



土壤农药污染与细菌农药-抗生素交叉抗性研究进展

郭艾云 鲍艳宇 周启星*

南开大学环境科学与工程学院 环境污染过程与基准教育部重点实验室 天津市城市生态环境修复与污染防治重点实验室 天津 300350

摘要: 土壤农药污染和细菌耐药性是环境领域研究的热点问题。近年来,越来越多的研究表明土壤农药污染与细菌农药-抗生素交叉抗性的形成有关。本文依据近年来国内外研究进展,阐述了国内外土壤中农药(杀虫剂、除草剂和杀菌剂)的污染现状,并介绍了细菌对农药的降解及抗性、细菌对抗生素的抗性以及农药-抗生素交叉抗性问题。最后,对未来有关农药-抗生素交叉抗性的研究重点进行了展望。

关键词: 农药, 土壤, 细菌, 抗生素抗性, 农药-抗生素交叉抗性

Advances in soil pesticide contamination and bacterial pesticide-antibiotic cross-resistance

GUO Ai-Yun BAO Yan-Yu ZHOU Qi-Xing*

Key Laboratory of Pollution Processes and Environmental Criteria, Ministry of Education; Tianjin Key Laboratory of Environmental Remediation and Pollution Control; College of Environmental Science and Engineering, Nankai University, Tianjin 300350, China

Abstract: Soil pesticide contamination and bacterial drug resistance are hotspots in the field of environmental study. In recent years, a growing number of studies have shown that the development of bacterial pesticide-antibiotic cross-resistance was related to soil pesticide contamination. Based on the research progress in recent years, the pollution status of pesticides including insecticides, herbicides, and fungicides in the soil at home and abroad were described in this paper. Pesticide degrading bacteria and their resistance to pesticide, and the problem of bacterial antibiotic resistance and pesticide-antibiotic cross-resistance were also introduced. Finally, research priorities in future studies on pesticide-antibiotic cross-resistance were prospected.

Keywords: Pesticides, Soil, Bacteria, Antibiotic resistance, Pesticide-antibiotic cross-resistance

农药是一种重要的农用化学品,在世界各地广泛使用,对促进农业发展具有重要意义。自农药诞生以来,为了满足人口增长对粮食的需求,其在全球范围的使用量不断上升。然而,施用于田间的农

Foundation items: National Key Research and Development Program of China (2018YFD0800303); National Natural Science Foundation of China (21677080, 41977276)

*Corresponding author: E-mail: zhouqx@nankai.edu.cn

Received: 16-07-2020; **Accepted:** 29-07-2020; **Published online:** 07-08-2020

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFD0800303); 国家自然科学基金(21677080, 41977276)

*通信作者: E-mail: zhouqx@nankai.edu.cn

收稿日期: 2020-07-16; 接受日期: 2020-07-29; 网络首发日期: 2020-08-07

药只有约 30%作用于植物本身,其余则残留于周围环境中^[1],从而导致农药污染问题日益突出。农药是目前环境中残留最广、影响范围最大的污染物之一,农药污染也是一个世界性的问题^[2]。环境中残留的农药不仅会破坏生态系统,还会通过呼吸、接触和食物链等途径进入人和动物体内,造成生物体急性或慢性中毒,从而威胁人和动物的生命健康^[3]。微生物,特别是细菌在农药降解过程中起着至关重要的作用。目前已经发现多种可以利用农药生长的细菌,它们可以通过多种途径和机制将农药分解。除了对环境和生物体造成损害,土壤中残留的农药还会形成选择压力,促使细菌形成农药抗性。有农药降解能力的细菌具有特殊的酶,从而表现出对农药的抗性。

近年来,抗生素抗性基因(antibiotic resistance genes, ARGs)的传播扩散也是环境领域关注的热点问题之一。抗生素的长期、过量使用造成了环境中出现大量携带 ARGs 的耐药菌。这些耐药菌通过灭活抗生素、改变细胞膜渗透性、外排泵外排抗生素及改变作用靶位等机制形成对抗生素的抗性,从而导致临床抗生素的疗效下降,严重威胁人类生命安全^[4]。近年来,越来越多的研究表明,土壤农药污染与细菌农药-抗生素交叉抗性的形成有关。环境中的细菌为了抵抗农药和抗生素的双重选择压力获得了农药-抗生素交叉抗性,交叉抗性的出现将增加细菌多重耐药性在环境中传播扩散的风险,进一步威胁生态安全和人类健康。

1 土壤中农药污染现状

1.1 土壤中杀虫剂的国内外污染现状

有机氯农药(organochlorine pesticides, OCPs)具有高毒性、持久性和难降解等特点,在全球大部分地区已被明令禁止。但是长期、过量施用导致的 OCPs 残留至今仍是一个严重的环境问题。近年来,全球多个国家土壤中 OCPs 残留进行了调查和研究。Kihampa 等^[5]在非洲坦桑尼亚阿鲁沙地区的番茄土壤中检测到 5 种农药残留;其中,硫丹硫酸盐

的检出率达 100%,平均浓度为 0.240 7 mg/kg;毒死蜱的检出率达 87%,平均浓度为 0.125 3 mg/kg;林丹的检出率为 33%,平均浓度为 0.212 6 mg/kg;p,p'-滴滴伊(p,p'-dichlorodiphenyl dichloroethylene, p,p'-DDE)和 p,p'-滴滴滴(p,p'-dichlorodiphenyl dichloroethylene, p,p'-DDD)的检出率分别为 46%和 40%,平均浓度分别为 0.148 2 mg/kg 和 0.154 mg/kg。Qu 等^[6]对意大利南部城市贝内文托土壤中的 OCPs 进行了调查,土壤中 OCPs 总浓度为 0.058–16.9 ng/g,主要包括 p,p'-DDE、p,p'-DDD 和六氯苯(hexachlorobenzene, HCB)等,占 OCPs 总量的 73.5%。OCPs 不仅在表层土壤中被检出,还会残留于深层土壤中。Weaver 等^[7]在澳大利亚新南威尔士州西北部棉花种植区 1.2 m 深的土壤中检测出 DDE、硫丹、三氯杀螨醇和狄氏剂等 OCPs。Klánová 等^[8]甚至在人烟稀少的南极洲詹姆斯罗斯岛土壤和沉积物中检测到 p,p'-滴滴滴(p,p'-dichlorodiphenyl trichloroethane, p,p'-DDT)、p,p'-DDE 和 p,p'-DDD,土壤和沉积物中 OCPs 浓度分别为 0.51–3.68 ng/g 和 0.19–1.15 ng/g。由此表明,土壤中 OCPs 残留问题已经遍布世界各地。

我国从 20 世纪 50 年代开始使用 OCPs,直至 80 年代中期停用。其中 DDTs 和六六六(hexachlorocyclohexanes, HCHs)的施用量较高,分别为全世界施用总量的 20%和 33%^[1]。多年施用 OCPs 不可避免地对我国土壤造成了污染。我国国标中规定 DDTs 和 HCHs 的土壤环境质量第一级标准限值分别为 0.05 mg/kg 和 0.01 mg/kg^[9]。整体而言,我国不同地区土壤中 OCPs 残留量存在较大差异,大多数区域污染程度呈中低水平,但某些城市土壤中残留量大大超过标准限值^[10]。一般认为土壤中 OCPs 污染水平低于国家标准对农业生产是安全的。但是,Qu 等^[11]指出,终生致癌风险(incremental lifetime cancer risk, ILCR)模型的计算结果显示,OCPs 残留量即使低于国家标准仍存在很高的致癌风险。不同土地利用类型的土壤中 OCPs 残留水平

也不一致。Yang 等^[12]对福建省漳州市农业区稻田、菜地、果园和茶园土壤样品进行了调查。结果显示,在 4 种土地利用类型土壤中, HCHs 的浓度由高到低依次为稻田>菜地>茶园>果园,而 DDTs 的浓度由高到低依次为茶园>果园>稻田>菜地。此外,非农业土壤中也检出 OCPs 残留。Luo 等^[13]在青藏高原森林土壤中检出 σ -HCHs、 σ -DDTs 和 HCB,浓度分别为<LOD-2.25、<LOD-10.2 和<LOD-0.95 ng/g。

1.2 土壤中除草剂的国内外污染现状

有些除草剂半衰期长、降解速度慢,可在土壤中长期积累,从而对土壤环境造成污染^[14]。如西玛津在土壤中持效期为 1 年,异噁草松的持效期至少为 6 个月,乙草胺为 30–60 d^[15]。超过八成的小麦、大豆和油菜等作物在种植过程中施用除草剂^[16]。Dehghani 等^[17]检测了伊朗设拉子及其附近地区农业土壤中莠去津的残留量,结果表明,0–20、20–40 和 40–60 cm 3 个不同深度的土层中莠去津的残留量为 0.015–0.55 mg/kg,虽均未超过农业土壤质量标准中规定的 22 mg/kg,但是在从未施用过莠去津的土壤样本中检出了莠去津残留,他们推测其可能是随风沙从附近农田土壤转移而来。莠去津在土壤中结构稳定、残留期长、不易降解,并且会随着雨水淋溶及地表径流进入地表水和地下水中^[18]。Vonberg 等^[19]指出,德国禁用莠去津 20 年后,某些地区土壤中残留浓度仍达 0.01–0.2 mg/kg,附近地下水中莠去津的浓度达 0.068 mg/L,他们保守估计莠去津的半衰期约为 2 年。由此可见,除草剂莠去津不仅在土壤中长期残留,而且还会导致周边土壤及地下水受到污染。

目前,关于我国土壤中除草剂污染情况的报道较少。Sun 等^[20]对我国长三角地区农业土壤中莠去津的浓度进行了调查,结果表明,长三角地区农业土壤中莠去津的残留量最大值为 113 ng/g,平均值为 5.7 ng/g,检出率为 57.7%,并且玉米地和桑树地的检出率均高于稻田。Dou 等^[21]对全国 20 个省温室和露天土壤中莠去津的残留水平进行了调查,结

果显示,温室和露天土壤中莠去津的浓度分别为 LOD-137 ng/g 和 LOD-134 ng/g,莠去津在中国北方地区如黑龙江、吉林、辽宁、河北和北京的污染较为严重。王万红等^[22]对辽北铁岭市玉米、水稻和蔬菜种植区土壤中阿特拉津、乙草胺和丁草胺的残留量进行了检测,结果发现,乙草胺和阿特拉津检出率为 100%,丁草胺检出率为 27.8%,其在水稻田中全部检出,而在蔬菜地未被检出;阿特拉津、乙草胺和丁草胺 3 种除草剂在土壤中的残留量分别为 0.14–21.20、0.53–203.20 和 nd–30.87 ng/g,平均残留量分别为 4.24、25.83 和 2.37 ng/g,并且玉米地中乙草胺的残留量显著高于阿特拉津和丁草胺。综上所述,除草剂的残留情况在我国不同地区、不同土地利用类型的土壤中均有较大差异。

1.3 土壤中杀菌剂的国内外污染现状

杀菌剂主要用于预防和控制水果、蔬菜、中草药等的病害。由于大部分杀菌剂药效较低,施用一段时间后才能发挥出明显的防治效果,因此施用水平常常被人为提高,从而成为农业生产中的重要污染物之一。Kosubová 等^[23]调查了捷克共和国耕地土壤中农药的残留情况,他们在 2014–2017 年采集了 34 个土壤共 136 份样品,分析了 60 种农药及 4 种农药代谢物,结果表明,7 个三唑类杀菌剂的检出率由高到低依次为氟环唑、戊唑醇、氟硅唑、丙环唑、环丙唑醇、苯醚甲环唑和叶菌唑,其中氟环唑和戊唑醇的检出率分别为 57%–62%和 35%–47%。Silva 等^[24]检测了欧盟地区 317 份农业表层土壤样品中 76 种农药的残留情况,结果表明,80%以上的土壤样本有农药残留,其中啉酰菌胺、氟环唑和戊唑醇是土壤中最常见且残留量最高的杀菌剂。

由于杀菌剂不如高毒性杀虫剂的危害大,在农药监管时常常被忽视,从而导致杀菌剂的实际用量往往高于指导用量。果树、蔬菜和水稻等作物的种植环境常常出现温度和湿度较高的情况,容易发生病害,多菌灵的使用量较高,导致多菌灵在我国果蔬产品中被频繁检出^[25–26]。目前,关于我国土壤中

杀菌剂残留的报道较少。李焕等^[27]调查了我国豫北地区 5 个蔬菜温室休闲期土壤中杀菌剂的类型及残留水平, 结果显示, 多菌灵、甲霜灵、甲基硫菌灵、烯酰吗啉、咪鲜胺、啉霉胺、三唑酮、苯醚甲环唑、百菌清等均被检出, 其中烯酰吗啉在春季温室土壤中残留量较高, 浓度最高达 38.33 $\mu\text{g/kg}$, 而苯醚甲环唑在秋季温室土壤中残留量较高, 浓度最高达 62.70 $\mu\text{g/kg}$ 。Tan 等^[28]调查了海南南渡河和万泉河流域 256 个热带表层土壤样品中的农药残留情况, 结果表明, 多菌灵是土壤中残留量最高的杀菌剂, 达 257.2 $\mu\text{g/kg}$ 。

2 细菌对农药的降解及抗性

2.1 细菌对农药的降解

农药的微生物降解是指通过微生物的分解代谢作用将农药分解成低活性或低毒性的化合物, 是一种生态友好的农药污染修复方法^[29]。目前已经发现包括细菌、真菌、放线菌、藻类等在内的多种具有农药降解能力的微生物。细菌具有多种适应性和易突变性, 因此在农药降解微生物中占据重要位置。具有农药降解能力的细菌主要包括棒状杆菌属(*Corynebacterium*)、芽孢杆菌属(*Bacillus*)、梭状芽孢杆菌属(*Clostridium*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)、节杆菌属(*Arthrobacter*)、无色杆菌属(*Achromobacter*)、埃希氏杆菌属(*Escherichia*)、土壤杆菌属(*Agrobacterium*)、微球菌属(*Micrococcus*)、黄单胞杆菌属(*Xanthomonas*)、气杆菌属(*Aerobacter*)、链球菌属(*Streptococcus*)、产碱菌属(*Alcaligenes*)、变形杆菌属(*Proteus*)、气单胞菌属

(*Aeromonas*)、乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)、硫杆菌属(*Thiobacillus*)、链球菌属(*Streptococcus*)和欧文氏菌属(*Erwinia*)等^[29]。一般情况下, 细菌主要是利用各种酶来完成一系列的生化反应, 最终将农药分解脱毒或降解。这些细菌可以利用农药作为碳、氮、磷、硫等养分来源以供自身生长。例如, 假单胞菌 ADP 菌株分解除草剂阿特拉津时, 以阿特拉津为唯一碳源, 并通过 3 个水解酶(AtzA、AtzB 和 AtzC)将阿特拉津逐步分解, 最终变成 CO_2 和 NH_3 ^[30]。此外, 细菌还可以通过自身活动改变土壤的 pH、氧化还原电位等, 间接地引起农药降解。目前, 微生物降解农药的主要途径和作用机制已经得到广泛研究(表 1)。

在土壤中, 农药的微生物降解是一个复杂的过程, 制约农药降解效果的因素有很多, 主要包括微生物、农药和土壤条件(表 2)。首先, 微生物在农药降解过程中起着关键作用。一种微生物只能降解特定类型的农药, 而无法对所有农药有降解作用。微生物的菌株密度和菌株间的相互作用也对降解效果有一定影响。其次, 底物农药也是一个关键因素, 通常分子量小、化学结构简单、易溶于水的农药更容易被微生物降解。底物浓度过高或过低都将对降解效果产生不利影响, 原因是农药含量过高时可能产生抑菌作用, 而含量过低时无法为微生物提供足够的营养物质, 不利于降解反应的进行。最后, 由于土壤条件影响着微生物的生长和功能, 对农药降解效果也起着决定性的作用。

表 1 微生物降解农药的主要途径及作用机理

Table 1 The main pathways and associated mechanisms of microbial degradation of pesticides

Degradation pathway	Mechanism	Examples of target pesticide	References
Hydrolysis	The ester bond and amide bond are hydrolyzed	Chlorpyrifos	[31]
Oxidation	Organic molecules are inserted a hydroxyl group or form an epoxide in the presence of oxidases	2,4-D	[32]
Nitro reduction	$-\text{NO}_2$ is converted to $-\text{NH}_2$	2,4-dinitrophenol	[33]
Demethylation	The methyl group or other hydroxyl groups are bonded to nitrogen, oxygen or sulfur atom	Diuron	[34]
Deamination	Pesticides lose their toxicity after deamination	Atrazine	[35]

表 2 细菌降解农药的影响因素

Table 2 The influencing factors of pesticide degradation by bacteria

Influencing factor		References
Bacteria	Interaction	[36]
	Inoculum density	[37]
Pesticide	Pesticide structure	[38]
	Molecular weight	[38]
	Water solubility	[38]
	Pesticide concentration	[37,39]
Soil environmental condition	pH	[40-41]
	Temperature	[39,42]
	Moisture	[41,43]
	Soil type	[44]
	Organic content	[45]

2.2 细菌对农药的抗性

长期施用农药会对细菌构成选择压力,面对农药的选择压力,不同细菌的命运不同:农药抗性菌株可将农药作为碳源、能源供自身生长,而农药敏感菌株则生长缓慢甚至停止生长。自然界中某些细菌天然地对特定的农药不敏感,还有一些细菌会通过各种保护机制来躲避农药的危害,从而形成对农药的抗性。例如,增加编码酶基因的拷贝数以产生更多的保护酶,如酯酶、谷胱甘肽转移酶和其他氧化酶;或者发生基因突变,导致对农药的敏感性降低,通过遗传密码的改变而获得抗性^[46-47]。有农药降解能力的细菌具有特殊的酶,从而表现出对农药的抗性。农药抗性基因可通过质粒或转座子等元件重组到受体细菌的染色体中,导致受体细菌基因序列发生变化而获得农药抗性^[48]。这些接合元件大大提高了农药抗性基因在土壤细菌之间传播的频率。当田间依次使用不同的农药时,具有农药抗性的细菌也可能适应其他种类的农药,从而具有多重抗性;通过基因突变产生农药抗性后,耐药细菌还可能耐受与已接触农药具有类似作用机制的其他外源化合物^[48]。

3 细菌对抗生素的耐药机制及 ARGs

3.1 细菌对抗生素的耐药机制

20 世纪中叶开始,由细菌、真菌和放线菌等微

生物代谢产生的抗生素被广泛用于预防和治疗各种致病菌感染引起的疾病。进入人和动物体内的抗生素大多未能被充分吸收和代谢,约有 30%–90% 会以原药或其代谢物的形式随排泄物进入环境中^[49]。含抗生素的禽畜粪便、鱼塘底泥和污水厂污泥可作为有机肥施用于农田土壤,从而造成土壤抗生素污染,人为增加了对土壤菌群的选择压力。随着抗生素在临床和农业生产中的大量使用,抗生素抗性致病菌甚至超级细菌不断出现,这将导致临床抗生素的药效下降甚至无效,从而对人类健康构成严重威胁。细菌对抗生素的耐药机制主要包括 4 个方面。

3.1.1 抗生素灭活酶

细菌可以合成各种酶作用于抗生素,通过转移化学基团破坏抗生素的抗菌活性,或改变抗生素结构导致其不能与作用位点结合^[50]。迄今为止,已经发现的 β 内酰胺酶超过 300 种,主要包括 β 内酰胺酶、氨基糖苷修饰酶、氯霉素乙酰转移酶等。几乎所有 β 内酰胺类抗生素都能被 β 内酰胺酶水解,如头孢菌素类和碳青霉烯类抗生素^[51]。氨基糖苷修饰酶包括氨基糖苷磷酸转移酶 (aminoglycoside phosphotransferase, APH)、氨基糖苷核苷转移酶 (aminoglycoside nucleotidyltransferase, ANT) 和氨基糖苷乙酰转移酶 (aminoglycoside acetyltransferase, AAC)。它们作用于特定的氨基或羟基,降低抗生素分子的亲和力,使其难以与细菌糖体结合^[52],从而使细菌产生对氨基糖苷类抗生素的耐药性^[53]。革兰氏阴性细菌和多数革兰氏阳性细菌对氯霉素具有耐药性,它们能通过氯霉素乙酰转移酶将氯霉素的羟基乙酰化,使氯霉素不能与细菌核糖体结合而缺乏抗菌活性^[54]。

3.1.2 细胞外膜渗透性改变

抗生素可通过外膜孔蛋白扩散进入细菌内。减少孔蛋白通道数量,降低细胞外膜的渗透性,可减少扩散至细菌内的抗生素分子数。由于亲水性小分子抗生素如喹诺酮类和 β 内酰胺类抗生素只能通过孔蛋白进入细胞内,细菌通过下调孔蛋白主要对这

类抗生素产生耐药性。铜绿假单胞菌可通过降低细胞外膜渗透性产生多重耐药性^[55]。

3.1.3 细菌外排泵

药物外排泵(efflux pumps)是位于细胞膜上的具有特殊结构的膜转运蛋白质,能将细胞内的抗生素主动输送到细胞外^[56]。除多粘菌素外,所有种类的抗生素都对外排泵耐药机制敏感^[57],外排泵还有助于细菌多重耐药性的产生。外排泵是细菌对治疗感染的抗生素产生耐药性的主要机制^[58]。若细菌药物外排泵表达过量,会导致在之前治疗中有效的抗生素疗效降低^[59]。

3.1.4 抗生素作用靶位的改变

通过编码抗生素靶位的基因突变而降低抗生素与靶位的亲和力,是细菌耐药性的一种常见机制,并且在随后的增殖中具有遗传特性。例如,许多具有喹诺酮抗性的细菌中拓扑异构酶基因突变^[60];具有 β 内酰胺类抗生素抗性的肺炎球菌和淋球菌中青霉素结合蛋白结构改变,降低对抗生素的亲和力,从而产生抗性^[61]。

3.2 ARGs 的传播扩散

近年来,由于 ARGs 的传播扩散可能比抗生素污染的风险更高,ARGs 成为研究者们关注的热点之一。ARGs 不随宿主的衰亡而降解,可在环境中长久存在和持续传播。细菌获得 ARGs 的途径主要包括两方面:(1)某些细菌对特定的抗生素具有内在抗性,即细菌具有 ARGs 的原型、准 ARGs 或之前未表达的 ARGs^[62],通过基因突变或 ARGs 表达而出现对抗生素的抗性;(2)ARGs 以质粒、转座子和整合子等基因元件作为载体通过水平基因转移(horizontal gene transfer, HGT)的方式转入新的宿主菌中,使其获得 ARGs^[63]。HGT 的方式主要包括接合、转化和转导。接合是指 ARGs 通过细菌外层的抗性菌毛相互接触时产生的通道在细菌之间转移。接合转移被认为是最主要、最有效的 ARGs 水平转移方式。ARGs 既可在同一种属的细菌间接合转移,也可在非同一种属的细菌乃至细菌与真菌间接合转移^[64]。转化是指胞外的 ARGs 被微生物直接摄入

细胞内的过程。ARGs 通过转化机制水平转移必须具备两个条件:一是胞外具有足够多游离的 DNA;二是细菌的细胞膜呈感受态。环境中存在着大量携带着 ARGs 的胞外游离 DNA^[65],可使 ARGs 通过转化的方式转移到细菌内,但是胞外游离的 ARGs 稳定性较低,并且能通过转化作用获得 ARGs 的细菌数量有限,因此转化作用只在一部分细菌中发生。转导是指 ARGs 借助噬菌体等病毒载体在细菌间进行转移。研究表明,畜禽粪便中存在大量携带 ARGs 的微生物,它们将随着粪便有机肥的施用进入土壤,并通过 HGT 在土壤菌群间传播^[66]。近年来,本课题组在环境中 ARGs 污染及去除方面进行了广泛的研究^[67-71]。我们最近的一项研究发现,高浓度毒死蜱显著提高了土壤中 *intI1* 的丰度,说明土壤农药污染会大大提高抗性基因传播扩散的风险^[72]。此外,还有研究者从土壤中分离出多种携带 ARGs 的细菌,其中很多菌属同时也是农药降解菌属。比如, YOUNESSI 等^[73]从矿山附近不同土地利用条件下的土壤中共分离出 70 株细菌,分别属于假单胞菌(*Pseudomonas* spp.)、固氮菌(*Azotobacter* spp.)、肠杆菌(*Enterobacter* spp.)和芽孢杆菌(*Bacillus* spp.),并从这些菌株中检测到 3 种 ARGs [*bla*_{TEM}, *vanA*, *aac*(3')-II]。并且芽孢杆菌属(*Bacillus* sp.)和假单胞菌属(*Pseudomonas* sp.)的两个菌株能分别以甲胺磷和乐果作为唯一碳源生长^[74]。此外,*Pseudomonas* sp. 还对土壤中残留的硫丹具有很好的降解效果^[75]。

4 农药与抗生素交叉抗性

农药和抗生素的大量、持续使用不可避免地对环境中的微生物构成了选择压力。Jørgensen 等^[76]揭示了抗性选择压力(抗生素、除草剂和杀虫剂)的全球变化,在过去的 30 年里,抗生素和除草剂的使用规模显著增加,这表明全球耐药性的选择压力增加;其中人类使用的抗生素(通过药品销售进行监测)自 2000 年以来增加了 36%,除草剂的销量增长了 70%。细菌为了同时适应环境中存在的农药和抗生素的选择压力而获得了交叉抗性。农药-抗生素交

交叉抗性是指当微生物获得农药抗性的同时具有对抗生素的抗性^[48]。目前,已有多篇报道显示细菌具有农药-抗生素交叉抗性。Kurenbach 等^[77]将野生型大肠杆菌和伤寒沙门氏菌暴露于亚致死水平的除草剂(麦草畏、草甘膦和 2,4-D)中,随后发现其对氨苄西林、四环素、环丙沙星、卡那霉素和氯霉素等抗生素均产生了抗性。Jun 等^[78]发现杀虫剂(除虫菊酯)、杀菌剂(乙酸铜铵)和除草剂(莠去津)暴露也对大肠杆菌的抗生素耐受性产生影响。Anjum 等^[79]从印度一个农药厂附近的污染土壤中分离出 35 种细菌并检测它们对农药、重金属和抗生素的抗性,结果表明,大多数耐农药菌株对一种或多种抗生素也具有耐药性;并且这些菌株中检测到 *IncP* 质粒,接合质粒在农药抗性和抗生素抗性传播中起着重要作用。Rangasamy 等^[80]从农药污染土壤中分离得到 25 株久效磷降解菌,其中芽孢杆菌(*Bacillus*)、蜡样芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)、坚强芽孢杆菌(*Bacillus firmus*)和苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis*)对氯霉素、氨苄青霉素、头孢噻肟、链霉素和四环素等抗生素均有耐药性,并且证明质粒参与了农药和抗生素的抗性;他们进一步通过同源建模说明抗生素可能作为有机磷水解酶的配体,

证明农药水解酶可能是农药-抗生素交叉抗性形成的一个重要原因。Stevenson 等也提出细菌的酶是交叉抗性形成的原因^[81]。长期接触农药会诱导突变,在农药水解酶中出现底物特异性较低的酶,这些突变的活性位点能与抗生素结合,从而导致细菌农药-抗生素交叉抗性的形成。

农药污染可通过如下途径促进人体肠道菌群形成交叉抗性:土壤中长期残留的农药诱导基因突变,使土著微生物菌群中出现农药抗性菌,这些农药抗性菌可以通过食物链进入人体,随后肠道微生物菌群中出现农药-抗生素交叉耐药菌(图 1)。农药抗性基因具有垂直和水平转移机制^[82-84]。农药抗性基因通常位于基因簇上,基因簇可能同时携带 ARGs。具有农药降解能力的细菌具有特殊的酶,从而表现出对农药的抗性,同时由于自转移基因可在质粒和染色体之间跳跃^[85],导致很多农药降解菌中都发现了参与多种抗性机制的抗性基因盒。整合子是一种能够使细菌染色体 DNA 或质粒通过位点特异性重组获得外源基因的 DNA 分子^[86]。整合子的特征元件包括 *intI*、*attI* 和 *Pc*^[87],其中 *intI* 编码的整合酶用于催化 *attI* 位点的特异性重组,而启动子 *Pc* 负责基因片段的转录^[88]。整合子有助于特定

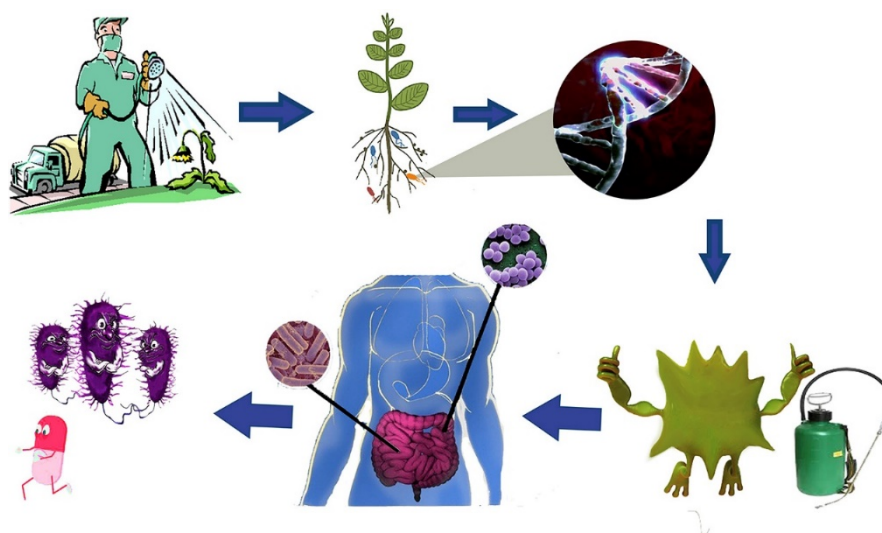


图 1 农药污染促进细菌发展农药-抗生素交叉抗性^[48]

Figure 1 Pesticide contamination promotes the development of bacterial pesticide-antibiotic cross-resistance^[48]

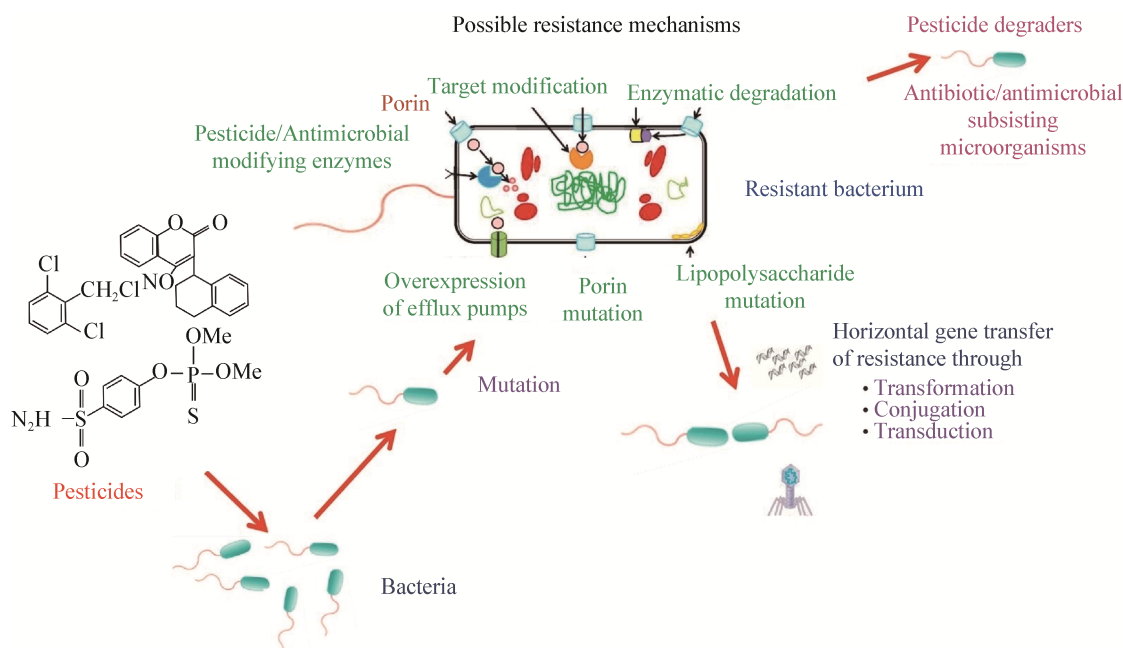


图2 农药-抗生素交叉抗性的潜在分子机制^[90]

Figure 2 The potential molecular mechanism of the development of pesticide-antibiotic cross-resistance^[90]

位点捕获一个或多个抗性基因盒,从而获得农药抗性基因和 ARGs^[89],这些抗性基因可以随着整合子的移动在细菌之间转移和传播。Ramakrishnan 等^[90]提出了交叉抗性形成的潜在机制(图2),但目前还未见详细阐述农药-抗生素交叉抗性分子机制的报道。未来应对农药-抗生素交叉抗性的分子机制展开深入研究,并根据耐药机制来制定控制农药-抗生素交叉抗性的相应策略。

5 展望

土壤生态系统中农药和抗生素污染现象较为普遍。细菌为了同时适应环境中残留的农药和抗生素的选择压力而获得了农药-抗生素交叉抗性。但是目前关于农药-抗生素交叉抗性的研究还不够深入,不能为农药-抗生素交叉抗性风险评估及管控措施提供合理的解决方法。今后的研究应着重于以下几个方面:

(1) 目前的研究表明农药污染确实影响了细菌农药-抗生素交叉抗性的形成,但仍需要系统地调查农药-抗生素交叉抗性在环境微生物群落中的存在情况。

(2) 细菌农药-抗生素交叉抗性的分子机制仍有待进一步阐明,深入了解分子机制将有助于采用合理手段控制细菌多重耐药性的生态风险。

(3) 深入研究农药-抗生素交叉抗性的传播扩散机制,进一步分析环境因子(如 pH 值、温度、盐度、水分、养分等)以及土壤质地、耕作类型和其他污染物等对农药-抗生素交叉抗性的传播扩散的影响及其机制,从而制定相应策略降低细菌农药-抗生素交叉抗性的传播风险。

REFERENCES

- [1] Zhao L, Teng Y, Luo YM. Present pollution status and control strategy of pesticides in agricultural soils in China: a review[J]. *Soils*, 2017, 49(3): 417-427 (in Chinese)
赵玲, 滕应, 骆永明. 中国农田土壤农药污染现状和防控对策[J]. *土壤*, 2017, 49(3): 417-427
- [2] Elibariki R, Maguta MM. Status of pesticides pollution in Tanzania-A review[J]. *Chemosphere*, 2017, 178: 154-164
- [3] Zhou QX, Song YF. Remediation of Contaminated Soils[M]. Beijing: Science Press, 2004: 117-128 (in Chinese)
周启星, 宋玉芳. 污染土壤修复原理与方法[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 117-128
- [4] Abushaheen MA, Muzaheed, Fatani AJ, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance[J].

- Disease-a-Month, 2020, 66(6): 100971
- [5] Kihampa C, Mato RR, Mohamed H. Residues of organochlorinated pesticides in soil from tomato fields, Ngarenanyuki, Tanzania[J]. Journal of Applied Sciences and Environmental Management, 2010, 14(3): 37-40
- [6] Qu CK, Albanese S, Li JJ, et al. Organochlorine pesticides in the soils from Benevento provincial territory, southern Italy: Spatial distribution, air-soil exchange, and implications for environmental health[J]. Science of the Total Environment, 2019, 674: 159-170
- [7] Weaver TB, Ghadiri H, Hulgalle NR, et al. Organochlorine pesticides in soil under irrigated cotton farming systems in Vertisols of the Namoi Valley, north-western New South Wales, Australia[J]. Chemosphere, 2012, 88(3): 336-343
- [8] Klánová J, Matykiewiczová N, Máčka Z, et al. Persistent organic pollutants in soils and sediments from James Ross Island, Antarctica[J]. Environmental Pollution, 2008, 152(2): 416-423
- [9] Ministry of Environmental Protection of the People's Republic of China, General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China. GB 15618-2008 Environmental quality standards for soils[S]
环境保护部, 国家质量监督检验检疫总局. GB 15618-2008 土壤环境质量标准(修订)[S]
- [10] Xu P, Feng YP, Fan J, et al. Organochlorine pesticides pollution in soils of typical areas in China: Recent advances and future prospects[J]. Agrochemicals, 2014, 53(3): 164-166, 173 (in Chinese)
徐鹏, 封跃鹏, 范洁, 等. 有机氯农药在我国典型地区土壤中的污染现状及其研究进展[J]. 农药, 2014, 53(3): 164-166, 173
- [11] Qu CK, Qi SH, Yang D, et al. Risk assessment and influence factors of organochlorine pesticides (OCPs) in agricultural soils of the hill region: a case study from Ningde, southeast China[J]. Journal of Geochemical Exploration, 2015, 149: 43-51
- [12] Yang D, Qi SH, Zhang JQ, et al. Residues of organochlorine pesticides (OCPs) in agricultural soils of Zhangzhou City, China[J]. Pedosphere, 2012, 22(2): 178-189
- [13] Luo YD, Yang RQ, Li YM, et al. Accumulation and fate processes of organochlorine pesticides (OCPs) in soil profiles in Mt. Shergyla, Tibetan Plateau: A comparison on different forest types[J]. Chemosphere, 2019, 231: 571-578
- [14] Peng YK, Wang ZY, Cheng LG, et al. Effect of phosphoric amide herbicide APM on the structure and protein composition of chromosome in *Triticum durum*[J]. Plant Production Science, 2003, 6(2): 134-138
- [15] Fang GB. The technology of acetochlor in nursery[J]. Hunan Forestry, 2008(8): 27 (in Chinese)
方国兵. 乙草胺除草剂圃地使用技术[J]. 湖南林业, 2008(8): 27
- [16] Chen YJ, Li JJ, Sun B, et al. Discussion on the problems and countermeasures of chemical herbicides[J]. Science and Technology Innovation Herald, 2011(9): 123 (in Chinese)
陈亚杰, 李健军, 孙波, 等. 浅谈化学除草存在问题与对策[J]. 科技创新导报, 2011(9): 123
- [17] Dehghani M, Nasser S, Amin SA, et al. Assessment of atrazine distribution in Shiraz soils, south of Iran[J]. Pakistan Journal of Biological Sciences, 2010, 13(2): 66-72
- [18] Qu MJ, Li HD, Liu W, et al. A review on remediation of atrazine in soil and water systems[J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2017, 12(4): 119-128 (in Chinese)
瞿梦洁, 李慧冬, 刘伟, 等. 水土环境介质中阿特拉津修复过程研究进展[J]. 生态毒理学报, 2017, 12(4): 119-128
- [19] Vonberg D, Hofmann D, Vanderborght J, et al. Atrazine soil core residue analysis from an agricultural field 21 years after its ban[J]. Journal of Environmental Quality, 2014, 43(4): 1450-1459
- [20] Sun JT, Pan LL, Zhan Y, et al. Atrazine contamination in agricultural soils from the Yangtze River Delta of China and associated health risks[J]. Environmental Geochemistry and Health, 2017, 39(2): 369-378
- [21] Dou RN, Sun JT, Deng FC, et al. Contamination of pyrethroids and atrazine in greenhouse and open-field agricultural soils in China[J]. Science of the Total Environment, 2020, 701: 134916
- [22] Wang WH, Wang YH, Wang SC, et al. Residual characteristics of herbicides and organochlorine pesticides in agricultural soils in northern liaoning province[J]. Chinese Journal of Soil Science, 2010, 41(3): 716-722 (in Chinese)
王万红, 王颜红, 王世成, 等. 辽北农田土壤除草剂和有机氯农药残留特征[J]. 土壤通报, 2010, 41(3): 716-722
- [23] Kosubová P, Škulcová L, Poláková Š, et al. Spatial and temporal distribution of the currently-used and recently-banned pesticides in arable soils of the Czech Republic[J]. Chemosphere, 2020, 254: 126902
- [24] Silva V, Mol HGJ, Zomer P, et al. Pesticide residues in European agricultural soils—A hidden reality unfolded[J]. Science of the Total Environment, 2019, 653: 1532-1545
- [25] Yang XF, Luo JH, Li SH, et al. Evaluation of nine pesticide residues in three minor tropical fruits from southern China[J]. Food Control, 2016, 60: 677-682
- [26] Li ZX, Nie JY, Yan Z, et al. A monitoring survey and dietary risk assessment for pesticide residues on peaches in China[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2018, 97: 152-162
- [27] Li H, Liu MT, Tian XL, et al. Characteristic of fungicide residue in greenhouse soil during fallow period in northern[J]. Hubei Agricultural Sciences, 2018, 57(4): 56-59 (in Chinese)

- 李焕, 刘鸣韬, 田雪亮, 等. 豫北地区设施蔬菜休闲期土壤杀菌剂残留特征[J]. 湖北农业科学, 2018, 57(4): 56-59
- [28] Tan HD, Li QF, Zhang HJ, et al. Pesticide residues in agricultural topsoil from the Hainan tropical riverside basin: determination, distribution, and relationships with planting patterns and surface water[J]. Science of the Total Environment, 2020, 722: 137856
- [29] Zhu FX, Wang M, Li JH. Pesticide degrading microorganisms[J]. Microbiology China, 2004, 31(5): 120-123 (in Chinese)
- 朱福兴, 王沫, 李建洪. 降解农药的微生物[J]. 微生物学通报, 2004, 31(5): 120-123
- [30] Mandelbaum RT, Allan DL, Wackett LP. Isolation and characterization of a *Pseudomonas* sp. that mineralizes the s-triazine herbicide atrazine[J]. Applied and Environmental Microbiology, 1995, 61(4): 1451-1457
- [31] Abraham J, Silambarasan S. Biodegradation of chlorpyrifos and its hydrolysis product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol using a novel bacterium *Ochrobactrum* sp. JAS2: a proposal of its metabolic pathway[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2016, 126: 13-21
- [32] Itoh K, Kanda R, Sumita Y, et al. *tfdA*-like genes in 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid-degrading bacteria belonging to the *Bradyrhizobium-Agromonas-Nitrobacter-Afipia* cluster in α -*Proteobacteria*[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2002, 68(7): 3449-3454
- [33] Tang T, Yue ZB, Wang J, et al. Goethite promoted biodegradation of 2,4-dinitrophenol under nitrate reduction condition[J]. Journal of Hazardous Materials, 2018, 343: 176-180
- [34] Moretto JAS, Furlan JPR, Fernandes AFT, et al. Alternative biodegradation pathway of the herbicide diuron[J]. International Biodeterioration & Biodegradation, 2019, 143: 104716
- [35] Seffernick JL, Aleem A, Osborne JP, et al. Hydroxyatrazine N-ethylaminohydrolase (AtzB): an amidohydrolase superfamily enzyme catalyzing deamination and dechlorination[J]. Journal of Bacteriology, 2007, 189(19): 6989-6997
- [36] Qi Z, Wei Z. Microbial flora analysis for the degradation of beta-cypermethrin[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2017, 24(7): 6554-6562
- [37] Wahla AQ, Iqbal S, Anwar S, et al. Optimizing the metribuzin degrading potential of a novel bacterial consortium based on Taguchi design of experiment[J]. Journal of Hazardous Materials, 2019, 366: 1-9
- [38] You MS, Liu X. Biodegradation and bioremediation of pesticide pollution[J]. Chinese Journal of Ecology, 2004, 23(1): 73-77 (in Chinese)
- 尤民生, 刘新. 农药污染的生物降解与生物修复[J]. 生态学杂志, 2004, 23(1): 73-77
- [39] Hong Q, Zhang ZH, Hong YF, et al. A microcosm study on bioremediation of fenitrothion-contaminated soil using *Burkholderia* sp. FDS-1[J]. International Biodeterioration & Biodegradation, 2007, 59(1): 55-61
- [40] Grundmann S, Fuß R, Schmid M, et al. Application of microbial hot spots enhances pesticide degradation in soils[J]. Chemosphere, 2007, 68(3): 511-517
- [41] Karpouzas DG, Walker A. Factors influencing the ability of *Pseudomonas putida* ePl to degrade ethoprophos in soil[J]. Soil Biology and Biochemistry, 2000, 32(11/12): 1753-1762
- [42] Fang H, Dong B, Yan H, et al. Characterization of a bacterial strain capable of degrading DDT congeners and its use in bioremediation of contaminated soil[J]. Journal of Hazardous Materials, 2010, 184(1/3): 281-289
- [43] Schroll R, Becher HH, Dörfler U, et al. Quantifying the effect of soil moisture on the aerobic microbial mineralization of selected pesticides in different soils[J]. Environmental Science & Technology, 2006, 40(10): 3305-3312
- [44] Odukkathil G, Vasudevan N. Toxicity and bioremediation of pesticides in agricultural soil[J]. Reviews in Environmental Science and Bio/Technology, 2013, 12(4): 421-444
- [45] Singh BK, Walker A, Wright DJ. Bioremediation potential of fenamiphos and chlorpyrifos degrading isolates: Influence of different environmental conditions[J]. Soil Biology and Biochemistry, 2006, 38(9): 2682-2693
- [46] Bass C, Field LM. Gene amplification and insecticide resistance[J]. Pest Management Science, 2011, 67(8): 886-890
- [47] Scott C, Pandey G, Hartley CJ, et al. The enzymatic basis for pesticide bioremediation[J]. Indian Journal of Microbiology, 2008, 48(1): 65-79
- [48] Rangasamy K, Athiappan M, Devarajan N, et al. Pesticide degrading natural multidrug resistance bacterial flora[J]. Microbial Pathogenesis, 2018, 114: 304-310
- [49] Du LF, Liu WK. Occurrence, fate, and ecotoxicity of antibiotics in agro-ecosystems. A review[J]. Agronomy for Sustainable Development, 2012, 32(2): 309-327
- [50] Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance[J]. Nature Reviews Microbiology, 2015, 13(1): 42-51
- [51] Rocha AJ, de Oliveira Barsottini MR, Rocha RR, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: virulence factors and antibiotic resistance genes[J]. Brazilian Archives of Biology and Technology, 2019, 62(4): e19180503
- [52] Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* — a phenomenon of bacterial resistance[J]. Journal of Medical Microbiology, 2009, 58(9): 1133-1148
- [53] Maurice F, Broutin I, Podglajen I, et al. Enzyme structural plasticity and the emergence of broad-spectrum antibiotic resistance[J]. EMBO Reports, 2008, 9(4): 344-349
- [54] Tolmasky ME. Bacterial resistance to aminoglycosides and beta-lactams: the Tn1331 transposon paradigm[J]. Frontiers

- in Bioscience, 2000, 5: D20-D29
- [55] Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: a guide for clinicians[J]. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2017, 33(3): 300-305
- [56] Džidić S, Šušković J, Kos B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects[J]. Food Technology and Biotechnology, 2008, 46(1): 11-21
- [57] Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Journal of the Royal Society of Medicine, 2002, 95(S41): 22-26
- [58] Ghotaslou R, Yekani M, Memar MY. The role of efflux pumps in *Bacteroides fragilis* resistance to antibiotics[J]. Microbiological Research, 2018, 210: 1-5
- [59] Li X, Zeng J, Wang D, et al. Recent advances in the mechanism of bacterial resistance and tolerance[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2020, 45(2): 113-121 (in Chinese)
李昕, 曾洁, 王岱, 等. 细菌耐药耐受性机制的最新研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(2): 113-121
- [60] Yao J, Liu Z, Zhou Q, et al. Study of the relationship between *Enterococcus faecalis* type II topoisomerase QRDR gene mutations and fluoroquinolone resistance[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2013, 38(9): 691-695 (in Chinese)
姚杰, 刘周, 周强, 等. 粪肠球菌 II 型拓扑异构酶 QRDR 基因突变与耐氟喹诺酮类药物关系的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(9): 691-695
- [61] Su ST, Mao DD, Xu SW, et al. Research progress in penicillin binding proteins and their mediated bacterial resistance[J]. Microbiology China, 2017, 44(4): 902-910 (in Chinese)
苏思婷, 毛丹丹, 许师文, 等. 青霉素结合蛋白及其介导细菌耐药的研究进展[J]. 微生物学通报, 2017, 44(4): 902-910
- [62] Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2010, 74(3): 417-433
- [63] Wen HQ, Shi J, Xun H, et al. Distribution, dissemination and removal of antibiotic resistant genes (ARGs) in the aquatic environment[J]. Chinese Journal of Applied Ecology, 2015, 26(2): 625-635 (in Chinese)
文汉卿, 史俊, 寻昊, 等. 抗生素抗性基因在水环境中的分布、传播扩散与去除研究进展[J]. 应用生态学报, 2015, 26(2): 625-635
- [64] Sunde M, Norstrom M. The prevalence of, associations between and conjugal transfer of antibiotic resistance genes in *Escherichia coli* isolated from Norwegian meat and meat products[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2006, 58(4): 741-747
- [65] Feng L, Luo Y. Methods of extraction different gene types of sediments and water for PCR amplification[J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2010, 5(2): 280-286 (in Chinese)
冯凌, 罗义. 底泥水体中适用于 PCR 的不同形态 DNA 的提取方法[J]. 生态毒理学报, 2010, 5(2): 280-286
- [66] Peng S, Wang YM, Zhou BB, et al. Long-term application of fresh and composted manure increase tetracycline resistance in the arable soil of eastern China[J]. Science of the Total Environment, 2015, 506-507: 279-286
- [67] Ondon BS, Li SN, Zhou QX, et al. Simultaneous removal and high tolerance of norfloxacin with electricity generation in microbial fuel cell and its antibiotic resistance genes quantification[J]. Bioresource Technology, 2020, 304: 122984
- [68] Li SN, Liu Y, Ge RL, et al. Microbial electro-Fenton: a promising system for antibiotics resistance genes degradation and energy generation[J]. Science of the Total Environment, 2020, 699: 134160
- [69] Xue WD, Li FX, Zhou QX. Degradation mechanisms of sulfamethoxazole and its induction of bacterial community changes and antibiotic resistance genes in a microbial fuel cell[J]. Bioresource Technology, 2019, 289: 121632
- [70] Yu WC, Zhan SH, Shen ZQ, et al. Efficient removal mechanism for antibiotic resistance genes from aquatic environments by graphene oxide nanosheet[J]. Chemical Engineering Journal, 2017, 313: 836-846
- [71] Zou W, Li XK, Lai ZY, et al. Graphene oxide inhibits antibiotic uptake and antibiotic resistance gene propagation[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016, 8(48): 33165-33174
- [72] Guo AY, Pan CR, Ma JY, et al. Linkage of antibiotic resistance genes, associated bacteria communities and metabolites in the wheat rhizosphere from chlorpyrifos-contaminated soil[J]. Science of the Total Environment, 2020, 741: 140457
- [73] Younessi N, Sinegani AAS, Khodakaramian G. Detection of antibiotic resistance genes in culturable bacteria isolated from soils around mines in Hamedan, Iran[J]. International Journal of Environmental Science and Technology, 2019, 16(12): 7643-752
- [74] Cheng GF, Li SP, Shen B, et al. Microbial degradation of residual pesticides in vegetable[J]. Chinese Journal of Applied and Environmental Biology, 1998, 4(1): 81-84 (in Chinese)
程国锋, 李顺鹏, 沈标, 等. 微生物降解蔬菜残留农药研究[J]. 应用与环境生物学报, 1998, 4(1): 81-84
- [75] Kumar M, Lakshmi CV, Khanna S. Microbial biodiversity and *in situ* bioremediation of endosulfan contaminated soil[J]. Indian Journal of Microbiology, 2008, 48(1): 128-133
- [76] Jørgensen PS, Folke C, Henriksson PJG, et al. Coevolutionary governance of antibiotic and pesticide

- resistance[J]. Trends in Ecology & Evolution, 2020, 35(6): 484-494
- [77] Kurenbach B, Marjoshi D, Amábile-Cuevas CF, et al. Sublethal exposure to commercial formulations of the herbicides dicamba, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, and glyphosate cause changes in antibiotic susceptibility in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium[J]. mBio, 2015, 6(2): e00009-15
- [78] Jun H, Kurenbach B, Aitken J, et al. Effects of sub-lethal concentrations of copper ammonium acetate, pyrethrins and atrazine on the response of *Escherichia coli* to antibiotics[J]. F1000Research, 2019, 8: 32
- [79] Anjum R, Grohmann E, Malik A. Molecular characterization of conjugative plasmids in pesticide tolerant and multi-resistant bacterial isolates from contaminated alluvial soil[J]. Chemosphere, 2011, 84(1): 175-181
- [80] Rangasamy K, Athiappan M, Devarajan N, et al. Emergence of multi drug resistance among soil bacteria exposing to insecticides[J]. Microbial Pathogenesis, 2017, 105: 153-165
- [81] Stevenson PC, Isman MB, Belmain SR. Pesticidal plants in Africa: a global vision of new biological control products from local uses[J]. Industrial Crops and Products, 2017, 110: 2-9
- [82] Shi H, Pei LH, Gu SS, et al. Glutathione S-transferase (GST) genes in the red flour beetle, *Tribolium castaneum*, and comparative analysis with five additional insects[J]. Genomics, 2012, 100(5): 327-335
- [83] Shimizu H. Metabolic engineering-integrating methodologies of molecular breeding and bioprocess systems engineering[J]. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2002, 94(6): 563-573
- [84] Cui ZL, Li SP, Fy GP. Isolation of methyl parathion-degrading strain M6 and cloning of the methyl parathion hydrolase gene[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2001, 67(10): 4922-4925
- [85] Shafiani S, Malik A. Tolerance of pesticides and antibiotic resistance in bacteria isolated from wastewater-irrigated soil[J]. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 2003, 19(9): 897-901
- [86] Wang Y. Spatial distribution of high copy number plasmids in bacteria[J]. Plasmid, 2017, 91: 2-8
- [87] Gillings MR. Integrons: past, present, and future[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2014, 78(2): 257-277
- [88] Guérin E, Jové T, Tabesse A, et al. High-level gene cassette transcription prevents integrase expression in class 1 integrons[J]. Journal of Bacteriology, 2011, 193(20): 5675-5682
- [89] Patyka V, Buletsa N, Pasichnyk L, et al. Specifics of pesticides effects on the phytopathogenic bacteria[J]. Ecological Chemistry and Engineering S, 2016, 23(2): 311-331
- [90] Ramakrishnan B, Venkateswarlu K, Sethunathan N, et al. Local applications but global implications: can pesticides drive microorganisms to develop antimicrobial resistance?[J]. Science of the Total Environment, 2019, 654: 177-189