

任何东西只要和“超级”这个词挂钩,就会让人感到有一种强大的威力。“超级细菌”也不例外。不过专家们告诉记者,“超级细菌”这一名字并不准确,容易被误解,称为“多重耐药菌”或者“多重肠杆菌属的耐药菌”更为准确。根据《柳叶刀》论文报道,这种耐药基因对多种抗生素具有抗药性,但目前替加环素和黏菌素这两种抗生素仍对其有效。另外,被称为“超级抗生素”的万古霉素应该也可应对。

NDM-1“超级细菌”的出现,让人们再次对抗菌药物投以关注的目光。从某种意义上说,这是人类对抗这些危险的寄生者的最终工具了。抗菌药的原理是什么?它究竟是怎样杀死细菌的?细菌的抗药性又是怎么回事?在采访中,医学专家们都表示,我们应该高度重视抗生素的滥用问题。

# 对付超级细菌 我们还有哪些王牌

## 人类治疗细菌性感染的第一个武器

在青霉素发明之前,人们除了靠自身机体抵抗细菌之外,还没有什么好办法。青霉素是一种高效、低毒、临床应用广泛的重要抗生素。它的研制成

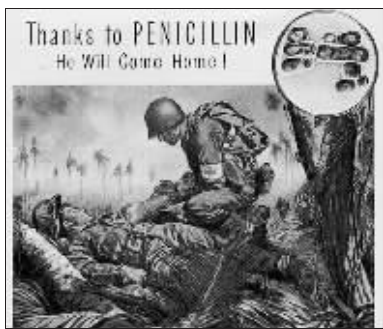
功大大增强了人类抵抗细菌性感染的能力,带动了抗生素家族的诞生。

20世纪40年代以前,人类还没有研究出能高效治疗细菌性感染且副作用小的药物。当时的肺结核在人们眼里就是不治之症,能存活的几率非常小。

在1928年夏季的一天,英国微生物学家弗莱明发现,一个与空气意外接触过的金黄色葡萄球菌培养皿中长出了一团青绿色霉菌。在用显微镜观察这只培养皿时,弗莱明发现,霉菌周围的葡萄球菌菌落已被溶解。这意味着霉菌的某种分泌物能抑制葡萄球菌。此后的鉴定表明,上述霉菌为点青霉菌,因此弗莱明将其分泌的抑菌物质称为青霉素。然而

遗憾的是,弗莱明一直未能找到提取高纯度青霉素的方法,于是他将点青霉菌菌株一代代地培养,并于1939年将菌种提供给准备系统研究青霉素的英国病理学家弗洛里和生物化学家钱恩。

通过一段时间的紧张实验,弗洛里、钱恩终于用冷冻干燥法提取了青霉素晶体。1941年开始的临床实验证实了青霉素对链球菌、白喉杆菌等多种细菌感染的疗效。南京医科大学公共卫生学院流行病学教授喻荣彬表示,青霉素之所以能既杀死病菌,又不损害人体细胞,原因在于青霉素所含的青霉烷能使病菌细胞壁的合成发生障碍,导致病菌溶解死亡,而人和动物的细胞则没有细胞壁。



二战时期的宣传画:感谢青霉素,他可以活着回家了!

## 抗菌药四大狠招“杀死”细菌

人体抵抗细菌,靠的是白细胞助阵,那么抗菌药把细菌“杀死”的原理究竟是什么?喻荣斌介绍,抗菌药要想“杀死”细菌有四大狠招。

第一招是“攻城破壁”,通过抑制细胞壁的合成分导致细菌细胞破裂死亡,以这种方式作用的抗菌药物包括青霉素类和头孢菌素类,哺乳动物的细胞没有细胞壁,不受这些药物的影响。

第二招是“渗透致命”,一些抗菌素与细胞的细胞膜相互作用而影响膜的渗透性,这对

细胞具有致命的作用。以这种方式作用的抗菌素有多黏菌素和短杆菌素。

第三招是“弹尽粮绝”,干扰蛋白质的合成意味着细胞存活所必需的酶不能被合成。干扰蛋白质合成的抗菌素包括福霉素(放线菌素)类、氨基糖苷类、四环素类和氯霉素。

第四招是“赶尽杀绝”,抑制核酸的转录和复制,抑制核酸的功能阻止了细胞分裂所需酶的合成。以这种方式作用的抗菌素包括萘啶酸和二氯基吡啶。

喻荣彬表示,每种抗菌素都有自己的抗菌范围,称为抗菌谱。凡是抗菌谱即抗菌范围不广泛的抗菌素称为窄谱抗菌素,如青霉素只对革兰氏阳性菌有抗菌作用,而对革兰氏阴性菌、结核菌、立克次体等均无疗效,故青霉素就属于窄谱抗菌素。而氯霉素、四环素由于对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、立克次体、沙眼衣原体、肺炎支原体等也都有不同程度的抑制作用,所以被称为广谱抗菌药物。近年来出现的第三代、第四代头孢菌素抗菌谱也很广。

## 为什么有人会对抗生素过敏

最近,李女士比较苦恼,因为天气转凉,她夜里睡觉时被冻发烧了,到医院挂水的时候,她说:“我从来都没对药物过敏过,上个月发烧时还注射过青霉素,由于咽炎的问题咳嗽一直没好,就一直使用阿莫西林,到现在刚好一个月的时间,去医院检查,检查出我对所有抗生素类药物过敏,说来也奇怪了,以前从来不过敏,我现在都不敢吃药了。”

对此,南京军区总医院呼吸科的专家告诉记者,药物引起过敏机制相当复杂,但显然与药物本身和使用者两方面有关。当药物的抗原进入人体后与体内组织蛋白结合成完全抗原,因而刺激人体产生免疫反应的结果,过



抗生素对很多人来说是个救星,但有的人却会产生过敏反应

敏反应系由抗原、抗体相互作用而引起。比如青霉素是一种半抗原,进入人体后与组织蛋白结合而成为全抗原,刺激机体产生特异性抗体,存在于体内。当过敏体质的人遇

有相应抗原进入机体后,即发生过敏反应。青霉素药物过敏反应是一种异常的免疫反应,其特点为仅发生于少数人,其基本原因在于抗原抗体的相互作用。



## 细菌也在秘密“研究”抗生素

和达尔文“物竞天择”的原理一样,当抗菌药物出现后,细菌为了家族繁衍就开始了和抗菌药物的对抗历程,细菌们不断地进行自我选择和淘汰。每一种抗菌药物进入临床后,伴随而来的就是细菌的耐药,即细菌在药物高于人类接受的治疗剂量浓度下能生长繁殖。

喻荣彬告诉记者,更为可怕的是,细菌还有一种特性,那就是不同种类的细菌可以互相交换遗传物质,在生物学上,这种现象称为质粒交换。也就是说,如果这种超级细菌在特定条件下将自己含有抗药特性的基因转移给另外一种具有高度传染性和侵袭性的细菌,比如说伤寒菌和痢疾杆菌的话,那伤寒菌或者痢疾杆菌就会摇身一变,变成任何

药物都束手无策的“超级细菌”。

除此之外,细菌“偶然找到”的对付抗生素的方法有很多种,最厉害的一招就是细菌产生一种物质使抗生素分解或者失去活性,比如NDM-1产生的金属-β-内酰胺分解酶,可分解β-内酰胺环结构,从而使绝大部分抗菌药失效。

其次是做重点防护。所有抗菌药都是对细菌“攻其一点,不计其余”,有明确的“靶标”。于是,有些细菌也学会了“重点防护”。细菌内部的变化使抗生素的作用靶点的结构发生变化,使抗菌药物无法起作用。

最后一种策略是,将耐药基因编码一个“通道”,安置在细胞膜上,将进入细菌细胞的抗生素排出,使抗生素浓度低于致死剂量。

## 人类最后的王牌也曾被细菌攻破

抗生素为维护人类健康立下了不朽的功勋。在被称为抗生素“黄金时代”的20世纪五六十年代,全世界每年死于感染性疾病的人数约为700万,这一数字到1999年上升到了2000万。病死率升高的主要原因是耐药菌带来的用药困难。

抗生素是一把双刃剑。它通过作用于细菌达到目的,但总有一些细菌没杀死,并产生耐药基因,这种基因在后代里累积,临床耐药性越来越高。人类一旦感染,会逐步走向无药可医的境地。

万古霉素是人类对抗细菌和病毒的最后一道防线,南京第一医院呼吸科的一位医生告诉记者,他从医20年来还未能有一次机会用到这种药物,因为,不到万不得已,不会使用,如果用了这种药物,就意味着再无药

物可用,就像战争中的核武器一样,是人类最后一件武器。

就是这么“最后一张王牌”的万古霉素,也被细菌所攻破了。喻荣彬告诉记者,2002年,科学家在实验室中发现了“耐万古霉素金黄色葡萄球菌”,它们拥有一个耐万古霉素的“基因盒”,它们可以改变万古霉素在病菌细胞壁上的作用位点,使万古霉素无法与相应位点结合。

我国的抗生素耐药问题尤为突出。据有关资料表明,在美国、英国等发达国家,抗生素院内使用率在20%左右,因此大部分人使用青霉素就能轻松治好病;中国为60%以上,绝大部分地区的人已经出现对青霉素耐药。有人甚至预言,我国将可能比别的国家更早面临无抗生素可用的境况。

## 新发现可使细菌抗药性成为历史

一种抗生素使用久了,细菌往往出现针对这种抗生素的耐药性。这是让医生非常棘手的问题。

现在,美国伊利诺依大学的化学家发现了一种叫做阿泊拉毒素的化合物,它可以迫使令细菌产生耐药性的DNA分子排出。这样,耐药细菌就可以恢复原来的迟钝性。可惜阿泊拉毒

素因为毒性太大,所以不可能用于临床,但既然科学家已经知道了机理,那么找出毒性低并具有相同作用的化合物应该为期不远了。

在以后,人类有可能会针对耐药性发明另外一种药,减少人体对抗生素的耐药性。

本版主笔 快报记者 安莹