

国家科技重大专项课题

山东省养殖业病原菌耐药传播规律研究报告

目录

1.1 山东省养殖产业链动物源流行病学监测.....	1
1.1.1 山东省兽医抗药性监测网菌株库.....	1
1.1.2 按不同维度分析动物源病原菌 MIC 分布频率及敏感率、Lar 指数.....	2
1.1.2.1 按年份统计大肠杆菌 MIC 分布频率及敏感率、Lar 指数.....	2
1.1.2.2 不同地区大肠杆菌 MIC 分布及敏感率、Lar 指数.....	5
1.1.2.3 按畜种统计大肠杆菌菌 MIC 分布频率及敏感率、Lar 指数.....	7
1.1.2.4 健康动物来源的大肠杆菌 MIC 分布、敏感率及 Lar 指数分析.....	9
1.1.2.5 SPF 鸡大肠杆菌 MIC 分布、敏感率及 Lar 指数分析.....	10
1.1.3 与 EUCAST 大肠杆菌药敏数据的比较.....	11
1.1.3.1 EUCAST 大肠杆菌部分药物的 MIC 分布及敏感率、Lar 指数.....	11
1.1.3.2 比较 EUCAST 大肠杆菌和中国山东省 Varms 动物源大肠杆菌的抗药性..	12
1.2 常见动物病原菌的 MLST 分型.....	14
1.2.1 大肠杆菌 MLST 分型.....	14
1.2.2 沙门氏菌 MLST 分型.....	15
1.2.3 金黄色葡萄球菌 MLST 分型.....	16
1.2.4 肺炎克雷伯氏菌 MLST 分型.....	18
1.3 讨论.....	18

表目录

表 1-1. 2008-2020 年度菌株数目（单位：株）	1
表 1-2. 2013-2019 年大肠杆菌 MIC 分布及敏感率、Lar 指数.....	2
表 1-3. 2013-2019 大肠杆菌对单种药物的总 Lar 指数和年度 Lar 指数.....	4
表 1-4. 不同地区大肠杆菌 MIC 分布及敏感率.....	5
表 1-5. 不同地区大肠杆菌单种药物 Lar 指数和总 Lar 指数.....	6
表 1-6. 不同畜种大肠杆菌 MIC 分布及敏感率、Lar 指数.....	7
表 1-7. 不同畜种大肠杆菌对单种药物的 Lar 指数和总 Lar 指数.....	8
表 1-8. 健康动物来源的大肠杆菌 MIC 分布及敏感率、Lar 指数.....	9
表 1-9. 健康动物来源的大肠杆菌对药物 Lar 指数和总 Lar 指数.....	10
表 1-10. SPF 鸡大肠杆菌 MIC 分布及敏感率、Lar 指数.....	10
表 1-11. EUCAST 大肠杆菌 MIC 分布及敏感率、Lar 指数*	11
表 1-12. EUCAST 和中国山东省大肠杆菌抗药率和 Lar 指数的比较.....	12
表 1-13. 以抗药率和 Lar 指数高低分类抗菌药物.....	19

图目录

图 1-1 大肠杆菌的 7 个管家基因的电泳图.....	14
图 1-2 部分大肠杆菌 ST 型分布.....	15
图 1-3 沙门氏菌 MLST 电泳图.....	16
图 1-4 沙门氏菌 ST 型分布.....	16
图 1-5 金黄色葡萄球菌 MLST 电泳图.....	17
图 1-6 金黄色葡萄球菌 ST 型分布.....	17
图 1-7 肺炎克雷伯氏菌 ST 型分布.....	18

本任务依托山东兽医抗药性监测网 Varms，围绕肉鸡、肉鸭、猪、奶牛养殖场，展开鸡、鸭、猪、牛、饲养员、屠宰工人、兽医、水土、空气、粪便、鸟、鼠、蝇、动物性产品、消费者的人畜共患病原菌耐药性表型、基因型链条监测，获得养殖业链条人畜共患病原菌表型、基因型监测大数据，运用云计算和监测信息管理技术，分析不同环节耐药菌抗药特性、MLST 分型及演变规律。

1.1 山东省养殖产业链动物源流行病学监测

1.1.1 山东省兽医抗药性监测网菌株库

表 1-1. 2008-2020 年度菌株数目（单位：株）

年份	地区 (个)	采样点 (个)	大肠杆菌	沙门氏菌	金葡萄	肠球菌	克雷伯菌	铜绿假 单胞菌	不动杆菌	变形杆菌	其他	合计
2008	1	2		204								204
2009	4	4		36	28							64
2010	3	6	77		1			35				113
2011	5	6	574		38			53				665
2012	4	4	265	280	128							673
2013	5	17	984	221			109			79		1393
2014	12	14	843	194	108							1145
2015	12	20	507	65	392			1		6	25	996
2016	12	12	499	32	26	7	145	1	44	71	13	838
2017	13	28	1477	118	30	700	153	12	2	27	105	2524
2018	16	39	1456	462	249	469	75	58	69		61	2954
2019	16	20	2060	632	594	574	285	216	141	13	59	4619
2020	15	23	280	143	207	18	28	36	4		122	838
合计	118	195	9022	2387	1801	1768	795	412	260	196	385	17026
比例			52.99%	14.02%	10.58%	10.38%	4.67%	2.42%	1.53%	1.15%	2.26%	100%

注：表中**粗体**标记为本项目采集菌株

菌株库收集 2008-2020 年菌株总数为 17026 株，主要包括大肠杆菌、沙门氏菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌、克雷伯菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌、变形杆菌、鸭疫里默氏菌、产气荚膜梭菌等。

1.1.2 按不同维度分析动物源病原菌 MIC 分布频率及敏感率、Lar 指数

动物源大肠杆菌、沙门氏菌和金黄色葡萄球菌 MIC 分布频率及敏感率、Lar 指数分析见 1.2.1。本部分以动物源大肠杆菌为例，从不同维度分析耐药菌抗药特性演变规律。

1.1.2.1 按年份统计大肠杆菌 MIC 分布频率及敏感率、Lar 指数

表 1-2. 2013-2019 年大肠杆菌 MIC 分布及敏感率、Lar 指数

抗菌药物	年份	样本量 (株)	MIC (μg/mL) 范围及大肠杆菌 MIC 频率分布 (株)													S%	Lar	总 Lar	
			≤0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256				≥512
阿米卡星	2013	925	1			18	4	94	107	39	94	103	13	20	13	419	39%	3.83	1.63
	2014	609							24	446	7	7	7	1	2	115	78%	1.64	
	2015	180		3			62	86	11	16			1			1	99%	0.09	
	2016	296			3	20	87	120	17	5	3	2	1		7	31	86%	0.97	
多西环素	2013	940				2	4	8	64	77	101	187	188	308	1		8%	4.00	2.16
	2014	610					3	21	9	17	68	193	215	84			5%	3.28	
	2015	113						17	1	36	45	8	5	1			16%	0.97	
	2016	162	1					2	5	16	62	59	16	1			5%	1.61	
	2017	1115	1	1		4	14	24	26	84	370	322	157	79	29	4	6%	2.62	
	2018	627		2		3	10	19	30	122	214	212	12		3		10%	1.28	
	2019	1284	3	6		37	23	89	51	158	408	434	65	9		1	16%	1.36	
阿莫西林-克拉维酸	2013	369		1	1	1	2	8	48	18	37	15	158	20	23	37	21%	3.30	3.99
	2016	54							2	1		1	3	5	27	15	6%	8.95	
	2017	1113	1			2	2	25	95	309	363	138	78	41	32	27	39%	1.27	
	2018	631				3	1	7	48	108	123	119	83	76	49	14	26%	2.06	
	2019	1309				22		9	20	61	319	313	140	84	108	233	9%	4.35	

庆大霉素	2013	436						15	94	31	16	16	39	225				25%	4.69	4.66
	2014	610	12					263	14	25	61	44	56	24	15	96	47%	6.43		
	2015	113	2					67		12	4	16	3	4	2	3	61%	1.97		
	2016	54	4					20	3	1	1	3	2	6	4	10		54%	6.53	
	2017	1114	37	15	91	282	117	83	93	67	77	103	42	19	88	56%	3.76			
	2018	627	121	109	76	8	44	44	27	37	48	23	10	3	77	64%	4.55			
	2019	1306	144	168	185	51	25	30	119	178	122	75	38	29	142	46%	4.68			
环丙沙星	2013	964	27			2	43	32	31	35	45	202	71	121	94	58	203	11%	37.52	12.58
	2014	610	17			223	34	33	25	43	49	71	83	32				45%	5.38	
	2015	290	81	54				21	19	80	19	4	7	5				47%	1.99	
	2016	298	37	9	26	16	28	17	11	34	20	56	32	9	3			39%	5.43	
氨苄西林	2013	570								4	7	8	8	13	27	503	1%	14.64	12.88	
	2014	610	39							21	26	2	11	8	12	491	10%	13.17		
	2016	54	1							2			2	5	44	6%	13.93			
	2017	1115	1	3	14	15	61	67	10	3	10	14	52	199	666	15%	11.22			
	2018	631	18				35	39	10	7	8	6	11	51	446	16%	12.08			
	2019	1279	37				2	32	79	20	12	7	9	47	138	896	13%	12.26		
氟苯尼考	2013	558								51	28	37	41	20	381			0%	11.73	13.60
	2014	610	2				5	17	60	80	28	21	49	122	226	4%	16.12			
	2015	131							32		14	3	2	14	55	11	24%	10.53		
	2016	54	1					2	10	3	3			22	13	6%	14.83			
	2017	1115	2				1	38	190	123	15	11	43	464	228	4%	13.78			
	2018	631	2				39	92	44	15	4	7	45	158	223	21%	16.10			
	2019	1309	14				1	19	142	114	16	11	30	256	573	138	13%	12.09		
恩诺沙星	2013	436			6	4	4	9	32	381								0%	7.34	15.34
	2015	113		21	1		6	11	17	22	15	20					19%	10.22		
	2016	54		5	3	3	3	3		12	13	4	5	3			9%	21.37		

	2017	1114	62	9	28	125	98	92	99	154	143	108	53	68	30	45	9%	22.67
	2018	625	71	13	47	42	31	29	24	54	93	113	65	28	13	2	21%	14.28
	2019	1282	149	51	54	101	84	76	36	107	212	149	132	94	29	8	20%	16.18
头孢噻吩	2013	396						14	28	17	5	8	308	16			4%	7.06
	2014	609				24	236	20	13	20	49	15	11	113	108		46%	9.15
	2015	293			34	47	57	4	4	5	4	4	8	30	37	59	48%	18.93
	2016	54				5	8	1	1	1			2	3	8	24	26%	34.46
	2017	1114	134		34	199	58	55	98	39	28	35	88	87	106	153	43%	14.00
	2018	629	20		10	99	87	60	8	3	8	11	28	42	51	202	44%	24.73
	2019	1309	20		19	181	87	28	34	33	16	40	49	131	150	521	26%	31.24

注：某些药物在某些年份无药敏数据，如阿米卡星在 2017-2019 无药敏数据。

将表 1-2 中各年度对应的每种药物的 Lar 指数汇总形成表 2-3：

表 1-3. 2013-2019 大肠杆菌对单种药物的总 Lar 指数和年度 Lar 指数

年度	2013-2019 年度大肠杆菌对抗菌药物的 Lar 指数									年度 Lar
	阿米卡星	多西环素	阿莫西林-克拉维酸	庆大霉素	环丙沙星	氨苄西林	氟苯尼考	恩诺沙星	头孢噻吩	
2013	3.83	4.00	3.30	4.69	37.52	14.64	11.73	7.34	7.06	10.46
2014	1.64	3.28	—	6.43	5.38	13.17	16.12	—	9.15	7.88
2015	0.09	0.97	—	1.97	1.99	—	10.53	10.22	18.93	6.39
2016	0.97	1.61	8.95	6.53	5.43	13.93	14.83	21.37	34.46	12.01
2017	—	2.62	1.27	3.76	—	11.22	13.78	22.67	14.00	9.9
2018	—	1.28	2.06	4.55	—	12.08	16.10	14.28	24.73	10.73
2019	—	1.36	4.35	4.68	—	12.26	12.09	16.18	31.24	11.74
总 Lar	1.63	2.16	3.99	4.66	12.58	12.88	13.60	15.34	19.94	

注：“—”表示该年度无药敏数据。

通过每种药物的年度敏感率和 Lar 指数，可以判断随时间延续该药物使用的抗药性状况。每种药物的总 Lar 指数，指示该药物在七年期间的综合抗药性状况，可以在不同药物之间进行平行比较；另外，也可以计算年度 Lar 指数，观察不同年度抗药性程度的变化趋

势，如 2015 年的年度 Lar 指数低于其它年份（表 2-3）。Lar 指数此项功能可以作为国家减抗降抗政策落实效果评价的一项衡量指标，如，阿米卡星、多西环素、阿莫西林-克拉维酸、庆大霉素的 Lar 显著低于其他药物，对整体 Lar 的影响力也低于其他药物。

1.1.2.2 不同地区大肠杆菌 MIC 分布及敏感率、Lar 指数

Lar 指数也可以评价不同养殖区之间的抗药性水平差异，药物按 Lar 指数从低到高排序，如表 1-4 所示：

表 1-4. 不同地区大肠杆菌 MIC 分布及敏感率

抗菌药物	养殖区	样本数 (株)	MIC (μg/mL) 范围及大肠杆菌 MIC 频率分布 (株)													S%	Lar	总 Lar	
			≤0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256				≥512
多西环素	青岛	616				2	1	10	52	75	110	89	71	206		11%	3.69	2.55	
	烟台	1070	1			2	22	43	48	166	316	325	105	37	5	11%	1.74		
	潍坊	1336		1		2	9	41	30	81	423	387	250	94	14	4	6%		2.51
	聊城	641				3	4	11	6	53	160	236	145	22	1	4%	2.24		
阿米卡星	青岛	366								74	28	6	11	7	240	20%	5.49	2.81	
	烟台	69							42	6	1	6			14	70%	1.82		
	潍坊	631				1	6	41	60	362	6	22	2	1	3	127	75%		1.74
	聊城	501	1		3	37	68	106	78	49	8	7	5	4	6	129	70%		2.18
阿莫西林- 克拉维酸	青岛	240				5		2	17	27	61	31	13	5	18	61	21%	5.15	3.16
	烟台	1058	1			1	2	21	90	221	249	171	121	41	99	41	32%	2.10	
	潍坊	792					1	11	26	111	272	175	37	41	47	71	19%	2.64	
	聊城	481		1	1	2	2	11	57	58	67	32	166	21	25	38	27%	2.73	
庆大霉素	青岛	567	6		19	28	28	3	81	56	38	38	38	202	9	21	29%	4.85	3.85
	烟台	1195	56		115	109	155	143	48	89	110	100	109	25	6	130	52%	4.43	
	潍坊	1291	59		18	90	74	262	77	101	144	126	106	67	36	131	45%	4.83	
	聊城	154			6	15	50	33	8	18	9	5	2	3	2	3	73%	1.28	
氨苄西林	青岛	616				6		2	7	5		5	2	3	56	530	3%	14.53	12.28
	烟台	1128				16	8	36	39	16	11	10	15	26	177	774	10%	12.38	

氟苯尼考	潍坊	1336	1		9	6	38	93	25	29	12	19	72	167	865	13%	11.64	13.26	
	聊城	140				3	11	10			3	6	6	22	79	17%	10.58		
	青岛	604					3	24	32	24	24	5	40	419	33	4%	13.57		
	烟台	1196					10	101	163	63	24	26	97	491	221	9%	13.40		
	潍坊	1336			4	2	12	58	166	157	37	56	161	371	312	6%	13.30		
	聊城	182						10	26	18	3	5	15	76	29	5%	12.77		
头孢噻呋	青岛	592	1		2	48	19	19	16	8	6	16	324	29	15	89	15%	15.77	16.15
	烟台	1189	16		8	139	242	36	35	22	26	41	70	138	133	283	37%	21.40	
	潍坊	1325	132		17	88	211	61	106	62	52	30	45	151	181	189	38%	15.89	
	聊城	172	2		14	36	31	3	4	5	8	5	4	31	14	15	50%	11.55	
恩诺沙星	青岛	566	19	3	5	37	14	8	9	57	326	37	23	21	4	3	5%	12.07	18.29
	烟台	1004	80	13	63	113	66	45	73	140	151	119	88	34	15	4	16%	11.82	
	潍坊	803	83	30	15	40	40	53	53	80	134	68	87	64	25	31	16%	25.77	
	聊城	154	10	1	3	5	30	20	14	11	7	24	4	14	6	5	9%	23.51	
环丙沙星	青岛	403									55	12	59	55	50	172	0%	70.06	22.20
	烟台	262				92		28	23	26	40	24	23	5		1	35%	4.23	
	潍坊	635	3	1	21	192	43	36	25	38	71	88	67	40		10	41%	7.52	
	聊城	544	3	31	15	68	44	44	51	66	78	64	42	23	11	5	29%	6.98	

将表 1-4 中各养殖区对应的每种药物的 Lar 指数汇总形成表 1-5，比较总 Lar 指数：

表 1-5. 不同地区大肠杆菌单种药物 Lar 指数和总 Lar 指数

地区	不同地区大肠杆菌对药物的 Lar 指数									地区
	多西环素	阿米卡星	阿莫西林-克拉维酸	庆大霉素	氨苄西林	头孢噻呋	氟苯尼考	恩诺沙星	环丙沙星	Lar 指数
青岛	3.69	5.49	5.15	4.85	14.53	15.77	13.57	12.07	70.06	16.13
烟台	1.74	1.82	2.10	4.43	12.38	21.40	13.40	11.82	4.23	8.15
潍坊	2.51	1.74	2.64	4.83	11.64	15.89	13.30	25.77	7.52	9.54

聊城	2.24	2.18	2.73	1.28	10.58	11.55	12.77	23.51	6.98	8.2
总 Lar 指数	2.55	2.81	3.16	3.85	12.28	16.15	13.26	18.29	22.20	

不同养殖区域来源的大肠杆菌抗药性存在药物种类和地区差异性，从 Lar 指数看，青岛地区养殖区抗药性程度最高，主要被环丙沙星 Lar70.06 拉高，烟台最低。各地区抗药性虽然有差异，但与表 2-3 趋势一致：阿米卡星、多西环素、阿莫西林-克拉维酸、庆大霉素的 Lar 显著低于其他药物。

1.1.2.3 按畜种统计大肠杆菌菌 MIC 分布频率及敏感率、Lar 指数

按鸡、鸭、猪、牛四种畜种来源统计大肠杆菌的药敏数据，药物按总 Lar 指数从低到高排序，如表 1-6 所示：

表 1-6. 不同畜种大肠杆菌 MIC 分布及敏感率、Lar 指数

抗菌药物	畜种	样本数 (株)	MIC (μg/mL) 范围及大肠杆菌 MIC 频率分布 (株)														S%	Lar 指数	总 Lar
			≤0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512			
阿米卡星	鸡	1514	2	3	10	39	136	256	124	167	136	37	24	14	14	552	58%	3.05	1.47
	鸭	226					1	1	31	24	15	74	9	7	6	58	32%	2.46	
	猪	672			12	1	14	89	171	320	34	1			2	18	95%	0.32	
	牛	43					5	36	2								100%	0.03	
多西环素	鸡	3468	2	2		8	32	104	121	429	1002	1029	431	289	18	1	8%	2.21	2.08
	鸭	485	3	6		13	6	17	29	46	73	138	39	107	8		15%	3.14	
	猪	893		1		2	7	6	15	150	167	275	175	84	7	4	3%	2.70	
	牛	83				19	7	35	8	5	5	4					83%	0.28	
阿莫西林-克拉维酸	鸡	2747	1	1	1	5	4	90	166	357	602	381	399	184	255	301	23%	3.34	2.9
	鸭	278				5			7	33	62	85	30	5	20	31	16%	3.10	
	猪	771					1	164	33	102	128	82	30	46	113	72	39%	3.22	
	牛	87				18		2	8	6	17	15	7	4	6	4	39%	1.94	
庆大霉素	鸡	3091	167		208	244	285	253	223	247	290	234	228	295	57	360	45%	5.40	3

	鸭	398	18		15	75	10	55	37	24	39	22	28	37	3	35	53%	4.25		
	猪	1125	63		9	36	207	305	56	57	103	101	96	60	11	21	60%	1.88		
	牛	83	24		41	6	5	1	1	3		1				1	94%	0.45		
氨苄西林	鸡	3058		1	3	23	20	69	80	32	14	50	20	83	320	2323	7%	13.23	9.17	
	鸭	472			2	4		9	33	3	9	16	16	17	41	322	11%	11.88		
	猪	974	1			15	7	41	95	22	39	11	24	59	223	437	19%	9.35		
	牛	87				22		16	22	5	3	2	2	1	6	8	75%	2.22		
氟苯尼考	鸡	3130			1	3	2	30	220	292	120	122	57	342	1378	563	8%	13.93	9.47	
	鸭	502				1		7	20	58	14	19	38	63	226	56	6%	12.25		
	猪	1125	2			2		22	60	176	160	152	49	83	227	192	8%	9.96		
	牛	87				5		4	50	9	2	6	2	6	2	1	68%	1.74		
环丙沙星	鸡	1710	86	34	28	151	65	81	116	224	183	214	181	117	61	169	21%	20.62	12.63	
	鸭	226			2	9			2	1	95	27	37	20		33	5%	26.80		
	猪	885	7	7	30	314	48	54	41	116	62	162	36	8			46%	3.08		
	牛	47	43	1	1		2										100%	0.03		
头孢噻唑	鸡	3200	20		66	334	236	110	92	72	77	95	528	340	411	719	24%	22.44	13.63	
	鸭	340	1		6	31	29	14	34	25	8	7	7	37	36	105	24%	25.34		
	猪	954	113		15	101	362	46	82	57	68	14	15	46	15	20	67%	3.11		
	牛	87	18		4	35	14	5	3			1	2		1	4	87%	3.62		
恩诺沙星	鸡		2595	190	46	102	192	149	97	118	294	653	312	206	143	63	30	13%	16.71	14.66
	鸭		397	4	8	17	21	34	28	20	20	130	38	31	33	6	7	7%	18.85	
	猪		369	22	3	16	33	27	38	36	38	58	35	26	14	5	18	11%	22.46	
	牛		83	43	9	9	16	1	3			1		1				73%	0.61	

将表 1-6 中每种动物来源对应的每种药物的 Lar 指数汇总形成表 1-7:

表 1-7. 不同畜种大肠杆菌对单种药物的 Lar 指数和总 Lar 指数

畜种	不同畜种来源大肠杆菌对应药物的 Lar 指数									畜种 Lar 指数
	阿米卡星	多西环素	阿莫西林-克拉维酸	庆大霉素	氨苄西林	氟苯尼考	环丙沙星	头孢噻呋	恩诺沙星	
鸭	2.46	3.14	3.10	4.25	11.88	12.25	26.80	25.34	18.85	12.01
鸡	3.05	2.21	3.34	5.40	13.23	13.93	20.62	22.44	16.71	11.21
猪	0.32	2.70	3.22	1.88	9.35	9.96	3.08	3.11	22.46	6.23
牛	0.03	0.28	1.94	0.45	2.22	1.74	0.03	3.62	0.61	1.21
总 lar 指数	1.47	2.08	2.90	3	9.17	9.47	12.63	13.63	14.66	

从不同畜种来源大肠杆菌对抗菌药物的 Lar 指数看来，鸡和鸭来源的 Lar 指数都在 10 以上，大肠杆菌抗药性程度相当，高于猪源 Lar 指数 6.23，而牛源的 Lar 指数 1.21 远低于鸡鸭猪源大肠杆菌抗药性程度，这是奶牛无抗奶生产推行十多年的结果。

1.1.2.4 健康动物来源的大肠杆菌 MIC 分布、敏感率及 Lar 指数分析

来源于健康动物粪便样品的大肠杆菌，在一定程度上具有养殖畜种抗药性背景指示菌的作用，将表 1-8 中健康动物大肠杆菌对应的每种药物的 Lar 指数汇总形成表 1-9，比较总 Lar 指数。

表 1-8. 健康动物来源的大肠杆菌 MIC 分布及敏感率、Lar 指数

抗菌药物	畜种	样本数 (株)	MIC (μg/mL) 范围及大肠杆菌 MIC 频率分布 (株)													S%	Lar	总 Lar
			≤0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512		
多西环素	鸡	2073	1	2		5	21	48	56	242	517	643	333	200	5		6%	2.39
	猪	405				2	3	2	7	71	92	118	75	30	2	3	3%	2.55
阿莫西林-克拉维酸	鸡	1472	1	1	1	4	4	48	140	236	364	154	245	74	68	132	30%	2.62
	猪	489						81	23	61	63	49	25	45	99	43	34%	3.71
阿米卡星	鸡	1239	2	3	1	24	110	215	99	154	102	34	24	10	6	455	57%	3.05
	猪	311				1	13	77	73	105	25					17	95%	0.52
庆大霉素	鸡	1689	62		114	114	163	121	132	125	160	108	143	194	25	228	42%	6.11
	猪	602	48		8	21	102	128	31	36	62	55	50	43	3	15	56%	2.15

恩诺沙星	鸡	1360	87	20	45	123	91	64	72	174	346	172	81	51	28	6	11%	12.86	10.93
	猪	205	17	1	12	24	17	22	24	19	24	21	20	2	1	1	15%	8.99	
氟苯尼考	鸡	1690			1	2		14	98	160	61	89	19	119	777	350	7%	14.80	12.69
	猪	602	2					17	54	53	63	95	34	40	137	107	12%	10.58	
氨苄西林	鸡	1686		1	2	18	6	50	38	9	4	48	9	24	119	1358	7%	13.56	11.25
	猪	516				6	1	27	47	13	19	7	11	31	154	200	18%	8.93	
头孢噻呋	鸡	1786	20		56	221	104	53	29	24	48	43	280	192	267	449	25%	24.04	13.32
	猪	515	58		10	51	171	26	51	37	51	8	10	30	7	5	61%	2.59	

注：健康动物大肠杆菌来自粪便样品。

表 1-9. 健康动物来源的大肠杆菌对药物 Lar 指数和总 Lar 指数

畜种	健康动物来源的大肠杆菌对应药物的 Lar 指数								畜种 Lar 指数
	阿米卡星	多西环素	阿莫西林-克拉维酸	庆大霉素	恩诺沙星	氨苄西林	氟苯尼考	头孢噻呋	
鸡	3.05	2.39	2.62	6.11	12.86	13.56	14.80	24.04	9.93
猪	0.52	2.55	3.71	2.15	8.99	8.93	10.58	2.59	5
总 Lar 指数	1.79	2.47	3.17	4.13	10.93	11.25	12.69	13.32	

从 Lar 指数判断，健康鸡源大肠杆菌抗药性程度远高于猪源样品，尤其在头孢噻呋上差距悬殊。这与鸡的养殖周期短，个体小，用药多的情况一致，无论健康动物还是发病动物。

1.1.2.5 SPF 鸡大肠杆菌 MIC 分布、敏感率及 Lar 指数分析

SPF 鸡是生长在屏障系统或隔离器中，不携带特定病原的健康鸡。其饲养严格区分内部清洁区域与外界微生物的污染区域，SPF 鸡群所接触的一切，包括鸡群饮用水、空气、饲料及相关人员和物品，都进行严格的消毒，也不接触抗菌药物。从 SPF 鸡粪分离大肠杆菌进行药敏试验并统计敏感率和 Lar 指数（表 1-10），结果表明所分离菌株均为敏感菌，Lar 指数也很低，是敏感菌的活化石。

表 1-10. SPF 鸡大肠杆菌 MIC 分布及敏感率、Lar 指数

抗菌药物	样本数 (株)	MIC (μg/mL) 范围及大肠杆菌 MIC 频率分布 (株)									S%	Lar	总 Lar
		0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			
多西环素	81			34	47						100	0.099	0.063
环丙沙星	81	74	7								100	0.068	
头孢噻呋	81	34	47								100	0.049	
阿米卡星	81				74	7					100	0.034	

1.1.3 与 EUCAST 大肠杆菌药敏数据的比较

1.1.3.1 EUCAST 大肠杆菌部分药物的 MIC 分布及敏感率、Lar 指数

表 1-11. EUCAST 大肠杆菌 MIC 分布及敏感率、Lar 指数*

抗菌药物	样本数 (株)	MIC (μg/mL) 范围及大肠杆菌 MIC 频率分布 (株)																	S%	R%	Lar
		0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512			
阿米卡星	28531	0	2	1	0	1	28	329	4723	15660	6316	1134	191	56	36	4	5	45	100	0	0.056
阿莫西林-克拉维酸	10159	0	0	0	0	0	0	0	419	2121	3307	1787	997	497	309	246	395	81	75	15	0.79
氨苄西林	73390	0	0	0	0	1	13	84	4684	24124	20853	3012	511	677	11012	1549	6683	187	72	27	1.23
头孢噻肟	10397	45	263	1638	4916	2338	469	188	81	52	37	38	50	68	131	22	33	28	96	4	0.92
头孢噻呋	36858	0	0	0	0	1681	16241	15649	869	166	436	1190	626	0	0	0	0	0	94	5	0.12
头孢曲松	846	28	144	455	186	14	5	3	2	2	2	2	0	3	0	0	0	0	99	1	0.047
氯霉素	45852	0	0	0	0	0	0	0	2	2336	21965	19115	752	305	736	387	254	0	95	4	0.29
环丙沙星	16702	4170	7300	1576	613	566	599	196	113	55	131	263	236	565	168	85	59	7	91	9	0.98
多粘菌素	6014				2	231	2058	2747	845	56	16	14	5	8	2	30			99	1	0.31
多西环素	5028	0	0	0	0	1	25	223	865	1246	371	784	786	578	142	6	1	0	70	30	0.65
恩诺沙星	3039	0	0	832	1994	153	20	26	11	1	1	1	0	0	0	0	0	0	99	0	0.035
厄他培南	988	731	178	42	23	10	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	100	0	0.015
氟苯尼考	9464	0	0	0	0	0	0	0	1	335	4503	4260	319	21	9	16	0	0	51	4	0.41

庆大霉素	80274	4	6	26	49	525	8521	32063	21068	4423	1213	1399	3728	6362	512	138	167	70	85	14	0.36
亚胺培南	16673	29	57	188	2600	7564	4794	1044	219	121	30	9	9	3	5	1	0	0	99	0	0.063
美罗培南	8011	999	4128	2450	293	76	41	12	8	1	1	1	1	0	0	0	0	0	100	0	0.007
萘啶酸	39317	0	0	0	0	0	0	192	4751	23654	8395	441	124	151	1227	288	94	0	96	4	0.19

（*：药敏数据来自 EUCAST 网站。为了便于比较，本报告中敏感率、抗药率和 Lar 指数的计算采用同一标准）

从 EUCAST 大肠杆菌抗药性数据看，敏感性普遍较高，大部分药物敏感率均在 90%以上；氟苯尼考、强力霉素和阿莫西林-克拉维酸的敏感率分别为 51.13%、69.91%和 75.15%，但其 Lar 指数都低于 1，表明非敏感菌株的抗药性较低，接近 R。在所列药物中，氨苄西林是 Lar 指数唯一超过 1 的药物。另外，即使敏感率较低的药物，如氟苯尼考 S%为 51%，但其抗药率和 Lar 指数也很低，表明非敏感菌株多集中在中介区域。

1.1.3.2 比较 EUCAST 大肠杆菌和中国山东省 Varms 动物源大肠杆菌的抗药性

表 1-12. EUCAST 和中国山东省大肠杆菌抗药率和 Lar 指数的比较

药物	EUCAST			Varms		
	样本数	R%	Lar	样本数	R%	Lar
Imipenem 亚胺培南	16673	0	0.063	422	4	0.17
Meropenem 美罗培南	8010	0	0.007	2245	9	0.71
Ertapenem 厄他培南	988	0	0.015	422	7	0.74
Doxycycline 强力霉素	5028	30	0.65	5124	78	2.32
Amikacin 阿米卡星	28531	0	0.056	2522	29	2.19
Colistin 多粘菌素	6014	1	0.31	4984	50	2.74
Amoxicillin-clavulanic acid 阿莫西林-克拉维酸	10159	15	0.79	4092	53	3.27
Gentamicin 庆大霉素	80274	14	0.36	4912	41	4.23
Chloramphenicol 氯霉素	45852	4	0.29	384	75	6.17
Nalidixic acid 萘啶酸	39317	4	0.19	612	90	7.31
Ampicillin 氨苄西林	73390	27	1.23	4776	87	11.96

Ceftriaxone 头孢曲松	846	1	0.047	713	70	11.59
Florfenicol 氟苯尼考	9464	4	0.41	5060	79	12.42
Cefotaxime 头孢噻肟	10397	4	0.92	461	55	12.6
Ciprofloxacin 环丙沙星	16702	9	0.98	2940	67	15.13
Enrofloxacin 恩诺沙星	3039	0	0.035	3624	72	16.68
Ceftiofur 头孢噻呋	36858	5	0.12	4766	60	18.77
总 Lar 指数			0.39			7.89

从二者比较来看，中国山东省动物源抗药性程度普遍远高于欧洲。

1.2 常见动物病原菌的 MLST 分型

1.2.1 大肠杆菌 MLST 分型

大肠杆菌菌株 MLST 分型管家基因琼脂糖凝胶电泳结果：

PCR 检测大肠杆菌的七个管家基因 *adk*、*fumC*、*gyrB*、*icd*、*mdh*、*purA*、*recA*，结果如下图 1-1 所示：

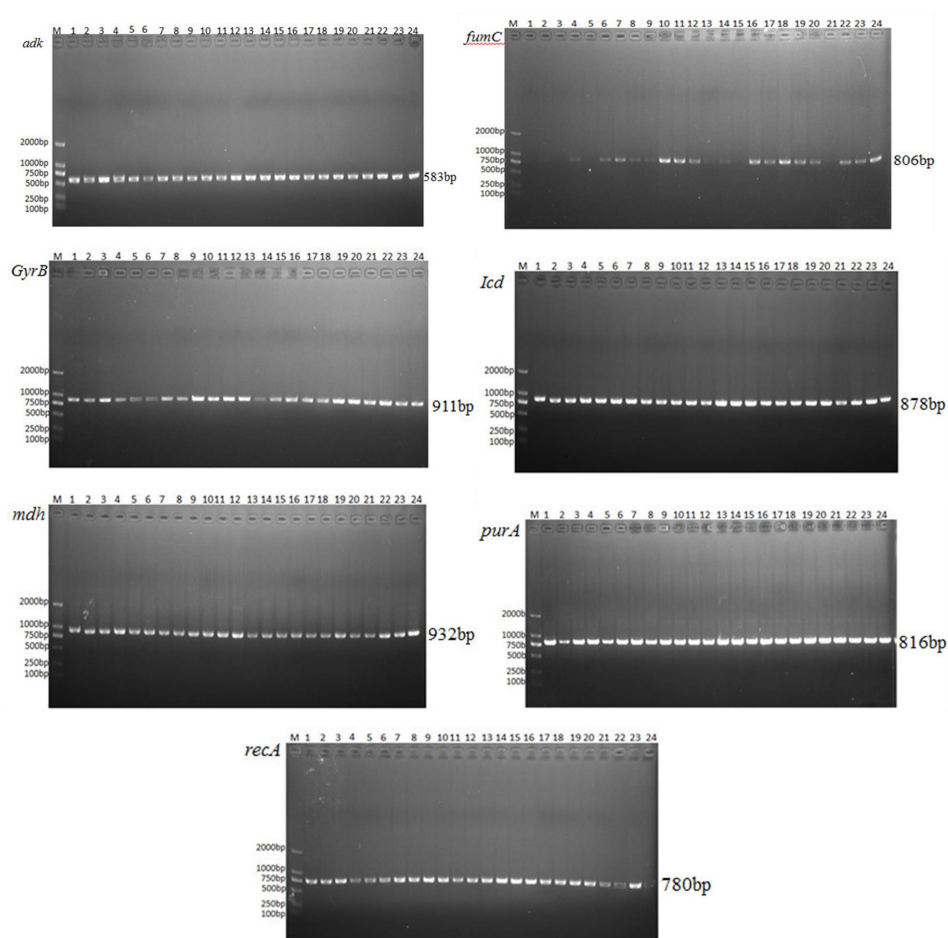


图 1-1 大肠杆菌的 7 个管家基因的电泳图

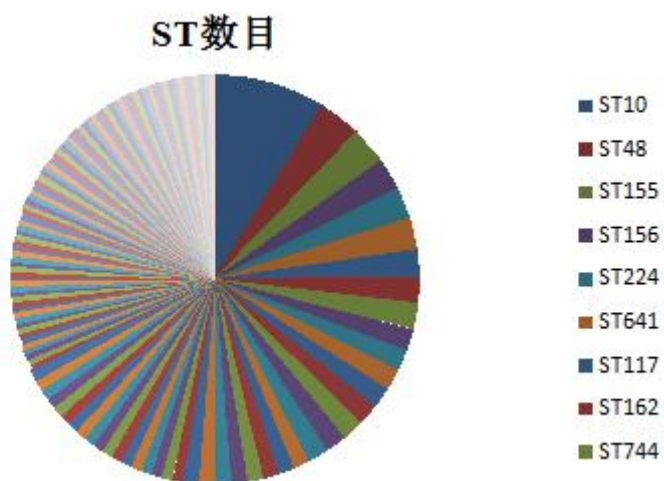
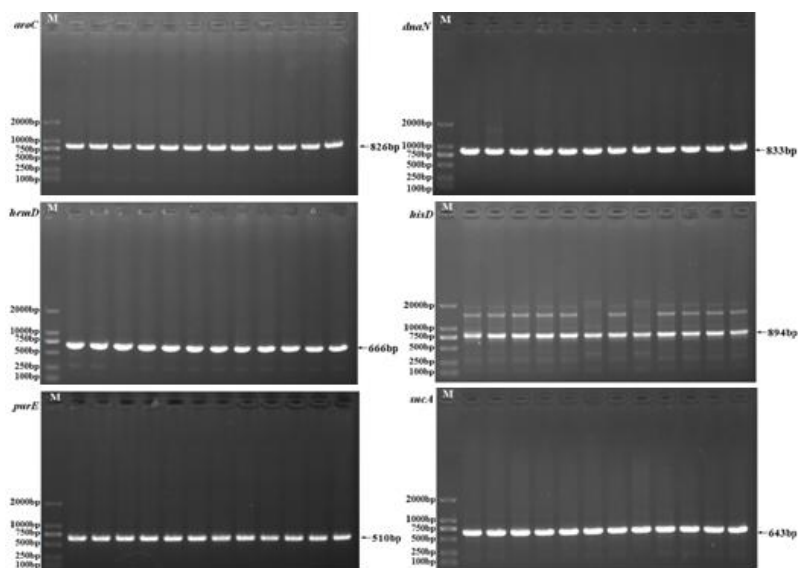


图 1-2 部分大肠杆菌 ST 型分布

选择代表性大肠杆菌 238 株, 对其进行 MLST 实验共得到 120 个 ST 型含 7 个新的 ST 型。从图 2-2 也可以看出大肠杆菌的 ST 型分布非常分散, 最多的 ST10 也只有 21 株, 占总数的不到 10%, 说明大肠杆菌的 ST 型非常分散的。

1.2.2 沙门氏菌 MLST 分型

部分菌株管家基因的电泳结果:



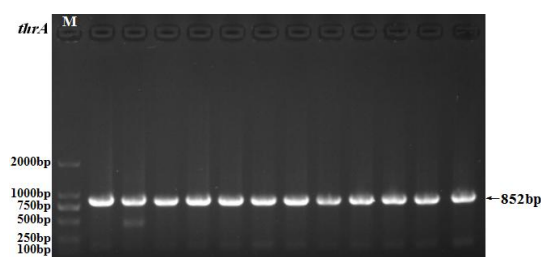


图 1-3 沙门氏菌 MLST 电泳图

整理测序结果，统计 ST 型分布，分布情况如图 1-4。

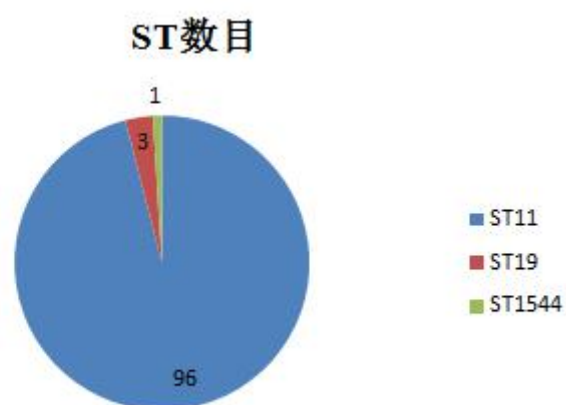


图 1-4 沙门氏菌 ST 型分布

从上图可看出，沙门氏菌的 ST 型分布非常集中。检测的 100 株沙门氏菌中，只有三个 ST 型，其中 ST11 有 96 株（96%）、ST19 有 3 株（3%）、ST1544 仅有 1 株（1%）。

1.2.3 金黄色葡萄球菌 MLST 分型

部分菌株管家基因电泳结果：

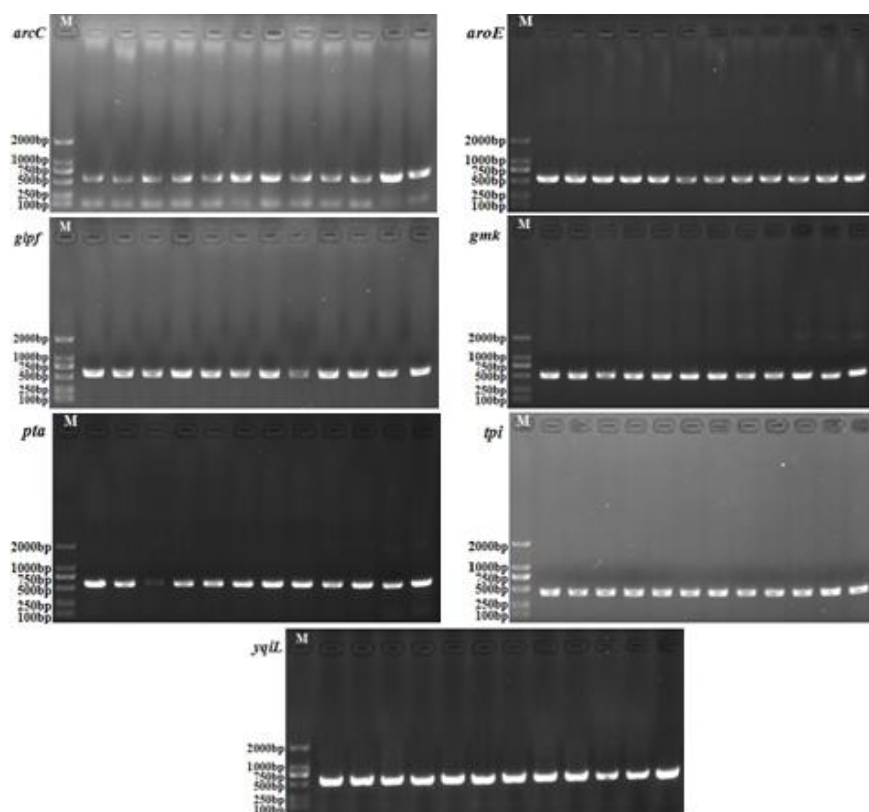


图 1-5 金黄色葡萄球菌 MLST 电泳图

金黄色葡萄球菌的 ST 型结果整理如图 1-6。

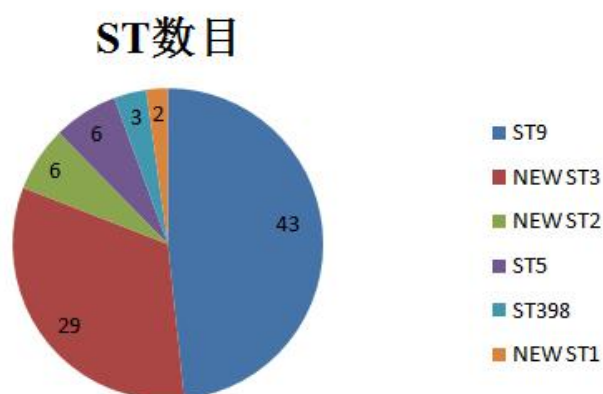


图 1-6 金黄色葡萄球菌 ST 型分布

所检测金黄色葡萄球菌中共含 6 个 ST 型，ST9 数量最多，占 48.3%；并且新发现三种 ST 型占，总数的 41.6%，其中 NEW ST3 与 ST9 仅在一个基因 *gmk* 的一个位点存在碱基差异，即该基因的第 219 位上的胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸突变为胞嘧啶脱氧核糖核苷酸(T→C)，从而导致新的 ST 型的出现。剩余 2 种新 ST

型都有数个等位基因型与已发现的 ST 型存在差异。

1.2.4 肺炎克雷伯氏菌 MLST 分型

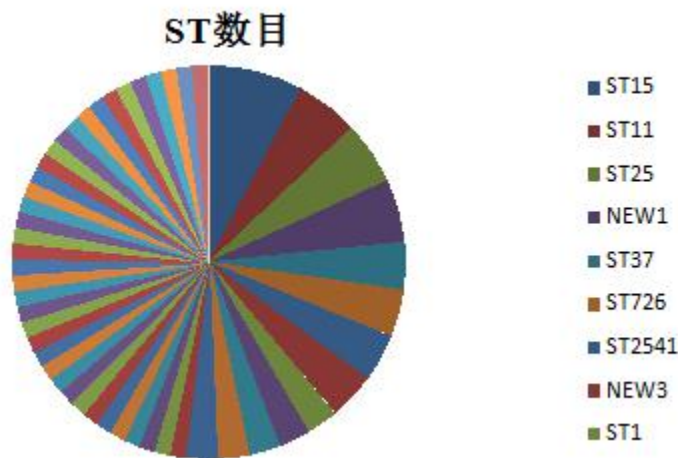


图 1-7 肺炎克雷伯氏菌 ST 型分布

78 株肺炎克雷伯氏菌的 ST 型分布与大肠杆菌类似，也相对分散。78 株中共含有 50 种 ST 型，其中新 ST 型 14 种。

1.3 讨论

Lar 分级与降低抗药性的目标：

近三十年，中国畜牧业快速发展，满足了人民肉类消费需求，但抗药性的历史欠账太重，减抗（抗菌药物用量）降抗（抗药性水平）成为国民共识和国家意志，成为衡量我国公共卫生水平的一个重要指标。《全国遏制动物源细菌耐药行动计划》实行以来，如何采用准确简便实用的指标来评价降抗的效果成为一个重要的问题，随着监抗减抗降抗深入人心，各种替抗技术逐步成熟和应用，十四五必定制定具体的降抗目标。

本报告以山东省积累的药敏数据为例，说明了 Lar 指数的计算方法和意义，可以将抗药性程度归一化从而进行不同层面的比较。比如，鸡鸭抗药性比猪牛高；不同年度和地区 Lar 动态变化。阿米卡星、多西环素、阿莫西林-克拉维酸、庆大霉素的 Lar 显著低于其他药物，对整体 Lar 的影响力也低于其他药物，说明这些药物进一步降低即可达到欧盟抗药性水平，而其他药物降抗的潜力很大。

抗药率反映抗药菌株的比例，Lar 指数则更精准地表征抗药性的程度和分布，以大肠杆菌为例，根据抗药率和 Lar 指数可将常用抗菌药物基本分为 4 类（表 1-13），需要结合实际情况制定不同的用药策略，以达到监抗减抗降抗的目标，

降低 Lar 指数至 1 以下。

表 1-13. 以抗药率和 Lar 指数高低分类抗菌药物

类别	抗药率	Lar 指数	代表药物	分级
第一类	高 ($R\% \geq 50$)	高 (>8)	氟苯尼考、氨苄西林、恩诺沙星、环丙沙星、头孢噻呋	C
第二类		中等 ($1 < Lar \leq 8$)	多西环素、阿莫西林-克拉维酸	B
第三类	中等 ($10 < S\% < 50$)	中等 ($1 < Lar \leq 8$)	庆大霉素、阿米卡星	
第四类	低 ($R\% \leq 10$)	低 (≤ 1)	美罗培南	A

将 $Lar \leq 1$ 范围定为 A 级，表明绝大多数细菌抗药性低于 R 值，基本无抗药性；将 $1 < Lar \leq 8$ 范围定为 B 级，表明绝大多数细菌抗药性高于 R 值 1-8 倍，抗药性程度中等；将 $Lar > 8$ 范围内定为 C 级，表明绝大多数细菌抗药性高于 R 值 8 倍以上，抗药性严重。

SPF 鸡、EUCAST 发布的大肠杆菌 Lar 指数显著低于中国该地区抗药性水平，基本处于 A 级，而我国一部分抗菌药物 Lar 较低，如 Imipenem 亚胺培南、Meropenem 美罗培南、Ertapenem 厄他培南、Doxycycline 强力霉素、Amikacin 阿米卡星、Amoxicillin-clavulanic acid 阿莫西林-克拉维酸、Gentamicin 庆大霉素、Chloramphenicol 氯霉素、Nalidixic acid 萘啶酸处于 $Lar < 8$ 的范围，近五年目标就是 Lar 降低到 1 以下；其他药物 Ampicillin 氨苄西林、Ceftriaxone 头孢曲松、Florfenicol 氟苯尼考、Cefotaxime 头孢噻肟、Ciprofloxacin 环丙沙星、Enrofloxacin 恩诺沙星、Ceftiofur 头孢噻呋处于 $Lar > 8$ 范围，降抗目标就是降低到 8 以下。

降低抗药性的措施：

首先，政策的引导和约束。可以借鉴丹麦式政策管理：①全部养殖场和兽医注册登记，所有兽药都必须经兽医处方使用，②兽医处方和收入与兽药销售没有任何关系，③政府制定 5 年内减抗降抗的数量目标，④养殖场每年定期检测抗药性水平超过阈值，有一次黄牌整改机会，第二次红牌关门，达不到目标不能重开，养殖场主动找监测机构检测，⑤每年出版抗药性监测年报，公布抗药性的变化特点和下一年的对策。

其次，抗药性流行病学监测网络与技术支持。“十三五”期间山东省农业科学院与山东省畜牧兽医局联合省内外 50 多家养殖集团建立了山东省兽医抗药性监测网 (Varms) 和公共卫生创新团队，基于发病动物异常声音、行为和粪便，

开发了智能化定位预警系统，研发了病原菌高通量抗药性检测与噬菌体筛选系统，实现了“时空菌药”多维度动态精准的耐药性流行病学监测与噬菌体防控，为养殖企业用药和管理部门决策提供了重要的数据支持。

在新的公共卫生形势下，以人为本，发挥举国机制遏制动物源细菌耐药，防止超级细菌对人畜感染和对食品、环境污染，是促进畜牧业高质量发展、乡村振兴，保障食品安全和生态安全的重要工作。“十四五”将以齐鲁公共卫生云讲堂宣传普及遏制细菌耐药行动计划和先进技术，以 Varms 捕捉的耐药性流行菌株为靶标，组建“细菌疫苗+敏感抗菌药物+微生态制剂+裂解性噬菌体+中兽药”的 VAMPH 综合防治耐药菌的新模式，优化电解水改革饮用水和屠宰加工洗涤水的新工艺，建立动物粪污“工程化、安全化、肥料化、能源化”的高温高负荷厌氧发酵工艺，以 Varms 评估上述措施对动物源细菌耐药性的降低效果，通过这一公共卫生技术体系的循环运行，促进“监抗减抗降抗”的国家战略目标落地实现。