

抗生素滥用的研究现状

黄俊荣¹, 耿毅楠¹, 顾彦铭¹, 王彬^{2*}

¹牡丹江医学院药学院, 黑龙江 牡丹江

²牡丹江医学院附属第二医院药剂科, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2023年8月12日; 录用日期: 2023年9月6日; 发布日期: 2023年9月12日

摘要

研究问题: 抗生素作为抗感染的主要药物, 对维护人类健康发挥了重要的作用。然而随着抗生素的广泛使用尤其是滥用, 它引起的耐药性问题、不良反应及其他危害已经越来越严重, 抗生素滥用是产生抗生素耐药性的首要因素, 而抗生素耐药性的不断增强可能导致人类没有抗生素可用。**研究方法:** 通过检索CNKI、万方、维普以及PubMed检索关于抗生素滥用相关的文章资料, 对数据进行分析和整理, 充分地认识和反映抗生素滥用的本质, 找到其中的规律。**研究意义:** 本文对我国抗生素滥用的现状、原因与危害进行了综述, 并提出解决抗生素滥用问题的相关对策。

关键词

抗生素, 滥用, 耐药性, 合理使用

Research Status of Antibiotic Abuse

Junrong Huang¹, Yinan Geng¹, Yanming Gu¹, Bin Wang^{2*}

¹College of Pharmacy, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

²Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

Received: Aug. 12th, 2023; accepted: Sep. 6th, 2023; published: Sep. 12th, 2023

Abstract

Research Question: As the main anti-infection drugs, antibiotics play an important role in maintaining human health. However, with the widespread use of antibiotics, especially the abuse of antibiotics, resistance problems, adverse reactions and other harms caused by antibiotics have become more and more serious. The abuse of antibiotics is the primary cause of antibiotic resistance, and the continuous enhancement of antibiotic resistance may lead to the lack of antibiotics for

*通讯作者。

human. Research Methods: CNKI, Wanfang, VIP and PubMed were searched for articles related to antibiotic abuse. When searching articles related to antibiotic abuse, the data were analyzed and sorted out, so as to fully and correctly understand and reflect the nature of antibiotic abuse and find rules. Research Significance: This paper reviews the status quo, causes and harms of antibiotic abuse in China, and puts forward relevant countermeasures to solve the problem of antibiotic abuse.

Keywords

Antibiotics, Abuse, Drug Resistance, Rational Use

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

青霉素是 20 世纪 20 年代由英国细胞学家亚历山大·弗莱明发现的抗生素，随着现代医学技术的进步，抗生素变得越来越多样化，但近年来抗生素滥用现象也越来越严重[1]。抗生素滥用导致的细菌耐药性增加已成为全球日益严重的公共卫生问题。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于 2014 年首次发布的全球抗菌药物耐药性监测报告称，未来抗生素滥用情况如果继续发展，人类在面对细菌感染时将会陷入无药可用的境地[2]。英国一份报告预测，到 2050 年，全球每年将有 1000 万人死于抗菌药的耐药性[3]。中国是抗生素耐药增速最快的国家之一，我国习惯将抗生素称为“抗炎药”，人们习惯于只要头痛或发烧就服用几片，有调查显示，有 55.9%的人同意抗菌药等同于消炎药[4]，每年约 8 万人直接或间接死于抗生素不合理使用[5]。中国每年生产约 16 万吨抗生素，人均消费量约为 138 克/年。与此同时，抗生素占前十大类药物消费量的一半[6]。我国作为抗生素的主要消费国，面临着非常严重的抗生素耐药性问题，而遏制抗生素滥用问题是防止细菌耐药性进一步增长的主要措施之一。

2. 抗生素滥用现状

2.1. 国内抗生素滥用现状

抗生素滥用在世界各地都存在，但中国可能是世界上滥用抗生素风险最高的国家之一。中国是世界上抗生素消耗最多的国家之一，在 2013 年一年就消耗了 16.2 万吨抗生素，其中 77,760 吨用于人类使用，占 48%。中国是世界上最大的抗生素消费国之一，仅 2013 年便消耗了 16.2 万吨抗生素，其中 77,760 吨用于人体，接近占总消耗量的一半左右[7]。根据全球抗生素使用年间(2000~2015)，全球抗生素累积消费量增加了 65%，抗生素使用率增加了 39% [8]。2000~2015 年，我国抗生素累积消费量从 23 亿增加至 42 亿，上升了 82.6% [9]。近年来，由于抗生素法律法规的出台，如《抗菌药物临床应用管理办法》与用调查，《抗菌药物临床应用指导原则》，抗生素的滥用明显受到限制。但在临床使用中仍存在许多不合理的问题，抗生素的选择应根据病原菌的类型及其对抗生素的敏感性，临床抗生素的选择仍然存在许多挑战。Li [10]等在中国基于 CNKI 开展了关于抗生素滥用的文献计数分析。从 2000 年到 2018 年，中国在抗生素滥用方面的文献量在开始快速增长后一直保持在较高水平，说明中国的抗生素临床应用领域仍处于研究热点。Li [11]基于全国抗菌药物临床监测网收集的综合医院抗生素临床使用数据显示，2012 年至

2016年, 尽管抗生素使用率(尤其是联合使用率和成本)显著下降。但是滥用抗生素的现象仍然很普遍, 如外科手术治疗时间和预防用药的比率不合理等。因此, 在规范抗生素剂量的基础上, 应更加注意谨慎使用抗生素, 以达到合理使用抗生素的最终目的。

2.2. 国外抗生素滥用现状

WHO已经制订了合理使用抗生素的指南。在许多发达国家, 抗生素只能由执业医师开具。2002年, 美国国际开发署按照合理用药的国际准则制定了合理使用抗生素的方案, 包括使用抗生素的概率、抗生素的平均种数、天数与费用等指标, 为医生、药师与治疗委员会提供了一系列评估和改进医院抗生素使用的方法。为了比较不同医院或一段时间内医院抗生素的使用情况, 建议检查住院处方中抗生素的使用情况。在美国的医学界流行一句话, 在美国买枪难, 但买抗生素更难。

日本政府将逐步减少对抗生素的国民医疗补贴。专家预测, 新政策将对抗生素滥用产生积极影响, 抗生素价格可能会上涨, 因为政府对抗生素的补贴减少了, 这也能规范医生和患者对于抗生素的合理使用, 减少抗生素滥用行为。在2012年至2016年期间, 芬兰、卢森堡、挪威和瑞典的抗生素使用情况也有大幅下降[12]。

对于大多数发展中国家, 抗生素滥用现象是非常严重的, 私营药店及无指征应用抗生素的行为是非常常见的现象。喀麦隆西北部的一项调查审查了30096份处方, 抗生素的使用率是36.71%, 但最严重的影响是所开具的抗生素都是广谱的[13]。Langstedt等[14]在印度两所三甲医院进行的一项调查发现, 抗生素经常被开给未被细菌污染的住院病人, 这显著增加了细菌耐药性的风险。关于越南北部30家私营药店的调查发现, 大多数抗生素都是在没有处方的情况下出售的, 88%在城市地区, 91%在农村药房[15]。可见在基层医疗机构、药店等的医务工作者用药水平十分薄弱, 缺乏专业培训、行为约束及上级监管, 尚需国家及政府的严格管理与监督。

与发达国家相比, 发展中国家抗生素使用剂量高、滥用和更频繁的自我用药, 患者和社区不知道如何正确使用抗生素。因此, 需要做很多工作来改变抗生素的不合理使用行为。

3. 抗生素滥用所造成的危害

3.1. 不良反应——危害健康

(1) 过敏反应: 过敏反应是抗生素最常见的不良反应。过敏反应的主要原因是药物中的杂质产生的。过敏反应的程度取决于个人差异。有些人可能只会有轻微的反应, 但过度使用抗生素可能会加剧这种疾病。

(2) 毒副作用: 各种研究表明, 抗生素的毒副作用与抗生素的种类和剂量密切相关。特别是治疗指数低的抗生素中毒发生率高, 严重的中毒反应可导致癫痫样症状[16], 特别是儿童、老年人和肝肾功能障碍患者, 导致抗生素滥用更危险。

(3) 二重感染: 二重感染是指长期使用广谱抗生素抑制细菌敏感性的感染。那些不敏感的细菌便利用这个机会繁殖和生长, 从而产生新的感染。这些细菌可能对人类无害。抗生素可以引起细菌群落的变化, 一些抑制细菌生长的无害细菌被药物破坏, 然后转化为致病菌。由于抗生素的主要作用是抑制细菌的生长, 所以它们会抑制所有的细菌, 无论是致病性的还是非致病性的。只要它们在抗生素可以抑制的菌谱范围内, 它们就会被抑制生长。

Yan等[17]回顾性分析2015年4月至2017年5月以来随机抽取的26例抗生素不良反应患者, 青霉素的占比最高(46.15%)。He等[18]选取2017年10月至2018年10月筛查使用抗生素治疗患者500例, 不良反应发生率为8.2%, 其中, 服用青霉素的比率最高。Tamma等[19]研究了1488名接受全身抗生素

治疗的患者。发现 298 例(20%)患者至少经历过一种与抗生素相关的不良现象,使用正确的抗生素处方降低了部分相关不良反应。所以合理使用抗生素对降低不良反应的发生概率尤为重要。

3.2. 细菌耐药——无药可用

抗生素的耐药性是指对某些抗生素敏感的生物体经突变后具有高耐受性。许多人认为抗生素耐药性只是些抗生素的副作用,换用另一种抗生素就可以解决这个问题。临床中常用的经典抗生素耐药性正在不断增加,一些药物的耐药性已经达到 80%至 90%。与此同时,新的抗生素更新速度缓慢。近年来,我们可以说没有新的抗生素可以使用。如果我们不纠正这一错误,人类将面临一个没有抗生素的时代,即使是轻微的细菌感染也可能是致命的。每年有 23,000 名美国人死于无法治愈的细菌感染,欧盟每年有 25,000 人因此死亡[20]。英国政府支持的一项抗生素评估项目估计,全世界每年因耐药死亡的病例超过 70 万。此外,如果到 2050 年无法控制目前的药物耐药性状况,死于药物耐药性的人数将增加到每年 1000 万[21]。因此,遏制细菌耐药迫在眉睫。

3.3. 影响大脑——记忆变差

海马体负责学习和记忆,并储存日常生活中的短期记忆。德国分子医学中心的一项研究发现,注射了广谱抗生素的老鼠在记忆测试中表现不佳。这表明,广泛的抗生素会减缓大脑中负责学习和记忆的海马体细胞的生长。

3.4. 摧毁免疫——更易生病

人体 80%以上的免疫功能依赖于肠道内益生菌的平衡。从出生开始,肠道菌群逐渐发挥作用,免疫功能也开始发挥作用。严重滥用抗生素严重破坏肠道菌群的平衡,破坏了大量益生菌。益生菌除了作为防御机制,还有助于清除体内重金属。一旦有害细菌占了上风,肠壁就会有漏洞,细菌和过敏原就会进入血液,给你脆弱的免疫系统增加负担。

3.5. 资源浪费——增加负担

抗生素滥用给许多国家的医疗发展带来了巨大压力,给家庭、政府和社会带来了沉重的经济负担。中国每年使用抗生素约 16 万吨,人均每年消耗抗生素约 138 克(美国仅 13 克)[22]。资源的浪费和高昂的治疗成本给中国经济发展带来了巨大的压力。专家估计,医疗费用中由于不合理使用抗生素增加达 800 亿。根据国内调查,门诊处方中抗生素占 24%,住院处方中抗生素占 40%,抗生素是临床花费最多的药物之一。

4. 抗生素滥用的原因

4.1. 社会因素

目前,许多抗生素生产企业都面临着激烈的竞争。存在一定程度的不正当竞争以增加销售。此外,一些常见的抗生素有许多制造商生产。同一种药物的名称各不相同。有些药物甚至有十多个名字,增加了医生开具处方时的困难[23]。

4.2. 政府因素

抗生素管理制度和相关法律法规正在逐步完善,虽然相关文件出台了限制在医疗机构使用抗生素的规定,但对抗生素销售的管理一直被忽视,这往往导致抗生素滥用。多年来,政府已经颁布了限制抗生素销售的政策,但市场监管不足。此外,一些药店为了私人利益,不遵守政府规定。先卖药后补处方与

假处方等行为，导致了药物市场上抗生素的滥用现象普遍存在。

4.3. 医生因素

(1) 医生经常在未区分引发疾病的原因基础上，直接使用抗生素，依赖自己的自身经验，使用抗生素作为安慰剂。

(2) 分不清抗生素和消炎药，在应该使用消炎药的地方却使用抗生素。

(3) 联合用药不合理。有时医生为了能让患者尽早康复，经常会无指征的联合使用各种抗生素。然而，如果不清楚掌握联合用药的准则，不仅不会达到预期的效果，而且还会对患者造成伤害。

(4) 预防用药不合理，一些医生任意扩大预防药物的范围和数量，以防止出现某些症状。

(5) 抗生素的频繁更换。当某种抗生素使用效果不佳时，不考虑用药时间不足与给药途径不合理等，直接更换抗生素。而抗生素的频繁更换导致细菌对各种药物具有耐药性。

(6) 对患者使用抗生素的指导性不强，导致一些患者对抗生素使用的数量和用药时间缺乏了解，无法正常发挥药物的疗效。

(7) 个体化用药方案制定力度不强，没有根据药动学和药效学知识指导合理用药和研究个性化治疗方案。他们甚至错误地认为只要是感冒就一定要使用抗生素。

(8) 对于抗生素所发生的不良反应重视程度不高，不能及早发现问题。

(9) 最新知识的获取力度不够，缺乏关注新药的信息和一些使用过的药物所出现的问题，以及治疗某些疾病的新方法。

(10) 医德医风不正。在经济利益的驱使下，一些医生违反了原则，违规使用抗生素，而不考虑病人的利益和安全。

4.4. 患者因素

(1) 盲目用药和惯用药，认为过去出现类似症状时使用该抗生素治疗。当再出现类似的症状时，他们就自行购买抗生素。

(2) 有一种观点认为，高价药物是好的，盲目使用进口药物和贵重药物，只使用广谱抗生素而不使用窄谱抗生素，甚至出现药物攀比行为。

(3) 不及时、按量服用，单纯根据自己的意愿调整剂量，或者在不理解医生要求的情况下，根据自己的想法服用抗生素。

5. 解决抗生素滥用问题的对策

5.1. 加强抗生素在市场流通的监督管理

随着新药的研发，许多新研究的抗生素也逐渐进入市场，对于各种抗生素，市场监管部门需要加强检测，防止大量假冒伪劣药品进入市场，特别是临床用抗生素更要小心。除了加强医院的临床管理外，还需要控制各种抗生素的生产，检查生产和零售公司的资质，加强销售人员的知识和技能。

5.2. 加强药学干预

药物干预的目的是严格规范处方质量，确保处方的合理性和安全性，以及有效的抗生素使用和剂量分析。自2018年12月以来，Geng等[24]收集了自2018年12月至2019年12月共86例使用抗生素的患者，将他们随机分为传统疗法和药物干预。结果表明，在使用抗菌药物时，药物干预能有效缩短住院时间和住院费用，这对减少不合理用药的发生率非常有帮助。抗菌药物的使用是临床治疗中不可缺少的一

种方法, 因此, 在抗生素的使用中加强药物干预的有机结合, 可以进一步提高抗生素的科学合理使用, 在很大程度上可以防止抗生素的滥用, 促进更大的治疗效果。

5.3. 提高医生的技能

有必要提高医生的技能, 加强对抗生素知识的学习, 定期参与培训, 不断提高自身能力, 掌握药品信息, 减少开具错误处方的频率以及经验性与习惯性用药。可以按照相关法规并结合医院实际情况, 适当的建立一些奖惩制度[25]。

5.4. 发掘抗生素的替代品

例如, 研究中发现的噬菌体、“中药抗生素”以及抗菌肽纳米粒子等被用来代替抗生素治疗细菌感染。还需要建立一些新的政策, 鼓励开发新的抗生素。在研发的早期阶段, 政府可以通过无息贷款、直接融资和基金设立等方式减轻企业压力, 更好地支持新型抗生素的研发。对临床试验中期, 对一些效果好可以上市的抗生素实行优先审批, 降低审批成本。在引进新药后, 公司将保证垄断市场一段时间, 确保公司获得利润, 并在税务程序和定价方面做出足够的让步。

5.5. 加强抗生素相关知识的宣传

对于公众来说, 最重要的行动是普及正确使用抗生素的知识, 加强抗生素的教育。我们必须让公众知道抗生素是一种特殊的药物, 提高人们对合理用药的认识与减少患者对抗生素的依赖是非常重要的。通过开展合理使用抗生素的讲座和咨询, 印发合理使用抗生素的小册子和传单, 可以一定程度上加深普通大众对于抗生素的认识, 侧面减轻抗生素滥用发生的频率。

6. 总结

抗生素是一把双刃剑, 虽然抗生素挽救了无数生命, 但是, 抗生素的滥用也会对人体产生各种负面影响, 导致各种病原菌的入侵产生耐药性。现在新药的开发速度缓慢, 不久的将来人们可能没有抗生素可用。在中国, 在抗生素政策的监督下, 抗生素滥用在一定程度上已经得以控制, 但解决抗生素滥用问题还需要社会各方面的努力。我们都必须了解滥用抗生素的危险, 并学会正确使用抗生素。减少不合理使用或滥用导致的不良反应。更好发挥每一种抗生素的作用, 以确保每一个感染的病人都能被挽救和治愈。

参考文献

- [1] 杨立顺, 李东霞, 耿婕. 我国抗生素滥用研究现状与热点——基于科学知识图谱的可视化分析[J]. 甘肃科技, 2021, 37(4): 34-37.
- [2] Laxminarayan, R., Van Boeckel, T., Frost, I., *et al.* (2020) The Lancet Infectious Diseases Commission on Antimicrobial Resistance: 6 Years Later. *The Lancet Infectious Diseases*, **20**, e51-e60. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30003-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30003-7)
- [3] 胡旭, 张雪婷, 周昕, 等. 国内外抗菌药物合理应用的策略研究[J]. 国外医药(抗生素分册), 2021, 42(1): 1-7+13.
- [4] 李训光. 抗菌药物滥用与医院感染管理方法的研究[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2020, 26(2): 109-111, 122.
- [5] 王丹, 韩萌, 段立霞, 等. 公众抗生素合理使用行为模式现状及影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2023, 39(5): 639-644.
- [6] 付登聪. 滥用抗生素的危害[N]. 大众健康报, 2020-09-23(045).
- [7] Yin, X., Song, F., Gong, Y., *et al.* (2013) A Systematic Review of Antibiotic Utilization in China. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **68**, 2445-2452. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt223>
- [8] Klein, E.Y., Van Boeckel, T.P., Martinez, E.M., *et al.* (2018) Global Increase and Geographic Convergence in Antibi-

- otic Consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, 3463-3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
- [9] 王紫荆, 吴瑶, 吴俊慧, 等. 2010-2015 年北京市综合医院抗生素使用现状[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(8): 946-950. <https://doi.org/10.16462/j.cnki.zhjbkz.2020.08.016>
- [10] 李炜, 向俊, 易晶, 等. 基于 CNKI 的 2000-2018 年我国抗生素滥用的文献计量学分析[J]. 中国社会医学杂志, 2021, 38(3): 344-346. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5625.2021.03.029>
- [11] 李丹丹. 2012-2016 年我国综合性医院抗生素使用趋势分析[D]. [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [12] Machowska, A. and Stålsby, L.C. (2018) Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **16**, Article No. 27. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010027>
- [13] Chem, E.D., Anong, D.N. and Akoachere, J.K.T. (2018) Prescribing Patterns and Associated Factors of Antibiotic Prescription in Primary Health Care Facilities of Kumbo East and Kumbo West Health Districts, North West Cameroon. *PLOS ONE*, **13**, e0193353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193353>
- [14] Landstedt, K., Sharma, A., Johansson, F., et al. (2017) Antibiotic Prescriptions for Inpatients Having Non-Bacterial Diagnosis at Medicine Departments of Two Private Sector Hospitals in Madhya Pradesh, India: A Cross-Sectional Study. *BMJ Open*, **7**, e012974. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012974>
- [15] Nga do, T.T., Chuc, N.T., Hoa, N.P., et al. (2014) Antibiotic Sales in Rural and Urban Pharmacies in Northern Vietnam: An Observational Study. *BMC Pharmacology and Toxicology*, **15**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-6>
- [16] 杨雪梅, 王明丽, 王红梅. 早期运动护理在脑梗死偏瘫患者下肢深静脉血栓形成中的预防效果[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(6): 1045-1047.
- [17] 晏金玲, 张丽萍. 抗生素药物的不良反应与合理应用[J]. 医疗装备, 2018, 31(19): 131-132.
- [18] 何俊良, 杨录兴. 抗生素的不良反应及合理用药[J]. 心理月刊, 2019, 14(13): 181.
- [19] Tamma, P.D., Avdic, E., Li, D.X., et al. (2017) Association of Adverse Events with Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Internal Medicine*, **177**, 1308-1315. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1938>
- [20] Levy, S. and Breithaupt, H. (2014) Tackling Resistance: Bacteria, Humans, Animals and the Environment: An Interview with Stuart Levy, Professor at Tufts University School of Medicine and President of the Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. *EMBO Reports*, **15**, 127-130. <https://doi.org/10.1002/embr.201338299>
- [21] 郭佳茹, 商临萍. 抗菌药物滥用现状分析及管理对策[J]. 中国社会医学杂志, 2020, 37(5): 471-474.
- [22] 匿名. 中国应遏制抗生素的滥用[J]. 中国卫生政策研究, 2014, 7(3): 6.
- [23] 魏维茵. 浅谈我国抗生素的滥用问题及对策[J]. 化工管理, 2018(3): 92+94.
- [24] 耿玉涛. 药学干预对临床合理应用抗生素的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(8): 108-110.
- [25] 孟现民, 董平, 张永信. 认真落实《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》[J]. 上海医药, 2016, 37(5): 3-6.