抗生素世纪的末日真的要到了吗？
I. 问题："神奇药物"的滥用

The beginning of the end of the antibiotic era?
Part Ⅰ. The problem: Abuse of the "miracle drugs"

John W. Harrison, Timothy A. Svec

原载 Quintenssence Int 1998; 29: 151 – 162.（英文）

李盛琳　章魁华 译

摘要　40 年代初期，青霉素的临床应用开创了抗生素世纪。一系列其它抗生素的发现、发展及临床应用，使大多数细菌病原体引起的疾病得到非常有效的治疗。这些药物的有效应用，使许多专家认为细菌感染性疾病已完全得到了控制。科学界也低估了这些微生物非凡的遗传与适应能力，它们能通过突变和遗传转移产生对抗生素的抗性。感染性疾病现在仍然是世界上引起死亡的主要原因之一。细菌再度成为威胁人类健康和生命的原因是"神奇"药物的滥用。抗生素公认的特性是在人的生态环境中激起细菌的抵抗，使其作为有效的治疗药物的地位受到了威胁。

临床意义：临床医生必须正视细菌对抗生素抵抗的危机，如果继续滥用抗生素，这些药物将很快失去治疗效果。

医学史上最重要的治疗进展是 1928 年英国内科医师及微生物学家 Alexander Fleming 意外发现青霉素。抗生素一词是指象青霉素及其它自然界物质一样，能够杀死细菌的药物。后来这一定义又扩大为包括化学衍生的、合成的抗细菌药物。

青霉素的临床应用始于 40 年代早期，在第二次世界大战期间挽救了无数人的生命。与此同时也发现了其它天然抗生素，发展了合成抗生素。抗生素世纪就这样诞生于 40 年代。许多以前危及生命的感染性疾病皆得以治疗。

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

第二次世界大战结束后 10 年，青霉素和其它抗生素不须医生处方就可在商店买到。在这期间，制药公司大量宣传，声称抗生素可治愈一切疾病，即使无效也无害。虽然当时已经很明确，抗生素对病毒和一些微生物没有效果，但临床医生不顾这一事实，屈服于病人的要求，用抗生素治疗感冒或流感这类病毒感染引起的疾病。内科和牙科的医生在病人的坚持下开始给可能感染的病人用抗生素。即使是很简单的手术，术后感染的可能性非常小，也给病人常规应用抗生素。而这样会增加术后感染的发生率这一事实常被忽视。到了 60 年代末，人们甚至认为已经基本上征服了数千年来危害于人类的看不见的微生物。

70 年代末 80 年代初，发生了两件引人注目的事。第一件，政府资助发现和发展新抗生素的资金急剧减少，因为抗生素已超过 100 种，并有许多有效的广谱抗生素。研究者不得不从其它途径寻找资助。第二件，科学界将注意力从微生物转移到威胁人类生命的

病毒感染上。

人类免疫缺陷病毒（HIV）开始在非洲的农村城镇传播。感染了 HIV 的人发生获得性免疫缺陷综合征（AIDS）。80 年代中期，HIV 从非洲传到北美、欧洲、南美及亚洲等地。HIV 有较长的潜伏期，从感染到死亡大约 10 年，使它能在全球范围内传播。

获得性免疫缺陷综合征是人们易受微生物侵袭的最现实可见的例子，有人担心，"新"微生物或遗传变异的"老"微生物可能、并将像 HIV 那样在全球传播。现在一种新的流行正孕育在发展中国家拥挤的、不卫生的大城市，或非洲，南美州，亚洲的边远的丛林中。

过去的 20 年，在对感染病因学的研究中对病毒病因学的注意已经有很大的进展，那些曾被一种或多种抗生素征服的细菌已经对这些药产生了抗药性。由于淋病、结核、脑膜炎、痢疾、败血症及其它细菌感染引起的死亡率正在升高。这是为什么呢？原因有二：（1）细菌的适应性产生了对抗生素的抗力；（2）滥用、误用抗生素。

细菌对抗生素的抗力

抗生素可以抑制细菌的生长和复制（抑菌），或杀死细菌（杀菌）。这些机制包括抑制细胞壁的合成，改变胞膜的通透性，改变细胞成份的合成，抑制细胞的代谢。

细菌是单细胞生物，带有有限的基因（约 2000），它的遗传信息位于一个双链环状 DNA 分子染色体上，另外含有外染色体遗传物质（质粒，转位子等）。它们是分开的实体，各自控制自己的复制。染色体与染色体外遗传物质的结合给微生物提供了明显的遗传多面性，使它们对抗生素产生抗性，发展成新的致病性。细菌抵抗抗生素有 4 个机制：（1）细菌可能会产生一种酶，灭活药物；（2）细菌能合成变异的靶位，使药物无效；（3）和（4）改变通透性或药物的有效流入，使细胞内的药物不能达到有效浓度。重要的是由于微生物突变（染色体改变）或遗传转移（染色体外基因）这些遗传性改变使细菌产生了抗药性。

突变

细菌也象人一样具有从祖先那里遗留下来的遗传信息。其不同的是，人一个世纪只能产生 4－5 代，而细菌的繁殖是以分钟计算，很多细菌的繁殖周期为 24－48 小时。细菌的繁殖是双分裂，一个细菌产生 2 个子代。4 代后产生 16 个子代，20 代产生 100 多万子代。如果条件适宜，细菌会在很短的时间内大量繁殖。

细菌在突变中获得某些特性（基因型）。世代越多发生突变的可能性越大。突变是染色体 DNA 上 1、2 个碱基的改变。细菌的自发突变率是 10^{-8}/每代；诱发突变是由外部因素引起，如化学的（抗生素），热或射线。诱发突变的发生变异大，频率比自发突变高。诱发突变代表一种生存方式，它是随机的，可以使细菌选择对其有益者。当挑战物的强度有限并长期应用时，突变的可能性就会增加。一旦突变发生，此特性一般会传给它的子代。

1940 年末，在大城市医院里第一次发现抗药菌株，并迅速传到小的城市医院和居民中。有些人甚至从未与这些医院接触过。这样的细菌合成青霉素酶，可以破坏青霉素。化学家马上改良了青霉素，使其不受这种酶的破坏。细菌又改变了它的遗传特性，有效地破坏新抗生素的效果。如此往复，很多新的抗生素产生了，也包括青霉素酶抑制剂。50 年代到 70 年代这样的反复进行了无数次，发现和发展了许多抗生素。

1969 年，美国卫生局医务主任在国会咨证，要求"请合上感染疾病这本书"。不幸的是，根据世界卫生组织（WHO）的统计，感染性疾病目前仍是世界上引起死亡的重要原因，也是美国的主要发病及致死原因。尽管科学界确认，这些单细胞微生物是可以被战胜的，但这些细菌对新旧抗生素的反抗被大大的低估了。50 年代细菌遗传学家曾断言，临床治疗时的抗药性是不大可能发生的，因为抗力突变的频率太低。那时，不能想象细菌能够非常容易的收集和交换遗传信息。然而，突变不是使细菌对抗生素产生抗力的唯一途径；遗传转移将迅速上升为抗性的主要机制。

遗传转移

后来发现，细菌对抗生素抗性经常来自新获得的遗传物质，这些基因物质则来源于细菌正常染色体结构之外。细菌包含抗生素抗性特性的基因能够在相同和不

同菌株之间，以及在其它种属、甚至其它种类之间转移。如此每一个新的子代都有抗性，并且是无数受体细菌抗性的潜在供体。

细菌内染色体外物质最初是在质粒和转位子中。质粒是在细胞浆内共价闭合的环状 DNA 分子，不与染色体连结，独立复制。质粒基因的编码对细菌的生长和扩增不是必须的，但对于在某些环境下能够生存的性能是需要的，包括对抗生素的抗性。

转位子象质粒一样，是活动的遗传因子，它可在染色体和质粒这样的大片段 DNA 内或之间易位。转位子可以从一个部位跳到另一个部位，而没有明显的模式。转位子在一个基因内插入并打断这个基因，编码象抗生素抗性这样的特性。转位子与宿主的关系近乎于寄生虫与宿主的关系。研究发现大量遗传的可转移成份携带所有对抗生素抗性的可能组合。

染色体介导的抗性（突变）比由质粒和转位子的抗性遗传转移引起的临床问题少。因为后者发生相当频繁。质粒媒介的抗性引起无数的临床问题，因为它发生在大多数菌种中，经常介导多药抗性，并具有非常高的从一个细胞转移到另一个细胞的频率（一般是通过连接，但也有转化和转导作用）。细菌的连接涉及将供体单链染色体外 DNA 转移到受体细胞。连接遗传转移是在抗性质粒本身的遗传控制下进行的，而不由细菌控制(图 1)。

微生物是遗传工程的专家，表现在对抗生素抗性的发展上。最近几年研究者们认识到自然界中抗性转移的程度和范围。在细菌中，遗传成份，包括抗生素抗性基因互相交通是十分普遍的。它包括垂直转移（传给子代）和水平转移（传给其它细菌、菌种、菌株）。即便垂死的细菌也能参与联合转化，贡献遗传物质。

细菌对与之交战过的抗生素产生抗性是可以理解的。用药过程中，大多数细菌都被破坏，仅少数存活下来。由于它们的快速扩增能力，很快增殖数十万子代，所有的子代都含有与之遭遇过的抗生素的抗性基因，这些抗性基因不但可以抵抗遭遇过的抗生素，对其它抗生素也有抗性。

细菌能够以不同的耐药机制抵抗 3 种以上抗生素药

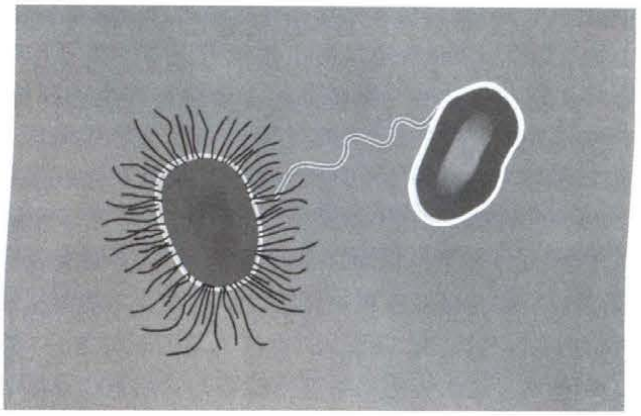

图 1 大肠杆菌(带有鞭毛)间通过鞭毛(或结合管)传递遗传物质(引自 Phototake, NewYork, NY/Dr. Dennis Kunkel)

物称为多药抗性。由单一抗生素产生多药抗性所涉及的机制与细菌无数的基因转移能力有关。人类病原体成了来源于正常人群中抗生素抗性基因的接收者。如：大肠杆菌和其它共栖于人类内脏中的细菌常含有抗性基因库（基因池），它又能快速的传给象志贺氏杆菌属和沙门氏菌属这些随污染的食物被摄入的病原体，其结果可能会引起对抗生素治疗难以奏效的严重疾病，甚至死亡。目前大约有 158 种抗生素用于治疗人类感染性疾病。抗生素的使用产生了一种"选择性压力"的现象，也就是说最易感的细菌被消灭了，最具抗性的细菌生存下来。所以，开始应用抗生素时，剂量要够足，时间要够长（不能太长）以获得成功的治疗。对目的菌群不能消灭的药量可产生抗性细菌。抗性菌群可能不会引起原始宿主疾病，但可能会传播给其它细菌并引起严重后果。

美国微生物学会(ASM)的一个任务就是抗生素抗性问题。1994 年 ASM 报告，"抗性问题是全球性的而且是严重的"。报告中列举了许多的例子：(1) 90% 的金黄色葡萄球菌对青霉素和其它内酰胺抗生素有抗性；(2) 美国 1989 - 1993 年间肠球菌对万古霉素抗性发生率增加了 20 倍；(3) 抗生素抗性肺炎链球菌的患病率在过去的 5 年中急剧增加。报告也证实缺乏适当的监督体系监督抗性问题；缺乏新的抗生素。

抗性已使抗生素治疗的选择受到严重的限制，甚至达到有些病例无药可选的程度。一些机构已经提出"后抗生素年代"来形容抗生素迅速达到无效时期。肠球菌株现在已对所有的包括万古霉素在内的抗生素产

生抗性。万古霉素抗性肠球菌在美国医院的肠道疾病中的患病率，1989 年是 0.4%，1992 年是 13.6%。万古霉素是现在仅有的对某些葡萄球菌株和肺炎球菌株有效的药物。这些微生物仅有一个抗生素抗性基因，这个基因与能抗所有抗生素的全抗性基因无关。这就意味着全抗性只是个时间问题（实验已经显示肠球菌可以将万古霉素抗性转移给葡萄球菌）。美国疾病控制和预防中心已经告诫临床医生，把万古霉素留作最后的手段。估计有 17 亿人（世界人口的三分之一）感染结核病。这些被感染的宿主每年又引起 800 万新结核病人及 290 万人死亡。而 10 年前这些细菌还被认为在抗生素的全部控制中。抗结核分支杆菌也有多抗药基因，并在 AID 病人中迅速传播开。大约 310 万人有 HIV 和结核杆菌的双重感染。在非洲，双重感染非常普遍，结核病的报告病例数在 1990 年增加了 100%。

其它细菌也有这样的问题。已有报道斯堪的纳维亚爆发高抗性乙型溶血性链球菌的流行；多抗药志贺杆菌和沙门菌属也在亚洲和南美蔓延。多抗药性已在很多革兰氏阴性菌中发现，包括埃希杆菌、肠杆菌、克雷白杆菌、变形杆菌、沙雷菌和假单胞菌。肺炎链球菌抗青霉素及大多数先锋霉素的水平已经很高。70 年代后期，在南非，新几内亚，澳大利亚发现抗药性假单胞菌株。到 1990 年，多耐药菌株在西班牙、以色列、日本、波兰、罗马尼亚、匈亚利、法国及美国发现。

除了上面讨论的以外，还有另外一个抗性基因的来源。当制备供人和动物使用的抗生素时，生产过程中产生抗生素的微生物的染色体和染色体外 DNA 残余存留在抗生素中。这些 DNA 含有相同的抗生素抗性基因序列。这样，当使用某种从工业微生物生产的抗生素时，也同时使用了来源于此微生物的含有抗性基因的染色体和染色体外 DNA。这些抗生素中含有抗性基因的有红霉素、链霉素、土霉素和万古霉素。这也是微生物惊人生存能力的一个例子，向用它们生产的抗生素合成抗性基因，以预防自我毁灭。从下面事实可以看出，抗生素世纪的 60 年代情况是严重的：

1. 所有主要的细菌病原体都有抗生素抗性基因。
2. 抗拒治疗的微生物的数量正在稳步快速的增加。
3. 应用抗生素不能消灭任何单一细菌病原体。
4. 最近证实，有些菌株对所有目前可得到的抗生素都有抗性。
5. 抗生素的广泛应用引起世界范围的细菌抗性基因传播。
6. 世界人群的流动性增加了多耐药细菌传播到全球每一个角落的潜在危险。
7. 细菌疾病不可治的概念对发展中国家的广大医生和牙医仍是不可思议的。

细菌的抗性是使用抗生素时的长期"选择性压力"的结果。Hughes 和 Datta 于 1983 年证实这一点。他们分析了抗生素世纪前收集的细菌，发现有些菌株有质粒，而这些质粒并没有抗生素抗性基因。结论是，抗生素抗性细菌群发生在临床应用抗生素后。另外，流行病学研究也显示，大多数情况下，一种抗生素临床应用 5 年以后，抗生素抗性质粒（如临床所面临的问题）在细菌中出现。

抗生素的滥用

在开始细菌抵抗抗生素药物这个困难的话题前，有必要弄清抗生素在生态系统中的本质。一个巨大的抗生素抗性基因库已经由于这些神奇药物的滥用而产生。人的食物链和治疗应用是两个主要的滥用途径。

人类食物链

40 年代后期，研究者在 Lederle 的实验室（1947 年首次发现四环素、金霉素的地方）寻找"营养因子"，以增加供人类消费的动物的生长率。实验室生产金霉素需要培养巨量的金霉素链霉菌，从中提取抗生素。提取过程产生大量的细菌残尸团块，含有丰富的蛋白质，将其用作鸡饲料的添加剂，可使鸡体重明显增长。开始认为这是维生素 B_{12} 的作用，后来发现是抗生素提取后细菌残渣中遗留的金霉素的作用，它是促生长剂。小量抗生素能增进生长是个非常有意义的发现，它产生了一个全新的工业，并为制药工业打开了一个新的大市场。政府允许将抗生素卖给动物饲料厂作为营养剂而不须处方。50 年代早期，其它抗生素也进行了作为生长促进剂的实验，青霉素和四环素也被用作牛、猪、羊和家禽的主要添加剂。

作为生长促进剂的应用剂量大大低于治疗动物感染性疾病的用药量，并喂养数月，有时是几年。这是特别

危险的抗生素用法，它可启动抗生素抗性。

美国死于来源于家禽肉的抗性细菌感染的人数每年都在增加。1992 年有 9000 人死亡，大约 650 万人病情严重。抗性沙门菌在鸡蛋和鸡肉中都很常见。牛奶也有这个问题，巴氏消毒只能去除微生物。而美国农业部允许牛奶含有一定浓度的约 80 种以上的不同抗生素，这些抗生素是牛每天用于防止感染的。随着我们喝的每杯牛奶，也摄入了少量的一种或更多种的抗生素。

仅在美国，作为助长剂用于家禽饲养的抗生素每年为 1700 万磅。科学界一致认同，这逐渐增大了抗生素抗性细菌数量增加的危险性，威胁着人类健康。唯一的争论是人类和动物使用抗生素是否是抗性基因环境库的主要因素。

细菌不能辨别人与动物生态体系的界线。有抗生素抗性基因的细菌从动物传给动物，又从动物传给人。有证据表明多耐药细菌从动物传给人的速率也在增加。大多数西欧国家已经明智的禁止使用抗生素作为添加剂喂养家禽。美国食物和药品管理局在议会的支持下，不同意禁止在美国使用抗生素作为促长剂。

值得注意的是，作为生长促进剂所需的量 10 年来已经有了增长。现在要想得到相当于 50 年代的生长速度，须使用更大量的抗生素。作为生长促进剂的用量正逐渐接近动物的治疗和预防用量。

抗性基因、抗性细菌和小剂量的抗生素从动物的生态系统进入人的生态系统有直接和间接两条途径。人可直接食用被细菌和它们的抗性基因污染的肉。由于动物长期食用饲料添加剂，它的肉中也含有抗生素残基。间接途径源于农村用人和动物粪便作肥料。含有抗性细菌的动物粪便进入土壤或喷洒到细菌繁殖的田野里，抗性细菌保留于农作物中最后被人食入。抗生素也用于农业的其它领域。果树和植物被喷洒抗生素以防治细菌性病害。

生的蔬菜和沙拉携带大量的来源于被动物粪便污染的抗性细菌。Levy 估计，一份一般量的沙拉和被污染的肉可导致食入约 10^9（1 亿）个细菌。这样就可以解释为什么没有接受抗生素和/或素食者也携带大量的抗性细菌。

因此，人食入动植物食品便具有很强的传播抗生素抗性基因的潜能。

抗生素也用于水产养殖业。成千上万吨商品鱼是人类食物链的一部分。鱼象人一样，也容易受细菌感染，并用抗生素控制感染性疾病且使用抗生素作为饵料添加剂。在自然环境中这么广泛的使用抗生素对细菌产生了巨大的选择压力。

实际上，每一个食用抗生素的人和动物都成了生产抗生素抗性基因的工厂，加入到环境库中。美国家禽的数量是人的 5 倍，动物食入亚治疗量的抗生素水平比人接受治疗量大的多。所以许多研究者认为，动物使用抗生素对环境库中的抗性基因的作用要比人大的多。

在过去的 50 年中，虽然抗生素作为饲料添加剂对提高家禽的产量起了很重要的作用，但它的后果也不能忽视。如果继续在家禽和农业的其它领域内使用抗生素，这些药对人类的治疗将很快无效。

人的治疗性应用

50 年前青霉素问世后，经历了非凡的发展阶段。由于微生物显著的遗传能力，过重的选择压力（不正确使用抗生素），以及世界人群（抗性细菌菌株携带者）的流动使抗性细菌菌株出现并在世界范围内传播。每一个新抗生素在问世之后都重复着发现、过渡使用、退出使用这一模式。人们已经忽略了过度或不适当使用抗生素，将会导致世界充满了抗生素抗性细菌的携带者的事实。在发达国家，在人类治疗中过度应用抗生素的主要责任人无疑是医疗的提供者 - 医生。临床医生必须接受教育，了解抗性问题，认识到他们在问题发生和解决中的重要作用，以更合适的方式使用这些药。

毫无疑问，抗生素必须限制使用，但理解容易，做起来难。对以下存在问题的回顾将有益于问题的解决：

1. 病人习惯于在各种情况下，包括病毒感染，一般的感染，非感染（特别是炎症反应）要求使用抗生素，而临床医生也接受病人的要求。
2. 当病人需用窄谱抗生素时，医生常使用广谱抗生素，况且治疗周期过长。

3. 一个简单的手术且术后感染的机会极微，医生常预防性的给予抗生素，而这是不必要的。
4. 对于那些很局限的能够被体内免疫和炎症系统控制的感染应用抗生素。
5. 对于牙痛，但没有肿胀、淋巴结肿大及体温升高体征的感染病人用抗生素。

以上所及增加了严重感染，突变，遗传转移的变化，并使多抗药性在微生物内发展。

在美国有无数的抗生素可为临床使用，但不是所有的国家都这样。有些国家的抗生素是有限的。抗生素抗性与应用有关。如青霉素抗性肺炎球菌在匈亚利特别流行（所分离的细菌 50% 都有抗性），在这个国家青霉素非常廉价并容易得到。同样，在南欧（希腊，意大利和西班牙）先锋霉素抗性革兰氏阴性微生物的流行比北欧（英国，斯堪的纳维亚）严重。北欧先锋霉素用的少些。这为抗性问题与抗生素的使用有直接关系提供了进一步的证据。

在很多国家，抗生素就象买阿斯匹林和感冒药一样可以在商店很容易被买到。实际上，世界上大多数生活在农村的人不需要处方，但却只能在有限的几种抗生素中选择。许多国家缺乏对制药工业的控制，药量不足可使出现抗性的潜能增加。

人类治疗中滥用抗生素是普遍现象，传染病专家估计，美国至少有一半治疗用抗生素是不必要或不适当的。调查显示，美国 40% 的医院病人接受抗生素治疗，而根据指征和特异抗生素选择的原则，其中一半的用法是不合理的或是不正确的。相同或更高水平的抗生素滥用在世界其它地方也有报道，但世界范围的抗生素滥用在人类治疗中的程度还不清楚。

结论

第一部分主要介绍了在 40 年代早期的抗生素年代中与细菌交战的某些关键发展。显而易见，人类再也不能完全控制这些微生物了。这个问题的范围已经初步找到。本文的第二部分将介绍国家及专家组织推荐的解决这一全球问题的方法。