

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.08.10

世界动物卫生组织抗生素耐药性控制策略研究

葛 林¹, 孙 研^{2*}

(1. 对外经济贸易大学英语学院, 北京 100029; 2. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 兰州 730050)

[收稿日期] 2018-06-05 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 08-0058-05 [中图分类号] S851.66

[摘 要] 世界动物卫生组织(OIE)是动物卫生领域的权威国际组织。通过研究 OIE 相关标准和策略,为我国进一步加强兽用抗生素管理,更好地防治抗生素耐药性风险提供参考意见。

[关键词] 抗生素;耐药性;策略

The study on the OIE's strategy and standards for controlling the risks of antimicrobial resistance

GE Lin¹, SUN Yan^{2*}

(1. University of International Business and Economics, Beijing 100029, China;

2. Lanzhou Institute for Husbandry and Pharmaceutical Sciences, Chinese Academy of Agricultural Science, Lanzhou 730050, China)

Corresponding author: Sun Yan, E-mail: sunyan_01@126.com

Abstract: The World Organisation for Animal Health (OIE), a reference organisation recognized by the World Trade Organization (WTO), is the intergovernmental organization responsible for improving animal health worldwide. Based on studies on the relevant standards and strategy formulated by the OIE, the article made suggestions on enhancing the management of veterinary antimicrobial and better controlling the risks of antimicrobial resistance in P.R. China.

Key words: antimicrobial; resistance; strategy

抗生素(Antimicrobial agents)耐药性严重威胁公共卫生安全,近年来引起了全球各界的广泛关注。为了应对风险挑战,世界动物卫生组织(OIE)积极行动,研究出台了一系列的策略标准和防治方案。OIE是动物卫生领域的权威国际组织,研究、转化和应用其相关策略和标准对我国更好地解决抗生素耐药性问题具有重要意义。

1 OIE 关于抗生素使用和耐药性防治的立场主张

1.1 抗生素耐药性关系全球公共卫生安全 OIE 强调,由于抗生素的大量使用,近年来全世界面临耐药菌株加速出现等严重问题。更令人担心的是,随着食品的全球贸易和人流、物流的全球大范围移动,无论采取什么样的防范措施,都可能无法阻止耐药菌株在全球范围的广泛、快速传播,一个国家

作者简介:葛 林,博士,副教授,从事外国文化研究、英语语言和国家标准研究。

通讯作者:孙 研。E-mail: sunyan_01@126.com

出现的问题很可能会演化为全球性的问题。

1.2 科学合理用药,防治抗生素耐药性的关键措施 OIE 认为,抗生素是治疗疾病,特别是感染性疾病的药物,是保障人类健康和动物健康、动物福利的重要物资,是一种全球性的公共产品。过量或不恰当地使用抗生素,可能导致耐药菌的产生与传播,进而会影响疾病控制甚至严重威胁公共卫生安全。按照 OIE 制定的国际标准规则管理抗生素,负责任、谨慎地使用抗生素是保障其有效性的关键措施,也是防治抗生素耐药性风险的关键措施。

1.3 应努力保障抗生素的有效性 OIE 表示,耐药菌直接或间接影响人类和动物健康。在养殖业生产中,因疾病造成的损失超过 20%;60% 的动物传染病可以感染人。随着世界人口的增长,肉蛋奶等高质量动物蛋白的需求量将继续上升。综合这些因素分析,在实际生产中,为了保护动物健康和动物福利、保障动物源性食物安全和公共卫生安全,不可避免地需要使用抗生素,由于新的药物研发往往跟不上新菌株出现的速度,所以保证现有抗生素的有效性至关重要。

2 OIE 关于抗生素耐药性的防治策略及措施建议

2.1 加强源头防治 OIE 认为,及时控制动物疫病风险是减少抗生素使用、防范抗生素耐药性风险的关键措施。各成员应建立和完善动物疫病监测体系,并保证其高效运行,以确保及时发现动物疫病风险、及时控制和消除风险,降低后期使用抗生素进行治疗的强度。同时,各成员还应借助这种有效的疫病防治体系,促进兽用抗生素的合理使用。

2.2 加强抗生素生产流通使用监管 OIE 的评估结果表明,其所评估的 110 个国家(主要是发展中国家和新兴市场国家)中,大部分国家没有调节抗生素进口、生产、流通、使用的相关法律。在这些国家,抗生素的管理存在一些严重问题:一是抗生素被视为一般商品而不受管制地流通;二是不按照标准生产、标识和使用,甚至经常存在添加其他物质,以及剂量、纯度不足等问题;三是成千上万吨的不符合标准的抗生素在很多国家被用于治疗动物疫病甚至是人的疾病。这些问题的存在将加剧抗生

物耐药性出现的风险,必须给予足够重视,并切实采取有效措施予以妥善解决。尤其重要的是,应按照国际标准规则,加强对兽医的培训和管理工作,保证兽医体系的工作有效性,确保抗生素的谨慎、合理使用。

2.3 建立全球兽用抗生素使用监测数据库 鉴于目前尚没有兽用抗生素使用和流通有效的全球监测系统,获取相关信息将有助于各成员更好地控制抗生素产品的质量和有效性,OIE 将按照各成员的要求,收集汇总相关信息,并建立与全球动物卫生信息系统(WAHIS)相对接的全球兽用抗生素使用监测数据库,帮助各国更好地分析和控制进口抗生素等产品,更好地对相关产品进行追溯管理。

2.4 加强跨部门合作 OIE 强调,有效的跨部门、跨领域合作,特别是公共卫生机构、兽医机构和相关环境机构之间的合作对于解决好抗生素耐药性问题至关重要。在全球层面,OIE 自 2010 年开始加强了与世界卫生组织(WHO)和联合国粮农组织(FAO)的合作,共同推进“同一个健康”理念的推广与实施。在这个框架下,OIE、WHO、FAO 共同应对耐药性威胁,并设定了合作目标:一是努力确保抗生素的有效性。二是倡导、推广抗生素的谨慎与合理使用。三是协调、促进符合质量标准的抗生素产品的生产和使用。

2.5 制定重要兽用抗生素目录 早在 2003 年,OIE 就联合 FAO 和 WHO 组织专家研讨会,研究非人用抗菌素和抗菌素耐药性问题。2007 年,OIE 第 75 届国际代表大会通过重要兽用抗菌素目录。2015 年,OIE 第 83 届国际代表大会通过了 2013 年新修订的重要兽用抗菌素目录。这个目录(表 1)考虑了所有食品动物用抗菌素,并按照极端重要兽用抗生素(Veterinary critically important antimicrobial agent, VCIA)、非常重要兽用抗生素(Veterinary highly important antimicrobial agent, VHIA)和重要兽用抗生素(Veterinary important antimicrobial agent, VIA)等三个级别对兽用抗生素进行了分类。在分类的过程中,OIE 专家组主要考虑两类参数:第一类是各成员对重要兽用抗生素调查问卷的反

馈意见,如果 50%以上成员认可则符合列入目录的标准;第二类是治疗影响严重的动物疾病所必需的抗生素和有无可替代的治疗方案。如果目标兽用抗生素是治疗特定感染所必需的药物,且缺乏临床替代方法,则符合第二类参数标准。在此基础上,OIE 将同时符合第一类参数标准和第二类参数标准的抗生素列为 VCIA;将符合第一类参数标准或者符合第二类参数标准的抗生素列为 VHIA;将既不符合第一类参数标准,也不符合第二类参数标准的抗生素列为 VIA。OIE 强调,这个目录中没有人用抗生素,并且建议各成员的兽医行政当局在考虑批准使用此类抗生素时务必持谨慎态度。

表 1 OIE 食品动物用的重要抗生素目录					
Tab 1 OIE list of veterinary important antimic-robial agents for food animals					
抗生素	特别注释	VCIA	VHIA	VIA	
氨基香豆素 新生霉素	新生霉素在部分地区被用于治疗乳腺炎和鱼的败血症			√	
氨基糖甙类、氨基环醇类 壮观霉素、链霉素、双氢链霉素、卡那霉素、新霉素、弗氏菌丝素、巴龙霉素、阿泊拉霉素、福堤霉素、庆大霉素、妥布霉素、丁胺卡那霉素	此类抗生素在治疗败血症和消化系统、呼吸系统、泌尿系统疾病中发挥重要作用。阿泊拉霉素和福堤霉素目前仅在动物治疗中使用	√			
酰胺醇类 氟苯尼考、甲砒霉素	此类抗生素对于治疗一些鱼病特别重要,并且目前尚无或很少有替代的产品。此类抗生素,特别是氟苯尼考被用于治疗猪、牛的巴斯德菌病。也可用于治疗猪、牛、禽呼吸系统感染。				
安莎霉素类-利福霉素类 利福平、利福昔明	仅有少数国家批准使用此类抗生素。利福平是治疗马属动物红球菌感染必需药品。				
砷化合物 洛克沙砷、硝苯砷酸	砷制剂用于控制肠道球虫病。			√	
双环霉素	双环霉素被用于治疗牛呼吸道、消化道疾病和鱼的败血症。			√	
头孢菌素类 第一代、第二代 第三代:头孢哌酮、头孢噻吩、头孢曲松钠、 第四代:头孢唑肟	用于治疗败血症,呼吸道感染和乳腺炎。替代产品很少。	三代、四代 √	一代、二代 √		
夫西地酸	用于治疗牛和马的眼炎。			√	
聚醚类离子载体抗生素 拉沙里菌素、马杜拉霉素、莫能菌素、甲基盐霉素、盐霉素、赛杜霉素	用于控制肠道球虫的重要抗生素,对家禽尤为重要。目前,替代品很少。		√		
林可酰胺类抗生素 毗利霉素、林可霉素	林可酰胺类抗生素是治疗支原体肺炎、传染性关节炎、猪出血性肠炎的必需药物。		√		
大环内酯类抗生素(C14):红霉素、竹桃霉素 大环内酯类抗生素(C15):加米霉素、托拉霉素 大环内酯类抗生素(C16):卡波霉素、交沙霉素、北里霉素、螺旋霉素、替米考星、泰乐菌素、米罗米星、特卡霉素、泰乐菌素 大环内酯类抗生素(C17):西地霉素	此类抗生素是极端重要的兽用抗生素。用于治疗猪、禽支原体肺炎感染,劳森菌性猪出血性消化道疾病和牛的肝脓肿。替代品很少。	√			
低聚糖抗生素 阿维拉霉素	此类抗生素仅用于动物。用于治疗禽和兔的肠道疾病			√	

续表				
抗生素	特别注释	VCIA	VHIA	VIA
青霉素类:苯明青霉素、苄基青霉素、喷沙西林、普鲁卡因青霉素、盘尼西林 氮唑青霉素类:甲亚胺青霉素、氨基青霉素类:阿莫西林、氨苄青霉素、海他西林 氨基青霉素+β-内酰胺酶阻断剂类:阿莫西林+克拉维酸、氨比西林+舒巴坦酸 羧基青霉素类:强基噻吩青霉素、托比西林 脲基青霉素类:阿扑西林 苯氧基青霉素类:苯氧甲基青霉素、苯氧乙基青霉素 抗葡萄球菌青霉素类:氯洒西林、双氯西林、萘夫西林、苯唑西林	喷沙西林目前仅用于动物。 青霉素类药物是极端重要的兽用抗生素,使用非常广泛。用于治疗败血症,呼吸道和尿道感染。从经济的角度考虑,替代品不多。	√		
磷酸类 磷霉素	治疗一些鱼类感染性疾病的必须药品,仅有少量的替代品		√	
截短侧耳素类 泰妙菌素、沃尼妙林	治疗猪、禽呼吸系统感染和猪痢的必需药品。由于仅在少数国家使用,所以列为 VHIA。		√	
多肽类抗生素: 恩拉霉素、短杆菌肽、杆菌肽 环状多肽类抗生素: 粘菌素、多粘菌素	杆菌素用于治疗禽坏死性肠炎。 多肽类抗生素用于治疗败血症、大肠杆菌和沙门氏菌病、尿道感染。 环状多肽类抗生素广泛用于革兰氏阴性菌引起的肠道感染		√	
喹诺酮类抗生素 第一代:氟甲喹、米罗沙星、萘啶酸、恶喹酸 第二代(氟喹诺酮类):环丙沙星、达氟沙星、双氟哌酸、恩诺沙星、马波沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、奥比沙星、沙氟沙星	第一代用于治疗败血症、大肠杆菌等引起的感染 氟喹诺酮类是治疗败血症、呼吸道和肠道感染的极其重要药物	二代 √	一代 √	
喹啉类抗生素 卡巴多司、喹乙醇	此类抗生素目前仅用于动物,治疗痢疾等猪消化道疾病			√
磺胺类药:磺胺氯达嗪、磺胺嘧啶、磺胺地托辛、磺胺二甲嘧啶、磺胺多辛、磺胺异恶唑、磺胺胍、磺胺甲基嘧啶、磺胺甲恶唑、磺胺邻二甲氧嘧啶、氨苯磺胺、磺胺吡啶、羧苯甲酰磺胺噻唑、磺胺喹啉 磺胺类药+二氨基嘧啶:磺胺甲氧嗪 奥美普林+磺胺地托辛、甲氧苄氨嘧啶+磺胺	此类抗生物单独使用或联合使用是治疗细菌感染、球虫病和原虫感染等一系列动物疾病的极其重要的药品	√		
链阳菌素类抗生素 维吉霉素	维吉霉素是防治产气芽孢菌引起的坏死性肠炎的重要抗生素。			√
四环素类抗生素 金霉素、脱氧土霉素、土霉素、四环素	治疗许多细菌性和真菌性疾病的极端重要的抗生素,也是治疗心水病(反刍兽艾利希体)和边虫病(红孢子虫属)的关键药品。	√		
硫链丝菌素类 那西肽	目前用于治疗一些皮肤病			√

2.6 出台国际标准 2015 年,OIE 更新、升级了已有 10 余年历史的“负责任并谨慎使用抗生素”相关标准,对抗生素使用情况、质量控制和耐药性监测、风险评估等做出了一系列新的规定。此外,OIE 还出台了重要兽用抗生素目录,指导、帮助各成员更

好地管理和使用抗生素。OIE 强调,当一些 VCIA 和 VHIA 抗生素是治疗特定动物疾病的不可替代药物时,必须加强其使用管理。目前,应特别关注喹诺酮类抗生素和第三代、第四代头孢菌类抗生素。管理这两类药物,应遵循以下原则,并以法律

制度的形式加以强制实施:一是在没有临床症状时,不得在饲料中添加或以饮水等形式用于疾病的预防;二是一般不将其用于一线治疗,如果在二线治疗时使用,也应以细菌学测试结果为依据;三是应严格限制超出药物说明书的使用;四是在可能的情况下,使用替代药物进行治疗。

3 借鉴 OIE 策略标准优化我国兽医领域抗生素耐药性控制措施的几点建议

3.1 优化监测计划 近年来,我国兽医领域不断加强抗生素耐药性监测工作,但是总的看,还存在一些突出问题:一是监测数量不足;二是基本没有被动监测的制度设计;三是各部门监测数据、监测信息整合利用不足;四是检测样品代表性不足。为了更好地发现和控制耐药性风险,建议参考 OIE 抗菌素耐药性监测标准,进一步优化监测计划:一是综合使用主动监测工具和被动监测两种工具,鼓励和支持被动监测工作开展;二是大幅提高监测样品数量;三是合理分配在不同类型养殖场和屠宰场所采集的动物样品、不同物种和年龄段的动物样品、不同类别的饲料样品、生产加工流通各环节的动物源性食品样品,以及粪污样品、环境样品的比例,确保监测样品的代表性;四是将对养殖业生产有重要影响的细菌、真菌、放线菌和重要的人畜共患病病原体都纳入监测范围;五是建立抗生素耐药性监测参考实验室,为协调监测工作、标准化监测方法措施等提供技术支持。

3.2 强化国际国内合作 抗生素耐药性问题异常复杂,防治相关风险涉及各个国家和各国的卫生、兽医、环境等多个部门,必须加强跨部门、跨区域合作。在国内合作方面,应着重加强兽医与卫生健康部门的合作,一方面应完善兽药与人药协调管理机制,坚持“动物不与人争药”,遵循人用重要药物品种不批准作为兽药使用的基本原则;另一方面,应建立兽医与卫生健康部门监测数据共享机制,构建更加完整的监测数据体系,进一步提高监测预警工作的科学性和有效性。在国际合作方面,应在加强与 OIE、FAO 和 WHO 合作的基础上,深入推进与周边国家和重要贸易伙伴、“一带一路”沿线国家和地

区的协作,推动建立信息共享、资源共用、风险共担的抗生素耐药性防治合作机制。

3.3 加强兽医兽药管理 应进一步强化兽医队伍的培训和管理,严把兽药科学使用关。严格食品动物用抗生素使用管理,建立覆盖兽药进出口和兽药生产、经营、使用各环节的动态监管机制。继续深入开展人兽共用抗生素类药物风险评估和安全评价工作,淘汰存在安全隐患的品种。立足实际国情,参照 OIE 重要兽用抗菌素目录,制定我国兽用抗生素分类管理目录,并推进贯彻实施。鼓励、支持龙头养殖企业、大型餐饮企业开展抗生素减量化使用示范创建活动,带动各类养殖主体科学使用抗生素。落实兽药生产经营和养殖用药主体责任,深入实施兽用处方药管理制度。加强对养殖从业人员的宣传培训,提高其科学规范用药的意识、能力和水平。

3.4 支持兽用抗生素及替代品的研发使用 引导科研机构 and 有关企业加大抗生素替代品的研发力度。进一步健全兽药评审机制,促进兽用疫苗、中兽药产品、微生态制剂、酶制剂、噬菌体等兽用抗生素替代品的研制与开发。深入推进兽药产品生产、经营、使用追溯体系和动物产品追溯体系建设,推广“无抗”(抗生素残留零检出)产品,推动建立优质优价市场机制,促进安全专用兽用抗生素及兽用抗菌素替代品的推广使用。

参考文献:

- [1] [http://www.oie.int/en/for-the-media/amr/\[EB/OL\]](http://www.oie.int/en/for-the-media/amr/[EB/OL])
- [2] [http://www.oie.int/en/for-the-media/amr/prudent-and-responsible-use/\[EB/OL\]](http://www.oie.int/en/for-the-media/amr/prudent-and-responsible-use/[EB/OL])
- [3] [http://www.oie.int/en/scientific-expertise/veterinary-products/antimicrobials/\[EB/OL\]](http://www.oie.int/en/scientific-expertise/veterinary-products/antimicrobials/[EB/OL])
- [4] Harmonization of National Antimicrobial Resistance Surveillance and Monitoring Programs, Terrestrial Code, 26th Edition [Z], 2017.
- [5] OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance, May 2015[S].