

## 从生态自然观看细菌的耐药

梁贤明<sup>①</sup> 黄如欣<sup>①</sup> 张忠英<sup>①</sup> 叶辉铭<sup>①</sup>

**摘要:**伴随抗菌药物强大的抗感染疗效的同时,细菌等病原体对抗菌药物的耐药性问题日渐显露出来。运用生态自然观辩证地对细菌进行剖析,旨在突破传统思维认识细菌耐药性产生本质,从而更加有效,更加科学地控制细菌耐药的发生。

**关键词:**生态自然观,微生态平衡,细菌耐药性

中图分类号:R378 文献标识码:A 文章编号:1002-0772(2006)03-0054-02

**The Analysis and Evaluation of the Bacterial Drug Resistance under the Direction of Ecological Values** LIANG Xian-ming, HUANG Ruxin, ZHANG Zhongying, et al. Xiamen Center of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital, Xiamen University/Fujian Medical University, Xiamen 361004, China

**Abstract:** As the antibiotics are great effect to bacterial, the bacterial drug resistance gradually emerges. The problem was objectively analyzed in ecological value. It makes people free themselves from the constraint of tradition idea and identify clearly the essence of bacterial drug resistance, so that the bacterial drug resistance can be controlled and prevented more scientifically and effectively.

**Key Words:** ecological values, microcosmic ecological balance, bacterial drug resistance

生态平衡是生物与环境在长期适应过程中形成的结构和功能处于相对稳定的状态。自然界经过长期的“自然选择”、“自由竞争”和“自行淘汰”,生物群落长期适应了自然环境,从而形成自然生态平衡,使自然界能够保持自然状态,生物物种得以正常繁衍。抗生素的适当和适量使用是人类智慧的体现和对健康与生命的有效保护。但是当对人和动物滥用和大量运用抗生素时,现代医学便开始走向歧途或异化。这不仅会促使细菌产生耐药性,而且会破坏微生态平衡,严重威胁人类健康。因此如何有效地控制细菌耐药发生是人类面临的棘手问题。

## 1 辩证地看待细菌

微生态平衡是指在长期进化过程中形成的正常微生物群与其宿主、生态环境在不同的发育阶段的生理性组合的动态平衡。在共同环境因素影响下正常微生物与宿主所形成相互依赖与相互制约的统一状态<sup>[1]</sup>。正常菌群、免疫和营养是相互制约、相互影响的统一体,是宿主新发现的生理功能系统。在微生态失调的情况下,正常菌群大部份可转化为条件致病菌,但在正常机体中其主要发挥着重要的生理学作用:生物拮抗、营养作用、免疫作用、抗衰老作用、抗肿瘤作用。

## 2 细菌耐药性的产生

随着生产力的发展,人类改造自然能力的不断增强,使人类误以为自己成为世界的主人、大自然的主宰而越来越肆无忌惮地向自然进攻。任何自作聪明而违背自然规律的行为都将受到自然的报复而收到与初衷相悖的结果<sup>[2]</sup>。同样为了结束人类任凭细菌摆布的局面,人类依靠科学技术不断地干预微生态,但最终并没有战胜细菌反促进细菌耐药性的产生。抗菌药物的发展史也就是细菌对其耐药性的发展史。1940年,青霉素刚开始投入临床时的药敏实验显示,所有金黄色葡萄球菌(简称“金葡菌”)均对其敏感。1942年,Ramel-kamp和Maxon报道出现对青霉素耐药的金葡菌。1944年,Kirby从7株耐青霉素金葡菌

中提取出青霉素酶。随着青霉素的广泛使用,金葡菌的耐药性迅速增加,当时主要通过质粒介导的诱导性A类 $\beta$ -内酰胺酶水解青霉素。为解决这一问题,1961年甲氧西林问世并投入临床使用,不久之后报告出现耐甲氧西林金葡菌(MR2SA)。后来研发的万古霉素对MR2SA一直相当敏感,但在20世纪90年代末期,又有对万古霉素敏感性降低的金葡菌的报告,2002年以来美国已先后报道3株对万古霉素完全耐药的金葡菌。同样,对其他抗菌药物,细菌也不断表现出新的耐药性。目前除已出现对万古霉素敏感性降低的金葡菌外,多重耐药的革兰氏阴性杆菌特别是肠杆菌、结核杆菌迅速增加。细菌对每一抗生素均可产生耐药性。细菌对抗生素耐药机制主要有5类:(1)细菌产生灭活酶或钝化酶,破坏或修饰抗生素的活性结构;(2)抗生素作用的靶位改变,抗生素不能与其结合或结合力降低;(3)引起细菌细胞膜通透障碍,抗生素不易进入或无法进入细胞内达到抗生素作用的靶位;(4)泵出系统功能增强,抗生素在菌体内达不到有效浓度;(5)代谢途径或代谢状态改变。如呈休眠状态菌或营养缺陷菌可出现对多种抗菌药物耐药<sup>[3]</sup>。细菌对抗生素耐药机制是复杂的,同一种细菌可同时存在一种以上耐药机制,如产生灭活酶或钝化酶又存在细菌细胞膜通透性障碍<sup>[4]</sup>。杨秀云等对1680株细菌耐药性检测显示:常用抗生素耐药情况严重,革兰氏阳性菌对青霉素、红霉素、氯苄青、复方新诺明、苯唑青的耐药率达75.2%~94.1%,革兰氏阴性菌对氨基青霉素、复方新诺明、头孢唑林、庆大霉素的耐药率达65.1%~97.6%,与临床用药呈正相关。产ESBL菌株呈逐年上升,对各种抗生素的耐药率也显著增高,使此类感染的治疗十分困难<sup>[5]</sup>!

是什么造成细菌耐药性问题变得这么严重呢?其主要原因如下:(1)细菌本身因素细菌可通过突变或获得耐药质粒而产生耐药性,一种细菌可通过多种耐药机制对抗菌药物产生耐药。(2)抗菌药物广泛应用及滥用。自然界中存在的天然耐药菌只占少数,难以占大多数的优势敏感菌竞争,只有敏感菌因抗菌药物的选择作用而被大量杀灭后,耐药菌才能大量繁殖成为优势菌而产生耐药性。广谱抗菌药物的发现使临床医生在治疗感染性疾病时不采用针对某种病原菌的抗菌药物治疗,而是一开始

<sup>①</sup>厦门大学医学院第一临床学院 福建医科大学 厦门中山教学医院 厦门市临床检验中心 福建厦门 361004

即用广谱抗菌药物,导致了大量耐药菌株的产生。抗生素已成为饲料主要的添加剂。我国每年生产700吨喹诺酮就有一半用于养殖业中。由此大肠杆菌对喹诺酮的耐药已达60%<sup>[6]</sup>。抗菌药物在农业、畜牧、水产方面的滥用实际上是杀灭了敏感菌株选择了耐药菌株,这些耐药菌株可通过直接接触或通过食物链传递给人。(3)细菌的耐药性存在地区差异性。细菌的耐药方式和耐药率医院和医院间、地区和地区间均不同,缺乏本地区细菌耐药性的流行情况,盲目应用广谱抗菌药物导致耐药性的产生。

(4)缺少联合应用抗菌药物是耐药性产生的重要原因之一。防止耐药性传播最确切的方法是彻底清除病原菌,所以对病人完整的治疗过程是必要的。个体化联合用药治疗方案可以缩短疗程、减少每日用药剂量,减少耐药性的产生。(5)医学新技术的推广应用促进了耐药菌的产生。静脉导管、人工瓣膜、介入治疗等新技术成果的广泛应用为一些机会致病菌提供了进入人体的通道,这些机会致病菌比有毒力的致病菌更易产生耐药性<sup>[3]</sup>。

(6)细菌生物被膜的形成是导致细菌耐药原因之一<sup>[7]</sup>。

从生态自然观来讲,人类自从大自然诞生那天起,就与自然存在着既矛盾又统一的关系,这种矛盾性决定了人类要生存和生存得更好就要不断地与自然斗争,开发和利用自然资源为人类服务。而其中的统一性又决定了人类对自然的利用和改造必须是在遵循自然规律的前提下,大自然赋予人类其他生物所不曾有的大脑和智慧,不仅意在使人类掌握更多的改造自然的方法,更在于使人类能够认识并正确运用自然规律。新科学技术的应用与细菌耐药能力是一对相互依存、相互对立的矛盾。首先,自然界中存在着细菌,这是矛盾的一个方面,细菌攻击人类;之后,人类发明了抗生素,出现了矛盾的另一个方面,并以此杀灭细菌;继而,细菌不断产生耐药能力抵抗抗生素的侵袭,而人类又不断发明新的抗生素来对付细菌,如此循环反复,使矛盾得以向前发展,每一次循环之后,双方都进入了更高的层次。新科学技术的应用与细菌的相互斗争,促进了人类不断去寻找研制新型高效的抗生素及先进技术,使抗菌事业达到了新的高度,而细菌本身亦在这一斗争中不断地进化,向更加完善、更加坚不可摧的方向演进。

### 3 细菌耐药性的控制

正如恩格斯所指出:“我们不要过分陶醉于我们对自然界的胜利,对于每一次这样的胜利,自然界都报复了我们。”关于自然报复的结论,今天不幸成为现实,人类自身生存面临全面危机。面对结核病等老魔头死灰复燃,埃博拉、艾滋病等新瘟神肆虐人间;卡介苗老神话渐见暗淡严酷的现实,人们必须彻底反省以往的思维与行为,重新思考与定位人与自然的关系,摒弃人类中心主义价值观念,建立人与自然和谐价值观念,才能摆脱困境,步入人与自然和谐有序、持久共生的正确途径。对于异己生物,杀灭不再是唯一的选择;它们给人们带来伤害,并不代表其不该存在,可能代表其和人类存在着不协调,我们需要做的是努力取得和它们共存协调而不是利用毁灭它求得暂时的矛盾的缓解。抗菌素的发展与细菌耐药的产生是一对矛盾运动,它体现了自然界生态系统既对立、又统一的辩证规律,人类只能因势利导而无法阻止和避免。

细菌耐药性亦不断增强,耐药机制日趋复杂多变,常常使人类经历数年,耗费巨大人力、物力、财力所研制的新药在短暂的

应用后便失效。面对这样的难题是我们采取行动的时候。(1)抗菌药物的合理应用策略:①完善抗菌药物的控制程序,减少非必需抗菌药物的应用,根据本地区 and 医院情况制定相应的控制程序;②了解本地区革兰阴性及革兰阳性菌的流行趋势和易感性;③对生命受到威胁的感染病人迅速开始抗菌药物的经验性治疗;④了解和重视抗生素作用特点以及种类作用相互关系;⑤经验性治疗及时转变为目标性治疗。但在ICU对某些耐药菌如铜绿假单胞菌或耐药的革兰阴性菌与革兰阳性菌握合感染时则仍需联合用药;⑥抗菌药物的循环应用;⑦坚持以病原菌的实验室检出为依据。(2)严格执行消毒隔离制度是防止院内耐药菌交叉感染的重要措施。(3)建立细菌耐药监测网,掌握本地区、本单位重要的常见致病菌对抗菌药物的耐药性变迁,为临床选用抗菌药物提供参考。(4)禁止生产伪劣抗菌药物。(5)鼓励开发新药;寻求优化治疗方式:防治耐药性细菌感染的积极方法是开发研制新的高效低毒广谱的抗菌药物<sup>[7]</sup>。随着基因组研究的进展,学者们发现破坏耐药基因就可使细菌恢复对抗菌药物的敏感性,目前此项研究尚在进行中。(6)政府的干预行为:政府应制定遏制抗菌药物耐药发展的战略。

同时应注意:矛盾是永恒的,我们不能消灭矛盾,只能利用人类的智慧来阻止或延缓矛盾的进程。那种幻想细菌彻底从自然界绝迹,或者人类研制出高效全能、常胜不衰的抗生素的想法是不切实际的。但是,人类在细菌耐药这问题面前,也不应任其自由发展。维护生态平衡不只是保持原来的稳定状态,不是单纯消极适应和回归自然,而是遵循生态规律,自觉地保护生态平衡。那种认为人类对生态系统的任何干预都是破坏生态平衡的观点也是错误的。微生态系统在人为有益的影响下建立新的平衡,达到更为合理的、结构更高的效能和更好的生态效益。应该采取必要措施遏制细菌耐药的加剧,减缓其进程,否则人类将再一次面临细菌感染的威胁。

### 4 结语

人既不是听命自然摆布的奴隶,又不是凌驾于自然之上的自然的主人,人与自然只能是和谐的朋友。我们不可能完全消灭致病微生物,聪明的办法是严格控制抗菌药物使用以及主要利用人体的免疫力来对付病原体 and 疾病细菌,与细菌和平共处保持微生态平衡。这才是控制细菌耐药性蔓延正确途径。

### 参考文献

- [1] 贾文祥. 医学微生物学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005.
- [2] 张 霞. 古代人与自然和谐相处的生态观及其当代启示[J]. 管子学刊, 2004, (2): 81- 85.
- [3] 永 利, 万献尧. 细菌耐药性研究进展[J]. 中国医师杂志, 2004, 6 (12): 1 721- 1 722.
- [4] 苗海霞, 李宗瑜. 细菌耐药机制及临床对策[J]. 黑龙江医学, 2003, 27(11): 806- 809.
- [5] 杨秀云, 李红伟, 和建波, 等. 1680株医院感染细菌的分布特点及耐药性分析[J]. 河南科技大学学报:医学版, 2005, 23(1): 20- 22.
- [6] 张田勤. 抗生素功过谈[N]. 南方日报, 2003- 09- 11.
- [7] 陈 旭, 张淑兰. 医院感染常见病原菌耐药性变迁及对策[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(12): 1 418- 1 421.

作者简介:梁贤明(1978- ),男,福建泉州人,毕业于中南大学湘雅医学院,检验技师,福建医科大学2005级在读研究生。

收稿日期:2006- 01- 16

(责任编辑:董方立)