



专家观点

爱护抗菌药物，就是爱护我们的生命。——中国工程院院士钟南山
为了我们的未来，为了我们的孩子，从现在开始行动起来遏制耐药！——中国医学教育协会感染疾病学会主任委员刘又宁
在感染性疾病诊治过程中，要尽早建立微生物学的思维。——中华预防医学会感染控制分会前任主任委员胡必杰
把每次感染送检的数据保存下来进行分析，形成耐药监测数据，并据此来制定和调整我们的防控和治疗策略。——上海微生物学会细菌耐药防控专委会主任委员倪语星
要采用通俗易懂的语言，以图文并茂的形式向社会公众传播细菌耐药带来的风险，改变过去的认知误区，更加谨慎地寻求抗菌药物的治疗。——健康报社社长邓海华

一线心声

细菌耐药防控背后是自我担当
在第五个“世界提高抗菌药物认识周”的第三天，微信朋友圈内一位知名的呼吸与危重症医学专家发布了一则消息：流感开始了，两例都是乙流。同时，他还不忘友情提示：一定要注意自我防护。随后，某口腔科青年才俊发帖：流感疫苗管用吗？
作为一名医院感染防控工作者，我想先回答这个青年才俊的问题：针对乙流BV病毒，流感疫苗几乎都管用。此外，我还想从一名医院感染防控工作者的角度，抛砖引玉地谈谈如何通过“所有人”的“自我防护”行动，降低细菌耐药发生率乃至遏制多重耐药菌感染的发生和传播。
为了防控全球范围内抗菌药物耐药性的蔓延，世界卫生组织建议，医疗卫生专业人员必须在清洁(手、卫生仪器、环境)、循证(需要时才根据最新指南使用抗菌药物)、监测和报告(细菌耐药性实验室检测结果)的基础上，适时与患者交流感染预防的个人行为(如疫苗接种、洗手、安全性行为和咳嗽礼仪)，并且在可能的情况下多与患者交流有关抗菌药物使用的利弊。
必须强调的一点是，这个发生在医疗机构、以诊疗环节为主要干预焦点的行动，能够取得干预成效的前提是——所有人的参与。因为世界卫生组织在这份包括抗生素耐药性在内的抗微生物药物耐药性全球行动计划中同时建议，在全社会各个层面，包括个人、政策制定者、卫生保健专业、农业部门协同发力，实现系统共振，并且加速开发新的抗菌药物，以应对目前全球卫生、食品安全和社会发展面临的巨大挑战。
因此，面对时刻充满挑战的细菌耐药防控工作的现实情况，医疗卫生工作者包括医院感染控制工作人员，必须把握地方流行性病原体的毒性、侵袭力和传播能力，了解抗菌药物在本地患者体内的作用机制，以及机体的免疫力和器官功能状况之间的关系，通过精准阻断耐药菌感染的发生和发展，才能既治病救人，实现最佳的临床预后，又不造成耐药病原体增加。
相信只要我们所有人参与其中，践行自己的职责，为遏制细菌耐药性付诸努力，这个目标就必将实现！
(作者系中日医院感染控制办公室/疾病控制处研究员)

郭丽萍

编者按
感染曾是致死率第一的疾病。抗生素的发明使得医生面对先前束手无策的感染，第一次获得了有效的治疗手段，也让人类的平均寿命得以延长。但是，抗生素的过度使用也导致了严重的耐药问题。发现青霉素的科学家亚历山大·弗莱明早就预言，人们因无知而滥用青霉素，就要在道德上为他人的死亡负责，因为无知带来的耐药问题，会导致其他人因此而丧命。
世界卫生组织(WHO)自2015年起，将每年11月的第三周定为“世界提高抗菌药物认识周”。今年的活动主题是“着眼未来，停止过度使用和滥用抗菌药物”。如今，细菌耐药的问题已经成为全人类共同面对的难题之一，为此，《中国科学报》采访了相关领域的专家，试图寻找一条可行之路。

打一场细菌耐药的“狙击战”

■本报记者 张思玮

“细菌耐药问题已经成为全球公共健康领域的重大挑战，也是各国政府和社会广泛关注的全球性难题。”前不久，在2019年提高抗菌药物认识周启动仪式上，国家卫生健康委员会医政医管局副局长焦雅辉表示，加强抗菌药物科学管理、减缓细菌耐药，已经成为全球共同关注的、非常紧迫的工作任务之一。
早在2011年，世界卫生组织(WHO)就发出了“抵御耐药性——今天不采取行动，明天就无药可用”的警示。随后，2015年的世界卫生大会又审议通过了控制细菌耐药全球行动计划。
“虽然我国抗菌药物临床应用监测网中心成员单位住院患者抗菌药物使用率、使用强度以及门诊患者抗菌药物使用率均明显下降，但碳青霉烯类抗菌药物耐药的肺炎克雷伯菌检出率仍呈现缓慢上升趋势。”全国抗菌药物临床应用监测网负责人杨小强表示，耐药细菌的检出率存在明显地域性差异，第三代头孢菌素耐药的肺炎克雷伯菌、碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌以及鲍曼不动杆菌在某些地区、某些特定病区以及某些人群中较高的检出率应引起关注。

抗菌药是救命药
“谈抗菌药物的耐药问题，一定不要否认抗菌药物的作用。”复旦大学附属华山医院抗生素研究所所长王明贵表示，抗菌药物被发现至今已经挽救了不计其数的生命，它在医疗卫生、农业养殖领域，在治疗感染性疾病挽救患者生命、防治动物疫病提高养殖效益以及保障公共卫生安全中发挥着不可或缺的作用。
据统计，上世纪80年代，全球几乎每年都有四五个头孢菌素上市，一旦出现耐药菌，就会有新的抗菌药给压住。“但是，好景不长，21世纪以来新出现的抗菌药就很少。”王明贵说。
此外，再加上新型抗菌药物研发能力不足、药店无处方销售抗菌药物、医疗和养殖领域不合理应用抗菌药物、制药企业废弃物排放不达标、群众合理用药意识不高等因素，细菌耐药问题逐渐突出。
一项由英国政府支持的抗生素耐药评估

项目表明，预计很快全球每年因耐药死亡人数将达70万。
“如果我们无法在2050年前控制现在的情况，到那时，全球每年因耐药导致死亡的人数会上升到1000万。”国家卫健委抗菌药物临床应用与细菌耐药评价专家委员会办公室主任徐英春告诉记者，抗菌药物就是救命药，它几乎支撑着现代生活的全部，如果失去了抗生素的保护，人类将终日生活在恐惧之中。
比如，当你知道任何伤口的感染都可能致命，你还会骑自行车上下班么，还会在操场上踢球么，还会去野外登山么？就更谈不上心脏手术、腹腔镜手术等治疗的开展。
总体趋势向好
鉴于此，早在2016年，原国家卫生计生委等14部门就联合制定了《遏制细菌耐药国家行动计划(2016—2020年)》，并明确指出，细菌耐药最终影响人类健康，但造成细菌耐药的因素及其后果却超越了卫生领域，给人类社会带来诸如生物安全威胁加大、环境污染加剧、经济发展制约等不利影响，迫切需要加强多部门多领域协同谋划、共同应对。
今年年初，国务院办公厅印发的《国务院办公厅关于加强三级公立医院绩效考核工作的意见》中，又将抗菌药物使用强度(DDDs)作为一项考核指标，以推动抗菌药物合理使用。

那么，该如何破解细菌耐药的问题呢？
随着国家对抗生素使用的宣传力度加强，加上公众用药意识提升，抗生素滥用的问题已经有所缓解。人们不再像过去那样，只要是头疼脑热、嗓子红肿就吃头孢。
不过，另一种现象也应引起关注，就是有些人开始对抗生素过度排斥，即便是感染已经很严重，也坚持“扛”过去，生怕吃了抗生素以后马上会产生耐药，担心在某个时刻得了严重感染无药可用。
诚然，这种担心有一定必要。因为抗生素滥用的确导致了一些难以治疗的病原体产生，甚至出现了对所有抗生素都耐药的“超级细菌”。但是，如果患者各项检查已经提示严重感染，即便身体症状比较

对此，中国工程院院士钟南山表示，耐药是一个自然过程，但是人类要为这一过程的加速承担责任。“抗生素的滥用应该作为一个社会问题来看，因为抗生素不仅在医学方面，在农业、畜牧业、水产业都有使用。滥用越多，细菌耐药性就越强。”
这一观点，得到了WHO抗微生物耐药性技术战略专家顾问组成员吴永宁的认同。他直言，中国在动植物养殖过程中使用的抗生素占据我国抗生素总量的一半。“真正有效的预防，首先应该做的就是减少在动物当中使用，促生长目的的预混剂的使用应当马上停止。”
此外，抗生素在环境中大量蓄积，会污染并破坏人类生存的环境。比如，抗生素残渣、抗生素的废水排放到环境中，会导致土壤和水中的细菌产生耐药性，而耐药性的基因可以形成水平和垂直传播，进而影响到人类。

记者观察 对待抗生素 别从一个极端走向另一个极端

轻，倘若仍坚持不用抗生素的话，患者感染得不到及时控制，那就极有可能导致病情加重，甚至危及生命。
需要说明的是，即便你不用抗生素，也不意味着不会产生耐药。因为你感染的细菌，或许已在别的患者那里“锻炼”出了耐药性，传染到你这里已经自带耐药基因。此外，我们生活的环境中有太多被抗生素“关照”的影子，土壤、水、肉蛋鱼奶等都有抗生素的残留，而你再用抗生素的时候，或许也依然无效。
所以说，抗生素不是绝不能使用，而是绝不能滥用，该用的时候必须要用，还要用足量，彻底把细菌杀死，不做任何残留，这样就不会产生耐药。

前沿探索

纳米技术欲破“超级细菌”难题

■本报记者 张思玮

“超级细菌”能在人身上造成脓疮和毒疱，甚至逐渐让人的肌肉坏死。更可怕的是，抗生素药物对它不起作用，病人会因为感染而引起可怕的炎症、高烧、痉挛、昏迷，直到最后死亡。
其中，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)最为“狡猾”。韩鹤友告诉《中国科学报》，MRSA能够分泌多种毒力因子，使其在宿主中定植、侵袭和复制。这些毒力因子可以靶向破坏细胞膜，在细胞内发挥作用，并且对其靶细胞具有高度特异性。MRSA能够造成多种深部感染，例如肺部感染、脓毒性关节炎、心内膜炎、败血症等，还能引起皮肤结构与软组织感染，如脓疱病、烧伤感染、创伤感染、烫伤样皮肤综合征、中毒性休克综合征。
“多米诺”过程的一举多得
那么，该如何悄无声息地接近MRSA，进而精准地将它歼灭呢？韩鹤友团队注意到了HIα毒素(α-溶血素)的作用。
“HIα毒素(α-溶血素)有点特殊，它是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分泌的一种穿孔蛋白类溶血素，能够损伤人和动物的红细胞、血小板，促进小血管平滑肌收缩、痉挛，导致毛细血管流阻滞和局部缺血坏死。”吴阳告诉《中国科学报》，α-溶血素作为MRSA分泌的一种主要的细胞毒素，也是第一种被鉴定为穿孔剂的细菌毒素。这种毒素通过在细胞膜上形成孔并改变其通透性来破坏细胞。
鉴于该团队之前在智能化纳米材料设计方面的积累，同时又巧妙地利用了α-溶血素能够在细胞膜上穿孔这一特性，他们通过负载抗菌药物和反应底物，仿生构建了一种类似细胞膜包裹的“多米诺”纳米反应器，实现了细菌毒素触发的级联反应和药物的靶向可控释放。
“这个反应器能够捕获耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分泌的毒素，内层封装了过氧化钙和抗生素‘利福平’(RFP)。”吴阳表示，当纳米反应器处于室温(25℃)时，内层

为固态的相转换材料能够很好地保护过氧化钙和“利福平”，以防止其释放；当温度达到37℃(相转换温度)时，内层的相转换材料会由固态转变为液态，一旦遇到耐甲氧西林金黄色葡萄球菌，细菌分泌的毒素就会被纳米反应器捕获。接下来，HIα毒素会将纳米反应器表面识别为人体皮肤细胞，并在纳米反应器表面打孔，水分子通过孔道进入纳米反应器与过氧化钙反应，产生过氧化氢，而过氧化氢进一步分解产生氧气，会使纳米反应器体积膨胀，从而促进抗生素“利福平”的大量释放，产生抗菌、清除毒素并促进伤口愈合的效果。
更为神奇的是，纳米反应器不仅可以有效地吸附细菌毒素，还不会破坏毒素的结构，同时使毒素失去活性，降低对正常细胞膜的损伤。被捕获的纳米毒素通过血液循环呈递给淋巴细胞，刺激机体产生免疫反应并分泌具有中和效应的抗体，实现了对体内毒素的有效中和，最终达到了药物治疗和免疫治疗的协同抗菌效果。
“这正是‘多米诺’过程的精彩之处。”宋智勇告诉《中国科学报》，“超级细菌”的可怕之处并不是无药可治，而是要达到治愈的效果，人体需要承受大剂量的抗生素作用。这样的做法很可能导致“超级细菌”被暂时歼灭的同时，又进化出更加耐药的“超级细菌”，另外，人体要承受大剂量抗生素带来的“次生灾害”，可谓“杀敌一千，自损八百”。
力争早日与临床结合
对于此类研究，韩鹤友团队的成果可以说是“先人一步”。《中国科学报》通过Web of science以及Google scholar检索(截至2019年10月31日)，仅发现美国加州大学圣迭戈分校张方课题组利用



韩鹤友(右二)正在与团队成员进行讨论。 刘涛摄

类生物膜和细菌毒素开展了毒素吸附、毒素中和、药物释放以及抗菌和毒素清除的工作。
谈到论文审稿过程，吴阳说，审稿人的意见主要集中在5个方面：材料的性质和生物安全性问题、免疫治疗效果、免疫可能的机制、文章格式、材料合成的细节问题。
“我们通过补充、完善系列实验，增加了一些活体实验，还特别请教了相关领域的专家，重新补充、设计了实验，回答了审稿人的意见。”宋智勇说。
谈到未来如何开展进一步工作，韩鹤友表示，目前他们的研究工作主要是基于小动物活体实验评价治疗效果，还没有与临床医生展开合作。
韩鹤友希望在后期研究中，能够与临床医生合作，从临床中分离出MRSA或者其他能够分泌溶血素的细菌菌株，结合毒素打孔以及纳米技术优势，设计更加智能化、多功能化的纳米药物，针对临床中出现的耐药性细菌感染提供新的治疗策略。同时，他们还可以结合细菌毒素打孔和各种诊断策略，实现诊疗一体化的目标，争取早日将科研成果投入临床。
相关论文信息：https://www.nature.com/articles/s41467-019-12233-2

郭刚制图