

■直击·新冠肺炎

新冠病毒检测方式“各有千秋”

■本报见习记者 韩扬眉

新冠肺炎仍在持续,如何更快、更准确诊断,已成为社会各界关注的热点。核酸检测、抗体检测、抗原检测……不同检测方式有何特点、效果如何?为此,《中国科学报》采访了中国科学院院士、河南农业大学校长张改平。

他表示,不同的检测方法各有优缺点,不能单说某种技术优劣,而是要将其放在一定的条件下评价。

各有侧重 不能替代

近日,针对新冠肺炎检测,诸多科研团队宣称已成功研发抗体试剂盒,最快2~3分钟完成检测。此外,抗原检测技术也正在研发过程中。而与此同时,一线医院核酸检测试剂盒检测结果却出现了“假阴性”现象。因此,有人认为核酸检测会被“替代”。

在张改平看来,没有谁应该取代谁。“几种检测方式各有侧重,它们采用的技术手段不同,在不同的情境下解决了不同的问题。最终还是希望研制出快速、敏感、准确而又简便的快速检测产品,以提高检测速度,简化检测程序。”

张改平表示,核酸检测属于基因检测方法,核酸试剂实际上就是基因试剂,如果人体样品中检测出有毒病毒的基因序列,那就意味着被感染了。“基因检测的敏感性非常高,因为它有一个基因扩增的过程,可将一个基因序列扩成多个,便于结果判定,这就是基因检测方法的优越性。”

“而抗体检测,尤其适用于大量疑似病例和无症状感染者的检测。”张改平解释说,病毒在疑似病例体内潜伏多时,症状初显,抗体(IgM、IgG)可能也产生了,这时候使用抗体试剂检测,无需复杂“漫长”的PCR扩增过程和任何仪器设备,3分钟就可以得到结果。

“对于无症状感染者的检测亦是如



一线检验人员正在分析采样标本。

此。”张改平解释道,这些人因为抵抗力高,病毒虽已潜伏体内但无症状,我们可能不会去检测,而一旦检测,抗体检测结果便呈阳性(感染7天以上)。

“这个在将来也大有用处,我们可以应用在流行病学调查上,比如调查1万人,通过抗体检测,到底有多少人感染过这个病毒而没有症状,就能得出数据了。”张改平指出,未来,假如新冠病毒像流感一样成为常见传染病,我们就可以通过抗体试剂检测,接种疫苗后有没有抵抗力。

目前,张改平团队已成功研制了新型冠状病毒抗体快速检测试剂,可用于诊断与治疗参考、流行病学调查、康复者血浆治疗重症患者时抗体含量测定以及有疫苗后的免疫评估等。它可以实现3分钟出检测结果。

针对快速检测全病毒抗原,张改平认为,目前是“不太可能的,还得等等”。他表示,一是因为直接的病原检测

诊断需要更高的敏感性(通常样品中含量很低);二是因为新型冠状病毒刚出来,针对病毒的单克隆抗体等研制需要时间。

快速检测 不断攻关

除了抗体快速检测试剂,张改平团队成功研制出可用于快速检测新型冠状病毒的核酸检测试剂,检测灵敏度可达10个拷贝,样本在试剂上的反应时间只需3分钟,而且可肉眼观察到结果,不必使用专门的仪器设备,大大简化了操作程序和难度,缩短了检测时间。

“这个试剂理论上谁都可以操作,但在临床上,对于检测传染性极强的新冠病毒来说,谁都能操作是不可行的。我们建议在医生或专业人员指导下操作。特别在需要对大量人群进行筛查时,这个试剂优势非常明显。”张改平说。

病毒快速检测,病例尽快确诊,在疫

情防控中发挥着重要作用。日前,科技部表示,正在加快推进现场快速检测产品的研发和应用。而抗体检测试剂和抗原检测试剂无疑可以实现这个目标。

张改平指出,国内很多科研团队正在努力攻关抗原现场实时检测,但有些实验材料的获取需要时间,比如单克隆抗体的制备,仅抗原免疫动物试验就需要两三个月的时间,所以会有一个过程。“刚刚我们也谈到了抗原检测试剂的敏感性问题。另外,检测全病毒尽管听起来完美,但使用起来还存在一些问题。”

理性认识 长期积累

针对目前频繁出现的“10分钟、3分钟出检测结果”的报道,张改平认为,这很容易误导公众。“基因检测这么短时间是不行的。现在医院大部分用的是实时荧光PCR检测,单是实时荧光PCR检测一般需要两小时左右。整个检测过程还包括采样、处理样本等步骤,通常总时长大于两小时。”

他还指出,对于检测试剂来说,3分钟与5分钟差别并不大。主要是试剂材料的改进,比如,试剂上的层析膜会固定不同生物活性材料从而形成“检测线”,膜的孔径一般是微米级的,要提高精度和敏感性,需把孔径缩小,使得待检样品溶液流得慢些;要提高速度,需把孔径放大,使得待检样品溶液流得快些。当然,还与其他方面有关,比如标记材料、标记密度、抗体亲和力等。

“根据目前的研究进展,真正简单、可以3分钟出结果的是抗体试剂检测,无需PCR检测仪器,只要1/10滴血就够了。”张改平团队与郑州大学第一附属医院等多个医院合作,根据所确诊病例的血清做抗体试剂检测,取得了令人满意的结果。

■新知

高浓度PM2.5长期暴露显著增加心血管病风险

日前,一项最新研究成果揭示了长期暴露于高浓度大气颗粒物(PM2.5)可显著增加我国居民心血管疾病发病和死亡风险。该研究在线发表于《美国心脏病学会杂志》。

据悉,该研究利用国际先进的卫星遥感反演技术,评价人群大气PM2.5长期暴露水平(2000至2015年)。研究发现,大气PM2.5年平均暴露浓度每立方米增加10微克,心血管疾病发病和死亡风险分别增加25%和16%;大气PM2.5长期暴露对急性冠脉综合征发病、急性心肌梗死死亡危害程度最大,风险分别增加38%和52%。研究还提示,老年人、农村居民心血管健康受到大气污染的影响较大。该研究人群来自我国15个省市约12万城乡居民,大气PM2.5暴露水平涵盖了每立方米26~114微克的浓度范围,

人群和污染浓度覆盖范围较广,为全球范围内大气PM2.5污染相关心血管疾病负担的估算及相关环境和健康政策的制定提供了重要依据。

对于此项研究成果,美国凯斯西储大学教授Rajagopalan发表评论称:“该研究补充了既往大气污染与心血管疾病风险在高浓度范围的证据,扩展了我们对于PM2.5与心血管疾病暴露—反应关系曲线形态特征的认识。”此外,Rajagopalan还强调,该研究具有一定的临床指导价值,提示临床医生在评估个体的心血管疾病风险时,应将大气污染暴露作为危险因素纳入考量。

中国医学科学院阜外医院博士后梁凤超、副研究员刘芳玮为论文共同第一作者。(张思玮) 相关论文信息:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.031

■医讯

新型全自动中药煎煮系统“上岗”

近日,由南京航空航天大学教授唐敦兵、臧铁钢团队与艾隆科技合作研制的全自动智能中药煎煮系统项目在无锡投入运行。这套由南航团队研发的自动化生产线采用全自动、标准化、流水线式处理,从处方到配送实现全程信息可跟踪追溯,提高中药煎制效率。目前,使用该系统每天能处理3000张处方。

据悉,该系统属于国际首创。南航无锡研究院总工程师柳会平介绍说,在医院开出处方后,无需病人回家自己煎煮,而是采

用集中个性化煎煮模式,经由自动上药、自动取盖、自动加水浸泡、自动煎煮等环节制作成成药,成药通过快速系统投递给客户。

该系统最大特点就是通过现代化流水作业方式,在保证高效率的同时,保留传统中药煎煮的工艺,从而解决了高效率和传统工艺之间的矛盾。

目前,该系统生产的抗病毒中药汤剂,已供应给奋战在疫情防控第一线的医院及值班单位。(赵怡如 杜选平)

计算医学:跑在超算上的医学

■本报记者 张思玮

2019年对于吴双(化名)而言是最难熬的一年。年初,本以为是一场普通感冒引起的咳嗽,却未曾想到在3个月后被诊断为中央型肺癌第四期,纵隔淋巴结转移,伴远端肾上腺转移。

“拿到诊断报告的那一刻,我没有掉一滴眼泪。”说这句话的时候,吴双转头看向窗外,故意将视线避开了记者的目光,但眼角却渗出晶莹的泪水。

吴双,41岁,是一位都市职业女性。患病后,她和家人跑遍了北京多家知名的三甲医院,尝试过靶向药物、化疗、中药等办法,但病情都没有得到缓解。“我还特地花了一万多块钱做了肿瘤基因检测,很遗憾,报告显示是没有可用药的基因突变。”

没有相应的“可用药”,又不能通过手术和放疗进行积极干预,这在临床上只能“盲”用药,即尝试使用临床上常用的一些药物进行治疗,再定期评估治疗效果。但通常盲目药物治疗的效果只能“听天由命”,而在医院,像吴双这样的患者大有人在。

“即便能检测到相应的基因突变,靶向药物对不同患者的疗效也并不相同。”中国科学院院士、中国医学科学院肿瘤医院主任医师孙燕表示,肿瘤的发生是多基因联合“发力”的结果,虽然通过基因检测等手段可以得到海量的数据,但现有的认识仍集中在个别基因与治疗肿瘤的关系,比如携带了致病性突变的BRCA1/2基因与乳腺癌、卵巢癌的关系,突变的EGFR基因与肺癌的关系等。“是否还会有其他基因的参与,每个基因发挥的作用如何,我们不得而知。”

其实,孙燕的这种困惑,也正是目前肿瘤领域最让人“头疼”的难题。对此,中国科学院计算技术研究所高性能计算机研究中心主任谭光明在接受《中国科学报》采访时称,当前,生物医学大数据的规模和产生速度远远超出了普通规模计算机的处理能力,急需超算助力科学家从多维、立体、融合的数据中摸索出规律,从而更精确地辅助疾病的诊断和治疗。

“查字典”式的有限应用

自人类基因组计划启动以来,以下一代测序技术(NGS)和质谱技术(MS)为代表的各类组学技术得到了飞速发展,再加上传统的显微镜技术、生化方法、免疫组织化学方法、生理特征检测和临床影像拍摄技术等数据源的聚集,使海量生物医学数据呈现指数级增长态势。

不可否认,即便尚未引入信息科学的大型工具,这些数据也赋予了医生和临床科研人员更多、更细致的维度去了解疾病发生发展过程,大

大拓展了医学研究的深度和广度。

“比如,目前对一些明确的、单基因突变引起的疾病,基因组测序已经能够实现精准诊断,帮助临床更好地区分不同疾病,施以更恰当治疗。”北京大学第三医院病理科分子病理实验室武睿博士表示,21—三体综合征、新生儿遗传耳聋基因筛查等都是测序技术在临床的良好应用。

但是,对于复杂的、多基因改变引起的疾病,我们尚不能有效地解读患者的生命数据信息。以癌症患者为例,绝大多数突变都具有“个体特异性”,除了个别基因(例如EGFR等),同一个基因在不同患者中找到相同突变的可能性微乎其微。不过,若从数据呈现的网络调控模型来看,特定信号通路上的关键节点基因尽管发生了不同突变,但驱动下游细胞内事件可能是相同的。

现在生物医学专家习惯性地会将基因组数据与已有的知识体系进行“查对”(俗称“查字典”)。虽然这种方式在一定程度上解决了相应问题,但人体的复杂程度绝对是超乎想象的,真的有一本“字典”可查吗?“哲源科技(中国科学院计算技术研究所孵化的一家构建生命数据解析平台的人工智能企业)首席运营官赵宇表示。

“这就需要我们将生物学、医学相关学科的知识转化为数学模型的能力。”中国科学院计算技术研究所副研究员、中国科学院计算技术研究所西部高等技术研究院常务副院长张春明表示,应充分利用现有的生物医学数据,引入系统科学理论和视角,通过设计新的算法挖掘数据之间的关系,为解决现有的问题寻找新的路径。最终,以生物医学大数据推动生物医学研究由原来的假设驱动向数据驱动的方式转变。

算法与算力助力大数据应用

但长期以来,医生们受循证医学训练,更为强调“可靠”的知识。他们善于采集大样本的临床数据,并将基础理论的研究与临床经验相结合,最后把临床经验总结成临床诊疗指南与路径。

在精准医疗时代,清华大学人工智能研究院教授杨斌认为,应该在循证医学的基础上,更强调患者个体的个性化诊疗,通过对患者的数据分析并结合临床经验,给出最佳治疗方案。

“传统循证医学以群体证据作为核心依据,往往无法解释个体差异。而精准医学从基因、环境等个体因素考虑疾病在个体的发生发展过程和治疗应答,与仅考虑患者共性的传统循证医学相比,能更好地诠释个体差异,更好地提供个性化的药物治疗方案,更安全、更有效、更合理地配置医疗资源。”中国工程院院士、中国科学院北京协和医学院院长王辰说。



谭光明(左)与张春明正在分析数据。

“保尔·拉法格在《忆马克思》中谈到,马克思认为:‘一种科学只有在成功地运用数学时,才算达到了真正完善的地步。’”

此外,中国工程院院士樊代明也指出,传统的生物医学数据分析思维和方法难以适应大数据分析的需求。生物医学大数据实现了以患者为维度的多源数据的整合,需要分析的数据如此之多,因此不再只依赖分析少量随机抽样的数据,也不再热衷于探求数据之间难以捉摸的“因果关系”,而是更多关注数据的“相关关系”。与传统随机对照研究常用差异性统计分析方法不同,生物医学大数据更多采用数据模型以及控制混杂的统计分析方法。

那么,即便有了高质量的生物医学大数据,有了相应的算法,就一定能够摸索出疾病的发生发展规律吗?

谭光明给出的答案是否定的。他表示,光有数据和算法还远远不够,必须要有强有力的算力支持。他举例道,过去单一零散的数据,只需要在普通服务器上简单程序处理和统计就可以;现在是多维海量的大数据,为了解决复杂生物医学问题,要用多维海量的PB级(1PB=10⁶GB)大数据对生命进行建模,那就要设计复杂的算法,而算法的复杂度和计算量远远超过了普通服务器所能处理的规模,急需高性能的算力资源支撑。

计算医学扛起数据分析的“大旗”

“基于此,面向人类健康大数据,我们不能简单地将其理解为需要大规模存储和处理的数据。大数据的概念有别于统计抽样,它不是根据小规模的抽样调查来推测被观察对象的全貌,而是试图用对该对象的所有测量数据来刻画对象。因此,大数据泛指能全面刻画客观对象所有数据的集合。”中国科学院计算技术研究所—哲源图灵达尔文实验室主任牛钢表示。随着数据量呈指数增长,数据更新速度不断加快,精准医学若想早日落地,急需计算机驱动的临床决策支持系统。

这在谭光明看来,势必会产生一门新型交叉学科——计算医学。“它致力于发展定量方法,通过应用数学、工程学和计算科学来智能地理解人类疾病的机理,并基于工业化的数据、算法、算力及生物医学技术体系为医学服务提供新洞见。”

对此,谭光明从四个维度阐释了计算医学的内涵。首先,计算医学以复杂性系统科学的整体论作为思维方式,去理解生物分子、细胞、组织器官、种群等多个生物层级结构之间相互作用中“涌现”出的新属性,从系统的角度去捕捉疾病发生的机理;其次,计算医学采用密集数据驱动的科学范式,挖掘隐藏于高维、高通量、多维融合的生物医学大数据中的新洞见;再次,计算医学将生物医学领域的知识模型转换为数学模型,以生物医学大数据作为输入参数,以人工智能算法对模型进行迭代、训练,输出逼近于真实的生命系统结构与功能特征,从而理解疾病发生的本质;最后,计算医学以高性能计算为新一代计算基础设施,为科学发现提供数据存储、计算精度和计算速度上的支撑。

“循证和计算都是实现精准的技术手段,计算医学在更高维度上实现了循证。”张春明表示,未来,以基因组学为代表的生产一定会迎来免费的时代,数据挖掘成为最终的价值出口,立足生物医学的科研和产业需求,我们构建了“生命信息引擎”,该引擎归根到底就是面向生命医学数据的计算机系统,屏蔽了海量数据的管理、理解和计算等方面的技术细节,让生物医学专家能够便捷地利用信息技术解决行业问题。

文章开头提到的吴双,最后借助“生命信息引擎”给出的数据分析结果,采用了一种可能的治疗方案。目前,经过这一方案治疗,她的体内已经没有影像可见的肿瘤,血液肿瘤指标也回落至正常水平。

最后,张春明呼吁,生物学家、医学专家和计算科学家携起手共同丰富计算医学的内涵,以期将疾病的预防、诊断和治疗推向精准。

■权威观点

传统的生物医学数据分析思维和方法难以适应大数据分析的需求。生物医学大数据更多采用数据模型及控制混杂的统计分析方法。

——中国工程院院士樊代明

我们发现的很多新的基因,是关键基因还是“沉默基因”?目前缺乏更广泛和深入的研究。

——中国工程院院士孙燕

由于生物医学数据种类繁多、数据分散、内部结构高维复杂,大数据分析比其他领域更困难。生物医学领域如果仍只停留在采用字符串比对、搜索等传统计算机技术,就难以挖掘生物医学大数据的潜在高价值。

——中国工程院院士李国杰

作为医生,需要转变思想。未来每一个医生都应该熟练应用智能工具处理海量信息,以寻求更加准确的诊治方案。

——中国工程院院士胡盛寿

随着数据规模的增加,传统的数据模型和数据组织方式已经无法满足海量数据的结构、数量快速增长以及数据结构不断变化的管理需求。

——中国科学院院士贺林

伴随大数据的累积而来的问题是如何将这些数据资源转化为有价值的信息,并指导临床实践。

——中国科学院院士陆林

生命的整体性和疾病的复杂性,使信息化和大数据成为生命科学研究的必然。

——中国工程院院士王红阳

大数据分析正在成为生物医学领域的下一个前沿,将数据存储、共享、分析和质量控制等技术融为一体,能不断为大数据应用产业发展创造全新机遇。

——中国工程院院士刘昌孝