

· 序 言 ·

胡永飞 教授，博士生导师。2010年7月毕业于中国科学院微生物研究所，获微生物学专业博士学位；毕业后留所工作，历任助理研究员、副研究员；2018年6月以“杰出人才”引进中国农业大学，任动物科学技术学院教授。主要从事微生物基因组学、肠道微生物组、细菌耐药等研究工作。2015年入选中国科学院青年创新促进会会员；2016年入选中国研究型医院学会空间微生物学与感染专业委员会青年委员。近年来，发表SCI论文近40篇，其中以第一作者或通讯作者（含并列）在*Nature Communications*、*The Lancet Infectious Diseases*、*PLoS Pathogens*等杂志上发表24篇；申请国内发明专利4项，参编国家卫计委“十二五”规划教材1部。



朱宝利 教授，博士生导师，中国科学院微生物研究所“百人计划”研究员；中国科学院大学医学院教授，微生物基因组研究中心主任，病原微生物耐药与耐药基因组学北京市重点实验室主任，国家973项目首席科学家；北京师范大学兼职教授，国家人类基因组北方研究中心兼职教授。早期致力于人类基因组、人类癌症基因组等大规模基因组计划的研究，2006年回国后一直从事病原微生物基因组学、人体肠道元基因组学及病原微生物耐药基因组学研究。组织和主持国家973重大基础研究及国家863高技术研究项目多项，在人体肠道微生物组及耐药基因组研究方面的成果获得了国内外同行的高度评价。



细菌耐药专刊序言

胡永飞¹，朱宝利^{2,3}

1 中国农业大学 动物营养学国家重点实验室，北京 100193

2 中国科学院微生物研究所 中国科学院病原微生物与免疫学重点实验室，北京 100101

3 中国科学院微生物研究所 病原微生物耐药与耐药基因组学北京市重点实验室，北京 100101

胡永飞，朱宝利. 细菌耐药专刊序言. 生物工程学报, 2018, 34(8): 1201-1204.

Hu YF, Zhu BL. Preface for special issue on antimicrobial resistance. Chin J Biotech, 2018, 34(8): 1201-1204.

摘 要: 抗生素是人类对抗病原微生物感染的重要“武器”。然而，抗生素的大规模使用导致细菌耐药性不断增强并广泛传播。细菌耐药不仅是医学问题，同时也是社会和经济问题，涉及公共卫生、环境污染、食品安全等诸多

Received: July 23, 2018

Corresponding authors: Yongfei Hu. E-mail: huyongfei@cau.edu.cn

Baoli Zhu. Tel: +86-10-64807362; E-mail: zhubaoli@im.ac.cn

领域。本专刊从临床耐药与流行病学、动物及环境耐药、细菌耐药机制、抗菌药物研发和耐药防控策略等角度对细菌耐药性问题进行了较系统的综述和探讨,为全面认识细菌耐药现状、深入开展耐药机制研究并制定综合防控策略等提供参考。

关键词: 细菌耐药, 耐药机制, 抗菌药物, 应对策略

Preface for special issue on antimicrobial resistance

Yongfei Hu¹, and Baoli Zhu^{2,3}

1 State Key Laboratory of Animal Nutrition, China Agricultural University, Beijing 100193, China

2 CAS Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

3 Beijing Key Laboratory of Microbial Drug Resistance and Resistome, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: Antibiotics are critical weapons that were used for combating human pathogens. However, the heavy use of antibiotics leads to the increased and widely spread of antimicrobial resistance. The antimicrobial resistance is not only a medical problem, but also social and economic concerns, involving public health, environmental pollution, food safety, etc. This special issue reviewed and discussed the recent progress on antimicrobial resistance regarding the fields of clinical drug resistance and epidemiology, animal and environmental drug resistance, drug resistance mechanisms, antimicrobial drug development and drug resistance prevention and control, hoping to give a comprehensive view on basic antimicrobial resistance questions, future research directions and prevention and control strategies.

Keywords: antimicrobial resistance, drug-resistance mechanism, antimicrobial drug, coping strategy

抗生素被认为是人类医学史上的奇迹。自从 20 世纪 20 年代末被发现以来, 抗生素拯救了无数人的生命。除了用于人类细菌感染性疾病的治疗之外, 抗生素也被广泛应用于农业及畜牧养殖业, 为人类社会和经济的发展作出了重要贡献。然而, 时至今日, 人们不得不重新审视抗生素应用所带来的负面影响——细菌耐药。

细菌的耐药性主要由细菌耐药基因所编码, 同时也存在生物膜耐药等其他机制。细菌耐药基因是古老的, 可以说并不是现代抗生素使用的产物, 而是细菌在自然界中长期生存、对抗不利环境的自然进化产物。甚至有些基因是参与细菌生长、繁殖等方面的重要功能基因, 而恰好与细菌抵抗抗生素具有功能上的重叠, 例如细菌的外排泵系统。此外, 众多抗生素产生菌基因组总是同时编码相应抗生素的耐受机制, 以保护自身不被所产生的抗生素杀死。越来越多的研究表明, 在

人类抗生素应用之前或从未接触过现代抗生素的环境中存在大量的耐药基因。所以, 有观点认为耐药性的产生是抗生素将本来存在的耐药细菌或基因选择了出来。然而, 在实验室进化模型中, 由基因突变等所产生的耐药细菌很容易被诱导出来; 当然, 也有人认为这种模型中的突变是随机的, 而耐药突变受到了抗生素的选择。无论如何, 从生态学角度来讲, 抗生素的大量生产和使用无疑使细菌面临着更加严峻的生存环境, 势必增加了细菌耐药的进化速度、传播速度以及富集速度。

近年来, 细菌耐药问题受到了全世界范围内前所未有的高度关注。据估计, 到 2050 年, 细菌耐药将导致全球范围内每年 1 000 万人的死亡, 由此造成全球 GDP 损失 2%–3.5%。因此, 可以说细菌耐药同时是一个经济问题。2016 年在中国杭州举行的 G20 峰会公报中, 细菌耐药与英国脱欧、气候变化、难民和恐怖主义等一起被列为影响世

界经济的 5 项深远因素。实际上, 细菌耐药的威胁一直都存在。青霉素的发现者亚历山大·弗莱明 (Alexander Fleming) 在 1945 年接受诺贝尔奖时就曾发出警告, 宣称青霉素将来很可能由于细菌耐药变得无效。近些年之所以说细菌耐药的威胁性加大, 主要原因有两个。一是新型抗生素的发现极为缓慢, 导致人类可供选择治疗耐药细菌的药物在逐渐减少; 也就是说细菌耐药进化速度超过人类开发新药的速度。如同 WHO 于 2015 年所警告的“后抗生素时代 (Post-antibiotic era) 将要来临, 而且很可能就在 21 世纪”, 人类越发担心针对细菌感染“无药可用”。二是耐药细菌/基因的传播速度在不断加快。随着全球经济一体化的加速, 人类之间的交流变得更加频繁, 以往局部地区耐药细菌的产生, 现在很容易产生全球影响。这也是为什么解决细菌耐药问题需要“全球行动”。

我国高度重视细菌耐药问题。卫生部 2012 年 8 月颁布实施了被称为史上最严的“限抗令”《抗菌药物临床应用管理办法》(卫生部令第 84 号), 针对医疗机构临床应用药物进行管理。除此之外, 2016 年国家卫计委、2017 年农业部又分别发布了《遏制细菌耐药国家行动计划》和《全国遏制动物源细菌耐药行动计划》。2013 年, “中国科学院病原微生物与免疫学重点实验室”得到北京市科委认定, 挂牌成立“病原微生物耐药与耐药基因组学北京市重点实验室”, 专门从事病原微生物耐药的基础和应用基础研究工作。近期, 高福院士和赵国屏院士主持的中国科学院学部咨询评议项目立项, 开展我国病原菌抗生素耐药的现状及应对策略研究。这些都体现了我们国家对细菌耐药的重视和解决细菌耐药问题的决心。在此背景下, 《生物工程学报》推出“细菌耐药”专刊, 以集中体现本领域的发展动态和研究进展。本专刊共收录 16 篇文章, 涵盖临床耐药与流行病学、动物及环境耐药、细菌耐药机制、抗菌药物研发和耐药防控策略等领域, 较为系统地展示了细菌耐药的

研究进展和发展趋势。

临床病原微生物耐药向来是细菌耐药问题的重中之重, 一旦病人感染耐药菌株, 将直接面临治疗失败所导致的后果。在“临床耐药与流行病学”栏目中, 北京大学人民医院王辉教授团队展示了重要研究成果, 对我国 10 个城市 14 家教学医院 3 年间分离的 2 248 株血流感染病原菌进行了系统分类和耐药性检测, 发现医院获得性血流感染病原菌以革兰阴性杆菌中的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主; 各分离株具有不同程度的耐药性, 粘菌素耐药肠杆菌科细菌、替加环素不敏感肠杆菌科细菌、利奈唑胺或万古霉素不敏感革兰阳性球菌的分离值得高度关注。此外, 在该栏目中, 王辉教授团队对全国多中心 12 个城市 20 家医院临床分离的 98 株非重复的替加环素不敏感鲍曼不动杆菌进行了耐药性、分子流行病学、耐药机制研究。结果显示替加环素耐药鲍曼不动杆菌对除多粘菌素 B 外的大多数抗菌药物具有很高的耐药性。AdeABC 外排泵上游的双组分调控系统基因及替加环素耐药相关的甲基化转移酶基因的缺失突变是导致鲍曼不动杆菌对替加环素耐药的主要原因。该研究对指导临床抗菌药物的合理应用, 以避免替加环素耐药鲍曼不动杆菌的暴发流行具有重要参考意义。

抗生素不仅应用于临床抗感染治疗, 同样应用于畜牧养殖业, 导致养殖动物及相关环境存在大量耐药细菌和耐药基因。这些细菌/基因不仅可以造成环境污染, 还可以通过食物链等传播途径进入人体, 导致耐药细菌/基因从动物到人体的扩散。在“动物及环境耐药”栏目, 有 4 篇文章对畜牧养殖及环境耐药等相关研究进行综述。中国科学院微生物研究所朱宝利研究员团队从耐药组角度对养殖动物及其相关环境中耐药基因的研究概况进行了综述, 并探讨了其对人体健康的潜在影响。中国农业大学王少林副教授团队从动物养殖场耐药细菌/基因的分布特点、耐药基因的持留和传播扩散等角度对动物养殖环境中细菌耐药性研究进行了介

绍。华南农业大学刘雅红教授和浙江大学冯友军教授团队针对动物源细菌耐药性研究中存在的问题、耐药形成和传播机制,尤其是动物源细菌耐药性防控策略等方面进行了深入的探讨。南开大学罗义教授团队以动物及环境耐药细菌/基因对人体肠道菌群结构及机体免疫调控的影响为切入点,进行了系统的综述并探讨了今后的研究方向。

细菌耐药机制研究不仅是认识耐药形成机理及传播途径、开展耐药性检测、开发新型抗菌药物等研究的重要基础,同时是揭示压力应答条件下微生物进化机制等重要科学问题的有力切入点。在“细菌耐药机制”栏目,同样有4篇综述文章。军事医学研究院微生物流行病学研究所王慧研究员团队对细菌中一类重要的功能系统——毒素-抗毒素系统的分类、在细菌耐药、毒力等环境适应性过程中发挥的作用、应用前景等进行了阐释。西南大学谢建平教授团队则以翻译后修饰(PTMs)与结核分枝杆菌耐药调控网络为着眼点,讨论了PTMs在调控耐药机制中的潜在作用,以期成为新型抗结核药物研发提供新的切入点。同样从耐药调控机制出发,浙江工业大学音建华副教授团队对革兰氏阴性菌中 β -内酰胺酶诱导表达调控机制研究进展进行了综述,解读了经典的 *ampR-ampC* 调控系统和近年来发现的双组分系统的调控机制。细菌耐药机制研究中,水平基因转移是人们广泛关注的热点,与细菌耐药性传播和扩散密切相关。军事医学研究院微生物流行病学研究所王慧研究员团队对水平基因转移的3种方式之一——自然转化的机制和影响因素进行了深入剖析。

如前所述,人类发现新抗菌药物的速度滞后于细菌耐药性的进化速度。因此,如何扩大抗菌药物这一对抗细菌感染的“弹药库”是目前乃至将来很长一段时间内人类需要迫切解决的问题。在“抗菌药物研发”这一栏目中,首先有两篇综述文章对新型抗菌药物的潜在来源进行了讨论。西南

大学谢建平教授团队系统阐述了近年来获取天然化合物所采用的微生物非常规培养技术及沉默代谢途径激活策略,并展望了这些方法在抗结核药物研发中的应用前景。上海交通大学医学院附属仁济医院李敏研究员团队回顾了目前所发现的人体共生菌产生的抗菌分子,并介绍了用于挖掘人体共生菌这一天然抗菌药物资源宝库的方法。第3篇文章同样来自西南大学谢建平教授团队,对近年来新出现的具有开发为抗结核药物潜力的新化合物的靶标、机制等进行了解析,有助于今后继续针对这些靶标开发新型抗菌药物。

细菌耐药不仅是科学问题,同样也是社会问题。解决这一问题必然需要创新思维和联动机制,从多层次、多角度进行综合防控。基础研究方面涉及的耐药细菌监测和检测、耐药机制研究、新型药物研发等环节缺一不可;然而,用药监管、政策实施、国际合作、科普教育等也同等重要。在“耐药防控策略”栏目,北京大学医学部曲芬教授团队首先对碳青霉烯耐药的肠杆菌科细菌的诊断进展进行了综述,为临床耐药细菌的及时诊断和有效治疗提供了重要参考。第2篇文章来自湖南科技学院尹业师教授和何福林教授团队,从耐药管理、用药策略、抗菌新手段等角度对耐药细菌的应对策略进行了综述和解读。最后,中山大学陆家海教授团队介绍了人群、食用动物及环境中细菌耐药现状,从One Health理念提出维护人类、动物和环境共同健康的综合防控策略,也为本专刊画上了一个圆满的句号。

尽管本专刊涉及了细菌耐药的多方面问题,然而并不能完全反映目前细菌耐药领域的诸多进展、存在的问题以及未来的研究方向。仅希望该专刊的出版能够起到“抛砖引玉”的作用,吸引更多力量来共同推动微生物耐药研究,为人类健康事业作出更大的贡献。此外,专刊内容上或多或少仍然会存在一些问题,希望同行和广大读者批评指正。

(本文责编 郝丽芳)