



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



Research
Air Pollution Control—Article

中国2014—2020年PM_{2.5}空气污染减排对减缓抗微生物药物耐药性的协同效益

周振超^{a,*}, 林泽俊^a, 帅馨怡^a, 巴晓亮^b, Chioma Achi^c, Mark A. Holmes^b, 许通^d, 卢颖如^e, 肖永红^f, 徐建明^a, 谷保静^a, 陈红^{a,g,*}

^a College of Environmental and Resource Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

^b Department of Veterinary Medicine, University of Cambridge, Cambridge CB3 0ES, UK

^c Ineos Oxford Institute of Antimicrobial Research, Department of Biology, University of Oxford, Oxford OX1 3RE, UK

^d Centre for Environment, Energy and Natural Resource Governance, Department of Land Economy, University of Cambridge, Cambridge CB3 0ES, UK

^e UK of Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

^f State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

^g International Cooperation Base of Environmental Pollution and Ecological Health, Science and Technology Agency of Zhejiang, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 December 2023

Revised 7 June 2024

Accepted 10 September 2024

Available online 27 September 2024

关键词

抗微生物药物耐药性

空气污染

抗生素使用

多变量分析

过早死亡

全国范围

摘要

“同一健康”理念强调控制抗微生物药物耐药性(AMR)需多维度协同。然而,我们对人类活动、社会经济和环境因素如何在国家层面驱动AMR的理解仍显不足。为探索潜在影响因素与AMR的关联,本研究分析了涵盖中国2014—2020年间13种主要耐药细菌及超过30项预测因子(如空气污染、抗生素使用、经济、畜牧业、公共服务、医疗卫生、教育水平、饮食、气候和人口)的综合数据库。多变量分析结果表明,空气动力学直径小于或等于2.5 μm的细颗粒物(PM_{2.5})与AMR相关,可解释12%的变异,其后依次为居民收入(10.3%)和抗生素使用密度(5.1%)。PM_{2.5}浓度每降低1 μg·m⁻³,总体抗生素耐药率下降0.17%($p < 0.001$, $R^2 = 0.74$)。基于中国PM_{2.5}空气质量不同预测情景,我们进一步估算了至2060年中国因PM_{2.5}相关抗生素耐药性导致的过早死亡人数和经济负担。据估计,PM_{2.5}引发的AMR在中国每年导致约2.7万例(95%置信区间[CI]:6468~48 830)过早死亡及约51万年(95% CI:12万~92万)的寿命损失年(YLL),相当于每年84亿美元(95% CI:20亿~150亿)的福利损失。实施“1.5 °C温控目标”情景下的污染减排以降低PM_{2.5}浓度,到2060年可避免约1.4万例(95% CI:3324~26 320)AMR相关的过早死亡,潜在经济价值达98亿美元(95% CI:22亿~176亿)。这些结果表明,减少空气污染可通过缓解AMR,为健康和经济领域带来协同效益。

© 2024 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

抗微生物药物耐药性(AMR)对人类健康和社会福祉构成日益严重的威胁。预计到2050年,AMR每年将导致高达1000万人死亡,在“不作为”情景下累计经济损失将达

100万亿美元[1]。尽管相关防控工作持续推进,但AMR仍未得到有效控制。2019年全球估计有127万人死于AMR相关感染,较2016年的70万人大幅增加[1–2]。虽然人类和动物中抗生素的过度使用与误用被广泛认为是此危机的主要推手,但在发展中国家,社会经济条件、气候变化、卫生

* Corresponding authors.

E-mail addresses: zhouzc@zju.edu.cn (Z. Zhou), chen_hong@zju.edu.cn (H. Chen).

2095-8099/© 2024 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

英文原文: *Engineering* 2025, 45(2): 243–251

引用本文: Zhenchao Zhou, Zejun Lin, Xinyi Shuai, Xiaoliang Ba, Chioma Achi, Mark A. Holmes, Tong Xu, Yingru Lu, Yonghong Xiao, Jianming Xu, Baojing Gu, Hong Chen. Co-Benefits of Antimicrobial Resistance Mitigation from China's PM_{2.5} Air Pollution Reduction Between 2014–2020. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.09.013>

条件以及通过空气、水和土壤的环境传播等其他因素，也可能起关键作用[3–5]。污水处理能力不足、人口过度拥挤、卫生条件差以及抗生素高剂量消耗等因素加剧了这些地区抗生素耐药性的传播与进化[6–7]。值得注意的是，一些抗生素耐药基因（ARGs），如印度新德里患者中发现的耐碳青霉烯基因（*bla_{NDM-1}*）和上海动物中发现的质粒介导的黏菌素耐药基因（*mcr-1*），已从这些地区出现，并在全球迅速传播[8–10]，危及我们管理传染病的能力。因此，迫切需要更深入、系统地理解这些地区AMR的驱动因素。

许多发展中国家缺乏公开可用的、全面的抗生素耐药性、抗生素使用和社会经济因素报告数据或系统，这使得评估国家层面应对AMR的进展变得困难。在“同一健康”（One Health）框架下，AMR的多维度凸显了理解其驱动因素的重要性[11–13]。既往研究[3–4]已证实AMR与多种因素存在显著相关性，包括当地气温、人均国内生产总值（GDP）、教育水平、基础设施、公共医疗支出和抗生素消费量。作为发展中国家，中国正面临环境污染、经济发展不平衡和抗生素耐药性等多重挑战。自2010年以来，中国已着力构建了一个覆盖全国的综合性抗生素耐药性监测系统，并积累了大量数据，为理解发展中国家的抗生素耐药性驱动因素提供了具有代表性的区域样本。

环境污染作为AMR传播或AMR水平的一个重要因素，尚未与其他可能因素一起得到全面分析。空气污染物最近已被确认为AMR传播的重要载体[14]。空气动力学直径小于或等于2.5 μm的细颗粒物（PM_{2.5}）空气污染，可携带多样且丰富的抗生素耐药性成分，通过扬尘和干湿沉降，导致AMR的远距离空气传播[15]。PM_{2.5}中超过80%的物质可沉积于人体并经过肺部进入体内[16]，且长期暴露于环境中的抗生素耐药性已被证明会影响人体的耐药水平[17]。此外，有证据表明，在中国，受污染空气中的ARGs和微生物丰度显著高于未受污染空气[18]。我们近期的研究也证明空气污染显著影响全球抗生素耐药性[19]。然而，各国国情差异显著，致使此现象在各国内部的具体发生机制尚不明确。

为此，本文基于中国2014—2020年的数据，采用单变量分析、多变量分析和结构方程模型（SEM）分析，系统探讨了AMR与潜在影响因素（包括空气污染、抗生素使用、经济指标、畜牧业、公共服务、医疗卫生、教育水平、饮食、气候和人口）之间的关系。在清洁空气及碳中和政策背景下，近年来中国已大幅减少空气污染，并承诺持续推进这一趋势[20]。通过采用结合气候减缓路径的6种情景，我们进一步估算并预测了到2060年，中国由

PM_{2.5}引起的AMR所导致的过早死亡和福利损失负担。这些发现凸显了环境因素在理解AMR流行中的重要性，以及改善空气质量在控制发展中国家AMR方面的潜力。

2. 方法

2.1. 研究设计与数据来源

我们构建了一个数据集，包含2014—2020年中国大陆（31个省、自治区、直辖市）的抗生素耐药率、抗微生物药物使用密度[定义为每100人的限定日剂量（DDD）]以及超过30项其他因素（附录A中的表S1）。抗生素耐药率和抗菌药物使用密度数据源自中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《中国抗微生物药物管理和耐药现状报告（2021）》[21]。本研究使用了13种耐药细菌的数据（详见表S1），包括耐碳青霉烯大肠埃希菌（CREC）、耐碳青霉烯铜绿假单胞菌（CRPA）、耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌（CRAB）、耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌（CRKP）、耐红霉素肺炎链球菌（ERSP）、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌（MRCNS）、耐青霉素肺炎链球菌（PRSP）、耐喹诺酮大肠埃希菌（QREC）、耐三代头孢菌素大肠埃希菌（3GCRC）、耐三代头孢菌素肺炎克雷伯菌（3GCRKP）、耐万古霉素粪肠球菌（VREFS）和耐万古霉素屎肠球菌（VREFM）。这些细菌的耐药率经标准化处理，统称为“总体抗生素耐药率”。二氧化硫（SO₂）、二氧化氮（NO₂）、空气动力学直径小于或等于10 μm的颗粒物（PM₁₀）、一氧化碳（CO）和臭氧（O₃）数据集来自中国国家统计局。中国PM_{2.5}数据来源于年度区域级人口加权平均PM_{2.5}在线数据集[†][22]。其他潜在因素数据，如经济（居民总收入、GDP）、畜牧业（猪肉、牛肉、羊肉产量）、公共服务（城市自来水普及率、城市污水日处理能力、每万人公共厕所数量、生活垃圾无害化处理率、城市居民家庭日生活用水量、公园绿地面积）、医疗卫生（医疗机构床位数、每万人卫生技术人员数、城市基本医疗保险参保人数、村卫生室数量、医疗卫生机构数）、教育水平（高等教育、高中、初中、小学、幼儿园在校生数）、饮食（肉类消费量）、气候（温度、日照、湿度）和人口（常住人口、城市人口密度）数据均来自中国国家统计局。

2.2. 统计分析

使用Stata 16（StataCorp LP，美国）中的面板固定效应分析和SPSS V25.0（IBM，美国）中的多变量前向逐步

[†] <https://sites.wustl.edu/acag/datasets/surface-pm2-5/>.

回归分析, 检验总体抗生素耐药率与预测因子间的多变量相关性。通过多重共线性分析 (方差膨胀因子小于 10)、残差分析和 White 异方差检验确保多变量分析结果质量。与既往全球和多变量研究[3,19]不同, 我们进一步采用非递归 SEM 揭示预测因子对总体抗生素耐药率的直接与间接影响, 以及总体抗生素耐药率对抗生素使用密度的反作用。该方法通过标准化路径系数整合变量间的多重关系, 从而得出可比效应[23]。例如, 我们通过 SEM 发现抗生素使用密度直接影响总体抗生素耐药率, 而温度则间接影响总体抗生素耐药率。此外, 非递归 SEM 处理了抗生素耐药率与抗生素使用密度之间的相互影响, 促进了在国家层面对这一反馈关系的实证研究。利用 SEM 探讨了具有偏相关的预测因子间的关系, 如 $PM_{2.5}$ 与抗生素使用密度的相关性。SEM 分析方程形式如下:

$$AR = \alpha_{AR} + \beta_1 \times AU + \beta_2 \times PM_{2.5} + \beta_3 \times PT + \beta_4 \times HT + \beta_5 \times VC + \beta_6 \times RI + \beta_7 \times UPD + \beta_8 \times LP + e.AR \quad (1)$$

$$AU = \alpha_{AU} + \gamma_1 \times AR + \gamma_2 \times PM_{2.5} + \gamma_3 \times T + \gamma_4 \times VC + \gamma_5 \times MC + \gamma_6 \times UPD + \gamma_7 \times PP + \gamma_8 \times EC + e.AU \quad (2)$$

$$DE_i = \beta_i \quad (3)$$

$$IE_i = \gamma_i \times \beta_i \quad (4)$$

$$TE_i = \beta_i + \gamma_i \times \beta_i \quad (5)$$

式中, AR 代表抗生素耐药率 (antibiotic resistance); AU 代表抗生素使用密度 (antibiotic usage density); PT 代表公共厕所数 (public toilets); HT 代表卫生技术人员数 (health technicians); VC 代表村卫生室数 (village clinics); RI 代表居民收入 (residents income); T 代表温度 (temperature); EC 代表教育水平 (education); UPD 代表城市人口密度 (urban population density); LP 代表羊肉产量 (lamb production); MC 代表肉类消费量 (meat consumption); PP 代表猪肉产量 (pork production); DE 代表直接效应 (direct effect); IE 代表间接效应 (indirect effect); TE 代表总效应 (total effect); α_{AR} 和 α_{AU} 代表常数项; $\beta_1 \sim \beta_8$ 和 $\gamma_1 \sim \gamma_8$ 代表需要计算的路径系数; e 代表误差项; 下标 i 代表外生变量。

模型拟合优度统计量均在以下预期范围内: 拟合优度指数 (GFI) = 0.96 > 0.90, Tucker-Lewis 指数 (TLI) = 0.95 > 0.90, 比较拟合指数 (CFI) = 0.99 > 0.90, 均方根误差 (RMSE) = 0.05 < 0.08, 标准化均方根残差 (SRMR) = 0.012 < 0.05。该非递归 SEM 满足稳定性指数 = 0.32 < 1。所有特征值均位于单位圆内。

2.3. $PM_{2.5}$ 引发的 AMR 对过早死亡的影响

涉及感染的死亡人数来源于全球疾病负担研究[24]。

使用感染相关死亡的人群归因分数 (PAF) 估算每年归因于 AMR 的过早死亡人数。PAF 的计算公式如下[2]:

$$PAF = p \times (RR - 1) / (1 + p \times (RR - 1)) \quad (6)$$

式中, RR 指既往研究[2]总结的耐药病原体的相对风险 (relative risk); p 代表 AMR 的流行率 (prevalence)。总体耐药率和 PAF 随 $PM_{2.5}$ 水平变化的情况见附录 A 中的图 S1。

基于全球疾病负担研究, 使用每次过早死亡平均损失 18.5 (18.0~19.2) 年寿命估算 31 个省 (自治区、直辖市) 的寿命损失年 (YLLs)。YLL _{r,y} 的计算公式如下[25]:

$$YLL_{r,y} = YLL_{EU} \times (G_{r,y} / G_{EU})^s \quad (7)$$

式中, s 为收入弹性 (income elasticity)。利用欧盟国家损失一年生命的平均基准福利损失 (YLL_{EU}) 和欧盟国家平均人均 GDP (G_{EU}), 基于各地区当年人均 GDP ($G_{r,y}$), 估算各地区 (r) 在年份 (y) 一年寿命损失对应的福利损失 (YLL _{r,y})。

2.4. 情景分析

为评估至 2060 年 $PM_{2.5}$ 空气质量的途径, 我们采用了 6 种情景: 基线情景 (baseline)、中性目标 (NGs)、1.5 °C 温控目标 (AP1.5Gs)、2 °C 温控目标 (AP2Gs)、国家自主贡献目标 (NDCGs) 和当前目标 (CGs) [26]。这些情景结合了代表性浓度路径 (RCPs)、共享社会经济路径 (SSPs) 和空气污染控制政策; 具体定义详见既往研究[26]。基线情景整合了 RCP6.0 的气候约束和 SSP4 的社会经济因素, 并将末端污染控制维持在 2015 年水平。CGs 情景整合了 RCP4.5、SSP2 以及中国近期政策。NDCGs 情景结合了 RCP4.5 和 SSP2, 并采用了最佳的末端污染减排策略。NGs 情景整合了到 2060 年中国实现二氧化碳净零排放的气候约束和 SSP1, 并采用与 NDCGs 相同的末端污染控制。AP2Gs 情景整合了 RCP2.6 和 SSP1, 并采用与 NDCGs 相同的末端污染控制。AP1.5Gs 情景整合了 RCP1.9 和 SSP1, 并采用与 NDCGs 相同的末端污染控制。抗生素耐药率的变化基于方程[19]的估计系数计算。

我们的研究重点在于未来空气污染变化的影响, 其他指标作为控制变量保持不变。我们使用广义加性模型[25,27–28], 基于这 6 种情景的 $PM_{2.5}$ 浓度、GDP (按 2011 年不变美元价格计算) 和人口数据, 预测了至 2060 年由 $PM_{2.5}$ 引发的 AMR 导致的过早死亡和福利损失。使用 R 语言 (4.0.5 版本) 的 maptools、ggplot2、tidyverse 和 cowplot 包生成了中国分布图、线性回归图、环形柱状图和预测图。

3. 结果

3.1. 抗生素耐药率随空气污染减少而下降

除抗生素使用密度和肉类消费量数据为2015—2020年外，年度抗生素耐药率数据及大部分潜在因素数据均涵盖2014—2020年（附录A中的表S1）。总体耐药率的平均值为41.3%（标准差[SD]=11.3%）。具体耐药类型的比率如下：ERSP为93.4%，MRCNS为76.0%，3GCREC为55.1%，CRAB为54.8%，QREC为52.8%，3GCRKP为32.9%，MRSA为31.9%，CRPA为19.8%，CRKP为8.1%，PRSP为3.0%，CREC为1.6%，VREFS为1.5%，VREFM为0.5%。2015—2020年间， $PM_{2.5}$ 浓度、总体抗生素耐药率和抗生素使用密度分别下降了 $16.7 \mu\text{g m}^{-3}$ 、11.2%和 $3.7 \text{DDD} \cdot (100 \text{人})^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ （附录A中的图S2）。单变量分析显示，总体抗生素耐药率与 $PM_{2.5}$ 显著相关（ $p < 0.001$, $R^2 = 0.97$ ）（附录A中的图S3和图S4）。预测因子间的相关性见附录A中的图S5。按年份（2014—2015年、2016—2017年、2018—2020年）分层分析了总体抗生素耐药率与 $PM_{2.5}$ 的线性回归[图1(a)]。值得注意的是， $PM_{2.5}$ 水平的变化被发现与随后年份总体抗生素耐药率的更显著变化相关。2014—2015年、2016—2017年和2018—2020年线性回归的斜率值[单位 $PM_{2.5}$ 浓度变化（ $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ）对应的耐药率变化百分比，即 $\% \cdot (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$]分别为0.34、0.39和0.44（ $p < 0.001$, $R^2 = 0.19 \sim 0.23$ ）。图1(b)展示了 $PM_{2.5}$ 与13种耐药病原体关系的斜率值（ $p < 0.001$, $R^2 = 0.12 \sim 0.24$ ）。发现 $PM_{2.5}$ 的变化与CRAB（斜率值为0.3）、3GCRKP（0.26）、CRPA（0.23）和3GCREC（0.2）的更显著变化相关。

面板固定效应分析的多变量回归分析仅限于2015—2020年的数据，因该时期可获得抗生素使用密度数据。面板固定效应多变量分析和逐步相关分析证明， $PM_{2.5}$ 和抗生素使用密度均与抗生素耐药率显著相关（ $p < 0.001$ ）（表1及附录A中的表S2）。在多变量回归分析中， $PM_{2.5}$ 浓度每降低 $1 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ ，总体耐药率显著下降0.17%；抗生素使用密度每降低 $1 \text{DDD} \cdot (100 \text{人})^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，总体耐药率显著下降0.31%（ $p < 0.001$, $R^2 = 0.737$ ）。在强正相关的因素中， $PM_{2.5}$ 对AMR的贡献度为12.0%，其后依次为居民收入（10.3%）、抗生素使用密度（5.1%）、猪肉产量（4.7%）、每万人公共厕所数量（4.0%）、村卫生室数量（3.8%）和教育水平（2.3%）。卫生技术人员数量、肉类消费量、羊肉产量、城市人口密度和年均温度等部分因素与总体抗生素耐药率呈负相关，贡献度在0.9%~2.3%之间。多变量分析证实， $PM_{2.5}$ 对CRAB、3GCRKP、CRPA和3GCREC的贡献度高于其他病原体，对这四种病原体的贡献度在6.2%~9.8%之间（附录A中的表S3）。

为揭示多因素对总体抗生素耐药率的直接或间接影响，我们引入SEM以展示影响路径（图2）。模型拟合优度统计量（包括GFI、TLI、CFI、RMSE、SRMR）以及非递归SEM的稳定性指数均满足预期范围，表明模型可靠性良好。抗生素使用密度和每万人公共厕所数量分别对总体抗生素耐药率具有0.34和0.47的正向直接效应。相反，每万人卫生技术人员数和羊肉产量分别对总体抗生素耐药率具有-0.28和-0.26的负向直接效应。温度、猪肉产量、肉类消费量和教育水平通过抗生素使用密度的中介作用，分别对总体抗生素耐药率产生0.16、0.16、-0.09和-0.12

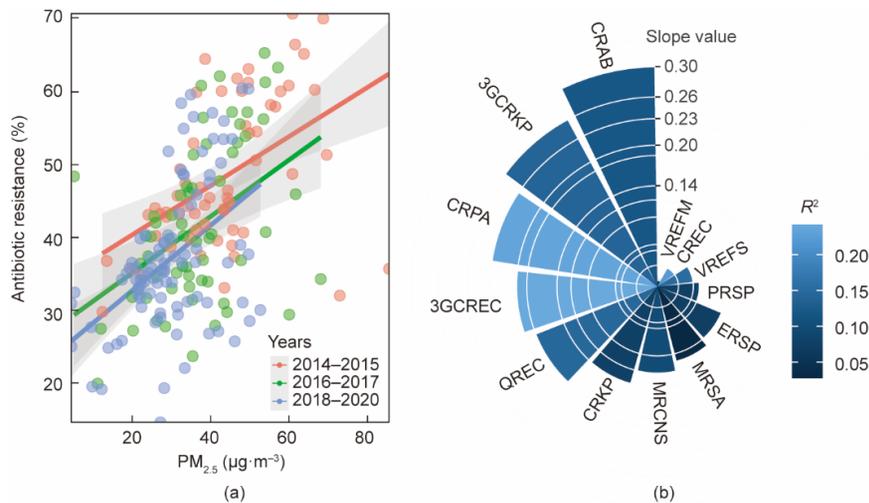


图1. 抗生素耐药性与 $PM_{2.5}$ 的单变量关系。(a)按年份（2014—2015年、2016—2017年、2018—2020年）分层的抗生素耐药性与 $PM_{2.5}$ 线性相关；(b) $PM_{2.5}$ 与每种耐药菌的抗生素耐药率关系的斜率值 $[\% \cdot (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}]$ 。决定系数（ R^2 ）由颜色深浅编码。

表1 与抗生素耐药率相关的预测因子的固定效应面板模型

Factors	Coefficient	Dominance	p value
Air pollution			
PM _{2.5}	0.174	12.0%	< 0.001
Economy			
Residents' income	0.000 954	10.3%	< 0.001
GDP	-0.000 0672	4.6%	0.194
Antibiotic usage			
Antibiotic usage density	0.313	5.1%	< 0.001
Husbandry			
Pork production	0.0300	4.7%	< 0.01
Lamb production	-0.109	0.9%	< 0.05
Beef production	-0.002 96	0.8%	0.953
Public services			
Public toilets per 10 000 people	4.415	4.0%	< 0.001
Park green space	-0.266	1.7%	0.327
Urban water penetration rate	0.326	0.7%	0.393
Domestic waste treatment	0.009 325 5	0.5%	0.934
Health services			
Village clinics number	0.000 216	3.8%	< 0.01
Health technicians per 10 000 people	-0.206	1.6%	< 0.01
Urban basic medical insurance	-0.000 170	1.9%	0.703
Education			
Education index (standardized)	5.589	2.3%	< 0.001
Diet			
Meat consumption	-0.305	2.3%	< 0.05
Climate			
Temperature	-0.621	1.4%	< 0.01
Sunshine	-0.000 707	2.1%	0.714
Humidity	0.117	0.1%	0.367
Population			
Urban population density	-0.002 22	1.1%	< 0.001
Dummy			
Year	Yes	11.2%	< 0.001
R ²	0.7370	—	—
Number	178	—	—

的间接效应。值得注意的是，总体抗生素耐药率对抗生素使用密度具有-0.3的负向影响。PM_{2.5}对总体抗生素耐药率具有0.38的正向直接效应（标准化路径系数），同时通过抗生素使用密度产生0.13的正向间接效应。这导致PM_{2.5}对总体AMR的总效应为0.51，其中，直接效应占75%，通过抗生素使用密度的间接效应占25%。同样，村卫生室数量和城市人口密度对总体抗生素耐药率的总效应分别为0.28和-0.19。

3.2. PM_{2.5}引发的AMR所致过早死亡负担

我们的分析显示，PM_{2.5}引发的AMR在中国每年导致

约2.7万例（95%置信区间[CI]：6468~48 830）过早死亡及约51万年（95% CI：12万~92万）的寿命损失年（YLL），相当于84亿美元（95% CI：20亿~150亿）的福利损失[附录A中的图S6（a）和（b）]。2014—2020年间，全国归因于PM_{2.5}引发AMR的死亡人数减少了约8000例（95% CI：1842~14 607）[图S6（c）]。河北省、湖南省和江苏省的过早死亡人数降幅最大，在600~900例之间。2014—2020年间因过早死亡导致的福利损失变化存在地区差异。河北省福利损失降幅最大，达9170万美元（95% CI：2070万~1.644亿），而河南省福利损失增幅最大，为4330万美元（95% CI：980万~7770万）[图S6（d）]。2020年，中国因PM_{2.5}引发的AMR导致的边际过早死亡人数估计为1 μg·m⁻³ PM_{2.5}对应640例（95% CI：144~1142）[图S6（e）]。此期间，广东省、山东省和湖南省的边际过早死亡人数增幅最大，1 μg·m⁻³ PM_{2.5}约增加4例。2020年，过早死亡的边际福利损失估计为1 μg·m⁻³ PM_{2.5}对应2.3亿美元（95% CI：0.5亿~4.08亿）[图S6（f）]。2014—2020年间，边际过早死亡变人数化为1 μg·m⁻³ PM_{2.5}增加60例（95% CI：13~105）[图S6（g）]。2014—2020年间，边际福利损失变化为全国1 μg·m⁻³ PM_{2.5}增加8380万美元（95% CI：190万~1.503亿）[图S6（h）]。广东省、四川省和江苏省的边际福利损失增幅最大，1 μg·m⁻³ PM_{2.5}约增加700万美元。

3.3. 2060年过早死亡与福利损失预测

我们在6种情景下预测了至2060年由PM_{2.5}引发的AMR导致的过早死亡与福利损失。AP1.5Gs情景显示2060年过早死亡和福利损失降幅最为显著，其后依次为NGs、AP2Gs、NDCGs和CGs情景（图3）。在基线情景下，全国归因于PM_{2.5}引发AMR的过早死亡人数预计将持续增长至2040年，之后下降至2060年。在CGs和NDCGs情景下，过早死亡人数预计将保持稳定直至2040年，随后下降[图3（a）]。在基线和CGs情景下，过早死亡导致的福利损失预计将持续增加；而在NDCGs、AP2Gs、NGs和AP1.5Gs情景下，福利损失将持续减少至2060年[图3（b）]。预计AP1.5Gs、NGs和AP2Gs情景将在2060年将PM_{2.5}引发的AMR导致的过早死亡人数降至4200~6000例，相当于减少32亿~45亿美元福利损失。与基线情景相比，实施AP1.5Gs情景减少PM_{2.5}的效益，到2060年可避免约1.4万例（95% CI：3324~26 320）AMR相关的过早死亡，相当于减少98亿美元（95% CI：22亿~176亿）福利损失。

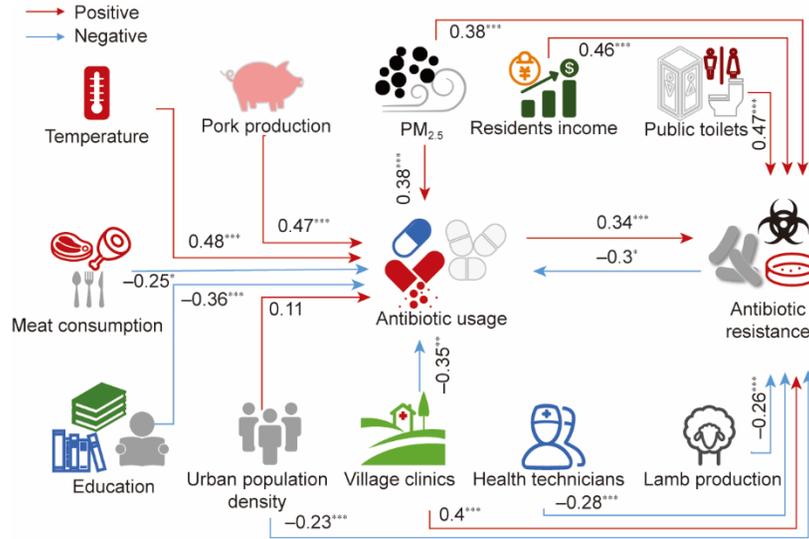


图2. 影响因素对抗生素耐药率作用的结构方程模型 (SEM)。线条代表标准化路径系数；线条宽度按标准化路径系数的强度加权。红色和蓝色线条分别代表正向和负向效应。星号代表基于 p 值的统计显著性水平：* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 。具体 p 值见附录 A 中的表 S4。

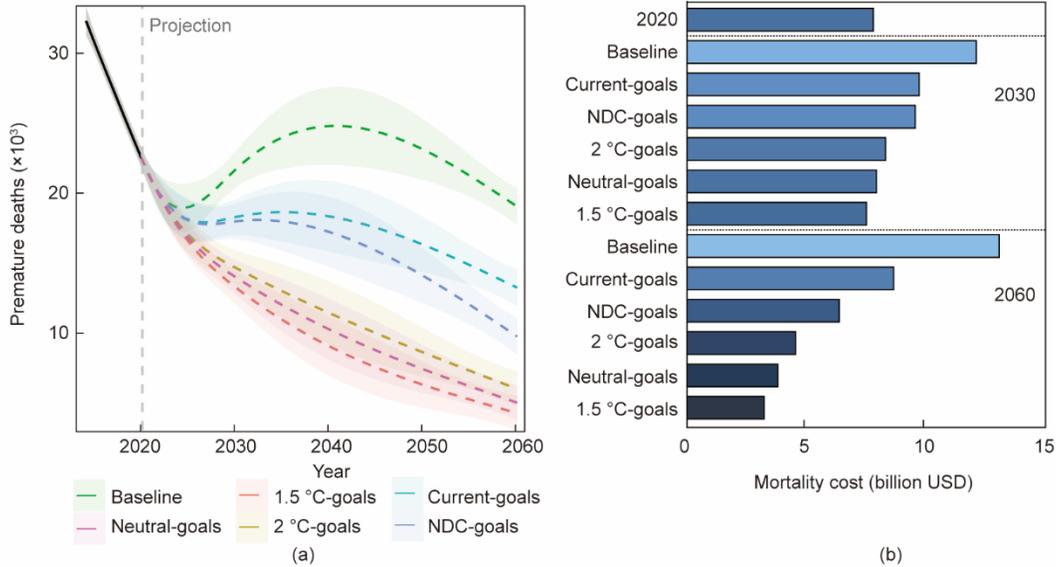


图3. 至2060年过早死亡与福利损失预测。(a) $PM_{2.5}$ 引发的 AMR 所致过早死亡预测；(b) $PM_{2.5}$ 引发的 AMR 所致死亡成本（十亿美元）估计。

4. 讨论

本研究基于中国近年数据的多变量分析，为理解 AMR 流行状况提供了重要见解。这是首项在全国层面考察多变量因素如何影响中国 AMR 的研究。抗生素耐药性可在全球传播，影响任何国家、任何年龄的个体；然而，其环境驱动因素仍不明确。迫切需要多变量分析以揭示全球抗生素耐药性的驱动因素。在“同一健康”理念驱动下，周围环境被认为是 AMR 决定因子的重要载体或来源[29]。在本研究探讨的多因素中，三种多变量分析方法（面板固定效应分析、多元前向逐步回归分析和非递归 SEM）均确定 $PM_{2.5}$ 对中国抗生素耐药性具有显著贡献。此外，

本研究中的混杂因素数量远多于文献报道，提高了分析可靠性并减少了结果中未知因素的干扰[3,19]。

固定效应和 SEM 分析结果的一致性表明， $PM_{2.5}$ 空气污染与 AMR 之间的相关性具有稳健性。空气污染较重的地区往往 AMR 水平更高。SEM 揭示 $PM_{2.5}$ 对抗生素耐药性具有直接和间接影响。直接途径方面， $PM_{2.5}$ 是 AMR 的主要载体，通过吸入暴露于人体。既往研究揭示，不同环境（如畜牧业、医院、污水）中的抗生素耐药性可通过气溶胶扩散和扬尘传播至 $PM_{2.5}$ [14]。 $PM_{2.5}$ 中的 ARGs 浓度可达每立方米数百拷贝，成人每日吸入量估计在 $10^2 \sim 10^4$ 拷贝之间[16]。据报道，污染空气中可培养的多重耐药菌浓度约是未污染空气的三倍[18]。高度污染的空气含有更

高浓度的 ARGs 和病原体，可能增加耐药细菌感染的风险。研究表明，从原始生态系统的新鲜降雪到受人类活动严重影响生态系统的 ARGs，都可能因空气污染而加剧，显著提升与 AMR 相关的健康威胁[14]。间接途径方面，严重的 PM_{2.5} 空气污染与呼吸系统疾病发病率增加相关，间接导致抗生素耐药水平上升，因为需使用更多药物来治疗空气污染引发的感染[30]。

空气污染是当前全球面临的重大健康问题。全球超过 90% 的人口呼吸着不符合世界卫生组织（WHO）健康指南的空气，其中，发展中国家的暴露水平最高[31]。剧烈的人类活动加剧了抗生素耐药性的环境传播——这种现象在发展中国家因经济增长和人口扩张而频繁出现[32]。我们的全球分析[19]和此项国内分析一致证实了空气污染与抗生素耐药性之间的联系。因此，未来减少 PM_{2.5} 空气污染的策略和措施有望缓解抗生素耐药性。

AMR 的变化并非仅与一两个因素相关[5]。考察多因素（包括人类活动、社会经济和环境因素，以及影响抗生素耐药性的气候要素）可全面审视其驱动因素。本研究证明，PM_{2.5}、抗生素使用密度、猪肉产量、每万人公共厕所数量、村卫生室数量和居民收入是中国抗生素耐药性的主要贡献因素。使用抗生素被广泛认为是促进抗生素耐药性的因素；预计发展中国家抗生素消耗量未来将持续增长，可能使这些地区成为 AMR 热点[33]。因此，在发展中国家，合理使用抗生素仍被倡导为应对 AMR 的长期有效措施。随着猪肉需求增加，更高的猪肉产量可能涉及更高的抗生素使用，尤其是在养猪业中作为生长促进剂或预防用药。含有较高水平抗生素的动物粪便通过粪肥施用释放到农业环境中，进而可能与更高的抗生素耐药性相关[34]。幸运的是，中国已于 2020 年停止在畜牧业中使用抗生素作为生长促进剂[35–36]。

中国的公共服务设施（如公共厕所）旨在提供便捷的社会服务；然而，消毒措施不足或管理不善可能加剧抗生素耐药性的传播[37]。与既往全球研究[3,19]不同，未发现城市自来水普及率对抗生素耐药性有显著影响。潜在原因可能是中国人通常饮用开水，这对饮用水传播耐药细菌具有显著的抑制作用。但需注意，城市自来水普及率并不代表饮用水质量，饮用水质量对抗生素耐药性的影响仍需进一步探索。

较高收入与 AMR 增加显著相关，表明富裕人群可能更易获得抗生素，因而使用量更高[3,38]。出乎意料的是，村卫生室数量增加与中国 AMR 升高相关。根据 SEM 结果，村卫生室有助于规范城郊地区抗生素使用，但卫生条件和感染预防控制不足可能加剧这些诊所内耐药性的传

播与感染，表明村卫生室可能成为抗生素耐药性控制的盲区，如既往研究所述[39]。相反，提高卫生技术人员比例有助于降低 AMR，因更多人获得医疗关注而增强充分医疗服务的供给。

本研究还发现饮食（如肉类消费）影响抗生素耐药性。既往研究[40–41]报道高脂饮食与抗生素耐受性相关，而饮食中更多纤维因与不同微生物群落相关而与个体 ARGs 水平降低有关。利用非递归 SEM，我们确定抗生素耐药性与抗生素使用密度之间存在负向相互影响。根本原因在于，一旦细菌表现出高耐药性，临床医生将不再开具非限制级抗生素，而是直接使用限制级或特殊使用级抗生素[42]。此外，与既往研究[19]相比，本研究进一步利用非递归 SEM 探讨了多种因素对抗生素耐药性的影响，并引入更多混杂预测因子，全面分析了目标发展中国家内各因素的相互作用。总体而言，抗生素耐药性的驱动因素是多方面的；因此，仅控制抗生素使用可能不足以控制耐药性，需要采取多重举措应对此问题。这些举措可包括合理使用抗生素、减少环境污染、改善卫生条件和加强卫生服务。

为解决抗生素耐药性和环境污染问题，中国已实施多项策略，如 2016—2020 年遏制抗微生物药物耐药性国家行动计划及大气污染防治行动计划，以限制 AMR 和空气污染[43–44]。事实证明，这些措施近年来已成功逐步降低抗生素使用量、AMR 和空气污染。2014—2020 年间，全国过早死亡人数有所减少[图 S6 (c)]。然而，福利影响变化则不尽然[图 S6 (d)]，因为快速经济发展和中国扶贫政策显著影响了部分省份或地区的人均 GDP，尤其是西部地区[45]。因此，尽管一些省份过早死亡人数减少，但福利影响也相应增加。PM_{2.5} 与 AMR 间更强的相关效应表明，控制 PM_{2.5} 可能是降低抗生素耐药性最有效的途径之一。2014—2020 年间边际过早死亡和福利损失均增加，表明单位 PM_{2.5} 浓度的降低可带来可观的健康效益。从政策角度看，边际过早死亡和福利损失的影响比随时间累积的空气污染总效应更为重要。

空气污染与全球气候和生态系统密切相关。化石燃料燃烧等许多因素导致温室气体排放形式的空气污染[46]。因此限制空气污染的政策为减少空气污染导致的疾病负担和助力减缓气候变化提供了双重有益解决方案。本工作中，基于社会经济效应及减污降碳政策的 6 种情景揭示了中国未来抗生素耐药性后果的不同路径[26]，这些均可作为发展中国家控制抗生素耐药性的重要参考。CGs 情景下的 PM_{2.5} 浓度超过 WHO 指导值（10 μg·m⁻³）的两倍，表明抗生素耐药性负担将持续增长至 2060 年，提示当前

气候和空气污染控制措施不足以限制耐药性，因此需要更严格的政策。NDCGs 情景与 CGs 情景共享相同的能源和社会经济发展路径，但实施更严格的清洁空气政策，预计 2060 年 $PM_{2.5}$ 浓度为 $14.6 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 。这为空气污染和抗生素耐药性控制提供了一条中间路径。此外，NGs 和 AP1.5Gs 情景为限制空气污染和抗生素耐药性提供了有前景的路径。NGs 情景呈现了到 2060 年实现碳中和承诺和减轻空气污染的路径，显著降低了抗生素耐药性负担；而 AP1.5Gs 情景则提供了减缓气候变化和空气污染的最严格策略。这些策略将 $PM_{2.5}$ 浓度降至 WHO 指导值以下，使由 $PM_{2.5}$ 引发的抗生素耐药性造成的过早死亡人数和福利损失降至最低。本研究采用适用于中国的情景，对未来政策制定具有重要的指导意义。

由多因素驱动、动物-人类-环境界面处的抗生素耐药性是一个日益严峻的全球性问题。我们关于中国七年间抗生素耐药性及其驱动因素的报告提供了最新的综合分析。这些结果对中低收入国家具有重要的政策启示。然而，我们承认存在一些局限性。首先，各省份或地区的数据可获得性并不均衡；因此，有必要进一步系统化并完善国家微生物耐药性监测网络，且应在不同地点和耐药水平进一步测量相对风险。其次，其他因素也可能影响抗生素耐药性（如动物用抗微生物药物、饮用水质量、其他形式的环境污染、文化和宗教）[47]；因此，这些数据需在相应数据库（如耐药性监测网络）中公开共享。再次，需研究更多耐药病原体以全面呈现 AMR 模式。最后，我们认识到相关性不等于因果性。尽管可能存在可以解释我们所观察到的相关性的混杂因素，但仍需确定其生物学合理机制。

5. 结论

本研究首次在一个发展中国家全国范围内全面揭示了多种预测因子与临床 AMR 之间的关联。本研究为“ $PM_{2.5}$ 与 AMR 存在显著关联”提供了支持。研究结果表明，若未能有效控制空气污染，我国在降低 AMR 方面的努力可能受到限制。应对抗生素耐药性、空气污染及碳中和的策略可协同解决抗生素耐药性问题。尽管控制抗生素使用量是对抗抗生素耐药性的首要措施，但亦须同步实施改善空气质量与卫生条件以及规范村卫生室和农场动物抗生素获取途径的措施。这些发现强调，需从环境角度出发，为减轻抗生素耐药性负担的相关政策提供支持。

致谢

本研究由国家自然科学基金(22406168、W2411031、52270201)、中国博士后科学基金(2023M733061)以及浙江大学全球合作基金(100000-11320/198)资助。

Compliance with ethics guidelines

Zhenchao Zhou, Zejun Lin, Xinyi Shuai, Xiaoliang Ba, Chimo Achi, Mark A. Holmes, Tong Xu, Yingru Lu, Yonghong Xiao, Jianming Xu, Baojing Gu, and Hong Chen declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.09.013>.

References

- [1] O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Report. London: Government of the United Kingdom; 2016.
- [2] Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399(10325):629–55.
- [3] Collignon P, Beggs JJ, Walsh TR, Gandra S, Laxminarayan R. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *Lancet Planet Health* 2018;2(9):398–405.
- [4] MacFadden DR, McGough SF, Fisman D, Santillana M, Brownstein JS. Antibiotic resistance increases with local temperature. *Nat Clim Chang* 2018;8(6):510–4.
- [5] Allel K, Day L, Hamilton A, Lin L, Furuya-Kanamori L, Moore CE, et al. Global antimicrobial-resistance drivers: an ecological country-level study at the human-animal interface. *Lancet Planet Health* 2023;7(4):291–303.
- [6] Ikimiukor OO, Odih EE, Donado-Godoy P, Okeke IN. A bottom-up view of antimicrobial resistance transmission in developing countries. *Nat Microbiol* 2022;7(6):757–65.
- [7] Nadimpalli ML, Marks SJ, Montealegre MC, Gilman RH, Pajuelo MJ, Saito M, et al. Urban informal settlements as hotspots of antimicrobial resistance and the need to curb environmental transmission. *Nat Microbiol* 2020;5(6):787–95.
- [8] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(2):161–8.
- [9] Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* 2011;11(5):355–62.
- [10] Hendriksen RS, Munk P, Njage P, van Bunnik B, McNally L, Lukjancenko O, et al. Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage. *Nat Commun* 2019;10(1):1124.
- [11] Kahn LH. Perspective: the one-health way. *Nature* 2017;543(7647):S47.
- [12] Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, Martínez JL. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat Microbiol* 2019;4(9):1432–42.

- [13] Zhu YG, Gillings M, Simonet P, Stekel D, Banwart S, Penuelas J. Human dissemination of genes and microorganisms in Earth's critical zone. *Glob Change Biol* 2018;24(4):1488–99.
- [14] Zhu G, Wang X, Yang T, Su J, Qin Y, Wang S, et al. Air pollution could drive global dissemination of antibiotic resistance genes. *ISME J* 2021;15(1):270–81.
- [15] Wu D, Jin L, Xie J, Liu H, Zhao J, Ye D, et al. Inhalable antibiotic resistomes emitted from hospitals: metagenomic insights into bacterial hosts, clinical relevance, and environmental risks. *Microbiome* 2022;10(1):19.
- [16] Jin L, Xie J, He T, Wu D, Li X. Airborne transmission as an integral environmental dimension of antimicrobial resistance through the “One Health” lens. *Crit Rev Environ Sci Technol* 2022;52(23):4172–93.
- [17] Sun J, Liao XP, D'Souza AW, Boolchandani M, Li SH, Cheng K, et al. Environmental remodeling of human gut microbiota and antibiotic resistance in livestock farms. *Nat Commun* 2020;11(1):1427.
- [18] Mao Y, Ding P, Wang Y, Ding C, Wu L, Zheng P, et al. Comparison of culturable antibiotic-resistant bacteria in polluted and non-polluted air in Beijing, China. *Environ Int* 2019;131:104936.
- [19] Zhou Z, Shuai X, Lin Z, Yu X, Ba X, Holmes MA, et al. Association between particulate matter (PM)_{2.5} air pollution and clinical antibiotic resistance: a global analysis. *Lancet Planet Health* 2023;7(8):649–59.
- [20] Qian H, Xu S, Cao J, Ren F, Wei W, Meng J, et al. Air pollution reduction and climate co-benefits in China's industries. *Nat Sustain* 2021;4(5):417–25.
- [21] National Health Commission of the People's Republic of China. Status report on antimicrobial administration and antimicrobial resistance in China. Report. Beijing: Peking Union Medical College Press; 2021.
- [22] Southerland VA, Brauer M, Mohegh A, Hammer MS, van Donkelaar A, Martin RV, et al. Global urban temporal trends in fine particulate matter (PM)_{2.5} and attributable health burdens: estimates from global datasets. *Lancet Planet Health* 2022;6(2):139–46.
- [23] Ren C, Zhou X, Wang C, Guo Y, Diao Y, Shen S, et al. Ageing threatens sustainability of smallholder farming in China. *Nature* 2023;616 (7955):96–103.
- [24] Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990 – 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1923–94.
- [25] Gu B, Zhang L, Van Dingenen R, Vieno M, Van Grinsven HJ, Zhang X, et al. Abating ammonia is more cost-effective than nitrogen oxides for mitigating PM_{2.5} air pollution. *Science* 2021;374(6568):758–62.
- [26] Cheng J, Tong D, Zhang Q, Liu Y, Lei Y, Yan G, et al. Pathways of China's PM_{2.5} air quality 2015–2060 in the context of carbon neutrality. *Nat Sci Rev* 2021;8(12):nwab078.
- [27] Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, et al. Ambient particulate air pollution and daily mortality in 652 cities. *N Engl J Med* 2019; 381(8):705–15.
- [28] Chen J, Liu YJ, Zhang ER, Pan T, Liu YH. Estimating China's population over 21st century: spatially explicit scenarios consistent with the shared socioeconomic pathways (SSPs). *Sustainability* 2022;14(4):2442.
- [29] Shen LY, Wei XL, Yin J, Haley DR, Sun Q, Lundborg CS. Interventions to optimize the use of antibiotics in China: a scoping review of evidence from humans, animals, and the environment from a One Health perspective. *One Health* 2022;14:100388.
- [30] Shen Y, Wu Y, Chen G, Van Grinsven HJM, Wang X, Gu B, et al. Non-linear increase of respiratory diseases and their costs under severe air pollution. *Environ Pollut* 2017;224:631–7.
- [31] Kirby T. WHO: 92% of the world's population breathe polluted air. *Lancet Respir Med* 2016;4(11):862.
- [32] Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol* 2022;20(5):257–69.
- [33] Friedrich MJ. Antibiotic consumption increasing globally. *JAMA* 2018; 319 (19):1973.
- [34] Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(18):5649–54.
- [35] Wang Y, Xu C, Zhang R, Chen Y, Shen Y, Hu F, et al. Changes in colistin resistance and mcr-1 abundance in *Escherichia coli* of animal and human origins following the ban of colistin-positive additives in China: an epidemiological comparative study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(10):1161–71.
- [36] Schoenmakers K. How China is getting its farmers to kick their antibiotics habit. *Nature* 2020;586(7830):S60–2.
- [37] Cave R, Cole J, Mkrtychyan HV. Surveillance and prevalence of antimicrobial resistant bacteria from public settings within urban built environments: challenges and opportunities for hygiene and infection control. *Environ Int* 2021;157:106836.
- [38] Barriere SL. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(2):151–3.
- [39] Dyar OJ, Yang D, Yin J, Sun Q, Stålsby LC. Variations in antibiotic prescribing among village doctors in a rural region of Shandong Province, China: a cross sectional analysis of prescriptions. *BMJ Open* 2020;10(6):036703.
- [40] Oliver A, Xue Z, Villanueva YT, Durbin-Johnson B, Alkan Z, Taft DH, et al. Association of diet and antimicrobial resistance in healthy U.S. adults. *MBio* 2022;13(3):0010122.
- [41] Liu Y, Yang K, Jia Y, Shi J, Tong Z, Fang D, et al. Gut microbiome alterations in high-fat-diet-fed mice are associated with antibiotic tolerance. *Nat Microbiol* 2021;6(7):874–84.
- [42] Zhang J, Ma X, Tang L, Tian D, Lin L, Li Y, et al. Pattern of antibiotic prescriptions in Chinese children, a cross-sectional survey from 17 hospitals located across 10 provinces of China. *Front Pediatr* 2022;10:857945.
- [43] Xiao Y, Li L. China's national plan to combat antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 2016;16(11):1216–8.
- [44] Yue HB, He CY, Huang QX, Yin D, Bryan BA. Stronger policy required to substantially reduce deaths from PM_{2.5} pollution in China. *Nat Commun* 2020; 11(1):1462.
- [45] Liu MY, Feng XL, Wang SG, Qiu HG. China's poverty alleviation over the last 40 years: successes and challenges. *Aust J Agric Resour Econ* 2020; 64(1): 209–28.
- [46] Huang RJ, Zhang Y, Bozzetti C, Ho KF, Cao JJ, Han Y, et al. High secondary aerosol contribution to particulate pollution during haze events in China. *Nature* 2014;514(7521):218–22.
- [47] Paul RJ, Varghese D. AMR in animal health: issues and one health solutions for LMICs. In: Thomas S, editor. *Antimicrobial resistance: global challenges and future interventions*. Singapore: Springer; 2020. p. 135–49.