抗生素时代的末日真的要到来了吗？
Ⅱ. 解决滥用抗生素的建议

The beginning of the end of the antibiotic era?
Part Ⅱ. Proposed solutions tu antibiotic abuse

John W. Harrison, Timothy A. Svec

原载 Quintessence Int 1998; 29: 223 – 229. (英文)

李盛琳　章魁华　译

摘要　由细菌引起的严重威胁人类健康的疾病对我们既不陌生，也不奇异，而是惊人的熟知。结核、伤寒、脑膜炎、肺炎以及败血症正在威胁全球。引起这些严重威胁性疾病的病原菌仍是几十年前鉴定过的那些细菌，所不同的是，这些病原菌和其它微生物已不能再被“神奇药物”杀死。这些“神奇药物”曾在过去的几十年中使它们处于绝境。而以前对人类威胁不大的细菌由于产生了对抗生素的耐药性，正威胁着人类的健康。这种不加选择、不顾后果地使用抗生素，加快了人类主宰的星球被微生物世界里的初级细胞危及的步伐。本文第一部分详细阐述了这一危机的原因。第二部分将重点介绍美国政府和国际组织推荐的解决办法。

关于在人、动物及植物的生态系统中滥用或不适当应用抗生素的问题已经在第一部分中提出。任何一种抗生素的使用，不管是否合适，都将完成细菌选择性抗性形成的程序。这使得人们迷惑，从中得出荒谬的不该使用抗生素的结论。一定程度的抗性是使用的自然结果，但过去滥用抗生素的 60 年中，抗性水平的增加已经到了一个危险的水平。如果再这样继续下去，我们完全有可能看到抗生素时代的末日，并进入一个细菌对“神奇药物”不反应的年代。我们将重新进入前抗生素年代。所以，理智的解决方法是消灭抗生素滥用，集中合理地使用这些药物，使之在治疗中发挥作用。

据美国国家疾病控制和预防中心（CDC）估计，每年用于治疗抗生素抗性微生物感染的费用约 4 亿美元。人们担心，随着抗性的传播，涉及越来越多的感染源，感染不能再被抗微生物药控制。在美国人们也越来越担心，细菌抗性对食品工业和食物安全的影响。从治疗感染性疾病的观点看，抗生素抗性威胁了人类的健康。而由于对食品的影响，也威胁了经济健康。过去的 20 年，美国的家畜产品，牛肉和猪肉等在社团的管理下得到了加强，家畜都集中在非常大的组织内，而不是小的家庭农场内饲养。这使疾病能在动物群中大量的迅速传播，带来直接的经济后果。象对人的疾病一样，可供治疗这些动物疾病的选择也在迅速减少。

动物的抗生素抗性病原体不仅与动物健康有关系，也使人们注意到它作为食物源性病原体传给人。动物作为人类疾病的始源作用已经很明确。与食物源性疾病有关的水果和蔬菜在美国也在增多。有意思的是，当与抗生素抗性细菌病原体有关的疾病发病率正在增加的时候，寻找与这些病原体作斗争的新药的努力，最近几年确失去了势头。目前的抗生素效果正在快速下

译者：北京医科大学口腔医学院
北京海淀区白石桥路 38 号 100081

降，并越来越有利于多耐药性病原体。抗生素年代成功的早期，研究者，医生，牙医，兽医界和一般人中都抱有这样的信念，即感染性疾病将很快被征服，研究及公共卫生的注意力可以安全的转移到其它的问题上。扭转这一感性认识，克服围绕这一问题滋生的满足情绪并不容易，但必须完成。发现对任何问题解决办法的第一步是认识并承认问题的存在。

细菌早于人类在地球上生存繁衍了很多年，并通过它们惊人的遗传适应性，适应宿主环境，特别是人所造成的环境，显示了它们非凡的进化能力。微生物世界的四大组成中，病毒和细菌是目前对发展中和国家发达国家人们最大的威胁（虽然真菌和寄生虫也不断威胁着发展中国家）。由于抗生素的滥用使细菌出现了公认的问题，而这种药曾在人类的治疗中对抗细菌是非常成功的。

人和动物界的胃肠道对于微生物的生存和遗传转移是理想的环境。因为它们密集的与许多种属的病原菌共生菌居住在一起。共生菌帮助消化食物，破碎脂肪，糖，蛋白质及不需要的化合物质。没有它们，消化则是一个艰难困苦的过程。长约 0.3 米（总长约 7.62 米）的人小肠里的病原体和潜在病原体比地球上的人还要多。这个数字可能有助于我们从适当的观点理解问题。

细菌的抗生素抗性是一个必须在全球范围内解决的严重问题。它需要国际、国内、地区、局部（个人健康保健提供者和消费者）理解，并在人类治疗中尽力以最有效的方式使用抗生素。同时还需要进一步减少或取消药物在动物饲养（作为助长剂）、农业（蔬菜、水果等）渔业（养殖业）及其它直接影响人类生态系统中抗性基因库的使用。以下是由各个国际机构和组织推荐的与抗生素抗性作斗争的代表性解决办法。

细菌抗性的解决办法

抗生素应用的政策

抗生素应用的总策略目前还没有，必须尽快制定。实际上这涉及国家和国际间的一致，认可和服从。人的治疗性应用政策需取得以下一致：（1）抗生素应用指征；（2）各种临床疾病最适抗生素的选择；（3）每种抗生素及使用的最适剂量。这一点较复杂，因为在许多国家很多抗生素缺少或没有。

抗生素应用策略的关键是应禁止将这类药作为家畜生长的助长剂（10 年来，这项禁令已在西欧生效），及农作物疾病的预防。这项禁令应包括消除（或大大减少）人食物链中的抗生素残基量和抗性细菌。在这类动物患感染性疾病时应合理使用抗生素。

虽然管理应用抗生素的益处是毫无疑问的，但临床医生和公众还是在不适当的应用这些药物。美国微生物学会（ASM）的报告认为，不合理的应用是指临床医生用抗生素药物治疗病毒感染；感染诊断的判定不合适；不必要的使用广谱抗生素；不遵循已经建立的传染病化学预防方法建议。约束治疗性抗生素应用是解决抗生素抗性问题的根本。

监督体系

对于感染性疾病的控制，最重要的是发展能发现、监视并保证早期调查研究，报告具有快速传播潜能的传染病的监督体系。需要建立一个控制感染性疾病的国际监督体系。因为世界人口的流动性可使这些疾病在几小时或几天传播到全球的任何一个角落。

美国监督体系的一个错误，是 80 年代中期对结核病监控的中断。当时错误的认为这种疾病已经被征服，不会再有威胁。到 1993 年，结核病已经成为公众健康的危机，而监督体系也被恢复，从事收集病情信息以及关于结核杆菌抗生素抗性问题。

政府的基本功能是保护它的公民。人们一般认为它包括军事和经济，但它也包括人民的健康。所以建立国家监督体系，并成为国际监督体系的一部分是必要的。这需要成千上亿美元的投入，以建立有效的网络。像世界卫生组织（WHO）这样的国际组织的监督对于保证在每个国家、地区建立适当的机构是很必要的。这是一个艰巨的任务，它将受到来自各方面的干涉，以及国家政治，不同文化的障碍。那些人民正在挨饿的国家将可能对这些很少或不感兴趣。但正是这些人口拥挤，卫生设备差，保健系统不完全或没有的不发达国家促使传染病的发展。

CDC 在 1993 年的一个调查发现，国际监视组织毫无

计划，就象不存在一样，并列举了在他们自己国内监督系统中的一长串不足之处和缺点。美国作为一个发达国家，在建立有效的监督体系中成为一个坏的榜样。

教育与相应的方案

与人类治疗性抗生素应用的所有政策结合，建立强化教育及相应的方案。教育计划的设计必须保证将来和现在的健康保护的提供者和消费者明白，适当使用抗生素与不适当使用抗生素之间的区别。临床医生必须明白继续在人类治疗中滥用抗生素将会导致抗生素抗性增加到不可接受的地步。缩减抗生素在动物生长促进及农业中的应用变得越来越重要。

ASM 对抗生素抗性问题的结论是，更合适的选择和使用抗生素是急需的。建议卫生专业(医科、牙科、兽医、护士)学校和毕业后教育的课程应加强无菌、消毒、不适当使用抗生素的危害、适当的诊断和治疗传染性疾病和抗生素抗性这些领域。

药品的质量控制

在许多国家，特别是未发展国家和发展中国家，对抗生素产品没有质量控制。在这些国家药量不足是普遍存在的问题(如 500mg 的片剂可能只含 250mg 的抗生素)。药量不足是产生抗生素抗性的重要因素。药品质量控制的第二个同等重要的目的是去除抗生素中的细菌脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)的污染。这些污染携带的遗传抗性信息可以直接从抗生素转移给靶细菌而引起传染性疾病。药品质量控制的第三个目的是提供在单一剂量包装里抗生素（维生素、激素和兴奋药也一样)的不合理配伍。最后，质量控制必须监督制药公司的销售宣传，它会误导医生对药物的认识和使用。有证据强有力的提示，制药公司销售宣传（文字上的和口头上的）很大的影响着抗生素选择机会。

有些第三世界国家的药品说明常言过其实，而危害则被掩饰、降低或忽视。

瑞士日内瓦的国际制药联合会(IFPMA)，代表着世界上 51 个国家的制药工业，与 WHO 合作，制订了药品销售规则，它特别包括了 WHO 帮助发展中国家建立质量控制实验室，以改善药品的质量控制及销售宣传。

研究

研究及研究经费必须直接面向发现和发展新的抗微生物药物、有效的疫苗及征服抗生素抗性的方法。

AMS 认为，抗生素抗性问题，需要进一步的基础研究，弄清决定人及动物中重要病原菌的致病力、抗生素的敏感性或抗性的遗传及代谢途径。应该用更多的人力物力发现、分析微生物病原体全基因组的序列，以鉴别抗微生物的目标。需要进一步的基础研究以探明病原体的传播机制，更好的了解微生物的遗传及抗生素抗性的发展。临床和流行病学的研究需探明带有药物抗性的病原体感染的影响，找到满意的处理药物抗性病原体传染疾病的治疗方法。依照进化法则，微生物最终将发展到抵抗所有的抗生素。所以，研究者应该促进有效疫苗的发展，促进对许多疾病的控制和预防既有价值又有效的方法的发展。

讨论

前面介绍的是美国政府和国际组织推荐的几个主要的解决方法，肯定是不全面的。在国际上完成部分或全部的这些建议是可能的吗？即便那些发达国家认同这些建议，在全球行的通吗？但不管困难有多大，也一定要克服。支持与抗生素抗性问题作斗争的所有努力是世界科学和专业委员会义不容辞的责任。这种努力虽然有限，但已经开始。

抗生素是一种独特的药物，因为它不仅影响病人，也影响病人的环境。在杀死目的病原菌的同时，也杀死与其共享同一生态体系的其它敏感菌株。由于这种不常见的(有时是罕见的)抗性菌株的选择性生存，形成了一个潜在的长期问题。这些菌株在缺乏竞争者的情况下，繁衍增殖。随着重复的使用抗生素，环境将成为大量抗性菌株的天堂。这些强大和稳定的抗生素选择压力，与细菌内在的遗传特性结合，导致普通细菌抗生素抗性变异，其中许多引起严重的人类感染。虽然

抗性不能直接使毒性增加，但抗性菌株引起的疾病，将随着环境中的抗性病原体和抗性基因数目的增加而增加。

医生、牙医、兽医应立即对 AMS 针对抗生素抗性推荐的抗生素使用限制作出反应。病人不能支配抗生素的使用。医生也应避免按病人的要求使用抗生素。如果能用窄谱抗生素解决的感染不应使用宽谱和广谱抗生素。炎症反应，病毒感染，小的外科手术不应作为抗生素治疗的指征。抵抗以防万一而使用抗生素的时代已经到来。

医生、牙医、兽医必须熟知抗生素抗性并承担限制在治疗中应用抗生素的责任。临床经验提示，牙医不合理应用抗生素的频率非常高。这一问题将在今后的论文中讨论。