

• 科研论著 •

学龄期儿童抗生素暴露水平及影响因素

徐娴¹, 宣佳乐¹, 王斌², 李娟¹, 刘世建³, 余晓丹¹

1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心发育与行为儿科, 上海 200127; 2. 上海交通大学医学院附属上海第九人民医院内分泌代谢科; 3. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心中国儿童转化医学研究所

摘要: **目的** 评估学龄期儿童尿液中抗生素的暴露水平及其影响因素, 以为防控儿童抗生素暴露提供依据。

方法 选取 2019 年 10—12 月曲阜市 8 所城区学校和 4 所郊区/农村学校、中山市 6 所市区学校和 3 所郊区/农村学校中的 820 名 6~9 岁儿童为研究对象。收集患儿的人口及社会经济情况、饮食情况、尿液中抗生素浓度等资料。将尿液中抗生素是否检出作为结局, 采用二元 logistic 回归方法分析影响因素。**结果** 820 名学龄期儿童尿液中人类专用抗生素(HAs)检出率为 63.0%、兽类专用抗生素(VAs)检出率为 34.3%、人兽共用但常用于人类抗生素(PHAs)检出率为 46.3%、人兽共用但常用于兽类抗生素(PVAs)检出率为 61.3%、HAs_PHAs(HAs 和 PHAs 之和)检出率为 76.5%、VAs_PVAs(VAs 和 PVAs 之和)检出率为 70.5%、32 种抗生素总检出率为 92.9%。单因素 logistic 回归显示, 年龄大的儿童尿液中 HAs 检出率低($OR=0.744$); 北方儿童较南方儿童 HAs、PHAs、HAs_PHAs 及所有抗生素检出率高($OR=2.494$ 、 6.930 、 5.250 、 4.757); 城市儿童较郊区/农村儿童 VAs 检出率高($OR=1.703$); 父母教育水平高的儿童 PHAs、HAs_PHAs 检出率低($OR=0.314$ 、 0.627); 家庭月收入高的儿童 PHAs、HAs_PHAs、所有抗生素检出率低($OR=0.386$ 、 0.572 、 0.400)。多因素 logistic 回归分析显示, 水果食用频率低($0\sim 3$ 次/周)是 HAs 和 HAs_PHAs 暴露的危险因素($OR=1.384$ 、 1.491); 水果食用频率较高(>8 次/周)是 VAs 暴露的危险因素($OR=1.784$); 禽类食用频率高(≥ 4 次/周)是 PVAs 暴露的危险因素($OR=1.466$); 软饮料食用频率高(≥ 1 次/周)是 VAs_PVAs 及所有抗生素暴露的危险因素($OR=1.394$ 、 1.816)。**结论** 广东省中山市及山东省曲阜市学龄期儿童广泛暴露于抗生素, 且年龄、家庭月收入、父母教育水平、城乡差异、南北差异、特定食物食用频率是学龄期儿童抗生素暴露的影响因素。

关键词: 学龄期儿童; 抗生素; 饮食; 软饮料; 暴露

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2025)08-0848-06 doi:10.11852/zgetbjzz2024-1119

Antibiotics exposure levels and influencing factors in school age children

XU Xian¹, XUAN Jiale¹, WANG Bin², LI Juan¹, LIU Shijian³, YU Xiaodan¹

1. Department of Developmental and Behavioral Pediatrics, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; 3. Pediatric Translational Medicine Institute, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University

Corresponding authors: YU Xiaodan, Email: Xdyu1108@163.com

Abstract: **Objective** To assess the exposure levels of antibiotics in the urine of school-age children, and to identify influencing factors, in order to provide evidence for the prevention and control of antibiotics exposure in children. **Methods**

A total of 820 children aged 6 - 9 years were recruited from 8 urban and 4 suburban/rural schools in Qufu City and 6 urban and 3 suburban/rural schools in Zhongshan City between October and December 2019. Data on demographic and socioeconomic characteristics, dietary habits, and urinary antibiotic concentrations were collected. The detection of antibiotics in urine was used as the outcome, and binary logistic regression was employed to analyze influencing factors.

Results The detection rates of antibiotics in the urine of the 820 school-age children were as follows: human antibiotics (HAs) 63.0%, veterinary antibiotics (VAs) 34.3%, antibiotics primarily used in humans but also shared with animals (PHAs) 46.3%, antibiotics primarily used in animals but also shared with humans (PVAs) 61.3%, combined HAs and PHAs (HAs_PHAs) 76.5%, combined VAs and PVAs (VAs_PVAs) 70.5%, and the total detection rate of 32 antibiotics was 92.9%. Univariate logistic regression revealed that older children had a lower detection rate of HAs ($OR=0.744$). Children from northern regions had higher detection rates of HAs, PHAs, HAs_PHAs, and total antibiotics compared to those from southern regions ($OR=2.494$, 6.930 , 5.250 , 4.757). Urban children had a higher detection rate

基金项目:国家重点研究计划重点专项(2022YFC2705203);上海交通大学医学院儿科学院注意缺陷多动障碍临床研究中心(ELYZX202207)

作者简介:徐娴(2000—),女,硕士研究生,主要研究方向为儿童食物过敏、抗生素、肠道菌群。

通信作者:余晓丹, E-mail: Xdyu1108@163.com

of VAs than suburban/rural children ($OR=1.703$). Children with higher parental education levels had lower detection rates of PHAs and HAs_PHA ($OR=0.314, 0.627$). Children from households with higher monthly incomes had lower detection rates of PHAs, HAs_PHA, and total antibiotics ($OR=0.386, 0.572, 0.400$). Multivariate logistic regression analysis indicated that low fruit consumption frequency (0–3 times/week) was a risk factor for HAs and HAs_PHA exposure ($OR=1.384, 1.491$), while high fruit consumption frequency (>8 times/week) was a risk factor for VAs exposure ($OR=1.784$). High poultry consumption frequency (≥ 4 times/week) was a risk factor for PVAs exposure ($OR=1.466$), and high soft drink consumption frequency (at least once a week) was a risk factor for VAs_PVAs and total antibiotic exposure ($OR=1.394, 1.816$). **Conclusions** School-age children in Zhongshan City, Guangdong Province, and Qufu City, Shandong Province, are widely exposed to antibiotics. Factors such as age, household monthly income, parental education level, urban-rural differences, north-south regional differences, and specific dietary habits influence antibiotic exposure in this population.

Keywords: school-age children; antibiotics; diet; soft drink; exposure

抗生素耐药菌在全球范围内的增加受到广泛关注,人类处方抗生素的滥用,以及畜牧、种植等农业领域中亚治疗剂量抗生素的广泛使用,是造成这一趋势的原因^[1]。我国是抗生素的主要生产国和消费国,多项既往研究表明,中国儿童广泛暴露于低剂量的临床处方抗生素或受污染的食物和水,儿童尿样中人用和兽用抗生素的检出率高达 40%~80%^[2-4]。学龄前儿童、青少年通过饮用水和食物每日可能分别摄入抗生素 200ng/kg 和 130ng/kg,最大值分别高达 970ng/kg 和 530ng/kg^[5]。即使是低浓度的抗生素也会对人体产生不利影响,导致多药耐药性产生,增加抗生素耐药性基因的流行^[6-8]。即便短期使用抗生素也可使耐药细菌种群在体内定植并持续数年^[7]。与成年人相比,儿童更容易受抗生素影响,在较低的暴露剂量下即可能产生有害影响^[4]。本项目组既往的研究提示,接触兽用抗生素与儿童超重/肥胖风险增加相关^[9]。抗生素暴露还会影响正常人类微生物组群,进而与银屑病、炎症肠病、哮喘、糖尿病、心血管疾病、结直肠癌等疾病相关^[10]。

尽管有限的生物监测研究表明儿童广泛接触抗生素,但幼儿体内抗生素的负担及其影响因素尚不明确。尿液中抗生素含量的生物监测已被证明是评估各种来源抗生素暴露有效且精确的方法^[10]。因此本团队开展了一项基于中国山东省和广东省 820 名在校儿童的现况研究,以评估中国学龄期儿童尿液中 32 种抗生素的暴露水平及其影响因素。

1 对象和方法

1.1 对象 数据来源于 2019 年 10—12 月山东省和广东省“肥胖及相关危险因素基因多态性对性早熟的影响”队列基线调查。选取山东省曲阜市(经济发展水平中等)和广东省中山市(经济发展水平较高)2 个经济地理位置不同的城市作为研究地点。为更好代表这两个地区的儿童,采用分层抽样的方

法随机选择城市地区和郊区/农村地区的小学。最终在曲阜市选取了 8 所城区学校和 4 所郊区/农村学校,在中山市选取了 6 所市区学校和 3 所郊区/农村学校,并招募了学校一至三年级所有班级的学生作为参与者。经父母双方口头同意和书面同意后(8 岁以上儿童本人同意),共计招募 13 170 名学生,其中 9 788 人完成问卷调查,1 557 人提供了尿液样本,最终 820 人完成所有项目。本研究由上海儿童医学中心医学伦理委员会(SCMCIRB-K201007)审查并批准。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查、尿液采样和体格测量 所有参与者均以电子版形式填写了一份过去三个月饮食摄入频率和社会特征(包括基本信息、父母教育水平和家庭收入)问卷。问卷中涉及的食品和饮料种类包括蔬菜、红肉(如牛肉、猪肉)、家禽(如鸡、鸭)、内脏(如肝、肾、肺、心)、水产品(如鱼、虾、蟹)、甜点、油炸食品和软饮料(如苏打水、水果饮料)。参与者自行采集第一次晨尿后,在上午随访时交给工作人员,随后尿液样本立即被等分并尽快运送至实验室,冷冻保存在 -80°C 环境下直到进行样本分析。

1.2.2 抗生素选择 根据临床处方抗生素(上海市卫生健康委员会,2021)、兽用处方抗生素(中华人民共和国农业部,2013、2019)、《中国药品饲料添加剂目录》(农业部,2017)以及既往报道的人类尿液中抗生素检出频率^[11],本研究选择了 8 类 45 种抗生素(9 种大环内酯类、9 种 β -内酰胺类、3 种四环素类、9 种奎诺酮类、10 种磺胺类、3 种氯霉素类、1 种林可酰胺类和 1 种喹恶啉类),包括 6 种人类专用抗生素(human antibiotics, HAs)、16 种兽类专用抗生素(veterinary antibiotics, VAs)、6 种人兽共用但常用于人类(antibiotics preferred as HAs, PHAs)的抗生素和 17 种人兽共用但常用于兽类(antibiotics preferred as VAs, PVAs)的抗生素。HAs_PHA

(HAs 和 PHAs 之和)共 12 种, VAs_PVAs(VAs+PVAs 之和)共 33 种。最终在样本尿液中一共检测出 32 种抗生素。

1.2.3 抗生素暴露评估 用于抗生素分析的样品提取方法参考了既往发表文章^[12],在此基础上略有修改。简而言之,在 2.0 mL 尿液中加入 100 μ L 20 ng/mL 内标物、30 μ L *Helix pomatia* (H-2 型, Sigma-Aldrich) β -葡萄糖苷酸酶($\geq 10\ 000$ 单位/mL)和 400 μ L 1.0 M 醋酸铵缓冲液(pH=5.0)。将混合物彻底搅拌均匀并保持过夜以水解分析物缀合物。在 Oasis 96 孔亲水-亲脂性平衡(hydrophilic-lipophilic-balanced, HLB)固相萃取(hydrophilic-lipophilic-balanced, SPE)板(每个孔 60mg/2mL, Waters)用 1.2mL 甲醇和 1.2mL 超纯水预处理。装载水解混合物后,用 2.0mL 超纯水和 2.0mL 15% 甲醇水溶液依次洗涤滤筒以去除杂质,并在真空下干燥 5min。然后,用 2.0mL 90% 甲醇水溶液洗脱滤筒中保留的分析物,并将提取物在 SpeedVac 集中器((SPD2010, Thermo Fisher Scientific)中 45 $^{\circ}$ C 下浓缩至干燥。最后,将提取物再溶于 200 μ L 20% 乙腈水溶液中进行 UHPLC-TQ-MS/MS。尿肌酐浓度用于校正尿液稀释的干扰。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0/SAS 9.4 统计软件进行数据分析。非正态分布的计量资料以 P_{50} 、 P_{75} 、 P_{95} 表示。计数资料以例(%)表示。依次选取各大类抗生素(包括 HAs、VAs、PHAs、PVAs、HAs_PHAAs、VAs_PVAs、检出的 32 种抗生素之和)在尿液中检出是否作为结局,采用单因素二元 logistic 回归,分析人口及社会经济因素对各大类抗生素暴露的影响。将人口及社会经济因素均作为混杂因素,采用多因素二元 logistic 回归,逐一分析各类食物摄入频率对各大类抗生素暴露的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料 820 名学龄期儿童中男 544 名(66.3%)、女 276 名(33.7%)。6~7 岁 460 名(56.1%)、8~9 岁 360 名(33.7%)。北方儿童 308 名(37.6%)、南方儿童 512 名(62.4%)。居住在城市 506 名(61.7%)、居住在郊区或农村 314 名(38.3%)。父母亲文化程度为高中及以下 496 名(60.5%)、大专及以上水平 324 名(39.5%)。家庭月收入 $< 5\ 000$ 元 596 名(72.7%)、 $\geq 5\ 000$ 元 224 名(27.3%)。

2.2 学龄期儿童抗生素暴露水平 820 名学龄期

儿童尿液中各大类抗生素检出率分别为: HAs 63.0%(517/820)、VAs 34.3%(281/820)、PHAs 46.3%(380/820)、PVAs 61.3%(503/820)、HAs_PHAAs 76.5%(627/820)、VAs_PVAs 70.5%(578/820)、所有 32 种抗生素总检出率为 92.9%(762/820)。见表 1。

表 1 820 名学龄期儿童尿液中各大类抗生素的检出率及特定百分位数浓度

Tab. 1 Detection rate and specific percentile concentration of various types of antibiotics in the urine of 820 school-age children

抗生素	检出例数(%)	百分位数浓度(μ g/g)		
		P_{50}	P_{75}	P_{95}
HAs	517(63.0)	0.13	2.20	165.75
VAs	281(34.3)	0.00	0.03	0.34
PHAs	380(46.3)	0.00	0.86	60.56
PVAs	503(61.3)	0.07	0.55	5.74
HAs_PHAAs	627(76.5)	0.69	6.80	788.02
VAs_PVAs	578(70.5)	0.12	0.70	6.06
所有抗生素之和	762(92.9)	1.62	11.72	822.49

注:所有抗生素之和为所有检测出的 32 种抗生素之和。

2.3 人口及社会经济因素对学龄期儿童抗生素暴露影响的单因素分析 年龄大的儿童尿液中 HAs 检出率低;北方儿童较南方儿童 HAs、PHAs、HAs_PHAAs 及所有抗生素检出率高;城市儿童较郊区/农村儿童 VAs 检出率高;父母教育水平高的儿童 PHAs、HAs_PHAAs 检出率低;家庭月收入高的儿童 PHAs、HAs_PHAAs、所有抗生素检出率低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 饮食对学龄期儿童抗生素暴露的多因素分析

以各大类抗生素是否检出作为因变量(未检出=0,检出=1),将人口及社会经济因素均作为混杂因素:性别(男=1,女=2)、年龄(6~7 岁=1,8~9 岁=2)、区域(中山市=1,曲阜市=2)、地区分类(城市=1,郊区或农村=2)、父母教育水平(高中及以下=1,大专及以上=2)、家庭月收入($< 5\ 000$ 元=2, $\geq 5\ 000$ 元=1),采用多因素二元 logistic 回归,逐一分析各类食物食用频率对学龄期儿童抗生素暴露的影响。结果发现,水果食用频率较高(> 8 次/周)与 VAs 检出率升高有关($P < 0.05$),而水果食用频率较低(0~3 次/周)与 HAs 和 HAs_PHAAs 检出率升高有关($P < 0.05$)。禽类食用频率 ≥ 4 次/周与 PVAs 检出率增加有关($P < 0.05$)。软饮料食用频率 ≥ 1 次/周与 VAs_PVAs 及所有抗生素检出率升高相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 人口及社会经济因素对 820 名学龄期儿童各类抗生素暴露的单因素 logistic 回归分析

Tab. 2 Univariate binary logistic regression analysis of the influence of population and socio-economic factors on antibiotic exposure of 820 school-age children

基本情况	例数(%)	OR 值(95%CI)						
		HAs	VAs	PHAs	PVAs	HAs_PHAs	VAs_PVAs	所有抗生素
性别								
男	544(66.3)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
女	276(33.7)	0.869 (0.645~1.172)	1.010 (0.745~1.371)	0.898 (0.671~1.201)	0.885 (0.658~1.191)	0.886 (0.632~1.242)	0.986 (0.718~1.354)	0.886 (0.508~1.546)
年龄(岁)								
6~7	460(56.1)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	50(30.9)
8~9	360(43.9)	0.744 (0.559~0.989) *	1.319 (0.987~1.763)	1.024 (0.776~1.350)	0.798 (0.601~1.059)	0.820 (0.593~1.133)	0.959 (0.709~1.297)	0.827 (0.485~1.412)
区域								
中山市	512(62.4)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
曲阜市	308(37.6)	2.494 (1.823~3.411) *	0.921 (0.683~1.242)	6.930 (5.040~9.530) *	1.169 (0.873~1.565)	5.250 (3.374~8.170) *	0.926 (0.680~1.260)	4.757 (2.131~10.621) *
地区分类								
城市	506(61.7)	1.092 (0.816~1.461)	1.703 (1.254~2.314) *	0.874 (0.659~1.159)	0.929 (0.695~1.241)	1.223 (0.880~1.699)	0.959 (0.704~1.307)	1.064 (0.616~1.836)
郊区或农村	314(38.3)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
父母教育水平								
高中及以下	496(60.5)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
大专及以上	324(39.5)	0.911 (0.682~1.216)	1.094 (0.815~1.468)	0.314 (0.233~0.423) *	0.984 (0.738~1.312)	0.627 (0.453~0.869) *	1.149 (0.843~1.565)	0.586 (0.343~1.001)
家庭月收入(元)								
<5 000	596(72.7)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
≥5 000	224(27.3)	0.807 (0.589~1.106)	1.092 (0.791~1.506)	0.386 (0.278~0.536) *	0.766 (0.561~1.047)	0.572 (0.405~0.808) *	0.731 (0.526~1.016)	0.400 (0.233~0.688) *

注: * $P < 0.05$ 。

表 3 饮食差异对学龄期儿童各类抗生素暴露影响的多因素 logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate binary logistic regression analysis of the impact of dietary differences on antibiotic exposure in school-age children

饮食	例数(%)	OR 值(95%CI)						
		HAs	VAs	PHAs	PVAs	HAs_PHAs	VAs_PVAs	所有抗生素
蔬菜(次/周)								
1~3	342(41.7)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
≥4	478(58.3)	0.779 (0.574~1.058)	0.982 (0.725~1.331)	1.069 (0.776~1.474)	1.050 (0.783~1.409)	0.890 (0.623~1.272)	1.121 (0.819~1.534)	1.153 (0.654~2.033)
水果(次/周)								
0~3	385(47.0)	1.384 (2.008~2.900) *	1.356 (0.984~1.869)	1.069 (0.766~1.492)	0.937 (0.689~1.273)	1.491 (1.031~2.155) *	1.060 (0.765~1.469)	1.653 (0.911~2.998)
4~8	340(41.5)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
>8	95(11.6)	1.259 (0.777~2.039)	1.784 (1.110~2.868) *	1.077 (0.648~1.789)	0.926 (0.579~1.480)	1.430 (0.824~2.482)	1.094 (0.659~1.817)	1.666 (0.667~4.164)
红肉(次/周)								
≤3	572(69.8)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
≥4	248(30.2)	0.824 (0.596~1.140)	0.888 (0.638~1.236)	1.106 (0.783~1.562)	1.024 (0.744~1.408)	0.892 (0.620~1.284)	0.989 (0.703~1.392)	1.060 (0.591~1.900)
禽类(次/周)								
≤3	187(22.8)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
≥4	633(77.2)	0.988 (0.684~1.428)	0.973 (0.668~1.417)	1.168 (0.789~1.731)	1.466 (1.008~2.133) *	1.038 (0.691~1.560)	1.347 (0.898~2.021)	1.816 (0.882~3.739)
水产品及海鲜(次/周)								
<1	306(37.3)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
≥1	514(62.7)	0.859 (0.622~1.186)	0.846 (0.616~1.161)	1.218 (0.865~1.714)	1.097 (0.806~1.493)	0.869 (0.591~1.276)	0.986 (0.709~1.369)	0.910 (0.489~1.695)

续表

饮食	人数(%)	OR 值(95%CI)						
		HAs	VAs	PHAs	PVAs	HAs_PHAs	VAs_PVAs	所有抗生素
内脏(次/周)								
<1	678(82.7)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
≥1	142(17.3)	0.840 (0.573~1.230)	0.850 (0.573~1.260)	0.960 (0.639~1.442)	0.954 (0.657~1.386)	1.123 (0.719~1.755)	0.802 (0.542~1.185)	0.770 (0.398~1.488)
甜点(次/周)								
<1	170(20.7)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
≥1	650(79.3)	0.718 (0.492~1.049)	0.769 (0.536~1.102)	0.774 (0.526~1.138)	1.232 (0.868~1.750)	0.758 (0.482~1.192)	1.052 (0.723~1.530)	0.850 (0.411~1.758)
油炸食品(次/周)								
<1	359(43.8)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
≥1	461(56.2)	0.848 (0.628~1.145)	0.922 (0.684~1.243)	1.252 (0.915~1.714)	0.857 (0.640~1.146)	1.150 (0.816~1.620)	0.883 (0.647~1.206)	0.895 (0.517~1.550)
软饮料(次/周)								
<1	463(56.5)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
≥1	357(43.5)	0.921 (0.682~1.246)	1.004 (0.742~1.359)	1.284 (0.930~1.772)	1.203 (0.896~1.615)	1.169 (0.826~1.655)	1.394 (1.015~1.916) *	1.816 (1.026~3.216) *

注:将单因素分析中具有统计学意义的人口及社会经济因素(包括年龄、区域、地区分类、父母教育水平、家庭月收入)和性别均纳入混杂因素; * $P<0.05$ 。

3 讨 论

本研究表明,广东省中山市及山东省曲阜市学龄期儿童广泛暴露于抗生素,92.9%的学龄期儿童尿液中检测出了抗生素。一项基于上海学龄期儿童尿液中抗生素水平的研究和本研究结果相似,尽管具体检出率略有不同,例如上海学龄期儿童尿液中HAs和所有抗生素的检出率相较本研究结果更低^[13]。这可能归因于不同地区食物中抗生素暴露水平的差异,且本研究检测的抗生素种类更广泛。

3.1 人口及社会经济差异是学龄期儿童抗生素暴露的重要影响因素 本研究结果显示,年龄和区域是HAs暴露的影响因素,城乡差异是VAs暴露的影响因素,区域、家庭收入和父母教育差异是PHAs、HAs_PHAs暴露的影响因素,区域和家庭收入差异是所有抗生素暴露的影响因素。儿童接触HAs的主要途径是临床处方抗生素的使用,年龄对HAs暴露的影响可能与不同年龄儿童感染性疾病的患病率相关。据报道,感染性疾病在婴儿期患病率较高,在儿童早期患病率有所下降^[14],这可能导致HAs在不同年龄段使用率不同。家庭月收入较低的儿童PHAs、HAs_PHAs暴露较高,这与父母教育水平低儿童及北方区域儿童PHAs、HAs_PHAs暴露高的结论具有一致性。一项基于浙江和陕西两省0~13岁儿童抗生素使用差异的研究发现,陕西地区(经济欠发达)父母更有可能在家里为儿童储存抗生素,并让儿童预防性服用抗生素,且更易接受医生开具的处方抗生素^[15]。收入较低及文

化水平较低家庭可能较缺乏医学常识,对于抗生素的使用缺乏合理的认知,从而导致抗生素检出率增高。

3.2 饮食差异影响学龄期儿童抗生素暴露 城市儿童较郊区/农村儿童VAs检出率高可能与城乡之间摄入的食物种类及频次不同有关。动物源性的食物,包括畜禽肉、水产品及海鲜、牛奶及其产品,被发现是VAs或H/VAs(人兽共用抗生素,但不推荐运用于儿童)暴露的预测因素^[16],这与本研究结果中禽类食用频率高是PVAs暴露的危险因素基本一致。本研究中水产品及海鲜食用频率与抗生素暴露无显著相关性,可能是由于本次调查的儿童食用水产品及海鲜频率不高。有文献报道,食用水产品及海鲜>6次/周(占总人群的33.1%)的上海学龄期儿童较食用水产品及海鲜频率<3次/周(占总人群的21.8%)的儿童尿液中所有抗生素检出率高^[13]。而本次调查的儿童中超过一半(51.9%)食用水产品及海鲜的频率为1~3次/周,这也许会导致水产品引起的人体抗生素暴露总体水平低,没有显著差异。研究结果提示,软饮料食用频率高是VAs_PVAs及所有抗生素暴露的危险因素,软饮料首位的组成成分为饮用水,有研究表明从上海自来水及瓶装水中均检出氟苯尼考或甲砒霉素,并且在上海学龄期儿童尿液中检测出这两种抗生素及另外17种抗生素^[17]。因此,软饮料饮用频率高与尿液中所有抗生素检出率高相关存在可能性。此外,水果食用频率高是VAs暴露的危险因素,而水果食用频率低是HAs和HAs_PHAs暴露的危险因素,具体原因有

待进一步探索。

本研究有一定的局限性。1)研究对象的一般特征可完善屏幕暴露时间、家长是否抽烟等,这在既往研究中被证明可能与抗生素暴露有关^[13];2)鉴于抗生素的半衰期短和不规则使用,基于一次抽样的测量很难准确反映长期暴露;3)调查饮食时,没有纳入牛奶及乳制品食用情况,这与 VAs 暴露有关;4)没有具体量化每周不同食物的摄入量;5)可以进一步考虑不同饮食习惯对于抗生素暴露的影响;6)由于不同地区饮食习惯和经济水平的差异,本次结果的外推性受到限制。

综上,年龄、家庭月收入、父母教育水平、城乡差异、南北差异、特定食物食用频率是学龄期儿童抗生素暴露的影响因素。临床使用、动物源性食物、饮用水可能是儿童抗生素暴露的主要来源。有必要开展进一步的前瞻性研究和实验研究,以证实本研究的结果并探索可能机制。

参考文献

- [1] Sarmah AK, Meyer MT, Boxall ABA. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment [J]. *Chemosphere*, 2006, 65(5): 725-759.
- [2] Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(15): e3463-e3470.
- [3] Zhou YJ, Zhu F, Zheng DY, et al. Detection of antibiotics in the urine of children and pregnant women in Jiangsu, China [J]. *Environ Res*, 2021, 196: 110945.
- [4] Li N, Ho KWK, Ying GG, et al. Veterinary antibiotics in food, drinking water, and the urine of preschool children in Hong Kong [J]. *Environ Int*, 2017, 108: 246-252.
- [5] Ben Y, Hu M, Zhong F, et al. Human daily dietary intakes of antibiotic residues: Dominant sources and health risks [J]. *Environ Res*, 2022, 212(Pt C): 113387.
- [6] Bouki C, Venieri D, Diamadopoulos E. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: A review [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2013, 91: 1-9.
- [7] Kohanski MA, Depristo MA, Collins JJ. Sublethal antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical-induced mutagenesis [J]. *Mol Cell*, 2010, 37(3): 311-320.
- [8] Wright GD. The antibiotic resistome: The nexus of chemical and genetic diversity [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5(3): 175-186.
- [9] Li J, Wang B, Liu S, et al. Antibiotic exposure and risk of overweight/obesity in school children: A multicenter, case-control study from China [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 240: 113702.
- [10] Shan L, Gao M, Pan X, et al. Association between fluoroquinolone exposure and children's growth and development: A multisite biomonitoring-based study in northern China [J]. *Environ Res*, 2022, 214(Pt 2): 113924.
- [11] Zhu Y, Liu K, Zhang J, et al. Antibiotic body burden of elderly Chinese population and health risk assessment: A human biomonitoring-based study [J]. *Environ Pollut*, 2020, 256: 113311.
- [12] Wang HX, Wang B, Zhou Y, et al. Rapid and sensitive screening and selective quantification of antibiotics in human urine by two-dimensional ultraperformance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(30): 8049-8058.
- [13] Wang H, Tang C, Yang J, et al. Predictors of urinary antibiotics in children of Shanghai and health risk assessment [J]. *Environ Int*, 2018, 121: 507-514.
- [14] Glynn JR, Moss PAH. Systematic analysis of infectious disease outcomes by age shows lowest severity in school-age children [J]. *Sci Data*, 2020, 7(1): 329.
- [15] Xu Y, Lu J, Sun C, et al. A cross-sectional study of antibiotic misuse among Chinese children in developed and less developed provinces [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2020, 14(2): 129-137.
- [16] Chen J, Ying GG, Deng WJ. Antibiotic residues in food: Extraction, analysis, and human health concerns [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(27): 7569-7586.
- [17] Wang H, Wang N, Wang B, et al. Antibiotics in drinking water in Shanghai and their contribution to antibiotic exposure of school children [J]. *Environ Sci Technol*, 2016, 50(5): 2692-2699.

收稿日期:2024-09-18 修回日期:2025-03-06 本文编辑:王悦

关爱儿童健康

促进全面发展