

· 专家论坛 ·

治疗细菌感染的新思路

尹明 沈洪

编者按:合理应用抗菌药物,一直是危重症领域的热点话题。根据 2011 年 Medscape 网站危重症领域十大热点文章,“应用抗菌药物不当可延长革兰阴性细菌感染脓毒症患者的住院时间”一文中报道了有 33% 的此类患者没有接受合理的抗菌药物治疗^[1]。美国另一项急诊科的回顾研究发现,在最初 6 h 内,有一半患者接受了不恰当的初始抗菌药物治疗^[2]。不恰当地应用抗菌药物,不仅造成患者的病死率增加和平均住院时间延长,更大大增加了耐药细菌的产生。但即使是有针对性的抗菌药物目标治疗,在 7 d 内也将出现新的非敏感致病菌,而且抗菌药物使用时间越长、种类越多,致病菌的种类变化就越明显^[3]。致病细菌谱的改变和耐药性的增强,常常是临床医生在抗感染治疗时面临的难题。魔高一尺、道高一丈,在人类与致病细菌的竞赛中,是否还有新的解决方案? 本文就此进行评述。

1910 年德国科学家保罗·埃尔利希(Paul Ehrlich)提出用含砷化合物(Salvarsan)治疗梅毒,开创了化学药物治疗感染性疾病的先河。1928 年英国科学家弗莱明(Alexander Fleming)发明了青霉素。自此之后,多种多样的抗菌药物在治疗细菌感染性疾病过程中,为维护人类挫败细菌立下了不朽的功勋。然而,未曾想抗菌药物却是一把杀敌和自残的双刃剑。即使是一次成功的治疗,总会有一些细菌残存下来,并产生耐药基因,这种基因在细菌代代相传中累积。随之而来的结果却是,在临床中常见致病菌的耐药性日益增强,耐药种类也越来越多。

一份研究报告显示,我国现阶段细菌耐药特点为:整体看细菌普遍耐药,耐药率呈持续上升态势。细菌对各种抗菌药物均存在耐药,对细菌保持高度抗菌活性的药物极少。根据国家卫生部全国细菌耐药监测网(Ministry of Health Antibacterial Resistant Investigation Net, Mohnafin)的监测结果,2008 年我国三级医院临床分离的金黄色葡萄球菌对青霉素耐药率在 95% 以上,对各代头孢菌素的耐药率基本在 50% ~ 60%; 大肠埃希菌对喹诺酮类耐药率在 70% 左右,对三代头孢菌素耐药率在 60% 以上^[4]。

《新英格兰医学杂志》用“无尽的挑战”来形容近 200 年来人类与感染性疾病的恩怨^[5]。我们不得不面临着这样的困境:一方面,在某些致病因素作用下,原来的“好孩子”(正常定植菌)变为“坏孩子”(条件致病菌); 于是我们用各种各样的治疗手段进行“地毯式轰炸”,不分青红皂白地将“好孩子”和“坏孩子”统统杀死。而另一方面,“坏孩子”的反抗能力却越来越强,甚至超越我们现有所有武器的杀伤力,成为超级耐药(pan-drug resistant)细菌。

与细菌耐药性呈爆发性增长的趋势相反,新型抗菌药物的研发却步履蹒跚。抗菌药物的研发周期漫长且需巨额资金投入,制药公司对投入数亿美元来开发新的抗菌药物产品持非常谨慎的态度。2011 年美国感染病学会指出,目前在世界制药巨头中,只有葛兰素史克、阿斯利康公司等少数几家公司还有抗菌药物研发项目,而在 20 世纪 90 年代,全球却有近 20 家公司涉足抗菌药物研发。悲观主义者甚至认为,由于新型抗菌药物研发迟缓,随着耐药细菌的流行,人类感染性疾病的治疗可能会回到青霉素出现之前的情形^[6]。可是,人类与细菌之间,为什么一定要选择“杀戮”? 我们能否通过“教育改造”,把“坏孩子”变成“好孩子”? 这种想法看似异想天开,却并非空穴来风。

温故而知新。我们不妨将目光投向应用抗菌药物的起点:在 1928 年的英国,除了青霉素被发现,还有一件堪称医学史上里程碑式的事件——利物浦大学的 Griffith 进行了肺炎双球菌(*Diplococcus pneumoniae*)的转化实验^[7]。肺炎双球菌存在着光滑型(Smooth, 简称 S 型)和粗糙型(Rough, 简称 R 型)两种不同类型,其中 S 型的菌株产生荚膜,有毒,导致肺炎和脓毒症; R 型的菌株不产生荚膜,无毒,在人或动物体内不会导致病害。Griffith 将大量经加热杀死的有毒的 S 型肺炎双球菌和少量无毒、活的 R 型肺炎双球菌混合后分别注射到小白鼠体内,结果小白鼠死亡。S 型死菌体内有一种物质能够引起 R 型活菌转化产生了 S 型菌。1944 年美国的 Avery 等^[8]进一步研究证明,将 S 型细菌的 DNA 与 R 型活细菌 DNA 之间进行重组,从而产生了由 R 型细菌变为 S 型细菌的遗传转化。

在 Griffith 和 Avery 的实验中,无毒的 R 型细菌变为有毒的 S 型细菌。由此令人不禁产生联想,能否借助基因工程的手段,使有毒的细菌变为无毒或低

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.03.003

作者单位: 100853 北京,解放军总医院急诊科

通信作者: 沈洪, Email: shenhong@em120.com

致病力的细菌?

丹麦 Hentzer 研究小组的研究给出了线索^[9]。他们以铜绿假单胞菌感染小鼠制成革兰阴性菌肺炎模型,通过基因干预,抑制铜绿假单胞菌的群体感应(Quorum-sensing, QS)信号系统,从而降低细菌毒性,增加对抗菌药物的敏感性;同时还观察到,实验组的小鼠靠自身免疫力清除细菌的能力明显增加。QS 信号系统是细菌根据细胞密度变化进行基因表达调控的一种生理行为,新近的一系列研究表明,它不但可用于革兰阴性菌的治疗^[10-11],对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染也有疗效^[12],有望成为治疗细菌感染的新靶点。

而另一些研究者则有更为大胆的想法——“化敌为友”,以细菌作为武器,杀灭致病菌。

新加坡南洋理工大学的 Saeidi 和 Wong 等研究者培育出一种经过基因工程修饰的无毒性大肠杆菌,它能够识别并通过“自我溶解”的方式杀灭对人体有害的铜绿假单胞菌^[13]。基因修饰的大肠杆菌之所以能成为识别铜绿假单胞菌的“生物导弹”,也是通过 QS 系统实现的。铜绿假单胞菌中最有标志性的两个 QS 系统组分是 LasI/LasR、RhlI/RhlR 系统,这两个系统可以调节生物被膜的形成、毒性、细菌的运动性以及抗菌药物外排泵的表达;LasI 产生自诱导分子 3OC12HSL,这种信号分子可以被 LasR 感应到^[14]。在大肠杆菌中,可以用 LasR 系统来构建一个先导感应的系统,这种分子信号的出现意味着有大量铜绿假单胞菌存在,此时,基因修饰后的大肠杆菌就向铜绿假单胞菌聚集并发生自溶,这种自溶产物对铜绿假单胞菌具有毒性,因而起到将其杀灭的作用。体外实验显示,当这两种细菌处于共同培养环境下,经过基因修饰的大肠杆菌能杀灭 90% 的铜绿假单胞菌。研究人员准备在下一步的实验中通过小鼠感染模型实验以测试这种疗法的有效性,并确定这种疗法对哺乳动物是否有副作用。

Saeidi 和 Wong 并不孤独。2012 年 1 月,英国《自然-通讯》杂志发表了美国德克萨斯 A&M 大学 Hong 等^[15]人的研究结果。研究者设计了一种微流体设备,通过细菌的 QS 信号通路来控制生物被膜的生成和分散。他们以枯草芽孢杆菌为载体,制备出可以分泌多种抗菌肽的“杀手”细菌。这种细菌可以抑制硫酸盐细菌的生长并降低其侵蚀性;同时这种方法还可以调控大肠杆菌和荧光假单胞菌的生物膜功能,并用来控制大肠杆菌胞外产生吲哚的浓度。吲哚是大肠杆菌的生物被膜抑制剂。研究小组在文章的讨论部分写道:借助这套系统,人工合成的生物膜可以取代原有的细胞生物膜,制备一种带有全新

生物膜的细菌。

虽然上述基础研究与临床应用之间还有十分遥远的距离,但可以想象,未来能够分泌治疗性多肽的细菌将成为一种全新的治疗药物,并且为解决新型抗菌药物匮乏的局面带来曙光。

尹明副主任医师:作为临床医生,遇到泛耐药细菌感染病例是十分痛苦的事情。思维简单的就是大剂量、广覆盖使用抗菌药物;思维缜密的会采集病原体标本进行针对性治疗;思维全面的会进行免疫调理治疗,增强抵抗力。如果说用细菌治疗细菌,大部分医生会疑惑地摇摇头。但是,从医学史看,许多革命性的进展最初看起来都十分“疯癫”。1928 年青霉素被发现后,最初是由英国医生 Cecil George Paine 在 1930 年用于治疗化脓性毛囊炎(sycosis barbae),可能由于剂量太小,没有成功。随后,他又用青霉素治疗淋球菌性角膜炎获得成功^[16]。直到 1942 年青霉素才开始正式应用于临床,当时美国全部的青霉素仅能满足 10 例患者的需要^[17]。由于战争的需要,青霉素于 1943 年被大规模生产并使用。虽然饱受争议,终于在青霉素被发现 15 年后,抗菌药物时代的帷幕就此徐徐拉开。由此我们设想一下,未来 15 年人类抗感染治疗的手段会是什么样子?

沈洪教授:人类自使用抗菌药物以来,拯救了无数感染性疾病患者的生命,但人们却逐渐对抗菌药物家族的不断“繁衍”,开始忧患起来,质疑抗菌药物的衍生是否会成为被打开的潘多拉魔盒。有预言:人类在与微生物的较量中最终将是失败者。这种忧患不无道理,越来越多的抗菌药物在临床上泛用、滥用,越来越多的耐药病菌百般翻新,层出不穷。我们不禁要问:还会有什么可作为对付病菌的最后防线?不得不在必须给患者使用抗菌药物的同时,认真审视其合理性。

现在的抗感染治疗策略并不完善,而且有很大的局限性。有学者建议,在选择抗感染策略时应该考虑优化的原则,即“达到最佳疗效而选择耐药压力最小的抗菌药物治疗”。还有学者认为,强调合理使用抗菌药物要注重抗菌药物对细菌的最低抑菌浓度,使优化抗菌药物治疗立足于药代动力学和药效动力学(PK/PD),力求取得最佳的抗感染治疗效果和最小的细菌耐药。

然而,在人类相信科学能够征服自然时,是否更要去反思,去提倡尊重自然秩序的理念?当我们面临病原菌耐药时代的重大挑战时,相信人类在与病原菌的抗争中最终的选择不应是“扫除一切害人虫,全无敌”的诗词般意境,而更可能是彼此被动的共存共生,相互限制。

参考文献

- [1] Shorr AF, Micek ST, Welch EC, et al. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med*, 2011, 39:46-51.
- [2] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 2006, 34:1589-1596.
- [3] 魏宏建, 刘丽丽, 肖李乐云, 等. 危重患者抗生素应用过程中致病菌快速变化的探讨. *中国危重病急救医学*, 2009, 21:36-39.
- [4] 肖永红. 中国细菌耐药的现状与应对策略. *中华医学信息导报*, 2010, 25:21-22.
- [5] Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med*, 2012, 366:454-461.
- [6] Daniel M. Keller. New antibiotics in the pipeline but situation still dire [EB/OL]. (2011-11-22) [2012-2-15]. <http://www.medscape.com/viewarticle/752051>.
- [7] Griffith F. The significance of pneumococcal types. *J Hyg (Lond)*, 1928, 27:113-159.
- [8] Avery OT, Macleod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *J Exp Med*, 1944, 79:137-158.
- [9] Hentzer M, Wu H, Andersen JB, et al. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibitors. *EMBO J*, 2003, 22:3803-3815.
- [10] Rasmussen TB, Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. *Int J Med Microbiol*, 2006, 296:149-161.
- [11] Kaufmann GF, Sartorio R, Lee SH, et al. Antibody interference with N-acyl homoserine lactone-mediated bacterial quorum sensing. *J Am Chem Soc*, 2006, 128:2802-2803.
- [12] Rudkin JK, Edwards AM, Bowden MG, et al. Methicillin resistance reduces the virulence of healthcare-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus by interfering with the agr quorum sensing system. *J Infect Dis*, 2012, 205:798-806.
- [13] Saeidi N, Wong CK, Lo TM, et al. Engineering microbes to sense and eradicate *Pseudomonas aeruginosa*, a human pathogen. *Mol Syst Biol*, 2011, 7:521.
- [14] Jarosz LM, Ovchinnikova ES, Meijler MM, et al. Microbial spy games and host response: roles of a *Pseudomonas aeruginosa* small molecule in communication with other species. *PLoS Pathog*, 2011, 7:e1002312.
- [15] Hong SH, Hegde M, Kim J, et al. Synthetic quorum-sensing circuit to control consortial biofilm formation and dispersal in a microfluidic device. *Nat Commun*, 2012, 3:613.
- [16] Wainwright M, Swan HT. C.G. Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy. *Med Hist*, 1986, 30:42-56.
- [17] Grossman CM. The first use of penicillin in the United States. *Ann Intern Med*, 2008, 149:135-136.

(收稿日期:2011-02-18)

(本文编辑:李银平)

·学术活动预告·

中华医学会第 6 次重症医学大会将于 2012 年 5 月 17 日在济南召开

为促进我国重症医学发展,提高重症患者诊治水平,中华医学会重症医学分会定于 2012 年 5 月 17 日至 20 日在山东济南国际会展中心召开“中华医学会第 6 次重症医学大会”。此次会议是重症医学分会 2012 年年会,会议将介绍重症医学最新进展,讨论学科前沿问题,重点突出国内近年来在重症医学领域中临床和科研方面的工作。届时将邀请国内外著名重症医学专家进行专题报告、主题正反方陈述(Pro&Con)、主题辩论、优秀论文宣读与壁报、青年论坛与 WORKSHOP 等丰富的会议内容与形式。欢迎全国从事重症医学、呼吸、麻醉、急诊及相关学科的同道踊跃投稿并出席会议。

- 1 交流内容包括:①重症医学管理现状与规范化建设;②严重感染、休克与多器官功能障碍综合征;③COPD 与机械通气;④ARDS 与机械通气;⑤呼吸机相关肺炎;⑥侵袭性真菌感染;⑦肾脏替代治疗;⑧重症胰腺炎;⑨营养与代谢支持;⑩镇静与镇痛;⑪心肺脑复苏;⑫血流动力学监测与容量治疗;⑬PICU;⑭其他与重症医学有关的学术内容。
- 2 继续教育学分:全体参会代表可获得国家级 I 类继续教育学分。
- 3 论文评奖:我们将组织专家对投稿论文进行评审,评选出一等奖、二等奖、三等奖等,对于获一等奖的论文我们将推荐给《中华内科杂志》发表,并将于闭幕式颁发获奖证书以及奖金。
- 4 壁报评奖:参加壁报交流的论文,内容和制作优秀者,将于闭幕式获得优秀壁报证书以及奖金。
- 5 联系方式及联系人:地址:北京市东四西大街 42 号 中华医学会学术会务部;邮编:100710;电话:010-85158128(办);Email:lijia@cma.org.cn;联系人:李佳。

(中华医学会学术会务部 中华医学会重症医学分会 山东省医学会)

第 4 届全军重症医学学术会议定于 2012 年 3 月 23 日在北京召开

由中国人民解放军重症医学会和《解放军医学杂志》、《中国危重病急救医学》、《中华临床医师杂志》(电子版)联合主办的第 4 届全军重症医学学术会议定于 2012 年 3 月 23 日至 25 日在北京召开。诚邀国内各位专家与同行踊跃投稿,参加会议交流。会议期间将邀请国内外著名专家介绍本领域基础及临床研究的新进展。本次会议的论文摘要将在《解放军医学杂志》增刊刊登。联系人:董永胜,马宇洁;联系电话:010-66928632。