

让肠道告诉你...

# 都润肠讯

都润肠道健康研究中心主办

## 农场发展的困扰

肠道健康新理念 限制抗生素的使用

# 13

第十三期



dorun  
for the real health

# contents



现状分析：  
农场发展的困扰

03



专家观点

14



研究进展：  
肠道健康新理念  
限制抗生素的使用

11

## 现状分析

# 农场发展的困扰

微生物学家正在试图寻找答案——在农场使用抗生素是否推动人类流行的耐药细菌的产生？

大概六年前，美国一个保育舍爆发了第一例已知的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染猪的事件。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌已经困扰了世界各地的医院40多年，并至少从1995年开始从医疗保健机构外泄后传染人类。在美国，每年导致约94000人感染和18000人死亡。据估计，在欧盟每年有超过15万人感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。许多人认为它在美国农场首次出现是一个危险的人类感染源的扩张。



Tara Smith是爱荷华大学的流行病学家，她在爱荷华州已经推出的最全面的调查之一：关于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的生长繁殖和如何在农业机构中传播。她调查了农场、商店以及人们的住宅和宠物。她的研究结果可能有助于结束这一激烈争论：农场使用抗生素是否导致耐药细菌感染人类的风险的增加。

科学家和健康专家担心耐药细菌可以通过农场工人或者肉制品从农场扩散到人类。去年，美国食品和药物管理局(FDA)紧跟其他国家对抗生素的使用进行规定，建议更多抗生素禁止在家畜中使用。

但肉制品和农业机构一直在抗拒这些限制措施。他们声称耐甲氧西林金黄色葡萄

球菌和其它耐药细菌是在医院内引起人类感染，而肉类生产过程中有安全措施，如在屠宰场有卫生规则来防止耐药细菌传播和感染到人类。“从农场到餐桌是一段很长的路。” Ron Phillips这样说，他代表了动物卫生协会，这是一个兽医药物公司总部位于华盛顿特区的贸易组织。

现在主要问题是缺乏数据。许多农民都不愿让科学家去他们的农场和访问农场的工人

(因为他们中的许多人属于非法移民)。但Smith他们开始填补这一空缺。马里兰州巴尔的摩约翰霍普金斯大学流行病

学家Christopher Heaney说他们秉承“塑造美国的真实状态”。Smith的研究可以让官员说清楚这些在人们鼻子上的细菌来自哪里。

“在2009年，80%在美国出售的抗生素用于农场。”

## 利润和亏损

从爱荷华州的艾姆斯向西约一个小时车程的某动物养殖机构(CAFO)，由于H1N2流感的爆发，保育舍的小猪开始打喷嚏。担任兽医和农场经理人的Craig Rowles抱怨其中一些已经开始从鼻子滴粘液。“这就像当你带孩子到日托中心，过了一会儿，他们会回家就开始流鼻涕一样。”

Rowles正在使用疫苗来对抗疾病的爆发，他用两种抗生素：氯四环素和泰妙菌素来预防继发性的细菌感染，这种配伍也经常用于防止仔猪细菌性腹泻和其它常见疾病。

这种做法已经普遍使用了几十年，很少有兽医工作人员对抗生素的使用提供建议。兽医用的抗生素通常可在柜台购买。相比Rowles一些CAFO运营商在使用抗生素剂量上更多。在饲料中用小剂量的抗生素来抑制低级的感染，但这可能阻碍畜禽生长。研究发现，某些抗生素可以提高猪的2.5%生长率，这足以让农民或获利或者亏损。在当前的美国市场，农场主可能会以每磅1美元卖出猪肉，而生产成本约每磅0.94美元。尽管农场主并不愿意透露他们所使用抗生素的类型和使用剂量，但是由Baltimore的Johns Hopkins未来宜居中心提供给FDA的分析数据表明，2009年农场使用的抗生素大约1310万公斤，其中的80%的抗生素均在美国销售。

如此大规模的使用抗生素导致耐药性细菌的产生。1976年波士顿塔夫茨大学医学院

微生物学家Stuart Levy的一项研究表明，在马萨诸塞州当农民开始使用四环素，农场中四环素抗性细菌的数量飙升。在短短几个月内，抗性细菌就蔓延到农场工人的肠道微生物中。Levy说“不用多久，抗药性细菌就会扩散到环境中。”

对于人类来说，金黄色葡萄球菌一般存在于人类皮肤和鼻子中不会造成危害。但如果细菌通过伤口进入体内，它可以成为一个活跃的病原体，并最终进入血液引起致命感染。抗生素对于大多数感染起作用，但抗性细菌的变种，包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌，可能很难治愈。其中包含有270000株细菌，每个都可能存在潜在的危害。

Smith和她的同事正在对爱荷华城市周边的金黄色葡萄球菌菌株进行分类，某种程度



上使用的是一种序列类型的分类方法，这种分类方法是基于基因组上DNA序列的不同。2007年Smith在爱荷华州保育舍中发现的序列类型是ST398。在这之前，研究者已经发现的ST398类型大多数在欧洲，常存在家畜和农场工人人体内，但通常不会引发感染。

但两年前，ST398在香港的一家医院已经被报道过，这个来自患者的样品日期可追溯到2000年。Smith和她的同事一位在华盛顿特区的乔治华盛顿大学的一位流行病学家Lance Price认为，这标志着在动物和人类感染的分界线逐渐模糊。

2012年2月，Price，Smith和她们的同事们发表了一篇世界范围内从动物和人类分



离到的与ST398相关菌株的基因分析报告。她们发现ST398起源于人类。在某刻它感染到家畜，当它获得耐药性基因和更倾向在猪之间传播后又传染到人类。2012年，ST398是MRSA人类病例在荷兰上升到20%的原因，尽管感染普遍不太严重。

在美国不曾看到过这些菌株，Smith说。医生说常常不能确定MRSA菌株引起的感染，因此，病菌已经悄悄地在农场和医院之间迁移数年是有可能的。

Smith的下一步是去发现是否存在MRSA可能离开农场的其它途径，在爱荷华市郊区的一个商店，Smith拉下一个购物车，从她的口袋里拿出一个无菌棉签擦拭车的把手后把棉签放入一个塑料袋里。然后，她朝向肉案，拿起一个盛放鲜红色牛排的收缩包装的托盘，说“我认为普通消费者并不认为这存在风险”，但事实并非如此。

从2012年1月开始，Smith和她的研究助理Dipendra Thapaliya，花一年时间每周从当地的商店收集擦拭物和肉样品。她们发现，金黄色葡萄球菌存在于几乎所有表面上。5%的商店手推车携带着MRSA。肉样品中，30%潜藏着金黄色葡萄球菌，其中11%对多种抗生素具有耐受性，并且3%携带有MRSA。这些未发表的数据表明猪肉产品含有最高水平的MRSA，而标有“无抗”的猪肉很少或者没有。这与Smith和她的同事们从这个州很多农场样品中的发现相吻合。



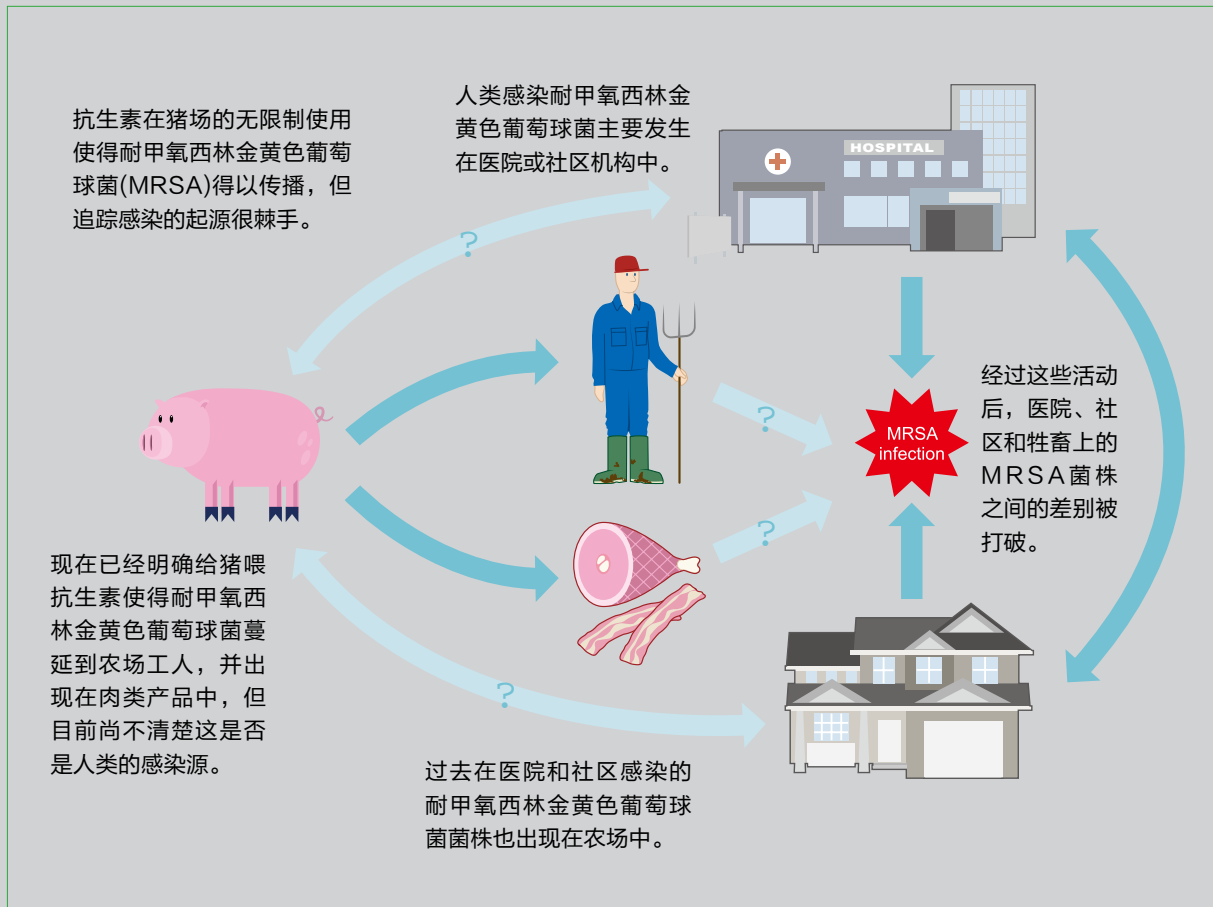
## 项目进展

现在Smith正在进行样品详细的遗传性分析，鉴定MRSA亚型和它们可能的起源。她和她的同事们已经在商店的样品中发现了ST398。但令她们奇怪的是，她们也发现了ST5，这种序列类型通常是存在于医院和跟农场或医院没有明显联系的机构。去年，Smith和Timothy Frana（一位在爱荷华州立大学的微生物学家、兽医）发现兽医学生拜访猪场后在他们的鼻子中发现MRSA，主要是ST5类型，这些菌株对四环素具有耐受性。家畜中ST5的存在表明金黄色葡萄球菌菌株可能在猪和人之间很容易地传播，可能变成农场的耐受菌。“这是我们的研究中最有趣的发现”，Frana说。

在实验室进行的试验中，Smith和她的同事们已经发现30%藏在肉中的金黄色葡萄球菌对四环素具有耐受性。鉴于从上世纪70年代收集的数据，这是不足为奇的，Smith说。但研究人员，包括Heaney和他在的Johns Hopkins组认为，现在发现细菌的耐药谱可以提供关于这一细菌来自何方的信息，而其他基因分类的信息则不能。在一项比较不同农场工人的研究中，四环素耐受型的MRSA仅出现在使用抗生素农场的工人中。

在她们最近的研究中，Smith和她的同事们将试图确定MRSA是否正在农场、家庭和诊所之间传播感染。（见“从农场传播出来又回到农场”）她们从1300个人和擦净的门把手，厨房水槽甚至爱荷华城市周边

# FROM THE FARM AND BACK AGAIN



图：从农场传播出来又回到农场

96个家庭的宠物采集了鼻涕样品。研究者正在将这些样品中发现的金黄色葡萄球菌菌株与她们之前在商店和农场发现的MRSA菌株,以及当地医生在感染病人中发现的菌株进行比较。如果菌株显示出地域特征,研

究者们将对她们分离的个体进行全基因组测序,追溯它们的迁移和演化。这个结果对建立农场和MRSA临床病例之间首个完整联系有潜在帮助。



## 禁用与否

CAFO支持者们承认理论上农场抗生素耐受菌种可以传播到人上。但爱荷华州立大学的兽医、流行病学家Scott Hurd称并不能认为这就会危害到人类健康，Scott Hurd做了很多研究评估耐药菌株转移到肉食品上的风险。Scott Hurd声称，一般人被蜜蜂蛰伤至死的概率都远大于受到猪肉中 MRSA感染的概率。Hurd争辩到，限制农场抗生素的使用可能对人类健康有害。更有甚者，Smith关于杂货店的研究发现售卖的无抗肉中普通金黄色葡萄球菌含量最高，这表明未用药的动物体中带有更多的病原菌。Hurd称“动物的确需要用药。”

不过，监管当局已经严禁农场使用抗生素。20世纪90年代末，欧盟已开始逐步减少

抗生素作为生长促进剂的使用。丹麦在2000年完全禁用抗生素。然而，声称猪只数量占全球总量一半的中国到目前为止还未控制抗生素的使用。

这一系列禁令对耐药性及人与动物健康的影响还不清晰，Levy和其他禁令支持者说就农场抗生素用量降低、肉产量增加的数据来看，丹麦的成果是正向的。但是包括动物保健研究所在内的反对者指出丹麦治疗急症所用抗生素的用量是增加的，并增加了动物的死亡率。

去年，FDA在来自全国资源保护委员会（总部在纽约）等若干机构压力越来越大的情况下，发布了所谓农场中抗生素“审慎使用”的新指导文件。这个机构不鼓励抗生素作为生长促进剂来使用，并推进药物标签





更换，加强使用过程中的兽医监管。并非所有指导意见已经获得批准，并自愿遵守。不过，FDA表示如果农户和制药方三年内不遵守指导意见的话以后会制定更严格的规则。几乎没人满意FDA的政策。农场主和肉品加工的代表认为这一举措是对农民及动物福利的打击，而支持抗生素禁用的人则声称这种非强制性的指导意见远远不够。与此同时，科学家要求FDA透露更多农场使用抗生素数据的情况，到目前为止没有成功。

一直关注农民仍然滥用抗生素问题的Smith希望，她现在的研究能改变他们的观念。Smith表示，农场中的抗生素会引发耐药

菌株的出现，这些菌株会传播到肉中、食品店里和人们的家中，并且会感染人类。她认为这是很危险的

与此同时，Smith称她理解CAFO的运营者，这些人一直试图尽可能安全高效地生产肉食品。尽管人类健康比动物要优先考虑，但是农民却不愿改变，除非研究者们能带来安全划算的方法以替代抗生素的使用。到目前为止，“我们还是在原地踏步”Smith说。

注：上述内容参考自“NATURE, 2013, 499”



研究进展

肠道健康新理念 限制抗生素的使用





自从欧盟颁发抗菌促生长剂禁令以来，养猪业面临维持生猪更高健康状况的大挑战。抗菌促生长剂有助于预防各种应激因素引起的胃肠道细菌感染。在集约化养殖系统中，应激因素包括了疾病压力、运输压力、疫苗接种、饲料转换和环境因素等。近期的科学文献已明确指出，压力因素在扰乱肠道环境中发挥了重要作用。实质上，引起肠道健康问题的方式主要有以下两种。

a) 通过干扰肠胃蠕动和采食模式，导致微生物失衡，细菌感染风险增加。

b) 通过引起动物系统性变化，如氧化应激和炎症，从而引起肠道屏障完整性受损。微生物失调和肠道屏障功能障碍，会导致消化不良和炎症。反过来，消化不良和炎症也会导致饲料效率低下，日增重减少，还

会引起腹泻和感染。对于养殖户来说，这意味着药物使用增多，兽医成本增加，死亡率高，并最终导致重大财物损失。

最初，抗菌促生长剂的使用禁令引起一些国家大幅增加治疗性抗生素的使用。如今，公众及业界都关注到了，抗生素的使用应及其谨慎，并注意到了抗生素使用的可持续性问题及其对公众健康的潜在长期影响。在负责任地使用抗生素过程中，十分需要有效的动物健康预防方法。最新的研究进展表明，稳定菌群的饮食策略，并强制执行肠道屏障功能，这两者的结合是一种十分有效的策略。

研究表明，非传染性仔猪腹泻可能与小肠内细菌总量的上升有关。此外还发现，在应急阶段后——如断奶后，微生物种群的多

样性会减少，这表明微生物物种过度繁殖，一些物种的超显性作用导致了微生物种群的失衡。科学文献也表明，小肠内的病原菌过度繁殖的话，可能会引起消化不良和吸收不良。并且，更为敏感的小肠上部若被大量病原菌接触到，会引起炎症，从而降低采食量，减少日增重。

单独的菌群管理对肠道健康理念的成功有所限制，因为我们忽略了保卫肠道屏障的重要组成部分——肠屏障功能。肠屏障功能障碍可能导致小肠更容易遭抗原、毒素和病原体的攻击，因此，这道功能对于维持良好的健康状态十分重要。肠屏障的主要组成部分包括粘液层的构造、覆盖着肠粘膜的上皮细胞层的通透性，以及和肠道相关的免疫系统的反应。

健康和受损的肠壁之间的主要区别是：受损的肠壁包含更多细菌；受病原菌的影响

呈失调状态；有更多病变；紧密连接程度减弱，导致细菌易位；绒毛更短。举例来说，我们注意到了与炎症参数相关的肠道屏障特性，如肠道通透性。炎症可能是肠道“渗漏”的结果，但反之亦然，炎症也可能是通过破坏粘膜导致肠道“渗漏”的致病因素。炎症控制是控制肠屏障功能的重要前提。

将菌群和肠屏障性能管理战略与断奶仔猪的健康相结合的组合方法。这一新理念能显著提高猪的日增重和饲料效率，并能减少断奶仔猪的腹泻现象。菌群和肠屏障功能管理理念，不仅提供了一个可行的抗菌促生长剂的代替品，而且有助于有效减少治疗性抗生素的使用，这对动物、养殖户，乃至全社会都将产生积极影响。

注：上述内容摘自“爱猪网” 翻译：郑惠丽



## 专家观点：

李德发院士曾经提出中国早晚不用抗生素的目标，当前可能完全杜绝不是太现实，但是不要无限制的添加，从而对畜禽疾病的进一步防治和人类健康都产生了严重的不利影响，因此，抗生素添加剂的使用在世界各国越来越被严格限制。为了寻找抗生素的替代品，国内外许多畜牧兽医工作者进行了大量研究，研制出既能有效防止畜禽疾病的发生，同时又促进生长且毒副作用小、无药残、无耐药性的绿色饲料添加剂，益生菌、寡聚糖、酶制剂、小分子生物活性肽、中草药等即其主要代表。所以我们要建立一整套应用体系，减少药物的残留，从基层做起，保证畜牧业健康发展。

—— 王晓红 农业部畜牧业司饲料处处长

关于饲料行业的十个为什么？——为什么不能不用抗生素？

2014 中国动物营养应用技术研讨会 郑州



# 肠精灵<sup>®</sup>

守护肠道健康

## 肠精灵<sup>®</sup> 家族



肠优<sup>®</sup>

猪专用枯草芽孢杆菌



肠佳<sup>®</sup>

蛋禽专用枯草芽孢杆菌



肠悦<sup>®</sup>

肉禽专用枯草芽孢杆菌



肠爽<sup>®</sup>

水产专用枯草芽孢杆菌



同源筛分

Homologous  
screening



合生发酵

Synbiotic  
fermentation

dorun<sup>®</sup>  
for the real health

更多信息请致电 400-652-6899 或登录 [www.dorunbio.com](http://www.dorunbio.com)

都润 只为真健康

更多资讯请拨打“真健康”专线：400-652-6899  
或登录 [www.dorunbio.com](http://www.dorunbio.com)



## 北京都润科技有限公司

地址：北京市海淀区中关村南大街12号农科院饲料所科研辅助楼505(100081)  
电话：010-62159219 62159129 传真：010-62158831

## Beijing Dorun Science & Technology Co., Ltd

Add.:No. 505 Feed affiliated building in Chinese Academy of Agricultural Sciences,  
12 ZhongGuanCun South Avenue, Haidian District, Beijing(100081)  
Tel: 010-62159219 62159129 Fax:010-62158831