SDE UNIVERSES
德麦国际专著 · 第 478 号

形状 · 路 · 土

癌是怎样发生的?

癌症 SDE 发生学导论



李秋金 著
王德生 指导

德麦国际出版社
Demai International Press

德麦国际专著 · 第 478 号

癌是怎样发生的?

癌症 SDE 发生学导论

李秋金　著
王德生　指导

德麦国际出版社
Demai International Press · Singapore

出　版　信　息

书名	《癌是怎样发生的？——癌症 SDE 发生学导论》
著者	李秋金
指导	王德生
执笔	文字在 AI 协作下成稿，经作者与指导者审定；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 478 号
ISBN	979-8-90690-686-1
定价	US$20.00
开本	170 mm × 240 mm
字数	约 24 万字
版次	2026 年 10 月第 1 版

AI 协作声明：本书由李秋金著、王德生指导；文字在作者指令下由 AI（Claude）协作成稿，并经审定。本书讲的是一种看癌症的读法，不是诊疗指南：不提供诊疗、用药或剂量建议，身体有疑问请找医生。书中陪读人物均为虚构，不对应任何真实患者。凡标〔待核〕处，文献、年份或数字尚未逐条核对原文，汇总于附录乙；凡标〔待验〕处，是本书自己的读法，各处写明了怎样才算错。

全书结构：出版信息、作者介绍、题词、序、导言；六编三十章（癌是什么、癌怎么发生、癌在哪里发生、癌为什么越治越难、五种癌、癌可以怎样不发生）；尾章、后记、附录甲、附录乙。

版权所有　侵权必究

癌不是失控，是过度服从过期的旧指令。

— 本书

作者介绍

李秋金，在王德生指导下研习 SDE 的作者，本书为其第一部专著。

王德生（指导），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。

序

一个从不吸烟的人，为什么得了肺癌

◆ 一、楼下的晚饭

你住在三号楼六楼。楼下五零二的王桂兰，今年六十一岁，退休前在纺织厂的财务科管了三十年账。

每天傍晚五点半，她家的厨房准时响起来。先是一声「刺啦」，那是油下锅的声音，接着是抽油烟机的嗡嗡。她家的厨房朝北，窗不大，抽油烟机是十几年前装的老式，吸力早就不如从前了。你在楼梯上就能闻到葱姜爆锅的香，有时是红烧带鱼，有时是青椒肉丝，周末是一整锅排骨炖玉米。

王阿姨做菜，有她的讲究：油要烧到冒一点青烟才放菜，她说这样菜才「有锅气」。炒完菜，她会用抹布把灶台擦三遍，再把窗推开一条缝，说是「放放味」。

她这一辈子没抽过一支烟。丈夫陈建民抽过，开了三十多年公交车，一天一包。十二年前他自己戒了，王阿姨没说过一句重话，只是把家里的烟灰缸收进了柜子的最底层。

小区的人都说王阿姨身体好。早上六点，她在花坛边打太极；花坛靠墙那一角，有她自己种的一畦小葱和两棵辣椒，浇水用的是淘米水。你下楼倒垃圾，常被她塞一把葱。「自己种的，没打药。」

所以，当你听说五零二的王阿姨查出了肺癌，你第一个反应，大概和小区里所有人一样：

「怎么可能？她又不抽烟。」

这句话，本书想认真对待它。不是为了安慰，也不是为了反驳。它背后藏着一个很多人心里都有、却很少被说出来的想法：癌是对某种「错」的惩罚。抽烟是错，熬夜是错，吃得不干净是错。一个没犯错的人得了癌，就成了一桩说不通的事。

可是，说不通，也许正是因为这个想法本身有问题。

◆ 二、体检单上的一行

事情的经过很平常。

今年春天，社区卫生服务中心给六十岁以上的居民做免费体检。王阿姨的女儿陈静，是中心的护士，三十四岁，平时最爱唠叨妈妈「去查一下」。这回王阿姨拗不过，顺路做了一个胸部低剂量 CT。

三天后，报告单上多了一行字：左肺上叶，见一个磨玻璃样的小结节，大约一点二厘米。

陈静一眼就看明白了那行字的分量，但她没有马上说。她把报告折好，放进包里，晚上才给母亲打了电话：「妈，有个地方要再看一下，明天我陪你去大医院。」

后面的事，你不必知道得太细。复查，会诊，手术，病理。病理报告出来的那天，一家人坐在医院走廊的长椅上。医生说，是肺腺癌，发现得早，切得干净。

接着是基因检测。报告上有一个英文缩写：EGFR，后面跟着「突变」两个字。王阿姨不懂，问女儿那是什么。陈静想了想，说：「就是……这个癌细胞里，有一个开关坏了。」

王阿姨沉默了一会儿，问了一句：

「我是不是哪里做错了？」

这一句，陈静回答不上来。她是护士，她知道标准答案：不要怪自己，癌不是谁的错。可她也知道，这个标准答案安抚不了母亲，因为母亲要的不是安慰，是一个说法。

一个说法，就是一个因果。因为什么，所以什么。

那天夜里，陈建民一个人在阳台坐了很久。他戒烟十二年了，可他心里有一笔账：三十年，每天一包，就在她身边抽。他没有问出口，只是第二天一早，把阳台上一只早就空了的烟灰缸，扔进了垃圾桶。

陈静看在眼里，也没有说。她只是在手机里查了一晚上，越查越乱：有说油烟的，有说二手烟的，有说基因的，有说心情的。每一条都像是对的，每一条又都不足以解释，为什么是母亲，为什么是这一年。

你看，这也正是本书要从这里开始的原因。

◆ 三、没做错什么，也会得吗

先把几个数摆出来。

肺癌的头号原因是吸烟，这一点没有争议。可是，肺癌患者里并不只有吸烟的人。不吸烟者的肺癌，在全球范围内，被不少研究者认为可以单独排进癌症死因的前列〔待核：具体名次与比例，不同文献口径不一〕。

在这些人里，有一个特点很扎眼：腺癌多。肺癌有几种常见类型，最典型的是鳞癌、腺癌和小细胞癌。吸烟者里，鳞癌和小细胞癌占的比例更高；不吸烟者里，主力是腺癌。

还有一个特点：女性多。在东亚，一些医院的统计里，不吸烟的女性肺腺癌患者占了相当高的比例〔待核：各国各地区数字差异大，不引具体百分比〕。

再有一个特点：EGFR 突变多。EGFR 是细胞表面的一个接收器，负责接收「长」的信号。它一旦发生某些改变，就会像一个卡在「开」位置上的开关，不

停地对细胞说：长，长，长。东亚人群的肺腺癌里，带 EGFR 突变的比例明显高于欧美人群，据报道大约占一半上下〔待核〕。

王阿姨的情况，三条全中：不吸烟，女性，腺癌，EGFR 突变。

这三条合起来，像一道指向厨房、指向空气的箭头。可是，箭头不等于答案。

早些年，人们盯着厨房看。一个有名的说法是：中国女性长年炒菜，高温油烟里有致癌物。这个说法有一些证据支持：一些病例对照研究发现，常年在不通风的厨房里高温烹饪、尤其是爆炒，肺癌风险偏高〔待核：具体效应量〕。国际癌症研究机构（IARC）也把高温煎炒的油烟列为「可能对人类致癌」一类〔待核：分类级别为 2A〕。

可是，这个说法有两处不够用。

第一，同样的厨房、同样的油烟，不是每个人都得癌。小区里有多少个王阿姨？她们几乎同一个时代长大，同一种方式做饭，同一个锅气，同一种抽油烟机。大多数人没有得。

第二，油烟能让细胞里的基因发生改变，这是老解释；可是，王阿姨那个 EGFR 突变，是不是被油烟「打」出来的？很多研究发现，不吸烟者肺腺癌里的突变，并没有典型的烟草「指纹」。也就是说，不像是某种致癌物一口一口咬出来的。

那么，这个突变是哪儿来的？

还有一层对照，值得先放在这里。同样是肺，同样是呼吸进来的空气，吸烟者的肺里长出的癌，和王阿姨这一类的癌，在显微镜下、在基因读数上，是两副面孔。吸烟者的肿瘤里，突变多得惊人，密密麻麻，像一张被反复划过的纸；不

吸烟者的肿瘤里，突变少得多，却常常有一两个很「专」的驱动突变，比如 EGFR〔待核：不同研究对突变负荷的比较口径〕。

一个像是被长年累月磨坏的，一个像是被一个开关卡住的。

同一个器官，两种土，两种癌。这一点，第五编的肺癌章会专门讲。

◆ 四、空气里的那只手

2023 年，《自然》杂志发表了一项研究，作者署名里有 Hill 等人，来自英国的一个肺癌研究团队，和国际多国的合作者一起做了这件事（Hill 等，2023）。这项研究的大意，本书转述如下。

他们先看了大量人群的健康记录，覆盖英国、加拿大、韩国和台湾地区，比较生活在空气更脏地方的人和空气较干净地方的人。结果发现：空气里细颗粒物（PM2.5）的浓度越高，EGFR 突变肺癌的发病率越高。这个关联，在不吸烟的人群里依然存在〔待核：国家与样本量细节〕。

第二步，他们去看了正常的肺。在没有得肺癌的人的正常肺组织里，竟然也能测到 EGFR 突变，只是量很少，散布在个别细胞里，没人察觉。同样的现象，在 KRAS 突变上也能看到〔待核：具体阳性比例〕。

这个发现有点让人愣住。意思是：那个「坏了的开关」，很可能在癌出现之前，早就长在某几个细胞里，安安静静待了几年，甚至几十年。

第三步，他们在小鼠身上做了实验。让带有 EGFR 突变的小鼠吸入污染颗粒，结果这些小鼠更快长出了肺腺癌。再往里追：污染颗粒进入肺泡，会让肺里的巨噬细胞释放一种叫白细胞介素 1β 的炎症分子；这个分子把肺里一部分「像祖细胞」的上皮细胞叫醒，推它们增殖。而带着 EGFR 突变的那几个细胞，一旦被叫醒，就长成了肿瘤〔待核：具体细胞类型与通路细节〕。

最后一步，他们用阻断白细胞介素 1β 的药物处理小鼠，污染颗粒带来的肿瘤增加就被压了下去。

这项研究的意思，用大白话说：

污染没有直接「制造」那个突变。它做的，是叫醒了早已睡在肺里的突变细胞。

你可以想一下一块田。田里早就埋着一粒种子，埋了很多年，不发芽。有一天，一场不对的雨下来了，田里的土变得松软、湿润、带着某种信号。种子醒了。

你也许会问：那场雨为什么是「炎症」？因为肺是一个天天开着门的器官。每一口气进来，都带着灰、带着菌、带着各种颗粒，肺不能关门，只能靠巡逻的免疫细胞和一层层上皮去应付。应付得多了，就有炎症，有损伤，有修复。修复要让细胞分裂，分裂要听信号。信号一多，沉睡的细胞也被拉了起来。这一节只是预告，细节在第三编。

这个比喻有它的限度：种子有没有发芽，不只看雨；田里的种子是什么、有多少、埋在哪，都有说法。而且小鼠的肺不是人的肺，实验不等于王阿姨的日子。

但这项研究把一件事换了位置：它让「得癌的原因」，不再只是「谁干了坏事」，而是「种子加土」。

不吸烟的人得肺腺癌，不一定是因为她被什么东西打伤了；也可能是，她身上本来就有一颗沉默的种子，而她呼吸的空气，恰好是一场叫醒它的雨。

注意这句话里有两个「也可能」。本书不替这项研究多说一个字：人群数据只说明关联；小鼠实验只说明可能的路；两者拼在一起，是一条有力的线索，不是定论。后面第三编、第五编会回到这条线索上，把能说的和不能说的分开。

◆ 五、种子早就在了

王阿姨的医生后来对陈静说过一句话，陈静一直记着：

「这种突变，我们在很多完全健康的人肺里也能看到。」

这句话，很多人第一次听到都觉得不合常识。常识是这样的：正常细胞里没有突变，癌细胞里有突变；突变出现了，癌就来了。

可近些年测序技术越来越细，人们发现事情不是这样。研究者把一些看上去完全正常的组织，如皮肤、食管、血液、肺，切成很小的块，一块一块测序，结果发现：这些组织里到处是带突变的小克隆。有些克隆还带着和癌一样的「驱动突变」。年纪越大，克隆越多、越大。

皮肤、食管上这方面的工作尤其有名：Martincorena 等人（2015、2018）在正常眼睑皮肤和食管里看到了大量带驱动突变的克隆〔待核：年份与组织细节〕。

这就带出一个让人不舒服的问题：既然身上到处是种子，那为什么大多数人一辈子不得癌？

换个问法：种子是必要条件，那充分条件是什么？

这正是本书要走的路。

本书的第一个判断是：癌不是从一个「坏掉的细胞」开始的，而是一个正常的身体里，**一套本不该再执行的旧指令，在某个条件下被重新执行了**。这里的「旧指令」，指胚胎发育时用过的那套从无到有搭东西的程序。这个说法，导言会给出严格的定义，第二编会展开。现在你只需要先记住一个画面：

癌，也许不是细胞疯了，而是细胞太听话了——听从一个本该在出生前就封存的命令。

这话听起来古怪。我们接下来慢慢讲。

先别急着相信，也别急着反对。你可以把它当成一个待检验的说法：它是不是比「坏零件」「坏人」「狡猾的敌人」更能解释王阿姨这样的人？如果更能，它到底多解释了什么；如果不能，它错在哪里。这是全书每一章都要回答的问题。

◆ 六、三个问题

本书只问三个问题。

第一问：癌是什么？

你会发现，这个问题没有看上去那么好答。字典说：癌是细胞不受控制的增殖。医生说：癌是一类恶性肿瘤。科学家说：癌有十种以上的特征。这些说法都对，可它们在回答的是「癌长什么样」。本书想问的是：它为什么长成这个样子？它像什么？

第二问：癌怎么发生的？

不是「癌细胞有哪些突变」，也不是「哪些因素与癌相关」，而是更朴素的：一步一步，从一个健康人，到一个癌患者，中间走了哪几步？每一步，是什么在推？什么能让它停？

第三问：为什么越治越难？

这是很多癌症患者和家属最痛的那个问题。早期，一刀切掉就好了；到了后期，药开始有用，然后不再有用；癌细胞像是学会了躲，学会了变。为什么？是癌太狡猾，还是我们的打法本身有问题？

这三个问题，本书用同一把尺子回答。这把尺子，来自 SDE 发生学：看任何一件事，都问三样东西：

- 它显露成了什么样子：**形状**（学名叫显露，S）；
- 它走了哪一条路：**路**（学名叫差异序列，D）；

· 它长在什么样的条件里：土（学名叫特征纠缠，E）。

形状、路、土，三者互相制造：土决定哪条路能走，路造出形状，形状又回过头去改土。这就是「发生」二字的意思。它不同于「发现」。发现学问的是：癌是什么，里面有什么，怎么把它找出来。发生学问的是：癌是怎样一步一步被造成的。

本书不是要取代发现学。显微镜、测序、临床试验，这些发现学的工作是一切的基础，本书每一个数字都要靠它们。本书只是在它们旁边，多问一个「怎样」。

◆ 七、癌的三张旧脸

在讲全书怎么走之前，先把已有的几张脸摆出来。

人类看癌，已经看了很久，大致有三张脸。

第一张，恶魔。癌是一种邪恶的、外来的东西，侵入身体，吞噬身体。「与癌症作斗争」「抗癌勇士」，都是这张脸。它的好处是给人勇气；坏处是，一旦治疗失败，患者就背上了「没有足够努力」的罪名。

第二张，错误。癌是基因的错误，是细胞复制时出的差错。这张脸比第一张科学得多，也有大量证据：基因突变确实是癌的核心。它的好处是把癌从道德里拿了出来；坏处是，它把癌看成一个「坏零件」，于是，凡是没有坏零件的人为什么也会得癌，它就说不清。前面讲的正常组织里到处是突变克隆，就是这张脸遇到的麻烦。

第三张，敌人。癌是一个演化中的对手，它会逃，会适应，会耐药。这张脸从演化生物学来，有力地解释了为什么药会失效。它的好处是让医生学会「算账」；坏处是，它假定癌细胞是个自私的、从零开始进化的对手，而没有问：它那些本事，是凭空学来的，还是原本就在身体里？

这三张脸，各抓住了一部分真相，也各自留下一个洞。

第一编第1章会逐张细看。现在先说一句公道话：这三张脸不是错的。它们分别回答了「怎么鼓励患者」「怎么找到病因」「怎么设计用药」，各自在自己的问题上，立下过大功。

本书的做法，是在这三张脸后面，问同一个问题：这些「本事」从哪儿来的?

答案会是：从胚胎来。

◆ 八、这本书怎么走

全书分六编，外加导言和尾章。

导言：先把三个问题讲清；把本书用到的几个新词，放在一页「定义页」里，只定义一次；再把本书和前人的工作，一一切分，说清楚谁已经说过了什么，本书多走了哪一小步。

第一编　癌是什么（五章）：从「形状」看。先把三张旧脸看清，再看身上的癌种子，再看肿瘤作为一个「不对身体负责的器官」，最后讲全书最核心的一个反转：癌不是失控，而是过度服从。

第二编　癌怎么发生（五章）：从「路」看。修复为什么收不了工，胚胎里那套「开工指令」怎样一段接一段被调出来，癌前到癌的转折像不像一次相变。这一编有全书最容易被推翻的预测。

第三编　癌在哪里发生（五章）：从「土」看。种子与土壤的老故事；空气、油烟、炎症；年龄；夜班、缺氧、糖；免疫这位守门人怎样被收编。

第四编　癌为什么越治越难（五章）：把三者合起来。癌一旦成形，就会反过来改写路、改造土。本书提出一个「三期」的说法：能退的，能推回的，推不回的。治疗的松紧，也许应当随期而变。这一编里，很多结论都标着「待验」。

第五编　五种癌，五种侧重（五章）：肺、肝、胃、结直肠、乳腺。五个天然实验。你要是只想看和自己家人有关的那一种，可以直接翻到这里。

第六编　癌可以怎样不发生（五章）：从消灭到归队；五诊；让修复按时收工的日常；最后讲，身体是一场一直在发生的合作。

尾章：癌教给我们的。

本书每一章，都从一个具体的人、一个具体的晚上进入，再走进道理，最后回到这个人身上，给一个明天就能做的小办法。每一编末尾，有一句「本编可以被推翻的那句话」，请你留意它。

◆ 九、你只有一个下午

本书二十五万字，你不必从头读到尾。按你的处境，有三条路。

路线一：只有一个下午。读这篇序，读导言，再读第5章（癌不是失控，是过度服从）和第29章（让修复按时收工）。这样你会知道本书说了什么，也知道你明天能做什么。大约三万字，慢慢读，三个小时。

路线二：为家人来的。家里有人刚被确诊，你想弄懂，但你没有力气读理论。那就读这篇序，读第28章里的「普通人自查卡」，再读第五编里与家人那种癌相关的一章。第四编的第18章，讲治疗，你可以读，但请记住：本书只讲道理和证据，不给任何诊疗建议。具体方案，请听你的医生。

路线三：为自己来的。你没病，你在想怎样才不发病。那就读第三编（土），再读第六编，特别是第29章。你会发现，本书给你的不是一张「不能吃什么」的清单，而是一个换了位置的问题：你的身体里，哪些伤口还没收工？

不管走哪条路，有一件事请你记着：书里的人，包括王阿姨一家，都是**虚构的陪读人物**。他们不是真实的患者，他们的故事是为了让道理有个站脚的地方。如果你读到某个细节，觉得像你认识的人，那是因为日子本来就长得相像。

◆ 十、本书自认最弱的几处

一本书说自己的弱处，不是客气。它是在告诉你：往这几处看，最可能看出毛病来。

第一，「按发育原序重放」。这是全书最大胆的一个预测：癌里重新出现的胚胎程序，不是乱出的，而是大体按胚胎当年的先后顺序出来的。这条预测只有若干间接的迹象，没有直接的检验。它有可能是错的。更麻烦的是，「原序」怎么量，有很多种量法，不同量法结论可能不一样。这是第二编第7章和第8章要正面碰的。

第二，「三期」。弹性期、硬化期、锁死期，听上去很清楚，可要在病人身上分开，需要几个可测的指标，而这些指标本书只能提出方案，还没有数据〔待验〕。第17章会把方案写出来，也会写上它最可能失败的地方。

第三，「随期剂量律」。它说的是：治疗什么时候该狠，什么时候该收，可能应该随癌所在的期而变〔待验〕。这一条在白血病、睾丸癌这些已经治愈率很高的癌里，有老证据可以回头对；可在前列腺癌这类需要长期控制的癌里，只有一个小样本的探索，和一个没能证明间歇治疗不输的大试验〔待核：Zhang 2017；Hussain 2013〕。所以，第18章里属于硬化期的部分，一律是「待验」。

第四，动物的证据。本书会提到蝾螈、涡虫这些再生能力极强、又据说很少得癌的动物。这类证据偏少，多是个别观察和个别实验，只能写作「据报道」，不能当作「已被解释」。

第五，「失控」这个词。本书说癌不是失控，是过度服从。这是在纠正大众的一种叙事；学界的主流论述，比如 Hanahan 和 Weinberg 的「癌症特征」，本来就讲癌是在劫持正常程序。同一批数据，也可以由别的理论解释，例如「细

胞增殖是默认状态」的组织场论，或者把癌看成一个稳定的吸引子。本书把它们都当作竞争解释，摆在桌面上。

这五处，你读到时，请带着疑问。

◆ 十一、判词怎样才算错

一个说法，如果没有说清「怎样才算错」，就只是一种心情。本书给自己立两条规矩，各自致命，互相独立。

其一：「按原序重放」。如果有人拿到足够好的单细胞数据，把癌组织里重新出现的胚胎程序排成时序，发现它的一致性并不比更硬的随机基线更高（也就是四个对手：反序、演化年龄序、通用应激序、谱系匹配基线；随机洗牌只是底线，不算对手），那么「癌是旧指令按原序重放」这半句话就作废。要注意：序不显著，只能说明没有有序重放，并不能证明癌是随机拼装。

其二：「三期」。如果有人在纵向样本里，用事先写定的可测指标，仍然分不出弹性期、硬化期和锁死期，那么「三期」这个说法就作废。

两条互相独立：一条错了，不拖着另一条一起倒。

每一编末尾，还有一条本编的推翻句；每一个癌种章末，还有一条本章的推翻句。它们不是装饰。读完你可以自己去问：这条，有没有人已经验过？

再说一句：本书多出来的东西，只有四处，都标着「待验」。其余，本书写作「承接」，也就是前人已经说过的。四处是：

一，「按发育原序重放」这一会输的预测；

二，把癌的起源与耐药放进同一条修复回路来看；

三，把「锁死三期」落成可测的分期；

四，五诊的预注册验证方案。

其他的，Dvorak、Hanahan、Paget、Gatenby、Huang、Aktipis、Levin、Sonnenschein 和 Soto 等人，都已经说过；导言会逐一点名。

◆ 十二、放回日子里

先说一件小事，是陈静后来讲给你听的。

手术后第五天，六岁的外孙乐乐来病房看姥姥。他趴在床边，很认真地问：「姥姥，你的肺里是不是有一个坏人？」

病房里的大人都愣了一下。

王阿姨想了想，说：「不是坏人。是我肺里有个小东西，睡了很久，被吵醒了。」

乐乐点点头，又问：「那我们以后小声一点，它会不会再睡着？」

没有人笑。陈静转过身，去窗边站了一会儿。

这个孩子的话，不对，也不算错。本书写到最后，也许就是要把这句话，用大人的办法说完整。

回到王阿姨。

出院后第三个星期，你在楼下遇见她。她瘦了一点，头发新剪过，手里拎着一小袋菜。

「别怕，」她先开了口，「医生说切得干净，以后每半年查一次。」

你问她还做饭吗。她点点头，说女儿给她换了一台新的抽油烟机，吸力大，还把窗户改成了对开的。「我是想，以前总觉得是个小事。」

她停了一会儿，又说：

「我这病，是不是真的跟油烟有关，医生也说不准。他说，可能是好几样东西凑在一起。」

她说得很对。

那天傍晚，你上楼时，听见五零二的厨房又响起了「刺啦」一声。这一回，抽油烟机的嗡嗡声更响了，窗是开着的，油烟从窗缝里被拉出去。

你站在楼梯上，想起这篇序要给你的那个小办法。它不大，大概只是这样一件事：

今晚，开火之前，先把抽油烟机打开；做完饭，让它再多转五分钟，再关窗。

不是因为这样一定不会得癌。是因为，如果空气是土的一部分，那么每一次让它干净一点，就是少给种子一次醒来的理由。

如果你家里有人在咳嗽、胸口不舒服，或者你自己有一直不好的症状，请找医生。本书不给诊疗和用药建议。

> **带走的话**
>
> **癌不是对错事的惩罚，它是种子遇上了土；先别问「谁错了」，先问「土里发生了什么」。**

> **本章判错句**
>
> 如果在 EGFR 突变克隆数相同的人群里，空气污染暴露仍然不能预测肺腺癌，那么本序中「空气是叫醒种子的雨」这一半说法作废。

想一想

一，你认识的人里，有没有谁得了病之后，第一句话也是「我是不是哪里做错了」？你当时怎么回答的?

二，如果癌不是「一个坏细胞」，而是「一套旧指令被重新执行」，那么「与癌症作斗争」这句话，还应当怎么说?

【陪读人物表】（全部为虚构人物，不对应任何真实患者；各章开头的人物另见各章）

- 王桂兰，61 岁，退休纺织厂财务科会计，住三号楼五零二，朝北小厨房，不吸烟。叙述者「你」住六楼，是她的邻居。
- 陈建民，64 岁，王桂兰的丈夫，退休公交司机，曾吸烟三十余年（每天一包），十二年前自己戒烟。
- 陈静，34 岁，女儿，社区卫生服务中心护士，爱唠叨「去查一下」，是全书里「懂一点医学的家人」。
- 林涛，36 岁，女婿，程序员（只在需要时出场）。
- 乐乐，6 岁，外孙，爱问直白的问题（「是不是有个坏人？」）。
- 家常细节：傍晚五点半准时做饭；油烧到冒一点青烟才下菜（「有锅气」）；抽油烟机是十几年前装的老式，吸力已差，患病后换了新机并把窗改成对开；炒完菜擦灶台三遍、推窗缝「放放味」；花坛靠墙一角种葱和两棵辣椒，用淘米水浇；每早六点在花坛边打太极；爱塞给邻居一把葱，口头禅「自己种的，没打药」；问过一句「我是不是哪里做错了」。
- 王阿姨的病情（只作故事背景，不构成任何诊疗说法）：春季社区免费体检，低剂量 CT 见左肺上叶约 1.2 厘米磨玻璃结节；手术后病理为肺腺癌，早期，切得干净；基因检测 EGFR 突变；术后每半年复查。

目 录

作者介绍 iv

序　一个从不吸烟的人，为什么得了肺癌 v

导言　从「发现癌」到「发生癌」 1

第一编　癌是什么——过期指令的显露 **29**

第1章　三张旧脸：恶魔、错误、敌人 30

第2章　身上到处是"癌种子" 41

第3章　肿瘤是一个不对身体负责的器官 51

第4章　一块地里，谁在喂这些细胞? 61

第5章　导航还在照旧路线开 71

第一编　编末 81

第二编　癌怎么发生——过期指令按原序重放（D） **83**

第6章　修复为什么收不了工 85

第7章　产房重开 97

第8章　返祖：回到几亿年前，还是回到妈妈的肚子里? 110

第9章　临界跃迁：癌前到癌，是一道坡，还是一道坎? 123

第10章　同一家面馆的三本账 134

第二编　编末 145

第三编　癌在哪里发生——土壤发许可证 **151**

第11章　同一把种子，两块畦 153

第12章　没吸过烟的人，吸了什么 165

第13章　同样一道口子，为什么老人好得慢? 176

第14章　夜班护士的三点钟：糖、缺氧与生物钟 187

第15章　守门人被收编 199

第三编　编末 210

第四编　癌为什么越治越难——三期与随期剂量律 **213**

第16章　一块变硬的地方　214
第17章　「没有变化」是什么意思　226
第18章　两句相反的医嘱　238
第19章　先到的不是癌细胞　252
第20章　局部的我，吃掉整体的我　261
第四编　编末　269

第五编　五种癌，五种侧重：五个天然实验　271
第21章　肺癌：空气就是土壤　273
第22章　肝癌：再生很强，不等于安全　296
第23章　胃癌：胃把自己改成了肠　321
第24章　结直肠癌：一条看得见的十年路　348
第25章　乳腺癌：一个出生后才长完的器官　373
编尾　五癌对照总表　395

第六编　癌可以怎样不发生——归队与守护　403
第26章　从消灭到归队：有一种癌，是被劝回去的　405
第27章　打一张网：一道锁有三个插销　417
第28章　五诊：一张还没有人验证过的体检单　428
第29章　让修复按时收工：普通人的防癌日常　441
第30章　合唱团里，没有人在指挥　452
第六编　编末　462

尾章　癌教给我们的　464
后记　478
附录　480
附录甲　引文核验总表（框架）　481
附录乙　各章待核事项汇总（成书前须逐条对原文）　485

导言

从「发现癌」到「发生癌」

◆ 一、一壶水和一张化验单

陈素云五十八岁，做了三十年小学语文老师，去年退休。她的妹妹在春天查出了肺里的一个小结节，后来确诊是腺癌。陈素云从那以后睡得很浅。（陈素云是本书虚构的陪读人物，下文每章的开头人物也一样。）

有一个晚上，她在厨房烧水，水开了，壶嘴在响，她却没动。她在想一个问题：妹妹不抽烟，也不熬夜，菜场买菜、公园散步，日子过得比她还规矩。怎么偏偏是妹妹？

第二天她去了书店，翻了半个下午的癌症书。书大致分两类。一类讲癌是什么：细胞出了错，基因坏了，长出一团不听话的东西。另一类讲怎么防：别抽烟，少喝酒，多吃蔬菜。两类书她都读得懂，可是读完，那个晚上的问题还悬在那里：

> **这个错，是怎么一步一步走到她妹妹身上的？**

这是本书要回答的问题。它和「癌是什么」不是一个问法，差别比看上去大。

◆ 二、旧问法和新问法

先看旧问法。旧问法问的是：癌是什么？哪个基因坏了？哪个细胞是祸首？它像一个侦探问案：现场找到了一把刀（突变），那就是凶器；凶器找到了，案子就算有了答案。

这个问法管用，而且立过大功。找到 EGFR 突变，才有了针对它的靶向药；认出乙肝病毒和肝癌的关系，才有了疫苗。本书不会说这条路错了。

可是它有一个留白：它只管「现场留下了什么」，不管「这一幕是怎么演到这一步的」。同样一个突变，在这个人身上躺了二十年没出事，在那个人身上三年就长成了瘤。刀在两处都有，案子却不一样。

新问法问的是：这个东西是怎样一步一步发生的？它走了哪条路？走在什么样的地方？为什么此时此地发生，不在别的时候别的地方发生？

这是从「发现」到「发生」的换位。发现，是把已经在那里的东西找出来；发生，是看一个东西怎么被一步步做出来。前一个问法面对的是一张照片，后一个问法面对的是一段录像。

照片很重要。可是只有照片，你永远回答不了「怎样」。

举一个医院里常见的场景。两位六十多岁的病人，肺里都查到了同一种突变。一位在随访里平平安安过了十几年，那个克隆始终没有动静；另一位三年后就确诊了。如果只看照片，两个人没有区别：同一把刀，同一个现场。区别在录像里：一位的肺里，这些年炎症不断，气道上皮一遍一遍地受伤、修补、再受伤；另一位的肺相对安静。

再往深想一层。正常人的身体里，其实到处躺着带突变的克隆。很多人的皮肤、食管、血液里，都能找到这样的细胞团，大多一辈子不出事。所以「有没有突变」不能回答「会不会得癌」。要回答，得看它被放在什么土里、走了哪条路。这一点，下一编会一件一件展开，也会指出它的边界：在某些高危的地方，比如 Barrett 食管里的 TP53 克隆，克隆本身就有很强的预测力，这时候「种子」的分量要往上调。本书不是要把种子扔掉，是要把它放回它该在的位置。

旧问法还有一个习惯，容易被忽略：它倾向于把原因想成一条直线，甲导致乙，乙导致丙。可是一道疤的故事已经说明，在身体里，原因常常绕圈。绕了圈的事，用一条直线是讲不圆的。

◆ 三、一杯水怎样变成冰

先不谈癌，拿一杯水来练手。

你把一杯水放进冰箱的冷冻层。几个钟头后，它成了冰。如果有人问你：这块冰是什么？你会说：冰，固体的水。这是发现式的回答。

现在你换一个问法：这块冰是怎样来的？你马上发现，有三样东西你绕不开。

第一样，这块冰长成了什么样。有的冰清亮透明，有的冰里一团白雾，有的冰顶上鼓起一个尖。这是它显出来的样子。本书叫它形状（学名叫显露，S）。

第二样，它是怎么冻的。慢慢降温，气泡有时间跑掉，冰清亮；骤然降温，气泡被封在里面，冰就混浊。同一杯水，走的路不同，冻出来就不同。本书叫它路（学名叫差异序列，D）。路不是一个时刻，是一串前后相接的变化。

第三样，水是放在什么地方、里面有什么。杯壁光不光滑，水里有没有细小的杂质，冷冻层有没有震动。有一粒灰，冰就从那粒灰开始长；没有灰，水可以冷到零度以下还不结冰。这些是水所在的条件。本书叫它土（学名叫特征纠缠，E，也就是各种条件缠在一起的状态）。

形状，路，土。三个词，本书后面只用这三个。

你看，一块冰不是「是什么」就能说完的。它是一个形状，但这个形状是沿着一条路长出来的，而这条路又是在一块土里走的。换一块土，同样的路走出别的形状；换一条路，同样的土也长出别的形状。

◆ 四、一道疤的故事

水太干净，三个词互相之间看不出有什么牵扯。再换一个有血有肉的例子：一道疤。

你小时候被开水烫过手背，留了一道疤。这道疤有三样东西可说。

形状：它现在的样子。发白，微凸，摸上去比周围硬，不出汗，也不长汗毛。

路：当年它是怎么愈合的。烫伤后先红肿，再起泡，再结痂，再慢慢长新皮。这一路上，有没有感染，有没有被反复抠破，愈合用了十天还是三个月，都留在了疤里。

土：这块皮肤本来的条件。你那年七岁还是七十岁，血糖高不高，营养好不好，那块地方血管多不多。同一场烫伤，七岁的孩子好得快，七十岁的老人好得慢。

到这里还是「三样东西」。接下来才是要紧的一步：

这三样不是各管各的，它们互相制造。

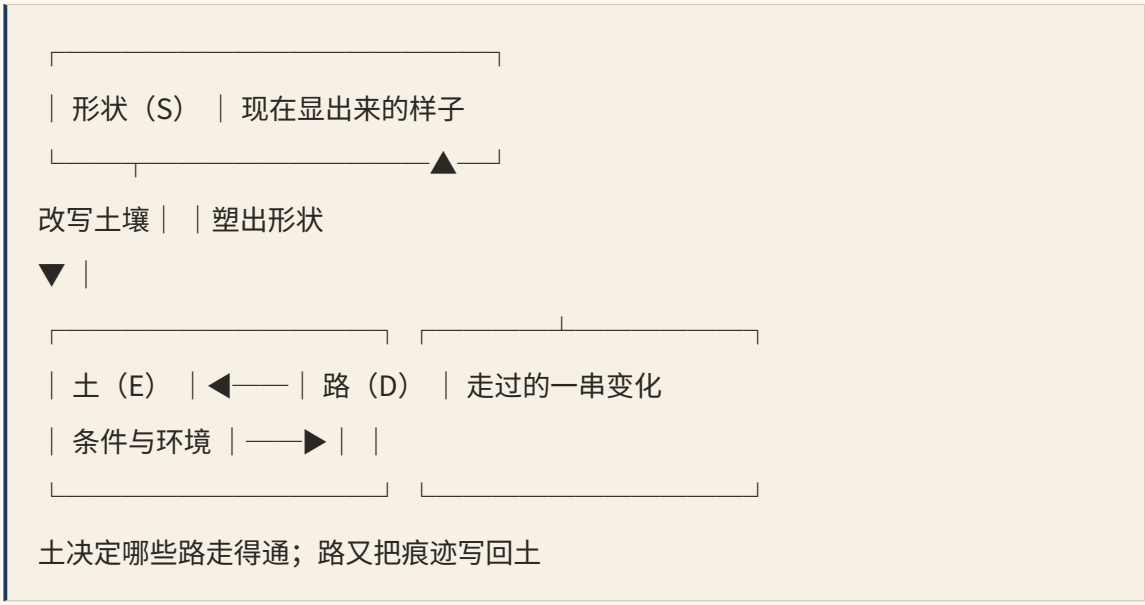
疤长成这个样子（形状），是因为路和土共同作用的结果。可疤一旦硬了，这块皮肤就变了：血管少了，弹性差了，下一次磕碰，它愈合的路径就和旁边的好皮肤不一样（土被形状改了）。愈合得慢，就更容易反复破、反复修，这条路又被改了（路被形状改了）。反过来，每一次反复修，又把疤塑得更厚（形状被路改了）。

这就是「互相制造」。不是甲推乙、乙推丙那样的一条直线，而是三样东西绕成一个圈，每转一圈，三样都变了一点。

本书叫这种圈回写：走过的路，把结果写回土里，写回形状里。下一圈，是在被改过的土上走的。

◆ 五、一张文字图

把上面的话画出来，是这样一张图：



这张图有三条线值得你多看一眼。

土决定路：同样一个想长的细胞，在炎症不断的土里可以一路走下去，在安静的土里被拦住。

路塑出形状：走了哪几步，决定最后显出什么样子。

形状改写土：长出来的东西，反过来改变周围的环境。肿瘤会改造自己周围的血管、免疫细胞和纤维，这是本书后面反复要讲的事。

这三条线接成一圈。癌，在这张图里不是图中的某一个点，是整圈在转。

◆ 六、为什么这和防癌有关

你可能会问：这些话和我有什么关系？

关系在于，旧问法给的是「谁坏了」，你能做的只是躲：躲致癌物，躲坏基因。新问法给的是「这一圈在哪里转」，你能做的事多了几样：

你可以看自己的土：慢性炎症有没有一直烧着，伤口有没有一直不好。

你可以看路走到了哪一步：是刚开头，还是已经走了很远。

你还可以问：现在这个阶段，哪些办法有用，哪些办法反而帮倒忙。

这不等于说「换一个问法癌就好治了」。本书的所有新说法，都有一个共同的要求：它们必须能被检验，而且可能会输。写在书里的每一个预测，后面都附着一句「怎样算它错了」。你读到最后会看到，这本书有两条足以让整本书作废的条款，书自己把它们写在明面上。

下面这一导言，分四个部分：

第一部分（你刚读完的）：把「发现」和「发生」的差别，用水和疤磨成三个词。

第二部分：定义页。本书自己造的几个新词，在这里一次讲清，后面的章不再重讲。

第三部分：与已有理论的切分。在你之前，已经有很多人在这条路上走过。本书先写他们说对了什么，再写本书承接了什么、多出了什么。

第四部分：全书的母题，两条独立的推翻条款，本书自认最弱的几处，以及这本书该怎么读。

◆ 七、定义页：本书自己的词，只在这里讲一次

下面是本书自己用的九个词。前面三个你已经认识了（形状、路、土），放在最后一条再正式落定。其余八个，每个按同一个格式讲：一句话说它是什么；一个家常例子；怎么量它；它的局限在哪里。

「怎么量它」这一条，不是装饰。一个说法如果量不出来，就只是一个说法。本书所有的词都尽量落在一个可以去实验室量的东西上，而且在每一条后面老实写出它量不准的地方。

先说一句总的提醒：以下好几个量，出自同一类数据，彼此并不独立。哪几个、怎么分开，在讲到的时候逐条写明。

（一）1→N 维持指令

一句话：身体出生之后，组织在自己原有身份之内做的事：复制、更新、修补，把旧的换成同样的新的。

家常例子：你的皮肤每个月大致换一茬。新皮长出来还是皮，不会长成肝，也不会半夜自己跑出去盖一栋楼。这是「从一个到很多个」的维持，所以叫 1→N。

怎么量：看组织身份基因是否稳定表达。肠上皮的细胞一直表达肠上皮的那套基因，肝细胞一直表达肝的那套。这套基因稳，就是维持指令在管事。

局限：「组织身份基因」的清单，不同组织、不同研究给得不完全一样；而且正常组织在修复时，身份基因也会暂时下调。所以它只能量「大致稳不稳」，不能量「一点不动」。

（二）0→1 开工指令

一句话：胚胎时期「从无到有」建造新结构的那一批程序：长出新的血管，让细胞钻进别的组织，不让母体免疫系统把自己清掉，让细胞回到没分化的状态并不停分裂。

家常例子：盖房子。1→N 是物业每个月换灯泡、补墙皮；0→1 是施工队进场，开挖地基、拉水电。施工队是必要的，可是房子盖好之后，施工队应当撤场，工地要封。

怎么量：看那些「胎儿期高表达、成年后本该关掉」的基因，是否在组织里重新出现，这类基因通常叫 onco-fetal（癌—胚）基因模块，比如肝癌里的甲胎蛋白（AFP）就是老例子。重新出现得越多，越像是施工队回来了。

局限：胎儿期的基因，成年后也有合理的少量表达（比如伤口愈合时）。所以光看「有没有」不够，要看「是不是成块地出现」。而且这个清单现在还在被修订。

（三）时序保真度

一句话：癌组织里重新出现的胚胎程序，是不是按胚胎当年的先后顺序出场，一致到什么程度。

家常例子：一份菜谱。同一批材料，你按先炒葱姜、再下肉、最后收汁的顺序做，和把步骤倒过来、乱过来做，出来的东西不是一回事。保真度问的是：癌组织重放这份「胚胎菜谱」时，顺序是按谱子来的，还是随手抓的?

怎么量：在 onco-fetal 的单细胞图谱上做拟时序（把细胞按状态排成一条先后的线），然后与「发育原序」比一致性，得出一个一致性系数。关键在对照：本书要求与四个更硬的对手比，不止与随机洗牌比（洗牌只是底线，不算对手）。这四个对手是：把顺序整个反过来（反序）；按演化年龄排的顺序（演化年龄序）；通用应激反应的顺序（通用应激序）；与同一谱系匹配的随机基线（谱系匹配基线）。

局限：这是全书最容易输的一条，也是本书的核心预测之一。它的输赢取决于「发育原序」的参照图谱做得准不准；而参照图谱本身，人体的部分还很粗。它还要比一个现成的指标多预测一点什么，才算有用：已有的「干性指数」（Malta 等，2018）就已经能量出癌里「像不像干细胞」，保真度必须说出干性指数说不出的事，否则只是换了个名字。

（四）收工时间常数

一句话：身体受了一次损伤，修复的信号亮起来，再落回平时的水平，要花多长时间。用「半衰期」来量：信号降到一半所需的时间。

家常例子：厨房失了一次火，消防员来了。有的小区，火灭了一刻钟，消防车就撤了；有的小区，火灭了，消防员还守着，隔三差五又冒烟，车走不了。收工时间常数，量的就是「消防车撤场」要多久。

怎么量：取活检或类器官（在培养皿里长出来的小组织块），在受损伤之后连续测几个时间点，看一组「伤口签名基因」回落到基线要多久。

局限：这里有一条必须说明白的限制，下面单独讲。另外，在人身上反复活检不现实，类器官又只是对真实组织的粗略模仿，所以数据大概会先来自动物和类器官，人身上的数据来得慢。

（五）许可指数

一句话：土壤对一个已经带着突变的细胞「放不放行」的程度。

家常例子：一粒种子在水泥地上发不了芽，在松软的肥土里就发了。种子（突变）是同一粒，放行与否是土决定的。

怎么量：把三样合起来：慢性炎症的评分，伤口签名，衰老细胞签名。三个数加权合成一个。越高，说明这块土越愿意放行。

局限：这个量在概念上与 Hanahan　2022 年新补进「癌症特征」的那几项使能特征（促肿瘤炎症、衰老细胞、表型可塑性）高度重叠，几乎就是它们的合成。本书不否认，下文切分一节会明说：许可指数的新处，不在这几个因素，在于把它们并成一个可以与克隆负荷、年龄一起去预测发病的数。

（六）自供比

一句话：一团肿瘤要长，需要许多「长」的信号；这些信号里，有多大比例是肿瘤自己的细胞或被它改造过的周边基质供给的，不靠身体的统一调度。

家常例子：一个村子本来靠县里统一配粮。后来村里自己开了仓、自己种了地，县里的配给还在，可是村里主要吃自己的。自供比就是「吃自己的」占的份额。比例越高，这个村子越不听县里的。

怎么量：在单细胞和空间转录组数据里，数出肿瘤区里「信号发出者」和「信号接收者」是不是同一批细胞或同一块被改造的基质，算出自供的份额。

局限：自分泌这件事，早就有人讲（见下文 Sporn 与 Todaro）；本书只是量化。而且「哪些算肿瘤自己的、哪些算身体统一供给的」，边界在组织里并不清楚，不同算法可能给出不同的比例。

（七）锁死三期

一句话：癌从可逆到不可逆，分三段：弹性期、硬化期、锁死期。

家常例子：一根铁丝。刚弯一下，松手它弹回来，这是弹性期；弯得多了，松手它弹不回，可是你用力还能掰直，这是硬化期；弯来折去，已经折出了死痕，再怎么掰都回不去，只能换一根，这是锁死期。

怎么量：这是本书里最需要事先写死的一条。弹性期不能说成「撤掉诱因就能退」，因为多数实体瘤根本没法撤因（你不能把一个人的老龄撤掉）。本书的操作定义改为三项同时满足：可塑性评分低；染色质的可及性（哪些基因的「门」是开着的）保持在组织原来身份的样子；在体内外受到挑战之后，细胞还能回到原来的身份。三项的阈值要在看数据之前先写下来，这样结果才有意义。阈值怎么定，〔待验〕。硬化期与锁死期用同一组指标往下读：三项里已有不满足，但给一点额外的推力（比如撤去维持它的信号、换一块土）细胞仍能回来，是硬化期；推力撤去或加大，细胞都回不去，是锁死期。这两段的读法同样〔待验〕。

局限：三期的两个交界，现在没有公认的临界点。本书把三期落成可测分期这件事，列在「多出来的四处」之一，也列在可以让它作废的条款里（见第四部分）。

（八）归队

一句话：癌细胞不是被杀死，而是重新回到了它所属组织的岗位上。

家常例子：一个本来在工厂做工的人，不知什么时候离了岗，在外面闹事。你可以把他关起来（消灭），也可以把他劝回工厂、重新上班（归队）。第二种做法，前提是他还认得自己的工位。

怎么量：要同时看到三件事：组织自己的功能程序重新表达；侵袭的表现消失；而且这两件事在撤药以后、在体内受到挑战时仍然保持。只看到「药在时好了」，不算归队。

局限：有的癌细胞，据目前所知，在药物下表现出分化的样子，一撤药就复发。这样的情形不能叫归队。所以这个词的判据故意写得严，宁可少认也不多认。

（九）形状·路·土（SDE 三维）

一句话：前面第三、四节已经讲过，不再重复；这里只补它们怎么量。

家常例子：前面的冰和疤。

怎么量：每一维都落在不同的数据上：形状看形态与组织病理，路看单细胞拟时序和纵向样本，土看微环境、炎症、暴露。三者合在一起，才是「发生」。

局限：这三个词是读书的工具，不是自然界里有三个抽屉。有的现象可以同时说成形状，也可以说成路。本书使用它们，是因为这样问最容易问出能检验的问题；一旦它们问不出新东西，就该放下。

特别说明：收工时间常数和许可指数，不是两个独立的量

读到这里，细心的读者会发现：收工时间常数用「伤口签名」来量，许可指数的三项里也有「伤口签名」。两个量吃的是同一类数据，所以它们**不独立**。如果你把两个量放进同一个模型，又说「两个都能预测癌」，那很可能只是同一个信号数了两遍。

本书的办法是钳制：把损伤的剂量和持续时间钳制成一样，再来比较。比如，在同样的烫伤、同样的暴露、同样的持续时间之下，有的组织签名很快落下

去，有的很慢；这时的差别才是收工时间常数的贡献。反过来，同样的收工速度之下，炎症和衰老背景不同的土，放行程度不同，那才是许可指数的贡献。做不到钳制的数据集，就不能同时说这两个量，只能说其中一个。

同样的提醒还适用于全书第五编的五个主测量：它们也不是五个互相独立的量，第五编开头会再写一次。

◆ 八、与已有理论的切分：先说他们说对了什么

一本书最容易犯的毛病，是把前人的话说成「只看到一半」，然后宣布自己看到了全部。本书不这样写。

下面一家一家过。每一家，先写他们说对了什么，再写本书承接了什么，最后写本书多出了什么。多出来的，要么没有，要么很少；很少的那几处，在这一节最后集中交代，并且全部标着「待验」。

请记住一个读法：「承接」的意思是，这件事别人已经讲过或者已经有证据，本书拿来用；「多出」的意思是，本书多走了一步，而这一步还没有被证明。

一、伤口与癌

Dvorak 在 1986 年写过一篇很有名的文章，大意是：肿瘤像一个不愈合的伤口。他注意到肿瘤里渗出的血浆蛋白、纤维蛋白沉积、新长的血管，和伤口愈合时的景象相似，只不过伤口愈合会收场，肿瘤不收场。后来 Schäfer 与 Werner（2008）把这个想法写成「癌是过度愈合的伤口」。更早的临床观察是 Marjolin 溃疡：长期不愈的烧伤疤痕或慢性溃疡上，多年以后会长出癌。

他们说对了：修复与癌共用同一套工具箱，而且「不收场」是关键。

本书承接这一整条线，伤口不愈是癌的一条老路，这不是本书发现的。

本书多出的一点是：把「不收场」落成一个可测的量，收工时间常数，并且问它能不能解释一件别的说法没解释好的事，各组织癌发生率为何差异巨大。这一点〔待验〕。

二、伤口签名

Chang 等人在 2004 年报告，把成纤维细胞受血清刺激时表达的一组基因（后人叫它「伤口签名」）拿到几种癌的数据里去看，发现带着这个签名的肿瘤，预后更差，也更容易转移。

他们说对了：伤口反应在癌里是看得见、量得出的，而且和结局有关。

本书承接：「伤口签名」这件工具，本书直接借用，它是收工时间常数和许可指数共同的输入。

本书没有多出新的签名。多出的只是用法：不看签名「有没有」，看签名在一次损伤之后「落下去要多久」。

三、癌症特征的新维度

Hanahan 与 Weinberg 在 2000 年提出癌的几项共同特征，2011 年增补，Hanahan 在 2022 年又加入几个新维度：表型可塑性、衰老细胞、促肿瘤炎症、非突变的表观遗传重编程、菌群的作用等。

他们说对了很多。必须老实说，**许可指数几乎就是 Hanahan 2022 的使能特征（促肿瘤炎症、衰老细胞、表型可塑性）的合成**。本书没有发现这些因素，这些因素在他们那里早已写明。

本书承接：全盘承接这几个因素的存在与重要。

本书多出的，只是把它们压成一个数，并问这个数在「克隆负荷＋年龄」之外，能不能多预测一点成癌的风险。这是预测，不是发现。

另外要把「失控」这一点说清。本书的母题说「癌不是失控，是过度服从」，这是对大众叙事的纠偏，因为大众常说的是「细胞失控了」。学界自己并不这样说：Hanahan–Weinberg 的框架本来就讲癌是劫持了正常程序。本书的「过度服从」，说得更近一点，是把「被劫持的是哪一套程序、按什么顺序」问了出来。

四、自给自足的生长信号与自分泌

Sporn 与 Todaro 在 1980 年提出「自分泌」：癌细胞自己分泌生长因子，再自己接收。Hanahan 与 Weinberg（2000）把「生长信号的自给自足」列为癌的第一条特征。

他们说对了：癌细胞不等身体批准，自己供自己。

本书承接：这是自供比的全部概念来源。

本书多出：只是量化，加了一个预测，血管生成开关处自供比会越过某个阈值。若无关，第4章作废。这一点〔待验〕，而且说它是「多出」已经略显抬举，更准确地说，它是一条老想法的刻度化。

五、返祖说

Davies 与 Lineweaver（2011）提出，癌是多细胞生物里古老的单细胞程序重新上台，肿瘤像一个「回到旧版本」的生命形态。

他们说对了：癌的行为，确实像是细胞退回了更古老的活法。

本书承接：旧程序重现这件事。

本书多出的，是把「旧」分成两种不同的旧：演化上的旧（单细胞祖先），和个体发育上的旧（你自己的胚胎期）。返祖说讲的是前者。本书主要押后者，并加一个会输的预测：重现的胚胎程序按发育原序出场（见下文，时序保真度）。〔待验〕

六、癌—胚重现与畸胎癌

很早以前，人们就发现肝癌病人的血里会出现胎儿肝才有的甲胎蛋白（AFP），结直肠癌里有癌胚抗原（CEA）。近年的单细胞研究（如 Sharma 等，2020，Cell）又在肝癌里看到一类像胎儿肝的内皮细胞和巨噬细胞。更早，Pierce 研究畸胎癌，发现这类癌里的胚胎癌细胞在合适的环境里能分化成多种正常组织，把癌和胚胎联系了起来。

他们说对了：癌里确实有胚胎的影子，而且不止一两个基因。

本书承接：「癌里有胚胎程序」是已有数据。

本书多出：只问了一件事，这些胚胎程序是成块的、按序的，还是零零散散的？这就是时序保真度的由来。〔待验〕

七、干性指数与细胞状态图谱

Malta 等（2018，Cell）用 mRNA 表达和甲基化做了「干性指数」，发现分化程度越低的肿瘤，干性越高、预后越差。Neftel 等（2019，Cell）在胶质母细胞瘤里画出了几种相互转换的细胞状态。

他们说对了：癌细胞在「像不像干细胞」的轴上有位置，状态之间还能互相转换。

本书承接：这两项工作是时序保真度的数据基础和方法对照。

本书必须多出一点，否则就没存在的理由：干性指数只说「有多像」，没说「按什么顺序像上去」。时序保真度必须比它多预测一点东西。如果多预测不出来，这个量就不必存在。这一点〔待验〕。

八、癌与演化年龄

Trigos 等（2017，PNAS）发现：癌里，演化上古老的「单细胞基因」被上调，晚近的「多细胞基因」被下调，而且两组基因之间的互作失调，并按基因的演化年龄排了序。

他们说对了：癌里有一条按演化年龄排的序，而且是互作出了问题，不只是个别基因升降。

本书承接：这条演化年龄序是真实的观察。

本书要把两条轴分开。Trigos 给的是演化年龄序；本书的是个体发育序。这是两件事，各有各的检验。第8章讲「多细胞施工顺序被倒着拆」，只用于演化这条轴；母题里的「按原序重放」，只用于发育这条轴。两者不能混用。

九、旧程序被唤醒：paligenosis

Mills 实验室描述过 paligenosis（Willet 等，2018）：已经分化的细胞，在受伤后，可以退回到类似干细胞的状态去帮忙修复，然后再回来；若途中带着突变，就可能成为癌的起点。

他们说对了：修复过程里，分化细胞可以「退回去再回来」。

本书承接：这几乎就是 1→N 与 0→1 之间那道门的细胞学版本。

本书多出：把「回不来」和收工时间联系起来，问：回来的钟，是不是在某些土里被拧慢了。〔待验〕

十、增殖是默认态：组织场理论

Sonnenschein 与 Soto 的组织场理论（TOFT）说：细胞的默认状态是增殖，不增殖才需要被组织控制；癌是组织场紊乱，不是细胞「出错」。

他们说对了：把癌看成「组织层面」的事，而不是只盯着一个细胞里的突变。这对本书影响不小。

TOFT 也是对本书用语的一个直接竞争。「指令」「服从」是一套语言，「默认增殖、组织失去约束」是另一套。同一批数据，两套话都讲得通。本书不假装能一锤定音，只说：如果「按原序重放」这一条检验通过，「默认增殖」的说法就要多添一层解释，才讲得通为什么重放得有序；如果没有通过，TOFT 的说法更省事，本书这套语言就该让位。

十一、种子与土壤、两阶段致癌

Paget 在 1889 年（Lancet）写下「种子与土壤」，解释为什么乳腺癌总爱去某几个器官：种子要落在合适的土里才长。Berenblum 的两阶段致癌实验（在小鼠皮肤上先涂一次引发剂，再反复涂促进剂）则表明，致癌至少分「起始」和「促进」两步，两步缺一不可。

他们说对了：突变是必要的，却不是充分的；土壤和促进过程同样重要。

本书承接：全部。「土壤发许可证」这个说法，在一百多年前就有了。

本书多出的只是「许可指数」这个把土壤合成一个数的做法，以及把它与克隆负荷放进同一个预测模型里。

十二、干细胞分裂次数

Tomasetti 与 Vogelstein（2015，Science）发现，不同组织的癌发生率，大部分差异能由该组织干细胞一生分裂的次数来解释。

他们说对了：分裂越多，出错的机会越多，这是有数据撑着的一条主线。

本书承接，并且把它当作靶子之一：控制了分裂次数之后，若收工时间常数不能再额外解释组织间差异，第二编作废。这是一条致命的检验，也是本书必须面对的。

十三、作弊细胞与集体自我

Aktipis 等（2015）把癌放进多细胞合作的演化里：多细胞体靠合作维持，癌细胞是合作里的作弊者。Levin 则从生物电与信息的角度提出，癌是细胞与整体「集体自我」脱钩，把边界缩回了单个细胞那么大。

他们说对了：癌的本质之一，是局部背离了整体。

本书承接这一点，并借用「局部的我」这个说法。

本书多出：只有自供比这个刻度，以及它的阈值预测。

十四、癌吸引子

Huang、Ernberg 与 Kauffman（2009）提出，癌是基因调控网络里的一个稳定吸引子，细胞落进去就难出来。

他们说对了：癌是个稳定的状态，不是一条直线上的错误累积，这能解释为什么癌那么顽固。

本书承接：「稳定态」。

本书多出：想把吸引子的「深度」落成三个可以测的分期：弹性期、硬化期、锁死期。能不能落成，是本书的第三处待验。

十五、肿瘤逆转与畸胎瘤的启示

Weaver 等（1997）在三维培养里，用抗体阻断整合素，让乳腺癌细胞回到了类似正常的结构，Bissell 实验室的这条线说明：环境信号可以让癌细胞表型逆转。Mintz 与 Illmensee（1975）把畸胎癌细胞放进早期小鼠胚胎，发现它们参与形成了正常的嵌合小鼠。

他们说对了：癌的表型并不永远锁死，土可以改写它。

本书承接：这是「归队」这个词的实验祖先。

本书多出：只是追问「哪些癌还能这样逆转、哪些不能」，并说区别在锁死期。这是第六编要面对的检验。

十六、适应性治疗与先发后发

Gatenby 的适应性治疗（2009 年起）主张：对付会耐药的癌，别一味最大剂量，让药敏的细胞留着去压制耐药的细胞。Staňková 等（2019，JAMA Oncology）又把「先发打击、后发打击」写成了博弈论框架，早已在讨论「什么时候该狠打」。

他们说对了：耐药是演化的结果，治疗方案本身是演化的压力。

本书承接这条线，不声称自己多出了「何时狠打」这个问题。

本书唯一多出的，是用可塑性锁死期（而不是耐药的代价）来给病人分层。这一点，本书放在第四编，并且全部标〔待验〕，尤其是硬化期的部分。

十七、凤凰涅槃式再生

Li 等（2010）与 Huang 等（2011）报告，被治疗杀死的癌细胞，其凋亡过程里的 caspase-3 通过前列腺素 E2 等信号，反过来促进残余肿瘤细胞的再生，称为「Phoenix Rising」。

他们说对了：治疗杀死细胞本身，也会启动一场修复。

本书的母题末句「治疗也落在同一条回路上」，几乎就是他们已经讲的事。本书承接，不据为己有。

本书多出的，是把「起源」和「耐药」放进同一条修复回路来看，问它们能不能用同一个量去预测。这是第二处待验。

十八、肿瘤是一个器官

Egeblad 等（2010，Developmental Cell）写过「肿瘤是器官」：肿瘤不只是癌细胞的堆，里面有血管、基质、免疫细胞，像一个长歪了的器官。

他们说对了：只盯癌细胞，会漏掉一大半。

本书承接，并且补一笔：这个「器官」不是随意长的，它的搭建顺序像胚胎施工。这个补法本身就落回时序保真度，同样〔待验〕。

十九、胃癌的级联

Correa 在 1992 年（Cancer Research）提出了胃癌的多步级联：慢性胃炎、萎缩、肠化生、异型增生、癌。他还提出过级联里存在某个「不可回头点」。

他们说对了：胃癌是一条看得见的阶梯。本书第23章讲的「窗口关闭」，是对 Correa 的承接，不是新发现。

二十、体细胞突变理论

最后要点名的，是大家都熟悉、却常被当成背景的一条：一百多年来，肿瘤学的主流叙述是「基因变异驱动癌」。这条叙述依然站得住，本书从不否认突变是癌的重要原因。

本书承接它，并且在它后面接着问：在「突变已经存在」之后，为什么有的克隆变成癌，有的躺一辈子不动？这个问法前人也问过（见上面的种子与土壤）。本书在这里没有多出任何东西，只是把后半截的问题摆在前面。

◆ 九、诚实原则：多出来的只有四处

把前面二十家的话收拢，本书多出来的，只有四处，每一处都标「待验」：

① **「按发育原序重放」这一条会输的预测**，也就是时序保真度。

② **把癌的起源和癌的耐药，放进同一条修复回路**来看。

③ **锁死三期若能落成可测的分期**，把吸引子的深度变成临床上能用的东西。

④ **五诊的预注册验证**：诊种子、诊土壤、诊路径、诊锁死、诊整体，事先写好方案，再去验。

除这四处之外，其余全是承接。如果你在后面的章节读到某一句像是「本书的发现」，请对照这四处：不在这四处里的，就是前人早已讲过的，本书只是把它拿过来，换了一个顺序摆。

下面用一张表，把这些话收在一起，方便你翻回来查：

前人	说对了什么	本书承接	本书多出（均〔待验〕）
Dvorak 1986；Schäfer & Werner 2008；Marjolin	癌像不愈合的伤口	全部	收工时间常数
Chang 2004	伤口签名可量、可预后	借用签名	看「落下去要多久」
Hanahan 2022	使能特征与新维度	全部因素	合成许可指数并检验增益
Hanahan & Weinberg 2000；Sporn & Todaro	自给自足的生长信号	概念	自供比的刻度
Davies & Lineweaver 2011	返祖、旧程序重现	重现	区分演化旧与发育旧
AFP、CEA；Sharma 2020；Pierce	癌里有胚胎影子	数据	成块、按序与否
Malta 2018；Neftel 2019	干性与细胞状态	方法	必须多预测点什么
Trigos 2017	演化年龄序、互作失调	观察	两条轴分开
Mills；Willet 2018	分化细胞可退回再回来	机制	回来的钟
TOFT	增殖是默认态	组织层面视角	竞争解释，正面回应
Paget 1889；Berenblum	种子与土壤、两阶段	全部	许可指数入模型
Tomasetti & Vogelstein 2015	分裂次数解释差异	靶子	看额外解释力
Aktipis 2015；Levin	局部背离整体	说法	自供比阈值
Huang & Kauffman 2009	癌是稳定吸引子	稳定态	三期可测分期

前人	说对了什么	本书承接	本书多出（均〔待验〕）
Weaver 1997；Bissell；Mintz 1975	表型可逆	实验祖先	逆转与锁死期的关系
Gatenby；Staňková 2019	何时狠打	全部问题	用可塑性锁死期分层
Li 2010；Huang 2011	治疗杀死也启动再生	全部	起源与耐药同一回路
Egeblad 2010	肿瘤是器官	全部	施工顺序
Correa 1992	胃癌多步级联	全部	无

◆ 十、全书母题：过期的指令

前面讲了问法，讲了词，讲了前人。现在可以把本书的一句话说出来了。

> **癌不是细胞失控，而是细胞过度服从一套过期的旧指令。**

你可以这样理解它。胚胎时期，身体有一套 0→1 的开工指令：造新结构的施工队，会钻进别的组织，会造血管，会躲开免疫，会不停分裂。出生之后，这套指令本该封存，成年的身体只按 1→N 的维持指令运行。

癌，是这套过期的指令，在子宫外被按原有的顺序重新执行。

那把钥匙是什么？本书的回答是：修复收不了工。身体受伤，修复程序启动；如果修复按时收工，一切归位；如果修复一直不收工，修复本身的工具箱就会一段接一段，把更深处的旧指令调出来。

所以本书提出一个听上去有点反常的说法：**决定癌风险的，也许不是身体修复得有多强，而是修复能不能按时收工**〔待验〕。再生强不等于安全：修复按时收工，风险才可能低，据报道，蝾螈和涡虫就是这样（这方面的证据偏少，多为

个别观察和实验结果，〔待验〕，不能说已经被解释）；修复收不了工，旧指令就可能一段接一段地出场。

这里要把「失控」和「过度服从」的差别，用一句话交代。大众说「失控」，是说癌细胞乱来；本书说「过度服从」，是说它做的每一件事（钻、造血管、躲免疫、分裂）都能在胚胎程序里找到对应，并不乱。这是一个比喻；它在医学上指的是：癌里被激活的程序，与发育和修复程序高度重合。比喻本身不是证据，证据在后面的章节。

书里还会反复用到两个比喻，这里先说清。一个是「产房」：它指胚胎和胎儿期那个允许从无到有建造新结构的环境；在医学上，指的是 0→1 开工指令被允许运行的组织状态，成年人身上只有在妊娠、哺乳、伤口愈合这类合法时刻才会短暂重开。另一个是「收工」：在医学上，指修复信号回落到基线、组织回到平时的维持状态。两个都是比喻，每次用完，本书都会说一句它在医学上指什么，从不把它当证据用。

还有一件事值得先说：这条母题不是说「每个癌都严格按同一份剧本演」。不同的癌从不同的地方进，重放的块也不一样，第五编的五种癌就是五个入口。母题要问的只是：重放有没有序，序是不是来自发育。

治疗也可能落在同一条回路上：何时该狠打、何时该收手，也许要看这套旧指令已经执行到哪一期〔待验〕。具体治疗方案，请听你的医生；本书只讲道理和证据。

◆ 十一、两条互相独立的推翻条款

一本书敢不敢写下「怎样算我错了」，是它值不值得信的第一个记号。

本书全书母题有两条推翻条款，**各自致命，互相独立**：

条款（a）按序重放。 若癌组织里重新出现的胚胎程序，其时序一致性不高于更硬的零模型（反序、演化年龄序、通用应激序、谱系匹配的随机基线），则「按原序重放」作废。

条款（b）三期可测。 若锁死三期不能在纵向样本里，由事先写定的可测指标区分开，则「三期」作废。

说明一点：随机洗牌是底线，不算对手；连洗牌都赢不了，更谈不上同这四个对手比。

这两条为什么要分开写？因为它们可以一条败、一条胜。序不显著，不等于三期不存在；三期分不出，不等于重放不按序。分开写，才不会让一条的失败顺手遮住另一条。

关于「败了怎么办」，有一句要说准：序不显著，只能说明没有观察到有序重放，不能由此说「癌是随机拼装」。随机拼装是另一个要单独去证的命题。败了仍然会产出数据，因为一份「产房地图」，也就是癌里每一块胚胎模块在什么位置、什么时候出现，无论结果如何都是新的一手数据。

各编各章还有自己的推翻句，写在编末和章末。它们是小条款；这两条是总条款。

◆ 十二、本书自认最弱的几处

写一本书，最该主动交代的，是自己哪里站得不稳。下面几处，是本书自己认为最弱的，你读到相应的章节时请带着怀疑去读。

第一，两个量共用输入。收工时间常数与许可指数共用伤口签名，这在定义页已经写明，办法是钳制损伤剂量与持续时间。可是钳制在人身上很难做到，所以这两个量的区分，在相当长时间里可能只能在动物和类器官中做。

第二，零模型选得对不对。时序保真度赢不赢，看和谁比。零模型选得松，容易赢；选得太硬，也许永远赢不了。本书事先写下四种，是为了不让结果出来之后再挑对手，可这四种是不是恰当，本身值得吵。

第三，竞争解释一直存在。同一批数据，吸引子网络（Huang）、组织场紊乱（TOFT）、返祖（Davies–Lineweaver）都可以讲得通。本书把它们列为竞争解释，没有把握说本书的说法一定更好。

第四，与已有试验的张力。CANTOS 里对肺癌的结论只是探索性分析（Ridker 等，2017）；后来针对炎症的 CANOPY 系列试验，CANOPY-1、CANOPY-2 与 CANOPY-A 都是阴性，其中 CANOPY-A 是已切除的早期肺癌的辅助治疗，与「土壤发许可证、压住炎症就能压住癌」的直觉有张力。本书不用「许可指数只管预防，不管治疗」这种事后划界来绕开它：如果土壤确实起作用，为什么压炎症没能改善已切除肺癌的结局，这是一个必须面对的问题，第12章会正面写。

第五，证据偏少的比喻。蝾螈、涡虫的低癌，证据主要是个别观察和实验结果，只能说「据报道」，不得说「已被解释」。肝再生和早发结直肠癌等处，本书也按现有证据来写：肝部分切除后再生大约一到两周就停，这本身是调控良好的「按时收工」，所以肝癌的问题是「损伤不停」，不是「再生太强」；早发结直肠癌是不是走了不同的路，也只是一个待验的问题。

第六，五个主测量并不互相独立。第五编的五种癌各自推出一个主测量，五个量彼此共享数据和概念，不能当五份独立证据去相加。

第七，三期的阈值还没有定。弹性期的三项操作定义，阈值要在看数据前写死，现在还没有写死。

◆ 十三、放回日子里：陈素云的那个晚上

回到陈素云。

那天夜里她把书合上，没有得出什么答案，可是换了一个问题。她不再问「妹妹为什么是她」，她问的是：妹妹肺里的那块地方，这些年发生过什么？

她想起妹妹在老房子里住了十几年，厨房窗对着天井，炒菜的油烟散不出去，冬天总咳嗽，咳了好些年，总说「老毛病」。她没有因此得出「就是油烟」。本书也不会得出这个结论：一个具体的人，得病的原因，没有人能凭几句回忆下断语。

她明天能做的，是一件小事：给自己家的厨房装一个能把油烟排出去的风扇，再给自己约一个体检。身体或心里的难处大了，请找医生。

◆ 十四、这本书怎么读

这本书有六编，三十章，加序和尾章。读法有三种，你可以挑一种。

从头读。序、导言，然后第一编到第六编。每一编讲一个维度：第一编讲形状，第二编讲路，第三编讲土，第四编讲三者怎样互相制造并越治越难，第五编拿五种具体的癌当五个天然实验，第六编讲怎样不发生。

带着问题读。你家里有谁得了哪种癌，就先读第五编对应的一章（肺、肝、胃、结直肠、乳腺），读不懂的词，回到这里的定义页。

只读防癌。直接去第六编，第29章是普通人的日常办法，不需要先读前面。

每一章的结构一样：开头是一个虚构的人，中间是几个小节，倒数第二节落回他的日子，末尾是「带走的话」「本章可以被推翻的那句话」和「想一想」。每编的末尾是「本编可以被推翻的那句话」。

最后一个提醒：书里出现的人物，都是为了帮你读书而设的虚构人物，不是真实的患者；书里不给任何诊疗、用药或剂量建议。你的身体有疑问，请找医生。

带走的话

别只问癌是什么，要问它是怎样一步一步长成这样的：形状、路、土，三样互相制造。

本章判错句

全书只有四处是本书多出来的（时序保真度、起源与耐药同一回路、锁死三期的可测分期、五诊的预注册验证），其余都是承接；若读者能指出这四处之外还有哪一条「新发现」前人没有讲过，请告诉本书的作者，再版时会改。

想一想

1. 你认识的一件「旧伤」（一道疤、一个反复发作的炎症），它的形状、路、土各是什么？

2. 一个说法，怎样才算「会输」？你能不能为自己相信的一个看法，写下一句「若出现某某，我就改」？



第　一　编

癌是什么——过期指令的显露

导　语

这一编五章，只问一件事：你在报告单上、在切片里、在病床边看见的那个东西，到底是什么。

第1章先把三张旧脸摆出来：恶魔、错误、敌人。它们各对了一块，也各留了一块空。第2章去看身体本身：没生癌的人，身上也到处是带着癌基因突变的细胞，所以"种子"不是全部。第3章去看肿瘤：它有血管，有邻居，有分工，长得像一个器官，可是这个器官不替身体做事。第4章问它怎样学会"自己供自己"。第5章回过头，拆掉一个人人都在用的词：失控。

这一编只看**形状**：癌长成了什么样。路和土，留给后面两编。

五章合起来，要做的是换一个问法。老问法是"它哪里坏了"；本编的问法是"它在照着哪一份单子干活"。越细看，癌越不像一堆乱，越像一套有顺序的动作，只是做错了地方、做过了时候。

01

第1章

三张旧脸：恶魔、错误、敌人

◆ 一、病房走廊里的三句话

齐月仙，六十一岁，在菜市场卖了三十多年豆腐。这个星期，她丈夫方德福在医院查出了胃里的癌。（齐月仙和后面出现的人物，都是虚构的陪读人物，不是哪一位真实的患者。）

病房外的走廊很窄，来的人把它站满了。她听见了三句话。

大姑姐七十多岁，攥着一串佛珠，说："前年老屋拆的时候，门口那棵老槐树也砍了。我早说过，动了不该动的东西，要出事的。"

儿子三十二岁，在软件公司上班，低头看着手机："爸这是细胞里的程序出了 bug。基因出错，复制的时候错了，一直错下去。"

外甥当过兵，拍了拍舅妈的肩："舅妈，别怕。这是一场仗，得打。医生都说了，要主动出击，不能给它留空子。"

齐月仙一句也没接。她站在那里想：老方这辈子没跟人红过脸，没害过谁，也没砍过什么树。到底是谁，对他做了这件事?

这三句话，听上去只是三个人的脾气：一个信命，一个懂技术，一个爱打硬仗。可是把它们放大来看，每一句都是一套关于癌的完整说法。每一套都有很长的来历，也都实实在在帮过人。

本章先把这三套说法，一套一套摆到桌上。先说它们对在哪里，再说它们各自留下了什么没问。

◆ 二、第一张脸：恶魔

先说那句"动了不该动的东西"。

癌很老。古希腊的医生希波克拉底，用一个词叫它：karkinos，意思是螃蟹。大意是，肿块硬，周围的血管鼓出来，像螃蟹伸出的腿。后来的盖伦认为，这是体内一种黑色的液体积多了，淤住了。中国的古书里，也有类似的画面：乳房里的硬块，叫"乳岩"；岩，是石头，又硬又凹凸不平。"癌"这个字本身出现得晚，有说法认为宋代的医书已经用到它，这一点〔待核〕。

这些名字都在做同一件事：给一个看不见来路的东西，起一个看得见的样子。

来路看不见，是癌最让人难受的地方。它不像天花，有人传给你；不像骨折，有一个摔下去的下午。它就是在某一天，悄悄地在了。人心里空着一块，要有东西填进去。于是填进去的是命，是报应，是冲撞了什么，是前世欠下的债。

这一张脸有对的地方，有两处。

第一，它认得出癌的"陌生感"。病人和家属常说：这不是我。肿块明明长在自己身上，却像一个闯进来的外人。这种感觉不是迷信，它说的是一件确实发生的事：身体里有一部分，不再听身体的话了。

第二，它认得出癌的古老。古代的遗骨里，据报道也找得到肿瘤留下的痕迹。癌不是现代工业才造出来的东西。

可是这张脸有两处硬伤。

一处，它没有把手。说"是命"，你什么也做不了；说"是报应"，你只能认罪。它不告诉你该查什么，该躲什么，该问医生什么。

另一处，它会反过来伤人。苏珊·桑塔格在一九七八年的《疾病的隐喻》里讲过，大意是：人们总把癌说成性格的毛病，说压抑、想不开、脾气差的人才得癌；这样一来，生了病的人除了受苦，还得背上一层"是你自己招来的"。她写的是那个年代的流行说法。今天，据本书所知，还没有可靠的证据说明性格或情绪能单独导致癌。

还有一层，是在病床边最常听到的那句："我是不是哪里做错了？"这句话是恶魔这张脸留在今天的影子。它把一个多半没有答案的问题，变成了一份罪名。对癌的多数来源，我们能说的只是风险高一点、低一点，说不出"就是你做错了什么"。

所以恶魔这张脸，要留下的只有它那份"陌生感"，别的都得放下。

◆ 三、第二张脸：错误

再说儿子那句"程序出了 bug"。

这张脸的历史，比它的名字短得多，却结实得多。

一七七五年，伦敦的外科医生波特（Percivall Pott）注意到，扫烟囱的孩子，成年后阴囊上容易长癌。他猜是烟囱里的煤烟。这是人类第一次把一种癌，和一种具体的东西连在一起。过了一百四十年，一九一五年，日本的山极和市川把煤焦油涂在兔子的耳朵上，涂了很久，耳朵上长出了癌。癌从此可以在实验室里造出来。

差不多同时，德国的生物学家博韦里（Theodor Boveri）在一九一四年提出一个猜想：癌细胞里，染色体大概出了毛病，一个细胞的"内部"变了，它的子孙也就跟着变。这是"错误"这张脸最早的轮廓。

后来的事，一环扣一环。一九一一年，劳斯（Peyton Rous）发现鸡的一种肉瘤可以由病毒传下去。一九七六年，毕晓普和瓦穆斯（Bishop 与 Varmus）发现，那种病毒带的致癌基因，鸡自己身上本来就有一份正常的"原型"。这个发现后来拿了诺贝尔奖。一九八二年，几个实验室找到了人类膀胱癌细胞里的一个基因，叫 RAS，它与正常版本只差一个"字母"。一九七一年，克努森（Alfred Knudson）从视网膜母细胞瘤的家系里推出一个"两次打击"的想法：要有一个基因的两份拷贝都坏掉，癌才出来。一九九〇年，费伦和福格尔斯坦（Fearon 与 Vogelstein）把结肠癌画成一条路：腺瘤一步步变大，每一步多一个基因的变化。

到了二〇一三年，福格尔斯坦等人汇总了大量肿瘤的测序结果，大意是：一个典型的实体瘤里，实际推着癌往前走的"驱动突变"，只有寥寥几个。这句话听上去很小，分量却很大：它说明癌不是整个基因组一起崩，而是几个关键位置上出了事。

这张脸给了人类最实在的东西：药。

慢性粒细胞白血病的病人，细胞里有一条"费城染色体"，两个基因接在了一起，造出一个一直开着的酶。知道了这一点，才有了二〇〇一年上市的伊马替尼。许多本来几年就走的病人，从此可以带着病长期生活。这是"错误"这张脸交出的成绩单。后来，针对 EGFR、HER2 等位点的药物，一个接一个出现。每一种药的背后，都是某个人先弄清了：这个癌，是哪一个开关一直开着。

可是它也留下了三处没问的地方。

第一处，同一个突变，在没生癌的人身上也能找到。这是下一章的主题。

第二处，突变从哪里来，为什么偏偏落在这个器官、这个年纪、这个人身上，光看基因说不完。烟、酒、病毒、炎症，都是"土"那一边的事，本书第三编会专门讲。

第三处，也是本书最想问的：这些突变做了什么？它们让细胞学会了侵袭，学会了给自己造血管，学会了躲开免疫，学会了不停分裂。这些全是"本事"。一个东西坏了，会失灵；可是侵袭、造血管、躲免疫，是一套套有章法的动作，不是失灵能得出来的。

说句公道话：学界并不是没有看到这一点。汉纳汉和温伯格（Hanahan 与 Weinberg）二〇〇〇年提出的"癌的特征"，写的就是癌细胞"获得"的几种能力；他们后来也多次承认，其中不少是在劫持身体里本来就有的正常程序。所以说癌是"劫持"，在学界早就不新鲜。新的是后面的追问：劫持的是哪一套？按什么顺序？这个问题，本书从第5章起慢慢回答。

另外还要说明，"基因出错是起点"这个说法，并不是人人认同。桑嫩谢因和索托（Sonnenschein 与 Soto）提出过"组织场理论"，大意是：细胞天生的默认状态是增殖，癌是组织的结构和信号乱了，不是某个基因先坏。这是一个正经的竞争解释，本书会在第5章正面回应它。

◆ 四、第三张脸：敌人

再说外甥那句"这是一场仗"。

这张脸最年轻，也最有力气。

一九四二年，耶鲁的两位药理学家古德曼和吉尔曼（Goodman 与 Gilman），把芥子气的近亲"氮芥"用在一个淋巴瘤病人身上，肿块退了。这是化疗的开头。一九四八年，波士顿的法伯（Sidney Farber）给患白血病的孩子

用一种叫氨基蝶呤的药，孩子们的病情暂时好转，虽然很快又复发。他证明了一件事：癌是可以被药物压下去的。

一九七一年，美国总统尼克松签署了《国家癌症法》。人们把它叫作"向癌症宣战"。从那以后，战争的话就成了癌症世界的通用语言：攻克、杀灭、负隅顽抗、弹尽粮绝、一线、二线、阵地。

这一套话有实打实的功夫。它让国家把钱和人拿出来，让一代代医生盯着一个目标。一九五七年和一九五九年，伯内特和托马斯（Burnet 与 Thomas）先后提出，免疫系统平时就在巡逻，会认出并清除刚冒头的癌细胞。二〇一八年，艾利森和本庶佑因为让免疫系统重新"睁眼"拿了诺贝尔奖。

战争的话还交出了实打实的胜利。在富裕国家，儿童急性淋巴细胞白血病的五年生存率已经达到九成上下〔待核〕；睾丸的生殖细胞肿瘤，多数能治好；霍奇金淋巴瘤也一样。这几种癌，是"狠打"打赢了的地方。

可是这张脸也有它的硬伤。

第一，敌人是用自己的细胞做的。癌细胞和你有同一套基因，大部分是你自己，只是改了几处。免疫系统看它，常常像看一个受了伤的自己人，所以才会睁一只眼闭一只眼。

第二，药也伤自己。打仗总会误伤，所以病人才会掉头发、恶心、白细胞下降。

第三，也是最麻烦的：敌人会变。一场仗打下来，大部分癌细胞死了，剩下的却更结实；过了一年半载，复发的癌比原来的更难缠。这在医学里叫耐药。有人研究这种"越打越强"的现象，发现它很像达尔文的自然选择：药是选择的力量，活下来的就是抗药的。

战争的框架本身也在自我修正。加提比（Robert Gatenby）等人在二〇一九年前后写过"先打一击、再打一击"的思路，大意是：对付会变的敌人，第一击要想好，第二击要提前备好。也就是说，"狠打"本身就不是一句口号，里面有很多讲究。这一点，第四编会再回来。

桑塔格同样批评过这张脸。她说，战争的比喻让人觉得，病人"输了"就是不够勇敢。病人明明已经够累了，还得为"战况"负责。这一点，今天很多医生和病人都同意。

◆ 五、三张脸各答一个问题

回到走廊。

大姑姐、儿子、外甥，其实是在回答三个不同的问题。

大姑姐回答的是："为什么是他？"这是意义的问题。恶魔这张脸管的就是这个：给苦难一个理由。

儿子回答的是："它是怎么坏的？"这是机制的问题。错误这张脸管的是这个：哪个基因、哪个位置、哪一步。

外甥回答的是："现在怎么办？"这是行动的问题。敌人这张脸管的是这个：谁来打，怎么打，什么时候打。

三个问题都是实在的问题，三套答案各有各的用处。所以本书不打算把任何一张脸扔掉。

可是三张脸有一点是共同的：它们都把癌当作一样东西。一个闯进来的恶魔，一处写错的字，一个入侵的敌人。东西，是在某一个时刻"出现"的，出现了以后，就在那里。你要么发现它，要么消灭它。

本系列的尺子是：发现还是发生。发现，是把一样已经在那里的东西找出来；发生，是问这样东西怎样一步一步长成了这个样子。三张旧脸，都是发现式的。它们告诉你癌是什么，却不太告诉你癌是怎样一步一步变成癌的。

◆ 六、手机里的第四张嘴

今天，这三张脸不只在走廊里，也在手机里。

你大概见过这样的短视频：一个人，神情笃定，说某种东西"专门喂癌"，或者某个偏方"让癌细胞饿死"。这类话常常把三张脸拼在一起用：先用恶魔的口气吓你一下，说你吃错了、住错了；再用错误的口气给一个看似科学的名词；最后用敌人的口气卖一样东西，说它能"杀灭"。

三张脸拼起来，听着比任何一张都完整。可是拼起来的东西，并没有多回答一个问题。它们仍然只在回答"是什么"，不回答"怎样发生"。

遇到这种话，有一个很朴素的检验：它说的那个"东西"，是在谁身上、什么条件下、用什么方法证明的？一个只会说"是什么"、不肯说"怎样一步一步"的说法，就值得多留一个心眼。

◆ 七、一张名单，像一份施工清单

还有一件事，三张脸谁都没有认真问过。

把癌细胞会做的事列成一张表：它们不停地分裂；它们能钻进邻近的组织里；它们给自己拉血管；它们让免疫系统装作没看见；它们回到一种更"年轻"、更不专门的状态。

现在换一个场景，看一个刚着床的胚胎。受精后一周多，一团小小的细胞埋进子宫壁里。它得做几件事：钻进去，所以要侵袭；让母亲的血管给自己供血，

所以要造血管、引血管；让母亲的免疫系统不要把它当外来物排斥，所以要躲免疫；它自己还要飞快地分裂。

两张名单，几乎一模一样。

胎盘当然不是癌。它钻到合适的深度就停，到该停的时候停；癌不会停。但这两张名单为什么这么像？是巧合，还是癌其实是在翻出胚胎时期那一套本事来用？

本书的全部回答，压在一句话里：

癌不是细胞失控，而是细胞过度服从一套过期的旧指令。

用家常话讲：盖房子的时候，有一套施工单，写着先挖地基，再立柱，再拉水电，每一步该做什么。房子盖好之后，这套单子本该收进柜子，日常只剩下"维修保养"这一份。身体也是这样。胚胎时期，细胞按一套"开工指令"从无到有造出新东西；出生以后，这套指令应该封存，成年身体按另一套"维持指令"运转，只在原来的身份里更新、修补。

本书的看法是：癌，是封存的那套开工指令，被人从柜子里翻了出来，而且是照原来的顺序，一段一段地执行。至于是谁翻的、怎么翻的，是后面几编的事。

这个想法并不是凭空而来。返祖的说法、"癌里重新出现胎儿基因"的研究，前人已经做了很多，导言里会逐一交代。本书多出的一点，是一个会输的预测：这套旧指令到底是不是按原来的发育顺序重放。这一条，本书标为待验。

◆ 八、不急着换脸

读到这里，你可能觉得，本书是要把三张脸都撕掉。

不是。

恶魔的那一份陌生感，留着。它提醒我们：癌之所以难，是因为身体里有一部分在用另一种语言说话。

错误那一张的测序账本，留着。第2章要用它：我们要靠测序的结果，才知道身体里到底有什么样的种子。

敌人那一张的刀和药，更要留着。人在病床上，是需要手术刀和药物的。至于什么时候该狠打，什么时候不该，第四编会专门讲，那里也会承认，这个问题前人已经走了很远。

本书不打算说"以前的人都错了"。它只说一句：三张脸都只回答了"癌是什么"的一半，另一半是"癌是怎样一步一步发生的"。

◆ 九、放回日子里

那天晚上，齐月仙回到菜市场边上租的小屋，一个人坐着。

她没有选。大姑姐的话，她没有信，也没有反驳；儿子的话，她听懂了一半；外甥的话，她觉得有点累。

她找了一张豆腐店的旧记账纸，写了三行：

一，这个病，是哪一种，长在哪里，现在到了哪一步？二，有几种办法，各自靠什么证据？三，家里人能帮上什么？

写完，她觉得心里稳了一点。

这是一个明天就能用的小办法：下次听到别人说"癌是怎么回事"，先听一听，他说的是在回答哪一个问题：为什么是我，怎么坏的，还是怎么办。分清了，话就不容易吵起来，也不容易把一个问题的答案，当成另一个问题的答案。

后来她把这张纸放进了丈夫的病历袋里。第二天医生查房，她没有问"能不能治好"这种谁也没法一句话回答的问题，而是把第一行念了出来。医生愣了一下，说，这个问法好，我们坐下来说。

那天的谈话，比前一晚走廊里的三句话，多告诉了她很多东西。她回到丈夫床边，替他把被角掖好，心里想的不再是"谁对他做了这件事"，而是"下一步要问清的是什么"。

这个转弯很小，却很要紧。它没有让病变轻一点，只是让一个不知所措的人，重新有了手可以伸。

至于具体的诊断和治疗，请听你的医生。家里有人刚确诊，心里压不住的时候，也请找医生、找医院的心理支持，不要一个人扛。

带走的话

恶魔回答为什么是我，错误回答它怎么坏的，敌人回答现在怎么办；三个都对，都不完整。

本章判错句

若有一种癌，只靠恶魔、错误、敌人三张脸中的任何一张，就能把它的起点、路径和复发完整讲清，那么"三张脸各占一角"就站不住。

想一想

一、在你听过的关于癌的说法里，哪一句其实是在回答"为什么是我"，却被当成了"它是怎么坏的"?

二、"向癌症宣战"这类话，在你家里有没有让谁多背了一份"必须赢"的重量?

◆

02

第2章

身上到处是"癌种子"

◆ 一、一条让人睡不着的消息

吴立新，四十九岁，在一家机械厂做质检员，一辈子靠眼睛和卡尺吃饭。

三年前，他因为反复烧心做过一次胃镜，医生说食管下段的黏膜有些变化，叫"巴雷特食管"，让他每隔一两年复查。他记在手机日历上，一次没落过。

这天中午，车间里的同事把一篇文章转到群里，标题很吓人，大意是：科学家发现，正常人的身体里到处都是癌基因突变，你我早就是"癌症预备役"。

吴立新看了三遍。他想：我那段食管，是不是已经满是种子了？又想：要是人人身上都是，我怕个什么？两个念头在脑子里打架，他一下午没把一个零件看准。

这一章要做的，就是把这条消息拆开：哪一半站得住，哪一半被说过了头，以及——吴立新那一段食管，和"人人都有种子"，到底是不是一回事。

◆ 二、消息的前半句站得住

先说站得住的那一半。这几年，有几项很重的研究，直接去测"正常"的组织。

二〇一五年，英国桑格研究所的马丁内科拉（Inigo Martincorena）等人，在《科学》杂志上发表了一项研究。他们取的是几位成年人眼睑上的皮肤，那是整形手术时本来要切掉的，看上去完全正常。他们把皮肤切成很小的块，一

块一块去测七十多个与癌有关的基因。大意是：这些没病的皮肤里，到处是带驱动突变的小块克隆，所占的细胞比例相当可观，论文给的是两到三成的量级〔待核〕。这些突变里，最常见的是 NOTCH1 和 TP53。

"克隆"这个词要说一句：一个细胞出了一处变化，它分裂出来的子孙都带着这处变化，聚成一片，这就是一个克隆。像一滴墨水落在宣纸上，洇开一圈。

二〇一八年，马丁内科拉等人又测了食管。样本取自去世的器官捐献者，食管本身没有病。结果大意是：年纪越大，食管上皮里被突变克隆占去的面积越大，到了中老年，有很大的一块已经被这些克隆接管；抽烟的人，这样的克隆更多。差不多同时，日本的横山（Yokoyama）等人，在二〇一九年也测了正常食管，看到类似的图景，并且发现喝酒的人，突变克隆的样子也不同。

后来别的组织也被测了。有人在肝硬化的结节里看到许多突变克隆（Brunner 等，2019）；有人在结肠的隐窝里看到随年龄累积的突变（Lee-Six 等，2019）；有人在吸烟者的支气管上皮里看到了突变（Yoshida 等，2020）。血液里更是早就有名字：年纪大的人，血细胞里常有带突变的克隆，叫"克隆性造血"（Jaiswal 等，2014）。

这些研究方法上也有共同点：它们不是看细胞"长得像不像癌"，而是去读 DNA 的字。一个克隆出了变化，就在那一块组织里留下一个可以数出来的记号。读的字越多、取的块越小，看见的克隆就越多。所以今天的"到处都是"，一部分是因为身体确实如此，一部分是因为我们终于有了足够细的尺子。

所以，"身上到处是种子"这句话，从证据上讲站得住。

还有一个老证据，来得更早。医生给因别的原因去世的人做尸检，常常在前列腺、甲状腺里发现很小的癌灶，而这个人生前从没为它受过苦。有一篇综述汇总过这类数字（Folkman 与 Kalluri，2004），大意是：在没有被诊断过癌症

的人群里，这类"沉默的小癌"比人们想象的普遍得多。具体的百分比，本书不引，〔待核〕。

◆ 三、种子很多，成癌的很少

可是后半句"所以你早晚会得癌"，不是由前半句推出来的。

拿血液来说。年纪大的人，血里带克隆的很多；这些人以后得血液癌的风险，确实比没有的人高出许多倍（Jaiswal 等，2014）。可是换成每一年的实际概率，仍然很小，大意是每年百分之零点五到一的量级〔待核〕。风险翻了几倍，说的是"从很小变成小"，不是"从无变成有"。

再拿皮肤来说。眼睑那一小块皮肤里克隆那么多，可是你周围的人，很少有人在眼睑上长鳞癌。

为什么种子多，成癌少？有几个原因，现在研究者的看法大致是：

一，大多数克隆很"老实"。它们占了一块地方，长出来的组织看起来、用起来都还是正常的皮、正常的食管内壁。突变让它们在竞争里占了点便宜，多占了地盘，却没有带着它们去做"侵袭"和"造血管"那些事。

二，同一个基因，在正常组织里和在肿瘤里，意思可以不一样。NOTCH1，在有的癌里是抑癌基因，在有的地方反而是促癌的。它做什么，要看它在什么组织里、旁边是谁。

三，癌需要的不止一处变化，也不止"变化"。它还要有一个愿意放行的环境。这件事，本书第三编专门讲。

所以，把种子当成命运，是过度解读。

不妨想一块草坪。风一吹，各种野草的籽落进来，每一年都落。可是你家门口的草坪，不是每年都变成荒地。多数籽落下去，发不出来；发出来的，被周围

的草压住；压不住的，被园丁拔掉；只有少数，碰上一个又湿又久没人管的角落，才站住了脚。

身体里的组织，也有"园丁"：免疫细胞巡逻，邻近的细胞挤占地盘，受损的细胞被换掉。种子落下来，要过这几关。

这里要说一句比喻的医学意思：草坪和园丁只是个说法，在医学上，它指的是组织里细胞的更替、竞争，以及免疫的清除。它不是证据，只是帮你记住这一串过程。

还有一个容易被忽略的数字关系：一个人一生里，皮肤、肠壁、血液的细胞要分裂无数次，每一次分裂都有出错的机会。如果每一个错误都要变成癌，我们早就活不下来了。所以"错误很多，癌很少"，反倒是身体的正常状态。需要解释的，倒是那少数的例外。

再往前说一步。一个克隆的"得势"，常常取决于邻居是谁。同一个突变，在一块地盘空旷、旁边的细胞都不活跃的地方，可以扩得很大；在邻居强壮、竞争很激烈的地方，可能一辈子都只是一小点。突变本身不会带来胜利，它只是给了克隆一张报名表。

◆ 四、遗传的种子，也不是命

你可能会问：那天生带着坏基因的人呢?

有的人从父母那里得到一个有缺陷的 BRCA1 或 BRCA2。这是目前最有名的遗传性癌症基因。这些人身体里每一个细胞都带着这颗种子。他们的乳腺癌风险确实高得多。二〇一七年发表在《美国医学会杂志》上的一项大研究（Kuchenbaecker 等）估计，BRCA1 携带者到八十岁时得乳腺癌的累积风险约为七成；卵巢癌的风险也升高了，但是低于乳腺癌。

这个数字有两层意思。

第一层，七成不是百分之百。也就是说，同样一颗种子，不是每个人都会长出癌。

第二层，种子在每个细胞里，癌却主要长在乳腺和卵巢，不是长在手指或脚趾上。同一颗种子，只在某些土里发芽。

这就是为什么，本书把"种子"只当作五种读数之一。遗传性的种子是最硬的一种，但硬种子也要土来放行。

◆ 五、有一处，种子管用

这就轮到吴立新了。

巴雷特食管是一种什么样的变化？长期胃酸反流，食管下段原来的扁平上皮，会被一种像肠子里的腺上皮代替。身体做这个替换，大概是为了更耐酸，是一种自我保护。可是被换上去的那一层，癌的风险比原来的高。

风险有多高？丹麦一项全国性的队列研究（Hvid-Jensen 等，2011），大意是：确诊了巴雷特食管的人，每年发展成食管腺癌的比例，大约在千分之一到千分之二的量级。风险比一般人高，但对多数人来说，每一年还是很小的。

问题就在于，哪些人是那千分之一？

在这里，种子突然变得有用。大量研究发现，巴雷特食管的活检里，如果 TP53 出了问题（基因突变、一份拷贝丢失，或者染色的时候 p53 蛋白呈现出异常的样子），这个人以后发展成不典型增生乃至腺癌的风险，明显高于没有这个变化的人。早在二〇〇一年，里德（Reid）等人就报告过 17 号染色体上 TP53 所在位置的丢失可以预示进展；二〇一三年，鹿特丹的卡斯特莱因（Kastelein）等人在更大的队列里，又看到了类似的结果。二〇一五年，斯塔

赫勒（Stachler）等人通过比较同一个人的巴雷特食管和食管腺癌，发现 TP53 的变化出现得很早，随后常常跟着整个基因组的"加倍"。

基于这些发现，一些指南已经把 p53 的检查，当作病理医生判断的一个辅助手段，具体的做法〔待核〕。

所以，巴雷特食管的案例，是"种子决定论"的一个成功的例子。

但是请注意它成功的条件。本书把它概括成三条：

一，这块组织已经换过脸。它不是正常的食管，而是一块被胃酸逼着改了样子的高风险组织。

二，这块地方的土还在继续放行。反流如果还在，损伤和修复还在循环，已有的克隆就有继续扩张的机会。

三，这颗种子已经占了一大片，不只是零星的一小块。

在这三个条件之下，TP53 才是一个好用的"旗子"。在没有这三个条件的正常食管里，TP53 克隆照样不少，却没有同样的意思。

就算旗子升起，也不等于一定成癌。绝对风险因人而异，具体比例〔待核〕。所以这个检查的意思是"看得紧一点"，不是"判了谁"。具体怎么办，请听你的医生。

这就划出了"种子决定论"的边界：**在种子独占鳌头、土壤早已放行的少数情形里（比如慢性粒细胞白血病里几乎人人都有的那一个融合基因，巴雷特食管里的 TP53），种子几乎说了算；在大多数情形里，种子只是读数之一。**

◆ 六、有些种子，反过来守着门

还有一件让人意外的事。

有些突变克隆，不但没有促癌，反而像在帮身体守门。

二〇二〇年前后，科洛姆（Bartomeu Colom）等人在英国剑桥菲利普·琼斯（Philip Jones）实验室，用小鼠的食管做了一系列研究。大意是：小鼠的食管上皮里，带 Notch1 突变的克隆会靠竞争力大量扩张；而当有刚刚冒头的癌前细胞出现时，这些带突变的"邻居"，能把它们挤出去、消灭掉。他们得出的结论是，在这个模型里，NOTCH1 突变的克隆有抑癌的作用。论文的发表年份与细节〔待核〕。后来还有人报告，NOTCH1 突变在人的食管里也有类似的倾向〔待核〕。

这是在小鼠身上的结果，人身上是否一样，还没有定论。

这类"看正常组织"的研究，也有它的局限，要老实说出来。样本常常只有几个人到几十个人，取的是很小的一块；捐献者本身的健康背景、生活习惯，不一定看得全；"突变克隆多"和"以后成癌"之间，还隔着长长的随访，多数研究并没有做完这一步。所以这些研究告诉你的是：种子在那里。它们没有告诉你，哪一颗会长。

另一个让人心里暖一点的结果来自肺。二〇二〇年，吉田（Yoshida）等人测了不同吸烟史的人的支气管上皮。大意是：戒烟很久的人，气道里有一部分细胞几乎没有吸烟留下的突变，说明戒烟之后，一些没有受过伤的细胞又长出来，重新占领了地盘。

这些结果合在一起，提供了一个新的画面：身体里的细胞，不是一个个孤立的"好细胞"和"坏细胞"，而是在一块地上互相争地盘。突变的细胞，不一定是敌人，它们有时是占着位子的邻居。哪一个邻居占了位子，决定了癌细胞能不能挤进来。

◆ 七、土先签字，种子才算数

把以上放在一起，可以说出一个简单的图景。

同一颗种子，落在不同的土里，命运不同。这在老肿瘤学里早已是常识。一八八九年，英国外科医生佩吉特（Stephen Paget）就提出了"种子与土壤"的说法，他观察到癌转移到什么器官，不是随机的。二十世纪中叶，贝伦布鲁姆（Isaac Berenblum）提出"起始"与"促进"两个阶段，也是在说：光有一次伤害，癌不会来，还要有后来的"促进"。阿米蒂奇和多尔（Armitage 与 Doll）一九五四年的多阶段模型，同样在说癌需要多步。

所以"种子不是全部"，不是本书的发明，是承接。

本书想在这上面加的，是一个量。土愿意对已经在那里的克隆放行多少，本书把它叫作许可指数：土里有多少慢性炎症、有没有伤口留下的信号、有没有衰老的细胞堆着。这个量到了第三编才正式展开。眼下只需要记住：种子是一个读数，土是另一个读数，路是第三个。三个读数一起读，才能说一个人的这一块组织离癌有多远。

◆ 八、本书拿这一章做什么

这一章在全书里放的是一块垫脚石。

一方面，它让你放心了一半：人人身上有种子，并不等于人人都要得癌。

另一方面，它让你警觉了另一半：种子虽然很多，但在特定的条件下，它们变成癌，路是通的。这条路怎么通，不是靠一个坏基因决定的，而是靠旧指令被一段一段重新执行。第5章会说，那些突变的实际作用，是替这些旧指令"开锁"。

这是本书的看法〔待验〕，不是已经证明的结论。

放在全书的结构里看，这一章回答的是"你身上有什么"，它是后面"五诊"里的第一诊：诊种子。种子要看，看的是克隆有多大、有多久、有没有占成一片；

可是看完，只是知道了一个读数。接下来的几章，一章补一个读数：路、土、整体的我。

还有一点要说清。本书不是说"突变不重要"。突变是癌的必要条件之一，没有它，旧指令也翻不出来。本书只是说，突变像一把钥匙，它能开哪些门、开到哪一步，要看门后面是什么。这一层，第5章会接着讲。

◆ 九、放回日子里

那天晚上，吴立新把手机放在一边，翻出了自己的体检本。

他想起来，给他做胃镜的医生说过，他这种情况的重点是：反流要管住，复查别漏。

他决定做三件事。

第一，不拿新闻标题当自己的体检结果。他在本子上写下一个读新闻的小办法：看到"科学家发现"，先问四个问题，是什么组织，是什么人，有多少人，谁做的。这篇文章里说的"人人都有"，是眼睑和食管的研究，不是他那一段巴雷特食管的预后。

第二，他把下一次复查的日期，又在日历上标红了一次。他还想了一个很家常的办法：复查前一周，把自己这段时间烧心的次数、夜里躺下的反流情况，记在手机备忘里，到时候直接给医生看。这样医生不用靠他的记忆，凭的是一周的记录。

第三，他决定下周去问医生一句：他的病理报告里，有没有写 p53 这一项？如果有，是什么结果，对他意味着什么？

种子的事，他自己没有办法决定。能决定的是，别错过复查，别让那一片地上的反流一直持续。

他想起了厂里的另一件事：质检的时候，他从不因为"一批零件里有几个小毛病"就整批报废，也不因为"这批看起来都好"就放过。他看的是毛病在哪一道工序、大到什么程度、会不会影响装配。身体的事，也许是同一个道理：有突变不是判决，没有突变也不是通行证，要看它在哪、有多大、周围的条件怎么样。

如果你也有长期烧心、咽东西不顺，或者家里有人得过癌，请找医生，听医生的安排。

带走的话

身上到处是种子，但种子只是读数之一；它算不算数，要看土放不放行。

本章判错句

若只看正常组织里的突变克隆负荷，就能在各类组织里同样准确地预测谁会成癌，不必再看年龄与土壤，那么"种子不决定一切"就作废。

想一想

一、你最近看到过的"科学家发现"，有没有被你当成了"我身上也这样"?

二、如果同一颗种子在不同的土里命运不同，你生活里有哪一块"土"，是你明天就可以不让它继续被反复损伤的?

◆

03

第3章

肿瘤是一个不对身体负责的器官

◆ 一、监理看切片

邓海涛，四十一岁，在工地上做了十几年监理，一个月里有二十天在脚手架底下转。

这个月，他母亲在乳腺上查出了一个肿块，做了手术。复诊那天，医生把病理切片的照片调出来给他们看。屏幕上是一片紫红色的图案，一团一团，夹着细细的条带。

医生指着说，这里是癌细胞，这里是间质，这里是血管，这里是淋巴细胞。

邓海涛看了很久。他想起自己在工地上，也看过这样的图：材料堆在这里，塔吊停在那里，哪里是主通道，哪里是临时便道，不看图纸也能猜个大概。他对医生说了一句外行话："这不像一堆乱糟糟的东西。倒像一个盖到一半的工地，有脚手架，有运料的路，有的地方人多，有的地方没人。"

医生笑了笑，说："你的眼睛很准。现在研究肿瘤的人，也越来越这么看了。"

本章要讲的，就是这个看法。肿瘤不是一堆只会分裂的癌细胞，它是一个有结构、有分工、有后勤的东西，样子上很像一个器官。可是这个"器官"，又不对身体负责。

◆ 二、瘤子里住着一群"邻居"

先看一个瘤子里到底有什么。

把一个实体瘤切开来，放到显微镜下，你会看到癌细胞，但癌细胞只是住户之一。

有成纤维细胞。正常组织里，它们负责织一张支撑的网，也就是细胞外基质。在瘤子里，一部分成纤维细胞被"改装"了，叫"癌相关成纤维细胞"，会分泌一些促进癌细胞生长的信号。

有血管内皮细胞，围成一根根血管，还有包在血管外面的壁细胞。

有免疫细胞：巨噬细胞，各种 T 细胞，还有别的。巨噬细胞在瘤子里常常被改造成一种偏"修复"的样子，不太攻击癌，反而帮着它。

有脂肪细胞。有的瘤子里还有神经纤维长进来。（Magnon 等，2013，在前列腺癌的研究里，报告过神经参与肿瘤的发展。）

还有一大片细胞外基质，也就是这些细胞自己织出来、围住自己的"墙壁和地板"。

这些住户并不是随便站的。有的靠近血管，有的躲在缺氧的角落，有的挤在瘤子和正常组织的交界处。病理医生能在切片上一眼认出"这里是前线""这里是后方"，靠的就是这种分布。

这些住户占的比例，因瘤而异。有的瘤子里，癌细胞只占一小半，胰腺癌常被这样描述：周围一大圈致密的"间质"，癌细胞像沙粒一样散在里面。

所以一个瘤子，不是一种细胞的聚会，是好几种细胞凑在一起，形成一个小小的生态。

◆ 三、Egeblad 他们说了什么

二〇一〇年，旧金山的埃格布拉德（Mikala Egeblad）、纳科内（Elizabeth Nakasone）和韦布（Zena Werb），在《发育细胞》杂志上发表了一篇综述，题目大意是：《肿瘤是器官：与整个机体相互作用的复杂组织》。

他们说的大意，可以用三句话来讲。

第一句：肿瘤是组织，不是一堆细胞。里面有好几种细胞，分工合作，有结构，有网络，要像研究肝、研究肾那样研究它。

第二句：肿瘤的邻居，会被它招募和改造。正常的间质、血管、免疫细胞，到了瘤子旁边，不再各管各的，而是被改成帮着肿瘤的样子。这个想法，后来汉纳汉和库桑斯（Hanahan 与 Coussens）在二〇一二年用"同伙"（accomplices）来形容，意思是这些邻居成了癌的帮手。

第三句：肿瘤不是孤立的，它和整个机体相互作用。它会从骨髓里招兵，会改变肝脏的行为，会通过激素和炎症因子影响全身。这些话，后来的转移（第19章）和恶病质（第20章）还会接着讲。

这篇综述的意义在于，它把"癌细胞中心"的看法，扳到了"组织中心"。本书接受这个扳法。

◆ 四、这个"器官"没有工作

可是邓海涛母亲的那个瘤子，如果算得上一个"器官"，它是个什么样的器官？

先看正常器官有什么特点。

第一，它有工作。肝解毒、造胆汁；肾滤血、排水；乳腺在哺乳期产奶。器官的存在，是为全身做点什么。

第二，它的大小受全身管着。最好的例子是肝。做了部分肝切除之后，剩下的肝会长回去，长到差不多原来的大小就停了。这种"长到刚好就停"的本事，有人叫它"肝的恒定"（hepatostat）。迈克尔洛普洛斯（Michalopoulos）等人对这个现象研究了很多年。

第三，它的血管和它的需要是配套的，血流顺畅，氧气够用。

肿瘤把这三点全都破了。

它没有给身体做的工作。它不解毒，不分泌身体需要的东西。它消耗身体，却不回馈。

它不听大小的号令。一个瘤子长多大，不是由身体的需要决定的，而是靠它自己的"后勤"能支持多大。

它的大小，是被自己的后勤卡住的，不是被身体的需要调节的。长到一定程度，里面缺氧，外面的血管送不进去，就出现死掉的中心。这时候它不会"满意地停下"，而是发出更多缺氧信号，催着去拉更多血管。

它的血管是乱的。拉凯什·贾恩（Rakesh Jain）的团队多年研究发现，肿瘤的血管弯曲、漏水、粗细不匀，血流时断时续，里面的压力很高，药物难以进入，有的地方缺氧，有的地方呈酸性。二〇〇五年他在《科学》杂志上提出，某些抗血管药物在一定的时间窗口里，会让这些乱血管暂时"变规矩"，这就是"血管正常化"的想法。

还有一件老事。德国的瓦尔堡（Otto Warburg）在二十世纪二十年代观察到，癌组织即使有氧气，也偏爱用糖直接发酵，产生乳酸。这个现象现在叫"有氧糖酵解"。乳酸把周围变酸，酸又影响免疫细胞和邻居。

所以，把肿瘤叫作"一个不对身体负责的器官"，在这里有一个具体的医学意思：**它有器官一样的结构，却不给身体供应功能，它的大小也不听全身的调节信号**。这是个比喻，不是证据，它的价值只在于帮你一眼看出哪里不对。

◆ 五、肿瘤的手伸得很远

埃格布拉德他们特别强调的一点，是肿瘤不关起门来过日子。

它会向骨髓"喊话"。二〇〇五年，凯普兰（Rosandra Kaplan）等人在《自然》杂志上报告，小鼠的原发瘤会让骨髓里的一类细胞提前跑到肺里，在那里安营扎寨，等癌细胞到了再接应。这就是后来说的"转移前龛"，第19章会细讲。

它会影响肝脏。有的肿瘤会让肝脏多产一些炎症蛋白，血里的某些指标跟着变。

它还会拖累整个人的代谢。病人明明吃得不少，却一天天瘦下去，肌肉和脂肪都在消耗，这叫恶病质，第20章会讲。

这些现象有一个共同的模样：肿瘤不是被动地躺在那里，它在向外发信号，在改变远处的东西。一个器官不对全身负责，却又能指挥全身，这是它最让人不舒服的地方。

◆ 六、邻居是怎么被"收编"的

邻居为什么会听瘤子的？

答案之一，是环境在教细胞怎么做。

最能说明这一点的，是毕塞尔（Mina Bissell）实验室的一项工作。一九九七年，韦弗（Valerie Weaver）等人，把人的乳腺癌细胞放在三维的胶里培养。这些癌细胞原本杂乱无章地堆成团。当他们加入一种能挡住细胞与周围基质

结合的抗体后，大意是：这些癌细胞竟然重新排成了有腔的、像正常乳腺小泡一样的结构，并且恶性的表现减弱了。

这个实验反复被引用，因为它说明了一件事：细胞不只是执行自己基因里的程序，它还在不断读取周围的信号。信号变了，同一个细胞的行为可以变。

更早一点，一九七五年，明茨和伊尔门泽（Mintz 与 Illmensee）把畸胎癌的细胞放进早期小鼠胚胎，结果长出了看上去健康的嵌合小鼠。这个实验的解释至今有争论，不过它常被拿来说明，癌细胞的"癌性"和环境有关。

另一个解释，是修复。一九八六年，达沃拉克（Harold Dvorak）在《新英格兰医学杂志》上写了一篇很有名的文章，大意是：肿瘤是"不愈合的伤口"。伤口愈合的时候，身体会招来成纤维细胞、新血管、巨噬细胞；肿瘤也招来了这些，只不过伤口会愈合然后结束，肿瘤的"修复"却没有终点。

这个想法，本书第6章会专门接着讲。眼下可以把它看成一幅简单的画面：肿瘤像一个把"修复队"叫来的地方，修复队来了，却一直没有收到"可以撤了"的通知。至于这个说法站不站得住，要看第6章的证据。

◆ 七、它是按什么图纸搭的

埃格布拉德他们把肿瘤叫作器官，描述得很细。可是一个器官，总是按一张图纸搭起来的。肿瘤按的是哪一张?

这是本书想往前多走一步的地方。

我们先看几个线索。

线索一：肿瘤给自己造血管。福克曼（Judah Folkman）在一九七一年提出，肿瘤长到一定大小，必须拉出新的血管，否则就长不大。这个"血管生成开

关"，后来由汉纳汉和福克曼在一九九六年写成一个著名的模型。而造血管的这一套信号，血管内皮生长因子（VEGF）等，胚胎早期造血管时，本来就在用。

线索二：肝癌里的"胎儿样"邻居。二〇二〇年，沙尔马（Ankur Sharma）等人在《细胞》杂志上报告，肝细胞癌里，有一种血管内皮细胞和一种巨噬细胞，在基因表达上很像胎儿肝里的同类，他们把这叫作"癌-胎儿重编程"，并提出这种内皮细胞帮助形成了抑制免疫的环境。第22章会再回到这里。

这两条线索指向同一个方向：肿瘤的"后勤"，用的好像是胚胎造新结构时的那一套东西。

可是，这里必须泼一盆冷水。

"用了同样的工具"，不等于"按了同样的顺序"。伤口愈合用的也是 VEGF，也是成纤维细胞和巨噬细胞。达沃拉克说的那一张图纸，是修复的图纸，不是胚胎的。胎儿的伤口愈合，本身又和胚胎发育有重叠。还有一种可能：什么图纸也没有，是细胞在压力下各自随手抓到什么用什么。

所以问题得这样问：肿瘤这个器官，是按胚胎施工的先后次序搭的，还是按伤口修复的次序搭的，还是只是随意拼的？

这三种可能，对应三种不同的预测。如果是胚胎次序，肿瘤里不同的发育模块，应该按它们在胚胎里出现的先后，成块地一起重现；如果是修复次序，对应的应该是修复的先后；如果是随机拼装，就不应该有任何序。

本书把第一种当作自己的待验假说：这个器官，是按胚胎施工顺序搭起来的。它是会输的。第7章和第8章会给出检验的设计，把它和反序、演化年龄序、通用应激序、谱系匹配基线这四个对手放在同一张桌子上比（随机洗牌只是底线，不算对手）。

这是全书四处"多出来的"之一，标为待验。至于"肿瘤是器官"这一半，是埃格布拉德他们已经说过的，本书只是承接。

◆ 八、这个器官里也有"等级"

器官还有一个特点：里面的细胞，不是平等的。

造血系统里，最上面是少数干细胞，往下是各种祖细胞，再往下是成熟的血细胞。这样一个层级，能保证细胞更新有序。

一九九四年到一九九七年，迪克（John Dick）和邦内（Dominique Bonnet）发现，急性髓系白血病里，能在小鼠身上重建出白血病的，只是一小群表面标志特别的细胞。这引出了"癌干细胞"的想法：肿瘤里也有一个层级，少数细胞负责长，多数细胞是被长出来的。

后来的研究让这个故事复杂起来。在许多实体瘤里，这个层级没有那么硬。二〇一一年，古普塔（Piyush Gupta）等人在乳腺癌细胞的研究里发现，不是干细胞状态的癌细胞，也会自己变回去，状态之间可以来回转换。也就是说，"干"和"不干"，更像一种状态，不是一种固定的身份。

这件事，对本书是有用的：癌细胞会在不同的状态之间移动，说明这里有某种程序在起作用，不是一团乱拼。至于这个程序到底是什么，现在还没有定论，"癌干细胞"这个说法本身也有争议。

◆ 九、把瘤子当器官，能带来什么

说这么多，有什么用?

用处之一，是治疗思路多了一条路。

二〇〇四年，赫维茨（Hurwitz）等人在《新英格兰医学杂志》发表了一项针对转移性结直肠癌的试验。他们在常规化疗上加了一种抗血管生成药贝伐珠单

抗，大意是：病人的中位生存期延长了几个月，约四五个月〔待核〕。这是第一次，靠"掐断后勤"而不是直接杀癌细胞，让病人活得更久。

再往后，免疫检查点抑制剂，也不是去杀癌细胞，而是去解开瘤子对免疫细胞的"封口"。

这些思路的共同点是：不只盯着癌细胞，也盯着癌细胞周围的"邻居"和"后勤"。

用处之二，是让人对"为什么药物有时候不起作用"多了一层理解。药要进去，先得过乱血管那一关；进去之后，周围的邻居可能保护了癌细胞。

至于具体用哪一种方案、对哪一个病人有效，请听你的医生；本书只讲道理和证据。

◆ 十、放回日子里

那天晚上，邓海涛陪母亲吃饭。母亲问他："那个片子，医生到底说什么？"

他想了想，说："妈，医生说，那个东西不是一团乱，它有自己的一套班子。"

母亲笑了："还有班子？"

"嗯。不过这个班子不替我们干活。"

母亲没再问。他知道她心里有点怕，也有点想弄明白。

他回家后，把病理报告又翻了一遍。上面有几个词他看不懂：间质、浸润、淋巴细胞。他在本子上抄下来，打算下次复诊时问医生：这几个词，在我母亲这份报告里，分别指什么？

这是一个明天就能做的小办法：拿到病理报告之后，不要只看最后一行的"诊断"，把中间不懂的词抄下来，一个一个问。你问得越具体，医生就越容易讲到点子上。

另外要提醒一句：邓海涛那句"盖到一半的工地"，是一个帮助想象的说法，不是证据。比喻可以帮你记住，但治疗要靠医生的判断和证据。

带走的话

肿瘤不是一堆乱细胞，而是一个有班子、有后勤的器官；只是这个器官不替身体做事，也不听身体的号令。

本章判错句

若肿瘤基质里的血管、免疫、成纤维细胞的程序，与胚胎发育的先后次序没有任何可测的对应，只是各自随机凑起来的，那么"这个器官是按胚胎施工顺序搭起来的"这半句就作废；埃格布拉德等人的"肿瘤是器官"不受影响。

想一想

一、你见过的"一个班子"（工地、厨房、学校），哪一个在没有任务的时候，仍然在照常运转？这和肿瘤有什么相像？

二、"用了同样的工具"和"按了同样的顺序"，在你熟悉的行当里，哪一个更能说明两件事是同一件事？

◆

04

第4章

一块地里，谁在喂这些细胞?

◆ 一、年底的两栏账

蒋春花五十八岁，在城郊种菜。每年腊月，她要把一本旧账本翻出来，画两栏。

左栏写“自家的”：自留地里的青菜、萝卜，院子里的几只鸡，灶台边腌的咸菜。右栏写“外头来的”：化肥，种子，柴油，菜市场买的米和肉。算到最后，她会拿笔在两栏底下各画一道线，心里有个数：这一年，自家这块地，有几成是自己养活自己的。

这个数她从不用百分比说。她只说一句：“今年靠自己的多了。”或者：“今年还是得伸手。”

这个人是本书虚构的陪读人物。她的账本，是用来帮你看一件事的。

一团癌细胞待在身体里，也要吃饭，也要有人告诉它“可以长了”。它的“口粮”和“号令”，有多少是自己做的，有多少是身体别处送来的?

这个问题听上去像是个比喻。可是它能变成一个数：左栏占多少，右栏占多少。本章要讲的，就是这个数怎么来，它能告诉你什么，又在哪里会算不清。

先说一句丑话：这本账不好记。有些东西，你分不清它算左栏还是右栏。本章会专门留一节，把这个难处摆出来。

◆ 二、细胞本来要等人喊

先看一个正常的细胞。

你皮肤上的一个细胞，大部分时间安安静静。它不是不能分裂，而是在等：等邻居告诉它“这里缺人”，等血液里带来某种生长因子，等周围的基质（细胞之间那层支架和胶）递来一个“可以铺开了”的信号。没人喊，它就不动。

这个道理，Hanahan 和 Weinberg 在 2000 年那篇著名的综述里（Hanahan 与 Weinberg，2000），排在癌症特征的第一条：自给自足的生长信号。大意是：正常细胞要靠外面的信号才肯增殖，癌细胞学会了不靠外面，自己想办法。

他们列了几条路。一条路是自己制造信号分子，自己再接收。一条路是把接收信号的“门”（受体）改得过分灵敏，或者干脆改成常开。还有一条路是下游的开关坏了，卡在“开”的位置，信号来不来都一样。

后来这篇综述被更新过两次（Hanahan 与 Weinberg，2011；Hanahan，2022），特征的条目增加了，可是这一条一直在。

你可以把它记成一句家常话：正常细胞要等人喊了才干活，癌细胞学会了自己喊，或者耳朵已经聋成“一直在喊”。

本书不打算改写这条。本书做的事只有一件：这条说的是“有没有”，本书想问“有多少”。

◆ 三、自己喊给自己听

“自己制造信号，自己接收”，有个专门的名字：自分泌。

这个想法比 2000 年那篇综述还早二十年。Sporn 和 Todaro 在 1980 年提出（Sporn 与 Todaro，1980）：有些细胞转化成癌的过程里，会开始分泌自己需要的生长因子，同时自己表面有接收它的受体，于是形成一个回路，细胞靠自己就能催自己长。他们的灵感来自一些在培养皿里观察到的现象：转化后的细胞，对培养液里外来的生长因子依赖变小了，因为它们自己在往培养液里放。

注意这里的措辞。自分泌是一个假说，后来有大量证据支持它在多种肿瘤里出现，可它并不是每种癌都有，也不是出现了就一定是主要原因。

这件事和蒋春花的账本对得上：自己养鸡，鸡下蛋，自己吃，不用去集市买。

可是账本也提醒你另一件事：自己养鸡，不等于不需要饲料。自分泌的细胞通常还是需要氧气、葡萄糖、一堆别的东西，这些得靠血管送。所以“自给”从来不是百分之百的自给。它只是比例上的变化：右栏缩小了一点，左栏多了一块。

再说一个细节。自分泌常常不是单独出现的。生长因子和它的受体在同一种肿瘤里同时偏高，这样的报道在多种癌里都有（比如表皮生长因子受体及其配体，具体癌种与比例〔待核〕）。同时偏高，是自分泌回路的一个线索，不是证明：要证明回路起作用，得把其中一环拿掉，看肿瘤是不是长得慢。

这就引出了本书的第一个观察：**“自给”应该是个比例，不是一个有或无。**

◆ 四、被改造过的邻居也算“我”吗

现在把镜头拉远一点。

肿瘤不是一团孤立的癌细胞。它周围有成纤维细胞、血管细胞、免疫细胞，还有那层基质。Egeblad 等人（2010）把肿瘤称为“器官”，这个说法本书在上一章已经接过来了。

问题在于：这些邻居原本是身体的一部分，是“别人”。可是有一类成纤维细胞，在肿瘤附近被改造了，叫“癌相关成纤维细胞”。有一个经典的实验（Olumi 等，1999）：把癌相关成纤维细胞和一种处于早期状态的上皮细胞放在一起，后者更容易长成肿瘤，而同样的上皮细胞跟正常成纤维细胞放一起就没有这个效果。大意是：邻居的性格，决定了这块地能不能长出癌。

这些被改造的邻居，开始为肿瘤提供生长因子、搭支架、分泌分解酶、吸引血管。它们不是癌细胞，没有癌细胞的那些突变（至少大部分没有），可是它们被癌细胞“说服”了，在替癌细胞干活。

于是蒋春花的账本上出现一个难题：邻居家的菜地，原本是别人家的，后来被你租下来，按你的方子种，种出来的菜算谁家的?

写在左栏，好像把别人的成果算成了自己的。写在右栏，又好像忽略了这块地已经按你的意思在运转。

本书在后面第十节会给一个处理办法，现在先把这个难处记下。

◆ 五、合作里的作弊者

再退一步，看看别人是怎么讲“局部背离整体”的。

Aktipis 和合作者在 2015 年发表过一篇很有影响的文章（Aktipis 等，2015），大意是：多细胞生物是一场细胞间的合作。这场合作靠几件事维持：限制细胞增殖，控制细胞死亡，分工，运送资源，维护细胞外的环境。每一件事，都可能有细胞偷懒或者占便宜。癌细胞，就是这场合作里的作弊者：它们多占资源，少尽义务，还把环境改成对自己有利的样子。

这个想法的好处，是它把癌症放进了演化的大图景：只要有合作，就会有作弊，所以多细胞生物从很早的时候开始，就在和癌症打交道。

本书承接这个想法，一点都不改。本书想补的，只是这场“作弊”里的一个量：作弊的细胞，它占的便宜里，有多少是自己做出来的，有多少是从合作网络里偷来的?

偷来的，说明它仍然依赖整体，那么切断供应就有用。自己做的，说明它已经能“独立生活”，那么切断供应可能就不够。

这是一个有治疗意义的区别，所以值得量。

Aktipis 的说法还有一个好处：它解释了为什么所有长寿的大型动物都不得不发展出一整套防癌的办法。个头大、活得久，意味着细胞分裂的次数多，作弊者出现的机会多。这个问题常被叫做“佩托悖论”（Peto 悖论）：按细胞数算，大象和鲸的癌症应该比人多得多，实际上并没有。解释还在争论，有人指向额外的抑癌基因拷贝等线索，结论本书不下。

◆ 六、“我”缩小了

还有一个相关的说法，来自 Levin 的实验室。

大意是这样的：一个多细胞生物之所以能协调行动，是因为细胞之间在不断交换信息，其中包括电信号，通过细胞间的小通道传递。这种交换让一大群细胞合成了一个“更大的我”，它关心的是整个器官、整个身体的形状和目标。癌的发生，可以看成这个大“我”在局部缩小了：细胞之间的联系断了，细胞回到只关心自己的状态，目标缩小到“我这一个细胞怎么活、怎么分裂”（Levin，2019、2021 前后的相关论述〔待核〕）。

也有一些实验报道，改变细胞的膜电位，可以影响肿瘤的形成（Chernet 与 Levin，2013〔待核〕）。这些结果还在被检验和重复，本书只当作思路，不当作定论。

你会发现，Levin 说的“我缩小了”，和本章说的“左栏变大了”，是同一件事的两种讲法：一个讲信息怎么断，一个讲供应怎么断。

本书在这里做的，是把这个“我”的大小，用一个能测的比例表示出来。

◆ 七、自供比：一个要量的数

现在可以把定义说完整。

自供比：肿瘤生长所需的信号里，由肿瘤小团体内部的自分泌，以及已经被肿瘤改造过的基质提供的那一部分，占全部信号的比例。

分子是“自己和已经归顺的邻居”，分母是全部，包括身体远处送来的激素、没有被改造的邻居给的信号，以及血液带来的因子。

怎么量？现在有几种办法，各有各的毛病。

一种是把肿瘤细胞单独培养，看它离了身体的信号还能不能长。这个办法干净，可是离开了原来的环境，结果会偏。

一种是在单细胞测序的数据里，推断哪些细胞在发信号、哪些细胞在接收（现在有一些计算方法做这个，比如配体—受体的推断）。这个办法能看全局，可是推断不等于实测。

一种是在动物模型里，把某个信号分子在肿瘤细胞里敲掉，或者在基质细胞里敲掉，看肿瘤长得怎么样。这个办法最接近因果，可是一次只能问一个信号。

本书不选其中一种，而是主张几种办法交叉：用推断圈出候选，用敲除验证，用培养做对照。

接着是本章的预测，也是它可能输的地方。

血管生成开关（Folkman 与 Hanahan 等人在 1990 年代描述的，肿瘤从“没有新血管”到“长出新血管”的转折，见 Hanahan 与 Folkman, 1996）是肿瘤成长史上一个明显的台阶。本书预测：在这个台阶前后，自供比会越过某个阈值：台阶前，肿瘤还靠身体送来的信号；台阶后，它靠自己和已改造的基质。

如果自供比在血管生成开关前后没有系统性的变化，本章作废。

阈值是多少，本书不知道。这是待验的。

还有一件事要说清楚：自供比只对依赖信号的那部分肿瘤有意义。有些肿瘤的细胞，信号通路里的关键开关已经被突变卡在“开”的位置，那样的细胞根本不需要外面的信号。对它们来说，分母很小，比例没有意义。所以本书规定，这类肿瘤要单独报告，不和别的混在一起算。

◆ 八、拿一个假想的肿瘤算一遍

数字是假想的，只用来演示算法，不是任何一例真实肿瘤的数据。

假设一小团肿瘤，靠三类信号维持生长。第一类是身体远处送来的，比如血液里循环的激素和因子；第二类是没有被改造的邻居给的；第三类是癌细胞自己分泌的，加上已经被改造的邻居给的。

用上面说的几种办法交叉之后，你得到这三类的大致份额：三成、两成、五成。自供比就是那五成，也就是 0.5。

过几个月，这团肿瘤长大了，长出了新血管。你再测一次，份额变成：一成、一成、八成。自供比 0.8。

这时候你才有资格问：从 0.5 到 0.8，是不是越过了一个门槛？门槛在哪里？是不是所有肿瘤都在差不多的位置越过？

注意，这里最容易犯的错，是拿一个数字就下结论。一个 0.8 说明不了什么，一串在不同时间点测到的、肿瘤大小匹配的 0.5 和 0.8，才可能说明什么。所以本书的要求是：纵向，匹配，预注册。

◆ 九、比例为什么比“有无”重要

你可能会问：知道“有自分泌”不就够了吗，何必量比例？

因为治疗的道理不一样。

打个比方：一家店，如果它所有的货都靠一个供应商，那么断掉这个供应商，店就关了。如果它自己已经能做一半，那么断供只是让它缩小。如果它已经能做九成，断供几乎没有影响。

肿瘤的血管生成就是一个例子。抗血管生成药物（比如针对 VEGF 的药物）在多种癌里获批，带来的好处有，但一般是有限的，肿瘤常常找到别的办法

绕过去（Bergers 与 Hanahan，2008）。这个现象有很多解释，其中一个解释，正是肿瘤不再只依赖一条供应线。

本书不敢说自供比能解释这件事。本书只说：如果它能量出来，那么“还剩多少供应线可断”，就成了一个有数的问题，而不是一个只能凭感觉的问题。具体用在谁身上、怎么用，请听你的医生。

另外，“比例”这个词也提醒了一件事：一个肿瘤内部，不同区域的自供比可能不一样。靠近血管的地方，可能更依赖身体；深处缺氧的地方，可能更靠自己。所以一个肿瘤只给一个数，是偷懒的做法。空间上的分布，本身就是信息。

◆ 十、算不清的地方

现在回到蒋春花的难题：被改造过的邻居，算左栏还是右栏?

本书的态度是：这个问题没有干净的答案，本书的量化只是一个约定，有它的缺点。

缺点一：“已经被改造”是个渐变，不是一条线。一个成纤维细胞，从正常到被完全改造，中间有无数个状态。哪一个点开始算“我”？本书只能事先划一条线，比如以一组基因的表达水平为准，并把这条线写进预注册方案，不能算完再划。

缺点二：基质被改造以后，可能自己能维持这种状态，不再需要肿瘤细胞继续“说服”它。那么它到底是肿瘤的一部分，还是一个已经独立的、恰好在帮肿瘤的邻居？这个问题，本书回答不了。

缺点三：如果把所有改造过的基质都算成“我”，那么自供比会随着肿瘤变大而自然升高，因为肿瘤越大，被改造的邻居越多。这样，“越过阈值”这件事可能只是体积的副产品。所以本书要求：比较的时候，必须匹配肿瘤大小，或者至少把大小作为协变量放进去。

缺点四：整个“左栏、右栏”的划分，本身就带着一个预设，即有一个清楚的“我”和一个清楚的“别人”。可是前面几章已经讲过，肿瘤是一个器官，细胞和基质一直在互相制造。如果这个预设本身站不住，自供比就只是一把方便的尺子，不是一个自然的界线。

还有一个缺点，放在最后说：自供比量的是“信号从哪里来”，不是“细胞为什么要听”。一个细胞可能收到很多自己人送来的信号，却仍然是因为早先的某次突变才有了这么灵敏的耳朵。把供应和耳朵分开，是下一步的工作，这一章没有做完。

这些缺点，本书都承认。它们不会让自供比变得没用，可是意味着：你读到这个数的时候，要同时读到它背后的约定。

为了免得你读多了，补几句“没有说”。

本章没有说癌细胞可以完全脱离身体。再会自给的肿瘤，也离不开氧气、糖和血管。

本章没有说自分泌是癌的原因。它也许是原因，也许只是结果，也许两头都有。要分清，得看时间顺序，而这需要在癌的早期就留下样本。

本章也没有说“局部的我”是一个有意识的东西。Levin 的“我”是一个功能上的说法：一群细胞作为一个单位在追求某个目标。这个词用在细胞上，是一种帮助思考的方式，不是在给细胞赋予心灵。

最后，本章没有说治疗可以靠这个数来决定。现在它还只是一个待验的研究量。

◆ 十一、放回日子里

回到蒋春花。

腊月的一个晚上，她把账本摊在饭桌上，旁边是一杯凉了的茶。她发现，今年右栏里最大的一笔是化肥。她想了想，决定明年多沤一点农家肥。这不是为了省钱，而是想让这块地少依赖外头。

你可以做一个很小的事：找一张纸，画两栏，写下你这个月的一项长期开销，或者你家里的一件日常事务，左栏写“靠自己”，右栏写“靠别人”。写完你会发现，有几项你一下子分不清：算左算右都行。

那一刻你就明白了本章说的难处。不是账算不好，而是“自己”和“别人”的界线，本来就有一块灰色。

如果你身体里有什么让你担心的症状，请找医生。本书讲的是道理，不替代任何检查和诊疗。

带走的话

癌细胞的“自给”是个比例，不是有或无；这个比例能量，可是“我”的边界在哪里，要事先写清。

本章判错句

如果自供比在血管生成开关前后没有系统性的变化，本章作废。

想一想

1. 你家里或你工作的地方，有没有一件事，是“自己的”和“别人的”分不清的？你是怎么处理的？
2. 如果一个邻居被你说服了，一直在帮你干活，哪怕你不再开口，它还算“别人”吗？

◆

05

第5章

导航还在照旧路线开

◆ 一、一条已经封掉的路

龙大伟四十六岁，开货车。有一年冬天，他的车载导航把他领到一座桥前，桥已经封了，两头立着水泥墩子，拉着黄带。

他停车，骂了一句，心里想的是：这导航是不是坏了？

后来他想明白了。导航没坏。它运转得很好，一步不差地按照地图上存的路线走。问题在于，那张地图是三年前的。

这是本书虚构的陪读人物，他碰到的是一个再平常不过的事：一个系统不是乱了，而是太听话了，听着听着，听到一条已经没人该走的路上。

你听过很多次的一句话是：癌症是细胞失控了。它像一匹脱缰的马，一辆没有刹车的车。

这个说法有它的道理，也有它的毛病。本章要做的，是把这句话拆开看看：哪一半对，哪一半是比喻带出来的误会。

先把一个界线划清楚。本章不是在说学界错了。学界早就不是这么单一地讲的。本章纠的，是大众叙事里那个“乱长一气”的印象。

◆ 二、“失控”从哪里来

“失控”这个词，有它很具体的来处。

细胞的增殖，有一整套刹车。肿瘤抑制基因，比如 TP53、RB，就是刹车的一部分。它们坏了，细胞就该停的时候不停。这是对的，是几十年研究里最扎实的发现之一。

所以“失控”说对了一半：刹车确实常常坏了。

可是“失控”给人的印象，还有另外一半：好像癌细胞在做一些没有章法的事，随机地、胡乱地长。这一半，值得问一问。

你看癌细胞做的事：它会钻进邻近的组织（侵袭），它会让周围长出新血管（血管生成），它会躲开免疫系统的追杀，它会不停地分裂，它会改变自己的代谢方式。

如果你把这些事列成一张清单，再问：这些事，身体里有没有哪个正常的过程也这么干?

有。

胚胎发育的时候，细胞要大规模迁移，要让血管长进新的组织，要让母体的免疫系统不攻击胎儿，要快速分裂。伤口愈合的时候，细胞也要迁移，血管也要新生，免疫也要被调整。

“失控”这个词，抹掉了这层对应关系。

这个词为什么流行？有几个原因，都很家常。

一是临床上看到的样子：肿瘤越长越大，医生说“生长不受控制”，病人听到的就是“乱了”。二是它好懂，一匹脱缰的马，谁都见过。三是它指向一个清楚的对策：把它拦住、杀掉。

这些原因都不是坏原因。问题只在于，一个好懂的词，会悄悄决定你接下来问什么问题。如果你认定癌是乱，你会问“是哪里坏了”；如果你认定癌里有一

套旧程序，你还会多问一句“它在重放什么，放到哪一段了”。多出来的这一问，才是本书的入口。

◆ 三、学界早就讲“劫持”

公道地说，这个对应关系不是本书发现的。

Hanahan 和 Weinberg 的特征框架，从头到尾的思路就是：癌细胞获得了一组能力，而这些能力很多是对正常生理过程的借用或者劫持。他们在 2011 年的更新里，特别提到肿瘤和伤口愈合的相似，以及癌细胞对正常组织程序的“征用”（Hanahan 与 Weinberg，2011）。2022 年的更新又加上了“表型可塑性”“促肿瘤炎症”等条目（Hanahan，2022）。

更早，Dvorak 在 1986 年就用一句很有名的话，把肿瘤称作“不愈合的伤口”（Dvorak，1986）。Schäfer 和 Werner 在 2008 年写过“癌是过度愈合的伤口”（Schäfer 与 Werner，2008）。Chang 等人在 2004 年发现，成纤维细胞对血清的反应（也就是伤口反应）的基因表达特征，可以预测几种癌的进展（Chang 等，2004）。

胚胎那一侧也有。有一类被称为“癌—胎”（onco-fetal）的现象：癌组织里重新出现了胎儿期才有的蛋白，比如甲胎蛋白（AFP）和癌胚抗原（CEA），这些在临床上早就被当作肿瘤标志物用。更近的，Sharma 等人在 2020 年发现，肝癌里的一类血管内皮细胞，重新表达了胎儿期肝的特征（Sharma 等，2020）。

所以，如果你问：“癌细胞是不是在做身体里本来就有的事？”学界的回答是：很多是的。

本书对此是承接的，不是创新。

再补一句公道话：把癌说成“劫持”，已经比“失控”前进了一大步。劫持的意思是，癌细胞没有自己发明什么，它借的是身体的东西。本书要问的只是下一步：借的东西，是零散地借，还是成套地借，按什么顺序借。

◆ 四、“过度服从”想说什么

那为什么还要换一个词?

因为“失控”和“劫持”，在大众的耳朵里，意思差得很远。

“失控”听上去是：没有指令，没有方向，乱。“劫持”听上去是：有人抢了方向盘，换了一个坏人开。这两种说法，都把癌细胞放在一个“坏掉的”位置上。

本书想强调的是另一个角度：癌细胞做的很多事，恰恰是在执行一套现成的、有顺序的程序。它不是不听话，是太听话，听的是一套已经过期的指令。

这是前面“导航”那个比喻的意思。比喻不是证据，所以要说清楚它在医学上指什么：

“过度服从”在医学上指的是：癌组织里活跃的基因程序，和胚胎发育或伤口修复里正常存在的基因程序，有可测的重合。 重合到什么程度，要按事先定好的基因集和判据来算，不能凭感觉说“像”。

这是一个可以被检验的说法，不是一个修辞。

它也是一个有代价的说法。一旦写成可检验的，就有人可以拿反例来打：找一种癌，它最要紧的那个行为，在胚胎和修复里怎么也找不到对应。本书欢迎这样的反例，因为一个找不到反例的说法，往往只是没说什么。

◆ 五、服从的是谁的号令

“服从”这个词，容易让人以为细胞在听谁说话。得说明白。

细胞听的不是一个人，是一组信号：周围的生长因子，基质的软硬，邻居的接触，氧气的多少，炎症因子的浓度。正常情况下，这些信号会随着情况变化：伤口长好了，信号就撤了，细胞接到“收工”的暗示，回到原来的状态。

问题出在信号撤不掉的时候。比如一个长期发炎的地方，修复的信号一直在，细胞就一直在执行“修复加扩张”那一套。这一套里，有迁移，有新生血管，有对免疫的调节，每一项单独看都是正常的。

所以“过度服从”里的“过度”，指的是：程序该收工的时候，没有收工。收工为什么收不了，是第二编的主题，这里先不展开。这里的「收工」是个比喻，在医学上指修复信号回落到平时的水平、组织回到维持状态；它不是证据。

这样说，也让“服从”和“失控”的区别更清楚：失控是没有信号也在长；服从是信号还在，细胞照着做。两者在显微镜下可能看起来一样，在数据里可以分开：前者的活动与外界信号无关，后者的活动跟着外界信号走。

这又是一个本书愿意被检验的地方。

◆ 六、十项特征，逐项对账

本书怎么检验这个说法?

办法是对账。本书在附录里冻结一份十项特征的清单，取自 Hanahan（2022）的框架：持续的增殖信号，逃避生长抑制，抵抗细胞死亡，无限复制，诱导血管生成，侵袭和转移，逃避免疫，能量代谢重编程，表型可塑性，促肿瘤炎症。〔具体取舍待在附录里冻结，待核〕

对每一项，问同一个问题：在胚胎发育或修复里，有没有一个现成的、可以定义成基因集的模块，和它对应？如果有，癌里这一项的基因表达，和那个模块重合多少？重合度超过多少，算“对得上”？

这套办法里有三条纪律。

第一，清单必须事先冻结，不能先看数据再挑。

第二，对照必须公平，癌组织里的重合，要和随机基因集、和别的非发育程序的重合相比。

第三，输了就是输了。如果关键行为在胚胎或修复程序里找不到对应模块，本编作废。

也要老实说一件事：这十项里，有些在胚胎和修复里的对应，已经有不少研究。有些还几乎是空白。本书不假装全部已经完成。

举一个小例子，说明“有对应”是什么意思。

伤口愈合的前几天，伤口边缘的细胞会改变形状，松开和邻居的连接，向伤口中央爬。这是一个有名有姓的程序，研究者可以把参与它的基因列成一个集合。现在拿一批肿瘤的表达数据，看这个集合里的基因是不是整体偏高，偏高到什么程度，和随机挑出的同样大小的基因集比起来是不是明显更高。

这就是“重合度”的意思。它不需要你相信任何故事，只需要一张基因表和一个统计检验。

也因为这样，它才可能输：基因集和肿瘤对不上，数字就会说。

◆ 七、不是所有事都有对应

还有一块，是“过度服从”解释不了的。

癌细胞的基因组往往很乱：染色体数目异常，片段被打碎重排，突变的数量远超正常细胞。这些东西，有一部分很难说是“按程序”发生的，更像是系统出错累积的结果。Hanahan 和 Weinberg 把“基因组不稳定与突变”列为使能特征，意思是它不是癌的一个能力，而是让能力得以获得的条件。

这就是“失控”仍然有一部分是对的地方：刹车坏了，维护系统坏了，噪声变大了。

所以本书不说“癌没有失控”。本书说的是两件事并存：一边是噪声和刹车失灵，一边是一套有顺序的旧程序在被调用。前者提供变异的原料，后者决定癌细胞能做什么、怎么做。

这两件事的比例，也是待验的。有的癌可能噪声多一些，有的癌可能重放更整齐。

还有一层区别要说清：“有对应”和“是同一件事”不是一回事。肿瘤里的细胞迁移，和伤口里的细胞迁移，用了同一批基因，不等于它们受同一套调控。有对应只是说：癌没有从零发明这些动作。

◆ 八、两个竞争的说法

现在，要公道地摆出两个不同意本书语言的说法。

第一个是组织场理论（TOFT），由 Sonnenschein 和 Soto 提出（Soto 与 Sonnenschein，2011）。它的核心是：细胞的默认状态是增殖，不需要“被指令”去长。癌不是因为细胞获得了什么新能力，而是因为组织的结构和信号环境紊乱，约束松了，细胞回到了默认状态。

这个说法有证据。比如 Dolberg 和 Bissell 在 1984 年发现，把能致癌的劳斯肉瘤病毒放进鸡胚的翅膀里，没有长出肿瘤，因为胚胎环境压住了它（Dolberg 与 Bissell，1984）。Maffini 等人在 2004 年的实验里，大意是在大鼠乳腺里，致癌物作用于基质而不是上皮，也能导致癌（Maffini 等，2004）。这些结果都指向：环境决定细胞是否长成癌。

TOFT 对“指令”“服从”这套语言是有保留的：如果增殖本来就是默认，那就不需要一套“被执行的指令”。

第二个是癌吸引子的说法，由 Huang 和 Kauffman 等人提出（Huang 等，2009）。它的大意是：细胞的基因调控网络有若干稳定状态，像山谷，癌是其中一个稳定的山谷。细胞掉进去，就出不来。这个说法对“为什么癌这么难逆转”给了一个很自然的解释，而且并不需要一套按顺序的旧指令。

这三种说法，同一批数据都能讲得通。比如“癌里出现胚胎基因”：本书说是旧指令重放；TOFT 可以说是约束松了，一些低约束状态的基因自然表达；吸引子的说法可以说是网络恰好有这样一个稳定态，里面凑巧有这些基因。

那么，怎么分?

◆ 九、三种说法分在哪里

三种说法的分歧，在于一个字：序。

如果癌里的胚胎模块，是按发育的原有顺序、成块地重新出现的，那么“按原序重放”得到支持。TOFT 并不预测这种顺序；吸引子的说法也不要求按发育顺序，只要求落在稳定态里。

如果癌里的胚胎模块，出现的顺序和发育没有关系，或者和几个更硬的对手（反序、演化年龄序、通用应激序、谱系匹配基线）没有区别，那么“按原序重放”作废，剩下的两种说法仍然可以成立。

这就是本书在第一编里能做的、也是只能做的：把“过度服从”这个说法放进一个会输的位置。

具体的检验，在后面第二编里会展开（时序保真度）。在这一章里，要说的只有一句：**这个说法现在还没有被证明，本书不夸大。**

还要说一句：就算“按原序重放”被证明了，也不等于 TOFT 和吸引子错了。它们可以分别描述不同层面：TOFT 讲的是组织怎么松的，吸引子讲的是细

胞怎么稳的，本书讲的是松开以后，放出来的是什么、按什么顺序放。三者有可能互相补充。

◆ 十、一个比喻的边界

最后，回头看看“导航”这个比喻，它在哪里会失灵。

导航是被人设计的，地图是被人更新或者忘了更新的。身体里没有设计者，也没有谁忘了更新地图。所以“过期的指令”这个说法，只是说：这套程序在胚胎期有用，出生后在原来的位置不该再运行，现在却在运行。它不表示有人故意留着，也不表示有一个“指令库”躺在某处。

还有，导航被封的桥拦住，是因为水泥墩子是外部的障碍。癌细胞往往没有这样的障碍，旁边的组织在被它改造。这又回到了第4章说的难处：癌细胞和它周围的东西，一直在互相改变。

所以，把比喻当作理解的起点就好，别把它当成证明。

所以这个比喻还有一个更实际的边界：它提醒你方向，却给不了你路况。路况要靠数据，数据要靠检验，检验可能让这个比喻整个作废。

也别忘了，这是一章关于“怎么讲话”的章。把“失控”换成“过度服从”，并没有让任何一个病人的病情有所不同。语言的好处，只在于它能引出新的问题，新的问题引出新的检验，检验再慢慢变成医生手里的东西。在那之前，医生手里的东西不变，你该听的话也不变。

◆ 十一、放回日子里

回到龙大伟。

还有一个小细节，也许对你有用。龙大伟后来对同行说起这件事，有人笑他：导航也能骂？他说，不是骂导航，是发现自己一直不问地图是哪年的。这话他记了很久。

那天他在桥边坐了一会儿，把导航关了，用手机重新搜了一条路。后来他养成了一个习惯：出远门前，先看一眼路况，再开导航。

你可以学他一个小办法：下次你听到有人说“癌症就是细胞疯了”，不用反驳，只是在心里多问一句：疯得有没有章法？

这是一个问句，不是一个结论。本书的态度也是这样。

如果你自己或家人身体有不舒服，请找医生，具体方案请听你的医生。

带走的话

癌细胞既有刹车坏掉的一半，也有照着旧路线走的一半；第二半本书认为可以检验，目前不是定论。

本章判错句

如果癌细胞的关键行为在胚胎或修复程序里找不到对应的基因模块，“过度服从”这个说法就不成立。

想一想

1. 你有没有过“太听话”而走错路的经历？是谁的指令，什么时候过了期？
2. 如果“松开了约束”和“按旧顺序重放”这两种说法，在你面前给出同一份数据，你会想再问什么问题？

◆

第一编

编末

本编可以被推翻的那句话

若癌细胞的关键行为不能在胚胎或修复程序中找到对应模块（按定义页的基因集重合度判据，冻结十项特征清单逐项核对），本编作废。

第一编的总判断

这一编从三张旧脸出发，经过身上的“癌种子”，经过“肿瘤是一个不对身体负责的器官”，到第4章和第5章的两件事：癌细胞靠谁喂，它做的事从哪里来。

先说清楚本编承接了什么：癌是一个器官式的存在，局部的细胞和它改造过的邻居自成一套供应，这是 Hanahan、Weinberg、Sporn、Todaro、Aktipis、Levin 说过的；癌细胞用的很多是胚胎和修复里本来就有的程序，这是 Dvorak、Schäfer、Werner、Chang、Sharma 说过的。

全书多出来的有四处，均待验（见导言）。本编只碰到其中第一处的前哨：把“重合”写成一份冻结的清单，事先划好判据，再逐项对账。自供比是把前人的自分泌想法刻度化，属于承接，不算新发现；它在血管生成开关前后的变化，是一条待验的预测。

本编没有证明的，也要写下：自供比的边界有约定的成分，基质被改造之后算不算“我”，本书回答不了；“过度服从”与组织场理论、癌吸引子是三个并列的解释，本编没有把它们分出输赢，分的办法留给第二编。

本编要对读者交代清楚的最后一点是：这里的每一个“待验”，都配了一句会输的话。自供比若与血管生成开关无关，第4章作废；重合度若过不了冻结清单的判据，第5章和整个第一编作废。没有这两个“若”，本编讲的就只是一个好听的故事。

所以本编的总判断，是一个保守的判断：癌的“样子”，是一个局部自成一套供应、并且大量借用胚胎和修复程序的器官。这个判断如果对了，后面讲“按什么顺序借”才有意义；如果错了，后面的编就失去了地基，应当作废。

◆



第　二　编

癌怎么发生——过期指令按原序重放（D）

导　语

第一编让你看见了一样东西：癌是一个形状。一个不对身体负责、却搭得很讲究的器官，一群在听指令的细胞，只是听的是一套过期的指令。形状看清了，下一个问题自然跟上来：它是怎么走到这个形状的？

本编讲路（学名叫差异序列，D）。同一个形状，可以从很多条路走到。一座房子塌了，你可以说是地基松了，也可以说是梁一根接一根断了，这两句话问的不是同一件事。本书要说的路有一个特点：它不乱。癌里出现的那几样本事，侵袭、造血管、躲开免疫、不停地分裂，在胚胎里早就排好了先后。本书的判断是，癌在重走这个先后，而且大体按原来的次序走。

要让一套收起来的指令重新被调出来，得有一把钥匙。第 6 章讲这把钥匙：修复收不了工。第 7 章讲被调出来的东西是什么，并且给「按原序重放」设计一个会输的检验。第 8 章把这条路和演化的老账分开。第 9 章讲从癌前到癌那一步为什么像翻页。第 10 章把演化、生态、发育三本账摆在一起，看哪一本是本书补的。

先把话说在前面：这一编里，大部分想法有前人。伤口与癌的相似，一百多年前就有人看见了；旧程序重新出现，也有人量过。本书多出来的只有几处，每一处都标了「待验」。读的时候请你分清：哪句是承接，哪句是本书押上去的注。

06

第6章

修复为什么收不了工

◆ 一、老周腿上那块疤

老周六十二岁，修了三十多年的车。左小腿肚上有一块疤，是二十多年前被排气管烫的。当时没当回事，抹了点药膏，结了痂，痂掉了，底下是一块比别处薄、发亮、颜色浅的皮。

这块皮后来三天两头出毛病。夏天出汗，裂一道小口；冬天干，又裂。每次都拖几个星期才好，好了又留一块更硬的。老周的说法是：「老疤，不碍事。」

去年秋天，疤中间起了一小块，像一粒米，不疼，边上有点发硬。他以为又是裂口，涂药，不见好，三个月后米粒变成了一颗蚕豆，中间塌下去，边卷起来。

他女儿硬拖他去了医院。医生看了很久，说要取一点组织去化验。这里不往下讲结果，因为故事不是重点，重点是医生在问诊时问的第一句话：「这块皮，破了多少次？」

这一问有来头。早在十九世纪初，法国外科医生 Jean-Nicolas Marjolin 就描述过烧伤疤痕上的溃烂；后来人们把疤痕和慢性伤口上长出的这类癌，统称为 Marjolin 溃疡（具体年份与命名经过〔待核〕）。烧伤的疤、久不收口的溃疡、骨头发炎留下的瘘管，这些地方，隔了很多年，有时会长出癌。医学上给这种情形起了名字，叫 Marjolin 溃疡。（老周是虚构的陪读人物，他的故事用来把问题摆给你看，不是病例。）

问题来了：疤是好了的东西。伤口好了，才有疤。为什么一个已经「好了」的地方，反而成了长癌的地方?

◆ 二、一个伤口是怎么好的

要回答这个问题，先看一个伤口正常是怎么好的。你割了手，接下来会发生四幕，次序基本固定。

第一幕，止血。血小板聚成团，把口子堵住，同时放出一批信号。

第二幕，发炎。白细胞赶来，清理脏东西和细菌。伤口红、肿、热、痛，说的就是这一幕。

第三幕，长新。成纤维细胞（一种造结缔组织的细胞）涌进来，新血管长出来，边上的皮肤细胞爬过伤口表面，把口子盖上。这一幕是整个过程里最像胚胎的一幕：细胞要迁移，要分裂，要有新的血管，要有人告诉它们往哪里去。

第四幕，收拾。多出来的细胞被清掉，多余的血管退回去，临时搭的脚手架换成结实的疤。

现在请你把注意力放在第四幕。

很多人以为，伤口愈合的本事就是第三幕的本事：长得快，长得多。其实第四幕才是整个过程里最容易漏掉的一环。临时拉来的成纤维细胞，有一部分要变成肌成纤维细胞，把伤口往中间拉紧；拉紧之后，这些细胞要被清走，据早年的研究（Desmoulière 等，1995），清走的方式是细胞自己有序地死去。如果它们不走，留下来的就是增生性的疤，厚、硬、红、痒。

所以修复是一个有头有尾的节目。头是「开工」，尾是「收工」。身体对头抓得很紧，对尾也抓得很紧。这里说的「收工」是一个比喻，在医学上指的是：参与修复的那批基因和细胞状态，伤好之后回落到平时的水平。

◆ 三、Dvorak 和 Schäfer 说了什么

1986 年，美国病理学家 Harold Dvorak 在《新英格兰医学杂志》上发了一篇很短的文章，题目大意是：肿瘤，是不愈合的伤口。

他是怎么看出来的？他长期研究肿瘤的血管。他和同事发现，肿瘤里的血管渗漏得厉害，血里的纤维蛋白原漏到组织里，变成纤维蛋白，再被成纤维细胞和新血管当作支架。这个过程，和伤口第三幕里搭脚手架的做法几乎一模一样。肿瘤的间质（癌细胞周围的结缔组织和血管）就是这样生成的。

这是本书的第一块基石，要公道地说：Dvorak 说对了。伤口和肿瘤用同一套施工队，他在 1986 年就写下来了。

可是他留下一个没回答完的问题：既然像，为什么伤口会停，肿瘤不停？

这个问题，2008 年 Matthias Schäfer 和 Sabine Werner 在一篇综述里往前推了一步，题目是「癌，是过度愈合的伤口」。（Schäfer 与 Werner，2008。）

他们的大意是：肿瘤不只是长得像伤口。肿瘤周围的成纤维细胞、炎症细胞、生长因子，常常处在伤口愈合中间那几幕的状态，而且停在那里。伤口里有的信号，TGF-β 一类，肿瘤里也有，只是在伤口里它会随时间退下去，在肿瘤里不退。

「过度愈合」这个词选得好。它没有说愈合失败了，它说愈合做过头了。

本书从这里接过去。但本书想问的是：这个「过头」，能不能用一把尺子量？伤口愈合到哪一刻算该停了？停得晚一点，晚多少，癌的风险就多一点？Dvorak 与 Schäfer、Werner 讲的是相似，是一幅画。本书想要的是一个读数。

◆ 四、疤上长出的癌

回头看 Marjolin 溃疡，它为什么重要?

因为它是「过度愈合」最干净的一个自然实验。你不需要谈基因，不需要谈致癌物，只需要一个条件：一块地方，反复受伤，反复修复，修复反复没有干净地收工。

这类癌最常见的是鳞状细胞癌。它长出来的时间，常常隔了伤口出现之后十几年、几十年，不同报告差别很大，这里不引具体数字，只说「很久」。它常出现在烧伤疤、慢性腿部溃疡、骨髓炎的瘘管口、压疮这些地方。共同点只有一个：这块地方的修复，几十年里一直在开工，一直没有收干净。

当然，这里有竞争解释，要写出来。一种说法是：反复受伤的皮肤，细胞分裂得多，分裂一次就有一次出错的机会，所以癌多了。这个解释没有错，Tomasetti 和 Vogelstein 2015 年在《科学》上发的那篇，就是在说分裂次数能解释组织间癌发生率的大部分差异。另一种说法是：疤组织血管少、免疫细胞少，癌细胞容易躲。这个说法也有道理。

这三种解释不互相排斥。本书想说的是：它们都绕着同一件事，修复在持续开着。把「开着」量出来，才能看这几种说法各占几成。

◆ 五、收工为什么会卡住

伤口收不了工，有几种常见的卡法。弄清楚它们，你才知道自己能从哪里下手。

第一种卡法：诱因还在。烫伤的伤口会好，可是一个每天被鞋跟磨的脚后跟不会好，因为每天都有新的损伤把节目重新开一遍。慢性炎症也是这样：乙肝病毒一直在肝里，胃里的幽门螺杆菌一直在，肠壁上的炎症一直在，节目开着，导演一直不喊停。

第二种卡法：现场太乱。伤口里有细菌的膜、有坏死的组织、有血流不够的缺氧区，清理的人手不够，第二幕的发炎就拖着不退。糖尿病人脚上的溃疡常常这样：血糖高，血管细，神经麻，伤口不疼，没人管，炎症一拖就是几个月。

第三种卡法：收拾的人老了。衰老的细胞不再分裂，却没有死，还不停地往外放信号，叫炎症因子、生长因子，学名叫衰老相关分泌表型。这批细胞就像一群下班后赖在工地不走的工人，嘴里还喊着活没干完。第 13 章会专门讲老化。

第四种卡法：脚手架本身变成了土。伤口里的胶原越积越多，组织变硬，硬度本身又会反过来告诉细胞「继续长」。这条线索在乳腺癌的研究里特别清楚（Weaver 与 Bissell 等人的工作），第 25 章会再提。

你会发现，这四种卡法里，没有一种需要「突变」。它们都可以在没有一个癌基因变坏的情况下发生。突变是另一本账，在第一编已经讲过：身上到处是癌种子。收工卡住，是给种子浇水。

这里说一句分寸的话：这四种卡法是本书的归纳，不是一个公认的分类。你可以换一种方式分，只要你抓住同一个要点：节目的开头有人管，节目的结尾要有人管。

伤口的故事好讲，是因为你看得见。但同一个故事，在身体里面也在演。

食管下端，长年被胃酸反流冲刷的人，食管内壁会被改成像肠子的样子，这叫 Barrett 食管，是食管腺癌的癌前状态。冲刷是反复的小伤，改成肠子是修复做出的「权宜之计」，它长期不退。

大肠，溃疡性结肠炎的病人，肠壁一次次发炎，一次次修复，病程长了，大肠癌的风险随着病程增加。胃，幽门螺杆菌引起的慢性胃炎，一步步走向萎缩、肠化，第 23 章整章讲这条路。肝，乙肝、丙肝、脂肪肝，第 22 章整章讲这条路。肺，吸烟和空气污染不断损伤气道上皮，第 21 章整章讲这条路。

这几条路的共同点，并不是每个器官都有同样的癌基因，也不是都有同样的致癌物，而是同一件事：损伤在持续，修复在持续，收工遥遥无期。

这就是为什么本书把「收工」摆在第二编的第一章。它不是五种癌里某一种的特点，它是进门的那把钥匙。后面每一章都会回来用它。

当然，这把钥匙也有边界。不是所有癌都有长期损伤的背景。儿童的一些癌，一些没有明确炎症史的成年人的癌，没有这条线索。本书不假装它能解释一切。后面的章节会讲，另一类癌的钥匙可能是别的。

◆ 六、伤口的指纹

那么，修复开着这件事，能不能直接从组织里读出来?

2004 年，斯坦福的 Howard　Chang 和同事做了一件巧妙的事。他们把人的成纤维细胞放进血清里培养。血清是血凝固之后剩下的液体，里面有血小板释放的东西。血清对成纤维细胞来说，就像细胞碰到了伤口。他们记录下这些细胞这时打开了哪些基因，得到一份「伤口反应」的基因名单。

然后他们拿这份名单去看癌症病人的肿瘤。大意是：在乳腺癌、肺癌、胃癌等多种癌里，肿瘤组织表现出这份「伤口签名」的，后来转移、死亡的风险更高（Chang 等，2004，《PLoS Biology》；基因个数与具体队列〔待核〕）。

这个结果很重要，原因有两个。第一，它让「癌像伤口」从一句比喻变成了可以数的东西：一份基因名单，一个分数。第二，它把分数和结局挂上了钩。

可是它也留下一个空：这个分数是一张快照。它告诉你此刻有多像伤口，没有告诉你这个状态已经持续了多久，也没有告诉你如果伤口的诱因撤走，它要多久才会退下去。

本书想补的，正是这个「多久」。

◆ 七、给收工一把尺子

现在可以把本书的新词摆出来了。

收工时间常数：一次损伤之后，伤口签名这批基因，回落到平时水平，要花的时间。更准确地说是它的半衰期，也就是回落一半所用的时间。

它的样子很像你烧开一壶水，关了火，看水温多久降到室温的一半。水壶大，降得慢；水壶小，降得快。同一个人身上，不同的组织、不同的年纪、不同的炎症背景，这个时间可以不同。

要量它，原则上不难：取损伤后不同时间的活检（或在实验室里用类器官模拟损伤），测同一批签名基因，画一条随时间下降的曲线，读半衰期。

这里有两件事要老实交代。

第一，这是一个尚未经过检验的量。迄今没有人在人体组织里系统地测过它与癌风险的关系。本书把它作为「待验」的新量提出，写在导言的定义页里。

第二，它和第三编要讲的「许可指数」有一部分共用输入，都用到伤口签名，所以二者不是独立的。要把它们分开，办法是钳制：挑出受到同样大小、同样久的损伤的两群人或两批样本，再比较回落的快慢。损伤相同，回落速度的差，才是收工时间常数的贡献。

这把尺子好不好量，要分开说。在实验室里，用类器官或培养的细胞，给一个标准的损伤，然后隔几小时、几天取样测基因，这并不难。在人身上，困难大得多：你不能为了画曲线，在同一个人身上每隔几天切一块皮。所以现实的做法，大概是借助手术、活检本来就要取的样本，或者借助伤口愈合的临床随访，一点一点拼出来。这是实打实的工程难题，也是本书把它标成「待验」的原因之一。

还有一层：这条曲线不一定是一条光滑的下坡。有的组织回落很快然后拖一条尾巴，有的先快后停。读半衰期，只是最粗的一种读法。如果曲线的形状本身与风险相关，那就更好，那说明不同组织停工的方式不同。本书目前只押最简单的那一个读数。

有了这把尺子，Dvorak 的那句话就可以改写成一个能算的预测：其他条件相同，收工时间常数越长的组织，癌的发生率越高。这是本书第二编的编末要押的注。

◆ 八、肝：长得最猛，停得最准

说到这里，一个反例会跳出来，你可能已经想到了：肝。

肝是人体里再生本事最强的器官之一。动物实验里，切掉大鼠约三分之二的肝，大概一两周之内，剩下的肝就长回原来的体积，而且长到那里就停了。这件事有个研究者起过名字，叫「肝稳态」的设想，意思是肝像装了一个测大小的表，长到合适就收工（Michalopoulos 等的工作）。人的肝恢复得慢一些，但道理相同。

这个事实恰好说明了一件事：再生强，不等于收不了工。肝再生得这么猛，却能长到合适的大小就停，说明它的开工和收工调得很准。（肝切除之后癌风险如何，本书没有可靠出处，不下结论。）

那么肝癌是怎么来的？绝大多数肝癌长在慢性损伤、肝硬化的背景上：乙肝、丙肝、酒精、脂肪肝。这些情形里，损伤一直在，修复一直在，一次次开工，却没有一次收干净。肝没有变得更会再生，是它被迫一直在修。

所以要分清：再生能力强，不是风险。决定风险的是损伤停不停、修复止不止。第 22 章会把这条线讲细。

也得写出竞争解释，肝癌不只有一种路。端粒变短和细胞衰老、乙肝病毒的基因整合进肝细胞基因组、不经过肝硬化的脂肪肝直接长癌，这些都是公认的路径。「收不了工」是其中一条，本书不说它是唯一的一条。

◆ 九、蝾螈和涡虫：先别急着得意

读到这里，你也许要问：如果修复收不了工是癌的钥匙，那些再生最强的动物，应该最容易得癌，可是据报道，它们很少得癌。蝾螈能再长出整条断腿，涡虫切成几块每块都长成完整的虫。它们怎么办到的?

本书很想把这个问题当作「收工时间常数」的一个漂亮证据：再生强，但收工快，所以安全。

可是证据其实很少。据报道，蝾螈对一些致癌物表现出异常抵抗，在某些实验里，致癌物处理的地方长出的不是肿瘤，而是再生样的结构；涡虫的成体干细胞也有被报道对致癌物不敏感的个别结果。这些观察多来自个别实验室、个别物种，样本小，不同研究之间并不一致，也没有系统比较过它们的收工时间。

也许你会觉得，这样写有点扫兴。可是一本讲发生的书，最怕的就是拿一个漂亮的故事当证据。蝾螈的故事太漂亮了，所以更要谨慎。本书把它放在这里，是因为它提出了一个有用的方向：如果以后有人系统地测量不同物种的修复签名回落时间，同时数一数它们的肿瘤，这个问题就有了答案。

所以，请把这一节当作一个问题，而不是一个答案：如果这些动物确实低癌，其中有多少是因为收工快？这一点〔待验〕。本书不写成「已被解释」。

更稳妥的说法是：这两个例子让「再生强而不癌」成为可能的事，而肝让你知道，在人身上，「再生强而收工准」也是现实。

◆ 十、竞争的看法

一定要把另外几个看法也摆出来，因为它们不是陪衬。

TOFT，组织场组织理论（Sonnenschein 与 Soto 等人提出），认为细胞的默认状态是增殖，不是静止。一个细胞要停下来，是因为组织在给它刹车。照这个看法，癌是刹车失灵，不是「听了旧指令」。这和本书的比喻是两种语言。本书的看法是：两种语言讲的是同一类数据，数据本身可以两头读。比如，修复收不了工，既可以读成「刹车一直没踩下来」，也可以读成「开工指令一直没撤」。区分它们，要看癌里长出来的东西是一团随便的增殖，还是一套有次序、成块的胚胎程序。这正是下一章要做的。

另一个看法是 Tomasetti 与 Vogelstein 的：癌的多少，大部分被干细胞分裂的次数决定。本书不否认，反而把它当作编末检验的起点：先把分裂次数的影响扣掉，看收工时间常数还能多解释多少。

还有 Dvorak 之后的整条「伤口与癌」的研究线，包括更近期 Phoenix Rising 一类的发现：2010、2011 年，Li 等和 Huang 等报告，被放疗或化疗杀死的肿瘤细胞，会经过 caspase-3 和前列腺素 E2（PGE2）这条通路，促进残余肿瘤细胞的再生。这个发现说的是：治疗造成的死亡，等于又在肿瘤里制造了一个伤口。这里就连上了母题的最后一句：治疗也落在同一条回路上。本书是承接这条线，不是新发现。

◆ 十一、放回日子里

回到老周。

那天晚上，他把裤腿挽起来，对着灯看小腿上那个创面，女儿站在旁边。他说：「早知道，当年烫了就该好好养。」

「早知道」这三个字没有用。有用的是明天能做的几件小事。

第一，把日子记下来。任何一块在身上待了几个星期还不收口的伤，在手机里记一条：什么时候破的，什么时候好过，什么时候又破。久不收口的地方，是修复一直没收工的地方，这是最直观的信号。

第二，别自己判断「老疤，不碍事」。一块旧疤上出现新的结节、溃疡、久不愈合，或者边缘变硬、卷起来，请找医生看。这里说的是看，不是自己治。

第三，如果一块地方总是反复受伤，比如一直被鞋子磨、一直被衣物压，想办法让它别再被反复碰，这是最朴素的办法，也是给修复一个收工的机会。

第四，睡眠和吃饭这些最普通的事，也是给修复留位置。修复的很多工作是在夜里做的；吃不够蛋白质、睡不够觉的人，伤口常常好得慢。这条不是什么新发现，只是常识，你已经知道，可是在记起「收工」两个字之后，你可以更认真对待它。第 29 章会专门讲这些日常。

那天晚上，老周没有再说「早知道」。他拿手机拍了一张照片，把日期存了进去。第二天一早，女儿陪他去了医院。

具体怎么治，听你的医生的。本书只教你看懂一件事：身体的某个地方，如果修复一直开着，就别当它是小事。

> **带走的话**
>
> **癌的风险不在修复有多强，而在修复能不能按时收工。**

> **本章判错句**
>
> 如果在损伤剂量与持续时间相同的前提下，伤口签名回落得慢的组织并不更容易长癌，那么「收工时间常数」这个量就没有用处。

想一想：你身上有没有一块地方，伤好了，却总在老地方再破？它是在提醒你什么？

07

第7章

产房重开

◆ 一、唐筛单上的一行字

程蕾二十八岁，在一家物流公司做会计，怀孕十六周。产检拿回一张单子，叫唐氏筛查，上面有一行字她认得：甲胎蛋白。

她认得，是因为去年她父亲单位体检，一位同事的报告上也有这一行，同事为此虚惊了一场，后来说「那是查肝癌的」。（程蕾是虚构的陪读人物。）

她在回家的地铁上越想越乱。查肝癌的指标，怎么跑到孕妇的单子上来了？医生说这是在看宝宝的情况，她不太放心，回家上网搜，搜出一堆互相打架的说法。

晚上她问丈夫：「是不是怀孕的人也会有癌的东西？」

丈夫答不上来。

这个问题，其实是本书第二编最要紧的一个问题的家常版。甲胎蛋白是什么？它是胎儿的肝脏制造的蛋白质。胎儿血里有，母亲血里也能测到一点，医生借它看宝宝的发育有没有大的问题。孩子出生后，它迅速消失，成年人的血里几乎测不到。可是某些肝癌的病人，血里它又出现了。

一个胎儿的蛋白，在成年人的癌里重新出现。这不是巧合，是本章的主题：癌，是一场在子宫外重新开张的产房。

这里说的「产房」是一个比喻。它指的不是医院的产房，而是胚胎时期那一套从无到有建造新结构的程序群。本书给它一个正式的名字，叫 0→1 开工指

令：出生之后，身体大部分时间用的是另一套，叫 1→N 维持指令，只在原有身份内复制、更新、修补。两套指令，各有各的工作。

◆ 二、产房里有哪几样本事

先看这个程序群里有什么。胚胎要造出一个人，得会做几件事，每一件你都认识，因为癌也会做。

第一件，侵袭。胚胎刚着床的时候，要把自己嵌进母亲的子宫壁里。要嵌进去，细胞必须会拆、会爬、会钻。

第二件，造血管。一团细胞要长到比针尖大，就得有血管送氧气和养料。胚胎懂得怎么指挥血管往自己这里长。

第三件，躲开免疫。母体的免疫系统本来会排斥一切「不是自己」的东西，胎儿一半来自父亲，是半个外人，却能在子宫里住九个月。

第四件，不停地分裂。早期胚胎的细胞，能分很多轮，不像成年细胞那样分到一定次数就老了。

这四件，拆开一件一件看，全都是癌的本事。Hanahan 与 Weinberg 在 2000 年、2011 年先后整理了「癌症的特征」，2022 年的更新（Hanahan, 2022）又补了「新的维度」，里头最醒目的几条：侵袭与转移、诱导血管生成、逃避免疫摧毁、无限复制的潜能，一条不差。

这不是新观察，是一个老发现，癌细胞看起来像一个不守规矩的胚胎。本书要追问的是更细的一层：它们是不是一个不守规矩的、乱拼的胚胎，还是一个按顺序重演的胚胎?

◆ 三、胎盘：有刹车的癌

要看这四样本事被合法使用时是什么样，没有比胎盘更好的样本了。

胎盘外层的一种细胞，叫滋养层细胞。其中一类，叫绒毛外滋养层，会钻进子宫壁，一直钻到子宫里的小动脉旁边，把动脉壁改造掉，把原来细窄的动脉改成粗大、松软的管子，好给胎儿送更多的血。这是侵袭，也是造血管。

一旦这个钻的动作出了问题，会怎样？钻得太浅，母亲的血流供应不足，与子痫前期有关；钻得太深，胎盘粘在子宫壁上下不来，就是医生说的胎盘植入。也就是说，在正常的身体里，这种侵袭是被精确调控的，有深度，有边界。

免疫上，这类细胞的表面有些特别：它们不像普通细胞那样展示常见的那几种身份牌（经典的 HLA-A 与 HLA-B），而是展示另一类，如 HLA-G。母体的免疫细胞读到这种牌子，大意是不攻击。有一些报道提到胎盘上还有抑制免疫的分子，比如 PD-L1、吲哚胺 2,3-双加氧酶，细节仍在研究中。〔具体分子的证据强度待核〕

分裂上，滋养层细胞增殖很旺。

然后，九个月过去，孩子出生，胎盘被排出体外。这是关键：这套本事有一个「下班时间」，还有人拿着钥匙来收摊。

所以，胎盘常被说成「一个合法的、有刹车的癌」。这是一个很好的镜子，但请记住它只是镜子：癌和胎盘共用同一套本事，不同的是胎盘有一个由整个母体撑腰的时间表。有时间表的那一套叫发育，没有时间表的那一套，叫癌。

再把镜子转到癌这一边。癌里的侵袭，用的是和滋养层相近的一批拆墙、爬行的工具，只是没有深度的限制。癌里的免疫躲避，许多肿瘤会在表面挂上 PD-L1 一类的刹车分子，让免疫细胞误以为这里一切正常；针对这类刹车的免疫检查点药物，已经在一些癌里用上了，它们的道理，可以读成把本不该有的「通行证」撕掉。具体适不适合你，听你的医生的。癌里的无限分裂，常靠重新打开端

粒酶，把染色体末端的保护帽续上，这台机器在早期胚胎和生殖细胞里本来就是开着的，在大多数成年体细胞里关着。

胎盘还有一个更有意思的细节：它也会产生人绒毛膜促性腺激素，也就是验孕棒测的那种激素。有些肿瘤，尤其是生殖细胞来源的肿瘤，也会产生它，医生反过来用它当标志物。胎盘有的，癌有时也有，连小处的名字都对得上。

这种对得上，让人容易想得太圆。要提醒自己：对得上，是一个线索，不是证明。镜子里的像再像，也只是像。

这面镜子也提醒我们，不要把这四样本事当成「坏东西」。它们本身是中性的，坏的是它们在没有时间表的地方被调出来。

◆ 四、Pierce：癌的细胞能变回正常吗

一个重要的前人，是美国病理学家 Barry Pierce。

二十世纪六十年代，Pierce 和同事研究小鼠的一种睾丸肿瘤，叫畸胎癌。畸胎癌里什么都有：有软骨、有神经、有肌肉、有牙齿一样的东西，乱七八糟，像个失败的胚胎。他们发现，这堆乱东西里，只有一种细胞在不停地分裂，叫胚胎癌细胞。其余的，是这种细胞分化出来的、已经不分裂的良性组织（大意，Kleinsmith 与 Pierce，1964）。

这个发现改变了一件事：肿瘤里有一群「干细胞」，它能向下生出各种平常的细胞。癌不是一堆全坏的细胞，是一个坏的源头加上它生出的一堆正常后代。

Pierce 由此提出一个更大的想法：癌，是发育生物学的问题，是细胞没有按应该的方向走完分化。

接着是 Beatrice Mintz 等人（Mintz 与 Illmensee，1975）的一个更惊人的实验：把畸胎癌细胞放进早期小鼠胚胎里，它们不但没有长出肿瘤，反而参与

了小鼠身体的构成，长出了正常的组织，小鼠活得好好的。大意是：把癌细胞放回胚胎的环境（土），它就听胚胎的话了。

这两个实验到今天还有分量。它们告诉你：癌细胞的状态可以被土壤改。第一，癌里有一批像胚胎的细胞；第二，同一批细胞放到合适的土里，就会收工。本书的第 17 章、第 26 章会回来用这条线。

要公道地说一句：畸胎癌是一个特殊的肿瘤，来自生殖细胞，本来就离胚胎很近。它能不能代表常见的癌，比如肺癌、肝癌、乳腺癌，没有定论。Pierce 的想法有影响，但它是一块基石，不是一条定律。

◆ 五、血里的旧名字

回到程蕾的单子。

甲胎蛋白这个名字，在癌的故事里出现得很早。苏联科学家 Abelev 在 1963 年前后发现，小鼠的肝癌会产生这种胎儿期的蛋白；不久之后，Tatarinov 在人的肝癌病人血里也测到了（大意，年份〔待核〕）。从那时起，它成了肝癌的标志物。

另一个同类的名字，叫癌胚抗原，英文缩写 CEA。1965 年，Gold 与 Freedman 从结肠癌组织里提取到它，后来发现它在胎儿的肠道里也有（大意，年份〔待核〕）。现在医生主要用它在大肠癌术后随访，看有没有复发的迹象，而不拿它来诊断。

这类物质，后来有了一个总名字：肿瘤胎儿抗原，英文叫 onco-fetal，意思是「癌里重新出现的胎儿成分」。

但请注意，这样的标志物用起来有很多限制，不能把它们当作癌的证据。甲胎蛋白在乙肝、丙肝引起的肝炎、肝再生的过程里也会升高，在怀孕中也会升高；而且并不是每个肝癌都会升高它。癌胚抗原在吸烟者、慢性炎症病人里也会

偏高。所以单看一次数字，医生是不能下结论的，这也是为什么程蕾的单子要交给医生，而不是自己解读。

这里藏着一个对本书很重要的线索。肝再生的时候也会升高甲胎蛋白。也就是说，胎儿成分重新出现，修复里也有，癌里也有。这正好呼应了上一章：修复和癌共用同一批旧指令，修复在收工的时候把它们收回去，癌不收。

晚近的一项研究把这条线又推细了一步。Sharma 等人在 2020 年的《Cell》杂志上用单细胞测序比较了胎儿肝、成年肝和肝癌，发现肝癌里有一类血管内皮细胞和一类巨噬细胞，它们的基因表达像是胎儿肝里的那一类，而不像成年肝里的；这类细胞之间还会彼此交流，帮助肿瘤压制免疫（大意）。他们给这个现象起名叫「onco-fetal reprogramming」，肿瘤—胎儿重编程。

这是本书的第二块基石：旧程序重现，已经有人用单细胞技术在肝癌里看到了。本书承接的就是这一点。

◆ 六、重现还不够，要问重放

好，到这里，本书承接的东西讲完了。现在讲本书押上去的那一注。

前面所有研究讲的都是：癌里有胎儿的东西。Davies 和 Lineweaver 2011 年提出的返祖说，说的是更古老的东西：癌重新打开了多细胞生物的祖先——早期单细胞或简单多细胞——留下的基因。这个说法同样有影响，第 8 章会专门谈。

可是以上所有说法有一个共同的缺口：它们说的是「有」，没有说「按什么顺序」。

你看，一个人家里有面粉、有鸡蛋、有糖，你不知道他是在做蛋糕、做面条，还是随手混在一起。要知道，得看先后：蛋糕是先打蛋再加糖再加面粉再烤。

胚胎的施工是有顺序的。不是想先造血管就先造血管。先要有细胞的身份，再有迁移，再有血管，再有免疫的耐受。这里的先后，是亿万年演化磨出来的施工图。

本书的核心预测是：癌在重走这张施工图，而且大体按原来的先后走。我们把这件事叫做「时序保真度」：癌中重放的胚胎模块，和发育原来的先后一致到什么程度。

这是一个会输的预测。因为反过来也完全可能：癌里的胚胎模块是东一块西一块凑出来的，没有先后可言。或者有先后，但不是发育的先后，而是别的什么先后。

诚实地说，这是本书押上去的第一注。别的想法，大部分是承接；这一条，是一个新的、尚未被检验的预测，标「待验」。

◆ 七、怎么让这个说法输一次

一个说法，只有在它有可能输的时候，才值得认真对待。下面用大白话讲：如果要检验「癌按发育原序重放」，该怎么设计。这里讲的是设计，不是结果，目前没有人跑完这个实验。

第一步，先画一张发育的施工图。现在已经有人做出了人类胚胎和胎儿各个时期的单细胞图谱，可以查到每一批基因（本书叫它「模块」，比如一批管迁移的，一批管造血管的，一批管免疫耐受的）是在哪个发育时段打开的。把这些模块按打开的先后排成一队，得到「发育原序」。

第二步，在癌里给细胞排队。同一块肿瘤里，细胞不是同一个年纪的，有的靠前，有的靠后。可是我们拿到的是一张快照，每个细胞只被拍了一次，没人告诉你谁先谁后。

这时要用一个办法，叫拟时序。意思是：按基因表达的连续变化，把细胞排成一条线，好像把一堆人的照片按脸上的变化排成「从小到老」的一队。排出来的不是真正的时间，是「看起来的时间」，所以叫拟。

这里有一个陷阱，要说在前面：拟时序排出的队伍，不知道哪头是头，哪头是尾，需要别的证据定方向。可以用的有：肿瘤从边缘到中心的空间位置、同一个病人前后几次取的样本、突变克隆的分支先后。方向靠这些独立的线索来定，不能靠胚胎的方向来定，否则就是拿答案当题目。

第三步，看癌里的模块，是否也按发育原序依次亮起。算出一个数，叫一致性系数，意思是两队排序有多像。完全一样接近 1，完全颠倒接近 −1，毫无关系接近 0。

第四步，也是最要紧的一步：零模型。

◆ 八、零模型：先问碰运气能到多高

你可能没听过这个词。它的意思很简单：假如其实没有任何规律，纯靠运气，这个数能到多高?

做法是：把模块的顺序随机打乱，打乱一万次，每次都算一个一致性系数。这样得到一万个「碰运气」的分数。然后看癌的真实分数，排在这一万个里的什么位置。如果真实分数稳稳高过 99% 以上的运气分数，才算有东西；如果混在里头，就什么也没有。

不过光洗牌是不够的，因为洗牌太容易赢。生物里的基因是互相牵扯的，一批基因开了，会带着下一批开，随便哪个过程都会排出一点顺序。所以，需要更硬的零模型。本书事先定下四条：

一，反序：把发育的顺序倒过来。如果倒过来也一样好，那就说明测到的不是顺序，是别的东西。

二，演化年龄序：按基因出现在演化史上的早晚来排。这是 Trigos 等人（2017）用的轴，第 8 章会细讲。如果癌更像按演化年龄排，而不像按个体发育排，那说明本书说的不对。

三，通用应激序：细胞受到各种压力（饥饿、缺氧、损伤）时，也会按一个共同的先后打开一批程序。Mills 实验室的 paligenosis（Willet 等，2018，具体文献〔待核〕）就描述了成熟细胞退回到幼稚状态时的分步过程。如果癌里的次序只是通用应激的次序，那它不是胚胎的次序。这一条尤其重要，因为它直接对应上一章：修复本身可能就有一个次序，癌里看到的次序可能只是修复的次序。

四，谱系匹配的随机基线：从同一个器官的正常分化基因里，随机抽出同样多的基因组成假模块，再排队。这样可以排除「只要是这个器官的基因，就会排出个样子」的情形。

打赢洗牌不算数，要同时打赢这几个更硬的对手，才算「按发育原序重放」站住了。

这里有一条很重要的原则，必须写下来：如果检验结果不显著，只能说「没有看到有序的重放」，不能说「癌就是随机拼装」。没有次序，和随机，是两回事。后者要证明的东西多得多。所以这个检验，输了也出数据，但输了不等于证明了反面。

◆ 九、为什么要比干性指数多预测一点

有读者会问：这个事别人是不是早做了？

做过相近的。Malta 等人在 2018 年的《Cell》上发表过干性指数，用机器学习，从干细胞的基因表达里提炼一个分数，去量各种癌像干细胞的程度。他们发现，肿瘤越去分化，指数越高，而且这个分数与许多癌的特点有关联。Neftel

等人 2019 年的工作，把胶质母细胞瘤里的细胞分成几种状态，各自像神经发育中的不同细胞，也很重要。

本书对这些工作很感谢，也要说清楚多出的是什么。

干性指数像一支体温计：它给每个肿瘤一个数，告诉你「这个肿瘤有多像干细胞」。这个数很有用，但它是一个总量。两个肿瘤可以得到同样的分数，其中一个是按顺序一步步演变到这里的，另一个是几块乱拼在一起。体温计分不出来。

用做菜来比：干性指数是在问「这道菜调料味重不重」。时序保真度是在问「调料是不是按菜谱的先后放的」。味道一样重的两锅菜，可以是完全不同的做法。

所以，本书要求时序保真度必须多预测一点干性指数预测不了的东西，否则它没有存在的理由。待验的预测有这些：

一，在干性指数相同的肿瘤之间，保真度高低，应该仍然区分得出不同的结局或不同的状态。

二，下一站可预测。拿一个时间点的肿瘤样本，看哪几块模块已经亮了，按发育原序，预测下一步该亮的是哪一块；再去看同一个病人后来的复发或转移样本，对不对。这是一个能输的预测：猜错了，就是错了。

三，不同的癌、不同的人，保真度应该不同，并且和土壤相关。第 24 章结直肠癌会用到：土壤长期稳定时，路径应呈线性、高保真。

如果这三条都输给了干性指数，也就是说，控制了干性指数之后，时序保真度什么也预测不了，那么全书母题里「按原序重放」这一条就作废。这是母题的两条独立推翻条款之一。另一条是锁死三期，在第 17 章。

◆ 十、别的读法

任何一个新说法，都该被别的读法围攻一次。下面是本章必须面对的几个。

读法一，TOFT。组织场理论说：增殖是默认态，癌是组织的场出了问题，细胞没有「听」任何旧指令。这个读法可以解释为什么癌里有胚胎的东西，因为胚胎的细胞也处在增殖为主的状态，一个组织场松了，细胞就回到默认。区分的办法：如果出现的是成块、按序的程序，TOFT 的「默认态」解释较难解释次序；如果只是一团混乱的增殖，TOFT 的解释更省事。所以序检验，恰好是区分这两种读法的一把尺。

读法二，返祖说。Davies 与 Lineweaver 说，癌是在打开更古老的、单细胞时代的基因。这个说法与本书并不冲突，只是轴不同：返祖说的轴是演化的先后（几亿年前的祖先），本书的轴是个体发育的先后（一个人从受精卵到出生）。两条轴要分别检验，所以在零模型里，演化年龄序被单独列出来当对手。

读法三，干细胞来源说。有些人认为，癌里的胚胎特征，不过是肿瘤里的干细胞本来就有的，不需要重放这一说。这个读法最难排除，因为它对应的预测和本书的在平均水平上很像。能区分的，就是前面说的：次序、下一站。

读法四，技术假象。单细胞测序有批次效应，肿瘤里混着正常细胞和免疫细胞，拟时序的方向本身就不稳。这些都是实打实的风险。所以这个检验必须事先写好方案，定好阈值，再去看数据，不能先看再调。

最后，诚实地说，本章能说的是：旧程序会重新出现，这一点有扎实的承接；它们按原序重放，这一点只是一个可以被检验、也可能输掉的预测。你应该带着这个分别去读后面的章节。

◆ 十一、放回日子里

回到程蕾。

那天晚上，她把那张单子拍了照片，又看了一眼丈夫，说：「明天我约一下医生，问问这行字是什么意思。」

她不再想「怀孕的人也有癌的东西」这种话了，因为她现在知道了一件事：胎儿的肝在制造一种蛋白，这是胎儿的工作，是一个正常的、有时间表的工作。

明天能做的小办法，有三个。

第一，拿到任何一张化验单，凡是看不懂的名字，写下来，约医生问。别自己上网对号。一个指标高了，原因可以有十几种，只有你的医生知道结合你的情况该怎么看。

第二，别把「胎儿的东西」和「癌」划等号。出生之后消失的东西，在修复中、在怀孕中、在癌里，都可能重新出现。重新出现不等于得了癌。

第三，如果你有慢性肝病，或者家里有人得过肝癌，按医生的安排定期复查，这是正经的事。具体怎么查，听你的医生的。

产房是人一生里最重要的地方，它的门，应该在孩子出生的那一天关上。本书想说的是，癌，是那扇门，在不该开的时候被重新推开。

> **带走的话**
>
> **癌用的是胚胎时期的旧指令，它有没有按原来的先后重放，是一个可以被检验的问题。**

> **本章判错句**
>
> 如果在更硬的零模型（反序、演化年龄序、通用应激序、谱系匹配的随机基线）面前，癌里胚胎模块的时序一致性不更高，则「按发育原序重放」作废。

想一想：下次你看到「癌像胚胎」这句话，你会问它「有，还是按顺序有」吗?

08

第8章

返祖：回到几亿年前，还是回到妈妈的肚子里?

◆ 一、一个十五岁学生的问题

汪丽华，47岁，在一所中学教生物。周四下午第七节课，她讲完「进化与发育」。下课铃响了，一个叫陈小满的男孩没有走，站在讲台边，手里捏着一张从手机上截下来的图。

图上有一行字：癌细胞是返祖现象，是细胞退回了十亿年前的单细胞状态。

「老师，这是真的吗？」

汪丽华没有马上答。这句话每一截都有点道理。返祖，生物课上讲过：偶尔有婴儿生下来带着尾状的突起，据报道，也有人长出多余的乳头。那些东西来自祖先留下、平时被关掉的开关。单细胞，也说得通：癌细胞拼命分裂，不听邻居的话，看上去像是各过各的。

可是「十亿年前」这四个字，她心里打了一个结。

「我晚上查一查，下周回你。」她说。

晚上，她把备课用的两样东西摊在桌上。一样是一幅十九世纪有名的胚胎比较图：鱼、蝾螈、乌龟、鸡、猪、人，早期的胚胎排成一行，长得很像。另一样是一张基因「年龄」的统计图，横轴是亿年。

她盯着看了很久，发现图上的「过去」不是同一种过去。一种过去按亿年数，数的是生命树上谁先谁后。另一种过去按天数，数的是一个人从受精卵长到出生，哪一步在前，哪一步在后。

网上那句话，把两种过去捏成了一团。

这一章要做的，就是把它们拆开。

◆ 二、返祖说讲了什么

先把返祖说原样摆出来，不加评语。

2011年，物理学家Paul Davies 和天体物理学家Charles Lineweaver 在《物理生物学》上发表了一篇文章，题目大意是：癌肿瘤是「后生动物1.0」，是在动用远古祖先的基因（Davies 和 Lineweaver，2011）。

他们的想法，大意如此。

多细胞动物的祖先，不是一下子就长出完整的身体的。最早大概只是松散的一群细胞：会分裂，会爬，能耐低氧，彼此之间没有什么复杂的分工。他们把这个早期状态叫作「后生动物1.0」。后来演化在上面一层一层叠加了新本事：组织分工、免疫、该死就死的自杀程序。

老的那套工具箱，没有丢。它仍然躺在每个人的基因组里，只是平时被后来的新功能压着、关着。

癌，在他们看来，就是新功能的那一层被撬开，老工具箱露了出来。所以癌不是一个新发明，而是一次「返祖」。

这个想法有两处，说对了。

第一处：基因还在，只是关着。这正是返祖在生物学里成立的前提。婴儿的尾状突起能出现，靠的就是旧开关还留着。癌不需要自己发明新本事，这一点，解释了为什么不同的人、不同的器官，会长出那么相似的癌的脸。

第二处：它把目光从「突变造出了什么」挪到「调控放开了什么」。这一点，后来几乎所有谈癌与演化的人都接着用。

2014年，Lineweaver 和 Davies，加上 Mark　Vincent，又写了一篇，思路是：既然癌退回了老状态，它就可能丢掉了后来才演化出的某些能力，那里才是弱点，别只盯着它的强项打（Lineweaver 等，2014）。

这是一个有胆量的想法，也留下了一个问题：「老」是多老？退回到哪一层，用什么顺序退？

返祖说给出了一个方向，没有给出刻度。

◆ 三、有人拿尺子量了一次

2017年，有一篇论文动手量了。作者是Anna　Trigos 和她的同事，发表在《美国国家科学院院刊》（Trigos 等，2017）。

要看懂它，先知道一件事：基因也有「年龄」。

办法是这样的：拿一个基因，在今天各种生物的基因组里找它的亲戚，一路往生命树的根部追，看能追到多远。亲戚越远，说明这个基因家族越古老。就像查一个姓，找到的最早的村子越早，这个姓越老。这种做法有个名字，叫系统发生层析（phylostratigraphy）。你不必记住，只要知道「年龄」是这么估出来的。

老基因多管细胞的日常：复制DNA，分裂，吃糖，修补。年轻一些的、多细胞时代才出现的基因，多管细胞之间的话：粘在一起，认邻居，听指令，分化成各种细胞。

Trigos 他们把基因分成两大堆：单细胞时代就有的，和多细胞出现之后才有的。然后去看多种实体瘤。

他们的发现，大意是三条（具体方向与幅度随癌种和分析方式而异，〔待核〕）：

第一，单细胞那一堆，整体表达偏高。

第二，多细胞那一堆，整体表达偏低。

第三，也是他们最看重的一条：这两堆基因之间，本来互相牵着、互相约束的联系，被打乱了。

注意第三条。这篇论文的重心，是两堆基因「互作失调」，不是一堆赢了另一堆。癌的几个特征，比如不停分裂、不服邻居管，可以被读成这两堆基因协调失灵的后果。

坊间常把它转述成「单细胞基因占了上风」。这个转述略掉了最要紧的那个词。本书采用原文的重点：占上风是表象，协调失灵才是核心。

这条线上还有几项相关的工作，意思相近。Domazet-Lošo 和 Tautz 于2010年另有一篇文章（发表在《BMC　Biology》，与下文《自然》上的那一篇不是同一篇）发现，与癌有关的基因，在多细胞动物刚出现的那一层上特别集中（Domazet-Lošo 和 Tautz，2010，〔待核〕）。2015年也有一篇文章，题目大意是「从多细胞到单细胞的反向演化」（Chen 等，2015，〔待核〕）。Trigos 后来又报告，癌里的体细胞突变，容易落在早期多细胞基因上，从而切断它们和单细胞基因的联系（Trigos 等，2019，〔待核〕）。

这些加起来，给「返祖」添了一把刻度尺：不是笼统地说「变老了」，而是按基因的年龄分层去看。

◆ 四、先别急着欢呼

刻度尺有了，还要问它准不准。至少有四个地方要小心。

第一个地方：老基因本来就管分裂。

癌细胞分裂得多，管分裂的老基因自然就升高。这时候看到「老基因升高」，也许只是在说「分裂多了」，和返祖没关系。公道的办法，是拿同样爱分裂的正常东西来比：长得飞快的肠道隐窝，修复中的伤口，发育中的胚胎。如果这些东西也呈现同样的「老基因高、新基因低」，那么返祖这个说法就被稀释了，癌的特殊性没有了。

第二个地方：肿瘤是一团混合物。

一块肿瘤组织里，有癌细胞，也有免疫细胞、成纤维细胞、血管细胞。多细胞基因整体偏低，可能是因为取样时正常细胞的比例变了，不一定是癌细胞自己的基因变了。

第三个地方：基因的「年龄」是估出来的。

估法靠序列相似度。演化得快的基因，亲戚认不出来，容易被误判成「年轻」。这个偏差有人专门写文章指出过（Moyers 和 Zhang，2015），也有人回应说影响没那么大，争论还在进行（〔待核〕具体回应文献）。所以任何用基因年龄得出的结论，至少要用两种不同的定龄方法各做一遍。

第四个地方，也是最容易被忽略的：像祖先，不等于是祖先。

癌细胞带着一个现代人的基因组，加上几十年积累的突变，在体内被免疫筛过，被缺氧逼过，被营养饿过。它长出来的本事看上去像老本事，也可能是在眼前的处境里，被选出来的新本事。这是趋同：两个不相干的东西，因为面对同样的难题，长成了相似的样子。

这第四点，有个现成的对手：克隆演化（Nowell，1976）。它说，癌细胞不过是在身体里一代一代被选择，谁能活就留下谁，一切都发生在这一个人的这几十年里，用不着回到远古。

返祖说和克隆演化并不互相排斥。可以是老工具箱被拿出来用，用的过程里又被现代的筛选改了样子。

还有一个相近的对手：组织场紊乱说（TOFT，Sonnenschein 和 Soto）。它主张，细胞的默认状态就是增殖，是身体的约束把它按住了；约束一松，细胞就回到默认状态。听上去像返祖，可是它不需要「一套老程序被重新读出来」，只需要「约束松了」。这个差别，本书在第5章和导言里已经说过，后面还会碰到。

所以这一节只收一句话：返祖说指出了一个值得量的方向，量得出来的东西，目前还不能支持它说的全部。

◆ 五、年龄不是年份：两把尺子

回到汪丽华的两张图。

那幅十九世纪的胚胎比较图，来自Haeckel。他有一句有名的话，大意是：个体发育重演系统发生，也就是一个胚胎在肚子里，把祖先的演化历史快放一遍。

这个「重演律」，作为严格的定律，早就被放弃了。胚胎不是演化的录像带。

一个更近的证据，来自2010年同一期《自然》上的两篇论文。一篇做斑马鱼（Domazet-Lošo 和 Tautz，2010，〔待核〕），一篇做果蝇（Kalinka 等，2010）。它们的发现，大意是：在胚胎发育的中段，表达出来的基因，平均年龄最老；更早和更晚的阶段，表达的基因偏年轻。画出来像个沙漏。

这件事有一个直接的推论：发育的先后，和基因的老少，不是一条线。

早的不一定老，晚的不一定新。如果癌在「倒回去」，倒回的是年龄的顺序，还是发育的顺序，这两件事不能混着说。

下面这张表，把两把尺子并排放在一起：

	演化年龄序	个体发育序
比的是什么	基因家族在生命树上出场的先后	一个人从受精卵到出生，各套程序出场的先后
一格是多久	亿年	天、周
数据从哪来	多个物种的基因组比较	胎儿组织的单细胞图谱
本书用它说什么	「施工顺序被倒着拆」：后叠上去的多细胞层先垮	「按原序重放」：癌里胚胎模块重新亮起的先后，和胚胎里的先后一致
会输在哪	控制了增殖水平后，看不到由新到老的梯度	一致性不高于几种更硬的对照

混着说有什么坏处？至少有两个。

一个是功劳记错。如果你检验的是演化年龄的梯度，结果为正，却宣布「癌在重放胚胎」，那份证据其实没有碰过胚胎的先后。反过来也一样。

另一个是后果不同。2014年那篇文章的思路是：癌若退到古老状态，弱点就在后来新添的那些功能上。可是癌若在重读一份胚胎施工单，弱点也许在这份施工单依赖的信号，和它本该在某个时刻关门的机制上。两个「弱点」的位置，不在同一处。具体怎样，还要等证据；这里只说，尺子选错，后面的路会跟着偏。

两句话要分清，一句也不许串门。

「倒着拆」只属于左边那一列。它说的是：多细胞身体是一层层叠上去的，癌变时，最后叠上去的一层先垮。

「按原序重放」只属于右边那一列。它是全书母题的一半：胚胎时期那套从无到有的开工指令，在成年身体里，被按原来的先后重新执行。

这两条可以都对，可以只有一条对，也可以都不对。更要紧的是，它们要用各自的数据去检验。

◆ 六、演化轴的检验

先说左边那一列，「倒着拆」怎么验。

要验的话，大意是：在同一个器官里，从癌前到早期癌再到晚期癌，多细胞基因的下调，应该是由「年轻的层」到「古老的层」依次发生。最晚演化出来的功能先失灵，最老的多细胞功能最后失灵。

用大白话说，就是一座楼盖了几层，拆的时候，先拆最上面的。

这个说法在医学上指什么？指的是：把基因按年龄分成若干层，按癌变进程测每一层的表达，看下降开始的先后，是不是从新到老。

检验的做法可以写成四步。

第一，取同一个器官的系列样本：正常组织、癌前病变、早期癌、晚期癌。样本越是同一批人的纵向取样，越好；做不到纵向，就用尽量匹配的横断面。

第二，给基因定龄，至少用两套互相独立的方法。一套靠序列比对，另一套换一种算法，或换一个参照物种库。两套结论一致，才往下走。

第三，控制干扰：增殖水平、组织纯度、基因本身的表达量和组织特异性。办法之一是拿大小相同、表达量相近的随机基因集做对照，看实际测到的「年龄梯度」，是否比随机的更陡。

第四，加一个耦合指标：单细胞基因与多细胞基因之间的联系强度，也就是Trigos说的互作，看它是否随着进程一级一级地松掉。

会输吗？会。如果各层基因差不多同时下降，或者梯度在控制了增殖之后消失，「倒着拆」就不成立。

不过要老实说一件事：即使「倒着拆」输了，Trigos 的「协调失灵」也不一定跟着输。后者是一个更省的说法，不依赖顺序。本书对前者没有感情，对后者也没有新发现可贡献。演化轴上，本书基本是承接，不是创新。

◆ 七、发育轴的检验

右边那一列，才是本书自己要押注的地方。先看别人已经看到了什么。

旧账有几笔。

上世纪六十年代，人们发现，肝癌病人的血里，会出现一种本来只在胎儿肝里大量存在的蛋白，叫甲胎蛋白（AFP）；结肠癌病人血里，会出现癌胚抗原（CEA）。名字里的「胚」和「胎」，说的就是它们的出身。它们是最早的「癌里有胎儿东西」的路标。

畸胎癌的研究（Pierce）发现，有一类肿瘤里，有长得像胚胎干细胞的细胞。1975年，Mintz 和同事把这样的细胞放进早期小鼠胚胎，长出来的小鼠大体正常，身上嵌着这些细胞的后代（Mintz 和 Illmensee，1975）。胚胎的环境，竟然把一群癌细胞「收」了回来。这件事，第六编还会再提。

2020年，Sharma 等人在肝癌里发现，肿瘤里的血管内皮细胞和一类巨噬细胞，呈现出胎儿肝里同类细胞的样子，并且互相对话，帮肿瘤躲免疫（Sharma 等，2020）。

2019年，Neftel 等人对胶质母细胞瘤做单细胞分析，发现癌细胞分成几种状态，像神经发育中的几类细胞，并且可以互相转换（Neftel 等，2019）。2018年，Malta等人造了一个「干性指数」，给上万例肿瘤打分，说明了癌退去分化退了多远（Malta 等，2018）。

还有一支值得公道地提：Mills 实验室讲的「paligenosis」（Willet 等，2018）。成熟细胞受伤后，会经历一个有固定步骤的「退回」，先自我拆解，

再启动祖细胞程序，再重新进入分裂。这条路线不是回到胚胎，而是回到同一个谱系的祖细胞。另有几项小鼠研究（Yui 等，2018；Nusse 等，2018，〔待核〕）发现，肠道在炎症或寄生虫感染之后，也会冒出类似胎儿的状态。

这几笔旧账，合起来说明一件事：癌里有胎儿的成员，修复里也有。

可是它们回答的是「有没有」，没有回答「按什么先后」。

本书多出来的这一步，就是先后。检验的设计，可以说清楚：

第一步，从人类胎儿某个器官的单细胞图谱里，抽出若干套按孕周依次登场的程序（先写定名单，事后不许改）。

第二步，取同一器官的癌前、早期癌、晚期癌，或者在同一块肿瘤里借拟时序方法排出先后，看这些程序重新亮起来的次序。

第三步，算两个次序的一致程度，也就是本书说的「时序保真度」：癌里的先后，和胚胎里的先后对得有多准。这个词在医学上指的，就是这个一致性系数。

第四步，也是最要紧的一步：拿更硬的对照去比。先有一条底线：把次序打乱，看随机洗牌能凑出多高的一致性。洗牌是底线，不算对手。要打的对手有四个：

一，把胚胎次序整个倒过来。如果癌里是倒着走的，一致性会是负的，这是另一种有序，母题要输。

二，换成演化年龄序。如果演化年龄序比发育序更能解释癌里的先后，返祖说胜。

三，换成通用应激序。任何受伤的细胞，都可能按一个固定的应激顺序反应。如果胚胎序不比应激序更准，那么「胚胎指令」这个说法就没有独特性。

四，谱系匹配的随机基线：同一组织来源、大小相同的随机基因集。

最后要写明这套检验的几个弱点。拟时序是一种算法，有可能「发明」出一个先后来。人类胎儿样本稀少，孕周覆盖有限。小鼠和人的发育不同步。肿瘤内部本来就杂。所以做法要事先登记，名单和阈值先写死，再看数据。

结果怎么读，也要事先说好：如果输了，只能说「没有有序重放」。这不等于「癌是随机拼装的」。随机拼装是另一个更强的说法，需要另外的证据。

◆ 八、两条轴会不会撞车

两条轴各自可能成，也可能不成。放在一起，有四种结局。

一，演化序成，发育序不成。返祖说胜出。本书的「按原序」这一半掉了，剩下的是：老工具箱松了，并没有一份胚胎施工单被重新照着读。

二，发育序成，演化序不成。母题保住了。返祖说里「远古」那一部分，就不必要了。癌回到的不是亿年前，是出生前。

三，两条都成。这是最容易自欺的一种，因为两条序本来就有一部分重叠（比如胚胎中段偏老）。必须用偏相关，把一条的贡献扣掉，再看另一条还剩多少。

四，两条都不成。没有有序重放。癌里仍可能有大量胎样基因的松动，那是无序松动，也是组织场紊乱说这类说法的地盘。

本书为什么押发育序?

因为母题里用的词是「指令」。工具箱和指令，是两回事。

一箱工具，你可以随手抓一把，搭房子也行，拆房子也行，乱来也行。一份施工单，却有先后：先打地基，再立柱，再封顶。这是个比喻。放回医学里，意思是：癌里重新亮起来的胚胎基因模块，它们亮起来的先后，能不能和胎儿发育

的先后对上。对上了，才配叫「指令被执行」。对不上，只能叫「工具被取用」。

前者是本书多出来的一步，后者是返祖说已经说了的。

这里还要补一句公道话。发育序要是失败了，也不能就说本书的整条思路白费。修复和再生里的胎样状态、肝癌里的胎样内皮，这些发现仍然站着。输掉的只是「有先后」这一条。一个能输的预测，价值在于输了也留下东西：失败的那张对照图，会告诉人们，癌里亮起的胚胎程序，到底是成块地亮，还是零散地亮，零散到什么程度。

按本书的诚实原则，全书多出来的有四处，均待验；这一章占的是第一处，就是按发育原序重放。演化轴上的「倒着拆」，是承接Trigos和戴维斯、莱因韦弗；其余的，如AFP、畸胎癌、肝癌里的胎样内皮，也都是前人的发现。本书只是把它们排成了一个可以输的问题。

◆ 九、放回日子里

下周一，汪丽华把陈小满叫到办公室。

她没有给「是」或者「不是」。她在一张纸上画了两条线，一条标着「亿年」，一条标着「周」。

「有人说，癌回到了十亿年前；也有人说，癌回到了出生之前。这是两把尺子，一把量亿年，一把量周。现在有人在各自检验，没有最后的结果。」

陈小满想了想：「那网上那句话，哪里错了？」

「它没有错到哪里去，」汪丽华说，「它是没说清楚，量的是哪一把。」

当天晚上，她在备忘录里记下三个问题，准备以后讲课时用：

一，「回到过去」，是回到亿年前，还是回到妈妈的肚子里？

二，拿什么对照？有没有和同样爱分裂的正常组织比过？

三，顺序有没有被检验？只是「有这些成分」，还是「按这个先后」？

你也可以把这三问存进手机。下回看到「癌是返祖」「癌是回到了胚胎」这类句子，先问一遍。它们不一定错，只是不一定量过。

如果你或者家里人正在与癌共处，这些争论不会改变你眼前的治疗。具体方案，请听你的医生。

带走的话

说癌退回了过去之前，先问一句：退回的是亿年前的家谱，还是出生前的施工单？两把尺子，各量各的。

本章判错句

在同一器官的癌前到癌的纵向样本里，胚胎程序重新亮起的先后，若与胎儿发育先后的一致性不高于反序、演化年龄序、通用应激序和谱系匹配随机基线，「按原序重放」作废；而「倒着拆」若在控制了增殖水平与组织成分后，仍看不到由新到老的梯度，演化轴上的「倒着拆」作废。两条各自致命，互不牵连。

想一想

一，一个人受伤后，肠道里冒出「胎样」的细胞状态；癌里也冒出「胎样」的状态。你觉得，该用什么办法，来判断它们是不是同一件事？

二，如果让你来设计一组「公平」的对照，用来检验「癌是回到了过去」，你会先选谁来比？

09

第9章

临界跃迁：癌前到癌，是一道坡，还是一道坎？

◆ 一、复查单上的十年

钟启明，61岁，开了三十多年货运卡车，退休后第一次做肠镜。医生在他的肠子里夹掉了一个小息肉。病理回报：腺瘤，没有癌变。医生给他定了复查的日子，他用磁铁把那张单子压在冰箱门上。

邻居老罗来串门，看见了，说：「这东西要十年才变癌，早着呢。」

钟启明没有接话。晚上他一个人坐在阳台上，想着老罗的话。十年。他开了三十年车，知道上坡和悬崖不是一回事。上坡，你一路松着油门都来得及；悬崖，前一秒还是平路，后一秒就掉下去了。

「十年」听上去像坡。可是那一天，他的肠子里，到底是在一点一点往上爬，还是在原地等着一个什么时刻？

这个问题，医生未必答得出，书上也没有定论。本章要做的，是把两边的证据都摆出来：一边说癌前到癌是一道坡，一边说是一道坎。摆完之后，你会看到，结直肠的这条十年慢路，是本书母题碰到的最硬的一个反例。本书不在这里回答它，第24章会正面回应。

◆ 二、坡道说：一级一级往上爬

先说坡道这一边。它有很扎实的老证据。

1954年，Armitage 和 Doll 看了各种癌的年龄曲线，发现发病率随年龄升高的速度，像是要连续走过五六个先后的步骤才能成癌（Armitage 和 Doll，

1954）。这是「多步致癌」的开头。一个人年纪越大，走完这几步的机会越多。

1990年，Fearon 和 Vogelstein给结直肠癌画了一条线：正常黏膜，到小腺瘤，到大腺瘤，到癌。线上依次出现几个关键基因的改变，比如APC、KRAS、TP53（Fearon 和 Vogelstein，1990）。这张图成了教科书里最有名的示意图之一。

后来有人试着给这条线标时间。2008年，Jones 等人由基因组推算，结直肠肿瘤从第一个起始突变走到大腺瘤，大概要十年以上，再走到癌，可能还要几年。这是一个估算出来的区间，不是追踪出来的确数（Jones 等，2008，〔待核〕具体年数）。2010年，Yachida 等人对胰腺癌做了类似的推算，大意是：从起始突变到长出有转移潜力的亚克隆，大约十来年，再过几年才出现能转移的克隆（Yachida 等，2010，〔待核〕）。

临床上也有旁证。内镜下把腺瘤切掉，后来得结直肠癌的人变少，死于结直肠癌的人也变少（Winawer 等，1993；Zauber 等，2012）。这件事成立，靠的就是这条路够长，给了人把它截断的时间。

食管里也有类似的缓慢故事。有一种叫巴雷特食管的病变，在丹麦的大队列里，每年转成食管腺癌的比例只有千分之一上下（Hvid-Jensen 等，2011）。

再往里看基因。2020年，一个国际团队分析了两千多例癌的全基因组，推算各类驱动突变出现的先后。大意是：不少关键突变，在确诊的很多年前就已经在了，有的早到以年、甚至以十年计（Gerstung 等，2020）。

所有这些，指向同一个画面：一道长长的缓坡，很多级台阶，没有谁在某一天忽然变成了癌。

组织场紊乱说（TOFT，Sonnenschein 和 Soto）也站在这一边。它主张，癌是组织结构一点一点失序的结果，不必有一个临界的瞬间。

坡道说说得对的地方不少。它解释了年龄曲线，解释了筛查为什么有用，也解释了为什么癌前病变那么多，癌却相对那么少。

◆ 三、相变说：悬崖的证据

另一边的人也有话说。

先交代「相变」这个词。物理里，水到了零度忽然结冰，水到了一百度忽然沸腾，温度是连续变的，状态却是断开的。这个说法放进医学里，只当比喻用，不当证据。它在医学上指的是三件可以测量的事：某个指标在较短的时间内越过一道门槛；门槛两边的行为不一样；回头的路，不是原路。

这一边，有这几类证据。

一，一次性的大灾变。2011年，Stephens 等人报告了「染色体碎裂」：一条或几条染色体，在一次事件里被打得稀碎，再胡乱拼回去，一次留下几十上百处断点（Stephens 等，2011）。这样的损伤不像是一点一点攒起来的。

二，整个基因组加倍。Bielski 等人报告，在晚期癌里，整个基因组翻倍这件事相当常见，而且和预后差有关（Bielski 等，2018）。

三，拷贝数改变集中爆发。Gao 等人对三阴性乳腺癌的研究发现，染色体拷贝数的改变往往在早期短时间内集中发生，之后很长时间基本稳定（Gao 等，2016）。Notta等人对胰腺癌的基因组重排模式也提出，不少病例里少数几次大事件起了决定性作用（Notta 等，2016）。

四，「大爆炸」模型。Sottoriva 等人分析结直肠肿瘤，发现长大的肿瘤里，各个亚克隆是混在一起的，后来的变异大多看上去是中性的。大意是：大局在很早就定了，后来只是扩张（Sottoriva 等，2015）。

五，血管开关。肿瘤要从一小团长成一大块，需要血管，而新血管的长出，被描述成一个「开关」，扳过去就不回头（Hanahan 和 Folkman，1996）。

六，预警信号。在许多系统里，快要翻车之前，会出现先兆：波动变大，恢复变慢，这叫「临界慢化」（Scheffer 等，2009）。2012年，Chen 等人提出，用基因网络的波动，去找复杂疾病突然恶化之前的信号（Chen 等，2012）。把它用到癌变上的报道已经有一些，但样本小，还要等更多的检验。

七，回头不走原路。小鼠里，关掉一个癌基因（Myc），有的肿瘤会退成分化的细胞，并且短暂关闭之后，还能保持很久（Jain 等，2002）。乳腺癌细胞在三维培养里，用抗体挡住一个粘附分子之后，恶性的样子被逆转成类似正常的腺泡结构（Weaver 等，1997）。畸胎癌细胞放进早期胚胎，可以参与长成正常的小鼠（Mintz 和 Illmensee，1975）。这几件事说明癌的状态可以被推回去。可是推回去要靠特定的外力，光是把当初的原因撤掉，不一定行。

八，数学上的版本。Sui Huang 和 Kauffman 等人提出，基因调控网络有多个稳定的「谷」，正常的细胞状态是一个谷，癌是另一个谷，中间隔着山脊（Huang 等，2009）。越过山脊，就是一次跃迁。

还有一类间接的提醒，来自日常的病理报告。同一张切片上，常常能同时看到正常、轻度异常、重度异常和癌，彼此挨得很近。这说明边界可以很陡，也说明同一个人身上，不同地方走到了不同的位置。可是一张切片只是一个瞬间，它看不出这些地方是各自走到这里的，还是一个从另一个里长出来的。

这八类证据，没有一类是直接的。没有人用同一个病灶连续追踪，亲眼看见它越线。它们都是旁敲侧击，合起来也只是说：悬崖这个形状，不能排除，有些地方还很像。

◆ 四、坡里也能藏着坎

读到这里，你可能觉得两边在打架。其实未必。有几条路，能让它们同时成立。

第一条：等待和越线，不是一回事。

烧一壶水，前面好几分钟，水只是慢慢变热；到了那一刻，咕嘟一声，翻滚起来。这是个比喻。放回医学里，意思是：一块组织可以在许多年里，只是一点一点积累条件，克隆变多，土壤变硬；然后某一群细胞，在很短的时间里越过了门槛。「十年」量的是等待，不一定是越线。

第二条：人群的平滑，不代表个体的平滑。

Armitage 和 Doll 看到的曲线，是把很多很多人叠在一起的结果。每个人都在随机的某个时刻突然跃迁，一万个人叠起来，也可以是一条光滑的曲线。所以这条老曲线，对坡和坎一视同仁，它分不出来。

第三条：台阶本身可以是小坎。

五六级台阶，每一级也许都是一次小小的跃迁。坡是它们连起来的样子。

第四条，是观察本身的问题。

我们看到的息肉，大多是还没有变成癌的。内镜医生一旦把它夹走，它的后事就看不到了。所以「十年」这个数，往往是从模型和人群数据推出来的平均值，不是有人把同一个病灶盯了十年。观察这件事，常常会改变要观察的东西。

所以到目前为止，数据还判不了。要判，必须在同一个病灶上连续取样。这样的机会不多：巴雷特食管有定期监测的活检，宫颈病变、口腔白斑有随访。这几处，将来是最好的战场。

慢，不等于没有门槛。

◆ 五、结直肠：最硬的一个反例

现在把话说回钟启明的肠子。

本书的母题认为，癌是一套过期指令被重新执行；而癌前到癌的某一步，是一次相变式的越线。结直肠癌正好是教科书里最像缓坡的那一个：路线清楚，台阶分明，时间以年计，内镜能看见，也能切掉，而且因为它慢，筛查才有用。

这是对相变说最强的一个反例。本书不躲它。

当然，反例也有几种读法。

一种读法：缓坡就是全貌，相变是夸大。如果是这样，本书的「三期」就得换一个更朴素的说法，当作坡上的刻度。

另一种读法：土壤长期稳定的时候，路径可以呈线性、高保真，缓坡是「土不变」的特例；一旦土壤剧变，路径可能不同。第24章会写出这个预测，并且事先写好它会怎样输。

还有一种读法：慢坡之内另有坎，只是用现在的仪器看不见。

这三种读法，现在谁也不能收下。

还有一点，别漏掉：结直肠不能代表所有器官。胰腺的路据报道也要十来年，可是发现时往往已经晚了，因为它藏在深处，没有内镜能进去切；胃、肝、肺、乳腺，各有各的快慢和各自能不能被看见。「慢」有多少是病灶本身的，有多少是我们看得见看不见造成的，很难一口说清。本章在这里只立一个规矩：如果在结直肠这条最好看的路上，可测的指标仍然是平滑爬升，没有双峰，没有滞后，也没有越线前的先兆，那么「相变」这个词，本书会降级，改称「分段的坡」。

反例不能事后再救。能救它的预测，必须事先写在纸上。这是第24章的任务。

◆ 六、三期第一次出场

不管是坡还是坎，临床上最需要的，是刻度。没有刻度，医生和病人只能说「早期」「晚期」，说不出「这一团细胞现在是什么状态」。

本书为此提出三个词：弹性期，硬化期，锁死期。合起来叫锁死三期。它们描述的是一个病灶、一团细胞的状态，不是一个人的病情。

先用一个比喻。湿泥巴，怎么捏都能重来；半干的泥人，推一推还能推回去，只是容易裂；烧过的陶，碎了也捏不回原样。这个比喻在医学上指的是：一群细胞离开原来身份的程度，以及要把它们带回来，需要多大的外力。

下面是操作定义。三项指标事先写死，阈值都在待验之列。

「弹性期」：一团细胞同时满足三条。第一，可塑性评分低，也就是细胞状态相对固定在原来的身份上。第二，染色质可及性呈组织的原身份，也就是基因组上被打开的区域，大体是这个组织该打开的那些。第三，在体内或体外的挑战下，能回到原身份，比如换环境、给分化的信号。

注意，本书不再用「撤除诱因就能退」来定义弹性期。因为多数实体瘤，你根本撤不了诱因。

「硬化期」：可塑性评分升高；染色质上出现了原身份之外的开放区域，比如胎儿样的，或别的谱系的；自己不会退回去，但在较强的外力下，仍然推得回原身份。

「锁死期」：同样的外力，推不回原身份。细胞只会转成另一种状态，换一条赛道，或者被杀死。

这三期在文献里，各有一些零散的影子，要说得克制。

弹性期的影子：小鼠皮肤上，先用化学物质「启动」，再长期涂促进剂，会长出乳头状瘤。停掉促进剂，不少乳头状瘤会退去。这是两阶段致癌实验的老发现（Berenblum 一路，大意）。人身上，宫颈低级别病变相当一部分会自行消退（大意，〔待核〕具体比例不写）。

硬化期的影子：前面提到的三维培养里，把乳腺癌细胞推回类正常结构（Weaver 等，1997）。细胞没有自己回去，是外力推回去的。

锁死期的影子：第26章要讲的分化治疗，同样的药，有的癌管用，有的不管用。本书的预测是，成败由锁死期决定，不由瘤种决定。这是后话，也标待验。

为什么是三期，不是两期?

好与坏两期，是医院里常用的说法。可是它抹掉了中间那一段：自己不会回去，但还推得回来。如果这一段确实存在，治疗的力度和时机，恰恰要看它。把中间那一段单独拎出来，是三期这个设计最想保住的一点。至于它是否存在，要靠上一节说的那几类检验来回答。

还有两点要说清楚。

第一，三期不是医院里的I期到IV期。后者量的是肿瘤长了多大、扩散到哪里；前者量的是细胞的状态能不能回来。一个人身上，可以同时有处在不同期的病灶。

第二，三期还没有被检验过。可塑性评分，可以借用单细胞基因表达的多样性来估（比如CytoTRACE，Gulati 等，2020），也可以用干性指数（Malta 等，2018）；染色质可及性，靠ATAC-seq这类技术。具体用哪一套、阈值定在哪里，第17章会写细则，写成之后才能被检验。把三期落成可测的分期，是本书多出来的第三处，标：待验。

◆ 七、怎样让坡和坎分胜负

坡和坎，各自会作出不同的预测。这是它们可以被分出胜负的原因。

一，看分布的形状。拿同一个器官里的大量病灶，各测一个可塑性评分。如果评分分成两群，中间稀疏，说明有门槛，是坎。如果只有一群，随着病灶的级别和年龄整体平移，说明是连续爬升，是坡。弱点是取样偏倚：晚期病灶常常已经被切掉，留下来的样本，未必代表全部。

二，看滞后。把同一类细胞推过门槛，再撤掉外力，看它们是不是回到原点。回去的路和来的路一样，就是坡。回不到原点，需要比来时更大的力，就是有滞后，是坎的标志。

三，看先兆。越线之前，波动是否变大，恢复是否变慢（Scheffer 等，2009）。这需要对同一个病灶做多次取样，或者用类器官模拟。人身上的癌变，这一类证据目前很弱，要老实说：待验。

四，比风险模型。拿病灶自然史的随访数据，让两种模型各拟合一遍：一种是风险连续爬升，另一种是分段的、有门槛的。用统计模型比较的办法，看哪个更省、更准。

可用的数据，来自几个有规范随访的地方：巴雷特食管监测活检，宫颈病变随访，口腔白斑，结直肠腺瘤的随访。每个检验，要像第7章里的时序保真度那样，先登记，后看数据。

结果怎么读，也要事先说好。

坡赢了：「相变」降级为「分段的坡」。三期还可以活下来，当作坡上的刻度，但要重新证明自己有用。

坎赢了，但结直肠不在其中：这是第24章的预测在起作用，要看土壤。

两边各赢一部分：很可能，现实本来就是这样。

三期若连指标都区分不开，不管坡坎，「锁死三期」作废。这是和母题的另一条各自独立的致命条款。

◆ 八、和别人的说法怎么分

这一章里的好些东西，别人已经说过了。要一项一项写清，哪些是承接。

Sui Huang 和 Kauffman 的癌吸引子，说对了一件很大的事：癌是一种稳定的状态，细胞网络里有好几个谷（Huang 等，2009）。本书承接这一点。本

书多出的，是想把谷的深度落成临床的三期，用可测的指标去量。这一步，没有被检验过，标：待验。

Hanahan 2022年在《Cancer Discovery》上发表「癌症特征：新维度」，把「解锁表型可塑性」「衰老细胞」等作为新增的项目提了出来（大意，具体清单〔待核〕）（Hanahan，2022）。本书的三期用到了「可塑性」这一条，这是承接。

Scheffer等人的临界慢化，和Chen的动态网络标志物，是方法。本书承接，但是否适用于癌前病变，要靠数据说话。

组织场紊乱说主张癌是渐进的组织失序。它与「坡」相容。本书与它的差别，不在坡坎，而在「有没有一套被执行的指令」。这一点前面几章已经提过，第10章也会回头。

最后，说一句本书自己的话：这一章里，新的只有一件，就是三期的可测定义。其余的，包括相变的各类证据、坡道的各类证据，都是别人的工作。

◆ 九、放回日子里

钟启明第二天去了一趟社区医院，没有为什么，只是想把复查的日子再问一遍。

医生说得很简单：按单子上写的日子来，别提前，也别忘。

他回家，把日期抄了两份，又顺手把磁铁挪了个位置，让那张单子正对着开冰箱的人，一份留在冰箱门上，一份存进手机的日历，还提前一个月设了提醒。

晚上他又给老罗打了个电话，说：「你那十年，是人家算出来的平均数。我这一个，我自己看着。」老罗在那头笑了，说：「你倒认真起来了。」

钟启明放下电话，想通了一件事。上坡也好，悬崖也好，司机都有一条共同的规矩：不管路是什么样，得看着路。

你也可以做三件小事：

一，慢，是留给人用的时间，不是可以放心忘掉的时间。把复查的日期写在两处。

二，别拿「十年」去安慰人，也别拿它吓人。这个数是平均出来的，对哪一个具体的病灶，没有谁盯着它看过十年。

三，如果出现了医生交代过要留意的变化，不必等日子到了再去。请找医生。

具体该怎么查、多久查一次，请听你的医生。

带 走 的 话

癌前到癌是坡还是坎，现在还没有定论；有刻度才有办法，慢是留给人用的时间，不是能忘掉的时间。

本 章 判 错 句

在同一类癌前病变的纵向样本里，若事先写定的可塑性与染色质指标随时间平滑爬升，既无双峰，也无滞后，越线前也无先兆，则「相变」降级为「分段的坡」；若这些指标无法稳定地区分三期，则「锁死三期」作废。

想 一 想

一，你熟悉的哪件事，看上去是慢慢变坏的，其实可能有一道你没留意的门槛？

二，如果你有一次机会，连续观察同一个病灶，你最想量的是什么？为什么是它？

◆

10

第10章

同一家面馆的三本账

◆ 一、袁会计的三个本子

袁敏五十一岁，是个兼职会计，替街口的几家小店做账。每个月底，她把三个本子摊在饭桌上，一本一本对。

这个月轮到老马的面馆。面馆开了九年，这个月却亏了一千多块。老马在电话里说得干脆：肯定是哪个伙计手脚不干净。

袁敏没急着下结论。她先翻第一个本子，进货账。哪种面卖得好，哪种面压了货，哪个供应商涨了价，一笔一笔记着。这本账回答的是：什么东西留下来了，什么东西被淘汰了。她看了一遍，牛肉面卖得越来越多，清汤面越来越少，没什么异常。

第二个本子是铺面账。隔壁新开了一家连锁快餐，对面的写字楼搬走了一半，房租去年涨了两成，路口修地铁，门前三个月没什么人。这本账回答的是：面馆开在什么样的街上，邻居是谁，客从哪里来。她看了一遍，这个月的确难，可是别家小店也难，差不了这么多。

两本账都对得上，亏空还在。

她这才翻开第三个本子，是她自己多年前给老马做的：开业账。里面记着当初装修的图纸，哪天开工，哪个工种先进场，哪天验收，临时接的水管和电线什么时候拆。大多数人不记这本账，因为开业之后，没人再回头看装修。

翻到最后一页，她停住了。后厨有一根临时水管，装修时为了方便洗料接出来的，验收单上写着「待拆」。九年了，它一直没拆，从来没有人再问过。上个月，这根管子的接头老化，每天慢慢漏掉一点水，水费账上悄悄多出一截。

没有伙计偷东西。也不是面卖得不对，也不是街上客人少。是一件当初该收的工，没收。

这一章讲的就是这个：看一个癌，到底需要几本账。

◆ 二、第一本账：谁活下来

先说第一本，进货账，学名叫演化账。

这本账的老祖宗是 Nowell。1976 年，他写了一篇很短的文章，说肿瘤不是一团均匀的细胞，而是一个不断分家的大家族。细胞每分一次，就可能多出几个新的突变；这些突变里，有的让细胞更能活、更能分，那一支就留下来，越传越多；有的没用或有害，那一支就消失了。肿瘤就这样一代一代，选出越来越凶的后代。

这就是达尔文那一套，搬进了一团细胞里：有变异，有选择，有遗传。

后来这本账越记越细。Greaves 和 Maley 在 2012 年的综述里（Greaves 和 Maley，2012），把它写成一幅很清楚的图：肿瘤像一棵不断分叉的树，树干上的突变人人都有，树枝上的突变只有一部分细胞有；有的分支被选中，有的分支靠运气活下来（学名叫遗传漂变）；治疗来了，就像一场大灾，大多数分支死掉，剩下几支抗药的重新长起来。

这本账解释了很多事。为什么肿瘤会越长越凶：因为被选中的就是更凶的。为什么药会失效：因为药本身就是一次选择。为什么同一个肿瘤里，不同地方的细胞长得不一样：因为它们是不同的分支。

这是一本很扎实的账，本书整本都承接它。

可是你拿着它去对老马的面馆，会发现它回答的是「哪种面留下来了」。它不直接回答「这个铺面为什么是这样一个铺面」，也不回答「这家店当初是按什么顺序搭起来的」。

◆ 三、第二本账：住在什么样的街上

第二本，铺面账，学名叫生态账。

Merlo、Pepper、Reid 和 Maley 在 2006 年发表了一篇很有影响的文章（Merlo 等，2006），题目就叫《癌症：一个演化和生态的过程》。他们提醒同行：细胞不是在真空里竞争。肿瘤细胞住在一个邻里里，邻里有养分、有氧气、有邻居（成纤维细胞、血管细胞、免疫细胞），有空间，也有天敌。同一个突变，放在不同的邻里里，结局可以完全不同。

这个看法不是凭空来的。早在 1889 年，Paget 就用「种子与土壤」讲过转移，下一编还要详细讲他。生态学家做的，是把这句老话变成一套可以算的东西：有几个物种共存，各占多少，邻里被扰动之后谁先冒出来。

有一项很有名的研究，做在 Barrett 食管上（Maley 等，2006）。Barrett 食管是食管下端被胃酸长期冲刷之后，换成了肠样的上皮，有一小部分人后来会走向食管腺癌。研究者在一段食管的许多位置取样，量里面细胞克隆的多样程度，就像生态学家量一片林子里有多少种树。结果大意是：克隆越多样，后来发展成癌的可能越大。

这是生态账记出来的一笔，演化账只看「哪支赢了」，看不出这一笔。

生态账还解释一件事：治疗为什么常常是双刃的。药把占优势的那一支杀掉，空出来的地方没有人管，原来被压着的那一支，一下子就长起来了。生态学家管这叫竞争释放，意思是把大树砍了，林下的灌木反倒疯长。Gatenby 等人由此提出（具体文献与年份〔待核〕），治疗不一定要追求杀光，有时保留一部分对药敏感的细胞，让它们去压着抗药的那一支，反而长久。这是前人的想法，

本书只是承接。这一点第四编会细说，那里还要如实写出这个想法在前列腺癌里目前只有小样本的支持。

到这里，癌有了两本账：谁赢了，在哪里赢的。

◆ 四、两本账各自留下的空

那根没拆的水管，哪本账里都没有。

把这个比方翻成医学的话，就是下面这几件事，两本账记得很不整齐。

第一件：癌每次拿出来的「本事」，为什么总是那几样。侵袭周围，造出自己的血管，躲开免疫，不停分裂，换一种方式吃糖。不同器官、不同年龄、不同突变起头的癌，最后都往这几处去。

演化账会说：因为这几样对肿瘤最有利，被选中了。这句话没有错。可它没有回答另一个问题：可供选的东西从哪里来？一个突变凭空给细胞一整套造血管的本事，是很难的。更容易的办法，是这套本事细胞本来就会，只是平时锁着。

演化生物学自己对这件事早有说法，叫发育约束：生物能变出什么，不是什么都行，而是被它自己是怎么长成的所限制。你可以让一只鸟的喙变长变短，很难让它多长出一对翅膀。变异不是一堆等权重的随机牌，它们是从一副有限的、带着顺序的牌里抽出来的。

第二件：为什么同一种突变，放在不同的组织里，后果不一样。生态账能说一部分，因为邻里不同。可是邻里不同背后，还有一个更早的原因：这些组织是不是同一个施工队、按同一套图纸盖出来的，盖完之后有没有收工。

第三件：风险为什么在某些时候陡然升高，比如大面积的烧伤疤痕上、多年不愈的老溃疡上。这类病人里偶尔会长出一种癌，医学上叫 Marjolin 溃疡，是一百多年前就有记载的老现象。演化账能说：反复的损伤让细胞多分裂了很多次，积累突变。生态账能说：发炎的邻里利于突变克隆存活。可是这个现象背后，还有一个更朴素的事实：伤口一直没有收工。

这就是第三本账要记的东西。

◆ 五、第三本账：当初是怎么盖起来的

第三本，开业账，本书叫它发育账。

它问的是：这个组织当初是按什么顺序搭起来的？搭的时候用了哪些工序？这些工序在建成之后，有没有被好好地封存、拆除、收工？

这本账不是本书发明的。有三个源头，要先点名。

一个是 Dvorak。1986 年他提出，肿瘤很像一个不愈合的伤口，肿瘤里的间质、血管和炎症，和伤口修复里的几乎是同一套（Dvorak，1986）。后来 Schäfer 和 Werner 在 2008 年把这个看法讲成「癌是过度愈合的伤口」。Chang 等人在 2004 年用成纤维细胞的伤口反应，做出了一个基因签名，发现带有这个签名的肿瘤，预后更差（Chang 等，2004）。

第二个是 onco-fetal 的研究。血里的 AFP、CEA 这类老标志物，早就说明，癌细胞会重新拿出胎儿时期才有的蛋白。2020 年，Sharma 等人在肝癌里看到，肿瘤的血管和免疫细胞也在重新表达胎儿肝脏的特征（Sharma 等，2020）。

第三个是 Davies 和 Lineweaver 的返祖说：癌是把古老的、更早的多细胞之前的程序重新翻出来。

这三家合起来，已经把发育账的大半页写了。本书做的，是承接，再多走一小步。

多走的这一步，要说得很小心，因为它是待验的：

其一，不只说「旧程序又出来了」，而是问「是不是按原来的顺序出来的」。如果癌里重新出现的胚胎模块，次序和胚胎发育的次序明显吻合，就说明这是一次重放；如果次序只和随机洗牌差不多，就不能说是重放。这个量，本书叫时序保真度，第7章已经讲过它怎么检验。

其二，不只说「伤口像癌」，而是问「伤口修复这件事，多久才算收工」。一次损伤之后，修复的那套基因回落到平时水平，要花多长时间，本书叫它收工时间常数，像一杯热水凉到室温的半衰期。第6章已经讲过。同样的损伤，有的组织几天就回落，有的拖几个月。拖得越久，旧指令被调出来的时间窗口就越长。

这两点是发育账给另外两本账加的新栏目。

要说明一句：开业账、水管，这是比方。在医学上，「没拆的临时水管」指的是修复程序在损伤结束之后仍然开着，这个比方只是帮你记住，它不是证据。

◆ 六、三本账怎么咬在一起

三本账不是并排的三个抽屉，它们是咬合在一起的。

先看一个想象中的人，叫他老吴，六十岁，在一间铸造车间干了三十年，手上有一块多年不愈的烫伤疤，时好时烂（这是为了讲道理虚构的人物，不是真实病例）。

从发育账看：烫伤之后的修复，本该几周收工。可这块疤反复被磨破、反复发炎，修复程序一遍遍被重新点开，始终没有关干净。伤口里那套胚胎期才有的造血管、松动细胞、压低免疫的程序，被一次次调出来用。

从生态账看：这块地方成了一个常年发炎的邻里。炎症细胞不断释放信号，血管长得乱，氧气时多时少。这样的邻里，对已经存在的突变细胞很宽容。

从演化账看：在这个宽容的邻里里，细胞反复分裂，积累突变。其中有一支，碰巧能在这种邻里里活得更好，它被选中了，越来越多。

三本账讲的是同一件事的三个侧面。去掉任何一本，你都能讲出一个看上去完整的故事，可是这个故事会缺一块：

只有演化账，你会说「他的细胞分裂多，所以突变多」。这没错，但解释不了为什么长出来的是这样一种癌，为什么偏偏是那一块疤。

只有生态账，你会说「那里发炎」。这也没错，但解释不了为什么炎症之后能出来侵袭、造血管这一整套。

只有发育账，你会说「修复一直没收工」。这同样没错，但解释不了为什么最后只有一支细胞凶起来，其余的没有。

所以本书的意思，是三本一起看，不是三选一。

◆ 七、别人会怎么反驳

一个把什么都说成「三本账」的说法，很容易变成一句什么都对、什么也没说的话。所以要先把别人的反驳摆出来。

最有力的一个来自 Sonnenschein 和 Soto 的组织场理论（TOFT）。他们的看法是：细胞的默认状态本来就是增殖，不是被谁指挥的；癌是组织结构受到干扰，抑制增殖的约束松开了。这一派不要「指令」这个语言，也不要「过期」。本书在这一点上要承认：同一批观察，的确可以用这种方式讲。区别在于，本书做出了一个他们不会做的预测，就是癌里的胚胎模块会按原序出现。这个预测如果输了，本书的说法就站不住，而他们的说法不受影响。

另一个来自吸引子网络的看法（Huang 和 Kauffman）：细胞可以处在许多稳定状态里，癌是其中一种。这个说法和本书很近，本书后面讲锁死三期时，会把它当作最亲近的邻居。

还有一个是 Hanahan 在 2022 年更新的癌症特征清单，在《Cancer Discovery》上发表「癌症特征：新维度」，把「解锁表型可塑性」「衰老细胞」等作为新增的项目提了出来（大意，具体清单〔待核〕）（Hanahan, 2022）。读者会发现，本书的第三本账与它重叠得相当多。这一点要明说：重叠的部分是承接。

第三种反驳更实际：你把三本账都放进去，是不是什么现象都能解释了?

不能。每一本账各自有一个会输的预测，没有预测的账，本书不收。演化账的预测是分裂次数和突变；生态账的预测是邻里的多样程度和炎症；发育账的预测是修复的收工时间和重放的次序。三本账里，只要有一本放进去之后不再增加解释力，它就该被去掉。

◆ 八、三本账用什么尺子量

三本账放在一起，有一个实际的麻烦：它们用的尺子不一样。

演化账数的是克隆：有几支，每支多大，树干上有哪些突变，一生中分裂了多少次。生态账数的是邻里：细胞有多少种，炎症有多重，氧够不够，邻居是谁。发育账量的是时间：一次损伤之后，修复的那套基因多久回落；癌里的胚胎模块，是不是依次出场。

尺子不同，就容易各说各话。演化账的人说「分裂次数能解释一切」，生态账的人说「环境能解释一切」，发育账的人说「收工时间能解释一切」，三方都拿出一张漂亮的图，谁也说服不了谁。

要让三本账坐到一张桌子上，只有一个办法：把三种量放进同一张表里，对同一批组织、同一批人，一起算。

这里还有一个本书必须自己交代的麻烦。收工时间常数和下一编要讲的许可指数（土壤对已有突变放行的程度），都要用到同一种「伤口签名」的读数。它们不是两个互相独立的量。要把它们分开，办法是钳制：挑损伤剂量和持续时间都相同的两组，再比较谁收工慢。这个办法能不能做到，取决于有没有合适的样本，这一点留作待验。

所以说到底，三本账并排放着并不难，难的是让它们各自欠下的账，不被另外两本悄悄抵掉。

◆ 九、会再生的动物怎么记账

读到这里，你可能会问：既然修复收不了工是危险的，那修复能力特别强的动物，岂不是特别危险?

这个问题问到了点子上，本书的答案是：再生能力强，不等于收不了工。

先说人身上的例子。肝脏是我们最会再生的器官之一。在大鼠这类动物里，切掉一大半肝，剩下的在一两周内就长回去，然后停下来；人的肝恢复得慢一些，具体时间〔待核〕。这本身就是一次调控得很好的、按时收工的修复。肝癌是另一回事：它多长在乙型肝炎、脂肪肝、长期酗酒这类持续损伤的背景上，常常已经到了肝硬化。问题不在于肝太会长，而在于损伤不停，修复就停不了。第22章要专门讲这件事，那里还要把别的解释一并摆出来，比如端粒磨损与细胞衰老、乙肝病毒整合进基因组，以及没有肝硬化也能长出的脂肪肝相关肝癌。它们都是竞争的说法，本书不能绕开。

再说蝾螈和涡虫。据报道，蝾螈能重新长出整条肢体，涡虫能从一小块碎片长成完整的虫，而它们似乎很少长癌。如果确实如此，它们刚好像是发育账的一个旁证：再生很强，却收工很利落。

可是这里一定要把话说轻：这方面的证据很少，多是个别观察和实验里的零星结果，样本也小，也有人对「它们极少长癌」本身就有疑问。本书只能写成「据报道」「待验」，不能写成「已经被解释」。如果将来有人系统地比较了这些动物的肿瘤发生率，而结果并不低，这个旁证就要拿掉，三本账的整体说法不受影响。

留给读者的是一个很朴素的分辨：看一个组织危险不危险，不要只问它能长多快，要问它长完之后，是不是收干净了。

◆ 十、一个可以动手的检验

这个意思怎么变成一个可以动手的检验?

办法是一个统计上的老办法：先把已知能解释的都放进去，再看新东西还能多解释多少。

2015 年，Tomasetti 和 Vogelstein 在《科学》上发表了一项分析（Tomasetti 和 Vogelstein，2015）。他们收集了 31 种组织的资料，一边是一生中干细胞大概分裂的次数，一边是这种组织终生得癌的风险，画在一张图上，两者呈相当强的正相关。他们的解释是：分裂得越多，复制中出错的机会越多，风险就越高。

这篇文章在当时引起了很大的争论。有人批评说，把大部分癌归为「坏运气」，忽视了外界因素；也有人指出，不同组织的外界暴露差别很大，吸烟只影响肺。本书不参与这场争论，只借用它的一个结果：分裂次数能解释各组织癌发生率差异的很大一部分，但不是全部，图上留下了一些点离得很远。

留下的这些差，叫残差。本书的问题只有一个：在分裂次数已经算进去之后，收工时间常数能不能再多解释一点？

如果能，说明发育账不是前两本账的重复。如果不能，说明发育账在这里没有用武之地。

这个检验怎么做、能做到多可靠，我们放到本编编末再细讲，因为它有一个必须说明的弱点：只有 31 个点。

◆ 十一、放回日子里

袁敏把那根水管的事告诉老马。老马不信，说九年都没事。她陪他去后厨，关掉总阀，让他看水表还在走。

老马看了很久，说了一句：「这管子，当初是我自己说先留着的。」

袁敏没有回答。她在三个本子旁边又添了一栏，写的是：每年检查一次，当初说好「待拆」的东西，拆了没有。

你也可以做一件很小的事：找一个晚上，翻出你自己身上那些「待拆」的东西。一块反复磨破的皮肤，一个总不好的口腔溃疡，一处几个月都没长好的伤口。不用琢磨它们和癌有什么关系，只要问一句：它是不是一直在「修复」，却始终没有完成？如果这样的地方超过几周还没有收口，或者形状、颜色、大小在变，请找医生看一看。这里不是在教你诊断，只是在教你把「没收工的事」记在本子上。

带走的话

看一个癌，要同时翻三本账：谁活下来，住在哪条街，当初是怎么盖起来的，又有没有收工。

本章判错句

把分裂次数和邻里炎症都算进去之后，如果收工时间常数不再增加任何解释力，那么「三本账缺一不可」里的第三本就作废。

想一想

一、你身边有没有一件事，两本账都对得上，可是总有一笔对不上，后来发现是「当初说好要收尾却一直没收」的东西？

二、如果只允许你保留三本账里的两本，你会舍弃哪一本？舍弃之后，会有哪个现象你再也讲不通？

第二编

编末

本编可以被推翻的那句话：在把干细胞分裂次数控制住之后（取 Tomasetti–Vogelstein 的残差），收工时间常数如果不能额外解释各组织癌发生率的差异，本编的主张作废。

先回头看看这一编讲了什么。

第6章说，修复要能按时收工，癌风险才低；第7章说，癌里重新出现的胚胎程序，应当是成块地、按顺序地回来；第8章说，所谓返祖，要分清两条轴：演化年龄那一条，和个体发育那一条；第9章说，从癌前到癌，像一次越过门槛的变化；第10章说，演化、生态、发育是三本同时在记的账。

这五章里，承接的东西很多：Dvorak 的不愈合伤口，Chang 的伤口签名，Sharma 的 onco-fetal 血管，Trigos 的演化年龄序，Merlo 和 Greaves 的演化生态说。全书多出来的有四处，均待验：按发育原序重放；把癌的起源和耐药放进同一条修复回路（收工时间常数是它在本编的落点）；把锁死三期落成可测的分期；五诊的预注册验证。前两处落在本编，后两处在后面各编。其余都是别人已经说过、本书拿来排成一条线的话。

上面那句话，就是对收工时间常数的检验。下面说它怎么做，以及它能做到多可靠。

◆ 检验怎么做

第一步，取 Tomasetti 和 Vogelstein　2015 年用的那批数据：31 种组织，每种有一个「一生中干细胞分裂次数」的估计，和一个终生得癌的风险。把风险和分裂次数画成关系，拟合一条线，每种组织离这条线有多远，就是它的残差。

第二步，给每种组织找一个收工时间常数：一次标准化的损伤之后，修复签名回落一半需要多久。数据可以来自活检的时间序列，也可以来自类器官实验。

第三步，看收工时间常数和残差是不是相关，并且在把分裂次数、年龄、已知的外界暴露（比如吸烟、紫外线、病毒感染）都放进去之后，是否仍然相关。

要事先写死的是判据：如果加入收工时间常数之后，模型多解释的那一部分，低于事先定下的最小效应量，而且置信区间把这个最小效应量排除在外，才叫「作废」。

注意这一句：作废要有证据，不能用「没看出来」代替。

◆ 这个检验的三个弱点

第一个弱点，点太少。

只有 31 种组织。本书做过一个粗算：用 31 个点，同时放进分裂次数和收工时间常数两个变量，要让后者在常规的 5% 水平上显著，它单独解释的那部分残差大约要超过百分之十三。如果收工时间常数真实的贡献只有百分之十左右，这个检验多半看不出来。

这个数字是本书自己的粗算，不是别人发表的结果，读者可以自己验算。它说明的事情很简单：这是一个功效很低的检验。

功效低有两个后果。其一，即使检验没有看出差别，也不能马上说收工时间常数没用，只能说「这批数据裁决不了」。其二，即使看出了差别，也容易是偶然的，要有第二批独立数据来重复。所以本书的写法是：这一条的结果，无论哪个方向，都只算第一轮。

补救的路有几条。可以把组织拆细，比如分亚型、分部位，让点数增加；可以改用同一种组织内部、不同人群、不同年龄段的发生率来做，这样分裂次数大致固定，收工时间的差别更容易看出来；也可以在动物和类器官里，直接钳制损伤剂量，去看收工时间怎么影响后来的肿瘤。这些都比 31 个点可靠，但也都更费事，目前大多没人做。

第二个弱点，收工时间常数在大多数组织里还没有人测过。

能做到标准化损伤的组织不多：皮肤、肠、肝、气道，有些有数据，更多的没有。所以第一轮实际能进入检验的组织，可能远少于 31 种，功效还要更低。这一点读者必须知道：本书提出了一个可以测的量，但它现在还没有一张完整的表。

第三个弱点，两个量并不干净。

分裂次数本身只是估计，不同研究给的数字差别不小；Tomasetti 和 Vogelstein 的结论，也被一些研究者批评过，说外界因素的作用被低估了。收工时间常数和下一编要讲的许可指数，又共用同一类伤口签名的读数，必须靠钳制损伤剂量和持续时间来分开。这些都会在数据里引入噪声，或者制造出假的相关。

◆ 另一些竞争解释

即使检验通过了，也不等于第三本账成立。

组织场理论（TOFT）可以说：收工时间长，只是组织结构受扰动的另一种说法，没有「旧指令」的含义。吸引子网络（Huang）可以说：收工时间长，是因为这个组织的状态地形更平，不是因为有什么指令被调出来。演化账可以说：收工慢，只是分裂变多，已经被分裂次数吃掉了一部分。

对这些说法，本书的态度是：检验通过，只说明收工时间常数是一个值得保留的量，并不能证明「过期指令」那套叙事。要区分，还需要第7章的时序保真度那一条，也就是看胚胎模块是不是按原序出来。两条检验是互相独立的，各自可以败。

◆ 总判断

把这一编放在一起，总的判断可以分成三层说。

第一层，已经站得住的：慢性损伤、不愈的伤口和癌风险有关，这是老结论，Dvorak、Marjolin 和后来的伤口签名研究都支持；癌里会重新出现胎儿期才有的蛋白，也有实验支持；肿瘤是一个会分叉、会受邻里影响的演化系统，更是被反复证实的。这一层，本编只是承接，没有新增。

第二层，有迹象、但没有定论的：不同组织收工的快慢可能不同，并与风险相关；癌前到癌之间可能存在难以回头的阶段；再生能力强的动物少见癌，可能与收工有关。这一层的证据零散，有的只是个别观察，有的只是比喻上顺手。

第三层，本书押注的：癌里的胚胎程序是按发育原序成块回来的，而收工时间常数能在分裂次数之外再多解释一点。这一层没有人做过，现有数据也还不能裁决。

所以对这一编的总判断是：叙事是通顺的，承接是扎实的，而新增的两个主张，都还只是一张写好的、等着被检验的账单。读到这里的人，最好带着这个分寸往下读：下一编要讲土壤，它的证据要比这一编厚得多，因为土壤的话题，前人做得多。

如果结果出来，两个方向本书都接受。收工时间常数能额外解释，第三本账就从一个比方变成一个量；不能，也有用：它说明在组织的层面，癌的发生率主

要由分裂和外界决定，发育账最多只能在个别组织里发挥作用。无论哪种结果，都会留下一张谁快谁慢的收工表，那是以前没有的。

◆

第　三　编

癌在哪里发生——土壤发许可证

导　语

前面两编讲了形状和路：癌最后长成什么样，它是怎么一步步走到那里的。可是一条路走得通，还要看路过的地方让不让通。

同一颗种子，撒在不同的地里，结果相差很远。同一个人身上，同一个突变，有的人一辈子没事，有的人十几年后长成了癌。老医生们早就知道这件事。1889 年，Paget 看了几百例乳腺癌患者的转移，就说过：种子要落到合适的土里才长。后来的两阶段致癌说也是这个意思：先有一个被改了的细胞，再有一个催着它长大的环境。

这一编要做的，就是把「土」这个字，从一句比方变成一个可以量的东西。本书给它起了个名字，叫许可指数：土壤对已经存在的突变克隆放行到什么程度。它由慢性炎症、伤口签名、衰老这几个读数合起来。需要先说明，它和上一编的收工时间常数用的是相近的读数，二者不独立，下面几章会一直记着这一点。

第11章先把种子和土壤的老故事讲清楚，再说许可指数是什么。第12章讲空气、油烟和炎症，那里要如实写出：针对炎症的 CANTOS 试验，肺癌的结果只是探索性分析；后来的 CANOPY 系列试验没有成功，其中一项还是早期肺癌术后的辅助治疗，这和「土壤发许可」的预测有张力，不能绕过去。第13章讲老化，年龄为什么是癌最大

的风险。第14章讲糖、缺氧和生物钟，以夜班作业与癌风险为例，走一条从节律到免疫的具体链条。第15章讲守门人，也就是免疫，怎样从清除走到平衡，又走到被收编。

这一编的证据比前一编厚，也因此更容易被验证，也更容易被推翻。编末有一句话，专门留给它。

11

第11章

同一把种子，两块畦

◆ 一、两块菜畦

陈永福今年五十八岁，在城郊种了三十多年的菜。他家有两块畦，挨着，土质看上去差不多。

春天他把同一袋番茄籽，分两半撒下去。东边那块畦，他年年翻、年年施腐熟的肥、草一冒头就拔。西边那块，前两年他腿不好，没怎么管，草长得比人高，积水的地方还泛着绿苔。

两个月后，东边的苗齐刷刷。西边的呢？有几棵长出来了，细、歪，叶子发黄；更多的根本没露头。

陈永福说了句让人记住的话：「籽是一样的籽，是地不一样。」

可是他又补了半句：「不过要是西边那块地里本来就有野番茄的老籽，它倒是占了便宜。」

这半句，就是这一章要讲的事。身体里也有「籽」，第2章讲过：正常的组织里，早就住着带突变的细胞克隆。这些籽大多一辈子不发芽。哪些发芽，哪些不发，很大程度看的是土。

这一章先回答一件旧事：土壤这个说法，是谁、在什么时候、凭什么提出来的。然后给本书的一把尺子。

◆ 二、一八八九年的一位外科医生

一八八九年，英国外科医生 Paget 在《柳叶刀》上发表了一篇文章，题目大意是《乳腺癌继发性生长的分布》。

他翻看了七百多份乳腺癌死者的记录，看癌往哪里跑。他发现了一件奇怪的事：转移并不是哪里血多就去哪里。肝、肺、骨，去的次数多得离谱；脾脏血流那么丰富，却很少见。

于是他打了个比方。癌细胞像种子，被风吹得到处都是；可是种子只在合适的土里才长。他原话的意思是：种子散出去很多，只有落在合适土壤里的，才会成活。

这就是「种子与土壤」。

请你留意这个说法的年份：一八八九年，没有基因，没有显微镜下的染色体，更没有测序。Paget 凭的只是一个医生的账本，和一个园丁式的直觉。他看见的是一个分布的偏向，没有解释这个偏向。

Paget 的这篇文章，后来被引用了一百多年，可是当年并没有立刻成为主流。外科医生们更相信「癌是一个局部的病，切干净就好」，对「土」这样的说法兴趣不大。直到二十世纪下半叶，转移的实验研究一点点做出来，大家才回过头来，重新读这篇旧文章。

他讲的是转移，也就是癌已经长成以后的事。本书把这个比方往前推了一步：不只是转移要看土，癌的「起头」也要看土。这一步不是本书发明的，下面会看到，有人早就在老鼠身上做过。

◆ 三、另一种说法：血把它们送到哪儿，就在哪儿

公道一点说，Paget 的说法并非没人反对。

三十多年后，美国病理学家 Ewing 提出另一种解释：转移的分布，主要由血流和器官的位置决定。血管把癌细胞冲到哪里，它们就卡在哪里。肝和肺是大多数血液要路过的地方，所以最常见。

这是一种「管道说」。它很朴素，也有证据：许多器官的转移，确实跟血流路线对得上。

后来的实验把两种说法都留下了。二十世纪七八十年代，Fidler 和 Hart 等人在小鼠身上做了一批实验，大意是：癌细胞被注进血里，很快就会分布到各器官，在管道上并没有太大差别；可是几天以后，只有在某些器官里的才活下来、长成了灶。管道把种子送到门口，土壤决定开不开门。

所以两个人都对了一半。Ewing 说的是种子怎么到的，Paget 说的是种子在哪儿留下。本书要的是后一半。

在这里要先说一句：Paget 的比方，一直都带着一点危险。比方听上去太顺耳，容易让人以为这就是机制。其实「土壤」这个词，在 Paget 那里只是一个「我不知道是什么，但肯定有」的占位符。后面一百多年，大家一直在往里填东西：血管、基质、免疫细胞、激素、炎症……

这一章要做的，是把这些东西里和「放行」有关的三样，合成一把尺子。

◆ 四、老鼠背上的两步

接下来是一个很旧的实验，也是这一编最重要的老证据。

二十世纪三四十年代，几位科学家在小鼠皮肤上涂化学物。Rous 和 Kidd 做过类似的工作；Mottram 在一九四四年前后报告了一个很干净的结果；Berenblum 稍后和 Shubik 又把它做成了标准版本。大意如下。

第一步：在小鼠背上涂一次很少很少的致癌物，比如一种多环芳烃。剂量小到什么也不会长。小鼠背上光洁如常。

第二步：隔几周，在同一块皮肤上反复涂另一种东西，巴豆油（后来知道起作用的是其中的佛波酯）。这东西单独涂多少遍，也不致癌。

可是把两步合起来，背上长出了乳头状瘤，一个接一个。

几件事要记住：

第一，顺序不能反。先涂巴豆油、后涂致癌物，没用。

第二，第一步可以隔很久。涂过致癌物的皮肤，几个月后再涂巴豆油，还会长。说明第一步留下了一个「不会消失的东西」。后来知道，其中一部分就是 DNA 上的突变，比如 Hras 基因的一处改变（Balmain 实验室等在上世纪八十年代的报告）。

第三，第二步必须反复、持续。停了巴豆油，很多瘤子会缩回去。说明第二步做的不是留下突变，是维持一个放行的环境。

于是有了两个名字：引发（initiation）和促进（promotion）。引发是种子，一次就够，而且不可逆。促进是土，要一次一次地给，停了就可以退。

你看，这个实验里没有「失控」。第一步的细胞，靠自己什么也不做；第二步的东西，自己也不致癌。癌是两者碰在一起的结果。

这是本书说「土壤发许可证」的最硬的老根据。

说这个实验「干净」，也得说它的几处不干净。

第一，老鼠的皮肤是一个特殊的组织。表皮细胞更新快，又直接暴露在外，涂药方便。把它的结论搬到肺、肝、胃，要小心。后来在肝、结肠、乳腺等处也做过类似的两阶段实验，结果大体同向，但各处的细节不同。

第二，「引发」和「促进」不是一刀切开的。后来的研究发现，促进剂也可能带来遗传学上的改变，引发剂有时也会刺激细胞增殖。两步说今天更像一个好用的框架，不是一条铁律。

第三，人身上没法做这个实验。你不能在一个人的背上先涂致癌物、再涂促进剂，然后看。人身上的证据，来自观察：器官移植后长期服免疫抑制药的人，皮肤癌多得多；慢性溃疡、烧伤疤痕上偶尔长癌；长期慢性炎症的肠、食管、肝，癌的风险高。这些都是和两步说合得上的现象，却都有别的解释可以并存。

所以本书对两步说的态度是：它是一个有一百年证据的老框架，方向可信，细节要具体问。下一节你会看到，它在今天怎样被收进主流的讲法。

◆ 五、种子一次，土壤很多次

把这个实验放进人身上，样子是这样的。

第2章讲过，成年人的皮肤、食管、肺里，到处是带突变的克隆（Martincorena 等的皮肤和食管研究）。这是「种子」：已经有了，而且很多。

那么「土」呢？吸烟的人，肺里被反复烫、反复修；长期反流的人，食管下段被胃酸反复冲、反复修；一个多年带着慢性乙肝的人，肝被反复损、反复补。这些是「促进」：不是给种子增加了突变，而是让带着种子的组织，持续处在「修复没完」的状态里。

一个常被引用的旁证是：戒烟以后，肺癌风险是慢慢下降的，十几年才接近不吸烟者的水平，而且不会完全回到零。对应小鼠实验的话：突变那一步不会退（所以不会回零），促进那一步可以退（所以会降）。

这里要说清楚边界。戒烟后风险下降，并不只有这一种解释：被烟熏坏的细胞被替换、免疫清除等等，也会贡献。本书把它当作「和两步说合得上」的旁证，不当作证明。

还有一点：烟既带来了突变，又带来了促进。吸烟的肺，是种子和土壤一起被改了。所以后面第21章要拿不吸烟者的肺癌做对照：种子大致已经在，土怎么变，更看得清楚。

话说到这里，容易滑向另一头：好像只要土不好，什么种子都能长。这不对。

第2章已经划过一条线：在 Barrett 食管里，带 TP53 突变的克隆，能够预测之后的进展。这是种子说了算的一例。那里的克隆一旦带着这个突变长大，土壤再怎么「管理」，路也已经窄了很多。

还有一些家族性的癌，一个人生下来每个细胞里就带着某个关键的缺陷，不管他吃什么、住在哪里，风险都比别人高出一大截。这也是种子说了算。

所以本书不说「土壤决定一切」。本书说的是一件更小、更可以查证的事：在种子已经定了的情况下，土壤还能额外改变多少。种子是分子，土壤是组织，两样东西各占一部分，占多少，是一个要去量的数，不是一个要去争的立场。

这有点像一场球赛。球员的水平是种子，场地、天气、裁判的尺度是土。强队在泥地里可能照样赢，弱队在好场地里也可能照样输。你问「水平和场地哪个重要」，这个问题本身就问歪了；该问的是：水平相同的两支队，在两块场地上，输赢差多少?

◆ 六、Hanahan 说过的话

现在来看今天的肿瘤学是怎样讲这件事的。

Hanahan 和 Weinberg 的「癌症十大特征」大概是现代肿瘤学最常被引用的框架。二〇一一年那一版里，已经有「使能特征」这一说：有两样东西，本身不是癌的特征，却让别的特征更容易出现，一样是基因组不稳定，一样是促肿瘤的炎症。炎症的这条线，可以回溯到更早：十九世纪 Virchow 就在肿瘤组织里看到了炎症细胞；二〇〇一年 Balkwill 和 Mantovani 发表《炎症与癌症：回到 Virchow? 》，把话说得很明白。

二〇二二年，Hanahan 又在《癌症发现》上写了一篇《癌症特征：新维度》。文中把表型可塑性（细胞能不能换身份）列入新的特征，又把衰老细胞、非突变的表观遗传重编程、微生物组等放在新兴的特征或使能特征里。具体怎么归类，以原文为准〔待核〕。

注意其中三样：促肿瘤炎症、表型可塑性、衰老细胞。它们都不是「突变」，都是组织怎样对待一颗带突变的细胞。

还有伤口这条线。Dvorak 一九八六年写过，肿瘤像一个「不会愈合的伤口」。二〇〇四年 Chang 等人从培养的成纤维细胞对血清的反应里，取出一组基因，叫作「伤口签名」；他们后来的研究（二〇〇五年）报告，这组基因在一些肿瘤里表达高，与不好的预后有关。Schäfer 和 Werner 二〇〇八年又写过「癌是过度愈合的伤口」。

把这些放在一起，你会发现：今天的肿瘤学，对「土壤」已经有了一整套说法。炎症、伤口、衰老、可塑性，都在里面。

本书没有发现新的土壤成分。下一节要说的「许可指数」，几乎就是这些使能特征的合成。这一点本书事先承认，不躲。

◆ 七、许可指数是什么

用家常话说：许可指数想回答的是，这块地对已经在里面的那颗种子，放行到什么程度。

它由三样东西合成：

第一，慢性炎症评分。组织里促炎的信号，比如白介素一类的炎症因子、浸润的巨噬细胞，有多活跃。

第二，伤口签名。修复的基因，是不是还在高位运转。

第三，衰老签名。组织里滞留的衰老细胞多不多，它们分泌的那一批东西（所谓的衰老相关分泌物）有多少。

这三样，各自在管一道门：

炎症管的是「谁在场」。组织里有大量的免疫细胞，它们放出的信号，一边在招人修补，一边也在对细胞说：现在可以分裂了，现在可以换身份了。细胞对这种信号的反应，在一个干净的组织里和在一个发炎的组织里，是不同的。

伤口管的是「修到哪一步」。修复是一套有顺序的程序：先止血，再清理，再长新组织，最后收尾。伤口签名高，意思是这套程序还停在前面几步，没有收尾。收尾没做完的地方，细胞一直处在「可以换形状、可以挪地方」的状态里。

衰老管的是「谁不肯走」。衰老细胞自己不再分裂，却不退场，还往四周放出一批分泌物，其中有不少是促炎、促修复的信号。一个衰老细胞多的组织，等于有一批不干活却爱说话的人，一直在广播。

三样合起来，等于问同一个问题：这块地的门，是半掩着，还是敞开着。

三样各自标准化以后合起来，得到一个数。具体怎么合、权重多少，本书主张事先写死、事先公开，不许看了结果再调〔待验〕。

这样一个数，在预测上的位置是：已知一个人的克隆负荷（种子有多少、有多大）和年龄，许可指数能不能额外预测成癌？回答是「能」，就是「土壤发许可证」成立；回答是「不能」，这个说法作废。这也是本编结尾那句可以被推翻的话要检验的事，第15章会再讲一遍。

为什么要多此一举，把三样东西合成一个数？因为到目前为止，种子有人量（克隆负荷、突变数），土壤基本上是描述性的：「这里有慢性炎症」「那里有纤维化」，没有可以并排比较的数。没有一个数，就没法问「种子相同的两个人，土壤差多少，风险差多少」。

◆ 八、它不是新发现

这一节写得直白一点：**许可指数，只是把老答案合成了一个指标。**

三个成分，各有来历：炎症来自 Virchow 以来的传统，伤口来自 Dvorak 和 Chang，衰老来自衰老细胞研究和 Hanahan 的新维度。把它们合在一起，

Hanahan　2022 的使能特征已经说了大半。所谓「新」，只有两处，而且都要等检验：一是把它当作一个可以和克隆负荷并排放进回归模型的量；二是它和本书的另一个量，用同一条线连着。

这第二点必须摊开说。

第6章讲过「收工时间常数」：一次损伤之后，伤口签名回到基线要多久。而许可指数的第二项，恰恰也用伤口签名。两个量共用同一个输入，所以它们不是独立的。如果有一天你看到「收工时间常数越长，许可指数越高」，别太快当成两个独立证据：一部分是同一条曲线被读了两遍。

怎么把两者分开？本书给的办法是：钳制损伤。找一批受了同样剂量、同样持续时间损伤的组织（比如动物实验里同等的烧灼，或同一批手术切口），再比较各自的伤口签名回落得有多慢。损伤相同时，慢多少，是收工的问题；损伤不同时，高多少，更多是许可的问题。这个办法要做起来并不容易，本书把它列为待验。

还有两种竞争的讲法，也要摆出来。

一种是组织场紊乱理论（TOFT，Sonnenschein 和 Soto）：增殖本来就是细胞的默认状态，癌是组织结构的紊乱，而不是细胞接了某条指令。这种讲法和「土壤」很近，所以同一批数据，它也能解释。本书与它的分歧，留给后面的章节；在这一章里只想说，许可指数并不排斥它。

另一种是 Bissell 一路做下来的工作：Dolberg 和 Bissell 一九八四年报告，带着劳斯肉瘤病毒的细胞放进鸡胚里，并不长瘤；Weaver 等人一九九七年又报告，在三维培养里改变乳腺癌细胞接受的信号，可以让它们回到类似正常的结构。这些是「土可以改变种子的行为」的经典证据，本书承接。

还有一层，要讲给你听，免得你误会「许可」这个词。

「许可」听上去像是土壤主动批了一张条子。其实不是。土壤没有意志，它只是处在某种状态里；某种状态下，种子可以走下去，另一种状态下，种子走不下去。「发许可证」是一个比方，医学上它指的就是：组织的炎症、修复和衰老状态，改变了一个带突变细胞继续分裂、继续换身份的概率。别把比方当证据。证据在上面那些实验里，不在「许可」这两个字里。

另外，许可指数是一个群体层面的量。它告诉你的是「这样的土壤，平均而言放行多少」，不是「你这个人，明年会不会得癌」。拿它去吓一个具体的人，既不准，也不厚道。

至于本书多出来的东西，诚实地算：全书只有四处，均待验。落在本章的，是「许可指数能额外预测」这一个预测，其余都是承接。

◆ 九、两个假想的人

拿一对假想的人，看这把尺子怎样用。

甲和乙，都是五十五岁，肺里都查出了同样大小的一个 EGFR 突变克隆。（现实中，常规体检并不查这个，这只是为了把话讲清楚的设想。）种子一样大。

甲住在空气清爽的地方，不吸烟，肺里没有多年的炎症。她的许可指数低：炎症信号安静，修复基因落在基线，衰老细胞很少。

乙住在冬天常年雾霾的地方，家里的灶台正对着没有排风的窗。他的许可指数高：气道里有多年的低度炎症，修复基因总有一点没收尾。

问题是：十年后，谁更可能长出腺癌？如果本书的说法对，答案应该是乙，而且这个差距不能被「乙年龄更大」「乙吸烟更多」之类的差别吃掉。

这就是一条能被推翻的预测：把克隆数、年龄、吸烟史都配平，许可指数的高低，要仍然能分开两群人的结局。分不开，说法作废。

分得开了，也只说明土壤有份。至于是炎症起了作用，还是伤口，还是衰老，要再拆开，再各自检验。本书不预支这个结论。

有一件事上，这个设想会让你想起 Paget：他看的是分布的偏向，没有问机制。许可指数也只是先把偏向量出来。机制，第12章会拿一个最近的例子来试。

一个说法，如果无论发生什么都能圆回来，它就什么也没说。土壤说有没有这个毛病？

有这个危险。「土壤好」「土壤坏」，如果可以在事后随便指认，那就成了一个万能的口袋：癌长了，是土坏；没长，是土好。这样的话，谁也驳不倒，也没有用。

所以本书做了三件事，把口袋缝死。

第一，土壤要在看结局之前量。三样成分、权重、阈值，事先写定，公开登记。

第二，种子要配平。拿「克隆负荷和年龄」做底，土壤只有在底子之上还能多说点什么，才算数。

第三，要写出输的样子。前面那一节的设想：配平以后，许可指数分不开两群人的结局，就算输。

这三件事，在书里都是「待验」。也就是说，到今天为止，没有人做过一个完整符合这三条的研究。本书能给的，是做法和输法，不是已经赢了的结果。

◆ 十、放回日子里

回到陈永福。

那天傍晚他蹲在西边那块畦边，把草拔了一把，又停下手：「拔完明年还长。」

他的话是对的。土不是一天翻好的，也不是一天坏的。身体也一样：你没法让一个克隆消失，但你可以问，自己脚下有哪几块「西畦」？

明天你可以做一件很小的事：拿一张纸，写下你身上那些「一直没好利索」的地方。一处反复发作的胃部不适，一个多年的慢性咳嗽，一块总是愈合不好的皮肤，一个经常被同一双鞋磨破的脚趾。不是为了吓自己，是为了让这些地方有个名字。下次体检、看病的时候，带着这张纸去问医生一句：这个地方，要不要管？怎么管？

有些难处大了，比如咳嗽超过三周、大便带血、一块溃疡几周不愈，请直接去找医生，不要等。

带走的话

种子大多一辈子不发芽；它发不发，看脚下那块地肯不肯放行。

本章判错句

在克隆负荷和年龄相同的人群里，如果许可指数不能额外预测成癌，「土壤发许可证」作废。

想一想

一，你身上有哪一处「总也没好利索」的地方？它被反复修了多久？

二，Paget 说转移要看土，本章说起头也要看土。你觉得这两件事是一回事吗？

◆

12

第12章

没吸过烟的人，吸了什么

◆ 一、后厨的灶台

康秀珍五十四岁，在一家川菜馆的后厨炒了三十年菜。她一辈子没吸过烟，爸爸妈妈也不吸。

去年秋天，跟她同一个灶台轮班的戴姐，五十六岁，做了一次胸部 CT，被告知肺里有东西，后来确诊是肺腺癌。戴姐也不吸烟。

消息传回后厨，大家沉默了一阵。有人说：「是不是油烟？」有人说：「咱们这行都这样。」也有人说：「我老家的人，烧煤做饭，没见谁肺不好。」

康秀珍那几天老是想一件事：她是不是也有？她半个月来偶尔咳两声，她不知道这算不算。（咳嗽超过三周，请去看医生。这句话不是客套。）

这一章不回答康秀珍有没有。这一章回答一个更窄的问题：一个没吸过烟的人，吸进肺里的空气和油烟，是怎么和癌连上的？

这个问题，最近几年有了一个相当清楚的新答案。同时，围绕这个答案的一批药物试验，又给了一个不太好看的结果。两件事本书都要摆出来。

◆ 二、不吸烟的人也会得肺癌

先摆几个事实。

肺癌最大的原因是吸烟，这一点证据充足，本书不替烟说一句好话。可是肺癌里有一块不小的份额，发生在从不吸烟的人身上。这一部分在东亚女性中格外显眼，而且多半是肺腺癌这一型。

这一型里，EGFR 基因突变的比例相当高；在东亚，大概四成到一半的肺腺癌带它〔待核〕。EGFR 是细胞表面的一个接收器，突变以后，它会在没有信号的时候也处在「开」的状态。第21章会专门讲它。

那么这些不吸烟的人，肺里发生了什么?

线索之一是空气。国际癌症研究机构（IARC）二〇一三年把室外空气污染和其中的颗粒物，列为一类致癌物（证据最确凿的一档）。二〇一〇年，它把高温煎炒时产生的油烟排放，列为 2A 类（很可能致癌，证据主要来自动物实验和有限的人群研究）。家里烧煤，则是一类。中国云南宣威一带，几十年来肺癌率高得出名，被认为与室内烧烟煤有关，是研究得比较多的例子。

不过，「空气里有致癌物」是一句话，「空气怎样让一个细胞变成癌」是另一句话。后一句才是这章的主题。

◆ 三、先前的两种讲法

过去最顺口的一种讲法是：污染里有致突变的东西。颗粒物上吸附着多环芳烃之类的化合物，吸进去，伤 DNA，伤出突变，突变积累，成癌。这和吸烟的逻辑是一样的，只是剂量低些。

这种讲法大概有一部分是对的。多环芳烃确实能在实验里造成 DNA 损伤，本书不否认。可是它遇到一个麻烦：如果污染主要靠「制造新突变」致癌，那么在污染重的地方，肿瘤里应该能看到相应的突变痕迹，数量也该明显更多。据报道，在不吸烟者的肺癌里，这样的痕迹并不显著〔待核〕。这个麻烦不致命，因为暴露的剂量低，信号可能被淹没，但是它给了另一种讲法的空间。

另一种讲法，就是这一编的讲法：突变早就在那里了，空气不造种子，空气把土变了。

这个讲法并不是本书凭空想的。第11章讲的两步说，说的就是这个结构。问题只在于：在人的肺里，有没有人在肺里把这个现象做出来过？

有。二〇二三年，《自然》杂志上登出一篇论文，作者以 Hill 为首，后来被引用得很多。

◆ 四、Hill 等人做了什么

这篇论文（Hill 等，2023）做了三层事。下面用大白话转述大意，数字以原文为准。

第一层，人群。他们看了几个国家、数万例肺癌患者的资料（约三万三千例 EGFR 驱动的肺癌，来自英国、加拿大、韩国和中国台湾〔待核〕），把每个人居住地的 PM2.5 水平对上去。结果大意是：PM2.5 越高的地方，EGFR 突变的肺癌发病率越高。

这一层是相关，不是证明。居住地的空气只是一个粗的暴露指标，同一个地区的人，别的方面也相似。但这是第一块砖。

第二层，小鼠。他们用基因工程做出带 EGFR 突变的小鼠，让它们吸入 PM2.5。结果是：暴露的小鼠，肺里长出的肿瘤更多、更大。而且，他们看到，被叫醒的不是新出现的突变，而是原本就带着突变的那些细胞。

第三层，机制。PM2.5 吸入后，肺里的巨噬细胞被招来，放出白介素-1β（IL-1β）。肺泡里一类本来静止的 II 型上皮细胞，受到这种信号，变得像祖细胞，开始分裂。带 EGFR 突变的细胞，在这个环境里，就成了肿瘤的起点。他们又把 IL-1β 用抗体挡住，小鼠的肿瘤明显减少。

还有一件事值得说。作者另外去看了没有癌的人的正常肺组织，发现带 EGFR 突变的细胞并不少见，大致在一成多到两成这个量级〔待核〕，同时也有 KRAS 突变的细胞。也就是说，在人的肺里，种子确实存在。

把这三层摆在一起，它就是一个标准的两阶段故事：种子在先，空气叫醒，炎症信号做中间人。

用本书的话说：空气没有往细胞里多放一颗种子，空气改了脚下这块地的许可。

◆ 五、论文没有说的

公道一点，这篇论文没有说到的地方，要写出来。

一，它主要是小鼠的结果加人群的相关。小鼠的肺不是人的肺，实验里的PM2.5剂量和人的实际暴露，不一定能对上。

二，人群那一层用的是居住地的空气指标，没有按个人量。同一个人，在室内、在厨房、在通勤路上的暴露，都没法在这样的数据里分开。

三，它回答的是「有没有这样一条路」，没有回答「这条路占多大比例」。不吸烟者的腺癌，有多少走了这条路，有多少走了别的（比如被动吸烟、氡、家族因素、别的突变），不能由它来定。

四，它也不排除「污染同时致突变」。两件事可以并存。

所以对本书而言，这篇论文的位置是：它让第11章的两步说，在肺里有了一个现代的、有机制的例子。它是承接，不是本书的发现。本书补的是一把尺子——许可指数——和一个待验的问法：在EGFR突变克隆数相同的人群里，暴露是否仍然预测腺癌？这一问还没人答。

这里要提醒你一件事：IL-1β只是这条路上的一个节点，不是土壤的全部。把土壤等同于IL-1β，是下面要说的试验里，最容易走偏的一步。

◆ 六、烟是种子，也是土

有一个对照，能帮你把这件事看得更清楚。

吸烟的人，肺里同时发生两件事。烟里的致癌物直接伤 DNA，造出新的突变，这是在撒种子；烟同时让气道长期处在被灼伤、被反复修补的状态，这是在改土。两件事叠在一起，所以吸烟者的肺癌风险那么高，也那么难拆开。

不吸烟的人，情形不同。种子（那一点 EGFR 突变克隆）来自别处：衰老的自然积累、很早以前某一次复制出的错，都有可能。空气若要起作用，大概只能走「改土」这一条。

所以不吸烟者的腺癌，成了检验土壤说的一块相对干净的试验田。这也是第21章要拿它当主角的原因：种子差不多齐了，剩下的差别，更多落在土上。

不过「相对干净」不等于「干净」。被动吸烟、氡、家族背景、别的基因变异，都可能混在里面。本书只说它更好用，不说它没有杂质。

还要提醒一句，免得你把「压住炎症」当成一个好主意。

炎症是身体的救火队。伤口要靠它清理，感染要靠它挡住。CANTOS 里用药组致命感染更多，就是一个提醒：把这个信号压低，有人要为此付出代价。

土壤说并不是在说「炎症越少越好」。它说的是：炎症如果不停、修复如果收不了工，一颗带突变的种子，有更多的机会被放行。关键在于「该停的时候停不停」，不在于「有没有」。这和第6章讲的收工时间常数是同一个意思：不是修得太多，是修完不收。

所以普通人能做的，不是去压炎症，而是少给身体添需要反复修的伤：不吸烟、改善通风、治好该治的慢性病。具体怎么做，请听你的医生。

◆ 七、一万个心脏病人的意外

现在转到另一个故事。它看上去和空气毫无关系。

二〇一七年之前，有一批心脏病学家在检验一个想法：心肌梗死之后，血管里的炎症如果压下去，会不会少一点再发？他们选了一种阻断 IL-1β 的单克隆抗

体，叫 canakinumab，做了一个很大的试验，叫 CANTOS，约一万名心梗后炎症指标偏高的人参加。

主要结果是心血管事件减少了一些。可是试验做到一半，研究者发现了一件意外的事：用药的人里，肺癌少了。

Ridker 等人（2017）把这个意外的发现单独发表在《柳叶刀》上。大意是：随访几年里，药量最高那一组的肺癌发病和肺癌死亡明显低于安慰剂，而且药量越高、减少越多。

这是个很吸引人的结果。它和 Hill　2023 的机制恰好连上：IL-1β　是中间人，挡住它，肺癌少了。事实上，Hill 等人在论文里也引用了这个结果，作为相互印证。

可是你要注意这个结果的身份：它是探索性的。肺癌不是 CANTOS 事先设定要看的终点，是做完以后在数据里发现的；而且参加者多半是吸烟或曾经吸烟的人，肺癌本来就多。探索性的发现，意思是「值得下一个试验去查」，不是「已经证明」。这一点原作者自己也写得很清楚。

另外，这个药也有代价：用药组里致命感染略多。这是任何压低免疫信号的药都要付的账。

本书的读者可能已经看出来了，下面要发生什么。

既然探索性的信号这么漂亮，药厂当然要去检验。接下来是三场专门做肺癌的试验，名字都带 CANOPY。

CANOPY-1，对象是第一次治疗的晚期非小细胞肺癌，把 canakinumab 加到免疫治疗和化疗上，看能不能比单用更好。结果是没有：无进展生存和总生存都没有显著改善。

CANOPY-2，对象是已经用过一线治疗的患者，canakinumab 加多西他赛，看总生存。结果也是没有。

这两场是治疗试验。对象是已经长成了的、多半已经转移的癌，用药的目的是打已有的肿瘤。它们失败，本书的第一反应是：不意外。已长成的癌，土壤早已被它自己改造了（第16章会讲肿瘤怎样改写土壤），再去挡其中一个炎症信号，等于关掉一盏灯，整座房子的灯还亮着。许可指数讲的是「种子被放行」，癌一旦自己供自己，就不再靠外面的许可了。

这个解释是自洽的。如果只有这两场试验，到这里就可以收笔。

可是还有第三场。

◆ 八、最刺手的一场：CANOPY-A

CANOPY-A 的对象，是已经做了手术、切掉了可见肿瘤的早期肺癌患者（II 到 IIIA 期），在标准辅助治疗之后，加用 canakinumab 或安慰剂，看多久不复发（无病生存期）。试验在二〇二二年前后宣布，没有达到主要终点〔待核〕。

为什么说它刺手?

因为它不属于上面「不意外」的那一类。想一想它的对象：肿瘤刚被切掉，影像上看不见，但有一部分人体内还留着微小的残余；同时，手术本身是一次大的创伤，是一次最标准的「伤口」。这个时间点，在本书的框架里，正好是种子还在、癌还没有完全自供、土壤正处在被手术刺激的时候。如果「土壤发许可证」可以延伸到「种子留着、土壤被修复搅动」的阶段，那么挡住一个炎症节点，应该有机会降低复发。

结果是没有。

写到这里，本书要先停一下，把一条很容易走的出路堵上。

有一个顺口的写法，本书最初也想这样写：许可指数管的是预防，对已经长成的、已经锁死的癌，它不管，所以治疗试验失败，与土壤说无关。这个写法对 CANOPY-1 和 -2 说得通，对 CANOPY-A 说不通。CANOPY-A 的患者，不是「已经锁死」的人群；他们恰好是最该处于「土壤还能管」的人群。现在才说「治疗试验不算」，等于看了结果再划界。

这样做，本书不要。

那么，诚实的写法是什么?

一，CANOPY-A 与「土壤发许可证」的延伸预测，有张力：**它在方向上不是支持，而是反对**。它没有证伪这个说法，因为一个药没起效，可以有很多种原因。

二，可以想到几种解释，每一种都能让土壤说保住：IL-1β 可能不是这块土上最关键的节点，别的炎症信号（比如 IL-6 一类）会补位；药的剂量、给药方案和疗程，跟 CANTOS 里不同；CANTOS 里的肺癌信号，本身可能是偶然，或者主要来自对尚未被发现的早期癌的影响；手术前，残余的细胞也许已经跑出去，进入了自己供自己的阶段；辅助化疗等因素也可能改变了局面。

三，这些解释，一个也不能现在就采用。每一个都是事后想出来的，都没有事先写定的检验。事后的解释，如果不带着一个新的、能输的预测，只是在给旧说法打补丁。

四，所以本书的处理办法是：把 CANOPY-A 记作一个未解释的反例。承认它削弱了「用阻断某个炎症节点来改变土壤」这条延伸；承认 CANTOS 的肺癌信号，在三场后续试验里，没有得到任何一场的支持；承认土壤说在「预防」那一端，主要靠的是两步说的百年证据和 Hill 的小鼠加人群数据，而不是靠 canakinumab。

◆ 九、本书因此收回什么，留下什么

把账算得具体一点。

收回的：第一，「阻断炎症节点即可改变土壤」的说法，本书不再当作已有证据的延伸来用。它从「有一个探索性阳性信号」，降到「有一个探索性阳性，三场治疗或辅助试验阴性」。第二，不再用「预防与治疗的划界」来解释这些阴性结果。

留下的：两步说的结构（种子一次，土壤多次）仍有一百年的实验支撑；Hill 等人的小鼠与人群数据，仍然是土壤叫醒种子的一个现代例子；许可指数作为一把尺子，仍然是一个能被检验、也能被输掉的预测。

另外，一个更窄、更好检验的问法被留下来：在 EGFR 突变克隆数相同的人群里，暴露能不能额外预测腺癌？这一问，不依赖 canakinumab，不依赖 IL-1β 是不是关键节点。它只问土壤的整体状态，能不能在种子配平以后再带来信息。

要公平地检验「挡住炎症节点能不能改变土壤」，需要的是另一类试验：事先写好终点，在许可指数高、尚未得癌的人群里，看阻断某个节点能不能降低成癌。据本书所知，目前没有这样的试验。这样的试验有伦理和安全上的难题（比如前面说的感染风险），不是写在书里就能做的。具体的预防和治疗方案，请听你的医生。

把三场试验和土壤说的预测并排摆一下，会看得更清楚：

CANTOS：没有癌的人，阻断炎症节点，肺癌少了。方向与土壤说一致，但只是探索性的。

CANOPY-1、-2：已经长成的晚期癌，阻断同一个节点，没有益处。土壤说没有预言它们会有益，所以是中性的。

CANOPY-A：切除后的早期癌，阻断同一个节点，没有益处。土壤说若延伸到这里，会期待有益，所以是反方向的。

三个里面，一个同向，一个中性，一个反向。一个说法的账，就是这么记的：不挑好看的那一行。

这里有一点要讲清楚，免得你把本书的诚实当成了软弱。**承认一个反例，不是放弃一个说法；是让这个说法在能被输的地方，输得清楚**。第15章编末那句推翻条款，因此要同时盯着两样：许可指数能不能额外预测，以及一个靠它指导的干预，在事先写定的试验里，能不能见效。

◆ 十、放回日子里

回到康秀珍。

那天晚上收工，她站在后厨门口，看着排风扇一圈一圈地转。她突然想起来：灶台上方的那个排风罩，有一阵子油腻得转不动了，老板一直说「下个月换」。

她没有办法让自己三十年的炒菜时间倒回去。可是她可以做另一件事：明天上班，先问问老板，排风罩多久清一次，炒菜的时候风开到了几档；再问问自己，爆炒大火的时候，是不是总把头凑在锅上。

晚上回到家，她把这件事讲给女儿听。女儿问：「那咱们是不是该换一份工作？」康秀珍说：「那倒不用。先把风扇弄好，再去看看那个咳嗽。」

这是不是「正确的预防」？本书不敢这么说。证据是：油烟排放被列为2A，通风是一个合理的、成本很小的做法。证据没有说的是：它能降低你的风险多少。

她还要做的另一件事是：带着那半个月的咳嗽，去门诊挂一个号。这不是因为书里讲了什么，是因为咳嗽超过三周，本来就该让医生看一眼。

几件明天就能做的小事，都不贵：

一，炒菜时开排风，炒完再开几分钟；二，家里有人吸烟，请他去阳台或楼下；三，空气质量很差的日子，少在路边久留，出门可以戴合适的口罩；四，该做的体检别躲，听医生说该不该做肺部的低剂量 CT。

这些做法的证据强弱不一。有的有直接证据，有的只是常识。本书只想让你知道，哪一件靠的是什么。

你自己也可以做的一件小事，是想一想：你每天呼吸的空气里，哪一处是你可以改的？厨房的排风，家里的装修，通勤时的口罩，不吸烟，也不让别人在你家里吸。这些都不是保证，只是让脚下那块地，少被叫醒一次。

带 走 的 话

空气不一定往细胞里多放一颗种子；它可能只是把脚下的地，变成一块肯放行的地。

本 章 判 错 句

在 EGFR 突变克隆数相同的人群里，如果 PM2.5 或油烟暴露不能额外预测肺腺癌，本章把空气写成土壤的说法作废；而 CANOPY-A 这样的阴性结果，要作为反例留在账上，不得事后划界。

想 一 想

一，CANOPY-A 的失败，你觉得应该让「土壤说」退几步？退到哪里算诚实？

二，如果你是一位研究者，要设计一个公平的检验，你会让谁参加、看什么结局？

◆

13

第13章

同样一道口子，为什么老人好得慢?

◆ 一、小腿上的一道口子

岳福生今年六十八岁，退休前是纺织厂的维修工。三周前的一个早上，他在楼梯拐角绊了一下，右小腿磕在铁扶手上，擦掉巴掌大的一块皮。他没当回事，贴了块纱布了事。

十岁的孙子上周也摔了一跤，膝盖上破的口子差不多大。四天，孩子的痂就掉了，底下是粉红的新皮。

岳福生的口子到第三周还在渗一点水。边上一圈皮肤发暗发硬，痂掉了又结，结了又掉。他跟孙子开玩笑：爷爷的零件旧了。女儿听着不笑，第二天陪他去了社区医院。医生看过，说这个年纪小腿的皮肤本来就愈合得慢，他又有些静脉曲张，要好好处理，过几天复诊。具体怎么处理，听医生的。

医生没有提到癌。这一章也不是要吓唬谁。

可是这道口子带出了两个问题。第一个：同样的损伤，同样要收工的修复，为什么到了老年会拖得长？第二个：癌的发病率为什么跟着年龄一路往上爬?

这两个问题，平时分属两个科室，一个在皮肤科和创面门诊，一个在肿瘤科。本书想问一句：它们会不会是同一件事的两头?

先说清楚：这只是一个待验的想法，不是结论。这一章的大半篇幅，用来交代别人已经知道了什么，以及这个想法眼下有哪些证据、缺哪些证据。

◆ 二、年纪是最大的风险

先看一件没有争议的事。

癌是一种随年龄增长的病。美国的登记数据显示，新诊断的癌症里过半发生在六十五岁以上的人身上〔待核〕。你翻任何一个国家的癌症统计图，曲线都是同一个样子：童年低，中年开始抬头，六十岁以后陡峭地往上。

二十世纪五十年代，英国的两位学者 Armitage 和 Doll（1954）把许多上皮来源的癌画在对数坐标上，发现发病率大致与年龄的四到六次方成正比。意思是：年龄翻一倍，发病率不是翻一倍，是翻十几倍到几十倍。他们由此推想，一个细胞要成癌，大概要经过好几个独立的步骤，每一步都要时间。

这是多阶段致癌说的由来，也是后来「突变一步步攒起来」这个讲法的出处。

这里有一个细节值得停一下。随年龄增长的，到底是「活得久」本身，还是「暴露得久」？

Doll 和 Peto（1978）拿吸烟者做过分析：肺癌的发病率与吸烟的年数有关，大意是和持续吸烟的年数的四次方多一点成正比；一个人戒烟之后，风险不再继续往上涨。这说明，至少对肺癌，起作用的有一大块是「累积了多少年的损伤」，而不单是「多大岁数」。

所以「年龄是最大的风险因素」这句话，本身是个含混的话。它包着好几样东西：累积的暴露，累积的突变，累积的组织变化，还有身体应对这一切的能力在下降。哪一样占几成，学界至今没有定论。

下面分几节，一样一样看。

◆ 三、旧说一：种子越攒越多

最直白的讲法是：年纪越大，细胞分裂的次数越多，复制中出错的机会越多，突变就攒得越多。突变多了，凑齐致癌那几个的概率就大。

这一说有扎实的证据。

先是血液。Jaiswal 等人（2014）和 Genovese 等人（2014）各自对几万人的血液做了测序，发现一件当时让人吃惊的事：很多没有血液病的老人，血里已

经有一群细胞带着典型的白血病相关突变。这群细胞占到了可以测出来的比例。这叫克隆性造血。四十岁以下的人里少见，七十岁以上的人里大约有十分之一。带着它的人，将来得血液肿瘤的风险更高，心血管病的风险也高一些。

再是皮肤和食管。Martincorena 等人（2015）取了中老年人眼睑上看起来完好的皮肤，测序后发现，一小块肉眼看不出任何异常的皮肤里，已经布满了带着癌基因突变的细胞克隆。Martincorena 等人（2018）和 Yokoyama 等人（2019）在正常食管上皮里看到同样的事：年纪越大，突变克隆铺得越广，吸烟和饮酒会让它们铺得更快。

本书第2章已经讲过这件事：你身上到处是癌的种子。

另一条证据来自 Tomasetti 和 Vogelstein（2015）：不同器官的终生癌风险，和这个器官里干细胞一生分裂的次数高度相关。分裂得多，就老得「快」，风险高。这个相关性很强，但也有争论，争的是它能解释多少、有多少属于遗传和环境。本书第10章会回到这里。

所以第一说不错：种子是攒出来的，攒的速度和时间有关。

可是它留下了一个缝。

如果只是种子越攒越多，那么一个七十岁的人身上，满是突变的细胞多得很，可是绝大多数人一辈子并不长癌。克隆性造血的老人，每年最终转成血液肿瘤的是很小的一部分。种子这么多，为什么大多数不发芽?

◆ 四、旧说二：土变了

这个缝，别人也看到了。有一派的想法是：老年不只是种子多了，土也变了。

血液学家 DeGregori 的实验室是这一派的代表。他们的大意是：年轻的组织像一块管得很严的田，带了突变的细胞在里面并不占便宜，反而因为「不合群」被挤掉；老了以后，田的条件变了，干细胞库的构成变了，原来吃亏的突变

克隆反而更适应新的环境，于是胜出。突变没有变，是它所处的局面变了。这个看法叫适应性致癌〔具体年份与提法待核〕。

土变的证据，也不全在血里。

Kaur 等人（2016）在黑色素瘤研究里发现，年轻与年长的皮肤成纤维细胞分泌的东西不一样：老年的皮肤微环境分泌更多能帮助黑色素瘤细胞转移、也让它更耐药的因子。同样的肿瘤细胞，种进年轻小鼠和年老小鼠，长出来的样子不同。这是在小鼠和细胞系上做的，人身上的直接证据少。

还有炎症。Franceschi 等人（2000）提出一个词，叫「炎性衰老」：年纪大了，身体里常有一种低度的、没有明显感染的慢性炎症，血里一些炎症指标慢慢抬高。第12章讲过，慢性炎症是许可指数的一个组成。

还有免疫。胸腺随年龄萎缩，新生的 T 细胞越来越少，T 细胞库越来越窄，这叫免疫衰老。守门的人手不够了，也慢了。这一点第15章会细说。

把第一说和第二说放在一起，就是：年纪大了，种子更多，土又更松。这个讲法已经是学界的主流想法之一，本书对它是承接，不是新发明。

那么，「土变松」具体松在哪里？

◆ 五、衰老的十二个特征

要说清楚这一点，得先看衰老本身是怎么被拆开的。

西班牙学者 López-Otín 和同事（2013）在《细胞》杂志上发表了一篇影响很大的综述，把衰老拆成九个特征：基因组不稳定，端粒磨损，表观遗传改变，蛋白质稳态丧失，营养感应失调，线粒体功能障碍，细胞衰老，干细胞耗竭，细胞间通讯改变。2023年他们又更新了一次，加到十二个：加进了巨自噬受损、慢性炎症、肠道菌群失调。

这个清单有一个规矩：每一个特征，要满足三条——它随年龄出现；人为加重它会让衰老加速；人为减轻它能延缓衰老。九个特征里，不是每个都已经全部满足这三条。这是作者自己承认的。

你把这个清单放在 Hanahan 和 Weinberg 的癌症特征清单旁边看，会发现两张单子有一大块重叠。基因组不稳定，两边都有。炎症，两边都有。Hanahan（2022）在更新癌症特征时，又把「衰老细胞」列进了使能癌症的特征，表型可塑性也被写了进去。

这并不奇怪。衰老和癌，是同一个身体在同一段时间里的两种表现，里头的零件当然共用。

这里要说公道话：这个重叠本身，并不告诉你谁因谁果。可能是衰老的零件促成了癌；可能是二者共享同一个上游；也可能只是因为两份清单都是照「年纪大的人身上有什么」画出来的，它们当然像。

清单有多大用？它告诉你「土松」的地方可能有十几处。可是十几处是十几处，不是一个可以测量的量。本书想问的是：能不能找到一条贯穿其中的线，用一个量把它们串起来?

先看其中最有意思的一个。

◆ 六、衰老细胞：守门人，还是赖着不走的人

衰老细胞，指的是不再分裂、却又不死的细胞。

Hayflick（1961）发现，培养皿里的正常人体细胞，分裂五十次上下就停了。后来明白，停下来的原因有好几种：端粒磨短了，DNA 受了伤，癌基因被异常激活。这些细胞停在一个特殊的状态里：不分裂，抗拒死亡，还不停地向周围分泌一大套炎症因子、生长因子和降解基质的酶。这一套分泌物有个名字，叫衰老相关分泌表型（Coppé 等，2008）。

衰老细胞有两张脸。

第一张脸是守门人。一个细胞刚受了致癌的刺激，如果它走进衰老，那它就不再分裂，癌就少了一个候选者。这是抗癌的一道闸，在年轻时很有用。

第二张脸是赖着不走。Krtolica 等人（2001）发现，衰老的成纤维细胞能促进邻近的上皮细胞（包括癌前细胞）分裂。它们分泌的那套东西，对旁边的细胞是鼓励。老年的组织里，衰老细胞会慢慢攒起来，这套分泌也就一直开着。

这种「年轻时有益、年老时有害」的安排，演化生物学里有个名字，叫拮抗多效性。Williams（1957）最早这样说，Campisi 后来把它用在衰老细胞上。大意是：自然选择只管你有没有活到生育期，不管你老了会怎样。对年轻时有利的东西，老了出问题，选择看不见。

再看一个反过来的事实。衰老细胞在伤口愈合里有用。Demaria 等人（2014）在小鼠里发现，皮肤受伤后，伤口里很快会冒出一些衰老细胞，它们分泌的血小板衍生生长因子帮助伤口收口；把这些细胞清掉，伤口愈合反而变慢。

这给了一个重要的提醒：衰老细胞不是单纯的坏东西。它在修复早期是工具，问题出在该撤的时候没撤。

那么，有没有办法把它清走?

Baker 等人（2011，2016）用遗传办法把小鼠体内表达 p16 的衰老细胞清除掉，结果这些小鼠一些老年性疾病推迟了，健康的时间延长了。后来出现了一类叫「衰老细胞清除剂」的药物，在小鼠里有效。在人身上，目前只有规模很小的早期试验，是否安全有效，还不知道。这属于研究阶段的东西，不是你可以自己去试的东西。

把这一节说成一句话：衰老细胞在年轻时帮着修复、帮着挡癌，到老了没撤走，反而成为土的一部分。

「该撤的时候没撤」。本书抓住的正是这一句。

◆ 七、一个待验的想法：收工越来越慢

回到岳福生的小腿。

本书第6章里有一个量，叫收工时间常数。意思很家常：身体受了一次损伤，修复那一套程序要被调出来；损伤好了，这一套程序应当回落。从「刚好」到「回落到平时的水平」，走一半路要多久，这个时长就是收工时间常数。本书说，决定癌风险的，不只是修复有多强，更是修复能不能按时收工。

现在把这个量放到年龄上，就有了本章的待验假说：

收工时间常数，随年龄变长。

如果这个说法成立，它就给「年龄是最大的风险因素」添了一个可以测量的机制。年纪越大，每一次损伤之后，那套胚胎时期留下的开工程序要多亮几天、几周，亮的窗口越长，旧克隆被放行的机会越多。种子攒得多，加上每次修复都收得慢，两件事相乘。

注意，这是「待验」。下面老老实实写：现在有哪些间接证据，缺哪些。

间接证据，有这样几条。

一，伤口愈合随年龄变慢，这是创面研究里反复被描述的现象。Gosain 和 DiPietro（2004）的综述汇总了这方面的证据：老年人和老年动物的皮肤伤口，炎症期更长、新生血管与组织重建较慢、收口较迟。岳福生的小腿，是日常里的一个例子。

二，老年巨噬细胞等免疫细胞在清理死细胞、从炎症转向修复上的步子较慢，也有动物和细胞层面的报道。

三，肝部分切除后的再生，在老年鼠身上较慢、较晚启动，这类报道不少；人身上的数据少而零散〔待核〕。

四，衰老细胞在老年组织里积累，它们的分泌物（那一套炎症和重塑的信号）长期开着，和伤口签名有相当的重叠。炎性衰老也是同一个方向的线索。

这四条合在一起，让「老年修复拖得长」这个说法成为一个有一定根据的猜测。

可是缺的东西，同样要摆出来，而且比有的多。

第一，没有人在人身上，用统一的办法，测过「伤口签名基因回落到基线的半衰期」随年龄的变化。上面说的愈合变慢，量的是伤口收口的快慢，这是看得见的结果；而本书要的是基因程序回落的快慢，这是看不见的过程。两者可能相关，也可能不相关。

第二，慢，有两种慢。可能是修复程序「亮得久」，也可能是修复程序「起步慢」。老年伤口愈合迟，有一部分是起步慢、血管少、胶原合成少，那是「做不动」，不是「收不了工」。这两种慢在临床上看起来一模一样，在基因层面却是相反的。本书的假说只认第一种。

第三，伤口签名和衰老签名共用很多基因，要把两者分开不容易。第11章里的许可指数，和这里的收工时间常数，用的是同一批输入基因，它们并不独立。本书在定义页已经写明了这一点，也给了分开的办法：把损伤的剂量和持续时间钳制成一样，再比较回落的快慢。

第四，横断面的比较容易被混杂。老年人用药多，营养、吸烟史、血管病都不一样。要证明的是年龄本身，还是别的东西?

第五，癌的发病率在极老的年龄段（八十五岁以后）有趋平甚至回落的报道。这一点有诊断不足、竞争死因的解释，不一定是发病率实际下降，可是它和一个「越老越收不了工」的单调故事并不吻合。本书不回避它。

还有一个竞争解释，要公平摆出来：「突变攒起来」本身，加上免疫衰老，可能已经足够解释年龄曲线。如果是这样，收工时间常数就是一个多余的变量。

◆ 八、一个看上去矛盾的地方

读到这里，你可能已经觉得别扭了。

前面说，老年人伤口好得慢，是修复不力。可是 Dvorak（1986）以来的一个老看法是：癌像一道不愈合的伤口。Schäfer 和 Werner（2008）把话说得更重，叫它「过度愈合的伤口」。一个说修复太弱，一个说修复太过，怎么放在一起?

本书的回答是：「慢」和「过」讲的不是同一个量。

伤口收口的快慢，看的是结果：皮合上了没有。修复程序亮多久，看的是过程：那一套从胚胎期借来的开工程序，关了没有。两者可以同时出毛病。一个工地，工人少、材料送不到，活干得慢，可是开工的牌子一直挂着，没人来摘。慢和不收工，是一个原因的两个后果：没做完，所以关不了。

这个解释合不合理，眼下谁也不能打包票。它只是一种读法，能让两种看似相反的说法共存。要分清，就得靠上一节说的那种检验：既量收口，也量基因程序的回落。

还有一类人，值得顺便提一句。有些人伤口愈合很快，疤痕却长得又厚又硬，医学上叫瘢痕体质。他们的问题在另一头：程序亮得太强。这类人并没有因此就容易得癌，至少没有人确证过。这一点提醒你，「修复亮得强」和「修复收不了工」不是一回事，不能混着讲。

◆ 九、怎样才能测它

一个假说，值不值得认真对待，要看它能不能被设计成一次会输的检验。

本书设想的检验并不复杂，也不新奇，创面研究里用的是同类办法。

在年轻组和年长组的志愿者身上，各造一个标准化的小伤口，比如用吸疱或小钻孔，大小、深度、部位完全相同，用同样的敷料。这类做法在年龄与伤口愈合的老研究里早有先例，风险很小。然后在第一天、第三天、第七天、第十四天、第二十八天取极小的组织样本，或者取伤口渗液，测伤口签名基因的表达，画出回落曲线，算半衰期。

比较之前，要先把三件事钳住：伤口一样大，一样深，持续时间一样。年龄之外的东西，如吸烟、糖尿病、用药，要么排除，要么匹配。

然后看两件事。一，年长组的半衰期是不是明显更长。二，半衰期长的人，后来是不是更容易出现癌前病变或癌。第二件事需要长时间的纵向随访，可以先借用已有的队列和库存样本。

结果有三种可能。

一，年长者回落更慢，而且慢的程度能预测后来的病变：假说得到支持，值得往下做。

二，年长者回落更慢，但和后来的病变无关：这说明它只是衰老的一个伴随现象，不是癌的机制。

三，年长者回落并不更慢，甚至更快：假说作废。这时候，要接受的就是，年龄风险主要来自种子和免疫，而不是修复的收工。

三种结果，哪一种都留下了数据。

这就是本书在这一章要做的事：不是说「年龄风险就是收工变慢」，而是把这句话摆到桌上，让它有机会输。

◆ 十、放回日子里

回到岳福生。

复诊那天，医生给他换了敷料，叮嘱他把腿抬高些，还说如果伤口一个月以上还是不好，要进一步检查。岳福生的女儿问：「会不会是别的毛病？」医生说，长期不愈合的伤口，有时需要取一点组织看看，排除其他情况，这是常规做法。

本书第6章讲过，烧伤疤痕上的癌、久不收口的溃疡上的癌，很早就被外科医生注意到，后人用最早记录这类情况的医生的名字叫它马乔林溃疡。这类情况很少见。可是它提示一件朴素的事：一个口子拖着不好，值得让医生看一眼。

所以这一章能带给你的明天能做的小办法，只有这一条：

家里有老人，身上有小口子拖了三四周还没收口，别当成「老了都这样」。陪他去看一次。这不是因为一定有事，而是因为「该收工的没收工」是值得被看见的信号。

另外，别抠痂，别在口子上反复用刺激性的东西，别让它一直被鞋袜磨。这些是常识，不是治疗。

至于岳福生本人，他的口子大概会好。他的年纪确实意味着他比孙子更需要定期的体检和医生建议的筛查。这不是安慰，是数据。

带走的话

年龄风险里藏着种子、土和修复收工三样东西，前两样证据扎实，第三样「收工越来越慢」还只是待验的猜想。

本章判错句

如果在损伤剂量与持续时间相同的前提下，年长者的伤口签名回落并不比年轻者慢，或者回落慢与否不能预测后来的癌前病变，则「收工时间常数随年龄变长是年龄风险的一个可测机制」这句话作废。

想一想

一，你身边有没有一道「该好没好」的口子？它在哪里拖住的：是起步慢，还是该收的没收？

二，如果年龄风险一部分来自「土变松」，那么哪些日常的事，是在让土变松得更快？

◆

14

第14章

夜班护士的三点钟：糖、缺氧与生物钟

◆ 一、凌晨三点的方便面

吴晓岚四十一岁，在一家医院的内科病房当护士，轮夜班已经十七年。

凌晨三点，病房暂时安静下来。她坐在护士站，面前是一桶泡好的方便面和半杯甜的奶茶。灯是白光的，很亮。她的身体这时候正想睡，胃却被叫醒了。早上八点交完班回家，她拉上厚窗帘，睡到下午两点，醒来的时候外面已经是午后，家人刚吃完午饭。

她常常觉得自己的身体「对不上表」：该饿的时候不饿，该困的时候睁着眼。上个月体检，医生说她血糖偏高一点，叫她注意作息。

她在护士群里看过一条转发：夜班致癌，世卫组织列为2A类。同事们笑着说，那我们都完了。有人接话，说那咱们医院的癌症病房不用排队了。

笑完，她心里留了一句：这话到底有多大把握？

这一章就沿着她的三点钟走一遍。三点钟里有三样东西：碗里的糖，头顶的灯，体内的钟。它们看起来是三件小事，可是在癌的研究里，各自都有一条长长的线。

线的顺序是这样：先讲糖和氧，这是肿瘤细胞怎么「吃」和怎么「喘」；再讲钟，这是身体怎么「定时」。最后把它们接起来，看看夜班和癌之间，那条据说存在的链，每一环有几成把握。

◆ 二、一百年前的怪现象

1920年代，德国的生化学家 Warburg 做了一个实验，把肿瘤切片放进有氧气的液体里，看它们怎么用葡萄糖。

他看到的东西，当时很怪。肿瘤组织吞糖吞得特别凶，而且不管氧气够不够，都把糖大量变成乳酸，扔出去。正常组织在有氧气的时候，是把糖彻底烧掉，烧成二氧化碳和水，能榨出大约三十个单位的能量货币；而变成乳酸只得两个。这是一种亏本的烧法。

肿瘤为什么要做亏本生意？Warburg 的解释是：肿瘤细胞的呼吸坏了，所以只好发酵。他把这看作癌的根源。

后来的研究把他这个解释推翻了一半。绝大多数肿瘤细胞的线粒体并没有坏，它们照样能呼吸。「吞糖变乳酸」这一现象是对的，一直被用在医院里：做 PET 检查时，注射的是一种带标记的葡萄糖类似物，肿瘤吞得多，在图上就亮。不过不是所有肿瘤都亮，有些低度恶性的肿瘤就不太亮。

那么，如果不是呼吸坏了，为什么要这样烧?

Vander Heiden、Cantley 和 Thompson（2009）在《科学》上的那篇综述，给了现在最被接受的答案：一个要分裂的细胞，缺的并不只是能量，更缺建材。它要造核酸，造脂，造蛋白质。糖在半路上分出去的碎片，是造这些东西的原料。把糖一口气烧成二氧化碳，原料就没了。所以边吞边留，边留边扔，是在盖房子，不是在发电。

这里有一个很有意思的事实。不只是癌细胞这样，胚胎里快速分裂的细胞、被激活后大量增殖的免疫细胞、伤口边缘爬行的细胞，也有类似的偏好。

这就是本书要接上的一点：吞糖变乳酸，大概不是癌的发明，而是「正在从无到有盖东西」的细胞共用的一种燃料安排。它属于胚胎时期那套开工指令的后勤部分。

要老实说，这是一种读法，不是新发现。代谢学界早就指出，Warburg 效应与增殖状态相联。因果的方向，也没有定论：是代谢的改变推动了癌，还是癌的增殖要求改变了代谢？两种说法都有人坚持。IDH 基因突变产生异常的代谢产物，又反过来改写染色质，是「代谢推动癌」的一个有力例子（本书第26章还会提到它）；而多数肿瘤的糖代谢改变，更像是增殖的结果。

◆ 三、糖不是癌的饲料

吴晓岚的奶茶，引出一个流传很广的说法：癌细胞爱吃糖，所以不吃糖就能把它饿死。

这个说法，一半对，一半错。

对的一半：肿瘤确实吞糖多，PET 检查也依赖这一点。

错的一半：身体里几乎所有细胞都吃葡萄糖，大脑尤其依赖它。血糖是身体自己调节的，你少吃甜食，肝脏会自己造糖、释放糖。目前没有可靠的证据表明，靠少吃糖能饿死肿瘤。更何况，一个正在治疗的病人如果盲目节食，可能因营养不良而更糟糕。具体饮食，请听你的医生和营养师。

那么，糖和癌之间有没有实际的联系？有，不过走的是另一条路。

肥胖和长期的高胰岛素状态，与多种癌的风险上升有关。国际癌症研究机构（IARC）在2016年的评估里，认为体脂过多与十几种癌症的关联证据充分，包括子宫内膜、结直肠、绝经后乳腺、肝、肾等〔具体数目待核〕。2型糖尿病患者的肝癌、胰腺癌、子宫内膜癌风险也高一些。

这些关联，大多来自观察性研究，里面混着年龄、饮食、运动、药物等许多东西，不好完全拆开。比较通行的解释是：长期的高胰岛素和胰岛素样生长因子，对细胞是一种持续的「长」的信号；脂肪组织本身会分泌炎症因子和雌激素；这些合起来，把土变松了。

换成本书的话：糖的问题不在于它「喂」了癌，而在于代谢失衡让土变得更宽松。这一点接着第11章的许可指数，是土的一部分。

◆ 四、肿瘤里的缺氧

再看头顶那盏灯下面的另一样东西：氧。

一个实体肿瘤长到一定大小，里面会出现一个很普通的物理问题：氧气是靠血管送、靠扩散走的，而扩散只能走很短的距离。Thomlinson 和 Gray（1955）在肺癌切片里看到：肿瘤细胞团里，靠近血管的细胞活得好好的。离血管一百多微米以外，就出现坏死。这段距离大致相当于一根头发丝到两根头发丝的距离。再往里的细胞活着，但缺氧。

缺氧的肿瘤细胞，有几个麻烦的特点：对放疗不敏感（放疗要借助氧气产生伤害），对一些药物也不敏感，更爱侵袭和转移。

缺氧不是被动挨着。细胞里有一套感氧的机制，核心是一个叫缺氧诱导因子（HIF）的蛋白。氧气够的时候，它一出生就被拆掉；氧气不够，它就留下来，进到细胞核，打开一批基因：葡萄糖转运蛋白，糖酵解的酶，血管内皮生长因子（VEGF）。换句话说，缺氧让细胞吞更多的糖，也让它去招血管。

这套感氧机制的发现者 Kaelin、Ratcliffe 和 Semenza，获得了2019年诺贝尔生理学或医学奖。

癌里有一个直观的例子：von Hippel–Lindau（VHL）基因。它的产物负责把 HIF 拆掉。肾透明细胞癌里，大多数病例的 VHL 都失活，于是 HIF 在有氧的情况下也不被拆，细胞「假装」缺氧。这是缺氧信号被钉死在「开」的位置上的现场。

◆ 五、产房本来就缺氧

这里有一个值得本书停下来的事实。

胚胎早期，是在相对低氧的环境里长的。孕早期，子宫里胎盘与母体血流的连通还没完全建立，绒毛周围的氧分压很低；到了孕十到十二周前后，母体血流才大量灌进来（Jauniaux 等，2000〔待核〕）。小鼠里，把 HIF-1α 基因敲掉，胚胎在孕中期前后就死了，血管和心脏发育出现严重缺陷（Iyer 等，1998；Ryan 等，1998）。

也就是说，血管生成、侵入周围组织、细胞换燃料，这一整套本书称之为开工指令的东西，在胚胎里本来就是在低氧、糖酵解占优的条件下运行的。

这是一个有趣的重合：

缺氧，推动吞糖变乳酸；缺氧，推动造血管；缺氧，推动侵袭和去分化的倾向；胚胎的施工现场，恰好也是低氧、糖酵解占优的。

本书对这件事的读法是：肿瘤里的缺氧和糖代谢，不是随机坏掉的结果，它们像是旧指令的后勤部分，被同时调了出来。缺氧是「土」，是条件；这块土把开工指令的开关推向「开」。

要注意这里的证据强度。「胚胎低氧」「HIF 开出一批相关基因」「肿瘤缺氧、HIF 高」，这三条各自都有扎实的证据。可是「肿瘤里的缺氧程序，和胚胎里的缺氧程序，在基因和顺序上是同一套」，这一句目前只是一个合理的猜想，没有被系统比较过。这正是本书时序保真度要检验的一类问题，在第7章里已经讲过设计。

另外，HIF-1α、CLOCK 和 BMAL1 这几个蛋白同属一个家族（都带 bHLH-PAS 结构域）。这只是一个有趣的亲缘关系，不能当作它们在癌里联手的证据。可是它让人想到：氧和钟，在分子层面离得不算远。接下来就谈钟。

◆ 六、每个细胞里都有一只表

人为什么会在晚上困?

一个常见的答案是「天黑了」。更准确的答案是：你的身体里有一套自己的计时系统。

Hall、Rosbash 和 Young 因为发现控制昼夜节律的分子机制，获得了2017年诺贝尔生理学或医学奖。他们的发现大意是：细胞里有一组基因（在人身上是CLOCK、BMAL1、PER、CRY 等），互相推、互相拉，形成一个大约二十四小时的反馈环。一些蛋白白天积累，晚上降解，再回头调节自己的基因。这个环在几乎每一个细胞里都有。

大脑里的视交叉上核（大约两万个神经细胞）是总钟，它接收来自眼睛的光信号，用来校准全身的各只分钟。肝、肺、皮肤、免疫细胞里，都有自己的钟。它们受总钟的指挥，也受进食时间、体温等影响。

这些钟管什么？很多：什么时候分裂，什么时候修复，什么时候动用糖，什么时候激素分泌。

与癌最相关的，有三个例子。

一，钟管细胞分裂的时刻。Matsuo 等人（2003）在小鼠肝再生的实验里发现，钟通过调控一个叫 Wee1 的开关，决定细胞在一天的哪个时段进入分裂。

二，钟管 DNA 修复的时刻。一些修复酶的活性有昼夜起伏。Gaddameedhi 等人（2011）在小鼠里发现，同样剂量的紫外线，在一天中的不同时段照射，皮肤肿瘤的发生率不同。这是小鼠，是紫外线，没有直接推到人身上。

三，钟管癌基因和抑癌基因的节律。Fu 等人（2002）发现，缺少 Per2 基因的小鼠，辐射后更容易长淋巴瘤，说明钟的零件本身可以参与抑癌。

这些是细胞和动物层面的证据，方向一致，较为可靠。人身上的因果，还要慢慢来。

◆ 七、夜班：被列为2A

回到吴晓岚的那条转发。

国际癌症研究机构（IARC）把致癌物按证据强弱分类：第1类，人体证据充分，如吸烟；2A类，很可能致癌；2B类，可能致癌；第3类，现有证据不能分类。2007年，IARC把「涉及昼夜节律紊乱的轮班工作」归为2A类（Straif 等，2007）；2019年专家组重新评估，仍然是2A，这次的表述是「夜班工作」（Ward 等，2019）。

2A是什么意思？要先说清楚一个常被误读的地方：分类讲的是证据有多确凿，不是风险有多大。红肉也在2A类，并不意味着吃红肉和夜班一样危险。2A的意思是：人群研究里看到了一些关联，动物实验和机制研究也支持，但人群证据还不够强，不能定为确认的致癌物。

据评估大意，人群证据被评为「有限」，涉及乳腺、前列腺、结直肠等部位；动物实验的证据和机制证据也有一定分量〔具体评级措辞待核〕。比方说，护士健康研究里，长年轮夜班的女护士，乳腺癌风险略高（Schernhammer 等，2001）。不过后来别的队列里，有的看到类似关联，有的没有；效应通常不大。

这类研究很难做。夜班工人和日班工人的差别，不只是工作时间：睡眠少，光暴露多，吸烟和饮酒习惯，体重，生育年龄，维生素D，都可能不同；再加上「健康工人效应」（身体不好的人早早离开了夜班）。要把这些混杂拆干净，很难。

所以对吴晓岚那句「到底有多大把握」，一句诚实的回答是：有一定把握，说明这件事值得认真对待；没有大到可以说「夜班会致癌」。

那么，如果夜班确有影响，它是怎么影响的？这时候，才轮到「链」登场。

◆ 八、一条链，五个环

有一条常被提起的解释链：夜班，打乱了昼夜节律；节律乱了，免疫的监视力下降；监视差了，新长出的异常细胞更容易站住；于是发病风险上升。

这条链跨了好几个层面：从排班表，到全身的激素，到细胞里的钟，到免疫细胞，到整个人群的发病率。它很好听，所以更要一环一环地称。下面逐环给证据强度，用「强、中、弱、推测」四档。

第一环：夜班导致节律错位。

证据：强。实验室里，Scheer 等人（2009）让健康志愿者按28小时的「一天」生活，强行制造节律错位，几天之内，他们的血糖升高、胰岛素反应变差、血压上升。现场里，多数长期夜班工作的人，体内的褪黑素节律并没有调到夜里（Folkard，2008）。光是主要的校准信号，夜间强光会压低褪黑素，也会推迟总钟。

这一环，生理学上是站得住的。

第二环：节律错位使细胞里的钟失调，影响分裂、修复和代谢。

证据：中。细胞和动物层面的证据不少（见上一节），人体的直接证据少。Filipski 等人（2004）在小鼠里发现，模拟长期倒时差，会让移植的肿瘤长得更快〔待核〕。人身上，能看到的是代谢指标变坏，但「细胞里钟失调→修复和分裂失准」这一段，难以直接测。

第三环：节律失调使免疫清除下降。

证据：弱到中，是整条链里最薄的一环。免疫细胞有自己的钟，免疫细胞进出组织、杀伤力，都有昼夜起伏（Scheiermann 等，2013 的综述）。一些大鼠实验提示，长期的「倒班式」光照改变会改变自然杀伤细胞的节律，并与肺肿瘤的增长加快相关（Logan 等，2012〔待核〕）。可是在人身上，直接证明「夜

班工人的免疫清除能力下降，并且这解释了癌」的研究，很少，结论不一致〔待核〕。

这一环，眼下是推测，不是结论。

第四环：免疫清除下降使新长出的异常细胞更容易站住。

证据：中，但有适用范围。器官移植后长期用免疫抑制药物的人群，某些癌的发生率明显上升，尤其是由病毒驱动的癌（如部分淋巴瘤、卡波西肉瘤、宫颈癌）和皮肤癌（Engels 等，2011）；可是乳腺癌、前列腺癌这些与夜班最常被联系的部位，在这类人群里并没有明显上升。

这就是一个难处：夜班与癌的联系，主要出现在乳腺、前列腺、结直肠，而免疫抑制与癌的联系，主要出现在另一批癌上。第四环成立，不等于它能解释夜班那一批癌。

第五环：夜班使人群发病风险上升。

证据：中到弱。这就是IARC的2A。方向一致，幅度不大，混杂难清。

把五环放在一起看，会发现一件事：两头（第一环、第五环）有证据，中间（第三环、第四环）是薄的。IARC评2A，靠的是两头加上一些中间的动物和机制证据。「夜班→节律紊乱→免疫清除下降→发病上升」这条因果链，作为一个完整的故事，其中最关键的转折（第三环）是推测。

本书不把推测写成结论。

◆ 九、本书多出了什么

这条链并非本书提出。节律紊乱与癌，免疫与癌，各有大批研究。本书要做的是承接，然后问一个稍微不同的问题。

如果第三环不是主要通路呢?

前面看到，钟管细胞分裂的时刻，管修复酶的节奏。夜班扰乱的钟，可能直接作用在修复上：该收工的时候，修复的节拍被错开了；而不一定经过免疫。这样，链就换了一个样子：

夜班→节律错位→修复与分裂的时间窗错开→修复收工变慢→被放行的克隆增多。

这是本书从第6章的收工时间常数顺着伸出来的一条支线。它和原来的链并不冲突，可以同时成立：免疫一条，修复一条，代谢一条（节律错位会推高血糖，进入第三节说过的路），都可能参与。

本书在这里要认真地说一声：这条支线只是同一条回路在时间轴上的延伸，不另算作新主张。它是推测，标「待验」。

可以怎么验？一个设想是：在体检时间窗、年龄、体重相匹配的夜班和日班工人里，用统一的小伤口方法（见上一章）测伤口签名的回落曲线，同时测褪黑素相位和免疫指标。如果夜班者的回落更慢，且慢的程度与节律错位的程度相关，那么「节律错位影响收工」这一支线得到支持；如果无关，则作废，而免疫那一条还有自己的检验。

也可以用真实世界的数据：同一个人从夜班转日班前后的变化。这是一个自然的前后对照。

还有一点要老实写：这些设想的实验，没有一个已经做过，本书无法告诉你结果。

◆ 十、三样东西，一块土

糖、氧、钟，为什么放在同一章？

因为它们有一个共同点：都不是细胞自己的「零件」，而是细胞所在的条件。燃料够不够，氧气足不足，时间对不对，这是土的三种性质。同一个突变克

隆，落在燃料宽松、氧气充足、节律整齐的土里，和落在代谢过剩、缺氧斑驳、节律错乱的土里，处境不一样。

第11章把炎症、污染这类东西合成了许可指数。糖、氧、钟能不能也并进去，是个开放的问题。眼下可以说的只有：高胰岛素和肥胖是炎症的近亲，已有大量证据；缺氧会推动血管和侵袭，是肿瘤内部的局部条件，而不是全身的许可；节律错位是全身的条件，却缺少可以直接放进指数的测量。三者的证据质量参差，不能简单相加。

另外还有一层反过来的关系，要留给下一章的读者：土不是只往一个方向推。肿瘤长大了，会自己制造缺氧，自己改写周围的代谢，甚至打乱局部的节律。第16章的三条方程要讲的，就是这个互相制造。

这一章因此有个很朴素的收获：不要把吴晓岚的夜班、碗里的糖、肿瘤里的缺氧当成三件互不相干的事。它们是同一块土的三个侧面，分别靠不同的证据站着，强度也不同。

◆ 十一、放回日子里

吴晓岚没有听从「辞职」这种劝告，也不可能。她要还房贷，医院缺夜班护士。

这一章能给她的东西很少，但是都是诚实的。

第一，别把这条转发当成判决。2A不是诊断，是对证据的评级。她不会因为轮了十七年夜班就「注定」得癌。

第二，有几件小事，能让节律少错位一点：下班回家，路上戴墨镜，少接触强光；睡觉的房间拉严窗帘；每天固定一件事的时间，比如醒来后的第一杯水。这些办法对睡眠有帮助，常被职业健康指导提到。但要说一句：它们能不能降低癌的风险，目前没有证据，不要把它们当作防癌措施。

第三，体检的时候，告诉医生自己是长期夜班，让医生按她的年龄和家族史，建议该做的筛查。

第四，血糖偏高的事，别拖着。具体怎么办，听医生的。

如果长期失眠、情绪低落，或者吃饭睡觉完全乱了套，请找医生。

至于奶茶和方便面，本书没有劝她戒掉的资格。它们是三点钟的一点安慰。只是第二天醒来，请给身体留一小段安静的时间。

带走的话

糖、氧、钟都是土的条件；夜班致癌的那条链，两头有证据，中间最关键的一环还是推测。

本章判错句

若在年龄、体重、生育史等因素匹配的夜班与日班人群里，节律紊乱的指标（如褪黑素相位错位）既不能预测免疫清除的指标，也不能预测随后的癌前病变或发病，则「夜班→节律紊乱→免疫清除下降」这条链作废；其余各环不受牵连，各自接受自己的检验。

想一想

一，在你认识的人里，谁的作息和身体「对不上表」？你能说出那只表是怎么被拨乱的吗?

二，一条因果链有五个环，其中四环有证据，一环是推测。你会怎样看待这条链?

◆

15

第15章

守门人被收编

◆ 一、皮肤科门口的四十分钟

邵美华今年五十四岁，在区图书馆做管理员，管借还和上架。她的弟弟十二年前换过一次肾，从那以后每天要吃抑制免疫的药，免得身体把新肾当成外人赶出去。

那个周四她陪弟弟去医院复查，在皮肤科门口等了四十分钟。墙上贴着一张提示：器官移植后的病人，每年至少做一次全身皮肤检查。弟弟出来时手里捏着一张单子，说医生在他后颈上剪了一小块，送去化验。

回家的路上她问：肾的事不是早就稳了吗，怎么又查皮肤？弟弟想了想，说医生的意思大概是，药把身体里「守门的」调低了，皮肤上出了问题的细胞，比别人更容易漏过去。

晚上她在借阅登记本背面写了一行字：守门的调低了，坏细胞就漏过去。

这句话对不对？对一半。

另一半在本章里。守门人不只会被调低。在有些肿瘤里，它还会被说服、被改派，最后被收下，换了一份工作，替肿瘤干活。这一章讲的，就是这件事怎么一步一步发生。

先说明一个词。「守门人」是个比喻，医学上指的是免疫系统里能认出并杀死异常细胞的那一批细胞，主要是 T 细胞和自然杀伤细胞。后面写到「收编」，

指的是这些免疫细胞没有消失，却被肿瘤周围的环境改了脾气。比喻到这里为止，下面讲的都是实验和临床里看得见的东西。

◆ 二、「守门」这个想法从哪来

免疫系统会不会盯着癌，这个问题有七十年的争论。

二十世纪五十年代末，澳大利亚的 Burnet 和美国的 Thomas 各自提出：身体里经常冒出变了样的细胞，免疫系统天天在巡逻，把它们清掉；最后得癌的人，是巡逻漏掉了的人。这个想法叫免疫监视。它说得朴素，听着也合理。

可是后来的实验给了它一盆冷水。Stutman 等人在七十年代用缺胸腺的裸鼠做实验，发现这些免疫缺陷的小鼠并没有比普通小鼠长出更多的自发肿瘤（大意，〔待核〕）。如果巡逻那么要紧，没了巡逻员，癌应该满地都是。免疫监视于是沉寂了很多年，不少人认为它是一个好听却不成立的故事。

转机来自更干净的小鼠。九十年代末到 2001 年，Schreiber 实验室和合作者（Shankaran 等，2001）用缺少 RAG2 基因的小鼠做实验。这种小鼠没有 T 细胞和 B 细胞，也就是没有「获得性免疫」。用致癌物处理以后，它们长肉瘤的比例明显高于正常小鼠；缺少干扰素 γ 信号的小鼠也一样。裸鼠那一版实验的漏洞，是裸鼠还保留着一部分 T 细胞功能，也还有别的免疫细胞，并不是什么都没有。

这里有一个读者容易错过的小细节，它后来变成了整套理论的关键。Shankaran 他们把免疫缺陷小鼠长出的肿瘤，移植到免疫正常的小鼠身上，结果这些肿瘤常常被排掉；而从正常小鼠身上长出来的肿瘤，移植过去就能活。

这说明什么？说明在有免疫的身体里长成的肿瘤，已经是被「筛过」的：容易被认出来的那些克隆，早就被清掉了，留下来的是学会了躲的。没有免疫的身体里，没有这道筛子，肿瘤带着原来那副容易被认出的样子长大。

筛子这个词，请你记住。下一节的三阶段，核心就是它。

◆ 三、清除、平衡、逃逸

2002 年，Dunn、Old、Schreiber 等人把上面这些观察合成一个框架（Dunn 等，2002；2004 年又有更详细的综述），后来 Schreiber 等又在 2011 年的综述里做了更新。这个框架叫免疫编辑，分三个阶段，常简称三个 E：清除、平衡、逃逸。

第一阶段，清除。一个刚出现的异常细胞团，如果带有免疫系统认得出的标记，就会被先天和获得性免疫联手清掉。这时候守门人是赢的一方，而且赢了你也不会知道，因为没有任何症状。这一阶段在人身上很难直接看到。能拿到的多是间接证据：比如有研究分析了大量肿瘤基因组，发现肿瘤里能被免疫认出的突变，比按随机推算该有的要少（Rooney 等，2015，〔待核〕）。像是已经被筛掉了一部分。

第二阶段，平衡。有些细胞没被清掉，也没长起来。免疫系统压着它们，它们在压力下继续变，免疫系统继续压。双方僵持，时间可以很长。Koebel 等人（2007）在小鼠里把这个阶段做了出来：给小鼠一个小剂量的致癌物，让它带着一小团看不见的肿瘤活下去；然后用抗体去掉它的 T 细胞，或者阻断干扰素 γ，原本潜伏的肿瘤就长出来了。按这篇论文的说法，是获得性免疫把这些细胞维持在平衡态里。

第三阶段，逃逸。僵持中，每一轮筛选都在挑出更会躲的变体。终于有一群细胞不再被压住，开始长大，被临床看见。这时肿瘤已经不只是「躲」了：它会主动给免疫细胞下命令，改造周围的环境，让守门人停手。

三段合起来，是一个很有意思的故事：免疫系统既在拦癌，也在帮癌修饰自己，因为它每一轮的筛选，留下来的都是更难被认出来的那些。Schreiber 等把这件事写成了「免疫既抑制肿瘤，也塑造肿瘤」。

还要说明白一点：这个框架在小鼠里证据扎实，在人身上则大多是间接证据，三个阶段的边界也不是一刀切的。临床上没有一张化验单写着「你现在处于平衡期」。这点后面谈类比时还要用。

◆ 四、平衡期：被按住的那一群

平衡期听起来像个理论上的设想，可人身上有一两个很有力的现象，让人觉得它确实存在。

最让人不安的是器官移植里的黑色素瘤。1990 年代到 2000 年代有过报告：捐肾的人十几年前切除过黑色素瘤，之后一直健康，被认为已经治好；肾移植给别人以后，受者在服用抑制免疫的药物期间，长出了来自供者的黑色素瘤（MacKie 等，2003 年的病例报告，间隔约 16 年，细节〔待核〕）。

这怎么解释？一个说得通的读法是：供者体内一直留着极少数没清掉的黑色素瘤细胞，被供者自己的免疫压着，十几年相安无事。换到另一个身体里、又被药物压低了免疫，压力一撤，它们就长了。

这只是一个读法，不是证明。病例很少，不能当作平衡期存在的定论。

再看另一类数据。接受器官移植、长期服用免疫抑制药物的人，整体癌症风险高于一般人群（Engels 等，2011；Grulich 等，2007 的综合分析）。可是要读清楚：增幅最大的，是皮肤癌，以及与病毒有关的癌，比如与 EB 病毒有关的淋巴瘤、与人乳头瘤病毒有关的肿瘤。这些癌里，免疫的「守门」功能很大一部分是在盯病毒，不是盯突变细胞本身。所以弟弟那张皮肤科的单子，主要是在提防这一类；它不能直接拿来证明「免疫压着一大批本来要长成癌的细胞」。

所以公道地说，免疫监视在人身上有，大概也有一部分肿瘤经过一个平衡期，但这个平衡期有多常见、持续多久，人们还没有可靠的数。

◆ 五、守门人是怎么被收编的

逃逸期是本章最要紧的一节。肿瘤让守门人停手，大致走三条路。

第一条，让自己变得认不出。免疫细胞认人，靠细胞表面一种叫 MHC 一类分子的「展示架」，上面摆着细胞内部蛋白的碎片。肿瘤细胞可以把展示架拆掉，或者拆掉架子的一个零件（β2 微球蛋白）。架子没了，T 细胞就看不见碎片。Zaretsky 等人（2016）追踪了几位接受 PD-1 药物后复发的黑色素瘤病人，发现复发的肿瘤里有　β2 微球蛋白或者 JAK1/2 基因的失活突变（大意）。这就是一个现场：肿瘤在药物压力下，又被筛出一批更会躲的。

第二条，给守门人喂「别动」的信号。T 细胞身上有一些刹车，PD-1 是其中最有名的一个；肿瘤细胞或周围的细胞表面可以出现 PD-L1，一旦两者对上，T 细胞就收手。有一点很有趣：PD-L1 的出现，常常是被 T 细胞自己放出的干扰素 γ 诱导的（Taube 等，2012，〔待核〕）。也就是说，守门人越用力，肿瘤越能借它的信号给自己加一道盾。

第三条，把守门人改派。肿瘤周围聚着调节性 T 细胞、骨髓来源的抑制性细胞，还有一大批巨噬细胞。巨噬细胞本来可以吞噬坏细胞，可是在肿瘤环境里，它们常被推向另一种工作状态：清理伤口、促进血管生长、帮助组织重建。

读到这里请停一下。这个「伤口修复」的状态，是不是很熟？第6章讲过，伤口愈合需要免疫细胞先后到场，修完了就该撤；撤不掉，就是 Dvorak（1986）说的「不愈合的伤口」。肿瘤周围的免疫细胞被拉去干修复的活，而且一直干下去，这就是收编：守门的人还在岗位上，穿着制服，做的却是另一份工作。

请注意本书在这里的口径：这不是新发现。Hanahan 与 Weinberg 在 2000 年的特征清单里列了「炎症的促肿瘤作用」，在 2011 年又把「躲开免疫摧毁」列为特征，2022 年再把「促肿瘤炎症」放进使能特征（Hanahan，2022）。免疫细胞的双重身份，肿瘤免疫学早就讲透了。

还有一个对照值得说一句。第7章谈过胎盘：母体要容得下半个外来的胎儿，所以胎盘界面上有一套免疫耐受的装置，据报道其中包括 PD-L1 一类的分子（Petroff 等，2003；小鼠实验见 Guleria 等，2005，〔待核〕）。肿瘤用的刹车，在胚胎时期是正当的。这和全书的母题是相容的：躲免疫，是旧指令里的一页。但这里只提这一页，不在这一章里要求它成立。

还有两种不同的读法，要公道地写在这里。

一种来自免疫学内部的怀疑：免疫编辑在小鼠里做得漂亮，用的却是致癌物诱发的肉瘤，这类肿瘤突变多，特别容易被认出来。人身上常见的癌，很多突变少，未必有这么强的免疫筛选。所以「清除」这一段在人身上到底有多大分量，有人持保留态度。这个保留是合理的，本书也照此处理：三阶段当作框架用，不当作每个病人身上的时间表。

另一种来自第1章提过的竞争解释：如果增殖本来是细胞的默认状态（Sonnenschein 与 Soto 的组织场理论这样主张），那么免疫的作用更像一个外加的约束，而不是「癌要躲的东西」。同一批实验，这两种讲法都读得通。本书采用「指令与服从」的说法，不等于这种读法已经胜出；下面谈类比的时候，也请你记住，它建在一个还有对手的说法上。

◆ 六、检查点药物：把手从刹车上拿开

既然肿瘤靠刹车让守门人停手，那么能不能把刹车松开?

这就是免疫检查点治疗的想法。美国的 Allison 研究 CTLA-4 这个刹车，日本的本庶佑研究 PD-1 这个刹车。两人因此分享了 2018 年的诺贝尔生理学或医学奖。

先看结果的大意。针对 CTLA-4 的抗体伊匹木单抗，在晚期黑色素瘤的随机试验里延长了总生存期（Hodi 等，2010）；针对 PD-1 或 PD-L1 的药物后来在

多种肿瘤里得到应用。一部分病人出现了持久的缓解，有些人持续很多年，这在晚期黑色素瘤这类病上，原先是难以想象的。

再看另一半。有效的是少数，多数人没有明显获益；各种肿瘤的差别很大。有一类肿瘤反应特别好：错配修复缺陷、突变特别多的肿瘤（Le 等，2015）。突变多，可被认出的碎片就多，守门人只要松开刹车，就有目标可打。这和上一节「筛子」的逻辑完全相接。

药物自己还有代价：免疫放开以后，可能攻击正常器官，引起各种免疫相关的副作用。这些都是临床里要处理的事。

本书不谈用谁、用不用、怎么用。具体方案请听你的医生。这里只取一个道理：检查点药物的有效，反过来证明了前面几节的描述，守门人在逃逸期确实是被按住了，而不是不存在。

还可以带一个问题进下一节：松开刹车有效的人里，一些人的缓解能够持续很久，药停了以后也不复发。这像是肿瘤和免疫系统重新回到了某种平衡。那么，平衡这个词，在癌症的另一个话题里，是不是也出现过?

◆ 七、平衡期与弹性期，只作类比

出现过。第9章讲临界跃迁时，本书把癌前到癌的过程分成三期：弹性期、硬化期、锁死期。弹性期的意思，是细胞的身份还松，还能回到原来的样子。判断它，要同时看三项指标：可塑性评分低，染色质可及性呈组织原身份，在体内外的挑战下能回到原身份。撤去诱因之后会不会退，只是观察到的现象，不是定义（撤因不是定义）。

这一节先要立一条规矩：下面讲的，**是类比，不是等同，也不是本书的第五个新主张**。

类比的内容是这样。免疫编辑的平衡期，是一群异常细胞被免疫压着，没长大；弹性期，是一群细胞身份还有点松，可以回去。两者有一个共同的样子：**局面还没定，往哪边走还取决于外力**。平衡期的外力是免疫压力，一撤就逃逸；弹性期的外力是诱因和修复环境，一撤就可能退。

所以可以说：平衡期，像是弹性期在免疫这一条线上的投影。就像同一个立体的东西在墙上留下影子，影子能帮你想象那个东西的样子，但影子不是东西。

再看这个类比有多脆弱，请你看三处。

第一，两者的量法不同。弹性期的操作定义，是可塑性评分低、染色质可及性呈组织原身份、体内外挑战下能回到原身份，三项的阈值事先写死，都还〔待验〕。平衡期是靠免疫细胞与细胞因子的关系来界定的，在人身上几乎没有直接的测量法。两边没有共同的尺子。

第二，一个讲的是细胞自己的状态，一个讲的是细胞和守门人之间的关系。弹性期是一个细胞的性质，平衡期是一对关系的性质。把一个关系说成一个状态，要小心。

第三，也是最需要承认的：平衡期本身会向硬化的方向走。前面说过，平衡期里每一轮筛选，留下来的是更不容易被认出的变体，这一点是实打实的「选择」，不是回退。如果这一点成立，那么平衡期长得越久，里面的细胞越不像弹性期，而是越像硬化期。这个类比因此不能写成「平衡期就是弹性期」，只能写成「平衡期的开头像，久了就变了」。

那类比有什么用？它给了一个可以拿去查的小问题，而不是一个结论。如果类比有一点道理，那么能分出平衡期样本的纵向队列里，处在平衡期的肿瘤，其可塑性与染色质指标，应当更接近弹性期，而逃逸期的更接近硬化期、锁死期。反过来，如果两者在指标上没有区别，这个类比就没有用，扔掉就是。

这个问题会不会有人去查，是另一回事。本书只把它写在这里，让它能被扔掉。

◆ 八、免疫放在许可指数的哪里

前面几章一直在用「许可指数」这个量：慢性炎症评分、伤口签名、衰老签名，三样合起来，量土壤对已有突变克隆放行到什么程度。

现在要问一个不舒服的问题：免疫清除算在哪里？

按定义页，它不在里面。许可指数里的炎症，量的是土壤被撩拨得多厉害；而免疫清除量的是守门人还管不管事。这是两件事，方向还可能相反：慢性炎症高，看上去是「土壤松了」，可炎症里也有一部分免疫细胞在干活。第12章讲过CANTOS，抗炎药降低了肺癌发生，但那是探索性分析；CANOPY 系列的治疗试验，包括已切除早期肺癌的辅助试验 CANOPY-A，结果都是阴性。这些结果提醒本书：炎症这一根弦，不能只往一个方向拧。

本书目前的读法是：许可指数量的是土壤放行的那一半，守门人管不管事是另一半，两半之间怎么合，还没有一个写死的办法。要不要把一个免疫清除的指标，比如肿瘤浸润淋巴细胞的密度，或者 T 细胞的耗竭评分，并进许可指数？这件事本书不替读者决定，只提出来，留给编末的那项检验去回答：加进去，预测有没有变好。

也有一种担心应当摆出来。如果免疫指标与年龄、与炎症高度相关，那么并进去也许只是把同一件事算了两遍。这个麻烦和定义页里说明的「收工时间常数与许可指数共用伤口签名输入」是同一类，处理的办法也一样：先钳制别的条件，再比较。

这样看，守门人被收编这一章，对本编的作用是补一个缺口：土壤发许可证，发证的人里，除了炎症、伤口和衰老，还有一位坐在门口的验票员。他在岗不在岗，也会改变放行的结果。

◆ 九、哪些承接，哪些待验

本章到这里，要对读者交一份清楚的账。

承接的部分有五块。免疫监视（Burnet、Thomas）；免疫编辑三阶段（Dunn、Schreiber 等）；逃逸的几条路（Hanahan 与 Weinberg 的特征框架，肿瘤免疫学的大量工作）；检查点治疗（Allison、本庶佑及后来的临床试验）；免疫细胞在肿瘤里干修复的活（Dvorak、Mantovani 等人的工作）。这些，本书一概写作承接。

还有一个对照要交代。第二编里说过一个说法：治疗落在同一条修复回路上。Li 等（2010）和 Huang 等（2011）的「凤凰涅槃」工作曾显示，被治疗杀死的凋亡细胞会通过 caspase-3 和前列腺素 E2 等信号，促进残存肿瘤细胞再生。这和本章是同一类东西：死亡信号、免疫反应和修复信号缠在一起，杀伤本身会唤起修复。本书不声称它是自己的发现，只是指出：免疫这条线也在这条回路上。

待验的部分只有一个，而且很小：上一节那个类比，是否能在纵向样本里被指标区分。它不构成新的主张，只是一个能用来扔掉类比的检验。

本书的诚实原则是，多出来的只有四处，均待验。本章没有增加第五处。

◆ 十、放回日子里

回到邵美华。

那天晚上她把借阅登记本背面的那行字划掉，重写了两行。第一行：免疫是守门人，不是保险箱。第二行：弟弟的复查日期。

她把弟弟下一次皮肤科复查的日子抄到自家墙上的日历上，用红笔圈了。又在旁边写了一个小提示：复查前一周，把这一年里弟弟身上新长的、变了颜色的、老不好的地方，拿手机拍下来，带给医生看。

这是一个明天就能做的小办法，也是这一章里最实在的一条：免疫这条线，普通人用眼睛和日历就能帮上忙。别人的守门人调低了，旁人可以替他多看一眼。

她还想到了自己。她这一阵睡得不好，整理新书目录到半夜。第14章讲过，夜班和节律紊乱会拉低免疫清除，这一条证据链不算最强，却足够让她把给自己定的收工时间提前了一小时。

这不是在防癌，只是不去给守门人添乱。

如果你或家人在服用抑制免疫的药，或者正在接受免疫治疗，身体上有任何新出现的变化，请找医生。

带走的话

守门人不是只会被调低，还会被说服改行；平衡是一场还没定的僵持，不是永远的安全。

本章判错句

在能区分平衡期与逃逸期样本的纵向队列里，如果平衡期肿瘤的可塑性评分和染色质可及性，与逃逸期肿瘤没有可测的差别，那么「平衡期是弹性期在免疫上的投影」这个类比作废。（它本来就只是类比。）

想一想

1. 你认识的人里，有谁在长期服用抑制免疫的药？他们的复查，有哪些是你能帮着记的？
2. 「守门人在岗，做的却是另一份工作」，这样的事除了癌，你在生活里还见过吗？

◆

第三编

编末

前五章合起来，讲的是一件事：同一个突变，落在不同的土里，结局不同。

这件事不新。1889 年，英国外科医生 Paget 从大量乳腺癌病人的转移部位里看出，癌细胞的「种子」并不是落到哪里都能长，要碰上合适的「土」。二十世纪四十年代，Berenblum 和 Shubik 在小鼠皮肤上做了后来被反复引用的实验：先涂一次不足以致癌的剂量，相当于给了起始；再反复涂一种自己并不致癌的促进物，癌才长出来。这套两阶段致癌说，讲的是同一件事：突变是必要的，却不够，还要有一个让它放开长的环境，而且这个环境可以晚到很久以后才来。

所以本编承认：土壤发许可证，在 Paget 和 Berenblum 那里已经讲过了，讲得还很扎实。Hanahan 在 2022 年更新的特征清单里，把表型可塑性、衰老细胞、促肿瘤炎症并列为使能特征，也是同一个方向。本书的许可指数，说穿了是把这些使能的东西合成一个数。

那么本书多出来的是什么？全书只有四处，均待验；落在这一编的只有一处：**这个合成的数，能不能在已有的预测之外，再多预测一点东西**。多出来的不是一个新道理，是一次会输的检验。

下面把这次检验写清楚。

本编可以被推翻的那句话：在 Barrett 食管患者的前瞻队列和肺癌高危筛查的前瞻队列里，如果「克隆负荷＋年龄＋许可指数」对成癌的预测，比只用「克

隆负荷＋年龄」的改善达不到事先写定的效应量，那么「土壤发许可证」这一判断，在本书给出的可量化形式上作废。

这句话里每一个词，都要落到能查的地方。

先说为什么选这两个队列。Barrett 食管是食管下端的上皮被胃酸反流改成了肠样的上皮，是食管腺癌的癌前状态。多数人一辈子不会发展成癌，每年成癌的比例不到百分之一（Hvid-Jensen 等，2011，大意）；而其中某些克隆，比如 TP53 出了问题的克隆，被报道能预测进展（Reid 等，Kastelein 等，〔待核〕）。这正是第2章划出的「种子决定论」的适用边界：种子重要，却不是全部。肺癌高危筛查的人群，是长期吸烟者，通过低剂量 CT 筛查随访。全国肺癌筛查试验（NLST，2011）显示，筛查可以降低肺癌死亡率（大意）。两个队列的共同点是：都有人被长期盯着，都有基线样本，都有明确的结局。

再说「预设」。效应量必须在看数据之前写定，写进预注册方案。本书不替研究者定这个数。若要举一个样子，可以是：用 C 统计量（区分成癌与不成癌的能力）衡量，加入许可指数后，相对只用克隆负荷与年龄的模型，提高达到某个事先约定的幅度，并在另一个独立队列里重复出来。光在发现队列里好看，不算数。

接着是三处最容易出问题的地方，一并摆出来。

第一，年龄。年龄本身就推高炎症和衰老签名，许可指数的一部分几乎就是年龄的另一个名字。所以检验的问法不是「许可指数和成癌有关吗」，而是「已经知道克隆负荷和年龄之后，它还能多说什么」。第二，比较对象。肺癌方面已有成熟的风险模型，比如 PLCOm2012 一类，Barrett 方面也有用临床和病理指标建的评分。本书的模型要和它们比，不能只和空白比。第三，结局的定义。

Barrett 的终点要说清是高级别异型增生，还是确诊的腺癌；肺癌的终点要说清是筛查发现的，还是间期发现的。结局定义一变，结论就变。

最后说一句比较难听的实话：这个检验败了，败的只是「许可指数」这个合成量，也就是本书新做的那一个数。Paget 的种子和土壤，Berenblum 的起始与促进，仍然站着，因为它们的证据是另外的。败了，也有产出：会知道，这几样指标合在一起，并没有比年龄和克隆负荷多告诉你什么；或者知道哪一样该拆出去，哪一样本来就是年龄的影子。

反过来，它成了，也只说明这个数有用，不说明本书对机制的讲法对。机制的问题，要靠别的实验去回答，比如第12章里 Hill 等（2023）那类把暴露、克隆和炎症串起来的工作。

总判断。 第三编从五个方向回到一个判断：突变是种子，身体的状况决定它长不长。证据的分量并不均匀。较重的一头，是老的：Paget、Berenblum 和大量动物与流行病学研究；中间的，是近年的：空气污染与肺腺癌（Hill 等，2023）、夜班（IARC 2A 级）、免疫编辑；较轻的一头，是本书自己：把这些合成一个许可指数，再要求它在预测上多做一点。CANTOS 是探索性的，CANOPY 系列是阴性的，本编没有把它们绕开，它们是在告诉读者，这个方向上还有没走通的地方。

所以本编的结论，大意是这样一句：土壤发许可证，这条路大概是对的，它的老证据足够；而「可以量」这一步，还没有走完，欠一次公开的、会输的检验。

◆



第　四　编

癌为什么越治越难——三期与随期剂量律

导　语

同一种癌，早发现和晚发现，治起来像是两种病。早的时候，一把刀、几个月的药，人就回到了日子里。晚的时候，药换了一轮又一轮，肿瘤学会了绕路。

这一编回答一个问题：癌为什么越治越难？答案不在药不够狠，也不在医生不够用心，而在癌自己会变：它一边长大，一边改写自己走的路，一边改造脚下的土，等你想把它推回去的时候，它已经不在原来的地方了。第16章讲这三件事怎样互相制造，第17章讲这个变化可以分成哪三期、怎样量。后面三章再讲治疗该怎样随期变化、转移怎样提前备好下一站、晚期的身体怎样被局部吃空。

提醒一句：这一编的核心主张，三期能不能被事先写定的指标区分，剂量律对不对，都是会输的。读的时候，请把「待验」当作字面意思读。

16

第16章

一块变硬的地方

◆ 一、先摸到的是硬

孙慧芳，52岁，在社区药店站了二十多年柜台。那年秋天她洗澡时摸到左乳外侧有一处地方，不疼，只是硬。她后来对人形容，像摸到一颗没剥壳的核桃。

她在药店见过太多人把肿块说成「火气」。她没有等。拍片、穿刺，一周后拿到结果。医生把报告放在桌上，没有急着念，先问了她一句：你摸到的硬，是在一个点上，还是一片?

她愣了一下。她想，一团坏细胞，硬的当然是那一团。可医生说，不全是。肿瘤自己的细胞并不特别硬；硬，有一大半来自它周围那一圈被改过的东西。

这句话她记了很久。因为它改了她脑子里的画面：原来不是一粒坏种子掉进了好土里，而是种子和土一起变了，而且是互相把对方变成了自己需要的样子。

她那天回家，路上想了很久。她想起药店里常有人问：我这个是不是长大了？是不是变硬了？她一向回答「去医院看看」。现在她才明白，那个问题问的其实是两件事：块大了，周围的地也硬了。

本章讲的就是这件事。

◆ 二、先把三条方程摆出来

前面各章讲过形状、路和土三样东西：肿块的样子，它走过的步骤，它周围的细胞、血管、纤维、氧气和炎症。

本书把三者的关系写成三句话，叫三条方程：

形状，取决于路和土。路，取决于形状和土。土，取决于形状和路。

三句话每一句都有「和」，每一句里的两个因素，又各自受另外一个因素牵着。所以三者之间没有谁是第一推动者。你问癌从哪一样开始，这个问法本身，就预设了有一个起点；而三条方程的读法是：起点只是你在一个环上随手选的切口。

先说清楚，这不是本书的发明。生物学里，这叫反馈，叫微环境，叫组织与肿瘤的交互。Hanahan 与 Weinberg 的特征框架早就把基质细胞、血管、免疫列入「肿瘤」的一部分；Egeblad 等人（2010）把肿瘤写成一个器官；Quail 与 Joyce（2013）把微环境怎样调节肿瘤的进展与转移系统梳理过一遍。本书承接的是这些。

本书只多做一件事：把「互相制造」当作账本的格式，每一回路都要问三个问题。形状改了土的什么？土又改了路的什么？路又回过头改了形状的什么？写不出这三问，就不算落了地。

本章每讲一个回路，都会在句子前标出两类话：【已有】是别人用实验证实、多数同行承认的；【读法】是本书把它放进三条方程里的解释，证据比前者弱，有的标待验。读者可以只信前一类。

◆ 三、第一圈：缺氧造出血管

先看最容易想到的一圈。

肿瘤长到一定大小，中心的细胞就够不着氧气了。氧气从血管渗出去，能走的路很短，大概一百多微米，约两三根头发丝的粗细；再远，细胞就缺氧。这一点早在 1950 年代，Thomlinson 与 Gray 观察人的肺癌切片时就看到了：癌细

胞排成团，血管周围一圈活着，再外面一圈坏死，坏死带离血管的距离大致恒定（Thomlinson 与 Gray，1955）。【已有】

缺氧之后，细胞里一个叫 HIF 的蛋白不再被降解。氧气充足时，它被一个叫 VHL 的蛋白标记着快速拆掉；氧气一少，拆不掉了，它就留在细胞里，去开一大批基因，其中最有名的一个叫 VEGF，意思是「叫血管长过来」。Semenza、Kaelin 与 Ratcliffe 因为查清这条氧感应通路，拿了 2019 年的诺贝尔生理学或医学奖。【已有】

「叫血管长过来」这件事，早在 1971 年 Folkman 就提出过：肿瘤长大离不开新生血管，卡住它的血管，就能卡住它（Folkman，1971）。后来 Hanahan 与 Folkman（1996）把肿瘤从休眠转入快速生长的那一步，叫作血管生成开关。【已有】

这里有一个细节，对本书的读法很要紧。

胚胎里用的是同一套东西。把 VEGF 的两份拷贝去掉一份，小鼠胚胎就活不成，血管长不好（Carmeliet 等，1996；Ferrara 等，1996）。HIF-1α 缺失的小鼠胚胎，也在十来天时因血管缺陷死亡（Ryan 等，1998；Iyer 等，1998）。胚胎要在没有血管的地方造出血管，用的就是「缺氧—HIF—VEGF」。成年人的肿瘤，是把这一套按同样的先后再用一遍。【已有】

于是本书的读法落在这里：肿瘤的形状（一团越来越大的细胞）改了土（中心缺氧），缺氧的土让路上的一段程序（HIF 那一组）被点亮。这段程序回头造出血管，改变了形状。三条方程各走了一遍。【读法】

这个读法能说得更小心一点吗？可以。它至少能让一个预测落地：在血管生成开关处，肿瘤靠自己供给的生长信号占比应当越过一个阈值，这就是第4章提的自供比。若越过阈值与开关无关，那一章作废，这里不重复。

◆ 四、血管造得歪，缺氧反而更重

事情要是到此为止，抗血管的药就该一击必中。可惜没有。

肿瘤造出来的血管，和正常血管不是一回事。它们弯弯曲曲，管壁有洞，血流忽快忽慢，有的地方根本不通。血管多了，氧却不一定多。Dewhirst 等人长期研究的一个现象叫周期性缺氧：同一个地方，氧忽高忽低，来回波动。【已有】

缺氧变成长期的、反复的，土就被写得更深：缺氧的细胞更不容易修好自己的 DNA。若干实验报告，缺氧会压低一些 DNA 修复基因的表达，如 BRCA1 与错配修复相关的基因（Bindra 与 Glazer 等的工作，〔待核〕）。缺氧还推着细胞转向更能移动、更像干细胞的状态，并让局部免疫变得迟钝。【已有，细节待核】

也就是说，路的改写，不止一处：造血管只是其中一段，缺氧还顺手拨动了别的段落。

这解释了抗血管药的成绩。Hurwitz 等（2004）的试验里，在化疗上加抗 VEGF 的贝伐珠单抗，转移性结直肠癌的中位生存期大意是多了四五个月。有用，但不是治愈。后来更多试验里，许多癌种的获益是有限的，而且几乎都会再次出现进展。Jain（2005）提出一个看法：药把最歪的血管剪掉后，剩下的血管会暂时变规整，氧和药能更好地送进去，他叫它血管正常化窗口；窗口会关，关了之后肿瘤会找别的办法。【已有】

用三条方程的话说：你只拔掉了回路里的一个环节，其他环节还在，回路换一种方式再转起来。本书的读法是，治疗越到后面越难，一部分原因就是回路的环节多了、缠得紧了，拔掉一个，剩下的撑得住。【读法，待验】

◆ 五、第二圈：基质变硬，信号变强

回到孙慧芳摸到的那一处硬。

乳腺里原来有脂肪、导管，还有纤维：胶原。肿瘤旁边的成纤维细胞被周围的信号（比如 TGF-β）唤醒，变成肿瘤相关成纤维细胞，开始大量造胶原。造得多只是一半。肿瘤细胞缺氧时会分泌一种酶，叫赖氨酰氧化酶，简称 LOX，它在胶原之间打结，让纤维彼此交联，整片组织变硬（Erler 等，2006；Levental 等，2009）。【已有】

硬了有什么用？硬本身就是一种信号。细胞表面有一类把手，叫整合素，它抓着周围的纤维，感知软硬。土越硬，抓得越紧，整合素聚成团，往里传一串指令：FAK、ROCK、ERK 一路亮起来，细胞更爱分裂，更爱爬。Paszek 等（2005）在培养的乳腺上皮里发现，基质变硬会让细胞的张力平衡被打破，并推向恶性表型。Levental 等（2009）的小鼠乳腺癌里，交联基质的酶被抑制，肿瘤就长得慢、浸润也少。【已有】

还有一个细胞内部的开关叫 YAP/TAZ，它像一个测硬度的转换器：基质一硬，它进核，开一批促生长的基因（Dupont 等，2011）。Calvo 等（2013）进一步报告，YAP 在成纤维细胞里被基质硬度激活后，反过来让成纤维细胞继续造硬基质，形成一个自己续命的环：硬促进 YAP，YAP 促进变硬。〔细节待核〕

这一圈写成三条方程是这样。形状（肿块里细胞的堆积）改了土（缺氧→LOX→交联→硬）。硬的土改了路（整合素→YAP→分裂与迁移的那一段指令被拉高）。路又回来改形状（更多细胞、更多纤维、更硬的块）。【读法，各个环节已有】

临床上有一个看得见的旁证：钼靶片上乳腺组织密度高的女性，乳腺癌风险更高（Boyd 等的系列研究，大意如此）。密度高，大致是纤维和上皮多、基质

更密。这个关联说明土的状态与风险有关；至于它是不是通过变硬发挥作用，还在研究。【已有，机制待验】

再往细处说一句。胶原不是一团乱麻，它的排列也会变。Provenzano 等（2008）在小鼠乳腺肿瘤里看到，肿瘤边缘的胶原纤维会从绕着肿瘤转，变成垂直地伸向外面，像铺好的轨道，癌细胞顺着它往外爬；在人的乳腺癌切片里，这种垂直排列与较差的预后相关。【已有】所以土不只是变硬，还变出了路标。路是细胞走的，路标是土立的，这里能清楚看到「土改路」是怎么发生的。

胰腺导管腺癌是这条回路走得最深的一个例子。它周围包着厚厚的纤维，血管被压得扁，药进不去，氧也进不去；肿瘤因此既缺氧又顽固。回路在这里把第一圈和第二圈接在了一起。

◆ 六、Bissell 的动态互惠

把这件事讲得最早、最清楚的人，是 Mina Bissell。

1982 年，Bissell 与同事写了一篇理论文章，题目大意是：细胞外基质怎样指挥基因表达？她提出的想法叫动态互惠：细胞造基质，基质又回过头指挥细胞读哪几个基因；两边谁也不是静止的背景，谁都在改对方。【已有】

她的实验室用了一个当时很不时髦的办法：不把乳腺细胞摊在平板上，而是放进一团软胶里三维培养。平板上，正常乳腺上皮细胞和恶性的细胞看起来差不多，一样铺成一层。放进三维的软胶，差别就出来了：正常的细胞会自己长成一个中空的小球，叫腺泡，朝外朝内分得清楚；恶性的细胞则堆成一团乱的（Petersen 等，1992）。【已有】

同一套基因组，在不同的土里长出不同的形状，这就是动态互惠最直观的演示。

还有一个更早的实验，值得一提。Dolberg 与 Bissell（1984）把能在成年鸡身上引起肉瘤的劳斯肉瘤病毒注入鸡胚。病毒进了细胞，在胚胎里却没有引起肉瘤；把胚胎的细胞取出来放到培养皿里，它们才恶性转化。大意是：同一种致癌的原因，在胚胎的土里被压住了。【已有】

Bissell 与 Hines（2011）在一篇综述里问：为什么我们没有得更多的癌？她的回答是，正常的微环境在大多数时候是限制癌的，癌的发生需要土先出问题。这和第2章讲的满身都是癌种子，是同一件事的两面。【已有】

这一节对本书的分量，在于它给三条方程提供了一个不靠本书的、有实验的底：土可以改路，改路可以改形状。本书多出来的，只是把这个互惠放进一个有三栏的账里，并问它在时间上怎么走，这一点留到第八节。

◆ 七、第三圈：免疫细胞被雇来

第三圈从免疫这一头进来，讲法不同，结构相同。

肿瘤细胞分泌一种叫 CSF-1 的信号，招来巨噬细胞。被招来的巨噬细胞本该清理异物，到了肿瘤周围，却被改成另一种做派：它们分泌 EGF，肿瘤细胞接收后更爱爬；肿瘤细胞又分泌更多 CSF-1，更多巨噬细胞赶来。Goswami 等（2005）在培养里把这个来回的旁分泌环画得很清楚。【已有】

Lin 等（2001）的小鼠实验给了更有力的一手证据：在易得乳腺癌的小鼠里，把 CSF-1 基因拿掉，肿瘤依旧长出来，但向恶性的转变推迟了，肺转移也少；把巨噬细胞补回去，进展又提上来。【已有】

换成大白话：肿瘤请来一批清洁工，清洁工到了现场，发现老板给的活是帮着搭脚手架，于是就搭了。巨噬细胞本来的本事是在伤口处帮着长出新组织，这是它们在修复里的本职；肿瘤不必教它们新本事，只要把它们叫到一个「永远有

伤」的地方。这一点与 Dvorak 说的肿瘤像不愈合的伤口，是同一个意思。【已有】

同样这些巨噬细胞，还分泌 VEGF 和一些拆基质的酶（比如 MMP9），把第一圈与第二圈接了起来。

放进三条方程：肿瘤的存在（形状）改了周围炎症的土，被改写的免疫细胞反过来把路上的一段（爬、造血管）加速，形状更大，招来的细胞更多。【读法，各个环节已有】

这里值得停一下。第11章讲过炎症怎样改变土壤的放行程度，叫许可指数；第三圈告诉你，肿瘤成形后，它自己也在往许可指数上添砖。这一点会在第17章里变成区分三期的一个线索：土的变化，是靠外面来的，还是靠自己续的。

◆ 八、三圈合起来，转得多快

三圈并不独立。缺氧让细胞分泌更多 LOX，于是第一圈推着第二圈；基质变硬又压扁血管，血流更差，于是第二圈反过来加重第一圈；巨噬细胞分泌 VEGF，又给第一圈添油。三圈缠在一起，改动其中任何一圈，别的圈都会牵动。

这里最要紧的不是缠，而是各圈转得快慢不同。大致说：缺氧的反应以小时到天计；血管重排以天到周计；胶原交联与成纤维细胞的重编程，以周到月计；某些炎症与损伤之后留下的表观遗传记忆，可以更久。【已有，各量级为大意】

本书的读法由此而来：**慢的那几圈，慢慢成了土的主体；快的那几圈，只是在慢的底子上抖动。** 肿瘤越老，快变量越不重要，慢变量越像是既成事实。一个肿瘤是不是还能被推回去，大半取决于慢变量走到了哪一步。【读法，待验】

这就是下一章的起点。本书要给慢变量排一个次序，叫锁死三期：弹性期、硬化期、锁死期。

对这个读法，有现成的竞争解释，要摆出来。组织场紊乱说（TOFT，Sonnenschein 与 Soto 的主张）认为，癌是组织结构层面的问题，增殖是细胞的默认态，不需要「指令」这个说法；他们同样强调基质的作用。本书的读法与他们在土的重要性上是同盟，分歧在于「指令被服从」这个措辞，要不要。同一批数据，也可以用纯粹的系统反馈模型描述，不必用三条方程。三条方程的价值，不在于解释力更大，而在于它逼你问：每个环节改了谁，时间尺度多长。若这两问对预测没有增量，它就只是一种记账法。

还要提醒三种读歪的办法。其一，别把三条方程读成「三个原因」。它们是同一个环的三个读数，不是三个排队的嫌疑人。其二，别读成「什么都和什么互相有关」。每一条箭头都得有一个实验、一个方向、一个时间尺度，写不出来，就不画。其三，别读成已经证明。上面每个环节单独看，多数有实验；把它们合成一张图并给出快慢，是本书的读法，没有被整体检验过。

这个读法怎么检验？办法不玄。第一，同一批肿瘤、同一个病人在不同时间取样，量三样东西：缺氧标志（比如 HIF 靶基因的表达）、基质交联与硬度（组织学上量胶原交联，或在影像上用剪切波弹性成像估计硬度，〔待核〕）、免疫细胞的构成。看它们的变化有没有先后：如果缺氧先升、数周后硬度才升，这支持第一圈推着第二圈；如果三者各自涨落、毫无先后，三条方程的读法作废，这就是本章的推翻句。第二，在动物里一次只拔一个环：抑制 LOX，看缺氧信号、巨噬细胞数量有没有跟着变；再抑制 CSF-1，看硬度有没有跟着变。拔哪个环，牵动哪几个，就是回路的连线图。第三，量时间：每个环节的半衰期有多长，哪些环节占了土的大头。这第三条，是第17章所有指标的前提。

◆ 九、土不总是帮凶

读到这里，你可能以为基质越硬越坏，把它拆了最好。实验给了一个提醒。

Özdemir 等（2014）与 Rhim 等（2014）在胰腺癌小鼠里把肿瘤旁边的纤维细胞或相关信号清除了，结果不是肿瘤缩小，而是肿瘤变得更凶：更低分化，更能侵袭，小鼠活得更短。【已有】

这说明，周围那圈土不是单向的帮凶。其中一部分在限制癌，是 Bissell 说的正常微环境的残余，一拆就把栏杆也拆了。回路里的每一环，不能凭名字下判断，要看在哪一期、哪一处。

所以本章的结论不是「土是坏的」，而是：土是一个在跟形状互相改写的变量，它的作用会随期改变。早期它多半是栏杆，后期它可能已被改造成帮手。这个「随期」就是第四编后面几章的主角。

Bissell 对此的看法是同一个方向的：正常的基质，对已经带着突变的细胞，是有约束力的。她的实验室在三维培养里反复看到，把一个恶性的乳腺细胞放进合适的土，它的行为可以被拉回去。这一点正好是下一章的材料：一个细胞能被土拉回去多少，取决于土和细胞各自被改到了哪一步。

◆ 十、治疗也是一次改土

还有一件事，医生和病人都不愿多想：治疗本身，也会改土。

放疗和化疗杀死大量细胞，留下一片残局。残局里有死去的细胞、被惊动的免疫细胞、被打伤的血管、被唤醒的成纤维细胞。这些东西不会安静。Li 等（2010）与 Huang 等（2011）报告，在小鼠实验里，被杀死的癌细胞经由 caspase-3 和前列腺素 E2 这条通路，会给残存的肿瘤细胞送去促进再生的信号。这个现象被叫作凤凰涅槃式的再生（Phoenix Rising）。【已有，是实验室结果，在人身上的分量待验】

放疗还有一个更具体的机制。照射之后，肿瘤里原先缺氧的区域因为细胞死去、耗氧减少，会重新有氧。这个再氧合会产生活性氧，让 HIF 在存活的细胞

里重新被稳定下来，促进血管生成与存活（Moeller 等，2004，〔待核〕）。也就是说，一次照射把第一圈重新拨了一下。

读到这里，别得出「治疗有害」的结论。多数时候，这些回路并不足以抵消杀伤；对早期病人，放疗与化疗救了大量的命。要说的只是一个结构上的事：治疗是一次把形状、路、土三样一起碰一下的扰动，碰完之后，回路往哪边转，取决于它转到了哪一期。

本书母题里有一句，治疗也落在同一条回路上。这一节就是它的底：起因、耐药、复发，都不必再各找一套说法，都在同一圈里。把起源与耐药放进同一条修复回路，是本书四处待验之一（全书多出来的只有这四处，均待验）。【读法，待验】

具体的治疗方案，请听你的医生。这里只讲道理。

◆ 十一、放回日子里

孙慧芳在手术后的第三周回到药店。同事们照旧叫她小孙，客人照旧问她感冒药哪个好。她多了一个习惯：晚上洗完澡，用手掌平放在两边乳房上，轻轻按，对比左右软硬，不使劲，也不找什么。

她不是在检查自己有没有复发，那是医生的事。她只是想把这件事变成日常：认得自己身体的软硬，知道哪里是平时的样子。

她也想通了医生那句话的另一半：块是形状，周围是土，医生要治的是两样。至于哪一样先动手，要看病到了哪一步，这正是后面几章要讲的事。

你也可以做一件小事。今晚找一个安静的时间，用手背或掌心摸一摸自己颈侧、腋下、腹股沟这些软组织，记住它们平时的软硬和大小。不为查病，只为以后摸到了不对劲时，你知道原来是什么样。摸到持续不消的硬块、变大的块，请找医生。

具体治疗方案，请听你的医生。

带走的话

癌和它周围的土不是一粒种子掉在一块地里，而是种子和地互相改写，转得越久，越难分清谁先动手。

本章判错句

若在同一批肿瘤里，缺氧、基质硬度、免疫浸润三条回路的变化彼此无关（没有时间上的先后牵引，也没有一圈的变化预测另一圈），则「三条方程互相制造」的读法作废，只剩三条互不相干的旁路。

想一想

1. 你身边有没有这样一件事：一个人改了环境，环境又反过来改了这个人，转了几圈之后，谁也回不去？
2. 如果一个回路里有五个环节，药只能拔掉一个，你会先拔最快的，还是最慢的？为什么？

◆

17

第17章

「没有变化」是什么意思

◆ 一、报告上的四个字

雷明达，61岁，开了三十多年出租车。五年前一次胃镜，医生说他的食管下段有一段地方「变了样」，不是胃的粉红，也不是食管的淡白，是一种发橙的、带绒毛的组织。这叫巴雷特食管，是长期反酸把食管下段的鳞状上皮改造成了肠样上皮。

从此他每年做一次胃镜，每次取几块小组织化验。五年里，报告上写得最多的是四个字：无明显变化。

他每次都松一口气。可今年他在候诊椅上多想了一层：无明显变化，是说这块地方没有往前走，还是说没人量到它往前走?

这个问题很好。它正是本章要回答的问题。「变没变」不是一个开关，要看量的是什么，是形状，还是形状背后的东西。

雷明达这样的人，在医学上很多。他们的组织处在癌的前面，可能一辈子不会变成癌，也可能哪一年起了变化。医生没有办法一刀切，是因为目前的报告能看见的，主要是形状；而决定这块地方还能不能退回去的，是别的。

◆ 二、为什么要分三期

先说一个看似多余的问题：分期，不是早就有了吗?

有。癌的临床分期（TNM）是按解剖来分的：肿瘤多大，淋巴结有没有，远处有没有。它回答的是「长到哪儿了」，对决定手术和预后极其有用，本书没有要换掉它。

本书要的是另一把尺，它回答的是「还能不能退回来」。这两把尺不同。两个同样大小的肿块，一个的细胞还记得自己是谁，一个已经把自己的身份和周围的土一起改写了；它们在 TNM 上可以是同一期，在可退性上却是两回事。

为什么说是三期，不是一条连续的线?

一个理由是回环。第16章讲了，癌的形状、路、土互相制造，里面有正反馈。有正反馈的系统常有一个性质：往前推的力和往回拉的力不对称。把一个量推过某一点，它自己就会往前滑；想让它回来，光回到原来的位置不够，要退得更远，才能把它拉回去。这种现象叫滞后，物理里很常见。滞后越大，往回拉越难。

如果滞后是存在的，那么它的变化就不会是一条平滑的线，会有分段：滞后很小的时候可退；滞后中等的时候要加力才退；滞后太大了，以现有手段退不回来。这就是三期的来历。【读法】

三期是本书的第三处待验：若锁死三期能落成可测的分期，它就有用；落不成，它就作废（见本章末的推翻句）。

◆ 三、三期各是什么样

先用大白话。

弹性期：像一张纸被弯了一下。放手，它自己弹回来。组织里的细胞还记得自己的身份：食管细胞还像食管细胞，该表达的组织特异基因还在表达；染色质（包着 DNA 的那一层，决定哪些基因读得到）在身份相关的地方还是开着的；放进合适的土里，在体内外的挑战下，细胞能回到原来的样子。

硬化期：像一张纸被折出了折痕。放手它不自己弹回，可是你用手抚、用力压，它能被压平，只是留下一道印。细胞已经偏离原身份，混合态增多，染色质的开合被改了一部分；撤掉诱因不够，要靠额外的推力（比如换土、改信号）才动得了，加上之后，还能把它推回去。

锁死期：像纸被撕了、被胶粘成别的形状。撤掉诱因，它不动；再加推力，也不动，用力只会撕得更碎。细胞的身份基因所在的染色质关了，新的一套打开并自己稳定，周围的土也被它改成了适合自己的样子；推不回，只能换赛道：杀掉它，或者把它引到另一个方向去。

注意这三个比喻是本书借来讲清楚的，它们不是证据。证据在下一节的指标里。

本书里三期的正式说法（见定义页）是：弹性期要同时满足三项：可塑性评分低，染色质可及性呈组织原身份，体内外挑战下可回到原身份。不以「撤除诱因可退」作定义，因为多数实体瘤根本撤不了因：你没法把一个人的吸烟史、病毒感染和基因突变都撤掉。三项的阈值要在看结果之前写死，目前还只是〔待验〕。

◆ 四、用什么指标去量

要把三期从比喻落成数字，需要四类东西。

第一类，可塑性评分。就是量细胞「离开原身份」的程度。已有的工具有几种：单细胞转录组上估计细胞分化程度的 CytoTRACE（Gulati 等，2020）；用信号熵（SCENT）衡量细胞状态的混乱度（Teschendorff 与 Enver，2017）；基于转录组的干性指数（Malta 等，2018）；以及更朴素的，混合态细胞所占比例，比如同时表达上皮和间质标志的细胞（Pastushenko 等，2018 在皮肤癌里报告了这类中间态）。【已有；用于分期是本书的读法】

第二类，染色质可及性。用 ATAC 测序，看基因组上哪些区域是开的（Buenrostro 等，2013）。要看的是「决定身份」的那一批调控元件：食管上皮的、胃的、肠的，各有各的。弹性期，原身份的元件开着；锁死期，它们关了，另一套开了。要用单细胞版本，因为肿瘤里混着基质细胞和免疫细胞，整块测会被稀释。TCGA 的癌症染色质图谱（Corces 等，2018）表明，不同癌种的开放区域有鲜明的组织特征。【已有】

第三类，推回试验。把细胞或类器官放进能恢复正常组织条件的环境，看它回不回得来：换软的基质、换分化诱导信号、放回正常组织里。体内再做一次，比如移植到再生的正常组织。这是区分硬化期和锁死期的关键，因为它测的是「能不能退」，而不是「像不像」。能回来且撤掉推力后保持住，这和定义页的归队一致。

第四类，土的指标。本书的前提是形状、路、土互相制造，所以三期不能只看细胞：自供比（肿瘤生长信号里自己提供的比例）、基质交联与硬度、许可指数。弹性期，这些大多还靠外面来；锁死期，它们已经自给。这一类是本书的读法，没有现成的阈值。【读法，待验】

四类放在一起，可以列成一张小表（阈值未定，用高低示意）：

指标	弹性期	硬化期	锁死期
可塑性评分	低	高，混合态多	低或高，但已落入新的稳定态
身份相关染色质	开	部分开	关，新的一套打开
推回试验	能回，且保持	加推力能回	回不去，只能换赛道
土的自供程度	主要靠外来	部分自供	基本自供

表里的锁死期可塑性一栏，特意没写「高」。这是个容易漏的地方：细胞被锁死，不等于它「很灵活」。可塑性高，是在不同状态间游走；锁死，是游走到头，停在一个新的坑里。所以可塑性评分只能和染色质、推回试验组合着用，不

能单用。这正是定义页里说「判别指标是可塑性评分与染色质可及性的组合」的理由。

◆ 五、纵向样本怎么取

一个人的组织，要在几年里取几次，才能看出它在走哪一期？这叫纵向样本。设计上有几处难。

第一，找得到的人群。巴雷特食管有现成的监测队列，每年内镜加活检，已有几十年的记录；Maley 等（2006）就用这类队列证明，克隆的多样性能预测进展。肺部有支气管的癌前病变，Teixeira 等（2019）在连续观察中比较了后来退化的和后来进展的病变，大意是两类病变在免疫和基因特征上有区别〔待核〕。宫颈上皮内病变、肠息肉、口腔白斑、胃的肠化，也都有类似的随访。这些人群的好处是：病已经在，癌还没来，可以前瞻地看。

第二，取样的时间点。不能只在「变了」的那一刻取。每次内镜取一次，起点、一年、两年、三年，固定间隔；有治疗或诱因变化时加点（戒烟、根除幽门螺杆菌、抗酸治疗）。晚期病人则可以用治疗节点：用药前、用药中、进展时。

第三，同一个人的多个位置。肿瘤和癌前病变里，各处的状态不同。至少要在同一病灶取多处，并在固定的位置标记，下次回到邻近的地方。

第四，活检本身是一道伤口。这点容易忽略。取一块组织，就在原地造了一处伤，伤口愈合期间的信号（第6章、第12章讲过的伤口签名）会混进下一次取样。所以取样要避开上次的位置，间隔够长，并把「距上次取样多久、多远」记进数据。

第五，不用刀的办法。血液里有肿瘤和癌前细胞掉下来的游离 DNA。它们的甲基化方式和片段长短里，带着染色质状态的痕迹：核小体包着的位置不同，DNA 被切断的位置就不同（Snyder 等，2016）。这给了一条不用反复取组织、却能追踪染色质变化的路。【已有的原理；用于三期是待验】

第六，离体的类器官。从病人取一小块，在体外养成类器官，做推回试验：换基质、换信号，看回不回。这是区分硬化期和锁死期最直接的办法。

第七，写在前面的纪律。阈值、指标、盲评的人，在看到结局之前写好，登记在案；取样的人和判期的人分开；同一批样本由两个人各判一次，看一致性。判期不一致，三期就不成立。本书没有给出样本量，因为在没有预试验的数据时，随口给一个数字，会误导读者。

◆ 六、已经有的线索

在此之前，有没有人看到过类似的东西？有，而且不少。它们各自只证明一小块。

第一块：药物耐受的持留细胞。Sharma 等（2010）在肺癌细胞里发现，一小群细胞在高浓度药物里存活下来，撤药一段时间后，它们的后代又恢复了对药的敏感；这种耐受靠染色质状态维持，用一类调节染色质的药可以挡住。大意是：这批细胞处在一个可退的状态，没锁死。【已有】

第二块：癌基因暂时关掉。Jain 等（2002）在小鼠里用一个可开关的 MYC，让它在骨肉瘤里诱导肿瘤，再把 MYC 关掉：肿瘤细胞分化成了接近成熟骨细胞的样子，再把 MYC 打开，大部分没有再回到肿瘤；而在淋巴瘤等其他组织里，关掉再开，肿瘤可以重来。大意是：不同的细胞类型，退到哪一步不同。【已有，细节待核】

第三块：炎症留下的记忆。Alonso-Curbelo 等（2021）与 Del Poggetto 等（2021）在胰腺里发现，一次急性炎症过后，突变的上皮细胞留下表观遗传上的记忆，之后同样的突变更容易走向癌。这对应硬化期的味道：诱因走了，印还在。【已有】

第四块：换赛道。Ku 等（2017）在前列腺癌里报告，抗雄激素治疗后，部分肿瘤改成神经内分泌样的细胞类型，与 RB1、TP53 缺失有关；肺腺癌用

EGFR 药物后，有一部分转为小细胞样（Sequist 等，2011）。这是锁死期「换赛道」的现场。【已有】

这四块拼起来，勾出了三期的一个粗轮廓。但要看清它们没有做什么：它们没有用同一组指标、同一批样本去量三个期；它们没有事先写好阈值；它们不是前瞻的。这些，是本书要加的。

◆ 七、滞后怎么量

三期的根是滞后，所以要有办法直接量滞后。思路很简单：一头加诱因，一头撤诱因，各画一条曲线，看两条路合不合。

用动物或类器官最好做。比如，让一批上皮在一个慢性刺激的梯度下培养，刺激由弱到强，每一档量一次身份指标与染色质指标，画出「加」的曲线；再从强到弱撤回去，画出「撤」的曲线。若两条线几乎重合，说明这个范围里没有滞后，是弹性期。若撤的曲线明显落在加的曲线后面，两条线之间围出一个环，这个环的面积就是滞后，说明已入硬化期。若撤到零指标也不动，或者要靠额外的推力才动，就接近锁死期。【读法】

这个方法在已有工作里有个影子：可开关的癌基因小鼠，MYC 或 KRAS 的开与关，就是在做「加」和「撤」（Felsher 与 Bishop，1999；Fisher 等，2001）。Guerra 等（2007）还报告，胰腺里 KRAS 突变的细胞要在炎症的帮助下才形成癌前病变，没有炎症多半不动，这说明「加」的门槛里，土占了一半。【已有】

人身上做不了这样的实验，只能用天然的近似：同一类癌前病变在不同诱因强度的人里怎么变，戒烟、根除感染、控制反酸之后又怎么变。正因为不能随意加减，纵向队列里更要把诱因的强度和持续时间记准，这也是为什么本书在许可指数那一章要钳制损伤剂量和持续时间。

滞后的环能量出来，三期才有了一个比「像不像」更硬的东西。量不出来，就只剩比喻。

◆ 八、跟癌吸引子深度怎么切

读到这里，熟悉系统生物学的读者会想起一个说法：癌吸引子。

Huang、Ernberg 与 Kauffman（2009）提出：一个细胞的基因调控网络像一片山地，每一种稳定的细胞类型是一个山谷，叫吸引子；癌是网络里本来就存在的、正常情况下去不了的另一个山谷。突变和环境的改变，把山脊压低，细胞滚进去，就出不来。山谷越深，越稳，越难回。这个想法的源头是 Waddington 的地形图和 Kauffman 早年的网络模型。Huang 等（2005）还用高维网络的模拟，给出细胞命运作为吸引子的论证。【已有】

本书承接的是这个：癌是一种稳定态，稳定有深浅。这是对的。

本书多走的一步，有三点，要老实分清。

第一，把深度落成分期。吸引子深度在理论里是一个连续量，不容易直接测；有人尝试从表达数据估计准势能（比如 Li 与 Wang 的工作，〔待核〕），但距临床还远。本书的做法是不估连续的深度，而是用上一节那组指标把状态粗分为三档，每一档对应一个可以做的推回动作。粗是粗了，好处是可以被判错：同一批样本，两个人判期不一致，或者判出的期与推回试验结果无关，三期作废。

第二，把土写进深度里。在山地比喻里，山脊的高度通常被当作网络的性质。本书强调另一点：山脊有一部分是肿瘤自己筑的，上一章讲的硬基质、缺氧、免疫细胞，都是在往山脊上添土。所以深度不是一个固定值，会随回路转的圈数而变深。Huang 自己也写到环境改变地形，两者不冲突；差别在于，本书要求把「谁在筑山脊」量出来，也就是第四类指标。

第三，深度不等于推得回。一个山谷很深，但要是旁边有一条低的出口，也可能出得去；一个山谷不深，周围却没有出口，也出不去。分期看的是「有没有一个可用的杠杆」，不只是深度。

最后还要说一个可能：如果将来发现，三期的指标与吸引子深度的估计几乎单调相关，那么本书的三期就只是给深度取了三个名字，没有多出什么。这是一种可能的结果，要写在这里。

◆ 九、可退的证据：Mintz 与 Weaver

三期的说法，必须有「可退」这一端的证据，不然就只是说癌总在往前。这方面有两个经典的实验。

第一个是畸胎瘤细胞进入囊胚。小鼠有一种自发的畸胎瘤，里面有一类叫胚胎癌的细胞，可以长期传代，注入小鼠体内就长成恶性肿瘤。Brinster（1974）与 Mintz 和 Illmensee（1975）把这类细胞注射进早期的囊胚，也就是一个由几十个细胞组成的早期胚胎，再把囊胚放回母鼠体内。结果生下来的小鼠身上有这些肿瘤来源的细胞，混杂在各种正常组织里，小鼠大体健康，不长肿瘤。Mintz 称它们为「嵌合体」。后来有报道，这些细胞还能通过生殖细胞传到下一代（Stewart 与 Mintz，1981，〔待核〕）。【已有】

它说明了什么？说明一个能长成恶性肿瘤的细胞，放进胚胎这块最强的土里，就可以按那块土的指令分化成正常组织。恶性是细胞在某种土里的状态，不是它刻在基因上、不可更改的命运。

它没有说明什么，要同样老实：胚胎癌细胞比大多数成人癌细胞更接近胚胎干细胞，基因组也相对完整，不是典型的成人上皮癌；不是每只小鼠都健康，也不是每个注射的细胞都被改正。Hochedlinger 等（2004）把黑色素瘤细胞的细胞核移到卵里，也得到了小鼠的发育，说明某些癌细胞核仍可被重新编程，但这不等于所有癌都可以。〔待核〕

第二个是 Weaver 等（1997）的乳腺癌逆转。Bissell 实验室手里有一组人的乳腺上皮细胞，同一个来源，一个是非恶性的，一个是在长期培养中变成了恶性的。把恶性的细胞放进三维培养，它们堆成无序的团。Weaver 等加了一种抗体，阻断细胞表面的 β1 整合素，也就是第16章讲的那个把手。结果是：这些细胞重新排成有极性、中空的腺泡，长得像正常的乳腺腺泡；移植到裸鼠身上，成瘤能力也明显下降。后来的工作（Wang 等，1998）表明，整合素和生长因子受体的信号是交叉联动的，阻断一个，另一个也被调回去。【已有】

读这个实验，要抓住两个细节。其一，细胞里的突变还在，没有被修好。变的是形状和行为，没有变的是基因组。可退，退的是显露出来的东西，不是改写序列。其二，推它回去的杠杆，是土里的一个信号，而不是杀伤。

放进三期里看：Weaver 的细胞，能被一个杠杆推回，大概在硬化期或更早；Mintz 的细胞在胚胎里被整个重置，说明至少在这种细胞类型里，状态不是锁在基因组里的。这两个证据合起来，给了「可退」一个下限，谁能证明所有癌都能退？没有。它们只证明：存在一个范围，在其中，换土可以换形状。

还有一点：Bissell 与 Hines（2011）的看法也是这个方向。她强调，可逆性说明癌的表型是被组织的结构维持的，这个想法在她的实验室已经半个世纪了。

◆ 十、这些证据没有证明什么

收住。本章有几处不能过头。

三期还可能被拆得更细，或者合并得更粗。本书选三档，是因为每一档对应一个不同的动作：等着看、推回去、换赛道。若数据显示两档的动作其实没有差别，那就合并；若同一档里有两种不同的动作，那就再拆。分几期，最终由动作的差别说了算，不由本书说了算。

三期没有被证明。上面的线索各自成立，合起来是一幅有道理的图，不是证据链。

「可退」不等于「可治」。Weaver 的实验在培养皿里，Mintz 的实验在胚胎里，对一个躺在病床上的人，没有直接的治疗含义。

阈值没有定。哪个评分算低，哪个开合比例算开，目前没有人给出，也没有在同一批队列里验证。

竞争的解释还在。比如，可以把硬化期看成克隆选择的结果：不是同一批细胞被推回，而是另一批细胞（原来就少量存在）被选上来。这个解释对 Sharma 持留细胞也有部分适用性。区分办法，是用谱系追踪的条形码：看被推回的细胞，是不是原来那一批。

如果这些问题查清，三期会更扎实，也可能被改写。这是写在前面的。

◆ 十一、放回日子里

雷明达后来问了医生一个问题：他的报告里，能不能多写几个字，不只是「无明显变化」，还有「这段上皮的状态」？医生笑了，说现在报告能写的就是这些，但你每年来，就是在让我们攒一条线，几年之后，这条线本身就有用。

他还问了一句：能不能知道这块地方离癌有多远？医生说，目前能给的是概率，不是距离：有些人的基因克隆在这一段里已经扩大，风险就高些；有些人几年不动。这个答案他听懂了，也不满意，所以才有了这一章里的各种尺子。

回家路上他想通了一件事：自己的任务不是盯着报告上的字，而是把几件事做在前面。每年的胃镜按时去，别缺；反酸的药按医生说的吃，别自己停、别自己加；体重、饮酒、睡前吃东西的习惯，这是土的一部分，慢慢改，比一次大动作可靠。

你也可以做一件小事：把自己做过的每一次体检、内镜、影像的日期和结论，抄在一张纸上，按时间排。纸上的线，比哪一个孤立的结论更有用。若出现吞咽困难、持续的胸骨后疼痛、不明原因的消瘦或黑便，请尽快找医生。

具体治疗方案，请听你的医生。

带走的话

癌不是只有「早」和「晚」，还有「还能退」和「退不了」；分清这两件事，靠的不是看它多大，而是看它还认不认得自己原来是什么。

本章判错句

若按事先写定的阈值，可塑性评分与染色质可及性的组合在纵向样本里分不出三期（同一批样本两位盲评者的判期一致性低，或判出的期与推回试验的结果无关），则「锁死三期」作废。

想一想

1. 你自己或家人的体检报告里，有没有「无明显变化」这样的话？它说的是哪一把尺上的事？
2. 如果一个状态只能被很大的力推回、小力推不动，这能说明它在哪一期？你会选什么样的杠杆？

◆

18

第18章

两句相反的医嘱

◆ 一、候诊室里的两家人

赵琳陪父亲去肿瘤医院复诊。父亲老赵六十八岁，退休的中学物理老师，前列腺癌，吃了好几年药，指标一直压着。

那天医生看完化验单，对老赵说了一句让赵琳愣住的话：这个药先停一停，指标回到一个线以上再接着吃。

赵琳在走廊里想不通。她从小听到的道理是，生了病就要治到底，药怎么能停?

隔着两排椅子，坐着另一家人。一位母亲抱着一只印了小熊的书包，她七岁的儿子在白血病的治疗里，头发掉光了，戴着一顶蓝帽子。母亲对邻座的人小声说，医生交代过，一天都不能漏，一针都不能晚，要用够剂量。

两个医生，两句相反的话。一句是「停一停」，一句是「一点不能松」。

赵琳回家后翻了一晚上手机，看到的多是争吵：有人说治疗越猛越好，有人说治疗太猛反而害了人。她合上手机，问了自己一个问题：这两个医生，是不是有一个说错了?

本章要回答的就是这个问题。答案先说在前面：大概两个都没说错。他们面对的，可能是处在不同位置上的两种癌。

本章不教任何人怎么治病。具体方案，请听你的医生。本章只讲一个道理：同一条回路上，什么时候该用力，什么时候该收手，和这个癌「陷得有多深」有关。

◆ 二、先把话说清：什么叫「狠打」

「狠打」不是一个医学词，是老百姓的说法。医生们说的是剂量强度：单位时间里给到多少药，疗程之间隔多久。剂量高、间隔短，就是强；剂量低、间隔长，甚至中途停药，就是弱。

强，有代价。骨髓被压低，嘴里长溃疡，掉头发，感染，有时留下对心脏、对生育的长远影响。所以任何一位医生用强方案，都是在代价和收益之间称过的。

弱，也有代价。药量不够，癌细胞没死透，剩下的会被筛出来：活下来的，恰好是最不怕这个药的那一批。

于是问题变成：在什么情形下，强方案的收益大于代价？在什么情形下，弱方案不但代价小，而且能让癌「怕药的那一批」继续占着地盘？

这个问题不是本书发明的。肿瘤学家问了半个多世纪。本书能做的，是在这个老问题上加一条分界线：沿着前面几章讲过的「锁死三期」来分。

先复习一下，用家常话：弹性期的癌，像一根被压弯但没折的树枝，松手还能弹回去；硬化期的癌，像已经定了形的树枝，不会自己弹回，但用力还能掰回来；锁死期的癌，像长死了的老枝，再怎么掰，掰不回，只能想办法绕开它。这三期怎么量，上一章讲过，而且书里一直说明，这是待验的分法。

◆ 三、先看治好了的那几种

要谈「狠打」，得先看看它最辉煌的战果。

1948年，波士顿的 Farber 给患白血病的孩子用了一种叶酸拮抗剂，孩子的病情出现了短暂缓解。这是现代化疗的起点之一。后来的几十年里，儿童急性淋巴细胞白血病从几乎必死，变成了大多数孩子可以治愈的病。今天在条件好的医疗中心，儿童这种白血病的长期生存率大约在九成上下。这个数字背后，是多种药物联合、分阶段、足剂量、长疗程的方案，一轮一轮摸索出来的。

霍奇金淋巴瘤是另一个例子。1960年代末到1970年，DeVita 等人把几种药合在一起用（MOPP方案），让相当一部分晚期患者得到了长期缓解，其中不少人没有复发。后来 Bonadonna 等人的 ABVD 方案取代了它，毒性更小。到今天，大部分霍奇金淋巴瘤患者可以治愈。

睾丸生殖细胞瘤则是实体瘤里的奇迹。1970年代，Einhorn 把顺铂和长春碱、博来霉素合用，让原本致命的晚期睾丸癌，变成了大多数人可以治愈的病。今天，即使是已经转移的睾丸生殖细胞瘤，治愈率仍然很高，总体可以到八成以上。〔具体百分比随分期和危险度分层而不同，待核〕

这三种病有一个共同点：它们是用强方案、在短时间内打下来的，而且「打下来」的意思是治愈，不是拖着。

那么它们为什么吃这一套？这是下面几节要认真讲的。因为这里有一个竞争解释，必须摆出来。

◆ 四、当年为什么要「狠」：两条老道理

先交代一下，「早点狠打」的想法不是本书的。

1977年前后，Norton 和 Simon 提出过一个模型：肿瘤越小，长得越快。所以化疗把肿瘤打小之后，剩下的细胞反而分裂得更快，应该趁这个时候紧跟着再打。后来有了「密集化疗」（dose-dense）的思路，把疗程之间的间隔缩短，这个想法的源头就在这里。

1979年，Goldie 和 Coldman 提出另一个模型：癌细胞在增殖中不断产生新的突变，每多一次分裂，就多一分出现耐药细胞的机会。肿瘤越大，越可能已经藏着耐药的克隆。所以最好在肿瘤还小的时候，尽早用上几种不互相交叉耐药的药，各个击破。

这两条道理，都在说同一件事：时间在帮癌细胞。拖得越久，耐药的越多。

它们解释了为什么治愈性化疗强调足量、按时、联合。至今仍是教科书的内容。

可是这两条道理有一个盲点：它们把癌细胞看成一堆会突变、会分裂的东西，主要变量是数量和突变率。至于这些细胞是什么「状态」，有没有退路，它们讲得很少。而本书想补的，恰恰是「状态」。

◆ 五、睾丸癌：两种解释，一个都不能丢

为什么睾丸生殖细胞瘤对顺铂这么敏感?

本书的读法是这样：睾丸生殖细胞瘤来自生殖细胞，它和胚胎的「开工状态」离得很近。它的细胞还带着很强的原身份，没有在长期慢性损伤里被改写得面目全非，更没有被一层一层的伤口式环境和纤维组织固定住。用本书的话说，它多半停在弹性期：形状和路都还可以被推回去。化疗一下去，整个系统的退路很少，细胞大面积死亡，剩下的又缺少「躲起来」的土壤。

这是一种解释。但不是唯一一种，而且它有一个很有力的对手。

对手是「野生型 p53 加凋亡预激」。意思是：睾丸生殖细胞瘤里，TP53 这个基因极少发生突变，多数时候是正常的野生型。DNA 一受损，正常的 p53 马上启动细胞自杀程序。再加上，这类细胞的线粒体处在一种「预先备好」的状态，只差一个信号就走向凋亡，学界把它叫作凋亡预激（apoptotic priming）。Lutzker 和 Levine 等人在1990年代的工作，指向了野生型 p53 与

睾丸癌细胞药物敏感的关系；后来的 Sarosiek 等人（2017）、Ni Chonghaile 等人（2011）则从线粒体预激的角度，说明了细胞「离自杀线多近」，对化疗的反应就有多大差别。〔以上人名年份为大意，具体结论待核〕

这个解释说得通，而且有数据。它还有一个旁证：睾丸癌里少数 TP53 出问题、或者凋亡通路被削弱的病例，更容易对顺铂耐药。〔待核〕

两种解释，有什么区别?

第一种（弹性期）说的是：癌细胞「在哪个位置」，决定了药的效果，重点在可塑性和退路。第二种（p53与预激）说的是：癌细胞「自杀开关」的状态，决定了药的效果，重点在细胞死亡通路。

它们不一定互斥。一个细胞的可塑性高、原身份稳、没有被固定，很可能同时意味着它的凋亡通路也完好。一种状态，两个侧面。

但本书不愿意偷偷合并它们。因为它们给出的预测不同：

如果「弹性期」是主要原因，那么在同一瘤种里，同样 p53 野生、同样预激程度的肿瘤，可塑性评分更高、染色质更接近原身份的，应该更敏感；而在别的瘤种里，那些原身份已被固定的肿瘤，即使 p53 野生，也应该更难治。

如果「p53 与预激」才是主要原因，那么只要测量预激程度，就能预测疗效，可塑性评分不会提供额外信息。

这是一个可以在样本里分开的问题。分得开，是好事；分不开，也要老实说。

还有一个必须说出来的现象。成熟畸胎瘤（睾丸癌里的一种成分）通常不怕化疗，需要手术切除。它由已经分化得很成熟的组织组成，恰好说明：当细胞已经走到一个稳定的、成熟的状态，化疗杀不了它。这一点，本书看作对「状态决

定疗效」的一个朴素旁证，但它不能证明「锁死期」这个概念，因为成熟畸胎瘤本来长得慢、分裂少，药物对不分裂的细胞本来就差。这又是一个竞争解释。

再往前走一步，有一件事值得提醒：同样是血液里的癌，同样是用强方案，结果并不相同。

儿童急性淋巴细胞白血病疗效很好，成人急性髓系白血病的长期生存率却低得多，老年人尤其如此。这里面有很多原因：老年人身体耐受差，药量只能打折；白血病本身的基因构成不同；复发后的耐药克隆又是另一回事。但从本书的角度看，有一点值得想：年轻的造血系统里，细胞的凋亡通路更「预备好」，这与 Sarosiek 等人关于发育阶段与化疗敏感性的工作方向一致。〔大意，待核〕换句话说，同样叫「白血病」，里面的人和细胞，所处的位置并不一样。

还有急性早幼粒细胞白血病（APL）：它根本不靠大剂量杀伤，而是靠维甲酸与砷剂，让癌细胞接着往下长成熟。这一例留到第26章细说。它说明一件事：同一种器官里的癌，不同亚型可以需要完全不同的打法。所以「强」和「弱」从来不是一把单一的尺。

这些例子都提醒读者：本书的三期分层不是要取代已有的分型，而是想在分型之上再加一个问题，这一团细胞现在是不是还能被推回去。

◆ 六、「何时狠打」，Gatenby 已经讲过了

现在要换一个方向。

有一位数学生物学家，Gatenby，早在2009年前后就提出了一个想法。在晚期、已经治不好的癌里，用最大耐受剂量一路打，会把对药敏感的细胞杀光。这反而给耐药的细胞腾出了地盘。所以不如把剂量控制在一个水平，让一部分敏感细胞留着，去压住耐药的细胞。这就是「适应性治疗」。

2019年，Staňková 和 Gatenby 等人在《JAMA Oncology》上把（作者次序与刊名〔待核〕）这个想法整理成「第一击、第二击」的框架：第一击，目标是尽可能杀伤；如果有可能治愈，就该一击到位；第二击，当治愈已不可能，目标变成控制，可以让耐药的出现得慢一点。他们讲的，已经就是「什么时候狠打、什么时候不该」。

所以本书不能说，「何时狠打」是本书多出来的。不是的。

本书多出来的，只有一小点：用什么标准来分。

Gatenby 一派用的分法，主要看耐药的代价：耐药细胞在没有药的环境里，长得比敏感细胞慢多少？代价越大，适应性治疗越有效。这是一个很漂亮的、可计算的分法。

本书想问的是：能不能再加一把尺，按这个癌「陷得多深」来分？弹性期的癌，退路少、状态没固定，第一击往往就能决定胜负；硬化期的癌，状态已经被固定了一部分，强打也许会触发更多的反弹，这时候适应性方案可能更有道理；锁死期的癌，推不回，这两种打法都不是出路，可能得换赛道。〔待验〕

这一把尺，是否比单看耐药代价更好用，不知道。本书把它标为「待验」。

为了让读者看清楚这件事，先用一个家常的比方讲适应性治疗的想法，再回到证据。

想象一块菜地，里面长着两种草：一种怕除草剂，长得快；一种不怕除草剂，长得慢，因为它把力气花在了抗药上。你一次次用重药，怕药的草死光，不怕药的那种就没了对手，慢慢占满整块地。如果你只下到让总量降到一半就停，怕药的草留着，它长得快，会重新占地，而且会挤住那种慢吞吞的抗药草。这样你就能把地「养」在一个可控的状态里。

这个想法的条件很苛刻：第一，怕药的细胞得确实能压住不怕药的细胞，也就是耐药要有明显的代价；第二，监测得跟得上，要有一个可靠的指标（前列腺癌的 PSA 恰好是一个）来判断什么时候停、什么时候再用；第三，目标得是控制，不是治愈。

这三个条件，在前列腺癌里算是比较接近的，所以它成了第一块试验田。在别的癌种，指标不那么好用，耐药的代价也不清楚，适应性治疗能不能推广，还没有答案。

本书想问的是：这些条件，是否与「硬化期」重合？在硬化期，细胞状态已经被固定了一部分，细胞之间的竞争关系也更稳定，也许才是适应性治疗最有效的位置。在弹性期，竞争关系还没有定型，用强方案把它一下打光，才是更合算的。这个想法，没有任何人证明过。

◆ 七、硬化期：前列腺癌的证据，要如实讲

说到硬化期的间歇方案，前列腺癌是最容易被拿来举例的。可是这里的证据，必须如实地讲，不能讲得比它实际的更好。

先讲一项小研究。2017年，Zhang 等人在《Nature Communications》上报道了一项针对转移性去势抵抗性前列腺癌的适应性阿比特龙研究。他们根据 PSA（前列腺特异抗原）的变化调整用药，PSA 降到一定水平就停药，回升了再用。参加的人不多，十来位，没有设对照组，是单臂。结果看起来很有希望：许多人的病情控制得比历史对照更久，累计用药量也少了。但它是小样本，单臂，不能当成定论。

再讲一项大研究。SWOG 9346 是一项很大的随机试验，三千多位晚期激素敏感型前列腺癌患者，随机分成持续雄激素剥夺治疗和间歇雄激素剥夺治疗两组。结果在2013年由 Hussain 等人发表在《新英格兰医学杂志》：研究没有能

够证明间歇治疗「不比持续治疗差」（非劣效）。也就是说，统计上，不能说间歇治疗的生存期不比持续治疗短。同时，也没有证明它更差。两组中位生存期差得不大，但可信区间碰到了事先定的界线。

另有加拿大的 NCIC PR.7 试验（Crook 等，2012），针对放疗后 PSA 复发的患者，间歇治疗在总生存上没有被判定为更差，生活质量上部分指标更好。〔具体结论细节待核〕

把这几项放在一起，诚实的读法是：间歇方案在某些人群里也许不差，还能少受些罪；但「间歇优于持续」远远没有被证明，在有的人群里连「不差」都没有被证明。

所以，本书把「硬化期适应性或间歇方案占优」这一半，一律写作待验。它是一个由三期分层推出来的预测，不是一个已被证实的结论。

这一点，读者必须记住：如果有人拿本书的话去跟医生说「你应该给我爸停药」，那是误用。具体方案，请听你的医生。

◆ 八、锁死期：换赛道

第三种情形，是锁死期。

锁死期的意思是：这个癌已经长在一个很稳定的状态里，推不回去，也没有明显的松动。再用强药，不过多杀一些细胞，剩下的很快又占回来；用弱一点的药，它也不觉得痛。

这时候，剂量大小不再是主要问题，问题是路线：换一种杀法，还是换一种目标。

换赛道可以是靶向药，对着癌里那个被依赖的突变下手；可以是免疫治疗，让身体的守门人重新认出它；可以是分化治疗，不杀它，而是想办法让它长成熟

（第26章细说）；也可以是把目标放到生活质量和时间上，让人少受罪、多过点日子。

哪一条适合哪个人，是医生和患者一起决定的事。本书不做推荐。

本书只想做一件事：把「换赛道」从一个失败的词，还原成一个中性的词。有人把换药看成医生没办法了，其实在这个框架里，到了锁死期还死磕同一条路，才是不合道理的。

有一件事常被忽略：到了锁死期，「强」和「弱」的争论不再重要，但「早」和「晚」仍然重要。越早弄清楚这个癌属于哪一类，越有机会在它还没锁死之前，把能用的弹性期窗口用上。这也是第六编要讲的方向：赶在锁死期之前。

关于锁死期，还要再说两句，免得读者误解。

第一，「换赛道」不能理解成「换一种更新的药」。新药有新药的证据，也有新药的不确定。靶向药、免疫药的价值，都要看具体的癌、具体的突变、具体的指标，这些都不是本书讲得清的。

第二，「锁死期」是一个待验的分类，不是一个判决书。任何人，包括医生，都不应该仅凭这个词就对一个患者说「没办法了」。本书里的锁死期，只是一个研究者想用来检验的假说：有没有一类癌，其状态已经稳定到「推不回」？如果有，它们的共同点是什么？

第三，换赛道也包括身体和心里的赛道。对很多人来说，到了某个阶段，最重要的不是再延长多少时间，而是怎样让日子过得舒服一些。姑息医学，现在被越来越多的医院放到治疗的早期，而不是留到最后。Temel 等人（2010，《New England Journal of Medicine》）报道，晚期肺癌患者早期介入姑息

治疗，生活质量更好，而且生存期并没有缩短。〔大意，待核〕这是对「换赛道」的一个有力提醒：目标可以有好几个。

◆ 九、治疗也落在这条回路上：Phoenix Rising

还有一件事，本书不能绕开。治疗，也会参与塑造癌的下一步。

第16章提过 Phoenix Rising（凤凰涅槃）通路（Li 等，2010；Huang 等，2011）：正在凋亡的细胞，通过 caspase-3 等分子释放前列腺素E2（PGE2）等信号，反过来促进周围细胞增殖，帮助伤口愈合、组织再生。放疗杀死的肿瘤细胞，经过类似的通路，能促进残余肿瘤细胞的再生。

这个发现的意思是：杀死细胞，对周围的幸存者来说，是一个「伤口」的信号。于是幸存的细胞，被推向修复，也就是推向再生。

本书的全书母题最后一句，「治疗也落在同一条回路上」，几乎就是这件事。要老实说：这一点是 Phoenix Rising 的发现，本书只是承接，没有多出什么。本书多出来的，只是把它放到三期的框架里问：这个反弹的力度，是否与癌所处的期有关？弹性期的反弹，大概因为原身份的细胞容易恢复正常功能，所以「再生」不等于「再生癌」；硬化期的反弹，因为状态已经半固定，更容易把修复推回癌的方向。这是一个推测，待验。

这对「狠打」意味着什么？一个提醒：强度大的治疗，除了杀死细胞，也会产生一大批「死亡的信号」，要看这批信号落进什么样的土里。如果土已经被固定，信号就可能变成燃料。

不过，Phoenix Rising 的证据，大多来自细胞和动物实验，在人体里的重要程度，仍在争论。有人用环氧合酶抑制剂（阻断 PGE2）来配合放化疗，是一个活跃的研究方向，但临床结论远没有定论。〔待核〕

◆ 十、什么证据会推翻这一条定律

现在可以把「随期剂量律」完整地说出来了：

弹性期，强方案可能占优；硬化期，间歇或适应性方案可能占优；锁死期，剂量不是主要问题，可能该换赛道。〔待验〕

这是一个有风险的断言，所以必须同时说它怎么才会错。而且要「双向」地错：

一、如果在硬化期的患者里，按事先写定的可塑性指标分层后，最大耐受剂量仍然稳定优于间歇或适应性方案，这条定律的硬化期部分就作废。

二、如果在弹性期的患者里，适应性方案反而优于强方案，这条定律的弹性期部分也作废。

三、如果三期的划分，在同一瘤种内不能预测上面两件事的差别，那么三期这把尺本身就没用。

怎么验证？先要有回顾性的数据：把已经做过的治疗队列，用治疗前的活检样本或循环肿瘤 DNA（ctDNA），按事先定好的可塑性评分分层，再回头看不同强度方案的结果。这样做便宜，但有偏倚：强方案多半给了身体好的人。所以要做小型前瞻试验，随机分组，才能有说服力。

本书不会假装已经做过。做了，才算数。

最后，要再说一遍：下面这个说法是不对的，「所以患者可以自己决定强弱」。不可以。分期怎么判，用什么方案，要看医生综合各种检查的判断。

再补一层现实的考虑：回顾性分层看起来简单，其实有三个坑。第一，治疗前的活检样本常常取得太少，取在肿瘤的哪一块，可塑性评分就可能差很多，这叫瘤内异质性。第二，ctDNA 能告诉我们有多少肿瘤 DNA 在血里，却未必能告诉我们细胞的状态。第三，强方案通常给了体力更好的人，于是「强方案结果更

好」里混着「人本来就更好」。这三个坑，决定了本书不敢拿回顾性数据当结论，只敢拿它当提出假说和排除明显错误的工具。

读到这里，有的读者可能会觉得奇怪：这一章讲了这么多，却处处说「待验」，是不是等于什么都没讲?

不是。这一章讲清楚的，有四件事：一，治愈性化疗在哪些癌里发生，有哪些公认的原因；二，「何时狠打」这个老问题，已经被谁、在什么时候回答到哪一步；三，前列腺癌间歇方案的证据实际是什么样；四，治疗引起的修复反应，有实验室证据。这四件事，每一件都有出处，读者可以去查。

这一章没有讲清楚的，也有四件事：弹性期与凋亡预激能不能分开；按可塑性分层比单看耐药代价是否有用；硬化期的间歇方案是否占优；Phoenix Rising 的反弹力度是否与三期有关。这四件事，本书写成待验，并且写了怎么验。

把已知与待验分开，是为了让读者知道，哪里是地面，哪里是还在铺的桥。把桥当成地面走，才会掉下去。

◆ 十一、放回日子里

回到赵琳。

她后来跟着父亲又去了一次复诊。这回她没有再问「药怎么能停」，而是问了医生三个问题：我父亲的病现在算哪一种情况？停药是看什么指标？如果指标回升，下一步是什么?

医生画了一条曲线给她们看。父亲的指标像一条在山谷里来回走的路，上山了就用药，下山了就歇。医生说得很清楚：这样做，是看他的具体情况，不是对所有人。

那天晚上，赵琳陪父亲在小区里走了一圈。老赵说，他这辈子教物理，最服的是「看条件」。同样一块铁，在这个温度下该敲，在那个温度下一敲就裂。

赵琳回家，在本子上写下一句话：先问清楚位置，再谈打多重。

你也许有亲人正在治疗。明天你能做的小事，不是替医生做决定，而是陪着去，记下三个问题，听医生怎么答。如果你自己身体或者心里难受得厉害，请找医生。

带走的话

对同一种癌，打多重和什么时候收手，不是意志问题，要看它陷得有多深；这个深浅，也还在被验证。

本章判错句

若在按可塑性分层的队列里，硬化期最大耐受剂量仍稳定优于间歇或适应性方案，或弹性期适应性方案优于强方案，则随期剂量律作废。

想一想

1. 你听过的「治疗要彻底」和「别过度治疗」，各自适合什么样的情形？
2. 如果医生让你的亲人停一段药，你会想问他哪三个问题？

◆

19

第19章

先到的不是癌细胞

◆ 一、一位烘焙师的那场复查

何婉四十七岁，在一家社区面包店做烘焙师，凌晨四点起床和面，已经做了二十多年。三年前，她的右乳切除了一个两厘米的肿块，淋巴结干净，医生说，早期，预后不错。

她按时吃药，按时复查，日子又回到了面粉和烤箱的气味里。

这一年秋天，一次常规复查，影像科的医生在她肺里看见了几个小点。后来的检查证明，那是乳腺癌的转移。

何婉后来对朋友说的一句话，被朋友记住了：「我就是想不通，它是怎么知道要去肺里的？」

这句话问得很准。一个癌细胞离开乳房，进入血流，要路过心脏、肝、肺、骨头、脑，哪里都经过。可是它偏偏在肺里落了脚，而且是在三年之后。

更让人想不通的是，不是每一个离开原发灶的癌细胞都能长成转移灶。绝大部分在路上就死了，少数落下了，也常常睡着，一睡就是好几年。

本章讲的是一个近二十年来越来越被重视的想法：癌细胞到达之前，目的地可能已经被「布置」过了。

◆ 二、老问题：种子为什么落在这块土里

这个问题不是新的。

1889年，英国外科医生 Stephen Paget 统计了几百位乳腺癌患者的尸检记录，发现转移不是随机散落的，肝、骨、肺常见，脾却很少，尽管脾里的血流并不少。他提出「种子与土壤」：种子（癌细胞）到处飞，但只有落到合适的土里，才能长。

另一个解释来自 James Ewing，1928年前后。他认为，转移的去处，主要由血流的走向决定：血从哪里流过去，细胞就落在哪里。乳腺癌的血先回心脏、再进肺，所以肺先受影响；结直肠癌的血经门静脉进肝，所以肝先受影响。这叫做血流动力学解释。

今天看，这两种解释各对了一部分。血流决定了「路过哪里」，土壤决定了「能不能落脚」。Fidler 在2003年写过一篇回顾，把这两派的证据收在一起，结论大致是：两个都需要。

还有第三个方面：癌细胞本身的特性。Massagué 实验室等人，在2000年代初，从乳腺癌细胞里找到了一批「偏爱肺」「偏爱骨」的基因表达特征（Minn 等，2005）。也就是说，种子本身也分类。

所以，到了2000年代，转移的解释至少有三条线：血流，种子，土壤。

然后有人问了一个新问题：这块土，是原本就合适，还是有人事先把它改好了？

◆ 三、Kaplan 2005：先到的是骨髓来的细胞

2005年，Kaplan 和 Lyden 等人在《Nature》上发表了一项很有名的小鼠研究。

他们发现，在小鼠体内，原发肿瘤会向全身发出信号，让骨髓里的一类细胞（表面带 VEGFR1，来自造血系统的前体细胞）被动员出来，沿着血流先于癌

细胞到达肺。它们在肺里聚集成团，让局部的纤连蛋白增加，等于在肺里搭起了一个小小的「着陆台」。之后到达的癌细胞，才在这些地方落下来、长起来。

更关键的一点：如果用抗体把这批骨髓来的细胞挡住，或者把它们去掉，转移就明显减少。

这就是「预转移龛」（pre-metastatic niche）这个概念的起点。龛，是壁上放东西的小凹处。「预转移龛」，是还没有癌细胞来之前，就已经备好的那个小凹。

在此之前，也有线索。Hiratsuka 等人在2002年发现，原发肿瘤会诱导肺的血管内皮细胞表达一种叫 MMP9 的酶，肺因此更容易让癌细胞着陆。后来他们又发现，原发灶分泌的因子会让肺里出现一类带 S100A8、S100A9 的炎症分子，吸引髓系细胞过来。（Hiratsuka 等，2006）〔具体细节待核〕

2009年，Psaila 和 Lyden 在《Nature Reviews Cancer》上写了一篇综述，标题叫「转移龛：适应外来的土壤」。这篇综述把已有的线索串起来，大意是：龛的形成有几步，原发灶分泌可溶性因子和囊泡，动员骨髓细胞，改造细胞外基质，召集炎症细胞，改造血管，最后癌细胞到达，找到一个已经对它友好的地方。

后来的研究又补了几块。Erler 等人（2009）发现，缺氧的原发灶会分泌赖氨酰氧化酶（LOX），先去远处的器官改造基质。Peinado 等人（2012，《Nature Medicine》）发现，黑色素瘤分泌的外泌体（细胞放出去的小囊泡）能「教育」骨髓来的前体细胞，让它们倾向于促转移的状态。Costa-Silva 等人（2015）发现胰腺癌的外泌体能让肝里的库普弗细胞分泌纤维化相关因子，为肝转移做准备。Hoshino 等人（2015，《Nature》）发现，外泌体表面的整合素种类不同，会把它们送到不同的器官，肺、肝、脑各有各的「邮编」。

这些工作，一块一块，描出了一个画面：原发灶不只是往外扔种子，它还在替自己的种子选址、整地。

◆ 四、一个必须交代的限度

这是一个有吸引力的画面，所以更要说清楚它没有证明什么。

第一，大部分证据来自小鼠，而且常常是把肿瘤细胞接种到小鼠身上的模型。人体里的预转移龛，证据少得多。有一些报道，在人的前哨淋巴结里看到过转移前的改变（比如淋巴管增生），也有在患者血液里测到外泌体蛋白与转移风险相关的研究，但样本小，多数没有前瞻验证。〔待核〕

第二，癌细胞散播得很早。Hüsemann 等人（2008，《Cancer Cell》）在小鼠和人的资料里提出，乳腺癌细胞可以在原发灶还很小、甚至还没有被诊断出来时，就已经离开了。所以「先改土、后撒种」并不是唯一的顺序，种子也许早就在路上，龛是和种子一起、甚至在种子之后形成的。

第三，转移是一个低效率的过程。绝大多数循环的癌细胞活不下来。龛的作用，也许是把这个低概率往上抬一点，不是从无到有。

所以，本书对预转移龛的态度是：承接，写作「有证据，主要在动物，人体待验」。

◆ 五、这块土是怎么被改的：像一场远程的伤口

现在可以问本书自己的问题了：为什么这些改动看起来这么熟悉？

仔细看龛里改了什么：炎症细胞聚集，髓系细胞进来，基质变硬，纤连蛋白增加，血管通透性升高，局部的免疫抑制。这些，几乎全是「伤口愈合的前几步」。

也就是说，肿瘤并不是在远处发明了一套新东西，而是在远处的器官里，唤起了一场伤口式的反应。

回想前面讲过的：许可指数，是慢性炎症、伤口签名、衰老签名的合成，表示土壤对已有克隆放行到什么程度。预转移龛，可以读作：肿瘤替自己的下一站，主动把那里的许可指数拉高。

原来是空气、油烟、感染等外因，把土壤改成「放行」状态。现在是肿瘤自己充当了那个外因，远程发出信号，改的是别的器官的土。

这和肿瘤是一个「不对身体负责的器官」的说法连得起来。一个器官如果有自己的内部分泌、对外的指令、对远处的影响，它就不只是一团细胞，而是一个能「布局」的东西。Egeblad 等人（2010）讲过「肿瘤作为器官」，本书承接。

这里本书想加一点，也只是一点：龛的形成和消退，是否也有「收工时间」？在远处器官里被唤起的那场伤口反应，会不会本来该收工，却被原发灶的信号不断续上，收不了？如果是，那么切除原发灶之后，远处的龛应该逐步消退，但消退的快慢，在不同的人身上可能不同。

这是一个可以问的问题，但本书还没有答案。

◆ 六、同一个「龛」，三位旁观者会怎么看

为了公道，不妨设想三位研究者站在同一张显微镜图片面前，那张图里，是肺里一片聚集了髓系细胞、纤连蛋白增多的区域。

第一位是做血流动力学的。他会说：这里本来就是乳腺癌的血最先流经的地方，聚集的细胞不过是肺毛细血管床本来就多的缘故，别把后果当原因。

第二位是做种子特性的。他会说：这个肿瘤的细胞自己就带着适合肺的基因特征，龛有没有，它都会落在这里，龛至多是锦上添花。

第三位就是做龛的。他会说：我把骨髓来的这批细胞挡住之后，转移就少了，说明它不只是旁观者。

三位都有证据，三位都不能被忽略。目前比较稳妥的说法，是把三者看成同一个过程的三层：路线（血流）、种子（细胞自身）、落脚处（龛）。每一层都能影响结果，影响的大小因癌种而异。

本书的立场，是站在第三位旁边，但不把第一、第二位赶走。

◆ 七、手术、治疗，会不会也在改土

这个想法引出一个让人不安的问题：手术本身，是一个大伤口。

Krall 等人（2018，《Science Translational Medicine》）在小鼠模型里发现，手术引起的伤口反应，可能会让休眠的转移灶苏醒。他们还提出，围手术期使用某种抗炎药物加上免疫药物，可能降低这种风险，不过那是小鼠的结果，加上少量人的初步观察，距离临床建议还很远。〔待核〕

Tohme 等人（2016，《Cancer Research》）报道，肝缺血再灌注损伤之后，中性粒细胞形成的网状结构（NETs）可能促进癌细胞在肝里停留。〔待核〕

还有上一章提到的 Phoenix Rising：放疗、化疗杀死细胞，也会释放修复的信号。

这些研究，大多是动物实验，没有一个可以直接变成对患者的建议。不能因此说「手术会促进转移，所以不要做手术」。绝大多数早期癌，手术是治愈的主要手段，益处远大于这些假设中的风险。这里只是要说明一件事：伤口反应是一个中立的机制，它可以服务愈合，也可能被癌利用。

何婉的医生没有提过这些。因为没有证据要求他提。具体方案，请听你的医生。

◆ 八、休眠：落下了，却不长

何婉的癌细胞落在肺里，为什么三年之后才长出来?

休眠是转移里最让人着迷的现象。散播出去的癌细胞，可能停在骨髓、肺、肝里，不分裂，也不死，有的几年甚至十几年后才醒。

关于休眠，有不同的解释。一种是细胞自己的状态：它们进入了一种不分裂的静止，像一颗干燥的种子。一种是免疫的压制：免疫系统把它们压在一个平衡里，这就是前面讲过的「平衡期」。还有一种是土壤的状态：那里没有适合它长的信号，比如缺少基质的硬度、缺少血管。

最后一种，正好和龛接上了：龛，既可以帮助着陆，也可能决定什么时候醒。Ghajar 等人（2013，《Nature Cell Biology》）报道，休眠的乳腺癌细胞，倚靠在稳定的微血管旁边，稳定的内皮细胞释放的信号让它们保持休眠，而新生的血管尖端则会让它们醒来。〔细节待核〕

把这个放回本书的话：休眠的癌细胞，可以看作一粒落在「弹性期的土」里的种子；土被唤醒成伤口状态，种子就醒了。

这是一个有道理但尚未证实的读法。竞争解释也有：癌细胞自身的干性程度、获得突变的数量，同样可能决定醒来的时刻。

◆ 九、临床上，这条线现在能用在哪里

读者可能会问：知道了龛，对患者有什么用?

坦白说，目前几乎没有用在临床决策上。预转移龛主要是研究的概念。在医院里，转移的判断仍然靠影像、肿瘤标志物、活检。

它可能带来的方向有这几个：一是早期发现，比如研究能不能在血液里测到与龛相关的外泌体或蛋白，提前预警转移。二是预防，比如在高风险患者里，能

不能打断龛的形成。三是围手术期的管理，如果手术的伤口反应确会唤醒休眠的癌细胞，那么手术前后的炎症管理就可能成为一个研究方向。

这三个方向，都还在早期。任何声称「已经能用某种食物或补品阻断预转移龛」的说法，读者都应当当作没有证据的话。如果有人这样向你推销，请先问你的医生。

◆ 十、本书对预转移龛的取舍

把以上几节放在一起，本书在预转移龛这一章上，承接什么，多出什么，不多出什么。

承接的：龛的存在，Kaplan　2005 及其后的整套工作；「种子与土壤」的老问题；血流动力学解释，Fidler 对两派的合并。

多出的：只有一个读法，也是待验的读法：龛是肿瘤对远处器官的许可指数的主动拉升；龛有自己的收工时间；分期越深（越靠近锁死期），这种拉升越容易发生。

不多出的：本书不声称发现了龛，也不声称龛是转移的唯一原因，更不能说人体里已经证明了。

这个读法有一个能输的预测：在人体的前瞻性样本里，如果转移灶出现之前，目的器官的伤口签名没有升高，或者升高的程度与随后转移出现的时间、位置无关，那么「肿瘤主动拉升远处许可指数」这一读法就不成立。

还有一个常被问到的问题：既然肿瘤会为转移改土，那么原发灶一切除，这个土会不会自己恢复？现有的动物研究里，有些龛在去除原发灶之后会逐渐消退，有些似乎留下了痕迹，目前没有统一的说法。人体里，更是缺少直接的观察。本书只能把它记作一个开放的问题，也是上面那个「龛有没有自己的收工时间」的另一种问法。

◆ 十一、放回日子里

何婉后来的治疗，由她的医生安排。

她在候诊时，看着墙上的宣传册，想起了小时候烤面包的情景：面团发酵，要的是温度、湿度和时间，酵母到了，没有合适的环境，也发不起来。

她把这个想法讲给同事听，同事说，那你以后是不是得天天检查肺?

不是的。何婉说，医生给我定了复查的时间。我能做的，是按时去，别自己乱想，别听了一个新闻就把药停了。

这也许是转移这个话题留给普通人的一个很小的办法：不要把转移想成一个神秘的、不可知的东西，它有它的路径，也有医生在研究怎么拦。按医嘱复查，睡好觉，身体或心里难受得厉害，找医生。

带 走 的 话

癌细胞到达之前，目的地也许已被远程整过地；但这个画面主要来自动物，在人身上仍要等证据。

本 章 判 错 句

若在人体前瞻样本中，转移灶出现之前，目的器官的伤口签名没有升高，或其升高与后来转移的位置、时间无关，则「肿瘤替自己的下一站改土」作废。

想 一 想

1. 种子、土壤、血流，三种解释里，哪一种最容易被你的日常经验接受? 为什么?
2. 为什么「动物实验里成立」和「人身上成立」是两回事?

◆

20

第20章

局部的我，吃掉整体的我

◆ 一、一件越穿越松的毛衣

老郭六十三岁，退休前是一家钢厂的调度员。去年春天，他被诊断为胰腺癌。

最先让女儿觉得不对的，不是病，而是他的毛衣。那件灰色的毛衣，从前穿着刚好，现在领口塌下来，袖口一直盖到手背。

女儿给他做了他爱吃的红烧肉、蒸鱼、小米粥，每一样他都吃一点，可是体重还是一周一周地掉。他自己也说：「我不是不吃，我是吃了不长。」

他的手背上，筋一根一根地浮出来。他走几步路就累，上楼要歇两回。医生说，他有恶病质。

女儿听不懂这个词，回去查，查到的解释是：晚期癌症患者出现的进行性消瘦、肌肉减少，不能被单纯增加饮食逆转。

「不能被单纯增加饮食逆转」，这几个字让她难受了很久。因为她的全部努力，就在做饭上。

本章要讲的，是这个不太被谈论、却非常重要的现象：癌细胞并不只是在原来的地方长，它还会让全身的机器都改变运转方式。

◆ 二、恶病质是什么，不是什么

先把词说清楚。

恶病质（cachexia）不是单纯的「吃得少」，也不是一般的「瘦」。2011年，Fearon 等人在《Lancet Oncology》上发表了一个国际共识定义，大意是：伴随基础疾病的、以持续的骨骼肌丢失为特征的综合征，不能被常规营养支持完全逆转，会导致进行性的功能损害；有没有脂肪丢失，不是必要条件。他们还给了一个诊断的参考：12个月内体重下降超过5%，或者本来就偏瘦的人体重下降超过2%，同时合并肌肉减少。〔数字口径待核〕

共识还把恶病质分成三期：恶病质前期，恶病质期，难治性恶病质期。也就是说，它也是一个有阶段的过程。

它很常见。常被引用的说法是，在晚期癌症患者里，大约有一半以上会出现恶病质，并且有相当一部分（常见的说法是约两成）癌症死亡与它直接相关。〔这些数字来源不一，待核〕胰腺癌、胃癌、肺癌里尤其多见。

它为什么重要？因为它不只是外表的问题。肌肉丢失了，人对化疗的耐受会下降，感染的风险会增加，生活质量会下降，生存期也会缩短。

也要说清楚它不是什么：它不是患者不努力吃，不是家属没照顾好。这一点，对很多家属来说，是最需要被说出口的话。

◆ 三、第一种读法：肿瘤抢走了营养

最容易想到的解释，是肿瘤抢了身体的营养。

这个解释有一点道理。肿瘤细胞确实是高耗能的，糖酵解旺盛，要摄取大量葡萄糖，产生大量乳酸。乳酸被运到肝，肝再把它变回葡萄糖，这个循环（Cori循环）是耗能的，每转一圈，身体净亏一点。有人因此提出，肿瘤让宿主处在一种「无效循环」里。

可是这个解释有一个问题：很多恶病质患者的肿瘤并不大。一个很小的胰腺癌，可以让人在几个月里掉掉二十几斤；一个很大的、长得慢的肿瘤，反而可能

不引起明显消瘦。如果只是肿瘤抢营养，瘦的程度应该与肿瘤大小成正比，实际并不是。

而且，多吃一点，并没有把体重补回来。

所以，更主流的读法是下一种。

◆ 四、第二种读法：全身的炎症与代谢被改写

当代研究的主要方向是：恶病质是一种全身的、由炎症和代谢紊乱驱动的状态。

早在1980年代，Beutler 和 Cerami 等人研究一种导致动物消瘦的因子，把它叫作 cachectin，后来证明就是肿瘤坏死因子（TNF）。后来，白细胞介素-6（IL-6）、白血病抑制因子（LIF）等等，一个一个被加入名单。

这些炎症因子进了血液，作用到几个地方。

在肌肉：激活泛素—蛋白酶体等分解通路，Bodine 等人（2001）找到了两个关键的肌肉特异的泛素连接酶，叫 MuRF1 和 atrogin-1，肌肉蛋白因此被一块一块拆掉。

在脂肪：白色脂肪被「褐变」，从储存能量变成产热耗能。Petruzzelli 等人（2014，《Cell　Metabolism》）报道，在小鼠模型里，这种变化发生得很早，甚至早于肌肉的丢失。Kir 等人（2014，《Science》）发现肿瘤分泌的甲状旁腺激素相关蛋白（PTHrP）能驱动脂肪的这种变化。

在肝：急性期反应被打开，肝合成大量急性期蛋白（比如 C 反应蛋白），把氨基酸从肌肉里抽走用于这类合成。

在大脑：食欲下降，更特别的是，有一种叫 GDF15 的分子，作用于脑干里的 GFRAL 受体（Hsu 等人，2017，《Nature》等），让人没有食欲、恶心。

2024年，Groarke 等人在《New England Journal of Medicine》报道了一个针对 GDF15 的抗体（ponsegromab）的二期试验，结果显示能增加体重、改善食欲等指标。这只是二期试验，更大规模的结果还要等。〔细节待核〕

另有一类药物 anamorelin，是模拟饥饿素的受体激动剂。Temel 等人（2016，《Lancet Oncology》）的试验显示，它能增加瘦体重，但没有改善握力。它在日本被批准用于恶病质，其他国家的情况不同。〔待核〕

这些，说明恶病质不是一个原因造成的，是一整套回路被打开了。

◆ 五、从本书的角度看：一场全身规模的「不收工」

现在要问本书的问题：这和「过期指令」有什么关系?

注意，上一节里所有的变化，几乎都是急性炎症和伤口反应的典型特征：IL-6、TNF 升高，急性期蛋白升高，肌肉分解，供给重新分配，食欲下降。人受了重伤、严重感染的时候，这一套都会启动，让身体把资源集中在应急上。

在受伤的几天里，这一套是合理的：先保命，先把原料调到伤口去。可是当伤口愈合，它该关掉，回到平时的状态。

恶病质里，这套反应没关。它像一盏应急灯，一直亮着。

所以本书对恶病质的读法是：局部的肿瘤，把一场本该短暂的、全身规模的伤口反应，不断续上，让身体的收工时间常数在整体层面变得无限长。这是「收不了工」在全身尺度上的样子。

再看「自供比」。肿瘤这个局部的我，靠自己和被改造过的基质提供生长信号，对身体的调度越来越不听。恶病质是下一步：它不但不听整体，还把整体的资源转过来养自己、拖垮整体。局部的我，吃掉了整体的我。

但要说得谨慎。这里至少有三个竞争解释，不能被本书的读法盖住：

一、进化医学的看法。感染时的食欲下降、消瘦，本来可能是一种适应性的反应。Wang 等人（2016，《Cell》）在小鼠感染模型里发现，细菌感染和病毒感染时，进食对生存的影响不同。生病时不想吃，也许是身体的一种保护。癌症里这种反应被劫持，是延伸出来的，不一定是「收不了工」。

二、治疗本身的作用。化疗、放疗本身会引起恶心、没胃口，也会损伤肌肉。很多患者的消瘦是合并出现的。

三、肿瘤本身直接分泌因子。如 PTHrP、GDF15。这些是肿瘤的主动输出，不一定是身体的反应。

本书的读法与它们并不矛盾，但也不能替代。它的特别之处，是提出了一个可以验证的预测：恶病质的严重程度，应该更紧密地跟着全身的炎症与伤口签名的持续时间走，而不是肿瘤的大小；而且，伤口签名越早降下来（比如肿瘤切除或有效治疗后），恶病质的逆转越容易。如果在大样本里，恶病质严重程度只与肿瘤负荷相关，与炎症持续时间无关，这一读法就失败。这一点，待验。

◆ 六、「局部的我」这个说法，在这里是比喻

在继续往下之前，需要提醒一句：本书里说的「局部的我吃掉整体的我」，是比喻。

在医学上，它指的是这样一件事：肿瘤分泌的因子和引起的炎症反应，使全身的代谢向有利于肿瘤、不利于其他组织的方向偏移，而且这种偏移不受身体通常的调节所约束。这是一个已有大量证据支持的描述，不需要「我」字也能成立。

比喻只用来帮读者记住这个结构：一个局部，本来是整体的一部分，却把整体的资源、信号、节律都拉到自己的轨道上。比喻本身不是证据，证据在前面几节的炎症因子、肌肉通路和脑干受体里。

◆ 七、为什么多吃不管用

这也能回答老郭女儿的困惑。

假如恶病质只是营养不够，那么补足营养就够了。可是在炎症驱动的状态里，身体的机器在拆肌肉、烧脂肪，吃进去的东西，没有被用来重建，一部分又被消耗掉了。

这和一个人发高烧时的情形有点像：烧到三十九度，吃再多，体重也难维持。不同的是，发烧几天就退了，恶病质却是月计的。

这不是说营养不重要。营养支持，对维持体力、耐受治疗、生活质量依然有意义。营养师和医生会根据具体情况给建议，包括怎么吃、吃什么、要不要用营养补充剂。本书不给任何营养或用药建议，请听你的医生和营养师。

本书想说的，只是一句宽心话：吃不胖，不是做饭的人的错。

◆ 八、恶病质留给治疗的难题

最后说一个更远一点的影响。

恶病质患者，对化疗、免疫治疗的耐受和效果都更差，这一点许多研究的回顾分析都提到过。Flint 等人（2016，《Cell Metabolism》）的小鼠研究提出，肿瘤产生的 IL-6 可以改变肝脏的代谢，抑制酮体的产生，从而削弱免疫治疗的效果。〔待核〕

如果这个读法成立，那么恶病质不只是一个后果，它还会反过来影响治疗。这又落在了「治疗也在同一条回路上」。

所以，现在也有研究尝试把恶病质的管理提前，比如在化疗开始时就评估肌肉量和营养状态，及早干预。这些方向还在发展，没有统一的方案。具体怎么做，请听你的医生。

◆ 九、一个提醒：并非所有人都会走到这一步

最后还要讲一个平衡的话。

恶病质虽然常见，但不是所有的癌症患者都会出现。乳腺癌、前列腺癌、早期的大多数癌，很少出现典型的恶病质。它多见于晚期，多见于某些瘤种（胰腺、胃、肺、食管等），也与炎症水平、治疗反应有关。

所以，读到这一章的人，如果你的亲人刚刚诊断，不要把这里的描述当作必然会发生的预告。这一章讲的是机制，不是预言。如果你注意到亲人体重持续下降、吃得越来越少、越来越没力气，应该告诉医生，早一点评估，往往有更多可以做的事。

最后，从本书的立场再补一个观察：恶病质提醒我们，癌的故事不只发生在肿瘤里面。前面的章节谈形状、路、土，土主要指肿瘤周围的组织。恶病质把「土」扩大到了整个身体：肝、肌肉、脂肪、大脑，都成了土的一部分。治疗如果只盯着肿瘤，可能漏掉了那个更大的、一直亮着的应急灯。至于怎么关灯，今天还没有一个被广泛接受的办法，这也是为什么新药的试验受到那么多关注。

◆ 十、放回日子里

老郭那年冬天，毛衣已经没法穿了，女儿给他买了一件小一号的。

女儿后来做了一件小事：不再每顿饭都盯着他吃多少。她开始陪他坐着聊天，说说钢厂的老同事，说说小时候他骑着自行车带她去上学的坡。饭，是他想吃的时候吃一点。

她也做了另外一件事：陪他去了营养科。医生看了他的情况，给了具体的建议。那些建议，是针对他一个人的，本书这里不能抄。

女儿说，她终于明白了医生那句话：「你不要把他的消瘦，当成是你做得不够。」

如果你的家里也有人在经历同样的事，你可以做的小事是：把「他吃了多少」换成「他今天哪一刻舒服」；把体重表放在一边；约一次营养科或姑息医学科的门诊。你自己如果心里撑不住，也请找医生，找心理的、找社工的。

带走的话

恶病质是全身的炎症与代谢被长久打开，不是没吃够；吃不胖，不是家人的错。

本章判错句

若在大样本里，恶病质的严重程度只与肿瘤负荷相关，而与全身炎症和伤口签名的持续时间无关，则「全身尺度上的不收工」作废。

想一想

1. 为什么「多吃一点」在这件事上帮不了太多?
2. 如果身体的应急灯一直不关，你觉得先要弄清楚的是什么?

◆

第四编

编末

本编可以被推翻的那句话：在按可塑性评分与染色质可及性事先分层的纵向队列里，若硬化期最大耐受剂量仍稳定优于间歇或适应性方案，或弹性期适应性方案优于强方案，或三期划分在同一瘤种内不能预测上述任何一项差别，则「锁死三期与随期剂量律」作废。

这一编讲了一条线：癌越陷越深，越治越难。

第16章说，形状、路、土互相制造；第17章把这种越陷越深的过程，落成弹性、硬化、锁死三期；第18章把三期放到治疗上，推出一条规则：弹性期用力，硬化期可能要收，锁死期换路；第19章说，癌会替自己的下一站改土；第20章说，癌还会把整个身体拖进一场不收工的伤口反应。

总判断是这样的：这一编大部分内容是承接，包括 Gatenby 的适应性治疗，Goldie–Coldman 的耐药模型，Kaplan 和 Lyden 的预转移龛，恶病质的炎症研究，Phoenix Rising。本书多出来的，全书只有四处，均待验。落在这一编的，是一点：用可塑性锁死期去分层，并把治疗、转移、消瘦都放在同一条修复回路上读。这一点是待验的。它有三个能输的地方：分层之后剂量律的两个方向，转移前的伤口签名，恶病质与炎症持续时间的关系。三处里任何一处输了，这一编对应的部分就要拆掉重来。

另外，前列腺癌间歇方案的证据并不强，p53 与凋亡预激是睾丸癌敏感的竞争解释，预转移龛主要来自动物，恶病质的因果还有争论。这些都写在了正文里。本编所有话题涉及治疗的部分，具体方案，请听你的医生。

◆

第　五　编

五种癌，五种侧重：五个天然实验

导　语

这一编写五种癌：肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌。每一种，都被人看了一百年，数据也比别的癌多。

前四编把全书的几个量一个一个立了起来：许可指数，收工时间常数，锁死三期，时序保真度，自供比。立起来是一回事，在具体的癌里看见它们是另一回事。本编的做法是：挑五种癌，每种癌把其中一个量推到最显眼的地方。肺癌亮的是土，也就是许可指数；肝癌亮的是修复收不收得了工；胃癌亮的是一道门什么时候关上；结直肠癌亮的是那条看得见的十年路；乳腺癌亮的是一个出生后才长完的器官，什么时候把工地收起来。

所以这五章合起来，是对全书五个量的一次分癌种检验。同一个量，换一种癌再看一遍。看得顺，是一份旁证；看不顺，哪一章就要承认自己错了。

先把一件事摆在桌上：这五个量不是互相独立的。

许可指数和收工时间常数，吃的是同一类输入：伤口签名。所以一个人的伤口签名高，两个量会一起高，不能当成两份独立的证据。分开它们的办法是钳制：先找损伤剂量和持续时间相同的人，再去比较。自供比和许可指数也有交叠：已经被肿瘤改

造过的基质，既算在自供里，也算在土里。锁死三期用的可塑性评分，和时序保真度用的胚胎模块，用的是同一批单细胞数据，样本若只取自晚期，两个量也会一起偏。

这些交叠，各章到了该说的地方，会各说一遍。读到这里，你只需要记住一句：五个量是五个窗口，开在同一面墙上。五扇窗里都看见同样的东西，并不等于五次独立的看见。

每一章的写法一样，分七步：先讲一个具体的人；再把形状、路、土三条方程各读一遍；然后指出这种癌里最亮的一格；接着说从哪一格切进去最顺；再说重放的是哪一段旧指令；再说锁死点和归队点在哪里；最后写下这一章可以怎样被推翻。七步走完，每章末尾都会留下一条没有被人测过的待验点。本书不替它们说话。

本编的末尾有一张五癌对照总表。你先不用看，读完五章再回头对一遍。

21

第21章

肺癌：空气就是土壤

◆ 一、两个人，一个肺

尹长河，六十一岁，在货运码头扛了二十多年包，烟龄四十年。他不是一个会去查体的人。去年冬天，咳嗽拖了两个月不见好，他才被女儿押着去拍了片子。片子上，右肺靠近中间的位置，有一团不规则的影子。

苏敏，四十三岁，区图书馆的借阅员，一辈子没碰过烟。丈夫也不抽。她第一次觉得不对劲，是在搬一箱还回来的书上楼的时候，爬一层楼梯就喘。后来的片子上，她的右肺外周，靠近边缘的地方，有一块磨玻璃一样的影子，后来变成了实的。

两个人都是肺癌。可是活检报告一拿到手，你会发现他们得的不是同一种东西。

尹长河的报告写的是鳞状细胞癌。长在大一点的气道上，一路咳、一路痰，痰里偶尔带血丝。苏敏的报告写的是腺癌，基因检测里查出了 EGFR 突变。她没有咳多少，是肺的外周悄悄长出来的。

这两位是本书虚构的陪读人物，不是哪一位真实的患者。但他们的两种路，是肺癌门诊里每天都能碰上的两种路。

本章要问的问题只有一个：一个人一辈子吸进去的，是同一个世界的空气。为什么同一个器官，会长出两种这么不一样的癌？

先把答案的方向说出来：不是因为一个人抽烟、一个人不抽，癌就分了两种；是因为他们的肺，被两种不同的土养了几十年。

尹长河等结果的那几天，什么也没说，只是把码头的工牌放在了鞋柜上。老搭档问他怎么不来上工，他说，歇两天。他不想让人知道。四十年来，他在码头边上抽的烟，比在家里吃的饭还多。

苏敏那边正好相反。她的第一反应是翻来覆去地查：自己吃的、用的、住的地方，哪里不对。查到凌晨三点，她得到的是一堆互相矛盾的说法。有人说是遗传，有人说是空气，有人说是命。她合上手机，对着天花板问了一句：到底是谁决定的?

这一问，本章要认真回答。

◆ 二、三条方程，各读一遍

全书把癌拆成三样东西：形状，路，土。形状是癌最后长成的样子，医生在显微镜下看到的那个东西。路是它是怎么一步一步走到这个样子的。土是这条路走在什么条件里。三样东西互相制造：土决定哪些路走得通，路走出了形状，形状又反过来改写土。

先拿尹长河的肺，把三样各读一遍。

土：四十年里，每天一包烟，等于四十年里每天几次，把一团含着几十种致癌物的热烟灌进气道。气道最里面那层上皮，是一层很薄的细胞，原本是一排排长着纤毛的细胞，加上分泌黏液的细胞，负责把灰尘和细菌往外扫。烟一来，它们受伤，死掉，换新的。

路：换新的，靠的是气道上皮最底下的一层基底细胞。基底细胞是气道的干细胞，伤了就分裂，补上缺口。可是烟是天天来的。基底细胞分裂的路，被烟逼着改了道：不再长出带纤毛的柔软上皮，改长一层又厚又硬的扁平细胞。这种改道，医学上叫鳞状化生。它是一道疤，是为了应付天天不停的伤，身体想出来的权宜办法。

形状：这层扁平细胞若再往前走，会变成不典型增生，再往前，是原位癌，再往前，是鳞癌。形状跟着路走，路跟着土走。

再拿苏敏的肺，读一遍。

土：她没有烟。可是她住在一座每年冬天都有重度污染天的北方城市，家里做饭用明火，厨房的油烟机不太给力。这些东西，没有一样像烟那样把一团致癌物灌进她的肺里。她的肺里没有天天不停的大伤口。她的肺里是一种更低、更长的刺激。

路：肺的外周，是肺泡。肺泡壁上有一类细胞，叫 II 型肺泡上皮细胞，是肺泡的干细胞。它们平时很安静，只有肺泡受了伤才分裂。偏偏这一批细胞里，有些早在她年轻时，就已经有了 EGFR 的突变。它们安静地躺在那里，几十年没有任何动静。

形状：几十年之后，有一天，其中一个克隆开始长。长成了腺癌。

你会发现，尹长河的肺是被一次一次的重伤逼上了癌路，苏敏的肺是一个早就存在的种子，等到了一个适合发芽的季节。前者是土在不停地伤，后者是土在轻轻地放行。

形状也会回头改土。尹长河的肿瘤长在较大的气道上，把管腔越堵越窄，痰排不出去，下游的肺就一次接一次地发炎。这些炎症本身，又是土的一部分。肿瘤替自己加了一层许可。

苏敏的肿瘤在外周，不堵气道，可是它自己会往周围放出信号，招来更多的免疫细胞、成纤维细胞，把周围的肺泡改造成对它友好的样子。你可以说，每一种癌都在给自己重新铺一块地。这件事，第四编已经讲过了，肺里的这一幕不过是它的一个现场。

把两个人并排放，三条方程各读出来的东西，可以这样记：

尹长河：土是天天不停的伤，路是修复卡在应急档，形状是一层又厚又硬的扁平上皮。

苏敏：土是疏疏落落的炎症信号，路是一颗早已存在的种子被叫醒、退回幼稚的样子，形状是外周的一块腺癌。

两个人的差别，不在形状这一头，也不在路这一头，最早的差别在土这一头。这就是五癌里肺癌被排在第一章的缘故：它是最容易看清土在做什么的一种癌。

本书把这两种情形都叫作土的故事，但土的写法不一样：一种是伤，一种是许可。

先说一句公道话。这个分法是个简化。吸烟者也会得腺癌，常见的是 KRAS 突变那一类；不吸烟者也会得鳞癌，只是少。东亚女性里不吸烟的 EGFR 腺癌特别多，这一点已被许多地区的数据反复证实。但为什么偏偏是她们，到现在没有定论，大意是遗传背景、烹饪油烟、室内燃煤和空气污染都有人怀疑（据报道，多种说法并存）。本章拿尹长河和苏敏做代表，是因为他们把两种土拉到了两端。现实里的人，大多站在中间。

还有一层。尹长河的肺和苏敏的肺，最大的差别在时间上。烟是密的，一天几次、四十年；颗粒物是疏的，一年里有那么几十天特别糟。密的土，不断地伤，不断地逼着上皮改道；疏的土，大多数日子里什么也不发生，只在某几天里悄悄点一把火。这两种节奏，最后养出了两种不同的癌。

◆ 三、最亮的那一格是土

五癌里，肺癌亮的是土。为什么?

因为肺是人体里，离外面的世界只隔了一层薄膜的器官。皮肤有角质层挡着，肠胃有黏液层挡着，肺要换气，它没法挡得太厚。一个成年人，每天要吸进去一万多升的空气。空气里有什么，肺里就有什么。

所以在肺里，土不是背景，土就是空气。

本书给土起了一个可以测量的名字：许可指数。它回答的问题是：这片土，对身上已经存在的突变克隆，肯放行到什么程度?它由三样东西合成：慢性炎症的评分，伤口签名，衰老细胞的签名。分数越高，土越肯放行。

在肺里，这三项各有各的样子。

炎症评分，看的是气道和肺泡里炎症信号的水平，比如白细胞介素 1β 一类的因子，以及巨噬细胞、中性粒细胞的多少。慢性支气管炎、慢阻肺的人，这一项长年偏高，他们的肺癌风险也确实偏高（据报道，两者的关联在多个队列里被观察到）。

伤口签名，看的是修复相关的基因，是不是还在开着。上一节说的鳞状化生，就是它在形态上的样子。

衰老签名，看的是衰老细胞的多少。衰老的细胞不再分裂，却会不停地往周围释放炎症信号。一个人岁数大了，又抽了几十年的烟，肺里衰老细胞的份量会往上走。

要老实交代一件事：在肺里，还没有人把这三项合成一个标准的数。本书的许可指数，眼下只是一张设计图。设计图里有一处硬伤，就是伤口签名这一项，和第22章的收工时间常数用的是同一类输入，所以这两个量不能当成两份独立的证据。分开它们的办法，是先把损伤的剂量和持续时间钳住，再去比较。

这个量不是凭空造的。Hanahan 在 2022 年更新的癌症特征里，已经把炎症、表型可塑性、衰老细胞列成能让癌症长起来的使能条件。本书的许可指数，几乎就是这几条的合成，是承接，不是新发现。本书只多做了一步：把它们合成一个数，好拿去跟别的量一起比。

在肺里，这个数有两个读法。

第一个读法，是看吸烟的人。Alexandrov 等人（2016）把许多肿瘤的突变一条条数过，大意是：一个人每天一包烟，抽一年，肺里每个细胞大约多出一百五十个突变〔待核〕。烟不只是土，烟也是种子的来源。吸烟者的肺里，种子和土一起被烟加码，所以吸烟者的风险比不吸烟者高出一个数量级，这是医学里最硬的数字之一。

第二个读法，是看戒烟的人。Yoshida 等人（2020，Nature）把吸烟者和戒烟者的支气管上皮一小块一小块取下来，数突变。大意是：戒烟之后，有一批

突变很少的干细胞重新铺开，替换了原来满是突变的那一片。换句话说，土一旦撤掉烟，肺有一部分自己能回到更干净的状态。

这两条合在一起，是本章最重要的一句话：土能叫醒种子，土也能放下种子。

这个想法也不是本书发明的。早在 1953 年，Slaughter 等人就提出了区域癌化：长癌的地方，周围一大片上皮都已经被同一个刺激改过了，不止一个点。本书承接它，并把它写成一个可以拿数去量的指数。

空气里的东西，不止烟一样。把另外几样也摆出来，你会看到土的另一些写法。

宣威是云南的一个地方。上世纪八九十年代，那里的女性肺癌率高得出奇，而她们大多不吸烟。调查者把原因指向了家里：烧烟煤取暖做饭，灶台没有烟囱，一屋子的烟。这个故事常被人引用（据报道，Mumford 等人 1987 年在 Science 上有过一份研究，细节〔待核〕）。它说明，不吸烟的人也能被烟熏出肺癌，只是烟换了来源。

厨房的油烟是另一样。高温炒菜时升起的那团烟里有什么，不同的研究有不同的说法，大意是长期在油烟里做饭的女性，肺癌风险可能偏高。但各地结果不一致，混杂因素也多〔待核〕。本书只取一点：它是一种长年低强度的刺激。

还有氡。氡是岩石和土里放出的一种放射性气体，会沿着地基的缝隙升进屋里，是吸烟之外被公认的肺癌原因之一。二手烟也是。

这几样东西，致癌的方式很不一样：有的是直接伤 DNA，有的是反复灼伤上皮，有的是点着炎症。但对肺来说，它们有一个共同的结果：肺这块土，被改了。改了几十年，种子才碰到合适的时节。

所以本章说空气就是土壤，不是一句比方。你每天呼吸的那一口，决定了你肺里这块土今天放行多少。

◆ 四、先看土，再看路，最后看形状

七步体例里，每种癌有一条最顺的切入路径。肺癌的路径是：土，路，形状。

为什么从土切进去，而不是从别处？

因为在肺里，你先要回答的是空气里有什么，其次才是细胞里有什么。同样一个 EGFR 突变，放在苏敏所在的城市里，和放在一座空气干净的海边小城里，命运可能不同。你从形状切进去，只会看到一团腺癌；从路切进去，只会看到 EGFR 一路向下的信号；只有从土切进去，你才会问：它为什么偏偏在这一年醒了？

先看土，土里有什么？气道和肺泡，各有各的修复办法。

气道上皮的修复，靠基底细胞。一块上皮受了伤，基底细胞在几天里分裂，铺平，再慢慢分化成纤毛细胞和分泌细胞。这个过程，通常在一两周里收工。本书把这个收工的快慢，叫作收工时间常数：一次损伤之后，伤口签名回落到平时水平，需要多久。

收得了工，上皮回到原来的样子。收不了工，身体就一直停在修复的中途。吸烟的人，烟天天来，上皮天天在修，天天没修完。每一次修复，都会从基底细胞里调出一套应急的程序：长得快、能挪动、不太分化。这套程序本来是有时限的。它被迫一直开着。

这就是路：不是细胞自己想走歪，是修复没有被允许收工，一直在应急档上。

这里要问一句：既然土这么重要，为什么大多数抽了一辈子烟的人，并没有得肺癌？

据估算，重度吸烟者一生中得肺癌的比例，大约在一成到两成之间〔待核〕。这个数不小，可是它的意思也很清楚：多数人没有得。烟是土，土不是命令。同样的土，有人的上皮修得完、换得掉，有人的上皮卡在中途；有人肺里恰好没有那颗关键的种子，有人有。

所以，本书不说烟导致癌，本书说烟把许可指数推高了，推到多高，癌才发生，要看种子在不在，修复收不收得了工。三样东西缺一样，癌都不会出现。这是土发许可证的本意：许可是必要的，不是充分的。

路走久了，就有了形状：鳞状化生，不典型增生，癌。这是形状从路里长出来的样子。

这条路，早有人看见过。Dvorak 在 1986 年说，肿瘤像一个不愈合的伤口。Schäfer 与 Werner（2008）又把它说成修过了头的伤口。皮肤上长年不愈的瘢痕，偶尔长出癌，医学上叫 Marjolin 溃疡。这些人说的，是修复和癌是同一条回路。本书承接这一点，肺里的鳞状化生是它再清楚不过的例子。

本书在这里多说的，只是一件事：这条回路是有钟的。钟走多快，也就是收工时间常数多长，是可以量的。同样的一口烟，有的人的上皮三天回到平时的状态，有的人要十天，到下一口烟来的时候还没修完。这个差别，本书猜，会落到谁的路更容易走偏上。猜归猜，在肺里还没有人量过〔待验〕。

肺泡里的情形不同。肺泡的修复，靠 II 型肺泡上皮细胞。它们平时几乎不分裂，一旦受伤才醒。所以肺泡里的土，不靠天天伤，靠的是偶尔的、被叫醒的信号。这就要说到 Hill 等人 2023 年的那篇论文。

◆ 五、Hill 2023：空气是怎样叫醒种子的

这篇论文发表在 Nature 上，题目的大意是：空气污染物促进肺腺癌。它做的事，值得慢慢讲。

先说它看见的事实。研究者拿四个地区的人群数据（英国、加拿大、韩国、台湾，大意）〔待核〕来比较：空气里 PM2.5 越高的地方，EGFR 突变的肺癌越多。这条线索本身，就已经是个有意思的流行病学观察。

再说它在小鼠里做的实验。研究者让带着 EGFR 突变的小鼠呼吸含有颗粒物的空气，发现肿瘤明显增多、变大。这还不稀奇。稀奇的是第二步：他们没有发现颗粒物带来更多的新突变，大意是，空气里的颗粒不是靠造新突变起作用的。

那它是靠什么起作用的？靠炎症。颗粒物进了肺，巨噬细胞被招来，释放一种叫白细胞介素 1β 的信号。这个信号作用在肺泡里那些已经带着 EGFR 突变的 II 型细胞上，让它们退回一种像祖细胞的状态：能分裂，不太分化，像是回到了年轻时候的样子。这样的细胞再往前走，就是肿瘤。

他们还做了一个对照：用抗体把白细胞介素 1β 挡住，小鼠里的肿瘤就明显减少了。

另外，他们在看起来健康的人肺组织里查到了 EGFR 之类的突变，意思是：种子本来就在，不是污染造出来的〔待核，具体比例以原文为准〕。

用大白话把它说一遍：种子早就在，空气只是叫醒了它。

这是本书最喜欢的那一类证据，因为它把土说成了一个有机制的东西：颗粒物，巨噬细胞，白细胞介素 1β，细胞退回祖细胞状态。许可指数里的三样东西，炎症，伤口，退回幼稚状态，在这里被一环扣一环地看见了。

按本书的诚实原则，这里要讲清楚：这是 Hill 他们的发现，本书是承接。本书没有在这条机制上多出任何东西。

也要替另外几种看法留一句话。

一，这篇论文里的人群数据是观察性的。观察性数据永远会被问：是不是别的什么东西和污染一起变了？Hill 他们在统计里做了许多处理，也有小鼠的实验作支持，但这个问题不会因此消失。

二，小鼠的暴露剂量和人的实际暴露，中间隔着一段距离。这一点论文自己是承认的。

三，这个机制讲的是 EGFR 腺癌，没有讲吸烟者的鳞癌。鳞癌里，烟自己带突变，又带炎症，两件事缠在一起，不太好拆。

四，它没有说，种子是怎么来的。EGFR 突变为什么会存在于看上去健康的肺里，是另一个问题，现在没有一个让人满意的答案。

把这四条放在一起，你会看出这篇论文的位置：它是一块很扎实的、尚未被人体试验证实的证据。本书要做的，是顺着它往前走一步。

本书多出的，只有一点，放在后面讲：如果把种子的数量固定住，土还能不能额外预测出癌？这是 Hill 他们没有直接回答的问题。

◆ 六、重放的是哪一段旧指令

本书的母题说，癌是一套过期的开工指令被重新执行。那么在肺里，被重新执行的是哪一段？

先说一件事实。肺是在胚胎里一点一点长出来的：先是一根管子，在管子的末端不停地分叉，再分叉，分出一棵倒挂的树；树梢最末端，长成肺泡。这一整套，叫作肺的分支发育。参与这套程序的有些基因，出生之后就安静了；癌里它们有的会重新出现。

肺腺癌的研究里，有几条线索值得提：

第一，有些肺腺癌会表现出向胚胎肺或前肠祖细胞靠近的特征，和肺发育的主控基因之一 NKX2-1 的失去有关；失去它的肿瘤，会向胃肠样的方向走〔待核，细节以原文为准〕。这一类现象，大意是肿瘤丢了自己的身份。

丢了身份，在本书里是一个重要的说法。肺泡细胞原本的工作，是换气和产生一层让肺泡不塌陷的表面活性物质。一个细胞若不再做这些事，只顾着长，它就从肺的一部分变成了肺里的一个外来者。第五编后面讲胃癌的时候，会碰到同样的场面，而且更清楚：胃把自己改成了肠。

第二，Marjanovic 等人（2020，Cancer Cell）在 KRAS 突变的肺腺癌小鼠里，发现了一种高可塑性的细胞状态。它随着肿瘤进展而出现，带着类似发育期的特征〔待核〕。

第三，鳞癌里，SOX2 常常出现拷贝数增加。SOX2 本来是气道基底细胞和前肠发育里的一个重要因子〔待核〕。

这三条线索，有一个共同的味道：旧程序被调了出来。但是，请注意，它们说的是旧程序出现了，没有说它们是按原来的顺序出现的。

这就是本书要多说一句的地方。母题说的不只是旧程序重现，而是按发育的原序重放：先是哪一批，再是哪一批，次序对得上。这个预测，叫作时序保真

度，它会输：如果拿肺的发育时间表去对照肿瘤，一致性不比随机洗牌更好，这个说法就没了。

在肺里，这个检验到目前没有人做过。所以本章只能老实说：重放的是不是原序，肺癌里还是待验。〔待验〕

要把这件事做成一个能输的检验，大概得这样做：拿肺发育的单细胞图谱，排出各批细胞出现的先后；再拿肺癌的单细胞数据，看癌里重新出现的程序，次序和发育的次序对不对得上。对照的不能只是一副随机洗牌的牌，还要放进反着排的次序、按演化年龄排的次序、通用应激反应的次序，以及同一谱系里随机取的基线。若对得上的程度不比这些对照更好，说明癌里有旧程序，但没有证据说它们是按原序放的。败了，只能说没有有序重放，不能说癌是随机拼出来的。

顺带说清一件事：Trigos 等人（2017，PNAS）排的是演化年龄序，哪些基因更古老，哪些更年轻；本书说的发育序，是一个个体从胚胎到成年的先后。这是两根不同的轴，各有各的检验，不能混用。

这里还有一个对尹长河和苏敏很有意思的问题：他们两个人重放的，是同一段旧指令吗？一个是气道的基底细胞，一个是肺泡的 II 型细胞，它们来自肺发育的两个不同的位置。如果旧指令确实是按原序重放，那么他们的肿瘤，应该分别重放两条不同的发育支线。这是一个能写下来的预测，也是一个可能落空的预测。

这个预测的好处，是它不依赖于任何一种肿瘤是否按我们想象的方式运作。拿尹长河和苏敏这两类样本，各自去对肺发育的图谱，对得上就是对得上，对不上就是对不上。

还要补一句公道话。肿瘤里重新出现胚胎程序，这件事已经有大量的研究。AFP、CEA 这样的肿瘤标志物，就是胎儿期蛋白在成年肿瘤里重新出现的老例子。Pierce 很早就提出，畸胎癌里的癌细胞可以分化成正常组织。近年的 onco-fetal 研究，又把这个想法推进到了单细胞的层面。Neftel 等人（2019）、Malta 等人（2018）的干性指数，也在量化肿瘤离分化有多远。本

书承接的就是这些，所需要多出来的，是一个会输的预测：序。没有序，本书的这一条就不存在。

◆ 七、一粒靶向药，一场现场

苏敏的基因报告里写着 EGFR 突变。这四个字，在今天的肺癌门诊里，意味着有一类专门对着它设计的药。本书不谈用药，不谈剂量，具体方案请听你的医生。本节只讲一件事：这类药用了一段时间之后，常常会出现耐药，这件事讲的是什么道理。

先把事情摆清楚。EGFR 是一根开关，突变之后，开关被卡在开的位置，细胞不停地收到长的信号。

EGFR 本来是细胞表面的一个接收器，肺泡细胞的正常生长、修复，都要靠它听外面的话。突变之后，它不再需要外面的话，自己就一直在喊。这说明一件事：这个突变放大的，正是修复那一端的信号。它放大的不是一个陌生的东西，是肺泡细胞本来就有的一套修复语言。这也是它为什么很容易被炎症和损伤叫醒：它的耳朵，本来就是为这个造的。靶向药的作用，是把这个开关按住。所以药一来，肿瘤往往缩得很快，这是肺癌治疗里最让人振奋的一类故事。

可是，过了一年或两年，多数人的肿瘤会重新长出来。这件事被反复观察到，原因也被研究得相当细。大意是三类：

第一类，药所按的那个位置自己又变了一次，药按不住了。

第二类，细胞绕了路：EGFR 被按住了，另一条信号通路被打开，替它传话。

第三类，细胞换了身份。有一部分肺腺癌，在耐药之后，形状变得像小细胞肺癌，那是一种完全不同的、更凶的癌。

这三类放在一起看，你会发现一个共同点：癌没有被消灭，它是换了一条路继续走。

这和尹长河的鳞癌相比，是一个有意思的对照。他的癌里，驱动力散在许多处，没有一个单独的开关可以按；苏敏的癌里有一个清楚的开关，药能按住，所

以起初效果好，代价是癌被逼着去找别的出路。一个开关越清楚，被绕开的方式也就越清楚。这不是药的缺点，是任何一次精确的施压都会遇到的事。

再往前看一步，还有一个更早的现象。Sharma 等人（2010，Cell）发现，用药之后，肿瘤里总有一小批细胞没有死。它们进入一种耐受药物的状态，大意是不分裂或少分裂，靠的不是新的突变，是一种可以逆转的状态：停药一阵，它们又对药敏感了。这种细胞后来被叫作药物耐受持留细胞。Hata 等人（2016，Nat　Med）进一步报告：持留细胞里的一部分，会在继续用药的压力下，慢慢长出遗传上的耐药突变。大意是，持留细胞是耐药的前身。

这个过程，用本书的话说，正好是一条随时间变硬的路。读之前，请记住：下面的三句，是本书借用三期的尺子给它排的座位，三期的阈值还没有写定，所以这是读法，不是测量。

刚开始，持留状态像弹性期，药撤了，细胞能回到敏感的样子。

时间久了，持留细胞里的一部分走上了遗传上的改变，这时它们还能不能回到敏感的样子，待测〔待验〕，所以只说像是硬化期的位置。

最后，有的癌换了身份，变成小细胞样，是换赛道，像锁死期。

这就是本书说的，肺癌是随期剂量律的现场。你要小心这句话的分量：这是一个类比，是一个本书觉得说得通的读法，不是证据。随期剂量律的硬化期部分，全书一律标待验。具体到肺癌，何时该持续用药、何时可以考虑间歇，临床上没有一份对着 EGFR 肺癌的、足以回答这个问题的大型试验。所以本书不替它下结论〔待验〕。

也要提醒一句：药物的选择、什么时候换、什么时候停，都是医生和病人一起决定的事，不是读了一本书就能定的事。本节讲的是为什么会这样，不是怎么办。

还有一点要补。第四编讲过的凤凰涅槃（Phoenix　Rising）在这里也用得上：药杀得越狠，伤口信号越多，土越肯放行。这个想法在小鼠里有支持，在人身上的分量，是另一回事。

换一个角度，把耐药放回土里去看。

靶向药把癌细胞大批杀死，等于在肺里同时制造了一大片死亡的细胞和一次大规模的清理。清理需要炎症、需要巨噬细胞、需要修复。这套反应，和苏敏的肺被颗粒物叫醒时用到的，是同一批零件。药在杀癌的同时，也在悄悄调高土的许可指数。

这就是本书想说的：起源和耐药，可能落在同一条修复回路上。这是本书四处多出来的东西之一，标待验。要验它，需要在用药前后，对同一批患者取样，量伤口和炎症签名，再看这个签名升得高的人，是不是更早出现耐药。这样的研究，目前没有读到。〔待验〕

◆ 八、锁死点和归队点

七步里的第六步，要回答两个问题：这种癌在哪儿锁死？在哪儿可能归队？

先说锁死三期。本书把一个癌从可退的状态到不可退的状态分成三期：弹性期，硬化期，锁死期。它们不是靠撤除诱因来定义的（实体瘤大多没法撤因），是靠三样东西事先写定阈值：可塑性评分低，染色质可及性呈组织原身份，体内外挑战下能回到原身份。这三项的阈值，目前都是〔待验〕。

把这个尺子放在尹长河的气道上，可以画出一条粗线：

弹性期：鳞状化生。烟撤掉之后，这一层扁平上皮有机会被新来的、突变少的基底细胞慢慢换掉。Yoshida 等人（2020）看到的那批重新铺开的低突变细胞，正是这种退回的现场，大意如此。

硬化期：重度不典型增生和原位癌。停了烟，这些病变有的会退，有的不退，有的继续往前走。哪些退、哪些不退，文献里的说法并不一致〔待核〕。这一格，正是本书最想要一个可测指标的地方。

锁死期：浸润癌。到了这一步，撤烟没有用，需要的是手术、放疗、药物，也就是换赛道。

再放到苏敏的肺泡上：

弹性期：带着 EGFR 突变的 II 型细胞，躺在那里，只要没有炎症信号叫醒它，它就不动。Hill 等人（2023）的结果，是这一格的最好证据：挡住白细胞介素 1β，小鼠里的肿瘤减少。

硬化期：细胞已经退回祖细胞样状态，这时要把它推回去，需要更多东西。

锁死期：细胞自己就能维持这个状态，不再依赖外面的炎症信号。

这里有一个很有用的推论：苏敏的锁死点，可以用一个问题来找：这个肿瘤，还需不需要外面的信号？撤掉白细胞介素 1β，它还长不长？如果还长，说明它已经自己扛起了这个状态，锁死了。

再说归队。归队的操作定义是：组织特异的功能程序重新表达，侵袭的表型消失，并且在撤药之后、在体内挑战下依然保持。这是一条很严的线。

在肺里，有没有谁达到了？

尹长河这一边，最接近的是戒烟之后的上皮：纤毛细胞、分泌细胞重新长出来。但这是正常上皮把病变替换掉了，还不是癌细胞自己回到了队里。

苏敏这一边，EGFR 持留细胞停药后恢复药敏，看起来像是回来了。可是它回到的是原来那种癌，没有回到肺泡细胞。这不叫归队，叫回到起跑线。

所以，到本书交稿为止，肺癌里还没有一个公认的归队样例。这是一句老实话，写在纸面上。第六编会讲，别的瘤种里已经有归队的例子，比如维甲酸加砷剂治疗一种急性白血病。肺里什么时候也能有，取决于这条锁死线究竟画在哪里。

顺便交代一个交叠。锁死三期里用到的可塑性评分，和时序保真度用到的胚胎程序模块，来自同一批单细胞数据。如果样本都取自晚期病人，这两个量会一起偏向同一个方向，那就不能当成两份独立的证据。要把它们分开，需要同一个癌的早、中、晚各取样本。这是肺癌这一章里最难办的一块：肺癌的早期病灶很难拿到，等病人来看病时，多半已经走到了后面。

所以，肺癌虽然是土最亮的一种，它对锁死点的回答，反而是五种癌里最弱的一种。这一点，等读到胃癌那一章，会看得更清楚：胃里那道门，有人每隔几年就拿镜子进去看一眼，门是什么时候关上的，留下了记录。

最后，把这一节落成能测的东西，也就是本书想要的东西。

对气道这一边，要测的是三件事：鳞状化生的上皮，换回纤毛细胞的速度；上皮底下基底细胞里，带驱动突变的克隆占多大一块；戒烟之后，这两件事随时间怎么变。三者合在一起，是弹性期和硬化期的分界线。

对肺泡这一边，要测的是：这块肿瘤或癌前病灶，对白细胞介素 1β 的依赖有多深；它的 II 型细胞身份标记还剩多少；细胞退回祖细胞样状态以后，离开炎症信号它还能撑多久。

这些都是现在能在实验室里做的事。缺的是把它们排成一张纵向的表，让同一批人在几年里被反复看。本书把这看作肺癌这一章的第一项要做的工作。

◆ 九、CANOPY-A 带来的张力

现在要写一件对本章不利的事。

白细胞介素 1β 是 Hill 机制里的一个关键环节，卡那奴单抗专门挡它。第11章讲过这条线索的来历：CANTOS（Ridker 等，2017，Lancet）里吃药的人肺癌少了。但那只是探索性分析，只能当线索。后来有三个专门针对肺癌的试验，叫 CANOPY。CANOPY-1 用在初治的晚期肺癌，CANOPY-2 用在二线治疗，CANOPY-A 用在已经做了手术的早期肺癌，也就是辅助治疗。三个试验，据报道均未达到它们的主要终点，大意是加上这个药，没有换来更好的结果〔待核，具体以各试验原文为准〕。

对本章来说，最扎手的是 CANOPY-A。

为什么？因为本书说，土在放行。许可指数高，种子就醒。那么，手术之后，把白细胞介素 1β 挡住，等于把许可收回去了，按照这个想法，残留的种子应该少醒一点，复发应该少一点。试验的结果是：没有。

这是一个张力，不是一个小问题。

本书不打算用最省事的办法化解它。最省事的办法是说：土管预防，不管治疗。这一句话，事后看起来很顺，但它是把预测改成了一个怎样都不会错的说法，本书不这样做。

那就老老实实列出几种可能，每一种都是可以再去查的：

一，人群不对。CANOPY-A 的入选，没有按 EGFR 突变或空气暴露来分层。Hill 的机制，针对的是带 EGFR 突变、且被颗粒物叫醒的那一类。把一个只对一部分人有效的药放在全体人身上，平均下来可能看不见。这个解释可以查：回头按突变分层，看有没有子群的差别。

这个解释在医学里很常见。许多靶向药的故事，都是从一个平均下来看不出效果的试验开始，后来按基因分了层，才发现药对其中一小群人效果非常好。所以，一个阴性的总体结果，并不自动说明机制错了。可是它同样不自动说明机制对。它只是一个没有答案的答案。

二，已经锁死。手术时，残留的细胞也许早已不依赖白细胞介素 1β，它们走到了上面说的锁死期。这时挡外面的信号，当然没有用。这个解释也可以查，但它会带来一个要付的代价：它等于说，许可指数在早期有用，到了手术时已经晚了。这样的分界是事后观察，只作假设，要靠分层的数据来验。

三，路不止一条。除了白细胞介素 1β，炎症里还有别的信号会顶上来，挡一条，还有别条。这个解释说的是土的冗余，同样可以查。

四，药不够。给药的量、时长、能不能进到肺里肿瘤周围，都可能不够。这是试验设计的问题，不是机制的问题。

五，本书的想法本身有问题。许可指数对已经形成的肿瘤，也许根本不是主要的变量，种子的内在状态才是。如果是这样，土发许可证这句话在肺里要缩小适用范围。

这五种可能，现在没法分出对错。本书的态度是：CANOPY-A 是对本章的一次打击，打击落在辅助治疗这个场景上。Hill 的机制和 CANTOS 的线索，都

不是在人身上直接检验过的预防试验。本书不借此事后划出一条预防与治疗的边界：那样的划分是事后观察，只作假设，要等分层的数据来验。

要说得更具体些，CANOPY-A 若是带来了教益，教益大概在这里：把一个机制，从小鼠和流行病学的关联，搬到人身上的干预，中间隔着很深的沟。许多漂亮的机制，跨不过这条沟。本书不会因为自己喜欢这个机制，就假装它已经跨过去了。

假如以后有人把 CANOPY-A 的入选者按突变和炎症水平分层，发现信号通路活跃得最厉害的一组也没有获益，这个机制在已经形成的肿瘤上的适用性，就要明确缩小。这里的信号通路，指白细胞介素 1β 所在的那一条。这一条，本书先写在这里，免得到时候悄悄改口。目前没有一个对着带 EGFR 突变的不吸烟者、用挡白细胞介素 1β 的药来预防肺癌的试验。

有人会说，既然试验没成，这个想法就该放下。本书的看法稍有不同：一个阴性的辅助治疗试验，对一个关于早期发生的机制，只是一份间接的反证。它削弱的是本章里最远的那个推论，也就是土一旦被撤销许可，已经长出来的东西就会收手。至于土能叫醒种子这一层，CANOPY-A 没有碰到。

也有人会说得更重：既然辅助治疗都无效，早期发生的证据又只是小鼠，那整个机制就悬在半空里。这个批评成立了一半。小鼠不是人，颗粒物的剂量和人的实际暴露差着一段，这一点 Hill 等人自己也是承认的。本章因此把话说得很小：Hill 的机制是一个站得住的候选，CANOPY-A 是一块还没解开的石头。

◆ 十、这一章可以怎样被推翻

七步的最后一步，是写下这章会怎样输。

先交代一件事。本章最初拟的推翻条款，写的是不吸烟者肺腺癌风险若与 PM2.5、油烟没有剂量关系，本章作废。这个条款不要了。原因是 Hill 等人（2023）已经给了相当多的证据：暴露越高，EGFR 肺癌越多，而且有小鼠机制。已经被别人检验过并通过的事，本书不能拿来冒充自己的预测。这是承接。

本书把待验点往前挪了一步：

在 EGFR 突变克隆数相同的人群里，PM2.5 暴露是否仍然预测腺癌？

这个问题为什么重要？因为 Hill 的流行病学数据里，高暴露的地方肺癌多，有两种读法。一种读法是土在放行：同样多的种子，在脏空气里醒得更多。另一种读法是种子本来就多：脏空气的地方，人们肺里的 EGFR 克隆本来就更多（比如早年暴露、遗传背景不同）。后来长癌，是因为种子多，和土无关。这是种子决定论的读法。两种读法对同一份数据都说得通，只有把种子数固定下来，才能分开。

具体怎么做，本书写出一个设想，不是一个已经跑过的方案：

第一，找一个有保存的肺组织的队列，比如做过肺部小手术或支气管镜检查的人，取没有病变的那一小块肺。

第二，用很深的测序，数每个人肺里 EGFR 突变克隆的数目。也可以加上 KRAS 等其他驱动突变，一并算作种子。

第三，用居住地址和年份，估算每个人多年的 PM2.5 平均暴露。

第四，随访十年上下，记录谁得了肺腺癌。

第五，先按种子数分层，再在每一层里问：暴露高的人，发病是否更多？预先写下效应量的底线，达不到底线，就算没有。

这个设计里有几处要小心，本书一并写在纸面上：

一，吸烟、二手烟、氡、厨房油烟、职业暴露，都和居住地有关，要一一调整，调整不干净就会骗人。

二，PM2.5 是土的一个粗糙的替身。许可指数本来是炎症、伤口、衰老三样合成的，在肺里还没有一个标准的测法。更严格的检验，应该用炎症和伤口签名去替换暴露量，并且钳制损伤剂量和持续时间相同再比较。这样才能和第22章的收工时间常数分开，因为这两个量共用了伤口签名这个输入。

三，事件少，样本要大。这样的队列，能不能凑出来，本书没有把握。

四，高污染的地方，筛查可能也更密，会多发现一些惰性的病变，这是个会造成假阳性的偏倚。

输赢的规则是：

如果种子数相同的每一层里，暴露与腺癌之间都看不见关系，就说明空气的作用其实是通过多带来一些种子起效的，许可指数在肺癌这个位置，没有额外的预测力。本章作废。

如果每一层里仍然看得见关系，本章通过这一关。但通过，只说明土在种子数之外多了一份作用，不说明作用的机制就是白细胞介素 1β。

还有两个竞争的解释，本书要正面说一遍。一，组织场紊乱说（TOFT，Sonnenschein 与 Soto）：它们认为增殖是细胞的默认状态，组织环境的紊乱才是原因。这个读法和土发许可证有很大的重叠，区别在于它不讲指令和服从。本章的数据，现在分不开这两种说法。二，颗粒物也可能通过本书没有数的那些突变起作用，那样种子数就并不相同。这一点要靠把所有的驱动突变都数进去来处理。

败了，会留下什么？一条清楚的结论：在肺里，种子的数目比土更要紧。成了，会留下一张第一次把种子和土分开的流行病学地图。两种结果，都是新数据。

还有一个常被忘记的问题：效应量的底线，要在看数据之前写下来。否则，数据出来以后，总可以说差一点，再收一收。本书的做法，是把底线写进预注册的方案里。并且在方案里同时写下，什么样的结果算本章通过，什么样的结果算本章作废，中间的灰色地带怎么处理。灰色地带不算通过。

打个比方，这有点像审核一份考试成绩：只看谁考得高，会被考前补习的差别骗了；要先把基础分相同的人放在一起，再看谁考得更高。种子数就是基础分。这个比方只是帮你记住做法，不是证据。

另外，种子的数法也要事先定好。是只数 EGFR，还是把 KRAS 等驱动突变一并数进去？只数一种，容易漏掉别的种子，其他种子在脏空气里更多，会把土的作用高估。这一点上，本书倾向于多数几种，宁可麻烦。

最后，这个检验只管肺。它输了，不会拖着别的章一起倒，因为第五编五个量是五个窗口，各自开在同一面墙上，一个窗口看不清，别的窗口还在。可是反过来，别的窗口亮着，也不能替这一个窗口说话。

◆ 十一、放回日子里

尹长河的片子之后，是一连串他很不习惯的事：穿刺，会诊，一张又一张表。他在医院走廊里坐着，女儿去排队缴费。他问自己的问题只有一个：是不是那四十年的烟害了我？

答案的大半，是的。但本章想给他一句另外的话：他的肺里，不是只有损伤。他的上皮在每一次伤后都在拼命修，这件事修了四十年。他不是失控，是被逼着一直在修。

苏敏的晚上不太一样。她拿着基因报告，想的是：我什么都没做错，为什么是我？

本章能给她的是：你没有做错什么。你肺里那颗种子，可能在你出生之前就在了，几乎每个人的肺里都有一些。空气只是叫醒了它。叫醒这件事，大半不是一个人能决定的。

两个人的晚上，各有一个明天能做的小办法。这些办法都是日常的事，不是治疗。

先说尹长河的晚上。他回到家，把剩下的半包烟放在了茶几上，看了很久，没有动。女儿走过来，没有说话，拿起来，扔进了厨房的垃圾桶。他没有拦。后来的一个多月里，他有两次半夜起来，站在阳台上，手指不知道往哪里放。这是戒烟的人常有的一种难受，不是意志不够。要戒，请医生帮忙，有办法。

再说苏敏的晚上。她在厨房里站了一会儿，把窗推开一道缝。她忽然想起，这个厨房她用了十几年，排烟的滤网从来没有换过。她不知道这件事和她的病有没有关系，大概没有人能告诉她。可是她把滤网拆下来，泡进了热水里。

她也想到了常来馆里借书的孩子。冬天雾霾重的周末，馆前广场上的活动要不要取消？她给馆长发了一条消息，只问了一句：能不能在空气报告很差的日

子，把活动挪到室内？这不是什么大事，也不见得会被批准，可是她觉得这是她在自己的位置上，能做的一件事。

这是两个很小的动作。它们不会改变已经发生的事。可是土是天天在变的，每个晚上都是一次机会，让这块土少放行一点。

尹长河的女儿后来说起，那一阵子最难受的，是不知道该对父亲说什么。她查了很多资料，最后只学到一件事：不要问他你当初为什么不戒。这句话没有用。这是一个陪着病人的人，在这条路上最应该学会的一件事。他需要的是有人在身边，把能做的事一件一件地做完，把医生的话一条一条地听清楚。

如果你也站在这样的位置上，本章能给你的，不多，就是一句话：土是几十年养成的，不是一个人一个晚上决定的。所以，没有谁应该为此被追问。

一，吸烟的人：任何时候戒，都不晚。Yoshida 的结果说的就是，戒烟之后，肺是有一部分会自己换新的。要戒，可以请医生帮忙。

二，做饭的人：油烟机要开，开窗，别在密闭的厨房里长时间高温爆炒。烧煤、烧柴的家庭，要把烟排出去。

三，空气很差的日子：看一眼当天的空气预报，少在外面做剧烈运动，在室内可以用合适的空气净化设备。

四，家里住在一楼或地下室：可以做一次氡检测，花费不高。

五，咳嗽超过三周不好，或者痰里带血，或者莫名其妙地越来越喘：请找医生。符合条件的长期重度吸烟者，可以问问医生，是否适合做低剂量螺旋 CT 筛查。

本书对任何人的身体都不下诊断，不给用药建议。你的身体有难处，请找医生。

带走的话：肺里的土就是空气，种子早就在，空气决定它醒不醒；吸烟者是土在天天伤，不吸烟者是土在轻轻放行。

本章判错句

在 EGFR 突变克隆数相同的人群里，若 PM2.5 暴露不再预测肺腺癌，则肺癌的「土发许可证」作废。

想一想

一，如果你的城市里，空气好了十年，十年后你预计会看到肺癌的哪一种先少下来？为什么是那一种？

二，CANOPY-A 没有成功，这件事对一个人说「空气是土」，该改掉哪一部分，又该留下哪一部分？

◆

22

第22章

肝癌：再生很强，不等于安全

◆ 一、体检单上的两个数

戴志远今年五十三岁，在县城一所中学管食堂。二十三岁那年单位体检，他查出乙肝"小三阳"。医生说，这不算病，是带毒，记得每半年查一次肝。

他记了两年。第三年起，食堂忙，家里孩子上学，半年变成一年，一年变成"想起来再说"。他一直没觉得哪里不舒服，能吃能睡，一顿能扛两碗饭。

这个秋天，学校工会组织体检，他顺手把肝功能和超声也做了。拿到报告那天傍晚，他在食堂后门的台阶上坐了很久。报告上有两处被打了箭头：超声写"肝实质回声增粗，可见小结节"，化验单上甲胎蛋白那一栏，数值比参考范围高了一截。

他不懂甲胎蛋白是什么，只记得这几个字。他又翻出二十多年前的旧体检单，上面的字他也不懂，但他认得"HBsAg（+）"那几个字母，因为当年医生用红笔圈过。

戴志远是本书虚构的陪读人物，他的报告也是虚构的，一个高一点的数字不等于癌。本章借他的眼睛问一件事：一个肝，明明是人体里最会再生的器官之一，为什么偏偏在它身上，癌会长得这么多？

这个问题有一个常见的答案："肝再生太强，细胞分裂得多，出错的机会就多。"听上去顺耳。可是本书要把它拆开看，因为它只对了一半。另一半在一个很家常的事实里：你可以把一只大鼠的肝切掉三分之二，它的肝会在一两周内把体积补回来，然后停手。它不多长一块，也不少长一块。

肝能长，也能停。那么，戴志远的肝是哪里出了问题？

◆ 二、形状、路、土各读一遍

本书讲每一种癌，都用同样的三个问题。头一个问：它长成了什么样？这叫"形状"。

健康的肝，质地像一块软豆腐，红褐色，表面光滑。你切开一块，里面是整整齐齐的小格子，每个小格子叫肝小叶，中间一根小静脉，周围一圈肝细胞排成一条条索，血从外面流进来，一路被肝细胞加工，再流向中央。这套结构是肝干活的底子。

肝硬化的肝，形状全变了。表面凹凸不平，摸上去硬，切开里面是一团团圆的结节，被一圈圈灰白的纤维条带箍着。血流不再顺着原来的路走，从纤维间的缝里抄近道。肝细胞还在，却被分割成大大小小的"孤岛"。

肝癌多数就长在这样的肝上。常见的说法是，大约八成以上的肝细胞癌出现在肝硬化的背景里〔待核〕，其余的出现在慢性乙肝、脂肪肝等长期受损的肝上，只有少数长在看上去几乎正常的肝里。

所以，对戴志远这样的人，第一个要看的不是"有没有一个瘤"，而是"这块肝已经变成了什么样"。形状先变了，瘤才有地方落脚。

第二个问题：它是怎么一步一步走到这个样子的？这叫"路"。

乙肝病毒不直接把肝细胞烧坏。它躲在肝细胞里，身体的免疫细胞来清理，清理的时候连带把被感染的肝细胞一起杀掉。这是一场长年的、小规模的拉锯。每一轮，死掉一批肝细胞，肝就启动修复：邻近的肝细胞重新进入分裂，补上缺口。同时一种叫星状细胞的"修补工"被唤醒，往缺口里填纤维。

一次两次，补得很好。可是病毒还在，免疫细胞还在，下个月、下一年、下十年，又来一轮。每一轮都要分裂，每一轮都要填纤维。纤维填下去不容易退，一圈一圈累起来，就是肝硬化。

这条路的特点是：每一步都像是合理的。损伤，所以修复；修复，所以分裂；分裂，所以长纤维。没有哪一步看上去是"错"，错在它没有停的时候。

脂肪肝（学名更常写作代谢相关脂肪性肝病）走的是另一条起点不同的路：肝细胞里积了脂肪，脂肪本身会引起细胞应激、炎症，同样是反复损伤，反复修复。喝酒的人，是酒精代谢的产物在反复伤肝。路的起点各不相同，中段却非常相像：损伤不停，修复不止。

第三个问题：它长在什么样的土里？这叫"土"。

肝的土有一个特别的地方：它几乎是人体里接触"外来物"最多的器官。肠道吸收的东西，先走门静脉送到肝，所以肝是第一站。食物里的毒素，酒精，药物，肠道细菌的碎片，都先在肝这里过一遍。

肝癌的几块主要的"坏土"，大多有名有姓。

一是乙肝病毒和丙肝病毒。在中国和东亚，乙肝是肝癌最大的背景。1984年起，中国台湾推行新生儿乙肝疫苗。后来有研究发现，接种一代的儿童里肝癌的发生率明显下降（Chang 等，1997）。这是"土"被改过之后，癌跟着少了的一个实例。

二是酒精和脂肪肝。近二三十年，随着肥胖和糖尿病增多，因脂肪肝而起的肝癌在不少国家占比上升。

三是黄曲霉毒素。发霉的花生、玉米里有一种毒素，进入肝之后会在基因上留下特定的"指纹"：肿瘤抑制基因 TP53 的第 249 位上有一个特定的改变。这个改变在黄曲霉毒素高暴露地区的肝癌里很常见（Hsu 等，1991，〔待核〕）。这等于是说，土能直接在细胞的基因上签名。

四是铁过多、某些遗传代谢病。这几类少，但道理一样。

把三个问题放在一起，你已经能看出肝癌的轮廓：土是长期的伤害，路是反复的修复，形状是越来越硬、越来越乱的肝。三者互相造出对方：土让路走起

来，路把形状改掉，改掉的形状又变成新的土。肝硬化的肝里，血流差、纤维多、氧气少，这块土比最初的肝更容易让坏细胞站住脚。

◆ 三、切掉大半个肝的对照

现在回到开头那个事实。

科学家做过一件看上去有点残酷却极有价值的实验：给大鼠做肝部分切除，切掉约三分之二。手术之后不久，剩下那三分之一的肝细胞，原本绝大多数是静止的，一下子几乎同时进入分裂。大约一两周，肝的体积就基本恢复到手术前。然后分裂停下（Michalopoulos 等的综述总结了这类工作，具体时间〔待核〕）。

人身上，活体肝移植的捐献者给了类似的证据：捐出一部分肝之后，剩下的肝在数周到数月里把体积补回大半〔待核〕。比大鼠慢，道理一样。

这件事要认真看两遍。

第一遍：肝的再生能力很强，切掉三分之二也能补回来。第二遍，也是本章最要紧的一遍：它停得下来。刚好补到该有的大小，而不是补过头。身体里好像有一个"够了"的信号，肝细胞接到之后，就收手回到静止。

本书把这个"够了就停"叫作"收工"。它是比喻，医学上指的是：伤口修复的那套程序，在伤口修好之后，能不能按时关掉。表现为，与修复有关的基因在损伤之后一路升高，到伤口愈合后又一路回落到平时的水平。回落得快，叫收工快；回落得慢，甚至一直不回落，叫收不了工。

注意一个细节：肝部分切除之后，再生固然强烈，但"损伤"只有那一次。手术刀切过，伤口就在那里，不会再切第二刀。修复面对的是一次性的任务，做完了就能收工。

所以，这个实验是本章的"对照组"：再生很强，收工很准。它说明，再生能力强不等于收不了工。如果一个器官只是因为"再生强"才容易出癌，那么再生最

猛烈的那一两周应当最危险。本书不拿这一点当证据，只借它说明：再生的强度，和修复收不收得了工，是两件事。

"够了"这个信号，是怎么传到肝细胞那里的?

这个问题到今天也没有一个人人同意的完整答案，但有一个大致的图景。研究再生的人提出过一个说法：肝像是有一个"称重器"，它感知的不是细胞数，而是相对于全身来说，肝能做多少活。你切掉三分之二，肝要做的活没少，人的体重也没变，于是剩下的肝细胞接到的信号是"活不够干"，大批进入分裂。等肝的大小重新配上了身体的需要，信号撤掉，分裂也就停了。这个想法常被归到Michalopoulos等人的工作里，名字叫"肝稳态"，细节仍在争论〔待核〕。

你可以把它想成一个家庭里负责买菜的人。家里人口多了，他多买；人口回到平常，他就不再多买。他不是靠"我买够了没有"的内心感觉，而是看冰箱和饭桌。

这个比方有一个要紧的推论：一个会停的系统，必须有人一直在看着"需要"。肝的再生是被"需要"拉着走的，需要满足了，它自己就松手。

那么慢性损伤时，这个"看着需要"的机制怎么样？这里没有人敢说得很满。可以说的是：在慢性病里，"活不够干"的信号一直亮着，因为总有一批肝细胞在不断死掉。冰箱总是被人从里面搬走一点。于是买菜的人一直在买，从没得到一个"到此为止"的信号。

这就是为什么这一章不愿意说"肝再生太强"。肝再生的开关本来是被"需要"管着的；坏的是"需要"一直没有被满足。换句话说，问题不在买菜的人太能干，而在家里的冰箱一直在漏。

补一句公道话：肝里也有一类较小的"祖细胞"，在肝细胞的分裂能力被耗尽或抑制的时候被叫出来帮忙（动物实验里叫"卵圆细胞"）。它们在人身上的作用多大，学界还有分歧〔待核〕。这一类细胞若是肝癌的另一个来源，那就更是一

条值得追的线：它们本来就带着更靠近胚胎的"底子"。但本书没有把握，只记在这里。

也许你会问：既然切除后的肝会自己停，是不是说明肝细胞天生就不容易癌变？不是这样。

切除手术之后的再生，是一次性的大量分裂，却不带有持续的炎症和纤维化。分裂本身在这里是干净的：一批细胞同时进入周期，同时回到静止，没有人在旁边一直往里扔火柴。

对照之下，慢性乙肝的肝：分裂是零星的、长期的、总有一小群在做；周围一直有炎症细胞放出信号；星状细胞一直在往空隙里填纤维。这是同一个再生的程序，被放进了一个永远关不了的环境里。

动物实验里有一个让人印象深刻的旁证：给小鼠持续地做某种化学损伤，几个月后肝里开始出现癌。一次性的修复任务，和没完没了的修复任务，是两种处境。这样的实验属于经典动物模型，个别细节会因品系和药物而异〔待核〕，本书只取大意：脉冲收得住，持续收不住。

这就是对照的力量。它让你把"再生"和"收工"分开来想：再生是能力，收工是时机。能力强的，时机不一定好；能力差的，时机也不一定坏。肝癌的故事里，两个变量一起变坏：能力在下降，时机在恶化。

◆ 四、最亮的一格是路

五种癌，本书给每一种找一个"最亮的格子"，就是三方程里哪一项最突出。肝癌最亮的是路，更具体地说，是路上的一个量：收工时间常数。

收工时间常数（本书的新词）问的是：一次损伤之后，修复的信号需要多久才能回落到平时的水平？就是前面说过的那把壶：关了火，它要多久才凉下来。

对肝来说，关键不在"壶烧得有多旺"，而在"火有没有人一直在加"。部分切除是加一次火，然后撤掉。慢性乙肝是火没撤，每个月加一点。丙肝、脂肪肝、酒精同理。

这里还要说一个不容易察觉的事实，也是本章标题要提醒的地方。再生很强，不等于安全：到了肝硬化阶段，肝其实已经不那么会再生了。　外科医生知道，硬化的肝切除之后，剩下的部分长得慢，甚至长不起来，严重的会发生术后肝衰竭。所以硬化肝能切的范围比健康肝小得多。原因包括肝细胞的分裂潜能在长年的复制中被耗掉，细胞逐步进入衰老状态，纤维也限制了再生的空间。

也就是说，戴志远的肝在二十年里经历的不是"再生太强"，而是再生的压力一直在，再生的能力却越来越差。要补的活没完，干活的人越来越累。这样的状态，才是旧指令容易被翻出来的状态。

这也是本书为什么把第6章和本章的口径统一为一句话：**再生能力强不等于收不了工；决定风险的是损伤停不停、修复止不止**。

按三方程，每种癌各有一条"切入路径"，就是最容易从哪一头把它拆开。肝癌的切入是：路 → 土 → 形状。

先从路进。一个人得肝癌之前，几乎都有一段长长的、反复修复的历史。这段历史的长度，以年计，常常是十年、二十年。你去看一个肝癌患者的病史，往前翻，十有八九能翻到一个"慢性损伤"的起点：一次乙肝的发现、多年的脂肪肝、长期饮酒。

再经土。修复一旦长期进行，周围的土就变了：炎症细胞常驻，纤维沉积，血流改道，缺氧，细胞因子的混合物长期偏向"促生长、促血管、抑制免疫"。土变了之后，哪怕原来的病毒被压下去，土仍然偏向"放行"。

最后到形状。肝硬化是最直观的形状变化。再往后是不典型增生结节，是更小的癌灶，再到肉眼可见的肝癌。从影像上看，肝癌有一个很有名的特点：它在

增强扫描的动脉期迅速"亮起来"，随后在静脉期很快"退"下去。这是因为它主要靠肝动脉供血，和正常肝主要靠门静脉的路径不同。本书会在后面把这件事当成一个旧指令的表现来读。

这个顺序为什么要强调？因为它决定了你怎么去防。如果你从形状入手，等到发现肝硬化再想办法，已经偏晚。从路入手，就是要在修复"收不了工"之前或之初，让火停下来。这就是下面要谈的抗病毒治疗的道理。

三个问题讲完，还要补一个肝里很具体的画面：三者怎么互相造出对方。

第一个循环，叫"纤维越多，氧越少"。星状细胞填的纤维，把血管挤变形了，肝细胞离血管越来越远，氧气不够。缺氧会让细胞放出一类信号（缺氧诱导因子一类），促进新血管生长，也促进更多的纤维。新血管长出来，常常是歪的、漏的，供氧反而更差。形状改了，土就变得更缺氧，更缺氧又催着形状更乱。

第二个循环，叫"免疫越清，免疫越累"。慢性病毒感染里，针对病毒的免疫 T 细胞被长期刺激，会逐渐"耗竭"：看到病毒不再有力气反应。肝本来又偏向免疫耐受，两件事叠起来，免疫细胞对新出现的坏细胞也越来越不敏感。路（长期的拉锯）改了土（免疫环境），土又改了路（坏细胞更容易逃过去）。

第三个循环，叫"克隆越久，越适应"。前面讲到的那两项 2019 年研究，说明在长期受损的肝里，某些克隆更适合在这个环境里活下去、扩张。它们占据的地盘越大，肝的功能越依赖它们，这块组织的性质也就越偏向它们的特性。

三个循环加在一起，就是一个肝不容易自己退回去的原因。你可以把它们想成三个相互咬合的齿轮：转起来之后，抽走一个齿，还有两个带着转。这也是为什么抗病毒之后风险降低，但不为零：病毒这一个齿抽掉了，别的齿还有惯性。

◆ 五、别的说法各有道理

肝癌是研究得最多的癌之一，对"为什么长在这样的肝里"，学界有几种不同的解释。本书不想把它们都收编成自己的话，所以这一节单独写出来，每一种先写它说对了什么。

第一种：端粒耗竭与衰老。　肝细胞在慢性损伤里反复分裂，每分裂一次，染色体末端的端粒就缩短一点。肝硬化的肝细胞端粒明显偏短，不少细胞进入衰老状态。这套说法认为，端粒短到一定程度，染色体会不稳，少数细胞靠重新激活端粒酶（TERT）逃出来，成为癌。有一项支持：在肝癌里，TERT 启动子上的突变是最常见的体细胞改变之一，而且在很早的癌前结节里就能看到（Nault 等，2013）。这说得对，本书承接。本书多出的只是一个角度：端粒的耗尽也是一种"修复收不了工"的账单，单独拿它来解释，没回答"为什么修复要一直做"。

第二种：乙肝病毒的基因整合。　乙肝病毒的 DNA 会插进肝细胞的基因组里。全基因组测序发现，这些插入常常落在 TERT、MLL4、CCNE1 等基因附近，直接改动了它们的表达（Sung 等，2012；Fujimoto 等，2012）。这是病毒自己造成的"直接突变"，不需要等炎症来铺垫。这一说有证据，也能解释为什么有些乙肝患者没有明显的肝硬化也会长癌。本书承认这是一条独立的路，并且不试图把它归入"收不了工"。如果一个肝癌是由整合直接触发的，那么它与本章讲的主路径是并存的两条线，可能彼此叠加。

第三种：脂肪肝可以不经过肝硬化。　近年一个引人注意的现象是：代谢相关脂肪性肝病里，有相当一部分肝癌出现在没有肝硬化的肝里，比例各研究差别不小〔待核〕。这给"硬化是必经之路"的说法泼了冷水。本书的回应是：肝硬化只是"收不了工"最容易被看见的形状，不是唯一的形状。没有纤维化的脂肪肝里，肝细胞可能处于长期的应激和低度炎症中，同样没有关火。但这一点证据不足，本书只能写成"可能"，并把它作为第十节的待验点的一部分。

第四种：突变本身在塑造再生。2019 年有两项对人类肝组织的测序研究（Brunner 等，2019；Zhu 等，2019）发现，慢性肝病里，一些带有特定突变的肝细胞克隆会扩张，似乎它们在受损的环境里更能活下去、更会再生。这是一个有意思的方向：突变不是癌的开始，而是肝为了在受伤环境里继续活着所"选"出来的。它与本书的路径相容，也可以理解为：在不停的损伤里，修复把"更能修的克隆"筛了出来，其中一些后来变成了癌。

第五种：组织场学说与癌吸引子。TOFT（组织场理论，Sonnenschein 和 Soto）认为增殖是细胞的默认状态。组织的结构和信号负责"按住它"，肝硬化破坏了这种约束，细胞于是回到默认。Huang 和 Kauffman 的吸引子学说则认为，癌是基因网络中一个稳定的状态，细胞掉进去就出不来。这两家说的都能和肝癌的事实合上。本书的差别只是说话的语言：它们说"约束丢了"或"掉进了坑"，本书说"一套旧指令被按顺序重新执行"。同一批事实，三种说法都讲得通。本书下面要做的，是找到它们讲得不同的那个点，把它放到检验里。

上面五种解释，各有各的证据。再补三家，每一家都与本书靠得很近，所以更要写清楚各自说了什么。

Dvorak 和 Schäfer–Werner：癌是不愈合的伤口。Dvorak 在 1986 年指出，肿瘤的间质和愈合中的伤口惊人相似：渗漏的血管，纤维蛋白沉积，新生血管，炎症细胞。Schäfer 和 Werner 在 2008 年把它说成"过度愈合的伤口"。肝癌几乎是这个说法的教科书：长期受伤，长期愈合。本书完全承接。本书多出来的是想给"愈合收不了工"一个可量的尺子，也就是收工时间常数。这一点在肝上还只是设想，没有现成数据。

Hanahan 2022：癌症特征的新维度。 前面几章说过，许可指数几乎就是 Hanahan（2022）新加进癌症特征清单的那几项使能特征的合成，没有发明新东西。放在肝上，它大概相当于一个组合：炎症评分、伤口签名、衰老签名。

Chang 2004：伤口签名。 这一年的研究（Chang 等）从成纤维细胞对血清的反应里提炼出一组"伤口反应基因"。后来发现它在多种癌里可以预测更差的预后。本书所说的"伤口签名"最初就是沿着这条线来的。它不是为肝量身做的，用在肝上要先验证。

一位邻居：paligenosis。 在胃和胰腺里，Mills 实验室（Willet 等，2018）描述了一种细胞回到"再生状态"的过程，叫 paligenosis。成熟的、已经分化好的细胞，在受伤之后退回去，重新变成能分裂的状态，再按需要重新长回去。肝里类似的"去分化再分化"也有报道〔待核〕。这个过程本身是修复的正常步骤，癌可能是它在中途没有走完。它与本书的"收工"几乎是同一个想法的两种说法。

所以，肝癌上的一个公道说法是：很多人都已经看到了"癌和修复是同一套东西"。本书没有第一个说，也不是说得最好的。本书想做的只有一件：给这套东西添一个会输的检验。

◆ 六、胎儿肝的老账号

现在回到戴志远报告上那个数：甲胎蛋白，英文缩写 AFP。

AFP 是胎儿的肝细胞和卵黄囊大量制造的一种蛋白，在胎儿血里浓度很高。出生之后，这个基因迅速被关掉，成年人血里的 AFP 少到几乎测不到。所以，它被叫作"癌胚蛋白"：本是胚胎时期的产物。

一部分肝癌里，这个基因又重新开了，血里的 AFP 因此升高。它被用来筛查和监测肝癌，通常与定期的超声一起做。但要老实说，它有明显的局限：不少早期肝癌的 AFP 不高；反过来，慢性肝炎急性发作、肝硬化活动期时，没有癌 AFP 也会升高。

后面这一点，对本书恰恰有意思。炎症发作、肝细胞大批死亡和再生时，AFP 会升。也就是说，这个胚胎时期的基因，在肝大规模修复的时候，也会被

暂时叫回来。修复和胚胎，用的是同一批开关，这正是前面说的"癌是不愈合的伤口"那一路想法。本书承接它。

那么，AFP 对戴志远意味着什么？只意味着一件事：他的肝里，有一部分细胞正在重新启用胎儿时期的账号。是炎症急性发作的短暂开启，还是癌的持续开启，一个数字看不出来。要看趋势，要做影像。这些具体问题请听他的医生。

本书在这里借 AFP 想说的只有一点：在肝里，修复和旧指令，已经在同一个开关上重叠。

AFP 说的是癌细胞自己。2020 年发表在《细胞》杂志上的一项研究，把眼光放到了癌细胞周围。

Sharma 等人用单细胞测序，对比了人的胎儿肝、成人肝和肝癌组织，发现一件让人意外的事：肝癌里有两类细胞，表现出胎儿肝的特征。一类是血管内皮细胞，也就是血管内壁的衬里细胞；一类是巨噬细胞，一种免疫细胞。胎儿肝里有一类内皮细胞表达 PLVAP 等基因，一类巨噬细胞表达 FOLR2 等基因；在肝癌里，这两类细胞又出现了。更进一步，他们发现这些"像胎儿"的内皮细胞，通过一些信号，把巨噬细胞引向一种能压制免疫反应的状态（Sharma 等，2020）。这篇文章因此提出"onco-fetal 重编程"：癌里回来的不止癌细胞，是一套带着环境的胚胎程序。

这个发现为什么重要？因为在胎儿肝里，这一套搭配有它的用处：胎儿的肝在迅速长大，需要新生的血管，也需要对自己、对母体不要引起排斥。血管长得快，免疫收得住。换到癌里，同一套搭配对癌也有用：血管长得快，免疫收得住。

本书把这套搭配叫作"旧指令"：0→1 开工指令的一个片段。0→1 就是从无到有造新东西的程序；1→N 是造好之后的日常维持。胚胎期用 0→1，出生后成年的肝应当是 1→N。肝癌里，在癌细胞和它的邻居身上，同时看到 0→1 的东西回来，而且成套回来。

公道地说，这篇文章并没有证明"按原序重放"，也没有证明它是被慢性修复叫回来的。它证明的是成套地重现。这对本书的第一个待验点很重要，第十节会回到它。

大众的说法里，癌是"细胞失控"。本书要在这一章里用肝做一次小小的检验，看这个说法站不站得住。

先说"失控"在医学上指什么：细胞不听身体的管，自己乱分裂，什么规矩都不守。

再看肝癌细胞做了什么。分化得比较好的肝癌，部分细胞依然保留着肝细胞的样子，有的还能分泌胆汁；它们分泌 AFP，这是胎儿肝的功能；它们抢占血管，用的是胎儿肝造血管的信号；它们让周围的免疫细胞安静下来，这是胎儿与母体相处的老办法。每一样，都是一件有章法的事。

一个"乱来"的细胞，不会这么有条理。更像是：它在严格执行一套指令，只是这套指令不属于这个时间、这个身体。本书把这个说法叫作"过度服从"，意思是医学上能观察到的这样一件事：癌细胞表达的基因，并不是随机拼出来的一堆。而是能在胚胎或修复程序里找到成块的对应模块。

公道地说，大众叙事里的"失控"，是对学界原话的一种简化。Hanahan 和 Weinberg 的框架本来就讲癌是对正常程序的"劫持"。所以本书并非推翻谁，只是把大众听到的那句话换一个更贴近事实的说法。

还要说明：同一批事实，TOFT 会讲"约束丢了，细胞回到默认的增殖"，Huang 的吸引子学说会讲"网络掉进了稳定的坑"。三种说法都可以和肝癌的数据合上。本书选"过度服从"，是因为它能引出一个别的说法没有明确给出的检验：序。如果胚胎程序回来是按顺序的，说明这是"一套指令"；如果是乱序的，"服从"一词就没有立足之地。这是本书愿意押的注。

回到 onco-fetal，还有两件事值得多说一点，因为它们是肝所特有的。

第一件，Wnt/β-联蛋白信号。肝在胚胎期和成年期都用这条通路给细胞"分区"：靠近中央静脉的一带用它，边上的不用。肝癌里 CTNNB1 基因（编码 β-联蛋白）的突变相当常见，大约占四分之一到三分之一〔待核〕。这条通路在胚胎里负责"长"，在成人肝里负责一点点的"维持分区"和修复时的"补充"。癌里它被固定在"开"的位置，等于把 0→1 的开关拧死。

第二件，肝本来就是胎儿造血的器官。胎儿期的肝同时承担了造血、解毒和代谢，所以它的"出厂设置"里，本来就有一套支持"大量新生"的程序。成年肝这些程序被关着，但并没有被拆。这和"胚胎期的旧指令在出生后被封存，没有被销毁"是一个意思。封存和销毁，是本书母题里的一个小而要紧的区别：如果被销毁了，就谈不上"重放"；只有封存，才有"钥匙"。

你可以想象一间老房子，里面有一间平时锁着的储藏室，里面放着装修时用的整套工具。住的人不用，但工具都在。哪天墙裂了，需要修，储藏室的锁被撬开，工具被一件一件拿出来，用得多了，竟然把整间房子又装修了一遍。这就是本书说的"旧指令"。

把肝癌的几个标志性特征摆出来，看看每一个在胚胎里能找到什么对应。

血管。肝癌是最"富血管"的实体瘤之一，影像上的动脉期强化就是证据。胎儿肝需要大量新血管，用的信号包括血管内皮生长因子。肝癌的治疗里，靶向血管生成的药物是常用的一类，这等于从治疗上反向证明了这条路的重要。

免疫。胎儿在母体里被容忍，胎盘上有一整套"别攻击我"的机制。肝本身也是一个偏向免疫耐受的器官，肠道来的大量抗原经肝而不引起强烈反应。癌里回来的免疫抑制，既是胚胎的，也是肝本职的，二者叠加。这解释了一点：肝癌对免疫治疗有一部分人有反应，另一部分人没有，原因复杂，具体请听医生。

无限分裂。胚胎里的细胞靠端粒酶保持端粒长度，可以一直分裂；成年体细胞大多把它关掉。肝癌里 TERT 启动子突变使它重新开了。端粒酶的回归，

是"无限分裂"这一条旧指令在肝癌中最清楚的一个现场。这也和第五节的第一种解释连起来了：端粒的故事和旧指令的故事，在这里是一个故事的两种讲法。

胎儿期的生长因子也回来了。IGF2 是胎儿生长的重要因子，出生后大多被压低，在不少肝癌里再次升高。磷脂酰肌醇蛋白 GPC3 是另一个"癌胚蛋白"，在肝癌里高表达而成年正常肝里几乎没有，正因此被研究者当作靶点。

这些东西单独看，都可以用"癌细胞什么都会"来讲。可是它们合起来是同一批：血管、免疫、无限分裂、胎儿生长因子，恰好是胚胎造一个新肝时用的那一批。如果癌是随机拼装，你不会特别期待拼出来的东西，正好是一个胎儿肝的零件清单。

但这里要打住：零件清单相似，不等于装配顺序相同。后者是本书要押注的、会输的预测，在第十节里。

◆ 七、抗病毒与减重的证据

本章最扎实的一块证据，不是本书的发现，而是医学几十年来已经做完的事。

乙肝。　台湾 REVEAL-HBV 队列追踪了大量慢性乙肝携带者，发现血里病毒量越高，之后若干年里得肝癌的风险越高。两者呈明显的量效关系（Chen 等，2006）。这条线说的是：病毒越多，火越旺，癌越近。反过来，有效的抗病毒药物把病毒压下去之后，风险降低。一项 2004 年的随机试验，在已有明显纤维化或肝硬化的乙肝患者里，用拉米夫定对比安慰剂。用药组里疾病进展的事件更少，肝癌也包括在内（Liaw 等，2004）。后来的更强效药物（恩替卡韦、替诺福韦等）的大量队列与荟萃分析，方向一致：抗病毒治疗降低肝癌风险，但不会把风险降到零。

丙肝。　近年的直接抗病毒药物能治愈大多数丙肝。治愈之后肝癌风险明显下降，不过已经有肝硬化的人，风险仍然高于一般人，需要继续随访。

纤维化也能退。Marcellin 等（2013）在一项对乙肝患者的长期治疗研究中，用前后的肝活检做对比。相当一部分已经肝硬化的患者，在持续抗病毒五年之后，病理上的硬化程度减轻了。这很重要：它说明肝的"形状"并不是一旦硬了就不可逆。

写到这里，本书要做的只是承接，不是主张。抗病毒降低肝癌风险，这在医学界是定论。本书的解读是：抗病毒做的事，就是把那把长年不撤的火撤掉，缩短修复的收工时间，让土慢慢凉下来。

为什么说本书的解读不是对这个定论的"加分"？因为同一个事实，用别的话也讲得通：病毒少了，病毒基因整合的机会少了；炎症少了，突变积累慢了。每一种说法都对。这就是本书为什么在下一节把"锁死点"和"待验点"另外拿出来写，因为只有那里才有新东西。

还有一件事，对戴志远很实际：抗病毒之后风险降低，不是归零。尤其是已经硬化的肝，癌风险还会长期存在。所以通常仍需定期复查。该怎么查、多久查，具体方案请听你的医生。

抗病毒是最清楚的证据，但不是唯一一块。对脂肪肝和酒精性肝病，同样的道理要靠别的办法来兑现。

脂肪肝的人减掉相当一部分体重之后，肝里的脂肪、炎症，甚至纤维化的程度，都可能明显改善。这方面有观察性研究，也有生活方式干预的研究，比如 Vilar-Gomez 等（2015）的工作报告：体重下降越多，肝组织学改善越明显〔待核〕。对酒精性肝病，停酒之后肝功能和病理会逐步好转，尤其是尚未发展到肝硬化的阶段。

这些现象用本书的话说，都是在撤火。火撤了，修复收工，土凉下来，形状松一点。

可是这里又碰到前面那道门槛：撤得早，退得多；撤得晚，退得有限。肝硬化之后，风险下降的幅度就没有那么大。这与胃癌一章里"根除幽门螺杆菌越早于肠化获益越大"的故事是同一类：时间窗，越早越宽。

另外一个值得老实说的争论：丙肝用直接抗病毒药物治愈之后，有早期报告说肝癌复发或新发的比例异常，引发过讨论；后来更多、更大的分析并没有一致地证实这一点，仍有争议〔待核〕。本书的态度是，不用这个争论来支持任何一方。它只是提醒：撤火之后，土要凉下来也要时间，而这段时间里的风险并非为零。

◆ 八、锁死点与归队点

本书有一个叫"锁死三期"的东西：弹性期、硬化期、锁死期。它问的是一个组织（或一个癌）离"能退回去"有多远。

弹性期，是组织还记得自己是谁：可塑性评分低，染色质可及性仍呈组织原来的样子，在体内外挑战下能回到原身份，三项同时满足。硬化期，要靠额外的推力才动。锁死期，推力撤去或加大都不动，只能换赛道。注意，撤因不是定义（实体瘤大多撤不了因），三项的阈值须事先写死〔待验〕。

把它放到肝上，一个顺手的类比是：

早期的慢性乙肝、尚无明显纤维化的脂肪肝，大概处于弹性期。抗病毒或减重之后，肝可以回到接近正常。

已经肝硬化的肝，大概处于硬化期。抗病毒之后纤维可以部分退（Marcellin 等，2013），但癌风险仍在。这与"要靠额外推力才动"的描述相合。

一旦出现不典型增生结节、早期癌灶，细胞已经重编程，TERT 已经开，onco-fetal 的内皮与巨噬细胞也已经成套出现，这大概是锁死期的起步。到这里，撤病毒就不再够，需要手术、消融、栓塞、靶向、免疫等"换赛道"的办法。

这是一个"大概"，不是已经测出来的。肝癌里的锁死三期，本书还没有数据，只有推测。

归队点，是癌细胞重新表达肝细胞自己的功能程序，侵袭表型消失，而且撤药后仍保持。肝癌里有个很自然的候选：HNF4A，肝细胞身份的主调节因子之一，在肝癌里常常被压低；实验里把它拉回来，癌细胞会变得更像正常肝细胞（Hatziapostolou 等，2011，〔待核〕）。也有早期临床试验在探索通过激活 CEBPA 等转录因子来"提示肝细胞回家"的办法〔待核〕。这些都远没有成为常规治疗。本书把它们当作"归队"在肝上的两个可能入口，不当作疗效证据。

还有一处值得提。肝癌做完消融、栓塞或手术后，局部留下的也是一处新的伤口。有报道说，治疗造成的伤口微环境可能让残余的癌细胞加快生长〔待核〕。这与第四编讲过的凤凰涅槃（Phoenix Rising）同属一类想法。本书把"癌是怎么起来的"和"治疗之后为什么会复发"放进同一条修复回路，这是本书四处"多出来的"之一，标明待验。

最后，本书想把"收工时间常数"在肝上画成一条曲线，让读者看见它想量什么。

想象横轴是时间，纵轴是肝组织里"伤口签名"这一组基因的整体活跃程度。

健康人受一次轻伤之后，曲线先升，几天到几周后回落，回到基线。回落的速度，就是半衰期，也就是收工时间常数。

大鼠做了肝切除，曲线先升得很高，一两周内落回基线。收工很快。

慢性乙肝携带者呢？假设这根曲线不是一次升降，而是在高位上微微起伏，基线被抬高了，回落慢。抗病毒之后，基线可能缓缓往下走。肝硬化的肝，我们猜想基线更高，回落更慢，但这仍然是猜想。

问题在于：这条曲线对肝癌有预测力吗？要多久测一次？怎么取样？一次活检不容易，反复活检不现实。于是需要找替代量：血里的某些标志物、影像弹性

值、液体活检。这些都属于方法学问题，是本书写进预注册方案的一部分，在第28章。

这里先给读者一个直觉：本书并不是在说肝癌是一个静态的故事，而是在说它是一条曲线，曲线的形状决定风险。　如果这条曲线不能被测出，或者测出来也没有额外的预测价值，本章就要认输。

◆ 九、同一块土，半年一查

肝癌有一个让医生很头疼的特点：切掉一个，过几年，肝里又冒出一个。

这里要分清两种情形。一种是原来那个癌没清干净，从残留处复发。另一种，是肝里另一个地方长出了一个全新的癌。后一种在肝癌里相当常见，学界叫"多中心起源"或"异时性新发"。判断它们的办法，是比较两个肿瘤的基因改变：若来自同一个祖先，是复发；若各不相干，就是新发。

新发肝癌的存在，是对"土"最直接的证明。癌被切掉了，种子没有了，可土还是那块土，它还在放行，于是别处又有细胞走出来。这像一块地里的杂草，拔了一棵，不改土，过些日子别处又长。

用本书的话说，这是说明癌的发生不只是某个细胞的事，是一整块组织的事。有人把这个现象叫"区域性癌变"（field cancerization），这个名字不是本书起的，也不是本书的发现，本书承接它。

它给治疗带来一个有意思的问题：对一个有慢性肝病背景的人，只管眼前这个瘤，够不够？目前的做法，是切除或消融眼前的瘤，同时继续管病毒、管脂肪、管酒。顺序合理。

肝移植是肝癌治疗里一个独特的办法：它不只拿走肿瘤，同时拿走了整个生了病的肝。新肝来自供者，是一块没有被长年损伤过的土。

对于满足一定条件的早期肝癌（比如著名的米兰标准，对肿瘤数量与大小有限定），肝移植的长期结果比许多其他办法好。这里不展开细节，具体条件请听医生。

本书只借它说明一个道理：当肿瘤小、土又坏的时候，把土一起换掉，是少数几个能同时处理"种子"和"土壤"的办法。 它与上面的"区域性癌变"一前一后，合起来，说明肝癌这件事里，"土"的分量并不比"种子"轻。

当然，移植有它自己的限制：供肝稀缺，术后需要长期服用免疫抑制药，而免疫抑制本身又带来别的风险。这些不是本书能评论的，请听你的医生。

回到戴志远。他旧体检单上医生那句"每半年查一次"，为什么偏偏是半年?

肝癌从很小到被看见，大致需要几个月到一两年的时间，这个数字因人而异，不能给固定值〔待核〕。每半年做一次超声，加上 AFP，是在这个时间尺度上抓住小肿瘤的办法，主要的肝病指南都建议对高风险人群这样做。上海曾有一项针对乙肝携带者的随机试验，发现接受这种定期筛查的一组，肝癌死亡比对照组少（Zhang 等，2004，具体数字〔待核〕）。

用本书的话说，这是一个"赶在锁死之前"的办法。早发现，意味着肿瘤还小，可以用手术、消融等办法，把它从原位拿走，这时候，身体里其余的细胞和肝还有力气。晚发现，就是已经走到下一站。

这里有一个人们容易忽略的点：定期复查不是为了"证明没事"，是为了在路走到第几步这个问题上，每半年看一次。就像一个人开车上山，每隔一段看一眼油表和地图，不是怀疑车会坏，是不想在最陡的地方才发现油不够。

请注意：这些是群体层面的道理。落到每个人头上，查什么、多久查一次，请听你的医生。

◆ 十、本书多出什么，怎样会输

本书第五编把五种癌放在一起，每种把一个量推到最显眼的地方。把肝和它的邻居摆一摆，会看得更清楚。

肺癌一章讲"空气就是土壤"，最亮的是土，主测量是许可指数：同一个肺，两种土壤，两种癌。肝癌这里，土也重要，但它重要的方式不同，是土一直在，路一直走。所以肝的主测量是路上的一个量，收工时间常数。

胃癌一章讲"胃把自己改成了肠"，最亮的是形状：肠化是一次身份的换脸。肝也有形状的变化，肝硬化是最清楚的一个。但它不是换脸，更像是把一间房子的隔断拆乱了：肝细胞还是肝细胞，只是被纤维切成了孤岛。

结直肠癌一章讲"一条看得见的十年路"，主测量是时序保真度，也走路。可是它那条路的土是稳定的；肝的路则是土一路在变。

必须说明，这五个主测量并不彼此独立：收工时间常数和许可指数共用"伤口签名"这个输入，时序保真度也依赖于某些程序读数。所以第五编的五章，只能当作同一个想法在五个地方的试探，不能把"五个癌种都符合"当成"五次独立证实"。

按本书的诚实原则，多出来的只有四处，且都标待验。本章是这样落到肝上的：

多出来的第一处（时序保真度）：　肝癌里成套回来的胚胎程序，是不是按发育原来的顺序回来的？Sharma　2020 证明了成套，没有证明顺序。要检验顺序，要拿胎儿肝的发育图谱做拟时序，再和肝癌的单细胞数据比较。对照的"零模型"不能是随机洗牌这么软的，要用反序、通用应激序、演化年龄序和谱系匹配的随机基线。演化年龄序那条轴，Trigos 等（2017）排的就是。若肝癌里的胚胎程序一致性不高于这些零模型，"按原序重放"在肝上作废。这是本书会输的预测，待验。

多出来的第二处（同一回路）： 起源和复发（耐药）是否共用同一条修复回路。肝上的入口就是第八节说的消融、栓塞之后的残癌。待验。

多出来的第三处（锁死三期）： 三期是否能在纵向样本里由事先写定的指标区分。肝上最方便的样本是抗病毒前后的肝活检、以及随访中出现结节的病人。待验。

多出来的第四处（预注册的验证）： 留给第28章。

在肝癌上，本书给收工时间常数的检验立一条具体的题。已有的定论，是抗病毒降低肝癌风险；这已经被数据证实，所以不能再拿它当推翻条款。本书的待验点是：

> **在病毒学应答相同、纤维化分期相同的人群里，肝组织的伤口签名半衰期，是否仍能在 FIB-4 之外预测之后发生肝癌？**

FIB-4 是一个常用的纤维化评分，由年龄、两种肝酶（AST、ALT）和血小板算出来。它已经能预测一部分风险；还有 PAGE-B（Papatheodoridis 等，2016）等乙肝肝癌风险评分。本书的收工时间常数要有价值，必须比这些现成的尺子多告诉你一点东西。

这条检验里还有一个麻烦要事先说明：收工时间常数与第11章的许可指数共用"伤口签名"这个输入，二者不独立。分开的办法是钳制：在损伤剂量和持续时间都相同的人里再比较。这在肝上不容易，因为很难知道一个人二十年里的"损伤总剂量"。这是实话。

把以上归拢为本章的推翻条款。

第一条，来自本书的待验点。在病毒学应答和纤维化分期都匹配的人群里，若肝组织的伤口签名半衰期，在 FIB-4 与现成的肝癌风险评分之外没有附加预测力，则"收工时间常数是肝癌的主测量"这一说作废。

第二条，来自时序保真度：若肝癌里 onco-fetal 程序的时序一致性不高于更硬的零模型，"按发育原序重放"在肝上作废。注意，作废只说明在肝癌里没有看到有序重放，并不能反过来证明"癌是随机拼装"。

第三条，来自对手：若有一天能证明，大部分无肝硬化的脂肪肝肝癌，其起源与慢性修复压力无关（比如由整合式的单次事件触发，或由与损伤无关的突变主导）。那么"损伤不停"就只能解释肝癌的一部分，本章的一般性要缩小。

以上三条里，抗病毒降低肝癌风险这条，已经有数据站在前面，本书不拿它当筹码。承接就是承接。

◆ 十一、放回日子里

回到戴志远。

他在食堂后门的台阶上坐了半个钟头，才想起给妻子打电话。他没有说"报告不好"，说的是："我明天得再去一趟医院，做个复查。"

第二天他挂了肝病科的号，把二十多年前的那张旧体检单一起带去。医生翻了翻，问了几个问题：乙肝治没治过，喝不喝酒，有没有糖尿病。他答得磕磕绊绊，回家后把这些答案写在了本子上。

对戴志远，本书不给诊断，也不给用药的建议。这里只讲三件日子里能做的小事。

一是把检查的时间写下来。每次复查的日期、结果，抄在一个本子上，下次去医院带着。慢性病最容易的事就是"忘了"，本子是为这个准备的。

二是回想一下，自己的肝这些年承受过什么：喝酒的量、吃发霉东西的机会、体重的变化。不是为了自责，是为了让医生在问诊时有东西可讲。

三是别让"没有不舒服"替你做判断。肝的毛病常常很晚才疼。

如果你和戴志远一样，有乙肝、丙肝、脂肪肝或长期饮酒的历史，请找医生，按医生的安排定期复查。具体方案请听你的医生。

那天晚上，戴志远回到家，妻子已经把饭热了两遍。他没提报告，先吃饭。吃到一半，他放下筷子，说："明天我去看病，你别跟着。"妻子看了他一眼，说："我明天请假。"

两个人谁也没再说话。饭后他洗碗，水龙头开得很小。他想起二十三岁那年的医生，想起红笔圈的那几个字母，想起自己当年心里想的是：这玩意儿又不疼。

他拿出那个旧本子，翻到最后一页，写了三行字：什么时候查的；查出了什么；医生说了什么。写完，他又在下面空了两行，留给明天。

对你来说，这一章里最容易带走的，不是任何一个名词，而是一个很小的习惯：**把身体里"一直在发生"的事，记在纸上。**　　慢性的东西，靠记忆是靠不住的，靠记录才靠得住。

如果你家里有乙肝携带者，有一件事现在就可以做：看看孩子、家人的疫苗接种记录。乙肝疫苗是已经被证明有效的预防，前面台湾那项研究（Chang 等，1997）就是一个例子。没有接种记录或不确定的，请问一问社区医院或疾控部门。

如果你喝酒，这个晚上可以试着数一数：这一周喝了几次，每次多少。数字不必告诉任何人，只告诉自己。如果你发现自己很难少喝，请找医生，这不丢人。

如果家里的花生、玉米、坚果放得太久，有哈喇味、发霉的斑点，通常的做法是整份丢掉，不要挑着吃。黄曲霉毒素加热也很难破坏，这是少数几件"一次决定，就管很久"的小事。

如果你已经被告知有肝病，自己上网买药、听信偏方，都有风险：肝是代谢药物的器官，一些"保肝"的东西反而可能伤肝。该吃什么、该不该吃，具体方案请听你的医生。

带走的话：肝不是长得太快才出事，是伤得太久、修得太久；肝癌是一条一直没人关火的修复路，走到头，翻出了胎儿时用的旧账本。

> **本章判错句**
>
> 在病毒学应答与纤维化分期匹配的人群里，若肝组织的伤口签名半衰期在 FIB-4 与现成风险评分之外对肝癌没有附加预测力，或肝癌中 onco-fetal 程序的时序一致性不高于更硬的零模型，则本章的主测量与"按序重放"在肝上作废。

> **想一想**
>
> 1. 你认识的人里，有谁的某一个器官"一直在被修"？这个修，停得下来吗?
> 2. 如果肝可以在一两周里长回来，又为什么在二十年里长出癌？这两件事之间，你认为差在哪一个"停"字上?

◆

23

第23章

胃癌：胃把自己改成了肠

◆ 一、一碗咸菜和一张报告单

郑茂生五十六岁，在城郊开一家修车铺。三十年来，他的午饭很少变：一碗米饭，半碟自家腌的雪里蕻，有时再加一块腐乳。他说，下饭，不咸不行。

他的胃闹了十来年。饭后胀，早上偶尔泛酸，夏天吃了凉的就隐隐发堵。他一直当成"老胃病"，买过几盒药，吃了好，停了又犯，也就不当回事了。

今年春天，儿媳硬把他拉去做了一次胃镜。一周后，他拿到一张报告单，上面有几行字，他一个也不认识：慢性萎缩性胃炎，局部肠上皮化生，幽门螺杆菌检测阳性。

医生说得不重，也不轻。大意是：现在不是癌；这几行字说明你的胃黏膜已经走了一段路；细菌的事要处理，往后要定期复查；具体怎么做，听消化科医生的。

郑茂生回到铺子，对着报告单看了半天，只记住"肠上皮化生"五个字。他问来修车的老同学，一个念过技校的人："化生是啥意思？"

"就是变了。"

"变成啥？"

"听着像是……变成肠子的皮。"

他低头看了看自己的肚子，一时说不出话。胃怎么会变成肠？

巧的是，他的外甥女小琪二十八岁，在同一个春天查出了同一种细菌。她的胃镜却干净得像新的一样，医生只是叮嘱了几句。

小琪在家族群里发了一句话："舅，我也有这个菌，不过医生说我的胃是干净的，让我别慌。"

郑茂生盯着"干净"两个字看了很久。他想不通：同一个菌，凭什么她干净，他不干净？

同一种菌，两个人，两张完全不同的报告单。

那天晚上，他老伴把报告单拿过去，戴上老花镜，一个字一个字地念。念到"幽门螺杆菌"，她抬起头："这个，上回体检单上好像也有，你当时说是小毛病。"

他想了想。五年前的体检单上，确实有一行"幽门螺杆菌（+）"。他当时没看到那个"癌"字，就把单子塞进了抽屉。

五年。这五年里，那一行字，没有人理它。

本章要问的就是这个：这种菌，在一个胃里做了什么，才让它从"还能回去"走到"回不去"？癌是在哪一步之后才来的？这一步，能不能被看见、被量出来？

胃癌是本书第五编五个天然实验里的第三个。它把全书的一个量推到了最显眼的位置：锁死三期，也就是一处组织从还能退回去，到退不回去，是分几步走的，每一步看得见什么。胃为什么适合做这件事？因为胃是少数几个能用一把内镜、一次又一次取到同一个人同一块黏膜的地方，而且它的"诱因"是一种细菌，细菌是可以被清除的。

这一章按本编统一的七步走。先看一个家常的案例，再把三条方程各读一遍，找出最亮的一格。然后说明从哪里切入，指出重放了哪套旧指令，标出锁死点与归队点。最后写明这一章在什么情况下就算输了。

◆ 二、先把别人走过的路摆出来

这条路不是本书发现的。它是半个世纪前就有人画好图的，本书只是接着走。

先说细菌。一九八二年前后，澳大利亚的两位医生，马歇尔和沃伦，从胃炎病人的胃里养出了一种弯曲的细菌，后来叫幽门螺杆菌。据说其中一位还喝下过培养液，来证明它能让人得胃炎。这件事后来得了诺贝尔奖。一九九四年，世界卫生组织的国际癌症研究机构把它列为对人类的明确致癌物。

这种菌多半是在童年得到的，常常在一家人之间传递（大意）。据估计，全球有近一半的人感染过它。可是绝大多数感染者一辈子不得胃癌。所以它是必要的推手之一，不是唯一的决定者。

再说盐。腌制食品、高盐饮食与胃癌风险的关系，在多国的流行病学研究里反复出现（世界癌症研究基金会的综述，大意）。盐的作用大概有两面：一面是直接伤胃黏膜表面那层保护的黏液；另一面是让细菌更容易在胃里站住脚。上个世纪后半叶，不少国家胃癌发病率下降，常被归因于冰箱普及、腌制食物减少、感染率下降，这是一个流行病学上的推论，不是严格的实验结论。

在日本和韩国，胃镜筛查很普遍，查出来的胃癌里，早期的比例高，早期切除之后五年生存率很高（大意）；在不少地方，胃癌要到有了症状才被发现，那时多半已不是早期。这个差别，说到底是"形状能不能被早早读到"的差别，也是本章从形状进去的现实理由。

然后是那张著名的图。一九九二年，哥伦比亚裔病理学家柯雷亚（Pelayo Correa）在《癌症研究》上总结了一条多步骤的路。这条路是：慢性胃炎，胃腺萎缩，肠上皮化生，异型增生，最后是癌。这条路后来被叫作"柯雷亚级联"。他本人和后来的研究者都说过，这条路上大概有一个回不去的点：越过去，单靠清除诱因，黏膜就不再自己回头了（Correa，1992；Correa 与 Houghton，2007，对其表述〔待核〕）。

本书第23章要说的"窗口关闭"，就是这句话。它是对柯雷亚的承接，不是新发现。

需要先划清两件事。

第一，胃癌不止一种。按劳伦（Laurén）一九六五年的分法，有"肠型"和"弥漫型"。肠型的癌，沿着上面这条级联一级一级长出来，和幽门螺杆菌、盐、萎缩关系最密。弥漫型的癌，癌细胞散开长，不成腺体，有一部分和遗传性的 CDH1 基因缺陷有关，走的不是同一条路。癌症基因组图谱计划（TCGA，2014）把胃癌分成四类：EB 病毒相关型、微卫星不稳定型、染色体不稳定型、基因组稳定型。大体上，染色体不稳定型多是肠型，基因组稳定型多是弥漫型。

本章讲的主要是肠型这条路。弥漫型和 EB 病毒型，本书这里不替它们说话。

第二，有人会问：胃癌不就是突变攒多了吗？这是对的一半。幽门螺杆菌感染的胃上皮里，确实能测到一种叫 AID 的酶被激活。这种酶会让 DNA 出错，p53 这类关键基因也在其中（Matsumoto 等，2007）。这是"种子"一端的解释，有实验作支撑。另有小鼠实验提示，长期感染里，骨髓来源的细胞可能参与

了癌的形成（Houghton 等，2004，大意〔待核〕）。这些都不与本章冲突。本章只是把镜头对准别处：种子攒得再多，也要先有一块"愿意放行"的地。

◆ 三、读一遍：形状，一座房子被改成了另一座房子

三条方程，本章每条读一遍。先读形状。

正常的胃黏膜，是一片排得整整齐齐的小腺体。靠外面的一层细胞分泌黏液，保护胃壁；深一点的地方，有分泌盐酸的壁细胞，还有分泌消化酶原的主细胞。每种细胞站在自己的位置上，各干各的活。

病理医生在显微镜下看的，就是这片"整齐"还在不在。

慢性炎症久了，第一个变化是萎缩：腺体变少，变稀，该有的壁细胞、主细胞不见了。胃里的酸分泌随之减少。萎缩不是癌，但它已经说明这块地的形状走样了。

第二个变化更奇怪：肠化。在胃的腺体里，出现了本来只在小肠和大肠才有的细胞：杯状细胞（会分泌一种叫 MUC2 的黏液）、带"刷状缘"的吸收细胞，有时还有潘氏细胞。胃上皮在局部长出了肠子的样子。

肠化又分两种。一种叫完全型，像小肠；一种叫不完全型，像结肠。后者与胃癌的关系更紧一些，这是病理学界较一致的看法（大意）。

为了让这些描述变成能比较的数，病理学家发展出分期系统，最常用的是 OLGA 和 OLGIM。大意是：取胃里几个固定部位的活检，根据萎缩或肠化占了多少、长在胃窦还是胃体，给出从0期到IV期的一个级别。分期高的人，之后若干年里出现胃癌的比例，明显高于分期低的人（Rugge 等的随访研究，大意〔待核〕）。

取样本身也是形状的一部分。按悉尼系统的做法，一次像样的胃镜，要在胃窦、胃角和胃体共取五块左右的活检，分瓶送检。取少了，肠化是斑片状的，很容易漏掉。所以一张写着"未见肠化"的报告，意思是"这几块里没有"，不是"整个胃里没有"。

这就是"形状"这条线的读法：癌不是突然冒出来的，在它前面，有一张形状上的"病历"，可以一步一步读。

用三条方程里的话说：形状是路与土共同造出来的。胃黏膜现在长成什么样，是它走过的路和它泡过的土合起来的结果。郑茂生的报告单，写的是形状；形状背后，有十年的路和三十年的土。

◆ 四、读一遍：路，五站，越往后越陡

再读路。形状既然是走出来的，路是怎么走的?

柯雷亚的五站，大家很熟：慢性胃炎，萎缩，肠化，异型增生，癌。

但是请注意"站"这个词。它不是说每个人都会一站不落地走完。绝大多数感染者停在第一站，有的一辈子都不动。走到第三、四站的人也不多，走完全程的更少。

那一站到下一站，风险大概差多少？荷兰一项全国病理数据库的随访研究给过一个量级（de Vries 等，2008，大意）。五年内发生胃癌的比例，萎缩性胃炎约百分之零点几，肠化约百分之一点几，轻到中度异型增生约百分之几，重度异型增生则高达三成左右。具体数字请以原文为准〔待核〕，但形状很清楚：这是一道越往后越陡的坡。

为什么这条路要走这么久？没有人有一个让所有人都满意的答案。流行病学的估计是，从感染到癌，通常是几十年的事（大意）；其中最慢的一段，是从萎

缩和肠化走到异型增生。可以肯定的是，这一路上，每一站都有一批人停下来、一批人退回去、一批人继续走，所谓"一条路"，其实是一个越走越窄的漏斗。

路上还有一个特点：路会被形状改写。胃一萎缩，酸就少了。酸一少，胃里的细菌种类变了。有些细菌能把食物里的硝酸盐变成致癌的亚硝基化合物，它们也容易住进来（这是柯雷亚本人较早提出的一条机制，后续证据不一〔待核〕）。也就是说，走到萎缩这一站以后，下一段路的路况，已经被前一段路改了。

这就是本书说的"互相制造"。形状改路，路改形状，土再往里添料。

医学上还有一个与此相关的事实：低级别的异型增生，有相当一部分会自己退下去；高级别的就不一样，多半要在内镜下切除，医生才放心。这条规律是医学常识，具体处理听医生的。这里只借它说明：越靠近终点，"退回去"的可能越小。

至此，第二步的三条方程我们读了两条。形状在改，路在陡，剩下一条，是土。

◆ 五、读一遍：土，一片愿意放行的地

土这条线，要问的是：这块地为什么肯放行？

先看最明显的一样：幽门螺杆菌。它有一个很会钻营的身体构造。它自己能产氨，把周围的胃酸中和掉一小块，于是能在酸得烫手的胃里活下来；它长着鞭毛，能钻过黏液层，贴到上皮细胞的表面。有的菌株带一种叫 CagA 的蛋白，用一个细小的"注射器"打进胃上皮细胞，改写细胞里的信号。带 CagA 的菌株，与胃癌的关系比不带的更紧，这是较一致的看法（大意）。

可是菌只是一种推力。更重要的是它造成的长期炎症：免疫细胞一直在，炎症因子一直在，胃黏膜一直在被轻轻地伤、轻轻地修。一次两次，是修复；二十年三十年，是一块始终没有收工的工地。

这里需要说明一个本书的词。收工（医学上指：一次损伤之后，修复程序按时停止，伤口相关的基因表达回落到平时的水平）。幽门螺杆菌的特点是：它不走，所以伤口永远不能完全愈合。胃黏膜每天都在做"修"这一件事，却没有哪一天做完。

再看盐。高盐食物会伤黏液层，让细菌更容易贴上去，也会让已有的炎症更重。在一些高发地区的调查里，盐摄入多、感染菌株又带 CagA 的人，风险叠加得最厉害（多项流行病学研究的大意〔待核〕）。这说的是"土"里的两味料同时下，不是一个加另一个那么简单。

再看人自己。有一些遗传多态性会让人对感染的炎症反应更强，例如白细胞介素-1B 基因的某些型别，被报道与胃癌风险升高相关（El-Omar 等，2000，大意）。所以同一碗咸菜、同一种菌，在不同人的胃里，炎症的"火候"不一样。郑茂生和他的外甥女小琪，一个吃了三十年咸菜、病了十来年，一个才二十八岁，不能直接比。可是它提醒我们：有的地被烤得久，有的地才刚开始。

还有一样容易被忽略：土本身会被形状改。胃酸一少，胆汁反流进来的机会增加，肠化的细胞会在这样的环境里站得更稳。这是后话，下文再说。

除此之外，吸烟、蔬果吃得少、长期大量饮酒，在不少研究里也与风险升高相关（大意）。新鲜蔬果里的维生素 C 等成分，被认为可能有保护作用；不过用补充剂去预防，证据并不一致〔待核〕。胃酸减少以后，胃里的菌群也会变，在场的不再只有幽门螺杆菌一种。这一点正在研究中，现在还说不到因果〔待验〕。

现在把"许可指数"引进来。许可指数（说得家常一点：这块地对一个已经带着突变的细胞肯放行到什么程度）。本书给它的定义是慢性炎症评分、伤口签名和衰老签名三样合在一起。放到胃里，大致就是：胃黏膜的炎症浸润有多重，修复相关的基因开着多少，衰老细胞攒了多少。

这里要老实说一句。这个想法与哈纳汉（Hanahan）二〇二二年那份清单里的几条使能特征，几乎是重叠的，前面几章已经说过：许可指数是合成，不是另起炉灶。它与第22章的收工时间常数用的是同一批"伤口签名"，不是互相独立的两个量。要把它们分开，办法是钳制：把损伤的剂量和持续时间配成相同的人放在一起比。这一点，本章最后还会回来。

于是，三条方程各读了一遍：形状在走样，路在变陡，土在放行。

可是这三条线里，哪一条在胃癌身上最亮？

◆ 六、最亮的一格：身份换了脸

答案是形状，而且是形状里最彻底的一种：身份。

肠化最奇怪的地方，不在于它是病，而在于它是"换"。别的癌前病变，多是多长了、长歪了、长乱了；肠化不是。肠化是一个器官的上皮，整个儿地改成了另一个器官的上皮，改得有模有样：有杯状细胞，有刷状缘，有肠子的黏液，连"分泌什么、吸收什么"这样的分工都变了。

胃把自己改成了肠。这不是比喻，而是病理学家每天在显微镜下看到的事。

生物学里有一个专门的词叫化生（metaplasia）。英国发育生物学家斯莱克（Jonathan Slack）二〇〇七年有一篇很有名的综述，把化生定义为一种成熟组织的细胞类型被另一种取代的现象。并且指出它在很多器官里有共同的样子（Slack，2007）。食管里的巴雷特食管，是鳞状上皮被柱状的、带杯状细胞的

肠样上皮取代，后面跟着食管腺癌。胰腺里的腺泡细胞转变成导管样的细胞，后面跟着胰腺癌。胃里的肠化，后面跟着肠型胃癌。三个器官，三条平行的路。

胃不是第一个这样的例子。食管下段常年被反流上来的胃酸胆汁泡着，鳞状上皮会改成带杯状细胞的柱状上皮，这就是巴雷特食管，后面可以跟着食管腺癌。两个邻居，一个靠上，一个靠下，被各自的"土"逼着，都往肠的样子走。这样的重复，让人觉得换脸不是偶然的事故，而像是组织里本来就备着的一条路：环境一变，就有一套现成的程序被拉出来用。

为什么会换？现有的了解里，有一个关键的分子开关叫 CDX2。它是肠道身份的"总指挥"之一，在胚胎里负责把后段的原肠管决定为肠。小鼠实验里，把 CDX2 强行放进胃上皮，胃里就长出肠化样的病灶（Silberg 等，2002；Mutoh 等，2002，大意〔待核〕）。人的胃黏膜里，胆汁酸、炎症因子等可以让 CDX2 在胃上皮里"开机"，这在细胞和组织研究里都有报道（大意）。与之配合的另一边，是胃的"本来面目"基因，如 SOX2，在肠化的黏膜里下调。

用大白话说：本来写着"我是胃"的那张身份卡，被换成了"我是肠"。

这一格为什么最亮？因为胃癌之所以是胃癌，不是长在胃里，而是长在换了脸的胃里。癌不是从"正常胃"一步长出来的，它是在新脸上长出来的。

这样看，就有两种读法。

一种读法是适应：肠化是对恶劣环境的一种防御。酸少了，胆汁来了，炎症不停，胃上皮改成肠的样子，大概更耐得住这样的土。短期看，这是一种聪明的选择。

换脸是有代价的，最直接的一笔就在上面说的功能里。肠样的细胞不会分泌盐酸，也不会分泌内因子，胃体部的腺体一旦被取代，酸和 B12 的吸收就一起受损。这笔账是实实在在的，不是比喻。

另一种读法是陷阱：这种聪明有代价。换了脸的细胞，改了一套活法，染色质（DNA 外面包着的那层"包装"）的状态也跟着改，改久了就不容易再改回来；它们还保留着修复和增殖的能力，只是不再守原来的规矩。

还有一个细节，对"改不回去"很要紧。有研究用线粒体 DNA 上的天然突变做标记，追踪人胃里肠化腺体的来历。他们发现，一个肠化的腺体常常是由一个干细胞的后代铺满的，也就是一个克隆（McDonald 等，2008，大意〔待核〕）。这意味着，不是腺体表面的细胞一个一个各自改了脸，而是腺体底部的干细胞先改，整条腺体跟着改。要改回去，需要改回去的是那个干细胞，不是表面的细胞。

两种读法并不冲突。本书要问的，是第二问：**这张新脸，什么时候从"还能改回去"变成"改不回去"？**

这就是第23章的主测量，锁死三期。接下来先看，从哪里进去量。

◆ 七、为什么从形状进去

本编每一章的切入路径不同。肺癌从土进去，肝癌从路进去，胃癌从形状进去。

这不是作者偏爱，是病情告诉我们的次序。

一个胃病病人走进诊室，医生第一眼看到的是形状：内镜下的黏膜是红的、薄的、花斑状的，还是有一片灰白的肠化；活检切片上，腺体是满的、空的，还是带杯状细胞的。形状是最先到手的东西。

有了形状，才能问第二个问题：这样的形状，是什么样的土造出来的？是菌，是盐，是胆汁反流，是某一类遗传背景？医生会去查幽门螺杆菌，问饮食，问家族史。

有了土，才能问第三个问题：这样的土，造了多久？走到哪一站了？还会往下走吗？这是路。

所以形状到土，土到路，次序是从看得见的，往看不见的，往时间里走。

这样进，对本书还有一个好处：形状是最容易存档的。

胃镜活检的蜡块可以存很多年。许多大型的幽门螺杆菌根除干预试验，在入组时都留下了基线的活检，后来又追踪了十几年的癌症发生。这意味着一件事。如果本书说的"三期"确实存在，就可以回头去这些存档里，按事先写定的指标给每份活检评一个期别。再看后来的人，是退回去了，还是走下去了，还是得了癌。

别的癌很难做到这一点。肺癌的癌前病变取样难，肝癌的活检有风险，胰腺癌几乎看不到癌前期。胃，是一个例外。

胃还有一个别处少有的方便：诱因是一种细菌，可以被清除，而且清除之后的变化，可以用同一把内镜再看一遍。别的癌很难这样先后各看一次。这等于给"三期"备了一个自带的对照。

所以本章敢说：胃癌是全书"三期"检验的第一个天然现场。

◆ 八、重放的旧指令：换地址，而不是回子宫

现在问全书的核心问题：胃癌里，哪一套旧指令被重新执行了？

这里要比别的章更小心。

肝癌里有甲胎蛋白（AFP）这样一个"胎儿的蛋白又出来了"的老证据，肺癌、乳腺癌里也有各自的胚胎模块。胃癌里也有：有一种少见的胃癌叫产 AFP 的胃癌，癌胚抗原（CEA）也常被用作胃肠肿瘤的标志。这些都是"胎儿味"的东

西，可是它们只在少数病例里出现，也没有人证明它们是按发育顺序一块一块回来的。所以本书不拿它们当胃癌的主证。

胃癌里最醒目的，是上面说的地址被改了。

从发育的角度看：胚胎早期有一根原肠管，从前到后，被不同的转录因子分段决定。前段后来成为食管、胃，后段成为小肠、大肠。分段的依据之一，就是不同的"身份总指挥"在不同位置开机，比如 SOX2 管前，CDX2 管后。

肠化相当于：一个已经被决定为"胃"的区域，让后段的"总指挥"重新上班。它没有回到一个细胞团，也没有把整套建造程序从头来一遍，它是沿着同一根管子，往后挪了几厘米的地址。

这是一种"重放"吗？本书要说得保守一些：这是旧指令里的一小段，不是全部。我们没有证据说它已经包含了造血管、侵袭、躲免疫这些后面的步骤，那些要等癌长出来才出场。所以对胃癌，"按发育原序重放"的检验，本章只能先说"第一段看得见，后几段待验"。

这里需要面对一个更根本的竞争解释。如果肠化是一种转分化，也就是细胞在环境逼迫下改变身份，那它也可以被理解为一种适应，与胚胎期"重放"没有必然关系。斯莱克的综述并不以"重放"来解释化生。本书这里多出来的，不是否认这种解释，而是多问了一句：从胃上皮变成肠上皮的过程，是否带着一串成块的、有顺序的胚胎基因模块？如果有，就是本书说的重放；如果只有 CDX2 一个开关和它的下游，就只是换岗位。

这是一个会输的预测，要做的实验是：取一批从炎症、萎缩、肠化、异型增生到早期癌的配套活检，做单细胞或空间转录组，看里面的模块按什么顺序亮。再与反序、演化年龄序、通用应激序这些更硬的零模型比。这一类研究已经有人

在做（比如对胃癌前病变和早期胃癌的单细胞研究，Zhang 等，2019，〔待核〕）。但"按发育原序"这一问还没有被正面问过〔待验〕。

把这个预测说得更具体些：取十几位病人从胃炎到早癌的配套活检；用发育期人胃肠的单细胞图谱，定义几组"胚胎模块"；再看这些模块在癌前病变到早癌的拟时序上，是按发育中出现的先后亮起，还是与反序、与谱系匹配的随机序没有差别。如果没有差别，本书对胃的"重放"这一项就收回。要注意，胃黏膜的病变是斑片状的，同一个人的不同部位可能处在不同的站上，取样时要把每一块的位置记下来，否则时序会被混淆。

另一条线索来自美国圣路易斯华盛顿大学的米尔斯（Jason Mills）实验室。

他们在小鼠胃里做了一组实验。胃深处有一种成熟细胞叫主细胞，它的工作是分泌消化酶，是已经"定型"的细胞，按常识它不再分裂。可是当黏膜受到特定的损伤，主细胞会走过一个有顺序的程序：先自己把成熟细胞的装备（那些专门分泌酶的细胞器）通过自噬拆掉；再开启一批像祖细胞的基因，变成一种与化生相关的细胞（叫 SPEM，解痉多肽表达化生）；最后在一个叫 mTORC1 的信号推动下，重新进入细胞周期，开始分裂。这条路被他们叫作 paligenosis，大意是"再次发生"（Willet 等，2018，发表于 eLife）。

这里还要把两条轴分开。肠化里被拉出来的程序，如果能显出"旧"，要分清它是旧在个体的发育先后，还是旧在物种的演化先后。前者是本书的母题要查的，后者是特里戈斯（Trigos）二〇一七年那类研究所处理的轴。它讲的是单细胞时代的基因与多细胞时代的基因的失调，按基因的演化年龄排序。两条轴各有各的检验，不能用其中一条的结果去证明另一条。

这是小鼠的结果，人体里到底有多少是同一件事，还在讨论中。SPEM 与肠化是不是同一条路上的前后站，学界也有不同看法〔待核〕。

但这项工作给了本书一个重要的旁证。它说明：一个已经成熟的细胞，在损伤下，可以按一套有顺序的程序，一步一步退回到更像祖细胞的状态。不是乱退，而是有步骤地退。

这与本书母题里"按原序重放"是同一种语言，但不是同一个主张。paligenosis 是修复的退回，是为了再生；本书母题说的是癌里重现的胚胎程序是否按发育原序。前者已有实验，后者是本书待验。我们把它当作"承接"，不当作"证明"。

还有一点值得想：如果修复本该"收工"，主细胞在伤好了以后会重新分化，回到原来的身份；如果损伤一直在，这套程序是不是就停在了半路上？米尔斯团队对这个方向有过讨论，具体结论请以原文为准〔待核〕。放进本书的框里，这正是"收不了工"的样子：修复程序启动了，收工的指令却一直没来。

◆ 九、锁死点与归队点：这张新脸，什么时候改不回去

先把本书的三个期，翻成胃里的话。

弹性期，家常说法是：形状走样了，但骨子里还认得自己。内镜下是充血、水肿、花斑；显微镜下腺体还在，壁细胞、主细胞还在，胃的"身份卡"（SOX2 一类的基因）还亮着。这是单纯的慢性胃炎，甚至包括轻度的萎缩。

胃为什么要有酸？酸除了帮着消化，还是一道关卡，把随食物进来的细菌杀掉一大批。壁细胞还分泌一种叫内因子的东西，帮着吸收维生素 B12。所以萎缩不只是"形状不好看"，它连着实际的功能：酸少了，关卡松了；壁细胞少了，B12 的吸收也会受影响。这是形状和功能连在一起的一个例子。

硬化期：腺体已经减少了，肠化已经出现了，尤其是不完全型的肠化。这时候，哪怕细菌被清除，黏膜自己也未必退得回去。

锁死期：高级别的异型增生，以及再往后的早期癌。到了这里，指望黏膜自己回头已经不现实，只能"换赛道"（医学上指：不再依靠诱因消除来让组织自愈，而是把病灶在内镜下或手术中切除）。

先把三期在胃里的样子并排放一张小表（这是本书的归纳，边界是模糊的）：

期	胃里大体的样子	清除诱因之后大体会怎样	本书要量的
弹性期	慢性胃炎，腺体和身份基因还在	炎症退，形状多半回得来	可塑性低，染色质呈胃的样子
硬化期	萎缩，肠化，尤其不完全型	形状多不回头，风险仍可能下降	两套身份并存，染色质半开
锁死期	高级别异型增生，早期癌	自己回不去，需要换赛道	肠身份固定，克隆已扩大

按本书第三编的更正，三期不能靠"撤因之后会不会退"来定义，因为大多数实体瘤根本撤不了因。三期的操作定义，是三样东西：可塑性评分低不低，染色质可及性是不是还呈原来组织的样子，在体内外受挑战时能不能回到原来的身份。三样的阈值，事先写死，这一点本身就是待验的内容〔待验〕。

这三样落到胃上，可以设想成下面的样子。这是本书的设想，不是现成的检测。可塑性评分，看同一份活检里胃的身份基因和肠的身份基因同时开着的程度，两套牌同时亮得越多，越是不稳。染色质可及性，看 CDX2 这类肠身份基因附近的 DNA 是敞开的还是仍然关着；回到原身份的能力，看取出来的胃上皮在类器官里，撤掉肠化的诱导条件以后，能不能长回胃的样子。

胃是少数的例外，这一点值得多说一句。肺癌、胰腺癌的诱因，多半撤不掉，也没法在撤掉之后原地再看一次；胃的情况是，诱因一种细菌，一个疗程之

后，再做一次胃镜，就能看到结果。这样的"先后对照"，在肿瘤学里很稀罕。它的诱因是一种细菌，可以被清除；清除之后黏膜的变化，可以用胃镜再看一遍。所以在胃里，我们能拿到一件别处很难拿到的东西：一个独立的核对。先按三样指标给基线的活检评期别，再看清除诱因之后黏膜实际的走向，两边对得上，三期就有了立足的根；对不上，三期就要认输。

先看已经有的证据，它们大多是别人做的，本书只是借来用。

弹性期的一头。　没有萎缩的慢性胃炎，在清除幽门螺杆菌之后，炎症在数月内多半消退，黏膜的形状大体回得来。这是消化科的常规认识（大意）。

硬化期的一头。　清除细菌之后，萎缩有可能部分改善，尤其是胃体部；肠化的改善，多项荟萃分析的结论不一致，多数认为不明显，或需要很长时间才见改善〔待核〕。也就是说，形状大多不回头。

可是，形状不回头，不等于清除就没用。

韩国一项随机试验（Choi 等，2020）发现，一级亲属里有胃癌病人的人，如果感染幽门螺杆菌，清除后胃癌发生率比未清除组低（大意〔待核〕）。日本和韩国另有试验（Fukase 等，2008；Choi 等，2018）研究的是早期胃癌在内镜下切除之后的人：清除细菌的一组，之后"另长一处"的胃癌似乎较少。这两项试验的人群主要是早期胃癌切除后的人，其中肠化、萎缩往往已经不轻。所以它们至多提示：在走得较远的黏膜上，清除诱因可能仍有好处。它们是否直接支持"肠化之后根除也有益"，要核对原文〔待核〕。二〇二〇年一项综合了多个试验的分析（Ford 等，2020，期刊〔待核〕，大意〔待核〕）也提示，在没有症状的感染者中，清除细菌能降低日后的胃癌风险。

还有人群层面的做法。台湾的马祖岛上做过全岛范围的筛查和根除，之后胃癌发病率据报道明显下降（Lee 等，2016，大意〔待核〕）；山东临朐的大规模

随机试验，随访了十几年，也报道了根除组胃癌发生率较低（Pan 等，2016；后续随访报告〔待核〕）。这些研究面对的是一般人群，入组时黏膜多半处在较早的站上。所以它们说的主要是"早"的好处，不能直接拿来回答"晚了还剩多少"。这一点，正是本章待验的缺口。

所以，国际上的共识指南，比如京都全球共识（Sugano 等，2015）和欧洲的 Maastricht 共识，主张对感染者一律建议根除。不论黏膜走到了哪一站，都是这个口径。具体到你本人，听你的医生。

再看那个让"窗口"这个词流行起来的试验。香港与福建的研究者做了一项随机试验（Wong 等，2004，《美国医学会杂志》）。他们在福建的高发区，把一千六百多名感染者随机分成根除组和安慰剂组，随访了七年半。总体上，两组的胃癌发生数没有显著差别。可是在入组时胃里还没有萎缩、肠化、异型增生的那一小群人里，根除组一例胃癌也没有出，安慰剂组出了几例（大意；具体数字以原文为准〔待核〕）。这是一个事后的亚组分析，病例很少，功效有限，没有人应当把它读成铁律。但方向是清楚的：越早越好。

合起来，**已有的证据画出的是一个坡，不是一堵墙**。越早越好，晚了也有益，但益处会变小，至于变小多少，没有人用统一的指标量过。

还有一个老概念，值得放在这里。前面说过的"区域癌变"（斯劳特，一九五三年）在胃里也看得见：癌旁边那片看着正常的组织，其实已经被改过了。切掉一处早期癌的人，剩下的黏膜里，萎缩和肠化往往还在，这片"田"整体仍然带着风险。这也是为什么切除之后，仍要靠清除细菌、靠定期复查去管那片田。

这就是柯雷亚说的"回不去的点"，也是本书说的锁死点：它很可能不是一个点，而是一段模糊的区域。

那么，是什么让黏膜"回不去"？

有几个线索。

一个是表观遗传。研究者在没有癌的胃黏膜里，测到了某些基因启动子的甲基化。这种甲基化的程度，与日后胃癌风险相关，也与曾经的幽门螺杆菌感染相关（Maekita 等，2006；Ushijima 实验室的系列研究，大意〔待核〕）。这些印记在清除细菌后可能部分消退，但不一定完全。它们像是黏膜"记住"了自己被怎样改过。

一个是自我维持。已有报道说，CDX2 一旦开机，可以反过来促进自己的表达，形成一个正反馈的小回路（大意〔待核〕）。如果属实，那么肠化的"脸"在没有外界诱因时，也有可能自己撑住。

一个是三条方程闭了环。前面说过，形状会改土：萎缩让酸少，酸少让细菌和胆汁的环境变化，这样的土又助长肠化。形状改路，路又改形状。当这三条线开始互相喂养，不再需要最初那个推手，去掉推手就未必能让环松开。这就是"硬化"的本书说法。这是一个模型，不是已被证实的机制，得由前面那个独立核对去检验〔待验〕。

至于锁死，通常伴随明确的基因组改变：p53 一类的守门基因失活，克隆扩大。到这一步，土再怎么调，路已经在细胞自己身上刻下来了。

再看归队点。

本书对"归队"的定义，是三句话：组织特异的功能程序重新表达；侵袭表型消失；撤药后和体内挑战下仍保持。放到胃里：胃的身份基因重新亮起来，杯状细胞和肠样黏液消失，壁细胞和主细胞重新出现，酸分泌恢复。并且在一段时间的观察里、在重新遇到饮食和胆汁的刺激时，仍然保持。

诚实地说，还没有一项研究按这个定义测过胃的归队。有的研究看到了萎缩的部分逆转，比如哥伦比亚一项随机试验（Correa 等，2000，《国家癌症研究

所杂志》）报道：清除细菌。再加抗氧化的维生素类补充，使部分癌前病变出现了消退（大意〔待核〕）。这很重要，说明"回得去"不是空想。但那时用的指标是组织学的分级，不是三样指标，也没有测撤药后的稳定性。

所以，胃里的归队点，是一个有迹象、没有定量的点〔待验〕。

整理成一句话，是本章的核心预测。在配套存档的活检里，基线时按事先写定的三样指标评出的期别，应当既预测根除后黏膜能否退回，又预测根除带来的癌症风险下降的大小。弹性期的人退得回，益处最大；硬化期的人退不回，益处还在，但小一些；锁死期的人，退不回，益处变小但并非为零，仍需要换赛道。

要把这个预测做出来，材料有现成的：几项大型根除试验在入组时留下了基线的活检和后来十几年的随访。难处在于，旧的活检切片当年是为病理分级留的，不一定够做染色质可及性这样的新检测，可能需要用能在存档组织上做的替代指标。这个替代是否合格，本身又要先验证〔待验〕。

独立核对也有它不完美的地方：清除细菌改变的是土，土一变，炎症几个月就退，可形状的改变要几年才显出来。观察窗太短，会把"还没退"误当成"退不了"。所以事先要写明观察多久算数。

胃里还有一个现成的机会，可以量收工时间常数：清除细菌之后，在几个月、一年、几年的时点上，各取一次活检，看修复和伤口相关的基因表达多久回落到基线。这正是"炎症停了之后，工地多久收工"的现场记录。同一个人的前后对照，比不同人之间的比较干净得多。这一条，依然是设想〔待验〕。

把这个预测和本书第四编接起来，就是胃里的"随期剂量律"。道理上，弹性期的人，土一清，形状会自己回来，诱因越早处理越划算；硬化期的人，土清了，形状大多不回头，但风险还会往下掉，所以清除仍有价值，同时要靠定期复查盯着形状；锁死期的人，需要换赛道，是否在内镜下处理由医生决定。这里讲

的是道理和证据，具体方案请听你的医生。需要说明，随期而变的剂量规则中，硬化期那一段，本书统一标"待验"。

这个预测会不会输？会。下一节说它怎么输。

◆ 十、这一章会怎样输

先说两件已经有数据的事，本书把它们写成"承接"，不假装是自己的发现。

第一，根除越早，获益越大，这一方向已经有 Wong 等（2004）的亚组数据支持；肠化之后根除是否仍有益，Fukase、Choi 等试验提供了线索，但它们的人群多为早期胃癌切除后，是否直接适用〔待核〕。第二，"窗口关闭"这个说法，来自柯雷亚。这两件事，本书一件都不抢。

本书待验的，只有一件：肠化之后根除的获益，到底有多大，比肠化之前小多少。

本章最初拟的条款是：若肠化前后根除获益相同，本章"窗口"作废。后来改得更严，分成两条，各自致命。

条款一：窗口。　取随机的幽门螺杆菌根除试验（福建的 Wong 试验、山东临朐的大型试验，以及韩国的几项试验），把个体数据合并后，按入组时的组织学分期分层，比较各层里"根除相对于不根除"的胃癌相对风险下降。如果在事先设定的等效界值之内，肠化前后的相对风险下降没有差别，或者交互作用检验没有任何迹象，那么本章说的"随期而变的窗口"就作废。这时的结论是：胃癌的预防效益不随分期衰减，所谓窗口，不过是基线风险不同造成的错觉。

这里有两个陷阱，必须事先写明。

一个是统计功效。Wong 的亚组本来就小，如果合并后仍然只有几十例癌，"没有差别"很可能只是"看不出差别"。所以条款里必须先规定等效界值和最低病例数，达不到，只能说"无法检验"，不能说"不成立"。

另一个是尺度。肠化的人基线风险本来就高，哪怕根除带来的相对下降相同，绝对下降也会更大。这时窗口在绝对尺度上看起来是"没有关闭"，在相对尺度上看起来是"同样有效"。举个纯属假设的数字：甲层的人十年胃癌风险是百分之一，乙层是百分之五。假如根除在两层里都使相对风险下降四成，甲层少的是零点四个百分点，乙层少的是两个百分点。相对地看，窗口没有变；绝对地看，晚走一步的人反而"赚"得更多。这是两层意思，不能混着说。

所以本书事先规定，条款以相对风险下降的交互作用为准，同时报告绝对数，不许事后挑一个好看的。

条款二：三期。　取存档活检，按事先写定的三样指标给每份评期别。如果这样评出来的期别，既不能预测根除之后组织学的走向，也不能预测随访里的癌发生，比起单纯的 OLGA 或 OLGIM 分期没有任何额外的预测力，那么"三期"作废。这一条要求本书的指标比现有的病理分期多预测点什么，否则，它不过是旧分期换了个名字。

再说怎样算数。三期的评分要由至少两位不知道结局的病理医生独立做，打分的阈值在揭盲之前写进方案，登记在册。肠化的分级，不同病理医生之间本来就有分歧，所以评分者之间的一致性，要先报告，才能谈预测。阈值若是看了结果才定的，这一章的数字不作数。

本书对自己在胃上的这些说法，认为最弱的有三处：一，三期的三样指标，现在没有现成的检测，要靠存档组织上的替代指标；二，"胚胎模块成块重放"在胃里还没有一个公认的参照图谱；三，"土壤发许可证"与"种子优先"在胃里难以

拆开，因为同一种菌既做了土，也做了种子。写在纸面上，是为了让别人知道往哪里打。

这两条互相独立。窗口可以成立而三期不成立，那就是回到柯雷亚；三期可以成立而窗口不成立，那就是一个量得出来、却没有临床后果的分期。

再说竞争解释，它们本来就应当站在这里。

其一，种子优先。　前面说过，幽门螺杆菌通过 AID 酶和 CagA，可以直接让上皮细胞出错。如果癌的起点是少数细胞里的突变，土壤只是背景，那么"土壤发许可证"这一点就不需要。在这一层面，Matsumoto 等（2007）的结果更靠近种子一端。两种解释可以同时成立；要区分它们，需要看：在突变克隆数相同的人里，炎症评分高的是否更容易成癌。

其二，组织场紊乱。　索南夏因和索托（Sonnenschein 与 Soto）提出的组织结构场理论，认为增殖本来是细胞的默认状态，是组织内部的约束被破坏，细胞才放开了。用这套语言读胃：萎缩和肠化，是黏膜组织结构被破坏的证据，癌是破坏的后果。本书用的是"指令"与"服从"的语言，两者对同一批现象的读法不同。目前，胃的数据还分不出哪一种更准〔待验〕。本书只能说：如果能证明肠化里有成块的、按序的胚胎模块在亮，那是"指令"语言多出的一点；如果没有，就与组织场的读法无异。

其三，适应说。 前面的转分化。它认为肠化只是适应，不涉及旧指令。

最后还有一件要自己说清楚的事。本编的五个主测量，并不互相独立。胃的"期别"、肝的"收工时间常数"、肺的"许可指数"，都用到了伤口、炎症一类的签名。如果某种胃的数据显示期别和许可指数的预测完全重合，就说明它们是同一个东西的两个名字。做法是前面说的钳制：在炎症评分相同的人里，比较不同

期别的人。要是钳制之后，期别不再有额外的预测力，那么"三期"在胃里只不过是"炎症多重"的另一种说法。

说到对照，不妨回头看一眼前一章。第22章的肝癌里，诱因是乙肝病毒，同样可以被抑制；胃里的细菌同样可以被清除。这两章的位置，恰好构成一对：肝问的是"损伤停下来之后，收工要多久"，胃问的是"损伤停下来，形状回不回得去"。一个问时间，一个问地方，用的是同一个思路，也共用着同一批炎症信号。所以前面那个钳制，在这两章里都要做。

这就是第23章能被推翻的地方，一共三处：窗口、三期、独立性。三处都有人可以去做。

要是输了呢？输了也留下东西：一批按期别标好的存档活检，一套被证明不比旧分期强的指标，一个说明"窗口"只是基线风险不同的结论。这些，对下一个想问这件事的人，都是有用的。但本书不写"败了就证明癌是随机拼装的"：时序不显著，只能说没有看到有序的重放，说不出更多。

◆ 十一、放回日子里

话说回来，郑茂生那天晚上没有想这么多。他想的只是一件事：往后每天的饭桌上，那半碟咸菜还摆不摆。

晚饭后，他把报告单摊在桌上，旁边是儿媳送来的一杯热水。儿媳问："您想问医生什么？"

他想了半天，说："我就想知道，我这个胃，还回得去不？"

儿媳拿来一张纸，说，那您把问题写下来。他们一起写了三行：

第一行：报告上写的萎缩和肠化，范围多大，是哪一型，分几级？第二行：幽门螺杆菌的事，怎么处理，什么时候复查？第三行：我外甥女也查出了这种菌，她用不用一起看？

睡前，他躺在床上，摸了摸肚子。他想起自己的父亲，那个种了一辈子田的人，总说胃是"粮仓"：仓好，吃什么都长肉；仓不好，吃什么都白搭。父亲当年没想到，仓的墙，是会被慢慢改成别的东西的。

第二天一早，儿媳把那三行字抄进手机备忘录，陪他去了医院。候诊的时候，郑茂生一反常态，没有刷手机，只是反复看那三行字。

他又加了一行小字：家里别人要不要一起查。幽门螺杆菌常常在一家人之间传，这一点，医生大概会提的。

然后他做了一件很小的事：把这次的报告单，连同五年前一张被他随手塞在抽屉里的体检单，一起放进了一个信封，在外面写上日期。

"以后每次的单子，都放这里。"他说。

他老伴在旁边笑他："你修车的单子都没这么齐过。"他没有接话。

他没有想到的是，这个动作，恰好是本章说的"按期别读形状"的第一步：形状有没有记录，才谈得上有没有走过的路。你的胃镜单，也值得放进一个信封，写上日期。

还有一样可以明天开始的小办法：那半碟咸菜，不必一下子撤掉，先从每顿变成隔顿。盐不是唯一的推手，可它是几样推手里，最容易自己动手的一样。

你自己的报告单，也可以照本章的次序读一遍，不用懂医学：第一遍，找"形状"的词，比如萎缩、肠化、异型增生，看有没有、写的是轻是重；第二遍，找"土"的词，比如幽门螺杆菌，是阳性还是阴性；第三遍，找"路"的信息，

也就是上一次检查是什么时候，写的是什么，有没有变化。三遍读完，你带给医生的就不再是"我胃不好"，而是三个具体的问题。

还有一件事，不妨也在这个晚上做：问一问家里的长辈，有没有人得过胃癌，或者被说过胃上有"萎缩""肠化"。家族里的这类事，常常只在饭桌上被提过一次，没有人写下来。把它写下来，交给你的医生，比你自己猜要有用。

至于外甥女小琪，她的医生怎么说，她就怎么做。她的胃镜是干净的，按本章的说法，大概还在最靠前的一站。这一站，是整条路上最划算的一站。

如果这个晚上你发现自己没有什么可做的，也没关系。有的人读完这一章，只是松了一口气：原来这件事是有步骤的，原来自己还在某一站上，原来问题可以问得很具体。这就够了。

如果你有长期的胃痛、黑便、莫名的消瘦、吞咽困难，请不要等，去找医生。

这一章留给你的账，有两行。

第一行：你的胃，是不是还在"认得自己"的那一站?

第二行：这一站，你有没有给它留过一份记录?

带走的话

胃癌不是从好胃一步长出来的，它长在换了脸的胃上；这张脸越早被发现、被松动，越容易回来。

本章可以被推翻的那句话

若在随机根除试验的个体数据里，按入组分期分层之后，肠化前后根除带来的胃癌相对风险下降没有差别（在事先写定的等效界值内、病例数足够），或者

事先写定的三项指标比现有 OLGA/OLGIM 分期没有任何额外预测力，本章"锁死三期"与"窗口"作废。

想一想

一、你或你的家人若查出了胃里的"萎缩"或"肠化"，你最想先弄清楚的是哪三件事?

二、如果"窗口"其实是一个坡，不是一堵墙，你会怎样安排自己的复查，而不是只在"早"与"晚"之间二选一?

24

第24章

结直肠癌：一条看得见的十年路

◆ 一、一颗八毫米的东西

葛师傅五十六岁，开了二十多年长途货车。每年体检，他都把大便潜血那一项当成走过场：杯子领回去，第二天交上来，几乎没出过事。

这一年，那一项后面多了个箭头。

护士打电话来，说话很平：潜血阳性，不一定是大事，建议做一次肠镜。葛师傅在电话里答应得很痛快，挂了电话，在驾驶室里坐了半个钟头。他想起老家的一个堂哥，五十出头，说是“肠子里长了个东西”，两年就没了。

肠镜那天，他躺着，看不见屏幕，只觉得肚子里有点胀。医生在镜子退出来的路上，停了一下，说：有一颗，八毫米，顺手摘了。整件事前后不到二十分钟。

一周后拿到病理单。上面几行字：管状腺瘤，低级别上皮内瘤变，切缘干净。他看不懂，去问门诊的医生。医生说，这是一种癌前的东西，已经拿掉了，三年左右复查一次，具体间隔听消化科的安排。

葛师傅又问了一句，也是本章要问的那一句：“这东西要是留着，会变成癌吗？要多久？”

医生想了想，说：不是每一颗都会，但大多数结直肠癌，是从这样一颗东西长出来的；从它到癌，通常要很多年。

很多年。葛师傅算了算：堂哥那一次，是不是十年前就有这么一颗，没人看见？

这个问题，在所有的癌里，只有结直肠癌可以被认真地回答。因为只有这一种癌，医生能把整条路上的东西，一段一段地拿到手里看。正常的肠壁、刚冒头的小隐窝、八毫米的腺瘤、长大的腺瘤、一小块已经开始往下钻的癌、一整块侵入肌层的癌。每一站都有实物，每一站都可以化验。

前面几编讲的是道理：癌是一套过期的旧指令被重新执行。本编要看的是，这个道理在最清楚的一条路上，到底站不站得住。

本章要回答三件事。第一，这条路是怎么被人看清的，别人已经说了什么。第二，一条走了十年的直路，怎么和第9章讲的“一次跳变”放进同一个故事。第三，这条路上有没有一个可以被事先写下来、会输的检验。

◆ 二、一条画了半个世纪的路

先把别人的功劳摆在前面。

二十世纪七十年代，病理学家看了大量切除的肠子，发现一个反复出现的现象：癌的边上，常常连着一块良性的腺瘤；腺瘤里，又常常有一个小角落已经变了样。把这些标本按“从小到大、从良性到恶性”排成一排，就像把一部电影的剧照排开。这个想法后来叫“腺瘤—癌序列”（Morson 一派的工作）。

到了 1990 年，Fearon 和 Vogelstein 在《细胞》上发表了一张图，后来几乎所有医学院的教材都会放。图的做法是把这一排剧照，对上一排基因变化。大意是：

- 最早，是 APC 基因出问题，肠壁上冒出最小的异常隐窝；
- 接着是 KRAS 一类的突变，腺瘤长大、变得更“密”；
- 再往后，染色体 18q 上的一些基因丢失（后来认出其中有 SMAD4 等）；
- 最后，是 TP53 出问题，腺瘤跨过一道线，变成会侵袭的癌。

这张图最出名的地方，不是哪个基因排第几，而是它第一次说：癌不是一次打击，是一串打击，而且这一串，在这种癌里，是有顺序的。他们自己当时就说，累积的数量比先后更要紧，顺序只是“常见”，不是铁律。

后来的研究把这张图修了很多次。有三处修改，读这一章要记住。

第一，不是所有结直肠癌都走这条路。大多数（约七成到八成半〔待核〕）走的是“染色体不稳”的路，也就是上面这条。另有一部分走的是“错配修复缺陷”的路，比如林奇综合征：基因拷贝时的纠错工具坏了，突变堆得飞快。还有一条“锯齿状”的路，起点不是 APC。起点是 BRAF 突变和 DNA 甲基化的大面积改变（Jass、Leggett 与 Whitehall 等人的工作）。具体比例随人群和算法不同，本书不引精确数字。

第二，“十年”是估出来的，不是跟踪出来的。没有人会把一颗腺瘤留着不管，看它十年。这个数字来自两类间接证据：一是不同年龄段腺瘤与癌的发病高峰错开了多少年；二是对肿瘤基因组做“分子钟”式的推算，Jones 等人 2008 年的估算，是从启动到晚期腺瘤要十几年，再往癌去，时间更短〔待核〕。后面谈保真度，这一点是要紧的前提。

第三，Sottoriva 等人 2015 年提出“大爆炸”模型：不少结直肠癌的肿瘤一开始就是一次扩张。后来的亚克隆大多在很早的时候就已经出现，不是一路慢慢挑出来的。这说明，路上的某些站点，也许不是平稳的小步，而是在某一段里挤在一起。

所以，对葛师傅这样的人，正确的说法是：这是一条常见的、有顺序的、很长的路，不是唯一的路，也不是每个人都会走完。

◆ 三、从路切进去，先看序

现在把本书的三个量，放到这条路上读一遍。

先读形状。腺瘤是一种你看得见的形状：原来整齐、像手指套一样排开的隐窝，变得拥挤、拉长、分叉；细胞核变大变深；再往后，细胞不再老老实实待在

原来的壳里，开始往下面的肌层钻。病理医生每天做的事，就是给这条路上的形状标级：低级别、高级别、原位癌、浸润癌。这是肠子给我们的最大礼物：形状有一把现成的尺。

再读路。路是这一章的主角：APC、KRAS、18q、TP53，一个接一个。路在这里有两个层面：一个是突变的先后，另一个是细胞“程序”的先后。后者才是本书要追问的，下面几节再讲。

最后读土。肠子的土，是世界上最特别的土之一。肠腔里是食物残渣和上百万亿个细菌。隐窝底部的干细胞每隔几天就要把整个上皮换一遍，周围的基质不断发出生长和炎症的信号。肠壁一天到晚被磨、被泡、被菌群的代谢物冲刷，又一天到晚在修。这块土又厚、又稳、又吵。

三个量放在一起，会发现一个有意思的事：这条路之所以能被画成一条直线，是因为土很稳。这一点后面还要回来讲。

在三个量里，这一章最亮的是“路”。原因很简单：别的癌，我们很难把前后几站同时拿到手；这一种，可以。

这给了本书一个难得的机会。导言里说过，本书的母题有一个“会输”的预测：癌里重新出现的胚胎程序，是不是按发育原来的先后重放？这条预测，叫时序保真度。我们在别的癌里想测它，会碰到一个麻烦：肿瘤细胞是一团乱麻，没有天然的“先后”可言。在这里，癌前病变一段一段地摆着，倒是有一个现成的先后。

所以本章的任务，是把这个检验在结直肠癌上事先写下来。能不能成，不在本章，在以后有人去做。本章只管：写清楚用什么数据、跟什么比、怎样算输。

先说一个必须摆明的事实：肿瘤细胞本身没有拟时序。

单细胞数据常用“拟时序”：把一批细胞按基因表达的相似度排成一条线，假设这条线就是细胞从早到晚的发育方向。这个办法在发育里管用，因为发育里的细胞确实是一代接一代从前到后。可是癌细胞不是这样的。一团癌细胞里，各

个细胞走到哪一步，既受谱系影响，也受位置、缺氧程度、周围免疫细胞的影响。它们的表达差异，很多时候反映的是“它现在在哪儿”，不是“它是从哪儿来的”。拟时序排出来的线，在肿瘤里常常是空间和状态的混合，不是时间。

所以本书不在肿瘤细胞内部做拟时序。能用的代理，是分期：同一个人（或同一类人）身上依次排开：正常黏膜、低级别腺瘤、高级别腺瘤、早期浸润癌、晚期癌。这是病理学家用形状确认过的先后。按这个先后，去看胚胎程序的各个模块在哪一期亮起来。

这个代理有它的局限，后面会说。先把整条路再看一遍，因为要比的是“原序”，我们得先知道原序是什么。

本章的切入顺序是：路→形状→土。

路：突变的先后与程序的先后。形状：每一期的病理级别。土：肠腔环境、炎症、菌群与饮食。

为什么先从路进来？因为这一章要检验的是一个序，而序是路的东西。

先说突变的序。Fearon–Vogelstein 的排法，是一个“常见序”。对它的挑战有两类：一类说，序并不固定，APC 之外的起点也不少；另一类说，序列里有一些步骤可以颠倒而结果不变。公道地说，这条线上的老问题是：突变的序和程序的序，是不是同一回事？

不是。突变是一次性的、永久的、写在 DNA 上的改动；程序是细胞里一整套基因开开关关的状态，可以进也可以退。APC 掉了，不等于“胎儿肠”程序就按顺序一个模块一个模块亮起来了。本书要测的是后者。

再说程序的序。肠子在胚胎里怎么长出来，有一张越来越清楚的图：早期内胚层先成管，肠上皮出现绒毛；Wnt、Notch、BMP 等信号分工，决定哪里是隐窝、哪里是绒毛；之后上皮分化出吸收细胞、杯状细胞、内分泌细胞。近年来，人类胎儿肠的单细胞图谱（如 Elmentaite 等人 2021 年的肠道细胞图谱〔待核〕）把这些阶段的基因模块一块一块地列了出来。

于是预测是这样说的。如果癌是旧指令被按原序调出来，那么从正常黏膜到浸润癌，这些胚胎模块亮起来的先后，应当和它们在胎儿肠里亮起来的先后排得上号；如果癌只是胡乱挑了一堆“增殖”“去分化”的基因，那么先后就会是别的样子。

这一节只是把战场摆好。下一节先回头，把第9章欠的一笔账还了。

◆ 四、慢坡与相变，怎么并存

第9章说过：癌前到癌，是一次相变。意思大致是，一个系统可以长时间在一个稳定的状态里打转，被慢慢地推，到某个临界点之后，忽然落进另一个稳定状态。水慢慢加热到一百度，忽然沸腾；湖里的营养慢慢积累，某一年忽然全湖发绿。

可是结直肠癌给人的感觉，却是另一回事：十年、十几年，一步一步，像一个人沿着一条斜坡往下走。读者很有理由问：一条平稳的斜坡，怎么会是相变？这两种说法，是不是在打架？

本书的回答是：不打架，而且斜坡本身就是相变的证据之一。理由有三层。

第一层：慢和跳说的不是同一个变量。

想象你站在一座慢慢漏水的堤坝下。水位每年涨一点点，十年间看上去波澜不惊，这是“慢变量”。可是堤坝本身有一个承重的极限，水位一旦过了，它就不是再涨一点点，而是一下子决口。慢变量的缓行，不影响决口那一刻的突然。在结直肠癌里，慢变量是什么？是突变的累积、克隆的扩大、腺瘤的变大、上皮分化程度的缓慢下降。突然的那一下，是“越过基底膜”：腺瘤的细胞还留在上皮内的时候，医生把它摘掉，病就了了；一旦钻出去，进入下面的血管和淋巴，局面就换了。这一步不是“多一点”，是“换了一种事”。

第二层：这一条“直”的路，是土壤长期稳定的结果。

这一句是本章最要紧的一个判断，请慢慢看。

为什么腺瘤—癌序列看上去这么线性、这么可预测？不是因为癌本来就线性，而是因为肠子的土几十年没有大变：每天仍是同样的上皮更新节奏，同样的肠腔内容，同样的菌群大格局，同样的基质。土不变，路径就只能按着土允许的方向一步一步走，走成了一条看得见的线。

换句话说，坡的直，是土的稳换来的。我们在别的癌里看不到这么清楚的路，不是因为别的癌没有路，而是因为它们的土在变：吸烟的人，土在每一口烟里变；慢性肝病的人，土在一次次炎症爆发里变。路被土的颠簸打散了，看不清。

第三层：这就给本书留下了一个可检验的推论：如果土变了，路就应当变。

如果坡的直是土稳的结果，那么当土被剧烈改变——比如慢性结肠炎（溃疡性结肠炎、克罗恩病）——癌的路径，应当和普通的腺瘤—癌序列不一样。已有的研究大意是：在炎症性肠病背景上的结直肠癌，往往没有典型的腺瘤阶段，更多是平坦的异型增生〔待核〕。至于突变的先后是否与普通的路不同，各研究说法不一，本书不下结论。

这个方向有一些线索，但还谈不上定论：土变了，序可能就换。本书把它作为承接，不作新发现。

回到第9章。相变不是说“没有慢的阶段”，而是说“慢的阶段之后，有一道门”。结直肠癌给了我们一个门前的长廊：这条长廊，因为土稳，所以长，所以直，所以有机会被医生一段一段看到。它不是相变的反例，它是相变的放大镜。

对葛师傅来说，这个道理变成一句实在话：摘的那颗东西，还在门前面。

◆ 五、为什么摘一颗息肉有用

这条路的另一个好处，是你可以在门前拦住它。

肠镜筛查的道理，可以只用一句话说完：癌是从腺瘤里长出来的，腺瘤长很多年才变癌，那么在这很多年里把腺瘤摘掉，就等于在门前把路堵上。

这句话有证据。

美国的国家息肉研究（Winawer 等人 1993 年，《新英格兰医学杂志》）把做过息肉切除的人跟一个参照人群比，发现后续结直肠癌的发生明显更少。这是一个非随机的比较，当时也有人质疑“愿意做肠镜的人本来就更健康”。后来，同一批人跟踪了二十多年，Zauber 等人 2012 年报告：切除腺瘤的人，结直肠癌死亡率比一般人群低了约 53%（大意）。这是与一般人群比较的结果，不是随机试验。

另一类证据更直接。2022 年发表的 NordICC 试验（Bretthauer 等，《新英格兰医学杂志》），在北欧几国把人随机分成“被邀请做肠镜”和“不邀请”两组。按意向治疗分析（被邀请的人不管去没去，都算在邀请组里），十年后邀请组的结直肠癌发生率约降低 18%，真正做了肠镜的人里降得更多〔待核〕。可是在十年这个时间点上，结直肠癌死亡的下降没有达到统计学显著。作者自己的解释，是随访还不够长，而且被邀请的人里只有约 42% 去做了〔待核〕。这个结果提醒我们：筛查有好处，但没有想象的那么大，也没有想象的那么快。

还有一条在肠镜里常被忽略的事：做得好不好。Kaminski 等人 2010 年、Corley 等人 2014 年的研究发现，医生的“腺瘤检出率”越高，他的病人在两次肠镜之间冒出来的“间期癌”越少。这说明一件朴素的事：肠镜不是一个按钮，它是一个人用眼睛在一段又长又弯的肠子里找东西。有的东西平、颜色淡，容易错过；锯齿状的息肉尤其如此。

所以，筛查里的“摘息肉”可以放进本书的框架里读：

- 形状看得见，所以能被摘；
- 路还在走，所以摘掉的是一个中间站，不是终点；
- 土没变，所以几年后可能又长出新的。这就是为什么摘过之后还要定期复查。

最后这一条，对本书很重要。它说明：**摘息肉是拿走了一个“形状”，没有动“土”**。土还在，同样的路还会开出新的口子。所以，肠镜是门前的一道拦网，不是一次根治。复查的间隔、查什么，具体听医生的。

◆ 六、旧指令重放与会输的检验

现在回到本书的核心问题：这条路上，有没有“胚胎的施工指令”被重新调出来?

先说公道话。肠子的癌，是“癌劫持正常程序”这个老说法的最干净的例子之一。Wnt 信号在成年肠的隐窝里本来就在运行，它是干细胞自我更新的发动机。APC 掉了，β-连环蛋白就不被降解，Wnt 的下游被一直点着。所以，第一步所劫持的，并不是一套已经封存的胚胎指令，而是一套成年人天天在用的 1→N 维持指令。这一点要老实承认：本书关于“过期的 0→1 开工指令被重放”的论点，在腺瘤的第一步上，并不特别醒目。

那“旧指令”体现在哪里？有三处线索，都有人做过，都不是本书的发明。

第一，癌胚抗原。1965 年，Gold 和 Freedman 在结肠癌组织里发现一种在成年肠里几乎没有、在胎儿肠里很多的蛋白，叫癌胚抗原（CEA）。这是肿瘤标志物里最老的一个，医生至今还用它来跟踪结直肠癌的复发。它的名字里就写着“胚”字：癌里重新出现的，是胎儿肠的东西。

第二，肠上皮的“回到胎儿样”。2018 年前后，几组小鼠研究发现，肠子受损之后（寄生虫感染、炎症、放射损伤），隐窝里的上皮会暂时回到一种像胎儿肠的状态。一些成年肠上皮不表达、但胎儿肠表达的基因（如 Sca-1 相关程序）被打开，细胞变得更“能再生”（Nusse 等 2018 年《自然》；Yui 等 2018 年《细胞干细胞》；更早 Gregorieff 等 2015 年《自然》谈到 YAP 依赖的再生重编程，细节〔待核〕）。更重要的是，这种“回到胎儿样”的状态，在有些腺瘤和结直肠癌里也能看到。

这两条线索合起来，说的是：肠子修复的时候，会临时借用胎儿的程序；癌，是这个“临时借用”没有按时归还。本书在第6章讲的收工时间常数，在这里有了一个具体的对应物：伤口修好之后，胎儿样状态要不要退下去，退得快不快。

这一点不是本书的发现。Mills 实验室的“paligenosis”（Willet 等 2018）讲的是同一个方向：成熟细胞在损伤后退回到一种修复态，再重新分化。本书做的只是把它放进“收工”的语言里。

第三，免疫和基质的“产房化”。腺瘤到癌的过程中，周围的基质逐渐改造：成纤维细胞活化，血管长出来，免疫细胞的组成变化。这些是第 1 编讲过的“肿瘤是一个器官”，它们是不是按胚胎时的顺序一个接一个出来，目前没有答案。

现在，要把本书最会输的那一句话单独写出来。

会输的那一句：从正常黏膜、腺瘤、早期癌到浸润癌，一批已知的胚胎肠模块，亮起来的先后，与它们在胎儿肠发育里的先后，一致得比各种合理的“假先后”更好。

注意措辞：不说“癌重放了胚胎”，只说“一致得更好”。因为要跟谁比，才是关键。

下面是整章最硬的部分。所有预注册的内容，都按“事先写死、事后不改”的方式列出来。这些只是设计，没有一个是已经做过的结果。

第一步：数据。

需要同一类人群中，覆盖正常黏膜—低级别腺瘤—高级别腺瘤—早期浸润癌—进展期癌五个分期的单细胞（或空间）转录组。已经有的数据集，比如 Becker 等人关于息肉到结直肠癌的单细胞图谱（2022，细节〔待核〕），可以作为起点；但本书要求的，是在一个事先指定的数据集上做一次，再在另一个独立数据集上复制。

分期不是由聚类算出来的，而是由病理医生在看数据之前标定的。这样才不会拿结果去定义先后。

第二步：模块。

胚胎肠的模块，要在看癌之前，从胎儿肠的数据里先定死：每个模块是一组基因，对应一个发育阶段（例如：早期内胚层样、绒毛形成样、隐窝干细胞样、分泌谱系分化样等）。每个模块有它在胎儿肠里的“亮起时间”，来自胎儿的采样周龄。模块表、基因表、阈值，全部上传到预注册平台，再去看癌。

第三步：指标。

对每个癌前和癌的分期，算每个模块的得分；再得到一个“模块亮起的分期顺序”。把它和胎儿肠的“模块发育顺序”做秩相关（Kendall τ）。这个 τ 就是时序保真度的一个版本。

第四步：零模型。这是最硬的一步。

如果只拿一个“随机洗牌”当对手，太容易赢了。因为癌的基因表达本来就不是随机的：任何一个有结构的东西，都会比随机洗牌更“有序”。所以，本书要求至少过四道更硬的关：

- 反序零模型：把胚胎模块的先后倒过来，再与癌里的亮起顺序比。如果癌里的顺序对正序和反序一样“有点像”，说明所谓一致只是模块之间本来就互相关联，与方向无关。保真度必须显著好过反序。
- 演化年龄序零模型：Trigos 等人 2017 年（《美国科学院院刊》）有一项发现。癌里“古老”的基因（单细胞时代就有）和“年轻”的基因（多细胞才有）的表达，按演化年龄呈规律性的偏移。这是一条演化轴，本书说的是个体发育轴。如果癌里的亮起顺序用“基因多古老”就能同样好地解释，那么“按胚胎发育原序”就是多余的说法。本书的保真度，必须在控制了演化年龄之后，仍然显著。

- 通用应激序零模型：细胞在任何压力下（缺氧、DNA 损伤、炎症）都有一套大致固定的反应顺序，比如先是应急基因，后是修复基因，再后是增殖基因。癌的亮起顺序，可能只是这套通用应激顺序。要把应激序也排上，作为对手。
- 谱系匹配的随机基线：不同组织（肠、胃、肺）的发育程序有不同的内容。一个用肠子的胎儿模块去比肠癌的保真度，必须同时拿一个“肠子以外的、同样结构的发育序”做对手，比如用胎儿肝或胎儿肺的模块表去比肠癌。如果拿肝的模块去比，结果一样好，那就说明所谓“肠的胎儿序”并不特异。

只有同时赢了这四关，才可以说：在这条路上，有一个比各种合理对手更好的“按序”。

第五步：怎样算输。

把输写得明白：

- 若保真度显著好于随机洗牌，却不显著好于反序、演化年龄序、通用应激序、谱系匹配基线中的任何一个，则“按发育原序重放”这一条，在结直肠癌上作废；
- 若分期之间的亮起顺序，在两个独立数据集里不能复制，也作废；
- 显著的“序”不等于证据已够：还需要在腺瘤和癌里，序在个体之间有一定的一致，否则只是群体平均的假象。

注意：序不显著，只能说没有看到有序重放，不能说“癌是随机拼装”。

第六步：代理的局限。

用“分期”做时间的代理，有两个毛病，要写在预注册里，不能事后补。

其一，不同分期的组织样本，不是同一个人的同一块组织前后拍的照片。我们是在不同人身上取了不同阶段的样本。个体差异可以用“同一个人身上同时有腺瘤和癌”的配对样本来压，但这样的样本稀少。

其二，分期是形状的标签，程序的先后可能和形状的先后不同步。有可能胚胎模块 A 在低级别腺瘤已经亮了，B 要到浸润期才亮，也有可能全都在高级别腺瘤同时亮起来。后一种情形，在“分期”这个粗刻度上，会被看成没有序。所以，本检验的阴性结果，只能否定“在这个分辨率下”的有序，不能否定更细的序。

◆ 七、年轻人的肠癌，和几家的看法

葛师傅有个外甥，三十四岁，在一家互联网公司做运营。去年他在电话里跟舅舅提过一句：公司有个同事，三十来岁，查出了直肠癌。

这是近二十年来结直肠科里最让人不安的事：五十岁以下的人，发病在上升。

先说数据的大意。美国的登记资料显示，从上世纪九十年代起，较年轻人群的结直肠癌发病率在缓慢上升。老年人群里则在下降（Siegel 等 2017 年，《国家癌症研究所杂志》〔待核〕）。研究者看出一个“出生队列效应”：越晚出生的人，在同一个年龄上的风险越高。因为这个趋势，美国预防服务工作组在 2021 年把常规筛查的起点，从五十岁调到了四十五岁。这些都是公开可查的事实。

这个现象的原因，目前没有定论。常被提到的候选有：肥胖和久坐，饮食里加工肉类和含糖饮料增多，抗生素使用与菌群的变化，童年早期的暴露等等。每一项都有一些证据，没有一项被证明是主因。

现在问本书的问题：早发的结直肠癌，是晚发的那条路“走得更快”或者“走得更乱”吗?

有一种直觉的写法是：“早发者的突变与程序时序，比晚发者更乱”。这样写站不住。本书的写法是：不写“更乱”，写“可能是另一条路”。理由有三。

第一，已有的基因组比较并不支持“更乱”。Lieu 等人（2019）和 Willauer 等人（2019）各自比较了早发与晚发的结直肠癌。两项研究在不同亚组上的结论并不完全一致〔待核〕。其中较常被引用的发现是，早发者里 APC 突变的比例偏低。APC 是腺瘤—癌序列里的第一块骨牌。如果早发者里一部分根本不是从 APC 开始的，那么“同一条路走得更乱”的说法就站不住：它们可能干脆是别的路。

第二，近年有一条很有意思的线索：Díaz-Gay 等人 2025 年报告，一类由肠道细菌产生的毒素 colibactin 留下的突变特征，在早发结直肠癌里更常见。作者据突变特征推断，其中一部分可能发生在童年早期〔待验〕。这是推断，不是直接观察。如果成立，意思是：有一部分早发的癌，它的“第一块骨牌”可能是在十岁以前被某种菌群暴露推倒的，之后几十年里默默地走。此前，Pleguezuelos-Manzano 等人（2020）已在《自然》上用类器官证明，携带 pks 岛的大肠杆菌能在肠上皮细胞里留下特定的突变特征。他们还在人类结直肠癌里找到了相应的痕迹。

第三，从本书的框架看，早发者提供了一个天然的“土变”实验。上一节说：直路是土稳的结果。早发的一代，是土变得最厉害的一代，吃的、住的、肠里的细菌，都和祖辈不同。土若变了，路应当不同。这是从本书框架里推出来的方向，不是一个已经被证实的事。

因此，本书对早发结直肠癌，只提出一个待验的问题，不下结论：

> **早发与晚发的结直肠癌，是不是在“胚胎模块亮起的先后”上有可测的差别？**

它有三种可能的结果，每一种都不致命，但每一种的意思不同：

- 一，早发与晚发的保真度差不多，都对着同一个胎儿肠的先后。意思是：路径里的程序层面是一条，起点（APC 对 colibactin）可以不同，进来的门不同，走的廊子相同。
- 二，早发的保真度更高。意思是：土变得越厉害，最后收窄成一条越固定的路——这是个反直觉的结果，得认真对待。
- 三，早发的保真度更低，或者呈现另一种序。意思是：早发者走的是确实不同的路，值得单独写一章。

三种结果都是信息。唯一不是信息的，是没人去做。

这里要特别声明：本书并不认为早发者“更糟”或“更乱”，也不认为他们“一定走另一条路”。这一节想说的只是，在结直肠癌这个难得的“路径看得见”的癌里，路径的多样性本身，是一个可以被量化的问题。

年轻人的话题先放一放。在进入锁死点之前，先把几家已有的看法摆一摆。本书是在它们的肩膀上说话的。

Fearon–Vogelstein 的多步模型说对了：癌是一串变化，有顺序，每一步可以对应形状上的一次变化。本书承接了这一点。本书多出的，是把“顺序”从突变的顺序搬到程序的顺序上，并给它一个会输的检验。

Dvorak 的“不愈合的伤口”说对了：肿瘤的基质像一直在修的伤口。结直肠癌最典型的证据，是慢性炎症性肠病的人，癌的风险明显高。本书承接这一点，多出的是“收工时间常数”的可测量，以及用它来区分“伤口还在修”与“伤口永远修不完”。

TOFT（组织场紊乱说，Sonnenschein 和 Soto）说，细胞的默认状态是增殖，癌是组织结构信号的失调。这条是“指令—服从”语言的直接竞争解释，应当公道地说：肠子的数据里，这一条解释得很好。APC 丢了之后，隐窝的结构被打乱，细胞的增殖区向上扩张，这当然可以读成“组织结构的约束松了”，

不必读成“旧指令被重新执行”。本书的回应是：两者不矛盾，但会给出不同的预测。TOFT 预测的是“约束松了，增殖就多”，并没有预测松的过程里会按某个先后出现胚胎模块；本书的保真度检验，正好是能把两者分开的地方。如果零模型都赢不了，TOFT 的说法就更省。

Huang 和 Kauffman 的癌吸引子说，癌是基因网络里的一个稳定状态。这一点，本书在锁死三期那一编还会详谈。在结直肠癌里，吸引子语言解释了“为什么癌细胞即使去掉某个突变也回不去”，但它没有说明“腺瘤阶段的稳定状态是什么样的”。

Becker 一类单细胞工作，以及 Malta 等人 2018 年的干性指数说对了：癌里干性程度上升，而且随分期递增。时序保真度必须比“干性指数随分期上升”多预测一点东西，不然就是旧酒新瓶。这一点，在本章的设计里体现为：本书不看“总分”，只看各模块两两之间的先后。一个单调上升的总分，在反序零模型下会全部通过，这是本书要避免的。

本章多出来的东西，一共只有一点，而且是待验的：那个“先后”能不能比四个对手更好。其余，是承接。

◆ 八、锁死点、归队点与可推翻处

第9章把癌的过程切成三期：弹性期、硬化期、锁死期。结直肠癌给了一个难得的机会，把它们摆在一条线上看。

先说清楚：三期在本书里的操作定义，是事先写死阈值的三项指标〔待验〕。撤因不是定义，因为多数实体瘤没法撤因。

在结直肠癌这条路上，如果硬要标记，可以按导言的三项指标来想：可塑性评分低、染色质可及性呈肠上皮原来的身份、受到挑战后能回到原来的身份。下

面每一期后面的“形状上的对应位置”，仅作示意；定义以导言为准。全部是待验的猜想，不是结论。

- 弹性期：三项同时满足。形状上的对应位置，大致是小而低级别的腺瘤，甚至腺瘤前的异常隐窝；仅作示意，定义以导言为准。
- 硬化期：三项已不能同时满足，要靠额外的推力才回得来。形状上的对应位置，大致是大的、绒毛状的、高级别异型增生的腺瘤，还没有越过基底膜；仅作示意，定义以导言为准。
- 锁死期：推力撤去或加大，都不动。形状上的对应位置，大致是已经浸润的癌；仅作示意，定义以导言为准。如果这时只摘掉原发灶，可能还不够，因为一部分细胞已经走出去了。

这三层里，最有意思的是第二层和第三层之间的那一道线，也就是越过基底膜的那一刻。从形状上看，这是病理医生用来区分“原位”与“浸润”的线；从本书的话说，这是“锁死点”的候选位置。

还有一个更重的问题：能不能有归队?

“归队”的意思是：癌细胞回到肠上皮自己的功能，侵袭的样子消失，并且撤去药物之后、放回体内之后仍然保持。这个问题在结直肠癌里有一个很有分量的实验。Dow 等人 2015 年（《细胞》）用小鼠做了一个非常漂亮的工作：先让 APC 在肠上皮里失活，长出腺瘤乃至癌，然后用基因技术把 APC 恢复。结果是，肿瘤细胞重新分化为正常的肠上皮样细胞，肿瘤消退，隐窝结构恢复了。即使这些细胞里同时还带着 KRAS、TP53 的突变，也是如此。

这个结果有两层含义。一层是，癌的某些关键状态，需要持续的 APC 缺失来维持，一旦把它恢复，就能回去，这就是一个归队的活样本。另一层是，小鼠的肿瘤，不是人的肿瘤，更不是已经走过十几年、积累了更多变化的人的肿瘤。归队的窗口，在人身上能开多久，没人知道。

所以，本书对结直肠癌的三期，只提一个待验的预测。在人的腺瘤到癌的序列上，可塑性评分与染色质可及性，会在分期轴上出现一个由“可回”到“不可回”的拐点。拐点的位置，在越过基底膜的前后。如果这个拐点测不出来，或者分期之间没有事先写定的指标能区分，三期这一条在结直肠癌上作废。

要强调：这里的“归队”，不同于外科把腺瘤摘掉。摘掉是拿走，归队是让它自己回去。前者现在每天都在发生，后者目前主要停留在小鼠实验里。把两者混为一谈，是读这一章最容易犯的错。

这一章要把“怎样算输”写成一个清单。有一种直觉的写法是：“若早发与晚发的时序保真度无差别，本章作废。”这一条要拆开，因为它混了两件事，而且其中一件并不致命。

第一条，主条款：在腺瘤到癌的分期代理上，如果胚胎肠模块的亮起顺序，不能显著好于反序、演化年龄序、通用应激序、谱系匹配基线中的任何一个，并且在第二个独立数据集中不能复制，则“按发育原序重放”这一条，在结直肠癌上作废。

这一条是致命的，而且是一条会输的条款。它不依赖早发还是晚发。

第二条，次条款：若“土变则路变”成立，则炎症性肠病相关的结直肠癌，以及早发结直肠癌里的一部分，其突变顺序或程序顺序，应当与经典人群系统性地不同。如果在匹配了年龄、分期和部位之后，这些人群的序与经典人群没有差别，则“坡的直是土的稳换来的”这一句解释就站不住，本章第四节的论证作废。注意：这不会让主条款自动失败，但会使本章对“慢坡与相变”的回应变成空话。

第三条，早发—晚发的比较：　早发与晚发的保真度之间，现阶段没有一个预设的方向。“早发更乱”这种说法，本书不采用。本书只提出：早发与晚发在保真度或模块序上，可能有差别；若在匹配分期、部位、错配修复状态之后差别为零，说明路径的多样不体现在程序层面。那么“早发者走的是另一条路”，只能停留在起点（突变）的层面，不能延伸到程序的层面。

第四条，三期条款： 前面说了。

最后，要说清一个独立性。这四条的数据来源有重叠：主测量“时序保真度”和“收工时间常数”，都会用到某些修复相关的基因。设计时必须在同一批样本里把两者分开计算，并且在“损伤剂量与持续时间相同”的条件下再比较。五个癌种的主测量并不互相独立，结直肠癌这一章的结果，不能单独拿来当作全书母题的证明或否证。

◆ 九、土、别的癌与三条方程

本章的切入顺序，最后一站是土。放在最后，不是因为它不重要，而是因为在这一章里，它是用来解释“路为什么这样”的背景。

结直肠的土，有三样东西值得说。

第一是肠腔里的东西。国际癌症研究机构 2015 年把加工肉类归为“对人致癌”（第 1 类），红肉归为“很可能致癌”（2A 类）。这个分类说的是证据的强度，不是风险的大小；吃一片培根的风险，远没有吸烟那么大。机制上，常被提到的有：血红素铁、高温烹调产生的化合物、胆汁酸在肠道细菌作用下的代谢产物。具体哪一个起主要作用，没有定论。

第二是菌群。肠子是人体里细菌最多的地方。有的菌，比如携带 pks 岛的大肠杆菌，会直接在上皮细胞的 DNA 上留下痕迹；有的菌，通过炎症、通过代谢物影响上皮的更新速度。这些在人身上的因果，证据还在积累中，要谨慎。

第三是炎症和更新速度。结肠上皮的干细胞数量大，更新快。Tomasetti 和 Vogelstein 2015 年指出，组织癌发生率的差异，和干细胞分裂次数的多少高度相关。他们的数据里，结肠是分裂次数较多的组织之一〔待核〕。这一点，本书在第二编编末的推翻条款里还要用到：控制了分裂次数之后，收工时间常数还能不能额外解释差异。

这三样合起来，大概就是本书说的“许可指数”在肠里的样子：一块持续吵闹、不断自我更新、又不断被修的土。在这样的土里，一个已经有了 APC 突变的小克隆，既有机会，又有时间。

这里要诚实：许可指数在肠里目前没有一个现成的合成分数，本书不会假装有。炎症性肠病、吸烟、肥胖、糖尿病，各自增加结直肠癌风险的幅度不同，机制也不同，要放进一个分数里，需要事先预注册权重。这是下一步的事。

写到这里，可以回头问一个问题：为什么本书把结直肠癌放在第五编的第四章，当作“看得见的路”？

因为它做了一个示范：当土稳、路长、形状有尺子的时候，一个关于序的预测可以写得很清楚，并且写得会输。别的癌里，这三个条件至少缺一个：

- 肺癌，土在变，而且常常是不一样的变；
- 肝癌，土里有病毒，有硬化，有反复的急性损伤；
- 胃癌，有路，也有形状的尺（萎缩、肠化、异型增生），但取样更难；
- 乳腺癌，有发育和激素的节奏，路与时间纠缠在一起。

所以，结直肠癌是“序”的检验的第一站。如果这一站就输了，本书母题里“按原序重放”这半条，就要认真退一步，退到“只在局部重放”或者“重放的是修复程序而不是发育程序”。这样的退法是体面的，也是有信息的。

如果这一站赢了，也不能说“全书成立”。它只能说：在土最稳的这种癌里，旧指令的重放有序，其他癌是否也有，要一个一个去测；而在土变得剧烈的地方，序是否更乱，是一个独立的问题——这又回到了第七节：早发是不是另一条路。

还有一层，要老实说出来：直路是最容易被看成“设计”的路。人有一种倾向，看到一串有序的东西，就觉得背后有一个指挥。腺瘤—癌序列的整齐，既可以读成“旧指令按序重放”，也可以读成“选择压力在稳定的土里一步一步挑出最占优势的克隆”，这是达尔文式的读法，同样能得出一条直线。本书的检验之

所以要设反序、演化年龄序、通用应激序这几个对手，就是要防止自己被“整齐”骗了。

前面把形状、路、土各读了一遍。现在把它们放在一起，看它们怎么互相制造。

先是路改形状。APC 一失活，隐窝里的细胞不再按时往上走、按时退场，隐窝变得拥挤，这就是腺瘤的形状。KRAS 再加一把，腺瘤长大。路在哪里走，形状就在哪里变。

再是形状改土。腺瘤一旦长到一定大小，它自己就成了肠腔里的一块“障碍物”：表面容易磨破，容易渗血，这就是葛师傅粪便里潜血的来历；血管和基质围着它重新布置，免疫细胞换了班；局部的缺氧、酸、代谢物也和旁边的正常黏膜不同。腺瘤给自己造了一小块土。

然后是土改路。这块新造的土，对后来出现的细胞有选择：能在缺氧里活下去的、能躲开免疫的、能从周围基质里拿到生长信号的，更占便宜。于是下一步的突变，不再只是随机的运气，而是被这块土挑过的。路因此继续往前。

这三个方向合起来，是一圈。圈每转一次，形状更乱一点，土更偏一点，路更窄一点。在肠里，这一圈转得很慢，转得很稳，所以我们看到的是“一步一步”。

这里有一个提醒。请不要把这一圈读成“有谁在指挥”。每一次转动，都是局部的：一个细胞的突变、一块基质的变化、一群免疫细胞的撤离。没有一个全局的指挥者，只有一圈互相缠着的局部。“按序重放”的预测之所以有意义，恰恰在于它要问：这样一圈没有指挥的局部缠绕，最后是不是仍然会走出一个与胎儿发育相似的先后？这是一个非常可能被否定的问题。

◆ 十、不走直路的癌与读结果的规矩

结直肠癌里，有一类最能考验“直路”说法的癌：错配修复缺陷的癌，也就是微卫星不稳定（MSI）的那一类。

林奇综合征是一种遗传病：一个人天生缺一份错配修复基因（MLH1、MSH2 等）。DNA 复制时产生的小错误，本来有这套工具来改，工具坏了，错误就堆起来。林奇综合征的人在较年轻时就容易患结直肠癌，一部分人在四十岁以前。散发的癌里约一成半是同一类（TCGA　2012 年的大意，具体比例随算法不同〔待核〕）。

这类癌有两个特点，与本章有关。

其一，它们的路走得快。有报告认为，林奇综合征相关的腺瘤变成癌所需要的时间，比普通腺瘤短得多，所以对这类人，肠镜的间隔要更短〔待核〕。其二，它们的突变是“堆”出来的，不是“挑”出来的：一次错配，影响的基因可以很多个，路的“先后”被压扁。

这对本章的检验有什么意义？很简单：这是第二个自然对照。如果旧指令按序重放成立，那么错配修复缺陷的癌，突变序虽然被压扁了，程序序应当仍然保持（因为程序序是细胞状态，不是突变的先后）；如果程序序也被压扁了，那就说明程序序是跟着突变序走的，而不是自己有一份“原序”。

这是一个有意思的区分，也是本书目前能提出的、最容易分出高下的对照之一。预注册时，应把错配修复状态作为分层变量，在每一层里单独算保真度。三种结果也各有各的意思：

- 两层都保持：程序序独立于突变序，支持本书；
- 缺陷层压扁，稳定层保持：程序序依赖突变序的节奏，本书“发育账”要缩小；
- 两层都不显著：回到主条款。

最后，把这个检验的一些现实问题也写下来，免得它看上去太像一个已经做完的事。

第一，样本。单细胞或空间转录组的数据贵，一个队列常常只有几十个人。要在五个分期上稳定地估计模块序，每个分期至少要有若干个人，而且最好有同

时带腺瘤和癌的配对样本。预注册时要写下最小样本量和事先设定的最小效应量（比如 τ 比最强对手高出多少才算赢）。数字应该由统计学家根据已有数据的变异性算，不由本书随口定；本书只提供框架。

第二，多重比较。四个零模型、几十个模块、几个分期，组合起来可以做出很多个检验，必然有几个碰巧显著。预注册的要求是：主检验只有一个，就是“整体保真度是否同时超过四个对手”；其他一律是探索性的，写在另一栏里，不能拿来救场。

第三，读结果的规矩。三条：

- 赢了，只说“在这个分辨率、这个数据集上，没有被推翻”，不说“证明”；
- 输了，只说“没有看到有序重放”，不说“癌是随机的”；
- 在平的地方（不输不赢），说“这个数据无法区分”，并公布数据，让别人来补。

第四，谁来做。本书的作者不应该是唯一的检验者。预注册方案写好之后，应该交给一个没有参与写作的小组去跑，作者只负责保证零模型没有偷偷放水。这件事听上去苛刻，但如果一个预测只能由提出它的人来检验，它就不算预测。

这四条，并不是为了显得严肃，而是为了让“会输”这两个字有点分量。在癌的研究里，漂亮的故事太多了，缺的是愿意输的故事。

直路的说法有一个容易被忽略的反面：不是所有的癌，都经过一个又大又醒目的腺瘤。

锯齿状路径里的息肉，常常是扁平的、颜色淡的，表面盖着一层黏液，镜子里很容易滑过去。这条路上的癌，右半结肠更多，错配修复异常的比例也更高。研究肠镜质量的人发现，两次肠镜之间冒出来的“间期癌”，有相当一部分出在右半结肠，原因可能是漏看，也可能是有些病变长得本来就快，还可能是摘除得不干净。目前没有哪一种能解释全部。

这对本章的意义是：“十年”是平均，不是保证。对大多数典型的腺瘤，十年是一个合理的量级；对一部分走锯齿状路径或错配修复缺陷的病变，时间可能短得多。预注册检验里把这些人单独分层，不是为了凑复杂，而是因为把快路和慢路混在一起算序，会让序糊掉。

也因此，对葛师傅这样的人，一次干净的肠镜带来的安心，要放在合适的位置上：它是一个很好的消息，但不是一张终身免检的证明。具体多久复查、要不要提前，请听医生。

◆ 十一、放回日子里

葛师傅拿着那张病理单，在家附近的小区里走了一圈。

晚上，他把单子摊在饭桌上，让上初中的女儿帮他念上面的字。女儿念到“低级别上皮内瘤变”，停了一下，说：爸，这不是癌吧？

他说：不是，是癌的前头。

女儿问：前头有多远？

这个问题，他自己也答不上来，只能说医生讲了，大多数要很多年。女儿在手机上搜了一会儿，抬头说：那你就是赶在前头了。

他想了想，说：算是吧。

他不知道的是，这句话在医学上，居然相当准确。

对葛师傅，也对每一个读到这里的人，明天可以做的小办法有三个，都很小。

第一，如果你年满四十五岁，而且还没有做过任何一种结直肠癌的筛查，今天就问一句：我这个年纪，该做哪一种？各国指南的起点略有不同，请以你所在地的规定和你的医生的建议为准。粪便检测、肠镜，各有各的用法，选哪一种，听医生的。

第二，如果你家里有亲人，尤其是一级亲属（父母、兄弟姐妹、子女）得过结直肠癌或腺瘤，把这件事告诉你的医生。有家族史的人，筛查的起点和间隔，常常和一般人不同。

第三，如果你已经摘过息肉，记住复查的日子，别因为“上次什么事也没有”就往后拖。摘掉的是一个站，不是整条路。土还在，路还在。

还有一件小事：粪便里带血、大便习惯忽然变了、莫名其妙的消瘦或贫血，不管你多大、有没有做过筛查，都请找医生。年轻，不是不查的理由。

本书不给诊疗建议，也不给你开任何一张单子；这一章只想让你记住一件事：结直肠癌，是我们能够在它变成癌之前，拿到手里看一看的那一种。

带走的话：这条路之所以看得见、摸得着，是因为土一直很稳；摘掉一颗息肉，拿走的是一个站，不是整条路。

> **本章判错句**
>
> 在事先指定的腺瘤到癌分期数据上，若胚胎肠模块亮起的先后，不比反序、演化年龄序、通用应激序和谱系匹配基线更像发育原序，并且在独立数据集中不能复制，则本书“按发育原序重放”这一条，在结直肠癌上作废。（早发与晚发是否有别，另立为待验问题；序不显著，只说明没有看到有序重放。）

> **想一想**
>
> 1. 如果一条路之所以是直的，是因为土一直没变，那么在你自己熟悉的某件事上（一段关系、一份工作、一个习惯），你看到的“一步一步”，有多少是路本身的样子，有多少是土的功劳？
>
> 2. 摘掉一颗息肉，和让一个癌细胞“回到肠上皮的样子”，是不是同一件事？如果不是，差在哪里？
>
> ---

◆

25

第25章

乳腺癌：一个出生后才长完的器官

◆ 一、一页家族史

许敏三十六岁，在一家市档案馆做修复员，每天的活是把受潮的旧卷宗一页一页揭开、压平、补边。去年她生了第一个孩子，喂了十个月奶，三个月前断的。断奶那天她心里松了一口气，晚上却睡不着。

睡不着的原因，是她母亲。母亲六十岁那年查出乳腺癌，做了手术，现在每半年复查一次，一直平稳。许敏从小听惯了一句话：「你外婆那边也有人得过。」她从来没有细问过是谁、得过什么、几岁得的。

断奶后的第二周，她在手机上刷到一篇科普：「晚育的女性，生完孩子之后几年里，乳腺癌风险反而会升高。」她把那篇文章读了三遍。她三十五岁生的头胎。

她没有去搜更多的文章。她把手机扣在桌上，去厨房倒了一杯水，站着喝完。然后她问了自己一个很具体的问题：生孩子不是对身体好的事吗？喂奶不是说能防癌吗？怎么到了我这里，同一件事，一会儿保护，一会儿危险？

这个问题，不是她一个人的糊涂。它是乳腺癌研究里一个很老、很硬的问题。妊娠和哺乳，在一个人的一生里，算得上乳腺经历的最大一次改变。这次改变，既能在几十年的尺度上保护它，又能在几年的尺度上推它一把。

本章要做的，是把这件事拆开来看。先看乳腺这个器官有什么特别，再看全书的几个量在它身上各自落在哪里，最后看有哪几句话，是可以拿证据去推翻的。

◆ 二、出生时只造了一半的器官

大多数器官，在你出生的时候已经基本造好了。肝、肾、肺、肠，出生后只是长大，细胞在原有的样子里复制、更新、修补。全书把这件事叫作 1→N 的维持：身份不变，数量和质量保持。

乳腺不一样。

一个女婴出生时，乳腺只有一小片极简的导管，像一棵刚冒头的树苗，几根细枝，没有叶子。真正的树冠，是出生以后才长的。青春期，雌激素和孕激素升高，导管开始向周围的脂肪垫里分枝、延伸。每个月的周期里，分枝上还会长出细小的芽，月经来前膨起，来后又收回一部分。

到了妊娠，才是大工程。孕期里，导管继续分枝，末端长出成串的腺泡，像一串串小葡萄。腺泡壁上的细胞，原先是普通的导管上皮细胞，现在分化成会产奶的细胞。整个乳腺的体积，在几个月里涨了许多倍。

哺乳期，这些腺泡开足马力。断奶之后，又是一场大拆迁：成串的腺泡细胞，大量死去，被清走，脂肪细胞重新填回来，腺体缩回一个接近孕前的样子。这个过程，叫乳腺退化，书里后面会反复回到它。

所以，乳腺的一生，不是「出生时造好，之后维持」的故事。它是出生后才分几轮、一段一段继续从无到有地造出来的。全书里有一个说法叫 0→1 开工指令，指的是胚胎期那一套从无到有建造新结构的程序。它管的事是：长新的枝、造新的血管、让身体容忍一块「新来的东西」、让细胞大量分裂。别的器官，这

套指令出生前就收工封存了。乳腺的这套指令，在出生后又被合法地调出来过好几次：青春期一次，每个月小开一次，妊娠大开一次，哺乳再开，断奶后拆。

这是本章的一个关键事实：乳腺是成年身体里，合法的「产房」开得最久的器官。

这里的「产房」是一个比喻。在医学上，它指的是上面说的那套 0→1 程序，在乳腺里被正常激素信号、正常地、有时限地调出来。它不是证据，只是帮你记住：同一批开工的程序，在乳腺里本来就有个正当的开工期。

那问题就来了。一套本该在出生前封存的指令，被反复请出来用，每请一次，就多一次「没有按时收回去」的机会。同时，每请一次，也多一次让细胞走完整条路、成熟的机会。这两件事哪个占上风，要看时间点，也要看是第几次。

先把话说在前面。本章讲的大部分事实，是乳腺癌流行病学和乳腺生物学里已经有了的。首产早的保护、哺乳的保护、产后风险的升高、退化微环境的研究，这些都有人做过，而且做得比本书细得多。本书在这一章里新添的东西很少，后面会一处一处标清楚。

全书用三个词看一个癌：形状（它长成了什么样）、路（它走了哪条路到这里）、土（它长在什么条件里）。三者互相制造：土和路决定形状，形状和土决定下一步走哪条路，形状和路又在改造土。每一种癌，把这三者摆在不同的位置。这一章按这个次序，把乳腺癌各读一遍。

先读形状。乳腺癌不是一种病，是一族病。显微镜下，有从导管里长出来的，有从小叶里长出来的；分子层面，有带雌激素受体的，有不带的，有 HER2 过多的，有三样都没有的（俗称三阴性）。同样叫乳腺癌，长相差得很远。这一点，后面的「分型」一节会细讲。在这里先记住：形状这一格，乳腺里的多样性是各器官里最大的几个之一。

再读路。乳腺的细胞，一辈子要走好几趟「分化」这条路。祖细胞先分出管腔一路和肌上皮一路，管腔一路里又分出带激素受体的和不带的；到了妊娠，一部分细胞走到最后一站，成为会分泌乳汁的终末细胞。路这一格，乳腺里是长而多段的，而且每一段都在出生后。如果某一段走到一半被卡住，这个细胞就停在一个半成品的位置上，对它来说，旧指令还没有收回去。

最后读土。乳腺的土壤，被激素塑造得格外厉害。雌激素、孕激素、催乳素，每个月起伏，孕期猛涨，断奶后猛落。周围的基质（成纤维细胞、胶原、脂肪、免疫细胞）也跟着一起改建。同一批上皮细胞，放在妊娠期的土里，和放在断奶后第三周的土里，面对的是完全不同的信号。

三格读完，会看到一件事：乳腺和前面几章的器官都不太一样。肺的土是空气，来自外面；肝的路是损伤与修复的循环；胃的形状会整个换成肠的样子。乳腺的特别处在于，它的土、路、形状，每一样都在出生后被身体自己按时间表改了一遍又一遍。一种癌要选一个地方下手，乳腺里有太多现成的缝。

也正因为这样，乳腺这一章的主测量不是单独一个量，是两个量拼在一起：自供比，和「产房关门时间」。

◆ 三、最亮的一格：产房关不关得上

先说自供比。一个肿瘤要长，需要生长信号。这些信号从哪里来，有两个来源：一是从别处送来的，比如血液里的激素；二是肿瘤自己和它身边已经被改造的基质提供的。后一份占总数的比例，本书叫自供比。比例越高，这块肿瘤越像一个「局部的我」：它不用等身体批准，自己种自己的土。

乳腺里的自供比，有一个别处少见的特点。大部分乳腺癌的前身，是带雌激素受体和孕激素受体的管腔细胞。可是研究发现，在正常乳腺里，这类带受体的细胞自己很少分裂。它们像哨兵：接到激素信号后，不是自己去长，而是向旁边

的邻居发出话，让邻居去长。孕激素通过一种叫 RANKL 的信号分子让邻近的细胞增殖，在小鼠里这条线索已经做得相当清楚（Schramek 等，2010；Asselin-Labat 等，2010），人的情形有类似的证据，细节〔待核〕。

这说明，乳腺里正常的生长，本来就是「哨兵接收，邻居去长」的分工，一半靠身体的指令，一半靠局部的转手。癌变之后，这个分工怎么变，是本章的第一个待看的问题：带受体的肿瘤，自供比是低（仍然靠外来激素，所以内分泌治疗有效）；不带受体的三阴性肿瘤，自供比是高（靠自己和自己改造过的基质）？这是一个顺理成章的猜测，但本书手里没有现成的、按自供比定义量过的乳腺数据，所以只能写成待验。

再说产房关门时间。这是本章借用全书「收工时间常数」做的一个乳腺版本。在别的器官里，收工时间常数量的是一次损伤之后，修复的信号要多久回落到基线。乳腺没有「损伤」，它有的是一次合法的大开工：妊娠加哺乳。开工之后，乳腺需要多久才回到休息状态，把 0→1 的信号收回去，让组织重新稳定在 1→N？这个时间，本章叫它「产房关门时间」。可观测的量是退化期里那批伤口样、重建样信号的衰减曲线。这个量，和别的癌里的收工时间常数用的是同一种输入。所以它不是一个独立的新量，要同样受到「钳制损伤剂量与持续时间」的约束才能和别的量分开比较。

把这两个量拼起来，就是本章要放在台面上的一个大判断：

乳腺癌风险的一大块，不取决于妊娠和哺乳有没有发生，而取决于每一次合法的开工，能不能按时、按序关上门。

这句话分三层读。第一层，首产早、哺乳久的保护，是门关得好：细胞走完了分化的路，在稳定的状态里待着。第二层，产后几年的风险抬高，是门在关之前的那一段：退化的微环境，本身长得像一个伤口。第三层，首产晚的人风险抬

高更明显，是因为到了那时，乳腺里可能已经住着一些带突变的旧克隆，被这一波信号推了一把。

这两个量怎么量，也要交代一句，免得它们停在比喻上。自供比的量法，设想是这样的：取一块乳腺癌的单细胞表达数据，读出肿瘤细胞自己分泌了多少生长因子。再看周围的成纤维细胞、免疫细胞，在多大程度上被改造成了「供养者」的样子。然后对照血液里的激素水平，估计外来信号的份额。两头一除，得到一个比例。产房关门时间的量法更朴素：在断奶之后的不同时间点取样，画出伤口样信号和基质改建信号回落的曲线，读它的半衰期。动物里可以取乳腺，人身上只能取血液或少量活检，难度很大。这两个量眼下都还没有现成的乳腺数据集按这个定义量过，所以本章写它们，写的是怎么量和预测什么，不是已经量出了什么。

三层读法里，第一层和第二层有相当多的人群证据和实验证据，第三层有证据但机制没定。下面一节一节说。

◆ 四、从土走到形状，再走到路

这一章的切入路径，是土→形状→路，和肝（路→土→形状）、结直肠（路→形状→土）都不同。为什么乳腺从土进?

因为乳腺里最先动的就是土。青春期、妊娠、哺乳、断奶，每一次，都是激素先变，土壤先变，然后上皮细胞的形状跟着变，最后才是细胞走哪条路的变化。你要读懂乳腺，先看土。

土壤的变化，有几个具体的东西可以摸得着。

第一是激素。雌激素让导管长，孕激素让枝上长芽、让腺泡成形，催乳素让腺泡产奶。妊娠末期，雌孕激素都很高；断奶后，它们落回低点。

第二是基质。乳腺周围的胶原纤维，在哺乳期是稀疏、柔软的，退化期里会被大量重新编织，变得更密、更硬。这一点后面讲 Lyons 的实验时会再碰到。

第三是免疫细胞。退化期里，巨噬细胞被大量招来清理死去的腺泡细胞，同时它们的「性格」也变了，偏向修复和耐受那一边。

这三样放在一起，就是一块在几个月里被彻底翻耕过的土。

土变了，上皮细胞的形状就变：腺泡鼓起来，又塌下去。形状变了，细胞要走的路就变：有的走向终末分化，有的被清除，有的留下来作为下一轮的祖细胞。

这就是　土→形状→路。从这个次序看，乳腺癌的发生就不是「某个细胞里坏了一个基因」那么简单的故事。它是一块被反复翻耕的土壤，有的细胞在某一次翻耕的节点上，没有走完那条路、被留在半路。

这个读法有一个好处：它给了一个可以检验的位置。如果要问某一块乳腺癌，是在哪一次翻耕里被留在半路的，就可以去找它身上留下的痕迹。它的基因表达，更像青春期的祖细胞，更像孕期的腺泡前体，还是更像退化期的伤口样细胞？这个问题，今天的单细胞图谱已经在零碎地回答。比如 Lim 等（2009）把 BRCA1 突变携带者的基底样癌，追到了管腔祖细胞。本书的补充，只是把「按这条路的发育顺序」作为一个要被检验的维度。这是全书「时序保真度」在乳腺里的一个用法，但不是本章的主测量，不在这里展开。

◆ 五、首产早、哺乳久，为什么长期保护

先把老结论摆出来。流行病学家很早就发现，生过孩子的女性，一生里得乳腺癌的风险，平均比没生过的低；第一个孩子生得越早，保护越明显。这是 MacMahon 等人在二十世纪七十年代的大型国际研究里就写下的结果（MacMahon 等，1970），后来被一次次重复。

哺乳的保护，是另一条独立的线索。有一项把几十个研究合在一起的分析（Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer，2002）发现：每多喂十二个月的奶，乳腺癌的相对风险大约再降低百分之四点几。每多生一个孩子，又降低百分之七左右。这些数字取的是大意，成书时要对原文，〔待核〕。重要的不是小数点，是方向：多生、多喂、早生，长期看都往保护那一边走。

为什么？至少有三种解释，各有人支持，也不互相排斥。

第一种，是激素解释。Trichopoulos 等人在一九八三年提出，妊娠期间雌激素的总暴露在整个周期里是下降的。孕期里没有排卵周期，也没有每月一轮的上下起伏。所以多一次妊娠，多少减掉一点终身雌激素暴露。这个解释很自然，也有人群证据支持，但它很难单独说明，为什么早生的保护比晚生的大这么多。

第二种，是 Russo 夫妇提出的终末分化假说。Irma Russo 和 Jose Russo 几十年的工作，从大鼠开始，也看人的乳腺活检。他们的核心观察是：没生过孩子的年轻乳腺里，大部分是未分化的、结构简单的小叶（他们称为一型、二型小叶）。这些小叶里的细胞，增殖活跃、对致癌物敏感。一次足月妊娠之后，小叶变成了成熟的、分化完全的三型、四型小叶。细胞周期变长，对致癌物的敏感度降低，基因表达的样貌也不同。他们的假说是：完成终末分化的乳腺，是被保护起来的乳腺（Russo 与 Russo，1980 年代以来的系列工作，大意）。

这个假说，在本书的语言里几乎可以逐字翻译：未分化的小叶，是那个旧指令还没有收回的状态，细胞还停在半成品的位置；妊娠和哺乳把这一站走完，细胞到达终点，旧指令收工。所以，本书这一章和 Russo 的假说是同构的。本书不是在它之外另外发现了一件事，而是用 Russo 的材料，给本书的「产房按时关门」这个说法，提供了最好的一个先例。Russo 的假说说在先，在乳腺里说得比本书细得多，这一处是承接，不是新发现。

第三种解释，是 Medina 等人在小鼠里做的一系列研究：妊娠后，乳腺里留下一类「经产诱导的上皮细胞」，它们的信号通路与未生育乳腺中的祖细胞不同，似乎对致癌刺激更不敏感〔待核〕。这是一个细胞层面的、可以对应到 Russo 的小叶层面描述的线索。

三种解释合在一起，给了一个比较稳的图景：妊娠和哺乳，本身是一次走完整条分化路的机会。首产早，意味着在乳腺最容易受伤的、未分化的状态里，停留的年头少；哺乳久，意味着这条路走得更彻底。

但还要老实说一件事：这个保护是统计上的平均。它没有告诉你，在某一个具体的人身上，某一个具体的细胞，会不会走完这条路。它也没有说清楚，为什么在保护之前，有一段风险反而上升。这个就要到下一节。

◆ 六、产后那几年：升高的不是一点点

许敏读到的那篇科普，讲的是一件被较晚才充分看清的事。

长期以来，人们知道生孩子「长期保护」，同时也零星知道，产后不久的女性，乳腺癌并不少见，而且预后常常更差。这里的「更差」有人给了数据，也有人质疑样本不够大。到了二〇一九年，Nichols 等人在《内科学年鉴》上发表了一项分析。它把十五个前瞻性队列合并在一起，有八十多万名女性、一万八千多例乳腺癌（人数取大意，〔待核〕）。这才把这个问题回答得比较清楚。

他们看到的是下面几件事：

第一，与从未生育的女性相比，生育过的女性在产后大约五年，乳腺癌风险升到最高〔待核〕。

第二，这个升高不是几个月，也不是几年。它可以持续二十年以上，要等二十多年之后才转为保护〔待核〕。也就是说，保护是实在的，但要等很久才到。

第三，首次生育年龄越大，升高越明显，持续也越久。

这第三条，正是许敏最担心的那一条。她三十五岁生头胎。按这项分析，这个年龄的头胎，产后的升高会比二十出头生的更明显。

在这里要把话说准，免得读者带着误会走。

第一，这是一个相对风险的比较，不是「你会得」的预报。风险升高到多少，是相对于同龄、未生育的女性而言；而且乳腺癌在三四十岁的女性里，绝对发病率原本就不高。相对风险的升高不等于绝对风险的升高同样大。具体到一个人，需要医生结合家族史、年龄、检查来讲，本书不替任何人算这个数。

第二，这些分析里也提到，产后的升高在有乳腺癌家族史的女性里看起来更明显（Nichols 等，2019，大意，〔待核〕）。这句话和许敏的情况有关，但依然是人群结论，不是她的个人结论。

第三，哺乳的长期保护，在这项分析中仍然成立。喂过奶的人不是在犯错。

再补一层，是怕你把这条曲线读歪。曲线说的是一群人的平均形状，不是每个人都沿着它走。产后五年达峰，是把很多人叠在一起之后的高点；落在某一个人身上，可能是什么都没有发生，也可能是在第三年摸到了一个包。还有一层：哺乳的保护和产后的升高，并不是两个互相打架的结论，它们回答的是不同时间尺度上的问题。短的尺度上，一次完整的妊娠带来一段升高的风险；长的尺度上，同一次妊娠带来终身的保护。两者合起来，才是一个完整的故事：先升后降，中间隔着二十多年。

好，那么一个事实摆出来了，该问：为什么?

这一章有两个候选解释，彼此不同，但都与「产房怎么关门」有关。

第一个是，妊娠本身的激素环境，对已经存在的、带突变的旧克隆有促进作用。在三十多岁，一个人的乳腺里，说不定已经住着一些细胞，带着几个致癌方

向的突变，一直被土壤压着，没有机会长。妊娠期间雌激素、孕激素大幅度升高，细胞分裂加快，这些克隆也得到了一次放行。年龄越大，积累的旧克隆越多，所以这个效应越明显。这是「旧克隆被激素推一把」的解释。

第二个是，产后退化期的微环境，本身对癌的发生有利。这是下一节的主题。

两个解释，都有支持，也都能解释「首产越晚，升高越明显」。所以光看 Nichols 的曲线，是分不开它们的。这个问题，留到「待验点」那一节。

◆ 七、关门前最后一次开工：一个伤口样的微环境

断奶之后，乳腺做什么？

它要在几天到几周里（小鼠）把大部分产奶的腺泡细胞清掉。细胞自己程序性死亡，邻近的细胞和巨噬细胞把它们吞掉，原先塞满的腺泡塌陷，脂肪细胞重新长回来，胶原被重新编织。这一整段，叫乳腺退化。

Pepper Schedin 和 Traci Lyons 这一路的研究，把这个过程看成了一个伤口愈合样的过程。Schedin 在二〇〇六至二〇〇七年前后写的综述里提出：产后退化期，乳腺里涌现的免疫细胞、基质改建、炎症因子，与伤口愈合高度相似；而伤口愈合样的环境，对肿瘤的生长与转移是友好的（Schedin，2006；Schedin 与 Keely，2011，大意）。

二〇一一年，Lyons 等人在《自然·医学》上发表的工作，给这个观点做了一个很有说服力的实验（Lyons 等，2011）。他们在小鼠里，让导管原位癌样的细胞处在乳腺中。结果是：处在产后退化期的乳腺里，这些细胞更容易侵出导管，而且这个促进与退化期里被改建的胶原和一个叫 COX-2 的炎症酶有关；用抑制 COX-2 的药物，可以显著减弱这种促进作用。

读到这里，你应该会觉得，这和本书的话几乎说的是同一件事。是的。

本书的母题说，癌的钥匙是修复收不了工：一套本来应该收回去的旧指令，在修复的信号下被一段一段重新调出来。Schedin 和 Lyons 说的，是在乳腺里的一个最清楚的具体例子：产后退化的这几周里，乳腺主动把一个伤口样的、对肿瘤友好的环境搭了起来；这个环境本身是正常的，是生理的；它本该在退化完成之后撤掉。如果这个时候，乳腺里恰好有一些带突变的细胞，这个短暂的、合法的伤口环境，就成了它们的一次机会。

这就是本章所说的「关门前的最后一次开工」。哺乳结束了，乳腺要关门，关门的方式却是一次大规模的、伤口样的拆迁。拆迁的时候，门是半开的。

要把话说明白：这个「关门前的最后一次开工」，和 Schedin、Lyons 的退化微环境，是同一件事换了个名字，同构。机制以他们的工作为准。本书没有在他们的发现之上添加任何新的机制。本书做的事情，只是把他们这条线，放进全书「修复与收工」的同一个框架里。这样你会看到：乳腺的产后风险，不是一个孤立的怪现象。它和肝在持续损伤下收不了工、胃在感染下身份被换，是同一类问题的不同样子。

同时，要把这个类比的边界也讲清楚。

第一，退化的伤口样环境，是生理的、有时限的。它不像慢性溃疡那样一直开着。如果它按时关闭，通常什么都不会发生。风险上升，是针对恰好在这个窗口里有旧克隆的那部分女性。

第二，人的退化过程，比小鼠要长得多、也难测得多。小鼠几周，人要几个月甚至更久，而且在人身上直接取乳腺组织来测退化期的信号，非常困难。所以实验里的结论搬到人身上，要打折扣。这一点，Schedin 她们自己也一直强调（大意，〔待核〕）。

第三，一个很自然的问题：为什么乳腺的退化期，会不会比 Nichols 看到的二十年还长？不会。退化期是几个月的事，二十年的风险曲线，说的是另一件事：早期被推了一把的克隆，要慢慢长成能看见的肿瘤，需要很多年。所以「产后五年达峰」不能直接读成「退化期有五年」。曲线的形状，是退化期的推力，加上克隆生长的时间滞后，加上激素的累积影响，三样叠在一起的结果。

这一点特别重要，因为它说明，Nichols 的曲线本身，分不开「退化微环境推动」和「激素促进旧克隆」这两种解释。要分开，要去找一个能把二者拆开的实验。下面先把乳腺癌分型这一节说完，再回到这个问题。

◆ 八、同一个器官里的几种癌：激素受体分型

前面一直在说「乳腺癌」，好像它是一种东西。其实不是。

病理科拿到一块乳腺癌组织，会做几样检查：癌细胞表面和核里，有没有雌激素受体（ER），有没有孕激素受体（PR），HER2 这个蛋白是不是多得过头。按这几样的有无，大致分成几族：

带激素受体的，叫管腔型，是最常见的一族，占大半；HER2 过多的一族；三样都没有的，叫三阴性，约占一成多，（比例因人群而异，〔待核〕）。这套分型的临床意义很大：带受体的，往往能用针对激素通路的治疗；HER2 多的，有专门针对它的药；三阴性的，选择相对少。具体用什么，请听你的医生，本书不涉及。

这套分型，为什么和本章有关？因为它和「是哪一站没走完」几乎是对着的。

乳腺上皮的发育谱系，大致是这样的：最上游是乳腺干细胞和祖细胞；往下分成管腔一路和基底（肌上皮）一路；管腔一路又往下分出「带受体的、成熟的

管腔细胞」和「不带受体的管腔祖细胞」，后者在妊娠时是长腺泡、产奶的主力。

对着这条谱系，各型癌的「像谁」是不同的。Lim 等人二〇〇九年的工作发现：携带 BRCA1 突变的人，乳腺里管腔祖细胞的数量异常增多。而 BRCA1 相关的乳腺癌，常常是三阴性、基底样的。它们的基因表达样貌，更接近这类扩增的管腔祖细胞，而不是基底细胞本身（Lim 等，2009，大意）。也就是说，那个看起来像「基底型」的癌，起点很可能是一个半路停住的管腔祖细胞。

把它放到本章的话里：三阴性癌，更像是「走在分化路上、没到终站」的细胞；管腔型癌，更像是已经走到了很靠后的位置、带受体、仍然听激素的话的细胞。

这和妊娠哺乳的关系，流行病学里也有一些线索，但不能说得太满。

一个比较受关注的线索是：多次生育而不哺乳的女性，三阴性癌的比例偏高；哺乳则似乎对基底样、三阴性这一族的保护更明显（Palmer 等，2011，Ma 等，2010 的大意；这类研究多数是观察性的，〔待核〕）。如果这条线索成立，一种直觉的读法是：哺乳让那些在产后退化期里本来最容易出事的、半路的祖细胞，走完了它们该走的路。

另一方面，Nichols　　2019 的结果里，产后升高在不同受体型之间是否一致，细节本书不替原作者下结论〔待核〕。这里的老实话是：分型与产后风险的关系，目前证据不整齐。本章不拿分型来给整个故事下判断。

对本章的主测量而言，分型的用处是：自供比的预测，要按型分开写。

- 带激素受体的管腔型：生长信号有很大一部分来自血液里的激素，也就是外来的、需要「身体批准」的。所以，这一型的自供比，预期偏低；并且，这也能解释为什么针对激素通路的治疗对它有用。

- 三阴性：没有这个外来的开关，它要长，就得靠自己和自己改造的基质。预期自供比偏高。
- HER2 过多：受体自己就能不依赖外来配体地发出生长信号，这是一种另一种形式的「局部的我」。自供比怎么定义，要特别小心，不能简单归入上面两类。

这三条是预测，不是已有结论。它们之所以有价值，是因为它们会输：如果在按同一个定义量出来的数据里，三阴性的自供比不比管腔型高，那么本书的「局部的我」这个量，在乳腺里就不好用。

还有一条竞争解释，要公道地摆出来。组织场紊乱理论（TOFT，Sonnenschein 与 Soto 一路）认为，癌的起点是组织层面的结构与相互作用出了问题，而不是单个细胞里的突变。他们有一项很有名的工作：用致癌物处理大鼠乳腺的基质，不处理上皮，结果发生癌的是上皮（Maffini 等，2004，大意，〔待核〕）。这与本章「从土进」的切入，在方向上是一致的：土先坏了。本书与他们的分歧，在于本书把这个「土坏了」落成了「旧指令被按序重放」这样一条可以被反驳的预测，而不是停在组织场层面。至于谁解释得更好，是五癌那张表以后的事。

◆ 九、锁死点与归队点

全书有一个说法：癌在变坏的过程里，会经过三个阶段。弹性期：可塑性评分低，染色质可及性还呈原来的身份，受到挑战后能回到原身份。硬化期：这三项已不能同时满足，要靠额外的推力才回得来。锁死期：推力撤去或加大，都不动。操作定义见导言，前面第17章也讲过。本章只回答一个具体问题：在乳腺里，这三期的边在哪里？归队又怎么个归法？

锁死点。乳腺有一个很特别的材料，可以拿来想这个问题：Bissell 实验室的三维培养。Weaver 等人在一九九七年做过一个著名的实验：把恶性的乳腺上皮细胞放在三维培养里，用一种抗体阻断它表面的整合素。这些细胞就从乱长一团，变回了有极性、有腔的腺泡样结构，恶性表现也大幅度减弱（Weaver 等，1997，大意）。后来这一路的工作很多，包括把乳腺癌细胞放在胚胎乳腺间质里，观察它们被「带回」的程度〔待核〕。

这些实验说的是：至少在培养皿里，恶性的乳腺上皮在某些条件下，是可以被推回原有身份的。按本书的三期，这是硬化期或更早的一类证据：土壤的信号一改，形状跟着变。

可是这类实验有很大的局限。一是细胞系，不等于病人身上的肿瘤；二是推回的程度和稳定性，在撤掉干预后能否保持，大多没有长期随访；三是不同亚型之间反应差别很大。所以，本书在乳腺里不拿这些实验当「三期成立」的证据，只把它们当成「弹性期这个说法，在乳腺里至少有一个可以去试的现场」。

锁死期的候选标志，从乳腺的临床事实里也能找出几个线索。

- 带受体的管腔型癌，在内分泌治疗之后，一部分会逐渐失去对激素的依赖，转而用别的通路长。这是身份和依赖关系的整体变化，比较像从硬化期走向锁死期。这类变化，本书不下断语，只作为一个要用可塑性评分和染色质可及性去检验的现象，待验。
- 三阴性癌在诊断时，常常已经是高度去分化、高度可塑的状态。它是不是天生就更靠近锁死期？还是只是被发现得晚？这是个开放的问题，待验。

归队点。按定义页，归队的意思是：组织特异功能程序重新表达、侵袭表型消失，而且撤药后与体内挑战下仍然保持。放到乳腺里，一个合格的归队，应该

看到：癌细胞重新表达管腔或肌上皮的身份基因，形成有极性的腺管结构，不再侵出基底膜。这些状态还要在撤掉干预之后、在动物体内长期保持。

今天乳腺癌临床上最接近「归队」的操作，是针对激素通路的内分泌治疗：它不是在杀死所有细胞，而是在切断它们对激素的依赖。但是要冷静：它的主要效果，目前的理解是抑制生长，而不是让细胞回到原有身份，所以它不等于本书所说的归队。把这两者混为一谈，是一个容易犯的错误。

还有一件事容易被忽略：乳腺的「归队」，有一条先天就在的参照线，那就是妊娠末期到哺乳期那个终末分化的状态。别的器官的归队，要回到「原来的身份」，这个身份是一个静止的目标；乳腺的归队，可以有两个目标，一个是回到孕前的休息状态，一个是走到哺乳期的成熟状态。研究者应该事先写定，用哪一个当作参照，否则「归队」的判断可以随意挪动。本书倾向于前者，因为后者是一个功能高度特化、本就会被拆掉的状态，不适合当长期稳定的参照。这是一个选择，不是定论，写在这里，是为了让它被看见。

最后，有一点要特别写明：**乳腺这一章里的锁死点与归队点，是全书五章里证据最少、最需要被检验的一格**。因为乳腺的路径太长、亚型太多、回写太杂。读者可以在后面的五癌对照表里看到，别的癌（比如胃）在这一格上有更清晰的临床现场。

◆ 十、本章要经受的检验：怎样把两种机制拆开

现在回到前面留下的那个问题。

产后风险升高，有两种读法：

甲：退化微环境推动。产后几周到几个月里，乳腺主动搭起一个伤口样的、对肿瘤友好的环境，它推动了本来就存在的癌前细胞。机制以 Schedin 和 Lyons 为准。

乙：妊娠激素促进旧克隆。孕期里雌孕激素大幅升高，让年龄累积下来的、带突变的旧克隆获得放行。这一条的论据，是首产越晚，旧克隆越多，效应越明显。

两种读法都能解释 Nichols 的曲线。也不互相排斥：现实里很可能两者都在起作用，比例不明。

本书的待验点是：能不能用阻断退化的办法，把这两者分开?

道理很简单。如果甲成立，那么在其他条件不变（同样的妊娠、同样的激素暴露）的前提下，把退化期的伤口样环境压下去，产后升高的那一块就应该跟着减小。如果乙成立，退化环境压下去与否，产后升高的幅度不应该变，因为推手是激素。

这个检验有一部分已经在动物里做了：前面说过的 Lyons 等人的小鼠实验（2011），对甲有利。可是它有三个缺口，正是本书想补的。

第一，小鼠里的退化，和人的退化不一样长，也不一样彻底。

第二，在小鼠里被放入的是预先设定的肿瘤细胞，而不是自然积累的旧克隆。所以乙那边（激素促进旧克隆）并没有被同一个实验排除。

第三，在人身上，我们没有这样的实验。

一个现实的、分步的设计，可以是这样的（只讲道理，不是医疗建议，具体方案请听你的医生）：

第一步，在动物里，用同一批带旧克隆的小鼠，分成四组：妊娠加正常退化；妊娠加阻断退化；不妊娠但给同样的激素；不妊娠不给激素。比较各组肿瘤出现的时间和数量。甲预测第二组明显低于第一组；乙预测第二组与第一组差不多，而第三组也出现升高。

第二步，在人群里，找「妊娠但退化的方式不同」的自然对照。比如哺乳时间长短不同、断奶是突然还是渐进的，它们改变退化的时间表，却不改变妊娠的激素暴露。如果产后风险的升高，跟着「退化的集中程度」走，而不是跟着「妊娠有没有发生」走，那就对甲有利。这类分析在现有队列里能不能做，取决于数据里有没有断奶方式的记录，〔待核〕。

第三步，在已有的队列样本里，量产后几年里乳腺组织（或血液里的相应标志物）的伤口样信号，看它是否能在年龄、首产年龄、家族史之外，多预测一些东西。这一步，也就是本章「产房关门时间」要变成可操作的量的地方。

这一章的推翻条款，分成两层写：

第一层，已有数据层。首产年龄越大、产后升高越明显越持久，这个预测本书不当作自己的新预测。它已经有 Nichols　2019 的数据支持，本书只把它作为旁证。如果有更大规模的数据推翻了这个趋势，本章要跟着修改。

第二层，待验层。本书把自己的待验点另立：在妊娠暴露相同的条件下，阻断退化期的伤口样微环境，能否使产后风险的升高相应减小？　如果能，说明至少一部分产后升高，是退化微环境造成的，这与 Schedin 和 Lyons 同构，本书的「关门前最后一次开工」就有了一个可测的版本。如果不能，说明主要推手是激素和旧克隆，本章里「产房关门」这一比喻，对产后升高就没有额外的解释力，只对长期保护（终末分化）有用。

另外，对长期保护那一半，还有一条独立的推翻条款。如果完成终末分化（足月妊娠加哺乳）的人，在控制年龄、家族史、体重、激素用药史之后，长期风险与未完成者没有差别，本章作废。这一条，几十年的流行病学数据已经说了「不是这样」，所以它已经是被支持的一半，本书只是把它写下来。

注意一点：这个检验失败的话，并不会证明什么「癌是随机的」。它只会告诉我们，在乳腺里，这条伤口样回路不是产后风险的主要来源。这是个有用的结果，不是一个坏消息。

最后补一句，关于「产房」这个比喻在乳腺里的医学含义：它指的是青春期到哺乳期里，激素合法地调出来的那一套造新结构的程序；它不是证据，也不等于说乳腺癌就是这套程序在作怪。证据只能来自上面那些人群数据和动物实验，比喻只是帮你把它们记在一起。另一点同样要说清：本章没有任何一处，是在劝谁早生、晚生，或者必须哺乳。这些是人生里的选择，各有各的缘由，风险曲线只是一个背景，不是一道命令。

如果你想把这一章记成一句话：乳腺的风险，写在时间里，也写在每一次开工和关门的方式里。

◆ 十一、放回日子里：那一页纸

回到许敏。

断奶后的第二周，她读完那篇科普，把手机扣在桌上，喝了一杯水。第二天她照常上班，在修复室里揭一份受潮的民国地契。纸页粘在一起，要用竹刀极轻地一层一层挑，挑得太急就撕破，挑得太慢又会干在原处。她挑了一个上午，忽然想到：这跟乳腺这件事，有点像。

不是说她把自己的身体当成一份卷宗。是说，她第一次对「时间」这个词有了具体的感觉。这件事不是一个开关，不是「生了孩子，风险就变了」，而是一条有起点、有高峰、有很长尾巴的曲线。尾巴有多长，她读到的说法是二十多年。她三十六岁，二十年之后她五十六岁。

她当晚做了一件很小的事。她从抽屉里翻出一张空白的 A4 纸，写了三栏：谁、什么病、几岁查出来。然后她给母亲打了个电话，没有说原因，只说「妈，我想把咱们家的病史理一理，留一份，以后看病用得上」。

母亲在电话那头沉默了一会儿，说：「你外婆的妹妹，也是这个，五十出头。你二姨好像做过一次切片，良性的。」

许敏一边记一边觉得喉咙发紧。她没有劝自己不要紧张，也没有顺着紧张往下想。她只是把这几行字写完，写到「不清楚」的地方，就写「不清楚」，没有去猜。

最后，这一页纸上写了四行。一行是母亲，一行是外婆的妹妹，一行是二姨的切片，一行是她自己：三十五岁头胎，喂奶十个月，断奶三个月。

她把纸折成四折，放进钱包。下一次去门诊，她打算把它交给医生。

这是本章给你的、明天就能做的小办法：写一页家族史。谁、什么癌、几岁。不清楚就写不清楚。这一页纸，比任何一篇科普都更有用，因为它是风险评估里最重要的几个输入之一，而你的医生没法替你回忆。

至于要不要做检查、做哪一种、多久做一次，这不是读一本书能决定的事。你的年龄、家族史、乳腺的密度、有没有已知的基因风险，都要放在一起看。请找你的医生。

再多说一句，是给像许敏这样刚断奶不久的人的。

产后那几年，风险曲线抬高，是人群里的统计事实，不是对你个人的判决，也不是在怪你生得晚或者喂得少。生孩子、喂奶，这些事本身是好的，长期来看是保护。曲线的那一段「抬高」，是一个关于时间的提醒：这几年里，如果你摸到了不对劲的东西、看到了不对劲的变化，别拖，去看。拖的那一个月，对大多数人没事，可对少数人，是最要紧的那一个月。

最后还要说一件事，给读到这里、自己或家人正在治疗的人。本章讲的是风险和机制，不是治疗。治疗的每一个决定，都应该由你和你的医生来做。

带走的话

乳腺是出生以后才长完的器官，每一次开工都要按时关门；门关得早、关得全是保护，关门前的那一段，才是要看紧的地方。

本章可以被推翻的那句话

在妊娠暴露相同的条件下，若阻断产后退化期的伤口样微环境，产后乳腺癌风险的升高并不相应减小；或者，完成终末分化（足月妊娠加哺乳）的女性，在控制年龄、家族史等因素后，长期风险与未完成者没有差别，则本章对应的部分作废。

想一想

1. 如果一个器官在出生后还要被合法地「开工」好几次，你觉得它比一个出生前就造好的器官更容易出事，还是更不容易出事？你的理由是什么？
2. 家里谁的病史你一直没有问清楚？你打算什么时候问？

◆

编尾

五癌对照总表

第五编走到这里，五个天然实验各自跑完了一圈。肺把空气当作土壤，肝把损伤停不停当作问题，胃把身份被换当作窗口，结直肠把十年的路当作时序，乳腺把一个出生后才长完的器官当作产房。五章的写法一样，七步：家常案例，三条方程各读一遍，最亮的一格，切入路径，重放的旧指令，锁死点与归队点，待验点。现在把它们放在一张表里，横着看。

表里的字都是简写，每一格的详细理由在各自的章里。凡标〔待验〕的，是本书自己多走的一步，不是已有结论；凡是写「承接」的，是已有研究早就说过的。

项目	肺癌（第21章）	肝癌（第22章）	胃癌（第23章）	结直肠癌（第24章）	乳腺癌（第25章）
土壤	空气：吸烟、PM2.5、油烟；气道上皮的反复修复	慢性损伤：乙肝、脂肪肝、酒精；肝硬化背景	幽门螺杆菌感染加高盐饮食；慢性胃炎	肠上皮高速更新；饮食、菌群、肠道炎症	激素起落与基质改建；青春期、妊娠、哺乳、退化

项目	肺癌（第21章）	肝癌（第22章）	胃癌（第23章）	结直肠癌（第24章）	乳腺癌（第25章）
旧指令	气道上皮修复中的去分化与干细胞化程序	胎儿样程序：AFP、胎儿样内皮（onco-fetal）	身份换脸：胃上皮改成肠样（肠化）	发育与更新相关的Wnt等通路程序，按序走完	乳腺发育中的分枝、增殖、免疫耐受程序，在退化期被再次调出
最亮一格	土（E）	路（D）	形状（S）	路（D）	路与土（D1/E3）
切入路径	土→路→形状	路→土→形状	形状→土→路	路→形状→土	土→形状→路
主测量	许可指数	收工时间常数	锁死三期	时序保真度	自供比与产房关门时间

项目	肺癌（第21章）	肝癌（第22章）	胃癌（第23章）	结直肠癌（第24章）	乳腺癌（第25章）
锁死点	EGFR 靶向治疗后的细胞转型与耐药；锁死期的具体标志〔待验〕	肝硬化加病毒整合后的不可逆阶段〔待验〕	肠化、异型增生之后的 Correa「不可回头点」（承接）	腺瘤向癌过渡的某一步，信号通路改写后难以回头〔待验〕	去分化、高可塑的三阴性状态是否更近锁死期〔待验〕
归队点	气道上皮回到原身份、不再侵袭，撤药后保持〔待验〕	病因清除、纤维化部分逆转后，肝细胞程序恢复〔待验〕	根除后萎缩与肠化部分好转，证据不整齐〔待验〕	息肉切除、腺瘤阶段阻断，已有降低风险的证据（承接）	三维培养中的逆转实验为现场；人体内的归队〔待验〕

项目	肺癌（第21章）	肝癌（第22章）	胃癌（第23章）	结直肠癌（第24章）	乳腺癌（第25章）
本癌待验点	在 EGFR 突变克隆数相同的人群里，暴露是否仍预测腺癌	在病毒学应答和纤维化分期匹配的人群里，伤口签名半衰期能否在 FIB-4 之外预测肝癌	肠化之后根除，获益有多大	早发与晚发结直肠癌是否走了不同的路径；时序保真度的比较	用退化阻断，区分退化微环境与孕激素促进旧克隆

表里五行「归队点」里，只有两格写了「已有证据」：结直肠的息肉切除，和胃的根除之后的部分好转。其余几格，都是现场有了、证据还在路上。读者不必为此泄气。一本书把自己最薄的地方画出来，比把它藏在一段漂亮的话里，更有用：后来的人知道往哪里补。

这张表是一张对照，不是一份成绩单。读它的办法，是竖着读和横着读各一遍。

竖着读，是读一种癌：它的土是什么，旧指令是什么，哪一格最亮，从哪里切入，用什么量去量，在哪里锁死，在哪里归队，哪一句话会输。

横着读，是读五种癌之间的差别：同一格里五个答案，哪几个是已有数据支持的，哪几个只是本书的想法。读完你会看到，「承接」和「待验」的比例并不

是一半一半。锁死点与归队点那两行里，标着〔待验〕的格子最多，这是诚实的结果：全书最薄的地方，就在这两行。

◆ 五个量，各量什么

下面用文字把五癌各自的主测量，再讲一遍。

肺癌：许可指数。　它量的是一块土壤对已有突变克隆放行到什么程度。输入有三样：慢性炎症的评分、伤口签名、衰老签名，合成一个数。一个肺，同样的突变克隆，在洁净空气里的土和在重污染空气里的土，放行程度不同，癌的发生率就不同。许可指数是把「土」这件事变成一个可以排名的数。它管的主要是预防。

肝癌：收工时间常数。　它量的是一次损伤之后，修复信号回落到基线要多久。肝再生能力强，不等于收工慢；肝部分切除后一两周再生就停，这恰恰是按时收工的好例子。肝癌多发在慢性损伤、肝硬化的背景上，问题不是再生太强，而是损伤不停，修复收不了工。这个量，说的是止不止。

胃癌：锁死三期。　它量的是细胞和组织已经走到了哪一期：弹性期还能回到原来身份，硬化期回不去但可以推，锁死期推不回。胃是五种癌里这个量最清晰的现场：慢性胃炎到萎缩到肠化到异型增生，每一级有病理上的名字；越早根除幽门螺杆菌，获益越大。这个量，说的是还回得去吗。

结直肠癌：时序保真度。　它量的是癌里重新出现的胚胎程序，按不按发育原序成块地出现。结直肠有一条人们看得最清楚的十年路，腺瘤到癌，一站一站有名有姓。所以，它最适合用来检验「按序」这个说法会不会输。这个量，说的是走的是不是原来那条路。

乳腺癌：自供比与产房关门时间。　前者量的是肿瘤的生长信号有多少是自己提供的，后者量的是一次合法的大开工之后，门关得多快多全。乳腺是成年人

身上合法开工最久的器官，这两个量在这里最容易同时看到。这两个量说的是：这个局部的我有多独立，这扇门关得好不好。

五个量放在一起，还有一个有意思的现象：它们各自管着癌的一段，合起来恰好排成一条线。许可指数管种子能不能出土，是最前面的一步；收工时间常数管伤口收不收得了工；时序保真度管旧指令是不是按序出来；锁死三期管走到了哪一站，还回不回得去；自供比管到最后，这个局部的我有多独立。前后顺序不是严格的时间顺序，但读起来是一条从土到形状的大致路线。五癌各占一个位置，是因为每种癌把这条线上的某一段推到了最显眼的地方，不是因为这条线只有这五段。

◆ 五个量不是互相独立的

这一点必须单独、郑重地写下来，因为它直接关系到你该怎么读这张表。

第一，收工时间常数与许可指数共用「伤口签名」这一项输入。一个人的伤口签名高，既可能表示修复收不了工，也可能表示土壤在放行。两个量不是独立量出来的，不能因为两个量同时高，就说有两条独立的证据。分开它们的办法，是钳制损伤剂量与持续时间相同，再比较。这个办法做起来很难，眼下主要是设计，不是成果。

第二，自供比与许可指数相关。肿瘤把周围基质改造得越彻底，自供比越高；而基质被改造得越多，许可指数越高。两个量里，有一部分是在量同一件事的不同方向。

第三，锁死三期与收工时间常数相关。收工收得越慢，细胞越有可能被留在半路，往硬化期、锁死期滑。三期的判别指标，用的是可塑性评分和染色质可及性，和修复签名不是同一批输入，但它们不是毫无关系。

第三点补一句：乳腺的两个量之间也有牵连。产房关门时间越长，退化期里伤口样的基质就停留得越久，基质被改造的程度越高，自供比就越有机会往上走。所以在乳腺里，这两个量更像是前后相接的两环，不是两个并排的独立读数。

第四，时序保真度依赖土壤是否稳定。土壤稳定时，路径容易呈线性、高保真；土壤剧变时，路径更容易岔开。所以，时序保真度的高低，多少带着许可指数的影子。

把这四条放在一起看，意思是：五个量是一张网，不是五根柱子。读这张表时，别把五个「是」加起来当作五个独立的证据。

◆ 这是一次分癌种检验，不是证明

最后要把这一编的性质说清楚。

第五编选了五种癌，让每种癌把全书的一个量推到最显眼处。这样做，是想要一次分癌种检验：每个量在最适合它的地方，有没有可能输。

它不是证明，理由有这么几条。

一，五种癌是挑选出来的，不是随机抽的。选的时候，我们挑了那些最容易看清各个量的癌种。这本身就带着倾向：挑出来的，往往是最能讲得通的。

二，每种癌只检验了一个量，其余的量在这一章里是顺带提到的。一个量在它最强的地方通过，不等于在别处也通过。

三，已经有现成数据检验过的条款，本书一律写成「承接已有数据」，没有算作自己的成果。比如抗病毒降低肝癌风险，PM2.5 与肺腺癌的关系，首产年龄与产后风险，肠化前后根除的亚组方向。这些是别人的发现，本书的位置是把它们放进同一个框架。

四，本书自己多出来的，只有四处，全部标了待验：按发育原序重放这一会输的预测；把起源与耐药放进同一条修复回路；锁死三期若落成可测分期；五诊的预注册验证。五章里的五个待验点，是这四处在五个器官里的具体入口。

五，竞争解释始终在场：癌的吸引子说、组织场紊乱说、Phoenix Rising、适应性治疗框架、凋亡预激，每一个都能解释一部分同样的数据。数据对不对得上，不能说明只有本书对得上。

所以，这一编的价值是：它给出了五条可以输的路。哪一条输了，哪一条没输，将来的数据来回答。输了的，也是结果。

序不显著，只说明没有有序重放，不说明癌是随机拼装。这句话，请你一起带走。

本编可以被推翻的那句话：若五章各自的待验点逐一检验后，五个主测量没有一个在已有的标准预测因子（年龄、家族史、病因暴露、常规分期）之外提供额外的预测力，则第五编的分癌种检验作废。

◆



第　六　编

癌可以怎样不发生——归队与守护

导　语

前五编一直在回答同一个问题：癌是怎样发生的。从一块过期的指令说起，说到修复为什么收不了工，说到土壤怎样发出许可证，说到五种癌各把哪一个量推到最亮。读到这里，你大概已经想问另一句：既然知道它怎样发生，能不能让它不发生？

这一编就答这一句。答案分两半。

一半是癌已经发生了，能不能不杀它，而是把它劝回去。本书管这件事叫归队：一个跑偏的细胞，重新做回它所在组织里本来的那种细胞，不再侵袭，不再无限分裂，而且撤了药以后还保持得住。另一半是癌还没有发生，日子怎样过，才能让修复按时收工，让土壤少发几张许可证。

归队这个词，本书在定义页里下过定义，这一编要把它用到真人身上。守护这个词，则要把前面几编的"收工""许可"落到你每天的作息里。两头都要诚实：能说的说到哪里，说不动的就停在哪里。

另外有一件事要预先打招呼。这一编讲到的科学史，只转述已经发表的工作，不涉及任何人的私事，也不代表原作者同意本书的任何一句判断。书里的患者与家属，全部是虚构的陪读人物。

先说一句冷静话：这一编是全书里证据最不齐的一编。归队只有一两个站得住的现成例子，其余多是设想；守护有不少流行病学的旁证，却很少有人专门为"收工"这个量设计过试验。本书把这一点写在前头，是怕你读到后面，把设想当成了结论。

第26章讲那一两个站得住的例子，和它们为什么不够。第27章讲为什么单打一处常常不够，要打一张网。第28章把前五编的五个量合成"五诊"。第29章和第30章回到普通人的日子。

26

第26章

从消灭到归队：有一种癌，是被劝回去的

◆ 一、一个舅舅，一个"劝"字

沈彤今年三十八岁，在社区医院的检验科做技师。她的舅舅二十多年前得过一种白血病。这是本书虚构的陪读人物，舅舅的经历也只取一个轮廓，不是哪位真实患者的病史。

轮廓是这样的：那年舅舅四十出头，先是牙龈老出血，身上青一块紫一块，去医院一查，说是白血病里的一种，来势很凶。全家人都当他过不去这一关。后来舅舅活下来了，现在在老家后山种橘子，每年冬天给沈彤寄一箱。

沈彤天天和化验单、药名打交道，对这些字眼敏感。她后来才弄明白，舅舅那一次用的药里，有一味是维生素A的近亲，一味是砷。砷，她从小听的是"砒霜"。前者像补品，后者像毒药，两样东西放在一起，居然把一种凶险的白血病治成了现在最容易治好的白血病之一。

她问过一位血液科的朋友：癌不是要杀光才算好吗？朋友说，这一种不太一样，它的细胞有一部分是被"劝"长大的。

"劝"这个字，沈彤记了很多年。它放在肿瘤学里，几乎是个异类。

本章就顺着这个字往下走：谁最早发现了它，它在细胞里到底做了什么，别的癌能不能照办，以及本书能不能借它多说一句话。多说的这句话，是预测，而且是一句容易输的预测。

◆ 二、一种凶险的白血病，是怎么变成"最好治"的

这种白血病叫急性早幼粒细胞白血病，常缩写成 APL。

你先想一条流水线。血液里的白细胞，是从骨髓里的"母细胞"一步步长大的。早幼粒细胞是其中的一站：已经定了要做粒细胞，可还没有长成。APL 的病根在这一站：细胞卡在这里不再往前长，却一直复制，越积越多，把别的血细胞挤掉。同时它还会引起凝血系统大乱，所以病人最危险的头几天往往不是"癌太大"，而是出血。

这一点要说清楚，因为它连着后面的一句诚实话：APL 至今仍有早期死亡，多半死在凝血紊乱，不是死在"没治好癌"。这是医生一直盯着的事。

1970 年代以前，APL 是出了名的凶险。化疗能压下去一些，复发也快。

转机来自两处，一处在上海，一处在哈尔滨。

上海这一处，大意是：1980 年代，国际上已有实验室报道，某些白血病细胞株在维甲酸（维生素 A 的一类衍生物）作用下，会停止分裂。它们转而往成熟的方向走（Breitman 等，1980，〔待核〕）。上海的一家医院，大约在 1986 年前后〔待核〕，把全反式维甲酸用到了 APL 患者身上；1988 年的报道（Huang 等，1988）说，这批患者里绝大多数达到了缓解，而且没有经历骨髓被化疗打空的那段危险期。报道的患者人数与缓解比例，本书不引，一律〔待核〕。

这件事有一个让当时的人吃惊的地方：病人的白血病细胞并没有被杀死，它们是长大了。骨髓里成批的"卡在半路"的细胞，变成了成熟的粒细胞，然后按成熟粒细胞该有的寿命，自己退场。

哈尔滨这一处更早，也更不"整齐"。大意是：1970 年代，哈尔滨的医生（具体是哪几位、哪一年，〔待核〕）从民间方子里提出以三氧化二砷为主的制剂，用于白血病，临床上看到一部分患者有效。当时没人说得清为什么，所以这条线长期是"有效，但不知道怎么有效"。后来，上海的几个课题组在 1990 年代

做了大量细胞与分子层面的工作，把"为什么有效"一层层讲了出来（Chen 等，1996；Shen 等，1997；〔待核〕）。

这里有一条值得写下来的线索：民间经验、临床观察、分子机制，三件事不是同一批人在同一年做完的。有人先看见"有这么回事"，有人后来讲清"为什么有这么回事"。本书说"承接"，指的就是这种接力，而不是任何一个人的一句话。

再往后的故事你可能已经听说过。维甲酸和砷剂合用，在低、中危的 APL 里，不用传统化疗，也能得到很高的长期无事件生存（Lo-Coco 等，2013，〔待核〕）。一个当年最凶险的白血病，成了治愈率九成以上的白血病，具体数字请以原文为准〔待核〕。

具体到哪位患者该用哪一种方案，请听你的医生。本书只讲道理。

◆ 三、两味药，打的是同一颗钉子

为什么维甲酸会让细胞长大？为什么砷也行？

先看病根。多个国内外课题组已经查明：几乎所有 APL 的细胞里，两条染色体断了又接错，造出一个不该存在的融合蛋白，叫 PML-RARα（de Thé 等，1991；Kakizuka 等，1991；〔待核〕）。

可以用一个家常比喻讲它。细胞里有一个"成熟开关"，平时靠维甲酸一类信号打开，让细胞往成熟的方向走。PML-RARα 是个坏掉的开关盖：它盖在开关上，把开关按死在"关"的位置，信号来了也不动。

比喻到此为止，医学上指的是：这个融合蛋白占住了本该启动成熟程序的基因，并招来一批把基因"压住"的蛋白，于是细胞停在早幼粒这一站。

维甲酸做的事，大意是：用远高于身体平时水平的量去推，把压住基因的那批蛋白换掉，还促使 PML-RARα 自己被降解，开关于是被放开了。砷剂的作用点不同：它找到 PML 那一半，帮助它被打上标记，送去降解（Zhang 等，

2010；Lallemand-Breitenbach 等，2008；〔待核〕）。其中一项较早的细胞工作，看到砷剂既会让一部分细胞凋亡，也会在较低浓度下促使其部分分化，并且 PML-RARα 蛋白随之减少（Chen 等，1996，〔待核〕）。

两味药从两头去降解同一个融合蛋白，所以合用的效果不是相加，而是更像两把钥匙开同一把锁的两个销。研究者后来把这叫"协同靶向"，大意如此〔待核〕。

这个融合蛋白一旦被拆掉，细胞身上发生了什么?

用本书的话说：那个被压住的"原身份"，被放回来了。早幼粒细胞该有的下一步程序重新开机，细胞往粒细胞走，走到成熟，不再复制，到寿自己退场。

到这里你已经可以看出，这个例子对本书为什么珍贵。它不是"杀死坏细胞"，它是把一个卡在半路的细胞，送回到它本来要去的地方。

◆ 四、什么叫"归队"：一个能被检验的定义

"归队"若只是一个好听的词，它什么也证明不了。本书给它定了三条，缺一不可，写在定义页里，这里换成家常话再说一遍。

第一条，身份回来了。细胞重新表达它所在组织本来的那套功能程序：粒细胞有粒细胞的酶和表面标记，肝细胞有肝细胞的蛋白。不是"看着变了"，是一组事先写定的基因和蛋白，确实回到了该有的水平。

第二条，开工指令关了。侵袭、不停分裂、躲免疫这些胚胎时期才该用的本事，不再被调用。在 APL 里，这一条是自然成立的：成熟的粒细胞不分裂，几天后就退场。

第三条，撤了药还保持。这一条最难，也最容易被忽略。如果药一停细胞就翻回去，那只是被药压住了，不叫归队，叫被按着。第三条还要求"体内挑战下"也保持，也就是放进活的身体里，面对炎症、损伤这些逼它重新变形的压力，依然不翻回去。

这三条合起来，和另外两种常被混为一谈的状态分开了：

一种是"细胞死了"。杀死不是归队，它是另一条路，在第18章讲的弹性期里常常是对的。另一种是"细胞睡了"，比如进入衰老或休眠。睡着的细胞身份没回来，一有机会还会醒，Phoenix Rising一类的研究，大意说的就是被治疗杀死的细胞会发信号，促使残余的细胞再长（Li等，2010；Huang等，2011；〔待核〕）。所以"睡"也不叫归队。

有一个诚实的限制要写出来：这三条里，APL完整地满足了多少，其实没有哪一篇文章按本书这个口径一条一条核对过。第一、二条有大量证据；第三条，"撤药后保持"，在APL里表现为长期无病生存，这是间接的好证据，不是直接的。本书把它当"基本满足"，请你记住这个"基本"。

◆ 五、怎样才算"撤了药还保持"

归队三条里最难的是第三条。多说几句它怎么量。

在培养皿里，办法是先用药一段时间，让细胞出现身份回来的迹象，然后撤药，隔一段事先定好的时间再测同一组基因与蛋白。时间太短，说明不了什么；时间够长，才有分量。多长算够，本书写作"事先写定"，具体天数〔待验〕。

在动物里，办法是把撤药后的细胞移植进小鼠，看它还能不能成瘤、能不能侵袭。这是个更严格的考验，因为小鼠体内有炎症、有伤口修复，这些正是把细胞往旧状态拉的力量。

在人身上，办法只有间接的：长期随访里，停药后多久不复发，复发时肿瘤细胞是不是又带着原来的特征。APL的长期缓解，就是这种间接证据。

这一条有一个容易被忽略的含义：如果撤药后翻回去，翻回去的速度本身是有信息的。快翻回，说明细胞只是被药按着；慢翻回，说明有一部分已经被改过。这个"翻回去的速度"，与第6章讲的收工时间常数有亲缘关系：一个讲伤口

的信号多久退到基线，一个讲癌的身份多久退回旧状态。二者是否同一个量，本书不下结论。

◆ 六、另外两个现场：IDH 白血病与神经母细胞瘤

如果归队只有 APL 一个例子，它就是个孤例，一个孤例撑不起一条规律。好在还有别的现场，成色不一。

先说急性髓系白血病里的一类：IDH 基因突变的病例。

IDH 是细胞代谢里的一个酶。突变之后，它会造出一种本不该大量存在的小分子，叫 2-羟基戊二酸。这个小分子做的事，大意是：改变基因组上的"甲基化标记"，让一批本该启动成熟的基因关着（Figueroa 等，2010；Lu 等，2012；〔待核〕）。你看，又是一个"成熟开关被按在关位"的故事，只是这次不是融合蛋白，而是一种代谢副产物。

后来出现了专门抑制突变 IDH 的药。在一部分复发或难治的患者里，这类药使骨髓中的成熟细胞比例上升，一部分人得到缓解（Stein 等，2017；DiNardo 等，2018；〔待核〕）。更耐人寻味的是，有报道说缓解的患者体内，带突变的克隆并不一定消失，细胞只是走向成熟了（Amatangelo 等，2017，〔待核〕）。这很像归队：杀得不多，分化多。

不过，成色比 APL 差得多。缓解常常不持久，复发时又出现别的通路突变（Intlekofer 等，2018，〔待核〕），多数患者最终还是要靠联合方案和别的手段。同时，这类药也有"分化综合征"这种副作用，是大量细胞同时成熟引起的炎症反应，APL 里也有，都需要医生盯着。

再说儿童的神经母细胞瘤。这是一种长在交感神经系统的实体瘤，高危型很难治。一项大型随机试验大意显示：在大剂量化疗和骨髓移植之后，再用 13-顺式维甲酸维持治疗，能提高无事件生存率（Matthay 等，1999，〔待核〕）。

体外实验里，维甲酸也能让神经母细胞瘤细胞停止分裂、长出神经突起，往神经细胞的方向走。

但这个例子要读得小心。维甲酸在这里的角色是"维持"，也就是在大打之后清扫残余，不是单独把一个已经成形的大肿瘤劝回去。而且今天的标准治疗是多种手段合用，包括针对 GD2 的抗体（Yu 等，2010，〔待核〕），维甲酸只是其中一环。有多少获益来自"分化"，有多少来自别的作用，这个问题没有被干净地拆开。

把三个现场并排放着，你会看到：APL 是主角，成了；IDH 白血病是配角，半成；神经母细胞瘤是维持，说得上有用，但机制不纯。

◆ 七、其他的癌，为什么没能照办

APL 成功以后，人们自然想：别的癌能不能照办？

试过，大多不成。维甲酸单用于非 APL 的急性髓系白血病，效果很有限。用到多数实体瘤上，更没有看到 APL 那样的结果。

还有一段让人清醒的故事。维生素 A 一类物质，在流行病学里曾被看作可能防癌，于是有人做了大型预防试验。试验给吸烟者或石棉接触者服用β-胡萝卜素等制剂，期望降低肺癌。结果大意是：肺癌的发生率不降反升（Omenn 等，1996；ATBC 研究组，1994；〔待核〕）。这类试验和归队不是一回事，一个是给健康人预防，一个是给病人治疗，可它提醒你一件事：同一类物质，在不同的土里、对不同的细胞，可以有相反的效果。所以"维生素 A 类能让癌细胞变好"这种话，不能从 APL 随手推开去。

为什么不成？通行的解释有几种：病根不是一个能单点拆掉的蛋白；肿瘤里细胞很杂，有的在分化，有的不理；药在肿瘤里的浓度达不到；细胞内部同时有几处在顶着。

本书加的一种解释，就是"锁得太深"。不过要小心，这是在说同一个事实的第五种讲法，它没有比前四种更先被证明。这一点，下面还要回来。

◆ 八、"把癌劝回来"，早就有人试过

在 APL 之前，早有人想过这条路，而且想得相当远。公道在前，这一节该说他们。

最著名的一个实验，大意是这样的：1970 年代，有一个课题组把小鼠的畸胎瘤细胞（一类从胚胎细胞长出的癌）注入早期囊胚。结果有些小鼠长成了嵌合体，身上出现了来源于那些癌细胞的正常组织（Mintz 与 Illmensee，1975，〔待核〕）。细胞来自癌，却在胚胎的环境里做起了正常细胞。它说明一件事：至少对这一类癌，"癌"不是不可返回的终点，土壤换了，细胞的命运也可能换。

另一个实验更近日常。一个乳腺研究课题组在 1997 年报告：把恶性的乳腺上皮细胞放进三维培养，用抗体封住它们的某个细胞外信号受体（β1 整合素）。这些细胞就从乱长的团块变回了有序的腺泡样结构，放进小鼠体内也不再成瘤（Weaver 等，1997，〔待核〕）。基因没变，周围的信号一变，形状就回来了。

这两个实验至今影响着人们怎么想这件事。它们说的是同一个意思：癌细胞的"身份"，部分取决于它周围的信号，而不是只取决于它自己的基因。

再往大处说，有研究者提出"癌是一种吸引子"，说的是癌细胞像滚进了景观里的一道深谷，不是随便推一下能出来的。这个说法给了归队一个直观的图像：要把细胞送回去，得把它推出谷（Huang 等，2009，〔待核〕）。

本书对这三组工作的承接是：同意"癌的身份可以被改"，同意"改的办法在周围的信号和细胞内部的网络"。本书多说的一点，留到下一节。

◆ 九、本书多说的一句：成败由"锁到几成"决定

现在可以说那句预测了。

APL 成了，大多数别的癌用维甲酸却不成。人们很早就知道这一点：维甲酸用到别的 AML 或实体瘤上，单药几乎无效。通常的解释很干脆：APL 的病根是一个单一的融合蛋白，砍掉它，整个"关死"的局面就松了；别的癌没有这样一个可以单点拆除的病根。

这个解释很好，本书承认它。下面是本书想再往里推的一步。

本书的说法是：分化治疗能不能成，要看细胞被锁在癌的状态里已经锁到了几成，而不只看它是什么癌。锁到几成，就是前面说的锁死三期：

- 弹性期：细胞身份还柔软，推一把可以回去。
- 硬化期：撤了诱因不会自己回去，但肯用力推还能推回去。
- 锁死期：推不回去，只能换一条赛道。

于是预测是：

分化治疗的成败由锁死期决定，不由瘤种决定。

具体说，同一个瘤种里，处在较早期的患者，分化治疗该更容易让身份回来、让归队持续；处在锁死期的，哪怕是 APL 同一类，也该推不动。反过来，不同瘤种里，只要处在同一期，成败的模式该相近。

这里要多停一下，说说为什么这句话只能叫预测，不能叫结论。结论是从已有的材料里读出来的，预测是对还没发生的事下的注。APL、IDH、神经母细胞瘤这三个现场，是本书拿来读出"锁死期可能有用"这个念头的材料；念头一旦成形，它们就不能再充当证明它的证据，否则就是用同一批数据又当线索又当判决。要判决，得有新的、事先没看过的样本。

这句话必须按它本来的样子说清楚：到目前为止，它只是一个事后解释。

你看，APL 为什么成？我们可以说"它是弹性期"。IDH 白血病半成？说"它是硬化期"。别的癌不成？说"它锁死了"。三句话听起来都对，可是这三句话没有一句是在治疗之前，用事先写好的指标量出来的。当年没人测过 APL 细胞的

可塑性评分，也没人测过它的染色质可及性。如今回头给它们贴上期别，等于看完结果再写标签。

这样的解释连"错"的机会都没有，所以它不值钱。

本书要它值钱，办法是把它变成一个会输的预测。写法如下，写在这里，将来可以拿去对照：

在治疗前，用事先写定的指标（可塑性评分低、染色质可及性呈组织原身份、挑战下可回原身份，三项阈值事先写死〔待验〕），给同一瘤种的患者样本分期。然后看分化治疗后的归队率：如果期别和归队率没有关系，或者瘤种比期别更能预测归队率，那么这条预测就错了。

这一章的推翻条款因此写得很重：**若锁死期的指标不能预测分化治疗在瘤种之间、瘤种之内的差异，本章作废**。不是"降级为一个参考想法"，是作废。原因很简单：如果期别说明不了谁能归队，那么"归队"在本书里就没有任何位置，整条"过期指令"的叙事在治疗这一端也就接不上了。

◆ 十、对手怎么说，输了会怎样

说了这么多，要把竞争解释摆出来，一个一个看。

第一个对手是"癌基因成瘾"。这个说法大意是：有些癌的生存依赖于某个单一的驱动基因，拿掉它，细胞就垮。APL 是一个标准例子：PML-RARα 一被降解，癌就退了。这个说法不需要锁死期，也能解释为什么 APL 成而别的癌不成。它比本书的预测简单，所以先天占便宜。

本书怎么办？本书的预测与它在一个地方分叉：如果同样是 PML-RARα 阳性的 APL，患者间的归队持续性仍然随期别不同，期别就多出了信息量；如果同一类患者几乎全都归队，没有差别，成瘾说就够用了，本书的"期别"在这里就多余。后一种情形，在 APL 里恰恰很可能。这一点本书认。

第二个对手是"药代与毒性"。分化治疗不成，也可能只是药物到不了肿瘤、或者维甲酸被肿瘤细胞快速代谢掉、或者量上不去，和锁不锁死无关。要排除它，需要在体外、类器官里控制药物暴露。

第三个对手是"克隆选择"。归队不成，可能因为治疗之前就存在天生抗拒的亚克隆，被选出来而已，也不需要"锁死"。

第四个对手是吸引子网络本身（Huang 等，2009）：它与锁死期说是近亲，二者的区别要靠"能否落成可测的三期"来分辨。如果最后只剩吸引子深度这个词，没有三期的指标，那本书的这一点就不成立，退回成对这一说法的转述。

还有第五个对手，是这一章自己：事后解释。上一节已经承认，用锁死期去说明 APL 为什么成，是看了结果再贴标签。一个什么都能解释的说法，等于什么也没解释。本书的办法没有别的，只有把指标写在治疗之前，把阈值写死，把"不成立"的样子写出来。写出来，才算开始。

这四个对手，没有一个在现在的数据里被打败。本书能做的，是把预测写出来，让它们去撞。

另外还有一桩事该一并说出来：分化治疗也有它的代价。分化综合征是真实的并发症。归队的细胞若不彻底，会成为复发的种子。所以归队并非"比杀伤温和、比杀伤安全"的同义词，它只是另一种思路，有它自己的风险。

◆ 十一、放回日子里

那天晚上，沈彤下了班，在科室里坐了一会儿。她拿一张申请单的背面，写了两栏：左边写"杀"，右边写"劝"。

左边她写下：癌细胞跑偏了，要把它们清除。右边她写：癌细胞跑偏了，要想办法让它们回到原来的位置。

写完她发现，这两栏里的"癌"其实是同一个字，可是它们对"病根在哪里"的回答不一样。左边把病根放在细胞本身，右边把病根放在细胞被锁住的方式。

她想起家里的长辈，一听"癌"就问"能不能切干净、能不能杀干净"。她打算下次听到这句话时，不反驳，只多问一句。这一句可以轮到你用：

下次陪家人去看病，你可以问医生："这个方案的目标，是把细胞杀掉，还是让它们变回去？"

医生未必有现成的答案，因为多数癌今天的目标就是杀。可这个问题本身，会让你听懂方案里每一味药是干什么的。具体方案请听你的医生，本书不给用药建议。

如果你或家人正面对一个正在治疗的难题，请找医生。

> **带走的话**
>
> **有一种癌是被劝回去的，这说明癌的身份不是铁打的；可是能不能劝回去，要看它被锁到了几成，而不是看它叫什么名字。**

> **本章判错句**
>
> 若锁死期的指标不能预测分化治疗在瘤种之间、瘤种之内的归队差异，本章作废。

> **想一想**
>
> 1. 你认识的人里，有没有谁的病，医生说的目标不是"消灭"，而是"控制"或者"让它安静"？这三个目标，各自对应什么样的期待？
> 2. 如果一个例子只能在结果出来以后才被说成"弹性期"，你会拿它当证据吗？为什么？
>
> ---

◆

27

第27章

打一张网：一道锁有三个插销

◆ 一、钟师傅和那只老保险柜

钟师傅今年五十七岁，在镇上开了三十年锁铺。这是本书虚构的陪读人物。

有一回，他接了个活：一只老式保险柜，钥匙丢了，柜里有主人亡母的遗物。柜子是三道插销的老款，一道在上，一道在下，一道在侧面。钟师傅先撬上面那道，撬开了，一松手，弹簧又把它顶了回去。他再撬下面那道，撬开了，上面那道又回位。折腾一下午，一道一道开，一道一道回。

最后他换了办法：三根细钢丝，三只手指，三道同时顶住，一齐往里推。柜门应声而开。

他对来看热闹的外甥女说了一句话，外甥女记到现在："锁不是一道一道开的，是一起开的。"

这是个比喻，用来说一件医学上很具体的事：一个被锁在癌状态里的细胞，往往不是被一个开关锁着，而是被好几处彼此扶持的开关锁着。你推开一处，另外几处会把它拉回去。

本章要讲的就是这件事：为什么常常要同时推几处，几处是哪几处，为什么要赶在锁死之前推。还有一问：这一套说法里，哪些有证据，哪些只是设想。

◆ 二、推一处，另几处把它拉回去

先看这个"拉回去"在细胞里是什么样子。

你已经知道，癌细胞的身份由很多互相支撑的因素维持：细胞内的信号通路，染色质上的标记，周围的基质和免疫细胞，营养和氧气的条件。这些因素彼此是网，不是链。

网有一个特点：推一个节点，邻居会补上来。

肿瘤学里有大量现成的现场。靶向药把一条信号通路压下去，肿瘤细胞常常开出旁路，或者绕回同一条通路的下游，缓解于是变短。前列腺癌的雄激素剥夺，肺癌的 EGFR 抑制，都出现过这样的故事。再往下，第26章提过的 Phoenix Rising 一类研究，说的也是这回事。你每打一处，就改变了别处的条件。

用本书的话说：这些都是同一件事的不同面孔，网在被推时重新找回平衡。弹簧回位，是医学上"代偿"与"旁路激活"的家常说法。

也要公道地说一个反面的现场：并不是处处都要打一张网。慢性髓系白血病的病根，是一个叫 BCR-ABL 的融合激酶，伊马替尼一类药单用，就让多数慢性期患者长期缓解（Druker 等，2001，〔待核〕）。这里一处就够。这类癌和 APL 一样，像是被一个单点撑着的锁。耐药当然也有，常见的是靶点自己再发生突变，所以后来才有换药和联合，可那是另一层问题了。

这个反面现场对本书有用：它说明"要推几处"本来就是一个会随癌而变的量。本书想问的，是这个量是否随锁死的深浅而变。

这一点并不新。新的是下面这个问题：要推几处，推在什么时候。

◆ 三、联合治疗早已是肿瘤学的常识

在往下说本书的想法之前，要先把别人说对的东西摆在前面。因为"多处同时下手"这一条，肿瘤学早就走通了，而且走通的地方，是它最大的成功。

最老的一条思路，是 1979 年提出的一个假说，大意是：肿瘤细胞每次分裂都有一点概率长出对某种药不敏感的突变体，所以肿瘤越大，越可能已经带着耐药细胞；同时用几种互不交叉耐药的药，比一种一种轮流用要好（Goldie 与 Coldman，1979，〔待核〕）。这个想法的后果，是后来的联合化疗。

联合化疗的几场大胜仗，你大概听过：儿童急性淋巴细胞白血病，多药联合治愈了大多数孩子；霍奇金淋巴瘤，早年的 MOPP 方案和后续方案使大部分患者得到长期缓解；睾丸生殖细胞肿瘤，含铂联合方案使晚期患者也有很高的治愈率。具体数字请看各自的原始文献〔待核〕。

分子靶向的时代，又添了新的例子。BRAF 突变的黑色素瘤，BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂联合，比单用 BRAF 抑制剂缓解更长（Robert 等，2015，〔待核〕）。肺癌里，EGFR 抑制剂加化疗的联合在一线试验里延长了无进展生存，也带来更多不良反应（Planchard 等，2023，〔待核〕）。免疫治疗里，两种检查点抑制剂合用，在黑色素瘤中提高了反应率，毒性也更大（Larkin 等，2015，〔待核〕）。

还有 APL 本身：维甲酸加砷剂，正是"一把锁的两个销一起开"。

所以别人说对了什么？说对了三件事：第一，多处同时打，常常比一处一处接着打好；第二，早一点多处下手，比等耐药出来再补救好；第三，多处下手的代价是毒性，要算账。

这三件事本书全部承接。

不过，还有一个冷静的声音必须一并收进来。2017 年有一项分析，看了多个临床试验，大意是：很多联合疗法的获益，不一定来自两种药"协同"，而是来自患者之间的差异。每个人对两种药里的哪一种更敏感不一样，把两种药放在一起，等于给每个人多一次机会，结果上看起来像"相加"（Palmer 与 Sorger，

2017，〔待核〕）。如果这个说法成立，那么"网要同时撬"就不是联合用药有效的唯一解释，甚至不是最简单的解释。

这是本书这一章必须正面对付的对手，下面会回来。

◆ 四、本书多说的那一步

承接了这么多，本书到底多出什么?

只有一个东西，而且标着"待验"：把联合治疗的"何时"和"几处"，放进锁死三期里去看。

先说"几处"。本书的说法是：一个细胞被锁在癌状态里的深度，决定了要撬几处。弹性期，锁松，一处或少数处就够；硬化期，要几处同时用力；锁死期，同时用力也没有用，因为被锁的不再是几个节点，而是整个景观的形状变了，只能换一条赛道。

再说"何时"。联合治疗的传统逻辑是"趁肿瘤还小、耐药还少"，这是按肿瘤负荷和耐药概率讲的。本书换了一个时间坐标：不看肿瘤大小，看可塑性。同一个大小的肿瘤，可塑性不同，同样的联合方案结果会不同。这一点就是上一章那条预测在联合治疗上的翻版。

于是这一章的预测写作：

在锁死期之前，几个节点同步推动，让细胞走向归队的概率，高于逐个叠加推动；越过锁死期之后，同步的优势消失。

请注意"同步"两个字。同步与序贯，同样的药、同样的总剂量、同样的毒性，只改变时间安排：是同一周一起用，还是一样一样接着用。传统联合方案多数是同时给药的，所以在临床上难以拆开，这也是为什么这条预测目前没法在已有数据里回答。

还有一点要说清：这个说法是第26章提过的吸引子网络的近亲。那一派早就讲过，把一个细胞推出吸引子，往往需要同时推多个网络节点。本书的承接是：同意；多出的是把"推哪几处、推多狠、推在何时"和三期的可测指标绑在一起，并愿意让这个绑定被检验。

◆ 五、为什么要赶在锁死之前

再回头看"赶在锁死期之前"这半句。

锁死是怎么来的？一半是时间。细胞的身份靠染色质上的标记、转录因子的相互支撑、周围基质的配合维持。这些东西在一个稳定的环境里待得越久，越会互相加固。一开始只是一个压力把细胞往旁边推一点，后来这个姿势被写进了染色质，再后来周围的基质也随之改造，成了新的土。

你可以想一副石膏。刚打上去的时候，一拆就掉；过了几周，骨头长好了，这时候拆是对的；如果一直不拆，旁边的肌肉和关节会照着石膏的形状长。到这时候拆，已经不是拆石膏的事了。

这个比喻有它的局限，医学上要说的是：癌前的状态里，很多改变还能退，所以能否在这段时间里动手，比动手的力气更要紧。癌前病变的监测、慢性炎症的治疗，说的就是这个"趁软"的道理。第23章的胃癌，幽门螺杆菌根除越早于肠化越好，是这方面最清楚的现成例子（Wong 等，2004，〔待核〕）；Correa 提出的胃癌级联里，也有"过了某点就难回头"的说法（Correa，1992）。

本书对此的承接是：承认这个"趁软"的老道理。多出的一点，仍是那句"待验"：把"软"落成三项可测的指标，并问同步多节点的优势是否只在"软"的时候出现。

◆ 六、要撬的是哪几处

"几处"具体是哪几处？这里只给分类，不给药名，更不给剂量。

按本书的三维，大致可以分成四类节点。

第一类，身份本身的标记。染色质上的化学标记、关键转录因子，决定细胞"我是谁"。IDH 突变引起的甲基化改变，PML-RARα 对基因的压制，都属于这一类。

第二类，细胞内的信号。驱动分裂、抵抗死亡的那些通路。靶向药今天主要打的就是这一类。

第三类，周围的土。基质硬度、炎症信号、缺氧、血管。第26章那组三维培养实验，就是在改这一类。

第四类，免疫的态度。免疫细胞是把癌细胞当邻居，还是当敌人，还是当作没看见。

四类节点互相咬着。身份松了，信号自然减弱；信号压住了，土里的炎症不一定退；土改了，免疫的态度可能随之变。

每一类都有人在动手。动身份标记的，有针对表观遗传酶的药，除了前面说的 IDH 抑制剂，还有去甲基化药物，在骨髓增生异常和部分白血病里已用于临床；动信号的，是靶向药的大家庭；动土的，有抗血管生成药和针对炎症因子的尝试，后者的肺癌试验结果并不理想，第12章已经讲过（CANOPY 系列，〔待核〕）；动免疫的，是检查点抑制剂。这四类药放在一起，已经不是设想，是药房里的东西。

缺的是另一样：没有人按"这个肿瘤锁到了几成"去决定四类里挑哪几类、挑哪个时机。今天的选择，多半按基因突变、肿瘤类型、分期和患者的身体状况，这些都有用，本书不否认。本书想问的，是在这些之上，再加一个"锁"的量，会不会让选择更准。

APL 的联合之所以漂亮，是因为它撬的是同一个节点的两个销：一个融合蛋白，两头降解。绝大多数癌没有这样干净的一把锁，需要跨类别地撬。这里最考验人的，是知道哪几处是"承重的"。本书承认，今天没有人能可靠地回答这个问题。

◆ 七、网也有代价：身体里别的网

多处同时推，听起来占便宜，可是账要算全。

第一笔是毒性。联合用药的不良反应通常比单药多。前面引的双免疫联合、EGFR 抑制剂加化疗，都是反应或进展期延长了，同时毒性也上去了。到底值不值，取决于患者的情况和医生的权衡，不是网越大越好。

第二笔是正常组织。你身体里的正常细胞，也靠类似的网维持身份。同时推几处，推到癌细胞的同时，也可能推到血细胞、肠上皮、神经。尤其是那些动身份标记的药，正常干细胞同样依赖这些标记。

第三笔是归队本身的风险。上一章提过的分化综合征，就是大量细胞同时成熟引起的炎症反应，需要医生严密观察。如果在"同步"的方案里，这种反应被放大，那就要重新算账。

第四笔，是对"同步"这个想法的一个质疑，来自本书自己：同步，意味着一旦出事，你分不清是哪一处引起的。序贯的好处是，每一步都有一个干净的读数。所以在临床上，"先试单个，再叠加"才是常态。本书想要的是在实验室里把同步和序贯拆开比一比，不是主张临床上放开手脚一起用。

这一段话，是为了避免你把"打一张网"理解成"越多越好"。它的意思是：网确实存在，推网的办法需要证据，而且要付代价。

◆ 八、网络药理学：画得出网，不等于撬得动网

说到"网"，不能不提网络药理学。

这个名字，是 2008 年前后提出来的一个思路，大意是：很多疾病不是一个靶点的病。药也该看作作用于一个网络，而不是一把钥匙对一把锁（Hopkins，2008，〔待核〕）。这个想法很有价值。它和本书这一章的直觉非常近，也是本书承接的一个来源。

后来这个词在中医药研究里用得很多。做法是把一个方剂里的成分、可能的靶点、相关的疾病基因放进数据库，画出一张"成分—靶点—通路"的大网。然后说这个方剂"多成分、多靶点、多通路"起作用。

这里要把话说得公平。

这一类研究有它的功劳：它把"多成分如何可能同时起作用"变成了可以讨论的图，让一些传统方剂的研究有了共同的语言。

也要把它的弱点说在前头：多数这类研究的预测是计算出来的，靶点来自数据库的推断，不是在细胞或动物里一个一个实测的；成分的体内浓度常常达不到作用靶点所需要的浓度；"网"画得越大，越容易什么都连得上，几乎没有一个预测会输。一张画得出来的网，并不等于撬得动的网。

所以本书对网络药理学的态度是：当作提出假设的工具，不当作证据。它能帮你列出可能要同时推的节点，却不能告诉你推了会怎样。要知道推了会怎样，得做试验。

◆ 九、证据强弱的一张小账

到这里，把这一章的各种说法，按证据强弱列一张小账。这张账是给你自己读时做参照的。

较强的，有临床随机试验或长期随访支持：

· 联合化疗治愈部分血液肿瘤和睾丸肿瘤。

· 维甲酸加砷剂治疗 APL。

· 部分靶向药与免疫药的联合延长缓解或无进展生存。这些是"联合比单药好"，不是"同步比序贯好"，两件事不要混。

中等的，有机制研究和部分临床数据，但因果没拆开：

· 肿瘤治疗后出现旁路激活、微环境反馈。
· 联合获益里有多少来自协同，有多少来自患者异质性，尚在争论（Palmer 与 Sorger，2017）。

较弱的：

· 把联合疗法解释为"同时撬动多个承重节点，让细胞归队"。目前缺乏直接测量。
· 网络药理学推演出的"多靶点方剂"的临床效果。多数停在计算和小规模实验层面。

待验的，是本书自己的：

· 同步优于序贯，且这一优势只出现在锁死期之前。〔待验〕

这张小账不是为了让你泄气。它是为了让你在遇到"某某联合方案能让癌细胞归队"这样的说法时，知道该问哪几个问题：证据是哪一档？比较的是什么？同步还是序贯，有没有控制过？

◆ 十、一个可以输的小试验

本书不能做临床试验，但可以把试验的样子写出来。越具体，越容易被人打败，这正是目的。

设想在类器官或病人来源的细胞培养里做。

第一步，先给每个样本分期。用事先写定的指标：可塑性评分、染色质可及性、挑战下能否回到原身份。三个阈值提前写死，不看结果再调〔待验〕。分成早期（弹性或硬化）和锁死两组。

第二步，选两三种分别作用于不同类节点的干预，比如一个动身份标记，一个动信号，一个动周围的土。每一种单用，剂量在细胞存活率上做匹配。

第三步，设三个臂：同步给，序贯给，以及按各自单药效应用独立性模型算出的"预期相加"。

第四步，读数用归队的三条：身份回来，开工指令关，撤药后保持，并且在体内挑战（如移植进小鼠）下保持。

第五步，扣掉患者异质性。那项分析的提醒落在这里：要用多个来源的样本，看同步相对于"各单药最佳者"的增益，是不是超出了异质性本身能解释的部分。

怎样算本书输了？只要出现下面任一种：同步不比序贯好；这个优势在早期和锁死两组中没有差别；或者全部增益都能被异质性解释。

那么这一章的"同步"一说就作废。

要不要再做动物试验？当然。但先从类器官做起，既便宜，也输得起。

◆ 十一、放回日子里

钟师傅的外甥女后来学了护理，在医院做事。她有一回对自己的舅舅说，听说癌的药现在也是好几种一起用，是不是比从前有办法了。

钟师傅想了想说："几道一起开，是比一道一道好。可你得先知道是哪三道。"

这句话，她后来对病人家属讲过不止一次，只是把"锁"换成了"药"。

你也可以这样用。明天如果你家里有人在治疗中，用的药不止一种，你不需要懂每一味药。你可以做一件很小的事：请家人把当前的用药清单抄成一页纸，每一种药旁边留一行空白，下次复诊时拿给医生，问一句："这几样药，各自在压哪一个环节？"

医生的回答，会比药名更能帮你看清这张网。药的增减和搭配，一律听医生的，不要自己改。

如果你或家人在治疗中出现了新的不适，请找医生。

带走的话

一道有几个插销的锁，一道一道撬会被弹回去；但要同时撬哪几道、什么时候撬，今天还没有人能可靠地回答。

本章判错句

在剂量与毒性匹配、已扣除患者异质性的类器官或队列里，若处于弹性期或硬化期的肿瘤，多节点同步干预的归队率不高于序贯单节点叠加，本章的"同步"一说作废。

想一想

1. 一种联合疗法有效，可能是因为几种药确实互相配合，也可能是因为每个人总有一种药碰巧对他有效。如果让你设计一个对照，你会怎么拆开这两种可能？
2. 你听过哪些"多成分、多靶点"的说法？它们的证据，在上面那张小账里排第几档？

◆

28

第28章

五诊：一张还没有人验证过的体检单

◆ 一、问医生的那句话

韩立新，55 岁，邮递员，骑着绿色的车在三个小区之间跑了三十年。上个月单位体检，他拿到一张肝脏超声和抽血的单子，最下面一行写着：肝脏弹性值偏高，提示肝纤维化，建议三到六个月复查。

他站在体检中心的走廊里，把这行字读了四遍。纤维化是什么，他不太懂。复查是什么意思，他大概懂：过一阵子再来量一次。

他挂了号，问了医生一句：「我这个到底危险不危险？」

医生没有笑，也没有吓他。她说：这要看你肝病的原因是什么，看纤维化到了哪一步，看你喝不喝酒，看你家里有没有人得过肝癌。她又说：现在没有一个数，能直接告诉你「危险程度是几」。

韩立新走出医院，在门口的台阶上坐了一会儿。他想：血压能量，血糖能量，为什么癌前这件事不能量?

这一章要回答的，就是这个问题的后半截：如果本书前面讲的那些道理是对的，那么有哪几样东西，是可以拿来量的?

先说一句丑话。这一章写出来的五样量，目前都没有经过验证。它们是一张还没有人用过的体检单，不是一张可以拿去医院的体检单。后面会说清楚，怎样才能把它验证一遍，或者验证失败。

◆ 二、医生手里已有的尺子

公道在前：医生手里并不是空的。

食管、胃、肝、肺、乳腺、结直肠，每一处都已经有成熟的风险尺子，而且是在大量人群里反复校过的。

肺的例子：对吸烟者，有 PLCOm2012 这样的模型，把年龄、烟龄、家族史、慢性肺病史放在一起，估计未来六年得肺癌的概率（Tammemägi 等，2013）。

肝的例子：乙肝、丙肝或脂肪肝的人，常用 FIB-4 这类由年龄和几项化验算出来的分数，粗略估计肝纤维化到了哪一步。

胃的例子：胃黏膜活检常按 OLGA 之类的分级方案，把萎缩范围和程度记成一个级别。这套思路的源头，是 Correa 在 1992 年提出的那条级联：胃炎、萎缩、肠化、异型增生、癌。

食管的例子：Barrett 食管的人要随访，看的是异型增生有没有出现，有几级。

这些尺子都有用。本书提的五诊，不是要把它们换掉，而是想问：在这些尺子之外，还能不能多量几样，让预测更准一点？

「更准一点」是一个可以被检验的说法。这也是这一章后半段全部要做的事。

还有一层要说在前面。尺子有两种用法：一种是帮医生把人分成「要盯紧的」和「可以放松的」，另一种是帮人决定「做不做某个治疗」。前一种，门槛低一些；后一种，门槛高得多。五诊就算将来站住了，也只能先从前一种用起。

为什么这么谨慎？因为癌前的东西，大多数一辈子不会变成癌。把一个其实不会发病的人，贴上「高危」的标签，会带来焦虑、反复检查、不必要的手术。这是筛查领域里叫过度诊断的老问题。尺子越灵敏，这个麻烦越大，不会越小。

◆ 三、五个问题，五个量

前面各编陆续讲了五样东西。把它们排在一起，就是五诊。

诊	问的是什么	对应的量	出自
诊种子	身上有多少已经突变的细胞团	克隆负荷	第2章
诊土壤	周围的土是不是在放行	许可指数	第11–15章
诊路径	重新出现的胚胎程序，是不是按原来的顺序	时序保真度	第7章
诊锁死	现在是弹性期、硬化期，还是锁死期	三期指标	第9、17章
诊整体	局部有多少生长信号是自己给自己的	自供比	第4章

这五个名字，读者在前面的章里已经见过。这里只做一件事：每个名字下面，写清楚「拿什么去量」。

一诊对应一个可测指标。写不出怎么量的，这一章就不算它。

下面逐诊讲。每一诊都按同一个顺序：它问什么，用什么量，别人已经量到了哪一步，它会在哪里出错。

◆ 四、诊种子：数一数克隆

种子问的是：这个人身上，已经带着致癌突变的细胞团有多大、有几处。

这件事前面说过：正常的皮肤、食管、血液里，满是带突变的小克隆（Martincorena 等，2015、2018）。所以光说「有突变」没有信息。要问的是：哪一个基因、占了多大比例、长在什么地方。

指标：克隆负荷，即某个组织样本里，带有已知驱动突变的细胞占比，加上克隆的数目。血液里的对应物叫克隆性造血，已有研究把它和血液肿瘤以及心血管事件的风险连在一起（Jaiswal 等，2014）。

别人已经量到了哪一步：Barrett 食管里，TP53 异常有多项队列提示它与之后的进展相关（比如 Kastelein 等，2013，〔待核〕）。这是「种子有预测力」最好的一处现场。

它会在哪里出错：绝大多数克隆一辈子也不会变成癌。种子多，不等于要发。如果克隆负荷只是年龄的影子，那加上它，预测不会更准，这一诊就白设了。

打个比方，但只是比方：一块地里落了很多草籽，大部分一辈子不发芽。数草籽，数得再准，也不告诉你今年会不会长草。要再看这块地是湿是干，有没有人翻过土。这个比方在医学上指的是：同一个克隆，放在炎症不同的组织里，进展的概率可能差很多；这是一个待验的说法，不是已经量出来的结果。

实际操作里还有一个麻烦：取样。一个食管有二三十厘米，一次内镜只能取几块。取到的那几块里没有克隆，不等于别处没有。所以克隆负荷这个数，带着取样的误差，报告时要附上这个误差。

本书对这一诊的态度是：承接，不新发明。数克隆这件事，别人已经在做。本书多说的只是：克隆负荷要和下一诊一起看，因为同样的种子落在不同的土里，结局可能不同。

◆ 五、诊土壤：许可指数

土壤问的是：这块土，对已经在里面的种子，放行到什么程度。

定义页里写了：许可指数，由三部分合成：慢性炎症评分、伤口签名、衰老签名。

白话说：这块土里，炎症的信号有多强，「正在修伤口」的基因活动有多强，衰老细胞留下的信号有多强。三样加起来，就是「放行程度」。

这三样，其实都不是本书发明的。Hanahan 在 2022 年更新癌症特征时（刊名、是否标为扩展，〔待核〕），把表型可塑性、衰老细胞、促肿瘤炎症都列了进去。许可指数几乎就是这几项使能特征的合成，本书明说这一点。Chang 等（2004）的伤口签名，更是现成的。

怎么量：在能取到组织的场合，可以用基因表达把这三组信号算出来；在不能取组织的场合，血里的炎症指标（比如 C 反应蛋白）只是很粗的替身，是否够用，是待验的事。

有一处要老实写在这里。第6章的收工时间常数，也用伤口签名做输入。所以许可指数和收工时间常数不是两个独立的量，它们有一块重叠。

分开它们的办法是：在损伤的剂量和持续时间被钳制成相同的人里，再去比较。比如，同样是吸了十年烟的人，同样是乙肝病毒载量相近的人。在这样的小组内，若收工时间常数仍然有话可说，它才算是另外一样东西。

它会在哪里出错：炎症本来就和很多病相关，它预测的可能不只是癌。如果许可指数只是「一个人身体差不差」的另一种说法，它对癌的预测就没有特异性。验证方案里必须有一个对照：拿它去预测不相干的结局，看它是不是什么都预测。

还有一处张力，必须摆出来。第12章讲过：CANTOS 试验里，用抗炎药降低炎症之后，肺癌发生少了，但那是探索性分析（Ridker 等，2017），没有被当作定论；之后的 CANOPY 系列治疗试验，包括已切除早期肺癌的辅助治疗那一项，都没有成功。

这对许可指数是一个压力。如果「土壤放行」确实是关键，把放行降下来应当有用。试验没有做到。可能的解释有好几个：药只压住了炎症的一条通路；用药时机太晚，已经过了可退的阶段；或者许可指数这个想法本身就不对。三种都

说得通，现在无法分辨。本书不把它推给「许可指数只管预防」，那样说太方便了。这一点，会放进验证方案的限制里。

◆ 六、诊路径：顺序保没保真

路问的是：癌里重新开机的胚胎程序，是不是按发育里的老顺序，一块接一块地出来。

这是整本书最冒险的一处，因为它会输。

指标：时序保真度。做法是：在癌的单细胞图谱上，找出胚胎模块（比如侵袭、造血管、免疫耐受那几组基因）。把细胞按拟时序排开，再看这些模块出现的先后，和发育里的先后一致到什么程度。先拿随机洗牌的假顺序做底线，算一个一致性系数。随机洗牌只是底线，不算对手。

要比的对手不能只有一种：反序、演化年龄序、通用应激序、谱系匹配的随机基线，四种都要比。母题能不能活，看的是它是否比这四种都强。

别人已经走到了哪一步：onco-fetal 重编程已有清楚的现场，比如肝癌里胎儿样的内皮细胞（Sharma 等，2020）。Neftel 等（2019）在胶质母细胞瘤里做过细胞状态的图。Malta 等（2018）做过干性指数。这些都说明「旧程序回来了」。

本书多出的，是「按原序」。而且要求它比干性指数多预测一点什么，否则这一诊就是旧东西换个名字。

它会在哪里出错：单细胞数据噪声大；拟时序是算出来的，不是看出来的；不同癌的样本取法不同。更要紧的是，这一诊目前只能在研究室里做，不能在门诊做。这一点，请不要在读完这一节之后忘掉。

还要补一句，免得读者误会：这里有两条不同的顺序。一条是个体发育的顺序，一个胚胎从无到有，先做什么后做什么；另一条是演化的年龄顺序，哪些基

因古老，哪些基因年轻（Trigos 等，2017 讲的是后者）。本书母题里的「按原序」，说的只是前一条。两条轴要分开检验，混在一起，结果就没法读。

◆ 七、诊锁死：弹性、硬化、锁死

锁死问的是：这一处，还能不能退回去。

定义页里的三期：弹性期、硬化期、锁死期。弹性期不用「撤除诱因可退」来定义，因为多数实体瘤根本撤不掉诱因。

操作上，用三项合成：一是可塑性评分低；二是染色质可及性呈现组织原来的身份；三是在体内外受到挑战时，细胞能回到原来的身份。三项的阈值，要事先写死，目前都是〔待验〕。

这件事为什么有意义：第18章讲的随期剂量律，就是靠这一诊来分层的。分层分不出来，整条律就没有着落。

别人已经走到了哪一步：癌吸引子的说法，讲的是癌是一种稳定态；乳腺三维培养的工作（Weaver 等，1997）显示，改变环境能让一部分恶性细胞退回；分化治疗在 APL 里成功，是一条现成的线。本书多出来的，只是把「稳定的深浅」落成三个可以事先写好阈值的档。

它会在哪里出错：如果三项指标彼此不一致，比如可塑性评分低，染色质却是乱的，那三期就分不出来，（b）条款就成立。这是母题的第二条致命条款，与时序那一条互相独立。

另外，纵向样本很难得到：想知道某人的组织是不是「还能退回去」，往往要在几年里取多次。这一点要在方案里写成限制。

有一个现成的办法可以借力：把同一块组织分成两半，一半直接测，一半在培养里加上挑战，看它回不回得去。类器官可以做这件事，但类器官自己也会改

变细胞，培养一段时间后得到的未必是体内的真相。所以回复实验的结果，要和体内的随访对照着看。

◆ 八、诊整体：自供比

整体问的是：这个肿瘤，生长所需的信号里，有多少是它自己提供的。

定义页：自供比，是肿瘤生长信号中由簇内自分泌和已被改造的基质提供的比例。

这是「局部的我」的量化。Hanahan 与 Weinberg（2000）早就讲过癌细胞会自给自足地发出生长信号；Sporn 与 Todaro 更早讲过自分泌。本书不新发明这件事，只是想把它变成一个比例。

怎么量：这是五诊里最难的一诊。办法大致有两条：一条是在体外或类器官里，撤掉外来的生长因子，看肿瘤还能长多少；一条是用空间转录组，看一簇细胞里，发出信号的细胞和接收信号的细胞是不是同一批。

目前没有一个公认的检测方法。所以这一诊，严格地说，只写出了一个想法，没有写出一个测量。

它会在哪里出错：自供比也许只是肿瘤大小的另一个说法，大的肿瘤自然自给得多。也可能不同的实验方法给出的比例，彼此对不上。第4章的预测是：自供比在血管生成开关处会越过一个阈值。如果这个现象不出现，第4章作废，这一诊也就失去了依据。

对一个普通人来说，这一诊最远。它更像是给研究者留的一道题：先在细胞和类器官里，看这个比例能不能被稳定地量出来，再谈病人。

◆ 九、这套五诊，没有验证过

这一节只有几句话，请读者记下来。

第一，五诊没有经过验证。没有一项研究，用事先写好的方案，在同一批人里把这五样一起量过，再看它们能不能比现有的尺子预测得更好。

第二，五样东西不是五个互相独立的量。收工时间常数和许可指数共用伤口签名；时序保真度和锁死期，都依赖单细胞数据；自供比和肿瘤大小可能缠在一起。如果把五个数加起来得出一个总分，那个总分大概率只是重复计算。

第三，这五样有现成的竞争解释。组织场理论（TOFT）可以说：增殖是细胞的默认态，不需要「指令」；癌吸引子网络也可以解释同一批数据。五诊如果预测得好，这些解释也能分一部分功劳，那就要靠设计去区分，而不是靠文字去宣布。

第四，目前能量的，只有第一诊和（粗略的）第二诊，已经有一部分现成数据。后三诊在门诊里，目前量不了。

所以，请不要把这一章读成「本书发明了一种检查」。这一章是在说：如果有人想检验本书，这是可以下手的五个地方。

还有第五点，也许是最该说的：即使五诊全部通过回顾性检验，它也可能只是在已有尺子的边上添了一点点增量。这种增量，在统计上显著，在门诊里却可能不值得多抽一管血。「显著」和「值得」是两回事，后一个要由临床医生和病人一起判断。

◆ 十、预注册的回顾性验证方案

下面写的是一个方案的骨架。它是预注册的意思是：数据拿到手之前，指标、模型、判据就要写好、登记好，再去跑数据。结果出来之后，不许改。

队列。　选已经有长期随访、且保存了组织或血样的队列。候选有四类，对应第五编的几种癌：

· Barrett 食管随访队列：有多次活检，有进展到异型增生或癌的结局。

- 肺癌高危人群的筛查队列：有低剂量 CT，有保存的血样或支气管样本。
- 慢性乙肝或丙肝、脂肪肝合并纤维化的队列：有 FIB-4、影像、肝癌结局。
- 胃黏膜肠化的随访队列：有分级、有幽门螺杆菌状态、有长期结局。

每个队列要在分析之前，写明纳入标准、随访时间、结局的定义，并说明样本是怎么保存的。保存时间久了，RNA 会降解，这是回顾性设计最大的麻烦，必须在方案里写出怎么处理。

指标。 五诊各取一个主指标，定义和算法在登记时冻结：

- 克隆负荷：用深度测序，在固定的基因列表上算。
- 许可指数：三组签名的合成方式，在看结局之前写死。
- 时序保真度：基因模块的清单、拟时序的算法、四种对照顺序，都事先登记。
- 三期指标：可塑性评分、染色质可及性、回复实验，三项的算法事先登记。
- 自供比：先用最简单的空间表达法，如果做不出，就如实写「本队列无法量」。

阈值。 阈值留待定。这不是偷懒：阈值要用独立的训练队列定出来，写在登记里，再拿到另一批人里去用，不允许在测试队列里调。

评价方式。 主要问题只有一个：在现有尺子（年龄、病史、已有的风险模型）之外，加上五诊中的某一项或几项，对癌或进展的预测是不是显著变好。具体看四件事：

- 区分度的增量，比如 C 指数的变化，附置信区间。
- 校准，预测的风险和实际发生的频率是否对得上。

· 重新分类，有多少人被正确地分到了更高或更低的风险档，也要报告被错分的。
· 决策曲线，看用了它之后，对治疗或随访的决定有没有净好处。

按报告规范，用 REMARK（肿瘤标志物预后研究）和 TRIPOD（预测模型研究）两套清单逐条对照。

对照与防作弊。　要加三类对照：一是拿五诊去预测不相干的结局，看它是不是什么都预测；二是随机打乱标签再跑一遍；三是把批次、年龄、吸烟状态放进模型，看效应还在不在。检验的次数要事先写明，用统一的方法校正多重比较。

怎样算失败。　事先写好：若加入五诊后，预测的改善小于事先定的最小有意义增量，该项判作失败；若时序保真度不高于最强的那一个对照顺序，（a）条款成立；若三期指标彼此不一致，（b）条款成立。两种结果都要发表，包括阴性的。

回顾性的天花板。　回顾性验证只能说「有没有苗头」，不能说「能不能用」。要用到病人身上，还需要前瞻研究，以及随机试验证明按它来决定治疗，对人更好。这一步，不在本书的范围里。

◆ 十一、普通人自查卡

这张卡不是诊断工具。它不能告诉你「有没有」「危险不危险」。它只列两件事：去找医生查什么，日常里哪些该管。

去找医生查什么（有下面的情况，请把这一页带去，问医生是否需要查）：

· 一个伤口、溃疡、或旧的烧烫伤疤，几周不愈合，或愈合后又反复破溃、边缘变硬、变厚。
· 一颗痣或一块皮肤，在大小、颜色、边缘、凸起上有变化。

- 咳嗽超过三周不好；痰里带血；声音沙哑很久。
- 吞咽时觉得卡、疼，或者长期反酸烧心。
- 大便习惯变了，或者便里带血，或者原因不明的体重下降。
- 家里一级亲属得过胃癌、大肠癌、乳腺癌、肝癌，请问医生你该从几岁开始查、查什么。
- 有乙肝或丙肝，请问医生需不需要定期查肝脏的影像和化验。
- 幽门螺杆菌检出过，请问医生是否需要处理、之后要不要复查。
- 如果你吸烟或曾经长期吸烟，请问医生你是否属于肺癌筛查的对象。各国的年龄和烟龄条件不同，请听医生的。
- 到了常规筛查的年龄，请问：宫颈、乳腺、大肠，各该在什么年纪、隔多久做一次。

日常里哪些该管（这些不是治疗，是生活）：

- 吸烟：戒烟是证据最强的一条；怎么戒，请听医生。
- 酒：证据看，越少越好。
- 睡眠：尽量规律；夜班多的人，请跟医生谈一谈。
- 伤口：反复抠、烫、磨对愈合没有好处；久不愈合的，请让医生看看。
- 厨房：炒菜时开抽油烟机，保持通风。
- 防晒：长时间在户外时遮阳。
- 有慢性病（反流、肝病、肠炎、糖尿病）的，按医嘱复诊，不要觉得「没症状就不用管」。

这张卡上没有分数，没有「正常」「异常」，也没有「你属于高危」之类的话。它只是一张让你走进诊室时，不至于忘了问什么的清单。

◆ 十二、放回日子里

回到韩立新。

那天晚上，他没有在手机上搜「肝纤维化会不会变肝癌」。他拿了一张送信用的便条纸，写了三行。

第一行：问医生，肝弹性值偏高的原因怎么查，几个月后复查，复查要做哪些项目。

第二行：问医生，我偶尔和老同事喝两杯，这件事该怎么管。

第三行：问医生，我爸得过肝癌，我该多久查一次、查什么。

他把纸折好，放进医保卡的套子里。

明天能做的小办法，只有一个：把你自己的「问医生清单」写下来。五诊目前不能替你量任何东西，但「该问什么」这件事，你今晚就能准备。

身体或心里的难处大了，请找医生。

带走的话

五诊是五个可以下手验证的地方，不是五项可以拿去用的检查；在被验证之前，它们只能帮你想清楚问医生什么。

本章判错句

在事先登记的回顾性队列里，若加入五诊中的任何一项，对癌或癌前进展的预测相对现有风险模型都没有超过事先定的最小增量，则五诊整体作废。

想一想

1. 如果有人给你一个「癌风险总分」，你会想先问他哪三个问题?
2. 你身上有没有一处「反复损伤」的地方，是你一直觉得「没症状就不用管」的?

◆

29

第29章

让修复按时收工：普通人的防癌日常

◆ 一、小腿上的那块旧疤

彭婉，49 岁，社区图书馆管理员。她小腿上有一块疤，是十几岁时被开水烫的，巴掌大，颜色比周围深，摸上去发硬。几十年来它偶尔会磨破，破了就结痂，结痂掉了再破。她从来没当回事。

去年她妈妈查出了胃癌，不算晚，做了手术。医生建议彭婉也去查一下幽门螺杆菌。结果是阳性。

她这才开始认真翻自己的账：胃里有菌，小腿有疤，夜里睡不好，图书馆每到年底就要盘点，十点以前很少上床。她老公抽烟，家里厨房的抽油烟机是十年前的旧款。

她把这些东西排在饭桌上，问女儿：「这么多，我先管哪个？」

女儿在手机上搜了一晚，搜出来三十多条「防癌秘诀」，有的说要喝一种茶，有的说要吃一种菌，有的说要做一种排毒。彭婉看得头大。

这一章要做的是：把本书的道理落到日子上，但只落到有证据的那几件上。每一条，都标明证据有多硬。

◆ 二、先说清：证据怎么标

本章每一条建议后面，都标一个证据档。四个档，读者记一下：

强：多项大样本研究、或随机试验一致支持，医学界基本没有争议。

中：有不错的观察研究或部分试验支持，但有争议，或效应大小不确定。

弱：证据主要来自个案、小研究、或机制推理。

待验：道理说得通，但没有人做过能回答它的研究。

另外还要交代一个比喻。本书说「修复按时收工」，在医学上指的是：一次损伤之后，组织里那套修复程序能不能在合理的时间里回落到平静。这套程序包括炎症、细胞增殖和重新长出新组织。这不是说身体有一个「收工」的开关可以让你去拨。它只是一个说法，用来把下面这些零散的建议串成一条线：它们的共同点是，减少损伤的次数，缩短损伤持续的时间。

这条线本身，证据并不整齐。有的环节很硬，有的环节只是合理推断。下面逐条说。

还有一句，必须先说在前面：本章不给任何诊疗和用药的建议。凡是涉及药、手术、检查的，一律写「请听你的医生」。

◆ 三、把慢性炎症治好

慢性炎症，是指一处组织里的炎症，一年两年不退。它是本书最看重的一条。

先说证据最硬的几个例子。

乙肝、丙肝：这两种病毒持续损伤肝脏，是肝癌的主要原因。有效的抗病毒治疗能降低肝癌风险，这条证据很强，包括随机试验（比如 Liaw 等，2004，针对晚期肝病患者）和大量观察研究。但是，要注意：风险是降低，不是归零。治好了病毒的人，如果已经有肝硬化，仍然需要定期检查。证据档：强（降低），「不归零」同样是事实。

幽门螺杆菌：多项随机试验的合并分析显示，根除这种细菌能降低之后胃癌的发生（Ford 等，2014）。越早，获益越大；萎缩、肠化已经出现之后，根除也仍然是有益的，但此时获益偏小，也不能保证不发病（Wong 等，2004 的亚

组分析提示这个方向，功效有限）。大多数指南主张发现了就处理。证据档：强到中。具体怎么处理，请听你的医生。彭婉的那一页，就在这里。

炎症性肠病、长期反流、慢性脂肪肝：这些都属于「炎症不退」。控制它们，是要和医生一起长期做的事。长期的肠炎，通常需要定期做肠镜监测；长期反流并伴有 Barrett 食管的，通常需要内镜随访。这类监测的价值，有观察研究的支持，证据档：中。

有一个很多人会问的问题：那我是不是自己吃点抗炎的药来预防?

这个问题要和你的医生谈，本书只讲证据状态。CANTOS 试验里的抗炎结果是探索性的，之后的治疗试验没有成功（见第12章）；常见的止痛抗炎药各有各的副作用。「抗炎预防癌症」目前的证据档：待验。

为什么本书把慢性炎症放在第一位？因为从第二编到第三编，肝、胃、食管、肠，反复出现的是同一个画面：损伤不停，修复就停不下来。乙肝的肝、被菌占着的胃、被胃酸浸着的食管下段，都是这样。把「不停的损伤」找出来、处理掉，是整条线上离源头最近的一处。

这一条也有它的难处。很多慢性炎症没有症状：幽门螺杆菌的人多数不觉得胃有什么，乙肝的人长年没有不舒服。所以「治好」常常要靠主动去查，而不是等身体喊疼。你会发现，防癌的第一步，不是改变生活方式，而是知道自己身上有没有这一处。

另有一点：治疗本身也要权衡。根除幽门螺杆菌要吃几种药、会有副作用，抗病毒治疗往往要长期服用。要不要治、怎么治，是医生和你一起定的事，本书不替你定。

◆ 四、别让伤口和溃疡一直拖着

彭婉小腿上的那块疤，是这一节的主角。

在医学上有个很老的观察：长期不愈合的伤口、陈旧的烧烫伤疤、慢性溃疡，偶尔会在原地长出癌。这叫 Marjolin 溃疡，以第一个描述的医生命名。第6章引过 Dvorak（1986）与 Schäfer、Werner（2008）的说法：肿瘤像一个不愈合、甚至「过度愈合」的伤口。这是本书承接下来的想法。

但对普通人来说，要把话说准：这种事不常见。证据主要来自病例报告和病例系列，没有大样本告诉你「一个旧疤有百分之几会变癌」。所以这一条的证据档是：弱到中（现象真实，数字不清）。

可以做的事，其实很朴素：

- 伤口几周不愈合，通常的做法是去看医生，而不是自己涂东西、抠痂。
- 旧疤反复破溃，尤其是破溃后边缘变硬、长出新的肉芽样的东西、或者疼痛和渗液突然变了，值得让医生看看；要不要取一小块组织送检，由医生判断。
- 自己割、烫、磨旧疤，没有证据说有好处，反而可能添伤。
- 糖尿病、静脉曲张等让伤口难好的基础病，通常要跟着医嘱管，因为它们是「拖」的根源。具体方案请听医生。

「别让它一直拖着」这一句，是医学上对慢性伤口的普遍态度，不是因为癌才有。防癌，是它的一个附带的好处，而且是一个证据不太硬的附带好处。

为什么本书仍然把它列进来？因为它是「收工」这个说法最直观的一处。一个正常的伤口，会经历止血、发炎、长新肉、收口、重塑，几周到几个月结束。结束了，炎症退去，那套长新肉的程序关闭。慢性伤口卡在中间，那套程序一直开着。前面说的那个相似之处，在这里最容易看见。

要提醒的是，不要反过来吓自己。绝大多数旧疤一辈子就是旧疤。把它当成一个「需要留心」的地方，而不是「定时炸弹」。留心的办法，就是它变了的时候去看一眼。

◆ 五、睡好觉

睡眠和癌的关系，是本章里最容易被说过头的一条。

先说证据较硬的一处：夜班。国际癌症研究机构（IARC）在 2019 年把「涉及夜班的工作」列为 2A 类，即「很可能对人致癌」；这个级别意味着：人群证据有限，动物证据较足，机制上也说得通。节律紊乱、褪黑素下降、免疫清除能力受影响，是推测中的链条（见第14章）。证据档：中，并且「效应大小、对谁更明显」仍不确定。

再说证据偏软的一处：睡眠时长。「睡得少的人更容易得癌」，有些研究提示有关联，也有研究没有；睡眠差的人往往也有别的问题（肥胖、抑郁、吸烟），很难分开。证据档：弱。

所以对彭婉这样的人，说法应该是：睡好觉，对身体有很多别的好处，这是确定的；防癌是其中一项，但不是最硬的一项。不要为了「防癌」而对睡眠产生新的焦虑，睡不着再焦虑，反而更睡不着。

如果你是长期上夜班的人，比较稳妥的做法是：和医生谈你的班次；在能控制的范围内，让休息的时间固定一些；该做的筛查，不因为「忙」而推掉。具体方案请听医生。如果长期失眠，请找医生，睡眠问题本身是可以治的。

「睡好觉」能不能缩短修复的收工时间？这个问题，本书说不出答案。它属于待验。

有些读者会问：那我换个班，值不值？这种大决定，不该靠一条证据为 2A 的结论来做。收入、家庭、健康，都得放进去一起考虑。本书只能说：如果有选择，把夜班的次数和连续夜班的天数减少，大概是个好方向；如果没有选择，把别的能管的事管好，也值得。

◆ 六、戒烟

这一条最短，也最硬。

吸烟是肺癌最重要的原因，也和口腔、咽喉、食管、胃、肝、胰、肾、膀胱、宫颈等多种癌有关。这一条没有争议。证据档：强。

戒烟有没有用？有。戒烟之后，肺癌风险会逐年下降；越早戒，赢回来的寿命越多（Jha 等，2013，〔待核〕具体数字）。但要说清楚：戒了烟的人，风险仍高于从没吸过烟的人，这个差距会缩小，但可能长期存在。所以「反正已经抽了二十年，戒不戒都一样」这句话是错的，戒烟在任何年纪都有好处。

放回本书的话：烟对气道的伤，是反复发生的；戒了烟，伤停止了，修复才有可能收工。但本书同时要提醒：肺癌也发生在从不吸烟的人身上（见序和第21章），所以「我不吸烟，所以我不会得」同样是错的。

戒烟难，这是事实。药物和咨询都能提高成功率，具体的办法，请听你的医生。戒了几次又吸上的人，不必觉得自己没用。多数人要尝试好几次才成功，每一次的尝试，也不是白费。下次再试的时候，可以先想清楚：上一次是在什么场合破的功？是饭后、是应酬、还是心烦？把那个场合记下来，对医生说，比自己硬扛好用。家里有人吸烟的，二手烟同样有害，证据档：强。彭婉的老公，也在这一条里。

◆ 七、管住会反复损伤的那一处

每个人身上，总有一处是「老被碰的」。这一节的意思是：找到你自己的那一处，减少它被碰的次数。

按器官说几处，证据档都标出来：

肝：酒。 酒精是确定的致癌物（IARC 一类），和肝癌、乳腺癌、食管癌、口腔咽喉癌、大肠癌等都有关；已有肝病的人，酒的伤害更大。证据档：强。少喝比多喝好，不喝比少喝好，没有一个「保证安全」的量。

食管和胃：反流、很烫的饮品、高盐。　　长期反流与食管腺癌相关，证据档：中。很烫的饮品（约 65℃以上）被 IARC 列为 2A 类，主要来自观察研究，证据档：中，〔待核〕。高盐饮食与胃癌相关的观察证据较多，证据档：中。办法很简单：饮料放凉一点再喝；口味清淡一点。

皮肤：紫外线。　紫外线是确定的致癌因素，证据档：强。户外遮阳、不要晒伤。

肺：空气和油烟。　空气污染与肺癌有关，不吸烟者的肺腺癌与空气污染的关系已有大样本证据（Hill 等，2023，是关联证据）。证据档：中到强（关联）。但「买空气净化器、换油烟机能降低多少癌风险」，没有直接的试验回答，证据档：待验。常见的做法是：做饭时开抽油烟机，保持通风，少用高温爆炒、少让油冒烟。这些做法的好处，本来就不止是防癌。

乳腺：　哺乳的长期保护成立（见第25章）；产后若干年内风险有所升高，也是事实。这些不是「管」得了的日常，是生命史里的事，不必自责。

找到你的那一处，说起来简单，做起来要一点诚实。彭婉问自己：我这几样里，哪一个我一直在躲着不看？她想了想：是胃里的菌。

有的「那一处」是环境给的，不是你选的，比如工作里的粉尘、化学品、长期暴露的空气。这类暴露，个人能做的很有限，要靠单位和制度。如果你的工作接触某些已知的致癌物，职业防护是你的权利，也是该问雇主和职业卫生部门的事。这一点，本书只提醒，不展开。

◆ 八、按时做筛查

筛查，是防癌这件事里，做起来最「被动」、效果却最扎实的一条。

意思是：没有症状的人，按年龄和风险，定期做某些检查，目的是在癌很小、或者还在癌前的时候发现它。

几项证据较硬的：

宫颈：　宫颈细胞学或 HPV 检测，能降低宫颈癌的发病和死亡。证据档：强。

大肠：　粪便潜血/免疫化学检测、肠镜，能降低大肠癌死亡。证据档：强。但近年有一项欧洲大型随机试验（NordICC，Bretthauer 等，2022）发现：邀请人们做肠镜，10 年后大肠癌的发生下降约两成（意向性分析，具体数字〔待核〕）。死亡下降在意向性分析里没有达到统计学显著。这与实际参加检查的人比例不高有关。读者要知道：不同研究结论有差，但大方向一致。

肺：　对符合条件的重度吸烟者，每年低剂量 CT 筛查能降低肺癌死亡（NLST，2011，相对降低约两成）。但假阳性很多，会带来后续不必要的检查。证据档：强（对高危人群）；对不吸烟的人，证据档：弱，目前各国指南主张不同。

乳腺：　乳腺 X 线筛查能降低乳腺癌死亡，也有过度诊断的代价，二者的平衡在学界仍有争论。证据档：中。

肝：　乙肝、丙肝、肝硬化的人，定期做超声检查，多数指南主张半年一次。证据档：中。

这一节里所有的「几岁开始」「多久一次」，各国、各学会的指南不一样，家族史也会改变建议。本书不写具体年龄，请问你的医生。

还要讲一个朴素的事实：筛查有代价。它会发现一些永远不会伤害你的东西，让你白白治疗。这个麻烦叫过度诊断。所以筛查要「按需」，不是越多越好。

如果你拿到一个筛查结果，是「阳性」「可疑」或者「需要复查」，先别慌。多数阳性是假警报，后续检查是为了确认。但也别因为害怕而不去复查，那是最糟的选择。

还有一点：筛查不是体检套餐里的某一项。有的体检里加的「肿瘤标志物」，本身的敏感性和特异性都不够，多数并不适合用来给没症状的人做筛查。要不要做、做哪些，请听你的医生。

◆ 九、没有写进来的东西

下面几样，常出现在「防癌秘诀」里，本章没有写进正文，原因一并交代：

保健品、偏方、排毒。　大剂量补充某些维生素和抗氧化剂，有试验发现不但没有防癌，个别情况下风险还升高。证据档：不支持。不建议自己买来吃，具体请听医生，也不必听别人说「某种东西能把炎症吃掉」。

自己吃抗炎药来预防。 前面说过，证据档：待验，且各有副作用。

「增强免疫力」。 这个说法太泛，免疫不是越强越好。

体重和运动。　这两项与多种癌的风险有关，证据档：中。本章没有展开，是因为它们和本书的主线（修复收工）联系较松，不是因为不重要。

情绪。　「心情不好会得癌」，证据档：弱，而且这句话容易让病人自责。得癌不是谁的错。

这些并不是说「别的都没用」，而是说：本章只写了那些，和本书的道理接得上、又有一定证据的事情。

再说三个常见的误会。

第一个：「我做了这些，就不会得癌。」不对。这些做法降低的是风险，不是清零。有人什么都做对了，仍然得了病；有人什么都没做，也一生平安。这里

有运气，也有我们还不知道的东西。得病的人，不该被问「你是不是哪里没做好」。

第二个：「既然什么都有风险，那就什么都不用管。」也不对。风险是一个概率，改变概率本身就有意义，哪怕只改了一点。就像系安全带，不保证不出事，但出事时差别很大。

第三个：「要做就一次做完。」也不必。如果要排先后，可以按本章的证据档，从最硬的开始：比如戒烟、把该查的病毒和细菌查清、把筛查的日子约上。再往后，才是睡眠、厨房和饮品这些软一点的。具体方案请听医生。一个月做一件，比一天做十件、第二天全放弃，更像一个能走下去的人。

排先后的时候，还可以问自己一个问题：这件事，我做了之后，会不会因为它而更焦虑？如果会，它大概不适合现在做。防癌是一件长事，焦虑是最不划算的成本。

◆ 十、放回日子里

回到彭婉。

那天晚上，她把女儿搜出来的三十多条全部关掉，只留了一张纸。纸上写了五件事：

一、胃里的菌，周一去消化科，问清楚怎么处理，之后什么时候复查。这是第一位的。

二、小腿的疤，一并给医生看一下，问问要不要处理，以后磨破了怎么办。

三、劝老公，至少别在家里抽。她知道很难，但她写了下来。

四、厨房那台旧抽油烟机，换。

五、每晚十点半上床，先试一个月，不是为了防癌，是为了不再睡得那么差。

她没有给自己列太多。她想：一件做不到的大事，不如五件做得到的小事。

明天你能做的小办法，也只有一个：从这一章里，选一条你一直在躲着的，给医生约个时间，或者写在纸上。

身体或心里的难处大了，请找医生。具体的治疗和检查方案，请听你的医生。

带走的话

防癌的日常，说穿了是少受一点反复的伤、让伤早一点好、该查的按时去查；每一条证据有软有硬，先做硬的。

本章判错句

若大规模研究显示，彻底治好慢性炎症、缩短损伤持续时间，并不降低相应癌种的发病（比如有效根除幽门螺杆菌、有效抗病毒后，癌发病没有下降），则「让修复按时收工能防癌」这条主线作废。

想一想

1. 你的身上，有没有一处「总是在被反复碰到」的地方？你一直没有管它，是因为没有症状，还是因为不想知道？
2. 在本章标了「强」的几条里，有哪一条是你明明知道、却一直没有做的？

◆

30

第30章

合唱团里，没有人在指挥

◆ 一、周四晚上的排练

吕春梅，四十四岁，在一家连锁超市做仓库管理员。每周四晚上，她去社区活动室，和另外二十几个人一起唱歌。

那个合唱团没有职业歌手。有退休的水电工，有刚下夜班的护士，有一个声音总是偏高半个音的中学生。指挥是位七十多岁的老先生，他并不总在场。有时他感冒了，团里照样排练。

春梅最初以为，合唱靠的是指挥。后来她发现不是。实际撑着整首歌的，是每个人一边唱，一边听旁边的人：低声部在下沉的时候，高声部就收一点；有人抢拍，旁边的人不跟，也不吵，只是稳稳地等，把他拉回来。

这件事每一小节都在重做，没有哪一次是白送的。唱完一首，掌声落下，下一首又得从头对齐。

那个周四，她母亲的体检单摆在家里。肺里有一个小结节，医生写的是「建议随访」。春梅一晚上没睡着，她想的是：我能做什么？是不是该做点什么，把它「管住」？

她后来在合唱团的排练里，想到了一个说法：身体不是一台有人在开的机器，更像一场一直在进行的合唱。癌要问的，不是「谁失了控」，而是「这场合作，哪一小节卡住了，再也没有往下走」。

这一章是全书最后一章正文。前面二十九章讲了癌是什么、怎么发生、在哪里发生、为什么越治越难、五种癌各怎么走、能不能让它归队。这一章把它们收到一个动作上：守护什么？

◆ 二、三个状态，一个中间

先把一个词说清楚。

世上的事，大致有三种样子。

第一种是乱：每个部分各动各的，没有谁配合谁。一锅刚打翻的豆子，一个没有开场的会场。

第二种是定：每个部分都在自己的位置上，动作固定，一遍又一遍重复。一块砌好的砖墙，一台设定好的闹钟。

第三种夹在中间：它还没定，也不再乱。各个部分一边动，一边互相看，一边调整，形状是边走边出来的。刚才的合唱就是。

你可以这样记：乱，是没有形状；定，是形状已经有了；中间那一段，是形状正在出来。

身体的大部分时间，活在中间这一段里。

不是说身体里没有定的东西。骨头的矿物质、牙釉质、眼睛的晶状体，都相当稳定。但活着的组织，大多不是这样。皮肤每隔几周换一层；肠道内壁的细胞，据一般说法，几天就更新一遍；血细胞每天都有大量新生和死亡。这些地方，「定」不是一个状态，而是一个每天重新做出来的结果。

所以问「身体是不是处在稳定里」，答案是：是，但这个稳定是做出来的，不是放在那儿的。

◆ 三、一道伤口怎样走完一遍

拿一个人人见过的例子：你的手指被纸划了一道口子。

最先发生的是止血。血小板聚到伤口，纤维蛋白织成一张网，把口子堵住。这时候的伤口，对身体来说是一团乱。

然后是炎症。免疫细胞赶来，清理死掉的细胞和异物；局部发红、发热、肿胀，是这一期的样子。

接着是增殖。成纤维细胞长出来，新的小血管长出来，上皮细胞从边缘往中间爬，把口子盖住。胚胎里造东西用的那一类信号，在这一期被调出来用，这是医学上已经比较熟悉的事。

最后是重塑。多出来的东西慢慢被清走，新长的组织被改造得结实、有序，伤口退成一道浅浅的白线。

这四步，从乱，到中间，到定。注意它们不是自己「落」到定上的，每一步都有一个信号叫停：炎症有消退的信号，增殖有收手的信号，重塑有收尾的信号。

回头看全书第6章：收工时间常数，量的就是这条链最后几步走完要多久。收工慢，不等于哪一步错了，而是「叫停」的信号没有按时到。

癌，在这个画面里是什么？第6章引过 Dvorak（1986）的那句话：肿瘤像是一个不愈合的伤口；Schäfer 与 Werner（2008）又说成「愈合过了头」。他们看到的是：癌组织里有一整套伤口修复的样子，可是没有收尾。

本书承接这个看法。本书想补的只有一点，是在第6章说过的：把「没有收尾」写成一个能量得出来的数。

◆ 四、癌是一段被冻住的中间

这样，我们可以回头给癌放一个位置。

很多人以为癌是「乱」。细胞乱长，长得没有章法。这是大众的叙事，也是「失控」那个说法的来历。

可是第5章讲过：癌的行为并不乱。它要侵袭，要造血管，要躲免疫，要不停分裂；这几样事，恰好是胚胎早期建造身体时的一套本事（这里「恰好」是一个有待检验的判断，不是已经证明的事实，见第7章和尾章）。它按着一套次序在做，只是做的时候，身体已经不需要这些了。

所以按本书的说法，癌不是回到了乱，而是中间那一段被冻住了。

冻住是什么意思？合唱团唱到一半，有一个声部忽然只剩一个人，他一直在唱第三小节，不管旁边的人早已唱完，也不管指挥已经放下了手。他唱得很用力，很准，也很「服从」，只是服从的是已经过期的谱子。

这句话要立刻交代它在医学上指什么：它指的是癌细胞所表达的程序，大量与胚胎或修复阶段的程序重合；不是说癌细胞「听得见」什么指令，也不是说有谁在发号施令。「合唱团」是比喻，不是证据。

冻住，还有一层意思，是第17章的三期：弹性期里，这一段还能自己松开；硬化期里，撤掉诱因它不退，但外力可以推它回去；锁死期里，推不回了，只能换一条路。三期的划法，本书标的是〔待验〕。

◆ 五、别人已经说过什么

本书没有发明「身体是合作」这件事。

Bissell一路做的组织微环境研究，很早就提出：细胞的样子，一半由它周围的环境决定。Weaver等人在1997年的工作表明，在适当的三维培养条件下，一些恶性表型可以被改回（大意如此，细节〔待核〕）。这是「土壤发许可证」最早的一批证据之一。

Levin提出「集体自我」：细胞群怎样合起来成为一个有目标的整体，癌可以理解成这个整体的边界缩小了。Aktipis讲的「作弊细胞」，是从合作的演化角度讲同一件事：合作能存在，必须有对付作弊的办法；办法失效，作弊就上来了。

Huang和Kauffman的吸引子说，把癌画成一个稳定的坑：细胞滚进去，就不容易出来。

这些看法，各有各的道理，也各有各的竞争关系。Sonnenschein和Soto的组织场学说（TOFT）甚至认为，增殖才是细胞的默认状态，需要解释的不是「为什么乱长」，而是「平时为什么不长」。如果他们对，那本书这一套「过期指令」的讲法就要改写。这是一条正面的竞争解释，本书不回避。

本书在这里多走的一步，只有一小步：把「中间那一段」当作要守的对象，并且说它能在三个地方被看见——形状、路、土。守的办法，一一对应前面各编。

◆ 六、守护的三个动作

说到守护，很容易说成「保持稳定」。本书的意思不是这个。

稳定是结果。要守的，是产生稳定的那个过程，也就是中间那一段。三个动作，都是针对这个过程。

第一个动作：别让它反复被打断。

慢性炎症、长年不愈的溃疡、一再被烫伤的同一处食管、被烟熏了几十年的同一段气道，这些是反复把「中间」拖回「乱」的力量。第11到15章讲过：它们给已有的突变克隆发许可证。减少这类反复损伤，是预防里最不花哨、证据最扎实的一类事。

第二个动作：别让它冻住。

修复要能按时收工。睡眠、节律、控制慢性感染、让损伤停下来，这些是第29章的内容。要紧的是认出哪些情形是「还没收工」的信号：一个三周不好的口腔溃疡，一个反复出血的痣，一处总在同一位置的咳嗽。这类事，请找医生，不要自己琢磨。

第三个动作：别替它排练。

这一条最容易被忽略。身体的中间状态，有时候需要时间，需要被「看着」，而不是被反复打扰。过度检查、过度诊断，会把一些本来会自己消退、或一辈子不会出事的变化，提前变成「病」，再用过度的治疗去回应。Welch等人关于过度诊断的讨论，说的是这类事在甲状腺和前列腺筛查里的表现（大意如此，具体数字〔待核〕）。

这不是说不要查。第27、28章讲过「打一张网」和五诊：该查的要查，高风险的人要按指南查。这里只是提醒：守护不等于紧张，更不等于提前开工。

◆ 七、守护「正在发生」的那一段

把三个动作合起来，是一句话：守护的对象，是「正在发生」那一段，不是任何一个固定的状态。

怎样才知道一个组织还在那一段？本书给的是这几个笼统的看法，具体指标见第28章的五诊：

它还能对损伤做出反应，反应完了能回来，也就是收工时间常数不拖长。

它的细胞还认得自己的组织，也就是组织原身份的程序保持表达，没有被换了脸（第23章的肠化是反例）。

它周围的土壤不在持续发放「放行」的信号，也就是许可指数不高。

它的各部分还听得见彼此，也就是自供比不高。

其中收工时间常数与许可指数共用伤口签名，二者须固定损伤剂量与持续时间后再分；这四条也不是四个互相独立的量，不能加起来当一个总分。

四条里，没有一条是「正常值」。每一条都是一个方向：靠近就是更接近中间，远离就是更接近被冻住。

这几条，本书都标〔待验〕。它们能不能成为可用的指标，要看第28章里预注册的那些验证做出来是什么样。

◆ 八、合作是会累的

还有一件事，要在这里认。

合作是花力气的。合唱团每一小节都得听，得对，得改。人累了，声音就散；散了，不一定马上乱，常常是先松，再慢慢各唱各的。

身体也是。年纪大了，收工时间常数变长（第13章，是一个待验的机制）；夜班久了，节律乱，免疫清除下降（第14章）。这条证据链来自流行病学和机制研究的拼合。IARC把夜班轮班列为2A类，意思是「很可能致癌」，不是「已证明」。这些不是谁的过错，是合作本身的成本。

所以守护不是一件做完就算的事，它是一件日日在做的小事。本书不承诺「做了就不会得癌」。有些癌的发生，有运气的成分；Tomasetti和Vogelstein关于干细胞分裂次数的工作，讲的就是这件事，它也引起了不少争论。守护降低的是概率，不是保证。

◆ 九、三个常见的误会

讲「守护」，要顺手拆掉三个常见的误会。

第一个误会：守护就是增强免疫力。

「增强免疫力」是一句听着舒服的话，指的是什么，常常没有人说清。第15章讲过，免疫对肿瘤有清除、平衡、逃逸三个阶段，平衡期是弹性期在免疫上的投影。免疫不是越强越好，也不是一个可以靠某种东西拧大的旋钮。免疫太弱，清除不了；免疫反应过度、长年不退，又变成慢性炎症，给土壤发许可。要说守护，说的是让它该来时来、该走时走，也就是能收工。哪一种保健品能「增强」它，本书不作任何评价，请听你的医生。

第二个误会：守护就是什么都不能吃、什么都不能碰。

书里写过油烟、烟草、酒精、高盐这些东西，它们是反复打断中间那一段的力量。可是把生活过成一张禁令清单，本身就成了一种持续的压力，也很难坚持。更实在的办法是挑最大的一两件：不抽烟的就别开始，抽烟的去找戒烟门诊；厨房装上能用的排风；少喝，少吃太咸的。小事做稳，比大事做三天强。

第三个误会：守护是个人的事。

空气不是一个人能换的，水和食物的安全，也不是。第12章写的PM2.5与肺腺癌（Hill　　2023，已有证据，细节〔待核〕），说的是一群人共同呼吸的东西。所以守护也是一件公共的事：清洁空气，控制职业暴露，推动筛查和疫苗（乙肝疫苗、HPV疫苗这些，证据都相当扎实）。个人能做的，是一部分；公共能做的，是另一部分，而且是更大的一部分。

三个误会拆完，守护这个词才不那么沉重。它不是一场自我苛责，也不是一场独自的战斗，是一群人一起，让那些该收工的事，能够收工。

◆ 十、一个普通家庭里的四件小事

说完道理，换一个办法，看一个家里的四件小事，各自落在哪一个动作上。

春梅的父亲，六十八岁，退休的铁路工人，长年有胃部不适，吃饭偏咸。这是「别让它反复被打断」的位置：胃里的炎症若长年不退，土壤就一直在放行。

他要做的不是忌口忌到吃不下，而是听医生的话，查一次幽门螺杆菌，按医生的方案处理。根除越早越好，肠化之后根除也还有益（Wong　2004，亚组方向，功效有限，〔待核〕）；这一点，各国指南的意思大致是：任何阶段都值得做。

春梅的婆婆，七十一岁，小腿上一处旧溃疡，几年没好透。这是「别让它冻住」的位置：长期不愈的慢性伤口，是第6章里写过的癌前土壤，Marjolin溃疡就是这类故事。她要做的，是去皮肤科或伤口门诊，把它当一件需要有人跟着的事，不要自己贴药膏了事。

春梅的堂弟，三十五岁，常年值夜班。这是「合作会累」的位置：节律乱了，免疫清除可能下降（第14章）。他能做的不多，但有一些：值班后给自己留够睡眠，不要连着排太多夜班，体检不跳过。这些话听上去太小，可是第14章说过，夜班这条证据链，靠的恰恰是许多小事累积起来的概率。

春梅自己，常常在仓库里盘货到半夜，搬搬抬抬，腰也不太好。这是「别替它排练」的位置：她不需要因此去做一堆没有指征的检查，只需要按自己年龄该做的常规筛查去做，别漏，也别加。

四件小事，没有一件是惊天动地的。它们的共同点是：每一件，都是让某一个东西能按时收工，或者让某一个东西不被无谓地提前打扰。

◆ 十一、放回日子里

春梅后来陪母亲去了医院。医生说，结节很小，按计划三个月后复查一次，其间不用做别的。

那三个月，她做了一件很小的事：每晚十一点前把手机放到客厅，不带进卧室。她说不上这和母亲的结节有什么关系，只知道自己睡得比前一阵好。

周四晚上，她照旧去唱歌。那天的曲子里，有一个长音，要二十几个人同时收。老先生没有抬手，只是看了大家一眼。

收得很整齐。

这一章的小办法只有一条：挑一件「让一个东西能按时收工」的小事，连续做两周。可以是固定的睡觉时间，可以是把一个总磨同一处的鞋换掉，可以是把拖了很久的牙科检查约上。做的时候不要想「防癌」，想「让它收工」。

身体或心里的难处大了，请找医生；本书不给诊疗与用药建议。

带走的话

身体不是机器，是一场天天重新对齐的合唱；守护，就是让每一小节都能按时唱完、按时收住。

本章判错句

若在纵向队列里，「收工时间常数、组织身份、许可指数、自供比」四类指标的组合，对成癌的预测不优于年龄和已知危险因素本身，则「守护中间那一段」不能成为可操作的目标，本章作废。

想一想

你身边有没有哪一件事，是「一直在做、从没有收过工」的？它是什么？

如果身体是一场合作，你觉得自己最近的哪一个习惯，在悄悄让它「抢拍」？

◆

第六编

编末

本编可以被推翻的那句话：若分化与归队治疗的成败，不由「锁死期」而由瘤种本身决定；或五诊的五个指标，在预先写定的回顾性验证里，对成癌或进展的预测，并不优于年龄、吸烟史、家族史与已有分期本身；则「癌可以通过归队与守护而不发生」这一编作废。

这一句话里有两个门，任何一个关不上，整编都站不住。

第一个门在第26章。维甲酸加砷剂治急性早幼粒细胞白血病，是教科书一样的成功；IDH突变的白血病和神经母细胞瘤，也有各自的分化治疗故事。本书把它们收进同一个说法：能不能让癌细胞归队，要看它被冻到了哪一期。可是同样的故事也可以有别的讲法：成败可能只取决于那个瘤种里正好有一个很强的驱动突变，和「锁死期」没有关系。本书需要的检验，是在不同瘤种里，用事先写好的指标把锁死期分出来，看分化治疗的反应是否随期而变。如果不随期而变，只随瘤种而变，这一编就错了。

第二个门在第28章。五诊是一套想法：把种子、土壤、路径、锁死、整体各量一遍。它要在回顾性数据里先被检验，再被前瞻地检验。如果五个指标合起来，对成癌的预测并不比一个年长的吸烟者本来就有的风险更好，那么五诊不过是把已知的事换了一套名词。

总判断。

第六编讲的是「怎样不发生」。本书的判断分三层，信心依次降低。

信心最高的一层：减少反复的损伤、控制慢性感染和炎症、让修复能停下来。这些防癌常识有大量证据支撑，本书只是给了它们一个共同的说法。这一层，读者可以放心用，不必等本书被验证。

信心居中的一层：分化与归队治疗在个别癌里确实成功了。把这个成功解释为「锁死期之前介入」，是一个合理的解释，不是唯一的解释。

信心最低的一层：五诊和随期的守护，是本书的待验点。它们现在更像一份实验计划，不是一个可以直接用来做决定的工具。读者若看到有人拿这套东西给自己或家人做诊断，请当面问一句：验证在哪里？

三层摆在一起，是本编诚实的样子：常识的一层稳，解释的一层可争，工具的一层未成。

◆

尾章

癌教给我们的

◆ 一、回到那张桌子

序里那个人叫王桂兰，从来不吸烟。

她在纺织厂管了三十年账，每天傍晚五点半准时做饭，早上六点在花坛边打太极。春天社区体检，一个低剂量 CT 查出她左肺有一个小结节，后来知道是肺腺癌，发现得早，医生说切得干净。她问的那句话，本书在序里就记下了。她问的是女儿陈静：我是不是哪里做错了？

这句话，是这本书的起点。读到这里，你已经走了三十章。现在可以回到楼下那间厨房，重新答一次。

先说一件事：序里的这位陪读人物，是为了讲道理而设的，不是哪一位真实的患者。书里所有人物都是这样。她的故事，不是病例，是一面镜子，照的是我们对癌的第一反应：找一个人来怪。

怪她吗？她没有抽烟。怪基因吗？她不知道自己带着什么。怪空气吗？也许有一点，也许没有。怪运气吗？这一个字，说起来最省事，也最不让人服气。

全书走一遍，答案不是一个原因，而是一张分层的图：种子、路、土，各有各的份。她没有做错什么，但这不等于什么都没有发生过。发生，是有来路的，来路是可以被看的。

她怕的，其实不是癌这个字，是「没有道理」。一件事没有道理的时候，人就会拿自己来填：是不是我睡得太晚，是不是我那一年太拼，是不是我当初没有去查。这些念头不是软弱，是人想让世界讲得通的办法。

本书的工作，是替这个念头找一个更好的去处：不填在她身上，填在一张可以检验的图上。图可能错，可错的是图，不是她。

她家后来换了一台新的抽油烟机，窗也改成了对开。这是一件值得做的小事，可它不是赎罪，也不是答案。

◆ 二、一句话再说一遍

全书的母题，写在开头，现在再说一遍，用更短的话。

癌细胞不是乱来。它在做一套本来属于胚胎的活，做得很用力，可惜身体早就不需要了。

让它重新做这套活的，常常是修复没有按时收工。

这是一个解释，不是一个事实。凡是解释，都应该告诉别人：它怎么才算错。

这一章的大部分篇幅，就用来做这件事。

◆ 三、四处新东西，四个怎样才算错

第一章到第三十章，本书反复说过一句话：多出来的只有四处，其余都是承接。现在把四处摆在一起，各写一句「怎样才算错」。

第一处：时序保真度。

本书预测：癌里重新出现的胚胎程序，是按发育的原序成块重放的。检验办法，是在癌的单细胞图谱上做拟时序，把一致性系数同几种更硬的基线比，包括反序、演化年龄序、通用应激序、谱系匹配的随机基线。

怎样才算错：如果一致性不高于这些基线，「按原序重放」就作废。随机洗牌只是底线，不算对手。要注意，这只说明没有有序重放，不说明癌是随机拼装。

这一处还要面对一个难题：要在哪一个组织、哪一张图谱、用哪一套胚胎的参考来比？参考选得不同，结论可能不同。这是后面「最弱的几处」之一。

第二处：起源与耐药在同一条回路上。

本书的判断是：致癌时的修复，同治疗之后的再生，走的是同一条回路。这和Phoenix Rising一类工作（Li 2010、Huang 2011，细节〔待核〕）是相通的：凋亡的细胞通过某些信号促进残余肿瘤再生。

怎样才算错：如果把修复这条回路的关键信号阻断之后，既不降低癌前病变的进展，也不降低治疗后的复发，两头都没有变化，那么「同一条回路」就是个好听的说法，不是机制。

第三处：锁死三期。

本书把癌的固化程度分成三期，并写定：弹性期是可塑性评分低、染色质可及性呈组织原身份、体内外挑战下可回到原身份；硬化期和锁死期各有各的指标。阈值要在看到数据之前写死。

怎样才算错：如果在纵向样本里，这些事先写好的指标分不出三期；或者分出来的三期，对治疗反应的预测不优于已有的分期和分子分型。

第四处：五诊的预注册验证。

本书给了一份预注册的回顾性验证方案：诊种子、诊土壤、诊路径、诊锁死、诊整体。

怎样才算错：如果五个指标合起来，对成癌或进展的预测，不比年龄、吸烟史、家族史、已有分期更好，五诊就不必存在。

四处各有一个「错」。这四个「错」，不是客套。如果有人做了，结果是错，本书的这一部分就应该改，或者拿掉。

◆ 四、五编各自的那一句

除了四处新东西，每一编的末尾，都留了一句「可以被推翻的话」。这里把它们并排抄在一起，方便你对照着读。

第一编：若癌细胞的关键行为，不能在胚胎或修复程序里找到对应的模块，按冻结的十项特征清单逐项核对，本编作废。

第二编：若控制干细胞分裂次数之后，收工时间常数不能额外解释各组织癌发生率的差异，本编作废。

第三编：若在Barrett食管、肺癌高危筛查的前瞻队列里，「克隆负荷加年龄加许可指数」对成癌预测的改善不达预设的效应量，「土壤发许可证」作废。

第四编：若在按分期分层的队列和小型前瞻试验里，硬化期最大剂量仍占优，或弹性期适应性方案占优，「随期剂量律」作废。这一条里，硬化期那部分，一律是〔待验〕。

第五编：五种癌各自一条。肺：不吸烟者肺腺癌风险与PM2.5、油烟没有剂量关系（Hill　2023 已有支持，待验的是在EGFR突变克隆数相同的人群里，暴露是否仍预测腺癌）。肝：在病毒学应答和纤维化分期匹配的人群里，伤口签名半衰期不能在FIB-4之外预测肝癌。胃：肠化之后根除获益的大小；肠化前后获益没有差别，「窗口」就不成立。结直肠：早发与晚发的时序保真度没有差别，或者两者的路径本来就是两回事。乳腺：用退化阻断区分「退化微环境」与「孕激素促进旧克隆」。

第六编：见第六编编末。

五个量，彼此并不独立。收工时间常数和许可指数共用「伤口签名」的输入，二者共用伤口签名，须固定损伤剂量与持续时间后再分；五种癌的主测量也不是五个互不相干的实验。这一点，书里每一次都说过，这里再说一次：如果你要自己验证，请先看它们共用了什么，再决定怎么钳制。

◆ 五、全书待验点清单

下面把全书散在各章的待验点，集中抄成一张清单。每一条只回答两件事：本书说了什么；出现什么结果，它就算错。你若是读者、医生、做数据的人，可以拿它当一张检查单，一条一条去对。

先说规矩：凡标〔待验〕的，都是还没有人替本书验过的话，不是已经成立的话。已有数据支持的部分，书里写的是「承接」，不在这张清单里。

一、关于「旧指令」（第一、二编）

1. 癌细胞的关键行为（侵袭、造血管、躲免疫、不停分裂、去分化等十项），在胚胎或修复程序里都能找到对应的基因模块。错的样子：冻结的十项清单里，有数项找不到对应模块，或者重合度不高于随机基因集。

1. 癌里重现的胚胎程序是按发育原序成块出现的。错的样子：时序一致性不高于反序、演化年龄序、通用应激序、谱系匹配的随机基线（随机洗牌只是底线，不算对手）。

1. 收工时间常数能在控制干细胞分裂次数之外，额外解释各组织癌发生率的差异。错的样子：把Tomasetti–Vogelstein的残差拿出来，收工时间常数加进去，解释力没有任何增加。

1. 自供比在血管生成开关处越过阈值。错的样子：在可测的肿瘤样本里，自供比与血管生成的启动没有关系。

二、关于「土壤」（第三编）

1. 许可指数（慢性炎症评分加伤口签名加衰老签名）能在克隆负荷和年龄之外，改善成癌预测。错的样子：在Barrett食管或肺癌高危筛查的前瞻队列里，加入许可指数后，改善不达预设效应量。

1. 收工时间常数随年龄变长。错的样子：在同一组织的年轻与年长样本里，修复签名衰减曲线没有差别。

1. 收工时间常数与许可指数可以分开。二者共用伤口签名，须固定损伤剂量与持续时间后再分；五个量不独立。错的样子：钳制损伤剂量与持续时间相同之后，两者仍完全共线，分不开。

三、关于「三期与剂量」（第四编）

1. 锁死三期能由事先写死的可测指标（可塑性评分、染色质可及性、体内外挑战下回到原身份）在纵向样本里区分。错的样子：分不出来，或分出来的期对治疗反应的预测不优于已有分期。

1. 弹性期狠打占优，锁死期应换赛道。错的样子：回顾性分层队列与前瞻小试验里，弹性期适应性方案反而占优。

1. 硬化期间歇或适应性方案占优。这一条全书最弱，一律〔待验〕。错的样子：硬化期里，最大剂量方案仍然占优；SWOG 9346一类的结果已经提醒过这一点。

四、关于「五种癌」（第五编）

1. 肺：在EGFR突变克隆数相同的人群里，空气暴露仍预测腺癌。错的样子：控制克隆数后，暴露与腺癌没有关系。

1. 肝：在病毒学应答与纤维化分期匹配的人群里，伤口签名半衰期能在FIB-4之外预测肝癌。错的样子：加入后预测不改善。

1. 胃：肠化之后根除，获益有多大。错的样子：肠化前后根除获益完全相同，则「窗口」不成立；若肠化后根除毫无获益，也与指南和已有结果相悖，须回头查数据。

1. 结直肠：早发与晚发走的是不同的路径，时序保真度的比较作为待验问题。错的样子：两者路径与时序保真度没有可测差异。

1. 乳腺：用退化阻断（例如抑制COX-2）可以区分「退化微环境」与「孕激素促进旧克隆」。错的样子：阻断之后，产后风险峰完全不变。

五、关于「归队与守护」（第六编）

1. 分化治疗的成败由锁死期决定，不由瘤种决定。错的样子：在多个瘤种里，锁死期分不出治疗反应的差别，只有瘤种分得出。

1. 多节点同步转位（第27章「打一张网」）赶在锁死期之前才有效。错的样子：锁死期之后的同步干预，效果不差于之前。

1. 五诊的五个指标合起来，能在年龄、吸烟史、家族史、已有分期之外，改善成癌或进展预测。错的样子：不能。

1. 「收工时间常数、组织身份、许可指数、自供比」四类指标的组合，能成为日常守护的方向。其中前者与许可指数共用伤口签名，须固定损伤剂量与持续时间后再分。错的样子：见第30章，预测不优于已知危险因素。

六、关于母题本身

1. 「癌是过度服从过期旧指令」比「癌是失控」更好地解释同一批数据。错的样子：吸引子网络（Huang）或组织场紊乱（TOFT）能用同样简洁的方式，并且额外预测出本书预测不出的东西。那时候，本书的母题应当让位。

1. 起源与耐药走同一条修复回路：致癌时的修复，和治疗之后的再生，用的是同一套信号。错的样子：阻断这条回路的关键信号之后，癌前病变的进展和治疗后的复发都没有变化。

二十一条里，真正算本书「多出来」的，是第2、8、18、21条，也就是前面说的四处；其余多是把已有的看法落成可测的量。你可以自己数一数，哪几条你觉得最容易被推翻；那几条，往往也是最值得有人去做的。

◆ 六、你自己怎么给一句话「判错」

本书鼓励的，是你拿这套办法，去看别的话，也看本书的话。

一句关于癌的话，不管出自谁，不管是新闻、广告、亲戚转发，还是一本书，你都可以问五件事。

第一，它预言了什么，是不是写在事情发生之前？　一个解释，只会事后说「果然如此」，就不是预言。

第二，什么结果出现，它就算错？　如果找不到这个结果，说明它没有承担风险。

第三，别的解释，能不能同样说得通？　同一批数据，经常有几种讲法。本书里的Huang的吸引子、TOFT，都是这样的竞争解释。

第四，数字从哪来，样本是谁？　小样本、单臂、回顾性、探索性分析，和随机对照试验，分量不同。CANTOS里肺癌的结果是探索性的；CANOPY系列的治疗试验没有成功，包括针对已切除早期肺癌的辅助治疗那一项，这与「土壤发许可」的想法之间有一点张力，本书没有想把它抹平。

第五，它是在说概率，还是在说你？　流行病学的话，讲的是一群人的风险；落到你身上，要请医生，结合你的情况。

这五个问题，对一本书也适用。用在本书上，你会发现，它会在好几处回答：「我标了待验。」

◆ 七、本书自认最弱的几处

一本诚实的书，应该把自己最弱的地方指出来，不等别人来找。

其一，比喻太多，容易被当成证据。

「过度服从」「产房」「收工」「合唱团」，都是比喻。每次用，书里都说了它在医学上指什么。可是比喻有一种力量：读起来顺，就容易被信。请读者保持警惕，凡是读得特别顺的地方，多问一句，这里的证据是什么。

其二，「按原序重放」的检验，基线难选。

用哪个组织、哪一张发育图谱、哪一种零模型，会影响结论。参考图谱本身也有噪声。这一处，可能一开始就得到一个模糊的答案。

其三，两个核心量共用输入。

收工时间常数与许可指数，共用伤口签名。本书给的办法是钳制损伤剂量与持续时间再比较，可是这个办法在真实样本里很难做干净。

其四，三期的阈值。

三期是本书最想落成临床工具的一块，也是最像一把尺子的一块。可是尺子的刻度，还没有数据支撑。阈值事先写死，意味着第一次检验很可能失败，然后才会被修正。

其五，动物的证据太薄。

蝾螈、涡虫低癌的说法，证据偏少，多为个别观察和实验结果。本书用它们来说明「再生强但收工快」，只能写「据报道」「待验」，不能写成已被解释。读者若见到有人把它讲得很肯定，请回头看这一句。

其六，肝与前列腺两处，口径容易被误读。

肝再生本身是调控良好的，肝癌风险来自损伤不停；写成「肝再生太强」是错的。前列腺的间歇与适应性治疗，一边是小样本单臂的好消息（Zhang 2017）。另一边，SWOG 9346（Hussain 2013）没有证明间歇方案不劣于持续方案。本书的随期剂量律在硬化期这一段，是最没有底气的一段。

其七，本书的框架本身，可能解释得太多。

形状、路、土三样东西，几乎可以用来讲任何事。一个什么都能解释的框架，有一种危险：它不会输。本书对付这个危险的办法，只有一个：把会输的预测一条条写出来，交给别人去验。如果有人认为这几条还是不够尖，请把它改尖。

其八，五种癌是选出来的。

五种癌，是挑出来最能放大一个量的五种。选的人是本书的作者，选法就有偏。若换五种癌，结果可能是另一个样子。

其九，各章的口径可能有细微出入。

作者尽量统一了定义和术语，但大白话要写得又顺又准，本来就难。若你发现某两章对同一件事的说法有细微出入，请以定义页和第1章到第5章的口径为准，并告诉作者。

其十，读者容易把待验当成已验。

书里写了很多次「待验」，可是读下来，印象里留下的往往是一幅完整的图。图越完整，越容易让人忘记它的缺口。每隔一阵，请回到这一节，把缺口再数一遍。

◆ 八、癌教给我们的三件事

说完了怎样才算错，再回头说，这本书想让你带走什么。

第一件：别急着找人怪。

癌的发生，是种子、路、土一起的事。没有一个单独的坏人。你若得了癌，你不是做错了什么的人。你若没得，你也不是做对了一切的人。

这一条，不是安慰，是对事情样子的一个描述。

第二件：把发生看成一个过程，不要看成一个瞬间。

诊断那一天，是我们发现癌的日子，不是它发生的日子。在那之前，有很长一段路。这段路上，有一些地方可以被看，有一些地方可以被改。第11到15章、第23和24章里，从肠化到腺瘤，从炎症到硬化，都是例子。

这条路上，有些地方有窗口，窗口会关。请找医生，按指南查。

第三件：守护不是紧张，是日常。

不要想着对抗癌。想着让每一件该收工的事，按时收工：伤口，炎症，睡眠，节律，那个你拖了很久的检查。

三件事，没有一件需要你买什么东西。

◆ 九、给医生和做研究的人一页话

如果你是医生，或者在实验室、数据库前工作，这一节是写给你的，其余读者可以跳过。

本书的四处待验，都可以拆成具体的小题目，不需要一个大项目。

时序保真度，可以从公开的单细胞图谱起步：选一种癌、一张胚胎或胎儿期的参考图谱，先把几种基线定好，再做拟时序。基线要在看结果之前写下来，存档。

收工时间常数，可以从有重复活检的队列里找：慢性肝病、Barrett食管、炎症性肠病这类需要长期随访的人群，本来就有间隔取样。难点是怎样把损伤的剂量与持续时间钳住，这一点本书没有现成答案，请做的人自己想办法，并把办法写出来。

锁死三期，最缺的是纵向样本：同一个人，癌前和癌后，治疗前和耐药后，都有。样本少，只好用类器官和动物模型先试，但那只是先试。

五诊，是预注册的回顾性方案：指标、阈值、终点，在拿到数据之前写定，交给第三方登记。

做完之后，不管是成是败，请公开。败的结果，对后来的人价值不比成的小。本书在母题条款里写过：序不显著，只能说明没有有序重放，不能说癌是随机拼装；这一句，是给将来读到败结果的人留的，免得把一个窄的结论，读成一个宽的结论。

另外，请医生朋友留意一件事：本书的随期剂量律，在任何情况下，都不能直接用来改变一位患者的治疗。治疗的决定，属于患者与医生，依据的是指南与证据，不是这本书。

◆ 十、放回日子里

序里那个人，现在是什么样子?

序写到她手术后第五天，外孙乐乐趴在床边问姥姥，肺里是不是有一个坏人。本书没有再往后编。后面的复查和日子，是她和医生的事，编出来就成了故事。无论后面怎样，她今晚要做的事，同你今晚要做的事，并没有太大差别：吃饭，睡觉，把手机放远一点，开火之前先打开抽油烟机，明天按时去复查，或者按时去上班。

读完这本书，你不会因此不得癌。可是你会换一种方式看这件事：不再问「谁失了控」，而是问「哪一件事，没有收工」。

这个问法，本身可以被验。如果它是错的，请有人把它验出来，改掉，然后告诉后来的人。

这就是这本书想要的，最后的结局。

带走的话

癌不是谁的过错，是一件没收工的事；看清它在哪一步停住，是守护的开始。

本书可以被推翻的那句话：若癌组织里重新出现的胚胎程序，其时序一致性不高于更硬的零模型（反序、演化年龄序、通用应激序、谱系匹配的随机基线），则「按原序重放」作废；若锁死三期不能在纵向样本里，由事先写定的可测指标区分开，则「三期」作废。随机洗牌只是底线，不算对手。两条互相独立，各自致命。

想一想

如果你要亲自检验本书里的一句话，你会选哪一句？它要出现什么结果，你才肯承认它错了？

你周围，有没有一个人，你一直想对他说「不是你的错」，却没说出口？

◆

后记

这本书写到最后，作者最想交代的，是它不是什么。

它不是一本治病的书。书里没有哪一页给你诊疗与用药建议。具体方案请听你的医生，这句话在书里出现过很多次，在这里再说一次。

它不是一本已经被证明的书。书里多出来的东西，只有四处，每一处都写了「待验」。其余的部分，是前人的工作。伤口说来自Dvorak与Schäfer、Werner，特征框架来自Hanahan与Weinberg，种子与土壤来自Paget，胃癌级联来自Correa。吸引子来自Huang与Kauffman，组织场来自Sonnenschein与Soto。还有Gatenby、Aktipis、Levin，以及许许多多没有出现在这里的名字。作者做的，是把这些工作放进同一个画面，看它们之间的缝隙。

它也不是一本只讲道理的书。每一章开头的人物，都是虚构的陪读人物，没有一个是真实患者，没有一个是真实在世的人。他们的年龄、职业、晚上做的事，都是为了让一个抽象的概念落地。如果某一个人物与你碰巧相像，那是巧合；如果你读到他时心里动了一下，那说明他起了作用。

书里的每一个数字、试验与文献，作者在成书时尽量逐条核对。凡是没有把握的，在正文里标了〔待核〕，并汇入书末附录甲的总表。附录甲是一张框架，不是终稿：请读者、编辑、同行，对着原文一条一条核。有错的，请告诉作者。书会改，这是约定好的。

全书的术语和体例，作者尽量做了统一，但没有把所有棱角磨平。你可能在个别地方读出口气的不同。

还要说一件事：本书说了很多「待验」，不是为了显得谦虚。谦虚是一种口气，待验是一种安排。每一个待验后面，都有一条写好的、会输的条件。把输的条件写在前面，是这本书能向读者做的、最不花哨的保证。

也请读者原谅书里的一些简化。为了让没有学过医学的人读得下去，许多地方只写了大意：一项研究，一个方向，一个量级。做研究、做临床的人，请回到原文，那里有本书省掉的限定条件。

最后，说一句对读者的话。

你读这本书的时候，也许想着自己，也许想着家里某一个人。这种心情，作者没有资格评论。本书只想让你知道：在「我做错了什么」和「这一切都是命」之间，还有一大片地方，是可以被看清的。看清不等于改变，可是看清是改变的第一步。

如果这本书让你在某个晚上少自责了一点，或者让你多问了医生一个好问题，作者就觉得它没有白写。

李秋金

附录

本附录给读者备查。附录甲列全书常用文献及其核验状态；附录乙汇总各章标〔待核〕的事项。标〔待验〕处，是本书自己的读法，没有经过检验；标〔待核〕处，是文献、年份、数字，尚未逐条核对原文。

附录甲

引文核验总表（框架）

使用说明：本表列出全书常见文献，共 39 条。第一列是作者与年份；第二列是书中涉及的章；第三列是本书怎样用它；第四列是核验状态。凡刊名、卷期、页码、样本量、效应值，本表一律不填，须逐条核原文后补。状态栏中「〔待核〕」表示尚未逐条核对原文；括注是需要重点核的内容。

作者与年份	所涉章	本书如何用	状态
Dvorak 1986	导言、6、30	肿瘤像不愈合的伤口；本书承接，多出收工时间常数	〔待核〕刊名卷页
Schäfer & Werner 2008	导言、6、30	「癌是愈合过了头」；承接	〔待核〕刊名卷页
Marjolin 溃疡（原始记载）	导言、6	烧伤疤痕癌与慢性溃疡癌变的经典例子	〔待核〕原始年份与出处
Chang 2004	导言、6、11	伤口（血清反应）签名与癌预后相关	〔待核〕刊名卷页、样本
Hanahan 2022	导言、11、17	癌症特征新维度：可塑性、衰老、促瘤炎症；许可指数与之高度重合	〔待核〕刊名卷页；2022 年的这篇是否为 Cancer Discovery 的“新维度”一文，是否应标为扩展而非 Hanahan & Weinberg 的合著，须核
Hanahan & Weinberg 2000	导言、4、5	自给自足生长信号；「癌劫持正常程序」框架	〔待核〕刊名卷页
Sporn & Todaro（自分泌）	导言、4	自分泌概念；自供比只是量化	〔待核〕年份、刊名
Davies & Lineweaver 2011	导言、8	返祖说	〔待核〕刊名卷页

作者与年份	所涉章	本书如何用	状态
Trigos 2017	导言、8	单细胞基因与多细胞基因互作失调、按演化年龄排序；与发育序分轴	〔待核〕刊名卷页、具体结论措辞
Sharma 2020	导言、7、22	肝癌中的 onco-fetal 内皮重编程	〔待核〕刊名卷页
Neftel 2019；Malta 2018	导言、7	细胞状态与干性指数；时序保真度须比它多预测点什么	〔待核〕两篇各自刊名卷页
Pierce（畸胎癌研究）	导言、7	胚胎癌细胞可分化；旧指令重现的早期线索	〔待核〕年份与原文
Willet 2018（paligenosis）	导言、6	成熟细胞回到修复性程序的路径	〔待核〕刊名卷页
Sonnenschein & Soto（TOFT）	导言、5、30	增殖为默认态；正面竞争解释	〔待核〕代表性文献
Paget 1889	11	种子与土壤	〔待核〕刊名卷页
Berenblum（两阶段致癌）	11	启动与促进	〔待核〕年份与出处
Tomasetti & Vogelstein 2015	导言、10、30	干细胞分裂次数与癌发生率；有争议	〔待核〕刊名卷页、相关系数；“结肠是分裂次数较多的组织之一”须核原图位置
Aktipis 2015	导言、4、30	作弊细胞与多细胞合作	〔待核〕刊名卷页
Levin（集体自我）	导言、4、30	细胞群的集体目标；边界缩小	〔待核〕具体文献
Huang & Kauffman（癌吸引子）	导言、17、30	癌是稳定态；本书落成三期	〔待核〕代表文献与年份
Weaver 1997；Bissell 肿瘤逆转	导言、17、30	微环境可使恶性表型回转	〔待核〕刊名卷页

作者与年份	所涉章	本书如何用	状态
Mintz（畸胎瘤嵌合体）	导言、17	癌细胞入胚后可被正常发育接纳	〔待核〕年份与出处
Gatenby & Staňková 2019	导言、17、18	first strike / second strike 框架；本书不声称多出此点	〔待核〕作者次序（疑 Staňková 在前）、年份、刊名卷页，以及正文里对该框架的译名
Li 2010；Huang 2011	导言、18、尾章	Phoenix Rising：凋亡细胞促残余肿瘤再生	〔待核〕两篇刊名卷页
Egeblad 2010	3	肿瘤作为器官	〔待核〕刊名卷页
Correa 1992	23	胃癌多步级联及其不可回返点	〔待核〕刊名卷页
Wong 2004	23	幽门螺杆菌根除，亚组方向；功效有限	〔待核〕刊名卷页、亚组数字
Ridker 2017（CANTOS）	12	肺癌结论为探索性分析	〔待核〕刊名卷页、数字
CANOPY-1、-2、-A	12	治疗试验阴性；-A 为已切除早期肺癌的辅助治疗	〔待核〕试验报告出处与年份
Hill 2023	12、21、29	PM2.5 与肺腺癌 EGFR 突变的关系	〔待核〕刊名卷页、效应值；研究覆盖的国家列表（前言所列疑漏加拿大）须核
Ford 2014；Ford 2020	23、29	幽门螺杆菌根除与胃癌的合并分析	〔待核〕两篇的期刊与结论；第23章把 2020 年一篇标为 BMJ，疑为 Gut，须核
Siegel 2017	24	较年轻人群结直肠癌发病率上升	〔待核〕期刊（疑为 JNCI）与年份、年龄分组口径
Hussain 2013（SWOG 9346）	18	间歇雄激素剥夺未证明非劣效	〔待核〕刊名卷页、风险比
Zhang 2017	18	适应性阿比特龙，小样本单臂	〔待核〕刊名卷页、样本量

作者与年份	所涉章	本书如何用	状态
Lieu 2019; Willauer 2019	24	早发结直肠癌 APC 突变比例较低	〔待核〕两篇刊名卷页
Díaz-Gay 等 2025	24	colibactin 突变特征在早发病例中富集的报道	〔待核〕是否已正式发表、结论措辞
Nichols 2019	25	产后风险约5年达峰，可持续20年以上，约24年后转为保护；首产越晚升高越明显	〔待核〕刊名卷页、数字
Schedin / Lyons 2011	25	产后乳腺退化为伤口愈合样微环境	〔待核〕作者次序、刊名卷页
Russo（终末分化保护假说）	25	完成终末分化对乳腺癌的保护	〔待核〕具体文献

核验规则：一，每条须核到第一手原文，不凭二手转述；二，凡本表未写的数字，书中不得出现无出处的版本；三，若原文与正文不符，改正文，不改原文；四，核完一条，将状态改为「已核＋核验人＋日期」。

附录乙

各章待核事项汇总（成书前须逐条对原文）

说明：以下是各写手随稿交来的待核清单，按稿段排列，保留原文。凡正文中标〔待核〕的条目，均须在成书前对照原文献核对；本书不得以未核对的数字上站。

序

1. 不吸烟者肺癌在全球癌症死因中的排位与比例（序·三）
2. 东亚不吸烟女性肺腺癌占比（序·三，已避免引具体百分比）
3. 东亚肺腺癌中 EGFR 突变比例「约一半上下」（序·三）
4. 高温烹饪油烟的 IARC 分类为 2A，及相关病例对照研究的效应量（序·三）
5. Hill 等，2023（Nature）：纳入的国家/地区与样本量；正常肺组织 EGFR、KRAS 突变的阳性比例；IL-1β 通路与祖细胞样上皮细胞的细节；IL-1β 阻断实验的表述（序·四）
6. Martincorena 等 2015、2018：正常皮肤与食管中驱动突变克隆的年份与组织细节（序·五）
7. 吸烟与不吸烟者肺癌的突变负荷对比口径（序·三）
8. Zhang 2017（适应性阿比特龙）与 Hussain 2013（SWOG 9346）的表述（序·十）

导言

- 条目：Sharma 等 2020（Cell）肝癌 onco-fetal 内皮细胞的细节表述，所在：导言第八节第六条。

- 条目：Willet 等 2018 paligenosis 的发表刊物与细节，所在：导言第八节第九条。
- 条目：Li 等 2010、Huang 等 2011（Phoenix Rising）的具体机制表述，所在：导言第八节第十七条。
- 条目：Weaver 等 1997 与 Mintz & Illmensee 1975 的实验细节，所在：导言第八节第十五条。
- 条目：Malta 等 2018 干性指数、Neftel 2019 的具体结论，所在：导言第八节第七条。
- 条目：CANOPY-1、-2、-A 的阴性结论及 CANOPY-A 的试验设定，所在：导言第十二节。
- 条目：蝾螈、涡虫低癌的证据，所在：导言第十节、第十二节。
- 条目：弹性期三项操作定义的阈值（〔待验〕），所在：导言第七节。

第一编 第1–3章

1. 第1章：“癌”字在宋代医书中最早出现的说法（所在章：第1章第二节）。
2. 第1章：儿童急性淋巴细胞白血病五年生存率“九成上下”（所在章：第1章第四节）。
3. 第2章：Martincorena 2015 眼睑皮肤突变克隆所占细胞比例（“两到三成”）（所在章：第2章第二节）。
4. 第2章：克隆性造血者每年发生血液癌的绝对概率（“百分之零点五到一”）（所在章：第2章第三节）。
5. 第2章：前列腺、甲状腺尸检小癌灶的具体百分比（Folkman 与 Kalluri 2004）（所在章：第2章第二节）。
6. 第2章：p53 免疫组化被指南作为辅助手段的具体做法，以及 p53 异常者的绝对进展风险（所在章：第2章第五节）。

7. 第2章：Colom 等关于小鼠食管 Notch1 突变克隆抑癌的论文年份与细节（疑为 2020 年 Nat Genet 与 2021 年 Nature 两篇），及人食管的后续报告（所在章：第2章第六节）。
8. 第3章：Hurwitz 2004 贝伐珠单抗联合化疗中位生存期延长的月数（所在章：第3章第八节）。

第一编 第4–5章及编末

1. Levin 关于“集体自我”“认知光锥”的论述的具体年份与出处（第4章第六节）〔待核〕
2. Chernet 与 Levin 2013 膜电位去极化作为肿瘤标志的实验细节（第4章第六节）〔待核〕
3. 十项特征清单的具体取舍与附录冻结版本（第5章第五节、第一编编末）〔待核〕
4. 表皮生长因子受体及其配体共同偏高的癌种与比例（第4章第三节）〔待核〕

第二编 第6–7章

- Marjolin 溃疡的命名经过与年份（第 6 章）
- Chang 等 2004 伤口签名的基因个数、具体队列（第 6 章）
- 蝾螈、涡虫对致癌物抵抗的报道，均为〔待验〕（第 6 章）
- Desmoulière 等 1995 肌成纤维细胞凋亡（第 6 章，大意）
- 胎盘 PD-L1、IDO 等分子的证据强度（第 7 章）
- Abelev 1963、Tatarinov 1964 的 AFP 发现年份；Gold 与 Freedman 1965 的 CEA 年份（第 7 章）
- Willet 等 2018 paligenosis 的具体文献与步骤表述（第 7 章）

- Kleinsmith 与 Pierce 1964、Mintz 与 Illmensee 1975 的细节（第 7 章，大意）

第二编 第8–9章

- Davies–Lineweaver 2011 的具体措辞，以及「Metazoa 1.0」的细节界定（第8章第二节，转述大意）
- Chen 等 2015（多细胞到单细胞的反向演化）的作者、年份与结论（第8章第三节）
- Trigos 等 2019（早期多细胞基因的体细胞突变）的细节（第8章第三节）
- Domazet-Lošo 对 Moyers–Zhang 2015 的回应文献（第8章第四节）
- Domazet-Lošo 与 Tautz 2010 两篇不同论文（癌基因定龄一篇，《BMC Biology》；斑马鱼发育沙漏一篇，《自然》）的出处核对（第8章第三节、第五节）
- Trigos 等 2017 三条发现在各癌种中的方向与幅度（第8章第三节）
- Hanahan 2022 新增特征的具体清单（第9章第八节）
- Yui 2018、Nusse 2018 关于肠道胎样状态的具体结论（第8章第七节）
- Jones 2008 结直肠肿瘤各阶段的年数（第9章第二节）
- Yachida 2010 胰腺癌各阶段的年数（第9章第二节）
- 宫颈低级别病变自行消退的比例（第9章第六节，正文未写数字）
- Hvid-Jensen 2011 的每年转癌比例（「千分之一上下」，第9章第二节）

第10章、第二编编末、第三编编序

- Maley 等 2006（Barrett 食管克隆多样性预测进展，Nat Genet）的年份与结论表述：第10章第三节
- Chang 等 2004 伤口签名与预后的表述：第10章第五节
- Dvorak 1986、Schäfer & Werner 2008 的年份与题名：第10章第五节

- Tomasetti & Vogelstein 2015「31 种组织」及批评意见的出处（外界因素说）：第10章第十节、第二编编末
- 31 点、两变量、5% 水平下需单独解释约 13% 残差方差：本书粗算，待统计复核：第二编编末
- 蝾螈、涡虫低癌的证据强度：第10章第九节（已写作「据报道」「待验」）
- 肝部分切除后再生约 1–2 周终止的口径：第10章第九节
- Gatenby 等适应性治疗设想的具体文献与年份：第10章第三节
- Hanahan 2022 新增特征的具体清单：第10章第七节

第三编 第11–12章

1. 第11章：Paget 1889 所检视的乳腺癌死亡记录「七百多份」的数目（印象中为 735 份）。
2. 第11章：Hanahan 2022 对表型可塑性、衰老细胞、促肿瘤炎症各自归类（新兴特征还是使能特征）。
3. 第11章：Fidler–Hart 小鼠转移器官选择性实验的具体年代与细节；Dolberg–Bissell 1984、Weaver 1997 的表述。
4. 第12章：东亚肺腺癌中 EGFR 突变比例「四成到一半」。
5. 第12章：Hill 等 2023 的病例数（约三万三千例）、国家/地区列表、正常肺组织中 EGFR 突变克隆的比例，以及「不吸烟者肺癌中污染相关突变痕迹不显著」的表述。
6. 第12章：CANOPY-A 公布主要终点未达的年份，及 CANOPY-1、-2 的正式发表信息。
7. 第12章：CANTOS 肺癌结果中的剂量–反应关系与感染风险的表述（Ridker 等，2017）。

第三编 第13–14章

1. 第13章：美国新诊断癌症中六十五岁以上占过半（SEER 数据口径与年份）。
2. 第13章：DeGregori 实验室「适应性致癌」的具体文献与年份。
3. 第13章：老年鼠肝部分切除后再生较慢的报道，以及人体数据的情况。
4. 第13章：Kaur 等人（2016，Nature）关于年长皮肤微环境与黑色素瘤转移的结论表述。
5. 第14章：IARC 2016 年体脂过多与癌症关联所列癌症部位的具体数目。
6. 第14章：IARC 对夜班工作在人群证据、动物证据、机制证据上的具体评级措辞（Vol 98 与 Vol 124）。
7. 第14章：Jauniaux 等（2000）孕早期绒毛间氧分压的时间点；Filipski 等（2004）、Logan 等（2012）的细节；夜班者 NK 细胞功能的人体研究。

第15章、第三编编末、第四编编序

1. 第15章：Stutman 等人用裸鼠未见自发肿瘤增多（七十年代，大意）——所在章：第15章第二节。
2. 第15章：Rooney 等（2015，Cell）肿瘤中可被免疫认出的突变相对减少——第15章第三节。
3. 第15章：MacKie 等（2003）供者黑色素瘤经肾移植传播，间隔约 16 年及细节——第15章第四节。
4. 第15章：Engels 等（2011）、Grulich 等（2007）移植受者癌症谱的描述口径——第15章第四节。
5. 第15章：Taube 等（2012）PD-L1 由干扰素 γ 诱导（适应性免疫抵抗）——第15章第五节。
6. 第15章：Petroff 等（2003）、Guleria 等（2005）胎盘界面 PD-L1 的表述——第15章第五节。

7. 第15章：Zaretsky 等（2016）复发黑色素瘤中 B2M、JAK1/2 突变的细节——第15章第五节。
8. 第三编编末：Reid 等、Kastelein 等关于 Barrett 食管 TP53 克隆预测进展；Hvid-Jensen 等（2011）年进展率口径；NLST 结论的表述——第三编编末。

第四编 第16–17章

- 第16章：Bindra/Glazer 缺氧压低 DNA 修复基因的具体基因与年份；Moeller 2004 放疗后再氧合与 HIF 的具体表述；Calvo 2013 YAP 与基质硬度成环的细节；Hurwitz 2004 中位生存期增量（大意四五个月，数字待核）；剪切波弹性成像估计肿瘤硬度。
- 第17章：Teixeira 2019 支气管癌前病变退化与进展的比较结论；Stewart 与 Mintz 1981 的传代结果；Hochedlinger 2004 黑色素瘤核移植的表述；Li 与 Wang 关于癌的准势能景观的工作；Jain 2002（MYC 关闭）的细节与 Weaver 1997 的实验细节。

第四编 第18–20章及编末

- 第18章：睾丸生殖细胞瘤晚期总体治愈率「八成以上」的口径（随分期而变）。
- 第18章：Lutzker & Levine 1990年代工作、Sarosiek 2017、Ni Chonghaile 2011 的结论大意。
- 第18章：睾丸癌 TP53 异常与顺铂耐药的关系。
- 第18章：Zhang 2017 样本数（十来位）与 SWOG 9346、Crook 2012 的结论细节。
- 第18章：Phoenix Rising 与环氧合酶抑制剂联合治疗的临床进展。

- 第19章：人体前哨淋巴结转移前改变的报道；Hiratsuka 2006 细节；Ghajar 2013 细节；Krall 2018 的围手术期干预；Tohme 2016 的 NETs 结论。
- 第20章：Fearon 2011 的数字口径；恶病质发生率与死亡占比；Groarke 2024 与 anamorelin 的细节；Flint 2016 的结论。

第五编编序、第21章 肺癌

一，Alexandrov 等（2016）吸烟者肺细胞每包年新增突变数的具体数字（第21章 ◆ 三）。二，Hill 等（2023）所用人群数据的地区构成，及健康肺组织中 EGFR/KRAS 突变的检出比例（第21章 ◆ 五）。三，肺腺癌向前肠或胃肠样身份偏移与 NKX2-1 丢失的具体文献；Marjanovic　2020 高可塑性状态的细节；鳞癌 SOX2 扩增的细节（第21章 ◆ 六）。四，重度不典型增生、原位癌在戒烟后退与不退的比例（第21章 ◆ 八）。五，CANOPY-1、-2、-A 的主要终点结果与入选人群的原文表述（第21章 ◆ 九）。

第22章 肝癌

1. 肝癌中约八成以上出现在肝硬化背景（所在：◆ 二）
2. 人类活体肝移植捐献者肝体积恢复所需时间；大鼠肝部分切除后体积恢复的具体天数（所在：◆ 三）
3. 黄曲霉毒素与 TP53 第 249 位改变的原始文献（Hsu 等，1991）（所在：◆ 二）
4. 代谢相关脂肪性肝病中"无肝硬化肝癌"的比例（所在：◆ 五）
5. HNF4A 回表达使癌细胞趋于肝细胞样的原始文献细节（Hatziapostolou 等，2011）（所在：◆ 八）
6. CEBPA 激活类早期临床试验的细节（所在：◆ 八）
7. 消融/栓塞后残癌加速生长的报道出处（所在：◆ 八）

8. Nault 2013、Sung 2012、Fujimoto 2012 的具体结论表述（所在：◆五）

第23章 胃癌

1. 第二节：Correa 与 Houghton（2007）对"回不去的点"的具体表述（第23章）
2. 第二节：Houghton 等（2004）骨髓来源细胞参与胃癌的小鼠结果，措辞与年份（第23章）
3. 第四节：de Vries 等（2008）各癌前阶段五年胃癌比例的具体数字（第23章）
4. 第四节：萎缩后亚硝基化合物机制的后续证据强度（第23章）
5. 第六节：Silberg 等（2002）、Mutoh 等（2002）CDX2 转基因小鼠的细节（第23章）
6. 第八节：Zhang 等（2019）胃癌前病变单细胞研究的引用细节；SPEM 与肠化的先后关系；米尔斯团队关于"停在半路"的论述（第23章）
7. 第九节：Choi 2018/2020、Ford 2020、Correa 2000、Wong 2004 亚组具体数字、肠化逆转的荟萃分析结论、CDX2 正反馈、Maekita 2006 甲基化（第23章）
8. 第三节：Rugge 等 OLGA 分期随访的具体数据（第23章）
9. 第九节：马祖岛（Lee 2016）与临朐试验（Pan 2016）的具体结果（第23章）
10. 第六节：McDonald 等（2008）肠化腺体克隆来源（第23章）

第24章 结直肠癌

（第 24 章）

1. Jones 等 2008（PNAS）关于腺瘤从启动到晚期腺瘤约十几年的分子钟估算——具体数字与表述，所在节：二。

2. 炎症性肠病背景上结直肠癌多无典型腺瘤阶段（平坦异型增生）——具体文献，所在节：四。
3. Elmentaite 等 2021 人类肠道细胞图谱——是否适合作为胎儿肠模块来源，所在节：三。
4. Gregorieff 2015、Nusse 2018、Yui 2018 的具体结论与"胎儿样"状态在腺瘤/结直肠癌中的出现程度，所在节：六。
5. Becker 等关于息肉到结直肠癌的单细胞图谱（2022）——期刊、年份与分期设计，所在节：六。
6. Díaz-Gay 等 2025 关于 colibactin 突变特征在早发结直肠癌中富集、且多发生于童年早期——原文表述，所在节：七。
7. Lieu 2019、Willauer 2019 对早发/晚发 APC 突变比例的具体数字（正文未引数字），所在节：七。
8. NordICC（Bretthauer 2022）意向治疗分析下发病率约降 18%、参与率约 42%；Zauber 2012 的 53%（相对一般人群、非随机），所在节：五。
9. 林奇综合征相关腺瘤进展更快、肠镜间隔更短的说法，以及散发结直肠癌中 MSI 约一成半的比例（TCGA 2012），所在节：十。
10. 国际癌症研究机构 2015 年对加工肉类（第 1 类）与红肉（2A 类）的分类，所在节：九（把握较高，成书时仍须逐条核）。

第25章 乳腺癌及五癌对照总表

1. 第25章「一页家族史」之后各节：Schramek 等 2010、Asselin-Labat 等 2010（孕激素经 RANKL 作用于邻近细胞）的年份与人体证据程度。
2. 第25章「首产早、哺乳久」：Collaborative Group 2002 的每 12 个月哺乳降低约 4.3%、每次生育降低约 7% 之具体数字；MacMahon 1970 的引用细节。
3. 第25章：Medina 等小鼠经产诱导上皮细胞（PI-MEC）一线的具体文献。

4. 第25章「产后那几年」：Nichols 2019 的队列人数（约八十多万女性、一万八千多例乳腺癌）；家族史亚组的升高是否更明显；各受体亚型之间的一致性。
5. 第25章「关门前最后一次开工」：Schedin 2006、Schedin 与 Keely 2011 的具体引用；人体退化期时长及可测性。
6. 第25章「分型」：三阴性占比；哺乳与三阴性关系的观察性研究（Palmer 2011、Ma 2010）的具体结论；Maffini 2004 的实验细节。
7. 第25章「锁死点与归队点」：Weaver 1997 之后胚胎乳腺间质重编程一线的文献。
8. 第25章「怎样把两种机制拆开」：现有队列中是否记录断奶方式与哺乳时长，可否做自然对照。
9. 编尾总表：肺、肝、胃、结直肠四列的内容系据各章口径概括，须与第21–24章最终稿逐格对齐。

第六编 第26–27章

1. 第26章　Breitman 等 1980：维甲酸诱导白血病细胞株分化的早期报道，出处与年份。
2. 第26章　上海约 1986 年将全反式维甲酸用于 APL 的时间；Huang 等 1988 报道的患者人数与缓解比例（正文不引，待核）。
3. 第26章　哈尔滨 1970 年代以三氧化二砷制剂治疗白血病的时间、研究者与细节。
4. 第26章　Chen 等 1996、Shen 等 1997：砷剂机制与临床工作的作者、年份与结论细节。
5. 第26章　Lo-Coco 等 2013：维甲酸加砷剂在低中危 APL 的结果，及"治愈率九成以上"的具体数值。

6. 第26章　de Thé 等 1991、Kakizuka 等 1991：PML-RARα 融合的发现归属。
7. 第26章　Zhang 等 2010、Lallemand-Breitenbach 等 2008：砷剂经 PML 降解 PML-RARα 的机制。
8. 第26章　Figueroa 2010、Lu 2012、Stein 2017、DiNardo 2018、Amatangelo 2017、Intlekofer 2018：IDH 突变 AML 的机制与抑制剂结果、克隆是否清除。
9. 第26章　Matthay 1999、Yu 2010：神经母细胞瘤维甲酸维持与抗 GD2 抗体试验结论。
10. 第26章　Mintz 与 Illmensee 1975；Weaver 等 1997；Huang 等 2009：畸胎瘤嵌合体、乳腺细胞逆转、癌吸引子。
11. 第26章　Li 2010、Huang 2011（Phoenix Rising）的结论表述。
12. 第26章　锁死三期三项指标的阈值〔待验〕。
13. 第27章　Goldie 与 Coldman 1979 假说表述；联合化疗各病种治愈率。
14. 第27章　Robert 2015（BRAF+MEK）、Planchard 2023（EGFR 抑制剂加化疗）、Larkin 2015（双免疫）的结论。
15. 第27章　Palmer 与 Sorger 2017 的结论；Hopkins 2008 网络药理学的表述。
16. 第26章　Omenn 1996、ATBC 1994：β-胡萝卜素预防试验肺癌结果表述。
17. 第27章　Druker 2001：伊马替尼治疗慢性髓系白血病的结论。
18. 第27章　Wong 2004（幽门螺杆菌根除亚组）、Correa 1992（级联）的表述。
19. 第27章　"同步优于序贯且仅限锁死期前"〔待验〕。

第28–29章

- Tammemägi 等，2013 PLCOm2012 模型（第28章）。
- Kastelein 等，2013 Barrett 食管 p53 异常与进展（第28章，〔待核〕）。
- Martincorena 等 2015、2018；Jaiswal 等 2014（第28章，年份与细节请核）。
- Weaver 等 1997 肿瘤逆转（第28章）。
- Ridker 等 2017 CANTOS 肺癌探索性分析；CANOPY-1/-2/-A 结果（第28章）。
- Liaw 等 2004 拉米夫定与晚期肝病进展（第29章）。
- Ford 等 2014 幽门螺杆菌根除与胃癌（第29章）；Wong 等 2004（第29章）。
- Jha 等 2013 戒烟获益的寿命数字（第29章，〔待核〕）。
- IARC 夜班 2A（2019）；很烫饮品 2A（2016）（第29章，〔待核〕）。
- NordICC（Bretthauer 等，2022）数字；NLST 2011 约两成（第29章）。
- Hill 等 2023 PM2.5 与 EGFR 肺腺癌（第29章）。

第30章、第六编编末、尾章、后记、附录甲

以下为本段（第30章、第六编编末、尾章、后记）涉及的〔待核〕条目：

- 第30章：Weaver 1997 的措辞与细节；Welch 等关于过度诊断的讨论；IARC 夜班轮班 2A 类表述；Tomasetti–Vogelstein 争议的说法。
- 尾章：Phoenix Rising 两篇的细节（Li 2010、Huang 2011）；CANOPY 三项试验的出处；SWOG 9346 与 Zhang 2017 的具体数字；Hill 2023 的具体结论措辞。
- 附录甲：全表 39 条的刊名、卷期、页码、数字，均待逐条核对。

判　词

癌不是失控，
是过度服从过期的旧指令。

——本书判词

一个从不吸烟的人得了肺癌。人们先问「为什么是我」，再问「我做错了什么」。本书想换一个问法：这团细胞在照着哪一份旧指令，一步一步做事？

本书把癌读成三样东西互相制造：形状（它长成了什么样）、路（它怎样一步步走到这里）、土（它长在什么样的地方，谁给它放行）。从肺、肝、胃、结直肠到乳腺，五种癌是五个天然实验，各有各的侧重。

凡是本书自己的读法，一律标「待验」，并写明怎样才算错；凡是没有核对过原文的数字，一律标「待核」。书中陪读人物均为虚构，不提供诊疗、用药或剂量建议。

看清不等于改变，可是看清是改变的第一步。

ISBN 979-8-90690-686-1

德麦国际出版社 · Demai International Press
德麦国际专著第 478 号 · 六编三十章 · 约 24 万字
定价 US$20.00