

自然环境中抗生素抗性起源、分布及其影响因素的研究进展

陈翌君¹, 杨洛贤¹, 叶辉², 张磊¹

摘要: 抗生素抗性及其在全球范围内的传播已经成为国际关注的热点。近年来, 土壤、水体等自然环境中广泛受到抗生素抗性不同程度的“污染”, 即使在未使用过抗生素的偏远环境中也检测到抗生素抗性的存在, 给生态系统、医疗领域及公共卫生事业造成巨大威胁。了解当前抗生素抗性在自然环境中的分布现状, 明确其起源及影响因素是全面了解导致抗生素抗性进化和扩散条件的基础, 同时也能为新的抗生素药物的发现提供重要的信息线索。为此, 本文结合最新文献对自然环境中抗生素抗性的分布、起源及其影响因素这三方面的研究进展进行综述, 并对进一步的研究发展提出建议。

关键词: 抗生素; 抗性; 基因; 土壤; 水体

Origin, Distribution, and Determinants of Antibiotic Resistance in Natural Environments CHEN Zhao-jun¹, YANG Luo-xian¹, YE Hui², ZHANG Lei¹ (1.Department of Environmental and Occupational Health, Hangzhou Municipal Center for Disease Control and Prevention, Zhejiang 310021, China; 2.Department of Automatic Monitoring, Hangzhou Environmental Monitoring Center, Zhejiang 310007, China). Address correspondence to ZHANG Lei, E-mail: 719453275@qq.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: Antibiotic resistance (AR) and its global spread have become an international hot topic. It is now recognized that the natural environments such as soils and waters have been “polluted” by AR to different degrees, and AR has been detected even in remote areas without antibiotic application history. Therefore, AR has posed a serious threat to ecosystem, medical field, and public health. Identifying the origin, distribution, and determinants of AR is the basis for understanding the evolution and diffusion of AR in natural environments, and provides critical information for developing new antibiotics. Here, we summarize latest research advances from three aspects of AR and suggest potential directions for future study.

Key Words: antibiotic; resistance; gene; soil; water

近年来, 土壤、水体等环境介质中频繁地被检出高密度耐药细菌(antibiotic resistant bacteria, ARB)和抗生素抗性基因(antibiotic resistance genes, ARGs), 这一现象引起了国内外学者的广泛关注, 尤其是在Pruden等^[1]于2006年首次将ARGs定义为一种新型环境污染物(emerging environmental pollutants)后。

环境中抗生素抗性(ARB和ARGs的总称)的存在和传播具有重要的生态学和公共卫生学意义: (1)获得抗性的细菌能将抗性代代相传, 并在抗生素选择压力存在时作为优势菌存活下来, 从而影响整个生

态系统的平衡, 对生态安全造成了巨大威胁; (2)由于ARGs能迅速在相同或不同的菌种间广泛传播及其“不易消亡或环境持久”的特性, 加之自然环境中细菌的种类繁多(特别是土著菌落), 这使得抗生素抗性的存在和传播大大地增加了人类致病菌或条件致病菌获得抗性的机会, 同时也增加了诱导新型ARGs产生的可能。这不仅给当前“新抗生素发明速度远不及耐药速度”的医疗领域造成沉重的打击, 也给人们疾病的诊治带来巨大的经济负担和治愈压力, 对人类的生存和健康同样造成了巨大的威胁。

考虑到明确自然环境中抗生素抗性的起源及其影响因素是全面了解导致抗生素抗性进化和扩散条件的基础^[2], 同时也能为新的抗生素药物的发现提供重要的信息线索^[3]。本文将概述当前环境中受抗生素抗性“污染”的现状, 并对抗生素抗性在环境中的起源、影响其传播和扩散的因素进行综述, 希望能为相应的研究领域提供有利的信息。

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.14475

[作者简介] 杭州市科技计划项目(编号: 20130533B22、20140533B16);

浙江省医药卫生科技计划项目(编号: 2014KYB214)

[作者简介] 陈翌君(1987—), 女, 硕士生; 研究方向: 自然水体中细菌耐药及抗性基因; E-mail: zhaojun871031@163.com

[通信作者] 张磊, E-mail: 719453275@qq.com

[作者单位] 1. 杭州市疾病预防控制中心环境与职业卫生所, 浙江 310021;

2. 杭州市环境监测中心站自动监测中心, 浙江 310007

1 环境中抗生素抗性“污染”现状

随着“环境中抗生素抗性基因——一种新型的环境污染物”这一概念的提出,越来越多的学者将对抗生素抗性的关注转向了环境领域。土壤、水体、大气等环境介质均为抗生素抗性的巨大储存库,如Popowska等^[4]对瑞士4处土壤中ARGs进行检测,发现无论是施肥土壤、未施肥土壤或森林土壤中均存在大量ARGs,其中以四环素类抗性基因[*tet(B)*、*tet(D)*、*tet(O)*等]、链霉素类抗性基因[*str(A)*、*str(B)*、*aac*等]检出频率最高; Pitondo-Silva等^[5]对巴西土壤中40株铜绿假单胞菌进行耐药性分析,结果显示92.5%的菌株对氨曲南耐药,85.0%的菌株对羧基噻吩青霉素耐药。Ramírez Castillo等^[6]对墨西哥圣佩德罗河流域培养出的150株大肠杆菌进行药敏试验(13种抗生素),发现52%的菌株至少对一种抗生素耐药,其中12株抗喹诺酮类药物的菌株携带*blaTEM*、*sull*、*sulll*、*dhfrIX*、*aph3(strA)*、*tet(B)*和整合子基因。Pereira等^[7]对葡萄牙塔古斯河中耐药大肠杆菌抗性基因的多态性进行研究,发现细菌携带抗性基因频率最高的是链霉素类和四环素类,其次是 β -内酰胺类和磺胺类抗性基因。Sapkot等^[8]在美国某大型养猪场室内发现空气中气生革兰氏阳性细菌同样具有高抗性密度,其中分离出的所有肠球菌和链球菌均携带链阳性菌素抗性基因,50%的肠球菌和44%的链球菌携带多种四环素类抗性基因。

而我国,作为抗生素生产和消费最大的国家,每年抗生素的产量达到210000t,人均年消费量高达美国的10倍之多^[9],这在一定程度上造成我国环境面临更严重的抗生素抗性“污染”问题。如Su等^[10]研究显示,在中国南部最重要的河流东江河,培养出的2846个大肠杆菌中有89.1%携带ARGs,其中87.5%为多重抗性,远高于法国塞纳河中的56.6%和45.3%^[11]。Wang等^[12]对中国金沙江水体58个耐四环素的大肠杆菌进行ARGs检测,*tet(A)*、*tet(B)*、*tet(D)*、*tet(E)*所占的比例分别为72%、15%、12%和6%,而美国珍珠港中四环素耐药大肠杆菌携带相应基因所占的比例为26%、32%、3%和1%^[13]。由此可见,抗生素抗性对环境的“污染”遍布世界各地,已成为全球性的问题。

2 环境中抗生素抗性(antibiotic resistance)的起源

面对如此严峻的形势,人们不禁会提出这样的问题——环境中的抗生素抗性到底起源于何处?然而,

这个问题一直以来都是令人费解的谜团^[14]。

Kümmerer^[15]十年前指出:当人们提及抗生素抗性产生的原因时焦点往往指向医院、养殖业抗生素的使用,但是当前并没有足够有力的证据来证实环境中抗生素抗性起源于此,比如尚没有相关研究报道在未受到人类抗生素污染的环境中是否同样存在耐药菌或抗性基因。Hawkey^[16]也认为抗生素的使用和抗性的流行有关,但是更为确切的关联还值得商榷。

为了更好地探索环境中抗生素抗性的起源,越来越多的学者将研究指向没有受到人类活动影响或未曾受到人类抗生素污染的环境中。Thaller等^[17]对少有人烟的加拉帕戈斯群岛(厄瓜多尔)环境中的细菌进行耐药性研究,研究结果显示,该环境中分离出的细菌没有携带抗性基因。Knapp等^[18]对比了来自荷兰的横跨抗生素前时代与抗生素后时代(1940—2008年)土壤样本中几类主要抗生素抗性基因的携带情况,发现相对于抗生素前时代,抗生素使用后土壤中抗性基因的丰度逐渐增加。这些研究结果使得不少学者认为环境中抗生素抗性的存在并非是自然选择的结果,而是一个现代的问题,它的产生与人类抗生素的使用密切相关^[19-20]。

另一方面,许多学者认为环境中抗生素抗性的出现与人类抗生素的使用无关,它们在环境中的出现并非近期进化的结果,而是从远古时代就已经存在。Hernández等^[21]在未受到人类活动影响的南极地表水水样中分离出携带*CTX-M*抗性基因的耐超广谱 β -内酰胺类药物的大肠杆菌。Brown等^[22]从深度为173m和259m的水下采集的水样中依旧发现大量具有抗性的菌株且大部分为多重耐药菌,但认为这些水样中的细菌不可能接触到源于人类的抗生素,即不可能受到人为的选择压力。此外,也有学者们通过基于结构的系统进化分析(structure-based phylogeny)和宏基因组学(metagenomics)的方法证实两组 β -内酰胺酶起源于20亿年前的远古时代,并非近期进化的结果,因而推测当今环境中抗性基因物质很可能是数百万年选择的结果,其多样性早在人类抗生素使用之前就已存在^[23]。这些研究的发现让一部分学者更倾向于这样的论断——环境中自古就存在大量的抗生素抗性,它的起源与人类抗生素的使用无关。为此,Wright^[3]还进行了详尽的解释:首先,环境中含有种类繁多(约 5×10^{30})的微生物,其中大多数能够产生多种分子活性物质(包括抗生素)。以土壤中的放线菌为例,1g土

壤中大约有 580 种放线菌(约占土壤细菌总数的 6%),而每个放线菌的基因组中含有 20~30 个编码不同的活性分子的基因簇,这意味着 1 g 土壤中至少包含 11 600 (580×20) 个编码小分子活性物质的基因程序。其次,环境中微生物暴露于这些化学物中并非短暂现象,据估计大约长达 34.5 亿年。再次,基因序列分析显示,鉴于对自身的保护或营养供给等作用,所有细菌(即使是仅有 0.58 Mb 的生殖支原体)均有回应外界活性分子的基因,具有编码受体、排出蛋白和改变特殊活性物质的酶等功能。Wright 相信环境中的微生物自古就存在复杂的机制感受并回应包括抗生素在内的外界化学物质,而这些环境微生物在外界化学物共同选择下保留的这些基因正是当前抗生素抗性的起源^[3]。

环境中抗生素抗性是远古时代就存在还是现代文明的副产物?是自然选择的结果还是抗生素使用后的结局?时至今日,这依旧是个有趣而颇有争议的话题。有关抗生素前时代(或与人类相对隔绝的环境)中抗生素抗性的研究仍然处于探索初期,进一步了解抗性基因在自然界中产生的最初作用将为抗生素抗性的起源提供重要的信息线索^[14]。

3 影响环境中抗生素抗性传播和扩散的因素

虽然抗生素抗性的起源仍待商榷,但抗生素抗性在环境中的广泛存在和传播是不争的事实。耐药细菌的播散和抗性基因的转移发生在水体、土壤等开放的自然介质中,这在很大程度上决定了影响环境中抗生素抗性的传播和扩散的因素是复杂多样的。全面了解抗生素抗性传播和扩散的影响因素将对掌握其在环境中的流行趋势提供帮助,对人类健康和生态安全有极为重要的意义。

3.1 自然因素

作为外界有力的驱动力,风、雨水、河流等自然因素对抗生素抗性在环境中的产生和传播起着极其重要的作用^[2]。医院、药厂、污水处理厂、食品加工厂、畜牧养殖厂等排放的污水和生物体粪便是环境中抗生素和抗生素抗性的重要来源。一方面,由于当前对污水中抗生素和抗生素抗性有限的消除能力,大量残余的抗性物质被直接排入江川湖泊。在自然力的作用下,被污染的水沿着水域分布各地,渗入河泥或流经的土壤中。另一方面,含有抗性物质的粪便和污水被用作肥料浇灌农田,从而使抗生素和抗性物质留在土壤中或经渗透进入地下水中,逐步将抗生素抗性播散

开来。进入水体和土壤的抗生素对相应环境中的微生物造成选择压力,促使其产生抗性;而这些抗性物质又能通过感染或水平基因转移的方式直接或间接地将抗性转移至人类、动物甚至是植物体内^[24-26]。此外,停留在土壤中的抗性细菌或抗性基因在风力的作用下也能将抗性物质传播开来,其中一个例子便是风扬起沙尘,将细菌在洲际间广泛传播^[27]。

候鸟的迁徙(特别是水鸟)、鱼类的洄游等自然行为同样也成为促进抗生素抗性在环境中广泛传播的因素,其中候鸟的迁徙对抗性在环境中长距离的播散作用更大^[2]。学者们认为,鸟类迁徙飞行的距离很长,涉及的范围很广,从农村的小水塘到远古的山间小溪,这一漫长的过程很可能使其获得抗生素抗性,同时又为抗生素抗性在环境中的传播提供了有利的途径^[2, 28]。Sjölund 等^[28]等发现北极鸟体内分离出的大肠杆菌有 8% 至少对 17 种抗生素中的一种产生抗性,部分菌株具有多重抗性,并且有一株耐药菌谱与临床分离的菌株一致,认为这些北极鸟虽然在北极繁殖,但迁徙的途中可能经过 6 个洲之多,这个漫长的过程中很可能使其获得抗生素抗性,而获得抗性的同时又可能将这些抗性传播到历经的各地。

3.2 社会因素

集约化的管理模式使得大量抗生素被用于农业、畜牧养殖业等,这在很大程度上加剧了环境中抗生素抗性的产生和传播^[29-30]。虽然早在人类抗生素使用之前,环境中已存在大量的抗性细菌和抗性基因,但不可否认的是抗生素在近 60 年来的使用,大大恶化了环境中抗生素抗性污染的问题。据统计^[31],美国每年用于预防和治疗兽用抗生素量约 11 000 t,抗生素的大剂量使用造成动物肠道内细菌在选择压力下诱导出抗性菌株;同时由于抗生素在动物体内的不完全代谢,约有 30%~90% 的兽用抗生素随粪便排出,这些被污染的粪便作为化肥将抗生素和抗性细菌转移至土壤中。Sengeløv 等^[32]和 Byrne-Bailey 等^[33]的研究显示,猪粪作为化肥使用后明显增加了土壤中可培养的细菌对四环素和磺胺类抗生素的抗性。Knapp 等^[18]对横跨 1940—2008 年的 5 份土壤进行耐药性分析,结果显示,所测的三类抗性基因(四环素类、β-内酰胺类和红霉素类)的丰度增长趋势与兽用抗生素的使用趋势高度一致。

近年来,学者们提出砷(As)、铜(Cu)等元素在土壤中的沉积和污染很可能是间接增强抗生素抗性

在环境中传播的因素^[34-36]。Zhu等^[37]研究显示,肥料中As、Cu的浓度在影响农场土壤中抗性基因的结构和多样性上起主导性地位,As、Cu与抗生素共同对土壤中的微生物进行抗性的筛选。Berg等^[36]表示,虽然还不能明确哪些元素对抗性的筛选起作用,但至少土壤中Cu的浓度与微生物四环素抗性及万古霉素抗性密切相关,同时,Cu污染的土壤中能够容纳更多的抗生素。甚至有学者提出^[38],As、Cu、锌(Zn)等金属与抗生素一同作为动物饲料的辅料,能在动物粪便中蓄积。而被污染的粪便又作为化肥施用于土壤中,对环境造成污染,并大大促进和恶化了抗生素抗性的产生和传播,因而建议有关部门对肥料的管理不应再局限于总氮和(或)总磷的含量上,金属及抗生素的污染同样值得重视。

此外,与人类活动紧密相连的动物如宠物猫、狗,甚至是家鼠在环境抗生素抗性的传播和发展中也起着不可忽视的作用。研究显示,在英国农村与人类密切接触的家鼠或田鼠体内90%的细菌都对 β -内酰胺类药物产生抗性^[39],与人类活动相对疏远的野生麋鹿、田鼠的粪便中并未发现抗性细菌或抗性基因^[40]。由此可见,人类的活动范围在很大程度上促进了环境中抗生素抗性的发展。随着当今经济技术的飞速发展和“地球村”概念的推广,人类活动波及的范围将越来越广,比如商业贸易往来、移民、出境旅游等,这些行为活动同样有利于抗生素抗性在世界范围内的交换和传播,甚至可能导致环境中抗性细菌或抗性基因进一步的进化^[37]。

4 研究展望

虽然环境中抗生素抗性污染的问题近来受到越来越多学者的关注,但是有关抗性在环境中的传播和扩散的机制、影响因素、消除方法等至今未有系统性研究,抗性污染对生态安全、人类健康风险评估的相关报道更是少之又少。我国作为抗生素滥用最为严重的国家之一,环境中抗生素抗性污染的问题同样更为严重,然而目前有关抗生素抗性的研究仍仅限于院内病原菌和食源性病原菌,土壤、水体和空气等环境中抗生素抗性的产生和传播尚未引起足够的重视。在如此严重的污染形势以及复杂的环境结构下,要想更好地了解环境中的抗性污染问题,寻找出有效降低或消除污染的方法,依然有很漫长的道路需要去摸索:(1)全面开展环境中抗生素抗性的监测工作,试图寻找影

响抗生素抗性存在和传播的因素。并结合分子生态毒理学和流行病学调查,建立抗生素抗性物质对生态和人类健康的风险评估体系,这对生态安全和人类健康具有非常重大的意义。(2)采用功能宏基因组学技术探索环境中可能存在的新型抗性基因,为发现和完善的抗生素抗性的传播机制和新型抗生素的研发提供重要信息。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] Pruden A, Pei R, Storteboom H, et al. Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: studies in northern Colorado [J]. *Environ Sci Technol*, 2006, 40(23): 7445-7450.
- [2] Allen HK, Donato J, Wang HH, et al. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8(4): 251-259.
- [3] Wright GD. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic? [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2010, 13(5): 589-594.
- [4] Popowska M, Rzeczycka M, Miernik A, et al. Influence of soil use on prevalence of tetracycline, streptomycin, and erythromycin resistance and associated resistance genes [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(3): 1434-1443.
- [5] Pitondo-Silva A, Martins VV, Fernandes AF, et al. High level of resistance to aztreonam and ticarcillin in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from soil of different crops in Brazil [J]. *Sci Total Environ*, 2014, 473-474: 155-158.
- [6] Ramírez Castillo FY, Avelar González FJ, Garneau P, et al. Presence of multi-drug resistant pathogenic *Escherichia coli* in the San Pedro River located in the State of Aguascalientes, Mexico [J]. *Front Microbiol*, 2013, 4: 147.
- [7] Pereira A, Santos A, Tacão M, et al. Genetic diversity and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* from Tagus estuary (Portugal) [J]. *Sci Total Environ*, 2013, 461-462: 65-71.
- [8] Sapkota AR, Ojo KK, Roberts MC, et al. Antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Enterococcus spp.* and *Streptococcus spp.* recovered from the indoor air of a large-scale swine-feeding operation [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2006, 43(5): 534-540.
- [9] Hvistendahl M. Public health. China takes aim at rampant antibiotic resistance [J]. *Science*, 2012, 336(6083): 795.
- [10] Su HC, Ying GG, Tao R, et al. Class 1 and 2 integrons, sul resistance genes and antibiotic resistance in *Escherichia coli*

- isolated from Dongjiang River, South China[J]. Environ Pollut, 2012, 169: 42-49.
- [11] Martinez J L. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants[J]. Environ Pollut, 2009, 157(11): 2893-2902.
- [12] Wang C, Gu X, Zhang S, et al. Characterization of antibiotic-resistance genes in antibiotic resistance *Escherichia coli* isolates from a lake[J]. Arch Environ Contam Toxicol, 2013, 65(4): 635-641.
- [13] Tuckman M, Petersen P J, Howe A Y, et al. Occurrence of tetracycline resistance genes among *Escherichia coli* isolates from the phase 3 clinical trials for tigecycline[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(9): 3205-3211.
- [14] Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2010, 74(3): 417-433.
- [15] Kümmerer K. Resistance in the environment[J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 54(2): 311-320.
- [16] Hawkey P M. The growing burden of antimicrobial resistance[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(Suppl 1): i1-i9.
- [17] Thaller M C, Migliore L, Marquez C, et al. Tracking acquired antibiotic resistance in commensal bacteria of Galapagos land iguanas: no man, no resistance[J]. PLoS One, 2010, 5(2): e8989.
- [18] Knapp C W, Dolfing J, Ehlert P A, et al. Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940[J]. Environ Sci Technol, 2010, 44(2): 580-587.
- [19] Bhullar K, Wagglechner N, Pawlowski A, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34953.
- [20] Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2010, 74(3): 417-433.
- [21] Hernández J, Stedt J, Bonnedahl J, et al. Human-associated extended-spectrum beta-lactamase in the Antarctic[J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78(6): 2056-2058.
- [22] Brown M G, Balkwill D L. Balkwill, antibiotic resistance in bacteria isolated from the deep terrestrial subsurface[J]. Microb Ecol, 2009, 57(3): 484-493.
- [23] Aminov R I. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature[J]. Environ Microbiol, 2009, 11(12): 2970-2988.
- [24] Hayes J R, English L L, Carter P J, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of enterococcus species isolated from retail meats[J]. Appl Environ Microbiol, 2003, 69(12): 7153-7160.
- [25] Harakeh S, Yassine H, Gharios M, et al. Isolation, molecular characterization and antimicrobial resistance patterns of *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates from meat-based fast food in Lebanon[J]. Sci Total Environ, 2005, 341(1-3): 33-44.
- [26] Valenzuela A S, Omar N B, Abriouel H, et al. Risk factors in enterococci isolated from foods in Morocco: determination of antimicrobial resistance and incidence of virulence traits[J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(8): 2648-2652.
- [27] Kellogg C A, Griffin D W. Aerobiology and the global transport of desert dust[J]. Trends Ecol Evol, 2006, 21(11): 638-644.
- [28] Sjölund M, Bonnedahl J, Hernandez J, et al. Dissemination of multidrug-resistant bacteria into the Arctic[J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(1): 70-72.
- [29] Zhang X X, Zhang T, Fang H H. Antibiotic resistance genes in water environment[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2009, 82(3): 397-414.
- [30] Bouki C, Venieri D, Diamadopoulos E. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in waste water treatment plants: a review[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2013, 91: 1-9.
- [31] Sarmah A K, Meyer M T, Boxall A B. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment[J]. Chemosphere, 2006, 65(5): 725-759.
- [32] Sengeløv G, Agersø Y, Halling-Sørensen B, et al. Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry[J]. Environ Int, 2003, 28(7): 587-595.
- [33] Byrne-Bailey K G, Gaze W H, Kay P, et al. Prevalence of sulfonamide resistance genes in bacterial isolates from manured agricultural soils and pig slurry in the United Kingdom[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(2): 696-702.
- [34] Baquero F, Martínez J L, Cantón R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments[J]. Curr Opin Biotechnol, 2008, 19(3): 260-265.
- [35] Dolejska M, Cizek A, Literak I. High prevalence of antimicrobial-resistant genes and integrons in *Escherichia coli*

- [50] Monzen S, Takahashi K, Toki T, et al. Exposure to a MRI-type high-strength static magnetic field stimulates megakaryocytic/erythroid hematopoiesis in CD34⁺ cells from human placental and umbilical cord blood[J]. *Bioelectromagnetics*, 2009, 30(4): 280-285.
- [51] Anton-Leberre V, Haanappel E, Marsaud N, et al. Exposure to high static or pulsed magnetic fields does not affect cellular processes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Bioelectromagnetics*, 2010, 31(1): 28-38.
- [52] Gao W, Liu Y, Zhou J, et al. Effects of a strong static magnetic field on bacterium *Shewanella oneidensis*: an assessment by using whole genome microarray[J]. *Bioelectromagnetics*, 2005, 26(7): 558-563.
- [53] Paul AL, Ferl RJ, Meisel MW. High magnetic field induced changes of gene expression in *Arabidopsis*[J]. *Biomagn Res Technol*, 2006, 4: 7.
- [54] Kimura T, Takahashi K, Suzuki Y, et al. The effect of high strength static magnetic fields and ionizing radiation on gene expression and DNA damage in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Bioelectromagnetics*, 2008, 29(8): 605-614.
- (收稿日期: 2014-08-06)
(英文编辑: 汪源; 编辑: 张晶; 校对: 汪源)

(上接第 693 页)

- isolates from Black-headed Gulls in the Czech Republic[J]. *J Appl Microbiol*, 2007, 103(1): 11-19.
- [36] Berg J, Thorsen MK, Holm PE, et al. Cu exposure under field conditions coselects for antibiotic resistance as determined by a novel cultivation-independent bacterial community tolerance assay[J]. *Environ Sci Technol*, 2010, 44(22): 8724-8728.
- [37] Zhu YG, Johnson TA, Su JQ, et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(9): 3435-3440.
- [38] Heuer H, Schmitt H, Smalla K. Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2011, 14(3): 236-243.
- [39] Gilliver MA, Bennett M, Begon M, et al. Antibiotic resistance found in wild rodents[J]. *Nature*, 1999, 401(6750): 233-234.
- [40] Osterblad M, Norrdahl K, Korpimäki E, et al. Antibiotic resistance. How wild are wild mammals?[J]. *Nature*, 2001, 409(6816): 37-38.
- (收稿日期: 2014-07-08)
(英文编辑: 汪源; 编辑: 张晶; 校对: 张晶)

【告知栏】

《环境与职业医学》杂志郑重声明

近来,本刊陆续收到作者反映,有多家网站冒用本刊名义收稿并收取高额审稿费。对此,本刊郑重声明如下:我们从未委托任何机构或个人征文或代为修改稿件,本刊唯一投稿方式是通过登录《环境与职业医学》主页 <http://jeom.scdc.sh.cn:8081>,请广大作者特别留意,提高警惕,谨防上当。

本刊联系电话:021-62084529(Fax); E-mail: jeom@scdc.sh.cn

《环境与职业医学》编辑部
2015年6月18日