

今日不行动,明日将“无药可用”

● 丁思月 / 整理

近日,国家卫生健康委等13部门联合发布了《遏制微生物耐药国家行动计划(2022—2025年)》,再次试图通过多方联手共治微生物耐药这一问题。

微生物耐药危害席卷全球

何为抗微生物药物?海南省人民医院医学检验中心主任高小玲介绍,抗微生物药物包括抗生素、抗病毒药、抗真菌药和抗寄生虫药,是用于预防和治疗人类、动物和植物感染的药物。当细菌、病毒、真菌和寄生虫随着时间的推移发生变化,不再对药物产生反应,使感染更难治疗,并增加疾病传播、严重疾病和死亡的风险时,各种微生物的耐药性(AMR)就会产生。由于耐药性,抗生素和其他抗微生物药物变得无效,感染变得越来越难治甚至无法治疗。

有研究估计,2019年,全世界范围内因细菌对抗生素耐药约造成了127万人死亡。

调查显示,获得新耐药机制的耐药病原体的出现和传播导致了抗微生物药物的耐药,持续削弱抗微生物药物治疗常见感染的能力。更令人担忧的是,多重耐药菌和泛耐药菌(也称为“超级细菌”)在全球快速传播,可能导致一些感染无法用抗生素等现有抗微生物药物治疗。

更棘手的问题是,新的抗微生物药物的临床研究捉襟见肘。此外,无法获得高质量的抗微生物药物也是一个问题。如今,抗生素短缺正影响着处于各个发展水平的国家,尤其是其卫生保健系统。

随着耐药性在全球蔓延,抗生素日趋无效,导致了更难治疗的感染和死亡,因此,迫切需要新的抗微生物药物,用于治疗诸如世界卫生组织(WHO)重点病原体清单中确定的耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌等细菌感染。然而,如果人们不改变目前的抗生素使用方式,新的抗生素将面临与现有抗生素相同的命运——逐渐失去效力。

中国科学院青岛生物能源与过程研究所研究员徐健表示,各国关于抗微生物药物的耐药性和使用全球监测系统(GLASS)的报告显示,大肠埃希菌对环



图片来源: 摄图网

丙沙星(一种常用于治疗尿路感染的抗生素)的耐药率为8.4%~92.9%。耐药结核分枝杆菌威胁着遏制全球结核病流行的进展。2018年,全球约有50万例耐利福平结核病新病例,其中绝大多数患有多种耐药结核病,这是一种对两种最强的抗结核药物都具有耐药性的结核病。

徐健指出,耐药真菌感染的流行正在加剧,并恶化了本就严峻的治疗形势。许多真菌感染存在可治疗性问题,如毒性,尤其是对有其他潜在感染(如艾滋病毒)的患者而言。耐药性耳念珠菌会形成侵袭性感染,据报道,对氟康唑、两性霉素B和伏立康唑的耐药性日益加强,并出现卡泊芬净耐药。

“简单地说,抗微生物药物耐药性威胁到细菌、寄生虫、病毒和真菌等感染的有效预防和治疗。同时,与受到非耐药菌株感染的患者相比,受到同类耐药菌株感染的患者面临较高的临床恶化和死亡风险,需要更多的医疗资源。”徐健说。

人为因素驱动 耐药微生物的出现和传播

2019年联合国(UN)抗微生物药物耐药性特设机构间协调小组(IACG)发布的一份开创性报告指出,微生物耐药是一场全球危机。IACG警告称,若不采取任何行动,到2050年耐药性疾病可能会导致1000万人死亡,并使经济承受灾难性的损失,影响等同于2008—2009年全球金融危机。到2030年,抗菌素耐药性问题可能会使2400万人陷入极端贫困。

2020年FAO(粮农组织)、WHO和WOAH(世界动物卫生组织)联合

发布“*Technical brief on water, sanitation, hygiene and wastewater management to prevent infections and reduce the spread of antimicrobial resistance*”报告,强调要关注水和污水中的耐药性以预防和减少微生物耐药。

据悉,天然抗微生物药物耐药性在环境细菌中很常见,包括相对未受人为影响的原始地区,如洞穴、永久冻土和冰川。然而,在人类、陆地、水生动物和伴侣动植物上使用抗微生物药物,与抗菌素耐药性的进化和扩大相关病原体及其携带的抗菌素耐药性基因(ARG)有关。人类活动正在增强环境作为人类微生物耐药性暴露途径的重要性。在医院、集约化牧场和水产养殖系统等场所排放的废水中,可能含有高浓度的抗微生物药物、耐药细菌(ARB)和ARG,这会影

响AMR的传播。复旦大学附属华山医院抗生素研究所研究员胡付品介绍,随着时间的推移,微生物耐药会自然发生,通常是通过基因变化。目前,科学家在人、动物、食物、植物和环境(水、土壤和空气)中都发现了微生物耐药生物,它们可以在人与人之间或人与动物,包括来自动物器官的食物之间传播。微生物耐药性的主要驱动因素包括误用和过度使用抗菌药物;人和动物都无法获得洁净水、保持环境卫生和个人卫生,卫生设施和农场的疾病预防和控制较差,难以获得优质、负担得起的药物、疫苗和诊断,缺乏意识和知识以及执法不力。

临床耐药菌检出率高

《CHINET 中国细菌耐药监测结果

(2021年1—12月)》收集了国内主要地区51所医院共301917株临床分离菌,并进行抗菌药物敏感性试验。结果显示,革兰氏阳性菌占28.6%,革兰氏阴性菌占71.4%。金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和其他凝固酶阴性葡萄球菌(除假中间葡萄球菌和施氏葡萄球菌外)中甲氧西林耐药株的检出率分别为30.0%、80.7%和77.7%。甲氧西林耐药株(MRSA、MRSE和其他MRCNS)对绝大多数抗菌药物的耐药率均显著高于甲氧西林敏感株(MSSA、MSSE和其他MSCNS)。

MRSA中有92.4%的菌株对甲氧苄啶-磺胺甲唑敏感;MRSE中有90.7%的菌株对利福平敏感。肠球菌属中粪肠球菌对多数测试抗菌药物的耐药率均显著低于屎肠球菌,两者均有少数万古霉素耐药株。

2021年儿童和成人中分离的非脑膜炎肺炎链球菌中PSSP的检出率分别为97.8%和95.1%。除肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为20.8%和21.9%外,肠杆菌目细菌对碳青霉烯类抗生素仍高度敏感,多数菌属的耐药率低于13%。

2005年—2021年的监测显示,肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率从2005年的3.0%和2.9%持续上升至2018年的26.0%和27.5%。不动杆菌属对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为65.6%和66.5%;铜绿假单胞菌对上述两药的耐药率分别为23.0%和18.9%。

微生物耐药让药物失效,药物研发相当于在和微生物的变异赛跑。然而,新药研发并非一帆风顺。

“超级细菌的传播速度非常快,远远超过抗生素的研发速度。目前研发一款新的抗生素基本需要10年时间,成本投资10亿美元,但是从新抗生素上市到临床使用,再到出现耐药菌只需1年,因为新抗生素的研发成本高、耐药菌迅速出现及蔓延,让很多研发药企纷纷撤离抗生素研发领域。”高小玲表示,随着药企减少抗生素新药的研发投入,久而久之,可供使用的药物会越来越来,如果今天我们不行动起来,将来很多患者将“无药可用”。