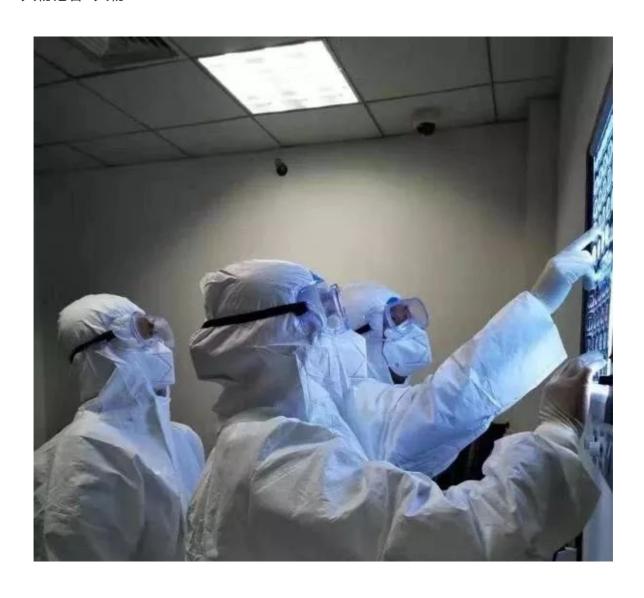
专访王广发: 快速诊断是当务之急

原创 人物记者 人物



王广发在2月3日晚上接受了《人物》的采访,这是他从新型冠状病毒肺炎中康复出院的第4天,也是他重新回到医院开始工作的第二天。作为北京大学第一医院呼吸和危重症医学科主任,他最初态度很谨慎,他说自己不想要再接受采访,但是,他愿意跟我谈一些技术上的问题。他愿意以一个呼吸科的临床医生,以及一个亲历过新型冠状病毒肺炎的患者身份,分享他对这场突如其来的疾病的理解——面对一个未知的新发传染病,我们应该怎么去认识它、理解它、应对它?科学的对策是什么?

所以,这篇文章的写作也是特殊的。在这篇对话稿件里,我们保留了大量王广发教授提到的临床经验、操作建议、诊断思考。这对于非医学背景的读者而言大概会有些枯燥,但是在这个疫情肆虐的时期,有效的临床经验是最宝贵的资源。希望这篇文章中所提到的操作细节能够对临床医生有所帮助,也能让不在一线的读者更多理解一种医学的细致思考方式。

新型冠状病毒肺炎,对普通人来说是一场突如其来的冲击,我们慌张地学习着与它相关的有限知识,去理解它的复杂,与它的变化赛跑。我们希望科学家能够给我们一个完美答案,但是对他们来说,这也是一个需要不断发现、认知的巨大未知。这是摆在现代医学面前的严峻挑战。医学并不能天然地马上给出解药,但是只要我们诚实地面对未知,分享真实的经验,在专业的指导下,实践科学的方法路径,我们就能知道最终的答案。

以下是干广发与《人物》的对话。

文 | 李斐然 编辑 | 糖槭

《人物》: 我们在采访一些医生时,他们提到,诊断标准让他们遇到了很大的困难。

王广发:是这样的,新型冠状病毒肺炎这个病,疑诊的病例包括肺炎表现。虽说有一些轻症病例,有一些没有肺炎表现,但多数还是有肺炎的。所以现在有发烧、咳嗽、白细胞不高、淋巴细胞降低这些病毒性肺炎的表现,再加上流行病学史,我们就考虑是疑似新型冠状病毒肺炎。

《人物》: 这是疑似的标准。

王广发:那么确诊呢,还是需要病原学的检测。病原学的检测现在可用的方法就是核酸的PCR检测或者基因测序。但是基因测序的特点是特异性高,敏感度差,所以它在临床上其实不太实用。它主要用在特别重大病例的认定,比如各省的第一例病例认定建议基因测序,确保检测它一定是这个病毒。但是目前来讲,临床上最重要的还是核酸的PCR检测。PCR本身来讲,现在的技术比较成熟,很多单位如果具备了实验室条件,做PCR一般是没有问题的。

《人物》: 但是临床医生现在卡在了核酸检测这件事上。他们实际操作核酸检测的时候,遇到很大困难,有时候核酸测出来假阴性,测不出、测不对,有的需要反复两三次。

王广发:关于核酸检测阴性的问题,其实有很多技术层面的问题。比如,你的采样采得合不合适,也就是采样质量。实际上我们有一些经验,就是你采样采得浅,它的阳性率就低。你采样得采得深,可能阳性率就高。

什么叫采样采得深?就是用咽拭子采样的时候,尽量深一些,特别注意蘸取分泌物的量。因为我亲身经历了,我得病的时候护士给我采,采得很深,采得我非常不舒服、恶心,都要吐,但是我一采就是阳性的。采咽拭子,采得越深病人越不舒服,所以要提前跟病人说一声,让他有个心理准备,取得患者理解。

还有些病人会没有痰,这样没有痰的病人上呼吸道咽部病毒载量可能也是比较低的,这时候可以考虑用一下雾化吸入,做完雾化吸入以后,再留取痰液,这样也可能增加我们检测的准确性。需要注意的一点是,做雾化吸入最好让他单独在一个房间,因为这个过程有可能会带病毒,所以不主张在发热门诊这种隔离措施不充分的地方来做。

有很多技术细节会影响我们的检测,所以,实验室检测并不是那么简单的。



核酸检测试剂盒

《人物》:有医生提到,现在最危险的一种状况是核酸测出来是阴性的,但CT看上去是阳性的,是毛玻璃,现在的处理是家庭留观。

王广发: 我觉得对于这样的病人,如果临床有症状,影像学符合,虽说实验室检测阴性——但不知道他是做了几次是阴性的——可以考虑多采一两次(样)。这对于还是以输入病例为主的省份的确是很有价值的,因为你一旦放走一个病人,假如他回家隔离不好,造成社区传播,那就有可能把输入性病例转化成本土型病例,本土型病例再扩展起来,就可能落地生根。落地生根后控制不住,那就容易出现第二个武汉。所以从防控角度讲,如果当地收治能力允许,对可疑病例建议更加严格的排查。

但是像武汉地区,就不太一样了,因为这样的病人太多了。现在面临的问题我确实很理解,因为那天我看到电视上,武汉金银潭医院一天做300份的标本,要做到晚上12点多,检测人员非常辛苦。这个要解决怎么办?我想就是要向科技、要向创新要效率。

《人物》: 具体怎么做?

王广发:我们想做一个研究,就是一种快速检测的方法。它相当于一种床旁的PCR(注:又称即时检测POCT,是指病人在采样现场利用试剂盒或便携仪器即时进行的临床检测,是检验医学发展的一种新趋势),就是在床旁就可以做PCR,它现在是用于流感(病毒)检测的。这个在美国已经上市,而且(产品)在超市里都可以买到。这种床旁PCR的流感检测,半个小时就出结果,是很快的。

因为国家药监局要求对这种快速诊断试剂要做临床研究,所以我们本来就是准备好要和美国合作 方做临床研究的,结果赶上这么一场疫情,所以我就强烈建议合作方和我们一起开发诊断新冠状 病毒的方法。我觉得这真是特别需要。

我看到合作方给我提供的资料, (这种检测)对流感病毒的诊断敏感性和特异性几乎都是在95%。这是一个很高的诊断效率了, 我觉得值得推广。我建议他们迅速地开发新冠状病毒快速诊断的方法, 他们已经答应了, 所以我们想跟他们合作, 尽快把这个方法建立起来, 形成产品, 能够推向我们前线, 这是我们的一个良好愿望, 这几天我一直在沟通这个事, 希望能够把这个工作推动得快一点。

当然,对它也要有一个合理的期待,它作为流感病毒检测能够达到95%的敏感度、特异度,但是它在新病毒上能不能达到,我还真不能百分之百打包票。但是,我觉得成功的可能性要比你从一张白纸从头研发要快得多,而且把握更大。

《人物》:你指的这种床旁PCR,就是像我这样的普通人,我去超市也可以买一个,在家里自己测?

王广发:对,是这样的。它在美国获批,不单可以在医院用的,在家也可以用。就像流感的快速诊断试剂,现在流感检测抗原,其实自己在家也可以做。现在的问题就是它的敏感度太低,也就是说,检测出来阳性只能说是,但是检出来阴性,你不能说不是。

就像警察抓贼似的,我从贼的兜里掏出来赃物了,我就说他是贼。但是有人怀疑他偷了,结果我把他抓着以后,从他身上没有搜到赃物,那么我作为警察判断,不能说他不是贼,但是我也不能把他抓起来。

《人物》: 你是怎么想到这个主意的?

王广发:大家现在更加关注的是救治病人,但其实,一个很大的瓶颈是我们能不能迅速诊断病人,迅速根据诊断,把病人分流。如果有一个很准确、快速的诊断方法,我们的效率就会大幅度的提高。

因为我曾经在武汉,我看到的问题就是很多病人积压在发热门诊,这里面肯定有病人,但是也肯定有不是这种病的病人,他们混在一起,实际上就会互相传染。

SARS的经历和这次的经历我都看到了这种现象——当大量的病人涌入一个狭小的空间,又没有办法去分流病人,保持病人之间的空间距离,那么大家都拥挤在一起,病毒浓度高了,医生也在里面,这时候就容易发生交叉感染。所以我强调诊断,迅速诊断,迅速把病人分流。

另外,我看到武汉建了两所医院,扩张了很多病房,但似乎仍然满足不了病人的需要,其实这里面要提高床位的使用效率,该出院的病人及时出院,但是要有可靠的检测方法,去判断病人该不该出院。所有人(的采样)都要送到CDC检测?肯定不现实。像金银潭医院,一天检测300份标本工作人员都得干到12点,你想想这个压力有多大。所以现在一定要重视对快速诊断方法的快速研发,研发出来迅速评价,评价有效,迅速地推到我们前线使用,迅速地减轻前方的收治病人的一些压力,我觉得这是当务之急。

《人物》: 我理解上这种跟公共卫生相关的产品,它的审批以及制造流程可能会比较长。那么类似于床旁PCR这种快速检测产品,预估它多久能落地?

王广发: 我觉得检测方法相对简单,因为它不涉及到进入人体,这个实际上是可以很快。只要我们证实它的检测稳定,在实验室操作具有可行性,它的质量控制得到保障,我们就可以在临床上去检测这个标本。如果是有一定的差距,我们会分析在什么情况下我们用它,什么时候需要再做PCR进行验证,这样会有一个非常好的效应是,我们可以大大减少送检实验室的压力,实验室的压力会大幅度减轻。

当然,这个快速检测方法也需要培训,但因为这种比较简单,培训起来比较快,那么经过培训的人员就会比较多。这是真的我们特别特别需要。

《人物》: 这种快速检测方法的技术原理是什么?

王广发:它已经有了专利,是成熟的技术,美国FDA(注:美国食品药品监督管理局)已经批准它在流感上的应用。它实际上是一种方法。这个产品有一种设计,电路的设计,元器件的设计,让它接上电源以后,能够自动做分析,这是它的核心技术。为什么我提出来它可能用于新型冠状病毒的检测呢?因为流感病毒检测的是它的核酸,新型冠状病毒检测的也是它的核酸,采用的都是PCR技术,也就是我给你一个模板,然后我用多聚酶进行扩增,就象用个模子,复制很多的砖瓦一样。假设原来是一根链,一个链我很难通过现有技术直接检测出来,但是扩增几十个循环后,可能变成很多条一样的核酸链,那时候再检测就很容易检测出来。这个技术用于新型冠状病毒的检测,我只是说我给它的模板不一样。给它流感病毒,它检测流感病毒;我给它新型冠状病毒,它就检测新型冠状病毒。

《人物》: 这个成熟专利技术在中国落地,可能最花时间的环节是什么?

王广发: 我觉得要把实验条件摸稳。这需要拿一些临床的标本进行实验,所以我建议他们赶紧在国内做这一方面的研究。一旦把它弄好,下一步就是把它形成产品,拿产品推向临床试用,我们叫做临床试验。做完临床试验,对比它和PCR的结果,看它的敏感度、特异度。我觉得放低了

说,80%以上就很好了,如果它真的能像流感(检测)那样超过90%,那对疫情防控真的太有用了,至少能够更快地把病人进行分类。



工作人员正在进行核酸检测 图源CGTN记者团视频

《人物》:问题是现在特别是在湖北,有很多病人难就难在无法确诊。他们的一个现实困难是, 疑似的时候......

王广发: 我知道,就是疑似的时候要做核酸检测,但是又做不了核酸检测,然后病人又不敢放走,就积压在发热门诊或者隔离病房,又新来了一些病人,然后呢,没有空间收治。我明白,我太了解武汉现在的这个情况。因为在武汉的时候,我看发热门诊已经看到了这个苗头,在北京SARS疫情的时候,我真是亲身体验到了同样的情况。那时候在北大医院,急诊室的病人到院子里去打点滴,这就说明收不下,这病人该怎么办啊。

《人物》: 医疗资源已经严重过载了。

王广发:对,实际上从北京的经验来讲,那是非常影响到疫情控制的重要一环,武汉的情况我觉得现在已经是过了那个时期,但就是现在仍然面临着类似的问题。

《人物》: 所以假定这个快速检测方法能行,那么从现在开始,到新的快速检测方法落地,这中间我们有更好的缓冲解决方案吗?

王广发:影响核酸检测结果的两个因素,一个是试剂,我不是实验室的专家,我没有太多的发言权。但是这里面有一些技术上操作的要点,各地做的时候要注意这些问题。

比如,我们现在发现一些病人表现的是上呼吸道症状,打喷嚏、流鼻涕,所以这种情况下采鼻拭子有可能会阳性(准确率)更高。这个在卫生部最新的指南当中已经提出来了,原来我们写的是咽拭子,现在写鼻咽拭子,大家要结合病人的症状来决定。

最开始我们实际上不太认识这个病的全貌,当时觉得鼻塞、打喷嚏、流鼻涕不是它的特点,我自己得了以后深深体会到,有认识上的变化。理论上哪个地方病情重,你就应该采哪个地方的分泌物。但这是我的个人经验,没有经过特别严格的研究。

另一个因素是病人的因素。比如有的人在疾病特别早期,症状很轻,他的病毒载量很低,这时候采样有可能就测不到。比如留痰的采样方法,尽量深咳留痰。需要特别注意,千万不要在封闭的空间里面留痰,要注意对其他人的保护。像那次晚上我留痰,就是自己跑到室外,找个没人的地方深咳。

假阴性、假阳性,我们不能完全避免,所以碰到一个阴性结果,大家要综合分析,把所有环节都考虑到,这样才能减少误判。我们的临床大夫要很细致地去询问,你是上呼吸道症状为主,还是下呼吸道症状为主,问得细一点,这很重要。比如采鼻拭子的同时,如果能同时查一个咽拭子,或者有痰再采一个痰液,采得多了,阳性(准确)率可能也会高。

从临床上我们留标本,实际上是有一些讲究的。标本采样水平提高了,诊断阳性率就会提高。

《人物》:今天有医生提出,很有经验的大夫是可以看出来肺部CT差异的。能不能把这个也加入诊断标准,和核酸检测并列二选一?

王广发:这不行。为什么不行呢?因为有类似表现的肺炎其实还挺多的,就是有些病毒性肺炎完全可以是这样的,也可以是毛玻璃,所以不能以此作为确诊的标准。

肺部CT是疑似的标准,你有了影像学特征,列为疑似,这个没有问题,按照疑似进行隔离、排查,甚至进行相应治疗,这都没有问题。但是如果你把病人仅仅依据影像学判断确诊,这存在一个风险,就有可能把不是新冠肺炎的无关病人诊断为确诊了,和其他病人混在一起交叉感染,结果就算他不是,最后也得是了。这样是不可取的。

我很理解,为什么医生提出来这样的建议,就是因为他们觉得检测能力不足,卡在那儿了。我很理解,真的很理解,所以我也是真的特别特别积极地推动(快速检测)。我看到有一些公

司已经推出来了快速诊断试剂,我就讲,尽快地把这些试剂,赶紧评价,评价真实有效了,赶紧推到前方去,真正地帮助我们前线的医务人员,减轻一些负担。

《人物》: 你看自己的肺片能看得出来是新冠肺炎吗?

王广发: 我看我的肺片是很像了,但是我们对这些肺片的总体描述是什么呢? 叫非典型肺炎,有影像学特征,白细胞不高,肺内啰音不多。临床医生的判断,判断来判断去也就是到病毒性肺炎,然而它到底是流感,还是新冠状病毒肺炎,实际上我们不知道。这是也是我想要跟大家做的一个知识普及,其实临床大夫不容易,他有很多临床思维,一般人是理解不了的。

过去我们同行有一些是不搞临床的专家,就说,那个SARS你们怎么就认定不了呢?你们临床(怎么做不到)说是就是,说不是就不是。我就跟他解释,我可以判断出来它是一个病毒性肺炎,它有流行病学史,我最多就断定到它是一个传染性的病毒性肺炎,再往深入我就没法定了。它到底是腺病毒、流感病毒、SARS冠状病毒,还是其他的,我就没法定了。

我们临床医学并不是一加一等于二那么简单,临床医生的判断有时候真的是需要实验室,它需要考虑很多因素,做一个综合的判断。



图源武汉协和医院微信公众号

《人物》: 这意味着,尤其是面对一个未知的新发疾病,临床大夫的经验最终一定需要落在像核 酸检测这种病原学的诊断上,才能给它最后盖章? **王广发**:对,因为我们现在处的时代已经不是那个时代了,像我们几十年前诊断肺炎,大概也没有办法去做那么多的病原学的检测。现在我们办法多了,才能发现这些传染性肺炎。

《人物》: 但是为什么现在会有这样的一种认知落差,就是一方面我看到咱们有了很好的技术,有试剂盒,有好的预警系统,但结果看上去还跟SARS的时候很像?

王广发:不一样,不一样,那明显的不一样了。现在我们诊断基本上都要依据核酸检测阳性才能定,这和SARS当时真的完全不一样了。因为我是两次的亲历者,所以这一点我的感受很强,我们的诊断方法是不一样的,这次的方法更加精准。

但是,差别在于这一次的疫情的确是和SARS不太一样的。比如SARS期间,我不敢说百分之百,至少很大程度上是没有(这次疫情里出现的)隐性感染者,或者特别轻症的感染者,甚至是无症状的隐匿病例。别看它轻,它在流行病学上意义很大,就是因为它排毒,它排毒别人还警觉不了,因为不发烧嘛,它就很容易传。(注:根据卫健委的第五版诊疗方案,目前所见传染源主要是新型冠状病毒感染的患者。无症状感染者也可能成为传染源。)SARS的时候我们还真的是特别关注有没有这样的病人,至少我们没有看到明确的这种病例。

这次的新冠状病毒感染,轻症的病人比较多,这说明了什么?这些轻症病人容易被忽略,容易造成这个疾病传播,我觉得这是很重要的不同点之一。

《人物》: 我刚才指的是人们所感受到的恐慌和无措, 是一样的。

王广发: 恐慌呢,我觉得当时我们在北京,武汉人是感受不到的。其实北京当时的情况和武汉的情况,从人的心态上来讲是相似的,大家都比较紧张,比较恐惧,这个可以理解,因为疫情都是比较严重,但是实际上大家还应该有信心。我们现在的防控措施是应该能够把疫情控制下来的,只不过我们需要耐心,需要等一段时间,我们的防控的这个效果起作用,有一定的延迟。比如说我把所有发病的病人都收进去了,但是外面还有没发病的病人,会随着潜伏期逐渐出现,假如我们把所有病人都找到了,那么14天以后就会有一个明显的新发病例减少。当然这是假设,我们把所有的病人都收进去,现在看有一定的困难,但是你把大多数病人收进去,也会对疫情有好处。随着又在扩建医院,又去了一批医疗队员,大家还是在加强这个力度,所以我相信武汉会逐渐往下走,出现拐点,这个是我们期待的。

《人物》: 你现在怎么理解这种病? 现在有一种情绪是困惑,看到现在公布的数据,一方面看到它很强,传播途径越来越多,飞沫、接触、现在连门把手上也可以检测到了,但另一方面很多致病表现是轻症,全国病死率不到3%。这是不是有点像有一点重的流感?

王广发:不对,不是这样,流感光看病死率,可能觉得没什么,一般在1%以下。死亡率每10万人1.4-16.7人,可是流感总数多,涉及人口特别多。它的绝对死亡人数,那一看,全世界每年几万到几十万人啊,那就相当可怕了。而现在的这个疫情,到现在武汉地区病死率超过3%,相对来讲病情比较重。不是说病情重、病情危急,疫情就严重,站的角度不一样。我觉得还是得从科学上去理解这个疾病,其实不是那么简单的。

《人物》:我们对它应该的警惕来自于它是一个我们并不完全理解未知疾病。

王广发:对,它是一个新的疾病,我们才刚刚认识它的一点。我们主要是怕它什么呢?怕它再有一些基因的突变。像钟南山院士,他一直怀疑有没有超级传播者,就是怕它基因逐渐变异,变异完了以后就特别容易感染人。

为什么大家当时对流感大流行特别恐惧,实际上美州的新发流感要远超过我们现在这个疫情的损失,虽然它总的病死率并不高,但是涉及影响面太大了。大家恐惧的就是它这种传染性,如果再整合出现像我们讲的禽流感,高致病的禽流感人群的病死率大概在50%到60%。如果有一个疾病能够像流感一样传播,而它的致病性又可以像禽流感这么严重,那就非常可怕了。所以我们应该警惕的是这个。

但是目前来讲,看来这个病毒至少它的致病性没有那么强,它的传播肯定不如流感。

《人物》: 如果不是有这样的一个疫情, 本来冬季这个时候您会是在主攻什么样的病?

王广发:我在医院的这个危重呼吸科,专攻疑难危重病,但因为我们很多是外地病人,现在这个阶段,病人来就诊的少了。我们现在全院已经上班了,我也已经上班了。其实我们准备着再去派出医疗队支援武汉,我们已经有了两批的医疗队员,我们科的两位副主任都已经在武汉了,我们院长也在武汉。家里(北京)工作还在进行,但是我们还是准备着随时再把人员派到武汉前线去。因为疫情比较紧张,昨天卫健委召开一个讨论第五版的治疗方案的会,我昨天就出去开会了。因为有一部分在武汉,像钟院士在广州,专家组大部分人又在北京,我们是开的视频会议,见到很多老朋友,见的钟院士、王辰院士和李兰娟院士,我们都很高兴,他们也很高兴我能那么快出院。另外我们还肩负着北京的疫情防控,压力也是相当大的。

《人物》: 从医学统计数据上来看,看到哪些指征或者哪种表现的时候,我们就可以放心地出来 彼此见面了?

王广发: 我觉得这个时间可能还要比较长一点,至少我们要看到疫情的拐点。疫情的拐点是什么呢? 我们现在的新增病例还在增加,那么,直到有一天我们看到了新增的病例在减少,这时候就出现拐点了。我们什么时候就安全了呢? 我们看到新增的病例逐渐没有了,这时候才可以说比较

安全了。大家关注一下每天的这个数字,对疫情的判断是有一定帮助的。但疫情的走势和我们的措施是否到位,社会人口的流动等是有关系的,多种因素决定了疫情的走向,现在还很难下明确的结论何时疫情才能完全控制。另外我想说,个人是我们防控疾病最重要的一道防线。政府有责任,我们的各种医疗机构有责任,但是最后还得落实到个人。对个人的健康的负责,这是最后一道防线。



图源B站UP主林晨同学视频

我们关心科学和技术,如有相关的经验、启发、困惑希望沟通,欢迎联系lifeiran09@163.com或者微信号goodtimemusic

没看够? 长按二维码关注《人物》微信公号 更多精彩的故事在等着你



文章已于修改