重新审视无菌问题

医院微生物组

芝加哥大学医学院新大楼于 2013 年 2 月正式启用时，所有的设施都是崭新的。在这座被命名为“护理和研发中心”的新大楼里，地板锃亮，不锈钢病床闪闪发光。甚至在第一批患者入院后，医院的地面看上去仍一尘不染。似乎医院就应该是这个样子：尽可能地保持无菌状态。

然而，来自阿贡国家实验室（Argonne National Laboratory）的环境微生物学家 Jack Gilbert 的数据却显示另外一种状况。Gilbert 和他的研究生、博士后以及研究助理团队每天往返医院数趟，甚至在新大楼正式启用之前，他们就来采集样品。他们重点关注的是手术室和肿瘤科所在的楼层，每个小组成员用棉拭子在地板、病床、床单、水槽、电脑、护士站、通风口等处采集样本。准确的说，Gilbert 的团队通过棉拭子采样的方法来获取上述各处微生物群落的样本。

Gilbert 团队每天在医院的不同角落重复采样，持续时间超过一年。这个项目是由 Alfred P. Sloan 基金会资助的医院微生物组计划（Hospital Microbiome Project）的一部分，目的是深入了解在不同医院环境下的微生物群落或者微生物组，解析微生物在人体和物体表面间的迁移规律，以及微生物群落随时间发展的特征，项目金额共计 85 万美元。研究者相信，通过了解医院环境里的一系列微生物，识别建筑物运行特征对这些微生物群落的影响，调整室内生态系统阻止病原体的传播，可以降低院内感染的发生。此项研究还将选取德国一所军队医院，对其中一个房间内的微生物组进行长达 16 个月的深入分析。

“当病原体入侵时，它通常不是独立作战，而是与成千上万的其他微生物协同作用才能致病，” Gilbert 说。“目前对于医院内微生物共生环境的研究很少。”

少数研究者开始把医院作为一个生态系统来看待。“科学家们想要研究医院的生态系统，以了解哪种微生物会出现在什么地方，”加州大学戴维斯分校的微生物生态学家 Jonathan Eisen 说道。

院内感染

迄今为止能获得的最新数据显示，2010年共有3510万美国人在医院至少待过一晚。据美国疾病预防控制中心估计，5%的住院病人在院期间会发生感染，可导致每年9万9千人死亡和100亿美元的医疗费用负担。

院内感染并不是一个新现象。只要有病人在医院寻求治疗，就有传染病传播的可能性。随着青霉素和其他抗生素的出现，医生们对于疾病传播的顾虑减弱了，因为他们认为已经拥有一颗神奇的“子弹”，可以对抗人体可能获得的各种感染。但耐药菌的出现改变了这种想法。

如今，耐药性感染和院内感染均没有停止的迹象。以前普遍认为，有害细菌是这些感染的罪魁祸首，而越来越严格的感染控制规程和无菌标准被视为能够解决此问题。如今，有一种新的假说认为，院内感染诱发的原因不是有害细菌的存在，而是有益菌群的缺失。

在明亮的灯光下和不锈钢病床上存在着一大群微生物，其中大部分是无害的，一些还是潜在的益生菌。一些研究者认为，医院菌群成为了医院“免疫系统”的关键部分，在某种情况下，它们甚至可以帮助病人对抗传染病。

“在过去的150年里，我们一直致力于杀灭细菌。然而，大量的证据表明，这种方法并不起效，” Gilbert说。“我们试想一下，也许，仅仅是也许，如果我们在医院环境中培养不致病的细菌，那么我们可以观察这样做能否建造一个更为健康的医院环境。”

人类微生物组研究已经表明，抗生素的使用会扰乱人体内和体表的正常微生物群。医院定期的灭菌行为也可能会产生同样的效果——使用广谱抗生素、漂白剂和洗手液可能在去除一些有害病原体的同时，也将大量的非致病性微生物一并去除。

消除这些共生微生物会造成竞争的减少，使得医院更适合于病原体的生存，Eisen说道。“从长远角度看来，一些灭菌操作可能会逐渐失效，因为你对微生物的生态系统进行了大清洗，使得该系统不但无力抵御常规、令人讨厌的细菌，更无法应对病原体的卷土重来。”他说。

“绝大多数微生物是几乎无法存活的，” 俄勒冈大学生物学和建筑环境中心（Biology and the Built Environment Center）的博士后、微生物生态学家James Meadow说。“建筑环境似乎不仅仅是一个适合潜在致病菌暂时停留直到更好的生存条件出现的等候室。实际上，大多数细菌并不甘心于此。” 其他微生物的消除可能会导致有害病原体倾巢而出，成为致病菌。

重新审视无菌问题

在以前的研究中，微生物学家们已能够对单一培养环境下的细菌进

医院消杀的传统方法是尽可能地进行表面消毒，但研究员 Jack Gilbert 说，“目前有大量证据表明这种杀菌方法并不起效。”

©Keith Brofsky/Gett

行研究，同期只培养一个菌种。尽管这种方法可以相对快速地大量增殖细菌，但仍具有其局限性。

环境中发现的许多微生物，即便有可能，也很难培养，这使得微生物学家们大大低估了构成人体微生物群的微生物数量。同样的，考虑到传染性疾病对公共卫生的巨大威胁，研究者们更优先关注有害菌，而不是那些中性的或有益的微生物。

50年前，科学家们所了解的微生物大多是和病原体有关的，那时，去除微生物的薄层外壳对于杀灭细菌是十分有效的。但如今的情况已经大为不同。在20世纪90年代后期和21世纪初期，基因测序技术得到了飞速发展，基因测序的时间和费用成本都有所降低。这让Eisen和Gilbert等人有条件对1980年代微生物生态学家Norman R. Pace所创建的方法进行改良，用于监测那些不能在实验室内培养的微生物环境。环境监测的结果表明，可培养的细菌，如链球菌和葡萄球菌，仅仅是我们每天所处环境中接触的极小一部分微生物。

不同种类的细菌都包含了一个独特的16S rRNA基因，这相当于一个指纹。通过擦拭物体表层，然后测定样品中不同种类的16S rRNA基因序列，科学家们可以快速、经济、简便地发现任何给定位置所存有的细菌种类。研究者发现，桌子、床栏杆或者地板上的生物多样性纷繁复杂，堪比亚马逊热带雨林。

“要从一个特定的生态系统里清除所有的微生物是非常困难的，”Eisen说。Gilbert及其共同作者Scott Kelley在《基因生物学》（*Genome Biology*）上刊出的一篇综述里写道，可能存在一种微生物，几乎能够在任何（建筑环境）表面或环境中存活。”简而言之，无菌状态根本就不可能存在。

初步研究表明，新入院患者在入院后数小时之内即可改变其房间内微生物的构成。新增加的微生物可能是由探视者引入的。

© Blend Image/Shutterstock

我们身边的微生物

科学家们发现，建筑物里的微生物不是一成不变的，而是随着环境条件和居住者的不同而千差万别。室内微生物群的一些细菌已经被科学家们研究透彻。以前的研究表明，寄居在医院的水疗池和淋浴莲蓬头内繁殖的细菌是喜好潮湿、土栖的分枝杆菌和变形菌门。另一项研究发现，莲蓬头内长满了机会致病菌，明显不同于病房内的其他地方。这些细菌易于形成生物膜，是喜好潮湿及富含磷环境的微生物的繁殖地，也很难杀灭。

对特殊菌群的检测，并不仅仅局限于医院的淋浴设备。当科罗拉多大学博尔德分校（University of Colorado Boulder）的调查员们检测了导尿管（院内感染的常见来源之一）中所存在的微生物时，他们发现，导尿管外部的细菌和管内的细菌是明显不同的。在一项澳大利亚的研究中，重症监护室的动脉导管也存在类似的问题。

然而，医院环境中的大多数微生物是人源性的，人们通过鞋底、手机以及身体接触等方式将细菌带入医院。就像“花生漫画”里的全身脏兮兮的乒乓（Pigpen）一样，人体也是被微生物包裹着。“无论我们到哪，微生物都会如影随形，”Gilbert说。

每当我们接触物体的时候，我们可以（并已经）将数以百万计的微生物从我们的身体转移到环境中。因为能够转移的微生物种类因人和身体部位而异，不同表面可能会寄居着不同的微生物。例如在每次碰触电脑键盘、照明开关和洗手液瓶时，我们都会重复不断将手上的微生物带到这些物体表面。另一方面，洗手间里主要存在一些与胃肠道和泌尿生殖器有关的微生物。

关于教室里微生物群的一项详细分析发现，微生物的种类因人体接触物品的方式而异。研究者发现，椅子上携带的微生物以消化道和泌尿生殖道、皮肤来源的为主。地板和墙壁则是以户外的菌群为主，可能是通过鞋子或者通风系统带入的。

医院微生物组项目研究中，Gilbert尚未发表的初步结果显示，在一个新患者入院的几小时内，房间内的微生物已经发生改变，足以反映新

入院患者的微生物构成。“在数小时内，患者身上的微生物便成为了房间内占优势地位的菌群，”他说。

匹兹堡大学医学中心玛吉妇女医院（Magee Womens Hospital of the University of Pittsburgh Medical Center）一项针对新生儿重症监护室（NICU）内微生物群的研究分析也证实了相反过程的存在。就像环境中发现的许多微生物与人体是有关的一样，研究者现在知道，人体可以从环境中接触到很多微生物。Brandon Brooks是加州大学伯克利分校的一名微生物生态学家，也是NICU研究的第一作者。他认为，研究室内微生物群并不仅仅是对微生物进行普查。坏死性小肠炎是多种细菌有关的感染，尤其对低出生体重婴儿来说是可以致命的。知道NICU里婴儿是如何接触到这些微生物，可以帮助医生预防疾病的发生。

尽管新生儿并不是完全无菌的，它们也携带微生物群，但所带的种类却是比其他任何生命阶段要少得多。“新生儿的菌群背景较为单纯，我们另辟蹊径，或许可以观察到不同的结果，”Brooks说。

Brooks和他的同事们收集NICU新生儿的胎粪样本，每三天一次。对应于每一份胎粪样本，他们同时收集了NICU附近的33处环境样本。他们发现，新生儿体内主要存在的细菌种类（表皮葡萄球菌、克雷伯氏菌、脆弱拟杆菌和大肠杆菌）同样存在于NICU环境中，表明医院环境可能是这些微生物的源头。“下一步是尝试制定更为先进的环境管理策略，看是否能够建立一个对住院者有益的生态系统，”Brooks说。

耳目一新?

找出影响室内微生物群构成的因素，可以帮助科学家们识别出携带病原体的高风险空间和物品。研究者们相信，通过简单地调整建筑设计，如改变加湿设备和通风系统，能够帮助减少室内环境的病原体数量。不仅在医院，其他公共区域同样也需要做相应的调整设计。

建筑物内的加热、通风和空调（HVAC）系统可成为室内微生物的主要来源，因为许多微生物是通过空气传播的。Susannah Tringe是美国能源部联合基因组研究所（Department of Energy's Joint Genome Institute）的一位微生物生态学家，她和同事在两个人口密集的城市购物中心，对空调处理机组进行了细菌采样。他们鉴别出多达300种不同的细菌，大多数和人体微生物有关，而且和室外空气里的细菌明显不同。

“事实上，很多措施都可以限制微生物的空气传播，建筑环境的改变可能会取得最好的效果，”伊利诺斯理工学院（Illinois Institute of Technology）的建筑工程师Brent Stephens如此说道，虽然他并没有参与Tringe的研究。

Meadow的研究结果表明，空间建筑设计可能影响到其微生物种群。室内空间的许多微生物是通过HVAC系统进入，而微生物群的构成取决于这个系统是否引入室外空气。科学家们也发现，相邻的房间通常有着相似的微生物群结构，人流量大的房间也是如此。

HVAC系统是室内微生物群落的主要来源。一些研究者认为，通过简单地改变建筑设计，例如改变HVAC系统，可以减少室内环境的病原体数量。© Peter Spiro/iStock

俄勒冈州的密尔沃基州立医院（Providence Milwaukie Hospital）的一项微生物群研究显示，与室外相比，室内空气样本含有更多的潜在致病菌。那些空气流动和湿度比例最高的房间内的人源性细菌和潜在病原体更少。

然而，医院环境卫生的改善并不能依靠简单的科学计数。要想知道病原体如何在地域和人

之间传播，需要了解医院里的微生物生态系统。这种看法似乎听起来并不像是一个巨大的转变，Meadow说，但它颠覆了科学家对医院及其微生物的传统看法。“如果我们采取去除或杀灭的方式来灭除一种细菌，我们就要意识到其他微生物也可能会随之而改变，”他说。

当设计新医院和改建旧医院的时候，建筑师和环境工程师们都开始考虑微生物这一因素。其中一些改变可能很简单，如将洗手间和厨房隔开以防止洗手间的微生物迁移进入厨房。Meadow的假设是，安装可以打开的窗户也许可以有助于改变医院的微生物群落。环境改变的同时还需要改变行为方式，Eisen说，例如督促医院员工洗手，虽然有很多宣教活动，但净手操作仍不达标。

改变医院环境以防止感染似乎是一个新概念，这源于高通量基因测序和其他现代生物学技术的发展。但Meadow提出，这个概念其实早就已经被提出，并不是一个新概念。“追溯到19世纪，Florence Nightingale就知道如果打开窗户的话，病人的病情会更好一些，”他说。“我们已经知道开窗会彻底改变我们周围空气中的微生物群落，从长远来看，这可能会影响我们的健康。”

一些简单的行为改变可以让医院环境更加卫生。例如，在医院里，员工洗手对于控制很多疾病的传播是很关键的。尽管开展了很多宣教活动，依旧做得不好。

© Arthur Tilley/Getty

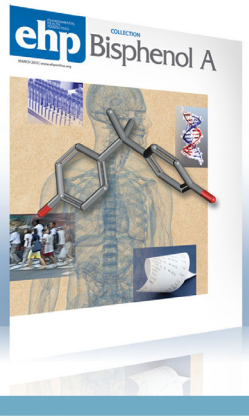
Carrie Arnold，弗吉尼亚的一位自由科学作家。她的作品曾在《科学美国人》（*Scientific American*）、《发现》（*Discover*）、《新科学家》（*New Scientist*）、《史密森学会》（*Smithsonian*）等杂志上发表。

译自*EHP* 122(7):A182−A187 (2014)
翻译：张蕴晖

***本文参考文献请浏览英文原文**

原文链接

http://dx.doi.org/10.1289/ehp.122-A182



EHP 双酚A专辑（英文）

双酚A (BPA)是全球生产量最大的化学品之一，在我们生活的环境中无处不在。许多研究表明，双酚A在体外和体内均有雌激素活性，因而引起了毒理学研究人员和执法机构的高度关注。

为了满足读者的需求，我们将2007~2011年间在*EHP*发表的有关双酚A文章编纂成专辑。它包括了几十篇与双酚A相关的评论、回顾以及研究论文的摘要，每个标题均链接到*EHP*网站上的全文。专辑分为四部分：毒理学、流行病学、暴露、监管科学。

EHP 双酚A专辑可免费下载。
请登陆 ***www.ehponline.org/collections***