

农田土壤抗生素污染管控建议

王娜^{1,2}, 郭欣妍^{1,2}, 单正军^{1,2}, 蔡道基^{1,2}

(1. 生态环境部南京环境科学研究所, 南京 210042; 2. 国家环境保护农药环境评价与污染控制重点实验室, 南京 210042)

摘要: 抗生素在畜禽养殖业中发挥了重要保障作用, 但畜禽粪便农用后伴生的抗生素耐药性传播风险日益显现, 农田土壤抗生素及其耐药基因的风险管控工作亟待开展。本文总结了农田土壤中抗生素的污染现状, 梳理了农田土壤中新兴污染物抗生素管控存在的问题, 提出了农田土壤抗生素及其耐药基因的风险管控建议。研究发现, 农田土壤抗生素及其耐药基因的污染风险不可忽视, 但抗生素类新兴污染物尚未纳入土壤风险管控范围内。应设立严格的兽药应用监管机制, 从养殖源头扼制风险的发生概率; 制定有机肥中反映耐药性的控制标准, 出台技术指南以规范含抗生素粪便的处置与施用, 减少抗生素耐药基因进入环境的总量。同时加紧开展环境抗生素耐药性产生和转移的人类健康风险评估研究, 实施农田土壤环境抗生素耐药常规监测, 发挥风险评估在该类污染物风险管控工作中的作用。

关键词: 抗生素; 耐药基因; 农田土壤; 传播风险; 管控对策

中图分类号: X592 **文献标识码:** A

Suggestions for Management and Control of Antibiotics in Farmland Soil in China

Wang Na^{1,2}, Guo Xinyan^{1,2}, Shan Zhengjun^{1,2}, Cai Daoji^{1,2}

(1. Nanjing Institute of Environmental Sciences, Ministry of Ecology and Environment, Nanjing 210042, China; 2. Key Laboratory of Pesticide Environmental Assessment and Pollution Control, Ministry of Ecology and Environment, Nanjing 210042, China)

Abstract: Antibiotics are important for sustaining the livestock and poultry industry in China; however, due to the agricultural utilization of livestock and poultry manure, the risk of antibiotic resistance transmission becomes increasingly prominent. Therefore, the risk control of antibiotics and antibiotic resistance genes in the farmland soil becomes urgent in China. In this study, we summarize the status of antibiotic pollution in the farmland soil in China, sort out the problems regarding the management and control of emerging antibiotic pollutants in farmland soil, and propose some measures for risk control of the antibiotics and antibiotic resistance genes. This study reveals that the emerging antibiotic pollutants have not been included in soil risk management and more attention should be paid to the pollution risks of the antibiotics and antibiotic resistance genes for the farmland soil. To this end, a strict veterinary drug regulatory mechanism should be established to control the risks from the source. Moreover, standards should be established for controlling antibiotic resistance in organic fertilizers, and technical guidelines should be created for regulating the treatment and application of antibiotics-containing manure, thus to reduce the amount of antibiotic resistance genes that enter into the environment. Meanwhile, human health risks caused by the generation and transfer of environmental antibiotic resistance should be assessed and studied and routine monitoring of antibiotic resistance in farmland soil should be conducted, thereby supporting the risk control of such pollutants using risk assessment.

Keywords: antibiotics; antibiotic resistance genes; farmland soil; transmission risk; management and control measures

收稿日期: 2020-05-13; 修回日期: 2020-08-06

通讯作者: 蔡道基, 生态环境部南京环境科学研究所研究员, 中国工程院院士, 研究方向为有毒有害污染物环境风险研究;

E-mail: caidj@cae.cn

资助项目: 中国工程院咨询项目“长三角农用地土壤污染风险及防控对策研究”(2019-XZ-24); 江苏省环保科研课题(JSZC-G2019-248)

本刊网址: www.engineering.org.cn/ch/journal/sscae

一、前言

土壤污染具有隐蔽性、滞后性和持久性，是较为复杂的污染问题。随着化学品制造与使用种类的逐渐增多，土壤污染物的种类也是异常繁多的。美国国家环境保护局（EPA）收录的化合物总数为 67 709 种，有毒物质排放清单有 391 类，有土壤风险管控标准的化合物有 899 种。我国收录的化合物总数为 45 612 种，危险化学品有 2828 种；《土壤环境质量 农用地土壤污染风险管控标准（试行）》（GB 15618—2018）包括 11 种化合物的土壤管控标准，《土壤环境质量 建设用地土壤污染风险管控标准（试行）》（GB 36600—2018）涉及 90 种化合物的土壤管控标准。整体来看，我国土壤环境管理的目标污染物种类还是较为有限的，尤其是一些具有环境风险的新兴污染物尚未纳入管控范围。然而，对照“预防为主、保护优先、风险管控”的土壤污染防治总体原则，新兴污染物的环境风险需要引起足够关注；不仅需要尽快开展风险评估技术方法的研究，也需要及时谋划各种风险管控的政策措施，从而尽量将风险控制在早期，避免危害效应的扩散。

抗生素是一类对致病微生物具有抑制和杀灭作用的化学物质，在医疗卫生、畜禽养殖方面发挥了重要作用。在我国，抗生素生产和使用量都较大，如产量达到 2.48×10^5 t/a，使用量达到 1.62×10^5 t/a；其中 48% 为人用，剩余为畜禽养殖业使用 [1]。动物所使用的抗生素，有 30%~90% 以原型或代谢物的形式排泄，再通过施肥、污水灌溉、地表径流冲刷等途径最终进入土壤环境 [2]。我国 36 种常见抗生素向环境的总排放量约为 5.38×10^4 t/a，其中约有 54% 进入农田土壤 [1]。抗生素的环境暴露会诱导选择耐药菌的产生，同时动物粪便中的大量耐药菌也会伴随着有机肥的施用进入到土壤环境。研究表明 [3]，耐药菌所携带的耐药基因会通过可移动的遗传元件在不同细菌间发生水平转移和传播；一旦传递至致病菌，将产生多重耐药致病菌甚至超级细菌，可能造成人类感染后无药可治的严重后果。

近年来，抗生素耐药基因的环境健康风险成为学术研究热点，也引起了管理部门的高度关注。2014 年世界卫生组织（WHO）提出《控制细菌耐药全球行动计划》，之后很多国家发布了各自的控制耐药行动计划。2016 年 8 月，我国 14 个部

委联合印发《遏制细菌耐药国家行动计划（2016—2020 年）》，旨在以多部门协作形式实施综合治理，应对细菌耐药的风险挑战。2018 年，国家卫生健康委员会印发《关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知》。2019 年，农业农村部发布公告，自 2020 年起退出除中药外的所有促生长类药物饲料添加剂品种。也要注意，环境中抗生素耐药性传播的风险至今仍无法定量评估。2012 年在加拿大魁北克省举行的“环境中的抗生素耐药性：评估和管理人类活动的影响”研讨会，探讨了人类活动对环境中抗生素耐药性产生影响的评估方法以及采取相关管理措施的必要性 [4]；多国参会代表达成了共识：在抗生素的生产与使用、农业作业、污水处理厂等关键排放环节中，管理措施可发挥最大作用以尽可能延缓和限制不良风险的发生。

本文在总结抗生素污染现状与危害风险、梳理污染管控存在问题的基础上，重点论述有关我国农田土壤抗生素及其耐药基因风险管控的举措，以为土壤环境中新兴污染物的环境管理提供前瞻性的应对思路。

二、农田土壤抗生素的污染现状和潜在风险

（一）污染现状

根据文献报道 [5~22]，我国土壤抗生素检出种类主要为磺胺类、喹诺酮类、四环素类、大环内酯类和其他类共计 44 种，分布于 19 个省份（见表 1）。抗生素在农田土壤中普遍存在，喹诺酮类和四环素类是土壤残留的优势抗生素品种 [15]。长江三角洲地区（江苏、浙江和上海）的抗生素种类比国内其他地区更为丰富；在抗生素总量方面，北方省份（如河北、山西、辽宁和山东）明显高于南方省份（如广东、湖南、江苏和浙江），东部省份（如山东、上海和浙江）明显高于西部省份（如新疆、西藏、青海和甘肃）。梳理 2009 年至今的国内文献数据发现，施用粪肥的土壤中抗生素浓度范围在低于检出限到毫克每千克量级的水平，许多抗生素的检出浓度超过了兽药国际协调委员会（VICH）设定的土壤生物毒性触发值（ $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ ） [23]。

土壤环境是最大的微生物群落库之一，在抗生素抗性的产生和传播过程中起着重要作用。在抗生素耐药性决定因素（如抗生素、重金属等）属于

表 1 各省份抗生素种类土壤检出情况

省市	抗生素检出种类
安徽	磺胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲恶唑
北京	磺胺甲恶唑、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺甲嘧啶、强力霉素、土霉素、四环素、金霉素、红霉素、罗红霉素
重庆	磺胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺噻唑、诺氟沙星、环丙沙星、恩诺沙星、氧氟沙星、强力霉素、土霉素、四环素、金霉素、甲氧苄啶
广东	磺胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲恶唑、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺吡啶、磺胺噻唑、磺胺甲嘧啶
贵州	磺胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲恶唑、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺氯吡啶、诺氟沙星、环丙沙星、恩诺沙星、氧氟沙星、强力霉素、土霉素、四环素、金霉素
海南	磺胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲恶唑、诺氟沙星、环丙沙星、恩诺沙星、氧氟沙星、土霉素、四环素、金霉素、红霉素、螺旋霉素、林可霉素、甲氧苄啶、头孢氨苄
江苏	磺胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲恶唑、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺氯吡啶、磺胺喹恶啉、诺氟沙星、环丙沙星、恩诺沙星、氧氟沙星、环丙氨嗪、强力霉素、土霉素、四环素、金霉素、罗红霉素、氟苯尼考
江西	土霉素、四环素、金霉素
上海	磺胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲恶唑、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺氯吡啶、磺胺喹恶啉、诺氟沙星、环丙沙星、恩诺沙星、氧氟沙星、强力霉素、土霉素、四环素、金霉素、罗红霉素、克拉霉素
山西	磺胺类、喹诺酮类、四环素类
云南	磺胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲恶唑、磺胺二甲氧嘧啶、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺氯吡啶、磺胺喹恶啉、诺氟沙星、环丙沙星、恩诺沙星、氧氟沙星、强力霉素、罗红霉素
浙江	磺胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲恶唑、磺胺氯吡啶、磺胺噻唑、诺氟沙星、环丙沙星、恩诺沙星、氧氟沙星、氟甲喹、达氟沙星、洛美沙星、沙拉沙星、恶喹酸、培氟沙星、双氟沙星、强力霉素、土霉素、四环素、金霉素、红霉素、螺旋霉素、罗红霉素、克拉霉素、泰乐菌素、氯霉素

外源输入的情况下，土壤环境成为了抗生素耐药基因“库”。目前，我国开展的土壤抗生素耐药基因污染调查集中在传统兽用抗生素（磺胺类和四环素类）耐药基因，也有少数有关喹诺酮类、大环内酯类耐药基因的报道 [5~22]（见图 1）。在抗生素耐药基因的相对浓度范围方面，四环素类为 $1 \times 10^{-4} \sim 1.1 \times 10^{-2}$ copies/16S-rRNA，磺胺类为 $1 \times 10^{-3} \sim 1.0 \times 10^{-1}$ copies/16S-rRNA，喹诺酮类和大环内酯类为 $5.5 \times 10^{-5} \sim 8.08 \times 10^{-4}$ copies/16S-rRNA，转移子 *intI1* 为 2.8×10^{-2} copies/16S-rRNA；四环素类的优势耐药基因为 *tetB*、*tetW*、*tetQ* 和 *tetO*，磺胺类的优势耐药基因为 *sulI* 和 *sulII*。从空间分布看，广东、山东、北京、辽宁等省市的土壤耐药基因丰度较高 [15]。

（二）危害与风险

施用有机肥给农田土壤环境带来了丰富的营养元素，但也引入了重金属、抗生素及其耐药基因等污染物，构成了潜在的环境与健康风险（见图 2）。抗生素及其耐药性在植物中的传播可对农作物产生不良影响，如抗生素被蔬菜、农作物和水生植物吸

收已获研究证实 [24]。在植物的根际和叶际检测到大多数四环素类、喹诺酮类、甲氧苄啶、氯霉素和林可霉素类抗生素，说明这些抗生素从根际向枝芽传输的能力较强；大多数磺胺类、大环内酯类从根际转移至叶部和果实的能力则较为有限 [24]。根据农作物中抗生素残留浓度来计算食用抗生素污染农作物对人体健康的风险，结果显示基于食用农作物估算的人群抗生素暴露量远低于最低治疗剂量（一般为 20~200 mg/d）或低于建议可接受的每日摄入量（ADI）值，可见直接的健康风险很低。

粪源抗生素及其耐药性污染对植物内生系统中的抗生素耐药性也会产生影响。植物根际土壤菌群与农田土壤的抗生素耐药菌发生交互作用产生耐药性，根际抗生素耐药菌会以内生细菌的形式进入植物内部，最终通过食物链进入人体。研究表明 [25]，施用畜禽粪肥能引起蔬菜中抗生素抗性内生细菌数量的显著增加。

当粪便中的耐药菌进入土壤，携带的耐药基因可通过质粒、整合子、基因盒或转座子等水平转移给土著细菌。土壤环境耐药菌同样可以通过水平转

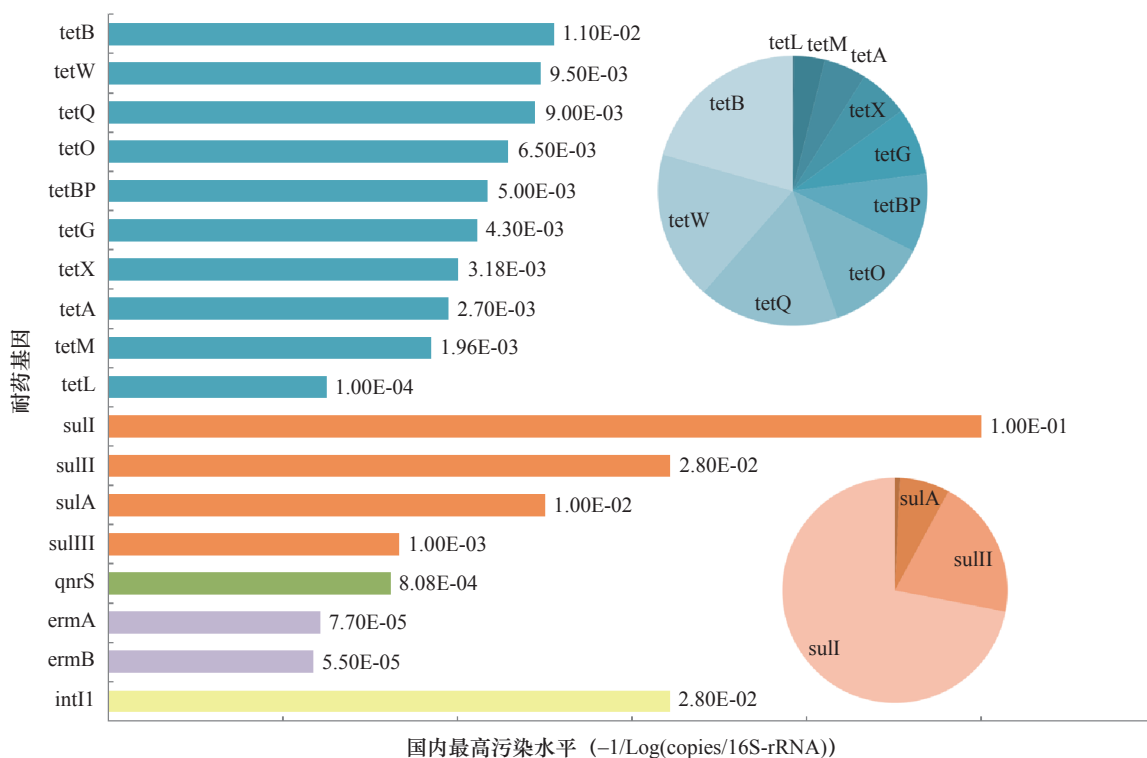


图1 我国土壤中耐药基因污染情况

注：四环素耐药基因有 tetB、tetW、tetQ、tetO、tetBP、tetG、tetX、tetA、tetM、tetL，磺胺耐药基因有 sulI、sulII、sulIII、sulA，喹诺酮耐药基因有 qnrS，大环内酯耐药基因有 ermA、ermB，I 型整合子整合酶基因有 intI1。

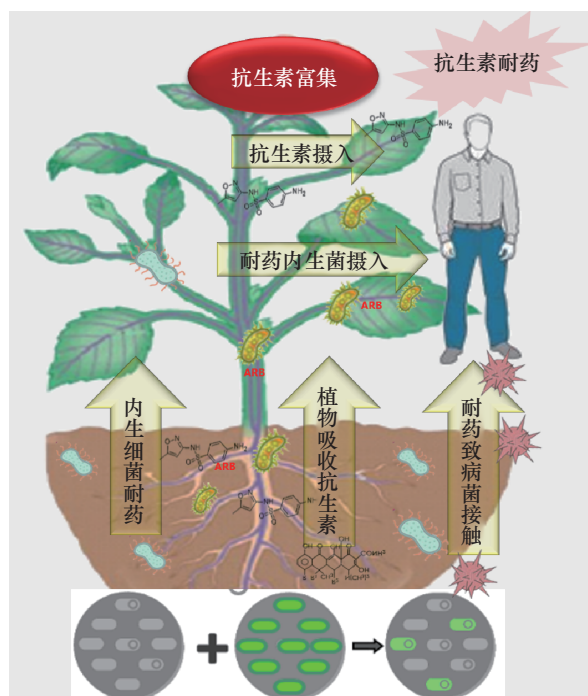


图2 抗生素耐药基因在土壤-植物系统的传输过程

注：图中化学结构式代表抗生素化学物质 ARB-耐药菌。

移传播扩散耐药基因，在有合适受体菌的情况下，环境耐药菌将耐药基因传递至致病菌（如沙门氏菌、

拟杆菌、弯曲杆菌、志贺氏菌、大肠埃希氏菌），从而形成了抗生素耐药的致病菌。这对人类健康的影响表现为临床抗生素使用疗效降低、感染更严重或更持久。由此可见，土壤环境耐药性的提高，最终将会影响公共卫生、干扰临床治疗。研究发现 [26]，对于来源不同的临床致病菌和常见的土壤细菌，检测出的序列同源性达 100%；这是在环境耐药菌和致病耐药菌之间存在水平基因转移 (HGT) 的直接证据。尽管有不少学者认为耐药基因通过环境耐药菌向致病菌水平转移的概率较小，但是不能排除这种“低概率、高影响的一次性事件”风险。如果人类成为新型环境致病耐药菌的受体，将会导致无法预判的严重后果。例如，印度发生的超级细菌 (NDM-1) 在人际间的传播事件，就属于重大的公共安全事故。

三、农田土壤抗生素管控的现状与问题

(一) 源头监管

鉴于滥用抗生素的直接危害与潜在风险，许多国家和地区都禁止或限制了饲料添加抗生素。

从 2006 年起, 欧盟禁止黄霉素、效美素、盐霉素和莫能霉素等 4 种抗菌药物作为促生长饲料添加剂使用。我国兽药抗菌药物主要用于感染疾病治疗和促进生长的饲料添加剂, 随着养殖业抗生素滥用问题的显现, 国家主管部门意识到人兽共用药物问题的潜在危害性。2015 年 9 月, 农业部发布公告, 要求在食品动物中停止使用洛美沙星、培氟沙星、氧氟沙星、诺氟沙星 4 种兽药。2019 年 7 月, 农业农村部发布公告, 自 2020 年起, 退出除中药外的所有促生长类药物饲料添加剂品种, 饲料生产企业停止生产含有促生长类药物饲料添加剂(中药类除外)的商品饲料。虽然农业农村部“限抗令”的出台对从源头控制农田土壤抗生素耐药传播风险具有重大意义, 但是环境管理部门在兽药方面缺乏直接的行政管理渠道, 仍然无法直接管控畜禽养殖业向农田土壤环境中排放的抗生素及其耐药基因的种类与数量。

(二) 控制标准

农业农村部办公厅、生态环境部办公厅联合印发《关于进一步明确畜禽粪污还田利用要求强化养殖污染监管的通知》, 要求畜禽粪污应根据排放去向或利用方式的不同执行相应的标准规范。作为肥料利用的, 应符合《畜禽粪便无害化处理技术规范》(GB/T 36195—2018)、《畜禽粪便还田技术规范》(GB/T 25246—2010); 向环境排放的, 应符合《畜禽养殖业污染物排放标准》(GB18596—2001) 和地方有关排放标准; 用于农田灌溉的, 应符合《农田灌溉水质标准》(GB 5084—2005)。然而, 现行《畜禽养殖业污染物排放标准》《农田灌溉水质标准》规定的污染物控制项目中没有针对抗生素及其耐药基因的特征性指标。《畜禽粪便无害化处理技术规范》仅提出了蛔虫卵、钩虫卵、粪大肠菌群、蚊子苍蝇等控制指标, 同样未涉及抗生素及其耐药基因指标。相关控制标准的缺失、粪便农用安全性技术指南的缺位, 导致粪便农用的过程管理无法顾及抗生素及其耐药基因的环境危害。

(三) 风险评估

抗生素的广泛使用导致抗生素耐药性的迅速传播, 对人类健康构成了很高的风险。迄今为止, 由

于对抗生素耐药基因的环境过程、归趋、定量构效关系等存在争议, 依然缺乏定量模型来准确评估相关风险; 也未推导出抗生素水平与致病性抗生素耐药性之间的关系, 没有建立致病性抗生素耐药细菌与各种感染疾病之间的剂量反应关系。另外, 环境中抗生素残留、抗生素耐药性标准化监测指南缺失, 使得表征环境中抗生素残留风险所需的数据也严重不足。

四、对策建议

(一) 建立更为严格的兽药监管机制

动物养殖用抗生素是导致土壤抗生素耐药风险的源头诱因。建议建立多部门联合工作机制, 指导养殖场科学使用抗生素, 对养殖场抗生素的使用种类和用量进行规范和抽检; 避免通过饮水和饲料添加等方式滥用抗生素, 从源头控制住抗生素及其耐药基因进入环境。

(二) 加快制定有机肥中反映耐药性的控制标准

抗生素及其耐药基因进入土壤环境的载体主要是畜禽粪便, 控制畜禽粪便中抗生素及耐药基因的含量、阻断粪便中抗生素及其耐药基因进入土壤环境, 是有效减控土壤中抗生素及其耐药基因污染量的主要方式。应加快制定有机肥中反映耐药性的控制标准, 从环境释放的源头控制抗生素及耐药基因的土壤污染。

(三) 加紧环境抗生素耐药风险评估研究

在制定抗生素环境基准尚不成熟的客观情况下, 建议环境管理部门采用风险管控的思路来重点关注该类污染物, 及时开展环境抗生素耐药性产生和转移的健康风险评估研究, 组织制定风险评估技术指南, 明确评估的指标、程序和方法。①以抗生素作为评估指标时, 使用细菌的最低选择抗生素浓度(MSC)作为剂量-效应评价指标, 评估低水平抗生素对细菌的敏感性和耐药性演变。②以致病性耐药菌作为评估终点时, 将大肠杆菌作为暴露评估对象, 建立致病性抗生素耐药细菌与各种感染疾病之间的剂量反应关系。③以抗生素耐药基因为评估指标时, 追踪筛查携带耐药质粒的病原菌, 建立环

境高风险耐药基因的筛查方法,明确抗生素和耐药基因的剂量效应关系,提出抗生素和耐药基因的风险分级清单。

(四) 尽快发布粪便农用安全性技术指南

畜禽粪便作为肥料施用到农田,前处理过程对抗生素及耐药基因的环境暴露量影响显著。建议农业、生态环境等主管部门加强部际协调工作,尽快研究出台有关粪便农用安全性技术指南,提出有关粪便处置技术、有机肥施用选型等方面的要求;在确保肥源营养元素的前提下,规定去除抗生素及其耐药基因的关键处理过程与技术,落实显著降低经粪肥农用途径进入土壤环境的抗生素及其耐药基因总量的目标。

(五) 开展环境抗生素耐药的常规监测

尽管发布抗生素及其耐药基因的土壤质量标准 and 监测标准时机尚不成熟,但全面掌握重点地区的抗生素耐药监测数据可以直接反映土壤环境抗生素耐药的影响程度并间接反馈抗生素环境减排的效果。建议生态环境主管部门借鉴卫生、农业领域耐药监测网的建设思路与经验,适时建立重点区域环境耐药性监测网络,以把握主要省份土壤环境中抗生素耐药性的污染现状和演变趋势;以环境中大肠杆菌耐药率作为监测因子,评估重点地区土壤环境抗生素耐药性现状。

参考文献

- [1] Zhang Q Q, Ying G G, Pan C G, et al. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: Source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance [J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(11): 6772–6782.
- [2] Sun J T, Zeng Q T, Tsang D, et al. Antibiotics in the agricultural soils from the Yangtze River Delta, China [J]. *Chemosphere*, 2017, 189: 301–308.
- [3] Qiao M, Ying G G, Singer A C, et al. Review of antibiotic resistance in China and its environment [J]. *Environment International*, 2017, 110: 160–172.
- [4] Ashbolt N J, Amezcua A, Backhaus T, et al. Human health risk assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2013, 121(9): 993–1001.
- [5] 陈海燕, 花日茂, 李学德, 等. 不同类型菜地土壤中3种磺胺类抗生素污染特征研究 [J]. *安徽农业科学*, 2011, 39(23): 14224–14226, 14229.
- [6] 成玉婷, 吴小莲, 向垒, 等. 广州市典型有机蔬菜基地土壤中磺胺类抗生素污染特征及风险评价 [J]. *中国环境科学*, 2017, 37(3): 1154–1161.
- [7] 刘艳萍, 刘鸿雁, 吴龙华, 等. 贵阳市某蔬菜地养殖废水灌溉土壤重金属、抗生素复合污染研究 [J]. *环境科学学报*, 2017, 37(3): 1074–1082.
- [8] 孔晨晨, 张世文, 聂超甲, 等. 农用地土壤抗生素组成特征与积累规律 [J]. *环境科学*, 2019, 40(4): 1981–1989.
- [9] Wei R C, Ge F, Zhang L L, et al. Occurrence of 13 veterinary drugs in animal manure-amended soils in Eastern China [J]. *Chemosphere*, 2016, 144: 2377–2383.
- [10] 赵方凯, 陈利顶, 杨磊, 等. 长三角典型城郊不同土地利用土壤抗生素组成及分布特征 [J]. *环境科学*, 2017, 38(12): 5237–5246.
- [11] 赵方凯, 杨磊, 李守娟, 等. 长三角典型城郊土壤抗生素空间分布的影响因素研究 [J]. *环境科学学报*, 2018, 38(3): 1163–1171.
- [12] 罗凯, 李文红, 章海波, 等. 南京典型设施菜地有机肥和土壤中四环素类抗生素的污染特征调查 [J]. *土壤*, 2014, 46(2): 330–338.
- [13] 赵晶, 毕春娟, 陈振楼, 等. 上海市崇明岛养殖场周边环境氟喹诺酮类抗生素的含量特征 [J]. *生态与农村环境学报*, 2017, 33(2): 120–126.
- [14] Sun M M, Ye M, Wu J, et al. Positive relationship detected between soil bioaccessible organic pollutants and antibiotic resistance genes at dairy farms in Nanjing, Eastern China [J]. *Environmental Pollution*, 2015, 206: 421–428.

- [15] Sun J T, Zeng Q T, Tsang D, et al. Antibiotics in the agricultural soils from the Yangtze River Delta, China [J]. *Chemosphere*, 2017, 189: 301–308.
- [16] Zeng Q T, Sun J T, Zhu L Z. Occurrence and distribution of antibiotics and resistance genes in greenhouse and open-field agricultural soils in China [J]. *Chemosphere*, 2019, 224: 900–909.
- [17] Zhao F K, Yang L, Chen L D, et al. Co-contamination of antibiotics and metals in peri-urban agricultural soils and source identification [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, 25: 34063–34075.
- [18] Gao L H, Shi Y L, Li W H, et al. Occurrence and distribution of antibiotics in urban soil in Beijing and Shanghai, China [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2015, 22: 11360–11371.
- [19] Wu L H, Pan X, Chen L K, et al. Occurrence and distribution of heavy metals and tetracyclines in agricultural soils after typical land use change in East China [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2013, 20: 8342–8354.
- [20] Zhao F K, Yang L, Chen L D, et al. Soil contamination with antibiotics in a typical peri-urban area in eastern China: Seasonal variation, risk assessment, and microbial responses [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2019, 79: 200–212.
- [21] Guo T, Lou C L, Zhai W W, et al. Increased occurrence of heavy metals, antibiotics and resistance genes in surface soil after long-term application of manure [J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 635: 995–1003.
- [22] Zhang H B, Zhou Y, Huang Y J, et al. Residues and risks of veterinary antibiotics in protected vegetable soils following application of different manures [J]. *Chemosphere*, 2016, 152: 229–237.
- [23] VICH. Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs): Phase I [EB/OL]. (2020-06-30) [2020-07-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl6-environmental-impact-assessment-eias-veterinary-medicinal-products-phase-i-step-7_en.pdf.
- [24] Pan M, Chu L M. Fate of antibiotics in soil and their uptake by edible crops [J]. *Science of the Total Environment*, 2017, 599–600: 500–512.
- [25] 郭玉晖. 施加畜禽粪肥对蔬菜中抗生素抗性内生细菌的影响 [D]. 新乡: 河南师范大学(硕士学位论文), 2015.
Guo Y H. Influence of manure application on antibiotic resistance endophytic bacteria in vegetables [D]. Xinxing: Henan Normal University(Master's thesis), 2015.
- [26] Forsberg K J, Reyes A, Wang B, et al. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens [J]. *Science*, 2012, 337(6098):1107–1111.