

介绍

在梦中，我试图接住掉落的鸡蛋。

我站在一个看起来很像巴尔的摩的大而肮脏的城市的人行道上，拿着一个带垫子的篮子，抬头看着。每隔几秒钟，我就能看到一个鸡蛋从上面飞速落下来，然后我就跑过去试图用篮子接住它。

它们飞速地朝我飞来，我尽力去接住它们，像外野手的手套一样，我到处跑着，伸出篮子。但是我无法接住它们全部。其中一些，甚至很多，都会砸在地上，把黄色的蛋黄溅得满鞋子和医疗服。我渴望这一切停止。

鸡蛋是从哪里来的？肯定有个人站在楼顶上，或者在阳台上随意地把它们扔下来。但是我看不见他，而且我太忙了，几乎没有时间去想他。我只是四处奔波，试图尽可能多地接住鸡蛋。但是我失败了。当我意识到无论我多么努力，都无法接住所有的鸡蛋时，情绪涌上心头。我感到不知所措，无助。

然后我醒来，又一次宝贵的睡眠机会被毁了。

我们几乎忘记了所有的梦境，但是二十年后，我似乎无法将这个梦从脑海中抹去。当我在约翰霍普金斯医院接受癌症外科医生培训时，这个梦多次侵袭我的夜晚。那是我生命中最美好的时光之一，即使有时候我觉得自己要疯了。我和我的同事们连续工作二十四小时并不罕见。我渴望睡眠，但这个梦总是破坏它。

约翰霍普金斯大学的主刀医生专门治疗像胰腺癌这样严重的病例，这意味着很多时候我们是患者与死亡之间唯一的希望。胰腺癌在没有症状的情况下悄无声息地生长，而当它被发现时，通常已经相当晚期。手术只适用于约 20% 至 30% 的患者。我们是他们的最后希望。

我们的武器是一种叫做 Whipple 手术的方法，它涉及到切除患者胰腺的头部和小肠的上部，即十二指肠。这是一种困难而危险的手术，在早期几乎总是致命的。然而，医生们仍然尝试着进行手术；这就是胰腺癌有多么绝望。在我接受培训的时候，超过 99% 的患者在这种手术后至少存活了 30 天。我们在捕捉这些“蛋”方面已经相当擅长了。

在我生命中的那个阶段，我决心成为尽可能优秀的癌症外科医生。我为了达到现在的位臵付出了很多努力；我的大部分高中老师，甚至我的父母，都没有预料到我能上大学，更别说从斯坦福医学院毕业了。但是越来越多的时候，我发现自己陷入了两难境地。一方面，我喜欢这些手术的复杂性，每次成功完成一次手术我都感到非常高兴。我们切除了肿瘤，我们认为我们捉到了那颗蛋。

另一方面，我开始怀疑“成功”是如何定义的。事实上，几乎所有这些患者都会在几年内死亡。那颗蛋最终还是会摔到地上。我们到底在做些什么？

当我最终认识到这种无效性时，我变得非常沮丧，以至于放弃了医学，转而选择了完全不同的职业。但后来发生了一系列事件，彻底改变了我对健康和疾病的看法。我以全新的方式重新进入医学界，怀抱新的希望。

回到我关于掉落的鸡蛋的梦想，原因就在于我终于意识到解决问题的唯一方法不是变得更擅长接住鸡蛋，而是我们需要设法阻止扔鸡蛋的人。我们必须想办法到达建筑物的顶部，找到那个人，然后解决他。

在现实生活中，我会非常喜欢那份工作；作为一个年轻的拳击手，我有一个相当厉害的左钩拳。但显然，医学要复杂得多。最终，我意识到我们需要以完全不同的方式、不同的心态和不同的工具来处理这种情况——掉落的鸡蛋。

简而言之，这本书就是关于这个的。

第一部分

第一章

长期游戏

从快速死亡到慢性死亡

有一个时刻，我们需要停止仅仅把人们从河里拉出来。我们需要顺流而上，找出他们为什么会掉进去。

—DESMOND TUTU 主教

我永远不会忘记我第一次见到的病人去世的情景。那是我读医学院第二年的早期，我正在一个星期六的晚上在医院做志愿者，这是学校鼓励我们做的事情。但是我们只能观察，因为到那个时候，我们已经知道了足够多的知识，足以造成危险。

在某个时候，一个三十多岁的女人走进急诊室，抱怨呼吸困难。她来自东帕洛阿尔托，这是一个非常富裕的城镇中的一个贫困区。当护士们给她戴上一套心电图导联，并给她戴上一个氧气面罩时，我坐在她身边，试图用闲聊来分散她的注意力。你叫什么名字？你有孩子吗？你感觉这样有多久了？

突然，她的脸上充满了恐惧，开始喘不过气来。然后她的眼睛翻白，失去了意识。

几秒钟之内，护士和医生涌入急诊室，并开始对她进行“急救”，将呼吸管插入她的气道，并注射大量有效药物，试图进行最后的复苏。与此同时，一名住院医师开始对她趴着的身体进行胸外按压。每隔几分钟，每个人都会退后一步，当主治医师将除颤电极贴在她的胸部时，她的身体会因为巨大的电击而抽搐。一切都精确地按照计划进行，他们知道该怎么做。

我缩在角落里，试图不碍事，但正在进行心肺复苏的住院医师注意到了我，说：“嘿，伙计，你能过来帮我一下吗？按照我现在的力度和节奏进行按压，好吗？”

所以，我第一次在一个不是模型的人身上进行按压。但是什么都没有起作用。她就在那张桌子上死去，而我还在不停地敲打她的胸部。就在几分钟前，我还在询问她的家人。一名护士拉起了她的被单，每个人都迅速散开，就像他们来的时候一样。

这对房间里的其他人来说并不罕见，但我感到恐慌和恐惧。到底发生了什么？

我见过很多其他病人死亡，但那个女人的死亡在我心中挥之不去。我现在怀疑她可能是因为大面积肺栓塞而死，但我一直在想，她到急诊室之前发生了什么？如果她能够更好地获得医疗保健，情况会不会有所不同？她悲惨的命运能够改变吗？

后来，作为约翰霍普金斯大学的一名外科住院医生，我了解到死亡有两种速度：快和慢。在巴尔的摩市中心，快速死亡统治着街头，由枪支、刀具和高速汽车造成。尽管听起来很反常，但城市的暴力是培训计划的“特色”。虽然我选择霍普金斯是因为它在肝脏和胰腺癌手术方面的卓越表现，但它平均每天有超过十例穿透性创伤病例，大多数是枪击或刺伤，这意味着我和我的同事们有充足的机会发展我们的外科技能，修复那些年轻、贫困、黑人和男性的身体。

如果创伤主宰了夜晚，那么我们的白天就属于患有血管疾病、胃肠疾病，尤其是癌症的患者。不同之处在于，这些患者的“伤口”是由于生长缓慢、长期未被发现的肿瘤引起的，并且并非所有人都能幸存下来，即使是那些富有的人，那些站在世界之巅的人也不例外。癌症不在乎你有多富有，也不在乎你的外科医生是谁。如果它想找到杀死你的方法，它就会找到。最终，这些缓慢的死亡让我更加困扰。

但这不是一本关于死亡的书。事实上，恰恰相反。

那个女人走进急诊室已经过去了二十五年，我仍然从事医学工作，但方式与我想象中的完全不同。我不再进行癌症手术，也不进行任何其他类型的手术。如果你因皮疹或骨折来找我，我可能帮不上太多忙。

那么，我做什么呢？

好问题。如果你在派对上问我这个问题，我会尽力回避这个对话。或者我会撒谎说我是一名赛车手，这是我长大后真正想成为的职业。（备选方案：牧羊人。）

作为一名医生，我专注于长寿。问题是，我有点讨厌“长寿”这个词。几个世纪以来，一连串的江湖骗子和江湖骗子声称拥有长寿的秘密灵丹妙药，让这个词彻底失去了意义。我不想和那些人扯上关系，也不自大到认为我自己有解决这个困扰人类几千年的问题的简单答案。如果长寿是简单的，那么可能就不需要这本书了。

首先，我要说一下长寿不是什么。长寿并不意味着永生。也不是活到 120 岁或 150 岁，这是一些自称专家现在经常向他们的追随者承诺的。除非有一些重大突破，以某种方式逆转二十亿年的进化历史，使我们摆脱时间的箭头，否则今天活着的每个人和每样东西都将不可避免地死去。这是一条单行道。

长寿并不仅仅意味着我们慢慢衰老，度过更多的生日。这就是发生在一个不幸的希腊神话人物提托诺斯身上的事情，他向众神祈求永生。他高兴地得知众神满足了他的愿望。但是因为他忘记了同时祈求永葆青春，他的身体继续腐烂。糟糕。

我的大多数患者本能地明白这一点。当他们第一次来找我时，他们通常坚持说，如果活得更久意味着在不断衰弱的健康状态下苟延残喘，他们不想活得更久。他们中的许多人目睹了他们的父母或祖父母忍受这样的命运，仍然活着，但身体虚弱或患有痴呆症。他们不想重演长辈的痛苦。在这里，我会制止他们。我说，仅仅因为你的父母经历了痛苦的晚年，或者比他们应该活得更短，不意味着你必须做同样的事情。过去不需要决定未来。你的长寿性比你想象的更具可塑性。

1900年，预期寿命大约不到五十岁，大多数人很可能死于“快速”原因：事故、伤害和各种传染病。此后，慢性死亡取代了快速死亡。阅读本书的大多数人可以预计在七十或八十岁左右去世，几乎全部是由于“慢性”原因。假设你不是那种从事极高风险行为如跳伞、摩托车比赛或发短信开车的人，那么你死亡的几率极高是由我称之为“四骑士”的老年慢性疾病导致的：心脏病、癌症、神经退行性疾病或2型糖尿病及相关代谢功能障碍。为了实现长寿，为了更长时间地活得更好，我们必须理解和面对这些慢性死亡的原因。

长寿有两个组成部分。第一个是你的寿命有多长，也就是你的年龄，但第二个同样重要的部分是你的生活质量有多好。这被称为健康寿命，这是提托诺斯忘记要求的。健康寿命通常被定义为我们在没有残疾或疾病的时期，但我觉得这太过简单。我在身体和心理上都和二十五岁的医学生时一样没有“残疾和疾病”，但是我的二十多岁的自己在身体和心理上都能轻松超过五十岁的我。这只是一个事实。因此，我们对长寿的计划的第二部分是保持和改善我们的身体和心理功能。

关键问题是，我接下来要去哪里？我的未来轨迹是什么？已经到了中年，警示信号随处可见。我参加了高中同学的葬礼，反映出中年开始的死亡风险急剧上升。与此同时，我们三四十岁的人也看着父母逐渐陷入身体残疾、痴呆或长期疾病的困境。这总是令人伤心的，也强化了我一个核心原则，那就是为了创造一个更好的未来，为了让自己走上更好的轨迹，现在就开始思考并采取行动。

任何人追求长寿的主要障碍之一是，我和我的同事在医学培训中所掌握的技能，对抗快速死亡的效果远远超过对抗缓慢死亡的效果。我们学会了修复骨折，用强效抗生素消灭感染，支持甚至替代受损器官，减压严重的脊柱或脑损伤。我们有惊人的能力挽救生命，恢复破碎身体的完全功能，甚至能够使濒临死亡的患者复活。但是，我们在帮助患有慢性疾病（如癌症、心血管疾病或神经系统疾病）的患者逃避缓慢死亡方面成功较少。我们可以缓解他们的症状，并且常常稍微延迟生命的终结，但似乎无法像处理急性问题那样重置时钟。我们在接住鸡蛋方面变得更加娴熟，但我们几乎没有能力阻止它们从一开始就掉下楼。

问题在于，我们对待两组患者——创伤受害者和慢性病患者——采用了相同的基本方案。我们的工作是无论如何都要阻止患者死亡。我特别记得一个案例，一个十四岁的男孩一天晚上被送到急诊室，几乎没有生命迹象。他是一辆本田车的乘客，被一个闯红灯的司机以极快的速度撞击。他的生命体征虚弱，瞳孔固定扩大，表明有严重的头部创伤。他濒临死亡。作为创伤主任，我立即进行了复苏，但就像斯坦福急诊室的那位女士一样，一切都无效。我的同事们希望我宣布他死亡，但我顽固地拒绝了。相反，我继续进行复苏，不停地给他的无生命的身体输血和肾上腺素，因为我无法接受一个无辜的年轻男孩的生命会以这样的方式结束。事后，我在楼梯间哭泣，希望我能够救他。但当他来到我这里的时候，他的命运已经注定了。

这种理念深植于每一个从事医学的人心中：在我的监护下，没有人会死去。我们对待癌症患者的方式也是如此。但很多时候，很明显我们来得太晚了，疾病已经发展到几乎不可避免的死亡阶段。尽管如此，就像对待车祸中的男孩一样，我们尽一切可能延长他们的生命，一直到最后时刻使用有毒且常常痛苦的治疗方法，最多只能多买几个星期或几个月的生命。

问题不在于我们没有努力。现代医学已经投入了大量的努力和资源来对抗这些疾病。但是我们的进展并不尽如人意，除了心血管疾病可能是个例外，我们在工业化世界中将死亡率降低了三分之二，大约用了六十年的时间（尽管还有更多要

做，我们将会看到）。另一方面，癌症的死亡率在过去五十多年里几乎没有改变，尽管公共和私人研究投入了数千亿美元的资金。2型糖尿病仍然是一个严重的公共卫生危机，没有任何减轻的迹象，而阿尔茨海默病和相关的神经退行性疾病正在困扰着我们日益增长的老年人口，几乎没有有效的治疗方法出现在地平线上。

但是在每种情况下，我们都是在错误的时间点进行干预，疾病已经扎根，并且通常已经太迟了 - 当卵子已经开始下降时。每次我不得不告诉一个患有癌症的人她只剩下六个月的生命时，我都感到非常心痛，因为我知道这种疾病可能在她的身体里已经存在了几年，而我们直到现在才能检测出来。我们浪费了很多时间。尽管四骑士疾病的患病率随着年龄的增长而急剧上升，但它们通常比我们意识到的要早开始，并且通常需要很长时间才能致命。即使有人“突然”死于心脏病发作，这种疾病在他们的冠状动脉中可能已经进展了二十年。缓慢的死亡比我们意识到的还要慢。

逻辑结论是我们需要更早地介入，试图阻止四骑士的行动，或者更好的是，完全预防他们的出现。在过去的二十年里，全球范围内的吸烟率大幅下降，部分归功于广泛的吸烟禁令，而我们对晚期肺癌的治疗并没有像吸烟率下降那样显著降低死亡率。这个简单的预防措施（不吸烟）比医学所设计的任何晚期干预措施都拯救了更多的生命。然而，主流医学仍然坚持在诊断点之前等待才进行干预。

2型糖尿病是一个完美的例子。美国糖尿病协会的标准治疗指南规定，当患者的糖化血红蛋白（HbA1c）检测结果为 6.5% 或更高时，可以诊断为糖尿病（正常值为 5.7%）。这些患者接受全面的治疗，包括帮助身体产生更多胰岛素的药物，减少身体产生的葡萄糖的药物，最终使用胰岛素激素将葡萄糖注入他们高度胰岛素抵抗的组织中。

但是，如果他们的 HbA1c 检测结果为 6.4%，意味着平均血糖为 137 mg/dL，比正常值低了三个点，从技术上讲，他们根本没有 2 型糖尿病。相反，他们患有一种称为糖尿病前期的疾病，在这种情况下，标准治疗指南建议进行适量的运动，模糊定义的饮食改变，可能使用一种叫做二甲双胍的血糖控制药物，并进行“年度监测” - 基本上是等待并观察患者是否真的发展为糖尿病，然后再将其视为紧急问题进行治疗。

我认为这几乎是处理 2 型糖尿病的完全错误的方式。正如我们将在第 6 章中看到的那样，2 型糖尿病属于一系列代谢功能障碍的范畴，这些障碍在某人在血液检测中跨越那个神奇的诊断阈值之前就开始了。2 型糖尿病只是最后的终点站。干

预的时间应该是在患者接近那个区域之前；即使是糖尿病前期也已经很晚了。把这种疾病当作感冒或骨折一样对待是荒谬和有害的，因为它不是二元的。然而，太常见的情况是，临床诊断的时候我们才开始干预。为什么这样可以呢？

我认为我们的目标应该是尽早行动，努力防止人们患上 2 型糖尿病和其他疾病。我们应该采取主动而不是被动的方式来处理。改变这种心态必须是我们对抗慢性死亡的第一步。我们希望延迟或预防这些疾病，这样我们就可以长时间生活在没有疾病的状态下，而不是在疾病中苟延残喘。这意味着最佳干预时间是在蛋开始下落之前 - 正如我在自己的生活中发现的那样。

在 2009 年 9 月 8 日，一个我永远不会忘记的日子，我站在加利福尼亚岛的海滩上，当我的妻子吉尔转向我说：“彼得， 我觉得你应该努力变得不那么瘦。”

我被吓得差点把手里的奶酪汉堡掉了下来。“不那么瘦？”我亲爱的妻子居然这么说？

我非常确定我应该得到这个汉堡，以及我另一只手里的可乐，因为我刚刚从洛杉矶游泳到这个岛屿，穿越了 21 英里的开阔海洋，这个旅程花了我 14 个小时，大部分时间都面对着逆流。一分钟前，我还为完成这个人生目标的长距离游泳而兴奋不已。[*2]现在我成了不那么瘦的彼得。

然而，我立刻意识到吉尔是对的。我甚至没有意识到，体重已经飙升到 210 磅，比我十几岁时作为一名少年拳击手的战斗体重多出 50 磅。像很多中年男人一样，我仍然认为自己是一个“运动员”，即使我把自己像香肠一样的身体挤进 36 码的裤子里。那个时候的照片提醒我，我的肚子看起来就像吉尔怀孕六个月时的样子。我已经成为一个真正的“爸爸身材”的骄傲拥有者，而我还没有到四十岁。

血液检查显示出比我在镜子里看到的问题更严重。尽管我疯狂地锻炼并且吃着我认为是健康的饮食（尽管偶尔游泳后吃个奶酪汉堡），但我不知何故变得胰岛素抵抗，这是通往 2 型糖尿病和其他许多糟糕情况的第一步。我的睾酮水平低于同龄男性的第 5 百分位数。毫不夸张地说，我的生命处于危险之中，虽然不是立即，但长期来看肯定如此。我清楚地知道这条路会通向何方。我曾经为那些二十年前和我很相似的人截肢。更近一点，我的家族树上充满了在四十多岁时死于心血管疾病的男性。

在海滩上的那一刻，标志着我对“长寿”这个词的兴趣的开始。我当时三十六岁，站在悬崖边上。刚刚有了我们的第一个孩子奥利维亚的出生，我成为了一个父亲。从我第一次抱着她，她裹在白色的襁褓中，我就爱上了她，并知道我的生活永远改变了。但我很快也会意识到，我的各种风险因素和遗传可能会导致我早期死于心血管疾病。我当时还没有意识到的是，我的情况完全可以解决。

当我深入研究科学文献时，我迅速对了解营养和新陈代谢产生了极大的兴趣，就像我曾经对学习癌症手术一样。因为我天性好奇，我联系了这些领域的顶尖专家，并说服他们指导我追求知识。我想了解我是如何陷入这种状态的，以及这对我的未来意味着什么。我需要找出如何重新回到正轨。

我的下一个任务是尝试理解动脉粥样硬化或心脏病的真正本质和原因，这种疾病在我父亲家族的男性中很常见。他的两个兄弟在五十岁之前死于心脏病发作，第三个兄弟在六十多岁时去世。从那里，我很快就转向了癌症，这一直让我着迷，然后是像阿尔茨海默病这样的神经退行性疾病。最后，我开始研究快速发展的老年学领域，努力理解是什么驱动着衰老过程本身以及如何减缓衰老过程。

或许我最大的收获是现代医学并没有真正掌握如何治疗那些可能会导致我们大多数人死亡的慢性疾病。这部分是因为每个“四骑士”都是错综复杂的，更像是一种疾病过程，而不是像普通感冒那样的急性疾病。令人惊讶的是，这对我们来说实际上是好消息，因为每个“四骑士”都是累积的，是多个风险因素随着时间的推移逐渐累积和复合的结果。事实证明，这些相同的个体风险因素中，许多都相对容易减少甚至消除。更好的是，它们共享某些特征或共同的驱动因素，使它们容易受到我们将在本书中讨论的一些相同策略和行为变化的影响。

医学最大的失败在于试图在错误的时间尺度上治疗所有这些疾病，即在它们根深蒂固之后，而不是在它们扎根之前。因此，我们忽视了重要的预警信号，并错过了在我们仍然有机会击退这些疾病、改善健康状况并潜在延长寿命的时机。

只举几个例子：

- 尽管医学界在对四骑士的根本原因上投入了数十亿美元的研究资金，但却对其根本原因犯了严重错误。我们将探讨一些关于每个疾病起源和原因的有希望的新理论，以及可能的预防策略。
- 您在年度体检时收到并讨论的典型胆固醇检测报告，以及其背后的许多假设（例如“好”和“坏”胆固醇），误导并过于简化，以至于毫无用处。它并不能

告诉我们关于您死于心脏病的实际风险足够多的信息，而我们对于阻止这个杀手所做的努力也远远不够。

- 数百万人正遭受一种鲜为人知且被低估的肝脏疾病，这是 2 型糖尿病的潜在前兆。然而，处于这种代谢紊乱早期阶段的人往往会在血液检测结果中得到“正常”范围内的值。不幸的是，在当今不健康的社会中，“正常”或“平均”与“最佳”并不相同。
- 导致 2 型糖尿病的代谢紊乱也有助于促进心脏病、癌症和阿尔茨海默病。解决我们的代谢健康问题可以降低每个骑士的风险。
- 几乎所有的“饮食”都是相似的：它们可能对某些人有帮助，但对大多数人来说是无用的。我们将不再争论饮食，而是专注于营养生物化学——即您所摄入的营养物质组合如何影响您自身的新陈代谢和生理机能，以及如何利用数据和技术来找到最佳的饮食模式。
- 有一种特定的宏量营养素比大多数人意识到的更需要我们的关注：不是碳水化合物，也不是脂肪，而是蛋白质在我们年龄增长时变得至关重要。
- 运动是迄今为止最有效的长寿“药物”。没有其他干预措施能像运动一样延长我们的寿命并保护我们的认知和身体功能。但大多数人做得远远不够，而且错误的运动方式可能会带来同样多的伤害和好处。
- 最后，正如我通过艰难的方式学到的那样，如果我们忽视了情绪健康，追求身体健康和长寿就毫无意义。情绪上的痛苦会对我们的健康造成严重破坏，因此必须加以解决。

—

为什么世界需要另一本关于长寿的书？在过去的几年里，我经常问自己这个问题。在这个领域，大多数作家都属于某些特定的类别。有些人是真正的信徒，他们坚持认为如果你遵循他们特定的饮食（越严格越好），或者以某种特定的方式进行冥想，或者食用某种特定类型的超级食物，或者正确维护你的“能量”，那么你就能够避免死亡并永远活下去。尽管他们在科学严谨性方面常常欠缺，但他们的热情却弥补了这一点。

在光谱的另一端，有些人坚信科学很快就会找到如何解开衰老过程的方法，通过调整某些晦涩的细胞通路，或延长我们的端粒，或者“重新编程”我们的细胞，使我们不再需要衰老。尽管在我们的有生之年这似乎极不可能，但科学确实在我们

对衰老和四骑士疾病的理解方面取得了巨大的飞跃。我们学到了很多，但棘手的部分是如何将这些新知识应用于实验室之外的真实人群，或者至少在这种高深科学无法将长寿变成一颗药丸的情况下如何保护自己。

这是我对我的角色的理解：我不是一个实验室科学家或临床研究人员，而更像是一个翻译者，帮助您理解和应用这些见解。这需要对科学的彻底理解，同时也需要一些艺术，就像我们将莎士比亚的诗歌翻译成另一种语言一样。我们必须准确理解单词的含义（科学），同时捕捉到语气、细微差别、感觉和节奏（艺术）。同样，我对长寿的方法坚定地根植于科学，但在确定如何以及何时将我们的知识应用于您身上时，也需要一定的艺术，考虑到您的特定基因、历史和习惯以及目标。

我相信我们已经知道的足够多，可以改变曲线的走向。这就是为什么这本书叫做《超越寿命》。我用这个词的两个意思：活得更久和活得更好。与提托诺斯不同，您可以超越预期寿命，享受更好的健康，从生活中获得更多。

我的目标是为长寿的实践创建一个可行的操作手册。这是一个指南，将帮助你活得更久。我希望能够说服你，只要有足够的时间和努力，你有可能延长你的寿命十年，健康寿命可能延长两年，这意味着你可能希望像比你年轻二十岁的人一样正常运转。

但我在这里的意图不是告诉你应该做什么；而是帮助你学会如何思考去做这些事情。对我来说，这是一段旅程，一个痴迷的学习和反复试验的过程，始于那天在卡塔利娜岛的岩石海岸。

更广泛地说，长寿需要一种改变医学方法的方法，这种方法将我们的努力引导到预防慢性疾病和改善我们的健康年限上，并且现在就开始行动，而不是等到疾病发作或我们的认知和身体功能已经下降。这不是“预防性”医学；这是积极主动的医学，我相信它不仅有可能改变个人的生活，还有可能减轻我们整个社会的大量痛苦。这种变革不是来自医疗机构，它只会在患者和医生要求时才会发生。

只有通过改变我们对医学本身的方法，我们才能到达屋顶并阻止鸡蛋掉落。我们中没有人应该满足于在底部奔波以试图接住它们。

[跳过注释](#)

*1 HbA1c 测量血液中糖基化血红蛋白的含量，这使我们能够估计患者过去 90 天左右的平均血糖水平。

*2 这实际上是我第二次完成这次穿越。几年前，我从加利福尼亚岛游到洛杉矶，但反向游需要多花四个小时，因为有洋流的影响。

第二章

医学 3.0

重新思考慢性病时代的医学

当太阳照耀时，是修补屋顶的时候。

—约翰·F·肯尼迪

我不记得我对医学培训的不满情绪是从什么导火索开始的，但我知道末日的开始要归功于一种叫做庆大霉素的药物。在我住院医师第二年的晚期，我有一个重症感染的重症监护室患者。他基本上是靠这种药物维持生命的，这是一种强效的静脉抗生素。庆大霉素的棘手之处在于它有一个非常狭窄的治疗窗口。如果给患者的剂量太少，它不会起作用，但如果给他太多，可能会损坏他的肾脏和听力。剂量是根据患者的体重和药物在体内的预期半衰期来确定的，因为我有点数学怪才（实际上，不只是一点点），所以有一天晚上我想出了一个数学模型，预测了这位患者下一次需要服用药物的精确时间：凌晨 4 点 30 分。

果然，当 4:30 到来时，我们测试了病人，发现他的庆大霉素血液水平已经降到了他需要再次服用的程度。我要求护士给他药物，但与我在医院的住院医生等级上方的ICU 住院医师产生了分歧。她说我不会这样做。等到七点，下一个护理班次上班时再给他。这让我感到困惑，因为我们知道病人必须在两个多小时内基本上没有保护地面对可能致命的严重感染。为什么要等呢？当住院医师离开后，我让护士无论如何给他药物。

那天早上在查房时，我向主治医师介绍了病人，并解释了我所做的事情以及原因。我以为她会欣赏我对病人护理的关注，尽力调整药物剂量，但她却转身对我进行了一番严厉的训斥，这是我从未经历过的。此时我已经连续超过二十四个小时没有休息，但我并没有幻觉。我被大声斥责，甚至被威胁要被解雇，只因为我试图改善我们给一个非常病重的病人输药的方式。没错，我忽视了那位同事（并非直接命令）的建议，这

是我的错误，但主治医师的长篇大论让我震惊。难道我们不应该一直在寻找更好的做事方式吗？

最终，我检点了自己的骄傲，为我的不服从道歉，但这只是众多事件中的一个。随着我在住院期间的进展，我对自己选择的职业产生了越来越多的怀疑。我和同事们一次又一次地发现自己与一种抵制变革和创新的文化发生冲突。当然，医学保守的本质有一些合理的原因。但有时候，整个现代医学的体系似乎如此牢固地根植于传统之中，以至于它甚至无法稍微改变，即使这样的改变有可能拯救那些我们本应关心的人的生命。

在我第五年的时候，被怀疑和挫败感折磨着，我告诉我的上级，我将在六月份离开。我的同事和导师们认为我疯了；几乎没有人会离开住院医生的职位，尤其是在霍普金斯大学还有两年的情况下。但是无论怎样劝阻我都没有用。我把九年的医学培训抛在了脑后，或者看起来是这样，我接受了麦肯锡公司的工作，这是一家著名的管理咨询公司。我和妻子搬到了距离医学（和巴尔的摩）尽可能远的地方，帕洛阿尔托和旧金山这个豪华游乐场。我很高兴。我觉得我浪费了十年的时间。但最终，这个看似绕道的经历改变了我对医学的看法，更重要的是，改变了我对每个病人的看法。

—

结果证明，关键词是风险。

McKinsey 最初雇佣我加入他们的医疗保健实践，但由于我的数量背景（我在大学学习了应用数学和机械工程，计划攻读航空工程的博士学位），他们将我调到了信用风险部门。这是在 2006 年，在全球金融危机爆发之前，除了迈克尔·刘易斯的《大空头》中的人物之外，几乎没有人真正了解即将发生的事情的重要性。

我们的工作是帮助美国银行遵守一套新规则，要求它们保持足够的准备金来覆盖意外损失。银行已经很好地估计了预期损失，但没有人真正知道如何处理意外损失，因为按定义，这些损失要难以预测得多。我们的任务是分析银行的内部数据，并提出数学模型，试图根据资产类别之间的相关性来预测这些意外损失，这听起来就像是一个赌博的堆叠。

从最初旨在帮助美国最大银行应对一些监管难题的练习开始，揭示了一个正在酝酿的灾难，而这被认为是它们中最不冒险、最稳定的投资组合之一：优质抵押贷款。到了 2007 年夏末，我们得出了一个可怕但不可避免的结论，即大银行在接下来的两年里将损失的抵押贷款金额将超过他们在过去十年中所赚取的金额。

2007 年末，在连续六个月的全天候工作之后，我们与我们的客户，一家美国主要银行的高层进行了一次重要会议。通常情况下，作为项目的高级合伙人，我的老板会处理

这个演讲。但是他选择了我。“基于你之前的职业选择，”他说，“我怀疑你更适合向人们传递真正可怕的消息。”

这与传递终末诊断并无二致。我站在一个高楼层的会议室里，向银行管理团队讲解那些预示着他们厄运的数字。当我进行演示时，我看到了伊丽莎白·库布勒-罗斯在她的经典著作《死亡与临终》中描述的五个悲伤阶段——否认、愤怒、讨价还价、悲伤和接受——在高管们的脸上闪过。我以前从未在医院以外的地方见过这种情况发生。

—

我在咨询领域的偏离告一段落，但它让我看到了医学中一个巨大的盲点，那就是对风险的理解。在金融和银行业中，理解风险是生存的关键。优秀的投资者不会盲目承担风险；他们会全面了解风险和回报。信用风险的研究是一门科学，尽管不完美，但我在与银行合作时学到了这一点。虽然风险在医学中显然也很重要，但医学界对待风险的方式往往更多地是情感上的而非分析上的。

麻烦始于希波克拉底。大多数人熟悉这位古希腊人的名言：“首先，不要伤害。”它简洁地表达了医生的首要责任，即不要杀死我们的患者，或者做任何可能使他们的病情恶化而不是好转的事情。听起来有道理。只有三个问题：（a）希波克拉底实际上从未说过这些话，(*1) （b）这是虚伪的废话，（c）在多个层面上都没有帮助。

“不要伤害”？真的吗？我们的医学前辈从希波克拉底时代一直到20世纪，许多治疗方法更有可能造成伤害而不是治愈。头痛吗？你可能会成为开颅手术的候选人，或者在你的头骨上钻一个洞。私处出现奇怪的疤痕？当物理医生在你的生殖器上涂抹一些有毒的汞时，尽量不要尖叫。当然，还有千年历史的放血疗法，通常是一个生病或受伤的人最不需要的事情。

尽管“首先不要伤害”的最大困扰在于它暗示最佳治疗选择总是具有最小的即时下降风险，而且很多时候，什么都不做才是最好的选择。每个有价值的医生都有自己的故事来反驳这种荒谬观点。以下是我的一个例子：在我作为住院医生时，我参与了最后一次创伤急诊的呼叫，一个十七岁的孩子腹部上部刺伤，就在他胸骨底端的一个小软骨部位下方。他进来时似乎稳定，但后来开始表现异常，变得非常焦虑。快速的超声检查显示他可能在心包腔内有一些液体，心包是心脏周围的坚韧纤维囊。现在已经是一次全面的紧急情况，因为如果足够的液体积聚在那里，会使他的心脏停止跳动，并在一两分钟内导致他死亡。

没有时间将他送到手术室；他在电梯上很容易就会死去。当他失去意识时，我不得不立即做出一个分秒必争的决定，切开他的胸腔，切开他的心包以减轻对心脏的压力。这是一次充满压力和血腥的手术，但它奏效了，他的生命体征很快稳定下来。毫无疑

问，这个手术风险极高，给他造成了严重的短期伤害，但如果我不这样做，他可能会在手术室等待更安全、更无菌的手术时死去。快速的死亡不等待任何人。

我在当时必须采取如此激进的行动的原因是风险极不对称：什么都不做-避免“伤害”-很可能导致他的死亡。相反，即使我的诊断是错误的，我们进行的匆忙胸部手术也是相当可存活的，尽管显然不是人们希望在一个星期三晚上度过的方式。在我们使他脱离了即将发生的危险之后，很明显刀尖只是轻微地刺破了他的肺动脉，这是一个简单的伤口，一旦他稳定下来并进入手术室，只需要缝两针就可以修复。他四天后回家了。

风险并不是一定要以任何代价避免的东西；相反，我们需要理解、分析和应对风险。我们在医学和生活中所做的每一件事情都是基于风险与回报的某种计算。你午餐吃了一份来自全食超市的沙拉吗？这些蔬菜上可能有大肠杆菌的几率很小。你开车去全食超市买吗？这也有风险。但总体来说，那份沙拉对你来说可能是有益的（或者至少比你可能吃的其他东西更好）。

有时候，就像我那个十七岁的刺伤受害者的情况一样，你必须冒险一试。在其他不那么紧迫的情况下，你可能需要在让患者接受结肠镜检查（虽然有轻微但真实的受伤风险）和不进行检查、可能错过癌症诊断之间做出更谨慎的选择。我的观点是，一个从未造成任何伤害，或者至少从未面对伤害风险的医生，可能也从未真正帮助过患者。而且就像我那个十几岁的刺伤受害者的情况一样，有时候什么都不做才是最冒险的选择。

我其实有点希望希波克拉底能够亲眼目睹那个被刺伤的孩子的手术，或者任何现代医院环境中的手术。他一定会被所有这些东西震撼到，从精密的钢器械到抗生素和麻醉药物，再到明亮的电灯。

虽然我们确实要感谢古人，比如医学院给我词汇注入了两万个新词，其中大部分源自希腊语或拉丁语，但是从希波克拉底时代到现在，医学的进步并非一蹴而就的。在我看来，医学史上有两个明显的时代，而我们现在可能正处在第三个时代的边缘。

第一个时代，以希波克拉底为代表，他去世后的近两千年，我称之为医学1.0。它的结论基于直接观察，并在某种程度上受到纯粹的猜测的支持，其中一些猜测是正确的，一些则不太准确。例如，希波克拉底主张通过散步进行锻炼，并认为“在食物中可以找到优秀的药物；在食物中也可以找到糟糕的药物”，这个观点至今仍然成立。但是医学1.0的很多观点完全错了，比如身体“体液”的概念，这只是众多例子中的一个。希波克拉底最重要的贡献是认识到疾病是由自然引起的，而不是由神的行为引起的，这

是之前的信仰。这一点单独来看，已经是朝着正确方向迈出了巨大的一步。所以很难对他及他的同时代人过于苛责。他们在没有科学或科学方法的理解的情况下尽力而为。你不能使用尚未发明的工具。

医学2.0于19世纪中叶随着疾病的细菌理论的出现而到来，这取代了大部分疾病是由“瘴气”或恶劣空气传播的观念。这导致医生改进了卫生实践，最终发展出了抗生素。但这并不是一个干净的过渡；不是像路易·巴斯德、约瑟夫·利斯特和罗伯特·科赫一天突然发表了他们的开创性研究，然后医学界的其他人立即改变了他们的一切。事实上，从医学1.0到医学2.0的转变是一个漫长而血腥的斗争，历经数个世纪，在很多时候都遭遇到了来自权威机构的顽固抵抗。

考虑一下可怜的伊格纳兹·舍梅尔维斯的情况，他是一位维也纳的产科医生，对他工作的医院中有这么多新妈妈死亡感到困扰。他得出结论，他们奇怪的“产褥热”可能与他和他的同事在早上进行的尸检有关，在下午分娩之前，他们之间没有洗手。当时还没有发现细菌的存在，但舍梅尔维斯仍然相信医生们传播了一些导致这些妇女生病的东西。他的观察结果是最不受欢迎的。他的同事们排斥他，舍梅尔维斯于1865年在一个疯人院中去世。

就在同一年，约瑟夫·利斯特首次成功地展示了无菌手术的原理，使用无菌技术在格拉斯哥的一家医院为一个年轻男孩进行手术。这是细菌病理学的第一个应用。舍梅尔维斯一直是正确的。

从医学1.0转向医学2.0的推动部分是由于像显微镜这样的新技术，但更多地是关于一种新的思维方式。基础可以追溯到1628年，当时弗朗西斯·培根爵士首次阐述了我们现在所知的科学方法。这代表了一个重大的哲学转变，从观察和猜测到观察，然后形成一个假设，正如理查德·费曼指出的，这基本上是一个花哨的词来形容猜测。

下一步至关重要：严格测试假设/猜测以确定其是否正确，也被称为实验。科学家和医生不再使用他们认为可能有效的治疗方法，尽管有大量的个人经验证据相反，而是可以系统地测试和评估潜在的治疗方法，然后选择在实验中表现最好的方法。然而，在培根的论文和青霉素的发现之间过了三个世纪，青霉素是医学2.0的真正改变游戏规则的药物。

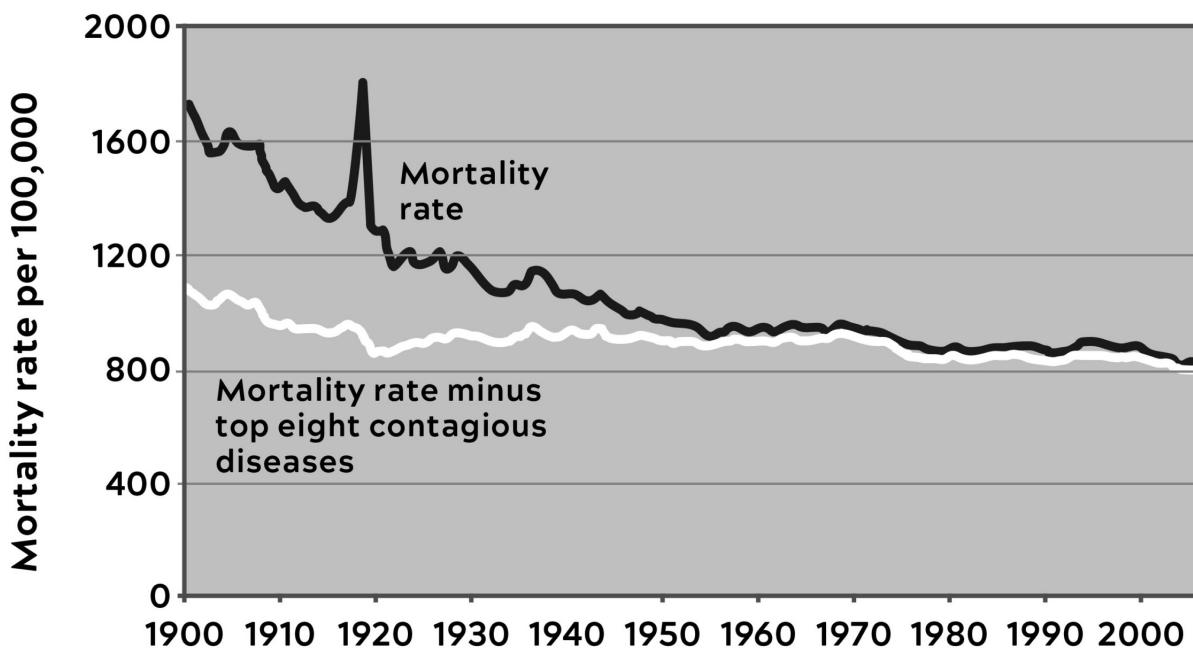
医学2.0是具有变革性的。它是我们文明的一个决定性特征，是一台科学的战争机器，已经根除了像小儿麻痹症和天花这样的致命疾病。它的成功在20世纪90年代和2000年代继续，成功地控制了艾滋病毒和艾滋病，将曾经被认为是威胁全人类的瘟疫转变为可控制的慢性病。我还要把最近治愈丙型肝炎的成就放在同等重要的位置上。我记得在医学院里被告知丙型肝炎是一种不可阻挡的流行病，将在二十五年内完全压垮美国

的肝脏移植基础设施。如今，大多数病例可以通过短期用药治愈（尽管药物非常昂贵）。

或许更令人惊讶的是，在2020年初疫情爆发不到一年的时间里，不仅出现了一种有效的COVID-19疫苗，而且还出现了几种。在首次死亡病例发生几周后，病毒基因组被测序，使得能够迅速制定针对其表面蛋白的疫苗。COVID治疗的进展也是非常显著的，在不到两年的时间内就出现了多种类型的抗病毒药物。这代表了医学2.0的最佳成果。

然而，医学2.0在对抗癌症等长期疾病方面的成功远不如人意。正如史蒂文·约翰逊在他的书《额外的生命》中指出的那样，虽然像这样的书籍总是吹嘘自从19世纪末以来寿命几乎翻了一番，但其中大部分进展可能完全是由抗生素和改善卫生条件所致。西北大学经济学家罗伯特·J·戈登分析了从1900年开始的死亡数据（见图1），发现如果将八种主要传染病的死亡人数减去，这些疾病在20世纪30年代抗生素的出现后得到了很大程度的控制，整体死亡率在整个20世纪的变化相对较小。这意味着医学2.0在对抗这些疾病方面取得的进展微乎其微。

Figure 1. Change in Mortality Rates Since 1900



来源：戈登（2016 年）。

这张图显示了自 1900 年以来实际死亡率的改善很小，一旦排除了前八种传染病，这些疾病在 20 世纪初抗生素的出现后得到了很大程度的控制。

迈向医学 3.0

在我离开医学的那段时间里，我意识到我和我的同事们被训练成解决早期时代问题的人：医学 2.0 演变出来的急性疾病和伤害。那些问题的事件视界要短得多；对于我们的癌症患者来说，时间本身就是敌人。而我们总是来得太晚。

直到我在数学和金融的世界中度过了我的小休假，每天都在思考风险的本质，这一点才变得如此明显。银行的问题与我的一些患者面临的情况并没有太大的不同：他们看似微小的风险因素随着时间的推移逐渐累积成了一场无法阻挡的不对称灾难。慢性疾病以类似的方式发展，经过数十年的积累，一旦根深蒂固，很难消除。例如，动脉粥样硬化在一个人出现冠状动脉“事件”可能导致死亡之前的几十年就开始了。但是，这种事件，通常是心脏病发作，往往标志着治疗开始的时刻。

这就是为什么我们认为我们需要一种新的思考方式来对待慢性疾病、治疗方法以及如何保持长期健康。这种新医学的目标，我称之为医学3.0，不是简单地修补人们的身体问题然后让他们离开，希望一切都好起来，而是要预防肿瘤的出现和扩散。或者避免第一次心脏病发作。或者阻止某人走向阿尔茨海默病的道路。我们的治疗方法、预防和检测策略需要根据这些疾病的特性进行改变，因为它们有着漫长而缓慢的前奏。

在我们这个时代，医学的变化已经显而易见。许多专家一直在预测一个光辉的新时代，即“个性化”或“精准”医学的时代，我们的护理将根据我们的确切需求进行定制，甚至到我们的基因层面。这显然是一个值得追求的目标；很明显，即使是表现出相同上呼吸道疾病的两个患者也并非完全相同。对一个患者有效的治疗对另一个患者可能无效，这可能是因为她的免疫系统反应不同，也可能是因为她的感染是病毒性而不是细菌性的。即使在现在，仍然非常难以区分，导致数百万份无效的抗生素处方。

在这个领域，许多思想家认为这个新时代将由技术的进步推动，他们很可能是正确的；然而，与此同时，技术（到目前为止）在很大程度上是一个限制因素。让我解释一下。一方面，改进的技术使我们能够收集比以往任何时候都更多的患者数据，患者们自己也能更好地监测自己的生物标志物。这是好事。更好的是，人工智能和机器学习正在被利用来尝试消化这些大量的数据，并提出比我们现在拥有的基于简单风险因素的计算器更明确的心脏病风险评估。其他人指出了纳米技术的可能性，这种技术可以使医生通过注入到血液中的微小生物活性颗粒来诊断和治疗疾病。但纳米机器人还没有出现，除非有重大的公共或私人研究推动，否则它们可能要过一段时间才能成为现实。

问题在于我们对个性化或精准医学的理念仍然比实现其全部承诺所需的技术要领先一些。这有点像自动驾驶汽车的概念，它已经被讨论了几乎与汽车相撞、造成人员伤亡的时间一样长。显然，尽可能地消除人为错误是一件好事。但是我们的技术直到今天才赶上了我们几十年来一直持有的愿景。

如果你在 1950 年代想要制造一辆“自动驾驶”汽车，你最好的选择可能是将一块砖头绑在油门上。是的，这辆车可以自己前进，但它无法减速、停下来或转弯以避开障碍物。显然这不是理想的情况。但这是否意味着自动驾驶汽车的整个概念不值得追求？不，这只意味着在当时我们还没有现在拥有的工具来帮助车辆实现自主和安全运行：计算机、传感器、人工智能、机器学习等等。这个曾经遥不可及的梦想现在似乎已经触手可及。

在医学领域也是类似的情况。二十年前，我们还在用砖块比喻性地固定油门。如今，我们正接近一个可以开始运用适当技术来推动对患者作为独特个体的理解的时刻。例如，医生们传统上依赖两个测试来评估患者的代谢健康：一个是每年进行的空腹血糖测试；或者前面提到的HbA1c测试，它可以估算出患者过去90天的平均血糖水平。但

是这些测试的用途有限，因为它们是静态的、回顾性的。因此，我的许多患者戴着一种实时监测血糖水平的设备，这使得我可以以具体、细致、反馈驱动的方式与他们讨论营养问题，而这在十年前甚至都不可能。这种技术被称为连续血糖监测（CGM），它让我能够观察他们个体的代谢如何对某种饮食模式做出反应，并迅速调整他们的饮食。未来，我们将拥有更多类似这样的传感器，这将使我们能够更快、更精确地定制我们的治疗和干预措施。自动驾驶汽车将更好地跟随道路的曲线和转弯，避免掉进沟渠。

但在我看来，医学 3.0 并不真正关乎技术；相反，它需要我们的思维方式发生变革，我们对待医学的方式发生转变。我将其分为四个主要点。

首先，医学 3.0 更加强调预防而非治疗。挪亚何时建造方舟？早在开始下雨之前。医学 2.0 试图找出如何在开始下雨后保持干燥。医学 3.0 研究气象学，并试图确定我们是否需要建造更好的屋顶或船只。

第二，医学 3.0 将患者视为独特的个体。医学 2.0 将每个人都视为基本相同，遵循作为循证医学基础的临床试验结果。这些试验采用异质输入（研究中的人员）并得出同质结果（所有这些人的平均结果）。循证医学随后坚持我们将这些平均结果应用于个体。问题在于没有一个患者是严格平均的。医学 3.0 将循证医学的结果进一步深入研究，以确定我们的患者与研究中的“平均”对象相似或不同，并确定其结果是否适用于他们。可以将其视为“循证启示”的医学。

第三个哲学转变与我们对风险的态度有关。在医学 3.0 中，我们的出发点是对风险的诚实评估和接受，包括不采取任何行动的风险。

有许多例子说明了Medicine 2.0对风险的错误认识，其中最为严重的之一就是与绝经后激素替代疗法（HRT）有关。在2002年《妇女健康倡议研究》（WHI）的结果公布之前，HRT一直被视为标准做法。这项涉及数千名年长妇女的大型临床试验比较了接受HRT和不接受HRT的妇女在多种健康结果上的差异。研究报告称，接受HRT的妇女中，乳腺癌风险相对增加了24%。全球各地的头条新闻都谴责HRT是一种危险的、致癌的疗法。突然间，基于这项研究，激素替代治疗几乎成为禁忌。

这份报告中提到的风险增加了24%，听起来确实令人害怕。但是似乎没有人在意这项研究中女性患乳腺癌的绝对风险增加微不足道。在接受激素替代疗法的组中，大约每一千名女性中就有五名患上乳腺癌，而在未接受激素替代疗法的对照组中，每一千名女性中有四名患上乳腺癌。绝对风险增加仅为0.1个百分点。激素替代疗法可能会导致每一千名患者中多出一个乳腺癌病例。然而，这种微小的绝对风险增加被认为超过了任何好处，这意味着绝经期妇女可能会遭受潮热、盗汗、骨密度和肌肉质量的丧失以

及其他不愉快的绝经症状，更不用说潜在增加的阿尔茨海默病风险了，我们将在第9章中看到。

医学2.0宁愿完全放弃这种疗法，基于一项临床试验，而不是试图理解和解决其中的细微差别。医学3.0会考虑这项研究，同时认识到其不可避免的局限性和内在偏见。医学3.0提出的关键问题是，这种干预措施——激素替代疗法，在超过65岁的大群体中，平均风险的相对小幅增加，是否对我们的个体患者仍然有益，她具有自己独特的症状和风险因素。她与研究人群相似或不同的地方在哪里？一个巨大的差异是：研究中选择的女性实际上没有症状，并且大多数已经绝经多年。因此，这项研究的结果对于处于或刚进入绝经期（并且可能年轻一些）的女性有多大的适用性？最后，对于这种特定的激素替代疗法，是否存在其他可能的解释来解释轻微的风险增加？[*3]

我更广泛的观点是，在个体患者层面上，我们应该愿意对这种疗法的风险、回报和成本提出更深入的问题，以及我们可能做的任何其他事情。

第四个，也许是最大的转变是，Medicine 2.0 主要关注寿命，并且几乎完全致力于延缓死亡，而 Medicine 3.0 更加关注维持健康寿命，即生活质量。

当我上医学院时，健康寿命几乎是一个几乎不存在的概念。我的教授们几乎没有提到如何帮助我们的患者在衰老过程中保持身体和认知能力。几乎从未提到运动这个词。我们在课堂上和住院期间常常连续工作二十四小时，睡眠完全被忽视。我们对营养的教导也很少甚至没有。

今天，至少在Medicine 2.0中承认了健康寿命的重要性，但在我看来，标准定义——没有疾病或残疾的生活期间——是完全不够的。我们希望在生活中得到更多，不仅仅是没有疾病或残疾。我们希望在生命的后半段在各个方面都能茁壮成长。

另一个相关问题是，长寿本身，尤其是健康寿命，并不真正适应我们当前医疗保健系统的商业模式。对于我认为必要的大部分预防性干预措施，几乎没有保险报销代码可以使用来延长寿命和健康寿命。健康保险公司不会支付医生很多钱来告诉患者改变饮食方式，或者监测他的血糖水平以帮助预防他患上2型糖尿病。然而，保险公司会支付给这位患者（非常昂贵的）胰岛素费用，一旦他被诊断出患有糖尿病。同样地，没有任何计费代码可以将患者纳入全面的锻炼计划，以保持她的肌肉质量和平衡感，并增强她对受伤的抵抗力。但是，如果她摔倒并摔断了髋部，那么她的手术和物理治疗将会得到报销。几乎所有的资金都流向治疗而不是预防，而当我说“预防”时，我指的是预防人类的痛苦。继续忽视健康寿命，就像我们一直在做的那样，不仅会使人们陷入病痛和悲惨的晚年，而且最终注定会使我们破产。

当我向我的患者介绍这种方法时，我经常谈论冰山，特别是那些结束了泰坦尼克号的首次和最后一次航行的冰山。在那个致命的夜晚，晚上 9 点 30 分，这艘巨大的蒸汽船收到了另一艘船发来的一条紧急消息，说它正朝着一个冰区前进。这条消息被忽视了。一个多小时后，另一艘船通过电报发出了一条警告，说船的航道上有冰山。泰坦尼克号的无线电操作员正忙于试图在拥挤的无线电波中与纽芬兰通信，他通过摩尔斯电码回复道：“滚开；闭嘴。”

还有其他问题。在能见度差的雾夜，船只以过快的速度行驶。水面异常平静，使船员产生了一种虚假的安全感。虽然船上有一副望远镜，但它们被锁起来，没有人有钥匙，这意味着船上的守望者只能依靠自己的肉眼。在最后一次无线电通话后的 45 分钟，守望者发现了前方仅 500 码处的致命冰山。每个人都知道那是如何结束的。

但是，如果泰坦尼克号有雷达和声纳（这些设备直到二战后的十五年才得到发展），会怎样呢？或者更好的是，如果有 GPS 和卫星成像呢？船长不再需要试图穿越致命的冰山迷宫，希望一切顺利，他可以在一两天前稍微调整航向，避开整个麻烦。这正是现在船长们所做的，多亏了改进的技术，使得泰坦尼克号式的沉船事件在很大程度上成为过去，只存在于那些多愁善感、配乐过于夸张的电影中。

问题在于，在医学领域，我们的工具无法看得很远。我们的“雷达”，可以这么说，不够强大。例如，用于心脏病初级预防的他汀类药物的最长随机临床试验可能持续五到七年。我们最大的风险预测时间范围是十年。但心血管疾病可能需要几十年才能发展。

医学 3.0 通过更长的视角来看待情况。一个四十岁的人应该关注她三十或四十年的心血管风险状况，而不仅仅是她十年的风险。因此，我们需要比相对短暂的临床试验更长期的工具。我们需要长程雷达、GPS 和卫星成像等等。不仅仅是一个快照。

正如我告诉我的患者，我想成为你船上的导航员。我的工作，就是引导你穿越冰原。我全天候负责冰山的事务。那里有多少冰山？哪些冰山最近？如果我们避开它们，会不会进入其他危险的路径？还有更大、更危险的冰山在地平线上潜伏着，看不见吗？

这使我们想到了 Medicine 2.0 和 Medicine 3.0 之间可能最重要的区别。在 Medicine 2.0 中，你是船上的乘客，被动地被带着前进。Medicine 3.0 对你这位患者提出了更高的要求：你必须了解得更多，具备一定的医学知识，对自己的目标有清晰的认识，并且意识到风险的真实性。你必须愿意改变根深蒂固的习惯，接受新的挑战，必要时走出舒适区。你始终是参与者，从不被动。你面对问题，即使是不舒服或可怕的问题，也不会忽视它们直到为时已晚。你在游戏中有所作为，这是非常字面的。而且你做出重要的决策。

因为在这种情况下，你不再是船上的乘客，而是船长。

*1 “首先，不要伤害”这句话并没有出现在希波克拉底的实际著作中。他敦促医生在对待疾病时“要做两件事情：要么帮助，要么不伤害患者。”这句话是由一位名叫托马斯·因曼的英国贵族十九世纪外科医生改编而来的，他的其他成就是什么都没有。不知何故，它成为了医学界永恒的神圣座右铭。

*2 巴斯德发现了空气传播的病原体和导致食物腐烂的细菌；利斯特发展了无菌手术技术；科赫鉴定了导致结核病和霍乱的病菌。

*3 对数据进行更深入的分析表明，乳腺癌风险的微小增加很可能是由于研究中使用的合成孕激素的类型，而不是雌激素；魔鬼总在细节中。

第三章

目标，策略，战术

阅读本书的路线图

没有战术的战略是通往胜利最慢的道路。没有战略的战术
是失败前的噪音。

—孙子

几年前，我飞往旧金山参加一位大学好友的母亲的葬礼，我称她为贝基。因为贝基的父母住在我上医学院的 Palo Alto 附近，他们多次邀请我共进晚餐。我们经常在他们精心规划和细心维护的花园里用餐，花园是由贝基的母亲 Sophie 设计的。

我记得 Sophie 是一个充满活力、运动能力出众的女人，看起来永远年轻。但自从我结婚将近十五年前，我就再也没有见过她。Becky 告诉我了我错过的事情。从七十多岁开始，Sophie 的身体状况急剧下降，起因是她在园艺时滑倒摔倒，撕裂了肩膀的肌肉。很快，她的背部和颈部疼痛加剧，以至于她无法再在花园里工作或者打高尔夫球，这两个是她退休后最热衷的爱好。她只是坐在家里，感到沮丧。在她生命的最后几年里，她逐渐陷入痴呆症，最终因呼吸道感染在八十三岁时去世。

在她的追悼会上，每个人都认为 Sophie 没有在那个痴呆状态下苦苦挣扎很久是一种“福气”，但当我坐在长凳上时，我反思她过去十年的生活，她无法参与任何让她快乐的活动。相反，她一直在遭受相当大的痛苦。没有人提到这一点。我们聚集在一起悼念 Sophie 的生物死亡，但更让我伤心的是她被剥夺了她最后几年的快乐。

我经常与我的患者谈论 Sophie，不是因为她的故事不寻常，而是因为它如此悲哀地典型。我们都见证了我们的父母、祖父母、配偶或朋友经历类似的痛苦。可悲的是，我们几乎都期望这种情况发生在我们的长辈身上；即使有这种认识，我们

中很少有人采取措施来帮助自己避免这样的命运。即使对于贝基来说，在她母亲艰难的最后几年里照顾她，她自己也不会想到自己会陷入同样的境地。对于我们大多数人来说，未来仍然是一个模糊的抽象概念。

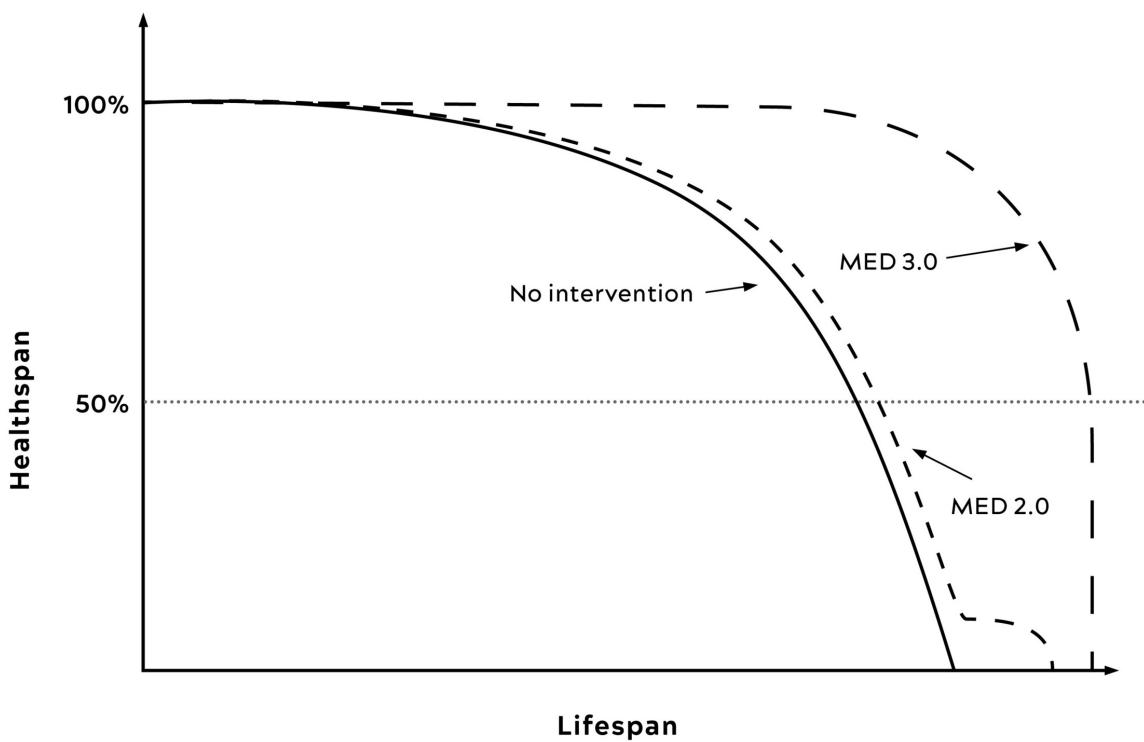
我讲述 Sophie 的故事是为了帮助说明我对长寿的方法论中的一个基本概念，即需要考虑和规划我们生命的后几十年，也就是我们七十多岁、八十多岁、九十多岁甚至更长时间的时光。对于许多人来说，像 Sophie 一样，生命的最后十年并不是一个特别幸福的时期。他们通常会遭受一种或多种“骑士疾病”的折磨以及必要治疗的副作用。他们的认知和身体能力可能在减弱或消失。通常情况下，他们无法参与他们曾经喜爱的活动，无论是园艺、下棋、骑自行车还是其他任何能给他们带来快乐的事情。我称之为“边缘十年”，对于许多人来说，这是一个衰退和限制的时期。

我要求所有的患者为自己勾勒出一个替代未来。在你的后几十年里，你想做什么？你对余生有什么计划？

每个人的答案都略有不同——他们可能想要旅行，或者继续打高尔夫球或在大自然中徒步旅行，或者只是能够和他们的孙子和曾孙子一起玩耍（这是我个人的首选）。这个练习的目的有两个。首先，它迫使人们专注于自己的最终目标，而大多数人可能更愿意避免思考这个问题。经济学家称之为“双曲线贴现”，即人们倾向于选择即时的满足而不是潜在的未来收益，尤其是如果这些收益需要付出辛勤努力的话。其次，它强调了健康寿命的重要性。如果贝基想要在晚年享受健康、有意义的生活，并且不重蹈她母亲的覆辙，她将不得不在现在和那时之间的每个十年里保持并希望改善她的身体和认知功能。否则，衰老的引力将发挥作用，她将像她的母亲一样衰退。

因为我是一个数学家，所以我喜欢用数学函数的方式来可视化寿命和健康寿命，就像下一页上的图 2 一样，这是我为我的患者绘制的众多图表之一。图表的水平或 x 轴代表您的寿命，也就是您将活多久，而垂直或 y 轴代表您的身体和认知功能的一种总和，这是健康寿命的两个与年龄相关的维度。（显然，健康寿命实际上是不可能量化的，但请容忍我的过度简化。）

Figure 2. Lifespan vs. Healthspan in Medicine 2.0 vs. Medicine 3.0



黑线代表您生命的自然轨迹：您在时间零出生，对于我们的图表，我们将假设您的身体和认知健康从一开始就是 100%。直到大约五十岁左右，您的认知和身体健康可能会开始逐渐但稳定地下降，直到您在六十多岁或七十多岁时去世（健康寿命=零）。对于一个出生在狩猎采集者或原始农业部落的人来说，这将是一个不太典型的寿命，前提是他们能够避免因传染病或其他灾难而早逝。

现在看一下典型的现代生活轨迹，用图表上的短虚线表示，标记为“Med 2.0”。由于我们生活的相对舒适和安全，你将活得更长一些。但在中年时期，你会逐渐开始感受到一些变化。你会失去一些年轻时的力量和耐力。你可能会注意到自己偶尔会忘记密码，或者忘记你遇到的人的名字，或者忘记你很久以前看过的电影中演员的名字。你的朋友和同龄人会开始被诊断出患有癌症、心血管疾病以及与高血压、糖尿病或糖尿病前期相关的疾病。你会参加学校朋友的追悼会。

在某个时刻，衰退开始加速。最终，在大约七十或七十五岁左右，你的认知和身体能力将下降到大致一半的水平（用水平虚线表示），我将其随意定义为你无法轻松做你想做的事情的点以下。你受到限制，不好的事情开始更频繁且带来更大的后果。当你四十岁时，在滑雪事故中骨折还能够强壮和有弹性；但当你七十五岁时，功能只有25%时，从路边台阶上摔下来骨折就完全不同了。与此同时，你患慢性疾病的风险呈指数增长。

这就是 Medicine 2.0 的作用。我们治疗你的心脏病、癌症或其他困扰你的疾病，延长你的生命几个月，或者如果你幸运的话，延长几年。这时，寿命/健康寿命曲线在右侧水平延伸，代表着死亡的推迟。但是现在看看这发生的地方：当你的健康寿命已经受损时。这意味着我们延迟了你的死亡，但并没有显著改善你的生活质量——这是 Medicine 2.0 擅长的领域。这是我们大多数人在当前体系中可以期待的边际十年。

现在看一下图表上的长虚线。这代表着你理想的轨迹。这就是你想要的。与其在中年开始缓慢下降，你的整体健康期将保持不变甚至在五十多岁以及之后有所改善。你在五十五岁甚至六十五岁时将比四十五岁时更健康、更强壮，并且在七八十岁甚至更长时间内保持身体健康和认知敏锐，甚至可能更久。你看起来会比护照上的年龄年轻十年，甚至可能是二十年。这条曲线下面有更多的空间，而所有这些空间代表着你更长、更好的生活：更多的时间与家人在一起，追求你的激情，旅行，或继续从事有意义的工作。此外，当你开始衰退时，下降是陡峭但相对较短的。这被称为延长寿命曲线。

在这种情况下，我们的寿命更长，我们更好地活得更久。我们超过了预期的寿命，并且我们也超过了社会对我们晚年生活的期望。我们不再是度过一个糟糕的边缘十年，而是能够在各个方面茁壮成长的“额外十年”——甚至是几十年。这是我们的目标：延迟死亡，充分利用我们额外的岁月。我们余下的生命成为一个享受而不是恐惧的时光。

—

下一个显而易见的问题是：我们如何实现这一目标？我们如何延长寿命的同时延长健康寿命？我们如何通过马术手段阻止死亡，同时减缓甚至逆转身体、认知和情绪的衰退？

我们的计划是什么？

这是大多数人犯错的地方。他们想要捷径，直接进入战术：这是什么要吃（和不吃），这是你应该如何锻炼，这些是你需要的补充剂或药物，等等。有很多声称有答案的书籍，但你现在正在阅读的不是其中之一。相反，我相信这正是我们需要停下来，退后一步的地方，以免我们跳过过程中最重要的一步：战略。

再次看一下开篇的孙子引用：“没有战略的战术是失败之前的噪音。”他当时是在谈论战争，但这同样适用于这里。为了实现我们的目标，我们首先需要有一个战略：一个总体的方法，一个由科学支持、适应我们目标的概念性脚手架或心智模

型，并给我们提供选择。我们具体的战术源于我们的战略，而战略则源于我们的目标。我们现在知道目标是什么，但战略是取得胜利的关键。

人们经常犯的一个大错误是混淆战略和战术，认为它们是一样的。它们并不相同。我喜欢用历史上一场最令人难忘的拳击比赛来解释这个区别：穆罕默德·阿里对阵乔治·福尔曼，这场著名的“丛林之战”于1974年在扎伊尔金沙萨举行。显然，阿里的目标是击败福尔曼，重新夺回他的重量级冠军头衔。阿里面临的问题是，福尔曼年轻、强壮、凶狠，并且被认为有着毁灭性的胜利优势。现在很难想象，那个现在卖台面烧烤炉的开朗家伙，曾经被认为是有史以来最凶恶的拳击手。他被视为无敌的。所有的评论员都一致认为，尽管阿里如此有趣和受人喜爱，但他没有机会——这就是为什么他需要一个战略。

阿里知道自己在某些方面比弗尔曼有一些微小的优势，他更快、更有经验，而且心理更坚强。他也知道弗尔曼脾气火爆，容易发怒。阿里决定不去一拳一拳地对抗弗尔曼，而是试图让这位年轻、经验较少的拳击手耗尽体力，让他感到沮丧和疲惫，从而变得脆弱。如果他能做到这一点，他知道比赛将会更加公平。这是他的策略：让弗尔曼生气，然后让他拼命挥拳，直到他筋疲力尽，阿里才能发起进攻。

从这个策略中产生了现在传为传奇的战术：首先，用一系列直拳攻击弗尔曼，这是一个明显的、甚至是不尊重的拳击动作，肯定会让弗尔曼生气。没有人会这样打世界重量级冠军。然后，阿里让愤怒的弗尔曼在拳台上追逐他，将他逼到绳子边，浪费体力，而他则专注于尽量减少自己受到的伤害——这就是著名的“绳索战术”。

在最初的几轮比赛中，每个人都认为弗尔曼绝对压倒了阿里，包括弗尔曼自己。但是由于阿里的策略是试图耗尽弗尔曼的体力，他训练自己忍受虐待。到了第五轮左右，你几乎可以看到弗尔曼意识到，我已经筋疲力尽了。与此同时，阿里更优越的身体状况意味着他还有更多的体力。他最终在第八轮通过击倒赢得了比赛。

关键是战术是你在实际比赛中所做的事情。战略是更难的部分，因为它需要仔细研究对手，找出他的优势和弱点，并在实际进入比赛之前想出如何利用这些优势和弱点。在这本书中，我们将把这个三部分方法应用于长寿：目标→战略→战术。

我们的战略

进入与弗尔曼的战斗中，阿里知道时间在他这边。他越能让对手激动和浪费能量，同时避免自己被击倒，他在长期内获胜的机会就越大。不幸的是，对我们来说，时间绝对不在我们这边。每一刻我们活着，疾病和死亡的风险都在拉扯着我们，就像重力将跳远运动员拉向地球一样。

当然，并不是你面临的每个问题都需要一个策略。实际上，很多问题都不需要。如果你的目标是避免晒伤，你就不需要一个策略。你可以选择简单的战术，比如涂防晒霜、穿长袖长裤，或者戴个大帽子，或者干脆不在太阳下待着。但是为了活得更长、更好，我们需要一个策略，因为长寿是一个比晒伤更复杂的问题。

[*1]

活得更久意味着延迟四骑士的死亡。这四骑士有一个共同的强大风险因素，那就是年龄。随着年龄的增长，这些疾病中的一个或多个开始在你的身体中生根发芽的风险呈指数增长。不幸的是，我们对于我们的年龄无能为力，但是我们所说的“衰老”到底是什么意思呢？它不仅仅是时间的流逝，而是我们内部发生的事情，在我们的器官和细胞内部，随着时间的推移，熵正在每一天对我们产生作用。

“衰老的特征是生理完整性的逐渐丧失，导致功能受损和对死亡的增加脆弱性，”一篇有影响力的 2013 年论文的作者们写道，他们称之为“衰老的标志”。他们继续写道：“这种恶化是主要的人类重大病理的风险因素，包括癌症、糖尿病、心血管疾病和神经退行性疾病。”

衰老的过程本身使我们容易受到这些疾病的侵害，同时也影响我们的健康寿命。一个突然心脏病发作而死亡的人，并不是在一小时前才生病。疾病在他们体内默默无闻地作祟了几十年。随着年龄的增长，他们自身的防御机制变得虚弱，疾病占了上风。我们在COVID-19大流行中也看到了类似的情况。病毒感染了各个年龄段的人，但是它以极不成比例的数量杀死了年长的人，正是因为它暴露并利用了他们对疾病和死亡的现有脆弱性：他们的免疫系统虚弱，心血管和呼吸系统问题等等。因此，我们的策略必须考虑到衰老的影响，就像阿里在寻找击败弗雷曼的方法时考虑到了自己不断增长的年龄一样。如果没有正确的策略，阿里几乎肯定会输掉这场比赛。

这就是为什么我们不能只是跳过战术，让我告诉你该做什么。如果你心动了，我的建议是暂停一下，深呼吸，静下心来。如果没有对战略和支撑它的科学的理解，我们的战术就没有多大意义，你将永远陷入时尚饮食和流行锻炼以及神奇补品的循环之中。你将陷入“医学 2.0”的思维模式，寻求快速解决问题的方法。成为

一个熟练的战术家的唯一途径是将你的思维方式转变为“医学 3.0”，这首先需要成为一名优秀战略家。

在接下来的章节中，我们将深入探讨衰老过程的一些机制，并且我们还将非常仔细地研究每一种“四骑士”疾病的内部运作。它们是如何开始的？是什么力量驱使它们——内部和外部的力量？它们是如何持续存在的？最重要的是，它们如何被延迟甚至完全预防？正如我们将在下一章中看到的，这就是百岁老人实现非凡长寿的方式：他们将慢性疾病的发作延迟或预防了几十年，相比之下，普通人只能活到平均寿命。

我们还将更详细地研究健康寿命——另一个那些被过度使用而失去了意义的流行词。标准定义是指我们在没有疾病和残疾的生活期间，这个标准设定得太低了。如果我们不生病和卧床不起，那么我们就是“健康”的吗？我更喜欢使用更直接的语言——甚至是那种常常让我的患者感到不舒服的语言。

这是另一种思考方式。寿命涉及死亡，这是二元的：你活着，然后你死了。它是最终的。但在那之前，有时很久之前，大多数人都经历了一个衰退期，我认为这就像以慢动作死亡。当然，对于 Sophie 来说，这是事实，她是 Becky 的妈妈。这可能发生得很快，比如发生了一次严重事故，但通常它发生得如此缓慢，以至于我们几乎察觉不到变化。

我将健康寿命及其恶化分为三个类别或向量进行思考。第一个恶化向量是认知衰退。我们的处理速度变慢。我们无法像过去那样迅速轻松地解决复杂问题。我们的记忆开始逐渐消失。我们的执行功能变得不可靠。我们的个性发生变化，如果持续时间足够长，甚至会失去我们的感知自我。幸运的是，大多数人并不会完全进展到明显的痴呆症，但许多人在年龄增长时会经历一些认知能力的下降。我们的目标是将这种下降最小化。

第二个恶化的向量是我们身体功能的衰退和最终丧失。这可能在认知能力下降之前或之后发生，没有固定的顺序。但随着年龄的增长，虚弱逐渐降临。我们失去肌肉质量和力量，骨密度、耐力、稳定性和平衡能力也随之减退，几乎无法将一袋杂货拿进屋子里。慢性疼痛阻止我们做曾经轻松完成的事情。与此同时，动脉粥样硬化疾病的不可逆进展可能使我们在走到车道尽头取报纸时喘不过气来（如果报纸在我们老了的时候还存在的话）。或者我们可能过着相对积极健康的生活，直到摔倒或遭受一些意外伤害，就像 Sophie 一样，这将使我们陷入一个无法恢复的下降螺旋。

我的病人很少预料到这种衰退会影响到他们。我要求他们对他们理想的未来非常具体。当他们年纪大的时候，他们想做什么？令人惊讶的是，他们的预测往往非常乐观。他们非常自信，他们在七八十岁的时候仍然能够滑雪、踢拳击或者做他们现在喜欢做的其他事情。

然后我停下来解释：看，为了做到那一点，你在那个年龄需要有一定水平的肌肉力量和有氧适应能力。但是即使现在，比如说五十二岁的时候，你的力量和最大摄氧量（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）已经勉强足够做这些事情了，而且几乎可以肯定会从这里开始下降。所以你的选择是（a）接受衰退，或者（b）从现在开始制定一个计划。

无论你晚年的目标有多么雄心勃勃，我建议你熟悉一下被称为“日常生活活动”的东西，这是一份用于评估老年人健康和功能的清单。这份清单包括一些基本任务，比如为自己准备饭菜、不借助他人行走、洗澡和梳洗、使用电话、去杂货店购物、处理个人财务等等。现在想象一下，如果你失去了自己喂养或洗澡的能力，或者无法走几个街区去和朋友喝咖啡，你的生活将会是怎样的。我们现在把这些当作理所当然，但要在老年时继续积极地生活，保持甚至这些最基本的能力，就需要我们开始建立健康的基础并坚持保持。

我相信，第三个也是最后一个恶化的类别与情绪健康有关。与其他类别不同的是，这个类别在很大程度上与年龄无关；它可以影响到外表健康的二十多岁的年轻人，也可以在中年时悄然降临，就像我一样。或者它可以在晚年降临。调查显示，幸福感往往在我们四十多岁时达到最低点（确切地说是四十七岁），但正如我通过痛苦的经历所了解到的，中年的困扰往往早在青春期或童年时期就有了根源。而我们可能直到达到危机点才意识到自己处于危险之中，就像我一样。我们如何应对这种情况对我们的身体健康、幸福感和生存非常重要。

对我来说，长寿作为一个概念，只有在我们同时抵御或避免所有这些衰退的因素时才有意义。没有其中任何一个长寿的组成部分，都不值得太多。活到一百岁，但我们的身心都不完整，这不是任何人愿意选择的事情。同样，拥有最高的生活质量，却在年轻时就被截断，也是不可取的。而在我们老去时保持良好的健康，但没有爱情、友谊和目标，是我不愿意给我最坏的敌人的炼狱。

这里的重要区别在于，虽然真正的死亡是不可避免的，但我们所说的这种衰退却不是如此。并不是每个在八九十岁时去世的人都会经历认知、身体或情感上的衰退。它们是可以预防的，我相信尽管随着时间的推移，它们的引力越来越大，但它们在很大程度上是可选的。正如我们将在后面的章节中看到的，通过正确的策略，认知、身体甚至情感的衰退都可以减缓甚至逆转。

另一个关键点是寿命和健康寿命不是独立的变量；它们是紧密相互关联的。如果你增加肌肉力量并改善心肺健康，你也会比通过服用任何药物组合所能达到的程度大大降低因各种原因导致的死亡风险。同样适用于认知和情绪健康的改善。我们采取的行动来改善健康寿命几乎总会导致寿命延长。这就是为什么我们的策略主要是以改善健康寿命为目标；寿命的好处将随之而来。

策略

医学 2.0 和医学 3.0 之间的关键区别在于我们如何以及何时应用我们的策略。通常情况下，医学 2.0 仅在出现急性问题时介入，例如感染或骨折，提供短期解决方案。在医学 3.0 中，我们的策略必须融入到我们的日常生活中。我们吃、呼吸和睡觉时都在实施它们-字面上。

医学2.0主要依赖两种策略：手术等程序和药物。而在医学3.0中，我们的策略可以归纳为五个领域：运动、营养、睡眠、情绪健康和外源分子，即药物、激素或补充剂。关于分子方面，我不会过多讨论，因为那会使这本书的长度翻倍，但有一点我要说的是，我并不回避药物，因为它们不是“天然”的。我认为许多药物和补充剂，包括降脂药物，在我们的长寿工具箱中是必不可少的物品，我希望在不久的将来，我们将拥有更多更有效的工具。

除了药物和补品之外，我们的第一个战术领域是运动。像“健康寿命”一样，运动是一个我讨厌的过于宽泛的概念，因为它可以包括从公园散步到骑自行车爬山、打网球或在健身房举重等各种活动。这些都算是“运动”，但显然它们有着非常不同的效果（顺便说一句，风险也不同）。因此，我们将把这个被称为运动的东西分解为其最重要的组成部分：力量、稳定性、有氧效率和峰值有氧能力。如果你希望达到寿命和健康寿命的极限，增加这些领域的限制是必要的。再次强调，我的目标不是告诉你如何快速减肥或改善腹部的美观质量。我们希望在保持身体力量、耐力和稳定性的同时，能够自由地摆脱疼痛和残疾。

这是我随着时间变化而改变思维的另一个领域。我过去将营养放在首位，但现在我认为运动是我们的长寿“药物”中最有效的，无论是在寿命还是健康寿命方面。数据是明确的：运动不仅延缓实际死亡，还比任何其他干预措施更好地预防认知和身体衰退。我们运动时也往往感觉更好，所以它可能对情绪健康有一些难以衡量的影响。我希望你不仅了解各种运动的方法，还能理解其中的原因，这样你就能制定适合自己个人目标的计划。

我们的第二个领域是营养。我不会告诉你吃这个不吃那个，也不会为每个人都制定一个特定的饮食方案，我绝对不会在毫无意义的饮食战争中站队，比如低碳水化合物对抗古风饮食对抗素食主义等等。我们将避免这种宗教性的讨论，而是倾向于生化证据。最好的科学研究表明，你吃什么很重要，但首要因素是你吃多少：你摄入多少卡路里。

在这里实现“金发女孩区域”（既不过多也不过少，而是刚刚好）的方法将因多种因素而异。我的目标是让您能够确定最适合自己的饮食模式。但请记住，我们将讨论的所有策略都不是铁板一块；我们寻求尽可能多的反馈意见，以确定哪些方法有效，哪些方法无效。一个好的策略使我们能够采用新的方法并放弃旧的方法，以实现我们的目标。

接下来是睡眠，我和许多人都长期忽视了它。幸运的是，在过去的十年左右，睡眠终于得到了应有的关注。今天，我们对其重要性有了更好的理解，以及当我们的睡眠受到损害时（剧透：很多事情）短期和长期会发生什么问题。没有什么能比得上从一个美好的夜晚醒来的感觉，感觉完全恢复并完全准备好迎接新的一天。良好的睡眠对我们固有的生理修复过程至关重要，特别是对大脑而言，而睡眠不足会引发一系列负面的连锁反应，从胰岛素抵抗到认知能力下降，以及心理健康问题。我曾经也是那些喜欢熬夜并认为睡眠是无聊之人的人之一。长话短说，我以非常戏剧化的方式发现了我是多么错误。我现在确信，Not-Thin Peter的最大问题不是他吃了什么，而是他睡得太少。

最后，我们将探讨情绪健康的重要性，我相信它与健康寿命的其他组成部分一样重要。这是一个我在专业知识上几乎没有经验，但在个人经历上有很多的领域。因此，虽然我没有太多的实验数据和研究可以指出，就像其他章节中那样，但我将分享我自己非常漫长而痛苦的旅程，以应对过去发生在我身上的事情，并纠正我自己的行为并修复我破坏的关系。如果没有其他的话，它可能作为一个警示故事，并促使你考虑自己情绪状态，如果有必要的话。

我将在第 17 章中更详细地讨论我的旅程，但有一句话从那个时期一直在我脑海中挥之不去，几乎像一个口头禅。这是我和我的治疗师埃斯特·佩雷尔在我们共同工作的早期说的一句话。

“你的整个职业生涯都是以让人们活得更久为基础，这不是讽刺吗？”她思考着说，“你却没有将精力投入到减少痛苦、减少情绪上？”

她继续说：“如果你这么不开心，为什么还想活得更久呢？”

她的逻辑是无可否认的，它改变了我对长寿的整体看法。

从基于证据到基于证据的启示

显然，我们的策略必须基于证据是很重要的。不幸的是，追求长寿正是医学2.0最强大的工具——人类随机临床试验——遇到了难题。随机对照试验用于确定相对简单、短期情况下的因果关系。例如，进行一项研究证明防晒霜可以预防晒伤是相当容易的。但是这样的研究在我们追求长寿的过程中有限的用处。

这就是我方法可能会惹恼一些人的地方。循证医学的纯粹主义者要求在采取任何行动之前要有来自随机对照试验（RCT）的数据。这些试验是医学证据的黄金标准，但它们也强调了医学2.0的一些主要局限性，首先是其短期视角。一般来说，最适合通过RCT解决的临床问题是涉及简单干预措施的问题，比如疫苗或降低胆固醇的药物。我们在相对较短的时间内进行治疗，从六个月到最长可能达到五六年，并观察其对特定结果的影响。疫苗是否能减少严重疾病和死亡的发生率？这种药物是否能降低胆固醇并预防高度易感人群的心脏死亡，或者至少心脏病发作？

这种类型的研究是循证医学的基础。但是，如果我们的目标是长寿，情况就变得更加复杂。一年的临床试验，甚至是五年的研究，都无法告诉我们关于需要几十年才能展开的疾病过程的所有信息。对于一个健康的四十岁人来说，永远不会有一个人临床试验来指导心血管预防策略。进行这项研究需要太长时间。此外，在药理学以外的领域，干预措施非常复杂，特别是涉及运动、营养和睡眠。以这种方式研究长寿本身几乎是不可能的，除非我们能够以某种方式选择十万个婴儿，将他们随机分配到四到五种不同的干预措施中，并在他们的一生中跟踪观察。这将（希望能够）得出一个坚实的、以证据为基础的延长寿命和健康寿命的处方。但是，要做到这一点的障碍是不可逾越的，尤其是因为需要一个世纪的时间来完成。

选项B是查看我们拥有的不同类型的数据，然后制定一个在它们之间进行三角定位的策略。这可能不能完全解决问题，但至少可以指引我们朝着正确的方向前进。我们的选项B策略是基于结合来自五个不同数据来源的洞察力，这些数据来源单独看可能不足以采取行动。然而，当它们一起考虑时，它们可以为我们的策略提供坚实的基础。但我们的支持框架必须转变，从仅基于证据到以证据为基础、风险调整的精准医学。

我们的第一个数据来源来自对百岁老人的研究，这些人活到了一百岁甚至更长，并且通常身体健康。他们是极端的异常值，是那个超过我们通常寿命二十年或更多的人群中的一小部分。总体来说，他们推迟或逃避了大多数人致命的疾病，其中许多人保持相当良好的状态。我们想知道他们是如何做到这一点的。百岁老人有什么共同之处？他们分享了哪些基因可能使他们比非百岁老人更具优势？什么解释了他们的生存和明显较慢的衰老速度？最重要的是，我们其他人可以做些什么来效仿他们的好运？

这一证据的可靠性进一步加强了，因为百岁老人代表了我们的“研究对象”——也就是人类。不幸的是，百岁老人的数据几乎完全是观察性的，而非实验性的，因此我们无法真正推断因果关系。百岁老人的生活历程和习惯往往是特殊的，至少可以说，而且他们的数量相对较少，这意味着很难得出坚定的结论。（我们将在下一章节中详细讨论百岁老人。）

接下来，我们转向来自动物“模型”的寿命数据，比如实验室小鼠。在小鼠身上测试改变寿命的策略在伦理和后勤上显然要容易得多，因为小鼠通常只能活两三年，而不是人类。我们有大量关于不同干预措施（包括饮食和外源分子）如何影响小鼠寿命的数据。显然，限制在于小鼠不是人类；许多药物在小鼠身上取得成功，但在人类研究中却惨败。还有其他类型的动物模型，包括一种被称为秀丽线虫的微小蠕虫，常用于研究，以及果蝇、狗、灵长类动物，甚至低等酵母细胞。它们都有各自的优点和缺点。我的经验法则是，如果某种干预措施能够在跨越十亿年进化历程的多个物种中展示出延长寿命或健康寿命的效果，比如从线虫到猴子，那么我倾向于认真对待它。

支持我们战略的第三个重要信息来源是对骑士的人类研究：心血管和脑血管疾病、癌症、阿尔茨海默病及相关神经退行性疾病、2型糖尿病及相关代谢功能障碍。这些疾病是如何开始的？它们如何发展？哪些风险因素有助于引发它们或助长它们？它们共享哪些潜在因素？对于那些患有“晚期”疾病的人来说，有哪些前沿治疗方法？这些治疗方法对于制定预防策略有何启示？我们想要全面了解每一种疾病，理解它们的弱点和脆弱性，就像阿里在比赛前审视弗尔曼一样。

其次，我们考虑从人类和动物模型的衰老研究中获得的分子和机制洞察。我们已经对衰老过程中发生的细胞变化和特定疾病有了很多了解。基于此，我们还提出了一些通过外源分子（例如药物）或行为改变（例如运动）来操纵这些变化的想法。

我们最后的洞察力来源是一种非常聪明的分析方法，称为 Mendelian randomization，简称MR。MR有助于弥合随机对照试验（可以建立因果关系）和纯流行病学之间的差距。我们稍后会详细讨论流行病学，但尽管它在某些情况下已被证明有用，比如确定吸烟与肺癌之间的联系，但在更复杂的情况下它的用处较小。Mendelian randomization有助于在实际难以进行随机实验的情况下，揭示可调整的风险因素（例如LDL胆固醇）与感兴趣的结果（例如癌症）之间的因果关系。它通过让自然界进行随机分配来实现这一点。通过考虑相关基因的随机变异并将其与观察结果进行比较，它消除了许多限制纯流行病学有用性的偏倚和混杂因素。

例如，一些流行病学研究表明低密度脂蛋白胆固醇与癌症风险之间存在反向关系。也就是说，LDL胆固醇较低的人似乎有更高的癌症风险。但这种关系是否具有因果关系呢？这是一个棘手但重要的问题。如果是真的，那就意味着降低LDL胆固醇，比如使用他汀类药物，会增加癌症的风险，这显然是个坏消息。流行病学无法告诉我们因果关系的方向，因此我们转向MR。

通过MR，我们可以研究导致低、中、高水平的低密度脂蛋白胆固醇的基因变异。这些基因是随机发生的，因此它们可以作为一个随机的自然实验的代理。通过研究导致的低密度脂蛋白胆固醇水平和癌症发病率之间的关系，我们可以回答这个问题，而不受传统流行病学中常见的混杂因素的干扰。结果表明，低密度脂蛋白胆固醇并不会引起癌症或增加其风险。如果我们使用相同的技术来研究低密度脂蛋白胆固醇水平对心血管疾病（我们的因变量）的影响，结果表明高水平的低密度脂蛋白胆固醇与心血管疾病的发展有因果关系（我们将在第7章讨论）。

一个敏锐的读者会注意到，这一章节中有一个概念明显地缺失了：绝对的确定性。当我从数学转向医学时，我花了一些时间才理解这一点，但在生物学中，我们很少能像在数学中那样明确地“证明”任何事情。生命系统是混乱、令人困惑和复杂的，我们对即使是相当简单的事物的理解也在不断发展。我们所能期望的最好结果就是减少我们的不确定性。在生物学中，一个好的实验只会增加或减少我们对假设真假的概率的信心。（尽管我们对某些事情可以感到相当确定，比如支持你的医生在给你做手术之前应该洗手并戴上无菌手套的证据。）

在没有多个、重复、长达数十年的随机临床试验来确切回答我们的问题的情况下，我们被迫以概率和风险的角度思考。从某种意义上说，这有点像制定投资策略：我们正在寻找最有可能的策略，基于我们现在所知，以实现对我们的资本来说超过平均水平的回报，同时在我们个人对风险的容忍度范围内运作。在华尔街，获得这样的优势被称为阿尔法，我们将借用这个概念并应用于健康。我提议

通过一些非传统但非常合理的生活方式改变，你可以将对寿命和健康寿命的最严重威胁降到最低，并实现你自己的长寿阿尔法。

我在这里的目标是为您提供一套工具，您可以根据自己的具体情况使用——无论您需要关注血糖调节、体重、身体状况、阿尔茨海默病风险等等。您个人的策略永远不应该是静态的，而是会根据需要而发展，因为您在生活中面临各种不确定性的旅程中，以及我们对衰老科学和癌症等疾病的了解越来越多。随着您自身情况的变化，您的策略可以（而且必须）改变，因为正如伟大的哲学家迈克·泰森曾经说过：“每个人都应该有一个计划，直到他们被打在嘴巴上。”

乔治·福尔曼本可以用得上的建议。

[跳过注释](#)

*1 尽管避免晒伤是一个绝对好主意，因为它会导致皮肤老化，更不用说黑色素瘤的风险了。

*2 要使 MR 正常工作，必须满足一定条件。首先，被考虑的遗传变异必须与感兴趣的风因素相关联（这被称为相关性假设）；其次，遗传变异与结果没有共同的原因（这被称为独立性假设）；第三，遗传变异除了通过风险因素影响结果外，不会影响结果（这被称为排除限制假设）。

第二部分

第四章

百岁老人

年纪越大，健康状况越好

威士忌是一种好药。它能使你的肌肉保持柔软。

—理查德·奥弗顿，1906 年-2018 年

在晚年，理查德·奥弗顿喜欢用一杯波旁威士忌和几口坦帕甜雪茄来缓解他在德克萨斯州奥斯汀的生活压力。他坚称自己从不吸入烟雾-这是个明智的选择。奥弗顿先生，正如人们所称呼的，出生于西奥多·罗斯福总统任期，并于 2018 年末去世，享年 112 岁。

不甘示弱的英国一战老兵亨利·阿林汉姆将自己 113 岁的寿命归功于“香烟、威士忌和狂野的女人”。可惜他从未遇到过冒险的法国女人让·卡尔芒，她曾开玩笑说：“我只有一条皱纹，而我正坐在上面。”她骑自行车直到 100 岁，并在 117 岁时继续吸烟。也许她不应该戒烟，因为她在五年后去世，享年 122 岁，成为有史以来最长寿的人。

相对年轻的 106 岁的米尔德里德·鲍尔斯每天下午 4 点准时喝啤酒，她认为“无论何时都是五点钟”。密歇根州大急流城的特蕾莎·罗利归功于她每天喝的健怡可乐，帮助她活到了 104 岁，而伊利诺伊州的露丝·本杰明则说，她活到 109 岁的关键是每天吃培根。“还有土豆，以某种方式，”她补充道。与之相比，意大利的艾玛·莫拉诺每天吃三个鸡蛋，其中两个生吃，直到去世时年龄为 117 岁。

如果我们将是来自土星的流行病学家，我们所依据的只是像《今日美国》和《好家庭》这样的出版物中关于百岁老人的文章，我们可能会得出这样的结论：长寿的秘诀是在 Denny's 享用早餐特餐，配以 Jim Beam 威士忌和一支好雪茄。也许确实如此。另一个可能性是这些名人百岁老人在戏弄其他人。我们无法确定，因为相

关的实验无法进行，尽管我很想打开《美国医学会杂志》看到标题为“充满奶油的巧克力甜甜圈是否能延长寿命？一项随机临床试验。”

我们渴望有一种生活更长、更健康、更幸福的“秘密”。这种渴望驱使我们对那些活得最久的人的特殊习惯和仪式产生痴迷。我们对像卡尔芒夫人这样的人着迷，她似乎逃脱了死亡的引力，尽管她在一生中吸烟或做其他不好的事情。是骑自行车救了她吗？还是其他什么，比如她据说每周消耗一磅巧克力？

更广泛地说，值得问一下：健康的百岁老人实际上有什么共同点？更重要的是，我们能从他们身上学到什么（如果有的话）？他们真的因为他们独特的行为方式，比如喝威士忌，而活得更久吗？还是尽管如此？还是有其他共同因素可以解释他们的极端长寿，或者只是运气而已？

对百岁老人群体进行更严格的研究进一步对“健康”行为的概念产生了怀疑，我无法抵制将其放在引号中。根据在布朗克斯的爱因斯坦医学院由尼尔·巴尔齐拉伊领导的一项关于亚述犹太百岁老人的大规模研究结果显示，百岁老人并不比我们其他人更注重健康。他们可能实际上更糟糕：爱因斯坦研究中的近五百名受试者中有很大一部分饮酒和吸烟，有些人已经持续了几十年。如果有什么的话，研究中的百岁老人男性在七十岁时进行定期锻炼的可能性较小，而与年龄相匹配的对照组则相反。而且许多人超重。所以健康的生活方式就这样了。

百岁老人们仅仅是幸运吗？毫无疑问，他们的年龄使他们成为极端的统计异常值。根据人口普查局的数据，截至 2021 年，美国有将近 10 万名百岁老人。虽然他们的数量在短短 20 年内增加了近 50%，但百岁以上的年龄组仍然只占人口的约 0.03%，即我们中的每 3333 人中只有 1 人。

经过十个十年的岁月，空气变得非常稀薄，非常迅速。活到 110 岁生日的人才有资格加入“超百岁老人”这个超级精英团体，这是世界上最小的年龄组，每时每刻全球只有约 300 名成员（尽管人数有所波动）。为了让你对这个俱乐部的独特性有所了解，就目前而言，全球每有一位超百岁老人，就有大约九位亿万富翁。

然而，没有人能接近卡尔芒夫人的纪录。迄今为止，有记录的寿命最长的人是宾夕法尼亚州的萨拉·诺斯，她在 1999 年去世时只有 119 岁。自那时以来，世界上最长寿的人很少超过 117 岁，而且几乎都是女性。虽然有些人声称自己活了 140 岁或更长时间，但卡尔芒夫人仍然是唯一被证实活过 120 岁的人，这使一些研究人员推测这可能是人类寿命的上限，编码在我们的基因中。

我们对一个稍微不同的问题感兴趣：为什么有些人能够轻松度过 80 岁的关口，而对于我们大多数人来说，这已经是终点线了？他们的异常长寿和异常健康的主要原因可能是基因吗？

斯堪的纳维亚双胞胎的研究发现，基因可能仅对人类寿命总体变异的20到30% 负责。问题在于，你年龄越大，基因的作用就越重要。对于百岁老人来说，基因似乎非常重要。根据自1995年以来一千名受试者的新英格兰百岁老人研究数据显示，成为百岁老人的姐妹使你自己达到这个年龄的可能性增加了八倍，而百岁老人的兄弟则有十七倍的可能庆祝他们的百岁生日（尽管因为这些受试者在同一个家庭中长大，生活方式和习惯可能相似，所以这一发现也可能是由于一些环境因素）。如果你没有百岁老人的兄弟姐妹，下一个最好的选择是选择寿命长的父母。

这就是为什么我对从患者那里获取详细的家族史如此重视的一部分：我需要知道你的亲属是何时以及为何去世的。从基因的角度来说，你有哪些可能的“冰山”呢？如果你的家族树中确实有百岁老人，那么请接受我的祝贺。毕竟，这样的基因是一种继承的幸运。但在我的家族中，如果你能活到退休年龄，那就算不错了。所以，如果你和大多数读者一样，你的基因可能不会让你走得太远。为什么我们还要费心去追问这个问题呢？

因为我们正在探索一个更相关的问题：我们是否可以通过我们的行为，以某种方式获得与百岁老人通过基因“免费”获得的相同好处？或者更技术性地说，即使我们没有他们的基因型，我们是否可以模仿百岁老人的表型，即使我们缺乏他们的基因型，也能够抵抗疾病并长寿？如果我们聪明、有策略并且有意识地去做，我们是否有可能活过我们自己的预期寿命？

如果对这个问题的答案是肯定的，正如我所相信的那样，那么了解这些精算彩票得主的内部运作——他们如何实现他们的极端长寿——是一个值得的努力，可以为我们的策略提供信息。

当我开始对长寿感兴趣时，我最担心的是我们会以某种方式找到如何延迟死亡而不延长人们健康期的方法，就像提托诺斯（和医学 2.0）一样。我的错误是假设这已经是长寿者的命运，他们所有人基本上都被判定要在养老院或其他长期护理下度过他们的额外岁月。

从全球多个大型百岁研究的数据中深入观察，我们可以看到一个更加令人有希望的画面。确实，许多百岁老人处于相对脆弱的状态：美国100岁及以上人群的总死亡率高达36%，这意味着如果奶奶已经101岁了，她在接下来的十二个月内有三分之一的几率去世。死神已经敲响了她的门。进一步挖掘，我们发现许多最年长的老人死于肺炎和其他机会性感染，而一些百岁老人，比如卡尔芒夫人，确实是因为所谓的老年而去世。但绝大多数人仍然像我们其他人一样，屈服于衰老的疾病-四骑士。

关键的区别，本质的区别在于，他们往往比我们其他人晚很多年才会发展出这些疾病——如果他们真的会发展出来的话。我们不是说晚两三年，甚至不是晚五年；我们说的是几十年。根据波士顿大学的托马斯·珀尔斯和他的同事们进行的研究，他们负责运营新英格兰百岁老人研究项目，普通人群中五分之一的人在七十二岁时会被诊断出某种类型的癌症。而在百岁老人中，这个五分之一的比例要到一百岁时才达到，几乎晚了三十年。同样，普通人群中四分之一的人在七十五岁时会被诊断出明显的心血管疾病；而在百岁老人中，这个比例只有在九十二岁时才达到。对于骨质流失或骨质疏松症来说，百岁老人比普通人晚十六年才会受到影响，中风、痴呆症和高血压也是如此：百岁老人晚得多，甚至可能根本不会受到这些疾病的影响。

他们的长寿不仅仅是延缓疾病的结果。这些人通常也经常打破老年时期的痛苦和衰退的刻板印象。Perls、Barzilai和其他研究人员观察到，百岁老人的整体健康状况通常相当不错，这也不是大多数人所期望的。这并不意味着每个活到那么大年纪的人都会打高尔夫球和跳伞，但是Perls的95岁及以上的研究对象在认知功能和执行日常生活任务（如做饭和修剪自己的脚趾甲）的能力的标准评估中表现得非常好，这些看似简单的工作在老年时期变得极具挑战性。

有趣的是，尽管女性百岁以上的人数至少是男性的四倍，但男性在认知和功能测试中的得分普遍较高。这一点起初可能看起来有些矛盾，因为女性的平均寿命明显比男性长。珀尔斯认为这是一种选择过程，因为男性在中年开始更容易患心脏病和中风，而女性则将这种脆弱期推迟了十年或二十年，并且不太容易因这些疾病而死亡。

这种情况往往会淘汰男性群体中较为虚弱的个体，所以只有那些相对健壮的男性才能活到一百岁，而女性则更能够在年龄相关的疾病和残疾下存活更长时间。珀尔斯将此描述为“一把双刃剑”，因为女性寿命更长但健康状况较差。“男性往往身体状况更好，”他曾说过。（作者们没有对此进行测量，但我猜想这可能与男性平

均拥有更多肌肉量有关，而肌肉量与寿命更长和更好的功能有着高度相关性，我们将在运动章节中进一步讨论这一点。）

但即使他们在他们的第十一个十年里并不处于如此良好的状态，与其他人口相比，这些个体已经享受了许多额外的健康寿命。他们的健康寿命和寿命都非常长。更令人惊讶的是，Perls的团队还发现，超过百岁的人和“半超过百岁的人”（105至109岁）实际上往往比普通百岁老人更健康。这些是超级幸存者，在那个高龄阶段，寿命和健康寿命几乎是一样的。正如Perls和他的同事在一篇论文中所说，“你越老，你就越健康。”

在数学术语中，百岁老人的基因使他们在时间上发生了相位移动，也就是说，他们的整个寿命和健康寿命曲线向右移动了十年或二三十年！他们不仅活得更久，而且在几乎整个生命中，他们的健康状况比同龄人更好，生物学上也比他们年轻。当他们六十岁时，他们的冠状动脉与三十五岁的人一样健康。八十五岁时，他们的外貌、感觉和功能可能与六十多岁的人一样。他们看起来比驾驶执照上的年龄小一代。这就是我们试图模仿的效果。

回想一下我们在第三章中介绍的边际十年和奖励十年的概念，以及寿命与健康寿命的图表。因为2.0医学通常在低健康寿命的背景下延长寿命，它延长了发病期的时间，即生命末期的疾病和残疾期。人们在死亡前的病情持续时间更长。相比之下，当百岁老人去世时，他们通常（虽然不总是）比二三十年前去世的人病情和/或残疾的时间要短得多。这被称为发病期的压缩，基本上意味着缩短生命末期的衰退期，并延长健康生活的时间，或者健康寿命。

Medicine 3.0 的一个目标是帮助人们过上更像百岁老人的生活轨迹，只是更好。百岁老人不仅活得更久，而且在更健康的状态下活得更久，这意味着他们中的许多人可以享受到一个、两个甚至三个额外的十年。他们在九十岁时通常比六十多岁的普通人更健康。而且当他们衰退时，衰退通常很短暂。这就是我们想要的：长寿并且功能良好，没有慢性病，并且在生命的最后阶段有更短暂的病痛期。

不同之处在于，虽然大多数百岁老人似乎几乎是偶然地获得长寿和健康，感谢基因和/或好运，但我们其他人必须有意识地努力实现这一点。这就引出了我们的两个问题：百岁老人如何延迟或避免慢性疾病？我们如何做到相同的事情？

—

这就是基因可能起作用的地方——长寿基因，大多数人没有，因为我们没有选择正确的父母。但是，如果我们能够确定给予百岁老人优势的特定基因，也许我们

可以逆向工程他们的表型，即他们的效果。

这似乎是一个相对简单的任务：对几千名百岁老人的基因组进行测序，看看哪些个体基因或基因变异在这个人群中比普通人群更普遍。这些将是您的候选基因。但是当研究人员进行这项工作时，通过全基因组关联研究检查了数千名个体，他们几乎一无所获。这些个体在基因上似乎没有太多共同之处。他们的长寿可能只是纯粹的运气。

为什么长寿基因如此难以捉摸？为什么百岁老人在首次出现时如此罕见？这归结于自然选择。

等一下，你可能会说。我们一生都被教导，进化和自然选择已经无情地优化了我们十亿年，偏爱有益基因并消除有害基因——适者生存，诸如此类。那么为什么我们不都拥有这些有助于长寿的百岁基因呢？为什么我们都还不够“适合”活到一百岁呢？

简单来说，进化并不真的在乎我们能活多久。自然选择赋予了我们一些基因，这些基因在帮助我们发育、繁殖以及抚养后代方面表现出色，也许还能帮助抚养我们后代的后代。因此，大多数人在进入五十岁左右时仍能保持相对良好的状态。然而，在此之后，情况开始变得不太顺利。进化的原因是，在繁殖年龄之后，自然选择的力量大大减弱。那些在中年及以后阶段被证明不利甚至有害的基因并不会被淘汰，因为它们已经传递给了后代。举一个明显的例子：导致男性秃发的基因（或基因）。当我们年轻时，我们的头发浓密而光彩照人，帮助我们吸引异性。但是自然选择并不真的在乎一个五十多岁的男人（或者一个女人）是否有一头浓密的头发。

脱发与寿命无关，对我来说很幸运。但这一普遍现象也解释了为什么可能会在晚年患上阿尔茨海默病或其他疾病的基因并未从我们的基因库中消失。简而言之，自然选择并不关心我们是否在老年患上阿尔茨海默病（或秃头）。这不会影响我们的生殖适应能力。在痴呆症出现之时，我们很可能已经传下了我们的基因。同样，那些会加速中年心脏病或癌症风险的基因也是如此。我们大多数人仍然携带这些糟糕的基因，包括一些百岁老人。事实上，这些相同的基因在早年可能会带来某种优势，这种现象被称为“拮抗性多效性”。

有一个合理的理论认为，百岁老人之所以能够活得这么长，是因为他们还拥有其他一些基因，这些基因能够保护他们免受我们典型基因组中的缺陷的影响，通过预防或延迟心血管疾病和癌症，并在其他人失去认知功能几十年后仍然保持认知功能。但是，尽管自然选择允许有害基因在老年时期蓬勃发展，但它几乎没有任

何作用来促进这些更有益的长寿基因，原因如上所述。因此，似乎没有两个百岁老人走上达到极高寿命的完全相同的基因路径。有很多实现长寿的方法，不仅仅是一两种。

—

话虽如此，在各种研究中出现了一些潜在的长寿基因，而且事实证明，其中一些可能与我们的策略相关。目前发现的最强大的个体基因之一与胆固醇代谢、葡萄糖代谢和阿尔茨海默病风险有关。

你可能听说过这个基因，它被称为APOE，因为它对阿尔茨海默病风险有已知影响。它编码了一种叫做APOE（载脂蛋白E）的蛋白质，参与胆固醇的运输和处理，有三个变体：e2、e3和e4。其中，e3是迄今为止最常见的，但拥有一个或两个e4变体的人似乎将患阿尔茨海默病的风险增加两到十二倍。这就是为什么我会为所有患者测试他们的APOE基因型，我们将在第9章讨论。

然而，APOE的e2变体似乎能够保护其携带者免受痴呆的影响，而且与长寿密切相关。根据2019年一项对七项独立长寿研究进行的大型荟萃分析，总共涉及近三万名参与者，携带至少一个APOE e2（没有e4）的人比标准的e3/e3组合的人更有可能达到极高的老龄化（男性定义为九十七岁，女性定义为一百岁），增加了约30%。与此同时，根据该分析，那些从父母那里各自获得两个e4的人，活到那么长的可能性要少81%。这是一个相当大的差距。

我们将在第9章中更详细地探讨APOE的功能，但它很可能在多个层面上与我们的策略相关。首先，最明显的是，根据变异数的不同，它似乎在延缓（或不延缓）阿尔茨海默病的发作方面发挥作用。这很可能不是巧合，因为正如我们将看到的，APOE在身体中特别是大脑中起着将胆固醇运输到周围的重要作用；一个人的APOE变异数也对葡萄糖代谢有很大影响。它与长寿的强烈相关性表明，我们应该将重点放在认知健康上，并特别关注胆固醇和脂蛋白（携带胆固醇的粒子，在第7章中我们将讨论）以及葡萄糖代谢（第6章）。

研究人员已经确定了另外两个与胆固醇相关的基因，分别是 CETP 和 APOC3，它们也与极长寿（并且可能解释为什么百岁老人很少死于心脏病）相关。但是单独的一个基因，甚至三十多个基因，都不太可能是百岁老人极长寿和健康寿命的原因。更广泛的基因研究表明，可能涉及数百个，甚至数千个基因，每个基因都对极长寿和健康寿命做出自己的小贡献，并且并不存在所谓的“完美”的百岁老人基因组。

对于我们家族中没有百岁老人的人来说，这实际上是个好消息，因为它表明即使在基因水平上也可能没有什么灵丹妙药；即使对于百岁老人来说，长寿可能是一个逐寸而进的游戏，相对较小的干预措施，通过累积效应，可能有助于我们复制百岁老人更长的寿命和健康寿命。换句话说，如果我们想要超过预期寿命并且活得更好更久，我们就必须努力去赢得它——通过小的、渐进的改变。

有一种可能的长寿基因在全球百岁老人的多项研究中浮出水面，这也为我们的策略提供了一些可能的线索。这些是一种名为 FOXO3 的特定基因中的变异数体，似乎与人类的长寿直接相关。

2008 年，夏威夷大学的布拉德利·威尔科克斯和他的同事们报告称，在对夏威夷日裔男性进行长期健康和长寿研究的参与者进行基因分析时，发现了三个与健康老化和长寿强相关的 FOXO3 的 SNP（或变异数体）。此后，几项其他研究也发现，其他一些长寿人群似乎也具有 FOXO3 的突变，包括加利福尼亚人、新英格兰人、丹麦人、德国人、意大利人、法国人、中国人和美国亚述犹太人，这使得 FOXO3 成为少数几个在多个不同族群和地理位置中发现的与长寿相关的基因之一。

FOXO3 属于“转录因子”家族，它调控其他基因的表达方式，即它们是否被激活或“沉默”。我认为它有点像细胞维护部门。它的职责广泛，包括各种细胞修复任务、调节新陈代谢、照顾干细胞以及各种其他的家务事，包括帮助处理细胞废物或垃圾的清理。但它本身并不进行重活，比如拖地、擦洗、小型石膏板修补等。相反，它将工作委托给其他更专业的基因，可以说是它的分包商。当 FOXO3 被激活时，它会激活一般能使我们的细胞更健康的基因。它似乎在预防细胞癌变方面起着重要作用。

这就是我们开始看到一些希望的地方，因为我们自己的行为可以激活或抑制 FOXO3。例如，当我们稍微缺乏营养或进行锻炼时，FOXO3 往往更容易被激活，这正是我们所希望的。

除了 FOXO3 之外，基因表达本身似乎在长寿中起着重要但仍不完全理解的作用。对西班牙百岁老人的基因分析发现，他们显示出极其年轻的基因表达模式，更接近于一个二十多岁的对照组，而不是一个年龄较大的八十多岁的对照组。这些百岁老人如何实现这一点尚不清楚，但可能与 FOXO3 有关，或者与其他尚未知晓的基因表达调控因子有关。

当涉及到极端长寿的遗传学时，我们仍然有更多问题而不是答案，但至少这指向了一个更有希望的方向。虽然你的基因组在可预见的未来是不可改变的，但基因表达可以受到你的环境和行为的影响。例如，一项 2007 年的研究发现，被安排进行定期运动计划的老年人在六个月后转变为更年轻的基因表达模式。这表明遗传和环境都在长寿中起着作用，并且可能有可能实施干预措施，复制至少一些百岁老人的良好遗传运气。

—

我发现将百岁老人视为一项自然实验，可以告诉我们一些关于长寿和更好生活的重要信息是很有用的。只不过在这种情况下，达尔文和门德尔，这位俄罗斯遗传学家，扮演了科学家的角色。这个实验涉及将一组随机的人类基因组暴露在各种环境和行为中。百岁老人拥有在环境 Y 中生存所需的基因组 X 的正确组合（也许还有行为 Z 的帮助）。这个实验并不简单；长寿可能有许多途径，无论是遗传还是其他方面。

大多数人显然不能指望像百岁老人那样长期吸烟和饮酒等一些不良行为。但即使我们不（在许多情况下，也不应该）模仿他们的“策略”，百岁老人仍然可以帮助我们制定策略。他们的超能力在于能够抵抗或推迟慢性疾病的发生，延缓一两甚至三十年，同时保持相对良好的健康状况。

这是我们想要模拟的相位转移。但是，几乎完全专注于帮助我们在患病的情况下延长生命的 Medicine 2.0 并不能帮助我们实现这一目标。它的干预几乎总是太晚了，当疾病已经确立时。我们必须看向时间线的另一端，试图在疾病开始之前延缓或停止疾病的发生。我们必须专注于延迟发病而不是延长疾病的持续时间，而且不仅仅是一种疾病，而是所有慢性疾病。我们的目标是在没有疾病的情况下活得更久。

这指出了 Medicine 2.0 的另一个缺陷，即它通常将这些疾病视为彼此完全无关。例如，我们将糖尿病视为与癌症和阿尔茨海默病无关，尽管它是两者的主要风险因素。这种以疾病为基础的方法反映在国家卫生研究院的“独立”结构中，各个机构专门致力于癌症、心脏病等。我们将它们视为不同的疾病，而我们应该寻找它们的共同点。

“我们正在试图一次攻击心脏病、癌症、中风和阿尔茨海默病，好像这些疾病彼此之间没有关联，”伊利诺伊大学芝加哥分校的老龄化人口学研究专家 S. Jay Olshansky 说道，“事实上，我们随着年龄增长，几乎所有出现问题的根本风险因

素，无论是我们经历的疾病，还是与之相关的虚弱和残疾，都与衰老的基本生物过程有关。”

在下一章中，我们将研究一种特定的干预措施，一种可能在机械水平上减缓或延迟衰老的药物。它可能也与我们的策略相关，但目前意味着我们需要同时进行两种方法。我们需要考虑非常早期的疾病特定预防，这将在接下来几章中详细探讨与四骑士疾病相关的内容。我们还需要考虑非常早期的综合预防，通过共同的驱动因素和风险因素同时针对所有四骑士。

这些方法有重叠之处，正如我们将看到的：例如，通过针对特定的脂蛋白（胆固醇）来降低心血管风险可能也会降低阿尔茨海默病的风险，但不包括癌症。我们采取的措施来改善代谢健康和预防2型糖尿病几乎可以肯定地同时降低心血管疾病、癌症和阿尔茨海默病的风险。某些类型的运动可以降低所有慢性疾病的风脸，而其他类型的运动则有助于保持百岁老人通常通过基因获得的身体和认知弹性。按照医学2.0的标准来看，这种预防和干预的水平可能显得过度，但我认为这是必要的。

最后，我认为百岁老人的秘密归结为一个词：韧性。即使他们吸烟了几十年，他们仍能抵抗和避免癌症和心血管疾病。他们能够保持理想的代谢健康，尽管饮食不好。而且，他们能够在同龄人屈服之后长时间保持认知和身体的健康。正是这种韧性，我们希望培养，就像阿里准备好自己去承受并最终战胜弗尔曼一样。他准备得聪明而彻底，他在比赛前很长时间进行训练，并从开场铃声开始运用战术。他不可能永远持续下去，但他经过了足够多的回合，能够实现自己的目标并赢得比赛。

第五章

吃得少，活得久？

饥饿和健康的科学

遵循他人规则的科学家很难有机会做出发现。

—杰克·霍纳

在 2016 年秋天，我在休斯顿的乔治·布什国际机场与三个朋友会面，开始了一次有些不寻常的假期。我们乘坐飞机飞行了十一个小时，夜间抵达智利的圣地亚哥，在那里喝咖啡、吃早餐，然后再次登机飞行六个小时，穿越 2500 英里的开阔海洋，到达复活节岛，这是世界上人类居住的最孤立的陆地。我们都是四十多岁的男人，但这不是你典型的男人周末。

大多数人之所以知道复活节岛，是因为岛上有数千个神秘的巨石头像，被称为摩艾，点缀在岸边，但这里还有很多其他的东西。这个岛是由于 1722 年复活节星期日欧洲探险家在那里登陆而得名，但当地居民称其为拉帕努伊。这是一个极端、孤立、壮观的地方。这个三角形形状的岛屿大约有 63 平方英里，是几百万年前从海底上升了两英里以上的三座古老火山的遗迹。岛的一端被非常高的悬崖环绕，峭壁直下，通向美丽的蓝色海洋。最近的人类定居点距离这里超过一千英里。

我们不是作为游客在那里。我们是去参拜医学界最引人入胜的分子之一的源头，这是大多数人甚至从未听说过的。这个分子的发现故事以及它如何革新了长寿研究，是生物学中最令人难以置信的传奇之一。这个分子后来被称为雷帕霉素，也改变了移植医学，给了数百万患者第二次生命的机会。但这不是我们为什么要走过万里来到这个偏远地方的原因。我们来这里是因为雷帕霉素已经被证明能够做到其他药物从未做到过的事情：延长哺乳动物的最大寿命。

这一发现至少部分归功于我们小组的一位成员大卫·萨巴蒂尼，他当时是麻省理工学院怀特海德研究所的生物学教授。大卫曾帮助发现了雷帕霉素作用的关键细胞通路。同行的还有另一位生物学家纳夫迪普·钱德尔（朋友们称之为纳夫），他在西北大学研究代谢和线粒体，这些小的细胞器在我们的细胞中产生能量（并且还有其他功能）。我们四人中的最后一位是我亲密的朋友蒂姆·费里斯。蒂姆是一位企业家和作家，不是科学家，但他擅长提出正确的问题，并为某事带来新的视角。此外，我知道他愿意每天和我一起在海里游泳，这样我被鲨鱼吃掉的几率就降低了大约 50%。

我们此行的一个目的是寻找一个完全致力于研究这种神奇物质的科学会议的地点。但更重要的是，我们想朝圣到这个非凡分子的发现地，并向它的几乎偶然发现致敬。

—

在我们把行李放在我们的三十间旅馆后，我们的第一站是拉诺考，这座占据岛屿西南角的千尺高的死火山。我们的目的地是火山口的中心，那里有一个大型的沼泽湖，几乎有一英里宽，当地人对它有一种特殊的神秘感。根据我们听到的当地传说，当人们感到不舒服或生病时，他们会下到火山口，也许在火山的腹部过夜，相信它具有特殊的治愈能力。

这就是雷帕霉素的故事开始的地方。1964 年末，一支加拿大的科学和医学考察队抵达复活节岛，他们从哈利法克斯乘坐一艘海军舰艇一路航行而来。他们花了几星期进行研究，并为当地居民提供急需的医疗服务，他们还带回了岛上独特的植物和动物标本，包括火山口附近的土壤样本。科学家们可能听说过与其治愈特性有关的同样传说，就像我们一样。

几年后，一罐复活节岛的土壤最终出现在蒙特利尔的一位名叫苏伦·塞加尔的生物化学家的实验台上，他当时在一家名为艾尔斯特朗的加拿大制药公司工作。塞加尔发现这个土壤样本中饱和着一种奇怪而强效的抗真菌剂，似乎是由一种名为湿生链霉菌的土壤细菌产生的。好奇心驱使下，塞加尔分离出了这种细菌并在培养基中培养它，然后开始在实验室中测试这种神秘的化合物。他将其命名为雷帕霉素，以复活节岛的本土名称拉帕努伊命名（mycin 是通常用于抗微生物剂的后缀）。但随后，艾尔斯特朗突然关闭了蒙特利尔实验室，塞加尔的上司命令他销毁他正在研究的所有化合物。

Sehgal违抗了命令。有一天，他从工作中走私了一罐雷帕霉素回家。他的儿子Ajai原本应该是我们朝圣团的第五个成员，他记得小时候打开家里的冰箱拿冰淇淋时，看到里面有一个包裹得很好的容器，上面标着不要吃。这罐药在Sehgal最终被调到的新泽西州普林斯顿后，幸存了下来。当制药巨头Wyeth在1987年收购了Ayerst时，他的新上司问Sehgal是否有任何有趣的项目想要追求。他从冰箱里拿出了那罐雷帕霉素，然后继续工作。

—

Sehgal相信他已经找到了治疗脚气病的方法，这本来已经是一件大事了。他的儿子Ajai回忆说，有一次他为一个患有奇怪皮疹的邻居准备了一种含有雷帕霉素的自制药膏；她的皮疹几乎立刻就消失了。但是雷帕霉素的作用远不止是下一代的舒尔士足部喷雾。它被证明对免疫系统有强大的影响，1999年被美国食品和药物管理局（FDA）批准用于帮助移植患者接受新器官。作为一名外科住院医师，我曾经像糖片一样给肾脏和肝脏移植患者使用它。有时也被称为西罗莫司，雷帕霉素还被用作动脉支架的涂层，因为它可以防止支架血管再次闭塞。即使在Sehgal于2003年去世后，雷帕霉素仍然取得了更多的突破：2007年，一种叫做埃沃罗莫司的雷帕霉素类似物被批准用于治疗一种肾癌。

这种化合物被认为非常重要，以至于在2000年代初，Wyeth-Ayerst在复活节岛上放置了一块牌匾，位于火山口附近，以纪念拉帕霉素的发现地。但当我们去寻找这块牌匾时，我们惊讶地发现它被盗了。

拉帕霉素之所以有如此多的不同应用，要归功于Sehgal观察到但从未探索的一个特性，即它倾向于减缓细胞生长和分裂的过程。大卫·萨巴蒂尼是少数几位从Sehgal手中接过接力棒的科学家之一，他试图解释这一现象。理解拉帕霉素成为他的终身事业。从他还是研究生时开始，他就从Sehgal本人复印的一叠文件中工作，帮助阐明这种独特化合物对细胞的作用方式。最终，他和其他人发现，拉帕霉素直接作用于一个非常重要的细胞内蛋白复合物，称为mTOR（发音为“em-tor”），即“拉帕霉素的机械靶点”。[*2]

为什么我们关心mTOR？因为这个机制被证明是细胞水平上最重要的长寿介质之一。不仅如此，它还是高度“保守”的，意味着它几乎存在于所有生命形式中，从酵母到果蝇、蠕虫再到人类。在生物学中，“保守”意味着某种东西通过自然选择在多个物种和生物类中传递下来，这是进化认为它非常重要的一个标志。

这真是神奇：这种只存在于海洋中一个孤立的小片土地上的异类分子，几乎像一个开关一样抑制着几乎所有生物体中存在的一个非常特定的细胞机制。这是一个完美的匹配，每当我想到这一事实时，我都感到非常震撼。

mTOR 的工作基本上是平衡生物体生长和繁殖的需求与营养的可用性。当食物充足时，mTOR 被激活，细胞（或生物体）进入生长模式，产生新的蛋白质并进行细胞分裂，最终目标是繁殖。当营养物稀缺时，mTOR 被抑制，细胞进入一种“回收利用”模式，分解细胞组分并进行整体清理。细胞分裂和生长减缓或停止，繁殖被搁置以节约能量。

在某种程度上，mTOR 就像细胞的总承包商，“Sabatini 解释道。它位于上游和下游途径的长而复杂的链路的交汇处，基本上共同调节新陈代谢。它能感知营养物的存在，特别是某些氨基酸，并帮助组装蛋白质，这是细胞的基本构建模块。正如他所说，“mTOR 基本上在细胞的每个重要过程中都有一只手指。

—

2009 年 7 月 9 日，《纽约时报》上出现了一篇简短但重要的科学报道：“抗生素在小鼠实验中延缓衰老”，标题如此写道。呵欠。这种“抗生素”是雷帕霉素（实际上并不是真正的抗生素），根据研究，给予该药物的小鼠的平均寿命明显比对照组长：雌性增长 13%，雄性增长 9%。

这个报道被埋在 A20 版上，但结果令人震惊。尽管药物是在小鼠已经“老年”（六百天，大致相当于人类六十多岁）时给予的，但它仍然使动物的剩余寿命增加了 28%（雄性）和 38%（雌性）。这相当于一颗药丸可以让六十岁的女性活到九十五岁。这项发表在《自然》杂志上的研究的作者们推测，雷帕霉素可能通过“推迟癌症死亡、减缓衰老机制或两者兼而有之”来延长寿命。然而，真正的头条新闻是，没有其他分子被证明能够延长哺乳动物的寿命。

结果特别令人信服，因为这个实验由三个不同的研究团队在三个独立的实验室进行，使用了总共 1,901 只基因多样的动物，并且结果在各方面都是一致的。更好的是，其他实验室迅速且乐意地复制了这些结果，这在很多大肆宣传的发现中是相对罕见的。

你可能会感到惊讶，但许多最引人注目的研究，也就是你在报纸上读到或在新闻中看到报道的那些，从未被重复。以 2006 年的一个著名发现为例，葡萄皮（以及红酒）中发现的一种物质，白藜芦醇，可以延长超重小鼠的寿命。这引发了无数新闻文章，甚至在《60分钟》节目中有一个长篇报道，介绍了这种神奇分子（以

及红酒）的好处。白藜芦醇补充剂的销售量飙升。但其他实验室无法复制最初发现。当白藜芦醇接受与雷帕霉素相同严格测试的时候，作为国家老龄化研究所测试潜在抗衰老干预措施的一部分，它并没有延长正常小鼠多样化种群的寿命。

其他备受瞩目的补充剂，如尼克酰胺核苷酸（NR），也未能在小鼠中持续延长寿命。当然，没有数据显示这些补充剂能延长人类的寿命或改善健康。但自 2009 年以来，一项又一项的研究已经证实雷帕霉素可以相当可靠地延长小鼠的寿命。它还被证明在酵母和果蝇中也能做到这一点，有时还伴随着降低 mTOR 活性的基因操作。因此，一个理智的人可以得出结论，降低 mTOR 至少是暂时有益的，而雷帕霉素可能具有延长寿命的潜力。

—

对于研究衰老的科学家来说，雷帕霉素的延长寿命效果非常令人兴奋，但也并非完全意外。它似乎代表了几十年甚至几个世纪以来的观察结果，即我们摄入的食物量与我们的寿命有某种关联。这个想法可以追溯到希波克拉底时代，但更现代的实验一次又一次地证明，减少实验动物的食物摄入量可以延长它们的寿命。

真正将少吃的理念以严谨、有记录的方式付诸实践的第一个人，并非古希腊人或现代科学家，而是十六世纪的意大利商人阿尔维塞·科尔纳罗。科尔纳罗是一个自力更生的房地产开发商，通过排干沼泽并将其变成富饶的农田而积累了巨额财富。他有一个年轻美丽的妻子，以及位于威尼斯外的别墅，还有自己的剧院。他喜欢举办派对。但当他接近四十岁时，他发现自己遭受着“一系列的疾病”，如他所说的胃痛、体重增加和持续的口渴，这是糖尿病初期的典型症状。

原因很明显：过度宴飨。医生们建议，解决办法也很明显：停止大餐和派对。不瘦的路易吉犹豫了。他不想放弃奢华的生活方式。但随着症状变得越来越难以忍受，他意识到他必须做出艰难的调整，否则他将永远无法看到自己的小女儿长大。他集中所有的意志力，将自己的饮食限制在每天约12盎司的食物，通常是某种基于鸡肉的炖菜。这种饮食有营养，但不会过分填饱肚子。他后来写道：“[我]总是离开餐桌时还想吃喝更多。”

在这个饮食计划上一年后，科尔纳罗的健康状况有了显著改善。正如他所说，“我发现自己……完全摆脱了所有的疾病。”他坚持这个饮食，到了八十多岁时，他为自己能够长寿并保持健康感到非常高兴，他感到有必要与世界分享他的秘密。他写了一篇自传性质的小册子，称之为“关于节制生活的演讲”，尽管它绝对不是一个禁酒者的长篇演讲，因为他每天都会用两杯美酒来冲洗他的长寿炖菜。

科尔纳罗去世后，他的处方在 1565 年之后长期流传下来。他的书在接下来的几个世纪中以多种语言重新印刷，受到本杰明·富兰克林、托马斯·爱迪生和其他名人的赞扬，使它成为历史上第一本畅销的饮食书。但直到二十世纪中叶，科学家们才开始严格测试科尔纳罗的观点，即少吃可以延长一个人的寿命（或者至少延长实验动物的寿命）。

我们不是简单地让动物参加减肥计划。无营养不良的热量限制，通常简称为 CR，是一种精确的实验方法，其中一组动物（对照组）可以随意进食，而实验组或多个实验组则被给予类似的饮食，含有所有必要的营养物质，但总热量减少 25% 或 30%（多或少）。然后将受限制的动物与对照组进行比较。

结果一直非常一致。自上世纪 30 年代以来的研究发现，限制热量摄入可以延长小鼠或大鼠的寿命，延长的时间取决于开始时的年龄和限制程度，范围在 15% 至 45% 之间。不仅如此，与正常喂养的小鼠相比，摄食不足的动物在同龄时似乎更健康，发生的自发性肿瘤较少。CR 似乎不仅改善了它们的寿命，还改善了它们的健康寿命。你可能会认为饥饿可能是不健康的，但科学家们实际上发现，喂养动物的越少，它们的寿命就越长。它的效果似乎是剂量依赖的，达到一定程度，几乎像一种药物。

CR 的延寿效果似乎几乎是普遍的。许多实验室发现，限制热量摄入不仅可以延长大多数情况下的老鼠和小鼠的寿命，还可以延长酵母、蠕虫、果蝇、鱼类、仓鼠、狗甚至奇怪的蜘蛛的寿命。已经发现它在几乎每个尝试过的模式生物中都可以延长寿命，只有家蝇是个例外。似乎在整个范围内，饥饿的动物变得更有韧性，更能够在一个良好控制的无菌实验室中生存下去。

这并不意味着我会将这种激进的热量限制作为我的患者的策略推荐。首先，热量限制在实验室之外的实用性仍然存在疑问；非常瘦的动物可能更容易因感染或寒冷而死亡。而且，尽管少吃一点对于路易吉·科尔纳罗以及我自己的一些患者来说是有效的，但对于大多数人来说，长期严格限制热量是困难的，甚至是不可能的。此外，没有证据表明极端的热量限制能够真正最大化人类这样一个复杂有机体的寿命功能，我们生活在比上述动物更为多变的环境中。虽然它似乎有可能降低患上至少一些“骑士”的风险，但同样有可能由于感染、创伤和脆弱性增加而抵消这些收益。

热量限制研究的真正价值在于它对我们对衰老过程本身的理解所做出的贡献。热量限制研究有助于揭示与营养物质和长寿相关的关键细胞机制。减少细胞可利用

的营养物质似乎会触发一组与细胞应激抵抗和代谢效率增强有关的固有途径，所有这些途径在某种程度上与 mTOR 有关。

其中之一是一种叫做 AMP 活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，简称 AMPK）的酶。AMPK 就像汽车仪表盘上的低燃料指示灯：当它感知到营养物质（燃料）水平较低时，它会被激活，从而触发一系列的动作。虽然这通常是作为对缺乏营养物质的反应发生的，但当我们锻炼时，AMPK 也会被激活，以应对营养物质水平的暂时下降。就像你如果看到燃料指示灯亮了会改变行程，前往最近的加油站而不是奶奶家一样，AMPK 促使细胞保护并寻找替代能源来源。

它首先通过刺激线粒体生物发生的过程，促进新线粒体的产生。线粒体是细胞内产生能量的微小细胞器。随着时间的推移或者因为不使用，我们的线粒体容易受到氧化应激和基因损伤的影响，导致功能失调和衰竭。通过限制可用的营养物质，通过饮食限制或锻炼，可以触发产生更多新的、更高效的线粒体来替代旧的和受损的线粒体。这些新鲜的线粒体帮助细胞利用现有的燃料产生更多的细胞能量货币 ATP。AMPK 还促使身体为这些新线粒体提供更多燃料，通过在肝脏中产生葡萄糖（我们将在下一章中讨论）和释放脂肪细胞中储存的能量。

更重要的是，AMPK 作用于抑制细胞生长调节因子 mTOR 的活性。具体来说，似乎是氨基酸的减少导致 mTOR 关闭，以及 mTOR 控制的所有合成代谢（生长）过程。细胞不再合成新的蛋白质和进行细胞分裂，而是进入一种更节能和抗压力的模式，激活一种重要的细胞回收过程，称为自噬，意思是“自我吞噬”（或更好地说是“自我消化”）。

自噬代表了新陈代谢的分解方面，当细胞停止合成新的蛋白质，而是开始分解旧的蛋白质和其他细胞结构成其氨基酸组分，利用这些回收的材料来构建新的蛋白质。这是一种细胞回收的形式，清除细胞中积累的垃圾并重新利用或处理它。细胞“承包商”不再去家得宝购买更多的木材、石膏板和螺丝钉，而是从刚拆除的房屋废墟中搜寻可重复使用的材料，用于细胞的修复或燃烧产生能量。

自噬对生命至关重要。如果完全停止，生物体将死亡。想象一下，如果你停止清理垃圾（或回收物），你的房子很快就会变得无法居住。不过，与垃圾袋不同，这种细胞清理是由称为溶酶体的专门细胞器完成的，它们将旧蛋白质和其他废物（包括病原体）打包并通过酶分解以便再利用。此外，溶酶体还会分解和销毁称为聚集体的物质，这些是随着时间积累的受损蛋白质团块。蛋白质聚集体与帕金森病和阿尔茨海默病等疾病有关，因此清除它们是有益的；受损的自噬与阿尔茨海默病相关的病理以及肌萎缩性侧索硬化症（ALS）、帕金森病和其他神经退行

性疾病有关。缺乏一个特定的自噬基因的小鼠在两到三个月内会发生神经退行性变。

通过清除我们细胞中的受损蛋白质和其他细胞垃圾，自噬使细胞更加清洁高效，并帮助使它们更具抗压能力。但随着年龄的增长，自噬功能下降。受损的自噬被认为有许多与衰老相关的表型和疾病的重要驱动因素，如神经退行性疾病和骨关节炎。因此，我发现这个非常重要的细胞机制可以通过某些干预手段触发，例如暂时减少营养（如锻炼或禁食时）和药物雷帕霉素，非常有趣。（诺贝尔委员会也对此感到着迷，将2016年诺贝尔生理学或医学奖授予日本科学家大隅良典，以表彰他在阐明自噬的遗传调控方面的工作。）

—

然而，根据华盛顿大学的研究员马特·凯伯莱恩的说法，促进自噬的效果只是拉帕霉素作为一种长寿药物可能具有的原因之一。凯伯莱恩已经研究拉帕霉素和mTOR几十年了，他认为这种药物的好处更加广泛，拉帕霉素及其衍生物在人类中具有巨大的潜力，可以延长寿命和健康寿命。

尽管拉帕霉素已经获得了用于多种适应症的人类使用批准，但在进行临床试验以研究其对人类衰老可能产生的影响时，仍然存在巨大的障碍，主要是其在健康人群中潜在的副作用，尤其是免疫抑制的风险。

历史上，雷帕霉素被批准用于无限期治疗器官移植后的患者，作为三种或四种药物组合的一部分，旨在抑制他们的免疫系统，以防止其攻击和破坏新的器官。这种免疫抑制效应解释了为什么人们对于在健康人群中延缓衰老的背景下使用（甚至研究）雷帕霉素存在一些犹豫，尽管大量动物数据表明它可能延长寿命和健康寿命。其所声称的免疫抑制效应似乎过于艰巨，难以克服。因此，雷帕霉素能否实现其作为促进人类长寿药物的承诺似乎不太可能。

但是，一切开始在2014年12月底发生变化，当时一项研究发表，显示雷帕霉素类似物依维莫司实际上增强了一组老年患者对疫苗的适应性免疫反应。在这项由科学家琼·曼尼克和劳埃德·克利克斯坦领导的研究中，接受适度每周剂量依维莫司治疗的患者组似乎对流感疫苗有最佳反应，并报告的副作用最少。这项研究表明，雷帕霉素（及其衍生物）实际上可能更像是一种免疫调节剂，而不是“免疫抑制剂”，因为在这项研究之前，它几乎总是被描述为后者：也就是说，在某些剂量方案下，它可以增强免疫力，而在完全不同的剂量方案下，它可能抑制免疫力。

直到这项研究出现之前，我（和许多其他人一样）基本上已经放弃了在健康人群中使用雷帕霉素作为预防治疗的可能性。我曾认为它明显的免疫抑制效果太严重。但这项非常出色和良好控制的研究实际上提出了相反的观点。似乎免疫抑制是由于每天低至中等剂量的雷帕霉素使用所导致的。研究对象曾接受过中高剂量的雷帕霉素，然后休息一段时间，这种周期性的使用反而产生了免疫增强的效果。

给予相同药物的不同剂量可能会产生如此不同的效果似乎很奇怪，但如果你了解mTOR的结构，就会明白这是有道理的。mTOR实际上由两个独立的复合物组成，分别称为mTOR复合物1（mTORC1）和mTOR复合物2（mTORC2）。这两个复合物有不同的功能，但（为了简化问题）与长寿相关的益处似乎是通过抑制复合物1而产生的。每天给予药物，通常是在移植患者身上进行的，似乎会抑制两个复合物，而短暂或周期性给药主要抑制mTORC1，释放出与长寿相关的益处，副作用较少。（一种选择性抑制mTORC1而不抑制mTORC2的雷帕霉素类似物或“雷帕洛格”对于长寿目的来说更理想，但目前还没有成功开发出这样的药物。）

就目前而言，拉帕霉素在健康人群中用于延缓衰老（geroprotection）的临床试验仍面临已知的副作用障碍。为了克服这些异议，凯伯莱恩正在进行一项大规模的拉帕霉素临床试验，对象是伴侣（宠物）犬，它们在某种程度上可以作为人类的替代品——它们体型较大，是哺乳动物，与我们共享环境，并且以与我们类似的方式衰老。在这项研究的初步阶段，他称之为“狗老化项目”，凯伯莱恩发现拉帕霉素实际上似乎改善了老年动物的心脏功能。“对我来说，一个令人惊讶的事情是，拉帕霉素不仅似乎延缓了衰退，而且似乎使事情变得更好的不同方式。至少在某些器官中，它显然具有一种恢复功能。”

Kaeberlein还观察到，雷帕霉素似乎能够减少全身性炎症，可能是通过抑制所谓的衰老细胞的活动来实现的，这些细胞是“老年”细胞，停止了分裂但尚未死亡；这些细胞分泌一种有毒的炎症细胞因子混合物，这些化学物质可能会损害周围的细胞。雷帕霉素似乎能够减少这些炎症细胞因子的产生。它还改善了癌症监测，即我们的身体，很可能是免疫系统，检测和消除癌细胞的方式。在另一项最近的研究中，Kaeberlein的团队发现雷帕霉素似乎能够改善老年犬的牙周（牙龈）健康。

狗老龄化项目的主要阶段正在进行中，涉及约 600 只宠物狗；这个更大规模的临床试验的结果预计将于 2026 年公布。（声明：我是这项研究的部分资助者。）参与这项研究的狗狗也正在按照类似于 2014 年人类免疫研究中的方案，每周进行循环性的雷帕霉素剂量计划。如果结果是积极的，我不会感到惊讶，如果雷帕霉素用于延长寿命的目的变得更加普遍。包括我和少数几位患者在内，已经有越来越多

的人在非标签使用雷帕霉素以获取其潜在的老年保护益处。我不能代表每个人，但根据我的经验，循环使用似乎可以减少不必要的副作用。

尽管如此，要获得更广泛的人类使用批准，它必须克服的障碍仍然令人望而却步。目前服用雷帕霉素的绝大多数人是已经存在严重健康问题和多种共病的移植患者。在这样的人群中，雷帕霉素的副作用似乎比在更健康的人群中更不重要。

“对于治疗健康人群而言，公众和监管机构对副作用的容忍度非常低，” Kaeberlein 说道。“其目的是在人们生病之前减缓衰老，延长健康寿命，因此在很多方面与传统的生物医学方法相反，通常我们会等到人们生病后再试图治愈他们的疾病。”

真正的障碍在于根植于 Medicine 2.0 的监管框架，它尚未完全承认“减缓衰老”和“延缓疾病”作为完全合法的终点。这将代表这种药物的 Medicine 3.0 用途，我们将使用药物帮助健康人群保持健康，而不是治愈或缓解特定疾病。因此，它将面临更多的审查和怀疑。但是，如果我们谈论的是预防衰老导致的疾病，这些疾病导致我们中的 80% 死亡，那么为了实现这个目标，进行一场关于可接受风险水平的认真对话肯定是值得的。我写这本书的目的之一就是推动这场对话的进展。

这可能已经开始发生了。美国食品药品监督管理局已经批准了另一种具有潜在长寿益处的糖尿病药物二甲双胍的临床试验。这个试验被称为TAME（以二甲双胍靶向衰老），并且它的产生方式非常不同。二甲双胍已经被数百万人使用多年。随着时间的推移，研究人员注意到（并且研究似乎证实）使用二甲双胍的患者似乎比普通人群患癌症的发生率较低。一项大型的2014年分析似乎显示，使用二甲双胍的糖尿病患者实际上比非糖尿病患者寿命更长，这是令人瞩目的。但是这些观察结果都没有“证明”二甲双胍具有抗衰老的作用，因此需要进行临床试验。

但是衰老本身很难——如果不是不可能——用任何准确的方法来衡量。相反，TAME 的首席研究员尼尔·巴尔齐莱（Nir Barzilai）决定从不同的角度来看待这个问题：给健康受试者服用二甲双胍是否延缓了与衰老相关的疾病的發生，作为其对衰老影响的代理。我希望有一天，也许在不久的将来，我们可以尝试类似的拉帕霉素人体试验，我相信它作为一种促进长寿的药物有着更大的潜力。[*3]

不过，现在让我们思考一下这一章中我们所讨论的所有内容，从 mTOR 和拉帕霉素到热量限制，都指向一个方向：我们吃什么以及我们如何代谢它似乎在长寿中起着重要作用。在下一章中，我们将更详细地了解代谢性疾病如何引发和促进慢性疾病。

*1 药物类似物是指具有相似但不完全相同的分子结构的化合物；例如，氧可酮是可待因的类似物。

*2 这就是命名法变得有点混乱的地方。简单来说，雷帕霉素是一种阻断或抑制细胞中存在的蛋白质复合物 mTOR（机械靶向雷帕霉素）活性的药物。更令人困惑的是，mTOR 最初被称为哺乳动物雷帕霉素靶向，以区别于最早在酵母中发现的雷帕霉素靶向 TOR 的版本。TOR 和 mTOR 本质上是相同的，这意味着这种基本机制在生命之树上上下都能找到，在十亿年的进化中都存在。

*3 在离开复活节岛之前，我们四个人发誓要用一块新的牌匾取代丢失的纪念雷帕霉素发现的牌匾，向该岛在分子生物学中的独特贡献以及苏伦·塞加尔在保护和阐明这种分子重要性方面的角色致敬。

第六章

丰盛的危机

我们古老的基因能否应对现代饮食？

可避免的人类痛苦更多地是由于无知而不是愚蠢，尤其是我们对自己的无知。

—卡尔·萨根

当涉及管理初级外科住院医生时，有一种类似于希波克拉底可能会陈述如下的不成文规定：首先，不要让他们造成伤害。这个规则在我在约翰霍普金斯大学早期几个月的时候，2001年，在外科肿瘤科服务中得到了充分的执行。我们正在切除患者的癌性升结肠的一部分，我的其中一个工作是对他进行“术前准备”，基本上是在手术前一天进行的一种简报/半询问，以确保我们了解他的病史中所需了解的一切。

我见到了这位患者，并向他概述了他即将接受的手术过程，提醒他晚上8点后不要进食，并询问了一系列常规问题，包括他是否吸烟以及饮酒量。我已经练习过以一种不引人注目的方式询问最后一个问题，但我知道这是我清单上最重要的项目之一。如果我们相信患者摄入了大量的酒精（通常是每天四到五杯以上），我们必须确保麻醉师知道这一点，以便他们在恢复期间使用特定的药物，通常是苯二氮平类药物，如安定，以防止酒精戒断症状。否则，患者可能会面临谵妄震颤（DTs），这是一种潜在的致命病症。

当他告诉我他喝得很少时，我感到宽慰。少了一件要担心的事。第二天，我将病人推进手术室，进行了一系列乏味的实习生级别的检查。麻醉师需要几分钟时间让他入睡，然后我可以给他插入Foley导尿管，用碘酒擦拭他的皮肤，摆放手术隔离布，然后退到一边，让主治医师和主刀医生进行第一次切口。如果我幸运的话，我会有机会协助打开和关闭腹腔。否则，我会负责撑开肝脏，让资深医生们能够清晰地看到他们需要切除的器官，这个器官有点藏在肝脏下面。

手术开始时，一切都显得正常。在进入腹腔之前，外科医生们必须穿过一些腹部脂肪，但这并不是我们每天都看不到的。在切割最后一层将外界与腹腔隔离的膜之前，人们会感到一种令人难以置信的期待。随着切口的扩大，你会看到肝脏的尖端，我一直认为肝脏是一个被低估的器官。在医学界，“酷酷的孩子们”专攻大脑或心脏，但肝脏才是身体真正的工作马，而且，它的美丽令人惊叹。通常，健康的肝脏呈深紫色，质地柔滑如丝。汉尼拔·莱克特并没有太离谱：看起来它确实可能配上一些蚕豆和一杯美酒，美味无比。

这名患者的肝脏从腹膜脂肪下露出时，看起来并不那么诱人。它不像健康的、丰富的紫色，而是斑驳的、有点橙色，上面凸出着黄色脂肪的结节。看起来像是变质的鹅肝。主治医生瞪大眼睛看着我。“你说这个家伙不喝酒！”他吼道。

显然，这个人是个非常重度酒鬼；他的肝脏显示出了所有的迹象。而且因为我没有获得到这个信息，我可能把他的生命置于危险之中。

但事实证明我没有犯错。手术后，患者醒来后证实他很少喝酒，甚至可能从未喝过。根据我的经验，面对癌症手术的患者很少会撒谎，无论是关于喝酒还是其他任何事情，尤其是当坦白承认意味着能得到一些安定剂，甚至更好的是在医院晚餐时喝几杯啤酒。但他的肝脏明显是一个酒鬼的肝脏，这让每个人都感到奇怪。

在我的住院期间，这种情况发生了很多次。每次，我们都会困惑不解。我们不知道我们正在目睹一个沉默流行病的开始，或者说是开花的开始。

—

五十年前，堪萨斯州托皮卡市的一位名叫塞缪尔·泽尔曼的外科医生遇到了类似的情况：他正在为一位他个人认识的患者进行手术，因为这个人是他工作的医院的一名助手。他确切知道这个人不喝任何酒精，所以他很惊讶地发现，几十年后，他的患者的肝脏也像这个人一样充满了脂肪。

这个人实际上喝了很多可口可乐。泽尔曼知道他每天喝下了惊人的数量的苏打水，一天多达二十瓶甚至更多。这些是旧款的较小的可乐瓶，不是我们现在有的超大号，但是泽尔曼估计他的病人每天额外摄入了 1600 卡路里的热量，除了他已经丰盛的饭菜。泽尔曼注意到，在他的同事中，他因为他的食欲而“出类拔萃”。

他的好奇心被激发了，泽尔曼为一项临床研究招募了其他十九名肥胖但非酗酒的受试者。他测试了他们的血液和尿液，并对他们进行了肝脏活检，这是一项需要严肃针头进行的严肃手术。所有的受试者都有一些肝功能受损的迹象，以一种与酗酒者所见的肝损伤的熟知阶段非常相似的方式。

这种综合症经常被注意到，但很少被理解。通常被归因于酗酒或肝炎。当它开始在十几岁的青少年中出现时，即在20世纪70年代和80年代，担心的医生们警告说，青少年狂饮的隐藏流行病正在蔓延。但酒精并不是罪魁祸首。1980年，梅奥诊所的一个团队将这种“迄今未命名的疾病”称为非酒精性脂肪性肝炎，或简称NASH。从那时起，它已经成为全球性的灾害。地球上四分之一的人口患有某种程度的NASH或其前兆，即非酒精性脂肪肝病，或简称NAFLD，这就是我们在手术室里那天观察到的情况。

NAFLD与肥胖和高脂血症（胆固醇过高）密切相关，但它通常在早期阶段时被忽视。大多数患者不知道自己患有这种疾病，他们的医生也不知道，因为NAFLD和NASH没有明显的症状。最初的迹象通常只会在检查肝酶丙氨酸氨基转移酶（简称ALT）的血液测试中显示出来。ALT水平升高通常是肝脏出现问题的第一个线索，尽管它们也可能是其他问题的症状，比如最近的病毒感染或对药物的反应。但是有很多人在外面走动，他们的医生不知道他们处于这种疾病的早期阶段，因为他们的ALT水平仍然“正常”。

下一个问题是：什么是正常的？根据领先的检测公司Labcorp的说法，ALT的可接受范围为女性低于33 IU/L，男性低于45 IU/L（尽管不同实验室的范围可能有所不同）。但是，“正常”并不等同于“健康”。这些测试的参考范围是基于当前百分位数，[*1]但随着整体人口的健康状况下降，平均水平可能会偏离最佳水平。这类似于体重的情况。在20世纪70年代，美国成年男性的平均体重为173磅。现在，美国男性的平均体重接近200磅。在20世纪70年代，一个200磅的男人被认为是非常超重的；而今天，他只是平均水平。所以你可以看到，在21世纪，“平均”不一定是最佳状态。

关于ALT肝功能指标，美国胃肠病学会最近修订了其指南，建议男性ALT值超过33和女性ALT值超过25的人进行肝病临床评估，这远低于当前的“正常”范围。甚至这可能还不够低：一项2002年的研究排除了已经患有脂肪肝的人，建议男性的上限为30，女性为19。因此，即使你的肝功能检测结果在参考范围内，也不能说明你的肝脏实际上是健康的。

NAFLD和NASH基本上是同一疾病的两个阶段。NAFLD是第一阶段，由于（简而言之）脂肪进入肝脏或在肝脏内产生的量超过了排出量而引起。代谢通道的下一步是NASH，基本上是NAFLD加上炎症，类似于肝炎但没有病毒感染。这种炎症会导致肝脏产生瘢痕，但同样没有明显的症状。听起来可能很可怕，但并不是一切都已经失去。无论是NAFLD还是NASH都是可逆的。如果你能以某种方式从肝脏中去除脂肪（最常见的是通过减肥），炎症将会消退，肝功能恢复正常。肝脏是一个高度有弹性的器官，几乎可以说是奇迹般的。当一个健康的人捐赠部分肝脏时，无论是捐赠者还是接受者，在手术后大约八周内都会拥有一个几乎完整大小、完全功能的肝脏，而其中大部分生长发生在前两周。

换句话说，你的肝脏可以从相当严重的损伤中恢复，包括部分切除。但是，如果非酒精性脂肪性肝病（NASH）没有得到控制或逆转，损伤和瘢痕可能会进展为肝硬化。这在约11%的NASH患者中发生，显然更为严重。现在开始影响器官的细胞结构，使得逆转变得更加困难。除非接受肝移植，否则肝硬化患者可能会因肝功能衰竭的各种并发症而死亡。2001年，当我们为患有脂肪肝的男子进行手术时，NASH在美国的肝移植中仅占1%左右；到2025年，NASH合并肝硬化预计将成为肝移植的主要指征。

尽管肝硬化是一个毁灭性的疾病，但这并不是我在这里担心的唯一终点。我关心非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎（NAFLD和NASH），你也应该关心，因为它们代表了一场全球代谢紊乱流行病的冰山一角，从胰岛素抵抗到2型糖尿病。2型糖尿病在技术上是一种明确由血糖指标定义的不同疾病，但我认为它只是一条铁路线上的最后一站，途经包括高胰岛素血症、糖尿病前期以及NAFLD/NASH等几个站点。如果你发现自己在这条铁路线上的任何一个位置，即使是在NAFLD的早期阶段，你很可能也在途中前往其他三种骑士疾病（心血管疾病、癌症和阿尔茨海默病）之一或多个。正如我们将在接下来的几章中看到的那样，代谢功能紊乱极大地增加了你患上这些疾病的风险。因此，你不能在不先应对代谢功能紊乱的情况下与这些骑士作斗争。

请注意，我说的是“代谢功能紊乱”，而不是“肥胖”，这是大家最喜欢的公共健康妖怪。这是一个重要的区别。根据美国疾病控制中心（CDC）的数据，超过40%的美国人口肥胖（定义为BMI[*2]大于30），大约还有三分之一的人超重（BMI为25至30）。从统计学上讲，肥胖意味着某人患慢性疾病的风险更大，因此“肥胖问题”受到了很多关注，但我持有更广泛的观点：肥胖只是潜在代谢紊乱的一个症状，比如高胰岛素血症，这也导致我们体重增加。但并不是每个肥胖的人都代谢不健康，也不是每个代谢不健康的人都肥胖。代谢健康远不止表面看到的那些。

早在20世纪60年代，就在肥胖成为普遍问题之前，一位名叫杰拉尔德·里文的斯坦福内分泌学家观察到，超重往往与其他一些健康问题的标志一起出现。他和他的同事们注意到，心脏病患者通常既有高空腹血糖水平，又有高甘油三酯水平，以及高血压和腹部肥胖。患者勾选的这些选项越多，他们患心血管疾病的风险就越大。

在20世纪80年代，里文将这些相关疾病集合称为“X综合征”，他最终确定，X因子是胰岛素抵抗。今天，我们将这一问题集群称为“代谢综合征”（或MetSyn），并以以下五个标准来定义：

1. 高血压 (>130/85)
2. 高甘油三酯 (>150 mg/dL)
3. 低高密度脂蛋白胆固醇（男性<40 mg/dL 或女性<50 mg/dL）

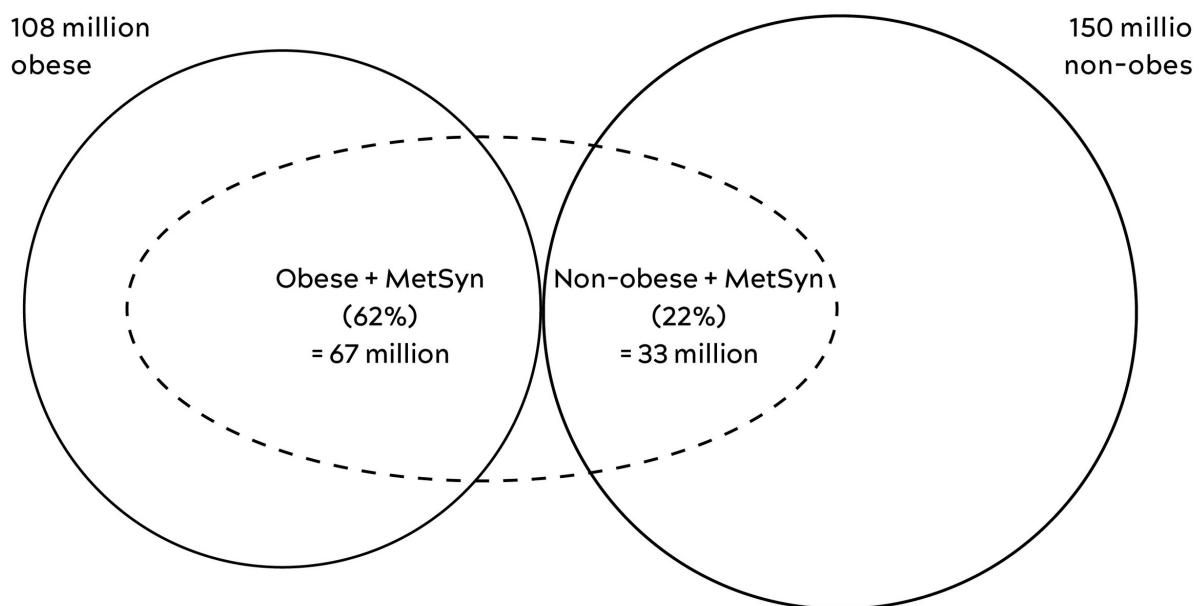
4. 中心性脂肪堆积（腰围男性>40 英寸或女性>35 英寸）

5. 空腹血糖升高 (>110 mg/dL)

如果您符合以下三个或更多的标准，那么您就患有代谢综合征——根据《美国医学会杂志》2020 年的一篇文章，美国还有多达 1.2 亿人也是如此。大约 90% 的美国人口至少符合其中一个标准。但请注意，肥胖只是其中一个标准，不是诊断代谢综合征的必要条件。显然，问题比简单的不想增重更深层次。这支持了我的观点，即肥胖本身并不是问题，而只是其他问题的症状之一。

研究发现，大约三分之一的以 BMI 为标准被认为肥胖的人在代谢方面是健康的，根据定义代谢综合征的许多相同参数（血压、甘油三酯、胆固醇和空腹血糖等）。与此同时，一些研究发现，在非肥胖成年人中，有 20% 到 40% 可能在这些相同的指标上代谢不健康。当然，很高比例的肥胖人群也在代谢上有问题，但正如图 3 所示，许多体重正常的人也面临同样的问题，这应该是一个警钟。这不仅仅与你的体重有关。即使你很瘦，你仍然需要阅读本章节。

Figure 3. Uncoupling Obesity from Metabolic Health



来源：基于国家糖尿病和消化和肾脏疾病研究所（2021 年）的内部分析数据。

代谢功能障碍（“代谢综合征”）在肥胖和非肥胖人群中的相对患病率。

这个图表（基于 NIH 数据而不是刚刚提到的 JAMA 文章）非常明显地显示了肥胖和代谢功能障碍并不是同一回事 - 实际上相差甚远。约有 42% 的美国人口超重（ $BMI > 30$ ）。在大约估计的符合代谢综合征标准（即代谢不健康）的 1 亿美国人中，几乎有三分之一并不肥胖。其中许多人的 BMI 超重（25-29.9），但近 1000 万美国人的体重正常（ BMI 19-24.9），但代谢不健康。

一些研究表明，这些人可能面临最严重的危险。一项对平均随访时间为 11.5 年的研究进行的大型荟萃分析显示，与代谢健康的正常体重个体相比，这一类别的人患全因死亡和/或心血管事件的风险超过三倍。与此同时，这些研究中代谢健康但肥胖的受试者的风险并没有显著增加。总之，不仅肥胖会导致不良健康结果，代谢功能障碍也是一个问题。这是我们在这里关注的内容。

—

新陈代谢是我们摄取营养物质并将其分解以供身体使用的过程。在新陈代谢健康的人身上，这些营养物质会被处理并发送到它们适当的位置。但是当一个人的新陈代谢不健康时，他们摄入的许多卡路里最终会流向不需要的地方，最好的情况下是无用，最坏的情况下是有害的。

举个例子，如果你吃了一个甜甜圈，身体就必须决定如何处理其中的卡路里。简单来说，甜甜圈中的碳水化合物有两种可能的去向。首先，它可以转化为糖原，即葡萄糖的储存形式，适用于近期使用。大约 75% 的糖原最终进入骨骼肌肉，另外 25% 进入肝脏，尽管这个比例可能有所变化。一个成年男性通常可以在这两个部位储存大约 1600 卡路里的糖原，或者足够支撑两个小时的剧烈耐力运动。这就是为什么如果你参加马拉松比赛或进行长时间的骑行，而没有以某种方式补充燃料，你很可能会耗尽能量，这是一种不愉快的经历。

肝脏的许多重要工作之一是将储存的糖原转化为葡萄糖，然后根据需要释放出来，以维持血糖水平的稳定状态，即葡萄糖稳态。这是一项非常微妙的任务：一个普通成年男性在任何时候血液中循环的葡萄糖约为五克，相当于一茶匙。这一茶匙的葡萄糖不会持续超过几分钟，因为葡萄糖被肌肉和尤其是大脑吸收，所以肝脏必须不断补充更多的葡萄糖，精确地滴定以维持一个相对恒定的水平。想象一下，五克葡萄糖在整个循环系统中分散开来是正常的，而七克——相当于一茶匙半——意味着你患有糖尿病。正如我所说，肝脏是一个了不起的器官。

我们对于将能量储存为脂肪的能力要大得多，几乎是无限的——这是那个甜甜圈中卡路里的第二个可能去处。即使是相对瘦的成年人，体内也可能携带十公斤的脂肪，相当于九万卡的储存能量。

决定将甜甜圈中的能量放在哪里的决策是通过激素来完成的，其中最重要的是胰岛素，当身体感知到葡萄糖的存在时，胰腺会分泌胰岛素，葡萄糖是大多数碳水化合物（如甜甜圈中的碳水化合物）的最终分解产物。胰岛素帮助将葡萄糖运送到需要的地方，同时维持葡萄糖的稳态。如果你在吃甜甜圈的同时参加环法自行车赛的一段比赛，或者进行其他剧烈运动，这些卡路里几乎会立即被肌肉消耗掉。但对于一个典型的久坐不动的人来说，他们的肌肉糖原不会迅速耗尽，甜甜圈中的多余能量主要会以脂肪细胞的形式存在（更具体地说，是存在于脂肪细胞内的甘油三酯）。

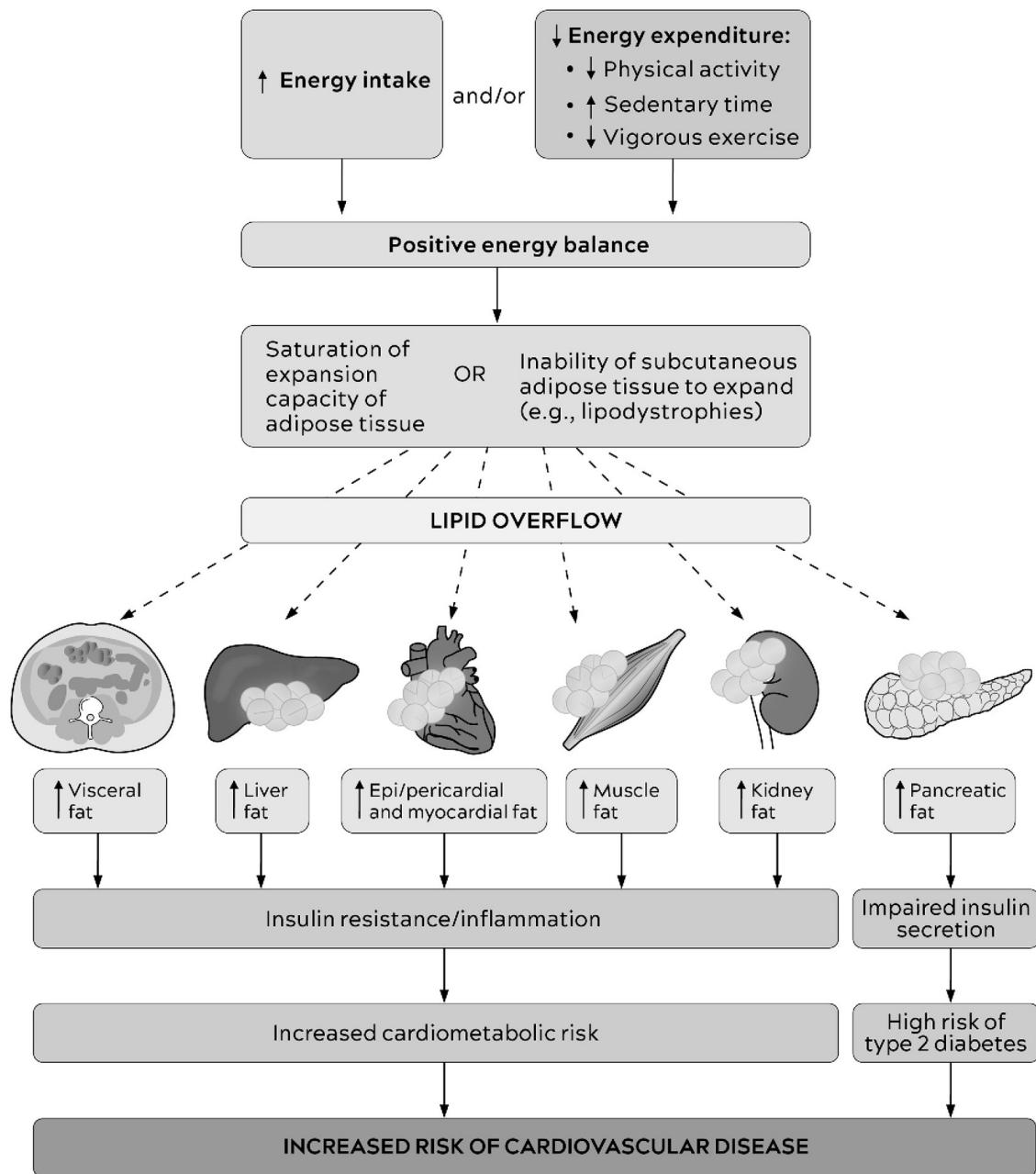
这里的转折在于，脂肪——也就是皮下脂肪，即位于皮肤下方的脂肪层——实际上是储存多余能量最安全的地方。脂肪本身并不坏。我们应该把多余的热量存放在这里。这是我们进化的方式。虽然在我们现代社会中，脂肪可能在文化和审美上并不受欢迎，但皮下脂肪实际上在维持代谢健康方面起着重要作用。耶鲁大学内分泌学家杰拉尔德·舒尔曼是糖尿病领域的的主要研究者之一，他曾经发表了一项精妙的实验，证明了脂肪的必要性：当他将脂肪组织植入胰岛素抵抗的小鼠体内，使它们变得更胖时，他发现它们的代谢功能障碍几乎立即得到了治愈。它们的新脂肪细胞吸收了多余的血糖并安全地储存起来。

将脂肪视为一种代谢缓冲区，它吸收多余的能量并将其安全地储存起来，直到需要时再使用。如果我们多吃了甜甜圈，这些卡路里就会储存在我们的皮下脂肪中；当我们进行长时间的徒步旅行或游泳时，一部分脂肪就会被释放出来供肌肉使用。这种脂肪流动是持续不断的，只要你没有超过自己的脂肪储存能力，情况就基本上还好。

但是，如果你继续摄入超过自身需求的能量，那些皮下脂肪细胞将慢慢充满，特别是如果很少利用储存的能量。当一个人达到了他们皮下脂肪储能能力的极限，但他们继续摄入过多的卡路里时，所有的能量仍然必须去某个地方。甜甜圈或者他们可能在吃的其他东西可能仍然会转化为脂肪，但现在身体必须找到其他地方来储存它。

它几乎就像你有一个浴缸，你从水龙头里灌满水。如果你在浴缸装满水并关闭排水口后仍然让水龙头开着（即你久坐不动），水就会溢出浴缸的边缘，流入不需要或不想要的地方，比如浴室地板、暖气通风口或楼梯。多余的脂肪也是如此。随着更多的热量涌入你的皮下脂肪组织，它最终会达到容量上限，多余的脂肪开始溢出到你身体的其他部位：作为过多的甘油三酯进入你的血液；作为非酒精性脂肪肝的贡献进入你的肝脏；作为直接导致肌肉胰岛素抵抗的贡献进入你的肌肉组织（我们将会看到）；甚至围绕你的心脏和胰腺（图 4）。显然，这些都不是脂肪堆积的理想地点；非酒精性脂肪肝只是这种脂肪溢出的众多不良后果之一。

Figure 4. How Excess Fat Increases Cardiometabolic Risk



来源：Tchernof 和 Després (2013)。

脂肪也开始渗入你的腹部，在器官之间积累。皮下脂肪被认为相对无害，而这种“内脏脂肪”则完全不同。这些脂肪细胞在你最重要的身体器官附近分泌炎症细胞因子，如 TNF-alpha 和 IL-6，这些是炎症的关键标志物和驱动因素。这可能是为什么内脏脂肪与癌症和心血管疾病的风险增加有关的原因。

脂肪储存能力在个体之间差异很大。回到我们的浴缸类比，有些人的皮下脂肪储存能力相当于一个普通浴缸，而其他人可能更接近一个标准尺寸的按摩浴缸或热水浴缸。还有一些人可能只有五加仑桶的容量。显然，进入浴缸的“水”量（食物中的卡路里）以及通过排水口流出的量（通过运动或其他方式消耗的量）也很重要。

个体的脂肪储存能力似乎受到遗传因素的影响。这是一个概括，但是亚洲人（例如）的脂肪储存能力平均要比白种人低得多。这里还有其他因素在起作用，但这在一定程度上解释了为什么有些人可能肥胖但新陈代谢健康，而其他人可能看起来“瘦”，但仍然患有三个或更多代谢综合征标志。根据宾夕法尼亚大学的米奇·拉扎尔的研究，这些人最容易受到风险，因为“瘦”人可能只是有更低的安全储存脂肪能力。其他条件相同的情况下，稍微有些体脂肪的人可能也有更大的脂肪储存能力，因此比看起来更瘦的人有更多的代谢余地。

仅仅有一点内脏脂肪就足以引起问题。假设你是一个四十岁、体重两百磅的男性。如果你的体脂肪含量为 20%，使你在你的年龄和性别上或多或少是平均水平（50 百分位数），这意味着你的身体内携带着 40 磅的脂肪。即使其中只有 4.5 磅是内脏脂肪，你也会被认为是心血管疾病和 2 型糖尿病的极高风险人群，是你的年龄和性别中风险最高的 5%。这就是为什么我坚持让我的患者每年进行一次 DEXA 扫描，而且我对他们的内脏脂肪比对他们的全身脂肪更感兴趣。

—

也许你花了很长时间才意识到这一点，但现在你陷入了麻烦，即使你和你的医生可能还没有意识到。你的脂肪在许多不应该有脂肪的地方积累，比如在你的肝脏、腹部器官之间，甚至在你的心脏周围，而与你的实际体重无关。但这些过剩的脂肪会首先在你的肌肉中引起问题，它们会在你的肌肉纤维之间蠕动，就像牛排上的大理石纹理一样。随着这种情况的持续发展，甚至会在你的肌肉细胞内出现微小的脂肪滴。

这是格拉尔德·舒尔曼从三十年的调查中得出的结论，胰岛素抵抗可能从这里开始。这些脂肪滴可能是多余能量/脂肪溢出的首要去处之一，随着它们的积累，它们开始破坏通常将葡萄糖带入肌肉细胞供能的复杂的胰岛素依赖性运输机制网络。当这些机制失去功能时，细胞对胰岛素的信号变得“失聪”。最终，这种胰岛素抵抗将进展到其他组织，如肝脏，但舒尔曼认为它起源于肌肉。值得注意的是，这个过程中一个关键因素似乎是不活动。如果一个人不参加体育活动，他们的肌肉不消耗能量，那么这种由脂肪溢出驱动的胰岛素抵抗会更快地发展。

（这就是为什么舒尔曼要求他的研究对象，大多是年轻的大学生，不参加体育活动，以推动他们朝着胰岛素抵抗的方向发展。）

胰岛素抵抗是一个我们经常听到的术语，但它真正意味着什么呢？从技术上讲，它意味着细胞，最初是肌肉细胞，已经停止听从胰岛素的信号，但另一种想象的方式是将细胞想象成一个被吹气的气球。最终，气球膨胀到一定程度，越来越难以将更多的空气吹入其中。你必须越来越用力地吹。这就是胰岛素的作用，帮助促进将空气吹入气球的过程。胰腺开始分泌更多的胰岛素，试图将多余的葡萄糖从血液中清除并塞入细胞中。暂时来说，这是有效的，血糖水平保持正常，但最终你会达到一个限制，细胞无法再接受更多的葡萄糖。

这是当标准血液检测中出现问题的时候，空腹血糖开始升高。这意味着你有高胰岛素水平和高血糖，而你的细胞正在关闭葡萄糖进入的通道。如果事情继续这样下去，胰腺就会疲劳，无法做出胰岛素反应。这还被胰腺内部的脂肪加剧了。你可以看到这里形成了一个恶性循环：脂肪溢出有助于引发胰岛素抵抗，导致更多脂肪的积累，最终影响我们将卡路里储存为脂肪以外的任何东西的能力。还有许多其他激素参与脂肪的产生和分布，包括睾酮、雌激素、激素敏感性脂肪酶和皮质醇。皮质醇尤其强大，具有双重作用，既能消耗皮下脂肪（通常有益），又能替代为更有害的内脏脂肪。这就是为什么压力水平和睡眠，两者都会影响皮质醇释放，与新陈代谢相关的原因之一。但胰岛素似乎是最强效的促进脂肪积累的物质，因为它作为一种单向门，允许脂肪进入细胞，同时阻碍脂肪细胞释放能量（通过一种称为脂解的过程）。胰岛素与脂肪储存有关，而不是脂肪利用。

当胰岛素持续升高时，会出现更多问题。脂肪增加和最终肥胖只是这种状况（称为高胰岛素血症）的一个症状。我认为它们甚至不是最严重的症状：正如我们将在接下来的章节中看到的那样，胰岛素还是一种强效的生长信号激素，有助于促进步动脉粥样硬化和癌症。当胰岛素抵抗开始发展时，已经朝着 2 型糖尿病的轨道上行驶，这会带来许多不愉快的后果。

—

我们对非酒精性脂肪肝病（NAFLD）和非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的逐渐认识，与一百年前全球 2 型糖尿病流行的出现相似。像癌症、阿尔茨海默病和心脏病一样，2 型糖尿病被称为“文明病”，意味着它只在现代时代才显现出来。在原始部落和以前的时代，它几乎是未知的。它的症状已经被认识了几千年，可以追溯到古埃及（以及古印度），但是希腊医生卡帕多西亚的阿雷塔乌斯将其命名为糖尿病，并将其描述为“肉体和肢体融化成尿液”。

那时，它是非常罕见的，只偶尔被观察到。随着2型糖尿病的出现，从18世纪初开始，它起初主要是超级精英的疾病，教皇、艺术家、富商和贵族们能够负担得起这种新潮的奢侈食品——糖。据说作曲家约翰·塞巴斯蒂安·巴赫也受到了这种疾病的困扰，还有其他一些知名人物。它还与痛风重叠，痛风是上流社会常见的疾病。正如我们很快会看到的，这并非巧合。

到了20世纪初，糖尿病开始成为大众疾病。1940年，著名糖尿病学家埃利奥特·乔斯林估计，大约每三到四百人中就有一人患有糖尿病，与几十年前相比，这是一个巨大的增加，但仍然相对罕见。到了1970年，也就是我出生的时候，糖尿病的患病率已经上升到每五十人中就有一人。根据2022年疾控中心的报告，如今超过11%的美国成年人口，也就是每九个人中就有一个人，患有临床2型糖尿病，其中超过29%的65岁以上成年人也患有该病。另外，超过38%的美国成年人，也就是三分之一以上的人，至少符合糖尿病前期的一个标准。这意味着将近一半的人口要么正走向2型糖尿病，要么已经患有该病。

一个快速的注意事项：糖尿病在美国的死亡原因中仅排名第七或第八，排在肾脏疾病、事故和阿尔茨海默病等因素之后。2020年，约有十多万人死于2型糖尿病，仅占心血管疾病或癌症死亡人数的一小部分。从数字上看，它几乎不足以称为“骑士”。但我相信，2型糖尿病的实际死亡人数要大得多，我们低估了它的真正影响。患有糖尿病的患者患心血管疾病、癌症、阿尔茨海默病和其他痴呆症的风险要大得多；可以说，糖尿病与相关的代谢功能障碍是所有这些疾病的共同点。这就是为什么我如此强调代谢健康，以及为什么我长期以来一直担心代谢疾病在美国乃至全球的流行病。

为什么这场流行病现在才发生？

最简单的解释可能是，我们的新陈代谢经过了数千年的进化，无法适应我们最近一个世纪左右才出现的超现代饮食。进化已经不再是我们的朋友，因为我们的环境变化比我们的基因组更快。进化希望我们在营养丰富的时候变胖：在我们的祖先过去，我们能储存的能量越多，我们的生存和繁殖机会就越大。我们需要能够在没有太多食物的时候生存，而自然选择则赋予了我们帮助我们保存和储存脂肪能量的基因。这使得我们的远古祖先能够在饥荒、寒冷气候以及疾病和怀孕等生理压力的时期生存下来。但是在我们现在的环境中，这些基因在发达国家的许多人中已经证明不那么有利，因为他们可以获得几乎无限的卡路里。

另一个问题是，并非所有这些卡路里都是相同的，也不是以相同的方式代谢。在我们目前的饮食中，一种丰富的卡路里来源是果糖，如果过量摄入，果糖也会成

为代谢功能紊乱的强大驱动因素。显然，果糖并不是一种新的营养物质。它是几乎所有水果中所含的糖的形式，因此对于许多物种的饮食来说是必不可少的，从蝙蝠和蜂鸟到熊、猴子和人类都是如此。但事实证明，我们人类有一种独特的能力将果糖卡路里转化为脂肪。

很多人喜欢妖魔化果糖，尤其是高果糖玉米糖浆，却并不真正理解为什么它被认为是如此有害。这个故事很复杂但也很有趣。关键因素在于果糖的代谢方式与其他糖类不同。当我们代谢果糖以及某些其他类型的食物时，会产生大量尿酸，尿酸最为人所知的是引起痛风的原因，但也与高血压有关。

二十多年前，科罗拉多大学的一位肾脏学家Rick Johnson注意到果糖摄入似乎是高血压和脂肪增加的特别强大的驱动因素。“我们意识到果糖产生的效应无法用其热量含量来解释，”Johnson说。罪魁祸首似乎是尿酸。其他哺乳动物，甚至一些其他灵长类动物，拥有一种叫做尿酸酶的酶，可以帮助它们清除尿酸。但我们人类缺乏这种重要且显然有益的酶，所以尿酸会积聚起来，带来所有负面后果。

约翰逊和他的团队开始与英国人类学家彼得·安德鲁斯合作，调查我们的进化历史。安德鲁斯是伦敦自然历史博物馆的退休研究员，也是灵长类进化专家。其他人观察到，由于某种随机的基因突变，我们的物种失去了尿酸酶这个酶，这发生在我们进化的早期，但为什么会发生这种突变一直是个谜。约翰逊和安德鲁斯研究了进化和化石记录，并提出了一个有趣的理论：这种突变可能对人类物种的出现至关重要。

他们发现的故事是，数百万年前，我们的灵长类祖先从非洲迁徙到了现在的欧洲北部。当时，欧洲是郁郁葱葱的亚热带地区，但随着气候逐渐变冷，森林也发生了变化。落叶树和开阔的草地取代了热带森林，而猿类依赖的果树开始消失，尤其是他们饮食中的主要食物之一——无花果树。更糟糕的是，猿类现在不得不忍受一个新的、令人不舒服的寒冷季节，我们称之为“冬天”。为了生存，这些猿类现在需要能够将他们摄入的一部分热量储存为脂肪。但是，储存脂肪对他们来说并不是一种天然的能力，因为他们在非洲进化，那里食物总是充足的。因此，他们的新陈代谢并不优先考虑脂肪储存。

在某个时候，我们的灵长类祖先经历了一个随机的基因突变，有效地打开了他们将果糖转化为脂肪的能力：尿酸酶基因被“沉默”或丢失。现在，当这些猿类动物摄入果糖时，他们产生了大量的尿酸，这导致他们将更多的果糖热量储存为脂肪。这种新发现的储存脂肪的能力使它们能够在寒冷的气候中生存下来。它们可以在夏天大量进食水果，为冬天变胖做准备。

这些相同的猿类物种，或者它们的进化后代，迁回非洲，在漫长的时间里演化成了类人猿，然后演化成了智人——同时将他们的尿酸酶沉默突变传给了我们人类。这反过来帮助人类在全球范围内广泛传播，因为我们可以储存能量来帮助我们在寒冷的天气和季节中生存，即使没有丰富的食物。

但在我们现代社会中，这种脂肪储存机制已经失去了它的用处。我们不再需要担心觅食水果或储存脂肪以在寒冷的冬天生存。多亏了现代食品技术的奇迹，我们几乎可以说是在果糖的海洋中游泳，尤其是软饮料的形式，但也隐藏在看似无害的食物中，比如瓶装沙拉酱和酸奶杯中。[*4]

无论以何种形式出现，果糖在我们祖先在糖成为普遍商品之前的食用方式下并不构成问题：主要以实际水果的形式。例如，吃太多的苹果很难发胖，因为苹果中的果糖相对缓慢地进入我们的系统，与纤维和水混合，我们的肠道和新陈代谢可以正常处理它。但如果我们喝了一夸脱的苹果汁，情况就不同了，我马上会解释。

果糖并不是唯一产生尿酸的物质；富含一种叫做嘌呤的化学物质的食物，如某些肉类、奶酪、鳀鱼和啤酒，也会产生尿酸。这就是为什么痛风，一种尿酸过多的病症，在古代（甚至今天）的暴食贵族中如此常见。我会测试患者的尿酸水平，不仅因为高水平可能促进脂肪储存，还因为它与高血压有关。高尿酸是我们需要关注患者的代谢健康、饮食或两者的早期警示信号。

另一个问题是葡萄糖和果糖在细胞水平上代谢方式非常不同。当大脑细胞、肌肉细胞、肠道细胞或其他类型的细胞分解葡萄糖时，它几乎立即就会有更多的三磷酸腺苷（细胞能量“货币”）可供使用。但这种能量并非免费：细胞必须花费一小部分三磷酸腺苷来制造更多的三磷酸腺苷，就像有时你必须花钱才能赚钱一样。在葡萄糖代谢中，这种能量消耗由一种特定的酶调节，防止细胞在代谢过程中“花费”过多的三磷酸腺苷。

但是当我们大量代谢果糖时，另一种酶接管了，并且这种酶不会对 ATP 的“消耗”进行制动。相反，细胞内的能量（ATP）水平迅速而显著地下降。这种能量水平的迅速下降使细胞认为我们仍然饥饿。机制有点复杂，但底线是，尽管富含能量，果糖基本上欺骗了我们的新陈代谢，让它认为我们正在消耗能量 - 需要摄入更多食物并将更多能量储存为脂肪。[*5]

从更宏观的角度来看，大量摄入液体果糖会简单地超过肠道处理的能力；多余的果糖会被转移到肝脏，其中很多卡路里很可能最终变成脂肪。我见过一些患者因为喝太多“健康”的水果冰沙而导致非酒精性脂肪肝，原因也是一样：他们摄入了

太多的果糖，速度太快。因此，我们已经高热量的现代饮食中几乎无限可得的液体果糖，如果我们不小心（尤其是如果我们不积极参与体育活动），就会导致代谢失调。

—

我有时回想起那个首次让我了解脂肪肝病的患者。他和塞缪尔·泽尔曼的零号患者，那个每天喝十几瓶可乐的人，都有同样的问题：他们摄入的热量远远超过了他们所需的。最后，我仍然认为多余的热量最为重要。

当然，我的患者住院并不是因为他的非酒精性脂肪肝病，而是因为他的结肠癌。他的手术非常成功：我们切除了他结肠中的癌细胞，并让他迅速康复。他的结肠癌已经很严重，但尚未转移或扩散。我记得主治医生对手术感到非常满意，因为我们及时发现了癌症。这个人可能四十或四十五岁，还有很长的生命在前。

但他到底怎么样了？显然，他也处于代谢疾病的早期阶段。我一直在想，他的脂肪肝和癌症是否有某种联系。在他接受手术的那一天，他的代谢状态是怎样的？正如我们将在第 8 章中看到的，肥胖和代谢功能障碍都是癌症的强大风险因素。这个人的潜在代谢问题是否以某种方式助长了他的癌症？如果他的潜在问题，就像他的脂肪肝一样明显，十年甚至更早被认识到了，会发生什么？我们是否会见面？

看起来 Medicine 2.0 很可能根本不会解决他的问题。正如我们在第 1 章中提到的，标准做法是等到某人的糖化血红蛋白 (HbA1c) 超过 6.5% 的魔法门槛才诊断为 2 型糖尿病。但正如本章中所见，此时此人可能已经处于危险状态。为了解决这种肥胖症和代谢紊乱的猖獗流行，其中 NAFLD 只是一个前兆，我们需要更早地掌握情况。

我发现代谢综合征的概念有价值的一个原因是它帮助我们将这些疾病视为一个连续体，而不是一个单一的二元条件。它的五个相对简单的标准对于预测人群风险是有用的。但我仍然觉得依赖它意味着等待太久才宣布存在问题。为什么要等到某人有五个标记中的三个？其中任何一个通常都是一个不好的迹象。Medicine 3.0 的方法是在几年前寻找预警信号。我们希望在患者真正发展出代谢综合征之前进行干预。

这意味着密切关注问题的最早迹象。在我的患者中，我监测与新陈代谢相关的几个生物标志物，特别关注尿酸升高、同型半胱氨酸升高、慢性炎症以及轻度升高的 ALT 肝酶。脂蛋白，在下一章节中我们将详细讨论，也很重要，尤其是甘油三

酯；我关注甘油三酯与HDL胆固醇的比值（应小于2:1或更好地小于1:1），以及VLDL的水平，VLDL是一种携带甘油三酯的脂蛋白，所有这些指标可能在患者符合代谢综合征的教科书定义之前多年就会出现。这些生物标志物比起HbA1c更能给我们提供患者整体代谢健康的清晰画面，因为HbA1c本身并不具有很高的特异性。

但是我在代谢紊乱中寻找的第一件事是升高的胰岛素。正如我们所见，身体对潜在胰岛素抵抗的第一反应是产生更多的胰岛素。回想一下我们对气球的类比：当将空气（葡萄糖）送入气球（细胞）变得越来越困难时，我们必须越来越用力地吹气（即产生更多的胰岛素）。起初，这似乎是成功的：身体仍能维持葡萄糖稳态，即稳定的血糖水平。但是胰岛素，尤其是餐后胰岛素，已经在上升。

我喜欢给患者进行的一项测试是口服葡萄糖耐量试验（OGTT），患者会吞下十盎司的一种叫做 Glucola 的难以下咽的甜饮料，其中含有 75 克纯葡萄糖，大约是普通可口可乐的两倍糖分。然后，在接下来的两个小时内，我们每隔三十分钟测量患者的血糖和胰岛素。通常情况下，他们的血糖水平会上升，然后胰岛素达到峰值，但随后血糖会稳步下降，因为胰岛素发挥作用并将其从循环中清除。

表面上看，这是好的：胰岛素已经完成了它的工作，将葡萄糖控制在正常范围内。但是，在胰岛素抵抗早期阶段的人身上，胰岛素在前三十分钟内会急剧上升，然后保持升高，甚至在接下来的一个小时内进一步上升。这种餐后胰岛素峰值是一种最大的早期警告信号，表明情况并不好。

杰拉尔德·里文（Gerald Reaven）于 2018 年去世，享年八十九岁，他会同意这一观点。几十年来，他一直为胰岛素抵抗被认为是 2 型糖尿病的主要原因而奋斗，而这个观点现在已经被广泛接受。然而，糖尿病只是其中一个危险因素：研究发现，胰岛素抵抗本身与患癌症的风险（增加了 12 倍）、阿尔茨海默病（增加了 5 倍）以及心血管疾病死亡（增加了近 6 倍）密切相关，这进一步说明了为什么解决和预防代谢功能障碍是我对长寿的方法的基石。

至少可以认为，我的患有脂肪肝的患者在手术之前的某个时刻已经出现了胰岛素升高的情况。但是，医学2.0甚至不考虑治疗他，这让我感到非常不可思议。如果其他激素失衡，比如甲状腺激素或者皮质醇，医生会迅速采取措施来纠正情况。后者可能是库欣病的症状，而前者可能是格雷夫斯病或其他形式的甲状腺功能亢进的可能迹象。这两种内分泌（即激素）疾病一旦被诊断出来，就需要接受治疗。不采取任何行动将构成医疗失职。但是对于高胰岛素血症，出于某种原因，我们选择等待并不采取任何行动。只有在确诊为2型糖尿病后，我们才会采取任何

严肃的行动。这就像等到格雷夫斯病导致突眼症状（未经治疗的甲亢患者的典型突出眼球）出现后，才开始进行治疗。

它超越了倒退，我们不将高胰岛素血症视为一种真正的内分泌紊乱。我认为这样做可能对人类的健康和长寿产生比任何其他治疗目标更大的影响。在接下来的三章中，我们将探讨衰老的另外三种主要疾病——心血管疾病、癌症和神经退行性疾病——所有这些疾病在某种程度上都受到代谢功能障碍的推动。希望对你来说，就像对我来说一样，我们追求延缓死亡的逻辑第一步是整顿我们的代谢系统。

好消息是我们对此有巨大的控制权。改变我们的运动方式、饮食习惯和睡眠方式（参见第三部分）可以完全扭转局势。坏消息是这些事情需要努力逃离默认的现代环境，这个环境与我们古老（以前有帮助的）的脂肪储存基因相抵触，通过过度进食、缺乏运动和睡眠不足来对抗我们所有人。

跳过注释

*1 通常情况下，“正常”指的是在 2.5 至 97.5 百分位之间，范围非常广。

*2 BMI 远非完美，因为它无法捕捉脂肪与肌肉的比例，但在这里对我们的目的来说足够好。

*3 一种在脂肪细胞中表达的酶，有助于将储存的甘油三酯转化为游离脂肪酸。

*4 尽管现在流行诋毁含有 55% 果糖和 45% 葡萄糖的高果糖玉米糖浆，但值得指出的是，普通的白砂糖（蔗糖）的成分基本相同，含有 50% 果糖和 50% 葡萄糖。所以两者之间实际上没有太大的区别。

*5 细胞 ATP 的下降会触发一种叫做 AMP 脱氨酶（AMPD）的酶，它有点像我们在前一章中讨论过的反向燃料计量酶 AMPK 的邪恶孪生兄弟。当 AMPK 被激活时，它会触发各种细胞生存程序，包括燃烧储存的脂肪，帮助生物在没有食物的情况下生存。而当果糖触发 AMPD 时，它会使我们走向脂肪储存的道路。（这个级联反应还通过阻断饱腹激素瘦素来引发饥饿感。）

*6 作为对比，一听普通的可口可乐含有 39 克高果糖玉米糖浆，其中大约一半是葡萄糖，一半是果糖。

第 7 章

股票行情

面对和预防心脏病，地球上最致命的杀手

行动中存在一定的风险，这是不可避免的。但是不采取行动的风险要大得多。

—哈里·S·杜鲁门

我这个职业的一个缺点是，过多的知识可能成为一种诅咒。当我在商业界休息一段时间后，重新投入医学实践时，我意识到我已经知道自己可能会死于什么：我似乎注定会死于心脏病。

我想知道为什么我花了这么长时间才明白这个暗示。当我五岁的时候，我父亲的哥哥弗朗西斯——他八个兄弟姐妹中最受宠爱的一个——因为突发心脏病去世，享年 46 岁。两天后，我弟弟保罗出生了，我父亲因为悲痛选择了将弗朗西斯作为他的中间名。就像某些名字在家族中流传一样，早发心血管疾病的倾向似乎也在我的家族中流传。另一个叔叔在 42 岁时死于心脏病发作，而第三个叔叔在 69 岁时因心脏病去世，这或许更加典型，但仍然太年轻了。

我爸爸很幸运，因为他已经活到了 85 岁的高龄（到目前为止）。但是即使是他也在一条冠状动脉上安装了支架，这是他自己在六十多岁时发生的小事件的纪念品。有一天，他在他工作的石灰石采石场感到胸痛，最后他被送到急诊室，确定他最近发生了心肌梗塞。支架，一个小小的金属丝套，大约一年后被安装上去。我并不确信支架有什么作用——当时他并没有出现症状——但也许它足够吓到他，让他在药物和饮食方面更加谨慎。

所以，尽管我的胆固醇水平很好，饮食合理，从不吸烟，血压正常，很少喝酒，但我仍然有风险。我感觉自己就像是被困在查理·芒格的轶事中，那个只想知道自

己将在哪里死去，以便确保永远不去那里的人。不幸的是，心脏病往往能找到你。

当我还医学院时，我的第一年病理学教授喜欢问一个诡计问题：心脏病最常见的“表现”（或症状）是什么？最常见的答案不是胸痛、左臂痛或呼吸困难，而是突然死亡。你知道患者患有心脏病，因为他刚刚死于心脏病。他声称，唯一真正了解心血管疾病的医生是病理学家。他的观点是：当病理学家看到你的动脉组织时，你已经死了。

尽管由于基本心脏生命支持和时间敏感的干预措施（如心脏导管插入术和溶栓药物）的改进，导致那些首次突发心脏病发作的死亡率显著下降，但根据奥克兰儿童医院研究所的动脉粥样硬化研究高级科学家兼主任 Ron Krauss 的说法，这些病发作仍然有大约三分之一的致命率。

在全球范围内，心脏病和中风（或脑血管疾病），我将它们统称为动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD），是导致死亡的主要原因，每天在美国约有 2300 人死于此病，根据 CDC 的数据，这比其他任何原因（包括癌症）都要多。不仅仅是男性有风险：美国女性患动脉粥样硬化的死亡风险是患乳腺癌的十倍（不是打错字：三分之一对三十分之一）。但是，为了提高对女性心脏病意识，美国心脏协会的红丝带远远少于乳腺癌的粉红丝带。

我叔叔们的死对我来说仍然是个谜。他们住在埃及，我不知道他们的血液检查结果如何，更重要的是，他们的冠状动脉状况如何。我相当确定他们抽烟，但如果他们能够获得更好的医疗护理，也许他们也能像我父亲一样从心脏病发作中幸存下来。或许他们的命运是无法逃避的，与他们的基因有关。我只知道，四十二岁突然因心脏病倒下来似乎太年轻了。

我一直知道我的叔叔们的事情，但直到我三十多岁成为父亲时，他们的故事的含义才真正冲击到我。突然间，我对自己的有限生命意识到，就像一次突如其来的浪潮，在我长时间游泳时突然袭来。如果没有那段家族史，也许这本书就不会被写出来。

像大多数36岁的人一样，不瘦的彼得几乎没有考虑过心脏病。为什么我要考虑呢？我的心脏足够强壮，足以让我穿越宽21英里的加利福尼亚海峡，连续工作了14个多小时，就像一台悠然运转的梅赛德斯柴油发动机在我胸腔里轻声嗡鸣。我觉得我身体状况很好。但是，考虑到我的家族病史，我还是有些担心。所以我坚持让医生给我做一次心脏CT扫描，结果这改变了我对生活的整体看法。

扫描被校准用于检测我冠状动脉的钙化，这是动脉粥样硬化的一个迟期征象。结果显示我的钙“分数”为6。听起来很低，从绝对值来看确实如此；严重疾病的人可能会得到超过1000的分数。但对于一个36岁的人来说，应该是零。我的分数为6意味着我的冠状动脉中的钙比我这个年龄段的75到90%的人都多。当我深入研究这种疾病的病理学时，我惊讶地发现已经相当晚了。钙分数被视为未来风险的预测指标，这是正确的，但它也是历史和现有损伤的衡量标准。而我已经超出了正常范围。我只有三十多岁，但我的动脉已经像一个五十五岁的人一样。

我对这个揭示感到沮丧，尽管现在我知道的东西一点也不令人惊讶。当时，我超重并且有轻度胰岛素抵抗，这两个巨大的风险因素本身就有助于创造一个促进和加速动脉粥样硬化斑块形成的环境。然而，由于我的钙分数“只有”6，而且我至关重要的 LDL（“坏”）胆固醇“正常”，我得到的医疗建议是——等待。听起来熟悉吗？

什么都不做不是我的风格，你可能已经注意到了。我感觉自己的发展方向不对，需要找出如何改变它。我的好奇心让我展开了多年的探索，真正理解动脉粥样硬化。我揭示的故事，得到了我的导师汤姆·戴斯普林、艾伦·斯奈德曼和罗恩·克劳斯（以及其他一些世界知名的心脏病学和/或脂质研究专家）的慷慨帮助，令人震惊。

虽然心脏病是与年龄相关的最常见疾病，但相比癌症或阿尔茨海默病，它更容易预防。我们对它的起因和发展方式有很多了解。虽然它不能像2型糖尿病一样被完全治愈或逆转，但只要你足够聪明并及早采取行动，它相对容易延迟发展。这也是一种罕见的慢性疾病，医学2.0已经在一定程度上关注预防。我们有一整柜降低血压和胆固醇的药物，确实能够降低许多患者的死亡风险，我们还有血液和影像检查（如我的钙化扫描），至少能够模糊地了解某人的心血管健康状况。这是一个开始。

尽管我们对动脉粥样硬化疾病及其发展有很好的理解，也有很多工具可以预防它，但它每年在美国的死亡人数仍然超过癌症，其中很多人都是突然死亡的。我们正在输掉这场战争。我不敢说我所有的答案，但我认为这至少部分是因为我们对于真正驱动我们患病风险、疾病发展以及最重要的是我们何时需要采取行动来抵制其势头的理解仍然存在一些重大盲点。

我认为，根本问题是经典的医学 2.0：管理心血管风险的指南基于一个与疾病时间线相比过于短暂的时间范围。我们需要更早地开始治疗和预防。如果我们能做到这一点，潜在的回报将是巨大的：例如，撒丁岛上男性百岁老人的高普遍性主要

归因于他们能够避免或延迟循环系统疾病。在意大利的任何其他地方，撒丁岛男性在八十岁到一百岁之间死于心脏病的人数较少。

但我们离那个目标还差得远。心脏病仍然是我们最致命的杀手，是四骑士中最糟糕的一位。在接下来的几页中，我希望能够说服您，它不必如此——通过正确的策略，并在正确的时间关注正确的风险因素，应该有可能消除与动脉粥样硬化性心血管和脑血管疾病仍然相关的大部分发病率和死亡率。

直截了当地说：这应该是死亡的第十大原因，而不是第一大原因。

—

科学家们几乎与诗人一样长时间探索人类心脏的医学奥秘。它是一个奇妙的器官，一个不知疲倦的肌肉，每时每刻都在我们的身体中泵血。当我们运动时，它会猛烈地跳动，当我们睡觉时，它会放慢速度，甚至在心跳之间微调速率，这是一个非常重要的现象，称为心率变异性。当它停止跳动时，我们也停止了。

我们的血管网络同样神奇，是一张由静脉、动脉和毛细血管组成的网，如果拉直并端对端放置，可以绕地球两圈以上（如果你在计算的话，大约六万英里）。每个单独的血管都是材料科学和工程学的奇迹，每分钟能够扩张和收缩数十次，允许重要物质通过其膜，并适应液体压力的巨大波动，几乎不疲劳。没有任何人造材料能够与之相媲美。如果一个血管受伤，其他血管会重新生长来取代它，确保全身持续的血液流动。

然而，令人难以置信的是，我们的循环系统远非完美-事实上，它几乎是完美地设计成在日常生活中产生动脉粥样硬化疾病。这在很大程度上是因为我们血管的另一个重要功能。除了将氧气和营养物质输送到我们的组织并带走废物外，我们的血液还在细胞之间传递胆固醇分子。

胆固醇几乎是一个贬义词。你的医生可能会皱着眉头说出它，因为众所周知，胆固醇是邪恶的东西。嗯，其中一部分是-你知道的，LDL 或“坏”胆固醇，它不可避免地与 HDL 或“好”胆固醇相对立。当我听到这些术语时，我几乎需要被控制住，因为它们毫无意义。而你的“总胆固醇”，当我们谈论心脏病时，只比你的眼睛颜色稍微相关。所以让我们倒带一下，看看胆固醇到底是什么，它的作用是什么，以及它如何导致心脏病。

胆固醇对生命至关重要。它是身体中一些最重要的结构的产生所必需的，包括细胞膜、睾酮、孕酮、雌激素和皮质醇等激素，以及胆汁酸，这些对于消化食物是

必要的。所有细胞都能合成自己的胆固醇，但我们体内约20%的（大量）供应量存在于肝脏中，肝脏充当一种胆固醇储存库，将其运送到需要的细胞，并通过循环再次接收回来。

因为胆固醇属于脂类（即脂肪），所以它不溶于水，不能像葡萄糖或钠那样在我们的血浆中溶解并自由地通过我们的循环系统。因此，它必须在被称为脂蛋白的微小球形粒子中运输，这是LDL和HDL中的最后一个“L”，它们就像小型货物潜艇一样。正如它们的名字所示，这些脂蛋白是部分脂质（内部）和部分蛋白质（外部）的组成；蛋白质实际上是容器，使它们能够在我们的血浆中运输，同时携带着不溶于水的脂质，包括胆固醇、甘油三酯和磷脂，以及需要分配到我们远处组织的维生素和其他蛋白质。

它们被称为高密度脂蛋白（HDL）和低密度脂蛋白（LDL）是因为它们所携带的脂肪相对于蛋白质的比例不同。LDL携带更多的脂质，而HDL相对于脂肪携带更多的蛋白质，因此密度更高。此外，这些粒子（以及其他脂蛋白）经常相互交换物质，这也是我对将它们标记为“好”和“坏”感到困惑的部分。当HDL将其“好胆固醇”转移到LDL粒子时，这种胆固醇会突然变成“坏”吗？

答案是否定的，因为问题不在于胆固醇本身，而在于它所携带的粒子的性质。每个脂蛋白粒子都被一个或多个大分子包裹，称为载脂蛋白，这些分子为粒子提供结构、稳定性和最重要的是溶解性。HDL粒子被一种叫做载脂蛋白A（或apoA）的分子包裹，而LDL则被载脂蛋白B（或apoB）包裹。这个区别可能看起来微不足道，但它涉及到动脉粥样硬化疾病的根本原因：每一个对动脉粥样硬化有贡献的脂蛋白（不仅仅是LDL，还有其他几种）都携带着这个apoB蛋白的标记。

关于心脏病的另一个重大误解是，它在某种程度上是由我们饮食中摄入的胆固醇引起的。根据这种过时和简单化的观点，摄入富含胆固醇的食物会导致所谓的坏胆固醇在我们的血液中积累，然后在我们的动脉壁上堆积，就像每次做早餐时将培根油倒进厨房下水道一样。迟早，你的水槽会堵塞。

在1968年的一项宣言中，美国心脏协会特别指出了谦逊的鸡蛋，指责其高胆固醇含量导致心脏病。尽管大量研究论文表明膳食胆固醇（尤其是鸡蛋摄入）与心脏病关系不大，但鸡蛋在营养方面仍然处于困境。食用大量饱和脂肪会增加血液中导致动脉粥样硬化的脂蛋白水平，但我们食物中实际摄入的胆固醇大部分最终会通过排泄排出。我们循环中的绝大多数胆固醇实际上是由我们自己的细胞产生

的。尽管如此，美国的膳食指南几十年来一直警告美国人不要摄入高胆固醇食物，而营养标签仍然告知美国消费者每份包装食品中含有多少胆固醇。

甚至是安塞尔·凯斯（Ancel Keys），这位著名的营养科学家，也是有关饱和脂肪导致心脏病的概念的奠基人之一，他知道这是无稽之谈。他认识到的问题是，关于胆固醇和动脉粥样硬化的许多基础研究都是在兔子身上进行的，兔子有一种独特的能力从食物中吸收胆固醇并形成动脉粥样硬化斑块；错误在于假设人类也能够同样容易地吸收膳食胆固醇。“食物中的胆固醇与血液中的胆固醇之间根本没有任何联系，”凯斯在 1997 年的一次采访中说道。“没有。我们一直都知道这一点。除非你碰巧是只鸡或兔子，否则饮食中的胆固醇根本不重要。”

在美国政府膳食指南的咨询委员会最终在 2015 年承认“胆固醇不是过度摄入的关注营养素”之前，几乎又过了将近二十年的时间。很高兴我们解决了这个问题。

我们需要面对的最后一个神话是心血管疾病主要发生在“老年”人群身上，因此我们不需要太担心二三四十岁的患者的预防问题。这是不正确的。我永远不会忘记 2014 年在杜勒斯机场与艾伦·斯奈德曼共进晚餐时，他向我提出的一个问题：“心脏病发作在 65 岁以下的人群中占多大比例？”我猜得很高，四分之一，但实际上我猜得太低了。男性中有一半（女性中有三分之一）的重大不良心血管事件，如心脏病发作、中风或任何涉及支架或移植的手术，都发生在 65 岁之前。在男性中，四分之一的事件发生在 54 岁之前。

但是，尽管这些事件本身可能看起来突然，但问题很可能已经潜伏多年。动脉粥样硬化是一种缓慢而隐匿的疾病，这就是为什么我对它如此严厉的原因。我们在生命的后半段面临这些“事件”的风险急剧上升，但一些科学家认为潜在的过程可能在晚期青春期甚至我们十几岁时就开始了。风险在我们的一生中逐渐增加，关键因素是时间。因此，我们必须了解它是如何发展和进展的，以便制定策略尝试减缓或停止它。

当我还有办公室的时候，COVID-19 之前，我的办公桌上一直整洁无杂物，但有一本书总是在那里：《动脉粥样硬化进展与逆转图谱》，作者是赫伯特·C·斯塔里。它可能永远不会成为畅销书，但在心血管病理学领域，它是传奇的。由于其中大量且可怕的动脉病变照片，展示了病变的形成、发展和破裂过程，这本书也成为我向患者传达这种疾病严重性的高效工具。这些照片都是从死者的动脉中拍摄的，其中许多人年龄在二三十岁。这本书以图文并茂的方式详细叙述了一个令人

着迷且可怕的故事。当我读完时，我的患者们常常会露出一种惊恐的表情，仿佛他们刚刚翻阅了一本记录自己死亡的咖啡桌书籍。

这不是一个完美的类比，但我认为动脉粥样硬化有点像犯罪现场——或多或少地闯入。假设我们有一条街道，代表血管，而街道两旁是房子，代表动脉壁。每座房子前面的围栏类似于一种叫做内皮的东西，它是一层脆弱但至关重要的组织，覆盖在我们所有的动脉和静脉以及某些其他组织（如肾脏）的内部。内皮由一层细胞组成，作为半透性屏障，位于血管腔（即街道，血液流动的地方）和动脉壁之间，控制物质、营养和白细胞进出血液循环。它还帮助维持我们的电解质和液体平衡；内皮问题可能导致水肿和肿胀。它还有一个非常重要的工作，就是扩张和收缩，以允许血液流量的增加或减少，这个过程由一氧化氮调节。最后，内皮调节血液凝结机制，在你不小心割伤自己时可能很重要。它是一个相当重要的小结构。

街道非常繁忙，血细胞、脂蛋白、血浆以及我们循环系统携带的其他物质不断流动，都与内皮细胞擦肩而过。不可避免地，一些携带胆固醇的脂蛋白颗粒将穿过屏障，进入一个被称为亚内皮空间的区域，或者用我们的类比来说，就是前廊。通常情况下，这是可以接受的，就像客人来访一样。他们进来，然后离开。这通常是高密度脂蛋白（HDL）颗粒所做的事情：标记有apoA的颗粒可以轻松地在内皮屏障两个方向上穿越，进出自如。而低密度脂蛋白（LDL）颗粒和其他带有apoB蛋白的颗粒则更容易被困在内部。

这实际上是使得高密度脂蛋白(HDL)颗粒潜在“好”的原因，使得低密度脂蛋白(LDL)颗粒潜在“坏”的原因——不是胆固醇，而是携带胆固醇的颗粒。问题出现在 LDL 颗粒粘附在动脉壁上并随后被氧化，这意味着它们所含的胆固醇（和磷脂）分子与一种高度反应性的分子接触，这种分子被称为活性氧自由基(ROS)，是氧化应激的原因。正是 LDL 上脂质的氧化引发了整个动脉粥样硬化级联反应。

现在，它被卡在亚内皮空间并被氧化，使其有些有毒，LDL/apoB 颗粒停止像一个礼貌的客人那样行事，拒绝离开，并邀请它的朋友，其他 LDL，加入派对。其中许多也被保留和氧化。心脏病的两个最大风险因素，吸烟和高血压，造成了内皮的损伤并不是偶然的。吸烟在化学上损害它，而高血压在机械上损害它，但最终结果是内皮的损害，进而导致更多 LDL 的滞留。随着氧化的 LDL 积累，它对内皮造成了更多的损害。

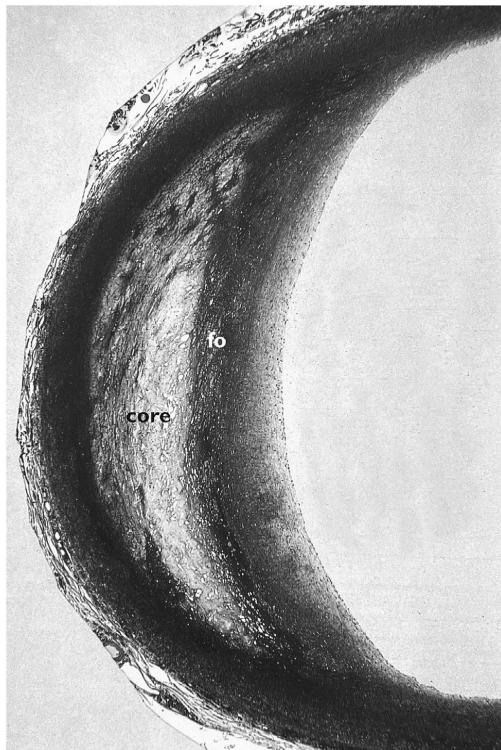
我一直在说LDL，但实际上关键因素是暴露于apoB标记的颗粒物，随着时间的推移。你循环中拥有的这些颗粒物越多，不仅包括LDL还有VLDL和其他一些物质，

其中一些颗粒物穿透内皮并卡住的风险就越大。回到我们的街道类比，想象一下我们有一吨胆固醇在街上移动，分散在四辆皮卡车上。发生事故的机会相当小。但是，如果同样数量的胆固醇被携带在像我所在的奥斯汀这样的城市里到处游荡的五百辆租赁小摩托车上，我们将面临绝对的混乱。因此，为了评估你的真实风险程度，我们必须知道你的血液中循环的这些apoB颗粒物有多少。这个数字比这些颗粒物携带的胆固醇的总量更相关。

如果你拿一条健康的冠状动脉，暴露在足够高浓度的apoB颗粒物下，足够长的时间内，一定数量的LDL（和VLDL）会被困在亚内皮空间并氧化，然后导致它们聚集在一起形成块状或聚集体。作为对这种入侵的回应，内皮细胞会调动生化上等同于911的机制，召唤专门的免疫细胞单核细胞前往现场与入侵者对抗。单核细胞是一种进入亚内皮空间并转化为巨噬细胞的大型白细胞，巨噬细胞比较像吃豆人。巨噬细胞的名字意味着“大吃家”，它会吞噬聚集或氧化的LDL，试图将其从动脉壁中清除。但如果它摄取了过多的胆固醇，就会变成泡沫细胞，这个术语你可能听说过，因为在显微镜下它看起来像泡沫或肥皂。当足够多的泡沫细胞聚集在一起时，它们形成了“脂肪条纹”——在解剖时可以用肉眼看到的冠状动脉的脂肪条纹。

脂肪斑是动脉粥样硬化斑块的前体，如果你正在阅读这篇文章并且年龄超过十五岁左右，那么你的动脉中很有可能已经存在一些这样的斑块。是的，我说的是“十五岁”而不是“五十岁”——这是一个终身过程，而且开始得非常早。从因事故、凶杀或其他非心血管原因死亡的年轻人的尸检数据显示，有多达三分之一的十六至二十岁的人在死亡时冠状动脉中已经存在实际的动脉粥样硬化病变或斑块。就是指青少年时期。

Figure 5. Atherosclerotic Disease in a 23-Year-Old



来源：Stary（2003 年）。

这是一张从一个二十三岁的男性凶杀受害者的左前降支近端的横断面视图，这是供血给心脏的关键血管之一。请注意，他的动脉壁已经存在广泛的动脉粥样硬化损伤：大量积聚的脂质核心（“核心”）以及在亚内皮空间中的巨噬细胞和泡沫细胞（“泡沫”），开始侵蚀血流通道的腔内。他可能不会很快发生心脏病发作，但这仍然是非常晚期的疾病。

这并不是说他们即将心脏病发作。动脉粥样硬化过程非常缓慢。这可能部分是由于高密度脂蛋白（HDL）的作用。如果一个 HDL 粒子到达我们的犯罪现场，与泡沫细胞和脂肪条纹一起，它可以通过一种称为脱脂作用的过程将胆固醇从巨噬细胞中吸出。然后它滑过内皮层，回到血液中，将多余的胆固醇送回肝脏和其他组织（包括脂肪细胞和产生激素的腺体）以供再利用。

它在这个“胆固醇外流”过程中的作用是 HDL 被认为是“好”的原因之一，但它的功能不仅如此。最新的研究表明，HDL 还具有多种其他的动脉保护功能，包括帮助维持内皮的完整性，降低炎症，以及中和或停止低密度脂蛋白的氧化，就像一种动脉抗氧化剂。

HDL的作用远不如LDL被人们所了解。你的LDL颗粒中的胆固醇含量，也就是你的“坏”胆固醇数值（在技术上表示为LDL-C），实际上是其生物影响的一个相对准确但不完美的代理；许多研究已经表明LDL-C与事件风险之间存在着强烈的相关性。但是，在你的血液检测中，那个至关重要的“好胆固醇”数值，也就是你的HDL-C，实际上对你的整体风险状况几乎没有提供任何有用的信息。随着HDL-C升高到大约80%的百分位数，风险似乎会下降。但是，仅仅通过使用专门的药物来强行提高HDL胆固醇浓度，并没有显示出能够降低心血管风险的效果。关键似乎是要提高这些颗粒的功能性，但目前我们还没有办法做到这一点（或者衡量它）。

HDL可能或可能不解释为什么百岁老人比平均人晚二十年发展心脏病；请记住，迄今发现的三个最重要的“长寿基因”与胆固醇的运输和处理有关（APOE和另外两个CETP和APOC3）。而且不仅仅是百岁老人：我有一些患者，他们的脂蛋白谱看起来像是死刑判决，低密度脂蛋白胆固醇和apoB都非常高，但是根据我们目前拥有的每一个指标来看，包括钙评分、CT血管造影等等，他们都没有任何疾病的迹象。然而，到目前为止，我们无法给出一个令人满意的解释。我坚信，如果我们要通过药物在攻击心血管疾病方面取得进一步的进展，我们必须首先更好地理解HDL，并希望找出如何增强其功能的方法。

但我岔开了话题。回到犯罪现场，越来越多的泡沫细胞开始融合在一起，形成一团脂质，就像被倒在前院的垃圾袋里的液化物质一样。这就是我们动脉粥样硬化斑块的核心。这也是破门而入变成全面掠夺的转折点。为了控制损害，动脉壁中的“平滑肌”细胞迁移到这个有毒废物场，并分泌一种基质，试图在周围建立一种屏障，就像疤痕一样。这种基质最终成为你全新动脉斑块上的纤维帽。

更糟糕的消息是：到目前为止，我们通常用来评估患者心血管风险的各种测试中，都很难检测到已经发生的情况。我们可能会预期看到炎症的证据，比如C-反应蛋白水平升高，这是一种常用（但不准确）的动脉炎症代理。但它仍然大多数时候在我们的医学雷达下飞行。如果你在这个非常早期阶段用CT扫描观察冠状动脉，如果你只是寻找钙化，你很可能错过这一点。（如果使用更先进的CT扫描类型，称为CT血管造影，你有更好的机会发现这种程度的损伤，我更喜欢它而不是普通的钙化扫描，因为它还可以识别钙化之前的非钙化或“软”斑块。）

随着这种不适应性修复或重塑过程的继续，斑块将继续增长。起初，这种扩张是朝向外部动脉壁的，但随着继续发展，它可能侵占腔内，即血液流动的通道，在我们的类比中，阻塞了街道上的交通。这种腔内狭窄，称为狭窄，也可以在血管造影中看到。

在这个过程的某个阶段，斑块可能开始钙化。这正是定期进行钙扫描时显示出来的。钙化只是身体试图修复损伤的另一种方式，通过稳定斑块来保护至关重要的动脉。但这就像在切尔诺贝利反应堆上浇混凝土：你很高兴它在那里，但你知道该地区已经发生了很多损害，才需要这样的干预。阳性的钙分数实际上告诉我们几乎肯定还有其他可能已经或尚未稳定（钙化）的斑块存在。

如果斑块变得不稳定，侵蚀甚至破裂，那就真的有问题了。受损的斑块最终可能导致血栓形成，这可以使血管腔变窄，最终阻塞，或者更糟的是，脱落并引发心脏病发作或中风。这就是为什么我们更担心非钙化斑块而不是钙化斑块的原因。

通常情况下，大多数动脉粥样硬化斑块都相当平凡。它们默默无闻地生长，逐渐阻塞血管，直到有一天，由于斑块本身或斑块引起的血栓，阻塞变成了问题。例如，一个久坐不动的人可能不会注意到她的冠状动脉部分堵塞，直到她出门铲雪。对她的循环系统的突然需求可能会引发缺血（氧气供应减少）或梗死（因血流中断而导致组织死亡）——或者用通俗的说法，心脏病发作或中风。

看似突然，但危险一直潜伏着。

当我终于意识到自己心血管风险的时候，已经三十多岁了，对于这个复杂的疾病过程我一无所知。回想起来，很明显我已经有了许多主要和次要的风险因素。我不吸烟，这可能是最强大的环境风险因素，我的血压也正常，但我还有其他问题。正如我的钙化评分显示的，我已经在供应心脏的主要动脉之一——左前降支（LAD）的上部发现了一个小的钙化斑块。可能还有其他不好的情况发生，因为我当时没有进行CT血管造影，所以对于冠状动脉其他地方的损伤情况一无所知。除了钙化以外的任何情况都无法通过钙化评分来确定。

显然，不瘦的彼得已经走上了患心脏病的道路。到我四十岁时，我的腰围可能会达到40英寸，这是我代谢功能紊乱的明显迹象。在我的腰带下面，我很可能积累了内脏脂肪。我也存在胰岛素抵抗，这是心血管疾病的巨大风险因素。尽管我的血压正常，但我怀疑随着年龄增长，它可能会迅速恶化，因为高血压在我的家族中似乎很普遍。我可能也有高尿酸水平，正如我们在前一章中看到的，高尿酸常常与高血压和其他代谢功能紊乱的迹象一起出现。所有这些都有助于动脉粥样硬化的发展，这是另一个必要（但不充分）的条件，即炎症。特别是内皮屏障对于炎症的损害是独特脆弱的。

但是没有医生会为这些问题给我治疗。我的血液检查结果没有显示出任何重大风险。我的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）测试结果在110到120毫克/分升之间，略高于正常水平但不足以引起关注，尤其是对于年轻人来说。我的甘油三酯稍微偏高，略高于150毫克/分升，但这也没有引起任何警报。现在我知道，这些数字几乎肯定表示有大量的致动脉粥样硬化的apoB颗粒，但是没有人费心去测试我的apoB数值。

那时，大约十五年前，apoB测试（简单地说，测量apoB标记颗粒的浓度）并不常见。从那时起，越来越多的证据表明，apoB对心血管疾病的预测性要远远超过标准的“坏胆固醇”指标LDL-C。根据2021年发表在《JAMA心脏病学》上的一项分析，每增加一个标准差的apoB，无心脏事件史或心血管疾病诊断（即初级预防）的患者患心肌梗死的风险增加38%。这是一个强有力的相关性。然而，即使现在，美国心脏协会的指南仍然更倾向于进行LDL-C测试，而不是apoB测试。我让所有的患者定期进行apoB测试，你下次看医生时也应该要求进行同样的测试。

（不要被关于“成本”的无意义争论所误导：这个测试大约需要二十到三十美元。）

我还不到四十岁，但我可能已经具备了心脏病的三个主要先决条件：显著的脂蛋白负担或 apoB，LDL 氧化或修饰（导致我钙化扫描显示的斑块），以及高水平的背景炎症。这些条件中的任何一个都不足以保证某人会患上心脏病，但这三个条件都是发展心脏病所必需的。我们很幸运，许多这些情况可以通过生活方式的改变和药物治疗来调节或几乎消除，包括 apoB，顺便说一句。正如我们将在最后一节中讨论的那样，我对降低 apoB 的态度非常坚决，这是导致所有这些问题的粒子。（简而言之：尽可能早地将其降到最低。）

但在我们继续之前，我想谈谈另一种致命但相对鲜为人知的脂蛋白，它很可能是导致许多突发心脏骤停患者死亡的原因，这些患者的传统胆固醇检测和风险因素分析看起来都很正常。幸运的是，我没有这个特定的问题，但我的一个非常好的朋友有，及时了解这个问题很可能拯救了他的生命。

2012年，我在法国的一次旅行中遇到了Anahad O'Connor，这次旅行是由法美基金会和我们共同获得的奖项提供的，我们立刻就建立了联系。我想这是因为我们是这次旅行中唯一两个不吃巧克力面包，而是把空闲时间花在健身房的人。此外，他为《纽约时报》写健康和科学方面的文章，所以我们有很多话题可以聊。

因为我是一个胆固醇迷，我在我们回到美国后一直催促 Anahad 做了一次全面的脂蛋白检测。他看着我很奇怪——为什么他要做这个检测呢？他才三十多岁，是一个非常健康的素食主义者，体脂可能只有 6 或 7 个百分点。他在脂质方面应该没问题。但你永远不知道；他的父亲死于动脉瘤，这可能是循环系统问题的一个迹象。

正如预料的那样，他的标准脂质数值看起来很好。只有一件事似乎有些不对劲，所以我建议他也应该进行钙扫描，就像我做的那样，这样我们可以更好地了解他的动脉状况。事情就在这里变得有趣起来。记得，我的钙分数是 6，使我比同龄人中的 75% 到 90% 面临更高的风险。阿纳哈德的钙分数是 125—对于一个如此年轻和身体健康的人来说，这是超出了常规范围的。“这是真的吗？”他说。

原来如此。罪魁祸首竟然是一种鲜为人知但非常致命的粒子，名为 Lp(a)（发音为“el-pee-little-A”）。这种混乱的脂蛋白是由普通的 LDL 粒子与另一种较罕见的蛋白质 apo(a)（简称 apo(a)，不要与标记 HDL 粒子的蛋白质 apoA 混淆）融合而成。apo(a) 松散地包裹在 LDL 粒子周围，具有多个环状氨基酸片段，被称为“kringles”，因为它们的结构类似于丹麦馅饼。这些 kringles 使得 Lp(a) 变得如此危险：当 LDL 粒子通过血液时，它们会捕捉到氧化脂质分子的碎片并将其带走。

正如我的脂质专家汤姆·戴斯普林指出的那样，这并不完全是坏事。有一些证据表明，Lp(a) 可能起到一种清洁剂的作用，就像一辆清扫街道的卡车，收集起不愉快和潜在有害的脂质垃圾并将其送到肝脏。但由于 Lp(a) 是 apoB 粒子家族的成员，它也有可能穿透内皮并卡在动脉壁上；由于其结构，Lp(a) 甚至可能比正常的 LDL 粒子更容易被卡住，带着其额外的坏脂质。更糟糕的是，一旦进入其中，它部分地起到了促血栓或促凝血因子的作用，有助于加速动脉斑块的形成。

通常，Lp(a) 宣告自己的方式是通过突然而来的、看似过早的心脏病发作。这就是发生在《最大的失败者》主持人鲍勃·哈珀身上的事情，他在 2017 年在纽约的一家健身房遭受心脏骤停，当时他 52 岁。哈珀的生命被一个旁观者通过进行心肺复苏术挽救了，直到医护人员到达。他在两天后在医院醒来，想知道发生了什么。事实证明，他非常高的 Lp(a) 水平就是打击他的原因。他不知道自己处于风险之中。

这并不是一个典型的情况：当一个病人告诉我他们的父亲、祖父或姑姑，或者三者都死于“过早”心脏病时，我首先要查找的就是升高的 Lp(a)。它是心脏病最常见的遗传风险因素，而且它的危险性还因为它在医学界还基本上没有引起足够重视而被放大，尽管这种情况正在开始改变。

大多数人的这种粒子的浓度相对较小，但有些人的浓度可能是其他人的一百倍。这种变异主要是遗传的，估计美国有 20% 到 30% 的人口的水平高到足以增加风险；此外，非洲裔人士的 Lp(a) 水平通常比白人高。这就是为什么，如果你的家族有早发心脏病的病史，你一定要要求进行 Lp(a) 测试。我们在第一次抽血时为每个病人都进行 Lp(a) 测试。因为升高的 Lp(a) 主要是遗传的，所以这个测试只需要做一次（而且心血管疾病指南开始建议进行一次终身测试）。

Anahad 很幸运在他发现自己的情况时及时采取了行动。他的钙分数意味着他已经因为他的 Lp(a) 而遭受了显著的动脉粥样硬化损伤。除了对冠状动脉造成的伤害外，Lp(a) 对主动脉瓣尤其具有破坏性，它促进了瓣叶中微小骨质颗粒的形成，导致主动脉出口狭窄。

对于 Anahad 或其他具有高 Lp(a) 的人来说，并没有快速解决方案。它似乎不像 LDL-C 那样对行为干预（如运动和饮食改变）有反应。一种名为 PCSK9 抑制剂的药物类别，旨在降低 apoB 浓度，似乎能够将 Lp(a) 水平降低约 30%，但目前还没有数据表明它们能减少与该粒子相关的过多事件（心脏病发作）。因此，目前对于高 Lp(a) 的唯一真正治疗方法是对 apoB 整体进行积极管理。虽然我们无法直接降低 Lp(a)，除了 PCSK9 抑制剂能做的事情，但我们可以将剩余的 apoB 浓度降低到足以降低患者整体风险的水平。[*5] 由于 Anahad 相对年轻，他还有更多时间来解决其他风险因素。

幸运的是，在麻烦找到他之前，我们找到了问题所在。

如何降低心血管风险

从某种意义上说，不胖的彼得和阿纳哈德·奥康纳就像同一个硬币的两面。虽然我们的故事似乎没有太多共同之处，但都强调了心脏病的阴险、几乎是偷偷摸摸的本质：根据我的家族史，我的风险应该是显而易见的，而阿纳哈德的疾病在他偶然进行钙扫描之前几乎是看不见的，这在三十多岁的健康人身上通常是不会进行的。我们之所以了解到我们的风险，完全是因为运气好，因为很少有医生会考虑为我们中的任何一个进行心脏病筛查。

我们的故事共同展示了医学 2.0 在处理动脉粥样硬化疾病时存在的三个盲点：首先，对脂质的过于简单化的观点未能理解总脂蛋白负担（apoB）的重要性以及需要将其降低多少才能真正降低风险；其次，对其他不良因素如 Lp(a) 的了解普遍不足；第三，未能完全掌握动脉粥样硬化的漫长时间进程以及如果我们寻求真正的预防所带来的影响。

当我第一次查看患者的血液检查报告时，我的目光立即转向两个数字：apoB 和 Lp(a)。我也会看其他数字，但这两个数字对于预测他们患动脉粥样硬化心血管疾病的风险来说最为重要。apoB 不仅告诉我 LDL 粒子的浓度（你可能还记得，这比 LDL 粒子内的胆固醇浓度（LDL-C）更具预测疾病的能力），还捕捉到 VLDL 粒子的浓度，作为 apoB 家族的成员，它们也可能导致动脉粥样硬化。此外，即使 apoB 浓度较低，一个人的 Lp(a)仍然可能危险地升高。[*6]

一旦你确定了 apoB 的核心重要性，下一个问题是，要降低多少（或其代理物 LDL-C）才能实现有意义的风险降低？各种治疗指南规定了 LDL-C 的目标范围，通常是正常风险患者为 100 mg/dL，高风险个体为 70 mg/dL。在我看来，这仍然太高了。简单来说，我认为你不能把 apoB 和 LDL-C 降得太低，前提是治疗没有副作用。你希望它尽可能低。

正如心血管疾病的主要权威之一 Peter Libby 和他的同事在 2019 年的《自然评论》中所写的那样，“动脉粥样硬化可能不会发生[我强调]在低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）浓度未超过生理需求（大约为 10 至 20 毫克/分升）的情况下。”此外，作者写道：“如果整个人口的 LDL 浓度与新生儿（或大多数其他动物物种的成年人）相似，动脉粥样硬化可能会成为一种孤儿疾病。”

翻译：如果我们都保持婴儿时期的 apoB 水平，地球上就不会有足够的心脏病让人们知道它是什么。有点像 3-羟基异丁酸尿症。什么，你没听说过吗？那是因为只有 13 例报告过。永远只有 13 例。那是一种孤儿疾病。我有点夸张，但我的观点是，如果我们更积极地治疗动脉粥样硬化疾病，它甚至不应该是前十大死因之一。相反，全球每年有超过 1800 万例致命的动脉粥样硬化疾病病例。

许多医生，实际上包括你们中的许多人，可能对这样一个低的 LDL-C 目标感到震惊：10 到 20 毫克/分升？大多数指南认为将 LDL-C 降至 70 毫克/分升是“积极”的，即使对于高风险患者的二级预防，例如那些已经患有心脏病发作的患者。鉴于胆固醇在人体中的普遍性和重要性，人们自然会问这样极低水平的 LDL-C 和 apoB 是否安全。但请考虑以下事实：婴儿需要最多的胆固醇，以满足其迅速发育的中枢神经系统的巨大需求，但他们的循环胆固醇水平同样很低，而没有任何发育障碍。为什么？因为我们所有脂蛋白中所含的胆固醇总量——不仅仅是 LDL，还有 HDL 和 VLDL——仅占我们体内总胆固醇的 10 到 15%。因此，这种担忧是没有根据的，大量研究表明极低的 LDL 浓度没有任何不良影响。

这是我对任何患者的起点，无论他们像 Anahad（只有一个突出的风险因素）还是像我（许多较小的风险因素）。我们的首要任务是减轻 apoB 颗粒的负担，主要是

LDL，但也包括VLDL，它们本身可能是危险的。而且要大幅度地减少，而不是逐渐地增加。我们希望它尽可能低，尽早实现。我们还必须关注其他与代谢健康相关的风险指标，例如胰岛素、内脏脂肪和高浓度的同型半胱氨酸，后者与心脏病发作、中风和痴呆风险的增加密切相关。

你会注意到，我对 HDL-C 并不太关注，因为虽然 HDL-C 非常低与更高的风险相关，但它似乎并不是因果关系。这就是为什么旨在提高 HDL-C 的药物通常在临床试验中未能降低风险和事件的原因。为什么呢？两项优雅的 Mendelian 随机化研究提出了一些原因，这些研究同时考察了 HDL-C 问题的两个方面：低 HDL-C 是否因果性地增加心肌梗死的风险？不是。提高 HDL-C 是否因果性地降低心肌梗死的风险？不是。

为什么呢？可能是因为 HDL 在动脉争夺战中提供的任何益处都是由它们的功能驱动的，而这似乎与其胆固醇含量无关。但我们无法测试 HDL 的功能，而且在我们更好地了解 HDL 的工作原理之前，它很可能仍然是治疗目标的难以捉摸的对象。

脂蛋白并不是心血管疾病的唯一重要风险因素；正如前面所提到的，吸烟和高血压都会直接损害内皮。因此，戒烟和控制血压是减少心血管风险的首要步骤，不容商议。

我们将更详细地讨论营养问题，但我控制自己心血管风险的第一步是开始改变自己的饮食，以降低三酸甘油酯（当它们高时会导致apoB增加，就像我的情况一样），但更重要的是管理我的胰岛素水平。我需要让我的新陈代谢有条不紊。我应该指出，我当时的解决方案是生酮饮食，可能并不适合每个人，也不是我继续坚持的饮食。根据我的临床经验，大约三分之一到一半的高饱和脂肪摄入者（有时与生酮饮食相伴）会出现apoB颗粒的显著增加，这显然是我们不希望看到的。
[*8]单不饱和脂肪，如特级初榨橄榄油、夏威夷坚果和鳄梨（以及其他食物）中含量较高，不会产生这种效果，所以我倾向于鼓励我的患者多摄入这些脂肪，占总脂肪摄入量的约60%。重点不一定是限制总脂肪摄入量，而是转向促进更好脂质配置的脂肪。

但对于许多患者来说，如果不是大多数患者，将apoB降至我们所追求的水平-儿童体内的生理水平-仅靠饮食是无法实现的，因此我们需要同时使用营养干预和药物。在这方面，我们很幸运，因为我们在预防方面的选择比癌症或神经退行性疾病更多。他汀类药物是治疗脂质管理最常被开处方的药物类别，但还有其他几种

选择可能适合特定个体，并且通常我们需要联合使用不同机制的药物类别，因此患者同时服用两种降脂药物并不罕见。这些通常被认为是“降胆固醇”药物，但我认为我们更好地将其视为增加apoB清除的药物，增强机体将apoB从循环中清除的能力。这真正是我们的目标。主要是通过增强肝脏中的LDL受体（LDLR）的活性来实现，这些受体从血液中吸收胆固醇。

不同的药物通过不同的途径达到这种效果。通常我们的第一道防线（或攻击），他汀类药物抑制胆固醇合成，促使肝脏增加LDLR的表达，从而将更多的LDL从循环中带走。它们可能还有其他好处，包括明显的抗炎作用，所以虽然我不认为他汀类药物应该像一些人建议的那样溶解在饮用水中，但我确实认为它们对于减少许多患者中的apoB或LDL浓度非常有帮助。并非每个人都能舒适地服用他汀类药物；大约5%的患者会出现无法忍受的副作用，尤其是与他汀类药物相关的肌肉疼痛。此外，服用他汀类药物的患者中还有一小部分会出现葡萄糖稳态紊乱，这可能解释了为什么他汀类药物与2型糖尿病风险的轻微增加有关。另一部分患者会出现无症状的肝酶升高，而在同时服用依折麦布的患者中更为常见。当停药时，所有这些副作用都是完全且迅速可逆的。但对于那些能够耐受这些副作用的人来说（即大多数人），我早早地并经常使用它们。（有关特定的他汀类和其他降低apoB的药物的更多信息，请参见本页的侧边栏。）

这将引导我们来到 Medicine 2.0 的最后一个，也许是最大的盲点：时间。

我在本章中概述的过程发展得非常缓慢，不是在两三年甚至五年内，而是在几十年内。发现年轻人有病变和斑块，却没有遭受许多事件的事实告诉我们，在疾病无害的很长一段时间内，存在着相当长的时间。死于心血管疾病当然不是不可避免的：百岁老人将其推迟了几十年，许多人完全避免了这种疾病，他们的动脉保持得和年轻一代的人一样干净。不知何故，他们设法减缓了这个过程。

几乎所有成年人都在应对一定程度的血管损伤，无论他们看起来多年轻和有活力，或者他们的动脉在扫描中看起来多么完好。总是存在损伤，特别是在剪切应力和局部血压升高的区域，如血管的曲线和分叉处。动脉粥样硬化以某种形式伴随我们的整个生命过程。然而，大多数医生认为，如果患者在计算的十年内发生重大不良心脏事件（如心脏病发作或中风）的风险低于5%，干预就是“过度治疗”，他们认为益处不大于风险，或者治疗成本太高。在我看来，这暴露了对心脏疾病不可避免的长期发展的更广泛无知。十年的时间跨度太短了。如果我们想要

减少心血管疾病的死亡人数，我们需要开始考虑四十多岁甚至三十多岁的人群的预防措施。

另一种思考这一切的方式是，某人在某一时刻可能被认为是“低风险”，但是在什么时间跨度内？标准是十年。但是如果我们的时间跨度是“你的余生”呢？

那么没有人处于低风险状态。

当我在 2009 年进行了我的第一次钙化扫描时，我只有三十六岁，我的十年风险是无法计算的低-确切地说是无法计算的。风险评估的主要数学模型对年龄有四十或四十五岁的下限。我的参数甚至无法输入这些模型。所以难怪没有人对我的发现感到担忧。尽管我的钙化分数为 6，但我十年内发生心脏病发作的风险远低于 5%。

在我最初的钙化扫描七年后的 2016 年，我进行了一次 CT 血管造影（更好、更高分辨率的扫描），结果显示同样的小钙斑，但没有其他软斑块的证据。在 2022 年，我再次进行了重复的 CT 血管造影，结果也是一样的。这次根本没有软斑块的迹象，只有那个来自 2009 年的小钙斑仍然存在。[*9]因此，至少在商业上最尖端的 CT 扫描仪的分辨率下，没有理由相信我的动脉粥样硬化在十三年内有所进展。

我不知道这是否意味着我免于风险，我真的怀疑，但我不再像以前那样担心死于心血管疾病。我的长期、全面的预防计划似乎取得了成效。现在，我五十岁了，比三十六岁时感觉好多了，除了年龄以外，我的风险在任何指标下都要低得多。其中一个主要原因是我早早开始，早在 Medicine 2.0 建议进行任何干预之前。

然而，大多数医生和心脏病专家仍然坚持认为三十多岁的人太年轻，不应该开始关注心脏病的初级预防。这个观点在 2018 年《JAMA 心脏病学》上由 Allan Sniderman 共同撰写的一篇论文直接受到了挑战，该论文比较了以十年和三十年为期限的预防效果。Sniderman 和他的同事们的分析发现，以三十年的时间框架来看，而不是标准的十年，并且在某些患者中早期采取积极的预防措施，比如早期开始使用他汀类药物治疗，可以预防更多的心脏事件，从而可以挽救更多的生命。

对于胆固醇降低药物在初级预防（即预防首次心脏事件）中的大多数研究来说，研究持续时间约为五年，并且通常发现“需要治疗的人数”（或NNT，即需要服用药物以挽救一条生命的患者人数）在33到130之间，具体取决于患者的基线风险状况。（令人惊讶的是，迄今为止最长的胆固醇降低药物试验只持续了七年。）但

是，像Sniderman研究所做的那样，从三十年的时间框架来看，降低风险的潜力将NNT降低到小于7：在这个早期阶段，每七个人中就有可能挽救一条生命。原因很简单：风险与apoB暴露时间成正比。我们越早降低apoB暴露，从而降低风险，利益就会随时间累积，整体风险降低也会更大。

这体现了心血管疾病在Medicine 2.0和Medicine 3.0之间的根本区别。前者主要将预防视为管理相对短期风险的问题。Medicine 3.0则采取更长远的视角，并且更重要的是寻求识别和消除疾病过程中的主要致病因子：apoB。这完全改变了我们的治疗方法。例如，一个四十五岁的人具有较高的apoB，其十年风险低于一个低apoB的七十五岁的人。Medicine 2.0会建议治疗七十五岁的人（因为他们的年龄），但不会建议治疗四十五岁的人。Medicine 3.0则建议忽略十年风险，而是在两种情况下治疗致病因子，尽量降低四十五岁的人的apoB。

一旦你理解了apoB颗粒（LDL、VLDL、Lp(a)）与动脉粥样硬化性心血管疾病之间的因果关系，游戏就完全改变了。停止疾病的唯一方法是消除原因，而最好的时机就是现在。

仍然为这个想法而苦苦挣扎吗？考虑以下例子。我们知道吸烟与肺癌有因果关系。我们应该在某人患肺癌的十年风险达到一定阈值后才告诉他们戒烟吗？也就是说，我们认为人们可以一直吸烟直到他们六十五岁然后戒烟吗？还是我们应该尽一切努力帮助那些可能刚刚养成这个习惯的年轻人彻底戒烟呢？

从这个角度来看，答案是明确的。你越早斩断蛇头，被咬到的风险就越低。

脂质降低药物的简要概述

尽管市场上有七种他汀类药物，但我倾向于首选罗伐他汀（Crestor），只有在药物产生一些负面效应（例如症状或生物标志物）时才会转而使用其他药物。我的目标是积极的：正如彼得·利比（Peter Libby）所解释的那样，我希望将某人的apoB浓度降至20或30毫克/分升，大约是儿童的水平。

对于不能耐受他汀类药物的人，我喜欢使用一种较新的药物，叫做苯匹酸（Nexletol），它通过操纵不同的途径来实现基本相同的目标：通过抑制胆固醇合成来迫使肝脏增加LDLR，从而增加LDL的清除。但是，与他汀类药物在全身范围内抑制胆固醇合成（尤其是在肌肉中）不同，苯匹酸只在肝脏中起作用。因此，它不会引起与他汀类药物相关的副作用，尤其是肌肉酸痛。这种药物的主要问题是成本。

另一种名为依折麦布（Zetia）的药物阻断了胆固醇在胃肠道的吸收。[*10] 这反过来减少了肝脏中的胆固醇量，再次导致LDLR表达增加和apoB颗粒的清除增加，这正是我

们想要的。依折麦布与他汀类药物非常搭配，因为他汀类药物阻断胆固醇合成，往往会导致身体反射性增加肠道中的胆固醇重吸收，而依折麦布正是非常有效地防止了这一点。

LDL 受体可以通过我们之前提到的一类药物被上调，这类药物被称为 PCSK9 抑制剂，它们攻击一种叫做 PCSK9 的蛋白质，该蛋白质会降解 LDL 受体。这增加了受体的半衰期，从而改善了肝脏清除 apoB 的能力。作为单一疗法，它们与高剂量他汀类药物具有相同的 apoB 或 LDL-C 降低效果，但它们最常见的用法是与他汀类药物联合使用；他汀类药物加上 PCSK9 抑制剂的组合是我们对抗 apoB 最强大的药物工具。遗憾的是，他汀类药物不能降低 Lp(a)，但 PCSK9 抑制剂在大多数患者中可以降低约 30%。

甘油三酯也对 apoB 颗粒负担有贡献，因为它们主要通过 VLDL 进行运输。我们的饮食干预旨在降低甘油三酯，但在营养变化不足的情况下，以及遗传因素使饮食干预无效的情况下，纤维酸盐是首选药物。

乙酰二十碳五烯酸（Vascepa）是一种从鱼油中提取的药物，含有四克药品级二十碳五烯酸（EPA），也获得了 FDA 批准用于降低高甘油三酯患者的低密度脂蛋白。

[跳过注释](#)

*1 还有非常低密度脂蛋白（VLDLs），我们在上一章中提到过，以及中间密度脂蛋白（IDLs）。它们携带的脂肪比 LDLs 更多，其中大部分以甘油三酯的形式存在，并且它们也带有 apoB。此外：虽然 HDL 颗粒具有多个 apoA，但每个 LDL（或 VLDL，或 IDL）只有一个 apoB 颗粒，因此测量它们的浓度相对容易。

*2 这个科学术语称为随机的，意思是它是一个主要是随机的过程。

*3 关于命名法的简短说明：当我们说 LDL 或 HDL 时，通常是指一种粒子；当我们说 LDL-C 或 HDL-C 时，我们是在谈论这些粒子中胆固醇浓度的实验室测量结果。

*4 尽管 CT 血管造影的费用稍高，需要静脉注射染料，并且会使患者接受稍微更多的辐射，但我很难找到反对其使用的可信论据。大约有 15% 的人在钙化评分正常（0）的情况下，在 CT 血管造影中仍然发现有软斑块甚至小的钙化，而有高风险斑块的人在 CT 血管造影中的比例高达 2% 到 3%，即使其钙化评分为零。因此，如果我们选择通过影像学研究寻找疾病证据，我几乎总是更倾向于让我的患者进行 CT 血管造影而不是钙化扫描。

*5 现在有一类名为反义寡核苷酸（ASOs）的新药物正在临床试验中，可以几乎消除循环中的 Lp(a)。到目前为止，这些试验看起来很有希望，因为它们能显著降低 Lp(a) 浓度，但现在还不知道它们是否能够有效地降低心血管事件的发生。

*6 这是因为 LDL 粒子的总数远远高于 Lp(a) 粒子的数量，但即使数量相对较少，Lp(a) 仍然具有巨大的损害能力。

*7 同型半胱氨酸被 B 族维生素分解，这就是为什么 B 族维生素缺乏或参与其代谢的酶的基因突变（例如 MTHFR）会提高同型半胱氨酸水平的原因。

*8 至少有两个原因可以解释这个问题。首先，饱和脂肪似乎直接促进胆固醇的合成过程。其次，更重要的是，过量的饱和脂肪会导致肝脏减少 LDL 受体的表达，从而减少循环中 LDL 的清除量。

*9 唯一的区别是，2016 年的测试结果显示我的钙化分数为 0；而在 2022 年，我的钙化分数为 2，原始的 CT 扫描将同一小块斑块评分为 6。这再次证明了我对钙化分数的看法，即它们单独来看并不足够。

*10 不是你吃的胆固醇，因为它无法被吸收，而是你通过肝脏和胆道系统制造和回收的胆固醇。

第 8 章

逃逸的细胞

解决癌症这个杀手的新方法

你可能需要多次战斗才能取得胜利。

——玛格丽特·撒切尔夫人

斯蒂夫·罗森伯格还是一个年轻的住院医生时，遇到了一个将决定他职业生涯的病人，可能也会影响癌症治疗的发展。1968年，他在马萨诸塞州的一家退伍军人医院轮转时，遇到了一个六十多岁的男人，需要进行一个相对简单的胆囊手术。这个名叫詹姆斯·迪安杰洛的男人已经在腹部有一个大疤痕，他说那是很久以前切除胃肿瘤的手术留下的。他还补充说，他的肝脏也有转移性肿瘤，但是外科医生们没有动那些肿瘤。

罗森伯格确信他的病人感到困惑。如果他能活下来六个月，即使是有转移性胃癌，那将是个奇迹。但根据迪安杰洛的医院记录，这正是发生的事情。十二年前，他走进同一家医院抱怨身体不适和精力低下。当时，他的病历上记录着，他每周喝三到四瓶威士忌，每天吸一两包香烟。外科医生在他的胃中发现了一个拳头大小的肿瘤，以及较小的转移性肿瘤在他的肝脏中。他们切除了胃肿瘤，连同一半的胃，但他们没有动肝脏的肿瘤，认为同时切除它们太冒险了。然后他们把他缝合起来，送他回家等死，但显然他没有死。

罗森伯格继续进行胆囊手术，当他在那里时，他决定在迪安杰洛的腹部四处查看。他在肝脏后面摸索，小心翼翼地在其柔软的紫色叶片下工作，期望能感觉到残留肿瘤的肿块——一种明显的感觉，坚硬而圆形，几乎像外星人一样——但他完全没有发现任何生长的痕迹。“这个人曾经患有一种凶猛且无法治愈的癌症，本应迅速致命，”罗森伯格在他1992年的著作《转化的细胞》中写道。“他没有接受我们或其他任何人对他的疾病的任何治疗。而他已经治愈了。”

这怎么可能呢？在所有的医学文献中，罗森伯格只找到了四例转移性胃癌的完全自发缓解。他感到困惑。但最终他提出了一个假设：他相信迪安杰洛自己的免疫系统抵抗

了癌症，并杀死了他肝脏中剩余的肿瘤，就像你我可能摆脱感冒一样。他自己的身体治愈了他的癌症。不知何故。

在当时，这个观念在癌症研究的主流之外。但是罗森伯格怀疑自己发现了一些重要的东西。《转化的细胞》讲述了罗森伯格利用免疫系统对抗癌症的追求。然而，尽管偶尔有一些小小的成功，但是消除詹姆斯·迪安杰洛肿瘤的现象却是难以捉摸的；在前十年里，罗森伯格的患者中没有一个幸存下来。一个都没有。但他仍然坚持下去。

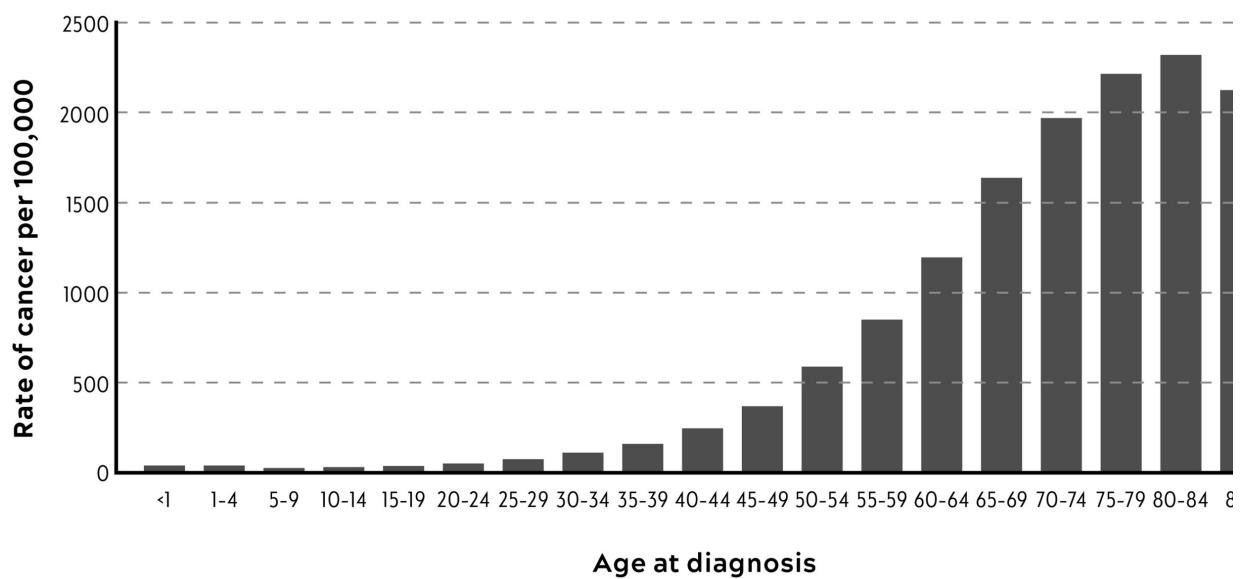
他作为一个癌症外科医生比作为一个癌症研究者做得更好：1985年，他为罗纳德·里根总统进行了手术，切除了他结肠中的癌症息肉，手术进行得很顺利。但是罗森伯格的目标是消除对癌症手术的需求。最终，在20世纪80年代中期，他有了一丝成功的曙光，这足以让他继续前进。

—

我读完《转化的细胞》后，作为一名医学生，我知道我想成为一名外科肿瘤学家，并且我必须与史蒂夫·罗森伯格合作。在我申请医学院之前，癌症就一直在我脑海中。在我读完本科课程后的那一年，我在安大略省金斯顿综合医院的儿科癌症病房做志愿者，与正在接受癌症治疗的孩子们共度时光。幸运的是，儿童白血病是医学2.0取得实质性进展的领域之一。但并不是所有的孩子都能幸存下来，这些孩子的勇敢，他们和他们的父母所承受的痛苦，以及医疗团队的同情，比任何工程或数学问题都更深深地触动了我。这证实了我从工程学转向医学的决定。

在我读医学院的第三年，我有机会在罗森伯格的实验室待上四个月，那是美国癌症研究的中心。当我到达时，距离1971年理查德·尼克松宣布全国癌症战争已经过去了将近三十年。最初，人们希望在五年内治愈癌症，以便赶上美国独立二百周年。然而，到了1976年，它仍然顽强地没有被击败，直到我在2001年完成医学院的学业。而今天，从各种意义上说。

Figure 6. Cancer Incidence by Age in the United States



来源：国家癌症研究所（2021年）。

尽管国家癌症研究所投入了超过1000亿美元的研究经费，加上私营行业和公益慈善机构投入的数十亿美元，尽管有所有的粉红丝带和黄色手环，以及数百万篇在PubMed数据库上发表的论文，癌症仍然是美国的第二大死因，仅次于心脏病。这两种疾病共占美国死亡人数的近一半。不同的是，我们对心脏病的起因和发展有相当清楚的了解，并且我们有一些有效的工具来预防和治疗它。因此，自20世纪中叶以来，心血管疾病和脑血管疾病的死亡率已经下降了三分之二。但是癌症仍然以几乎与五十年前相同的速度夺走美国人的生命。

我们在一些特定的癌症方面取得了一些进展，尤其是白血病（特别是儿童白血病，正如我之前提到的）。对于成年人的白血病患者来说，1975年至2000年间的十年生存率几乎翻了一番，从23%增加到44%。霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤的生存率也有所提高，尤其是前者。然而，这些只是在这场“战争”中相对较小的胜利，整体进展并不理想。

像心脏病一样，癌症是一种与年龄有关的疾病。也就是说，随着年龄的增长，它的发病率呈指数增长，如图6所示。但它几乎可以在任何年龄都是致命的，尤其是中年。癌症诊断的中位年龄是六十六岁，但在2017年，四十五岁到六十四岁的人群中，癌症死亡人数超过了心脏病、肝病和中风的总和。根据美国国家癌症研究所的数据，如果最近的趋势继续下去，今年同样年龄段的人群还将占到预计的170万新癌症病例中近40%。然而，当癌症被检测出来时，它可能已经在进展了数年甚至数十年。当我写下这些文字时，我对过去十年中有三位高中同学因癌症去世感到悲伤，他们都不到四十

五岁。在她去世之前，我只能和其中一位道别。阅读这本书的每个人可能都有类似的故事。

我们面临的问题是，一旦癌症确立，我们缺乏高效的治疗方法。我们的工具箱有限。许多（尽管不是全部）实体肿瘤可以通过手术切除，这是古埃及时期的一种策略。手术和放射治疗的结合对大多数局部实体肿瘤癌症相当有效。但虽然我们在这种方法上取得了相当好的效果，但我们基本上已经达到了用这种方式治疗癌症的能力极限。我们无法从中获得更多的收益。当癌症转移或扩散时，手术的价值有限。转移性癌症可以通过化疗减缓，但它们几乎总是会复发，而且通常比以往更难治疗。我们对患者的成功标准，或者说缓解，通常是五年生存率，没有更多了。我们不敢说出“治愈”这个词。

第二个问题是我们在早期检测癌症的能力仍然非常薄弱。太多时候，我们只有在肿瘤引起其他症状时才发现它们，而到那时它们往往已经发展到无法切除的局部晚期，或者更糟糕的是，癌症已经扩散到身体的其他部位。在我的培训过程中，我看到这种情况发生了很多次：我们会切除患者的肿瘤（或肿瘤），只有一年后他们会因为同样的癌症在其他地方扎根，比如肝脏或肺部而去世。

这种经验为我们处理癌症制定了三部分策略。我们最明显的愿望是完全避免患癌症，就像百岁老人一样，换句话说，预防。但是癌症预防很棘手，因为我们还没有完全理解是什么驱动了这种疾病的发生和发展，就像我们对动脉粥样硬化有的那样清晰。此外，纯粹的坏运气似乎在这个主要是随机过程中起着重要作用。但是我们确实有一些线索，这就是我们将在接下来的两个部分中讨论的内容。

接下来是利用更新和更智能的治疗方法来针对癌症的多种弱点，包括快速生长的癌细胞的无止境的代谢需求以及它们对新型免疫治疗的脆弱性，这是像史蒂夫·罗森伯格这样的科学家几十年工作的成果。我觉得免疫疗法特别有巨大的潜力。

第三，也许最重要的是，我们需要尽早检测癌症，以便我们的治疗能够更有效地部署。我主张对我的患者进行早期、积极和广泛的筛查，例如在四十岁时进行结肠镜检查（或其他结直肠癌筛查），而不是标准建议的四十五或五十岁，因为有压倒性的证据表明，在癌症的早期阶段处理大多数癌症要容易得多。我对将这些经过验证的癌症筛查方法与新兴方法相结合也持谨慎乐观态度，例如“液体活检”，它可以通过简单的血液检测来检测到微量的癌细胞DNA。

癌症战争已经进行了五十年，似乎很明显，不太可能出现单一的“治愈”方法。相反，我们最好的希望可能在于找到更好的方法来从预防、更有针对性和有效的治疗以及全面准确的早期检测这三个方面攻击癌症。

什么是癌症？

癌症之所以如此致命和可怕的一个主要原因是，我们对于它是如何开始和为什么会扩散仍然知之甚少。

癌细胞与正常细胞在两个重要方面有所不同。与普遍观念相反，癌细胞并不比非癌细胞生长更快；它们只是在应该停止生长时没有停下来。由于某种原因，它们不再听从身体的信号，告诉它们何时生长和何时停止生长。这个过程被认为是正常细胞获得某些基因突变时开始的。例如，一个名为 PTEN 的基因通常会阻止细胞生长或分裂（最终形成肿瘤），但在患有癌症的人中，包括大约 31% 的前列腺癌患者和 70% 的晚期前列腺癌患者，该基因经常发生突变或“丢失”。这种“肿瘤抑制”基因对我们理解这种疾病至关重要。

定义癌细胞的第二个特性是它们能够从身体的一部分传播到不应该存在的远处。这被称为转移，它使得乳腺中的癌细胞能够扩散到肺部。这种扩散将癌症从一个局部可控的问题转变为一个致命的全身性疾病。

然而，在不同癌症之间的相似之处在很大程度上结束了这两个常见属性之外。对于“治愈”的最大障碍之一是癌症不是一个单一、简单、直接的疾病，而是一个令人难以置信复杂的状况。

大约二十年前，美国国家癌症研究所启动了一个名为癌症基因组图谱的巨大而雄心勃勃的研究，其目标是对癌症肿瘤细胞进行测序，以期找到导致各种癌症（如乳腺癌、肾癌和肝癌）的精确基因变化。凭借这些知识，科学家将能够开发针对这些确切突变的治疗方法。正如提出该项目的科学家之一所说：“这些是我们需要开发治愈方法的起点。”

但是《癌症基因组图谱计划》的早期结果，从2008年开始发表的一系列论文中，揭示出更多的困惑而不是清晰。研究并没有发现每种癌症都有明确的遗传变化模式，而是发现了巨大的复杂性。平均而言，每个肿瘤有超过一百个不同的突变，这些突变几乎看起来是随机的。一些基因被认为是驱动因子，包括TP53（也称为p53，存在于一半的癌症中）、KRAS（胰腺癌常见）、PIK3CA（乳腺癌常见）和BRAF（黑色素瘤常见），但是很少有这些众所周知的突变在所有肿瘤中共享。事实上，似乎没有任何单个基因“引起”癌症；相反，似乎是随机的体细胞突变组合导致了癌症。因此，乳腺癌不仅在遗传上与结肠癌有所不同（正如研究人员所预期的那样），而且没有两个乳腺癌肿瘤非常相似。如果两个女性患有同一阶段的乳腺癌，它们的肿瘤基因组很可能彼此非常不同。因此，基于肿瘤的基因组特征来设计适用于两个女性的治疗方案将会非常困难，甚至是不可能的。癌症基因组图谱并没有揭示森林的形状，而是将我们带入了更深的树林迷宫。

或者当时看起来是这样。最终，基因组测序已经证明是一种非常强大的抗癌工具，只是与二十年前设想的方式不同。

—

即使我们成功地治疗了局部癌症，我们也无法确定它是否完全消失。我们无法知道癌细胞是否已经扩散并潜伏在其他器官中，等待在那里扎根。正是这种转移性癌症导致了大多数癌症死亡。如果我们想要显著减少癌症死亡率，我们必须在预防、检测和治疗转移性癌症方面做得更好。

除了少数例外，如恶性胶质瘤或其他侵袭性脑肿瘤，以及某些肺癌和肝癌，实体器官肿瘤通常只有在扩散到其他器官时才会致命。乳腺癌只有在转移性时才会致命。前列腺癌只有在转移性时才会致命。你可以没有这两个器官而生活。所以当你听到有人因乳腺癌或前列腺癌，甚至胰腺癌或结肠癌而去世的悲伤故事时，他们之所以死亡是因为癌症扩散到了其他更关键的器官，如大脑、肺、肝脏和骨骼。当癌症到达这些地方时，生存率急剧下降。

但是是什么导致癌症扩散呢？我们并不真正知道，而且我们很可能在短期内找不到答案，因为美国只有大约 5% 到 8% 的癌症研究资金用于转移研究。我们对于检测癌症转移的能力也非常差，尽管我相信我们即将在癌症筛查方面取得一些重要突破，我们稍后会讨论。我们大部分的精力都集中在治疗转移性癌症上，这是一个极其困难的问题。一旦癌症扩散，整个局面就改变了：我们需要系统性地治疗它，而不是局部治疗。

目前，这通常意味着化疗。与普遍的观念相反，杀死癌细胞实际上相当容易。我在我的车库和厨房洗碗池下面有十几种潜在的化疗药物。它们的标签上写着玻璃清洁剂或下水道开启剂，但它们也可以轻易地杀死癌细胞。当然，问题在于这些毒药也会杀死中间的每一个正常细胞，很可能会导致患者死亡。关键是通过选择性杀死癌细胞来获胜。

传统化疗处于毒药和药物之间的模糊地带；一战期间使用的芥子气体是最早的一些化疗药物的直接前体，其中一些仍在使用中。这些药物攻击细胞的复制周期，因为癌细胞正在快速分裂，所以化疗药物对它们的伤害比对正常细胞更严重。但许多重要的非癌细胞也在频繁分裂，比如口腔和肠道的内膜细胞、毛囊和指甲，这就是为什么典型的化疗药物会引起脱发和胃肠不适等副作用。与此同时，正如癌症研究者罗伯特·盖特比指出的那样，那些成功在化疗中幸存下来的癌细胞往往会产生使它们变得更强大的突变，就像蟑螂对杀虫剂产生抗药性一样。

化疗的副作用可能一开始看起来是为了“多活几年的机会”而进行的公平交易，正如已故作家克里斯托弗·希钦斯在他的癌症回忆录《死亡》中所指出的。但随着他对转移性食管癌的治疗拖延，他改变了主意。“我躺了好几天，徒劳地试图推迟我必须吞咽的时刻。每次我吞咽，一股可怕的疼痛就会从喉咙里涌上来，最后感觉像是一只骡子在我的背部踢了一脚……然后我突然有了一个不经意的念头：如果我事先被告知了所有这些，我会选择接受治疗吗？”

希钦斯正在经历现代化疗的主要缺陷：它是全身性的，但仍然不足以只针对癌细胞而不伤害正常健康细胞。因此，他遭受了可怕的副作用。最终，成功的治疗方法需要既是全身性的，又是特异性的，针对特定的癌症类型。它们将能够利用癌细胞独特的弱点，同时大部分地保护正常细胞（显然也包括患者）。但这些弱点可能是什么呢？

癌症虽然强大，但并不意味着它是无敌的。2011年，两位领先的癌症研究人员道格拉斯·哈纳汉和罗伯特·温伯格确定了癌症的两个关键特征，这些特征可能导致新的治疗方法，并有可能降低癌症风险。第一个特征是许多癌细胞的代谢发生了改变，消耗大量的葡萄糖。第二个特征是癌细胞似乎有一种奇特的能力逃避免疫系统的攻击，免疫系统通常会追捕受损和危险的细胞，如癌细胞，并将其标记为破坏对象。这个第二个问题是史蒂夫·罗森伯格和其他人几十年来一直在努力解决的问题。

代谢和免疫监视让我兴奋，因为它们都是系统性的，这是任何新的治疗方法来对抗转移性癌症的必要条件。它们都利用了癌症的特征，这些特征可能比简单的细胞增殖更具肿瘤特异性。但无论是代谢还是基于免疫的癌症治疗方法都不是全新的：顽强的研究人员几十年来一直在为这两个领域的进展奠定基础。

癌症代谢

正如你现在可能已经了解到的那样，我们倾向于将癌症视为主要由未知原因的突变驱动的遗传疾病。显然，癌细胞在基因上与正常人类细胞有所不同。但在过去的一个世纪左右，少数研究人员一直在研究癌细胞的另一个独特特性，即它们的新陈代谢。

在20世纪20年代，一位名叫奥托·瓦尔伯格的德国生理学家发现，癌细胞对葡萄糖有着异常贪婪的需求，其摄取速度是健康组织的40倍。但这些癌细胞并没有像正常细胞那样“呼吸”，通过线粒体消耗氧气并产生大量细胞的能量货币ATP。相反，它们似乎使用了一条不同的途径来在无足够氧气的厌氧条件下产生能量，比如我们进行冲刺时。奇怪的是，尽管这些癌细胞有足够的氧气可用，它们仍然采用这种低效的代谢途径。

这让沃尔堡感到非常奇怪。在正常的有氧呼吸中，一个细胞可以将一分子葡萄糖转化为多达三十六个ATP单位。但在无氧条件下，同样数量的葡萄糖只能产生两个净

ATP 单位。这种现象被称为沃尔堡效应，即使在今天，定位潜在肿瘤的一种方法是向患者注射放射性标记的葡萄糖，然后进行 PET 扫描，以查看葡萄糖迁移的最多的地方。异常高的葡萄糖浓度的区域表明可能存在肿瘤。

沃尔堡于 1931 年因发现电子传递链中的一个关键酶（细胞产生能量的关键机制）而被授予诺贝尔生理学或医学奖。到他于 1970 年去世时，他发现的癌症代谢的奇怪特性几乎被遗忘。詹姆斯·沃森、弗朗西斯·克里克、莫里斯·威尔金斯和罗莎琳德·富兰克林于 1953 年发现了 DNA 的结构，这引起了一场地震般的范式转变，不仅在癌症研究中，而且在整个生物学中。

正如沃森在 2009 年《纽约时报》的一篇专栏中所述：“在 20 世纪 40 年代末，当我在攻读博士学位时，生物学的顶级研究者是那些试图发现代谢中介分子是如何生成和分解的生物化学家。在我和同事们发现了 DNA 的双螺旋结构后，生物学的顶级研究者变成了分子生物学家，他们的主要任务是了解 DNA 序列所编码的信息如何用于细胞的核酸和蛋白质组分的合成。”

然而，经过将近四十年的抗癌战争，沃森本人却逐渐确信遗传学并不是成功治疗癌症的关键。“我们可能需要将主要的研究重点从解码癌症背后的遗传指令转向理解癌细胞内的化学反应，”他写道。他认为，是时候开始研究针对癌症代谢和遗传学的治疗方法了。

一小部分科学家一直在追求癌症代谢方面的研究。现在在哈佛大学达纳-法伯癌症中心工作的Lew Cantley自上世纪80年代开始研究癌症代谢，当时这个想法并不流行。他所解决的一个更加令人困惑的问题是为什么癌细胞需要以这种高度低效的方式产生能量。正如Cantley、Matthew Vander Heiden和Craig Thompson在2009年的一篇论文中所提出的，由于华尔堡效应的低效性可能是关键。他们发现，虽然华尔堡效应在能量方面可能并不产生太多，但它产生了大量的副产物，比如乳酸，这是在剧烈运动期间也会产生的物质。事实上，将葡萄糖转化为乳酸会产生如此多的额外分子，以至于作者认为它所产生的相对较少的能量实际上可能是“副产品”。

这种看似疯狂的逻辑是有道理的：当一个细胞分裂时，它并不仅仅分裂成两个较小的细胞。这个过程不仅需要细胞核的分裂，以及我们在高中生物课上学到的所有东西，还需要构建一个全新细胞所需的实际物质。这些物质并不是从无中出现的。正常的有氧细胞呼吸只产生能量（以ATP的形式）、水和二氧化碳，这些对于建筑材料来说并没有多大用处（此外，我们呼出后两者）。沃伯格效应，也被称为无氧糖酵解，将同样数量的葡萄糖转化为少量能量和大量化学建筑块，然后用于快速构建新细胞。因此，沃伯格效应是癌细胞如何为自身增殖提供能量的方式。但它也代表着癌症的一个潜在弱点。[*1]

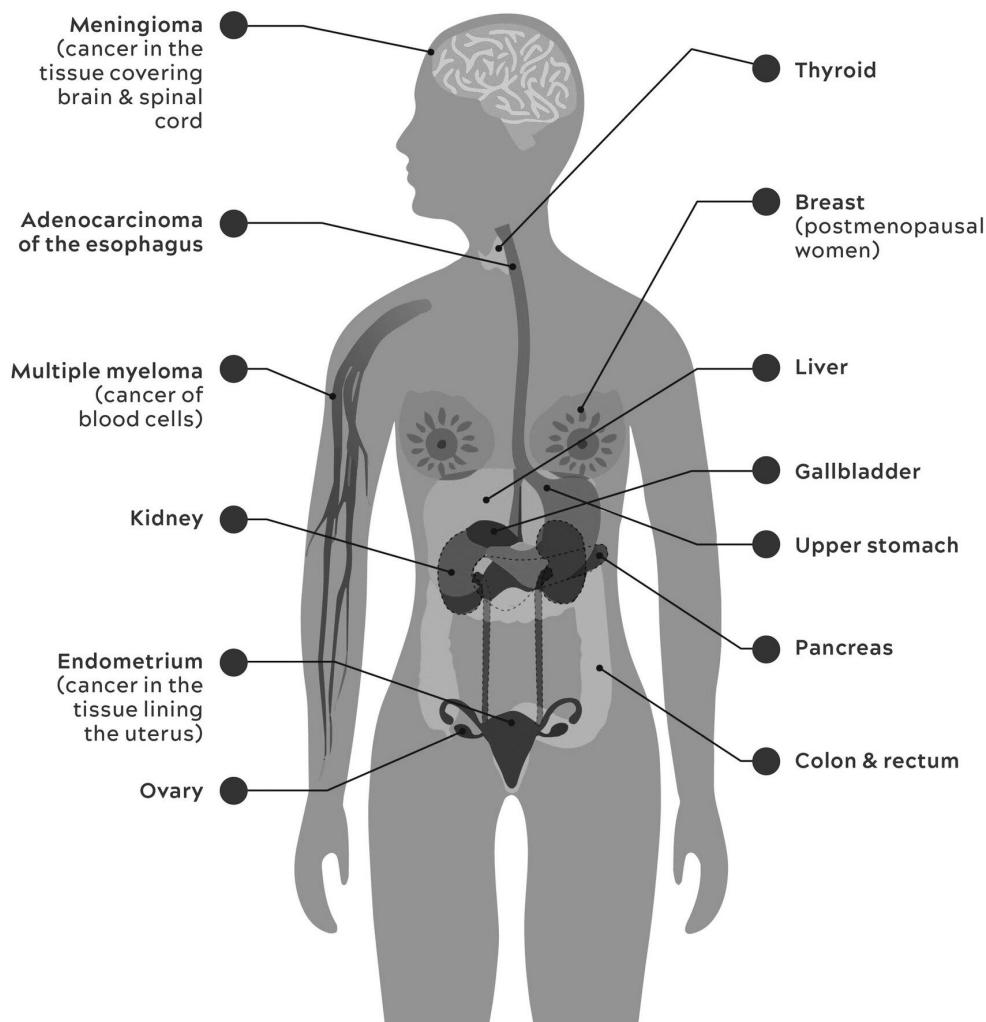
这在主流癌症领域仍然是一个有争议的观点，但越来越难忽视癌症和代谢功能紊乱之间的联系。在20世纪90年代和21世纪初，随着吸烟率和与吸烟相关的癌症的下降，一种新的威胁出现，取代了烟草烟雾的位置。肥胖和2型糖尿病正在成为国家乃至全球流行病，并且它们似乎正在增加许多类型的癌症风险，包括食管癌、肝癌和胰腺癌。美国癌症协会报告称，超重是癌症发病和死亡的主要风险因素，仅次于吸烟。

全球范围内，大约有12到13%的癌症病例被认为与肥胖有关。肥胖本身与13种不同类型的癌症密切相关，包括胰腺癌、食管癌、肾癌、卵巢癌、乳腺癌以及多发性骨髓瘤（见图7）。2型糖尿病也会增加某些癌症的风险，有些情况下（如胰腺癌和子宫内膜癌）可能增加一倍。而极度肥胖（ $BMI \geq 40$ ）与男性所有癌症死亡风险增加52%，女性增加62%。

我怀疑肥胖、糖尿病和癌症之间的关联主要是由炎症和生长因子（如胰岛素）驱动的。肥胖，特别是伴随着内脏脂肪（以及其他脂肪在皮下储存区之外的部位）的积累，有助于促进炎症，因为死亡的脂肪细胞会释放一系列炎症细胞因子进入循环（见第6章的图4）。这种慢性炎症有助于创造一个可能导致细胞癌变的环境。它还有助于胰岛素抵抗的发展，导致胰岛素水平逐渐升高，而正如我们很快将看到的，胰岛素本身在癌症代谢中起着不良作用。

这个洞察力归功于 Lew Cantley 及其同事的进一步研究。他们发现了一类名为 PI3-激酶（或 PI3K）的酶家族，它在加速葡萄糖进入细胞的过程中起着重要作用，从而推动了沃尔堡效应。实际上，PI3K 帮助打开细胞壁上的一个门，使葡萄糖涌入细胞以供其生长所需。癌细胞具有特定的突变，可以增加 PI3K 的活性，同时关闭抑制肿瘤的蛋白质 PTEN，这是我们在本章前面讨论过的。当 PI3K 被胰岛素和 IGF-1（胰岛素样生长因子）激活时，细胞能够以很高的速率摄取葡萄糖来供养其生长。因此，胰岛素起到了一种促进癌症生长的作用。

Figure 7. Cancers Associated with Excess Weight and Obesity



来源：NCI（2022a）。

这反过来表明，包括降低胰岛素水平的饮食调节在内的代谢疗法可能有助于减缓某些癌症的生长并降低患癌风险。已经有一些证据表明调节代谢可以影响癌症发病率。正如我们所见，实验室动物在限制热量摄入（CR）饮食下患癌症的比率要远低于自由进食（all-they-can-eat）饮食的对照动物。少吃似乎给它们一定程度的保护。在人类身上可能也是如此：一项关于人类限制热量摄入的研究发现，限制热量摄入直接降低了PI3K相关通路的活性，尽管这发生在肌肉中（肌肉不易患癌症）。这可能是由于降低胰岛素而不是降低葡萄糖水平的作用。

尽管避免或预防导致癌症的基因突变是困难的甚至不可能的，但相对容易解决滋养癌症的代谢因素。我并不是在暗示可以“饿死”癌症，或者任何特定的饮食会神奇地让癌症消失；癌细胞似乎总能获得所需的能量供应。我想说的是，我们不希望处于胰岛素抵抗到2型糖尿病这一谱系上，因为这会明显增加我们的癌症风险。对我来说，这是

癌症预防中最容易的部分，就像戒烟一样。使我们的代谢健康有序对我们的抗癌策略至关重要。在下一节中，我们将看看代谢干预如何增强其他类型的癌症治疗。

新的治疗方法

Lew Cantley 的 PI3K 通路的发现导致了一整类针对癌症代谢的药物的开发。其中三种药物被称为 PI3K 抑制剂，已经获得 FDA 批准用于治疗某些复发性白血病和淋巴瘤，第四种药物于 2019 年末获得批准用于治疗乳腺癌。但是，根据 PI3K 在癌细胞生长途径中的重要作用，它们似乎并没有像预期的那样有效。此外，它们还有一个令人讨厌的副作用，即提高血糖水平，进而引发胰岛素水平和 IGF-1 的升高，因为细胞试图绕过 PI3K 的抑制作用-根据这个理论，这正是我们想要避免的事情。

这种情况发生在 2014 年的一次晚宴上，当时我与当时担任曼哈顿威尔康奈尔医学院梅耶癌症中心主任的 Cantley 以及 Siddhartha Mukherjee 一起。Mukherjee 是一位从事肿瘤学研究的临床肿瘤学家和普利策奖得主，他还是《癌症的帝王》一书的作者。我是 Sid 的忠实粉丝，所以能够与这两位肿瘤学界的巨人坐下来交流让我非常兴奋。

在晚餐时，我分享了一个关于一种代谢疗法增强PI3K抑制药物治疗效果的案例。我一直在思考这个问题，因为患者是我一个非常亲密的朋友的妻子。Sandra（非真实姓名）六年前被诊断患有乳腺癌。它已经扩散到她的淋巴结和骨骼。由于她的预后不佳，她有资格参加一个试验性的PI3K抑制剂药物的临床试验，与标准疗法结合使用。

桑德拉是一个非常有动力的患者。从被诊断的那天起，她就痴迷于尽一切可能来增加成功的几率。她阅读了关于营养对癌症的影响的所有资料，并得出结论，减少胰岛素和IGF-1的饮食有助于治疗。因此，她制定了一个主要由绿叶蔬菜、橄榄油、鳄梨、坚果和适量的蛋白质（主要来自鱼、蛋和禽肉）组成的饮食计划。这个饮食计划同样值得注意的是它不包含的东西：添加糖和精制碳水化合物。一直以来，她经常进行血液检查，以确保她的胰岛素和IGF-1水平保持较低，而她成功做到了。

在接下来的几年里，她所在的试验地点的其他每一位女性都去世了。每一个。这些患者接受了最先进的化疗加上 PI3K 抑制剂，然而他们的转移性乳腺癌仍然超过了他们。试验不得不停止，因为很明显这些药物没有起作用。除了 Sandra。为什么她还活着，而其他数百名患有相同疾病、处于相同阶段的女性却没有？她只是幸运吗？还是她非常严格的饮食，可能抑制了她的胰岛素和 IGF-1，对她的命运起了作用？

我有一种直觉，可能是这样。我相信我们必须关注这些异常值，这些“奇迹般”的幸存者。即使它们只是个别案例，他们的故事可能包含一些对这种致命而神秘的疾病有用的见解。正如 Steve Rosenberg 曾经说过的那样，“这些患者帮助我们提出正确的问题。”

然而，在2010年出版的他关于癌症的592页巨著中，穆克吉希几乎没有提到代谢和代谢疗法。他后来告诉我，这似乎还为时过早。现在，当我在晚餐时讲述这个故事时，他似乎很感兴趣但持怀疑态度。坎特利拿起一张餐巾纸开始涂写图表：他解释说，PI3K抑制剂的问题在于通过降低与胰岛素相关的PI3K通路，实际上会提高胰岛素和葡萄糖水平。由于葡萄糖被阻止进入细胞，更多的葡萄糖停留在血液中。身体随后认为需要产生更多的胰岛素来清除所有的葡萄糖，可能通过激活PI3K来抵消药物的一些效果。那么，如果我们将PI3K抑制剂与减少胰岛素或生酮饮食结合起来会怎样呢？

从那张餐巾纸上的粗糙草图开始，一项研究诞生了。该研究由Mukherjee和Cantley作为高级作者，在2018年发表在《自然》杂志上，发现了生酮饮食和PI3K抑制剂的组合可以改善植入人类癌症肿瘤的小鼠对治疗的反应。这些结果非常重要，因为它们不仅表明癌细胞的代谢是治疗的有效靶点，而且患者的代谢状态可以影响药物的疗效。在这种情况下，动物的生酮饮食似乎与原本令人失望的治疗产生了协同作用，它们一起比单独使用任何一种方法都更加强大。就像拳击比赛中，组合拳通常比单个拳击更加有效一样。如果你的第一拳没有命中，第二拳已经在运动中，直接瞄准你预计对手会移动的位置。（Mukherjee和Cantley后来合作成立了一家初创公司，进一步探索将药物治疗与营养干预相结合的想法。）

其他类型的饮食干预已被发现可以提高化疗的有效性，同时减少对健康组织的副作用。南加州大学的瓦尔特·隆戈（Valter Longo）等人的研究发现，禁食或类似禁食的饮食可以增强正常细胞对化疗的抵抗能力，同时使癌细胞更容易受到治疗的攻击。向癌症患者推荐禁食可能看起来有些违反直觉，但研究人员发现，禁食对化疗患者没有造成重大不良事件，并且在某些情况下可能改善患者的生活质量。一项对131名接受化疗的癌症患者进行的随机试验发现，那些采用“模拟禁食饮食”（基本上是一种提供必要营养但减少饥饿感的低热量饮食）的患者更有可能对化疗做出反应，并在身体和情绪上感觉更好。

这与传统做法背道而驰，传统做法是尽量让接受化疗的患者吃尽可能多的食物，通常是高热量甚至高糖的饮食。美国癌症协会建议将冰淇淋“作为蛋糕的配料”。但这些研究的结果表明，也许增加癌症患者体内胰岛素水平并不是一个好主意。还需要进行更多的研究，但工作假设是，由于癌细胞的代谢需求很高，它们比正常细胞更容易受到营养减少或更可能是胰岛素减少的影响，而胰岛素激活了PI3K通路，这对Warburg效应至关重要。

这项研究和我们之前讨论过的 Mukherjee-Cantley 研究还指向了本章的另一个重要观点，即成功治疗癌症很少只有一种方法。正如马萨诸塞州综合医院的医学肿瘤学家兼发展治疗学主任 Keith Flaherty 向我解释的那样，针对癌症的最佳策略很可能是同时或按顺序针对疾病的多个易感性。通过组合不同的治疗方法，例如将 PI3K 抑制剂与生酮饮食结合，我们可以从多个方面攻击癌症，同时最大程度地减少癌症对任何单一治

疗的抵抗（通过突变）。这在传统化疗中越来越常见，但要真正有效，我们首先需要更有效的治疗方法，这些方法在摧毁癌细胞的同时，对健康细胞和患者造成较小伤害。

在下一节中，我们将看看免疫疗法这个曾经不可思议的概念如何产生了多种潜在改变游戏规则的癌症治疗方法，这些方法可能符合这一要求。

免疫疗法的承诺

像新陈代谢一样，免疫疗法在《癌症帝国》中并没有被提及。当这本书在 2010 年出版时，免疫疗法几乎没有引起关注。但是当肯·伯恩斯根据这本书制作了纪录片，仅仅五年后，免疫疗法和史蒂夫·罗森伯格都被非常突出地展示出来，这表明我们对癌症特别是免疫疗法的思考在过去十年中已经发生了很大变化。

免疫系统被编程为区分“非自身”和“自身”——也就是说，识别侵入的病原体和外来物质与我们自身健康的细胞之间的区别，然后杀死或中和有害的物质。免疫疗法是指任何试图增强或利用患者的免疫系统来对抗感染或其他疾病的治疗方法（例如：疫苗）。尝试用这种方式治疗癌症的问题在于，虽然癌细胞是异常和危险的，但它们在技术上仍然是我们自己的细胞（“自身”）。它们巧妙地进化出来，以逃避免疫系统，特别是我们的T细胞，免疫系统的杀手细胞，这些细胞通常会杀死外来细胞。因此，要使癌症免疫疗法成功，我们基本上需要教导免疫系统识别和杀死已经变成癌细胞的自身细胞。它需要能够区分“坏的自身”（癌症）和“好的自身”（其他一切）。

罗森伯格并不是第一个尝试利用免疫系统对抗癌症的人。在19世纪末，一位哈佛训练有素的外科医生威廉·科利注意到，一位患有严重肿瘤的患者在一次重大手术感染后奇迹般地痊愈了。科利开始尝试用细菌接种来引发其他患者类似的免疫反应。但他的医学同行对给患者注射细菌的想法感到震惊，当其他人未能复制科利的结果时，他的想法被搁置并被谴责为江湖医术。然而，像罗森伯格年轻时观察到的那种自发性癌症缓解的案例仍在发生，没有人真正能解释这些现象。它们提供了人体自愈能力的诱人一瞥。

这不是一个容易解决的问题。罗森伯格尝试了一个又一个方法，但都没有成功。癌症“疫苗”没有任何进展。他花了很多年时间研究白细胞介素-2（IL-2），这是一种在免疫反应中起重要作用的细胞因子（它基本上增强淋巴细胞的活动，淋巴细胞是抵抗感染的白细胞）。在转移性癌症的动物模型中，它起到了作用，但在人体试验中结果更加复杂：患者不得不在重症监护室度过数天甚至数周，他们很容易因为副作用而死亡。最后，在 1984 年，一个晚期黑色素瘤患者名叫琳达·泰勒仅通过高剂量的 IL-2 进入了缓解期。

这是一个重大转折点，因为它表明免疫系统可以抵抗癌症。但是失败仍然超过了成功，因为高剂量的 IL-2 似乎只对黑色素瘤和肾细胞癌有效，而且只对这两种癌症的 10% 到 20% 的患者有效。这是对一个需要更精确方法的问题的盲目尝试。因此，罗森伯格将注意力转向了 T 细胞。如何训练它们来识别和攻击癌细胞？

经过多年的努力和多次改进，罗森伯格及其团队采用了一种在以色列开发的技术，该技术涉及从患者的血液中提取 T 细胞，然后利用基因工程将特异性靶向患者肿瘤的抗原受体添加到 T 细胞中。现在，T 细胞被编程为攻击患者的癌症。这种被称为嵌合抗原受体 T 细胞（或 CAR-T）的改良 T 细胞可以在实验室中进行扩增，然后再注入患者体内。

2010 年，罗森伯格及其团队首次成功报道了一种 CAR-T 治疗，用于治疗一名患有晚期滤泡性淋巴瘤的患者，该患者曾接受多轮常规治疗，包括化疗和不同类型的免疫疗法，但均未成功。其他团队也在追求这种技术，最终在 2017 年，FDA 批准了首批基于 CAR-T 的治疗方法（使它们成为 FDA 批准的首批细胞和基因疗法），其中一种用于成人淋巴瘤，另一种用于儿童最常见的急性淋巴细胞白血病。经过近 50 年的努力，史蒂夫·罗森伯格曾经看似荒谬的理论终于取得了突破。

—

然而，尽管 CAR-T 治疗方法优雅，但只对一种特定类型的癌症——B 细胞淋巴瘤——取得了成功。所有 B 细胞，无论是正常的还是癌变的，都表达一种叫做 CD19 的蛋白质，这是 CAR-T 细胞用来定位并杀死它们的目标。由于我们可以在没有 B 细胞的情况下生存，CAR-T 通过消灭所有表达 CD19 的细胞来发挥作用。不幸的是，我们尚未找到其他癌症的类似标记物。

如果我们要降低整体癌症死亡率，我们需要一类更广泛成功的治疗方法。幸运的是，免疫疗法的方法不断发展。现在，十多年过去了，已经批准了几种基于免疫疗法的抗癌药物。除了 CAR-T，还有一类被称为“检查点抑制剂”的药物，它们采用了与 T 细胞疗法相反的方法。检查点抑制剂不是激活 T 细胞去杀死癌细胞，而是帮助免疫系统发现癌细胞。

简化一个非常漫长而迷人的故事，[*3] 德克萨斯州的一位名叫詹姆斯·艾利森的研究人员，他在免疫疗法方面的研究时间几乎和史蒂夫·罗森伯格一样长，他发现了癌细胞如何通过利用所谓的检查点来隐藏免疫系统，这些检查点通常应该调节我们的 T 细胞，防止它们过度攻击我们的正常细胞，从而导致自身免疫性疾病。基本上，这些检查点最后一次询问 T 细胞：“你确定要杀死这个细胞吗？”

艾利森发现，如果阻断特定的检查点，特别是一个叫做 CTLA-4 的检查点，你可以有效地揭示或暴露癌细胞，然后 T 细胞会摧毁它们。他在易患癌症的小鼠身上尝试了这种技术，在一次早期实验中，他早上到实验室时发现，所有接受了检查点抑制疗法的小鼠都还活着，而没有接受疗法的小鼠都已经死了。当你的结果如此清晰，以至于你甚至不需要统计分析时，这真是太好了。

2018 年，艾利森与一位名叫本庶佑的日本科学家分享了诺贝尔奖，本庶佑一直在研究一个稍微不同的检查点，叫做 PD-1。这两位科学家的工作导致了两种获批的检查点抑制药物，分别是伊匹利莫单抗（Yervoy）和帕博利珠单抗（Keytruda），分别针对 CTLA-4 和 PD-1。

所有的诺贝尔奖都令人印象深刻，但我对这个奖项有些偏见。检查点抑制剂不仅拯救了第三位诺贝尔奖得主、前美国总统吉米·卡特的生命，他在 2015 年因转移性黑色素瘤接受了 Keytruda 的治疗，而且它们也拯救了我的一个非常好的朋友，一位我称之为迈克尔的前同事。当他不到四十岁时，迈克尔被诊断出患有一个非常大的结肠肿瘤，需要立即手术。我仍然记得在他接受手术期间坐在候诊室里焦急地翻阅杂志的封面。迈克尔是我认识的最善良的人，他的才华和机智让我们在一起工作的那些年里，即使是最糟糕的一天也变得愉快。我无法想象失去他的样子。

他的家人和朋友在手术成功并且病理报告显示附近淋巴结没有癌症迹象时感到非常高兴，尽管原发肿瘤的大小已经很大。几个月后，我们的喜悦又转为绝望，因为我们得知迈克尔的癌症是由一种名为林奇综合征的遗传病引起的。患有林奇综合征的人通常会知道自己患有这种病，因为它以显性方式遗传。但是迈克尔是被收养的，所以他不知道自己有风险。定义林奇综合征的突变几乎可以保证携带者会早发结肠癌，就像迈克尔一样，但他们也面临着其他癌症的非常高风险。果然，就在他躲过第一次结肠癌的子弹五年后，迈克尔打电话来说他现在患有胰腺癌。这更加令人痛苦，因为我们都知道，这种癌症几乎是不治之症。

迈克尔去看了当地顶尖的胰腺外科医生，后者证实了最糟糕的情况：手术不可能进行。癌症已经发展得太严重了。迈克尔最多只有九到十二个月的生命。更加令人心碎的是，迈克尔和他的妻子刚刚在那一年迎来了他们的第一对双胞胎女儿。但是，《新英格兰医学杂志》最近报道称，一些具有错配修复缺陷（在林奇综合征中常见）的患者已经成功接受了抗 PD-1 药物 Keytruda 的治疗。这是一个冒险，但至少看起来迈克尔可能会从这种药物中受益。迈克尔的医生同意对他进行测试，测试证实迈克尔确实是 Keytruda 的候选人。他立即参加了一项临床试验。虽然不能保证对所有这类患者都有效，但对迈克尔来说有效了，它使他的免疫系统对抗肿瘤，并最终消除了他体内所有胰腺癌的迹象。

所以现在他第二次战胜了癌症，对于能够在他的双胞胎女儿还在穿尿布的时候幸存下来，他感激不尽。现在他可以看着她们长大。他所付出的代价是，当他的免疫系统攻击癌症时，它有点过度，同时也破坏了他的胰腺。因此，他现在患有1型糖尿病，因为他无法再产生胰岛素。他失去了胰腺，但他的生命得以挽救。总体来说，这似乎是一个公平的交易。

—

迈克尔是幸运的人之一。迄今为止，已经批准的各种免疫疗法治疗仍然只对相当小比例的患者有益。大约三分之一的癌症可以通过免疫疗法治疗，而其中只有四分之一的患者会真正受益（即存活下来）。据肿瘤学家内森·盖伊和维纳伊·普拉萨德的分析，这意味着只有 8% 的潜在癌症死亡可以通过免疫疗法预防。它们在起作用时确实有效，但只对少数患者有效，并且代价高昂。然而，仅仅二十年前，当我还是一名正在接受癌症外科医生培训的人时，像前总统卡特或我的朋友迈克尔以及无数其他人都会死去。

但是我（以及其他比我更了解的人）相信，通过免疫疗法可以取得的成就只是冰山一角。

目前正在探索的一个想法是将免疫疗法与其他治疗方法结合起来。最近的一篇论文描述了一项临床试验，其中使用了铂类化疗药物与检查点抑制剂的联合治疗，导致肺癌患者的总体生存率得到改善。这些患者对单独的检查点抑制剂不敏感，但化疗药物使癌症更加敏感，或者更容易被免疫疗法“发现”。这是我们之前提到的“叠加”治疗方法的延伸。

为了使免疫疗法更广泛有效，我们需要设计方法来帮助我们的免疫细胞检测和杀死更广泛的癌症，而不仅仅是一些特定类型的癌症。基因分析显示，大约 80% 的上皮癌（即实体器官肿瘤）存在免疫系统可以识别的突变，因此它们有可能对免疫治疗产生脆弱性。

—

一种非常有前景的技术被称为细胞免疫治疗（或细胞转移治疗，ACT）。ACT 是一类免疫疗法，通过将补充性 T 细胞转移到患者体内，类似于向军队增援，以增强其对抗自身肿瘤的能力。这些 T 细胞已经通过基因编程具有针对患者个体肿瘤类型的特异性抗原。它类似于我们之前讨论过的 CAR-T 细胞疗法，但范围更广。随着癌症的生长，它很快超过了免疫系统检测和杀死它的能力；在癌症达到临床检测点时，T 细胞根本不足以完成任务。这就是为什么像詹姆斯·迪安杰洛那样的自发缓解如此罕见的原因。

ACT的理念基本上是用大量的特异性T细胞压倒癌症，就像用一支训练有素的刺客旅增援军队一样。

有两种方法可以进行ACT。首先，我们可以取样患者的肿瘤，并分离出那些将肿瘤视为威胁的T细胞。这些被称为肿瘤浸润淋巴细胞（TILs），但可能只有几百万个，不足以对抗肿瘤的完整反应。通过将TILs从体内取出并增殖约1000倍，然后重新输注给患者，我们可以期望看到更好的反应。另外，T细胞可以从患者的血液中收集，并经过基因修饰以识别他或她特定的肿瘤。这些方法各有优缺点，但有趣的是，ACT实际上意味着为每个个体患者设计一种新的定制抗癌药物。

这显然是一个昂贵的提议，也是一个非常劳动密集的过程，但它有很大的前景。原则的证明已经在这里，但还需要更多的工作，不仅要提高这种方法的效果，还要使我们能够更广泛、更容易地提供这种治疗。虽然一开始可能会觉得成本高昂，但我要指出，传统化疗也非常昂贵，而且其缓解几乎从不是永久的。

免疫治疗癌症的一个显著特点是，当它起作用时，效果非常好。转移性癌症患者在化疗后进入缓解状态并不罕见。问题在于，这种缓解几乎从不持久。癌症几乎总是以某种形式复发。但是当患者对免疫疗法做出反应并完全缓解时，他们通常能够保持缓解状态。在免疫疗法中，约80%至90%的所谓完全缓解者在15年内保持无病状态。这是非常不寻常的，远远优于我们通常在传统癌症治疗中宣布胜利的短期五年时间范围。我们不敢说治愈这个词，但是对于对免疫疗法有反应的患者来说，可以安全地假设癌症基本上已经消失了。

这里的重要信息是有希望的。在我有生之年，我们在对抗癌症的战争中取得了进展，即使我们是否仍然称之为战争。现在有治疗方法可以拯救成千上万个不可避免地在十年前就会死亡的人的生命。二十年前，患有转移性黑色素瘤的人预计平均只能再活六个月。现在这个数字是二十四个月，大约有20%的患者完全治愈。这代表了有目共睹的进步，几乎完全归功于免疫疗法。癌症的早期检测的改进，我们将在本章的最后一节中讨论，可能会使我们的免疫疗法治疗更加有效。

免疫疗法经历了一段艰难的道路，在很多时候都有可能被完全放弃。最终，它能够幸存下来，是因为它那看似虚幻的成功实际上并不那么虚幻，而且主要归功于像詹姆斯·艾利森、本庶佑、史蒂夫·罗森伯格等有远见的科学家的决心和坚持，即使他们的工作看起来毫无意义，可能还有点疯狂。

早期检测

我们抗癌武器中最后也许最重要的工具是早期、积极的筛查。这仍然是一个有争议的话题，但证据表明，早期发现癌症几乎总是有益的。

不幸的是，我在住院期间遇到的问题今天仍然存在：太多的癌症在生长和通过转移扩散后才被发现。对这些晚期癌症，很少有治疗方法有效；在大多数情况下，除了少数对免疫疗法有反应的癌症外，我们最好的希望就是稍微延缓死亡。转移癌症患者的十年生存率与五十年前几乎相同：零。我们需要做的不仅仅是寄希望于新疗法。

当癌症在I期早期被发现时，生存率飙升。这部分是因为简单的数学：这些早期癌症包含的癌细胞总数较少，突变较少，因此更容易受到我们现有的药物治疗的影响，包括一些免疫疗法。我甚至可以说，早期发现是我们彻底降低癌症死亡率的最大希望。

这个说法在直觉上是有道理的，但即使只是粗略地查看比较转移性与辅助（即手术后）治疗特定癌症的成功率数据，也能支持这个说法。让我们先看结肠癌。患有转移性结肠癌的患者，也就是癌症已经扩散到结肠和相邻淋巴结以外的身体其他部位，比如肝脏，通常会接受一种被称为FOLFOX方案的三种药物的联合治疗。这种治疗的中位生存时间约为31.5个月，意味着大约一半的患者的生存时间超过这个时间，另一半则没有。不管怎样，几乎没有这些患者能够活到十年。如果一个患者接受了成功的三期结肠癌手术，也就是所有的癌症都被切除了，没有看到扩散到远处器官的迹象，那么随后的治疗就是完全相同的FOLFOX治疗方案。但在这种情况下，完全有78.5%的患者能够再活六年，这比转移性患者的中位生存时间长两倍多，而且其中67%的患者在手术后十年仍然活着。这是一个令人印象深刻的差异。

那么是什么解释了这个差异呢？这个差异与每个患者体内的癌细胞总负担有关。在晚期转移性癌症中，有数十亿甚至数百亿需要治疗的癌细胞。在较早期的癌症中，虽然无疑仍然有数百万甚至数十亿逃脱了外科手术刀的癌细胞，但较低的人口数量意味着它们也会有较少的突变，从而对治疗的抵抗力较低。

对于乳腺癌患者来说，情况类似。HER2阳性转移性乳腺癌患者[*6]的中位生存时间约为五年，标准治疗包括三种化疗药物。但如果我们的患者有一个较小（<3厘米），局部的HER2+肿瘤，在手术切除后，再加上只使用这两种化疗药物的辅助治疗，她将有93%的机会至少再活七年而没有疾病。患者整体肿瘤负担越低，我们的药物越有效，患者的生存几率也越大。同样，就像免疫疗法一样，这是一个数字游戏：我们拥有的癌细胞越少，成功的可能性就越大。

问题在于我们在早期阶段对癌症的检测还不够好。在数十种不同类型的癌症中，我们只有五种类型的可靠筛查方法：肺癌（适用于吸烟者）、乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌和宫颈癌。即便如此，主流指南已经建议人们避免进行某些类型的早期筛查，比如妇女的乳腺X线摄影和男性的前列腺特异性抗原（PSA）血液检测。部分原因是成本问题，部分原因是可能导致不必要甚至危险治疗的假阳性风险（进一步增加成本）。这两个问题都是合理的，但让我们暂时搁置成本问题，重点关注假阳性问题。

2.0 医学认为，由于某些测试存在显著的假阳性结果，我们不应该对大多数人进行这些测试。但是，如果我们戴上 3.0 医学的眼镜，我们会有不同的看法：这些测试有潜在的用途，而且它们几乎是我们唯一拥有的。那么我们如何使它们更有用和准确呢？

在所有的诊断测试中，灵敏度和特异度之间存在着一种权衡。灵敏度是指测试能够检测到已存在的疾病的能力（即真阳性率，以百分比表示），而特异度是指能够确定某人没有该疾病的能力（即真阴性率）。这两者共同代表了测试的整体准确性。此外，我们还必须考虑目标人群中疾病的患病率。我们正在测试的人实际上有多大可能患有这种疾病？乳腺X线摄影的灵敏度在85%左右，特异度在90%左右。但是，如果我们检查的是一个相对低风险的人群，也许只有1%的人实际上患有乳腺癌，那么即使是具有相当高灵敏度的测试也会产生相当多的假阳性结果。事实上，在这个低风险群体中，乳腺X线摄影的“阳性预测值”只有约10%——这意味着如果你的测试结果为阳性，那么你实际上患有乳腺癌的可能性只有十分之一。在其他患病率更高（和风险更大）的人群中，这个测试的表现要好得多。

乳腺X线摄影的情况说明了我们为什么需要对我们测试的人和他们的风险状况非常谨慎，并且要了解我们的测试可以告诉我们什么，不能告诉我们什么。任何单一的诊断测试都不是100%准确的。因此，仅仅依赖一个测试是愚蠢的，不仅对于乳腺癌，对于许多其他领域也是如此。当寻找乳腺癌时，我们需要考虑多种测试模式，例如结合超声和磁共振成像与乳腺X线摄影。通过多种测试，我们的分辨率提高了，执行的不必要的程序也会减少。

简而言之，问题不在于测试本身，而在于我们如何使用它们。前列腺癌筛查提供了一个更好的例子。现在的情况不再像“你的PSA数值是X或更高，因此我们必须对你的前列腺进行活检，这是一个痛苦的过程，可能会有许多不愉快的副作用。”现在我们知道要考虑其他参数，比如PSA速度（PSA随时间变化的速度），PSA密度（PSA值与前列腺体积相对应），以及游离PSA（比较血液中与载体蛋白结合和未结合的PSA量）。当考虑到这些因素时，PSA成为前列腺癌风险的一个更好的指标。

然后还有其他测试，比如4K血液测试，它寻找特定的蛋白质，可能能更好地了解患者前列腺癌的侵袭性和潜在危险程度。我们想要回答的关键问题是，我们的患者会因为前列腺癌而死亡，像许多男性一样，还是会死于它？我们宁愿不在查明的过程中打扰他的生活，也不愿意给他带来伤害。将我刚刚描述的这些血液测试与多参数MRI成像技术相结合，意味着进行不必要的活检或手术的可能性现在非常低。

肠镜检查是一种旨在寻找结肠内的完全肿瘤和息肉的方法，它在中年人中长期以来一直是一种必经之路。大多数息肉都很小且无害，从不会变成癌症，但有些有潜力变为恶性并侵入结肠壁。并非所有的息肉都会变成癌症，但所有的结肠癌都起源于息肉。这就是为什么肠镜检查如此强大的原因。内窥镜医生不仅能够在潜在的癌症生长变得

危险之前发现它们，还能够立即进行干预，使用结肠镜上的工具将息肉切除以供后续检查。它将筛查和手术结合为一种程序。这是一种令人惊叹的工具。

传统指南建议平均风险人群在五十岁到七十五岁之间进行结直肠癌筛查。根据共识指南，这些预防性筛查在《平价医疗法案》下完全免费，如果没有发现息肉且患者属于平均风险，那么手术只需每十年重复一次。然而，有大量证据表明，五十岁可能对于首次筛查来说太老了，即使是在没有结直肠癌家族史和个人炎症性肠病史的平均风险患者中也是如此。在五十岁之前被诊断出结直肠癌的人中，约70%没有家族史或与该疾病相关的遗传条件。2020年，有3,640名美国人在五十岁之前死于结直肠癌，考虑到该疾病发展缓慢，很可能其中许多人在五十岁生日时已经患有该病。这就是为什么美国癌症协会在2018年更新了指南，将平均风险人群的筛查年龄降低到四十五岁的原因。

在我的实践中，我们更进一步，通常鼓励平均风险的个体在四十岁时进行结肠镜检查，如果他们的病史中有任何暗示他们可能处于较高风险的因素，甚至更早进行。然后，根据前一次结肠镜检查的结果，我们会每两到三年重复一次该检查。例如，如果发现了一个扁平息肉，我们倾向于更早进行检查，而如果内窥镜检查者什么都没有发现，我们会稍后再进行。两到三年可能看起来是一个非常短的时间窗口来重复这样一个复杂的检查，但是已经有记录显示，在正常结肠镜检查后的六个月到两年之间，结肠癌可能会出现。宁可安全也不要后悔。[*8]

为什么我通常建议在指南之前进行结肠镜检查？主要是因为，在所有主要癌症中，结直肠癌是最容易检测到的，风险降低方面的回报最大。它仍然是美国前五大致命癌症之一，仅次于肺癌（第一位）和乳腺/前列腺癌（女性/男性第二位），并且略高于胰腺癌（第四位）和肝癌（第五位）。然而，在这五种癌症中，结直肠癌是我们最有可能早期发现的一种。由于它生长在一个相对容易触及的位置，即结肠，我们可以在不需要任何成像技术或手术活检的情况下看到它。因为它很容易观察到，我们了解它从正常组织到息肉再到肿瘤的进展。早期发现会产生巨大的差异，因为我们可以有效地消除息肉或肿瘤。如果我们能够对动脉斑块做到这一点就好了。

我的底线是，早期筛查要比冒着太迟的风险更好。考虑到非对称风险：不及时和频繁地进行筛查可能是最危险的选择。[*9]

其他相对容易通过视觉检查发现的癌症包括皮肤癌和黑色素瘤。宫颈癌的涂片检查是另一种成熟的、微创的检测方法，我建议我的患者每年进行一次。当我们谈论发生在体内、内部器官的癌症时，情况就变得更加复杂。我们无法直接看到它们，因此必须依靠影像技术，如低剂量CT扫描来检测肺癌。目前，这些扫描被推荐给吸烟者和已戒烟者，但（一如既往）我认为它们应该被更广泛地使用，因为大约15%的肺癌患者是

从未吸烟的人。肺癌是导致癌症死亡的头号原因，但在从未吸烟者中，肺癌排名第7，独立存在。

MRI在与CT相比具有明显优势，因为它不产生任何电离辐射，但仍能提供良好的分辨率。一种新的技术可以增强筛查MRI区分癌症和非癌症的能力，称为扩散加权成像与背景减法，简称DWI。DWI的理念是观察组织内外水分的运动，在非常接近的时间点（通常在十到五十微秒之间）。如果水被固定或困住，那么可能表明存在紧密堆积的细胞群，即可能是肿瘤。因此，细胞密度越高，MRI的DWI相位上的信号越亮，使DWI在功能上成为一种放射性的“肿块探测器”。目前，DWI在大脑中的效果最好，因为它最不受运动伪影的影响。

我保持乐观，认为随着软件的优化和技术的标准化，这种技术可以随着时间的推移得到改进。尽管如此，即使是最好的DWI MRI也不是没有问题的，如果单独使用的话。虽然这个测试的敏感性非常高（意味着如果有癌症，它非常擅长发现癌症，因此几乎没有假阴性），但特异性相对较低（这意味着它在告诉你没有癌症时不太准确，因此有很多假阳性）。这是不可避免的权衡，也就是敏感性和特异性之间的阴阳平衡。你增加一个，另一个就会减少。[*10]

我告诉患者，如果你要进行全身筛查MRI，很有可能我们会为了对其他器官进行全面检查而追踪一个无关紧要的甲状腺（或其他）结节。因此，大约四分之一的患者可以理解地选择不接受这样的筛查。这就引出了癌症筛查工具箱中的下一个工具，这个工具可以补充成像测试中高敏感性/低特异性的问题。

我对所谓的“液体活检”技术持谨慎乐观态度，该技术通过血液检测来检测癌症的存在。[*11]这种技术在两个方面被使用：一是用于检测治疗后患者癌症的复发，二是用于筛查健康患者的癌症，这是一个快速发展且令人兴奋的领域，被称为多癌早期检测。

Max Diehn，我在医学院的同学，现在是斯坦福大学的肿瘤学教授，自2012年以来一直致力于这项研究。Max和他的同事最初提出了一个看似简单的问题：在肺癌患者进行肿瘤切除手术后，是否有办法通过血液检测来筛查患者是否存在肿瘤复发的迹象？

历史上，这是通过成像检查来完成的，例如CT扫描，它们使我们能够“看到”肿瘤。尽管存在辐射暴露的问题，但主要问题是这些检查的分辨率不是很高。对于这些成像技术来说，很难辨别直径小于约一厘米的癌症。即使你假设这个一厘米的结节是患者体内唯一的癌细胞集合（这个假设并不好，陷阱中的老鼠很少是唯一的），当你达到传统检测的阈值时，你仍然在谈论超过十亿个癌细胞。如果我们能更早地发现这些复发性癌症，我们可能有更好的机会使患者保持缓解状态，原因与我们之前讨论的辅助治疗与转移性癌症相比更容易治疗相同。

马克斯和他的同事提出了一种完全不同的方法。由于癌细胞不断生长，它们倾向于将细胞物质，包括肿瘤DNA的碎片，释放到循环系统中。如果有一种血液检测可以检测这种所谓的游离DNA，那该怎么办呢？我们已经从手术中了解到肿瘤的基因特征，也就是说，肺癌细胞与正常肺细胞的差异。因此，通过筛查患者的血浆中的这种游离DNA，应该可以确定癌症的存在。

毫不含糊地说，这仍然像是大海捞针。在早期癌症中，也就是我们最希望通过液体活检找到的癌症，癌细胞释放的游离DNA可能只占0.01%到0.001%（或者是十万分之一到百万分之一）。只有借助下一代高通量DNA筛查技术，这才有可能实现。这些测试在术后设置中越来越广泛使用，但技术仍然相对年轻。关键是你必须知道你在寻找什么——区分癌细胞和正常细胞的突变模式。

一些研究人员开始开发使用血液检测来普遍筛查健康人群中的癌症的方法。这是一个难度级别更高的任务，就像在一堆干草中寻找一根针一样困难；更糟糕的是，在这种情况下，我们甚至不知道这根针应该是什么样子的。我们对患者的肿瘤突变模式一无所知，因为我们还不能确定他们是否患有癌症。因此，我们必须寻找其他潜在的标记物。一家在这种检测方面领先的公司名为Grail，它是基因测序公司Illumina的子公司。Grail的检测称为Galleri，它通过观察细胞外DNA的甲基化模式来检测，这基本上是DNA分子的化学变化，表明存在癌症。利用高通量筛查和大规模的人工智能引擎，Galleri检测可以从这个血液样本中获取两个关键信息：是否存在癌症？如果存在，它在哪里？它最可能起源于身体的哪个部位？

任何诊断测试都需要决定如何校准或调整。它是针对更高的敏感性还是更高的特异性？Galleri 已经通过一个名为循环细胞游离基因组图谱（CCGA）的数据库进行了验证，该数据库基于来自一万五千多名患有和未患癌症的患者的血液样本。在这项研究中，Galleri 测试显示出非常高的特异性，约为 99.5%，意味着只有 0.5% 的测试结果为假阳性。如果测试显示你体内有癌症，那么很可能确实如此。但是，敏感性可能较低，取决于癌症的阶段。（也就是说，即使测试显示你没有癌症，你也不一定没有问题。）

但要记住的是，这个测试的分辨率仍然比 MRI 或乳腺 X 线摄影等放射性测试要高得多。那些基于成像的测试需要“看到”肿瘤，这只能在肿瘤达到一定大小时发生。而 Galleri 测试是检测游离 DNA，可以来自任何大小的肿瘤，甚至是对于成像测试不可见的肿瘤。

CCGA研究的早期观察发现，可检测性不仅与肿瘤的阶段有关（这是可以预期的，肿瘤越晚期，在血液中发现游离DNA的可能性越大），还与肿瘤的亚型有关。例如，对于I/II期激素受体阳性乳腺癌的检测率约为25%，而对于I/II期激素受体阴性乳腺癌的检测率约为75%。这种差异告诉我们什么呢？我们知道乳腺癌不是一种统一的疾病，

激素受体阴性肿瘤比激素受体阳性肿瘤更具致命性。因此，该测试在检测更致命的乳腺癌亚型方面更准确。

液体活检可以被视为具有两个功能：首先，确定癌症的存在或不存在，一个二元问题；其次，更重要的是，了解特定癌症的生物学。这种特定癌症有多危险？似乎，那些释放更多细胞游离 DNA 的癌症也倾向于更具侵略性和致命性，因此这些是我们希望尽早检测和治疗的癌症。这项技术仍处于初级阶段，但我对将不同的诊断测试进行配对，从放射学（例如 MRI）到直接观察（例如结肠镜检查）再到生物/遗传学（例如液体活检），以便正确识别最需要治疗的癌症，并尽可能减少误报的可能性，抱有希望。

我认为，这意味着地动山摇：如果液体活检能够兑现承诺，我们可以完全颠倒癌症的时间线，以便我们通常在癌症早期干预，有机会控制甚至消除癌症，而不是像我们现在通常做的那样，在晚期阶段介入，当时患者的胜算已经很小，希望出现奇迹。

—

在所有的骑士中，癌症可能是最难预防的。它可能也是那种各种形式的不幸运气发挥最大作用的疾病，比如积累的体细胞突变。在数据中真正突出的可修改风险是吸烟、胰岛素抵抗和肥胖（都要避免）-也许还有污染（空气、水等），但这里的数据不太清楚。

对于癌症，我们确实有一些治疗选择，不像阿尔茨海默病（我们将在下一章中看到），免疫疗法尤其有很大的希望。然而，我们的治疗和预防策略仍然远不如我们应对心血管疾病和从胰岛素抵抗到 2 型糖尿病的代谢功能障碍的工具有效。

在学会如何完全预防或“治愈”癌症之前，我认为在我们的有生之年内不太可能发生，除非有一些奇迹般的突破，我们需要更多地将精力集中在癌症的早期检测上，以便在癌症处于最脆弱阶段时更好地针对特定癌症进行特定治疗。如果癌症的第一条规则是“不要得癌症”，那么第二条规则就是“尽早发现它”。

这就是为什么我如此支持早期筛查的原因。一个简单的事实是，治疗较小的肿瘤，且突变较少，要比等待癌症进展并可能获得帮助其逃避治疗的突变的情况要容易得多。唯一能够早期发现它的方法就是积极进行筛查。

这当然是有很大代价的，这就是为什么 Medicine 2.0 在筛查方面更加保守。当然，这里有经济成本，但还有情感成本，特别是可能产生假阳性结果的测试。还有其他的附带风险，比如结肠镜检查的轻微风险或不必要的更大风险。这三个成本必须与错过癌症或未能及早发现癌症时的治疗敏感期的成本相权衡。

没有人说这会很容易。我们还有很长的路要走。但现在终于有了希望，从多个方面来看——远比我当初接受癌症外科医生培训时要多。在癌症战争进行了五十多年后，我们终于能够看到一条通向一个世界的道路，在这个世界里，癌症诊断通常意味着早期发现可治疗的问题，而不是晚期发现一个可怕的问题。多亏了更好的筛查和更有效的治疗方法，如免疫疗法，癌症有朝一日可能成为一种可控制的疾病，甚至可能不再被视为骑士之一。

[跳过注释](#)

*1 这并不是唯一解释 Warburg 效应如何使癌细胞受益的理论。另一个理论是，它通过使肿瘤微环境的 pH 值降低（即更酸性）来帮助保护肿瘤免受免疫细胞的攻击，这是由乳酸和活性氧自由基的产生引起的。关于这些主题的优秀综述，请参阅 Liberti 和 Locasale（2016）。

*2 当时还不清楚为什么会出现这种情况，但现在已经清楚，这种方法有效是因为这两种癌症往往具有大量的基因突变，这意味着免疫系统更有可能将癌细胞识别为有害并攻击它们。

*3 要了解更多关于免疫疗法的故事，请阅读查尔斯·格雷伯（Charles Graeber）2018 年的著作《突破》，该书更详细地介绍了吉姆·艾利森（Jim Allison）在检查点抑制剂方面的工作。

*4 例如，TILs 根据定义已经表现出对肿瘤的亲和性；然而，它们在繁殖过程中可能会“老化”（细胞每次分裂都会“老化”），失去一部分效力。相反，基因修饰的 T 细胞往往更年轻且更容易生长，但它们不一定具有与 TILs 相同的杀伤肿瘤的能力。

*5 对于 95% 的转移性结肠癌患者。

*6 这意味着人类表皮生长因子受体 2 的表达，它是乳腺癌细胞表面上促进生长的蛋白质受体。大约 30% 的乳腺癌过度表达这个蛋白质受体。

*7 有几种不同的结肠癌筛查方法，可以分为两类：基于大便的测试和直接观察测试。基于大便的测试本质上是对筛查测试的一种筛查测试。阳性的基于大便的测试会引发对结肠的直接观察测试：要么是灵活的乙状结肠镜检查，允许内窥镜医生观察结肠的下部（包括乙状结肠和降结肠），要么是传统的结肠镜检查，检查整个结肠。在我看来，其他测试都无法与结肠镜检查相比。

*8 2022 年发表的一项研究发现，在建议在十年内进行一次结肠镜检查的人群中，与未建议进行结肠镜检查的人群相比，结直肠癌的风险只降低了 18%（相对风险）和 0.22%（绝对风险）。然而，只有 42% 的被建议进行结肠镜检查的人实际上进行了检查，并且在研究期间只进行了一次检查。我认为这并不是对频繁进行结肠镜检查预防结直肠癌有效性的测试，而是对告诉人们进行（不频繁的）结肠镜检查的有效性的测试。

对于那些寻求更详细指导的人，以下是我几年前关于结肠癌筛查的博客文章中写的内容（Attia 2020a）：“在进行第一次结肠镜检查之前，有一些事情你可以做，可能会改善你的风险与收益比。你应该询问你的内窥镜医生的腺瘤检出率（ADR）。ADR 是进行结肠镜检查的个体中被检测出一个或多个腺瘤（或结肠息肉）的比例。ADR 的基准值在男性中大于 30%，在女性中大于 20%。你还应该询问你的内窥镜医生造成了多少穿孔，特别是在常规筛查环境中是否有其他严重并发症，比如重度肠道出血。另一个问题是你应该询问你的内窥镜医生的撤出时间，即在结肠镜检查过程中撤出结肠镜所花费的时间。较长的撤出时间意味着更彻底的检查。目前，6 分钟的撤出时间是标准护理。”

*10 MRI 的特异性特别受到腺体组织的影响。MRI 在检测腺体癌症方面非常出色，但也存在过度检测的问题。甲状腺可能是最严重的罪魁祸首。

*11 这些被称为液体活检，以区别于传统的固体组织活检。

第 9 章

追逐记忆

理解阿尔茨海默病和其他神经退行性疾病

发现的最大障碍不是无知，而是对知识的错觉。

—丹尼尔·J·布尔斯汀

大多数人在生病或认为自己可能生病时才去看医生。几乎所有的患者在相对健康或认为自己健康时首次来找我。这也是斯蒂芬妮的情况，她是一个四十岁的女人，在 2018 年初第一次来到我的办公室，没有真正的抱怨。她只是对长寿感兴趣。

她的家族史并不引人注目。她的四位祖父母中有三位在七十多岁或八十多岁时因动脉粥样硬化的并发症而去世，第四位因癌症去世。这在最伟大的一代人中是很常见的。唯一的警示信号是她的母亲，七十岁时身体健康，开始出现一些记忆力减退，斯蒂芬妮将其归因于“老年”。

我们安排了一个星期后的另一个约会，以审查她的初始血液检查结果。我尽可能地依赖生物标志物，所以我们进行了一系列全面的测试，但当我收到新病人的检查结果时，有几个我立即扫描的指标。其中之一是他们的 Lp(a) 水平，这是我们在第 7 章中讨论过的高风险脂蛋白，还有他们的 apoB 浓度。我总是检查的第三件事是他们的 APOE 基因型，这是与阿尔茨海默病风险相关的基因，我们在第 4 章中提到过。

Stephanie 的实验室结果显示她携带了 APOE e4 等位基因，这与患阿尔茨海默病的风险更高相关——不仅仅是一个拷贝，而是两个拷贝(e4/e4)，这意味着她患阿尔茨海默病的风险比携带两个常见的 e3 等位基因的人高达十二倍。APOE 的 e2 版本似乎可以保护携带者免受阿尔茨海默病的影响：携带 e2/e3 的人风险降低 10%，携带 e2/e2 的人风险降低约 20%。Stephanie 很不幸。

她是我遇到的第四位患有这种相当罕见基因型的患者，仅占人口的约 2 到 3%，并且她不知道自己有风险 - 尽管事后看来，她母亲的健忘可能是早期阿尔茨海默病的症

状。现在我面临着双重挑战：如何直接但温和地告诉她这个消息；更棘手的是，如何解释它的意义和不意味着什么。

在这种情况下，我通常认为直接切入重点是最好的，所以我们坐下后，我说了类似这样的话：“斯蒂芬妮，我们在你的血液检查中发现了一些可能让我担心的东西 - 不是因为现在有什么问题，而是因为它在二三十年后可能带来的风险。你有一种基因组合，增加了你患阿尔茨海默病的风险。但同样重要的是，你要明白我们即将讨论的只是风险的标记，而不是既成事实，我相信我们可以在未来减轻这个风险。”

斯蒂芬妮感到心碎。她本来就面临着很多压力：离婚、工作困难，现在又有这个。当一个人满脸恐惧，只听到“我注定要完蛋”的时候，很难向他们解释基因和风险的微妙之处。经过几周的讨论，她才开始理解其他的信息，也就是她实际上并没有注定要完蛋。

阿尔茨海默病可能是四骑士疾病中最困难、最棘手的一种。我们对它的起因和原因了解得比动脉粥样硬化少得多，也不知道如何减缓或预防它。与癌症不同，一旦症状出现，我们目前没有办法治疗它。而且与 2 型糖尿病和代谢紊乱不同，它似乎不容易逆转（尽管对此仍有争议）。这就是为什么几乎没有例外，我的患者比起衰老的其他后果，包括死亡，更害怕痴呆症。他们宁愿死于癌症或心脏病，也不愿失去他们的思维，他们的自我。

阿尔茨海默病是最常见的，但还有其他引起我们关注的神经退行性疾病。其中最常见的是Lewy小体痴呆和帕金森病，它们实际上是一种相关疾病的不同形式，被称为“带有Lewy小体的痴呆”（令人困惑）。它们之间的主要区别在于Lewy小体痴呆主要是一种痴呆性疾病，即影响认知能力，而帕金森病被认为主要（但不完全）是一种运动障碍，尽管它也会导致认知能力下降。在美国，约有600万人被诊断为患有阿尔茨海默病，约有140万人患有Lewy小体痴呆，100万人被诊断为患有帕金森病，这是发展最快的神经退行性疾病。除此之外，还有一系列较少见但同样严重的神经退行性疾病，如肌萎缩性侧索硬化症（ALS，或者路易·格里格病）和亨廷顿病。

所有这些都是由神经退行性疾病引起的，尽管已经花费了数十亿美元来追踪这些复杂疾病，但目前还没有任何治愈方法。也许在不久的将来会有突破，但目前我们唯一的策略是尽力预防它们。唯一的好消息是，尽管这些疾病传统上被认为是完全不同的疾病，但不断出现的证据表明它们之间存在更大的连续性，这意味着我们的一些预防策略也可能适用于其中的多个疾病。

许多医生对 APOE 基因测试持保留态度。传统观点认为，携带高风险的 e4 等位基因的人几乎肯定会患上阿尔茨海默病，而我们对他们无能为力。那么为什么要给患者带来这种可怕的知识负担呢？

因为有两种类型的坏消息：一种是关于我们可以改变的事情，另一种是关于我们无法改变的事情。我认为，假设一个患者的e4状态属于后者是一个错误。虽然有一半以上的患有阿尔茨海默病的人至少有一个e4基因副本，但仅仅拥有这个风险基因并不意味着被诊断为由阿尔茨海默病引起的痴呆症。有一些携带e4/e4基因的百岁老人没有任何痴呆迹象，可能是因为他们有其他能保护他们免受e4伤害的基因；例如，一种名为 Klotho (KL) 的基因的特定变体 kl-vs 似乎能保护携带e4基因的人免于发展痴呆症。而许多“正常”的e3/e3携带者仍然会发展成阿尔茨海默病。拥有e4基因变异只是表示增加了风险，并不意味着注定会发生。

我试图向斯蒂芬妮表达的另一个观点是，时间对她有利。即使是携带两个 e4 基因副本的患者，在大约 65 岁之前，这种疾病很少进展到临床阶段。这给了我们大约 25 年的时间，用目前可用的工具来阻止或延迟她患上这种可怕的疾病。与此同时，希望研究人员能够提出更有效的治疗方法。这是一个典型的非对称情况，不采取任何行动实际上是最冒险的选择。

理解阿尔茨海默病

尽管阿尔茨海默病在 20 世纪初首次被命名，但“老年痴呆”的现象自古以来就受到关注。柏拉图认为，由于年龄的增长似乎“导致各种遗忘和愚蠢”，年长男性不适合担任需要机智或判断力的领导职位。威廉·莎士比亚在《李尔王》中给我们留下了一个难以忘怀的形象，描绘了一个老人与他衰退的思维作斗争。

这个可能是一种疾病的观念最早是由德国法兰克福精神病院的医学总监、精神科医生阿洛伊斯·阿尔茨海默博士提出的。1906年，在对一位名叫奥古斯特·德特的患者进行尸检时，这位五十多岁的女性在晚年患有记忆丧失、幻觉、攻击性和混乱等症状，他注意到她的大脑明显有问题。她的神经元纠缠在一起，像蜘蛛网一样，覆盖着奇怪的白色牙科物质。他对它们奇怪的外观印象深刻，还画了图。

另一位同事后来将这种状况称为“阿尔茨海默病”，但在阿尔茨海默本人于1915年去世后（因感冒并发症，享年51岁），他所确认的这种疾病在接下来的五十年里基本上被遗忘了，与亨廷顿病、帕金森病以及刘易斯体痴呆等其他不太常见的神经疾病一样，被边缘化为默默无闻。现在我们所关联的这些疾病的症状，包括情绪变化、抑郁、记忆丧失、易怒和非理性行为，患者通常会被送进机构，就像奥古斯特·德特一样。与此同时，普通的“老年痴呆”被认为是衰老的必然部分，就像自柏拉图时代以来一样。

直到20世纪60年代末，科学家们才开始接受“老年性痴呆”是一种疾病状态，而不仅仅是衰老的正常后果。英国的三位精神病学家Garry Blessed、Bernard Tomlinson和Martin Roth检查了70名患有痴呆症的患者的大脑，发现其中许多人表现出与Alois Alzheimer观察到的相同类型的斑块和缠结。进一步的研究揭示出患者的认知损害程度似乎与其大脑中发现的斑块的程度相关。他们得出结论，这些患者也患有阿尔茨海默病。十多年后的80年代初，其他研究人员确定了斑块中的物质为一种叫做 β 淀粉样肽的肽。由于它经常出现在犯罪现场， β 淀粉样肽立即被怀疑是阿尔茨海默病的主要原因。

淀粉样 β 是一种副产物，当一个通常存在的物质叫做淀粉样前体蛋白或APP（一种存在于神经元突触中的膜蛋白）被切割成三段时产生。通常情况下，APP被分割成两段，一切正常。但是当APP被切成三段时，其中一个产生的片段就会“错误折叠”，意味着它失去了正常的结构（从而失去了功能），并且变得化学上更粘性，容易聚集成团。这就是淀粉样 β ，显然是不好的东西。经过基因工程使得实验室小鼠积累淀粉样 β （它们自然情况下不会），它们在执行通常简单的认知任务时会遇到困难，比如在简单的迷宫中寻找食物。与此同时，淀粉样 β 还会触发另一种叫做tau的蛋白聚集，进而导致神经元炎症和最终的脑萎缩。Tau很可能是阿尔茨海默氏病患者奥古斯特·德特尔的神经元“缠结”的原因。

科学家已经确定了一些促进淀粉样蛋白 β 快速积累的基因突变，几乎可以确保某人会在相当年轻的时候患上这种疾病。这些突变中最常见的是APP、PSEN1和PSEN2，通常会影响APP的裂解。携带这些基因的家族中，早发性阿尔茨海默病非常普遍，家庭成员通常在三四十岁时出现症状。幸运的是，这些突变非常罕见，但它们在早发性阿尔茨海默病病例中出现的比例为10%（或总病例的约1%）。由于与APP裂解相关的基因位于第21号染色体上，患有唐氏综合征的人也倾向于随着时间的推移积累大量淀粉样斑块。

根据现有证据，可以得出结论，阿尔茨海默病是由大脑中淀粉样蛋白 β 的积累直接引起的，并不需要进行巨大的飞跃。自上世纪80年代以来，“淀粉样假说”一直是阿尔茨海默病的主导理论，它推动了美国国立卫生研究院和制药行业的研究重点。人们认为，如果能消除淀粉样蛋白 β ，就可以阻止甚至逆转疾病的进展。但事实并非如此。已经开发出几十种以某种方式靶向淀粉样蛋白 β 的药物。但即使它们成功清除淀粉样蛋白 β 或减缓其产生，这些药物仍未显示出改善患者认知功能或减缓疾病进展的益处。每一种药物都失败了。

随着这些药物一个接一个地失败，出现了一个假设，即患者在疾病已经发展到一定程度时才接受药物治疗。众所周知，阿尔茨海默病的发展是缓慢的，需要几十年的时间。如果我们能早些给药物，会怎样呢？这个有希望的假设已经在涉及携带遗传突变、基本上注定患有早发性阿尔茨海默病的人群的大规模且广为人知的临床试验中进行了测试，但最终也失败了。罗氏和基因泰克于2022年启动了一项更广泛的临床试

验，测试在基因正常但脑部已经验证有淀粉样蛋白积累且没有明显痴呆症状的人群中早期给予一种抗淀粉样蛋白化合物的疗法；结果预计将于2026年公布。一些研究人员认为，在淀粉样蛋白存在但病变蛋白tau出现之前，疾病过程可能是可逆的。这个理论正在另一项正在进行的研究中进行测试。

与此同时，在2021年6月，FDA批准了一种名为aducanumab（Aduhelm）的靶向淀粉样蛋白药物。该药物的制造商Biogen此前曾两次提交批准数据，但都被拒绝。这是它的第三次尝试。该机构的专家咨询小组也建议不批准该药物，称其效益证据薄弱或存在冲突，但该机构还是批准了该药物。它在市场上的反响平平，Medicare和一些保险公司拒绝支付其每年28000美元的费用，除非它在大学的临床试验中使用。

这一系列药物失败引起了阿尔茨海默病领域的沮丧和困惑，因为淀粉样蛋白长期以来一直被认为是该病的标志。正如梅奥诊所阿尔茨海默病研究中心主任罗纳德·彼得森博士在2020年对《纽约时报》所说：“淀粉样蛋白和tau蛋白定义了这种疾病...不攻击淀粉样蛋白是没有道理的。”

但是一些科学家已经开始公开质疑淀粉样蛋白引起所有阿尔茨海默病的观点，尤其是引用了这些药物失败的例子。他们的怀疑似乎在2022年7月得到了验证，当时《科学》杂志发表了一篇文章，对一项广泛引用的2006年研究提出了质疑，这项研究在淀粉样蛋白理论已经开始削弱的时候，给予了新的推动力。这项2006年的研究确定了一种特定亚型的淀粉样蛋白，声称它直接导致神经退行性变。这进而激发了对该亚型的众多调查。但根据《科学》文章的说法，该研究中的关键图像已被伪造。

已经有大量其他证据质疑长期以来被认为存在的淀粉样蛋白与神经退行性疾病之间的因果关系。尸检研究发现，超过25%的认知正常的人在死亡时脑部仍有大量淀粉样蛋白沉积，其中一些人的斑块积聚程度与患有严重痴呆症的患者相同。但由于某种原因，这些人没有显示出认知症状。这实际上并不是一个新的观察结果：Blessed、Tomlinson和Roth在1968年就指出其他研究者观察到“斑块形成和其他变化在正常受试者中有时与老年性痴呆症病例一样严重”。

一些专家认为，这些患者实际上确实患有该疾病，但其症状出现较慢，或者他们以某种方式掩盖或补偿了大脑的损伤。但最近的研究发现，相反的情况也可能是真实的：根据淀粉样蛋白PET扫描和/或脑脊液（CSF）生物标志物测试，两种常见的诊断技术显示，一些患有阿尔茨海默病的症状，包括明显的认知能力下降，但他们的大脑中几乎没有淀粉样蛋白。加利福尼亚大学旧金山分校的记忆与衰老中心的研究人员通过PET扫描发现，近三分之一的轻度至中度痴呆患者的大脑中没有淀粉样蛋白的证据。其他研究还发现淀粉样蛋白负担程度与疾病严重程度之间只有很弱的相关性。因此，淀粉样β斑块的存在似乎既不是阿尔茨海默病发展的必要条件，也不足以引起该病。

这引发了另一种可能性：阿洛伊斯·阿尔茨海默在1906年观察到的病症可能不同于全球数百万人患有的阿尔茨海默病。一个主要线索与发病年龄有关。通常，我们所称的阿尔茨海默病（或晚发性阿尔茨海默病）直到65岁之后才会出现大量病例。但是阿尔茨海默博士的第一个病人奥古斯特·德特在50岁时就表现出严重症状，这更符合早发性阿尔茨海默病而不是在六七八十岁时慢慢开始困扰人们的痴呆症。2013年对奥古斯特·德特大脑的保存组织进行的分析发现，她确实携带了PSEN1突变，这是早发性痴呆症基因之一。（它影响淀粉样前体蛋白的剪切，产生大量淀粉样物质。）她确实患有阿尔茨海默病，但这是一种只有因为携带这些高度决定性基因才会得到的形式。我们的错误可能在于假设其他99%的阿尔茨海默病病例的进展方式与她的相同。

这在医学中并不罕见，某种特定疾病的指标病例往往是例外而不是规律；仅仅根据这一个病例进行推断可能会导致问题和误解。与此同时，如果奥古斯特·德特的病症出现在她七十五岁而不是五十岁时，也许就不会显得那么引人注目了。

正如阿尔茨海默病被（正确或错误地）定义为淀粉样蛋白和 tau 的积累，Lewy 体痴呆和帕金森病与一种名为 α -突触核蛋白的神经毒素的积累有关，该蛋白在被称为 Lewy 体的聚集物中积累（最初由阿洛伊斯·阿尔茨海默的同事弗里德里希·Lewy 观察到）。APOE e4 变异体不仅增加了患阿尔茨海默病的风险，还显著增加了患 Lewy 体痴呆和帕金森病伴痴呆的风险，进一步支持了这些疾病在某种程度上的相关性。

所有这些使得像斯蒂芬妮这样的高风险患者陷入了一个可怕的困境：他们更容易患上我们仍然不完全理解原因的疾病或疾病，并且我们缺乏有效的治疗方法。这意味着我们需要关注直到最近被认为是神经退行性疾病中的禁忌话题：预防。

神经退行性疾病可以预防吗？

斯蒂芬妮非常害怕。我曾经治疗过其他有两个 e4 基因副本的患者，但他们中没有一个像她这样对此如此恐惧和焦虑。我们花了两个月的时间进行了四次长时间的讨论，才使她度过了最初的震惊。然后是时候谈谈该怎么办了。

她没有明显的认知障碍或记忆丧失的迹象。然而，值得一提的是，我的一些患者会因为偶尔丢失车钥匙或手机而感到恐慌。正如我一直提醒他们的那样，这并不意味着他们患有阿尔茨海默病。通常只意味着他们忙碌和分心（具有讽刺意味的是，他们经常因为那些他们经常弄丢的手机而分心）。斯蒂芬妮是不同的。她的风险是真实的，现在她知道了。

对于像斯蒂芬妮这样的高风险患者，我通常会与理查德·艾萨克森博士合作，他于2013年在美国开设了第一家阿尔茨海默病预防诊所。理查德记得，当他首次与威尔·康奈尔医学院的院长面试并描述他的计划时，她对他当时的激进想法感到吃惊；当时

人们认为这种疾病是不可预防的。此外，他当时只有三十岁，看起来不像医生。“她期望的是奥利弗·萨克斯（Oliver Sacks）”，他告诉我。“但她坐在桌子的另一边却是道格·豪泽（Doogie Howser）”。

Isaacson 在 17 岁时去了堪萨斯城的密苏里大学参加联合学士-医学博士项目，并在 23 岁时获得了医学学位。他对阿尔茨海默病的了解程度非常高，因为他担心这种疾病在他的家族中有遗传风险。

当 Richard 在长岛的 Commack 长大时，他目睹了他最喜欢的亲戚，他的曾伯父 Bob，被阿尔茨海默病击倒。当 Richard 三岁时，Bob 叔叔曾在一个家庭聚会上救他免于溺水。但大约十年后，他心爱的叔叔开始发生变化。他重复他的故事。他的幽默感逐渐消失。他开始呆视，似乎需要更长的时间来处理他周围听到的事情。最终，他被诊断出患有阿尔茨海默病，但他已经离开了。就像他消失了一样。

Richard 无法忍受看着他最喜欢的叔叔变得一无所有。他还担心阿尔茨海默病的风险具有很强的遗传成分。他自己是否也有风险？他的父母呢？这种疾病是否可以预防？

当他开始在迈阿密大学从事医学实践时，他开始收集关于减少阿尔茨海默病风险的可能方法的每一项研究和建议，并将它们整理成一叠复印件，分发给患者。他在 2010 年将这些复印件出版为一本名为《阿尔茨海默病治疗，阿尔茨海默病预防：患者和家庭指南》的书。

他很快发现，在阿尔茨海默病领域，预防这个词有些禁忌。“阿尔茨海默病协会说，你不能真的这么说，”他回忆道。同年，由美国国立卫生研究院组织的一组专家宣布，“目前，无法得出任何可修改的风险因素与认知衰退或阿尔茨海默病的关联的坚定结论。”

那使艾萨克森意识到，证明预防性方法可行的唯一途径，能够被更广泛的医学界接受，就是在一个大型学术环境中进行。康奈尔大学愿意冒险，他的诊所于 2013 年开业。这是全国首家这样的诊所，但现在已经有半打类似的中心，包括波多黎各的一个。（艾萨克森现在在纽约的一家私人公司工作；他的同事凯莉安·尼奥蒂斯博士已经加入了我的实践，专注于患有神经退行性疾病风险的患者。）

与此同时，预防阿尔茨海默病的想法开始得到科学支持。2015 年在芬兰发表的一项为期两年的随机对照试验发现，围绕营养、体育活动和认知训练的干预有助于维持认知功能并预防认知衰退，针对的是一组超过 1200 名有风险的老年人。另外两项大型欧洲试验发现，基于多领域生活方式的干预措施改善了有风险成年人的认知表现。因此，有希望的迹象出现了。

对于一个典型的医生来说，斯蒂芬妮的病例似乎毫无意义：她没有任何症状，而且她还相对年轻，四十多岁，距离任何临床痴呆症发展的可能性还有二十年左右。Medicine 2.0 会说我们目前没有什么可以治疗的。在 Medicine 3.0 中，她成为了一个理想的患者，她的病例变得紧急。如果有一种疾病需要 Medicine 3.0 的方法——在这种方法中，预防不仅重要而且是我们唯一的选择——那就是阿尔茨海默病和相关的神经退行性疾病。

坦率地说，对于我们这样一个规模如此小的诊所来说，雇佣像凯莉安·尼奥蒂斯这样的全职预防性神经学家可能看起来有些奇怪。为什么我们要这样做呢？因为我们认为通过早期干预并且非常严谨地量化和尝试解决每个患者的风险，我们可以真正改变局面。一些患者，像斯蒂芬妮，明显处于更高的风险之中；但从更广泛的意义上说，我们所有人都面临着患上阿尔茨海默病和其他神经退行性疾病的风险。

从预防的角度来看，斯蒂芬妮拥有APOE e4/e4基因型实际上是好消息，某种程度上来说。是的，她的风险比拥有e3/e3的人要高得多，但至少我们知道我们要对抗的基因以及疾病的可能发展轨迹，如果她患上了这种疾病。当一个患者出现了严重的家族痴呆症史或早期认知衰退的迹象，但没有携带任何已知的阿尔茨海默病风险基因，如APOE e4和其他几种基因时，情况就更令人担忧了。这意味着可能还有其他风险基因在起作用，而我们不知道它们可能是什么。至少斯蒂芬妮面对的是已知的风险。这是一个开始。

她有两个额外的风险因素是无法控制的：白种人和女性。尽管非洲血统的人总体上患阿尔茨海默病的风险增加，但由于不明原因，APOE e4对他们的风险似乎比白种人、亚洲人和西班牙裔人群要小。然而，无论APOE基因型如何，阿尔茨海默病在女性中几乎比男性多出一倍。人们很容易将这归因于更多的女性活到85岁及以上，这个年龄段患病率达到40%。但这仅仅不能解释这种差异。一些科学家认为，更年期和激素信号的突然下降可能会显著增加老年女性神经退行性疾病的风险。特别是，似乎在携带e4等位基因的女性中，雌二醇的迅速下降是风险的推动因素；这反过来暗示了围绝经期激素替代疗法在这些女性中可能起到的作用。

更年期不是唯一的问题。其他生殖史因素，如女性生育的孩子数量、首次月经的年龄以及使用口服避孕药的暴露，也可能对阿尔茨海默病的风险和晚年认知能力产生重要影响。新的研究表明，女性更容易积累 tau，这是我们之前提到的神经毒性蛋白质。最终结果是，女性在年龄调整后患阿尔茨海默病的风险更大，无论年龄和教育水平如何，疾病进展的速度也更快。

尽管女性阿尔茨海默病患者比男性多两倍，但对于 Lewy 体痴呆和帕金森病来说情况正好相反，男性患病率是女性的两倍。然而，帕金森病在女性身上似乎比男性进展更快，原因尚不清楚。

帕金森病的遗传性也很复杂：虽然我们已经确定了几种增加帕金森病风险的基因变异，如 LRRK2 和 SNCA，但约 15% 的患者被诊断出有家族病史，因此被认为有遗传因素，但没有任何已知的风险基因或 SNP。

—

像其他骑士一样，痴呆症有一个非常漫长的序幕。它的起始是如此微妙，以至于很多时候直到疾病进入早期阶段，人们才意识到它的存在。这时候，他们的症状超出了偶尔的失误和健忘，变成了明显的记忆问题，比如忘记常用词汇和经常丢失重要物品（忘记密码也是一个问题）。朋友和亲人注意到了变化，认知测试的表现开始下滑。

医学2.0已经开始认识到阿尔茨海默病的早期临床阶段，即轻度认知障碍（MCI）。但是，MCI并不是通往痴呆的漫长道路上的第一个阶段：根据2011年英国白厅二号队列研究的数据发现，在患者符合MCI诊断标准之前，认知变化的更微妙迹象通常会变得明显。这被称为I期临床前阿尔茨海默病，在仅美国一国就估计有四千六百万人处于这个阶段，疾病在神经元内外缓慢地形成病理支架，但主要症状仍然大部分不存在。虽然目前尚不清楚这些患者中有多少会发展成阿尔茨海默病，但可以肯定的是，就像大部分冰山隐藏在海洋表面之下一样，痴呆症可以在出现任何症状之前悄然进展多年。

其他神经退行性疾病也是如此，尽管它们各自具有不同的早期预警信号。帕金森病可能表现为运动模式的微妙变化，面部表情僵硬，弯腰姿势或拖着脚行走，轻微的震颤，甚至是一个人的书写变化（可能变得小而拥挤）。早期患有路易体痴呆的人可能会表现出类似的身体症状，但也伴有轻微的认知变化；两者都可能表现出情绪的改变，如抑郁或焦虑。有些事情似乎“不对劲”，但对于外行人来说很难准确指出。

这就是为什么对可能存在认知问题的任何患者来说，重要的第一步是让他们接受一系列艰苦的测试。我之所以喜欢有一位预防神经学家在团队中，是因为这些测试非常复杂和难以进行，我觉得最好由专家来进行。这些测试对于正确的诊断非常重要，评估患者是否已经走上了阿尔茨海默病或其他形式的神经退行性痴呆的道路，以及他们的病情进展到了什么程度。这些是经过临床验证的高度复杂的测试，涵盖了认知和记忆的每个领域，包括执行功能、注意力、处理速度、语言流畅性和记忆（回忆一个单词列表）、逻辑记忆（回忆一个段落中的短语）、联想记忆（将一个名字与一个面孔联系起来）、空间记忆（房间中物品的位置）和语义记忆（例如，在一分钟内能够说出多少种动物的名字）。我的患者几乎总是抱怨这些测试的难度。我只是微笑着点头。

测试的复杂性和细微差别为我们提供了关于那些仍处于认知变化早期阶段的患者大脑内可能发生的情况的重要线索。最重要的是，它们使我们能够区分正常的大脑衰老和

可能导致痴呆的变化。认知测试的一个重要部分评估患者的嗅觉。例如，他们能正确识别咖啡等气味吗？嗅觉神经元是阿尔茨海默病最早受影响的部分之一。

像理查德和凯莉安这样的专家也会对那些走向阿尔茨海默病的人身上的其他不太可量化的变化变得敏感，包括步态、对话中的面部表情，甚至视觉追踪。这些变化可能微妙且不被普通人所认可，但对于更有经验的人来说，他们能够发现它们。

测试中最棘手的部分是解读结果，以区分不同类型的神经退行性疾病和痴呆。凯莉安会剖析测试结果，试图追踪病理在大脑中可能的位置，以及涉及其中的特定神经递质；这些决定了疾病的病理特征。额叶痴呆和血管性痴呆主要影响额叶，这是大脑负责执行功能的区域，如注意力、组织能力、处理速度和问题解决能力。因此，这些形式的痴呆会剥夺个体的这些高级认知功能。另一方面，阿尔茨海默病主要影响颞叶，因此最明显的症状与记忆、语言和听觉处理（形成和理解语言）有关——尽管研究人员开始根据受影响最严重的脑区来确定不同可能的阿尔茨海默病亚型。帕金森病有些不同，它主要表现为运动障碍，部分原因是多巴胺（一种关键的神经递质）产生不足。尽管阿尔茨海默病可以通过检测脑脊液中的淀粉样蛋白来确认，但这些其他形式的神经退行性疾病主要是基于测试和解释的临床诊断。因此，它们可能更加主观，但对于所有这些疾病，及早识别它们非常关键，以便为预防策略提供更多时间来发挥作用。

阿尔茨海默病和相关痴呆症之所以难以诊断的一个原因是，我们高度复杂的大脑擅长对损伤进行补偿，以一种掩盖神经退行早期阶段的方式。根据奥斯汀德克萨斯大学的行为神经科学家弗朗西斯科·冈萨雷斯-利马的说法，当我们有一个思想或感知时，不仅仅是一个神经网络负责这个洞察力或决策，而是许多个体网络同时在同一个问题上工作。这些并行网络可能得出不同的结论，所以当我们使用“我对某事有两种想法”这个表达时，科学上并不准确。然后大脑选择最常见的反应。系统中内置了冗余。

我们在一生中建立起的这些网络和子网络越多，通过教育或经验，或通过发展复杂的技能，如说外语或演奏乐器，我们对认知衰退的抵抗力就越强。即使其中一些网络开始失效，大脑仍然可以基本正常地运作。这被称为“认知储备”，已经被证明可以帮助一些患者抵抗阿尔茨海默病的症状。似乎需要更长的时间才能影响他们的功能。Richard说：“患有阿尔茨海默病并且在认知上非常积极参与，并且有一个良好的备用途径的人，他们的衰退速度不会那么快。”

有一个平行的概念被称为“运动储备”，它在帕金森病中变得相关。与久坐的人相比，运动模式更好、长期运动身体的人，如训练有素或经常参加运动的运动员，往往能够抵抗或减缓疾病的进展。这也是为什么运动和锻炼，不仅仅是是有氧运动，还包括更复杂的活动，如拳击训练，是帕金森病的主要治疗/预防策略。运动是唯一被证明能延缓帕金森病进展的干预措施。

但是，很难将认知储备与其他因素分离开来，例如社会经济地位和教育，这些因素又与更好的代谢健康和其他因素（也被称为“健康用户偏差”）相关。因此，关于认知储备是否可以“训练”或用作预防策略的证据存在很大争议，例如学习演奏乐器或其他形式的“脑力训练”，并没有定论。尽管这些都不会有害，为什么不试试呢？

证据表明，那些提供更多样化挑战、需要更灵活思考和处理的任务或活动，在建立和维持认知储备方面更具生产力。而仅仅每天做一道填字游戏似乎只能让人们在做填字游戏方面变得更好。对于运动储备也是如此：跳舞似乎比散步更有效延缓帕金森病症状的出现，可能是因为它涉及更复杂的动作。

这是斯蒂芬妮这个高绩效、受过良好教育的专业人士的一个优势。她的认知储备非常强大，基线得分也很高。这意味着我们可能有足够的时间为她制定预防策略，也许是几十年的时间，但考虑到她增加的遗传风险，我们不能拖延。我们需要想出一个计划。这个计划会是什么样子？如何预防这个看似不可阻挡的疾病？

我们将首先仔细研究那些可能发生在患有阿尔茨海默病的人脑内的变化。这些变化如何促进疾病的进展，我们能否采取措施阻止它们或限制损害？

一旦我们开始从淀粉样蛋白理论的视角之外看阿尔茨海默病，我们开始看到痴呆症的其他一些定义特征，这可能为预防提供机会-我们对手的弱点。

淀粉样蛋白的替代方案

几十年来，几乎与斑块和缠结的观察同时，研究人员还注意到患有痴呆症的患者脑血流或“灌注”问题。在尸检中，阿尔茨海默病的大脑通常显示出明显的血管和毛细血管钙化[*]。这不是一个新的观察：在他们的开创性的1968年的论文中，Blessed、Tomlinson和Roth也注意到他们已故的研究对象的大脑中存在严重的血管损伤。这个现象已经被注意到几十年了，早在1927年就有了。但它通常被认为是神经退行性的结果，而不是潜在的原因。

在1990年代初，一位名叫杰克·德拉托雷的西储大学神经学家飞往巴黎参加会议，思考阿尔茨海默病的起源。淀粉样蛋白假说还相对较新，但德拉托雷对此并不满意，因为他在自己的实验室观察到了一些情况。在飞行途中，他突然有了一个顿悟的时刻。他后来写道：“来自数十次大鼠实验的证据似乎在向我呼喊。”在这些实验中，他限制了大鼠脑部的血液流动量，随着时间的推移，它们出现了与人类阿尔茨海默病非常相似的症状：记忆丧失和皮质和海马体严重萎缩。恢复血液流动可以在一定程度上停止或逆转损伤，但在老年动物中，它似乎更为严重和持久。关键的洞察力是，强健的血液流动似乎对维持大脑健康至关重要。

大脑是一个贪婪的器官。它只占我们体重的2%，却占我们总能量消耗的约20%。它的860亿个神经元之间每个都有一千到一万个突触连接到其他神经元或目标细胞，创造了我们的思想、个性、记忆以及我们良好和糟糕决策背后的推理。有更大更快的计算机，但迄今为止，人造的任何机器都无法与大脑的直觉和学习能力相媲美，更不用说感受或创造了。没有任何计算机拥有接近人类自我多维度的东西。计算机由电力驱动，而美妙的人脑则依赖于稳定供应的葡萄糖和氧气，通过庞大而精细的血管网络输送。即使对这个血管网络的轻微干扰也可能导致严重甚至致命的中风。

除此之外，大脑细胞与身体其他部分以不同的方式代谢葡萄糖；它们不依赖胰岛素，而是直接通过运输蛋白吸收循环中的葡萄糖，这些蛋白本质上在细胞膜上打开了一个门。这使得大脑在血糖水平低时能够优先获取燃料。如果我们缺乏新的葡萄糖来源，即大脑首选的燃料，肝脏会将我们的脂肪转化为酮体，作为一种可持续我们很长时间的替代能源，这取决于我们脂肪储存的程度。（与肌肉或肝脏不同，大脑本身不储存能量。）当我们的脂肪耗尽时，我们将开始消耗自己的肌肉组织，然后是其他器官，甚至是骨骼，一切为了保持大脑的运转，不惜一切代价。大脑是最后一个关闭的器官。

当德拉托雷的飞机穿越大西洋时，他在唯一可用的写作表面上匆匆记下了自己的想法，那恰好是一张晕机袋。当他要求再要一袋，再要一袋时，空乘人员的表情变得严肃起来。他开玩笑地称之为“呕吐袋理论”，即阿尔茨海默病主要是大脑的血管障碍。我们所看到的痴呆症状是由于血流逐渐减少，最终导致他所称的“神经能量危机”，进而引发一系列不幸事件，损害神经元并最终导致神经退行性疾病。淀粉样斑块和缠结是后来出现的，是结果而非原因。“我们相信，现在仍然相信，淀粉样 β 是神经退行性疾病的重要病理产物，”德拉托雷最近写道，“但它不是阿尔茨海默病的原因。”

已经有证据支持他的理论。阿尔茨海默病更容易在患有中风的患者中被诊断出来，中风通常是由大脑特定区域的血流突然阻塞引起的。在这些情况下，症状会突然出现，就像开关被打开一样。此外，已经确定有心血管疾病史的人患阿尔茨海默病的风险更高。证据还表明，认知能力下降与颈动脉内膜介质厚度增加之间存在线性关系，颈动脉是供应大脑的主要血管。在衰老过程中，脑血流已经自然下降，而这种动脉壁增厚，即动脉老化的一种衡量指标，可能会进一步减少脑血供。血管疾病并不是唯一的罪魁祸首。总的来说，已知的约二十多种阿尔茨海默病风险因素也恰好会降低血流，包括高血压、吸烟、头部受伤和抑郁等。间接证据非常有力。

改进的神经影像技术不仅确认了受阿尔茨海默病影响的大脑的脑灌注减少，而且血流下降似乎能预测一个人从临床前阿尔茨海默病过渡到轻度认知障碍，再到全面性痴呆的时间。尽管目前认为血管性痴呆与由阿尔茨海默病引起的痴呆是不同的，前者在北美和欧洲的痴呆诊断中约占15%至20%，在亚洲和发展中国家高达30%，但其症状和病理学重叠如此显著，以至于德拉托雷认为它们是同一基本病症的不同表现。

阿尔茨海默病的另一个引人注目且可能平行的理论认为，它源于大脑中异常的葡萄糖代谢。科学家和医生长期以来一直注意到阿尔茨海默病与代谢功能障碍之间的联系。患有2型糖尿病会使患阿尔茨海默病的风险增加两到三倍，与携带一份APOE e4基因的风险相当。从纯粹的机械角度来看，长期升高的血糖，如2型糖尿病和糖尿病前期/胰岛素抵抗，可以直接损害大脑的血管。但仅仅胰岛素抵抗就足以增加一个人的风险。

胰岛素似乎在记忆功能中起着关键作用。胰岛素受体在大脑的记忆中心海马体中高度集中。几项研究发现，将胰岛素直接喷洒到受试者的鼻子中——尽可能直接地给予大脑——可以迅速改善认知能力和记忆，甚至对已被诊断为阿尔茨海默病的人也有效。一项研究发现，鼻腔内注射胰岛素有助于保护阿尔茨海默病患者的脑容积。显然，将葡萄糖输送到神经元中是有益的；胰岛素抵抗会阻碍这一过程。正如作者所写，“多条证据汇聚表明，中枢胰岛素抵抗在阿尔茨海默病的发展和进展中起着因果作用。”

这里的信号事件（再次）似乎是大脑能量供应的下降，类似于血管性痴呆的发作。脑成像研究显示，血管性痴呆其他症状出现之前几十年，脑葡萄糖代谢降低。有趣的是，这种降低在阿尔茨海默病等疾病中也特别明显，包括对处理和整合感觉信息至关重要的顶叶以及对记忆至关重要的颞叶海马体。与血流减少一样，葡萄糖代谢减少实质上使这些神经元缺乏能量，引发一系列反应，包括炎症、氧化应激增加、线粒体功能障碍，最终导致神经退行性病变。

APOE e4 的作用

尽管如何或为何尚不清楚，但e4似乎加速了阿尔茨海默病的其他风险因素和驱动机制，特别是代谢因素，如降低脑部葡萄糖代谢，正如我们刚刚讨论过的。简单来说，它似乎使一切变得更糟，包括阿尔茨海默病的性别差异：一个携带一份e4基因的女性患上该病的可能性是一个携带相同基因型的男性的四倍。

它编码的蛋白质APOE（载脂蛋白E）在胆固醇运输和葡萄糖代谢中起着重要作用。它在大脑中充当主要的胆固醇载体，将胆固醇穿过血脑屏障供应神经元所需的大量胆固醇。南加州大学的神经科学家Hussain Yassine研究了APOE在阿尔茨海默病中的作用，他将其作用比作一个乐团指挥。他说，由于某种原因，携带e4等位基因的人似乎在胆固醇运输和葡萄糖代谢方面存在缺陷，而这种程度在携带e2或e3的人中没有观察到。尽管高风险的APOE e4蛋白质与无害的e3蛋白质只相差一个氨基酸，但它似乎在将胆固醇进入大脑，尤其是将其排出大脑方面效率较低。还有一些证据表明，APOE e4蛋白质可能还会导致血脑屏障的早期破坏，使大脑更容易受伤和最终退化。

有趣的是，APOE e4并不总是坏角色。在数百万年间，我们所有的灵长类祖先都是e4/e4。它是最早的人类等位基因。大约在22.5万年前，e3突变出现了，而e2是相对较晚出现的，仅在过去的1万年内出现。来自现代人群中e4高发的数据表明，在感染病毒水平较高的环境中，它可能有助于生存：例如，在巴西贫民窟中携带APOE e4的儿童更抵抗腹泻，并且有更强的认知发展。在感染病毒是主要死因的环境中，APOE e4携带者可能是幸运的，就寿命而言。

这种生存优势可能是由于APOE e4在促进炎症方面的作用，这在某些情况下可能是有益的（例如，抵抗感染），但在其他情况下可能是有害的（例如，现代生活）。正如我们在第7章中所看到的，炎症促进了动脉粥样硬化对我们的血管的损害，为阿尔茨海默病和痴呆症的发生奠定了基础。患有阿尔茨海默病的人脑中常常存在着炎性细胞因子如TNF-alpha和IL-6的高水平，研究还发现e4携带者中神经炎症水平较高。显然，这些都不利于我们的长期脑健康；正如前面提到的，e4似乎只会使阿尔茨海默病的每个风险因素变得更糟。

e4 变体在其他方面也似乎是不适应的，比如在处理我们现代饮食方面。不仅 e4 携带者更容易首先发展代谢综合征，而且 APOE e4 蛋白可能部分负责此问题，通过破坏大脑调节胰岛素水平和维持体内葡萄糖稳态的能力。当这些患者进行连续葡萄糖监测（CGM）时，这种现象变得明显（我们将在第 15 章中详细讨论）。即使是年轻的 e4 患者在摄入富含碳水化合物的食物后也会出现明显的血糖飙升，尽管这种现象的临床意义尚不清楚。

因此，e4 本身可能有助于推动增加痴呆风险的代谢功能障碍。与此同时，它似乎加剧了代谢功能障碍对大脑造成的损害。研究人员发现，在高葡萄糖环境中，由 APOE e4 编码的 APOE 蛋白的异常形式起到阻断大脑中的胰岛素受体的作用，形成粘性块状物或聚集体，阻止神经元吸收能量。

但并非每个携带 APOE e4 基因型的人都会以相同的方式受到影响。它对疾病风险和疾病进程的影响是高度可变的。生物性别、种族和生活方式等因素显然起着作用，但现在人们认为阿尔茨海默病风险和 APOE 的影响也强烈依赖于一个人可能携带的其他与阿尔茨海默病风险相关的基因，比如我们之前提到的保护基因 Klotho。这可以解释为什么一些携带 e4 基因型的人可能永远不会发展成阿尔茨海默病，而其他人则会迅速发展成病症。

所有这些都表明代谢和血管性痴呆的原因可能有些重叠，就像胰岛素抵抗的患者也容易患上血管疾病一样。这告诉我们，对于像 Stephanie 这样的高风险患者，我们需要特别关注他们的代谢健康。

预防计划

尽管如此，对于像斯蒂芬妮这样具有极高遗传风险的患者，我仍然保持谨慎乐观的态度。阿尔茨海默病预防的概念仍然相对较新；我们只是开始了解可能在这方面取得的成就的冰山一角。随着我们对这种疾病的认识越来越深入，我们的治疗和干预方法可以变得更加复杂和有效。

实际上，我认为我们对于预防阿尔茨海默病的了解要比预防癌症更多。我们预防癌症的主要工具是不吸烟并保持新陈代谢的健康，但这只是一个非常笼统的方法，只能带我们走得这么远。我们仍然需要积极筛查，并希望我们能在癌症发展之前找到任何可能的癌症。对于阿尔茨海默病，我们有更多的预防工具和更好的诊断方法。如果我们仔细观察，相对容易发现认知能力下降的早期迹象。我们也对遗传因素有了更多的了解，包括那些至少部分抵消高风险基因如 APOE e4 的因素。

由于新陈代谢在像斯蒂芬妮这样的高风险e4患者中起着如此重要的作用，我们的第一步是解决他们可能存在的任何代谢问题。我们的目标是改善葡萄糖代谢、炎症和氧化应激。对于像她这样的人，一个可能的建议是转向地中海式饮食，依赖更多的单不饱和脂肪和较少的精制碳水化合物，此外还要定期摄入富含脂肪的鱼类。有一些证据表明，补充含有鱼油中的ω-3脂肪酸DHA可能有助于维持大脑健康，特别是对于e4/e4携带者。由于e4引起的代谢变化和血脑屏障功能障碍，可能需要更高剂量的DHA。

这也是一个减少碳水化合物摄入的饮食可能提供真正功能优势的领域之一：当人们处于酮症状态时，他们的大脑依赖于酮体和葡萄糖的混合物作为燃料。阿尔茨海默病患者的研究发现，尽管他们的大脑对葡萄糖的利用能力降低，但它们对酮体的代谢能力并不下降。因此，将大脑的燃料来源从仅限于葡萄糖转变为葡萄糖和酮体可能是有意义的。一项随机对照试验的系统性回顾发现，酮疗法改善了轻度认知障碍和早期阿尔茨海默病患者的一般认知能力和记忆力。可以将其视为一种灵活燃料策略。

在斯蒂芬妮的案例中，她不仅戒掉了添加糖和高度精制的碳水化合物，还戒掉了酒精。关于酒精与阿尔茨海默病的关系，目前仍存在一些争议：一些证据表明，酒精可能在一定程度上对阿尔茨海默病具有保护作用，而其他证据显示，过量饮酒本身就是该疾病的危险因素，而 e4 基因携带者可能更容易受到酒精的有害影响。我倾向于谨行事，斯蒂芬妮也是如此。

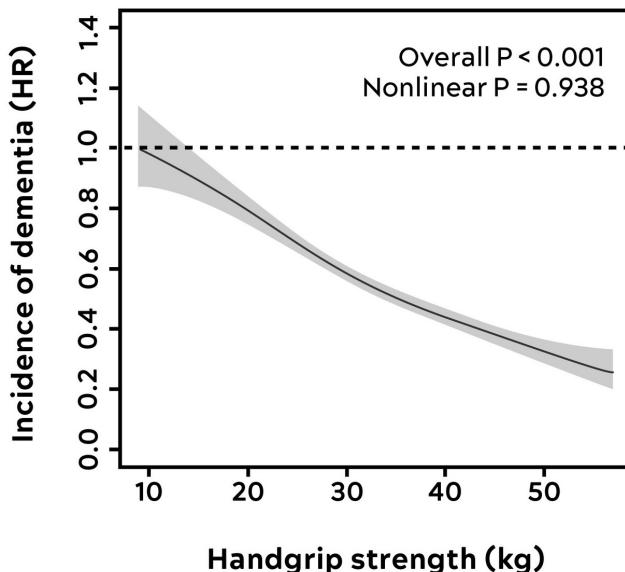
我们预防工具箱中最强大的项目是运动，它对阿尔茨海默病的风险有双重影响：它有助于维持葡萄糖稳态，并改善我们的血管健康。所以除了改变斯蒂芬妮的饮食，我们还让她重新开始进行定期的运动计划，重点是稳定的耐力运动，以提高她的线粒体效率。这也有一个附带好处，就是帮助管理她因压力而过高的皮质醇水平；压力和焦虑

相关的风险在女性中似乎更为显著。正如我们将在第11章中看到的那样，耐力运动产生的因素直接作用于负责认知和记忆的大脑区域。它还有助于降低炎症和氧化应激。

力量训练可能同样重要。一项研究调查了英国近50万名患者，发现握力强度是整体力量的良好代表，与痴呆发病率呈强烈的负相关（见图8）。握力强度最低的人群（即最弱者）患痴呆的发病率比最高四分位数的人群高出72%。研究人员发现，即使在调整了年龄、性别、社会经济地位、糖尿病和癌症等疾病、吸烟以及睡眠模式、步行速度和看电视时间等生活方式因素等常见混杂因素后，这种关联仍然存在。而且似乎没有上限或“平台”存在于这种关系中；一个人的握力越大，患痴呆的风险就越低。

这些发现很容易被忽视，原因与我们对流行病学持怀疑态度的原因相同。但与营养学中的流行病学不同（在第14章中会更详细介绍），将力量和心肺健康与降低神经退行性风险联系起来的流行病学研究在方向和程度上如此一致，以至于我对运动的力量的怀疑，迄今为止已经逐渐消失。我现在告诉患者，运动是我们在神经退行性预防工具箱中拥有的最好工具。（我们将在第11章和第12章中详细探讨这个问题。）

Figure 8. Association of Handgrip Strength with Dementia Incidence



来源：Esteban-Cornejo 等人（2022 年）。

这张图显示了随着握力增强，痴呆发病率的下降。请注意，数据以相对于最弱组的危险比例呈现；例如， $0.4 = 40\%$ 。因此，握力为 40 公斤的人患痴呆的风险约为握力为 10 公斤的人的 40%。

睡眠也是对抗阿尔茨海默病的一种非常强大的工具，我们将在第16章中看到。睡眠是我们大脑自我修复的时候；当我们处于深度睡眠时，我们的大脑基本上在“清理房子”，清除我们神经元之间可能积累的细胞内废物。睡眠中断和睡眠质量差可能增加患痴呆症的风险。如果睡眠质量差伴随着高压力和升高的皮质醇水平，就像斯蒂芬妮的情况一样，这几乎是风险的乘数，因为它会导致胰岛素抵抗和同时损害海马体。此外，高皮质醇血症（由于压力导致的过多皮质醇）会影响褪黑激素的释放，褪黑激素通常向我们的大脑发出信号，告诉我们是时候去睡觉了（这也可能有助于预防神经元丢失和认知障碍）。因此，解决斯蒂芬妮的睡眠困难是非常紧急的。她的离婚和工作情况几乎让她在任何一个晚上都无法连续睡眠超过四个小时。

另一个有些令人惊讶的风险因素是听力丧失。研究发现，听力丧失与阿尔茨海默病明显相关，但它不是直接的症状。相反，听力丧失似乎与认知衰退有因果关系，因为听力丧失的人倾向于退缩并与他人互动减少。当大脑缺乏输入时，比如听觉输入，它会萎缩。听力丧失的患者错过了社交、智力刺激和与他人的联系；给他们配戴助听器可能有助于缓解一些症状。目前这只是一个假设，但正在进行的临床试验ACHIEVE（老年人衰老和认知健康评估）正在对其进行测试。

尽管抑郁症也与阿尔茨海默病相关，但它似乎更多是一种症状，而不是疾病的风险因素或驱动因素。然而，治疗轻度认知障碍或早期阿尔茨海默病患者的抑郁症似乎有助于减轻其他一些认知衰退症状。

刷牙和使用牙线可能会帮助减少系统性炎症，可能降低患阿尔茨海默病的风险。（没听错，就是牙线。）越来越多的研究发现口腔健康，尤其是牙龈组织的状态与整体健康有关。研究人员发现，一种名为牙龈炎链球菌的微生物特别容易引起牙龈疾病，会导致炎症标志物如IL-6水平大幅增加。更奇怪的是，牙龈炎链球菌也出现在患有阿尔茨海默病的患者的大脑内，尽管科学家们并不确定这种细菌是否直接导致痴呆症，纽约大学牙科健康教授帕特里夏·科比博士指出。然而，这种关联太强大，不能被忽视。

（此外，良好的口腔健康与整体健康密切相关，尤其是心血管疾病风险，所以我比以前更加重视使用牙线和牙龈健康。）

对于防止痴呆症（以及动脉粥样硬化）的思考，我最近的一个想法是使用干蒸桑拿。直到2019年左右，我对将桑拿使用与大脑和心脏健康联系起来的数据非常怀疑。然而，我在这些文献中花费的时间越多，我就越相信其益处的重要性、研究的一致性以及提供合理性的机制。我对于经常使用桑拿能否降低患阿尔茨海默病的风险并不像我对于运动能够做到这一点那样自信，但我比开始时更有信心。我从文献中得出的最好解释是，每周至少四次，每次至少二十分钟，温度在179华氏度（82摄氏度）或更高的干蒸桑拿似乎是降低患阿尔茨海默病风险约65%（以及动脉粥样硬化风险50%）的最佳选择。

在研究中显示，其他一些潜在干预措施可能会降低同型半胱氨酸水平，如维生素 B，同时优化ω-3 脂肪酸。较高的维生素 D 水平与 e4/e4 患者的记忆力更好相关，但从当前的文献中很难知道这是否意味着补充维生素 D 会降低患阿尔茨海默病的风险。正如前面提到的，对于处于围绝经期到绝经期过渡期的女性，激素替代疗法似乎很有希望，特别是对于至少有一个 e4 基因副本的女性。

—

阿尔茨海默病最可怕的一点是：2.0 医学无法帮助我们。在诊断的时候，也就是 Medicine 2.0 介入的时候，对于大多数阿尔茨海默病患者来说，已经接近了无法挽回的阶段，几乎没有什可以做的。一旦诊断出痴呆症，要减缓甚至逆转它是极其困难的（尽管我们对此并不确定）。因此，我们被迫离开我们熟悉的、承诺确定性的医学领域，拥抱 Medicine 3.0 的预防和风险降低的概念。

就目前而言，阿尔茨海默病是我们在成为百岁老人的道路上必须绕过的最后一位骑士；它是我们面临的最后一个障碍。通常情况下，它在晚年被诊断出来，而且百岁老人即使患有该病，也是在晚年才发展出来。我们越长时间不患痴呆症，我们就有更好的机会活得更久，而且身体更健康。（记住，认知是健康寿命的三个关键因素之一。）但在科学找到更有效的治疗方法之前，预防是我们唯一的选择。因此，我们需要采取非常早期和全面的方法来预防阿尔茨海默病和其他形式的神经退行性疾病。

总体上，我们的策略应基于以下原则：

1. 对心脏有益对大脑也有益。也就是说，血管健康（指低 apoB、低炎症和低氧化应激）对大脑健康至关重要。
2. 对肝脏（和胰腺）有益的东西对大脑也有益。代谢健康对大脑健康至关重要。
3. 时间至关重要。我们需要早早考虑预防措施，而且基因上的不利因素越多，你就需要更加努力并尽早开始。与心血管疾病一样，我们需要玩一个非常长的游戏。
4. 预防认知衰退的最大工具是运动。我们已经谈论了很多关于饮食和新陈代谢的内容，但运动似乎以多种方式（血管、代谢）来保护大脑健康；我们将在第三部分详细介绍，但大量运动是我们阿尔茨海默病预防计划的基础。

我对未来有很大的希望，我们将更多地了解如何预防和治疗各种形式的痴呆症。但这需要科学家们对这种疾病进行艰苦的研究和创造性思考，对新理论和方法进行重大投资，更加关注预防策略，并且需要像斯蒂芬妮这样的患者勇敢面对这个最令人恐惧、最不为人所理解的问题。

[跳过注释](#)

* 你可能还记得第 7 章中提到，钙化是动脉粥样硬化损伤的修复过程的一部分。

第三部分

第十章

战术思维

为自己建立一个适合的原则框架

吸收有用的，舍弃无用的，并加入属于自己的特色。

—李小龙

在 19 世纪中叶，一位名叫斯坦尼斯拉斯·坦舒的法国医生观察到癌症在欧洲快速发展的城市中变得越来越普遍。工业革命正在全速推进，以难以想象的方式改变着社会。他看到了两者之间的联系：“癌症，就像疯狂一样，似乎随着文明的进步而增加。”

他的预见是准确的。最终，癌症以及心脏病、2 型糖尿病和痴呆症（以及其他一些疾病）被统称为“文明病”，因为它们似乎与欧洲和美国的工业化和城市化同步蔓延。

这并不意味着文明在某种程度上是“坏的”，我们都需要回到狩猎采集者的生活方式。我宁愿生活在我们现代的世界里，担心丢失我的iPhone或错过飞机，也不愿忍受我们的祖先在数千年间所遭受的猖獗疾病、随机暴力和无法无天（而且在我们世界的某些地区人们仍然经历这些）。但是，尽管现代生活延长了我们的寿命并改善了生活水平，但它也创造了一些条件，以某种方式限制了我们的长寿。

我们面临的难题是，过去一两个世纪里，我们的环境在几乎各个方面都发生了巨大变化 - 我们的食物供应和饮食习惯，我们的活动水平，以及我们社交网络的结构 - 而我们的基因几乎没有改变。我们在第6章中看到了一个典型的例子，即果糖在我们的饮食中所扮演的角色的变化。很久以前，当我们主要通过水果和蜂蜜摄入果糖时，它使我们能够将能量储存为脂肪，以在寒冷的冬天和匮乏的时期生存下来。果糖是我们的朋友。现在，我们的饮食中果糖过度丰富，其中大部分以液

体形式存在，这扰乱了我们的新陈代谢和整体能量平衡。我们很容易摄入比我们的身体安全处理的果糖热量要多得多。

我们创造的这个新环境在我们的饮食（长期而非急性地），我们的运动（或者不运动），我们的睡眠（或者不睡眠）以及对我们情绪健康的整体影响方面潜在地具有毒性（只需在社交媒体上花几个小时）。它对我们进化的基因组来说就像机场对希波克拉底来说一样陌生。再加上我们新发现的能够在过去会杀死我们的流行病、伤害和疾病中存活下来的能力，几乎等于对自然选择的蔑视。我们的基因不再适应我们的环境。因此，如果我们要在这个新的危险世界中适应和繁荣，我们必须在策略上狡猾。

这就是为什么我们在前面的两百页中导航了我们的目标和策略。为了知道该做什么，我们需要全面了解我们的对手，就像阿里了解弗尔曼一样。到现在为止，我们应该对我们的策略有相当好的理解。希望我至少给了你一些了解，帮助你了解那些使我们易患某些疾病的生物机制，以及这些疾病的发展过程。

现在是时候探索我们的策略了，我们将尝试通过哪些手段和方法来应对这个陌生而有时危险的新环境。我们将如何超越我们过去的期望，过上我们最好的额外几十年？在我们变老的过程中，我们可以采取哪些具体行动来降低疾病和死亡的风险，提高生活质量？

在医学3.0中，我们有五个战术领域，可以改变一个人的健康状况。第一个是运动，我认为它在寿命和健康寿命方面的影响是最强大的。当然，运动不仅仅是一件事，所以我将其分解为有氧效率、最大有氧输出（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）、力量和稳定性等组成部分，我们将在更详细地讨论这些内容。接下来是饮食或营养，或者我更喜欢称之为营养生物化学。第三个领域是睡眠，在医学2.0中直到最近才受到足够重视。第四个领域涵盖了一系列管理和改善情绪健康的工具和技术。我们的第五个和最后一个领域包括医生在医学院及以后学习到的各种药物、补充剂和激素。我将它们归为一个称为外源分子的桶中，意思是它们摄入的来自体外的分子。

在这一部分，我不会过多地讨论外源分子，除了我已经特别提到的那些（例如，降脂药物、雷帕霉素和二甲双胍，这种正在测试其可能的长寿效果的糖尿病药物）。相反，我想专注于其他四个领域，这些领域在医学院或住院医师培训中实际上没有被涵盖，甚至没有被提及。我们对运动、营养、睡眠或情绪健康几乎一无所知。这种情况可能在慢慢改变，但如果今天有些医生了解这些事情，并且实际上能够帮助你，那很可能是因为他们自己主动寻求了这些信息。

乍一看，我们的一些策略可能显得有些明显。运动。营养。睡眠。情绪健康。当然，我们希望优化所有这些方面。但魔鬼（或者对我来说，是乐趣）在于细节。我们应该以何种方式进行锻炼？我们将如何改善我们的饮食？我们如何睡得更长更好？

在这些情况下，虽然总体目标是明确的，但具体细节和细微差别并不清楚。我们的选择几乎是无限的。这要求我们真正深入挖掘，并找出如何制定有效的战术计划，并在需要时能够改变方向。我们必须深入挖掘，超越显而易见的事实。

什么构成有效的战术？

我喜欢通过车祸的例子来解释这一点，这也是我小小的痴迷。根据国家公路交通安全管理局的数据，车祸每十二分钟就夺走一人的生命，而我相信，通过适当的战略，其中相当多的死亡是可以预防的。

我们能做些什么来减少在驾驶过程中死亡的风险？当车祸似乎如此随机时，我们是否能够避免车祸呢？

我们已经知道的明显策略：系好安全带，不要在开车时发短信（对许多人来说似乎很困难），不要酒后驾车，因为酒精是造成三分之一死亡的因素。汽车死亡统计数据显示，近 30% 的死亡案例涉及超速。这些都是有帮助的提醒，但并不令人惊讶或有深入见解。

辨识危险点是制定良好策略的第一步。我几乎自动地认为高速公路会成为最危险的驾驶地点，因为涉及高速行驶。但几十年的汽车事故数据显示，事实上，很高比例的死亡案例发生在交叉口。作为驾驶员，最常见的被杀死的方式是被另一辆车从左侧撞击，即司机一侧，对方闯红灯或以高速行驶。通常是 T 型撞击或侧面撞击，而且经常死亡的驾驶员并非肇事者。

好消息是，在十字路口我们有选择的机会。我们有主动权。我们可以决定何时驶入十字路口。这给了我们一个机会来制定具体的策略，试图避免在十字路口发生碰撞。我们最关注的是从左侧驶来的车辆，朝向我们驾驶员的一侧门，所以我们应该特别注意那一侧。在繁忙的十字路口，先向左看，然后向右看，再向左看一次是有道理的，以防我们第一次看漏了什么。一个现在是长途卡车司机的高中朋友也同意：在进入任何十字路口之前，即使他有优先通行权（即绿灯），他总是先向左看，然后向右看，特别是为了避免这种类型的碰撞。而且要记住，他开的是一辆巨大的卡车。

现在我们有一个具体的、可行的策略，每次开车都可以使用。即使不能保证我们百分之百安全，但它以一种小但可证明的方式降低了我们的风险。更好的是，我们的策略具有杠杆效应：相对较小的努力可以产生潜在的显著风险降低。

我们以相同的方式处理我们的策略，从模糊和一般的到具体和有针对性的。我们使用数据和直觉来确定我们的努力应该集中在哪里，并通过反馈来确定什么是有成效的和无效的。而即使是看似微小的调整，如果随着时间的推移不断累积，也可以产生显著的优势。

我的车祸类比可能看起来有点离题，但实际上与我们追求长寿的情况并没有那么不同。汽车在我们的社会中无处不在，是一种环境危害，我们需要学会与之共存。同样，在我们变老的过程中，为了保持健康，我们必须学会在一个充满了越来越多危险和健康风险的世界中航行。在本书的第三和最后一部分中，我们将探讨各种方法来减轻或消除这些风险，并改善和延长我们的健康寿命，并将它们应用于每个独特的患者。

我们最复杂的两个战术领域是营养和运动，我发现大多数人需要在这两个领域做出改变，很少只是其中一个。当我评估新的患者时，我总是问三个关键问题：

- a. 他们是过度营养还是营养不足？也就是说，他们摄入的卡路里是过多还是过少？
- b. 他们肌肉不足还是肌肉充足？
- c. 他们是否新陈代谢健康？

毫不奇怪，过度营养和新陈代谢不良的人之间存在很高的重叠度，但我也治疗过许多体型瘦削的患者出现新陈代谢问题。然而，几乎总是新陈代谢不良与肌肉不足同时存在，这说明了营养和运动之间的相互作用。

我们将在更详细的情况下讨论所有这些不同的情况，但简单来说，这就是为什么协调我们所采用的所有不同战术干预措施之间的重要性。例如，对于一个过度营养的患者，我们希望找到一种方法来减少他们的热量摄入（正如您将在第 15 章中看到的那样，有三种方法可以做到这一点）。但是，如果他们也存在肌肉不足，这是很常见的，我们要小心确保他们仍然摄取足够的蛋白质，因为目标不是减肥而是脂肪减少并伴随肌肉增长。这可能会变得复杂。

我们的战术领域之间没有完全分离。例如，在第16章中，我们将看到睡眠对我们的胰岛素敏感性、运动表现（以及情绪健康）有巨大影响。话虽如此，对于大多数患者，我会非常关注他们的健身和营养，这两者密切相关。我们在决策和制定策略时严重依赖数据，包括静态生物标志物如甘油三酯和肝功能测试，以及动态生物标志物如口服葡萄糖耐量试验，以及人体测量数据如身体组成、内脏脂肪组织、骨密度和瘦体重的数据。

你即将阅读的大部分内容与我每天与患者讨论的内容相似。我们谈论他们的目标，以及支撑我们策略的科学依据。当涉及到具体的策略时，我给予他们指导，帮助他们制定自己的行动计划。我几乎从不为他们写出一份盲目遵循的处方。我的目标是赋予他们采取行动来改善他们的健身、营养、睡眠和情绪健康的能力。

（请注意，对于这些事情中的大多数，我实际上甚至不需要一张处方笺。）但行动部分是他们的责任；这些事情大多数都不容易。它需要他们改变自己的习惯并付出努力。

以下内容不是一个盲目遵循的逐步计划。每个人都沒有一种适用的通用解决方案。提供非常详细的运动、饮食或生活方式建议需要个体反馈和迭代，这是我无法在一本书中安全或准确完成的。相反，我希望你能学到一个管理你的运动、营养、睡眠和情绪健康的框架，这将比任何关于每个人必须摄入多少克这种或那种宏量营养素的广泛处方更有帮助。我相信这代表了我们目前能做到的最好，基于我们对相关科学的当前理解和我的临床经验（这就是“艺术”的地方）。我不断地调整、实验、改变自己的日常计划和患者的计划。而我的患者们本身也在不断变化。

我们不受任何特定意识形态、思想流派或任何标签的约束。我们不是“减肥饮食”或“低脂饮食”，我们不会以有氧训练为代价而忽视力量训练，反之亦然。我们广泛涉猎，挑选和测试对我们有用的策略。我们愿意改变我们的想法。例如，我曾经建议我的一些患者进行长时间的仅饮水禁食，并且我自己也实践过。但是我不再这样做了，因为我确信其缺点（主要与肌肉流失和营养不良有关）超过了其代谢益处，除了我最过度营养的患者之外。我们根据我们不断变化的需求和对最佳科学的不断理解来调整我们的策略。

我们唯一的目标是活得更久、活得更好-超越寿命。为了做到这一点，我们必须改写那么多人在我们之前经历过的衰退叙事，并制定一个计划，使每个十年都比前一个更好。

*从急性角度来看，由于冷藏和食品加工的进步以及防止有毒物质被用于食品的法规，我们的食品供应比以往任何时候都更安全。然而，从慢性角度来看，情况就不太乐观了（请参阅第 15 章）。

第 11 章

运动

最强大的长寿药物

我从来没有在拳击比赛中赢过一场，我总是在准备中赢得胜利。

—穆罕默德·阿里

几年前，我的朋友约翰·格里芬向我提出了一个关于他应该如何锻炼的问题：他应该多做有氧运动还是多做力量训练？我有什么看法？

"我对外界所有矛盾的信息感到非常困惑，"他写道。

在他看似简单的问题背后，我听到了他的求助。约翰是一个聪明的人，思维敏锐，但他也被“专家”们提倡这种或那种锻炼方式的矛盾建议所困扰。他无法弄清楚自己在健身房里应该做什么，以及为什么要这样做。

这是在我重新全职从事医学之前。当时，我沉浸在营养研究的世界中，这个领域比运动科学更令人困惑，充斥着相互矛盾的发现和凭薄弱数据支持的热情信条。鸡蛋是好还是坏？咖啡呢？这也让我疯狂。

我开始打字回复，并继续写下去。当我按下发送键时，我已经写了接近两千字，比他要求的要多得多。那个可怜的家伙只是想要一个快速的答案，而不是一份备忘录。我也没有停下来。后来，我将那封电子邮件扩展成了一份长达一万字的长篇演讲，最终发展成了你手中拿着的这本书。[*1]

显然，约翰的问题触发了我。并不是因为我对力量训练或耐力训练有特别的热衷，我两者都做过很多。我对他的问题的二元性作出了反应。如果你还没有弄明白，我不喜欢我们将这些复杂、微妙、至关重要的问题简化为简单的二选一。有氧运动还是力量训练？低碳水化合物还是植物为基础的饮食？橄榄油还是牛油？

我不知道。我们真的必须要站队吗？

这个问题，在营养章节中我们还会再次看到，就是我们有这种将一切都变成一种宗教战争的需求，争论哪一种才是唯一真正的教派。一些专家坚称力量训练优于有氧运动，而同样数量的专家则坚持相反的观点。这场争论无休止，也毫无意义，将科学牺牲在倡导的祭坛上。问题在于我们用一种过于狭隘的视角来看待这些极其重要的生活领域——运动，以及营养。这不仅仅是关于你更喜欢健身房的哪一边，它比那更为重要。

比我们在本书中讨论的任何其他战术领域都要多，锻炼对于决定你未来生活的方式具有最大的影响力。有大量的数据支持这样的观点，即即使进行相对较少的锻炼也能延长你的寿命数年。它延缓了慢性疾病的发作，几乎在各个方面都如此，而且在延长和改善健康寿命方面也非常有效。它不仅可以逆转身体衰退，这一点我想可能是显而易见的，而且还可以减缓或逆转认知衰退。（在情绪健康方面也有好处，尽管这些很难量化。）

因此，如果你只根据阅读本书采纳一套新的习惯，那一定是在运动领域。如果你目前已经在锻炼，你可能会想重新考虑和修改你的计划。如果运动目前不是你生活的一部分，你并不孤单——77%的美国人口和你一样。现在是改变的时候。就在现在。即使每天只有一点点的活动也比没有好得多。从每周零运动到每周只有九十分钟的运动可以将你死于各种原因的风险降低 14%。很难找到一种药物可以做到这一点。

因此，对于像我朋友约翰·格里芬问我的这样的问题，我的答案是肯定的。是的，你应该做更多的有氧运动。是的，你应该举更多的重量。

在另一方面，如果你是像我这样从幼儿园开始就一直在锻炼的人，我向你保证，这些章节将为你提供关于如何更好地安排你的计划的见解——不是为了达到更快的马拉松成绩或在健身房里炫耀，而是为了过上更长寿、更美好的生活，最重要的是，一种可以在晚年继续享受体育活动的生活。

显然，锻炼对你有好处并不是什么新鲜事，就像如果你喉咙痛了，鸡汤也是有好处的。但很少有人意识到它的影响有多深远。一项又一项的研究发现，经常锻炼的人比久坐不动的人寿命长达十年之久。习惯性跑步和骑车的人不仅寿命更长，而且身体更健康，与代谢功能障碍相关的疾病发生率更低。对于那些不习惯锻炼的人来说，你很幸运：锻炼的好处从零以上的任何活动开始，甚至是快步走，然后逐渐增加。就像几乎任何饮食都比只吃快餐要好得多一样，几乎任何锻炼都比久坐不动要好。

尽管我和我的医学院同学几乎没有学到关于运动的知识，更不用说如何向患者“开处方”了，但是 Medicine 2.0 至少认识到了运动的价值。不幸的是，这些建议很少超出一般性的建议，即多动一点，少坐一会儿。美国政府的身体活动指南建议“活跃的成年人”每周至少进行 30 分钟的“中等强度有氧运动”（或者总共 150 分钟）。此外，还应该进行两天的力量训练，针对“所有主要肌肉群”。

想象一下，如果医生对癌症治疗如此模糊不清：

医生：史密斯女士，很抱歉不得不告诉您，您患有结肠癌。

史密斯女士：这太糟糕了，医生。我该怎么办？

医生：你需要进行化疗治疗。

史密斯女士：什么样的化疗？多大剂量？多久一次？持续多久？副作用如何？

医生： $\text{\textbackslash}(\text{\texttt{v}})\text{/}$

我们需要更具体的指导来帮助我们实现目标，并以高效而安全的方式做到这一点。但首先，我想花一些时间探讨为什么运动如此重要，因为我发现围绕它的数据非常有说服力。当我与我的患者分享这些数据时，他们很少对高有氧适应性和力量与更长的寿命和健康寿命相关联这一事实感到惊讶，但他们总是对这种好处的巨大程度感到惊讶。运动的数据告诉我们，越多运动，我们就会越好。

让我们从心肺或有氧适应性开始。这意味着您的身体能够有效地将氧气输送到肌肉，并且您的肌肉能够有效地提取氧气，使您能够长跑（或步行）或骑车或游泳长距离。它还在日常生活中发挥作用，表现为体力。您的有氧适应性越好，您就会有更多的能量去做您喜欢的任何活动，即使您最喜欢的活动是购物。

原来，以 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 为衡量标准的最高有氧心肺适应能力可能是寿命最有力的指标。 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 代表一个人能够利用氧气的最大速率。这自然是在一个人以基本上达到他们的极限努力水平进行运动时测量的。（如果你曾经做过这个测试，你就会知道它有多么不愉快。）你的身体能够利用的氧气越多，你的 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 就越高。

我们的人体有着惊人的应对能力。假设我只是坐在沙发上看电影。在休息时，与我体型相似的人可能每分钟需要大约 300 毫升的氧气，以产生足够的 ATP，这是我们细胞的化学“燃料”，用于执行所有必要的生理功能，以保持生命活动并观看电影。这是一个相当低的能量需求水平，但如果我走出去在附近慢跑，能量需求就会增加。我的呼吸加快，心率加快，以帮助我从呼吸的空气中提取和利用更多的氧气，以保持肌肉工作。在这个强度水平下，与我体型相似的人可能每分钟需要 2500 到 3000 毫升的氧气，

比我坐在沙发上时增加了八到十倍。现在，如果我尽可能快地跑上一个山坡，我的身体对氧气的需求将进一步增加：4000毫升，4500毫升，甚至5000毫升或更多，这取决于速度和我的健康状况。我越健康，我就能消耗更多的氧气来产生ATP，我就能越快地跑上那座山坡。

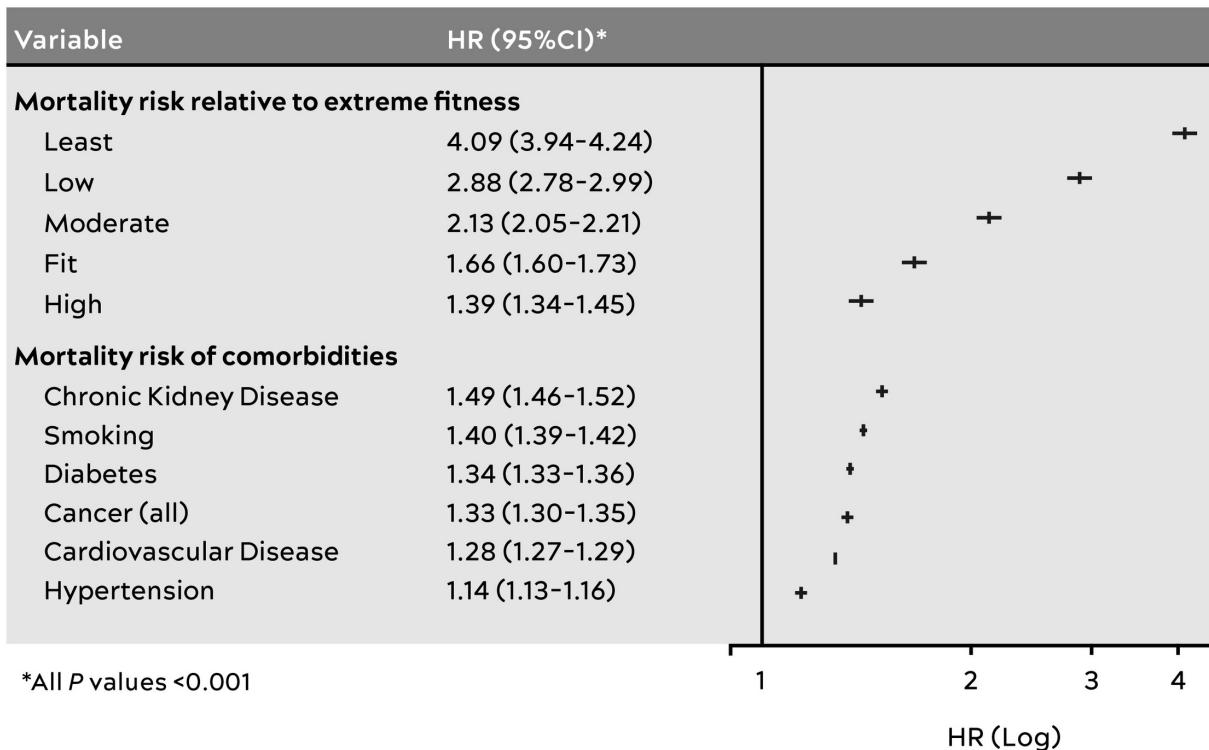
最终，我将达到一个点，无法通过依赖氧气途径产生更多能量，我将被迫转向效率更低、可持续性更差的发电方式，比如短跑中使用的方式。在这个努力程度下使用的氧气量代表了我的最大摄氧量（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）。（在那之后不久，我将“失败”，意味着我无法以那个速度继续跑上山。） $\text{VO}_2 \text{ max}$ 通常以每公斤体重每分钟使用的氧气体积来表示。一个平均45岁的男人的 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 大约为40毫升/千克/分钟，而一名顶级耐力运动员可能会达到60多分以上。另一方面，一个三四十岁的不健康人可能在 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 测试中只得到20多分，根据梅奥诊所的运动生理学家和研究员迈克·乔伊纳的说法，他们根本无法跑上那座山。[*2]一个人的 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 越高，他们就能消耗更多的氧气来产生ATP，骑车或跑步的速度就越快，总之，他们能做的事情就越多。

这个数字不仅与运动员相关，而且与寿命高度相关。《美国医学会杂志》（JAMA）2018年的一项研究跟踪了超过120,000人，发现较高的最大氧耗量（通过跑步机测试测量）与全面降低死亡率相关。最健康的人死亡率最低，差距令人惊讶。想象一下：吸烟者的全因死亡风险比不吸烟者高40%，表示为危险比（HR）为1.40。这项研究发现，年龄和性别相对于平均水平（即位于第25至50百分位数之间）的人的最大氧耗量低于顶部四分位数（第75至97.6百分位数）的人，其全因死亡风险是后者的两倍。因此，心肺健康状况不佳相对于吸烟而言，具有更高的死亡风险。

这只是个开始。在年龄组中， $\text{VO}_2 \text{ max}$ 处于最低四分之一的人（即最不健康的25%）死亡的可能性几乎是处于最高四分之一的人的四倍，也是处于顶级水平（前2.3%）的人的五倍。这太惊人了。这些好处不仅限于最健康的人；根据这项研究，即使只是从最低25%的人提升到第25%至50%的百分位数（例如，从最不健康到低于平均水平），也意味着你将将死亡风险减少了近一半。

这些结果在一项更大规模、更近期的研究中得到了确认，该研究发表于2022年的《美国心脏病学院杂志》，研究对象为75万名年龄在30至95岁之间的美国退伍军人（见图9）。这是一个完全不同的人群，包括男性和女性以及各个种族，然而研究人员发现了一个几乎相同的结果：最不健康的20%的人与同龄同性别群体中最健康的2%的人相比，死亡风险增加了4.09倍。即使是中等健康水平（40%至60%的百分位数），该研究发现其全因死亡风险仍然是最健康群体的两倍以上。研究人员总结道：“不健康的身体状况比任何心脏病风险因素都带来更大的风险。”

Figure 9. Mortality Risk For Non-Elite Fitness and Select Comorbidities



来源：Kokkinos 等人（2022 年）

这个表格表达了不同健康水平相对于同龄同性中 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 前 2% (“极限健康”) 的人群的全因死亡风险，以及与各种共病症（即有病与无病的人群）相比的全因死亡风险。健康水平按百分位划分：最低（低于 20% 百分位）；低（21% 至 40% 百分位）；中等（41% 至 60% 百分位）；健康（61% 至 80% 百分位）；高（81% 至 97% 百分位）。

当然，这里几乎肯定存在混杂因素，就像所有观察性研究一样，包括营养研究。但至少有五个因素[*3]增加了我对这种关系至少部分因果性的信心。首先，效应大小非常大。其次，数据在许多不同人群的多个研究中一致且可重复。第三，存在剂量依赖性反应（你越健康，寿命越长）。第四，这种效应在生物学上是非常合理的，通过运动对寿命和健康寿命的已知作用机制。第五，几乎所有关于人类运动的实验数据都表明它有助于改善健康。

正如 JAMA 研究的作者所得出的结论，“心肺适应性与长期死亡率呈负相关，没有观察到受益上限[我强调]极高的有氧适应性与最高的生存率相关。”

从这些数据来看，我不能告诉你，仅仅拥有较高的最大摄氧量 ($\text{VO}_2 \text{ max}$) 就能抵消你的高血压或吸烟习惯，尽管这些危险比可能暗示了这一点。没有随机对照试验，我

们无法确定，但我有很高的把握，拥有更高的最大摄氧量（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）对你的整体健康和寿命比拥有较低的最大摄氧量（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）更有益。毫无疑问。

更好的消息是，通过训练可以提高最大摄氧量（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）。我们可以在这个健康指标上取得很大的进步，正如我们将看到的。

—

长期以来，有氧运动能力与寿命之间存在着密切的关联已经被广泛认知。也许会让你感到惊讶，就像我一样，了解到肌肉与长寿之间的相关性几乎同样强大。一项为期十年的观察性研究涉及了约4500名五十岁及以上的受试者，发现肌肉质量较低的人在研究期间的死亡风险比对照组高40%至50%。进一步的分析揭示出，重要的不仅仅是肌肉质量，更重要的是肌肉的力量，即其产生力量的能力。仅仅在健身房锻炼胸肌或二头肌是不够的，这些肌肉还必须强壮。它们必须能够产生力量。肌肉力量较低的受试者死亡风险增加一倍，而那些肌肉质量和/或肌肉力量较低，并且伴有代谢综合征的受试者，其全因死亡风险增加3至3.33倍。

力量甚至可能超过心肺健康，至少一项研究表明。研究人员对大约 1500 名年龄超过四十岁且患有高血压的男性进行了约 18 年的跟踪研究，发现即使一个男性在心肺健康的下半部分，如果他在力量方面处于前三分之一的群体中，他的全因死亡风险仍然几乎低了 48%，相比之下，如果他在力量方面处于群体的后三分之一。 [*4]

这与最大摄氧量（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）的情况几乎相同：你越健康，死亡风险越低。再次强调，没有其他干预措施，无论是药物还是其他方式，能够与这种益处相媲美。运动对于衰老疾病（四骑士）非常有效，以至于经常被比作药物。

约翰·约阿尼迪斯（John Ioannidis）是一位斯坦福科学家，喜欢提出引人注目的问题，他决定从字面上测试这个比喻，对比运动研究和药物研究进行了并行比较。他发现，在许多随机临床试验中，基于运动的干预措施在降低冠心病、糖尿病前期或糖尿病以及中风的死亡率方面表现得和多种药物类别一样好甚至更好。

更好的是：您不需要医生为您开处方来进行运动。

我认为，其中很大一部分效果可能与改善的机械性有关：运动强化心脏并帮助维持循环系统的功能。正如我们将在本章后面看到的那样，它还改善了线粒体的健康状况，线粒体是我们细胞中产生能量的重要小器官（还有其他功能）。这反过来又改善了我们代谢葡萄糖和脂肪的能力。拥有更多的肌肉质量和更强壮的肌肉有助于支撑和保护身体，同时也维持代谢健康，因为这些肌肉能够高效地消耗能量。列举的例子还有很多，但简单来说，运动可以让人类的“机器”在更长时间内表现得更好。

在更深层次的生化水平上，运动确实像药物一样起作用。更准确地说，它促使身体产生自身的内源性药物类化学物质。当我们运动时，我们的肌肉会产生被称为细胞因子的分子，这些分子向我们身体的其他部分发送信号，帮助加强我们的免疫系统，并刺激新肌肉和更强壮的骨骼的生长。耐力运动，如跑步或骑自行车，有助于产生另一种强效分子，称为脑源性神经营养因子（BDNF），它改善了海马体的健康和功能，海马体是大脑中对记忆起着重要作用的部分。运动有助于保持大脑血管的健康，并可能有助于保持大脑体积。这就是为什么我认为运动是对患有发展阿尔茨海默病风险的患者（如我们在第9章中遇到的携带高风险阿尔茨海默病基因的斯蒂芬妮）特别重要的工具之一。

运动对寿命的有效性的数据几乎是无可辩驳的，这在所有人类生物学中都可以找到。然而，我认为运动在保持健康寿命方面甚至比延长寿命更有效。这里的硬证据较少，但我相信只要正确应用，运动就能发挥其魔力。我告诉我的患者，即使运动会缩短你的寿命一年（事实上并不会），纯粹出于健康寿命的好处，尤其是在中年及以后，它仍然是值得的。

衰老的主要特征之一是我们的身体能力逐渐减弱。我们的心肺适应能力因各种原因而下降，首先是由于最大心率降低导致的心脏输出减少。随着每个十年的过去，我们失去力量和肌肉质量，我们的骨骼变得脆弱，关节变得僵硬，我们的平衡能力也下降，这是许多男性和女性通过从梯子上摔下来或从路边下车时发现的一个事实。

根据海明威的说法，这个过程分为两种方式：逐渐地，然后突然地。事实是，老年对我们的身体来说确实很艰难。纵向和横向研究发现，无脂肪质量（主要是肌肉质量）和活动水平在人们从二三十岁到中年的过程中保持相对稳定。但是在大约 65 岁之后，无论是体力活动水平还是肌肉质量都急剧下降，而在大约 75 岁之后更是急剧下降。就好像人们在七十多岁的时候突然掉下了悬崖。

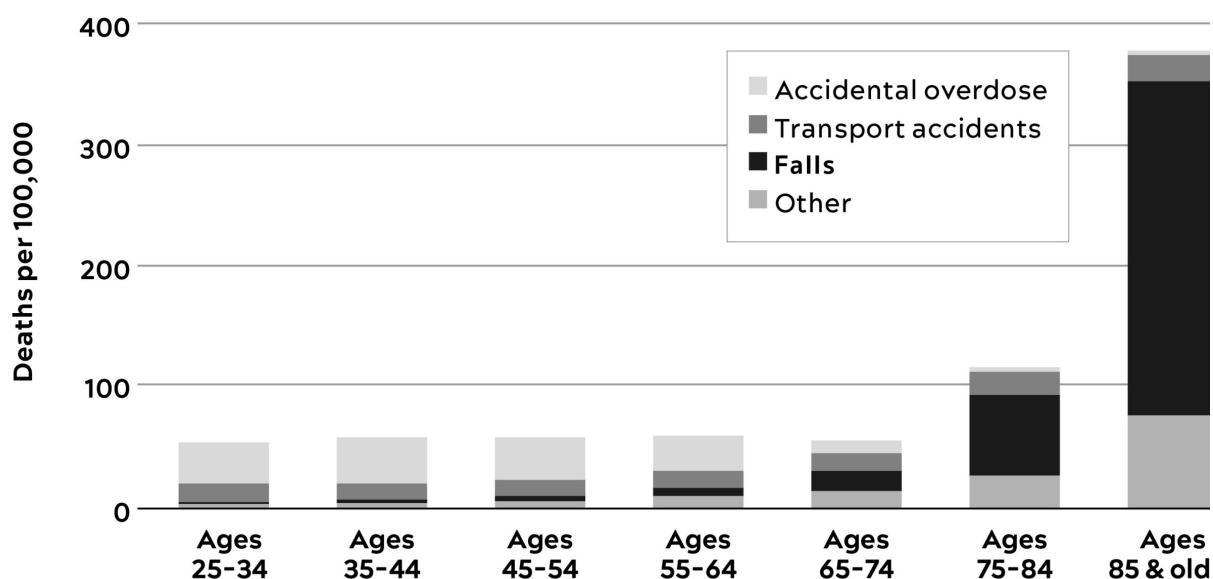
到 80 岁时，平均每个人会失去 8 公斤的肌肉，约合 18 磅。但是保持较高活动水平的人失去的肌肉要少得多，平均只有 3 到 4 公斤。虽然目前尚不清楚因果关系的方向，但我认为可能是双向的：人们活动较少是因为他们体力较弱，而他们体力较弱是因为他们活动较少。

继续肌肉流失和不活动实际上将我们的生命置于危险之中。肌肉质量最少（也被称为瘦体重）的老年人死于各种原因的风险最大。一项智利研究观察了约一千名男性和四百名女性，平均年龄为七十四岁。研究人员根据他们的附肢瘦体重指数（技术上指四肢、手臂和腿的肌肉质量，按身高标准化）将受试者分为四分位，并随访了他们一段时间。经过十二年，最低四分位的约 50% 已经去世，而最高四分位的瘦体重仅有 20% 去世。虽然我们无法在这里建立因果关系，但这样的研究结果的强度和可重复性表明这不仅仅是相关性。肌肉帮助我们在老年时期生存下来。

这是寿命和健康寿命重叠的另一个领域。我怀疑，更多的肌肉质量延缓死亡的原因恰恰是因为它也保持了健康寿命。这就是为什么我非常强调保持我们的肌骨结构，我称之为“外骨骼”，就像终结者一样，没有更好的说法。

你的外骨骼（肌肉）是保持你的真正骨骼（骨头）直立和完整的东西。在你的外骨骼上有更多的肌肉质量似乎可以保护你免受各种麻烦，甚至手术后的不良结果。但最重要的是，它与较低的跌倒风险高度相关，跌倒是老年人死亡和残疾的主要但常被忽视的原因。正如图 10 所示，跌倒是 65 岁及以上人群意外死亡的主要原因，甚至没有计算那些在非致命但仍严重的跌倒后三个、六个或十二个月内死亡的人。根据 CDC 的数据，每年有 80 万老年人因跌倒住院治疗。

Figure 10. Accidental Deaths in the United States



来源：CDC（2021 年）。

我相信这种关联可能是双向的：肌肉质量更高的人摔倒受伤的可能性较小，而那些因为其他原因（更好的平衡能力，更多的身体意识）摔倒的可能性也较小，同时他们也更容易保持肌肉质量。相反，肌肉萎缩和肌肉流失（与年龄相关的肌肉流失）会增加我们摔倒的风险，可能需要手术，同时还会降低我们在没有并发症的情况下存活手术的几率。就像 $VO_2 \text{ max}$ 一样，保持肌肉质量至关重要。

运动以各种形式是我们对抗这种痛苦、降低死亡风险的最强大工具。它不仅可以减缓身体的衰退，还可以改善认知和情绪健康，涵盖了健康寿命的三个方面。最近一项针对英国老年人的研究发现，基线时患有肌肉流失的人十年后报告生活质量较低的可能性几乎是那些保持更多肌肉质量的人的六倍。

这就是我们想要避免的。我们可以通过这种神奇的“药物”——运动来延长寿命和改善健康状况来避免它。不同之处在于，它需要比简单地吃一颗药更多的工作和知识。但是你现在愿意付出的努力越多，将来你将获得的好处就越多。

这就是为什么我如此强调力量训练，而且现在就开始，无论你多大年纪都不晚。开始从来都不会太晚；我妈妈直到六十七岁才开始举重，而这改变了她的生活。有数十项研究表明，力量训练计划可以显著改善肥胖者、癌症康复者甚至已经年迈和虚弱的人的机动性和身体功能。因此，无论我在做什么或者我可能在哪里旅行，我都会找到一种方式每周四次以某种方式举重。

但是在 Medicine 2.0 中，运动只是口头上的赞美。你的医生上一次测试你的握力或者询问你关于力量训练的详细问题是什么时候？你的医生知道你的最大氧耗量吗？或者他们提供了如何改善它的训练建议吗？我猜这些事情从来没有发生过，因为我们在这里讨论的内容，包括营养章节中的内容，在我们的体系中甚至都不被视为“医疗保健”。一些保险公司为会员提供去健身房的折扣或激励措施，但是我认为我们所有人（包括我自己）需要的那种专注的关注远远超出了大多数医生的职责范围。

只有在我们受伤或变得如此虚弱以至于有失去独立的危险时，我们才被认为有资格接受物理治疗和康复。所以把接下来的内容看作是“预防康复”——在你需要之前进行的物理治疗。

当我与患者谈论运动时，我经常回想起索菲的故事，她是我朋友贝基的母亲，在第三章中我们遇到过她。她实际上一直相对活跃，即使退休后也是如此。她每周打一两次高尔夫球，大部分时间在花园里工作。这并不是一个有结构的“运动”计划；她只是在做她喜欢的事情。但后来她受伤了肩膀，然后是膝盖，两者都需要手术。即使手术后，她也无法完全康复。她的活动水平几乎降至零。正如贝基告诉我，她的母亲大部分时间都坐在家里，感到沮丧。她的认知能力迅速下降。

当我坐在她的葬礼上的长凳上时，这让我感到非常悲伤。然而，她的故事太过熟悉了。我们都见过年长的朋友和亲戚经历类似的折磨，慢慢地（或者不慢地）变得虚弱，直到他们再也找不到曾经喜欢做的事情的乐趣。我想知道，有什么可以改变索菲的命运呢？

她是否只是需要“更多运动”？去健身房使用椭圆机？那样会拯救她吗？

这个答案如此简单并不明显。在我自己的生活中，我做了很多锻炼，但在 Sophie 的葬礼时，我正在护理自己多年来积累的一些伤病。尽管我很健康，但并不清楚我是否比 Sophie 走得更好。

在我生命的大部分时间里，我对健身一直有着强迫症，总是专注于某一特定的运动，并不可避免地将其推向极端。在我对拳击、跑步和长距离开放水域游泳都感到疲惫不堪之后，我转向了自行车。我全身心投入：我生活的主要目标是赢得当地的自行车计时赛，这是一场每个人几乎都不关心的 20 公里个人对抗赛。我花了很多时间分析功率计数据，计算我的空气动力学阻力系数，使用我在 Excel 中建立的笨拙模型来削减我比赛时间的宝贵秒数。

事实是，除了尽可能快地踩踏我的公路自行车骑行二十公里之外，我在其他方面几乎变得毫无用处。我拥有很高的最大氧耗量（VO max），并且能够通过踏板产生很大的力量，但我并不真正强壮或灵活，也没有很好的平衡或稳定性。我是一个单一维度的运动员，如果我一直坚持下去，可能最终会导致我的脊柱融合在我的计时赛姿势中，仍然能够骑自行车，但无法做其他有用的事情，尤其是上半身。最终，我放弃了竞技自行车，因为很明显，在任何活动中，这种过度追求在某个点上变得不可持续。你认识多少仍在参加比赛的老马拉松选手？可能不多。

之后，我陷入了这种毫无方向的困境中，在不同的健身活动之间反复跳动。我试图重新开始跑步。我和妻子一起去普拉提课程。我曾经参加过巴里的训练营。你说得出来，我都试过。然后我加入了一家专门从事高强度间歇训练（HIIT）的精品健身连锁店。我喜欢他们提供的快节奏的锻炼，比如跑步机冲刺和 30 秒的 Burpee 锻炼，而且所需时间只是骑自行车的一小部分，所以我对此感到满意。但是除了“锻炼”之外，我没有其他目标。

当我坐在 Sophie 的葬礼教堂的长凳上时，一切都改变了。正式来说，她死于肺炎，但我意识到真正杀死她的是衰老对她身体的缓慢引力。这并不是在她生命的最后一年甚至最后十年才开始的。它一直在对她产生负面影响，拉扯着她，自从我认识她之前就开始了——几十年了。而且它也在杀死我们其他人：她的女儿贝基，还有我的病人，我自己，以及阅读这本书的每个人都可能面临同样的陡峭下滑。

那个想法让我深感悲伤。但是突然间我明白了：我们唯一能够对抗这一切的方式就是采纳一名十项全能运动员的哲学，并将其应用于衰老。

在所有奥运会运动员中，十项全能运动员最受尊敬。男女金牌得主被誉为“世界最伟大的运动员”。然而，他们在参加的十个个人项目中都不是最好的，甚至可能无法获得奖牌。但是他们仍然被认为是最伟大的，因为他们在许多不同的项目中表现出色。他们是真正的全能选手，但他们训练时像专家一样。

我决定我们需要采取类似的衰老方式：每个人都需要为百岁十项全能运动训练。

百岁十项全能

百岁十项全能是什么？

我不是在谈论实际上的百岁老人之间的竞赛，尽管类似的活动已经存在：每隔两年举办的全国老年运动会汇聚了一些非凡的老年运动员，其中一些人已经九十多岁甚至更高。百岁及以上女性百米赛跑的纪录大约是 41 秒。

百岁十项全能是我用来组织患者晚年身体愿望的框架，尤其是他们的边缘十年。我知道，这是一个有点阴郁的话题，想到自己的身体衰退。但是不去思考它并不会让它变得不可避免。

将百岁十项全能视为你一生中最重要的十个身体任务。列表上的一些项目类似于实际的运动项目，而另一些更接近日常生活活动，还有一些可能反映你自己的个人兴趣。我发现这很有用，因为它帮助我们精确地可视化我们在老年时需要建立和保持的健康状况。它为我们的训练创建了一个模板。

我首先向患者提供一个包含以下一些身体任务的长列表：

1. 在一个多山的小径上徒步 1.5 英里。
2. 独立地从地板上站起来，最多只能用一只手支撑。
3. 从地板上抱起一个小孩。
4. 拎着两个五磅的杂货袋走五个街区。
5. 将一个二十磅的行李箱放入飞机的行李舱。
6. 一只脚站立三十秒，眼睛睁开。（加分项：闭眼，十五秒。）
7. 发生性行为。
8. 在三分钟内爬上四层楼梯。
9. 打开一个罐子。
10. 连续跳绳三十次。

完整的列表要长得多，有五十多个不同的项目，但你明白我的意思。一旦他们读过它，我就请他们选择他们想在他们的第九个，或者更好的第十个十年能够完成的任务。他们选择哪些任务？

通常是全部。他们想能够徒步行走一英里半，或者自己提着杂货，或者抱起一个曾孙，或者摔倒后能够站起来。或者打一场 18 洞的高尔夫球，或者打开一个罐子，或

者坐飞机去某个地方。当然他们想要这些。

太好了，我说。你这样抱起那个孩子会让她开心。但现在我们来做一点数学题。假设那个孩子的体重是二十五或三十磅。这基本上相当于你抱着一个三十磅的哑铃做深蹲（即高位杠铃深蹲）。你现在四十岁，能做到吗？很可能可以。但现在让我们展望未来。在接下来的三十或四十年里，你的肌肉力量将每十年下降约8%至17%——随着时间的推移而加速。所以，如果你想在八十岁时抱起那个三十磅重的孙子或曾孙子，你现在就需要能够抬起大约五十到五十五磅的重物。而且不能受伤。你能做到吗？

我坚持这个问题。你也想能够在山地小径上徒步旅行吗？要想舒适地做到这一点，需要达到大约 30 毫升/千克/分钟的最大氧耗量 ($\text{VO}_2 \text{ max}$)。让我们来看看你最近一次的最大氧耗量 ($\text{VO}_2 \text{ max}$) 测试结果——猜猜，你只得了 30 分。对于你这个年龄来说，这是平均水平，但恐怕还不够好，因为你的最大氧耗量 ($\text{VO}_2 \text{ max}$) 也会下降。所以我们不得不取消你的徒步计划。现在你可能能做到，但当你年纪大了就可能做不到了。

这种情况会持续下去。当你年纪大了，举起那个二十磅的行李箱意味着你现在要用四十或五十磅的力量来做到。要能够在八十多岁时爬上四层楼梯，意味着你现在应该能够迅速地冲上同样的楼梯。在每种情况下，你现在需要做更多的事情，来保护自己免受力量和有氧能力的自然而陡峭的衰退。

最终，我的患者们会明白。我们一起列出了他们个人百岁十项全能的十到十五个目标事件，代表他们晚年的目标。这决定了他们应该如何训练。

百岁十项全能的美妙之处在于它既广泛又独特于每个人。它也不仅限于十个项目；对于大多数人来说，根据他们的目标，它可能会更多。我的百岁十项全能版本是根据我自己的特定兴趣量身定制的，比如游泳和射箭。我承认，它也相当激进，反映了我生活中高水平健康的重要性。所以我可能会添加以下一些项目：

11. 在二十分钟内游半英里。
12. 每只手拿着三十磅的哑铃行走一分钟。
13. 后退并射击一把五十磅的复合弓。
14. 做五个引体向上。
15. 两分钟内爬九十级台阶 (VO_2 最大 = 32)。
16. 一分钟悬垂。

17. 以今天我能做到的速度的百分之五到八驾驶赛车。

18. 背着二十磅的背包徒步一个小时。

19. 自己携带行李。

20. 爬上陡峭的山坡。

最终，大多数人的百岁十项全能可能会在一定程度上重叠。例如，喜欢划桨板的人可能会选择围绕增强核心和全身力量的“项目”。但她可能会训练与我进行射箭相同的肌肉群，并保持类似的耐力和平衡能力。

百岁十项全能是雄心勃勃的，毫无疑问。一个九十岁的人，能够凭借自己的力量登上飞机，更不用说举起一个随身行李了，已经非常出色了。但这种疯狂中有一种方法。这些个体任务并不是不可达到的。现在有八十多岁的人、九十多岁的人，甚至百岁的人正在参加马拉松比赛、骑自行车比赛、举重、驾驶飞机、跳伞、滑雪、参加真正的十项全能比赛，以及做各种其他令人惊叹的事情。所以所有这些事件都是可能实现的。

百岁十项全能比赛的一个目的，实际上是帮助我们重新定义晚年的可能性，并消除默认的假设，即大多数人在那个阶段会变得虚弱和无能。我们需要废除那种衰老的刻板印象，并创造一个新的叙述——也许可以以老派健身教练杰克·拉蓝为榜样，他一直坚持每天进行严格的锻炼，直到九十六岁去世。与大多数长寿者不同，他并不是偶然或幸运地活到那个年龄的。他在自己的一生中建立并保持了高水平的健康状况，从上世纪30年代开始，当时很少有人定期锻炼，也还没有“健身中心”。随着年龄的增长，他有意识地努力打破衰老的刻板印象，不让自己陷入痛苦和衰退的阶段。他付出了努力，并取得了成功，让我们一瞥了老年人真正能够实现的可能。

如果我们要追随拉兰的脚步，我们必须停止毫无意义地“锻炼”，仅仅因为我们认为我们应该这样做，在午餐时间在椭圆机上猛击。我保证，你可以做得更好。我建议你加入我，开始有一个非常具体的目标进行训练，那就是成为百岁的超级厉害的人。当我的病人说他们更感兴趣成为五十岁的超级厉害的人而不是百岁十项全能运动员时，我回答说，没有比朝着百岁时充满活力的目标更好的方法了（或者是九十岁，或者是八十岁），就像一个在一百码处训练的射箭手在五十码处会更准确一样。通过将目标锁定在百岁十项全能运动上，我们也可以让从现在到那时的每一个十年都变得更好。

以百岁十项全能运动作为我的目标，我现在锻炼的专注点不再仅仅是骑车、游泳或拳击。这不是关于在任何一个追求上表现出色，而是关于在几乎所有事情上表现得相当不错。作为百岁十项全能运动员，我们不再为一个特定的比赛而训练，而是成为一种完全不同的运动员：生活的运动员。

*1 所以如果你喜欢这本书，请感谢约翰·格里芬。如果你不喜欢，就怪我吧。

*2 在法国环法自行车赛中，大多数顶级车手的最大氧气摄取量（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）在高 70 或低 80 之间。有史以来记录到的最高 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 是令人难以置信的 97.5 毫升/千克/分钟。

*3 这些因素代表了奥斯汀·布拉德福德·希尔在 1930 年代定义的九个标准中的五个，他是科学方法学的奠基人之一，用于评估流行病学和实验室研究结果的工具。我们将在有关营养的章节中再次遇到布拉德福德·希尔。

*4 心肺适应能力是使用改良的巴尔克协议在跑步机上测量的，而力量是通过卧推和腿部伸展的最大重量来衡量的。

*5 在伊奥尼迪斯的分析中，唯一的例外是心力衰竭，它对利尿药物的治疗反应比运动为基础的干预更为有利。

第 12 章

培训 101

如何为百岁十项全能做准备

除非你做一些与大多数人不同的事情，否则不可能取得卓越的表现。

—约翰·坦普尔顿爵士

大多数关于运动的论述要么非常具体（例如，如何为您的第一次马拉松做训练），要么过于模糊（例如，“只要保持运动！”）。或者它们强调“有氧运动”而忽视“力量训练”，或者反之亦然。在本章中，我们试图围绕长寿原则来优化我们的运动方案。什么样的运动方式组合可以帮助我们延缓慢性疾病和死亡的发生，同时尽可能地保持健康寿命？

这个问题比如何降低心血管疾病风险更加复杂，因为有更多的变量，以及每个变量内的更多选择。这不是一个一维问题，而是一个三维问题。我们希望在有氧耐力和效率（也称为有氧运动）、力量和稳定性这三个维度上优化我们的健身。这三个方面对于保持您的健康和力量在您老化过程中至关重要。（正如我们所见，它们也延长寿命。）但是有氧运动和力量训练都比大多数人意识到的更加微妙，而稳定性可能是最不被理解的组成部分。

当我们说“有氧运动”时，我们指的不仅仅是一种运动，而是一个生理连续体，从轻松散步到全力冲刺。不同强度的运动都属于有氧运动，但是它们是由多个不同的能量系统提供能量的。对于我们来说，我们对这个连续体的两个特定区域感兴趣：长时间、稳定的耐力训练，比如慢跑、骑自行车或游泳，在这种训练中我们处于生理学家所称的第 2 区域，以及最大有氧运动，这时 $\text{VO}_{\text{2 max}}$ 发挥作用。

从力量方面来看，起初似乎更简单：如果你用肌肉对抗一些阻力，比如举重或其他力量（比如重力或弹性带），它们会适应并变得更强壮。这就是肌肉的工作原理，真的

非常奇妙。我认为有几个特定的动作是基础的，但在这里我们最重要的目标不仅仅是增强力量和肌肉质量。同样重要的是我们在这个过程中避免受伤。

这就是稳定性的作用所在。我们将在下一章节中详细讨论它，但我认为稳定性与有氧健身和力量一样重要。它有点难以定义，但我认为稳定性是我们能够做其他所有事情而不受伤的坚实基础。稳定性使我们无懈可击。Sophie 在她的年龄段相对健康，但她可能缺乏稳定性，使她容易受伤。许多人都处于同样的境地，甚至没有意识到，甚至包括我在二十多岁时。你的健身程度几乎无关紧要；你仍然可能面临风险。这就是为什么我们对运动的方法必须增加不仅是我们传统的健身指标，如我们的最大耗氧量和肌肉力量，而且最重要的是我们对受伤的抵抗力。

在接下来的章节中，我们将围绕各个方面建立一个框架，以帮助您为自己的百岁十项全能训练计划制定方案。

有氧效率：第二心率区间

注意到迄今为止我们在讨论运动时漏掉了一个词：卡路里。大多数人认为运动的主要好处之一，如果不是主要好处，就是“燃烧卡路里”。确实如此，但我们更感兴趣的是一个更细微的区别——不是卡路里，而是燃料。我们如何利用不同的燃料，葡萄糖和脂肪酸，对我们的健康和整体健康至关重要，不仅对我们的健身至关重要。有氧运动以一种非常特定的方式进行，改善了我们利用葡萄糖和尤其是脂肪作为燃料的能力。

关键在于线粒体，这些微小的细胞内细胞器产生了我们大部分的能量。这些细胞“引擎”可以燃烧葡萄糖和脂肪，因此它们对我们的代谢健康至关重要。健康的线粒体对于维持我们的大脑健康，控制氧化应激和炎症等潜在的不良因素也很重要。我相信，没有健康的线粒体就不可能保持健康，这就是为什么我非常强调长时间、稳定的耐力训练在 2 区进行。

区域2是耐力运动教练和训练师用来构建运动员训练计划的五个强度级别之一。这可能会让人感到困惑，因为有些教练以心率来定义训练区域，而其他教练则专注于不同水平的功率输出；更增加了困惑的是，有些模型有五个区域，而其他模型则有六个或七个区域。通常，区域1是轻松的步行，而区域5（或6、7）是全力冲刺。在所有训练模型中，区域2基本上是相同的：以足够慢的速度进行，以便仍然可以进行对话，但速度足够快以至于对话可能会有点吃力。它对应的是介于轻松和中等之间的有氧活动速度。

我在骑行时做了很多二区训练；这种训练对于任何耐力运动都是基础。但直到2018年我偶然遇到了一位非常聪明的运动科学家伊尼戈·桑·米利安，我才完全意识到二区训练对我们整体健康的重要性。我飞往阿拉伯联合酋长国参加一个会议，降落后不久，

在一个凉爽的十二月晚上11点，我认识了桑·米利安，他是科罗拉多大学医学院的助理教授，最近被聘为UAE Team Emirates职业自行车队的表现总监。他来那里为一些UAE车队的骑手进行季前测试，当他知道我是一名前自行车手时，他立即让我在当晚的深夜，就在那里的健身车上进行VO₂ max测试。我喜欢这样的人。

西班牙人，前职业自行车运动员，圣米利安与各种运动项目的运动员和教练合作过，包括数百名顶级职业自行车运动员。他还是2020年和2021年环法自行车赛冠军（2022年亚军）塔德伊·波加恰尔的个人教练。尽管他在体育方面有着令人印象深刻的履历，但圣米利安真正的热情是研究运动、线粒体健康与癌症、2型糖尿病等疾病之间的关系。正如他所解释的，他希望利用他对地球上最健康的人群——职业自行车运动员和其他顶级耐力运动员的洞察力，来帮助那些最不健康的人群——占人口三分之一到一半的代谢性疾病或紊乱患者。

在圣米兰的观点中，健康的线粒体对于运动表现和代谢健康至关重要。我们的线粒体可以将葡萄糖和脂肪酸转化为能量，但是葡萄糖可以通过多种不同的方式代谢，而脂肪酸只能在线粒体中转化为能量。通常情况下，相对强度较低的人会更多地燃烧脂肪，而在较高强度下，他们会更多地依赖葡萄糖。线粒体越健康和高效，你利用脂肪的能力就越大，而脂肪是身体最高效和最丰富的燃料来源。同时利用脂肪和葡萄糖这两种燃料的能力被称为“代谢灵活性”，这正是我们所希望的：在第6章和第7章中，我们看到了无情的脂肪积累和溢出如何导致糖尿病和心血管疾病等疾病。健康的线粒体（通过第2阶段训练培养）帮助我们控制这种脂肪积累。

几年前，San Millán和他的同事George Brooks发表了一项引人入胜的研究，帮助说明这一点。他们比较了三组受试者：职业自行车手、适度活跃的健康男性和符合代谢综合征标准的久坐男性，这意味着他们对胰岛素有抵抗性。他们让每组人以相对于其健康状况的强度（大约为最大心率的80%）骑动静态自行车，科学家分析他们消耗的氧气量和呼出的CO₂，以确定他们产生动力的效率以及主要燃料的使用情况。他们发现的差异非常明显。职业自行车手可以飞速前进，产生大量动力，同时主要燃烧脂肪。但代谢综合征患者几乎完全依赖葡萄糖作为燃料来源，甚至从第一次踩踏开始就是如此。他们几乎没有能力利用自己的脂肪储备，这意味着他们在代谢上缺乏灵活性：只能使用葡萄糖而不能使用脂肪。

显然，这两个群体——职业运动员和久坐不动、不健康的人——是完全不同的。San Millán的洞察力在于，久坐不动的人需要接受与他合作过的环法自行车选手类似的训练方式。一个职业自行车选手可能每周花费30到35个小时在自行车上训练，其中80%的时间在第2区域。对于运动员来说，这为他们其他更强烈的训练打下了基础。（问题在于，对于大多数人来说，职业选手的第2区域输出感觉像第5区域。）

尽管对于职业自行车手来说，第二区域训练是至关重要的，但圣米利安认为，对于非运动员来说，它更加重要，原因有两个。首先，它为你在生活中做任何其他事情打下了耐力基础，无论是参加一百英里的百年骑行，还是和你的孩子或孙子玩耍。另一个原因是，他认为它在预防慢性疾病方面起着至关重要的作用，通过改善线粒体的健康和效率，这就是为什么有氧耐力和效率训练（即第二区域训练）是我百岁十项全能训练计划的第一个要素。

当我们在第2心率区进行锻炼时，大部分工作由我们的1型或“慢肌纤维”完成。这些肌纤维含有丰富的线粒体，非常适合进行缓慢而高效的耐力训练。我们可以长时间进行锻炼而不感到疲劳。如果我们加快速度，我们开始招募更多的2型（“快肌纤维”）肌纤维，它们效率较低但力量更大。在这个过程中，它们也会产生更多的乳酸，因为它们生成ATP的方式不同。乳酸本身并不是坏的；训练有素的运动员能够将其回收利用作为一种燃料。问题在于，当乳酸与氢离子结合时，它会变成乳酸酸，这就是你在剧烈运动时感到肌肉灼热的原因。[*1]

在技术语中，圣米利安将第2区描述为我们在不积累乳酸的情况下保持的最大努力水平。我们仍然会产生乳酸，但我们能够与清除相匹配。我们的线粒体“引擎”越高效，我们就能越快地清除乳酸，并在保持第2区的同时承受更大的努力。如果我们在这种类型的训练中感到“灼热”，那么我们很可能过度努力，产生的乳酸超过我们能够消除的量。

因为我是一个喜欢数字和反馈的人，我经常在这种方式的训练中测试自己的乳酸水平，使用一个小型手持乳酸监测仪，以确保我的配速正确。目标是保持乳酸水平恒定，理想情况下在1.7到2.0毫摩尔之间。这是大多数人的第2区阈值。如果我努力过度，乳酸水平会上升，所以我会放慢速度。（有时候在第2区时会有过度努力的诱惑，因为在好的日子里，训练感觉相对“容易”。）我特别强调这一点，因为乳酸实际上就是定义第2区的东西。在这个范围内保持乳酸水平稳定，以及努力的可持续性，这才是关键。

如果你手头没有便携式乳酸计，就像大多数人一样，还有其他方法可以合理准确地估计你的第二心率区间。如果你知道你的最大心率——不是估计值，而是你实际的最大心率，即心率监测器上曾经看到的最高数值——你的第二心率区间将对应于该峰值数值的大约70%到85%，具体取决于你的健康水平。这是一个很大的范围，所以当开始训练时，我更希望他们依靠自己的感知努力率（RPE），也被称为“说话测试”。你的努力程度有多大？说话有多容易？如果你处于第二心率区间的顶部，你应该能够说话，但不太感兴趣进行交谈。如果你根本不能说完整的句子，那么你可能处于第三心率区间，这意味着你的运动强度过大，但如果能轻松交谈，那么你可能处于第一心率区间，这太容易了。

区域2的输出因个人的健康状况而变化很大。在San Millán和Brooks的研究中，职业自行车手在区域2产生了约300瓦的功率，而久坐不动、新陈代谢不健康的被试在相同相对强度下只能产生约100瓦的功率。这是一个巨大的差异。如果我们以每公斤体重的瓦特数来表示这个输出，差异就更加明显了：70公斤的自行车手每公斤体重产生超过4瓦的功率，而100多公斤的久坐不动的被试每公斤体重只能产生约1瓦的功率。

这种明显的差异归结于不健康受试者的线粒体（即它们的引擎）比运动员的线粒体效率低得多，因此它们很快从有氧呼吸转变为无氧酵解，通过消耗葡萄糖产生能量的途径，产生大量乳酸（类似于癌细胞通过华尔堡效应产生能量的方式）。一旦我们开始以这种方式产生能量，乳酸就会积累，我们的努力很快变得不可持续。还有其他（幸运地很少见的）遗传疾病会影响线粒体并产生更严重的后遗症，但就大规模慢性病而言，2型糖尿病对线粒体造成了真正的伤害，San Millán的数据非常优雅地展示了它所造成功能障碍。

即使我们处于休息状态，我们的乳酸水平也能告诉我们很多关于我们的代谢健康的信息。肥胖或其他代谢问题的人往往会有更高的静息乳酸水平，这是他们线粒体功能不佳的明显迹象，因为他们已经过度努力地维持基线能量水平。这意味着他们几乎完全依赖葡萄糖（或糖原）来满足所有能量需求，并且无法利用他们的脂肪储存。这似乎是不公平的，但那些最需要燃烧脂肪的人，也就是拥有最多脂肪的人，却无法解锁其中的任何脂肪作为能量使用，而身材苗条、训练有素的职业运动员却能轻松做到这一点，因为他们拥有更强的代谢适应性（和更健康的线粒体）。[*2]

随着年龄增长，线粒体健康变得尤为重要，因为衰老的一个最显著特征就是线粒体数量和质量的下降。但这种下降并不一定是单向的。线粒体具有极高的可塑性，当我们进行有氧运动时，它会通过线粒体生物发生过程刺激新的、更高效的线粒体的生成，同时通过一种叫做线粒体自噬的回收过程消除那些功能失调的线粒体（类似于第五章中提到的自噬，但是针对的是线粒体）。经常在2区进行运动的人每次跑步、游泳或骑自行车都在改善他们的线粒体。但如果你不使用它们，就会失去它们。

这是第二区域成为代谢健康和葡萄糖稳态的强大调节因素的另一个原因。肌肉是身体中最大的糖原储存汇，随着我们产生更多线粒体，我们极大地增加了处理储存燃料的能力，而不是让其变成脂肪或者停留在我们的血浆中。慢性血糖升高会损害从心脏到大脑再到肾脏以及几乎所有器官，甚至会导致男性勃起功能障碍。研究发现，当我们运动时，我们的整体葡萄糖摄取量可以增加一百倍，与我们休息时相比。有趣的是，这种葡萄糖摄取是通过多个途径进行的。除了我们熟悉的常规胰岛素信号途径外，运

动还激活其他途径，包括一种称为非胰岛素介导的葡萄糖摄取（NIMGU）的途径，其中葡萄糖可以直接通过细胞膜转运，而无需胰岛素的参与。

这反过来解释了为什么锻炼，尤其是在2区域，对管理1型和2型糖尿病如此有效：它使身体基本上绕过肌肉中的胰岛素抵抗，降低血糖水平。我有一个1型糖尿病患者，意味着他不产生胰岛素，他几乎完全通过每天快走六到十英里，有时更多来控制血糖。当他行走时，他的肌肉细胞通过NIMGU从血液中吸收葡萄糖。他仍然需要注射胰岛素，但只需要原本所需量的一小部分。

区域2的另一个优点是，即使对于长期久坐的人来说，也非常容易实现。对于一些人来说，快步走可能就能进入区域2；对于身体状况较好的人来说，区域2意味着爬坡行走。有很多不同的方式可以实现：你可以在健身房骑固定自行车，或者在当地高中的操场上散步、慢跑或跑步，或者在游泳池里游几圈。关键是找到一种适合你生活方式的活动，让你喜欢做，并且能够以符合区域2测试的稳定速度进行：你能够说出完整的句子，但勉强而已。

你需要多少区域2训练取决于你是谁。刚接触这种训练的人，即使每周只进行两次30分钟的训练，也会从中获得巨大的好处。根据与圣米利安和其他运动生理学家的多次讨论，似乎每周大约需要三个小时的区域2训练，或者四次45分钟的训练，才能让大多数人获得好处并取得进步，一旦你克服了第一次尝试的困难。（显然，那些为主要耐力赛事训练的人需要做得更多。）我对区域2的好处深信不疑，它已成为我的训练计划的基石。每周四次，我会花大约一个小时骑我的固定自行车，保持在我的区域2阈值上。

追踪你在心率区2的进展的一种方法是测量你在这个强度水平下的瓦特输出。（许多固定自行车可以在你骑行时测量你的瓦特数。）你将心率区2训练中的平均瓦特输出除以你的体重，得到每公斤瓦特数，这是我们关心的数字。所以，如果你体重60公斤（约132磅），在心率区2可以产生125瓦特，那么这相当于略高于2瓦特/公斤，这是一个相对健康的人所能达到的水平。这些只是大致的基准，但非常健康的人可以产生3瓦特/公斤，而职业自行车手则可以达到4瓦特/公斤及以上。重要的不是数字，而是你随着时间的推移有多大的进步。（如果你是跑步者或步行者，同样的原则适用：随着你的进步，你的心率区2的速度会变快。）

第二区域本身可能有点无聊，所以我通常利用这段时间听播客或有声读物，或者只是思考我正在处理的问题——第二区域的一个附带好处是它还有助于认知，通过增加脑血流量和刺激BDNF（脑源性神经营养因子）的产生，这是我们之前提到过的。这也是为什么第二区域是我们阿尔茨海默病预防计划中如此重要的一部分的另一个原因。

我认为第二区域就像为房子打基础一样。大多数人永远不会看到它，但它仍然是重要的工作，它有助于支持我们在锻炼计划和生活中所做的几乎所有其他事情。

最大有氧输出：**VO₂ Max**

如果区域 2 代表了一个稳定状态，你在这里以可持续的速度巡航，VO₂ max 的努力几乎是相反的。这是一个更高强度的水平 - 一个艰难的、持续几分钟的努力，但仍然远不及全力冲刺。在 VO₂ max，我们使用有氧和无氧途径的组合来产生能量，但我们达到了最大的氧气消耗速率。氧气消耗是关键。

除了改善线粒体健康、葡萄糖摄取和代谢灵活性，以及其他好处，区域 2 训练还会在一定程度上提高你的 VO₂ max。但如果你真的想提高你的 VO₂ max，你需要更具体地训练这个区域。通常情况下，对于刚开始锻炼的患者，我们在稳定的区域 2 工作大约五六个月后引入 VO₂ max 训练。

我如此强调这一点的一个原因是，这种峰值有氧能力的测量与寿命有着强烈的相关性，正如我们在第 11 章中所看到的。我让所有的患者都接受 VO₂ max 测试，然后训练以提高他们的得分。即使你不参加高水平的耐力运动，你的 VO₂ max 也是一个你可以并且应该知道的重要数字。

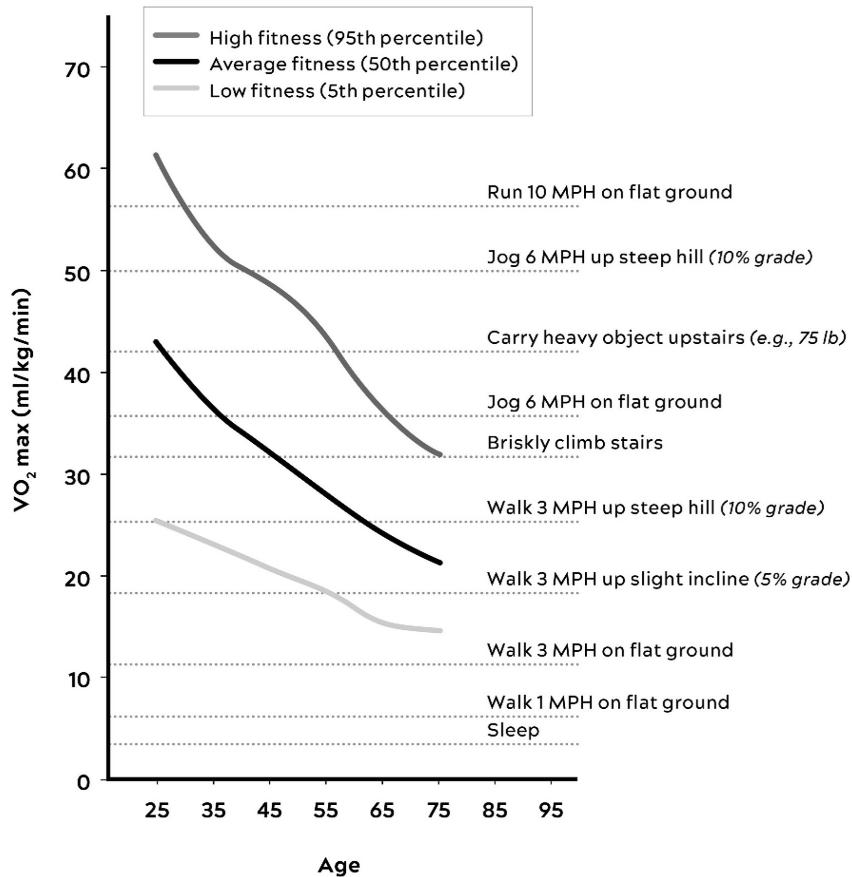
测试是广泛可得的，甚至可以从一些较大的健身连锁店获得。坏消息是，VO₂ max 测试是一项令人不愉快的事情，它需要在越来越大的强度下骑自行车或跑步机，同时戴着一个设计用来测量氧气消耗和 CO₂ 产生的面罩。你消耗的氧气的峰值，通常接近于你“失败”的点，也就是你无法继续前进的点，就是你的 VO₂ max。我们让所有的患者至少每年做一次测试，他们几乎都讨厌它。然后，我们将他们的结果按体重归一化，与他们所在年龄和性别的人群进行比较。

为什么这很重要？因为我们的 VO₂ max 是我们身体能力的一个很好的代理测量指标。它告诉我们我们能做什么，以及我们不能做什么。看一下图11，它显示了不同年龄段的低、平均和高 VO₂ max 水平。有两个显著的特点。首先，每个年龄组的前 5% 和后 5% 之间的健康差距很大（上线与下线）。其次，令人惊讶的是，VO₂ max 随着年龄的增长急剧下降，这种下降与功能能力的减弱相对应。它下降得越多，你能做的就越少。

例如，一个年龄在三十五岁、健康状况一般的男性——VO₂ max 在中等水平的情况下——应该能够以每英里十分钟的速度（6 英里/小时）跑步。但到了七十岁，只有最健康的 5% 的人仍然能够做到这一点。同样地，一个四十五到五十岁的普通人应该能够

迅速爬楼梯 ($\text{VO}_2 \text{ max} = 32$)，但到了七十五岁，这样的壮举要求一个人处于他们年龄组的顶尖水平。当我们年轻或中年时容易的活动在我们变老后变得困难甚至不可能。这解释了为什么很多人在他们的边缘十年感到痛苦。他们根本不能做什么。

Figure 11. How $\text{VO}_2 \text{ Max}$ Declines with Age



来源：Jayson Gifford（布里格姆扬大学）根据 Ligouri（2020）的数据绘制的图表。

我鼓励我的患者尽可能地训练以达到尽可能高的最大氧耗量 ($\text{VO}_2 \text{ max}$)，这样他们就能在老年时保持高水平的身体功能。理想情况下，我希望他们的目标是他们所在年龄和性别的“精英”范围（大约是前 2%）。如果他们达到了这个水平，我会说干得好——现在让我们为你的性别再追求一个更年轻的精英水平，但是要比你年轻二十年。这可能看起来是一个极端的目标，但是我喜欢设定高目标，你可能还没有注意到。

这是有道理的。假设你是一个五十岁的女性，你喜欢在山上徒步旅行；这就是你想要度过退休生活的方式。这种活动需要大约 30 的最大氧耗量 ($\text{VO}_2 \text{ max}$)，多少有点浮动。让我们再假设，为了论证的目的，你在你所在年龄的 50% 百分位数上；那就是大约 32 ml/kg/min 。你现在就可以完成这次徒步旅行！

这似乎是个好消息，但实际上是个坏消息。研究表明，你的最大氧耗量（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）每十年会下降大约 10%，在五十岁之后甚至可能下降 15%。所以现在只有平均水平甚至高于平均水平的最大氧耗量（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）是不够的。我们计划让你再活三十年，甚至四十年。如果你现在的最大氧耗量（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）只有 32 ml/kg/min，在五十岁时，你可以预计在八十岁时会接近 21 ml/kg/min。这些不是抽象的数字，它们代表了功能的显著下降。这意味着轻松地走上一段楼梯与在倾斜的地面上行走都会感到困难。这与在多洛米蒂山区徒步旅行相去甚远。为了在九十岁时达到足够的健身水平以实现她的目标，我们的五十岁女性现在需要有大约 45 到 49 的最大氧耗量（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）。这是她性别的最高水平，但比年轻二十年。

重要的是，你的目标要反映出你自己的优先事项——你喜欢的活动以及你希望在晚年能够实现的成就。你希望或计划在老年时更活跃，就需要现在开始训练。

牢记，无论你将你的最大 VO_2 增加多少，都将改善你的生活，不仅在你的寿命上，还在你的生活质量上，无论是今天还是将来。将你的最大 VO_2 从最低四分位数提高到上四分位数（即低于平均水平）与全因死亡率几乎减少 50% 有关，正如我们之前所见。我相信几乎任何人都有能力实现这一点，他们也应该这样做，因为另一种选择是不可接受的。一旦最大摄氧量或 VO_2 最大值降至一定水平以下（通常男性约为 18 ml/kg/min，女性为 15 ml/kg/min），它就开始威胁你独立生活的能力。你的引擎开始失效。

这就是为什么除了第 2 区域之外，训练 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 也是如此重要。这是保持在年龄增长时充实、独立生活的关键。但是，要建立并保持它需要长时间的努力工作。

$\text{VO}_{2\text{max}}$ 的训练效果有多大？传统观点反映了大部分文献，认为在八到十周的训练中，可以使老年受试者的有氧能力提高约 13%，而在二十四到五十二周的训练后，可以提高 17%，根据一项综述。这是一个良好的开端，但我认为这只是可能性的开始；通常情况下，这些研究几乎总是太短。我们谈论的是一项终身训练计划，而不是只持续八周的计划。每个人的健身潜力和对训练的反应都不同，但迈克·乔伊纳认为，更长时间和更专注的训练可以在较长时间内获得更大的收益-以年为单位，而不是以周为单位。我告诉我的患者，这不是一个两个月的项目；这是一个两年的项目。

尽管目前尚不清楚能够达到多大的上限，但文献表明，持续而勤奋的训练是有回报的。一项对九名训练有素的八旬耐力运动员（越野滑雪者）进行的小型研究发现，他们的平均最大氧耗量（ $\text{VO}_2 \text{ max}$ ）为 38，而未经训练的八旬男性对照组的平均值为 21，差异超过 80%。这是非常大的差距。这些运动员的有氧能力相当于比他们年轻几十岁的人，而对照组的男性已经衰退到几乎失去独立生活能力的边缘。当然，研究对

象是终身从事运动的运动员，但这也是本文的重点之一。我们的目标是成为优秀的老年运动员。

增加您的最大氧耗量的好处是使您在功能上更年轻。一项研究发现，将老年受试者 的最大氧耗量提高6毫升/千克/分钟，约相当于减去他们年龄的十二年。如果您是六十多岁的男性，最初的最大氧耗量为30，您在您的年龄组中大致处于平均水平（见图12）。（由于各种因素，女性的平均最大氧耗量通常较低，所以六十多岁的“平均”女性大约为25毫升/千克/分钟。）如果您通过训练将其提高到35，您将处于您的年龄组的前25%。干得好。现在，还有另一种看待它的方式：在您六十多岁时，您将达到与五十多岁男性平均水平相当的有氧健身水平，比您年轻十年。如果您能将其提高到38或39，您将达到与三十多岁人平均水平相当的有氧健身水平。这意味着您已经为自己买来了一个相位转移，就像我们在百岁老人那里谈到的一样：您现在拥有比您年龄大几十岁的人更年轻的健身水平。所以给自己一个鼓励，您值得拥有这一切。

这个美妙之处在于，无论你多大年纪，通过训练， $\text{VO}_2 \text{ max}$ 总是可以得到提高。不相信吗？那么让我介绍给你一个了不起的法国人罗伯特·马尔尚，他在 2012 年以 101 岁的年龄骑行了 24.25 公里，创下了年龄组世界纪录。显然，他对那个成绩并不满意，所以他决定需要更加努力地训练。在顶级教练和生理学家设计的严格计划指导下，他成功将他已经令人印象深刻的 31 ml/kg/min 的 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 提升到了 35 ml/kg/min ，这将使他成为 80 多岁男性中顶尖 2.5% 的人。两年后，现年 103 岁的他回来并打破了自己的纪录，一小时骑行了近 27 公里。这令人印象深刻，它表明改善你的 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 永远不会太迟。

即使我们不是为了创造世界纪录，我们训练 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 的方式与顶级运动员的方式非常相似：通过每周一到两次的 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 训练来补充我们的第 2 心率区训练。

HIIT 间隔非常短，通常以秒为单位，而 $\text{VO}_2 \text{ max}$ 间隔稍长，范围从三到八分钟，强度稍低。我在我的公路自行车上进行这些训练，固定在一个静止的训练器上，或者在划船机上进行，但是在跑步机上（或者跑道上）也可以。这些间隔的经典公式是以你能够持续这段时间的最大速度进行四分钟，不是全力冲刺，但仍然是非常努力的。然后骑行或慢跑四分钟，这应该足够时间让你的心率降到每分钟不到一百次。重复这个过程四到六次，然后冷却。 [*4]

Figure 12. VO₂ Max by Age, Sex, Fitness

Age	Performance Group by VO ₂ max (ml/kg/min)				
	Low	Below Average	Above Average	High	Elite
Women					
18-19	< 35	35-39	40-45	40-52	≥ 53
20-29	< 28	28-35	36-40	41-50	≥ 51
30-39	< 27	27-33	34-38	39-48	≥ 49
40-49	< 26	26-31	32-36	37-46	≥ 47
50-59	< 25	25-28	29-35	36-45	≥ 46
60-69	< 21	21-24	25-29	30-38	≥ 40
70-79	< 18	18-21	22-24	25-35	≥ 36
≥ 80	< 15	15-19	20-22	23-29	≥ 30
Men					
18-19	< 38	38-45	46-49	50-57	≥ 58
20-29	< 36	36-42	43-48	49-55	≥ 56
30-39	< 35	35-39	40-45	46-52	≥ 53
40-49	< 34	34-38	39-43	44-51	≥ 52
50-59	< 29	29-35	36-40	41-49	≥ 50
60-69	< 25	25-29	30-35	36-45	≥ 46
70-79	< 21	21-24	25-29	30-40	≥ 41
≥ 80	< 18	18-22	23-25	26-35	≥ 36

来源：Mandsager 等人（2018 年）。

VO₂ max 的群体比较为低（前 25%），低于平均水平（26%至 50%），高于平均水平（51% 至 75%），高水平（75%至 97.6%），和精英水平（前 2.3%）。

在开始下一组之前，您需要确保尽可能完全恢复。如果在组间恢复不足，您将无法在工作组中达到最佳状态，从而无法实现所需的适应性。此外，请确保给自己足够的时间来热身和冷却，以应对这种强度的努力。

好消息是，除非您正在训练成为竞技耐力运动（如自行车、游泳、跑步、铁人三项或越野滑雪）的竞争者，否则每周在这个区域进行一次训练通常就足够了。您很快会发现，它还会提高您在其他锻炼计划中的表现，更重要的是，提高您在生活中的表现。

我不久前非常清楚地学到了这个教训，当时我和妻子在伦敦希思罗机场有一个非常紧张的转机。任何在那里转机过的人都知道，从 5 号航站楼到 3 号航站楼基本上就是一次旅行中的一次旅行。我们唯一能赶上我们的连班飞机的办法就是在不到八分钟的时间里跑完相当于一英里的距离，而且每人还要背着一个二十磅重的行李箱。这不是一个二区的努力；我们必须比那更加努力，连续八分钟。我们需要能够产生一阵比我们的 $\text{VO}_{2 \text{ max}}$ 更接近的爆发力，而不是二区的力量。

在那一刻，我们面临的情况与我们的狩猎采集祖先经常面临的情况并没有太大的不同（除了环境，显然）。除了比通过机场旅行更有趣之外，狩猎需要 95% 的缓慢而稳定的努力，以及 5% 的全力以赴。如果你想有机会杀死你追踪的羚羊、猛犸象或其他任何动物，你真的需要那额外的力量来达成交易。

我的观点是，如果你真的停下来考虑大多数人在生活中实际需要的有氧健身，基本上可以归结为在很长时间内慢慢前进时非常出色，但在需要时也能够快速而努力地前进。训练和保持高水平的有氧健身，现在就开始做是保持你晚年功能范围的关键。

从某种意义上说，最大有氧输出就像经典电影《这个就是摇滚》中吉他手尼格尔·塔夫内尔的特殊音箱：大多数音箱只能调到 10，而他的可以调到 11。正如他令人难忘地解释说：“它比较高。”

偶尔也很好有这种范围。我们在最后几秒钟内赶上了我们的航班。

力量

自从我十四岁的时候，我和我最好的朋友约翰（我们都是想成为职业拳击手的人）第一次走进多伦多大学斯卡伯勒校区的健身房以来，力量训练就成为了我的支柱。那是一个位于地下两层的臭气熏天的地牢，住着一群非常出汗的家伙，他们完全是为了举重而活着。那里没有暖气，没有窗户，也没有空调，所以冬天非常寒冷，夏天非常炎热，有时候在做最大力气的训练后，有人晕倒也是常有的事。我们喜欢它。对我们来说，它就像威尼斯海滩的 Gold's Gym 一样神秘。

那时候，我去健身房是为了追求我的拳击梦想。我真的没有想过我二十三岁之后的生活会是什么样子。现在我自己也是个中年人了，我终于明白那些年长的人对待训练的严肃性。我追逐的是一个不同的梦想——百岁十项全能，如果你忘了的话——但我现在怀疑我和他们是站在同一条线上的。

悲哀的事实是，我们的肌肉质量在三十多岁时就开始下降。一个八十岁的男人的肌肉组织（通过大腿的“四头肌”肌肉的横截面测量）比他二十五岁时少了约 40%。但肌肉质量可能是最不重要的指标。根据加利福尼亚州立大学富勒顿分校运动学教授安迪·加

尔平的说法，他是力量和表现方面的权威之一，我们失去肌肉力量的速度大约是失去肌肉质量的两到三倍。而我们失去力量（力量x速度）的速度是失去肌肉力量的两到三倍。这是因为老化肌肉中最大的单一变化是我们的快速收缩或2型肌纤维的萎缩。因此，我们的训练必须针对重负阻力训练来改善这些肌纤维。日常生活和第2心率区耐力训练可能足以防止1型肌纤维的萎缩，但除非你在面对重大阻力，否则你的2型肌纤维将会消失。

失去肌肉质量和力量所需的时间比增加它要少得多，尤其是如果我们久坐不动。即使有人一直勤奋地训练，短时间的不活动也会抹去其中许多收益。如果这种不活动是由于跌倒或骨折引起的，并且持续时间超过几天，往往会导致一个陡峭的下降，我们可能永远无法完全恢复，这基本上就是索菲所经历的情况。一项对平均年龄为六十七岁的十二名健康志愿者进行的研究发现，仅仅十天的卧床休息，相当于一个人因重大疾病或骨科损伤而经历的情况，研究参与者平均失去了3.3磅的瘦体重（肌肉）。这是相当可观的，它展示了不活动有多么危险。如果一个人久坐不动并且摄入过多的卡路里，肌肉损失会加速，因为脂肪溢出的主要去处之一就是肌肉。

在其最极端的形式中，这种肌肉流失被称为肌肉萎缩，如第11章所述。患有肌肉萎缩的人会感到精力低下、虚弱和平衡问题。肌肉萎缩是一个更广泛的临床状况——虚弱的主要标志，其中一个人符合以下五个标准中的三个：意外体重减轻；疲劳或精力低下；低体力活动；行走缓慢；和握力弱（关于这一点稍后会有更多介绍）。站立或行走可能变得困难，他们面临着摔倒和骨折的巨大风险。

一旦我们达到这种状态，重新获得肌肉不容易。一项研究观察了62名虚弱的老年人（平均年龄78岁），他们参与了一项力量训练计划，并发现即使经过纯粹的力量训练六个月后，一半的受试者没有增加任何肌肉量。由于进行了重量训练，他们也没有失去任何肌肉量，但结果是，晚年增加肌肉量非常困难。

—

我们在患者中密切追踪的另一个指标是骨密度（技术上称为骨矿物密度或BMD）。我们每年都会测量每位患者的BMD，通过DEXA检查他们的两个髋部和腰椎。这还可以测量体脂肪和瘦体重，因此它是所有身体组成领域中的一个有用工具。

这三个骨区通常用于诊断骨质疏松症或骨质疏松症。标准指南只建议在女性65岁或男性70岁时进行筛查，这是经典的Medicine 2.0，等到有危险时才采取行动。我们认为在出现任何问题之前，及早掌握这一点非常重要。

事实是骨密度与肌肉质量呈平行轨迹下降，峰值出现在二十多岁后，然后开始缓慢而稳定地下降。对于女性来说，一旦进入更年期，如果不进行激素替代疗法（我们非常推崇激素替代疗法的另一个原因），这种下降会更快，因为雌激素对于骨骼强度至关重要，无论是对男性还是女性都是如此。其他低骨密度的风险因素包括遗传因素（家族史）、吸烟史、长期使用皮质类固醇（例如治疗哮喘或自身免疫疾病的药物）、阻断雌激素的药物（例如乳腺癌患者使用此类药物）、低肌肉质量（再次提到）和营养不良。

为什么我们如此关心？就像肌肉一样，这归结于保护。我们希望减缓这种衰退，保护自己免受伤害和身体脆弱。当你达到大约 65 岁时，髋关节或股骨骨折的死亡率惊人。根据研究，这个比例不同，但在一年内的范围是 15% 到 36%——这意味着超过三分之二的 65 岁以上的人在髋关节骨折后一年内死亡。即使一个人没有因伤势而死亡，床上休息期间的挫折也可能相当于失去多少肌肉量和因此失去多少身体能力（回想一下，65 岁以上的人在卧床期间肌肉量会迅速减少）。

我们的目标是在潜在骨折可能发生几十年之前，尽早发现这个问题。当我们发现中年人的骨密度低或迅速下降时，我们采用以下四种策略：

1. 优化营养，重点关注蛋白质和总能量需求（参见营养章节）。
2. 重负载活动。特别是使用重物进行力量训练，可以刺激骨骼生长，比如跑步（尽管跑步比游泳/骑车更好）。骨骼对机械张力有反应，雌激素是介导机械信号（负重）转化为化学信号（促进骨骼生成）的关键激素。
3. 如有必要，进行激素替代疗法（HRT）。
4. 如有必要，使用药物增加骨密度（BMD）。

理想情况下，我们可以用前两种方法解决问题，但在适当的情况下也不怕使用后两种方法。读者应该明白的是，你的骨密度至少应该得到和肌肉质量同等的重视，所以你至少应该每隔几年检查一下你的骨密度。（特别是如果你的主要运动是非负重的，比如骑自行车或游泳。）

—

我认为力量训练就像是一种退休储蓄。就像我们希望退休时有足够的储蓄来维持我们余生的生活一样，我们也希望在年老时有足够的肌肉（和骨密度）“储备”来保护我们免受伤害，并让我们能够继续从事我们喜欢的活动。与其在五十多岁时匆忙地试图凑够个人退休账户，并祈祷股市上帝帮助你，不如提前储蓄、投资和计划，让你的财富

在几十年的时间里逐渐积累。和投资一样，力量训练也是累积的，它的好处会逐渐增加。你越早建立起储备，你在长期内就会越好。

然而，与健身房里的一些人不同，我对我的二头肌有多大或者我能卧推多少重量不太关心。如果你是健美运动员或举重运动员，这些可能很重要，但我认为在百岁十项全能比赛（或现实生活中）它们的重要性较小。我得出的结论是，更重要的力量衡量标准是你能扛多重的东西。我这样说不仅基于我的直觉，还基于对狩猎采集者和人类进化的研究。作为一个物种，我们的超能力就是搬运。这也是为什么我们有拇指以及长腿（和长臂）的原因之一。没有其他动物能够以高效地将大物体从一个地方搬到另一个地方。（那些能够的动物，如马和其他家畜，之所以能够这样做，只是因为我们驯养和训练并驾驭了它们。）这就是我对力量训练的看法。它主要是关于提高你搬运物品的能力。

我一直都喜欢用手拿重物。作为一个在夏天在建筑工地工作的青少年，我总是自愿搬运工具和材料，而今天我仍然在大多数锻炼中加入一些搬运的动作，通常是使用哑铃、壶铃或沙袋。我还对一种叫做背负行军的活动产生了半痴迷的兴趣，基本上就是背着负重背包快速行走或徒步旅行。每周三到四天，我会花一个小时在附近行军，上下山，通常在三到四英里的路程中攀爬和下降几百英尺。背上的五十到六十磅的背包使得这个活动非常具有挑战性，所以我在同时加强腿部和躯干的力量，同时也进行了一次良好的心血管锻炼。最好的部分是我从不带手机出去；只有我，大自然，或者可能是一个朋友、家人或者一个客人（背负行军对他们来说是强制性的；我在车库里备有两个额外的背包）。

我是通过迈克尔·伊斯特在他引人入胜的书《舒适危机》中介绍的这种消遣方式。他的有趣观点是，因为我们已经从现代生活中消除了任何形式的不适，我们已经失去了与曾经定义人类意义的基本技能（更不用说频繁的痛苦）的联系。长距离搬运是其中之一；我们的祖先可能不得不远远地范围狩猎食物供养家人，然后将猎物带回营地喂养每个人。但它非常有效，军队已将其纳入训练中。

“搬运塑造了我们的物种，”他说。“我们的祖先经常搬运。它赋予他们强大的功能性力量和耐力，可能非常有保护作用。但我们已经将搬运工程化出了我们的生活，就像我们消除了许多其他形式的不适一样。背负行走是将搬运重新引入我们生活的一种实用方式。”

主要的区别是，我背包里不再装着六十磅的羚羊肉，而是通常搬运着沉重的金属重物，虽然它们显然没有那么美味。当我进行背负训练时，我特别注重山地训练。爬坡让我有机会推动我的最大耐力系统；第一次进行背负训练的人会惊讶地发现，即使背上只有二十磅的重量，在 15% 的坡度上行走是多么费力，然后再下坡走回来。（一个

好的目标是在发展足够的力量和耐力后，能够背负自己体重的四分之一到三分之一。我的女儿和妻子加入我时通常都能背负这么多重量。）

尽管背负训练很棒，但它并不是我依靠来增强力量的唯一方式。基本上，我将我的训练围绕以下方面的锻炼来进行：

1. 握力，也就是你的手能够多么紧握的能力，这涉及从手到背部的所有肌肉。几乎所有的动作都始于握力。
2. 注意所有动作中的同心和离心负荷，即当我们的肌肉缩短（同心）和伸长（离心）时。换句话说，我们需要能够慢慢控制地将重量举起并放下。下坡行走是锻炼离心力量的好方法，因为它迫使你刹车。
3. 拉动动作，从头顶到面前的各个角度，也需要握力（例如引体向上和划船）。
4. 臀部屈曲运动，如硬拉和深蹲，还有踩台阶、臀部推举和无数种单腿变体的锻炼，可以增强腿部、臀部和腰背部的力量。

我专注于这四个力量的基本要素，因为它们与我们的百岁十项全能比赛以及在晚年过上充实而积极的生活最相关。如果你能牢牢握住，你可以轻松地打开罐子。如果你能拉，你可以搬运杂货和举起重物。如果你能正确地进行髋关节弯曲，你可以毫无问题地从椅子上站起来。你正在为自己的健康老去做准备。现在并不是关于你能举起多重的重量，而是关于你在二十、三十或四十年后能否良好地运动。

我将握力放在首位，因为大多数人并不真正考虑这个问题。甚至我自己也惊讶地发现，有大量的文献将中年及以后的握力增强与总体死亡风险降低联系起来。[*5] 实际上，数据的可靠性与最大摄氧量和肌肉质量一样。许多研究表明，握力强度——也就是你用一只手能够多么用力地握住某物——可以预测你可能活多久，而老年人握力较弱被认为是我们刚刚讨论过的肌肉萎缩的症状。在这些研究中，握力很可能作为整体肌肉力量的代理，但它也是一种更广泛的健壮和保护自己的能力的指标，如果你滑倒或失去平衡，你有足够的力量抓住栏杆或树枝并保持平衡，你可能会避免摔倒。

令人惊讶的是，在过去几十年中，健身和去健身房已经在我们的文化中变得如此普遍，但事实上，美国成年人的握力强度（因此肌肉质量）似乎比一代人前要弱得多。1985 年，年龄在二十至二十四岁之间的男性的右手握力平均为 121 磅，而 2015 年，同龄男性的平均握力仅为 101 磅。这表明现在三十多岁的人进入中年时期时的力量要比他们的父母弱得多，这可能会在他们年纪大了之后带来问题。

握力在任何年龄都很重要。我们的每一次互动都始于我们的手（或脚，我们稍后会讨论）。我们的握力是几乎任何体力任务中的主要接触点，从挥动高尔夫球杆到劈木

头；它是我们与世界的接口。如果我们的握力不强，那么其他一切都会受到影响。

训练握力并不过于复杂。我最喜欢的方法之一是经典的农夫行走，你可以用一个装满重物的六角杠、哑铃或壶铃，每只手各拿一个，行走一分钟左右。（加分项：将壶铃垂直举起，保持手腕完全直直，肘关节弯曲成九十度，就像你在拥挤的房间里携带壶铃一样。）我们要求男性患者的标准之一是，他们可以每只手承受自己体重的一半（总体重为全身体重）至少一分钟，而对于女性患者，我们推动她们达到这个重量的75%。显然，这是一个远大的目标，请不要在下次去健身房时尝试。我们的一些患者需要一年的训练才能尝试这个测试。

一般来说，我们建议新病人开始时使用比过去举重更轻得多的重量，有时甚至要先从自身体重的锻炼开始。正如我们将在下一章中看到的关于稳定性的内容，学习和练习理想的运动模式比一直举重更重要。话虽如此，农夫的搬运动作相当简单（每只手拿重物，手臂放在身体两侧，行走）。最重要的提示是保持肩胛骨向下和向后，不要向上拉起或向前耸起。如果你是新手，从轻的重量开始，甚至可以低至十到十五磅，然后逐渐增加。

另一种测试你的握力的方法是尽可能长时间地悬挂在引体向上杆上。（这不是日常锻炼，而是偶尔进行的测试。）你抓住杆子，然后只是悬挂在那，支撑着自己的体重。这是一种简单但隐秘困难的锻炼，也有助于加强至关重要的肩胛骨（肩膀）稳定肌肉，我们将在下一章中讨论。在这里，我们希望男性在四十岁时至少能悬挂两分钟，女性至少能悬挂九十秒。（我们会根据超过四十岁的每个十年稍微降低目标。）

没有讨论力量的完整性，就不能不提到同心和尤其是离心负荷。再次强调，离心负荷意味着在肌肉伸长时加载，比如在下降二头肌弯举时。在举起物体时，更容易集中注意力在同心阶段，比如用二头肌卷起哑铃。这是肌肉变短的力量。我们让患者进行的测试之一是踩上和踩下一个18英寸高的方块，并花三秒钟时间到达地面（向前踏下，就像下降一个非常高的台阶）。上升部分相对容易，但大多数人最初在控制三秒钟的下降时遇到困难。这需要离心力量和控制。（我将在第13章末尾详细讨论踏上和踏下的问题。）

在生活中，尤其是随着年龄增长，许多人在离心力方面表现不佳。大腿四头肌的离心力是我们在下坡或走下楼梯时所需的控制力量。这对于我们避免摔倒和骨科损伤非常重要。当我们能够离心地负荷我们的肌肉时，还可以防止关节承受过多的压力，尤其是我们的膝盖。想象一下缓慢爬下陡峭的山坡与失控地跑下去的区别。对于你的膝盖来说，力量传递的差异是巨大的（可能的结果也不同——安全下降与摔倒和可能的膝盖受伤）。

训练偏心力量相对简单。从整体来看，它意味着专注于从引体向上或下拉到硬拉到划船等动作的“下行”阶段；下坡行走，携带负重背包，是建立偏心力量以及空间意识和控制的绝佳方式，这是稳定性训练（下一章）的重要组成部分。它还有助于预防膝盖疼痛。你不需要在每组每个重复动作中都这样做。有时你只想专注于快速移动重量或移动更重的负荷，但确保在每次锻炼中的某个时刻花时间提示你的动作的偏心阶段。

接下来是拉力，它与握力密切相关。拉力运动是我们对世界施加意志的方式，无论是从汽车后备箱中举起一袋杂货还是攀登埃尔卡皮坦。它是一个锚定动作。在健身房里，它通常以划船的形式出现，你将重量拉向身体，或者是引体向上。划船机，我喜欢用它进行最大氧耗训练，是另一种简单而有效的提高拉力的方法。

力量的最后一个基本要素是髋关节屈曲，就像它听起来的那样：你在髋关节处弯曲，而不是脊柱，以利用你身体最大的肌肉，臀大肌和腿后肌群。（我再说一遍：不要弯曲脊柱。）这是一个非常强大的动作，对生活至关重要。无论你是从奥林匹克滑雪跳台起跳，捡起人行道上的幸运硬币，还是简单地从椅子上站起来，你都在进行髋关节屈曲。

高轴向负荷下的髋关节屈曲，如重负重推或深蹲，应谨慎对待，因为会对脊柱造成伤害的风险。这就是为什么我们让我们的患者慢慢地逐渐进行负重髋关节屈曲，通常从单腿踏步（见下面的描述）和分腿罗马尼亚硬拉开始，要么不使用重量，要么只用手中小重量的重物。

通常，这将是我写一篇关于如何做引体向上和髋关节弯曲的细节的部分。我得出的结论是，如果没有数十张图片和成千上万的文字，这些动作实际上无法正确完成，而这本书已经太长了。我决定不提供详细信息的原因有两个。首先，我认为这种内容最好亲自学习，从一个知道如何引导动作的人那里学习。例如，教授正确的髋关节弯曲的“难”之处不在于用图示出脊柱相对于股骨和小腿的正确位置，或者臀部的角度。难的部分在于知道如何在弯曲之前使臀部和腿后肌肉做离心负荷，并且知道如何感受到你的脚均匀地推向地板，覆盖整个脚底的表面。

如果这个很难理解，你会明白为什么我得出结论，将这些信息以可行的方式传达给你的最佳方式是向你展示，而不是告诉你。而我能向你展示的最佳方式，除了与你一起锻炼，就是让你通过视频观看我做这些练习，我的同事贝丝·刘易斯在视频中给我示范。（我在下一章的末尾放了一个链接，以及一个简短的描述。）

我选择不详细描述所有这些练习的第二个原因是，当新病人来找我们时，我们通常让他们停止进行力量训练，至少不使用重物。我们的第一步是让他们进行一系列的力量和运动测试，旨在评估他们的身体状况和稳定程度。所以在你在健身房做任何事情之前，我建议你阅读下一章，开始理解关键而复杂的稳定概念。

*1 这是因为氢离子不允许肌肉中的肌动蛋白和肌球蛋白丝松弛，导致肌肉疼痛和僵硬。

*2 癌症化疗患者在线粒体效率方面常常表现出类似的损害。也有一些证据表明，这种情况也会影响所谓的“长期 COVID”患者。

*3 两位年迈的运动员的最大摄氧量得分超过 40，而最年长的九十一岁的前奥运会选手的得分接近 36，这将使他们进入六十多岁男性的前四分之一。

*4 在实践中，我发现如果我进行四分四休的间歇训练，我的理想 VO_2 最大配速大约比我的二区配速多出 33% 的功率。所以如果你的二区配速代表着 150 瓦的输出，你的 VO_2 最大训练配速应该是大约 200 瓦，持续四分钟，然后休息四分钟。更好的是，如果你知道你的功能性阈值功率（FTP），即你能持续六十分钟的最高功率，你应该以这个功率的 120% 为目标进行三分钟的间隔训练，以这个功率的 106% 进行八分钟的间隔训练，并根据其他情况进行调整。

*5 肌肉萎缩的共识定义要求存在低骨骼肌肉质量和低肌肉力量（例如握力）或低身体表现（例如步行速度）。

第 13 章

稳定的福音

重新学习如何移动以预防受伤

建筑越高，地基就必须越深。

—托马斯·阿·坎皮斯

到现在为止，应该清楚地认识到随着年龄的增长，保持良好的身体状况是很重要的。但是现在考虑另一个相关的问题：为什么更多的人实际上没有做到这一点呢？

一个典型的七十岁的人会比四十岁时做的“中度到剧烈”体力活动少一半，而七十岁后这种下降趋势会加速。七八十岁的健康人是例外，而不是规律。

这很容易归因于年龄本身，中年及以后积累的疼痛和不适，更不用说有氧能力和力量的稳定减退。其他因素如体重增加和睡眠不足也会让人感到筋疲力尽。但我认为解释为什么有这么多人停止运动的缺失因素是另外一种情况：受伤。也就是说，年长者往往运动较少，甚至根本不运动，因为他们根本无法运动。他们在生活中的某个时刻受伤，然后就再也没有重新开始。所以他们继续衰退。

这对于Sophie来说确实是真实的，她是我朋友Becky的母亲，但我也很容易走上同样的道路。在我二十多岁的时候，当我还在医学院学习并且仍然努力训练，几乎每天都举重，我经历了一次神秘的背部受伤，需要进行两次分开的手术（其中一次失败），然后经历了漫长而非常艰难的康复过程。几个月来，我几乎无法正常运动，靠大量的止痛药维持生活。我甚至无法刷牙，因为背部剧痛，大部分时间都躺在地板上。情况变得如此糟糕，以至于我妈妈不得不飞到帕洛阿尔托照顾我。问题是，人们认为一个二十多岁的人必须经历这些是可怕的（确实如此），但他们几乎期望一个像Sophie这样年龄的人会经历这些。

Sophie和我并不是独一无二的：这种伤害和慢性疼痛是令人震惊地普遍存在的。根据疾控中心的数据，超过27%的美国人在45岁以上报告患有慢性疼痛，约有10%至12%的人表示在过去六个月中，疼痛在“大多数或每天”限制了他们的活动。大多数或每天！特别是背痛，它是阿片类药物处方和常常价值存疑的手术的主要推动因素。它是全球残疾的主要原因，在仅仅美国一国，每年据估计造成6350亿美元的医疗费用和生产力损失。

就我所了解，无论是世界上所有的有氧健身还是力量训练，如果你受伤并不得不停止锻炼几个月甚至永远，都无法帮助你。对于在大学时期受伤的运动员的研究发现，他们在中年和老年时期的生活质量普遍较低。他们的伤病不仅在身体上持续影响他们，而且在心理上也会持续几十年。在我长时间的痛苦中，我开始意识到我们的身体功能对我们整体的幸福感有多么重要。

所有上述的研究和我的个人经验都支持我对健身的第一戒律：首先，不要伤害自己。

我们如何做到这一点？我认为稳定是关键因素。但这也需要我们改变思维方式。我们必须摆脱这种观念，即每次去健身房都要尽可能多地做重复次数最多、负重最重的训练，日复一日。正如我所了解到的，总是过度努力而缺乏稳定性几乎必然导致受伤。如果你在努力完成训练时感到困难，那么你很可能会采用自己身体的“作弊方式”，即根深蒂固但潜在危险的运动模式。

相反，我们需要改变我们的方法，专注于正确地做事，培养安全、理想的运动模式，使我们的身体按照设计的方式工作，并减少受伤的风险。与其过度努力，不如聪明地工作。但正如我自己所见，重新学习这些运动模式并不是一件简单的任务。

稳定性常常与“核心”混淆，但它远不止于拥有强壮的腹肌（而且“核心”并不是指这个）。在我看来，稳定性对于任何形式的运动都是至关重要的，特别是如果我们的目标是能够持续多年甚至几十年地进行这种运动。它是我们心血管健康和力量这两个支柱所必须依赖的基础。没有它，就像我们在加拿大常说的那样，你将会一败涂地。也许不是立即，但迟早你可能会遭遇一次限制你运动能力的伤害，影响你随着年龄增长的日常活动，并有可能永远无法再参加百岁十项全能比赛。

稳定性训练教会了我一件事，那就是大多数“急性”损伤，比如撕裂的前交叉韧带或股筋撕裂，很少是突然发生的。虽然它们的发作可能很快——瞬间的背部、颈

部或膝盖疼痛——但在关节的基础处很可能存在慢性的薄弱或缺乏稳定性，这才是真正的罪魁祸首。这就是水中的真正冰山。急性损伤只是你看到的一部分，是潜在薄弱的表现。因此，如果我们要完成我们在百岁十项全能中设定的目标，我们需要能够预见并避免我们道路上可能存在的任何潜在损伤，就像海上的冰山一样。这意味着要理解稳定性并将其纳入我们的日常训练中。

稳定性很难准确地定义，但我们直觉上知道它是什么。一个技术上的定义可能是：稳定性是下意识地利用、减速或停止力量的能力。一个稳定的人可以对内部或外部刺激做出反应，适当地调整位置和肌肉张力，而不需要大量的有意识的思考。

我喜欢用我最喜欢的运动汽车赛车来解释稳定性。几年前，我开车去南加州的一个赛车场和我的教练一起进行为期几天的训练。为了热身，我开着当时的私家车，一辆改装的宝马M3轿跑车，配备了强大的460+马力发动机，绕着赛道跑了几圈。在南加州拥堵的高速公路上缓慢行驶了几个月后，能够迅速驶入弯道并飞驰在直道上真是太有趣了。

然后我换到了我们租来的赛车，基本上是一辆经过简化的、适合比赛的宝马325i。尽管这辆车的发动机产生的动力只有我的街车的三分之一（165马力），但我在赛车上的圈速比街车快了几秒钟，这在赛车界是一个漫长的时间。是什么造成了这种差异呢？赛车的重量减轻了20%，这起到了一定的作用，但更重要的是它更紧凑的底盘和更粘性的赛级轮胎。这两者共同将更多的发动机动力传递到路面上，使得这辆车在弯道上能够更快地行驶。尽管我的街车在长直道上更快，但整体上它要慢得多，因为它不能像赛车那样高效地转弯。赛车之所以更快，是因为它具有更好的稳定性。

没有稳定性，我的街车的更强大的引擎没有太大用处。如果我试图像开赛车一样快速驾驶它通过弯道，我最终会旋转到泥土中。在健身房的背景下，我的街车是那个肌肉发达的家伙，他把杠铃上装满重物，但似乎总是受伤（除了在健身房举重之外，他几乎不能做其他事情）。而赛车则是那个看起来不起眼的家伙，他可以举起两倍于自己体重的重物，打出快速的网球发球，然后第二天去爬山。他并不一定看起来很强壮。但是因为他训练了稳定性和力量，他的肌肉可以在整个身体上传递更多的力量，从肩膀到脚，同时保护他脆弱的背部和膝盖关节。他就像一辆准备好上赛道的赛车：强壮、快速、稳定，而且健康，因为他出色的稳定性使他能够在很少或几乎没有受伤的情况下做所有这些事情。

显然，对于长途旅行来说，我的街车会更加舒适；没有比喻是完美的。但是这个街车/赛车的比较之所以有效，是因为它迫使我们考虑动态环境中的稳定性。不幸的是，稳定和稳定性这两个词经常与静态词汇如强大和平衡混为一谈。一棵树比一棵幼苗更稳定。没有稳定性，金格塔是无法站立的。但在运动的背景下，我们对某物的刚性程度不太感兴趣。相反，我们想要考虑的是力量如何高效且安全地通过某物传递。

关键词是安全。当稳定性不足时，所有额外的力量都必须去某个地方。如果我的街车强大的发动机只通过轮胎将其部分动力传递给道路，那么剩余的能量就会泄漏出去，消耗在摩擦和非生产性运动中。本不应该相对静止的汽车部件正在移动。虽然在拐弯时漂移汽车可能很有趣，但这种能量损失会破坏轮胎并对悬挂系统造成损害。两者都不会持久。当这种情况发生在我们的身体中时，这种力量耗散（被称为能量泄漏）通过最小阻力的路径泄漏出去，通常是通过膝盖、肘部、肩膀和/或脊柱等关节，其中任何一个或全部都会在某个时候崩溃。关节损伤几乎总是这种能量泄漏的结果。

总之，稳定性使我们能够以最安全的方式创造最大的力量，将我们身体的不同肌肉群与关节、软组织，尤其是脊柱的受伤风险大大降低。目标是在你的世界中以强大、流畅、灵活和敏捷的方式移动。

在行动中，稳定是令人惊叹的。稳定让一个瘦弱的投手投出火热的快球。稳定让凯·莱尼能够在巨浪中冲浪。但稳定也是让一个75岁的女人能够继续无伤地打网球的原因。稳定是让一个80岁的祖母在踏上意外高的路牙时不会摔倒的原因。稳定让一个95岁的老人有信心带着他心爱的狗去公园散步。它让我们能够继续做我们喜欢的事情。当你没有稳定性时，不好的事情将不可避免地发生-就像发生在我身上、索菲身上和数百万其他曾经健康的人身上一样。

—

我痛苦的下背部问题只是我受伤史的开始。我在游泳池和海洋中每天训练四个小时，即使开始感到疼痛后仍然坚持，这几乎肯定加重了我撕裂的肩袖，十五年后我仍然需要手术来修复这个问题。这是我在一项具体运动中过度训练的代价。但是我花了几十年的时间才真正开始理解为什么我会受伤。

这个知识来自贝丝·刘易斯，她曾是一名职业舞者和力量举重运动员，后来成为一名教练和全能运动天才，当时她在纽约。（我后来说服她搬到奥斯汀。）我们几乎只是打了个招呼，她就命令我脱掉衬衫蹲下。我照做了，但她并不满意。我很

失望。我一直以为自己在健身房里知道自己在做什么。现在我被告知我甚至不能正确地做一个简单的蹲下动作。

Figure 13.



她的 iPhone 视频讲述了一个可悲的故事，从左边的“之前”照片（见图 13）可以看出：当我加载臀部并下沉时，我自动将整个身体向右移动。我看起来像是要倒下。这些照片痛苦地表明，我的问题是缺乏稳定性。现在看起来甚至让我感到痛苦，因为它让我想起了我在这个尴尬的姿势下做了成千上万次可怕的、会导致拉伤的深蹲。

我甚至没有意识到我在做这个，但我很可能是在弥补多年来积累的各种伤病和弱点。正如我后来了解到的那样：我们试图欺骗或绕过我们现有的伤病和限制，结果却造成了新的问题。这种向右倾斜甚至可能解释了我二十多岁时的背部受伤；即使在那个时候，我已经举重多年了。解决这个问题最终花了九个月的时间，但它最终使我恢复了正常，从右边的“之后”照片可以看出。这不仅需要重新训练我的身体，还需要重新训练我的大脑。

无论是贝丝还是迈克尔·斯特罗姆斯内斯（我在加利福尼亚州与之合作过，并且是贝丝介绍给我的一位教练），他们都熟悉一种我从未听说过的叫做 DNS 的东西。DNS 是动态神经肌肉稳定化的缩写，听起来很复杂，但它基于我们做出的最简单、最自然的动作：我们在婴儿时期的运动方式。

DNS 背后的理论是，年幼的孩子在学会走路的过程中经历的一系列动作不是随机或偶然的，而是神经肌肉发展的一个重要程序，对我们正确运动能力至关重要。当我们经历这一系列动作时，我们的大脑学会如何控制我们的身体并发展出理想的运动模式。

DNS 起源于 20 世纪 60 年代，在布拉格的一家医院里与脑瘫患儿一起工作的一群捷克神经学家。他们注意到，由于疾病的原因，这些孩子没有经历正常的婴儿阶段，如翻滚、爬行等等。因此，他们在整个生命中都存在运动问题。但是当这些脑瘫患儿接受了一个“训练”计划，包括一系列模拟学习爬行、坐起来，最终站立的常规阶段的动作时，他们的症状得到了改善，他们在成长过程中更能够控制自己的动作。研究人员意识到，随着我们的成长，大多数健康人实际上经历了一个相反的过程-我们失去了这些自然、健康、几乎根深蒂固的运动模式。

因此，我的小儿子艾尔顿可以完美地执行一个臀部贴地的深蹲，他的小屁股几乎触碰到地面，膝盖弯曲得非常明显，但仍然保持完全平衡和强大。这只是一个完美的髋关节弯曲，每次都让我惊叹不已。他是一个绝对的大师。然而，当我尝试做同样的动作时，我最终倾斜在荒谬的半倾斜姿势中，一个髋关节指向地面，我的肩膀歪斜，我的脚外翻。我的幼儿可以蹲下，但显然我不能。

我的十四岁女儿奥利维亚也不行（在贝丝开始帮她之前）。她像橡皮人一样灵活，瘦弱但力量强大，她应该能像她最小的弟弟一样蹲下来。但她不能，因为即使在她年幼的时候，她已经在学校度过了三分之二的生活，大部分时间都是坐在椅子上。她在婴儿和幼儿时期学到的理想运动模式在她能够发展出正确蹲姿所需的髋部稳定性之前就被抹去了。如果她在接下来的三十、四十或五十年中主要是坐在椅子上，这是很有可能的，那么她将和我的许多患者以及我自己一样：我们基本上忘记了如何运动我们的身体。

大多数成年人无法正确地蹲下，即使没有任何额外的重量。许多人唯一能接近婴儿的姿势的方法是躺在背上，正如迈克尔·斯特罗姆斯内斯在我们早期的一次训练中向我展示的那样。然后，我们就可以更容易地将膝盖抬起到完美的蹲姿位置，从头骨底部到尾骨的脊柱弯曲度也是正确的。这告诉我们，单纯的运动范围并不

是阻止大多数成年人蹲下的原因；问题在于当普通成年人承受负荷时，即使只是自己的体重，稳定自己的躯干的工作也太过艰巨。

DNS 的目的是重新训练我们的身体和大脑，使其恢复到我们小时候学到的完美运动模式。正如美国领先的 DNS 实践者迈克尔·林塔拉所说，“DNS 与你已经在做的所有良好工作完美地结合在一起，就像对你正在做的任何事情进行软件升级一样。”

我自己的软件急需升级。

我自己的旅程的细节太复杂，无法在这里详细阐述，但在本章的其余部分，我将尝试解释一些基本的稳定训练原则。这些原则一开始可能会有些奇怪，如果你来到这一章期望一个高强度的锻炼计划，可能会感到失望。这也是其中的一部分：在我的实践中，我们不喜欢过多地强调力量训练，包括我所讨论的许多评估项目，如悬垂和加重踏步，直到我们建立了一定的稳定性。我们认为这不值得冒险。就像在工程中一样，即使这会延迟项目几个月，花费额外的时间来建立一个坚实的基础是值得的。

一个快速的警告：尽管力量训练和有氧运动相对简单，但每个人在稳定性方面都有非常不同的问题。因此，不可能为每个人提供一种适合所有人的处方。本章的目标是为您提供一些基本概念，以帮助您学习和理解自己的身体如何与世界互动，这才是稳定性的真正含义。如果您在阅读完本章后想了解更多信息，我建议您访问 DNS (www.rehabps.com) 和姿势恢复研究所 (PRI) (www.posturalrestoration.com) 的网站，它们是我在这里讨论的两个主要代表。稳定性是我训练计划的一个重要组成部分。每周我会花一个小时进行专门的稳定性训练，基于 DNS、PRI 和其他实践原则，其他天每天花费十到十五分钟。

稳定性训练从最基本的层面开始，从呼吸开始。

呼吸远不止于简单的气体交换或心肺健康。我们每天呼出和吸入超过两万次，我们的呼吸方式对我们的身体运动甚至我们的精神状态都有巨大影响。正如贝丝所说，我们的呼吸方式就是我们的本质。

身体、心灵和呼吸之间的联系对于那些做过几节普拉提或瑜伽课程或者练习冥想的人来说并不陌生。在这些练习中，呼吸是我们的锚点、支点和时间观察者。它既反映了我们的精神状态，也影响着它。如果我们的呼吸不正常，会打乱我们的精神平衡，引发焦虑和担忧；但焦虑也可能加重我们可能存在的呼吸问题。这是因为深呼吸和稳定的呼吸会激活镇静的副交感神经系统，而快速或不规则的呼吸则会触发其相反的交感神经系统，即战斗或逃跑反应的一部分。

呼吸对于稳定和运动，甚至力量也很重要。研究发现，不良或紊乱的呼吸会影响我们的运动控制，并使我们容易受伤。在一项实验中，研究人员发现，将呼吸挑战（减少研究对象可用氧气量）与负重挑战相结合，会降低研究对象稳定脊柱的能力。从现实角度来看，这意味着在铲雪时，呼吸困难（和不良呼吸）的人会增加背部受伤的风险。

这是非常微妙的，但一个人呼吸的方式极大地揭示了他们如何移动身体，更重要的是，如何稳定他们的动作。我们通过一系列的呼吸和运动测试来全面了解患者的呼吸策略及其与他们的力量和稳定问题的关系。

每个人都要求做一个简单的测试，早期的时候，看起来是这样的：仰卧，一只手放在肚子上，另一只手放在胸前，只是正常呼吸，不需要付出任何努力或思考。注意哪只手在上升和下降 - 是在胸前的那只手，还是在肚子上的那只手，或者两只手都是（或者都不是）？有些人在吸气时候会扩张肋骨和胸部，而肚子是平的甚至下降。这会导致上半身和中线的紧张，如果肋骨保持扩张，很难实现完全的呼气。其他人主要呼吸“进入”腹部，这会使骨盆向前倾斜。还有些人呼吸受限，意味着他们无法完全吸入和呼出空气，因为他们无法随着每次吸气扩张胸腔。

贝丝确定了三种呼吸风格和相关的表型，她开玩笑地称之为“Stay Puft先生”，“悲伤的家伙”和“瑜伽女士” - 每种对应不同的稳定策略。

Stay Puft先生

通货膨胀。这个人是一个上胸呼吸者，倾向于通过脊柱伸展来进行呼吸和稳定。他们的腰椎处于过度伸展状态，而骨盆处于前倾（向前）倾斜状态，意味着他们的臀部突出。他们总是试图让自己显得掌控一切。他们的脚在接地时感觉有限，并且承受冲击的能力有限（脚外翻或过度内翻）。上述所有情况使他们非常容易患下背痛，以及小腿和髋部的紧张感。

悲伤的人

压缩。他们的一切都被压缩和紧绷。他们的头向前突出，肩膀也是如此，因为他们总是向前拉伸以吸入更多的空气。他们的中背过度弯曲或过度驼背，颈部和上肢运动受限。有时他们的小腿外旋，脚过度内翻。重力使他们感到沉重。

瑜伽女士

无法控制。这些人的被动关节活动范围极大（即灵活性），但极度缺乏控制能力。他们通常可以触碰脚趾并将手掌平放在地板上，但由于缺乏控制能力，这些人很容易受到关节损伤的影响。他们总是试图在空间中找到自己，不停地蠕动和抽搐；他们通过试图主要用颈部和下颌稳定身体来弥补他们过度的灵活性。他们很难增加瘦体重（肌肉）。有时他们会非常焦虑，可能还有呼吸模式紊乱的问题。

—

并不是每个人都完全符合这三种类型之一，但我们中的许多人至少会在自己身上认出一些这些特征。也有一些重叠；例如，一个悲伤的人或者 Stay Puft 先生同时也可能是一个瑜伽女士，因为瑜伽女士类型更多地与肌肉控制的缺乏有关。

根据贝丝的说法，我是一个过度膨胀的 Stay Puft 先生：当我吸气时，我的肋骨会向外上方张开，就像一只公鸡挺胸一样。这样可以让空气进入我的肺部，但也会使我的重心向前倾斜。为了平衡，我的脊柱会弯曲成驼背，我的屁股会突出（贝丝称之为“鸭屁股”）。这样会过度伸展我的腿筋，使其与身体的其他部分脱节，所以我无法利用这些肌肉。在我意识到这一点之前的所有这些年里，我只是用背部和臀部来完成硬拉，几乎没有从强大的腿筋得到任何帮助。在呼吸训练方面，我需要考虑的是呼气，即呼气时将空气排出体外，而那些更倾向于悲伤的人则应该努力吸气，通过鼻子而不是嘴巴吸气。

呼吸训练背后的理念是正确的呼吸会影响许多其他身体参数：肋骨位置、颈部伸展、脊柱形状，甚至是我们脚在地面上的位置。我们呼吸的方式反映了我们与世界的互动方式。Beth 说：“确保你的呼吸可以是宽广、立体和轻松的，对于创造良好、高效、协调的运动至关重要。”

Beth 喜欢从一个增强对呼吸的意识和加强膈肌的练习开始，膈肌不仅对呼吸很重要，也是身体的一个重要稳定器。她让患者仰卧在长凳或椅子上，双腿抬起，要求他们尽可能安静地吸气，尽量减少运动。理想的吸气应该扩展整个肋骨——前部、侧部和后部——同时腹部也要扩张，让呼吸和盆腔膈肌下降。标志是安静。吵闹的吸气看起来和感觉更戏剧化，因为颈部、胸部或腹部会先动，膈肌无法自由下降，使得吸入空气更加困难。

现在，通过闭合嘴唇充分呼气，以增加压缩和空气阻力，加强膈肌。将所有的空气吹出来，在你的肩膀变圆或者你的脸部或下颌变得紧张之前，完全清空自己。很快，你会发现充分呼气会为良好的吸气做好准备，反之亦然。重复这个过程五次呼吸，做两到三组。确保在每次呼气后暂停至少两个计数以保持等长收缩-这是 DNS 中的关键。

在 DNS 中，你学会将腹部视为一个由肌肉壁包围的圆柱体，顶部是膈肌，底部是盆底肌。当圆柱体被充气时，你所感受到的是称为腹腔内压力（IAP）的东西。这对于真正核心激活和 DNS 训练至关重要。学会充分增加圆柱体的压力，通过创建 IAP，对于安全运动非常重要，因为圆柱体有效地稳定脊柱。

这是另一个帮助你理解如何进行IAP的快速练习：深深吸气，让自己感觉像是在所有方向上充气圆柱体，并将空气一直吸入骨盆底部，也就是圆柱体的底部。你并不是真的在那里“呼吸”，也就是说空气并没有真正进入你的骨盆；你是在寻求最大限度的肺部扩张，这反过来会将你的膈肌向下推。每次吸气时，专注于使整个圆柱体的直径扩张，而不仅仅是提起腹部。如果你做得正确，你会感觉到整个短裤的周长均匀地围绕你的腰部扩张，不仅仅是在前面，而是在后面也是如此。当你呼气时，膈肌会回升，肋骨应该再次向内旋转，腰带会收缩。

这种吸气会产生张力，当你呼气时，推出空气，你保持肌肉张力在你的圆筒壁周围。这种腹腔内压力是我们在稳定性训练中所做的一切的基础——硬拉、深蹲，任何动作。就好像你有一个塑料瓶：没有盖子，你可以用一只手压碎瓶子；有盖子，有太多的压力（即稳定性），瓶子无法被压碎。我每天都练习这种 360 度的腹式呼吸，不仅在健身房里，而且在我坐在办公桌前的时候也是如此。[*2]

你的“类型”也在一定程度上表明了你应该如何锻炼。Stay Puft 的人往往需要通过脚部接地和更多的前方负重来拉动肩膀和髋部进入更中立的位置。Beth 通常让像我这样的人拿着一个重物放在身体前面，离胸骨几英寸远。这会使我的重心向后移动，更多地集中在髋部上。用一个轻质哑铃或者甚至是一个牛奶盒试试，你就会明白我的意思。这是一个微妙但明显的位置变化。

在与悲伤的男女一起工作时，贝丝倾向于更多地进行身体旋转，让他们将手臂摆过身体，打开胸部和肩膀。她对背部和肩膀的负荷持谨慎态度，更喜欢从体重锻炼和分腿锻炼开始，比如每一步都进行身体前伸的行走式弓步，可以是横跨身体或向天花板伸展。

对于瑜伽爱好者，贝丝建议进行“闭链”锻炼，如俯卧撑，利用地板或墙壁提供支撑，以及使用具有明确定义和有限运动范围的健身器械，因为他们缺乏关节控制能力。对于这些人来说，健身器械非常重要，对于那些几乎没有或根本没有进行过举重的人来说也是如此，因为健身器械可以使他们的运动保持在安全范围内。对于瑜伽爱好者以及新手来说，更重要的是要更加意识到他们在空间中的位置以及与他们的运动范围的相对位置。

更重要的是，某人的呼吸方式可以让我们了解他们更广泛的稳定策略，即他们多年来为了在物质世界中生存而演变出的一套模式。我们所有人都有这些策略，在日常生活中，它们的效果都很好，占据了95%的时间。但是一旦添加了不同的压力因素，比如速度、重量和新奇或陌生（比如在黑暗中下楼梯），那么这些策略，这些本能的生理反应，就会产生问题。而且如果我们的呼吸也受到负担，那么其他问题就会被放大。

—

如果稳定的道路始于呼吸，那么它通过脚步来传达——脚是我们身体与世界之间最基本的接触点。我们的脚实际上是我们可能做出的任何动作的基础。无论是举重、行走或奔跑（或背负重物）、爬楼梯还是站在等车的时候，我们总是通过脚传递力量。不幸的是，由于穿鞋的时间过长，尤其是穿着厚底大鞋，我们中的许多人已经失去了对脚的基本力量和意识。

回到我的赛车类比，我们的脚就像轮胎，是车辆与道路之间唯一的接触点。发动机的力量、底盘的稳定性和刚度、驾驶员的技术水平——所有这些都是无用的，如果轮胎不能牢牢地抓住赛道表面。我认为我们的脚对我们来说甚至比轮胎对车辆更重要，因为它们还在减震力量到达膝盖、臀部和背部之前起着至关重要的作用（至少车辆有悬挂杆来实现这一点）。忽视你的脚，就像大多数人一样，就像买了一辆迈凯伦·塞纳（我的梦想车）然后去沃尔玛买到最便宜的轮胎一样。多年穿着软软的鞋子对我们的影响就是这样。

再看看我的“之前”的深蹲。是的，我的臀部显然歪斜，但更仔细地看看我的脚。它们是否平躺在地板上？不，它们不是。正如你可以清楚地看到的那样，它们的

外侧边缘被翻转了出去——在生理学家的说法中叫做“外翻”。它们应该是平躺、稳定和强壮的，以支撑我的体重。但是它们却翻转了出去，摇摇晃晃的。难怪我的深蹲看起来这么糟糕。

为了帮助我们重新熟悉我们的脚，贝丝·刘易斯喜欢让我和我们的患者进行一套她称之为“脚趾瑜伽”的常规训练。脚趾瑜伽（顺便说一句，我讨厌它）是一系列旨在提高我们的脚趾灵活性和内在力量，以及我们用思维控制它们的能力的锻炼。当你去健身房时，你可能不会考虑到脚趾的力量，但它确实很重要：我们的脚趾对于行走、跑步、举重以及最重要的减速或下降至关重要。特别是大脚趾在每一步的推动中都是必需的。缺乏大脚趾的伸展会导致步态功能障碍，甚至在我们年龄增长时，会成为从地板上自行起身的限制因素。如果脚趾力量受损，整个链条上的其他部位就更容易受伤——脚踝、膝盖、髋关节、脊柱。

脚趾瑜伽听起来要难得多，这就是为什么我在 www.peterattiamd.com/outlive/videos 上发布了一个关于这个和其他练习的视频演示。首先，贝丝告诉她的学生把脚想象成有四个角落，每个角落都需要始终稳固地扎根在地面上，就像椅子的腿一样。当你站在那里时，试着感受每只脚的每个“角落”都在向地面施加压力：大脚趾的底部，小脚趾的底部，脚跟的内侧和外侧。这很容易，也很有启发性；你上次感受到这种扎根感是什么时候？

尝试把十个脚趾都抬离地面，尽量张开它们。现在试着只把你的大脚趾放在地板上，同时保持其他脚趾抬起。比你想象的要棘手，对吧？现在做相反的动作：保持四个脚趾着地，只抬起你的大脚趾。然后抬起所有五个脚趾，试着逐个放下它们，从大脚趾开始。（你明白了吧。）[*3]

如果你能做到这一点，很可能需要集中精力，让你的大脑告诉你的大脚趾下降或上升-这正是关键所在。稳定训练的目标之一是重新获得对关键肌肉和身体部位的精神控制，无论是有意识的还是无意识的。因为我们的脚花费了很多时间塞进可能合适也可能不合适的鞋子里，并且很可能在鞋底有很多垫料，所以我们中的许多人已经失去了与脚的联系，或者随着时间的推移使它们扭曲得无益。

在我的“之前”蹲下的照片中，正如上面所提到的，我的两只脚都向外翻，或者说是外翻，这是一种常见的表型。另一种常见的脚部策略是“内翻”，即将脚向内折叠-如果你曾经买过跑鞋，你可能对这个术语很熟悉。贝丝将内翻比作在轮胎中放入过少的空气驾驶汽车，意味着你在运动中有点溅动，无法有效地将力量传递到地面上。另一方面，外翻就像轮胎过度充气一样，所以你会滑行和弹跳。你的脚无法吸收冲击，所有的弹跳和震动都会直接传递到踝关节、髋关节、膝盖和下背

部。内翻和外翻这两种综合症也会使我们面临足底筋膜炎和膝盖受伤等风险。我们必须能够在内翻和外翻之间自如地移动，以便有效地行走。现在当我蹲下或进行任何站立举重时，我的第一步是让脚着地，意识到所有四个“角落”，并均匀分配重量。（同样重要的是：我更喜欢赤脚或穿着极简鞋，鞋底几乎没有或很少有缓冲，因为这样可以让我始终感受到脚底的全部表面。）

脚对于平衡也非常重要，平衡是稳定的另一个重要因素。我们在运动评估中的一个关键测试是让患者一只脚放在另一只脚前面并尝试保持平衡。现在闭上眼睛，看看你能保持这个姿势多长时间。十秒钟是一个可观的时间；事实上，五十岁及以上的人能够单腿平衡与未来寿命有关，就像握力一样。（专业提示：如果你首先专注于让脚着地，如上所述，平衡会变得更容易。）

—

我们最想保护的结构，也是稳定训练的主要焦点，就是脊柱。我们在汽车座椅、办公椅、电脑前以及盯着各种设备上花费了大量时间，以至于现代生活有时似乎对我们脊柱的完整性构成了全面的攻击。

脊柱分为三部分：腰椎（下背部）、胸椎（中背部）和颈椎（颈部）。放射科医生在颈椎中看到了很多退化现象，这是多年来低头看手机造成的，他们给它起了个名字：“技术颈”。

这就是为什么重要的是（a）放下手机，（b）尝试在脊柱周围发展一些本体感知，这样你才能真正理解每个单个椎骨的屈伸（向后弯曲）和屈曲（向前弯曲）的感觉。开始这个过程的最简单方法是趴在手和膝盖上，通过一个极其缓慢、受控的猫/牛序列，类似于同名的基本瑜伽姿势。[*4]

不同之处在于你必须真的、真的放慢速度，从脊柱的一端缓慢而有意识地移动到另一端，以至于你可以感受到每个单独的椎骨在改变位置，从尾骨一直到颈部，直到你的脊柱弯曲得像一头背脊的牛。然后反向运动，将骨盆向前倾斜，一节椎骨一节椎骨地弯曲脊柱，直到你的背再次拱起，像一只非常害怕的猫。（注意：牛时吸气，猫时呼气。）

这个练习的重点不在于你能够达到极限的猫式或牛式的伸展或屈曲程度，而是你能够达到多少分节控制，从一个极端到另一个极端。你应该学会感受每个椎骨的位置，从而帮助你更好地分配负荷和力量到整个脊柱。现在当我进行硬拉时，这种分节控制使我也能够保持胸椎到腰椎的中性弧度，均匀分布负荷；之前，我的脊柱会有一个明显的后凸弯曲，意味着我在其铰链点承受了过多的力量。这就是稳

定性的意义所在：通过肌肉和骨骼安全而有力地传递力量，而不是通过关节或脊柱铰链点。

接下来我们来谈谈肩膀，它们既复杂又具有进化的趣味。肩胛骨位于肋骨的上方，具有很大的活动能力。肩关节由一组复杂的肌肉控制，这些肌肉以不同的位置连接到肩胛骨和上臂的长骨头，也就是我们医学界称之为肩关节的部分。如果将这个球窝关节与你的髋关节相比较，后者更加稳定和坚固，那么很明显，当我们的祖先开始直立行走时，进化做出了一个巨大的权衡：我们在肩关节上放弃了很多稳定性，以换取更大的活动范围和实际上非常重要的投掷长矛的能力。但由于肩膀上有很多不同的肌肉附着点（不少于17个），所以它比髋关节更容易受伤，这是我在拳击和游泳生涯中学到的。

贝丝教了我一个简单的练习，帮助理解肩胛骨定位和控制的重要性，这个动作被称为肩胛骨关节控制运动（Scapular CARs）。站立时，双脚与肩同宽，将一根中等或轻度阻力的橡皮筋放在脚下，每只手握住一个手柄（也可以使用非常轻的哑铃）。保持双臂贴身，抬起肩胛骨，然后将其向后挤压并靠拢；这就是我们希望它们在负荷下的位置。然后将其放下。最后，将其向前移回起始点。我们一开始会以这种方式移动，但目标是学会足够的控制，以便能够以平滑的圆圈运动肩胛骨。稳定性训练的一个重要部分就是这种神经肌肉控制，重新建立我们大脑与关键肌肉群和关节之间的联系。

几乎我们在健身和日常生活中所做的一切都通过我们的双手完成。如果我们的脚是与地面接触、吸收力量的部分，那么我们的双手就是我们传递力量的方式。它们是我们与世界其他部分的接口。握力——你能够多么用力地握紧——只是方程式的一部分。实际上，我们的双手非常了不起，它们足够强大，可以把柠檬的汁液榨出来，但又足够灵巧，可以在钢琴上演奏贝多芬的奏鸣曲。我们的握力可以坚定而轻盈，以精湛的技巧传递力量。

一切都取决于你如何分配力量。如果你能够通过双手传递和调节力量，那么你就能够有效地推拉。这种力量源于躯干强大的肌肉，并通过链条传递，从旋转袖口到肘关节再到前臂和手腕。拥有脆弱的旋转袖口（肩膀）和握力薄弱之间存在着很强的相关性。

但它始于手指的力量——不幸的是，这是我们为了舒适和便利而牺牲的另一件事情。过去，我们搬运东西时必须有强壮的手来生存。现在不再需要了。我们很多人除了打字和划屏之外几乎不怎么使用手。这种虚弱意味着推拉动作会增加肘部和肩部受伤的风险。

因为我们在日常生活中没有“训练”握力，所以我们必须在锻炼中有意识地注重用手发起运动，并在上半身运动中利用所有的手指。在训练中增加搬运动作是训练握力的好方法，但重要的是始终注意手指的动作和力量如何通过它们传递。

伯特喜欢用一个（轻）哑铃来演示这一点的重要性，通过一个基本的二头肌弯举。首先，尝试将手腕稍微向后弯曲，与前臂稍微不对齐。现在尝试用直腕进行相同的二头肌弯举。哪一个感觉更强大和有力？哪一个感觉手指更多地参与其中？这是关于意识到手指的重要性，作为链条中的最后一环。

握力的重要性在需要反应性的情况下也很重要，比如需要在需要时抓住（或放开）狗的牵引绳，或者抓住栏杆以防止摔倒。我们的握力和脚是将我们与世界连接起来的纽带，这样我们的肌肉才能做它们需要做的事情。即使在硬拉中：伯特教给我的关键之一是，硬拉与腿后肌和臀肌一样重要。我们在用手指抬起的同时也在推开地面。

这些我所描述的动作和训练只是稳定性训练的基本要素。它们可能看起来很简单，但却需要极大的专注力；在我的实践中，我们甚至不允许患者在至少六个月内进行重负荷的训练，直到他们掌握了这些基本原则。

还有一点需要注意：教练在某些情况下可能很有用，比如基本指导、责任心和动力，但我们不鼓励患者过度依赖教练，在每次锻炼时都要求教练告诉他们该做什么。我把这种情况比作在潜水服中学习游泳。起初，潜水服可以帮助某人增加信心，因为它提供了额外的浮力。但从长远来看，潜水服会剥夺你在水中找到平衡的需求。平衡是游泳的真正挑战，因为我们的重心与体积中心相差很远，导致我们的臀部下沉。优秀的游泳者通过训练学会克服这种不平衡。但如果你永远不脱掉潜水服，你将永远无法解决这个问题。

同样地，教练可以帮助你学习不同运动的基础知识，并激励你养成锻炼的习惯。但是，如果你从不学会自己做运动，或者从不尝试不同的运动方式，你将永远无法培养到掌握理想运动模式所需的本体感知能力。你将失去学习进步的机会，而这是稳定性训练中非常重要的一部分——缩小你认为自己在做的和实际做的之间的差距的过程。

我们在最后一节中讲到的所有内容都有两个目的：作为训练，以及作为评估。我建议你不时地用手机拍摄自己的锻炼过程，将你认为自己在做的与你实际做的进行比较。我每天都这样做——我把手机放在三脚架上，它是在健身房最有价值的装备之一。我每天拍摄我最重要的十组训练，并在组间休息时观看视频，将我看到的与我认为自己在做的进行比较。随着时间的推移，这个差距在逐渐缩小。

—

起初，接受我再也不能举重的事实真的很困难，但是贝丝和迈克尔·斯特罗姆斯内斯说服了我。我甚至无法正确地下蹲或者正确地完成一个简单的引体向上，所以做任何比这更重的动作都会让我面临（进一步）受伤的风险。

我为此愤怒了一段时间。我怎么能没有举重训练而生活呢？经过几个月的努力，最终我学会了足够的技巧，可以再次进行硬拉。过去我能举起四百磅甚至更多，现在贝丝让我从仅仅九十五磅开始，这似乎根本没有什么重量。

我想起了我的驾驶教练托马斯·梅里尔经常告诉我的一件事。他是一位非常出色的赛车手，在 2022 年的勒芒 24 小时耐力赛中获得了第二名，他知道自己在说什么。他的口头禅之一是，为了更快，你需要更慢。

这是他的意思：当你“过度驾驶”一辆车时，就像你试图尽可能快地驾驶，你会犯错误。在驾驶中，错误会累积。当你在第 5 个弯道旋转时，很可能是因为你在第 2 个弯道错过了顶点，而在第 3 个弯道没有纠正。你需要放慢速度，将车停在正确的位置，它会自己处理剩下的事情。

放慢速度，走得更快。我认为，学习稳定性也是一样的。

臀部屈曲 101：如何进行踏步训练

与其试图描述多个练习，我认为更有教育意义的是对一个练习进行更深入的解释。我选择了一个踏步运动，简单地踩上一个箱子或椅子，有三个原因。首先，它是一个髋关节屈曲运动，是我们力量训练的核心要素之一。其次，它是一种单腿练习，即使手中拿着重物，也不需要太多的轴向（脊柱）负荷，这意味着即使对于初学者来说也非常安全（你可以从自己的体重开始）。第三，它是最好的练习之一，可以同时锻炼运动的离心相和浓缩相。我还喜欢它，因为它展示了我们在本章学习的一些关键稳定性概念。

首先，找一个箱子或坚固的椅子，使得当你的脚踩在台阶上时，大腿与地面平行。对于大多数人来说，这大约是 16 到 20 英寸，但如果太困难的话，可以从 12 英寸开始。将一只脚放在箱子上，确保大脚趾和小脚趾的凸起以及整个脚跟都牢固地贴在箱子表面上（我喜欢光脚做这个动作）。后脚保持在地板上，大约在箱子后面 12 英寸处，后腿承担大约 40% 的体重，前腿承担 60% 的体重。保持前髋屈曲，脊柱挺直，胸部沉重（肋骨下沉），手臂放松放在身体两侧，目光向前。

现在，稍微将头部、肋骨和骨盆向前移动，同时通过鼻子悄无声息地充分吸气，让膈肌下降并产生腹内压力。你应该感到压力集中在前脚的中心，朝向脚后跟，但保持脚趾与地面

接触。稍微将前股骨向后滑动，这样你会感到腿后肌和臀大肌都有一点点拉伸；它们应该稍微负荷。这种感觉就是髋关节弯曲的本质。你要以臀部和腿后肌为主导，而不是以骨盆或肋骨为主导。你的力量将来自这些肌肉的协同作用，而不是来自背部。保持膝盖在脚趾后方，保持骨盆和肋骨对齐，均匀负荷前脚，不偏向脚趾/前脚掌或脚后跟。

用前脚有意识地向下推压箱子，尽量减少后脚的推力。呼气时将自己从地板上抬起，伸展髋部，直立站在箱子上方。头部和肋骨应该直接位于骨盆上方。将后腿移到工作腿的旁边，稍微向前。所有动作应该同时完成，同时完成呼气（感受肋骨的压缩）。保持这个姿势一两秒钟。

下降时，将非工作腿（现在是前腿）从箱子后面踏下，头部、肋骨和肩膀稍微向前移动，髋部屈曲（再次）准备将重量降低。将静止脚的前部负荷，脚趾主动弯曲进入箱子。当你将身体向下和向后移动时，感受重量从前脚掌转移到中脚掌，最后到脚后跟，以平稳、协调的方式控制（想象：缓慢向后摇摆）。

尽量保持节奏缓慢而均匀；从起步到着陆的时间目标是三秒钟（难度较大；两秒钟也可以）。当后脚降低时，你的重心会继续向后转移，直到你“着陆”。避免将超过 40% 的体重转移到后脚，以减少使用向前动力开始下一次重复的诱惑。重复进行。

每边做五到六次。开始时只使用自身体重，但一旦你掌握了动作和感觉，可以加入重量，最好是每只手拿一个哑铃或壶铃。（额外加分：现在你不仅在训练臀部屈曲，还在训练握力。）

装载的练习在序列和姿势上基本相同，但有几点需要注意：

1. 负载现在是两个因素的函数：重量和箱子高度。如果机动性（灵活性和负载容忍度）是一个因素，箱子的高度可能是一个问题。
2. 重量必须从肩膀直挂下来。大脑会找到任何节省能量和“作弊”的方法，所以避免下意识地将重量向前摆动或抬起肩膀来启动上台阶（如果负载太重，这种情况很可能发生）。臀部和腿后肌肉应该承担所有的工作。
3. 如果无法控制偏心阶段（下台阶），那么重量太重了。你永远不想感觉自己在后退。尝试先使用较少的重量，或者一开始进行较短（两秒钟）的下台阶。
4. 在开始迈步之前，保持肋骨和头部在骨盆上方或略微向前是至关重要的。如果你以骨盆为先导，你会弯曲背部，并对膝盖施加过多的压力。

在我的网站 www.peterattiamd.com/outlive/videos 上，您会找到更多的视频演示。

运动的力量：巴里

作为一名前运动员和终身锻炼者，我已经建立了相当可观的健身基础，即使我并不一定在正确地运动或举重。我的许多问题源于举重过多、骑车过多或游泳过多。绝大多数人的问题恰恰相反：他们做得不够。或者他们做得还不够。或者他们根本不能做太多。对于大多数人来说，这才是真正的挑战。他们需要一个起步。好消息是，这些人正是最能从中受益的人。他们有最多可以获得的东西。

这也是我们看到运动的真正力量的地方——它能够改变人们，使他们在功能上更年轻。这真是令人难以置信。我之前提到过，我妈妈在六十多岁开始进行举重训练后，她的生活发生了变化。但我认为，没有比令人惊叹的、鼓舞人心的巴里更好的例子了。

巴里是贝丝的另一个客户（但不是我的病人），他是一位企业家和高管，他的职业生涯都在建立一个成功的企业，工作时间长，几乎没有时间做其他任何事情，包括健身。他偶尔会进行骑车旅行，但也仅此而已。

我在自己的患者中经常看到这种情况：他们以健康换取财富。然后他们到了一定年龄，意识到自己走上了一条错误的道路。这就是巴里：在坐了大约五十年的椅子后，他退休了，他意识到自己的身体状况非常糟糕。他不仅身体能力非常有限，而且几乎经常感到疼痛。那时他快要八十岁了，面对着一些痛苦的岁月——一个糟糕的边缘十年。

他开始思考：为什么他要如此努力地工作？在他目前的状态下，退休似乎不再那么吸引人。

在某个时刻，他有了一个顿悟：他决定不退休，而是给自己找一份新工作。他认为这个“工作”就是重建自己被忽视的身体，以便能更多地享受生活。尽管疫情使得他们暂时无法亲自训练，但他一直在与贝丝合作。他非常有动力。贝丝不得不提醒她的许多客户坚持他们的锻炼计划，但对于巴里来说，问题恰恰相反：他想在健身房里花太多时间。贝丝不得不让他休息和休息一下。

巴里的目标与我的不同，显然，但他的目标远远超出了模糊地想要“变得更健康”。他想能够做一个引体向上——这是他明确的健身目标。他真正想要的是感觉强壮，并且能够再次自信地在世界上移动，不再害怕摔倒，就像他年轻时所做的那样。但他离这个目标还差得很远；如果贝丝让他上引体向上的杠铃，他很可能会受伤。他几乎无法行走而不感到疼痛。因此，他必须从更基础的层面开始，学习如何安全地进行简单的运动模式。

贝丝让他从我做过的一些入门练习开始：腹式呼吸，逐渐过渡到放慢节奏的分段式猫/牛。为了减少他摔倒的风险，她让他专注于与平衡相关的动作，从脚开始——学习再次移动和感受他的脚趾，几十年来他的脚一直被塞进鞋子里。然后他进一步进行了单腿行走和站立训练。贝丝甚至让他跳舞，帮助他重新学习如何移动他的脚和如何对视觉提示做出反应以保持平衡。

然后他们开始建立基本的力量，从行走弓步开始，以加强他的下半身。他的腹肌仍然很弱，因为二十年前的手术——我观察到，这些事情会在几十年后影响人们并不罕见。所以他们开始锻炼他的腹肌力量，首先是建立腹内压力。然后逐渐地，他们努力建立他所需要的上半身和中身的力量，以及肩胛骨的稳定性。不久之后，他能做得比大多数二十多岁的健身达人更好的俯卧撑。

贝丝让他进行一些旨在提高他的反应能力和保持平衡的训练。她让他使用了一种敏捷梯子，类似于 NFL 球员和其他场地运动员用来发展平衡、敏捷性和脚步技巧的训练器材。如果你正在训练成为生活的运动员，那么你就是在训练成为运动员，无论是什么领域。

最后，她让巴里进行跳跃训练，这对大多数八旬老人来说绝对是超出舒适区的。他很紧张，但最终他能够从一对瑜伽砖上跳下来，落地时蹲下并保持平衡。这样做的目的是为了让他对突发情况有所准备，这样如果他发现自己从意外的楼梯或路缘石上下来，他可以自己稳住，不会摔倒。大多数人出于恐惧本能地紧张自己，他们不相信自己的“刹车”，也就是他们的离心力量，这几乎总是使他们的着陆不太安全。稳定性需要你保持流动并做好准备做出反应，几乎像一个舞者一样。

他们致力于的另一个重要举措是让巴里能够仅用一只手（或理想情况下，不用手）从地上站起来。这是我们年轻人经常视为理所当然的事情之一。当然，我们可以从地上站起来，直到突然间我们不能了。孩子们学会了毫不犹豫地做到这一点。但在成年人的生活中，我们失去了执行这个基本动作的能力。即使我们具备必要的体力，我们可能缺乏神经肌肉控制；我们大脑发出的指令无法传达到我们的肌肉。对于像巴里（在写作时）这样已经八十一岁的人来说，这是一件大事；这可能决定他是否能继续独立生活，或者需要考虑入住养老院。所以贝丝教他一套编排好的动作序列，让他能够从坐姿站起来，他一直练习直到掌握为止。

“巴里起身”已成为我们与所有患者进行的健康评估的重要组成部分，也是百岁十项全能运动会的关键项目之一（它也应该是你的关键项目）。无论是在绊倒后从地上站起来，还是在地板上与孙子玩耍，这都是一个重要的动作。（有关巴里起

身的视频演示，请访问 www.peterattiamd.com/outlive/videos。）每个人都应该能够做到这一点。

但我认为这也是运动训练（当然还有稳定性）可能带来的可能性的一个隐喻。像巴里这样的人帮助我们重新书写了那个困住我朋友的妈妈 Sophie 和许多其他人的衰退叙事。运动有能力深刻改变我们，即使我们从零开始，就像巴里一样。它使我们能够从地上站起来，无论是字面上还是比喻上，并变得更强大、更有能力。这不是为了减缓衰退，而是为了变得更好，更好，更好。

正如巴里所说，“如果你不向前推进，你就在倒退”。

[跳过注释](#)

*1 被撕裂的肩袖是一种相当常见的伤害，但很多人并不需要手术来修复。尽管无休止的游泳使情况变得更糟，但这种伤害是由我在成长过程中频繁发生的肩关节亚脱位或轻微脱位引起的。每次肩关节亚脱位都会侵蚀肩袖并增加进一步肩关节不稳定和疼痛的可能性。

*2 回到我每周都要飞行的时候，我尝试了迈克尔·林塔拉向我展示的一个聪明的技巧：将两个网球放在一个运动袜中，相距约四到六英寸，并将它们放在我的肾脏位置，或者说我的胸椎与腰椎相接的位置。然后，每次呼吸时，我都要确保充分扩张，以便两侧都能感觉到网球的存在。这个想法是为了提示你的呼吸。当我这样做时，我可以下飞机后感觉好像坐了不超过五分钟一样，即使飞行时间长达五个小时。（这也让我的座位伙伴在我努力工作时不会跟我说话。）在长途飞行或驾车时值得一试。

*3 如果你真的想全力投入脚趾瑜伽，可以购买一套“脚趾分离器”，它可以帮助恢复脚趾的自然分开位置，特别适用于拇囊炎或其他与鞋子有关的问题的人。我经常在家里戴这些东西。我现在正在戴着它们打字。我的孩子们一直嘲笑我。

*4 我所描述的一些基本的 DNS 稳定性动作在经典瑜伽姿势中有类似的动作，一位顶级瑜伽教练可以帮助你培养神经肌肉控制和意识，这对于正确的稳定性是至关重要的，但大多数瑜伽课程对我来说太模糊和松散了。

第 14 章

营养 3.0

你说土豆，我说“营养生物化学”

宗教是信仰的文化；科学是怀疑的文化。

-理查德·费曼

我害怕参加派对，因为当人们发现我真正的职业（不再相信我通常的谎言，比如我是牧羊人或赛车手）时，他们总是想谈论我最害怕的话题：“饮食”和“营养”。

为了逃避那种对话，我会尽一切办法——去喝一杯，即使我已经拿着一杯，或者假装接电话，或者如果其他办法都失败了，假装发作癫痫。像政治或宗教一样，这不是一个适合谈论的话题，在我看来。（如果我在派对上对你有点像个混蛋，我向你道歉。）

饮食和营养在科学上被理解得如此之差，情感上如此负重，又被糟糕的信息和懒惰的思考所混淆，以至于在派对上或者社交媒体上无法用细致的方式谈论它们。然而，大多数人现在都习惯于想要简洁明了的“清单式”文章、标语口号和其他形式的肤浅分析。这让我想起了一个关于伟大的物理学家（也是我的偶像之一）理查德·费曼的故事，他在一个派对上被问到为什么获得了诺贝尔奖，他简短而简单地回答说，如果他能简洁明了地解释他的工作，那可能就不值得获得诺贝尔奖了。

费曼规则也适用于营养，但有一个限制：我们对这个主题的了解远远少于我们对亚原子粒子的了解。一方面，我们有一些为了点击率而制作的流行病学“研究”，它们提出了荒谬的主张，比如每天吃一盎司坚果会使你的癌症风险降低 18%（这不是编的）。另一方面，我们有几乎无一例外存在缺陷的临床试验。由于科学的质量较差，我们实际上对我们的饮食如何影响我们的健康知之甚少。这为众多自

称营养专家和自封专家提供了巨大的机会，他们大声宣称只有他们知道真正正确的饮食。亚马逊上有四万本饮食书籍；它们不可能都是正确的。

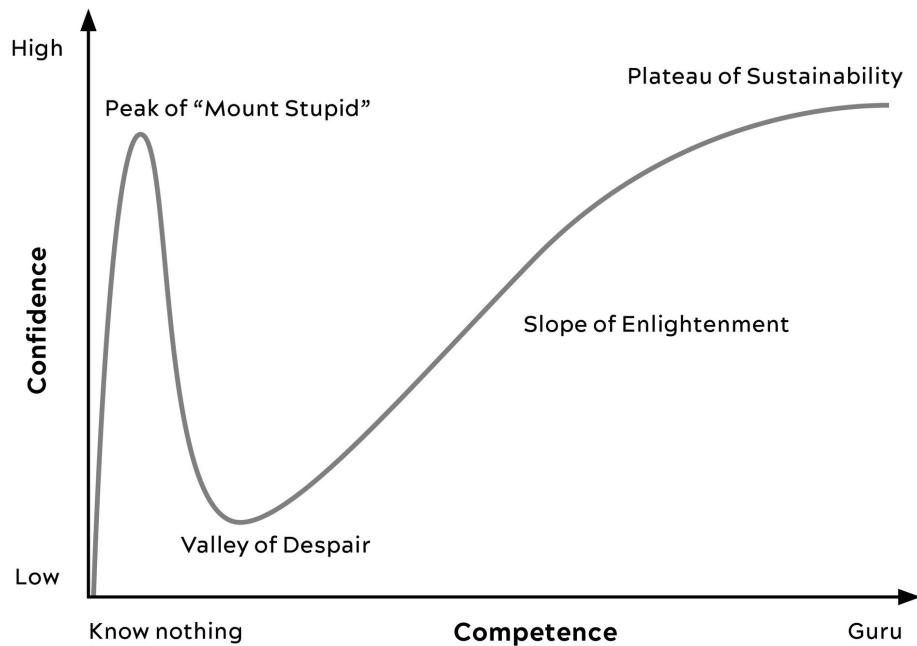
这就引出了我对营养和饮食世界的最后一点疑虑，那就是似乎盛行的极端派系主义。低脂、素食、食肉者、古食、低碳水化合物或阿特金斯饮食——每种饮食都有其狂热的战士，他们会在临终之际宣称自己的饮食方式优于其他一切，尽管没有确凿的证据。

从前，我也是那些热情的拥护者之一。我坚持了三年的生酮饮食，并且对这段旅程进行了广泛的写作和博客，并进行了大量的演讲。无论好坏，我都与低碳水化合物和生酮饮食紧密相关。放弃添加糖——确切地说，是在 2009 年 9 月 8 日，就在我可爱的妻子建议我“稍微减肥一点”的时刻，我放下了手中的可乐——这是我在饮食和营养科学领域进行漫长、改变生活但也令人沮丧的旅程中迈出的第一步。好消息是，它逆转了我潜在的代谢综合征，并可能拯救了我的生命。它也导致了我写这本书。坏消息是，它耗尽了我对“饮食辩论”的耐心。

把这一章当作我的赎罪吧。

总的来说，我认为大多数人在思考这个话题时要么花太少时间，要么花太多时间。根据肥胖症和代谢综合征的流行病情况，可能更多地属于“花太少时间”的一方。但那些“花太多时间”的人声音高而坚决（可以看看营养学 Twitter）。过去，我完全有这个问题，现在回头看，我意识到自己在邓宁-克鲁格曲线的左侧太远了，如下图 14 所夸张地描绘的那样——我极度自信，相对知识相对较少，使我离“愚蠢山”的顶峰相当接近。

Figure 14. Dunning-Kruger Effect



来源：维基共享资源，（2020 年）。

现在，可能在好的日子里，我可能已经走过了启蒙的一半，但我做出的一个关键改变是，我不再是任何特定饮食方式的教条主义者，比如生酮饮食或任何形式的禁食。我花了很长时间才明白这一点，但饮食战争的基本假设，以及大多数营养研究的假设，即存在一种对每个人都最有效的完美饮食，是绝对错误的。最重要的是，我要感谢我的患者，他们的挣扎教会了我对营养的谦卑，这是我仅仅通过阅读科学论文无法学到的。

我鼓励我的患者尽量避免使用"饮食"这个词，如果我是一个独裁者，我可能会完全禁止它。当你吃一片意大利熏火腿或一个米果脆方块时，你摄入了许多不同的化合物。就像它们的化学成分在口感上有所区别一样，我们摄入的食物分子会影响我们体内的多个酶、途径和机制，其中许多在之前的章节中已经讨论过。这些食物分子基本上只是由碳、氮、氧、磷和氢原子的不同排列组成，它们还与我们的基因、新陈代谢、微生物群落和生理状态相互作用。此外，我们每个人对这些食物分子的反应也会有所不同。

而不是节食，我们应该谈论营养生物化学。这将使其摆脱意识形态、宗教，尤其是情感的范畴，并将其牢牢地置于科学的范畴之中。我们可以将这种新方法称为

营养学 3.0：科学严谨、高度个性化，并且（正如我们将看到的）由反馈和数据驱动，而不是意识形态和标签。它不是告诉你该吃什么；而是找出适合你的身体和目标的方法，同样重要的是，找出你能坚持的方法。

—

我们在这里试图解决什么问题？我们对营养学 3.0 的目标是什么？

我认为这归结为我们在第 10 章提出的简单问题：

1. 你是营养不良还是营养过剩？
2. 你是肌肉不足还是肌肉适中？
3. 你是否代谢健康？

营养不良和肌肉不足与代谢不良之间的相关性非常高。因此，对于大多数患者来说，目标是减少能量摄入同时增加瘦体重。这意味着我们需要找到方法让他们摄入更少的卡路里，同时增加蛋白质摄入，并结合适当的运动。这是我们在营养方面努力解决的最常见问题。

当我的患者营养不良时，通常是因为他们摄入的蛋白质不足以维持肌肉质量，而正如我们在前几章中所看到的，肌肉质量是寿命和健康寿命的重要决定因素。因此，任何损害肌肉或瘦体重的饮食干预都是不可接受的，无论是对于营养不良群体还是过度营养群体。

我曾经认为饮食和营养是通往完美健康的唯一途径。多年的经验，包括自己和我的患者，让我对此有了一些调整。营养干预可以是强大的工具，用来恢复人体的代谢平衡并降低慢性疾病的风险。但它们能像运动一样，几乎像魔法一样延长和改善寿命和健康寿命吗？我不再相信它们能够做到。

我仍然相信大多数人需要调整他们的饮食模式，以控制他们的代谢健康，或者至少不要让情况变得更糟。但我也相信我们需要区分维持良好健康与纠正不良健康和疾病的行为之间的差异。在断骨上戴上石膏会使其愈合。在完全正常的手臂上戴上石膏会导致其萎缩。虽然这个例子很明显，但令人惊讶的是有多少人未能将其应用到营养上。很明显，针对纠正严重问题的营养干预（例如，高度限制饮食，甚至禁食，以治疗肥胖、非酒精性脂肪肝和2型糖尿病）可能与维持良好健康的营养计划（例如，新陈代谢健康人群的均衡饮食）不同。

营养其实相对简单。归根结底，它可以归纳为几个基本规则：不要摄入过多或过少的卡路里；摄取足够的蛋白质和必需脂肪；获得所需的维生素和矿物质；避免大肠杆菌等病原体和汞、铅等毒素。除此之外，我们对营养的了解相对较少。请再读一遍那句话。

从方向上看，很多老套的说法可能是正确的：如果你的曾祖母认不出它，那你最好不要吃它。如果你在杂货店的周边购买，那可能比在店中间购买要好。植物是非常好的食物。动物蛋白是“安全”的食物。我们进化为杂食动物；因此，大多数人可能作为杂食动物能够获得良好的健康。

不要误会我，我还有很多话要说，这就是为什么关于营养的章节不会很短的原因。有太多的意识形态争吵和胡说八道，我希望能够至少带来一点清晰度。但是这一章和下一章的大部分内容将致力于改变你对饮食和营养的思考方式，而不是告诉你吃这个，不吃那个。我的目标是给你提供工具，帮助你找到适合自己的正确饮食模式，这样可以通过保护和维护你的健康来改善你的生活。

关于营养生物化学我们大致了解些什么（以及我们是如何了解的）

在营养领域，我最大的挫折之一——抱歉，是营养生物化学——与我们对其实际了解的少之又少有关。问题根源在于大部分营养研究的质量较差，导致媒体报道不准确，社交媒体上争论不休，公众普遍困惑。我们应该吃什么（不吃什么）？什么是适合你的正确饮食？

如果我们所依赖的只是来自哈佛大学的最新大型研究的媒体报道，或者一些自封的饮食专家的智慧，那么我们将永远无法摆脱这种绝望的困惑状态。因此，在我们深入具体内容之前，值得退一步尝试理解我们对营养学了解和不了解的内容——哪些研究值得我们关注，哪些研究可以安全地忽略。了解如何辨别信号和噪音是制定我们自己计划的重要第一步。

我们对营养学的了解主要来自两类研究：流行病学研究和临床试验。在流行病学研究中，研究人员收集大量人群的习惯数据，寻找与癌症诊断、心血管疾病或死亡等结果之间的有意义的关联或相关性。这些流行病学研究产生了我们每天在互联网上看到的关于咖啡是否对健康有益、培根是否有害等饮食“新闻”。

流行病学一直是揭示流行病原因的有用工具，包括（著名的）在 19 世纪伦敦阻止霍乱爆发，以及（不那么著名的）拯救烟囱清扫工男孩们免受阴囊癌流行病的侵

袭，后者与他们的工作有关。[*1] 它推动了一些真正的公共卫生胜利，比如禁烟令的出台和广泛的饮用水处理。但在营养学中，它的洞察力较弱。即使表面上看，营养流行病学家提出的“关联”通常是荒谬的：每天吃十二颗榛子真的能延长我两年的寿命吗，就像一项研究所暗示的那样？[*2] 我希望能是这样。

问题在于流行病学无法区分相关性和因果关系。这一点在糟糕的新闻报道的帮助下导致了混淆。例如，多项研究发现饮用健怡可乐与腹部脂肪、高胰岛素血症和心血管风险之间存在强烈的关联。听起来像是健怡可乐是导致肥胖的坏东西，对吗？但这些研究实际上并没有证明这一点，因为它们没有提出一个重要的问题：谁喝健怡可乐？

关心自己的体重或糖尿病风险的人会喝健怡可乐。他们可能因为体重过重或担心变得过重而选择喝健怡可乐。问题在于流行病学无法确定特定行为（例如喝健怡可乐）与特定结果（例如肥胖）之间的因果关系，就像我的一只鸡无法为我炒她刚下的蛋一样。

要理解为什么，我们必须再次咨询英国科学家奥斯汀·布拉德福德·希尔爵士，我们在第11章中遇到过他。希尔在20世纪50年代初帮助揭示了吸烟与肺癌之间的联系，并提出了九个评估流行病学研究结果强度和确定因果关系可能方向的标准，我们在有关运动方面也提到过这些标准。[*3]其中最重要的一个，也是能够最好地区分相关性和因果关系的标准，在营养学中实施起来最棘手：实验。试想一下，你提出一个研究，测试终身食用快餐对年轻男孩和女孩的影响，将他们随机分为大麦克套餐和非快餐饮食。即使你以某种方式获得机构审查委员会对这个可怕的想法的批准，仍然有很多不同的方式可以使一个简单的实验出错。一些大麦克套餐的孩子可能会秘密地变成素食主义者，而对照组可能决定经常光顾金拱门。问题在于人类是研究营养（或其他任何事物）的糟糕对象，因为我们是难以驾驭、不服从、凌乱、健忘、令人困惑、饥饿和复杂的生物。

这就是为什么我们依赖流行病学，它从观察中获取数据，通常来自研究对象自身。正如我们之前所看到的，运动的流行病学数据完全符合布拉德福德·希尔准则，但是使用流行病学研究营养往往在这些测试中表现糟糕，从效应大小开始，即关联的强度，通常以百分比表示。虽然吸烟的流行病学数据（就像运动一样）很容易通过布拉德福德·希尔测试，因为效应大小是如此压倒性，但在营养学中，效应大小通常如此之小，以至于很容易成为其他混淆因素的产物。

以此为例：吃红肉和加工肉“导致”结直肠癌的说法。根据哈佛公共卫生学院和世界卫生组织2017年一项广为宣传的研究，吃这些肉类会使得结肠癌的风险增加

17% ($HR = 1.17$)。听起来很可怕，但它是否通过了布拉德福德·希尔测试呢？我认为没有，因为这种关联性非常弱。为了比较起见，吸烟者患肺癌的风险增加了1000%至2500%（十到二十五倍），具体取决于所研究的人群。这表明可能确实存在某种因果关系。然而，很少有发表的流行病学研究显示任何特定类型的食物风险增加甚至达到50% ($HR = 1.50$)。

其次，更为严重的是，这些结论通常基于的原始数据本身就不可靠。许多营养流行病学研究通过一种称为“食物频率问卷”的方式收集受试者的信息，这是一份冗长的清单，要求用户详细回忆自己在过去一个月甚至一年里吃过的所有东西。我曾尝试填写这些问卷，几乎不可能准确回忆起两天前我吃了什么，更别说三周前了。那么基于这样的数据进行的研究有多可靠呢？我们对红肉研究有多少信心呢？

那么红肉和加工肉是否真的会导致癌症呢？我们不知道，而且可能永远也不会得到更确切的答案，因为几乎不可能进行一项测试这个命题的临床试验。混乱仍然存在。尽管如此，我要冒一下险，断言风险比 1.17 如此微小，以至于你吃红肉/加工肉还是其他蛋白质来源（比如鸡肉）可能不会有太大的影响。显然，这个特定的研究远远不能给出关于红肉是否“安全”食用的明确答案。然而，人们已经为此争论了多年。

这是营养学领域的另一个问题：太多人在小问题上下功夫，而忽视了更重要的问题。我们所吃的食物的微小变化可能远不如大多数人所认为的重要。但是，糟糕的流行病学研究，加上糟糕的新闻报道，很乐意夸大这些问题。

营养学的流行病学研究在我们的公共讨论中占据主导地位，以至于引发了一些怀疑者的反对声音，例如斯坦福预防研究中心的约翰·约阿尼迪斯（John Ioannidis），他是一位反对各种不良科学的斗士。他的基本观点是，食物是如此复杂，由数千种化学物质组成，有数百万种可能的组合方式，与人体生理以多种方式相互作用，换句话说，与营养生物化学有关，因此流行病学根本无法解开任何单个营养物质或食物的效应。在接受加拿大广播公司采访时，通常温和的约阿尼迪斯直言不讳：“营养流行病学是一个丑闻，应该被扔进垃圾桶。”

流行病学的真正弱点，至少作为提取关于人类营养可靠的因果信息的工具，就是这类研究几乎总是无法解决混杂问题。决定我们的食物选择和饮食习惯的因素是

难以理解的复杂的。它们包括遗传、社会影响、经济因素、教育、代谢健康、营销、宗教等等，几乎不可能与食物本身的生化效应分离开来。

几年前，一位名叫大卫·艾里森的科学家和统计学家进行了一项精妙的实验，展示了流行病学方法如何使我们误入歧途，即使在最严格控制的研究模型中也是如此：实验对象是实验室小鼠，它们基因相同，生活条件也相同。艾里森进行了一项随机实验，类似于我们在第五章讨论的限制热量实验。他将小鼠分为三组，唯一的区别是它们所摄入食物的数量：低热量组、中热量组和高热量组（自由摄食组，可以随意进食）。结果发现，寿命最长的是低热量组的小鼠，其次是中热量组，而高热量组的小鼠平均寿命最短。这个结果符合之前许多研究所得到的预期结果。

但是后来，艾利森做了一些非常聪明的事情。他更仔细地观察了高热量组，也就是那些没有食物摄入上限的老鼠，并将这个组别单独分析，作为自己的非随机流行病学队列。在这个组别中，艾利森发现一些老鼠选择吃得比其他老鼠多 - 而这些更饥饿的老鼠实际上比选择吃得少的高热量老鼠活得更久。这与更大、更可靠、更广泛重复的随机试验所得到的结果完全相反。

对此有一个简单的解释：最强壮和最健康的老鼠有最大的食欲，因此它们吃得更多。因为它们本来就是最健康的，所以它们也活得最久。但是，如果我们只依据艾利森对这个特定子组的流行病学分析，而不是更大、设计更好的临床试验，我们可能会得出吃更多热量会导致所有老鼠活得更久的结论，而我们非常确定这并不是事实。

这个实验展示了流行病学有多容易误导人。其中一个原因是因为总体健康在这类研究中是一个巨大的混杂因素。这也被称为健康用户偏倚，意味着研究结果有时更多地反映了受试者的基线健康状况，而不是所研究的输入的影响，就像这个研究中的“饥饿”老鼠一样。[*5]

我相信，一个经典的例子就是广泛而被广泛宣传的文献将“适度”饮酒与改善健康结果相关联。这个观念在大众媒体中几乎成为一种信仰，但这些研究几乎普遍受到健康用户偏倚的影响，也就是说，在年龄较大时仍然饮酒的人往往之所以这样做是因为他们身体健康，而不是相反。同样，不喝酒的人通常有一些与健康相关的原因或与成瘾相关的原因而避免饮酒。而且这样的研究显然排除了那些已经死于酗酒后果的人。

流行病学只看到一群看似健康的老年人都喝酒，并得出结论说酒精是他们健康的原因。但是最近在《美国医学会杂志》上进行的一项研究使用了我们在第三章讨

论过的 Mendelian 随机化工具，表明这可能不是真的。这项研究发现，一旦你消除了可能伴随适度饮酒的其他因素的影响，比如较低的 BMI、富裕和不吸烟，任何观察到的饮酒益处完全消失了。作者得出结论，没有任何剂量的酒精是“健康”的。

临床试验似乎是评估一种饮食与另一种饮食的更好方法：一个组受试者吃饮食 X，另一个组吃饮食 Y，然后比较结果。（或者，继续以酒精为例，一个组适度饮酒，一个组大量饮酒，对照组完全戒酒。）

这些研究比流行病学更严格，并且由于随机化的过程，它们提供了一些推断因果关系的能力，但它们也经常存在缺陷。在样本大小、研究持续时间和控制之间存在权衡。要在一个大规模的受试者群体中进行长期研究，你基本上必须相信他们遵循了规定的饮食，无论是以上面的假设例子中的巨无霸饮食，还是简单的低脂饮食。如果你想确保你的受试者实际上正在遵循饮食，你需要给每个受试者提供食物，观察他们进食，并将他们锁在医院的代谢病房里（以确保他们没有吃其他东西）。所有这些都是可行的，但每次只能针对少数几个受试者进行几周的时间，这对于推断有关营养和健康的机械洞察力来说，既不是足够大的样本，也不是足够长的持续时间。

这些研究使得药物研究看起来很简单。确定 X 药片是否能降低血压以防止心脏病发作，只需要研究对象每天记得按时服用药片，无论是几个月还是几年，即使这个简单的遵守也是一个挑战。现在想象一下，试图确保研究对象在一年内将膳食脂肪含量降低到总热量的 20% 以下，并每天至少摄入五份水果和蔬菜。事实上，我相信遵守是营养研究和饮食研究的关键问题：你能坚持吗？对于几乎每个人来说，答案都不同。这就是为什么无论实验有多么庞大和雄心勃勃，都很难回答关于饮食与疾病之间关系的核心问题。

一个经典的例子是妇女健康倡议（WHI），这是一项旨在测试近五万名妇女低脂高纤维饮食的大规模随机对照试验。该试验始于 1993 年，历时八年，耗资近 7.5 亿美元（如果听起来很熟悉，那是因为该研究的另一个备受关注的部分早些时候讨论了激素替代疗法对老年妇女的影响）。最终，尽管付出了如此多的努力，但 WHI 在乳腺癌、结直肠癌、心血管疾病或总体死亡率方面，低脂饮食组和对照组之间没有统计学上显著的差异。[*6]

很多人，包括我自己，认为这项研究的结果表明低脂饮食的功效不足。但实际上，这可能对低脂饮食一无所知，因为“低脂”干预组的脂肪摄入量约占其热量的28%，而对照组的脂肪摄入量约占其热量的37%。（这还假设调查人员能够准确评估受试者多年来实际摄入的食物，这是一个很大的假设。）因此，这项研究比较了两种相当相似的饮食，并发现它们的结果相当相似。大惊小怪。尽管存在缺陷，但这项WHI研究多年来一直受到不同饮食方式的支持者争论。

正如旁白所述，WHI研究提供了一个明确的例子，说明为什么通过有效性与实际效果的角度评估任何干预措施，无论是营养还是其他方面，是如此重要。有效性测试干预措施在完美条件和依从性下的表现如何（即，如果一个人完全按照规定做一切）。实际效果测试干预措施在真实世界条件下，对真实人群的效果如何。大多数人会混淆这些概念，因此无法理解临床试验的这种微妙之处。WHI并不是对低脂饮食疗效的测试，原因很简单：（a）它未测试真正的低脂饮食，（b）研究对象并未完全遵循饮食要求。因此，不能从WHI中得出低脂饮食不改善健康的结论，只能说在这个患者群体中，低脂饮食的处方并未改善健康。看到区别了吗？

话虽如此，一些临床试验提供了一些有用的知识。其中一项最好的或者说最不差的临床试验似乎显示地中海饮食——或者至少是坚果和橄榄油——有明显的优势。这项研究还着重探讨了膳食脂肪的作用。

著名的西班牙研究 PREDIMED（PREvención con DIeta MEDiterránea）在设计上非常优雅：研究人员并没有告诉近7500名受试者他们应该吃什么，而是每周给其中一组人一升橄榄油作为“礼物”，这样可以促使他们采取其他期望的饮食改变（例如，吃通常用橄榄油烹饪的食物）。第二组人每周得到一定数量的坚果，并被告知每天吃一盎司，而对照组则只被要求吃低脂饮食，不吃坚果，不吃肉上的多余脂肪，不吃 sofrito（一种带有大蒜、西班牙番茄酱、洋葱和辣椒的美味酱料），而且奇怪的是，不吃鱼。

该研究原计划持续六年，但在2013年，调查人员宣布提前终止，仅进行了四年半，因为结果非常显著。摄入橄榄油的组患中风、心脏病和死亡的发生率比低脂组低约三分之一（31%），而摄入混合坚果的组显示类似的降低风险（28%）。因此，继续进行低脂试验被认为是不道德的。从数字上看，坚果或橄榄油的“地中海”饮食在初级预防心脏病方面似乎与他汀类药物一样有效，即在尚未发生“事件”或临床诊断的人群中。[*7]

看起来像是一个轻松得分的机会；在一项纯粹的饮食研究中，调查员能够报告像死亡或心脏病发作这样的硬性结果是很罕见的。这项研究的受试者已经至少有三个严重的风险因素，比如 2 型糖尿病、吸烟、高血压、高低密度脂蛋白胆固醇、低高密度脂蛋白胆固醇、超重或肥胖，或者家族早发性冠心病史。然而，尽管他们的风险较高，橄榄油（或坚果）饮食显然帮助他们延缓了疾病和死亡。PREDIMED 数据的事后分析还发现，与低脂饮食组相比，那些被分配到地中海式饮食的人认知能力有所改善，而那些被分配到低脂饮食的人认知能力下降。

但这是否意味着地中海饮食适合每个人，或者特级初榨橄榄油是最健康的脂肪类型？可能是，但不一定。

对我来说，饮食和营养研究中最令人困惑的问题之一是个体之间的差异程度，这种差异经常被掩盖。这在以减肥为终点的研究中尤为明显。已发表的研究报告通常呈现出令人失望的平均结果，受试者平均只减少了几磅。实际上，有些人可能在饮食中减掉了很多体重，而其他人则没有减重甚至增重。

这里有两个问题。第一个是遵守程度：你能坚持饮食吗？这对每个人都不同；我们在食物方面有不同的行为和思维模式。第二个问题是特定饮食对你的影响，包括你的个体代谢和其他风险因素。然而，这些问题经常被忽视，我们最终得出了关于饮食“无效”的概括性结论。实际上，这意味着饮食 X 或饮食 Y 并不适用于每个人。

我们在下一章的目标是帮助您找到最适合您个人的饮食计划。为了做到这一点，我们必须超越标签，深入了解营养生物化学。

跳过注释

*1 1775 年，英国外科医生 Percival Pott 成为第一个记录证明癌症可能由环境因素（现在称为致癌物）引起的人。Pott 注意到年轻的烟囱工人中阴囊疣病例的增加，这些工人负责爬进烟囱清除灰烬和煤烟。Pott 的调查使他得出结论，这种癌症——皮肤鳞状细胞癌的原因是煤烟颗粒附着在阴囊的皱襞中。

*2 根据 Bao 等人 2013 年的一项研究，每天食用一打榛子可以减少未来三十年内死亡的几率 20%。（对于这一神奇结果背后的确切机制尚无定论。）

*3 布拉德福德山准则包括：（1）关联强度（即效应大小），（2）一致性（即可重复性），（3）特异性（即是否是在特定人群和特定地点观察到的疾病，没有其他可能的解释？），（4）时间性（即原因是否在效应之前发生？），（5）剂量反应（即效应是否随着剂量增加而增强？），（6）合理性（即是否合理？），（7）连贯性（即是否与动物实验的数据一致？），（8）实验证据（即是否有实验证据支持研究结果？），以及（9）类比（即类似因素的效应可能被考虑）。

*4 如果你想尝试，可以搜索“食物频率问卷”，祝你好运。

*5 我认为健康用户偏倚也是运动流行病学文献中最大的混杂因素。健康的人倾向于更多地进行运动，部分原因是因为他们本身就健康。

*6 尽管这项研究在 8.5 年和 16.1 年的随访中未发现乳腺癌死亡率的统计学显著差异，但它确实发现乳腺癌患者的总体死亡率有统计学显著降低，但绝对风险的差异并不显著。在 8.5 年时，死亡率降低了 0.013%，而在 16.5 年时仅降低了 0.025%。

*7 在二级预防中，他汀类药物的 NNT 值似乎稍低。PREDIMED 研究后来被撤回并重新分析，以纠正随机分配中的错误（即，受试者并非真正随机地分配到特定的干预措施）；然而，新的分析并未实质性改变该研究的结论。在我看来，PREDIMED 最大的问题是所谓的执行偏倚，意味着两个治疗组的受试者可能会因与研究人员的更多互动而改变他们的行为，而对照组则没有这种互动。

第 15 章

将营养生物化学应用于实践

如何找到适合您的饮食模式

我的医生告诉我不要再进行四人的亲密晚餐，除非还有其他三个人。

—奥森·威尔斯

当我的患者来找我时，他们中的大多数人已经在某种“节食”中。几乎所有人的共同点是他们对结果不满意。

我能够理解。在住院期间，当我比不瘦的彼得还要胖时，我尝试了一段时间的素食主义。从理论上讲，素食主义应该很容易减肥，因为你必须咀嚼大量的沙拉才能达到一块肋眼牛肉的热量含量。但实际上，我大部分的饭都是在医院吃的，所以那意味着很多薯片和其他零食，每天午餐都是一个蔬菜三明治。我在六个月内一磅都没减下来。回想起来，问题应该很明显。虽然我在技术上遵循了一个高尚的“素食主义”饮食，但实际上我只是在吃一堆不含动物产品的垃圾食品。换句话说，我是在吃标准美国饮食的素食版。

即使选择素食主义也不足以使你摆脱标准美国饮食（SAD）的束缚。它是我们默认的食物环境，占据了杂货店的中间位置：盒装、冷冻和袋装的农业系统产品，以百万吨的补贴玉米、面粉、糖和大豆为主。从某种程度上说，这是一个很棒的解决方案，解决了自人类存在以来困扰人类的四个问题：（1）如何生产足够的食物来养活几乎所有人；（2）如何以低成本实现这一目标；（3）如何保存食物以便安全储存和运输；（4）如何使其味道更加可口。如果你优化这四个特点，你几乎肯定会得到标准美国饮食，它不仅仅是一种饮食，更是一种高效供应全球食物的商业模式。对现代工业化食品系统，我们给予两个赞扬。

但请注意，缺少第五个标准：如何使其无害。当然，SAD并不是专门用来造成伤害的。如果过量摄入，它对我们大多数人造成伤害，是由于上述四点与数百万年的进化相冲突，进化使我们成为高效的脂肪储存工具。这是其商业模式的不幸外部性，有点像香烟。烟草制造商的目标是从丰富的农产品中赚取大量利润，但他们设计的解决方案——香烟——却有一个不幸的副作用：它慢慢地杀死了顾客。

构成SAD的元素对大多数人来说几乎和大量吸烟一样具有毁灭性，因为它们的意图是如此：添加糖、高度精制的低纤维碳水化合物、加工油和其他高热量食物。我应该指出，这并不意味着所有的“加工”食品都是不好的。除了新鲜蔬菜之外，我们几乎吃的所有东西都经过一定程度的加工。例如，奶酪是一种加工食品，是为了保存牛奶而发明的，否则在没有冷藏的情况下会很快变质。当我们谈论SAD时，我们真正讨论的是垃圾食品。

我们面临的基本问题是，或许是人类历史上第一次，大部分人类（如果不是全部）都能获得充足的热量。但进化并没有为这种情况做好准备。自然界对我们变胖并且对是否患上糖尿病并不关心。因此，标准美国饮食（SAD）阻碍了我们在营养方面的关键目标：它促使我们摄入超过所需的食物，导致过度营养，而其中低质量、超加工成分的优势往往会被取代我们所需的其他营养物质，如蛋白质，以维持最佳健康状态。

SAD 破坏了身体的代谢平衡。它对我们控制血糖水平的能力造成了巨大的压力，并导致我们在应该利用脂肪时储存脂肪。根据美国农业部的数据，美国人消耗的热量主要来自一类称为“基于谷物的甜点”的食物，如馅饼、蛋糕和饼干。这是我们的头号“食物组”。如果我们在一次吃奶酪蛋糕工厂的狂欢中大量摄入基于谷物的甜点，我们的血糖水平将飙升。而且，正如我们在之前的章节中所看到的，如果我们一次又一次地这样做，最终我们将不可避免地无法安全地处理所有这些热量。SAD 基本上对我们的代谢健康发动了战争，而且，给予足够的时间，我们大多数人都会输掉这场战争。

我们离开 SAD 越远，我们就会越好。这是大多数“饮食”的共同目标——帮助我们摆脱 SAD 的强大引力，以便我们可以少吃，希望能吃得更好。但少吃是主要目标。一旦剥离标签和意识形态，几乎所有的饮食都依赖以下至少一种策略来实现这一目标：

1. 热量限制，或 CR：总体上摄入更少的食物，但不关注摄入的内容或时间

2.

饮食限制，或 DR：在饮食中减少某些特定元素的摄入量（例如肉类、糖和脂肪）

3. 时间限制，或 TR：将进食限制在特定的时间段内，包括多日禁食

换句话说，如果你过度营养，而根据统计数据，我们中约有三分之二的人是这样的，你将需要至少应用以下一种方法来减少热量摄入：有意识地追踪（和减少）你吃的东西；戒掉某些食物；和/或减少进食的时间。就是这样。将我们对营养的方法分解为这三个策略，使我们能够更客观地谈论饮食干预，而不是依赖于“低脂肪”或“地中海”等标签，这些标签并不能告诉我们太多信息。如果我们不改变这些变量中的任何一个——随心所欲地吃任何我们想吃的东西，无论什么时候，无论多少数量，我们最终会回到标准美国饮食（SAD）。

这些方法各有利弊，这是我在与无数患者一起研究营养问题的十年中观察到的。下面将更详细地介绍这些方法，但这里是简短总结：

1. 从纯功效的角度来看，CR 或热量限制是无可争议的赢家。这是健美运动员在保持肌肉质量的同时减重的方法，它还允许在食物选择上具有最大的灵活性。问题在于你必须完美地执行它——追踪你吃的每一样东西，并且不屈服于作弊或吃零食的冲动——否则它就不起作用。很多人很难坚持下去。
2. DR 或膳食限制可能是减少能量摄入最常用的策略。它在概念上很简单：选择一种食物，然后不吃那种食物。显然，只有当这种食物既丰富又重要到足以消除它会产生热量赤字时，它才起作用。说你要进行“无生菜”饮食几乎注定会失败。而且，即使你完全遵守特定的膳食限制，你仍然可以吃得过多，就像我尝试成为纯素食主义者时发现的那样。
3. TR 或时间限制-也被称为间歇性禁食-是减少卡路里的最新趋势。在某些方面，我认为这是最容易的。当我是一名自行车手时，我试图从我已经非常轻（对我来说）的身体中减掉最后的六磅时，这成为了我的最爱。尽管每天要训练大约三个小时，但我只允许自己每天吃一顿饭。但是，如果你吃得过多，这种方法仍然可能适得其反。我很高兴地看到，许多患者通过将他们的一餐变成比赛，看谁能吃最多的比萨饼和冰淇淋，而在一天只吃一餐的方法上增加了体重。但这种方法的更大缺点是，大多数尝试过的人最终会严重缺乏蛋白质（我们将在本章后面讨论蛋白质需求）。我们在 TR 中经常看到的一个不常见的情况是，一个人在体重秤上减轻了体重，但他们的体脂肪含量变得更糟：他们失去了瘦肉（肌肉），而体脂肪保持不变甚至增加。

这三种方法是我们在本章剩余部分将要探讨的，首先是最重要的：我们吃多少。

CR：卡路里很重要

我可能开始变得重复了，但现在应该很明显，我们想要解决或避免的许多问题都源于摄入的热量超过我们能够利用或安全储存的量。如果我们摄入的能量超过我们所需的，多余的能量最终会以某种方式存储在我们的脂肪组织中。如果这种不平衡持续下去，我们就会超过我们“安全”的皮下脂肪组织的容量，多余的脂肪会溢出到我们的肝脏、内脏和肌肉中，正如我们在第6章中讨论的那样。

你每天摄入多少卡路里对我们在本书中讨论的其他方面都有巨大影响。如果你每天摄入多出一千卡路里的任何东西，迟早都会出现问题。在之前的章节中，我们已经看到过多余的卡路里如何导致许多慢性疾病，不仅仅是代谢紊乱，还有心脏病、癌症和阿尔茨海默病。我们也从几十年的实验数据中得知（第五章），摄入更少的卡路里往往能延长寿命，至少在实验动物如老鼠中是如此——尽管对于这是否代表真正的寿命延长还存在争议，或者是消除了过度饮食的已知危害，这是大多数实验中对照组动物的默认状态。（也是许多现代人的状态。）

在人类身上，与实验动物相反，热量限制通常被称为卡路里计算。有大量的研究表明，计算卡路里并限制卡路里摄入量的人可以减肥，这是这类研究的主要终点。这就是减肥者的工作原理。成功进行这种方法的最大障碍首先是饥饿感，其次是需要详细记录所吃的食品。如今帮助你做到这一点的应用程序比十年前好了很多，但仍然不容易。对于合适的人来说，这种方法非常有效，是健美运动员和运动员的最爱，但对于许多人来说，需要不断追踪的要求使其不可行。

一个小小的优势是，卡路里计算对食物选择不加以偏见；只要你在每天的允许摄入量范围内，你可以吃任何你想吃的东西。但是如果你做出太多的错误决定，你会非常饥饿，所以买家要小心。你可以通过只吃 Snickers 巧克力棒的限制卡路里饮食来减肥，但如果你选择蒸熟的西兰花和鸡胸肉，你会感觉好得多。

关于是否可以或应该将热量限制应用于人类以增强寿命的工具，存在着长期争议。对于16世纪节食的意大利绅士路易吉·科尔纳罗来说，这似乎是有效的-他声称自己活到了100岁，尽管实际上他在去世时可能已经80多岁了。显然，这种所谓的长寿益处在人类身上进行长期研究是困难的，原因如我刚刚概述的一些。因此，这个假设在猴子身上进行了测试，进行了两项长期的灵长类动物研究。结果令人惊讶，至今仍在争论中。

2009年7月，一项发表在《科学》杂志上的研究发现，被喂养低热量饮食超过二十年的恒河猴比那些可以自由进食的猴子寿命明显更长。《节食猴子为延长寿命带来希望》是《纽约时报》头版的标题。附带的照片讲述了这个故事：左边是名叫坎托的猴子，看起来在相对较高的年龄二十七岁时身材苗条、活力十足，而右边坐着的是欧文，只比坎托大两岁，但看起来像坎托那个松弛、颓废的叔叔。坎托大部分生命都在进行热量限制饮食，而欧文则几乎吃了他想吃的的所有食物。

欧文和坎托是威斯康星大学麦迪逊分校二十年前开始的这项研究中的七十六只猴子中的两只。其中一半的猴子（对照组）可以随意进食，意味着他们可以吃尽可能多的食物，而另一半则被放在一个“节食”中，摄入的热量比对照组少约25%。然后，他们度过了余生，研究人员观察他们变老的过程。

老化研究往往像看油漆干一样无聊，但最终结果非常引人注目。最终，限制热量摄入的猴子寿命显著延长，并且比自由饮食的对照组猴子更不容易死于与年龄相关的疾病。从许多其他指标来看，它们的健康状况也更好，例如胰岛素敏感性。即使在它们老化过程中，它们的大脑状态也比对照组更好，保留了更多的灰质。研究作者总结道：“这些数据表明，限制热量摄入可以减缓灵长类动物的衰老。”

案件尘埃落定，或者看起来是这样。

三年后，2012年8月，另一项关于猴子的研究登上了《时代》的头版，但标题却截然不同：“严格节食不能延长寿命”，报纸冷冷地宣布，并补充说：“至少对猴子来说是如此。”这项研究也始于上世纪80年代，由美国国家老龄研究所（National Institute on Aging）负责，该研究所是美国国立卫生研究院（National Institutes of Health）的一个机构，研究设计几乎与威斯康星州的研究相同，其中一组猴子的饮食摄入量比另一组少约25%至30%。然而，美国国立卫生研究院的研究人员发现，他们进行卡路里限制的猴子的寿命并没有比对照组更长。两组猴子的寿命没有统计学上的显著差异。从一个标题撰写者的角度来看，卡路里限制并没有“奏效”。

记者们喜欢一项研究与上一项广为宣传的研究相矛盾。在研究衰老的人群中，NIH的结果引起了困扰。每个人都预期NIH的猴子研究将证实威斯康星州所见的结果。现在看来，这两个研究团队花费了数千万美元的联邦拨款来证明热量限制可以延长威斯康星州的猴子寿命，但在马里兰州（NIH猴子所在地）却没有这样的效果。

但有时候，当一个实验“失败”时，科学告诉我们的信息比预期结果更多，这对于研究猴子来说也是如此。当两个猴子研究并排进行对比时，它们之间有一些看似微小的差异，结果却是非常重要的，并且与我们的策略非常相关。这两个相互竞

争的猴子研究共同构成了有关营养和长期健康之间复杂关系的最严格实验之一。而且，就像许多最好的科学实验一样，这个实验至少部分是偶然发生的。

两项研究之间最深刻的差异也是最基本的，对于一项饮食研究来说：猴子所吃的食物。威斯康星州的动物吃的是一个现成的商业猴子饲料，它是“半纯化”的，意味着其成分经过高度加工和严格调配。美国国立卫生研究院的猴子吃的是一种类似于基本宏量营养素的饮食，但他们的饲料是“天然”的，不那么精制，由美国国立卫生研究院的一位内部灵长类动物营养学家根据整体成分定制而成。最明显的对比是：尽管美国国立卫生研究院的猴子饲料中含有约4%的糖，但威斯康星州的饮食中却含有惊人的28.5%的蔗糖，按重量计算。这比香草哈根达斯冰淇淋中的糖含量还要高。

可能仅仅这一点就能解释生存结果的差异吗？可能：威斯康星州的超过40%的对照组猴子（未受到卡路里限制）出现胰岛素抵抗和糖尿病前期，而美国国立卫生研究院（NIH）的对照组只有七分之一患有糖尿病。[*1]而威斯康星州的对照组猴子更有可能因心血管疾病和癌症而死亡，而不是其他组的猴子。这可能表明，卡路里限制消除了因威斯康星州的不良饮食而导致的早期死亡，而不仅仅是减缓衰老-这仍然是有用的信息，因为避免糖尿病和相关代谢紊乱对我们的策略很重要。

威斯康星的研究人员为他们的饮食辩护，称其更接近美国人实际食用的食物，这是一个公平的观点。这种比较并不完全准确，但从人类的角度来看，威斯康星的猴子基本上是以快餐为主，而 NIH 的猴子则是在吃沙拉吧。威斯康星的对照组猴子摄入的热量最多，食物质量最差，他们的健康状况受到了影响。这是有道理的；如果你的饮食主要是奶酪汉堡和奶昔，那么减少奶酪汉堡和奶昔的摄入量会对你有所帮助。

NIH 的饮食质量要高得多。与威斯康星饮食中的超加工成分（如玉米油和玉米淀粉，占威斯康星饮食的 30%）不同，NIH 的猴子饲料中含有研磨的全麦和玉米，因此含有更多的植物化学物质和其他可能有益的微量营养素，就像新鲜食物中通常含有的那样。虽然不完全是自然的，但至少更接近恒河猴在野外实际食用的食物。因此，给予 NIH 的猴子更多或更少的这种饲料可能影响较小，因为这种饮食本身就没有那么有害。总之：你的饮食质量可能和数量一样重要。

综合起来，那么，这两项猴子研究对营养生化学有什么告诉我们的呢？

1. 避免糖尿病和相关的代谢紊乱，尤其是通过消除或减少垃圾食品，对长寿非常重要。

2. 在这两项研究中，控制组猴子中癌症（导致死亡的主要原因）与卡路里之间存在着强烈的联系。CR 猴子患癌症的发病率降低了 50%。
3. 你所吃的食品的质量可能和数量一样重要。如果你正在吃标准美国饮食（SAD），那么你应该减少食量。
4. 相反，如果你的饮食本来就是高质量的，并且你的新陈代谢健康，那么只有轻微的热量限制，或者简单地不过量进食，仍然是有益的。

我认为这最后一点很关键。这两项研究表明，如果你正在吃更高质量的饮食，并且新陈代谢健康，那么严格的热量限制甚至可能不是必要的。在这两项研究中，NIH 对照组的猴子可以随意吃更好的饮食，而且寿命几乎和 CR 猴子一样长。有趣的是，事后分析还发现，NIH 对照组的猴子每天自然摄入的热量比威斯康星州对照组少约 10%，可能是因为他们更高质量的饮食让他们感到不那么饥饿。研究人员推测，即使这种非常轻微的热量减少可能也是显著的 - 当然，这支持了我们的观点，即避免过度营养是更好的。

请注意，这些研究结果并不意味着每个人都需要进行严格的、剧烈的热量摄入减少。限制热量摄入对于代谢不健康和/或营养过剩的人可能是有帮助的。但我并不认为长期、深度的热量限制可能带来的寿命延长值得一些权衡，包括潜在的免疫力减弱和更容易患消瘦和肌肉流失（肌肉流失），更不用说持续的饥饿感了。这些不希望的副作用会加速一些已经伴随衰老的负面过程，这表明在老年人中，热量限制可能会带来更多的伤害而不是好处。

猴子教会我们，如果你的新陈代谢健康且没有过度营养，就像 NIH 的动物一样，那么避免垃圾食品可能就是你所需要的。一些 NIH 的 CR 猴子最终拥有了记录在册的恒河猴中最长的寿命。因此，很明显，即使对于猴子来说，限制热量摄入和改善饮食质量是有效的——关键在于如何实现。正如我们将在下一节中看到的，我们可以采取许多其他策略来限制我们摄入的热量，并根据我们的新陈代谢和生活方式来调整我们的食物消费。

DR：营养生物化学“饮食”

饮食限制（DR）代表了传统“饮食”的领域，90%的关注点 - 研究资金、能量、愤怒，当然还有争论 - 都集中在营养生物化学上。但实际上很简单：在你的营养世界中找出一个或多个妖怪，比如小麦麸质（例如），然后将其排除在外。妖怪越普遍，“饮食”越严格，你减少总热量摄入的可能性就越大。即使你决定只吃土

豆，你仍然会减肥，因为一个人一天只能吃下那么多土豆。我见过人们这样做，而且有效。困难的部分是找出要排除或限制的食物。

这对我们的祖先来说不是问题。有充分的证据表明，出于必要，他们是机会主义的杂食动物。他们吃任何他们能得到的东西：大量的植物，大量的淀粉，只要可能就吃动物蛋白质，只要可能就吃蜂蜜和浆果。根据对少数剩余的狩猎采集社会的研究，他们似乎也在代谢上非常健康。

我们应该做同样的事吗？我们应该成为机会主义的杂食动物，吃任何我们能得到的东西吗？这就是进化塑造我们的方式，但我们现代的食物环境使得找到食物变得太容易了。因此，过度营养和代谢不健康现在很常见。我们有太多选择，有太多美味的方式将热量摄入我们的身体。因此，有必要进行饮食限制。我们需要在我们可以和不可以（或不应该）吃的东西周围建立壁垒。

饮食限制的优势在于它高度个性化；您可以根据自己的需求施加不同程度的限制。例如，您可以决定消除所有含糖饮料，这将是一个很好的第一步（也相对容易）。您可以进一步放弃饮用甜果汁。您可以停止食用其他添加了糖的食物。或者您可以进一步减少或消除一般的碳水化合物摄入。

碳水化合物限制对许多人来说如此有效的一个原因是它往往会影响食欲以及食物选择。但有些人比其他人更难以坚持。（即使我非常确定我永远不能再回到生酮饮食超过几天。）虽然限制脂肪也会限制食物选择，但如果选择错误的低脂食物（例如高碳水化合物垃圾食品），它在减少食欲方面可能效果较差。例如，如果你大部分碳水化合物的摄入形式是水果圈，你仍然会一直感到非常饥饿。

进行饮食限制的一个主要风险是，如果不谨慎，你仍然很容易摄入过多的营养。人们往往错误地认为，如果只限制某些食物（例如碳水化合物），就不会吃得太多。这是错误的。即使正确且严格地进行饮食限制，仍然可能导致营养过剩。如果你完全戒掉碳水化合物，但是在和牛排和培根上过量，你很容易陷入热量过剩的状态。关键是选择一种既能坚持又能实现目标的策略。这需要耐心、一些意志力和愿意尝试的心态。

我们还要确保在实现目标的过程中不会损害其他目标。例如，任何限制蛋白质摄入的饮食限制形式对大多数人来说可能都不是一个好主意，因为这可能会影响肌肉的维持或生长。同样，用大量饱和脂肪替代碳水化合物可能会适得其反，因为这可能会使你的 apoB 浓度（从而增加心血管疾病风险）飙升。

禁食（DR）的一个更重要的问题是每个人的新陈代谢不同。有些人在低碳水化合物或生酮饮食中会失去大量体重并改善代谢标志物，而其他人在完全相同的饮食中实际上会增加体重并看到他们的脂质标志物失控。相反，有些人可能在低脂饮食中减肥，而其他人则会增加体重。我在自己的实践中一次又一次地看到这种情况发生，相似的饮食会产生非常不同的结果，这取决于个体。

例如，几年前我的病人爱德华多来找我，结果发现他患有严重的2型糖尿病，减少碳水化合物摄入显然是正确的方法。毕竟，2型糖尿病是一种碳水化合物代谢障碍的疾病。从外表上看，爱德华多看起来是一个相当健康的人，身材像个足球运动员，从事建筑工作的体力劳动。他显然不符合（虚假的）懒惰、贪吃的糖尿病患者的刻板印象。但是检查结果显示，他几乎没有能力储存他摄入的多余糖分。他的糖化血红蛋白A1c值为9.7%，远远超过糖尿病的红色警戒线。作为拉丁裔，爱德华多本来就更容易患非酒精性脂肪肝和糖尿病，这要归功于他的基因。他还没有四十岁，但除非我们采取一些激烈的措施，他很可能会早早地痛苦地死去。

明显的第一步是几乎完全戒掉碳水化合物。不再吃玉米饼、米饭或淀粉豆，也不再喝佳得乐。因为他在炎热的户外工作，每天要喝大约三到四升的“运动饮料”。我从未将这种饮食称为“生酮饮食”，而且爱德华多肯定也没有告诉工地上的人他正在尝试新潮的生酮饮食。他只是不再喝佳得乐了。（我还让他服用了价格便宜且有效的糖尿病药物二甲双胍。）大约五个月后，爱德华多的指标全部恢复正常，他的糖尿病似乎已经逆转；他的糖化血红蛋白现在完全正常，为5.3%，这完全归功于饮食改变和二甲双胍。在此过程中，他还减掉了大约二十五磅的体重。我并不是说这种饮食是唯一可能达到这个结果的途径，但这种相对简单和可行的饮食限制造成了足够的能量失衡，使他减肥，而且其他方面也都得到了改善。

过去，我是生酮饮食的坚定支持者，发现它们在管理或预防像爱德华多这样的糖尿病患者方面特别有用。我还喜欢它们有一个明确的定义，不像“低碳水化合物”或“低脂肪”。生酮饮食意味着限制碳水化合物的摄入，以至于身体开始将脂肪代谢为“酮体”，肌肉和大脑可以利用它们作为燃料。生酮饮食帮助修复了不瘦的彼得，并且很可能拯救了爱德华多的生命。我认为这是每个代谢不健康的人所需要的药物。

但是我的患者们总是让我回到现实中。作为一名医生，我们经常以非常直接、个人化的方式接收反馈。如果我给某人开了药或者提出建议，我很快就会知道它是否起作用。虽然这不是严格意义上的“数据”，但它同样具有强大的力量。我有过不止一个完全失败的患者，对他们来说，生酮饮食没有起到减肥作用，肝酶和其他生物标志物也没有改善。或者他们发现无法坚持。我还有其他一些患者能够坚

持饮食，但是他们的脂质指标（尤其是 apoB）飙升，可能是因为他们摄入了过多的饱和脂肪。

当时，我感到困惑。他们到底怎么了？为什么他们不能正确地遵循饮食？我不得不提醒自己，当患者的癌症在治疗后仍然进展时，史蒂夫·罗森伯格曾经说过：患者没有失败治疗，治疗失败了患者。

这些患者需要不同的治疗方法。

膳食限制的真正艺术，营养 3.0 风格，不是选择要消除的邪恶食物。相反，它是找到最佳的宏量营养素组合，以帮助我们的患者实现他们的目标，并以他们能够持续的方式进行饮食模式。这是一个棘手的平衡行为，它要求我们（再次）忘记标签和观点，深入研究营养生物化学。我们通过操纵四种宏量营养素来实现这一点：酒精、碳水化合物、蛋白质和脂肪。你对碳水化合物的耐受性如何？你需要多少蛋白质？哪种脂肪最适合你？你每天需要多少卡路里？对于你来说，最佳的组合是什么？

现在让我们更详细地看一下这四种宏量营养素。

酒精

容易被忽视的是，酒精应被视为一种独立的营养物质类别，因为它被广泛消费，对我们的新陈代谢有如此强大的影响，并且在能量密度上非常高，每克有 7 千卡（接近于脂肪的 9 千卡，而不是蛋白质和碳水化合物的 4 千卡）。

酒精没有营养或健康目的，只是一种纯粹的享乐，需要加以管理。对于营养过剩的人来说，它尤其具有破坏性，原因有三：它是一种“空”卡路里来源，没有任何营养价值；乙醇的氧化延迟了脂肪的氧化，这与我们想要减少脂肪质量的目标完全相反；而且经常饮酒往往导致无意识的进食。

虽然我确实偶尔喜欢品尝我最喜爱的比利时啤酒、西班牙红酒或墨西哥龙舌兰酒（显然不会同时喝），但我也相信饮酒对寿命来说是净负面的。乙醇是一种强致瘤物，长期饮酒与阿尔茨海默病有着密切关联，主要是通过对睡眠的负面影响，但可能还存在其他机制。与果糖一样，酒精优先在肝脏中代谢，对那些过量饮酒的人来说，这已经是众所周知的长期后果。最后，它会放松对其他食物摄入的抑制；给我几杯酒，下一刻你就会看到我深陷在薯片罐里，一边在储藏室里踱步，一边寻找下一个零食。

有许多广为人知的研究表明，适量饮酒可能有益，例如改善内皮功能和减少凝血因子，这两者都会降低心血管疾病的风险。但是过量饮酒往往会逆转这些效果。正如我们在前一章中讨论的《美国医学会杂志》中的 Mendelian 随机化研究所示，“适度饮酒”受到健康用户偏倚的干扰，因此对于这些声称饮酒有益健康的研究不能太过于信任。

尽管如此，对于我的许多患者来说，适度饮酒的生活方式（例如，与非标准美国饮食的晚餐一起享用一杯美酒）有助于他们缓解压力。我的个人底线是：如果你喝酒，尽量保持警觉。你会更享受它，遭受的后果也会更少。不要只是因为飞机上供应酒水而一直喝下去。我强烈建议我的患者每周限制饮酒不超过七次，最好每天不超过两次，而我自己在遵守这个规则方面做得相当不错。

碳水化合物

我们非酒精饮食的平衡主要由碳水化合物、蛋白质和脂肪组成，对于每个人来说，找到适合自己的合适比例是一项重要任务。在有标签的饮食时代，我们会组合我们的宏量营养素，并整理出不同类型的食物，使用规则和任意的界限——你可以吃这个，但不能吃那个；这些可以吃，但那些不行。我们基本上是在猜测合适的比例。然后我们会等待看看是否“有效”，通常是指在几周或几个月的时间内是否减重。现在我们有更先进的方法来看待宏量营养素，从最丰富的碳水化合物开始。

碳水化合物可能比其他宏量营养素更容易引起困惑。它们既不是“好”也不是“坏”——尽管有些类型比其他类型更好。总体而言，更多是将剂量与耐受性和需求相匹配，这比以前要简单得多。由于技术的进步，我们不再需要猜测；我们现在有数据。

碳水化合物是我们的主要能源来源。在消化过程中，大部分碳水化合物会被分解成葡萄糖，所有细胞都会消耗葡萄糖以产生 ATP 形式的能量。超过我们立即需要的多余葡萄糖可以储存在肝脏或肌肉中作为近期使用的糖原，或者储存在脂肪组织（或其他地方）作为脂肪。这个决定是在血糖增加时由激素胰岛素的帮助下做出的。

我们已经知道过量摄入卡路里是不好的。以碳水化合物的形式，这些额外的卡路里可能会引起一系列问题，从非酒精性脂肪肝到胰岛素抵抗到 2 型糖尿病，正如我们在第 6 章中所看到的。我们知道，长时间的高血糖会增加所有骑士的风险。

但也有证据表明，反复的血糖飙升和伴随的胰岛素升高本身可能会产生负面影响。

每个人对葡萄糖的摄入会有不同的反应。对于一个人来说，过多的葡萄糖（或碳水化合物）可能对另一个人来说刚刚够用。一个正在进行高强度耐力训练或比赛的运动员可能每天轻松摄入和消耗六百或八百克的碳水化合物。如果我现在每天摄入那么多，可能会在一年内患上糖尿病。那么多到底是多少？质量又如何？显然，对一个耐力运动员来说，一块馅饼的影响与一个久坐不动的人是不同的，而馅饼的影响也与一个烤土豆或薯条是不同的。

现在我们有了一个工具，可以帮助我们了解自己的碳水化合物耐受性以及对特定食物的反应。这被称为连续葡萄糖监测（CGM），近年来它已成为我工具库中非常重要的一部分。[*2]

设备由植入在上臂的微小丝状传感器和连接到手机的指尖大小的发射器组成，实时发送数据给患者的手机。正如其名称所示，连续血糖监测（CGM）提供连续的实时血糖水平信息，这是非常了不起的：患者可以时刻看到他们的血糖水平如何对食物作出反应，无论是甜甜圈、牛排还是一把葡萄干。更重要的是，它还可以跟踪血糖水平的变化，记录历史平均值和方差，并记录每次血糖水平上升或下降的情况。

CGM 相对于每年进行一次空腹血糖测试的 Medicine 2.0 标准来说是一个巨大的改进，在我看来，这几乎没有什么价值。回想一下我在第一部分中提到的自动驾驶汽车的类比：每年一次的空腹血糖测试确实告诉我们一些信息，但这与在汽车上安装复杂的驾驶辅助工具并没有太大区别。通过 CGM，您开始接近目前在汽车上找到的传感器和复杂的驾驶辅助工具。

CGM 的优势在于它使我们能够实时查看一个人对碳水化合物摄入的反应，并快速进行调整以平稳曲线并降低平均值。实时血糖作为胰岛素反应的一个相当好的代理，我们也希望将其最小化。而且，我发现它比传统的血液检测用于估计血糖平均值的 HbA1c 更准确、更可操作。

目前，CGM 只能通过处方获得，最常由被诊断为 1 型或 2 型糖尿病的患者佩戴，他们需要时刻监测血糖水平。对于这些人来说，CGM 是一种必不可少的工具，可以保护他们免受血糖波动的威胁。但我认为几乎每个成年人都可以从中受益，至少在几周内，而且在不久的将来可能会无需处方即可供消费者使用。[*4]目前，非糖尿病患者很容易从几家在线代谢健康初创公司中获得 CGM。

然而，一些专家和以证据为基础的医学专家批评在非糖尿病患者中越来越多地使用连续血糖监测（CGM）。他们认为，正如这些人经常做的那样，这种“成本”过高。CGM每月的费用约为120美元，这并不可忽视，但我认为即使如此，它仍然比让某人陷入代谢紊乱并最终患上2型糖尿病要便宜得多。仅胰岛素治疗每月就可能花费数百美元。此外，随着CGM越来越普遍，并且可以在无需处方的情况下更容易获得，成本肯定会降低。通常，我的健康患者只需要使用CGM一个月或两个月，就能开始了解哪些食物会使他们的血糖（和胰岛素）升高，以及如何调整饮食模式以获得更稳定的血糖曲线。一旦他们掌握了这些知识，他们中的许多人就不再需要CGM了。这是一个值得投资的事情。

对于在健康患者中使用连续血糖监测（CGM）的第二个反对理由也是相当典型的：没有随机临床试验显示该技术的益处。严格来说，这是事实，但这也是一个薄弱的论点。首先，CGM的使用速度增长如此之快，技术进步如此之大，以至于在您阅读本文时，可能已经有发表的随机临床试验（假设可以设计一项长期测试最重要指标的研究）。

如果正确进行，我相信这样的研究将会显示出好处，因为已经有大量的数据显示保持血糖低而稳定的重要性。一项2011年的研究涉及了两万名主要没有2型糖尿病的人，发现他们的死亡风险与平均血糖水平（通过HbA1c测量）单调增加。血糖越高，死亡风险越大，即使在非糖尿病范围内的血糖水平也是如此。另一项2019年的研究调查了受试者血糖水平的变化程度，发现血糖变异性最高的人群与最低（最稳定）四分位数相比，死亡风险增加了2.67倍。从这些研究中，我们可以很清楚地看出，我们希望降低平均血糖水平，减少日常和小时之间的变异量。连续血糖监测是一个可以帮助我们实现这一目标的工具。我们将其用于健康人群，以帮助他们保持健康。这不应该引起争议。

当我让我的患者使用连续血糖监测（CGM）时，我观察到这个过程有两个明显的阶段。第一个是洞察阶段，在这个阶段你会实时了解不同食物、运动、睡眠（尤其是缺乏睡眠）和压力对血糖读数的影响。这些信息的好处无法言喻。几乎总是，患者会惊讶地发现一些他们最喜欢的食物会让他们的血糖飙升，然后又迅速下降。这导致了第二个阶段，我称之为行为阶段。在这个阶段，你基本上知道你的血糖会如何对那袋薯片做出反应，而这种知识可以防止你盲目地吃下去。我发现CGM强大地激活了霍桑效应，这是一个长期观察到的现象，即当人们被监视时，他们会改变自己的行为。（出于同样的原因，霍桑效应也使得研究人们实际吃了什么变得困难。）

通常，使用连续血糖监测（CGM）的头一个月左右主要是关于洞察力。之后，行为改变真的占据主导地位。但两者都非常强大，即使在我的患者停止使用CGM后，我发现霍桑效应仍然存在，因为他们知道那袋薯片会对他们的血糖水平产生什么影响。（那些需要更多“训练”来改变零食习惯的人通常需要更长时间使用CGM。）CGM在APOE e4基因型的患者中尤其有用，因为我们经常看到即使是相对年轻的人也会出现较大的血糖波动。在这些患者中，CGM促使的行为改变是他们预防阿尔茨海默病的重要策略的一部分。

连续葡萄糖监测（CGM）的真正优势在于它让我能够在保持灵活性的同时调整患者的饮食。我们不再需要试图达到某个任意的碳水化合物或脂肪摄入目标，然后希望一切顺利。相反，我们可以实时观察他们的身体如何处理他们所摄入的食物。他们的平均血糖水平是否稍微偏高？他们是否比我希望的更频繁地“飙升”到160毫克/分升以上？或者他们也许可以在饮食中多摄入一点碳水化合物？并非每个人都需要限制碳水化合物；有些人可以承受更多，而有些人很难坚持严格的碳水化合物限制。总体而言，我希望将平均血糖控制在100毫克/分升以下，标准差小于15毫克/分升。[*5] 这些是积极的目标：100毫克/分升对应着5.1%的糖化血红蛋白，这是相当低的水平。但是，鉴于非糖尿病患者和糖尿病患者的大量证据，我相信这样做的回报，即降低死亡和疾病风险，是非常值得的。

所有这些都需要实验和迭代；饮食限制必须是适应性的，随着患者的生活方式、年龄、运动习惯等而变化。看到哪些特定食物会导致一些患者的CGM读数升高，而其他患者却不会，这总是很有趣的。标准美国饮食会让大多数人的CGM读数飙升，因为所有的糖和加工碳水化合物会一次性进入血液，引发强烈的胰岛素反应，这正是我们不想要的。但是，看似“健康”的餐食，例如某些种类的素食塔可，也会导致一些人的血糖水平飙升，而其他人却不会。这还取决于碳水化合物的摄入时间。如果你一次性摄入150克碳水化合物，比如一份米饭和豆类，与一天分散摄入相比，效果是不同的（显然，与摄入150克碳水化合物的Frosted MiniWheats形式也大不相同）。此外，每个人早上对胰岛素更敏感，所以在一天的早些时候摄入碳水化合物是有道理的。

一个很快就能教会你事情是，你对碳水化合物的耐受性受到其他因素的严重影响，尤其是你的活动水平和睡眠。一个极限耐力运动员，即那些进行长时间骑行、游泳或跑步训练的人，每天可以摄入更多的碳水化合物，因为他们每次训练都会消耗掉这些碳水化合物，并且他们还大大增加了通过肌肉和更高效的线粒体排除葡萄糖的能力。此外，睡眠紊乱或减少会严重影响葡萄糖稳态。通过多年与我自己和患者的CGM经验，令我惊讶的是，即使是一晚上糟糕的睡眠也会严重削弱我们第二天排除葡萄糖的能力。

另一个令我惊讶的事情是，通过连续血糖监测，我了解到病人在夜间血糖水平的变化。如果她在入睡时血糖水平为80 mg/dL，但在大部分夜间升高到110 mg/dL，这告诉我她可能正在面对心理压力。压力会导致皮质醇水平升高，进而刺激肝脏释放更多葡萄糖进入血液循环。这告诉我们我们需要解决她的压力水平，可能还需要关注她的睡眠质量。

这不需要成为一种剥夺的锻炼：我的一个病人欣喜地坦白，他只是勉强同意戴上他的连续血糖监测仪（CGM），却给了他一个“超能力”来作弊。通过在特定的时间食用某些“禁忌”类型的碳水化合物，要么与其他食物混合在一起，要么在锻炼后食用，他已经找到了如何在享受他喜爱的所有食物的同时达到他的平均血糖目标的方法。他在玩弄他的CGM，但他也无意中发现了营养的另一个规则，即时间很重要：如果你在锻炼前狼吞虎咽地吃一个大土豆，它对你每天的血糖水平的影响将比你在睡前吃它要小得多。

记住连续血糖监测（CGM）的局限性非常重要，主要是它只测量一个变量。这个变量非常重要，但并不是唯一的变量。因此，仅凭 CGM 数据无法帮助您找到理想的饮食。早餐、午餐和晚餐都吃培根可能会给您一个很好的 CGM 追踪结果，尽管显然这不是一种理想的饮食。同样，浴室秤会告诉您吸烟对您有好处，因为您减轻了体重。这就是为什么我还密切监测我的患者的其他生物标志物，以确保他们基于 CGM 的选择不会增加其他风险，比如心血管疾病。我们还监测与饮食相关的其他变量，从体重（显然）开始，然后是体成分、瘦体重和脂肪量的比例以及它们的变化。我们还可以观察脂质、尿酸、胰岛素和肝酶等生物标志物。所有这些综合起来，开始为我们提供比任何一个单独的指标更好的评估进展的方法。

连续血糖监测的教训

在我使用 CGM 的这些年里，我得出了以下一些见解——其中一些可能显而易见，但确认的力量是不可忽视的：

1. 并非所有的碳水化合物都是相同的。碳水化合物越精制（比如晚餐面包、薯片），血糖上升的速度和幅度就越快。相反，加工程度较低且富含纤维的碳水化合物则能减缓血糖的影响。我尽量每天摄入超过五十克的纤维。
2. 大米和燕麦粥尽管不算特别精制，但却令血糖迅速上升（即具有较高的血糖指数）；更令人惊讶的是，糙米的血糖指数只比长粒白米稍低一点。
- 3.

果糖不会被连续血糖监测仪测量，但由于果糖几乎总是与葡萄糖一起摄入，富含果糖的食物仍然可能导致血糖飙升。

4. 运动的时间、持续时间和强度非常重要。一般来说，有氧运动似乎最有效地将葡萄糖从循环中清除，而高强度运动和力量训练往往会暂时增加葡萄糖，因为肝脏会向循环中释放更多葡萄糖来为肌肉提供能量。当你运动时，不要对血糖飙升感到惊慌。
5. 良好的睡眠与糖代谢控制有着天壤之别。其他条件相同的情况下，睡眠仅五到六个小时（相对于八个小时）会导致峰值血糖反应增加约 10 到 20 mg/dL（这是很多！），整体水平增加约 5 到 10 mg/dL。
6. 压力，可能是通过皮质醇和其他压力激素，对血糖产生了令人惊讶的影响，即使在禁食或限制碳水化合物的情况下。很难量化，但这种影响在睡眠或餐后很长时间后最为明显。
7. 渡菜或西兰花等非淀粉蔬菜对血糖几乎没有影响。尽情享用吧。
8. 富含蛋白质和脂肪的食物（例如鸡蛋、牛肉短肋）对血糖几乎没有影响（假设短肋没有裹上甜酱），但大量的瘦蛋白质（例如鸡胸肉）会稍微提高血糖。蛋白质奶昔，特别是低脂肪的，会产生更明显的影响（尤其是如果它们含有糖）。
9. 将上述的洞察力在正向或负向的两个方向上叠加是非常强大的。所以，如果你感到压力大、睡眠不好，无法抽出时间锻炼，那么在饮食方面要尽量小心。
10. 或许最重要的洞察力是什么？简单地追踪我的血糖对我的饮食行为有积极的影响。我开始意识到连续血糖监测产生了自己的霍桑效应，这是一种研究对象因为被观察而改变行为的现象。当我看到储藏室里的巧克力葡萄干袋子或其他可能提高我的血糖水平的东西时，我会再三考虑。

蛋白质

为什么蛋白质如此重要？一个线索在于其名称，它源自希腊词 *proteios*，意为“主要的”。蛋白质和氨基酸是生命的基本构建块。没有它们，我们就无法建立或维持我们所需的瘦肌肉质量。正如我们在第 11 章中所看到的，这对我们的策略至关重要，因为我们年龄越大，失去肌肉的速度就越快，重建肌肉也就越困难。

还记得我们在第 11 章讨论过的一项研究，研究了 62 名虚弱老年人进行力量训练的效果吗？只进行了六个月的力量训练的受试者没有增加任何肌肉质量。我在那里没有提到的是，另一组受试者被给予蛋白质补充（通过蛋白质奶昔）；这些受试者平均增加了约三磅的瘦体重。额外的蛋白质可能起到了关键作用。[*7]

与碳水化合物和脂肪不同，蛋白质不是主要的能量来源。我们不依赖它来产生ATP，也不像我们储存脂肪（在脂肪细胞中）或葡萄糖（作为糖原）那样储存它。如果你摄入的蛋白质超过了你能合成为瘦体重的量，你只会将多余的蛋白质通过尿液排出体外作为尿素。蛋白质与结构有关。构成蛋白质的二十种氨基酸是我们肌肉、酶以及我们体内许多重要激素的基石。它们参与到我们头发、皮肤和指甲的生长和维持，还帮助形成我们免疫系统中的抗体。除此之外，我们必须从饮食中获取我们所需的二十种氨基酸中的九种，因为我们无法合成它们。

关于蛋白质，你需要知道的第一件事是每日摄入量的标准建议是个笑话。目前美国的蛋白质推荐膳食摄入量（RDA）是每公斤体重0.8克。这可能反映了我们维持生命所需的蛋白质量，但与我们需要茁壮成长的量相去甚远。有充分的证据表明，我们需要更多的蛋白质，而摄入量较少会导致更糟糕的结果。多项研究发现，老年人摄入这个蛋白质推荐膳食摄入量（每天0.8克/公斤）后，甚至在短短两周内就会失去肌肉质量。这显然是不够的。

在相关的注释中，你们中的一些人可能会认为低蛋白饮食有助于长寿。当然，一些老鼠研究表明限制蛋白质可以延长老鼠的寿命。然而，我并不认为这些结果适用于人类。老鼠和人类对低蛋白质的反应非常不同，许多研究表明老年人低蛋白会导致肌肉质量下降，增加死亡率，生活质量变差。我对这些人类数据的说服力比对老鼠研究更大，老鼠和我们不一样。

我们实际上需要多少蛋白质？这因人而异。在我的患者中，我通常将每天最低摄入量设定为1.6克/千克，是推荐摄入量的两倍。理想摄入量因人而异，但数据表明，对于肾功能正常的活跃人群，每天体重的一磅摄入一克蛋白质（或2.2克/千克）是一个好的起点，几乎是最低推荐量的三倍。

所以，如果一个人体重为180磅，他们每天需要摄入至少130克蛋白质，最好接近180克，特别是如果他们想增加肌肉质量。这是很多蛋白质，而且额外的挑战是它不应该一次性摄入，而是在一天中分散摄入，以避免氨基酸氧化（即在我们希望它们可用于肌肉蛋白合成时将其用于产生能量）。文献表明，实现这一目标的理想方式是每天摄入四份蛋白质，每份约为体重的0.25克/磅。六盎司的鸡肉、鱼肉或肉类大约提供40到45克蛋白质（每盎司肉约为7克实际蛋白质），所以我们假设的180磅的人每天应该吃四份这样的食物。

大多数人不需要担心摄入过多的蛋白质。要超过每天3.7克/千克（或约1.7克/磅的体重）的安全上限（对肾脏造成过大压力）需要付出巨大的努力。对于我这样的人来说，最大摄入量将接近每天300克，相当于七到八个鸡胸肉。

你需要多少蛋白质取决于你的性别、体重和瘦体重、活动水平以及其他因素，包括年龄。有一些证据表明，由于老年人发展出的肌肉合成抵抗力增加，他们可能需要更多的蛋白质，也就是说，他们更难增加肌肉。不幸的是，蛋白质没有CGM（连续葡萄糖监测仪），所以这变成了一个试错的过程。我尽量摄入足够的蛋白质来保持肌肉质量。如果我发现自己正在失去肌肉质量，那么我会努力多吃一些。老年人尤其应该尽量追踪他们的瘦体重，比如通过身体成分测量秤（或者更好的是DEXA扫描），如果瘦体重下降，就要增加蛋白质摄入量。对于我和我的患者来说，这意味着每天四份，如上所述，至少其中一份是乳清蛋白摇奶。（对我来说，真正吃四顿正餐非常困难。通常，我会喝一份蛋白质摇奶，吃一份高蛋白零食，和两份蛋白质餐。）

现在，让我们来谈谈植物蛋白。你需要吃肉、鱼和奶制品才能获得足够的蛋白质吗？不需要。但是，如果你选择从植物中获取所有的蛋白质，你需要了解两件事情。首先，植物中的蛋白质存在于植物的益处，这意味着它主要与难以消化的纤维结合在一起，因此对于食用者来说生物利用率较低。根据伊利诺伊大学厄巴纳-香槟分校食品科学与人类营养学荣誉教授唐·雷曼的说法，由于植物的蛋白质与其根、叶和其他结构相结合，你所摄入的蛋白质只有 60% 到 70% 能够满足你的需求。

通过烹饪植物可以克服其中的一些问题，但这仍然存在第二个问题。植物蛋白中的氨基酸分布与动物蛋白不同。特别是，植物蛋白中的必需氨基酸蛋氨酸、赖氨酸和色氨酸较少，可能导致蛋白质合成减少。综合考虑这两个因素，我们可以得出结论，植物蛋白的整体质量明显低于动物产品的蛋白质。

同样适用于蛋白质补充剂。与大豆蛋白分离物相比，乳清蛋白分离物（来自乳制品）富含更多可利用的氨基酸。因此，如果你不摄取动物来源的蛋白质，你需要计算你的蛋白质质量评分。事实上，这可能会变得相当复杂，因为你会陷入一种叫做可消化必需氨基酸评分（DIAAS）和蛋白质消化校正氨基酸评分（PDCAAS）的东西的困境中。如果你有时间整天查阅数据库，这些是很好的选择，但对于这些有白天工作的人来说，Layman建议专注于一些重要的氨基酸，如亮氨酸、赖氨酸和蛋氨酸。专注于每餐中这些氨基酸的绝对含量，并确保每天摄取约三到四克的亮氨酸和赖氨酸，以及至少一克的蛋氨酸来维持瘦体重。如果你想增加瘦体重，你将需要更多的亮氨酸，每次摄取约两到三克，每天四次。

多项研究表明，总体而言，我们摄入的蛋白质越多，效果越好。一项名为“健康老龄化和体成分研究”的大型前瞻性研究，涉及两千多名老年受试者，发现摄入蛋白

质最多的人（卡路里摄入量约占 18%）在三年内保留了更多的瘦体重，而蛋白质摄入最低的人（卡路里摄入量约占 10%）则损失了更多的肌肉。差异是显著的：低蛋白组的肌肉损失比高蛋白组多 40%。

你可以说蛋白质是一种增强性能的大分子营养素。其他研究发现，即使是适度超过推荐摄入量的蛋白质摄入，也可以减缓老年人、包括心力衰竭和消瘦（消耗症）患者的肌肉质量逐渐减少。在另一项研究中，将三十克牛奶蛋白质添加到虚弱的老年人的饮食中，显著改善了他们的身体表现。

除了在建立肌肉方面的作用外，蛋白质对我们的新陈代谢可能有益处。一项研究发现，给予老年人含有必需氨基酸的补充剂（即模拟增加膳食蛋白质的某些效果）可以降低他们的肝脂和循环甘油三酯水平。另一项针对 2 型糖尿病男性的研究发现，将他们的蛋白质摄入量从总热量的 15% 增加到 30%，同时将碳水化合物减半，可以改善他们的胰岛素敏感性和血糖控制。摄入蛋白质还可以帮助我们感到饱腹，抑制引起饥饿的激素胃饥饿素的释放，从而使我们总体摄入更少的热量。

如果我在这里的观点还不够清楚，让我重申一下：不要忽视蛋白质。它是我们目标中绝对必不可少的一种宏量营养素。碳水化合物或脂肪没有最低需求（在实际情况下），但如果你对蛋白质不够重视，你肯定会付出代价，特别是随着年龄的增长。

Fat

我们饮食中的脂肪平衡是由脂肪组成的，或者说是复数的脂肪。脂肪是必需的，但摄入过多对总能量摄入和代谢都可能造成问题。这应该相对简单，但膳食脂肪有一个肮脏的过去，也造成了很多困惑。

脂肪长期以来一直有两个不好的声誉：高热量（9 千卡/克）和提高低密度脂蛋白胆固醇以及心脏病风险的作用。像碳水化合物一样，脂肪经常被标记为“好”或“坏”，取决于个人的部落或政治立场；实际上，事情并不是那么黑白分明。脂肪在任何饮食中都有重要的地位，因此了解它们很重要。

碳水化合物主要是燃料的来源，氨基酸主要是构建物质，而脂肪则兼具两者的功能。它们是氧化的高效燃料（类似于慢燃木材），也是我们许多激素（以胆固醇形式）和细胞膜的构建物质。摄入适当混合的脂肪有助于维持代谢平衡，同时对我们的大脑健康也非常重要，因为大脑的很大一部分由脂肪酸组成。从实际角度

来看，与许多类型的碳水化合物相比，膳食脂肪也更容易让人感到饱腹，尤其是与蛋白质一起摄入时。

有（广义上）三种类型的脂肪：饱和脂肪酸（SFA），单不饱和脂肪酸（MUFA）和多不饱和脂肪酸（PUFA）。[*9] 这些之间的区别在于它们的化学结构的差异；“饱和”脂肪只是在其碳链上连接了更多的氢原子。[*10] 在 PUFA 中，我们还有一个更重要的区分，即将 ω -6 和 ω -3 变体分开（这也是一个与第一个双键位置有关的化学区别）。我们还可以将 ω -3 PUFA 进一步细分为海洋（EPA, DHA）和非海洋来源（ALA）。鲑鱼和其他富含油脂的海鲜提供前者，坚果和亚麻籽提供后者。

需要记住的关键一点（而这几乎总是被忽视）是几乎没有食物属于单一类别的脂肪。橄榄油和红花籽油可能是最接近纯单不饱和脂肪的食物，而棕榈油和椰子油可能是最接近纯饱和脂肪的食物，但所有含脂肪的食物通常都包含三类脂肪：PUFA, MUFA 和 SFA。即使肋眼牛排也含有大量的单不饱和脂肪。

所以，从饮食中完全消除某些类别的脂肪酸并不真正可行或可行；相反，我们试图调整比例。大多数患者的默认脂肪状态（即他们来找我时的基线脂肪摄入量）大约是单不饱和脂肪酸（MUFA）和饱和脂肪酸（SFA）各30-40%，多不饱和脂肪酸（PUFA）20-30% - 在PUFA组中，他们通常摄入的omega-6比omega-3多六到十倍，并且通常只摄入少量的EPA和DHA。

从我们的经验观察和我认为最相关的文献来看，虽然不完美，但我们试图将MUFA 提高到 50-55%左右，同时将 SFA 降低到 15-20%，并调整总 PUFA 以填补差距。我们还通过使用海洋脂肪来源和/或补充剂来增加对大脑和心血管健康可能重要的 EPA 和 DHA 这些脂肪酸。我们通过使用一种专门但易于获得的血液测试，测量患者红细胞膜中 EPA 和 DHA 的含量，来调整患者饮食中的 EPA 和 DHA 水平。[*11]我们的目标取决于个人的 APOE 基因型和其他神经退行性和心血管疾病的风险因素，但对于大多数患者，我们寻找的范围是红细胞膜中 EPA 和 DHA 的含量在 8%至 12%之间。

将所有这些变化付诸实践通常意味着多吃橄榄油、鳄梨和坚果，减少（但不一定完全消除）黄油和猪油的摄入量，并减少富含 ω -6 的玉米油、大豆油和葵花籽油的摄入量，同时寻找增加来自鲑鱼和鳀鱼等来源的富含 ω -3 的海洋 PUFA 的方法。[*12]

但是再次强调，这就是SAD（现代食品环境）的问题所在，它使事情变得复杂起来。一百年前，我们的祖先从动物身上获取脂肪，如黄油、猪油和牛油，或者从水果中获取，如橄榄、椰子和鳄梨。他们主要通过以相对自然的状态消费这些食

物来实现合理的脂肪酸平衡，这在当时相对容易实现。在二十世纪的过程中，食品加工技术的进步使我们能够从蔬菜和种子中化学和机械地提取油，否则是不可能得到的。这些新技术突然使大量富含多不饱和脂肪酸的油，如玉米油和棉籽油（也称亚油酸，一种多不饱和脂肪酸），涌入食品供应。例如，我们人均消费的大豆油自1909年以来增加了一千多倍；与此同时，研究发现，人体脂肪组织中的亚油酸水平也增加了136%。

这种工业脂肪革命还帮助创造了反式脂肪，配料标签上列为“部分氢化植物油”（比如：人造黄油），这反过来又有助于 SAD 的大量传播，部分原因是因为它们使食物能够在货架上保持更长时间的稳定。但反式脂肪也会导致动脉粥样硬化（通过提高 apoB 水平），因此已被 FDA 禁止使用。

诱人的是，我们很容易将大豆油和其他种子油的大规模传播归咎为导致肥胖和代谢综合征流行的饮食罪魁祸首。在我们的健康在几十年间急剧恶化的同时，任何以千倍速度增长的东西都不可能是好事，对吧？即使就在几年前，我也曾认为情况是这样的。但是，我越来越仔细地观察数据，越来越不确定我们在这方面能说出多少。

事实上，2018年由科克伦协作组织发表的关于多不饱和脂肪酸在心血管疾病初级和次级预防中的最全面综述，总结了来自49项研究的所有相关文献，涉及超过24000名患者，共422页，得出以下结论：“增加多不饱和脂肪酸可能对我们的死亡风险几乎没有影响（既无益处也无害处），对我们的心血管疾病死亡风险可能几乎没有影响。然而，增加多不饱和脂肪酸可能稍微降低我们的心脏病事件风险和心脏病与中风综合事件风险（中等质量证据）。

轻微的优势是增加PUFA的注意事项。Cochrane Collaboration在2020年发表的一篇名为《减少饱和脂肪摄入对心血管疾病的影响》的287页论文中，研究了超过五万六千名患者的十五项RCT，并发现“减少饮食中的饱和脂肪可以减少合并心血管事件的风险，降低17%。”有趣。但同样的综述还发现“减少饱和脂肪对全因死亡率或心血管死亡率几乎没有影响。”此外，“减少饱和脂肪对癌症死亡率、癌症诊断、糖尿病诊断、HDL胆固醇、血清甘油三酯或血压几乎没有影响，并且体重、血清总胆固醇、LDL胆固醇和BMI略有降低。”

饱和脂肪有轻微的不利影响，但对死亡率没有观察到影响。最后，另一篇最近的综述文章，于2020年末发表，标题为《总膳食脂肪摄入量、脂肪质量和健康结果：一项关于前瞻性研究的系统综述的范围性回顾》，检查了59篇RCT或前瞻性

队列研究的系统综述，发现“总脂肪、单不饱和脂肪酸（MUFA）、多不饱和脂肪酸（PUFA）和饱和脂肪酸（SFA）与慢性疾病风险主要没有关联”。

我可以继续说下去，但我认为你已经明白了。至少在人群层面上，对于这个问题，数据非常不清楚。正如我们在《医学3.0》的介绍和本章前面讨论的那样，当涉及到营养时，任何希望从循证医学中获得广泛见解的努力都注定会失败，因为这样的人群层面数据在个体层面上提供的价值有限，尤其是当效应大小如此之小时，正如在这里明显的情况。《医学2.0》所能提供的只是大致轮廓：根据PREDIMED和里昂心脏研究，MUFA似乎是这些脂肪中“最好”的（最佳的），此外，荟萃分析表明PUFA在SFA之上略有优势。但除此之外，我们只能靠自己。

医学3.0问，对于我们的患者来说，什么是“最佳”的脂肪混合？我使用扩展的脂质面板来跟踪脂肪酸摄入的变化如何影响患者的胆固醇合成和重吸收，以及他们的整体脂质和炎症反应。脂肪摄入的微小变化，特别是饱和脂肪的摄入，对某些人的脂质水平可能产生显著影响，我一次又一次地学到了这一点，但对其他人则没有影响。有些人（比如我）几乎可以毫不顾忌地摄入饱和脂肪，而其他人甚至看一片培根都会使他们的apoB数值跳到90百分位数。

医学2.0认为这证明没有人应该摄入饱和脂肪，没有例外。医学3.0将这些数据并说：“虽然我们的患者的apoB上升这么多显然不好，但现在我们面临一个选择：我们应该考虑用药物降低他们的apoB，还是减少他们对饱和脂肪的摄入？或者两者兼而有之？”这里没有明显或统一的答案，解决这种并不罕见的情况取决于判断。

在最后的分析中，我告诉我的患者，根据可获得的最不坏、最不含糊的数据，MUFAs可能是应该占我们膳食脂肪混合物大部分的脂肪，这意味着特级初榨橄榄油和高MUFAs的植物油。之后，就有点难以抉择了，SFA和PUFA的实际比例可能取决于个体因素，如脂质反应和测量的炎症。最后，除非他们吃很多富含脂肪的鱼类，否则他们几乎总是需要服用胶囊或油剂形式的EPA和DHA补充剂来补充海洋omega-3 PUFA。

TR：断食的理由（以及反对意见）

禁食，或者时间限制（TR）进食（调节进食时间），给我们带来了一个战术上的困境。一方面，它是实现我们一些目标的强大工具，无论是大还是小。另一方面，禁食也有一些潜在的严重缺点，限制了它的实用性。虽然间歇性禁食和进食“窗口”在近年来变得流行甚至时尚，但我对它们的有效性持怀疑态度。而频繁的

长期禁食有足够多的负面影响，以至于我不愿意将其用于除了新陈代谢病患者之外的其他患者身上。关于偶尔（例如每年一次）长时间禁食的效用，目前还没有定论。总的来说，我逐渐相信基于禁食的干预必须小心谨慎地使用。

毫无疑问，当我们不进食时，会发生一些好事。胰岛素水平急剧下降，因为没有摄入的卡路里来触发胰岛素反应。肝脏中的脂肪会迅速消耗殆尽。随着时间的推移，大约三天左右，身体进入一种被称为“饥饿酮症”的状态，脂肪储存被动员起来以满足能量需求，但与此同时，正如我在进行定期长时间禁食时经常注意到的那样，饥饿感几乎消失了。这种矛盾的现象可能是由于这种状态产生的超高水平的酮体，它们抑制了饥饿感。

长时间禁食还会降低我们在第 5 章中讨论过的促生长和促衰老通路 mTOR 的活性。这对于某些组织来说也是可取的，人们可能会这样认为。与此同时，缺乏营养加速了细胞的“回收利用”过程——自噬，这有助于使我们的细胞更具韧性，并激活了细胞修复基因 FOXO，这可能有助于百岁老人的长寿。简而言之，禁食触发了许多我们希望看到的生理和细胞机制。那么为什么我不向所有患者推荐禁食呢？

这是一个棘手的问题，因为关于禁食的科学文献仍然相对薄弱，尽管已经有很多关于不同形式禁食的流行书籍出版。我自己也推荐过（并实践过）不同形式的禁食，从限时进食（每天在规定的时间段内进食）到仅饮水禁食长达十天。因为我对禁食的看法已经有了很大的变化，所以我觉得有必要在这里讨论这个话题。我仍然认为它有时候对一些患有严重代谢功能障碍的患者有用，但我对它是一种万灵药的观点不再那么坚信了。

有三种明显的时间限制饮食方式，我们将按顺序来看每一种。首先，我们之前提到过的是短期进食窗口，即某人将食物摄入限制在特定的时间范围内，比如一天中的六到八个小时。实际上，这可能意味着不吃早餐，每天上午 11 点吃第一顿饭，晚上 7 点前吃完晚餐；或者某人早上 8 点吃早餐，下午 2 点吃另一顿饭，之后不再进食。

在这方面有几乎无限的变化，但关键是只有在进食窗口足够短的情况下才有效。标准的 16/8（十六小时禁食，八小时进食）对大多数人来说几乎不够，但也可以起作用。通常需要更窄的窗口，比如 18/6 或 20/4，才能获得足够的热量赤字。有一段时间，我尝试过两小时的进食窗口，基本上意味着我每天只吃一顿大餐。当我点多个主菜时，我总是喜欢看到服务员的表情。

根据我的经验，大多数人发现这是减少热量摄入的最简单方法，重点是关注他们吃饭的时间，而不是吃多少和/或吃什么。但我并不认为短期限制进食除此之外有太多好处。

最初的 16/8 模式来自一项对小鼠进行的研究。这项研究发现，每天只在八个小时内进食，其余十六个小时进行禁食的小鼠比持续进食的小鼠更健康。尽管两组小鼠摄入的热量相同，但限制进食时间的小鼠体重增长较少。这项研究催生了八小时饮食热潮，但不知何故，人们忽视了这是从小鼠研究中推断出来的事实。因为小鼠的寿命只有大约两到三年，而且在没有食物的情况下仅能存活四十八小时，对于小鼠来说，十六小时的禁食就相当于人类进行多日禁食。这只是一个无效的比较。

这种饮食模式的人体试验并未发现太多好处。2020年，伊桑·韦斯和他的同事进行的一项临床试验发现，在一个由116名志愿者组成的16/8饮食模式群体中，没有体重减轻或心脏代谢益处。另外两项类似的研究也发现了极少的好处。另一项研究确实发现，将进食窗口调整到早上8点到下午2点，实际上确实导致了较低的24小时血糖水平、减少的血糖波动和较低的胰岛素水平，与对照组相比。因此，也许早日进食窗口可能是有效的，但在我看来，16小时的禁食时间根本不足以激活自噬或抑制慢性mTOR升高，或获得任何其他长期禁食的好处，这是我们想要获得的。

这种方法的另一个缺点是，你几乎可以肯定地无法达到蛋白质摄入目标（参见上文的“蛋白质”）。这意味着一个需要增加瘦体重（即营养不良或肌肉不足）的人，要么完全放弃这种方法，要么在进食窗口之外摄入纯蛋白质来源（这或多或少地违背了限时进食的目的）。此外，在进食窗口期间过度放纵并毫无意识地摄入大量卡路里也是非常容易的，比如一次性吃掉半加仑的冰淇淋。综合起来，蛋白质摄入不足和卡路里摄入过多的组合可能会产生我们所不希望的完全相反的效果：增加脂肪并减少瘦体重。根据我的临床经验，这种结果非常常见。

正如我所说的，我有时会让某些患者采用时间限制的饮食模式，因为我发现这有助于他们减少总体热量摄入，同时又减少饥饿感。但这更像是一种纪律措施，而不是一种饮食。设定进食时间限制有助于阻止标准美国饮食的一个关键特点，即很难停止进食。时间限制进食是一种阻止零食和深夜进餐的方式，这种无意识地为了吃而吃的行在日语中被称为"*kuchisabishii*"，意为"寂寞的嘴巴"。但除此之外，我认为它并没有特别有用。

接下来，我们有交替日禁食（ADF），这也变得很流行。这是指你一天正常饮食甚至比正常多一点，然后下一天吃得很少（或者什么都不吃）。对于这种饮食模式在人类身上进行了更广泛的研究，当然也有相关的书籍出版，但结果并不特别吸引人。一些研究发现，采用交替日禁食饮食法的人确实可以减肥，但更细致的研究表明存在一些显著的不利因素。一项小型但有启示性的研究发现，采用交替日禁食饮食法的人确实减肥了，但他们也失去了更多的瘦体重（即肌肉），而相比之下，每天摄入热量减少25%的人则没有这种情况。

这项研究由于样本规模小、持续时间短而受限，但它表明禁食可能会导致一些人，尤其是瘦人，失去过多的肌肉。此外，在研究期间，ADF组的活动水平要低得多，这表明他们在不进食的日子里感觉不太好。随着长期禁食，这些影响只会更加明显，尤其是肌肉质量的损失。因此，我倾向于同首席调查员詹姆斯·贝茨的观点一致：“如果你正在遵循禁食饮食，值得考虑的是，长时间的禁食期实际上是否使维持肌肉质量和身体活动水平变得更加困难，而这些因素被认为对长期健康非常重要。”

由于这项研究和其他研究的结果，我已经确信，对于大多数患者来说，频繁、长时间的禁食可能既不必要也不明智。从失去瘦体重（肌肉）和降低活动水平的角度来看，无论禁食可能带来什么好处，其代价都无法证明其合理性。事实上，对于任何饮食模式，我的经验法则是，你必须摄入足够的食物来维持瘦体重（肌肉）和长期的活动模式。这是任何饮食可持续性的一部分。如果我们要使用像禁食这样的强大工具，我们必须小心谨慎地使用。

但是禁食有时候仍然可以证明是有用的，在一些病人身上——通常是那些其他饮食干预无效的病人。以我朋友汤姆·戴斯普林为例，他是我们在第七章中遇到的脂质学家。几年前，汤姆成为了我的病人，因为我对他的代谢健康非常担心。当时他已经六十多岁了，身高五英尺八英寸，体重达到240磅，BMI指数为36.5，已经远远超过了肥胖的范围。血液检查显示他也患有严重的非酒精性脂肪肝，甚至可能是非酒精性脂肪性肝炎。多年来，我一直不停地催促他，直到他最终同意尝试做点什么。考虑到他的问题，生酮饮食是明显的起点。我想，如果我们限制他的碳水化合物摄入量，他会减肥，希望他的非酒精性脂肪肝有机会消退，他的生物标志物和体重也会得到控制。

但他们没有这样做。在汤姆努力坚持六个月的饮食后，他的肝酶和体重都没有改变。一年后，同样的故事。两年、三年过去了，一切都没有改变。与此同时，他的健康继续恶化，以至于他很难走一条城市街区。最终，他需要进行髋关节置换和脊柱融合手术。问题在于汤姆根本无法长时间坚持严格的生酮饮食。他可能会

坚持两个星期左右，但然后他会崩溃并吃一个三明治或一盘意大利面。对他来说，这根本不可持续。

汤姆显然需要一种更强效的药物，我得出结论他需要尝试禁食。不幸的是，像许多接受标准美国饮食培训的北美人一样，汤姆对饥饿的想法非常厌恶。这就是为什么他很难长时间坚持严格的生酮饮食——他感到饥饿，渴望他过去熟悉的碳水化合物丰富的食物。因此，他从未能够将自己的新陈代谢转变为酮症并降低饥饿感。由于他持续高水平的胰岛素，他的脂肪细胞拒绝释放储存的能量。所以他一直感到饥饿，无法减掉任何脂肪。显然，他需要打破这个恶性循环。

一开始，汤姆对禁食的概念感到恐惧。但他也是一位科学家，在深入研究了一些关于营养剥夺的研究，并结合他已经了解的关于脂质、新陈代谢和疾病风险的知识后，他同意尝试一下。他的科学思维被说服了，但我认为在某个时候他也意识到，除非他做出一些激烈的改变，否则他可能面临着生命中最后五年的威胁。我们制定了一个激进的计划，接近他认为自己能够忍受的极限：每个月的一个星期，从周一到周五，汤姆将以极低的摄入量维持生活，每天大约只摄入七百卡路里的食物，主要是脂肪，少量蛋白质，几乎没有碳水化合物。

这种禁食被称为“低热量”因为你并不是真正意义上的完全禁食，而是只吃足够的食物来缓解最严重的饥饿感，但又不至于让你的身体认为你已经吃饱了。在每个月的25天里，汤姆吃“正常”的饮食（尽管他的饮食非常限制淀粉和糖分），只在中午到晚上8点之间进食；在禁食的一周里，一个典型的一天的菜单可能包括一份带轻盐调料的沙拉，一个鳄梨和一些夏威夷坚果或橄榄。他对自己感觉如此良好感到惊讶。“它并没有像我想象的那样可怕，”他后来告诉我。“第三天之后，饥饿感就消失了。”

他的血液生物标志物很快就有了显著改善：他的完整血液化学报告过去大部分是黄色和红色，意味着他的大部分数值都接近“不好”，现在几乎全部变成了绿色。他的血脂已经得到控制，肝酶水平也回到了安全的正常范围。经过几个周期的治疗后，他能够再次不感到气喘地爬上一段楼梯或者走过几个街区。他的血压降低了，他已经能够停止服用他曾经无数的药物中的很多种类。最后，他现在比过去轻了六十七磅，这表明他的新陈代谢健康真的恢复了正常，也是他继续努力的强大动力。他告诉我：“体重就像水一样流走了。”

禁食有效地重置或重新启动了他崩溃的新陈代谢，这是其他任何饮食干预都无法实现的。由于它对肌肉质量有如此不利的影响，我只在像汤姆这样难以修复的患者身上使用它。汤姆一开始就超重，所以他可以忍受肌肉的损失，因为他同时失

去了很多脂肪。但大多数人不能安全地失去肌肉质量，所以禁食只是在极端情况下，当没有其他可行的选择时，我们才能真正使用的工具。

结论

在过去的两章中，我们探讨了我们吃的东西（有时也包括我们不吃的东西）对我们的健康的影响，以及将我们的思维转向基于反馈和数据而不是标签、趋势和意识形态的营养 3.0 思维的重要性。

我曾经相信饮食和营养几乎可以治愈所有疾病，但我不再那么坚信了。营养生物化学是我们战术的重要组成部分，但它并不是长寿的唯一途径，甚至不是最强大的途径。我更多地将其视为一种救援策略，特别是对于像爱德华多和汤姆这样患有严重代谢问题的患者，如非酒精性脂肪肝和 2 型糖尿病。对于需要建立或维持肌肉质量的老年人来说，它也是必不可少的。但它提高寿命和健康寿命的能力更有限。不良的营养会对我们造成更大的伤害，而良好的营养对我们的帮助有限。如果你已经代谢健康，营养干预只能起到有限的作用。

我知道这似乎难以置信，毕竟我们被灌输了这种饮食与那种饮食之间的对立，并且所有宣传都在大肆宣扬。但实际上，这个问题的一阶、二阶和三阶归结为能量平衡。CR、DR 和 TR 只是减少能量摄入、纠正过度营养和/或代谢不健康状态的工具。

坏消息是大多数美国人的新陈代谢不健康，所以他们需要注意营养。在大多数情况下，解决这个问题意味着减少总能量摄入-减少卡路里，但要以对个体可持续的方式进行。我们还必须专注于消除那些使血糖升高过多的食物，但同时也不能影响蛋白质摄入和瘦体重。

这就是可能变得棘手的地方。蛋白质实际上是最重要的宏量营养素，是不应该被牺牲的宏量营养素之一。记住，大多数人会过度营养，但肌肉不足。他们限制卡路里以牺牲蛋白质和肌肉质量是适得其反的。

这也是其他策略可以发挥作用的地方。正如我们在第 12 章中看到的，第 2 心率区有助于我们安全处理葡萄糖，并能够利用我们储存的脂肪。而且我们拥有的肌肉质量越多，我们就越能够利用和储存多余的葡萄糖，并利用储存的脂肪。在下一章中，我们将看到良好的睡眠对于维持代谢平衡的重要性。

如果您的问题更多涉及脂蛋白和心血管风险领域，那么关注方程式中的脂肪部分也是有道理的，主要是指饱和脂肪，这会在某些人身上提高apoB的水平，尽管这

在药物上相对容易控制。过量的碳水化合物摄入也会对apoB产生溢出效应，以升高甘油三酯的形式。（如果有一种食物我可以从每个人的饮食中剔除，那就是含果糖的饮料，包括苏打水和果汁，它们提供了过多的果糖，过快地进入肠道和肝脏，而肠道和肝脏更喜欢缓慢处理果糖。只需食用水果，让大自然提供适量的纤维和水分即可。）

最终，最好的营养计划是我们能够持续坚持的计划。如何调节饮食的三个要素——热量限制、饮食限制和时间限制——由你决定。理想情况下，你的计划能改善或维持我们关心的所有指标——不仅包括血糖和胰岛素，还包括肌肉质量和脂质水平，甚至可能包括体重——同时降低你患上最近的骑士或骑士们的风险。你的营养目标取决于你个人的风险概况：你更容易患代谢紊乱还是心血管疾病？没有一个适合所有人的正确答案；每个患者都会找到自己的平衡点，自己最好的方法。希望在本章中，我给了你一些工具，帮助你制定适合自己的计划。

而且，最后一件事。如果在阅读本章后，你因为不完全同意我所涵盖的某些细节而感到不满，无论是 MUFA 到 PUFA 到 SFA 的比例，还是大豆蛋白的确切生物利用度，种子油和凝集素的作用，或者平均血糖水平的理想目标，或者如果我因为没有说你的饮食是最好的饮食而冒犯了你的感觉，我有一个最后的建议。不要过多地思考营养问题。放下这本书。出去运动一下。

[跳过注释](#)

*1 威斯康星州的研究人员记录了胰岛素抵抗等糖尿病的标志，而 NIH 的研究人员只记录了 2 型糖尿病的诊断。

*2 披露：自 2015 年以来，我定期使用 CGM，并且在 2021 年，我是一家制造和销售 CGM 设备的公司（Dexcom）的有偿顾问，尽管我与他们的工作重点是测量其他（非葡萄糖）分析物。

*3 导丝实际上并不接触患者的血液，而是测量间质液中的葡萄糖水平，并从中推断出血液葡萄糖水平。

*4 与此同时，您可以使用简单的药店葡萄糖监测仪来近似自己的 CGM，只需每小时测量一次，并绘制结果（还要注意用餐时间和零食时间）。在餐前和餐后以及餐后两小时内每隔三十分钟测量一次血糖，观察不同食物和食物组合对血糖“曲线”的影响也是很有启发性的。

*5 标准差，是一种统计计算，用于表示一组数据（或个体）内的变异程度，它能让我们了解患者的血糖水平围绕平均值波动的程度，并且可以作为衡量胰岛素分泌量的简易指标。较高的标准差意味着波动较大，可能需要更多的胰岛素来控制血糖。对我来说，这是高胰岛素血症的一个重要早期警示信号。

*6 正如我们在前一章中所看到的，葡萄糖代谢既可以有胰岛素参与，也可以没有胰岛素参与。

*7 尽管蛋白质补充是否有助于改善肌肉力量和肌肉质量仍不清楚，但多个其他研究也得出了类似的结果。

*8 虽然它可以。肝脏可以通过一种被称为糖异生的过程将氨基酸转化为葡萄糖。这不是葡萄糖的主要来源，也不是蛋白质的首选用途。

*9 还有可怕的反式脂肪，但它们在我们的饮食中已经被大部分去除，所以我将在本讨论中省略它们。

脂肪类型的差异归结于有机化学。脂肪酸本质上是由不同长度的碳原子链组成的。这就是为什么我们将一些脂肪称为中链脂肪酸和长链脂肪酸的原因。饱和脂肪得名于它的碳链上完全“饱和”了氢原子。“单不饱和”脂肪指的是碳链上没有完全饱和的氢原子，而是有一个（即单一）双键。多不饱和脂肪则有多个双键（还有点糊涂吗？）。双键会使碳链弯曲，并使脂肪酸更容易氧化。饱和脂肪更稳定，不容易与其他分子发生反应。由于饱和脂肪是线性的，可以紧密堆积在一起，所以它们在室温下更容易成为固体。而不饱和脂肪由于结构上的弯曲，更容易在室温下呈液体状态。

*11 这个测试的花哨版本还可以确定一个人的 ω -6/ ω -3 比例以及他们血液中所有脂肪酸的水平。

*12 有趣的是，人类脂肪组织的基线组成大约由 55% 的单不饱和脂肪酸 (MUFA)，30% 的饱和脂肪酸 (SFA) 和 15% 的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 组成 (Seidelin 1995)，与大多数我的患者中表现良好的膳食脂肪分布完全一致。

*13 在我进行生酮饮食的日子里，我每天摄入大约 250 到 350 克的脂肪，其中大约 40 到 50% 是饱和脂肪酸 (SFA)，然而我的血脂和炎症标志物完全正常。我完全不知道为什么，可能是因为我每天也锻炼三到四个小时。

*14 在我骑车的阶段，我经历了类似的事情。在我巅峰时期，我每天都进行非常严格的时间限制饮食，大约每天 20/4。午餐基本上是下午 2 点的鸡肉沙拉，晚餐是晚上 6 点的正常份量，而且我比今天轻了二十磅，主要是因为我肌肉减少了。对于骑车来说，这是很好的，因为轻量化是一个优势，但对于上半身肌肉质量来说是不好的。

第 16 章

觉醒

如何学会热爱睡眠，对大脑来说是最好的药物

每个晚上，当我入睡时，我就死了。而第二天早上，当我醒来时，我就重生了。

— 马哈特玛·甘地

医学住院医生被称为“住院医生”是有原因的：你基本上是在医院里生活，日夜不停。有一段时间，我平均每周工作近120个小时，经常连续工作超过30个小时。这样一来，每周只有大约48个小时用于吃饭、睡觉、锻炼、约会（大多是第一次也是最后一次）和其他生活中的事情。一个在我之前一年毕业的医学院同学给了我一些看似明智的建议：“即使你把所有的空闲时间都用来睡觉，你仍然会感到疲倦——如果你只工作和睡觉，你会感到痛苦。所以多活一点。可以牺牲睡眠。”

在我实习期间的一个夏天晚上，在一次异常长时间的工作后，我尝到了严重睡眠不足的滋味。我的一个同事生病了，我自愿替他接班，而这正好是我自己预定的值班之前的晚上。这意味着我从周一早上 5 点 30 分一直工作到周三下午 6 点。当我离开医院，上了车，准备开回家的时候，我坐在红绿灯前，突然头部猛地抬起。我自言自语地说：“天哪，我刚刚在开车时睡着了。”在下一个红绿灯处，这种情况再次发生，这次我的左脚滑下了离合器，引擎熄火了。

直到今天，我仍然感谢幸运之星，尽管我已经超过 60 个小时没有睡觉了，但我至少还能够保持一些残存的良好判断力，以拯救自己的生命。我把车停在 Eastern Avenue 的路边，下车呼吸新鲜空气。那里有一阵暖暖的微风，低垂的太阳照在我的脸上感觉很好。那里恰好有一个公园，我决定在草地上躺下来“闭上眼睛休息一下”，然后设置我的寻呼机（是的，我的寻呼机）30 分钟后响起。

六个小时后，我在巴尔的摩的帕特森公园醒来，那时是一个露天海洛因市场和妓女中心。我们的急诊室已经为当地人提供了很多救治。现在已经是深夜了，我躺在明亮的绿色外科服上，脖子上有一滩口水。我的前臂上有神秘的咬痕，周围散落着几支注射器。除此之外，我一切都好。显然，没有人敢惹那个穿着医院外科服躺在地上的疯子。

我希望能够说我从这次可怕的事件中吸取了教训，立刻意识到了睡眠的重要性。但事实并非如此。事实上，这个事件的教训花了将近十年才真正深入人心，部分原因是因为这种极端的急性睡眠不足的例子很容易被解释为住院医师的特殊情况。这只是交易的一部分。这不是我唯一一次发生这种事情：另一次，我在健身房停车场的车里睡着了，收音机还开着，吉尔不得不在凌晨2点给我来个启动，那时我们才交往了几个月。（我真是个幸运的人。）

在我在公园里不经意地打盹的时候，有一场关于居民工作时间的激烈辩论，我很尴尬地承认我当时强烈反对缩短工作时间。提议是将我们的最长工作时间限制在80小时，而不是110多小时。我认为这会让我们变得软弱，很多资深同事也持相同观点。

回顾过去，令人震惊的是，在医疗环境中竟然容忍甚至培养了对睡眠的如此漫不经心的态度。这几乎就像他们鼓励我们在工作时大量吸烟和饮酒一样。这不是一个空洞的类比：我们现在知道，即使一夜不睡觉也会导致一种与酒后驾驶等同的状态。研究发现，睡眠不足的医务人员特别容易犯错误，造成的死亡人数也比休息充足的人多得多。我也是其中之一：作为一个缺乏睡眠的住院医生，我最糟糕的时刻之一发生在又一次荒谬地长时间工作（超过四十八小时）时，我在即将进行腹腔镜胆囊切除手术的病人身上摔倒在窗帘上。幸运的是，病人没有发生什么不好的事情，但这个记忆仍然让我感到不安。

即使是在不到二十年前，我们对于为什么我们需要睡觉、我们在睡觉时发生了什么以及睡眠对于短期表现和长期健康的重要性了解甚少。现在我们知道，慢性睡眠不足比导致在停车标志处入睡的急性睡眠剥夺更具有潜在杀伤力。许多研究发现，睡眠不足（平均每晚少于七小时）与不良健康结果之间存在强大的关联，范围从更容易感冒到心脏病发作致死。睡眠质量差会大大增加代谢功能障碍的倾向，甚至包括2型糖尿病，并且会对身体的激素平衡造成严重破坏。回顾过去，我现在怀疑我三十多岁时的一些健康问题至少有一部分源于我对睡眠的漫不经心的忽视。

睡眠对身体的重要性与大脑的重要性一样，甚至可能更重要。良好的睡眠不仅在数量上，还在质量上对我们的认知功能、记忆力甚至情绪平衡至关重要。经过一晚良好的睡眠，我们在各个方面都感觉更好。即使在我们失去意识的时候，我们的大脑仍在工作，处理思维、记忆和情绪（因此会有梦境）。它甚至像城市清扫街道一样清洁自己。相关地，越来越多的证据表明，良好的睡眠对于保护我们的认知能力、延缓老年痴呆症的发生至关重要。

这些结论主要基于观察性研究，正如我在第 14 章中对营养学的质疑一样，它们与之存在一些相同的缺陷，尤其是受试者对自己的睡眠时间的回忆可能不太准确。（你是否确切知道昨晚你睡了多久，睡得有多好？很可能不知道。）但这些研究与营养流行病学不同，因为只有一个输入变量，即睡眠；它们的一些关键发现已在更严格的临床研究中得到确认；而且数据更加一致，始终指向同一个方向。

长话短说，睡眠不好会对你的长期健康和日常功能造成严重破坏。当你看到这种连锁反应在一个像我曾经一样对睡眠毫不重视的社会中产生的影响时，会出现一个毁灭性的画面。

“在工业化国家，睡眠的大规模减少对我们的健康、预期寿命、安全、生产力和孩子的教育产生了灾难性的影响，”加州大学伯克利分校人类睡眠科学中心主任马修·沃克在他的著作《为何我们需要睡眠》中宣称。我发现，我的患者的健康问题往往可以追溯到睡眠不足，而解决他们的睡眠问题会使我们的其他策略更加有效。

—

幸运的是，我并不需要再经历一次近乎灾难的事件才意识到睡眠的重要性。相反，是我的朋友柯克·帕斯利提出了一个尖锐的问题。柯克曾是一名海豹突击队员，后来成为一名海军医生，负责照顾海豹突击队员的健康。2012 年的一个晚上，在晚餐时，我一直在向柯克辩称每晚五到六个小时的睡眠已经足够了，如果我不感到疲倦，那么我就不需要更多的睡眠。事实上，我甚至认为我们需要在床上浪费时间真是可惜。想象一下，如果我们完全不睡觉，我们可以完成多少更多的事情！

我又一次勇敢地攀登愚蠢山的山腰。但柯克用一个简单的苏格拉底式问题阻止了我。他问，如果睡眠如此不重要，为什么进化没有摆脱它呢？

他的逻辑是无可辩驳的。当我们睡觉时，我们没有做任何有用的事情：我们不繁殖，不采集食物，也不保护我们的家人。更糟糕的是，在那个沉睡的状态下，我们极易受到捕食者和敌人的攻击，就像我在帕特森公园遭遇的那样。他认为，这

正是睡眠如此重要的原因。为什么进化会允许我们在无意识的状态下度过生命的三分之一的时间，在那里我们很容易被杀死或吃掉？他进一步追问：你不觉得自然选择会在数亿年前消除对睡眠的需求，除非它绝对必要？

他说得太对了，就好像他在我的脑海里敲响了一只锣。每种动物都会以某种形式进入睡眠状态；科学家迄今为止没有发现任何例外。马可以站着睡觉；海豚一次只睡一半的大脑；即使是永不停歇的大白鲨也会进入类似睡眠的休息状态。大象每天只睡四个小时，而棕色蝙蝠则会在二十四小时中睡上十九个小时，这对我来说可能有点太多了，但重点是，迄今为止，每种经过仔细研究的动物都以某种方式进入睡眠状态。柯克是正确的：从进化的角度来看，睡眠是不可谈判的。

我并不是唯一忽视或忽略睡眠重要性的人；长期以来，科学界和西方工业化社会都对睡眠不重视。几十年前，睡眠被认为只是一种空白状态，一段无意识的时间，期间没有任何重要的事情发生。如今，我们高效能的文化似乎仍然认为睡眠是浪费时间的事情，只有婴儿、狗和懒人才需要睡觉。但是，在过去的三十年里，睡眠科学取得了突破性进展，新的研究结果表明这种态度完全错误。我们现在知道，睡眠对我们的健康和稳定对力量一样重要。

现在，我已经把睡眠作为自己生活的优先事项，每天都能享受到好处。没有什么比睡醒后感觉更强大的了，尤其是睡得非常好的时候。我的大脑充满了新的想法，我感觉自己能够轻松完成锻炼，对周围的人也更好。但是你上次有这种感觉是什么时候？今天早上？上周？上个月？你记不起来了吗？

如果这是你的情况，那么你需要对你的睡眠模式和睡眠质量进行评估，并努力解决这些问题，就像你应该关注你的脂蛋白、代谢健康或身体健康指标一样重要。

我们需要睡多久？这个问题很棘手，因为我们的睡眠周期受到阳光、噪音、人工照明以及我们自己的情绪和压力等外部线索的强烈影响。而且，我们对不足的睡眠适应得相当好，至少在一段时间内是如此。但是，许多研究已经证实了你妈妈告诉你的：我们每晚需要睡七个半到八个半小时。甚至有一些证据来自在黑暗洞穴中进行的研究，表明我们大约八小时的睡眠周期在某种程度上是固定的，这意味着这个需求是不可商议的。长期睡眠时间明显少于或明显多于这个时间几乎必然会引起问题。

甚至一晚上的糟糕睡眠也被发现对我们的身体和认知表现有害。运动员在比赛或比赛前一晚睡眠不好时，表现明显较差，比起休息充足时。耐力下降，最大摄氧

量下降，一次最大力量下降。甚至我们的出汗能力也受到损害。而且我们更容易受伤：一项2014年的观察性研究发现，每晚睡眠少于六小时的年轻运动员比睡眠八小时或更多的同龄人更有两倍半的可能性受伤。

良好的睡眠就像一种增强表现的药物。在一项研究中，斯坦福大学的篮球运动员被鼓励每天争取十小时的睡眠，无论是否有午睡，并且戒酒和咖啡因。五周后，他们的投篮准确率提高了9%，冲刺时间也变得更快。勒布朗·詹姆斯将睡眠作为恢复常规的关键部分，总是努力争取每晚九到十小时的睡眠，还会进行每日午睡。“当你睡得很好时，你醒来时感觉很清新，”他曾说。“你不需要闹钟。你只是感觉，好的，我可以以最高水平应对这一天。”

对于我们这些不是专业运动员的人来说，睡眠对于在更平凡和危险的任务中的表现仍然至关重要，比如驾驶。一项研究发现，在经历了一夜的睡眠剥夺后，一组专业司机在避免碰撞的刹车等情况下的反应时间明显更差。不幸的是，没有针对睡眠受损驾驶的呼气酒精测试仪，因此很难获得精确的统计数据。但美国汽车协会进行的一项调查发现，近三分之一的驾驶员（32%）报告称，在过去的30天里，他们曾在感到非常疲劳以至于难以保持眼睛睁开的情况下驾驶。

然而，我们常常对睡眠不足对我们的能量水平和表现产生的毁灭性影响毫不知情。研究发现，睡眠不足的人几乎总是低估其对他们的影响，因为他们适应了它。就像任何有婴儿的人都知道的那样，我们开始接受轻度疲劳和思维迟钝的状态作为一种新的正常状态，这个过程被称为“基线重置”。我知道我曾经这样做过。我以为我睡得足够了，作为一名住院医生，然后是一名顾问，因为我没有什么可以比较的。现在我睡得更好了，我很惊讶我在那种状态下居然活了那么久。就像，如果你只看过普通电视，那么它看起来很好。但是一旦你看到4K屏幕，你就会意识到你的旧显像管电视其实并不是很清晰。这种差异是如此明显。

老人血液

在某些情况下，尽管可能会让人感到恐惧，但短期内由于睡眠不足造成的伤害与如果这种情况持续下去对自己造成的伤害相比，就显得微不足道了。柯克·帕斯利在担任海豹突击队医生时观察到了这一点。从外表上看，这些人看起来是身体素质最佳的人，经过严格的训练使他们的身体得到了很好的锻炼。但是当帕斯利分析他们的血液检测结果时，他感到震惊：许多年轻人的激素水平和炎症标志物与他们相差几十年的老年人相似，帕斯利称之为“老人血”。因为他们的训练和任务

经常在深夜开始，并要求他们连续保持清醒二十四小时或更长时间，所以他们长期缺乏睡眠，自然的睡眠-清醒周期完全被打乱了。

当柯克告诉我那个故事时，我感到一阵认同的震撼：在我不瘦的彼得阶段，我也有过“老人血液”，胰岛素升高、甘油三酯高、睾酮水平位于美国男性的最低 5%。我一直认为那时候我身体不好和激素失衡只是因为我的糟糕饮食，只是饮食的问题，但我至少在十年的时间里一直处于严重的睡眠剥夺状态，住院后也是如此。迟来地，我意识到不睡觉实际上也追上了我。这甚至可能在我的脸上有所体现：研究发现，长期睡眠不足的人的皮肤看起来比同龄人更老、更松弛。

现在我意识到睡眠、饮食和长期疾病风险之间都存在密切联系。知道现在的情况，我敢打赌，即使在糟糕的饮食下，几个月的完美睡眠可能解决了我 80% 的问题。

这可能会让你感到惊讶，就像我一样，但是睡眠不足会对我们的新陈代谢造成严重破坏。即使在短期内，睡眠剥夺也会导致深度胰岛素抵抗。芝加哥大学的睡眠研究员伊芙·范考特将健康的年轻人限制在每晚仅4.5小时的睡眠时间，发现在四天后，他们的胰岛素水平升高，达到肥胖中年糖尿病患者的水平，更糟糕的是，他们的葡萄糖处理能力减少了约50%。这事实上是睡眠研究中最一致的发现之一。不少于九项不同的研究发现，睡眠剥夺会使胰岛素抵抗增加多达三分之一。在医学领域很少见到如此一致的发现，实验证据如此有力地证实了流行病学数据，所以值得关注。似乎很明显，睡眠质量差或睡眠不足会导致我们的新陈代谢功能紊乱。

不幸的是，类似的长期试验尚未进行，但观察性研究表明短期睡眠与长期代谢紊乱之间存在明显的联系。多个大型睡眠研究的荟萃分析揭示了睡眠时长与2型糖尿病和代谢综合征风险之间的密切关系。但这两种情况都存在：长时间睡眠也是问题的一个迹象。每晚睡眠11小时或更长时间的人患各种原因导致的死亡的风险几乎增加了50%，可能是因为长时间睡眠=睡眠质量差，但也可能反映出潜在的疾病。类似的风险关联还发现在睡眠质量差或睡眠时间短与高血压（17%）、心血管疾病（16%）、冠心病（26%）和肥胖（38%）之间。综合这些发现，都表明长期睡眠不足的影响与我们从短期研究中预期的相似：胰岛素抵抗增加以及伴随其出现的疾病，从NASH和2型糖尿病到心脏病。如果你的睡眠长期受到影响，那么你的新陈代谢可能也会受到影响。

睡眠与代谢健康之间的关联一开始似乎令人困惑，但我认为这里的缺失环节是压力。较高的压力水平会导致我们睡眠不佳，众所周知，但睡眠不好也会让我们更

加紧张。这是一个反馈循环。睡眠不好和高压力都会激活交感神经系统，尽管其名称相反，但它并不具有镇定作用。它是我们的应激反应的一部分，促使激素（包括应激激素皮质醇）的释放。皮质醇会提高血压；它还会导致肝脏释放葡萄糖，同时抑制肌肉和脂肪组织对葡萄糖的摄取和利用，可能是为了优先将葡萄糖输送到大脑。在身体中，这表现为由于压力引起的胰岛素抵抗而导致的血糖升高。我经常在自己和一些患者身上看到这种情况：连续血糖监测仪上的高血糖几乎总是过多皮质醇的迹象，有时还会因深夜进食和饮酒而加剧。如果持续存在，这种升高的血糖水平可能导致2型糖尿病。

加剧问题的是，睡眠不足还会改变我们在食物周围的行为方式。Eve van Cauter 小组的研究发现，将受试者的睡眠限制在每晚四到五个小时会抑制他们的瘦素水平，瘦素是一种向我们发出饱腹信号的激素，同时增加了“饥饿”激素胃饥饿素的水平。当我们睡眠不好时，第二天可能会非常饥饿，非理性地渴望食物，并更有可能选择高热量和含糖食物，而不是健康的替代品。研究表明，睡眠不足的人更有可能在晚上吃第四顿饭。van Cauter 小组的后续研究发现，睡眠时间较短的受试者在接下来的一天里会多吃约三百卡路里的食物，而在休息充足时则不会。综合起来，这些都是非酒精性脂肪肝和胰岛素抵抗的开始的完美配方。

睡眠与心血管疾病

交感神经系统也可以解释为什么睡眠不好与心血管疾病和心脏病有如此强烈的关联。当我们感知到威胁时，交感神经系统接管控制，释放皮质醇和肾上腺素等应激激素，使我们的心率和血压升高。不幸的是，睡眠不好也会产生类似的效果，使交感神经系统处于持续警戒状态；我们陷入战斗或逃跑模式，血压和心率保持升高。这反过来又增加了对我们血管的压力。我通过一些我喜欢玩的自我追踪设备也注意到了这一点：睡眠不好的一晚上，我的静息心率会更高（不好），心率变异性会更低（同样不好）。

这可能解释了为什么长期睡眠不足与心脏事件的风险增加有关。这是一项难以确定的研究，如随机对照试验。两个大型荟萃分析发现，短期睡眠（定义为每晚少于六小时）与心血管疾病的风险增加约6%至26%有关。这并不能告诉我们因果关系。当然，人们睡眠不好的原因中，一些也可能导致他们患心脏病的风险增加：工作时间更长、收入较少、压力更大等等。但一项特别有趣的研究比较了具有先前确定的基因变异的人群的观察性和Mendelian随机化数据，这些基因变异要么增加要么减少他们终身接触较长或较短睡眠时间的风险。MR数据证实了观察结果，即每晚睡眠不足六小时与心脏病发作的风险增加约20%有关。更值得注意的是，

研究人员发现每晚睡眠六至九小时（即，充分地，根据研究人员的定义）与心脏病发作风险的降低有关，即使是那些具有冠状动脉疾病高遗传易感性的个体也是如此。

翻译：良好的睡眠可能有助于减轻像我这样的人面临的心脏病遗传风险。以上所有的事实都使我相信，将睡眠作为我自己生活的首要任务，并关注我的患者的睡眠习惯是非常重要的。

睡眠与大脑

在这一章中，我们讨论的大部分内容真正引人注目的是睡眠在代谢健康和心血管健康中所起的关键作用，而这种效应在很大程度上是通过大脑介导的。睡眠在大脑健康中起着重要作用，尤其是随着年龄的增长，不仅在日常认知功能方面，而且在我们的长期认知健康方面也是如此，这是健康寿命的一个关键支柱。

我们都曾在一个不安静的夜晚后感到昏昏沉沉、反应迟钝；我们的大脑简直不如应该那样敏锐。一个良好的夜间睡眠，甚至是一个扎实的小睡，通常可以恢复我们的状态。但是睡眠研究人员正在揭示良好睡眠对长期大脑健康至关重要的多种方式，以及糟糕的睡眠如何造成重大损害。长期以来，睡眠不好被认为是阿尔茨海默病初期症状之一。然而，随后的研究指出，慢性睡眠不好是阿尔茨海默病和痴呆症的一个强有力的原因。事实证明，睡眠对于维持大脑健康和大脑功能同样至关重要。

当我们躺在床上闭上眼睛时，一系列的生理变化开始发生，我们进入睡眠状态。我们的心率减慢，核心体温下降，呼吸变得规律，等待睡意降临。与此同时，我们的大脑也开始自己的旅程。

研究人员现在知道，我们的睡眠分为一系列明确定义的阶段，每个阶段都有特定的功能和特定的电脑脑电波“签名”，这是研究人员最初确定不同睡眠阶段的方法。为了可视化这些阶段，想象一下当你上床闭上眼睛时，你就像是在潜水艇中进行深海潜水。当你的身体放松下来，你入睡了，希望在几分钟内入睡，你的隐喻船只就会悄然滑入海浪之下，开始下潜。

通常情况下，我们的下降速度相当快：我们迅速陷入深渊，在经历一段轻度睡眠后进入深度睡眠。这个睡眠阶段被称为非快速眼动（NREM）睡眠，分为浅度NREM和深度NREM两种。后者是两者中更重要的，尤其对神经健康至关重要。以我们潜水艇的类比来说，这时我们下潜到无光的海底，大脑免受外界刺激。但

这并不意味着没有任何活动。随着我们进入深度睡眠，我们的脑电波逐渐减慢，直到达到极低频率，大约每秒一到四个周期的吟唱节奏。这种深度睡眠在夜晚的前半段占主导地位，尽管我们通常在深度和较浅的NREM之间往返。

通常在晚上晚些时候，我们的“潜水艇”会升到表面，进入一个被称为快速眼动（REM）睡眠的区域。在这个状态下，我们的眼球确实会在眼睑后面快速移动。我们在“看”东西，但只是在我们的脑海中。这是我们大部分梦境发生的地方，因为我们的大脑处理着看似熟悉但又奇怪或脱离典型背景的图像和事件。有趣的是，REM睡眠的电信号与我们清醒时非常相似；主要的区别在于我们的身体被麻痹，这可能不是偶然的，因为它防止我们对奇怪的梦境思维采取行动。如果我们在REM睡眠中能够起床并四处奔跑，那将不是好事。（这可能也解释了那些我们试图逃离某些东西而我们的身体似乎不合作的梦想。）

在一个典型的夜晚，我们会在这些睡眠阶段之间循环。这些睡眠周期大约持续九十分钟，我们甚至可能在它们之间短暂醒来——这很可能是进化的方式，保护我们免受狮子的攻击或敌人的袭击，注释来自与我一起处理患者睡眠问题的斯坦福培训的睡眠医生 Vikas Jain 博士。

REM 睡眠和深度 NREM 睡眠（我们将其称为“深度睡眠”以方便理解）对学习和记忆都至关重要，但方式不同。深度睡眠是大脑清除海马体中短期记忆缓存并选择重要记忆存储到皮质中的时候，帮助我们存储和巩固一天中最重要的记忆。研究人员观察到，在某个晚上获得多少深度睡眠与第二天在记忆测试中表现如何之间存在直接线性关系。

当我们年轻的时候，快速眼动（REM）睡眠对帮助我们的大脑生长和发育非常重要。即使在我们睡觉的时候，我们的大脑也在形成新的连接，扩展我们的神经网络；这就是为什么年轻人在REM睡眠中花费更多时间的原因。在成年后，我们的REM睡眠时间往往趋于稳定，但它仍然非常重要，特别是对于创造力和解决问题能力。通过在事实和记忆之间生成看似随机的关联，并从中筛选出有希望的连接而不是无意义的连接，大脑通常能够找到解决前一天困扰我们的问题的方法。研究还发现，REM睡眠对于所谓的程序性记忆尤其有帮助，即学习身体运动的新方法，对于运动员和音乐家来说尤为重要。

REM睡眠的另一个非常重要的功能是帮助我们处理情绪记忆，帮助将我们的情绪与触发这些情绪的负面（或正面）经历的记忆分离开来。这就是为什么如果我们因某事而心烦意乱入睡，醒来后几乎总是感觉好多了。我们记得那个事件，但（最终）忘记了伴随着它的痛苦。如果没有这种情绪愈合的间断，我们将生活在

持续焦虑的状态中，每个记忆都会引发对那个事件周围情绪的再次激发。如果这听起来像创伤后应激障碍（PTSD），那么你是正确的：对战斗退伍军人的研究发现，由于缺乏REM睡眠，他们很难将记忆与情绪分离开来。事实证明，这些退伍军人产生了大量的去甲肾上腺素，这是一种有效阻止他们的大脑放松到足够进入REM睡眠的“战斗或逃跑”激素。[*2]

或许最引人入胜的是，快速眼动（REM）睡眠有助于我们保持情绪意识。研究发现，当我们缺乏REM睡眠时，我们更难以读懂他人的面部表情。被剥夺REM睡眠的研究对象甚至将友好或中立的表情解读为威胁。这并不是无关紧要的：我们作为社交动物的能力取决于我们理解和应对他人情感的能力。简而言之，REM睡眠似乎能保护我们的情绪平衡，同时帮助我们处理记忆和信息。

深度睡眠，另一方面，似乎对我们的大脑作为器官的健康至关重要。几年前，罗切斯特的研究人员发现，当我们处于深度睡眠时，大脑会激活一种内部废物处理系统，使脑脊液能够在神经元之间涌入并清除细胞间的垃圾；与此同时，神经元本身会后退，以便这一过程发生，就像城市居民有时需要移动他们的车辆以便街道清扫车通过一样。这个清洁过程会冲走废物，包括与神经退行性疾病相关的两种蛋白质， β 淀粉样蛋白和tau蛋白。但是，如果我们没有足够的时间进入深度睡眠，这个系统就无法有效工作， β 淀粉样蛋白和tau蛋白就会在神经元之间积累。更广泛的研究发现，那些普遍每晚睡眠不足七个小时的人，在几十年的时间里，他们的大脑中积累的 β 淀粉样蛋白和tau蛋白要比每晚睡眠七个半小时或更多的人多得多。Tau，一种在不健康的神经元内部“缠结”的蛋白质，与认知正常的人以及轻度认知障碍（MCI）或早期痴呆的人的睡眠障碍有关。

这可能形成一个恶性循环。如果某人患有阿尔茨海默病，他们很可能会经历睡眠障碍。阿尔茨海默病患者在深度睡眠和快速动眼期（REM）睡眠中的时间逐渐减少，他们还可能经历昼夜节律（即睡眠-清醒周期）的剧烈变化。此外，高达一半的阿尔茨海默病患者会出现睡眠呼吸暂停。

但是，反过来，睡眠障碍可能有助于促使阿尔茨海默病的进展。失眠影响30%至50%的老年人，有大量研究显示，睡眠障碍通常在数年前就先于痴呆的诊断出现；它们甚至可能在认知下降之前出现。一项研究将认知正常的人的睡眠质量与认知障碍的发生联系起来，仅仅一年后就出现了认知障碍。

与此同时，老年人的优质睡眠与较低的发展轻度认知障碍和阿尔茨海默病的风险以及保持较高的认知功能水平相关。根据一项研究，成功治疗睡眠障碍可能会延

迟轻度认知障碍的发病年龄约 11 年，并可能改善已被诊断为阿尔茨海默病的患者的认知功能。

显然，睡眠和认知健康密切相关；这就是为什么阿尔茨海默病预防的其中一个支柱，特别是对于我们的高风险患者，是改善他们的睡眠。仅仅在床上度过时间是不够的；优质的睡眠对于长期的大脑健康至关重要。这是关键的区别。不规律、断断续续或者不够深的睡眠将无法让大脑享受到这些好处。

不幸的是，我们获得深度睡眠的能力随着年龄增长而下降，从我们二十多岁或三十多岁开始，但随着我们进入中年，情况变得更糟。目前尚不清楚睡眠质量下降是由于年龄增长本身，还是由于我们年龄增长导致的健康状况恶化而导致睡眠质量下降。一项分析表明，成年人的睡眠模式的大部分变化发生在 19 岁到 60 岁之间，之后只会轻微下降，前提是保持良好的健康状况（这是一个很大的前提）。

导致年龄相关的深度睡眠减少的一个可能因素是生长激素分泌的变化。生长激素通常在我们开始夜间睡眠约一小时后释放，或者在我们可能进入深度睡眠的时间附近释放。另一方面，抑制生长激素会减少深度睡眠，因此目前不清楚哪个是因果关系。生长激素在青春期达到峰值，从青年到中年迅速下降，然后在此之后缓慢下降。这种模式与我们年龄增长时获得的深度睡眠量的变化相一致。

更多的研究指出，四十年代和六十年代是生命中深度睡眠对预防阿尔茨海默病尤为重要的十年。在那些年代睡眠较少的人似乎更容易在以后患上痴呆症。因此，中年时期的良好睡眠对于保持认知健康尤为重要。

现在我意识到，在那些我每晚只睡五六个小时以为自己状态良好的年头里，实际上我的表现可能远远低于潜力，这要归因于我缺乏睡眠。与此同时，我可能还把自己置于长期疾病（代谢、心脏和认知方面）的风险之中。我总是自夸说：“我会在死后睡觉。”

我不知道的是，我不睡觉正在加速那一天的到来。

评估您的睡眠

如果科学能够找到某种“睡眠开关”，一种可以立即让我们入睡并顺利进入深度睡眠和快速动眼期睡眠的大脑通路，直到我们醒来感到精力充沛，那将是很好的。但是这还没有发生。

这并不是大型制药公司努力不够的原因。睡眠对很多人来说是一个问题，市场上有大约十几种经过 FDA 批准的睡眠药物。第一款真正的畅销睡眠药物安定（唑吡坦）在上世纪 90 年代获得批准后的前两年内创造了 40 亿美元的收入。需求非常大，但这种现象远不止如此。吗啡这种药物最早于 1806 年从罂粟中分离出来，因为它能够有效地使人入睡，所以被命名为梦之神莫尔菲厄斯。这是合适的，因为睡眠和梦可以成为摆脱身体和情感痛苦的避难所。但是吗啡具有成瘾性，显然不是理想的睡眠药物。

目前，美国的睡眠药市场估计每年价值约 280 亿美元。但是最近处方数量实际上有所下降，可能是因为消费者逐渐意识到，总体而言，这些药物实际上并不起作用。它们可以很好地诱导无意识状态，但是，穆罕默德·阿里的右拳也可以做到这一点。像安定和伦埃斯塔这样的睡眠药物并不是促进健康持久的睡眠，而是倾向于促进一种类似睡眠的无意识状态，这并不能真正完成任何 REM 或深度睡眠的大脑修复工作。一项研究发现，安定实际上减少了慢波睡眠（深度睡眠），而没有增加 REM，这意味着服用它的人基本上是用高质量的睡眠换取了低质量的睡眠。与此同时，安定有一个众所周知的副作用，即一些使用者在“睡觉”的时候会四处走动和做事情，导致各种问题。

制药行业随后推出了一类新的睡眠药物，据称通过阻断一种被称为促醒脑化学物质的脑内化学物质“促醒素”来解决梦游问题。有趣的是，最初认为促醒素与食欲更相关，它也通过增加饥饿来调节食欲。但是，像 Dayvigo (lemborexant) 和 Quviquiq (daridorexant) 这样的所谓促醒素拮抗剂已获批用于治疗失眠，并且它们似乎很有前景，因为用户在夜间对听觉刺激有更好的反应能力（例如，一个想要睡觉但仍然能够对孩子的哭声做出反应的父母）。然而，它们的价格相当昂贵。

然后还有一些较旧的苯二氮草类药物，如安定 (diazepam) 和西酞普兰 (alprazolam)，它们仍然非常受欢迎，在我们的社会几乎无处不在，并且有时也用于治疗失眠。这些药物通常会导致失去意识，但并不改善睡眠质量。令人有些担忧的是，它们的使用也与认知能力下降有关，并且通常不建议老年人在非常短期的时间范围内使用（顺便说一句，安眠药也不建议老年人使用）。

当新病人来到我们的诊所时，他们依赖这些助眠药物并不罕见。如果他们每月使用安定或西酞普兰一次，或者只在旅行时使用，或者在情绪困扰时帮助入睡，那就不算令人担忧。但如果他们经常使用这些药物，我们将把让他们停用这些助眠药物并开始学习正确入睡的方法作为最重要的任务。

我们发现一种有助于睡眠的药物是曲唑酮，这是一种相当古老的抗抑郁药（于1981年获批），但从未真正流行起来。在用于治疗抑郁症的剂量下，每天两百到三百毫克，它会导致用户入睡，这是一个不希望的副作用。但是，一个人的垃圾可能是另一个人的宝藏。这种副作用正是我们在睡眠药物中所期望的，尤其是如果它还能改善睡眠结构，而这正是曲唑酮所能做到的，而大多数其他睡眠药物则不能。我们通常使用较低剂量，从一百毫克降至五十毫克甚至更低；最佳剂量取决于个体，但目标是找到能改善他们睡眠质量而不会导致次日昏昏欲睡的剂量。

（我们还在补充剂灵芝醇方面取得了良好的效果。）

—

睡眠还没有药物的神奇解药，但有一些相当有效的方法可以改善你入睡和保持睡眠的能力，希望能够睡得足够好，避免我们在本章中讨论的所有可怕的事情。然而，请记住，如果你有真正的睡眠障碍，如失眠或睡眠呼吸暂停（请参阅下面的问卷评估，您可以带给医生讨论），这些提示和策略将不会有效。

这个过程的第一步与康复计划中的第一步相呼应：我们必须放弃对慢性睡眠剥夺的“上瘾”，承认我们需要更多的睡眠，以足够的质量和数量。我们给自己允许睡觉的许可。对我来说，这实际上一开始是相当困难的，因为我花了几十年的时间练习相反的行为。我希望现在我已经说服你了睡眠在健康的多个方面的重要性。

下一步是评估您自己的睡眠习惯。市面上有许多睡眠追踪器可以很好地帮助您了解自己的睡眠质量。它们通过测量心率、心率变异性（HRV）、运动、呼吸频率等变量来工作。这些输入用于估计睡眠持续时间和阶段，并且具有合理（但不完美）的准确性。虽然我发现这些对于优化我的睡眠非常有帮助，但有些人会因为睡眠得分不佳而感到焦虑，这可能进一步影响他们的睡眠。在这种情况下，我坚持让我的患者休息几个月不使用追踪器。同时，值得重申的是，长时间的睡眠通常不仅是睡眠质量差的迹象，还可能是其他潜在健康问题的表现。

同时，您应该对过去一个月的睡眠质量进行长期评估。可能最好验证的睡眠问卷是匹兹堡睡眠质量指数，这是一个四页的文件，询问您过去一个月的睡眠模式，例如，您在三十分钟内入睡困难的频率，夜间醒来的次数，呼吸困难（即打鼾），白天保持清醒困难的次数（例如在开车时），或者“对完成任务缺乏热情的感觉”。

在网上很容易找到问卷和评分标准，我经常发现它有助于说服我的患者认真对待睡眠，并将其作为生活的优先事项。还有一个更简单的问卷叫做 Epworth 嗜睡量

表，它要求用户根据 0（不太可能）到 3（非常可能）的等级评估他们在某些情况下入睡的可能性：

- 坐着阅读
- 看电视
- 坐在会议或其他公共场所
- 作为车上的乘客一个小时
- 下午躺下休息
- 坐着和某人交谈
- 午餐后坐着（不喝酒）
- 在交通拥堵中停车几分钟的汽车中

总分达到 10 分或更高表示过度嗜睡，很可能指向睡眠质量问题。[*6]

另一个有用的筛查工具是失眠严重指数，它提供了反思和报告您对睡眠问题及其对您的功能和幸福感的影响的机会。[*7]

在睡眠评估中，一个重要但常常被忽视的因素是不同的人可能具有广泛不同的“生理节律类型”，这是一种说某人是“早起型”或“非早起型”的高级说法。我们对昼夜节律有不同的关系，其中很大一部分是基因决定的：早起型和夜猫子会有不同的昼夜节律基因。研究发现，一些人在早晨起床时天生就容易精神焕发，而其他人则自然而然地更晚醒来（并且更晚入睡），直到下午某个时候才真正活跃起来。后者并不是“懒惰”，长期以来人们错误地认为他们是；他们可能只是有不同的生理节律类型。

这在生物学中的许多其他事物一样，可能有进化的基础：如果一个家族或部落的所有成员都遵循完全相同的睡眠时间表，整个群体每晚都会在几个小时内容易受到捕食者和敌人的攻击。显然不理想。但是，如果他们的睡眠时间表错开，一些人早睡，而其他人更倾向于熬夜并照顾火源，整个群体就会更不容易受到攻击。这也解释了为什么青少年想晚睡然后睡懒觉：我们的生物钟在青春期似乎会暂时向晚睡和晚起的方向转变。不幸的是，学校的开学时间对于青少年和我们这些作为父母的人来说，仍然固执地定在非常早的时间，但全国范围内有越来越多的运动要将学校时间推迟，以更好地适应青少年的睡眠时间表。

最后，排除或确认阻塞性睡眠呼吸暂停的可能性非常重要，这种情况令人惊讶地普遍存在但常常被低估。您可以在睡眠实验室或家中进行正式的测试，但还有另一种问卷调查，称为 STOPBANG，它与正式的呼吸暂停测试有很强的相关性。[*9] 如果您打鼾、患有高血压、大部分时间感到疲倦，或者您的伴侣观察到您在夜间偶尔停止呼吸，即使只是一瞬间，您就有资格接受医疗专业人员进一步进行睡眠呼吸暂停测试。（其他风险因素包括 BMI 超过 30 和男性性别。）睡眠呼吸暂停是一个严重的医学问题，可能对心血管健康和痴呆风险产生影响。

睡眠更好

一旦您排除（或解决）了像睡眠呼吸暂停这样的严重问题，您可以采取具体措施来改善睡眠，或者至少提高获得良好睡眠的机会。

最重要的是，你必须为自己创造一个有利于良好睡眠的环境。良好睡眠的第一个要求是黑暗。光线是睡眠的敌人，毫无疑问。因此，你要尽可能让卧室变得更黑暗——如果你住在有很多室外晚间光线的地方，可以安装遮光窗帘，并移除卧室中的所有光源，甚至包括电视、有线电视盒等电子设备。它们微小的LED灯光足以让你无法睡好觉。数字时钟尤其致命，不仅因为它们明亮的数字，还因为如果你醒来看到是凌晨3点31分，你可能会开始担心早上7点的航班，无法再次入睡。

这比说起来容易做起来难，因为它本质上等同于将二十一世纪从你的卧室中驱逐出去。现代生活几乎系统地破坏了我们正确睡眠的能力，从电灯的普及开始。非自然光不仅干扰我们的自然昼夜节律，还阻碍了褪黑激素的释放，这是一种在黑暗中激活的荷尔蒙，告诉我们的大脑是时候入睡了。这类似于SAD干扰了通常告诉我们饱腹感和停止进食的饱食激素的方式。

更糟糕的是，近年来LED家庭照明的出现，它主要处于光谱的蓝色端，意味着它更接近白天的光线。当我们的大脑察觉到蓝光时，它会认为是白天，认为我们应该保持清醒，所以它会试图阻止我们入睡。因此，在晚上，你也应该减少接触明亮的LED灯光的时间。在你上床睡觉前的几个小时，开始关闭房间里不必要的灯光，逐渐减少你的光线暴露。此外，尽量将蓝光较强的LED灯泡更换为光谱较暖的灯泡。

我们在睡前盯着的设备——手机、笔记本电脑、电子游戏——对我们的睡眠甚至更加有害。它们不仅向我们释放更多的蓝光，而且还可以一种妨碍我们入睡能力的方式激活我们的大脑。一项大规模调查发现，在睡前一小时内使用的互动设备越多，入睡困难和睡眠不稳定的问题就越多，而电视、电子音乐播放器和最好的是

书等被动设备则不太可能与睡眠质量差有关。这可能部分解释了为什么看电视睡前似乎不像玩电子游戏或浏览社交媒体那样对睡眠产生负面影响，根据澳大利亚弗林德斯大学的睡眠研究员和心理学教授迈克尔·格拉迪萨尔的研究。

我越来越相信，我们对屏幕和社交媒体的全天候沉迷可能是我们最具破坏性的习惯，不仅对我们的睡眠能力有影响，而且对我们的心理健康有普遍的负面影响。所以我在晚上尽量避免使用这些设备。在睡前至少一个小时关闭电脑并放好手机。不要把笔记本电脑或手机带到床上。

另一个非常重要的环境因素是温度。许多人将睡眠与温暖联系在一起，但事实上相反：当我们入睡时，身体温度下降约一摄氏度是入睡的一个信号事件。为了帮助这一过程发生，尽量保持卧室的凉爽——大约摄氏十五度似乎是最佳选择。睡前洗个热水澡实际上可能有助于这个过程，不仅因为洗澡本身是放松的，而且因为当我们从浴缸里出来，爬进凉爽的床上时，核心体温下降，向大脑发出入睡的信号。（还有各种冷却床垫和床垫垫片可以帮助喜欢睡凉爽的人。）

我们内部的“环境”对良好的睡眠同样重要。我告诉那些睡眠困难的患者的第一件事就是减少饮酒，或者最好是完全戒酒。这似乎是违反直觉的，因为酒精最初起到镇静作用，所以可以帮助我们更快入睡。但随着夜晚的推移，酒精从睡眠的朋友变成了敌人，因为它被代谢成会影响我们睡眠能力的化学物质。根据我们喝了多少酒，夜晚的后半段我们可能更难进入快速眼动睡眠，并更容易醒来并停留在无效的浅睡眠中。

酒精对记忆和认知的影响甚至在适度饮酒者中也是显而易见的。研究发现，大量饮酒的年轻人甚至会忘记一些基本任务，比如锁门或寄信。每周平均饮酒量为九杯（按大学标准来说并不多）的学生在一个基于单词的记忆测试中表现更差。而且，一个毫不意外的发现是，喝得更多的学生睡得更晚，白天感到更困，同时在测试中表现更差。更令人担忧的是，研究发现，在学习或复习后两天大量饮酒的学生忘记或无法记住他们所学的大部分内容。

需要注意的是，这些都是关于年轻人的研究结果，而年轻人在认知能力上应该处于巅峰状态。如果将这些结果推广到中年和老人，他们可能对酒精的耐受性较低，更容易忘记事情，那么这些结果就令人担忧了。我发现自己的耐受度是一个晚上喝两杯酒：超过这个数量，我的睡眠就会受到影响，第二天无论我喝多少咖啡，工作表现都会受到影响。

咖啡并不是解决睡眠问题的方法，尤其是如果过量饮用或者在错误的时间饮用。大多数人认为咖啡因是一种能量刺激剂，但实际上它更像是一种睡眠阻断剂。它

通过抑制一种叫做腺苷的化学物质的受体来起作用，而腺苷通常帮助我们每晚入睡。在一天的过程中，腺苷在我们的大脑中积累，形成了科学家所称的“睡眠压力”或者说是入睡的驱动力。我们可能感到疲倦需要睡眠，但如果我们摄入咖啡因，它实际上会将电话线拔掉，使我们的大脑无法接收到入睡的信号。

这显然对早上很有帮助，特别是如果我们的“生物钟”告诉我们我们应该在早上 6 点还在睡觉。但咖啡因在体内的半衰期长达六个小时，所以如果我们在中午喝一杯咖啡，到下午 6 点我们的体内仍然有半杯咖啡因。现在将这个乘以你一天喝咖啡的杯数，并从你最后一杯的时间开始计算。如果你在下午 3 点喝下最后一杯浓缩咖啡，到晚上 9 点你的体内仍然有一整杯咖啡因。你很可能不会很快有入睡的冲动。

每个人对咖啡因的耐受性都不同，这取决于基因和其他因素（23andMe 测试了一个常见的与咖啡因相关的基因）。我是一个代谢很快的人，所以我可以喝下午的浓缩咖啡而不会对我的睡眠产生太大影响；我甚至可以在晚饭后喝咖啡，似乎没有影响（不像酒精）。代谢咖啡因较慢的人应该在中午之前只喝一两杯。

睡眠压力这个概念，我们对睡眠的需求或渴望，对于我们的睡眠策略至关重要。我们希望培养适量的睡眠压力，在适当的时间，不过多也不过少，也不要太早。这就是为什么医生治疗失眠患者时使用的主要技术之一实际上是限制睡眠时间，将他们“允许”睡眠的时间限制在六小时或更少。这基本上使他们感到足够疲倦，以便在一天结束时更容易入睡，（希望）他们的正常睡眠周期得以恢复。他们的睡眠压力逐渐增加，以至于压倒了导致他们失眠的任何原因。但这也有助于解释为什么打盹可能会适得其反。白天打盹虽然有时很诱人，但也会减轻太多的睡眠压力，使晚上更难再次入睡。

帮助培养睡眠压力的另一种方法是通过运动，特别是持续的耐力运动（例如，第二心率区间），最好不要在睡前两三个小时内进行。我的患者经常发现，进行30分钟的第二心率区间运动对他们入睡能力有很大帮助。更好的是进行一些暴露在阳光下的运动（即户外运动）。虽然晚上晚些时候的蓝光可能会干扰睡眠，但在白天进行半小时的强光照射有助于保持我们的昼夜节律，为一个良好的睡眠夜晚做好准备。

对于睡眠来说，心理准备也非常重要。对我来说，这意味着避免任何可能引起压力或焦虑的事情，比如阅读工作邮件，尤其是查看新闻。这会在我们想要放松和放松身心的时候激活交感神经系统（即战斗或逃跑反应）。晚上我不得不强迫自己离开电脑；那些邮件还会在早上等着我。如果有一个让我无法忘怀的紧急问

题，我会写几行关于它的内容，为第二天早上制定一个行动计划。另一种减少交感神经系统活动并为睡眠做准备的方法是通过冥想。有几款非常好的应用程序可以帮助进行引导冥想，其中一些完全专注于睡眠。

总的来说，一个良好的睡眠之夜可能部分取决于一个良好的清醒白天：包括锻炼、一些户外活动时间、合理的饮食（不吃夜宵）、最少或不喝酒、适当管理压力以及知道如何在工作和其他生活压力因素之间设定界限。

如何改善您的睡眠质量

以下是我尝试遵循的一些规则或建议，以帮助我睡得更好。这些并不是灵丹妙药，而是主要关于创造更好的睡眠条件，让你的大脑和身体完成其余的工作。你越接近这些操作条件，你的睡眠质量就会越好。当然，我并不是在建议你必须做所有这些事情 - 一般来说，最好不要过分关注睡眠。但你能够完成其中的越多，你晚上睡得好的几率就越大。

1. 完全不要喝任何酒精 - 如果你绝对、肯定必须喝，限制在晚上 6 点前喝一杯。酒精可能比我们能够控制的任何其他因素更严重地影响睡眠质量。不要将它产生的昏昏欲睡与优质睡眠混淆。
2. 睡前三小时内不要吃任何东西 - 最好更长时间。最好在有一点点饥饿的情况下上床睡觉（尽管饥饿过度可能会分散注意力）。
3. 在睡觉前两个小时内避免使用刺激性的电子设备。如果你入睡困难，尽量避免使用任何涉及屏幕的东西。如果必须使用屏幕，使用能减少屏幕蓝光的设置。
4. 在睡觉前至少一个小时，如果可能的话更长时间，避免做任何会产生焦虑或刺激的事情，比如查看工作邮件或社交媒体。这些会让我们大脑中那些反复思考和易焦虑的区域活跃起来，这不是你想要的。
5. 对于有条件的人来说，在睡觉前花时间在桑拿房或热水浴缸里。一旦你躺在凉爽的床上，你的体温下降会向大脑发出信号，告诉它是时候睡觉了。（热水浴或淋浴也可以起到同样的作用。）
6. 房间应该保持凉爽，最好在摄氏六十度左右。床也应该保持凉爽。使用“凉爽”的床垫或者其他许多床上降温设备。这些也是夫妻双方在晚上喜欢不同温度的好工具，因为床垫的两侧可以分别控制温度。
7. 完全让房间变暗。尽量让房间变得足够黑暗，以至于你睁眼的时候看不到手掌前面的东西。如果无法实现，可以使用眼罩。我使用的是一种叫做阿拉斯加熊的丝质眼罩，价格约为 8 美元，比我尝试过的更高级的版本效果更好。
- 8.

给自己足够的睡眠时间，也就是睡眠科学家所说的睡眠机会。这意味着在你需要醒来的时间前至少八个小时上床睡觉，最好是九个小时。如果你甚至都不给自己足够的睡眠机会，那么本章剩下的内容都没有意义。

9. 修正您的起床时间，并且即使在周末也不要偏离。如果您需要灵活性，可以变化您的就寝时间，但是确保每晚至少有八小时的睡眠时间是您的首要任务。
10. 不要过分关注您的睡眠，尤其是如果您有问题的话。如果您需要闹钟，请确保将其背对您，这样您就看不到数字。盯着钟表会让入睡更加困难。如果您发现自己担心睡眠质量不佳，请给自己一个休息，暂时停用您的睡眠追踪器。

但是如果我们将仍然无法入睡呢？这就带来了最后一个也是最棘手的睡眠问题，真正的失眠。我们可能都曾经历过无法入睡的情况，但对于许多人来说，这是一个长期的问题。所以首先要问的问题是：这真的是失眠吗？还是您只是没有准备好正确入睡？

如果你发现自己躺在床上无法入睡，我的建议是不要与之抗争。起床，走进另一个房间，做一些放松的事情。泡一杯茶（无咖啡因的，显然），读一本（最好是无聊的）书，直到你再次感到困倦。Vikas Jain说，关键是找到一些放松和愉快的事情，但它没有任何功能；你绝不想给你的失眠一个目的，比如做工作或支付账单，因为如果你这样做，你的大脑会确保定期叫醒你。还要记住，你可能并不真的有失眠症；你可能只是一个夜猫子类型，认为你“应该”比你的大脑或身体准备好的时间早上床睡觉。所以如果可能的话，调整你的睡觉时间和起床时间。

如果失眠持续存在，即使按照上述建议进行，最有效的治疗方法是一种名为认知行为治疗失眠（CBT-I）的心理疗法。CBT-I 的目标是通过帮助患者改变不良的睡眠习惯和消除可能阻止他们入睡的任何焦虑来帮助恢复对睡眠能力的信心。治疗师还会再次使用睡眠限制作为增加睡眠压力的一种方式。这反过来有助于恢复他们对睡眠能力的信心。对 CBT-I 技术的研究发现，它们比睡眠药物更有效。

在忽视睡眠几十年后，我现在是一个粉丝。我认为它是一种提高表现的物质，不仅在身体上，还在认知上。从长远来看，这个被称为睡眠的东西也有能力以令人惊讶的方式改善我们的健康寿命。就像运动一样，睡眠也是一种奇妙的药物，对大脑、心脏和尤其是新陈代谢都有全球和局部的益处。

所以如果进化使睡眠成为不可谈判的事情，我不再争论这一点。相反，我已经接受了它。

*1 这不仅仅是获得足够的睡眠的问题，时间也很重要。研究已经观察了 NBA/NFL/NHL 的球队的胜率，对于那些需要向西旅行的球队来说，存在明显的昼夜节律劣势（Roy 和 Forest, 2018）。

*2 去甲肾上腺素可以通过降压药普拉唑嗪来降低。

*3 有趣的是，REM 睡眠在进化过程中出现相对较晚；所有动物都会出现 NREM 睡眠，但只有鸟类和非水生哺乳动物会经历 REM 睡眠，尽管最近的研究表明非鸟类爬行动物可能存在一种类似 REM 睡眠的状态。（水生哺乳动物需要定期上浮呼吸，因此它们不会进入深度睡眠。）

*4 使用曲唑酮治疗睡眠问题越来越常见，但在 FDA 仍被视为“非标签”使用。它似乎特别有助于使患者保持睡眠并在夜间不醒来。

*5 《匹兹堡睡眠质量指数问卷》可在 www.sleep.pitt.edu/instruments/#psqi 上获得；有关评分的详细指南，请参阅 Buysse 等人（1989）的研究。

*6 Epworth 嗜睡量表及其评分可在 www.cdc.gov/niosh/emres/longhourstraining/scale.html 上查看。

*7 失眠严重指数及其评分和解释的信息可在 www.ons.org/sites/default/files/InsomniaSeverityIndex_ISI.pdf 上获得。

*8 要确定您的睡眠类型，请在 <https://reference.medscape.com/calculator/829/morningness-eveningness-questionnaire-meq> 上进行晨型/夜型问卷（MEQ）调查。

*9 STOPBANG 问卷可在 www.stopbang.ca/osa/screening.php 上获取。

第 17 章

进行中的工作

忽视情感健康的代价之高

每个人都是一座桥梁，连接着他所继承的遗产和他所传承的遗产。

—泰伦斯·里尔

每个星期一都有新病人来，而我是第一个到达的。那是圣诞节前的几个星期，我从圣地亚哥飞到纳什维尔，然后坐上一辆破旧的烟味弥漫的面包车出租车，花了两个小时的车程到达一个我从未听说过的地方，叫做肯塔基州的鲍灵格林。那是一个寒冷的早晨，司机开车时一直盯着手机看。奇怪的是，我对此并不生气。我希望我们撞车。至少那样我就能逃过即将发生的事情。

到了上午晚些时候，我坐在一个叫做康复之桥的设施的公共区域，这是一个位于深林中的孤立之地。那里闻起来有一股霉味。等待其他人到达之前，我在厨房里闲逛，看到了一块写着“宗教是给那些害怕地狱的人。灵性是给那些曾经到过地狱的人。”的牌子。

我在想我到底是在哪里。

其他新来的人中，第一个是一个看起来大约五十岁的女人。我们彼此凝视着，没有说话。她看起来很伤心，好像已经连续哭了一年。我想知道我是否对她也是同样的样子。到了那天晚上，“新手们”都到齐了。他们筋疲力尽，苍白无力。其中几个是吸毒者，酗酒者，性瘾者，或者以上几种的组合。我惊愕地看着他们，想着我和他们不一样。

在一些简短的开场白之后，我们进行了一项叫做“check-in”的活动，我们轮流描述自己的情绪状态。我们当时的感受。我对自己的感受没有言语。我愤怒到无法用言语表达。一种激烈的愤怒。我只是无法做到；我缺乏情绪意识，甚至无法理解自己的感

受，更别提表达了。我对自己需要来到这个地方感到愤怒。我对自己的失败感到愤怒。我相信我不属于这里，与这些破碎的人在一起。我身体的每一个细胞都想打电话给 Texting Death Cab 公司，离开那里。

然后，一个叫做莎拉的老兵，和我一样年纪的女人，在她那里的第三个星期（她总是有办法说对的话，我会学到的），一定看到了我脸上的表情。她甚至不知道我的名字，就转向我说：“嘿，没关系，没有人在一直赢。”

—

我可能没有觉得自己已经到了谷底，但我正迅速朝着那个方向前进。几个星期前，我几乎和一个陌生人在停车场打了一架。我站在他面前，恳求他先出手，这样我就可以撕下他的喉咙，我详细地描述了这个手术过程，还加上了一些恶语。我相当确定我会赢得那场战斗，但我也可能失去一切：我的房子，我的医疗执照，我的自由，可能还剩下的婚姻。表面上，我是一个看起来成功的人，有一个繁荣的医疗实践，一个漂亮的妻子和孩子，美好的朋友，健康强壮，还有一份写这本书的合同。但实际上，我失去了控制。

我不仅仅是一个普通的路怒狂人。情况比那还要糟糕得多。几个月前，确切地说是在2017年7月11日星期二下午5点45分，我接到了妻子吉尔的电话。她和我们的婴儿儿子艾尔顿一起在救护车上去医院。由于某种原因，他突然停止呼吸并失去了知觉。他的眼睛完全翻到了后脑勺，他没有心跳，面色苍白。只有我们的保姆迅速反应，才救了他一命。她把他急忙送到吉尔那里，吉尔是一名护士。她本能地开始在地板上给他做心肺复苏术，有节奏地但小心地用手指按压他的小胸骨，同时保姆拼命拨打911。他当时才一个月大。

当消防员冲进房子时，大约五分钟后，艾尔顿又开始呼吸了，他的皮肤由蓝色变回了粉红色，因为氧气重新进入了他的身体。消防员们都惊呆了。他们告诉吉尔说，我们从来没有见过这些孩子复活。直到今天，我们仍然不知道这是如何或为什么发生的，但这很可能是婴儿在睡觉时突然死亡时发生的情况：他们在自己的唾液或其他血管迷走刺激物上噎住了一会儿，他们非常不成熟的神经系统无法重新启动他们的呼吸。

吉尔从救护车上给我打电话时，我正在纽约，坐在第54街的出租车上，准备去吃晚餐。她把故事讲完后，我只是毫无情感地说：“好的，你到医院后给我打电话，这样我就可以和重症监护室的医生交谈。”

她很快就挂断了电话，当然，为什么她心烦意乱是显而易见的：我们的儿子差点死了，我应该说的正确的话，唯一能说的话，就是我正在乘下一班飞机回家。

吉尔独自陪伴艾尔顿在医院里待了四天。她恳求我回家。我每天都打电话给医生，讨论每天的检查结果，但我留在纽约，忙于我的“重要”工作。艾尔顿的心脏骤停发生在一个星期二，但我直到下周的星期五才回到圣地亚哥。十天后。

即使到今天，一想到发生的事情，我对自己的行为感到恶心。我无法相信我对我的家人做出了那样的事情。我无法相信我是多么盲目、自私、漠不关心的丈夫和父亲。我知道我可能永远无法完全原谅自己，无论我活多久。

在那段时间里，我一定散发出了一种非常困扰的氛围，因为那时我的亲密朋友保罗·孔蒂，一位现在是杰出而非常有直觉力的精神科医生的医学院同学，开始敦促我去肯塔基州的这个地方。我查了一下，似乎那是一个戒毒所。“这没道理，”我告诉他。“我不是瘾君子。”

他在几个月的温和讨论中向我解释，上瘾可以有很多形式，不仅仅是对药物或酒精的依赖。他继续说，通常情况下，上瘾是某种创伤在一个人过去发生的结果。保罗是创伤方面的专家，他看到我展示了所有的行为迹象：愤怒、冷漠、固执、由不安全感推动的追求需求。“我不知道发生了什么事情，但你必须相信我，”他说。他一直坚持不懈。

我同意去肯塔基，但我仍在寻找任何借口来逃避。11月初，桥梁组织的一位女士打电话进行我的入院面谈。这是一次漫长而乏味的对话，当她问：“你是否曾经遭受过任何形式的虐待？”时，我的耐心终于耗尽了。

我非常生气，大喊：“去你的！”然后挂断了电话。在这通电话之后，我决定取消我计划中的逗留。这些人怎么了，问这么愚蠢的问题？

那个感恩节周末仍然是一片模糊。这是我们在一起的生活中唯一一个没有和朋友或家人一起吃饭，或者自己主持一场晚宴的感恩节。我们只是一个人呆在家里。周日晚上，吉尔再次恳求我去肯塔基。我不能就这样消失那么久，我说。我的病人需要我，而你也需要帮助照顾孩子。这完全是胡扯，我们都知道。她直截了当地回答说：“你对我没有任何帮助；事实上，你正在伤害我和你的孩子。”

面对残酷的事实，我知道我必须去。

正如现在显而易见的那样，本章将与本书的其他部分不同，因为在这里我不是医生，而是患者。我是一个认为自己活着很幸运的患者。到目前为止，我几乎完全关注健康寿命和长寿的身体方面，但在这里，我将探索它们的情绪和心理方面，这在某些方面比我迄今为止所阐述的一切都更重要。

我的旅程不仅改变了我自己的生活和家庭的生活，也改变了我对长寿的看法。这个过程是持续的，需要我每天付出的努力，几乎和我投入到锻炼中的时间和精力一样多（你现在已经知道了）。我意识到这是应该的。情绪健康和身体健康密切相关，这是主流医学、医学 2.0 仍然只是开始意识到的。在最明显的层面上，像我在停车场的那次冲突一样的愤怒事件本可以很容易地引发心脏事件，特别是考虑到我自己被认为有心脏病遗传倾向。我本可以在那天下午突然死去。

心理健康对寿命产生直接影响的另一种方式是通过自杀，自杀是各个年龄段的十大死因之一，从青少年到八十多岁的人群都有。当我想起自杀时，我常常想起一个名叫肯·鲍德温的男子，他在1985年跳下金门大桥时年仅28岁。与从那座桥上跳下的99%的人不同，他幸存了下来。他后来告诉作家塔德·弗兰德说：“我立刻意识到，我生活中认为无法修复的一切都是可以完全修复的，除了刚刚跳下去。”

并非所有的自杀都是从桥上跳下来的。更多的人通过各种绕道的方式，让压力和愤怒侵蚀他们的健康，或者陷入对酒精和毒品的自我药物滥用，或者参与其他危险的、危及生命的行为，这些行为被心理健康专业人士称为自杀未遂。在过去的二十年中，与酒精和药物滥用有关的死亡人数激增，尤其是在三十至六十五岁之间的人群；美国疾病控制与预防中心估计，在 2020 年 4 月至 2021 年 4 月期间，有超过十万名美国人死于药物过量，与糖尿病死亡人数相当多。

这些“意外”过量服药导致的死亡占所有意外死亡的近 40%，这一类别还包括交通事故和坠落死亡。其中一些过量服药无疑是真正的意外，但我敢打赌，绝大多数最终都可以归因于受害者的心理健康问题，某种程度上。它们是缓慢的自杀，绝望的死亡 - 一种痛苦但常常看不见的“缓慢死亡”，我们之前谈到过的。

这类死亡情况在过去的二十年左右有了很大的增长，这主要是由于我们社会上成瘾性阿片类药物的普遍存在，以至于实际上导致了美国部分人口的预期寿命下降，这是一个世纪以来的首次。特别是中年的白人男性和女性，以前所未有的速度死于药物和酒精过量、肝病和自杀，正如安妮·凯斯和安格斯·迪顿在2015年首次观察到的那样。物质滥用危机导致了寿命危机，因为实际上它是一个伪装成心理健康危机的危机。

这种痛苦比自杀率所暗示的要普遍得多。它简单地剥夺了你能够专注于健康、生活和与他人的关系所带来的快乐，以至于你不再活着，只是在等待死亡。这就是为什么我开始相信情绪健康可能是健康寿命中最重要的组成部分。没有一点幸福、满足和与他人的联系，寿命的其他方面都不值得太多。痛苦和不幸也会破坏你的身体健康，就像癌症、心脏病、神经退行性疾病和骨科损伤一样。

即使是独居或感到孤独，也与更高的死亡风险密切相关。虽然大多数与情绪健康有关的问题并不依赖于年龄，但这是唯一一个似乎随着年龄增长而变得更糟的情绪健康

“风险因素”。调查显示，美国老年人报告每天独自度过更多时间——75岁以上的人平均每天约七个半小时，并且比中年和年轻人更有可能独居。而按照我目前的情况，我将面临一个悲伤、孤独、痛苦的晚年。

让我花了一段时间才意识到，与他人和自己建立良好的关系和情感联系，与保持高效的葡萄糖代谢或理想的脂蛋白谱一样重要。与进行结肠镜检查或 Lp(a)测试一样，整理好你的情绪状态同样重要，甚至更重要。这只是更加复杂一些。

情感健康和身体健康之间是双向的。在我的实践中，我亲眼目睹了许多患者的身体和寿命问题根源于或被加剧了他们的情感健康问题。我每天都看到这种情况。对于一个感到沮丧的患者来说，让他去开始一个锻炼计划是更难的；一个在工作中过度紧张并在个人生活中感到痛苦的人可能不会意识到早期癌症筛查或监测血糖水平的重要性。所以他们随波逐流，情感的痛苦也拖累着他们的身体健康。

我自己的情况几乎完全相反：尽管情感上非常痛苦，但我却尽一切努力活得更久。我在身体上一直非常健康，大约是在 2017 年左右，但这有什么意义呢？我走在一条可怕的道路上，无论是情感上还是人际关系上都是如此。我的心理治疗师埃丝特·佩雷尔的话几乎每天都在我脑海中回响：“如果你这么不开心，为什么还想活得更久呢？”

我和一些患者的共同点是，我们都觉得避免处理看起来如此复杂和压倒性的问题更容易。我甚至不知道从哪里开始，更不用说意识到我需要帮助了，直到很久以后才显而易见，而这对周围的每个人来说都是显而易见的。我必须几乎走到尽头，才能让自己面对真相，去那个可怕、困难但最终美好的肯塔基州森林中的桥梁，并开始做需要做的工作：开始获得我在情感上需要更好地运作所需的工具。

—

在桥上的头几天感觉像是几个星期，可能是几个月。时间悄悄地过去。我没有手机，他们甚至拿走了我的书。这是计划的一部分，强迫我们坐在自己的痛苦中。真的没有其他事可做。我像僵尸一样度过每一天的活动，从早晨的一杯咖啡到内心儿童工作再到马疗法。我唯一的慰藉是早上 4 点 30 分的锻炼，这也是我仍然被允许沉迷其中的唯一一种瘾。否则，没有解脱，也没有独处的时刻。

在我到达之前，我让助理打电话请求一个单人房间。接电话的人基本上笑了笑。“告诉你的非常重要的人，我们不提供单人房间。每个人都必须有一个室友。”所以我有了一个室友，他似乎是个不错的家伙，他有一些很酷的纹身，但在我匆忙地评判他（和其他人）时，我只能看到他们之间的差异。他没有上过大学。他在一个机械加工厂工作。他喜欢脱衣舞娘和可卡因。他的妻子讨厌他，实际上在那个时候我们可能有共同之处。

起初，我闭口不言。我最害怕的是每天两次的情绪检查，我们被要求准确描述当下的感受。我做不到。我只是坐在那里愤怒地发泄。到了周三或周四，这几乎成了一个笑话。我们都听过别人的故事的一部分，但没有人知道我的故事。有一次有人说：“喂，伙计，你是连环杀手吗？你到底怎么了？”

我什么也没说。我觉得我的室友那晚睡得不好。

最终，经过四五天的时间，我再也无法保持沉默。他们安排了一整天的时间，我们都要从头开始讲述自己的生活故事。每个人有一个小时的时间，我们需要提前准备。所以我终于第一次向这群完全陌生的人讲述了我的生活故事——甚至连吉尔都没有听过全部——但我以一种非常实事求是的方式讲述：我五岁时发生了这件事，七岁时发生了那件事，依此类推。其中有些是性方面的，有些是身体上的。但并不都是坏事，我解释道。这些事件虽然可怕，但却促使我在十三岁时开始学习拳击和武术。我可以打沙袋，打人，这让我发泄了愤怒。我学会了如何保护自己，同时也获得了纪律和专注的品质，这些品质在我大约十九岁时从拳击转向数学时证明了其无价之处。

尽管过去很糟糕，但也正是这段经历让我走上了成为医生的道路，我继续说道，有些许防御地。在大学期间，我在一个为性虐待青少年提供庇护的收容所做志愿者，我与其中许多人建立了亲密的关系，其中包括一位被父亲虐待的年轻女性。当她试图自杀时，我去医院看望了她。那时我已经是大四学生了，我已经申请了顶尖的航空航天工程博士项目。但我并不确定这是否是我的使命。在医院与她共度了这么多时间后，我突然领悟到我注定要照顾人们，而不是解方程式。

那么你明白了吗？我总结道。我的过去可能有些糟糕，但在某种程度上，它们也让我走上了通向更好生活的道路。而我和一些一起长大并一起拳击的孩子们，却因武装抢劫被逮捕，在高中时就让女孩怀孕，以及各种其他事情。这些事情很容易发生在我身上。所以从某种意义上说，我说道，虐待也许实际上拯救了我的生命——我甚至真的不需要在这里！

然后，我们的治疗师之一朱莉·文森特打断了我。在桥上有许多规则，其中最重要的规则之一就是不要将问题轻描淡写。你不允许将别人说的任何事情轻描淡写，尤其不允许将自己的经历轻描淡写。但她没有因此批评我。相反，她问了一个简单的问题：“当时你五岁，对吗？”

“没错，”我回答道。

“你的儿子里斯现在快五岁了，对吗？”

我点了点头。

“所以你的意思是，当你和他一样年纪的时候，这种事情发生在你身上是可以接受的，但是如果现在有人对里斯这样做，你会觉得没问题吗？”

在桥上还有一个规定，就是当有人哭泣时，你不应该递给他们纸巾，他们应该自己去拿。现在轮到我站起来走到纸巾盒那里了。所有的情绪都涌了出来，最终，我能够接受我为什么在这里，并开始艰难地整理我过去四十年的生活。

—

桥梁上的治疗师们使用的一个框架，也是我觉得有帮助的，叫做创伤树。它的理念是，我们作为成年人所表现出来的某些不良行为，比如上瘾和无法控制的愤怒，实际上是我们童年时期遭受的各种创伤所适应的结果。因此，虽然我们只能看到地面上的树干和树枝的表现，但我们需要看地下的根部，才能完全理解这棵树。但是根部通常是非常隐蔽的，就像我的情况一样。

创伤通常可以分为五类：（1）虐待（身体或性虐待，还包括情感或精神虐待）；（2）忽视；（3）抛弃；（4）纠缠（成年人和儿童之间界限的模糊）；以及（5）目睹悲剧事件。大部分伤害儿童的事情都可以归入这五类。

创伤是一个非常沉重的词，桥梁上的治疗师们小心地解释说，可以有“大 T”创伤或“小 t”创伤。成为强奸的受害者将被视为大 T 创伤，而有一个酗酒的父母可能会使孩子经历一系列小 t 创伤。但是，如果小 t 创伤以足够大的剂量在足够长的时间内发生，它们可以像一个重大可怕的事件一样塑造一个人的生活。

这两种类型都会造成巨大的伤害，但小 t 创伤更具挑战性，我怀疑部分原因是因为我们更倾向于忽视它。我正在与之合作的治疗师之一杰夫·英格利什提供了一个有用的总体定义：创伤，无论是大 T 还是小 t，意味着经历了被感知为无助的时刻。他解释说，所涉及的情况可能与生死无关，“但对于一个未发育的大脑的孩子来说，可能看起来是那样的。”

这完美地描述了我在童年时期的某些时刻所感受到的感觉。无力感是我痛苦的主要原因之一（在后来的生活中，也是我的愤怒源泉）。但我还想要明确划分创伤和逆境之间的重要区别。它们并不相同。我并不是在暗示孩子们在成长过程中完全没有经历任何逆境是理想的，这有时似乎是现代育儿的主要目标。许多压力因素可能是有益的，而其他一些则不是。创伤和逆境之间没有明显的界限；尽管我的经历很糟糕，但在某些方面它使我变得更强大。朱莉的问题是一个相当好的试金石：我希望我的孩子经历这个吗？如果我女儿在一场比赛中垫底了（例如），没有得到奖牌，那也没关系。当然，她可能会在那一刻感到沮丧，但这也可能激励她更加努力地训练，并更好

地欣赏有一天能获得前三名的喜悦。不好的是，如果我当时在其他队员面前对她大声呵斥，因为她被队里最矮的孩子打败了。

作为一个旁白，一项2019年的研究提供了一个优雅的示范，即挫折可能是净积极的原则。研究人员调查了申请NIH资助的初级科学家，并将他们分为两组：一组得分略高于资助门槛，而另一组得分略低于资助线，意味着他们的资助申请未获批。虽然接近成功的那组在之后更有可能退出科学界，但那些坚持下来的人最终表现优于第一次获得资助的同行。早期的挫折并没有损害他们的职业生涯，反而可能产生了相反的效果。

童年创伤最重要的不是事件本身，而是孩子对其的适应方式。孩子们非常有适应能力，受伤的孩子会变得适应性强。问题出现在这些适应性强的孩子长大成为不适应、功能失调的成年人时。这种功能失调通过创伤树的四个分支来体现：（1）上瘾，不仅包括对毒品、酒精和赌博等恶习的上瘾，还包括对工作、锻炼和完美主义等社会认可的事物的上瘾（核对）；（2）互相依赖，或对另一个人过度心理依赖；（3）习得的生存策略，如易怒和暴怒的倾向（核对）；（4）依恋障碍，难以建立和维持与他人的联系或有意义的关系（核对）。这些分支通常相当明显且容易察觉；棘手的部分在于深入挖掘根源并开始解开纠缠。所有这些都高度个体化；每个人对创伤的反应和适应方式都是独特的。并且，并不存在某种药丸可以让一个人的创伤或其对创伤的适应方式消失。它需要努力工作，而且，正如我后来会理解的那样，它可能需要很长一段时间。

—

这又是医学 2.0 经常不足之处的领域。大多数治疗师根据心理健康的圣经《精神障碍的诊断和统计手册》第五版（DSM-5）对患者进行诊断，这是一本长达 991 页的综合性心理疾病手册。DSM 是一种努力将各种心理障碍组织和编码的尝试，以实现科学化，并促进保险报销。但实际上，正如保罗·康蒂所观察到的那样，我们的故事和我们的状况对每个人来说都是独特的。并不是所有的状况都能归入整洁的诊断类别。每个人都是不同的；每个人的故事都是不同的。没有人是一个“代码”。因此，他认为，这种严格的编码“阻碍了对人的真正理解”。

这也是为什么很难给每个人提供关于这个话题的普遍建议的原因；每个读者都有自己的情感构成、自己的历史和自己需要解决的问题。然而，我们共同面临的一个困难是，Medicine 2.0 在治疗心理和情感健康方面几乎与治疗其他问题的方式相同：诊断、开药，并且当然还有收费。虽然抗抑郁药和其他精神药物对许多患者，包括我自己，有所帮助，但找到一个完整的解决方案很少是简单的。首先，这主要是一种以疾病为基础的模式，这是 Medicine 2.0 处理和解决其他问题（如感染和急性疾病）的方

式：治疗症状，然后让患者回家。或者如果情况更严重，就像我一样，把患者送到像Bridge这样的地方待上几个星期，然后让他们回家-问题解决了。

这种方法在心理领域证明不太有效的一个原因是心理健康和情绪健康并不相同。心理健康包括临床抑郁症和精神分裂症等类似疾病状态，这些状态复杂且难以治疗，但确实有可识别的症状。在这里，我们更关注情绪健康，它包括心理健康，但也更广泛，更难以系统化和分类化。情绪健康与我们调节情绪和管理人际关系的方式更相关。我本身并没有精神疾病，但我的情绪健康存在严重问题，影响了我过上幸福、适应良好的生活，甚至可能危及我的生命。Medicine 2.0在处理这类情况时更为困难。

照顾我们的情绪健康需要进行类似于从 Medicine 2.0 到 Medicine 3.0 的范式转变。这就像我们预防心血管疾病的方法一样，需要长期预防。我们必须能够及早识别潜在问题，并愿意付出艰苦努力来解决这些问题，需要长时间的努力。而且我们的方法必须根据每个人的独特历史和问题集来量身定制。

我们的 Medicine 3.0 的论点是，如果我们及早解决我们的情绪健康问题，我们就有更好的机会避免临床心理健康问题，如抑郁症和慢性焦虑，而且我们的整体健康也会受益。但是很少有简单的治愈方法或快速解决办法，就像我们对癌症或代谢性疾病没有快速解决办法一样。

处理情绪健康与维护身体其他方面（如制定锻炼计划、遵循营养计划、坚持睡眠习惯等）一样，需要持续的努力和日常实践。关键是尽可能主动，这样我们才能在生命的后几十年中在健康范围的各个领域继续茁壮成长。

我怀疑，与身体健康相比，处理情绪健康更困难的原因在于我们往往较难意识到需要进行改变。很少有超重和身体不健康的人不意识到他们需要做出改变。做出改变可能是另一回事。但是，无数人迫切需要在情绪健康方面寻求帮助，却未能意识到自己的症状和病情。我就是这个群体的典型代表。

—

两周后，我离开了桥。我的治疗师们对我这么快离开感到不安；他们希望我再呆一个月，但我觉得在那相对短暂的时间里我取得了巨大的进步。承认过去对我来说是一件很重要的事情。我感到充满希望，最终他们同意我离开。所以我在圣诞节前一天回家了。

这可能是个错误。

我希望我能说这标志着故事的结束，老彼得和他的自私和愤怒说再见，新彼得取而代之，我们都过上了幸福快乐的生活。然而，事实并非如此；充其量，这只是一个开始

的结束。

当我回家时，我有很多工作要做，处理在桥上发现的事情，并开始努力修复与妻子和孩子的关系。在几个星期和几个月的时间里，借助两位出色的治疗师，埃丝特·佩雷尔（独自一人）和洛瑞·提亚格诺（与妻子一起），我慢慢取得了进展。洛瑞和埃丝特都认为我需要一位男性治疗师，他能够展示健康的男性情感。我试过几位不错的男性治疗师，但我没有像与桥上的主治医师杰夫·英格利什那样与他们建立起联系。

当Esther建议我阅读Terrence Real的书《我不想谈论它》时，我已经准备放弃了。这本书是关于男性抑郁症根源的开创性论文。一旦我开始阅读，我就无法放下。这个家伙似乎在写关于我自己的事情，尽管他从未见过我。他的主要观点是，对于女性来说，抑郁症通常是明显的，但男性被社会化成隐藏他们的抑郁症，将其内化或转化为其他情绪，比如愤怒，而从不想讨论它。（因此有这个标题。）我能够理解他分享的关于他的患者的故事。所以我也开始和Terry一起工作。在没有任何治疗的情况下，我已经太久了，现在我见了三个治疗师。

特里在新泽西州坎登市长大，家境贫寒。他的父亲是一个“充满爱心、聪明而又残暴的人”。原来，这一切背后是他父亲隐藏的抑郁症，他巧妙地将这种抑郁症传给了特里。“我父亲用皮带把他的抑郁症打进了我身体里，”他告诉我。为了应对父亲的愤怒和暴力，他走上了研究心理治疗的道路。“我需要理解我父亲和他的暴力，以免重蹈覆辙，”他说。

特里帮助我继续连接起我自己童年和那些标记着我青少年时期和成年生活的功能紊乱之间的线索。回顾我十几岁时的自己，以及我在大学时的样子，我现在意识到我当时极度抑郁——临幊上，我完全崩溃了。只是当时我不知道而已。我有隐蔽的男性抑郁症的典型症状，包括倾向于孤立自己，尤其是倾向于愤怒，也许这是我最强烈的瘾头。在与特里早期的讨论之后，我在日记中写下的第一件事至今仍然有共鸣：“90%的男性愤怒是无助伪装成挫折感。”

特里帮助我理解了我仍然感到的无助。我开始明白对我来说关键的因素是我对自己成为受害者感到的羞耻。和许多男人一样，我把这种羞耻转化为一种自大的感觉。“羞耻感不好受；自大感好受，”他告诉我。“这是男性气质和传统男子气概的核心，从受害者变成复仇者。从羞耻转化为自大的恶魔之处在于它起作用。短期内它让你感觉更好，但长期来看它只会在你的生活中制造混乱。”

更糟糕的是意识到我的行为对我的家庭，尤其是我的孩子们造成了什么样的影响。那时候，我并不妄想自己是一个特别好的父亲，但我至少为能够保护我的孩子们免受我所遭受的创伤而感到一些自豪。我是一个伟大的“供应者”和“保护者”。他们永远不会

经历我特定的童年羞耻。但我知道他们看到了我满腔的愤怒，尽管它很少针对他们或者吉尔。

在桥上，我学到了孩子们不会以逻辑的方式回应父母的愤怒。如果他们看到我对一个刚刚超车的司机大喊大叫，他们会把那种愤怒内化，仿佛是针对他们的。其次，创伤是代际传承的，虽然不一定是线性的。酗酒者的子女并不一定注定会成为酗酒者，但不管怎样，创伤总会传递下去。

正如特里所写：“家庭病态会代代相传，就像森林中的火灾一样，摧毁一切，直到有一个人，在某一代，有勇气转身面对火焰。那个人给他的祖先带来了和平，并拯救了后代的孩子们。”

我想成为那个人。

—

慢慢地，在 Terry 以及 Esther 和 Lorie 的帮助下，我开始学会一些工具来帮助我处理过去，并将我的日常行为引导到更好的道路上。Terry 教给我的一个有用的模型是将我的关系视为一个脆弱的生态系统，一种情感生态系统。为什么我要毒害我必须生活的环境呢？

这听起来很基础，但是需要一些思考、考虑甚至策划才能付诸实践。这意味着我要远离过去让我对周围的人生气的小事情，无论是每天还是每小时；我现在意识到，那是在毒害饮用水。我必须学会处理日常问题和挫折的新方法。这是 Terry 框架中的一个重要阶段，教学阶段：这是你正确的做法。这是你如何倾听伴侣的抱怨并表达同情的方式。

这些都是技能，“特里告诉我。”就像你一生中试图掌握的所有技能一样，你也可以学会这些。

我所做的一些改变似乎是理所当然的。我确保每天在家的时候都会花时间和我的孩子们单独相处，不使用手机。我每天都会与吉尔交流她的体验（而不是“事件”）。我将手机使用时间和工作时间限制在一个严格的时间段内。每周一天，通常是周六或周日，我会完全不做任何工作，这与几十年的根深蒂固的习惯相悖。更令人惊讶的是，吉尔和我第一次多年来一起度过了真正的假期，只有我们两个，没有孩子。

“我努力学习的一项更复杂的技能被称为“重构”。重构基本上是从他人的角度来看待给定情况的能力-从字面上重新构建它。对于我们大多数人来说，这是一件非常困难的事情，正如大卫·福斯特·华莱士在他现在著名的 2005 年肯尼恩学院毕业典礼演讲《这是水》中所解释的那样。

我自己的直接经验中的一切都支持我深信我是宇宙的绝对中心；存在中最真实、最生动和最重要的人。我们很少思考这种自然的、基本的自我中心，因为它在社交上是令人厌恶的。但对我们所有人来说，它几乎是相同的。它是我们出生时在我们的主板上硬编码的默认设置。

想想看：你所经历的一切都是你的绝对中心。你所经历的世界在你的前面或后面，在你的左边或右边，在你的电视或显示器上。等等。别人的想法和感受必须以某种方式传达给你，但你自己的想法和感受是如此直接、紧迫、真实。

我能理解。这确实是我自己一直以来的默认设置，我记得很久了。试图把它归咎于我自己的创伤史和我保护自己的需要是很诱人的，但显然它已经不再对我有好处了。重新构建的描述比实际操作更容易，它意味着从一个情况中退后一步，然后问自己，对于另一个人来说，这个情况看起来是什么样的？他们是怎么看待它的？为什么你的时间、方便或议程比他们的更重要呢？

这几乎每天都很有用。例如，如果我的妻子回家后对我发脾气，因为我没有帮忙收拾杂货，我的倾向可能是想，嘿，我正在非常努力地工作，我不能总是帮忙。而且这种权利感会悄悄地在我内心升起，因为嗯，我确实在非常努力地工作，其他人可以收拾杂货。

但然后我问自己，等一下，今天吉尔的一天过得怎么样？

她不得不接孩子们放学并带他们去杂货店，在那里他们可能像野兽一样打架，让店里的每个人都认为吉尔是地球上最糟糕的母亲，因为她无法控制她那些被宠坏的孩子们，而她站在熟食柜台前排队只是为了给我买到那种无法在预包装熟食中找到的完美切片熟食，然后在回家的路上她遇到了每一个红灯，而孩子们则互相扔着乐高积木。

而你知道吗？当我通过她的视角看待这件事时，我很快就能克服自己，意识到我才是自私的人，下次我必须做得更好。这就是重新构架的力量。你意识到你必须从一个情况中退后一步，控制自己的反射性反应，并尝试看清楚实际发生的事情。

在一次漫长的工作旅行中的某个随机机场，我拿起了大卫·布鲁克斯的书《性格之路》。在飞机上，我读到了布鲁克斯在书中对“简历美德”和“悼词美德”的关键区别的阐述。所谓“简历美德”指的是我们在简历上列出的成就，如学位、奖学金和工作经历，而“悼词美德”则是指当我们离世时，我们的朋友和家人会如何评价我们。这让我深思。

在我整个生命中，我主要积累了简历美德。我有很多这样的美德。但最近我参加了一个与我年龄相仿的女性的葬礼，她死于癌症，我被她的家人如何充满爱意和感人地谈

论她的方式所打动——几乎没有提到她令人印象深刻的职业或教育成就。对他们来说，重要的是她曾经是一个怎样的人，以及她为他人所做的事情，尤其是她的孩子们。

当轮到我躺在棺材里的时候，是否会有人以这种方式谈论我呢？

我对此表示怀疑。我决定这种情况必须改变。

—

我开始每天使用这些工具和策略，形成了一种情绪健康的日常例行程序。我专注于品德美德，而不是简历上的优点。我努力变得更有人际关系，更加与家人在一起。我尝试进行重新构架。但是仍然感觉不对劲。即使我在与我最亲近的人的关系上努力，我仍然有一个重大的盲点：与自己的关系。我成为了一个更好的丈夫和父亲，但在内心深处，我对自己一如既往地苛刻。我对自己的深深的自我厌恶和憎恨仍然污染着我的大部分思想和情绪，而我甚至没有意识到这一点，也不明白为什么会发生这种情况。

我知道我在这种感觉中并不孤单。有一次，我和一个病人交谈，他是一个非常成功和知名的人，他说了一句让我震惊的话。“我需要变得伟大，”他说，“才能感觉自己不是一无是处。”

这让我震惊。连他都有这种感觉吗？

然而，我的不安全感和自我厌恶仍然困扰着我。虽然我在处理其他人方面变得更好——这算是一些进步——但我对自己仍然很苛刻。即使在玩乐的时候，愤怒仍然控制着我。只要在射箭或驾驶模拟器中失误一次，我就会陷入愤怒和自我厌恶的怒火中。我经常对自己发脾气，发脾气，大声喊叫，甚至在错过一次射击时折断一支箭。那很痛，但我还是一直这样做。

好像我脑子里有一个属于我自己的鲍比·奈特，印第安纳大学篮球教练，他因为在场边发脾气而闻名（最终因此失去了工作）。每当我犯错或者觉得自己表现不好，即使是微小的事情，我自己的教练奈特就会从板凳上跳起来对我大喊大叫。做饭犯错了？你怎么不会煎牛排？录制播客的开场白出错了？你是一个一无是处的废物，根本不配活着，更别提有一个播客了！

疯狂的是，我真的相信那个声音对我有好处。我告诉自己，这种愤怒和自我怀疑推动了我的个人的努力和我所取得的任何成功。这只是我必须付出的代价。但实际上，它只产生了更多的简历优点。而且我对我的简历也并不那么自豪。它永远不够好。

在我生命中的第一次，我有了一个激进的想法：如果你如此痛苦，那你表现得多好又有什么意义呢？

在这段时间里，作为朋友，保罗·康蒂一直关注着我日益衰退的情绪健康，他感觉到了另一场即将来临的风暴。他开始建议我进入另一个住院治疗设施。桥梁对我帮助很大，没有它我会失去我的家庭。但是保罗觉得我离开桥梁太早了，只待了两个星期，因此在审视和治愈我与自己的关系方面，我还没有真正触及表面。但是我固执地拒绝了。我会没事的。

某件事情必须要发生，而很快，它就发生了。

—

我想象如果 2020 年像其他年份一样，我可以再拖几年，以某种方式勉强度日。但没有什么比危机更能将其他潜在问题推向高潮。

当 COVID 爆发时，我们的实践已经达到了极限。我们在每年的前两个季度吸引大部分新患者，所以我已经将我的辅助带宽投入到了学习新患者的方方面面。COVID 立即使我们的工作量翻了一番甚至两番。每天早上都有与研究团队的电话会议，讨论我们能找到的关于这种疾病的一切，以及一系列与 COVID 相关的令人生畏的播客。为了接听无数来自患者的电话，他们理所当然地感到恐慌并寻求安慰，我放弃了早上的冥想练习。

随着三月流逝到四月，情况变得明显没有尽头。2020年四月的一天，我正在与我的实践经理进行例行的早间电话，当时我再也无法忍受，开始发泄。我失去了控制，我告诉她。我再也无法把我的病人的故事搞清楚了。是病人X还是病人Y上周告诉我他女儿在学校的困难？是病人A还是病人B，我需要在晚上联系她解决一个问题？她试图安慰我，说在这种情况下我已经尽力了，我们的病人很感激。但她越说我越生气。

就这样，我陷入了一个激进的、自我毁灭的阶段，这是我以前或以后从未经历过的。即使现在回想起来也是可怕的。我在客厅里扔了一张桌子。我把我的 T 恤撕成了碎片。我愤怒和痛苦地尖叫。我的妻子恳求我离开家，因为她担心我会伤害她或孩子们。我想着把自己开车撞向桥墩或其他足够快的结构，以致于我会死去。我相信我是有问题的，有缺陷的；当他们验尸我的大脑时，他们会发现我有多么糟糕。我已经无法修复了。没有什么能让它变得正确。

最后我躲在一个汽车旅馆里，与保罗、埃斯特和特里通电话。他们坚持说我要回到像桥这样的地方。现在。按照我的习惯，我顽固地不同意，声称只要我能回家休息一下，再多一点时间和支持，我就能解决这个问题。在他们苦苦哀求了四十八个小时

后，我终于屈服了。在半夜里，我开车去了亚利桑那州凤凰城，去了一个叫做心理咨询服务中心（PCS）的地方入院。

特里已经告诉我关于 PCS 将近一年了。他说那是一个能创造奇迹的地方，能治愈那些看起来无法治愈的伤口。我问他怎么那么确定。他说我只需要相信他。

—

就像我两年前去桥上一样，我花了几分钟时间安顿下来。因为是疫情的开始，我独自一人，在离设施几英里远的一间小型 Airbnb 里通过 Zoom 与治疗师远程交流，每天坐在那里十二个小时。

直到第二周我才开始取得进步。慢慢地，我开始接受我在以表现为基础的自尊上建立了完美主义和工作狂的结构。这个结构建立在我羞耻感的基础上，其中一部分是由创伤带来的，一部分是继承的，就像孩子们承担了周围人的羞耻感一样。但所有这些都被我自己的自我厌恶和对自己行为感到内疚的恶性循环所加剧。我被吸引到需要完美的运动，比如射箭和赛车，这并非巧合。

我最终在 PCS 度过了三个星期——二十一天的煎熬，没有间断——完成了我在桥上开始的工作，并远远超出了我想象的可能性。我们涵盖了大量的内容，但有一个任务完全困住了我。在我第二天的时候，我被指派写出一个包含四十七个肯定的陈述的清单，每个陈述代表我生命中的一年。我只写了大约五六个，就完全卡住了。几天几夜，我都无法找到任何好的话来形容自己。我的完美主义和羞耻感不允许我相信任何关于自己的好话。我就是做不到。

最后，在第十九天——一个炎热的星期三早上——发生了一件事。我的一个治疗师马库斯，深入挖掘了我之前告诉他的一个关于我七岁左右就不再想庆祝生日的故事；事实上，我透露，我一直到二十多岁才会公开庆祝生日。他的问题表明，这不是一个健康的孩子会做的事情，很可能掩盖了更深层次的问题。他一直在深入挖掘，不肯放过。

那种认可让我陷入了情感的自由落体。这已经是两年半的时间了，但我终于能够放下并接受关于我的过去以及它如何塑造了我这个事实，没有任何借口或辩解。我所成为的一切——好的和坏的——都是对我所经历的回应。这不仅仅是大写的创伤；我们还发现了许多许多隐藏在裂缝中的小写的创伤，对我产生了更深远的影响。我没有得到保护。我没有感到安全。我信任的人背叛了我。我感到被抛弃了。所有这一切都表现为我作为成年人的自我厌恶；我成了我自己最大的敌人。而我没有应受到这一切。这是关键的洞察力。那个小小的、可爱的男孩不应该经历这一切。而他仍然与我同在。

一旦我接受了这一切，写下这四十七个肯定语句就变得很容易。

我有缺陷，但并非有缺陷。

我是一个好丈夫和父亲。

我是一个好厨师。

我不是我的耻辱。

我会找到一种爱自己的方式。

它们只是从我身上涌出来。这让我想起了雅各布·里斯（Jacob Riis）的一句观察，他是一位伟大的丹麦裔美国记者和社会改革家：“当似乎没有任何帮助时，我会回头看看一个石匠敲打他的岩石，也许敲打了一百次都没有一丝裂缝出现。然而，在第一百零一次敲打时，它会分裂成两半，我知道不是最后一击造成了这一切，而是之前的一切。”

—

回顾这一切，我学到的最重要的教训之一是，除非我们配备了一套有效的工具和传感器来监测、维护和恢复我们的情绪平衡，否则我在本章中描述的这种变化是不可能实现的。这些工具和传感器并非天生具备；对于我们大多数人来说，它们必须学习、完善并每天实践。它们也不是快速解决方案。

是的，像抗抑郁药和情绪稳定剂这样的药物很重要，可以起到帮助作用。是的，正念冥想练习可以让这一切变得更容易。是的，像 MDMA 和蘑菇素这样的分子，在经过熟练的指导和正确的环境下使用，可以产生强大的效果；在我康复的关键时刻，我使用过这两种物质，效果非凡。但是我经常看到人们把他们对转变的希望完全寄托在氯胺酮之旅或者与一位萨满带领他们度过阿亚胡亚斯卡之旅等独特经历上（甚至，就像我自己的情况一样，认为在像桥梁这样的设施待两个星期就足够了，之后我们可以继续生活，仿佛没有发生任何根本性的变化）。

所有这些方式都是强大且潜在有用，但我们需要将它们视为真正心理治疗中仅仅是辅助手段的东西，这种治疗往往是深入且常常非常不愉快、不舒服，有时非常缓慢，有时又过于迅速的自我探索。真正的康复需要探索塑造你的深层因素，你如何适应它，以及这些适应方式现在是如何为你服务的（或者像我这样，是否没有为你服务）。这也需要时间，我是通过艰难的方式发现的：最大的错误就是相信你在药物治疗几个月或者进行几次疗程后就已经“治愈”，而实际上你甚至还没有完成一半的旅程。

我从 PCS 回来后的进展是建立在日常行动的基础上的，其中很多都是不舒服的。我最紧迫的挑战就是简单地避免再次发生像导致我去 PCS 的那次崩溃一样的情况。在此之前，我曾经有过其他较小的发作，但这一次感觉就像是 1986 年大西洋上空发生的航天飞机挑战者号爆炸事件一样。

当时，那场灾难似乎完全出乎意料，但经过长时间的调查发现，情况并非如此。在航天飞机计划内部，多年来一直存在着预警信号和系统故障的累积。这些问题曾被工程师记录下来，但由于管理层忽视或掩盖，因为这样做似乎比延迟发射“更容易”。结果是一场本可以避免的灾难。我的目标是学会理解警告信号和系统故障，以防止它再次发生在我的生活中。这个想法在某种程度上与我们之前谈到的“医学3.0”类似，只是应用于情绪健康：及早发现潜在问题，并尽早采取预防措施。

我所做的方式和使用的工具源自一种心理学流派，被称为辩证行为疗法（DBT），由马莎·莱恩汉在1990年代开发。基于认知行为疗法的原则，该疗法旨在教导患者以新的方式思考或应对问题。DBT的发展目的是帮助那些有更严重和潜在危险问题的个体，比如情绪调节能力不足、倾向于自伤甚至自杀。这些人被归为边缘人格障碍，这是一个有点笼统的诊断，但DBT在那些情绪健康问题不那么戏剧性和危险的患者中也被发现有帮助，这个范畴包括我们中的更多人。我自然地将其比作一级方程式赛车：赛道是一个高风险、高风险的实验室，汽车制造商在其中开发和测试技术，这些技术会渗透到我们日常的街道车辆中。

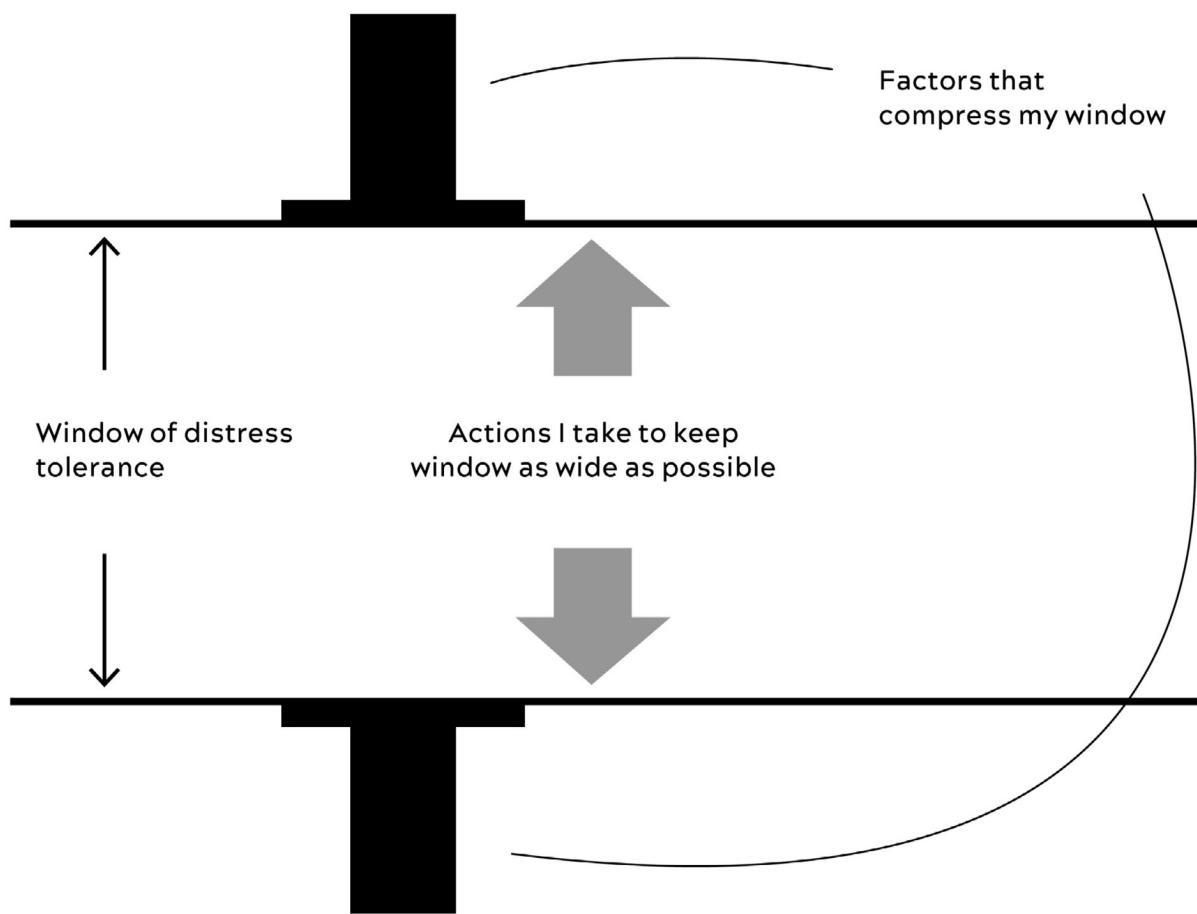
我喜欢 DBT 的一点是它有证据支持：临床试验发现它对帮助有自杀和自伤行为的患者停止危险行为有效。另一个吸引我去学习 DBT 的原因是它是基于技能的，而不仅仅是理论。实践 DBT 意味着与 DBT 治疗师一起逐步完成工作手册中的练习，每天都要进行练习。有时候我更擅长行动而不是思考。DBT 的实践基于学习在压力下反复执行具体的技能，旨在打破负面刺激→负面情绪→负面思维→负面行为的连锁反应。

DBT 由四个支柱组成，这四个支柱由一个总体主题连接在一起。总体主题是正念，它赋予你处理其他四个支柱的能力：情绪调节（控制情绪）、困境容忍（处理情绪压力因素的能力）、人际有效性（如何让他人了解我们的需求和感受）和自我管理（照顾自己，从基本任务如按时起床上班或上学开始）。前两个支柱——情绪调节和困境容忍——是我最需要努力改进的地方，所以我在 DBT 治疗师 Andy White 的指导下专注于这两个方面。

我将我的困境容忍视为一个垂直打开和关闭的窗口。这个窗口变得越窄，我就越容易失去控制。我的目标是尽可能保持这个窗口的宽度，并对任何可能使其变窄的因素非常敏感，即使是我无法控制的因素（见图 15）。

许多行为可以扩大这个窗口：锻炼、充足的睡眠、良好的营养、与家人共度时光、抗抑郁药物或情绪稳定剂、深厚的社交关系、在大自然中度过时间以及不强调自我评判的娱乐活动。这些是我可以控制的事情。虽然我对压缩窗口的事情控制不太好，但我仍然有一些控制权，例如过度承诺项目和答应超过自己能力范围的事情。管理这个窗口（部分通过学会说不）并努力保持它尽可能宽阔是我几乎每天都在思考和努力的事情。

Figure 15. Managing Distress Tolerance



这是我将日常努力维持和增加我的痛苦耐受能力的方式，通过这里显示的“窗口”或间隙来表示。我努力专注于尽我所能保持这个窗口尽可能敞开。

他们是相互关联的：为了重新掌控情绪，我需要增加我的苦恼容忍度。而且，我调节情绪得越好，就越不需要依赖那个苦恼容忍窗口。我发现，当我努力处理这两个方面

时，我的人际有效性自然而然地改善了，而这显然远非完美。自我管理对我来说从来不是问题，但其他人可能有不同的需求；DBT 非常适应性强。

DBT 根植于正念，这是一个我一直鄙视的模糊词汇，直到我开始理解它是一个真正有效的工具，可以在我的思维和我自己之间创造距离，甚至在某种刺激和我本能反应之间插入一丝空间。我需要那个空间。

自从我离开桥梁以来，我一直在练习正念冥想，结果显然是参差不齐的，但我确实开始偶尔有一些洞察力的闪现，那些时刻我能够将自己从思绪和情绪中分离出来。这并不是完全的超然，意味着我们在逃避，而是希望在刺激和反应之间创造足够的间隔，这样我们不会仅仅是对发生的事情做出反射性的反应，比如一个在交通中剪道的司机，或者我们可能有的愤怒或困扰的思绪。这个间隔反过来使我们能够以更加冷静和理性的方式处理情况。我们真的需要按喇叭、咒骂，并可能让情况变得更糟吗（即使那个人理应如此）？还是接受发生的事情并继续前进更好呢？正念帮助我们重新构建：对方开车可能是因为有一个生病的孩子急需送医，我们并不知道。

正念还有另一种帮助方式，那就是提醒我们，当我们遭受痛苦时，很少是因为某种直接原因，比如此刻有块石头压在我们的腿上。更常见的情况是，我们在思考过去发生的痛苦事件，或者担心将来可能发生的不好的事情。对我来说，这也是一个巨大的启示。简单来说，我之所以感受到更少的痛苦，是因为我能够认识到痛苦的源头在我自己的头脑中。这并不是一个原创的洞见，但它仍然是深刻的。我比佛陀晚了大约2500年，他说过“你最大的敌人无法伤害你，如同你自己没有警惕的思想那样。”塞内加在公元一世纪对此进行了改进，他观察到“我们在想象中比在现实中更经常受苦。”后来，在16世纪，莎士比亚的《哈姆雷特》指出，“没有什么事物本身是好或者坏，只是思考使其如此。”

这种应用的一个明显方式是我们对自己的思考方式。我们内心的对话是什么样的？是友善、宽容和智慧的，还是像我内心的鲍比·奈特那样严厉和判断性的？我学到的最有力的练习之一就是简单地倾听自己的自我对话。我会在做任何可能产生自我评判的事情之后，比如射箭、驾驶我的赛车模拟器，甚至只是做晚餐，给自己在手机上录制语音备忘录，并将每一个发送给我的治疗师。在这些情况下，我的本能反应通常是对自己的失败大声责骂。PCS的治疗师告诉我，想象一下，如果是我的最好的朋友表现得和我一样，我会如何对他说话？我会像经常责骂自己那样责骂他吗？当然不会。

这是一种稍微不同的重新构架方式，迫使我走出自己，真正看到我“错误”（微小）和我对这些错误的对话方式（残酷）之间的脱节。我每天都这样做，每天多次，持续了大约四个月；你可以想象一下它在我的手机上占用了多少空间。随着时间的推移，我内心的鲍比·奈特变得越来越微弱，今天我几乎很难记得那个声音曾经是什么样子。

DBT 的另一个重要目标是帮助人们学会调节情绪。当我来到桥上时，我几乎没有能力意识到自己的感受，更不用说改变或管理自己的情绪状态了。我所知道的只有满腔怒火。这在 COVID 开始时达到了顶峰，我变得如此过载和不堪重负，以至于我爆发了。我失去了调节情绪的能力，情绪起伏不定。我的亲密朋友吉姆·科查尔卡（Jim Kochalka）是一位临床心理学家，他将这种情绪失调称为“心灵的炎症”，我觉得这个说法很贴切。

这种愤怒长期以来一直是我个人关系中的障碍，甚至包括与家人的关系。正如特里·里尔（Terry Real）很久以前指出的那样，这种愤怒源于羞耻，但很多时候我的愤怒也会制造更多的羞耻。例如，如果我对孩子大声喊叫，尤其是当我因为其他事情而生气时，我会感到羞耻。这种羞耻障碍了我与他们和解的能力，所以我感到更多的羞耻。就像我在自己挖一个坑，而且不仅仅是对孩子而已。在我能够和解并承认自己的行为之前，我无法继续前进。这曾经是一个更大的问题，但至少现在我通常能够及时发现它，避免陷入太深的困境。

DBT教授各种技巧，使人们能够维持和改善他们的痛苦忍受能力，并认识和应对他们的情绪，而不被它们控制，就像我曾经那样。我用来应对不断增加的情绪困扰的一个简单策略是引发突然的感官变化，通常是向脸上泼冷水，或者如果我真的很困难，洗冷水澡或者进入冰水浴。这种简单的干预刺激了一个重要的颅神经，即迷走神经，它使我们的心率和呼吸率减慢，并将我们转入平静的副交感神经模式（远离战斗或逃跑的交感神经模式）。这些干预措施通常足以帮助重新集中注意力，更冷静和建设性地思考情况。我非常喜欢的另一种技巧是缓慢而深呼吸：吸气四秒，呼气六秒。重复。随着呼吸的进行，神经系统也会跟随。

DBT也需要注意的是，它不是一种被动的方式。它需要每天有意识地思考和行动。我发现特别有帮助的一种策略是反向行动，也就是说，如果我感觉想做某件事（通常不是有益或积极的事情），我会强迫自己做完全相反的事情。通过这样做，我也改变了潜在的情绪。

我第一次体验到这种情况是在我们搬到奥斯汀不久的一个愉快的星期天下午。我向妻子承诺每周休息一天，大概是星期天，陪伴家人。星期天到来时，我被工作淹没了。我感到压力很大，脾气暴躁，不想见到或听到任何人。我只想埋头苦干工作。习惯了我自私的方式，吉尔几乎没有反驳我说太忙没时间带孩子们去附近的小溪。但当我看着她把孩子们塞进小货车时，我看到了一个完美的机会来实践理论。我跑到车旁，跳上前座，说：“我们走吧。”我们来到巴顿溪，除了四处走走、在水面上跳石头，看看谁能从一个大石头跳到另一个大石头而不湿身外，我们并没有做什么特别的事情。令我惊讶的是，我的情绪完全改变了。我甚至坚持要在回家的路上停下来吃汉堡和薯条（！）。

这是一个简单的例子，显然。谁不想和孩子一起玩而不是工作呢？但对于老彼得来说，这是不可能的。这个小教训，我自那以后已经实施了无数次，教会了我一件非常重要的事情：改变行为可以改变心情。你不需要等待心情好转才能改变行为。这也是为什么仅仅进行认知疗法有时会不够；如果我们的思维本身是混乱的，仅仅思考问题可能不会有所帮助。

锻炼是我整体情绪健康计划的另一个重要组成部分，尤其是我在第12章中讨论的背负行走。我发现大自然中移动，简单地享受风吹在脸上和春天新叶的气味（背上背着沉重的背包），有助于我培养瑞安·霍利迪所说的“宁静”，即在我们所面临和自己创造的各种干扰中保持冷静和专注的能力。当我的家人一起参与时，这是重要的亲密时间。当我独自一人时，背负行走成为一种正念练习，一种行走冥想。没有手机，没有音乐，没有播客。只有大自然的声音和我沉重的呼吸声。这是行动如何将我们带入更好的心理状态的另一个例子。正如迈克尔·伊斯特对我指出的，实际研究表明，暴露于大自然中的分形几何图案可以减少生理压力，并且这些效果在脑电图上有所体现。

迄今为止最重要的“策略”是我每周定期的治疗课程（与我离开PCS时每周三到四次相比）。这是不可选的。每个课程都以身体检查开始：我感觉如何？我睡得怎么样（这是个大问题）？我是否身体疼痛？我是否有冲突？然后我们会详细剖析和讨论这一周发生的事件和问题。没有任何话题微不足道。例如，如果我发现自己对一部电视节目或电影感到非常沮丧，这可能值得探索。但我们也会处理大局问题，这些问题是我首次陷入危机的原因。我通过写日记来补充我的治疗课程，这是一个我可以练习表达情绪和理解它们的地方，毫无保留。我坚信，与经过训练的治疗师进行这种工作是无可替代的。

大多数日子，即使我不自动地想要或感觉太忙，我也努力坚持我的“绿灯”行为。每天我都会犯错误，每天我都会尝试原谅自己。有些日子比其他日子好，但随着时间的推移，我取得了实质性的进步。值得注意的是，我常用的活动和行为清单可能与其他人的不同，甚至我的清单与我离开PCS后的六个月不同；DBT文献中有一句话说，寻求与自己价值观一致的愉快活动是很重要的。每个人都有不同的问题和不同的心理构造，每个人都可以找到自己独特的解决方案。DBT的技巧是可适应和灵活的，这使它们对各种人都有用。

—

如果你从我的故事中没有得到其他的东西，那就记住这一点：如果我能改变，你也能改变。所有这一切都必须始于一个简单的信念，即真正的改变是可能的。这是最重要的一步。我曾经相信自己是有史以来最可怕、最无可救药、最悲惨的混蛋，是被排泄到文明社会中的。我记得很久以来，我一直相信自己是有缺陷的，我的缺点是固有

的。不可改变的。只有当我至少考虑到也许我并不是一个怪物时，我才能开始削弱几乎摧毁了我的生活和我周围每个人的叙述。

这是关键的一步。你必须相信自己能够改变，并且你值得更好的生活。

然而，对于许多人来说，这可能是一个非常困难的步骤，原因有很多——社会对心理和情绪健康的耻辱感仍然存在，仅举一个例子。对于许多人来说，包括我自己在某个时候，承认自己有问题，承认自己需要帮助，然后采取行动是困难的，特别是如果这意味着要公开与他人谈论，或者要请假，或者要应对治疗的费用。

这是我们思维转变的一部分，如果我们要开始解决情绪健康障碍的流行病，以及伴随着药物使用、酗酒、饮食障碍、自杀和暴力的问题。我们必须让自己变得脆弱，寻求并接受帮助。

我曾经抵制寻求帮助很长一段时间。直到我面临无法承受的选择——失去我的家庭，甚至以我自己的手丧命——我才勉强同意做我早该做的事情，像我一直关注我的身体健康一样关注我的情绪健康。

当我逐渐进入康复的下一个阶段时，我开始注意到一件我从未经历过的事情：我发现存在中比在行动中更多的快乐。我生命中第一次感到，我可以成为一个好父亲。我可以成为一个好丈夫。我可以成为一个好人。毕竟，这就是生活的全部意义。也是超越生命的全部意义。

保罗·柯艾略有一句话我经常思考：“也许旅程并不是关于成为什么，”他写道。“也许它是关于放下一切不是真正你的东西，这样你才能成为最初注定要成为的人。”

结语

只有在对整个经历进行深思熟虑之后，我才真正开始理解情绪健康与长寿的关系，以及我的旅程如何重新定义了我的观念。

我曾长期坚持一种硅谷的长寿和健康方法，相信我们可以通过改造生物学来实现长寿，一直不断地改造，直到成为可以活到 120 岁的完美小人类。我过去一直追求这个目标，不断尝试新的禁食方案或睡眠设备来最大限度地延长自己的寿命。我生活中的一切都需要优化。长寿基本上是一个工程问题。至少我曾这样认为。

经过五年的时间，两次住院治疗，以及几乎失去婚姻和孩子，我改变了我的想法。在这段漫长而痛苦的旅程之后，我最终意识到，如果你的生活糟糕，长寿就毫无意义。如果你的关系糟糕，长寿也毫无意义。如果你的妻子讨厌你，那一切都无关紧要。如果你是一个糟糕的父亲，或者你被愤怒或上瘾所消耗，那一切也无关紧要。当你的葬礼来临时，你的简历也并不重要。

如果你的生活值得延长，所有这些问题都需要解决——因为整个长寿方程式中最重要的因素是为什么。我们为什么想要活得更久？为了什么？为了谁？

我对长寿的迷恋实际上是对死亡的恐惧。而拥有孩子则让我对长寿的迷恋变得更加狂热。我尽可能地逃避死亡。然而，讽刺的是，我也在逃避真正的生活。我的策略可能让我活得更久，拥有最佳的葡萄糖调节和理想的脂蛋白水平，但我的策略无疑积累了更多的遗憾。我的身体和认知健康很好，但我的情绪健康正在下降。

我最大的遗憾是，如果我更早地对此有更好的理解，尽量是在生活中更早地达到这个理解，那么我所经历的苦难和我对他人造成的痛苦就可以避免很多。最令人伤心的是，我浪费了太多时间处于冷漠、痛苦和误导之中。浪费了太多时间追求一个空洞的目标。

但随着我的康复进展，我注意到我对死亡的执念开始消失。我对长寿的追求不再像是一项严峻、绝望的任务；现在，我每天做的事情都感到欢迎、必要。我正在提升我的生活，并期待未来。我的超越生命的旅程终于有了清晰、目标和意义。

这让我想起了我亲爱的朋友里克·埃利亚斯对我说的一句话。里克曾是 2009 年 1 月美国航空公司飞机在哈德逊河紧急降落时的 155 名乘客之一。当飞机下降时，里克和大多数其他乘客都确信他们将会死亡。只有飞行员的技术和一点点运气才阻止了灾难的发生。如果飞机稍微快一点，它就会在撞击时分崩离析；如果稍微慢一点，机头就会倾斜，飞机就会沉入河中。像这样的一些微小因素决定了那架飞机上的每个人都能活下来，而不是许多人（或全部人）都会死亡。

那一天改变了 Ric 对长寿的看法，这种观点真的让我产生共鸣。所有那些时间，我一直为错误的原因而痴迷于长寿。我没有考虑到未来的长寿健康生活，而是在悲伤过去。我被过去造成的痛苦所困扰，并且这种痛苦还在继续。我想活得更久，我想，只是因为我深知我需要更多的时间来尝试把事情做对。但我只看向过去，而不是未来。

我认为人们在停止思考未来时变老了，"Ric 告诉我。"如果你想知道一个人的真实年龄，就听他们说话。如果他们谈论过去，谈论他们所做的事情，他们已经变老了。如果他们思考他们的梦想、抱负，以及他们仍然期待的事情，他们是年轻的。

祝我们在变老的同时保持年轻。

对于我的患者们。
以及对于 *Jill*、*Olivia*、*Reese* 和 *Ayrton*... 对于你们的耐心。

致谢

这本书几乎没有机会见天日。2020年初，我的书籍代理和出版商因为我未能按时交付已经延迟了一年的手稿而解雇了我，我对它没有任何兴趣，决定放弃整个项目。这份草稿在九个月内一直未被碰过，直到我的朋友迈克尔·奥维茨问我是否可以阅读它。几周后，迈克尔打电话告诉我他认为这本书有很大的潜力，需要出版。他建议我和合著者比尔·吉福德将一份经过整理的版本发送给他的朋友戴安娜·巴罗尼，她在企鹅兰登书屋工作。如果不是迈克尔坚持，为我们介绍戴安娜并与企鹅兰登书屋达成协议，这本书可能仍然只是比尔、我和少数几个人看过的一个随机的谷歌文档。我感激戴安娜能够看到那个有些破旧的手稿可能成为什么样子，更重要的是，感谢她在帮助我们实现这一目标方面的指导。

在那之前很久，如果没有比尔的帮助，这本书早就夭折了。2017年中旬，当我自己写了大约30,000字后，我的当时的出版商说我的草稿太过技术性，缺乏我作为一个人以及我自己理解长寿重要性的旅程的感觉。他们建议我找一个合著者，于是开始了一次漫长的寻找，最终找到了比尔。我读过比尔2015年写的关于雷帕霉素的故事，以及他的书《春鸡》，我有一种直觉，他是帮助我准确传达这个复杂主题并注重细微差别和细节的合适人选，同时使其可读性和可理解性更广泛的读者。正如比尔所说，他是我的翻译。在这个过程中，比尔也成了一个亲密的朋友，有时看到了我最糟糕的一面，但我也希望他看到了我最好的一面。

没有 Bob Kaplan 的帮助，我无法想象自己写出这本书。Bob 是我从2015年到2021年的研究主管，他在这本书中不仅在收集和研究各种研究方面发挥了重要作用，还对我的想法提出了质疑，迫使我在思考上更加严谨。如果这还不够，Bob 在2022年重新出山，承担起整理笔记的艰巨任务。除此之外，Bob 和 Vin Miller 还负责大部分事实核查工作，而 Rachel Harrus、Sam Lipman 和 Kathryn Birkenbach 则协助进行了一些研究工作。

这个过程中让我非常惊讶的一件事是人们在时间和专业知识上的慷慨。我向许多专家发送了手稿的许多部分以获得反馈。毫无例外，我询问的每个人都答应了。我对以下人表示无比的感激：Kellyann Niotis 和 Richard Isaacson（神经退行性疾病），Matt Walker 和 Vik Jain（睡眠），Lew Cantley 和 Keith Flaherty（癌症），

Layne Norton、David Allison 和 Kevin Bass（营养学），Steve Austad（热量限制），Nir Barzilai（百岁老人），Matt Kaeberlein 和 David Sabatini（雷帕霉素，mTOR），Tom Dayspring（动脉粥样硬化），以及 Beth Lewis，在我试图（一次又一次地）以一种有意义的方式写关于稳定性的时候给予了巨大的帮助。

这本书中我所写的很多内容都源于我与患者和播客嘉宾的互动。我的患者经历构成了这本书的基础，是原材料，他们不断提醒我需要不断学习。这就是为什么我的播客《The Drive》存在的原因：它是一个迫使我和我的团队以极快的速度学习的推动力。通过采访专家，我每周获得的知识也大大影响了你刚刚阅读的内容。

尽管我对那些在我职业生涯中给予我指导的杰出科学家和医生感到非常感激，但我对 Paul Conti 的感激之情更加深厚，因为他迫使我去寻求帮助，以及那些拯救了我的生命的治疗师们：Esther Perel、Terry Real、Lorie Teagno、Katy Powell、Andy White、Jeff English 以及整个 PCS 团队。

还有几位朋友提前阅读了本书的部分内容，并提供了很好的反馈意见：Rosie Kurmaniak、Deb 和 Hugh Jackman、David Buttaro、Jason Fried 和 Judith Barker。

也许你还不知道这一点（尽管现在可能已经知道了），但我是一个挑剔的人，所以让封面变得“完美”不容易。幸运的是，Rodrigo Corral 和他的团队能够设计出一张封面，Bill 和我都觉得它真正代表了内部的工作。他们非常耐心地应对我对这个过程的每一个细节的微观管理，没有一点怨言。

写这本书最困难的事情之一就是找到时间来完成它。Early Medical 的临床团队加班加点，让我能够连续大段时间地工作。Lacey Stenson 管理着我个人和职业生活的几乎所有方面，并付出了很大的努力使这本书成为可能。没有 Lacey，所有的计划都无法按时进行。Nick Stenson 不仅管理着我们的数字和播客内容的每一个方面，还负责整个书籍的发布战略和执行，结果比他或我预期的要复杂得多。

最后，最重要的是，我要感谢吉尔。她经历了高低起伏，从未停止支持我，即使任何一个理智的人都有理由把我甩开。你从未放开绳子。奥利维亚、里斯和艾尔顿在晚上和周末经常看到他们的爸爸坐在电脑前，反复要求我减少工作时间。现在这本书完成了，我终于可以给他们更多他们应得的东西了。

比尔·吉福德

我要感谢玛莎·麦格劳对我在这个漫长而有时艰难的项目中的善意、指导和支持。没有你，我是无法完成的。还要感谢鲍勃·卡普兰为我提供大量的研究资料，并帮助我理解许多复杂的主题。还有我的朋友斯蒂芬·达克，感谢你陪伴我散步。

注意事项

介绍

现实是：山本等人（2015 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

第一章 长期游戏

1900 年，预期寿命：金塞拉（1992 年）

[转到文本中的注释引用。](#)

在工业化世界中，我们已经将死亡率降低了三分之二：Mensah 等人（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

癌症死亡率：Siegel 等人（2021）。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 2 章。医学 3.0

“首先，不要造成伤害”：Sokol（2013）。

[转到文本中的注释引用。](#)

正如 Steven Johnson 指出：S. Johnson（2021）。

[转到文本中的注释引用。](#)

西北大学经济学家：戈登（2016 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

报告显示相对增长了 24%：曼森等人（2013 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

泰坦尼克号的无线电操作员：《纽约时报》（1985 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

第三章。目标、策略、战术

“衰老的特征”: López-Otín 等人 (2013 年)

[转到文本中的注释引用。](#)

低密度脂蛋白胆固醇不会导致癌症: Benn 等人 (2011)。

[转到文本中的注释引用。](#)

高 LDL 胆固醇与 Ference (2015) 有因果关系。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 4 章。百岁老人

“香烟、威士忌和狂野的女人们”: 泰勒 (2009)。

[转到文本中的注释引用。](#)

“我只有一个皱纹”: 斯宾塞 (2005)。

[转到文本中的注释引用。](#)

米尔德里德·鲍尔斯: 皮卡德 (2018 年)

[转到文本中的注释引用。](#)

百岁老人不再关注健康: Rajpathak 等人 (2011)。

[转到文本中的注释引用。](#)

根据人口普查局: 美国人口普查局 (2022)。

[转到文本中的注释引用。](#)

斯堪的纳维亚双胞胎研究: Hjelmborg 等人 (2006 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

成为一个百岁老人的姐妹: Sebastiani, Nussbaum 等人 (2016)。

[转到文本中的注释引用。](#)

美国人的总体死亡率: Xu (2016)。

[转到文本中的注释引用。](#)

根据 Thomas Perls 的研究: Evert 等人 (2003 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

“一把双刃剑”: Perls (2017)。

[转到文本中的注释引用。](#)

正如 Perls 及其同事所说: Hitt 等人 (1999)。

[转到文本中的注释引用。](#)

有一到两份副本： Michaelson (2014)。

[转到文本中的注释引用。](#)

2019 年的一项大型元分析： Sebastiani, Gurinovich 等人 (2019)。

[转到文本中的注释引用。](#)

FOXO3 中的三个 SNP (或变异体) Willcox 等人 (2008)。

[转到文本中的注释引用。](#)

自那时以来，还进行了其他几项研究： Revelas 等人 (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

西班牙百岁老人的遗传分析： Serna 等人 (2012)。

[转到文本中的注释引用。](#)

例如，2007 年的一项研究： Melov 等人 (2007)。

[转到文本中的注释引用。](#)

第五章。少吃点，活得更久？

最终，他和其他人发现： E.J. Brown 等人 (1994 年)； Sabatini 等人 (1994 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

它是高度“保守”的： Tatebe 和 Shiozaki (2017)。

[转到文本中的注释引用。](#)

mTOR 的工作： G.Y. Liu 和 Sabatini (2020)。

[转到文本中的注释引用。](#)

“mTOR 就像总承包商” Attia (2018a)。

[转到文本中的注释引用。](#)

“每个重要过程中的一只手指”： Attia (2018a)。

[转到文本中的注释引用。](#)

“通过推迟癌症死亡”： D.E. Harrison, Strong, Sharp 等人 (2009)。

[转到文本中的注释引用。](#)

更好的是，其他实验室： Selvarani, Mohammed 和 Richardson (2021)。

[转到文本中的注释引用。](#)

广为人知的发现：Baur 等人（2006 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

当白藜芦醇经历了以下研究：米勒等人（2011 年）；斯特朗等人（2013 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

烟酰胺核苷酸：D.E.哈里森，斯特朗，雷夫斯奈德等人（2021 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

雷帕霉素可以延长小鼠的寿命：Selvarani、Mohammed 和 Richardson（2021）。

[转到文本中的注释引用。](#)

更多现代实验已经证明：Fontana 和 Partridge（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

追溯到上世纪 30 年代的研究：McDonald 和 Ramsey（2010）。

[转到文本中的注释引用。](#)

当它感知到营养物质水平较低时：Hardie（2011）。

[转到文本中的注释引用。](#)

自噬对生命至关重要：Kourtis 和 Tavernarakis（2009）。

[转到文本中的注释引用。](#)

缺乏一个特定自噬基因的小鼠：Karsli-Uzunbas 等人（2014）。

[转到文本中的注释引用。](#)

雷帕霉素类似物依维莫司：Mannick 等人（2014 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

Kaeberlein 正在进行一项大型临床试验：Creevy 等人（2022 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

实际上似乎改善了心脏功能：Urfer 等人（2017 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

“有一件让我感到惊讶的事情”：阿蒂亚（2018b）。

[转到文本中的注释引用。](#)

2014 年的一项大型分析：Bannister 等人（2014）。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 6 章。一种疾病统治所有疾病。

他的好奇心被激发了，Zelman 招募了：Zelman（1952）。

[转到文本中的注释引用。](#)

非酒精性脂肪性肝炎，或 NASH：Ludwig 等人（1980）。

[转到文本中的注释引用。](#)

四分之一以上的人口：S.A. Harrison 等人（2021 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

美国成年男性的平均体重：Fryar 等人（2018）；Ogden 等人（2004）。

[转到文本中的注释引用。](#)

关于 ALT 肝功能值：Kwo, Cohen 和 Lim（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

即使可能还不够低：Prati 等人（2002 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

到 2025 年，NASH 和肝硬化：Fayek 等人（2016）。

[转到文本中的注释引用。](#)

根据疾病控制与预防中心（CDC）：CDC（2022b）。

[转到文本中的注释引用。](#)

如果你遇到三个人：Hirode 和 Wong（2020 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

美国人口约 90%：Araújo, Cai 和 Stevens（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

大型元分析研究：Stefan, Schick 和 Häring（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

当他手术植入脂肪组织时：Gavrilova 等人（2000 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

NAFLD 只是许多不良后果之一：Tchernof 和 Després（2013）。

[转到文本中的注释引用。](#)

亚洲血统的人：Anand 等人（2011）；Sniderman, Bhopal 等人（2007）。

[转到文本中的注释引用。](#)

Mitch Lazar 的研究: Ahima 和 Lazar (2013)。

[转到文本中的注释引用。](#)

这可能是胰岛素抵抗开始的地方: M.C. Petersen 和 Shulman (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

但胰岛素似乎是最强效的: Frayn (2019)。

[转到文本中的注释引用。](#)

希腊医生卡帕多西亚的阿雷塔乌斯: 图赫曼 (2009 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

作曲家约翰·塞巴斯蒂安·巴赫: 钻石 (2003)。

[转到文本中的注释引用。](#)

著名的糖尿病学家埃利奥特·乔斯林: 乔斯林 (1940)。

[转到文本中的注释引用。](#)

1970 年左右, 大约是我出生的时候: NIDDK (2018 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

根据 2022 年 CDC 报告: CDC (2022e)。

[转到文本中的注释引用。](#)

在 2020 年: CDC (2020)。

[转到文本中的注释引用。](#)

死亡归因于 2 型糖尿病: CDC (2020 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

我们人类有着独特的能力: R.J. Johnson, Stenvinkel 等人 (2020)。

[转到文本中的注释引用。](#)

“我们意识到果糖产生了影响”: Attia (2020c)。

[转到文本中的注释引用。](#)

约翰逊和他的团队开始调查: R.J. 约翰逊和安德鲁斯 (2015 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

不会阻止这种 ATP “支出”: R.J. Johnson, Sánchez-Lozada 等人 (2017)。

[转到文本中的注释引用。](#)

胰岛素抵抗本身与巨大的增加有关: Igwe 等人 (2015) ; Matsuzaki 等人 (2010) ; Zethelius 和 Cederholm (2015) 。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 7 章。滚动新闻

全球范围内的心脏病和中风: Heron (2021) ; 世界卫生组织 (2019) 。

[转到文本中的注释引用。](#)

估计有 2,300 人: CDC (2022c) 。

[转到文本中的注释引用。](#)

不仅仅是男性面临风险: ACS (2022a) ; Heron (2021) 。

[转到文本中的注释引用。](#)

较少的撒丁岛男性: Caselli 和 Lipsi (2006) 。

[转到文本中的注释引用。](#)

我们的血管网络同样神奇: Bautch 和 Caron (2015) 。

[转到文本中的注释引用。](#)

谦逊的鸡蛋: McNamara (2015) 。

[转到文本中的注释引用。](#)

大量摄入饱和脂肪: Mensink 和 Katan (1992) 。

[转到文本中的注释引用。](#)

我们消耗的大部分实际胆固醇: Lammert 和 Wang (2005) 。

[转到文本中的注释引用。](#)

"根本没有任何联系": Jaret (1997)。

[转到文本中的注释引用。](#)

"胆固醇不是一个令人担忧的营养物质": Dietary Guidelines Advisory Committee (2015)。

[转到文本中的注释引用。](#)

所有主要不良心血管事件的一半 Sniderman, Thanassoulis 等人 (2016) 。

[转到文本中的注释引用。](#)

动脉粥样硬化进展与逆转的图谱: Stary (2003) 。

[转到文本中的注释引用。](#)

年轻人的尸检数据: Lawson (2016)。

[转到文本中的注释引用。](#)

大约 15% 的人: Nasir 等人 (2022); Uretsky 等人 (2011)。

[转到文本中的注释引用。](#)

2021 年《JAMA 心脏病学》中的 Marston 等人 (2022 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

美国人口的 20% 至 30%: Tsimikas 等人 (2018 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一类名为 PCSK9 的药物: O'Donoghue 等人 (2019 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

"动脉粥样硬化可能不会发生" Libby (2021)。

[转到文本中的注释引用。](#)

"只报告了十三例: Orphanet (2022)"。

[转到文本中的注释引用。](#)

相反, 我们有超过一千八百万个案例: Ritchie 和 Roser (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

大量研究显示没有不良影响: Dietschy, Turley 和 Spady (1993); Ference 等 (2019); Forrester (2010); Jakubowski 等 (2021); Karagiannis 等 (2021); R. Le, Zhao 和 Hegele (2022); Libby 和 Tokgözoglu (2022); Masana 等 (2018); O'Keefe 等 (2004); Soran, Ho 和 Durrington (2018); N. Wang 等 (2020)。

[转到文本中的注释引用。](#)

低 HDL-C 是否会增加风险: Haase 等 (2012)。

[转到文本中的注释引用。](#)

提高 HDL-C 是否因果降低风险: Voight 等人 (2012 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

严重的副作用: du Souich, Roederer 和 Dufour (2017); Stroes 等 (2015)。

[转到文本中的注释引用。](#)

他汀类药物与轻微增加相关: Mach 等 (2018); C.B. Newman 等 (2019)。

[转到文本中的注释引用。](#)

肝酶的无症状升高: Jose (2016)。

[转到文本中的注释引用。](#)

2018 年《JAMA 心脏病学》论文: Thanassoulis, Sniderman 和 Pencina (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 8 章。逃逸的细胞

"这个人患有一种恶性且无法治愈的癌症": Rosenberg 和 Barr (1992)。

[转到文本中的注释引用。](#)

十年生存率几乎翻了一番: NCI (2022b)。

[转到文本中的注释引用。](#)

2017 年癌症死亡人数增加: NCI (2021 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

今年, 如果最近的趋势持续下去: NCI (2021)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一个名为 PTEN 的基因 Jamaspishvili 等人 (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

“这些是起跑线”: 波拉克 (2005 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

美国癌症研究资金仅占总资金的 5% 至 8%: Sleeman 和 Steeg (2010)。

[转到文本中的注释引用。](#)

已故作家 Christopher Hitchens: Hitchens (2014)。

[转到文本中的注释引用。](#)

癌症的两个关键特征: Hanahan 和 Weinberg (2011 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一位名叫奥托·瓦尔堡的德国生理学家: 瓦尔堡 (1924 年, 1956 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

瓦尔堡效应: Liberti 和 Locasale (2016 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

到他在 1970 年去世时: 克里斯托弗森 (2017)。

[转到文本中的注释引用。](#)

沃森回忆道： J.D.沃森（2009 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

康特利、马修·范德海登和克雷格·汤普森争论道：范德海登、康特利和汤普森（2009 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

全球范围内约占 12 至 13%： Avgerinos 等人（2019 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

2 型糖尿病也称为： Lega 等人（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

一类名为 PI3-kinases 的酶家族： Bradley（2004）； Fruman 等人（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

人类热量限制的一项研究： Mercken 等人（2013 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

所有疾病之王穆克吉 (2011)。

[转到文本中的注释引用。](#)

2018 年发表在《自然》杂志上霍普金斯等人 (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

131 名癌症患者的随机试验： de Groot 等人（2020 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

使用冰淇淋“作为蛋糕的配料”： ACS (2022c)。

[转到文本中的注释引用。](#)

在 2010 年， Rosenberg 和他的团队： Kochenderfer 等人(2010)。

[转到文本中的注释引用。](#)

《新英格兰医学杂志》最近报道了 D.T. Le 等人（2015 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

肿瘤学家的分析： Gay 和 Prasad（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

最近的一篇论文： Cavazzoni 等人（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

免疫系统可以识别： Attia（2021b）； Rosenberg（2021）。

[转到文本中的注释引用。](#)

在 80% 到 90% 之间： Atkins 等人（2000 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

和 67%： Taieb 等人（2020 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

93% 的概率： Waks 等人（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

大约 70% 的人口： Hofseth 等人（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

2020 年，约有 3,640 名美国人死亡： ACS（2022b）。

[转到文本中的注释引用。](#)

Galleri 已经验证： X. Chen 等人（2021 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 9 章 追逐记忆

APOE Reiman, Arboleda-Velasquez 等人的 e2 版本（2020 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

基因 Klotho 的某种变体 Belloy 等人(2020)。

[转到文本中的注释引用。](#)

幸运的是，这些突变非常罕见：Cacace, Sleegers 和 Van Broeckhoven(2016); Cruchaga 等人(2012); Cuyvers 和 Sleegers(2016)。

[转到文本中的注释引用。](#)

它们中的每一个都失败了： Cummings 等人（2022 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

“淀粉样蛋白和 tau 定义了这种疾病”：Kolata（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

“斑块形成和其他变化”：Blessed, Tomlinson 和 Roth（1968）。

[转到文本中的注释引用。](#)

记忆与衰老中心的研究人员：Rabinovici 等人（2019 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

2013 年对保存的组织进行的分析：穆勒、温特和格雷伯（2013 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

刘易体痴呆以及：Kaivola 等人（2022 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

“她期待着奥利弗·萨克斯”：Attia (2018c)。

[转到文本中的注释引用。](#)

“目前还不能得出明确的结论”：Daviglus 等人（2010）。

[转到文本中的注释引用。](#)

“一项为期两年的随机对照试验”：Ngandu 等人（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

另外两个大型欧洲研究：Rosenberg 等人（2020 年）；Andrieu 等人（2017 年）；van Charante 等人（2016 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

女性雌二醇迅速下降：Mosconi 等人（2018）；Rahman 等人（2020）；Ratnakumar 等人（2019）；Zhou 等人（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

新研究表明女性：Yan 等人（2022）。

[转到文本中的注释引用。](#)

然而，帕金森病也出现了：Cerri 等人（2019 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

痴呆症有一个非常长的序幕：Langa 和 Levine（2014）。

[转到文本中的注释引用。](#)

超过四千六百万人：Brookmeyer 等人（2018）。

[转到文本中的注释引用。](#)

根据 Francisco Gonzalez-Lima: Attia（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

也被称为“健康用户偏差”：Yasuno 等人（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

在他们的开创性论文中：Blessed, Tomlinson 和 Roth（1968）。

[转到文本中的注释引用。](#)

大脑是一个贪婪的器官：Raichle 和 Gusnard（2002）。

[转到文本中的注释引用。](#)

他的“呕吐袋理论”：德拉托雷（2016）。

[转到文本中的注释引用。](#)

“我们相信，现在仍然相信”：德拉托雷（2018）。

[转到文本中的注释引用。](#)

目前认为血管性痴呆是独立的：Wolters 和 Ikram（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

患有 2 型糖尿病会使您的风险增加两到三倍：Cholerton 等人（2016）。

[转到文本中的注释引用。](#)

仅有胰岛素抵抗就足够了：Neth 和 Craft（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

将胰岛素喷入受试者的鼻子中：Freiherr 等人（2013 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

一项研究发现，鼻腔内注射胰岛素：Chapman 等人（2018）。

[转到文本中的注释引用。](#)

这里的信号事件：Kerrouche 等人（2006）。

[转到文本中的注释引用。](#)

脑成像研究揭示：Reiman, Caselli 等人（1996）；Small 等人（2000）；Sperling 等人（2011）。

[转到文本中的注释引用。](#)

有趣的是，这种减少现象出现在：Kerrouche 等人（2006）。

[转到文本中的注释引用。](#)

一个拥有一份拷贝的女性：Neu 等人（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

还有一些证据：Montagne 等人（2020 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

这是原始的人类等位基因：Trumble 和 Finch（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

携带 APOE e4 的儿童：Mitter 等人（2012）；Oriá 等人（2007）。

[转到文本中的注释引用。](#)

e4 携带者的神经炎症水平较高：Kloske 和 Wilcock（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

鱼油中的 DHA：Yassine 等人（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

生酮疗法改善了一般认知能力：Grammatikopoulou 等人（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

更多的饮酒本身就是一个风险因素：Slayday 等人（2021 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

压力和焦虑相关的风险：Maeng 和 Milad（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

握力，一个很好的代理：Esteban-Cornejo 等人（2022）。

[转到文本中的注释引用。](#)

睡眠中断和睡眠质量差可能是驱动因素：C. Wang 和 Holtzman（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

研究发现听力损失：郑等人（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

P. gingivalis 也出现在 Dominy 等人（2019）的研究中。

[转到文本中的注释引用。](#)

通过 Laukkanen 等人 (2017) 减少大约 65% 的阿尔茨海默病风险。

[转到文本中的注释引用。](#)

并且 ASCVD 的风险降低了 50%：Laukkanen 等人（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

用 B 维生素降低同型半胱氨酸：A. Smith 等人（2010）。

[转到文本中的注释引用。](#)

在优化ω-3 脂肪酸时：Oulhaj 等人（2016 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

较高的维生素 D 水平：Maddock 等人（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 10 章。战术思维

“癌症，就像疯狂一样”：普罗克特（1995）。

[转到文本中的注释引用。](#)

每十二分钟一个人：NHTSA（2022a）。

[转到文本中的注释引用。](#)

大部分死亡事故发生在交叉口：NHTSA（2022b）；Attia（2020b）。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 11 章 练习

美国人口中有 77% 与你相似：Blackwell 和 Clarke (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

从零开始每周锻炼：Wen 等人 (2011)。

[转到文本中的注释引用。](#)

经常锻炼者的寿命长达十年：Reimers, Knapp 和 Reimers (2012)。

[转到文本中的注释引用。](#)

习惯性的跑步者和骑行者：Booth 和 Zwetsloot (2010)。

[转到文本中的注释引用。](#)

运动的好处开始：I.-M. Lee 和 Buchner (2008)。

[转到文本中的注释引用。](#)

美国政府的体育活动指南：HHS (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

最强大的标记：Mandsager 等人 (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

2018 年的一项研究发表在 JAMA 上，由 Mandsager 等人进行。(2018 年)

[转到文本中的注释引用。](#)

死亡的相对风险比吸烟更高：Mandsager 等人。(2018 年)

[转到文本中的注释引用。](#)

在 VO₂ 的最低四分位数中的某人：Mandsager 等人 (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一项更大且更近期的研究：Kokkinos 等人 (2022 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

“心肺健康与逆相关”：Mandsager 等人 (2018 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

十年观察研究：李等人 (2018 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

至少有一项研究表明：Artero 等人 (2011 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

运动研究与药物研究的并列比较：Naci 和 Ioannidis (2015 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

耐力运动，如跑步或骑自行车：Seifert 等人（2010 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

运动有助于保持大脑血管健康：Barnes 和 Corkery（2018）。

[转到文本中的注释引用。](#)

纵向和横向研究：Westerterp 等人（2021）。

[转到文本中的注释引用。](#)

一项智利研究：Bunout 等人（2011 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

在你的外骨骼上有更多的肌肉质量：Jones 等人（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

与跌倒风险较低相关：Van Ancum 等人（2018）。

[转到文本中的注释引用。](#)

八十万名老年人住院：CDC（2021 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

肌肉萎缩和肌肉消瘦：H.-S. Lin 等人（2016）。

[转到文本中的注释引用。](#)

最近对英国老年人的研究：Veronese 等人（2022）。

[转到文本中的注释引用。](#)

肥胖的受试者：Nicklas 等人（2015 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

或者从癌症治疗中康复：K.L. Campbell 等人（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

即使已经年迈和虚弱的人：Zhang 等人（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

您的肌肉力量会下降：Danneskiold-Samsøe 等人（2009）；Hughes 等人（2001）；Lindle 等人（1997）。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 2 区是五个强度级别之一：Allen 和 Coggan (2010)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一个迷人的研究：San-Millán 和 Brooks (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一种称为线粒体生物发生的过程：Lemasters (2005)。

[转到文本中的注释引用。](#)

为什么第二区域是如此强大的中介者：川田和石井 (2005 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

葡萄糖摄取增加了一百倍：Richter (2021)。

[转到文本中的注释引用。](#)

运动还激活其他途径：McMillin 等人 (2017)。

[转到文本中的注释引用。](#)

区域 2 的一个附带好处：Seifert 等人 (2010)。

[转到文本中的注释引用。](#)

这个峰值有氧能力的测量方法：Mandsager 等人 (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

研究表明，您的最大呼气量 ($\text{VO}_2 \text{ max}$) 会下降：C.-H. Kim 等人 (2016)。

[转到文本中的注释引用。](#)

它开始威胁你的能力：Shephard (2009)。

[转到文本中的注释引用。](#)

训练有素的八旬耐力运动员：Trappe 等人 (2013)。

[转到文本中的注释引用。](#)

提高您的最大呼吸氧量 ($\text{VO}_2 \text{ max}$)：Shephard (2009)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一项研究发现：Shephard 等人 (2009 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

比你年轻几十岁的人的健康状况：Booth 和 Zwetsloot (2010)；Mandsager 等人 (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

Robert Marchand：Billat 等人 (2017)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一个八十岁的男人: Lexell (1995)。

[转到文本中的注释引用。](#)

十二名健康志愿者的研究: Kortebain 等人 (2007)。

[转到文本中的注释引用。](#)

这种肌肉流失被称为肌肉萎缩: T.N. Kim 和 Choi (2013)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一个更广泛的临床状况称为脆弱性: Xue (2011)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一项研究观察了 62 名虚弱的老年人: Tieland, Dirks 等人 (2012)。

[转到文本中的注释引用。](#)

“携带塑造了我们的物种”: Easter (2021)。

[转到文本中的注释引用。](#)

许多研究表明握力强度: Bohannon (2019); Hamer 和 O'Donovan (2017); Y. Kim 等人 (2018); A.B. Newman 等人 (2006)。

[转到文本中的注释引用。](#)

肌肉萎缩的共识定义: Cruz-Jentoft 等人 (2019)。

[转到文本中的注释引用。](#)

1985 年, 年龄在二十至二十四岁的男性: Fain 和 Weatherford (2016)。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 13 章 稳定的福音

流行病学研究告诉我们: Lieberman 等人 (2021 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

根据 CDC: Dahlhamer (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

背痛, 特别是: Shmagel 等人 (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

它是残疾的主要原因: Gaskin 和 Richard (2012)。

[转到文本中的注释引用。](#)

大学生运动员的研究：Boneti Moreira 等人（2014 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

DNS 背后的理论：Frank, Kobesova 和 Kolar（2013）。

[转到文本中的注释引用。](#)

"DNS 美妙地融合了"：Attia（2021a）。

[转到文本中的注释引用。](#)

十秒钟是一个可敬的时间：Araujo 等人（2022 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

"tech neck"：Tanweer (2021).

[转到文本中的注释引用。](#)

第 14 章。营养 3.0

理查德·费曼被问到：Dye（1988）。

[转到文本中的注释引用。](#)

吃一盎司坚果：Naghshi 等人（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

每天吃十二颗榛子：Bao 等人（2013 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

饮用健怡可乐和腹部脂肪：Azad 等人（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

奥斯汀·布拉德福德·希尔：希尔（1965）。

[转到文本中的注释引用。](#)

一项非常广为人知的 2017 年研究：Schwingshackl, Schwedhelm 等人（2018 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

吸烟者：Pesch 等人（2012）；Proctor（2001）；Sasco, Secretan 和 Straif（2004）；Youlden, Cramb 和 Baade（2008）。

[转到文本中的注释引用。](#)

食物非常复杂：Ioannidis（2018）；Moco 等人（2006）；Ninonuevo 等人（2006）；Wishart 等人（2007）。

[转到文本中的注释引用。](#)

"营养流行病学是一个丑闻": Crowe (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

大卫·艾利森进行了一项优雅的实验: Ejima 等人 (2016)。

[转到文本中的注释引用。](#)

受健康用户偏见影响: Naimi 等人 (2017)。

[转到文本中的注释引用。](#)

最近在 JAMA Bidder 等人的研究中。

[转到文本中的注释引用。](#)

现在想象一下, 试图确保: WHI (无日期)。

[转到文本中的注释引用。](#)

最终, 尽管所有这些努力: Howard 等人 (2006 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

按数字计算, 坚果或橄榄油的“地中海”饮食: Estruch 等人 (2013 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

PREDIMED 数据的事后分析: Martínez-Lapiscina 等人 (2013 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 15 章。将营养生物化学应用于实践中。

《Science Colman *et al.* (2009)》中发表的一项研究。

[转到文本中的注释引用。](#)

“节食的猴子为延长寿命带来希望”: Wade (2009)。

[转到文本中的注释引用。](#)

2012 年 8 月, 另一项猴子研究: Mattison 等人 (2012 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

"严格节食不能延长寿命": Kolata (2012)。

[转到文本中的注释引用。](#)

"大量植物, 大量淀粉": Cordain, Miller 等 (2000)。

[转到文本中的注释引用。](#)

代谢非常健康: Cordain, Eaton 等人 (2002); Pontzer 等人 (2018)。

[转到文本中的注释引用。](#)

碳水化合物限制如此有效的一个原因：Gibson 等人（2015）；Nymo 等人（2017）；Phinney 和 Volek（2018）；Sumithran 等人（2013）。

[转到文本中的注释引用。](#)

成为拉丁裔的意味着：Oliveira, Cotrim 和 Arrese（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

慢性饮酒与强烈相关性：彭等人（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

主要通过对睡眠的负面影响而传播：C. Wang 和 Holtzman（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

多个广为人知的研究：Hines 和 Rimm（2001）；Suzuki 等人（2009）。

[转到文本中的注释引用。](#)

JAMA Biddinger 等人（2022 年）中的孟德尔随机化研究。

[转到文本中的注释引用。](#)

但也有证据表明：Hanefeld 等人（1999 年）；Kawano 等人（1999 年）；H.-J. Lin 等人（2009 年）；Standl, Schnell 和 Ceriello（2011 年）；Watanabe 等人（2011 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

一项 2011 年的研究涉及两万人：Pfister 等人（2011 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

2019 年的另一项研究：Echouffo-Tcheugui 等人（2019 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

富含蛋白质和脂肪的食物 Franz (1997)。

[转到文本中的注释引用。](#)

多项研究发现：W. Campbell 等人 (2001)。

[转到文本中的注释引用。](#)

老年人消耗推荐蛋白质摄入量 (0.8 g/kg/day): Wu (2016)。

[转到文本中的注释引用。](#)

每天每磅体重一克：Baum、Kim 和 Wolfe（2016）。

[转到文本中的注释引用。](#)

实现这一目标的理想方式：Schoenfeld 和 Aragon（2018）。

[转到文本中的注释引用。](#)

老年人可能需要更多的蛋白质： Baum, Kim 和 Wolfe (2016)。

[转到文本中的注释引用。](#)

健康老龄化和身体组成研究：休斯顿等人（2008 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

适度增加蛋白质摄入量：罗泽特等人（2010 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

添加 30 克牛奶蛋白质： Tieland, van de Rest 等人（2012 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

给老年人补充剂： Børsheim 等人（2009）。

[转到文本中的注释引用。](#)

另一项关于 2 型糖尿病男性的研究： Nuttall 和 Gannon (2006)。

[转到文本中的注释引用。](#)

膳食脂肪还倾向于让人感到更饱腹： Boden 等人（2005）； Holt 等人（1995）； Samra（2010）。

[转到文本中的注释引用。](#)

大豆油的人均消费量： Blasbalg 等人（2011）。

[转到文本中的注释引用。](#)

这个主题的最全面的评论： Abdelhamid 等人（2018）。

[转到文本中的注释引用。](#)

更近期的出版物： Hooper 等人（2020 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

最近的另一篇评论： Schwingshackl, Zähringer 等人（2021）。

[转到文本中的注释引用。](#)

长时间禁食： Vendelbo 等人（2014）。

[转到文本中的注释引用。](#)

营养不足加速自噬： Bagherniya 等人（2018）。

[转到文本中的注释引用。](#)

并且它激活了 FOXO Gross, van den Heuvel 和 Birnbaum (2008)。

[转到文本中的注释引用。](#)

限制时间的小鼠体重增加较少：Hatori 等人（2012）。

[转到文本中的注释引用。](#)

一只小鼠的十六小时禁食：Jensen 等人（2013）。

[转到文本中的注释引用。](#)

2020 年由 Ethan Weiss 进行的临床试验：Lowe 等人（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

两项类似的研究也发现了最小的益处：Jamshed 等人（2019）；D. Liu 等人（2022）。

[转到文本中的注释引用。](#)

主题确实可以在隔日禁食饮食中减肥：Varady 和 Gabel（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

一项小而有启示性的研究：Templeman 等人（2021）。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 16 章。觉醒。

我们现在知道，即使是一个不眠之夜：Dawson 和 Reid（1997）；Lamond 和 Dawson（1999）。

[转到文本中的注释引用。](#)

缺乏睡眠的医务人员：Mansukhani 等（2012）；Tang 等（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

睡眠不好会显著增加一个人的倾向性：Iftikhar 等人（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

直到包括 2 型糖尿病：Shan 等人（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

扰乱身体的激素平衡：Leproult 和 Van Cauter（2010）；Reutrakul 和 Van Cauter（2018）；de Zambotti，Colrain 和 Baker（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

良好的睡眠，不仅仅是数量方面：Goldstein 和 Walker（2014）；Killgore（2013）；Krause 等人（2017）；Kuna 等人（2012）；Motomura 等人（2013）；Prather，Bogdan 和 Hariri（2013）；Rupp，Wesensten 和 Balkin（2012）；Van Dongen，Maislin 等人（2003）；Van Dongen，Baynard 等人（2004）；Yoo 等人（2007）。

[转到文本中的注释引用。](#)

它甚至可以自我清洁：Reddy 和 van der Werf（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

睡眠良好对保护我们的认知至关重要：C. Wang 和 Holtzman（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

"[睡眠的] 毁灭": 沃克（2017 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

每种动物都会进行某种形式的睡眠：Cirelli 和 Tononi（2008）。

[转到文本中的注释引用。](#)

在黑暗的洞穴中进行的研究：Zuccarelli 等人（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

即使是一晚上的糟糕睡眠：Cullen 等人（2019）；Fullagar 等人（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

甚至我们的出汗能力也受到了影响：Dewasmes 等人（1993）；Kolka 和 Stephenson（1988）；Sawka, Gonzalez 和 Pandolf（1984）。

[转到文本中的注释引用。](#)

2014 年的观察性研究：Milewski 等人（2014）。

[转到文本中的注释引用。](#)

在一项研究中，斯坦福大学篮球运动员：Mah 等人（2011 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

勒布朗·詹姆斯将睡眠视为关键因素：费里斯（2018）。

[转到文本中的注释引用。](#)

专业司机的反应时间明显较差：杰克逊等人（2013）。

[转到文本中的注释引用。](#)

但是 AAA 进行的一项调查：AAA 基金会（2016 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

睡眠不足的人群：Hafner 等人（2017）；Killgore（2013）；Krause 等人（2017）；J. Lim 和 Dinges（2008）；Van Dongen, Maislin 等人（2003）。

[转到文本中的注释引用。](#)

睡眠不足的人群：Oyetakin-White 等人（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

睡眠研究员伊芙·范考特：布鲁萨德、埃尔曼等人（2012 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

不少于九个不同的研究：Broussard, Ehrmann 等人（2012）；Broussard, Chapotot 等人（2015）；Buxton 等人（2010）；Leproult, Holmbäck 和 Van Cauter（2014）；Nedeltcheva 等人（2009）；Rao 等人（2015）；Spiegel, Leproult 和 Van Cauter（1999）；Stamatakis 和 Punjabi（2010）；Tasali 等人（2008）。

[转到文本中的注释引用。](#)

多个大型荟萃分析：Iftikhar 等人（2015）；Itani 等人（2017）；Shan 等人（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

发现了类似的风险关联：Itani 等人（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

它还会导致葡萄糖释放：Kuo 等人（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

Eve van Cauter 小组的研究：Spiegel, Tasali 等人（2004）；Spiegel, Leproult, L'hermite-Balériaux 等人（2004）。

[转到文本中的注释引用。](#)

van Cauter 小组的后续研究：Bosy-Westphal 等人（2008）；Brondel 等人（2010）；Broussard, Kilkus 等人（2016）；Calvin 等人（2013）；Spaeth, Dinges 和 Goel（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

两个大型的元分析研究：Itani 等人（2017）；Yin 等人（2017）。

[转到文本中的注释引用。](#)

但有一项特别有趣的研究：Dashti 等人（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

MR 数据证实了观察结果：Daghlas 等人（2019）。

[转到文本中的注释引用。](#)

慢性睡眠不良作为一种强大的潜在原因，C. Wang 和 Holtzman（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

我们的睡眠分为一系列明确定义的阶段：Lendner 等人（2020）。

[转到文本中的注释引用。](#)

大脑清除其缓存：Diekelmann 和 Born（2010）；Wilson 和 McNaughton（1994）。

[转到文本中的注释引用。](#)

研究人员观察到: Walker (2009)。

[转到文本中的注释引用。](#)

当我们年轻时: A.K. Patel, Reddy 和 Araujo (2022)。

[转到文本中的注释引用。](#)

REM 睡眠特别有帮助: C. Smith 和 Lapp (1991); Stickgold 等人 (2000)。

[转到文本中的注释引用。](#)

另一个非常重要的功能: van der Helm 和 Walker (2009); Hutchison 和 Rathore (2015)。

[转到文本中的注释引用。](#)

战斗退伍军人的研究: Repantis 等人 (2020)。

[转到文本中的注释引用。](#)

或许最有趣的是: Goldstein-Piekarski 等人 (2015 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

足够进入 REM: Rasking 等人 (2007)。

[转到文本中的注释引用。](#)

作为社交动物: 山崎等人 (2020)。

[转到文本中的注释引用。](#)

几年前, 罗切斯特的研究人员: Iliff 等人 (2013 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

淀粉样蛋白 β 和 tau, 这两种蛋白质: Lucey, McCullough 等人 (2019)。

[转到文本中的注释引用。](#)

更广泛的研究发现: Branger 等人 (2016); B. Brown 等人 (2016); Ju 等人 (2013); Spira 等人 (2013); Sprecher 等人 (2015)。

[转到文本中的注释引用。](#)

这可能会变成一个恶性循环: C. Wang 和 Holtzman (2020)。

[转到文本中的注释引用。](#)

同时, 高达一半的人群受到影响: Emamian 等人 (2016)。

[转到文本中的注释引用。](#)

失眠影响 30%至 50%的人群: Benito-León 等人 (2009); Jack 等人 (2013); A.S.P. Lim, Kowgier 等人 (2013); A.S.P. Lim, Yu 等人 (2013); Lobo 等人 (2008); Osorio 等人

(2011)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一项研究发现睡眠质量差：Potvin 等人（2012 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

同时，更好的睡眠质量：A.S.P. Lim, Kowgier 等人（2013）；A.S.P. Lim, Yu 等人（2013）。

[转到文本中的注释引用。](#)

成功治疗睡眠障碍：Ancoli-Israel 等人（2008）；Moraes 等人（2006）。

[转到文本中的注释引用。](#)

更多研究要点：Winer 等人（2019 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

第一款真正的畅销安眠药：索尔（2006 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

目前，美国的睡眠药市场：Business Wire（2021 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

一项研究发现，安定：Arbon、Knurowska 和 Dijk（2015）。

[转到文本中的注释引用。](#)

一种新型的睡眠药物：Herring 等人（2016）。

[转到文本中的注释引用。](#)

Quviviq (daridorexant) : Ziemichód 等人（2022）。

[转到文本中的注释引用。](#)

然后还有一些较旧的苯二氮䓬类药物：Picton、Marino 和 Nealy（2018 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

尤其是如果它还改善了睡眠结构：郑等人（2022 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

但要记住：Shahid 等人（2011 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

研究发现，一些个体：Kalmbach 等人（2017 年）。

[转到文本中的注释引用。](#)

不仅非自然照明： Hardeland (2013)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一项大规模调查： Gradisar 等人 (2013)。

[转到文本中的注释引用。](#)

根据 Michael Gradisar 的研究： Gradisar 等人 (2013 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

硬汉、弗兰克斯和威斯登 (2020 年) 的一个重要事件之一。

[转到文本中的注释引用。](#)

这是违反直觉的： 埃布拉欣等人 (2013 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

更令人担忧的是发现： C. Smith 和 Smith (2003)。

[转到文本中的注释引用。](#)

大多数人认为咖啡因是一种兴奋剂： Urry 和 Landolt (2015)。

[转到文本中的注释引用。](#)

但咖啡因的半衰期： IOM (2001)。

[转到文本中的注释引用。](#)

这就是为什么主要技术之一： Maurer 等人 (2021 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

帮助培养的另一种方式： Dworak 等人 (2007)； Youngstedt 等人 (2000)。

[转到文本中的注释引用。](#)

减少的另一种方式： D. Kim 等人 (2022)。

[转到文本中的注释引用。](#)

第 17 章。正在进行中的工作

另一种非常直接的方式： CDC (2022f)。

[转到文本中的注释引用。](#)

一个名叫肯·鲍德温的男人： 朋友 (2003 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

这并不令人惊讶： Spillane 等人 (2020)。

[转到文本中的注释引用。](#)

CDC 估计: Strobe (2021)。

[转到文本中的注释引用。](#)

这些“意外”的过量剂量: CDC (2022a)。

[转到文本中的注释引用。](#)

他们是慢动作的自杀: Case 等人 (2015)。

[转到文本中的注释引用。](#)

死亡的这个类别: CDC (2022d)。

[转到文本中的注释引用。](#)

中年白人男性和女性, 特别是: Case 和 Deaton (2015 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

调查显示, 美国老年人: 利文斯顿 (2019)。

[转到文本中的注释引用。](#)

Terrence Real 的书: Real (1998)。

[转到文本中的注释引用。](#)

正如大卫·福斯特·华莱士解释的那样: 华莱士 (2009 年)。

[转到文本中的注释引用。](#)

"履历美德": 布鲁克斯 (2016)。

[转到文本中的注释引用。](#)

"当似乎没有什么能帮助时": 里斯 (1901)。

[转到文本中的注释引用。](#)

临床试验发现其有效: Asarnow 等人 (2021); Linehan 等人 (2006)。

[转到文本中的注释引用。](#)

暴露于分形几何图案: Hagerhall (2008)。

[转到文本中的注释引用。](#)

披露

对于我所有披露的最新列表, 请参阅 <https://peterattiamd.com/about/> 中的“披露”标题下的内容。

参考文献

AAA 基金会。 (2016). 2015 年交通安全文化指数。 <https://aaafoundation.org/2015-traffic-safety-culture-index/>.

Abbasi, F., Chu, J.W., Lamendola, C., McLaughlin, T., Hayden, J., Reaven, G.M., 和 Reaven, P.D. (2004)。在与脂联素的关系中区分肥胖和胰岛素抵抗。糖尿病 53, 585–590。<https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.585>。

Abdelhamid, A.S., Martin, N., Bridges, C., Brainard, J.S., Wang, X., Brown, T.J., Hanson, S., Jimoh O.F., Ajabnoor S.M., Deane K.H.O., 等 (2018)。多不饱和脂肪酸用于心血管疾病的一级和二级预防。Cochrane Database Syst. Rev. 11, CD012345。
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012345.pub3>。

ACS (美国癌症协会)。 (2022a)。乳腺癌统计数据|乳腺癌有多常见？最后修订日期为 1 月 12 日。<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>。

———。 (2022b)。结直肠癌事实和数据，2022-2022。<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2020-2022.pdf>。

———。 (2022c)。治疗期间饮食。3 月 16 日。<https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/coping/nutrition/once-treatment-starts.html>。

ACSM (2017)。ACSM 运动测试和处方指南。费城: Lippincott Williams and Wilkins。

Ahima, R.S. 和 Lazar, M.A. (2013)。肥胖的健康风险-更好的度量标准是必要的。科学 341, 856-858。<https://doi.org/10.1126/science.1241244>。

Alghamdi, B.S. (2018)。褪黑激素在神经系统疾病中的神经保护作用。神经科学研究 96, 1136-1149。<https://doi.org/10.1002/jnr.24220>。

Allen, H. 和 Coggan, A. (2010)。使用功率计进行训练和比赛。科罗拉多州博尔德: VeloPress。

Anand, S.S., Tarnopolsky, M.A., Rashid, S., Schulze, K.M., Desai, D., Mente, A., Rao, S., Yusuf, S., Gerstein, H.C., and Sharma, A.M. (2011). 南亚人的脂肪细胞肥大、脂肪肝和代谢风险因素：南亚人健康和风险的分子研究 (mol-SHARE)。PLOS ONE 6, e22112.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022112>.

Ancoli-Israel, S., Palmer, B.W., Cooke, J.R., Corey-Bloom, J., Fiorentino, L., Natarajan, L., Liu, L., Ayalon, L., He, F., and Loredo, J.S. (2008). 治疗阿尔茨海默病中阻塞性睡眠呼吸暂停的认知效果：一项随机对照研究。J. Am. Geriatr. Soc. 56, 2076–2081. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01934.x>.

Andersson, C., Blennow, K., Almkvist, O., Andreasen, N., Engfeldt, P., Johansson, S.-E., Lindau, M., and Eriksdotter-Jönsson, M. (2008). 认知下降和痴呆进展期间脑脊液磷酸化 tau 水平的增加。 *Neurobiol. Aging* 29, 1466–1473. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.027>.

Andreasen, N., Hesse, C., Davidsson, P., Minthon, L., Wallin, A., Winblad, B., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., and Blennow, K. (1999). 阿尔茨海默病的脑脊液 β -淀粉样蛋白(1-42): 早发性和晚发性阿尔茨海默病之间的差异及疾病过程中的稳定性。 *神经病学档案*。 56, 673–680. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.6.673>.

Andreasen, N., Vanmechelen, E., Van de Voorde, A., Davidsson, P., Hesse, C., Tarvonen, S., Räihä, I., Sourander, L., Winblad, B., and Blennow, K. (1998). 脑脊液 tau 蛋白作为阿尔茨海默病的生化标志物: 一项基于社区的随访研究。 *神经病学神经外科学杂志*。 64, 298–305. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.3.298>.

Andrieu, S., Guyonnet, S., Coley, N., Cantet, C., Bonnefoy, M., Bordes, S. (2017). 长期补充 ω -3 多不饱和脂肪酸是否伴随多领域干预对具有记忆投诉的老年人认知功能的影响(MAPT): 一项随机安慰剂对照试验。 *柳叶刀*。 16, 377–389. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30040-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30040-6).

Araujo, C.G., de Souza e Silva, C.G., Laukkanen, J.A., Singh, M.F., Kunutsor, S.K., Myers, J., Franca, J.F., and Castro, C.L. (2022). 成功的 10 秒单腿站立表现预测中年和老年人的生存。 *Br. J. Sports Med.* 56, 975–980. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-105360>.

Araújo, J., Cai, J., and Stevens, J. (2019). 美国成年人中最佳代谢健康的患病率: 2009 年至 2016 年国家健康和营养调查。 *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 17, 46–52. <https://doi.org/10.1089/met.2018.0105>.

Arbon, E.L., Knurowska, M., and Dijk, D.-J. (2015). 延长释放褪黑激素、安定和唑吡坦对健康人睡眠期间慢波活动的随机临床试验。 *J. Psychopharmacol.* 29, 764–776. <https://doi.org/10.1177/0269881115581963>.

Artero, E.G., Lee, D.C., Ruiz, J.R. (2011). 高血压男性肌肉力量与全因死亡率的前瞻性研究. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57(18), 1831–1837. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.12.025>.

Asarnow, J.R., Berk, M.S., Bedics, J., Adrian, M., Gallop, R., Cohen, J., Korslund, K., Hughes, J., Avina, C., Linehan, M.M., et al. (2021). 自杀自伤青少年的辩证行为疗法: 情绪调节、机制和中介因素. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 60, 1105–1115.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.01.016>.

Atkins, M.B., Kunkel, L., Sznol, M., and Rosenberg, S.A. (2000). 间变性黑色素瘤患者的高剂量重组白细胞介素-2 治疗: 长期生存更新. *Cancer J. Sci. Am.* 6, Suppl 1, S11–14.

Attia, P. (2018a). #09—David Sabatini, M.D., Ph.D.: 雷帕霉素和 mTOR 的发现——衰老和长寿的纽带? *The Drive* (播客), 第 9 集, 8 月 13 日。 <https://peterattiamd.com/davidsabatini/>.

_____. (2018b). #10—Matt Kaeberlein, Ph.D.: 雷帕霉素和狗——人类最好的朋友? 活得更久、更健康, 逆转衰老和与年龄相关的疾病。 *The Drive* (播客), 第 10 集, 8 月 20 日。 <https://peterattiamd.com/mattkaeberlein/>.

———. (2018c). #18—Richard Isaacson, M.D.: 阿尔茨海默病的预防。The Drive (播客), 第 18 集, 10 月 1 日。<https://peterattiamd.com/richardisaacson/>.

———。 (2019)。 #38-弗朗西斯科·冈萨雷斯-利马, 博士: 推进阿尔茨海默病的治疗和预防: AD 实际上是一种血管和代谢性疾病吗? The Drive (播客), 第 38 集, 1 月 28 日。<https://peterattiamd.com/franciscogonzalezlima/>.

———。 (2020a)。结直肠癌筛查。peterattiamd.com (博客), 9 月 27 日。<https://peterattiamd.com/colorectal-cancer-screening/>.

———。 (2020b)。道路上的杀手: 降低您在汽车事故中的风险。peterattiamd.com (博客), 2 月 9 日。<https://peterattiamd.com/the-killers-on-the-road-reducing-your-risk-of-automotive-death/>.

———。 (2020c)。Rick Johnson, M.D.: 果糖的代谢效应。The Drive (播客), 第 87 集, 1 月 6 日。<https://peterattiamd.com/rickjohnson/>.

———。 (2021a)。Michael Rintala, D.C.: 动态神经肌肉稳定性 (DNS) 原理。The Drive (播客), 第 152 集, 3 月 8 日。<https://peterattiamd.com/michaelrintala/>.

———。 (2021b)。Steven Rosenberg, M.D., Ph.D.: 癌症免疫治疗的发展及其治疗晚期癌症的希望。The Drive (播客), 第 177 集, 9 月 27 日。

Avgerinos, K.I., Spyrou, N., Mantzoros, C.S. 和 Dalamaga, M. (2019)。肥胖和癌症风险: 新兴的生物学机制和观点。代谢 91, 121-135。<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>.

Azad, M.B., Abou-Setta, A.M., Chauhan, B.F., Rabbani, R., Lys, J., Copstein, L., Mann, A., Jeyaraman, M.M., Reid, A.E., Fiander, M. 等 (2017)。非营养性甜味剂和心脑血管健康: 随机对照试验和前瞻性队列研究的系统评价和荟萃分析。CMAJ 189, E929-E939。<https://doi.org/10.1503/cmaj.161390>.

Bagherniya, M., Butler, A.E., Barreto, G.E. 和 Sahebkar, A. (2018)。禁食或限制卡路里对自噬诱导的影响: 文献综述。老化研究评论 47, 183-197。<https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.08.004>.

Bannister, C.A., Holden, S.E., Jenkins-Jones, S., Morgan, C.L., Halcox, J.P., Schernthaner, G., Mukherjee, J., and Currie, C.J. (2014). 2 型糖尿病患者能比没有糖尿病的人活得更久吗? 与使用二甲双胍或磺脲类单药治疗的人以及非糖尿病对照组的死亡率比较。糖尿病肥胖症 16, 1165–1173. <https://doi.org/10.1111/dom.12354>.

Bao, Y., Han, J., Hu, F.B., Giovannucci, E.L., Stampfer, M.J., Willett, W.C., and Fuchs, C.S. (2013). 坚果摄入与总体和特定原因的死亡率相关性。新英格兰医学杂志 369, 2001–2011.<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307352>.

Barnes, J.N., and Corkery, A.T. (2018). 运动改善血管功能, 但这是否能转化到大脑? 大脑可塑性 4, 65–79. <https://doi.org/10.3233/BPL-180075>.

Baum, J.I., Kim, I.-Y., and Wolfe, R.R. (2016). 蛋白质摄入与老年人: 摄入水平的最佳选择是什么? 营养物质 8, 359. <https://doi.org/10.3390/nu8060359>.

Baur, J.A., Pearson, K.J., Price, N.L., Jamieson, H.A., Lerin, C., Kalra, A., Prabhu, V.V., Allard, J.S., Lopez-Lluch, G., Lewis, K., 等人 (2006). 白藜芦醇改善高热量饮食下小鼠的健康和生存。自然 444, 337–342. <https://doi.org/10.1038/nature05354>.

Bautch, V.L., 和 Caron, K.M. (2015). 血管和淋巴管的形成。Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 7, a008268. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008268>.

贝克特, L.A., 哈维, D.J., 甘斯特, A., 多诺休, M., 科纳克, J., 张, H., 郭, J.H., 和阿尔茨海默病神经影像学倡议 (2010)。阿尔茨海默病神经影像学倡议: 生物标志物和临床结果的年度变化。老年痴呆症。6, 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.03.002>.

贝洛伊, M.E., 纳波利奥尼, V., 韩, S.S., 勒古恩, Y., 和格雷西乌斯, M.D. (2020)。Klotho-VS 杂合性与携带 APOE4 的阿尔茨海默病风险的关联。JAMA Neurol. 77, 849–862. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0414>.

贝尼托-莱昂, J., 贝尔梅霍-帕雷哈, F., 维加, S., 和路易斯, E.D. (2009)。每日总睡眠时间与痴呆风险: 一项前瞻性人群研究。欧洲神经学杂志。16, 990–997. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02618.x>.

Benn, M., Tybjærg-Hansen, A., Stender, S., Frikkie-Schmidt, R., and Nordestgaard, B.G. (2011). 低密度脂蛋白胆固醇与癌症风险的 Mendelian 随机化研究. J. Natl. Cancer Inst. 103, 508–519. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr008>.

Biddinger, K.J., Emdin, C.A., Haas, M.E., Wang, M., Hindy, G., Ellinor, P.T., Kathiresan, S., Khera, A.V., and Aragam, K.G. (2022). 习惯性饮酒与心血管疾病风险的关联. JAMA Netw. Open 5, e223849. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.3849>.

Billat, V., Dhonneur, G., Mille-Hamard, L., Le Moyec, L., Momken, I., Launay, T., Koralsztein, J.P., and Besse, S. (2017). 生理学案例研究: 百岁自行车手的最大氧耗和表现. J. Appl. Physiol. 122, 430–434. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00569.2016>.

Blackwell, D.L. 和 Clarke, T.C. (2018)。在 18-64 岁成年人中通过休闲时间体育活动满足 2008 年联邦指南中有氧和肌肉强化活动的州际差异: 2010-2015 年美国。Natl. Health Stat. Rep. 112 (6 月), 1-22.

Blasbalg, T.L., Hibbeln, J.R., Ramsden, C.E., Majchrzak, S.F. 和 Rawlings, R.R. (2011)。20 世纪美国奥美加-3 和奥美加-6 脂肪酸消费的变化。Am. J. Clin. Nutr. 93, 950-962. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.006643>.

Blessed, G., Tomlinson, B.E. 和 Roth, M. (1968)。老年人脑灰质中痴呆和老年变化的定量测量之间的关联。Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 114, 797-811. <https://doi.org/10.1192/bjp.114.512.797>.

Boden, G., Sargrad, K., Homko, C., Mozzoli, M., and Stein, T.P. (2005). 低碳水化合物饮食对肥胖型 2 型糖尿病患者的食欲、血糖水平和胰岛素抵抗的影响。Ann. Intern. Med. 142, 403–411. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00006>.

Bohannon, R.W. (2019). 握力: 老年人不可或缺的生物标志物。Clin. Interv. Aging 14, 1681–1691. <https://doi.org/10.2147/CIA.S194543>.

Boneti Moreira, N., Vagetti, G.C., de Oliveira, V., and de Campos, W. (2014). 运动员受伤与生活质量的关联：1980-2013 年的系统综述。Apunts Sports Med. 49, 123–138.

Booth, F.W. 和 Zwetsloot, K.A. (2010)。关于基因、不活动和衰老的基本概念。Scand. J. Med. Sci. Sports 20, 1-4。 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.00972.x>.

Børsholm, E., Bui, Q.-U.T., Tissier, S., Cree, M.G., Rønse, O., Morio, B., Ferrando, A.A., Kobayashi, H., Newcomer, B.R. 和 Wolfe, R.R. (2009)。氨基酸补充剂降低老年人的血浆和肝脏甘油三酯。Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif. 25, 281-288。
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.09.001>.

Bosy-Westphal, A., Hinrichs, S., Jauch-Chara, K., Hitze, B., Later, W., Wilms, B., Settler, U., Peters, A., Kiosz, D. 和 Müller, M.J. (2008)。部分睡眠剥夺对健康女性的能量平衡和胰岛素敏感性的影响。Obes. Facts 1, 266-273。 <https://doi.org/10.1159/000158874>.

Bouwman, F.H., van der Flier, W.M., Schoonenboom, N.S.M., van Elk, E.J., Kok, A., Rijmen, F., Blankenstein, M.A., 和 Scheltens, P. (2007)。记忆诊所患者脑脊液生物标志物的纵向变化。神经学 69, 1006–1011。 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271375.37131.04>.

Bradley, D. (2004)。Lewis C. Cantley 的传记。国家科学院学报 101, 3327–3328。
<https://doi.org/10.1073/pnas.0400872101>.

Branger, P., Arenaza-Urquijo, E.M., Tomadesso, C., Mézange, F., André, C., de Flores, R., Mutlu, J., de La Sayette, V., Eustache, F., Chételat, G., 等 (2016)。睡眠质量与晚年脑体积、代谢和淀粉样沉积之间的关系。神经老化 41, 107–114。
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.009>.

Brondel, L., Romer, M.A., Nougues, P.M., Touyarou, P. 和 Davenne, D. (2010)。急性部分睡眠剥夺增加健康男性的食物摄入量。美国临床营养学杂志。91, 1550-1559。
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28523>.

Brookmeyer, R., Abdalla, N., Kawas, C.H. 和 Corrada, M.M. (2018)。预测美国临床前期和临床期阿尔茨海默病的患病率。阿尔茨海默病和痴呆症。14, 121-129。
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.10.009>.

Brooks, D. (2016)。品格之路。Farmington Hills, MI: 大字印刷出版社。

Broussard, J.L., Chapotot, F., Abraham, V., Day, A., Delebecque, F., Whitmore, H.R., and Tasali, E. (2015)。睡眠限制增加健康男性的游离脂肪酸。糖尿病学 58, 791–798.
<https://doi.org/10.1007/s00125-015-3500-4>.

Broussard, J.L., Ehrmann, D.A., Van Cauter, E., Tasali, E., and Brady, M.J. (2012)。实验性睡眠限制后人类脂肪细胞中的胰岛素信号传导受损。内科学杂志 157, 549–557. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00005>.

Broussard, J.L., Kilkus, J.M., Delebecque, F., Abraham, V., Day, A., Whitmore, H.R., and Tasali, E. (2016)。升高的胃饥饿素预测实验性睡眠限制期间的食物摄入量。肥胖症 24, 132–138.
<https://doi.org/10.1002/oby.21321>.

Brown, B.M., Rainey-Smith, S.R., Villemagne, V.L., Weinborn, M., Bucks, R.S., Sohrabi, H.R., Laws, S.M., Taddei, K., Macaulay, S.L., Ames, D., *et al.* (2016). 睡眠质量与脑淀粉样斑块负荷之间的关系。《睡眠》39, 1063–1068。<https://doi.org/10.5665/sleep.5756>。

Brown, E.J., Albers, M.W., Shin, T.B., Ichikawa, K., Keith, C.T., Lane, W.S., and Schreiber, S.L. (1994). 一种被 G1 阻滞雷帕霉素受体复合物靶向的哺乳动物蛋白质。《自然》369, 756–758。<https://doi.org/10.1038/369756a0>。

Brys, M., Pirraglia, E., Rich, K., Rolstad, S., Mosconi, L., Switalski, R., Glodzik-Sobanska, L., De Santi, S., Zinkowski, R., Mehta, P., *et al.* (2009). 轻度认知障碍患者脑脊液生物标志物的预测和纵向研究。《神经老化》30, 682–690。<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.010>。

Bunout, D., de la Maza, M.P., Barrera, G., Leiva, L., 和 Hirsch, S. (2011)。肌肉衰竭与健康老年人死亡率的关联。澳大利亚老龄化杂志 30, 89-92。<https://doi.org/10.1111/j.1741-6612.2010.00448.x>。

Business Wire (2021)。美国失眠和睡眠障碍市场价值 300 亿美元-ResearchAndMarkets.com, 6 月 30 日。<https://www.businesswire.com/news/home/20210630005428/en/U.S.-Sleep-Aids-Market-Worth-30-Billion-as-Americans-Battle-Insomnia-Sleep-Disorders---ResearchAndMarkets.com>。

Buxton, O.M., Pavlova, M., Reid, E.W., Wang, W., Simonson, D.C., 和 Adler, G.K. (2010)。健康男性 1 周的睡眠限制降低胰岛素敏感性。糖尿病 59, 2126-2133。<https://doi.org/10.2337/db09-0699>。

Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Charles, F., Monk, T.H., Berman, S.R., and Kupfer, D.J. (1989). 匹兹堡睡眠质量指数：一种用于精神科实践和研究的新工具。精神病学研究。28(2), 193–213。

Cacace, R., Sleegers, K., and Van Broeckhoven, C. (2016). 早发性阿尔茨海默病的分子遗传学再探。阿尔茨海默病与痴呆症。12, 733–748。<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.012>。

Calle, E.E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., and Thun, M.J. (2003). 超重、肥胖和美国成年人癌症死亡率的前瞻性研究队列。新英格兰医学杂志。348, 1625。<https://doi.org/10.1056/NEJMoa021423>。

Calvin, A.D., Carter, R.E., Adachi, T., Macedo, P.G., Albuquerque, F.N., van der Walt, C., Bukartyk, J., Davison, D.E., Levine, J.A., 和 Somers, V.K. (2013)。实验性睡眠限制对热量摄入和活动能量消耗的影响。胸部 144, 79-86。<https://doi.org/10.1378/chest.12-2829>。

Campbell, K.L., Winters-Stone, K., Wiskemann, J., May, A.M., Schwartz, A.L., Courneya, K.S., Zucker, D., Matthews, C., Ligibel, J., Gerber, L., 等 (2019)。癌症幸存者的运动指南：国际多学科圆桌会议的共识声明。医学科学运动锻炼。51, 2375-2390。<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>。

Campbell, W.W., Trappe, T.A., Wolfe, R.R., 和 Evans, W.J. (2001)。老年人维持骨骼肌所需的蛋白质推荐摄入量可能不足。Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 56, M373-380。<https://doi.org/10.1093/gerona/56.6.m373>。

案例, A. 和 Deaton, A. (2015)。21 世纪美国白人非西班牙裔中年人的发病率和死亡率上升。国家科学院学报。112 (49), 15078-15083。

<https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1518393112>。

Caselli, G. 和 Lipsi, R.M. (2006)。撒丁岛上最老的老人之间的生存差异: 谁, 什么, 何地和为什么? 人口研究。14, 267-294。

Cavazzoni, A., Digiocomo, G., Alfieri, R., La Monica, S., Fumarola, C., Galetti, M., Bonelli, M., Cretella, D., Barili, V., Zecca, A. 等 (2020)。Pemetrexed 增强膜 PD-L1 表达, 并在非小细胞肺癌中通过抗 PD-L1 抗体疗法增强 T 细胞介导的细胞毒性。癌症。12, E666。<https://doi.org/10.3390/cancers12030666>。

Cerri, S., Mus, L., 和 Blandini, F. (2019)。妇女和男性的帕金森病: 有什么区别? J. Parkinson's Dis. 9 (3), 501-515。<https://doi.org/10.3233/JPD-191683>。

CDC (疾病控制中心)。 (2020a)。代谢综合征对预测美国成年人死亡风险的影响: 即使在体重正常的成年人中, 代谢综合征的重要性。https://www.cdc.gov/pcd/issues/2020/20_0020.htm。

———。 (2020b)。糖尿病。FastStats。<https://www.cdc.gov/nchs/fastats/diabetes.htm>。

———。 (2021)。关于跌倒的事实。伤害中心。<https://www.cdc.gov/falls/facts.html>。

———。 (2022a)。事故或非故意伤害。快速统计。<https://www.cdc.gov/nchs/fastats/accidental-injury.htm>。

———。 (2022b) 成人肥胖事实。<https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>。

———。 (2022c)。心脏病事实。<https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>。

———。 (2022d)。美国的预期寿命连续第二年下降。新闻稿, 8月31日。

https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs_press_releases/2022/20220831.htm。

———。 (2022e)。全国糖尿病统计报告。<https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>?

ACSTrackingID=DM72996&ACSTrackingLabel>New%20Report%20Shares%20Latest%20Diabetes%20Stats%20&deliveryName=DM72996。

———. (2022f). 十大死亡和伤害原因。

https://www.cdc.gov/injury/wisqars/LeadingCauses_images.html.

Chan, J.M., Rimm, E.B., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., and Willett, W.C. (1994). 肥胖、脂肪分布和体重增加作为男性临床糖尿病风险因素。糖尿病护理 17, 961–969.

<https://doi.org/10.2337/diacare.17.9.961>.

Chapman, C.D., Schiöth, H.B., Grillo, C.A., and Benedict, C. (2018). 鼻内注射胰岛素在阿尔茨海默病中的作用: 值得思考的问题。神经药理学 136, 196–201.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.037>.

陈, D.L., 李斯, C., 波尔雅克, A., 徐, A., 张, J., 托马, C., 特伦内尔, M., 米尔纳, B., 詹金斯, A.B., 奇索姆, D.J., 等 (2015)。胰岛素抵抗性和胰岛素敏感性肥胖的表型特征。J.临床内分泌代谢。100, 4082-4091。<https://doi.org/10.1210/jc.2015-2712>。

陈, X., 董, Z., 哈伯尔, E., 库尔兹曼, K.N., 奥克斯纳德, G.R., 文, O., 梅尔顿, C., 克拉克, C.A., 沙克诺维奇, R., 马, T., 等 (2021)。血液基于多癌症检测在血浆游离 DNA 中的预后意义。Clin.癌症研究。27, 4221-4229。<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0417>。

Cholerton, B., Baker, L.D., Montine, T.J., 和 Craft, S. (2016)。老年人 2 型糖尿病, 认知和痴呆: 走向精准健康方法。糖尿病光谱。29, 210-219。<https://doi.org/10.2337/ds16-0041>。

克里斯托弗森, 特拉维斯。《绊倒真相: 代谢理论如何颠覆医学中最根深蒂固的范式》。切尔西格林出版社, 2017 年。

Cirelli, C., and Tononi, G. (2008). 睡眠是否必要? PLOS Biol. 6, e216.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060216>.

Colman, R.J., Anderson, R.M., Johnson, S.C., Kastman, E.K., Kosmatka, K.J., Beasley, T.M., Allison, D.B., Cruzen, C., Simmons, H.A., Kemnitz, J.W., et al. (2009). 热量限制延缓恒河猴的疾病发生和死亡。Science 325, 201–204。<https://doi.org/10.1126/science.1173635>.

Copinschi, G. 和 Caufriez, A. (2013)。睡眠与衰老中的激素变化。内分泌代谢临床北美。42, 371-389。<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.02.009>。

Cordain, L., Eaton, S.B., Miller, J.B., Mann, N. 和 Hill, K. (2002)。狩猎采集者饮食的悖论性质: 以肉为基础, 但非致动脉粥样硬化。欧洲临床营养学。56, S42-S52。
<https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601353>.

Cordain, L., Miller, J.B., Eaton, S.B., Mann, N., Holt, S.H. 和 Speth, J.D. (2000)。全球狩猎采集者饮食中的植物动物食物比例和宏量营养能量估计。美国临床营养学。71, 682-692。
<https://doi.org/10.1093/ajcn/71.3.682>.

Creevy, K.E., Akey, J.M., Kaeberlein, M., and Promislow, D.E.L. (2022). 一项关于伴侣犬衰老的开放科学的研究。自然杂志 602, 51–57. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04282-9>.

Crispim, C.A., Zimberg, I.Z., dos Reis, B.G., Diniz, R.M., Tufik, S., and de Mello, M.T. (2011). 健康个体中食物摄入与睡眠模式之间的关系。临床睡眠医学杂志 7, 659–664.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.1476>.

Crowe, K. (2018). Twitter 大学? 科学家们即兴讲座批评营养研究。CBC 健康, 5 月 5 日.
<https://www.cbc.ca/news/health/second-opinion-alcohol180505-1.4648331>.

Cruchaga, C., Haller, G., Chakraverty, S., Mayo, K., Vallania, F.L.M., Mitra, R.D., Faber, K., Williamson, J., Bird, T., Diaz-Arrastia, R., 等 (2012)。APP, PSEN1 和 PSEN2 中的罕见变异增加了晚发性阿尔茨海默病家族的风险。PLOS ONE 7, e31039.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031039>.

Cruz-Jentoft, A.J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A.A., 等 (2019)。肌肉衰减: 欧洲修订版关于定义和诊断的共识。Age Ageing 48, 16–31。<https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.

Cullen, T., Thomas, G., Wadley, A.J., 和 Myers, T. (2019)。完全和部分睡眠剥夺一夜对身体和认知表现的影响: 贝叶斯分析。J. Sports Sci. 37, 2726–2734.

<https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1662539>。

Cummings, J.L., Goldman, D.P., Simmons-Stern, N.R., and Ponton, E. (2022). 阿尔茨海默病治疗的成本：一项回顾性探索。《阿尔茨海默病与痴呆症》。18, 469–477.
<https://doi.org/10.1002/alz.12450>.

Cuyvers, E., and Sleegers, K. (2016). 阿尔茨海默病的遗传变异：来自全基因组关联研究及其他证据。《柳叶刀神经学》。15, 857–868. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00127-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00127-7).

Daghlas, I., Dashti, H.S., Lane, J., Aragam, K.G., Rutter, M.K., Saxena, R., and Vetter, C. (2019). 睡眠时长与心肌梗死。《美国心脏病学会杂志》。74, 1304–1314.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.022>.

Dahlhamer, J. (2018)。慢性疼痛和高影响慢性疼痛在成年人中的患病率-美国，2016年。
MMWR 67。 <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2>。

Danneskiold-Samsøe, B., Bartels, E.M., Bülow, P.M., Lund, H., Stockmarr, A., Holm, C.C., Wätjen, I., Appleyard, M., 和 Bliddal, H. (2009)。等速和等长肌肉力量在健康人群中的研究，特别是年龄和性别。Acta Physiol. 197, 1-68. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.02022.x>.

Dashti, H.S., Jones, S.E., Wood, A.R., Lane, J.M., van Hees, V.T., Wang, H., Rhodes, J.A., Song, Y., Patel, K., Anderson, S.G., 等 (2019)。基于加速度计估计的自报习惯性睡眠时长的基因组关联研究。Nat. Commun. 10, 1100. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08917-4>。

Daviglus, M.L., Bell, C.C., Berrettini, W., Bowen, P.E., Connolly, E.S., Cox, N.J., Dunbar-Jacob, J.M., Granieri, E.C., Hunt, G., McGarry, K., 等 (2010)。NIH 国家科学会议声明：预防阿尔茨海默病和认知衰退。NIH Consens. State Sci. Statements 27, 1-30.

Dawson, D., and Reid, K. (1997)。疲劳，酒精和性能损害。自然 388, 235-235.
<https://doi.org/10.1038/40775>.

de Groot, S., Lugtenberg, R.T., Cohen, D., Welters, M.J.P., Ehsan, I., Vreeswijk, M.P.G., Smit, V.T.H.B.M., de Graaf, H., Heijns, J.B., Portielje, J.E.A., 等 (2020)。模拟禁食饮食作为乳腺癌新辅助化疗的辅助治疗：多中心随机 2 期 DIRECT 试验。自然通讯 11, 3083. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16138-3>.

de la Torre, J. (2016)。阿尔茨海默病的转折点：一种临床预防的血管方法。瑞士，洛桑：斯普林格国际，169-183。

———。 (2018)。阿尔茨海默病的血管假说：使用神经影像学对痴呆进行临床预测的关键。阿尔茨海默病杂志，63, 35-52. <https://doi.org/10.3233/JAD-180004>.

de Leon, M.J., DeSanti, S., Zinkowski, R., Mehta, P.D., Pratico, D., Segal, S., Rusinek, H., Li, J., Tsui, W., Saint Louis, L.A., 等。 (2006)。纵向 CSF 和 MRI 生物标志物改善轻度认知障碍的诊断。神经老化，27, 394-401。

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.003>.

Dewasmes, G., Bothorel, B., Hoeft, A., and Candas, V. (1993). 睡眠剥夺的运动人体中局部出汗的调节。欧洲应用生理学杂志。66, 542-546。<https://doi.org/10.1007/BF00634307>。

de Zambotti, M., Colrain, I.M., and Baker, F.C. (2015). 生殖激素与女性生理睡眠的相互作用。临床内分泌代谢杂志。100, 1426-1433。<https://doi.org/10.1210/jc.2014-3892>。

Diamond, J. (2003). 糖尿病的双重谜团。自然。423, 599-602。<https://doi.org/10.1038/423599a>。

Diekelmann, S., 和 Born, J. (2010). 睡眠的记忆功能。Nat. Rev. Neurosci. 11, 114–126.
<https://doi.org/10.1038/nrn2762>.

Dietary Guidelines Advisory Committee. (2015). 2015 年膳食指南咨询委员会的科学报告：向卫生和人类服务部长和农业部长的咨询报告. Washington, D.C.: 美国农业部，农业研究局.
<https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Scientific-Report-of-the-2015-Dietary-Guidelines-Advisory-Committee.pdf>.

Dietschy, J.M., Turley, S.D., 和 Spady, D.K. (1993). 肝脏在维持胆固醇和低密度脂蛋白稳态中的作用，包括人类。J. Lipid Res. 34, 1637–1659.

Dominy, S.S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., Nguyen, M., Haditsch, U., Raha, D., Griffin, C., et al. (2019). Alzheimer's disease brains 中的 Porphyromonas gingivalis: 证据表明其引起疾病并使用小分子抑制剂进行治疗。Sci. Adv. 5, eaau3333.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>.

du Souich, P., Roederer, G., and Dufour, R. (2017). statins 的肌毒性：作用机制。Pharmacol. Ther. 175, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.029>.

Dworak, M., Diel, P., Voss, S., Hollmann, W., and Strüder, H.K. (2007). 强烈运动增加大鼠脑中的腺苷浓度：对睡眠驱动的稳态的影响。Neuroscience 150, 789–795.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.09.062>.

Dye, L. (1988). 加州理工学院的诺贝尔物理学家 R.P. 费曼去世。洛杉矶时报，2月16日。
<https://www.latimes.com/archives/la-xpm-1988-02-16-mn-42968-story.html>.

Easter, M. (2021). 舒适危机：拥抱不适，重拾你野性、快乐、健康的自我。纽约：罗代尔图书。

Ebrahim, I.O., Shapiro, C.M., Williams, A.J., and Fenwick, P.B. (2013). 酒精和睡眠 I：对正常睡眠的影响。酒精。临床。实验。研究。37, 539-549。<https://doi.org/10.1111/acer.12006>。

Echouffo-Tcheugui, J.B., 赵, S., 布洛克, G., 马特索卡, R.A., 克莱因, D., 和约瑟夫, J.J. (2019)。访问-访问血糖变异性与心血管事件和全因死亡的风险：ALLHAT 研究。糖尿病护理 42, 486-493。<https://doi.org/10.2337/dc18-1430>.

Ejima, K., 李, P., 史密斯, D.L., 纳吉, T.R., 卡迪什, I., 范格伦, T., 道森, J.A., 杨, Y., 帕特基, A., 和艾里森, D.B. (2016)。仅有观察研究严谨性并不能证明因果推断。欧洲临床研究 46, 985-993。<https://doi.org/10.1111/eci.12681>。

Emamian, F., Khazaie, H., Tahmasian, M., Leschziner, G.D., Morrell, M.J., Hsiung, G.-Y.R., Rosenzweig, I., 和 Sepehry, A.A. (2016)。阻塞性睡眠呼吸暂停与阿尔茨海默病的关

联：一种荟萃分析视角。老龄化神经科学前沿 8, 78。<https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00078>。

Esteban-Cornejo, I., Ho, F.K., Petermann-Rocha, F., Lyall, D.M., Martinez-Gomez, D., Cabanas-Sánchez, V., Ortega, F.B., Hillman, C.H., Gill, J.M.R., Quinn, T.J., 等 (2022)。握力和全因痴呆发病率和死亡率：来自英国生物库前瞻性队列研究的发现。J. Cachexia Sarcopenia Muscle 13, 1514–1525。<https://doi.org/10.1002/jcsm.12857>。

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., 等 (2013)。地中海饮食对心血管疾病的初级预防。N. Engl. J. Med. 368, 1279–1290。<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>。

Evert, J., Lawler, E., Bogan, H., 和 Perls, T. (2003)。百岁老人的发病率：幸存者、延迟者和逃避者的发病率。J. Gerontol. Ser. A 58, M232–M237。
<https://doi.org/10.1093/gerona/58.3.M232>。

Fagan, A.M., Mintun, M.A., Mach, R.H., Lee, S.-Y., Dence, C.S., Shah, A.R., LaRossa, G.N., Spinner, M.L., Klunk, W.E., Mathis, C.A., et al. (2006). 体内淀粉样成像负载与人类脑脊液 Abeta42 之间的反向关系。Ann. Neurol. 59, 512–519。<https://doi.org/10.1002/ana.20730>.

Fain, E., and Weatherford, C. (2016). 千禧一代 (20-34 岁) 握力和侧握力与常模的比较研究。J. Hand Ther. 29, 483–488。<https://doi.org/10.1016/j.jht.2015.12.006>.

Fayek, S.A., Quintini, C., Chavin, K.D., and Marsh, C.L. (2016). 美国肝移植的现状。Am. J. Transplant. 16, 3093–3104。<https://doi.org/10.1111/ajt.14017>.

Ference, B.A. (2015)。Mendelian 随机化研究：利用自然随机化的遗传数据填补证据空白。Curr. Opin. Lipidol. 26, 566–571。<https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000247>.

Ference, B.A., Bhatt, D.L., Catapano, A.L., Packard, C.J., Graham, I., Kaptoge, S., Ference, T.B., Guo, Q., Laufs, U., Ruff, C.T., et al. (2019)。与较低低密度脂蛋白和较低收缩压的联合暴露相关的遗传变异与心血管疾病的终身风险。JAMA 322, 1381–1391.
<https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>.

Ferriss, T. (2018)。LeBron James 和他的顶级秘密训练师 Mike Mancias (# 349)。Tim Ferriss Show (播客)，第 349 集，11 月 27 日。

Fontana, L. 和 Partridge, L. (2015)。通过饮食促进健康和长寿：从模式生物到人类。细胞 161, 106-118。<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.020>.

Forrester, J.S. (2010)。重新定义正常的低密度脂蛋白胆固醇：一种打败冠心病成为全国头号杀手的策略。美国心脏病学会杂志 56, 630-636。<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.090>.

Frank, C., Kobesova, A. 和 Kolar, P. (2013)。动态神经肌肉稳定化和运动康复。国际运动物理治疗杂志 8, 62-73。

弗朗茨, M.J. (1997)。蛋白质：代谢和对血糖水平的影响。糖尿病教育家。23, 643-646, 648, 650-651。<https://doi.org/10.1177/014572179702300603>.

弗雷恩, K. (2019)。人类代谢：调节的视角。第四版。纽约：Wiley。

弗赖赫尔, J., 哈尔施米德, M., 弗雷, W.H., 布伦纳, Y.F., 查普曼, C.D., 霍尔舍尔, C., 克拉夫特, S., 德费利斯, F.G., 和本尼迪克特, C. (2013)。鼻内胰岛素作为阿尔茨海默病治疗的基础研究和临床证据综述。CNS 药物。27, 505-514。<https://doi.org/10.1007/s40263-013-0076-8>。

朋友, T. (2003). 跳水者. 纽约客, 十月 13 日。
<https://www.newyorker.com/magazine/2003/10/13/jumpers>.

Fruman, D.A., Chiu, H., Hopkins, B.D., Bagrodia, S., Cantley, L.C., and Abraham, R.T. (2017). 人类疾病中的 PI3K 通路. 细胞, 170, 605–635. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029>.

Fryar, C.D., Kruszon-Moran, D., Gu, Q., and Ogden, C.L. (2018). 成年人的平均体重、身高、腰围和体重指数: 美国, 1999–2000 至 2015–2016. 国家健康统计报告, 1–16.

Fullagar, H.H.K., Skorski, S., Duffield, R., Hammes, D., Coutts, A.J., 和 Meyer, T. (2015)。睡眠与运动表现: 睡眠不足对运动表现、运动的生理和认知反应的影响。Sports Med. Auckl. NZ 45, 161-186。 <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0260-0>。

Gaskin, D.J., 和 Richard, P. (2012)。疼痛在美国的经济成本。J. Pain 13, 715-724。
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.03.009>.

Gavrilova, O., Marcus-Samuels, B., Graham, D., Kim, J.K., Shulman, G.I., Castle, A.L., Vinson, C., Eckhaus, M., 和 Reitman, M.L. (2000)。脂肪组织的手术植入逆转了脂肪萎缩小鼠的糖尿病。J. Clin. Invest. 105, 271-278。

盖伊, N. 和普拉萨德, V. (2017)。实际上很少有人从“突破性”癌症免疫疗法中受益。Stat News, 3 月 8 日。<https://www.statnews.com/2017/03/08/immunotherapy-cancer-breakthrough/>.

吉巴拉, M.J., 利特, J.P., 范埃森, M., 威尔金, G.P., 伯戈马斯特, K.A., 萨夫达尔, A., 拉哈, S. 和塔诺波尔斯基, M.A. (2006)。短期冲刺间隔与传统耐力训练: 人类骨骼肌和运动表现的初始适应相似。J. Physiol. 575, 901-911。 <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.112094>。

吉布森, A.A., 塞蒙, R.V., 李, C.M.Y., 艾尔, J., 富兰克林, J., 马尔科维奇, T.P., 卡特森, I.D. 和桑斯伯里, A. (2015)。生酮饮食真的能抑制食欲吗? 一项系统综述和荟萃分析。Obes. Rev. 16, 64-76。 <https://doi.org/10.1111/obr.12230>.

Gillen, J.B., Percival, M.E., Skelly, L.E., Martin, B.J., Tan, R.B., Tarnopolsky, M.A., and Gibala, M.J. (2014). 每周三分钟的全力间歇运动增加骨骼肌氧化能力并改善心脏代谢健康。PLOS ONE 9, e111489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111489>.

Goldin, A., Beckman, J.A., Schmidt, A.M., and Creager, M.A. (2006). 高级糖基化终产物。Circulation 114, 597–605. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854>.

Goldstein, A.N., and Walker, M.P. (2014). 睡眠在情绪大脑功能中的作用。Annu. Rev. Clin. Psychol. 10, 679–708. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153716>.

Goldstein-Piekarski, A.N., Greer, S.M., Saletin, J.M., and Walker, M.P. (2015). 睡眠剥夺影响人类中枢和外周神经系统对社会威胁的辨别能力。神经科学杂志。35, 10135-10145。
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5254-14.2015>.

Gordon, R.J. (2016). 美国增长的兴衰：内战以来的美国生活水平。普林斯顿，新泽西州：普林斯顿大学出版社。

Gradisar, M., Wolfson, A.R., Harvey, A.G., Hale, L., Rosenberg, R., and Czeisler, C.A. (2013). 美国人的睡眠和技术使用：来自美国国家睡眠基金会 2011 年美国睡眠调查的发现。临床睡眠医学杂志。9, 1291-1299。<https://doi.org/10.5664/jcsm.3272>。

Graeber, C. (2018)。突破：免疫疗法与治愈癌症的竞赛。纽约：Twelve。

Grammatikopoulou, M.G., Goulis, D.G., Gkiouras, K., Theodoridis, X., Gkouskou, K.K., Evangelou, A., Dardiotis, E., 和 Bogdanos, D.P. (2020)。生酮还是不生酮？一项评估生酮疗法对阿尔茨海默病影响的随机对照试验的系统综述。Adv. Nutr. 11, 1583–1602。
<https://doi.org/10.1093/advances/nmaa073>。

Grandner, M.A., Sean, P.A., Drummond. (2007)。长睡眠者是谁？对死亡率关系的理解。Sleep Medicine Reviews, 11: 5, 341–360。<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.03.010>。

Grimmer, T., Riemenschneider, M., Förstl, H., Henriksen, G., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Shiga, T., Wester, H.-J., Kurz, A. 和 Drzezga, A. (2009)。阿尔茨海默病中的β淀粉样蛋白：大脑沉积增加反映在脑脊液浓度降低。生物精神病学 65, 927-934。
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.027>。

Gross, D.N., van den Heuvel, A.P.J. 和 Birnbaum, M.J. (2008)。FoxO 在代谢调节中的作用。癌基因 27, 2320-2336。<https://doi.org/10.1038/onc.2008.25>。

Guyenet, S.J. 和 Carlson, S.E. (2015)。过去半个世纪美国成年人脂肪组织亚油酸的增加。营养进展 6, 660-664。<https://doi.org/10.3945/an.115.009944>。

Haase, C.L., Tybjærg-Hansen, A., Ali Qayyum, A., Schou, J., Nordestgaard, B.G., 和 Frikke-Schmidt, R. (2012)。LCAT, HDL 胆固醇和缺血性心血管疾病：HDL 胆固醇在 54,500 名个体中的 Mendelian 随机化研究。J. Clin. Endocrinol. Metab. 97, E248–E256。
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-1846>。

Hafner, M., Stepanek, M., Taylor, J., Troxel, W.M., 和 van Stolk, C. (2017)。为什么睡眠很重要：睡眠不足的经济成本。Rand Health Q. 6, 11。

Hagerhall, C.M., 等人。2008。对观看分形图案的人类脑电图反应的研究。Perception 37, 1488–1494。<https://doi.org/10.1068/p5918>。

Hamer, M., 和 O'Donovan, G. (2017)。肌肉消瘦性肥胖，体重减轻和死亡率：英国老龄化研究。美国临床营养学杂志。106, 125-129。<https://doi.org/10.3945/ajcn.117.152488>。

Hanahan, D., 和 Weinberg, R.A. (2011)。癌症的标志：下一代。细胞。144, 646-674。
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>。

Hanefeld, M., Koehler, C., Schaper, F., Fuecker, K., Henkel, E., 和 Temelkova-Kurktschiev, T. (1999)。餐后血浆葡萄糖是非糖尿病个体增加颈动脉内膜中层厚度的独立危险因素。动脉粥样硬化。144, 229-235。[https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00059-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00059-3)。

Hardeland, R. (2013). 褪黑激素的生物钟学：超视交叉上核反馈之外的后果：褪黑激素功能障碍。国际分子科学杂志。14, 5817-5841。<https://doi.org/10.3390/ijms14035817>。

Hardie, D.G. (2011). AMP 激活蛋白激酶：调节细胞功能的能量传感器。基因发展。25, 1895-1908。<https://doi.org/10.1101/gad.17420111>。

Harding, E.C., Franks, N.P., and Wisden, W. (2020). 睡眠和体温调节。当前生理学观点。15, 7-13。<https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.11.008>。

Harrison, D.E., Strong, R., Reifsnyder, P., Kumar, N., Fernandez, E., Flurkey, K., Javors, M.A., Lopez-Cruzan, M., Macchiarini, F., Nelson, J.F., et al. (2021). 17-a-estradiol 晚年延长 UM-HET3 雄性老鼠的寿命；烟酰胺核苷酸和其他三种药物对任何性别的寿命都没有影响。Aging Cell 20, e13328.
<https://doi.org/10.1111/acel.13328>.

Harrison, D.E., Strong, R., Sharp, Z.D., Nelson, J.F., Astle, C.M., Flurkey, K., Nadon, N.L., Wilkinson, J.E., Frenkel, K., Carter, C.S., et al. (2009). Rapamycin 晚年饲喂延长遗传异质性小鼠的寿命。Nature 460, 392–395. <https://doi.org/10.1038/nature08221>.

Harrison, S.A., Gawrieh, S., Roberts, K., Lisanti, C.J., Schweppe, R.B., Cebe, K.M., Paradis, V., Bedossa, P., Aldridge Whitehead, J.M., Labourdette, A., et al. (2021). 在一个大型中年美国队列中前瞻性评估非酒精性脂肪肝和脂肪性肝炎的患病率。J. Hepatol. 75, 284–291.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.034>.

Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E.A., Gill, S., Leblanc, M., Chaix, A., Joens, M., Fitzpatrick, J.A.J., 等 (2012)。在高脂饮食下，限制进食时间而不减少热量摄入可预防代谢性疾病。细胞代谢。15, 848-860。
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.019>.

Heron, M. (2021)。死亡：2018 年主要原因。Natl. Vital Stat. Rep. 70 (4), 1-115。

Herring, W.J., Connor, K.M., Ivgy-May, N., Snyder, E., Liu, K., Snavely, D.B., Krystal, A.D., Walsh, J.K., Benca, R.M., Rosenberg, R., 等 (2016)。苏沃雷昔布在失眠患者中的应用：来自两个为期 3 个月的随机对照临床试验的结果。生物精神病学。79, 136-148。
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.003>.

美国卫生与公众服务部 (HHS)。 (2018)。美国人的体育活动指南。第 2 版。
https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf.

Hill, A.B. (1965)。环境与疾病：关联还是因果关系？Proc. R. Soc. Med. 58, 295–300。

Hines, L. 和 Rimm, E. (2001)。适度饮酒与冠心病：综述。Postgrad. Med. J. 77, 747–752。
<https://doi.org/10.1136/pmj.77.914.747>.

Hirode, G., 和 Wong, R.J. (2020)。美国代谢综合征患病率的趋势，2011-2016。JAMA 323, 2526-2528。<https://doi.org/10.1001/jama.2020.4501>。

Hitchens, C. (2014)。死亡率。纽约：Twelve。

Hitt, R., Young-Xu, Y., Silver, M., 和 Perls, T. (1999)。百岁老人：你活得越久，你就越健康。柳叶刀 354, 652。

Hjelmborg, J., Iachine, I., Skytthe, A., Vaupel, J.W., McGue, M., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Pedersen, N.L., 和 Christensen, K. (2006)。人类寿命和长寿的遗传影响。人类遗传学。119, 312-321。<https://doi.org/10.1007/s00439-006-0144-y>。

Hofseth, L.J., Hebert, J.R., Chanda, A., Chen, H., Love, B.L., Pena, M.M., Murphy, E.A., Sajish, M., Sheth, A., Buckhaults, P.J., 等 (2020)。早发性结直肠癌：初步线索和当前观点。自然。肠胃肝病学评论。17, 352-364。<https://doi.org/10.1038/s41575-019-0253-4>。

Hoglund, K., Thelen, K.M., Syversen, S., Sjogren, M., von Bergmann, K., Wallin, A., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Lutjohann, D., 和 Blennow, K. (2005)。辛伐他汀治疗对阿尔茨海默病患者的淀粉样前体蛋白和脑胆固醇代谢的影响。老年痴呆症。19, 256-265。<https://doi.org/10.1159/000084550>。

Holt, S.H., Miller, J.C., Petocz, P., and Farmakalidis, E. (1995). 一种常见食物的饱腹指数. Eur. J. Clin. Nutr. 49, 675–690.

Hooper, L., Martin, N., Jimoh, O.F., Kirk, C., Foster, E., and Abdelhamid, A.S. (2020). 减少饱和脂肪摄入对心血管疾病的影响. Cochrane Database Syst. Rev.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011737.pub3>.

Hopkins, B.D., Pauli, C., Du, X., Wang, D.G., Li, X., Wu, D., Amadiume, S.C., Goncalves, M.D., Hodakoski, C., Lundquist, M.R., *et al.* (2018). 抑制胰岛素反馈增强 PI3K 抑制剂的疗效. Nature 560, 499–503. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0343-4>.

休斯顿, D.K., 尼克拉斯, B.J., 丁, J., 哈里斯, T.B., 蒂拉夫斯基, F.A., 纽曼, A.B., 李, J.S., 萨赫恩, N.R., 维瑟, M., 克里奇夫斯基, S.B., 等 (2008)。膳食蛋白质摄入与老年社区居民瘦体重变化相关: 健康、老化和体成分 (Health ABC) 研究。美国临床营养学杂志。87, 150-155。<https://doi.org/10.1093/ajcn/87.1.150>。

霍华德, B.V., 范霍恩, L., 夏, J., 曼森, J.E., 斯特凡尼克, M.L., 瓦塞尔-斯莫勒, S., 库勒, L.H., 拉克罗亚, A.Z., 朗格, R.D., 拉瑟, N.L., 等 (2006)。低脂饮食模式与心血管疾病风险: 妇女健康倡议随机对照饮食改良试验。美国医学会杂志。295, 655-666。
<https://doi.org/10.1001/jama.295.6.655>。

休斯, V.A., 弗朗特拉, W.R., 伍德, M., 埃文斯, W.J., 达拉尔, G.E., 鲁本奥夫, R., 辛格, M.A.F. (2001)。老年人长期肌肉力量变化: 肌肉质量、体力活动和健康的影响。老年人生物学杂志。56, B209-B217。<https://doi.org/10.1093/gerona/56.5.B209>。

Hutchison, I.C. 和 Rathore, S. (2015)。快速眼动睡眠θ活动在情绪记忆中的作用。Front. Psychol. 6, 1439. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01439>。

Iftikhar, I.H., Donley, M.A., Mindel, J., Pleister, A., Soriano, S. 和 Magalang, U.J. (2015)。睡眠时间和代谢综合征: 一项更新的剂量-风险荟萃分析。Ann. Am. Thorac. Soc. 12, 1364–1372. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201504-190OC>。

Igwe, E., Azman, A.Z.F., Nordin, A.J. 和 Mohtarrudin, N. (2015)。HOMA-IR 与癌症的关联。Int. J. Public Health Clin. Sci. 2, 21.

Iliff, J.J., Lee, H., Yu, M., Feng, T., Logan, J., Nedergaard, M., and Benveniste, H. (2013). 通过增强对比度的 MRI 捕捉到的大脑废物清除通路。J. Clin. Invest. 123, 1299–1309.
<https://doi.org/10.1172/JCI67677>.

IOM (军事营养研究所)。军事营养研究委员会。(2001)。咖啡因用于维持心理任务表现的配方：军事行动。华盛顿特区：国家学院出版社。

Ioannidis, J.P.A. (2018)。改革营养流行病学研究的挑战。JAMA 320, 969–970.
<https://doi.org/10.1001/jama.2018.11025>.

Itani, O., Jike, M., Watanabe, N. 和 Kaneita, Y. (2017)。睡眠时间过短与健康结果：系统综述，荟萃分析和荟萃回归。睡眠医学。32, 246-256。
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.08.006>.

Jack, C.R., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Petersen, R.C., Weiner, M.W., Aisen, P.S., Shaw, L.M., Vemuri, P., Wiste, H.J., Weigand, S.D. 等 (2013)。关于阿尔茨海默病生物标志物假设模型的更新。柳叶刀神经学。12, 207-216。[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0).

Jackson, M.L., Croft, R.J., Kennedy, G.A., Owens, K. 和 Howard, M.E. (2013)。模拟驾驶性能的认知组成：睡眠丧失效应和预测因素。事故分析与预防。50, 438-444。
<https://doi.org/10.1016/j.aap.2012.05.020>.

Jakubowski, B., Shao, Y., McNeal, C., Xing, C., 和 Ahmad, Z. (2021)。在专科脂质诊所中低和极低 LDL-C 水平的单基因和多基因原因：低 LDL-C 的遗传学。J. Clin. Lipidol. 15, 658-664。<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.07.003>.

Jamaspishvili, T., Berman, D.M., Ross, A.E., Scher, H.I., De Marzo, A.M., Squire, J.A., 和 Lotan, T.L. (2018)。PTEN 在前列腺癌中的丧失的临床意义。Nat. Rev. Urol. 15, 222-234。<https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.9>.

Jamshed, H., Beyl, R.A., Della Manna, D.L., Yang, E.S., Ravussin, E., 和 Peterson, C.M. (2019)。早期限制进食改善 24 小时血糖水平，并影响人体的昼夜节律、衰老和自噬的标志物。Nutrients 11, 1234。<https://doi.org/10.3390/nu11061234>.

Jensen, T.L., Kiersgaard, M.K., Sørensen, D.B., 和 Mikkelsen, L.F. (2013). 小鼠禁食：一项综述。实验动物. 47, 225–240. <https://doi.org/10.1177/0023677213501659>.

Johnson, R.J., 和 Andrews, P. (2015). 古代猿类的突变可能解释了人类的肥胖和糖尿病. 科学美国人, 十月 1 日.

Johnson, R.J., Sánchez-Lozada, L.G., Andrews, P., 和 Lanapua, M.A. (2017). 视角：糖与肥胖和糖尿病的历史和科学视角. 营养进展. 8, 412–422. <https://doi.org/10.3945/an.116.014654>.

约翰逊, R.J., 斯滕文克尔, P., 安德鲁斯, P., 桑切斯-洛萨达, L.G., 中川, T., 高谢, E., 安德烈斯-埃尔南多, A., 罗德里格斯-伊图尔韦, B., 希门尼斯, C.R., 加西亚, G., 等 (2020)。果糖代谢作为与气候变化、食物短缺和干旱相关的生存进化途径。国际医学杂志 287, 252-262。<https://doi.org/10.1111/joim.12993>.

约翰逊, S. (2021)。额外的生命：长寿的简史。纽约：Riverhead Books。

琼斯, K., 戈登-韦克斯, A., 科尔曼, C., 和席尔瓦, M. (2017)。放射学确定的肌肉萎缩预测腹部手术后的发病率和死亡率: 系统综述和荟萃分析。世界外科学杂志 41, 2266-2279。
<https://doi.org/10.1007/s00268-017-3999-2>。

何塞, J. (2016)。他汀类药物及其对肝脏的影响: 新数据、意义和变化的建议。J. Pharm. Bioallied Sci. 8, 23–28。 <https://doi.org/10.4103/0975-7406.171699>。

Joslin, E.P. (1940)。糖尿病的普遍性: 亚利桑那州糖尿病发病率调查。弗兰克·比林斯讲座。JAMA 115, 2033–2038。 <https://doi.org/10.1001/jama.1940.02810500001001>。

Ju, Y.-E.S., McLeland, J.S., Toedebusch, C.D., Xiong, C., Fagan, A.M., Duntley, S.P., Morris, J.C., and Holtzman, D.M. (2013)。睡眠质量与临床前阿尔茨海默病。JAMA Neurol. 70, 587–593。
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2334>。

Kalmbach, D.A., Schneider, L.D., Cheung, J., Bertrand, S.J., Kariharan, T., Pack, A.I., and Gehrman, P.R. (2017). 人类的昼夜节律的遗传基础: 来自三个重要 GWAS 的见解。《睡眠》 40, zsw048.
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsw048>.

Kanai, M., Matsubara, E., Isoe, K., Urakami, K., Nakashima, K., Arai, H., Sasaki, H., Abe, K., Iwatubo, T., Kosaka, T., et al. (1998). 阿尔茨海默病患者脑脊液中 tau、A beta1-40 和 A beta1-42(43)的纵向研究: 日本的一项研究。《神经学年鉴》 44, 17–26。
<https://doi.org/10.1002/ana.410440108>.

Karagiannis, A.D., Mehta, A., Dhindsa, D.S., Virani, S.S., Orringer, C.E., Blumenthal, R.S., Stone, N.J., and Sperling, L.S. (2021). 安全的低水平是多低? 非常低(<30 mg/dL)的低密度脂蛋白胆固醇的前沿。《欧洲心脏杂志》 42, 2154–2169. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1080>.

Karsli-Uzunbas, G., Guo, J.Y., Price, S., Teng, X., Laddha, S.V., Khor, S., Kalaany, N.Y., Jacks, T., Chan, C.S., Rabinowitz, J.D., 等 (2014)。自噬对葡萄糖稳态和肺肿瘤维持至关重要。癌症发现。4, 914-927。 <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0363>。

Kaivola, K., Shah, Z., Chia, R., 国际 LBD 基因组学联盟, Scholz, S.W. (2022)。遗传评估带有 Lewy 小体的痴呆涉及不同的疾病亚组。大脑 145 (5), 1757-1762。
<https://doi.org/10.1093/brain/awab402>.

Kawada, S., 和 Ishii, N. (2005)。大鼠静脉血流慢性限制后的骨骼肌肥大。医学科学运动。37, 1144-1150。 <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000170097.59514.bb>.

Kawano, H., Motoyama, T., Hirashima, O., Hirai, N., Miyao, Y., Sakamoto, T., Kugiyama, K., Ogawa, H. 和 Yasue, H. (1999)。高血糖迅速抑制桡动脉流介导的内皮依赖性血管舒张。美国心脏病学会杂志。34, 146-154。 [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00168-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00168-0)。

Keramidas, M.E. 和 Botonis, P.G. (2021)。短期睡眠剥夺和人体在热挑战中的热调节功能。实验生理学。106, 1139-1148。 <https://doi.org/10.1113/EP089467>.

Kerrouche, N., Herholz, K., Mielke, R., Holthoff, V. 和 Baron, J.-C. (2006)。18FDG PET 在血管性痴呆中的应用: 使用基于体素的多变量分析与阿尔茨海默病区分。脑血流与代谢。26, 1213-1221。 <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600296>.

Killgore, W.D.S. (2013)。自我报告的睡眠与前额-杏仁核功能连接和情绪功能相关。睡眠 36, 1597-1608。<https://doi.org/10.5665/sleep.3106>。

Kim, C.-H., Wheatley, C.M., Behnia, M. 和 Johnson, B.D. (2016)。年龄对划船运动员瘦体重和最大摄氧量之间关系的影响。PLOS ONE 11, e0160275。
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160275>。

Kim, D.-Y., Hong, S.-H., Jang, S.-H., Park, S.-H., Noh, J.-H., Seok, J.-M., Jo, H.-J., Son, C.-G. 和 Lee, E.-J. (2022)。关于冥想在随机对照试验中的医学应用的系统综述。Int. J. Environ. Res. Public. Health 19, 1244。<https://doi.org/10.3390/ijerph19031244>。

金泰宁, 崔克明 (2013)。肌肉衰减: 定义, 流行病学和病理生理学。骨代谢杂志。20, 1-10。<https://doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1.1>。

金英, 怀特, 温德尔, 韦斯特盖特, 夏普, 赫尔格, 韦尔哈姆, 布拉格 (2018)。心肺适应性和肌肉力量的结合, 以及死亡风险。欧洲流行病学杂志。33, 953-964。
<https://doi.org/10.1007/s10654-018-0384-x>。

金塞拉 (1992)。1900-1990 年间预期寿命的变化。美国临床营养学杂志。55, 1196S-1202S。
<https://doi.org/10.1093/ajcn/55.6.1196S>。

Kloske, C.M. 和 Wilcock, D.M. (2020)。阿尔茨海默病中载脂蛋白 E 和神经炎症之间的重要界面。Front. Immunol. 11, 754.<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00754>。

Kochenderfer, J.N., Wilson, W.H., Janik, J.E., Dudley, M.E., Stetler-Stevenson, M., Feldman, S.A., Maric, I., Raffeld, M., Nathan, D.-A.N., Lanier, B.J., 等 (2010)。根除 B 细胞并使淋巴瘤退缩的患者接受自体 T 细胞基因工程治疗 CD19。Blood 116, 4099–4102。
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-281931>。

Kokkinos, P., Faselis, C., Babu, H.S.I., Pittaras, A., Doumas, M., Murphy, R., Heimall, M.S., Sui, X., Zhang, J., 和 Myers, J. (2022)。心肺适应性和死亡风险跨年龄、种族和性别的范围。J. Am. Coll. Cardiol. 80, 598–609.

Kolata, G. (2012)。严格的饮食并不能延长寿命, 至少在猴子身上是如此。纽约时报, 2012 年 8 月 29 日。<https://www.nytimes.com/2012/08/30/science/low-calorie-diet-doesnt-prolong-life-study-of-monkeys-finds.html?action=click&module=RelatedCoverage&pgtype=Article&ion=Footer>。

———。 (2020)。一种治疗阿尔茨海默病的方法失败了: “我们现在没有任何东西。”纽约时报, 2 月 10 日。<https://www.nytimes.com/2020/02/10/health/alzheimers-amylloid-drug.html>。

Kolka, M.A., 和 Stephenson, L.A. (1988)。长时间清醒后的运动体温调节。J. Appl. Physiol. 64, 1575-1579.<https://doi.org/10.1152/jappl.1988.64.4.1575>。

Konstantinos, I., Avgerinos, N.S., Mantzoros, C.S., Dalamaga, M. (2019). 肥胖和癌症风险: 新兴的生物学机制和观点, 代谢 92, 121-135。<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>。

Kortebein, P., Ferrando, A., Lombeida, J., Wolfe, R., and Evans, W.J. (2007). 10 天卧床对健康老年人骨骼肌的影响。JAMA 297, 1769-1774。<https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1772-b>。

Kourtis, N., and Tavernarakis, N. (2009). 模式生物中的自噬和细胞死亡。细胞死亡分化。16, 21-30。<https://doi.org/10.1038/cdd.2008.120>。

Krause, A.J., Simon, E.B., Mander, B.A., Greer, S.M., Saletin, J.M., Goldstein-Piekarski, A.N., and Walker, M.P. (2017). 睡眠不足的人脑。Nat. Rev. Neurosci. 18, 404–418。<https://doi.org/10.1038/nrn.2017.55>。

Kuna, S.T., Maislin, G., Pack, F.M., Staley, B., Hachadoorian, R., Coccaro, E.F., and Pack, A.I. (2012). 双胞胎在急性睡眠剥夺期间性能损失积累的遗传性。Sleep 35, 1223–1233。<https://doi.org/10.5665/sleep.2074>.

Kuo, T., McQueen, A., Chen, T.-C., and Wang, J.-C. (2015). 糖皮质激素对葡萄糖稳态的调节。Adv. Exp. Med. Biol. 872, 99–126. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_5.

Kwo, P.Y., Cohen, S.M. 和 Lim, J.K. (2017)。ACG 临床指南：评估异常肝功能化学指标。Am. J. Gastroenterol. 112, 18–35。<https://doi.org/10.1038/ajg.2016.517>。

Kwok, C.S., Kontopantelis, E., Kuligowski, G., Gray, M., Muhyaldeen, A., Gale, C.P., Peat, G.M., Cleator, J., Chew-Graham, C., Loke, Y.K., Mamas, M.A. (2018)。自报睡眠时间和质量与心血管疾病和死亡率。JAHA, 7:15。<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008552>。

Lammert, F. 和 Wang, D.Q.-H. (2005)。对肠道胆固醇吸收的遗传调控的新见解。Gastroenterology 129, 718–734。<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.017>。

Lamond, N., and Dawson, D. (1999). 量化疲劳导致的性能损害。J. Sleep Res. 8, 255–262。<https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1999.00167.x>.

Langa, K.M., and Levine, D.A. (2014). 轻度认知功能障碍的诊断和管理：临床综述。JAMA 312, 2551–2561. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13806>.

Laukkanen, T., Khan, H., Zaccardi, F., and Laukkanen, J.A. (2015). 桑拿浴与致命心血管事件和全因死亡率的关联。JAMA Intern. Med. 175, 542–548. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8187>.

Laukkanen, T., Kunutsor, S., Kauhanen, J., and Laukkanen, J.A. (2017). 芬兰中年男性桑拿浴与痴呆症和阿尔茨海默病呈负相关。Age Ageing 46, 245–249. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw212>.

Lawson, J.S. (2016). 多种感染因子与动脉粥样硬化冠状动脉疾病的起源。Front. Cardiovasc. Med. 3, 30. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00030>.

Le, D.T., Uram, J.N., Wang, H., Bartlett, B.R., Kemberling, H., Eyring, A.D., Skora, A.D., Luber, B.S., Azad, N.S., Laheru, D., et al. (2015). PD-1 阻断在错配修复缺陷肿瘤中的应用。N. Engl. J. Med. 372, 2509–2520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>.

Le, R., Zhao, L., 和 Hegele, R.A. (2022). 三名完全缺乏载脂蛋白 B 的脂蛋白患者的四十年随访。J. Clin. Lipidol. 16, 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.02.003>.

Lee, I.-M., 和 Buchner, D.M. (2008). 步行对公共健康的重要性。Med. Sci. Sports Exerc. 40, S512–518. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31817c65d0>.

Lee, J.C., Kim, S.J., Hong, S., 和 Kim, Y. (2019). 利用淀粉样蛋白和 tau 作为液体生物标志物诊断阿尔茨海默病。Exp. Mol. Med. 51, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0250-2>.

Lega, I.C.和 Lipscombe, L.L. (2019)。综述：糖尿病，肥胖和癌症的病理生理学和临床意义。内分泌评论。41 (1)， 33-52 <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz014>。

Lemasters, J.J. (2005)。选择性线粒体自噬，或线粒体噬菌体，作为针对氧化应激，线粒体功能障碍和衰老的有针对性的防御。复原研究。8, 3-5。 <https://doi.org/10.1089/rej.2005.8.3>。

Lendner, J.D., Helfrich, R.F., Mander, B.A., Romundstad, L., Lin, J.J., Walker, M.P., Larsson, P.G.和 Knight, R.T. (2020)。人类觉醒水平的电生理标志物。eLife 9, e55092。 <https://doi.org/10.7554/eLife.55092>.

Leproult, R., Holmbäck, U., 和 Van Cauter, E. (2014)。昼夜节律错位增加胰岛素抵抗和炎症标志物，与睡眠丧失无关。糖尿病 63, 1860-1869。 <https://doi.org/10.2337/db13-1546>。

Leproult, R., 和 Van Cauter, E. (2010)。睡眠和睡眠丧失在激素释放和代谢中的作用。内分泌发育 17, 11-21。 <https://doi.org/10.1159/000262524>。

Lexell, J. (1995)。人类衰老，肌肉质量和纤维类型组成。Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 50 Spec No, 11-16。 https://doi.org/10.1093/gerona/50a.special_issue.11.

Li, R., Xia, J., Zhang, X., Gathirua-Mwangi, W.G., Guo, J., Li, Y., McKenzie, S., and Song, Y. (2018). 美国老年人的肌肉质量和力量与全因死亡率的关联。医学科学运动与锻炼。50, 458–467.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001448>.

Libby, P. (2021). 动脉粥样硬化的变化景观。自然。592, 524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>.

Libby, P., and Tokgözoglu, L. (2022). 追求低密度脂蛋白胆固醇的极限：PCSK9 的视角。自然心血管研究。1, 554–561. <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00085-x>.

Liberti, M.V. 和 Locasale, J.W. (2016)。华尔堡效应：它如何使癌细胞受益？趋势生物化学科。41, 211-218。 <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>。

Lieberman, D.E., Kistner, T.M., Richard, D., Lee, I.-M. 和 Baggish, A.L. (2021)。积极祖父母假说：体育锻炼和人类健康寿命的延长演化。国家科学院学报。118, e2107621118。
<https://doi.org/10.1073/pnas.2107621118>.

Liguori, G., 编 (2020)。ACSM 的运动测试和处方指南。第 10 版。费城：沃尔特斯鲁尔健康。

Lim, A.S.P., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A.S. 和 Bennett, D.A. (2013a)。睡眠碎片化与老年人阿尔茨海默病和认知衰退的发生风险。睡眠 36, 1027-1032。
<https://doi.org/10.5665/sleep.2802>.

Lim, A.S.P., Yu, L., Kowgier, M., Schneider, J.A., Buchman, A.S. 和 Bennett, D.A. (2013b)。睡眠改变了 APOE 与阿尔茨海默病和神经纤维缠结病理的风险关系。JAMA Neurol. 70, 10.1001/jamaneurol.2013.4215. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4215>.

Lim, J. 和 Dinges, D.F. (2008)。睡眠剥夺和警觉注意力。Ann. N.Y. Acad. Sci. 1129, 305-322。
<https://doi.org/10.1196/annals.1417.002>.

Lin, H.-J., Lee, B.-C., Ho, Y.-L., Lin, Y.-H., Chen, C.-Y., Hsu, H.-C., Lin, M.-S., Chien, K.-L., and Chen, M.-F. (2009). 餐后血糖改善了非糖尿病人群中心血管死亡风险的预测，超越代谢综合征。糖尿病护理 32, 1721–1726. <https://doi.org/10.2337/dc08-2337>.

Lin, H.-S., Watts, J.N., Peel, N.M., and Hubbard, R.E. (2016). 虚弱和老年手术患者的术后结果：一项系统综述。BMC Geriatr. 16, 157. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0329-8>.

Lindle, R.S., Metter, E.J., Lynch, N.A., Fleg, J.L., Fozard, J.L., Tobin, J., Roy, T.A., and Hurley, B.F. (1997). 20-93 岁的 654 名女性和男性的肌肉力量的年龄和性别比较。应用生理学杂志 83, 1581–1587. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.5.1581>.

Linehan, M.M., Comtois, K.A., Murray, A.M., Brown, M.Z., Gallop, R.J., Heard, H.L., Korslund, K.E., Tutek, D.A., Reynolds, S.K., and Lindenboim, N. (2006). 两年随机对照试验和随访：辩证行为疗法与专家治疗自杀行为和边缘人格障碍。Arch. Gen. Psychiatry 63, 757–766.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.757>.

Little, J.P., Gillen, J.B., Percival, M.E., Safdar, A., Tarnopolsky, M.A., Punthakee, Z., Jung, M.E., and Gibala, M.J. (2011). 低容量高强度间歇训练降低高血糖和增加 2 型糖尿病患者的肌肉线粒体容

- 量。J. Appl. Physiol. 111, 1554–1560. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00921.2011>.
- Liu, D., Huang, Y., Huang, C., Yang, S., Wei, X., Zhang, P., Guo, D., Lin, J., Xu, B., Li, C., et al. (2022). 减少卡路里摄入与或不与限时饮食相结合的减重。N. Engl. J. Med. 386, 1495–1504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114833>.
- 刘, G.Y. 和 Sabatini, D.M. (2020). mTOR 在营养、生长、衰老和疾病的交汇点。Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 21, 183–203. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y>.
- Livingston, G. (2019). 平均而言，老年人在清醒的时间里有超过一半的时间是独自度过的。Grius, July 19. <https://qrius.com/on-average-older-adults-spend-over-half-their-waking-hours-alone/>.
- Lobo, A., López-Antón, R., de-la-Cámarra, C., Quintanilla, M.A., Campayo, A., Saz, P., and ZARADEMP Workgroup (2008). 与轻度认知障碍和阿尔茨海默病相关的非认知心理病理症状。Neurotox. Res. 14, 263–272. <https://doi.org/10.1007/BF03033815>.
- López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M. 和 Kroemer, G. (2013)。衰老的特征。细胞 153, 1194-1217。 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>.
- Lowe, D.A., Wu, N., Rohdin-Bibby, L., Moore, A.H., Kelly, N., Liu, Y.E., Philip, E., Vittinghoff, E., Heymsfield, S.B., Olglin, J.E. 等 (2020)。时间限制性饮食对超重和肥胖女性和男性的减重和其他代谢参数的影响：TREAT 随机临床试验。JAMA Intern. Med. 180, 1491–1499. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4153>.
- Lucey, B.P., McCullough, A., Landsness, E.C., Toedebusch, C.D., McLeland, J.S., Zaza, A.M., Fagan, A.M., McCue, L., Xiong, C., Morris, J.C. 等 (2019)。早期阿尔茨海默病中非快速眼动睡眠减少与 tau 病理学相关。Sci. Transl. Med. 11, eaau6550. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau6550>.
- 路德维希, J., 维吉亚诺, T.R., 麦吉尔, D.B. 和 Oh, B.J. (1980)。非酒精性脂肪性肝炎：梅奥诊所对一种迄今未命名的疾病的经验。梅奥诊所学报, 55 (7), 434-438。
- 吕特, H.-J., 奥古恩拉德, V., 库拉, B., 基恩奇-恩格尔, R., 斯塔尔, P., 韦伯斯特, J., 阿伦特, T. 和门克, G. (2005)。正常和阿尔茨海默病大脑中细胞内沉积物中晚期糖基化终产物的年龄和阶段依赖性积累。大脑皮层 15, 211-220. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh123>.
- 马赫, F., 雷, K.K., 维克伦德, O., 科西尼, A., 卡塔帕诺, A.L., 布鲁克特, E., 德巴克尔, G., 赫格尔, R.A., 霍文, G.K., 雅各布森, T.A. 等 (2018)。他汀类药物治疗的不良反应：感知与证据：重点关注葡萄糖稳态、认知、肾脏和肝脏功能、出血性中风和白内障。欧洲心脏杂志 39, 2526-2539. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy182>.
- Maddock, J., Cavadino, A., Power, C., and Hyppönen, E. (2015). 25-羟基维生素 D, APOE ε4 基因型和认知功能：来自 1958 年英国出生队列的发现。欧洲临床营养学杂志。69, 505-508. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.201>.
- Maeng, L.Y. 和 Milad, M.R. (2015). 性别在焦虑症中的差异：恐惧、压力和性腺激素之间的相互作用。激素与行为。76, 106-117. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.04.002>.
- Mah, C.D., Mah, K.E., Kezirian, E.J., 和 Dement, W.C. (2011). 睡眠延长对大学篮球运动员的运动表现的影响。睡眠。34, 943-950. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1132>.

Mandsager, K., Harb, S., Cremer, P., Phelan, D., Nissen, S.E.和 Jaber, W. (2018)。心肺适应性与接受运动跑步机测试的成年人的长期死亡率的关联。JAMA Netw. Open 1, e183605。
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3605>。

Mannick, J.B., Del Giudice, G., Lattanzi, M., Valiante, N.M., Praestgaard, J., Huang, B., Lonetto, M.A., Maecker, H.T., Kovarik, J., Carson, S.等 (2014)。mTOR 抑制改善老年人的免疫功能。Sci. Transl. Med. 6, 268ra179。<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009892>。

Manson, J.E., Chlebowski, R.T., Stefanick, M.L., Aragaki, A.K., Rossouw, J.E., Prentice, R.L., Anderson, G., Howard, B.V., Thomson, C.A., LaCroix, A.Z.等 (2013)。妇女健康倡议激素疗法试验：干预和停药后阶段的健康结果更新和概述。JAMA 310, 1353–1368。

Mansukhani, M.P., Kolla, B.P., Surani, S., Varon, J.和 Ramar, K. (2012)。住院医师的睡眠剥夺，工作时间限制及相关结果：文献的系统综述。研究生医学。124, 241-249。
<https://doi.org/10.3810/pgm.2012.07.2583>。

Marston, N.A., Giugliano, R.P., Melloni, G.E.M., Park, J.-G., Morrill, V., Blazing, M.A., Ference, B., Stein, E., Stroes, E.S., Braunwald, E.等 (2022)。载脂蛋白 B 含有的脂蛋白与动脉粥样硬化患者和非动脉粥样硬化患者心肌梗死风险的关联：区分粒子浓度、类型和含量。JAMA 心脏病学。7 (3), 250-256。<http://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5083>。

Martínez-Lapiscina, E.H., Clavero, P., Toledo, E., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Julián, B.S., Sanchez-Tainta, A., Ros, E., Valls-Pedret, C.和 Martinez-Gonzalez, M.Á. (2013)。地中海饮食改善认知能力：PREDIMED-NAVARRA 随机试验。神经学神经外科精神病学。84, 1318-1325。<https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304792>。

Masana, L., Girona, J., Ibarretxe, D., Rodríguez-Calvo, R., Rosales, R., Vallvé, J.-C., Rodríguez-Borjabad, C., Guardiola, M., Rodríguez, M., Guaita-Esteruelas, S., 等。 (2018 年)。支持极低 LDL 水平安全性的临床和病理生理证据：零 LDL 假说。J. Clin. Lipidol. 12, 292–299.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.12.018>。

Masters, C.L., 和 Selkoe, D.J. (2012 年)。阿尔茨海默病中淀粉样 β 蛋白和淀粉样沉积物的生物化学。Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2, a006262.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006262>。

Matsuzaki, T., Sasaki, K., Tanizaki, Y., Hata, J., Fujimi, K., Matsui, Y., Sekita, A., Suzuki, S.O., Kanba, S., Kiyohara, Y., 等。 (2010 年)。胰岛素抵抗与阿尔茨海默病的病理学相关性：Hisayama 研究。Neurology 75, 764–770.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee25f>。

Mattison, J.A., Roth, G.S., Beasley, T.M., Tilmont, E.M., Handy, A.H., Herbert, R.L., Longo, D.L., Allison, D.B., Young, J.E., Bryant, M., et al. (2012). 热量限制对恒河猴健康和生存的影响：NIA 研究。自然 489, <https://doi.org/10.1038/nature11432>。

Maurer, L.F., Schneider, J., Miller, C.B., Espie, C.A., and Kyle, S.D. (2021). 失眠的睡眠限制疗法的临床效果：随机对照试验的荟萃分析。睡眠医学评论 58, 101493。
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101493>。

McDonald, R.B., and Ramsey, J.J. (2010). 向克莱夫·麦凯致敬和 75 年的热量限制研究。营养学杂志 140, 1205–1210。<https://doi.org/10.3945/jn.110.122804>。

McLaughlin, T., Abbasi, F., Cheal, K., Chu, J., Lamendola, C., 和 Reaven, G. (2003)。使用代谢标志物识别胰岛素抵抗的超重个体。Ann. Intern. Med. 139, 802-809。
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00007>。

McMillin, S.L., Schmidt, D.L., Kahn, B.B., 和 Witczak, C.A. (2017)。在小鼠骨骼肌中, GLUT4 对超负荷诱导的葡萄糖摄取或肥大生长并非必需。Diabetes 66, 1491-1500。
<https://doi.org/10.2337/db16-1075>。

McNamara, D.J. (2015)。鸡蛋的五十年康复。Nutrients 7, 8716-8722。
<https://doi.org/10.3390/nu7105429>。

Melov, S., Tarnopolsky, M.A., Beckman, K., Felkey, K., 和 Hubbard, A. (2007)。抗阻运动逆转人类骨骼肌的衰老。PLOS ONE 2, e465。<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000465>。

Mensah, G.A., Wei, G.S., Sorlie, P.D., Fine, L.J., Rosenberg, Y., Kaufmann, P.G., Mussolini, M.E., Hsu, L.L., Addou, E., Engelgau, M.M., 和 Gordon, D. (2017)。心血管死亡率下降: 可能的原因和影响。Circulation research, 120 (2), 366–380。
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309115>。

Mensink, R.P., 和 Katan, M.B. (1992)。膳食脂肪酸对血清脂质和脂蛋白的影响。27 项试验的荟萃分析。动脉硬化和血栓形成。J. Vasc. Biol. 12, 911–919。
<https://doi.org/10.1161/01.atv.12.8.911>。

Mercken, E.M., Crosby, S.D., Lamming, D.W., JeBailey, L., Krzysik-Walker, S., Villareal, D., Capri, M., Franceschi, C., Zhang, Y., Becker, K., 等 (2013)。人类的卡路里限制抑制 PI3K/AKT 通路并诱导年轻的转录谱。老化细胞 12, 645-651。
<https://doi.org/10.1111/acel.12088>。

Michaelson, D.M. (2014)。APOE ε4: 阿尔茨海默病最常见但研究最少的风险因素。老年痴呆症。10, 861-868。<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.015>。

Milewski, M.D., Skaggs, D.L., Bishop, G.A., Pace, J.L., Ibrahim, D.A., Wren, T.A.L., 和 Barzdukas, A. (2014)。青少年运动员慢性睡眠不足与运动损伤增加相关。儿童骨科学杂志。34, 129-133。<https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000151>。

米勒, R.A., 哈里森, D.E., 阿斯特尔, C.M., 鲍尔, J.A., 博伊德, A.R., 德卡博, R., 费尔南德斯, E., 弗拉基, K., 贾沃斯, M.A., 纳尔逊, J.F., 等 (2011)。雷帕霉素, 但不是白藜芦醇或辛伐他汀, 延长了遗传异质小鼠的寿命。Gerontol. Ser. A 66A, 191-201。
<https://doi.org/10.1093/gerona/glq178>。

米特, S.S., 奥里亚, R.B., 克瓦尔松德, M.P., 潘普洛纳, P., 乔文蒂诺, E.S., 莫塔, R.M.S., 冈萨尔维斯, D.C., 帕特里克, P.D., 格兰特, R.L., 和利马, A.A.M. (2012)。E4 型载脂蛋白影响巴西东北部贫民窟儿童对微量营养素补充的生长和认知反应。Clinics 67, 11-18。[https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(01\)03](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(01)03)。

莫科, S., 比诺, R.J., 沃斯特, O., 弗霍芬, H.A., 德格鲁特, J., 范贝克, T.A., 弗沃尔特, J., 和德沃斯, C.H.R. (2006)。基于液相色谱-质谱的番茄代谢组数据库。Plant Physiol. 141, 1205-1218。<https://doi.org/10.1104/pp.106.078428>。

Mollenhauer, B., Bibl, M., Trenkwalder, C., Stiens, G., Cepek, L., Steinacker, P., Ciesielczyk, B., Neubert, K., Wiltfang, J., Kretzschmar, H.A., 等 (2005)。对患有 Lewy 体痴呆和阿尔茨海默病的患者的脑脊液进行后续调查。J. Neural Transm. 112, 933-948。
<https://doi.org/10.1007/s00702-004-0235-7>。

Montagne, A., Nation, D.A., Sagare, A.P., Barisano, G., Sweeney, M.D., Chakhoyan, A., Pachicano, M., Joe, E., Nelson, A.R., D'Orazio, L.M., 等 (2020)。APOE4 导致血脑屏障功能障碍, 预示认知能力下降。Nature 581, 71-76。<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2247-3>。

Moraes, W. dos S., Poyares, D.R., Guilleminault, C., Ramos, L.R., Bertolucci, P.H.F., 和 Tufik, S. (2006)。多奈哌齐对阿尔茨海默病患者的睡眠和 REM 睡眠 EEG 的影响: 一项双盲安慰剂对照研究。Sleep 29, 199-205。<https://doi.org/10.1093/sleep/29.2.199>。

Mosconi, L., Rahman, A., Diaz, I., Wu, X., Scheyer, O., Hristov, H.W., Vallabhajosula, S., Isaacson, R.S., de Leon, M.J., and Brinton, R.D. (2018)。更年期过渡期间阿尔茨海默病风险增加: 一项为期 3 年的纵向脑成像研究。PLOS ONE 13, e0207885。
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207885>。

Motomura, Y., Kitamura, S., Oba, K., Terasawa, Y., Enomoto, M., Katayose, Y., Hida, A., Moriguchi, Y., Higuchi, S., and Mishima, K. (2013)。睡眠债通过减少杏仁核-前扣带回功能连接引发负面情绪反应。PLOS ONE 8, e56578。
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056578>。

Mukherjee, S. (2011)。癌症之王: 一部癌症传记。纽约: Scribner。

Mullane, K., and Williams, M. (2020). 阿尔茨海默病超越淀粉样蛋白: 淀粉样蛋白靶向治疗的重复失败能否为未来的痴呆药物发现提供启示? 生物化学药理学. 177, 113945.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113945>.

Müller, U., Winter, P., and Graeber, M.B. (2013). 阿尔茨海默病的首例中的一种前海马素 1 突变. 《柳叶刀》神经学. 12, 129–130. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70307-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70307-1).

Naci, H., and Ioannidis, J.P.A. (2015). 运动和药物干预对死亡结果的比较效果: 元流行病学研究. 《英国运动医学杂志》. 49, 1414–1422. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-f5577rep>.

Naghshi, S., Sadeghian, M., Nasiri, M., Mobarak, S., Asadi, M., 和 Sadeghi, O. (2020)。总坚果、树坚果、花生和花生酱的摄入与癌症发病率和死亡率的关联: 一项综合系统评价和剂量-反应性荟萃分析。Adv. Nutr. 12, 793-808.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmaa152>。

Naimi, T.S., Stockwell, T., Zhao, J., Xuan, Z., Dangardt, F., Saitz, R., Liang, W., 和 Chikritzhs, T. (2017)。观察研究中的选择偏倚影响“适度”饮酒与死亡率之间的关联。Addiction 112, 207-214。<https://doi.org/10.1111/add.13451>。

Nakamura, T., Shoji, M., Harigaya, Y., Watanabe, M., Hosoda, K., Cheung, T.T., Shaffer, L.M., Golde, T.E., Younkin, L.H., 和 Younkin, S.G. (1994)。脑脊液中的淀粉样 β 蛋白水平在早发性阿尔茨海默病中升高。Ann. Neurol. 36, 903-911.
<https://doi.org/10.1002/ana.410360616>。

Nasir, K., Cainzos-Achirica, M., Valero-Elizondo, J., Ali, S.S., Havistin, R., Lakshman, S., Blaha, M.J., Blankstein, R., Shapiro, M.D., Arias, L., et al. (2022). 美国无症状人群中的冠状动脉粥样硬化。JACC 心血管成像 15(9), 1619–1621. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.010>.

NCI (国家癌症研究所). (2015). 风险因素：年龄。 <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>.

———. (2021). 风险因素：年龄。 <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>.

———。 (2022a)。肥胖和癌症。事实简报，4月5日。 <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet>.

———。 (2022b)。SEER 生存统计数据-SEER 癌症查询系统。
<https://seer.cancer.gov/canques/survival.html>.

Nedeltcheva, A.V., Kessler, L., Imperial, J., and Penev, P.D. (2009)。在高热量摄入和缺乏运动的情况下反复睡眠限制导致胰岛素抵抗增加和葡萄糖耐量降低。J. Clin. Endocrinol. Metab. 94, 3242–3250。 <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0483>.

Neth, B.J. 和 Craft, S. (2017)。胰岛素抵抗和阿尔茨海默病：生物能链接。Front. Aging Neurosci. 9, 345. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00345>.

Neu, S.C., Pa, J., Kukull, W., Beekly, D., Kuzma, A., Gangadharan, P., Wang, L.-S., Romero, K., Arneric, S.P., Redolfi, A., et al. (2017)。载脂蛋白 E 基因型和性别是阿尔茨海默病的风险因素：一项荟萃分析。JAMA Neurol. 74, 1178–1189.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2188>.

Newman, A.B., Kupelian, V., Visser, M., Simonsick, E.M., Goodpaster, B.H., Kritchevsky, S.B., Tylavsky, F.A., Rubin, S.M. 和 Harris, T.B. (2006)。在健康、老化和体成分研究队列中，力量而不是肌肉质量与死亡率相关。J. Gerontol. Ser. A 61, 72–77.
<https://doi.org/10.1093/gerona/61.1.72>.

Newman, C.B., Preiss, D., Tobert, J.A., Jacobson, T.A., Page, R.L., Goldstein, L.B., Chin, C., Tannock, L.R., Miller, M., Raghubeer, G., et al. (2019)。美国心脏协会关于他汀类药物的安全性和相关不良事件的科学声明。动脉粥样硬化、血栓形成和血管生物学。39, e38-e81.
<https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073>.

纽约时报。 (1985). 新证据，旧辩论。9月12日。 <https://www.nytimes.com/1985/09/12/us/new-evidence-old-debate.html>.

Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälahti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., et al. (2015)。针对有认知风险的老年人的饮食、运动、认知训练和血管风险监测的多领域干预 2 年与对照组的比较 (FINGER)：一项随机对照试验。柳叶刀, 385, 2255-2263。 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5).

NHTSA (美国国家公路交通安全管理局)。 (2022a)。 2021 年按子类别的机动车交通死亡人数和死亡率的初步估计。交通安全事实，五月。

<https://crashstats.nhtsa.dot.gov/Api/Public/ViewPublication/813298>.

——。 (2022b)。 Fatality and Injury Reporting System Tool (FIRST)。
<https://cdan.dot.gov/query>。

Nicklas, B.J., Chmelo, E., Delbono, O., Carr, J.J., Lyles, M.F., and Marsh, A.P. (2015). 超重和肥胖老年人进行抗阻力训练与限制热量摄入与否对身体功能和行动能力的影响：一项随机对照试验。美国临床营养学杂志。 101, 991–999。 <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.105270>。

NIDDK (国家糖尿病和消化和肾脏疾病研究所)。 (2018)。《美国糖尿病》。第三版。贝塞斯达, MD: NIDDK。

Ninonuevo, M.R., Park, Y., Yin, H., Zhang, J., Ward, R.E., Clowers, B.H., German, J.B., Freeman, S.L., Killeen, K., Grimm, R.等 (2006)。注释人乳糖组的策略。J. Agric. Food Chem. 54, 7471-7480。 <https://doi.org/10.1021/jf0615810>。

Nuttall, F.Q., and Gannon, M.C. (2006)。男性 2 型糖尿病患者对高蛋白质, 低碳水化合物饮食的代谢反应。新陈代谢 55, 243-251。 <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.08.027>。

Nymo, S., Coutinho, S.R., Jørgensen, J., Rehfeld, J.F., Truby, H., Kulseng, B.和 Martins, C. (2017)。减重期间采用生酮饮食的食欲变化时间表。Int. J. Obes. 41, 1224–1231。
<https://doi.org/10.1038/ijo.2017.96>。

O'Donoghue, M.L., Fazio, S., Giugliano, R.P.等 (2019)。脂蛋白(a), PCSK9 抑制和心血管风险。Circulation, 139(12): 1483-1492。doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184。

Ogden, C.L., Fryar, C.D., Carroll, M.D.和 Flegal, K.M. (2004)。美国 1960 年至 2002 年的平均体重, 身高和体重指数。Adv. Data 1-17.

Ohayon, M.M., Carskadon, M.A., Guilleminault, C.和 Vitiello, M.V. (2004)。在健康个体中从儿童到老年的定量睡眠参数的荟萃分析: 跨越人类寿命发展规范睡眠价值。睡眠 27, 1255-1273。 <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>。

O'Keefe, J.H., Cordain, L., Harris, W.H., Moe, R.M.和 Vogel, R. (2004)。最佳低密度脂蛋白是 50 到 70 mg/dl: 更低更好且生理正常。美国心脏病学会杂志 43, 2142-2146。
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.046>。

Oliveira, C., Cotrim, H.和 Arrese, M. (2019)。拉丁美洲人群非酒精性脂肪肝病的危险因素: 当前情况和展望。临床肝脏病 13, 39-42。 <https://doi.org/10.1002/cld.759>。

Oriá, R.B., Patrick, P.D., Blackman, J.A., Lima, A.A.M.和 Guerrant, R.L. (2007)。apoE4 在保护儿童免受早期儿童腹泻影响方面的作用及对后期发展的影响。Med. Hypotheses 68, 1099–1107. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.09.036>.

Orphanet (2022)。Orphanet: 3-羟基异丁酸尿症。 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=939.

Osorio, R.S., Pirraglia, E., Agüera-Ortiz, L.F., During, E.H., Sacks, H., Ayappa, I., Walsleben, J., Mooney, A., Hussain, A., Glodzik, L., 等 (2011)。老年失眠者患阿尔茨海默病的风险更大。J. Am. Geriatr. Soc. 59, 559–562. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03288.x>.

Ouhaj, A., Jernerén, F., Refsum, H., Smith, A.D.和 de Jager, C.A. (2016)。Omega-3 脂肪酸状态增强了 B 族维生素在轻度认知障碍中预防认知衰退的作用。J. Alzheimers Dis. 50, 547-557。<https://doi.org/10.3233/JAD-150777>。

Oyetakin-White, P., Suggs, A., Koo, B., Matsui, M.S., Yarosh, D., Cooper, K.D.和 Baron, E.D. (2015)。睡眠质量差会影响皮肤衰老吗? Clin. Exp. Dermatol. 40, 17-22。<https://doi.org/10.1111/ced.12455>。

Patel, A.K., Reddy, V.和 Araujo, J.F. (2022)。生理学, 睡眠阶段。Treasure Island, FL: StatPearls。

Patel, D., Steinberg, J., and Patel, P. (2018). 老年人失眠: 一项综述。J. Clin. Sleep Med. 14, 1017-1024. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7172>.

Peng, B., Yang, Q., B Joshi, R., Liu, Y., Akbar, M., Song, B.-J., Zhou, S., and Wang, X. (2020). 酒精饮用在阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症中的作用。Int. J. Mol. Sci. 21, 2316. <https://doi.org/10.3390/ijms21072316>.

Perls, T.T. (2017). 男性百岁老人: 他们与女性对比有何不同? J. Am. Geriatr. Soc. 65, 1904–1906. <https://doi.org/10.1111/jgs.14978>.

Pesch, B., Kendzia, B., Gustavsson, P., Jöckel, K.-H., Johnen, G., Pohlabeln, H., Olsson, A., Ahrens, W., Gross, I.M., Brüske, I., *et al.* (2012). 吸烟和肺癌——来自病例对照研究的汇总分析的主要组织学类型的相对风险估计。国际癌症杂志 131, 1210–1219. <https://doi.org/10.1002/ijc.27339>.

Petersen, K.F., Dufour, S., Savage, D.B., Bilz, S., Solomon, G., Yonemitsu, S., Cline, G.W., Befroy, D., Zemany, L., Kahn, B.B., *et al.* (2007). 骨骼肌胰岛素抵抗在代谢综合征发病机制中的作用。美国国家科学院院刊 104, 12587–12594. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705408104>.

Petersen, M.C., and Shulman, G.I. (2018). 胰岛素作用和胰岛素抵抗的机制。生理学评论 98, 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>.

Pfister, R., Sharp, S.J., Luben, R., Khaw, K.-T.和 Wareham, N.J. (2011)。在非糖尿病英国人群中, 低水平的糖化血红蛋白与增加的死亡风险无关。Diabetologia 54, 2025–2032. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2162-0>.

Phinney, S.和 Volek, J. (2018)。营养性酮症和食欲的科学。Virta (博客), 7月 25 日。<https://www.virtahealth.com/blog/ketosis-appetite-hunger>.

Picard, C. (2018)。活到 100 岁的秘诀 (根据那些做到的人)。Good Housekeeping。

皮克顿, J.D., 马里诺, A.B.和尼利, K.L. (2018)。苯二氮卓类药物在老年人中的使用与认知能力下降。美国健康系统药学杂志。75, e6-e12. <https://doi.org/10.2146/ajhp160381>。

波拉克, A. (2005)。提出了一个巨大的基因组项目来对抗癌症。纽约时报, 3月 28 日。<https://www.nytimes.com/2005/03/28/health/huge-genome-project-is-proposed-to-fight-cancer.html>.

庞泽, H., 伍德, B.M.和雷奇伦, D.A. (2018)。狩猎采集者作为公共卫生模型。肥胖评论。19, 24-35。 <https://doi.org/10.1111/obr.12785>.

Potvin, O., Lorrain, D., Forget, H., Dubé, M., Grenier, S., Préville, M. 和 Hudon, C. (2012)。睡眠质量与社区居住的老年人 1 年内认知损害的发生。睡眠 35, 491-499。
<https://doi.org/10.5665/sleep.1732>。

Powell-Wiley, T.M., Poirier, P., Burke, L.E., Després, J.-P., Gordon-Larsen, P., Lavie, C.J., Lear, S.A., Ndumele, C.E., Neeland, I.J., Sanders, P. 等 (2021)。肥胖和心血管疾病：美国心脏协会的科学声明。循环 143, e984-e1010。
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>。

Prather, A.A., Bogdan, R. 和 Hariri, A.R. (2013)。睡眠质量对杏仁核反应、负面情绪和感知压力的影响。心身医学 75, 350-358。<https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31828ef15b>。

Prati, D., Taioli, E., Zanella, A., del a Torre, E., Butelli, S., Del Vecchio, E., Vianello, L., Zanusso, F., Mozzi, F., Milani, S., 等 (2002)。血清丙氨酸氨基转移酶水平健康范围的更新定义。Ann. Intern. Med. 137, 1–10. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006>。

Proctor, R.N. (1995)。癌症战争：政治如何塑造我们对癌症了解和不了解的事实。纽约：Basic Books。

_____. (2001)。烟草与全球肺癌流行病。Nat. Rev. Cancer 1, 82–86.
<https://doi.org/10.1038/35094091>。

Rabinovici, G.D., Gatsonis, C., Apgar, C., Chaudhary, K., Gareen, I., Hanna, L., Hendrix, J., Hillner, B.E., Olson, C., Lesman-Segev, O.H., et al. (2019). 与轻度认知障碍或痴呆症的医疗保险受益人的临床管理后续变化相关的淀粉样正电子发射断层扫描的关联。JAMA 321, 1286–1294.
<https://doi.org/10.1001/jama.2019.2000>.

Rahman, A., Schelbaum, E., Hoffman, K., Diaz, I., Hristov, H., Andrews, R., Jett, S., Jackson, H., Lee, A., Sarva, H., et al. (2020). 阿尔茨海默风险的性别驱动修饰因子：一项多模态脑成像研究。神经学 95, e166–e178. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009781>.

Raichle, M.E., and Gusnard, D.A. (2002). 评估大脑的能量预算。美国国家科学院院刊 99, 10237–10239. <https://doi.org/10.1073/pnas.172399499>.

Rajpathak, S.N., 刘, Y., 本-大卫, O., 雷迪, S., 阿茨蒙, G., 克兰德尔, J., 和巴齐莱, N. (2011)。具有异常长寿的人的生活方式因素。美国老年医师协会杂志。59, 1509-1512。
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03498.x>。

Rao, M.N., Neylan, T.C., Grunfeld, C., Mulligan, K., Schambelan, M., 和 Schwarz, J.-M. (2015)。亚慢性睡眠限制导致组织特异性胰岛素抵抗。临床内分泌代谢。100, 1664-1671。
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-3911>.

Raskind, M.A., Peskind, E.R., Hoff, D.J., Hart, K.L., Holmes, H.A., Warren, D., Shofer, J., O'Connell, J., Taylor, F., Gross, C., 等 (2007)。对创伤噩梦和睡眠障碍的战斗退伍军人进行托拉唑嗪的平行对照研究。生物精神病学。61, 928-934。
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.032>.

Raskind, M.A., Peskind, E.R., Kanter, E.D., Petrie, E.C., Radant, A., Thompson, C.E., Dobie, D.J., Hoff, D., Rein, R.J., Straits-Tröster, K., et al. (2003). 通过普拉索辛减少战斗退伍军人的噩梦和其他

创伤后应激障碍症状：一项安慰剂对照研究。美国精神病学杂志 160, 371-373。

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.2.371>。

Ratnakumar, A., Zimmerman, S.E., Jordan, B.A., and Mar, J.C. (2019). 雌激素激活阿尔茨海默病基因。阿尔茨海默病与痴呆症。5, 906-917. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.09.004>。

Real, T. (1998). 我不想谈论它：克服男性抑郁的秘密遗产。纽约：斯克里布纳。

Reddy, O.C. 和 van der Werf, Y.D. (2020)。睡眠大脑：通过生活方式选择利用淋巴系统的力量。Brain Sci. 10, 868. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110868>。

Reiman, E.M., Arboleda-Velasquez, J.F., Quiroz, Y.T., Huentelman, M.J., Beach, T.G., Caselli, R.J., Chen, Y., Su, Y., Myers, A.J., Hardy, J. 等 (2020)。从一项 5,000 人的神经病理学研究中看到 APOE2 纯合子患者患阿尔茨海默病的可能性极低。Nat. Commun. 11, 667.

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-14279-8>。

Reiman, E.M., Caselli, R.J., Yun, L.S., Chen, K., Bandy, D., Minoshima, S., Thibodeau, S.N., 和 Osborne, D. (1996)。APOE 基因ε4 等位基因纯合子个体中阿尔茨海默病的临床前证据。N. Engl. J. Med. 334, 752–758. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603213341202>.

Reimers, C.D., Knapp, G., and Reimers, A.K. (2012). 身体活动是否能增加预期寿命？文献综述。《老龄化研究》2012 年, 243958。 <https://doi.org/10.1155/2012/243958>。

Repantis, D., Wermuth, K., Tsamitros, N., Danker-Hopfe, H., Bublitz, J.C., Kühn, S., and Dresler, M. (2020). 急性创伤个体的 REM 睡眠及其对创伤后应激障碍的二级预防干预。《欧洲心理创伤学杂志》11, 1740492。 <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1740492>。

Reutrakul, S., and Van Cauter, E. (2018). 睡眠对肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病风险的影响。《新陈代谢》84, 56-66。 <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.010>。

Revelas, M., Thalamuthu, A., Oldmeadow, C., Evans, T.-J., Armstrong, N.J., Kwok, J.B., Brodaty, H., Schofield, P.R., Scott, R.J., Sachdev, P.S., et al. (2018). 与超常人类寿命相关的遗传多态性的综述和荟萃分析。机体老化发展。175, 24-34。 <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.06.002>。

Richter, E.A. (2021). GLUT4 转位是运动刺激的肌肉葡萄糖摄取的答案吗？美国生理学杂志-内分泌代谢。320, E240-E243。 <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00503.2020>。

Riis, J.A. (1901). 一个美国人的形成。美国：Aegypan。

里奇, H., 和罗瑟, M. (2018)。死因。我们的世界数据。 <https://ourworldindata.org/causes-of-death>。

罗森伯格, A., 曼吉亚拉斯切, F., 恩田, T., 所罗门, A., 基维佩尔托, M. (2020)。预防认知障碍，阿尔茨海默病和痴呆的多领域干预：从 FINGER 到全球 FINGERS。J. Prev. Alzheimers Dis. 7(1): 29–36. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.41>。

罗森伯格, S.A., 和巴尔, J.M. (1992)。转化细胞。纽约：普特南。

2018 年, 罗伊和福雷斯特发表的研究表明, 国家篮球协会 (NBA)、国家曲棍球联盟 (NHL) 和国家橄榄球联盟 (NFL) 的球队在西行时晚间比赛中存在更大的昼夜节律劣势。

《睡眠研究》27, 86-89。<https://doi.org/10.1111/jsr.12565>。

2010年, 罗森特等人进行的一项随机、双盲试验研究表明, 高热量、高蛋白口服营养补充剂对慢性心力衰竭和消瘦患者的生活质量、体成分和炎症标志物有积极影响。《消瘦肌肉》1, 35-42。<https://doi.org/10.1007/s13539-010-0008-0>。

2012年, 鲁普等人的研究发现, 个体对完全和部分睡眠丧失的脆弱性具有特质样特点。《睡眠》35, 1163-1172。<https://doi.org/10.5665/sleep.2010>.

Sabatini, D.M., Erdjument-Bromage, H., Lui, M., Tempst, P., 和 Snyder, S.H. (1994)。RAFT1: 一种与 FKBP12 以 rapamycin 依赖方式结合并与酵母 TOR 同源的哺乳动物蛋白质。细胞 78, 35-43。[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90570-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90570-3)。

Samra, R.A. (2010)。脂肪和饱腹感。在脂肪检测: 口感、质地和摄入后效应中, 编者 J.-P. Montmayeur 和 J. le Coutre。Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor and Francis。

San-Millán, I., 和 Brooks, G.A. (2018)。通过测量职业耐力运动员和体能较差个体对运动的血乳酸、脂肪和碳水化合物氧化反应来评估代谢适应性。Sports Med. Auckl. NZ 48, 467-479。<https://doi.org/10.1007/s40279-017-0751-x>。

Sasco, A.J., Secretan, M.B., and Straif, K. (2004). 烟草吸烟与癌症: 近期流行病学证据的简要回顾。肺癌 Amst. Neth. 45, Suppl 2, S3-9。<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.07.998>。

Saul, S. (2006). 售卖安眠药的销售创纪录引发担忧。纽约时报, 2月7日。
<https://www.nytimes.com/2006/02/07/business/record-sales-of-sleeping-pills-are-causing-worries.html>。

Sawka, M.N., Gonzalez, R.R., and Pandolf, K.B. (1984). 睡眠剥夺对运动期间体温调节的影响。美国生理学杂志。246, R72-77。<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1984.246.1.R72>。

Schoenfeld, B.J. 和 Aragon, A.A. (2018)。肌肉建设中身体能在一顿饭中利用多少蛋白质? 对每日蛋白质分配的影响。J. Int. Soc. Sports Nutr. 15, 10.<https://doi.org/10.1186/s12970-018-0215-1>。

Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Hoffmann, G., Knüppel, S., Laure Preterre, A., Iqbal, K., Bechthold, A., De Henauw, S., Michels, N., Devleesschauwer, B.等 (2018)。食物类别与结直肠癌风险。Int. J. Cancer 142, 1748-1758。<https://doi.org/10.1002/ijc.31198>。

Schwingshackl, L., Zähringer, J., Beyerbach, J., Werner, S., Heseker, H., Koletzko, B. 和 Meerpohl, J. 总膳食脂肪摄入量、脂肪质量和健康结果: 前瞻性研究系统评价的范围性回顾。Ann. Nutr. Metab. 77(1), 4-15.<https://doi.org/10.1159/000515058>。

Sebastiani, P., Gurinovich, A., Nygaard, M., Sasaki, T., Sweigart, B., Bae, H., Andersen, S.L., Villa, F., Atzman, G., Christensen, K., 等 (2019)。APOE 等位基因和极端人类长寿。J. Gerontol. Ser. A 74, 44-51。<https://doi.org/10.1093/gerona/gly174>。

Sebastiani, P., Nussbaum, L., Andersen, S.L., Black, M.J., 和 Perls, T.T. (2016)。越来越高的兄弟姐妹相对生存风险和“衰老”、“寿命”和“长寿”精确定义的重要性。J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 71, 340-346.<https://doi.org/10.1093/gerona/glv020>。

Seidelin, K.N. (1995)。人类脂肪组织的脂肪酸组成: 对膳食脂肪-血清胆固醇-冠心病问题的影响。Prog. Lipid Res. 34, 199-217。[https://doi.org/10.1016/0163-7827\(95\)00004-J](https://doi.org/10.1016/0163-7827(95)00004-J)。

Seifert, T., Brassard, P., Wissenberg, M., Rasmussen, P., Nordby, P., Stallknecht, B., Adser, H., Jakobsen, A.H., Pilegaard, H., Nielsen, H.B., 等 (2010)。耐力训练增强人脑中 BDNF 的释放。美国生理学杂志。Regul. Integr. Comp. Physiol. 298, R372–377。
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00525.2009>。

Selvarani, R., Mohammed, S., 和 Richardson, A. (2021)。雷帕霉素对衰老和与年龄相关的疾病的影响-过去和未来。GeroScience 43, 1135–1158。<https://doi.org/10.1007/s11357-020-00274-1>。

Serna, E., Gambini, J., Borras, C., Abdelaziz, K.M., Mohammed, K., Belenguer, A., Sanchis, P., Avellana, J.A., Rodriguez-Mañas, L., 和 Viña, J. (2012)。百岁老人, 但不是八十多岁的人, 上调了 microRNAs 的表达。科学报告。2, 961。
<https://doi.org/10.1038/srep00961>。

Shahid, A., Wilkinson, K., Marcu, S., 和 Shapiro, C.M. (2011). 失眠严重指数 (ISI). 在 STOP, THAT 和其他一百个睡眠量表中, 编者 A. Shahid, K. Wilkinson, S. Marcu, 和 C.M. Shapiro, 191–193. 纽约: Springer 纽约.

Shan, Z., Ma, H., Xie, M., Yan, P., Guo, Y., Bao, W., Rong, Y., Jackson, C.L., Hu, F.B., 和 Liu, L. (2015). 睡眠时长和 2 型糖尿病风险: 前瞻性研究的荟萃分析. 糖尿病护理 38, 529–537.
<https://doi.org/10.2337/dc14-2073>.

Shephard, R.J. (2009). 最大摄氧量和老年人的独立性. 英国运动医学杂志 43, 342–346.
<https://doi.org/10.1136/bjsm.2007.044800>.

Shmagel, A., Ngo, L., Ensrud, K., and Foley, R. (2018). 慢性腰痛患者中基于社区的美国成年人的处方药物使用情况: 一项横断面人群研究。疼痛杂志 19, 1104–1112。
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.04.004>.

Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., and Jemal, A. (2021). 癌症统计数据, 2021 年。CA.癌症临床杂志 71, 7–33。<https://doi.org/10.3322/caac.21654>.

Slayday, R.E., Gustavson, D.E., Elman, J.A., Beck, A., McEvoy, L.K., Tu, X.M., Fang, B., Hauger, R.L., Lyons, M.J., McKenzie, R.E., et al. (2021). 酒精摄入与中年男性认知能力中的载脂蛋白 E (ApoE) 基因型的相互作用。国际神经心理学学会杂志 27, 56–68。
<https://doi.org/10.1017/S1355617720000570>.

Sleeman, J. 和 Steeg, P.S. (2010)。癌症转移作为治疗靶点。欧洲癌症杂志 46, 1177-1180。
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.039>.

Small, G.W., Ercoli, L.M., Silverman, D.H.S., Huang, S.-C., Komo, S., Bookheimer, S.Y., Lavretsky, H., Miller, K., Siddarth, P., Rasgon, N.L. 等 (2000)。患有遗传性阿尔茨海默病风险的人的脑代谢和认知下降。国家科学院院刊 97, 6037-6042。

Smith, A.D., Smith, S.M., de Jager, C.A., Whitbread, P., Johnston, C., Agacinski, G., Oulhaj, A., Bradley, K.M., Jacoby, R. 和 Refsum, H. (2010)。B 族维生素降低同型半胱氨酸可减缓轻度认知障碍患者大脑萎缩速度: 一项随机对照试验。PLOS ONE 5, e12244。
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012244>.

Smith, C.和 Lapp, L. (1991). 在一个密集的学习期后，人类的 REM 睡眠次数和 REM 密度增加。《睡眠》 14, 325–330. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.4.325>.

Smith, C.和 Smith, D. (2003). 在入睡前摄入乙醇会影响程序性任务的记忆，但不会影响陈述性任务的记忆。《睡眠》 26, 185–191.

Sniderman, A.D., Bhopal, R., Prabhakaran, D., Sarrafzadegan, N.和 Tchernof, A. (2007). 为什么南亚人如此容易患上中心性肥胖及其动脉粥样硬化的后果？脂肪组织溢出假说。《国际流行病学杂志》 36, 220–225. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl245>.

Sniderman, A.D., Thanassoulis, G., Williams, K., and Pencina, M. (2016). 早发心血管疾病风险与早发心血管事件数量的比较. JAMA Cardiol. 1, 492–494.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0991>.

Sokol, D.K. (2013). “首先不要造成伤害”再次审视. BMJ 347, f6426.
<https://doi.org/10.1136/bmj.f6426>.

Soran, H., Ho, J.H., and Durrington, P.N. (2018). 获得性低胆固醇：诊断和低 LDL 治疗目标安全性的相关性. Curr. Opin. Lipidol. 29, 318–326. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000526>.

Spaeth, A.M., Dinges, D.F., and Goel, N. (2015). 静息代谢率因种族和睡眠时长而异。肥胖症 23, 2349–2356。 <https://doi.org/10.1002/oby.21198>.

Spencer, C. (2005). 基因、衰老和不朽。Upper Saddle River, NJ: Pearson。

Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Craft, S., Fagan, A.M., Iwatsubo, T., Jack, C.R., Kaye, J., Montine, T.J., et al. (2011). 朝向定义阿尔茨海默病的临床前期阶段：来自美国国家老年研究所-阿尔茨海默病协会诊断指南工作组的建议。阿尔茨海默病与痴呆症。7, 280–292。
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.

Spiegel, K., Leproult, R., L'hermite-Balériaux, M., Copinschi, G., Penev, P.D.和 Van Cauter, E. (2004b)。瘦素水平取决于睡眠时间：与交感-迷走平衡、碳水化合物调节、皮质醇和促甲状腺激素的关系。J. Clin. Endocrinol. Metab. 89, 5762–5771. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1003>.

Spiegel, K., Leproult, R.和 Van Cauter, E. (1999)。睡眠债对代谢和内分泌功能的影响。Lancet 354, 1435–1439. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01376-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01376-8).

Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P.和 Cauter, E.V. (2004a)。简短通信：健康年轻男性的睡眠减少与瘦素水平降低、胃饥饿素水平升高以及食欲增加有关。Ann. Intern. Med. 141, 846–850.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008>.

Spillane, S., Shiels, M.S., Best, A.F., Haozous, E.A., Withrow, D.R., Chen, Y., Berrington de González, A., and Freedman, N.D. (2020)。美国酒精引起的死亡趋势，2000 年至 2016 年。JAMA Netw. Open 3, e1921451.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.21451>.

Spira, A.P., Gamaldo, A.A., An, Y., Wu, M.N., Simonsick, E.M., Bilgel, M., Zhou, Y., Wong, D.F., Ferrucci, L., and Resnick, S.M. (2013)。社区老年人自报的睡眠与 β -淀粉样沉积。JAMA Neurol. 70, 1537–1543。 <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4258>.

Sprecher, K.E., Bendlin, B.B., Racine, A.M., Okonkwo, O.C., Christian, B.T., Koscik, R.L., Sager, M.A., Asthana, S., Johnson, S.C., and Benca, R.M. (2015)。非痴呆晚中年成年人自报的睡眠与淀粉样负担相关。Neurobiol. Aging 36, 2568–2576。
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.004>。

Stamatakis, K.A.和 Punjabi, N.M. (2010). 睡眠碎片化对正常人葡萄糖代谢的影响. Chest 137, 95–101. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0791>.

Standl, E., Schnell, O.,和 Ceriello, A. (2011). 餐后高血糖和血糖变异性: 我们应该关心吗? Diabetes Care 34, Suppl 2, S120–127. <https://doi.org/10.2337/dc11-s206>.

Stary, H.C. (2003). 动脉粥样硬化进展和逆转图谱. Boca Raton, FL: CRC Press.

Stefan, N., Schick, F., and Häring, H.-U. (2017). 代谢不健康的正常体重在人类中的原因、特征和后果。细胞代谢。26, 292-300。 <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.008>。

Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., and Hobson, J.A. (2000). 睡眠期间发生的多步骤过程: 视觉辨别任务的改善。认知神经科学杂志。12, 246-254。

<https://doi.org/10.1162/089892900562075>。

Stomrud, E., Hansson, O., Zetterberg, H., Blennow, K., Minthon, L., and Londos, E. (2010). 长期脑脊液生物标志物与健康老年人认知能力下降的相关性。神经病学档案。67, 217-223。

<https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.316>。

斯特罗布, M. (2021)。官员表示, 美国一年内超过 10 万人死于过量服用药物。美联社新闻, 11 月 17 日。 <https://apnews.com/article/overdose-deaths-fentanyl-health-f34b022d75a1eb9776e27903ab40670f>。

斯特罗斯, E.S., 汤普森, P.D., 科西尼, A., 弗拉杜提乌, G.D., 拉尔, F.J., 雷, K.K., 罗登, M., 斯坦, E., 托克吉佐卢, L., 诺德斯塔德, B.G., 等 (2015)。他汀类药物相关肌肉症状: 对他汀类药物治疗的影响-欧洲动脉粥样硬化学会关于评估、病因和管理的共识小组声明。欧洲心脏杂志。36, 1012-1022。 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>。

斯特朗, R., 米勒, R.A., 阿斯特尔, C.M., 鲍尔, J.A., 德卡博, R., 费尔南德斯, E., 郭, W., 贾沃斯, M., 柯克兰, J.L., 纳尔逊, J.F., 等 (2013)。对遗传异质小鼠寿命的白藜芦醇、绿茶提取物、姜黄素、草酸和中链甘油三酯油的评估。老年学杂志。68, 6-16。

<https://doi.org/10.1093/gerona/gls070>。

Strozyk, D., Blennow, K., White, L.R.和 Launer, L.J. (2003)。CSF Abeta 42 水平与基于人群的尸检研究中的淀粉样神经病理学相关。神经学 60, 652-656。

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000046581.81650.d0>。

Sudimac, S., Sale, V.和 Kühn, S. (2022)。自然如何培养: 在自然环境中散步一小时后, 杏仁核活动减少。分子精神病学。 <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01720-6>。

Sumithran, P., Prendergast, L.A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A.和 Proietto, J. (2013)。减重后酮症和调节食欲的营养物质和激素。欧洲临床营养学 67, 759-764。 <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.90>。

铃木, K., 埃尔金德, M.S., 博登-阿尔巴拉, B., 金, Z., 贝瑞, G., 迪图里奥, M.R., 萨科, R.L.和本间, S. (2009)。适度饮酒与更好的内皮功能相关: 一项横断面研究。BMC 心血管疾病。9, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-9-8>。

田畠, I., 西村, K., 小崎, M., 平井, Y., 萩田, F., 宫地, M.和山本, K. (1996)。中等强度耐力和高强度间歇训练对无氧能力和 VO_{2max} 的影响。医学科学运动。28, 1327–1330. <https://doi.org/10.1097/00005768-199610000-00018>。

泰埃布, J., 加洛伊斯, C. (2020)。III 期结肠癌的辅助化疗。癌症, 12 (9), 2679. <https://doi.org/10.3390/cancers12092679>。

唐, C., 刘, C., 方, P., 向, Y., 和闵, R. (2019)。中国六个省市三甲医院医生工作累积疲劳的横断面调查。环境研究与公共卫生国际期刊 16, E3049. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173049>。

Tanweer, S.A.W. (2021)。智能手机对健康的影响。技术颈: 原因和预防措施。巴基斯坦物理治疗杂志 02-02. <https://sites2.uol.edu.pk/journals/PJPT/article/view/1135>。

Tapiola, T., Pirttilä, T., Mikkonen, M., Mehta, P.D., Alafuzoff, I., Koivisto, K., 和 Soininen, H. (2000)。阿尔茨海默病患者脑脊液 tau、 β -淀粉样蛋白 42 和 40 浓度的三年随访。神经科学通讯 280, 119-122. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)00767-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00767-9)。

Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H.和 Pirttilä, T. (2009)。脑脊液 β -淀粉样蛋白 42 和 tau 蛋白作为阿尔茨海默病类型病理变化的生物标志物。神经病学档案。66, 382-389. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.596>。

Tasali, E., Leproult, R., Ehrmann, D.A.和 Van Cauter, E. (2008)。人类慢波睡眠与 2 型糖尿病的风险。国家科学院学报。105, 1044-1049. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706446105>。

Tatebe, H.和 Shiozaki, K. (2017)。TOR 信号通路中组分的进化保守性。生物分子。7, 77. <https://doi.org/10.3390/biom7040077>。

泰勒, J. (2009)。《香烟, 威士忌和狂野的女人》。独立报, 6 月 20 日。
<https://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/cigarettes-whisky-and-wild-women-1710744.html>。

Tchernof, A.和 Després, J.-P. (2013)。人类内脏肥胖的病理生理学: 更新。生理学评论。93, 359-404. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011>。

Templeman, I., Smith, H.A., Chowdhury, E., Chen, Y.-C., Carroll, H., Johnson-Bonson, D., Hengist, A., Smith, R., Creighton, J., Clayton, D.等 (2021)。一项随机对照试验, 以分离禁食和能量限制对瘦身成年人体重减轻和代谢健康的影响。科学转化医学。13, eabd8034. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd8034>。

Thanassoulis, G., Sniderman, A.D.和 Pencina, M.J. (2018)。长期效益方法与标准风险基准方法在初级预防中的他汀药资格上的应用。JAMA Cardiol. 3, 1090-1095. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3476>。

Tieland, M., Dirks, M.L., van der Zwaluw, N., Verdijk, L.B., van de Rest, O., de Groot, L.C.P.G.M.和 van Loon, L.J.C. (2012a)。蛋白质补充增加了脆弱老年人在长时间抗阻力运动训练中的肌肉质量增长：一项随机、双盲、安慰剂对照试验。J. Am. Med. Dir. Assoc. 13, 713-719。<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.05.020>。

Tieland, M., van de Rest, O., Dirks, M.L., van der Zwaluw, N., Mensink, M., van Loon, L.J.C.和 de Groot, L.C.P.G.M. (2012b)。蛋白质补充改善了脆弱老年人的身体表现：一项随机、双盲、安慰剂对照试验。J. Am. Med. Dir. Assoc. 13, 720-726。
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.07.005>。

Tolboom, N., van der Flier, W.M., Yaqub, M., Boellaard, R., Verwey, N.A., Blankenstein, M.A., Windhorst, A.D., Scheltens, P., Lammertsma, A.A., 和 van Berckel, B.N.M. (2009)。脑脊液标记物与 ¹¹C-PiB 和 ¹⁸F-FDDNP 结合的关系。J. Nucl. Med. 50, 1464–1470。<https://doi.org/10.2967/jnumed.109.064360>。

Trappe, S., Hayes, E., Galpin, A., Kaminsky, L., Jemiolo, B., Fink, W., Trappe, T., Jansson, A., Gustafsson, T., 和 Tesch, P. (2013)。八旬耐力运动员有氧能力的新纪录。J. Appl. Physiol. 114, 3–10。<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01107.2012>。

Trumble, B.C., 和 Finch, C.E. (2019)。人类进化中的暴露组：从尘埃到柴油。Q. Rev. Biol. 94, 333–394。<https://doi.org/10.1086/706768>。

Tsimikas, S., Fazio, S., Ferdinand, K.C., Ginsberg, H.N., Koschinsky, M.L., Santica, M., Moriarity, P.M., Rader, D.J., Remaley, A.T., Reyes-Soffer, G., *et al.* (2018). NHLBI Working Group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. J. Am. Coll. Cardiol. 71(2), 177–192.

Tuchman, A. (2009). Diabetes and the public's health. Lancet 374, 1140–1141.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61730-X).

United States Census Bureau. (2022). National population by characteristics: 2020–2021 tables>median age and age by sex>annual estimates of the resident population by single year of age and Sex for the United States: April 1, 2020 to July 1, 2021 (NC-EST2021-SYASEX).

Uretsky, S., Rozanski, A., Singh, P., Supariwala, A., Atluri, P., Bangalore, S., Pappas, T.W., Fisher, E.A., 和 Peters, M.R. (2011)。在零冠状动脉钙化评分患者中冠状动脉斑块的存在、特征和预后。国际心血管影像学 27, 805-812。<https://doi.org/10.1007/s10554-010-9730-0>。

Urfer, S.R., Kaeberlein, T.L., Mailheau, S., Bergman, P.J., Creevy, K.E., Promislow, D.E.L., 和 Kaeberlein, M. (2017)。一项随机对照试验，以确定短期雷帕霉素治疗对 24 只中年伴侣犬的影响。GeroScience 39, 117-127。<https://doi.org/10.1007/s11357-017-9972-z>。

Urry, E., 和 Landolt, H.-P. (2015)。腺苷、咖啡因和表现：从睡眠的认知神经科学到睡眠药理遗传学。在睡眠、神经可塑性和脑功能中，编者 P. Meerlo, R.M. Benca 和 T. Abel, 331-366。柏林：斯普林格。

Van Ancum, J.M., Pijnappels, M., Jonkman, N.H., Scheerman, K., Verlaan, S., Meskers, C.G.M.和 Maier, A.B. (2018)。肌肉质量和肌肉力量与老年男性住院前后跌倒有关：一项纵

向队列研究。BMC Geriatr. 18, 116. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0812-5>。

Van Cauter, E., Caufriez, A., Kerkhofs, M., Van Onderbergen, A., Thorner, M.O.和 Copinschi, G. (1992)。睡眠, 苏醒和胰岛素样生长因子-I 调节生长激素 (GH) 释放激素的分泌反应。J. Clin. Endocrinol. Metab. 74, 1451–1459. <https://doi.org/10.1210/jcem.74.6.1592893>。

van Charante, E., Richard, E., Eurelings, L.S., van Dalen, J-W., Ligthart, S.A., van Bussel, E.F., Hoevenaar-Blom, M.P., Vermeulen, M., van Gool, W.A. (2016)。一项为期 6 年的多领域血管护理干预措施预防痴呆症的有效性 (preDIVA)：一项集群随机对照试验。Lancet 388, 797–805. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30950-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30950-3)。

Vander Heiden, M.G., Cantley, L.C., and Thompson, C.B. (2009). 理解 Warburg 效应：细胞增殖的代谢需求。科学 324, 1029–1033。 <https://doi.org/10.1126/science.1160809>。

van der Helm, E., and Walker, M.P. (2009). 过夜疗法？睡眠在情绪大脑处理中的作用。心理学公报 135, 731–748。 <https://doi.org/10.1037/a0016570>。

Van Dongen, H.P.A., Baynard, M.D., Maislin, G., and Dinges, D.F. (2004). 睡眠不足引起的神经行为损害的系统个体差异：不同易感性的特质证据。睡眠 27, 423–433。

Van Dongen, H.P.A., Maislin, G., Mullington, J.M. 和 Dinges, D.F. (2003)。额外清醒的累积成本：慢性睡眠限制和完全睡眠剥夺对神经行为功能和睡眠生理学的剂量反应效应。《睡眠》 26, 117-126。 <https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.117>。

Varady, K.A. 和 Gabel, K. (2019)。间歇性禁食的安全性和有效性。《自然评论内分泌学》 15, 686-687。 <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0270-y>。

Vendelbo, M.H., Møller, A.B., Christensen, B., Nellemann, B., Clasen, B.F.F., Nair, K.S., Jørgensen, J.O.L., Jessen, N. 和 Møller, N. (2014)。禁食增加人类骨骼肌净苯丙氨酸释放，这与 mTOR 信号通路的降低有关。《PLOS ONE》 9, e102031。
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102031>。

Veronese, N., Koyanagi, A., Cereda, E., Maggi, S., Barbagallo, M., Dominguez, L.J. 和 Smith, L. (2022)。肌肉萎缩长期降低生活质量：来自英国老龄化研究的纵向分析。欧洲老年医学杂志。13, 633-639。 <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00627-3>。

Voight, B.F., Peloso, G.M., Orho-Melander, M., Frikke-Schmidt, R., Barbalic, M., Jensen, M.K., Hindy, G., Hólm, H., Ding, E.L., Johnson, T. 等 (2012)。血浆高密度脂蛋白胆固醇和心肌梗死风险：一项 Mendelian 随机化研究。柳叶刀。380, 572-580。
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60312-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60312-2)。

Voulgari, C., Tentolouris, N., Dilaveris, P., Tousoulis, D., Katsilambros, N. 和 Stefanadis, C. (2011)。代谢综合征正常体重人群患心力衰竭风险增加，与代谢健康的肥胖个体相比。美国心脏病学会杂志。58, 1343-1350。 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.047>。

韦德, N. (2009)。节食的猴子为延长寿命带来希望。《纽约时报》，7月9日。
<https://www.nytimes.com/2009/07/10/science/10aging.html>。

Wahlund, L.-O. 和 Blennow, K. (2003)。脑脊液生物标志物在认知障碍患者中的疾病阶段和强度。《神经科学通讯》 339, 99-102。 [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)01483-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)01483-0)。

Waks, A.G.和 Winer, E.P. (2019)。乳腺癌治疗：综述。《美国医学会杂志》，321 (3)，288-300。<https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>。

沃克，M.P. (2009). 慢波睡眠在记忆处理中的作用. *J. Clin. Sleep Med.* 5, S20–S26.

———. (2017). 为什么我们需要睡眠：解锁睡眠和梦的力量. 纽约：Scribner.

华莱士，D.F. (2009). 这就是水：关于过上有同情心的生活的一些思考，发表于一个重要场合. 纽约：Little, Brown.

王 C., Holtzman, D.M. (2020)。睡眠与阿尔茨海默病之间的双向关系：淀粉样蛋白、tau 蛋白和其他因素的作用。*神经精神药理学* 45, 104-120。<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0478-5>。

王 N., Fulcher, J., Abeysuriya, N., Park, L., Kumar, S., Di Tanna, G.L., Wilcox, I., Keech, A., Rodgers, A., 和 Lal, S. (2020)。超出当前推荐的强化低密度脂蛋白胆固醇降低治疗以预防主要血管事件：包括 327037 名参与者的随机试验的系统评价和荟萃分析。*柳叶刀糖尿病内分泌学* 8, 36-49。[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30388-2)。

王 Y., 和 Brinton, R.D. (2016)。晚发性阿尔茨海默病的风险三联体：线粒体单倍型、APOE 基因型和染色体性别。*老龄化神经科学前沿* 8, 232。<https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00232>。

王, Y., 琼斯, B.F.和王, D. (2019)。早期职业生涯挫折与未来职业影响。自然通讯。10, 4331。<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12189-3>。

Warburg, O. (1924)。Warburg: 癌细胞的代谢。谷歌学者。

———。 (1956)。关于癌细胞起源的研究。科学。123, 309-314。
<https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>.

渡边, K., 小场, K., 铃木, T., 大内, M., 铃木, K., 二见须田, S., 关水, K., 山本, N., 和中野, H. (2011)。口服葡萄糖负荷减弱正常个体的内皮功能。欧洲临床研究。41, 465-473。<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02424.x>。

沃森, A.M. (2017)。睡眠与运动表现。当前体育医学报告。16, 413-418。
<https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000418>。

沃森, J.D. (2009)。观点|为了对抗癌症，了解敌人。纽约时报，8月5日。
<https://www.nytimes.com/2009/08/06/opinion/06watson.html>。

Wen, C.P., Wai, J.P.M., Tsai, M.K., Yang, Y.C., Cheng, T.Y.D., Lee, M.-C., Chan, H.T., Tsao, C.K., Tsai, S.P., and Wu, X. (2011). 最低运动量对降低死亡率和延长预期寿命的影响：一项前瞻性队列研究。《柳叶刀》 378, 1244–1253.[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60749-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60749-6).

Westerterp, K.R., Yamada, Y., Sagayama, H., Ainslie, P.N., Andersen, L.F., Anderson, L.J., Arab, L., Baddou, I., Bedu-Addo, K., Blaak, E.E., et al. (2021). 生长期和晚年期的体力活动和无脂肪体重。《美国临床营养学杂志》 114, 1583–1589.<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab260>.

WHI (妇女健康倡议)。无日期。关于 WHI-饮食改良试验。2022 年 9 月 28 日访问。
<https://sp.whi.org/about/SitePages/Dietary%20Trial.aspx>.

世界卫生组织（World Health Organization）。(2019)。全球卫生估计：死亡的主要原因。
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.

Willcox, B.J., Donlon, T.A., He, Q., Chen, R., Grove, J.S., Yano, K., Masaki, K.H., Willcox, D.C., Rodriguez, B., and Curb, J.D. (2008). FOXO3A 基因与人类长寿密切相关。 Proc. Natl. Acad. Sci. 105, 13987–13992. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801030105>.

Wilson, M.A., and McNaughton, B.L. (1994). 睡眠期间海马集合记忆的重新激活。 Science 265, 676–679. <https://doi.org/10.1126/science.8036517>.

Winer, J.R., Mander, B.A., Helfrich, R.F., Maass, A., Harrison, T.M., Baker, S.L., Knight, R.T., Jagust, W.J. 和 Walker, M.P. (2019)。睡眠作为人脑中 tau 和β-淀粉样蛋白负担的潜在生物标志物。J. Neurosci. 39, 6315–6324。 <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019>。

Wishart, D.S., Tzur, D., Knox, C., Eisner, R., Guo, A.C., Young, N., Cheng, D., Jewell, K., Arndt, D., Sawhney, S. 等 (2007)。HMDB: 人类代谢组数据库。Nucleic Acids Res. 35, D521–526。 <https://doi.org/10.1093/nar/gkl923>。

Wolters, F.J. 和 Ikram, M.A. (2019)。血管性痴呆的流行病学。Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 39, 1542–1549。 <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.311908>。

吴, G. (2016)。膳食蛋白质摄入与人类健康。食品功能。7, 1251-1265。
<https://doi.org/10.1039/c5fo01530h>。

徐, J. (2016)。美国百岁老人的死亡率, 2000-2014。NCHS 数据简报 233。
<https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs.htm>。

薛, Q.-L. (2011)。虚弱综合征: 定义和自然历史。临床老年医学。27, 1-15。
<https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.08.009>。

Yamamoto, T., Yagi, S., Kinoshita, H., Sakamoto, Y., Okada, K., Uryuhara, K., Morimoto, T., Kaihara, S., and Hosotani, R. (2015). 胰腺癌切除术后的长期生存: 单中心回顾性分析。世界胃肠病学杂志。21, 262-268。 <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.262>。

Yamazaki, R., Toda, H., Libourel, P.-A., Hayashi, Y., Vogt, K.E., and Sakurai, T. (2020). NREM 和 REM 睡眠的进化起源。前沿心理学。11, 567618。 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.567618>。

Yan, Y., Wang, X., Chaput, D., Shin, M.K., Koh, Y., Gan, L., Pieper, A.A., Woo, J.A.A., Kang, D.E. (2022). X 连锁泛素特异性蛋白酶 11 增加女性的 tau 病理易感性。细胞, 185: 21, 3913-3930.e19。 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.002>。

Yassine, H.N., Braskie, M.N., Mack, W.J., Castor, K.J., Fonteh, A.N., Schneider, L.S., Harrington, M.G., and Chui, H.C. (2017). docosahexaenoic acid 补充与载脂蛋白 E ε4 携带者的阿尔茨海默病阶段的关联。JAMA Neurol. 74, 339–347. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4899>.

Yasuno, F., Minami, H., Hattori, H., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020). 阿尔茨海默病病理学与教育、职业和社会经济地位的相互作用作为认知储备的代理对认知表现的影响: 体内正电子发射断层扫描研究。Psychogeriatr. 20, 585–593. <https://doi.org/10.1111/psych.12552>.

Yin, J., Jin, X., Shan, Z., Li, S., Huang, H., Li, P., Peng, X., Peng, Z., Yu, K., Bao, W., Yang, W., Chen, X., Liu, L. (2017). 睡眠时间与全因死亡率和心血管事件的关系. JAHA 117.
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.117.005947>.

Yoo, S.-S., Gujar, N., Hu, P., Jolesz, F.A. 和 Walker, M.P. (2007)。没有睡眠的人类情绪大脑：前额杏仁体断开连接。Curr. Biol. 17, R877–878。
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.007>.

Youlden, D.R., Cramb, S.M. 和 Baade, P.D. (2008)。肺癌的国际流行病学：地理分布和时代趋势。J. Thorac. Oncol. 3, 819–831。<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31818020eb>.

Youngstedt, S.D., O'Connor, P.J., Crabbe, J.B. 和 Dishman, R.K. (2000)。高咖啡因摄入后急性运动对睡眠的影响。Physiol. Behav. 68, 563–570。[https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(99\)00213-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00213-9).

Zelman, S. (1952)。肥胖症中的肝脏。Arch. Intern. Med. 90, 141-156。
<https://doi.org/10.1001/archinte.1952.00240080007002>.

Zethelius, B., 和 Cederholm, J. (2015)。比较胰岛素抵抗指数用于心血管疾病风险预测或糖尿病发展的研究。Diabetes Res. Clin. Pract. 110, 183-192。
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.09.003>.

张, Y., 张, Y., 杜, S., 王, Q., 夏, H., 和孙, R. (2020)。运动干预改善社区居住的脆弱老年人的身体功能, 日常生活活动和生活质量: 随机对照试验的系统评价和荟萃分析。Geriatr. Nur. 41, 261-273。<https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2019.10.006>.

郑, Y., 范, S., 廖, W., 方, W., 肖, S., 和刘, J. (2017)。听力障碍与阿尔茨海默病的风险: 前瞻性队列研究的荟萃分析。神经科学。38, 233-239。<https://doi.org/10.1007/s10072-016-2779-3>.

郑, Y., 吕, T., 吴, J., 和吕, Y. (2022)。曲唑酮改变了失眠症患者的多导睡眠结构: 系统评价和荟萃分析。科学报告, 12 (1), 14453。<https://doi.org/10.1038/s41598-022-18776-7>.

周, C., 吴, Q., 王, Z., 王, Q., 梁, Y., 和刘, S. (2020)。激素替代疗法对阿尔茨海默病女性患者认知功能的影响: 荟萃分析。美国阿尔茨海默病及其他痴呆症杂志。35, 1533317520938585。<https://doi.org/10.1177/1533317520938585>.

Ziemichód, W., Grabowska, K., Kurowska, A., and Biała, G. (2022). 一篇关于 daridorexant 的综述, 这是一种双重-脑皮质素受体拮抗剂, 作为治疗失眠的新方法。《分子》27(18), 6041.
<https://doi.org/10.3390/molecules27186041>.

Zuccarelli, L., Galasso, L., Turner, R., Coffey, E.J.B., Bessone, L., and Strapazzon, G. (2019). 暴露在洞穴环境中的人体生理学: 一项对航空航天医学有影响的系统综述。《前沿生理学》10.

索引

此索引中的页码是指印刷版书籍的页码。每个链接将带您到相应印刷页的开头。
您可能需要从该位置向前滚动，以在您的电子阅读器上找到相应的参考。

注意：斜体的页码表示图表。

[A](#) [B](#) [C](#) [D](#) [E](#) [F](#) [G](#) [H](#) [I](#) [J](#) [K](#) [L](#) [M](#) [N](#) [O](#) [P](#) [Q](#) [R](#) [S](#) [T](#) [U](#) [V](#) [W](#) [X](#) [Y](#) [Z](#)

A

- 意外死亡， 226-227, 227, 381-382
- ACHIEVE（老年人衰老和认知健康评估）， 203
- 采用细胞治疗（细胞移植； ACT）， 163-164
- 阿杜卡努莫布， 183
- 有氧健身。参见心肺健身
- 老化过程， 43-45, 71, 143-144, 143, 363-364
- 丙氨酸氨基转移酶（ALT）， 91-92, 91n
- 酒精
- 阿尔茨海默病和， 201, 321
- 麻醉考虑， 89
- 百岁老人和， 59-60, 61
- 肝病和， 89-90

建议， 320-321
研究， 302
睡觉和， 321, 371-372, 374
阿里， 穆罕默德， 41-44, 72, 216
阿林汉姆， 亨利， 59
艾莉森， 大卫， 300-301
艾莉森， 詹姆斯， 160-161, 160n
阿尔茨海默， 阿洛伊斯， 181, 182, 185
阿尔茨海默病
淀粉样假说， 182-185
淀粉样假说的替代方案， 194-197
APOE 基因变异体（e2, e3, e4）， 67-69, 178-179, 180, 189, 196, 197-199
背景， 83, 102, 180-186
结论， 204-205
早期检测策略， 178-179, 180
医学 2.0 与医学 3.0 的方法， 188, 190
预防策略， 186-193, 199-204, 225, 321, 326, 363
风险因素， 17, 71-72, 109, 188-189, 196
针对淀粉样蛋白的治疗， 183-184
阿尔茨海默病治疗， 阿尔茨海默病预防（Isaacson）， 187
安定, 364, 365, 366
AMP 激活蛋白激酶（AMPK）， 82

淀粉样蛋白-beta, 182–185, 195–196, 362–363
渐冻人症（ALS; 路·格里格病），83, 179
安德鲁斯，彼得, 104-105
APOE 基因变异体（e2, e3, e4），67-69, 178-179, 180, 189, 196, 197-199
载脂蛋白 A (apoA), 117, 120
载脂蛋白 B (apoB), 117, 117n, 120, 121, 133–134, 137
载脂蛋白 B (apoB) 测试, 126–127, 130–131, 132
载脂蛋白 E (APOE), 67-68, 197-198
卡帕多西亚的阿雷塔约斯, 102
动脉斑块, 122, 124-125
阿什肯纳兹犹太百岁老人, 61
阿什瓦甘达, 366
动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）。参见心血管疾病
动脉粥样硬化斑块, 122, 124-125
动脉粥样硬化进展与逆转图谱（Stary）, 119
汽车事故类比, 212-213
自噬, 82-83, 341

B

培根, 弗朗西斯, 27
气球类比, 101, 108
“巴里起床”健身评估, 290

巴尔扎莱，尼尔，61, 64, 87
浴缸类比，98
B细胞淋巴瘤，160
贝美多酸（Nexletol），138
贝茨，詹姆斯，344
幸福的，加里，181, 184, 194
血压。见高血压
癌症的血液检测（液体活检），145, 172-175, 172n
博尔斯汀，丹尼尔·J., 177
边缘人格障碍，400
博尔斯，米尔德里德，60
布拉德福德·希尔，奥斯汀，222n, 298
布拉德福德·希尔准则，298-299, 298n
脑源性神经营养因子（BDNF），225
脑葡萄糖代谢，194-196
乳腺癌，33n, 146-147, 152, 153, 167, 167n, 168, 303, 303n
呼吸，272-277, 276n
恢复之桥，377-380, 383-388, 397
布鲁克斯，大卫，394
布鲁克斯，乔治，238, 241
佛陀，403
伯恩斯，肯，158

C

咖啡因， 372–373

钙评分， 113–114, 124–126, 124n, 128, 135–136, 136n

卡尔芒，让娜， 59-60, 61

卡路里限制（CR）， 79-83, 152-153, 309, 310, 311-316

癌症， 140-176。另请参阅特定类型的癌症

背景， 102, 140-142

百岁老人和， 63

结论， 175-176

人口统计学， 142-144, 143

遗传突变和， 145-147, 150-151

肉类和， 299-300

医学 2.0 与医学 3.0 的方法， 167, 176

风险因素， 53-54, 72, 107-108, 109

策略：早期检测（背景）， 145, 165-167

策略：早期检测（未来方向）， 86, 172-175

策略：早期检测策略（权衡）， 167-172, 172n

策略：概述， 144-145

策略：治疗（饮食干预）， 154-158

策略：治疗（免疫疗法）， 158-165, 160n

策略：治疗（概述）， 145, 147-149

癌症基因组图谱， 146-147

Cantley, Lew, 151, 152-153, 154-155, 156

车祸类比, 212-213

碳水化合物, 318, 322-330, 347

心肺适能

背景, 216-218

好处, 201-202, 219-223, 222n, 222, 224n, 225

最大有氧输出, 220-221, 223, 244-252, 246, 250-251n, 250

概述, 236

力量, 287-290

准备概述, 236

睡眠和, 354-355, 355n

第二区域训练, 237-244

心血管疾病, 111-139

背景, 15-16, 111-115, 209

百岁老人和, 63

胆固醇和, 115-119

人口统计学, 112-113, 142-143

过多的脂肪和, 98, 99

降脂药物用于, 129-130, 130n, 133-134, 136-139

Lp(a)和, 127-130

医学 2.0 与医学 3.0 的方法, 29, 130, 137

进展, 119-125, 134-137

风险因素, 71-72, 109, 125-127, 196

风险减少， 130-139

睡眠和， 357, 358-359

CAR-T（嵌合抗原受体 T 细胞）， 159-160

案例， 安妮， 382

因果关系

在临床试验中， 302-306

在流行病学中， 53, 53n, 297-302

CCGA（循环细胞游离基因组图谱）， 174-175

百岁十项全能

背景， 229-230

最大有氧输出， 220-221, 223, 244-252, 246, 250-251n, 250

概述和提问， 231-234

准备概述， 235-237

力量基础训练， 255-262, 263-290。另见稳定性训练

第二区域训练， 237-244

百岁老人

长寿基因学， 62, 66-70

医学 2.0 与医学 3.0 的方法， 65-66

相位移动， 63-66, 71-72

研究， 51-52, 60-62

“长寿的秘密”， 59-60, 70-72

疾病控制中心（CDC）， 93

中心性肥胖， 94

脑血管疾病（中风），63, 112-113, 195-196, 224
宫颈癌，167, 171
连续血糖监测（CGM），31, 323-330, 323n, 324n
Chadel, Navdeep, 74-75
检查点抑制剂，160-162, 160n, 163
化疗，148-149
嵌合抗原受体T细胞（CAR-T），159-160
胆固醇，16, 68, 71-72, 115-119, 197-198
胆固醇外流，123
睡眠类型，368-369, 368n
循环细胞游离基因组图谱（CCGA），174-175
肝硬化，92-93
临床试验，297, 302-306
柯埃霍，保罗，408
认知行为疗法，400
失眠的认知行为疗法（CBT-I），376
科利，威廉，158-159
结肠癌，153, 161-162, 166, 166n, 169-171, 169-171nn
《舒适危机》（伊斯特），256-257
同心加载，257, 260
Conti, Paul, 380, 388, 395-396, 397
连续血糖监测（CGM），31, 323-330, 323n, 324n
科比，帕特里夏，203

科纳罗，阿尔维塞， 79-80
科纳罗，路易吉， 312
相关性
在临床试验中， 302-306
在流行病学中， 297-302
COVID-19， 28， 43-44， 242n， 396-397， 404
克里克，弗朗西斯， 150
犯罪现场类比， 119-121， 124
CT 血管造影， 124， 124n， 135-136， 136n
细胞因子， 86， 98， 225

D

天泉，汤姆， 114， 128， 344-346
Dayvigo（乐博瑞昔安）， 365-366
DBT（辩证行为疗法）， 400-407
德安杰洛，詹姆斯， 140-141， 164
迪顿，安格斯， 382
十项全能。参见百岁十项全能比赛
德拉托雷，杰克， 194-195
痴呆症。参见神经退行性疾病
带有 Lewy 小体的痴呆， 179
牙齿健康， 203
抑郁症， 196， 203， 390-392

Deter, Auguste, 181, 182, 185

DHA, 200, 336-337, 340

精神障碍诊断与统计手册，第五版（DSM-5），388

辩证行为疗法（DBT），400-407

Diehn, Max, [172–173](#)

饮食限制（DR），309, 310, 317–320。另请参阅特定饮食
弥散加权成像 MRI, 171–172

“清醒生活演讲”（Cornaro），80

痛苦忍受能力, 401, 402, 404-405

DNS（动态神经肌肉稳定化），270-271, 272, 275, 280n

狗老化项目, 85-86

唐氏综合症, 182

邓宁-克鲁格曲线, 293-294, 293

DWI MRI, 171-172

动态神经肌肉稳定（DNS），270-271, 272, 275, 280n

E

早发性阿尔茨海默病, 182, 185

复活节, 迈克尔, 256-257

复活节岛（拉帕努伊）, 73-76, 87n

偏心加载, 257, 260-261

效果测试, 304

效力测试, 304

鸡蛋, 118

埃利亚斯, 里克, 410-411

在哈德逊河上紧急降落, 410-411

情绪健康, 377-408

结论, 399-400, 407-408

COVID-19 和, 396-397, 404

重要性, 17, 380-383

住院治疗, 377-380, 383-388, 397-399, 400

作为长寿策略, 47

男性抑郁症, 390-392

药物, 399, 401

医学 2.0 与医学 3.0 的方法, 388-389

心理健康比较, 388-389

营养生物化学和, 401

概述, 49, 50

工具, 361-362, 392-396, 398-399, 400-407

创伤和, 384-388

《万病之王》(穆克吉), 155, 156, 158

子宫内膜癌, 152, 153

内皮, 119-123, 122, 128

耐力运动。参见心肺适能

英语, 杰夫, 386, 390

环保署, 336-337, 340

流行病学， 53, 53n, 297-302

埃普沃斯嗜睡量表， 368, 368n

食管癌， 152, 153

乙酰基二十碳五烯酸（Vascepa）， 139

颂词美德， 394, 410

依维莫司， 76, 84

循证医学， 50-51

进化， 66-67, 103-106, 198, 353, 362n

运动

 背景， 48, 216-218

 好处， 17, 47, 48, 100, 201-202, 218-228, 222n, 222, 224n, 254-256

 持续血糖监测和， 329, 330

 情绪健康和， 401, 405-406

 医学 2.0 的方法， 219

 力量， 287-290

 睡眠和， 354-355, 355n, 373, 374

 培训建议， 229-234。另见百岁十项全能

 类型， 237-262。另见心肺健康;力量训练

 《额外的生命》（约翰逊）， 28

依折麦布（Zetia）， 138, 138n

禁食, 156-157, 309, 310-311, 340-346
空腹血糖测试, 31, 94, 101, 323
脂肪（膳食）, 304-306, 318, 329-330, 335-336n, 335-340, 347
脂肪储存, 96-100, 104, 107n, 237, 238-239
"脂肪条纹", 121-122, 122
费里斯, 蒂姆, 74-75
费曼, 理查德, 27, 291, 292
“首先, 不要伤害他人”, 23-24, 23n, 88
弗拉赫蒂, 基思, 157
使用牙线, 203
泡沫细胞, 121, 122, 123, 124
滤泡性淋巴瘤, 159-160
食物频率问卷, 299, 299n
食品供应安全, 210n
弗尔曼, 乔治, 41-43, 72
四骑士。参见癌症; 心脏病; 代谢功能障碍和代谢综合征; 神经退行性疾病
FOXO3 基因, 69-70
虚弱, 253-255
富兰克林, 罗莎琳德, 150
果糖, 104-107, 210, 329

G

画廊（圣杯测试），174–175
加尔平，安迪，252–253
甘地，圣雄甘地，349
盖伊，内森，163
遗传学。另请参阅特定基因
阿尔茨海默病和，67-69
癌细胞的，145-147，150-151，159n
脂肪储存能力，98-99
寿命，62，66-70，123-124
代谢功能障碍，199
庆大霉素，20-21
胃饥素，358
胶质母细胞瘤，147
葡萄糖代谢
APOE 和，68
在大脑中，194-196
癌细胞的来源，149-154，156
碳水化合物和，322-330
运动和，237，238-239，241-243
果糖比较，106-107，106-107n
睡眠和，357-358
葡萄糖的储存，96-97
糖原，96-97

冈萨雷斯-利马， 弗朗西斯科， 192
戈登， 罗伯特 J., 28
痛风， 102, 104, 106
圣杯测试（Galleri）， 174-175
夸大狂， 391
格里芬， 约翰， 216-217, 218
握力， 201, 202, 256-257, 258-260
生长激素， 364

H

哈姆雷特（莎士比亚）， 403
韩纳汉， 道格拉斯， 149
哈珀， 鲍勃， 128-129
霍桑效应， 325-326, 330
高密度脂蛋白（“好”胆固醇）， 94, 116, 120, 123-124, 123n, 132-133
医疗费用报销系统， 33-34
健康寿命
百岁老人的寿命， 64-65
定义， 10-11
恶化向量， 45-47
四骑士和。参见癌症；心脏病；代谢功能障碍和代谢综合征；神经退行性疾病
边缘十年 vs. 奖励十年， 36-40, 39, 65

医学 2.0 vs. 医学 3.0 方法, 33, 38-40, 39, 65
扩展策略, 41-47
扩张策略, 47-50
健康老化和身体组成研究, 334
健康用户偏差, 193, 301-302, 301n, 321
听力损失, 203
心脏病发作。请参阅心脏疾病
心脏疾病。请参阅动脉粥样硬化心血管疾病
糖化血红蛋白 (HbA1c) 测试, 13-14, 13n, 31, 108
高血压
作为阿尔茨海默病的风险因素, 196
作为心血管风险因素, 120-121, 126, 133
百岁老人和, 63
代谢功能障碍和, 94, 104, 106
睡眠和, 357, 369n
高密度脂蛋白。参见 HDL (“好”) 胆固醇
高果糖玉米糖浆, 105n
臀部屈曲运动, 258, 261-262, 268-271, 269, 285-287
伊波克拉底, 23-24, 23n, 25-26, 79, 88
克里斯托弗·希钦斯, 148-149
霍奇金淋巴瘤, 143
假期, 瑞安, 406
同型半胱氨酸, 108, 132, 132n, 204

本庄达成， 161
霍纳， 杰克， 73
骑手。参见癌症；心脏病；代谢功能障碍和代谢综合征；神经退行性疾病
激素替代疗法（激素替代疗法）， 32-33, 33n, 204, 254-255
亨廷顿病， 179
高血压。参见高血压

I

我不想谈论这个（真实的）， 390
IGF-1（胰岛素样生长因子）， 153-155
免疫抑制， 84-87
免疫疗法， 140-142, 149, 158-165, 160n
传染性疾病， 26-28, 28, 198
炎症， 85-86, 98
预防受伤， 263-265。另见稳定性训练
Inman, Thomas, 23n
失眠， 363, 365-366, 373, 376
失眠严重指数， 368, 368n
胰岛素， 97, 99, 108-109, 152-154, 156, 196-197, 340
胰岛素抵抗
作为阿尔茨海默病风险因素， 196-197
作为癌症风险因素， 154

作为心血管风险因素， 126
定义为， 100-101
Medicine 2.0 对其的方法， 109-110
代谢功能障碍和， 98, 99, 100–102
通过运动预防， 224
睡眠和， 356–357, 358
2 型糖尿病的原因， 109
间歇性禁食， 310-311
交叉口-车祸类比， 212-213
腹腔内压力（IAP）， 275-276
伊奥安尼迪斯， 约翰， 224, 224n, 300
伊匹利莫（Yervoy）， 161
艾萨克森， 理查德， 186-187, 191, 192

J

约翰逊， 瑞克， 104-105
约翰逊， 史蒂文， 28
乔斯林， 埃利奥特， 102
乔伊纳， 迈克， 221

K

Kaeberlein， 马特， 84, 85-86
肯尼迪， 约翰·F.， 20

生酮饮食， 133, 155-156, 200-201, 292-293, 319-320, 339n
键， 安塞尔， 118
Keytruda, 162
肾（肾脏）癌， 152, 153, 159, 159n
李尔王（莎士比亚）， 181
克里克斯坦， 劳埃德， 84
Klotho（KL）基因， 180, 199
Knauss, Sarah, 61
Knight, Bobby, 395, 403-404
科赫， 罗伯特， 26, 26n
科查尔卡， 吉姆， 404
克劳斯， 罗恩， 114
Kübler-Ross, 伊丽莎白， 23

L

乳酸， 151, 151n, 240-242
拉兰， 杰克， 234
莱曼， 唐， 333-334
拉扎尔， 米奇， 99
LDL（“坏”）胆固醇
作为癌症风险， 53-54
作为心血管风险因素， 116, 120-121, 137
(LDL-C)的水平， 123-124, 123n, 126, 127, 131-132, 131n, 133n

肝脏和, 133n

Lp(a)和, 128

LDL 受体 (LDLR), 133n, 134

李 (Lee), 布鲁斯 (Bruce), 209

瘦素 (leptin), 107n, 358

白血病, 142, 143, 160

路易斯, 贝丝, 262, 268-270, 272-279, 281-284, 288-290

莱维, 弗里德里希, 185

Lewy 体痴呆, 179, 185, 189

利比, 彼得, 131, 137-138

寿命, 38-40, 39, 44-45, 65

Linehan, Marsha, 400

降脂药物, 128-129, 130n, 133-134, 136-139

脂质管理, 133-134

脂蛋白, 68, 108, 116-117, 117n。另见高密度脂蛋白 (“好”) 胆固醇; 低密度脂蛋白 (“坏”) 胆固醇

液体活检, 145, 172-175, 172n

利斯特, 约瑟夫, 26, 26n, 27

肝脏

酒精代谢, 321

胆固醇和, 116

禁食和, 340

葡萄糖代谢和, 96

LDL 受体和, 133n, 134

代谢功能障碍和, 88-93, 98, 99, 107-108

再生潜力, 92

肝癌, 147, 152, 153

长寿, 59-72。另见百岁老人

作者对理解的追求, 14-19, 50, 73-75

定义, 9-11

从基于证据到基于证据的启示, 50-55

四骑士和。参见癌症; 心脏病; 代谢功能障碍和代谢综合征; 神经退行性疾病

医学 2.0 与医学 3.0 的方法, 11-14, 33-34, 47-51, 71

目标, 36-40, 46-47

对...的观点, 409-411

雷帕霉素和, 73-79, 77n, 83-87

重新思考, 17-19, 20-35。另见范式转变

缓慢的死亡, 7-9

策略, 41-47, 50-55, 70-72

扩张策略, 47-50, 209-215。另见情绪健康; 运动; 营养生化学; 睡眠; 特定药物和补品

隆戈, 瓦尔特, 156-157

路易·格里格病 (ALS), 83, 179

低密度脂蛋白。参见 LDL (“坏”) 胆固醇

Lp(a), 127-130, 130n, 131, 131n, 137

伦埃司他, 365

肺癌, 13, 147, 163, 171-172

淋巴瘤, 143, 159-160

林奇综合征, 161-162

M

宏量营养素。参见酒精；碳水化合物；脂肪（饮食）；蛋白质
巨噬细胞， 121, 122, 123
曼尼克，琼， 84
边缘十年， 37-40, 39, 65
最大有氧输出， 220-221, 223, 244-252, 246, 250-251n, 250
轻度认知障碍 (MCI)， 190, 363
麦肯锡公司， 22-23
地中海饮食， 200, 304-306, 305n
黑色素瘤， 146, 159, 159n, 161
褪黑激素， 202-203
孟德尔随机化 (MR) , 53-54, 53n, 302
梅里尔，托马斯， 284
代谢功能障碍和代谢综合征， 88-110
作为阿尔茨海默病风险因素， 72, 109, 196-197, 199, 200-201
背景， 17, 88-90
作为癌症风险因素的生物标志物， 108-109
作为癌症风险因素， 72, 107-108, 109, 152-153
作为心血管风险因素， 17、72、109
的标准， 93-96
演变和， 103-105

脂肪储存和, 96-100, 99
果糖和, 104-107
遗传学, 199
胰岛素抵抗和, 100-102
肝脏和, 88-93, 98, 99, 107-108
医学 2.0 与医学 3.0 的方法, 14, 31, 108-110
肥胖比较, 93-94, 95
睡眠和, 356-358
作为 2 型糖尿病风险因素, 72, 99, 102-103
转移性癌症, 140-142, 144, 146, 147-149, 165-167
转移性黑色素瘤, 165
二甲双胍, 87
轻度认知障碍 (MCI) , 190, 363
正念冥想练习, 399, 402-403, 406
“奇迹般”的幸存者, 155, 158-159
不匹配修复缺陷, 162
线粒体, 224, 237, 238-242, 242n
线粒体生物发生, 82
猴子研究, 312-316, 314n
单不饱和脂肪, 133
单不饱和脂肪酸 (MUFA) , 335-336n, 335-340
莫拉诺, 艾玛, 60
早晨/晚上问卷调查 (MEQ) , 368n

吗啡， 365
死亡率（希钦斯）， 148-149
MRI， 用于肺癌筛查， 171-172， 172n
mTOR（雷帕霉素的机制靶点）， 77-78， 77n， 82， 85， 341
慕克吉， 西德哈塔， 155， 156， 158
多发性骨髓瘤， 152， 153
肌肉， 96， 97， 98， 99。另见力量训练

N

非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）， 91， 92， 93， 98， 107-108， 109-110， 344
非酒精性脂肪性肝炎（NASH）， 91， 92-93， 102， 344， 357
国家卫生研究院， 71， 187， 313-316， 314n
神经退行性疾病， 83， 177-180， 186-193， 204-205， 209， 363。另见阿尔茨海默病
新英格兰百岁老人研究， 62， 63-65
烟酰胺核苷酸（NR）， 79
Niotis， Kellyann， 187， 191
无钙斑块， 124， 125
非霍奇金淋巴瘤， 143
营养生物化学， 291-306
酒精， 320-321
背景， 291-294

热量限制, 309, 310, 311-316
与癌症治疗一起, 155-156
碳水化合物, 318, 322-330, 347
结论, 346-348
饮食限制, 309, 310, 317-320
情绪健康和, 401
禁食（时间限制饮食）, 156–157, 309, 310–311, 340–346
脂肪, 304–306, 318, 329–330, 335–336n, 335–340, 347
目标, 294-296
作为长寿策略, 48
概述, 17, 48-49
蛋白质, 17, 318, 329-334, 330n
食物的数量和质量, 315-316
对其的研究, 296-306, 305n
标准美国饮食, 308-311, 326-327
坚果, 304-306, 337

O

肥胖, 93-94, 95, 107-108, 152, 153, 369n
阻塞性睡眠呼吸暂停, 369, 369n
O'Connor, Anahad, 127-128, 130
大隅良典, 83 岁
老人血液, 356

橄榄油， 304-306
奥尔山斯基， S. Jay, 71
omega-3 脂肪酸， 200, 204, 336-340
口服葡萄糖耐量试验（OGTT）， 109, 109n
口腔健康， 203
非二肽， 365-366
卵巢癌， 152
Overton, Richard, [59](#)
氧化应激， 120-121

P

胰腺， 98, 99, 101
胰腺腺瘤， 162
胰腺癌， 2, 146-147, 152
范式转变， 20-35
作者的探索理解， 20-25
医学历史时代， 23-28
概述， 17-19
风险评估， 22-25
副交感神经系统， 272, 405
帕金森病， 83, 179, 185, 189, 190, 192-193
香菜， 柯克， 352-354
巴斯德， 路易斯， 26, 26n

PCSK9 抑制剂， 129-130, 138

PD-1, 161, 162

佩姆布罗利珠单抗（Keytruda）， 161

佩雷尔，埃丝特， 50, 390, 392, 397

基于表现的自尊， 394, 397, 410

佩尔斯，托马斯， 63, 64, 65

P. gingivalis, 203

体力耐力。参见心肺适能

PI3-激酶（PI3K）， 152-154

PI3K 抑制剂， 154-155, 156

匹兹堡睡眠质量指数， 367-368, 367n

植物蛋白质， 333

基于铂的化疗， 163

柏拉图， 180-181

多不饱和脂肪酸（PUFA）， 335-336n, 335-340, 337n

波特，珀西瓦尔， 297n

普拉萨德，维奈， 163

预糖尿病。见胰岛素抵抗

PREDIMED（PREvención con DIeta MEDiterránea）研究， 304-306, 305n

前列腺癌， 147, 167, 168-169

蛋白质（膳食）， 17, 318, 329-334, 330n

蛋白质聚集物， 83

蛋白质补充剂， 333-334

PSEN1 突变， 182, 185
致幻剂， 399
心理咨询服务， 397-399, 400
PTEN 基因， 145-146, 152
拉动动作， 258, 261-262

Q

Quviviq (daridorexant) , 365-366

R

赛车类比， 266-267, 277-278, 284
随机对照试验， 50-51, 54-55
兰诺考， 75
雷帕霉素， 74-79, 77n, 83-87
复活节岛（拉帕努伊）， 73-76, 87n
反应性氧化物种（ROS）, 120-121
真实的， 特伦斯， 377, 390-392, 404
Reaven, 杰拉尔德, 93-94, 109
直肠癌， 153, 167, 169-171, 169-171nn
红肉， 299-300
重构， 392-394, 404
肾（肾脏）癌， 152, 153, 159, 159n
百岁老人的适应能力， 72

简历的美德， 394
白藜芦醇， 78-79
Rintala, Michael, 271, 276n
风险评估， 22-25, 53-55
品格之路（布鲁克斯）， 394
罗森伯格， 史蒂夫， 140–142, 145, 156, 158–160, 320
罗舒伐他汀（克瑞斯托）， 137–138
罗斯， 马丁， 181, 184, 194
罗利， 特蕾莎， 60
背负重物， 256-257, 405-406

S

萨巴蒂尼， 大卫， 74-75, 76-78
萨根， 卡尔， 88
圣米利安， 伊尼戈， 237-239, 240, 241, 242n, 243-244
饱和脂肪酸（SFA）， 118, 133, 133n, 335-336n, 335-340
桑拿， 204
科学方法， 27
Sehgal, Aji, 75-76
Sehgal, Suren, 75-77, 87n
"自动驾驶"汽车类比， 30
自言自语， 395, 403-404
Semmelweis, Ignaz, 26-27

塞内卡， 403
"老年痴呆症"， 181
敏感性， 167-168
莎士比亚， 威廉， 181， 403
羞耻， 391， 397， 404
舒尔曼， 杰拉德， 97， 100
睡眠， 349-376
背景， 349-352
大脑健康和， 359-364
心血管疾病和， 358-359
结论， 376
在期间进行连续血糖监测， 327， 329， 330
情绪健康和， 361-362， 401
改善环境， 369-374
的重要性， 47， 202-203， 352-354
失眠， 363， 365-366， 373， 376
睡眠周期的长度， 354-355
用于治疗失眠的药物， 364-367
代谢功能障碍和， 356–358
概述， 49
改进过程， 321， 367–369
规则， 374-375
阶段， 360-362， 362n

睡眠呼吸暂停症，369, 369n
睡眠机会，375
睡眠问卷，367–368, 367n, 368n
睡眠限制，373, 376
吸烟，59-60, 61, 120-121, 125-126, 133, 196
斯奈德曼，艾伦，114, 118-119, 136
苏打水，60, 107, 109, 109n, 292-293
“软”斑块，124, 124n, 125
特异性，167-168
自发缓解，140-142, 158-159, 164
稳定性训练
背景，263–265
呼吸，272–277, 276n
注意事项，271-272, 283-284
练习，261-262, 268-271, 269, 277-287
重要性，265-268
概述，236
力量，287-290
准备概述，236
放慢速度以快速前进，284
稳定性定义，266
训练师和，283-284
标准美国饮食（SAD），308-311, 326-327

斯塔里，赫伯特 C., 119

他汀类药物, 133-134, 136-139, 305, 305n

上升运动, 285-287

胃癌, 140-142, 153

STOP-BANG 问卷, 369, 369n

力量训练

背景, 216-218, 252-253

的好处, 201-202, 223-228, 254-256

基础培训, 255-262

概述, 236

力量, 287-290

准备概述, 236

蛋白质摄入和, 330, 330n

霉菌属湿润, 75

压力, 202-203, 327, 329, 330, 357-358, 373, 374-375

中风（脑血管疾病）, 63, 112-113, 195-196, 224

斯特罗姆斯内斯, 迈克尔, 269-270, 271, 284

物质滥用危机, 381-382

自杀, 381-382, 400

孙子, 36, 41

交感神经系统, 272

“X 综合征”, 94

T

TAME（使用二甲双胍治疗衰老）试验， 87

Tanchou, Stanislas, 209

日常生活任务， 46, 64, 231-234, 401

tau, 182, 183, 184, 362-363

Taylor, Linda, 159

T 细胞, 158-161, 163-164

Teagno, Lorie, 390, 392, 397

Templeton, John, 235

雷切尔·撒切尔, 玛格丽特, 140

"这是水"（华莱士）， 393

汤普森, 克雷格, 151

限时进食（TR）， 156-157, 309, 310-311, 340-346

提托纳斯, 10, 63

TNF-alpha, 198

脚趾瑜伽, 278-279, 279n

汤姆林森, 伯纳德, 181, 184, 194

TOR（雷帕霉素的靶点）， 77n。另见 mTOR

转录因子, 69-70

转化的细胞（罗森伯格）， 141

创伤, 384-388

创伤树, 386, 387-388

曲唑酮, 366, 366n
甘油三酯, 94, 98, 108, 126
杜鲁门, 哈里·S., 111
肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs), 164, 164n
“肿瘤抑制基因”, 146
图图, 戴斯蒙德, 7
2型糖尿病
引起, 109
作为文明病, 102, 209
影响, 152, 154, 196–197
Medicine 2.0 对待的方式, 13–14, 13n
风险因素, 72, 99, 102–103, 357
泰森, 迈克, 55岁

U

威斯康星大学-麦迪逊分校猴子研究, 313–316, 314n
尿酸, 104–106, 108, 126
美国航空紧急降落, 410–411

V

安定, 365
范·考特尔, 伊夫, 356–357, 358
范德海登, 马修, 151

血管性痴呆, 191, 196, 197
素食标准美国饮食, 308
早发性阿尔茨海默病, 182
内脏脂肪, 98-100, 99, 126
维生素 B, 132n, 204
维生素 D, 204
VLDLs (超低密度脂蛋白), 108, 117n, 131, 132, 137, 139
 $\text{VO}_2 \text{ max}$, 220–221, 223, 244–252, 246, 250–251n, 250

W

华莱士, 大卫·福斯特, 392–393
瓦尔堡, 奥托, 149
瓦尔堡效应, 150, 151–152, 151n, 157
沃森, 詹姆斯, 150-151
重量训练。参见力量训练
温伯格, 罗伯特, 149
魏斯, 伊桑, 342
威尔斯, 奥森, 307
惠普尔手术, 2
白色, 安迪, 401
Whitehall II 队列研究, 190
威尔金斯, 莫里斯, 150
威尔科克斯, 布拉德利, 69

妇女健康倡议（WHI），303-304

X

哮喘, 366

Y

亚辛, 胡赛因, 198

Z

Zelman, Samuel, [90–91](#), [107](#)

第二区域训练, 237–244

[A](#) [B](#) [C](#) [D](#) [E](#) [F](#) [G](#) [H](#) [I](#) [J](#) [K](#) [L](#) [M](#) [N](#) [O](#) [P](#) [Q](#) [R](#) [S](#) [T](#) [U](#) [V](#) [W](#) [X](#) [Y](#) [Z](#)
