

Calf Notes.com

Calf Note #162 – 给犊牛喂食抗生素及其对抗菌药物耐药性的影响

引言

畜牧业中抗菌药物（抗生素）的使用正受到越来越多的关注。

抗菌药物使用问题充满了政治色彩。政治光谱的两端都在进行着激烈的辩论——

一方主张几乎禁止在畜牧业中出于任何目的使用抗菌药物，另一方则接受现状（至少在美国如此），即允许使用抗菌药物治疗疾病以及促进生长。

本期《犊牛简报》旨在评估近期（截至2011年11月）关于奶牛犊养殖中抗菌药物使用的研究，并评估其在农场中加剧抗菌药物耐药性的潜在风险。

抗菌药物耐药性

抗菌药物耐药性是否是个大问题？简短的回答是：是的。当某类抗生素（Ab）被使用一段时间后，某些细菌可能会对其产生耐药性。抗生素剂量不当或长期使用会加剧耐药性的产生。

当细菌发生突变且不再对抗生素敏感时，就会产生抗药性。这是基因选择和“适者生存”的结果。一旦细菌产生抗药性，它就能大量繁殖，因为其他易感细菌已被抑制。因此，抗药性可能迅速出现，导致农场中原本有效的抗生素不再起作用。

网络上有许多关于抗生素耐药性如何及为何发生的综述。一些很好的例子包括：

1. [《自然综述》（Nature Reviews）](#)在2010年专门为此问题出版了一期特刊。内容非常专业。
2. [世界卫生组织](#)发布了一个工作组关于该问题的报告。内容详尽，特别适合发展中国家参考。
3. 美国[食品药品监督管理局](#)设有专门的抗菌药物耐药性网站，提供了丰富的背景资料。
4. [美国国家动物农业研究所（National Institute for Animal Agriculture）](#)提供了一份关于该问题的精彩综述。您可以阅读背景资料，观看并收听关于抗菌药物耐药性研讨会的演讲。
5. 而从争论的“另一面”来看，[以下是](#)部分主张禁止在农业中使用抗菌药物的倡导者所表达的观点。注意——若阅读此文，您将进入一个“无逻辑”区域。

那么，这一切与犊牛养殖有何关联？抗菌药物耐药性问题对犊牛养殖者至关重要，因为他们经常需要处理患病动物。

让我们先来铺垫一下背景……

请看以下案例。梅尔是新墨西哥州M&J牧场的业主兼经理。自1991年起，梅尔及其团队就在同一地点经营牧场，饲养约2000头奶犊。这些犊牛出生1-2天后便从约十家不同的奶牛场运抵牧场。

小牛在14至16月龄确认怀孕后，便会返回原属奶牛场。小牛抵达牧场时的血清总蛋白，不仅耗时，还会影响犊牛的健康。

最近，对在剖检过程中采集的粪便样本进行了抗体耐药性评估。

报告显示，分离出的大肠杆菌平均含量约为5.0 g/dl，范围在4.0至7.0 g/dl之间。其中四家奶牛场在初乳管理方面一直做得很好，血清蛋白含量通常在5.7 g/dl左右。其余六家奶牛场在初乳管理方面存在困难，尽管梅尔不时派人前往这些奶牛场，对初乳喂养实践进行培训。这些牧场的犊牛经常生病——超过一半的犊牛在抵达后的前两周内会出现腹泻。梅尔给犊牛喂食从奶牛场收集的废弃牛奶，并在喂食前进行巴氏杀菌。每天喂奶两次，直至70天龄断奶。高品质的颗粒状初乳饲料和饮用水随时供应。

梅尔通常的处理方案是，用电解质（在两次喂奶之间喂食）治疗腹泻，持续至少3天。

此外，小牛还会按照梅尔与兽医共同制定的方案接受抗生素治疗。他们通常先使用一种抗生素作为首选治疗，如果第二次用药后发现首选药物无效，则改用另一种。他一般不会进行粪便培养来确定腹泻的病因——毕竟腹泻非常常见（尤其在出生后7-10天左右），且腹泻发作通常持续时间不长（3-7天）。

对所有犊牛进行粪便培养成本高昂、耗时且效率低下。大多数犊牛患有单纯性腹泻，恢复良好。其余犊牛中，部分病情严重——

高烧、剧烈水样腹泻、脱水及精神萎靡。死亡率尚在可接受范围内（四家优质奶牛场低于3%，其余约15%），但发病率相当高。

梅尔（Mel）的员工在治疗过程中使用两种或三种不同抗生素的情况越来越普遍。似乎越来越难找到一种能始终有效的抗生素。由于粪便样本对几乎所有测试过的抗生素都产生了耐药性，治疗费用也随之不断增加。

研究提供的见解

为了解M&J牧场的情况，让我们参考一些研究结果。这些研究结果或许能解释为何梅尔在应对牧场疾病暴发时面临更多困难

犊牛牧场牛奶喂养研究。Berge等人（2006年）开展的一项研究选取了加利福尼亚州中央谷地某犊牛牧场的120头新生公犊牛。

犊牛在出生1天后运抵牧场，并接受为期28天的监测。这些犊牛来自当地奶牛场，经混合后共同运送至牧场，并被安置在每间容纳三头犊牛的木制小棚中。犊牛每天两次喂食2夸脱（1.9升）代乳粉。商业犊牛起始料和饮水随时供应。

本研究的处理组包括：（1）牛奶中不添加抗生素，仅在患病时使用抗生素，且安置于此前未曾饲养过其他犊牛的清洁棚舍；（2）牛奶中不添加抗生素，仅在患病时使用抗生素，且安置于此前曾饲养过其他犊牛的棚舍；（3）牛奶中不添加抗生素，但若犊牛出现临床症状则使用抗生素（主要为头孢噻呋）；以及（4）

牛奶中添加抗生素（新霉素/四环素复方制剂），且犊牛患病时进行抗生素治疗。患病时未喂食抗生素的犊牛（处理组1和2）接受铋盐、高岭土-

果胶、电解质和/或氟尼辛美洛明（Banamine）治疗。

在第1、14和28天，从每头犊牛采集粪便样本，并从样本中培养出*大肠杆菌*菌株。随后对*大肠杆菌*进行检测，以确定其对各种抗生素的耐药程度。

研究结果如何？

主要有三个显著发现。首先，在代乳粉中添加抗生素会导致*大肠杆菌*产生高度耐药性。

事实上，这些*大肠杆菌*不仅对新霉素和四环素产生耐药性，甚至对农场未使用的其他抗生素也产生了耐药性。

值得注意的是，美国食品药品监督管理局（FDA）已修改了关于在犊牛代乳粉中添加抗生素的法规。

然而，农场中仍频繁发生抗生素添加行为，因为许多饲料公司和兽药供应商均可购买到抗生素组合包。

第二项发现是，当犊牛出现临床症状时（但未在代乳粉中添加抗生素）接受头孢噻呋治疗，其排出的*大肠杆菌*对抗生素的耐药性更强。这种耐药性不仅针对头孢噻呋，也针对其他抗生素。不过有趣的是，这种耐药性似乎是暂时的——

即如果犊牛在采样前5天内未接受治疗，其耐药程度低于在治疗后5天内采样的犊牛。因此，用头孢噻呋治疗犊牛会在治疗后短期内诱发抗生素耐药性，但这种耐药性似乎会在治疗几天内减弱。

第三项发现是，无论采用何种治疗方案或饲养方式，14天和28天龄犊牛的大肠杆菌均表现出比1天龄犊牛更强的抗生素耐药性。这表明，至少部分抗生素耐药性的产生可能与任何类型的抗生素治疗无关。

这些研究人员得出结论：使用抗生素，尤其是代乳粉中的抗生素，会促进高抗生素耐药性*大肠杆菌*（以及可能的其他类型细菌）在幼牛肠道中的生长。

含抗生素与不含抗生素的对比。第二项研究对比了纽约三家牧场在代乳粉中添加抗生素的情况。

三家奶牛场中有两家（分别饲养800头和3,000头奶牛）在犊牛饲料中未添加抗生素。第三家农场（饲养4,500头奶牛）则在犊牛饲料中添加了磺胺甲噁唑（1.56毫升/升牛奶）和氯四环素（1.04毫克/升），同时配合氨丙啉及一种商业化的甘露寡糖产品。

该研究采用病例对照设计；即对出生后2至8天内出现腹泻的犊牛进行采样，同时对同龄健康犊牛进行采样，作为阳性“未患病”对照组。

本研究的结果见表1。显然，在C牧场喂食抗生素导致抗生素耐药性急剧增加。需要注意的是，抑制圈越大（表1中的数值越大），抗生素抑制大肠杆菌生长的效果就越显著。

数值越大意味着该抗生素在控制细菌生长方面越有效。在表1中，未喂食抗生素的小牛其抑菌圈始终比喂食抗生素的小牛更大；这表明牛奶中的抗生素会增加多种不同类别抗生素的耐药性发展。

一个有趣的发现是，犊牛的健康状况对大肠杆菌的耐药程度没有影响。只要在牛奶中添加了抗生素，无论是有腹泻的犊牛还是健康的犊牛，出现抗生素耐药性的可能性都是一样的。

该研究的一个问题在于，任何农场均未设置真正的“对照组”——

A和B农场均使用了抗生素，而C农场则没有未喂食抗生素的犊牛。因此，在本研究中，农场位置与抗生素喂养存在混杂因素。

*抗生素耐药性的多重成因。*我们将评估的最后一项研究是对美国西部地区与抗生素耐药性相关的若干地理、管理及其他因素的综述。在这项研究（Berge等，2010）中，研究人员从不同类型农场（奶牛场、肉牛母牛-犊牛场、肉牛育肥场和犊牛牧场）饲养的2至4周龄犊牛处采集了粪便样本。

这些农场位于加利福尼亚州、俄勒冈州或华盛顿州。在奶牛场，研究人员还采集了产后奶牛的样本；而在育肥场，所采集的样本来自测试前10天内刚入场的牛群。

研究人员从粪便样本中分离出大肠杆菌，并检测其对多种药物的抗生素耐药性。基于这些发现，研究人员进行了分析，以确定哪些因素最可能增加抗生素耐药性的风险。

结果汇总于表2。其中有几项与犊牛养殖者密切相关的显著发现。最值得注意的是不同农场类型的对比：犊牛牧场中的犊牛携带多重抗生素耐药性大肠杆菌的概率高出近114倍。尽管这可能归因于抗生素在治疗犊牛（其患病频率高于母牛）及犊牛饲料中的使用增加，

类型	无抗生素	抗生素	P
四环素	8.1	1.4	0.0001
氨苄西林	12.0	4.6	0.0002
链霉素	11.6	7.3	0.0002
磺胺甲噁唑/甲氧苄啶	20.7	1.6	0.0001
阿莫西林	23.0	17.0	0.0001
新霉素	15.3	19.6	0.0001
头孢噻呋	28.6	22.4	0.0001
庆大霉素	23.9	25.5	0.044
纳利迪克酸	27.9	31.4	0.447
恩诺沙星	34.8	34.2	0.265
环丙沙星	41.5	41.2	0.436
头孢吡肟	36.8	35.1	0.0005

表1. 2-8日龄奶牛犊分离的大肠杆菌抑菌圈直径
来源：Pereira等，2011）。

但还应注意的，多项研究表明，即使未接受抗生素治疗，从犊牛身上采集的大肠杆菌也表现出更强的抗生素耐药性（Berge 等，2010）。

此外，与华盛顿州或俄勒冈州的农场相比，加利福尼亚州农场的牲畜携带抗生素耐药性大肠杆菌的概率更高。本研究的作者未能确定导致这一地域差异的具体因素（

），但推测各州间的差异可能反映了农场规模、管理方式、气候以及其他诸多因素差异。

返回M&J

M&J牧场发生了什么？这种常见的情景正是抗菌药物耐药性产生的经典案例。血清蛋白水平较低的小牛一到牧场就处于不利地位——

它们没有摄入足够的初乳，且从奶牛场被运送到牧场的过程本身就是一种应激因素，会损害小牛的免疫系统。

它们与其他犊牛混养，尽管被单独圈养，但在运输途中或牧场内仍会接触到许多其他犊牛。研究表明，被动免疫转移失败的犊牛比被动免疫转移充足的犊牛更可能接受抗生素治疗（即发生肠道感染）且死亡率更高（Berge 等，2009）

废弃牛奶——罪魁祸首？

M&J农场利用巴氏杀菌的废弃牛奶作为犊牛的饲料来源。这种牛奶来自奶牛场，可能包含来自接受过治疗的奶牛的牛奶以及初乳。梅尔知道其固体含量会有所波动（他每天使用折光仪进行检测），但不确定其中可能存在的抗生素（Ab）含量。因此，犊牛——更重要的是犊牛消化道内的细菌——

会间歇性地接触到不同剂量的各类抗生素。有研究表明，废奶中的抗生素可能导致抗微生物耐药性（更多信息请参阅[《犊牛笔记》第35期](#)）。

威斯康星大学的一项综述 (<http://www1.extension.umn.edu/dairy/beef/on-farm-pasteurized-waste-milk-systems.pdf>) 评估了从62个奶牛场采集的废奶样本中抗生素的存在情况。研究发现, 50%的样本检测出 β -内酰胺类抗生素残留。

Langford等人(2003)还报告称, 抗生素耐药性似乎有所增加, 且添加到牛奶中的青霉素G用量有所增加, 这表明即使废奶中仅含有微量抗生素, 也可能导致犊牛的抗生素耐药性增加。

因素	比值比	P
州		
华盛顿州与俄勒冈州	--	
加利福尼亚州	2.23	0.01
农场类型		
肉牛	--	
奶牛	0.69	0.54
育肥场	6.19	0.01
犊牛牧场	113.87	0.01
年龄组		
肉牛		
母牛	--	
小牛	2.33	0.06
奶牛		
奶牛	--	
犊牛	23.62	0.01

表2.
导致粪便大肠杆菌多重耐药性的因素的比

很难确定梅尔遇到的问题是否源于在犊牛饲喂中使用了废奶。作为营养来源, 它既合理又经济。然而, 其质量存在差异(基于他观察到的固体含量变化), 发酵程度和菌落计数也因采集后巴氏杀菌的时间长短而异。

但同样重要的是抗生素的污染水平, 以及这些抗生素对耐药性形成的贡献程度。梅尔虽未

对废弃牛奶进行检测，但同意要求各奶牛场丢弃奶牛接受任何抗生素治疗后首日产出的牛奶。

该怎么办？

M&J农场面临着犊牛饲养中常见的问题。由于奶牛场初乳管理不善，运抵该牧场的犊牛往往面临更高的患病风险。

一旦这些犊牛生病，由于其免疫功能受损，需要更强力的干预措施，这通常意味着需要使用更多抗生素。这增加了产生抗生素耐药性的风险。此外，使用含有不同药物且含量各异的废弃牛奶，可能会通过使细菌暴露于低浓度的抗生素中而促进抗生素耐药性的产生——这种浓度不足以杀死细菌，但或许足以诱导抗生素耐药性的发展。

解决梅尔问题的方案是多方面的。首先，他需要提高从客户奶牛场接收的犊牛质量。出生时摄入足量初乳的犊牛更健康、体质更强壮。它们所需的治疗次数可能会减少，从而降低抗生素耐药性的持续发展。

其次，梅尔可以考虑采用非抗生素营养疗法来控制犊牛的肠道感染。持续喂食初乳（Berge等，2009）或牛血清（Hunt等，2002）是两种抗体来源，既能降低感染风险，又能减少抗生素的使用。

伊利诺伊大学近期研究表明，一种名为Gammulin的商业产品可减少运输犊牛的治疗次数和死亡率（Pineida等，2011）。

第三，应评估农场管理措施及抗生素的使用情况。7-

10天内发生的腹泻通常由隐孢子虫（*Cryptosporidium parvum*）引起，这种原生动物对抗生素无反应。轮状病毒或冠状病毒引起的病毒感染同样不受抗生素影响。因此，治疗犊牛可能既浪费时间和金钱，又会诱发更多的抗生素耐药性。

梅尔认为，在此期间使用抗生素可能有助于降低继发性机会性细菌感染的风险，因此这需要权衡利弊。值得注意的是，至少在一项研究中（Berge等人，2006），因抗生素治疗而产生的抗生素耐药性似乎是暂时的。

最后，梅尔应评估为犊牛使用废弃乳的方案。由于废弃乳中抗生素暴露水平不稳定，由此可能导致的抗生素耐药性增加，其负面影响可能远大于使用优质代乳粉所节省的饲料成本。此外，梅尔还需应对营养成分波动及巴氏杀菌处理的不确定性。对梅尔而言，这种做法带来的麻烦可能远大于其带来的益处。

参考文献

- Berge, A. C., D. D. Hancock, W. M. Sischo 和 T. E. Besser. 2010.
美国西部牛粪便大肠杆菌分离株中多重抗生素耐药性相关的地理、农场及动物因素。《美国兽医协会杂志》 236:1338–1344.
- Berge, A. C., D. A. Moore 和 W. M. Sischo. 2006.
一项田间试验，旨在评估预防性和治疗性抗菌药物使用对奶牛犊粪便大肠杆菌抗药性的影响。《应用与环境微生物学》 72:3872–3878.
- Berge, A.C.B., T. E. Besser, D. A. Moore, 和 W. M. Sischo. 2009.
评估出生后前十四天口服初乳补充对未断奶犊牛健康和生产性能的影响。《乳业科学杂志》 92:286–295.
- Hunt, E., Q. Fu., M. Armstrong, D. Rennix., D. Webster, J. Galanko, C. Wunian, E. Weaver, R. Argenzio, 和 J. M. Rhoads. 2002.
口服牛血清浓缩物可改善犊牛隐孢子虫性肠炎。《儿科研究》 . 51:370-376.
- 兰福德, F. M., D.M. 韦里, 和L. 费舍尔。2003。奶牛犊肠道细菌的抗生素耐药性：对牛奶中抗生素饲喂水平的剂量反应。《乳业科学杂志》。 86:3963-3966。
- Pereira, R.V.V., T.M.A. Santos, M. L. Bicalho, L. S. Caixeta, V. S. Machado, 和 R. C. Bicalho. 2011.
喂食含抗菌剂和不含抗菌剂牛奶的荷斯坦犊牛粪便大肠杆菌中的抗菌剂耐药性及致病因子基因的行情况。《乳业科学杂志》 94:4556–4565。
- Pineda, A., J. K. Drackley, J. M. Campbell, 及 M. A. Ballou. 2011.
基于血清蛋白的初乳配方及血清蛋白补充剂（Gammulin）对运输中奶牛犊血浆代谢物的影响。《乳业科学杂志》 94, E-Suppl. 1:717.

作者：吉姆·奎格利博士（2011年11月13日）
© 2011 吉姆·奎格利博士
Calf Notes.com (<http://www.calfnotes.com>)