

抗感染性药物用于非感染性疾病治疗的弊端

林中¹, 陈赛贞² (1. 浙江省温州市第二人民医院, 浙江 温州 325000; 2. 浙江省台州医院, 浙江 台州 317000)

摘要: **目的** 呼吁严格限制抗微生物药物用于治疗非感染性疾病。 **方法** 根据抗微生物药物临床应用的相关报道, 分析存在的弊与利、害与益。 **结果** 抗微生物药物在治疗非感染性疾病时, 其杀菌和抑菌作用即成为治疗中的不良反应, 不仅会破坏患者个体体内正常寄生菌群的平衡, 引起继发感染; 而且其广泛性和长期性的用药特点, 将导致耐药性微生物的产生和发展。

结论 非感染性疾病的治疗有许多其他有效的药物,并非到了不用抗微生物药物不可的地步,因此应该把遏制微生物耐药性、保护现有抗微生物药物资源作为首要任务。

关键词:非感染性疾病;抗生素;新用途;滥用;限制

中图分类号:R969.3 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2006)08-0820-04

Restricting Strictly the Application of Antibiotics in Treating Non-infective Disease

LIN Zhong¹, CHEN Sai-zhen² (1. Second Hospital of Wenzhou, Wenzhou 325000, China; 2. Second of Taizhou, Taizhou 317000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To appeal for restricting strictly the application of antibiotics in treating non-infective disease. **METHODS** According to the related report of the clinical application of antibiotics, its gains and losses were analyzed. **RESULTS** The While antibiotics was used to treat non-infective disease, its killing and suppressing bacterial action was changed into side effect in medical treatment. The balance of the normal bacterial flora was broken : causing intestinal flora imbalance, super infection or invading and planting certainly the harmful bacterial ; but also its extensive and long-term characteristics will cause the production and the development of drug resistant bacterial. **CONCLUSION** A lot of other effective drugs exist in treating non infection disease. The situation that antibiotics must be used does not exist. So, we should carefully apply antibiotics, protect the anti bacterial medical resources.

KEY WORDS: non infective disease; antibiotics; new use; restricting; abusing

随着药物临床应用研究的深入与推广,药物的新作用、新用途不断地被发掘和运用,这固然提高了现有药物资源的利用率,增加了一些疑难病症的治疗方法;然而对于目前利用抗生素及抗菌药物(以下统称抗微生物药)的一些不良反应作为药物的新作用、新用途进行开发并被大量地用于治疗非感染性疾病^[1-8],笔者认为弊大于利、害大于益,主要有两个方面的表现。

1 对患者个体的不良影响——机体微生态平衡的破坏

对于抗微生物药不正常使用的广泛关注,主要还是在于引起微生物耐药性的问题上,而有关对患者个体所产生的直接影响——菌群失调、二重感染似乎仅仅是药物的不良反应,只在抗感染治疗时才被注意。

其实当抗微生物药被用于治疗非感染性疾病时,它所具备的杀菌和抑菌作用就成了临床治疗中的不良反应,并且必然对被治疗的机体内正常寄生的微生物群体产生影响。例如口服红霉素等可使结肠肠腔和黏膜的双歧杆菌数量明显降低^[9];肠外给予甲硝唑也同样会导致实验鼠肠内兼性厌氧菌和标记大肠杆菌进入肠系膜淋巴结的播散率明显地增大^[10];而甲硝唑等8种抗微生物药在低于最小抑菌浓度时就能够显著地抑制双歧杆菌对肠上皮细胞的粘附^[11]。表明不论是何种动物、采用哪种给药方式、用药剂量的大小如何等,在使用抗微生物药时都会影响到机体肠道微生态的平衡,破坏体内由正常寄生菌群构成的有抵御外来菌入侵作用的生物屏障,从而导致菌群失调症、二重感染或外来致病菌入侵定植的感染。

目前,抗微生物药在非感染性疾病中的新用途,虽然用药剂量不大,但大多是用于治疗一些慢性疾病^[12-14],用药的时间比较长,因此在用药过程中完全可能由于药物的抗菌作用而破坏体内正常的微生态并引发感染性疾病,必须引起重

视。

2 对抗微生物药临床应用前景的影响

2.1 微生物耐药性的变化

绝大多数微生物的耐药性产生是适应性的,即当微生物接触抗微生物药后为求继续生存而改变原来的代谢途径、细胞膜通透性或菌体结构以对抗药物的作用。因此抗微生物药使用的范围越广,微生物接触到抗微生物药的机会和时间也就越多越长,产生耐药性的微生物就越多。

由于微生物耐药性的发生最初总是只发生在极少数的微生物个体,在正常的生存竞争中,由于数量处于劣势,个别产生了耐药性的变异菌会被在数量上占绝对优势的未产生耐药性的正常菌所淘汰,很难真正形成耐药菌系;但如果是一直处在与抗微生物药持续接触的环境中,那么正常菌的生长因受到抗微生物药的抑制(甚至被消灭),因此产生了耐药性的个别变异菌就能够继续生长并趁机繁殖发展成为耐药菌系。

如果使用抗微生物药治疗非感染性的慢性疾病,那么在治疗中所表现出的广泛性和长期性的用药特点,对于耐药性变异菌的产生和发展是十分的有利,将是产生耐药菌系的重要环境。

2.2 对抗感染治疗效果的影响

微生物在产生耐药性后,如果不更换使用其他新型的抗微生物药,必定影响临床抗感染治疗的效果;同时由于微生物交叉耐药现象的普遍存在,将直接造成作用机制近似的其他抗微生物药的疗效降低甚至消失,从而影响同类型同系列抗微生物药抗感染治疗的效果^[15],增加临床治疗的困难。

确实,抗微生物药在用于治疗某些非感染性疾病时能够获得较好的效果,但这些疾病的治疗一般都有许多其他有效的药物与方法,并非到了非用抗微生物药进行替代不可的地

步,然而目前抗微生物药被用于非感染性疾病的治疗是乎成了一种“时尚”、并且到了泛滥的程度,从相关的报道看,主要表现在三个方面:①相关的研究报告、经验介绍的报道几乎遍布国内所有的医药学专业性期刊杂志,甚至在一些极基层性的杂志^[16-18]以及健康保健类杂志(例如《开卷有益》、《家庭医生》)也常有报道;②治疗的范围覆盖了免疫学^[19]、心血管系统^[20-21]、呼吸系统^[22]、消化系统^[23-27]、内分泌系统^[28]、肿瘤^[29-32]、甚至儿科^[33-35]、口腔疾病^[36]、外科手术^[37-38]的治疗应用;③被报道的药物已不再局限于一些应用年代比较久的抗微生物药物,就是最新型的抗微生物药物也进入了报道的范围^[39-41]。

如此大量广泛的使用现象,势必导致耐药菌的大量出现。而耐药菌感染已成为临床抗感染治疗中颇为棘手的问题,随着微生物耐药程度的不断提高和耐药菌感染病例的大幅度增加,临床抗感染治疗只能依靠不断更新的抗微生物药品才能维持治疗效果。但是相对于微生物耐药性的发展趋势和速度,抗微生物药的开发研究工作就显得严重滞后,研究开发的成本与难度在大幅度的上升,新型抗微生物药的上市价格越来越昂贵,而一种新药在临床上能有效使用的周期却在不断缩短。因此对于抗微生物药而言,当务之急应该是尽量避免微生物耐药性产生、遏制微生物耐药性迅速发展、保护现有抗微生物药的资源,而不是利用其在抗感染治疗时出现的不良反应来开发并作为治疗非感染性疾病的新用途。

因此,对于抗微生物药在非感染性疾病治疗中的应用,我们更应该注重的是这些“新作用”、“新用途”将造成的微生物耐药性大量产生与发展的严重后果,抗微生物药在非感染性疾病临床治疗性的应用必须视同于抗微生物药的滥用而加以严格限制。而利用抗微生物药的一些不良反应开发新的用途,应该仅仅作为研究新型药物的基础,局限于基础性、探索性研究的范围之内,利用这些作用以研发新的不含抗菌基团、无抗菌活性的新药,然后再在临床推广应用。

参考文献

- [1] 程书权,侯淑君.大环内酯类抗生素的研究与应用新探.国外医学抗生素分册,2002,23(1):27.
- [2] 程书权,李新民.红霉素类药物在非感染性疾病中应用.中国医院药杂志,2000;20(3):172.
- [3] 王文.小剂量红霉素的临床应用.医药导报,2002,21(2):103.
- [4] 于秀辰,李靖.黄连素的临床新用.中国临床医师,2004,32(1):21.
- [5] 黄国平.异烟肼的几种新用途.医药导报,1996,15(3):146.
- [6] 黄继臣.甲硝唑对糖尿病高血脂的作用观察.临床医学,1996,16(1):36.
- [7] 伊兵.红霉素治疗非感染性疾病的临床研究.医学研究通讯,1996,25(3):27.
- [8] 杨俊华.红霉素的临床新用途.中国药理学报,1993,9(2):98.

- [9] Groner JJ, et al. The efficacy oral antimicrobials in reducing aerobic and anaerobic colonic mucosal flore Arch Surg, 1989, 124(3):281.
- [10] Wells CL, et al. Role of anaerobic flora in the translocation of aerobic and facultatively anaerobic intestinal bacterir. Infect Immun, 1987, 55(11):2689.
- [11] 郑跃杰,潘令嘉,叶桂安,等.次最低抑菌浓度抗生素对双歧杆菌粘附的影响.中国微生态杂志,1996,8(6):4.
- [12] 林斌,陈维胜.黄连素一个月法治疗高血压伴室性早搏的临床观察.福建医药杂志,1996,18(1):98.
- [13] 胡发光.黄连素治疗Ⅱ型糖尿病60例临床观察.实用中西医结合杂志,1995,8(6):358.
- [14] 陶仲为.小剂量长期红霉素治疗哮喘12例及其有效机理.医师进修杂志,1995,18(3):10.
- [15] 林中.对头孢氨苄口服剂型规格的探讨.中国药事,1998,12(2):101:10.
- [16] 时玉英,金雪梅,孙瑞萍.黄连素临床新用.中国民间疗法,2003,11(6):247.
- [17] 彭友林,冯梅,潘新荣,等.红霉素治疗血管瘤的临床探讨.中国美容医学,2003,12(1):42.
- [18] 赵洁,王林凡.红霉素治疗胃大部切除术后胃瘫18例.中国社区医师,2002,18(11):23.
- [19] 马恩龙,王澈,王敏伟.大环内酯类抗生素免疫调节作用的研究进展.国外医学抗生素分册,2003,24(1):1.
- [20] 黄效永,刘卫华.黄连素降压作用的临床研究.现代中西医结合杂志,2003,12(5):479.
- [21] 林幼敏,康曼丽.小剂量红霉素对幼兔心电图QT间期的影响.中国抗生素杂志,2002,27(11):685.
- [22] 崔朝勃,王凤华,潘殿卿.红霉素在呼吸系统疾病的非抗菌作用.临床肺科杂志,2000,5(2):90.
- [23] 刘传勇,刘京璋,李自英,等.红霉素对兔消化间期胆囊运动的兴奋作用.基础医学与临床,2000,20(4):336.
- [24] 庄萍,陈日兰,梁剑勤,等.黄连素对消化功能影响的药效研究.中国中医药信息杂志,2003,10(7):28.
- [25] 李长城.黄连素治疗肠易激综合征34例.中原医刊,2003,30(8):35.
- [26] 高允生,朱玉云,赵晓民,等.治疗量红霉素与钙拮抗药合用对动物胃肠运动的影响.泰山医学院学报,2003,24(4):307.
- [27] 杨春敏,张秀荣,毛高平,等.红霉素对狗消化间期和餐后胃肠运动的影响及机制探讨.中国药理学通报,2001,17(2):186.
- [27] 田焕云,田鲁.黄连素联合抗甲状腺药物治疗甲状腺机能亢进治效观察.中国中西医结合杂志,2003,23(5):385.
- [29] 刘勤江.红霉素逆转头颈肿瘤多药耐药的临床研究.肿瘤学杂志,2001,7(5):267.
- [30] 刘勤江,何晓东.红霉素逆转乳腺癌多药耐药的临床研究.肿瘤防治杂志,2001,8(2):131.
- [31] 葛成华,王世伟,乔世铭,等.红霉素逆转人胃癌多药耐药性的研究.中国药物与临床,2001,7(5):267.
- [32] 张春梅,石晓峰.红霉素逆转人肝癌BEL-7402多药耐药的研究.中国药理学通报,2001,17(5):638.
- [33] 焦建萍,刘迎见.小剂量红霉素对厌食儿童胃肠动力的作用.新乡医学院学报,2001,18(6):416.

- [34] 陈锋. 小剂量红霉素治疗极低体重儿胃潴留 15 例. 海南医学, 2001, 12(10): 55.
- [35] 王晓燕, 解雪梅, 金青. 小剂量红霉素治疗新生儿胃食管反流 30 例疗效观察. 陕西医学杂志, 2003, 32(4): 337.
- [36] 李成章. 四环素的非抗菌特性及临床应用. 国外医学口腔医学分册, 1994, 21(5): 273.
- [37] 雷勇, 岳殿超, 王吉甫. 红霉素对 Billroth II 术后胃肠动力的影响. 中国实用外科杂志, 2001, 21(6): 371.
- [38] 贺少枫, 张大平, 李诗佰, 等. 红霉素对腹部手术后患者胃肠功

能恢复的影响. 东南国防医药, 2003, 5(5): 347.

- [39] 戴士勇, 李报春. 罗红霉素对支气管哮喘患者的治疗作用与机理研究. 中国综合临床, 2003, 19(9): 808.
- [40] 陈风华, 秦兴国, 邓伟吾. 新大环内酯类药物的临床新用途. 临床内科杂志, 2002, 19(4): 315.
- [41] 崔家玉, 高慧芳, 孙惠莉. 口服罗红霉素治疗不稳定型心绞痛疗效观察. 滨州医学院学报, 2003, 26(5): 345.

收稿日期: 2006-05-15