

我国细菌耐药问题的现状和防控策略

夏照帆, 吕开阳, 汤陈琪, 李骏强

(第二军医大学附属长海医院烧伤外科, 上海 200433)

摘要: 细菌耐药危机日趋严峻, 已经成为全球范围内的重大公共安全问题, 严重危害人类、动物的健康和生态环境。本文总结了我国各领域细菌耐药问题的现状, 分析了加剧细菌耐药性的直接原因, 揭示了细菌耐药问题对国民健康、食品安全、生态环境、经济发展等可能造成的危害, 整理了我国目前开展的防控行动以及取得的主要成果, 最后针对我国细菌耐药防控在耐药监测、抗生素监管、危害风险评估、人才队伍建设等方面的不足, 提出了多领域合作、多部门联防联控的细菌耐药防控策略。

关键词: 细菌耐药; 抗生素; 可持续发展; 防控策略

中图分类号: R-1 **文献标识码:** A

The Status and Control Strategy of Bacterial Resistance in China

Xia Zhaofan, Lv Kaiyang, Tang Chenqi, Li Junqiang

(Department of Burn Surgery, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Bacterial resistance, a growing public concern worldwide, poses a threat to the health of humans, other animals, and the environment. This paper presents the status of bacterial resistance in various fields in China, analyzes the main cause of such resistance, and reveals the serious damage being caused to public health, food safety, the ecological environment, and economic development. We also summarize China's actions in containing antimicrobial resistance, and this country's main achievements. Finally, to address issues in bacterial resistance surveillance, antibiotics stewardship, hazard evaluation, and talent team building, this paper puts forward a national control strategy that calls for the collaborative effort of multiple disciplines.

Keywords: bacterial resistance; antibiotics; sustainable development; control strategy

一、前言

近年来, 细菌耐药危机日趋严峻, 已经成为全球范围的重大公共安全问题, 严重危害人类、动物的健康和生态环境。细菌耐药的防控工作涉及医疗、农牧水产、环境等诸多领域, 需要医务人员、兽医

工作者、粮食和农业专家、环境专家、经济学家、政策制定者和消费者的共同参与, 才有可能取得全面、系统、积极的效果。如不通过跨学科、跨领域、跨部门、跨国界的研究与合作, 不对细菌耐药的产生与快速传播进行有效防控, 社会、经济和自然的可持续发展将面临重大的威胁。

收稿日期: 2017-01-15; 修回日期: 2017-03-13

通讯作者: 夏照帆, 第二军医大学附属长海医院, 教授, 中国工程院, 院士, 研究方向为严重烧创伤的诊治; E-mail: xiazaofan@163.com

资助项目: 中国工程院咨询项目“我国耐药致病菌及菌群紊乱态势和防控策略研究”(2015-XY-26)

本刊网址: www.enginsci.cn

细菌耐药的蔓延没有国界和种族之分，每个国家都难以独善其身，因此需要各国协同谋划，才能共同应对这一全球危机。鉴于这一共识，世界卫生组织于 2015 年发布了控制细菌耐药的全球行动计划，呼吁各国政府在两年内拟定全国性的行动计划 [1]，从而形成全球统一的细菌耐药防控战线。2016 年 9 月，在二十国集团峰会（G20）上，抗生素耐药性的问题再次被提上议程。峰会公报明确提到：“抗生素耐药性严重威胁公共健康、经济增长和全球经济稳定”，并呼吁世界卫生组织、联合国粮食及农业组织、世界动物卫生组织、经济合作与发展组织于 2017 年提交联合报告，就应对这一问题及其经济影响提出政策选项 [2]。2016 年 9 月，联合国大会响应 G20 公报倡议，召开了抗微生物药物耐药性问题高级别会议 [3]，对共同抗击微生物耐药做出了承诺，这表明全球领导人已认识到细菌耐药问题可能产生的灾难性后果。中国作为抗菌药物的生产大国和使用大国，更应承担起相应的责任，在解决全球耐药危机中发挥重要的引领作用。

二、我国医疗和动物源病原菌耐药情况严重，环境中普遍存在耐药基因

中国细菌耐药性监测网（CHINET）数据显示，2005—2014 年我国多数重要的临床分离菌对常用抗菌药物的耐药性呈逐年增长的趋势，多重耐药和广泛耐药菌比例明显增加，已经对临床抗感染治疗构成严重的威胁 [4~7]。全国细菌耐药监测网（CARSS）报告也显示，多种重要耐药菌的检出率仍维持在较高水平，其中亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌 2015 年的检出率（58.0%）较 2012 年（45.8%）大幅上升；亚胺培南耐药肺炎克雷伯菌 2015 年的检出率（6.8%）也较 2014 年（4.8%）明显增加 [8]。

我国也是世界上动物源病原菌耐药性最严重的国家之一 [9]。近年来我国禽畜源大肠杆菌对氨苄西林、多西环素和四环素的耐药率已超过 90%，对复方新诺明、阿莫西林、链霉素和氯霉素的耐药率也在 50% 以上 [10]，动物疾病防治已经越来越接近无药可用的局面。

我国对环境细菌耐药性的认识和评估尚局限在科研层面。目前的研究表明，我国环境中普遍存在各类抗生素耐药基因。养殖场及其周边环境采集样

本可检出上百种耐药基因，其中一些的表达水平甚至是对照样本的上万倍，说明人类活动引起的抗生素使用及排放是污染生态环境、导致耐药基因扩散的主要原因。近期的一项调查显示，我国城市雾霾中也存在多种抗生素耐药基因 [11]，提示耐药基因可能在环境介质（甚至空气）中进行传播。具有水平转移能力的耐药基因在细菌间传递，增加耐药致病菌的产生，也可能随着食物链而进入人体，危害人体健康。

三、医疗、农业领域抗生素的不合理使用是加剧细菌耐药的直接原因

细菌的耐药性是其自然属性，其耐药机制主要包括阻止抗生素接近靶点、改变抗生素靶点、修饰或保护靶点以及直接修饰抗生素等。长期的抗生素暴露会对细菌产生选择性压力，从而增加其耐药性。

我国医疗领域抗生素使用量大且存在不合理使用的现象。2000—2010 年，我国抗生素使用量增长了 37%，总消耗量仅次于印度 [12]。全国抗菌药物临床应用监测网的数据显示，2014 年我国 167 所综合医院住院患者累计消耗抗菌药物 6 315.33 万个约定日剂量，金额超过 120 亿元，但是临床抗生素合理使用率却不足 50%。在基层卫生机构中，只有不足 1/2 的门诊患者和 1/4 的住院患者接受了合理的抗生素治疗 [13]。

抗生素在农业（含畜牧、水产、种植等）生产中也发挥着不可或缺的作用，然而作为动物促生长和预防感染的使用方式却加重了细菌耐药的威胁。研究显示，2013 年我国抗生素总使用量约为 1.62×10^5 t，其中 52% 为兽用抗生素 [14]，而且超过 2/3 作为饲料添加剂使用。据保守估计，2010—2030 年，我国畜牧业的抗生素消耗量至少还将增加一倍，达到全球总量的近 1/3 [15]，这无疑将急剧加剧细菌耐药危机，并给监管工作带来巨大的挑战。

同时，医疗、农业领域抗生素的大量使用和排放可造成环境中抗生素残留和耐药基因的留存和传播 [16]。2013 年，我国有超过 5 t 的抗生素被排入水土环境 [14]，国内的土壤和水源样本中已经多次检测到高浓度的抗生素，在北方海河流域和南方珠江流域情况最为严重 [14,17]。2015 年，在针对在校儿童尿液里抗生素情况的检测中发现，

我国儿童普遍暴露于低剂量抗生素；受污染的环境和食物可能是最主要的暴露源，这充分说明，抗生素大量使用和排放，会污染环境及食物，从而对人类健康造成潜在危害 [18]。

四、细菌耐药可对食品安全、生态环境、国民健康、经济发展造成广泛危害

耐药致病菌的流行会严重影响养殖业的健康运转，危害食品安全，破坏生态环境，从而严重威胁人类的健康，制约经济的可持续发展。

对我国抗生素类药物滥用问题的研究显示，耐药致病菌的感染将显著增加患者病死率，延长住院时间，增加医疗费用。2005年，我国因抗生素耐药死亡的患者人数为48.9万，因治疗耐药菌感染的抗菌药物费用增加36.6亿元，住院费用增加252亿元。抗菌药物滥用导致的直接经济损失达925.5亿~989.3亿元，间接经济损失173.7亿~181.2亿元。预计到2050年，细菌耐药将导致全球1000万人死亡，甚至超过癌症，位居各类疾病死因的首位 [19]。

2016年世界银行的最新报告称，如果到2050年，细菌耐药情况不能得到有效控制，全球医疗卫生费用增幅可能达到每年3000亿~1万亿美元，全球畜牧业生产降幅可能达到7.5%，将给低收入国家造成相当于国内生产总值（GDP）5%以上的损失，导致多达2800万人陷入贫困，造成的经济损失甚至有可能超过2008年的国际金融危机 [20]。

五、我国耐药致病菌的防控工作深受重视，防控行动持续开展

我国医疗领域的细菌耐药监测研究始于1998年，目前已建成两个影响较大的全国性细菌耐药监测网络和一个全国抗菌药物临床应用监测网。近年来，我国医疗领域通过颁布一系列文件、指南，开展专项活动等方式加强抗菌药物的临床应用管理，防控耐药致病菌的发展 [21]。在此背景下，医疗机构抗菌药物使用率有所下降，不合理使用现象得到改善。2010—2014年，全国住院患者抗菌药物使用率降低了21个百分点，门诊处方使用抗菌药物比例降低了6个百分点，抗菌药物使用强度也降低了

41% [22]。

在农业领域，2015年7月，中华人民共和国农业部发布了《全国兽药（抗菌药）综合治理五年行动方案（2015—2019年）》，计划用5年时间进一步加强兽用抗菌药（包括水产用抗菌药）的监管，提高兽用抗菌药的科学规范使用水平 [23]。中华人民共和国国务院食品安全办等五部门也开始在全国范围内集中开展畜禽水产品抗生素、禁用化合物及兽药残留超标专项整治行动。从2008年起，中华人民共和国农业部已开始组建动物源细菌耐药性检测系统，并开展年度监测计划，为耐药性风险评估与控制提供了重要的参考资料。

2016年8月，中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会、发展与改革委员会等14部门联合发布了《遏制细菌耐药国家行动计划（2016—2020年）》，提出将从国家层面建立联防联控的工作机制，多部门协同应对挑战。这也表明中国对于抗击细菌耐药的坚定决心和态度 [24]。

六、我国细菌耐药防控在耐药监测、抗生素监管、危害评估、人才队伍建设等方面仍需加强

（一）我国细菌耐药监测范围有限，水平参差不齐，数据价值未完全体现

目前医疗领域耐药性监测尚未覆盖基层和社区医疗机构，而且各地区、医院间水平参差不齐，影响大规模监测网的数据质量。动物源细菌耐药性监测同样存在监测覆盖面窄，数据代表性差的情况。更重要的是，各个监测网之间存在“信息孤岛”现象，缺少数据的交流共享，未能形成临床、动物、食品、环境的耐药“大数据”，无法挖掘数据背后深层次的内在联系。

（二）我国抗生素使用和环境排放的监管防治仍需完善

目前我国医疗和农业领域抗生素使用量大，仍然存在不合理使用的现象，需要进一步完善引导和监管，形成常态化长效监管机制。我国虽然已有十年的水环境抗生素浓度的调查研究，但是多属于零星分散的科研观测，缺乏系统性及历史可比性，对于抗生素环境排放的检测、处理等尚缺少相应的技

术标准与监管体系,也缺少经济适用的含抗生素污水处理技术。

(三) 细菌耐药的危害评估不足,耐药相关研究不深入

我国目前尚没有公开发表的权威数据,能够全面揭示细菌耐药对我国公共健康和经济增长的具体危害,因此难以准确评估耐药致病菌引发的疾病和经济负担,使得政策制定缺少可靠的证据支持。此外,细菌耐药的分子流行病学和耐药机制研究有待继续加强,特别是应掌握我国医疗机构、动物、环境中耐药菌和耐药基因的流行趋势、传播途径及方式,深入阐明细菌的耐药机制,为制定防控策略提供科学依据。

(四) 细菌耐药的防控人才队伍建设亟待加强

目前各领域细菌耐药防控工作缺乏统一的指导,各自为政,缺少包括医疗、农业、环境、食品、制药、经济、教育等利益相关者的跨学科和跨部门的专家咨询团队,无法为政策制定者和公众提供从宏观政策制定到具体落实监督的专业意见。此外,部分医疗机构感染管理科的设置和人员配备难以满足开展工作的需要,专业队伍的稳定性较差,专业学科的发展受到制约。畜牧业和环境领域也同样面临类似的人才梯队建设问题。

七、建议制定多领域合作、多部门联防联控的细菌耐药防控战略

(一) 成立细菌耐药性防控工作组或委员会,制定中长期战略规划

耐药致病菌的防控是一个系统工程,需要从国家战略高度成立专门的工作组或委员会,立足国情,进行中长期规划,指导和促进防控工作。特别在医疗、农业、环境、食品药品监管等部门之间建立合作机制,协调各部门人力、物力和财力。此次颁布的国家行动计划,就要求发挥联防联控的优势,从国家层面进行综合防控,实现抗菌药物的全流程监管,协同应对耐药菌的挑战 [24]。

(二) 加强各领域细菌耐药性和抗菌药物使用的监测和管理

全面系统的监测是防控的基石。应依托现有资

源,整合各方优势,建立和完善透明公开的细菌耐药性和抗菌药物使用监测网络。加强各部门之间的协作,建立联通机制,实现信息共享和交换,为医疗和农业领域抗菌药物使用管理提供依据。以美国肠源性细菌耐药性监测系统(NARMS)为例,它是由美国疾病控制中心、食品及药品监督管理局、农业部等共同建立的一个跨部门的合作项目,同时对人类、零售肉类、食用性动物的肠源性细菌耐药性进行监测,并将数据进行整合对比分析,定期编制和发布报告,这对防控不同领域间细菌耐药性的传播奠定了基础,也为干预措施提供了依据。

另一方面,应继续强化抗菌药物的管理以及抗生素排放的监管,完善抗菌药物使用的相关规章和管理制度,并严格贯彻实施。实施兽药分类管理,逐步取缔抗生素作为动物促生长的使用方式。整顿、整合抗菌药物生产企业,严格营销管理,推进产业升级。加强抗生素环境监测和执法能力,掌握典型抗生素在我国自然环境中的来源、分布规律、历史演化趋势及其环境持久性与形态转化机理。

(三) 加强细菌耐药性相关的基础和应用研究

通过政策引导和机制建设,加大对多重耐药菌感染控制、抗菌药物管理等研究和资金投入。基础研究方面,需阐明细菌耐药性的产生与传播机制,掌握耐药菌/耐药基因的分布流行规律,确定影响耐药性产生与传播的关键因素;应用研究方面,需重视新型抗菌药物、快速诊断技术、抗生素替代物、疫苗的研发,探索高效去除抗生素污染的处理技术和工艺。积极开展耐药致病菌的健康和经济负担研究,为相关政策的制定和实施提供可靠的证据支撑。

(四) 加强防控人才队伍建设,做好公众宣传和教育

各项防控工作的落实需要专业的人才队伍作保障,未来仍需进一步优化各领域的人才梯队建设。逐步建立起耐药致病菌的多学科管理团队,提高专业人员的防控能力,提升专业化管理水平。为了保障细菌耐药的防控工作,我国也将成立跨领域的咨询专家委员会,为抗菌药物管理与耐药控制工作提供咨询意见和建议 [24]。

此外,唤起公众和相关从业人员的防控意识,可对国家政策的有效施行有重要作用。应加强对医

务人员、动物养殖等人员的教育与培训，同时提高公众对细菌耐药危害的认识和合理用药意识。

(五) 加强细菌耐药防控的国际合作与交流

细菌耐药问题是全人类需要共同面对的公共健康问题，有效遏制全球范围细菌耐药的蔓延已经得到各国政府和国际机构的高度重视。我国应加强与发达国家和国际组织的合作与交流，在细菌耐药性监测与风险评估、抗菌药物管理、防控策略制定、新型技术产品研发等方面进行广泛协作，促进分享，在这场抗击细菌耐药危机的战役中发挥积极重要的作用，提升中国的国际形象。

参考文献

[1] World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance [R]. Geneva: WHO, 2015.

[2] 二十国集团领导人杭州峰会公报 [J]. 中国经济周刊, 2016 (36): 98-105.

G20 Leaders' Communique Hangzhou summit [J]. China Economic Weekly, 2016 (36): 98-105.

[3] 世界卫生组织. 联合国抗微生物药物耐药性问题高级别会议 [EB/OL]. (2016-08-05) [2016-11-21]. <http://www.who.int/mediacentre/events/2016/antimicrobial-resistance/zh/>.

World Health Organization. United Nations high-level meeting on antimicrobial resistance [EB/OL]. (2016-08-05) [2016-11-21]. <http://www.who.int/mediacentre/events/2016/antimicrobial-resistance/zh/>.

[4] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014年CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410.

Hu F P, Zhu D M, Wang F, et al. CHINET 2014 surveillance of bacterial resistance in China [J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2015, 15(5): 401-410.

[5] 田磊, 陈中举, 孙自镛, 等. 2005—2014 年 CHINET 肠杆菌属细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 275-283.

Tian L, Chen Z J, Sun Z Y, et al. Antibiotic resistance profile of enterobacter in hospitals across China: Data from CHINET antimicrobial resistance surveillance program from 2005 through 2014 [J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2016, 16(3): 275-283.

[6] 张辉, 张小江, 徐英春, 等. 2005—2014 年 CHINET 不动杆菌属细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(4): 429-436.

Zhang H, Zhang X J, Xu Y C, et al. Resistance profile of acinetobacter isolates in hospitals across China: Results from CHINET antimicrobial resistance surveillance program 2005-2014 [J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2016, 16(4): 429-436.

[7] 徐安, 卓超, 苏丹虹, 等. 2005—2014 年 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 267-274.

Xu A, Zhuo C, Su D H, et al. Changing susceptibility of klebsiella strains in hospitals across China: Data from the CHINET antimicrobial resistance surveillance program 2005-2014 [J]. Chinese

Journal of Infection and Chemotherapy, 2016, 16(3): 267-274.

[8] 全国细菌耐药监测网国家卫生计生委合理用药专家委员会. 2015年全国细菌耐药监测报告 [J]. 中国执业药师, 2016, 13 (3): 3-8.

Committee of Experts on Rational Drug Use, National Health and Family Planning Commission of the P.R.China, and China Antimicrobial Resistance Surveillance System. China antimicrobial resistance surveillance system report 2015 [J]. China Licensed Pharmacist, 2016, 13(3):3-8.

[9] 沈建忠. 动物源病原菌耐药性的风险与控制. 全国健康科技高层论坛暨新特药博览会论文集 [C]. 烟台: 中国生物技术发展中心, 2009.

Shen J Z. The risk and prevention of antimicrobial resistance among pathogenic bacteria from food animals. Proceedings of the National Health Technology Forum [C]. Yantai: China National Center for Biotechnology Development, 2009.

[10] Jiang H, Lv D, Chen Z, et al. High prevalence and widespread distribution of multi-resistant escherichia coli isolates in pigs and poultry in China [J]. The Veterinary Journal, 2011, 187(1): 99-103.

[11] Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, et al. The structure and diversity of human, animal and environmental resistomes [J]. Microbiome, 2016, 4(1): 54.

[12] Van Boeckel T P, Gandra S, Ashok A, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data [J]. The Lancet Infectious Diseases, 2014, 14(8): 742-750.

[13] Wang J, Wang P, Wang X, et al. Use and prescription of antibiotics in primary health care settings in China [J]. JAMA Internal Medicine, 2014, 174(12): 1914-1920.

[14] Zhang Q, Ying G, Pan C, et al. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: Source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance [J]. Environmental Science & Technology, 2015, 49(11): 6772-6782.

[15] Van Boeckel T P, Brower C, Gilbert M, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, 112(18): 5649-5654.

[16] Finley R L, Collignon P, Larsson D G J, et al. The scourge of antibiotic resistance: The important role of the environment [J]. Clinical Infectious Diseases, 2013, 57(5): 704-710.

[17] Xiong W, Sun Y, Zhang T, et al. Antibiotics, antibiotic resistance genes, and bacterial community composition in fresh water aquaculture environment in China [J]. Microbial Ecology, 2015, 70(2): 425-432.

[18] Wang H X, Wang B, Zhao Q, et al. Antibiotic body burden of Chinese school children: A multisite biomonitoring-based study [J]. Environmental Science & Technology, 2015, 49(8): 5070-5079.

[19] O'Neill J. Review on antimicrobial resistance – antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations [EB/OL]. (2014-12-16) [2016-10-25]. http://www.west-info.eu/drug-resistant-infections-could-lead-to-10-million-extra-deaths-a-year/amr-review-paper-tackling-a-crisis-for-the-health-and-wealth-of-nations_1/.

[20] World Bank. Drug-resistant infections: A threat to our economic future (discussion draft) [EB/OL]. (2016-03-20) [2016-10-25]. <http://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future> 2016.

[21] Xiao Y, Zhang J, Zheng B, et al. Changes in Chinese policies to promote the rational use of antibiotics [J]. PLoS Medicine, 2013,

- 10(11): e1001556.
- [22] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 抗菌药管理将实现行业全覆盖 [EB/OL]. (2015-11-19) [2016-11-22]. <http://www.nhfpc.gov.cn/xcs/wzbd/201511/5f5da3a6792c479aa91cd05e2328d836.shtml>.
National Health and Family Planning Commission of the PRC. Antimicrobial management will be enhanced in multi areas [EB/OL]. (2015-11-19) [2016-11-22]. <http://www.nhfpc.gov.cn/xcs/wzbd/201511/5f5da3a6792c479aa91cd05e2328d836.shtml>.
- [23] 中华人民共和国农业部. 全国兽药(抗菌药)综合治理五年行动方案(2015—2019年) [EB/OL]. (2015-07-23) [2016-11-23]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/ncpzlaq/201507/t20150723_4759838.htm.
Ministry of Agriculture of the PRC. Five year action plan for the comprehensive management of veterinary drugs in China (2015–2019) [EB/OL]. (2015-07-23) [2016-11-23]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/ncpzlaq/201507/t20150723_4759838.htm.
- [24] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 关于印发遏制细菌耐药国家行动计划(2016—2020年)的通知 [EB/OL]. (2016-08-25) [2016-11-23]. <http://www.moh.gov.cn/yzygj/s3593/201608/f1ed26a0c8774e1c8fc89dd481ec84d7.shtml>.
National Health and Family Planning Commission of the PRC. National action plan for contain antimicrobial resistance (2016–2020) [EB/OL]. (2016-08-25) [2016-11-23]. <http://www.moh.gov.cn/yzygj/s3593/201608/f1ed26a0c8774e1c8fc89dd481ec84d7.shtml>.