

中国抗生素耐药性治理的政策演变及启示

刘胤岐^{1,2*} 孙强^{1,2} 阴佳^{1,2} 许雪冉^{1,2} 姚璐^{1,2}

1. 山东大学医药卫生管理学院 山东济南 250012

2. 国家卫生健康委员会卫生经济与政策研究重点实验室(山东大学) 山东济南 250012

【摘要】目的:本研究系统梳理了我国在不同时期实施的抗生素耐药性治理,分析政策的演变历程和原因,旨在为下一步政策制定提供启示。方法:在国家卫生健康委员会等相关部委的官方网站上,系统检索有关抗生素耐药性问题的政策文件,提取关键信息并梳理政策内容与时间节点,归纳和总结中国为应对抗生素耐药性问题所采取的政策和行动。结果:中国抗生素耐药性治理的政策演变过程可划分为三个阶段:以药品管控为主要治理策略的第一阶段,以临床监测为主要治理手段的第二阶段,多领域参与的全面治理策略的第三阶段。结论:为进一步解决抗生素耐药性问题,中国应加强社区感染控制和抗生素合理使用,加强对农业和环境领域的耐药性治理,建立基于“*One Health*”框架下的跨部门、跨学科合作平台,并加大抗生素替代药品的研发力度。

【关键词】 抗生素耐药性; 治理; 政策演变

中图分类号:R197 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2982.2019.05.007

Policy evolution of antibiotic resistance governance in China and its implication

LIU Yin-qi^{1,2}, SUN Qiang^{1,2}, YIN Jia^{1,2}, XU Xue-ran^{1,2}, YAO Lu^{1,2}

1. School of Health Care Management, Shandong University, Jinan Shandong 250012, China

2. NHC Key Laboratory of Health Economics and Policy Research (Shandong University), Jinan Shandong 250012, China

【Abstract】 Objective: This study examines China's policy evolution of antibiotic resistance governance in different stages and provides enlightenment for policy development. Methods: We systematically searched policies and actions regarding antibiotic resistance governance on the websites of major ministries such as the National Health Commission and extracted key information from these policies. (1) The policies and actions were then summarized based on their issue time and key content. Results: The governance of antibiotic resistance in China could be divided into three major stages: 1) the policy was focused on generally control of medicine use; (2) clinical surveillance and governance of antibiotic resistance and (3) multi-disciplinary antibiotic resistance governance. Conclusions: China should improve infection control and antibiotic use in community, promote the departments of agriculture and environment to be more actively involved in global actions on control of antibiotic resistance, establish an inter-departmental and inter-disciplinary cooperation platform based on “*One Health*” and encourage pharmaceutical innovation.

【Key words】 Antibiotic resistance; Governance; Policy evolution

抗生素耐药性问题是全球范围内普遍存在且日益严重的公共卫生问题。早在 20 世纪,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)和欧美国家就为应对这一问题实施了一系列治理行动,而最近十年,随着具有多重耐药性的“超级细菌”的出现,抗生

素耐药性问题受到空前关注。中国是世界上最大的抗生素生产国和消费国^[1],2013 年抗生素使用量达 16.2 万吨,其中 48% 为人类使用,其余 52% 为兽用^[2]。由于中国抗生素的生产量和人均消耗量远高于美国等发达国家^[3],由此导致的抗生素耐药性问

* 基金项目:中英全球卫生支持项目(GHSP)

作者简介:刘胤岐,男(1993 年—),硕士研究生,主要研究方向为卫生政策。E-mail:liuyinqifendou@163.com

通讯作者:孙强。E-mail: qiangs@sdu.edu.cn

题十分严峻。近年来,为减少抗生素不合理使用、控制耐药性问题,我国卫生领域出台了包括《遏制细菌耐药国家行动计划(2016—2020 年)》等在内的一系列政策措施,旨在从国家层面多个领域开展治理;基于全国多家哨点医院建立抗菌药物临床应用监测网和细菌耐药监测网,对促进抗生素临床合理使用起到一定积极作用。在农业领域,随着政府部门开始重视并加强监管抗菌药物在动植物上的使用,抗生素生产企业逐渐转型,由仅生产兽药转成生产兽用保健品、生物制品、抗生素替代品等多种产品,中国畜禽养殖业细菌耐药性开始有所改善。

近些年,国内外针对中国抗生素耐药性问题开展了大量的研究,这些研究主要针对抗生素生产、使用、排放和耐药性监测^[4-5],在政策领域的研究较少,已有研究针对发达国家的抗生素管理策略进行了梳理与综述^[6],但目前尚无研究系统整理我国的抗生素耐药性治理政策。因此,本文通过梳理中国政府不同时期颁布的有关抗生素耐药性治理的政策文件,分析各政策出台的背景、目的和内容,总结归纳中国进行抗生素耐药性治理的政策演变及启示。

1 研究方法

在抗生素耐药性相关的主要部委网站(国家卫生健康委员会、生态环境部、农业农村部、商务部、外交部、市场监督管理总局),以“抗生素”、“耐药”、“抗菌素”、“抗菌药”、“抗菌剂”为关键词进行系统检索,收集 1984—2018 年颁布的涉及抗生素使用及耐药的所有法律法规、通知公告等政策类文件,所有文件合并去重后共计 202 项。由两名研究人员独立阅读所有政策文件,提取发布时间、发布部门、发布背景、主要内容等关键信息,剔除单病种疾病诊疗方案、相关会议、公示等文件,最终共计 130 项文件纳入分析。根据政策的内容和时间特点,归纳和总结中国为应对抗生素耐药性问题所实施政策的演变历程。

2 研究结果

研究共纳入 1984—2018 年颁布的 130 项与抗生素耐药性治理相关的政策文件。通过系统梳理,总结出中国治理抗生素耐药性主要经历了三个阶段。

2.1 第一阶段:以药品管控为主要治理策略

2.1.1 畜牧业迅速发展加剧了抗生素的滥用

改革开放之后,随着人口的增长以及人民生活

水平的不断提高,我国对畜禽产品的需求量增加,促进了养殖业和兽药企业迅速发展。但当时的生产水平较低,且缺乏相应监管,导致畜牧及养殖业盲目甚至滥用抗生素类药物,因此,从 20 世纪 90 年代起我国抗生素耐药性问题开始凸显并日渐严重。^[7-8]

2.1.2 缺少专门针对抗生素使用的治理政策

1984 年,原卫生部颁布了《中华人民共和国药品管理法》,这是中国为加强药品监督管理、保证药品质量、保障人体用药安全、维护人民身体健康和用药的合法权益发布的第一部药品管理法规,但该法规仅停留在整体药品管控的层面上,没有专门针对抗生素用药管控的内容。在此之后,我国开始陆续出台关于用药规范的政策文件,主要集中在药品管控方面,尤其是对动物性食品和兽药使用的规定。其中最早的一项是原农业部于 1994 年发布的《动物性食品中兽药的最高残留限量(试行)》,后来又相继发布了《允许作饲料药物添加剂的兽药品种及使用规定》、《中华人民共和国动物及动物源食品中残留物质监控计划》和《官方采样程序》等相关计划和规定,在原有的法律框架下针对残留药物监控的重点环节制定了明确的条款,但这些政策文件中均未涉及抗生素用药管控的具体内容(表 1)。

表 1 中国抗生素耐药性治理第一阶段主要政策

| 年份 | 政策规定 | 发文机关 | 内容 |
|------|----------------------------|------|--------------------------------|
| 1984 | 《中华人民共和国药品管理法》 | 原卫生部 | 药品生产企业的管理、药品经营企业的管理、医疗单位的药剂管理等 |
| 1994 | 《动物性食品中兽药的最高残留限量(试行)》 | 原农业部 | 有关兽药最高残留限量的定义等内容 |
| 1997 | 《允许作饲料药物添加剂的兽药品种及使用规定》 | 原农业部 | 指导农牧民正确使用兽药,控制兽药在动物性食品中的残留 |
| 1999 | 《中华人民共和国动物及动物源食品中残留物质监控计划》 | 原农业部 | 与残留监控的有关法律法规以及有关受监控物质的禁用等 |

2.2 第二阶段:以临床监测为主要治理手段

2.2.1 经济全球化发展带动抗生素耐药性治理

进入 21 世纪,国际上对于抗生素耐药性问题日益关注,世界各国积极响应 WHO 要求,并结合本国情况参与到抗生素耐药性治理中。中国于 2001 年加入了 WHO,开始依据 WHO 的建议,开展本国范围内的抗生素耐药性治理行动。

2.2.2 立足临床、监管为主的治理策略

2003年,原卫生部颁布了《关于加强零售药店抗菌药物销售监管促进合理用药的通知》,要求未被列入非处方药药品目录的各种抗菌药物须凭执业医师处方才能销售,这是中国发布的第一份专门管理抗生素销售使用的正式文件。然而,诸多研究表明这一政策执行困难,患者在绝大多数药店仍然可以不凭处方购买抗生素。^[9-11]

在抗菌药物临床用药与监管方面,我国同样出台了一系列的政策。2004年原卫生部发布了第一版《抗菌药物临床应用指导原则》,对感染性疾病中最重要的细菌性感染的抗菌治疗原则、抗菌药物治疗及预防应用指征、合理用药原则进行阐述,并列出了常用抗菌药物的适应症及注意事项,各种常见细菌性感染的病原治疗方案等。为加强对医疗机构抗菌药物临床应用的监督和管理,2005年卫生部等部门发布了《关于建立抗菌药物临床应用及细菌耐药监测

网的通知》,建立了全国“抗菌药物临床应用监测网”和“细菌耐药监测网”(简称“两网”)。2007年又发布了《处方管理办法》,为抗菌药物处方评价提供基础依据与技术支持。2010年,携带耐药基因的NDM-1超级细菌的出现给世界敲响了警示,我国政府也由此发布了《全国抗菌药物整治工作方案》,首次在全国正式开展抗菌药物的整治行动,为后期抗生素治理打下基础。在此背景下,政府于2012年颁布了被称为“最严格的抗生素管理办法”——《抗菌药物临床应用管理办法》,对我国医疗机构抗菌药临床应用的各方面进行了明确规定,包括抗菌药的选购、组织机构及其职责、抗菌药物临床应用管理和监督管理等。此外,我国也进一步加强了农业和环境领域抗生素耐药性治理,制定了诸如《2009年度动物源细菌耐药性监测计划》和《关于开展抗生素药渣等危险废物产生及处置专项检查的通知》等规定,在全国范围内明确监测和检查标准(表2)。

表2 中国抗生素耐药性治理(AMR)第二阶段主要政策

| 年份 | 政策规定 | 发文机关 | 内容 |
|------|------------------------------|--------------|---|
| 2003 | 《关于加强零售药店抗菌药物销售监管促进合理用药的通知》 | 原国家食品药品监督管理局 | 未列入非处方药药品目录的各种抗菌药物,在全国范围内所有零售药店须凭执业医师处方才能销售 |
| 2004 | 《抗菌药物临床应用指导原则》 | 原卫生部等 | 推动合理使用抗菌药物、规范医疗机构和医务人员用药行为 |
| 2005 | 《关于建立抗菌药物临床应用及细菌耐药监测网的通知》 | 原卫生部 | 决定建立全国“抗菌药物临床应用监测网”和“细菌耐药监测网” |
| 2007 | 《处方管理办法》 | 原卫生部 | 规范处方管理,提高处方质量,促进合理用药,保障医疗安全 |
| 2009 | 《国家基本药物目录管理办法(暂行)》 | 原农业部 | 加强动物源细菌耐药性监测工作,保证动物性食品安全,促进畜牧业健康发展 |
| 2009 | 《关于开展抗生素药渣等危险废物产生及处置专项检查的通知》 | 原环境保护部 | 在全国范围内开展抗生素药渣等危险废物的产生及处置专项检查工作 |
| 2010 | 《全国抗菌药物联合整治工作方案》 | 原卫生部等4部门 | 加强抗菌药物生产、流通、使用等各环节的管理,促进抗菌药物合理使用 |
| 2012 | 《抗菌药物临床应用管理办法》 | 原卫生部 | 加强医疗机构抗菌药物临床应用管理,规范抗菌药物临床应用行为 |

2.3 第三阶段:多领域参与的全面治理策略

2.3.1 国际治理行动升级提升了中国政府重视程度

2015年,WHO发布了“抗微生物药物耐药性全球行动计划”,各国积极响应并制定本国的行动计划。2016年杭州G20峰会上,抗生素耐药性成为唯一纳入领导人峰会成果公报的卫生议题。同年我国发布了《“健康中国2030”规划纲要》,从宏观角度将抗生素耐药性治理列为一项重要内容:要求持续改进医疗质量和医疗安全,使抗菌药物使用率等医疗

服务质量指标达到或接近世界先进水平,并对兽用抗菌药开展治理行动。

2.3.2 多领域积极发声,响应抗生素耐药性治理

在2015年第68届世界卫生大会(World Health Assembly, WHA)上通过的全球行动计划,概述了“*One Health*”框架下多个部门联合开展抗生素耐药性治理行动的主要目标,并要求各会员国在两年内制定本国的行动计划。2016年原国家卫计委、原农业部等14个部门联合制定了《遏制细菌耐药国家行

动计划(2016—2020 年)》,中国成为较早制定多部门抗生素耐药性联合治理行动计划的国家之一。同年商务部发布的《全国药品流通行业发展规划(2016—2020 年)》、2017 年原国家卫计委下发的《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》和 2018 年发布的《关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知》等多项法律法规和政策措施中,都强调需要加强多部门多领域协同谋划、共同对抗生素耐药性问题(表 3)。此外,在农业领域,我国开展的一些研究推动了国内甚至国际

上相关政策的制定。2013 年,中国工程院院士沈建忠教授领衔的科研团队首次从畜禽源细菌中发现了粘菌素耐药基因 *mcr-1*,阐明了其在动物源、食品源和人源细菌中的流行特征和临床风险。^[12] 基于 *mcr-1* 研究报告,我国农业部于 2016 年 7 月颁布了“2428 号公告”,决定从 2017 年 4 月起停止在动物饲料中添加硫酸粘菌素作为促生长剂。在环境领域,抗生素耐药性也开始受到关注。2015 年和 2017 年两次人大会上均有代表提案,建议我国应针对抗生素及细菌耐药问题的环境污染出台相应管理办法。

表 3 中国抗生素耐药性治理第三阶段主要政策

| 年份 | 政策规定 | 发文机关 | 内容 |
|------|------------------------------------|----------------------|--|
| 2015 | 《全国兽药(抗菌药)综合治理五年行动方案(2015—2019 年)》 | 原农业部 | 用五年时间开展系统、全面的兽用抗菌药滥用及非法兽药综合治理行动 |
| 2016 | 《全国药品流通行业发展规划(2016—2020 年)》 | 商务部 | 推进“互联网+药品流通”,积极宣传抗菌药物合理应用知识,提高公众对细菌耐药危机的认识 |
| 2016 | 《遏制细菌耐药国家行动计划(2016—2020 年)》 | 原国家卫生和计划生育委员会等 14 部门 | 从国家层面实施综合治理策略和措施,对抗菌药物的研发、生产、流通、应用、环境保护等各个环节加强监管,加强宣传教育和国际交流合作 |
| 2017 | 《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》 | 原国家卫生和计划生育委员会 | 针对抗菌药物临床应用管理中的薄弱环节,提出要求 |
| 2018 | 《关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知》 | 国家卫生健康委员会 | 加快建设多学科抗菌药物管理和诊疗团队,加强儿童等重点人群抗菌药物临床应用管理等 |

3 讨论和建议

中国的抗生素耐药性治理历经以药品管控为主要治理策略、以临床监测为主要治理手段、多领域参与的全面治理策略三个主要阶段。在第一阶段,国际对于抗生素耐药性问题重视不足,仅有部分欧美国家对本国抗生素的使用情况开展了监测,并提出了基于多种数据来源下的抗生素监测网络及治理体系^[13],其余国家特别是中低收入国家仍缺乏对抗生素耐药性问题的治理措施和行动。而中国在这一阶段发布的政策和法律法规主要是从药品监督管理、控制兽药使用等角度促进合理用药与用药安全,治理角度过于局限,规定过于宽泛且缺乏可操作性,缺少专门针对抗生素用药管控的内容。这主要是因为中国正处于经济发展复苏阶段,国家对于药品的使用并没有过多限制,医院和医药企业的发展也需要药品消费的带动,因此除了在农业领域控制药品使用外,其他领域没有参与到抗生素耐药性治理的行动中来。进入到第二阶段,多个部门逐渐参与到以监测为主的治理中,但由于职权不明确且缺乏协调一致

的行动,基层单位对抗生素滥用问题不重视,导致政策法规在具体的执行中难以发挥作用。此外,由于我国各地发展不平衡,抗生素耐药性管理政策的实施推进缓慢,并未起到理想的控制和治理效果。而在全面治理的第三阶段,中国的政府、学术以及民众各界都采取行动,各领域的高度重视使中国抗生素耐药性治理行动逐渐跟上了国际步伐。此外,中国在发布明确有效的政策并采取相应措施的同时,与国际的合作也日益频繁,加快了我国抗生素耐药性治理的进程。

然而中国的抗生素滥用问题较为严峻,而耐药性治理相对于发达国家又起步较晚,所以在改善本国治理现状和进一步解决抗生素耐药性问题方面还需继续探索。因此,基于目前中国抗生素耐药性治理的政策演变过程和治理现状,本文提出以下建议,为将来的治理研究和政策制定提供参考。

3.1 加强社区感染控制,促进抗生素合理使用

我国目前出台的抗生素耐药性治理政策主要针对二、三级医院,在感染控制和抗生素合理使用方面也初见成效。二、三级医疗机构门诊抗生素使用率已经从 2010 年的 19.4% 下降到 2017 年的 7.7%,住

院抗生素使用率从2010年的67.3%下降到2017年的36.8%。^[14]但是,基层医院的抗生素使用率却居高不下,抗生素处方频繁,且多数不合理。^[15]因此,应针对基层医疗机构制定感染控制、抗生素合理使用的政策与指南,加强对基层医务人员的培训。

3.2 进一步加强农业、环境领域的抗生素耐药性治理

目前,我国的主要治理行动集中在卫生领域。农业领域虽然出台了针对养殖、畜牧业的治理策略,但仍缺乏有效的治理行动。环境领域,目前仅将抗生素菌渣列入《固体废物污染环境防治法》,对抗生素的控制与管理仍非常有限。因此,应推动农业、环境领域更加积极的参与到抗生素耐药性治理当中,鼓励农业领域开展抗生素使用和经济发展的关联研究,并将抗生素治理纳入环境评价指标中。

3.3 建立“One Health”下的跨部门、跨学科合作平台

我国政府已经意识到耐药问题的严峻性,并制定政策推动抗生素的合理使用,但全面治理行动需要多个部门共同参与、协调与合作。目前,各个部门针对抗生素耐药性问题的行动和合作仍然较少。因此,我国应建立一个由国务院牵头的高于部委的管理部门,明确不同部委在抗生素耐药性问题上的职责范围,协调部委间合作,并细化国家行动计划中各领域的治理内容。

此外,除了国家部委间的协同合作外,不同学科间的合作对于推动抗生素耐药性治理也至关重要。因此,诸如国家自然科学基金等科研学术支持平台应重视专题研究,鼓励多学科交叉项目的开展与多研究领域的数据合作共享。使不同领域的专家学者可开展联合研究,为抗生素耐药性问题的综合治理提供完整的证据链条,推动基础性研究成果实现政策转化。

3.4 加大抗生素替代药品的研发力度

中国有独特的中医药文化,中药的群众基础深厚,充分利用中医药学,研发可替代抗生素的中药具有一定意义。此外在农业和畜牧业领域,有60%的抗生素是用于预防和促生长,在这一方面有必要研发替代性药品。因此,政府应加大抗生素替代药品的研发投入,鼓励开展此类研究,通过开展抗生素研究人员的培训、建立获取研发信息的开放式平台等手段以促进抗生素替代药品的研发。

参 考 文 献

- [1] Wallinga D, Rayner G, Lang T. Antimicrobial resistance and biological governance: Explanations for policy failure [J]. *Public Health*, 2015, 129(10): 1314-1325.
- [2] Zhang Q Q, Ying G G, Pan C Get al. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: Source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance[J]. *Environ Sci Technol*, 2015, 49(11): 6772-6782.
- [3] 李福长, 刘梨平. 我国抗生素滥用现状及其对策[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(26): 175-177.
- [4] YIN X, Song F, Gong Y. A systematic review of antibiotic utilization in China[J]. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2013, 68(11): 2445-2452.
- [5] 程古月, 李俊, 谷宇锋, 等. 世界卫生组织、欧盟和中国抗生素耐药性监测现状[J]. *中国抗生素杂志*, 2018, 43(6): 665-674.
- [6] 刘越男, 张艳晶, 呼明明, 等. 浅谈国外抗生素管理策略[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(15): 1836-1842.
- [7] Brandenburg K, Schurholz T. Lack of new antiinfective agents: Passing into the pre-antibiotic age[J]. *World J Biol Chem*, 2015, 6(3): 71-77.
- [8] 邓玉英, 陈桂先, 曾年英. 滥用饲用抗生素现状及对生态环境的影响[J]. *现代畜牧兽医*, 2009(10): 35-36.
- [9] 姜明欢, 方宇, 陈文娟, 等. 陕西省药店凭处方销售抗生素现状研究[J]. *中国卫生政策研究*, 2013, 6(1): 40-45.
- [10] 杨晓平. 抗菌药物在零售药店及个体诊所的应用情况调查[J]. *中国医药科学*, 2013, 3(13): 61-62.
- [11] 王朋, 刘茂生, 翟晓华. 基层抗菌药物滥用现状及对策[J]. *齐鲁药事*, 2012, 31(12): 728-729, 736.
- [12] Liu Y Y, Wang Y, Walsh T R, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(2): 161-168.
- [13] Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): e99-e106.
- [14] 国家卫生健康委员会医政医管局. 2017年国家医疗服务与质量安全报告[R]. 2018.
- [15] Wang J, Wang P, Wang X, et al. Use and prescription of antibiotics in primary health care settings in China[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(12): 1914-1920.

[收稿日期:2018-12-05 修回日期:2019-02-12]

(编辑 赵晓娟)

作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。