

病原微生物的耐药性问题

乌正赅¹ 曾光²

致病微生物对抗微生物药物和其他药物(下统称抗生素)的耐药性是一个世界性的大问题^[1],无论在医院或在社区人群中,越来越多的、原来可以用抗生素对付的感染性疾病无法治疗,这对世界上一些最重要和最常见的感染性疾病的防治产生了极大的影响,疾病控制策略受到严重威胁,而传染病负荷最重的发展中国家将首当其冲。

耐药性使治疗耐药菌感染的病人常需延长住院时间、必须使用昂贵的抗生素,增加了病人的经济负担。在美国,仅这两项就使耐药菌感染的治疗费用每年增加300亿美元。由于耐药性的扩散,抗生素的使用寿命就缩短。耐药性也使感染者的死亡危险性加大、疾病的流行时间延长,如果不能及时研制出新药,感染的控制就十分困难,如果发生多重耐药性,医生面临的情况就会与抗生素诞生前的年代相似。耐药性并无天然的屏障,在最遥远地区产生的耐药性,通过国际航空,可迅速蔓延到世界各地。

一、耐药性的例子:

1. 医院感染:医院感染多发生在监护、急诊外科、骨科病房,其中外科伤口感染占医院感染的25%,泌尿道和下呼吸道感染占20%。80年代初,许多医院已发现有耐甲氧苄青霉素的金黄色葡萄球菌感染,至今这仍是一个严重问题。更为严重的是,引起医院感染的微生物对最常见抗生素的耐药性越来越多,在美国医院感染病原菌耐药的高达60%^[2~4]。一些微生物至少对一种药物耐药,多至对10种药物耐药。对 β -内酰胺、氨基糖甙之类主要抗生素耐药的菌株引起的感染,只能用昂贵的静脉注射万古霉素来治疗。如果耐药的细菌一旦对被认为是最后一道防线的万古霉素也耐药,许多致命性感染就无法治疗,由这些菌株引起的医院感染暴发就很难控制。例如,美国在1994年从监护病房病人中分离到的肠球菌有14%对万古霉素耐药。而治疗对万古霉素耐药的细菌感染,至今尚无现成的

抗生素可用,因为大多数对万古霉素耐药的肠球菌也对过去用于治疗这类感染的抗生素(如氨基糖甙类和氨基青霉素)耐药,而且耐万古霉素的肠球菌中存在的耐药基因还可传递给其他革兰阳性菌,如金黄色葡萄球菌。据最新报道,英国甚至已发现对万古霉素有依赖性的肠球菌。

2. 肺炎链球菌、嗜血流感杆菌感染^[2~5]:过去,肺炎链球菌几乎都对青霉素敏感,但自60年代以来,对青霉素和其他抗生素的耐药性迅速增加。美国过去10年间对青霉素高度耐药的肺炎链球菌大大增加。据美国疾病控制和预防中心调查,某些地区分离到的肺炎链球菌对青霉素耐药的占30%。耐药菌感染的发病率也迅速增加,还有相当多的菌株对多种(两种或以上)抗生素耐药,包括头孢霉素、复方磺胺甲恶唑、红霉素、氯霉素、四环素,以及世界卫生组织推荐治疗肺炎的cotrimoxazole等,有些菌株只对万古霉素敏感。

目前,毒力最大的嗜血流感杆菌也常对氨基青霉素耐药,还分离出对其他抗生素耐药的嗜血流感杆菌菌株,包括对cotrimoxazole耐药的。

3. 淋病^[2]:在许多国家,淋球菌产生对青霉素和四环素的耐药性,用这些药物来治疗淋病已无效,而需用昂贵的、常不易获的其他药物,如Spectinomycine或Ceftriaxone。在非洲和远东某些城市,产生青霉素酶的淋球菌(PPNG)占有淋球菌的30%左右,美国虽约占1%~5%,但似乎仍在增加。PPGN可致播散性淋球菌感染和输卵管炎。最近又出现一种对四环素耐药的菌株Tc^r,但其对Spectinomycine或Ceftriaxone敏感,对青霉素也敏感。在美国许多城市,Tc^r株的流行率约为5%~15%。

4. 痢疾与伤寒^[2,3]:近年,痢疾志贺菌在中非和南非造成了严重的腹泻病暴发,包括在难民中,流行菌株已获得对常用抗生素的越来越严重的耐药性,由这些菌株造成的腹泻流行,病死率高达15%。

伤寒沙门菌已对过去常用于治疗的抗生素产生耐药性。1972年墨西哥首次出现了耐药伤寒杆菌感染的暴发流行,病原菌不仅对氯霉素,而且对磺

1 中国协和医科大学基础医学院流行病学教研室
北京 100005

2 中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所流行病学研究室

胺、四环素、链霉素、卡那霉素、氨基青霉素耐药。以后在南美、东南亚伤寒高发区,也相继出现伤寒的耐药菌株流行。近年,在印度和巴基斯坦,耐药菌株已造成了伤寒暴发。在东南亚,约 50% 的伤寒菌株已对多种抗生素耐药,耐药谱已超出传统的治疗药物氯霉素、复方磺胺甲恶唑、氨基青霉素,扩展到对四环素、链霉素、卡那霉素、庆大霉素、利福平也耐药,而且尚在继续扩展中,这不仅给临床治疗带来困难,使伤寒病死率增加,而且可使伤寒传染期延长、病后带菌率增高,使伤寒更难控制。

5. 流行性脑脊髓膜炎^[2,6]:自 1932 年磺胺药问世以来,脑膜炎球菌对磺胺的敏感性在下降,1963 年首次证实了流行菌株耐药,此后脑膜炎球菌对磺胺的耐药性不断增加,尤以美国和欧洲的菌株耐药率最高,我国菌株耐药率约为 10%~20%。耐药性使传统使用的经济、方便的磺胺药无效,病人出现慢性菌血症及反复发作。

6. 结核^[7~10]:自 80 年代初以来,结核病又有回升,其中耐药结核菌的出现,是一个引人关注的严重问题。结核菌耐药性遍布世界各地,特别是在 HIV 感染者和 AIDS 病人中出现了多重耐药结核菌,有些菌株已对多达 7 种常规用的抗结核药物耐药。近年,美国报告了多起由多重耐药(对异烟肼、链霉素、以及其他抗结核药物都耐药)菌株引起的结核暴发。纽约市 1991 年有 33% 的结核病例至少对一种抗结核药耐药,有 19% 的病人对异烟肼和链霉素都耐药。美国 1982~1986 年复发的结核病人,只有 3% 对这两种药都耐药,而至 1991 年则达 6.9%。耐药的结核菌与易感的结核菌的传播方式是一样的,故耐药菌同样易于扩散。

7. 疟疾^[1,11]:疟疾有双重耐药性问题,即疟原虫对抗疟药的耐药性,以及按蚊对杀虫剂的耐药性。对氯喹的耐药性是世界疟疾重新抬头的一个重要因素,也增加了重症疟疾的治疗困难。在东南亚地区,还常见多重耐药的疟疾,如对 mefloquine、halofantrine、乙胺嘧啶——周效磺胺的耐药性,部分还对奎宁、奎尼丁耐药。

蚊子对杀虫剂的耐药性使得疟疾控制的障碍更加复杂。据报道,许多蚊子对现有 3 种卫生用杀虫剂都耐药,有些蚊子还对广泛用于浸泡蚊帐的拟除虫菊酯耐药。

二、耐药性产生原因及机制^[2]:耐药性产生有多种原因,主要是抗生素使用不合理造成的。耐药的机制有多种学说,目前多倾向于变异和选择学说。

1. 原发性耐药和自然变异:原发性耐药是指病人在未接受抗生素治疗之前,就已经从病人体内分离、培养出耐药菌。但实际工作中要区别原发性耐药与继发耐药是困难的。

细菌固有可变性,它们迟早总会形成某种基因,产生耐药性,以对付抗生素。例如,结核杆菌的耐药性可以通过随机、自发的基因突变致成^[8,9]。现在已知对一些主要抗结核药的耐药性的自然发生机率,如对雷米封为 $1/10^8$,对异烟肼和链霉素为 $1/10^6$,对乙胺丁醇为 $1/10^4$ 。如果突变是独立发生的,那么,一种微生物对一种以上药物发生自发耐药的可能性应为其各自机率的乘积,同一结核菌对异烟肼和链霉素都耐药的机率为 $1/10^8 \times 1/10^6 = 1/10^{14}$ 。一名结核病人,即使有空洞的话,其体内的结核杆菌总数也达不到 10^{14} ,因此,结核菌的多重耐药性自发演变不大会发生。

绿脓杆菌对多种抗生素有天然耐药性。金黄色葡萄球菌有少数菌株可产生青霉素酶,对青霉素 G 有天然耐药性。淋球菌常可发生染色体突变,使对青霉素、四环素以及其他抗生素耐药。近年来,染色体突变介导的耐药菌株(CMRNG 株)在某些地区流行,这些菌株对青霉素耐药(Pc^r),但对 Spectinomycine 或 Ceftriaxone 敏感。现在美国有 5%~10% 的淋球菌为 CMRNG 株。

2. 获得性耐药(继发性耐药):细菌耐药性的产生是一种选择过程,一种抗生素在杀死易感细菌的同时,也给携带有能产生耐药基因的细菌过度生长以选择压力。连续不断使用抗生素即可促使耐药菌株繁殖和传播。耐药性是医生处方不规范或病人不遵从医嘱治疗的结果。有充分证据表明,造成目前耐药性危机的主要原因是无控制地和不适当地使用抗生素,有许多人在错误的时间,用错误剂量的抗生素来治疗不应使用它们治疗的感染。例如,中国协和医科大学流行病学教研室曾在北京通县农村地区作过调查,1993 年春 750 例诊断为上呼吸道感染的患儿中有 550 例无应用抗生素的指证,但其中 533 例却应用了抗生素,滥用率为 96.9%;且 38.1% 使用了两种以上抗生素;县、乡、村三级的滥用率均在 95% 以上(研究生毕业论文)。在工业化国家,过分使用昂贵的广谱抗微生物药物的问题尤为严重;在发展中国家,由于容易从药店柜台获得现成的抗生素,问题就更复杂。例如,上述调查中有 23.6% 系非处方的自我滥用。

3. 耐药质粒^[2]:由于抗生素的普遍使用,携带

有耐药性质粒的微生物,在药物作用下发生变异,经过选择,被保存在环境中,且耐药性质粒可以转移,耐药菌可直接将耐药性转移给敏感菌。有多种宿主的、携带有多种耐药性基因的可转移质粒,使一些重要致病菌的耐药性转移机会大大增加。例如,常用庆大霉素的医院,那里的沙雷菌有80%以上对庆大霉素耐药。耐药的痢疾菌株几乎都由耐药性质粒(R因子)所引起,通过结合转移、转化或转导,携带R质粒的多重耐药的痢疾杆菌在医院内和社会中传递、扩散。淋球菌也可携带 β -内酰胺酶(青霉素酶)质粒。细菌还可成组地接受和传递耐药性基因,同时获得对多种不同抗生素的耐药性。耐药性还可在病原菌与非病原菌之间广泛传递,使耐药菌株不断增加。

4. 畜用抗生素的影响^[1,2]:家畜饲料中常加入少量(亚治疗剂量)抗生素,以促进动物生长、增重,世界上生产的抗生素有一半以上是用于家畜的,这助长了细菌的选择,从而产生耐药性,由于肉食供应的全球化 and 国际旅行,动物细菌的耐药性又可通过食物链传递给世界各地的消费者,使人类致病菌也耐药。80年代初有报道家畜中的耐药沙门菌导致人间耐药沙门菌病流行。目前,无论在工业化国家或发展中国家,两种重要动物来源的致病菌——大肠杆菌和沙门菌,都对抗生素高度耐药,这与人类细菌耐药性增加是相平行的。

5. 其他机制:产生灭活酶,如水解酶 β -内酰胺酶可水解青霉素或头孢霉素,合成酶可催化某些基团结合到抗生素的羟基或氨基上,使抗生素失活;改变细菌浆膜的通透性,使抗生素不易进入菌体;改变细菌内靶位结构,使抗生素不易与之结合而发生抗菌作用;改变青霉素结合蛋白或微粒体或RNA;以及细胞壁不可透性等。

三、耐药性的预防和控制:控制耐药性是一项巨大的挑战^[1]。如果目前的趋势继续下去,耐药性必将继续增加。那时,世界上许多地方的医生将只能依靠抗生素诞生前的办法来治疗感染,例如,多重耐药的结核病人,可能又会被送到孤岛上进行隔离。因此,如何积极采取措施,预防和控制耐药性的产生,已是疾病控制工作必不可少的一部分。

1. 合理使用抗生素^[12]:抗生素的应用应严格掌握适应证,临床诊断、细菌学诊断、体外药敏试验可作为选用抗生素的依据,防止滥用。各种病毒感染,除有继发性感染外,一般不用抗生素。对发热原因不明的病人,除病情严重且怀疑细菌感染外,不

可轻易使用抗生素。皮肤、粘膜等局部感染,除主要供局部使用的抗生素,如新霉素、杆菌肽等外,尽量避免局部应用抗生素。正确掌握联合应用抗生素的指征和方法。预防性应用抗生素应严格掌握适应证。为减少抗生素应用的“选择压力”,人用、畜用抗生素以及饲料的抗生素添加,应予严格控制。

2. 积极研制能消除宿主细菌的R质粒或杀死携带R质粒细菌的特效抗生素以及其他新抗生素。必须储备适当的、供二线使用的抗生素,以应付紧急需要。

3. 继续加强研究耐药性产生的机制,防止耐药性的产生。

4. 抑制R质粒在体内的传递,最好的办法是改善机体的肠道环境,恢复正常菌丛,使R质粒传递难以发生。

5. 对耐药性进行监测,定期公布当地和全国耐药性的趋势:世界卫生组织建立了一个全球性的监测网络(WHONET)^[1],它将世界各地成百上千个医学实验室每年检测的病菌对抗生素的敏感性、耐药性的频率及其扩散情况的资料,以通用的文件格式储存在计算机网络中,以供参加协作的网络成员国的卫生工作者对耐药性进行监测。至1995年底,已有31个国家和地区的177个实验室参加了WHONET。此外,世界卫生组织还建立了一个专门的监测系统,即“全球抗痨药耐药性监测项目和国际抗痨和肺病联盟”(GPATDRS/IUATLD),来处理新出现的结核杆菌耐药菌株。

6. 加强教育:对医生和病人进行适当使用抗生素的教育,这对减慢耐药性的产生是必不可少的。

7. 预防接种^[3,5,11]:继续做好计划免疫,提高机体抵抗感染的能力,减少并发、继发感染。研制更多的新疫苗来预防感染,而不是冒着产生耐药性的危险来治疗感染,例如预防肺炎链球菌、嗜血流感杆菌感染以及抗疟疾的疫苗。

参 考 文 献

- 1 Report of the Director - General, World Health Organization. The state of world health. In: World Health Report 1996, fighting disease fostering development. Geneva: WHO, 1996. 18 - 22.
- 2 Young LS. Antimicrobial therapy. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine, 19th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1993. 1598 - 1600.
- 3 Holmes SJ, Morrow AL, Packer LK. Child - care

- practice: Effects of social changes on the epidemiology of infectious diseases and antibiotic resistance. *Epidemiol Rev*, 1996, 18:10.
- 4 Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance; recommendations of the Hospital Infections Control Practice Advisory Committee (HICPAC). *MMWR*, 1995, 44(No. RR-12):1.
 - 5 Centers for Disease Control and Prevention. Defining the public impact of drug - resistant *Streptococcus pneumoniae*: report of a working group. *MMWR*, 1996, 45(No. RR-1):1.
 - 6 胡真, 吴贵坤. 流行性脑脊髓膜炎. 见: 耿贯一主编. 流行病学. 第 2 卷. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 622.
 - 7 Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR*, 1993, 42(No. RR-7):1.
 - 8 Kaye K, Frieden TR. Tuberculosis control: the relevance of classic principles in an era of acquired immunodeficiency syndrome and multidrug resistance. *Epidemiol Rev*, 1996, 18:52.
 - 9 王擷秀, 索奎荣. 结核病. 见: 耿贯一主编. 流行病学. 第 2 卷. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 673.
 - 10 张敦溶. 结核菌耐药的严重后果与预防的有效对策. 结核病新概念. 北京: 中国农业科技出版社, 1995. 238~243.
 - 11 Krogstad DJ. Malaria as a reemerging disease. *Epidemiol Rev*, 1996, 18:77.
 - 12 叶益新, 刘景生. 抗生素. 见: 吴阶平主编. 中国大百科全书: 现代医学 I. 北京: 中国大百科全书出版社, 1993. 705~708.
- (收稿: 1996-11-30 修回: 1996-12-30)

吉林省龙井市智新鹿场布鲁菌病监测报告

李纹园¹ 李钟华¹ 崔善日¹ 林文哲² 李香兰² 崔英姬² 郑春美³ 李顺玉⁴

我们于 1991~1996 年对智新鹿场进行了布鲁菌病(布病)监测, 结果报告如下。

一、人间疫情监测: 监测对象为养鹿工、技术员、鹿茸加工等人群。在进行流行病学调查基础上, 对有布病临床症状和疑似者采用血清学方法(PAT、SAT)进行监测。共调查 300 人, 血检 171 人, 其中感染 6 人, 感染率为 3.51%, 发病 5 例, 发病率为 2.92%。

1. 人间感染职业分布: 对养鹿工血检 121 人, 感染 5 人, 感染率为 4.13%, 发病 5 人, 发病率为 4.13%。对技术员血检 23 人, 感染 1 人, 感染率为 4.35%。其他职业人群无感染。

2. 人间感染、发病性别分布: 血清学检测 131 人中男 13 人, 感染 3 人, 感染率为 2.29%, 发病 3 人, 发病率为 2.29%; 女性监测 40 人, 感染 3 人, 感染率为 7.5%, 发病 2 人, 发病率为 5.00%。

二、鹿群疫情监测: 采用血清学检验方法, 对未免疫的仔鹿进行疫情监测。于 1991~1995 年鹿存栏 5 517 头, 检疫 2 139 头, 其结果均为阴性; 1991~1995 年经检疫后阴性的母鹿, 采用喂食免疫 S₂ 号菌苗方法进行了免疫。经调查所知, 1986 年鹿阳性率为 1.38%, 1987 年鹿阳性率为 0.92%。我们认为, 该场人间布病流行, 是由于传染源长期存在, 造成人间不断感染发病。

传染源输入是造成该场人间布病流行的另一原因。据调查, 该场于 1994 年 11 月从布病疫区吉林省双阳第三鹿场引进 98 头鹿(母鹿 90 头, 公鹿 8 头), 引进后混群饲养, 母鹿受胎率 80.0%, 难产率 7.78%。说明新发病人与引进双阳鹿有密切关系。

(收稿: 1996-11-25)

1 吉林省延边朝鲜族自治州卫生防疫站 延吉市 133000

2 吉林省龙井市卫生防疫站

3 吉林省延边农学院

4 吉林省龙井市畜牧防疫站