：自然或合成物质，具有抑制或杀死微生物功能。抗生素对寄主完全无毒，能作为化学治疗药剂治疗人、动物和植物的感染性病害。

抗体：应对抗原的动物体产生的蛋白，能与该抗原特异性结合。

抗原：能刺激产生专一性抗体的物质，能与抗体结合。

抗菌药：能杀死或抑制微生物繁殖的药剂。

杀菌剂：能杀死或抑制微生物生长，但对人体组织没有危害的药剂。

杆菌：细长、杆状的细菌。

细菌：所有非古生细菌的原核生物。

细菌感染：细菌侵染有机体的状态。

疫苗：由杀死的细菌制造的菌苗。自生菌苗由具有执照的公司生产，在特殊公司分离出的生物体产生的自生菌苗，只能在特定、有限时间内在该公司销售和使用。

细菌素：特定细菌产生的抑制或杀死密切相关的株系和品种的制剂。

噬菌体：感染细菌的病毒，经常能破坏或分解寄主细胞。

类菌体：特定细菌细胞的变异形式。特别是指豆类植物节结中根瘤菌的不规则、膨胀空泡细胞。

生物膜：埋藏在胶质中的微生物细胞，通常是多糖类物质，附着表面。

生物修复：活体生物降解或转化有害有机污染物的过程。利用微生物从环境中去除或使有害化学物去毒。

碳水化合物：只包括碳（C）、氧（O）和氢（H）元素的任何化合物。例如糖、淀粉和纤维素是碳水化合物。碳水化合物中 H 和 O 原子的比例通常是 2 : 1。

催化剂：通过降低反应能力，同时自身最终无变化的促进化学反应的物质。酶是一种催化剂。

细胞：活体物质的基础单位。

细胞壁：细胞膜外层或结构；细胞壁支持和保护细胞膜，形成细胞形状。

嵌合寡核苷酸：嵌合 RND/DNA 寡核苷酸。嵌合寡核苷酸调节基因校正正适合用于基因组 DNA 单碱基交换，以校正基因组中的突变。除突变点单个不匹配外，嵌合寡核苷酸具有与基因组序列相同的序列。证据表明，在配对时细胞 DNA 错配修复机制能够校正这种不匹配，从而修复野生型基因序列。这种方法的优势包括目标基因仍旧由自身机制调控，而不必引入外源 DNA。

染色体：由 Waldeyer (1888) 提出的细胞核内单个丝状体的定义（来自希腊语），是携带对细胞代谢非常重要的信息的遗传元素，由环形 DNA 分子组成。原核生物具有单个染色体，由环状 DNA 分子组成。真核生物由一个以上染色体组成，每个染色体包含一个线性 DNA 分子和特殊蛋白质。

黏土：直径小于 0.002mm 的土壤颗粒。

球菌：球状细菌细胞。

大肠菌：在 35℃、48 小时条件下发酵乳糖形成气体的革兰氏阴性、非芽孢兼性杆状细菌。

定殖：微生物在某一特定地点或生态系统中建立群落。

共生关系：通常是两个不同生物品种之间建立的关系，其中一个略有收益，而另一个根本不受这种关系影响。

竞争性排斥（CE）：天然或天生的肠细菌群落阻止细菌性病原定殖的保护效果。

接合：原核生物中，通过细胞-细胞接触从供体细胞向受体细胞传递遗传信息。

囊胞：一些细菌形成的静止期。线虫和原生动动物中整个细胞由一个保护层包围，与内芽孢不同。

胞质膜：包围在细胞的细胞质周围的选择性渗透膜。

脱氧核糖核酸（DNA）：编码遗传信息的分析。DNA 是一种由核苷酸碱基连接组成的双链分子。DNA 中四种核苷酸包含的碱基包括：鸟嘌呤（G）、腺嘌呤（A）、胞嘧啶（C）和胸腺嘧啶（T）。自然情况下，仅在 A 和 T，G 和 C 之间形成碱基对；因此每个单链碱基序列都可以由其配对推算。

消毒剂：杀死微生物的制剂。

药剂：在人或其他动物上使用的诊断、治疗、缓解、处理或防止疾病的任何物质；任何倾向于影响人体或其他动物结构或任何功能的物质（非食品）。

生态学：研究生物以及生物和环境相互关系的学科。

生态系统：生物群落以及这些生物生存的环境。

污水：未处理的废水或其他液体，经蓄水池、流域、处理过程或处理厂部分或完全处理后排放到环境中。

肠内细菌：生活在人或其他动物肠道的细菌统称。这类细菌包括病原性细菌，如沙门氏菌和志贺氏菌。

酶：具有催化剂作用的蛋白，提高生化反应速度，但不改变反应方向或本质。

抗原决定基：抗原中与不同抗体结合的部位。

真核细胞：有膜包被的细胞或生物，具有结构性区别的细胞核和其他发育完全的亚细胞组织。真核生物包括除病毒、细菌和蓝绿藻外的所有生物。

富营养：具有高浓度的营养物，最适或接近最适于植物或动物生长。可用于营养液、土壤溶液和水体。

细胞外：细胞之外。

标签外使用：未按照批准的商标说明实际或准备使用批准的新兽药。在有效的兽医-顾客-病人关系存在的前提下，标签外使用只能按或遵循有资格的兽医医嘱。

分泌液：从植物根系渗入土壤的低分子代谢物。

基因：由 Johanssen (1909) 定义的基础遗传物理和功能单位。基因遗传由 De Vries 的定义衍生而来，而该定义衍生自达尔文 (1868) 定义的词。基因是特定功能产品的特殊染色体上特定位置（基因座）的有序核苷酸排列（基因产品，如蛋白或者 RNA 分子），包括编码特殊功能产品区域和表达调控区。

基因盒：基因盒是可移动成分，但不与自身移动性有关的基因编码。基因盒的移动由统合酶决定，统合酶与重组点相互作用，attI 点位于 5' -保守区以及 attC 位于 3' -在每个基因盒末端切除一个基因盒。基因盒的移动通过保守性位点特异重组机制产生，DNA 结合蛋白在结合不同对象中发挥了主要作用。

基因克隆：从一个生物分离理想基因，结合到合适载体，生产大量基因。

遗传编码：基因蛋白合成信息，包含一个 DNA 分子的核苷酸序列（或特定病毒的 RNA 分子）。

基因库：特殊种群中所有基因。

基因探针：一段核苷酸序列，可标记，从其他核苷酸混合物中与辅助分子杂交。

基因治疗: 引入健康的遗传材料替代、补充或影响不能正常发挥功能的基因。在某些情况下, 这些材料能够与已知的遗传疫苗一起注射。在其他情况下, 通过携带治疗基因的生物工程病毒将这种材料引入细胞。球状乳脂体能将治疗基因携带到特殊细胞中。

世代时间: 种群数量或生物质加倍所需时间。

遗传工程: 在生物体外隔离、控制、再结合和再现 DNA 的技术。

基因组: 特殊生物染色体中的所有遗传材料; 大小通常由总碱基数量决定。

基因型: 一种生物的精确遗传组成。

属: 科和种之间的分类单位, 形成学名(二项)的第一个成分。

糖苷酶: 碳水化合物、糖蛋白和糖脂类水解酶

革兰氏染色剂: 鉴别染色剂, 利用有机溶剂(如乙醇)染色后通过鉴别保留结晶紫的能力, 将细菌分为两种, 革兰氏阳性和革兰氏阴性。革兰氏阳性细菌细胞壁主要由肽聚糖组成, 革兰氏阴性菌细胞无外层细胞膜。

生长因子: 生长必需的有机化合物, 是细胞重要的组成成分或这种成分的前体物, 生物自身不能合成。通常要求痕量。

生长: 微生物学中, 细胞数量和细胞成分的增长。

促生长剂: 低浓度下使用的促进动物生长的抗菌剂, 能促进每天的活重增加和饲料转化效率。

栖息地: 生物生活的地方。

危害分析和关键控制点(HACCP): 鉴别、诊断和控制影响食品安全风险的系统。

半衰期: 特性(例如放射性、酶活性等)按照与浓度成比例的速率下降, 降低到初始值一半所需要时间, $t^{1/2}$; 与初级持续率(k)有关, $t^{1/2} = \ln 2 / k$ 。

半抗原: 不减少抗体形成, 但能与特定抗体结合的物质。

危害: 潜在的引起不利健康影响的生物、化学或者物理制剂。

危害分析: 搜集、鉴定导致风险以及导致风险存在状态的过程, 特别是对食品安全具有重要意义的风险, 因此需要在 HACCP 计划中强调。

血细胞: 无脊椎动物中存在的细胞防御系统的组成成分。这些细胞涉及在吞噬作用和包囊反应中杀菌肽的产生。血细胞能通过吞噬作用将外源物质内在化。其能感受外源物质, 向这些物质移动(趋化性), 附着在这些物质上(附着性), 通过延长伪足将其内生生化, 将这些物质拖入, 由寄主细胞膜包被形成吞噬液泡。

腐殖酸: 利用不同反应剂(例如稀碱), 通过酸沉淀(pH1~2)从土壤提取的深色有机材料。

腐殖质: 通过二次合成反应形成的相对高分子、黑色-褐色物质。

氢键: 一个分子的氢原子和另外一个分子的两个未共用电子间形成的化学键。

免疫性: 人或动物体抗微生物或其有害产物的能力, 如毒素。

传染病: 任何能从一人传递到另外一人或从一个生物传递到另外一个生物的危害或疾病(由微生物引起), 微生物繁殖速度大于免疫系统杀灭速度。

抑制: 生长或功能阻止。

整合子: 遗传单位, 包含特定点位重组系统基因, 能捕捉和移动包含可移动成分基因盒中的基因。

细胞内: 在细胞里。

离子: 带电荷的原子或分子, 或组合在一起的原子或分子团, 带正电荷的离子称“正离子”, 带负电荷的离子称“负离子”。

离体: 即“试管中”, 研究在活体生物之外进行, 发生在试管或其他器皿中, 与活体中对应。

活体: 在活体生物中, 与离体对应。如果研究在活体生物中进行, 就是活体实验。

淋溶: 从土壤中去掉溶液中物质。

脂多糖(LPS): 复杂的类脂结构, 包含许多革兰氏阴性细菌中发现的特殊糖类和脂肪酸。

脂质体: 能穿过细胞膜的脂质小体。有时可利用乳质体将基因送到体细胞中。利用脂质体的另

一方法叫嵌合修复，将制造的核苷酸分子镶嵌。一旦嵌入，基因可产生重要化学物质，而病人的身体则不能产生这种化学物质，去除有害物质或引起病害的基因，或使其无害，或暴露特定细胞，尤其是癌细胞，然后利用传统药物杀死。

溶解：细胞破裂，导致细胞成分损失。

代谢：细胞内的所有生化反应，包括合成代谢和非合成代谢。

微生物生物量：在给定体积或质量土壤中生活的所有微生物。

微生物种群：在给定体积或质量中生存的微生物总量。

微环境：微生物最接近的物理和化学环境。

矿化：由于微生物降解作用，一种成分从有机形式转化为无机形式。

分子：化学连接的两个或者多个原子。

发病：发病状态或状况：一种病害发生或种群中所有病害发生。

死亡率：死亡部分占种群或特定种群的比例。

多价疫苗：能够治疗两三种疾病。

诱变剂：引起基因突变的物质。

突变体：生物、种群、基因或染色体的一对或多对碱基与野生型不同。

突变：由 De Vries 将该词引入生物文献，用于描述可遗传的基因型突然改变。任何 DNA 序列永久和可遗传的改变。突变类型包括点突变、缺失、嵌入和染色体数量和结构变化。

分枝杆菌属：在土壤和水中发现的需氧细菌，能生物降解多环化合物，例如多环芳烃（PAH）。

小生态环境：特定生物在其栖息地内的功能性作用。

非目标生物：并非要处理的生物，但其与产品接触或受产品影响。

操纵子：遗传学上，在细菌染色体上包含具有能够控制蛋白合成（结构基因）的基因以及确定结构基因是否具有活性的基因（操纵基因）。

非处方药（OTC）：未充分写明使用指导的药，在无兽医指导或医嘱下批准销售。

病原：感染寄主后能造成损伤的生物。

病原性：细菌细胞壁的坚固层，由酰氨基葡萄糖，N-乙酰胞壁酸和一些氨基酸组成。

噬菌体：天然寄主是细菌细胞的病毒。能用做 DNA 克隆片段的载体。

表现型：观察到的生物特性。该术语由 Johannsen（1909）创造，用于指由于生物基因型和环境相互作用而表现出来的特点。常用于定义特别突变的后果。

菌毛：受精细胞中的伞状结构，参与接合过程中的 DNA 转化。有时称为性纤毛。

质粒：共价闭合环状 DNA 片段，是一种染色体外的遗传成分，不是生长所必需的。可接合质粒是一种自身传递质粒，这种质粒编码自身细胞传导所需要的所有功能。

聚合物：单体的聚合作用形成的大型分子。

多糖：由糖苷键连接的长链单糖。

益生菌：具有以下益处的细菌代谢产物：①附着在肠道黏膜表面，防止因生理蠕动而冲掉；②能在肠道传送的严酷条件下生存（例如暴露在胃中和胆汁酸中）；③对特殊的目标病原具有拮抗作用。

预防：在疾病表现症状前服用抗生素。

蛋白：由一个或多个氨基酸链按照特定顺序组成的大型分子，顺序由编码蛋白基因中核苷酸碱基序列决定。体细胞、组织和器官结构、功能和调控需要蛋白，每个蛋白都具有独特功能。

假单胞菌：假单胞菌属的细菌，是一种革兰氏阴性、专性呼吸细菌（非发酵）。

重组：两个单独基因组中遗传成分结合成一个单位的过程。

复制：一个双链 DNA 分子转化为两个相同的双链 DNA 分子。

阻抑：由于外源物质存在而抑制酶合成的过程（阻抑物）。

抗性阈值：对单个病原可以接受和建立的抗性水平。

限制性内切酶：能识别和切除特殊 DNA 片段的酶，能产生平端或单链（黏性）末端。

逆转录酶病毒：包含单链 RNA 病毒，作为遗传材料通过酶逆转录反应产生补充 DNA。

反转录：将 RNA 中的信息复制到 DNA 的过程。

核糖苷酸 (RNA)：通过磷酸核糖主链连接的核苷酸多聚物，参与蛋白合成；能在细胞的细胞核和细胞质中找到。在蛋白质合成和细胞其他化学活性中发挥重要作用。RNA 的结构与 DNA 结构相似，有几组 RNA 分子，包括信使 RNA、转运 RNA、核糖体 RNA 和其他小型 RNA，有不同用途。

核糖体 (rRNA)：在核糖中发现的 RNA；其中一些参与蛋白合成。

16S rRNA：大型多核苷酸（大约 1 500 个碱基），是原核生物核糖体小亚型单位的一部分，能够从其序列中获得进化信息；真核相应的部分是 18S rRNA。

风险：不利健康效果的可能性和效果的严重性，最后导致损害。

风险分析：由相互连接的三部分组成的过程：风险评估；风险管理和风险沟通。

风险评估：由四步组成的科学步骤：损害鉴定；损害特征描述；接触评定；风险特征描述。

风险交流：在风险评估者、风险管理者、消费者、饲料和食品业、学术团体和其他有兴趣团体中进行的关于损害和风险分析过程中，信息和意见的相互交流，包括解释风险评估结果和决定风险管理的基础。

风险管理：与风险评估不同，风险管理是指与感兴趣的团体商讨政策变动的过程。考虑到风险评估和其他合理因素，如需要，选择合适的防治办法。

位点：①在生态学中，描述和定义与产生植被能力有关的生物、气候和土壤条件的地方。②产生特殊顶级植被，气候、生物和土壤条件的具有足够一致性的地方。

定点突变：利用重组 DNA 方法在特殊点位嵌入不同的核苷酸。

物种：在微生物学中，密切相关的株系集合，与其他所有株系不同，能作为一个独特的单位。

谱系：可测定的一系列活性，例如受抗生素影响的细菌范围。

区系：来自一个单独纯分离物的细胞群。

基底：①生物生长所需物质、底物或营养。②化学反应中作为酶或催化剂反应的化合物或物质，转化为其他化合物。

代替：群体每一品种个体的数量变化引起的渐变过程，建立新品种替换原来的栖息者。

共生：两个不相似的生物密切生活在一起。生物间相互作用是共生或互惠。

协同作用：互惠生物间的联合。两个种群能在自己的天然环境中自己生存，一旦形成联合，会彼此受益。

系统的：不位于生物体某一位置；生物体感染的全面扩散可以称为系统性的。

目标生物：处理或要处理的植物、动物或微生物。

分类：相关生物分类为一个群体。

分类学：科学分类和命名的研究。

致畸作用：暴露于治疗或其他药物、化学制剂或感染，可能导致婴儿畸形的效果。

治疗：紊乱或疾病的处理。

组织残留：在天然或技术清除，或降解后，仍然存在于可食用组织中的药剂、农药或有毒分解物。

毒素：造成寄主损伤的微生物物质。

转录：与 DNA 双链分子中其中一个互补的 RNA 分子的合成。

转导：通过病毒或噬菌体颗粒传递寄主遗传信息。

转化：作为自由 DNA 将遗传信息转入活体细胞。

转基因：通过重组 DNA 技术将包含外源 DNA 的基因嵌入，通过遗传修饰植物或动物。

转译：利用 mRNA 中的遗传信息作为模板合成蛋白质。

转位因子：能够将染色体从一个点位移动（置换）到另一个点位。

置换：染色体周围 DNA 片段的移动，通常通过转位因子实现。

转位子：转位因子，除参与转位基因外，携带其他基因；经常具有可选择性基因型，例如抗生素抗性。

转位子突变：将转位子嵌入基因；寄主基因失去活性，导致产生突变基因型，同时具有与转位子基因相关的基因型。

疫苗：杀死微生物的制剂、活体疫苗，充分致毒性或相关非致毒性微生物；能产生或提高对特殊疾病的免疫力的部分大生物体或微生物。

载体：①基因工程中用于将基因嵌入细胞的质粒或病毒。②制剂，通常是昆虫或其他动物，能够将病原从一个寄主带到另外一个寄主。③具有危害的食品（病原、细菌、毒素），能影响人类消费者。

营养细胞：微生物细胞的生长或营养形式，与休眠状态相对，例如孢子。

能发育的：活的，能够繁殖的。

弧菌：①弯曲的杆状细菌细胞；②弧菌属细菌。

毒性：病原生物引起疾病的程度或能力。

致毒因子：影响寄主免疫系统的因子，促使微生物寄生。

病毒：任何大型群体亚微观的感染制剂，一般包含包被核酸的蛋白外壳，仅能在活体细胞中生长。

休药期：在屠宰（加工）被处理的动物或出售前所需的最短等待时间。每个休药日为 24 小时，开始于动物最后一次接受药剂、处理或疫苗。

动物传染病：任何能从动物直接或间接地自然传递到人的病害或/和感染。

考虑到抗生素在所有领域的滥用——人用药剂、兽药、动物生产和植物保护——本文旨在提高养殖场和相关部门对抗生素抗性问题的认识，根据粮农组织《负责任渔业行为守则》，促进对这些药剂的慎重使用。考虑到这个主题会引起公众对健康的关注，影响全世界的人群，工作重点是抗生素的滥用，以及抗性发展随之而来的危害。还考虑了在抗生素残留的毒性和过敏效应等方面，抗生素制剂抗性传播机理和环境影响。

考虑到抗生素在所有领域的滥用——人用药剂、兽药、动物生产和植物保护——本文旨在提高养殖场和相关部门对抗生素抗性问题的认识，根据粮农组织《负责任渔业行为守则》，促进对这些药剂的慎重使用。考虑到这个主题会引起公众对健康的关注，影响全世界的人群，工作重点是抗生素的滥用，以及抗性发展随之而来的危害。还考虑了在抗生素残留的毒性和过敏效应等方面，抗生物制剂抗性传播机理和环境影响。

Responsible use of antibiotics in aquaculture

ISBN 978-92-5-505436-5 1728-7332



9 789255 054365

A0282Ch/1/12.11