别拿科学当"共存"的幌子

原创 潮思 新潮沉思录 2022-04-05 22:12



文 1 北方朔风

前天,随着数架运20飞抵上海的照片传遍网络,随着包括解放军和各省医护人员组成的数万人支援队伍进入上海,大半个月来,网络上围绕着上海严峻的疫情引发的担忧,焦虑和争吵的声音消散了不少。对于大部分朴素的网友来说,在这种时刻看到子弟兵的身影就有了定心丸。



随后,36小时内,上海范围内共完成了核酸采样2556.5万人,为后续的疫情攻坚做好了最重要的准备工作。

参考目前同时处在奥密克戎高峰期的地区,如香港,越南,韩国等,如果上海的疫情传播链不被打断,仅上海一地的疫情规模最少会在几十万以上,扩散到全国的情况更不可想像。到时候因为疫情全面开花导致各地陷入各自为战,这对于我国不少经济和医疗条件不足,人口流失老龄化严重的地区来说,将是严重的灾难。

自从新冠全球爆发以来,沉思录写了很多关于疫情相关的文章,之前因为我们分析和批评当下的共存论,一些人认为我们是"无脑鼓吹防疫",实际上只要一直关注沉思录的读者就能知道,我们关于新冠病毒以及其引发的疫情的观点是非常系统的,一直是基于科学角度和现实逻辑去分析的。对于我国防疫过程中存在的问题,尤其是基层存在的问题,我们也有不少文章做了批评和分析。

反而是网上不少嘴上挂着"讲科学"的共存论鼓吹者,既对新冠病毒变异的前沿追踪情况,对相关疫苗和药品研发的前沿情况没有任何了解,对各国的疫情数据和动态没有分辨分析能力,对公共卫生管理的复杂度和必要性毫无认知,仅仅从某些专家和所谓精英嘴里学到几个词,诸如"群体免疫","不如流感","影响经济""外国疫苗好","瑞辉神药好"等等,就自

以为自己讲科学了, 讲逻辑了。

实际上,不同领域的专家对同一件事情的看法也是千差万别的。同样处于医疗领域,有些专家自己不是这个细分领域的,却既对冠状病毒这个细分领域缺乏基础的学术认知,又对公共卫生管理这个涵盖面远超出医学理论本身的领域充满无知和轻视。



谁也不想一直活在新冠病毒威胁的阴影下,但不管选择什么样的策略,最重要的仍是在科学的基础上,以生命为本,实事求是。今天我们将从科学方面来讨论,目前包括我国在内,人类社会还需要往哪些方向努力,才能在与新冠病毒的战争中取得基础的胜利。然后最近我们还会从政治,社会和基层管理等方面讨论在技术水平能够达到基本战胜新冠病毒之前,我们应该如何继续更好的与疫情斗争。

病毒与超额死亡

按照美国公开的数据,截止到2022年到3月19日,美国的新冠死亡率依然在百分之0.65这个水平,虽然靠着疫苗和免疫屏障,死亡率有所降低,但是依然处在一个很高的水平,而考虑到各国的超额死亡数,根据发表在nature和柳叶刀上的相关论文显示,实际上新冠在各国造成的超额死亡人数更加夸张。(超额死亡人数,简单理解全年实际死亡人数减去根据往年数据预测的该年死亡人数,超额的部分大体属于疫情影响,但不一定是直接死于新冠病毒)

根据柳叶刀相关论文的分析,如美国等主要疫情国家,超额死亡率达到了130.6/10万人,而中国为0.6/10万人,处于全球最低一档。需要知道,这还是在各国已经大范围接种疫苗的前提下,而且欧美大部分国家在之前并没有完全躺平,很多国家封城时间持续了半年以上,不然数据将更可怕。从全球新冠研究者的主流角度看,目前来说人类社会真的还不具备可以和新冠和谐共存的能力。

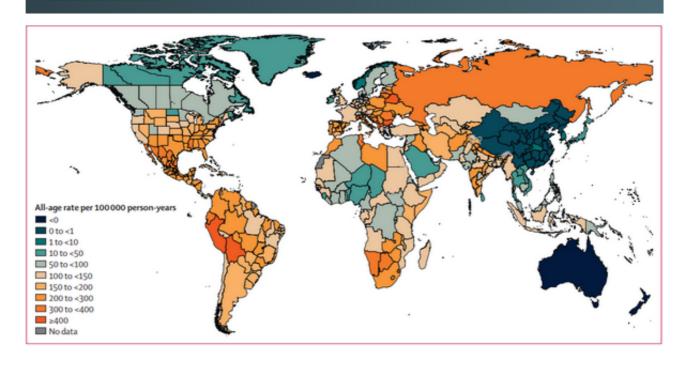
THE LANCET

Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21

COVID-19 Excess Mortality Collaborators † . Show footnotes

Open Access • Published: March 10, 2022 • DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3 •





目前,有些人盼着新冠出现一个死亡率极低的毒株,来解决一切问题,并不是没有这种可能性,冠状病毒家族里边,有些确实只会导致普通感冒,死亡率确实相当之低。**但是指望运气这么好,这并不是科学所为,**冠状病毒家族之中还有中东呼吸综合征这种,死亡率接近三分之一的存在呢。而一个非常广泛的认知误区是病毒随着传播会变得越来越弱,起码在冠状病毒的进化里是不存在这种规律的,全球还没有哪个学者敢拍着胸脯说接下来新冠病毒一定会朝着人们期望的方向变化。

而新冠的快速迭代还在继续,最近被广为人知的变种XE,在二月初被首次发现,目前已经席卷英国、爱尔兰、瑞士、美国、巴西、法国、丹麦和瑞典等等,然而,更新的变种也已经开

始在取代XE的路上了。关于病毒变种这块我们就不多写了,这方面墙裂推荐大家关注拍老师(知乎:拍照稀烂帮帮主,公众号:拍照稀烂的焦虑怪),国内网络上最知名的新冠变种追踪博主。可以说在当下这个知识爆炸又信息泛滥的时代,像类似懂科学又三观正的网友比路线错误,立场不站在人民群众这边的"知识分子","专家"们价值大太多。

疫苗

虽然现在的主流疫苗,对于阻止新冠传播的效果,实在是十分不理想,但是对于降低重症率来说,依然有着很好的效果。而且,如果广大发展中国家可以提高新冠疫苗接种率,对于降低新冠变异株的出现速度,也有很大的帮助。除此之外,很多研究机构也在开展第二代新冠疫苗的研究。

第一第二代新冠疫苗并不是个十分准确的概念,大概来说,第一代新冠疫苗为了减少研发时间,直接选取了新冠整个s蛋白作为抗原,s蛋白,也就是突刺蛋白是新冠病毒进入人体的关键功能蛋白,中和这个蛋白,就可以对新冠实现免疫,相比于流感来说,s蛋白实际上是个很不错的位点,比起流感病毒来说,设计疫苗可以说是简单一些。

虽然第一代产品研发的快了,但是会产生大量无关抗体,降低疫苗的效果。第二代疫苗则是 选取s蛋白之中相对保守,并且与结合有着密切关系的序列片段,产生的中和抗体滴度更高,更有针对性,也更加持久,对于变异株也有着一定的防护能力,同时大量使用新一代佐剂,提高疫苗的效果,相比第一代新冠疫苗,无论是防止传染或是重症,都有着更好的效果。

如果第二代新冠疫苗的加强针可以普及,疫情防控的局势,也会容易不少。比如说第一代疫苗接种之后六个月,防重症率平均在百分之八十这个水平,而各种第二代疫苗在实验之中,六个月之后,依然可以保持百分之九十,甚至是百分之九十五以上的防重症率。这意味着在接种疫苗的人群里边,重症人群数量有可能折半,甚至是四分之一,这确实是个不小的进步。

但是客观来讲,第二代疫苗的效果,也远远没有达到可以实现共存的地步,这个进步并没有量变引起质变的程度,毕竟,疫苗的主要作用不应该是防御重症,而是防御感染,这一点第

二代疫苗比第一代强,但是并没有什么本质区别。以及,第二代疫苗依然有些问题,比如说部分增强疫苗效果的佐剂、会带来明显的副作用。

更何况,新冠病毒至今为止依然在快速的进行突变,防护力依然会出现下降,如果说德尔塔病毒只是降低了疫苗的防御力的话,奥密克戎在s蛋白上面出现的大量突变,让大多数疫苗只剩下了防御重症的能力。

为此,学术界有两个思路,一个是跟踪病毒突变,出现高危突变之后,就开发全新的疫苗,一个是开发可以覆盖大多数毒株的通用疫苗。这两个思路都有道理,但是也都有局限性。如果是跟踪病毒突变来开发疫苗,目前的速度显然是不够的,针对欧米克戎突变株开发的疫苗,目前都在临床前阶段,而现在的BA2突变株,比起来原版欧米克戎,也有了十分巨大的差异。

HD ⁴⁶..... **≘**



姜世勃教授的通用疫苗之路-以不 变应万变 新冠策略大比拼



前沿科学与文化

2022-02-26 10:43

新冠病毒奥米克戎(Omicron)变异株的横空出世,对现行的抗新冠疫苗和抗体药物的开发与应用形成了严峻的挑战。许多疫苗开发商采用了"以变应变"(根据变

开体S蛋口的氨基酸序列米里和设计发田抗原)的策略,研发下一代的抗新冠疫苗。但复旦大学姜世勃/陆路/刘泽众团队采用了"以不变应万变"(以不作任何修饰的原始毒株的RBD为疫苗抗原加上一个高效佐剂)的策略,研发出首个高效广谱的β属冠状病毒β谱系(β-CoV-B,即"小广谱")通用疫苗候选。

mrna疫苗开发速度比起传统疫苗有着巨大的优势,但是面对如此夸张的传播速度,显然也很容易抓瞎,目前国际疫苗相关研究人员,中期的目标是把疫苗的研发时间缩短到250天,长远目标是缩短到100天,即使这个时间比传统疫苗研发时间(大约十年)缩短了非常非常多,但是比起新冠病毒在全球的传染速度,依然速度有数量级的差距。如果未来新冠流行的毒株总共就保持几个,那还好,如果未来新冠每年都推陈出新,那可就非常不妙了;而开发通用疫苗,似乎是个很好的点子。但是如何选择位点呢?

如果选择s蛋白上面的位点,s蛋白因为生存压力的筛选,突变的频率只怕是非常高,就算是 之前被认为高度保守的序列,也会出现一个又一个突变;如果选择其他保守位置,因为结构 特性,突变的概率会低一些。但是这些保守位点是否适合结合,结合之后是否能阻止新冠对 人体的入侵,是个相当有挑战的问题。专家们也承认,如果想要搞通用的新冠疫苗,可能要 在传统的疫苗思路上有所创新,同时对于新冠病毒和人类免疫系统的认识有一些突破。这显 然不是容易的事情。

总的来说,以笔者的个人观点,在可见的未来,我们可以看到一些比现在的疫苗优秀,甚至

是优秀很多的新一代新冠疫苗,**但是单纯指望疫苗来完成共存,是不符合科学规律的**,最近中国疾控中心流行病学首席专家吴尊友就强调了这一点。而且,在创新疫苗的领域上面,我国依然有很多弱项,比如说新一代疫苗佐剂的使用,这就属于我国制药领域需要突破的方向。

- 5、"流感疫苗的保护效力比新冠疫苗要长,流感疫苗的保护效力时长能维持一年,新冠疫苗也就3-6个月。因此,很难把新冠当作流感一样来看待。"
- 6、"(欧美国家2022年春季以后,疫情管控可能就要放开了)这种可能性比较大,对于欧美国家来说,放开与不放开,对其本国疫情基本没有多大影响。欧美国家之间完全放开后,对中国构成的压力会比较大。中国怎么应对这种变化,还需要进一步研究。"
- 7、"原来我们根据历史经验判断,只要疫苗接种率达到某个临界值,就能形成群体免疫,即使有病例传入,也不会造成流行,这样就可以打开国门。这是根据历史的经验和我们对医学生物学方面的理解得出的结论。但是奥密克戎毒株出现以后,使得我们的认知又被刷新了。"
- 8、"美国和英国等的疫情,以及我国近期天津的疫情,都说明我们现在的疫苗还抵挡不住 奥密克戎毒株的感染。那疫苗的有效性也就在于减轻感染后的症状,减少死亡,而在预防传播、控制疫情扩散方面的效果可能不像我们原先想象的这么好。"

疫苗的接种率,也是相当复杂的问题。发达国家疫苗接种不配合,与反疫苗人群有很大的关系,但是即便在支持疫苗的人群之中,接种加强针的比例,也出现了下降,想要做到新一代加强针的覆盖,无疑是个富有挑战的工作。而对于我国而言,有很多慢性病人群,不适合接种疫苗,即使强制接种疫苗,这些人群的免疫反应,也比正常人差很多。这显然是个很复杂的问题,如何保护这些人群,也是未来疫苗研发之中的一个方向。

同时,非注射性疫苗(如鼻喷,口服)的价值也是明显,这些方便的方式,有助于提高大家接种的依从性。同时,也有助于方便经济不发达国家的接种。

除此之外,疫苗还可以有一些其他的用法,比如说增加流感和其他常见呼吸道传染病的疫苗接种,这也有助于降低医疗系统的压力,减少医疗挤兑的可能性,这两年在新冠疫苗研发上面积累的经验,对于防御其他呼吸道传染病,也是有帮助的。甚至国际上还有药企正在开发新冠和其他呼吸道传染病的多联疫苗,比如说流感,呼吸道合胞病毒和新冠的多联疫苗,这些都是秋冬季对于医疗系统造成了不少压力的东西。

Moderna表示,将进行新疫苗计划,研究同时针对新冠病毒及流感病毒的疫苗,估计今年内可进行有关疫苗的人体试验。

总的来说,这些可能的措施对于疫情都会起到一些帮助。不过能起到多大的作用,是值得考量的,新冠疫苗所面对的大多数问题,对于其他呼吸道传染病疫苗开发,也基本上是存在的。

药物

而最近讨论的另一个热点,是关于药物的问题,辉瑞的新药被很多人吹上了天。客观来说, 辉瑞的新药确实是一个优秀的新冠口服药,可以明显的降低住院率和重症风险,对于降低医 疗挤兑,抗击疫情无疑是有很大帮助的。但是它也不是万能的,在疾病之初使用才能使效果 最大化,而且目前的产能也相对有限,距离可以覆盖大爆发的产能,还有很大的距离,针对 大爆发,可能要准备人数百分之二十以上的药物。

而且我国使用这款药物,也并不享受发展中国家优惠价,可能需要进行谈判,或者是类似的药物国产化,才能保证足够的药物储备。此外,这款药物选择3cl蛋白酶作为靶点,理论上来说因为这个蛋白酶在新冠病毒之中的关键作用,正常情况不会出现明显突变,但是假如这

个药物广泛使用,在巨大的环境压力筛选之下,也有可能出现一些特殊的突变来产生抗药性。



很显然,考虑到这种趋势,我们需要的可能不是一个新冠口服药,而是多个不同通路的新冠口服药物。并且考虑多药联用,降低抗药性的可能,实际上辉瑞现在的这个药物,就是两个药物的复方制剂。我国也有一些这方面的药物开发,不过目前看来,国内的小分子药物开发,没有看到非常有潜力的方向。

而从笔者个人的看法来说,新冠口服药的使用,其实存在拓展的潜力。比如说进行暴露后预防,这在临床上面,常见于HIV感染,与HIV感染者出现危险接触之后,可以使用抗病毒药物进行阻断,可以有效的降低HIV感染的可能性,乙肝也有类似的思路。如果开发出适合新冠暴露后预防的药物,那么可以在新冠快速增长的区域内,使用药物进行阻断,降低新冠的传染力。

不过,这绝不是一个容易实现的事情,预防性药物的评判标准,和治疗性药物,会有巨大的区别。当然了,想要实现这点,除了口服药,鼻喷疫苗和中和抗体也有类似的潜力,鼻喷疫苗比注射疫苗响应更快,而也有专家在开发鼻喷的抗体,使得抗体药的使用不再需要繁复的注射流程。但是总的来说,这方面的思路似乎还是小分子口服药最为简便。而这些小分子药

物,也可以用于慢性病人群的保护,给这些弱势群体更多的选择,不过这些慢性病人群,往往有肝肾功能的不完善、小分子药物的肝肾毒性、也是需要考虑的问题。

如果运气比较好,随着第二代疫苗和新冠口服药的普及,新冠的严重性,可能会再次出现明显的下降,甚至有可能降低一个数量级,会真的降低到接近于流感的水平,但是考虑新冠强大的传染性,它的严重性即使降低到了流感的水平,依然也是相当严重的问题。

隔离与检测

现实是,我国的医疗系统即使在没有疫情的情况下,也常年处于接近过载的状态,虽然我们可以一年提高几十上百倍的口罩和疫苗产能,但是医务人员一下子是变不出来这么多的。好在事情倒也没有糟糕到完全不能解决的地步。方舱医院模式之下,每个患者需要的医务人员比例是较低的。建设常备的大型隔离中心和方舱医院,对于疫情绝对是有帮助的。不过很显然,目前为止并不是每一个地方都认同这个思路,原因各不相同,有的可能是对于疫情的长期趋势缺乏认识,有的可能是财政上面的挑战。但是就科学角度来说,常备的大型隔离中心和方舱医院,是绝对有价值的。当然,建设这些东西需要时间和成本,这也是现实问题。

这些技术和资源层面的问题,以我国的情况来说目前都显吃力,广大第三世界国家面临的情况更无法想像。

最近讨论的比较多的是居家隔离,支持居家隔离的人认为,目前的毒株重症率低,如果可以 实现居家隔离,确实是可以降低医疗系统的负担。不过笔者认为,这依然需要技术突破进行 配合,如何筛选高危人群,如何保证居家隔离之中,患者不离开隔离区,如何对居家的患者 进行健康监测,如何保证居家患者不导致扩散。这都是需要努力的方向。

尤其对我国来说,有很多家庭都是老人小孩都住在一起,如果人均居住面积不够大措施也不 到位的话,那居家隔离毫无意外会变成居家感染,这在各国都是已经证实的。另一个常见误 区就是想当然的认为居家隔离成本很低。实际看最近王立铭教授那篇文章就能明白,真正做 好居家隔离的成本不会比集中收治小。

当然,检测手段的更新也是值得努力的方向。虽然这两年我国的核酸和抗原检测能力都提高

了数百倍,对于抗击疫情提供了巨大的帮助,但是这两种方法都有局限性,核酸需要的时间长,对专业人员有着明显的依赖性,抗原的精度不行。目前有些技术人员正在开发基于 CRISPR的核酸检测技术,理论上有更低的成本,更快的速度,对于专业人员和专业设备依赖的更低,而精准度接近传统的pcr核酸法。甚至理论上,还有开发出核酸自测试纸的潜力。不过目前,还有不少的问题需要克服,但是这种检测方式如果可以普及,对于降低疫情的影响,显然会有很大的帮助。

历时2年,希望能应用到特定场景

"该项研究从2020年就开始了。"殷昊回忆, 我们一直相信,未来会有很多可以应用的场 景,比如密闭的空间,机场、火车站等地方 做快速检测,甚至可以应用到其他呼吸道病 毒的检测。

"如果走正常的流程,大概需要1年多的时间才能真正的投入到临床,最快也需要9个月的时间。"殷昊期待的说到,我们也希望这一研究能够更加快速的产品化,应用到更多有需要的场景。

± /~ ~ + \ 1.

后遗症

对于新冠的后遗症,有人说的是得了就完蛋,有人说完全不存在。笔者不喜欢妖魔化问题,从现在的数据来说,新冠确实有不少后遗症,并且能持续不少时间,对工作生活有一定的影

响。而且不同毒株导致的后遗症各不相同。**而遗憾的是,我们目前看到的,医学界在如何降低这些后遗症的发生率,如何治疗这些后遗症的研究,并不多**。这是很遗憾的一个盲点,笔者并不认为新冠的后遗症有多夸张,但是去研究如何处理这些后遗症,是很有必要的事情,也是笔者认为,谈共存的时候的一个基本要素。否则也就谈不上什么对人的尊重。不过现在看来,这方面的研究,还需要很长的时间。**而且笔者也毫不怀疑,某些国家和地区,会基本**上放弃这方面的研究。

总结

从技术的层面来看,我们目前还有不少的手段,可以降低新冠的严重性,但是遗憾的是,这些手段,远远不能把新冠降低到人畜无害的程度,而同时,新冠的突变,也并不会停止,还会继续给人类增加更多的变数。

如果让笔者大胆的做一些估计,笔者认为,要谈共存,新冠的死亡率最起码要下降一个数量级,如果能降低两个就更好了——以美国标准为例,下降一个数量级的死亡率大概是0.065%,相当于中等程度流感流行时候比较严重时候的死亡率,**高于这个标准,社会是难以承受的,在这个情况下,可以说是相当痛苦的共存。**

如果降低两个数量级,那大概达到比普通感冒高死亡率高一些的程度;其次,无症状感染者和有症状感染者的比例,要到十五比一以上,这里说的无症状,是那种真的对日常生活没有影响的,而不是某些地区那种无症状的标准,目前的比例大概是一点五比一,这十分有助于降低医疗系统的压力;对于新冠的后遗症,应该也要找到针对性的治疗方案;对于那些不方便进行疫苗免疫,和疫苗免疫效果不佳的群体,也应该找到技术上可以覆盖他们的保护方案。

当然,这里还是要强调,我们说的死亡率,并不是目前我们防疫苗状态下的死亡率。正如吴尊友所说,目前新冠在我国表现的低死亡率并不是它的本来面目,而是我们防疫工作的结果,万万不能拿新冠病毒在我国的死亡率来论证新冠的无害性。而且笔者这里还没把超额死亡纳入讨论。

只有这些角度都做到了,才能保证在大规模爆发之中,即使是医疗资源相对不足的地区, 也不出现医疗挤兑。我国很多经济不发达地区的人均医疗资源,可是非常难看的。

但是从笔者的个人了解看来,现在针对新冠的技术手段虽然有了不小的进步,但是距离实现这些最基本的人道主义目标,还有很大的距离。**技术进步是有其规律的,短时间之内,一个可以搞定大多数新冠病毒的超级疫苗,或是口服一两片就能让入院率降低百分之九十九点五的药物,出现的概率都无限接近于0。**至于新冠的下一个突变会是什么样的,这也不是我们可以预言的,以此而论,现在远远没有到可以谈论共存的时间。

当然,在技术手段能达到之前,更科学更高效,对社会影响最小的防疫工作是我们必须追求的,后面我们会从从政治,社会和基层管理等方面讨论在技术水平能够达到基本战胜新冠病毒之前,我们应该如何继续更好的与疫情斗争。

近期文章导读:

上海没有高风险地区

红旗落地之后,答案是什么?

小县城能做到的事,一线城市不至于难如登天吧?

别拿科学当"共存"的幌子 2022/4/6 14:16



喜欢此内容的人还喜欢

"世界上不止有新冠一种病",医生的一番大实话让我有点乱了... 精英说 减少医院重复检查,精准救助流浪人员……用好大数据,生活可以被点得更亮上海新闻广播