www.jasonschneider.com

抗菌素耐药性引发全球关注

当一组来自瑞典的研究人员首次检测印度巴坦泽卢（Patancheru）附近一条河流内的化学物质时，发现流向下游的药品浓度高得惊人——例如，强力抗菌素环丙沙星的水平高于人类服药后血液中检测到的浓度。哥德堡大学（University of Gothenburg）的Joakim Larsson及其同事几年前的报告指出，这些药物的主要来源为制药工厂处理后的废水，废水被排入河流并释放到周围的环境中[1]。《公共科学图书馆·综合》（*PLoS ONE*）[2]最新的一篇文章将药物与对多种通常用于治疗人类疾病的抗菌素产生出遗传耐药性的下游微生物关联起来。

研究人员发现污水处理厂下游河流淤泥中细菌的基因物质片段不仅对一种氟喹诺酮类药物环丙沙星产生了耐药性，还对β内酰胺类抗菌素、氨基糖苷类抗菌素、磺胺类抗菌素及其它种类的抗菌素产生了耐药性。向环丙沙星提供耐药性并且有能力在不同细菌中转移的几种基因在一些采样点极为常见[2]。

如果巴坦泽卢的细菌通过多年河流环境的浸淫，能逃脱环丙沙星每天的攻击，最终将它们新的遗传耐药性传递给可能对人类健康产生威胁的致病细菌，那该怎么办呢？虽然Larsson的团队已经将当地居民的抗菌素耐药性归编了目录，但是由于该地区居民使用河水进行农作物种植及日常生活，他们仍继续暴露于有耐药性的微生物。“这是大自然中进行的一项极为恐怖的实验，”Larsson说道。

虽然研究人员已经在过去的几十年竭力对抗菌素的使用和耐药性推行全球监测，但是就如临床医学和生态毒性间横跨不同学科、存在多样性一样，究竟这些种类的药物“热点”有多孤立仍然不明。将这一切归纳起来就会发现追踪抗菌素耐药性这一挑战的范畴之广。然而，新的技术和理念为不久的将来赢得了广阔前景。

克服缺乏协调的挑战

“很明显，滥用抗菌素是致使药物产生耐药性的基本因素，”世界卫生组织（World Health Organization，WHO）肺结核控制司司长Mario Raviglione说；在发展和发达国家皆是如此。尽管美国疾病预防控制中心（U.S. Centers for Disease Control and Prevention，CDC）开展了教育活动[3]，以及其他一些旨在改善临床医生抗菌素用药的活动，由于多种原因，处方过量仍是问题[4]。此外，病人依从性——例如，服用全疗程的处方抗菌素——仍没有严格执行，导致更多对抗菌素具有耐药性的病原体产生进化。

人类药物的农业用途加剧了药物耐药性的威胁。二战后，抗菌素开始被用来促进牲畜生长等。从此，抗菌素——在一些案例中，多药耐药性的基因——在牛、猪及虾的产业化饲养场被发现[5,6,7,8]，在超市的鸡皮上被测出[9]，甚至在苹果园中检出喷洒了原为人类用的药物[10]。

WHO选择了抗菌素耐药性的全球蔓延作为2011年4月世界卫生日的主题，这是十多年来该组织首次呼吁制订病患和医生指南，保护抗菌素免受淘汰的命运[11]。WHO于2011年颁布的一份文件向病患和普通民众、开药者和药剂师、医院、农业公司、政府和卫生系统、以及药品研制和销售机构提出一系列的建议[12]。但是，总的来说“极少有国家，如果有的话，曾进行过全面的努力，实施旧指南中的任何一种措施，”负责2011年世界卫生日筹备工作的Raviglione说。“为什么各国不实行？缺少资源？他们的医疗系统不够强大？还是药物的费用问题？”

2011年4月7日，该组织颁布了最新的政策指南，指导各国遏制抗菌素耐药性在医疗卫生机构的蔓延[13]。该指南中的一些内容针对医生和医院，另一些则瞄准政策制定者和立法者。Raviglione指出，采用简单的一揽子政策建议是为了使各国更容易采纳。WHO这一层面对抗菌素耐药性问题的关注也为世界各国的卫生部长们提供了一个在国内呼吁资金投入以及加强研究的平台。

但是，各个国家并不能在这一问题的处理上独善其身。在担任2009年欧盟轮值主席期间，瑞典政府强调了抗菌素的耐药性问题，将重点放在了整个欧洲的解决方法上[14]。例如，2009年9月举行的一次对象为工业界、政策制订者以及其他相关方的会议，着眼寻求创造新药的激励机制[15]。与此同时，在美国，美国食品药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration，FDA）于2010年颁布了指南草案，督促在牲畜饲养中明智地使用有重要医学价值的抗菌素[16]。《2011~2015年国家抗菌剂耐药性监测系统战略计划》（2011-2015 Strategic Plan of the National Antimicrobial Resistance Monitoring System）是FDA、CDC、美国农业部（U.S. Department of Agriculture）以及国家和地方卫生部门协作的产物，旨在加强采样、报告以及国际和国内的协同努力[17]。

2009年，几项针对抗菌素耐药性问题的议案递交至众议院[18]和参议院[19]，但未被通过。今年，Louise Slaughter（民主党，纽约州）在众议院再次努力下，于3月9日递交H.R.965号议案——《2011年医疗用途抗菌素保护法案》（Preservation of Antibiotics for Medical Treatment Act of 2011）[20]。众议院的另一项H.R.6331号议案——《2010年立即建立抗菌素激励机制法案》（Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2010）[21]，旨在通

过加速审批程序创造激励机制，为市场带来新型抗菌素。尽管抗菌素耐药性问题还在继续向全球蔓延，但相关的议案仍在委员会久拖未决。

肆意游窜

印度抗菌素类药物的热点问题并不是个案：研究人员已经追踪到药物从中国和古巴的生产厂家[22]以及美国的污水处理厂流往下游[23, 24]。他们还从密歇根州和俄亥俄州处理后排放的废水及自来水中识别出抗菌素耐药性的遗传物质[25, 26]。而且，瑞典的研究人员最近记载在北极地区的候鸟废弃物中发现了具有多药耐药性的大肠杆菌[27]。

鉴于抗菌素在自然环境中广泛分布[28]，耐药性在野生细菌和微生物中生长并不奇怪——但是抗菌素是否可转移至与人类健康相关的病原体中呢？最终的答案必然是肯定的：在高浓度药物的应激下，细菌、微生物以及真菌可能有能力复制DNA片断，并可能将它们传递给环境中的其它微生物物种，丹麦科技大学（Technical University of Denmark）微生物基因组学副教授Dave Ussery说。当这些片断被转移到整合子、质粒以及其它赋予耐药性的细胞基因模块中，它们就能像棒球卡一样在微生物中交换[29]。

野生环境中抗菌素耐药性贮备的场所及影响仍是神秘莫测[30]，并且不只是对人类而言。抗菌类药物以及任何对抗菌药可获得的耐药性，都可能影响微生物，例如影响微生物间如何通过“群体感应”进行相互联系。这种感应是一种对微生物群体动态变化非常关键的蛋白质信号反馈回路[31]。

但是直到最近，相对于农业暴露，研究人员、政策制定者以及媒体对真正野生环境暴露的兴趣不大——例如，养猪的农户给猪施用多种药物，导致最后他们的皮肤产生了耐药菌株[32]，包括对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌。

Dana Kolpin率领的美国地质调查局（U.S. Geological Survey）研究团队正在调查动物废弃物中可携带多少浓度的残留抗菌素，以及如果粪便被播撒到农田或意外排放的话对微生物的潜在影响。尽管还没得到Koplin的研究结果，但是另一组研究人员进行的一项小规模研究追踪了两处土壤点中生物固体以及粪便的耐药基因，研究显示基因——对四环素及磺胺类药物具有耐药性——根据土壤类型发生不同比率的转移[33]。

研制通道的纠结

耐药性问题带来的另一忧虑则是制药公司不从事新抗菌素开发这一事实。制药公司阿斯利康（AstraZeneca）科学关系主管Ingrid Petersson表示至少有三方面原因能解释为何研制通道无回旋余地。首先，寻找微生物中的新通路或者准确定位蛋白质从而发明新抗菌素的难度很大，某种程度上是因为未知太多可能带来的困窘。第二，她说，监管环境复杂：撇开其他因素，一种药物要通过审批程序需要花费很长的时间和大量的金钱。第三，现有抗菌素价格之低——它们中许多是仿制药——无法激励制药公司投资新药开发。

“现有的早期抗菌素比较便宜，使得新型抗菌素很难按照其实际价格——能为投资提供切实回报的价格——定价，”工会组织欧洲制药工业协会联合会（European Federation of the Pharmaceutical Industries and Associations）的联络及合作关系主管Colin Mackay解释道。“此外，抗菌素只能用于急性治疗，可能一次只使用一周或十天。这为投资回报增添了难度。相比之下，诸如心血管或骨骼肌肉疾病等慢性疾病的治疗则需要长期用药，也许长达患者的余生。”

“药物开发……是我们目前面临的最紧要的事情之一，”独立智囊机构抗菌素耐药性行动（ReAct）主席、乌普萨拉大学（Uppsala University）传染病教授Otto Cars表示。对于那些可以轻易地由动物向人类宿主转移的肠道菌群——包括革兰阴性[34]肠道菌，例如沙门氏菌、弯曲菌、克雷伯氏菌、大肠杆菌以及志贺氏菌——基因水平转移“正在迅速进展，”他指出。“由革兰阴性菌引起的这些类型的感染已是无药可治，甚至在世界上富裕的地方也是如此，因为这些菌株已经完全耐药了，”他说。“药物研制通道对此已无回旋余地。”

然而，一些大公司正在寻找新的抗菌素。例如，阿斯利康正在寻找耐多药结核病的解决方式[35, 36]。这些公司正投入资金，有时通过收购已起步研究的小型公司或者参与非营利组织[37]及学术研究人员的工作。Petersson指出，作为《2009年欧盟-美国首脑会议宣言》（2009 EU-US Summit Declaration）[39]的一部分，美国与欧盟成立的抗菌剂耐药性跨大西洋专责小组（Trans Atlantic Task Force on Antimicrobial Resistance）[38]将在今年首脑会议上针对合作领域提出建议，包括推动行业进行新药开发的激励机制。

WHO、CDC和其他国家、国际及非营利组织正在寻求替代的商业模式。Cars建议，就如同当时联邦政府对疫苗研究投入资金一样，政府出资可能是一种选择。所谓的“先期市场承诺计划”（advanced market commitments）——政府承诺采购买药物从而保证市场——则是另一选择。在WHO的新政策指南中[13]，该组织呼吁全球和各国承诺开发药物，吸取国家因不付诸行动而付出代价的教训，并且分别“推动”及“拉动”激励措施，减少研发初期的固有风险并抵消不确定的市场的因素。

跨越界线

为响应对医生目前使用的药物进行更优管理的呼吁[40, 41, 42]，必须更多地关注耐药性的趋势，特别是在目前缺乏监控的情况下。“更有可能的是，我们对发展中国家知晓不充分，难以了解现状——那里有什么耐药菌？监控系统在欧洲和美国已经到位，但是在大多数的非洲或亚洲国家却非如此，”Raviglione在提及卫生体系时说道，而环境调查的情况也是如此。

Raviglione表示，较不富裕的国家通常使用少量或早期抗菌素，而相比之下，欧洲和美国使用抗菌素以及新型抗菌素的数量则要多很多。这表明较不富裕的国家可能还没有像欧洲和美国那样对最新一代的药物产生耐药性。但是对于将药物生产外

包给发展中国家仍存忧虑，特别是在印度和中国，执法松懈可能会增加活性药物成分在未经检验的情况下进行环境排放的可能——由此，才会出现Larsson在巴坦泽卢进行的研究结果。本文采访的科学家们表示，在发展中国家生产新型抗菌素的潜在影响以及伴随的可能有害的环境排放还未曾被研究过。

让全球都能获取资料以便不同国家的研究团队追踪相同的基因和种群，可能是直击抗菌素耐药性问题的一大途径。英属哥伦比亚大学（University of British Columbia）微生物学和免疫学荣誉教授Julian Davies及纽卡斯尔大学（Newcastle University）环境工程师David Graham在起草一份建议书，召集医疗、环境以及微生物研究界的成员共同解决抗菌素耐药性的问题。如果获得资助的话，他们的努力将使各大洲最终成立监测抗菌素耐药性的地方中心，寻找简单的解决方式预防对抗菌素耐药的微生物在医院内传播，并且在国际范围交流抗菌素耐药性问题。

Graham表示，跨学科知识的广博已经导致在解决许多手头问题时的词汇沟通不畅。以“传播（transmission）”这个词为例，他解释道：“对一名医生或工程师，传播意味着在较大的规模内个体间的迁移，然而对于一名微生物学家来说则是在极小规模内细菌本身间的事。我们[起草该建议书的团队成员]达成共同语言花费了一些时间。”

但是微生物几乎没有这些沟通障碍，它们立即就找到了沟通耐药性的途径，因为飞机运输使各国——以及抗菌素耐药性的热点——的联系越来越紧密。去年对一种显现在质粒上、将抗菌素耐药性赋予多种抗菌素的蛋白质NDM-1的描述可以说明该问题的一些全球性特性[43]。据推测，耐药机制从印度的医院传播至英国的途径是经曾到访过印度次大陆并在那里接受了廉价医疗的病人携带回国。此外，《柳叶刀—传染病》（*The Lancet Infectious Diseases*）上最近发表的另一篇报道指出[44]，NDM-1也出现在新德里医院外的自来水和废水中，加重了对城市环境中本地传播的担忧。

追踪工具

Ussery和他的同事们在努力弄清抗菌素耐药性在基本水平转移的同时，也在开发现场工具追踪耐药性基因以及携带这些基因的微生物。该团队包含计算机科学家，他们正寻找简单的算法使研究人员能对耐药性基因片段以及耐药微生物种群进行快速鉴定。

Ussery设想每位医生的桌上都有一台装置，能对从病人身上采集的拭子样本进行DNA测序。这一装置与互联网或事先录入的数据库连接，能够运用DNA序列确定微生物所在的属甚至物种水平，从而发现可能将耐药性携带至某些药物的基因。这种测试甚至可能预测具体某种药物对病人个体的药效。这样就能指导医生开治疗处方，或者指导医院决定在何时将携带一种特别危险的传染病菌株的患者隔离。

“有些机器现正对来自一个细胞的细菌进行单分子测序。该技术几乎已经就绪，”Ussery列举了制造商牛津纳米孔公司（Oxford Nanopore）研制的一种仪器，它能对一个细胞中的微生物进行测序，并且即将上市。

Davies评论道，可以证实这些技术对于在该领域追踪抗菌素耐药性将带来巨大的裨益，但是它们的价格必须大大低于目前市场上同类的昂贵仪器。他说，被称为第三代基因密码识别设备的最新技术转瞬即至，它的出现可能会使阅读整个基因组的成本减少为目前成本的十分之一或更少，但是仪器本身仍需要花费几十万美元。去年年底太平洋生物科学公司（Pacific Biosciences）首次上市的仪器标价支持了他的说法。

寻找简单答案

正如一台非常昂贵的诊断工具可以挽救许多人的生命，Cars表示，它也将挽救抗菌素的临床用途：日常使用的快速检测将使得医院的工作既节约时间又节约金钱，同时还保护抗菌素的治疗用途。

但是，对于解决千头万绪的抗菌素耐药性蔓延问题，新技术并不是唯一的必要工具，Cars等人表示。追踪医院和野生环境中的基因，使政策到位以限制在必要的临床环境外使用抗菌素——要做的事情还有很多。

然而，在某些方面，简单的解决方案似乎正在酝酿中。美国国会议员们最近访问了丹麦，进一步学习了该国从使用抗菌素促进家猪生长成功转停的经验。与五年前全面禁止使用抗菌素后丹麦农业领域的崩溃相反，丹麦科技大学的Frank MØller Aarestrup及其同事报告，如今该国在没有抗菌素帮助的条件下，仅仅依靠动物饲养技术的改进，猪只的出口量仍在持续增长[45]。

这一见闻强调了那些看似简单的政策决定所能发挥的力量，它们能立即产生改变，带来充满希望的结果。没有这些勇敢的举措，抗菌素耐药性转移至影响人类健康的病原体上“几乎只是时间问题”，Ussery表示。

Davies表示“这一情形让人沮丧至极，”，他感到他与同事们就这一问题已经谈论了许多，但在更大的范围内却未取得很大进展。最后，他说，只有让广大民众与立法者信服现在就是采取行动的时机才能出现解决办法。

Naomi Lubick，自由撰稿人，居住于瑞士苏黎世和美国加州的福尔瑟姆。她还同时为《环境科学与技术》（*Environmental Science & Technology*）、《自然》（*Nature*）杂志和《地球》（*Earth*）杂志撰写文章。

译自*EHP* 119(5):A214–A217 (2011)

翻译：徐瑾真

*本文参考文献请浏览英文原文

原文链接

http://ehponline.org/article/info:doi/10.1289/ehp.119-a214