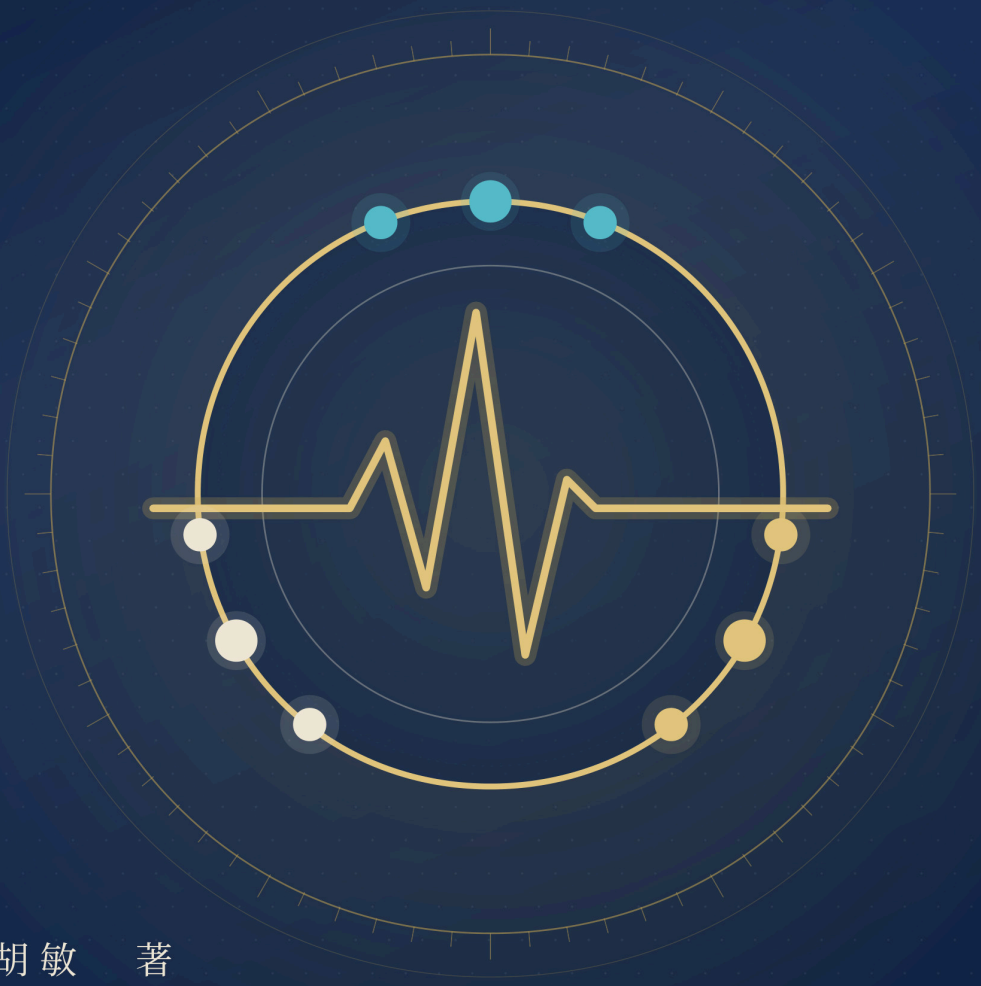
SDE UNIVERSES
德麦国际专著 · 第 425 号

功能 · 技术 · 动力

器官发生学导论

十三种器官的发生



王德生　胡敏　著

德麦国际出版社
Demai International Press

德麦国际专著 · 第 425 号

器官发生学导论

功能、技术与动力：十三种器官的发生

王德生　胡敏　著

德麦国际出版社
Demai International Press · Singapore

出　版　信　息

书名	《器官发生学导论——功能、技术与动力：十三种器官的发生》
著者	王德生　胡敏
执笔	复合主体：王德生立题、口述承重命题与裁定，胡敏合著；文字在 AI 协作下成稿，统稿与排版由 Claude 执笔
出版	德麦国际出版社（Demai International Press）· 新加坡
编号	德麦国际专著第 425 号
ISBN	979-8-90690-965-7
定价	US$20.00
开本	170 mm × 240 mm
字数	约 20.6 万字
版次	2026 年 10 月第 1 版

AI 协作声明：本书的判断、口径与承重命题由王德生（口述）给出，王德生、胡敏著；文字在作者指令下由 AI（Claude）协作成稿，并经作者审定。本书承接德麦国际第 448 号《何谓生理适应？》与第 212 号《三视角方法论与实践应用》。凡标〔待核〕处，数字、年份、人名或研究出处尚未逐条核对原始文献，汇总于附录四；凡标「待验」处，是本书自己的发生学读法，各处写明了怎样才算错。陪读人物韩守业、韩露、朵朵与老周均为虚构。本书讲理解、习惯与和身体相处，不构成医学建议，不给诊疗、用药与剂量建议；身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

全书结构：出版信息、作者介绍、题词、前言、导读、目录；六编二十二章（总纲六章、十三种器官十三章、器官网络三章）；结语、附录四件。

版权所有　侵权必究

器官不是零件，是一套正在运行的发生。

— 本书

作者介绍

王德生，SDE（显露 Show · 差异序列 Difference · 特征纠缠 Entanglement）本体论思想体系的创立者，德麦国际（Demai International Pte. Ltd.，新加坡）创始人、首席执行官。中国科学院计算数学博士，曾在英国斯旺西大学与新加坡南洋理工大学工作。

胡敏，德麦国际 SDE 学派学者，著有《胡敏讲维果茨基》《中医是不是科学？》《业力是什么》，与王德生合著《原创动力学解码》《GPT时代的大学革命》等。

前言

一张体检单，和读器官的两种眼光

◆ 一、一张折起来的纸

每年秋天，很多人的口袋里会多出一张折起来的纸。

纸上是体检单。血压、血糖、血脂，一行一行排下来。数字旁边，有时会有一个小小的向上的箭头。

你大概也见过这样的纸。也许是你自己的，也许是父母的。

看到箭头的人，第一反应常常是问：这个数，要吃什么药压下去？

医生会给出答案。答案多半是对的，也多半管用。药吃下去，箭头慢慢变成了横线。

可是过一阵，箭头又回来了。或者一个箭头下去，另一个箭头冒出来。血压压住了，血糖松了；血糖压住了，体重上去了。

这样的日子，很多家庭都熟悉。药盒摆在餐桌一角，早晚各一次，吃惯了，像牙膏一样平常。偶尔忘了一顿，也没出什么事，于是心里又松一点。

时间久了，人对箭头也有了一种奇怪的感情：既怕它，又习惯它。

于是很多人得出一个朴素的结论：这是老了，是命，要吃一辈子药。

这个结论有它的道理。可是它没有回答一件事：三个箭头，为什么总是一起来？

◆ 二、零件的读法

要回答这个问题，先得看看人们平时怎么读一个器官。

翻开任何一本生理学教科书，心脏是一台泵，肾是一台过滤器，肝是一座化工厂，肺是一对风箱。每个器官有一份清单：它做什么，每分钟做多少，正常值是多少。

这样的读法，本书叫它「零件的读法」。

零件的读法并不坏。它是几百年来最扎实的积累之一。有了它，人才知道心脏每分钟泵多少血，肾每天滤过多少水，才有了心脏搭桥，才有了透析，才有了胰岛素。

零件的读法有一个特点：它盯着器官交出了什么。

心交出血流，肾交出尿液，胰交出胰岛素。交出的东西，可以量，可以比，可以和正常值对照。对照出了偏差，就设法把偏差拉回来。

这是一种很好用的眼光。它特别适合一类问题：一个零件坏了，换掉或修好它。

可是体检单上的三个箭头，不太像一个零件坏了。

它们更像一张网上的好几个结，同时松了。

再举一个场景。

韩守业早上在公园快走，走完量血压，数字比昨晚低一些。他很高兴，觉得是药起了作用。女儿韩露在电话里说，也许是走路本身起了作用。

两个人都说得有道理。

可是「药起作用」和「走路起作用」，在零件的读法里，不容易放进同一张图。药作用在某一个靶点上，走路作用在哪里？作用在腿，作用在心，作用在血管壁，作用在肝，还是作用在睡眠？

走路同时碰到了许多器官。每个器官各自交出一点东西，合起来，才是那个血压数字。

这个场景，本书后面会反复回来。它提醒读者一件事：身体里很少有一个数，只由一个器官写成。

社区卫生服务中心门口，有一台自助血压计。韩露常看见排队的老人：袖带一松，大家先看屏幕，再互相报数。

「我一百五，你呢？」「我一百三，昨晚没睡好。」

同一个人，隔一天，数就不一样了。没有人觉得奇怪，也很少有人追问：这个数里，昨晚的睡眠写了几笔？

◆ 三、本书想换的一个问法

本书想换一个问法。

不问器官交出了什么，问它怎么交出来的，又为什么会变。

打个比方。你看见一条河，河水每天流过桥下。零件的读法会告诉你：每秒流过多少立方米，水质合不合格。这很重要。

可是河水是怎么流成这样的？上游下了多少雨，河床是什么形状，两岸的树根拦住了多少泥沙？今年的河床，为什么和十年前不一样？

这几个问题，正是「发生」的问题。

本书的做法，是把每个器官读成一套正在运行的发生。它不是一个摆在那里的零件，而是一件每时每刻都在发生的事：靠条件，靠路，靠它自己显出来的形状，三者互相推着，一刻也没有停。

这样读，会看见三样东西。

第一，它交出什么。本书用三条方程来写。

第二，它怎么做到。本书用六条路径来写。

第三，它为什么会变。本书用三条原理和十八种结算来写。

三样东西合在一起，就是本书全部的工具。后面的章节，会一件一件把它们摆出来，一件一件用在具体的器官上。

换一个问法，并不是否定旧问法。

旧问法回答「有多少」，新问法回答「怎么来的」。两个问题问的是同一个身体，只是站的位置不同。前一个站在产出的这一头，后一个站到了产出之前。

站到产出之前，会有两个新发现。

一个是，同一个产出，可以由不同的路走到。心跳加快，可以是因为交感神经兴奋，也可以是因为回心血量变了，这是两条不同的路。健康的身体，往往两条路都留着，能随时切换。

另一个是，同一个器官，今天交出的东西，会改写它明天交东西的方式。运动员的心脏比常人大，高原上住久了的人心率基线不同，这些都不是零件的老化，而是运行本身留下的痕迹。

这两个发现，会在第四章和第五章里展开。

◆ 四、本书的判词

全书只立一句话，前言先摆在这里，后面每一编都回头来对它：

每个器官都是一套完整的 SDE 运行态：三方程是它的功能，六路径是它的运行技术，三原理是它的动力机制。教科书把器官读成零件，所以只看见它交出了什么；本书把器官读成发生，于是看见它怎么交、为什么会变、病在哪一层。

更短的说法是：

器官不是零件，是一套正在运行的发生。

有两点要先说清。

其一，这句判词里用的是「完整」，不是「完美」。器官的运行很精巧，可精巧不等于没有毛病。病，恰恰出在运行没有闭合、路被锁死、几条方程之间的线断了的地方。

其二，这句判词不是拿来取代教科书的。它是一个可以被检验的判断，本书会在导读里写出，它在什么情况下算错。判词立得住，靠的是十三种器官一个一个跑下来；跑不通，它就该被改，或者被放下。

跑不通是什么样子，导读第六节写了三种。读完这篇前言，不妨先翻到那里，把本书的「死法」看一遍，再决定要不要往下读。

◆ 五、向生理学学什么

本书不说「SDE 超过了现代医学」。这句话既不准确，也不诚实。

本书的看法是：教科书停下的地方，正好是接着要走的两步。

教科书把器官的构造、功能、调节讲得很细。血压怎么靠压力感受器反射调回来，血糖怎么靠胰岛素和胰高血糖素一升一降，这些都是生理学长期实验换来的硬东西。稳态、反馈、负荷与代偿，这些概念，是本书每一章都要借用的。

本书要向生理学学三件事。

一是准。每一个事实，本书尽量用教科书级的说法，拿不准的地方，标〔待核〕，让读者去核。

二是慢。生理学家不轻易下结论，一条通路要在许多条件下重复验证，才算站住。本书自己的解释，凡还没有被实验验证的，一律写明「待验」。

三是留着空白。生理学没有解决的，本书也不假装解决。

这份积累有清楚的来路。十九世纪，法国生理学家贝尔纳（Claude Bernard）提出「内环境」的说法，指出细胞活在体内的液体里，这片液体要保持恒定，生命才能自由。二十世纪初，坎农（Walter Cannon）又把这种恒定叫作「稳态」，并细细写出身体怎样靠反馈把它守住。〔年份待核：贝尔纳约 1850—1870 年代，坎农 1929 年前后〕

本书的「土」，也就是条件场，正是顺着这条线接下来的。贝尔纳说的内环境，在本书里是 E 的一个重要部分。本书不改它，只是问：这片土，是谁和谁一起做成的？

生理学还有一处功劳，值得单独记下：它从来没有把器官当孤岛。压力感受器反射，把颈部的血管、脑干和心连成一圈；肾素—血管紧张素这条线，把肾、肝、肺、血管串在一起，第 20 章会一站一站走给你看。

本书不是发现了器官之间有线。线是生理学早就画出来的。本书只是想给这些线一套共同的写法。

教科书停在哪里，本书在第一章里说。接着要走的两步是什么，从第二章开始走。

◆ 六、写给谁

本书写给四种读者，也欢迎第五种。

第一种，是拿着体检单的人。你不需要懂医学，只需要愿意多问一句「为什么」。

第二种，是为家人的病来的人。你想弄明白，医生说的那几个词，背后到底发生了什么。

第三种，是学医、学护理、学生物的人。你学的东西，本书不会替你重讲，只会带你换一个角度，回头看一眼。

你读到熟悉的地方，可以放慢。熟悉的地方最容易读漏，也最容易看出本书有没有说准。

第四种，是做健康管理、做教育的人。你每天都在跟别人解释身体，本书也许能给你几个新的比方。

第五种，是挑毛病的人。本书欢迎你。判词立在那里，等着被检验。

这本书不必一口气读完。晚饭后翻一章，睡前读一节，哪怕只读每章末尾那句「带走的话」，也比硬撑着从头读到尾要好。折起来的那张纸，可以一直放在书页里当书签。

◆ 七、这本书怎么来的

本书承接两本书。

一本是《三视角方法论与实践应用》，它给出了三条方程、六条路径和三条原理，是本书的工具箱。另一本是《何谓生理适应？》，它把两维相顶产生的改

变，细分成十八种结算。本书把这两件工具带进身体，问一个朴素的问题：十三种器官，每一种，能不能用同一套工具读下来。

这个问题，值得认真问，也值得认真答错。

全书的次序是这样的：第一编搭工具，共六章；第二到第五编，一章一个器官，从第 7 章的心走到第 19 章的脑；第六编把十三个器官接成一张网，落回第 21 章的三高。

你可以从头读，也可以先翻到第 7 章，看一颗心怎样被读成发生。

书里有一家人陪着你读。韩守业，六十一岁，开了三十年公交车，体检单上有三个向上的箭头。他的女儿韩露是社区卫生服务中心的护士，外孙女朵朵七岁，爱问「为什么」。他们是虚构的人物，不承担任何证据，只是替读者问那些该问的问题。

最后说一句边界。

本书谈的是理解，不是诊疗。书里不给用药建议，也不给剂量，更不替任何人判断病情。身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

如果读完这本书，你再拿起体检单时，不再只问「这个数怎么压下去」，也会问「这个数是谁和谁一起写出来的」，那么本书就算没有白写。

王德生　胡敏2026 年 10 月，德麦国际

导读

这本书怎么读

◆ 一、判词

先把全书的判词再摆一次。后面每一页，都是在对它。

每个器官都是一套完整的 SDE 运行态：三方程是它的功能，六路径是它的运行技术，三原理是它的动力机制。教科书把器官读成零件，所以只看见它交出了什么；本书把器官读成发生，于是看见它怎么交、为什么会变、病在哪一层。

一句话版：**器官不是零件，是一套正在运行的发生。**

判词里有一串词，先用大白话认一认。

SDE 是三个字母，指一个东西的三面。S 是显露，也就是它显出来的形状；D 是差异序列，也就是它走的路；E 是特征纠缠，也就是它身处的、也由它做成的土。

「运行态」，是说这三面同时在动，没有哪一面能单独停下来。

「三方程」「六路径」「三原理」，是三件工具，分别回答三个问题。下一节各用一句话认一认，这里先记住三个问号。

◆ 二、三件工具，各一句话

趁着还没进正文，把三件工具各用一句话认出来。

三方程回答「它交出什么」。一个器官交给全身的，不外乎三样：一个显出来的形状，一条走出来的路，一片做出来的土。哪一样是它的主业，就看方程等号左边写的是什么。

六路径回答「它怎么做到」。同一件事，身体往往留着两条路。一条从形状进去，一条从条件进去，终点却是同一个。健康，是两条路都能走；病，常常是只剩一条，或者一条也不剩。

三原理回答「它为什么会变」。形状、路、土三面里，任意两面相顶，第三面就被改写，改写的结果再写回去。运动员的心脏变大，高处住久了的人心率变了，肾单位少了之后剩下的肾单位拼命加班，说的都是这一件事。

这三件工具之外，还有一张坐标图，叫三维九宫。它不是第四件工具，是工具的底板：三面各分三格，一共九格，用来说清一个器官在每一面上具体长什么样。第二章专门讲它。

◆ 三、随身三问

读完全书，你只需要带走三个问题。

它交出什么?

它怎么做到?

它为什么会变?

这三问，对应三方程、六路径、三原理。

拿到任何一个器官，哪怕本书没有写，你也可以拿这三问去问它。心交出泵血的节律和一点激素；它靠窦房结自己起搏，也靠回心血量把每一搏拉大；它因为长期负荷而变厚、变大，也可能因为负荷过久而力竭。这就是一次完整的三问。

肝、肾、骨、皮肤，都可以这样问下去。

问到最后，你会发现一件事：病，几乎总是落在三问中的某一问上。交出的东西不对了，是第一问；通路不通了，是第二问；变得停不下来了，是第三问。

这就是判词里「病在哪一层」的意思。

举个小例子。同样是夜里起来好几次，可能是交出的东西不对了，可能是路被卡住了，也可能是肾单位少了、剩下的在加班。三种情形，一样的现象，要问的问题不一样。

◆ 四、全书的地图

全书分六编，外加前言、导读、结语和附录。

第一编　总纲：器官是一套正在运行的发生。一共六章。前五章，一章磨一件工具：体检单与零件读法，九宫坐标，三方程，六路径，三原理。第六章把三层连成一圈。

第二编　节律之器：路为重。心、血管、肺、胃肠、骨骼肌。它们最显眼的是「动」，可每一次动，都要另两面撑着。

第三编　换土之器：土为重。肝、胰、肾、脂肪。它们交出的主要是一片土，是别的器官活在其中的条件。它们最安静，出了问题也最晚被听见。

第四编　显露之器：形状为重。骨、皮肤与眼、脾与免疫。形状看上去最定型，其实每天都在重写。

第五编　纠缠之器。只有一章，脑。脑也许不能归入任何一列。这一编写成待验，并写出它怎样才算错。

第六编　器官网络：没有一个器官单独生病。三章，把前面的十三个器官接成一张网，再回到三高，最后谈从哪里进去。

结语收束，附录给出四张表，供查阅。

各章的题目，按次序列在这里，当作目录用。

第一编：第 1 章「体检单上的三个箭头」，第 2 章「一颗心有九个格子」，第 3 章「器官交出什么」，第 4 章「器官怎么做到」，第 5 章「器官为什么会变」，第 6 章「三层转一圈」。

第二编：第 7 章「心：一辈子不停的那一拍」，第 8 章「血管：会自己调粗细的路」，第 9 章「肺：每一口气都是两条路」，第 10 章「胃肠：身体里面的外面」，第 11 章「骨骼肌：走路也在调血糖」。

第三编：第 12 章「肝：一座不打烊的化工厂」，第 13 章「胰：一把一把放糖的节律」，第 14 章「肾：每天把血浆滤六十遍」，第 15 章「脂肪：不是赘肉，是一座会说话的仓库」。

第四编：第 16 章「骨：十年换一副骨架」，第 17 章「皮肤与眼：身体的边界与看见」，第 18 章「脾与免疫：谁是自己」。

第五编：第 19 章「脑：删掉哪一维都说不清的器官」。

第六编：第 20 章「方程怎样接线」，第 21 章「三高：网络里的土」，第 22 章「换土的医学」。

每个器官章的写法一样，共八小节。先是一个家常的开头，再是教科书里已经知道的东西，写足，写公道。然后是这个器官的九个格子，它交出什么，它怎么做到，它为什么会变，病在哪一层。最后一节是「放回日子里」，回到一个具体的人、一个具体的晚上。

章末有两样东西。一句「带走的话」，约四十个字，是这一章的承重判断。一份「两行小账」：第一行写这一章看见了什么，第二行写把器官读成零件的眼光漏掉了哪一面。

这样每章的读法是固定的，读到第三个器官章，你就不用再适应格式，可以专心看器官本身。

◆ 五、读法路线

不同的人，会走不同的路。下面是四条。

只有一个下午。

读前言和导读，读第一章和第二章，再读第六编的第二十一章「三高：网络里的土」。这条线最短，能让你看清本书的问法，也能看到它落在最常见的病上是什么样子。

读不动的地方可以跳过表格。表格是查阅用的，不是读故事用的。

如果你想让三高那一章读得顺一些，先把第 3 章的那条判据记住：左边是交出去的，右边是拿来用的。记住这一句，第 21 章里几个器官怎样一起写一个数，就一眼看得明白。

为家人的病来的。

先读第一章，再找到家人那个病所在的器官章。血压高，读心和血管；血糖高，读胰、肝、骨骼肌、脂肪；肾功能异常，读肾；气喘、咳嗽，读肺。每章第七节「病在哪一层」，是你最需要的。

然后读第二十一章和第二十二章，看看单个器官怎样放回整张网里。

读到每章最后一节「放回日子里」时，请记住那里有一句话：身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。本书不替代诊疗。

为身体来的。

你没有什么具体的病，只想弄明白自己的身体怎么回事。那就按顺序读，从第一章走到第二十二章。遇到想知道得更细的器官，停下来多读两遍。每章的「放回日子里」，可以挑你用得上的试一试。

学医的。

你已经懂得解剖、生理、病理。请直接读第三章到第六章，看本书的工具是不是自洽。然后挑你最熟的一个器官章，对一遍。

对的时候，请带着挑剔的眼光。本书标了〔待核〕的地方，是作者自己都没有把握的事实；标了「待验」的地方，是本书自己的解释，还没有实验支持。找到错处，比同意更有用。

◆ 六、判词怎样才算错

一句话如果不可能错，它多半没有说什么。

所以本书先把判词的「死法」写出来。下面三种情形，只要出现一种，判词就要改，或者要放下。

第一，某个器官的主要功能，无法写成三方程中的任何一条。也就是说，找不到一个功能，既能清楚地说出它交出的是一个显露、一条路，还是一片土，又能说出它拿来用的条件。

第二，某条生理调节，找不到六路径中的任何一条。也就是说，一个被反复验证的调节过程，既不属于「某维先动、再经另一维、最后落到左边」的任何一种次序，也无法拆成这样的两条。

第三，某个器官在长期变化中出现了第四种改变，不能用「两维相顶、第三维改变」来解释。也就是说，器官变了，可变的东西既不是形状，也不是节律，也不是条件，或者变化不是由另外两维顶出来的。

这三条，一条对应一件工具。工具坏了，判词就站不住。

读者可以自己试。找一个你熟悉的生理过程，比如饭后血糖为什么会回落，比如站起来时血压为什么不会掉下去。先问：这是哪个器官的哪一项功能？再问：它交出的是形状、路，还是土？再问：身体有几条路能做成这件事？

如果问到某一步，你发现无论怎么拆，这套说法都放不进去，那就是本书的一个反例。请把它记下来。

反例比赞同珍贵。一本书若只能被赞同，它就太软了，一碰就弯。本书希望自己硬一点，硬到可以被人敲出声音来。

还有一种情形不算反例，需要分清。某条通路，教科书里写得不全，本书也写不全，这只是知识的缺口。缺口可以补，不动判词。只有工具本身对不上，才是判词的麻烦。

再举一个试法。饭后血糖为什么会回落？肝、胰、骨骼肌、脂肪、肠各出一份力。你可以逐个问：这一份是路，是土，还是形状？第 21 章会替你走一遍。若有一份，怎么也放不进三条方程，请记下来。

另有两点要老实说。

其一，本书把脑列为纠缠档的候选，三面同时成立、删去任何一面，另两面都说不清。这一点，站内还没有现成的例子，所以只写成待验。

其二，书中凡是本书自己的解释，都有可能被未来的实验推翻。例如「慢性炎症是没有结算完的动力残余」，这句话很有解释力，可它是一个猜想，本书只在需要时用，并随时标明。

◆ 七、陪读的一家人

书里有三个陪读的人。他们是虚构的，不承担任何证据。他们的作用，是替读者问问题。

韩守业，六十一岁，退休公交司机，开了三十年 23 路。他有高血压、2 型糖尿病，血脂也偏高，体检单上有三个向上的箭头。他爱下象棋，每天早晨在公园快走。

韩露，三十三岁，守业的女儿，社区卫生服务中心的护士。她常替父亲看化验单，也常被父亲问：这个数到底要紧不要紧？

朵朵，七岁，韩露的女儿，爱问「为什么」。她的问题常常很傻，可是傻问题往往问得最准。

三个人的分工很简单。守业代表身体的主人，数字落在他身上；韩露代表半个内行，她知道名词，却常常说不清名词背后的事；朵朵代表一个没有被训练过的眼睛，她只管问，不管答案好不好听。读者读到哪里卡住了，可以想一想：如果是朵朵，她会怎么问？

他们三个会出现在不同章节，有时在体检单旁，有时在饭桌上，有时在公园的长椅上。

有的章节也会用别的场景，比如一个运动员、一个熬夜的程序员，同样是虚构，同样不当证据用。

◆ 八、几条约定

最后说几条读法上的约定，免得后面产生误会。

第一，凡是带引号的地方，请读作大意。书里偶尔会转述医生的话、病人的话、家人的话，那是说话的大意，不是某一次诊疗的原话，也不是某份文献的原文。真要引原文的时候，本书会标明出处。

第二，凡是数字、年份、人名拿不准的，标〔待核〕。读者可以去核，也请告诉作者。

第三，凡是本书自己的解释，标「待验」。待验不是回避，而是诚实：这里有一个猜想，需要有人去做实验。

第四，凡是涉及疾病的地方，本书只谈理解、习惯和与身体相处，不给诊疗、用药、剂量的建议。

第五，本书用「完整」，不用「完美」。器官的运行精巧，可精巧不等于没有毛病。

第六，本书的主语常常是器官。「心把血泵出去」「肾调节渗透压」，这样的说法只是图省事，不是说器官有意志。器官不是发动者，功能是运行态显出来的结果。

第七，表格都是查阅用的。读故事时可以跳过，需要时回来翻。

第八，每章末尾的「带走的话」只有一句，是那一章敢拿出来被检验的判断。读到一半迷路时，先翻到那一句，再回头读。

好了。折起来的那张纸，请你先放在手边。

本书从那三个箭头开始。

目 录

作者介绍 iv

前言　一张体检单，和读器官的两种眼光 v

导读　这本书怎么读 xiii

第一编　总纲：器官是一套正在运行的发生 **1**

第 1 章　体检单上的三个箭头 2

第 2 章　一颗心有九个格子 15

第 3 章　器官交出什么 29

第 4 章　器官怎么做到 43

第 5 章　器官为什么会变 57

第 6 章　三层转一圈 71

第二编　节律之器：路为重 **83**

第 7 章　心：一辈子不停的那一拍 84

第 8 章　血管：会自己调粗细的路 103

第 9 章　肺：每一口气都是两条路 122

第 10 章　胃肠：身体里面的外面 144

第 11 章　骨骼肌：走路也在调血糖 165

第三编　换土之器：土为重 **185**

第 12 章　肝：一座不打烊的化工厂 186

第 13 章　胰：一把一把放糖的节律 205

第 14 章　肾：每天把血浆滤六十遍 227

第 15 章　脂肪：不是赘肉，是一座会说话的仓库 248

第四编　显露之器：形状为重 **269**

第 16 章　骨：十年换一副骨架 270

第 17 章　皮肤与眼：身体的边界与看见 291

第 18 章　脾与免疫：谁是自己 314

第五编　纠缠之器 337
第 19 章　脑：删掉哪一维都说不清的器官 338
第六编　器官网络：没有一个器官单独生病 359
第 20 章　方程怎样接线 360
第 21 章　三高：网络里的土 373
第 22 章　换土的医学 387
结语　器官不是零件 401
附录 408
附录一　十三器官方程签名总表 409
附录二　十八结算速查表 413
附录三　本书六路径实例总表 416
附录四　〔待核〕总表 418



第　一　编

总纲：器官是一套正在运行的发生

导　语

这一编有六章，用来搭工具。

前五章，一章磨一件。第一章看体检单，认出「零件」这种读法；第二章画九宫，给器官一套坐标；第三章写三方程，说器官交出什么；第四章写六路径，说它怎么做到；第五章写三原理和十八种结算，说它为什么会变。第六章把三层连成一圈，交代后面十三个器官章的读法。

这一编有一个反差。教科书给每个器官列一张功能清单，清单很长，也很准。本书在这里问的是另一件事：这张清单，是怎么跑出来的？

问法一换，同样的器官，会露出另一副样子。

01

第 1 章

体检单上的三个箭头

◆ 一、一张折起来的纸

韩守业把体检单从口袋里掏出来，放在饭桌上，用手压平。

他六十一岁，开了三十年 23 路公交车，退休已经两年。每天早上，他在公园里快走四十分钟，回来的路上买两根油条，被女儿看见要唠叨。

单子上的数字，他认得几个。

血压 152 / 94，旁边一个向上的箭头。空腹血糖 7.9，一个箭头。糖化血红蛋白 7.4%，一个箭头。低密度脂蛋白胆固醇 3.9，一个箭头。甘油三酯 2.4，又一个箭头。

〔单子上的参考范围，不同医院、不同版本的指南略有出入，这里只取大意。〕

三项加起来，医生说的是三个词：高血压、2 型糖尿病、血脂异常。老人们合起来叫「三高」。

韩守业把这三个词在心里转了几圈，没有转出什么。他只知道一件事：这三个箭头，三年前有一个，两年前有两个，今年到齐了。

他的药盒是女儿买的，七格，一格一天，每格分早晚两层。每个周日晚上，他自己往里装药：白的，黄的，半片的。装了两年，他对那几颗药的样子，比对体检单上的数字还熟。

女儿韩露是社区卫生服务中心的护士，下班过来吃饭，顺手把单子拿过去看。她看得比父亲快，一眼扫到底，说：「爸，药还得吃，不能停。」

韩守业说：「我知道。我是想问，这些数，到底是哪里出了毛病？」

韩露想了想，没有马上回答。

她知道标准答案。血压高，是外周血管阻力大了；血糖高，是胰岛素分泌不足加上胰岛素抵抗；血脂高，是肝脏合成和代谢出了偏差。每一句都对，每一句她都能在教科书里翻到。

可是父亲问的不是这个。

父亲问的是：这三件事，为什么偏偏一起来了？

这个问题，也是本书这一章要问的。

◆ 二、医学已经知道很多

在批评任何读法之前，先得把它的功劳写足。

器官这个东西，人类盯着看了很久。

十六世纪，维萨里（Andreas Vesalius）在 1543 年出版《人体构造》，第一次把人体的内部画得像一张可以核对的地图。十七世纪，哈维（William Harvey）在 1628 年写出血液循环，指出血液在体内是绕圈流动的，心脏是那台推着它流的泵。显微镜随后出现，毛细血管被看见，原来动脉和静脉之间是接着的。〔毛细血管的发现约在 1660 年代，待核〕

十九世纪，贝尔纳提出内环境，坎农给了它「稳态」这个名字。身体里的各个量，不是随便漂着的，而是被一套套反馈守在窄窄的范围里。

二十世纪，事情一件接一件。心电图被记录下来，心脏的电活动变成了纸上的曲线。弗兰克和斯塔林各自弄清了心肌被拉长以后收缩会增强。胰岛素在 1921 至 1922 年间被提取出来，一个濒死的糖尿病孩子被救了回来，这是医学史上最令人动容的一页。〔具体年份，待核〕再往后，离子通道被一个一个认出

来，受体被一个一个认出来，肾素、血管紧张素、醛固酮串成一条线，人们才明白血压不是一个孤零零的数。

神经和激素的调节，也被一层一层剥开。颈动脉窦和主动脉弓上有压力感受器，血压一高，它们把信号送到脑干，心跳于是放慢，血管于是放松，这条压力感受器反射，是教科书里讲稳态最干净的例子。胰岛里的 β 细胞对血糖有感觉，血糖升高，它们分泌胰岛素，促使肝和肌肉把糖收进去。这些回路，每一条都被反复验证过。

到了药物这一头，成就更实在。降压药有好几类，降糖药有好几类，降血脂的他汀类药物，已经在大量人群里被反复验证，能降低心血管事件的风险。这些药让很多人多活了许多年，活得好得多。

还有一样东西，常被忽略：量血压的袖带。1896 年里瓦-罗奇（Riva-Rocci）造出袖带式血压计，1905 年科罗特科夫（Korotkov）又听出了血管音，血压才第一次成了门诊里人人量得到的数。〔人名与年份，待核〕有了这个数，才有了后来的大规模人群研究，也才有了「高了多少算高」的标准。

零件的读法，把一个看不见的东西变成了一个可以对照的数。这是它最大的功劳之一。

还有外科。

搭桥，支架，起搏器，瓣膜置换，肾移植，透析。每一样，都是把器官当作可以修、可以换的东西，认认真真做出来的。

这就是「零件的读法」的功劳。它严谨、可重复、能落到手上。

所以，本书没有半句话要说零件的读法「错了」。

它对在哪里，值得先弄清。下面几节，会先说三高为什么让这套读法觉得吃力，再说这套读法在什么地方完全成立，最后说它停在哪里。

◆ 三、三个箭头，为什么难以「确定地治好」

先把话说准，免得误会。

三高并不是「医学治不了」。恰恰相反，医学对三高有一整套成熟的管理办法，能把数字控制住，能把心梗、中风的风险降下来。

本书说的「难以确定地治好」，指的是另一件事：药停了以后，数字能不能自己稳住。

对多数人来说，不能。

这是一个很平常、也很让人泄气的事实。韩守业自己试过一次，感觉好了，自作主张停了两周药，再去量，血压回到了从前的位置。他后来跟女儿说起这件事，有点不好意思。韩露没有批评他，只说了一句：「爸，药在替那条线路撑着呢。」

那天晚上，韩守业把药盒合上，又打开，看了看周日装好的那一排。他说，原来这几颗药，是在替他守着一个数。

血压药一停，血压多半会回来；血糖药一停，血糖也多半会回来。医生所以常常对病人说「要长期吃」，不是不负责，而是实话。

数字回来的原因，可以有很多。在零件的读法里，常见的说法是：药压住了数字，却没有改变数字背后的东西。

那「数字背后的东西」是什么？

零件的读法给了一个很自然的回答：是某个靶点。血压高，靶点在血管的收缩、在肾的排钠、在肾素—血管紧张素这条线上；血糖高，靶点在胰岛素的分泌、在肝脏的糖输出、在肌肉对糖的摄取；血脂高，靶点在肝脏合成胆固醇的那个酶。

药，就是冲着靶点去的。一类药打一个靶点，打中了，数字下来。

这个办法很有效。可是它碰上三高，会遇到三个麻烦。

第一个麻烦，三个箭头常常一起来。

医学里早有一个说法，叫代谢综合征。腹部肥胖、血压高、血糖高、血脂异常，这几件事经常扎堆出现。二十世纪八十年代末，里文（Gerald Reaven）把它与胰岛素抵抗联系起来，提出了「X 综合征」的说法。〔年份与提法，待核〕

扎堆出现，说明它们不太像几个互不相干的零件各自坏了。更像是同一张网上，几个结同时松了。

第二个麻烦，一个靶点压下去，其他地方会有回应。

比方说，减了体重，血压、血糖、血脂常常一起好转。这是好事，可它也提醒读者：这几个数字之间，有一些看不见的线连着。有些降压药对血糖还有轻微的影响，这也说明各个靶点之间，不是互相隔开的。〔具体药类，待核，此处只取大意〕

第三个麻烦，有些人的 2 型糖尿病，在严格减重以后，可以暂时「缓解」，不吃药，血糖也能回到正常范围。英国的一项研究曾在一年时间里观察到近半数参与者出现缓解。减重手术之后，缓解的比例更高。〔数字来自 DiRECT 等研究，具体比例待核〕

这一点特别要紧。如果糖尿病只是胰腺这个零件坏了，那么没有任何理由，让它因为减重而好起来。

可它真的会。

这说明，血糖这个数字，不只是胰腺一个器官写出来的。

自古以来，人们对这类病就有过观察。中国古医书里叫「消渴」，说的是多饮、多食、消瘦。古埃及的纸草书里也有类似的描述。〔年代待核〕观察了两三千年，医学对它的认识越来越细，药越来越准，可「确定地治好」，一直没有成为常态。

问题大概不出在医学不努力。更可能的是，人们读器官的方式，有一个地方值得再看一眼。

◆ 四、零件的眼光，对在哪

要看清这个地方，先要把「零件的眼光」说清楚。

零件的眼光，是这样看一个器官的：

器官是身体里的一个部件，有它的位置和构造。它有一项或几项功能，每一项功能都有可以测量的产出。产出有正常范围。偏离了，就是病。治病，就是把偏离拉回正常范围，办法有三类：补上缺的、拿走多的、修好或换掉坏的。

这是一个朴素而有力的模型。它在下面几类情形里，完全成立。

急症。一个人突然胸痛，心电图显示心肌梗死。原因很单一：一根冠状动脉被血栓堵住了。办法也很单一：尽快把它打通。时间以分钟计，每一分钟都有心肌在死去。这时候，谈什么网络、什么长期的运行态，都没有用。开通血管，就是正解。

外科。阑尾发炎化脓，切掉。骨头断了，复位固定。白内障让晶体变浑，换一片人工晶体。这些情形里，坏的是一个局部，局部可以拿掉或修好，其余部分原本就没有毛病。

单一功能的失效。1 型糖尿病，是产生胰岛素的细胞被免疫系统破坏了，身体不再能造胰岛素，所以补胰岛素。甲状腺功能减退，是甲状腺激素不够，所以补甲状腺激素。肾功能衰竭到尽头，滤不动了，所以做透析，或者换肾。每一件，都是一项产出缺了，把它补回去。

韩守业的老同事老李，前年在一个下午突然倒在车队休息室里。同事们叫了救护车，二十分钟后到医院，一小时内血管被打通。老李现在每天还在广场上跳舞。

他每次说起这件事，只有一句话：「那帮大夫，真是神仙。」

这句话，一点也不夸张。对老李那样的急症，零件的眼光就是神仙的眼光。

老李后来也拿到了一张体检单。他的血脂偏高，医生让他按时吃药，还叮嘱他少吃肥肉。他两样都照做了。

这并不矛盾。急症用零件的办法救命，救回来以后的日子，要用另一种读法慢慢过。两种读法接力，比谁取代谁要实在得多。

这三类情形有一个共同点：

问题是局部的，原因是单一的，产出可以替代。

只要这三条同时成立，零件的眼光就是最好的眼光。它快、准、狠，救了无数的命。

本书把这一点说在前面，是因为后面的话会越说越像在挑它的毛病。请记住：它在这三类情形里，是对的，而且很难被超过。

◆ 五、零件的眼光，停在哪

可是体检单上的三个箭头，不在这三类情形里。

它们不是急症，没有哪一分钟特别要紧。它们不是外科，找不到一个可以切掉的局部。它们也不是单一功能的失效，因为血压、血糖、血脂，每一项都不是一个器官写出来的。

零件的眼光在这里没有错，只是停下来了。它停在三个地方。

第一处，它只看产出。

以血压为例。教科书里有一个很基本的关系：平均动脉压，约等于心输出量乘以外周阻力。心输出量是心脏每分钟泵出的血量，外周阻力是全身小血管对血流的阻挡。〔此为教科书基本关系〕

这条关系本身就已经说了：血压不是心的产出，也不是血管的产出，是两者合写的一个读数。

再往下追，心输出量又由每搏量和心率决定，每搏量又受回心血量、心肌收缩力、血管阻力的影响；外周阻力又受交感神经、肾上腺素、一氧化氮、血管紧张素的调节；而血容量，又由肾来管。

追到最后，血压是一整张网共同写出来的一个数。

零件的眼光可以追到这里，教科书也确实追到了这里。可是它的习惯，是把追到的每一环都当作一个新的零件，分别去找正常值、找靶点。网在，可网的「怎么接」，没有成为主角。

第二处，它不看「怎么交」。

同一个产出，身体往往有不止一条路可以交出。

心搏出的血量要增加，可以因为交感神经兴奋，让心跳加快、收缩加强；也可以因为静脉回心血量增多，让心肌纤维被拉长，不用神经参与，收缩也会更强。这是两条不同的路，通向同一个结果。

健康的身体，两条路都留着，可以随时切换。生了病，可能只剩一条，或者两条都走不通了。

零件的眼光能量出「结果是多少」，却不太会问「它是走哪一条路到的」。所以，一个结果正常的人，不一定路是活的；一个结果异常的人，也不一定是零件坏了，也许只是路被锁在了一条上。

第三处，它不看「为什么变」。

零件有一个潜台词：它是定型的。要么好，要么坏。

可是器官不是这样的。长期耐力训练的人，心脏会变大、变强，每搏量增加，静息心率变慢。长期高血压的人，心室壁会变厚。长期的高血糖，会让分泌胰岛素的细胞改变它的节律。骨头每天都在被拆掉一点，又被造回一点。

这些变化，生理学是知道的，教科书里有「代偿」「重塑」「适应」这些词。可是这些词散在各个章节里，每个器官各说各话，没有成为一套共同的读法。

于是读者看见的，往往是一个器官的「今天」，而它是怎么走到今天的，下一步又会走到哪里，成了需要另外补课的事。

举一个日常的例子。

韩守业有一天在诊室里量血压，量了两次，一次 152，一次 138。护士说，刚进门的时候紧张，歇一会儿再量。

这个小插曲其实藏着一个很大的问题：同一个人，同一个器官，几分钟之内，读数会动这么多。零件的眼光会说，这是「测量误差」或者「白大衣效应」。这个说法没有错。可是换一个问法，血压本来就不是一个固定的数，它是一个在不停被改写的量：呼吸、情绪、姿势、刚吃过的一口盐、昨晚睡了几个小时，都在改写它。

一个会被这么多东西随时改写的量，怎么可能只由一个零件决定？

这三处停顿，合起来是一句话：

零件的眼光，只看见器官交出了什么。

它看不见怎么交，也看不见为什么会变。而三个箭头偏偏就是「怎么交」和「为什么变」的问题：为什么三项一起来？为什么压下一项，另一项会动？为什么减重就能让它们一起退？

这里的判断，也要留一个让它错的办法。如果把一大群人的三个数逐年对照，发现它们各走各的，互相不挂钩，减重也拉不动三项，那么「几个结同时松

了」这句话就错了。反过来，如果三个数总是一起动，而且从起点进去的做法能一起拉动它们，这句话就更站得住一点。后一半，第 22 章会细看。

◆ 六、一条公交线的比方

韩守业开了三十年 23 路，对「零件」和「线路」的区别，有切身的体会。

一辆车坏了，调度室派一辆新车顶上，这是零件的办法，快，有效。

可是线路不一样。有一天，某个站点临时施工，一辆车在那里多停了三分钟，后面的车就一辆接一辆地追上来，挤成一串。前面的站点，乘客等了二十分钟；后面的站点，三辆车同时到。每一辆车都没有坏，每一个司机都在按章行事，整条线却乱了。

要把线路调顺，光盯着每辆车的状况没有用。你得问：站点怎么布的，发车间隔是多少，哪里能错车，哪里是瓶颈。

身体里的情形，和这条线路有点像。

每个器官是一辆车，也是一个站点。它交出的东西，是别的器官接着要用的。哪个环节慢了、堵了，别的环节会一个接一个地调整，有的跟着慢，有的拼命补。数字异常的那一项，可能只是整条线上最先被人看见的那个站台。

这个比方不精确，只是帮你把画面放进脑子里。后面的章节，会用生理学的语言把它写准。

身体里最像「串车」的一例，是肾素那条线：肾放出肾素，肝备好原料，肺里的酶把它切成活的，血管收紧，心的负荷变了，心又回头压低肾素。第 20 章把它拆成五站。每一站都在按章办事，一路串下来，一个数就上去了。

◆ 七、本书的三层工具

本书用三层工具，来补这两步。

第一层，三方程，回答「它交出什么」。

器官交给全身的东西，可以分成三种：一个显出来的形状，一条走出来的路，一片做出来的土。形状，本书叫 S，是显露；路，叫 D，是差异序列；土，叫 E，是特征纠缠，也就是条件场。

一个器官有几种功能，就跑几条方程。方程的等号左边是它的产出，右边是它拿来用的条件。心交出的主要是节律，那是一条路；肾交出的主要是内环境，那是一片土；骨交出的主要是支撑的形态，那是一个形状。

第二层，六路径，回答「它怎么做到」。

三条方程，每条两个起点，一共六条路。同一个功能留着两条路，健康就是能在两条路之间切换。上一节说的心，正是一个例子。

第三层，三原理，回答「它为什么会变」。

三面里任意两面相顶，第三面就被改写，改写以后再写回去。运动员的心脏，是路与土相顶、形状被改写。高原上的人，是形状与土相顶、节律被改写。这样的相顶，细分起来有十八种。

三层合在一起，器官就从一个摆在那里的零件，变成了一件在发生的事。

要提醒一句：这里说的「发生」，不是一个神秘的词。它只是说，器官的功能不是一个静止的属性，而是一个一直在被做出来的结果。就像一条河的水面，看上去不动，其实是上游的水不断补充、下游的水不断流走，才维持成这个样子。

三面里，形状、路、土，每一面都有三个小格，合起来九格，这就是九宫。每个器官在九格里都有自己的样子。九宫是描述的底板，三层工具是在这块底板上做事的三只手。第二章先把底板铺开。

这样读，并不需要否定零件的眼光。零件的眼光回答的是「现在是什么样」，三层工具回答的是「怎么变成这样、还会怎么变」。

本书要向生理学学的有三件：事实要准，结论要慢，空白要留。书里每一个生理事实，都尽量用教科书级的说法，拿不准的标〔待核〕；每一个自己的解释，没有验证的标「待验」。

用一句话收一下这一章的意思：

教科书停下的地方，正好是接着要走的两步。

这两步走起来，要先有一张坐标图，让每个器官都有地方站。下一章就画这张图，拿心来试。

◆ 八、放回日子里

晚饭后，韩守业带着外孙女朵朵去公园的长椅上坐一会儿。

朵朵七岁，指着他口袋里露出一角的体检单：「外公，这是什么？」

「这是外公身体的成绩单。」

「那外公考得好吗？」

韩守业笑了：「三门有点红。」

朵朵想了想：「那是三个科目一起不及格，还是三个老师一起要求太高呀？」

韩守业愣了一下，没有答出来。

回家的路上，他一直在想这个问题。三个科目，会不会本来就是同一门课的三道题？

他把这件事讲给韩露听。韩露笑了，说：「这孩子，将来别去学医，要去当审稿人。」

韩守业没笑。他想起自己当年开车，最怕的不是哪一辆车坏了，而是整条线「串车」，一串就是半天。

那天夜里，他起来喝水，路过饭桌，看见那张体检单还压在茶杯底下。他没开灯，也没拿起来。他只是站了一会儿，想：明早走路的时候，不光数步子，也留心一下自己的呼吸。

走廊里很静，只听见冰箱的压缩机嗡了一声，停了。他忽然想到，这也是一种节律，开，停，开，停，没有人在旁边按开关。

这就是这一章留给读者的功课：下次拿起一张体检单，不要只问每个箭头怎么压下去，也可以问一问，这几个箭头，是不是同一件事的几个侧面。

这样看，不需要改变任何用药安排，只是多了一个提问的角度。身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带走的话

体检单上的数字，不是某一个器官的产出，而是一整张网共同写下的读数，零件的眼光只看到了读数。

小　账

看见了什么？三高的三个箭头，是同一张网上几个结同时松了；零件的眼光在急症、外科、单一功能失效里完全成立。

漏掉了哪一维？它只记产出，不问路径，不问变化，所以回答不了三项为什么一起来。

◆

02

第 2 章

一颗心有九个格子

◆ 一、先画一张地图

上一章说，零件的眼光只看见器官交出了什么。想看见更多，得先有一张地图。

地图的作用很朴素：让每个器官有个地方站，让你说「它在这里」的时候，别人知道你指的是哪儿。

医生看一张片子，先找标志：这是心影，这是膈肌，这是肋骨。标志找到了，再谈异常。没有标志，一堆灰影就只是灰影。

问路也是这样。你说「在菜市场旁边」，对方不知道是哪个菜市场；你说「东三路和人民街的路口」，他立刻就懂。坐标的好处，是让两个人指着同一个地方说话。

本书给器官画的地图，叫三维九宫。三维，是显露、差异序列、特征纠缠，也就是形状、路、土。每一维再分三格，合起来九格。

这一章拿心来试。

心是最合适的第一个例子。人人都摸过自己的心跳，生理学对它的了解又深又细，每一个格子都能找到扎实的材料。走完这一章，你会有一套读器官的底板，后面十二个器官都用它。

◆ 二、三个字母，三件事

先把三个字母再认一遍，用大白话。

S，显露（Show），也就是形状。一个东西显出来的样子：它是什么，边界在哪里，和别的东西怎么区分。注意，本书不把 S 叫作「结构」。结构听上去像是一座预先搭好的架子，而 S 是在运行中显出来的，今天是这个样子，明天可能略有不同。

D，差异序列，也就是路。一连串的先后。先发生什么，后发生什么，怎么一步接一步推过去。节律、传导、推进，都是 D。

E，特征纠缠，也就是土。一个东西身处其中、又靠它存在的条件。血里的氧，组织液的盐分，激素的浓度，都是土。土不是背景，它由别的东西共同做成，又反过来供养别的东西。

三者不能单独存在。删掉路和土，形状显不出来；删掉形状和土，路无处可走；删掉形状和路，土不会自己成形。

拿一盏路灯来想。灯泡亮着，是形状；一明一灭的闪烁，是路；电压和线路，是土。三样缺一，灯就不是现在这盏灯了。灯比心简单得多，这个比方只是帮你认一认三个字母。

三维里每一维，又各分三格。

S 分三格：S_1 规范，S_2 模态，S_3 价值。

D 分三格：D_1 意义目标，D_2 路径组织，D_3 优化约束。

E 分三格：E_1 三界，E_2 信息，E_3 能量。

每一格，又各有三个小项。九格，二十七个小项。下面读心的时候，会一格一格带你认。

◆ 三、心的九宫表

先把整张表摆出来，你先看一眼，不必记。后面各节会一格一格展开。

维度	格	心的样子
S 显露	S_1 规范：对比·变化·分布	收缩与舒张的对比；容积与压力随周期的变化；四腔、瓣膜、传导系统、冠脉的分布
	S_2 模态：粒子·波·场	粒子＝心肌细胞；波＝电兴奋传导；场＝心电场与压力场
	S_3 价值：真·善·美	真＝节律与射血可被测量核对；善＝供给全身所需；美＝一拍一拍的匀称（待验）
D 差异序列	D_1 意义目标：特征律·自由律·幸福律	一个心动周期就是幸福律三拍：充盈积累张力，等容收缩转换，射血释放
	D_2 路径组织：秩序·介生·混沌	秩序＝窦性心律；介生＝心率变异性；混沌＝房颤
	D_3 优化约束：误差·冗余·损耗	Frank-Starling 使每搏量误差最小；备用起搏点是冗余；心肌高效摄氧以减小损耗
E 特征纠缠	E_1 三界：现实界·理念界·自我界	现实界＝血、肌与压力；理念界＝被守住的设定范围；自我界＝心对自身牵张的读取（待验）
	E_2 信息：符号·逻辑·数学	符号＝递质与激素；逻辑＝传导的先后；数学＝心输出量等于心率乘每搏量
	E_3 能量：内能·动能·势能	内能＝心肌 ATP 储备；动能＝推动血流；势能＝舒张期充盈（前负荷）

标「待验」的，是本书自己的读法，还需要更多检验；其余是生理学的现成事实，换了说法而已。

表里的每一格，在后面的器官章里都会换成那个器官自己的内容。读到第 8 章血管时，你会发现格子还是这九个，里面的东西全换了。

◆ 四、S 列：心显出什么形状

先走 S 这一列，三个格子。

S_1，规范：对比、变化、分布。

规范，是说怎样把一个东西说清楚。本书用三个问法：它和什么对比，它怎样变化，它怎样分布。

先说对比。心肌和血，是一对对比：一个是实的、会收缩的组织，一个是流动的液体。收缩和舒张，也是一对对比：一个把血挤出去，一个让血流进来。左心和右心，又是一对：左心压力高，推向全身；右心压力低，只推向肺。

再说变化。心在一个周期里，腔内的容积和压力不停地变。心室充盈时，容积渐渐增大，压力很低；收缩开始，压力迅速升高；射血时，容积减小；舒张开始，压力又落下去。把容积和压力画在同一张图上，是一个环，叫压力—容积环，是研究心功能的经典工具。

最后是分布。先说一件日常的事：为什么心梗常常发生在心脏的某一块，而不是整颗心一起出事？因为冠状动脉在心肌上是分片供血的，一根血管堵了，它所供应的那一片就缺血。分布，决定了出事时的样子。

心有四个腔，左右各一个心房和一个心室。四个瓣膜，管着血流的方向。传导系统由窦房结、房室结、希氏束和浦肯野纤维组成，分布在心内。冠状动脉从主动脉根部出来，趴在心脏表面，给心肌自己供血。这些的位置与连接，就是心的「分布」。

S_2，模态：粒子、波、场。

模态，是说同一个东西可以用三种方式显出来。

粒子，是可数的个体。心的粒子，是心肌细胞，一颗心里有几十亿个。

波，是传播的过程。心的波，是电兴奋在心肌里一圈一圈传过去，窦房结先兴奋，然后心房，然后房室结，然后心室。

场，是弥漫的分布。心的场有两种：一种是心电场，它延伸到胸壁，心电图记录的就是它；另一种是压力场，腔内的压力在各处同时存在，随周期起伏。

这三种方式合起来，才是一颗心完整的显露。只看细胞，看不见节律；只看心电图，看不见细胞；只看压力，看不见电。

这三种看法，生理学其实都有：组织学看细胞，心电图看波，血流动力学看压力场。每一种背后，都是一两个世纪的仪器和实验。1903 年，爱因托芬（Einthoven）造出弦线式心电图机，心电第一次被画成纸上的线。〔人名与年份，待核〕

本书没有添一种新看法。它只是把这三种看法，放进同一格里。

S_3，价值：真、善、美。

价值，本书用的是一个很朴素的读法。真，是可以被核对；善，是对别的东西有益；美，是内部关系匀称。

心的「真」，在于它的节律与射血都能被测量，射血分数是多少，心率是多少，都有数可查。它的「善」，在于它供给全身所需，没有心的搏出，其余器官都无从谈起。它的「美」，是一拍一拍的匀称，「扑通、扑通」，一直保持着节奏。

这里要老实说一句：S_3 是本书自己的读法，生理学并没有这么说。美这一项尤其容易变成修辞。所以标成待验。

为什么要在价值上多问一句？因为同样的器官，在不同的读法里，「好」的意思不一样。医生说心好，是射血分数正常；病人说心好，是爬楼不喘；运动员

说心好，是静息心率低、恢复快。三个「好」，指的是三个不同的格子。把它们放在一起，才不会各说各话。

注意一件事。心在这一列上，并没有一个明显的「主业」。它不是靠「形状」交东西给全身的。心的主业在下一列。

◆ 五、D 列：心走什么路

再走 D 这一列。心的主业，在这里。

按照总表，心的功能签名是 D 为重、E 次之，S 一列没有主业。这个签名在第三章会正式写出来。这里先记住：心交给全身的，主要是一条路，一条节律，一拍一拍往前推的路。

D_1，意义目标：特征律、自由律、幸福律。

本书把一个器官「要做的事」，分成三种律。特征律，是让自己的特征稳定地显出来；自由律，是让路径有选择的余地；幸福律，是积累张力、转换、释放，三拍一转。

一个心动周期，就是一次幸福律的三拍。

第一拍，充盈。血从静脉回来，涌进心房，再流入心室，心室壁被慢慢撑开，张力在积累。

第二拍，转换。瓣膜关闭，心室开始收缩，可是还没有血射出去，容积不变，压力迅速升高。这一段叫等容收缩期，是蓄满以后的转换。

第三拍，释放。压力高过主动脉，瓣膜打开，血被射出去，张力散开。

然后重新开始。一个静息的成年人，这个过程一分钟重复大约六十到一百次。〔静息心率的正常范围，通常取 60—100 次/分，待核〕

再看另外两律。特征律，是让自己的特征稳定地显出来。对心来说，这个特征就是节律：无论你是在睡觉、在爬楼，还是在发烧，心都要让「一拍一拍地射血」这个特征保持住。自由律，是路径有选择的余地。心要增加搏出量，有两条路可走：靠交感神经加快加强，或者靠回心血量拉长心肌。这两条路，下一编和第四章会细讲。三律不是三个阶段，是同时成立的三个要求：既要稳，又要有选择，又要有一个张力从积累到释放的节拍。

D_2，路径组织：秩序、介生、混沌。

D_2　说的是，一条路径在组织上处于什么状态。本书分三态：秩序，定型了、规整了；介生，正在成形、保持着灵活；混沌，一锅粥，没有组织。

心的三态，下面第八节专门讲，因为它牵涉一个特别有意思的现象：心率变异性。这里先记住：秩序是窦性心律，介生是心率变异性，混沌是房颤。

D_3，优化约束：误差、冗余、损耗。

优化约束，是说一条路径在运行中，怎样让三样东西尽量小：误差、冗余（这里指重复无用的部分）、损耗。〔这里的「冗余」，在心里同时有一层相反的意思：备用，见下。〕

心在误差上有一个漂亮的设计，就是 Frank-Starling 机制。回心血量多了，心室被拉得更长，下一次收缩自动更强，把多来的血射出去。每搏量因此不会随回心血量一晃一晃，误差被压得很小。〔此机制为教科书内容〕

心在冗余上，是另一种想法：留备份。窦房结是首席起搏点，它自发放电的频率约每分钟一百次左右，平时被迷走神经压到六七十次。房室结、浦肯野纤维也能自发放电，只是慢些，约每分钟四五十次和二三十次。窦房结出了问题，下一级顶上，叫逸搏。〔各级频率为教科书大意，待核〕这是用备份换稳健。

在损耗上，心肌是一个耗氧大户。它几乎不能欠氧债，静息时从冠脉血里摄走的氧已经占了很大一部分，需要更多氧时，只能靠加大冠脉血流。〔具体比例，待核〕这个设计的代价，是心肌特别怕冠脉堵。

这个设计的另一面，是心肌梗死来得凶。做得越精细，越没有退路。

◆ 六、E 列：心脚下的土

最后走 E 这一列。

E_1，三界：现实界、理念界、自我界。

本书把一个东西所处的条件分成三层界。现实界，是那些摸得着、测得到的东西。理念界，是它被守在其中的范围或目标。自我界，是它对自己状态的读取。

心的现实界，是血、心肌和压力，都是实在的物质与力。

心的理念界，大致是一个被守住的范围。压力感受器、神经、激素共同围着一个血压的「设定」在调。这一层的说法比较抽象，本书标成待验。

心的自我界，最有意思。心房壁上有牵张感受器，心房被撑开得越厉害，说明回来的血越多，它就越要把这个信息写出去：心房肌细胞会分泌心房钠尿肽（ANP）。心室壁被拉得很重，则分泌脑钠肽（BNP）。心在读自己被拉了多少，再把读到的写给别的器官。这一层，也是本书自己的读法，标待验。

E_2，信息：符号、逻辑、数学。

信息，也有三种样子，对应着粒子、波、场。

符号，是可以数个体的信使。乙酰胆碱让心跳变慢，去甲肾上腺素让心跳变快、收缩变强，ANP 与 BNP 告诉肾排钠排水。这是粒子式的信息。

逻辑，是先后顺序。电兴奋从窦房结出发，到房室结时停留一会儿，大约十分之一秒，让心房先收缩把血挤进心室，然后才传给心室。这个延迟，是传导的逻辑，错了就乱。这是波式的信息。

数学，是比例与曲线。心输出量等于心率乘以每搏量，成年人静息时大约每分钟五升。压力—容积环的形状，Frank-Starling 曲线的走向，也都是数学式的关系。这是场式的信息。〔心输出量的数字为教科书大意，待核〕

E_3，能量：内能、动能、势能。

本书把能量也分三种状态，并对应真、善、美：内能，是储备在里面的，对应真；动能，是推出去的，对应善；势能，是蓄着待发的，对应美。

心的内能，是心肌细胞里的 ATP 储备。ATP 在心肌里储得很少，用得很快，基本是边产边用，所以心肌里线粒体特别多。

心的动能，是推动血流的功。每一次射血，心把一部分化学能变成了血的动能和压力。

心的势能，是舒张期的充盈，也就是前负荷。舒张期里血涌进来，心肌被拉开，像拉弓。拉得越满，势能越大，下一次射血就越有力量，这和 Frank-Starling 说的是同一件事。

走到这里，九格已经全部走完。

◆ 七、九宫不是分类，是同时在跑

走完九格，有一个很容易产生的误会，要马上说开。

这九格，很像一份分类表。仿佛一颗心被切成了九块，每块各管一摊。

不是这样的。

九格不是九个抽屉，而是同一颗心在同一时刻里同时发生的九件事。当心室充盈到某个程度，同时有这些事在发生：心肌细胞被拉开（S_2 粒子），电兴奋刚好走过（S_2 波），压力在腔内升高（S_2 场），三拍中的第一拍结束、第二拍开始（D_1），窦性节律在微微起伏（D_2），Frank-Starling 在把误差压小（D_3），心房在读自己的牵张（E_1），递质在作用（E_2），ATP 被一点点用掉、势能被一点点积累（E_3）。

这九件事，没有一件能单独拿掉。拿掉传导的逻辑，射血没法发生；拿掉 ATP，传导无力；拿掉牵张的读取，下一次收缩没有根据。

不妨拿一个日常动作试一试：韩守业爬楼梯，爬到三楼，有点喘。

此时，腿部肌肉要更多的氧，于是回心血量增加（E_3 势能增大），心室被拉得更满（S_1 容积变化），Frank-Starling 让每搏量增加（D_3 误差压小）；同时交感神经兴奋，去甲肾上腺素作用在窦房结与心肌上（E_2 符号），心率加快（D_2 秩序态里的频率变化），心率变异性暂时下降；ATP 的消耗上升（E_3 内能），冠脉血流加大；心房读到更大的牵张，ANP 分泌略多（E_1 自我界）。

一次爬楼梯，九格全都动了。没有哪一格是「主角」，也没有哪一格可以请假。

运动生理学对这一幕的描述，比九格更细：爬楼时每分钟耗多少氧，心率升到多少，血里的乳酸涨了多少，都能测，也因人而异。这些读数，正是九格里各格的读数。本书不改读数，只是让每个读数找到自己的位置。

所以九宫更像一张坐标网，而不是一份清单。一个事件发生的时候，它在九个格里同时有位置，每一个位置都在被其他位置牵着。

读器官的时候，九宫的用处是：不漏。

你会看到，零件的眼光在读心的时候，大概能占住 S_1、S_2 的一部分，还有 E_3 的一部分，对 D_2、E_1、E_2 往往停留在「知道有」的程度，没有放到同一个视野里。

这些空白，不是教科书没写，而是它们散在各章里，没有被放进同一张图。九宫就是把它们放进同一张图。

九宫怎样才算错，也要说在前面。

第一，找一个心的生理事件，怎么也放不进九格里的任何一格，这张图就漏了东西。第二，请几个人各自把同一批事实填进九格，填出来大面积对不上，这张图就只是各人的口味。第三，若某一格永远填不出内容，只能写「无」，那一格就该取消。

这三条，第 7 章写心时会对着检验。

◆ 八、D_2 三态与心率变异性

在九个格子里，D_2 是最能说明问题的一格。因为它对应一个让人直觉意外的现象。

先看一个问题：一颗健康的心，跳得是不是越规整越好？

很多人会说是。像钟表一样，一秒一秒，分毫不差，才叫稳。

可是生理学里有一个事实，把这个直觉翻了过来。

测一个人的心跳，不止数一分钟多少次，还可以看相邻两次心跳之间的间隔，每一次是多少毫秒。健康人的这个间隔，不是恒定的。吸气时心跳稍快，呼气时稍慢，这叫呼吸性窦性心律不齐，主要是迷走神经在随呼吸调节。间隔还会随着血压的波动、体温的波动、神经的活动而起伏。这种拍与拍之间的微小起伏，叫心率变异性（HRV）。

反过来，心率变异性降低，是一个不好的信号。

1980 年代末，有研究发现，心肌梗死之后的病人，如果心率变异性很低，之后死亡的风险明显更高。〔Kleiger 等 1987 年的研究，具体数字与年份待核〕心衰、糖尿病性自主神经病变的病人，心率变异性也常常偏低。

也就是说，节律太像钟表，反而可能是病的信号。

这个现象，用 D_2 的三态来读，就清楚了。

秩序态，是窦性心律本身：由窦房结起搏，按一定的顺序传到心房、房室结、心室。这是心跳的骨架，必须有。

介生态，是在秩序骨架上的那一层微微起伏，也就是心率变异性。它不是乱，是活的：骨架在，可骨架上有一层灵活的调节，能随呼吸、随血压、随姿势去伸缩。健康的心，住在这一层。

混沌态，是房颤：心房电活动失去了组织，成了无数个乱窜的小波，心房不再有效收缩，每分钟的电活动可以达到三四百次乃至更多。〔常说 350—600 次/分，待核〕心室跟着变成不规则的应答，间隔完全没有规律。这是一锅粥。

要注意，混沌态的不规则，和介生态的起伏不是一回事。前者是失去了组织，后者是组织得很好以后留下的灵活。从表面上看，两者都「不规整」；从组织上看，一个是散了，一个是活了。

把三态排在一起，就看到一个有趣的结构：

健康不在最规整的那一端，而在秩序和一锅粥之间的那一段。

这段，本书叫介生。太硬，丢了灵活，是一种病；太散，没了组织，也是一种病。这个读法，用在心上是一个很有力的例子；能不能推到别的器官，后面各

章会逐一试。比如胰岛素的脉冲，比如呼吸的节律，比如睡眠里的各期。这是本书自己的读法，标成待验。

心率变异性是这个读法最容易推出去的一例。胰岛素的脉冲，在第 13 章里被读成介生态；呼吸里偶尔一次的叹息，在第 9 章里也被读成介生态。它们能不能站得住，要到那两章里才见分晓。

顺带说一句手环。现在不少手环和手表会显示心率变异性的数字。这类数字适合自己和自己比，比较不同天、不同睡眠之后的变化；用来判断有没有病，还不够可靠，设备、测量方式和人体状态都会影响读数。〔消费级设备的准确度，待核〕真有胸闷、心悸、晕厥这类感觉，请直接找医生，不要用手环替代检查。

这一节还有一个提醒：混沌这个词，在本书里是「一锅粥」的意思，不是数学里的混沌理论。有一些研究把健康心跳的变化模式叫作复杂性，认为复杂性丢失是衰老和疾病的标志。这与本书的说法相通，可不是同一个概念。〔此类研究，待核，此处只取大意〕

◆ 九、放回日子里

韩守业戴着一只运动手环，是韩露送的。晚上他盯着手环里的曲线，指着一段说：「你看，我的心跳老是忽快忽慢，是不是心脏有毛病？」

韩露凑过去看。那条线在安静的时候起起落落，像水纹。

「爸，这条线要是画成一条直线，才叫人担心。」

「真的假的？」

「真的。平常的起伏是正常的，说明你的心在随着呼吸、随着心情调自己。」

她停了一下，又补一句：「不过要是你觉得心慌、胸闷，或者摸脉的时候忽快忽慢、毫无规律，别自己琢磨，去看医生。」

韩守业点点头，把手环的屏幕按灭了。

夜里躺下以后，他又伸手把手环摘下来，放在床头柜上。黑暗里，他用另一只手的两根指头按住手腕，数了几下，数乱了，索性不数了。

窗外有人推着垃圾桶走过，轮子在水泥地上滚出一串碎响。他想，这一下一下，是谁在管着呢？想了一会儿，睡着了。

朵朵在旁边把手按在外公的手腕上：「外公，你的心在说话。」

韩守业问：「它说什么？」

朵朵歪着头听了一会儿：「它说，一，二，一，二。」

韩露在厨房里听见了，擦着手笑出声来。

这一章留给读者的功课：下次摸脉，不必数得那么精确，只要感觉一下，它是不是有一点点活的起伏。身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带走的话

一颗心不是九个抽屉，而是九个格子同时在跑；健康的节律不在最规整的一端，而在秩序和一锅粥之间。

小　账

看见了什么？心在 S、D、E 九格里各有位置，九格同时运行；D_2 的三态，让心率变异性有了清楚的读法。

漏掉了哪一维？它能占住形状和产出，可把节律的组织态、自我读取和信息的先后，散在各章里，没有放进同一张图。

◆

03

第 3 章

器官交出什么

◆ 一、一张清单够不够

朵朵七岁，最近迷上了问「这是干什么用的」。

她指着外婆的药盒问，指着门口的消防栓问，晚饭时指着妈妈的胸口问：「心脏是干什么用的？」

韩露想了想，说：「把血送到全身去。」

朵朵点点头，又问：「那它只干这一件事吗？」

韩露一时答不上来。她是护士，知道心脏还会分泌一种叫钠尿肽的激素，知道心衰的病人会查一个叫 BNP 的指标。可是这些东西，在她读书时的笔记里，是另一页的内容。

你大概也遇到过这样的时刻。教科书给每个器官列一张功能清单：心，泵血；肾，排尿、调节水盐、分泌肾素和促红素；肝，合成、解毒、代谢……清单是对的，每一条都经得起检验。

可是清单有一个毛病。它只告诉你「有哪些」，不告诉你「这些之间是什么关系」。

心泵血，又分泌激素，这两件事是并排的两条，还是一件事的两面？肾排尿，又分泌促红素，为什么排尿的肾要管红细胞？清单不回答。清单是一份结果，不是一个来历。

韩露的笔记本里，肾那一页写着「排尿、调节水盐、分泌肾素和促红素」，肝那一页写着「合成、解毒、代谢」。每一页都整整齐齐，像超市货架上贴的标签。

可是货架上的东西彼此没有关系，身体里的东西有。

本书这一章要做的事，是把清单换成一张图纸。图纸上只有三种线，叫三方程。每个器官交给身体的东西，不管多少条，都落在这三种线上。

◆ 二、一条判据：左边是产出，右边是条件

先说三方程是什么。

前两章讲过，一个器官同时在三个方向上运行：显露出一个形状（S），走出一条路（D），铺开一片土（E）。三方程说的是，这三样东西里，任何一样都可以写成另外两样的函数。

S = F(D, E)。形状，是路和土一起做出来的。

D = G(S, E)。路，是已经成形的东西在某片土里走出来的。

E = H(S, D)。土，是形状和路共同做成的。

这三条式子，读起来像数学，其实是三句很朴素的话。你看见的每一个器官的「产出」，要么是一个形状，要么是一条路，要么是一片土。

那么怎么判断，一个具体的功能该写在哪一条方程里？本书只用一条判据：

等号左边是器官交给全身的产出，右边是它拿来用的条件。

用这条判据去问任何一项功能，只问一个问题：这一项，是它交出去的，还是它自己用的？

交出去的，写在左边。自己用的，写在右边。

拿心来试。心每分钟推出去的血流，是交给全身的，所以它在左边，是一条路的产出，属于 D 列。心肌细胞，是心拿来做这件事的材料，在右边，属于 S。心肌细胞内外的钠钾钙浓度差，也是拿来用的，也在右边，属于 E。这样一读，「心泵血」就写成了 D = G(S, E)：泵血这条路，是心肌细胞（S）在离子梯度与负荷构成的条件场（E）里走出来的。

再拿心的另一项功能试。心房和心室被拉伸时，会分泌钠尿肽，让肾多排钠、让血管放松。这一项是交给别的器官的，是给它们铺的一片土。它在左边，属于 E 列：E = H(S, D)。右边是什么？是心壁被拉开的程度（形状），和心脏一次次充盈与射血的序列（路）。

你会发现，同一颗心，一项功能写在 D 列，另一项写在 E 列，用的是同一条判据。

这里要给生理学记一功：心是内分泌器官这件事，是它自己查出来的。1981 年前后，德博尔德（de Bold）等人发现，大鼠心房提取物能让尿量大增，钠尿肽由此被找到。〔人名与年份，待核〕在那以前，心在教科书里只是一台泵。一个实验，就在清单上添了一行。

本书想问的，是这一行和上一行之间，隔着什么。

这条判据有一个好处：它不依赖你对器官的「好感」。你不需要先决定心「本质上」是泵还是内分泌腺。你只需要逐项问：交出去，还是自己用？

它还有第二个好处，也值得提前说。一个器官的左边，常常正是另一个器官的右边。肾分泌的肾素是肾交出去的，在肾的左边；可是它落到血管那里，成了血管调张力时要用的条件，在血管的右边。器官之间的接线，就是这样一左一右咬合起来的。这一点，到第 20 章再细说。

判据看着简单，用起来有三处容易滑脚，先打个招呼。

第一处，把「过程」当成「产出」。心脏收缩这件事，是心自己的动作，可是它交出去的是「一拍射出去的血和这一串拍子」，不是收缩本身。判断时，不要问「它在做什么」，要问「别人从它那里拿走了什么」。

第二处，把「材料」当成「产出」。心肌细胞、肾小管上皮、视网膜上的感光细胞，都是器官的材料。它们在方程的右边，是 S。可是在另一条方程里，同一批细胞排列出来的形状，又可能是左边的产出。比如眼，感光细胞的排布和功能状态，是右边的材料；而视野里被认出来的那个图像，才是左边交出去的显露。

第三处，把「指标」当成「功能」。血压、血糖、肌酐，是用来读器官的数。数是读出来的，不是器官交出去的东西。血糖这个数，背后是一片土，由好几个器官共同写成。体检单上的三个箭头，是对三片土的读数，不是三个器官的功能。这一点，到第 21 章会反复用上。

用对了判据，签名就不会乱。

判据用熟了，你会发现它和日常里问「这是谁交的活」是同一类问题。灶台是你用的，端上桌的菜才是你交出去的。

◆ 三、三列各举一个器官

光说判据不够，得有器官来落实。三列各挑一个，挑的是教科书里最熟的例子，让你看清「同一套读法」。

心，解 D 列。　心的第一项功能是泵血，产出是一条路：一拍接一拍，每一拍里充盈、等容收缩、射血，依序推进。

读成 D = G(S, E)，意思是这条路不是凭空来的。它由已经成形的东西，在一片条件场里写出来。

成形的东西是什么？是窦房结里那一小群起搏细胞，和整片心肌细胞。起搏细胞膜上有一类通道，在上一次放电结束后，会缓慢地让正电荷流进来，把膜电位一点点推高，推到阈值，下一次放电就开始了。没有这一群细胞，路就走不起来。这是 S。

条件场是什么？是细胞内外钠、钾、钙的浓度差，是自主神经给的张力，是温度，是回心的血量。这是 E。把血钾调高，心可以停在舒张期；把迷走神经的张力放松，心率可以升到每分钟一百以上。节律不是心「想」跳多快，是这条路在不同的条件场里被写成了不同的样子。

删掉 S，路没有出发的地方。删掉 E，路走到一半就没了条件。D 列的读法就在这里：这是一条被改写出来的路。

肾，解 E 列。　肾的产出最难用「动作」来描述，因为它不是一个动作，是一片「环境」。

健康成年人的血浆里，钠大约 140　mmol/L，钾在 3.5 到 5.0　mmol/L 之间，pH 稳在 7.4 上下，渗透压在 285 到 295　mOsm/kg 左右〔待核：渗透压参考范围各教材略有不同〕。别的器官整天泡在这片液体里，神经的放电、肌肉的收缩、酶的反应，都靠它这个范围稳着。

这片土是谁做的？肾。读成 E = H(S, D)：右边的 S，是一百万左右个肾单位的形状（肾小球的滤过膜、各段肾小管的细胞），右边的 D，是血流进来、滤出去、重吸收、排出去这一整串序列。形状和路一起，把血浆的成分「雕」到一个很窄的范围里。

删掉 S 试试。肾单位大量丢失，剩下的跑不过来，钾排不出去，酸排不出去，土就开始漂移。删掉 D 试试。血压掉得太低，滤过停了，尿也就停了，土同样漂。这就是 E 列的读法：产出是别人活着的条件，它被形状与路径共同做成。

日常里有一个小例子。晚饭吃得太咸，半夜口渴，第二天早上尿少而黄。那是肾在把盐水这片土往回拉：你尝到的是渴，它做了一夜的账。

肾当然也有 D 功能：尿液生成这件事本身是一串序列。肾素、促红素、活化维生素 D，也都是 E 功能。后面会说，肾的签名是⟨**E**, D⟩，E 重，D 轻。

眼，解 S 列。　眼的产出是一个「看见」：视野里的东西有了边界、有了亮暗、有了颜色，被认了出来。这是一个显露，写成 S = F(D, E)。

右边的 D，是光进入眼睛的序列：光子一批一批落在视网膜上，眼球还在不停地做细小的、人自己感觉不到的微动。有一类经典实验，把图像固定在视网膜的同一个位置上，不让它随眼动移位，几秒钟之内，图像就褪掉了〔待核：具体时长随实验条件而异〕。没有变化的序列，显露就保不住。

右边的 E，是视网膜里的电化学场：视杆与视锥里的视紫红质等感光色素，细胞内的环鸟苷酸水平，膜两侧的离子梯度，还有保持角膜透明、眼压稳定的房水与屏障。缺少维生素 A 的人，视紫红质合成跟不上，天黑以后几乎看不见东西，这就是夜盲。土缺了，显露就缺了。

这三个例子合起来，是同一件事的三个侧面：心把一条路交出去，肾把一片土交出去，眼把一个形状交出去。三个器官的交法不同，可是都能用那条判据读出来。

这比记住三十条功能要省力，也更不容易忘。

◆ 四、一个器官，几种功能，几条方程

到这里，你可能已经发现：心既在 D 列，又在 E 列；肾既在 E 列，又在 D 列；眼的 S 之外，还有一些别的。

对。本书的第二条规定就在这里：

一个器官有几种功能，就跑几条方程。

这不是为了凑数。身体里的器官几乎没有只做一件事的。心是泵，也是内分泌器官；肺是气体交换的场所，也是免疫的第一道门，还把血管紧张素 I 转成 II；肝几乎是一个小型工业园区。把这些全都挤进「主要功能」一格，会丢掉大量信息。

可是一个器官交出的东西，也不是一样重。心的泵血，和心分泌 BNP，在身体里的分量不同。所以本书给每个器官一个「方程签名」：把它跑的方程列出来，再按权重排序，写成⟨**D**，　E⟩的样子。加粗的，是权重大的那一项；不加粗的，是权重小的那一项。

签名不是标签，它回答三个问题：这个器官跑了哪几条方程；哪一条是它最主要的产出；拿走它，身体先在哪一列塌下去。

举一个对照。胰岛素脉冲，是一串有节律的分泌序列，这是 D；血糖之场被它调着，这是 E。胰的签名是⟨**E**，**D**⟩，两项都加粗，说明这两条方程都重，且互相咬得很紧。肾的签名是⟨**E**，D⟩，E 重，D 轻，因为肾的大头在做那片土，尿液只是做土的过程里顺便流出来的东西。

签名里没有的列，用「—」表示。这并不是说器官没有那一项功能，而是说本书没有给它定出一条站得住的方程。胰没有 S 项，意思是胰的主要产出不是一个显露出来的形状；它当然有自己的形状，只是那形状不是它交给别人的东西。

◆ 五、十三个器官的签名

下面是本书用到的十三个器官的方程签名。表里的内分泌与代谢功能，都是生理学已有的事实；权重的分配，是本书的判断。

器官	S 功能	D 功能	E 功能	签名
心	—	泵血节律	分泌心房钠尿肽/BNP，排钠减容	⟨**D**, E⟩

器官	S 功能	D 功能	E 功能	签名
血管	内皮的边界与识别	搏动传导、血流分配	一氧化氮等调张力；屏障与交换	⟨**D**, E, S⟩
肺	呼吸道免疫屏障	呼吸节律、气体交换序列	排 CO_2 调酸碱；ACE 转换血管紧张素	⟨**D**, **E**, S⟩
胃肠	最大的免疫界面，区分己与非己	蠕动、消化序列	吸收营养、菌群之场、肠激素（GLP-1 等）	⟨D, **E**, **S**⟩
骨骼肌	姿态与形体	收缩序列、运动	摄取葡萄糖、产热、肌肉因子	⟨**D**, **E**, S⟩
肝	库普弗细胞识别外来物	胆汁分泌、代谢通路序列	合成白蛋白与凝血因子、调血糖、解毒	⟨**E**, D, S⟩
胰	—	胰岛素脉冲节律、消化酶分泌序列	血糖之场	⟨**E**, **D**⟩
肾	—	尿液生成序列	内环境；肾素、促红素、活化维生素 D	⟨**E**, D⟩
脂肪组织	体形	储存—动员的节律	能量库；瘦素、脂联素	⟨**E**, S, D⟩
骨	支撑形态	重建周期	骨髓造血、钙磷库、骨钙素、FGF23	⟨**S**, **E**, D⟩
皮肤与感官	身体边界、感觉、看见	更新周期、暗适应	体温调节、合成维生素 D	⟨**S**, E, D⟩
脾与免疫	识别己与非己	免疫应答序列、记忆	清除衰老红细胞、免疫之场	⟨**S**, D, E⟩
脑	感知	思维与运动序列	神经内分泌（下丘脑）	⟨S, D, E⟩，纠缠档候选

脑的那一行最特别，签名里没有加粗，因为三项权重分不出高低；它被标成「纠缠档候选」，留到第 19 章再说，这里只记一句：站内零实例，本书把它写成待验。

签名这一行，后面会在各个器官章里被拿回来逐项对证。第 13 章写胰，会回答它为什么没有 S 项，也不显得缺；第 15 章写脂肪，会看它的 E、S、D 三项为什么排成这个次序；第 12 章写肝，会解释肝的 E 项为什么排在前面。

表里有三个「—」，值得说明。心、胰、肾没有 S 项，是因为本书在这三个器官上，没有找到一条「交出去的是一个形状」的功能，能经得起那条判据的检验。心的瓣膜、肾的滤过膜都有清晰的形状，可是它们是做 D 与 E 的材料，不是被当作产物交出去的东西。这一点是可以被挑战的：如果有人能证明，心或肾确实向全身交出了一个可识别的显露，那么表里的「—」就要改成一项，签名也要跟着改。

还有一个细节：表里每个器官都只列了教科书里公认的功能，没有把研究前沿里争议未定的项目放进来。比如脂肪组织分泌的因子、骨骼肌分泌的肌肉因子，一直有新的发现。本书取的是站得住的那几项，其余的留给生理学自己去验证。

回到韩守业的三个箭头。血糖高，血压高，血脂高，每一个都是一片土的读数。血糖这片土，由肝、胰、骨骼肌、脂肪、肾、肠共同写成，每个器官各交一项 E 功能。读到这里，你已经能看出为什么「只管一个器官」不够了：三个箭头对应的，是一张由好几个器官的方程接成的网，而不是某一个器官的一个毛病。这个读法，在第六编会展开。

这个读法对韩守业有一个很具体的用处。下次医生说「肌酐有点高」，他可以不只想到「肾不行了」，而多问一句：是肾交出的土出了问题，还是肾右边的血流不够？两种问法，指向不同的下一步检查。

问不问，不改变医生的处理，只改变他听得懂多少。

◆ 六、权重是怎么定的

权重怎么来的，是读者最该追问的一句。如果权重是作者拍脑袋，这张表就只是一种好看的整理。

本书定权重，看三件事。

第一件，拿走它，或者它严重出毛病，身体最先在哪一列塌。心停了，塌的是路，血流停下来，所以心的 D 重。肾衰了，塌的是土，钾高了、酸多了、毒物堆起来，所以肾的 E 重。骨折了、烧伤了、皮肤大面积缺损了，塌的是形状与边界，所以皮肤、骨的 S 重。

第二件，它的细胞和能量主要花在哪里。骨骼肌占体重的四成上下〔待核〕，大部分能量花在收缩上，这是 D；可是它也是全身最大的葡萄糖消耗者之一，餐后相当大的一部分葡萄糖是被它摄取的，这是 E。所以它是⟨**D**, **E**, S⟩，D 与 E 并重。

第三件，教科书用多少篇幅、拿什么当主线在讲它。生理学讲肝，主线是代谢与合成；讲脾与免疫，主线是识别与应答；讲肺，一半在讲通气与换气的节律，一半在讲酸碱与血管活性物质。这是一种从人类长期观察中沉淀下来的粗略分量，本书借用它做佐证，而不是当作主依据。

这三件事落到各个器官上，大致是这样的。

先看节律之器。心、血管、肺、骨骼肌，被本书放在 D 为重的一组。它们最显眼的产出都是「动」：心的搏动，血管的搏动与血流分配，肺的呼吸节律，肌肉的收缩序列。拿走其中任何一个，身体最先塌的就是一条路。可是肺和骨骼肌，E 也加粗了。肺每呼出一口气，就是在排二氧化碳、调酸碱，这是在改写血液这片土；骨骼肌是全身最大的葡萄糖用户之一，一次快走，肌肉里的葡萄糖转运蛋白就会移到细胞膜上，血里的糖就被拿走一部分。所以这两个器官是双重的，D 与 E 并重。

再看换土之器。肝、胰、肾、脂肪组织，被放在 E 为重的一组。肝合成白蛋白和凝血因子，调血糖，解毒；胰管血糖；肾管内环境；脂肪是能量库，还分泌瘦素和脂联素。这四个器官的产出，都是别的器官的条件。它们的毛病也有共同的样子：出问题时，最晚被听见，因为土的变化是慢的、散的，不像路断了那样立刻有响动。

最后是显露之器。骨、皮肤与感官、脾与免疫，S 为重。骨给身体撑出形态，皮肤划出边界，感官让世界在体内显出来，免疫则在细胞的尺度上划定「己与非己」的界线。胃肠略特殊：它是身体里面的外面，既是吸收营养的大场所（E 重），又是最大的免疫界面（S 重），蠕动则是一条 D，所以是⟨D，**E**，**S**⟩，两个加粗。

这一圈走下来，十三个器官的重心，大体分在三列里。当然，这只是粗分，每个器官在后面自己的章里还要细细交代，哪条重，为什么重，拿什么事实支撑。

这三件事，只能给出「大致」的权重，不能给出精确的数。所以这张表有两层态度：

- 哪些列有、哪些列没有，大体是教科书的事实；
- 哪一项加粗，是本书的判断，标待验。

怎么才算判断错了？假设有人拿同一套三问，独立地给十三个器官打权重，结果和本书的加粗大面积对不上，或者几位评分人之间彼此对不上，那说明这套权重靠的是评分人的口味，不是器官本身。那时候，这张表就只能退回「一种整理方式」，不能再叫「签名」。本书愿意接受这个检验。

判据本身也能错。如果有一项功能，怎么问「交出去，还是自己用」都问不出结果，或者同一项功能，两个人问出了相反的答案，那说明判据在这一项上不够用。这样的项，本书会在器官章里老实记下，不硬塞。

还要说明一点：权重不是静态的。同一个器官，在不同的生活状态、不同的疾病阶段，签名的重心会移动。这一点，下一节用心衰来说。

◆ 七、心衰：主方程失效，信号从副方程读出

最后拿一个临床上常见的情形，看一看签名在病里是怎样用的。

心的签名是⟨**D**, E⟩。D 是主方程，泵血；E 是副方程，分泌钠尿肽。

在健康人身上，D 方程跑得很顺，E 方程只是轻轻地跟着。心房被血充盈时拉长一点，分泌一点心房钠尿肽，肾多排一点钠和水，血量回到合适的范围。副方程在这里是一个很小的校正。

心衰的时候，主方程出了问题。心肌受了损伤，或者长期承受过高的压力，泵血这条路走不出足够的量。教科书把这叫心输出量不足，或者以充盈压升高为代价勉强维持。

这时候，副方程会怎样？

心室壁被越撑越大，心室肌细胞会分泌更多的脑钠肽，也就是 BNP。名字里的「脑」是历史留下来的，它最早是从猪脑里提出来的，后来才知道，人体里它主要来自心室〔待核：心房也分泌少量〕。分泌 BNP 的是心，被撑开的是心壁。BNP 进入血液，促使肾多排钠、使血管舒张、拮抗肾素—血管紧张素系统。

临床上，BNP 或 NT-proBNP 升高，是判断心衰的重要线索。BNP 常用的参考界限是 100　pg/mL 上下，高于它提示心衰的可能，具体切点随检测方法与年龄而不同〔待核〕。需要说清楚：这只是一条读法的说明，本书不教你怎么解读自己的化验单，那是医生的事。

韩露在社区见过不少拿着这张单子来问的人。她的回答总是同一句：「这个数我不替你解读，你把它带给心内科的医生。」她知道，一个数落在纸上，背后是一整圈事，一句话说不完。

钠尿肽这一家，还可以多说几句，因为它是副方程的典型。心房钠尿肽（ANP）主要由心房肌细胞储存和分泌，心房被血撑开时释放；BNP 主要来自心室，心室壁张力升高时，基因表达增加。两者的作用大同小异：让肾排钠排水，让血管放松，压低肾素和醛固酮。读成方程，它们是心为全身铺的一片土：血容量被它往下调一点，心自己下一拍要面对的前负荷也就小一点。副方程的产出，回过头来改写了主方程的条件。

这一句话请记住，下一章和第 6 章都会用到：副方程交出去的土，会落回主方程的右边。

从签名的角度读，这件事很值得停一下：

主方程 D 失效的时候，读者最先、最清楚读到的信号，来自副方程 E。

这是一个反直觉的地方。你会以为，泵坏了，最响的信号应该来自泵本身。可是泵的 D 是一串一拍一拍的序列，在病的早期，它靠别的机制勉力撑着，从外面看不出什么。真正先发出声音的，是壁上的张力改写了 E 的输出，让血液里多了一个能被抽出来化验的数。

换一个说法：主方程在失效，信号却从副方程里流出来。这就是为什么 BNP 成为心衰的标志物。

这样读，还带来一个预测，本书标成待验。心衰越重，心的签名越往 E 倾斜：D 项变弱，E 项变强。如果有人能用一个可复现的办法，把「泵血能力」与「激素分泌量」分别量出来，再比较它们随病程变化的相对比例，就能检验这个倾斜是不是真的。如果两者永远同比例上下，或者 E 项根本不随 D 项变弱而加重，这个读法就错了。

这件事的完整过程，包括它为什么发生、怎样走出来，是第 6 章要讲的内容。这里先把三方程和签名收好。

◆ 八、这一章留下什么

这一章只做三件事：给了一条判据（左边产出、右边条件），给了三条方程（S、D、E 各一条），给了一张签名表（十三个器官，各自跑哪几条、哪条重）。

接下来的问题是：这些方程是怎样跑起来的？两个起点，六条路，下一章去看。

如果你想先试试手，不妨拿身边的人当例子：他每天吃的那片药，作用在哪个器官上？那个器官交出去的，是一条路，一片土，还是一个形状？问出来，哪怕答错，也比背一张清单有用。

> 带 走 的 话
>
> **器官的功能不是一张清单，是几条方程；等号左边交出去，右边拿来用。**

> 小　账
>
> **看见了什么？**每个器官的功能，是几条方程叠起来的签名，权重是可以追问的。
>
> **漏掉了哪一维？**它只数得出「有哪些」，数不出这些功能之间的左右咬合。

◆

04

第 4 章

器官怎么做到

◆ 一、23 路也会绕道

韩守业开了三十年 23 路公交。

这条线从城东的汽车站开到城西的工业区，全程二十一站。他闭着眼睛都能开。可是三十年里，真正「一站不落」跑完全程的日子，没有想象的那么多。遇上修路，要绕；遇上事故，要绕；遇上下暴雨、桥洞积水，也要绕。

调度室里有一张图，每条线都标着两条走法：正线，和备用线。起点站和终点站不变，中间走哪条路，看当天的路况。

有一年冬天，23 路中段的桥面结了冰，桥封了。调度室一声令下，全线改走备用线，多绕了四站，晚点十分钟，可是车没有停。韩守业说，那天的乘客，一个都没发觉路换了。

韩守业常说，开车的人不怕路堵，怕的是只有一条路。

他说的是公交，可是这句话用在身体上，几乎一字不差。上一章讲了器官交出什么：几条方程，几项功能。这一章要问的是另一个问题：这些功能是怎么做到的？

生理学的回答，是一个又一个机制。心肌细胞怎样自己放电，肾小管怎样重吸收水，视网膜怎样把光变成电信号。每一个机制都是一条路，从一个起点出发，经过几站，抵达一项功能。

本书把这些路收拢，发现它们有一个整齐的结构：每条方程都有两个起点，所以一共六条路。这六条路，是身体的「运行技术」。

◆ 二、六条路是怎么排出来的

上一章有三条方程，每条方程的左边是终点。要抵达左边，右边的两项都得用上，用的先后不同，就是两条不同的路。

先把「起点」说清楚。所谓起点，是这一次运行里先动的那一维。先动的，不一定是最重的，只是顺序上排第一。

功能	路径一	路径二
S=F(D,E)，交出一个形状	D→E→S	E→D→S
D=G(S,E)，交出一条路	S→E→D	E→S→D
E=H(S,D)，交出一片土	S→D→E	D→S→E

读这张表只需要记住两件事。

第一，每条路的终点，永远是等号左边。要交出形状，路就终止在 S；要交出路，终止在 D；要交出土，终止在 E。

第二，每个功能有两条路，是因为右边有两项，哪一项先动都能抵达终点。这两条路，用的是同样的材料，走的是相反的顺序。

可是请注意，这不是一个数学推导，而是一个观察：当本书拿生理学里那些成熟的机制去对，发现它们几乎都能落进这六格。后面每个器官章里，都会至少写两条路，用真实的机制去落实它们。本章先挑三个器官，各写两条，把「路径」这个词写实。

读一条路，可以按三站来问。起点是哪一维先动；中间一站是哪一维接着被改；终点是不是等号左边那一项。三站都能指到一个具体的生理事实，这条路才算写实。指不到的，只能算一个设想。

拿一件日常事试一试：从蹲着猛地站起来，眼前没有发黑。这件事背后是哪条路？是颈部血管里的感受器读到血压掉了，信号回到脑干，心率加快，小动脉收紧。三站里，每一站都要指到具体的东西，是哪处感受器，哪一类血管，一句「身体自己会调」不算数。

还有一点要预先说清：路径是「运行技术」，不是「器官的意图」。窦房结细胞不是「为了」让心跳起来而放电，它们的通道在梯度里就是这样工作的。本书说「心走了一条路」，是描述一个运行的样子，不是给心安上一个打算。

◆ 三、心：两条路，一条靠自己，一条靠回流

心的功能是泵血，D = G(S，E)。右边是 S 和 E，所以有两条路：S→E→D 和 E→S→D。

S→E→D：自律性。 这条路的起点是 S，也就是窦房结里的起搏细胞，和它们膜上的那些通道。

起搏细胞和普通的心肌细胞有一个差别：它们的静息电位不稳定。上一次放电结束后，膜电位不会停在原地，而是缓慢地向阈值爬升，这个过程叫舒张期自动去极化。推动它的有几样东西：一种叫起搏电流的内向离子电流，由 HCN 通道承载；T 型钙通道的开放；以及细胞内肌质网周期性释放钙，通过钠钙交换体换来的内向电流〔待核：两套机制各自的贡献大小，学界仍有讨论〕。

电位爬到阈值，L 型钙通道打开，动作电位就放出来了。

这就是这条路的第一站，S 里的离子通道。第二站是 E：这些通道能工作，靠的是细胞内外钠、钾、钙的浓度差，是细胞膜上的泵一直在维持的梯度。梯度是条件场。第三站是 D：电兴奋沿传导系统扩散，心房收缩，停一停，心室收缩。一个又一个周期，就是节律。

没有任何神经的指令，离体的心脏也会跳一阵。窦房结的固有频率，大约每分钟一百次上下。人平常安静的时候是六十到八十次，是因为迷走神经一直在轻轻地压着它〔待核：固有频率因年龄而异〕。

这条路走的，是「细胞自己带着通道，在梯度里走出节律」的顺序。

自主神经是这两条路之间的一座桥。交感神经末梢释放去甲肾上腺素，作用于起搏细胞和心肌细胞的 β1 受体，经 cAMP 一路传下去，一方面让起搏电流更容易开启，心率上升；另一方面让钙通道开得更多，收缩力增强。迷走神经释放乙酰胆碱，作用于 M2 受体，让钾通道开放、起搏电流减弱，心率下降。所以自主神经改的是 S→E→D 这条路中间一站，也就是通道所处的条件场，不是另造一条路。

E→S→D：Frank-Starling。 这条路的起点是 E，也就是回心血量构成的条件场。

静脉回流增加，心室舒张期被充盈得更满。这是 E，心要面对的前负荷变了。下一站是 S：心肌纤维被拉长，肌小节的长度变了，在一定范围内，拉得越长，肌丝间的钙敏感性越高，粗细肌丝重叠的位置也更合适〔待核：机制的细节涉及肌丝晶格间距等，教材表述略有不同〕。心肌因此变得「更有劲」。最后一站是 D：这一拍射出去的血量增加，射血的序列被改写。

这条路的特点，是不需要任何神经与激素的传话，一拍一拍地自动匹配。左心室和右心室在每一拍里射出的血量，能维持平衡，Frank-Starling 起了很大作用。

两条路各管一个时间尺度。自律性管「跳多快」，Frank-Starling 管「这一拍射多少」。运动开始的时候，交感神经兴奋，心率上升，这是 S→E→D 被推着往上走；同时静脉回流增加，每搏量加大，这是 E→S→D 在起作用。两条路并行，各出一份力。

这两条路还有一个回头的接口。第 3 章说过，心房被血撑开时会放出钠尿肽，让肾多排钠排水。血容量降一点，下一拍的回心血量也小一点，E→S→D 这条路的起点，就被轻轻往回拨了一下。副方程交出去的土，落回了主方程的右边。

第 6 章会看到，这一笔在心衰里怎样不够用。

路径切换的一个例子。 心脏移植后，供体的心脏失去了神经支配。这个被切断了神经的心，静息心率往往偏高〔待核：一般报道在每分钟 90 到 110 次之间〕，运动时心率上升得很慢，要靠血里循环的儿茶酚胺逐渐起作用。可是运动刚开始的头几分钟，输出量并不是上不去：回心血量增加，Frank-Starling 的路径先顶上去。

这就是路径切换：一条路暂时走不通，另一条路替它扛着。这是健康的样子，也是心为什么敢在不同的情形下持续工作几十年的理由之一。

这件事，生理学是靠「切一条路，看另一条路怎么办」摸清的：切神经，切血管，敲掉一个基因，看它还剩什么。这是路径思维的老手艺，本书不过是给它配了一张表。

路径锁死的一个例子。 慢性心力衰竭的晚期，情形不同。心室被长期过度牵拉，Frank-Starling 曲线变得平坦：再多的充盈，也换不来更多的射血，换来的只是肺淤血和水肿。这是 E→S→D 这条路被锁死了。同时，长期的交感神经兴奋让心肌细胞上的 β 受体减少，对肾上腺素不再敏感，这是 S→E→D 的一个环节被钝化〔待核：β 受体下调在心衰中的程度因人而异〕。

两条路都钝了，心就没有地方可退。这是病，而不是一次路径的暂时切换。

移植的心和衰竭的心，差别就在这里：一个是一条路被暂时切断，另一条路还在；一个是两条路都被磨钝了。表面看都是「心跳不够有劲」，路径的读法能把它们分开。

◆ 四、肾：渗透压的路，和血压的路

肾的主要功能是做 E 列：内环境。E = H(S, D)，右边是 S 和 D，两条路是 S→D→E 和 D→S→E。

S→D→E：抗利尿激素的路。 想象你吃了一顿太咸的饭。血浆渗透压升高，下丘脑里有感受渗透压的细胞，感觉到了，指挥垂体后叶释放抗利尿激素（ADH，也叫血管加压素）。

激素随血流到达肾脏集合管的主细胞，与 V2 受体结合，经过 cAMP 和蛋白激酶 A 的一连串信号，让储存在细胞内囊泡里的水通道蛋白 2（AQP2）插到管腔侧的细胞膜上。

这是 S：一个在细胞膜上「显出来」的水通道，之前没有，现在有了。

下一站是 D：集合管穿过髓质，那里的间质渗透压很高（人的肾髓质最高可达 1200 mOsm/kg 上下〔待核〕）。有了水通道，水就顺着渗透梯度从管腔流回去，重吸收的序列启动了。尿被浓缩，量变少。

终点是 E：水被重吸收回血，血浆渗透压降下来，回到正常范围。

这条路是 S→D→E：先有一个通道显出来，再走重吸收的序列，最后改写血浆这片土。

D→S→E：肾素的路。 另一条路从流量出发。当肾小球滤过的流量或滤液里的钠发生变化，这是 D 的变化。

肾小管走到一半，有一小块细胞叫致密斑，贴在入球小动脉和出球小动脉之间，专门「尝」小管液里的氯化钠。滤液里钠少了，致密斑感觉到了，通过前列腺素等信号，让旁边的球旁细胞释放肾素。这是 S：致密斑和球旁细胞组成的感受装置，把流量的变化转成了一个可识别的信号。

肾素把血浆里的血管紧张素原切成血管紧张素 I，再经肺里的转换酶变成血管紧张素 II，后者收缩血管，刺激醛固酮分泌，让肾保钠保水。血压升起来，血容量回来。这是 E：血压与血容量这片土被改写了。

除致密斑之外，球旁细胞还直接感受入球小动脉的牵张，交感神经也通过 β1 受体催出肾素。三个信号汇在一起，共同决定肾素放多少〔待核：三者的相对权重因情形而异〕。

两条路，一条从渗透压方向进，一条从血压与血容量方向进。

肾里还有一个相关的小机制值得一提：管球反馈。当流进远端小管的钠和氯增多，致密斑把这个变化传给入球小动脉，让它收缩，肾小球滤过率降下来，滤过的量与重吸收的能力重新匹配。这也是 D→S 的一段：流量的序列，经由致密斑这个感受的形状，回头改写了流量本身〔待核：腺苷在其中的作用细节，教材叙述略有出入〕。

切换。 喝多了咸汤，渗透压升高，ADH 这条路先动。腹泻、出血、大量出汗之后，血容量下降，肾素这条路先动。两种信号也会同时在场，这时 ADH 的

释放还受血容量的影响：血容量明显减少时，即便渗透压不高，ADH 也会释放。

日常里的例子很多。夏天出了一身汗，又没怎么喝水，尿会又少又黄，那是 ADH 在先动。吃了一碗咸面，渴得想灌水，走的也是这条路。可是一次拉肚子之后，人乏力头晕、站起来眼前发黑，多半是血容量降了，肾素那条路在被推着走。

锁死。 尿崩症是一个清楚的例子。中枢性尿崩症，垂体不能释放足够的 ADH；肾性尿崩症，肾对 ADH 不起反应，常见的原因之一是 V2 受体或 AQP2 的缺陷。后者的 S→D→E 在 S 这一站断了，水通道不出来。病人每天排很多稀释的尿，常超过三升，口渴，喝很多水。肾素那一条路在管盐与压力，不负责这件事，补不上。

◆ 五、眼：光进来的路，和暗里适应的路

眼的功能是 S 列：交出一个看见。S = F(D, E)，右边是 D 和 E，两条路是 D→E→S 与 E→D→S。

D→E→S：光刺激的路。 起点是 D：光子按空间与时间的次序，落在视网膜上。

下一站是 E，视网膜里的电化学场被光改写。在视杆细胞里，光使视紫红质激活，激活转导素，转导素激活磷酸二酯酶，磷酸二酯酶降解环鸟苷酸（cGMP），细胞膜上依赖 cGMP 的阳离子通道关闭。有趣的地方是：感光细胞在黑暗中是去极化的，光来了反而超极化，谷氨酸释放减少。这一连串信号，经双极细胞传给神经节细胞，由神经节细胞发出动作电位，沿视神经传出去。

终点是 S：在大脑视觉通路的下游，对比、边缘、颜色、运动被分别抽取，一个有边界、有明暗的图像显出来了。

这是 D→E→S：光的序列先改写视网膜的电化学场，再显出图像。

E→D→S：暗适应的路。 从明亮的屋外走进电影院，起初什么都看不见，过几分钟，座椅的轮廓慢慢出来了，二十到三十分钟以后，连银幕边上暗淡的灯都看得清楚〔待核：视杆完全适应的时间一般报道为 20 到 30 分钟，视锥约 5 到 10 分钟〕。

这条路的起点是 E：强光下被漂白的视色素，在暗处慢慢重新合成，视网膜里的视黄醇循环重新把它们补回来，细胞内的色素浓度和神经回路的增益也跟着调整。条件场在变。

随后是 D：视觉的灵敏度随时间一点点上升，曲线分成两段，前一段是视锥的适应，后一段是视杆的适应，中间有一个拐点。这是一条时间序列。

终点是 S：在这条序列的后段，微弱的光也能让形状显出来。

这条路和上一条的区别，是起点不同、顺序不同。第一条路里，光先到，土后变。第二条路里，土先变，时间随后慢慢拖出序列，最后才有微弱的形状。

锁死。 夜盲提供了两个对照。维生素 A 缺乏，视色素合成的原料不足，E→D→S 在起点 E 这一站缺了东西。视网膜色素变性，视杆细胞逐步丢失，通常最早的表现也是夜间视力差，这是 S 的材料本身在减少〔待核〕。两种夜盲，路径断在不同位置，这也提示治法的思路不同：一个要补原料，一个要面对细胞的丢失。这里只讲读法，不讲诊疗。

◆ 六、切换是健康，锁死是病

三个器官六条路走过，有一个共同的规律可以收一下。

一个功能有两条路，健康就是这两条路能互相替补；病，是锁死在一条上，或者两条都断。

心脏移植后，自律性被切断，Frank-Starling 先扛着，是切换。心衰晚期，两条都钝，是锁死。肾里，渗透压路与血容量路各有分工，也可以互相补位；尿崩症里，一条路断在起点，另一条路补不上它的活。眼里，亮处靠光刺激，暗处靠暗适应，白天黑夜轮流上场；夜盲的人，是暗适应这条路走不通。

生理学对冗余的认识，比本书早得多。呼吸就是一例：中枢化学感受器守着二氧化碳，外周化学感受器守着氧，两套装置各盯一头，一套不灵，另一套还在。第 9 章写肺的时候，会把这两条路放进六路径里。

眼里也有现成的例子。从亮处走进暗屋，瞳孔先放大，那是快的一条；视色素慢慢补回，那是慢的一条。快的先扛，慢的接上，中间没有人下命令。

器官	功能	路径一	路径二
心	泵血节律（D）	S→E→D：起搏通道—离子梯度—节律	E→S→D：静脉回流—纤维拉长—射血
肾	内环境（E）	S→D→E：水通道插入—重吸收—渗透压	D→S→E：流量变—致密斑感受—肾素—血压血容量
眼	看见（S）	D→E→S：光刺激—视网膜电化学场—图像	E→D→S：色素补回—灵敏度爬升—暗处成形

这个规律，在生理学里并不是新发现。冗余和代偿，早就是教科书的常识。本书所做的，是把它们放进同一个框里：每个功能有两条路，不多不少。这个「两条」，是一个判断，需要接受检验。如果后面某些器官的某项功能，找不到第二条独立的路，或者能找到第三条、第四条，那么「六路径」的说法就要被修改。

这一点，本书在第二到第五编里逐个器官去核对。

◆ 七、从起点进，不从终点进：一个猜想

六路径还带来一个猜想，也是本书最希望被检验的地方之一。

干预要从先动的那一维进去，不要只在终点用力。

回到 23 路。路堵了，调度员有两种办法：一种是在终点站拉长发车间隔，让乘客少等一点；另一种是回到起点站，换一条线开出去。前一种，终点的人感觉好了，可是路还是堵着，第二天又堵。后一种，把整条线的走法改了。

这个比方并不严格，可是它指出了一个问法：同样想让终点站的读数好看，你可以在终点想办法，也可以回到起点换路走。两种做法没有高下，要看路堵在哪里。本书的猜想，只是提醒你多问一句：这一次，是从哪一站进去的？

拿 2 型糖尿病做例子。血糖这片土，写成 E = H(S, D)，也有两条路：S→D→E 与 D→S→E。

减重手术，是从 S 起点进去的：它直接改变胃肠的形态，改变了食物的路径和肠道激素的分泌。一些随机试验报告，术后一到数年，相当一部分人的血糖降到了诊断标准以下，称为缓解，而且常常发生在体重明显下降之前〔待核：各试验缓解率不同，机制仍在讨论〕。

强化的饮食与运动，是从 D 起点进去的：它改变的是摄入与活动的序列。一项英国的试验（DiRECT）报道，在初级保健中给病程较短的人做强化的体重管理，一年时约四成多的人达到缓解，减重越多、缓解的比例越高〔待核：原文报道约 46%，需核对〕。

降糖药物，大多数是在终点 E 用力：直接去调血糖这片土，让它的读数回到范围内。药物对很多人是必需的、有效的，也能救命，这一点本书绝不否认。

这里要把话说足：终点用力的药物，是医学里证据最扎实的一类。降压、降糖、降血脂的药，都在大规模的试验里证明过自己。「控制」在这里不是贬义，控制住了，就是少一次中风，少一次心梗。

猜想是这样的：能让 2 型糖尿病「缓解」的，倾向于是从起点 S 或起点 D 进去的干预；只在终点 E 用力的，倾向于是「控制」，停了就回去。

这个猜想有它的弱点，必须摊开说：

- 有些药物，比如作用于肠激素受体的一类，同时会让体重明显下降，很难说它们只在终点用力。
- 「起点」的划分，目前是本书的读法。同一个干预，是 S 起点还是 D 起点，不同的评分人可能意见不一。
- 缓解和控制，还受病程长短、胰岛功能保留多少这些因素左右，它们和「起点」纠缠在一起。

所以这是一个猜想，标待验。

怎样才算错？至少有三种情形：

1. 把体重下降的幅度配平，减重手术、强化生活方式和药物三组的缓解率与持续时间并无差别，那么「起点」就没有提供任何额外的信息，只是体重在起作用。
2. 终点用力的药物，停药之后缓解的比例和起点进入的干预一样高，那么「控制与缓解」之分就不成立。
3. 请几位独立评分人，事先写下每种干预的起点，彼此判断对不上，那么这个划分本身就无法检验，应当放弃。

睡眠、运动、饮食，这三件日常的事，在这个读法里也各有位置。运动是 D 起点：改变的是活动的序列，骨骼肌因此多摄取葡萄糖，这是 D→S→E 的一

段。睡眠是 D 起点（这是本书的读法，待验）：入睡、浅睡、深睡，一夜循环，是一条时间序列；序列一乱，夜里的激素与代谢条件场跟着被改写，白天处理血糖的方式也变〔待核：睡眠不足影响胰岛素敏感性的研究较多，机制仍在讨论〕。第 22 章会把它们放在一起，细细说。

这里不给任何人的诊疗建议。糖尿病怎么治，请听医生的。这一节的用意，是把一个新的问法交给研究者：你的干预，是从哪一维进去的？

最后补一句，免得读偏。六路径不是说器官「选择」走哪一条。它是一个运行的结果：当时的条件场里哪一维先被推动，就走哪条路。韩守业在车上突然急刹，心率先上去，那是一条路；他坐下来歇口气，回心血量恢复，是另一条路。两条路几乎是同时在跑，哪一条重，看当时的身体处在什么情形里。

那天晚上，韩守业坐在阳台上，听女儿讲完这一章的大意，问：「那我早上走路，算哪个起点？」

韩露想了想：「算 D。你每天走的是一条序列。」

他又问：「那我晚上睡不着，算什么？」

「算你该早点上床。」韩露说完，两个人都笑了。她随后补了一句：血压、血糖的难处真的大了，要听医生的。

◆ 八、这一章留下什么

这一章把「怎么做到」收成一张六格表：三条方程，各两个起点，终点都落在等号左边。它不替代生理学的机制，而是给机制排了一个位置。

心的自律性与 Frank-Starling，肾的 ADH 与肾素，眼的光刺激与暗适应，都是真实的生理机制，教科书里可以逐条查到。本书做的，只是把它们放进同一张表。

还有一个问题没有回答：这些路径，为什么会被改写？一个人走了三十年的路，为什么手上会有茧，心会变大，骨会变粗？下一章讲动力。

带走的话

每个功能有两条路，换着走是健康，锁死是病；想改变结果，先问从哪一维进去。

小　账

看见了什么？功能背后是路径，每个功能有两个起点，终点都在等号左边。

漏掉了哪一维？它记得住每个机制，却看不见机制之间的替补关系。

◆

05

第 5 章

器官为什么会变

◆ 一、一只手上的茧

韩守业的左手心，靠近虎口的地方，有一块硬硬的茧。

那是方向盘磨出来的。三十年里，他每天要握着方向盘七八个小时，转弯，回正，再转弯。刚上岗那年，手心磨破过，起过水泡，后来水泡不起了，那一块皮渐渐变厚、变硬，颜色发黄。退休以后不开车了，茧还在，只是一年比一年软。

朵朵有一次捏着他的手心问：「爷爷，你的手为什么会长出一块硬的？」

他的右手没有茧。方向盘是双手握的，可是转弯时左手出力更多，茧只长在受力最大的那一块。身体并不均匀地加厚，它只在顶得最紧的地方加。

大人的回答通常是：「磨出来的。」

这个回答没错，可是它漏掉了一件事。磨，只是一个外来的力。如果皮肤只是被动地挨磨，那么应该越磨越薄，直到破。可是身体的回应是增厚，在受力最大的地方，专门多长一层。

也就是说，茧不是磨出来的，是皮肤在磨的压力下，自己改写了自己的形状。

教科书把这类现象叫适应。生理学里，适应的例子很多：运动员的心脏比常人大，高原居民的红细胞比平原人多，长期负重的骨头变得更粗。每一个都有成熟的机制解释。

可是适应有没有统一的读法？它们之间是否有一个共同的结构？

本书的回答是：有，而且结构很简单，叫三原理。

◆ 二、三原理：两维相顶，第三维改变，再回写

前两章讲了功能（三方程）和技术（六路径）。这一章讲动力：这套运行为什么会变。

答案只有一句话：

两维相顶，第三维改变，然后回写。

分开说。

「相顶」是指，S、D、E 三维里的两维，在当前的安排下互相顶着，谁也让不了谁。比如方向盘的粗糙表面（现实界的条件，E）顶着手心一次次的握转动作（D），当前这一层表皮扛不住。

「第三维改变」是指，两维顶着的时候，被顶出变化的，是剩下的那一维。顶在手心的是 D 和 E，变的是 S：皮肤的形状。

「回写」是指，第三维变了以后，它又回头改写顶着的那两维，让顶撞缓解。皮变厚了，同样的摩擦，单位面积上的压力小了，不再磨破。顶撞松开，这一笔账才算结清。

三原理是三种相顶的组合：

原理	相顶的两维	改变的一维	名称	例子
原理一	D 与 E	S 改变	形态重塑	骨的 Wolff 改建；运动员的心脏
原理二	S 与 E	D 改变	节律改道	持续高糖下胰岛素脉冲紊乱；高原心率基线上移
原理三	S 与 D	E 改变	条件场改写	瓣膜狭窄使压力负荷变；肾单位减少后残余肾单位高滤过

这三个原理是一套完整的排列：从三维里任取两维，剩下的一维就是被改写的。再也没有第四种组合了。

这句话也要留一个让它错的办法：如果长期观察里出现一种改变，既不是形状，也不是节律，也不是条件，或者它不是由另外两维顶出来的，那么「再也没有第四种」就不成立。导读第六节把它列为判词的第三种死法。

生理学对适应不是没有说法。1930 年代，塞里（Hans Selye）把长期应激下身体的几个阶段写成「一般适应综合征」；后来又有人提出异稳态（allostasis），说身体不是死守一个设定值，而是随处境挪动设定值。〔人名与年份，待核〕

这两个说法，本书都用得上：前者讲应激怎样一路滚下去，后者讲设定点怎样被挪。本书多做的一件事，是问挪的是哪一维。

◆ 三、形态重塑：路和土顶出新的形状

先看原理一，D 与 E 相顶，S 改变。

骨。 骨头在人的一生里始终在改建。骨受力的方向和大小，决定了骨小梁的排列。这是 19 世纪由 Wolff 总结的规律，后来经 Frost 等人发展为「力学稳态」的说法：骨在受到的应变超过某一范围时增加形成，在长期低于某一范围时减少〔待核：具体的应变阈值数值，不同文献有差异〕。

用三原理读：负荷的方向与大小，是一个序列，是 D；骨所处的力学与代谢条件，是 E。两者顶在一起，改的是骨的形状，也就是 S，具体地说，是骨小梁的分布。宇航员在失重环境里待久了，骨量会下降；长期卧床的人，也是如此。这是反向的例子：负荷的序列没了，形状就失去了顶它的东西，慢慢退掉。

心。 耐力训练者的心脏，一般来说，左心室腔更大，室壁也略增厚；力量训练者则以室壁增厚为主〔待核：两类训练对心脏形态的影响，学界有

「Morganroth 假说」之称，近年有争议〕。停训几个月，这种改变大部分可以回退〔待核：回退的程度与时间因人而异〕。

这里的相顶是：反复增加的回心血量与射血负荷，是 D；心肌所处的力学条件与神经体液环境，是 E。改的是 S：心的大小与室壁厚度。而且这个改，遵循着一条朴素的规矩：室壁应力，大致与腔内压力和半径成正比，与室壁厚度成反比（Laplace 定律）。压力上去了，室壁长厚，应力就回落到原来的水平。形状的改变，是在把顶撞的结果往回拉。

骨骼肌。 肌肉也是这样。反复的抗阻负荷，是一个序列；肌肉所处的激素与营养条件，是土。两者顶在一起，肌纤维增粗，肌肉的形状改了。这里多一个细节：肌肉增粗的前几周，力量的提升常常先于体积，因为神经对肌肉的募集先学会了协调〔待核〕。这说明，一笔形态重塑的前面，可能先有一小段节律上的调整，原理之间是咬合的。

皮。 开头的茧也是这一类，皮肤的反复摩擦与表面条件相顶，表皮增厚。

这一类的共同特点是：变的是一个能看得见、摸得着的形状。

◆ 四、节律改道：形状和土顶出新的路

原理二，S 与 E 相顶，D 改变。

胰岛素的脉冲。 健康人的胰岛 β 细胞，不是均匀地、持续地放出胰岛素，而是大约每隔几分钟放一阵，形成脉冲，叠在一个更慢的节律上〔待核：脉冲周期一般报道为 5 到 10 分钟左右〕。进食后，还有一个快速的第一时相释放。

长期暴露在持续高血糖里，β 细胞的节律会紊乱，第一时相丢失，脉冲变得不规整。这是 2 型糖尿病早期的特征之一。

用三原理读：β 细胞与胰岛的形态，是 S；持续的高糖与高游离脂肪酸，是 E 的负担。两者顶在一起，改的不是细胞的数量，也不是糖的浓度，而是 D：胰岛素放出来的节律，从有序的脉冲改了道〔这一读法是本书的，待验〕。

胰岛素脉冲的改道，第 13 章会写成一笔完整的结算，把第一时相怎样丢掉讲到底。

高原。 一个平原人到了海拔三四千米，最初几天心率明显上升，静息也比平原时快。这是缺氧环境（E）与当前的氧运输能力（S）相顶，导致心率这个序列（D）的基线上移。几周后，红细胞和血红蛋白增多，心率又会部分回落〔待核：习服的时程与幅度因人和海拔而异〕。这一例，同时说明一件事：适应可以分阶段，前一阶段改节律，后一阶段改形状。一个原理走完，下一个原理接上。

时差。 飞过半个地球，昼夜节律与当地的光暗环境不一致。核心的生物钟靠光重新校准，外周器官的钟校准得更慢，于是体内好几个节律彼此错位，几天后才对齐。这是 D 的改道，也有一个顶撞的来由：身体当前的节律形态，顶着新的光照条件〔这一读法待验〕。

这一类的共同特点是：变的是时间上的安排，是快慢、先后、脉冲的形。

◆ 五、条件场改写：形状和路顶出新的土

原理三，S 与 D 相顶，E 改变。

瓣膜狭窄。 主动脉瓣变窄了，这是 S 的改变，开口小了。心室收缩的射血序列，是 D，要把血从一个变小的口子里射出去。两者顶在一起，改写的是 E：心室里的压力负荷大大增加，室壁承受的应力升高。这一笔，可以写成 $S_1 \times D_2 \rightarrow E_3$：规范的改变，与路径组织相顶，改写了能量条件。

压力负荷一上去，下一步才是原理一的接力：室壁增厚（S 的改变），把应力拉回来。

肾单位的丢失。 肾因为疾病丢了一部分肾单位，剩下的肾单位要承担原来的工作量。每个残余肾单位的滤过量增加，肾小球内的压力升高，这叫高滤过。这是 S（肾单位数目与分布）与 D（滤过的序列，要把总量维持住）相顶的结

果，改写的是 E：肾小球内的压力与信号场〔这一读法待验〕。高滤过在短期内维持了总的滤过量，长期却让这些残余肾单位负担过重，加速损伤。这是一个提醒：条件场的改写，不一定是好事。

肠。　　长期摄入某类食物，肠道里的菌群会重新排布。这是菌群之场的改写，来自肠道的形态、蠕动序列与食物成分的共同作用〔待验〕。

这一类的共同特点是：变的是别的器官所处的条件，影响面最广。

◆ 六、十八种结算

三原理各有一个骨架，可是每一维又各分三个下标，总共九宫。这就要问：把相顶放到九宫里去，会有多少种？

需要说明一下这一章与第 448 号的关系。第 448 号《何谓生理适应？》把十八种结算作为一个结构提出，并设计了预注册的检验。本书不重复那本书的论证，只取它的结论，并把它放回器官里：每个器官章的第六节，都要拿出至少四笔结算，三个原理各至少一笔，再加上至少一笔未结的病理。读者在那里遇到的 $X_i \times Y_j \to Z_k$，都出自这张总表。

规矩只有一条：**下标互斥**。参与相顶的两格，与被改变的那一格，下标必须各不相同，也就是 $\{i, j, k\} = \{1, 2, 3\}$。比如 S_1 和 D_2 相顶，被改写的只能是 E_3，不能是 E_1，也不能是 E_2。

这样，每条原理有 $3 \times 2 = 6$ 种，三条原理共 18 种。这个数是推出来的，不是挑出来的。承接第 448 号《何谓生理适应？》，本书把这每一种叫一笔「结算」。

下表是 18 格总表，每格给出本书用到的生理例子，并注明在哪一章展开。状态一栏分三种：「已定」是本书开题时就定下的实例；「已用」是后面的器官章已经写成一笔完整结算的格子；「待验」是还没有器官章落实、由本书试填的格子。不论哪一种，落格本身都是本书的读法，都待验。

原理一：D×E→S（形态重塑）

结算	相顶	生理例子	状态
$D_1 \times E_2 \to S_3$	意义目标×信息	减重手术后，进食的方向与肠激素信息相顶，对甜食与高脂食物的偏好改变（第 10、22 章）	待验
$D_1 \times E_3 \to S_2$	意义目标×能量	耐力训练后线粒体与毛细血管增生（第 11 章）；长期钠负荷下远端小管转运体增多（第 14 章）	已用
$D_2 \times E_1 \to S_3$	路径组织×三界	学习留下突触连接（第 19 章）；动脉粥样硬化，未结（第 8 章）	已用
$D_2 \times E_3 \to S_1$	路径组织×能量	Wolff 骨改建（第 16 章）；运动员心脏（第 7 章）；抗阻训练肌纤维增粗（第 11 章）	已定
$D_3 \times E_1 \to S_2$	优化约束×三界	晒黑（第 17 章）；免疫记忆与亲和力成熟（第 18 章）；失重骨丢失（第 16 章）	已用
$D_3 \times E_2 \to S_1$	优化约束×信息	胸腺阴性选择（第 18 章）；部分切除后的肝再生（第 12 章）	已用

原理二：S×E→D（节律改道）

结算	相顶	生理例子	状态
$S_1 \times E_2 \to D_3$	规范×信息	发热时调定点上移（第 18 章）；肝的餐后—空腹切换（第 12 章）；脂肪组织炎症，未结（第 15 章）	已用
$S_1 \times E_3 \to D_2$	规范×能量	大动脉变硬（第 8 章）；糖尿病早期肾高滤过，未结（第 14 章）；夜光改写生物钟（第 17 章）	已用
$S_2 \times E_1 \to D_3$	模态×三界	高原心率基线上移（第 7 章）；压力反射重置（第 8 章）；长期应激（第 19 章）	已定
$S_2 \times E_3 \to D_1$	模态×能量	持续高糖下胰岛素脉冲紊乱、第一时相丢失（第 13 章）；肌与肝的胰岛素抵抗（第 11、12 章）	已定
$S_3 \times E_1 \to D_2$	价值×三界	跨时区后的昼夜节律错位；炎症性肠病（第 10 章）	待验

结算	相顶	生理例子	状态
$S_3 \times E_2 \to D_1$	价值×信息	进食的条件反射，头相分泌提前	待验

原理三：S×D→E（条件场改写）

结算	相顶	生理例子	状态
$S_1 \times D_2 \to E_3$	规范×路径组织	瓣膜狭窄（第 7 章）；残余肾单位高滤过（第 14 章）；肝纤维化与门静脉高压（第 12 章）；瘢痕（第 17 章）	已定
$S_1 \times D_3 \to E_2$	规范×优化约束	心衰时 BNP 大量分泌（第 7 章）；瘦素随脂肪量变（第 15 章）；FGF23（第 16 章）	已用
$S_2 \times D_1 \to E_3$	模态×意义目标	冬眠心肌：降低收缩换取存活，能量账被改写	待验
$S_2 \times D_3 \to E_1$	模态×优化约束	神经退行，清除不足（第 19 章）；炎症衰老（第 18 章），均未结	已用
$S_3 \times D_1 \to E_2$	价值×意义目标	自身免疫：把自己显露为非己，未结（第 18 章）	已用
$S_3 \times D_2 \to E_1$	价值×路径组织	妊娠期母体对胎儿的免疫耐受	待验

再多说一句这张表的用法。它不是用来给现象「贴标签」的。读一个适应的时候，先问三个问题：顶着的是哪两维？变的是哪一维？变完之后有没有回头改写那两维？三问问完，格子自然就落下来。落不下来的，说明这个现象目前还没读清，不必硬塞。

这张表有三点要交代。

第一，十八格里，「已定」的有 4 格，「已用」的有 9 格，还有 5 格是试填的「待验」，都可能填错。哪一个生理例子该落进哪一格，不同评分人也许意见

不一。如果多数例子都能同样合理地落进两个不同的格子，或者几位独立评分人落格的结果彼此对不上，那么这张表就不是一个分类，只是一张好看的排版。本书愿意接受这个检验。

第二，同一个器官的同一次适应，往往要经过好几笔结算。瓣膜狭窄先是 $S_1 \times D_2 \to E_3$，随后室壁增厚是 $D_2 \times E_3 \to S_1$。结算是接力的，不是孤立的。

第三，表里的例子不是「证明」。它们是一个读法的演示：适应有结构，这个结构可以逐格去核对。

◆ 七、接力：以韩守业的血压为例

三原理不是各管各的，在一个人身上，它们常常前后接力。拿韩守业的高血压做一个演示，注意，这只是读法的示范，不是对他病情的判断。

假设他的血压多年偏高。血管壁长期承受着比原来大的压力，这是一笔负荷的积累。血管壁的细胞感受到壁张力的升高，平滑肌增生、血管壁变厚，管腔相对变窄。这是 D 与 E 相顶、S 改变的形态重塑，落在 $D_2 \times E_3 \to S_1$ 一格，与第 8 章第一笔同格〔落格待验〕。

血管壁变厚变硬，弹性下降。同样一次心脏射血，血管顺应不了，收缩压被推得更高。这是 S 与 E 相顶、D 改变的节律改道：改的是脉搏波的路，落在 $S_1 \times E_3 \to D_2$ 一格，第 8 章第三笔写的就是它〔待验〕。

与此同时，颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器，在长期较高的血压面前，把工作的基准点往上移了，对原来的血压不再起纠正作用。这也是 S 与 E 相顶、D 改变的节律改道，落在 $S_2 \times E_1 \to D_3$ 一格，第 8 章第二笔写的就是它〔待验〕。

三笔结算连起来，一笔改了形状，一笔改了脉搏波的走法，一笔改了反射的设定点。每一笔单独看都是「适应」，合在一起，是血压在更高的位置上安了家。

这个示范想说明的，是病不只是一个坏掉的零件，而是一连串没有找到出口的结算。每一笔都可以问：它闭合了吗？回写回得去吗？这个问法，比「血压为什么高」多问了一层。

多问一层，不会改变药盒里那几颗药，也不会改变医生的判断。它改变的是你坐在诊室里时，心里有没有一张地图。

◆ 八、回写才算闭合

三原理的第三句话是回写，这是整个动力最容易被忽略、也最重要的一句。

一笔结算，不是「变了就完事」。变了的那一维，要回头改写原先顶着的那两维，让顶撞缓解，才叫闭合。

看骨：负荷大了，骨头长粗，同样的负荷落在更大的截面上，单位面积的应变降了下来。应变一降，促进骨形成的信号就弱了，改建慢慢安静。这笔账闭合。

看心：压力负荷高了，室壁增厚，室壁应力回落，让心肌肥大的信号收敛。这笔账闭合。

看皮：皮厚了，摩擦不再磨破，不再需要继续长。这笔账闭合。

韩守业退休以后，那块茧一天一天软下去。有天晚上他洗完手，发现虎口那里的皮薄了，一碰有点疼。他有点怅然：「养了三十年的东西，说没就没了。」

韩露说：「不用了，它就退了。」这也是回写：顶撞没有了，加厚的理由跟着没有了。

闭合不等于回到原样。茧不会自己褪掉，运动员的心在停训后也只退回一部分。闭合的意思是，这笔顶撞不再产生新的变化，身体在新的位置上安稳了。所以同一个人，前后两个时期的「正常」，可以是不同的数。

闭合的标志，是顶撞的信号熄了。什么叫「熄」？是应变回到范围内，是应力回落，是受伤的信号不再发出。

反过来，如果顶撞的来源一直在，增厚也追不上，回写回不去，会怎样？心肌继续肥大，纤维化增加，毛细血管跟不上，收缩与舒张都变差，心衰逐步走来。肥厚本来是为了让顶撞缓解的一笔结算，最后变成了新的负担。

这不是说「适应是坏事」，是说，适应有闭合与未闭合两种结局。

◆ 九、没结完的账：压力激素与炎症

结算没闭合，那份顶撞留下的势能，去了哪里？

本书的读法是：**它散出去了，散成压力激素和炎症。**　　这是本书的一个猜想，标待验。

这样读的缘由有几条。

第一，压力激素。长期的情绪与代谢压力，会让下丘脑—垂体—肾上腺轴持续活跃，皮质醇升高；交感神经长期兴奋，儿茶酚胺升高。这是生理学里已知的「应激反应」。它在急性时是有用的，可以调动能量；长期不退，则会抬高血压、血糖，促进内脏脂肪堆积。

第二，炎症。肥胖者的脂肪组织，体积扩大以后，局部血供跟不上，有人提出脂肪细胞缺氧、巨噬细胞浸润，分泌肿瘤坏死因子和白介素 6，形成全身的低度慢性炎症〔待核：脂肪组织缺氧在人体中的证据尚有争议〕。血里的超敏 C 反应蛋白常被用来反映这种低度炎症。

把两件事合起来读：身体有一笔结算一直在做，没有结算完。比如脂肪组织一边在长（S 的改变），一边又受着供血与营养的条件限制（E），长不好又退不回，顶撞一直在。顶撞里没被用掉的势能，不会消失，它以炎症因子和应激激素的形式在身体里漏出去。

慢性炎症，是没有结算完的动力残余。

这句话怎样才算错？至少有三种情形：

1. 如果能指出一些人，他们的某笔结算确实已经闭合，可是炎症指标仍然持续偏高，并且找不到别的原因，这句话就受到削弱。
2. 如果慢性炎症都能被单一的、与「顶撞未闭合」无关的原因解释，比如某种感染，或某个基因缺陷，这句话就不必要。
3. 如果有人事先写下「某人群有未闭合的结算」的判断标准，结果与炎症指标毫无相关，这句话就站不住。

这三条，本书都愿意被拿去检验。

◆ 十、1→N 与 0→1

最后说适应的性质。

生理学里的适应，大多数是 1→N。已经有的东西，变多、变大、变快、变强。肌肉的纤维变粗，红细胞数量增加，心肌肥大，胰岛 β 细胞代偿性分泌更多的胰岛素。原有的结构原封不动，只是复制得更多，推得更用力。

1→N 有一个特点：它是顺着当前方向走的，只要那个方向还容得下，它就能走下去。可是总会撞到边界。比如，β 细胞可以加倍分泌，可是它的储备、它的耐受都有上限，到头来，持续的高负荷让它疲惫，这才是 2 型糖尿病的一条路。

韩守业的胰岛，也许就在这条路上。多年饮食偏多、活动偏少，血糖和胰岛素需求一路抬高，β 细胞一直在加班，这是 1→N。身体的这个选择，在短期是对的，因为血糖压住了。可是它没有换路，只是越推越用力。

所以，适应的一个重要后果，是它让身体越来越依赖同一个方向。

生理学对这一点并不陌生。临床上说的「代偿期」和「失代偿」，讲的就是同一条线：代偿得越久，离失代偿越近，可是代偿期里，往往什么症状也没有。第 7 章写心肌肥厚时，会再回到这条线上。

还有另一种情形：0→1。从无到有，出现一个原来没有的东西。生理学里，哪些现象可以算 0→1？本书只列出候选，不下结论。

- 冠状动脉慢慢变窄的时候，心肌里原本细小、几乎不起作用的侧支血管，可以逐渐长大，形成新的供血路径〔待核：侧支循环是原有吻合的扩大还是新生，机制上仍有讨论〕。
- 卒中之后，脑的其他区域有时会接手原先受损区的一部分功能，神经环路重新组织〔待验〕。
- 胰岛素抵抗，有人提出，它是细胞在营养过剩时「拒绝继续结算」的一种自我保护〔这是一种假说，待验〕。

这些现象里，身体不是简单地多做，而是换了一种做法。本书把它叫作「生理反抗」，意思是拒绝接受当前这笔结算的走向，另开一路。

可是，必须把话说稳：**反抗是 0→1 的开始，不是充分条件**。

开始了，不等于成功。侧支血管长了，不一定能补足；脑区接手了，不一定能恢复；细胞拒绝了，不一定不伤。开始，只是多了一种可能。

怎么检验？如果在慢性狭窄的人群里，侧支血管发育得好与不好，与预后毫无关系，那么「0→1 的开始」就没有什么生理意义。如果所有被列入候选的 0→1 现象，最后都能还原成已有结构的 1→N，那么 0→1 这个类别就应当取消。

◆ 十一、这一章留下什么

这一章把动力收成一句话和一张表：两维相顶，第三维改变，再回写；十八种结算；闭合与否，决定适应是安顿下来，还是以炎症和应激的形式漏出去。

还有一层意思留给后面的章节：同一个器官，它的签名决定了它最常出现在哪一类结算里。D 重的器官，多在节律改道里出场；E 重的器官，多在条件场改写里出场；S 重的器官，多在形态重塑里出场。这是一个可以事后统计的预测，标待验：把十三章里的结算数一数，看分布是不是和签名对得上。对不上，就说明签名与动力是两回事，本书的三层就该分开写。

适应是身体的本事，也是病的来路。一个人手上的茧，是一笔闭合的账；一颗肥厚到失去弹性的心，是一笔没闭合的账。

接下来要做的，是把三层连起来：功能、技术、动力，是怎么转一圈的？

带走的话

器官会变，是因为两维顶着，第三维被挤出新的样子；账结清了才叫适应，没结清的，漏成炎症。

小　账

看见了什么？适应有结构，18 种结算可以逐格核对，闭合与未结有不同的后果。

漏掉了哪一维？零件只会磨损，看不见器官在受压时会改写自己。

◆

06

第 6 章

三层转一圈

◆ 一、化验单上的一个数

社区卫生服务中心的下午，韩露接过一张化验单。

是楼下的老邻居送来的，他因为气短、夜里睡觉要垫高枕头，被医生开了几项检查。单子上有一行她很熟的字：BNP，后面跟着一个数，旁边打了向上的箭头。

单子上还有一行小字，是抽血的时间：上午十点。她想，这个数是十点钟那一刻的读数，不是这个人的一生。

韩露没有解读它，那是医生的事。她只是照规矩，把老邻居劝去了医院的心内科，又叮嘱他按时复诊。

那天晚上她给父亲送菜，韩守业问起白天的事，她只说：「有个叔叔，数不太好，我劝他去了医院。」没有多讲。她知道，化验单上的数字，要放回一个人的身上读，才有意思。

回家的路上，她想起朵朵那天的问题：心脏只干一件事吗？

她忽然发现，这张单子上的这个数，其实是心脏「做另一件事」的结果。心脏本来是泵，可是这个数不是泵出来的，是心壁自己分泌出来的激素。一个泵坏了，怎么倒是内分泌的指标升了？

这一章要回答的，正是这个问题。前面三章分头磨了三件工具：功能（三方程）、技术（六路径）、动力（三原理）。本章把它们连成一圈，看它们怎样互相改写。

◆ 二、Why 改写 How，How 沉淀 What

先给出这一圈的走向：

Why 改写 How，How 沉淀 What。

用大白话说：动力会改写技术，技术用久了会沉淀成功能。

这是一个方向，不是一个单行道，因为功能反过来又是下一轮运行的条件。可是为了讲清楚，先顺着这个方向走一遍。

动力，是前一章的三原理：两维相顶，第三维改变，再回写。每一笔结算，改变的不是抽象的东西，而是具体的路径：哪一条路被走得更勤，哪一条路被走得更慢，哪一条路被改了道。

技术，是第 4 章的六条路。路被反复地走，就被磨出了「习惯」：这条路更容易走，那条路更费力。路径的偏好，就是器官的运行技术在动力作用下的样子。

功能，是第 3 章的三条方程。一个器官的功能身份，由它在哪几条方程上交出多少决定。路径偏向变了，交出的东西的分量也就变了。久而久之，签名里的权重会移动。

这就是沉淀：功能不是写死的，它是技术长期运行的残留。

不只病里是这样，日子里也是。拿骑车来说。一个很少运动的人开始每天骑车上下班，最初的几周，是动力在起作用：腿部肌肉与心肺承受着新的负荷，两维相顶。几个月后，路径开始偏向：他骑起来不再气喘，同样的坡，心率低了。

再往后，这些偏向沉淀为功能：静息心率稳定地低了一截，肌肉对葡萄糖的摄取更好了〔待核：具体幅度因人而异〕。动力、技术、功能，三层都动了，而且在一个方向上互相支持。

韩守业退休第一年，也骑过一阵车。头两周，上坡到半路就要下来推，大腿酸得夜里翻身都疼。第三周起，推的时间短了，酸也轻了。他说不清是哪一天变的，只知道有一天忽然发现，一口气骑到了坡顶。

这是一圈走得顺的样子。心衰是走得不顺的样子。两者用的是同一套读法，区别只在于：顺的时候，顶撞一笔一笔闭合；不顺的时候，顶撞越积越多，账越滚越大。

◆ 三、一圈走完：心衰与 BNP

用心衰把这一圈完整地走一遍。下面的叙述是一个读法的演示，每一步的生理事实都是教科书里有的，可是「这是同一圈」的串法，是本书的，标待验。

第一步，起点是一笔相顶。 假设一颗心长期承受着过高的压力负荷，比如多年未控制的高血压，或者主动脉瓣狭窄。形状（S）、射血序列（D）与压力条件（E）彼此顶着。这是上一章的原理三，$S_1 \times D_2 \to E_3$：心室壁承受的应力，被改写得更高了。

第二步，动力开始改写技术。 心室壁增厚，是原理一：D 与 E 相顶，S 改变，把应力拉回来。可是壁厚了，舒张就变得僵硬，充盈变难。同时，身体启动了一批补偿：交感神经兴奋，肾素—血管紧张素—醛固酮系统被激活。从六路径看，这是心的 S→E→D（交感推起搏通道与收缩力）和肾的 D→S→E（流量下降后致密斑与球旁细胞出场）被一同推着用力。路径被用得更勤、更重。

第三步，技术磨出偏好。 补偿起初有用，可是它们是有代价的。醛固酮与血管紧张素 II 让钠水潴留，血容量增加，回心血量上升。Frank-Starling 这条

路（E→S→D）被越用越满，到了曲线平坦的一端，再充盈也射不出更多。长期的交感兴奋，让 β 受体下调。心走来走去，两条路都越来越钝。

第三步里还有一层恶性循环值得点明。钠水潴留让回心血量增加，心室被撑得更开，壁张力更高；壁张力更高，又让交感与肾素系统更不肯松手。这是一个自己喂自己的环：结算越不闭合，顶撞的来源越多。教科书把它叫作心衰的神经体液恶性循环。读成本书的话，就是动力和技术互相加码，功能不断下沉。

第四步，功能的权重移动。 泵血这条主方程 D = G(S, E) 的产出，跌下来了。这时候，另一条方程被拉了出来。心室壁被撑得越来越开，壁张力升高，心室肌细胞的 BNP 基因表达增加，BNP 的分泌量上升。BNP 与它的氨基端片段 NT-proBNP，从前体 proBNP 裂解而来，按等摩尔产生；BNP 的半衰期较短，约二十分钟上下，NT-proBNP 更长，约一到两小时〔待核〕。BNP 促进排钠利尿、舒张血管、拮抗肾素与醛固酮，这是心试图给全身铺一片「减负」的土，也就是 E = H(S, D) 在发力。

这一笔，第 7 章记作 $S_1 \times D_3 \to E_2$：壁被拉开（S_1），优化泵血的约束撑不住（D_3），被改写的是全身的激素信号场（E_2）。第 7 章标它的闭合情况是「代偿性，未闭」。

第五步，签名偏转，信号浮出。 心原来的签名是⟨**D**, E⟩。在这一圈走完时，D 项在退，E 项在升。这就是第 3 章说的：动力改写了技术，技术沉淀为功能，心的签名向 E 倾斜。化验单上那个数，是这个倾斜被读出来的样子。

这一圈有一个微妙的地方：BNP 作为一片「土」，落回了心自己的右边。它减少血容量，减轻前负荷，理论上有利于心；可是在慢性心衰里，这片土的力量不够，不足以抵消肾素—血管紧张素系统那一边的加压。两片土，在心这个器官的右边，顶了起来。

这样，最后一步又回到第一步：新的顶撞，开始了新一轮。圈，转着。

生理学对这一圈早有一个名字，叫神经体液激活。此后几十年里，抑制肾素—血管紧张素的药、阻断 β 受体的药，陆续在大规模试验里被证明能让心衰病人活得更久。〔试验与年份，待核〕

换一句话说，医学早就是在这一圈的几个位置上下手，并且做对了。本书只是把这几个位置，画在了一张图上。

这个读法提出两个可以检验的预测，都标待验：

- 如果这一圈是对的，那么心衰越重的人群里，BNP 水平相对泵血能力的倾斜应当越明显，而不只是随病程线性上升。
- 如果某些人的泵血能力下降了，可是 BNP 并不升高，那么要问：是他们的心室壁没有被撑开，还是这条副方程本身被什么东西关掉了？后者会说明签名的倾斜依赖某个中间条件。

◆ 四、病的三层读法

把上面这一圈拆成三层，就得到了本书反复用到的病的读法：

层	问的问题	对应的工具
功能层	哪条方程失效了?	三方程（第 3 章）
技术层	哪条路径被锁死了?	六路径（第 4 章）
动力层	哪笔结算没结完?	三原理与十八结算（第 5 章）

三层是同一个病的三种读法，不是三个并列的病因。拿心衰来填一遍，再拿韩守业的 2 型糖尿病来填一遍。

层	心衰	2 型糖尿病
功能层	D = G(S, E) 失效，泵血产出不足；E 方程被拉出来，BNP 上升	血糖这片土 E 失调：胰（E=H）分泌不足或脉冲紊乱，肝多放糖，骨骼肌和脂肪摄取变差，一片土由多个器官共同写坏
技术层	E→S→D 在平坦的一端锁死，S→E→D 的受体钝化，两条路都钝	胰岛素的第一时相丢失，节律路径改道；肌肉摄糖的 D→S→E 一段被抵抗卡住
动力层	压力负荷下的 $S_1 \times D_2 \to E_3$ 与肥厚，长期未闭合，成为纤维化与扩张	持续高糖下的 $S_2 \times E_3 \to D_1$，β 细胞长期 1→N 超负荷，势能散作炎症

这张表放在这里，不是为了做诊断，而是为了让你看见三层问法的好处：它们落到不同的「手」上。

这两列放在一起，还能看出一件小事：心衰的三层，落在一个器官里；2 型糖尿病的三层，却散在好几个器官里。前者是一个器官的圈，后者是一张网的圈。网的圈，留给第六编。

功能层的问法，对应的是「替补或支持」：这条方程交不出东西了，能不能有别的东西顶上？比如在医学上，有些治疗是在补充或替代某项功能，让这一片土不至于塌。

技术层的问法，对应的是「疏通」：哪条路锁住了，能不能让它重新走起来？

动力层的问法，对应的是「结清」：这笔顶撞为什么一直在，有没有可能让它走到闭合？

三层问法没有谁高谁低。医生和患者的手里，其实都有这三类工具，只是平常没有被放进同一张图里。本书想做的，是给这三类工具一张共用的图。

要特别说明：这里谈的是读法，不是疗法。到了具体的病人，该做什么，要听医生的。

三层读法怎样才算错？若一个病，在功能层、技术层、动力层三处问下来，答案总是同一句话，只是换了说法，那三层就是一层，不必分。若三层答出来的东西彼此矛盾，却又都有事实支持，这一圈就接不起来。后面十三章里，每章都会拿三层去对一遍，对不上的，会老实记下。

◆ 五、反过来也走

上面这一圈，是顺着「动力、技术、功能」的方向讲的。可是这个方向不是单行道，反过来也走。

功能交出去的东西，会成为别的器官下一轮运行的条件。BNP 落到肾，改写肾的右边；肾素落到血管和心，改写它们的右边。条件变了，路径的起点和顺序跟着变；路径变了，新一轮的相顶又在新的位置发生，动力也就换了一批。

所以，三层不是一条流水线，而是一个互相咬合的环。你从哪一层进去，都能顺着它找到另外两层。医生问诊从症状（功能）进，实验室从机制（技术）进，运动与生活方式研究从负荷和适应（动力）进，三条路最后绕在同一圈上。这也是本书把三层放在同一张图里的缘由。

这些接线，第 20 章会一条一条标出来；三高怎样由几个器官的土共同写成，是第 21 章的事；从哪个起点进去，是第 22 章的事。第一编留下的三件工具，到那里才算真正合在一起用。

◆ 六、第一编的总账

六章走下来，该结一笔账了。这笔账分两栏：看见了什么，收回了什么。

看见清单。

1. 体检单上的三个箭头，读的是三片土，而不是三个孤立的数字。每一片土由多个器官共同写成。
2. 器官有九个格子，S、D、E 各分三个，是同时在跑的坐标，不是分类。
3. 一个器官的功能，是几条方程叠成的签名；等号左边交出，右边拿来用。
4. 每个功能有两个起点、两条路径；健康是路能切换，病是路被锁死。
5. 器官会变，因为两维相顶，第三维改变；账结清了叫适应，没结清的漏成压力激素与炎症。
6. 三层连成一圈：动力改写技术，技术沉淀为功能；病可以问三个问题——哪条方程失效、哪条路锁死、哪笔账未结。

收回清单。

1. 收回「器官是零件」：零件只有清单，没有来历。器官有功能，也有路和动力。
2. 收回「器官有意志」：心脏不决定，肾脏不想要，大脑不命令一切。功能是运行态显影出来的结果，不是谁的打算。
3. 收回「完美」：器官的运行精巧，可是不完美。病就出在结算没有闭合、路径被锁死、方程网络断线的地方。本书用「完整」，不用「完美」。
4. 收回「一个器官单独生病」：每个器官的右边，是别的器官的左边。网络的事，到第六编再算总账。
5. 收回「SDE 超过了现代医学」这样的说法：本书不这样说。教科书停下的地方，正好是接着要走的两步。

这里要老实交代一件事：本书要向生理学学什么。学它的精确，每一个数、每一条通路、每一个机制，都是几代人实验里一点一点抠出来的。学它的方法，

可重复、可否证、对照、盲法。学它的谨慎，什么是已知，什么是推测，写得清清楚楚。本书所做的，是在这些成果的基础上多问两步，不是把它们换掉。

这一编自己最弱的地方，也该说在前头，免得你替本书省了功夫。

- 十三个器官的权重，是本书的判断，没有测量支撑。
- 十八格的落格都是本书的读法，其中五格还没有任何器官章落实，作者自己也拿不准。
- 「从起点进，不从终点进」只是一个猜想，药物的分类并不干净。
- 「慢性炎症是没结算完的动力残余」，目前只有一个读法，还没有一项专门设计的研究来对它。
- 心衰那一圈，每一步都是教科书的事实，可是把它们串成一圈的串法，是本书的。

这五处，读到后面的器官章里，会反复遇到。每遇到一次，请你顺手问一句：本书这一次，有没有拿出让它能被推翻的东西？

这五处里，最先遇到的是权重和落格：第 7 章写心，第一次把它们摆上台面。「慢性炎症」那一条，要到第 21 章写三高时，才被集中用到。

下面这一段，是第一编的总判断：

器官的功能是几条方程，方程靠六条路跑起来，路被三种结算不断改写，改写的结果又沉淀成功能；功能、技术、动力不是三张清单，是同一个发生转的一圈。

◆ 七、后面十三章怎么读

第二编到第五编，一共十三章，一章一个器官。为了让你读得不累，它们用同一套体例。

每章分八节，节题前面有「◆」。

- 一、家常开头。一个画面，一个老看法，一个翻转。
- 二、教科书里的器官。公道在前：生理学已经知道什么，它对在哪儿，先写足。
- 三、器官的九个格子。九宫表加逐格解说。
- 四、它交出什么。方程签名，每个功能一条方程，左右各是什么，权重为什么这样。
- 五、它怎么做到。运行路径，每个主要功能两条路，用真实机制落实。
- 六、它为什么会变。动力与结算，至少四笔，三个原理各至少一笔，至少一笔是未结病理。
- 七、病在哪一层。功能层、技术层、动力层，各问一遍。
- 八、放回日子里。回到一个具体的人，一个具体的晚上，只谈理解和习惯。

章末是一句**带走的话**和**两行小账**。第一行写这个器官的发生，本章看见了什么；第二行写把它读成零件的眼光，漏掉了哪一维。

几个符号和记号，先交代清楚。

- 「待验」：这是本书自己的解释，还没有被检验。每一处都写明怎样才算错。
- 〔待核〕：这是生理学事实，作者拿不准数字、年份或人名，需要核对原始文献。读到这个记号，请把那处当作大意，不要当作引用。
- 「—」：签名里没有这一项功能，意思是本书没有给它定出一条站得住的方程。
- 表里加粗的，是权重大的那一项。

器官的顺序按签名排：节律之器（心、血管、肺、胃肠、骨骼肌），换土之器（肝、胰、肾、脂肪），显露之器（骨、皮肤与眼、脾与免疫），最后是脑，纠缠档候选，单列一编。

还有一条请你记住：每章「放回日子里」那一节里，凡涉及疾病，都会有一句：身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。本书只谈理解、习惯和与身体相处的方式，不给诊疗、用药、剂量的建议。

◆ 八、指向第二编

第二编从心开始。

心是最合适的第一站，有三个理由。一是本书前面的例子，已经围着它转了好几章，你对它最熟。二是它的签名⟨**D**，E⟩最干净，一条主方程，一条副方程，三层读法可以一个格子一个格子对上去。三是它的运行最容易被感觉到：你安静的时候，把手放在胸口，就能摸到那一拍。

先把读法收成三个随身的问题，导读里也提过，以后读任何一个器官、任何一张化验单，都可以拿来问：

1. 它交出了什么？是一个形状，一条路，还是一片土？
2. 它是怎么做到的？先动的是哪一维，路在哪一站堵了？
3. 它为什么会变成现在这样？是哪两维在顶，这笔账结完了没有？

三问问完，一个器官就从「一个零件」变成了「一套正在运行的发生」。问得多了，你读体检单的眼光会变，读新闻里那些「某某器官的新发现」的眼光，也会变。

你可以马上试一次：下次听到「某某指标偏高」，先别问怎么降，先问这个数在哪一个器官的左边。

下一章不再用比喻，真的进到那颗心里去，把它的九个格子逐格走一遍，把它的方程、路径与结算，一条一条写满。

在那之前，请再读一遍本编的判断。如果你读完第二编，觉得这个判断站不住，本书愿意被你否定；可是请你否定的时候，拿出一个具体的器官、一个具体的机制来，那才是对生理学最好的尊重。

带走的话

动力改写技术，技术沉淀为功能；病在哪一层，要分开问，也要连起来看。

小　账

看见了什么？一圈走完，心衰的 BNP 是主方程退、副方程升的读数。

漏掉了哪一维？它列得出每个零件的清单，却看不见清单怎样互相改写。



第　二　编

节律之器：路为重

导　语

这一编的五个器官，心、血管、肺、胃肠、骨骼肌，交给全身的主要是一条路：节律，推进，传导，运动。它们最显眼的地方，就是一个「动」字。心在跳，血管在搏，肺在一张一合，肠子在蠕动，肌肉在收缩。

可是每一次动，背后都要另外两维撑着。一拍心跳要有离子的梯度，要有血液的容积，要有一块长成某种形状的肌肉。动是看得见的那一维，撑着动的东西，平时没人去看。

所以这一编的读法，是盯着「动」，再一层一层往下问：它靠什么条件才动得起来，它动完又给谁留下了什么。先从最熟的心说起。

07

第 7 章

心：一辈子不停的那一拍

◆ 一、趴在胸口的耳朵

朵朵七岁，有个习惯：外公坐在沙发上看象棋直播的时候，她会爬上去，把耳朵贴在外公的胸口。

「外公，你里面有人在敲门。」

韩守业低头笑了笑，没挪地方。「那是心。」

「谁让它敲的？」

这个问题，韩守业答不上来。他开了三十年的 23 路公交车，知道发动机要钥匙，油门要脚踩，红灯要人看。心呢？他从没踩过它，也没给过它钥匙。他睡着的时候它在敲，他在公园里快走的时候它敲得快一点，他看到对手一步妙棋、吓了一跳的时候，它还会漏半拍。没有人让它敲，它就一直敲了六十一年。

我们对心脏的老看法，大致是一台泵。一台肌肉做的泵，装在胸腔里，上紧发条就一直转。教科书里的图也是这样画的：四个腔，四个瓣，几根管子进出，箭头标着血的方向。这个看法没有错，泵血是心最重要的事。

可是泵有一个特点：它需要人去开、去关、去调速。心不需要。它自己开机，自己调速，自己在你根本没注意的时候，把一分钟七十次的节拍，悄悄改成一百二十次，再改回来。一辈子下来，大约要跳二三十亿次〔待核：按每分钟七十次、八十岁粗算，约二十九亿次〕，中间没有一次停下来等人批准。

于是老看法在这里要翻一个面。心不是一台等人发动的泵，它更像一条自己铺路、自己通车的路。**心交给全身的，首先是一条节律的路；肌肉、瓣膜、血，都是这条路上的东西。**

本章就跟着这条路走。先听听教科书怎么讲，它讲得很好，要先讲足；再把心放进九个格子里，看它跑了哪几条方程、哪几条路；最后看它为什么会变，病从哪里开始。

◆ 二、教科书里的心

先公道地说一句：关于心，生理学已经知道得很多，而且大部分都是实验一点一点钉死的。

心是一个两层的泵。右心接回全身的静脉血，送去肺；左心接回肺里的氧合血，送去全身。四个腔，四个瓣。瓣膜只许血往一个方向走，所以左右心房、心室虽然像是并排的，血流却是一条单行道。静息时，每次心跳左心室射出七十毫升上下的血，每分钟五升左右，一天算下来超过七千升〔待核：五升乘以一千四百四十分钟，约七千二百升〕。这些血流过全身，又流回来，又被泵出去。

一个心动周期有几步。心室先放松，血从心房流进来；心房收缩，补上最后一点；心室开始收缩，这时瓣膜全关着，腔里压力迅速上升，叫等容收缩；压力超过大动脉，主动脉瓣打开，血射出去；射完，心室放松，压力下降，瓣膜关闭，进入等容舒张；然后再充盈。整个循环约零点八秒，静息心率七十多次的时候，收缩期大约占三分之一，舒张期占三分之二。

心的拍子是自己生的。这是教科书最漂亮的一页。右心房靠近上腔静脉入口的地方，有一小团特化的细胞，叫窦房结。它的细胞不像心室肌那样在舒张期里安静地待着，它的膜电位会自己慢慢往上爬，爬到阈值，就发出一次动作电位。这个缓慢上爬的过程叫起搏电位，也叫舒张期自动去极化。

爬的动力有两部分。一部分来自膜上的离子通道：有一种通道在膜电位变负的时候打开，让钠、钾离子慢慢流进来，产生所谓「奇异电流」（funny current，记作 I_f），它依赖一种叫 HCN4 的通道蛋白；再往后，T 型和 L 型钙通道接力。另一部分来自细胞内部：肌质网会自发地、有节奏地放出钙，这些钙通过钠钙交换体，又换进一股向内的电流。前一部分常被叫作「膜钟」，后一部分叫「钙钟」，两只钟互相咬合，一起定下拍子〔待核：两钟的相对贡献学界仍有争论〕。

自律性的节奏可以被神经调。迷走神经释放乙酰胆碱，让这条斜坡变平，拍子变慢；交感神经释放去甲肾上腺素，经 β_1 受体、环腺苷酸，让斜坡变陡，拍子变快。窦房结细胞不受任何神经支配的时候，自己的节拍在每分钟一百次上下〔待核〕。你静息时七十多次，是因为迷走神经一直在轻轻按着它。

拍子要有传导的秩序。窦房结发出的兴奋先铺满心房，到房室结。房室结的传导很慢，大约要耽搁十分之一秒，这一耽搁正好让心室有时间被心房补满。然后兴奋顺着希氏束、左右束支、浦肯野纤维飞快地铺开，从心尖往心底，整个心室几乎同时收缩，把血往上挤向出口。

这个系统里还有备份。窦房结是最快的起搏点，所以它说了算；房室交界、浦肯野纤维也有自动节律，但频率更慢，大约每分钟四五十次和二三十次〔待核〕。窦房结在，它们被「压着」，叫超速抑制；窦房结停了，它们才顶上。

心肌的收缩靠钙。心室肌的动作电位有一个长长的平台，持续两三百毫秒，平台期钙从 L 型通道进入，触发肌质网上的钙释放通道（雷诺丁受体）放出更多的钙，这叫钙诱发的钙释放。钙与肌钙蛋白结合，肌丝滑行，细胞缩短。因为平台很长，心肌在收缩期里不应期也长，不会像骨骼肌那样叠加成强直收缩。心不会「抽筋」，原因就在这里。

心室会自己匹配回心血量。这是第二页漂亮的东西。十九世纪末，弗兰克在蛙心上发现；二十世纪初，斯塔林在犬的心肺标本上进一步确认〔待核：具体年代与实验对象〕：舒张期回来的血越多，心室被拉得越长，下一次射出的血也越多。这就是弗兰克—斯塔林机制，也叫异长自身调节。肌节拉长以后，肌丝对钙更敏感，同样的钙能产生更大的力；背后还有肌联蛋白（titin）改变肌丝间距的作用〔待核：分子机理细节〕。它不需要神经，也不需要激素，一拍一拍地自己对账。

心不爱自己存粮。心肌细胞里线粒体占了细胞体积的三成左右〔待核〕，ATP 的库存极小，只够几秒钟的收缩，所以要靠氧化磷酸化不停地补。静息时心肌主要烧脂肪酸，也烧葡萄糖、乳酸和酮体，哪样多烧哪样，叫「代谢杂食」。冠状动脉把血送进去，心肌从流过的血里取走的氧气比例很高，七成上下〔待核〕，几乎没有余地。所以心肌需要更多氧气的时候，只能靠增加血流。左心室的冠脉血流主要发生在舒张期，因为收缩时肌肉把血管挤住了。

心也是一个内分泌器官。1981 年，德博尔德（de Bold）等人发现，大鼠心房提取物能让尿量大增〔待核：年份与人名〕，于是找到了心房钠尿肽，缩写 ANP。它主要贮存在心房肌细胞里，心房被拉伸时释放。后来从猪脑里首先分离出了一个相近的肽，叫脑钠肽，缩写 BNP；可是人体里它主要由心室产生，在心室壁受牵拉、压力高时合成增加〔待核：1988 年、猪脑〕。它们的作用相近：经受体 NPR-A 升高细胞内的环鸟苷酸，让肾排钠排水，让血管舒张，抑制肾素和醛固酮，减少回心血量。简单地说，心把「我这里太满了」这个消息，用激素的方式告诉了肾和血管。

临床上，BNP 和 N 端前体 NT-proBNP 是心力衰竭的标志物：心衰时升高，用来辅助诊断、判断严重程度；年龄、肾功能会让它偏高，肥胖会让它偏低，所以不能单看一个数字〔待核：具体影响因素与方向〕。

心很难修，也很难换。成年人的心肌细胞几乎不再分裂，一年里更新的比例很小，常被引用的数字是百分之一上下，并且随年龄下降〔待核：成人心肌细胞更新率〕。一次心肌梗死死掉的肌肉，主要靠瘢痕组织补上，瘢痕不会收缩。所以心的许多问题，一旦发生就是长远的问题：它没有一个像肝那样大规模再生的后路，只能在已有的细胞上改写自己，增厚，拉大，重新接线。教科书把这叫「重构」。这个词，本书后面要用到。

心也不是只有肌肉。心里还有大量成纤维细胞、内皮细胞和神经末梢，细胞数量上，肌细胞并不占多数，可是体积上占了大头〔待核：各类细胞占比〕。成纤维细胞管细胞外基质，也就是肌细胞之间那层「网」，它的松紧会直接决定心室舒张时好不好撑开。这件事在后面讲高血压时会再出现。

心输出量有三个旋钮。每分钟心输出量，等于心率乘以每搏量。每搏量又由三样东西定：前负荷，是舒张末心室被撑到多满；后负荷，是心室射血时要顶着多高的压力；收缩力，是同样的充盈下，肌肉自己能使多大劲。心率和这三个旋钮一起转，才有了从静息时每分钟五升，到剧烈运动时成倍增加的幅度〔待核：运动时心输出量可达静息时的四到五倍，训练者更高〕。射血分数，是每搏量占舒张末容积的比例，静息时大约在五成多到七成之间〔待核〕，临床上拿它粗略地看收缩力。

心音是瓣膜在关门。听诊器里的「噗—嗵」，第一声是二尖瓣、三尖瓣关闭，标志着心室开始收缩；第二声是主动脉瓣、肺动脉瓣关闭，标志着心室收缩结束。杂音，常是血流经过变窄或漏回去的地方，从层流变成了湍流。听诊听的是瓣膜的动作，不是肌肉的力气。

心电图是一张写给医生的信。P 波，是心房在去极化；QRS 波群，是心室在去极化，又尖又窄，因为兴奋走的是浦肯野纤维那条快路；T 波，是心室在复

极。PR 间期里，藏着房室结的那一耽搁。教科书把每一段的意思都标得清清楚楚。你看到的是一条起伏的线，医生读到的是兴奋怎样一站一站地走过去。

这些就是教科书里的心，它对的地方很多。它把节拍、传导、收缩、匹配、供血、分泌一件一件讲得很清楚，每一件都有实验。读完它，你会知道心脏在做什么，也大体知道它怎么做。

可是教科书讲这些的时候，用的是一章一章分开的体例：电生理一章，泵功能一章，调节一章，内分泌常常挪到别的章。同一个心，在书里被拆成五六块零件。本书接下来做的事，是看这五六块怎么同时在一个运行态里跑。

◆ 三、心的九个格子

本书的坐标是三维九宫。S 是显露，也就是形状；D 是差异序列，也就是路；E 是特征纠缠，也就是土。每一维再分三格，合起来九格。下面把心放进去。

维	第一格	第二格	第三格
S 显露	S_1 规范：对比·变化·分布	S_2 模态：粒子·波·场	S_3 价值：真·善·美
D 路	D_1 意义目标：三拍	D_2 路径组织：三态	D_3 优化约束：三最小
E 土	E_1 三界	E_2 信息：符号·逻辑·数学	E_3 能量：内能·动能·势能

S_1　规范。对比，是心的收缩与舒张；变化，是压力与容积在一个周期里的往复，画成压力—容积环，是一个方方正正的环；分布，是四腔、四瓣和左室壁的厚薄：左室壁比右室壁厚得多，是因为它要把血推进压力高得多的体循环。

S_2　模态。粒子，是心肌细胞和起搏细胞，是一个一个的通道蛋白；波，是电兴奋在心房、房室结、浦肯野纤维里传开的那一圈圈；场，是体表能记到的心

电场，和心腔里均匀分布的压力场。心电图是波的投影，也是场的投影，医生读它，就是在读心的 S_2。

S_3　价值。这一格最难写，也最容易写虚。本书先给出一个读法，待验：真，是心的形状如实反映它承担的负荷，负荷变大，肌肉变厚；善，是瓣膜只许单向通行，保证每一拍都有净输出；美，是各腔、各壁收缩的同步与对称，它让力集中朝一个方向，而不是互相抵消。心室里一块肌肉晚收缩了，这时整体的功率就掉下来，这就是美的失落。

D_1　意义目标。三拍，就是幸福律在一个心动周期里的样子：舒张充盈，积累张力；等容收缩，把积累的张力转成压力；射血，把压力释放给全身。积累、转换、释放，每拍一轮，循环往复。这与「心是一台泵」并不矛盾，只是多说了一句：这台泵的每一拍，都是一个完整的三段。

D_2　路径组织。这一格有三个态：秩序，是窦性心律，窦房结说了算，拍拍有序；混沌，是房颤，心房里没有一个中心，兴奋乱成一团，心室被随机地敲打；介生，是介于两者之间的那种活泼的节律，也就是心率变异性。下一节我们要用一整节来讲它，因为它是本章最容易被读错的一格。

D_3　优化约束。弗兰克—斯塔林机制，让每搏量的误差最小：回来多少，射出去多少，不用神经来管账。传导的备份（窦房结、房室交界、浦肯野纤维依次接替）是冗余，让一个起搏点出问题时，不致整体停摆。房室结的那一耽搁，是对损耗的约束：心房和心室若同时收缩，血就白白挤回去了。

E_1　三界。现实界，是血容量、血压、血氧和电解质，这些是实实在在的量；理念界，是反射环路里的设定点，例如压力感受器所维持的那一段血压范围，本书把它读成一种「应该是这样」的内部参照，待验；自我界，是你感觉到

自己的心跳的那个时刻，也就是内感受：安静时你听不见它，紧张时你听得见，这时心跳就进入了你对自己的描述里。

E_2　信息。符号，是神经递质和激素：乙酰胆碱、去甲肾上腺素、ANP、BNP，每一个分子都是一个字；逻辑，是反射的「如果—那么」，压力感受器报告血压高了，迷走神经加强，心率降低；数学，是膜电位、钙浓度、压力、容积之间连续变化的函数关系，心肌力学里的那些曲线本身就是数学。三者对应粒子、波、场。

E_3　能量。内能，是心肌的 ATP 储备和底物；动能，是推着血往前走的那股力；势能，是舒张期里被充盈的血撑开的心室壁所积的弹性，也就是前负荷。对心来说，三者在一个周期里一直在互相转换：舒张积势能，收缩转动能，补给靠内能。

这张表有两个读法。第一个读法是分类：每个格子放一样东西。第二个读法才是本书要的：九格不是九个抽屉，是同时在跑的九个面。你按下一格，别的格子都动。比如你改变心率（D_2），舒张期缩短，充盈（E_3 势能）就少，每搏量（S_1 的变化）也变，冠脉供血（E_3 内能的补给）也受影响。拿掉任何一格，别的格子都变得没有意义。

◆ 四、它交出什么：方程签名

心的功能签名是 ⟨**D**, E⟩。D 权重大，E 次之，S 这一列没有。

本书的判据是：**等号左边是器官交给全身的产出，右边是它拿来用的条件**。

第一条：D=G(S,E)，一条节律的路。心交给全身的最主要的东西，是一条路：窦性节律，一拍一拍的传导与射血。它是怎样被做成的？右边有两样：S，是心肌细胞和起搏细胞这些已经显露出来的形状，包括通道蛋白、肌丝、瓣膜；E，是它们所处的条件场，包括离子梯度、血容量、神经和激素的信号、氧气和

底物。这条路是被已显露的形状在条件场里「改写」出来的。把 S 去掉，没有通道，没有节律；把 E 去掉，钾离子跑光了，同样没有节律。

为什么它的权重最大？因为心出问题的时候，临床上的头号症状就是这条路出了毛病：心律失常，泵衰竭。身体对心的要求，说到底只有一条：别停，别乱，要跟着需求变快变慢。这一条，用 D 来写。

第二条：E=H(S,D)，一片排钠减容的土。心交出的第二样东西，是 ANP 和 BNP。它们改变了别的器官所处的环境：肾排出更多钠和水，血管舒张，血容量下降，压力下降。这片被改写的土，是肾和血管活在其中的条件。它的右边是：S，被拉伸的心房、心室壁；D，一拍一拍的搏动序列，以及它被迫积累的负荷。心壁越被拉，节奏越要承压，BNP 就越多。

为什么 E 次之？因为在健康人身上，这一条是安静的，ANP 和 BNP 的量很小，心的主要产出是路。可是在病里，它会变得很大，这个后面再说。

三条线怎样咬在一起。D 与 E 在心上是互相咬住的：节律这条路被离子场和容积场写出来，写成之后，每一拍的射血又改写容积场，使下一拍的充盈变了；排钠减容那片土被搏动的负荷写出来，写成之后，血容量下降，下一拍的前负荷也跟着变了。一个圈套着另一个圈，圈圈相扣，这就是为什么教科书里那些分开的章节，在活的心里其实是同一件事。

为什么没有 S 这一列？严格地说，心当然有形状，而且这形状对它自己很重要。可是本书的判据看的是「交给全身的产出」，是左边那一项。心不向全身交出一个「边界」或「识别」（那是皮肤、免疫的事），它的形状是为了跑路而长出来的，不是它递给别的器官的东西。这是一个读法，待验。

做完这张签名，心就不再是一个简单的「泵」了。它有一个主业，是节律；有一个副业，是改土。

◆ 五、它怎么做到：运行路径

每条方程有两条路，两个起点，都终止在等号左边。对心的 D=G(S,E)，教科书里已经现成地躺着两条。

路径一　S→E→D：自律性。起点是 S：窦房结细胞里一个个通道蛋白，HCN4、钙通道、钠钙交换体、肌质网上的钙释放通道，这些是显露出来的形状。形状带出 E：通道一开，离子梯度被利用，膜电位在舒张期缓慢爬升，钙钟一同咬合。最后到 D：到了阈值，发一次动作电位，一拍；然后复极，再爬。这条路里，起点是形状，终点是节律，中间是离子场。它不需要任何外面的东西来开头。

路径二　E→S→D：异长自身调节。起点是 E：静脉回流增加，心室舒张期被血撑得更满，这是一片容积的条件场。它带出 S：肌节被拉长，肌丝对钙更敏感，心肌细胞的力学形状变了。最后到 D：下一次收缩的每搏量变大，射血这条路径被改写。起点是土，终点是路。

这两条路在同一颗心里不是并联，是互相补位。

路径怎么切换。举两个活的例子。

第一个，是你从坐着变成快走。走起来，骨骼肌要氧，静脉回流增加。这一刻，两条路同时被推了一把。路径二立刻起作用：回来的血多了，每搏量当拍就增加，不需要等任何信号。交感神经随后加强，作用于窦房结和心肌，路径一的斜坡变陡，心率上升，几秒钟内升到更高的水平。早期的输出增加，更多靠路径二；后来持续的输出增加，更多靠路径一。两条路在时间上接力。

第二个，是心脏移植后的人。移植的心脏被切断了神经，迷走神经不再压着它，所以静息心率比常人高，常在每分钟九十到一百一十〔待核〕。运动的时候，神经的指令到不了，心率不能马上加快，要等血里的儿茶酚胺（来自肾上

腺）慢慢涨上来，所以心率上升慢，也慢慢才降下来。可是移植的人照样能走路、能上楼，凭的是什么？就是路径二：回心血量增加，每搏量上升，撑过这一段。这是路径切换最干净的一个自然实验：一条被拆断的时候，另一条顶了上去〔待核：运动早期以每搏量增加为主的描述〕。

还有一个更小的例子：窦房结本身也受 E→S→D 的影响。右心房被血撑开时，窦房结细胞也被牵拉，拍子会略微加快，这叫班布里奇反射的一部分〔待核：直接牵拉效应与反射的相对贡献〕。同一条路径，在心的不同尺度上重复。

第三个例子，是跑完步停下来。停下的那一刻，腿上的肌肉泵不再挤血，回心血量掉下去，路径二先退场。随后交感神经撤下来，迷走神经回来，窦房结的斜坡放平，路径一的拍子才一点一点降下去。所以你停下来以后，心还要快跳一两分钟。运动停止后第一分钟里心率回落得慢，在一些研究里与较高的风险相关〔待核：运动后心率恢复与预后的关系〕。本书的读法是：这可能是路径一的刹车慢了，待验。

心的第二条方程，也有两条路。E=H(S,D) 这一条，产出是 BNP 和 ANP 构成的排钠减容之土，终点在 E。

路径一　S→D→E：起点是形状。心壁被拉伸，肌细胞膜上的牵张感受器和细胞骨架把「被拉」的消息传进细胞核，于是 BNP 基因的转录增强〔待核：牵张到基因转录的分子环节，多条通路参与〕。形状先变，然后经过一拍一拍的搏动序列，这个信号被持续地放大，最后落到 E：血里的 BNP 增多，肾排钠，容量下降。ANP 的释放更快，心房被拉开，贮存的颗粒直接排出，几乎是即时的。

路径二　D→S→E：起点是路。搏动序列本身的改变，例如长期的快心率，或者持续的高负荷，让心壁的张力一直不松。这条路先作用于壁的形状，然后才

让形状表达出激素。它比前一条慢，时间以天、周计，所以常见的是心衰逐步加重时，BNP 一路往上爬，而不是一夜之间蹿起。

两条路在健康人身上都很轻，激素的量也很小。它们在病里才变得显眼，这也解释了一件事：BNP 作为标志物，不测心的「哪一块零件坏了」，它测的是这两条路已经走了多久、走得多重。这是本书的读法，待验。

健康，就是路径能切换。一个功能有两条路，健康的状态是这两条路能随需要交替上场。病理的状态是：锁死在一条，或两条都断。心衰的人，路径二走到头了：心室已经被拉得很大，再撑也不能多射出，曲线进入平台甚至下降〔待核：衰竭心的曲线下移〕；路径一也在受累，交感神经长期过度激活，窦房结对它的反应变钝。两条路一起走不通，这时心就只好动用第三条路，那是后话。

心率变异性：介生态的证据。我们回到 D_2 的三态。人的心跳不是节拍器。每一拍与下一拍的间隔，在健康人身上总有些微的差别，一般是十几到几十毫秒的量级。这种变化来自呼吸：吸气时心率略微加快，呼气时略微减慢，叫呼吸性窦性心律不齐；也来自血压反射、体温调节和更慢的节律。

这些变化的大小，可以用统计量来表示，例如 SDNN（正常窦性间期的标准差）、RMSSD（相邻间期差值的均方根）等，总称为心率变异性，HRV。上世纪八十年代起的一系列研究发现，心肌梗死后的人，HRV 越低，之后的死亡风险越高〔待核：具体研究与相对危险度〕。慢性心衰、糖尿病自主神经病变里，HRV 也降低。

按旧的想法，心越像节拍器越健康。HRV 的发现，把这个想法颠倒了过来。健康的心，不在绝对的秩序态，而在秩序与混沌之间。本书把这一态称作「介生」：正在成形的、有调节余地的节律。窦房结不是被动地输出固定的间

隔，它每一拍都在被呼吸、血压、神经和激素轻轻拉扯，又总能回到一个范围里。

HRV 低，可以读成：介生态被压成了僵硬的秩序，调节的余地没有了，窦房结只听一个声音。HRV 高得没有章法，如房颤那样，间隔完全无序，又是另一端，混沌。这里要小心：房颤的「不规则」和健康的「变异」不是同一回事。健康的变异有结构，跟着呼吸和血压起落；房颤的不规则没有结构，是随机的〔待核：房颤间期近似随机的描述〕。

所以本书的读法是：**心的健康，是在秩序与混沌之间保持可切换的介生**。这是本书对 HRV 的解释，待验。HRV 作为风险指标，这是生理学自己的发现；「介生态」这个读法，是本书加上去的。

◆ 六、它为什么会变：动力与结算

心不是一台出厂就定型的机器，它一直在改自己。三原理说的是：两维相顶，第三维改变，再回写。下面是几笔具体的结算。写法是 $X_i \times Y_j \to Z_k$，下标互斥。

第一笔：运动员心脏　$D_2 \times E_3 \to S_1$。长期耐力训练的人，心室腔会变大，室壁略增厚，静息心率常在每分钟四五十次，每搏量大。这是 D 与 E 相顶、S 改变的典型。D_2：每天重复的、被拉长了的搏动序列；E_3：训练带来的持续的容量负荷，也就是舒张期里更多的血，势能被反复拉满。两者相顶，结果是 S_1：心的分布，也就是各腔的大小与室壁的厚度，被重塑。这是形态重塑。

运动员心脏是一笔「结」得干净的账：负荷来了又走，中间有休息和睡眠；肌肉变大的同时，毛细血管也跟着长；停止训练以后，大部分变化会逆转〔待核：停训后可逆程度与时间〕。回写闭合，新形状让下一拍更省力：同样的输出，心率更低。

第二笔：高原心率　$S_2 \times E_1 \to D_3$。一个平原人上到高海拔，空气稀薄，血氧下降，静息心率先升高，几天后又会稍稍回落，但基线常高于平原〔待核：适应过程中心率变化的描述〕。这是 S 与 E 相顶、D 改变的例子。S_2：心和它的神经调节系统，例如起搏细胞与化学感受器反射；E_1：现实界里一个陡然变稀的氧。两者相顶，改变的是 D_3：节律的优化约束。在每搏量难以再增时，用更快的拍子来保住每分钟的供氧量，是在误差最小的前提下改道。这是节律改道。适应久了，最大心率反而会略有下降〔待核〕，新的账又开始算了。

第三笔：瓣膜狭窄　$S_1 \times D_2 \to E_3$。主动脉瓣如果狭窄，开口小了，左心室每一拍都要对着一个窄口射血。S_1：瓣膜的形状（分布）改变了；D_2：收缩射血的路径组织仍然按原来的秩序走。两者相顶，改写的是 E_3：心室里的压力场，左室腔内压力升高，与主动脉之间出现压力阶差，心室壁承受的负荷改变。这是条件场改写。而 S_1　随后又被它回写：室壁向心性增厚，以承受更高的压力〔待核：向心性肥厚是对压力负荷的典型反应〕。

这一笔，很久以后才会被症状看见。心肌肥厚在代偿，患者常常多年没有感觉，直到代偿用尽。所以这笔结算，一开始是闭合的，到后期则是未结的。

第四笔：心衰与 BNP　$S_1 \times D_3 \to E_2$。心室壁被反复拉伸（S_1），而优化路径的约束（D_3）已经承受不住，泵血的路一拍一拍地走不通。这时心做的事情，是把一份新的信号送出去：BNP，被大量合成，进入血里。这改写的是 E_2：信息的场，也就是全身的激素信号环境。心在对肾和血管说：「我这里装不下了，请你们帮我减一点。」

这是「动力改写技术，技术沉淀为功能」的一个最清楚的例子。心衰时，泵血这条路反复走不通，**心的方程签名就向 E 偏移**：从 ⟨D, E⟩ 偏向 ⟨D, **E**⟩。BNP 成了标志物，正因为它是这笔结算的账单。这是本书的读法，待验。

未结结算：高血压与心肌肥厚。现在回到韩守业。血压长期偏高，意味着心每一拍都要对着更高的压力射血，这是 E_3：动能与势能的场被抬高了。每一拍的搏动序列（D_2）照旧。两者相顶，改变 S_1：左室壁变厚，叫向心性肥厚。这与运动员心脏是同一个格子，$\mathbf{D_2 \times E_3 \to S_1}$。

可是同一个格子，账的闭合不一样。运动员的负荷是间歇的，毛细血管同步新生，休息时一切回落。高血压的负荷是持续的，常常二十四小时不歇；肌肉变厚，毛细血管跟不上，心肌细胞间的纤维组织增多，叫间质纤维化；室壁变硬，舒张时不容易被撑开，充盈受损〔待核：高血压性心脏病的舒张功能不全机制〕。更重要的是，肥厚的回写并没有把压力场降下来，因为压力场的来源在别的地方：血管阻力，肾对钠的处理，还有肾素—血管紧张素—醛固酮系统（RAAS）和交感神经系统的持续激活。这两套系统本是为短时的血压下降准备的信号，它们一直开着，还会直接刺激心肌细胞肥大和纤维化，成了一股独立的、拉着心往病里走的力量〔待核：血管紧张素Ⅱ、醛固酮对心肌的直接作用〕。

这是一笔**未结结算**：势能没有被回写到条件场里变回平衡，剩下的部分，以压力激素和炎症的方式散出来。本书把慢性炎症读成「没有结算完的动力残余」，待验。心肌肥厚本身不是病的原因，而是账没有结完的一个痕迹。

三原理在这一章里都有了：第一笔与第五笔是 D 与 E 相顶、S 改变；第二笔是 S 与 E 相顶、D 改变；第三、第四笔是 S 与 D 相顶、E 改变。其中第一笔闭合，第三笔先闭合后未闭，第四笔是技术沉淀为功能，第五笔未闭。

下表把五笔放在一起。

笔	事件	结算	原理	闭合情况
1	运动员心脏	$D_2 \times E_3 \to S_1$	D×E→S，形态重塑	闭合，可逆

笔	事件	结算	原理	闭合情况
2	高原心率	$S_2 \times E_1 \to D_3$	S×E→D，节律改道	随适应逐步闭合
3	主动脉瓣狭窄	$S_1 \times D_2 \to E_3$	S×D→E，条件场改写	先闭后未闭
4	心衰与 BNP	$S_1 \times D_3 \to E_2$	S×D→E，技术沉淀为功能	代偿性，未闭
5	高血压心肌肥厚	$D_2 \times E_3 \to S_1$	D×E→S	未结

◆ 七、病在哪一层

本书用三层读病：功能层，哪条方程失效；技术层，哪条路径锁死；动力层，哪笔结算未结。

心衰，先读功能层：D=G(S,E) 这条节律与泵血的方程输出不足，而 E=H(S,D) 这条方程的产出（BNP）被推到很高。再读技术层：路径二（E→S→D）走到了曲线平台，再多的血回来，每搏量也不再增加；路径一（S→E→D）被交感神经长期推着，反应变钝，窦房结对刺激的敏感性下降〔待核〕。两条路都不灵，所谓「都断」。动力层则是一串未结的账：压力负荷或容量负荷持续，肥厚、扩大、纤维化一路回写，没有在某处停下来。

房颤，功能层：D 这条方程里，节律的输出是无序的。技术层：路径一的起点出了问题，窦房结不再说了算，心房里有许多个微小的折返环路在同时放电，不是一个中心发令〔待核：房颤机制有多种学说〕。动力层：房颤自身又会改写心房（电重构、结构重构），使它更易继续房颤，常被说成「房颤引起房颤」。这是一笔自己推着自己走的结算。D_2 的混沌态，同时也成了自己的条件。

高血压性心脏病，前面已经读过：功能层，泵血没有立即失败，可是舒张功能先吃亏；技术层，路径二里的肌节与间质变硬，拉长的能力下降；动力层，是那笔未结的 $D_2 \times E_3 \to S_1$，加上 RAAS 与交感激活的持续喂养。

从哪里进。三层读完，剩下的是干预的问题：从路径的起点进，还是在终点用力？

在心上，医学里这两样都有。路径一的起点是 S 和 E：矫正电解质，让起搏的「土」回正；改变形状，比如通过导管术式去处理产生异常放电的区域；植入起搏器，替窦房结当 S_2 的一部分。路径二的起点是 E：容量与负荷，减少心室被迫承受的压力与血量。很多治疗是在终点用力：在节律或收缩力出了问题后，直接去压或助它的输出。

本书不在这里给任何用药或操作的建议，也不比较它们的好坏。本书只提醒一件事：**若把心衰读成「泵坏了」，干预就总是盯着泵；若读成「两条路都走不通，一笔账没有结完」，干预就会同时问：账是从哪一维开始欠的？**这是本书的读法，待验；病到了要治的地步，路该怎么走，要听医生的。

这个读法怎样才算错。本书把话说在前面，也好让读者来检验。第一，如果心率变异性的降低，只是年龄、药物、运动量这些因素的简单反映，与「介生态被压成秩序」没有额外的关系，那么本书对介生态的读法就缺了依据。第二，如果同样的 $D_2 \times E_3 \to S_1$，在运动员和高血压患者身上，肥厚的区别完全可以用负荷的大小与时间来说明，不需要「回写是否闭合」这个概念，那么「闭合」这一说就是多余的。第三，如果 BNP 的升高在所有心衰里都只随壁张力变化，与「路径锁死的时间」毫无关系，那么本书对 BNP 的两条路径就站不住。这三个检验，都可以由临床数据来做。

本书向生理学要学的东西，在心上很明确：电生理的细节，离子通道的名单，钙钟与膜钟，神经与激素的剂量响应，以及心力衰竭的分期和标志物。这些是教科书和临床几十年积累下来的，本书一个字也没有想替换。**教科书停下的地方，正好是接着要走的两步：一步是把这些零件读成同时在跑的一套运行，另一步是问每一笔账欠在哪一维。**

◆ 八、放回日子里

晚上九点，韩露下了班，先到父亲家里。她是社区卫生服务中心的护士，每次进门，第一件事就是把血压计从抽屉里拿出来。

「爸，坐好，别说话。」

韩守业把袖子卷上去，眼睛盯着电视，棋局刚好走到中盘。朵朵在旁边的地毯上画画，画的是一颗心，红彤彤的，上面写着「外公的心」，还画了一把小锁。

「这把锁是干什么的？」韩露问。

「锁住它，不让它停。」朵朵说。

韩露笑了。她知道，不让心停的不是锁，是一套从没有人设计过、却一直在自己运行的东西。血压计嗡嗡地响着，数字出来了，比理想的高一点。她没说话，把数字记在本子上，和上周的放在一起看。

她记得父亲每天早上快走完，会在公园长椅上坐一会儿。前两天她让他数过一次：停下来以后，手指按在手腕上，看脉跳多久才慢下来。守业嫌麻烦，数到一半就笑了，说比下棋还累。韩露没有逼他。她只要他留意一件小事：今天缓过来，是比上周快，还是慢。数字不必记得多准，多看几回，才攒得成趋势。

守业另有一个自己摸出来的习惯：夜里起夜，先在床沿坐几秒，再站起来。他不知道这是在给回心血量和反射多留半拍，他只觉得这样不晕。

她心里想的是这一章讲过的事：父亲这颗心，肥厚也许有，也许没有，要体检才知道；可是它每一拍都在对着一个比平常更高的压力射血，这是真的。她没有办法替它去改任何一条路，她能做的，是让这笔账里有的、能松动的几项松一松：睡够，不熬夜；盐吃得淡一点；早晨的快走继续走，不要急着加量；紧张的时候先把呼吸放慢。这些不是「治疗」，是和这颗心相处的方式。

她还记得，护士培训的时候老师说过：慢慢深呼吸的时候，心率会随着呼气略微变慢，这是迷走神经在轻轻按着窦房结。她给父亲做了一次示范：吸气数四下，呼气数六下。韩守业觉得好玩，跟着做了几遍，棋局里的一步棋都没看清。朵朵凑过来，也学着呼吸，把手放在自己的胸口。

「我也有。」她说。

「有什么？」

「有人在敲门。」

韩守业说：「对，每个人里面都有，敲了一辈子。」

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带 走 的 话

心不是一台等人发动的泵，是一条自己铺路的节律之路；它的健康，在于路能切换，账能结清。

小　账

看见了什么？心的拍子由形状、离子和容积共同写出，它既是一条可以切换的路，又是一片会改写别人的土。

漏掉了哪一维？只看零件，看不见同一个格子（$D_2 \times E_3 \to S_1$）可以结得干净，也可以欠账不还，差别在回写闭没闭合。

◆

08

第 8 章

血管：会自己调粗细的路

◆ 一、一根会躲的血管

韩露在社区卫生服务中心上班，最常做的一件小事是抽血。年轻人的血管好扎：止血带一勒，手背上一条青线鼓起来，针头进去，血就出来了。老人的血管不一样，有的细，有的滑，针头一碰就往旁边躲，有的扎进去了还会塌。同事们管这叫「血管会躲」。

这句话是玩笑，可是里面有一点真东西：血管是活的。

我们对血管的老看法，是水管。粗粗细细的管子，从心出发，一路分叉，通到每一个角落，血在里面流，像水在自来水管里流。管子管流，水泵管压，分工明白。这个比方让人很容易想通「血压高是水压高」这样的话，它也确实有用。

可是自来水管有个特点：管子自己不动。水大了，管不会变粗；水小了，管不会变细；哪段堵了，它不会自己绕路。血管都会。运动的时候，肌肉里的小动脉会放宽，肠胃里的会收窄；吃饱了，肠子的血管放宽；受了冷，手指的血管收紧；脸红，是脸上的血管在放宽；紧张，手发凉，是手上的血管在收紧。一根血管的口径，在一天里要变几百次。

血管不是被动地等血来，它是一条自己调节口径的路。这条路的口径，决定了血往哪里去，去多少，压力有多大。

这一章先看教科书里的血管，它有一整套细致的知识；再把血管放进九个格子里，看它跑了几条方程。血管比心多一样东西：心的签名里没有 S，血管有。内皮这层薄薄的细胞，本身就是一种显露：它是血与身体之间的一条边界。

◆ 二、教科书里的血管

血管分几级，每一级干不同的事。从心出来，主动脉和它的大分支，管壁富含弹性纤维，叫弹性动脉，口径大，血流快；往下是肌性动脉，壁上平滑肌多，把血分配到各器官；再往下是小动脉，口径只有几十微米，壁上有厚厚的平滑肌层，是整个血管树里最主要的阻力所在；然后是毛细血管，口径五到十微米上下，只有一层内皮细胞，是真正和组织交换物质的地方；再往后是小静脉和静脉，壁薄，容量大，静息时全身大约六成以上的血液在静脉系统里〔待核：静脉系统容纳血量的比例〕；最后回到心。另外还有一套淋巴管，收集组织间多余的液体，送回静脉。

全身的血管，如果首尾相连，常被说有十万公里长〔待核：这个数字流传很广，来源与算法有争议〕。毛细血管的总表面积据估计有几百平方米〔待核〕。这个数字不必精确记住，要记住的是它的形状：一棵从粗到细、再从细到粗的树。

血压从哪里来。平均动脉压约等于心输出量乘以总外周阻力。心输出量是心的事；总外周阻力主要由小动脉决定。管子的阻力与半径的四次方成反比（泊肃叶定律的结果），所以半径只要变一点，阻力就变很多：半径缩一半，阻力约增十六倍。这就是为什么小动脉那一圈细细的平滑肌，对血压有这么大的发言权。

血压沿血管树是一路下降的：主动脉里约一百二十比八十毫米汞柱（收缩压比舒张压），到小动脉压力降得最多，到毛细血管只剩二三十到十几毫米汞柱，

回到右心房接近零〔待核：各段压力的典型值〕。血流速度则与总横截面积成反比，主动脉里快，毛细血管里慢，慢到足以让物质在壁上交换。

大动脉是个风箱。心是一阵一阵射血的，血管里的血却不是一阵一阵流的，至少到了毛细血管就变成了平稳的流。中间做这件事的，是大动脉的弹性。收缩期，心室射出的血有一部分被大动脉壁接住，壁被撑开，存下弹性势能；舒张期，心室不射血了，大动脉壁弹回去，继续把血往前推。这个机制叫风箱效应（Windkessel，德语「空气室」）。如果大动脉是硬管，收缩压会更高，舒张压会更低，脉压差会很大，血流也会一阵一阵地冲击下游。

年龄大了，大动脉的弹性纤维断裂、胶原增多、钙盐沉着，风箱变硬。教科书里常见的现象就是：老年人收缩压高、舒张压偏低，脉压差大〔待核〕。脉搏波在硬的血管里传得更快，反射回来的波也更早回到心脏，在收缩期就叠上，这又进一步抬高了收缩压。

小动脉靠几件事调口径。第一件是肌源性反应：血管壁被血压撑开，平滑肌就反射性地收缩，血管变窄；压力降低，则放松。这是血管自己的反应，不靠神经，是 1902 年贝利斯（Bayliss）发现的〔待核：年份〕。第二件是代谢性调节：组织代谢旺，腺苷、二氧化碳、氢离子、钾离子增多，局部小动脉就放宽，让更多血来。第三件是神经：交感神经末梢释放去甲肾上腺素，作用于平滑肌上的 α 受体，让血管收紧。第四件是激素：肾上腺素、血管紧张素Ⅱ、血管加压素。第五件是内皮：这一件放在下面讲。

皮肤里的血管是散热的阀门。手指、手掌、耳朵、脸上的皮肤里，有一类特殊的小血管，把小动脉和小静脉直接接在一起，叫动静脉吻合。热的时候它们放宽，血大量涌向皮肤，热从皮肤散出去；冷的时候它们收紧，血留在身体深处〔待核：动静脉吻合的分布与调节〕。脸红、手凉，说的就是这个阀门在开合。

脑和肾有自动调节。在平均动脉压一个相当宽的范围里，脑和肾的血流基本保持不变，因为压力高了，它们的小动脉自己收，压力低了，自己放〔待核：自动调节的压力范围〕。这是肌源性反应的一个整体表现，所以血压在一天里起起落落，脑和肾不必跟着晃。

内皮不是一层衬纸。血管内壁覆盖着一层内皮细胞，只有一个细胞厚，可是它是活跃的。它是血液与血管壁之间的半透膜；它的表面平滑，有糖萼，不让血小板和白细胞随便粘上来，血因此在管里不凝；它还会分泌各种分子，其中最有名的是一氧化氮（NO）。

1980 年，弗奇戈特（Furchgott）和扎瓦茨基（Zawadzki）发现，要让乙酰胆碱使离体的动脉环舒张，内皮必须完整，他们推想内皮释放了某种舒张因子，当时称内皮源性舒张因子；后来这个因子被确认是一氧化氮，三位研究者因此在 1998 年获得诺贝尔生理学或医学奖〔待核：年份与人名〕。机制是：内皮细胞里的一氧化氮合酶（eNOS）用左旋精氨酸和氧生成 NO，NO 弥散到邻近的平滑肌细胞，激活鸟苷酸环化酶，升高环鸟苷酸（cGMP），平滑肌松弛。血流越快，对内皮表面的切应力越大，eNOS 的活性就越强，所以血流增加本身就会让血管放宽，叫血流介导的舒张。

内皮也分泌内皮素-1，一个很强的缩血管肽；分泌前列环素，也能舒张血管并抑制血小板。还有一些别的内皮源性超极化因子〔待核〕。内皮合成与调节这些分子，是在随时决定自己上面那圈平滑肌是该收还是该放。

毛细血管是交换的地方。毛细血管壁的结构因器官而异：大多数骨骼肌、心、肺里是连续型，细胞之间有紧密连接，只让小分子通过；肾小球、肠绒毛、内分泌腺里是有窗孔型，通透性更高；肝、脾、骨髓里是不连续型（血窦），细胞间有大的缝隙〔待核：分型的器官归属〕。脑的毛细血管有格外紧的连接，加上星形胶质细胞的配合，形成血脑屏障。

氧、二氧化碳、脂溶性分子主要靠扩散穿过毛细血管壁；水和小的溶质则受斯塔林力（Starling forces）左右：毛细血管内的静水压把液体推出去，血浆蛋白（主要是白蛋白）形成的胶体渗透压把液体拉回来。经典说法是：动脉端滤出，静脉端重吸收。近二三十年的修正看法认为，由于内皮糖萼的作用，整条毛细血管上以滤出为主，多出的液体由淋巴带回〔待核：修正的斯塔林原理〕。不论哪种说法，其中一项失衡，水就会在组织里堆积，叫水肿：静水压高（右心衰、静脉回流受阻）、血浆白蛋白低（肝病、营养不良、肾病）、毛细血管通透性高（炎症）、淋巴回流受阻，都可能引起。

血压是怎样量出来的。袖带充气，压过收缩压，把上臂的动脉压扁，血流停了。慢慢放气，压到刚好低于收缩压的一刻，血冲过被压窄的地方，成了湍流，听诊器里就响起第一声，叫柯氏音。继续放气，管子渐渐撑开，声音消失的那一点，对应舒张压〔待核：柯罗德科夫 1905 年提出此法〕。这个办法测的不是血管里的压力本身，是「袖带要压多重，声音才出现」。所以袖带太小、手臂没放平、刚走完路，读数都会偏。

血压一天里不是一个数。白天活动时高，夜里睡着时低，健康人夜间常比白天低一成到两成，叫勺型〔待核〕。早晨醒来前后，血压会往上走一段。同一个人，诊室里量的和自己在家量的，也常常不一样，这是人们说的白大衣效应〔待核〕。所以教科书与指南都提醒：一次读数说明不了什么，要看多次。

血压靠两层机制稳住。短期靠压力感受器反射：颈动脉窦和主动脉弓的感受器感觉到壁被拉伸，把信号传给延髓孤束核；血压高，则加强迷走神经、减弱交感神经，心率和血管张力下降，血压回落。这套反射在秒到分钟的尺度上起作用。长期则靠肾：血压高，肾排钠排水增加，血容量下降，血压回落，叫压力—利尿钠机制，由盖顿（Guyton）强调〔待核〕。还有肾素—血管紧张素—醛固酮系统（RAAS）：肾球旁细胞释放肾素，作用于肝产生的血管紧张素原，生成

血管紧张素Ⅰ，经肺毛细血管内皮上的血管紧张素转换酶（ACE）转成血管紧张素Ⅱ，后者缩血管，也促进醛固酮分泌而保钠。这条线把肾、肝、肺、血管、肾上腺串在一起，第 20 章还会回来讲它。

静脉是回家的路，也是仓库。静脉壁薄，顺应性大，血流慢，里面装着全身大半的血。四肢的静脉里有单向的瓣膜，走路的时候小腿肌肉一缩一松，把血一段一段地往上挤，叫肌肉泵；呼吸时胸腔压力的起落，也在帮着把血吸回右心。所以长时间站着不动，血会在腿里积下来，回心血量减少，人会觉得头晕；走一走，就好了。这件小事说明，血管与心之间的接线，有一半是靠身体的动作完成的。心从这里拿到的回心血量，正是第 7 章里弗兰克—斯塔林那条路的起点。

从躺到站，是一次小考。人从躺着突然站起来，大约有几百毫升血靠重力积在下半身，回心血量骤减，每搏量下降，血压有掉下去的趋势。颈动脉窦和主动脉弓的感受器几乎立刻觉察，几秒内，迷走神经减弱，交感神经加强，心率加快，下肢和内脏的小动脉与静脉收紧，血压被拉回〔待核：体位性反射的时间尺度〕。年纪大了，或者糖尿病、长期卧床之后，这套反射变慢，站起来会眼前发黑，叫体位性低血压。这样一个小动作，就用到了好几条路。

动脉粥样硬化的教科书版本。脂质，特别是低密度脂蛋白（LDL），进入内膜下并被滞留、氧化；内皮被激活，表达黏附分子，单核细胞钻进去，变成巨噬细胞，吞脂质变成泡沫细胞，形成脂纹；平滑肌细胞从中膜迁入，分泌胶原，形成纤维帽，下面是脂质核心，就是粥样斑块。斑块多生在血管分叉处和弯曲处，那些地方血流紊乱、切应力低而方向来回变。斑块长大可以狭窄管腔，更危险的是纤维帽破裂，血液接触斑块内容物，血小板聚集形成血栓，急性堵住血管，造成心肌梗死或脑梗死。

早期，动脉会向外扩张来代偿，管腔基本不受影响，叫正性重构（Glagov 现象，1987）〔待核〕。所以不能用「管腔窄不窄」来判断斑块是否危险。近

年的证据也显示炎症是重要一环：一项大型试验里，针对白介素-1β 的抗炎治疗在不改变胆固醇的情况下减少了心血管事件〔待核：CANTOS 试验，2017〕。这与「脂质假说」并不冲突，它说明脂质之外还有炎症这一环。

这是教科书里的血管。它对的地方，是把每一层都讲得清楚：阻力在小动脉，交换在毛细血管，调节靠内皮、神经与激素，病从内皮开始。教科书停下的地方，是这些层各自成章，没有一个读法把它们放在同时跑的一套运行里。

◆ 三、血管的九个格子

维	第一格	第二格	第三格
S 显露	S_1 规范：对比·变化·分布	S_2 模态：粒子·波·场	S_3 价值：真·善·美
D 路	D_1 意义目标：三拍	D_2 路径组织：三态	D_3 优化约束：三最小
E 土	E_1 三界	E_2 信息：符号·逻辑·数学	E_3 能量：内能·动能·势能

S_1 规范。对比，是管腔与管壁、血与组织之间的那条内皮线；变化，是口径随时间的起伏，从一拍一拍的搏动，到数秒的血管运动，到几天几周的重塑；分布，是那棵从粗到细、从细到粗的树，以及心输出量在各器官之间的分账：静息时，肝肠、肾、脑、肌肉各分一份，运动时账本改写，肌肉可以占去大半〔待核：静息与运动时的血流分配比例〕。

S_2 模态。粒子，是内皮细胞、平滑肌细胞、红细胞这些东西；波，是脉搏波，沿动脉壁以每秒几米到十几米的速度传出去，遇到分叉与硬化的地方还会有反射波〔待核：脉搏波速度〕；场，是压力场、切应力场，以及内皮周围的 NO 浓度场。切应力是血流在壁上「摩擦」的力，内皮靠它知道里面的血流是怎么走的。

S_3 价值。这一格，本书给出的读法，待验：真，是内皮如实地感受并记录血流，切应力、血氧、血脂、炎症因子，都被它如实地翻译成化学信号；善，是

内皮屏障的选择性，该过的过，不该过的挡在外面；美，是血管树的分形布局，从主干到末梢，各级的粗细和分叉角度，使摩擦与材料成本的总和较小，这被称作默里定律（Murray's law）〔待核：默里定律在血管树中的成立范围〕。

D_1　意义目标。三拍在血管里的样子，是心一次射血的三段：接住，把射出来的血先存在大动脉壁里，这是积累；转换，壁回缩，把势能转成往前推的动能，这是转换；释放，血在舒张期里持续流向下游，这是释放。大动脉让一拍一拍的搏动变成了接近平稳的流。

D_2　路径组织。秩序，是层流：血在直管里一层一层滑过去，中心快、壁边慢；介生，是血管运动和血压变异：小动脉自己有几秒到几十秒一次的缓慢节律，血压也跟着呼吸与交感活动做小幅起落〔待核：血管运动与梅耶波的频率〕；混沌，是湍流：在狭窄的地方，血流变成乱流，听诊器放上去能听到杂音。生理上，湍流是应该避免的，因为它损耗大，也伤内皮。

D_3　优化约束。误差最小，是压力感受器反射，使血压在一天里的起落被限在一段范围里；冗余，是并联的器官床和侧支循环：一条血管堵了，邻近的小分支可以逐渐开放，接替它的任务；损耗最小，是大动脉的弹性，把心每一拍多出来的功先存起来，不让它白白损失成冲击。

E_1　　三界。现实界，是血的黏度、血脂、血糖和压力；理念界，是各器官「该分到多少血」、血压「该是多少」这样的内部参照，例如肾和脑的自动调节所维持的血流设定值，待验；自我界，是你觉得自己脸红、手冷、心里一紧的时候：情绪是通过血管显在你身上的。

E_2　　信息。符号，是 NO、内皮素、血管紧张素 II、去甲肾上腺素这一串字；逻辑，是肌源性反应的「拉长就收缩」，和压力感受器反射的「高了就

降」；数学，是半径的四次方、拉普拉斯的壁张力、平均压等于输出乘以阻力。这几条本身就是血管世界里最硬的数学。

E_3 能量。内能，是平滑肌的 ATP 和内皮的 NO 合成能力；动能，是流动的血；势能，是大动脉壁被撑开所积的弹性，以及血液本身的压力。

这九格里，D_2 与 S_2 常被放在一起讲，因为血流的状态（层流还是湍流）写在了内皮的形状里，接下来的几节我们会看到这一点。

◆ 四、它交出什么：方程签名

血管的签名是 ⟨**D**, E, S⟩：三个功能都有，D 最重，E 次之，S 在末位。

D=G(S,E)：搏动的传导与血流的分配。血管交给全身的最主要的东西，是一条路：脉搏沿着动脉传开，血按需求被分给不同的器官。这条路由什么写出来？右边是 S：内皮和平滑肌这些已经显露出来的细胞，和它们组成的管壁的形状；还有 E：压力、血流、血里的化学信号，和神经与激素的信号。把管壁拿走，血无处可流；把压力、信号拿走，管壁也不会自己动。

E=H(S,D)：调张力与交换的土。血管交出的第二样，是一片条件场：一氧化氮、内皮素等分子的浓度场，调着平滑肌的张力；毛细血管壁上完成的氧、营养、代谢物的交换，使组织间液成为一个有适当成分的环境。它的右边是 S，内皮和毛细血管壁的形状（连续型、有窗孔型、不连续型），和 D，血流的快慢和序列。这片土是被血管的形状与血流共同做成的。

S=F(D,E)：内皮的边界与识别。血管交出的第三样，是一个显露：内皮这条边界。它把血和组织隔开，又选择性地让一些东西通过；它还能「认出」血里的东西：哪种细胞该粘上来，哪些分子该进去，哪些该挡住。这个显露由 D 和 E 写出：血流的切应力（D）和血液的成分（E）共同决定内皮长成什么样子，表

达哪些黏附分子，屏障是松是紧。把 D 去掉，内皮在静止的培养皿里就变成另一种样子；把 E 去掉，没有了血液，也就没有可识别的对象。

权重为什么这样排。因为血管在身体里的主要事务，是把血分配出去，这是一条路。第二是它改变了近旁组织的环境，这是一片土。第三是它的形状，内皮的边界，这是显露，它的重要性在病里才被看到，所以排末位。

三条方程是怎样互相咬住的。把三条放在一起，会看见一个小小的圈：血流（D）使内皮长成某种样子（S），内皮分泌 NO（E），NO 放宽平滑肌，血流随之改变（D）。这个圈转得顺，内皮平滑、抗炎、抗凝，血管口径合适；转得不顺，每一环都往坏的方向偏一点：血流紊乱，内皮活化，NO 减少，血管收紧，血流更紊乱。血管的病，常常就是这个圈从良性转成了恶性。这个读法是本书的，待验；圈里每一环，则是生理学已经分别证实过的。

这张签名与心连起来看：心的签名 ⟨D, E⟩，血管 ⟨D, E, S⟩，两者都以 D 为重，可是血管多了一个 S。心交出节律，血管交出节律的传导和分配，并且还有一层边界。这一点很重要：**多了 S，血管就多了一个「可以被识别、也可以出毛病」的地方，病就多了一种发生的方式**。

◆ 五、它怎么做到：运行路径

D=G(S,E) 的第一条路　E→S→D：肌源性反应，和脉搏的传出。

先看肌源性反应。起点是 E：血压升高，这是一片压力的条件场。它带出 S：血管壁被撑开，平滑肌细胞膜上的机械敏感通道被拉开，去极化，电压门控钙通道打开，钙进入细胞，肌丝收缩。最后到 D：血管口径变小，阻力上升，血流的分配被改写。结果是血压升高但血流不变，脑和肾的自动调节靠它。

再看脉搏的传出。起点是 E：心室射血带来的压力波。它带出 S：大动脉壁被撑开，弹性纤维变形。最后到 D：脉搏波沿壁向下传出去。

第二条路　S→E→D：血管运动与神经调节。

起点是 S：平滑肌细胞自己的通道和钙库。它们会在细胞内产生钙的振荡，平滑肌细胞之间通过缝隙连接同步，于是小动脉自发地做缓慢的收缩与舒张，叫血管运动（vasomotion）〔待核：血管运动的机理仍在研究中〕。形状带出 E：胞内的钙浓度场周期性起伏。最后到 D：血管的口径有了一个节律，血流跟着起伏。

神经调节也走类似的路：交感神经末梢（S）释放去甲肾上腺素（E），改变平滑肌的张力，改写血流分配（D）。

E=H(S,D) 的第一条路　D→S→E：血流介导的 NO。

起点是 D：血流，是一条有节律的序列，对内皮表面产生切应力。它带出 S：内皮细胞感受到切应力，膜上的机械感受复合物（包括离子通道、黏附分子、糖萼）被激活，通过 PI3K—Akt 等通路使 eNOS 磷酸化而活化〔待核：具体通路〕。最后到 E：NO 生成，在内皮周围形成一片浓度场，平滑肌松弛，血管放宽。**血流变大，血管就变宽，血流就能更大。**这是一个正反馈，最终被血管壁的承受力和其他的反馈框住。

第二条路　S→D→E：毛细血管的交换。

起点是 S：毛细血管壁的形状，连续型或有窗孔型，孔径和连接的松紧是它的显露。形状带出 D：血流在毛细血管里变得极慢，红细胞排成单行，停留的时间足够长，物质有时间在壁上做交换。最后到 E：组织间液的成分被改写，细胞所生活的土因此更新。

S=F(D,E) 的两条路。

D→E→S：血流的切应力（D）通过 NO、转录因子（如 KLF2）这类信号的场（E），塑造内皮的表型（S）：层流的高切应力，使内皮保持平滑、抗炎、抗凝的状态〔待核：KLF2 与层流的关系〕。

E→D→S：血脂偏高、高血糖、炎症因子等化学场（E），改变了内皮对血流的反应（D），例如 NO 生成减少，流向受阻，反过来使内皮的表型向促炎的方向偏（S）。

路径切换的例子。

第一个，运动。静息时，肌肉小动脉的张力主要由交感神经和肌源性反应控制；一开始运动，肌肉里代谢产物增加，局部的代谢性舒张接上来，同时血流增加激起 NO 释放，血管进一步放宽。交感神经对运动肌的缩血管作用被局部信号「压过去」（功能性交感神经溶解），血被分配到最需要的地方〔待核〕。路径之间无缝接力。

第二个，一个糖尿病病程较长的人，内皮产生 NO 的能力下降，血流介导的舒张变弱〔待核〕。路径 D→S→E 这条主要的 NO 路走不太通了，血管的口径调节就更多地依赖肌源性反应和神经，结果是对运动、对压力的应对能力变窄。

第三个，从躺到站。站起来的一刻，E 变了：回心血量骤减，压力场下沉。反射把这个消息经延髓传给交感神经（E→S→D：压力场撑着感受器的壁，感受器改写神经放电，血管收紧、心率加快）；几秒之后，肌肉泵和静脉收紧接过来，回心血量慢慢补上（S→E→D：下肢肌肉和静脉瓣的形状，改写回流的容积场，血流序列恢复）。年轻人这两条路接得天衣无缝，所以你根本觉不到；老人接缝慢了，就会头晕一下。

第四个例子，是冬天里的手。手指遇冷，皮肤小动脉在交感神经的指令下收紧，少流血，保体温，这是神经那条路（S→E→D）。手指继续泡在冷里，过一

阵血管却会又放宽一次，血流回来一点，指尖红一下，然后再收，再放，叫冷诱发的血管舒张〔待核：又称 Lewis 猎反应，机制仍有争论〕。本书把它读成两条路在换班：收的是神经路，放的是局部路（E→S→D，局部的冷与代谢产物改了壁的状态）接了上来，免得指尖冻坏。这个读法待验。

路径切换，也有走错的时候。同样是收紧血管，急性的时候是救命的反射，慢性持续地开着，就是高血压的一部分。同一条路，时间长了，意思就变了。这是本书从血管上学到的一个小结论，待验。

健康，就是路径能切换；病理，是锁死在一条，或两条皆断。血管的路径锁死，往往是从 E→D→S 这条偏向的路开始的。

◆ 六、它为什么会变：动力与结算

下面是五笔结算。

第一笔：持续高流量使血管变粗　$D_2 \times E_3 \to S_1$。持续增加的血流，会使动脉的口径变大。耐力训练的人，运动肌的供血动脉比一般人粗；血液透析患者做的动静脉内瘘，静脉被动脉的高流量冲击几周之后会变粗变厚，能满足透析的需要〔待核〕。这是 D 与 E 相顶、S 改变：D_2，是血流在管里稳定的序列；E_3，是流动的血所带的动能，持续地作用在内皮上；相顶的结果是 S_1：管径与管壁的形状被重塑，使得同样的血流，切应力回到原来的水平。回写闭合了：管子变粗，切应力降回正常，信号消退，重塑停止。这是一笔「账结得干净」的例子。

第二笔：压力反射的重置　$S_2 \times E_1 \to D_3$。长期血压偏高的人，压力感受器反射并不会把血压拉回「正常」，它把参照点移到了更高的位置，叫重置〔待核：压力感受器重置在高血压中的表现〕。这是 S 与 E 相顶、D 改变：S_2，是感受器细胞和反射环路本身；E_1，是现实界里持续偏高的压力；相顶之后，改写的是 D_3：优化约束，反射此后保卫的是一个更高的血压。这是节律改道。

这一笔很微妙：对反射来说，它把误差最小化了，可是对人来说，它把一个本该纠正的偏差当成了新的正常。这也是为什么高血压一旦建立，会「自己维持」。这是本书的读法，待验。

第三笔：大动脉变硬　$S_1 \times E_3 \to D_2$。年龄、高血压、糖尿病都会使大动脉的弹性纤维断裂、胶原增多。S_1：管壁的分布变了，弹性层变少，胶原层变多；E_3：血压所带的势能，在每一拍里反复地撑着这层壁。相顶的结果是 D_2：脉搏波的路径组织改了，传得更快，反射波更早回到心脏，在收缩期叠加，收缩压更高，舒张压更低。这是节律改道，改的是波的路径。这笔账很少闭合：硬的血管使心负荷变大，心肌变厚（第 7 章第五笔），又进一步使压力波变大，反过来再撑血管壁。

第四笔：斑块使管腔狭窄　$S_1 \times D_2 \to E_3$。斑块长大，管腔变窄。S_1：管腔的分布变了；D_2：血流仍按原来的序列走。相顶之后改写的是 E_3：狭窄之后的压力下降，下游得到的血流和氧减少，组织的内能供给不足。这是条件场改写，和心瓣膜狭窄是同一个格子（第 7 章第三笔）。有趣的是它的回写：缓慢的狭窄会推动侧支血管逐渐开放，在狭窄处旁边绕出一条路来〔待核：侧支循环形成的机制与程度差异〕，这是 D_3 的冗余在发挥作用。结算在这里部分闭合了。

未结结算：动脉粥样硬化　$D_2 \times E_1 \to S_3$。这是本章最重要的一笔，也是未结的。

D_2：血流在分叉处、弯曲处，不再是平稳的层流，而是紊乱、切应力低且方向来回变的状态，那里的序列失了秩序，向「一锅粥」那一端偏。E_1：现实界里的东西：偏高的低密度脂蛋白，偏高的血糖，偏高的血压，烟里的化学物。两者相顶，改写的是 S_3：内皮的价值，也就是屏障的「善」。通透性增加，LDL 进入内膜下并滞留，黏附分子表达，单核细胞钻进来：形状的第一次失守。

为什么说它未结？因为通常的结算是：失守的部位被修复，炎症消散，内皮恢复。可是在粥样硬化里，修复没有闭合：巨噬细胞吞了脂质却无法把它排出去，变成泡沫细胞，反而释放更多炎症信号，召来更多细胞；平滑肌细胞建起纤维帽，想把这一团围住，围出的却是一个更大的斑块。**势能没有结算完，以炎症的方式散出来。**本书把动脉粥样硬化读成一笔没有结完的账，慢性炎症是账单。这是本书的读法，待验；炎症在粥样硬化中的作用，则是生理病理学已有的证据，本书只是换了说法。

这条未结结算与韩守业的三高直接相连。高血压增加血管壁的负荷；高血糖使内皮的 NO 减少、氧化应激增加；高血脂提供了进入内膜的原料。三个箭头，同时指着内皮这一层。这在第 21 章将再展开。

笔	事件	结算	原理	闭合情况
1	高流量使血管变粗	$D_2 \times E_3 \to S_1$	D×E→S，形态重塑	闭合
2	压力反射重置	$S_2 \times E_1 \to D_3$	S×E→D，节律改道	重置后自我维持
3	大动脉变硬	$S_1 \times E_3 \to D_2$	S×E→D，节律改道	多半未闭
4	斑块致狭窄	$S_1 \times D_2 \to E_3$	S×D→E，条件场改写	部分闭合（侧支）
5	动脉粥样硬化	$D_2 \times E_1 \to S_3$	D×E→S	未结

◆ 七、病在哪一层

原发性高血压。功能层：D=G(S,E) 这条方程里，血流分配的路上，阻力偏高；同时 E=H(S,D) 里 NO 一类的舒血管土变薄。技术层：路径 D→S→E（血流到 NO）因内皮功能下降而变弱；压力反射被重置；肾的压力—利尿关系右移，也就是要更高的血压才排得出同样多的钠〔待核〕，第 14 章讲。教科书承认，原发性高血压的确切原因并不清楚〔待核：约九成以上无明确单一病因的说法〕。动力层：$S_2 \times E_1 \to D_3$ 的重置，加上大动脉变硬，各自成为一笔不容易闭合的账。

本书不说「哪一个是原因」。它的读法是：**高血压是多条路径一起走不通的结果，每一条都不是一个单独的故障**。所以单一靶点的措施，往往只能使一项指标下来，其余的项会回写回去（第 21 章）。

动脉粥样硬化。功能层：S=F(D,E) 这条方程失效，内皮的边界不再可靠；E=H(S,D) 里的土变薄，NO 少，炎症信号多。技术层：D→E→S 这条路被打乱，层流的保护作用在分叉处缺席；E→D→S 这条偏向的路被加强。动力层：那笔 $D_2 \times E_1 \to S_3$ 未结，炎症是账单。

内皮功能障碍是这两者之间的桥。一个人的血管，在出现任何斑块或可测的血压升高之前，内皮就可能已经出了问题。血流介导的舒张是一种临床上可以测量的内皮功能指标〔待核〕。吸烟、高血糖、高血脂、高血压、久坐，这些都会降低它。

从哪里进。路径的起点和终点，在血管上很清楚。D→S→E 这条路，起点是血流本身：规律的、有一定强度的运动，增加血流和切应力，使内皮的 eNOS 活性上升，NO 增加；这是从 D 的起点进去。减少血脂、控制血糖、减盐，改变的是 E，是内皮周围的土。这些是从另一个起点进。医学里还有在终点用力的办法：直接放宽血管，或扩开狭窄的地方，或阻止血栓形成。这些办法在急性的时候救命，可是它们没有改写那笔未结的账。

本书不给用药的建议。本书只想说，**当一个人被告知「血管不好」的时候，值得问的是：哪条路被锁死，哪笔账没有结？**这个问题，要和医生一起问。

这个读法怎样才算错。第一，如果切应力的差异，不能解释为什么粥样斑块偏爱分叉处与弯曲处，而这仅仅是脂质浓度局部的偶然，那么 D_2 在这一笔里的作用就站不住。第二，如果在内皮功能障碍和粥样硬化之间，没有因果上的先后（内皮先坏，斑块后长），那么「内皮是桥」这个读法就要重写。第三，如果将

来发现某种强力的抗炎办法完全不改变粥样硬化的进程和事件，那么「慢性炎症是账单」就是错的。这三条都可以由流行病学和试验来检验。

本书向生理学要学的东西，在血管上也很清楚：内皮生物学的细节，切应力的力学，压力—容积关系，微循环的交换，以及对内皮功能的测量。教科书和实验室一点一点地钉下的，本书全部接受。**教科书停下的地方，正好是接着要走的两步：一步是把大动脉、小动脉、毛细血管、内皮读成同时在跑的一套运行，另一步是问病是哪一笔账没结。**

◆ 八、放回日子里

韩守业六十一岁那年的体检单上，多了一行字：颈动脉超声，内中膜增厚，未见明显斑块。

韩露把单子拿在手里读了两遍。「内中膜增厚」是个很温和的说法，意思是颈动脉的壁比年轻人厚了一点。她知道这和年龄、血压、血糖都有关，也知道这不是说明天就会发生什么。她只是把单子放在一边，等父亲从公园回来。

早上的公园里，韩守业正在快走，一圈一圈，脸红红的，额头出了汗。他的手心是热的，脸上的血管放宽了，为的是散热。他的手背上有一条青筋鼓起来，是静脉，在肌肉泵的帮助下把血送回心脏。他不知道这些，他只知道快走完，人会觉得松快。

下午，朵朵在家里练习摸脉。韩露教她：两根手指轻轻按在手腕外侧，不用力，数十五秒，乘以四。

「外公的脉是怎么来的？」

「心一跳，血就被推出来，大动脉被撑开，这一下就沿着血管传到手腕。」

「那手腕上摸到的，是心还是血管？」

韩露想了想。「都是。」

傍晚韩露给父亲量血压，还是那几句老话：先坐五分钟，背靠着，脚平放，袖带和心口差不多高，量的时候别说话。守业嫌啰嗦。韩露说，这几条是在替他省掉「量出来的偏差」。他在诊室量过一回，偏高；回家自己量，倒低一些。她把两本记录放在一起，没有下结论，只在本子上画了一条线，说下次一起拿给医生看。

晚上九点，韩守业在棋盘前输了一盘。他脸红了，耳朵也红了。朵朵拿手指戳他的耳朵：「外公，你的耳朵好烫。」他笑着说：「血管在帮我出汗。」

韩露在旁边把这一幕看进眼里。她想起的是这一章里的几个字：**内皮**，**切应力**，**NO**。父亲的血管里，每天都有这些在运转。她能做的，不是去修理它们，而是让它们有好的条件去运转：每天快走，是给血管的内皮一份规律的血流；饮食里少一点盐，睡得足一点；体检的数字按时记下来，和医生商量。这些都不是什么大事，是和这套血管相处的日常方式。

夜里十点，朵朵睡了。韩露陪父亲坐在阳台上，月亮很亮。韩守业说，他开23路那几年，冬天最怕手指发麻，握一天方向盘，手指尖像不是自己的。后来医生说那是手指的小血管遇冷收紧，加上长时间握着不动。他说完，把自己的手举起来看了看，指尖在灯光下透着一点红。

「现在不麻了。」他说。

「因为你每天走路。」韩露说。她不敢把话说满，因为她知道这不是她能证明的事，只是一个愿意相信的观察。她把它放在心里，当作一个待验的猜想：规律的运动，或许在悄悄地训练他的血管。

韩守业又低头看了看手腕上的脉搏。一下，一下，沿着一条看不见的路，传到了他的指尖。

她还想起了护士培训时见到的一句话：血管是人身上最长的一条路，路上的每一寸，都在听里面流着什么。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带 走 的 话

血管不是被动的水管，是一条能自己调口径的路，内皮是它的边界；病不出在某一段管子上，出在路径锁死、账没有结清的地方。

小　账

看见了什么？血管同时交出一条路、一片土和一个边界，它的口径由压力、血流和内皮的信号一起写出。

漏掉了哪一维？只看管子粗细和压力高低，看不见内皮这个显露（S）如何被血流与血液的成分一笔一笔重写。

◆

09

第 9 章

肺：每一口气都是两条路

◆ 一、憋气比赛

朵朵七岁，最近迷上了憋气比赛。

周日上午，公园长椅旁，她拽着外公韩守业：「谁先憋不住谁输。」

外公吸足一口气，腮帮子鼓起来。朵朵也学着鼓。

十几秒以后，朵朵先败下阵来。她大口喘气，脸涨得通红，抹着额头问：「外公，是不是我肚子里的氧气用完了？」

韩守业愣了一下。他开了三十年公交车，没学过多少生理学，可这句话他听着顺耳。他的回答，也是老一辈人的回答：「对，空气里有氧气，人吸进去，用完了就得再吸。」

这就是关于肺最常见的老看法。肺是一只换气的口袋，吸进氧气，呼出废气。口袋大就好，口袋小就差。

当晚韩露下班回家，听女儿学完，笑着摇头。

「妈妈说，不是缺氧。」朵朵比画着，「是二氧化碳涨上来了，它在催我。」

韩露没有说错。健康人憋气到忍不住的时候，血里的氧气往往还有富余。逼你吸气的，主要是二氧化碳涨上去、血液变酸这件事。

这个翻转看着小，后面却连着一整串事。

如果催你的是二氧化碳，肺就不只是在「进氧」，它同时在「排酸」。肺在排酸，就是在替全身的血液调酸碱。它调的不是自己的事，是别的器官活在其中的条件。

再往下看。全身回来的血，每一滴都要经过肺的毛细血管。肺的血管内壁上，还趴着一种酶，把一种血管紧张素变成另一种，血压的账从这里又过了一道手。

再往下看。你每一口气吸进来的，不只有空气，还有灰尘、细菌、花粉、烟。肺要在不到一微米厚的墙边，把这些挡在外面。

所以肺的一口气，不是一件事。它是两条路、几片土、一道墙，同时在走。

本章先把教科书里的肺讲足，再把这一口气拆开，看它怎么交、怎么做、为什么会变、病在哪一层。老韩和朵朵的这场憋气比赛，会在最后一节再回来。

◆ 二、教科书里的肺

公道话先说在前面：生理学对肺的了解，是整个医学里最扎实的部分之一。

它是一台怎样的换气机器。

成年人安静时每分钟呼吸十二到二十次，每次吸进呼出约五百毫升空气。按十五次算，一天两万多次，通气量接近九千升。一个人一生呼吸的次数，是个以亿计的数。

空气沿着气管一路分叉，进入左右支气管，再分，再分，约二十三级以后到达肺泡〔待核〕。肺泡数量常被说成约三亿个，展开的交换面积常被说成七十平方米左右，约半个羽毛球场〔待核〕。这些数字各书不一，量级可靠，具体值不必当真。

每个肺泡像一只极小的气泡，外面裹着一层毛细血管网。肺泡壁和毛细血管壁贴得很近，中间的气血屏障薄到不足一微米〔待核〕。氧从肺泡里扩散进血，二氧化碳从血里扩散进肺泡。这是被动的，顺着分压差走，靠的是扩散定律，不需要肺泡「去搬」。

呼吸肌与压力。

吸气是主动的。膈肌收缩下降，肋间外肌上提肋骨，胸腔变大，胸腔内压变得更负，空气被压差吸进来。安静时的呼气是被动的，靠肺和胸廓的弹性回缩，不需要肌肉再出力。运动时，呼气才会有腹肌和肋间内肌加入。

膈肌受膈神经支配，神经根在颈三到颈五一带。这就是为什么高位颈髓损伤的人需要呼吸机。

肺为什么贴在胸壁上。肺自己没有肌肉，它是被胸廓拽着的。肺的弹性想往里缩，胸廓的弹性想往外弹，两股力拉在一起，把夹在肺和胸壁之间那层薄薄的胸膜腔拉成了负压。平静呼气末，这个负压大约在负五厘米水柱上下〔待核〕。胸壁破了口，空气漏进来，负压没了，肺就缩回去，叫气胸。这是教科书里把「肺是被动的」讲得最清楚的一个例子。

一口气里的几个容量。平静呼吸，每次进出的是潮气量，约五百毫升。用力吸到顶，再用力呼到底，这一大口叫肺活量，成年人常见在三到五升之间，随身高、年龄、性别而变〔待核〕。呼到底以后，肺里仍留着一部分气，叫残气量，肺泡因此不会完全塌下去。肺功能检查测的，就是这些容量，和你用多快的速度把气呼出来。

肺泡里的两种细胞。

肺泡上皮主要有两种。Ⅰ型细胞又大又薄，铺成交换的那层膜。Ⅱ型细胞数量多些，个头小，会分泌表面活性物质。

表面活性物质把肺泡内壁的表面张力降下来。没有它，小肺泡会被表面张力压瘪，每次呼气都塌掉。早产儿肺里这种物质不足，就会得呼吸窘迫综合征。II 型细胞还是肺泡受损后的修复来源，能分裂出新的 I 型细胞。

通气与血流要配得上。

只有空气进去、没有血流经过，白吸了。只有血流经过、没有空气进去，血也不能变红。教科书用通气/血流比值（V/Q）描述这件事，正常整个肺平均约 0.8。

肺里各处的比值并不一样。直立时，肺尖通气和血流都偏少，但血流更少，比值偏高；肺底两者都多，比值偏低。

肺有一套自我矫正的办法：某处肺泡缺氧，那里的小动脉就收缩，把血流引向通气好的地方。这叫低氧性肺血管收缩，早在二十世纪四十年代就有描述〔待核〕。身体其他地方的血管缺氧会舒张，肺的血管缺氧反而收缩，方向正好相反，因为目的不同。

血气的两个窄带。

动脉血氧分压正常约八十到一百毫米汞柱，二氧化碳分压约三十五到四十五毫米汞柱。动脉血 pH 约 7.35 到 7.45。二氧化碳溶在水里生成碳酸，碳酸再解离出氢离子和碳酸氢根，所以二氧化碳多了血就变酸。

肺管得快，肾管得慢。肺几分钟内可以改变二氧化碳的排出量，肾要几小时到几天才能调整碳酸氢根的重吸收和酸的排出。两者合作，才把 pH 守在窄带里。

咳嗽和喷嚏，是气道的清场反射。气道里的感受器碰到异物或刺激，信号传到延髓，你先深吸一口气，声门关上，腹肌和肋间肌猛地发力，把胸内压推得很高，然后声门突然打开，气流冲出去，把东西带出来。这套动作大部分不用你

想，不过你可以憋一下，也可以主动咳。它说明肺的防御，不只靠黏液和纤毛，还靠一套随时能拉起的力学动作。

两套化学感受器。

呼吸节律由脑干产生。延髓里有一群神经元负责吸气节律的产生，前包钦格复合体是其中的核心区域；脑桥里另有神经元调节吸呼的转换。具体到节律是由某种起搏神经元「发起」，还是由神经元网络「涌现」出来，目前仍有争论〔待核〕。

调节这个节律的信息主要来自两处。一处在延髓腹侧表面附近，叫中枢化学感受器，感受脑脊液里氢离子的变化，而脑脊液的酸度主要跟着二氧化碳走。另一处在颈动脉体和主动脉体，叫外周化学感受器，感受动脉血氧分压下降，也感受二氧化碳和氢离子。氧分压大约降到六十毫米汞柱以下，外周化学感受器才会明显加大对呼吸的推动〔待核〕。

所以健康人的呼吸，平时主要被二氧化碳「管着」，缺氧是后备的警报。这正是朵朵憋气实验的生理学解释。

氧进了血以后。

血里的氧绝大部分不是溶在水里，是挂在红细胞的血红蛋白上。氧与血红蛋白的结合曲线是一条 S 形曲线：在肺里氧分压高的地方，血红蛋白几乎吃饱；到了组织氧分压低的地方，它又很容易松手。组织酸一点、热一点，松手更容易，叫 Bohr 效应。

护士用夹在指尖的小夹子测的，就是血红蛋白的饱和度。读数正常，说明氧装得上；可读数正常并不等于二氧化碳排得好，因为这两件事走的是两条不同的路。

别的功能。

肺还有几样不那么出名的本事。

它是全身血液的必经之地：右心泵出的全部血液都要过肺，所以静脉里的小血栓、气泡会被肺毛细血管截住。

它的血管内皮能处理血液里的活性物质。血管紧张素 I 在肺内皮上的血管紧张素转换酶（ACE）作用下，变成血管紧张素 II。同一种酶也降解缓激肽。肺还能清除血液里的一些物质，如 5-羟色胺，去甲肾上腺素也部分被摄取〔待核〕。

它还有一套防御系统：纤毛、黏液、巨噬细胞、分泌型免疫球蛋白 A、防御素。后文细讲。

教科书对在哪儿。

对在三处：一、把换气讲成物理过程，讲得极精确；二、把呼吸控制讲成反馈回路，讲得极清楚；三、把肺病分成阻塞、限制、血管、感染几类，一眼能找到门。临床上，肺功能检查测的用力肺活量、一秒用力呼气量，都是这套图景的产物，今天仍在救人。

教科书停在哪儿。

它几乎把肺讲成了「一个交换器」，把防御、代谢、酸碱各记在不同章节，互不相连。病人带着咳嗽、气短、低氧、血压高来，章节之间的线要医生自己画。

本书向生理学学的是：每一个数字都有来路，窄带都是实测出来的，不许凭空写。本书接着走的，是把这些章节连成一台正在运行的发生。

肺是怎样长成的。

胎儿的肺泡里灌满液体，不呼吸，氧由胎盘送来。出生那一刻，第一口气要把这些液体清出去，把塌着的肺泡撑开。这一下之所以做得成，靠的就是Ⅱ型细胞在出生前备好的表面活性物质。

肺泡的数量在出生后还会继续增加，大约要到儿童期甚至更晚才基本定型〔待核〕。所以孩子的肺比成人的更容易被空气污染和反复感染留下痕迹，教科书把这叫生长期的窗口。

这个事实对本书很重要：肺从一开始就不是「做完再用」，而是一边用一边长。

◆ 三、肺的九个格子

先把肺放进三维九宫。表里每一格都是同时在跑的，不是九个分类。

	S 显露（形状）	D 差异序列（路）	E 特征纠缠（土）
一格	S_1 规范：对比＝肺泡与毛细血管之间的分压差；变化＝一吸一呼的容积起伏；分布＝通气与血流在肺里的分布	D_1 意义目标：血气稳在窄带（特征律）；可被意志短暂改写（自由律）；吸、换、呼三拍（幸福律）	E_1 三界：现实界＝空气与血液；理念界＝血气「该有的样子」；自我界＝气道对己与非己的辨认
二格	S_2 模态：粒子＝Ⅰ型、Ⅱ型细胞、纤毛细胞、巨噬细胞；波＝呼吸神经元的节律放电；场＝胸内压场、分压场	D_2 路径组织：定型＝安静呼吸；正在成形＝呼吸变异与叹息；一锅粥＝陈-施呼吸一类的失序	E_2 信息：符号＝二氧化碳、氢离子等化学信号；逻辑＝低氧、高碳则加深加快的反射；数学＝扩散定律、流体定律
三格	S_3 价值：真＝血气读数准；善＝氧送到、尘挡住；美＝分叉的气道树	D_3 优化约束：做功小、误差小、死腔小	E_3 能量：内能＝呼吸肌的 ATP 与血中结合的氧；动能＝气流与血流；势能＝肺与胸廓的弹性回缩

下面逐格走一遍。

S_1　规范。对比，是肺泡气与血液之间的分压差。没有这个差，氧不会过去，二氧化碳也不会出来。变化，是一吸一呼里肺容积的涨落。分布，是通气与血流在肺里怎么摊开：肺尖与肺底不同，躺着与站着不同。

S_2　模态。粒子，是肺泡上皮的Ⅰ型与Ⅱ型细胞，是气道里的纤毛细胞与杯状细胞，是肺泡巨噬细胞，是毛细血管内皮。波，是延髓里呼吸神经元一阵一阵的放电，也是胸腔里的压力波与气流脉动。场，是胸内压的分布，是肺泡内氧与二氧化碳的分压场。

S_3　价值。真，是血气读数准确，窄带不乱跑。善，是把氧送进去、把尘挡在外。美，是那棵倒着长的气道树：一路分叉，粗细按比例递减，近似自相似。这种形状的好处是，用有限的体积铺开一片巨大的交换面。

D_1　意义目标。特征律，是血气稳在窄带。自由律，是人可以主动憋气、深吸、唱歌、吹蜡烛，把呼吸暂时拿来干别的。幸福律三拍，对应一口气：吸气，肌肉出力，肺与胸廓的弹性势能积累；换气，氧与二氧化碳在膜两侧交换；呼气，积累的势能靠回缩释放。安静呼气不需要肌肉，这一拍是「白送」的。

D_2　路径组织。定型，是安静时十几次每分钟的稳定节律。正在成形，是节律里的细小起伏：每一口气不全相同，间隔隔一阵会有一次格外深的叹息，吸气时心率略快、呼气时略慢（呼吸性窦性心律不齐）。叹息的频率常说是每小时几次到十几次〔待核〕，据认为有助于把萎陷的肺泡重新撑开。一锅粥，是呼吸忽深忽浅、忽停忽急，例如陈-施呼吸，周期性地由渐强到渐弱再到暂停。健康的呼吸停在「正在成形」，不停在绝对规整。

D_3　优化约束。误差最小：化学反射让动脉二氧化碳分压的波动只有几毫米汞柱。冗余：肺的储备很大，切除一侧肺仍可正常生活。损耗最小：呼吸频率与深度的组合，似乎是让呼吸做功最小的那一档，二十世纪五十年代前后 Otis 等

人有过这方面的计算〔待核〕。死腔是损耗的典型：气管、支气管里的空气不参与换气，约一百五十毫升，吸得太浅，一口气里大半都耗在死腔里。

E_1　三界。现实界，是空气和血液，是氧与二氧化碳的物质流。理念界，是动脉二氧化碳分压「该是」四十上下这个设定点，身体不是在遇到什么就应付什么，而是在朝一个「应有的样子」调。这是本书的读法，待验。自我界，是气道上皮对吸入物的辨认：什么是自家的，什么是该挡的，什么是该报警的。

E_2　信息。符号，是二氧化碳、氢离子、一氧化氮、细胞因子这些化学符号。逻辑，是反射里的「如果—则」：氢离子多，呼吸加深加快；氧分压低，外周化学感受器加码。数学，是扩散的 Fick 定律，是气流在管里的 Poiseuille 定律：管半径变一点，阻力按四次方变，哮喘的难受就藏在这里。

E_3　能量。内能，是呼吸肌的 ATP 储备与血红蛋白结合的氧。动能，是推动气流与血流的功。势能，是肺与胸廓被撑开后的弹性回缩：吸气时存进去，呼气时放出来。肺气肿的人，丢掉的正是这一格。

九格走完，可以看出：肺的三列都有实质内容，所以它的方程签名不是「一边倒」。

◆ 四、它交出什么：方程签名

肺交出三样东西。判据是：等号左边是肺交给全身的，右边是它拿来用的。

D 列·回写：$D = G(S,\ E)$。肺交出的第一样，是一条路：呼吸的节律和气体交换的序列。这条路是被「已显露的肺」在「条件场」里改写出来的：肺泡、气道、呼吸肌的形状，加上血里的二氧化碳与氧，共同决定下一口气怎么吸。左边是节律，右边是肺的形状与血气的土。

E 列·换土：$E = H(S, D)$。肺交出的第二样，是一片土，而且有两种。

一种是酸碱与血气：每分钟排出二氧化碳，把血的 pH 稳在窄带。这片土是全身每个器官都要踩着活的，细胞内的酶都怕酸碱乱。

另一种是血管紧张素Ⅱ的供应：肺内皮上的 ACE 把血管紧张素Ⅰ转成Ⅱ，Ⅱ会收缩血管、促进醛固酮分泌，是血压账里的重要一项。这片土是全身循环的压力条件。

S 列·显露：S＝F(D,　E)。肺交出的第三样，是一个显露：呼吸道的免疫屏障。纤毛上皮、黏液层、分泌型 IgA、巨噬细胞，合起来把「内」和「外」划开，给出一条可识别的边界。删掉气流的序列（D）或黏液与细胞因子的场（E），这道屏障就显不出来。

权重为什么这样排。

肺的签名写作 ⟨**D**, **E**, S⟩。

D 重，是因为呼吸是整个身体里最醒目的节律之一，一旦停几分钟，人就出事。可它不是唯一的重项，所以 D 与 E 并列加粗。

E 重，是因为肺要是不排二氧化碳，血里的酸碱就没人管得了。肾也管酸碱，可肾是慢手，肺是快手。血压的账也在肺这里过一道。

S 轻，是因为气道免疫屏障虽然重要，却不是肺最先交出的东西。可它不是配角：每一次肺炎、每一次哮喘发作，都是这道屏障的故事。

还有一个细节值得放在这里：肺与肾都管酸碱，可两者分工不同。肺管挥发的酸，也就是二氧化碳，快；肾管不挥发的酸，也就是代谢产生的固定酸，慢。两者的差别决定了急救与慢病各自看什么：急性的酸碱变化，先看肺；日积月累的偏离，先看肾。这条线在第 14 章继续走。

这张权重表也解释了一个常被忽略的事实：肺病很少只是「气不够」。它常常同时是酸碱的事、血压的事、免疫的事。

把三条方程并排写：

方程	左边（交出）	右边（所用）	权重
D＝G(S, E)	呼吸节律、气体交换序列	肺与气道的形状；血气与酸碱的土	重
E＝H(S, D)	酸碱与血气；血管紧张素Ⅱ	交换面的形状；通气的序列	重
S＝F(D, E)	气道免疫屏障	气流与纤毛摆动；黏液与细胞因子的场	次

读表有一个小窍门：先看左边是什么。左边是路，就是 D 列；左边是土，就是 E 列；左边是边界，就是 S 列。

◆ 五、它怎么做到：运行路径

每个功能有两条路，终点都落在等号左边。肺的三项主要功能，共六条路。

一、呼吸节律：D＝G(S, E)。

路径一：S→E→D。

起点是肺外脑干里的呼吸神经元网络（S）。这群神经元靠自身的离子通道与突触联系，形成一种内在的节律性放电，也受神经调质、神经递质这些局部的化学环境（E）的影响，最后落成每分钟十几次的吸呼节律（D）。这是「自律」的一条路，类似心的窦房结，只不过它依赖网络，不依赖单个细胞。

路径二：E→S→D。

起点是血里的二氧化碳、氢离子与氧（E）。颈动脉体、主动脉体与延髓腹侧的化学感受器（S）读出这些数，把信号送回呼吸神经元，调快调慢，调深调浅，最后改写节律（D）。这是「反馈」的一条路。

两条路缺一不可：没有自带的节律，反馈没有东西可调；没有反馈，节律不会跟着身体需要变。

路径怎么切换。

安静坐着时，节律路（S→E→D）打底，化学路（E→S→D）微调。

爬楼梯、快走时，呼吸在血里的二氧化碳还没来得及涨之前，就已经加快了。这是因为大脑皮层的运动指令和肌肉关节传来的信号，同时推了呼吸一把。中等强度运动时动脉二氧化碳分压几乎不变，这一点教科书都写，可它背后的机制至今并未完全弄清〔待核〕。本书把它读作：运动时路径的起点从 E 前移到 S 与 D，让血气这块土根本来不及被改写。这个读法待验。

憋气时更清楚。你主动把节律路停住，二氧化碳一路涨，化学路一路加码，到某一点，加码盖过意志，你破功。朵朵输的时候，就是这条路赢了。

还有一个提醒式的例子。憋气比赛前先猛吸猛呼几十下的人，会把血里的二氧化碳先排低，化学路的警报晚响了，于是憋得比平时久。可是氧也在一路往下掉，而氧的警报要到很低才拉响。有人在水里这么做，没觉得想吸气，人就先昏过去了〔待核：浅水昏厥的机制〕。这是一条路被人为拨低以后，另一条路来不及接班。家里的憋气比赛，别这么玩。

二、酸碱与血气：E＝H(S, D)。

路径一：D→S→E。

起点是通气的序列（D）：每一口气把新鲜空气送进肺泡。这个序列决定肺泡里的气体成分，作用在肺泡膜这块交换面（S）上，最后落成动脉血的二氧化碳与 pH（E）。吸得快而深，二氧化碳排得多，血偏碱；吸得慢而浅，排得少，血偏酸。

路径二：S→D→E。

起点是交换面本身的形状（S）：肺泡有多少，膜有多薄，通气与血流配得多整齐。这个形状决定气体扩散的先后和快慢（D），最后落成血气的读数

（E）。这条路的特点是，它不用「多呼吸」去补，而是靠交换面的好与坏直接决定能交多少。

这两条路也是常说的「通气问题」与「换气问题」的区别：前者是序列不够，后者是交换面不行。

路径切换的例子：健康人在高原，起点在 D→S→E：通气增加把血里的二氧化碳排低。几天后，肾也加入进来，排出碳酸氢根，把偏碱的血拉回窄带（肾那条路在第 14 章讲）。肺病人的难处，常常是这两条路里有一条被先锁了。

三、ACE 的转换：E＝H(S, D)。

路径一：S→D→E。

起点是肺毛细血管内皮上的 ACE（S，细胞膜上的一把「剪刀」）。血流经过，酶按固定的先后把血管紧张素 I 剪成 II（D，一段转换序列），最后血里的血管紧张素 II 水平上升（E）。

路径二：D→S→E。

起点是血流的节奏与流量（D）：肺循环接收全部心输出量，血流快慢决定血与内皮接触的时间。接触发生在内皮表面（S），最后落成血管紧张素 II 与缓激肽的水平（E）。

这一项在第 20 章接线：肾素—肺 ACE—血管—心，是一条跨器官的链。这里只记一件事：肺在血压账里是一个中间站，不是起点，也不是终点。

四、气道免疫屏障：S＝F(D, E)。

路径一：D→E→S。

起点是纤毛的摆动和气流的序列（D）。纤毛摆动把黏液向喉部推送，大约每秒十几次〔待核〕，黏液层带着颗粒与病菌向上走，这套叫黏液纤毛清除系

统，像一条缓慢的电梯。它改变黏液与防御分子的分布（E），最后落成一道可识别的边界（S）：边界上有谁，边界外有谁。

路径二：E→D→S。

起点是黏液与气道液里的防御分子（E）：分泌型 IgA、防御素、溶菌酶等。有刺激物时，E 先变（细胞因子增多、黏液增多），再逼动序列改道（D）：咳嗽、纤毛加速、黏液分泌增加，最后落成边界的重写（S）：该挡的挡住，该放的放行。

这两条路平时一起走。可它们脆弱的地方也很清楚：吸烟会让纤毛变短、变少，摆动变慢；囊性纤维化时氯离子通道（CFTR）出问题，黏液变稠，纤毛推不动。两个病，卡的是同一条电梯的不同位置。

睡眠里的两条路。

睡着了，意志退场，节律路与反馈路却不休息。睡眠中通气量略降，动脉二氧化碳分压略升，对二氧化碳的敏感度也有所降低，这是教科书事实。快速眼动睡眠时，呼吸会变得更不规则。

于是睡眠是一个天然的检验：如果两条路任何一条本来就脆弱，夜里先露出来。睡眠呼吸暂停的一类（中枢型）就是节律路与反馈路在夜里没有接好；另一类（阻塞型）出在上气道，不在肺，此处只点一句。

说话、唱歌、吹蜡烛。

人类的呼吸多了一条别的动物没有的路：大脑皮层可以直接借用呼吸肌去说话、唱歌、吹气。这时候呼吸序列（D）被意志（自由律）改写成语言。说一长句话，你会自动在句尾补一口气，不必想。这又说明，节律路在底下一直托着，意志只是暂时借走了方向盘。

一张六路径表。

功能	路径一	路径二
呼吸节律 D＝G(S,E)	S→E→D 脑干网络自律	E→S→D 化学感受器反馈
酸碱血气 E＝H(S,D)	D→S→E 通气序列	S→D→E 交换面的形状
ACE 转换 E＝H(S,D)	S→D→E 内皮酶的序列	D→S→E 血流节奏
免疫屏障 S＝F(D,E)	D→E→S 纤毛与黏液	E→D→S 防御分子逼动咳嗽

以上路径是本书把生理机制落到六路径里的读法，路径的归类待验，机制本身是教科书事实。

◆ 六、它为什么会变：动力与结算

肺不是出厂设定好就一成不变的机器。它每天被空气、高度、烟、过敏原顶着，被顶出来的变化，就是动力。

三原理很简单：两维相顶，第三维改变，再回写。下面七笔结算，三原理各有。

D 与 E 相顶，S 改变：形态重塑。

第一笔：$D_2 \times E_3 \to S_1$。长期住在高原，空气稀薄，氧的供给（E_3）长期偏低，呼吸与循环的路径组织（D_2）被迫长期在高位运转。肺里的小动脉遇低氧就收缩，久而久之，血管壁的平滑肌增厚，阻力的分布（S_1）被改写：肺动脉压升高。这是适应，也是代价。有的人在高原长期生活，会发展出慢性高山病或高原肺动脉高压，红细胞过多、血压升在肺里。藏族与安第斯山区世居人群的反应并不相同，前者通气更强而血红蛋白较低，后者血红蛋白偏高，具体的遗传基础仍在研究中〔待核〕。

第二笔：$D_3 \times E_1 \to S_2$。长期吸烟的人，现实界（E_1）里天天有烟尘颗粒与化学物质，清除这些东西要付出损耗（D_3）。清除任务超过黏液纤毛系统能扛的负荷，气道上皮就改变了自己的细胞构成：纤毛细胞减少，杯状细胞增多，黏

液腺变大，有的地方上皮还变成了鳞状（鳞状化生）。粒子的构成（S_2）变了，咳痰多了，纤毛推送更差。这个读法把「吸烟→慢性支气管炎」读成一笔形态重塑，待验。

第三笔：$D_3 \times E_2 \to S_1$。哮喘长期发作、炎症长期不退，气道壁里的细胞因子（E_2，符号）不断传话，约束清除与修复的损耗最小化（D_3）被打破，气道壁就被改建：上皮下纤维化、平滑肌增厚、血管增多。气道口径的分布（S_1）从此变得偏窄、偏硬。教科书叫「气道重塑」。

S 与 E 相顶，D 改变：节律改道。

第四笔：$S_2 \times E_1 \to D_3$。刚上高原的人，外周化学感受器（S_2）读到现实界里陡然变稀的氧（E_1），把通气推上去。通气一高，二氧化碳排多了，血偏碱。几天以后，肾排掉多余的碳酸氢根，血里的二氧化碳设定点跟着下移。反射此后保卫的那个基准（D_3，误差最小的参照点）被改写，通气基线整个高了一档。这与第 7 章的高原心率、第 8 章的压力反射重置，是同一个格子。红细胞生成素的上升通常要几天〔待核〕，血红蛋白随之慢慢爬高。这是 1→N 的适应，一步步结算，闭合了。

第五笔（未结）：$S_2 \times E_1 \to D_3$。吸烟或长期暴露于刺激物的人，气道里的炎症细胞（S_2）与烟尘（E_1）长期相顶，改的是呼吸路径的优化约束（D_3）：同样的通气，要多花力气，死腔和气流阻力都变了。可这笔账没有结完。烟尘没停，炎症不退，势能散出来成了持续的炎症、蛋白酶释放、黏液分泌。肺的蛋白酶与抗蛋白酶系统失衡，是教科书里讲 COPD 的一条主线；α1-抗胰蛋白酶缺乏的人，不吸烟也可能得肺气肿，是这条线上的极端样例。**慢性炎症是没有结算完的动力残余。**这是本书的读法，待验。

S 与 D 相顶，E 改变：条件场改写。

第六笔：$S_1 \times D_2 \to E_3$。肺气肿时，肺泡壁被破坏，对比与分布（S_1）改了，交换面缩小、气腔变大；呼气的气流还因为小气道塌陷而受阻，路径组织（D_2）被锁。于是弹性回缩这笔势能（E_3）大量丢失，肺过度充气，呼气越来越费劲，二氧化碳排不出，血气也变。肺气肿的人丢掉的，是本章第三节里「白送的那一拍」。

第七笔：$S_1 \times D_3 \to E_2$。肺炎时，一片肺泡被渗出物灌满，血流仍经过，可那里没有气体进入。血流的分布（S_1）与通气的优化（D_3）错开，血气读数（E_2，符号）掉下来，这一部分血没有被氧合就回了动脉血，叫分流。分流的特点是，吸入更高浓度的氧也难以补回来，这是教科书事实。

回写才算闭合。

七笔里，第四笔最干净：高原习服，通气、肾、红细胞三处各自回写，窄带搬了家，新的稳定出现。

第一、二、三、五、六笔都带着未完的尾巴：肺血管重塑留在了血压里，上皮改变留在了咳痰里，气道重塑留在了口径里，炎症留在了持续的反应里，弹性丢失留在了气短里。这就是「动力以压力和炎症的形式散出」。

适应是 1→N，拒绝走向病，或走向 0→1。

高原习服，是在原有的呼吸路径上做加法，是 1→N。持续暴露于烟，肺没有办法拒绝，也没有办法另起炉灶，只能走向病态。

可有一类变化接近「0→1」：长期世居高原的人群，经过很多代，有了遗传上的新配置。这不是个人的习服，是人群的反抗。本书只提一句，不展开，细节也待核〔待核〕。

◆ 七、病在哪一层

用同一把尺看两个常见的肺病：哮喘与慢阻肺（COPD）。

哮喘。

功能层：D＝G(S,E) 失效。教科书说哮喘是气道对刺激反应过强、气流阻塞可逆的慢性炎症性疾病。读成方程，是呼吸的路径（D）被气道壁的形状（S）和炎症的场（E）改写得太厉害：同一口气，吸进去的变成吹哨子的气流。Poiseuille 定律在这里露了脸，口径窄一点，阻力不是多一点点，是多好几倍。

技术层：路径被锁在了一条上。哮喘是「路径病」。正常情况下气道的口径有两条路：一条是 E→S→D，刺激物进来，平滑肌收缩，气道变窄，把异物挡一挡；另一条是 S→E→D，神经与激素的调节把气道松开。哮喘里，第一条路灵敏过度，第二条路压不住。变应原、冷空气、运动、病毒感染，只是同一把钥匙的不同形状。

动力层：第三笔（$D_3 \times E_2 \to S_1$）是长期重塑的账。发作时气道一收缩，是短期的路径锁死，可以缓解。重塑后气道壁变硬，则是账记下来了。

干预看起点：医生手里的办法大致分两类，一类在终点把气道撑开，一类在起点压住炎症。先动的那一维是炎症与变应原这块土，所以起点进去的办法，比单在终点用力的办法更接近根子。这是本书的读法，待验；具体怎么用，只有医生能定。

COPD。

功能层：D＝G(S,E) 与 E＝H(S,D) 同时受损。呼气气流受限，通气序列变差；二氧化碳排不出，酸碱的土也受影响。教科书的定义是持续性、不完全可逆的气流受限，肺功能检查中，用支气管扩张剂后一秒率（一秒用力呼气量／用力肺活量）低于 0.70 常被作为诊断标准〔待核〕。

技术层：两条路都变坏。化学感受器的反应在慢性二氧化碳潴留的人身上会变钝，E→S→D 这条反馈路失灵，节律路（S→E→D）的作用相对上升，肺泡里的二氧化碳更不容易被及时「听见」。这是教科书事实，本书把它读成路径切换的失灵。

动力层：第二笔、第五笔、第六笔叠在一起。烟尘（E_1）重塑上皮（S_2），炎症未结（D_3），弹性势能（E_3）一格一格丢掉。肺功能在二十多岁前后达到高峰〔待核〕，之后缓慢下降；吸烟者下降得更快。教科书里公认，不再接触烟，是能减慢这条下降线的最确定的一件事。

干预看起点：COPD 的结算已经落了不少，肺泡壁破坏难以复原，所以起点进去的意义，更多在保住还没丢的部分：把烟这块土撤走，让下一笔不再记。终点用力，在于让今天好受一点。两种用力，价值不同，都不能省。

急性的账。

肺炎与急性呼吸窘迫综合征（ARDS），是另一类读法。这不是慢账，是一场急性的结算失败：感染或损伤引发强烈的炎症反应，肺泡毛细血管屏障（S）被破坏，液体渗入肺泡，交换面一下子变成「水里的墙」。表面活性物质被稀释，肺泡塌陷，顺应性急剧下降，血氧掉下来。重症时需要呼吸机，需要重症监护的整套办法。这里只记一件事：气血屏障薄是肺的长处，也是它的软肋。薄，才能交换得快；薄，也才容易被炎症冲破。

一个跨章的提醒。

肺高压与右心：肺动脉压长期升高，右心要对着更高的压力泵血，久而久之右心肥厚、衰竭。这条线从第一笔直接通到心（第 7 章）。肺病不会只留在肺里。

◆ 八、放回日子里

那天晚上，朵朵睡不着。

她躺在床上，问韩露：「妈妈，我们为什么要一直呼吸？睡着了也呼吸吗？」

韩露坐在床边，想了想。她是社区卫生服务中心的护士，每天给人量血氧、测指尖氧饱和度，可这个问题，她第一次在家里认真答。

「睡着了也呼吸。你不用管它，它自己会走。」她说，「你的脑子里有一小块地方，专门管这件事。」

「那我能管它吗？」

「能。你可以深吸一口气，再慢慢吐出来。」

朵朵试了一下。她吸气，数到四；呼气，数到六。

隔壁房间，韩守业没有睡。他靠在床头，一只手搭在腹部，学着外孙女的样子数起了呼吸。

吸的时候，他觉得胸口有一点松；吐的时候，脉搏好像慢了一点点。他把手指放在手腕上试，真的是这样：吸气时脉跳略快，呼气时略慢。后来韩露告诉他，这叫呼吸性窦性心律不齐，年轻人更明显，年纪大了会减弱，是心和肺这两条路在手腕上碰面。

他不知道的是，这个小小的起伏，就是第 7 章里心的节律，和本章里肺的节律，在同一个晚上接了一次线。

老韩想起白天的憋气比赛。朵朵只憋了十几秒，他自己憋得比她久，可也是憋到最后，胸口那股想吸气的劲压不住。现在他懂了：逼着他吸气的，是二氧化碳在叫，不是氧气跑光了。他的身体在认真干活，只是他听不见。

他还想起，年轻时开车，夏天车厢里人挤，窗子关着，有时候头昏昏的，嘴里发干。那时他以为是热的。现在想，也许车厢里空气里二氧化碳和别的东西都变多了，他的呼吸悄悄加快了，自己不知道。这只是一个猜想，他没有任何数据。

他想起一件事，要明天早上问女儿：自己快走时，上坡会喘，平地不喘，这是不是肺的问题？要不要去查一下？

韩露早就替他想过。她只说了一句：气喘的原因很多，有时是肺，有时是心，有时是体重，有时是没睡好，不能凭感觉猜。

韩露这时候走进来，看见他在数呼吸，没笑他，只是在床边坐下。

「爸，你知道我在中心天天测血氧吗？」

「知道，指头上夹一个小夹子。」

「那个数告诉我氧有没有装上。可它不告诉我二氧化碳排得怎么样。真要看那个，得抽动脉血。」她顿了顿，「肺的事，一个数讲不完。」

韩露补了一句日常的提醒：中心里测血氧，手指冰凉的时候读数会不准，涂了指甲油也会偏〔待核〕，所以要先把手搓暖，摘掉指甲油，安静坐两分钟再看。老韩问，读数低一点是不是就有事。她说，一次低，先重测，多看几回；一直偏低，才拿去找医生。她没有替他下结论，也不教他凭这个数自己判断。

老韩点点头。他想起自己的体检单上三个向上的箭头，没有一个写着肺。可他现在不觉得肺和那三个箭头没关系了：血压里有肺的一站，酸碱里有肺的一份。

明天能试的几件小事：

做法	它在做什么
睡前慢慢吸气数到四、呼气数到六，试几次	主动改写节律路，看看心跳跟着怎么变
走路时留意自己是用鼻子还是嘴在呼吸，走快一点时气是否还跟得上	留意节律路与反馈路什么时候交接
说话时多一点停顿，不要在一口气里说太长	给呼吸序列留出位置
家里有人吸烟，聊一聊把烟留在门外	少给气道这块土添事

这些都不是治疗，只是和自己的呼吸相处。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带 走 的 话

肺的每一口气，不是一条路，是两条路：一条自己走，一条听血里的数；肺病，就病在这两条路被锁死的地方。

小　账

看见了什么？ 肺同时交出一条呼吸的路、两片酸碱与血压的土、一道气道的墙，签名是 ⟨D, E, S⟩；哮喘是路径病，COPD 是一笔没结完的账。

漏掉了哪一维？ 零件眼光把肺看成换气的口袋，只看见它进了多少氧、出了多少碳，漏掉了它正在写酸碱与血压的那片土（E），也漏掉了节律路与反馈路这两条路（D）。

◆

10

第 10 章

胃肠：身体里面的外面

◆ 一、一根穿过身体的管子

朵朵在幼儿园画过一幅「人体」。她的画法很特别：一根粗粗的线，从嘴一路拐弯，通到屁股。

老师问她画的是什么，她说：「吃进去的东西，从这边进，从那边出。」

老师又问：「那东西在肚子里面吗？」

朵朵想了想，很认真地答：「还没进到身体里呢。」

回家以后，老师把这句话原样转给了韩露。韩露笑了很久，然后收起笑，说：「她说对了一半。」

老看法是这样的：胃肠是一座加工厂。食物进去，被切碎、磨烂、化开，营养拿走，渣滓扔掉。加工厂在身体里面，是身体的一个零件。

朵朵的画给了一个翻转。从嘴到肛门，这是一根贯穿全身的管子。管腔里的东西，严格说还没有「进入」身体，它们只是在身体里面穿过去，依旧属于外面。隔开里外的，是管壁上薄薄的一层上皮。

所以胃肠是身体里面的外面。

这个外面很大。把肠的皱襞、绒毛、微绒毛都算上，肠黏膜的表面积曾被说成有一个网球场那么大，后来的测量把这个数字压了下来，较新的估计是几十平方米，约三十平方米上下〔待核〕。无论哪个数字，它都远大于皮肤。

这个外面还很挤。结肠里住着数以万亿计的细菌，它们的数量与人体自身细胞数量处在同一个量级，较新的估算认为大致相当〔待核〕。

于是一根管子，同时是三件事：一条路，食物沿着它被推着走；一片土，营养、激素、细菌都活在里面；一道墙，把外面的东西，隔在一层上皮的另一边。

墙太薄，管子太长，里面住的东西太多。胃肠是身体里最难守的边界，也是身体里最忙的一块地方。

本章按这个顺序走：先把教科书讲足，再把这根管子拆成九个格子，看它交出什么、怎么做、为什么会变、病在哪一层。肠易激和炎症性肠病，是后面两个重点。

◆ 二、教科书里的胃肠

公道话先说在前面：消化生理学是医学里最早系统化的学科之一，它把一顿饭的旅程讲得极细。

一顿饭的旅程。

口腔里，牙齿切碎，唾液里的淀粉酶开始工作。吞咽以后，食团沿食管被蠕动波推下去，到胃。

胃是一只有肌肉的袋子，容量约一升多，可以扩大。壁细胞分泌盐酸和内因子，主细胞分泌胃蛋白酶原，G 细胞分泌促胃液素（胃泌素），黏液细胞分泌黏液与碳酸氢盐，在胃黏膜表面铺出一层保护。胃腔里的 pH 可以低到 1.5 到 2 左右〔待核〕，胃壁细胞内部却是接近中性的，这中间约一百万倍的氢离子落差，由那层黏液与细胞自己的机制挡着。

食物在胃里被搅成食糜，再按小份分批送入十二指肠。胃排空的时间随食物成分而变，一餐常需几个小时〔待核〕。脂肪越多越慢。

胃的黏液—碳酸氢盐屏障一旦被攻破，胃酸和胃蛋白酶就会伤到胃壁，这是消化性溃疡的基本图景。二十世纪八十年代，Marshall 与 Warren 发现幽门螺杆菌与胃炎、溃疡有关，并因此获得 2005 年诺贝尔奖〔待核〕。这件事改变了一个老看法：胃病不只是「酸多了」，还可以是一场持续的感染与炎症。

胃酸除了帮着拆蛋白质，还有两样用处：把进来的细菌杀掉一大批，所以胃是一道化学关口；把胃蛋白酶原激活，并帮助铁的吸收〔待核〕。长期胃酸很少的人，容易多一些肠道感染，也容易缺铁，这是教科书里对胃酸「功劳」的一个反面注脚。

小肠：吸收的主场。

小肠分十二指肠、空肠、回肠。它的壁上有环形皱襞，皱襞上有绒毛，绒毛的上皮细胞表面还有微绒毛。一层叠一层地把面积撑开。

胰腺送来消化酶和碳酸氢盐，肝送来胆汁，混在十二指肠里，把糖、蛋白质、脂肪拆成能吸收的小块。糖拆成葡萄糖等单糖，借钠依赖的转运体（SGLT1）进入上皮细胞；蛋白质拆成氨基酸和小肽；脂肪被胆盐包成微团，吸收后在细胞里重新装成乳糜微粒，进入淋巴，而不进门静脉。

不同的营养在不同的位置吸收。铁主要在十二指肠。维生素 B_{12} 要与胃壁细胞分泌的内因子结合，在回肠末端才被吸收。胆盐大部分也在回肠末端被重新吸回，送回肝，再用一次，这叫肠肝循环。

乳糖是个常见的例子。婴儿的小肠刷状缘上有乳糖酶，能把乳糖拆成葡萄糖和半乳糖。多数哺乳动物断奶以后，乳糖酶就逐渐下降。人类里有一部分人群，成年后乳糖酶仍然保持，另一部分则下降。乳糖没被拆开就到了结肠，被细菌发酵，产气，并把水拉进肠腔，于是腹胀腹泻。这是一个把酶、路径、菌和遗传连在一起的小样本。

结肠：水与菌。

每天进入消化道的液体约九升，其中约两升来自饮食，约七升来自唾液、胃液、胰液、胆汁和肠液〔待核〕。小肠吸收了其中的大部分，结肠再吸收一部分，最后随粪便排出的水只有一百多毫升。

结肠里主要不是消化，是发酵。细菌把人自己消化不了的膳食纤维发酵成短链脂肪酸，如乙酸、丙酸、丁酸。丁酸是结肠上皮细胞的主要燃料之一。细菌还合成一部分维生素 K 和某些 B 族维生素。

吞咽和排便，是两头的关卡。吞咽一半由你决定，一半不由你：舌把食团送到咽部，之后就交给反射，会厌盖住气管，食管上括约肌松开，蠕动波接手。食管下端有一圈括约肌，平时关着，不让胃里的酸往回走；它松得不是时候，就是反流。另一头，直肠被粪便撑开，会引起直肠肛门反射，内括约肌不由自主地松开，外括约肌受意志管着，所以你可以「再忍一忍」〔待核：直肠肛门抑制反射的描述〕。饭后常想上厕所，是胃结肠反射：胃一被食物撑开，结肠的运动跟着增强〔待核〕。两个关卡都是「半自动」，反射在底下跑，意志只在门口按一下。

菌群的几件实事。

菌群不是摆设。抗生素会打乱菌群，一部分人用药后出现腹泻；艰难梭菌就是在菌群被打乱的空档里趁机繁殖的病原。对反复发作的艰难梭菌感染，粪菌移植已是被认可的治疗，这是教科书事实。它同时说明了一件事：一片被清空的菌群场，不会自己很快恢复，也不会自己空着，总会有东西住进去。

菌群的构成因人而异，也随饮食、年龄、用药而变。哪些菌「好」、哪些「坏」，目前的证据远没有流行说法那样干脆，本书一律把这类说法写作待验。

肠神经系统：肠自己的「小脑子」。

肠壁里有两层神经丛。肌间神经丛管运动，黏膜下神经丛管分泌和血流。整个肠神经系统的神经元数量常被说成上亿个，有说约五亿〔待核〕，所以有「第二大脑」的说法。

它能独立完成反射。食糜牵张肠壁，肠壁的感受细胞把信号传给肠神经元，口侧的肌肉收缩，肛侧的肌肉舒张，食糜于是向前推。这叫蠕动反射，二十世纪初 Bayliss 与 Starling 已作过描述〔待核〕。切断外来神经，这套反射仍然成立。

一种先天病能说明肠神经系统的必要：先天性巨结肠，是远端肠管里缺少神经节细胞，那一段肠管不能松弛，近端肠管就被撑大。

外来的神经，也就是迷走神经与交感神经，对肠神经系统做调节，不是替它发号施令。

起搏者：卡哈尔间质细胞。

肠壁肌肉的节律性收缩，由一类叫卡哈尔间质细胞（ICC）的细胞担任起搏。它们产生慢波：胃的慢波约每分钟三次，十二指肠约每分钟十二次，向下逐渐变慢。慢波本身还不够引起收缩，要叠上神经和激素的兴奋，才会触发肌肉真正收缩。

空腹时的清道夫。

人在饭后，肠的运动以混合与推进为主。空腹时，则有一波一波自上而下的强收缩，把残余的东西推向下游，叫移行性运动复合波（MMC），周期大约九十分钟〔待核〕。肚子饿的时候咕噜咕噜叫，与这套清道夫的活动有关。

肠激素：一餐的接力。

肠是人体最大的内分泌器官之一，散布着各种肠内分泌细胞。

食物进了胃，G 细胞分泌促胃液素，促进胃酸。食糜酸性进入十二指肠，S 细胞分泌促胰液素，催胰腺分泌碳酸氢盐中和酸。脂肪与蛋白质到了十二指肠，I 细胞分泌缩胆囊素（CCK），促使胆囊收缩、胰酶分泌，同时让胃排空放慢。饥饿时胃分泌胃饥饿素（ghrelin），增加食欲。

进餐以后，小肠的 K 细胞和 L 细胞分泌肠促胰素（incretin）：GIP 与 GLP-1。同样的葡萄糖量，口服引起的胰岛素分泌比静脉注射高得多，这个差别叫肠促胰素效应，约占餐后胰岛素分泌的一半以上〔待核〕。GLP-1 在血里很短命，半衰期只有两分钟左右，被 DPP-4 这种酶迅速降解。GLP-1 除了促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素，还延缓胃排空，并作用于脑，增加饱感。

免疫：最大的免疫界面。

胃肠道黏膜下有大量淋巴组织，叫肠相关淋巴组织（GALT），包括派尔集合淋巴结、固有层里的免疫细胞和上皮内淋巴细胞。小肠上皮上有 M 细胞，专门把肠腔里的抗原样本送给下面的免疫细胞。浆细胞分泌分泌型 IgA，随黏液进入肠腔，把细菌和毒素裹住。潘氏细胞在小肠隐窝底部，分泌防御素和溶菌酶。杯状细胞分泌黏液，结肠里的黏液分内外两层，内层几乎没有细菌，外层是菌群的家。

「肠道是人体最大的免疫器官」「七成免疫细胞在肠」这些说法流传很广，数字出处不一，本书一律写作〔待核〕。可它们背后的方向是对的：身体里与外界接触面积最大的一道黏膜，必然有最大的一支免疫兵力。

更要紧的是，这支免疫不是只会打。它每天面对的，主要是食物和共生菌，这些都不该打。免疫系统对无害物质的不反应，叫口服耐受，由调节性 T 细胞等参与。

教科书对在哪儿。

对在三处：一、把一顿饭的旅程讲成一条严密的接力，每一站有酶、有激素、有神经；二、把吸收的位置、机制、转运体讲到分子；三、把「肠自己能管自己」这一点早早讲明，肠神经系统是生理学里最早被看见的自律系统之一。

教科书停在哪儿。

它把消化、吸收、免疫、菌群、肠激素分在不同章节，各写各的。可病人带着腹痛、腹泻、体重下降、血糖忽高忽低来，这些章节在他身上是一回事。本书向生理学学的是：每个位置、每个酶、每个转运体都有来路，不许凭空写。本书接着走的，是把它们接成一台同时跑路、换土、守边界的器官。

◆ 三、胃肠的九个格子

先把这根管子放进三维九宫。九个格子同时在跑，不是九种分类。

	S 显露（形状）	D 差异序列（路）	E 特征纠缠（土）
一格	S_1 规范：对比＝管腔的「外」与血液的「里」隔着一层上皮；变化＝上皮几天一换；分布＝沿管分区，胃酸区、吸收区、发酵区	D_1 意义目标：里外有别（特征律）；吃与排可由人定（自由律）；摄入、转化、排出三拍（幸福律）	E_1 三界：现实界＝食物、胆汁、菌；理念界＝什么算食物、什么算自己的耐受设定；自我界＝对自家组织与共生菌的辨认
二格	S_2 模态：粒子＝上皮、杯状细胞、潘氏细胞、肠内分泌细胞、肠神经元、免疫细胞、细菌；波＝慢波与蠕动波；场＝酸度场、渗透压场、菌群分布	D_2 路径组织：定型＝空腹的清道夫波与饭后的规律推进；正在成形＝每餐不同的混合与推进；一锅粥＝痉挛、腹泻、梗阻一类的失序	E_2 信息：符号＝肠激素、短链脂肪酸、胆汁酸；逻辑＝脂肪入十二指肠则胃排空放慢的反馈；数学＝扩散、渗透压、酶动力学
三格	S_3 价值：真＝分得清己与非己；善＝营养进来、病原挡住；美＝皱襞与绒毛把面积撑大	D_3 优化约束：吸收的误差小；小肠长度的冗余；自身更新的损耗	E_3 能量：内能＝食物里的化学能；动能＝肌肉的蠕动；势能＝跨膜的钠梯度与氢离子梯度

逐格走一遍。

S_1 规范。对比，是管腔里那个「外面」和血液那个「里面」之间的差别，只隔着一层上皮。变化，是上皮细胞的快速更替：肠上皮大约三到五天换一遍〔待核〕，这是全身更新最快的组织之一。分布，是沿着管子一段一段的分工：胃管酸，小肠管吸收，结肠管发酵。连细菌的数量也按这条线递增，胃里很少，结肠里极多。

S_2 模态。粒子，一长串：上皮细胞、杯状细胞、潘氏细胞、肠内分泌细胞、肠神经元、卡哈尔间质细胞、免疫细胞，加上数以万亿计的细菌。波，是 ICC 的慢波，是一波一波向下推进的蠕动，是空腹时的清道夫波。场，是管腔里的酸度场，是渗透压场，是菌群在不同部位的分布场。

S_3 价值。真，是辨认准确：该耐受的耐受，该攻击的攻击。善，是把营养放进来、把病原和毒素挡在外。美，是皱襞、绒毛、微绒毛一层层撑出的巨大面积：一根不到十米的管子，铺开了半个房间那么大的接触面。

D_1 意义目标。特征律，是「里外有别」这件事要一直守住。自由律，是人可以决定吃什么、什么时候吃、什么时候排：外括约肌受意识控制，你可以憋一憋。幸福律三拍，对应一顿饭：吃下去，是积累张力；消化、吸收，是转换；排出，是释放。胃排空和排便，都是一次一次的释放。

D_2 路径组织。定型，是饭后规律的蠕动和空腹时的清道夫波。正在成形，是每一餐都不同的混合与推进：吃什么、吃多快、配什么，路径都得现场组织。一锅粥，是失序：腹泻时肠运动整个加快，水没来得及吸收；痉挛时肠段收缩杂乱无章；肠梗阻时路径整个堵死。

D_3 优化约束。误差最小：吸收的营养尽量接近身体所需，不多不少，靠的是多层反馈（缩胆囊素、肠促胰素、胃饥饿素）。冗余：小肠很长，切掉相当一部分仍可生活；当剩余小肠少到一定长度时才出现短肠综合征，界限常被说成两

米上下〔待核〕。损耗：胃肠自己的更新和运动要耗掉相当一份能量，肠上皮更替之快，本身就是一笔大开销。

E_1　三界。现实界，是食物、胆汁、菌。理念界，是身体对「什么算食物、什么算自己」的耐受设定，这个设定不是出厂就完整的，一部分在婴儿期通过喝奶、接触菌群而成形，这是本书的读法，待验。自我界，是肠道免疫对自家组织、对共生菌的辨认，也是一个人长期饮食习惯留在菌群里的印子。

E_2　信息。符号，是肠激素、短链脂肪酸、胆汁酸，每一个都是一枚传话的符号。逻辑，是反馈的「如果—则」：脂肪来了，胆囊收缩，胃排空放慢。数学，是扩散、渗透压、酶动力学。腹泻有一类就是渗透压的数学：肠腔里留着吸不走的溶质，水被拉进肠腔。

E_3　能量。内能，是食物里的化学能，吸收后变成细胞的 ATP。动能，是肌肉的蠕动。势能，是跨膜的梯度：小肠上皮靠钠梯度把葡萄糖「顺手」带进细胞；胃壁细胞建起一道氢离子的落差，把胃腔酸到 pH　1.5 到 2。梯度就是存起来的势能。

九格走完，这根管子的三列都有实质内容，而 S 与 E 尤其重：S 是那道最大的边界，E 是那片最杂的土。

◆ 四、它交出什么：方程签名

胃肠交出三样东西。判据是：等号左边是它交给全身的，右边是它拿来用的。

E 列·换土：$E = H(S, D)$。

胃肠交出的第一样，也是权重最大的一样，是一片土。这片土有三层。

第一层是营养：糖、氨基酸、脂肪酸、维生素、矿物质、水，经过吸收进入血和淋巴，成了全身其他器官活在其中的条件。肝、肌肉、脂肪、脑，吃的都是肠送来的饭。

第二层是菌群之场：肠里的细菌和它们产生的短链脂肪酸、胆汁酸代谢物，成为一片会影响肠壁、免疫乃至全身的化学场。这片场由肠壁的形状（黏液层、隐窝）与食物到达的先后（序列）共同书写。

第三层是肠激素：GLP-1、GIP、缩胆囊素、胃饥饿素等，这些激素通过血或神经，告诉胰、肝、脑「这一餐来了」「吃饱了」「该放胰岛素了」。这是胃肠写给别的器官的信。

S 列·显露：S＝F(D, E)。

胃肠交出的第二样，是一个显露：身体里最大的一道免疫边界，一道区分己与非己的线。

这个边界不是一堵墙，而是一个需要不断被重画的筛。这个边界上有谁住、谁来过、谁该被放行、谁该被赶出去，由 D 与 E 共同书写：D 是食物与抗原到达的序列、免疫应答的序列；E 是黏液、细胞因子、菌群代谢物这片场。删掉任何一个，这道线就画不出来。

D 列·回写：D＝G(S, E)。

胃肠交出的第三样，是一条路：蠕动与消化的序列。这条路由肠壁的形状（ICC、肠神经元、平滑肌的布局）和管腔里的化学条件（食糜成分、酸度、肠激素）改写而成。左边是节律和推进，右边是肠壁的形状与腔里的土。

权重为什么这样排。

签名是 ⟨D, **E**, **S**⟩。

E 与 S 并列加粗，D 不加粗。这和心、血管、肺都不同：心与肺以路为重，胃肠以土与墙为重。

E 重，是因为一个人活着所需要的东西，几乎全从这片土里来。短肠综合征、吸收不良的人，可以靠蠕动把别的都做对，仍然会营养缺乏。

S 重，是因为这道边界的面积、承压、更新速度，在全身没有第二处可比。绝大多数感染的入口在黏膜，绝大多数过敏在黏膜发生。

D 不轻，只是它在这里是配套：蠕动是为了让食糜与吸收面接触，也是为了让边界两侧的东西各就各位。

三条方程并排：

方程	左边（交出）	右边（所用）	权重
E＝H(S,D)	营养之土、菌群之场、肠激素	肠壁的形状；蠕动与消化的序列	重
S＝F(D,E)	己与非己的边界	食物与抗原到达的序列；黏液、细胞因子与菌的场	重
D＝G(S,E)	蠕动与消化的序列	肠壁与起搏细胞的形状；食糜与激素的土	次

读表的窍门仍然是：先看左边。左边是土，是 E 列；左边是边界，是 S 列；左边是路，是 D 列。

◆ 五、它怎么做到：运行路径

每个功能有两条路，终点都落在等号左边。

一、蠕动与消化序列：D＝G(S, E)。

路径一：S→E→D。

起点是肠壁里的 ICC 与肠神经元网络（S）。它们靠自己的离子通道与突触联系，产生慢波，造出钙离子与膜电位的变化（E），最后落成节律性的收缩与推进（D）。这是肠「自带节拍」的一条路，切断外来神经也还在走。

路径二：E→S→D。

起点是肠腔里的食糜（E）：体积牵张肠壁、酸度、渗透压、脂肪、蛋白质，都是信号。肠壁的感受细胞（肠嗜铬细胞等，S）读到这些信号，通过肠神经反射和激素，改写蠕动与消化的序列（D）：该推就推，该停就停，胃排空放慢，胆囊收缩，胰酶分泌。这是「看食物下菜」的一条路。

两条路缺一不可。没有第一条，肠没有节拍；没有第二条，节拍不会跟着食物变。

路径切换：饭后，第二条路上场，推进与混合随食物而变。空腹时，第一条路自己清场，清道夫波一路下行。你肚子「咕噜」一响，是第一条路在没有食物的时候照旧走。

二、营养吸收：E＝H(S, D)。

路径一：D→S→E。

起点是蠕动与混合的序列（D）：它把食糜推到绒毛表面，搅出与吸收面的接触。作用在绒毛、微绒毛这套吸收面（S）上，最后落成营养进入血和淋巴（E）。

路径二：S→D→E。

起点是肠道各段的形状（S）：十二指肠有铁的转运体，回肠末端有维生素 B_{12} 与胆盐的受体。形状规定了消化的先后（D）：先在胃里酸化、胰酶拆分、胆汁乳化，才轮到各段吸收，最后落成血里的营养水平（E）。

所以吸收不良，可以出在 D 起点（运得不对，如肠动力太快），也可以出在 S 起点（该吸的那一段没有了，如回肠切除之后）。

三、肠激素：E＝H(S, D)。

路径一：S→D→E。

起点是肠内分泌细胞的位置与种类（S）：K 细胞多在十二指肠和空肠，L 细胞多在回肠和结肠。它们感受营养，按先后（D）分泌肠促胰素，落成血里的 GLP-1、GIP（E）。

路径二：D→S→E。

起点是进餐的序列（D）：吃饭的快慢、成分、次序。营养到达某一段，作用在这一段的肠内分泌细胞上（S），落成激素之场（E）。饭后十几分钟，GLP-1 就开始上升，比食物抵达回肠早得多。这一早期上升被认为有神经和其他激素的参与，机制未完全阐明〔待核〕。

这是胃肠与胰、肝接线的第一站。肠激素落到胰（第 13 章）与肝（第 12 章），第 20 章会把这一条线画完。

四、菌群之场：E＝H(S, D)。

路径一：D→S→E。进食的节律与成分（D）塑造黏液层与隐窝的微环境（S），落成菌群与短链脂肪酸的场（E）。吃什么，菌群就长什么。

路径二：S→D→E。肠壁的黏液、IgA、潘氏细胞的防御素（S）筛选哪些菌能留下，规定菌群繁殖与代谢的先后（D），落成菌群场（E）。菌群不是随便住进来的，是被肠壁挑过的。

五、免疫边界：S＝F(D, E)。

路径一：D→E→S。

起点是食物抗原与共生菌持续而规律地到达（D）。这样的「日常」在局部造出一种安静的化学场，调节性 T 细胞和抗炎因子占上风（E），最后落成「这些不用打」的边界（S）：口服耐受。

路径二：E→D→S。

起点是危险信号（E）：致病菌、毒素、受损细胞释放的物质。局部炎症因子上升，引出一整套应答序列（D）：上皮分泌更多黏液，肠液外涌，肠蠕动加快，这就是急性腹泻与呕吐的样子，也有人把它说成身体在「冲洗」；最后边界重新画定（S）：该留下的留下，该驱逐的驱逐。

路径切换的例子：一次食物中毒，第二条路忽然拉起，腹泻、呕吐，几天后，第一条路慢慢回来，肠道回到安静。路径可切换，是健康。

再举一个不用生病的例子：大考前拉肚子。没有细菌，没有毒素，也没吃坏什么。可是脑里的紧张，经自主神经和肠神经系统，把蠕动的序列整个拨快了，水没来得及吸收。起点是 E（应激激素与递质这片场），经肠壁的感受与神经（S），落在蠕动序列（D）：食糜反馈那条路（E→S→D）被脑借走了。考试过去，节拍路（S→E→D）就慢慢收回了主导〔待核：应激对肠运动的作用有多条通路参与〕。

一张六路径表。

功能	路径一	路径二
蠕动 D＝G(S,E)	S→E→D 起搏与肠神经自律	E→S→D 食糜牵张与化学刺激
吸收 E＝H(S,D)	D→S→E 蠕动送到吸收面	S→D→E 分段分工的先后
肠激素 E＝H(S,D)	S→D→E 内分泌细胞的分布	D→S→E 进餐序列触发
菌群场 E＝H(S,D)	D→S→E 饮食塑造微环境	S→D→E 肠壁筛选菌
免疫边界 S＝F(D,E)	D→E→S 日常抗原养出耐受	E→D→S 危险信号拉起应答

以上路径归类是本书的读法，待验；机制本身是教科书事实。

◆ 六、它为什么会变：动力与结算

胃肠每天被食物、菌、感染、压力顶着。被顶出来的变化，就是动力。

三原理：两维相顶，第三维改变，再回写。下面七笔结算，三原理各有。

D 与 E 相顶，S 改变：形态重塑。

第一笔：$D_2 \times E_3 \to S_1$。小肠被切掉一大段，剩下的肠管要接下原来由整段肠管分担的营养负荷。食物经过的路径（D_2）变短，能量与营养的流量（E_3）却没减，于是剩下的肠管慢慢改变形状：绒毛加长，隐窝加深，吸收面的分布和对比（S_1）被改写。教科书叫肠适应。这是一笔干净的形态重塑，需要几个月到两年，适应到什么程度因人而异〔待核〕。

第二笔：$D_3 \times E_1 \to S_2$。婴儿期，肠腔里开始有菌（E_1，现实界），而肠对损耗最小化的要求，让免疫系统学着区分哪些菌可以留下（D_3）。结果是肠免疫细胞的构成（S_2，粒子）被塑造：分泌 IgA 的浆细胞增多，调节性 T 细胞建立。证据主要来自无菌动物：没有菌的小鼠，肠相关淋巴组织发育不全，免疫系统要「补课」〔待核〕。这个读法是本书的，待验：免疫的形状是被菌写出来的。

S 与 E 相顶，D 改变：节律改道。

第三笔：$S_2 \times E_3 \to D_1$。人每天在差不多的时间吃饭，胃分泌的胃饥饿素就会在那几个点之前上升，到点就饿。能量摄入的周期（E_3）与分泌细胞（S_2）相顶，饥饿节律的设定点（D_1）跟着移动。晚吃几天，饿的点就晚几天。这是 1→N 的适应，一笔笔结算，闭合了。

第四笔（未结）：$S_2 \times E_1 \to D_3$。一场急性肠胃炎过去了，病原也清了，有一部分人却留下了长期的腹痛和排便习惯改变，教科书叫感染后肠易激综合征，

比例常说约十分之一，各研究差异较大〔待核〕。读成结算：感染（E_1）与肠壁里的神经、内分泌、免疫细胞（S_2）相顶，改的是蠕动序列的优化约束（D_3）：同一顿饭，肠子要多花力气，误差和损耗不再最小。这笔账感染结束后没有回写完，势能以内脏敏感、轻度炎症、动力紊乱的形式散出来。**慢性炎症与慢性不适，是没有结算完的动力残余**。这是本书的读法，待验。

第五笔（未结）：$S_3 \times E_1 \to D_2$。炎症性肠病（IBD）里，有遗传易感的人，对己与非己的辨认（S_3）本来就有偏差，面对肠腔里的菌群（E_1），免疫应答的序列（D_2）反复被拉起，又落不下来。教科书讲克罗恩病与溃疡性结肠炎，都有遗传（如 NOD2 基因与克罗恩病的关联）、菌群、免疫、环境因素共同参与，具体的因果仍在研究中〔待核〕。读成结算，是免疫应答这笔账一直没有结完，炎症成了持续散出的势能。

S 与 D 相顶，E 改变：条件场改写。

第六笔：$S_1 \times D_3 \to E_2$。胃减容或胃旁路手术之后，肠管的分布被重新接过（S_1），食物更快到达远端小肠，路径的优化（D_3）也跟着变，远端肠内分泌细胞受到更早更强的刺激，餐后 GLP-1、PYY 等肠激素水平明显升高（E_2，符号）。教科书记载，术后不少 2 型糖尿病患者血糖大幅改善，有的在体重下降之前就已出现。其机制仍有争论，肠激素、胆汁酸、菌群的变化可能都参与〔待核〕。读成结算，这是改变了管子的形状，改写了写给胰与肝的那封信。第 22 章会把这条线写成「从起点进」的一个例子。

同一场手术后还有一笔，不另编号，算作第六笔的接力。不少做过胃旁路的人说，术后对甜食和油腻的东西不那么想了，有些人说口味本身也变了〔待核：术后食物偏好改变的人体研究，结论不完全一致〕。读成结算，是进食的方向（D_1）与肠激素的信息（E_2）相顶，改写的是价值那一格（S_3）：什么东西

「好吃」，被重新写了一遍。这一笔是 $D_1 \times E_2 \to S_3$，属于形态重塑，由肠激素的信息开头，落在口味上。机制仍有争论，落格待验。

第七笔：$S_1 \times D_2 \to E_3$。小肠大段缺失后，肠的有效长度缩短（S_1），食糜通过的路径加快（D_2），能量与营养的吸收（E_3）不足，体重、电解质、维生素出问题。这就是短肠综合征。第一笔的肠适应，是这笔账的回写；回写没跟上，账就留在体重上、留在输液上。

回写才算闭合。

七笔里，第一笔与第三笔基本闭合；第二笔是发育期的一次性结算；第四、第五笔是未结；第六笔写下的是一次人为的重新接线；第七笔看回写够不够。

适应是 1→N，拒绝走向病，或走向 0→1。

肠适应与饥饿节律的移动，是 1→N，在原来的路上做加法。炎症性肠病里，免疫的反复拉起与落不下来，可以读成一种「拒绝」：不肯结算，走向病态。那么 0→1 的反抗在哪里？本章里只有一个半开的候选：成人乳糖酶持续存在（喝奶不拉肚子），在某些人群中是遗传带来的变化，被认为是人类与奶业共同走过的一段历史〔待核〕。这是人群层面的，不是个人的，此处只点到为止。

◆ 七、病在哪一层

用同一把尺看两个常见的肠病：肠易激综合征与炎症性肠病。

肠易激综合征（IBS）。

功能层：$D = G(S,E)$ 失效。教科书用罗马标准诊断，核心是反复的腹痛，与排便有关，伴排便频率或形状的改变，而检查找不到明显的结构性病变。读成方程，是蠕动与推进的序列（D）被肠壁的敏感度和肠腔条件（S，E）改写得不对了：同样的食糜量，有人觉得疼，有人觉得胀，有人跑厕所。

技术层：两条路的比例乱了。肠的节律路（S→E→D）与食糜反馈路（E→S→D）之外，还有第三条通道穿过：脑和肠之间的联络（脑—肠轴）。压力、焦虑、睡眠差，都会通过这条通道调高肠的敏感度，改写肠的节律。反过来，肠里的不适也会推高焦虑。两个方向的路都开着，却没有结算：一个问题转一圈，仍然是同一个问题。

动力层：第四笔（$S_2 \times E_1 \to D_3$）。感染后的 IBS 是最清楚的样本：感染结束了，账没结。其他的 IBS 不一定有这一笔，原因还在研究中，所以本书不下论断。

干预看起点：能从起点进的，是影响肠腔里那片土的东西（吃什么、吃多快）、影响肠节律的东西（吃饭时间、睡眠、活动），还有影响脑—肠通道的东西（压力）。从终点用力的，是针对症状本身的措施，如解痉、止泻、通便。两类各有价值。具体怎么选，只有医生能定；这里只讲一个读法：把症状当成路径被卡住的信号，而不是把它当成敌人。这个读法待验。

炎症性肠病（IBD）。

IBD 主要有两种。克罗恩病可以累及从口到肛门的任何一段，常是跳跃式的病灶，炎症可累及肠壁全层。溃疡性结肠炎则主要在结肠，从直肠开始连续向上，炎症主要在黏膜层。这两个区别是教科书事实。

功能层：S＝F(D,E) 失效。区分己与非己的那道边界出了问题：免疫系统对肠腔里本该耐受的东西发动了攻击，攻击又损伤了肠壁本身。

技术层：路径被锁死在「拉起却落不下来」。读法一的路径是 D→E→S：日常抗原养出耐受，在 IBD 里这条路走不通。读法二的路径是 E→D→S：危险信号拉起应答，却没有一条「收工」的路径可走。于是，炎症一轮一轮，缓解与复发交替。

动力层：第五笔（$S_3 \times E_1 \to D_2$）。这是一笔长期没结的账。势能以炎症散出，散出的炎症又改写肠壁的形状，形状的改变再回头改写条件场，三原理在这里转成一个圈，每转一次，肠壁被多改一点。

干预看哪里：目前的医学主要在终点压住炎症，让它不要继续破坏肠壁，这是必要的。从起点进的办法，如调整肠腔里的菌群与饮食，正在研究中，证据不一，本书一律写作待验。有一件事教科书是明确的：反复发作的人，需要长期跟着医生走。

两种病的共同教训。

肠易激与炎症性肠病，症状有时很像：腹痛、腹泻、排便习惯变了。可它们的账完全不同。一个多半没有肉眼可见的损伤，路径乱了；一个有明确的肠壁炎症，边界破了。把两者混为一谈，对病人是危险的，因为红旗症状，如便血、体重明显下降、夜间腹痛、持续发热，都是需要尽快看医生的信号。这一点不属于本书的读法，是医学的常识。

一个跨章的提醒。

肠与肝：肠吸收的东西，全部经门静脉先到肝，所以肠壁漏过来的东西，肝是第一个接住的。肠与胰：肠促胰素告诉胰岛「这一餐来了」，肠的状态因此也进到血糖的账里。老韩的血糖，有一部分是在肠子里写的。

◆ 八、放回日子里

星期二晚上，朵朵趴在饭桌上，肚子忽然咕噜叫了一声。

她瞪大眼睛，按住肚子：「它在说话。」

外公韩守业放下筷子，哈哈笑起来：「它饿了呗。」

韩露在旁边收碗，却插了一句：「刚吃完饭，还叫，不是饿，是里头在干活。」

朵朵问：「干什么活？」

「搬东西。」韩露想了想，用孩子听得懂的话说，「你的肚子里有一条很长的路，一波一波地把吃进去的东西往前推。推的时候里面有水有气，就咕噜咕噜。空肚子的时候，还有一队小清洁工，会把剩下的东西扫干净。」

朵朵好奇地把耳朵贴到外公肚子上。韩守业配合地吸了一口气，肚子又叫了一声。

「外公的肚子也在说话。」

「那是它在好好上班。」韩露说。

晚饭后，老韩一个人坐在阳台上。他想起自己开 23 路的三十年。那时候吃饭没点，早班四点起，中班下午才吃，有时一顿饭十分钟，扒两口就上车。那时他以为这都是小事，现在想，肠子应该是最早吃到苦的地方：吃得快，嚼得少，来得急，去得乱。

他的肚子这几年也有点说不清的不舒服：压力大的时候会胀，一紧张就想跑厕所。他以前觉得是胃肠不好，是「肠子问题」。现在看，也许里面有一部分是路径的问题，是肠子和脑子之间的话说多了。这只是一个读法，他没有任何诊断。

他又想起那些年，在车上听同事说「喝了牛奶就拉肚子」，大家笑他是「没福气的肠胃」。现在他知道，那不是福气的事，是肠壁上一种酶的多少。肠子对每个人的脾气，是长出来的，不是错在谁身上。

他还想起女儿说过的另一句话：他的血糖，有一部分是在肠子里写的。每次吃饭，肠子都在往胰腺送一封信，说这一餐来了。他不太懂，可他记住了这个画面：肠子不是工厂，是寄信的。

韩露给父亲买了一个小本子，只记三样：几点吃，吃了什么，之后肚子怎么样。守业记了两周，发现自己的「肠胃不好」有个规律：总在早班前那一顿、吃得最快的那一顿之后。他没急着下结论，把本子带给了医生。

明天能试的几件小事：

做法	它在做什么
三餐尽量定个大致的时间，不要忽早忽晚	让饥饿节律的设定点有地方落脚
吃饭放慢一点，别边看手机边吃	给进餐序列留出位置，让饱感的信号来得及到
注意哪些东西吃了总不舒服，记在本子上	看清自己的肠腔里是哪块土在变
睡前留出一点没有屏幕的时间	脑—肠这条通道也需要安静
每天菜里有些带纤维的东西	给结肠里那座城留点口粮

这些都不是治疗，只是和自己的肠胃相处。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带 走 的 话

胃肠是身体里面的外面：一条要推、一片要养、一道要守，三件事同时在做；病，常常是其中一件的账没有结清。

小　账

看见了什么？胃肠同时交出一片营养与菌群的土、一道最大的免疫边界、一条蠕动的路，签名是 ⟨D, E, S⟩；肠易激与炎症性肠病，都读成没结完的账。

漏掉了哪一维？零件眼光把胃肠看成消化食物的加工厂，只看见它磨了多少、吸了多少，漏掉了它守住的那道边界（S），也漏掉了它每一餐写给胰与肝的那片土（E）。

◆

11

第 11 章

骨骼肌：走路也在调血糖

◆ 一、一双走着的腿

清晨六点二十，韩守业已经在公园里绕完了第二圈。

他走得不快，也不慢。步子是开了三十年 23 路养出来的那种稳当：左脚落下，右脚抬起，脚跟先着地，重心顺着滚过去。他不用想，也想不过来。真要一步一步去想，大概一步也迈不出去。

回家的路上，他碰见了下棋的老李。老李问他，天天走这么一个钟头，到底图什么。守业说，医生讲过，运动对血糖好。老李又问，那是腿的事，怎么管得着血里的糖？

守业答不上来。他想了想，说，大概是出了汗，把热量耗掉了吧。

这是最常见的看法，也有它的道理。肌肉是身体里烧能量最多的地方之一，走路就是在烧。可是这句话把一件事讲窄了。烧掉的热量，只是账上的一行。另一行写在别处：走路的那一个钟头里，腿上的肌肉会把血里的糖直接拉进细胞里去。拉的时候，甚至不需要胰岛素来开门。

这一行，守业的体检单上看不见，老李的棋盘上也看不见。

肌肉在多数人心里，是「动力」，是关节背后的发动机，是发力的零件。零件的看法有它对的地方：肌肉确实把化学能变成了力。可是零件只交出一样东西，就是力。本章要看的是，一块骨骼肌其实同时交出好几样东西。它交出一条收缩的路，让身体能走、能站、能拿起一杯水。它交出一片土，把血里的糖收

走，把热量放出来，把一批化学信号送进血液。它还交出一个形状，一个人站着、坐着、走着的样子。

骨骼肌最大的发现，不在它能用多大的力，在它动起来的每一下，都在改写别的器官生活的条件。

所以守业早上的那一个钟头，不只是「锻炼」。那是一台全身最大的糖的去处，在他的血糖账上连续开了一个钟头的门。

◆ 二、教科书里的骨骼肌

先把生理学已经讲清楚的东西，老老实实讲一遍。这部分写得足，是因为后面所有的读法，都得踩在它上面。

人体有六百多块骨骼肌〔待核：常说六百余块，计数口径不一〕，加起来大约占成年男性体重的四成，女性略少些〔待核〕。它们通过肌腱附着在骨头上，跨过关节，一头拉另一头。因为它们受人的意志管着，所以又叫随意肌；在显微镜下有整齐的明暗横纹，所以也叫横纹肌。

往里看，一块肌肉是一束一束的肌纤维。一根肌纤维就是一个肌细胞，细长，多个细胞核，可以从肌肉的一头一直拉到另一头。肌纤维里塞满了肌原纤维，肌原纤维由一节一节的肌节首尾相连。肌节是收缩的最小单位，里面有两种丝：较细的肌动蛋白丝，较粗的肌球蛋白丝。

收缩的基本机制，叫肌丝滑行。肌球蛋白的头部像一只小船桨，搭在肌动蛋白丝上，划一下，再松开，再搭上，再划一下。每划一下，细丝就往粗丝中间多滑进去一点点，肌节就短一点点。成千上万个肌节同时缩短，整块肌肉就缩短了。

这里有一个细节，常被人忽略。肌球蛋白头部要「松开」，需要新的 ATP 来结合。人死后肌肉发硬，叫尸僵，原因就在这里：ATP 不再产生，船桨搭上去就松不开了。所以 ATP 不只是用来「划」的，也是用来「放」的。收缩要花能量，放松同样要花。

那么，是什么让船桨开始划？是钙离子。静息的时候，肌动蛋白丝上的结合位点被原肌球蛋白遮着，肌球蛋白搭不上去。钙离子一来，与肌钙蛋白结合，原肌球蛋白挪开，位点露出来，船桨才搭得上。钙从哪里来？从肌浆网。肌浆网是肌纤维里一个包着钙的膜性仓库。

仓库的门由什么来开？由神经。这一串叫兴奋—收缩偶联，值得走一遍。运动神经元的冲动传到轴突末梢，在神经肌肉接头处释放乙酰胆碱。乙酰胆碱与肌膜上的受体结合，肌膜产生动作电位。动作电位沿着肌膜传开，又顺着横管（T 管）钻进肌纤维深处。横管膜上的二氢吡啶受体是一个电压感受器，它在骨骼肌里与肌浆网上的兰尼碱受体直接相连，一感到电位变化，就机械地把钙通道拉开〔待核：骨骼肌的这种偶联不依赖细胞外钙内流，与心肌不同〕。钙涌出，肌丝滑行，肌肉收缩。钙泵再把钙收回去，肌肉放松。

一块肌肉有多大的力，不是整块一起上，而是一个一个「运动单位」往上加。一个运动单位，是一个运动神经元，加上它所支配的所有肌纤维。支配眼外肌的运动单位很小，一个神经元只管几根纤维，所以眼球转得精细；支配大腿的运动单位很大，一个神经元管成百上千根纤维，所以力气大、精细度低。要出多大的力，神经系统就按顺序招募多少个运动单位：先招小的，再招大的。这条规律以提出者的名字叫亨内曼大小原则〔待核〕。

肌纤维本身也分类型。慢缩的 I 型纤维，线粒体多，毛细血管密，颜色红，抗疲劳，适合站姿与长途行走。快缩的 II 型纤维，收缩快、力量大、易疲劳，其中 IIA 型兼有氧化和糖酵解两种本事，人体中的另一种快纤维通常称 IIX 型，主

要靠糖酵解〔待核：人体快肌亚型的命名沿用ⅡA/ⅡX〕。守业走路主要用Ⅰ型；他偶尔追公交车那几步，用的是Ⅱ型。

肌肉的能量从哪里来，教科书讲三条供应线。最快的是肌肉里现成的 ATP 和磷酸肌酸，只够用几秒到十来秒。其次是糖酵解，把葡萄糖或肌糖原迅速拆成乳酸，来得快，维持不久。最久的是有氧氧化，在线粒体里把糖和脂肪烧到底，产能多，速度慢。走路走的是第三条。短跑冲刺走的是前两条。

酸痛不是乳酸。很多人以为运动后第二天的酸痛是乳酸堆出来的。教科书的说法不是这样：乳酸在运动结束后一两个钟头内，就被清走了，被肝收去，被心肌当燃料烧了。第二天、第三天才到的酸痛，叫延迟性肌肉酸痛，多出现在不熟悉的动作之后，尤其是肌肉一边用力一边被拉长的动作，比如下楼梯。常见的解释是肌纤维出现了微小损伤，随后炎症和修复接上，痛感来自这个过程〔待核：延迟性酸痛的确切机制仍有争论〕。

肌肉里的糖，还有一个小脾气，值得单独说。葡萄糖进了肌细胞，先被磷酸化，再合成肌糖原存起来，或者直接拿去烧。肌细胞里缺少一种酶，叫葡萄糖-6-磷酸酶，所以肌糖原不能再变回葡萄糖放回血里去〔待核〕。换句话说，肌肉收的糖是留给自己用的。要把糖还给全身，得靠肝。肌肉烧糖烧不彻底时产生的乳酸，倒是可以进入血液，被肝收去，重新合成葡萄糖，这条往返的路叫乳酸循环，也叫科里循环。乳酸不是「废物」，是肌肉交给肝的一件半成品。

肌肉靠血养着。静息时，肌肉分到的血只占心输出量的两成上下，剧烈运动时可以升到八成以上〔待核〕。每一根肌纤维旁边都有毛细血管，运动时更多的毛细血管被打开，肌肉的血流可以比静息时高出十几倍甚至几十倍〔待核〕。这笔分账，第 8 章讲血管时已经提过：小动脉先放宽，血才有地方去。

热是另一个出口。身体的能量转化效率不高，肌肉收缩时，化学能只有两到三成变成了机械功，其余成了热〔待核〕。冷的时候，寒战就是全身肌肉不自主地一抽一抽，专门为了放热。静息时骨骼肌也在持续放热，因为它块头大，总量可观。体温的稳定里，肌肉是一个不小的来源。

再有一件，是近二十年才被越来越清楚地认识的：收缩中的肌肉会向血液里释放信号分子，统称肌肉因子。白细胞介素-6 是研究得比较多的一个，肌肉收缩时它的分泌明显增加，而且肌糖原越少，分泌越多〔待核〕。还有肌肉生长抑制素，它是一个负调节者，抑制肌肉生长。另有一些，如鸢尾素，早期被认为连通肌肉与脂肪，可是它在人体中的作用学界仍有争议〔待核〕。这个领域还年轻，结论要小心拿。可以确定的是，肌肉不只是一个接受命令的末端，它也在往外说话。

神经肌肉接头出问题时，这条传导线的重要就看得更清。重症肌无力，是身体产生了针对乙酰胆碱受体的抗体，接头处能用的受体变少，于是越用力越没劲，休息以后又好一些，常常先表现在眼睑和眼外肌上〔待核：重症肌无力的临床特点〕。肌肉本身没坏，坏在命令到肌纤维的最后一站。

还有两个常被忽略的构造。肌梭埋在肌肉里，感受肌肉被拉长了多少，是本体感觉的来源；腱器官在肌腱里，感受张力有多大。它们把「我的腿现在在哪儿、用了多大劲」的信息送回脊髓和脑。所以闭着眼睛，你也知道自己的胳膊举在哪里。

到这里，教科书的骨骼肌是一台精致的机器：神经下命令，钙离子开门，肌丝滑行，ATP 供能，肌梭和腱器官回报。这些都是对的，一点不用怀疑。

可是教科书把另一半放在了别的章节。那一半是：肌肉是全身最大的糖的去处，是静息时就在放热的一个来源，也是一个会往血液里发信号的内分泌器官。

这三件事，生理学全都知道，也都有扎实的证据，只是它们分散在「能量代谢」「体温调节」「内分泌」几个章节里，没有人在「骨骼肌」这一章里把它们和收缩放在同一张桌子上。

本书要从生理学学到的，正是这几页里的事实。本书要多走的，是把它们放回同一张桌子。

◆ 三、骨骼肌的九个格子

先把九宫表摆出来。

	S 显露（形状）	D 差异序列（路）	E 特征纠缠（土）
一号格	S_1 规范：横纹的明暗对比；肌节缩短与伸长；快慢纤维在肌肉里的镶嵌分布	D_1 意义目标：一次收缩的三拍——兴奋积累、横桥转换、钙回收放松	E_1 三界：血糖与氧与钙（现实界）；动作程序（理念界）；对自己身体的感觉（自我界）
二号格	S_2 模态：粒子＝肌纤维与卫星细胞；波＝动作电位与钙释放的传开；场＝肌肉的张力场	D_2 路径组织：运动单位招募的秩序；新动作学习的介生；痉挛与强直的一锅粥	E_2 信息：符号＝神经发放的频率编码；逻辑＝大小原则与牵张反射；数学＝力—长度、力—速度关系
三号格	S_3 价值：真＝用与不用都如实写在身上；善＝护住关节、收走血糖；美＝步态与线条的协调	D_3 优化约束：先招慢纤维省 ATP；招募同步度提高、动作误差变小	E_3 能量：内能＝ATP、磷酸肌酸与糖原储备；动能＝收缩做功；势能＝肌腱的弹性储能

下面逐格说。

S_1　规范。对比：肌节里明带与暗带交替，横纹就是对比；慢纤维红、快纤维白，也是对比。变化：肌节随收缩缩短，随放松拉长，一次收缩里肌节的长度在变。分布：Ⅰ型和Ⅱ型纤维不是分区住的，而是像棋盘一样镶嵌在同一块肌肉里。不同的肌肉比例不同，维持姿势的比目鱼肌慢纤维多，眼外肌几乎全是快的。六百多块肌肉怎样排布在身体上，也是一种分布，决定一个人站成什么样。

S_2 模态。粒子是肌纤维，也是藏在肌纤维外围的卫星细胞。卫星细胞平时安静，肌肉受伤或被反复训练时，它们被唤醒，融入肌纤维，帮着修补和增粗。波是动作电位，从终板出发，沿肌膜与横管传开，紧跟着是钙从肌浆网释放的一阵涌动。场是肌肉的张力场：一块肌肉拉紧了，张力沿着肌腱、筋膜传到骨头，也传到邻近的肌肉。

S_3 价值。真，在骨骼肌这里最直白：用与不用，都如实写在身上。卧床几周，肌肉就变细；练上几个月，肌肉就变粗。它不会替人撒谎。善，是它护着关节，也把血里的糖收走，这两件事都不是它为了谁，而是它运行起来的结果。美，是步态与线条：一个走得顺的人，每块肌肉在对的时刻出对的力，你看着舒服。

D_1 意义目标。一次收缩就是一个小小的幸福律周期。动作电位到来，钙升起，张力在肌节里积累，这是第一拍。横桥一下一下地划，张力转成力，这是第二拍。钙泵把钙收回，肌肉放松、回到原长，这是第三拍。这一拍如果收不回去，肌肉就僵在那里，比如抽筋。所以放松不是收缩的反面，是同一个周期的完成。

D_2 路径组织。秩序：健康人走路时，运动单位按大小原则依次招募，一步一步，如钟表。介生：学一个新动作，比如第一次骑自行车、第一次学太极，肌肉的招募顺序在摸索，今天这样明天那样，慢慢正在成形。混沌：一锅粥的状态，比如小腿抽筋、破伤风引起的强直，运动单位失去分寸，同时全上，放不下来。

D_3 优化约束。先招小的慢纤维，是省 ATP 的办法：轻活用省油的发动机，重活才开大功率的。训练到一定程度，动作更顺，是因为参与的运动单位发放得更同步，主动肌与拮抗肌配合更好，多余的肌肉不再白白出力。误差、冗余、损耗三项都在往小里走。

E_1　三界。现实界，是肌肉浸泡其中的血糖、氧、钙和乳酸。理念界，是一套套动作程序：你一生里学会的走、跑、写字、拧螺丝，这些「怎么做」存在脑与脊髓里，肌肉是它们的执行端。自我界，是本体感觉：肌梭和腱器官把「我现在的身体」回报给你，你才知道哪只脚在地上。

E_2　信息。符号：神经冲动的发放频率就是一种编码，发放得越快，肌肉出力越大，到一定频率时一连串颤搐融合成平滑的强直收缩。逻辑：大小原则是一条逻辑，牵张反射——肌肉被突然拉长就自动收缩，敲一下膝盖，小腿弹出去——是另一条。数学：力—长度关系说肌节处在合适的长度时力最大，力—速度关系说收缩越快、出的力越小，这是肌肉在做功时遵循的曲线。

E_3　能量。内能，是肌肉里的 ATP、磷酸肌酸和糖原，成年人全身肌糖原大约在几百克量级〔待核〕。动能，是收缩做的功，使肢体移动、使重物抬起。势能，是肌腱的弹性储能：跑步时，跟腱像一根弹簧，落地时被拉长储能，蹬离时释放，省下一部分肌肉的功〔待核：跟腱弹性储能对跑步经济性的贡献，教科书与研究文献均有论述，具体比例各家不同〕。

这九格不是九个抽屉，而是同时在跑的。走一步的时候，肌节在缩短（S_1），钙在涌（S_2、E_1），运动单位在依次上（D_2），ATP 在被消耗（E_3），肌梭在回报（E_1　自我界），跟腱在储能放能（E_3）。九格同时发生，缺了任何一格，这一步都走不成。

◆ 四、它交出什么：方程签名

骨骼肌交出三样东西，权重不等。本书给它的签名是 ⟨**D**，**E**，S⟩：D 和 E 并重，S 次之。

D=G(S,E)，交出一条收缩的路。等号左边是收缩序列、运动、动作：一块肌肉最主要的产出，就是这个。右边是它拿来用的条件：S 是肌纤维的类型、肌

节的排布、终板的受体；E 是钙、ATP、神经的信息场。读法是：这条路被已经显露的肌纤维，在钙与能量的场里改写而成。同样一块肌肉，换一套纤维组成，换一种能量供应，收缩的路就不一样：快纤维多，爆发力好；慢纤维多，耐久。

D 的权重大，这几乎不用论证：肌肉就是靠「动」交出自己的。

E=H(S,D)，交出一片土。这片土有三层。第一层是糖的去处：血糖升高时，肌肉是主要的摄糖者。在胰岛素刺激下的葡萄糖摄取里，骨骼肌占大头，常见的说法是七成到八成〔待核〕。第二层是热：骨骼肌即使在静息时也在放热，运动时放得更多，寒冷时靠不自主的寒战产热。第三层是肌肉因子，肌肉收缩时分泌的一批信号分子，进入血液，作用于脂肪、肝、脑等远处器官。

这一片土，是被肌肉的「显露」（肌量的多少、纤维类型的构成）与「路」（收缩的次数与强度）共同做成的。肌量大、收缩多，土就厚；肌量少、久坐，土就薄。

E 的权重也大，这是本书把骨骼肌的签名写成 ⟨D，E，S⟩ 的关键：把肌肉只当成 D 功能的器官，会漏掉它在糖代谢里的角色，而这一角色，对一位 2 型糖尿病患者的意义，不亚于走路本身。

S=F(D,E)，交出一个形状。等号左边是姿态与形体：一个人站着、坐着、走着的样子，肌肉的轮廓，肌量。右边是收缩的路与营养、激素的土：怎么用，用多少，吃了什么，激素水平如何。读法是：删掉路，肌肉不显（卧床就萎缩）；删掉土，肌肉也不显（营养不足、激素缺乏，肌肉长不起来）。形状是路与土共同做出来的。

S 的权重相对小，是因为肌肉对全身来说，最大的价值不在它自己的形状，而在它做的功和它改写的条件。可是它不是零，一个人的体态、一位老人的肌量，本身就是健康的一块读数。

还有一个例子，能让这三条方程的关系看得更清楚。一个人因病在床上躺了一两周。他没有做错什么，只是腿没动。结果是：肌量悄悄下去了一截，这是 S 在掉；走路变得吃力，这是 D 在掉；同样的饭菜，血糖比平时更难压下去，这是 E 在掉〔待核：短期卧床使胰岛素敏感性下降，已有较多人体研究，具体天数各研究不同〕。三条方程是一起退的。反过来，三条也是一起回的，只是回得比退得慢。

权重为什么这样排，可以换一种问法来检验：如果把一块肌肉从身体里拿走，全身会少什么？会少一条路，这是最明显的，没有它，那个关节就动不了。会少一片土，这是不那么明显的，没有它，血糖的去处少了一块，热也少了一份。会少一个形状，这是最容易被忽略的，没有它，人站不成这个样子。三样都少，所以三条方程都在，只是前两条分量重，第三条略轻。这个排法，是本书的读法，标待验：权重的大小在不同的人身上、不同的年龄里会变，比如对老年人，S 的权重就会上升，因为肌量本身成了预后的一块读数。

三条方程同时在跑。走路的一个钟头里，D 在交出（腿在动）；E 在交出（糖在被拉进肌肉）；S 在被慢慢重写（日复一日的走，把肌肉的氧化能力养大）。三样东西，一起发生。

◆ 五、它怎么做到：运行路径

每个主要功能写两条路。

D=G(S,E) 的两条路。

S→E→D：从受体到传导。神经肌肉接头处的乙酰胆碱受体（S，一个显露在肌膜上的识别装置）接到乙酰胆碱，打开离子通道，钠进钾出，形成终板电位（E，一个局部的电化学场），电位够大，触发肌膜上的动作电位，沿肌膜和横管传开（D，一条传导的序列）。起点是形状，经过场，终点是路。

E→S→D：从钙到横桥。肌浆网释放钙，细胞质里钙浓度升高（E，一个条件场）；钙与肌钙蛋白结合，原肌球蛋白挪开，肌动蛋白丝上的位点显露出来（S，一个形状的改变）；肌球蛋白头部搭上去，一下一下地划（D，横桥循环这条序列）。起点是场，经过形状，终点是路。

这两条路是串联的：前一条路的终点——动作电位——推动了后一条路的起点——钙释放。一块肌肉的收缩，就是这两条路首尾相接地跑。路径切换的例子，是疲劳时的表现：长时间运动后，肌浆网释放钙的能力下降，E→S→D 这条路变钝，前一条路再怎么传，肌肉也使不上劲。这时肌肉并不是「没有命令」，而是命令送到了，路的后半段走不动。

E=H(S,D) 的两条路。这是本章的重点。

肌肉往细胞里拉葡萄糖，靠的是细胞膜上的葡萄糖转运体 GLUT4。静息时，GLUT4 大多存在细胞内的小囊泡里，不在膜上。要摄糖，必须把这些囊泡运到膜上去，让 GLUT4 嵌入膜，葡萄糖才进得来。运囊泡的信号有两条独立的路。

S→D→E：胰岛素这一条。肌膜上的胰岛素受体（S）接到胰岛素，受体自身磷酸化，启动一串细胞内的信号传递：胰岛素受体底物、PI3 激酶、Akt、TBC1D4……一级推一级（D，一条信号序列），最后让 GLUT4 囊泡转位到膜上，细胞摄糖，血糖下降（E）。起点是形状（受体），经过路，终点是土（血糖场）。

D→S→E：收缩这一条。肌肉收缩本身（D）就能触发 GLUT4 转位。收缩时钙浓度上升、ATP 消耗使 AMP 升高、激活 AMP 激活的蛋白激酶（AMPK），还有机械牵张等信号，经另一套通路，同样让 GLUT4 出现在膜上

（S，一个形状的出现），血糖被拉进肌肉（E）。起点是路，经过形状，终点是土。

这两条路在细胞内的信号上是分开的，这一点生理学早有共识：肌肉收缩促进摄糖，不需要胰岛素介入，在胰岛素信号受损时，仍然有相当程度的保留〔待核：收缩刺激的摄糖在 2 型糖尿病患者的肌肉中大体保留，结论来自多项人体研究，保留程度各研究不一〕。

这是本书最想让读者带走的一条事实：**身体给了血糖两个不同的「门铃」。胰岛素是一个，收缩是另一个。**

这两条路对应本书总规里的路径可切换：健康时，两条路都可用，餐后胰岛素响铃，运动时收缩响铃。病理，是锁死在一条上，或两条皆断。2 型糖尿病的肌肉里，胰岛素这条路常常变钝，收缩这条路却大体还通。所以守业早上的快走，是在走那条没有坏的路。

此外，收缩之后，肌肉对胰岛素的敏感性会在之后的数小时到一两天里提高〔待核：提高幅度和持续时间取决于运动强度与时长〕。这也是两条路之间的一种联动：D→S→E 这条路走过之后，S→D→E 那条路也变得好走了一些。

再举一个日常的切换。饭后坐着，血糖主要靠胰岛素那个门铃，往肌肉里收；饭后站起来走十来分钟，收缩的门铃也响了，两个门铃一起响。胰岛素分泌得慢的人，或者胰岛素那一路变钝的人，第二个门铃就成了替补〔待核：餐后短时步行对餐后血糖的作用，已有多项研究，幅度因人而异〕。到了夜里睡着，肌肉不动，只剩第一个门铃在微弱地响。同一个功能，两条路，按一天里的时刻轮流上场。

产热也有两条路，可以简单带过。D→S→E：寒冷刺激引起的寒战（D，一阵不自主的收缩序列），使肌纤维里的 ATP 水解加快（S，肌球蛋白 ATP 酶的

活动显露得更多），热量放出，体温这片土得以维持（E）。S→D→E：肌浆网上的钙泵（S）持续把钙泵回仓库，这个过程要耗 ATP 并放热（D，一条钙循环的序列），静息时身体的产热里也有它的一份（E）。后一条路在小鼠中已有较多研究，在人体里贡献多大，仍待查〔待核〕。

S=F(D,E) 的两条路。

D→E→S：训练到形态。反复的收缩序列（D），造成机械张力、能量压力和激素反应（E），这些条件场促使肌蛋白合成、线粒体增生（S，肌肉变粗、变耐用）。**E→D→S：营养到合成。**血里的氨基酸、胰岛素、生长激素与睾酮构成的土（E），推动蛋白合成这条序列（D），长出新的肌纤维成分（S）。第二条路里，D 不是动作，是细胞内的合成序列，它的起点是土。两条路都通，肌肉才长得起来。

一个很具体的结论是：想让肌肉变好，从任何一条路的起点进去都行，而不必只盯着肌肉本身。多动，是从 D 的起点进；吃够蛋白质，是从 E 的起点进。（这里只是理解，不是处方。）

◆ 六、它为什么会变：动力与结算

三原理：两维相顶，第三维改变，再回写。骨骼肌是全身最能被改变的器官之一，因为它几乎时时刻刻都在被「顶」。

第一笔：$D_2 \times E_3 \to S_1$，抗阻训练使肌纤维变粗。路径组织（D_2，反复的高强度招募序列）与能量（E_3，机械张力与能量压力）相顶，形状（S_1，肌纤维的粗细与分布）被改写。具体的生理学是：高张力激活 mTORC1 一类的合成信号，肌蛋白合成增加，肌纤维横截面积增大。这笔结算，是 D 与 E 相顶，S 改变：形态重塑。回写在于：变粗的肌纤维，下一次收缩的条件就不一样了，同样的负荷已经不再「够顶」，要更大的负荷才触发新的结算。这是适应的 1→N。

早期的力量增加，不全是肌肉变粗。训练头几周，力量常常已经涨了，肌肉却还没怎么粗。这是神经适应：更多运动单位被招募，发放更同步。这是另一笔结算。

第二笔：$S_1 \times E_2 \to D_3$，神经适应使招募更省。肌纤维类型与分布（S_1）与神经信息（E_2，发放的模式与反射的调谐）相顶，约束（D_3）被改写：同样的动作，用的运动单位更少、更同步，误差和冗余变小。这是 S 与 E 相顶，D 改变：节律改道。

第三笔：$D_1 \times E_3 \to S_2$，耐力训练使线粒体增生。意义目标（D_1，长时间持续供能这个任务）与能量（E_3，ATP 的持续需求与能量压力）相顶，粒子（S_2，线粒体和毛细血管）增多。生理学上，这条路经过 AMPK、钙信号和 PGC-1α 这一类调节因子，使线粒体数量与功能增加、毛细血管密度上升，肌肉的有氧能力因此提高。D 与 E 相顶，S 改变，又一笔形态重塑。

这笔结算的回写，常被人看轻。线粒体多了，同样强度的运动，动用的糖原就少了，脂肪被烧的比例上升；毛细血管密了，氧和糖送到肌纤维的路更短。肌肉的土变了，下一次收缩的条件也跟着变了。这就是回写才算闭合的意思：练出来的不只是一个结果，还有下一次练的底子。

第四笔：$S_1 \times D_2 \to E_3$，肌量与收缩使糖有去处。肌量（S_1）与收缩序列（D_2）相顶，能量场（E_3）被改写：肌肉里的糖原储备更大，摄糖的能力更强。这是 S 与 D 相顶，E 改变：条件场改写。一个肌量充足、常常动的人，餐后同样一口糖，有更大的肌肉容量把它收走，血糖就升得慢一些，也降得快一些。

第五笔：$S_1 \times D_3 \to E_2$，收缩使肌肉因子进入血液。肌量与低损耗的持续收缩相顶，信息场（E_2，血液里的信号分子）被改写。肌肉在收缩时分泌的白细胞介素-6 等分子，进入血液，作用于脂肪、肝和胰腺等处〔待核：IL-6 作为肌

肉因子的作用，在运动生理学中有较多研究；鸢尾素是否在人体中起作用，学界仍有争议〕。这是本书的解释，标待验：肌肉把「我动了」这件事写成一种信号，让别的器官同步响应。

还有一笔值得提，是肌纤维类型的重新分布。长期耐力训练，会使肌纤维里的氧化能力整体提高，快纤维中的ⅡX型向ⅡA型靠拢〔待核〕；而长期久坐与衰老，丢得最多的恰恰是快纤维。这是S_1（纤维类型的分布）被D和E共同改写的一个例子。它提示一件有趣的事：形状并不是出生时定好的，一个人四十岁以后的肌肉构成，有一部分是他这些年怎么用腿写出来的。

这几笔放在一起看，骨骼肌的适应有一个共同的样子：它几乎总是向着用得最多的那个方向去长。练举重的人肌纤维粗，练长跑的人线粒体多。肌肉从不预先决定自己要成为什么，它只是如实结算每天的「顶」。

一笔未结：$D_2 \times E_3 \to S_1$，在衰老里的未结——少肌症。同样是路径与能量相顶，同样落在肌量上，可是到了老年，这笔结算常常走不通。老年人的肌肉对蛋白质和训练的合成反应变钝，称为合成抵抗〔待核〕；运动神经元数量减少，肌纤维尤其是快纤维逐渐丢失；肌量从中年以后逐年下降，到了高龄，下降会加快〔待核：每十年损失的百分比，文献给法不一〕。第一笔结算本应把「练」写成「粗」，到这里，同样的「练」写不进去了。势能没有回写，散在别处。少肌症和跌倒、骨折、失能相关，本身也与糖代谢变差相关。这笔未结结算在老年期尤其值得重视。

另一笔未结：$S_2 \times E_3 \to D_1$，肌细胞的胰岛素信号改道。肌纤维（S_2）长期暴露在过剩的能量（E_3）里，比如脂质过多、血里胰岛素长期偏高、久坐不动，胰岛素这条信号路（D_1，摄糖这件事的方向）变钝，GLUT4转位减少。生理学上对机制有多种假说：细胞内的脂质中间产物（二酰甘油、神经酰胺）干扰胰岛素信号，线粒体功能下降，慢性低度炎症等〔待核：胰岛素抵抗的细胞机制

至今未有统一结论〕。本书的读法，标待验：这是 S 与 E 相顶，D 改道，而改道之后没有得到新的结算，所以势能散成了血糖偏高和炎症。

两笔未结，指向同一个地方：肌肉不再把「用」写成「强」，也不再把「糖」写进自己，全身多了一份没处去的糖和一份没处去的力。

◆ 七、病在哪一层

用病的三层读法，读两件事：胰岛素抵抗，和少肌症。

功能层：哪条方程失效？ 胰岛素抵抗里，失效的是 E=H(S,D)，肌肉作为糖的去处，收得不够了。少肌症里，D=G(S,E) 和 S=F(D,E) 两条一起失效：力出不来，肌量也长不回来。

技术层：哪条路径锁死？ 胰岛素抵抗里，S→D→E（胰岛素受体到摄糖）变钝，D→S→E（收缩到摄糖）大体还通。这是病理的一个重要特点：**两个门铃里坏掉的是一个，不是两个**。少肌症里，S=F(D,E) 的两条路——D→E→S 和 E→D→S——都变钝：练不够，吃也不够，或者吃了练了也合成不起来。

动力层：哪笔结算未结？ 见上一节：$S_2 \times E_3 \to D_1$ 与 $D_2 \times E_3 \to S_1$ 两笔。

网络上的位置也要看一眼。肌肉的摄糖变钝，血糖就升，血糖一升，胰腺就多放胰岛素；胰岛素长期偏高，又促使肝多存脂肪、脂肪组织多存能量。肌肉这一头松了，别的器官都被迫加班。后面几章会一个一个接着说：肝把脂肪存多了，胰把节律放大了，脂肪组织把信号改了。肌肉在这张网里，是少数几个「一动就能帮上忙」的地方，因为它的第二个门铃不依赖已经变钝的那条信号。

干预从哪里进？总规里的推论：从先动的那一维进去，不从终点进去。胰岛素抵抗的肌肉里，终点是血糖，降糖药在终点用力。起点有两个：D 的起点是收缩，即运动；S 的起点是肌量，即肌肉本身的多少，以及体重和脂肪的变化。从

D 进去，收缩这个门铃是通的，走一走，它就响。从 S 进去，肌肉多了，门铃的数量也多了。这是本书的读法：骨骼肌上，运动是从起点进，药是在终点用力。猜想，待验。

对少肌症，从 D 进去的是抗阻类的运动，从 E 进去的是足量的蛋白质和能量供应。研究支持这两者联合比单独使用更有效〔待核〕。这里只是说明路径，不是处方。

少肌症还有一个容易被说漏的地方：它的诊断，现在更看重肌肉的力量和功能，而不只是肌肉的多少〔待核：国际上少肌症的诊断共识（如 EWGSOP2）把低肌力放在首位，具体切点各共识不同〕。这与本书的读法恰好相合：肌肉的价值在它交出了什么，而不在它长得多大。力量是 D 的产出，功能是 D、E、S 合起来的结果，一块肌肉再大，路走不通、土不收糖，也算不上「好」。

这里还要补一个公平的说明。生理学和临床医学对骨骼肌的认识，已经相当深：摄糖机制、信号通路、少肌症的诊断标准，都有扎实证据。本书要做的，只是把这些证据放在同一张桌子上，让「收缩的路」和「换土的功能」不再分居两章。

◆ 八、放回日子里

晚上，韩露来看父亲。她顺手翻了翻最近一次的化验单，空腹血糖比三个月前低了一点点。

守业有点得意，说，我天天走。

韩露说，爸，我听说饭后走十来分钟，血糖也会降一点。

守业说，那是腿累了，把糖耗掉了？

韩露摇摇头。她说她在书上看到，腿在动的时候，肌肉自己会把糖拉进去，不用等胰岛素。

朵朵趴在桌边，听了半天，突然问，那爷爷的腿里是不是有一扇门？

韩露笑了。她说，差不多。有两扇门，一扇要胰岛素来敲，一扇是腿自己一动就开。

朵朵想了想，说，那爷爷的腿动得越多，开门的次数就越多。

守业没说话。他低头看了看自己的小腿，又看了看棋盘。过了一会儿，他说，明天我早点出门，多走半圈。

这个晚上，没有人说出一句医学结论。可是守业对自己的腿，多了一层看法：它不再只是用来走路的两根柱子，而是身体里的一个干活的、会开门的器官。

守业多走半圈以后，头两天小腿有点酸。老李说，那是乳酸堆的，歇歇就好。守业这回没有跟着点头。他想起韩露转述的话：乳酸一两个钟头就清走了，隔天的酸是肌纤维在修。于是他没有停，只是没急着加坡度，隔天照旧走，到第四天酸就退了。这不是什么了不起的发现，只是一个人开始分得清「累」和「伤」。

几天以后，守业在公园里碰到老李，把朵朵那句话原样转了过去：腿里有两扇门。老李听完，说，那我这个整天坐着下棋的，岂不是两扇门都关着？

守业想了想，说，也不是都关着，你站起来走一圈，第二扇就开了。

老李笑他现学现卖。守业也笑。可是那天他们俩下完一盘棋，没有急着下第二盘，而是站起来，沿着湖边慢慢走了一小段。没有谁立下什么规矩，也没有谁盯着手表。只是棋盘边多了一个小小的习惯：下完一盘，站起来走走。

韩露后来听说了这件事，没有多说什么。她心里想的是，一个人对身体的理解，如果只停在「坚持锻炼」这四个字上，往往三个星期就泄了气。可是如果他知道腿里有一扇门，每次走，那扇门就开一会儿，这个理解就有了一点分量。分量让他愿意起身。

放回日子里，骨骼肌教给人的事，不复杂。**它是用进的，也是废退的。**一个人不必成为运动员，才能让这两扇门保持通畅，只要日子里每天有一段动起来的时间，肌肉就会如实地把这段时间写进自己的形状、路和土里。久坐的一天，也同样被如实地写进去。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带 走 的 话

骨骼肌不是只会用力的零件，它同时是一条收缩的路、一片收走血糖的土和一副如实写下「用与不用」的形状，走路的每一步，三样都在被改写。

小　账

看见了什么？骨骼肌的发生，是 D、E、S 三条方程同时在跑，收缩那条路（D→S→E）本身就是血糖的另一个门铃，所以走路也在调血糖。

漏掉了哪一维？漏掉了 E：只看它交出力，没看它交出糖的去处、热量与肌肉因子这片土。

◆

第　三　编

换土之器：土为重

导　语

四个器官，肝、胰、肾和脂肪组织，交出的主要不是一个动作，也不是一个形状，而是一片土：别的器官活在其中的条件。血里有多少糖，血浆里有多少蛋白，体液的渗透压和酸碱是多少，能量是正在被存起来还是正在被放出来。这些东西没有谁特意去「做」，可是每个器官每一秒都踩在上面。

这四个器官有一个共同的脾气：它们最安静。心跳得急，人立刻知道；肺喘不上气，人立刻知道。肝出了问题，常常没有声响。肾的功能掉了一大半，人还可能照常吃饭上班。脂肪多了，起初只是衣服紧一点。条件场的变化，是一点一点漂移的，所以出了问题，往往最晚被听见。

本编要做的，是让读者学会听这片土。方法是：先看它交出什么，再看它靠什么路交出，最后看它这片土是被谁、怎样一笔一笔改写的。上一编的五个器官让读者看到，最显眼的「动」后面有土撑着；本编反过来，让读者看到，最安静的「土」后面有路在不停地跑。

12

第 12 章

肝：一座不打烊的化工厂

◆ 一、体检单上的一行小字

韩露把父亲的体检单摊在桌上，指给他看一行小字：腹部超声，提示脂肪肝。

守业愣了一下。他说，我不喝酒啊。三十年开车，一滴不沾。

这是很多人对脂肪肝的第一个反应：脂肪肝，不是喝酒喝出来的吗？

韩露没有立刻回答。她翻到另一页，指着两个数字，丙氨酸氨基转移酶，也就是常说的转氨酶，比参考范围的上限高一点点。她说，爸，这个数不高，你的肝还没怎么喊疼。

守业说，肝本来就不会疼。

这一句他说对了。肝实质里几乎没有痛觉神经，肝很大的时候也不一定疼，疼的往往是包在它外面的那层膜被撑开了。所以肝是一个「沉默」的器官。它可以在很长的时间里，一边被慢慢改写，一边没有任何感觉。

这个老看法里有两个地方，值得拆开。

一个是「脂肪肝等于喝酒」。酒精确实是肝脂肪变的一个常见原因，可是不是唯一的。有一类脂肪肝，和酒精没有关系，和长期能量过剩、体重增加、胰岛素抵抗有关。近年来它的名字也在变：过去叫非酒精性脂肪性肝病，2023 年国际上的共识把它改称为代谢功能障碍相关脂肪性肝病，也就是 MASLD〔待

核〕。名字改了，说明医学界对它的理解变了：它不是「没喝酒的酒精肝」，而是代谢这张网上的一个结。

另一个是「肝只是一个解毒的器官」。这是流传最广的说法，也有道理。可是肝做的事远不止解毒。它要把餐后进来的糖存起来，空腹时再放出去；要合成血浆里大部分的蛋白；要产生胆汁；要处理药物和激素；要管住肠里漏进来的细菌碎片。一座化工厂，二十四小时开工，原料从肠子那边送来，产品送往全身，废料送往肠和肾。

这家工厂的特别之处，是它不打烊。每一天，每一顿饭之间，每一个夜晚，它都在调配这个身体的「土」。

在熟悉的说法里，肝像一个沉默的劳动者。本书想换一个说法：肝是一个把条件场调平的器官。条件场平，别的器官才有安稳的日子过。血糖不乱跳，胰才不必疯狂放胰岛素；血浆蛋白够，血管里的水才不会漏到组织里；药物和毒物被清掉，脑才不会被氨熏着。肝的名字，常常不出现在症状里，可是它出现在每一个症状的背景里。

所以守业体检单上的这行小字，并不是肝一个器官的事。它是三个箭头——血糖、血压、血脂——在肝这家工厂里留下的一个印子。

肝最大的特点，不是它能解多少毒，而是它在替全身决定血液里有什么。

◆ 二、教科书里的肝

先把生理学讲清楚的东西讲足。

肝是人体最大的内脏腺体，成年人约一点五公斤〔待核〕，位于右上腹，被肋骨护着。它有一个很特别的血液供应：双重供血。一路是肝动脉，带来心脏泵出的、含氧的动脉血；另一路是门静脉，带来的是从胃、肠、胰、脾回流的静脉

血。门静脉血不富含氧，可是富含刚吸收的营养，也带着肠里来的各种分子。进肝的血，大约四分之三来自门静脉，四分之一来自肝动脉〔待核〕；肝动脉的血带来的氧约占一半多〔待核〕。

这里有一个耐人寻味的安排：所有从肠吸收来的东西，在到达全身之前，必须先过肝。这就是首过效应。营养被肝先挑一遍，药物被肝先处理一遍，肠里泄出的细菌碎片被肝先拦一遍。所以肝在循环的位置，不是在路边，而是在一道关口。

血在肝里流过的地方，叫肝血窦。它是一种很特别的毛细血管，内皮上有孔，没有完整的基底膜，血浆里的物质可以直接接触肝细胞。肝细胞排成板状，沿着血窦分布。肝小叶是肝的基本单位，门管区在小叶的边上，中央静脉在小叶的中央，血从门管区进来，流经血窦，汇入中央静脉。

肝细胞占肝里细胞的大多数。除肝细胞以外，肝里还有几类重要的细胞：血窦内皮细胞，库普弗细胞（驻守血窦的巨噬细胞），肝星状细胞（储存维生素A，平时安静，受伤时会变成产生胶原的细胞），胆管上皮细胞。

肝细胞在小叶里并不均匀：靠近门管区的，氧足，营养足，更多做糖异生、尿素合成和胆汁酸合成；靠近中央静脉的，氧压低，更多做糖酵解、脂肪合成和药物代谢〔待核：肝小叶的功能分带，称为代谢分带〕。这是一个重要事实：同一座工厂，上游车间和下游车间，干的活不同。

肝的功能清单很长，这里挑最要紧的几项。

第一项，糖。餐后，血糖升高，胰岛素分泌增加，肝摄取葡萄糖，合成肝糖原储存起来；同时多余的糖被转成脂肪。空腹时，胰岛素下降，胰高血糖素上升，肝糖原被分解成葡萄糖释放入血。肝糖原的储量不大，成人约在一百克上下〔待核〕，大约够维持夜里的需要。禁食一天以上，肝糖原基本耗尽，这时肝靠

糖异生：用乳酸、甘油和氨基酸做原料，从头合成葡萄糖。肝细胞里有葡萄糖-6-磷酸酶，所以肝可以把糖放回血里。这一点和上一章的肌肉形成对照：肌肉的糖是留给自己的，肝的糖是留给全身的。

第二项，蛋白质。血浆里的白蛋白几乎全由肝合成，每天几十克的量级〔待核〕，血浆浓度约三十五到五十克每升〔待核〕。白蛋白维持血浆的胶体渗透压，也是许多物质，包括激素和药物，在血里的运输载体。大部分凝血因子也由肝合成，其中因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的合成需要维生素 K。肝功能受损时，凝血功能会变差，这就是临床上用凝血酶原时间来评估肝合成功能的缘故。此外肝还合成血管紧张素原、转运铁的蛋白、多种载脂蛋白，血脂里的极低密度脂蛋白也由肝组装、分泌。

第三项，胆汁。肝细胞用胆固醇合成胆汁酸，再与胆红素、磷脂、胆固醇和电解质一起，分泌进胆小管，汇入胆管。胆汁可以暂时储存在胆囊里，进食脂肪后排入十二指肠，帮助脂肪乳化，也帮助脂溶性维生素的吸收。每天分泌的胆汁大约在半升到一升之间〔待核〕。胆汁酸在小肠末端大部分被重吸收，经门静脉回到肝，被再次利用，这叫肠肝循环，一个胆汁酸分子每天可以走好几轮〔待核〕。胆红素来自衰老红细胞里血红素的降解，在肝里与葡萄糖醛酸结合后排入胆汁；这一步出了问题，就是黄疸。

第四项，处理外来的和内来的物质。药物、酒精、毒物、激素，到了肝，常经历两步：第一步，细胞色素 P450 一类的酶对它做氧化、还原等修饰；第二步，与葡萄糖醛酸、硫酸等结合，使它更易溶于水，便于排出。氨是氨基酸代谢的产物，对脑有毒，肝是尿素合成的主要场所，把氨变成尿素，由肾排出。酒精在肝里被乙醇脱氢酶转成乙醛，再被乙醛脱氢酶转成乙酸。人与人之间药物代谢的快慢不同，部分是因为这些酶的基因不同〔待核〕。

第五项，免疫与防御。肝血窦里的库普弗细胞，是人体里数量最多的组织驻留巨噬细胞，有一种常见的说法是占全身这类细胞的八成到九成〔待核〕。它们守在门静脉血的出口，吞噬从肠渗漏进来的细菌、内毒素和衰老的红细胞。肝对来自肠的无害物质，比如食物抗原，又倾向于容忍，不引起强烈反应〔待核〕。这使肝在免疫上的角色，一半是哨兵，一半是外交官。

第六项，贮藏与其他。肝贮存维生素 A、D、B_{12} 和铁，合成铁调素，调节铁的吸收。在生长激素的作用下，肝产生胰岛素样生长因子-1。肝在静息时也是一个重要的产热器官，占全身静息能量消耗的相当一部分〔待核〕。

肝也是血脂的总调度。肝细胞自己合成胆固醇，限速的一步靠一种叫 HMG-CoA 还原酶的酶。肝细胞膜上有低密度脂蛋白受体，把血里的 LDL 抓回来清掉，血里 LDL 的高低，有相当一部分取决于这些受体的多少〔待核〕。肝还把甘油三酯和胆固醇打包成极低密度脂蛋白送进血里，沿路变成 LDL；高密度脂蛋白则把外周多余的胆固醇带回肝。一出一进，肝成了血脂的总调度。后面讲三高时，血脂这一个箭头会回到这里。

化验单上还有两个转氨酶，不是一回事。丙氨酸氨基转移酶（ALT）主要集中在肝细胞里，对肝更有针对性；天冬氨酸氨基转移酶（AST）在肝之外，心肌、骨骼肌里也有〔待核〕。所以剧烈运动之后，AST 可能先升一点，不一定是肝的事。教科书提醒的还是那句话：一个数说不了什么，要结合别的指标，结合趋势，由医生来读。

最后，肝有很强的再生能力。切除大鼠约三分之二的肝，剩下的肝细胞重新进入细胞周期，在一两周内肝重量基本恢复〔待核〕。人的肝部分切除后，肝体积也会在数周到数月内恢复〔待核〕。希腊神话里，普罗米修斯的肝每天被鹰啄去，每晚又长回来，古人未必知道肝为什么能长回来，可是他们看见了这件事。肝的确是内脏里最会「长回来」的一个。

肝还有一个容易被人忽略的特点：它很能「扛」。肝储备大，切掉一部分，剩下的仍然能维持基本功能；轻度受损时，血液检查可以长时间没有异样。这是肝的优点，也是它的难处：因为扛得住，所以症状出现得晚，等到明显不舒服，往往已经走过了很长一段路。临床上用转氨酶的升高提示肝细胞受损，用白蛋白、凝血酶原时间和胆红素提示肝的合成与排泄功能，各看一个角度。转氨酶不高，不等于肝没有问题；转氨酶高一点，也不等于肝出了大事。读化验单的人，要看趋势，而不只是看一个数〔待核〕。

生理学对肝的描述，到这里已经相当完整了。每一项功能，都有扎实的机制和证据，本书不去改动其中一个字。

本书想多问的是：这么多项功能，凭什么放在同一个器官里？它们之间是不是有一条共同的线？

◆ 三、肝的九个格子

先摆出九宫表。

	S 显露（形状）	D 差异序列（路）	E 特征纠缠（土）
一号格	S_1 规范：门管区与中央静脉的对比；肝小叶的分带分布	D_1 意义目标：餐后存、空腹放的两拍；药物进、代谢物出	E_1 三界：血糖、血脂、氨（现实界）；肝糖原与代谢程序的「设定值」（理念界）；库普弗细胞对己与非己的区分（自我界）
二号格	S_2 模态：粒子＝肝细胞、库普弗细胞、星状细胞；波＝血窦里的血流与胆汁流；场＝门静脉的压力场与血糖浓度场	D_2 路径组织：餐后与空腹的代谢秩序；再生中的介生；脂肪变、纤维化的一锅粥	E_2 信息：符号＝激素信号（胰岛素、胰高血糖素）；逻辑＝酶的调控与反馈；数学＝肝量与体重的比例关系

	S 显露（形状）	D 差异序列（路）	E 特征纠缠（土）
三号格	S_3 价值：真＝肝细胞如实地把进来的东西处理掉；善＝替全身挡住肠里来的东西；美＝肝小叶的有序分带	D_3 优化约束：门静脉血先过肝，把误差在进入全身前扣掉；分带分工减少冗余	E_3 能量：内能＝肝糖原与脂肪储备；动能＝合成与转化做功；势能＝门静脉压与胆汁分泌压

逐格说。

S_1　规范。对比：门管区的氧足、营养足，中央静脉附近氧低、营养已被取走，这一端和那一端的反差，是肝小叶里最基本的一种对比。变化：血流从门管区向中央静脉走的途中，血里的葡萄糖、氧、氨基酸、药物的浓度一路在变，肝细胞沿途一点一点取走、加入。分布：肝细胞沿血窦呈板状排列，分带做分工，上游做糖异生，下游做脂肪合成和药物代谢。分布本身就是一种功能。

S_2　模态。粒子：肝细胞为主，还有库普弗细胞、星状细胞、内皮细胞。这些细胞各有各的职业，肝是它们合起来的一个社区。波：血窦里的血流是一种波，一顿饭后，门静脉里的糖、脂和氨基酸的浓度一阵一阵涌来；胆汁沿着胆小管，朝着与血流相反的方向流。场：门静脉的压力场，和血里糖浓度的场。肝作为一个大的容器，把这两个场的变化都平滑下来。

S_3　价值。真：肝细胞如实地处理进来的东西，吃多少，处理多少，处理不了的，就存起来，存不下的，就变成脂肪，没有任何隐瞒。善：它替全身挡在前面，肠里漏进来的细菌碎片，先过肝；吃下的药，先过肝。美：肝小叶那种从门管区到中央静脉的有序排布，和沿线酶谱的渐变，是一种功能上的秩序之美。

D_1　意义目标。肝的日子有两拍。吃饭时，把进来的糖存起来，把多余的变成脂肪；不吃饭时，把存的放出来，再不够就从头做。一拍积累，一拍释放，转换在中间。这也是幸福律三拍的一个版本：积累张力，转换，释放。如果只有积累没有释放，肝就变成仓库；只有释放没有积累，肝就变成了漏斗。

D_2 路径组织。秩序：健康人餐后与空腹的代谢切换，在胰岛素、胰高血糖素的比值控制下，有条不紊。介生：肝部分切除后的再生期，肝细胞在重新进入细胞周期，肝小叶结构正在重建，这是正在成形。混沌：脂肪变、炎症、纤维化的交缠，是一锅粥。

D_3 优化约束。把误差扣在关口，是门静脉系统最大的设计优点：所有从肠来的东西，先过肝，在进入全身循环前修正一遍。分带分工，则是减少冗余：同一座工厂，上游做一类事，下游做另一类事，不用每个肝细胞都做全套。

E_1 三界。现实界：血糖、血脂、氨、胆红素，这是肝的现实。理念界：身体里有一个糖的「设定值」，空腹血糖通常被维持在一个狭窄的范围内，肝是执行这个设定值的最主要环节之一。自我界：库普弗细胞区分己与非己，决定哪些东西可以通过，哪些必须清除。

E_2 信息。符号：胰岛素、胰高血糖素、胆汁酸，这些信号分子在肝细胞膜上或核内被读取。逻辑：酶的调控遵从反馈，比如胆汁酸合成过多，会通过核受体 FXR 抑制自己的合成。数学：肝重与体重之间有一个大致稳定的比例，再生到这个比例就停，生理学上有时把这种说法叫「肝稳态」，意思是肝的大小受身体需要的调节〔待核〕。

E_3 能量。内能：肝糖原和肝内的脂肪。动能：合成和转化所做的功，包括生成白蛋白、凝血因子、胆汁。势能：门静脉压力，以及胆汁分泌所产生的压力。门静脉压升高，是肝硬化的一个核心问题，后面会讲。

九格都有了，而且彼此不分家。**肝的九个格子，没有一格是独立的**。血流的波走过去，才有糖的场；糖的场变了，才有激素信号的符号；信号读出来，酶的逻辑才动；酶一动，肝糖原的内能才变。从任何一格进去，都会被带到别的格去。

◆ 四、它交出什么：方程签名

肝的签名是 ⟨**E**, D, S⟩：E 的权重最大，D 次之，S 再次。

E=H(S,D)，交出一片土。这是肝的主业。等号左边，是肝交给全身的条件场：血糖的稳定、血浆白蛋白与凝血因子的水平、药物与毒物的清除、胆汁酸的循环、血脂的组成。右边是它拿来用的：S 是肝细胞的酶谱、受体和分带，库普弗细胞的识别；D 是代谢通路的序列、胆汁分泌的节律、餐后空腹的切换。读法是：这片土被肝的显露与它的路径共同做成。

我们可以把肝每一项功能都对着这条方程看一遍。血糖：肝的酶谱和受体（S）与代谢通路的开关（D）决定了血糖这片土。白蛋白：肝细胞的合成能力（S）与合成这条序列的进度（D）决定了血浆胶体渗透压这片土。凝血因子：同理。解毒：酶谱（S）与结合、排泄的序列（D）决定了血里药物与毒物的浓度这片土。几乎所有的肝功能，一一对得上。

E 的权重大，因为一旦肝出了问题，被影响的是全身的条件，不是肝自己的动作。

D=G(S,E)，交出一条路。肝交出的路，主要是胆汁分泌这一条，还有代谢通路的序列：糖原分解接上糖异生，脂肪合成接上极低密度脂蛋白的输出。右边的 S 是肝细胞的极性、胆小管膜上的转运蛋白；E 是胆盐浓度、激素信号、营养供给的场。读法是：这条路被已显露的肝细胞，在条件场里改写而成。胆汁的流量，不仅取决于肝细胞有没有分泌的装置，也取决于肝门静脉送来多少胆盐、血里激素是什么水平。

D 的权重次之，因为这些路的终点，大多还是落在一片土上：胆汁最终是肠里的一片消化环境，代谢序列最终是血里的糖和脂。路是肝的手段，土才是肝的作品。

S=F(D,E)，交出一个显露。肝交出的显露，是库普弗细胞对外来物的识别，以及对肠源物质的免疫耐受与应答的分界。也包括肝再生后，恢复出来的肝的大小与小叶结构。右边的 D 是吞噬序列、再生序列；E 是门静脉送来的物质和细胞因子的场。读法是：删掉路，肝不能显出识别；删掉土，肝也显不出它的形态。

S 的权重最小，不是它不重要，而是肝对全身来说，最大的价值不在「认出谁」，而在「把什么留在血里」。

三条方程在肝里同时跑，而且彼此借力。库普弗细胞认出了内毒素（S），分泌细胞因子（E），影响肝细胞的代谢通路（D）；肝细胞代谢通路的变化，又改变了血里的糖与脂（E）。三条线在这里交织得非常紧，所以肝是教科书里最难分章的一个器官。它的功能清单为什么那么长？因为它是三条方程交叠的地方。

◆ 五、它怎么做到：运行路径

每条主要功能写两条路。

E=H(S,D) 的两条路。这是肝的主业，也是本章的重点。

S→D→E：餐后，胰岛素把糖收下。肝细胞膜上的胰岛素受体（S）接到胰岛素，细胞内的信号一级一级传下去，激活糖原合成酶、抑制糖异生的关键酶、促进脂肪合成的基因（D，一条信号和酶活性的序列），结果是肝摄糖、存糖、少放糖，血糖场下降并稳住（E）。从受体起，到血糖止。

D→S→E：空腹，时间把糖放出来。夜里没有进食，时间一点一点往后推（D，一条以钟点为尺的序列）。肝糖原一点一点被分解，到某个时刻快用完了，肝细胞里的酶谱从以糖原分解为主转向以糖异生为主（S，一个形状的改

变，肝细胞的「工作状态」显露得不一样了），血糖这片土继续被维持（E）。从时间起，到血糖止。

这两条路是肝在一天里反复切换的两条路。餐后走前一条，空腹走后一条。路径可切换，就是健康；切换不灵，就是病。

路径切换还有一个极端的例子，是很长时间不吃东西。一夜空腹，肝靠糖原分解和糖异生；断食到第二三天，糖原早已见底，糖异生的原料也紧了，肝便把脂肪酸大量烧成酮体送进血里，让脑和肌肉改用另一种燃料〔待核：长期禁食时酮体供能的占比与时间〕。肝的酶谱被时间推着又转了一次向，血里的土换了一套配方。这是 D→S→E 那条路在更长时间尺度上的样子。需要说明，这是教科书的机制描述，不是让谁去断食；极端的断食对有些人是危险的。

当然，实际中还有激素的另一个角色：胰高血糖素在空腹时通过自己的受体（S），激活细胞内的 cAMP 通路（D），促进糖原分解和糖异生（E）。这是 S→D→E 的另一个版本，方向与胰岛素相反。肝细胞膜上同时有这两类受体，血糖这片土，就是在胰岛素和胰高血糖素的比值上被反复校准的。

肝与上一章的肌肉，在这里有一个连接。肌肉在运动中产生的乳酸，经血液送到肝，肝用它做糖异生的原料，合成葡萄糖，再送回血里，供肌肉使用，这是乳酸循环，也就是上一章提到的往返之路。肌肉出的是半成品，肝做的是成品。肝与肌肉之间，有一条以血为路的传送带。

D=G(S,E) 的两条路。

S→E→D：从转运蛋白到胆汁流。肝细胞胆小管面的膜上，有一些专门把胆汁酸泵出去的转运蛋白（S，一种显露在膜上的装置，如胆盐输出泵）。胆盐被泵入胆小管，使胆小管里的渗透压升高（E，一个浓度场），水跟着进来，形成胆汁流（D，一条分泌的序列）。从装置起，经过浓度场，到胆汁流止。

E→S→D：从返回的胆盐到合成的减速。小肠末端把胆汁酸重吸收回来，经门静脉送回肝（E，门静脉里胆盐浓度这个场）。胆汁酸与肝细胞核内的 FXR 受体结合（S，一个受体被占据的显露状态），抑制胆汁酸合成的关键酶（D，合成这条序列被减速）。回来的胆盐多，肝就少做；回来的少，肝就多做。这是一个负反馈，本书的读法，标待验：胆汁酸的肠肝循环，是肠与肝之间一条以土为起点的路径。

S=F(D,E) 的两条路。

D→E→S：从吞噬到识别。肠里漏出的细菌碎片经门静脉进入肝血窦，库普弗细胞吞噬它们（D，一条吞噬的序列），同时释放细胞因子，在局部造成一片炎症信号的场（E），这个场使肝对这件事形成一个明确的「应答」或「容忍」的判断（S，识别后的显露）。

E→D→S：从缺失到再生。肝被切除一部分后，血里产生一种信号场：肝细胞生长因子、白细胞介素-6、门静脉里胆汁酸增多等〔待核：再生的触发信号有多种，是研究热点〕（E），启动肝细胞进入细胞周期（D，一条增殖的序列），直到肝长回到与身体相称的大小和小叶结构（S）。起点是缺失造成的土，终点是恢复出来的形状。

肝还有一条小小的路径切换。门静脉带来的血少了，肝动脉就自动多流一些，把总血流补回来，反过来也一样，教科书叫肝动脉缓冲反应〔待核：缓冲反应的机制，一种说法是腺苷在血窦周围的积累〕。血流这片土变了，血管的路径跟着换了班，肝细胞不必等到缺氧才知道。

肝与肠之间的接线，也要单独说一说，因为这是肝最特别的一条线。门静脉把肠、胰、脾的血都送进肝，肠里发生的事，肝是最先知道的。肠吸收了多少糖，门静脉血里的糖浓度就升高多少，肝摸得到。肠里的菌群产生的短链脂肪

酸、胆汁酸被细菌改造后的产物，也都顺着门静脉到肝。肠壁漏过来的细菌碎片，也走这条路。肠激素 GLP-1 等，在门静脉区域也有感受它的神经末梢，参与调节肝和胰的反应〔待核〕。另一头，肝分泌的胆汁酸进入肠，反过来改变菌群，也使肠上皮分泌一种叫 FGF19 的信号，再回到肝，抑制胆汁酸合成〔待核〕。肠和肝，是以门静脉和胆道两条路互相写字的两个邻居。后面第 20 章讲网络时，会回到这里。

再生这条路特别值得停一下。它说明肝的大小，不是由肝自己「决定」的，而是由身体所需要的条件场来决定的。做过活体肝移植的人都知道，移植到受者身上的那一部分肝，会长到与受者体型相称的大小〔待核〕。肝的形状，是土的函数。

◆ 六、它为什么会变：动力与结算

肝是一个被不断「顶」的器官，因为它站在肠和全身之间的关口。

第一笔：$S_1 \times E_2 \to D_3$，餐后空腹的切换。肝小叶的分带分布（S_1）与激素信号（E_2，胰岛素与胰高血糖素的比值）相顶，约束（D_3）被改写：餐后，糖异生被压低，糖原合成和脂肪合成被拉高；空腹则反过来。这是 S 与 E 相顶，D 改变：节律改道。这笔结算每天要结几次，每一次都回写：存起来的糖原，成为下一次放出去的原料。

第二笔：$D_3 \times E_2 \to S_1$，部分切除后的再生。最小误差这条约束（D_3，肝量与体重的比例回到合适的值）与信息场（E_2，生长信号）相顶，分布（S_1，肝小叶结构与肝体积）被改写。这是 D 与 E 相顶，S 改变：形态重塑。再生到了对的大小就会停下，这是回写在起作用：新长的肝改变了血里的信号，信号一变，再生就收手。

第三笔：$D_2 \times E_3 \to S_1$，长期能量过剩使肝细胞里囤脂。路径组织（D_2，反复的餐后摄入与肝脂肪合成）与能量（E_3，过剩的能量）相顶，分布（S_1，肝小叶内脂滴的沉积）被改写。这是 D 与 E 相顶，S 改变，不同于上一笔，这笔结算的结果是病态的：肝细胞里装满脂肪，肝变大、变油。这笔结算结得不算差：它把多余的能量存了起来，只是仓库的容量是有限的。

第四笔：$S_1 \times D_2 \to E_3$，肝纤维化使门静脉压力升高。肝纤维化与再生结节使肝小叶的分布（S_1）改变，血流通过肝的序列（D_2）受阻，于是门静脉的压力（E_3，势能）升高。这是 S 与 D 相顶，E 改变：条件场改写。

还有一笔常被人忽略，是肝对药物与酒精的结算。药物进了肝，被酶修饰，再被排出，这是一笔顺畅的 S 与 D 相顶、E 改变的结算（E 就是血里的药物浓度）。可是肝的这套酶，自己也被它处理的东西改写：长期饮酒，会诱导某些酶的活性上升；某些药物，会诱导或抑制别的药物的代谢〔待核〕。所以同一个人在不同时间、同一种药在不同人身上，肝给出的「土」都可能不同。这一点只是说明肝作为条件场的可塑性，用药的事一律听医生和药师的。

第五笔：$S_2 \times E_3 \to D_1$，选择性胰岛素抵抗。肝细胞（S_2）长期处在高胰岛素、高游离脂肪酸的环境（E_3）中，胰岛素抑制糖异生的那条路（D_1，一件事的方向）变钝，肝仍然在餐后继续放糖；可是胰岛素促进脂肪合成的那条路却依然通畅，甚至更活跃。这种两条路不同步的状态，在文献里叫「选择性胰岛素抵抗」〔待核：对其机制尚有不同意见，但「肝糖输出难被抑制而脂肪合成仍被促进」这一现象已被较多研究支持〕。血糖因此偏高，血里的甘油三酯也因此偏高。肝在这里做的，是一个让血糖和血脂同时往上走的事。

未结的一连串：脂肪肝→脂肪性肝炎→肝纤维化→肝硬化。这是本章最重要的一条线。

第三笔里，多余的能量被存进肝细胞，这笔账本来可以结：体重下降，能量输入减少，脂肪被动员，肝脂肪回落。可是如果能量过剩持续，肝脂肪不能被烧掉，也不能被运走，脂肪就变成了毒性中间产物，引起肝细胞损伤、炎症，这是脂肪性肝炎。炎症持续，库普弗细胞和肝细胞释放的信号，唤醒了肝星状细胞，这些原本安静的细胞转变成产生大量胶原的细胞，肝开始纤维化。纤维化继续，肝小叶的结构被破坏，出现再生结节和纤维间隔，就是肝硬化。肝硬化阶段，第四笔结算——门静脉压升高——就开始了，后果是腹水、食管胃底静脉曲张、肝性脑病等〔待核〕。

这一连串，每一环都是上一环没结算完的动力残余。能量过剩的势能没有回写成消耗，就以脂肪和炎症的形式散出来，散不完，就变成纤维。**慢性炎症是没有结算完的动力残余**，这是本书总规里的判断，标待验，肝给了它一个特别清晰的样本：从囤脂到炎症到纤维，是同一笔账一层一层地烂下去。

有一点需要说清楚：这条线上，前面的环节是可以逆转的，后面的环节很难。脂肪变与早期脂肪性肝炎，可以随体重下降而改善；纤维化早期也有可能部分逆转；到了晚期肝硬化，大部分结构改变难以回头，不过也有研究提示，在病因去除后，代偿期肝硬化有一定程度的改善〔待核〕。这与「结算」的读法相合：账开得越久，越难结；越早结，越容易。

◆ 七、病在哪一层

读脂肪肝这条线。

功能层：哪条方程失效？ E=H(S,D) 在多处失效：血糖这片土被肝放糖放多了，血脂这片土被肝送出的脂蛋白搞乱了，白蛋白和凝血因子这两片土，在肝硬化阶段，再也维持不住。S=F(D,E) 在晚期也失效：肝小叶的形状被纤维毁了。

技术层：哪条路径锁死？餐后的 S→D→E（胰岛素抑制糖输出）变钝，空腹的 D→S→E（时间推动的糖原与糖异生转换）仍然在跑，结果是该关的水龙头关不上。同时，脂肪合成这条路没有跟着钝，反而更通。两条路不同步，是「选择性胰岛素抵抗」在路径上的读法。

动力层：哪笔结算未结？第三笔 $D_2 \times E_3 \to S_1$（囤脂）结不完，于是发展成脂肪性肝炎、纤维化；第四笔 $S_1 \times D_2 \to E_3$（门静脉压升高）一旦出现，就成了晚期肝病最难处理的一笔。

干预从哪里进？按本书总规：从起点进，不从终点进。肝的起点有两个。一个是 D 的起点：进食的序列和量，也就是能量输入这条路。另一个是 S 的起点：肝脂肪与体重的关系，体重下降会使肝脂肪下降，这在人群研究中有较一致的支持〔待核：减重幅度与肝脂肪改善的关系，不同研究的数值有差异〕。终点则是血糖和血脂的数字，以及晚期的肝功能指标。如果只在终点用力，肝里面的 S 和 D 会把结果写回去。这是本书的读法，猜想，待验。

肝在三高网络里的位置，必须单独点出。血糖里，肝是主要的内源性糖输出者，空腹血糖的高低，很大程度上取决于肝放了多少糖。血脂里，肝是极低密度脂蛋白的来源，甘油三酯的高低，与肝脂肪的多少相关。血压里，肝合成血管紧张素原，它是肾素—血管紧张素系统的底物之一，不过血压的主要调节不在肝，这一点后面第 20 章会接上。三个箭头，三条线，有一部分汇合在肝。

这也解释了为什么体检时，医生会把脂肪肝与三高放在一起看。不是因为它们碰巧同时出现，而是因为它们共用一部分土。

从发生学的角度，再补一句肝特有的位置：它是三高网络里少数几个「既被改写、又在改写别人」的器官。肝被过剩的能量改写成脂肪肝，脂肪肝又反过来使血糖、血脂更难控制，更多的糖和脂又回到肝里。这是回写的一个恶性版本：

结算没有闭合，反而把残余送回了起点。理解了这一点，就能明白，为什么肝病和代谢病总是一起出现，也为什么这两者往往要一起处理。

肝是一个常被晚听见的器官，所以关于它的提示，需要放在日常里：转氨酶轻度升高、超声提示脂肪变，这些信号都不大声，可是它们是账本最早的几行。至于它们意味着什么、该怎么办，是医生的事。

◆ 八、放回日子里

守业拿着体检单，坐在饭桌边，半天没说话。

韩露给他倒了杯水。她说，爸，医生说了，这个阶段不用吓，主要是看趋势，每年复查。

守业说，我就是想不通，我不喝酒，怎么肝里还有油？

韩露说，她问过同事。肝是个仓库，吃进去的东西多了，用不完，就存在那里。存满了，就是脂肪肝。

朵朵在旁边听着，插了一句，那肝是不是一直在帮外公收东西？

守业愣了一下。他说，可以这么讲。

朵朵说，那它是不是累了？

这个问题，没有人立刻答得上来。守业过了一会儿说，它不喊累，它是不会喊的那种。

那一晚的饭桌上，话题慢慢转到了别处。可是守业把碗里的米饭，比平时少盛了小半碗。没有人提醒他，他自己也没有说这是为了什么。

第二天早上，他照常去公园走路。上一章说过，走路时腿在往里收糖，那是在帮肝减轻一点担子：肌肉多收一点，餐后留在血里等肝去处理的糖就少一点。肝和腿，是一张网上的两个结。

韩露后来跟同事说起这件事，同事说，其实很多人都是这样，拿到单子，第一反应是「我又没喝酒」。韩露说，是啊，名字起得不好，让人以为是一个人品的问题。其实只是仓库满了而已。

这句话她没有对父亲说，可是她心里记下了：在这个身体里，没有哪一个数字是单独的一件事的结果。

过了一阵，守业把晚饭后的那袋花生换成了一小把。老李问他是不是医生说的。他说不是，是想起韩露那句「仓库」。他没有戒掉夜里的那点馋，只是把量收了收。韩露看在眼里，没有夸他，怕一夸，他反倒觉得这是任务。

她把去年和今年的转氨酶抄在同一张纸上，并排看。一个数看不出什么，两个数能看出方向，三个数才像一条线。

几个月后复查，转氨酶回到了范围内。医生说，趋势不错，继续保持。

守业没有表现得高兴。他只是把单子叠好，放进抽屉里，然后问女儿，你说，肝是不是比我们对它好？

韩露没明白。他说，我们对它好不好，它都在给我们干活。

韩露想了想，说，是的。所以才要让它的活不那么难干。

这个答案，守业似乎满意。他又去下棋了。棋盘边，老李递给他一杯茶，他摆摆手，说，晚上喝浓了睡不着。老李说，你现在什么都讲究了。守业说，不是讲究，是知道了有个人在后面替我干活。

放回日子里，肝教人的事，是耐心。它是一座不打烊的工厂，日夜在替人调这片土，从不吭声。我们能做的，是在日子里别总给它加班：别把每一餐都吃成最后一餐，别让每一个晚上都是宵夜。这不是要求，只是理解：它的容量是有限的。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带 走 的 话

肝不是只会解毒的零件，它是一座日夜不停的工厂，替全身调着血里的糖、蛋白与脂，它的病，是同一笔多余能量的账一层一层没结完。

小　账

看见了什么？肝的发生，是 E=H(S,D) 为主业的一片土：餐后走受体到信号的路，空腹走时间到酶谱的路，从脂肪变到纤维化是一笔账没结完。

漏掉了哪一维？漏掉了 E 的整体：只看它解毒与代谢的清单，没看这张清单合起来正是全身的血糖、血脂与蛋白这片土。

13

第 13 章

胰：一把一把放糖的节律

◆ 一、一把一把，不是一勺

韩露把父亲的化验单摊在饭桌上。空腹血糖 7.8，糖化血红蛋白 7.6%。这两个数字，父亲已经看了五年。

朵朵趴在桌边，用铅笔点着那一行字：「外公的糖，是谁放进去的？」

韩露愣了一下。她在社区卫生服务中心上班，给病人讲过几百遍「胰岛素不够」。可是被七岁的孩子这样一问，她发现自己只会说一句话：「胰腺里有一种细胞，会放胰岛素，外公的放得不够了。」

韩守业在一旁削苹果，接了一句：「不够就补呗。缺啥补啥，我开车三十年，油箱见底了就加油。」

这是最常见的老看法：糖尿病，就是胰岛素这罐油不够了，补上就行。

这个看法对了一半。胰岛素确实在不够。可是它忽略了一件事：胰岛素不是一罐油，**它是一把一把放出来的**。

健康人的胰岛，大约每五六分钟放出一小把胰岛素，像一个人在灶台边，隔一会儿往锅里撒一小撮盐，而不是一次倒进半瓶。这一小把一小把，连成一条有节奏的线。线上还叠着一个更慢的起伏，一个多小时一个来回。

朵朵听了，眼睛亮了：「那外公的糖，是撒得太少，还是撒得乱了？」

这个问题问到了本章要走的地方。教科书回答的是前一半：撒得少。本章要补上后一半：**节律先乱，然后才少**。

胰，是十三个器官里最小气的一个。它整个重量不过八九十克，其中负责放糖的那一小撮细胞，只占一两成不到，大约百分之一二。可是全身所有器官每天用多少糖、存多少糖、什么时候放糖出来，都要看它这一把一把撒得准不准。

所以本章的签名是 ⟨**E**, **D**⟩：它交出的主要是一片土，也就是血糖之场；同时交出一条路，也就是脉冲和消化酶的节律。两样都重，缺一不可。它没有「交出一个形状」这一项，这在十三个器官里算少见。

本章要走八步。先看教科书已经知道的，再看九个格子，再看它交出什么、怎么做到、为什么会变，最后看病在哪一层，回到韩守业的饭桌。

◆ 二、教科书里的胰

先说公道话。关于胰，生理学知道的比多数人想象的多，而且知道得很准。

胰藏在胃的后面，横在腹腔深处，长十几厘米，形状像一条躺着的小鱼。它其实是两个器官挤在一个壳里。

第一个器官是外分泌胰。它占了胰腺质量的绝大部分，百分之九十八上下〔待核〕。腺泡细胞合成消化酶：蛋白酶、淀粉酶、脂肪酶、核酸酶，还有一些别的。导管上皮细胞分泌碳酸氢盐，把胃里下来的酸性食糜中和掉。胰液通过胰管，和胆汁一起从十二指肠的开口进入小肠。一天分泌的胰液，大约一升到一升半〔待核〕。

这里有个很漂亮的安全设计。腺泡细胞里的蛋白酶，不是以「能干活」的样子造出来的，而是以「还不能干活」的样子，也就是酶原。比如胰蛋白酶原，要等进了十二指肠，被小肠壁上的肠激酶切下一小段，才变成胰蛋白酶。然后胰蛋

白酶再去激活别的酶原，一个推一个，像推倒一排多米诺骨牌。腺泡细胞里还备着胰蛋白酶抑制物（SPINK1），万一酶原在胰腺里就被提前激活，先压一压。这套设计保护着胰腺不被自己消化。急性胰腺炎，正是这道保护被冲破以后的自身消化。

第二个器官是内分泌胰，也就是胰岛。胰岛像撒在腺泡海洋里的小岛，人的胰里大约有一百万个〔待核〕，合起来只占胰腺质量的百分之一二。岛里有几种细胞：

β 细胞，分泌胰岛素，在人类胰岛里占一半到六成〔待核〕。α 细胞，分泌胰高血糖素，占三成上下〔待核〕。δ 细胞，分泌生长抑素，是个「刹车」，占少数。还有分泌胰多肽的 PP 细胞，更少。

胰岛素是个小蛋白，由 A、B 两条链组成，一共五十一个氨基酸。β 细胞先合成它的前体胰岛素原，在囊泡里把中间一段 C 肽剪掉，胰岛素和 C 肽等量地存在囊泡里，还与锌结合成晶体，等着发令。所以化验里测 C 肽，可以估计β细胞自己放了多少，这是教科书里的常识。

胰岛素的作用对象很多：让肌肉和脂肪细胞把葡萄糖拉进去，让肝脏停止放糖、转去存糖，让脂肪细胞停止分解储备。胰高血糖素的作用大体反过来，主要作用在肝脏，让肝脏把糖原拆开、再造新糖，把糖放进血液。

胰岛的血流也有讲究。胰岛只占胰腺质量的百分之一二，可是分到的血流比例明显更高，大约百分之十到十五〔待核〕。胰岛素放出来以后，第一站是门静脉，第一个见到它的是肝。它在血里留不久，半衰期只有几分钟〔待核〕。

信号消得快，是脉冲能起作用的前提。上一把撤干净了，下一把才听得清。如果胰岛素像一池存水，漫在血里不退，每一把就没有了分别。

胰岛还受神经管着。迷走神经让胰岛素多放一点，头相就是这么来的。交感神经和肾上腺素的作用相反：压低胰岛素，抬高胰高血糖素。人紧张的时候血糖会上来，有一部分账记在这里。

两者配合，把空腹血糖稳在一个很窄的范围，大约 4 到 6 毫摩尔每升〔待核〕。饭后升高，也很快落回去。

在健康人身上，一天里血糖的起落小得惊人。饭后一两小时的高点，通常只比空腹高出两三个毫摩尔每升〔待核〕，随后几小时里回到原位。这条窄窄的曲线，是后面所有章节要对照的「正常」。

有三条教科书知识，下面各节要反复用到，先在这里摆好。

第一条：葡萄糖刺激胰岛素分泌，有两个阶段。在突然升高的血糖面前，胰岛素先有一个尖锐的快峰，持续几分钟，叫第一时相；然后回落一些，转成一个较低、较长、缓缓上升的平台，持续到血糖降下来为止，叫第二时相。

第二条：口服的糖比静脉输的糖，更能刺激胰岛素。给人口服葡萄糖，和用静脉输入让血糖达到同样的曲线，前者引起的胰岛素反应明显更大。这个差，叫肠促胰素效应，餐后胰岛素分泌里大约有一半到七成归它〔待核〕。肠促胰素是肠子分泌的激素，主要是 GLP-1 和 GIP。

第三条：胰岛素是脉冲式分泌的。在门静脉血里，可以测到大约每五到十分钟一次的小脉冲，上面叠着一到两个半小时一次的慢振荡〔待核〕。

外分泌这一半还有一套三段式的调度，教科书里叫头相、胃相、肠相。看到、闻到食物，迷走神经就让胰先分泌一点酶，这是头相。食物进胃，胃的扩张与蛋白质的刺激，再推一把，这是胃相。食物的酸性内容物进入十二指肠以后，促胰液素和缩胆囊素这两种肠激素登场，分泌量达到高峰，这是肠相，也是最主要的一段。三段按时间次序接力，每一段都为下一段铺路。

有一个常被忽略的事实：胰的外分泌有很大的储备。人要损失大部分外分泌功能，吃下去的脂肪才会明显消化不良，出现脂肪泻，通常认为要丧失到百分之九十左右〔待核〕。就像胰岛有冗余一样，酶也有冗余。这是 D_3 的「冗余最小化误差」的又一个例子。

教科书对胰的描述，到这里已经相当完整。它对在哪儿？它把每一个零件都认清了：哪种细胞、哪个受体、哪个通道、哪种酶。它还指出了这些零件怎么按顺序连成反应。

教科书停下的地方，在于「脉冲」和「时相」这两个词。它们被当作胰岛素分泌的两个性状来记录，而没有被当作一条「路」来问：这条路是怎么跑出来的？路被什么顶歪的？歪了以后，会往哪里走？

这是接着要走的两步。本书要向生理学学的，是这些零件和反应的细节，一个也不能马虎；本书要加的，是把它们读成一套正在运行的发生。

◆ 三、胰的九个格子

把胰放进三维九宫，先看表，再逐格说。

	一	二	三
S 显露	S_1 规范：血糖的高低对比，餐后的起伏变化，胰岛在腺泡海里的分布	S_2 模态：粒子＝β、α、δ细胞与囊泡；波＝钙振荡与脉冲；场＝血糖场与胰岛内的旁分泌场	S_3 价值：真＝把血糖读准；善＝低了就救；美＝一餐之后回到原位
D 差异序列	D_1 意义目标：一个脉冲的积累—转换—释放三拍	D_2 路径组织：秩序＝规则脉冲；介生＝随餐调整的脉冲；混沌＝失序的脉冲	D_3 优化约束：餐后血糖误差最小；胰岛远多于所需；首过肝与酶原不早醒，损耗最小

	一	二	三
E 特征纠缠	E_1 三界：现实界＝血糖与食糜；理念界＝头相与肠促胰素的「预告」；自我界＝对自己 β 细胞的耐受	E_2 信息：符号＝激素分子；逻辑＝高则放、低则停；数学＝S 形剂量曲线	E_3 能量：内能＝ATP 与胰岛素储备；动能＝钙内流与胞吐；势能＝待命的囊泡库

S_1 规范（对比·变化·分布）。胰所有的工作，起点都是对比：此刻的血糖和它应该在的位置，差了多少。这个差是 β 细胞每时每刻在读的东西。变化是它读的第二样：吃饭以后血糖是爬升还是平稳，爬得有多快。分布是第三样：一百万个胰岛，散落在整个腺泡海洋里，不集中在一处，所以切掉半个胰，剩下的岛仍然够用。

S_2 模态（粒子·波·场）。粒子是细胞：β、α、δ，以及每个 β 细胞里面几千个装着胰岛素的囊泡。波是振荡：β 细胞内的钙浓度，像潮水一样一起一落，同一个胰岛里的几百个 β 细胞通过缝隙连接，步调一致地涨落，这是胰岛素脉冲的细胞内基础。场是两样：全身的血糖浓度，这是胰岛看见的世界；胰岛内部的旁分泌场，β 细胞放出的胰岛素、锌和 GABA 会抑制邻居 α 细胞，δ 细胞的生长抑素又会压低两边。

S_3 价值（真·善·美）。真，是「读准」：血糖一点点高低，都被读出来。善，是救急：血糖往下掉的时候，α 细胞立刻放胰高血糖素，让肝脏放糖，保护最怕缺糖的脑。美，是「一餐之后回到原位」：一顿饭吃下去，血糖升起来，又落回去，像一个乐句收在主音上。

D_1 意义目标（特征律·自由律·幸福律）。这是本书的一个关键读法：一个脉冲，就是一个小小的幸福律三拍。囊泡停靠、钙升高，是积累；膜融合、胞吐，是转换；胰岛素进入门静脉、到达肝脏，是释放。每五六分钟就走完一遍。

D_2　路径组织（秩序·介生·混沌）。规则的脉冲是秩序态；餐后脉冲变得更大、更密，是介生态，也就是正在成形、随情况调整；脉冲乱了、散了，没有明显节律，就是一锅粥，是混沌态。健康的胰，主要待在介生态，而不是机械的绝对秩序，这与第 7 章心的情形同类。

D_3　优化约束（误差·冗余·损耗三最小）。误差最小：餐后血糖回到原位，偏差最小。冗余：胰岛素分泌能力远超日常所需，人切除一半以上的胰腺，往往仍不发生糖尿病〔待核〕。损耗最小：胰岛素进入门静脉，肝脏第一次经过就把大约一半拿走〔待核〕，所以肝脏看到的信号比外周更强；酶原在腺泡里不早醒，免得自己消化自己。

E_1　三界。现实界，是实实在在的血糖和肠里的食糜。理念界，是「还没发生，已经预告」的那一层：看到食物、闻到香味，迷走神经已经让胰岛放出一点点胰岛素，叫头相；肠子里的 GLP-1 和 GIP 也是预告，食物还没被吸收完，胰岛先接到了通知。自我界，是胰岛对自己人的耐受：免疫系统认得 β 细胞是自己人，不攻击。1 型糖尿病，正是这条界线被打破。

E_2 信息（符号·逻辑·数学）。符号是激素分子：胰岛素、胰高血糖素、生长抑素、GLP-1。逻辑是一套「如果—那么」：血糖高，则放胰岛素；血糖低，则停胰岛素、放胰高血糖素。数学是那条 S 形曲线：血糖低于某个点，几乎不放；过了那个点，分泌量陡然上升。

E_3 能量（内能真·动能善·势能美）。内能，是 β 细胞里的 ATP，也是囊泡里储备的胰岛素。动能，是钙流进来、囊泡融合出去的那股劲儿。势能，是已经停靠在膜边、随时待命的那批囊泡，也就是第一时相要放的东西。

九格走完，要看见一件事：它们不是九个并排的抽屉，而是同一个脉冲在同一时刻的九个侧面。一个脉冲发生的时候，S_2 的钙波在涨，D_1 的三拍在走，E_3 的势能囊泡在被消耗。拿走其中任何一格，其他格的意思都会变。

◆ 四、它交出什么：方程签名

胰的功能签名是 **⟨E, D⟩**。逐条来看。

功能一：血糖之场。E=H(S,D)。

等号左边，是胰交给全身的产出：一片土。具体说，是一个被稳在窄范围内的血糖浓度，加上与之配套的一整套激素背景：胰岛素高还是低，胰高血糖素高还是低，两者的比值怎么样。肌肉、脂肪、脑、肾、红细胞，都在这片土里活着，它们取用多少糖，取决于这片土当时是什么样子。

等号右边，是它拿来做这片土的东西。一个是 S：β、α、δ 细胞在胰岛里的数量与分布，以及它们的受体和通道。另一个是 D：脉冲和时相的节律。一个血糖之场，是由「有多少细胞、长在哪里」和「放得有没有节奏」共同做成的。

为什么这条权重最大？因为胰对全身的最终产出，是血糖之场，不是胰岛素本身。胰岛素放出去，不是为了在血里有胰岛素，而是为了让血糖有一个对的位置。

功能二：胰岛素脉冲节律。D=G(S,E)。

等号左边，是一条路：每五六分钟一把的脉冲，叠着更慢的起伏。等号右边，S 是胰岛的细胞群及其缝隙连接，E 是血糖与代谢产物这片场。这条路是被已显露的细胞群，在血糖的条件场里改写出来的。血糖高，脉冲变大变密；血糖低，脉冲变小变稀。路，是被土和形状共同写出来的。

这一条方程在胰的签名里权重也大，所以签名里 D 加粗。节律本身有生理价值，**不是装饰**。有实验提示，对肝脏来说，脉冲式的胰岛素比同等总量的持续输注，更能抑制肝糖输出，因为持续的高浓度会让受体变钝；脉冲式的，让受体每次都「重新听见」〔待核〕。这是节律替总量干活的一个例子。

功能三：消化酶分泌序列。D=G(S,E)。

这条路与脉冲是两条不同的路，用的是同一个方程形式。它的序列是：酸性食糜进十二指肠，促胰液素释放，碳酸氢盐分泌；脂肪酸和氨基酸到达，缩胆囊素释放，酶分泌；迷走神经配合。先中和，再消化，次序不能倒。

等号右边，S 是腺泡和导管细胞及酶原，E 是肠腔里食糜的成分与酸碱度。路是被它们写出来的。

功能四：消化酶本身作为肠腔的土。E=H(S,D)。

消化酶把整块蛋白、淀粉、脂肪切成能被小肠吸收的小分子。从这个角度看，酶造出的是一片「可以被吸收」的肠腔条件。这是第 10 章胃肠的土，部分由胰做成。本书把它记为胰的第二条 E 项，权重比血糖之场小，因为胰对全身的主要产出是血糖。

还有一件事要先说清楚：胰没有 S 项。它不交出「一个形状」或「一个边界」。胰岛素、胰高血糖素这些东西是物质，不是显露；胰的显露只是它做事时的中间环节，不是它交给别人的东西。这与皮肤、骨、脾免疫不同，那些器官交出的就是形状。

所以 $\langle \mathbf{E},\ \mathbf{D} \rangle$ 的意思是：土和路两样都重。**血糖之场是一片被路写出来的土**，路是脉冲，土是血糖。把胰读成「胰岛素工厂」，只看见了「放多少」；把它读成 $\langle \mathbf{E}, \mathbf{D} \rangle$，才会问「怎么放、放得有没有节奏」。

◆ 五、它怎么做到：运行路径

同一个功能有两条路，是六路径的基本想法。胰的两个主要功能，各有两条。

一、血糖之场：E=H(S,D) 的两条路。

这个方程有两种走法：S→D→E 与 D→S→E。

路径一：S→D→E，葡萄糖感受路。

这条路从 β 细胞的「形状」开始：细胞膜上有葡萄糖的转运体，细胞里有一种叫葡萄糖激酶的酶，细胞膜上有 K-ATP 通道。这些东西是 β 细胞的显露，是它被造成的样子。

接下来是序列，也就是 D：

血糖升高，葡萄糖经转运体进入 β 细胞。啮齿类的 β 细胞主要靠 GLUT2，人类 β 细胞里 GLUT1 和 GLUT3 也参与〔待核〕。进去之后，葡萄糖被葡萄糖激酶磷酸化，开始代谢，ATP 增加，ADP 相对减少。ATP/ADP 比值升高，**关闭细胞膜上的 K-ATP 通道**。通道一关，钾离子出不去，细胞膜去极化，电压门控钙通道随之打开，钙大量涌入。钙浓度升高，驱动装着胰岛素的囊泡与细胞膜融合，胰岛素被放出。

序列的终点是 E：胰岛素进入血液，血糖之场被改写。

这套机制里，葡萄糖激酶尤其值得停一下。它的特点是只在血糖较高的范围才全力工作，所以它像一个调定点：血糖低于调定点，它慢；高于调定点，它快。有一类罕见的遗传病，叫 MODY2，是葡萄糖激酶基因的失活突变，患者的调定点上移，空腹血糖长期稳定在略高的位置，却往往没有严重的并发症〔待核〕。这个例子很说明问题：**调定点被调高，是形状变了；节律还在，只是读数的基准变了。**

K-ATP 通道也有类似的遗传病。通道不能关的人，胰岛素放不出来，出生后不久就是糖尿病；通道总是关着的人，则胰岛素放个不停，反复低血糖〔待核〕。一个小小的通道，决定了一整套血糖之场。

路径二：D→S→E，肠促胰素路。

这条路从序列开始，不从形状开始。

吃饭本身是一个序列：食物按先后次序经过口腔、胃、小肠上段、小肠下段。小肠上段的 K 细胞分泌 GIP，小肠下段与结肠的 L 细胞分泌 GLP-1。这两种激素按食物到达的次序，先后出现在血里。它们到达 β 细胞膜上的受体，在那里显露为一个「预告」：受体被占据，细胞内 cAMP 升高。这是 S，是被序列推出来的显露。

随后胰岛素的释放被放大，**而且这种放大有葡萄糖依赖性**：血糖高时放大得多，血糖不高时几乎不放大。这是它的安全设计，减少低血糖。

终点还是 E：血糖之场被提前调整。

食物还没吸收完，胰岛已经备好了。这就是理念界的「预告」进入现实界的路。

肠促胰素还有两个性质。其一，它们被一种酶，二肽基肽酶-4（DPP-4），迅速切断，GLP-1 在血里的半衰期只有一两分钟〔待核〕，所以它是短促的信号，不是长久的状态。其二，在 2 型糖尿病患者身上，GIP 的促胰岛素作用大幅减弱，GLP-1 的作用则保留较多〔待核〕。这个差异，为后来针对 GLP-1 受体的药物提供了一个入口。

一个有趣的小插曲：同一个前体蛋白，前胰高血糖素原，在胰岛 α 细胞里被一种酶切成胰高血糖素，在肠 L 细胞里被另一种酶切成 GLP-1〔待核〕。同

一份底稿，两处切法不同，交出的东西几乎是反着的。这也算 S 和 E 相互改写的一个小例子。

二、胰岛素脉冲节律：D=G(S,E) 的两条路。

路径一：S→E→D，细胞群耦合路。胰岛里几百个 β 细胞，通过缝隙连接（主要是 Cx36）相互贴着。细胞群的这个「连在一起」的形状，是 S。它把每个细胞内的代谢与钙的小起伏，同步成一个胰岛整体的起伏，也就是 E 里的钙与代谢产物这片场。然后才有脉冲这条路，也就是 D。切断缝隙连接的实验提示，细胞们各唱各的，整体节律会变弱〔待核〕。

路径二：E→S→D，血糖反馈路。血糖这片场的高低，改变胰岛群整体兴奋的程度，也就是改变哪些 β 细胞参与、参与得多强，这是 S 的变化。然后脉冲的大小与间隔跟着变，也就是 D。还有一个值得写的假说：β 细胞的糖酵解本身可能有自己的内在振荡，磷酸果糖激酶被认为是一个候选的起搏点〔待核〕。这条机制仍有争论。

三、消化酶序列：D=G(S,E) 的两条路。

路径一：E→S→D。肠腔里食糜的酸度和成分（E），被十二指肠壁上的 S 细胞与 I 细胞识别（S，显露为促胰液素与缩胆囊素的释放），然后胰液分泌按先碱后酶的次序展开（D）。

路径二：S→E→D。胰以酶原的形式储备酶（S，酶原这个「还没出鞘」的形状），要等到肠腔里的肠激酶这个条件（E）出现，才启动激活级联，一个推一个（D）。

四、胰高血糖素：另一只手。E=H(S,D) 的反向调节。

前面说的都是往下压血糖的那一半。胰还有往上抬的那一半，由 α 细胞负责。

血糖往下掉到一定程度，α 细胞放出胰高血糖素。它主要作用在肝脏：让肝糖原拆开，让氨基酸和乳酸改造成新的葡萄糖，把糖放进血里。这是一次救急，保护最怕断粮的脑。

这条路的走法，同样有两条。**一条是 S→D→E：**α 细胞膜上的通道与受体（S），在血糖降低时启动一串电活动与钙信号（D），胰高血糖素被放出，血糖之场被抬起（E）。**另一条是 D→S→E：**交感神经与肾上腺素的序列（D，比如运动、饥饿、紧张时），在 α 细胞上显露为受体的占据（S），同样放出胰高血糖素（E）。所以运动时血糖能稳住，一部分靠的就是这第二条路〔待核〕。

胰岛内部还有一层精细的配合。β 细胞放出的胰岛素、锌和 GABA，会压住邻居 α 细胞；δ 细胞的生长抑素，把两边都轻轻按住。饭后血糖高，β 细胞活跃，α 细胞就被压低；血糖低了，β 细胞安静下来，压力撤去，α 细胞才放开。这样一只手放、一只手收，是一套互相对着干、又互相需要的结构。

在 2 型糖尿病里，这套对着干的配合出了偏差：饭后胰高血糖素该被压低，却压得不够，肝脏在血糖已经很高的时候还在往外放糖〔待核〕。这与 β 细胞的节律紊乱，是同一件事的两个侧面：胰岛内部的旁分泌场（S_2 的场）乱了，两只手的步调就乱了。在 1 型糖尿病里，则常见低血糖时胰高血糖素的反应变弱〔待核〕，这让低血糖更危险。

所以胰的血糖之场，从来是两只手写出来的，一只往下，一只往上，在胰岛这个小小的岛上，步调要一致。

路径切换的例子。一顿饭下来，血糖感受路和肠促胰素路并不是二选一。前几分钟，头相和肠促胰素路先上，把第一时相的待命囊泡准备好；血糖升上来以后，葡萄糖感受路接手，驱动第二时相。两条路接力。**健康，就是两条路都通，而且能接力。**

病理是什么样？一种是锁死在一条路上：只剩葡萄糖感受路，对肠促胰素没有回应；另一种是两条皆断：既读不准血糖，又收不到预告。2 型糖尿病的早期，常见的是第一时相先丢，说明「待命囊泡」这一条先出问题，同时肠促胰素路的反应也变钝。

有一个老实验，把这两条路分开测过。让同一个人，一天喝下一杯葡萄糖水，另一天用静脉输液，把血糖调成与前一天相同的曲线。两次血糖曲线一样，胰岛素的反应却不一样，喝下去的那一次明显更大。

静脉输糖的时候，肠子没有参与，几乎只走葡萄糖感受路。喝下去的时候，两条路同时开。中间多出来的那一截，是肠促胰素路的贡献，也就是前面说的肠促胰素效应。

读到这里可以看明白一件事：两条路并排在，才谈得上切换。只有一条的时候，只有开和关。〔这一读法是本书的，待验〕

◆ 六、它为什么会变：动力与结算

路径讲的是「怎么做到」，动力讲的是「为什么会变」。三原理的读法是：两维相顶，第三维改变，再回写。本章用九宫的下标，把几笔结算写下来，下标互斥。

下面是本章的结算表。

结算	原理	发生了什么	回写
$S_2 \times E_3 \to D_1$	节律改道	持续高糖顶 β 细胞群，脉冲三拍变形，第一时相丢失	未闭合
$S_1 \times D_2 \to E_3$	条件场改写	β 细胞团减少，剩下的细胞被迫高频工作，势能与应激散出	未闭合
$D_2 \times E_3 \to S_1$	形态重塑	胰岛素抵抗要求更多分泌，β 细胞团扩增	初期闭合
$D_3 \times E_1 \to S_2$	形态重塑	饮食结构改变，腺泡细胞的酶谱跟着调整	闭合

第一笔：$S_2 \times E_3 \to D_1$，节律改道。

这是本章的主角。S_2 是 β 细胞群的粒子、波、场；E_3 是持续不退的高血糖这份能量。两者相顶，被改变的是 D_1，也就是一个脉冲的「积累—转换—释放」这三拍。

健康的 β 细胞，面对的是一个会起落的血糖。吃了涨，隔一会儿落。它的节律是随这个起落来调的。可是在持续的高血糖之下，这个「落」没有了。β 细胞一直在读一个「高」字，一直在满负荷运行。

结果有两个，最早出现的，是**第一时相丢失**。第一时相放的是已经停靠、待命的那批囊泡，是 E_3 里的势能。如果这批囊泡长期被高糖消耗，补不上，或者细胞对葡萄糖的瞬间升高不再有尖锐的反应，第一时相就没了。接着，脉冲的规律性与振幅都受损：该有的节奏变得杂乱，门静脉里的胰岛素「一把一把」的特征变钝。

有研究提示，在 2 型糖尿病患者的一级亲属里，血糖还没超标时，脉冲的规律性已经有异常〔待核〕。如果这个说法成立，节律先乱，数量才少，就有了证据。这一点需要更多研究确认，本书把它记为猜想。

教科书把这一笔叫作「糖毒性」：高糖对 β 细胞有毒。这个名字是对的，它记下了现象。本书加的是：这个「毒」，具体表现为路的改道。路改了，土就跟着改。

第二笔：$S_1 \times D_2 \to E_3$，条件场改写，也是一笔未结的结算。

β 细胞的总数少了，这是 S_1 里的「分布」变化。无论是因为长期代偿后的衰竭，还是因为沉积的淀粉样物质、脂肪、慢性炎症，细胞团总量下降是 2 型糖尿病的常见情形。UKPDS 研究曾估计，诊断 2 型糖尿病时，β 细胞功能已经下降了大约一半〔待核〕。

剩下的细胞要完成原来的工作量，只能每个细胞做得更多，也就是 D_2 里路径组织的变化：更高频、更满负荷。这两者一顶，被改的是 E_3：每个剩下的 β 细胞的能量处境。ATP 要不停供应，内质网要不停折叠胰岛素，氧化应激上升，淀粉样多肽（IAPP）沉积。内质网应激、氧化应激，这些都是势能不被好好结算时，从压力激素和炎症里散出来的东西。

这笔结算，和第 14 章肾单位减少后的残余肾单位高滤过，是同一个形式。第 14 章会再回头说。

一笔结算是「未结」的，意思是回写没有闭合，势能没有被好好用掉，就散成压力和炎症。慢性低度炎症，是没结算完的动力残余〔待验〕。有研究提示，白介素-1β 等炎症因子参与了 β 细胞的损伤〔待核〕。

第三笔：$D_2 \times E_3 \to S_1$，形态重塑，初期闭合。

肥胖与胰岛素抵抗的时候，肌肉、脂肪、肝对胰岛素的反应变钝，同样的血糖，需要更多胰岛素才能压下去。这个需求（E_3）与现有的分泌路径（D_2）一顶，被改的是 S_1：β 细胞团的规模和分布。动物实验和人体尸检数据提示，肥胖者的 β 细胞量会增加〔待核〕。

这是一次漂亮的代偿。它闭合得很好：需求高，细胞多了，血糖保住了。好多人几年甚至十几年都靠这一笔维持着正常血糖。

可是代偿不是无限的。当这一笔闭合的代价越来越大，前面两笔就会跟着来。**一笔适应，是下一笔未结的开始**。这是本书一再说的：适应是 1→N，每走一步都占用余地。

第四笔：$D_3 \times E_1 \to S_2$，外分泌的形态重塑。

腺泡细胞里的酶，各种酶的比例并非一成不变。动物实验里，长期高蛋白饮食，蛋白酶的比例升高；长期高糖饮食，淀粉酶的比例升高〔待核〕。这是一次

由食物（现实界的 E_1）和「损耗最小」这个约束（D_3）相顶，改变酶谱（S_2 粒子层）的过程。这笔结算闭合得很干净：吃什么，调什么，回写得很快。

1 型糖尿病的一笔：E_1 的破界。

1 型糖尿病不是上面这几笔的延伸。它是 E_1 的自我界出问题：免疫系统把 β 细胞当成了外人，发起攻击。教科书对它的细节知道不少：自身抗体，T 细胞，胰岛炎。本书只把它标出来：它属于「己与非己」，会在第 18 章脾与免疫那里再展开。本章不展开，因为本章要看的是更多人身上的 2 型糖尿病。

一笔未结的病理：β 细胞衰竭与 2 型糖尿病。

把前面连起来看。肥胖与抵抗的需求，逼着 β 细胞做第三笔（扩张）；持续高糖逼着它做第一笔（节律改道）；细胞团减少、剩下的高负荷，又加上第二笔（条件场改写）。三笔叠在一起，没有一笔回写闭合。势能散出，成为应激与炎症，又反过来损伤 β 细胞。

这是一个**正反馈的圈**。每多一笔未结，下一笔更难闭合。

这里本书有一个很重要的想法，需要说清楚：**β 细胞衰竭，不一定是细胞「死了」，也有一部分是细胞「失去了身份」**。有动物实验与一些人体样本的研究提出，在持续的代谢应激下，一部分 β 细胞会「去分化」，也就是不再表达让它成为 β 细胞的那组基因，退回到更像前体细胞的状态；细胞还在，却不再放胰岛素〔待核〕。如果这个说法成立，那么一部分 β 细胞衰竭可能是可逆的。这给下一节的「缓解」留了一个入口。

◆ 七、病在哪一层

用本书的三层读法来看 2 型糖尿病，会得到三个不同的答案。

功能层：哪条方程失效。

E=H(S,D) 失效：血糖之场没有被稳在窄范围里。D=G(S,E) 同时受损：脉冲节律乱，第一时相缺失。教科书看到的是「胰岛素分泌不足加胰岛素抵抗」，这一层是对的。本书补一句：**不足是结果之一，节律失序在前面**。

技术层：哪条路径锁死。

葡萄糖感受路变钝，读不准；肠促胰素路，尤其 GIP 的那一半，作用大减；细胞群耦合的路，同步变差。于是 E=H(S,D) 的两条路，常常都在受损，而不是只有一条。

在不同的人身上，受损的路不同。年轻的、体重重的，常常是抵抗为主，细胞还在拼命；偏瘦的，常常是分泌本身先不行。这个异质性是真实的，教科书越来越重视。本书的读法是：**同一个「糖尿病」，是不同位置的路径锁死**。

动力层：哪笔结算未结。

前一节已经说了：$S_2 \times E_3 \to D_1$　　与 $S_1 \times D_2 \to E_3$　　两笔没有闭合。第三笔 $D_2 \times E_3 \to S_1$ 的代偿，已经用到边缘。

干预从哪里进?

这是本书最想让读者想一想的地方。

从终点进，就是在 E 上用力：直接补胰岛素，或者用药物压低血糖，或者增加糖的排出。这些方法对症，在现实里救过无数人，西医守住终点的价值，是实实在在的，不可小看。尤其在血糖极高、有急性危险的时候，守住终点就是救命。

从起点进，是另一种思路。S→D→E 的起点，是细胞的形状：β 细胞团还在不在、有没有去分化、肝和胰里有没有堆着多余的脂肪。D→S→E 的起点，是序列：吃的序列，动的序列，睡的序列，肠促胰素的序列。

有两个已经被研究过的起点：

一个是**减重手术**，尤其是胃旁路术。它让很多 2 型糖尿病患者在术后很快，甚至在体重还没怎么下降的时候，血糖就明显改善，其中涉及肠道激素的变化，包括 GLP-1 的变化〔待核〕。它改的是 S：消化道的形状变了，序列跟着变。

另一个是**强化饮食干预**，也就是通过饮食和生活方式，让体重大幅度下降。它改的是 D：吃的序列。

本书的猜想是：**两者占了两个不同的起点，降糖药在终点上用力**〔待验〕。三者并不矛盾。哪一个都不比另一个「更对」，要看人在哪个位置、病了多久。

缓解：从起点进去的一个例子。

先说一项研究，叫 DiRECT。它发表在 2018 年的《柳叶刀》上，由英国一个研究团队完成，纳入了近三百名病程较短的 2 型糖尿病患者〔待核〕。参与者被分成两组，一组接受标准治疗，另一组接受一个强化的体重管理方案：先用一段时间的全营养代餐，每天热量很低，大约 800 多千卡〔待核〕，持续三到五个月，随后循序渐进地恢复普通饮食，并有持续的支持。

一年后，干预组里有将近一半的人，血糖降到糖尿病标准以下，并且停掉了降糖药，达到了研究定义的「缓解」，数字大约是 46%；对照组只有 4% 左右〔待核〕。减重越多，缓解越多：减重 15 公斤以上的人里，缓解的比例非常高，大约在九成上下〔待核〕。两年后的随访里，干预组仍有三分之一多的人保持缓解〔待核〕。更长时间的随访里，保持缓解的人变少，但仍有一部分人保持住了〔待核〕。

负责这项研究的团队还提出过一个解释，叫「双循环假说」：肝里堆的脂肪，让肝脏对胰岛素更抵抗，也让肝脏向血里输出更多脂肪，其中一部分沉在胰里，影响 β 细胞，使得 β 细胞放胰岛素的能力下降；减重让肝和胰里的脂肪下

降，β 细胞的功能就有机会恢复〔待核〕。他们还测到，缓解者的第一时相胰岛素分泌，有恢复的迹象〔待核〕。

注意这几个词：第一时相恢复。这正好是前面第一笔未结结算里，最早丢失的那一项。

用本书的话来读，这个结果的意思是：**未结的结算，在条件移走以后，有机会重新闭合**。持续的高糖和脂肪这份 E_3 被拿掉一部分，S_2 里去分化的 β 细胞重新有机会表达自己的身份，D_1 里的三拍重新走通。这是一个回写重新闭合的例子，不是一次 0→1 的反抗，而是 1→N 的路上，退回到还能走得动的位置。

这里要说清楚三个限制，因为这个例子很容易被说过头。

第一，缓解不是治愈。DiRECT 里的缓解是「停药后血糖在标准以下」，并不等于病根除了。体重反弹，血糖常常会回来。

第二，时间窗口很重要。研究者提示，病程越短，缓解的机会越大；病程很长、β 细胞团已经大量丢失的，恢复的余地小〔待核〕。这与「去分化可逆、死亡不可逆」的读法是一致的。

第三，本书对这个例子的解释，也就是起点读法，是待验的猜想。DiRECT 本身的结论只是「体重大幅下降可以让相当一部分人缓解」。至于它走的是 D→S→E，还是别的路，需要更多实验来判断。

◆ 八、放回日子里

晚上，韩守业坐在饭桌边，面前是一小碗米饭和一盘青菜。他吃饭一向快。

韩露在旁边坐下：「爸，您吃慢一点。」

「为什么？」

「朵朵说，胰岛素是一把一把放的。您吃得慢，肠子里的信号是一点一点到的，胰岛也能一点一点跟上。吃得快，一下子全涌过去，它接不住。」

她没说这是什么治疗，她只是想起了这一章里读到的东西：序列有节奏，身体跟得上节奏。

韩守业放慢了筷子。窗外，公园里的快走队伍已经散了。

他想起另一件事：「前阵子我老想，糖尿病这个病，是不是我吃甜的吃出来的？」

「不全是。」韩露想了想，「我们现在知道的是，它是一个很长的过程。胰岛一开始很努力，帮您把血糖稳住，努力了很多年，然后慢慢累了。您不是做错了一件事，是身体替您撑了很多年。」

这句话不是教科书里的，是她自己的话。可是她觉得它是对的。

朵朵端着碗过来：「外公，那您的糖，是撒得少，还是撒得乱？」

韩守业哈哈笑起来：「都有一点吧。」

他夹起一口青菜，嚼了很久。

第二天一早，他照旧去公园快走。回来路过早点摊，摊主问他还要不要油条。他想了想，只要了一碗豆浆，没有加糖。

这不是什么决心。他说不清为什么，只是觉得，昨晚那顿饭吃得慢，今早人也不慌。他把这件事记在床头的小本子上，旁边写了几个数：昨晚几点吃的，吃了多久，睡前走了多少步。

韩露翻到那一页，没有多说一句。她知道，把日子和身体放在一页纸上看，比听一条劝告更容易走远。

本章没有给韩守业任何治疗建议，也不会给读者任何诊疗建议。能说的，只有三件小事，是明天就可以留意的：

吃饭的时候，慢一点，看看自己是否有饱了的感觉在后面追上来。饭后走一走，哪怕十分钟，看看身体是不是比坐着更轻松。睡眠不足的第二天，留意一下饥饿感与对甜食的渴望是不是更强。

这些只是和身体相处的观察，不是治疗。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带 走 的 话

胰的一把一把，不是胰岛素的总量，是一条会被持续高糖顶歪、也有可能被条件移走而重新走通的节律。

小　账

看见了什么？ 胰是一个 (E, D) 的器官，血糖之场是被脉冲这条路写出来的；2 型糖尿病是节律改道加条件场改写两笔未结，缓解是回写重新闭合的一个例子。

漏掉了哪一维？ 只数「放了多少」，漏掉了 D，也就是「怎么放、放得有没有节奏」。

◆

14

第 14 章

肾：每天把血浆滤六十遍

◆ 一、朵朵算了一道题

韩露在厨房里洗菜，朵朵端着小板凳坐在门口，手里捏着一本科普画册。

「妈妈，书上说，肾每天把血洗一百多遍。」

「嗯。」

「可是外公一天只尿一两升，这么少，怎么洗一百多遍？」

韩露关了水龙头。她在社区卫生服务中心给慢性病患者讲过肾，可从来没有认真算过这道题。她擦擦手，在手机里翻出自己上学时的笔记。

笔记上写着：成年人两个肾每分钟滤过的血浆，大约一百二十五毫升。一分钟一百二十五，一小时七点五升，一天，大约一百八十升。

「一百八十升。」韩露自言自语，「一个桶，装一百八十升水，比咱家浴缸还大。」

「那血有多少？」

「全身的血大约五升，其中血浆大约三升。」

朵朵掰着手指头：「一百八十除以三，是……六十。」

「六十遍。」

「可是书上写一百多遍。」

韩露想了想，又算了一遍：如果拿五升全血来除，是三十六遍；如果算流过肾脏的血，肾脏每分钟流过大约一升多的血，一天一千七百升上下，除以五，是三百多遍。一百多遍，不落在哪一种算法的正中间。

「书上这个数，可能是粗略说的。」她说，「家里就用一个能算出来的：血浆，一天大约被滤六十遍。」

朵朵不满意：「那剩下的呢？一百八十升进去，尿只有一点五升，剩下的去哪了？」

这是问到点子上了。**一百八十升的水被滤出来，又有一百七十八升多被拿了回去。**滤过只是第一步，更要紧的是后面的「拿回去」。

这就是本章的老看法与翻转。老看法：肾是一个过滤器，把血里的脏东西滤出去，滤出去的就是尿。翻转：肾先把几乎所有东西都滤出来，再一样一样挑回去，只让不要的、多余的留在外面。**它不是在「挑出废物」，而是在「挑回有用的」，剩下的才是尿。**

所以肾的主要工作，不在滤，而在挑；不在清洁，而在书写：它在书写血液的成分，写好了，别的器官才有一片稳定的内环境可以活。

本章的签名是 ⟨ **E**，D⟩。肾交出的主要是一片土，也就是内环境，包括水、盐、酸碱、血压背景、红细胞数量、钙磷的平衡；同时交出一条路，也就是尿液生成的序列。它没有「交出一个形状」这一项。

关于开头那个数字，要先交代清楚，因为这是一本不编造数据的书。「每天洗一百多遍」是流行的说法，本书核算之后，在多种常见算法里，没有一种恰好得到一百多遍：按血浆算是六十遍上下，按全血算是三十多遍，按流经肾脏的血流量算是三百多遍〔待核〕。本书章题和正文都用能算出来的数：血浆，六十遍。「一百多遍」只留在朵朵的画册里。

◆ 二、教科书里的肾

先说公道话。肾，是生理学里被研究得最透、也最漂亮的器官之一。

人有两个肾，每个像一颗大蚕豆，长十来厘米，位于腰背部两侧。每个肾里，大约有一百万个肾单位〔待核〕，每个肾单位是一根弯弯曲曲的小管，一头连着一个小球。

肾小球，是一团毛细血管，包在一个杯子形的囊里。血液流过这团毛细血管，血压把其中的水和小分子推出管壁，进入囊中。这里有三层屏障：毛细血管内皮上有小孔，下面是基底膜，再外面是足细胞的裂孔膜。三层合起来，让水、盐、葡萄糖、氨基酸、尿素这些小东西过去，把血细胞和大部分蛋白质，比如白蛋白，挡在外面。基底膜和足细胞带负电，对带负电的蛋白也有排斥〔待核〕。

滤过的动力，是血压减去囊内压和血浆蛋白的渗透压。净滤过压只有十个毫米汞柱上下〔待核〕，可是毛细血管面积很大，所以一分钟能滤出一百多毫升。

肾脏的血流很多，每分钟约一升多，大约占心输出量的五分之一到四分之一〔待核〕。每分钟滤出的血浆，占流经肾脏血浆的大约五分之一，这个比例叫滤过分数。

血压在很宽的范围里起落，肾的血流和滤过率却基本不动，靠的是两道自身调节。一道是入球小动脉的肌源性反应：血压升高，血管壁被撑开，平滑肌随之收缩，把多出来的压力挡在小球之外。另一道是后面要讲的管球反馈。两道叠起来，肾在血压起落时可以保持安静〔待核〕。

肾小管，接在肾小球后面，是真正做「挑」的地方，从头到尾分几段：

近端小管，重吸收滤液里大约三分之二的水和钠，几乎全部的葡萄糖和氨基酸，以及大部分的碳酸氢盐。

髓袢，走进肾的深处再折回来，利用逆流倍增机制，在肾髓质里建立一个由外到内越来越咸的渗透压梯度，最深处可以达到血浆的四倍上下，人类尿液最浓能到每公斤一千二百毫渗摩尔左右〔待核〕。

远端小管，继续微调钠、钙、氯，以及酸碱。

集合管，是最后一道关口：在这里，醛固酮管钠和钾，抗利尿激素管水。最终滤液变成尿。

最后，一天一百八十升的滤过液，变成一点五升左右的尿，大约百分之九十九的水被拿回去了。葡萄糖，在血糖正常的时候，几乎一点不剩地被拿回去了。

化验单上的肌酐，也该在这里说一句。肌酐是肌肉日常代谢留下的废料，几乎全靠肾小球滤出去，所以血里的肌酐能间接反映滤过得怎么样。它有个脾气：肾功能下降到相当程度，血肌酐才明显升高〔待核〕。医生常把肌酐、年龄、性别代入公式，算出一个估算的滤过率。那是推算值，不是直接量出来的〔待核〕。

还有一件和后面直接有关的事。肾单位的数目，出生时基本就定了，之后不会再长出新的〔待核〕。不同的人之间，这个数目可以差好几倍〔待核〕。它是一笔底子，只会慢慢用，不会补。

肾的另一半，是内分泌：它既分泌激素，也是激素的靶子。它合成肾素，调节血压与血容量；合成促红素，调节红细胞数；做最后一步，把维生素 D 活化。这三件事，教科书都讲得清楚，后面会各占一节。

此外，肾对酸碱的调节也很关键：它把碳酸氢盐重吸收回来，把氢离子和铵排出去，帮助肺一起维持血的酸碱度。它对钾的调节更是命悬一线的活儿：血钾偏离正常范围一点，心脏就可能出问题。

教科书对肾的认识，是整个生理学里最「数学化」的部分之一。清除率的概念，C＝UV/P，可以用来估算肾小球滤过率；渗透压和流量的关系，可以写成方程。肾脏生理学家有一句行话：研究肾的人，是一群爱算账的人。

它对在哪儿？它把肾当成一个精密的物质分配系统，每一毫升水、每一个钠离子都能记账，而且账平得出奇。

教科书停下的地方，在「调节」这个词上。教科书说，肾「调节」水盐平衡，「调节」血压，「调节」红细胞。可是这个「调节」是怎么跑出来的？它不止一条路吗？这些路出问题时，会往哪里走？这是接着要走的两步。本书要向生理学学的，是账怎么记得这样准；要加的，是账本背后那几条路和几笔结算。

◆ 三、肾的九个格子

先看表，再逐格说。

	一	二	三
S 显露	S_1 规范：滤前滤后的对比，尿量随饮水的变化，肾单位与渗透梯度在皮质髓质间的分布	S_2 模态：粒子＝肾单位、足细胞、各种转运体与水通道；波＝管球反馈的振荡；场＝髓质渗透场与肾内压力场	S_3 价值：真＝留蛋白留细胞；善＝缺水守水、多水排水；美＝血液成分稳得几乎不动
D 差异序列	D_1 意义目标：滤过—分拣—排出三拍	D_2 路径组织：秩序＝自身调节下的稳定滤过；介生＝管球反馈的振荡；混沌＝肾单位成批丢失后的失序	D_3 优化约束：渗透压误差最小；一百万肾单位的冗余；重吸收百分之九十九的损耗最小
E 特征纠缠	E_1 三界：现实界＝血与尿；理念界＝血压与渗透压的设定点；自我界＝内环境之「我」	E_2 信息：符号＝肾素、促红素、抗利尿激素、醛固酮；逻辑＝管球反馈；数学＝清除率与滤过率	E_3 能量：内能＝细胞ATP；动能＝滤过压与泵转运；势能＝髓质梯度、球内压

S_1 规范（对比·变化·分布）。肾读的第一样东西是对比：血浆的渗透压、血钾、酸碱度，与它们应该在的位置差了多少。第二样是变化：喝了水、出了汗、吃了盐之后，血里的东西往哪个方向变。第三样是分布：一百万个肾单位排布在皮质和髓质，有长袢的、有短袢的，肾髓质里从外到内的咸度梯度，也是一种分布。

S_2 模态（粒子·波·场）。粒子，是肾单位、足细胞，以及镶在小管细胞膜上的一排排转运体和通道：近端小管有 SGLT2，升支粗段有 NKCC2，集合管有 ENaC 和水通道蛋白-2。波，是管球反馈那种缓慢的振荡：肾单位里小管液流量的涨落，会引起入球小动脉的节律性收缩，周期是几十秒的量级〔待核〕。场，是髓质里的渗透场和肾内的压力场。

S_3 价值（真·善·美）。真，是选择性：该留的蛋白和血细胞留下，该放的尿素和代谢废物放走。善，是救急：缺水时守水，多水时排水，血钾高了赶紧排钾。美，是稳：一个人一天喝一杯水或喝五杯水，血液的成分几乎看不出差别。

D_1 意义目标。肾的一天，就是一个很大的幸福律三拍：滤过是积累，把一百八十升的血浆全部摊开；分拣是转换，一样一样挑回去；排出是释放，把剩下的送走。这三拍，每一分钟都在重复。

D_2 路径组织。秩序态，是肾的自身调节：血压在一个相当宽的范围里变动，肾血流量和滤过率仍然基本不变，大约在平均动脉压八十到一百八十毫米汞柱之间〔待核〕。介生态，是管球反馈的那种小幅振荡：肾单位随时在调整自己的滤过，不是机械的恒定。混沌态，是肾单位成批受损以后，剩下的肾单位各自为政，失去协调。

D_3 优化约束。误差最小：血浆渗透压的波动，大概只有百分之一二的量级〔待核〕。冗余：一百万个肾单位，切掉一个肾，另一个能把大部分工作担起来。损耗最小：重吸收百分之九十九，是为了不浪费水、糖和盐。肾脏消耗的氧

不少，占全身静息耗氧的一成上下〔待核〕，因为这些重吸收大多靠泵，泵要耗能。

E_1　三界。现实界，是真实的血与尿。理念界，是肾「守着」的那些设定点：血浆渗透压大约在 285 到 295 毫渗摩尔每公斤的范围，血压，血钾，血的酸碱度。这些设定点，是 D_1 的意义目标在理念界的投影。自我界，是十九世纪的生理学家克劳德·贝尔纳所说的「内环境」：每个细胞都不直接面对外面的世界，而是泡在一片由肾和别的器官共同稳住的「自己的海水」里。肾是这片海水的守卫。

E_2　信息。符号，是肾素、促红素、抗利尿激素、醛固酮这些分子。逻辑，是管球反馈：到达致密斑的氯化钠多，则入球小动脉收缩。数学，是清除率与滤过率的公式。

E_3　能量。内能，是小管细胞的 ATP，钠钾泵日夜消耗。动能，是推动滤过的那点压力和泵转运的力。势能，是髓质里那个梯度，一旦建立，就像水坝里蓄着的水，等着在抗利尿激素发令时被用来拉回水分；也包括肾小球里的球内压。

九格不是九个抽屉，而是同一件事在同一时刻的九个面。一滴血在肾小球里被滤过的瞬间，S_2 的粒子在过屏障，D_1 的三拍在走第一拍，E_3 的球内压在做功。

◆ 四、它交出什么：方程签名

肾的签名是 ⟨**E**, D⟩。逐条来看。

功能一：内环境。$E=H(S,D)$。

等号左边，是肾交给全身的产出：一片土。这片土包括血的容量、渗透压、钠钾浓度、酸碱度。心脏、脑、肌肉，每个细胞，都活在这片土里。只要这片土稳着，别的器官才有余力干别的事。

等号右边，S 是肾单位的数量与分布，以及小管上的转运体与通道；D 是尿液生成的序列。内环境，是由这些形状和这条路共同写出来的。

这是肾最重的一项，签名里的 **E** 就落在这一条上。

功能二：尿液生成序列。D=G(S,E)。

等号左边，是一条路：滤过、重吸收、分泌、浓缩，一步接一步。等号右边，S 是肾单位的形状与梯度，E 是血的成分与压力。序列是在这片土里，被已经显露的形状改写出来的：血里盐多了，序列就多排盐；血里水少了，序列就多留水。

这一条也有分量，但比第一条小，所以 D 不加粗。尿液不是肾要交给别人的东西，它是肾为了写好内环境而走的路。**尿是路的副产品。**这是本章要说的一个关键翻转：教科书里「尿液的生成」被放在肾脏章节的中心，可是对全身来说，尿是废的，要紧的是留下来的那个血。

功能三：肾素。E=H(S,D)。

肾素是肾脏分泌的一种蛋白酶，它启动 RAAS，也就是肾素—血管紧张素—醛固酮系统，调节血压与血容量。肾为全身做出了一片「血压与血容量的背景」，这是一片土。所以这是一条 E 方程。等号右边，S 是近球细胞的形状，D 是滤过流量和小管液成分的序列。

功能四：促红素。E=H(S,D)。

促红素让骨髓造更多红细胞，红细胞数量决定血的携氧能力。肾做出的是「携氧能力」这片土。等号右边，S 是肾皮质里分泌促红素的那些间质细胞，D 是肾脏血流和氧耗的序列。

功能五：活化维生素 D。E=H(S,D)。

维生素 D 在皮肤和食物里来，在肝脏变成中间形式，最后在肾近端小管里被活化。活化后的维生素 D 让肠子多吸收钙和磷，是钙磷这片土的一个书写者。等号右边，S 是近端小管细胞里的羟化酶，D 是钙磷、甲状旁腺激素与成纤维细胞生长因子-23（FGF23）这条调节序列。

五条里，四条是 E，一条是 D。肾的权重就压在 E 上，所以签名是 ⟨**E**, D⟩。

还有一件事，要说清楚：肾没有 S 项。它不交出一个形状或边界给别人。这与前一章的胰一样，是十三个器官里偏安静的。肾出问题的时候，很少是哪里痛，而是别的地方慢慢变了：血压高了，贫血了，骨头出了问题。**土变了，别的器官先觉得**。

◆ 五、它怎么做到：运行路径

肾有两个主要功能，E=H(S,D) 和 D=G(S,E)，各有两条路。

一、内环境：E=H(S,D) 的两条路。

路径一：S→D→E，抗利尿激素插水通道。

这是已定的实例。血浆渗透压升高，大脑里的渗透压感受区被激活，下丘脑合成的抗利尿激素（ADH）由垂体后叶释放。ADH 随血来到肾的集合管，结合主细胞基底侧的 V2 受体，细胞内 cAMP 升高，**水通道蛋白-2（AQP2）的囊泡被推向细胞顶端膜并插入其中**〔待核〕。

这里的起点，是 S：集合管细胞膜上那组受体和藏在细胞里的水通道囊泡，是它的形状。随后是序列 D：通道插上去，水顺着髓质的渗透压梯度，从小管里被拉回血里，重吸收的序列被改写。终点是 E：血浆渗透压下降，血容量回升，内环境被重新写好。

速度上，这条路很快。几分钟，通道就能插上；ADH 撤去以后，通道又被收回细胞里。更长的时间尺度上，ADH 持续高水平，还会增加 AQP2 的合成〔待核〕。

这条路上的病，很说明问题。中枢性尿崩症，是 ADH 分泌不足；肾性尿崩症，是肾对 ADH 无反应，比如受体或 AQP2 基因有问题。两种病，一天可以排出很多升淡尿，因为通道没插上，水就没拉回去。

路径二：D→S→E，致密斑与肾素。

这是另一个已定实例。起点是序列：流过每个肾单位的小管液的流量和氯化钠含量。远端小管的起始处，有一小块特化的细胞，叫致密斑，贴着同一个肾单位的入球小动脉和出球小动脉。流量或氯化钠含量变了，致密斑就「读」到，这是 D 在 S 上显露：致密斑细胞经 NKCC2 转运体感受氯化钠〔待核〕。

随后的反应有两条分支：

一条是管球反馈：到达致密斑的氯化钠增多，说明这个肾单位滤得太多了，致密斑发出信号（腺苷、ATP 被认为参与〔待核〕），让同一肾单位的入球小动脉收缩，滤过率降下来。反过来，氯化钠少了，入球小动脉放松，滤过率升。这是一个很快的、很局部的负反馈。

另一条是肾素：致密斑感受到氯化钠偏低，会刺激旁边的近球细胞释放肾素。近球细胞自己也是压力感受器：入球小动脉里的压力低了，被牵拉得少了，肾素也放得多。交感神经兴奋时，通过 β_1 受体也能促进肾素分泌。三条刺激都指向「血容量和血压不够」。

肾素进入血液，去切肝脏产生的血管紧张素原，切下来的是血管紧张素 I；血管紧张素 I 在血管内皮上，尤其是肺的毛细血管内皮上，被血管紧张素转换酶（ACE）切成血管紧张素 II。血管紧张素 II 作用广泛：收缩小动脉，特别是出

球小动脉；促使肾上腺皮质分泌醛固酮；促进抗利尿激素释放，引起渴感；直接增加近端小管对钠的重吸收。

醛固酮，作用在远端小管后段和集合管：增加上皮钠通道（ENaC）和钠泵的活性，保钠排钾。钠被留下，水跟着留下，血容量上去，血压也就回来。

终点是 E：血压和血容量这片土被重新写好。

这两条路，起点不同：一个是从「形状」（通道）进去，一个是从「序列」（流量）进去；终点相同：内环境。**一条快，一条慢；一条管水，一条管盐**。这是路径二分的一个典型。

路径切换的例子。一个人在炎热的天气里出了很多汗：

先是渗透压升高，ADH 路径先上，把水拉回来；同时血容量下降、肾灌注下降，肾素路径随后启动，保钠保水保血压。两条路接力，一条守渗透压，一条守容量。**健康，就是这两条路能够各守各的，也能够互相接力**。

病理是什么样呢？一种是锁死在其中一条上。比如，心衰时肾素路径长期过度兴奋，血管紧张素 II 与醛固酮长期偏高，水盐被一直留着，水肿和高血压反过来加重心脏的负担。另一种是两条皆断，比如肾单位大量丢失，既读不准，也拉不回。

再看两个日常的对照。一杯水下肚，渗透压略降，ADH 撤去，集合管上的通道被收回细胞里，水留不住，半小时左右尿量开始增多，一小时上下到高峰〔待核〕。这件事，只动了第一条路。

一顿很咸的饭就不同了。渗透压先升，ADH 先上，水被留下来，人觉得渴。水一多，血容量上去，肾素被压低，心房分泌的 ANP 增多，排钠的账要在几小时到几天里慢慢结清〔待核〕。这件事，先走第一条，再换到第二条。一杯水和一顿咸饭，用的是同一对路，用法不一样。

二、尿液序列：D=G(S,E) 的两条路。

路径一：S→E→D。肾单位沿皮质到髓质排布，长袢肾单位把髓袢插进深处（S，这是肾的形状，一种分布）；它们在髓质里建起一个越来越咸的渗透梯度（E，一片场）；于是集合管里的水可以顺着梯度被拉出来，浓缩的序列才跑得起来（D）。

路径二：E→S→D。血的成分和压力（E）变了，改变小管上转运体的表达和肾单位开放的数量（S）；于是整个序列的快慢和方向也跟着变（D）。比如长期低盐饮食，远端小管上的钠转运体会增加〔待核〕。

三、促红素与缺氧：E=H(S,D)。

促红素（EPO）由肾皮质里小管周围的间质细胞分泌，血液中促红素的绝大部分来自肾，小部分来自肝〔待核〕。它的调节很有意思：不是靠「红细胞少了」直接触发，而是靠「肾组织缺氧」。

缺氧时，细胞内的缺氧诱导因子（HIF）不再被降解，积累起来，启动促红素基因。促红素进入血液，作用在骨髓，让红系祖细胞多分裂、多成熟，几天到几周里红细胞增多。红细胞多了，携氧能力上升，肾组织氧供改善，HIF 又被降解，促红素下降。这是一个闭合回路。

按六路径读：这是 D→S→E。起点是序列：肾血流量和氧消耗的序列；氧供与消耗的差，在间质细胞里显露为 HIF 的稳定（S）；终点是 E：血的携氧能力这片土。这个读法是本书的，待验。

到高原上去，促红素会在几小时内迅速升高，红细胞的增加则要几周〔待核〕。这是教科书里最直观的「节律改道」之一。

肾功能下降的人，促红素分泌减少，常见贫血，这叫肾性贫血，是肾病的常见表现之一。

四、活化维生素 D：E=H(S,D)。

皮肤在阳光下合成维生素 D_3，食物里也有。到了肝脏，被加上一个羟基，成为 25-羟维生素 D，这是血里的主要储存形式。到了肾脏近端小管，再被 1α-羟化酶加第二个羟基，变成有活性的 1,25-二羟维生素 D〔待核〕。

这一步受严密调控：甲状旁腺激素促进它，高磷和 FGF23 抑制它。活化的维生素 D 让肠子多吸收钙和磷，也反过来抑制甲状旁腺。

这是一条 S→D→E 的路：近端小管细胞里那个酶（S），按钙磷与激素的序列被开关（D），终点是钙磷的血中水平和骨的材料供应（E）。肾与骨、肠、甲状旁腺，在这里连成一张网，第 16 章与第 20 章会接着走。

五、SGLT2 与血糖：E=H(S,D)。

葡萄糖在肾小球里是自由滤过的。血糖正常的人，一天滤出的葡萄糖，大约有一百八十克〔待核〕，按血糖乘滤过率估算。这么多糖，全部要在近端小管被拿回去。负责拿回去的，主要是近端小管早期的 SGLT2 转运体，它承担大约九成的重吸收，其余由后段的 SGLT1 负责〔待核〕。

它的原理是借钠的梯度：钠顺梯度进细胞，带着葡萄糖一起进去。

这条通路有上限。血糖高到某个阈值，通常说是十毫摩尔每升左右，滤出的糖超过了转运体能拿回的量，糖就从尿里漏出来。这就是糖尿病的「糖尿」。

有一类药物，通过抑制 SGLT2，让肾脏多排糖，血糖因而下降，也让血压、体重和体液略有下降〔待核〕。这里本书不做用药建议，只讲机制，因为它揭示了一个很漂亮的联结。

近端小管少拿回钠，则到达致密斑的氯化钠增多。致密斑「读」到这个信号，通过管球反馈，让入球小动脉收缩，肾小球里的压力下降〔待核〕。在糖尿病里，高血糖本来让近端小管多拿回钠，致密斑看到的氯化钠偏少，入球小动脉

因而扩张，肾小球里压力偏高、滤过偏多，也就是糖尿病肾病早期那种「高滤过」。抑制 SGLT2，恰好把这个反馈拨回来一点。多项大型临床试验显示，这类药对心衰和慢性肾病有益，超出了单纯降糖〔待核〕。

这是一个很好的 D→S→E 与 S→D→E 相互咬合的例子：药物在 S 上动了一下（转运体），改变的却是 D（致密斑看到的序列），最终回写到 E（内环境和肾内压力场）。

六、RAAS 与血压：肾为什么是血压的「长期主人」。

前面讲了肾素路径怎样升压。这里要补上教科书里一条很重要的认识：血压的长期水平，最终要由肾来定。

短期的血压变化，主要靠神经反射，比如压力感受器反射，几秒钟就能起效。可是长期的血压，要看水和盐的账。血压高了，肾排出的钠和水会增多，这叫压力性利尿；血容量减少，血压回落。反过来，血压低了，肾少排，血压回升。这条曲线，在生理学家盖顿（Guyton）的经典分析里，被看作血压长期调节的核心〔待核〕。

如果这条曲线向右偏了，也就是要更高的血压才能排出同样多的钠，那么血压就会在一个更高的水平上稳住。这是一种读法：高血压不是肾「坏」了，而是肾的设定点被挪到了更高的位置。

用本书的话来说，设定点是理念界（E_1）里的东西，是肾「守着」的那个目标。设定点挪了，肾守得很尽职，只是守的位置变了。这个读法是待验的，教科书里的原话是「压力—利尿关系右移」。

心脏分泌的心房钠尿肽（ANP）正好是这条线的对手：心房被撑得越大，ANP 越多，促使肾多排钠多排水，把容量降下来，对抗血管紧张素和醛固酮。第 7 章里讲过，心衰时心的签名偏向 E，BNP 大量分泌，也是在朝肾喊话。心和肾，在这里隔着血管，互相递话。

另外，血管紧张素 II 偏爱出球小动脉。出球小动脉一收缩，肾小球里的压力就被抬起来，滤过得以在血压下降时勉强维持。这是一个聪明的设计，也是一个双刃的设计：它在急性血容量不足时保住了滤过，却让长期的球内压偏高。这一点，也是后面「残余肾单位高滤过」的背景。

七、酸碱与钾：不起眼的两笔账。

肾还管两笔不显眼、却随时要命的账。

一笔是酸碱。人体每天代谢产生不少酸，肺负责排出二氧化碳，肾负责排出固定酸：近端小管把滤出来的碳酸氢盐几乎全部重吸收回来，远端的闰细胞分泌氢离子，用磷酸盐和铵把它带走，同时再造新的碳酸氢盐。慢性肾病到了一定程度，这笔账会欠下来，血里偏酸，这对骨、肌肉和蛋白质代谢都有影响〔待核〕。

另一笔是钾。血钾的正常范围很窄，大约 3.5 到 5.0 毫摩尔每升〔待核〕。钾高了，心肌兴奋性被改变，可能引起严重的心律失常；钾低了，肌肉无力。钾的排泄主要在集合管，由醛固酮调节。肾功能下降到晚期，排钾能力下降，是危险的来源之一。

这两笔账说明一件事：肾对全身的价值，常常不在你看得见的地方。它交出的是一片稳定的土，可是没有人会因为土稳而夸它。

◆ 六、它为什么会变：动力与结算

肾是一个以账本见长的器官。本章用九宫的下标，写下它的几笔结算。

结算	原理	发生了什么	回写
$D_2 \times E_3 \to S_1$	形态重塑	缺氧顶血流序列，红细胞量上调	闭合
$D_1 \times E_3 \to S_2$	形态重塑	长期钠负荷顶排钠任务，远端小管转运体增多	闭合
$S_1 \times E_3 \to D_2$	节律改道	高糖顶近端小管转运体，管球反馈被重设，早期高滤过	未闭合

结算	原理	发生了什么	回写
$S_1 \times D_2 \to E_3$	条件场改写	肾单位减少，残余肾单位被迫高滤过，球内压升高	未闭合

第一笔：$D_2 \times E_3 \to S_1$，形态重塑，闭合。

高原或贫血时，组织缺氧，这是 E_3 里的能量处境发生变化；肾血流与氧耗的路径组织（D_2）与之相顶。被改写的，是 S_1：红细胞的量，以及它们在血中的分布。促红素升高，骨髓造血，红细胞数量上去，携氧能力回升，缺氧信号消失，促红素回落。这是一笔漂亮的、闭合得很干净的结算。

第二笔：$D_1 \times E_3 \to S_2$，形态重塑，闭合。

长期摄入较多的钠，或者长期使用某类利尿药，肾必须长期排出更多的钠。排钠这个任务（D_1 的意义目标）与持续的钠负荷（E_3）一顶，远端小管的上皮细胞增生肥大，转运体增多，也就是 S_2 里的粒子层被重塑。动物实验里已经看到这样的变化〔待核〕。这笔结算有一个后果：适应久了，原来的刺激效果就变小了，人们要么提高刺激，要么换路径。

第三笔：$S_1 \times E_3 \to D_2$，节律改道，未闭合。

这是糖尿病肾病早期的一幕。S_1 是近端小管给出的回收规则——哪些拿回、拿回多少，由转运体写定；E_3 是持续的高血糖，也是持续的高滤过葡萄糖负荷。高血糖时，近端小管 SGLT2 拿回的葡萄糖更多，连带多拿回钠；致密斑看到的氯化钠偏少，D_2 里的管球反馈这条路被重设：入球小动脉被扩张，肾小球压力和滤过率偏高〔待核〕。

注意这个结果：肾小球滤过率升高，看上去像「肾功能更好了」，**可那是路被改道的样子**。早期糖尿病肾病的「高滤过」，是一个需要读出来的信号，而不是一个好消息。

第四笔：$S_1 \times D_2 \to E_3$，条件场改写，未闭合。

这是本章的主角，也是本书开题时就定下的实例：肾单位减少后，残余肾单位的高滤过。

先看 S_1：肾单位的数量与分布，变少了。可能是因为年龄、先天数量少、肾炎、糖尿病、高血压、手术切除，甚至是捐肾。

再看 D_2：肾的总任务量不能少。身体每天产生的废物、要排的水盐，并不因为肾单位少了就变少。所以剩下的肾单位，每个都要多做一些，滤过更多，重吸收更多。入球小动脉扩张，出球小动脉相对收缩，肾小球里的压力被抬高，单个肾单位的滤过率上升。这是一次聪明的代偿。

两者一顶，被改写的是 E_3：每个残余肾单位的能量处境，也就是球内压这个势能。压力高了，滤过暂时补上了，总的滤过率可以维持在较高水平。这是 20 世纪 80 年代以来，生理学家布伦纳（Brenner）等提出的「高滤过假说」，主要来自动物的大块肾切除模型〔待核〕。

可是这笔结算没有闭合。球内的高压长期作用在肾小球毛细血管壁上，足细胞受牵拉、脱落，蛋白漏出到尿里，系膜细胞增生，基质堆积，肾小球逐渐硬化。又有一个肾单位报废了，剩下的肾单位更要多扛，高滤过更严重。**每一次代偿，都为下一次报废预支了势能**。

这是一个正反馈的圈。势能没能被好好用掉，就从压力和炎症里散出：蛋白尿，慢性炎症，纤维化。慢性炎症是没有结算完的动力残余〔待验〕。

人的数据也提示了同样的方向，不过要谨慎：捐出一个肾的人，另一个肾的滤过率会代偿上升，达到原来总滤过率的六七成，而不是五成〔待核〕，多数人长期无大碍；可是先天肾单位数量偏少的人，如出生体重很低的，成年后高血压和肾病的风险偏高，这个关联在人群研究里有所发现，但因果还有争论〔待核〕。

一笔适应，是下一笔未结的开始。

胰一章里，β 细胞团减少，残余的细胞被迫高频工作，是同一个形式。同一个形式在两个器官里出现，值得记下来。这就是本书猜想的：**减少下来的 S，会把剩下的 D 逼成高负荷，再把 E 的势能推高**。这个说法是待验的。

◆ 七、病在哪一层

慢性肾病，是指肾的结构或功能异常持续三个月以上。教科书给它的定义主要看两样：肾小球滤过率下降，或者尿里有蛋白。它通常分为五期，到晚期需要透析或肾移植。

用本书的三层读法来看。

功能层：哪条方程失效。

E=H(S,D) 的几条同时受损：内环境失稳，水钠潴留，血钾、酸碱失衡；促红素不足，贫血；活化维生素 D 不足，钙磷失衡，骨受累；肾素的调节失常，血压升高。D=G(S,E) 也受损：滤过率下降，尿液生成的序列变短变弱。这一层，教科书讲得很清楚。

技术层：哪条路径锁死。

ADH 路径、肾素路径常常各自有所失灵。更重要的，是肾素路径容易被锁死在「过度兴奋」这一端。肾单位少了，每一个残余的肾单位又在高压下运行，肾素—血管紧张素系统持续被推着，血管紧张素 II 持续偏高，血压偏高，球内压也偏高，圈里加了一道。

动力层：哪笔结算未结。

前面讲过：$S_1 \times D_2 \to E_3$ 这笔没有闭合。每一次代偿都消耗余地。糖尿病肾病加上 $S_1 \times E_3 \to D_2$ 一笔，与之叠加。

所以慢性肾病的特点，是**长期没有症状，直到肾单位丢掉很多才发现**。这是因为 D_3 的「冗余」太大了，一百万个肾单位足够撑很久。冗余是肾的福气，也

是肾的陷阱：它让损耗很久之后才被听见。教科书里有个数字：滤过率下降到正常的一半以下，很多人还没有明显症状〔待核〕。

干预从哪里进？

从终点进，就是在 E 上用力：控制血压，控制血钾，纠正贫血，调钙磷，必要时透析替代。这些都在救命。西医守终点的价值，在肾病里尤其清楚：晚期肾衰竭的人，透析是真正延续生命的。

从起点进，有两种思路：

一种是**S 的起点**：保住还没有丢的肾单位。教科书里能做的，包括控制引起肾损伤的原发病，如血糖、血压，也包括避免对肾有毒性的药物和因素。有一类药物，针对血管紧张素的路径，用来降低球内压，减少蛋白尿；也有 SGLT2 抑制剂，如前一节所说，通过管球反馈的路径降低球内压〔待核〕。这些药是在 D 的一端用力，在序列上动一下，去减轻球内压这一笔势能。本书不给用药建议，只说机制：**它们读成「改变残余肾单位面对的序列，让势能少散出一点」，比读成「降压药」和「降糖药」，多了一层意思**。这是待验的读法。

另一种是**D 的起点**：饮食里的盐、蛋白质、水，生活里的运动与睡眠，这些都是序列。对于已有肾病的人，这些怎么调，是医生要管的事，本书不下建议。

要记住的是，**肾损伤的「不可逆」，大半是因为肾单位的丢失不可逆**，可是「下一个肾单位还没有丢」，还在可以争取的范围内。所以对肾病，越早知道，余地越大。

◆ 八、放回日子里

周六的早晨，社区卫生服务中心里人不多。韩露帮一位老街坊看化验单。

「您这个肌酐，比去年高了一点。」她斟酌着措辞，「不严重，可是该找医生好好看看。」

老街坊愣愣地：「我没觉得哪里不舒服啊。」

「对，」韩露说，「肾这个器官，有的时候就这么安静。」

她想起了前天晚上朵朵问的那道题。那一天，她和女儿一起算出了六十遍。她当时没想到，这个数字回到工作里，竟然有了另一层意思：肾每天滤六十遍，是个很大的工作量，可是它安安静静做着，有时候做到一半的人手没了，剩下的人悄悄扛起来，扛到有一天真的扛不动。

下班的时候，她给父亲打了个电话。

「爸，您那个体检单上的肌酐，下回去医院，请医生好好看看。」

「怎么，有事？」

「没有事。您的糖尿病，肾也要看。肾不会喊疼，所以要主动看一看。」

电话那头，韩守业「嗯」了一声：「你说的我记着了。」

饭后，韩守业从抽屉里翻出去年的体检单，戴上老花镜，一行一行看。肌酐、尿素氮、尿酸、尿蛋白，后面都跟着一个箭头，或者一个小括号。

他看不懂，就拿笔把这几行圈起来，在旁边写了两个字：问医。

韩露后来看到那张纸，什么也没说。她知道，圈出来不是为了自己判断，是为了下回坐在诊室里，不会忘了问。

晚上，朵朵又缠着外公：「外公，您今天喝了几杯水？」

「四五杯吧。」

「那您的肾今天洗了几遍血？」

「六十遍，」老人笑起来，「你妈妈教的。」

这一章没有给读者任何诊疗建议，也不鼓励任何人自己判断肾功能。能说的，只有三件小事：了解自己体检单上与肾有关的几个项目是什么意思；有需要

时，向医生问清楚这些项目为什么要定期看；不要因为没有症状，就觉得肾没有事。

这些只是和身体相处的理解，不是治疗。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带走的话

肾每天把血浆滤上六十遍，要紧的不是滤，是挑；挑得准，别的器官才有一片稳稳的土可以活。

小　账

看见了什么？ 肾是一个 ⟨E, D⟩ 的器官，内环境由两条路（插水通道、致密斑与肾素）共同写出；肾单位减少后的残余高滤过，是一笔以球内压为势能、尚未闭合的条件场改写。

漏掉了哪一维？ 只数「滤了多少、排了多少」，漏掉了 E，也就是留下来的那片土，以及每一次代偿预支的势能。

◆

15

第 15 章

脂肪：不是赘肉，是一座会说话的仓库

◆ 一、肚子上的那一圈

体检那天，护士用软尺在韩守业的肚脐位置绕了一圈，报出一个数：九十六厘米。

韩守业低下头，看了看自己的肚子。三十年坐在 23 路的驾驶座上，这圈肉是一点一点长出来的，像一件穿旧了的外套，早就不觉得它是自己以外的东西。

「这就是赘肉吧？」他问女儿，「医生让我减。」

韩露在社区卫生服务中心当护士，这样的问话一天要听好几遍。她没有直接回答，先把体检单翻到血脂那一栏，又翻到血糖那一栏，用笔尖在两行数字之间划了一道线。

七岁的朵朵趴在桌边，仰着头看外公的肚子，忽然说：「外公，你的肚子里是不是有一个仓库？」

满屋子的人都笑了。可是这个孩子的话，比许多成年人的说法更接近生理学。

我们对脂肪的老看法，可以压成一个词：多余。吃得多、动得少，多出来的就堆在肚子上、腰上、大腿上。它难看，也不健康，所以要减掉。在这个看法里，脂肪是一张账单，是过去吃喝留下的收据，本身没有用处，只有坏处。

本书要把这个看法翻过来。脂肪的确是仓库，而且是身体里最大的一座。可是它同时是一个每天都在收货、发货、写信的器官。它按自己库存的多少给大脑

写信，按身体的需要给肝和肌肉发货，也会在货堆得不对的时候，向全身发出一连串求救的信号。

这一章要回答三个问题。这座仓库怎么收货、怎么发货？它写的信是什么内容？仓库一旦堆得不对，为什么血糖、血脂、血压会跟着一起出毛病？

回答之前，先公道地看一看教科书已经知道了什么。

◆ 二、教科书里的脂肪

先说脂肪长什么样。

在显微镜下，一个典型的白色脂肪细胞很像一只吹圆的气球。细胞中央是一个巨大的脂滴，几乎占满整个细胞，细胞核和其他细胞器被挤到边缘，薄薄地贴在膜上。脂滴里装的主要是甘油三酯，也就是一个甘油分子连着三条脂肪酸。

可是脂肪组织不只是脂肪细胞。它里面还有毛细血管、神经末梢、成纤维细胞、尚未长成的前体细胞，以及数量不少的免疫细胞，尤其是巨噬细胞。这些非脂肪细胞合称基质血管成分。后面会看到，这一章最要紧的几件事，有不少就发生在这些「邻居」身上。

再说它有多少。成年人的体脂率，男性大约百分之十五到二十，女性大约百分之二十到三十，随年龄和人群不同而不同〔待核〕。一位七十公斤、体脂百分之二十的人，身上大约有十四公斤脂肪。

为什么身体偏偏用脂肪当仓库？因为它最省地方。一克脂肪完全氧化，放出的能量约为九大卡（通常说的「卡路里」），一克糖或蛋白质约为四大卡。同样一克，脂肪的能量是它们的两倍多。

更要紧的是，糖原储存时要带着水，脂肪几乎不带水。所以同样的能量，脂肪占的重量要轻得多。十四公斤脂肪折成能量，大约是十二万多千卡；而肝和肌

肉里的糖原加在一起，只有两千千卡上下〔待核〕。一座仓库能装多少，差了几十倍。要是人靠糖原过冬，身体会重得走不动。

接着说收货。吃过饭，血糖和血脂升高，胰腺分泌胰岛素。在脂肪组织里，胰岛素同时做三件事。

第一件，让血管内壁的脂蛋白脂肪酶忙起来，把血液里乳糜微粒和极低密度脂蛋白中的甘油三酯拆成脂肪酸和甘油，脂肪酸被脂肪细胞吸进去。第二件，让葡萄糖转运蛋白 GLUT4 从细胞内部搬到细胞膜上，葡萄糖进来，提供合成甘油三酯所需的甘油骨架。第三件，抑制把脂肪拆开的酶，也就是激素敏感性脂肪酶。

三件事合起来：货进来，路上拆的拆、装的装，仓库的出货口同时关上。

再说发货。空腹、运动、受冷、紧张的时候，交感神经兴奋，肾上腺素与去甲肾上腺素作用于脂肪细胞表面的 β 受体，细胞里的环磷酸腺苷升高，激活蛋白激酶 A。它给两样东西加上磷酸基团：脂滴表面的包被蛋白 perilipin，和激素敏感性脂肪酶。脂滴的「门」开了，脂肪甘油三酯脂肪酶（ATGL）与激素敏感性脂肪酶先后把甘油三酯拆开，游离脂肪酸和甘油释放出来。

游离脂肪酸进入血液，与白蛋白结合，被带到心、骨骼肌、肝等处当燃料。甘油则被肝摄取，用来合成葡萄糖。这条路在长时间空腹时对血糖很重要。大脑自己不能直接大量烧脂肪酸，可是在长时间饥饿时，肝会把脂肪酸变成酮体，供大脑使用。

还有一个常被问到的问题：脂肪减下去，到哪里去了？一项按化学计量做的估算认为，被氧化掉的脂肪，大部分以二氧化碳的形式经肺呼出，其余变成水〔待核：这一估算见于二〇一四年前后的一项分析，比例以原文为准〕。能量变成了热和功，原子大部分随呼吸走了。

所以，「收货靠胰岛素，发货靠交感与儿茶酚胺」，是教科书里最清楚的一条主线。同一座仓库，一天里在两种口令之间来回切换。

仓库门前的路也是活的。饭后，脂肪组织的血流会增加，好让进来的脂肪酸和葡萄糖有路可走。空腹和运动时，血流同样增加，好把放出来的脂肪酸送走〔待核〕。收也好，放也好，货都要靠血流来运。

这两种口令的灵敏度并不相同。脂肪细胞对胰岛素抑制脂解的反应，在很低的胰岛素浓度下就已达到，比促进葡萄糖摄取所需的浓度还要低〔待核〕。这意味着，哪怕胰岛素只是略高于空腹水平，仓库的出货口就已经被压住了。一天里胰岛素高的时间越长，出货口开着的时间越短。

然后说脂肪的种类。

白色脂肪是主角，负责储存。棕色脂肪不同：它的细胞里有很多小脂滴，线粒体密密麻麻，颜色因含铁的细胞色素而偏棕。棕色脂肪线粒体内膜上有一种蛋白叫解偶联蛋白 1（UCP1）。它让质子从内膜「漏」回去，不经过 ATP 合成酶，于是氧化燃料产生的能量不变成 ATP，直接变成热。

婴儿身上有明显的棕色脂肪，集中在肩胛之间、颈部和脊柱两侧，用来在出生后保暖。长期以来人们以为成年人身上的棕色脂肪消失了。直到二〇〇九年前后，几个研究组在做正电子发射断层成像时，发现成年人锁骨上方和颈部有受冷即显影的组织，后来证实是有功能的棕色脂肪〔待核〕。它在寒冷的刺激下，通过交感神经被激活。

还有一类细胞叫米色脂肪（也称 beige 或 brite）。它们夹杂在白色脂肪里，平时像白色脂肪，在持续寒冷或某些信号刺激下，会表达 UCP1，开始产热。这叫白色脂肪的「米色化」。米色脂肪的来源与调控，研究还在继续〔待核〕。

接着说脂肪写的信。

一九九四年，弗里德曼（Jeffrey Friedman）实验室克隆出小鼠的肥胖基因，它编码的蛋白叫瘦素（leptin）〔待核〕。瘦素由脂肪细胞分泌，血中浓度大致和体脂量成正比。它作用于下丘脑弓状核等处的神经元，抑制食欲、促进能量消耗。缺少瘦素的小鼠极度肥胖；极少数先天缺少瘦素的人也极度肥胖，补充瘦素后明显改善。

这里有一点常被讲错。瘦素更像「库存报告」，不像「饱了」的信号。脂肪减少时，瘦素下降，大脑读到的是「库存在降」，于是食欲上升、能量消耗收紧。这是身体保护库存的一套办法。一般的肥胖者血里瘦素并不低，反而偏高，却不能有效压住食欲，这叫瘦素抵抗。它的机制尚无定论〔待核〕。

另一种信是脂联素（adiponectin）。它也由脂肪细胞分泌，作用于肝和肌肉，促进脂肪酸氧化、提高胰岛素敏感性。有意思的是，它和瘦素的方向相反：脂肪越多，脂联素反而越低。

除此以外，脂肪组织还能把雄激素转成雌激素（靠芳香化酶），能分泌血管紧张素原，能分泌多种炎症相关的细胞因子。把这些统称「脂肪因子」（adipokine），是因为它们的共同来源是脂肪组织。

脂肪写信的对象，还有生殖系统。体脂极低的女性，月经可能变得不规律，甚至停止，瘦素被认为是其中一个信号〔待核〕。库存报告太低，生殖这条线就收紧。这是脂肪向全身写信的又一个例子：它写的，不只是食欲。

最后两件事，教科书讲得不多，可是对本章很要紧。

一件是内脏脂肪与皮下脂肪。皮下脂肪在皮肤下面，臀部、大腿尤其多。内脏脂肪在腹腔里，围着肠子和网膜。内脏脂肪的静脉血直接汇入门静脉，先流进肝。它对儿茶酚胺的脂解信号更敏感，对胰岛素的抗脂解信号相对不敏感，炎症因子的分泌也更多。大量研究提示，腰围、内脏脂肪量与代谢风险的关系，比体重指数更直接〔待核〕。

另一件是脂肪细胞自己的寿命。二〇〇八年，斯帕尔丁（Kirsty Spalding）等人利用冷战时期核试验留下的碳十四印记，估算出成年人的脂肪细胞每年大约更新百分之十，细胞总数在成年期保持相当稳定〔待核〕。就是说，仓库里的「货架」也在换，只是换得缓慢。

仓库扩建有两种办法。一种叫肥大：原有的脂肪细胞各自胀大。另一种叫增生：前体细胞分化出新的脂肪细胞，货架变多。皮下脂肪在能量过剩时更倾向于增生，内脏脂肪更倾向于肥大〔待核〕。肥大的细胞越过一定的大小，就更容易缺氧、更容易死亡、更容易分泌炎症因子。所以「同样多的脂肪」并不等于同样的仓库：一百个中等大小的货架，比五十个撑破了的货架安全。

教科书对在哪儿？它把脂肪从「垫子和库房」升级为「内分泌器官」，这是二十世纪末生理学最漂亮的一次转向之一。棕色脂肪成年人身上存在的发现，也改写了一些旧章节。这些，本书照单全收。

可是教科书停在哪儿？停在一张清单。储存能量，保温缓冲，产热，内分泌，四项并列。清单当然没错，只是清单不回答一个问题：这四样事，是同一座仓库的四个动作，还是四个互不相干的部门？它们彼此怎样牵一发动全身？

这个问题，要等到九个格子里去找。

◆ 三、脂肪的九个格子

先摆出表。

	1	2	3
S 显露（形状）	S_1 规范：脂肪与非脂肪的对比；脂肪细胞随摄入而胀缩；皮下与内脏、腹部与臀股的分布	S_2 模态：粒子＝脂肪细胞与巨噬细胞；波＝胰岛素、儿茶酚胺信号的涨落；场＝瘦素与脂联素的血中浓度场	S_3 价值：真＝库存的实况；善＝缓冲、绝缘、保护；美＝体形的轮廓

	1	2	3
D 差异序列（路）	D_1 意义目标：特征律＝成为「能储能放的库」；自由律＝可胀可缩；幸福律＝餐后储存、空腹动员的一个来回	D_2 路径组织：秩序＝餐后储存、空腹动员有序切换；介生＝储存与动员在半夜里的缓慢交接；混沌＝脂解抑制失灵、脂肪酸整夜不停地漏	D_3 优化约束：误差＝血脂酸浓度的稳定；冗余＝十几公斤的储备；损耗＝重新酯化的无效循环、产热
E 特征纠缠（土）	E_1 三界：现实界＝食物、寒冷、活动；理念界＝大脑里「该吃了」的体感与饮食的社会规矩；自我界＝瘦素、胰岛素、皮质醇的激素状态	E_2 信息：符号＝瘦素、脂联素、炎症因子；逻辑＝胰岛素与儿茶酚胺这对相反的口令；数学＝瘦素与脂肪量的近似比例关系	E_3 能量：内能＝脂滴里的甘油三酯；动能＝脂肪酸被动员出来燃烧；势能＝储满的库存（可以随时被调用）

接下来逐格说。每一格都只讲一件事，让读者看到，同一座仓库在九个地方同时有事做。

S_1 规范。 规范里有三个字：对比、变化、分布。

对比：脂肪组织在影像里与肌肉、内脏截然不同，在显微镜下又与周围的基质截然不同。变化：一个脂肪细胞的直径可以涨大一倍以上，一个月里体积就变了。分布：这是脂肪的特色。同样多的脂肪，长在腹腔里和长在大腿上，对身体的意义不一样。女性更多长在臀股，男性更多长在腹部，绝经后女性的分布偏向男性模式，雌激素在其中起作用〔待核〕。

S_2 模态。 粒子是脂肪细胞，也是钻在脂肪里的巨噬细胞；波是胰岛素和儿茶酚胺这两个口令此起彼伏的节奏；场是瘦素、脂联素在血里的浓度场，全身的器官都泡在这个场里。

脂肪的「场」很特殊。心的场是电场和压力场，局限在胸腔里。脂肪的场是溶在血里的化学场，哪里有血，哪里就读得到它的信。

S_3 价值。 真，指库存的实况，瘦素把它如实报告出去。善，指缓冲外力、隔绝寒冷、保护肾和眼眶这类器官。美，指体形的轮廓，各个文化对它的评价不同，本书只记一句：体形是脂肪这个器官被眼睛看到的那一面。

D_1 意义目标。 特征律说它成为什么：一座能储能放的库。自由律说它能做什么：胀也行，缩也行，库的大小是活的。幸福律说它的一个来回：餐后积累，空腹释放。这个来回和心脏一个周期的三拍不一样，它的节律是以天计的，一顿饭、一夜睡眠。

D_2 路径组织。 秩序态，是白天吃饭时储、夜间空腹时放，切换利落，血里的脂肪酸浓度起伏有度。介生态，是两种口令交接的时刻，比如饭后三四小时，胰岛素在退，儿茶酚胺和胰高血糖素还没完全上来，仓库正在「换班」。混沌态，是脂解被胰岛素管不住，整夜整夜往外漏脂肪酸。健康的脂肪，大部分时间应当在秩序与介生之间，能灵活换班，医学上叫「代谢灵活性」〔待核：该术语在文献中使用较广，定义略有差异〕。

D_3 优化约束。 误差最小：要让血里的游离脂肪酸别忽高忽低。冗余：十几公斤的储备，对应人类漫长历史里食物不稳定的现实。损耗：有一类损耗是故意留的，比如脂肪细胞里脂肪酸被拆开又重新装回去的「空转」，棕色脂肪的产热也是故意把能量变成热。这两处，D_3 的「损耗最小」不是越小越好，而是被放行了一块。放行多少，为什么，生理学至今没有一个干净的回答〔待验〕。

E_1 三界。 现实界是食物、寒冷、活动，是脂肪每天要面对的外部条件。理念界，在这里指大脑里那套「该不该吃」的规矩，包括一日三餐的社会节律，包括「把饭吃完」的家教。自我界是身体内部激素的状态，瘦素、胰岛素、皮质醇各自的水平。三界一起，决定了今天这座仓库进多少、出多少。

E_2 信息。 符号是瘦素、脂联素这些分子。逻辑是胰岛素与儿茶酚胺这一对方向相反的口令：一个说「收」，一个说「放」。数学是瘦素浓度和体脂量之间近似成比例的关系，它让大脑能读出库存的大小。

E_3 能量。 内能是脂滴里的甘油三酯；动能是被动员出来、真正被烧掉的脂肪酸；势能是已经储满的库存，它像水库里的水，不流动，也没有消失，随时可以被调用。

九个格子读到这里，有一点已经看得出来：脂肪的格子里，E 一行写得最满，S 一行也不空，D 一行有节律可言却不显眼。这就是它的签名为什么写成 ⟨**E**, S, D⟩。

九格不是九个抽屉，而是九件同时发生的事。你在餐后走出饭店的这一刻，胰岛素的波正涌上来（S_2 与 E_2），脂肪酸正被吸入细胞（E_3），脂肪细胞正在微微胀大（S_1），体内的「库」已经换成收货的口令（D_2）。九件事不分先后，一起在跑。

◆ 四、它交出什么

脂肪的功能，按三方程一条一条读。判据只有一个：等号左边，是它交给全身的产出。

第一条，E＝H(S, D)：一片土，也就是一座能放能取的能量库。

这是脂肪最重的一条。别的器官的能量要靠一顿一顿饭，脂肪替它们把时间拉长：饭后多出来的收进去，两餐之间、夜里、走路、挨饿的时候，再放出来。别的器官活在「有电的时候」，是因为脂肪在「没电的时候」供电。

右边是什么？S 是库本身的形状与大小：脂肪细胞有多少、胀到多大、长在哪里。D 是库的节律：什么时候收、什么时候放，换班换得利不利索。库的大小

和节律合起来，才写得出「血里现在有多少游离脂肪酸」这一行。所以这条方程的左边是 E，右边是 S 和 D。

这条方程里还有一项很容易被忽视：瘦素与脂联素。它们是脂肪向全身写出的「信」，也属于 E，因为它们是别的器官活着所需要读到的条件。大脑读瘦素，决定今天的食欲和能量支出；肝和肌肉读脂联素，决定对胰岛素有多敏感。

这里有一个容易漏掉的细节：这些信不是脂肪随口说的，而是库存本身的读数。瘦素按库存的多少涨落，等于把仓库的账本抄了一份，贴到全身的墙上。别的器官不必派人来盘点，抬头就能读到。一个器官能把自己的状态变成一封别人读得懂的信，这就是「土」的意思：别的器官靠它活着，也靠它的话活着。

第二条，S＝F(D, E)：一个显露，也就是体形。

体形是脂肪交给外界看的那一面。脂肪细胞长在哪里、长多大，右边是它每天的收放节律（D）和它所处的条件（E）：长期吃多少、动多少、激素如何、遗传怎样。删掉任何一项，体形都不会是现在这个样子。

这条方程在脂肪里的权重比在骨、皮肤里的小，所以签名里 S 排在第二，没有加粗。可是它并不轻：内脏与皮下的分布，是整个代谢风险的一条线索。后面讲病的时候会反复回到这一点。

第三条，D＝G(S, E)：一条路，也就是储存与动员的节律。

这条路不是脂肪事先写好的程序，而是被库存和环境不断改写而成的。库存多（S），瘦素就高，大脑据此调低食欲、调高交感输出（E 的作用），节律就往「放」的方向偏一点。血里胰岛素高（E），节律就往「收」的方向偏。同一座仓库，库存、激素、寒冷、饥饱，都在改写它的节律。

三条方程摆在一起，是一个循环：节律和库存决定土，土和节律决定体形，库存和土又回头改写节律。这个循环，在第六节的结算里还会再出现。

签名为什么是 ⟨**E**, S, D⟩?

E 最重，因为脂肪对全身最大的贡献是那片土：能量库和它写出的信。S 居中，因为体形既是它的显露，又直接决定土的大小。D 最轻，不是说节律不重要，而是节律在这个器官里「躲」在激素背后：胰岛素和儿茶酚胺这两个口令来自胰腺与交感神经，脂肪自己只是听令。所以它的路，是被别的器官的路借去用的。

这一点和胰不同。胰的签名里 D 与 E 并重，因为胰岛素脉冲的节律是胰自己写的。脂肪不写节律，只执行节律。可是执行得好不好，对血糖和血脂的影响一样大。

◆ 五、它怎么做到

一个功能两条路。脂肪的三个功能，各取两条，全部用真实机制落实。

E＝H(S, D) 的两条路。

第一条，D→S→E，从节律出发。餐后胰岛素的序列到来（D），脂肪细胞吸进脂肪酸与葡萄糖、合成甘油三酯、脂滴变大（S），于是库里多出一笔储备（E）。这条是「收货路」，也是教科书写得最清楚的一条。

第二条，S→D→E，从形状出发。脂肪细胞的大小与数量（S）决定了它对胰岛素的反应节律（D）：细胞小而新的时候，脂解被胰岛素管得很听话；细胞胀得很大时，抗脂解的反应变弱，夜里仍往外漏脂肪酸。节律一变，血里的游离脂肪酸水平（E）就跟着变。这条路是「库存反过来改写出货」的路。

两条路各自起点不同。一条从「口令」进去，一条从「库存」进去。

S＝F(D, E) 的两条路。

第一条，D→E→S。长期反复的餐后胰岛素节律（D）造成脂肪组织里营养和激素的条件（E），脂肪细胞增大、数量缓慢更新，体形随之成形（S）。体形是几年的节律积累出来的结果。

第二条，E→D→S。条件先动：长期的能量过剩，或者糖皮质激素长期偏高（E）。它们改变了储存和动员的偏好（D），脂肪于是往腹腔里、内脏周围堆（S）。库欣综合征的患者向心性肥胖，就是这样一条路被推到了极端〔待核：机制涉及糖皮质激素对内脏脂肪的偏好性作用〕。

D＝G(S, E) 的两条路。

第一条，S→E→D。脂肪量（S）决定瘦素浓度（E），瘦素告诉下丘脑库存多少，下丘脑再调整食欲和交感输出（D）。这是一条「库存向大脑汇报，大脑改写节律」的路。

第二条，E→S→D。寒冷来了（E），交感神经兴奋，棕色脂肪被激活，部分白色脂肪米色化（S），于是产热的节律（D）建立起来。这条路里，D 的改变是通过「细胞类型的改变」完成的，需要几天到几周，不是一个秒级的反射。

这条路还有一个不太起眼的伙伴：脂肪酸自己。棕色脂肪被激活时，细胞内的脂肪酸既是燃料，也是 UCP1 的激活物〔待核〕。就是说，仓库里发出去的货，一部分又回头开了产热的开关。这是一条小小的内部回路：E 的东西改写 D，D 又消耗 E。

另有一条与肝相连的路不能漏掉。脂解释放的甘油，被肝摄取后用来做糖异生的原料，血糖在长时间空腹里的稳定，有一份是仓库给的。脂肪这个器官，因此和肝的路径直接接上了线。第 20 章讲接线的时候，还会回到这一点。

路径切换的例子。

健康的脂肪是会换路的。吃饭时走「收货路」，夜里空腹时走「发货路」，天冷时多出一条「产热路」。每天要换好几次班，不卡壳。

这种切换能力有个名字，叫代谢灵活性〔待核〕。胰岛素抵抗的人，常常是切换变钝：饭后脂肪酸还在往外漏，夜里储存不下来的货堆去了别处。路没有断，只是转不过弯。

一个冬天的夜里，可以看见三条路依次上场。晚饭后几小时，胰岛素还高，仓库走收货路。后半夜，胰岛素退下去，脂解的口令占线，脂肪酸缓缓放出，走发货路。屋里若是很冷，交感神经再加一道口令，棕色脂肪与部分米色脂肪被叫起来，走产热路。

成年人身上的棕色脂肪不多，它对全身产热的贡献有多大，仍有争论〔待核〕。可是三条路在一夜里接力，各管一段，这个画面是清楚的。

这里有一条本书的推测，标作待验：脂肪的许多病态，不是某一条路坏了，而是两条路之间的「转换口」变钝了。若这个说法成立，干预就不该只盯着终点的数值，而要问：哪一条路上的口令，比平时更长久地占着？

◆ 六、它为什么会变

三原理：两维相顶，第三维改变，再回写。脂肪里的几笔结算，各取一格。

结算	谁和谁相顶	谁改变	读法
$D_2 \times E_3 \to S_1$	储存的节律 × 长期的能量过剩	体量与分布变	形态重塑
$D_3 \times E_1 \to S_2$	保体温的约束 × 寒冷这个现实条件	米色脂肪细胞出现	形态重塑
$S_1 \times E_3 \to D_2$	胀大的脂肪细胞 × 过剩的脂肪酸与糖	储存—动员节律改道	节律改道
$S_1 \times D_3 \to E_2$	脂肪量 × 误差最小的约束	瘦素浓度随之变	条件场改写
$S_1 \times D_2 \to E_3$	内脏脂肪增多 × 门静脉的脂解节律	肝与肌肉得到的能量场变	条件场改写

结算	谁和谁相顶	谁改变	读法
$S_1 \times E_2 \to D_3$	肥大的脂肪组织 × 炎症信息场	优化约束失守	节律改道（未结）

逐笔看。

$D_2 \times E_3 \to S_1$（D 与 E 相顶，S 改变）。 能量长期有余，储存的节律年复一年地走在前头，脂肪细胞慢慢胀大，一部分前体细胞分化出新的脂肪细胞，体量和分布都变了。这是形态重塑。它是一笔闭合的结算：多出来的能量被装进新的形状里，没有散出去。适应在这里是 1→N，同一套本领，装的东西变多了。

$D_3 \times E_1 \to S_2$（D 与 E 相顶，S 改变）。 寒冷，是现实界摆过来的一道硬条件，保体温，是 D_3 的一条底线。两者相顶，脂肪组织里出现了新的「粒子」：UCP1 表达的米色脂肪细胞增多（S_2）。它们不是新发明，是白色脂肪本来就有的潜能被撑开了。这笔结算在动物实验里很清楚，在人身上多少、能持续多久，仍有待核实〔待核〕。

$S_1 \times E_3 \to D_2$（S 与 E 相顶，D 改变）。 胀得很大的脂肪细胞，碰上长期过剩的脂肪酸和糖，节律被改道：胰岛素对脂解的抑制变弱，夜里该放的货不该放的时候也在放，该收的货收得慢。这是节律改道，也是脂肪这个器官里最典型的一笔「坏账的开端」。

$S_1 \times D_3 \to E_2$（S 与 D 相顶，E 改变）。 脂肪量增加，瘦素的分泌随之增加，血里的信息场变了。这笔结算本身是一笔正常的结算，它让大脑读到库存的变化。问题在于：库存长期偏高，大脑对这封信的反应变钝，这笔结算就开始「读不进去」，后面接上瘦素抵抗〔待核〕。

$S_1 \times D_2 \to E_3$（S 与 D 相顶，E 改变）。 内脏脂肪增多，加上它对儿茶酚胺更敏感的脂解节律，经门静脉的血把大量脂肪酸直接送进肝。肝得到的能量场被

改写了（E_3）：脂肪酸过多，肝合成甘油三酯，运不出去的部分就留在肝里。这是条件场改写，也是后面要讲的「异位脂肪」的开头。

$S_1 \times E_2 \to D_3$（S 与 E 相顶，D 改变）：一笔未结的结算。

胀得很大的脂肪组织，血管跟不上，内部氧气不足，一部分脂肪细胞死去。巨噬细胞被招来清理，在死去的脂肪细胞周围围成一圈，显微镜下像一顶王冠，叫「冠状结构」。巨噬细胞与脂肪细胞一起分泌肿瘤坏死因子 α、白介素 6、单核细胞趋化蛋白 1 等炎症因子〔待核〕。

这笔账本来可以闭合：清理完死细胞，修好血管，组织复原。可是只要库存持续偏高，新的死细胞就不断出现，清理工作永远没有收工。势能没有被回写进新的形状里，于是以炎症因子的形式散出去，进入血液，作用于肝、肌肉、胰和血管。

这就是本书说的「慢性炎症是没有结算完的动力残余」的一个具体例子。它是待验的解释：读法是，炎症不是肥胖的「副产品」，而是一笔长期挂着的账。

教科书里，脂肪组织的低度炎症有大量证据。二〇〇三年，魏斯伯格（Weisberg）等人和徐（Xu）等人分别报告，肥胖者与肥胖小鼠的脂肪组织里巨噬细胞明显增多〔待核〕。更早，一九九三年，霍塔米斯里（Hotamisligil）发现脂肪组织里肿瘤坏死因子 α 的表达在肥胖时升高，并且能干扰胰岛素信号〔待核〕。本书不添新的数据，只提供一种读法：它们是同一笔未结结算的不同表现。

三原理在这一章各有落点。D 与 E 相顶，是体量重塑；S 与 E 相顶，是节律改道；S 与 D 相顶，是条件场改写。这些结算里，闭合的几笔使仓库适应了环境；没闭合的那一笔，让炎症成为全身的背景噪声。

适应与反抗，在这里也能找到影子。脂肪库的扩张，是一种 1→N 的适应：同一套收放的本领，装进了更大的容量，对于能量过剩的环境，这是一个合理的

回答。可是容量有限，适应到头，账就开始拒绝结算，走向病态。另一条路，是0→1的反抗：主动改变进食的节奏、增加肌肉的活动，让仓库收到不同于过去的口令。反抗不是充分条件，它只是一个新的开始，后续还要看它能不能被写进新的结算。这两句话，本书只当作读法，不是预测。

还有一条值得补上：动力改写技术，技术沉淀为功能。脂肪本来只是储存与动员的库，可是当它长期要向大脑报告库存，瘦素这封「信」的分泌就沉淀成了它的一项功能。这是否是历史上的真实过程，本书无法断言；作为一种读法，标作待验。

回头看这一章的六笔结算，会发现一个共同的形状：几乎每一笔的起点，都是库存的大小（S_1）。库存大了，信息场变，节律变，炎症变，邻居的条件也变。这提示一个待验的猜想：脂肪是少数几个「自己的体量就是自己的动力来源」的器官。别的器官可以满载运行也不改变形状，脂肪一胀，路和土都得改。

◆ 七、病在哪一层

读病，三层分开看。

功能层：哪条方程失效。

$E=H(S,\ D)$ 最先出问题：仓库的功能是「收得进、放得出、信写得准」，这三项都可能失效。收不进：脂肪细胞已经胀到极限，血里多余的脂肪酸找不到去处。放不出：胰岛素长期很高，抑制脂解，减肥者觉得「减不下去」。信写不准：瘦素高而无效，脂联素低而不足。

有一类罕见的病，从反面证明了脂肪的功能：脂肪营养不良。患者缺少脂肪组织，全身或局部。按「脂肪是赘肉」的老看法，他们该是最健康的人。可是实际上，他们常常有严重的胰岛素抵抗、脂肪肝和高甘油三酯血症〔待核〕。没有

仓库，货只能堆在肝里、肌肉里。这说明脂肪不是多余的，缺了仓库，货没处放。

技术层：哪条路径锁死。

路径在这里的病态，是「转换口变钝」。收货路和发货路都在，可是切换迟缓。胰岛素抵抗的脂肪组织里，抗脂解的反应变弱，夜间脂肪酸水平居高不下；与此同时，储存的反应也变弱，饭后脂肪酸被送去别处。两条路都走得很勉强。

另一条锁死的路是 S→E→D：库存向大脑汇报，大脑读不懂。库存高，瘦素高，大脑却仍然觉得「库里不够」，这是瘦素抵抗的读法〔待核：机制仍有争议〕。

动力层：哪笔结算未结。

前一节的最后一笔：$S_1 \times E_2 \to D_3$，脂肪组织的低度炎症。它向外散出的炎症因子，在肝里干扰胰岛素信号，在肌肉里削弱葡萄糖摄取，在血管壁上促进炎症，在胰里影响 β 细胞。一座仓库的未结账，由全身的器官替它买单。

把这件事放回网络里看，会更清楚。肝收到过多的脂肪酸，合成更多甘油三酯和极低密度脂蛋白，血脂就升高；肌肉摄取葡萄糖变慢，血糖就升高；胰岛的 β 细胞在更长时间里被迫分泌胰岛素，慢慢疲劳；血管内皮在炎症因子里工作，血压调节也变钝。三高里的每一项，都有脂肪的一份。这是第 21 章要接着讲的事：三高是网络里的土，脂肪是其中一个执笔者。

还有一笔，叫异位脂肪。当皮下脂肪不堪重负，脂肪酸流向肝、骨骼肌、心脏、胰的细胞内，形成脂滴（$S_1 \times D_2 \to E_3$ 的下游）。这些细胞本不是仓库，没有储存的机制，也没有安全的存放办法。脂肪酸的某些代谢中间产物（比如二酰甘油、神经酰胺）会干扰细胞内的胰岛素信号，这叫脂毒性〔待核：具体分子机制仍在研究〕。肝细胞里堆的脂肪，就是脂肪肝。肌肉里堆的，使肌肉对胰岛素迟钝。

有一种说法叫「个人脂肪阈值」（personal fat threshold）：每个人皮下脂肪安全储存的上限不同，超过上限，脂肪就溢到内脏和肝，不同的人在不同的体重上出问题〔待核〕。这个说法解释了为什么有人体重指数不高却有糖尿病，有人体重指数很高代谢指标却尚好。本书把它读作：仓库的容量，是 S 的一个属性；库满之后货去哪里，是 D 与 E 的事。

从哪里进去。

一条原则贯穿全书：干预要从先动的那一维进去，不从终点进去。

脂肪的病，终点上最容易看见的是血糖、血脂、血压三个数字。可是三个数字都是仓库溢出以后的症状。从起点看，有两个入口：S 起点，即库存本身的大小与分布；D 起点，即收放的节律，包括进食的节奏、活动的多少、睡眠的长短。

有研究显示，在部分 2 型糖尿病患者中，显著减重后血糖可以缓解〔待核：如英国 DiRECT 试验及相关随访〕。若这个现象成立，它支持的读法是：从 S 起点进去，让库存下降，别处的 D 与 E 会被回写。这是待验的猜想，不是给任何人的处方。单靶点药物在终点用力，能压住数字；而数字背后那笔未结的账，需要靠起点去闭合。

◆ 八、放回日子里

晚饭后，韩露帮父亲量完血压，拿出了那张体检单。

「爸，医生说『减』，说得太简单了。」她说，「这圈肚子不是一堆没用的东西，它是你身体里最大的仓库，里面的货放得太满，有一部分货溢出来，放到了不该放的地方。」

韩守业听得半懂：「那不就是胖吗？」

「胖是看得见的那一面。」韩露指着「腰围」那一行，「医生看腰围，不只看体重，是因为长在肚子里的那一部分，和长在腿上的那一部分，不是一回事。」

朵朵在旁边剥橘子，说：「外公的仓库，晚上是不是也要关门？」

大家又笑了。可是这回，韩守业认真想了想。他想起自己跑 23 路的那三十年：早饭匆忙，午饭常常过点，晚饭吃得重，吃完往沙发上一躺，半夜还要起来找点心。仓库的收货口，在一天里被打开得太多，而发货口很少有机会打开。

第二天早上，他照例去公园快走。走了二十分钟，身上微微出汗。他当然不知道，这一刻，交感神经正在给肚子里的仓库下「放货」的口令，脂肪酸正被送去腿上的肌肉当燃料。他只知道，走完觉得人松快。

又过了几天，一个夜里十一点多，韩守业在沙发上看球赛，手不知不觉伸向了茶几上的饼干盒。

朵朵穿着睡衣，从房间里探出头：「外公，仓库不是应该关门了吗？」

他的手停在半空。球赛正到紧要处，他没有回嘴，只是把盒盖盖上，往里推了推。后来他自己也说不清，是被孩子问住了，还是球赛本来就没有那么好看。

第二天早上，他翻出一根旧软尺，在肚脐的位置绕了一圈，九十六，和体检那天一样。他把数字写在体检单的空白处，旁边画了个小问号。

他不知道这个数算不算大事。只是觉得，腰围比体重多说了一句话，值得再量一次，看一看它下回会说什么。

本书对韩守业只想说几件小事，不是医嘱，是理解身体的几个角度。

一是别把脂肪当敌人。它是身体用来熬过饥荒与寒冬的发明，今天吃得太多、动得太少，它才变成了麻烦。

二是库的大小要看，库存放在哪里也要看。腰围比体重多说了一件事。

三是仓库有「收」和「放」两个口令。一天里，让它有机会听到「放」的口令，比只盯着少吃一口，更接近这座仓库的本来节律。至于具体怎么调整饮食、运动，请问你的医生或营养师。

韩露还想到一件事，没有马上说出口。父亲总说自己「从小就瘦，到了中年才胖起来」。这在生理学里不是一件奇怪的事：成年之后，脂肪细胞数目大体稳定，体重的增加更多是靠细胞胀大，而内脏的那一部分，随年龄、性别和激素状态，会慢慢变多〔待核〕。她想，往后和父亲聊的，不是「你为什么胖」，而是「你的仓库在一天里有没有机会换班」。

这是一个小小的转换：不再审问一个人的意志，而是去看一座仓库的节律。按本书的读法，脂肪的收放是运行态显影的结果，不是谁「管不住嘴」的证据。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带 走 的 话

脂肪不是赘肉，是一座会说话的仓库；它写的信，全身都在读，读错了，账就由别的器官来付。

小　账

看见了什么？脂肪的发生是一套 ⟨E, S, D⟩ 的运行，仓库的收放节律、体量分布与对全身写出的信，三件事同时在跑，其中最末一笔未结的账，是脂肪组织的低度炎症。

漏掉了哪一维？只把脂肪读成「能量储备」，漏掉了 D 的两个口令怎样轮流占线，也漏掉了 S 的分布怎样回头改写 E，所以只看见数字，看不见账。

◆



第　四　编

显露之器：形状为重

导　语

三个器官，骨、皮肤与眼、脾与免疫，交出的主要是一个显露：一个能被认出来的形状，一道分得清里外的边界，一种分得清己与非己的识别。前三编的器官，交出的是一条路或一片土；这一编的器官，交出的是你一眼就能看见的东西。

形状看上去最像「定型」的事。骨架像房子的钢筋，皮肤像墙，免疫像门卫，一旦建成，好像就不再动了。可是本书在这一编要说的，恰恰相反：显露不是一次做成就完了的事，它是每天被重新写一遍的事。骨在重建，皮肤在脱落，免疫的名单在不断更新。形状越稳，背后改写得越勤。

这一编也要回答一个常被省略的问题：一个形状靠什么保持？答案是，靠路与土不停地为它续写。续写一旦跟不上，形状就会慢慢失持，不是突然塌掉，而是一轮一轮地少一点。读完这一编，你会发现，「定型」其实是一种动态的平衡，不是一块凝固的石头。

16

第 16 章

骨：十年换一副骨架

◆ 一、六周后的那个小包

朵朵从滑梯上摔下来那天，右前臂打上了石膏。

六周后复查，韩露陪着去拍片。医生把片子挂在灯箱上，指着断裂的位置说：「你看，这里长出了一圈新骨，我们叫它骨痂。」

朵朵凑近看，那是一个鼓起来的小包，裹着原来的裂缝，像一圈新缠的绷带。她问：「骨头不是硬的吗？硬的东西怎么会自己长？」

这个问题，很多成年人也没想过。我们对骨头的老看法，是一副钢筋：它撑着身体，所以是硬的；它是硬的，所以是不变的。骨折是例外，是意外事故，修好就回到不变。

本书要把这个看法翻过来。骨是硬的，也是活的，而且是全身最勤快的「施工队」之一。哪怕没有骨折，它也在拆旧墙、砌新墙，一年到头不歇。成年人常被引用的一句话是，骨架大约十年换一遍。这句话对不对，对到哪一步，第二节会核实。

这一章要问三个问题。骨怎么在不倒塌的前提下把自己拆了重建？它凭什么知道该在哪里加固、在哪里减料？以及，这个本来每天更新的形状，为什么到了老年会一点一点失持？

◆ 二、教科书里的骨

先看骨是什么做的。

成年人的骨，干重的大约三分之二是矿物，主要是羟基磷灰石，一种钙和磷组成的晶体；其余大部分是有机基质，其中约九成是 I 型胶原〔待核〕。矿物给骨以硬度，胶原给骨以韧性。去掉矿物，骨变得像橡皮，能弯不能撑；去掉胶原，骨变得像粉笔，能撑不能弯。硬而不脆，靠两者在纳米尺度上交织。

再看骨的两种「质地」。骨的外层是皮质骨，致密、厚实，占骨量的大部分；里面是松质骨，像海绵，由细小的骨小梁交织而成，表面积大。长骨的两端、椎体、骨盆里，松质骨多。后面会看到，两种骨的更新速度很不一样。

再看骨里的四种细胞。

成骨细胞，负责造骨：它分泌胶原为主的基质，再促成矿化。破骨细胞，负责拆骨：它是巨大的多核细胞，来自单核/巨噬细胞谱系，贴在骨表面分泌酸和蛋白酶，把矿物溶解、把基质降解。骨衬细胞，覆盖在静止的骨表面。骨细胞，是成骨细胞埋进自己造的骨基质里变成的，占骨内细胞的绝大多数，约百分之九十到九十五〔待核〕，它们住在骨基质的小腔里，用细长的突起在细小的骨小管里互相连接，织成一张遍布全骨的网。

骨细胞是整个骨的「传感器」。它能感知骨受力时骨小管里液体流动产生的剪切力，并据此调节成骨与破骨。后面讲 Wolff 定律的时候，主角正是它。

这几种细胞的寿命很不一样。破骨细胞只活几周，成骨细胞活几周到几个月，骨细胞却可以在骨里活几年到几十年〔待核〕。施工的工人换得勤，传感器却长年守在原地。这样的搭配，让「哪里受过力」这件事，有一份稳定的记忆。

然后看重建。

成年人的骨不是造一次用一辈子。局部的一小块骨，会经历一个固定的循环，由一队叫「基本多细胞单位」（BMU）的细胞完成。它大致分几个阶段：激活，破骨细胞聚集；吸收，破骨细胞啃出一个小坑，历时数周；逆转，坑里的破骨细胞退场，换成别的细胞；形成，成骨细胞把坑一层一层填上新骨，历时数

月；静止，新骨矿化完成，表面重新被骨衬细胞覆盖。整个周期在人身上大约是几个月，常被引用的是四到六个月〔待核〕。

最关键的是「耦联」：同一个地方，拆了多少，就应当补多少。成骨细胞和破骨细胞之间有一套信号来维持这个耦联。成骨系细胞和骨细胞表达一种叫 RANKL 的分子，它与破骨前体细胞上的受体 RANK 结合，促进破骨细胞生成和活化；同时成骨系细胞还分泌 OPG（护骨素），它是 RANKL 的「诱饵受体」，把 RANKL 截走。RANKL 与 OPG 的比例，决定了拆的力度。

现在核实「十年换一副」。

这句话常被写成：成年人的骨骼大约每十年全部更新一遍。它的依据，是成年人全身的骨每年约有百分之十被重建，十年便是一轮〔待核〕。这个数字是平均数，里面藏着很大的差别。松质骨表面积大、代谢活跃，年更新率估计在百分之二十到三十甚至更高；皮质骨致密，年更新率只有百分之二到三〔待核〕。所以，椎体和骨盆里的海绵样骨，可能几年就换一遍；股骨干这种厚皮质，更新要慢得多，几十年里才换一轮。

另外，各人各骨、各个年龄的更新速度也不一样。儿童和青少年的骨还在生长和塑形，更新更快；绝经后女性的更新率明显上升。

孩子的骨折好得快，也是这个道理。儿童骨表面的骨膜厚而血管丰富，造骨的本钱足，愈合通常比成人快，塑形的余地也大〔待核〕。朵朵手臂上那圈骨痂，六周就长出来了。同样的骨折放在一个七十岁的人身上，往往要更久。

所以「十年换一副骨架」，可以当作一个形象的说法：骨架这个整体，大体在十年上下的尺度上被反复重写；但它不是整副一齐换，也不是匀速地换，而是一块一块、一层一层，各按各的节拍，在不同的部位同时展开。这个说法写成书名，是为了让读者记住「骨在动」。具体数字，本书都标作〔待核〕。

骨的拆与建，一天里也不是匀速的。血里反映骨吸收的标志物，夜里和清晨偏高，白天偏低〔待核〕。就是说，骨一天里有拆得多的时段，也有补得多的时段。这个节拍是怎么调出来的，仍在研究。

还要补一句时间的背景。人的骨量不是一路往上的。儿童与青少年期，骨在长，也在塑形，骨量快速累积，到二十来岁到三十岁前后达到一生的峰值〔待核〕；此后几十年里缓慢下降，女性在绝经后下降加快。所以老年时骨有多少，一半看后来丢了多少，一半看当初存了多少。

再看骨的钙磷之场。

人体约含一公斤左右的钙，其中约百分之九十九在骨和牙里〔待核〕。血里的钙只占极小一部分，可是这一小部分不能乱：血钙靠钙敏感受体被甲状旁腺实时读取，一低就推高。一旦血钙太低，神经肌肉会变得过度兴奋；太高，又会影响神经肌肉和肾。

调节血钙的主角有两个。甲状旁腺激素（PTH）：血钙下降时，甲状旁腺主细胞通过钙敏感受体读到，分泌 PTH。PTH 在三个地方起作用：在骨，通过成骨系细胞间接促进破骨细胞活化，把钙放进血里；在肾，促进远端小管重吸收钙、抑制近端小管重吸收磷（让磷排出），并激活 1α-羟化酶；肠的钙吸收则间接通过活性维生素 D 提升。

维生素 D 有一条漫长的加工线。皮肤里的 7-脱氢胆固醇在紫外线 B 照射下转成维生素 D_3；肝将它羟化成 25-羟维生素 D；肾的 1α-羟化酶再把它变成活性形式 1,25-二羟维生素 D（骨化三醇）。活性维生素 D 促进小肠吸收钙与磷。这条线上，皮肤、肝、肾、骨、肠、甲状旁腺全都有份，是名副其实的「跨器官流水线」。第 17 章和第 20 章还会回到这一线上。

一个很有意思的细节是：PTH 的节律不同，作用的方向也不同。持续偏高的 PTH，总体上促进骨吸收，血钙升高、骨量丢失；而间歇性、脉冲式的

PTH，在研究中显示出促进成骨的作用〔待核〕。同一个信号，节律不同，方向相反。这是 D（节律）改变 E（信号）含义的一个鲜明例子。

最后看骨的「另外几项工作」。

骨髓造血。胎儿和婴儿的骨髓几乎全是红骨髓，能造血。随着年龄增长，四肢长骨的骨髓逐渐被黄骨髓（主要是脂肪）取代，成年后红骨髓主要留在中轴骨：颅骨、胸骨、肋骨、椎骨、骨盆，以及股骨和肱骨的近端〔待核〕。造血干细胞住在骨髓的「龛」里，这个龛由成骨系细胞、血管内皮细胞、表达 CXCL12 的基质细胞等共同构成〔待核〕。成人每天造出大量红细胞，量级在每天二千亿个上下〔待核〕。

骨的内分泌。成骨细胞分泌的骨钙素，是骨基质里含量最多的非胶原蛋白之一；骨细胞分泌的 FGF23，调节磷和维生素 D。后面第四节、第五节会详讲。

教科书对在哪儿？它把骨从「死的支架」重新认识为「活的器官」，讲清了重建周期、RANKL/OPG、钙磷调节、骨髓造血。这是一整套扎实的知识，本书照单全收。

可是教科书停在哪儿？停在「分科」。骨的力学、骨的钙磷代谢、骨的造血、骨的内分泌，常被分在不同的章节里：骨科看力学，内分泌科看钙磷，血液科看骨髓。教科书很少追问：这些分科的东西，为什么同时发生在这一块骨头里？

这个问题，我们接着去九个格子里找。

◆ 三、骨的九个格子

	1	2	3
S 显露（形状）	S_1 规范：骨与软组织的对比；骨随负荷增减的变化；骨小梁沿受力线的分布	S_2 模态：粒子＝成骨细胞、破骨细胞、骨细胞与羟基磷灰石晶体；波＝骨小管里液体流动的剪切波动；场＝骨内的应变场	S_3 价值：真＝骨量与骨强度的实况；善＝保护脑与胸腔、给肌肉以杠杆；美＝体态与骨架的轮廓
D 差异序列（路）	D_1 意义目标：特征律＝成为「硬而不脆的支撑」；自由律＝给关节运动的杠杆；幸福律＝一个重建周期：吸收的张力、逆转的转换、形成的释放	D_2 路径组织：秩序＝拆多少补多少的耦联；介生＝一个正在进行的重建单位；混沌＝骨折后早期的血肿与软骨痂	D_3 优化约束：误差＝每次重建后骨量的偏差；冗余＝骨强度高于日常负荷的安全余量；损耗＝微裂纹的积累与重建的能耗
E 特征纠缠（土）	E_1 三界：现实界＝重力、肌肉拉力、饮食、日光；理念界＝发育程序里的骨架蓝图；自我界＝雌激素、PTH 等激素状态	E_2 信息：符号＝RANKL/OPG、硬化素、FGF23、骨钙素；逻辑＝血钙与 PTH 的负反馈；数学＝钙磷的溶度关系	E_3 能量：内能＝骨里储存的钙磷矿物；动能＝破骨动员钙入血、成骨沉积新骨；势能＝骨内「待用」的钙，随时可被动员

逐格说。

S_1 规范。 对比：骨与周围软组织在影像里黑白分明，皮质骨与松质骨又各有纹理。变化：骨量随年龄、负荷、激素而增减，一年之内就有可测的变化。分布：这是骨最漂亮的一格。松质骨里的小梁不是乱排的，它们沿着主要的受力线排列。股骨颈的骨小梁像一座吊车的桁架，哪里受压，哪里受拉，便沿着哪里长。

S_2 模态。 粒子是四种细胞和矿物晶体。波是骨小管里的液体流动：骨受力时，管里的液体被挤得来回流动，产生微小的剪切力，骨细胞靠它读取受力。场是骨内的应变场，哪里应变大，哪里就是工地。

骨这个器官的「场」，其实是力学场。心有电场和压力场，肺有气流和压力场，骨的场是应变分布。这个场看不见，却是骨最重要的「语言」。

S_3 价值。 真是骨量的实况，由密度、微结构和矿化程度共同写成。善是保护颅腔和胸腔，给肌肉提供杠杆。美是体态：脊柱的曲线，肩宽，身高，这是骨被眼睛看到的一面。

D_1 意义目标。 特征律：成为硬而不脆的支撑，这个特征要被一遍一遍地再造出来。自由律：骨不只是撑，还要与肌肉、关节合在一起，给运动留出自由。幸福律：一个重建周期，也是一个三拍：吸收，张力积累；逆转，转换；形成，释放。比起心的毫秒、秒，这个三拍是以月计的。

D_2 路径组织。 秩序态是「拆多少补多少」的耦联良好。介生态是任一时刻体内正有一批重建单位在半路上：骨看上去纹丝不动，其中成千上万个小工地却在施工〔待核〕。混沌态是骨折后头几天：血肿，炎症细胞，软骨痂，一锅粥，随后才慢慢有序。骨折愈合，是骨在重新走一遍「混沌—介生—秩序」。

D_3 优化约束。 误差最小：每一轮重建之后，骨量应当与之前相差无几。冗余：骨强度比日常负荷大得多，留着安全余量。损耗：骨在反复受力中积累微裂纹，要靠重建来修复；重建本身也耗能，这是一笔「有意义的损耗」。

E_1 三界。 现实界是重力、肌肉拉力、日光和饮食。没有重力和肌肉的拉，骨丢失得很快。理念界在这里，指发育程序里写好的「这副骨架该多高、多宽」的蓝图，它由基因和早期发育写成，本书把它读作理念界的一种，待验。自我界是体内的激素状态：雌激素、甲状旁腺激素、生长激素、糖皮质激素。

E_2 信息。 符号是 RANKL、OPG、硬化素、FGF23、骨钙素这些分子。逻辑是血钙与 PTH 的负反馈：钙低则 PTH 高，PTH 高则钙升，钙升则 PTH 低。数学是钙与磷在血里的溶度关系：二者的浓度乘积过高，会在不该沉积的地方析出矿物〔待核〕。

E_3 能量。 内能是骨里储存的钙和磷，是体内最大的矿物库。动能是破骨动员钙进入血液，成骨细胞耗能沉积新骨。势能是骨里「待用」的那部分钙：它像水库的水，位置在高处，随时可以放出来。

九格读下来，骨的格子里 S 与 E 写得最满，D 不显眼却不能缺。这就是它的签名 ⟨**S**, **E**, D⟩：形状与土并重，路居次。

一个小小的观察：骨是 S、E 并重的器官。它的形状直接就是它的库。拆形状，就是取库存；补库存，就是长形状。形状与土在骨里是一回事的两面。

再补一句常识性的观察：我们平常说「骨头硬」，其实说的是它的材料；说「骨头能承重」，说的是它的形状；说「骨头里有钙」，说的是它的库存。三句话说的是同一块骨头，可是每一句抓住的是不同的一格。教科书把它们分在不同的章节，本书把它们放回同一张九宫表里。

◆ 四、它交出什么

三条方程，一条一条读。

第一条，S＝F(D, E)：一个显露，也就是支撑的形态。

骨最显眼的产出，是一副能撑住全身的形状。这个形状是怎么写成的？右边是 D 与 E：D 是重建的序列，也包括反复到来的机械负荷这条「推进的路」；E 是矿物、激素、营养这片「土」。删掉负荷，骨小梁不再按受力线排列；删掉矿物，骨再怎么重建也硬不起来。两者缺一，骨形都显不出来。

十九世纪，德国外科医生沃尔夫（Julius Wolff）在一八九二年总结出一条定律：骨按所受的力学负荷来改建，哪里受力，哪里加强；不受力的地方，骨就吸收〔待核：年份与表述以经典文献为准〕。这条定律后来被弗罗斯特（Harold Frost）发展成「力学稳态」（mechanostat）理论：骨有一个对应

变的「设定范围」，应变超出上限，骨就加强；应变长期低于下限，骨就减弱〔待核〕。

放进三方程里读，Wolff 定律是 S＝F(D，　E) 的一个典型：负荷是一条反复到来的路（D），矿物是一片土（E），两者相顶，骨形（S）被改建。哪里顶得紧，哪里骨就厚；哪里没有顶，哪里骨就薄。

第二条，E＝H(S，　D)：一片土，也就是钙磷库、造血的龛，和骨写出的信。

骨对全身的贡献，至少四项。

钙磷库：全身最大的钙磷储备。血钙在短期里靠骨表面的快速交换来稳住，长期靠重建来增减。

造血的龛：骨髓是血细胞出生的地方。这里的「土」，是成骨系细胞、血管内皮、基质细胞共同搭出的微环境，造血干细胞住在其中。

骨钙素：成骨细胞分泌。它在骨基质里以羧化形式结合矿物，进入血液的部分以「未羧化骨钙素」为主。二〇〇七年前后，卡森蒂（Gerard Karsenty）实验室在小鼠里报告，未羧化骨钙素能促进胰岛 β 细胞增殖和胰岛素分泌，增加脂联素表达，提高胰岛素敏感性〔待核〕。可是在人身上，这些作用的证据并不一致，学界仍有争论〔待核〕。本书把它读作：骨很可能也在向代谢写信，写得多重、对不对，待验。

FGF23：成纤维细胞生长因子 23，主要由骨细胞和成骨细胞分泌。它作用在肾的近端小管，要借助辅助受体 Klotho：抑制钠磷共转运体，让磷从尿里排出；同时抑制 1α-羟化酶，减少活性维生素 D 的生成；也抑制甲状旁腺分泌 PTH〔待核〕。血磷升高或活性维生素 D 升高，会刺激 FGF23 分泌。这是一个「骨向肾下令」的内分泌轴。肾功能下降时，FGF23 水平很早就升高，是一个重要线索〔待核〕。这条轴会在第 20 章接线时再出现。

这四项的右边，S 是骨的体量与结构，D 是重建的节律。库有多大、龛有多宽，取决于骨量；放多少、补多少，取决于重建节律。

第三条，D＝G(S, E)：一条路，也就是重建的周期。

重建不是定时钟。它在哪里开工，由骨自己的状态（S）和土（E）共同改写。骨细胞感觉到某处应变过大或有微裂纹，会改变硬化素与 RANKL 的分泌；硬化素（sclerostin，由 SOST 基因编码）是骨细胞分泌的 Wnt 信号抑制物：它多了，成骨被压住；它少了，成骨放开〔待核〕。受力增加，硬化素下降，成骨就开工；长期不受力，硬化素升高，成骨就收工〔待核〕。血钙低，PTH 高，开工的数量就增多。

签名为什么是 ⟨**S**, **E**, D⟩?

S 与 E 并重：骨的形状，与骨的库存，几乎是同一个东西的两面。你看见一副骨架的轮廓（S），也就看见了体内最大的一座矿物库（E）。D 居后：重建的节律是骨一直在跑的路，但它更多是在为 S 与 E 服务，是手段而不是终点。

这一点值得停一下。心的签名里 D 最重，因为它交出的是一拍一拍的节律。骨的签名里 D 最轻，因为它交出的是形与土。同样是「动」的器官，一个动在节拍上，一个动在材料上。

◆ 五、它怎么做到

三个功能各取两条路，全部用真实机制落实。

S＝F(D, E) 的两条路。

第一条，D→E→S：重建的序列（D）建立起钙磷沉积的矿化条件（E），骨形被一层一层造出来（S）。成骨细胞先分泌类骨质，再靠局部的碱性磷酸酶、磷酸钙浓度等条件，让矿物晶体沉积下去〔待核〕。序列在先，条件随后，形状最后。这是「造」的路。

第二条，E→D→S：负荷（E，作为现实界的条件）先到，重建被激活（D），骨小梁沿受力线重排（S）。这就是 Wolff 定律的路径。骨细胞读到骨小管里液体的剪切，把硬化素降下去，成骨启动；读到应变过小，硬化素升高，成骨收工。一个简单的口诀：先有力，后有路，最后有形。

这条路还有一个妙处：它是局部的。你天天用右手提重物，改建的是右臂的骨，左臂不跟着变。全身的激素是同一片云，局部的应变却各管各的地盘。所以骨既受全身的土（E）调度，又按各处的力学（S 与 D）自行其是。全身性的信号定下大的方向，局部的应变决定在哪里下锤子。

这两条路，一条从「序列」起，一条从「条件」起。健康的骨两条都用得上。

放到日子里看：早上提着两袋米上楼，是负荷先到，走的是 E→D→S，骨在受力的地方悄悄加了一点料。一日三餐里的钙和蛋白质，是原料，供的是 D→E→S 中间那一站的条件，把料备好。两样差一样，工事都开不全。

E＝H(S, D) 的两条路。

第一条，S→D→E：骨的体量与结构（S）决定了吸收的节律（D），节律再决定血钙的水平（E）。血钙长期偏低时，骨是最后的后备：PTH 推高，破骨活化，骨被「借」走钙。

第二条，D→S→E：PTH 的脉冲序列（D）使骨表面出现更多破骨细胞或成骨细胞（S），血钙或骨量随之变化（E）。同样的 PTH，持续偏高，是前面说过的「借钙」；间歇脉冲，则可能向「建」的方向走〔待核〕。路径是同一条，节律不同，结果不同。

另有一条与肾相连的路：骨细胞感知磷负荷（S），改变 FGF23 的分泌（D 的节奏），肾排磷增多、活性维生素 D 减少（E）。这是 S→D→E 的第二个例子。

造血这一功能，也可以放进 E＝H(S，D) 里读。D→S→E：造血干细胞的分化序列（D）一级一级走下去，红细胞、白细胞、血小板各自成形（S），血液里的细胞场（E）由此写成。S→D→E：骨髓腔的体量与龛的结构（S）决定干细胞的存留与动员节律（D），血里的细胞数目（E）随之变。婴儿几乎全身的骨髓都在造血，成年后只剩中轴骨，造血的地盘缩小，可是需要时，黄骨髓里的部分区域还可以重新转为造血〔待核〕。这是一条备用的路。

D＝G(S, E) 的两条路。

第一条，S→E→D：局部骨形（S）造成局部的应变场与硬化素、RANKL 水平（E），决定这里重建的节律（D）。哪里是旧骨、哪里有微裂纹，哪里就被优先重建。

第二条，E→S→D：血钙下降（E），骨衬细胞退缩、露出骨表面（S），重建启动（D）。教科书里有这样的描述：骨衬细胞覆盖静止的骨面，激活时它们退开，让破骨细胞接触骨面〔待核〕。

路径切换的例子。

血钙的稳定，是路径切换的好例子。一般情况下，钙从肠道来：吃进来的钙，经活性维生素 D 的帮助被肠吸收。如果饮食里的钙一时不足，或肠吸收变差，血钙下降，PTH 升高，骨就成了后备，路径从「肠路」切到「骨路」。如果这种情形只是偶尔出现，骨路补上来，骨借出去的再还回来，账是平的；如果长期如此，借走的就多于还回的，骨量一点一点往下掉。

这就引出了第二个切换：同一条骨路里，「借钙」和「建骨」在争用同一批工人。节律错一点，账就开始亏。

孕期和哺乳期，是路径切换最明显的一次。胎儿和乳汁都要钙，母亲的肠对钙的吸收增加，骨吸收也有所加强，肠路和骨路一起上〔待核〕。断奶以后，骨

量在数月内多半会恢复一部分〔待核〕。借走的，后来还回来了。这笔大账借得多，还得也认真，所以它是闭合的。

对比之下，长期的亏空没有这样一个「还」的时刻，所以才一点一点积成病。

本书对这条路径网的一个推测，标作待验：骨的许多病，不是某个环节坏了，而是 D（节律）与 E（钙磷之土）之间的耦联松了，一个在拆，一个没跟上。

这个推测可以用一个很日常的比喻说清楚。一支施工队，拆墙的人和砌墙的人必须步调一致：拆一面，补一面。哪天拆墙的人手快了，或者砌墙的人缺了砖，工地就会出现越来越多的空洞。空洞多了，房子还站着，可是离塌只差一场不大的风。骨的「风」，常常只是一次滑倒。

而砌墙需要两样东西：砖，也就是钙磷等原料；和工头的号令，也就是负荷送来的那条消息。砖够了、号令没到，墙不会自己砌；号令到了、砖不够，墙也砌不起来。所以从起点进去，往往要同时问两个问题：消息有没有送到？原料有没有备齐？

◆ 六、它为什么会变

三原理在骨里各取两到三笔。

结算	谁和谁相顶	谁改变	读法
$D_2 \times E_3 \to S_1$	反复的负荷序列 × 矿物供给	骨小梁分布改变	形态重塑（Wolff）
$D_3 \times E_1 \to S_2$	省料的约束 × 失重或卧床	成骨与骨细胞减少，骨量下降	形态重塑（失重）
$S_2 \times E_1 \to D_3$	破骨与成骨这批细胞 × 雌激素撤退	耦联的误差上升	节律改道（未结）

结算	谁和谁相顶	谁改变	读法
$S_1 \times D_3 \to E_2$	骨量与矿化 × 磷的稳定约束	FGF23 的信息水平变	条件场改写
$S_1 \times D_2 \to E_3$	骨量 × 重建节律	血钙磷的供给场变	条件场改写
$S_2 \times D_3 \to E_1$	骨髓里细胞去向 × 约束	骨髓微环境变	条件场改写（待验）

$D_2 \times E_3 \to S_1$（D 与 E 相顶，S 改变）：Wolff 定律。

反复到来的负荷是一条路（D），矿物是土（E），两者相顶，骨的分布改建。有一个经典的现象：职业网球运动员持拍臂的骨，比不持拍的那一侧明显更粗、皮质更厚〔待核：一九七〇年代琼斯（Jones）等人的测量，增加幅度以原文为准〕。有人负荷多，有人负荷少，两侧骨形各自显影。

这是一笔闭合得很好的结算：负荷被写进了骨形里，回头又让骨更能扛负荷。

$D_3 \times E_1 \to S_2$（D 与 E 相顶，S 改变）：失重与卧床。

现实界里的重力，是骨日常最稳定的负荷（E_1）。当它消失，或被卧床抵消，骨不再收到「要这么多料」的信号。D_3 的约束是省料：误差、冗余、损耗三个最小。在没有负荷的情况下，冗余这一项被判为多余，于是成骨细胞活动下降、骨细胞网络里的硬化素升高，骨量减少（S_2 的粒子数量变化）。

经验数据很直观。太空飞行中，承重的骨（腰椎、髋、股骨）每月丢失的骨量，据报道可达百分之一到一点五上下〔待核〕。严格卧床的实验里，骨吸收的标志物迅速升高，而骨形成的标志物不升反降或不变〔待核〕，也就是「拆」和「补」不再同步。回到有负荷的环境后，骨量会部分恢复，可恢复比丢失慢得多，有的部位可能需要更长的时间〔待核〕。

这一笔，本书给一个待验的读法：失重和卧床的骨丢失，不全是「坏了」，也是 D_3 在照自己的规矩办事——没有用的冗余被收回去。若此说成立，它提示干预的路径：把「负荷」这个条件重新送回去，比从终点补材料更接近原因。

$S_2 \times E_1 \to D_3$（S 与 E 相顶，D 改变）：绝经与耦联松动。

女性绝经后，雌激素水平下降，这是自我界里的一次大变化（E_1）。雌激素原本对骨起着保护作用：它抑制成骨系细胞表达 RANKL、促进 OPG，也延长成骨细胞和骨细胞的寿命〔待核〕。雌激素撤退之后，破骨细胞的活化增强，重建的数量上升，每一个周期吸收超过形成，骨量逐年下降。绝经后头几年骨丢失最快〔待核〕。

读作结算：破骨与成骨这批细胞（S_2）遇上雌激素撤退（E_1），耦联的节律改道，误差约束（D_3）失守。

这是一笔**未结的结算**。吸收与形成本应一对一，现在每一轮欠一点。欠的这一点，不会在当轮被回写成新骨，而是累积成骨量的下降，累积成微结构的变细、变断，累积到有一天，一次不太大的跌倒就造成骨折。第七节会说这就是「显露失持」。

这里要老实记一笔：绝经只是其中一条路。男性老年、长期使用糖皮质激素、营养不足、久坐，也会让账往亏的方向走。每条路各有各的细节，可是三原理的读法不变：有两维相顶，第三维被改了，改的结果没有被回写。

$S_1 \times D_3 \to E_2$（S 与 D 相顶，E 改变）：FGF23。

骨量、矿化状态（S_1），遇上血磷必须稳定的约束（D_3），骨细胞增减 FGF23 的分泌，改变了全身的信息场（E_2）。这是骨向肾写信、肾照信办事的一笔条件场改写。它在正常时是闭合的：磷多了，信发出去，磷排出，信自然降下来。肾功能下降时，磷排不出去，FGF23 越发越多，却发不出效果，这条路就变成一笔未结的账〔待核〕。

$S_1 \times D_2 \to E_3$（S 与 D 相顶，E 改变）：血钙之场。

骨量与重建节律，一起决定了每天能往血里放多少钙、收回多少钙。这是条件场的改写：骨量下降时，库存减少，能借的钙也少；重建节律加快，借出的多、还回的少，场就往「亏」的方向倾斜。

$S_2 \times D_3 \to E_1$（S 与 D 相顶，E 改变）：骨髓里的脂肪。

骨髓里的间充质干细胞，既可以分化成成骨细胞，也可以分化成脂肪细胞。随着年龄增长、绝经、长期卧床或使用某些药物，骨髓里脂肪细胞增多，成骨细胞减少，这在影像和组织学里都有报告〔待核〕。骨髓微环境（E_1，造血的龛所在的现实界）随之变化。

这一笔本书标作**待验**：骨髓脂肪是骨丢失的结果，还是原因，还是旁观者，目前没有定论。它值得放在这里，是因为它把上一章的脂肪，和这一章的骨，意外地连在了一起——在同一个骨髓腔里，两个「仓库」在抢同一批前体细胞。

骨钙素的故事也可以放在这里。骨是少数几个既被代谢影响、又反过来写信给代谢的器官。如果小鼠实验里「骨—胰—脂肪」这条信息线在人身上也成立，那么骨就不只是被动的钙库，而是整张代谢网里的一个执笔者。这个「如果」，本书标作待验，不因为它好看而写成事实。

三原理在这一章各有落点。D 与 E 相顶：Wolff 与失重；S 与 E 相顶：绝经；S 与 D 相顶：FGF23 与血钙之场。其中一笔未结：绝经后每一轮欠一点，欠的账以骨量的方式累积。

适应与反抗在骨里也有影子。骨对负荷的增加，是 1→N 的适应：同一套重建的本领，把更多材料放在受力的地方。年轻时的运动，会让峰值骨量更高，这是一份存在「库」里的本钱〔待核〕。至于一个人在中年以后新开始的负荷，是一个 0→1 的反抗：它把一个新的条件送进了老路，本书只把它读作开始，不读作保证。

◆ 七、病在哪一层

先说骨质疏松到底是什么。

骨质疏松的定义是：骨量低，加上骨微结构的破坏，使骨变脆，容易骨折。诊断上常用双能 X 线骨密度测量，当髋部或腰椎的 T 值小于或等于负二点五，即诊断为骨质疏松〔待核：不同人群、部位与标准略有差异〕。它多发生在绝经后女性和高龄人群，男性也会有。最容易骨折的地方是脊椎、髋部、桡骨远端。

按老看法，骨质疏松是「骨里缺钙」。按教科书，它是「骨吸收超过骨形成」。按本书，它是**显露失持**。

「显露失持」的意思是这样的。显露（S）不是做成了就留在那里的东西，它是被一遍一遍重新显出来的。骨形之所以在，是因为 D 与 E 每天在续写。当续写的账收支不平，每一轮少一点，形状就没有一个突然倒塌的时刻，而是慢慢变薄、变稀、变得撑不起来。失持，是「持续显露」的这件事没有跟上。

这个读法的好处是，它解释了骨质疏松的一个特点：长期没有症状。骨在悄悄变薄的那些年，既不痛，也不显。等到一次骨折，人们才知道。显露是被续写的，续写在亏，亏了很久，才被看见。

功能层：哪条方程失效。

S＝F(D,　E) 失效：重建的账不平，骨形的强度不再被续写出来。同时 E＝H(S, D) 里的钙磷库也在变小，「借」的越来越多。

功能层的失效，往往是双重的：骨形的强度掉了，钙磷库的存量也掉了。两件事看上去是两个病，读成一个器官，就是一条方程的两个出口同时变窄。

在慢性肾病里，肾功能下降使磷排不出、活性维生素 D 不足、PTH 升高、FGF23 升高，骨、钙磷、血管钙化同时出问题，临床上称慢性肾病的矿物质与骨异常〔待核〕。它是第 20 章要讲的「骨—肾」轴的病态版本。

技术层：哪条路径锁死。

Wolff 路径 E→D→S 的起点，是负荷。起点太弱：久坐、卧床、失重，这条路的第一步就没有被触发。所以光靠终点的钙或激素，无法让一条没有被启动的路自己走起来。

另一条是 D→E→S 的「造」路。它依赖足够的钙、磷、维生素 D 等原料，原料不足，路也走不满。

有一点要提：2 型糖尿病患者的骨折风险增加，可是他们的骨密度却常常并不低〔待核〕。这说明骨强度不只由「量」决定，还由「质」决定：矿化、胶原的糖化、微结构，都参与。这提示，只看一个数字（骨密度），会漏掉别的维度。

骨折之后骨怎样修复，也是一个读病的好窗口。骨折的头几天是一锅粥：血肿、炎症细胞涌进来；接着是正在成形的阶段，软骨痂搭起一座临时的桥；最后才进入重建，把桥换成真正的骨。朵朵手臂上的那个「小包」，就是桥。健康的愈合，是一次完整的「一锅粥—正在成形—定型」。愈合不良，往往是其中某一站卡住了，比如血供不够、固定不稳，或者炎症一直不退。骨是少数能在成年期真正「再生」而不留疤痕的器官之一，这是它的一项独特本领。

动力层：哪笔结算未结。

就是前面那笔：$S_2 \times E_1 \to D_3$，绝经后耦联松动。它不是一次发作，是累积。此外，随着年龄增长，骨细胞凋亡增多、骨细胞网络变稀，感知应变的能力也在下降，这是 S 这一端的衰退，进一步让 Wolff 路径走不顺〔待核〕。

从哪里进去。

本书的原则是：从先动的那一维进去，不从终点进去。

骨质疏松的终点，是骨量、骨折。现有治疗里有抑制拆的、有促进建的，它们在「拆」与「建」这两个终点上用力，本书对此不作用药评论，也不给任何用药建议；它们的价值是确凿的，那是现代医学的成果。

起点则有两个：E 起点，负荷的条件和营养的条件；D 起点，重建的节律。从「负荷」这个起点进去，意思是让骨细胞重新读到「这里需要料」的信号。这是一个读法，是猜想，待验。

◆ 八、放回日子里

十二月，天冷下来，韩守业的快走停了。

起先是下雪，后来是腰有点酸，再后来就成了习惯：早上多睡一会儿，白天窝在沙发里下象棋，晚上看电视。两个月下来，体重没变，可是他自己说，「上楼腿有点发软」。

韩露想起读护理时听过的卧床研究：人躺上几周，哪怕吃得很好，骨也会丢，肌肉也会少。她没有拿这个吓父亲，只在周末的饭桌上说：「爸，您的骨头也认『有没有走路』。」

「骨头还认这个？」

「认。您一走路，脚底一震，小腿和大腿骨里就有液体来回流一下，骨里的细胞就收到一条消息：这里要用。」

朵朵的石膏早拆了。右手臂比左手臂细了一圈，她又在问：「为什么我的手变瘦了？」

韩露蹲下来，和她一起看两只手：「因为你六个星期没怎么用它。肌肉和骨头都是『用进废退』的。可是别怕，现在开始写字、画画、抓单杠，它们会一点一点长回来。」

这句话对孩子是对的。对六十一岁的父亲，也是对的，只是慢一些，账也不能赖一两天。

本书对韩守业只想说几件小事，不是医嘱。

一是骨不是砖头。它每天都在被重写，你给它什么条件，它就写成什么形状。

二是「用」本身就是一种条件。站着、走着、提着东西、爬楼梯，是在给骨送信。

三是骨的账是慢账，几个月才有变化，几年才看得出来。别指望一个星期就见效，也别因为一个星期没做就觉得全完了。至于具体的饮食、补充剂、检查，请问你的医生。

那天晚上，韩守业难得没有开电视。他让朵朵扶着，在客厅里来回走了二十分钟，嘴里数着步子。朵朵数到第一百二十七步，忽然停下来问：「外公，你的骨头现在在说话吗？」

「说什么？」

「说『有人在走路，快开工』。」

老人笑了，用手摸了摸自己的小腿。他没有说什么，可是第二天早上，他又把那双旧球鞋拎到了门口。

周末，韩露带朵朵去小区的单杠。朵朵的手臂刚好，只敢挂一小会儿，落地时笑着说：「骨头在用力。」

韩守业坐在长椅上，没有逞强上去，只是扶着椅背，慢慢站起来，再坐下，来回十几次。站起来的那一下，腿骨里有液体来回流了一趟，他当然感觉不到。他只觉得椅背是凉的，太阳晒在背上，暖暖的。

第二天上楼，他数了数台阶，十四级，中间停了一次。他没有把这件事告诉任何人，只在心里记下：下个月再数一次。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带走的话

骨不是钢筋，是一支永不收工的施工队；形状靠每天续写才站得住，停了笔，账就一轮一轮地亏下去。

小　账

看见了什么？ 骨的发生是一套 ⟨S, E, D⟩ 的运行，形状与钙磷库是同一件事的两面，重建的节律把负荷写进骨形，把血钙写进库存，绝经后每轮欠一点的那笔账未结。

漏掉了哪一维？ 只把骨读成「支架」，漏掉了 E 这片土：钙磷库、造血的龛、向肾和胰写出的信，也漏掉了 D 怎样一轮一轮替 S 续写。

17

第 17 章

皮肤与眼：身体的边界与看见

◆ 一、一道口子和一只杯子

朵朵七岁那年夏天，在公园的水泥地上摔了一跤，右膝蹭掉一块皮。

她没哭，坐在长椅上看着那块红红的地方，看了很久。然后她问外公：「它为什么会渗水？」

外公韩守业蹲下来看了看，说：「那是组织液，你的身体在盖房子。」

朵朵又问：「那它什么时候能变回原来的样子？」

外公答不上来。他活了六十一年，膝盖上有过无数道口子，从没认真想过这个问题。

第二天晚上，朵朵的膝盖结了一层深红的痂。第四天，痂的边缘翘起来。第十天，痂掉了，下面是一块粉粉的新皮，比旁边的略亮。再过几个月，那里会变得几乎和旁边一样。

「几乎」这两个字，是本章要讲的事之一。

同一个晚上，朵朵还做了另一件事。她关了灯，躺在床上，起先什么都看不见。过了几分钟，窗帘的轮廓浮出来了。再过一会儿，书架、玩具熊、墙上的画，一样一样现了形。

她高兴地说：「妈妈，我的眼睛在调灯。」

韩露笑了。她是护士，知道这不是调灯，是眼睛在换一条路走。

这两件小事放在一起，看上去不相干。一个是皮上的伤，一个是黑屋里的眼睛。可是它们有一个共同点：**都发生在身体和外面交界的地方**。

皮肤是身体最外面的那一层。眼睛是身体伸向外面的一扇窗。一个管「我到哪儿为止」，一个管「外面是什么样」。

老看法是这样的：皮肤是一张包装纸，把里面的东西裹住；眼睛是一台相机，把外面的东西拍进来。包装纸破了，贴个创可贴；相机坏了，换个镜片。

这个看法没有错。可是它有一个盲点。

包装纸不会自己长好，相机也不会自己调光。你家的相机不会在黑屋里等几分钟，然后自己把底片换成更灵敏的一种。你的皮肤会在一个月里把自己整个换一遍，你的眼睛会在黑暗里换一套工作方式。

这不是零件的样子。这是一套正在运行的东西的样子。

本章要问的是：这两个器官交出来的「边界」和「看见」，到底是怎么一天一天做出来的？它们和前面几章讲过的心、肾、骨，有什么共同的账？

先把说好的事记下来。皮肤与眼，在本书的方程签名表里同属一行，写作 ⟨**S**, E, D⟩。S 是显露，也就是大白话里的「形状」：一个可以被认出来的边界，一幅可以被看见的画面。E 是土，D 是路。这一行里，**形状是权重最大的那一项**。

为什么是形状？读完这一章，你自己会得出答案。

◆ 二、教科书里的皮肤与眼

公道在前。生理学对这两个器官知道得很多，而且大多是对的。先把它们说足。

先说皮肤。

成年人的皮肤展开，面积约一点五到二平方米。它是人体最大的器官。重量约占体重的百分之十五上下〔待核〕。

皮肤分三层：表皮、真皮、皮下组织。

表皮最薄，平均零点一毫米左右，手掌脚底可厚到一毫米多〔待核〕。它自己又分五层，从里到外是：基底层、棘层、颗粒层、透明层（只在手掌脚底明显）、角质层。

基底层是「工厂」。那里的干细胞不停分裂，新生的角质形成细胞一边往外推，一边变形：越往外越扁，越往外越硬，细胞核消失，里面灌满角蛋白。到了最外面的角质层，它们已经是一片一片死去的扁片，像屋顶的瓦，一片压着一片。

表皮里没有血管，营养从下面的真皮渗上来。所以只蹭掉表皮的擦伤，先渗出淡黄色的组织液，不怎么出血；伤到真皮，才见血〔待核〕。朵朵膝盖上先渗水，是这个缘故，外公说的「组织液」没有说错。

这批细胞从基底层出生，走到表面脱落，大约要四周，加上在角质层里停留的时间，总共约一个半月〔待核〕。常说的「皮肤二十八天一个周期」，是个大概的数字，不同部位、不同年龄并不一样。

角质层不只是死皮。它是「砖和灰浆」的结构：扁平的角质细胞是砖，细胞间的脂质（神经酰胺、胆固醇、游离脂肪酸）是灰浆。水出不去，外面的东西进不来，主要靠这一层。

表皮里还住着另外几类细胞。黑素细胞制造黑色素，放给周围的角质形成细胞，替它们的细胞核撑起一顶小伞，挡紫外线。朗格汉斯细胞是皮肤里的免疫哨兵，下一章会再见到它。默克细胞和轻触的感觉有关。

表皮下面是真皮。真皮里有胶原纤维和弹性纤维，让皮肤结实又有弹性。血管、神经、汗腺、皮脂腺、毛囊都在这里。

再下面是皮下组织，主要是脂肪，起缓冲和保温的作用。

皮肤的感觉。

皮肤上布满了感受器。触觉有几种专门的小结构：迈斯纳小体管轻触和低频震动，环层小体（帕奇尼小体）管高频震动和深压，默克盘管持续的轻压和质地，鲁菲尼小体管皮肤的牵拉。指尖这些结构特别密，所以你闭着眼也能摸出一枚硬币的正反。

痛觉和温度觉主要由游离神经末梢负责。传导痛觉的有两类纤维：Aδ 纤维较细、有薄髓鞘，传得快，负责「尖锐的第一下痛」；C 纤维更细、没有髓鞘，传得慢，负责「钝钝的、拖着的第二下痛」。你踩到钉子时，先是一下尖锐，随后是一阵闷痛，就是这两条线先后到达。

皮肤的体温调节。

人体核心温度稳定在三十七摄氏度上下。皮肤是主要的散热窗口。

热了，皮肤血管舒张，更多血液流到皮肤表面，热量散出去；同时交感神经（胆碱能纤维）指挥汗腺出汗，汗水蒸发带走热量。人体有两三百万个汗腺〔待核〕，大部分是小汗腺。

冷了，皮肤血管收缩，血流向内收，减少散热；竖毛肌收缩起鸡皮疙瘩，在有厚毛的动物身上能留住一层空气，在人身上只剩下了形式；再冷，骨骼肌发抖产热。

皮肤合成维生素 D。

皮肤里有一种胆固醇的前体，叫 7-脱氢胆固醇。阳光中的中波紫外线（UVB）照到皮肤，把它转成前维生素 D_3，再变成维生素 D_3。维生素 D_3 要经过肝脏变成 25-羟维生素 D，再到肾脏变成有活性的 1,25-二羟维生素 D，才能发挥作用。第 14 章讲肾时，你已经见过最后这一步。

伤口愈合。

皮肤受伤后，修复大致分四个相互重叠的阶段。

一是止血：血管收缩，血小板聚集，纤维蛋白形成血栓，把口子先堵上。几分钟到几小时。

二是炎症：中性粒细胞先到，清理细菌和碎片；随后单核细胞来到伤处变成巨噬细胞，接着清场，并放出信号分子招来下一批人手。大约从第一天到第三四天。

三是增生：成纤维细胞进场，造新的胶原；新生的毛细血管长入，形成粉红色、颗粒状的肉芽组织；伤口边缘的表皮细胞向中间爬，把口子盖上。大约从第三天到几周。

四是重塑：早期的胶原（以 III 型为多）被慢慢换成更粗、排列更整齐的 I 型胶原，瘢痕一点点变平变淡。这一段可以长达数月甚至一年以上。

重塑结束后，愈合的皮肤抗拉强度通常只回到正常皮肤的百分之八十左右〔待核〕。

愈合的结局也因时因地而异。胎儿早期的皮肤伤口可以几乎不留瘢痕地愈合，成年人的皮肤几乎总会留下痕迹；口腔黏膜的伤口愈合快，瘢痕也少〔待核〕。同样是修，修出来的样子不一样。

再说眼。

眼球的前半是光学部分，后半是感光部分。

光先过角膜。角膜是眼球最外面的透明窗，也是眼睛里折光能力最强的结构，约占全眼折光的三分之二〔待核〕。然后经过瞳孔，瞳孔由虹膜调大小，像相机的光圈。再过晶状体，晶状体是一枚透明的、可以改变形状的凸透镜。穿过玻璃体，最后落到视网膜上。

视网膜是一层薄薄的神经组织，有十层左右的结构。最里面一层是感光细胞：视杆细胞和视锥细胞。视杆细胞数量多（约一亿多个〔待核〕），对弱光敏感，不分颜色；视锥细胞约六百万个〔待核〕，需要较亮的光，负责颜色和精细的细节。视锥细胞最密集的地方是黄斑中央的小凹，叫中央凹，你想看清一个字，就是把字的像移到那里。

角膜是少有的没有血管的组织。它的氧气主要来自泪膜和空气，营养来自房水。没有血管，光才能直直穿过；血管一旦长进角膜，透明也就没了〔待核〕。

你以为自己在看一整幅画，其实清晰的只有中央凹那一小块，视角不过一两度〔待核〕。眼睛靠一秒几次的小幅跳动，把一块一块的清晰拼成整幅，脑子再把中间的空档补上。

感光细胞里有视色素。视杆细胞里的叫视紫红质，由视蛋白和 11-顺式视黄醛组成。光子打在上面，11-顺式视黄醛变成全反式，视蛋白随之改变形状，启动一连串反应：激活转导蛋白，激活磷酸二酯酶，让细胞内的环鸟苷酸（cGMP）下降，原本开着的钠通道关闭，细胞于是**超极化**。

这里有一个反直觉的事实：**感光细胞在黑暗里是兴奋的**（持续释放谷氨酸），**见光反而安静下来**（释放减少）。光的信号是用「减少」来写的。

信号从感光细胞传给双极细胞，再传给神经节细胞，神经节细胞的轴突汇成视神经出眼球，走向脑。视网膜里还有水平细胞和无长突细胞，横着连接，做的是局部的比较。这个，第五节再说。

眼的调节。

看远处时，睫状肌放松，悬韧带被拉紧，晶状体被拉扁，折光力小。看近处时，睫状肌收缩，悬韧带放松，晶状体靠自身弹性变圆，折光力增大。同时双眼内聚，瞳孔缩小。这一整套叫调节反射。

眼睛还有一项很小的日常工作：眨眼。每眨一次，眼睑把泪液重新抹匀，在角膜表面铺成一层薄薄的泪膜。人盯着屏幕的时候，眨眼次数会减少〔待核〕，所以盯久了眼睛发干。

近视。

近视是眼睛的光学焦点落在视网膜前面，远处的东西看不清。最常见的原因是眼轴过长，也就是眼球从前到后变长了。

儿童青少年近视的发病率近几十年在东亚地区显著升高，一些城市学龄儿童的近视率远超一半〔待核〕。大量的观察研究显示，户外活动时间增加与近视发生减少相关，常被引用的数字是每天约两小时〔待核〕；近距离用眼时间长、遗传因素，也与近视相关。具体的机制，生理学至今没有完全说清。

到此为止，生理学做了什么。

它把皮肤的结构、感觉的类型、体温的调节、伤口的四个阶段、光怎样变成电信号，都讲得清楚。这些，本书全部接受，也要向它学：它的每一处细节，都是后面要用的材料。

它停下的地方，也很清楚：它列出了皮肤「有」哪些功能，却不问这些功能是怎么一起跑起来的；它讲了伤口愈合的四个阶段，却没有问「愈合」为什么会

留下一块不一样的皮；它讲了近视和眼轴，却难以回答，**什么样的「用眼」会把形状写成这样**。

接着要走的两步，从下一节开始。

◆ 三、皮肤与眼的九个格子

先把九宫表填出来。本章把皮肤与眼放在同一张表里，每格先写皮肤，再写眼。

	第一格	第二格	第三格
S 显露	S_1 规范：对比·变化·分布	S_2 模态：粒子·波·场	S_3 价值：真·善·美
皮肤	里外之间的对比；表层每天脱落更新；触点在体表的分布	角质形成细胞与黑素细胞；神经冲动；温度场与压力场	摸到的是真的；屏障护住里面；皮肤的平整与弹性
眼	明与暗的对比；光强的变化；视野中的分布	感光细胞；光的波与视网膜上的电位变化；视野	看到的与外面相符；护住视觉；清晰与对比之美
D 差异序列	D_1 意义目标	D_2 路径组织	D_3 优化约束
皮肤	认出边界、护住里面、与外界和解	更新周期的定型；愈合的正在成形；银屑病的一锅粥	屏障冗余；痛觉预警；愈合代价
眼	看清；能看多暗；转得快	暗适应的两条路；瞳孔与调节；视网膜的并行通道	误差最小的调焦；双眼冗余；视网膜的侧抑制
E 特征纠缠	E_1 三界	E_2 信息	E_3 能量
皮肤	外面的世界；触觉的图像；身体边界感	神经脉冲；信号分子；紫外与维生素 D	蛋白与脂质储备；产热与散热；皮肤张力
眼	外面的光；脑里的画面；我在看	光→电→化学信号；视觉通路的编码	感光细胞的高耗能；视色素的再生；晶状体的弹性势能

表里每一格都不是「一个分类」，而是一个同时在跑的东西。下面逐格解说，先皮肤，后眼。

S_1 规范：对比、变化、分布。

皮肤的显露首先是**对比**：里面和外面之间有一条线。这条线不是画上去的，是靠角质层的脂质砖墙、靠表面的酸性膜、靠常驻的菌群共同保持住的。

变化：这条线每天都在被磨掉一点，又每天被补上一点。表层的角质细胞每天脱落，数量不小。你家地板上的灰尘有相当一部分来自人的皮屑，这个说法常见，具体比例〔待核〕。

分布：触觉点、痛点、冷点、热点在体表不是均匀的。指尖和嘴唇上的触点密得多，后背稀得多。把体表的触觉灵敏度按比例画成一个小人，就是神经科学教科书里那个手和嘴特别大的「感觉小人」。

眼的 S_1：对比是明与暗之间的差。看见一个东西，首先是看见它与背景的**差**。变化：光强一变，感光细胞的电位就变。分布：视野里亮度、颜色的空间分布，投到视网膜上，就是一幅图。

S_2 模态：粒子、波、场。

皮肤的粒子是细胞：角质形成细胞、黑素细胞、朗格汉斯细胞、成纤维细胞。波是传出去的信号：神经的动作电位，沿纤维一路向脑。场是皮肤上弥散的东西：温度的分布，压力的分布。

眼的粒子是感光细胞和它们里面的视色素分子。波是光本身，以及光在细胞里引起的电位变化。场是视野，那一整幅同时存在的画面。

S_3 价值：真、善、美。

本书里「真」指和外面相符，「善」指护住自己、让别的部分得以运行，「美」指张力撑开后的整齐与平衡。这几个词放在器官身上，是用来读运行的，不是在夸奖。

皮肤的真：摸到烫就是烫，摸到硬就是硬。善：把内部护住。美：皮肤的弹性与平整，是胶原与弹性纤维在张力下排列整齐的样子。年纪大了，这种张力下降，表现为皱纹和松弛。

眼的真：看到的和外面一致。善：瞳孔收缩、眨眼、泪膜，都在保护视觉。美：清晰，对比分明。

D_1 意义目标：特征律、自由律、幸福律。

D_1 是这个器官「往哪儿去」。本书用三个词说：特征律是把自己的特征稳住，自由律是在条件变化时仍有选择的余地，幸福律是一轮「积累张力、转换、释放」的完整走完。

皮肤的特征律：认出边界，守住它。自由律：能热能冷、能受伤能长好，有余地。幸福律：一轮愈合就是一轮完整的三拍，裂口（张力）、修补（转换）、重新封上（释放）。

眼的特征律：把图像稳在视网膜上。自由律：亮处暗处都能看。幸福律：一次对焦也是三拍，看不清（张力）、睫状肌调整（转换）、看清（释放）。

D_2 路径组织：秩序、介生、混沌。

大白话是：定型、正在成形、一锅粥。

皮肤的更新周期，在健康时是**定型**的：基底层分裂，往外推，脱落，大致按时。伤口愈合是**正在成形**：四个阶段交叠，没有哪一步是固定时刻，要看现场。银屑病是另一个样子：表皮更新被大大加快，几天就走完一轮〔待核〕，细胞来

不及成熟，堆成厚厚的鳞屑。路径没有断，是失去了节拍，接近「一锅粥」。这里的解释只是借来读图，不是要说银屑病的病因就在这里。

眼的 D_2：瞳孔反射是定型的；暗适应是正在成形的，要几十分钟；视网膜里并行着许多条通道，各管各的事，有的管亮暗，有的管运动，有的管颜色，合起来才是一幅画。

D_3 优化约束：误差、冗余、损耗三最小。

皮肤的冗余：角质层很厚，破了一层还有一层。痛觉是预警：宁可多叫，不愿少叫，是把「漏报」的误差压到最小，代价是常常「误报」。

眼的误差最小：调节反射随时微调，让像尽量落在中央凹上。眼睛有两只，视野大部分重叠，一只眼受损，另一只还能顶上，这是冗余。

E_1 三界：现实界、理念界、自我界。

现实界是外面实际的光和实际的触碰。理念界是脑里形成的画面与概念：你以为「看到了一个苹果」，苹果这个概念是脑里的。自我界是「这是我的手、我在看」的那种感觉。

皮肤特别能说明第三界：身体的边界感，部分来自皮肤的触觉和温度觉。有人会在镜子前突然觉得自己的脸不是自己的；也有研究者用实验让人把一只橡胶手当成自己的手〔待核〕。这说明「我到哪儿为止」这件事，不是自带的，是被运行出来的。

E_2 信息：符号、逻辑、数学。

对应粒子、波、场。符号是离散的：一个动作电位发或不发。逻辑是通路里的比较与取舍。数学是整幅的分布，一个视野或一张触觉地图。

E_3 能量：内能（真）、动能（善）、势能（美）。

皮肤的内能：真皮里的胶原、角质层里的脂质，是储着的材料。动能：产热和散热的流动。势能：皮肤被拉开时储存的弹性。

眼的内能：感光细胞需要大量能量维持「暗电流」，视网膜是全身耗氧最高的组织之一〔待核〕。动能：视色素循环转动起来的能量。势能：晶状体的弹性，年轻时它能自己变圆，年纪大了变硬，这是老花眼的来由。

九个格子走完了。**你会发现，表里每一格都在同时发生，并没有「先 S 后 D」的顺序。** 这就是第 2 章说的：九宫不是分类，是同时在跑。

◆ 四、它交出什么：方程签名

器官有几种功能，就跑几条方程。皮肤与眼，三条都在跑。

第一条，S=F(D, E)：交出一个显露。

等号左边是产出：一个可以被认出来的边界，一幅可以被看见的画面。右边是条件：D 是路（更新周期，光信号的传导），E 是土（脂质与蛋白的储备，视网膜的电化学环境）。

读法：**删掉 D，它不显；删掉 E，它不显。**

试一试。皮肤如果没有更新周期（D），角质层磨掉就不再补，边界一天天变薄，最后没了。皮肤如果没有脂质与蛋白的供应（E），新长出来的角质细胞没有「灰浆」，砖墙立不住。两样缺一样，「边界」这个显露都出不来。

眼也一样。光信号没有序列地传下去（D），视网膜上就没有图；视网膜的电化学环境（E）不对，比如缺氧、缺血，图像同样出不来。

这是本章的第一权重，也是签名里 S 加粗的原因。皮肤和眼最终交给全身的，首先是一个显露：这里是边界，那里是图像。

第二条，D=G(S, E)：交出一条路。

等号左边是一条路：表皮的更新周期，眼的暗适应，触觉与痛觉的传导序列。右边是已显露的东西和它所在的条件场。

读法：**这条路是被已显露物在条件场中改写而成。** 表皮的更新周期不是写死的，在摩擦多的地方（手掌、脚跟），同一条路会走得更快、更厚。眼的暗适应也不是固定的：你刚从强光里出来和刚看完一张不太亮的图，之后的适应曲线是不同的，因为视网膜里视色素被「漂白」的程度（已显露物）不同。

这一条的权重中等，所以没有加粗。

第三条，E=H(S, D)：交出一片土。

等号左边是供别的器官生存的条件。皮肤交出两样：体温和维生素 D。

体温是全身所有酶工作的前提。三十七摄氏度上下，酶的活性正好；热了或冷了，所有器官的运行都会变形。皮肤通过血管舒缩和出汗，把这片「土」的温度守住。

维生素 D 影响钙吸收，影响骨，影响免疫的若干环节。它的来源之一就在皮肤里。

眼在这条方程上也交一样东西：光的信息通过视交叉上核的通路，改写全身昼夜节律这片「土」。这一点后面第六节还要用。

权重为什么是 S 最大，E 次之，D 最小？

这样排，理由是：把皮肤与眼放在一起，最先坏掉、最先被人察觉的是显露。皮肤破了，看得见；眼睛看不清，立刻知道。E 和 D 的失灵多半被先挡下，等到显露崩了才察觉。

可是这个权重排序是「本书的读法」，不是实验测出来的。待验。

拿它对比第 15 章的脂肪组织：脂肪的签名是 ⟨ **E**， S， D⟩，以土为重；骨是 ⟨**S**, **E**, D⟩，形状与土并重。皮肤与眼在这一行里，是形状最重、其余两样次之，这是第四编「显露之器」的由来。

◆ 五、它怎么做到：运行路径

一个功能，两条路。路径一定终止在等号左边。

皮肤的 S=F(D, E)：怎么做出「边界」。

D→E→S：先有序列，再有土，后有显露。 基底层干细胞的分裂与向外迁移（D），一路上合成角蛋白、把脂质装进板层小体、分泌到细胞间隙（E 的准备），最终在角质层里形成砖墙加灰浆的结构（S，边界）。这是「日常的路」，慢而稳。

E→D→S：先有土的变化，再有序列，后有显露。 当外界给了压力或摩擦（E 变了），基底层的分裂加快（D 改写），表皮增厚（S）。手上磨出老茧，走的就是这条路。

两条路都终止在边界。

路径切换的例子。 同一块皮肤，平时走第一条，磨得多了走第二条；磨得太狠，第二条也撑不住，就起水疱。水疱的出现说明两条路都到了头，需要走别的路：身体让组织液聚集起来，把受伤的表皮和下面分开，给底下的修复争取时间。

眼的 S=F(D, E)：怎么做出「看见」。

D→E→S：光刺激序列→视网膜电化学场→图像。 光子击中视紫红质，一连串反应让 cGMP 下降，钠通道关闭，膜电位改变（D 的序列）；这些改变在

视网膜里形成一片电化学场（E），场的分布被神经节细胞读出，编成图像（S）。

E→D→S：暗适应。 你从亮处进入暗处，先是什么也看不见，因为视色素大部分被亮光「漂白」了（E 的状态变了）。接着两件事先后发生：视锥细胞先适应，约几分钟就到头；视杆细胞适应更慢，要二三十分钟才接近最灵敏〔待核〕。这期间视色素在视网膜色素上皮与感光细胞之间走一条「视黄醛循环」，把全反式变回 11-顺式（这是 D，一条再生序列），灵敏度一点点恢复，最后图像（S）慢慢浮出来。视黄醛的原料来自维生素 A，所以长期缺维生素 A 的人会得夜盲症。

朵朵说的「眼睛在调灯」，就是这条 E→D→S。

视网膜里还有一条横着走的路，前面第二节留了个头。水平细胞把相邻的感光细胞连起来，让一个点上的亮，去压低它周围的亮。结果是明暗交界的地方被放大：亮的一边更亮，暗的一边更暗，边缘显得锐利。这叫侧抑制〔待核〕。

读作路径，是 D→E→S：相邻信号的比较序列（D），在视网膜里写成一片对比的场（E），边缘作为显露被送出去（S）。看见一条边，靠的是一次比较，不是一次拍照。

路径切换的例子。 白天用第一条路，视锥细胞为主，快而精细；夜里换到第二条路的方式，视杆细胞为主，慢而灵敏。两条路各擅所长。夜盲就是第二条路走不通了，白天仍然看得见。

皮肤的 E=H(S, D)：怎么守住体温。

S→D→E：皮肤的温度感受（S，温度觉的显露）→ 出汗与血管舒缩序列（D）→ 核心体温稳住（E）。 热了，皮肤热感受器报告，指令传出，汗腺启动，血管扩张，温度降下来。

D→S→E：血管舒缩序列改变了皮肤的血流（形状，S，也就是皮肤的颜色与肿胀程度）→ 散热条件改变（E）。 运动之后脸红，血管扩张了，皮肤的显露变了，散热条件随之变了。

韩守业早上快走半小时，脸红、出汗、手变热。这一段，两条路都在跑，哪一条先、哪一条后，要看他当时的温度、风速、湿度。

伤口愈合是路径切换最大的一次演出。

伤口出现，S（边界）破了，右边的 D 和 E 要同时动员。止血是 E（凝血因子组成的土）带动 D（血栓形成的序列）；炎症是 S（受损的显露）带动 D（细胞涌入）；增生是 D（成纤维细胞的迁移）和 E（新生血管带来的氧与营养）一起把 S（新皮）长出来。

整个过程不是「一个阶段做完，再下一个」，是几条路交叠着走。哪条路先走通，要看现场。

◆ 六、它为什么会变：动力与结算

动力的读法是：两维相顶，第三维改变，再回写。写成 $X_i \times Y_j \to Z_k$，下标互斥。本章列六笔。

第一笔：$D_2 \times E_3 \to S_1$。长出老茧。

反复的摩擦（路径的反复运行，D_2，加上持续的机械动能，E_3），顶出表皮变厚、变硬的新形状（S_1，对比与分布的改变）。这是**形态重塑**，D 与 E 相顶，S 改变。

结算闭合的标志是：新的厚度让摩擦不再造成损伤，皮肤回到安静状态。没闭合的样子是：磨一点就起泡，或者老茧下面发炎。

第二笔：$D_3 \times E_1 \to S_2$。晒黑。

紫外线是现实界传来的东西（E_1），皮肤本有的防护约束（D_3，误差最小，在这里是尽量不让 DNA 出错）与它相顶，黑色素增加，并在角质形成细胞的细胞核上方排成「小伞」（S_2，粒子的改变）。这笔也是**形态重塑**，只不过落在粒子这一格。

本书对此的解释待验：晒黑是不是「适应」，或是「损伤后的补救」，在皮肤科学里有不同说法。可以肯定的是，晒黑**不能**被读成「皮肤变健康了」：紫外线造成的 DNA 损伤，和皮肤癌风险有关〔待核〕。结算闭合的前提，是「伞」撑起来的速度赶得上损伤。

第三笔：$S_1 \times E_3 \to D_2$。夜里的光，改写生物钟。

视网膜里有一类特殊的神经节细胞，含有黑视蛋白（melanopsin），对蓝光特别敏感，信号不用来成像，直接送到下丘脑的视交叉上核，让它校准昼夜节律。这类细胞叫内在光敏视网膜神经节细胞。

夜里长时间看亮的屏幕，光（E_3）与视网膜已有的显露（S_1）相顶，改写的是全身昼夜节律这条路（D_2），褪黑素分泌推迟，入睡变晚。这是**节律改道**，S 与 E 相顶，D 改变。

这一笔的闭合需要时间和一个暗的夜晚。一直开着灯，它就一直不闭合。生活中的建议很朴素，到最后一节再说。

第四笔：$S_1 \times D_2 \to E_3$。伤口留下瘢痕。

边界破了（S_1，对比被打断），愈合的序列（D_2，正在成形的介生态）走了一遍，结算的落点是**一片新土**（E_3）：瘢痕组织的胶原排列比原来的皮肤整齐、致密，弹性比原来差，没有毛囊，没有汗腺，没有皮脂腺。

这是**条件场改写**，S 与 D 相顶，E 改变。

所以回到朵朵的问题：「它什么时候能变回原来的样子？」按这个读法，**严格说，不会。**　愈合不是还原，是一笔结算。结算的结果是：边界回来了，可是那块地方的「土」已经和旁边不同，没有汗腺，弹性略低，抗拉强度也只有原来的八成上下〔待核〕。对小小的擦伤，这个差别小到几乎看不见，所以只说「几乎」。

这就是本章开头那个「几乎」。**瘢痕是一笔账的收据。**

第五笔：$D_3 \times E_1 \to S_2$。近距离用眼，眼轴变长。

长时间的近距离用眼，让眼的调焦一次次按近处求误差最小（D_3，优化约束），它与现实界的「近景为主、远景太少」（E_1）相顶，眼球这个粒子层面的几何形状改变了：眼轴变长（S_2）。

这是**形态重塑**，和骨头在压力下改建是同一类读法。眼轴变长的动力机制，目前有不少假说：比如远离焦点的「离焦」信号促使眼轴增长，户外强光促进视网膜多巴胺释放而抑制眼轴增长〔待核〕。本书只借来作例子，不替它们下结论。

本书的解释是：近视是一笔「形态重塑」的结算，写在眼轴上。该结算有没有闭合？　眼轴一旦变长，通常不会自己缩回去；而形状是以后所有用眼的「新的土」。这个，读到第七节再说。待验。

第六笔：未结的一笔。慢性伤口。

按顺序，上面五笔大多是「闭合」或「基本闭合」的。这一笔是**没结完**的。

糖尿病患者的足部，有时会出现久不愈合的溃疡。它的特点是：愈合过程卡在炎症期，没有顺利进入增生和重塑。原因不止一个：高血糖影响白细胞功能和胶原合成，血管病变让供血不足，神经病变让保护性的痛觉消失，伤口反复受压而不知〔待核〕。

读成账：S_1（边界破了）×D_2（修复序列开动了）本应落到 E_3（一片新土），可是这笔结算一直没有结完。动力没有被回写消掉，于是散成持续的炎症。**慢性炎症是没有结算完的动力残余**，本书这样读，待验。

要说明：糖尿病足的医学原因很复杂，不能被一条账说完。这里只是给出一种读法，不替代任何治疗。

◆ 七、病在哪一层

病的三层读法：功能层看哪条方程失效，技术层看哪条路径锁死，动力层看哪笔结算未结。

功能层。

皮肤疾病里，S=F(D，E) 失效的例子很多：湿疹、特应性皮炎的核心之一是屏障受损，砖墙的「灰浆」（神经酰胺等）不足，水分流失，外来物质容易进入〔待核〕。

E=H(S，D) 失效的例子：大面积严重烧伤，皮肤失去调体温和防水分蒸发的能力，是危及生命的原因之一。

眼的功能层：白内障是晶状体变浑浊，光到不了视网膜，S=F(D，E) 里的 D（光的序列）被挡在路上。青光眼的核心是眼压相关的视神经损伤〔待核〕。糖尿病视网膜病变是视网膜的小血管出了问题，E（血供与电化学环境）崩了，S 的显露随之受损。

技术层。

「路径锁死」是本书最常用的一个读法：一个功能本来有两条路，病是锁在一条上，或两条都断。

皮肤的 D→E→S（日常更新）和 E→D→S（应激加速）。在银屑病里，第二条路被长期开着：炎症信号不断催促更新，第一条路从来没有机会跑完整的一轮〔待核〕。这种读法只是描述，不代替皮肤科的诊断与治疗。

眼的暗适应 E→D→S 走不通，叫夜盲。如果是缺维生素 A，那是 E（原料）缺；如果是视网膜色素变性等遗传病，那是感光细胞本身出了问题，路径断在 D 的执行者上。同样是夜里看不清，起点不同，进去的地方就不同。

动力层。

动力层看的是「哪笔账没结」。两笔最值得说。

第一笔，近视的眼轴。按第五笔的读法，眼轴变长是一笔形态重塑的结算，它的特点是：写下去之后，**回不来**。所以所有「管住它」的做法，要么在结算之前（少让这笔账开始），要么在结算之中（让它慢一点）。

这一点，和第 16 章骨的重建很不一样：骨的改建是双向的，可以加也可以减；眼轴的变长基本是单向的。这条「单向」的判断，本书读自教科书「近视度数一般不可逆」的结论〔待核〕，不是新发现。

第二笔，糖尿病足的慢性伤口，结算没结完，炎症散出来。三个高（血糖、血压、血脂）里的血糖，通过神经、血管、白细胞三条线，同时伤到愈合的路。第 21 章会把血糖这片「网络里的土」从头讲一遍。

干预从哪里进？

本书的原则是：**从先动的那一维进去，不从终点进去。**

近视的先动者之一是「近处太多、远处太少、户外太少」，这是 E_1 的一项，是生活里的土。所以常见的建议——多去户外、少连续近距离用眼——是从起点进。矫正镜片是从终点进：它把像重新落回视网膜，让当下看得清，可是不

改变眼轴本身。两者都有价值，一个守起点，一个守终点。**西医守终点是有价值的：看不清的时候，眼镜是最快的办法。**

伤口的先动者是什么？有时是压力和血糖，有时是感染，有时是供血。该由医生来判断，本书不提供任何用药和处理的建议。

说回「本书要向生理学学什么」。向它学的有三件：一是皮肤和眼的结构知识，要一个一个记准；二是伤口四阶段、视黄醛循环这些**过程的名字**，它们给了路径一个可核对的刻度；三是流行病学的谨慎——例如近视，观察到的相关不等于已证明的因果。

本书的读法能做什么？它能把已知的事放进同一张表里，问清楚哪里是形状、哪里是路、哪里是土。**教科书停下的地方，正好是接着要走的两步：问路径是不是还能切换，问这笔账有没有结完。**

◆ 八、放回日子里

晚上八点半，韩露哄朵朵洗完澡。朵朵坐在床边擦头发，突然盯着自己的右膝。

「妈妈，这里有一块颜色不一样。」

韩露低头看。擦伤过去两个多月了，那里是一小片比周围略淡的皮肤，边缘的纹路有点不同。

「这就是你上次摔的地方。」

「可它不是好了吗？」

「好了。可是它盖上的，是一块新的皮。新皮跟老皮长得有一点不一样，这是身体盖房子留下的印子。」

朵朵摸了摸，说：「那它还会出汗吗？」

韩露愣了一下。这个问题她当护士时没人问过。她想了想，说：「不太会。你可以出了汗再看看。」

朵朵点点头，很认真。

她把毛巾搭在肩上，小声补了一句：「等夏天，我跑出汗了，再看它会不会出汗。」韩露说好。这一小块皮肤要不要出汗，朵朵打算自己做一个小实验。

九点，韩露关了灯，让朵朵躺下。朵朵睁着眼睛，等了一会儿，说：「妈妈，墙上的画又出来了。」

韩露说：「对，你的眼睛换了一种工作方式。刚才亮着灯的时候，它用的是一种；现在黑了，它换成了另一种，要等一会儿。」

「那你为什么还要看手机？」

韩露有点尴尬，她刚才在床边顺手看了几条消息。

「因为……妈妈也要想一想。」她把手机倒扣在床头，「明天开始，睡前半小时我们都不看屏幕。」

这句话有一个背景：夜里亮的光，会让身体的钟往后拨〔待核〕。这一点，前面第三笔已经读过了。

隔壁房间，韩守业正在读体检单，脚上垫着一块软垫的拖鞋。他有糖尿病，女儿提醒过他每天看一眼脚底。他今晚看了：没有破，没有红，趾缝干净。他把拖鞋摆回床边，才去睡。

为了看清，他先戴上老花镜，又把脚抬到膝盖上，借着台灯照。够不着脚后跟的时候，他就换个角度再看一遍。老花镜在终点上帮了忙，台灯补了条件，每晚固定的这一眼，是起点。三样凑齐，才算看了一遍。

这些都是很小的事。可是读完这一章，你可以换一种看法：看一眼脚底，是在替「边界」守第一道岗；睡前关一会儿屏幕，是给生物钟留一个暗的夜晚；带孩子去户外，是给眼睛的土加一项远景。

这些做法不是治疗，没有替代医生的位置，也没有哪一条被证明对每个人都有效。它们只是和身体相处时可以多留意的地方。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带 走 的 话

皮肤与眼交出的首先是一个形状：边界和看见，它们每天都在重写；愈合留下的「几乎」，是账的收据。

小　账

看见了什么？ 边界与看见都是每天在重写的显露，路径可以切换，瘢痕与眼轴是两笔写下去难以回头的结算。

漏掉了哪一维？ 只看皮肤「有」什么、眼睛「是」什么，漏掉了 D，也就是边界怎样一天天被补上，暗适应怎样一步步走出来。

◆

18

第 18 章

脾与免疫：谁是自己

◆ 一、半夜三十八度

那天夜里一点多，韩露被一阵细细的哼哼声弄醒。

朵朵躺在小床上，脸通红，额头烫手。体温计测出来，三十八度五。

韩露坐在床边，心里有一个很老的反应：烧，是坏事，得赶紧压下去。

可是她是护士。她知道这个反应不全对。她把朵朵的衣服松开，倒了半杯温水，守着。朵朵迷迷糊糊地说：「妈妈，我冷。」

三十八度五，人却喊冷。这件事有点怪。

要等到本章第六节，你才会明白它为什么不怪。

先说老看法。老看法把免疫读成一支军队：身体是一座城，细菌病毒是敌人，白细胞是士兵，抗体是子弹，发烧是战场上的烽火。敌人来了，开战；敌人退了，收兵。这个画面直观，读书人几乎都接受过。

它对在哪里？免疫确实有「打」的一面：中性粒细胞吞细菌，细胞毒性 T 细胞杀被病毒感染的细胞，抗体把病原体包起来。

它停在哪里？它没有回答一个更前面的问题：**军队怎么知道谁是敌人？**

一座城的士兵靠军装和口令分敌我。身体里没有军装。每一个细胞都是蛋白质和糖的组合，病毒的外壳也是蛋白质。要在几十万亿个自己的细胞中，认出一个陌生的，再在不伤到自己的前提下清除它，这件事靠的不是「士兵」，而是一套**学出来的识别**。

更怪的是，有时候这套识别会出错。花粉明明无害，却被当成大敌，于是有了过敏。自己的胰岛β细胞明明是自己，却被当成外人，于是有了1型糖尿病（第13章里提过一笔）。

所以本章的题目叫「谁是自己」。这四个字不是比喻。免疫系统每天都在回答这个问题，答对了你不知道，答错了你才知道。

脾和免疫放在同一章，是因为方程签名表里它们同属一行：⟨**S**, D, E⟩。S在这里同样加粗，和皮肤与眼相同，可是S的内容很不同。皮肤的S是边界，眼的S是图像，免疫的S是**一条线：己与非己**。

这条线不是天生画好的。它是一点一点显出来的。

还有一个小问题：脾。多数人一辈子没想过自己有脾。它躲在左上腹，肋骨后面，拳头大小。外科医生会告诉你，脾切掉了人也能活。于是它常被说成「没用的器官」。

这话只对一半。脾切掉了，人能活，可是活得有一种特别的脆弱，后面会讲。这脆弱本身，就是脾的功能留下的影子。

◆ 二、教科书里的脾与免疫

公道在前。免疫学是医学里长得最快的学科之一，知识多而密。这里只取与本章相关的主干。

先说脾。

脾位于左上腹，在胃的后外侧，被肋骨护着，成人重约一百五十克上下〔待核〕。它是人体最大的淋巴器官。

脾的内部分两部分：红髓和白髓。

红髓占大部分，是一片充满血的海绵样结构：许多血窦，之间是脾索。血从这里慢慢渗过，要穿过很窄的缝隙。又僵又老的红细胞钻不过去，被红髓里的巨噬细胞吞掉。红细胞的寿命约一百二十天〔待核〕，脾是处理老红细胞的主要场所之一（肝也参与）。血红蛋白被拆开：铁被回收，再送回去造新的红细胞；剩下的部分变成胆红素，送去肝脏（第 12 章里的化工厂）。

红髓还储存血小板，数量约占全身的三分之一〔待核〕；在胎儿期，脾也参与造血。

脾的血流很可观，约占心输出量的百分之五上下〔待核〕。血进来以后，要在红髓里慢慢渗过，才轮到下一个出口。这一段慢，是脾能做「物理考试」的前提：血跑得太快，红细胞来不及被检查。后面第五节会再见到这场考试。

白髓是淋巴组织，散在红髓里，像一个个小岛。围着小动脉的是 T 细胞区；旁边的淋巴滤泡是 B 细胞聚集的地方；外围还有边缘区。血带着抗原流过来，白髓里的免疫细胞就能「尝一口」，决定要不要开战。

所以脾既是血的过滤器（红髓），又是血的「哨所」（白髓）。淋巴结看的是淋巴液，脾看的是血液。

脾对某些带荚膜的细菌特别重要，比如肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌、b 型流感嗜血杆菌。脾被切除或没有功能的人，感染这类细菌后可能发展得很快、很重。医学上对这类人群有专门的预防建议，涉及疫苗与就医，必须由医生按个人情况来定，本书不提供具体方案。

再说免疫。

免疫系统分两大块：先天免疫和适应性免疫。

先天免疫是第一道防线，快而粗。它包括：皮肤和黏膜的屏障（第 17 章已见过）、胃酸、溶菌酶；吞噬细胞（中性粒细胞、巨噬细胞）；自然杀伤细胞

（NK 细胞）；补体系统；以及一套靠「模式识别受体」识别病原共有特征的机制，例如 Toll 样受体，能认出细菌细胞壁成分、病毒的核酸形式等。

先天免疫的识别是「认类别」：我不知道你是哪一种细菌，可是你有细菌才有的东西，我就动手。它在几分钟到几小时内起效。

先天免疫里的补体，是血里的一串蛋白。平时不动，一个被激活，就切开下一个，层层放大，像第 13 章里胰酶原那一排多米诺骨牌。

适应性免疫是第二道防线，慢而准。它的主角是 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞。

每个 T 细胞、B 细胞表面带着一种特定的受体。受体在发育过程中，由基因片段随机重排组成（V(D)J 重组），所以全身的淋巴细胞合起来，能识别数量极其庞大的不同形状〔待核：常见说法为 10^7 到 10^9 量级的不同受体〕。

一个陌生抗原来了，恰好有一个受体对得上的淋巴细胞被激活，大量分裂，形成一个克隆；这叫**克隆选择**。B 细胞的后代变成浆细胞，分泌抗体；T 细胞的后代有的帮忙（辅助 T 细胞），有的杀伤（细胞毒性 T 细胞），有的踩刹车（调节性 T 细胞）。

首次遇到某个抗原，适应性免疫要一到两周才达到高峰。之后一部分细胞留下，成为**记忆细胞**。再次遇到同一抗原时，反应又快又强，常在几天内，抗体水平也高得多。这就是免疫记忆，也是疫苗起作用的基础：用安全的方式让身体「见一次面」，下次真遇到时，记忆已经在了。

抗体里数量最大的一类，是分泌到肠腔和呼吸道黏膜表面的 IgA。人每天分泌的 IgA，总量比其他抗体加起来还多〔待核〕。它们多数不在血里，而在身体与外面相遇的那一层表面上。

发热。

感染时，巨噬细胞等释放白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等，这些信号分子（内源性致热原）作用于下丘脑，使前列腺素 E_2 增加，体温调定点上调。身体于是把「目标温度」调高：原来的三十七度现在被当成「太冷」，所以要收缩皮肤血管，减少散热，甚至发抖产热。**这时人会觉得冷，尽管体温计已经显示很高**。

这就是前面朵朵那句「我冷」的由来。调定点升高以后，要等病情缓解或退热处理起效，调定点降下来，人才会出汗散热。

发热是要花本钱的。体温每升高一摄氏度，基础代谢率大约增加百分之十上下〔待核〕。烧起来的孩子胃口差、没力气，能量先去了这件事。

现代研究提示，适度的体温升高可能有利于若干免疫环节〔待核〕。可是发热是否该处理、怎么处理，要看年龄、体温高度、伴随症状，由医生判断，本书不给用药建议。

胸腺。

胸腺位于胸骨后、心脏上方。T 细胞的前体从骨髓来到胸腺，在这里「上学」。

学校里有两场考试。第一场叫**阳性选择**：受体必须能和身体自己的 MHC 分子（一种「展示柜」，把蛋白片段展示给 T 细胞看）结合，结合不上的，没有用，被淘汰。第二场叫**阴性选择**：能结合，可是结合得太强，说明它会把「自身蛋白的片段」当成敌人，这样的细胞也要被清除，或转为调节性 T 细胞。

胸腺里有一种特别的细胞，髓质胸腺上皮细胞，靠一个叫 AIRE 的基因，把本来只在别处表达的蛋白（胰岛的、甲状腺的……）都在胸腺里「展示」一遍，让考生接受检查〔待核〕。

经过这两场考试，大部分胸腺细胞被淘汰，通常说法是百分之九十以上〔待核〕，只有一小部分成为成熟 T 细胞，离开胸腺，进入全身。

胸腺在青春期以后逐渐萎缩，被脂肪替代，这叫胸腺退化。成年人的新 T 细胞输出减少，T 细胞库更多靠已有细胞自我维持。

过敏与自身免疫。

过敏（I 型超敏反应）：免疫系统对无害物质（花粉、尘螨、某些食物）产生 IgE 抗体，IgE 附着在肥大细胞表面；再次接触时，肥大细胞释放组胺等，引起打喷嚏、荨麻疹、哮喘，严重时发生全身性的过敏性休克。

过敏来得快，常在接触后几分钟到半小时内出现〔待核〕。原因是 IgE 早就守在肥大细胞表面，组胺颗粒也早已备好，只等一个开关。这正是后面要说的「势能」：存着的，随时可以放出来。

自身免疫病：免疫应答针对自身组织。例子有 1 型糖尿病（胰岛β细胞）、类风湿关节炎（关节滑膜）、系统性红斑狼疮（多系统）、桥本甲状腺炎（甲状腺）等。成因复杂，通常认为涉及遗传、环境、感染等多个因素〔待核〕。

慢性低度炎症与炎症衰老。

人随年龄增长，血液里炎症标志物（如白细胞介素-6、C 反应蛋白）平均水平缓慢升高，却没有明显的感染。这种状态被称作「炎症衰老」（inflammaging）〔待核〕。常见的解释有：衰老细胞增多并分泌炎症因子（衰老相关分泌表型）、免疫系统清除能力下降、肠道屏障变化、脂肪组织炎症等。

这个领域的研究仍在快速变化，哪些是原因、哪些是结果，还没有定论。

还有一件值得补上的事：免疫系统不只对外。每天体内都有细胞死去，也有细胞发生突变，免疫细胞同时在清理这些碎片，并监视变异的细胞。这种「免疫

监视」的说法在肿瘤免疫研究中很重要，近年的免疫治疗也建立在它之上〔待核〕。所以免疫的「线」有两侧：一侧防外来者，一侧管体内出了问题的自己。

到此为止，免疫学做了什么。

它把先天与适应性的区别、胸腺的两场考试、克隆选择、免疫记忆、过敏与自身免疫的类型，讲得相当精细。这一切，本书都要接受。

它停下的地方是：它把免疫读成一套「识别—应答」的流程图，对于「这条线是怎么显出来的、为什么有时画歪、画歪之后为什么停不下来」，给出了大量机制，却缺一个统一的读法。

下面两步，就是试着给出这个读法。

◆ 三、脾与免疫的九个格子

先把九宫表填出来。脾与免疫放一张表：脾偏过滤，免疫偏识别，两个都写。

	第一格	第二格	第三格
S 显露	S_1 规范：对比·变化·分布	S_2 模态：粒子·波·场	S_3 价值：真·善·美
脾与免疫	己与非己的对比；抗体水平的变化；免疫细胞在组织里的分布	淋巴细胞与红细胞；细胞因子的信号；免疫细胞在全身的网络与炎症场	认得准；护住自己；耐受与应答的平衡
D 差异序列	D_1 意义目标	D_2 路径组织	D_3 优化约束
脾与免疫	辨认并守住「自己」；耐受与应答并存；一场应答完整走完	先天的定型；适应性的正在成形；失控的一锅粥	假阴与假阳的平衡；克隆冗余；炎症代价
E 特征纠缠	E_1 三界	E_2 信息	E_3 能量
脾与免疫	外面的病原；免疫记忆里的「见过」；「这是我」的识别	抗原呈递的符号；T 与 B 细胞间的比较；整个应答的强度分布	细胞增殖的消耗；发热的产热；炎症的势能

S_1 规范：对比、变化、分布。

免疫的显露首先是**对比**：己和非己之间有一条线。它不像皮肤的边界那样看得见，而是靠一次次识别画出来。

变化：这条线会移动。你小时候生过一场水痘，之后这条线上多了一个「见过水痘病毒」的记号。疫苗接种、感染、怀孕、器官移植，都会让它改变位置。

分布：免疫细胞不是均匀散在身上的。肠壁里最密（第 10 章的「身体里面的外面」），脾、淋巴结是集中点，皮肤、黏膜也有。哪里是外界进来的口子，哪里的哨兵就多。

脾本身的 S_1：对比是红髓与白髓的分工；变化是老红细胞和新红细胞每一天的更替；分布是血流在脾内走的那条特殊的缓慢路线。

S_2 模态：粒子、波、场。

粒子是细胞：淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、红细胞。波是信号：细胞因子从一个细胞传向另一个。场是整体分布：一场感染里，血液与组织中同一时刻的炎症因子浓度分布，是一个场。

S_3 价值：真、善、美。

免疫的真：认得准，没有把无害的当成大敌，也没有放过真正的敌人。善：把自己守住，让身体的其他器官可以安心工作。美：耐受与应答之间的平衡，一场应答该来时来，该收时收。

脾的真：衰老的红细胞被准确挑出，新鲜的留下。善：把血滤干净。美：红髓与白髓分工之下，血流的缓慢与平稳。

D_1 意义目标：特征律、自由律、幸福律。

特征律：辨认并守住「自己」。自由律：既能打又能忍，既能记又能忘，有余地。幸福律：一场应答是完整的三拍，抗原出现并积累张力（识别），转换（克隆扩增、分化），释放（清除抗原，应答收回）。

最后一拍常被忽略：**应答要「收回来」才算完整**。调节性 T 细胞、抗炎因子，就是管收回的那一拍。收不回来，就是慢性炎症或自身免疫。

D_2 路径组织：秩序、介生、混沌。

先天免疫的屏障和吞噬，大致是**定型**的，每次差不多。适应性免疫是**正在成形**：每一场应答里，克隆的选择、扩增、分化，是现场形成的，没有两次完全一样。细胞因子风暴是**一锅粥**：信号放大到失去层次，各路细胞一起过度反应，在一些严重的感染和部分治疗的并发症中可以见到〔待核〕。

D_3 优化约束：误差、冗余、损耗三最小。

免疫的误差有两类：漏掉真敌人（假阴），或打错无辜者（假阳）。两类误差不能同时降到零，调低一类，另一类上升。免疫系统走的路线，偏向「宁可多打，也别漏掉」，这是对生存有利的偏向，副产品就是过敏与自身免疫。

冗余：淋巴细胞的克隆有几百万种，同一个抗原可以被多个克隆识别；脾之外还有淋巴结、肝的库普弗细胞可以分担过滤。

损耗：炎症有代价，组织被连累。

E_1 三界：现实界、理念界、自我界。

现实界：外面真实的病原。理念界：免疫记忆里留下的「它的样子」，是已经被存下来的、关于外面的信息。自我界：「这是我」的识别，以及它的反面「这不是我」。

免疫是三界一起跑的最清楚的例子：现实界来了一个东西，理念界拿出记忆去比，自我界决定要不要动手。

E_2 信息：符号、逻辑、数学。

抗原呈递是**符号**：MHC 展示的蛋白片段，是一个一个离散的标签。T 细胞活化需要两个信号同时到位，缺一不可，这像一个与门，是**逻辑**。整个应答的强度，是由许多细胞的数量和信号浓度叠起来的一个**分布**，属于数学这一格。

E_3 能量：内能（真）、动能（善）、势能（美）。

内能：细胞内的 ATP、淋巴细胞增殖所需的原料。动能：发热时产热增加，细胞迁移。势能：炎症的「已经布置好但还没放出」的潜力，比如肥大细胞里储着的组胺颗粒、记忆细胞里储着的快速应答能力。

势能这个词，在免疫里可以读得非常具体：**记忆，是一份存着的、可以很快放出来的势能**。

九个格子走完了。如同前几章，所有格子同时在跑。

◆ 四、它交出什么：方程签名

脾与免疫三条方程都跑，签名是 ⟨**S**, D, E⟩。

第一条，S=F(D, E)：交出一个显露——己与非己。

等号左边是产出：一条「这是我，这不是我」的线，以及线上每一处的判断。右边是条件：D 是路，胸腺的学习序列、抗原呈递的序列；E 是土，被展示的自身抗原、炎症信号的环境。

读法：**删掉 D，它不显；删掉 E，它不显**。

删掉 D：T 细胞没有经过胸腺这条「考试之路」，就不知道什么是自己，放出去会攻击身体的各处。这不是假设：某些胸腺发育缺陷的患儿，以及 AIRE 基因突变的患者，可以见到多种自身免疫表现〔待核〕。

删掉 E：没有被展示的自身蛋白，考试就没有题目。胸腺里 AIRE 把外周组织的蛋白拿来「出题」，这就是 E 的作用。

所以「谁是自己」不是出生时写好的，而是在 D 与 E 的共同作用下，被一遍一遍显露出来的。

这是本章的第一权重：己与非己，是一种显露。

第二条，D=G(S, E)：交出一条路——应答序列与记忆。

等号左边是一条路：从识别到扩增到分化到清除到收回，再加上留下来的记忆。右边是已经显露的东西和条件场。

读法：**这条路是被已显露物在条件场中改写而成。** 同一个病原，第一次来和第二次来，走的路不一样，因为第二次时已经有了记忆细胞（已显露物）；在不同的炎症环境（条件场）里，同一个抗原激起的 T 细胞类型也不同，有的偏向杀伤，有的偏向抗体。

这一条权重中等。

第三条，E=H(S, D)：交出一片土。

脾与免疫交出的土，有三样。

一是**清除衰老红细胞**，回收铁。红细胞老化了，滞留在体内会堵塞微循环；脾的红髓把它们清掉，铁回到造血的循环里。这笔土，给骨髓造血、给全身供氧都提供了条件。

二是**免疫之场**：细胞因子、抗体构成的化学环境。这片场影响肝（急性期蛋白）、下丘脑（发热）、骨髓（白细胞生成）、血管（通透性）。

三是**体温调定点**的上调，下面第六节细说。

权重为什么是 S 大、D 次之、E 最小？

理由和前一章相似：最先出问题、最容易被觉察的是显露——过敏时的皮疹、自身免疫时的某个器官受损，都是「线画错了」。D 与 E 的偏差常常被吸收，等到线画歪了，才被看见。

不过要说明一点：脾与免疫的这个权重排序，**比皮肤与眼更不稳**。免疫的 E 功能（免疫之场）影响全身，在慢性炎症里可能是主角。若将来证据显示，慢性低度炎症的「土」作用比这里写的更大，权重就要调。所以本书写成：待验。

◆ 五、它怎么做到：运行路径

S=F(D, E)：怎么做出「己与非己」。

D→E→S：学习序列→展示的土→线的显露。 胸腺里，T 细胞前体一步步走过阳性选择、阴性选择（D，一条有顺序的路）；这条路上，髓质胸腺上皮细胞展示各种自身蛋白的片段（E，被展示的土）；结果是剩下的 T 细胞，都对「自己」保持了耐受（S，线显露出来了）。

这是「出厂前」的路。线的主体，是在这里画出来的。

E→D→S：感染来了，炎症信号→应答序列→线的再显露。 外周组织里，病原带来的信号和受损细胞释放的信号（E）改变了环境，抗原呈递细胞带着抗原到淋巴器官去，T 细胞和 B 细胞经过一轮激活与选择（D），形成针对这个抗原的克隆。线在这里**再画一次**：这个东西，是外来的，需要被清除；清除后，它进入记忆，下次更快。

两条路都落在「线」上。

路径切换的例子。 胸腺的路（第一条）主要在青少年之前很活跃；成年以后，新 T 细胞输出减少，更多靠外周的第二条路维持和更新。**健康的免疫系统，是这两条路可以接力。** 第一条路给出一个大致可靠的基础耐受，第二条路在日常的经历中调整它。

另有一类耐受发生在外周，叫外周耐受，由调节性 T 细胞、免疫忽略等机制维持。胸腺这道关口放走了一些自身反应性细胞，外周这一道补上。这是同一个功能下的第二道保险。

D=G(S, E)：怎么做出「应答序列」。

S→E→D：识别（S）→共刺激与细胞因子环境（E）→克隆扩增的序列（D）。 T 细胞受体认出抗原（S），需要同时得到共刺激信号（E，抗原呈递细胞提供的第二个信号）；两件事凑齐，细胞才开始一轮增殖分化（D）。只有第一个信号，没有第二个，T 细胞会进入无反应状态，这是保护自己的一种方式。

E→S→D：炎症环境（E）→抗原呈递细胞的成熟（S，显露自己）→T 细胞的活化序列（D）。 树突状细胞在感染的炎症信号刺激下成熟，表面的展示分子增加，迁移到淋巴器官；T 细胞活化的序列于是启动。

两条路都落在序列上。

同一个病原第二次来，这两条路的次序会换。第一次遇到，多半走 E→S→D：炎症信号起头，树突状细胞成熟，再去叫醒 T 细胞，整个过程要一到两周。第二次遇到，记忆细胞早已带着识别的形状在岗位上，识别在先，走的是 S→E→D，对共刺激的要求也低一些〔待核〕，几天就见效。

所以同一个病原，两次走的不是同一条路。记忆，是把后一条路提前修好了。〔这是本书的读法，待验〕

E=H(S, D)：怎么做出「红细胞清除」这片土。

S→D→E：老红细胞的表面变化（S）→巨噬细胞吞噬序列（D）→铁回收，血液质量稳定（E）。 老化的红细胞表面发生变化，例如膜磷脂的分布改

变、某些蛋白的聚集，能被巨噬细胞识别〔待核〕；吞噬序列走完，血红蛋白拆解，铁回到铁库。

D→S→E：血流过脾索的缓慢通路（D）把红细胞逼到狭窄缝隙前（红细胞的形状成为被检验的显露，S）→ 太僵的被扣下（E）。 这条路有一种「物理考试」的味道：不管红细胞表面有没有标记，变形能力不够的，钻不过去。

这是脾最有意思的地方：**识别可以是化学的（标记），也可以是物理的（能不能钻过去）。** 两条路走同一个终点，互为备份。

发热的路径。

感染时的发热，按调定点的说法，是 S→D→E：病原被识别（S）→内源性致热原经血到达下丘脑，调定点上移，产热与保热的序列启动（D）→体温上升，成为新的条件场（E）。

退热时反过来，调定点回落，皮肤血管舒张，出汗散热。**发热本身是一场有头有尾的路径，不是一个事故。** 这是本书的读法；至于每个具体病人的发热该不该处理，由医生判断。

◆ 六、它为什么会变：动力与结算

用 $X_i \times Y_j \to Z_k$ 写，下标互斥。本章六笔，其中两笔是未结的。

第一笔：$D_3 \times E_2 \to S_1$。胸腺的阴性选择。

约束（D_3，误差最小：尽量别让会攻击自己的细胞出厂）与信息（E_2，被展示的自身抗原片段，一个一个的符号）相顶，结果是己与非己的对比被画出来（S_1）。

这是**形态重塑**，D 与 E 相顶，S 改变。「谁是自己」不是天生写好的，是**被学出来的**。

学得不完美：有少量自身反应性细胞漏出来，所以外周还要有第二道保险。这一笔大体结清，可是留着一点「账尾」，那就是人群中少量的自身免疫。

第二笔：$D_3 \times E_1 \to S_2$。感染或疫苗留下记忆。

应答在一轮轮筛选里择优，留下结合最准的那些克隆（D_3，误差最小；免疫学叫亲和力成熟），它与现实界来的抗原（E_1）相顶，身体多了一批记忆淋巴细胞（S_2，粒子这一格）。同样是**形态重塑**，改的是身体里「有哪些细胞」。

疫苗之所以起作用，读成账是：用一个安全的抗原，请身体走一遍这条路，让它把这笔结算做在平时，免得等真病原来了，再临时做。

注意：不同疫苗的保护时间长短不一，有些需要加强；这些由医生与免疫规划来定，本书不替具体个人给任何接种建议。

第三笔：$S_1 \times E_2 \to D_3$。发热，调定点上移。

病原被识别出来（S_1，己与非己的对比），细胞因子的信号（E_2）送到下丘脑，把体温的目标值（D_3，优化约束，体温要保在哪儿）重新设定。这是**节律改道**的近亲：S 与 E 相顶，D 改变。

结算闭合的标志，是感染被清除，调定点回落，体温回到平时。这一笔每次感染都做一遍，绝大多数能结清。

这也回答了开头的问题：朵朵说冷，是因为她的体温目标已经上调，身体觉得「还不够热」。

第四笔：$S_1 \times D_2 \to E_3$。脾清除衰老红细胞。

老红细胞的标记（S_1，对比：它和年轻红细胞不一样了）与巨噬细胞的吞噬序列（D_2）相顶，落到一片新的土：铁回收进入铁库，血液里年轻红细胞占多数（E_3，内能：铁是造血的原料）。

这是**条件场改写**。而且这是一笔**每天都在做、每天都结清**的账。每天有约两千亿个红细胞被替换〔待核〕，脾和肝（第 12 章）是主要的清场者。

读成账之后，有一件事变得清楚：**脾的「没用」，是因为这笔账太日常，做好了没人看见。**

第五笔（未结）：$S_2 \times D_3 \to E_1$。炎症衰老。

年龄增长，衰老细胞堆积（S_2，粒子的改变），它们持续分泌炎症因子；同时免疫系统的清除能力下降，胸腺退化，新 T 细胞少，约束（D_3，损耗最小、误差最小）整体放松。两样相顶，落成一片新土：组织所处的现实环境被持续的低度炎症改写（E_1，现实界这一格）。

这是**条件场改写**，而这一笔**没有结清**。按本书的读法，**慢性炎症是没有结算完的动力残余**：动力没有被回写消掉，于是以炎症因子的形式散在全身。

三高的人与炎症的关系也在这里。第 21 章会把血糖、血压、血脂的「土」和这片炎症的「土」放在一起看。

这是本书的解释，待验。炎症衰老的因果关系，在研究中还没有定论〔待核〕。

第六笔（未结）：$S_3 \times D_1 \to E_2$。自身免疫，把自己显露为非己。

「把自己显露成非己」，这句话是本章的一个读法，需要说清。

在免疫学里，自身免疫是对自身抗原的应答失去耐受。本书把它读成**显露失真**：S_3 上，「真」——认谁为自己——在某一处认错了。这个认错了的「真」（S_3）一旦进入应答路径的目标（D_1，特征律：辨认并守住「自己」；而这里「自己」的定义被画歪了），就会落成一片新土：持续的自身抗体与炎症信号（E_2），使组织持续受损。

这是 **条件场改写**，也没有结清。更麻烦的是：这笔账一旦开始，常常自己加固。受损的组织释放更多自身抗原，进一步激活应答，形成正反馈。

1 型糖尿病是一个典型：胰岛β细胞被当成非己，一批一批被清除。这跟韩守业的2型糖尿病是不同的病，前者的主线是 S（识别失真），后者的主线是胰岛素作用与分泌的 E 与 D（第 13 章）。

过敏，是另一个样子的显露失真。

花粉无害，却被当成非己。这是 S 上一个「假阳性」。免疫系统的误差约束（D_3）在「宁可多打也别漏」那一头，所以假阳性不稀奇。本书把它写成 $S_1 \times D_3 \to E_2$：假阳的对比与偏向多打的约束相顶，落成一片带着 IgE 和肥大细胞的敏感土，下次一碰就放。

要说明：过敏的免疫机制，教科书写得很细；这里的读法，是为了和前面几章用同一套语言。**读法待验，机制以教科书为准。**

适应 1→N，反抗 0→1。

前四笔，是「适应」：身体在已有的路径里多一点记忆、多一点标记，是 1→N。免疫的「耐受」，则有 0→1 的味道：对某一个自身抗原**不反应**，是身体用大量的淘汰换来的一条新线。反抗是 0→1 的开始，不是充分条件，本书这样写。

◆ 七、病在哪一层

功能层。

S=F(D, E) 失效：自身免疫病和过敏。线画歪了。

D=G(S, E) 失效：免疫缺陷，应答序列出不来。例如某些遗传性免疫缺陷、艾滋病毒感染导致的 CD4 细胞减少、化疗后白细胞减少。

E=H(S,　　D) 失效：脾功能缺失，清除和过滤跟不上；严重的慢性炎症使「土」长期偏酸偏毒。

技术层。

路径锁死是本书的常用读法。

胸腺这条路（D→E→S），在成年以后输出下降，它是「只能走一次」的路；外周这条路（E→D→S）则要接力。老年人的新 T 细胞库收窄，更多靠已有克隆，对新病原的应答常常慢一些，这是第一条路变窄的后果。

脾切除后，S→D→E 与 D→S→E 两条清除路径的后一条，物理过滤，几乎断了。这就是脾切除后某些细菌感染风险增高的路径读法：**不是整个免疫失效，是血液里「物理考试」那一条路没了。**

自身免疫常见的锁死是：识别—应答—组织损伤—再识别的正反馈。路径没有断，是转得太顺，收不回来。

动力层。

六笔里，前四笔大体结清，后两笔未结。

未结的那两笔，一笔写在**长期**，一笔写在**局部**。炎症衰老是长期、全身、弱；自身免疫是局部、强。前者像温水煮青蛙，后者像一处着火。两种都是「动力没有被回写消掉」，都以炎症的形式散出来。

干预从哪里进？

本书的原则：从先动的那一维进去，不从终点进去。

自身免疫病的干预，目前医学常用的是在终点用力：压低过度的应答（免疫抑制），或阻断某个炎症因子。这些办法很重要，常常能救命、保功能。它们的价值要写足，**西医守终点是有价值的。**

起点在哪里？有研究在探索重新建立耐受的办法，比如针对特定抗原的耐受诱导〔待核〕。这类研究还没有成为常规。本书不推荐，也不预测，只说：**从起点进，意味着去改「线是怎么画的」，那是 S 的上游。**

炎症衰老的起点更接近生活：睡眠、运动、体重、饮食、吸烟饮酒，这些与慢性炎症水平相关〔待核〕。本书不给任何具体剂量和方案，只指一个方向：这些都是 E 里的土。

本书要向免疫学学什么？

向它学三件事。

第一，它给每一个环节起了准确的名字：阳性选择、阴性选择、共刺激、调节性 T 细胞。这些名字让路径有刻度，本书要照着用。

第二，它对「因果」很谨慎。关于炎症衰老，它很少说「是原因」，多说「相关」。这个谨慎，本书要学。

第三，它在临床上的稳健：疫苗、抗体、免疫抑制，都经过严格的试验。本书的读法不替代这些。

本书的读法能做什么？它把先天、适应性、胸腺、脾、发热、过敏、慢性炎症放进同一张表，让人看见**它们同属一个「线」的发生**。教科书停下的地方，正好是接着要走的两步：问线是怎么画出来的，问这笔账有没有结清。

这条线和别的器官怎么接。

免疫不是一个孤岛，它在身体里到处接线，本书第 20 章会专门讲。这里先点三处，让读者看见这一章不是独立的。

接皮肤：第 17 章里的朗格汉斯细胞和皮肤屏障，是线的第一道关口。屏障破了（湿疹），更多外来物进入，免疫的「线」被频繁地重画，过敏的风险随之升高〔待核〕。

接肠：第 10 章说过，肠是最大的免疫界面。每天有大量食物蛋白和数以万亿计的菌群与肠壁相邻，免疫要学会对食物和共生菌「不动手」。这是外周耐受最忙的地方。幼儿期的肠与菌群的相遇，被一些研究者认为与日后过敏的发生有关，常被叫作「卫生假说」的各种版本，证据仍有争议〔待核〕。

接脂肪：第 15 章的脂肪组织会分泌炎症因子，肥胖者的脂肪组织里巨噬细胞增多，本书读成脂肪的 E 项向全身输出的一片「偏炎」的土〔待核〕。这就是慢性炎症和三高彼此牵连的路径之一。

一个小提醒：这一章的「线」不是比喻游戏。

读到这里，有人会觉得「线」「考试」「学校」都是拿来讲故事的。它们是故事，也是机制的缩写：阳性选择、阴性选择确实是淘汰，AIRE 确实在展示外周蛋白，调节性 T 细胞确实在踩刹车。本书把它们放进同一个读法，是为了让读者能把一堆名词摆成一张图，而不是为了替换免疫学的语言。

读法与机制冲突时，听机制的。这是本书对每一个器官的约定。

◆ 八、放回日子里

第二天早上，朵朵的烧退了一些。她坐在餐桌前喝粥，精神不错，只是话比平时少。

韩露想起后半夜的事。三点多，朵朵出了一身汗，睡衣和枕巾都湿了，额头也不烫手了。她给孩子换了干衣服，在床边又坐了一会儿。出汗，是调定点回落的样子：目标降了，实际体温就显得太高，散热才开始。她没有再量体温，只看了看孩子睡得稳不稳。

韩守业端着碗，坐在她对面，忽然问：「露露，我这一针流感疫苗，你说今年要不要打？」

韩露说：「爸，这个得问你的医生，不是我说了算。你有糖尿病，医生会根据你的情况给建议。」

韩守业点点头。他想起每年秋天，公园里一起下棋的老头们总是有人说「打了反倒感冒」。他以前觉得这话有道理。今天他听完女儿讲的「身体见一次面」，换了一个想法：如果疫苗只是给身体一次安全的「见面」，那「打了反倒感冒」，也许是别的原因，比如那几天本来就有别的病毒在路上〔待核〕。

他没有急着下结论，只是说：「那我下次体检，问问医生。」

这是一个很普通的决定，可是它走了一条值得称赞的路：他没有跟着传言走，也没有拒绝传言，只是把疑问留给懂的人。

朵朵喝完粥，问：「妈妈，我昨晚发烧，是不是我身体在打架？」

韩露想了想，说：「你身体里有很多小哨兵。昨晚它们发现了一个陌生的东西，赶快互相通知，把身体调热一点，这样陌生东西不太舒服，哨兵们工作得更好。」

「那它们怎么知道谁是陌生东西？」

韩露愣住了。这个问题和她护校时的免疫学课，隔了十几年。

她说：「它们小的时候，要上一所学校。老师把『自己』的样子给它们看很多遍，看到哪个太像『自己』，就不让毕业。剩下的才出去当哨兵。」

朵朵睁大眼睛：「它们也上学？」

「嗯。」

「那它们考试考得好吗？」

韩露笑了，说：「大部分考得好。有的时候，也有人出错。」

朵朵点了点头，没再问。可是她吃完粥，又把空碗拿起来，多看了一眼。

这一天里，韩守业还做了一件很小的事：下午快走回来，他没有立刻洗冷水澡，而是在门口坐了十分钟，等汗落下去。他不是在做什么「免疫的训练」，只是知道，身体热了就让它慢慢凉，别急着给它压力。

这些小事都不是治疗，没有哪一条被证明对每个人有效。它们是和身体相处时可以多留意的地方：睡够、动一动、该问医生的事问医生、孩子发烧时守在身边看她的精神状态。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带走的话

免疫交出的首先是一条「谁是自己」的线，这条线不是天生写好的，是在胸腺里学出来的；画歪了，就是过敏与自身免疫。

小　账

看见了什么？己与非己是被一遍遍显露出来的，脾用化学和物理两条路清除老红细胞，发热是一场有头有尾的路径，慢性炎症与自身免疫是两笔没结完的账。

漏掉了哪一维？只看免疫「有」哪些细胞、「打」哪些敌人，漏掉了 S，也就是那条线本身是怎么画出来、怎么画歪的。

◆



第　五　编

纠缠之器

导　语

前面三编，每个器官都能找到一个「重头」。心的重头是节律，肝的重头是条件，骨的重头是形状。你读到这里，大概已经习惯了：先问一个器官最主要交出什么，再问另外两维怎么撑着它。

这一编只有一章，一个候选：脑。

本书不敢说脑一定不归入任何一列。教科书已经把脑读得很细，本书只是在读的时候，几次找不到那个「重头」。所以这一编先把话说在前面：这里写的全是待验，而且写完之后，会单独写一节，讲怎样才算本书错了。

19

第 19 章

脑：删掉哪一维都说不清的器官

◆ 一、先问一个七岁孩子的问题

朵朵七岁，有一天趴在韩守业膝盖上问：「爷爷，是眼睛在看，还是脑袋在看？」

韩守业开了三十年 23 路，眼睛是他的饭碗。他想了想说：「眼睛收光，脑袋看。」

朵朵又问：「那脑袋里面，哪个地方在看？」

这一问，把老爷子问住了。

你大概也有过同样的想法。眼睛像摄像头，把光变成信号，信号送进脑，脑里有个地方把信号「看成」一幅画。这个老看法很顺，顺到几乎没人怀疑它。它还有个配套的说法：脑是司令部，眼睛耳朵是前线的侦察兵，手脚是执行的部队，司令部发令，全身听令。

这个看法对在哪儿？它抓住了一件真事：脑确实是接收感觉、发出运动指令的地方。切断视神经，眼睛再好也看不见。损伤枕叶的视觉皮层，眼睛完好，人也会看不见。

可是你把这幅图往细处推，就会发现推不下去。

脑里没有一块地方，是「看见」发生的屏幕。视觉皮层里有放电，有一层一层的信号传递，可是没有谁坐在后面看这些放电。

脑里也没有一个地方，是发令的司令。你抬手拿杯子，起意的、选择的、协调的，散在额叶、基底节、小脑、脑干和脊髓里，一层接一层地互相改写。

再有一件更朴素的事。给脑断一会儿血，司令部不是慢慢「退位」，而是几秒钟之内意识就没了。血带来的是糖和氧，是一片土。可是这片土一旦没了，放电序列和看见的画面同时消失，没有哪一样能多撑一会儿。

于是翻转来了。

脑里没有一个「看」的地方，也没有一个「令」的地方。看见、放电和脑里的那片土，是同一件事同时在跑。

本章要做的，就是把这句话放进教科书的事实里，看它撑不撑得住。

◆ 二、教科书里的脑

先把公道话说足。生理学对脑已经知道了很多，而且知道得很扎实。

先说零件层面。人脑里有上百亿个神经元，常见的数字是约 860 亿〔待核〕，另有数量同一量级的胶质细胞。神经元之间靠突触连接，一个神经元可以和成千上万个别的神经元相连。

神经元的兴奋，是一种电的事。静息时，细胞膜内外的离子分布不同，膜内比膜外约低 70 毫伏。受到足够的刺激，钠通道打开，钠离子涌入，膜电位翻转，形成动作电位，再沿轴突传下去。事后，钠钾泵要不停地把离子泵回原位，这件事要耗能量。

信号传到突触末端，囊泡释放神经递质，递质越过突触间隙，作用在下一个神经元的受体上。谷氨酸是主要的兴奋性递质，γ-氨基丁酸（GABA）是主要的抑制性递质。多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱，则更像是调节整片区域状态的「调质」。

再说感觉。视觉的路径教科书写得最清楚：光落在视网膜的感光细胞上，经双极细胞到神经节细胞，神经节细胞的轴突组成视神经，经外侧膝状体，到枕叶初级视皮层。视皮层上有「视网膜拓扑」，视野里相邻的两点，在皮层上也相邻。躯体感觉皮层上也有一幅身体的地图，手和嘴占的面积特别大，因为它们的感受器最密。

再说运动。运动皮层发出指令，经皮质脊髓束下行到脊髓，再到肌肉。基底节参与动作的选择和启动，小脑参与协调和纠错，脑干和脊髓里还有一些自己能出节律的回路，比如呼吸中枢，比如脊髓里管走路节律的回路。

再说内脏和内分泌。下丘脑只有杏仁大小，却管着体温、饥饿、渴、昼夜节律和应激反应。它通过垂体门脉系统，把释放激素送到腺垂体，控制甲状腺、肾上腺、性腺这几条轴。它自己的神经元还合成抗利尿激素和催产素，经神经垂体释放入血。自主神经系统则把交感和副交感的分支送到心、肺、胃肠，也就是前面几章里每个器官的「调速旋钮」。

再说睡眠。夜里的睡眠分成非快速眼动睡眠和快速眼动睡眠，两者交替，一个周期约 90 分钟，一夜约四到六个周期〔待核〕。非快速眼动睡眠的深处，脑电图上是慢而大的波，叫慢波；快速眼动睡眠里，脑电图和清醒时相近，可是肌肉张力基本消失。

再说脑电节律。头皮脑电图记录的是大量神经元同步活动的总和，常分成 δ（约 0.5–4 赫兹）、θ（约 4–8）、α（约 8–13）、β（约 13–30）和 γ（约 30 以上）几段。α 在闭目安静时最明显，睁眼和用心思考时 β 增多。

再说脑的「房子」。脑被血脑屏障保护着：脑毛细血管的内皮细胞之间连接极紧，外面还有星形胶质细胞的终足和周细胞围着，大多数大分子和很多小分子

进不去。葡萄糖靠转运体 GLUT1 进入。脑泡在脑脊液里，脑脊液由脑室里的脉络丛产生，每天约 500 毫升〔待核〕。

再说脑的「胃口」。脑只占体重的百分之二左右，却用掉静息时全身约百分之二十的氧和能量〔待核〕。它几乎不存糖原，所以对血糖和血氧的中断特别敏感。

再说学习。1949 年赫布（Donald Hebb）提出，一起放电的神经元，连接会增强。后来在海马里发现了长时程增强（LTP）：一串高频刺激过后，突触的反应能强很久。1953 年，一位叫亨利·莫莱森（Henry Molaison，文献中长期称 H.M.）的病人，因为癫痫被切除了双侧内侧颞叶，术后记不住新的事，可是旧的技能还能学，这件事让人认识到记忆不是一种东西。

最后说发育。婴儿期突触大量生成，之后几年里，不常用的被修剪，常用的被保留。视觉有「关键期」：休贝尔和威塞尔（Hubel 和 Wiesel）在猫身上证明，幼年期遮住一只眼，这只眼的皮层代表区就会被另一只眼占去。

这些都是实打实的。

可是你把这些章节在一本教科书里并排放着看，会看到一个很有意思的现象：它们几乎是分科的。感觉是一章，运动是一章，自主神经是一章，内分泌另有一整本，睡眠和节律又另起一章，学习记忆放在高级功能里。医院里也一样：神经内科看中风和退行性病，精神科看情绪和思维，内分泌科看下丘脑—垂体的轴。

教科书之所以这样分，是因为这样好教，也好治。每一科都在认真回答自己的问题，而且都答得不错。

本书想问的，是一个教科书不需要回答的问题：这些分开讲的东西，在脑里是不是分开跑的？

下面，先把脑的九个格子摆出来。

◆ 三、脑的九个格子

先把表摆出来。下面每一格，都是本书对脑的读法，不是教科书的原话，全部标待验。

	1	2	3
S 显露（形状）	S_1 规范：对比、变化、分布	S_2 模态：粒子、波、场	S_3 价值：真、善、美
脑里的样子	边缘增强、新异刺激、感受野地图	神经元与胶质、动作电位与脑电节律、局部场电位与调质之场	对得上现实、趋利避害、和谐与愉悦
D 差异序列（路）	D_1 意义目标：特征律、自由律、幸福律	D_2 路径组织：秩序、介生、混沌	D_3 优化约束：误差、冗余、损耗
脑里的样子	认出、选择、积累—转换—释放	睡眠的定型、清醒的正在成形、发作的过度同步	预测误差校正、突触修剪、能耗上限
E 特征纠缠（土）	E_1 三界：现实、理念、自我	E_2 信息：符号、逻辑、数学	E_3 能量：内能、动能、势能
脑里的样子	外界传入、内部模型、身体状态	离散的事件、回路的规则、群体的连续量	葡萄糖与氧、离子流与突触传递、膜电位梯度

S_1　规范。脑的「形状」，先是对比、变化和分布。视网膜和丘脑里有侧抑制，一个亮点的边缘被增强，所以你看一张纸的边，比看纸的中央更清楚。感觉神经元对持续不变的刺激会适应，对变化更敏感，所以你戴了半天的手表，渐渐感觉不到。至于分布，视觉皮层、躯体感觉皮层和听觉皮层上，都有一张按位置或音高排好的图。对比、变化、分布，三件事在脑里是白纸黑字的。

S_2　模态。粒子，是神经元和胶质细胞这些一个一个的东西。波，是动作电位沿轴突跑，是脑电节律在大片皮层上起伏。场，则有两层意思：一层是大量神

经元同时活动形成的局部场电位；另一层是调质的「容积传递」，比如多巴胺、去甲肾上腺素并不都精确地落在某个突触上，而是在一片组织里弥漫，改变整片区域的增益。粒子、波、场，在一块几毫米的皮层里同时存在。

S_3 价值。这一格最容易写飘，本书只写得住的部分。真：感知与现实对得上，预测与实际有误差时，皮层里会出现误差信号，用来校正。善：趋利避害，奖赏和惩罚的评价，与多巴胺系统、杏仁核、岛叶这些结构的活动有关。美：对和谐、对称、节奏的愉悦反应，近年有功能成像研究报告了奖赏相关区域的参与〔待核〕。美这一格，本书只把它当成待验的位置，不展开。

D_1 意义目标。特征律，是认出：同一张脸在不同光线下仍被认成同一个人，同一个字用不同字体仍被读出来。这是脑最基本的活。自由律，是选择：基底节参与动作的选择，在几个可能的动作里放行一个、压住其余。幸福律的三拍，积累张力、转换、释放，在脑里最容易看到的，是睡眠压力的积累与释放，也是饥饿与进食、紧张与松弛的来回。

D_2 路径组织。秩序、介生、混沌，是本书给每个器官配的一把尺子。心里是窦性心律、心率变异性和房颤。脑里的对应有点特别。深睡眠里，大片皮层同步地起落，是一种很整齐的定型，脑电图上是慢波。清醒时，脑电图是低幅、快速、不整齐的，各区域的活动彼此相对独立，这是正在成形的介生态。癫痫发作时，大量神经元过度同步，脑电图上出现棘波和节律性放电，这是一种「过度定型」，不是一锅粥。这里要提醒你：脑里的「失控」，有一种恰恰是太整齐。有人提出，清醒的皮层可能工作在接近「临界」的状态，既不过分整齐，也不过分散乱，这是理论上的猜想〔待验〕。

D_3 优化约束。三个最小，在脑里各有影子。误差最小：预测与实际不符，会产生误差信号去校正模型。冗余最小：婴儿期过剩的突触，在儿童和青少年期被修剪，常用的留下。损耗最小：脑占体重不到百分之二，却吃掉约百分之二十

的能量，能耗是它一个硬约束，很多学者认为稀疏的编码方式与此有关〔待验〕。

E_1　三界。现实界，是从身体之外传进来的：光、声、触、温度。理念界，是脑里积累下来的内部模型：你记得 23 路每一站的名字，不用看报站牌。自我界，是对身体自身状态的监测：心跳快了、胃空了、关节在哪个角度，岛叶和躯体感觉皮层参与其中。这三界在脑里不是分开三块，一个感觉一旦进来，立刻被内部模型拿去比，也立刻被身体状态染色。

E_2　信息。符号，对应粒子：神经元一个一个的发放，可以看成离散的事件。逻辑，对应波：回路里的规则，比如兴奋与抑制的平衡，门控，某条通路只在另一条通路沉默时才放行。数学，对应场：一大片神经元的发放率、群体的活动，是一个连续的量。这个对应是本书的读法〔待验〕。

E_3　能量。内能，是葡萄糖、氧和三磷酸腺苷（ATP）这个「真」的储备。动能，是离子的流动和突触上递质的传递，这是正在做的功，也是「善」。势能，是膜内外的离子梯度、囊泡里已经备好的递质，随时可以放出的那股劲，是「美」。心的势能是舒张期的充盈，脑的势能，是静息时那条被泵出来的膜电位。

九个格子都有东西，而且每一格都是生理学早就讲过的事实。

这不稀奇，心、肺、肾的九格也都能填满。稀奇的是下一件事：把这些格子里的东西放在一起看，你会发现它们不容易分成三堆。

◆ 四、它交出什么：方程签名

按总规的判据，要看等号左边：这个器官交给全身的产出是什么。脑至少交出三样。

第一样，是感知。视觉皮层上的那幅画，听觉里的那段话，手指尖上的粗糙或光滑，都是一个显露：可以识别的特征，有边界，有位置。写成方程：

$$S = F(D, E)$$

右边是两样条件。一样是放电序列，视网膜到皮层一路上的动作电位，在时间上排成的序列，这是 D。另一样是这些放电所依赖的那片土：葡萄糖、氧、离子梯度、调质的水平，这是 E。删掉 D，没有序列，画面不出。删掉 E，序列也出不来，几秒的缺血就能让意识丢掉。这条方程，和别的器官的 S 功能相比，没什么特别。

第二样，是思维与运动的序列。你抬手、迈步、下一步棋、开口说话，这些都是一条路：一串先后相继的发放，一环扣一环。写成方程：

$$D = G(S, E)$$

这条路，是被已经显露的东西，在条件场里改写而成的。你看见杯子在哪（S），手才沿着这个位置伸过去。你饿了、困了、紧张了（E 的状态），伸手的速度、力度和注意力就不一样。运动学习更直白：反复练习之后，序列本身变了，这是被显露的结果回写在路上。

第三样，是神经内分泌。下丘脑的神经元把释放激素送进垂体门脉，控制垂体前叶；又直接合成抗利尿激素和催产素，经垂体后叶入血。这一路交出的，是别的器官活在其中的条件场：皮质醇的水平，甲状腺激素的水平，生长激素的脉冲。写成方程：

$$E = H(S, D)$$

右边的 S，比如「看见威胁」「尝到食物」这样的显露；右边的 D，比如下丘脑神经元的放电节律、昼夜节律。两者做成了激素之场，别的器官在这片场里生活。

于是脑的签名是 ⟨S, D, E⟩。三个字母，没有一个加粗。

前面每一章，签名里都有加粗的字母，因为那个器官有一个主要产出。脑的这个签名，三项都在，而且你很难指着其中一项说「这是它最主要的」。

◆ 为什么脑可能不占任何一列

在第 3 章里，本书把器官分成三列：路为重，土为重，形状为重。心、肺、血管、胃肠、骨骼肌，路为重；肝、胰、肾、脂肪，土为重；骨、皮肤与眼、脾与免疫，形状为重。分列有一个靠得住的办法：看哪一项的权重最大，也就是这个器官一旦失灵，最先、最直接坏掉的是哪一项产出。

脑为什么难分？本书给出三个「同时」。

第一，三式同时成立。同一块皮层，同一秒钟，既在交出感知，又在交出放电序列，又在改变局部的化学条件。心脏不显露一个「形状」给全身，肾也没有「看见」。脑不一样，三条方程在它身上都是满的。

第二，三式互为条件。感知这个显露，改写下一步的运动序列：你看见球飞来，手才去接。运动序列又改写下一个感知：眼球扫视的方向，决定下一眼看到什么。感知和运动合在一起，改写下丘脑的内分泌：看见威胁，于是皮质醇升。皮质醇这片土，反过来改写感知的阈值，改写海马里记忆的写入。每一式的右边，都含着另外两式的左边，而且转一圈，不需要经过别的器官。

第三，删掉任何一维，另外两维失去定义。这是最强的一句，也是最容易被驳的一句，下面专门说。试着删 E：没有这片土，放电序列停了，你甚至说不清「序列」是什么。试着删 D：没有序列，感知没有可以显露的对象，土也没有被谁使用。试着删 S：没有显露，序列就成了无目的的噪声，那片土也无从被「用」，于是脑电还在、人却不在，这种状态在重度昏迷时看得到。

这三个「同时」合起来，本书给它一个名字：**纠缠档**。意思是，这个器官的功能身份不是「某一列为重」，而是三列缠在一起，拆开就变形。

本书说清楚：这是站内第一个纠缠档候选，也是目前唯一的一个。前面十二个器官，每个都能放进某一列，而且放得下。脑是否真的放不下，本书没有证据。这一节全是待验。

◆ 另一种读法：脑只是几个器官的合称

为了公道，本书要先把对自己最不利的读法摆出来。

脑也可以不读成一个器官，而读成一捆器官。脑干里管呼吸节律的那一小团神经元，是一个「节律之器」：把它从脑里切成薄片放在培养液里，1991 年史密斯（Smith）等人发现，它仍然能自己出呼吸样的节律〔待核〕。脊髓里管走路节律的回路，在切断与脑的联系之后，猫仍然可以在跑步机上迈出步子，这件事从二十世纪初就有人做过〔待核〕。这些都是「D 为重」的小器官。下丘脑和垂体，是一个「换土之器」，E 为重。视觉皮层，则是一个「显露之器」，S 为重。

如果这样读，脑不是纠缠档，只是一个住着三种器官的大房子。

这个读法能不能成立，要看一件事：这些小器官被拆开之后，各自的三项是不是真的各归各位。本书的猜想是不全是。呼吸节律的小团，虽然能在培养液里出节律，可是在整体里它被血里的二氧化碳和酸碱度调着速（E），也被你开口说话、屏气、叹息改着序列（S 回写 D）。离开了整体，它出的是一个残缺的节律，而不是呼吸。

不过，这仍然是本书的猜想〔待验〕。

◆ 怎样才算错

写在这里，不放到最后，是因为一个候选如果不先说怎么死，它就不配被候。

本书给出三条。只要有一条被稳定地做出来，纠缠档候选就不成立。

第一条：若能把脑的主要功能，稳定地拆成可以独立定义的 S、D、E 三项，而且每一项拆出来之后意义不变，候选不成立。比如，若有人能给出一个只靠放电序列就完整定义的「感知」，不提到那片土，也不提到被显露的东西，这条就倒了。

第二条：若各个脑区被拆开之后，各自能稳定地归入某一列，而整体并不显出新的、拆开就消失的纠缠，候选不成立，脑应改读为一捆器官。

第三条：若有办法测出三项的权重，而且在不同个体、不同状态下，其中一项稳定地大于另外两项，候选不成立，脑应放进相应的那一列。

这三条都写得出，也都有人可能去做。写出它们，是因为一个说法如果什么结果都不会推翻它，就什么也没说。

下面进入路径与动力。到这里，本书要提醒自己一件事：写到脑，最容易滑向一个说法，就是「大脑命令一切」。这个说法在本书里不成立。脑交出的是三条方程的产出，它不是发动者。它自己，也是被这三条方程做出来的。

◆ 五、它怎么做到：运行路径

每条方程有两条路。下面每个功能，各写两条，用的都是真实的生理机制；怎么把它们读成六路径，是本书的读法，待验。

感知，S = F(D, E)。

路径一是 D→E→S：先有序列，再有场，最后显露。以视觉为例，光落在视网膜上，感光细胞的反应触发神经节细胞的放电序列（D）。这串序列经外侧

膝状体送到初级视皮层，在皮层的一片组织里，激起一个局部的电化学场（E），包括突触后电位的叠加、递质的释放、局部血流的增加。这片场里，边缘、朝向、运动被分别抽取，最后合成你看见的东西（S）。

路径二是 E→D→S：先有场，再有序列，最后显露。你有没有这样的经验：同样一个信号，困的时候看不见，清醒时一眼就看到。脑干和基底前脑发出的调质，比如乙酰胆碱和去甲肾上腺素，先改变皮层神经元的「增益」（E），让它们对同样的输入更容易发放（D），于是一个弱信号被看见（S）。注意这条路是「先备场，后出序列」，在觉醒、注意和预期里随处可见。

路径切换的例子，要看盲人。先天或早年失明的人，视觉皮层并没有闲着。1996 年，萨多（Sadato）等人用成像发现，盲人读盲文时，视觉皮层被激活了〔待核〕。原来在视觉里走 D→E→S 的那片组织，在没有光的情况下，改走了触觉带来的序列。路径换了起点，还是能把一个显露做出来。

思维与运动，D = G(S, E)。

路径一是 S→E→D：显露先行，场居中，序列在后。你看见一块糖（S），多巴胺系统的活动随之变化（E），于是伸手的动作序列被放行（D）。多巴胺在奖赏预期里的作用，是神经科学里研究得相当细的内容，不过它到底「编码」什么，至今仍有争论〔待核〕。

路径二是 E→S→D：场先行，显露居中，序列在后。血糖低了，下丘脑里的感受神经元先感到变化（E）；食物的气味、图片，在这时候在你眼里「更显眼」（S），于是觅食的序列启动（D）。人在饥饿状态下对食物线索反应增强，已有成像研究报告〔待核〕。你看到的不是同一块面包，是被饥饿这片土加重了的面包。

神经内分泌，E = H(S, D)。

路径一是 S→D→E：显露先行，序列居中，场在后。看见威胁（S），杏仁核和下丘脑室旁核的放电序列随之改变（D），促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）被释放，再经垂体的促肾上腺皮质激素（ACTH），最终肾上腺分泌皮质醇（E）。这条 HPA 轴，是教科书里的标准路径。

路径二是 D→S→E：序列先行，显露居中，场在后。下丘脑的视交叉上核，是体内的主时钟，它的节律序列（D）通过松果体，把夜间的褪黑素升高（E）；生长激素的最大脉冲，常出现在入睡后不久的深睡眠阶段（E），而深睡眠这个「波形」（S）是中间那一环。这个排法是本书的读法〔待验〕，它说的是：节律先让睡眠这个形状出来，形状再让激素之场出来。

这里有一个值得你停下来看的地方。

前面各章的器官，两条路径往往对应两个不同的着力处：心的两条路，一条在窦房结，一条在心肌纤维。脑这三个功能的六条路，却在同一团组织里交叉着走。同一片皮层，既是感知的 D→E→S 的终点，又是运动的 S→E→D 的起点，又受下丘脑的皮质醇场调制。几条路在同一个地方交叉，彼此不是平行线。

这是纠缠档候选最直观的样子：六条路径不是六根并排的管子，是一张网，在同一团组织里互相穿过。

路径锁死会怎样。

总规说：一个功能两条路，健康是路径可切换，病理是锁死在一条，或两条皆断。脑里的例子很多。中风后，运动皮层受损，另一条从对侧、从邻近区域重新组织起来的路径，是康复训练能带来恢复的生理基础，这就是路径切换〔待核〕。长期失眠的人，常常是「越想睡越睡不着」：想睡这件事本身（S_3，一个价值判断）走进了警觉的 HPA 轴（E），警觉又打断了睡眠（D），三条路锁成一个圈。这个圈为什么会锁住，是下一节要讲的内容。

◆ 六、它为什么会变：动力与结算

三原理说的是：两维相顶，第三维改变，再回写。下面写五笔，下标按总规，互斥。这些指派都是本书的读法，待验。

第一笔：$D_2 \times E_3 \to S_1$。伦敦出租车司机的海马。2000 年，马圭尔（Maguire）等人用磁共振比较了伦敦出租车司机和普通人，发现司机的海马后部体积更大，而且和开车年限有相关〔待核〕。伦敦的街道乱，司机要背下两万多条街，这是长年重复的路径组织（D_2），耗着海马里大量的能量和突触活动（E_3），结算的结果，是空间「地图」的分布改了（S_1）。这是三原理里 D 与 E 相顶、S 改变，也就是形态重塑。

第二笔：$D_2 \times E_1 \to S_3$。学习，把一些连接留下来。学习时，一串同步的放电（D_2）遇到来自现实界的反复经验（E_1），突触被强化，就是长时程增强的路径。被强化的连接并不是随机的：有奖赏的、有意义的更容易被留下，多巴胺等调质参与调节这件事〔待核〕。留下来的，是一份「值得记」的价值（S_3）。这也是形态重塑，是第一笔的另一个样子。海马的故事里，H.M. 病人失去了海马，再也不能结这笔账，他可以学新技能，却不能记新事件。可见「结算」在脑里不止一种。

第三笔：$S_1 \times D_2 \to E_3$。清醒越久，越想睡。这一笔是节律改道的反面，属于「S 与 D 相顶，E 改变」：条件场改写。整个白天，感知的内容不断变化，S_1 持续涌入；放电序列也持续不断（D_2）。两者相顶的结果，是脑内的代谢产物逐渐累积，其中腺苷被认为是睡眠压力的物质基础之一（E_3）〔待核〕。这片土变了，回写给路：你开始困，睡眠序列启动。夜里的睡眠，就是这笔账的结算。结算闭合了，腺苷降下来，第二天醒来又是一笔新账。这是脑里最日常、也最漂亮的一次回写闭合。

第四笔：$S_2 \times E_1 \to D_3$。长期应激，让刹车变钝。

这一笔是节律改道，S 与 E 相顶、D 改变，而且是一笔没有结完的账。

先看正常的情形。皮质醇升高以后，会作用在海马、下丘脑和垂体上的糖皮质激素受体，反过来压低 CRH 和 ACTH 的释放，这是一个负反馈。这个反馈，是 D_3「误差最小」在内分泌轴上的样子：偏离了就拉回来。

再看长期应激。在动物实验里，长期的应激会让海马神经元的树突回缩，让杏仁核的树突增多〔待核〕。这里，反复的威胁来自现实界（E_1），海马神经元的「粒子」形状被改了（S_2），结算的结果，是负反馈这根刹车变钝了（D_3）。皮质醇的昼夜节律变平，或者关不上。这时候，海马萎缩使反馈更弱，反馈更弱使皮质醇更高，皮质醇更高又伤海马。

这笔账之所以说「未结」，是因为它没有回写到一个新的、稳定的、可以长期维持的平衡上。动力没有被用完，于是以压力激素的形式散在全身，血压、血糖、免疫、睡眠都被拖进来。总规里说，慢性炎症是没有结算完的动力残余，这里是它在脑一端的源头之一〔待验〕。

人的数据比动物更难说。有研究报告重度抑郁症患者海马体积减小，可是因果方向并不清楚，也有人认为体积小是易感因素在先〔待核〕。本书写这一笔，把它标成待验，把握的是结构，不是结论。

第五笔：$S_2 \times D_3 \to E_1$。神经退行，垃圾清不完。这一笔也是 S 与 D 相顶、E 改变，而且同样是未结的。

阿尔茨海默病里，β 淀粉样蛋白的沉积和 tau 蛋白的缠结，是病理上的标志；帕金森病里，中脑黑质多巴胺神经元逐步丢失，细胞里出现 α-突触核蛋白聚集的路易小体〔待核〕。这些异常折叠的蛋白（S_2，一个个「粒子」的形状），遇到清除它们的那条路径——胶质细胞的吞噬、蛋白降解系统、睡眠中脑

脊液的冲洗——如果这条路的冗余和效率不够（D_3），结果是，组织的环境整个变了（E_1，现实界的那片土）：小胶质细胞长期被激活，局部炎症持续，反过来又伤神经元。

睡眠中脑脊液冲洗代谢产物的「胶质淋巴系统」，是 2012 年前后在小鼠里提出的，人类中的证据还在积累〔待核〕。有人体研究报告，一夜睡眠不足以后，脑脊液里的 β 淀粉样蛋白会升高〔待核〕。这里要听清楚：这只是说睡眠与清除有关，而不是说睡眠不好就会得病。

这五笔里，第一、二笔是 D 与 E 相顶，形态重塑；第三、四笔分别是条件场改写和节律改道；第五笔是条件场改写。三原理，各有落点。

有一件事你可以回头看：这五笔，每一笔的「相顶双方」都分别来自 S、D、E 之中的两列，可是回写的时候，总要穿过第三列。第一笔，形态重塑完了，海马的新地图又改了司机的路径。第三笔，条件场改了，路径回写，睡眠序列启动，睡眠里的慢波（S_2）又是一个新的形状。脑里的结算很少是单程的，常常是三列接力。这是纠缠档候选的第二个影子〔待验〕。

◆ 七、病在哪一层

按总规，病有三层读法：功能层看哪条方程失效，技术层看哪条路径锁死，动力层看哪笔结算未结。

功能层。脑病在功能层的样子，和别的器官很不一样，因为三条方程可以各自坏，也可以连着坏。中风，是缺血使放电序列和显露一并中断，哪一块血管堵了，哪一块区域对应的功能就丢：手动不了，话说不出，半边视野没了。帕金森病，是黑质多巴胺神经元丢失，使基底节这块的条件场（E）不够，于是运动的序列（D）变得缓慢、起动困难、静止时颤抖。癫痫，是序列过度同步，显露随之中断。下丘脑垂体的肿瘤或损伤，则主要是 E 项缺了：某条激素轴不再出货。

注意这三种病，分别伤了三条方程的左边，可是临床上它们常常不是单独出现。帕金森病人常有睡眠障碍，也常有情绪低落，这些在教科书里被归入「非运动症状」〔待核〕。从签名看，一条方程伤了，另外两条因为共用一片组织，也被带着改写。

技术层。

技术层问的是路径锁在哪里。前面已经提到两个例子：长期应激的 HPA 轴，S→D→E 的路径一直开着，而 E 回写到 D 的那根刹车钝了；失眠里，「想睡」本身走进警觉，使 D→S→E 的节律路径被另一条路压住。

另一个有意思的例子是疼痛。急性疼痛是一个好用的警报：有害刺激（S）经脊髓上行，激起相应的反应序列（D），并改变局部的化学场（E）。慢性疼痛则常常是路径锁死：伤口早已愈合，疼痛的序列仍然在脊髓和脑里自己走，并且被情绪、睡眠、注意改着阈值〔待核〕。疼痛的三条路不再平行，也不再切换。

动力层。动力层问哪笔结算没有结完。前面第四笔和第五笔，是两个典型：长期应激的负反馈失灵，神经退行里的清除不足。两者共同的样子是，结算没有回写到一个稳定的平衡，于是动力以炎症、以激素、以异常蛋白的形式散在组织里。

从哪里进去。总规的推论说，干预要从先动的那一维进去，不从终点进去。脑里有几个例子，可以让你看到「起点」和「终点」的差别。不过本书要说清楚：下面只谈教科书里已有的事实，不是用药或治疗建议。

帕金森病的一种经典药物，是补充多巴胺的前体左旋多巴，它在终点 E 项用力，把缺的那片条件场补上。教科书里也写到另一类办法：在特定核团植入电极

的深部脑刺激，它从 D 这一端进去，直接改写序列。这两者并存，说明同一个病至少有两个入口。

阿尔茨海默病的情形更复杂。已有的药物，一类是补偿递质的缺失，一类是近年才获批的、针对淀粉样蛋白的抗体类药物〔待核〕。这些药各自在哪一维用力，哪个入口能真正阻断前面说的「未结账」，是仍在研究的问题。

运动、睡眠、社交活动和认知训练与脑健康的关系，流行病学研究有不少报告，可是多是相关，不能推出因果〔待核〕。本书不作推荐，只提示：它们如果有用，也许在于它们是从 S 或 D 这些「起点」进去的，不是只在终点补一片土。这是猜想，待验。

一个提醒。写到这里，本书对「起点进、终点控」这个想法，要先设一个限度。脑的路径是一张交叉的网，哪一个入口算「起点」，不像在肾里那样清楚。肾里，抗利尿激素插水通道，起点和终点分得开。脑里，一个入口同时是几条方程的节点。这说明，起点进、终点控这个猜想，在脑这里可能不好用，而这也许就是纠缠档的另一种表现。

◆ 八、放回日子里

韩守业退休第一年，有件事让他琢磨了很久：他的闹钟定在六点，可他三点半就醒了。

开 23 路的三十年，他早班四点半起，晚班夜里十二点才回家。后来固定成早班，又固定了很多年。身体不记闹钟，记的是光、饭点、跟同事换班的那一声招呼。这些东西忽然都没了，他的睡眠不是「坏了」，而是还在按以前的时间表走，而表不再有人对。

韩露是护士，她跟父亲说：「爸，睡眠是脑里的钟、身上的血糖、还有你白天做了什么，三样一起管的。你不能只盯着钟。」

她教他的，是几样不花钱、也不涉及任何药的事：早上到公园，光照要够；快走是他本来就有的习惯，别断；晚上象棋可以下，但别下到太晚。她说话从来不用「应该」，只说「你试试」。

韩守业试了。起初没有变化。大概两三个星期后，他醒来的时间慢慢往后挪。他自己也说不清是哪一件起了作用。

按本书的读法，这三样本来就不是三个旋钮，而是同一张网的三个入口：光，走进视交叉上核的节律（D）；快走，改着肌肉、血糖和脑里的条件场（E）；象棋，是白天的显露与选择（S）。哪一个入口最管用，没有人能事先说，也许根本不是一个入口说了算〔待验〕。

韩露还留意到另一件事。父亲睡得差的那几个星期，早上的空腹血糖读数总是偏高一点。她没有把这两件事硬连成一条线，只是记在小本子上。

这件事教科书里有线索。实验室里让健康年轻人连续几晚缩短睡眠，他们的葡萄糖耐量变差了，这类研究从 1999 年起就有报告〔待核〕。睡眠、应激激素和血糖，在一个人身上是同一张网。本书第 21 章讲三高时，会回到这张网。

她还看见父亲下棋时的样子。一盘棋里，他看盘面（S），脑子里推演几步（D），身体也在变：下到紧张处，手心出汗，心跳快一点（E）。棋下完了，他会说一句「这步我看走眼了」。这句话里，看、推、紧张，是缠在一起说出来的，没有谁先谁后。

朵朵晚上睡前，又问了一个她的问题：「爷爷，我闭上眼睛，脑袋为什么还在做梦？」

韩守业这回没被问住。他说：「脑袋不是关机，是换了个班。」

韩露在门口听见，笑了一下，没有纠正。这个说法不精确，可是对一个七岁的孩子，它至少没有错到把脑说成司令部。

如果你近来睡得不好，或者脑子里总有个转不停的念头，请把它理解成一个「多条路缠在一起」的状态，不必一下找到「罪魁」。身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带走的话

脑不是司令部。看见、放电和那片土，在它身上是同时转的一件事，拆开哪一样，另两样都变了样。

小　账

看见了什么？三条方程在同一团组织里同时成立，六条路径交叉着走，结算常常三列接力。这是站内第一个纠缠档候选，全部待验，并写出了三条怎样才算错。

漏掉了哪一维？分科的教科书把感知、运动、内分泌讲成三件事，漏掉了它们在脑里是一件事的三面，也漏掉了脑自己也是被这三条方程做出来的，不是它们的发动者。

◆



第　六　编

器官网络：没有一个器官单独生病

导　语

前五编，本书把十三个器官一个一个拿出来读。读的时候，每个器官都像一间亮着灯的屋子：屋里有它的形状，有它的路，有它脚下的土。

这一编要做的事，是把屋子之间的门打开。

教科书按器官分科。心有心内科，肾有肾内科，肝有肝病科，胰和脂肪归了内分泌科。分科有分科的道理：一个人不可能同时精通所有器官。可是病不按科室发生。体检单上的三个箭头，落在三个科的门口，根子却缠在一起。

本编三章，一章讲线怎么接，一章讲三高怎么在网里长出来，一章讲从哪里下手去改。本编的判断，放在第 22 章的最后。

20

第 20 章

方程怎样接线

◆ 一、爷爷的血压归谁管

朵朵七岁，最近迷上了问「归谁管」。

爸爸的鞋带归爸爸管，妈妈的手机归妈妈管。那天她跟着妈妈去外公家，看见韩守业坐在藤椅上量血压，袖带鼓起来又瘪下去，屏幕上跳出一行数字。

「外公的血压，是心脏管的吗？」

韩露想了想，说：「心脏把血泵出去，所以有一点。」

「那血管不管吗？」

「血管也管。」

「肾不管吗？你上次说肾会放一种东西……」

韩露笑了。她上次随口提过肾素，没想到孩子记住了。

「肾也管。肺，也有一点点。」

朵朵皱起眉头，把袖带上的数字念了一遍，又问：「那到底是谁管？」

这个问题，生理学的回答是：没有一个器官单独管。血压是一个全身的数，写它的是一张网。本章要看的，就是这张网的线，是怎么接的。

◆ 二、教科书里的几条老线

先把公道话说在前面。生理学早就知道，器官之间有线。

最有名的一条，叫肾素—血管紧张素—醛固酮系统。肾的球旁细胞感到入球小动脉里的压力低了，或者流到致密斑的钠少了，就分泌肾素。肾素是一种酶，它去切肝脏合成的血管紧张素原，切出一小段，叫血管紧张素Ⅰ。

血管紧张素Ⅰ本身几乎没有作用。它流到肺里，被毛细血管内皮上的血管紧张素转换酶（ACE）再切一刀，变成血管紧张素Ⅱ。

血管紧张素Ⅱ才是干活的。它让小动脉收缩，让肾上腺皮质分泌醛固酮，让肾小管多留钠，让脑垂体后叶放出抗利尿激素，让人觉得口渴，还让交感神经更兴奋。这些事加在一起，血压回升，血容量回升。

血压升上来之后，肾的压力感受不再报警，肾素便少分泌一点。线就这样闭成了一个反馈环。

这条线的发现史很长，从十九世纪末的肾提取物升压实验，到二十世纪中叶的血管紧张素测序，再到八十年代的 ACE 抑制剂进入临床，〔待核〕前后接近百年。〔待核〕它是生理学「用器官之间的话讲病」的一个典范，也是现代降压药的主要靶点之一。

另外还有一些线，教科书也讲得很清楚。心房和心室牵张时分泌钠尿肽，让肾排钠排水，同时压低肾素。肠道进食后分泌激素，催动胰岛素。骨细胞分泌的 FGF23，让肾多排磷。脂肪组织分泌的瘦素，告诉下丘脑身体存了多少脂肪。

这些线，教科书都标在各自的章节里。肾素线在循环系统，肠促胰素在消化与内分泌，FGF23 在矿物质代谢，瘦素在能量代谢。每一条都讲得准，只是分散。

分散有分散的难处：读完一章，你看见一条线；读完整本书，你却没有看见线与线怎么搭在一起。

生理学为什么能把这些线讲得这么准？因为它有一套很硬的办法：把一个器官的提取物注射给另一个动物，看它有什么反应；把一个器官切掉，看哪一个量跟着变；再把怀疑的那个物质单独补回去，看变化能不能被补回。「激素」这个词，二十世纪初就是这样立起来的：一个器官在血液里放一种化学信使，另一个器官听见了，做出反应。〔待核，激素一词通常归于 1905 年前后〕

这套办法的好处是可靠，每一条线都经得起重复。它的特点是一次只拎一条线：这一条线怎样，那一条线怎样。至于一百条线同时在跑的时候，哪些线互相借力，哪些线互相打架，实验室里很难一次问完。

本章要做的，是给这些线找一个共同的接法。

◆ 三、接线的规则：一条的左边，是另一条的右边

回到第 3 章的判据：三方程里，等号左边是器官交给全身的产出，右边是它拿来用的条件。

接线的规则只有一句话：**一个器官方程的左边，就是另一个器官方程右边的一项。**

肾把肾素放进血液。对肾来说，肾素是它交出的东西，在等号的左边。对肺里的 ACE 来说，肾素切出来的血管紧张素 Ⅰ，是它干活的原料，在等号的右边。线，就接在这个地方。

所以，两个器官之间的线，不需要另外发明概念。它们用的还是同一套方程，只是把一条的出口，对到另一条的入口。

线可以分成三种。这是本书对接线的读法，教科书没有这样分，本书把它标为待验。

线的种类	传的是什么	走的是什么通道	快慢	例子
土线	一片条件场：激素、代谢物、离子	血液、组织液	分钟到数日	肾素、胰岛素、FGF23、瘦素
路线	一条序列：节律、脉冲、传导	神经、门静脉、节律耦合	毫秒到分钟	压力反射、迷走神经、胰岛素脉冲
形线	一个显露：形变、识别、边界信号	机械力、免疫识别	秒到数月	血管壁牵张、肌肉牵拉骨、免疫细胞识别

三种线里，土线最容易被人看见，因为激素可以抽血测。路线次之，因为神经和节律有各自的记录方法。形线最不容易看见，它常常以「机械」或「识别」的名字，躲在别的章节里。

本章主要走土线，也会碰到路线。形线在第 16 章的骨和第 18 章的免疫里已经出现过，这里不重复。

线的方向，也值得提前认一认。土线大多是广播式的：一个器官把激素放进血里，全身的器官都泡在里面，能不能听见，看对方有没有受体。路线大多是点对点的：神经和门静脉，把序列送到指定的地方。形线介于两者之间，靠接触和机械力，范围最小。

同一个信使，也可以走不同的线。胰岛素从胰进入门静脉，对肝是路线；进入大循环以后，对肌肉和脂肪是土线。所以分类不是给信使贴标签，而是看它在那一刻、对那个邻居，是以什么方式接上去的。

还有一点要提前说好。接线不是单行道。一条线从 A 接到 B，B 的产出常常又接回 A。网络里到处是环，所以后面会反复出现「回写」这个词：B 的改变，沿着线返回来，改写 A 的条件。

◆ 四、从肾素到心：走五站

现在，把肾素这条线拆开，一站一站标上方程。

第一站，肾。 肾要交出肾素。这是一个 E 项，属于 E=H(S,D)：肾交出一片「调节血压与血容量的土」，由肾单位的形态（S）和滤过的节律（D）共同做成。第 4 章里已经写过肾的一条路径：D→S→E。滤过流量变了（D），致密斑感到了钠氯的变化（S），球旁细胞放出肾素（E）。

第二站，肝与血液。 血管紧张素原是肝合成的，源源不断放进血液。肝在这里交出的，同样是一片土，是肾素可以下刀的底料。这一站不必细讲，只需要记住：肾素线的原料，从一开始就是肝给的。肾和肝，在这条线上已经接上了。

第三站，肺。 肺的签名是⟨D，E，S⟩，其中 E 项里有一条：ACE 转换血管紧张素。肺的毛细血管总面积巨大，全部血液都要流过，ACE 就在内皮细胞表面等着。血管紧张素 I 一流过，便被切成血管紧张素 II。肺在这里的方程是 E=H(S,D)：它交出一片土，由内皮的形态（S）和血流流过的序列（D）做成。

值得多说一句：ACE 不只管这一件事。它同时还会把缓激肽切碎。缓激肽是一种让血管扩张的小肽。所以 ACE 同时做了两件相反方向的事，一边生出收缩血管的血管紧张素 II，一边清掉扩张血管的缓激肽。后面讲药物时，这一点会派上用场。

第四站，血管。 血管的签名是⟨D，E，S⟩。血管紧张素 II 到了这里，对血管平滑肌是一个条件，在方程右边。它和内皮释放的一氧化氮一起，决定小动脉的张力。血管交出的是一条路，也是一片土：外周阻力。这里的读法是 D=G(S,E)，血流分配这条路，被已经显露的血管形状（S）在条件场（E）中改写而成。

第五站，心。 外周阻力升高，对心来说就是后负荷升高。心要把血射进更紧的血管，每一次射血都更费力。心的签名是⟨D, E⟩，它的 D 是泵血节律，条件里多了一项后负荷。心在这里的方程是 D=G(S,E)。心肌如果长期顶着高后负荷，会长厚；血管紧张素 II 和醛固酮，本身也直接促使心肌变厚、间质纤维化。这些教科书都写过，本书的读法是：心的 S 在被改写，也就是第 5 章说的形态重塑。

五站走完，线从肾出发，经过肝的原料、肺的转换、血管的收缩，落在心上。心的负荷变了，心房心室牵张加大，又分泌钠尿肽，沿着另一条线回到肾，压低肾素。环，就这样合上了。

这条线上，还有一条线从旁边插进来，那就是交感神经。交感神经兴奋时，肾上腺素和去甲肾上腺素直接刺激球旁细胞的 β_1 受体，肾素跟着升高。同时交感还直接收缩血管、加快心率。所以肾素线并不是孤零零一条：一条是靠血液运的土线，另一条是靠神经走的路线，它们在球旁细胞、在血管平滑肌、在心肌上交叉。教科书把这些交叉点叫作「整合」，本书把它们读作：同一个器官的方程，右边同时接着好几条线，哪一条线拉得紧，哪一条线就在那一刻写得最多。

一条线走五站，每一站都在跑自己的方程，每一站的左边，都成了下一站的右边。 没有哪一个器官在「管」血压。血压是这一圈走完之后，写在全身的一个数。

◆ 五、一顿饭的线：肠、胰、肝

第二条线，是吃饭的线。

你吃下一口饭，食物里的葡萄糖和脂肪一碰到肠壁，肠道的 L 细胞就分泌 GLP-1。K 细胞也同时分泌另一种激素，叫 GIP。这两种激素合称肠促胰素。

早在二十世纪六十年代，研究者就发现一件有意思的事：同样的血糖浓度，从口服进去的葡萄糖，引起的胰岛素分泌，比从静脉直接输进去的多得多。这个差额，叫肠促胰素效应。〔待核〕它大约占餐后胰岛素分泌的一半以上。〔待核〕

GLP-1 到了胰岛，做几件事。它让 β 细胞在血糖升高时多放胰岛素，血糖不高时不催。它压住 α 细胞的胰高血糖素。它还会沿着迷走神经，把「吃过了」的信号送给脑，并让胃排空慢下来。

GLP-1 的寿命很短，进血后几分钟就被 DPP-4 这种酶切掉。〔待核〕所以它是一条典型的、需要不断补充的土线。

用本书的方程来读：肠在这条线上交出的是 E=H(S,D)，一片「刚吃过饭」的土，由肠的识别界面（S）和蠕动吸收序列（D）做成。这片土传到胰。

胰的方程在这里是 D=G(S,E)。 它交出的是胰岛素的脉冲节律。肠送来的土（GLP-1）加上血糖，加上 β 细胞本身的形态与状态，改写了胰岛素这条路。正常的胰岛素不是均匀流出的，而是一阵一阵放出。快脉冲大约每隔几分钟一次，还有周期更长的慢振荡。〔待核〕这一阵一阵的节律，就是胰的 D。

脉冲有什么用？胰岛素从胰腺出来，先进门静脉，进了肝，才进入大循环。肝对脉冲式的信号反应更敏感，一阵一阵的刺激，比一股平的刺激更能压住肝糖输出。〔待核，生理学有相关实验〕门静脉里的胰岛素浓度，还要比外周高得多，肝在进门时就留下了相当一部分。〔待核，常见的数字约一半〕

肝的方程在这里是 E=H(S,D)。 肝交出的是血糖这片土的一大块。空腹时，血糖主要由肝糖输出维持，靠的是糖原分解和糖异生。吃饭后，胰岛素上来，肝糖输出被压下去，肝反过来把糖存成糖原。胰岛素抑制肝糖输出，还有一条间接路：它让脂肪组织少放游离脂肪酸和甘油，肝少了糖异生的原料。〔待核〕

于是这条线是：肠的土 → 胰的路 → 肝的土。三个器官，三个方程，首尾相衔。

这条线里有一个很容易被忽略的细节。胰岛素从胰到肝，走的是一条特殊的血管：门静脉。它是路线，不是单纯的土线。胰的节律（D）直接写进了肝的条件（E），中间不绕全身一圈。读成零件的人，会把门静脉看成一根水管；读成发生的人，会看见这是一条节律的传送带。

这条线同样是环。肝放出的糖，抬高了血糖；血糖又回头被 β 细胞读到，成了胰岛素分泌的条件。肝的出口，是胰的入口。胰的出口，又是肝的入口。环里的任何一站变慢、变钝或者变乱，其余两站都要重新找平衡。

进食的这条线，也不是从肠才开始的。看见食物、闻到香味，迷走神经已经让胰岛素先放出一小点，生理学把它叫作头相。〔待核〕这是一条路线：脑的序列（D）直接写进了胰的条件（E）。所以一顿饭，其实是好几条线，在不同的时刻，轮流接力。

◆ 六、两条慢线：骨与肾，脂肪与脑

上面两条线都是快的，以分钟到小时计。再看两条慢的。

第一条，骨到肾。 骨细胞会分泌一种激素，叫成纤维细胞生长因子 23，简称 FGF23。血里磷多了，或者活化维生素 D 多了，骨细胞就多放 FGF23。

FGF23 随血流到肾的近端小管，在 Klotho 蛋白的帮助下，让管壁上的磷转运蛋白减少，于是尿里排出的磷增加。它同时压低肾里把维生素 D 活化的那个酶，让活化维生素 D 少一点。〔待核〕

这条线的方程是：骨的 E=H(S,D)，交出「磷平衡」的信号；肾的 E=H(S,D)，交出磷的排泄和维生素 D 的活化。骨的签名是⟨S，E，D⟩，其中 E 项

里恰有 FGF23。肾的签名是⟨E, D⟩，E 项里恰有磷的排泄。**骨的 E 项，是肾的右边。**

有个遗传病能看出这条线多重要。某种遗传性低磷性佝偻病，是因为 FGF23 过多（常见是 PHEX 基因出了问题），尿磷大量丢失，骨头软化。〔待核〕反过来，肾功能下降的人，FGF23 会很早就升高，早于其他常用指标。〔待核〕

第二条，脂肪到脑。 脂肪细胞分泌瘦素，血里瘦素的量大致与身体脂肪量成比例。瘦素到下丘脑的弓状核，告诉脑：仓库里存了这么多。脑据此调食欲和能量消耗。

瘦素的发现史有一个著名的转折。一种叫 ob/ob 的小鼠极度肥胖，缺的就是瘦素。〔待核〕人类中也有极少数人先天缺瘦素，补充后体重与食欲明显改善。可是大多数肥胖者，血里瘦素并不低，反而高，大脑却好像听不见了，这叫瘦素抵抗。

用本书的方程读：脂肪的签名是⟨E, S, D⟩，瘦素是它的 E 项；脑的 E 项里有下丘脑的神经内分泌。线从脂肪的 E，接到脑的 S（感知）。这是一条土线，接到的是显露。

这四条线看起来分属不同的科。放在一起，一个共同点就露出来：**每一条线，都是一个器官的 E 项，接在另一个器官方程的右边。** 器官的三条方程，一条一条交叉着织在一起，结成网。

◆ 七、网络里的六路径

第 4 章里，六路径是写在单个器官里的：一个功能，从两个起点走到同一个终点。

放到网络里，规则不变，只是路径跨过了器官。

拿血压来试试。血压是网络层面的 E，是心和血管的 D 与 S 共同做成的一片压力场，写在全身。它是等号左边，所以它的路径一共有两条：S→D→E 和 D→S→E。

一条路径从 S 出发。 颈动脉窦和主动脉弓的血管壁上有压力感受器。血压一高，血管壁被拉得更开，这个形变（S）被感受器读到，信号传到延髓，延髓调整交感与迷走的发放序列（D），心跳减慢，小动脉舒张，血压回落（E）。这是 S→D→E。教科书叫它压力感受器反射。它以秒计。

另一条路径从 D 出发。 血压低了，肾灌注的流量变化（D）被入球小动脉和致密斑读到（S），球旁细胞放出肾素，整条肾素线走一遍，血压回升（E）。这是 D→S→E。它以分钟到小时计。

此外还有第三个时间尺度。Guyton 当年提出的肾脏压力—利尿机制是：血压高，肾排钠排水增多，血容量降下来，血压随之回落。这是慢线中最慢的，以天计，教科书认为它是长期血压调节的根基。〔待核，对该机制的现代争论不少〕

同一个功能，两条路，一快一慢。 快的路径负责不让血压在一站起来的那一刻掉下去，慢的路径负责把全天、全年的平均水平定下来。第 4 章说，健康是路径可切换，病理是锁死在一条或两条皆断。放到网络里，这句话仍然成立，而且更容易看清：长期高血压的人，快线（压力反射）常常重新「设定」到更高的水平，慢线（肾的压力—利尿）则要在更高的血压下才排得出钠。

还有一类网络路径，是跨器官的接力。肠—胰—肝是一条 E→D→E：肠的土（E），改写胰的路（D），再写出肝的土（E）。严格地讲，每一跳都是一条方程，整条线是方程的串联。

本书把这种串联叫作网络的六路径：每个跳，是单器官内的一条路径；整条线，是路径首尾相接。这个读法，本书标为待验。它要接受的检验是：网络里的每一次扰动，能不能沿着已知的线，预测到下游哪一个器官的哪一个量会变。能预测的，这套读法就有用，预测不了的，就该放下。

◆ 八、线怎么会断

线接得好好的，怎么会断？生理学描述过好几种断法，可以归成三种。本书借这三种，帮你看清网络的病从哪里开始。这三种分法是本书的整理，标为待验。

第一种，一头不出。 发出信号的一端交不出东西。1 型糖尿病是最清楚的例子：β 细胞被免疫系统攻击，胰岛素这条线的源头没了。这时候，下游的肝和肌肉本来都好好的，只是没有人在上游说话。补胰岛素，是在这个地方救命的办法。

第二种，一头不应。 信号发出来了，甚至发得更多，可是接收的一端听不见。瘦素抵抗就是这样：血里瘦素很高，下丘脑却像没收到。胰岛素抵抗也是这样：胰岛素多了，肝和肌肉的反应却迟钝，β 细胞只好再多放。读到这里，你会发现，一端喊得越来越响、另一端越来越聋，是网络里特别常见的一种断法。

第三种，中间被切断。 线上的信使被别的东西打断，或者线上的传送出了问题。GLP-1 被 DPP-4 快速切掉，是正常里的一种「中间断」，药物正是在这里用力。〔仅作机制说明，不构成用药建议〕

三种断法里，第二种最难处理，因为它常常是第一种和第三种之外，由网络自己慢慢养成的。一头喊、一头聋，喊的一头为了让对方听见，继续喊，喊多了又让听的一端更不愿意听。这种自我强化，教科书叫它负担过重下的受体下调。〔待核〕本书读它为：一笔结算没有闭合，在线两端互相转嫁，越转越深。

◆ 九、结算怎样转嫁

接线还带来一个后果，是本章最要紧的一个。

第 5 章讲过，三原理产生十八种结算，结算要「回写」才算闭合。**一个器官的结算没有闭合，剩下的势能不会凭空消失。** 在单个器官里，它以压力激素和炎症的形式散出。放到网络里，这些散出去的东西，就是邻居器官方程右边多出来的一项。

这叫结算的转嫁。看几个例子。

心与肾。 心衰时，泵出去的血少了，肾的灌注下降。肾读到的是「血压低、血容量少」，于是放肾素，留钠留水。这在短期里是对的：把血压撑住。可是容量增加，又加重了心的前负荷，心更撑不住。这就是临床上说的心肾综合征的一条路。〔待核，其机制不止这一条〕心没结完的账，以「灌注不足」的形式转给了肾；肾的应对，又以「容量过多」的形式还给了心。

脂肪与肝、肌肉、胰。 脂肪组织扩容超出它的承受之后，一部分脂肪细胞缺氧，巨噬细胞进驻，释放炎症因子，游离脂肪酸增多。这些东西到肝，肝糖输出更难被胰岛素压住，肝脏里也堆起脂肪。到肌肉，胰岛素摄取葡萄糖的力气变小。到胰，β 细胞要多放胰岛素去补。脂肪一个仓库的未结结算，同时写进了三个邻居的右边。

肾与骨与心。 慢性肾病里，磷排不出去，FGF23 越升越高，活化维生素 D 越来越少，甲状旁腺素也跟着升。结果是骨矿化异常，血管壁钙化，还与心肌肥厚有关。〔待核，FGF23 与心血管结局的关系目前主要是观察性证据，因果仍在研究〕一个肾的问题，沿着骨—血管—心一路走下去。

三个例子，同一个形状：**A 的结算没闭合，于是 A 的出口改变了，B 的右边于是多了一项，B 为了应付，也开始改写自己。** 病，是这样沿着网络走的。

还要提醒一句，转嫁不等于坏事。早期的转嫁常常是代偿：肾留钠留水，真的把血压撑住了。问题出在代偿成了常态，临时的修补变成了长期的新土。这时候，网络的每个节点都在「合理地」做着自己的事，整张网却被推向了一个越来越难回头的位置。

转嫁有方向，也有快慢。快的转嫁走神经和激素，几分钟就到邻居的门口；慢的转嫁走结构，要等邻居的形状（S）一点一点被改写，才看得见。脂肪扩容之后，肝里脂肪堆起来，是几个月到几年的事；心肌长厚，也是几个月到几年的事。所以网络的病，常常先在快线上露出一点苗头，比如血里某个激素的水平偏了，等到慢线上的形状变了，已经过去很多年。

这也解释了一个常见的体验：体检单上的数字，往往比人的感觉先变。人没有不舒服，是因为快线上的偏差，还被网络里别的地方吸收着。

读到这里，你应该可以回头看第 1 章那张体检单。三个箭头，血压、血糖、血脂。它们不是三个零件各自坏了。它们是同一张网上，三个地方的土，同时被改写了。下一章，一个箭头一个箭头地拆。

带走的话

器官之间的每一条线，都是一个器官方程的左边，接在另一个器官方程的右边；一个器官没结完的账，会沿着线变成邻居的条件。

小　账

看见了什么？线是方程接的，快慢不同的线并行，结算沿线转嫁。

漏掉了哪一维？零件之间的线本来就在，可是线上流动的不只是物质，还有下一个器官方程里的那一项条件。

◆

21

第 21 章

三高：网络里的土

◆ 一、三个数，是谁写的

韩守业的体检单上，今年写着这样几行。

血压 148/92 毫米汞柱。空腹血糖 7.6 毫摩尔每升，糖化血红蛋白 7.2%。低密度脂蛋白胆固醇 3.4，甘油三酯 2.3。腰围 96 厘米。（这是虚构人物的虚构数字，只用来讲理解。）

每一行后面，都有一个向上的箭头。

韩露把单子摊在饭桌上，用笔在三行旁边各画了一个圈。朵朵凑过来，指着圈问：「这三个圈，是一个人画的，还是三个人画的？」

韩露愣了一下。

这个孩子问得很准。体检单上三个数字，印刷体一模一样，看上去是同一位医生、同一台机器的结果。可是写出这三个数的，是不同的器官：血压里有心、血管、肾、肺和脑的笔迹，血糖里有肝、胰、骨骼肌、脂肪、肾和肠的笔迹，血脂里有肝、肠和脂肪的笔迹。三个数，笔迹有交叠，每一个器官都在好几个数上签了名。

本章就做一件事：把每个数，拆回它的写作者。然后看，为什么药能把数压下去，却压不平整张网。

◆ 二、公道在前：这三类药救了多少命

要拆三个数，先要说一句不能省的话：降糖、降压、降脂的药，救了很多很多人的命。

先说糖。一九二一年到一九二二年，加拿大多伦多的班廷和贝斯特，在麦克劳德的实验室里，从狗的胰腺里提取出胰岛素，之后由科利普提纯。一九二二年一月，一个十四岁的男孩，在多伦多总医院成为第一位接受注射的患者。〔待核〕在那之前，1 型糖尿病几乎是个死刑判决，孩子们被收在病房里，靠极低热量的饮食拖几个月，瘦成骨架，然后昏迷、死亡。胰岛素之后，他们可以回家。这是二十世纪医学里最干净利落的一件事。

后来，口服降糖药一代一代出来。英国的前瞻性糖尿病研究（UKPDS），九十年代末公布，显示强化控制血糖能减少眼、肾、神经的微血管并发症。〔待核〕这是最早一批让医生有信心的证据。

再说压。高血压被称为「沉默的杀手」，因为它几乎没有症状，可是它是脑卒中、心衰、肾衰的头号危险因素。降压药从二十世纪中叶的利尿剂开始，到后来的 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂，几类药合起来，把卒中和心衰的发生率大大压了下来。二〇一五年的 SPRINT 试验，把血压目标压得更低的一组，心血管事件和死亡都比常规目标组少。〔待核，常被引用的数字是相对减少约四分之一〕这类数字会随人群、方案和年份调整，本书不替它们下断语，只记住一件事：降压有证据，证据很硬。

最后说脂。他汀类药物出现之前，高胆固醇血症几乎无药可治。九十年代的斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究（4S），在有冠心病的人身上，显示降胆固醇能降低死亡。〔待核〕此后几十年，他汀的大量试验和荟萃分析显示，低密度脂蛋白每降低一个单位，主要血管事件相应减少一个可估算的比例。〔待核，常被引用的数字约五分之一〕

这三件事，说明了一个朴素的道理：在终点上用力，是真有效的。急性心梗、脑卒中、酮症酸中毒、血压飙到危险的位置，这些时刻没有谁会说「先去改变路径的起点」。药，就是要在这时候救命。

下面要讲的所有话，都不推翻这一点。本章只问一件事：药把数压下去之后，网络里还发生了什么。

◆ 三、血糖：六个器官一起写

血糖这个数，是血液里葡萄糖的浓度。它看上去只是一个数，可是它是一个「进」和「出」的差：每一秒钟，有糖在进血液，有糖在出血液，数字是差额。

进的一边，三个来源。

肠。吃下去的淀粉变成葡萄糖，从小肠吸收进门静脉。肠还放出 GLP-1，前一章讲过，催胰岛素。

肝。空腹的时候，血里的糖主要由肝供给，靠糖原分解和糖异生。肝是血糖这片土最大的一个「制造者」。

肾。肾也能做糖异生，空腹时的贡献不小。〔待核，常被引用的数字约占内源性葡萄糖产生的五分之一〕

出的一边，几个去处。

骨骼肌。吃完饭，胰岛素促使肌肉细胞把糖转运蛋白（GLUT4）送到细胞膜上，糖进肌肉。肌肉是餐后胰岛素介导的葡萄糖摄取的主要去处，常被引用的比例是七成以上。〔待核〕

脂肪。脂肪细胞也用糖，把糖变成甘油，储存脂肪。它用的份额比肌肉小，可是脂肪的信号极其重要：它决定游离脂肪酸放不放出来，间接地调肝。

脑。脑不靠胰岛素摄取糖，它按自己的需要拿，是空腹状态下葡萄糖的最大用户之一。〔待核〕

肾。肾小球每天把大量葡萄糖滤过去，近端小管再把它们几乎全部收回来。负责收的主要是 SGLT2，大约承担九成，剩下的归 SGLT1。〔待核〕血糖过高、超过肾的回收能力，糖才会出现在尿里。

这里有一个常被忽略的数字：骨骼肌大约占成年人体重的四成上下。〔待核〕它是身体里最大的一个糖的「汇」。肌肉多、常动，汇就大，同样的一顿饭，糖落得快。肌肉少、久坐，汇变小，糖在血里停留得更久。人随着年纪增长，肌肉量缓慢下降，血糖就多了一个悄悄变高的理由。这一点，第 11 章讲骨骼肌时已经走过，这里只是把它放回血糖的账上。

写这个数的，还有一位总调度：胰。 胰的 β 细胞读血糖，放胰岛素；α 细胞放胰高血糖素。胰岛素让肌肉与脂肪摄取，让肝少出；胰高血糖素让肝多出。胰是血糖之场里「节律」的主人，它的签名⟨E, D⟩，权重都在这里。

现在，把六个器官放进方程。

肝：E=H(S,D)，交出血糖的一大块土，由肝细胞的状态（S）和代谢通路的序列（D）做成。

胰：E=H(S,D) 与 D=G(S,E) 同时在跑。前者交出胰岛素这片土，后者交出胰岛素的脉冲节律。

骨骼肌：E=H(S,D)，摄取葡萄糖是它的一项 E 功能。

脂肪：E=H(S,D)，交出能量库与信号（游离脂肪酸、脂联素、瘦素）。

肾：E=H(S,D)，交出糖的回收与产生。

肠：E=H(S,D)，交出吸收的糖与肠促胰素。

六条方程，写的是同一片土：血糖。 这就是本书说的「三高是网络层面的 E」的第一个例子。一个数，由好几个器官的 E 项叠起来写成。

把一天的血糖放在时间轴上，这六个器官的分工看得更清楚。

清晨起床前，没有吃饭，血糖靠肝和肾维持。天快亮时，皮质醇、生长激素等升高，肝输出的糖也随之增多，有的人清晨空腹血糖因此偏高，临床上叫黎明现象。〔待核〕这是 D 的节律在写 E。

早饭下肚，肠吸收糖，肠促胰素放出，胰岛素脉冲加大，肝停产，肌肉与脂肪开门。血糖冲上去，又落下来，一般在一两个小时内回到餐前附近。这一段，是肠、胰、肝、肌肉四个器官的合唱。

饭后散步二十分钟，肌肉收缩，即使胰岛素不多，肌肉自己也会把 GLUT4 送到细胞膜上拿糖。〔待核〕这一条路，不经过胰，是骨骼肌自己的一条方程，下一章会再回来。

夜里入睡，脑的耗糖仍在继续，肝与肾继续输出。一整天，血糖是一场由六个器官轮流接力的演出。

所以，当医生说「血糖高」的时候，本书想问的是：哪几项高了？是肝多出了？是肌肉少进了？是胰的节律乱了？是肠的 GLP-1 少了？还是肾回收得多？现实中常常不是一项，是几项同时偏。

2 型糖尿病的研究，也给出过类似的图景：早期往往是肝和肌肉对胰岛素迟钝，β 细胞先代偿着多放，等代偿不动了，血糖才被推高；肠促胰素的效应也变弱；脂肪组织里炎症和游离脂肪酸增多；肾回收糖的能力还可能上调。〔待核，这是对 2 型糖尿病发病机制的粗略概括，学界有「八重奏」之类的更细致分法〕多个器官的 E 项，同时偏了一点点，于是写出了一个向上的箭头。

◆ 四、血压：五个器官一起写

血压比血糖更容易读出结构，因为生理学早就给了一个公式：

血压 ≈ 心输出量 × 外周阻力。

心输出量由心给。外周阻力由血管给。可是这两项后面，还各站着别的器官。

心。 心的 D 是泵血节律，每一搏的量和每分钟的次数，乘起来是心输出量。心的 E 项里有钠尿肽，让肾排钠排水，间接减容。

血管。 小动脉的张力决定外周阻力。血管的 E 项里，内皮放的一氧化氮让它舒，血管紧张素 II 和内皮素让它缩。血管壁的硬度（S）也有份：硬了的动脉，收缩压更高，脉压更宽。

肾。 肾决定身体里留多少钠和水，也就决定血容量，进而决定心输出量。上一章讲的压力—利尿，被认为是长期血压调节的根基。肾还放肾素，起动那条五站的线。

肺。 肺里的 ACE，是肾素线上不可缺的转换站。

脑。 延髓的心血管中枢，按压力感受器的信号调节交感与迷走的序列。交感活动偏强，既收缩血管、加快心率，也促使肾素分泌、肾留钠。长期的精神紧张、睡眠不足、睡眠呼吸暂停，都可能让交感的基线上移。〔待核〕

于是，五个器官，五条方程，写的是同一片土：血压。

绝大多数高血压（九成以上）查不出单一的明确原因，叫作原发性高血压。〔待核〕这个事实用本书的语言读，非常自然：既然是五个器官的 E 项叠出来的，哪一个都可能偏一点，没有哪一个偏到能被单独指认。

血压还有一条昼夜的曲线。健康的人，夜里睡着以后，血压会比白天低一截，常被引用的幅度是一成到两成，叫作杓型。〔待核〕夜里血压不降甚至更高

的人，常见于睡眠呼吸暂停、肾病、自主神经问题等情形。这条曲线是脑（交感与迷走的昼夜节律）、肾（夜间排钠）与血管（夜里舒张）合起来写的，用本书的话说，是 D 在带着 E 走。

要注意，这五个器官，有的权重大，有的权重小，每个人不一样。有的人肾排钠的能力偏弱，钠一多血压就升，叫盐敏感。有的人交感偏高。有的人血管偏硬。每个人是一份不同的「配方」。药物之所以对不同的人效果不同，部分原因就在这里。〔待核，这是对异质性的概括〕

◆ 五、血脂：三个器官一起写

血脂是第三个数，也是最容易被误会的一个。

血液里的脂质是装在颗粒里运的，这种颗粒叫脂蛋白。体检单上的低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯，是对这些颗粒的不同量法。

写这个数的，主要是三个器官。

肝。 肝自己合成胆固醇，也包装并放出富含甘油三酯的 VLDL 颗粒，VLDL 在血里被削成 LDL。肝细胞表面的 LDL 受体，又把 LDL 从血里拉回去，这是清除 LDL 的主要途径。〔待核〕肝，是血脂这片土里出和进都有份的器官。

肠。 肠吸收膳食里的脂肪和胆固醇，包装成乳糜微粒送进血。肠壁上有一个叫 NPC1L1 的转运蛋白，管胆固醇的吸收。体内的一部分胆固醇，就是从肠里来的。〔待核〕

脂肪。 脂肪组织的毛细血管壁上，有脂蛋白脂酶，把血里的甘油三酯水解成脂肪酸，让脂肪细胞收进去储存。同时，在空腹或胰岛素抵抗的时候，脂肪组织把游离脂肪酸放回血里，送到肝，肝据此再合成甘油三酯。

看出来了吗？**脂肪的 E，是肝的右边。** 脂肪放出的脂肪酸越多，肝合成的 VLDL 越多，血里的甘油三酯越高。

这解释了一个临床上很常见的现象：糖尿病、肥胖的人，血脂常常呈同一种面貌，甘油三酯偏高，高密度脂蛋白偏低，小而致密的 LDL 增多。〔待核，这是所谓「糖尿病血脂异常」的经典描述〕为什么血糖的问题会连着血脂？因为脂肪、肝、胰，三个器官同时站在血糖和血脂两张方程里。

肝与肠之间，还有一条回路也和血脂相关：肝把胆固醇变成胆汁酸，送进肠，帮助消化脂肪，之后大部分胆汁酸又被肠重新吸收，回到肝，这叫肠肝循环。〔待核〕胆固醇在这个循环里有一条出路，也有一条回收的路。肝和肠，共同决定了身体里的胆固醇有多少被带走。

另外，高密度脂蛋白常被叫作「好胆固醇」，因为它参与把外周的胆固醇送回肝。可是后来的研究发现，用药把高密度脂蛋白的数字抬高，并没有稳定地带来心血管获益。〔待核〕这条经验教训，对「数字」和「功能」之间的差别，是一个有力的提醒：体检单上的数，是对一条通路的一个侧影，不是通路本身。

所以，三个数，不是三张独立的单子，而是同一批器官，在不同的方程里的三次露面。

下面这张表，把三个数和它们的写作者对在一起。粗体是这一项里权重较大的器官（权重是本书读法，待验）。

数	写它的器官	各自的 E 项
血糖	**肝**、**胰**、骨骼肌、脂肪、肾、肠	糖输出、胰岛素、摄取、脂肪酸信号、重吸收与糖异生、GLP-1
血压	**心**、**血管**、**肾**、肺、脑	心输出量、外周阻力、钠水平衡、ACE、交感基线
血脂	**肝**、肠、脂肪	合成与清除脂蛋白、吸收、水解与储存

肝、肾、脂肪这几个名字，在三行里反复出现。**网络里有几个节点，同时站在好几张方程的右边。** 动它们任何一个，另外两个数都可能有反应。

◆ 六、为什么单靶点药只能「控制」

现在回到那个核心问题：药为什么压得下一个数，却压不平整张网？

先看药是怎么起作用的。多数现代药，是靶向药：找到网络里的某个酶、某个受体、某个转运蛋白，让它的活性变弱或变强。降压药的 ACE 抑制剂，抑制的是 ACE；他汀抑制的是胆固醇合成途径里的一个酶；SGLT2 抑制剂抑制肾的糖回收。

每种药，都只改了网络里的一项。

用本书的话来说：它在某一个器官的一条方程的右边，动了一项。左边的产出，于是变了。这是它起效的方式。

可是网络里的方程是互相接着的。一个器官的左边变了，邻居的右边也变了。邻居于是改写自己，改写的结果，又沿着线回到被药动过的那个器官。这就是回写。

举几个教科书里讲得清楚的例子，只说机制，不说该怎么用药。

第一个例子，利尿剂与肾素。 利尿剂让肾多排钠排水，血容量降低，血压随之下降。可是血容量降低，正好是肾素的启动信号，肾素于是上升，血管紧张素Ⅱ上升，把一部分降下去的血压又拉回来。这是网络的自我保护。它不是药的失败，而是网络在做它本来就做的事。

第二个例子，ACE 抑制剂与缓激肽。 前一章说过，ACE 有两份工作：生成血管紧张素Ⅱ，和降解缓激肽。抑制 ACE，血管紧张素Ⅱ少了，这是想要的。可是缓激肽没人降解了，会堆积，其中一部分人因此出现干咳。〔待核〕同时，血管紧张素Ⅱ少了，它对肾素的负反馈也少了，肾素水平升高。一个靶点，牵出两个后果。

第三个例子，SGLT2 抑制剂与整张网。 这类药让糖从尿里丢，血糖随之下降。可是研究者发现，它的益处不止于降糖。大型试验显示，使用这类药的人，心衰住院和肾病进展的风险下降，其中一部分获益在没有糖尿病的人身上也能看见。〔待核，如 EMPA-REG OUTCOME、DAPA-HF 等试验〕为什么？机制还在研究中，一种看法是它改变了肾的钠与容量处理，减轻了心的负荷。如果是这样，那它是在肾这一个节点上改了一项 E，沿着肾—心的线，波及了心。这是网络里的好回写。

第四个例子，胰岛素与体重。 胰岛素让血糖降下来，也让脂肪细胞多存脂肪。血糖压住了，体重却可能上去，而体重上去又让胰岛素抵抗加重。这是网络里一个不太让人高兴的回写。

第五个例子，他汀与肝的自我调节。 他汀抑制肝细胞里合成胆固醇的酶，肝里的胆固醇少了，肝细胞于是增加表面的 LDL 受体，从血里多拉回 LDL，血里的 LDL 因而下降。这是药起效的路。可是肝细胞里管胆固醇的那套感受系统，在胆固醇减少时，也会同时让 PCSK9 这种蛋白增多，PCSK9 会促使 LDL 受体被降解。〔待核〕这是肝自己的反馈，在抵消一部分药效。后来的 PCSK9 抑制剂，正是顺着这一线索设计的。这个例子说明，网络的回写不只发生在器官之间，也发生在一个器官的内部。

四个例子放在一起，意思很清楚：**药在一个节点上改变了一项，网络的其余部分立刻开始回应。** 有的回应帮了忙，有的回应抵消了药，有的回应带来别的麻烦。

这就是「控制」这个词的由来。药是在终点上把数压住的。数被压住，是真的，它带来的好处也是真的。可是它没有改写那片土的来历，也就是网络里哪几个节点为什么偏了。药一停，节点们照旧偏，数字便回来了。

还应当说清楚一点：回写不都是坏事，也不都是网络「在作对」。多数时候，回写是网络在保护自己。血压掉下去，肾素就上来；血糖降低了，胰高血糖素就上来；胆固醇少了，受体就多长。这些反应，正是身体在极端的环境里没有被冲垮的原因。

问题只在于，药物作用的是一个持续的、定量的靶点，而网络的回应是一个会变化的、有多条路的系统。两者之间的拉扯，要靠医生来调、靠随访来看。所以，三高的药很少是「吃一种药就完事」，常常要一类一类地加，一次一次地调。读成零件的人，会觉得这是药不够好；读成网络的人，会觉得这正是网络该有的样子。

这里有一条必须说清楚的边界：本书这一读法，**不是说药没有用，也不是说药该少吃**。　　它只是在解释，为什么终点上的控制，需要长期坚持；以及为什么，除了终点，还可以问问起点。用不用药、用什么药，是医生与你一起决定的事。

◆ 七、没有结完的账，和慢性低度炎症

三个数的背后，除了器官的 E 项，还有一层动力。

在讲它之前，先把前面三张表合起来看一眼。肝，出现在血糖和血脂两张单子里；肾，出现在血糖和血压两张单子里；脂肪，出现在血糖和血脂两张单子里，还和炎症连着。这三个节点，各自站在两三张方程的右边。其余的节点，如心、肺、肠、骨骼肌、脑，各管一两张。网络的结构，并不是均匀的：有几个节点，是交叉口。

交叉口上的偏差，最容易传开。

这也是为什么，有些干预看上去只动了一个交叉口，却同时让几个数一起变好。减掉一部分腹部脂肪，肝里的脂肪少了，血糖、血脂常常一起改善。睡够

了，交感的基线降下来，血压和血糖也会一起松动。这些说法目前主要来自观察和一部分试验，机制的细节仍在研究，〔待核〕可是它们的方向，与「交叉口」这一读法是一致的。反过来，如果只在网络的边缘节点上用力，对其他数的影响就小得多。

本书把这个想法留给下一章去检验。

三个数的背后，是一层动力，现在回到它。

第 5 章说，结算没有闭合，剩下的势能不会消失，它以压力激素和炎症的形式散出。本书把慢性炎症，读作没有结算完的动力残余。这个读法是待验的，可是它与一些事实，对得上。

先说事实。肥胖人群的脂肪组织里，常常能看到巨噬细胞增多，围着死亡的脂肪细胞排成一圈。这些细胞放出肿瘤坏死因子、白细胞介素-6 等炎症因子。血里的 C 反应蛋白轻度升高，没有感染，没有发热，也没有疼痛，所以叫慢性低度炎症。〔待核〕这些因子，反过来干扰胰岛素的信号，让肝与肌肉更迟钝。〔待核〕

再说一个很重要的证据。二〇一七年的 CANTOS 试验，用一种抗 IL-1β 的抗体，在有心梗史、炎症指标偏高的人身上，没有降低胆固醇，却降低了再发心血管事件。〔待核〕它说明：炎症本身，是心血管风险里一个独立的、可以被动到的环节。这个证据让很多人认真地看待了「炎症」在三高里的位置。

现在用本书的语言写这件事。

脂肪组织里的一笔结算：D_2 与 E_3 相顶，S_1 改变。能量长期过剩（E_3 的内能储备，涨过了仓库该有的水平），脂肪的储存—动员路径（D_2）一直朝「存」的方向走，于是脂肪细胞肥大，分布改变（S_1）。这是一笔 D 与 E 相顶、S 改变的结算，属于形态重塑。（下标是本书暂定的写法，待验。）

这笔结算如果闭合，脂肪长大，仓库扩容，血管长进来，巨噬细胞井然有序，一切平稳。可是扩容太快，血管跟不上，脂肪细胞缺氧、死亡。结算没有闭合，势能就以炎症因子和游离脂肪酸的形式，散进血里。

散出去的东西，到了肝，是一笔 S 与 E 相顶、D 改变：肝的糖输出节律被炎症与脂肪酸改写，更难被胰岛素压住。到了胰，β 细胞的胰岛素脉冲被持续的高糖与脂毒性改写。到了血管内皮，一氧化氮产生下降，血管更容易收缩，也更容易发生炎症。

一笔没有结完的账，同时写进了血糖、血压和血脂三张方程。 这就是本书对「三个箭头为什么总是一起来」的回答。回答是待验的：它要接受的检验是，如果三高的共同来源之一，确实是网络里没有闭合的结算，那么，降低这笔结算的源头（比如减少过剩的能量、增加肌肉的消耗），应该能同时让三个数一起改善，而且改善的幅度，超过单纯逐个压数所能预期的。下一章会看到，已有的一些证据，朝这个方向指，可也有不指的。

◆ 八、回到韩守业的体检单

韩露把三个圈看了很久。

她是护士，她知道三个箭头各自要怎么管：降压药，降糖药，调脂药，按时吃，定期查。她也知道，父亲这些年药加了几种，数字没有消失，只是被摁在了一个可以接受的位置。

那天晚上，她没有改动任何一个药，也没有多说什么。她只是在笔记本上，把三个圈连了线。肝，连着血糖和血脂。肾，连着血糖和血压。脂肪，连着血糖和血脂，也连着炎症。线一画，纸上就成了一张小小的网。

朵朵爬到椅子上，看着那张图：

「外公，原来你的三个箭头，是一家子。」

韩守业笑了。他用象棋的话说：「是一盘棋。你吃了我一个卒，我的车马炮都得挪。」

这句话，大概是对「网络」最朴素的解释。

可是，下棋的人也知道，棋局有它的开局和中局。终点上的将军，需要马上应；可是整盘棋怎么走，要看你在哪几步，改变了棋形。

下一章，就来看那些「改变棋形」的做法。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

带 走 的 话

三高是同一批器官，在三张方程里的三次露面；药在一个节点上改一项，网络的其余部分会回应，所以它能控制，难以单独改写。

小　账

看见了什么？ 血糖、血压、血脂各由几个器官的 E 项共同写成，同一个节点站在好几张方程里，没结完的账以炎症的形式散进三个数里。

漏掉了哪一维？ 每个靶点的背后，是一个有邻居的器官，改一项，邻居会回写。

◆

22

第 22 章

换土的医学

◆ 一、老周的棋局

韩守业的棋友里，有一位老周，六十四岁，下棋爱走险招。

有一年秋天，老周请了三个月的假，没来公园。再见面时，他瘦了一圈，腰带松了两个扣，脸上的神气像换了个人。有人问他怎么回事，他摆摆手：「做了个手术，胃上动了动。」

大家后来才知道，老周是 2 型糖尿病，吃了许多年药，血糖一直不稳。手术之后，他的药一样一样减，最后只剩一种。他自己说，出院那天血糖就低了，医生叫他别急着高兴。

韩守业听了，回家跟女儿说：「老周那个手术，我能不能……」

韩露没有马上回答。她知道，这类手术有严格的适应证，要评估，要权衡风险，要终身随访，不是谁想做就能做的。她只说了一句：

「爸，这件事得问医生，不是你我在饭桌上定的。」

可是她回到房间，想了很久。老周的故事里，有一件事让她放不下：药是在终点上压血糖，手术是在别处动手。老周的血糖，是怎么降下来的？

这一章，就是替她想这件事。

◆ 二、从形状进去：减重手术

先交代范围。这一章谈的是 2 型糖尿病、肥胖与高血压这一类与生活方式、代谢紧密相关的情形。1 型糖尿病、遗传性高脂血症、继发性高血压等等，各有各的原因，不在这里的讨论范围。

回到第 4 章。六条路径里，一个功能有两个起点。干预如果从先动的那一维进去，就是「从路径起点进」。能让 2 型糖尿病缓解的几种做法，各占一个起点。本书把这条猜想放在这里检验，它仍然是待验的。

先看减重手术。

常见的代谢手术有胃旁路术和袖状胃切除术。胃旁路术把胃缩成一个小袋，再让食物绕过一段十二指肠和空肠。袖状胃切除把胃切去大部分，剩下一条细管。

多项随机试验把手术和强化药物治疗做了对比。〔待核，如 2012 年 Mingrone 等发表于 Lancet 的研究，STAMPEDE 研究及其五年随访等〕总体的方向是：手术组中，有相当比例的人在术后血糖降到不用药的水平，缓解率明显高于药物组。缓解能维持多久、复发率多高，不同研究的数字不同，也和术前病程长短有关。本书不引用具体百分比，只记下一句：手术对 2 型糖尿病的作用，已有多项随机试验支持。〔待核〕

有意思的是，这类手术后的血糖改善，常常出现得很早，有时在体重还没怎么降的时候。〔待核，机制仍有争论，早期的热量骤减也是一部分原因〕研究者提出过几种可能：绕过十二指肠，改变了食物接触肠壁的位置，肠促胰素（GLP-1 等）分泌增加；胆汁酸的循环变了；肠道菌群变了；肝里的脂肪和胰里的脂肪减少了。〔待核〕

用本书的话读：手术动的是 S。肠的识别界面和食物接触的位置，是肠的 S；肠的形状变了，肠这一格里的「显露」被重写。S 一变，沿着线接下去：肠的 E（GLP-1、胆汁酸）变，胰的 D（胰岛素的脉冲节律）变，肝的 E（糖输出）变。这是一条 S→E→D 的路径，起点是 S。

这是本书的读法，标为待验。它预测的是：如果主要是 S 起点的路径被重开，那么，手术后改善最先出现的应是肠激素与胰岛素分泌节律，而不是单纯与体重成比例；这一点已有的观察大致不矛盾，却还不够精确。

回到老周。他出院那天血糖就低了，当时听上去像个奇迹。用这套读法看，它只是一件很具体的事：他的肠被重新接过，食物与肠壁相遇的位置变了，肠交出的土变了，胰和肝的方程右边于是跟着变了。变的不是某一个数，是一条路径的出发点。

也要说一句：老周只是一个故事。同样的手术，在别人身上，血糖改善得没有这么快，也有人几年后血糖又回来了〔待核〕。从起点进去，改的是出发点，路上还有很多弯。

可是老周也说过，手术之后他要定期抽血，补充一些营养素，吃饭要小口慢咽。这一点同样重要：改了 S，身体要用新的形状重新学一遍怎么吃饭。从起点进去，进去之后还有很长一段路。

还有一件事要说明。手术是一种创伤性的治疗，有麻醉、出血、感染、吻合口、营养缺乏等风险，需要终身随访、补充营养。适应证由医生判断。本书讲它，是为了借它说明「从形状进去」意味着什么，不是替任何人决定做不做。

◆ 三、从路进去：强化饮食

第二个起点是 D。

英国有一项很有名的研究，叫 DiRECT。研究者把一些病程不长的 2 型糖尿病患者随机分组：一组接受常规治疗，另一组在初级保健医生的带领下，先用一段时间的低热量饮食替代方案（每日热量很低），然后逐步重新引入普通食物，并有长期的体重维持支持。〔待核〕

一年后，强化组里有近一半的人，血糖降到糖尿病的诊断标准以下，并且停掉了降糖药；对照组里只有极少数。〔待核，常被引用的数字约 46% 对 4%〕两年后，缓解比例有所下降，仍然明显高于对照组。〔待核，约 36% 对 3%〕更长期的随访显示，缓解在一部分人中可以持续，可是比例随时间递减。〔待核〕

研究者发现：减去的体重越多，缓解的人越多，减了十五公斤以上的人，缓解比例最高。〔待核〕

这项研究背后，有一个机制假说，叫双循环假说，由英国的 Roy Taylor 等人提出。〔待核〕大意是：长期能量过剩，肝里堆起脂肪，肝便向血里多送富含甘油三酯的颗粒，胰也被脂肪浸润，β 细胞受到干扰，胰岛素分泌，特别是餐后第一时相，减弱。血糖升高，又催动更多胰岛素，更多脂肪生成，循环就这样转起来。如果能量摄入大幅减少，肝里的脂肪先减，肝糖输出恢复对胰岛素的反应；胰里的脂肪也减，β 细胞的功能在一部分人身上回升。〔待核〕

用本书的话读，这是从 D 进的路径。饮食的摄入序列（D）一变，肝与胰的 E（脂肪含量、能量储备）跟着变，肝和胰的 S（细胞的状态，胰岛素分泌的第一时相）才跟着变回来。这条路径是 D→E→S。

这个读法的好处是，它给出了一个可以被检验的预测：如果「脂肪退出肝与胰」确实是缓解的主要原因，那么，不同方式的减重，只要把肝脂肪和胰脂肪降

下去，缓解应该相似；反过来，体重降了但肝脂肪没降的人，缓解应当较少。现有的一些研究，在这个方向上有支持，但还不是定论。〔待核〕

还有一点值得放在这里：这种饮食方案不是自己在家随便试的东西。DiRECT 里的方案，有医生和营养师全程带领，有定期复查，在必要时还要调整原来的药物。热量极低的饮食，对一部分人并不安全，比如正在用某些降糖药的人，血糖可能掉得太低。〔待核〕所以本书只借这个研究说明「从路进去」是什么意思，不拿它当操作指南。

还要补一句公道话。这类研究的缓解，不是永久的。体重回升，血糖往往跟着回来。这也提醒：起点进去，改的是路径的状态，而不是给了一份永久的保证。路径被重开以后，还要靠生活方式去守着。

◆ 四、运动和睡眠：另外两个起点

起点不止两个。运动与睡眠，也是起点。

运动。 骨骼肌收缩时，GLUT4 转运蛋白被送到细胞膜上，糖进入肌肉。这一条路，不依赖胰岛素，所以肌肉对胰岛素敏感性下降的人，运动仍然能让血糖降下来。〔待核〕一次中等强度的运动之后，肌肉对胰岛素的敏感性可以提高几个小时到一两天。〔待核〕长期运动，血压平均会有小幅下降。〔待核，常被引用的收缩压降幅在 5 到 8 毫米汞柱〕肌肉还会释放一些信号分子，统称肌肉因子，对肝、脂肪、脑都有影响。〔待核〕

用本书的话读，运动是一个 D 起点：收缩的序列（D）一变，肌肉的 E（葡萄糖摄取、产热、肌肉因子）跟着变，肌肉的 S（线粒体数量、毛细血管密度、肌纤维类型）慢慢被改写。这是 D→E→S，也是第 11 章骨骼肌签名⟨**D**，**E**，S⟩的一个具体样子。

美国曾经做过一个很大的试验，叫 Look AHEAD。研究者把超重或肥胖的 2 型糖尿病患者分成两组，一组强化生活方式干预，包括减重与运动，另一组接受糖尿病教育。大约十年之后，强化组的体重、血糖、血压等指标有改善，药物使用也减少了，可是主要的心血管复合终点没有显著降低，试验提前终止。〔待核〕

这个结果很重要，也很诚实。它说明一件事：起点进去，并不自动等于终点更好。原因可能很多，有些人没有长期坚持，有些人起点已经晚了，有些终点的获益需要更长的时间才显出来。〔待核〕这些都还在讨论中。本书把它写在这里，是想让读者知道：本章谈的「从起点进去」，是一个有证据支持、也有证据保留的方向，不是一句口号。

另一个重要的研究，是糖尿病预防计划（DPP）。研究者把糖尿病前期的人分组，生活方式干预那一组，进展为糖尿病的风险明显低于安慰剂组，也低于药物组。〔待核，常被引用的数字约为降低 58% 和 31%〕这个试验提示，在早期，起点的作用可能特别大。

睡眠。 睡眠是最容易被忽略的一个起点。有一项经典的实验研究，让年轻健康的男性连续几晚缩短睡眠，结果他们处理葡萄糖的能力明显下降。〔待核，Spiegel 等，1999〕后来大量的观察和实验提示，长期睡眠不足和睡眠呼吸暂停，与高血压、胰岛素抵抗、肥胖相关联。〔待核〕

用本书的话读，睡眠是 D 的一个根本节律。入睡、浅睡、深睡、快速眼动期，一夜在这几个阶段之间循环。夜里交感活动下降，血压下降，生长激素分泌，肝与肌肉的葡萄糖处理切换到另一个模式。睡眠一乱，这条节律（D）乱了，血压的夜间下降、激素的分泌、饥饿与饱足激素的平衡，都跟着被改写。这是一个由 D 往 E 写的路径。

血压也有自己的起点。一项很有名的饮食研究（DASH）发现，多吃蔬果和低脂乳制品、少吃饱和脂肪的饮食方式，能让血压平均下降几个毫米汞柱，减少钠的摄入，效果更明显。〔待核〕体重减轻，血压也常跟着下降，常被引用的粗略比例是每减一公斤，收缩压降一个毫米汞柱左右。〔待核〕

这条线用本书的方程读很顺：钠的摄入（D，一条进食的序列）写进了肾的条件（E，钠与水的平衡），肾的压力—利尿曲线于是移动，血压这片土随之改写。这是 D→E→S 里的 D 起点，只是 S 在这里是血管与心的长期形态。

四个起点，S 一个（手术），D 三个（饮食、运动、睡眠）。三个 D 起点，各自走进网络的不同位置：饮食走进肝与胰，运动走进肌肉，睡眠走进脑与交感。这个分法是本书的整理，标为待验。

◆ 五、为什么「起点」可能改得更深

现在来回答第 21 章留下的预测：如果三高的共同来源之一，确实是网络里没有闭合的结算，那么，从起点进，应该比在终点用力，更可能一次改多个数。

已有的观察在这个方向上有支持。减重手术和强化饮食，常常让血糖、血压、血脂同时改善，并让药物减少。〔待核〕运动同时改善胰岛素敏感性、血压、血脂。睡眠改善，也让几项指标一起往好的方向走。〔待核〕这些做法，都不是针对某一个数的，它们动的是一个更靠前的位置，几个数于是一起松动。

用第 5 章的话来说：这几种干预，不是在终点上改一项 E，而是在网络里重开了一条原本被锁住的路径，让结算有机会重新闭合。

可是，有几件事要明说。

其一，起点进去，也有不管用的时候。病程太长，β 细胞已经大量丧失，路径可能重开不了。1 型糖尿病根本没有这条路可走，因为 β 细胞被免疫系统破坏了，补胰岛素是救命的办法。

其二，起点进去，是否有效，因人而异。同样的减重，有人血糖明显改善，有人改善有限，这与病程长短、β 细胞还剩多少、体内脂肪分布在哪里，都有关系。〔待核〕本书把这一点读成：每个人的网络，权重不同，同一条路径重开时的阻力也不同。

其三，起点进去，要靠长期坚持，体重回升，效果常常随之消退。

其四，起点进去，不等于不用终点上的控制。很多人需要两者同时用。

其五，起点进去的证据，不是都一样硬。有的来自随机试验，有的来自观察，有的是机制推测。本书能做的，是把证据的强弱标出来，把〔待核〕标出来，让你知道每一句话的分量。

◆ 六、终点上的控制，价值在哪里

读到这里，你可能会问：既然起点这么好，为什么不都从起点进？

因为有三类时刻，终点上的控制不可替代。

第一类，急症。 高血压急症、糖尿病酮症酸中毒、严重的低血糖、急性心梗和脑卒中，这些时刻，需要的是几分钟到几小时内，把一个危险的数字拉回安全线内。此时没有谁会提议先去睡眠或散步。药物、输液、急救，是这时候救命的办法。

第二类，红线。 血压、血糖、血脂，各有一个会明显增加风险的范围。数字越过红线，哪怕你想从起点慢慢改，也要先把数字压在红线之内，给起点争取

时间。降压、降糖、降脂的药，在这里是桥，让人安全地走到起点能够发力的地方。

第三类，起点走不动的人。 有的人病程太长，有的人身体条件不允许做大幅度的饮食调整或运动，有的人本来就是遗传性的血脂异常，有的人有继发性的原因。对这些人，终点上的控制不是「退而求其次」，而是主要的办法。

还要承认，终点和起点之间的界线，并不总是锋利的。近些年，以 GLP-1 受体为靶点的药物，在降糖之外，还让不少人体重明显下降，并在部分试验里降低了心血管事件。〔待核，如 STEP、SURMOUNT、SELECT 等试验〕这类药是在肠激素这条线上用力，用的是 E 项，可是它改变的食欲和进食序列，又属于 D。所以，它既像在终点上控制，又像在从一条中间的线上，把网络往回推。

这说明本书「起点」和「终点」的分法，是一个读法上的方便，不是对药物的分类。真实的干预常常跨在两边。本书标明这一点，是怕读者把这套话说得太满。

所以，终点上的控制和起点上的改写，不是互相取代，而是两种不同的功能。

用本书的话说，终点上的控制，守的是方程的左边：产出的数不要失控。起点上的改写，改的是路径的出发点：让网络自己重新找到平衡。一个管眼下的安全，一个管往后的走向。

拿老周来看一遍，就更清楚。术后头几周，他的血糖降得很快。医生一边按每次复查的结果调整他原来的药，一边安排营养师教他小口、慢咽、少量多餐，教他认出「吃多了」是一种什么感觉。药管的是眼前的数字，别让它掉得太低，也别让它弹回去。营养师管的是吃饭这条路，让新的形状有新的序列可走。

三个月后复查，药只剩一种，抽血的项目里多了几样营养指标。医生说，这两件事不是一前一后，而是同时在做：守的人守着数，教的人教着路。老周回到公园，下棋还是爱走险招，可是吃东西，他说，是第一次把一口饭嚼了二十下。〔老周是书中虚构的人物，他的经过只用来演示怎样合作，不当作任何病例的证据〕

再换一个场景。有一年夏天，韩守业连着几周量到的血压，都在医生划的红线以上。复诊时，医生没有等他慢慢走到平稳，先按检查结果把药调了，让数字回到线内，再约了下一次复查。同时她问了他的睡眠、盐和快走的日子，让他把这些也记下来。

药在这里是桥，让人安全地走到起点能发力的地方。快走、少盐、睡好，是过桥以后要走的路。桥什么时候撤，由医生看着复查来定；路什么时候开始修，却不必等桥撤了才动。这两件事，在同一个人身上，同时都是真的。

合作还有一个难处：功劳不好分。韩露在社区门诊里常见这样的复诊。血糖在红线边缘的人，医生先守住数字，再问他每天饭后能不能走一走。下一次复查，两样的账要放在一起看。药没动，数字低了，医生才敢说，这一步里有起点的力。药动了，数字也低了，哪一边出了多少力，就要分开说，不能全记在走路头上，也不能全记在药头上。

所以「起点」和「终点」不是两个队伍在争功。它们是一张复诊单上的两栏，每一栏都要老老实实填。

韩守业复诊那天，医生翻着他这半年的记录，说血压平稳，药先不动，早晨的快走接着走。医生没有说「走路能替代药」，也没有说「药能替代走路」。她说的是：两样都在做各自的事。

韩露在旁边听着，忽然明白了「合作」这个词，在医院里指的是什么。药守着眼下的数，快走和早睡守着往后的路，两边各自有各自的责任，谁也不用冒充谁。

最好的关系，大概是合作。终点把急的事压住，起点把根上的事慢慢动。药物要不要减，什么时候减，减多少，是医生根据复查的结果来判断的事。本书不给这方面的建议。

◆ 七、本书的限度

这一章谈的是「理解」，不是「处方」。有几条限度，请你记住。

第一，本书不给诊疗、不给用药建议、不给剂量建议。想做手术，去问外科和内分泌科的医生；想改饮食，去问医生或营养师；想开始运动，如果有心血管病、糖尿病并发症或者其他疾病，先去问医生。

第二，本书引用的研究，有一部分数字拿不准，都已标〔待核〕。统稿时会汇总核查。你读到的任何数字，请不要直接拿去决定自己的治疗。

第三，本书对「起点」的读法，是一个待验的假说。它的可检验之处，在第六编的总账里写明。

第四，本书的读法，是在生理学已知的事实之上，加了一层解释。解释越往后走，越靠近猜想，所以本书在每一处都标了待验。你可以把它当作一张地图的草稿，不要当作已经测绘完的地图。

第五，每个人是一份不同的配方。同样的做法，在不同的人身上，结果可以相差很大。不要拿别人的故事，对照自己的身体。

研究给出的，多半是一群人的平均。你是其中一个，可能落在平均的左边，也可能落在右边。平均数能告诉你这条路有没有人走通过，不能告诉你，你走上去会是什么样。

第六，这一章是「理解」，不是「做法」。读法能回答的问题是：这件事为什么可能走得通，卡在哪一层，下一步该去问谁。它不能回答的问题是：你该不该走，怎么走，走多快。后一类问题，要靠你的病史、你的化验、你的医生。把读法当成做法，是读这一章最容易犯的错。

书中的人物也一样。韩守业一家、老周、复诊的医生，都是虚构的，只替你问问题，不当作证据，也不当作榜样。他们做的事，没有一件是在给你指路。

还有一句要说在前面。本书说「起点」比「终点」更靠前，是说位置，不是说高低。位置靠前，不等于更重要，更不等于可以代替后面的东西。

身体或心里的难处真的大了，请找医生或心理咨询师。

◆ 八、第六编总账：看见与收回

走到这里，第六编三章可以做一笔总账。

本编看见了三件事。

一，器官之间有线，线是方程接的。一个器官方程的左边，是另一个器官方程的右边。线有快有慢，有土线、路线、形线；网络层面也有六路径，一个功能有两条路，健康是路径可切换。

二，三高是网络里的土。血糖由肝、胰、骨骼肌、脂肪、肾、肠共同写成，血压由心、血管、肾、肺、脑共同写成，血脂由肝、肠、脂肪共同写成。有几个节点站在好几张方程里，是网络的交叉口。

三，没有结完的账会沿着线转嫁。慢性低度炎症，是本书读成的未结结算的一种散出形式。单靶点药只改一项，其余器官会回写，所以它能控制，不容易单独改写。

本编收回了三个看法。

收回「各个器官各管各的」。器官分科有分科的道理，可是病按网络发生。

收回「三高是三个病」。它们是同一批器官在三张方程里的三次露面。

收回「终点上用力是唯一的办法」。终点的价值不变，急症与红线上不可替代；可是起点也是一个进入的地方，而且它或许能一次动多处。

本编也不收回两样东西。 不收回药物的价值，不收回生理学已经积累的准确事实。这一编用到的每一条线，都是生理学先发现的。

现在，把本编的判断写在这里。

三高不是三个器官各自的故障，而是同一张网在三个地方露出来的同一笔没结完的账；能把它控制住的，是终点上的药物与处置，更有可能把它重新改写的，是从路径的起点进去的那些做法。

这一判断是待验的。下面写出它怎样才算错。

如果有可靠的证据表明，只在终点用力，就能让网络整体稳定回到健康状态，并且停药之后不回弹，那么，「只有起点能改写」的一半就错了。

如果有可靠的证据表明，从起点进去的人，几个数并没有比单纯逐个控制的人更常一起好转，或者好转的幅度并不更大，那么，「同一笔账」的一半就错了。

如果有可靠的证据表明，没有结完的账与慢性低度炎症，在三高里并不起共同作用，那么，本书把炎症读成未结结算的散出，就应当放下。

这三条里，任何一条被可靠地证明，本书的判断就要改。

本编自认最弱的地方，有三处。一是网络路径的权重，本书只给了定性的读法，没有给出任何可以量的比例。二是起点进去的长期证据，还不够硬，Look AHEAD 就是一个提醒。三是「未结结算」这一概念，现在还很难直接测量，本书用炎症标志物做了代理，这是一座借来的桥。

教科书停下的地方，正好是接着要走的两步：一步是把单个器官的方程，接成网络的方程；另一步是把终点上的控制，和起点上的改写，放到同一张图里看。这两步走到哪里，要靠将来的实验来回答。

带 走 的 话

数字压下去，是在终点用力；路径重开，是从起点进去；两者不是对手，一个守住眼下，一个改写往后。

小　账

看见了什么？ 起点有 S 的，也有 D 的；终点的控制在急症与红线上不可替代；起点进去是有证据支持、也有证据保留的方向。

漏掉了哪一维？ 当病落在网络上，除了问「哪个零件的数不对」，还要问「哪条路径被锁住了，从哪里可以重开」。

◆

结语

器官不是零件

◆ 一、再说一遍那句话

全书从头走到这里，只有一句话要你带走。它在前言里第一次出现，在导读里重复过，现在最后一次，一个字不改：

> **每个器官都是一套完整的 SDE 运行态：三方程是它的功能，六路径是它的运行技术，三原理是它的动力机制。教科书把器官读成零件，所以只看见它交出了什么；本书把器官读成发生，于是看见它怎么交、为什么会变、病在哪一层。**

一句话版，更短：

器官不是零件，是一套正在运行的发生。

这句话里有两个词，值得再看一眼。

一个是「完整」。本书没有用「完美」。器官运行得精巧，可是精巧不等于没有缝。病就出在缝里：结算没有闭合，路径被锁死，方程网络断了线。如果器官是完美的，就没有病可写，也没有明天可以多做的事。

另一个是「教科书把器官读成零件」。这句话不是批评。教科书把心读成泵，把肾读成滤器，把肝读成工厂，这样读，才教得会，也才治得了。本书要谢的，正是这样一代一代积累下来的事实：从心肌的离子通道，到肾单位的滤过，

到突触上的一个囊泡，本书的每一章，都是站在它们上面写的。教科书停下的地方，正好是接着要走的两步：问这个产出是怎么跑出来的，问它为什么昨天是这样、今天变成那样。

◆ 二、回头看三层

十三个器官写完，回头看，本书其实只做了三层的事。

第一层是功能，也就是「交出什么」。三条方程，S = F(D, E)，D = G(S, E)，E = H(S, D)，判据只有一条：等号左边，是这个器官交给全身的产出。心交出一条路，肾交出一片土，骨交出一个形状。一个器官有几种功能，就跑几条方程，于是每个器官有一个方程签名。你现在看一张体检单上的任何一个箭头，大概都能问出这一层：它是哪个器官哪条方程的左边？

第二层是技术，也就是「怎么做到」。六条路径，是三条方程各乘两个起点。同一个功能有两条路，健康是路径可以切换，病是锁死在一条，或者两条都断。生理学在这一层，是第一次被当成「真跑」的东西来读：窦房结自己起搏是一条路，静脉回流拉长心肌纤维又是另一条路；抗利尿激素插水通道是一条路，致密斑感受流量又是另一条。

第三层是动力，也就是「为什么会变」。两维相顶，第三维改变，再回写；十八种结算，下标互斥。骨改建，是 D 与 E 相顶、S 改变；β 细胞对持续高糖，是 S 与 E 相顶、D 改变；瓣膜狭窄后，是 S 与 D 相顶、E 改变。回写了，才算闭合。没有闭合的，动力就以压力激素和炎症散出去。

这三层转一圈，才是一个器官。动力改写技术，技术沉淀成功能：心衰时泵血那条路反复走不通，心的签名就偏向了 E，BNP 大量分泌，成了心衰的标志物。第 6 章里写的这个例子，是全书的缩影。

三层之外，还有一条线索，是网络。前面十三章是一个一个器官写的，可是第六编说得很清楚：没有一个器官单独生病。血糖由肝、胰、骨骼肌、脂肪、肾和肠各出一项 E 功能共同书写，血压是肾素、肺里的 ACE、血管和心接成一条线。所以一种只在一个靶点上用力的办法，改的是网络里的一项，其余器官的形状和路径会回写回来。三高难治，原因不在哪个器官偷懒，在这张网。

这一条，也是本书想送给教科书的一份礼：教科书按器官分科，是为了教，而病按网络发生，是它的样子。两者都对，只是各管一头。

◆ 三、本书自认最弱的几处

一本说「待验」的书，应该把最弱的地方亲手指出来。本书认下面几处。

第一，十八结算里，有几格缺少生理学的实例。总规把三原理各分成六种，共十八格。有些格子，本书能给出相当清楚的生理学事实，比如骨改建、胰岛素脉冲、残余肾单位高滤过。有些格子，本书只是先把位置占着，实例单薄，有的是勉强指派的。尤其是下标的分配，哪一笔算 $D_2 \times E_3$，哪一笔算 $D_2 \times E_1$，常常是读法，不是测量。这一点，读者要当作一张还没填满的表来用。

第二，纠缠档零实例。第 19 章里的脑，是站内第一个纠缠档候选，也是唯一一个。它的全部论证，是三个「同时」，和一个无法一下子拆开的签名。这不是证据，是一个提法。前面十二个器官都放得进某一列，只有脑放不进，这件事本身也可能只是因为脑是我们最不了解的器官，不是因为它真的属于另一档。如果脑被拆成几个器官，或者被测出某一维稳定居大，这一档就会消失。

第三，「起点进、终点控」只是猜想。本书说，干预要从先动的那一维进去，降糖药在终点用力。这个说法的依据，是几个看起来相合的例子：减重手术和强化饮食运动，各占一个起点，使 2 型糖尿病缓解的报告都有。可是这些例子

是不是同一回事，起点与终点的区分在脑里还成不成立，没有人做过为此设计的比较。它是一个能被做成试验的猜想，不是一个结论。

第四，权重是读出来的，不是量出来的。签名里哪一项加粗，靠的是「这个器官一旦失灵，最先、最直接坏掉的是什么」这样一种定性的判断。不同的读者可能给出不同的权重。

第五，数字与细节。全书凡是拿不准的数字、年份、人名，都标了〔待核〕，附录里汇总。这些在统稿前该一条一条核掉。核完以后，有的地方可能要改。

最后还要交代本书向生理学学到了什么，以及没有学到什么。学到的，是事实和它们的精确：离子通道的名字，激素的半衰期，一个反馈环里每一环的位置。这些本书只能借，不能造。没有学到的，是实验：生理学的结论，大多经过了对照、重复和数字，本书的解释没有。它们现在是一套读法，要靠将来有人设计出能被推翻它的实验，才能变成别的东西。读者不必相信它，只需要在读到某一章时，问一句：这一章的哪一句，可以被做成一个能出错的试验？

还有一处说不上弱，可是要说：慢性炎症是没有结算完的动力残余，这个说法贯穿第 5 章、第 21 章，它是本书对炎症的解释，不是免疫学的结论，也标待验。

◆ 四、判词怎样才算错

判词最后说，这种读法能让你看见器官怎么交、为什么会变、病在哪一层。如果判词错了，应该是下面这样错的。

若有人把三方程换掉，另外给出一套更少的方程，也能说明器官怎么交出它们的产出，而且预测得更准，判词里的「三方程是功能」就该改。

若有人发现，哪个器官的主要功能，找不到任何一条路径可以安放，或者两条路径总是同时走、从不单走，那么「六路径是运行技术」要改。

若有人发现，哪一种变化，无论如何都不是两维相顶、第三维改变、再回写，那么「三原理是动力」要改。

如果发现了：器官真的是零件，只要给出它交出的东西，就等于说完了它，那么这本书就该收回。

这四种错，都是可以被找到的。本书希望有人去找，而且希望找的人是学医的、做实验的、每天在病房和实验室里与身体打交道的人。

这本书写到这里，没有哪一页敢说「事情就是这样」。它只敢说：如果把器官读成一套正在运行的发生，有几件事会变得看得见。你可以不同意，可是请你带着不同意去看身体，看你自己的，也看家人的。那里才是这个判词最后要受检验的地方。

◆ 五、把一件事交到你手上

如果你只带走一件能用的事，本书希望是这一件：下次，看到任何一个让你不安的数字或名词，不要直接问「它高了还是低了」，先问三遍。

第一遍，问功能：这个数字是哪个器官交出来的？它交的是路、是土，还是形状？

第二遍，问技术：它是怎么做到的？有哪两条路？现在走的是哪一条，另一条通不通？

第三遍，问动力：它为什么变成现在这样？是哪两维顶在了一起？这笔账结了没有？

这三个问题，你可以拿去问任何一个器官，也可以拿去问一件和器官无关的事，比如一个习惯为什么养不成，一段关系为什么越来越僵。不过这是顺手的延伸，本书没有为它做过任何证明，只当作一个你自己可以试的用法。

你不必记住十八种结算，也不必背九宫。这些是写书的人用的工具，像木匠的刨子。你拿到手的东西，是木头本来的样子：一个箭头背后，是一个正在跑的东西。

问完三遍，你不一定得到答案。可是你再去见医生的时候，会问出和以前不一样的问题。医生的回答才有地方落脚。

本书不给任何人开药方。它不能替代诊断，也不能替代治疗。你的化验单，请交给读得懂它的人。你只需要做这件事：别把一个箭头当成一个零件坏了，把它当成一件还在发生的事的一个切面。

◆ 六、回到那张体检单

秋天，韩守业又去体检。

单子拿回来，上面还是三个箭头：血压，血糖，血脂。有一个比去年短了一点，另外两个，还在原来的位置。

韩露把单子摊在桌上，没有马上说话。她现在看单子，眼睛不再先去找最大的那个数字，而是先问：这是谁的产出？它靠哪条路？哪笔账还没结？

「爸，」她说，「你这个血压，我想到的不是它高了，是你这半年早上快走又断了几回。」

韩守业有点不好意思：「天凉了，起不来。」

「起不来，也是一条路，」韩露说，「我们看看，从哪个口子，再把它接上。」

韩露把单子折好，放回父亲的外套口袋里，又在日历上圈了一个日子：下个月复查。她没有写「要把三个箭头降下来」，只写了两行小字：早上快走，晚上的棋早点收。

她知道，这样的两行字，不会让一个器官变回零件，也不会让一张网立刻松开。可是她看得见父亲的身体，是一件正在做的事，既然是正在做的事，就还有可以接上的口子。

朵朵趴在桌边，指着单子问：「爷爷，这三个箭头是谁画的？」

韩守业想了想，说：「是身体自己画的。它在告诉我们，它正在做什么。」

朵朵点点头，又低头去涂她的画。

窗外的风吹过楼下的树。树叶在动，眼睛在看，脑子里有一串串放电，血里有一份份糖和激素，这些事都在同时发生，没有谁是它们的司令。

器官不是零件，是一套正在运行的发生。

◆

附录

本附录给读者备查。表里所有标〔待验〕的格子，是本书自己的读法，没有经过实验检验；标〔待核〕的格子，是生理学事实或数字，统稿时需要核对出处。

怎样查这三张表

三张表是为了查的，不是为了背的。你读到某一章，忽然记不清心的签名是什么，翻到表一；读到一笔结算，想知道它属于哪条原理，翻到表二；读到一条路径，想找别的器官有没有类似的走法，翻到表三。

查的时候，请记住三条判据。其一，方程的等号左边是器官交给全身的产出，右边是它拿来用的条件。其二，一个器官有几种功能，就跑几条方程，签名里加粗的字母是权重较大的那一项。其三，路径的终点永远是等号左边，起点是右边两项之一。

三张表里，凡是总规已定、教科书也有明确说法的格子，不加标记。凡是本书自己读出来、还没有实验检验的格子，一律标〔待验〕。

附录一

十三器官方程签名总表

粗体是权重较大的方程。最后一列「主要两条路径」，写的是该器官权重最大的那条方程的两条路径，写法与各器官章第五节一致，章号标在括号里。签名里有两个字母加粗的器官，取该章明说是重点、或正文先写的那条方程，同章的其他路径请回到本章去看。该章自己标了待验的，这里保留〔待验〕。

器官	S 功能	D 功能	E 功能	签名	主要两条路径
心	—	泵血节律	分泌心房钠尿肽与 BNP，排钠减容	⟨**D**, E⟩	S→E→D 自律性：窦房结离子通道，经离子梯度，成节律；E→S→D 异长自身调节：静脉回流，经纤维拉长，成每搏量（第 7 章）
血管	内皮的边界与识别	搏动传导、血流分配	一氧化氮等调张力；屏障与交换	⟨**D**, E, S⟩	E→S→D 肌源性反应：血压升高，经壁被撑开与平滑肌收缩，成口径与血流分配；S→E→D 血管运动：平滑肌通道与钙库，经胞内钙场，成口径的节律（第 8 章）
肺	呼吸道免疫屏障	呼吸节律、气体交换序列	排 CO_2 调酸碱；ACE 转换血管紧张素	⟨**D**, **E**, S⟩	S→E→D 脑干呼吸神经元网络自律，经局部化学环境，成吸呼节律；E→S→D 血中二氧化碳与氢离子，经化学感受器，改写节律（第 9 章）〔待验〕

器官	S 功能	D 功能	E 功能	签名	主要两条路径
胃肠	最大的免疫界面，区分己与非己	蠕动、消化序列	吸收营养、菌群之场、肠激素	⟨D, **E**, **S**⟩	D→S→E 蠕动与混合把食糜送到绒毛吸收面，成营养入血；S→D→E 各肠段的形状规定消化与吸收的先后，成血中营养水平（第 10 章）〔待验〕
骨骼肌	姿态与形体	收缩序列、运动	摄取葡萄糖、产热、肌肉因子	⟨**D**, **E**, S⟩	S→D→E 胰岛素受体经信号序列，使 GLUT4 上膜，成摄糖；D→S→E 收缩经钙与 AMPK 等信号，使 GLUT4 上膜，成摄糖（第 11 章）
肝	库普弗细胞识别外来物	胆汁分泌、代谢通路序列	合成白蛋白与凝血因子、调血糖、解毒	⟨**E**, D, S⟩	S→D→E 餐后胰岛素受体经酶活性序列，成血糖下降并稳住；D→S→E 空腹时间推移，肝细胞酶谱转向糖异生，成血糖维持（第 12 章）
胰	—	胰岛素脉冲节律、消化酶分泌序列	血糖之场	⟨**E**, **D**⟩	S→D→E 葡萄糖感受路：葡萄糖激酶与 K-ATP 通道，经放电与钙序列，成胰岛素入血；D→S→E 肠促胰素路：进餐序列经 β 细胞受体被占据，成血糖之场提前调整（第 13 章）
肾	—	尿液生成序列	内环境；肾素、促红素、活化维生素 D	⟨**E**, D⟩	S→D→E 抗利尿激素插入水通道，经重吸收序列，成渗透压；D→S→E 滤过流量变，经致密斑感受，成肾素与血压血容量（第 14 章）
脂肪组织	体形	储存—动员的节律	能量库；瘦素、脂联素	⟨**E**, S, D⟩	D→S→E 餐后胰岛素序列，经脂肪细胞吸脂变大，成储备；S→D→E 脂肪细胞的大小，经对胰岛素的反应节律，成血中游离脂肪酸（第 15 章）

器官	S 功能	D 功能	E 功能	签名	主要两条路径
骨	支撑形态	重建周期	骨髓造血、钙磷库、骨钙素、FGF23	⟨**S**, **E**, D⟩	D→E→S 重建序列建立钙磷矿化条件，成骨形；E→D→S 负荷先到，激活重建，成骨小梁沿受力线重排（第 16 章）
皮肤与感官	身体边界、感觉、看见	更新周期、暗适应	体温调节、合成维生素 D	⟨**S**, E, D⟩	皮肤：D→E→S 基底层分裂与脂质装配，成角质层边界；E→D→S 摩擦压力使分裂加快，成表皮增厚。眼：D→E→S 光刺激序列，经视网膜电化学场，成图像；E→D→S 暗适应（第 17 章）
脾与免疫	识别己与非己	免疫应答序列、记忆	清除衰老红细胞、免疫之场	⟨**S**, D, E⟩	D→E→S 胸腺选择序列，经自身肽段的展示，成耐受之线；E→D→S 感染的炎症信号，经克隆应答序列，成线的再显露（第 18 章）
脑	感知	思维与运动序列	神经内分泌（下丘脑）	⟨S, D, E⟩	**纠缠档候选**：三式同时成立，删一维另两维无定义，不设固定起点；站内零实例，须写成待验（第 19 章）

签名里加粗的字母，表示该项是这个器官的主要产出；没有加粗的，是次要产出，但不是可有可无。权重不是实验量出来的，是按器官的主要功能判的，所以每一行的加粗，都是一个可以被反驳的判断。

表一读完，你会发现一件事：表里没有哪个器官只跑一条方程。心看上去最专一，签名里也有 E；胰看上去最简单，签名里同时有 E 与 D 两个加粗。最没有把握的是最后一行的脑，它也许不能归入任何一列，所以本书把它写成纠缠档的候选，不替它填路径。

如果把十三行连起来看，还有一个规律：D 加粗的器官（心、血管、肺、骨骼肌、胰）大多是「动」的器官，E 加粗的器官（肺、胃肠、骨骼肌、肝、胰、肾、脂肪、骨）大多是「换土」的器官，S 加粗的器官（胃肠、骨、皮肤与感

官、脾与免疫）大多是「定形」的器官。这个规律是第二编到第四编分编的依据，也正是本书最想被检验的地方：如果有器官的主要产出，放不进任何一列，签名表就该改。

附录二

十八结算速查表

三原理：两维相顶，第三维改变，再回写。下标互斥：{i, j, k} 恰为 {1, 2, 3}。下表与第 5 章的总表一致，每格给出本书用到的生理例子和展开它的章。「已定」是开题时定下的实例，「已用」是器官章已写成完整结算的格子，「待验」是本书试填、尚无器官章落实的格子。落格本身都是本书的读法，与第 448 号《何谓生理适应？》的格号对应，统一待验。

读这张表时，先认清三个动作：谁和谁相顶，谁改变，怎样回写。每一格的例子都只是一次示范，同一格在不同器官里可以有不同的例子；同一个例子，在不同的写法下，也可能落进相邻的格子。这是十八种结算现在还不够精确的地方，本书不遮掩它。

另有一点不能省：结算要「回写」才算闭合。表里每一个例子，都应当补上一句「回写到哪里」。回写了，是适应；回写不了，势能散出，是未结的病理。表二没有逐格写出回写，是怕表太长，读者可到各器官章的「动力与结算」一节去找。

原理一：D 与 E 相顶，S 改变（形态重塑）

结算	相顶	生理例子	状态
$D_1 \times E_2 \to S_3$	意义目标×信息	减重手术后，进食的方向与肠激素信息相顶，对甜食与高脂食物的偏好改变（第 10、22 章）	待验
$D_1 \times E_3 \to S_2$	意义目标×能量	耐力训练后线粒体与毛细血管增生（第 11 章）；长期钠负荷下远端小管转运体增多（第 14 章）	已用
$D_2 \times E_1 \to S_3$	路径组织×三界	学习留下突触连接（第 19 章）；动脉粥样硬化，未结（第 8 章）	已用

结算	相顶	生理例子	状态
$D_2 \times E_3 \to S_1$	路径组织×能量	Wolff 骨改建（第 16 章）；运动员心脏（第 7 章）；抗阻训练肌纤维增粗（第 11 章）	已定
$D_3 \times E_1 \to S_2$	优化约束×三界	晒黑（第 17 章）；免疫记忆与亲和力成熟（第 18 章）；失重骨丢失（第 16 章）	已用
$D_3 \times E_2 \to S_1$	优化约束×信息	胸腺阴性选择（第 18 章）；部分切除后的肝再生（第 12 章）	已用

原理二：S 与 E 相顶，D 改变（节律改道）

结算	相顶	生理例子	状态
$S_1 \times E_2 \to D_3$	规范×信息	发热时调定点上移（第 18 章）；肝的餐后—空腹切换（第 12 章）；脂肪组织炎症，未结（第 15 章）	已用
$S_1 \times E_3 \to D_2$	规范×能量	大动脉变硬（第 8 章）；糖尿病早期肾高滤过，未结（第 14 章）；夜光改写生物钟（第 17 章）	已用
$S_2 \times E_1 \to D_3$	模态×三界	高原心率基线上移（第 7 章）；压力反射重置（第 8 章）；长期应激（第 19 章）	已定
$S_2 \times E_3 \to D_1$	模态×能量	持续高糖下胰岛素脉冲紊乱、第一时相丢失（第 13 章）；肌与肝的胰岛素抵抗（第 11、12 章）	已定
$S_3 \times E_1 \to D_2$	价值×三界	跨时区后的昼夜节律错位；炎症性肠病（第 10 章）	待验
$S_3 \times E_2 \to D_1$	价值×信息	进食的条件反射，头相分泌提前	待验

原理三：S 与 D 相顶，E 改变（条件场改写）

结算	相顶	生理例子	状态
$S_1 \times D_2 \to E_3$	规范×路径组织	瓣膜狭窄（第 7 章）；残余肾单位高滤过（第 14 章）；肝纤维化与门静脉高压（第 12 章）；瘢痕（第 17 章）	已定

结算	相顶	生理例子	状态
$S_1 \times D_3 \to E_2$	规范×优化约束	心衰时 BNP 大量分泌（第 7 章）；瘦素随脂肪量变（第 15 章）；FGF23（第 16 章）	已用
$S_2 \times D_1 \to E_3$	模态×意义目标	冬眠心肌：降低收缩换取存活，能量账被改写	待验
$S_2 \times D_3 \to E_1$	模态×优化约束	神经退行，清除不足（第 19 章）；炎症衰老（第 18 章），均未结	已用
$S_3 \times D_1 \to E_2$	价值×意义目标	自身免疫：把自己显露为非己，未结（第 18 章）	已用
$S_3 \times D_2 \to E_1$	价值×路径组织	妊娠期母体对胎儿的免疫耐受	待验

表二里的例子，有三类结局值得单独记一笔。

第一类，闭合了的结算，是适应。运动员心脏、骨改建、肌纤维增粗，都是形态在重塑之后稳定下来，新的形状被写回去，成了下一轮的条件。

第二类，勉强闭合的结算，是代偿。高原心率上调、残余肾单位高滤过，在短期里撑住了身体，可是长期下来，撑的那一方会被磨损。这一类，是由适应走向病态的过渡地带。

第三类，没有闭合的结算，是未结病理。β 细胞的脉冲紊乱、脂肪扩容后的炎症、瓣膜狭窄后的心衰，势能都以压力激素和炎症的形式散出，并沿着第 20 章讲的线，转嫁到邻居器官。这一类的归属，本书标为待验。

附录三

本书六路径实例总表

这一节是全书路径的小目录。读它的办法，是看每一行的「已定实例」与「网络实例」是不是同一种走法：如果是，说明这条路径在单个器官里和在网络里是同一个形状；如果不是，说明网络里的走法还有待补充。

还有一点：网络实例大多是几个器官接力的一串，本表只取其中最能代表该路径的一跳，其余几跳，请回到第 20 章去看。比如肾素线一共五站，表里只写了起点；肠—胰—肝的进食线是三跳，表里只写了胰的那一跳。这样取舍，是为了让每一行只对应一条路径，读起来不乱。

六路径＝三方程×两个起点。下表每行一条路径。「已定实例」取自第 4 章。「器官章实例」取自第 7 至 19 章的第五节，每条路径挑一到两个，章号标在括号里。「网络实例」取自第六编，一律〔待验〕。

路径	终点方程	已定实例	器官章实例（第 7—19 章）	网络实例（第 20—22 章）
D→E→S	S=F(D,E)	眼：光刺激序列，经视网膜电化学场，成图像	皮肤：基底层分裂与脂质装配，成角质层边界（第 17 章）；胸腺：选择序列经自身肽段的展示，成耐受之线（第 18 章）	强化饮食与运动：进食与收缩的序列，经肝、胰、肌肉的条件，改写其形状〔待验〕
E→D→S	S=F(D,E)	眼：暗适应	骨：负荷先到，激活重建，成骨小梁重排（第 16 章）；肝：切除后的再生信号场，经增殖序列，长回相称的大小（第 12 章）	骨—肾的 FGF23 线：磷的条件，经排泄序列，改写骨与肾的形态〔待验〕
S→E→D	D=G(S,E)	心：自律性，窦房结离子通道，经离子梯度，成节律	脑干呼吸神经元网络，经局部化学环境，成呼吸节律（第 9 章）；胰：β 细胞群经缝隙连接耦合，成胰岛素脉冲（第 13 章）	减重手术：肠的形状被重接，经肠激素之场，改写胰岛素脉冲节律〔待验〕

路径	终点方程	已定实例	器官章实例（第 7—19 章）	网络实例（第 20—22 章）
E→S→D	D=G(S,E)	心：异长自身调节，静脉回流，经纤维拉长，成每搏量	血中二氧化碳，经化学感受器，改写呼吸节律（第 9 章）；钙，经肌丝位点显露，成横桥循环（第 11 章）	肠—胰—肝的进食线：GLP-1 之场，经 β 细胞状态，成胰岛素脉冲〔待验〕
S→D→E	E=H(S,D)	肾：抗利尿激素插入水通道，经重吸收序列，成渗透压	肝：餐后胰岛素受体，经酶活性序列，成血糖下降（第 12 章）；胰：葡萄糖感受路，成胰岛素入血（第 13 章）	压力感受器反射：血管壁形变，经交感迷走发放序列，成血压〔待验〕
D→S→E	E=H(S,D)	肾：滤过流量变，经致密斑感受，成肾素与血压血容量	骨骼肌：收缩使 GLUT4 上膜，成摄糖（第 11 章）；肝：空腹时间推移，酶谱转向糖异生，成血糖维持（第 12 章）	肾素线的起点：灌注流量变，经球旁器感受，放出肾素，走完五站〔待验〕

表三还应当再提醒一句：同一个功能有两条路径，健康靠的是两条路径可以切换。表里每一对路径，是同一个终点的两个起点。病理出现时，可能是锁死在其中一条，也可能两条都断。这是本书的读法，用整本书的实例去检验它。

附录四

〔待核〕总表

下表按章汇总全书标有〔待核〕的数字、年份、人名、研究名称与生理事实，共 512 处。每条只摘标注处前后的要点，便于回到正文定位。「核对结果」一栏留给出版前逐条核对出处时填写：核实无误的去掉正文标记，有出入的改正文。标「待验」的本书读法不在此表，它们各自在正文里写了怎样才算错。

章	待核之处	核对结果
第 3 章	渗透压参考范围各教材略有不同	
第 3 章	具体时长随实验条件而异	
第 3 章	骨骼肌占体重的四成上下	
第 3 章	心房也分泌少量	
第 3 章	g/mL 上下，高于它提示心衰的可能，具体切点随检测方法与年龄而不同	
第 4 章	两套机制各自的贡献大小，学界仍有讨论	
第 4 章	固有频率因年龄而异	
第 4 章	机制的细节涉及肌丝晶格间距等，教材表述略有不同	
第 4 章	一般报道在每分钟 90 到 110 次之间	
第 4 章	β 受体下调在心衰中的程度因人而异	
第 4 章	的间质渗透压很高（人的肾髓质最高可达 1200 mOsm/kg 上下	
第 4 章	三者的相对权重因情形而异	
第 4 章	腺苷在其中的作用细节，教材叙述略有出入	
第 4 章	视杆完全适应的时间一般报道为 20 到 30 分钟，视锥约 5 到 10 分钟	
第 4 章	胞逐步丢失，通常最早的表现也是夜间视力差，这是 S 的材料本身在减少	
第 4 章	各试验缓解率不同，机制仍在讨论	
第 4 章	原文报道约 46%，需核对	

章	待核之处	核对结果
第 4 章	睡眠不足影响胰岛素敏感性的研究较多，机制仍在讨论	
第 5 章	具体的应变阈值数值，不同文献有差异	
第 5 章	两类训练对心脏形态的影响，学界有「Morganroth 假说」之称，近年有争议	
第 5 章	回退的程度与时间因人而异	
第 5 章	粗的前几周，力量的提升常常先于体积，因为神经对肌肉的募集先学会了协调	
第 5 章	脉冲周期一般报道为 5 到 10 分钟左右	
第 5 章	习服的时程与幅度因人和海拔而异	
第 5 章	脂肪组织缺氧在人体中的证据尚有争议	
第 5 章	侧支循环是原有吻合的扩大还是新生，机制上仍有讨论	
第 6 章	具体幅度因人而异	
第 6 章	的半衰期较短，约二十分钟上下，NT-proBNP 更长，约一到两小时	
第 6 章	每一处都写明怎样才算错	
第 7 章	按每分钟七十次、八十岁粗算，约二十九亿次	
第 7 章	五升乘以一千四百四十分钟，约七千二百升	
第 7 章	两钟的相对贡献学界仍有争论	
第 7 章	窦房结细胞不受任何神经支配的时候，自己的节拍在每分钟一百次上下	
第 7 章	界、浦肯野纤维也有自动节律，但频率更慢，大约每分钟四五十次和二三十次	
第 7 章	具体年代与实验对象	
第 7 章	分子机理细节	
第 7 章	心肌细胞里线粒体占了细胞体积的三成左右	
第 7 章	冠状动脉把血送进去，心肌从流过的血里取走的氧气比例很高，七成上下	
第 7 章	年份与人名	
第 7 章	1988 年、猪脑	
第 7 章	具体影响因素与方向	
第 7 章	成人心肌细胞更新率	
第 7 章	各类细胞占比	
第 7 章	运动时心输出量可达静息时的四到五倍，训练者更高	

章	待核之处	核对结果
第 7 章	射血分数，是每搏量占舒张末容积的比例，静息时大约在五成多到七成之间	
第 7 章	迷走神经不再压着它，所以静息心率比常人高，常在每分钟九十到一百一十	
第 7 章	运动早期以每搏量增加为主的描述	
第 7 章	直接牵拉效应与反射的相对贡献	
第 7 章	运动后心率恢复与预后的关系	
第 7 章	牵张到基因转录的分子环节，多条通路参与	
第 7 章	衰竭心的曲线下移	
第 7 章	具体研究与相对危险度	
第 7 章	房颤间期近似随机的描述	
第 7 章	停训后可逆程度与时间	
第 7 章	适应过程中心率变化的描述	
第 7 章	适应久了，最大心率反而会略有下降	
第 7 章	向心性肥厚是对压力负荷的典型反应	
第 7 章	高血压性心脏病的舒张功能不全机制	
第 7 章	血管紧张素 Ⅱ、醛固酮对心肌的直接作用	
第 7 章	（S→E→D）被交感神经长期推着，反应变钝，窦房结对刺激的敏感性下降	
第 7 章	房颤机制有多种学说	
第 8 章	静脉系统容纳血量的比例	
第 8 章	这个数字流传很广，来源与算法有争议	
第 8 章	毛细血管的总表面积据估计有几百平方米	
第 8 章	各段压力的典型值	
第 8 章	教科书里常见的现象就是：老年人收缩压高、舒张压偏低，脉压差大	
第 8 章	年份	
第 8 章	动静脉吻合的分布与调节	
第 8 章	自动调节的压力范围	
第 8 章	年份与人名	
第 8 章	还有一些别的内皮源性超极化因子	

章	待核之处	核对结果
第 8 章	分型的器官归属	
第 8 章	修正的斯塔林原理	
第 8 章	柯罗德科夫 1905 年提出此法	
第 8 章	白天活动时高，夜里睡着时低，健康人夜间常比白天低一成到两成，叫勺型	
第 8 章	个人，诊室里量的和自己在家量的，也常常不一样，这是人们说的白大衣效应	
第 8 章	血容量下降，血压回落，叫压力—利尿钠机制，由盖顿（Guyton）强调	
第 8 章	体位性反射的时间尺度	
第 8 章	来代偿，管腔基本不受影响，叫正性重构（Glagov 现象，1987）	
第 8 章	CANTOS 试验，2017	
第 8 章	静息与运动时的血流分配比例	
第 8 章	脉搏波速度	
第 8 章	默里定律在血管树中的成立范围	
第 8 章	血管运动与梅耶波的频率	
第 8 章	血管运动的机理仍在研究中	
第 8 章	具体通路	
第 8 章	KLF2 与层流的关系	
第 8 章	用被局部信号「压过去」（功能性交感神经溶解），血被分配到最需要的地方	
第 8 章	个糖尿病病程较长的人，内皮产生 NO 的能力下降，血流介导的舒张变弱	
第 8 章	又称 Lewis 猎反应，机制仍有争论	
第 8 章	静脉内瘘，静脉被动脉的高流量冲击几周之后会变粗变厚，能满足透析的需要	
第 8 章	压力感受器重置在高血压中的表现	
第 8 章	侧支循环形成的机制与程度差异	
第 8 章	肾的压力—利尿关系右移，也就是要更高的血压才排得出同样多的钠	
第 8 章	约九成以上无明确单一病因的说法	
第 9 章	沿着气管一路分叉，进入左右支气管，再分，再分，约二十三级以后到达肺泡	
第 9 章	被说成约三亿个，展开的交换面积常被说成七十平方米左右，约半个羽毛球场	
第 9 章	肺泡壁和毛细血管壁贴得很近，中间的气血屏障薄到不足一微米	

章	待核之处	核对结果
第 9 章	平静呼气末，这个负压大约在负五厘米水柱上下	
第 9 章	这一大口叫肺活量，成年人常见在三到五升之间，随身高、年龄、性别而变	
第 9 章	这叫低氧性肺血管收缩，早在二十世纪四十年代就有描述	
第 9 章	由某种起搏神经元「发起」，还是由神经元网络「涌现」出来，目前仍有争论	
第 9 章	分压大约降到六十毫米汞柱以下，外周化学感受器才会明显加大对呼吸的推动	
第 9 章	肺还能清除血液里的一些物质，如 5-羟色胺，去甲肾上腺素也部分被摄取	
第 9 章	肺泡的数量在出生后还会继续增加，大约要到儿童期甚至更晚才基本定型	
第 9 章	叹息的频率常说是每小时几次到十几次	
第 9 章	功最小的那一档，二十世纪五十年代前后 Otis 等人有过这方面的计算	
第 9 章	氧化碳分压几乎不变，这一点教科书都写，可它背后的机制至今并未完全弄清	
第 9 章	浅水昏厥的机制	
第 9 章	纤毛摆动把黏液向喉部推送，大约每秒十几次	
第 9 章	者通气更强而血红蛋白较低，后者血红蛋白偏高，具体的遗传基础仍在研究中	
第 9 章	红细胞生成素的上升通常要几天	
第 9 章	本书只提一句，不展开，细节也待核	
第 9 章	一秒率（一秒用力呼气量／用力肺活量）低于 0.70 常被作为诊断标准	
第 9 章	肺功能在二十多岁前后达到高峰	
第 9 章	日常的提醒：中心里测血氧，手指冰凉的时候读数会不准，涂了指甲油也会偏	
第 10 章	来的测量把这个数字压了下来，较新的估计是几十平方米，约三十平方米上下	
第 10 章	它们的数量与人体自身细胞数量处在同一个量级，较新的估算认为大致相当	
第 10 章	胃腔里的 pH 可以低到 1.5 到 2 左右	
第 10 章	胃排空的时间随食物成分而变，一餐常需几个小时	
第 10 章	n 发现幽门螺杆菌与胃炎、溃疡有关，并因此获得 2005 年诺贝尔奖	
第 10 章	把胃蛋白酶原激活，并帮助铁的吸收	
第 10 章	体约九升，其中约两升来自饮食，约七升来自唾液、胃液、胰液、胆汁和肠液	
第 10 章	直肠肛门抑制反射的描述	
第 10 章	饭后常想上厕所，是胃结肠反射：胃一被食物撑开，结肠的运动跟着增强	

章	待核之处	核对结果
第 10 章	整个肠神经系统的神经元数量常被说成上亿个，有说约五亿	
第 10 章	动反射，二十世纪初 Bayliss 与 Starling 已作过描述	
第 10 章	把残余的东西推向下游，叫移行性运动复合波（MMC），周期大约九十分钟	
第 10 章	静脉注射高得多，这个差别叫肠促胰素效应，约占餐后胰岛素分泌的一半以上	
第 10 章	官」「七成免疫细胞在肠」这些说法流传很广，数字出处不一，本书一律写作	
第 10 章	变化，是上皮细胞的快速更替：肠上皮大约三到五天换一遍	
第 10 章	当剩余小肠少到一定长度时才出现短肠综合征，界限常被说成两米上下	
第 10 章	这一早期上升被认为有神经和其他激素的参与，机制未完全阐明	
第 10 章	应激对肠运动的作用有多条通路参与	
第 10 章	这是一笔干净的形态重塑，需要几个月到两年，适应到什么程度因人而异	
第 10 章	自无菌动物：没有菌的小鼠，肠相关淋巴组织发育不全，免疫系统要「补课」	
第 10 章	改变，教科书叫感染后肠易激综合征，比例常说约十分之一，各研究差异较大	
第 10 章	克罗恩病的关联）、菌群、免疫、环境因素共同参与，具体的因果仍在研究中	
第 10 章	其机制仍有争论，肠激素、胆汁酸、菌群的变化可能都参与	
第 10 章	术后食物偏好改变的人体研究，结论不完全一致	
第 10 章	在某些人群中是遗传带来的变化，被认为是人类与奶业共同走过的一段历史	
第 11 章	常说六百余块，计数口径不一	
第 11 章	六百余块，计数口径不一〕，加起来大约占成年男性体重的四成，女性略少些	
第 11 章	骨骼肌的这种偶联不依赖细胞外钙内流，与心肌不同	
第 11 章	这条规律以提出者的名字叫亨内曼大小原则	
第 11 章	人体快肌亚型的命名沿用ⅡA/ⅡX	
第 11 章	延迟性酸痛的确切机制仍有争论	
第 11 章	少一种酶，叫葡萄糖-6-磷酸酶，所以肌糖原不能再变回葡萄糖放回血里去	
第 11 章	息时，肌肉分到的血只占心输出量的两成上下，剧烈运动时可以升到八成以上	
第 11 章	动时更多的毛细血管被打开，肌肉的血流可以比静息时高出十几倍甚至几十倍	
第 11 章	转化效率不高，肌肉收缩时，化学能只有两到三成变成了机械功，其余成了热	
第 11 章	得比较多的一个，肌肉收缩时它的分泌明显增加，而且肌糖原越少，分泌越多	

章	待核之处	核对结果
第 11 章	如鸢尾素，早期被认为连通肌肉与脂肪，可是它在人体中的作用学界仍有争议	
第 11 章	重症肌无力的临床特点	
第 11 章	是肌肉里的 ATP、磷酸肌酸和糖原，成年人全身肌糖原大约在几百克量级	
第 11 章	跟腱弹性储能对跑步经济性的贡献，教科书与研究文献均有论述，具体比例各家不同	
第 11 章	在胰岛素刺激下的葡萄糖摄取里，骨骼肌占大头，常见的说法是七成到八成	
第 11 章	短期卧床使胰岛素敏感性下降，已有较多人体研究，具体天数各研究不同	
第 11 章	收缩刺激的摄糖在 2 型糖尿病患者的肌肉中大体保留，结论来自多项人体研究，保留程度各研究不一	
第 11 章	提高幅度和持续时间取决于运动强度与时长	
第 11 章	餐后短时步行对餐后血糖的作用，已有多项研究，幅度因人而异	
第 11 章	后一条路在小鼠中已有较多研究，在人体里贡献多大，仍待查	
第 11 章	IL-6 作为肌肉因子的作用，在运动生理学中有较多研究；鸢尾素是否在人体中起作用，学界仍有争议	
第 11 章	练，会使肌纤维里的氧化能力整体提高，快纤维中的 IIX 型向 IIA 型靠拢	
第 11 章	老年人的肌肉对蛋白质和训练的合成反应变钝，称为合成抵抗	
第 11 章	每十年损失的百分比，文献给法不一	
第 11 章	胰岛素抵抗的细胞机制至今未有统一结论	
第 11 章	研究支持这两者联合比单独使用更有效	
第 11 章	国际上少肌症的诊断共识（如 EWGSOP2）把低肌力放在首位，具体切点各共识不同	
第 12 章	国际上的共识把它改称为代谢功能障碍相关脂肪性肝病，也就是 MASLD	
第 12 章	肝是人体最大的内脏腺体，成年人约一点五公斤	
第 12 章	进肝的血，大约四分之三来自门静脉，四分之一来自肝动脉	
第 12 章	肝动脉的血带来的氧约占一半多	
第 12 章	肝小叶的功能分带，称为代谢分带	
第 12 章	肝糖原的储量不大，成人约在一百克上下	
第 12 章	血浆里的白蛋白几乎全由肝合成，每天几十克的量级	

章	待核之处	核对结果
第 12 章	乎全由肝合成，每天几十克的量级〔待核〕，血浆浓度约三十五到五十克每升	
第 12 章	每天分泌的胆汁大约在半升到一升之间	
第 12 章	静脉回到肝，被再次利用，这叫肠肝循环，一个胆汁酸分子每天可以走好几轮	
第 12 章	人与人之间药物代谢的快慢不同，部分是因为这些酶的基因不同	
第 12 章	最多的组织驻留巨噬细胞，有一种常见的说法是占全身这类细胞的八成到九成	
第 12 章	肝对来自肠的无害物质，比如食物抗原，又倾向于容忍，不引起强烈反应	
第 12 章	肝在静息时也是一个重要的产热器官，占全身静息能量消耗的相当一部分	
第 12 章	抓回来清掉，血里 LDL 的高低，有相当一部分取决于这些受体的多少	
第 12 章	天冬氨酸氨基转移酶（AST）在肝之外，心肌、骨骼肌里也有	
第 12 章	三分之二的肝，剩下的肝细胞重新进入细胞周期，在一两周内肝重量基本恢复	
第 12 章	人的肝部分切除后，肝体积也会在数周到数月内恢复	
第 12 章	读化验单的人，要看趋势，而不只是看一个数	
第 12 章	生理学上有时把这种说法叫「肝稳态」，意思是肝的大小受身体需要的调节	
第 12 章	长期禁食时酮体供能的占比与时间	
第 12 章	再生的触发信号有多种，是研究热点	
第 12 章	缓冲反应的机制，一种说法是腺苷在血窦周围的积累	
第 12 章	LP-1 等，在门静脉区域也有感受它的神经末梢，参与调节肝和胰的反应	
第 12 章	也使肠上皮分泌一种叫 FGF19 的信号，再回到肝，抑制胆汁酸合成	
第 12 章	植的人都知道，移植到受者身上的那一部分肝，会长到与受者体型相称的大小	
第 12 章	某些药物，会诱导或抑制别的药物的代谢	
第 12 章	对其机制尚有不同意见，但「肝糖输出难被抑制而脂肪合成仍被促进」这一现象已被较多研究支持	
第 12 章	一门静脉压升高——就开始了，后果是腹水、食管胃底静脉曲张、肝性脑病等	
第 12 章	以回头，不过也有研究提示，在病因去除后，代偿期肝硬化有一定程度的改善	
第 12 章	减重幅度与肝脂肪改善的关系，不同研究的数值有差异	
第 13 章	它占了胰腺质量的绝大部分，百分之九十八上下	
第 13 章	一天分泌的胰液，大约一升到一升半	

章	待核之处	核对结果
第 13 章	胰岛像撒在腺泡海洋里的小岛，人的胰里大约有一百万个	
第 13 章	β 细胞，分泌胰岛素，在人类胰岛里占一半到六成	
第 13 章	α 细胞，分泌胰高血糖素，占三成上下	
第 13 章	胰腺质量的百分之一二，可是分到的血流比例明显更高，大约百分之十到十五	
第 13 章	它在血里留不久，半衰期只有几分钟	
第 13 章	两者配合，把空腹血糖稳在一个很窄的范围，大约 4 到 6 毫摩尔每升	
第 13 章	饭后一两小时的高点，通常只比空腹高出两三个毫摩尔每升	
第 13 章	这个差，叫肠促胰素效应，餐后胰岛素分泌里大约有一半到七成归它	
第 13 章	测到大约每五到十分钟一次的小脉冲，上面叠着一到两个半小时一次的慢振荡	
第 13 章	去的脂肪才会明显消化不良，出现脂肪泻，通常认为要丧失到百分之九十左右	
第 13 章	胰岛素分泌能力远超日常所需，人切除一半以上的胰腺，往往仍不发生糖尿病	
第 13 章	损耗最小：胰岛素进入门静脉，肝脏第一次经过就把大约一半拿走	
第 13 章	脉冲式的，让受体每次都「重新听见」	
第 13 章	靠 GLUT2，人类 β 细胞里 GLUT1 和 GLUT3 也参与	
第 13 章	者的调定点上移，空腹血糖长期稳定在略高的位置，却往往没有严重的并发症	
第 13 章	通道总是关着的人，则胰岛素放个不停，反复低血糖	
第 13 章	-4（DPP-4），迅速切断，GLP-1 在血里的半衰期只有一两分钟	
第 13 章	者身上，GIP 的促胰岛素作用大幅减弱，GLP-1 的作用则保留较多	
第 13 章	里被一种酶切成胰高血糖素，在肠 L 细胞里被另一种酶切成 GLP-1	
第 13 章	切断缝隙连接的实验提示，细胞们各唱各的，整体节律会变弱	
第 13 章	糖酵解本身可能有自己的内在振荡，磷酸果糖激酶被认为是一个候选的起搏点	
第 13 章	所以运动时血糖能稳住，一部分靠的就是这第二条路	
第 13 章	胰高血糖素该被压低，却压得不够，肝脏在血糖已经很高的时候还在往外放糖	
第 13 章	在 1 型糖尿病里，则常见低血糖时胰高血糖素的反应变弱	
第 13 章	2 型糖尿病患者的一级亲属里，血糖还没超标时，脉冲的规律性已经有异常	
第 13 章	S 研究曾估计，诊断 2 型糖尿病时，β 细胞功能已经下降了大约一半	
第 13 章	有研究提示，白介素-1β 等炎症因子参与了 β 细胞的损伤	

章	待核之处	核对结果
第 13 章	长期高糖饮食，淀粉酶的比例升高	
第 13 章	细胞还在，却不再放胰岛素	
第 13 章	候，血糖就明显改善，其中涉及肠道激素的变化，包括 GLP-1 的变化	
第 13 章	由英国一个研究团队完成，纳入了近三百名病程较短的 2 型糖尿病患者	
第 13 章	理方案：先用一段时间的全营养代餐，每天热量很低，大约 800 多千卡	
第 13 章	对照组只有 4% 左右	
第 13 章	解越多：减重 15 公斤以上的人里，缓解的比例非常高，大约在九成上下	
第 13 章	两年后的随访里，干预组仍有三分之一多的人保持缓解	
第 13 章	更长时间的随访里，保持缓解的人变少，但仍有一部分人保持住了	
第 13 章	减重让肝和胰里的脂肪下降，β 细胞的功能就有机会恢复	
第 13 章	他们还测到，缓解者的第一时相胰岛素分泌，有恢复的迹象	
第 13 章	病程很长、β 细胞团已经大量丢失的，恢复的余地小	
第 14 章	浆算是六十遍上下，按全血算是三十多遍，按流经肾脏的血流量算是三百多遍	
第 14 章	每个肾里，大约有一百万个肾单位	
第 14 章	基底膜和足细胞带负电，对带负电的蛋白也有排斥	
第 14 章	净滤过压只有十个毫米汞柱上下	
第 14 章	肾脏的血流很多，每分钟约一升多，大约占心输出量的五分之一到四分之一	
第 14 章	两道叠起来，肾在血压起落时可以保持安静	
第 14 章	处可以达到血浆的四倍上下，人类尿液最浓能到每公斤一千二百毫渗摩尔左右	
第 14 章	它有个脾气：肾功能下降到相当程度，血肌酐才明显升高	
第 14 章	那是推算值，不是直接量出来的	
第 14 章	肾单位的数目，出生时基本就定了，之后不会再长出新的	
第 14 章	不同的人之间，这个数目可以差好几倍	
第 14 章	里小管液流量的涨落，会引起入球小动脉的节律性收缩，周期是几十秒的量级	
第 14 章	流量和滤过率仍然基本不变，大约在平均动脉压八十到一百八十毫米汞柱之间	
第 14 章	误差最小：血浆渗透压的波动，大概只有百分之一二的量级	
第 14 章	肾脏消耗的氧不少，占全身静息耗氧的一成上下	

章	待核之处	核对结果
第 14 章	P 升高，水通道蛋白-2（AQP2）的囊泡被推向细胞顶端膜并插入其中	
第 14 章	更长的时间尺度上，ADH 持续高水平，还会增加 AQP2 的合成	
第 14 章	这是 D 在 S 上显露：致密斑细胞经 NKCC2 转运体感受氯化钠	
第 14 章	说明这个肾单位滤得太多了，致密斑发出信号（腺苷、ATP 被认为参与	
第 14 章	通道被收回细胞里，水留不住，半小时左右尿量开始增多，一小时上下到高峰	
第 14 章	被压低，心房分泌的 ANP 增多，排钠的账要在几小时到几天里慢慢结清	
第 14 章	里小管周围的间质细胞分泌，血液中促红素的绝大部分来自肾，小部分来自肝	
第 14 章	到高原上去，促红素会在几小时内迅速升高，红细胞的增加则要几周	
第 14 章	被 1α-羟化酶加第二个羟基，变成有活性的 1,25-二羟维生素 D	
第 14 章	血糖正常的人，一天滤出的葡萄糖，大约有一百八十克	
第 14 章	T2 转运体，它承担大约九成的重吸收，其余由后段的 SGLT1 负责	
第 14 章	SGLT2，让肾脏多排糖，血糖因而下降，也让血压、体重和体液略有下降	
第 14 章	「读」到这个信号，通过管球反馈，让入球小动脉收缩，肾小球里的压力下降	
第 14 章	多项大型临床试验显示，这类药对心衰和慢性肾病有益，超出了单纯降糖	
第 14 章	在生理学家盖顿（Guyton）的经典分析里，被看作血压长期调节的核心	
第 14 章	一定程度，这笔账会欠下来，血里偏酸，这对骨、肌肉和蛋白质代谢都有影响	
第 14 章	血钾的正常范围很窄，大约 3.5 到 5.0 毫摩尔每升	
第 14 章	动物实验里已经看到这样的变化	
第 14 章	里的管球反馈这条路被重设：入球小动脉被扩张，肾小球压力和滤过率偏高	
第 14 章	Brenner）等提出的「高滤过假说」，主要来自动物的大块肾切除模型	
第 14 章	人，另一个肾的滤过率会代偿上升，达到原来总滤过率的六七成，而不是五成	
第 14 章	高血压和肾病的风险偏高，这个关联在人群研究里有所发现，但因果还有争论	
第 14 章	教科书里有个数字：滤过率下降到正常的一半以下，很多人还没有明显症状	
第 14 章	也有 SGLT2 抑制剂，如前一节所说，通过管球反馈的路径降低球内压	
第 15 章	约百分之十五到二十，女性大约百分之二十到三十，随年龄和人群不同而不同	
第 15 章	而肝和肌肉里的糖原加在一起，只有两千千卡上下	
第 15 章	这一估算见于二〇一四年前后的一项分析，比例以原文为准	

章	待核之处	核对结果
第 15 章	空腹和运动时，血流同样增加，好把放出来的脂肪酸送走	
第 15 章	反应，在很低的胰岛素浓度下就已达到，比促进葡萄糖摄取所需的浓度还要低	
第 15 章	现成年人锁骨上方和颈部有受冷即显影的组织，后来证实是有功能的棕色脂肪	
第 15 章	米色脂肪的来源与调控，研究还在继续	
第 15 章	an）实验室克隆出小鼠的肥胖基因，它编码的蛋白叫瘦素（leptin）	
第 15 章	它的机制尚无定论	
第 15 章	脂极低的女性，月经可能变得不规律，甚至停止，瘦素被认为是其中一个信号	
第 15 章	大量研究提示，腰围、内脏脂肪量与代谢风险的关系，比体重指数更直接	
第 15 章	出成年人的脂肪细胞每年大约更新百分之十，细胞总数在成年期保持相当稳定	
第 15 章	皮下脂肪在能量过剩时更倾向于增生，内脏脂肪更倾向于肥大	
第 15 章	男性更多长在腹部，绝经后女性的分布偏向男性模式，雌激素在其中起作用	
第 15 章	该术语在文献中使用较广，定义略有差异	
第 15 章	机制涉及糖皮质激素对内脏脂肪的偏好性作用	
第 15 章	棕色脂肪被激活时，细胞内的脂肪酸既是燃料，也是 UCP1 的激活物	
第 15 章	这种切换能力有个名字，叫代谢灵活性	
第 15 章	成年人身上的棕色脂肪不多，它对全身产热的贡献有多大，仍有争论	
第 15 章	这笔结算在动物实验里很清楚，在人身上多少、能持续多久，仍有待核实	
第 15 章	大脑对这封信的反应变钝，这笔结算就开始「读不进去」，后面接上瘦素抵抗	
第 15 章	起分泌肿瘤坏死因子 α、白介素 6、单核细胞趋化蛋白 1 等炎症因子	
第 15 章	徐（Xu）等人分别报告，肥胖者与肥胖小鼠的脂肪组织里巨噬细胞明显增多	
第 15 章	脂肪组织里肿瘤坏死因子 α 的表达在肥胖时升高，并且能干扰胰岛素信号	
第 15 章	可是实际上，他们常常有严重的胰岛素抵抗、脂肪肝和高甘油三酯血症	
第 15 章	机制仍有争议	
第 15 章	具体分子机制仍在研究	
第 15 章	上限不同，超过上限，脂肪就溢到内脏和肝，不同的人在不同的体重上出问题	
第 15 章	如英国 DiRECT 试验及相关随访	
第 15 章	多是靠细胞胀大，而内脏的那一部分，随年龄、性别和激素状态，会慢慢变多	

章	待核之处	核对结果
第 16 章	其余大部分是有机基质，其中约九成是 I 型胶原	
第 16 章	进自己造的骨基质里变成的，占骨内细胞的绝大多数，约百分之九十到九十五	
第 16 章	胞只活几周，成骨细胞活几周到几个月，骨细胞却可以在骨里活几年到几十年	
第 16 章	整个周期在人身上大约是几个月，常被引用的是四到六个月	
第 16 章	它的依据，是成年人全身的骨每年约有百分之十被重建，十年便是一轮	
第 16 章	皮质骨致密，年更新率只有百分之二到三	
第 16 章	面的骨膜厚而血管丰富，造骨的本钱足，愈合通常比成人快，塑形的余地也大	
第 16 章	具体数字，本书都标作	
第 16 章	血里反映骨吸收的标志物，夜里和清晨偏高，白天偏低	
第 16 章	骨在长，也在塑形，骨量快速累积，到二十来岁到三十岁前后达到一生的峰值	
第 16 章	人体约含一公斤左右的钙，其中约百分之九十九在骨和牙里	
第 16 章	而间歇性、脉冲式的 PTH，在研究中显示出促进成骨的作用	
第 16 章	髓主要留在中轴骨：颅骨、胸骨、肋骨、椎骨、骨盆，以及股骨和肱骨的近端	
第 16 章	由成骨系细胞、血管内皮细胞、表达 CXCL12 的基质细胞等共同构成	
第 16 章	成人每天造出大量红细胞，量级在每天二千亿个上下	
第 16 章	一批重建单位在半路上：骨看上去纹丝不动，其中成千上万个小工地却在施工	
第 16 章	与磷在血里的溶度关系：二者的浓度乘积过高，会在不该沉积的地方析出矿物	
第 16 章	年份与表述以经典文献为准	
第 16 章	应变长期低于下限，骨就减弱	
第 16 章	促进胰岛 β 细胞增殖和胰岛素分泌，增加脂联素表达，提高胰岛素敏感性	
第 16 章	可是在人身上，这些作用的证据并不一致，学界仍有争论	
第 16 章	也抑制甲状旁腺分泌 PTH	
第 16 章	肾功能下降时，FGF23 水平很早就升高，是一个重要线索	
第 16 章	它少了，成骨放开	
第 16 章	长期不受力，硬化素升高，成骨就收工	
第 16 章	泌类骨质，再靠局部的碱性磷酸酶、磷酸钙浓度等条件，让矿物晶体沉积下去	
第 16 章	间歇脉冲，则可能向「建」的方向走	

章	待核之处	核对结果
第 16 章	骨，造血的地盘缩小，可是需要时，黄骨髓里的部分区域还可以重新转为造血	
第 16 章	样的描述：骨衬细胞覆盖静止的骨面，激活时它们退开，让破骨细胞接触骨面	
第 16 章	汁都要钙，母亲的肠对钙的吸收增加，骨吸收也有所加强，肠路和骨路一起上	
第 16 章	断奶以后，骨量在数月内多半会恢复一部分	
第 16 章	一九七〇年代琼斯（Jones）等人的测量，增加幅度以原文为准	
第 16 章	的骨（腰椎、髋、股骨）每月丢失的骨量，据报道可达百分之一到一点五上下	
第 16 章	卧床的实验里，骨吸收的标志物迅速升高，而骨形成的标志物不升反降或不变	
第 16 章	境后，骨量会部分恢复，可恢复比丢失慢得多，有的部位可能需要更长的时间	
第 16 章	骨系细胞表达 RANKL、促进 OPG，也延长成骨细胞和骨细胞的寿命	
第 16 章	绝经后头几年骨丢失最快	
第 16 章	不出去，FGF23 越发越多，却发不出效果，这条路就变成一笔未结的账	
第 16 章	些药物，骨髓里脂肪细胞增多，成骨细胞减少，这在影像和组织学里都有报告	
第 16 章	年轻时的运动，会让峰值骨量更高，这是一份存在「库」里的本钱	
第 16 章	不同人群、部位与标准略有差异	
第 16 章	升高，骨、钙磷、血管钙化同时出问题，临床上称慢性肾病的矿物质与骨异常	
第 16 章	点要提：2 型糖尿病患者的骨折风险增加，可是他们的骨密度却常常并不低	
第 16 章	力也在下降，这是 S 这一端的衰退，进一步让 Wolff 路径走不顺	
第 17 章	重量约占体重的百分之十五上下	
第 17 章	表皮最薄，平均零点一毫米左右，手掌脚底可厚到一毫米多	
第 17 章	伤到真皮，才见血	
第 17 章	走到表面脱落，大约要四周，加上在角质层里停留的时间，总共约一个半月	
第 17 章	人体有两三百万个汗腺	
第 17 章	重塑结束后，愈合的皮肤抗拉强度通常只回到正常皮肤的百分之八十左右	
第 17 章	口腔黏膜的伤口愈合快，瘢痕也少	
第 17 章	最外面的透明窗，也是眼睛里折光能力最强的结构，约占全眼折光的三分之二	
第 17 章	视杆细胞数量多（约一亿多个	
第 17 章	视锥细胞约六百万个	

章	待核之处	核对结果
第 17 章	血管一旦长进角膜，透明也就没了	
第 17 章	你以为自己在看一整幅画，其实清晰的只有中央凹那一小块，视角不过一两度	
第 17 章	人盯着屏幕的时候，眨眼次数会减少	
第 17 章	的发病率近几十年在东亚地区显著升高，一些城市学龄儿童的近视率远超一半	
第 17 章	示，户外活动时间增加与近视发生减少相关，常被引用的数字是每天约两小时	
第 17 章	你家地板上的灰尘有相当一部分来自人的皮屑，这个说法常见，具体比例	
第 17 章	银屑病是另一个样子：表皮更新被大大加快，几天就走完一轮	
第 17 章	也有研究者用实验让人把一只橡胶手当成自己的手	
第 17 章	感光细胞需要大量能量维持「暗电流」，视网膜是全身耗氧最高的组织之一	
第 17 章	视杆细胞适应更慢，要二三十分钟才接近最灵敏	
第 17 章	这叫侧抑制	
第 17 章	被读成「皮肤变健康了」：紫外线造成的 DNA 损伤，和皮肤癌风险有关	
第 17 章	土」已经和旁边不同，没有汗腺，弹性略低，抗拉强度也只有原来的八成上下	
第 17 章	「离焦」信号促使眼轴增长，户外强光促进视网膜多巴胺释放而抑制眼轴增长	
第 17 章	血管病变让供血不足，神经病变让保护性的痛觉消失，伤口反复受压而不知	
第 17 章	障受损，砖墙的「灰浆」（神经酰胺等）不足，水分流失，外来物质容易进入	
第 17 章	青光眼的核心是眼压相关的视神经损伤	
第 17 章	路被长期开着：炎症信号不断催促更新，第一条路从来没有机会跑完整的一轮	
第 17 章	这条「单向」的判断，本书读自教科书「近视度数一般不可逆」的结论	
第 17 章	这句话有一个背景：夜里亮的光，会让身体的钟往后拨	
第 18 章	脾位于左上腹，在胃的后外侧，被肋骨护着，成人重约一百五十克上下	
第 18 章	红细胞的寿命约一百二十天	
第 18 章	红髓还储存血小板，数量约占全身的三分之一	
第 18 章	脾的血流很可观，约占心输出量的百分之五上下	
第 18 章	常见说法为 10^{7} 到 10^{9} 量级的不同受体	
第 18 章	人每天分泌的 IgA，总量比其他抗体加起来还多	
第 18 章	体温每升高一摄氏度，基础代谢率大约增加百分之十上下	

章	待核之处	核对结果
第 18 章	现代研究提示，适度的体温升高可能有利于若干免疫环节	
第 18 章	的蛋白（胰岛的、甲状腺的……）都在胸腺里「展示」一遍，让考生接受检查	
第 18 章	经过这两场考试，大部分胸腺细胞被淘汰，通常说法是百分之九十以上	
第 18 章	过敏来得快，常在接触后几分钟到半小时内出现	
第 18 章	成因复杂，通常认为涉及遗传、环境、感染等多个因素	
第 18 章	这种状态被称作「炎症衰老」（inflammaging）	
第 18 章	免疫监视」的说法在肿瘤免疫研究中很重要，近年的免疫治疗也建立在它之上	
第 18 章	各路细胞一起过度反应，在一些严重的感染和部分治疗的并发症中可以见到	
第 18 章	缺陷的患儿，以及 AIRE 基因突变的患者，可以见到多种自身免疫表现	
第 18 章	的形状在岗位上，识别在先，走的是 S→E→D，对共刺激的要求也低一些	
第 18 章	表面发生变化，例如膜磷脂的分布改变、某些蛋白的聚集，能被巨噬细胞识别	
第 18 章	每天有约两千亿个红细胞被替换	
第 18 章	炎症衰老的因果关系，在研究中还没有定论	
第 18 章	有研究在探索重新建立耐受的办法，比如针对特定抗原的耐受诱导	
第 18 章	更接近生活：睡眠、运动、体重、饮食、吸烟饮酒，这些与慢性炎症水平相关	
第 18 章	湿疹），更多外来物进入，免疫的「线」被频繁地重画，过敏的风险随之升高	
第 18 章	为与日后过敏的发生有关，常被叫作「卫生假说」的各种版本，证据仍有争议	
第 18 章	织里巨噬细胞增多，本书读成脂肪的 E 项向全身输出的一片「偏炎」的土	
第 18 章	那「打了反倒感冒」，也许是别的原因，比如那几天本来就有别的病毒在路上	
第 19 章	人脑里有上百亿个神经元，常见的数字是约 860 亿	
第 19 章	和快速眼动睡眠，两者交替，一个周期约 90 分钟，一夜约四到六个周期	
第 19 章	脑泡在脑脊液里，脑脊液由脑室里的脉络丛产生，每天约 500 毫升	
第 19 章	脑只占体重的百分之二左右，却用掉静息时全身约百分之二十的氧和能量	
第 19 章	谐、对称、节奏的愉悦反应，近年有功能成像研究报告了奖赏相关区域的参与	
第 19 章	1991 年史密斯（Smith）等人发现，它仍然能自己出呼吸样的节律	
第 19 章	联系之后，猫仍然可以在跑步机上迈出步子，这件事从二十世纪初就有人做过	
第 19 章	萨多（Sadato）等人用成像发现，盲人读盲文时，视觉皮层被激活了	

章	待核之处	核对结果
第 19 章	是神经科学里研究得相当细的内容，不过它到底「编码」什么，至今仍有争论	
第 19 章	人在饥饿状态下对食物线索反应增强，已有成像研究报告	
第 19 章	域重新组织起来的路径，是康复训练能带来恢复的生理基础，这就是路径切换	
第 19 章	出租车司机和普通人，发现司机的海马后部体积更大，而且和开车年限有相关	
第 19 章	是随机的：有奖赏的、有意义的更容易被留下，多巴胺等调质参与调节这件事	
第 19 章	内的代谢产物逐渐累积，其中腺苷被认为是睡眠压力的物质基础之一（E_3）	
第 19 章	在动物实验里，长期的应激会让海马神经元的树突回缩，让杏仁核的树突增多	
第 19 章	者海马体积减小，可是因果方向并不清楚，也有人认为体积小是易感因素在先	
第 19 章	脑黑质多巴胺神经元逐步丢失，细胞里出现 α-突触核蛋白聚集的路易小体	
第 19 章	淋巴系统」，是 2012 年前后在小鼠里提出的，人类中的证据还在积累	
第 19 章	有人体研究报告，一夜睡眠不足以后，脑脊液里的 β 淀粉样蛋白会升高	
第 19 章	病人常有睡眠障碍，也常有情绪低落，这些在教科书里被归入「非运动症状」	
第 19 章	合，疼痛的序列仍然在脊髓和脑里自己走，并且被情绪、睡眠、注意改着阈值	
第 19 章	一类是补偿递质的缺失，一类是近年才获批的、针对淀粉样蛋白的抗体类药物	
第 19 章	练与脑健康的关系，流行病学研究有不少报告，可是多是相关，不能推出因果	
第 19 章	缩短睡眠，他们的葡萄糖耐量变差了，这类研究从 1999 年起就有报告	
第 20 章	二十世纪中叶的血管紧张素测序，再到八十年代的 ACE 抑制剂进入临床	
第 20 章	素测序，再到八十年代的 ACE 抑制剂进入临床，〔待核〕前后接近百年	
第 20 章	激素一词通常归于 1905 年前后	
第 20 章	这个差额，叫肠促胰素效应	
第 20 章	〔待核〕它大约占餐后胰岛素分泌的一半以上	
第 20 章	GLP-1 的寿命很短，进血后几分钟就被 DPP-4 这种酶切掉	
第 20 章	快脉冲大约每隔几分钟一次，还有周期更长的慢振荡	
第 20 章	生理学有相关实验	
第 20 章	常见的数字约一半	
第 20 章	还有一条间接路：它让脂肪组织少放游离脂肪酸和甘油，肝少了糖异生的原料	
第 20 章	食物、闻到香味，迷走神经已经让胰岛素先放出一小点，生理学把它叫作头相	

章	待核之处	核对结果
第 20 章	它同时压低肾里把维生素 D 活化的那个酶，让活化维生素 D 少一点	
第 20 章	23 过多（常见是 PHEX 基因出了问题），尿磷大量丢失，骨头软化	
第 20 章	一种叫 ob/ob 的小鼠极度肥胖，缺的就是瘦素	
第 20 章	对该机制的现代争论不少	
第 20 章	这种自我强化，教科书叫它负担过重下的受体下调	
第 20 章	其机制不止这一条	
第 20 章	FGF23 与心血管结局的关系目前主要是观察性证据，因果仍在研究	
第 21 章	二二年一月，一个十四岁的男孩，在多伦多总医院成为第一位接受注射的患者	
第 21 章	九十年代末公布，显示强化控制血糖能减少眼、肾、神经的微血管并发症	
第 21 章	常被引用的数字是相对减少约四分之一	
第 21 章	辛伐他汀生存研究（4S），在有冠心病的人身上，显示降胆固醇能降低死亡	
第 21 章	常被引用的数字约五分之一	
第 21 章	常被引用的数字约占内源性葡萄糖产生的五分之一	
第 21 章	肌肉是餐后胰岛素介导的葡萄糖摄取的主要去处，常被引用的比例是七成以上	
第 21 章	不靠胰岛素摄取糖，它按自己的需要拿，是空腹状态下葡萄糖的最大用户之一	
第 21 章	负责收的主要是 SGLT2，大约承担九成，剩下的归 SGLT1	
第 21 章	这里有一个常被忽略的数字：骨骼肌大约占成年人体重的四成上下	
第 21 章	肝输出的糖也随之增多，有的人清晨空腹血糖因此偏高，临床上叫黎明现象	
第 21 章	肉收缩，即使胰岛素不多，肌肉自己也会把 GLUT4 送到细胞膜上拿糖	
第 21 章	这是对 2 型糖尿病发病机制的粗略概括，学界有「八重奏」之类的更细致分法	
第 21 章	长期的精神紧张、睡眠不足、睡眠呼吸暂停，都可能让交感的基线上移	
第 21 章	绝大多数高血压（九成以上）查不出单一的明确原因，叫作原发性高血压	
第 21 章	里睡着以后，血压会比白天低一截，常被引用的幅度是一成到两成，叫作杓型	
第 21 章	这是对异质性的概括	
第 21 章	DL 受体，又把 LDL 从血里拉回去，这是清除 LDL 的主要途径	
第 21 章	体内的一部分胆固醇，就是从肠里来的	
第 21 章	这是所谓「糖尿病血脂异常」的经典描述	

章	待核之处	核对结果
第 21 章	帮助消化脂肪，之后大部分胆汁酸又被肠重新吸收，回到肝，这叫肠肝循环	
第 21 章	的研究发现，用药把高密度脂蛋白的数字抬高，并没有稳定地带来心血管获益	
第 21 章	可是缓激肽没人降解了，会堆积，其中一部分人因此出现干咳	
第 21 章	如 EMPA-REG OUTCOME、DAPA-HF 等试验	
第 21 章	让 PCSK9 这种蛋白增多，PCSK9 会促使 LDL 受体被降解	
第 21 章	这些说法目前主要来自观察和一部分试验，机制的细节仍在研究	
第 21 章	反应蛋白轻度升高，没有感染，没有发热，也没有疼痛，所以叫慢性低度炎症	
第 21 章	〔待核〕这些因子，反过来干扰胰岛素的信号，让肝与肌肉更迟钝	
第 21 章	心梗史、炎症指标偏高的人身上，没有降低胆固醇，却降低了再发心血管事件	
第 22 章	如 2012 年 Mingrone 等发表于 Lancet 的研究，STAMPEDE 研究及其五年随访等	
第 22 章	百分比，只记下一句：手术对 2 型糖尿病的作用，已有多项随机试验支持	
第 22 章	机制仍有争论，早期的热量骤减也是一部分原因	
第 22 章	肝里的脂肪和胰里的脂肪减少了	
第 22 章	样的手术，在别人身上，血糖改善得没有这么快，也有人几年后血糖又回来了	
第 22 章	案（每日热量很低），然后逐步重新引入普通食物，并有长期的体重维持支持	
第 22 章	常被引用的数字约 46% 对 4%	
第 22 章	约 36% 对 3%	
第 22 章	3%〕更长期的随访显示，缓解在一部分人中可以持续，可是比例随时间递减	
第 22 章	现：减去的体重越多，缓解的人越多，减了十五公斤以上的人，缓解比例最高	
第 22 章	一个机制假说，叫双循环假说，由英国的 Roy Taylor 等人提出	
第 22 章	胰里的脂肪也减，β 细胞的功能在一部分人身上回升	
第 22 章	现有的一些研究，在这个方向上有支持，但还不是定论	
第 22 章	饮食，对一部分人并不安全，比如正在用某些降糖药的人，血糖可能掉得太低	
第 22 章	不依赖胰岛素，所以肌肉对胰岛素敏感性下降的人，运动仍然能让血糖降下来	
第 22 章	一次中等强度的运动之后，肌肉对胰岛素的敏感性可以提高几个小时到一两天	
第 22 章	常被引用的收缩压降幅在 5 到 8 毫米汞柱	

章	待核之处	核对结果
第 22 章	汞柱〕肌肉还会释放一些信号分子，统称肌肉因子，对肝、脂肪、脑都有影响	
第 22 章	药物使用也减少了，可是主要的心血管复合终点没有显著降低，试验提前终止	
第 22 章	有长期坚持，有些人起点已经晚了，有些终点的获益需要更长的时间才显出来	
第 22 章	常被引用的数字约为降低 58% 和 31%	
第 22 章	Spiegel 等，1999	
第 22 章	验提示，长期睡眠不足和睡眠呼吸暂停，与高血压、胰岛素抵抗、肥胖相关联	
第 22 章	肪的饮食方式，能让血压平均下降几个毫米汞柱，减少钠的摄入，效果更明显	
第 22 章	常跟着下降，常被引用的粗略比例是每减一公斤，收缩压降一个毫米汞柱左右	
第 22 章	减重手术和强化饮食，常常让血糖、血压、血脂同时改善，并让药物减少	
第 22 章	睡眠改善，也让几项指标一起往好的方向走	
第 22 章	善有限，这与病程长短、β 细胞还剩多少、体内脂肪分布在哪里，都有关系	
第 22 章	本书能做的，是把证据的强弱标出来，把	
第 22 章	如 STEP、SURMOUNT、SELECT 等试验	
结语	全书凡是拿不准的数字、年份、人名，都标了	

判　词

每个器官都是一套完整的运行态：
三方程是它的功能，
六路径是它的运行技术，
三原理是它的动力机制。

——本书判词

退休公交司机韩守业的体检单上，血压、血糖、血脂三个箭头一起朝上。医学对每个器官已经知道很多，可三高为什么难以确定地治好？

教科书把器官读成零件，只看见它交出了什么。本书把心、血管、肺、胃肠、骨骼肌、肝、胰、肾、脂肪、骨、皮肤与眼、脾与免疫、脑十三种器官读成发生：它交出什么，它怎么做到，它为什么会变，病在哪一层。

三高是网络里的土：每个器官只写其中一项。终点用力只能控制，从路径起点进去，才有机会换土。

器官不是零件，是一套正在运行的发生。

ISBN 979-8-90690-965-7

德麦国际出版社 · Demai International Press
德麦国际专著第 425 号 · 六编二十二章 · 约 20.6 万字
定价 US$20.00