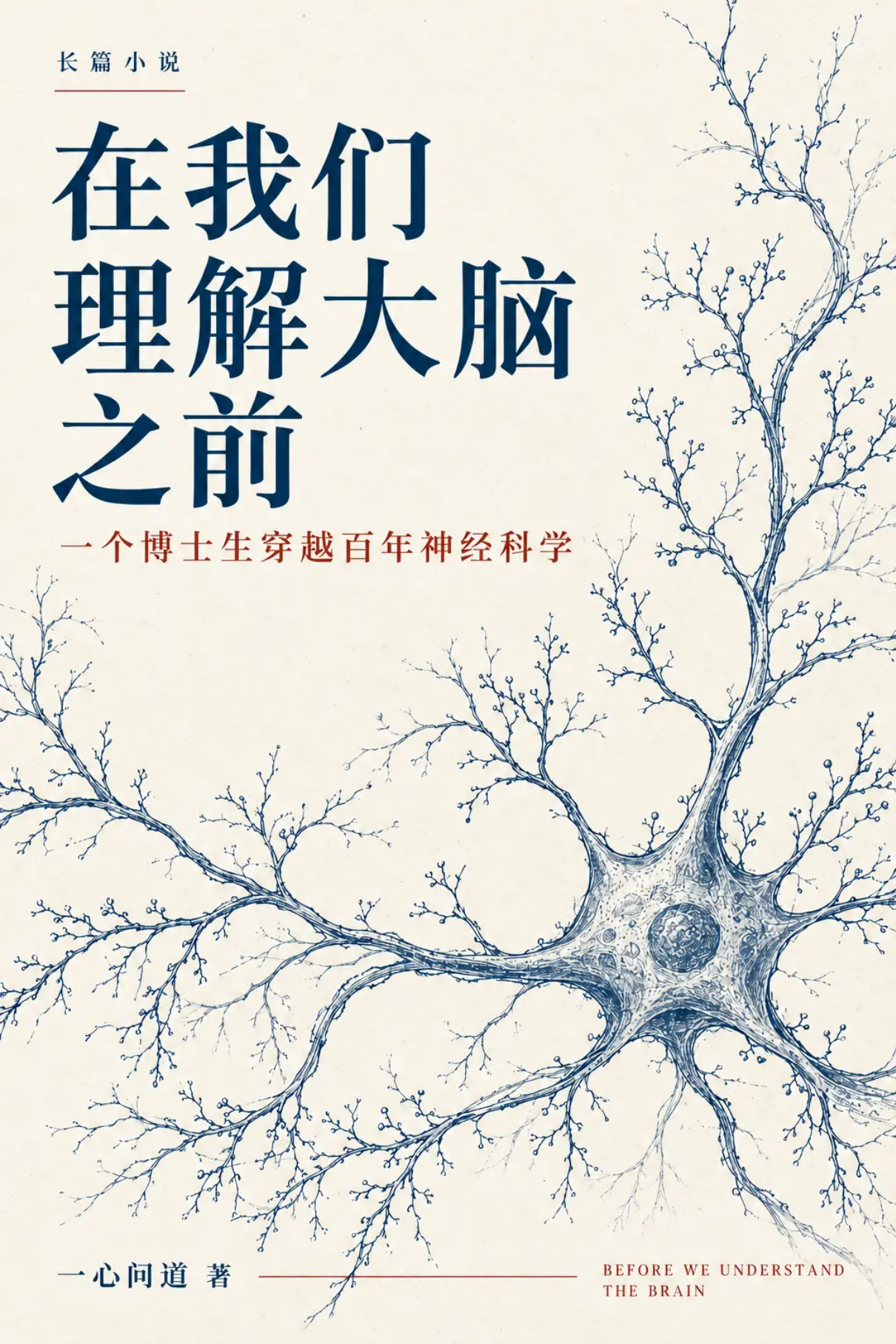
长篇小说

在我们理解大脑之前

一个博士生穿越百年神经科学



一心问道 著

BEFORE WE UNDERSTAND THE BRAIN

在我们理解大脑之前

一个博士生穿越百年神经科学

一心问道　著

六部 · 二十四章 · 完整图文电子书

2026年10月

版权与阅读说明

© 2026 一心问道。作品著作权归相应权利人所有。保留所有权利。

本版为作者授权公开下载的完整图文电子书，供个人阅读。公开下载不代表开放第三方转载、改编、再发行或商业使用授权。本书尚无正式出版 ISBN。

本书以真实神经科学史为背景。部分人物对话、相遇与生活情节属于文学创作，并非历史记录。各章保留史实与创作说明及参考文献。

本版封面采用暖白纸色与墨蓝钢笔线描风格的神经元意象插画，于2026年10月13日更新；正文81幅插图于同日统一重绘与排版，保持原有段落位置、实验关系和资料说明。部分为科学史资料重绘或示意图，不应视为原始历史照片。

电子书依据仓库二十四章定稿制作，于2026年10月14日完成本轮编辑修订；正文与 Quarto 源文件核对，插图沿用公开阅读页面的原始段落位置。本版校正重复、叙事衔接与人名用字，补充主人公的家庭牵挂及科研选择的后果，精简少量议论；保留六部二十四章结构、随文插图及各章参考文献。

作者：一心问道
版本：编辑修订图文版 · 2026-10-14（封面与插图：2026-10-13）
在线阅读：zbyloveyj.github.io/brain-novel/

目录

第一部　大脑是什么 6
第一章　黑色的森林 7
第二章　神经系统不是电线 23
第三章　凌晨三点的两颗心 36
第四章　一根比铅笔芯还粗的神经 47
第五章　卧室里的实验室 60
第二部　大脑开始组织世界 75
第六章　倒过来的世界 76
第七章　一个叫Tan的人 85
第八章　一条斜线 95
第三部　世界怎样抵达我 104
第九章　电话那头的人 105
第十章　没有名字的气味 119
第十一章　身体先知道 133

第四部　身体开始行动 148
第十二章　那杯水为什么要喝 149
第十三章　重新迈出的那一步 161
第十四章　关了灯，天还会亮 174
第五部　过去如何留在身体里 187
第十五章　脚步声先到了 188
第十六章　他又向我问好 203
第十七章　海水留下的东西 218
第十八章　地图上还没有家 234
第六部　我们怎样成为自己 247
第十九章　蜂群没有带地图 248
第二十章　说不出来的那一半 260
第二十一章　图像亮起来以前 272
第二十二章　安静不等于康复 284
第二十三章　没有说出的回答 295
第二十四章　回到那张脑图 306

第一部

大脑是什么

第一章　黑色的森林

Golgi × Cajal：大脑是一张网，还是由独立细胞组成？

凌晨十二点四十七分，空调还在响。楼下最后一家便利店的灯也快熄了，我却把同一张全脑功能连接图又放大了一倍。红线和蓝线从一个脑区牵到另一个脑区，连得很热闹，像一座人人都在赶路的城市。我核对过数据、协变量和多重比较校正，十一条连接还留在屏幕上。下午发给导师的图，他只回了一句话：“图很好看。然后呢？”我在电脑前坐到半夜，没有想出第二句。

手机在桌角亮过两次，都是母亲。我回她：忙完打给你。等我想起这句话，已经过了十二点。我把手机翻过来，屏幕朝下，留在那张脑图旁边。

我重新打开分析脚本，检查预处理，检查头动阈值，检查分区模板，又把模型跑了一遍。结果没有变。那条连接仍然显著，P值停在同一个位置。可“显著”并没有替我回答问题。它只是在更坚定地告诉我：这里有某种差异。至于为什么有差异，它和神经元的放电有什么关系，和突触有什么关系，又为什么最后会落到人的情绪、记忆和行为上，屏幕一句话也没有说。我突然产生一种很不舒服的感觉。我每天都在研究大脑，可我研究的似乎只是“大脑的影子”。我关掉统计软件，在浏览器里输入了一个名字：Santiago Ramón y Cajal。我以前当然知道他。神经科学教材的第一页几乎绕不开那几张著名的神经元手绘图：树枝一样展开的树突，细长的轴突从胞体伸出去，密密麻麻，却奇异地有秩序。我们习惯把那些图当成历史插图，就像在介绍显微镜之前先放一张列文虎克的画像。可那天晚上，我第一次认真去想：在Cajal之前，人们看见的大脑到底是什么？

浏览器打开了一份1906年的诺贝尔奖演讲。我往下滑，屏幕上出现一张黑白图。黑色的细胞像冬天落尽叶子的树，悬在苍白的背景里。Cajal在那场演讲里坚持一个今天听起来近乎常识的观点：神经细胞彼此接触，却并不彼此连续。我盯着“接触而非连续”这几个字看了很久。然后实验室的灯灭了。不是停电时那种先闪一下、再留下电脑风扇声的黑。是一种彻底的黑暗，连应急灯都没有亮。我下意识伸手去摸手机，指尖碰到的却不是桌面。是木头。很硬，边缘被磨得发亮。我闻到一种刺鼻的气味，像实验室里银盐、酒精和潮湿木柜混在一起。黑暗只持续了几秒。等视野重新亮起来时，我面前已经没有显示器，也没有离心机和移液枪。窗外的光从高大的木窗斜着照进来，一台黄铜显微镜放在桌上，镜筒细长，下面的反光镜正把日光送进载玻片。[1.3]

一个男人背对着我坐着。他的肩膀略微前倾，右眼贴在目镜上，左手控制着载物台，右手拿着一支削得很尖的铅笔。桌边散着几张纸，上面画满了我熟悉得不能再熟悉的结构。我第一眼就认出了其中一张。小脑浦肯野细胞。我大概站得太久。男人没有抬头，只说了一句什么。我听见的是西班牙语，可意思却像中文一样直接落进脑子里。

“如果你打算一直站在那里，至少别挡住光。” 我猛地往旁边让了一步。他这才抬起头。照片里那张脸年轻了许多，却没有年轻到让我认不出来。浓密的胡须，深色的眼睛，目光里有一种几乎让人无处躲藏的专注。

“Ramón y Cajal？”我脱口而出。 他皱了皱眉。

“你认识我？” 我看了一眼桌上的稿纸。纸角有日期，1888。我的第一反应不是激动，而是想吐。任何一个做过长时间数据分析的人都知道，真正让人恐惧的不是软件报错，而是你不知道自己现在看到的是bug还是结果。眼前这一幕显然已经超出了我处理bug的能力。

“我……学医学。”我说。 这句话至少有一半是真的。

“从很远的地方来。”

“看得出来。”他说，“会切片吗？” 我还没想好该怎么回答，他已经把一小块组织推到我面前。于是我穿越到十九世纪后的第一项工作，不是见证伟大发现，也不是向未来的诺奖得主提出一个惊世骇俗的问题，而是被安排处理一块鸡的小脑。那天下午我才真正明白，历史课本上“Cajal利用Golgi染色法观察神经系统”这句话究竟省略了多少麻烦。所谓“黑色反应”并不是把脑组织丢进一瓶试剂里，等十分钟，取出来上机拍照。组织要经过重铬酸钾处理，再进入硝酸银溶液，银铬酸盐会在极少数细胞里形成深色沉积。神奇之处恰恰在于它不把所有细胞都染出来。大多数细胞仍然沉默，只有少数细胞从背景里完整地黑下来，胞体、树突、轴突，一直延伸到细小的分支。

第二天清晨，我才有机会真正打量这个人。Cajal不像后来铜像和纪念邮票上那样端正。他工作时坐得很靠前，像随时会钻进显微镜里；胡子并不总是修得齐整，袖口偶尔沾着试剂留下的浅色痕迹。桌角除了医学书和玻片，还压着几张风景速写、一只拆开的相机部件和几张试印的照片。我很难把这些东西和“神经元学说之父”这种庄严称呼放在一起。他更像一个兴趣太多、脾气太急、恨不得同时把眼睛、铅笔和摄影机都训练成研究工具的人。

我问他是不是一直喜欢画画。他先“嗯”了一声，像觉得这个问题和实验没有关系，过了一会儿才说，年轻时他更愿意做画家。他父亲显然不赞成，医学才是正经道路。说到这里，他难得笑了一下：“结果我还是在画。”他说着把一张小脑图转过来给我看，“只是现在没人能说这些画没有用。”那一瞬间，我第一次觉得历史人物从教科书里走了下来。后来被写成“天才观察家”的能力，并不是某天突然出现的礼物；它曾经是一种不被父亲喜欢的爱好，一种少年人的倔强，最后被他带进了实验室。

他的倔强并不总是讨人喜欢。一次我把三张看起来“差不多”的切片放到同一格，他立刻让我重新编号。我解释说它们来自同一只动物、同一个脑区，应该不影响判断。他没有发火，只把三张玻片一字排开，让我逐张

看。“科学里最危险的词之一就是‘差不多’。”他说，“你今天把三张切片说成差不多，明天就会把两个结论也说成差不多。”我只好把标签重新写了一遍。那天以后，我开始理解为什么这样的人会愿意为一根看不清的纤维追上几个小时，也开始理解为什么和他共事的人可能既佩服他，又觉得疲惫。

如果所有神经元都同时显现，大脑反而仍是一团无法拆解的森林。只有当绝大多数树木暂时消失，剩下的几棵才第一次露出完整的枝条。

“它很不可靠。”我看着一张几乎什么也没染出来的切片说。 Cajal把它拿过去，放到光下看了一眼。

“所以要做下一张。”

“如果下一张也不行呢？”

“再做。” 他说得像我问了一个很奇怪的问题。到了第三天，我已经不再试图计算自己究竟在哪一年、怎样回去。我开始帮他换溶液，标记切片，递玻片，在他观察时记录不同区域。Cajal尤其喜欢年轻动物的神经组织。幼年的神经系统还没有被大量成熟结构遮蔽，细胞轮廓相对更容易追踪。小脑、视网膜、脊髓、嗅球，一个区域接一个区域地被放到显微镜下。真正占据他时间最多的不是“看见”，而是确认。

一张漂亮的切片并不能让他满意。他会换动物，换年龄，换脑区，换切面；会在不同染色条件下寻找同一种结构；会把一条细细的突起从胞体旁一路追过去，直到它离开焦平面，再重新调整镜头。遇到无法判断的地方，他宁愿在图上留白。我原以为自己会在伟大发现发生的时刻听见某种戏剧性的句子。事实上，更多时候实验室里只有铅笔摩擦纸张的声音。

“你为什么一直画？”有一次我问。 他没有停笔。

“因为照片会把你看见的东西都留下来，包括你不理解的东西。”他说，“画画逼着你决定，哪一条线属于哪个结构。”

我看着他的手。在我的时代，我们习惯把“主观”当作一个需要尽量消除的词。自动分割、深度学习、批量分析，最好所有图像都由算法处理，人的手越少越好。可Cajal的图并不是随意的艺术加工。那支铅笔更像一套极慢的分析程序：他必须沿着每一根纤维追踪，必须比较不同切片，必须在脑中重建二维切面背后的三维关系。我忽然意识到，他画的不是“像神经元的图”。他是在用手做空间建模。

第四天早晨，我比Cajal先到实验室。窗还没完全亮，桌上昨天留下的玻片在灰色天光里排成一列。我忽然觉得这个地方和我熟悉的现代实验室其实没有那么不同：真正占据科研生活的并不是“发现”，而是等待、重复、标记、失败，再重复。只不过我们等的是测序仪和服务器，他等的是组织固定和银盐反应。Cajal到得很早。他脱下外套，把一摞已经干燥的切片放到桌上，没有寒暄，先从昨天失败的那批开始看。第一张几乎全黑，沉淀把细节盖住；第二张只有血管和一些难以判断的结构；第三张仍然不好。他每看完一张就在纸上做一个小记号。直到第七张，他突然停住。我以为“发现时刻”到了，立刻凑过去。

“别兴奋。”他说。“这张很好。”“正因为太好，所以先怀疑。”我愣了一下。他把相邻的几张切片找出来，重新核对同一片区域，又换了一块组织。漂亮结果如果只出现一次，可能是幸运；只有它在不同材料、不同切面和不同观察中以相似方式回来，才开始有资格成为证据。这让我想起自己做分析时最喜欢的那类图：颜色对比强，组间差异大，P值漂亮，拿去汇报一眼就能抓住听众。可如果一个结果漂亮到超过预期，我通常首先想的是怎样把它讲好。Cajal首先想的却是它会不会骗他。那一天没有发生任何足以写进教材的事。中午以前，我们只得到两张可用的切片；下午他教课，回来后继续画图；天快黑时，他因为一条纤维到底是终止还是离开切面而和自己较劲了很久。最后那一段没有被画进正式图里。

“为什么删掉？”我问。 “因为我没有看清。” “可它很可能是……” “可能不是结构。”他说，“可能是愿望。” 我后来常常想起这句话。我翻回自己的记录，发现那条没有看清的线，已被我顺手补上了一截。1887年，他曾在马德里拜访Luis Simarro的私人实验室。Simarro向他展示了用Golgi法处理的神经组织。Cajal后来多次回忆，那次观看几乎改变了他的研究方向。在那之前，显微镜下的神经组织更像一团纠缠不清的纤维；而Golgi的方法第一次让单个细胞带着全部突起从混乱中显现出来。

我后来才知道，Cajal并不是那种对自己毫无怀疑、一路凭直觉冲向正确答案的人。恰恰相反，他对“看见”这件事警惕得近乎苛刻。他痴迷图像，却又不完全相信图像；喜欢摄影，却知道底片不会替研究者完成解释；喜欢画画，却不断提醒自己铅笔最容易顺着期待去补上一条本不存在的线。这个矛盾几乎构成了他的性格：他有艺术家的想象力，却强迫自己用重复实验去约束想象。

晚上收拾桌面时，我问他：“如果你这么不相信自己的眼睛，为什么还做显微解剖？”他把最后一片玻片放回盒子里，反问我：“还有什么选择？”没等我回答，他又说，“怀疑眼睛，不是不用眼睛。是多看一次。”这句话没有后来那些名言那么适合被印在海报上，却更像我认识的Cajal——不是永远正确，而是不允许自己太快地相信正确。

“所以Golgi是对的？”我故意问。 Cajal终于停下笔，看了我一眼。

“他的办法是对的。”

“理论呢？”

“那是另一回事。” 这句话让我记了很多年。同一种方法，可以制造证据，却不会自动制造正确的解释。Golgi看见那些黑色细胞后，仍然倾向于认为神经系统最终形成某种连续的网。那并不是一个荒唐的想法。十九世纪的显微镜分辨率有限，细胞的纤维彼此交织，许多末梢像是钻进了另一条纤维里。更重要的是，如果大脑能够如此迅速、如此协调地工作，把它想象

成一张连续网络其实非常诱人。信号沿着网络流动，一切都连接在一起，解释简洁而完整。Cajal的问题是：如果真是一张连续的网，为什么他反复看到许多轴突在靠近其他细胞后终止，却没有真正融合？那天下午，他让我看一张小脑切片。

我调整焦距。一个浦肯野细胞慢慢从黄色背景中浮现。它巨大的树突冠向上展开，像一棵被压平在玻片里的老树。另一根纤维从远处靠近它，分叉，缠绕，贴得极近。可没有连在一起。

“看见了吗？”Cajal问。 “看见了。” “什么？” 我差一点说出“突触”。这个词在1888年还没有进入神经科学。我把它咽了回去。

“它们靠得很近。”我说，“但是彼此不是同一条结构。” Cajal点了点头。

“重要的不是近。”他说，“重要的是边界。” 我忽然想起自己电脑里的功能连接矩阵。两块脑区之间有相关性，我们就画一条线；两个变量共同变化，我们就说它们“相关”。可Cajal面对的也是无数相互靠近、相互缠绕的线。他真正要证明的，不是哪里有线，而是线在哪里停止。我在矩阵的草图旁，重新描了一下那根纤维的末端。



史料插页｜Cajal时代神经元绘图语言的示意重绘。
为本书设计插图，并非原始历史照片。

当天晚上，我一个人留在实验室。桌上放着一张写有“Golgi”名字的旧文献。我伸手翻页时，鼻腔里那股熟悉的银盐气味忽然变浓。窗外的巴塞罗那消失了。下一秒，我站在一间更小、更凌乱的房间里。炉台旁摆着玻璃器皿，墙面有潮气，桌上是一只装着深色液体的容器。一个比Cajal年长的男人正在灯下查看组织块。这一次，我没有立刻叫出他的名字。但我知道自己在哪里。1873年，意大利北部，Abbiategrasso。Camillo Golgi当时在

当地的慢性病医院工作。这里远离Pavia大学那些条件更好的实验室。他能使用的研究空间很有限，却一直在寻找一种能把神经组织结构真正显现出来的方法。

Golgi的实验空间远没有后来教科书给人的庄严感。桌面窄，器材简单，玻璃器皿需要反复清洗，很多步骤只能靠经验判断。真正让我意外的是，他并不像一个“等待灵感降临”的人，更像一个被方法问题困住很久的技术员。怎样让组织硬化得恰到好处，什么时候转移到另一种溶液，哪些沉淀是结构，哪些只是背景，这些问题并不浪漫，却决定了显微镜里有没有一个可解释的世界。我看着他连续检查几个组织块。某些完全失败，某些只出现局部深色，还有一些黑得难以辨认。直到一张切片里，少数细胞突然完整地从背景中浮出来。Golgi没有欢呼，只是把它与前面的失败样本一张张比较。

更准确地说，那甚至不像一间正式实验室。1873年的Abbiategrasso，医院没有为他准备像样的研究设施，Golgi把工作挤进住处的一角，后来回忆中常被形容为一间厨房式的小实验空间。白天他要面对病人和医院事务，夜里才有时间处理脑组织。桌上没有一件东西看起来昂贵。玻璃器皿、简单的金属工具、几瓶试剂，再加上一盏足够把影子拉得很长的灯。与Cajal那种近乎燃烧的专注不同，Golgi的动作慢而稳。他话很少，每次移动标本都像已经在脑子里把下一步做过一遍。

我原本因为后来那场著名争论，潜意识里把Golgi想成一个“站在错误一边的人”。真正和他待在同一间屋子里后，这种简单的划分很快变得可笑。他并不是因为粗心才看不见Cajal后来看到的东西。相反，他对方法有一种近乎固执的耐心。一个染色条件不理想，他不抱怨；一片组织没有显出结构，他重新计时；遇到不确定的沉淀，他宁愿把它当作伪影。安静、克制、方法主义——这些优点帮助他发现了黑色反应，也可能让他后来更不愿意接受一个超出自己原有框架的解释。

现代实验室里，我们经常把“方法优化”写成论文方法部分最短的一段。浓度、时间、温度，像是从一开始就知道该怎么设定。站在Golgi旁边，我才意识到任何成熟方法在被写成三行步骤以前，可能都曾经是一大片没有地图的沼泽。我看着他把经过重铬酸钾处理的脑组织放进硝酸银中。没有荧光显微镜，没有共聚焦，没有抗体，没有数字成像。整个方法听上去简单得几乎让现代人怀疑它怎么可能改变科学史。可显微镜下的结果出现时，我还是屏住了呼吸。背景很淡。只有几枚细胞被染成近乎纯黑。黑色从胞体一直灌进细长的突起，像墨汁沿着一棵树的全部枝条向外爬。它们不是教材里经过整理的示意图，而是带着不规则的角度、粗细和弯曲真实地存在着。

我突然明白了这个方法最聪明的地方。它没有提高显微镜的放大倍数。它提高的是“可见性”。在现代实验里，我们喜欢谈信噪比。Golgi没有这个词，但他做的事情几乎就是把信号从背景中剥离出来。只让少数细胞显色，看上去像技术缺陷，却使单个神经元的突起更容易被完整追踪。一个方法的局限，变成了它最大的优势。Golgi显然比我更熟悉这种震撼。他只是把目镜让开，问我看见了什么。

“一个完整的细胞。”我说。

“一个完整的结构。”他纠正我。我把后面的话咽了回去。“细胞”这个词，已经替我选好了答案；对他而言，问题还没有结束。1873年的显微镜看不见突触的细小间隙，眼前这些交错的纤维仍然容得下两种解释。我不能拿一百年后的课本来纠正他，只能再低下头，看看哪一根线确实到了尽头。

1906年秋天，我又一次在Cajal身边醒来。这一次没有显微镜，也没有银盐的气味。桌上放着一封来自斯德哥尔摩的电报，短得几乎配不上它后来承载的历史重量。Cajal把它读了两遍，没有像我想象中那样猛地站起来，也没有说“终于”。他只是把纸放下，又拿起来，确认上面的名字和日期。

我已经知道结果，却还是忍不住盯着他的脸。那不是一个年轻研究者突然被世界承认时的狂喜，更像一个做了二十多年同一件事的人，忽然发现远处有人终于看见了灯。

“你要得诺贝尔奖了。”我说。这个词对我来说天然带着金色、掌声和新闻推送的光泽；对他来说，当时还只是创办不过几年的一个新奖。更出乎我意料的是，他先问：“和谁？”我说出Golgi的名字。Cajal沉默了一会儿，脸上没有我期待的戏剧性不满。他当然不同意Golgi关于神经网络连续性的判断，却从不否认那套染色方法的决定性价值。后来他也公开承认，将一半荣誉授予Golgi有充分理由。科学史最有意思的地方就在这里：你可以认为一个人的理论错了，同时知道自己的最好证据离不开他的发明。

真正让房间热闹起来的反而是旅行本身。礼服、行程、语言、斯德哥尔摩的冬天——这些琐碎得不像诺奖史，却恰恰最像生活。Cajal显然更习惯显微镜，而不是礼仪。到了斯德哥尔摩，关于他礼服不够利落、需要旅馆工作人员帮忙整理的回忆后来甚至被诺贝尔委员会主席的女儿写进了早期颁奖典礼的记忆中。我站在房门旁，看着他对着一套正式礼服露出比面对坏切片还不耐烦的表情，第一次觉得“诺贝尔奖得主”也是会被领结折磨的人。

黑暗再次出现时，我已经学会不挣扎。这一次，周围先响起的是掌声。我坐在一排陌生人中间。男人们穿着正式礼服，空气里有冬天带进室内的湿冷。讲台上的人头发已经花白，面孔却仍然可以从肖像里辨认出来。Camillo Golgi。日期是1906年12月11日，斯德哥尔摩。三十三年前，他在一间简陋实验室里做出了黑色反应；现在，他因为对神经系统结构的研究站上诺贝尔奖讲台。而最不可思议的是，第二天站在同一讲台上的人将是Cajal。两个人分享同一个奖。却并不分享同一个答案。Golgi在演讲中没有借机与对手和解。他依然公开质疑已经越来越占上风的神经元学说。他承认神经细胞的许多结构特征，却不接受把整个神经系统理解为一个个彼此独立、仅靠接触发生联系的单元。

我想起前一天，12月10日的颁奖典礼。那一年，生理学或医学奖第一次由两位科学家共同分享，每人一半。典礼设在斯德哥尔摩的音乐学院礼堂，台前摆着Alfred　Nobel的像，花饰和旗帜让整个空间显得比实验室世界明亮太多。介绍获奖工作的演说结束后，奖章和绘制精美的证书由国王亲手交给获奖者。委员会主席在仪式中分别用意大利语和西班牙语向两人致意。站在后排的我却一直盯着他们的手：同样接过奖章的两个人，将在接下来的两天分别站上讲台，为几乎相反的神经系统图景辩护。

那张证书比我想象中更像一件艺术品，繁复的边饰、手绘的色彩和一整页严肃的文字，与实验室里被银盐染黑的细胞形成一种奇异的反差。我忽然意识到，奖项总是在发现之后替它加上仪式感，可发现真正发生时通常没有这么好看。没有音乐，没有国王，没有精心绘制的证书。只有人、器材、失败和一个还没被命名的问题。



史料插页｜1906年诺贝尔奖的关键时间节点。
事实依据 Nobel Prize 官方档案整理。

我坐在台下，突然感到一种后来很少能从教科书里感受到的紧张。诺贝尔奖没有让争论消失。它只是把争论搬到了全世界最亮的舞台上。

Golgi的演讲甚至没有试图回避矛盾。他开场便明确表示自己一直反对神经元学说，随后用大量结构观察为连续网络的可能性辩护。坐在不远处的Cajal显得异常安静，可那种安静更像压着一股火。他后来回忆，当时几乎因不耐烦而发抖。我突然明白，这不是两个老人在争论一个已经写进教材的名词，而是两个科学家都相信自己正在保护对“证据”最忠实的解释。

第二天，轮到Cajal。他没有把演讲变成私人反击，而是从小脑、脊髓、视网膜、嗅球一路展示那些多年积累的结构证据。他强调的核心很简单：神经细胞是形态上独立的单位，它们彼此接近、接触，却不必融合成一张连续的原生质网。听众今天已经知道哪一套框架后来胜出，可在1906年的礼堂里，未来并没有写在墙上。那种不确定性让我背后发凉。

我又想起12月10日晚在Grand Hôtel举行的宴会。灯光照在镜面和餐具上，科学家、王室成员、外交官和教授们被安排进同一个正式而热闹的空间。有人后来回忆，Golgi以温和的法语答谢，而Cajal开口时略显拘谨，法语说了几句便停住，最后干脆用西班牙语讲下去。很少有人真正听懂全部内容，可他的情绪越讲越强，掌声也随之起来。我坐在较远的位置，忽然觉得这个场面比任何“天才领奖”的神话都更真实：一个习惯用图说话的人，被迫在一间华丽大厅里用并不熟悉的语言接受全世界的祝贺。

那晚散场后，两位获奖者隔着一段距离站在人群中。有人向Golgi祝贺，也有人围着Cajal谈论神经元学说。我站在门边等人群散去，想起自己在两间实验室里看过的切片。同一种染色方法，在他们手里留下了不同的判断。共同获奖并没有使这些分歧消失。

后来几十年，新的方法和观察会逐渐加固神经元学说；电子显微镜还会让细胞之间的狭小间隙显现出来。1906年的他们看不到这些。我也不能把未来的切片带到台上。12月12日的演讲结束后，我在走廊里追上Cajal。他看了一眼我手里的本子，脚步慢下来。从巴塞罗那的显微镜到这个讲台，他走了十八年，我却只记得几次忽明忽暗的灯光。

奖章已经装进盒子，讲台上的分歧却还在。我原来以为领奖以后，一项发现就有了最后的答案。如今看着两位获奖者分别离开，才知道奖项可以确认他们做过的工作，剩下的争论仍得交给实验。

“教授。”我叫住他。　　他转过身。我本来准备了很多问题。关于天才，关于坚持，关于如何判断自己的理论是不是正确，甚至关于诺贝尔奖究竟意味着什么。可真正站到他面前时，我最后只问了一句：

“如果神经细胞彼此并不连成一体，那信息怎么从一个细胞过去另一个细胞？” Cajal看着我，像看着一个刚刚把门推开的人。

“这，”他说，“就不是单靠形态学能够回答的问题了。”　他离开以后，我站在走廊里没有动。十九世纪已经帮我们找到神经系统的基本单元。但一个更麻烦的问题随之出现。如果这些细胞彼此独立，大脑为什么还能像

一个整体那样工作？如果它们之间真的存在缝隙，信号又靠什么越过那道缝隙？几年以前，一个英国生理学家已经开始为那道看不见的边界寻找一个名字。他最后选了一个来自希腊语的词。Synapse。突触。



史料卡｜第一章：从1873年的“黑色反应”到1906年的诺奖争论。
依据原始论文与诺贝尔奖官方资料重绘。

我在心里念出这个词的时候，斯德哥尔摩的走廊突然变得很远。这一次，我先听见了一条腿猛地收缩时实验台发出的撞击声。

史实与创作说明

Golgi于1873年前后发展出后来被称为“黑色反应”的银染方法，使少数神经细胞能够在复杂背景中完整显现；Cajal从1880年代末开始系统改良并应用该方法，以不同脑区、不同动物和不同发育阶段的大量观察支持神经元学说。1906年两人因神经系统结构研究共同获得诺贝尔生理学或医学奖，但在诺奖演讲中仍对神经系统是否构成连续网络持明显分歧。

本章的学习线索是“观察—重复—解释分离”。方法产生图像，但图像不会自动产生正确理论；漂亮结果首先需要重复，研究者还要主动区分“看见了什么”和“希望看见什么”。科学史中最重要的争论，往往并不是谁更聪明，而是谁的解释能够经受后来更多独立证据的检验。

本章参考文献

[1.1] Golgi C. Sulla struttura della sostanza grigia del cervello. Gazzetta Medica Italiana Lombardia. 1873.

[1.2] Ramón y Cajal S. Estructura de los centros nerviosos de las aves. Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica. 1888.

[1.3] Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1906: Camillo Golgi and Santiago Ramón y Cajal.

[1.4] Golgi C. Nobel Lecture, 11 December 1906.

[1.5] Ramón y Cajal S. Nobel Lecture, 12 December 1906.

[1.6] Shepherd GM. Foundations of the Neuron Doctrine. New York: Oxford University Press; 1991.

第二章　神经系统不是电线

Sherrington × Adrian：一个刺激怎样变成神经信号?

那条腿忽然一缩，实验台跟着响了一声。我下意识后退，后腰撞到木柜，柜上的玻璃瓶轻轻打了个颤。穿白围裙的人没有看我，都盯着正在转动的记录鼓。空气里有消毒剂的气味，也有动物身上潮湿的热气。我还没有看清自己到了哪里，就先知道了一件事：在这间屋子里，连惊讶都最好轻一点。

“别碰那根线。”有人说。　说话的人个子不算高，胡子修得整齐，眼神温和得不像刚刚制止了一个差点毁掉实验的人。我认出他比认出Cajal慢了一点。Charles Scott Sherrington。我看了一眼桌上的书稿。封面还不是正式印刷品，里面密密麻麻写着修改。日期接近二十世纪初。

他和Cajal完全不同。Cajal的注意力像一束聚焦得过强的光，常常让周围的人也跟着紧张；Sherrington则更像一间安静的图书馆。说话不急，指出错误时很少提高声音，却会让你清楚知道自己哪里错了。后来我才知道，他不仅写生理学，也写诗，对古典语言和文学有长期兴趣。我第一次在他的实验桌旁看到一本与生理实验毫无关系的文学书时，还以为是谁忘在这里的。Sherrington看见我盯着它，只说：“一个人若只会一种语言，很容易以为世界只有一种说法。”

这句话也像他的实验风格。他不急着把神经系统解释成一种单一机器，而是不断观察兴奋、抑制、反射、姿势和肌肉之间怎样共同决定一个动作。礼貌和克制并不意味着宽松。相反，他对实验定义近乎苛刻。你如果说“反应变弱了”，他会问弱了多少；你说“几乎同时”，他会问差几毫秒；你

说“神经系统决定了动作”，他会问是哪一段通路、哪一块肌肉、哪一个可被检验的现象。我答不上来时，就得回到那张记录纸前，补看自己漏掉的东西。

“你从哪儿来的？”他问。 我已经有经验了。

“很远的地方。”

“学什么？”

“脑。” 他笑了一下。

“那范围太大了。” 后来我才发现，这句话几乎可以概括他整个研究生涯。Sherrington并不满足于“大脑控制身体”这种正确但没有用的说法。他喜欢把问题切得非常具体：刺激皮肤某一点，哪块肌肉会收缩？一块肌肉收缩时，它的拮抗肌发生什么？同一个刺激为什么有时引起反射、有时被抑制？脊髓不是大脑，却为什么能够完成看起来相当聪明的协调？实验台上的装置正在回答其中一个问题。动物的一侧肢体受到刺激后，屈肌收缩；与此同时，与它作用相反的伸肌并没有一起用力，反而被抑制。这个现象今天在生理学课上有一个很整齐的名字：交互抑制，或者说互惠性神经支配。可当我站在那个实验室里时，它一点也不整齐。

它意味着神经系统不是一束从皮肤直接接到肌肉的电线。如果只是电线，刺激来了，信号传过去，肌肉收缩就结束了。但真实的身体需要同时完成两件相反的事：让应该工作的肌肉工作，让妨碍这个动作的肌肉安静下来。

“所以反射不是一条线。”我说。 Sherrington看着记录曲线。

“当然不是。”

“是一张网络？”

“也不能只说网络。”他说，“网络这个词很容易让人以为，只要连在一起就足够了。关键是连接之后发生什么。”

我怔了一下。在我的时代，“网络”是一个非常漂亮的词。脑网络、功能网络、结构网络、连接组。我们把节点和边画得越来越精细，有时会不知不觉把“连通”当成“解释”。Sherrington面对的其实是同一个陷阱，只不过他的节点还没有彩色脑区，他的边也不是相关系数。Sherrington的实验室让我第一次看到一种和Cajal完全不同的科研气质。Cajal的世界由形态构成，一根纤维只要走向不同，意义就可能不同；Sherrington的世界则由时间构成。刺激在什么时候给出，肌肉多久以后收缩，两次刺激间隔多少毫秒，反应是否会相加，抑制持续多久，这些细小的时间差像一串密码。

有一次记录连续失败。机械装置留下的曲线抖得很厉害，我们花了很久检查刺激、电极和固定。最后问题并不在神经系统，而在记录机械本身。Sherrington重新调好装置后，没有把那半天当作浪费。

“如果你不知道仪器会怎样骗你，”他说，“你就不知道动物什么时候在说真话。” 这句话对一个习惯了软件默认参数的人尤其刺耳。现代仪器把大量技术细节隐藏在界面背后，我们因此得到前人难以想象的数据，却也更容易忘记：任何一个数字都必须经过一个测量系统才来到我们面前。十九世纪末，Cajal等人的工作让“神经元是离散细胞”逐渐成为一个强有力的框架。可一旦承认细胞彼此分开，生理学立刻接过了形态学留下的问题：两个神经元之间的接触点，究竟只是结构上的邻近，还是整个神经系统计算发生的地方？1897年前后，Sherrington在参与Michael Foster的生理学教材修订时，需要给神经细胞之间这种特殊的连接起一个名字。“junction”太像一种被动的机械接头，好像两根管子直接焊在一起；而他需要的词既要保留“接触”，又不能暗示两个细胞真正融合。最后，“synapse”被采用。

那天下午，实验重新开始以前，他没有立即离开。我以为他会生气，因为一整段记录都作废了，换成今天的实验室语言，至少半天“没有产出”。他却坐下来，一边重新校正装置，一边问我以前有没有因为仪器问题得到过一个很漂亮的结果。我脑子里迅速闪过批次效应、扫描伪影、归一化错误和

某次差一点写进论文的异常相关。我没有回答。他看了我一眼，也没有追问，只说：“漂亮的错误通常活得比丑陋的错误久。”我没出声，把那段作废的记录往自己这边挪了挪。

这个词后来会普通到每一个高中生都可能听说。但那时，谁也没有真正“看见”突触。没有电子显微镜，没有突触小泡照片，没有受体结构。Sherrington是在功能上推断它存在。这让我第一次认真理解了一个以前觉得很抽象的方法学词：不可见的东西，也可以被实验约束。如果一个神经冲动通过一段外周神经，传播相对迅速；可一旦进入中枢神经系统，反射会出现额外延迟。某些反射只能按一个方向有效传递。有些输入会让输出增强，有些输入却会把另一个反应压下去。多个刺激在时间上接近时，效果会相加；刺激位置不同，也可能发生空间上的整合。你看不见“门”，但你可以从所有进出房间的人身上推断那里确实有一扇门。

Sherrington研究的正是这扇门。有一天上午，他让我记录一次屈曲反射。刺激强度固定，装置留下的肌肉张力曲线也相当稳定。随后，他改变了另一路输入。原本清晰的反应减弱了。

“你做了什么？”我问。

“什么都没对那块肌肉做。”他说。

“可它的反应变小了。”

“所以变化发生在中间。” 中间。这是一个很不起眼的词，却突然把我从现代脑影像拉回到神经科学最核心的逻辑里。输入没有变，肌肉本身也没有被直接改变，输出却变了。那么系统内部一定发生了处理。这就是“整合”。Sherrington后来用“The Integrative Action of the Nervous System”作为那本著作的题目。神经系统不只是把刺激搬运到肌肉，它选择、组合、竞争、抑制，再产生一个协调的动作。反射也不是愚蠢的自动反应，而是观察神经系统基本计算规则的一扇窗口。

“你想知道大脑怎么想，”有一次他对我说，“可你先得知道一条腿为什么不会同时向两个方向用力。”

我当时笑了。后来越想越觉得这句话残酷。现代研究很容易从最高层的问题出发：抑郁是什么，意识是什么，自我是怎样形成的，复杂认知如何涌现。问题都足够宏大，图也足够漂亮。但如果你连最基础的因果链条都没有抓住，宏大有时只是把不知道放大了。Sherrington并没有让我放弃宏大问题。他只是在教我从哪里进入它。

几天后，我在他桌上看到一摞写满修改的手稿。那本书将在1906年出版。巧得几乎像某种故意安排：同一年，Golgi和Cajal因为神经系统结构获得诺贝尔奖，而Sherrington正在把“离散神经元”变成一个真正会工作的系统。Cajal画出了细胞之间没有融合的边界。Sherrington开始告诉人们，那道边界不是缺口，而可能是神经系统最重要的调节位置之一。我本以为那道缝隙的问题已经有了答案。可某个下午，Sherrington突然问我：“你一直说信号。你觉得一个神经冲动究竟是什么样？”我张了张嘴。动作电位。钠离子内流，钾离子外流，膜电位快速翻转。[2.1]

这些答案在我脑中整整齐齐。但我不能直接把1950年代的答案拿给一个二十世纪初的生理学家。于是我换了一个说法。

“至少应该能记录下来。” Sherrington看着我。



史料卡｜第二章：从Sherrington的神经整合到Adrian的单纤维脉冲记录。
依据经典著作、原始论文与诺奖资料重绘。

“记录一整条神经的变化不难。”他说，“难的是知道一个单独的纤维在说什么。”

他说完这句话以后，时间没有立刻改变。它像故意让我先记住一样，安静了几秒。然后实验室里所有声音突然被一种持续的电噪声盖住。我再次睁眼时，已经站在另一间实验室。设备明显新了许多。桌上有放大器、导线和精细得令人头皮发紧的解剖工具。墙边的装置像一组拼凑起来的电子仪器，没有任何我熟悉的数字界面，所有东西都靠旋钮、玻璃管和线路工作。窗外是Cambridge。桌旁的男人比Sherrington年轻很多。Edgar Adrian。时间是1926年前后。如果说Sherrington擅长从整个反射系统中推断神经元之间发生了什么，那么Adrian正在做一件方向相反的事：把系统拆到几乎不能再拆。

他和同事会一点点分离神经，直到记录尽量接近单个感受器和单根神经纤维。整个过程像在一束由无数细线编成的电缆里，只留下其中一根仍然连接。我第一次看见这种操作时，忍不住问：“为什么非要只剩一根？”Adrian没有抬头。

Adrian给我的第一印象不是“天才”，而是省字。他说话短，动作也短，像每个多余步骤都会给噪声一次机会。Sherrington会把一个实验放回整个神经系统的宏大框架里，Adrian则更愿意先把那根细小的纤维处理好。一次我问他，这项记录如果成功会说明多么重要的问题。他头也没抬：“如果制备坏了，重要问题可以等明天。”这种近乎冷淡的实用主义后来反而让我喜欢。伟大的问题并不会替你接好一根线，也不会替你把电噪声消掉。

那时的电生理设备没有今天仪器的整洁外壳。放大器、导线、记录器和屏蔽装置像一套不断被改造的机械器官。Adrian会亲自听噪声的变化，会盯着漂移，会为了一个接触不良的接口重新拆装。我以前总把“实验设计”理解成论文方法图上的箭头，到了这里才明白，真正的实验设计有一半藏在那些论文最后不会写出来的细节里：哪根线容易松，某个组织还能稳定多久，环境中的电干扰在几点最严重，研究者的手在连续操作两小时后会不会开始抖。

“因为一百个人同时讲话，你只能听见房间很吵。”他说，“我想知道一个人在说什么。” 我在心里给这句话加了一句：单细胞时代以前的单神经纤维思想。Adrian的实验室同样有大量时间花在“什么都没有发生”上。某天下午，我们连续几小时只听见不规则的噪声。有人怀疑组织状态不好，有人重新检查接线。我盯着那套线路，忽然产生一种熟悉感：这和我等待程序跑完后发现结果全是NaN并没有本质区别。技术换了，博士生的命运似乎没怎么变。后来他们发现一处接触并不稳定。线路重新接好，背

景噪声降低。第一串规律的电活动出现时，所有人的注意力同时被吸过去。没有人说“我们发现了规律”。他们先改变刺激，重复；再减弱刺激，重复；换一份制备，再重复。

我越来越理解为什么这些历史人物的论文读起来经常显得克制。真正做实验时，惊喜只持续几秒，接下来便是漫长的怀疑。真正的困难不只在解剖。神经产生的电信号非常微弱。你要把它放大，又不能让仪器噪声、电源干扰和周围组织的活动一起被放大到淹没真正的信号。实验装置需要屏蔽，接线需要反复检查，组织状态稍微变化，前面数小时的分离可能全部作废。这和我想象中的“诺奖实验”很不一样。它没有巨大的机器，没有一眼就能看懂的关键时刻。更多时候只是一个人低着头，把不需要的纤维一点一点剥开。把复杂问题变简单，竟然需要如此多的耐心。当记录终于稳定下来时，Adrian开始给感受器施加刺激。

轻一点。一串脉冲出现。再强一点。脉冲变得更密。我下意识盯着每一个波形的高度。几乎没有变。

“再强。”我说。　他加大刺激。脉冲出现得更频繁，可单个脉冲的大小仍然大致相同。我知道这个结果。我在本科生理学里做过选择题：动作电位遵循全或无规律，刺激强度主要通过放电频率以及更多纤维的募集来编码，而不是让单个动作电位无限变高。可站在把这件事从噪声中剥出来的实验旁边，我突然觉得那道选择题异常荒谬。教科书把结果写得太像自然界主动告诉我们的。其实自然界从来不主动解释。它只给你一堆微弱的电变化、坏掉的制备、干扰和偶然性。所谓规律，是研究者在足够多次失败以后，从里面逼出来的。

“奇怪吗？”Adrian问。“如果不知道答案，会很奇怪。”“那你已经知道答案了？”　我一时语塞。他笑了笑，没有追问。我突然意识到穿越给我的最大优势并没有想象中那么大。知道“答案”并不等于知道答案怎样被证明。你可以背出神经冲动的规律，却未必能设计出一个实验把单根纤维

从成百上千根纤维中分离出来；你可以知道强刺激会提高放电频率，却未必知道怎样排除是仪器幅度饱和、组织损伤或者多纤维混入导致的假象。知道未来，只能让我在结果出来后认出它。并不能让我自动拥有发现它的能力。

1928年前后，我又一次出现在Adrian的实验室。设备旁多了一个扬声器。放大后的神经活动不仅可以被记录，还能转换成声音。只有少数纤维活动时，扬声器里会传出一个个短促的点击声。啪。啪、啪。刺激增强。啪、啪、啪、啪、啪。实验室里所有人都安静下来。那不是音乐。可我很久没有听过比它更像音乐的东西。一根神经纤维正在“说话”。它的词汇贫乏得惊人。每一次脉冲几乎都是相似的事件。强烈的世界并不会让一个脉冲变成更大的脉冲；它更多地让脉冲来得更频繁，让更多纤维加入。

“那疼痛、声音和光，最后用的是同一种电语言吗？”我问。 Adrian想了想。

“至少神经冲动本身没有你想象的那么花哨。”他说。 我看着那一串几乎同样高的脉冲，第一次感到“编码”这个词真正变得必要。如果每一次动作电位在形式上如此相似，那么感觉的区别就不可能简单藏在单个脉冲的形状里。差别必须出现在放电频率、时间模式、被激活的纤维种类，以及这些纤维最后通向哪里。后来几十年，神经科学会不断把这个问题推向更复杂的层面：群体编码、时间编码、感受野、神经振荡、网络状态。可它们都建立在一个朴素得惊人的事实之上——神经元并不是用无限多种不同形状的信号说话。大脑的丰富，很大程度上来自有限信号的组合。我把那串脉冲又听了一遍，试着从几乎相同的声音里分辨刺激已经变了多少。

红色、疼痛、触摸、饥饿、恐惧、一个人的脸、一段旋律，最终都要被神经系统转换成某种有限的电活动模式。复杂性并不一定藏在每一个信号内部，而可能来自哪些细胞在什么时候放电、它们连接到哪里、又如何与其他细胞共同活动。这让我想起Sherrington的话：重要的不是“有连接”，而

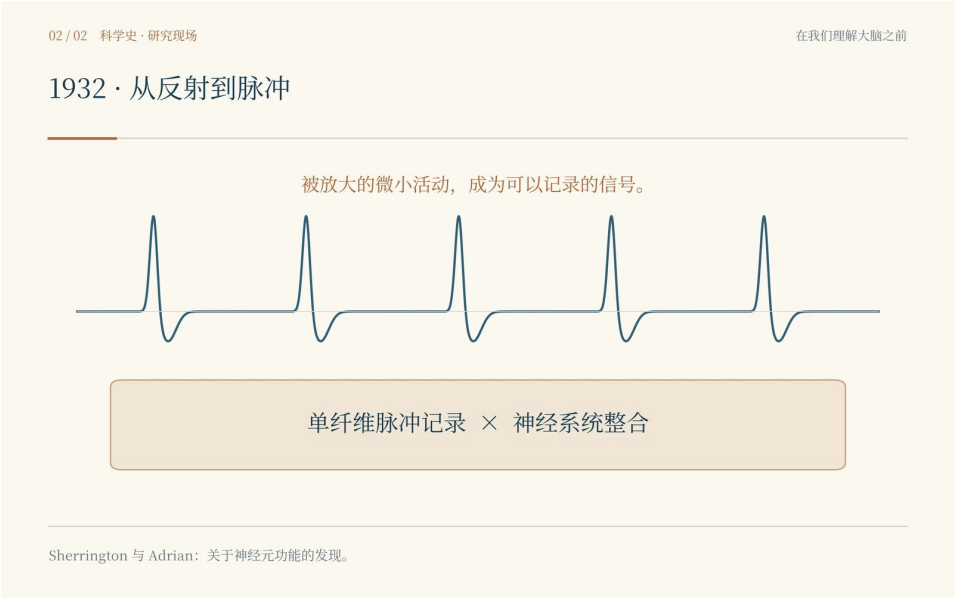
是连接之后发生什么。Cajal先把连续的森林拆成一个个细胞。Sherrington把这些细胞重新组织成会整合的系统。Adrian则第一次让我们听见系统中最小的电语言之一。三个人的工作像在完成同一件事，只是尺度不同。

时间再次向前跳时，实验室里的啪嗒声换成了管弦乐的回响。1932年12月10日，我站在斯德哥尔摩音乐厅里，突然意识到自己已经见过一次这种仪式。二十六年前，Golgi和Cajal因为神经系统的结构共同领奖；这一次，七十五岁的Sherrington和四十三岁的Adrian因为“关于神经元功能的发现”各得一半。结构之后是功能——诺贝尔奖的两次共同授奖，像无意间替神经科学画出了前后相接的两页。[2,5]

Sherrington穿着礼服，看起来比实验室里更瘦，也更老，但神情仍然从容。Adrian年轻得多，站在他旁边时甚至让人产生一种“老师与下一代”的视觉错觉。国王递过证书和奖章时，我想起两个人不同的工作台：一个用反射和抑制拆解神经系统如何协调，一个用放大器和单纤维记录把神经冲动从噪声里剥出来。他们并不是在同一个实验里得到同一个答案，却在同一个问题上从两端合拢——神经元不只是形态单位，它还是会被激活、会被抑制、会发送脉冲、会参与整合的功能单位。

那晚的宴会仍在Grand Hôtel的镜厅举行——再过两年，诺贝尔宴会才会固定迁往市政厅。Sherrington在答谢时专门提到Adrian，并以一种几乎像实验室玩笑的方式赞叹那些被放大的微小神经电活动：借助这样的仪器，仿佛连金鱼“在想什么”都能听见。整个大厅笑了起来。我也笑了，却

忽然想起几年前那个几乎听不见的啪声。一个研究领域真正成熟的标志，也许就是某个曾经只有少数人能从噪声中辨认的现象，终于可以在一间盛大宴会里被拿来开玩笑。



史料插页｜1932年Sherrington与Adrian共同获奖：从神经系统整合到单纤维脉冲记录。

12月12日，两人的诺奖演讲把这种差异表现得更清楚。Sherrington讲的是抑制如何成为协调机制——神经系统必须靠“让某些事情不发生”才能组织完整动作；Adrian讲的是神经纤维的活动——感觉器官怎样把环境变化变成沿纤维传送的信号。我坐在听众席里，第一次清楚看到科学传承并不是师徒名单，而是问题的接力。Cajal问：细胞彼此独立吗？Sherrington问：独立细胞如何形成整体？Adrian问：一个细胞到底怎样发出可测量的消息？问题越来越小，解释的世界却越来越大。

我一直到这时才真正理解为什么科学史不应该被写成一串互不相干的人名。一个发现之所以重要，往往不是因为它结束了问题，而是因为它把下一个问题变得可以被问出来。如果神经元是独立的，便要问它们怎样连接。如

果连接能够整合信息，便要问信息是什么。如果信息表现为一次次电冲动，下一步就必须问：这股电究竟从哪里来？我在实验室里问Adrian：“你现在能记录它，那你知道这个脉冲为什么会产生吗？”他沉默了几秒。

“我们知道它经过神经。”他说，“知道什么时候出现，怎样随刺激变化。至于它在膜上到底发生了什么……”

他停下来，看了一眼那些记录装置。

“还没有。” 我竟然有一点高兴。不是因为他不知道。而是因为我终于开始习惯科学真正的样子：每一个清楚的答案旁边，都站着一个更清楚的问题。扬声器里又响了一声。啪。我看着那条刚刚出现的脉冲，想起未来课本里那幅熟悉到令人麻木的动作电位曲线。上升、峰值、下降、复极化。钠，钾，膜电位。在我的时代，它是一张考试前十分钟都能背下来的图。可在1920年代，它还是一道门。而打开那道门的人，并不在Cambridge。答案正在海边等待。更准确地说，答案藏在一种巨大得有些荒谬的神经纤维里。它属于乌贼。

从斯德哥尔摩回到实验室仿佛只用了一个眨眼。我把手放在扬声器旁，听着短促的点击声，忽然觉得诺贝尔奖其实离实验室很远。奖章属于1932年，改变知识的时刻却散落在此前漫长的年月里：糟糕的记录被丢掉，某根纤维终于被分离出来，某个脉冲第一次稳定出现，某个人因此多问了一句“为什么”。历史喜欢用年份把一切压成节点，实验却从来不是按年份发生的。

史实与创作说明

Sherrington在1906年的《The Integrative Action of the Nervous System》中系统讨论反射、兴奋、抑制和神经整合，并推动“synapse”成为描述神经元间功能连接的核心概念。Adrian在1920年代通过改进放大与单纤维记录技术，将感觉刺激与离散神经冲动联系起来；1932年Sherrington与Adrian因关于神经元功能的研究共同获得诺贝尔生理学或医学奖。

本章的学习线索是“先把整体拆到可测，再把局部放回整体”。Sherrington用反射与抑制理解协调，Adrian则通过接近单根神经纤维的记录把“神经兴奋”变成可以计数的脉冲。对今天的组学和脑影像研究同样重要：如果测量单元本身不清楚，再复杂的模型也只是在放大含混。

本章参考文献

[2.1] Sherrington CS. The Integrative Action of the Nervous System. New York: Charles Scribner’s Sons; 1906.

[2.2] Adrian ED. The impulses produced by sensory nerve endings. Part I. J Physiol. 1926;61(1):49–72. DOI: 10.1113/jphysiol.1926.sp002273.

[2.3] Adrian ED, Zotterman Y. The impulses produced by sensory nerve-endings. Part II: The response of a single end-organ. J Physiol. 1926;61(2):151–171. DOI: 10.1113/jphysiol.1926.sp002281.

[2.4] Adrian ED, Zotterman Y. The impulses produced by sensory nerve endings. Part III: Impulses set up by touch and pressure. J Physiol. 1926;61(4):465–483. DOI: 10.1113/jphysiol.1926.sp002308.

[2.5] Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1932: Charles Scott Sherrington and Edgar Douglas Adrian.

[2.6] Adrian ED. Nobel Lecture, 12 December 1932; Sherrington CS. Nobel Lecture, 12 December 1932.

第三章　凌晨三点的两颗心

Loewi × Dale：神经信号如何跨过细胞之间的缝？

扬声器里的“啪”声像一颗小石子，落进我耳朵里还没沉下去，脚下的木板已经换成了另一间屋子的地面。这一次声音更慢，咚，咚，咚，隔一会儿又响。它不像神经脉冲，倒像有人在隔壁房间数着心跳。我循声走过去，看见桌上一只盛着液体的玻璃容器，旁边有人把袖子卷到了肘部。

窗外一片没有路灯的黑。

屋里只有一盏台灯亮着，一个穿着睡衣外套的男人正弯腰翻找抽屉。他的头发乱得不像准备做实验，更像刚从床上被火警叫起来。桌上散着几张纸，其中一张薄得像随手撕下来的便笺，上面是一团几乎无法辨认的笔迹。

“找到了吗？”我下意识问。

他抬头看我，明显没有兴趣追究一个陌生人为什么凌晨三点站在自己的实验室里。“没有。”他说，“昨天写的那张还是看不懂。”

我看了一眼墙上的日历。1921年，格拉茨。

心脏一下比桌上的蛙心跳得还快。

Otto Loewi。

后来所有神经科学教材都会喜欢讲这个故事：一个实验设计在梦里出现，科学家半夜醒来匆忙记下，第二天却看不懂自己的字；第二个夜晚，同一个想法再次回来，于是他立刻赶去实验室。在讲述里，梦仿佛比实验还重要。可是桌上的装置没有因为梦而自动工作，青蛙也从不因为研究者兴奋，就比平常更愿意配合。

可真正站在Loewi身边，我很快发现事情没有这么浪漫。

他不是第一次想到“神经可能通过化学物质发挥作用”。十几年前，他和同时代的一些生理学家就已经认真考虑过类似可能。肾上腺素能够模仿某些交感神经作用，乙酰胆碱样物质能够产生类似副交感神经刺激的效应，这些线索一直在那里。梦没有凭空制造出一个理论，它只是突然给了Loewi一个更锋利的问题：如果神经末端真的释放某种化学物质，能不能把这种物质从一颗心脏的液体里取出来，再让另一颗心脏重复同样的反应？

我第一次意识到，所谓“灵感”可能不是突然知道答案，而是突然知道该怎么问。

Loewi已经开始准备实验。他的动作比我想象中快，甚至带一点焦躁。两颗蛙心分别被处理好，一颗保留迷走神经，另一颗作为接受液体的测试对象。心脏在含盐的营养液中继续规律收缩，玻璃管和记录装置把每一次搏动变成可以观察的变化。

我看着他连接刺激装置，忍不住问：“你确定现在做？天还没亮。”

“如果等到早上，”他说，“我可能又开始想太多。”

这句话很像他。Loewi给我的第一印象不是谨慎到近乎迟缓的那类生理学家。他有一种强烈的直觉感，情绪会随着实验一起上升和下降。装置不听话时，他会明显烦躁；曲线开始稳定时，整个人又像忽然年轻了几岁。他并不轻视严谨，但他的严谨不是冷的。他更像先被一个问题点燃，再逼着自己把火焰变成证据。

刺激开始。

第一颗蛙心慢了下来。

这并不新奇。刺激迷走神经会使心率下降，当时的生理学家早已知道。真正重要的是下一步。Loewi让那颗被刺激过的心继续在少量营养液中搏动，随后把这部分液体转移到另一颗心脏。

我几乎屏住呼吸。

第二颗心没有神经被刺激。

它却慢了下来。

房间里没有人说话。

我已经知道这个结果一百多年，所以我原以为自己不会惊讶。可当那颗第二心脏真的在我面前一下一下变慢时，我还是感觉后背发凉。因为这个实验最漂亮的地方不是它复杂，而是它几乎不给解释留下藏身的地方。

如果效应只存在于第一颗心，那可能只是电刺激沿神经直接影响了心肌。如果第二颗心在没有神经刺激的情况下也变慢，而唯一被带过去的是第一颗心周围的液体，那么“作用”本身必然以某种可以进入液体、可以被转移的形式存在。

我看着两只容器。刚才被搬过去的液体，此刻已经和第二颗心周围的液体混在一起，分不出来了。

“再来一次。”Loewi说。

我愣了一下。“已经出来了。”

“所以更要再来一次。”

那一刻我突然想起自己曾经做过的许多分析。某个相关突然显著，第一反应往往是截图、保存、开始想故事；真正困难的是第二天重新打开数据，把最希望是真的那部分当成最可疑的部分，再做一次。Loewi的兴奋是真实的，可兴奋并没有让他停止重复。

第二次的结果仍然出现。随后是更多控制。换新鲜液体，第二颗心不会无缘无故减慢；刺激另一类加速神经，得到的液体又能让测试心脏出现相反方向的变化。渐渐地，一个“神经直接把电传给器官”的简单模型开始裂开。

Loewi没有立刻把那种物质叫作乙酰胆碱。他叫它Vagusstoff——“迷走神经物质”。这个名字现在听起来笨拙，却有一种科学早期特有的诚实：我知道这里有某种东西，我知道它做什么，但我还不知道它究竟是什么。

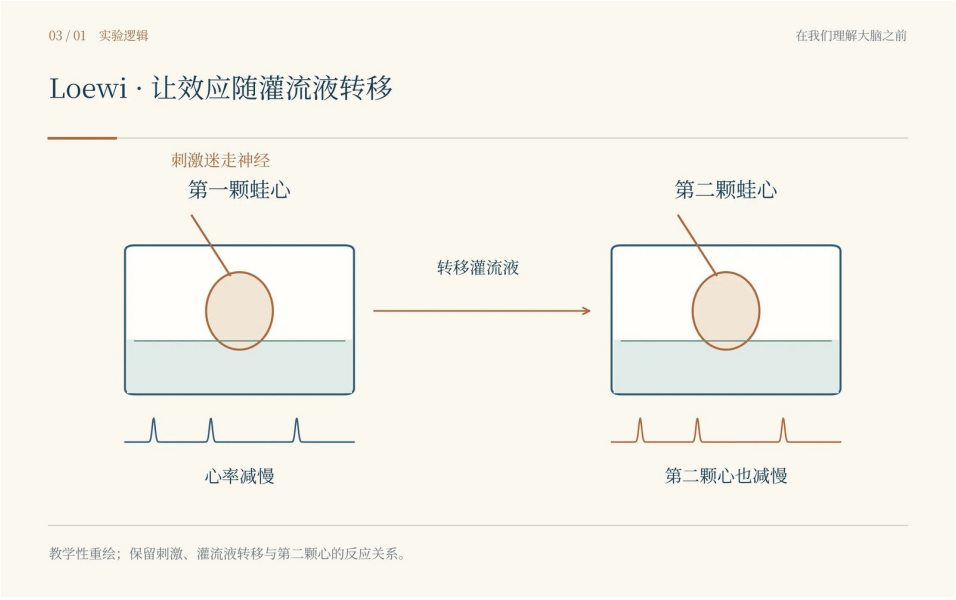
“为什么不直接叫乙酰胆碱？”我问。

他看了我一眼。“因为我还没有证明它是。”

我被这句话堵住了。

在我的时代，命名太容易了。一个聚类可以被命名成一个亚型，一条潜变量可以被命名成“情绪轴”，一个相关网络可以被命名成某种机制。名字一旦写上去，就会悄悄制造一种“我们已经理解它”的错觉。Loewi明明已经做出了足以改写神经生理学的实验，却在最关键的地方停住，只说：这里有一种物质。

不是所有克制都来自保守。有些克制是为了给下一次实验留位置。



史料插页｜Loewi两蛙心实验的教学性重绘。
核心不是“蛙心”，而是把不可见的中介机制转化成可转移、可复现的效应。

几周之后，我开始发现这项实验真正改变的并不只是“神经—心脏”关系。

当时的神经生理学有一场持续多年的争论，后来经常被概括成“soup versus sparks”——汤与火花。化学派相信神经末端释放物质，电学派更倾向于认为兴奋可以像电一样直接跨过连接。这样的二分今天看起来有点粗糙，因为我们知道神经系统既有沿膜传播的电信号，也有大量依赖化学递质的突触传递，甚至还存在真正的电突触。但站在1921年，问题并没有被拆解得这么清楚。

Loewi的实验厉害之处，是它没有试图用一百个间接现象说服所有人，而是找到一个特别窄的入口：如果神经刺激产生了化学介质，那种介质应该能够离开原来的神经，在另一颗心脏上继续工作。

这让我第一次真正理解“决定性实验”这个词。

决定性并不意味着一次实验就让整个领域闭嘴。Loewi的结果后来仍然被质疑、重复、修正，Vagusstoff的化学身份也需要更多证据。但是，一个好实验会让讨论的地形发生变化。争论不再是“化学传递听起来合不合理”，而变成“那种可转移物质到底是什么、在哪里释放、作用有多广”。

某天下午，Loewi翻出一封来自英国的信。我看到署名时忍不住多看了一眼。

Henry Dale。

“老朋友？”我问。

“很老。”Loewi说。

他们在年轻时就曾在伦敦的生理学实验室相识，后来走上不同道路，却一直知道彼此在做什么。Dale比Loewi更像我想象中的“标准英国科学家”：措辞谨慎，分类清楚，对一个概念要使用什么词近乎挑剔。几年后我在伦敦真正见到他时，这种差异更明显。

Dale的桌面比Loewi整齐得多。文件被分门别类，实验记录写得规矩，连他指出别人一句话不够准确时，语气都像是在修改一份校样。他并不缺乏热情，只是热情被包在逻辑里面。

“Loewi做的是一件很漂亮的事。”他对我说。

“所以Vagusstoff就是乙酰胆碱？”

“很像。”

“那就是？”

“你为什么这么着急？”

我发现这群人似乎轮流教我不要提前写结论。

Dale早在1914年前后就系统研究过乙酰胆碱的药理作用。他发现这种物质能够产生两类不同效应，并分别用“muscarinic”和“nicotinic”去描述。后来，乙酰胆碱在动物组织中的存在被更明确地证实，Loewi的Vagusstoff也越来越接近它的真实身份。更重要的是，Dale和同事不断把“化学传递”的范围向外推：自主神经节、神经肌肉接头，越来越多过去看起来像一条电线直接接过去的地方，都出现了化学介质的痕迹。

我跟着他们看过一次肌肉灌流实验。刺激运动神经以后，灌流液里可以检测到乙酰胆碱样活性；即使肌肉因为药物作用而不再收缩，神经末端仍会释放这种活性物质。Dale喜欢这种实验，因为它把两个原本纠缠在一起的过程拆开：释放是神经末端的事情，反应是靶细胞的事情。靶细胞不反应，不代表上游没有释放。

“拆开来看。”他对我说，“不要把一条链的末端当成整条链。”

这句很普通的话后来救了我很多次。现代多组学研究最容易遇到的困难之一，就是所有东西一起变化：微生物变了、代谢物变了、脑影像变了、症状也变了。相关网络可以很漂亮，却无法自动告诉你哪一步在前、哪一步在后。Dale做的事情并不“多组学”，但逻辑一模一样：把过程拆成可干预的环节，然后逐段问因果。

他后来提出“cholinergic”和“adrenergic”这样的功能性术语，用释放什么化学递质来描述神经纤维，而不是只按它从哪里长出来分类。命名在这里不只是给东西贴标签，而是在重新组织问题。一个好的术语，应该让新的实验更容易被设计，而不是让旧现象听起来更高级。

有一天我问Dale：“如果Loewi没有做那个梦呢？”

他没有马上回答，而是把眼镜往上推了一点。

“那应该会有别人找到证据。”他说，“但也许会晚一些。”

“所以梦很重要？”

“当然。”

“那为什么你听起来一点都不浪漫？”

他终于笑了。“因为一个领域如果只能靠别人做梦才能前进，那说明这个领域的方法出了问题。”

我也笑了。

这大概就是Dale式的浪漫。

1936年12月，我第三次站在斯德哥尔摩。



史料卡｜第三章：从1921年的Vagusstoff实验到1936年的“化学传递”诺奖。
依据原始论文与诺奖资料重绘。

这一次，我已经不再把诺贝尔奖典礼当成穿越旅程里的“终点动画”。见过1906年的Golgi和Cajal，也见过1932年的Sherrington和Adrian以后，我开始注意那些奖项旁边更细的线：谁和谁年轻时在同一间实验室待过，谁读过谁的论文，哪个技术从一个城市传到另一个城市，哪个问题花了十几年才被重新问出来。

Loewi和Dale共同获得1936年的生理学或医学奖，获奖理由是“与神经冲动化学传递有关的发现”。两个人各得一半。

我在典礼前见到Loewi时，他比凌晨三点那个急着做蛙心实验的人老了很多。头发已经花白，动作也慢下来，但一说到实验，手还是会无意识地在空中比划。十年前，也就是1926年，他曾经来过瑞典，在国际生理学大会上演示自己的基本实验。那时他只是把一颗心怎样影响另一颗心展示给同行看。十年后，他因为同一个问题重新回到这里。

“你还记得第一次来斯德哥尔摩吗？”我问。

“当然。”他说，“我那时候花了很多空闲时间看市政厅。”

他记得建筑，也记得实验。人到了某个年龄，荣誉和细节会奇怪地并排存在。

Dale在宴会上的答谢比我预想中更私人。他说，能与自己的老朋友Loewi分享奖项，让这份荣誉更加令人高兴。他提到他们大约三十五年前在伦敦实验室相识，那时谁也不知道，两个人会从不同方向走向同一个问题。

我看着他们坐在灯光下，想起多年以前的另一场颁奖。Golgi和Cajal被安排在同一个奖项里，却始终没有赞同彼此；Loewi和Dale走的道路不同，两种证据却在这里接上了。灯光落在同样的奖章上，奖章并不知道该替谁辩护。

Loewi在宴会上说，科学家本来已经拥有一件很奢侈的事——可以把一生投入增加知识——如果最后还因此受到奖励，就更应该同时感到骄傲和谦卑。

我没有把这句话记成名言。真正让我记住的是他随后端起酒杯时微微发抖的手。

奖章很重，实验却开始于一张看不懂的纸条。

回到旅馆以后，我把这些日子以来随身带着的笔记摊在桌上。Cajal告诉我，神经元彼此独立；Sherrington让我看到独立细胞怎样通过兴奋和抑制组成整体；Adrian让我听见沿神经纤维传播的脉冲；Loewi和Dale又告诉我，当脉冲走到末端，它可以变成一种化学语言，跨过细胞之间的缝。

我忽然发现自己一直在使用“电”这个词，却从来没有真正解释过它。动作电位到底是什么？为什么一个活细胞能从负几十毫伏突然冲到正电位，又在几毫秒内恢复？为什么它沿着一根细长的轴突传播，却不会像普通导线一样迅速衰减？如果这是某种离子运动，究竟是哪一种离子，在什么时候，穿过什么？

我低头看笔记，纸上的“chemical transmission”几个字开始被水一样的阴影覆盖。先出现的是海腥味。然后是风。最后，我听见有人在不远处抱怨：“水银还是不肯往下掉。”

史实与创作说明

Loewi在1921年发表经典蛙心实验：刺激第一颗蛙心的迷走神经后，灌流液转移到第二颗心脏可使其出现相似减速效应，从而给出神经末端释放可扩散化学物质的直接证据。他后来在回忆中讲述了“梦见实验设计、第一次记下却无法辨认、第二晚再次梦到后立即去实验室”的著名故事。Loewi最初把活性物质称作Vagusstoff；其与乙酰胆碱的关系，以及化学传递在自主神经节和神经肌肉接头中的推广，依赖Dale及多位合作者的后续工作。1936年Loewi与Dale共同获得诺贝尔生理学或医学奖。

本章希望读者真正带走的不是“Loewi做了两颗蛙心”，而是三个方法学概念：第一，灵感真正有价值的形式常常是一个可检验的实验，而不是一句猜想；第二，决定性实验的力量来自让竞争性解释承担不同预测；第三，观察到效应后不要急着给未知机制起过度确定的名字，命名应该服从证据强度。

本章参考文献

[3.1] Loewi O. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie. 1921;189:239–242.

[3.2] Dale HH. The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. J Pharmacol Exp Ther. 1914;6:147–190.

[3.3] Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1936: Sir Henry Dale and Otto Loewi.

[3.4] Loewi O. The Chemical Transmission of Nerve Action. Nobel Lecture, 12 December 1936.

[3.5] Dale HH. Some Recent Extensions of the Chemical Transmission of the Effects of Nerve Impulses. Nobel Lecture, 12 December 1936.

[3.6] Zimmer HG. Otto Loewi and the chemical transmission of vagus stimulation in the heart. Clin Cardiol. 2006;29:135–136.

第四章　一根比铅笔芯还粗的神经

Hodgkin × Huxley × Eccles：动作电位究竟是什么？

海风从门缝里灌进来，把一张薄纸掀到了地上。有人弯腰去捡，手里的器械却不肯放下。我站在门口，先闻到海盐和机油混在一起的味道，才看见那根被小心固定的乌贼神经。它比我在书上见过的粗得多，却仍然脆弱，像一根不许随便碰的细线。桌边两个年轻人都没有抬头，仿佛屋外的大海只是替他们运送实验材料的地方。

其中一个年轻人扶着竖起来的神经纤维，目光停在里面那滴极小的水银上。

“它不动。”他说。

“什么不动？”

“水银。”

他抬头，我认出了Andrew　Huxley。只是1939年的Huxley才二十一岁，比后来所有正式肖像都年轻得过分。他的脸还没有那种老年学者的沉稳，眼神却已经很像一个工程师：先看装置，再看人；先判断哪里能改，再判断理论对不对。

另一边的Alan　Hodgkin二十五岁，比他年长不了多少。两个人站在一起，与其说像后来会获得诺贝尔奖的两位爵士，不如说像刚刚把实验做坏的两个年轻研究者。

“你们在测什么？”我问。

“轴浆的黏度。”Huxley说。

方法听起来简单：把乌贼的巨轴突竖起来，放入小水银滴，看它在轴浆中怎样下落。如果轴浆像普通液体，水银应该移动。结果它几乎一动不动。

我本来以为自己穿越到这里就是为了见证动作电位的伟大发现，没想到开场是一个失败的黏度实验。

Huxley却没有立刻把装置拆掉。他盯着那根被固定得很直的巨大轴突看了一会儿，说：“既然它能这样撑住，也许可以把一根毛细管从里面推进去。”

Hodgkin转过头。

我也转过头。

这句话听起来并没有任何“历史时刻”的气势。

可很多实验突破就是这样发生的：一个原本为A问题搭起来的装置失败了，却把B问题突然变得可做。

乌贼巨轴突是神经科学史上最著名的“尺度优势”之一。大多数神经纤维细得让当时的电极很难真正进入细胞内部，乌贼为了快速逃逸，却进化出直径可达约半毫米的巨大轴突。对动物来说，它是提高反应速度的生存结构；对生理学家来说，它像自然界提前准备好的一根可操作电缆。

Hodgkin此前已经在美国伍兹霍尔跟Kenneth Cole学习过处理乌贼巨大轴突的方法。他的手比Huxley更稳，做决定也更慢。Huxley会很快提出一种机械方案，Hodgkin则习惯先想哪里可能出错。两个人的差异没有让合作变困难，反而像一台仪器里的两个部件：一个不断产生新的办法，一个不断降低这些办法自欺的可能。

玻璃微电极被一点点送入轴突内部。

我不敢说话。

今天的学生看到“intracellular recording”会想到一张标准方法图：细胞内一支电极，细胞外一支参考电极，屏幕出现膜电位。真正看他们把那根细玻璃管推进去，我才理解为什么这是技术突破。电极必须进入轴突，又不能严重破坏膜；记录系统必须足够灵敏；几百微伏、几十毫伏的变化必须从一堆噪声中稳定留下来。

刺激给出。

曲线猛地向上。

越过零。

我盯着屏幕，知道自己看到的是什么。

静息时，轴突内部相对外部带负电。按照当时一种简单看法，动作电位可能只是膜突然“失去选择性”，让原本的电位差消失。如果只是这样，曲线顶多接近零。

可它没有停在零。

它冲到了正值。

“过了。”Huxley说。

Hodgkin没有庆祝。

“先别这么说。”

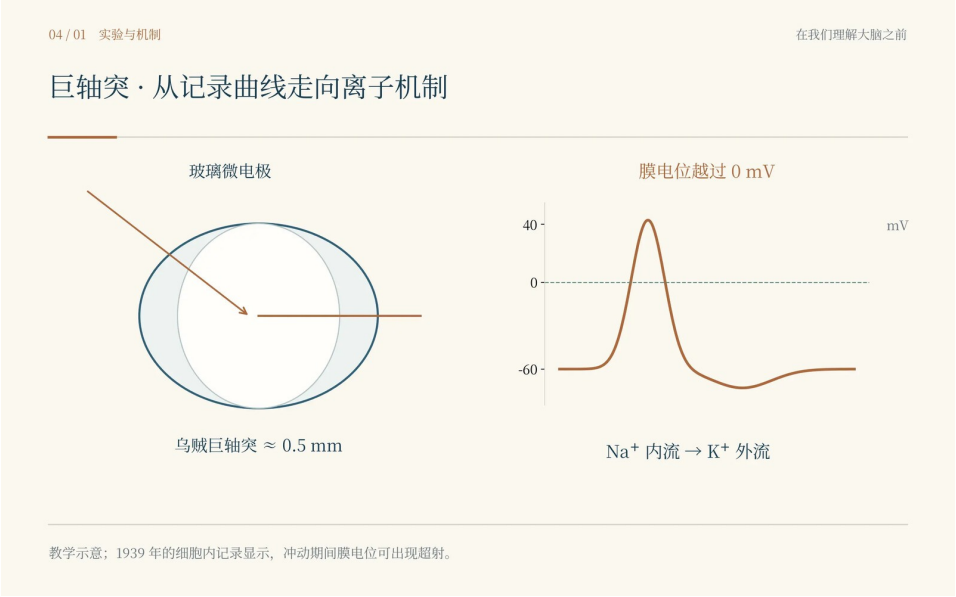
“它过零了。”

“我们还不知道液接电位有多大。”

我差点笑出来。历史已经告诉我，他们看到的是动作电位的overshoot——电位反转，细胞内部短暂变得比外部更正。这个结果后来会成为离子机制的关键线索。但在实验发生的当天，Hodgkin首先想到的仍然是：会不会是测量系统骗了我们。

这和Cajal看到一张太漂亮的切片时先怀疑切片，几乎是同一种科研本能。

我把手从记录纸上收回来，等他们核对参考端。



史料插页｜乌贼巨轴突与动作电位的教学性重绘。
1939年的关键观察是膜电位在冲动期间不仅趋近于零，而是出现“超射”，提示膜对离子的选择性发生了主动变化。

他们没有多少时间慢慢消化这个结果。

1939年夏末，欧洲的空气正在变坏。乌贼终于大量运到Plymouth时，战争也越来越近。就在最重要的记录刚刚出现后不久，德国入侵波兰，英国进入战争。实验被迫中断，两个人匆忙把结果写成一篇很短的Nature通讯。

几页纸，几条曲线，几乎没有后来教科书那种完整解释。

然后是七年。

科学史经常把1939和1946之间用一个破折号带过，可对一个人的人生来说，七年绝不是破折号。Hodgkin转去做航空医学和雷达相关工作，Huxley参与防空和海军炮术研究。他们必须学习反馈、控制、预测、噪声和工程计算。这些技能后来又悄悄回到生理学里。[4.1]

我第一次意识到，科研训练并不总沿着论文主题直线积累。有些看起来“偏离课题”的经历，最后会改变一个人怎样思考问题。

战争结束以后，Plymouth的实验室也需要修复。等他们真正重新回到乌贼轴突，那个1939年留下的问题仍在那里：为什么膜电位会反过来？

最直接的猜想逐渐集中到钠离子。

细胞外钠浓度很高。如果动作电位期间膜突然对钠高度通透，钠离子就会沿着电化学梯度冲进细胞，把膜电位向钠的平衡电位推过去。这不仅能解释去极化，也能解释为什么曲线可以越过零。

“猜想很漂亮。”我说。

Hodgkin看着我。“所以要想办法让它难堪。”

他们降低外液中的钠浓度，用不容易穿膜的离子替代一部分钠。如果“钠进入”真是动作电位上升的关键，那么外面可用的钠减少以后，动作电位的上升和超射就应该变小。

结果正是这样。

这是我在穿越中越来越喜欢的一种实验逻辑：不要只问“我的理论能解释已有结果吗”，而要问“如果理论是真的，改变一个关键条件以后，结果必须怎样变化”。前者很容易讲故事，后者才真正让理论承担风险。

可知道“钠很重要”仍然不够。动作电位是极快的动态过程，总电流里混着不同离子的贡献。你看到一条曲线，却不知道里面有多少个过程叠在一起。

于是问题变成：能不能让膜电位先别自己乱跑？

“把它钳住。”Huxley说。

电压钳的思想听上去近乎粗暴：既然膜电位变化会反过来改变离子通透性，那就用反馈系统把膜电位固定在研究者设定的水平，然后测为了维持这个电压，系统必须补偿多少电流。这样，膜不再自由地产生完整动作电位，而是被迫在一个个指定电压上“回答问题”。

我第一次真正理解为什么实验控制会带来信息。

自由状态下，你得到的是系统整体行为；把一个变量固定住，你才有机会看到其他部分如何响应。

现代统计分析也一样。所谓控制协变量、匹配、干预、分层，背后都有类似愿望：尽量把同时变化的东西拆开，逼近某一条关系本身。当然，真实生物系统永远比电压钳更难控制，但思维方式是相通的。

Hodgkin和Huxley看到，在某些电压阶跃下，膜电流先出现快速的向内成分，随后出现更慢的向外成分。结合改变外液离子浓度的实验，他们逐渐把前者和钠联系起来，把后者和钾联系起来。

“所以动作电位不是一种电流。”我说。

“当然不是。”Huxley回答。

“而是至少两个时间尺度不同的过程叠起来。”

“现在开始像个问题了。”

他讲话经常这样，像在夸你，又像只给了半分。

接下来的工作最不像传奇。

没有闪电，没有欢呼，更多是表格、曲线和计算。

1946—1947年的冬天异常寒冷，燃料短缺，有些时候实验条件差到不适合继续操作。Huxley会坐在房间里算方程，用机械计算器一遍遍处理数据。他对仪器有一种近乎手工业者的熟练：小时候就喜欢车床，后来能自己设计和改造显微镜、微操纵器和各种装置。对他来说，数学和机械不是两种语言，只是同一种精确性在不同材料里的表现。

我曾经站在他旁边看了十几分钟，只看懂一半。

“你是在拟合这条曲线？”我问。

“不是。”

“那你在干什么？”

“找一套变化规律，让曲线自己出现。”

我一下安静了。

今天很多模型可以把数据拟合得极好，尤其机器学习以后，预测性能甚至可以远高于我们解释机制的能力。但Hodgkin–Huxley模型最迷人的地方不只是它“拟合动作电位”。它把膜电流写成几个可以被生理意义解释的部分：钠电导怎样随时间和电压打开、失活，钾电导怎样延迟增加，泄漏电流怎样存在。然后把这些过程放在一起，动作电位从方程里自己长出来。

我重新看了一遍方程，又去对照桌边那几条实验曲线。

它应该像一台缩小的机器：你改变里面的零件，外面的行为也必须跟着变。

1952年，那一系列著名论文发表。后来所有神经科学学生都会看到m、h、n，会背钠通道激活、失活和钾通道开放，会在考试里画出标准动作电位。可站在那些纸张真正被计算出来的年代，我第一次觉得公式不是对生命的简化，而是另一种观察工具。[4.3]



史料卡｜第四章：乌贼巨轴突、1952年Hodgkin–Huxley模型与1963年诺奖。
依据经典论文与诺奖资料重绘。

显微镜让Cajal看到结构。

放大器让Adrian听见脉冲。

方程让Hodgkin和Huxley看见机制之间的关系。

工具不一定长得像仪器。

我以为这趟旅程会沿着离子与方程继续走下去。

可神经科学真正让我着迷的地方，是答案常常会在别人的错误里再长一次。

1951年，我在新西兰Dunedin见到John Eccles。

如果说Hodgkin的性格像一支经过校准的电极，Eccles更像一个永远把增益开得偏高的放大器。他说话快，走路快，讨论理论时会整个人向前倾。他不缺自信，甚至在一些同行眼里自信得过头。更重要的是，在“突触究竟主要靠电还是靠化学”这场长期争论里，他曾经坚定地站在电学解释一边。

这让我很感兴趣。

历史书喜欢采访“最后正确的人”，可科研训练真正困难的地方，往往是你如何处理自己认真相信过、甚至公开捍卫过的错误理论。

Eccles并不是随便相信一个想法。他试图把电传递假说说得足够具体，使它能够被实验击中。1945年前后，他和哲学家Karl Popper相识，后者关于“可证伪性”的思想给了他很大刺激：科学不是不停收集支持自己的例子，而是提出足够大胆、足够清楚的假说，再想办法把它推到最危险的位置。

“你的理论如果永远不会输，”Eccles对我说，“它也就永远没有真正赢过。”

我把这句话记在他的预测旁边，等着看实验将怎样回答。

他把自己的电学假说写得越来越明确。对于脊髓运动神经元的抑制，如果他的机制是对的，细胞内记录应该出现某一种电位方向；如果化学性抑制通过改变膜离子通透性起作用，结果则应该相反。

1951年8月的一天，细玻璃微电极真正进入运动神经元。

记录出现。

方向错了。

不是仪器“错”，而是理论错。

我第一反应是看Eccles的脸。

如果这是我的论文核心假说，我大概会先检查电极，再检查参考端，再检查动物状态，再怀疑统计，再提出三种“也许还可以解释”的可能。科研人员并不比普通人更喜欢承认自己错，只是职业要求我们训练这种能力。

Eccles也检查了。

但检查完成以后，他没有试图把结果塞回旧理论。

“那就不是它。”他说。

就这样?

我盯着他。

后来他的传记里会写，他甚至学会为一个珍爱的理论被证伪而高兴，因为这仍然是一种科学成功。真正站在那天晚上，我觉得“高兴”可能太干净了。一个人放弃自己长期公开捍卫的理论，不可能完全没有疼痛。但他的确做到了更重要的事：没有把个人声誉和理论绑死。

我忽然理解，所谓“科研自信”不应该是永远相信自己对。

他已经抽出另一张纸，开始讨论下一次记录。

之后Eccles和同事利用细胞内记录，把兴奋性和抑制性突触后电位真正放到神经元膜上测量，逐步解析它们的离子基础。Sherrington几十年前从反射行为中推断出的“抑制”，终于变成一条可以直接记录的膜电位变化。

这是一条让我几乎起鸡皮疙瘩的科学连续线。

Sherrington先从整条腿的运动推断“中间一定存在抑制”；Eccles后来把电极插进单个运动神经元，让抑制第一次在细胞内部留下电信号；Hodgkin和Huxley又提供了一套更基础的离子框架，解释膜电位为什么能够变化。

宏观行为、细胞信号、离子机制，在几十年里一层层扣到一起。

我以前做跨尺度研究时，总喜欢在摘要里写“从分子到脑网络”“从微观到宏观”。站在这里才发现，真正的跨尺度不是把多个数据层放进同一张图，而是每一层都必须对上一层提出的具体问题负责。

1963年12月10日，我再次站在斯德哥尔摩音乐厅。

Alan Hodgkin、Andrew Huxley和John Eccles共同获得生理学或医学奖，理由是他们对神经细胞膜兴奋和抑制离子机制的发现。

三个男人站在同一个领奖台上，性格几乎没有一处相同。

Hodgkin仍然显得克制，像随时准备提醒别人“数据还没有完全支持”；Huxley沉静得近乎工程师，把注意力放在问题而不是仪式上；Eccles则有一种明显更强的舞台感，哲学、神经生理和对心智的兴趣在他身上混在一起。

那一晚Hodgkin的宴会答谢让我记了很久。他提到，三十一年前Sherrington和Adrian刚刚获得同一奖项；Eccles是Sherrington的学生传统中的人物，而他和Huxley则属于Cambridge、Adrian所代表的另一条神经生理传统。他说，Alfred　Nobel大概会喜欢看到奖项不仅奖励科学的新颖，也强调科学的连续性。

我听到这里，想起实验台旁的老Sherrington。

他没有亲眼看到1963年的这一幕，却早就把“整合、兴奋、抑制、突触”这些问题交给了下一代。Cajal也不会看到离子通道时代，可如果没有“神经元彼此独立”的结构框架，后面的膜、突触、动作电位根本无从谈起。

典礼结束后，我一个人走到外面。斯德哥尔摩的冬夜很冷，我却一直在想Hodgkin–Huxley模型。

一个神经冲动已经可以被拆成钠、钾、电导和时间常数；兴奋和抑制也可以在单个神经元膜上测量。我们终于越来越像是在“理解一台机器”。

可这台机器从哪里来？

一个成年神经元会放电，会释放递质，会响应突触输入。但胚胎最初没有一张完成的线路图。数十亿细胞怎样长出轴突？为什么某些神经元活下来，另一些会死？它们怎么找到目标，怎么知道该在那里停下？

如果一个成熟的大脑像一座城市，那么此前我一直在研究道路上的交通。

可还没有人告诉我，这座城市最初是怎么建起来的。

冷风里忽然出现一股鸡蛋壳和酒精灯混在一起的味道。

再睁眼时，我站在一间卧室里。

床在左边。

显微镜在右边。

一个年轻女人正在把缝衣针磨成手术刀。

史实与创作说明

1939年Hodgkin与Huxley在Plymouth海洋生物实验室利用乌贼巨轴突完成早期细胞内动作电位记录，并观察到动作电位“超射”至零电位以上。第二次世界大战中断了研究，两人分别参与航空医学、雷达和炮术等战时工作；战后重新回到神经生理学。1940年代末至1952年的离子替换、电压钳和定量分析最终形成Hodgkin–Huxley模型。John Eccles曾长期捍卫中枢突触的电传递解释，1951年前后的细胞内记录结果推翻了自己的关键预测，随后转向化学突触机制并系统研究兴奋与抑制的离子基础。1963年Hodgkin、Huxley与Eccles共同获得诺贝尔生理学或医学奖。

本章的学习线索是“测量—操纵—建模—证伪”：先把信号从细胞内测出来，再通过改变外液离子和固定膜电位拆分过程，随后用数学模型把多个过程重新合成，最后让模型产生可以被实验推翻的预测。对今天的计算生物学和AI研究同样重要：预测性能不等于机制解释，一个有科学价值的模型最好能够告诉你“改变哪个变量，会发生什么”。

本章参考文献

[4.1] Hodgkin AL, Huxley AF. Action potentials recorded from inside a nerve fibre. Nature. 1939;144:710–711. DOI: 10.1038/144710a0.

[4.2] Hodgkin AL, Huxley AF. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. J Physiol. 1952;116(4):449–472. DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004717.

[4.3] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol. 1952;117(4):500–544. DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764.

[4.4] Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1963: John Eccles, Alan Hodgkin and Andrew Huxley.

[4.5] Eccles JC. The Ionic Mechanism of Postsynaptic Inhibition. Nobel Lecture, 11 December 1963.

[4.6] Huxley AF. Nobel Lecture, 11 December 1963; Hodgkin AL. Nobel Lecture and Banquet Speech, December 1963.

第五章　卧室里的实验室

Levi-Montalcini × Cohen：神经系统如何长出来?

“别碰那盒蛋。”女人没抬头，声音不高。我伸到半空的手停住了。窗边的桌子上有一盏灯、几只玻璃皿和几枚鸡蛋，床就在另一边。谁家把卧室布置成这样，我一时说不清。她用铅笔在一张纸上作了记号，才抬头看我，仿佛我并不是从另一个世纪跌进来，只是一个来得太早、还没找到事做的帮手。

我把手收回来，才留意到灯旁那些细小的工具。缝衣针磨过，镊子比平常见的窄，手柄上留着使用的痕迹。

1940年的都灵。

Rita Levi-Montalcini。

她比后来那些银发、黑白套装的著名照片年轻得多，身材很瘦，动作极快。最让我意外的是她的整洁。房间条件简陋，器材甚至带着自制痕迹，可每一样东西的位置都清楚，连临时磨制的器械也排得像正式手术盘。

“这是手术刀？”我问。

“本来是缝衣针。”

“这个呢？”

“眼科剪。”

“镊子？”

“钟表匠的。”

她终于抬头看我。“还有什么问题？”

我把“你以后会得诺贝尔奖”咽了回去。

1938年的意大利种族法已经把犹太人排除在许多学术和专业职位之外。Levi-Montalcini不能像正常年轻医生和研究者那样继续在大学工作。短暂去过比利时以后，战争逼近，她又回到都灵。摆在她面前的选择很简单也很残酷：离开，或者在不依赖正式机构的条件下继续做一点还能做的研究。

她选了后者。

于是卧室变成实验室。

后来很多传记会把这一段写成“逆境中的坚持”。真正住在这个房间里几天，我反而觉得她很少把自己放在“受难者”的位置。她当然知道发生了什么，也从不淡化歧视和迫害，但工作时几乎不浪费时间抱怨环境。问题能不能做、鸡胚发育到第几天、切片有没有损伤，比“为什么命运对我不公平”更占据她的注意力。

这种性格并不温柔，却异常有力量。

她年轻时原本连上大学都不是家庭默认选项。父亲受当时观念影响，认为专业职业会妨碍女性作为妻子和母亲的责任。二十岁左右，Rita决定不接受这样的生活安排，在大约八个月里补完拉丁文、希腊文和数学等课程，进入都灵大学医学院。她的老师Giuseppe Levi以严格著称，实验室里后来走出三个诺贝尔生理学或医学奖得主：Salvador Luria、Renato Dulbecco，以及眼前这个正在磨缝衣针的女人。

我第一次听说这件事时，总觉得“一个导师培养三个诺奖”像某种天才孵化器神话。真正见到Giuseppe Levi以后，我才发现事情没有那么浪漫。

他脾气很大。

至少对实验很大。

有一天他看完一张切片，直接问Rita：“你为什么切成这样？”

“因为组织——”

“我问的是为什么，不是借口。”

我在旁边都替她紧张。Rita却没有退。两个人很快开始争论切片方向和神经节细胞计数方法，音量越来越高，最后又一起坐回显微镜前。

后来Rita告诉我，Levi对她最大的影响不是教会某一种染色，而是训练她对生物学问题保持严格。他会给出很难、甚至不太合理的问题。她早年曾被要求研究人脑沟回怎样形成，后来她自己回忆，那简直是一个糟糕到无法解决的题目。她没有因为“导师给的题目”就一直耗下去，而是在获得允许后转向更适合实验操作的鸡胚神经系统。

这件事让我有点意外。

博士生常常把坚持当成美德，却不太敢讨论“什么时候应该放弃一个坏问题”。科研训练并不只是学会把困难问题做下去，也包括识别一个问题是否真的可被当前方法回答。

鸡胚给了她一个可操作的世界。

发育中的脊髓、运动神经元、外周靶器官，都可以在相对清楚的时间窗口里观察。她特别关注一个看似简单的问题：如果胚胎某一侧的肢芽被去掉，原本应该支配那里的神经细胞会怎样?

过去一种直觉是，外周组织可能“诱导”神经元产生。Rita反复观察以后，逐渐形成不同理解：神经元早期可以先产生，但如果没有合适的靶组织，它们中的一部分后来会死亡。外周并不只是告诉神经元“你应该出生”，还可能决定“你能不能活下去”。

这个区别非常重要。

产生和存活，不是一回事。

今天我们研究任何复杂表型，也很容易犯类似错误。一个时间点看到数量减少，你不能自动知道是“生成少了”，还是“死亡多了”，或者“迁移走了”。静态差异不能替代过程机制。

Rita在鸡胚里学会的，首先就是尊重时间。

战争没有尊重她的实验时间。

都灵轰炸加重以后，一家人搬到乡间，她把小型实验室也搬过去。为了继续做鸡胚，她会骑车去附近农家找受精鸡蛋。1943年德军占领意大利北部后，危险进一步升级，Levi-Montalcini一家逃往佛罗伦萨，以假身份和地下状态生活。那几年，她还为难民和战争中的普通人提供医疗帮助。

我在穿越里第一次真正感到，所谓“科研环境”不是一句经费多少、平台多大的话。

有些年代，继续研究本身就是在和历史抢时间。

战争结束后，她回到都灵。1947年，一封来自美国的邀请改变了后面的故事。

Viktor Hamburger，Washington University的实验胚胎学家，读到了她在战争期间完成的工作。最有意思的是，他们观察到的结果并没有根本不同，解释却不同。Hamburger早年切除鸡胚肢芽后，认为外周靶组织影响神经系统的分化；Rita更强调神经元先产生、随后因失去靶源性支持而死亡。

按照我熟悉的学术世界，这完全可以发展成几年论文互相引用、互相反驳。

Hamburger却给她写信，请她来St. Louis，干脆把实验一起重做。

“他不怕你证明他错？”我问。

Rita正在收拾玻片。“如果他怕，就不会邀请我。”

我后来在St. Louis见到Hamburger本人。他比Rita温和，讲话慢一些，对公开争论兴趣不大，却有一种很强的实验胚胎学传统：同一个现象有两种解释，那就尽量把两个人放到同一套实验系统里，看哪一种更能活下来。

他们真的重做了。

结果更支持Rita的解释。

多年以后，Hamburger自己回忆这段往事时会说，最后发现“她是对的，像往常一样”。这种话只有在一个科学家不把“谁对谁错”和“谁更有价值”完全绑在一起时，才能说得轻松。

可真正把他们带向NGF的，不是这场争论本身。

而是一块肿瘤。

一名研究者把小鼠肉瘤组织移植到鸡胚后，观察到周围感觉和交感神经出现异常旺盛的生长。Rita看到这些结果时，最先吸引她的不是“长得多”，而是“长得不合常理”。

有些神经纤维在离肿瘤很远的区域就已经明显增生；更奇怪的是，她看见神经纤维甚至进入与肿瘤相连的血管周围。它们不像正常神经那样只是寻找一个需要被支配的靶器官，更像被某种来自远处的东西吸引。

“它在叫它们过去。”她说。

“谁？”

“肿瘤。”

“靠什么？”

她没有回答。

这就是一个真正的新问题诞生时的样子。

不是“我们发现NGF”。

而是：“这东西为什么会这样长？”

如果神经纤维必须直接接触肿瘤才能被刺激，解释可以是局部组织相互作用；如果肿瘤和神经组织彼此不接触，却仍然能让神经异常生长，那么就必须有某种可扩散信号。

他们把肿瘤移到鸡胚外的绒毛尿囊膜上，使肿瘤与胚胎神经组织没有直接接触，却共享循环环境。

神经仍然疯长。

我在显微镜下看见那些纤维时，忽然想起Loewi的第二颗蛙心。

两个实验隔着三十年，研究对象完全不同，逻辑却惊人地相似。

Loewi问：如果作用能随液体转移，是不是说明存在一种可扩散化学介质？

Rita问：如果肿瘤不接触神经仍能促进生长，是不是说明存在一种可扩散生长信号？

我把两颗蛙心画在肿瘤移植图的旁边，给转移液体和共享循环分别标了记号。

问题是，知道“有一种可扩散因子”距离知道“它是什么”，还有很远。

Rita最初尝试直接把肿瘤提取物用于胚胎，结果并不理想。整只胚胎系统太复杂、太慢，任何微弱差异都容易被发育本身的变化淹没。

她需要一个更灵敏的测量方法。

1952年，她去了里约热内卢。

更准确地说，她带着两只移植了小鼠肉瘤的老鼠上了飞机。

“在包里？”我第一次听到计划时问。

“在包里。”

“航空公司知道？”

她看了我一眼，没有回答。

我决定不追问。

在Hertha Meyer的组织培养实验室里，问题终于被压缩到一只培养皿。取出鸡胚的感觉神经节或交感神经节，把它们放进半固体培养体系，再把肿瘤组织放在附近，却不让两者直接接触。

然后等待。

几个小时以后，神经突起开始出现。

一天左右，整个神经节周围长出密集纤维，像一个黑色的小太阳。

我以前在教材上看过这种图。

真正从显微镜里看到时，它比任何统计图都更具有攻击性。对照培养中的神经纤维稀疏、凌乱；加了肿瘤影响后，神经突起像突然获得一个强烈命令，从组织周围成束伸出去。

Rita很长时间没有离开显微镜。

“现在呢？”我问。

“现在我们有一个测定。”她说。

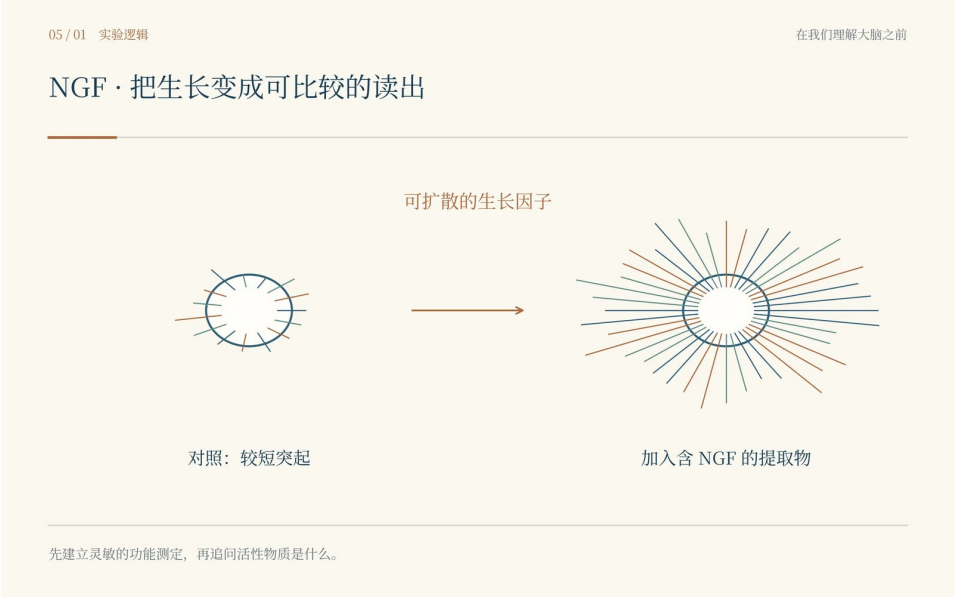
我本来以为她会说“现在我们找到它了”。

她说的却是assay。

测定。

那天下午，实验台上的结果并没有因为我们知道某种活性存在，就立即告诉我们它是什么。有人建议再换一次分离条件，旁边的人却先要求确认活性测定仍然可靠。我这才明白，寻找一种看不见的东西，不能从把它分开开始，而得先有办法判断它在不在。没有那套测定，每次分离都像在黑暗里搬箱子，搬走了最要紧的一个也不会知道。

现代组学让我们很容易一次测出成千上万个分子，但“测得多”和“有一个能指导分离、验证活性的功能读出”并不是同一件事。Rita的太阳样神经纤维光环，本质上就是一个功能性readout。



史料插页｜NGF生物测定的教学性重绘。
Rita Levi-Montalcini建立的神经节培养体系把“未知生长因子”转化为可观察、可比较的神经突起光环，为后续纯化提供了功能读出。

回到St. Louis以后，一个新的问题摆在桌上：谁来把这种活性物质从复杂提取物里真正分出来？

Rita和Hamburger需要一个懂生物化学的人。

后来Stanley Cohen自己回忆，他们需要一个“疯狂到愿意研究这个问题”的生化学家。

1953年，他加入了团队。

Cohen和Rita几乎是为彼此的方法学缺口量身定做的。Rita对神经胚胎发育和形态观察极其敏锐，却不是蛋白质纯化专家；Cohen有严密的生化训练，对神经胚胎学却知道得不多。两个人一开始甚至没有足够的共同术语，但正因为如此，他们很少在同一件事上争夺解释权。

“你知道神经长成什么样。”Cohen说。

“你知道瓶子里是什么。”Rita回答。

“现在两件事最好碰一下。”

他们开始分离肿瘤提取物中的活性成分。

某一步里，提取物同时含有蛋白质和核酸。要判断活性究竟来自哪一类分子，一个合理办法是加入能降解核酸的酶。如果核酸被破坏后活性仍在，就更支持蛋白质作为关键成分。

Cohen使用了富含核酸降解酶的蛇毒。

结果出现以后，实验室沉默了几秒。

神经生长没有消失。

反而更强。

“污染？”我第一反应说。

Cohen转头看我。“为什么第一反应是污染？”

因为这就是我受过的训练。一个结果完全超出预期时，先排查批次、样本、标签、试剂、操作错误，是非常正确的做法。

他们也这样做。

重新配。

换批次。

做对照。

结果仍然存在。

蛇毒本身居然含有极强的神经生长促进活性。

如果你只把实验当成验证预设假说的程序，这个结果很讨厌。它没有回答“核酸是不是关键”这个原始问题，反而塞进来一个完全不在计划里的变量。

如果你把实验当成让自然说话的装置，它就突然变得非常宝贵。

“蛇为什么需要这么多这种东西？”我问。

“先别问蛇。”Cohen说，“先问哪里还能找到。”

他们顺着这个异常结果寻找新的高活性来源，最后发现成年雄性小鼠的颌下唾液腺含有极其丰富的NGF活性。对于纯化来说，这是一次巨大的转折。肿瘤来源有限、复杂，唾液腺却提供了更丰富稳定的材料。借助这些来源，他们进一步纯化NGF，并制备抗体去验证它的功能。

有趣的是，Cohen没有停在NGF。

在研究小鼠唾液腺提取物时，他注意到给新生小鼠注射某些提取物后，会出现提前睁眼、牙齿提前萌出的现象。这些“副作用”与NGF并不一致。

又一次，异常结果没有被扔掉。

它最终把他带向另一种生长因子——EGF，表皮生长因子。

从卧室里那些简陋的鸡胚实验，到眼前一排等待测定的玻璃器皿，我见过许多不同的名字。真正留在我脑子里的，却是同一件事：有人在结果出现以前，肯花很长时间把观察的办法做好。

Cajal看到结构不符合连续网络；Hodgkin看到动作电位越过零；Rita看到神经纤维长进不该出现的位置；Cohen看到蛇毒和唾液腺产生超出预期的效应。科学史里的突破经常以“这个结果不对劲”开场。

真正难的不是产生异常数据。

任何实验室每天都有异常数据。

难的是判断哪一个值得追。

1986年，我在斯德哥尔摩再见到Rita时，她七十七岁。



史料卡｜第五章：从都灵卧室实验室到NGF与1986年诺奖。
依据原始论文、传记资料与诺奖资料重绘。

年轻时那种锐利并没有消失，只是被更稳定的从容包住。她的银发梳得很整齐，衣着仍然有一种近乎刻意的简洁和优雅。她看起来不像一个“终于从战争走到诺奖”的悲情人物，也不像等待历史补偿的人。更像是一个研究同一个问题研究了几十年，恰好被世界请来参加一次仪式的科学家。

1986年生理学或医学奖由Rita Levi-Montalcini和Stanley Cohen共同获得，获奖理由是他们对“生长因子”的发现。

这一次，奖项覆盖的不只是神经科学。NGF让人们第一次真正看到，细胞生长、存活和分化可以由特定可扩散分子调控；EGF又把这种思想扩展到上皮细胞及更广泛的生长调控。后来整个生长因子、受体和细胞信号研究都会沿着这类发现迅速发展，并连接到发育、损伤修复和癌症。

我站在台下，脑中却一直是那间都灵卧室。

缝衣针。

鸡蛋。

一台显微镜。

还有一个被正式科研体系排除在外的人。

三十多年前，Rita和Cohen在St. Louis开始合作时，一个带来神经胚胎学，一个带来生物化学。到诺贝尔宴会，他们回顾这段合作，仍然强调两种训练背景的互补。

这让我想到现代科研里经常出现的“跨学科”三个字。

我想到Rita说的测定，又想到Cohen桌上那些分离过的组分。少了其中一样，另一张桌上的工作就得停下来。

NGF如果只有Rita的形态观察，会长期停留在“一种未知活性”；如果只有Cohen的生化纯化，没有敏感的神经节生物测定，他甚至不知道该追哪一个组分。两个人真正互补的不是简历，而是证据链。

宴会结束后，我在走廊里追上Rita。

“如果回到都灵那间卧室，”我问她，“你会告诉那个年轻的自己，最后会到这里吗？”

她看了我一会儿。

“为什么要告诉？”

“因为那样她会知道坚持是值得的。”

“她不需要知道。”

我没明白。

“如果只有知道最后会得奖才值得做，”她说，“那不是研究。”

她说完便往前走了。

她的脚步声沿走廊远去。我站了一会儿，才把本子收起来。

科研最大的学习意义，也许从来不是“坚持就会成功”。

很多坚持不会得到奖，很多实验不会成功，很多正确的问题甚至可能等不到答案。

更可靠的原则是：把问题变得可以被实验回答；当结果和预期不一致时，先确认它是不是错误，再问它是否在告诉你一个更好的问题；当自己的方法走到边界时，找到能够补上证据链的人。

我回到旅馆，把这些日子的笔记排在桌上。

神经元先被看见。

然后神经冲动被记录。

化学递质跨过突触。

钠和钾让动作电位成为可以计算的过程。

生长因子又解释了至少一部分神经元怎样存活和伸出纤维。

我以为这样已经越来越接近“大脑”。

可桌上的每一页都是单个细胞，或者少数细胞之间的故事。

真正的大脑却不是一枚神经元，也不是一个神经节。它有难以计数的细胞，每一根轴突都必须在拥挤的组织里朝某个方向长，绕过不该去的地方，最后找到一群合适的伙伴。NGF至少告诉我，靶组织可以影响神经元的存活和生长；可“活下来”和“接对地方”显然不是同一件事。一个神经元怎么知道自己应该去哪里？如果接错了，大脑会不会靠经验重新学回来？

窗外的雪在玻璃上化开，留下几道歪斜的水痕。我低头时，桌上的一张便签不知什么时候换成了另一幅图：一只青蛙，一只被旋转过的眼睛，还有一根被切断后重新长出的视神经。

我还没看懂图旁边那串英文，耳边先传来“啪”的一声，像有什么东西扑空撞在木板上。

随后，一个很平静的男声说：

“再把诱饵放到它右边。”

史实与创作说明

1938年意大利种族法使Levi-Montalcini无法继续正常学术职业。她回到都灵后在卧室建立小型实验单元，用鸡胚研究神经发育；轰炸后把实验搬到乡间，1943年又因德国占领逃往佛罗伦萨。1947年应Viktor Hamburger邀请赴Washington University，继续研究外周靶组织与神经元存活。随后她从小鼠肉瘤诱导异常神经生长的现象提出可扩散生长因子假说，1952年在里约热内卢Hertha Meyer实验室建立神经节组织培养的灵敏生物测定。Stanley Cohen于1953年加入团队；在鉴定活性物质过程中，蛇毒意外表现出强NGF活性，进一步引向雄性小鼠唾液腺这一丰富来源。Cohen后来从相关提取物导致新生小鼠提前睁眼和牙齿萌出的现象发现EGF。1986年Levi-Montalcini与Cohen因“生长因子”的发现共同获诺贝尔生理学或医学奖。

本章的学习线索是“选择可操作模型—建立灵敏读出—尊重异常—跨学科补全证据链”。组学时代尤其容易先测很多东西再寻找故事，而NGF史提醒我们：在寻找未知因子时，一个高质量、可重复、具有功能意义的assay常常比更大的测量维度更重要。异常结果也不是天然的发现；正确流程是先系统排除错误，再决定它是否值得把研究方向拐过去。

本章参考文献

[5.1] Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. J Exp Zool. 1951;116(2):321–361. DOI: 10.1002/jez.1401160206.

[5.2] Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V. A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcomas 37 and 180. Proc Natl Acad Sci USA. 1954;40:1014–1018.

[5.3] Levi-Montalcini R, Cohen S. In vitro and in vivo effects of a nerve-growth stimulating agent isolated from snake venom. Proc Natl Acad Sci USA. 1956;42:695–699.

[5.4] Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1986: Stanley Cohen and Rita Levi-Montalcini.

[5.5] Levi-Montalcini R. The Nerve Growth Factor: Thirty-Five Years Later. Nobel Lecture, 8 December 1986.

[5.6] Cohen S. Epidermal Growth Factor. Nobel Lecture, 8 December 1986.

第二部

大脑开始组织世界

第六章　倒过来的世界

Roger Sperry：神经元怎么知道自己该连到哪里？

诱饵明明在青蛙右前方，它却猛地朝左后方扑了过去。舌头伸出去，撞在空荡荡的木板上。那一下很响，我甚至下意识往后退了半步。青蛙自己似乎也愣了一瞬，随后重新蹲好，眼睛一鼓一鼓地盯着前面。站在桌边的男人没有笑，也没有安慰它。他只是把细铁丝末端的小虫模型移到另一个方向，等了几秒，再试一次。

结果还是错。诱饵在上，它往下扑；诱饵在前，它转向后面。不是偶尔失误，而像整个视觉世界被一只看不见的手翻转了一百八十度。我看着那只青蛙反复扑空，第一反应竟然不是“这就是Sperry的实验”，而是觉得有点残忍。一个动物明明看见了东西，却永远在错误的方向上做出正确的动作。

“它会学回来吗？”我问。那个男人抬起头。他很年轻，脸窄，表情安静得近乎冷淡，说话时也不急着和我对视。“目前没有。”他说。桌上的笔记写着1943年。我这才把眼前这张还没有后来那么著名的脸和名字对上：Roger Wolcott Sperry。

我在2026年读到“神经可塑性”时，几乎习惯性地把它理解成一种乐观能力。大脑会适应，会重组，会在损伤后寻找替代通路；训练会改变连接，经验会塑造回路。这样的语言太常见，以至于我第一次看到Sperry这只青蛙时，本能地认为它只需要更多时间。世界倒了，大脑慢慢转回来就好。Sperry却没有被这种直觉打动。他已经让动物经历了足够多的视觉经验，错误仍旧顽固地保留下来。

问题出在那只眼睛。更准确地说，出在“眼睛和脑之间的关系”。在实验之前，Sperry把眼球在眼眶里旋转了一百八十度，同时切断视神经。对哺乳动物来说，这样的切断往往意味着永久损伤；但在蛙和蝾螈等较低等脊椎动物中，视神经轴突具有显著再生能力。几周乃至更长时间以后，新的轴突会重新长向中脑的视顶盖，视觉功能逐渐恢复。真正的问题不是它们能不能长，而是它们会长到哪里。

如果再生轴突只是在视顶盖里随便找到位置，然后由经验把新的连接“训练”成有用的系统，那么旋转眼球之后，动物最终应该能够重新校准。眼睛虽然倒了，脑只要慢慢学习“现在这个位置代表那个方向”，行为就可能恢复正常。可如果每一根来自特定视网膜位置的轴突都带着某种固定的身份，并倾向于回到自己原先的脑内目标，那么旋转眼球后，再生连接反而会忠实地恢复“旧地图”。地图本身没错，眼睛的坐标却被人为翻转，于是行为会稳定地错下去。

Sperry真正做的，并不是简单观察动物恢复得好不好。他人为制造了一个世界，在这个世界里，两种理论必须给出相反的答案。看上去只是把眼球转了一百八十度，实际上是把一个模糊争论切成了可以被行为结果裁决的两条路。

我突然理解为什么这类实验读起来会让人有一种“太简单了”的错觉。这个安排使两种解释必须面对不同的结果。它会把自然条件下混在一起的可能性拆开，逼迫每个解释提前下注。等结果出来，至少有一个解释必须付出代价。

“再试前面。”Sperry说。我把诱饵移到青蛙正前方。它停了几秒，突然整个身体向后扭，朝着完全相反的方向扑去。Sperry在纸上记了一笔，没有任何戏剧性的表情。我忍不住说：“这已经很明显了。”他仍然没有停笔，只回答：“明显和稳定不是一回事。”

这句话让我想起Cajal，也想起Hodgkin。Cajal看到漂亮切片时先怀疑切片；Hodgkin看到动作电位越过零时先怀疑液接电位；现在Sperry看着几乎像教科书插图一样整齐的反向行为，第一件事依然是继续测。穿越到这里以后，我越来越不相信“伟大发现发生时，科学家会立刻知道自己发现了伟大东西”这种想象。更多时候，他们只是比别人多做了几次确认。

实验室里的Sperry和我预想的不太一样。他不像Loewi那样容易被一个结果点燃，也不像Rita那样有明显的锋芒。他的安静甚至有些难以接近。和他说话时，我常常不知道他是没听见，还是正在把一句话拆成几个更精确的问题。有一次我问：“你是不是觉得神经系统天生就写好了？”他沉默了几秒，说：“我只觉得‘什么都可以通过学习纠正’这个说法太便宜。”

“便宜？”我问。

“因为它几乎可以解释所有结果。”他说，“连接对了，是学习；连接错了后来变好了，也是学习；连接错了没变好，还可以说学习不够。一个理论如果永远不会输，就很难知道它究竟说了什么。”

这句话让我有点不舒服，因为它太像我们今天某些宏大的解释。一个模型如果任何方向的结果都能事后合理化，它看上去覆盖面很广，真正可检验的内容却可能很少。科研写作很容易奖励“解释力”，却不总奖励“愿意承担失败风险的预测”。

Sperry早在做这只青蛙之前，就已经对“神经连接是否可以随意重排”产生怀疑。他曾在大鼠上交换支配不同肌肉或不同皮肤区域的神经。按最乐观的适应观点，动物也许会逐渐学会使用被重新接线的肢体。但许多情况下，错误反射和不合适的动作模式会顽固存在。系统并没有表现出无限自由的重新组织能力。

这并不是说经验不重要，也不是说神经系统完全不能改变。真正被削弱的是一种更极端的想法：只要神经接上，功能关系就可以主要靠使用慢慢训练出来。Sperry看到的是另一幅图景——连接的“身份”似乎比想象中更具体。

我问他：“那轴突怎么知道自己的位置？”这一次他没有马上回答。桌上的蛙还在缓慢呼吸，视神经已经重新长过了那段曾经被切断的距离。如果每一根轴突真的回到了某个特定区域，里面一定存在某种导航信息。可在1943年，没人能把这种信息指给我看。没有荧光标记的ephrin，没有受体梯度，没有单细胞空间转录组。只有行为错误，以及由行为反推出来的一张看不见的地图。

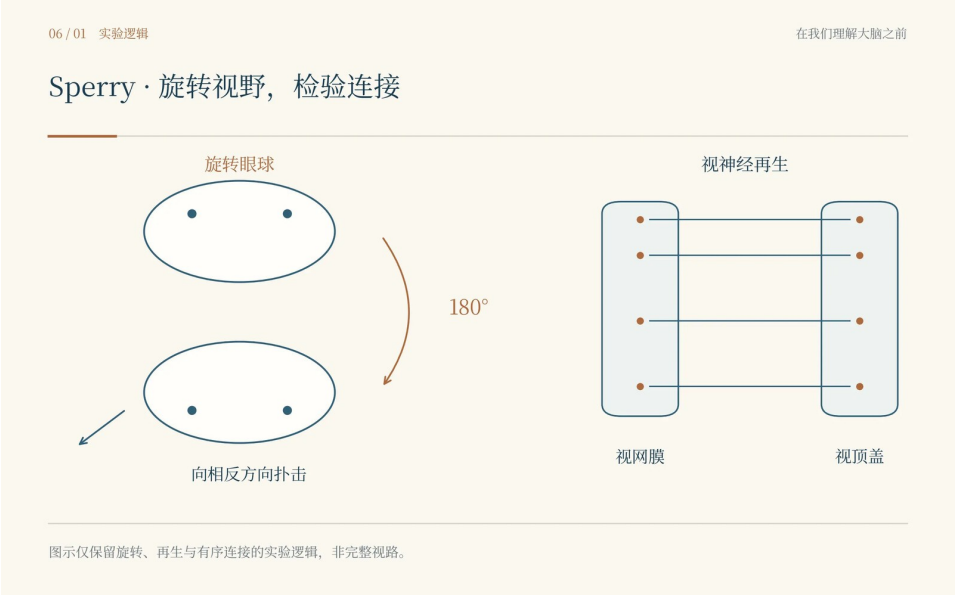
“它们必须彼此不同。”Sperry最后说，“如果所有纤维都一样，就没有理由总是回到相近的位置。”

“不同在哪里？”

“这就是下一步。”

我忽然发现，Rita给我的答案在这里被拆成了两半。NGF解决的是“神经元有没有机会活下去、长出去”；Sperry追问的是“长出去以后往哪儿走、和谁接”。生长和导航不是同一个过程。一个细胞可以活得很好，却把线接到完全错误的地方。

这对我自己的研究也有一种奇怪的提醒。我们常常看到某种生物学变化后就迅速把它纳入一条单线因果链：某分子升高，所以某细胞功能增强，所以某回路改变。可真实系统往往把“数量”“存活”“位置”“连接”“功能”分成多个不同层次。一个层次的变化不能自动替另一个层次回答问题。



史料插页｜Sperry旋转眼球与视神经再生实验的教学性重绘。
真正的关键不是“青蛙看倒了”，而是让“随机接线后再学习”和“轴突返回特定目标”产生相反预测。

几年之后，我在另一个时间点又见到了Sperry。地点已经不是那间摆着青蛙和诱饵的实验室，而是加州。桌上的图更抽象了：视网膜的一端对应视顶盖的一端，另一端对应另一端，像两张彼此配准的坐标纸。Sperry开始用一种后来会变得著名的语言来描述这种精确连接——不同位置的神经元可能携带不同的化学“标签”，生长中的轴突依据互补关系选择目标。

后来，这套想法被概括为chemoaffinity hypothesis，化学亲和假说。它并不意味着Sperry已经知道具体分子。事实上，真正参与视网膜—视顶盖定位的分子梯度和受体体系还要等后来的发育神经生物学去逐步揭开。Sperry做的，是在分子证据出现之前，先用行为和再生实验把“这里应该存在某种位置编码”这个问题钉在墙上。

我以前总以为机制研究应该按顺序进行：先找到分子，再知道功能。可科学史一次次告诉我，顺序经常相反。你可能先看到一个行为规律，接着推断回路原则，再过几十年才找到承担它的分子。不同尺度并不是排队等待，而是在相互逼近。

“你是在给神经元分配地址。”我看着那张拓扑图说。Sperry摇了摇头：“不是我分配。我要知道的是，它们是不是已经有地址。”这句话后来一直留在我的笔记里。现代组学很擅长给细胞分类：某种细胞表达什么基因，属于什么亚群。但分类不等于组织。真正的大脑还要求这些细胞出现在特定位置、连接特定对象，并在时间上以特定方式活动。身份只是开始。

我原以为Sperry会因为这套“接线”工作获得诺贝尔奖。可1981年的诺贝尔奖名单真正出现时，获奖理由却是另一件事：Roger Sperry因“大脑半球功能专门化”的发现获得一半奖金，David Hubel和Torsten

Wiesel共同分享另外一半，表彰视觉系统的信息处理。那一刻我第一次意识到，一个科学家最重要的早期工作和最终写在诺奖证书上的那句话，完全可以不是同一件事。[6.5]



史料卡｜第六章：从旋转眼球实验到化学亲和假说。
依据Sperry 1943、1944与1963年论文重绘。

这反而让我更喜欢Sperry。因为如果把科研人生写成“某人做了一个诺奖工作，然后领奖”，就会错过真正的连续性。早年他问的是：神经连接有没有固定的组织原则？后来他问：两个半球被分开以后，功能和意识会怎样重新显露？表面上问题变了，底下仍然是同一件事——系统的组织方式如何决定行为。

我知道自己以后还会见到他。只是现在还不是时候。

离开加州之前，我把自己这一路的笔记重新翻了一遍。Cajal把神经系统拆成独立细胞；Sherrington让我看见整合；Loewi证明突触可以借化学物质传递；Hodgkin和Huxley把电信号拆成离子过程；Rita与Cohen让我看到神经元如何得到生长和存活的支持；Sperry则第一次把“连接位置”变成了可以实验操纵的问题。

接下来，一个更大的问题已经无法回避。即使每根神经纤维都找到了相对正确的目标，几十亿个细胞最后组成的大脑是不是仍然只是均匀的一团组织？还是说，不同位置从一开始就承担不同的工作？

这个问题看起来像一张地图。可人类最早画这张地图时，并没有fMRI，也没有电极阵列。只有病人。

空气里忽然出现一股医院里才有的味道。我听见有人艰难地重复同一个音节。

“Tan。”

史实与创作说明

1943年Sperry发表“Effect of 180 degree rotation of the retinal field on visuomotor coordination”。在蛙/蝾螈等可发生视神经再生的动物中，他将眼球旋转180°并让切断的视神经再生，动物恢复视觉后仍持续朝与实际诱饵相反的方向扑击。后续视网膜—视顶盖研究推动他提出化学亲和假说：不同位置的轴突和目标可能具有位置依赖的分子识别信息。1981年Sperry获得诺贝尔生理学或医学奖的一半，但正式获奖理由是大脑半球功能专门化，而非化学亲和工作。

学习线索：设计能让竞争理论产生不同预测的干预，并提前说明哪些结果会推翻各自解释。正常状态下的共同拟合，不足以区分机制。

本章参考文献

[6.1] Sperry RW. Effect of 180 degree rotation of the retinal field on visuomotor coordination. J Exp Zool. 1943;92(3):263–279. DOI: 10.1002/jez.1400920303.

[6.2] Sperry RW. Optic nerve regeneration with return of vision in anurans. J Neurophysiol. 1944;7:57–69.

[6.3] Sperry RW. Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. Proc Natl Acad Sci USA. 1963;50(4):703–710. DOI: 10.1073/pnas.50.4.703.

[6.4] Attardi DG, Sperry RW. Preferential selection of central pathways by regenerating optic fibers. Exp Neurol. 1963;7:46–64.

[6.5] Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1981: Roger W. Sperry; David H. Hubel; Torsten N. Wiesel.

[6.6] Sperry RW. Nobel Prize materials on cerebral hemispheric specialization. Nobel Foundation; 1981.

第七章　一个叫Tan的人

Broca × Wernicke × Brodmann × Penfield：大脑里有没有一张地图?

病床上的男人已经说不出完整的话很多年了。有人问他名字，他张开嘴，舌头和嘴唇都能动，却只挤出一个短促的音：“Tan。”再问年龄，还是“Tan”。问他哪里痛，他皱起眉，用左手指向已经严重坏死的右腿，嘴里依旧是那一个音。那不是一个什么都不懂的人。他会点头，会摇头，会因为别人误解自己而明显烦躁，甚至会用表情和手势把意思表达得很清楚。只是当思想试图变成有结构的语言时，通道像在某个地方断了。

1861年，巴黎Bicêtre医院。这个病人的名字是Louis Victor Leborgne，可后来的神经科学史更记得他的绰号：Tan。

站在床边的Paul Broca看起来不像我印象中那种只盯着一个问题几十年的科学家。他是外科医生、解剖学家，也积极参加当时的人类学讨论，兴趣广得近乎危险。那天他真正被吸引的，是一个当时仍充满争议的问题：复杂心理功能能不能和大脑的特定部位建立稳定关系。

我在未来当然知道答案会被写成“Broca区”。可真正站在病床边，那个词突然显得过分干净。Leborgne不是一道定位题。他在医院里生活了二十多年，言语能力几乎完全丧失，后来又出现右侧瘫痪，最后因为严重感染和坏疽被送到外科病房。所谓“经典病例”的另一面，是一个人在漫长疾病里失去越来越多东西。

Broca的检查比我想象中细。他会判断Leborgne是否理解指令，观察舌和面部运动，确认听觉反应，区分“不会说”究竟是因为肌肉瘫痪、智力严重受损，还是更特异的言语表达障碍。今天我们把这种过程叫神经心理评估，在当时却没有标准化量表，更没有结构MRI帮你提前看到病灶。能做的，是尽可能把一个复杂缺陷拆成不同可能。

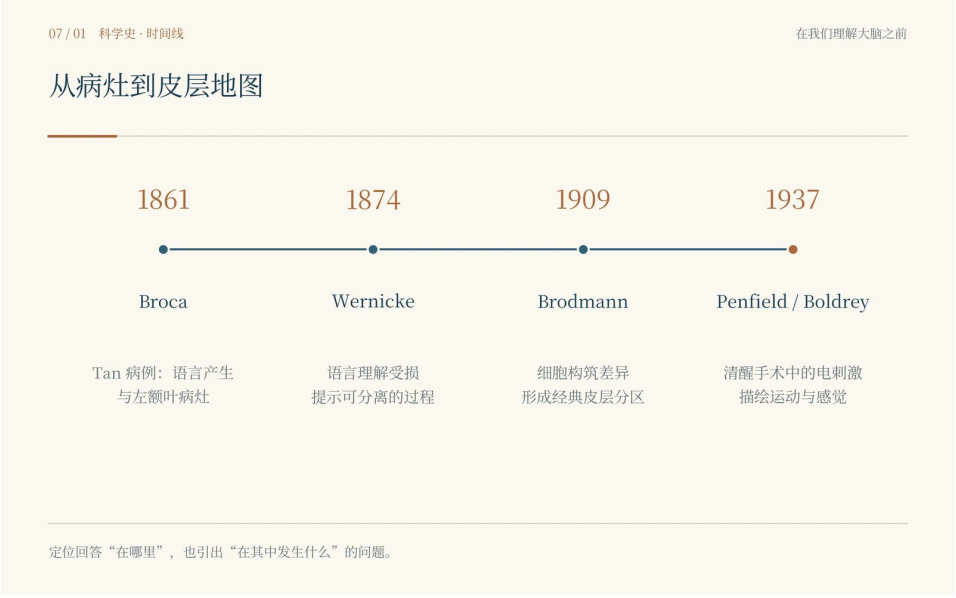
“他理解你。”我说。Broca点了一下头，但没有因为这句话就得出更大的结论。“理解某句话”和“保持全部语言能力”不是同一个判断。他特别警惕把“言语”这个词说得太大。Leborgne损失的核心更接近有意形成清晰、可发音语言的能力，而不是所有思想、所有理解和所有交流。

这点后来常常在简化叙事里被丢掉。人们喜欢说Broca发现了“语言中心”，仿佛一个核桃大小的区域装着整套语言。真正的历史更谨慎：病灶提示左额叶某一部分对言语表达至关重要，但从一个病人的损伤，不能自动推出语言只有一个位置，更不能说明那个区域单独完成了全部语言加工。

Leborgne去世后，真正让科学史发生变化的场景出现在解剖室。Broca检查大脑，在左侧额叶后部发现显著病变。对我而言，那块组织最令人震撼的不是“位置终于对上了”，而是这是一种特殊的自然实验：疾病替研究者完成了一个永远不可能在健康人身上随意实施的局部破坏，而病人的行为缺失反过来暴露了某个区域可能承担的功能。

可自然实验也有天然缺陷。病灶并不一定只局限于一小块，疾病会扩展，长期损伤会导致整个网络重组，患者本身也不是经过随机分组得到的样本。后来我做影像统计时总喜欢把病灶研究想成“因果证据”，站在那间解剖室里才更清楚地意识到：它确实比单纯相关更接近因果，却仍然需要谨慎。因果不是一个标签，而是一条需要不断排除替代解释的证据链。

几天后，Broca在巴黎人类学学会报告这个病例。历史后来赋予那次报告极高地位，可当时它并没有让整个欧洲立刻停下来宣布“语言已经被定位”。科学共识很少在一个下午形成。真正的影响来自后续病例不断积累，也来自其他人发现：语言本身还能继续被拆开。



史料卡｜第七章：从Broca病灶病例、Wernicke失语模型、Brodmann分区到Penfield皮层刺激。
依据经典历史文献重绘。

十三年以后，我站在德国一间完全不同的病房里。病人说得很多，甚至多得让我一开始怀疑她是不是根本没有障碍。语速自然，句子长度也足够，可词语之间的关系像被悄悄打乱。更奇怪的是，当医生给出一个简单口头指令时，她并不能稳定理解。

“她不是说不出来。”我说。年轻的Carl Wernicke正在记笔记。“问题在另一边。”

Wernicke比Broca更像一个理论家。Broca从一个病人的缺失出发，把功能拉回到解剖；Wernicke则试图把不同类型的语言障碍组织成一套系统。他注意到，有些患者言语流利却缺乏有效理解，这意味着“产生言语”和“理解言语”至少可以相对分离。1874年，他在关于失语症的著作中描述了后来被称为感觉性失语的综合征，并进一步思考不同语言区域之间的连接。

这一步非常重要。因为一旦承认语言不是一个不可拆分的整体，大脑地图就不再只是“哪个地方负责语言”，而开始变成“哪些部分各自处理不同成分，它们怎样连接起来”。从中心到连接，神经心理学第一次带上了网络味道。

我问Wernicke：“如果一个区域负责理解，另一个区域负责表达，那是不是把它们连起来就够了？”他看了我一眼，像觉得这个问题问得过分现代。“你为什么假设只有两个？”

我一下没接上话。

那句反问后来一直留在我脑子里。科研最大的诱惑之一，是把刚刚拆开的复杂问题重新压缩成一个过于整齐的模型。Broca让我们知道表达可能有关键节点，Wernicke让我们看到理解和连接也有独立贡献，可这并不意味着真实语言系统只有两个盒子和一条线。模型的价值在于提供可检验的近似，不在于把近似当成世界本身。

如果说Broca和Wernicke是从“功能缺失”反推位置，那么下一站的人几乎反过来。他不先问患者失去了什么，而先问：大脑皮层本身是不是就存在结构不同的区域。

1909年的柏林没有病房里的呻吟，也没有外科器械碰撞声。Korbinian Brodmann的桌上只有一排排脑组织切片。染色后的皮层像一层层深浅不同的地质断面。对未经训练的眼睛来说，它们差不多；对Brodmann来说，不同区域的皮层厚度、细胞密度、颗粒层、锥体细胞分布都在发生系统变化。

我第一次看到他画出的数字时，有一种很怪的熟悉感。17、18、44、45……这些号码在2026年的脑影像论文里仍然活着。我们会写BA17是初级视觉皮层，BA44/45与语言相关，仿佛它们从大脑出生时就带着编号。其实这些数字只是一个二十世纪初的研究者为了描述细胞构筑差异而建立的地图。

Brodmann并不是拿着功能实验给每块皮层命名。他主要依据cytoarchitecture，也就是细胞构筑，把皮层划分为一系列区域。最容易被后人误读的地方，是把“结构不同”直接等同于“功能不同”。Brodmann本人没有这么简单。他真正感兴趣的是，稳定的组织学边界是否可能对应功能分化，但他同样知道复杂心理活动不能轻率塞进一个个孤立小区。

“你为什么给它们编号，不直接写功能？”我问。他把一张切片转了个方向。“因为功能还没那么清楚。”

“以后人们会给这些数字加很多功能。”

“那是以后的证据。”他说。

我把分区图翻到背面，在边角写下“细胞结构”。回到自己的时代，我会在电脑里见到按沟回、连接或任务划出的另一些边界。那些图都能用来研究大脑，却未必在划同一种东西。用哪一张，至少应该记得它最初是怎么画出来的。

Brodmann的地图让“大脑不是均匀组织”这件事更加具体。但结构地图仍然不等于功能地图。真正让“活着的人类皮层”开始回答问题的，是几十年后的手术室。

我再次睁眼时，第一眼看见的是人的大脑。不是MRI，不是固定后的标本，也不是教科书插图。灰白色的皮层在手术灯下轻微起伏，表面血管像细小的红色河流。患者清醒着。她能听见我们说话，也能回答问题。

我下意识觉得这不可能不疼。Wilder Penfield却像提前知道我的疑问似的解释，手术需要对头皮和其他疼痛敏感结构进行局部麻醉，但脑组织本身并没有和皮肤一样的痛觉感受能力。保持患者清醒有一个极现实的目的：外科医生可以一边刺激皮层，一边让患者报告感觉、运动和语言变化，从而尽量避免切除重要功能区。

这里是蒙特利尔神经研究所。Penfield的动作和我见过的实验生理学家都不同。他是外科医生，决定一旦做出就不能像数据分析那样按Ctrl+Z。也许正因为如此，他讲话非常稳。刺激电极接触到一小块皮层时，他会先告诉患者可能出现什么，再观察反应。一个位置被刺激后，患者右手手指突然动了一下。另一个位置，患者报告嘴角有奇怪的感觉。

“她是自己动的吗？”我问。Penfield摇头。再刺激一次，手指又动了。病人自己也笑起来，说并不是她想动。那一刻我第一次如此直接地看到“意志”和“运动输出”可以被分开：一个人没有做出动作的意图，某段皮层受到刺激以后，肌肉仍然执行了动作。

随着多年手术积累，Penfield和同事把大量刺激位置与身体反应对应起来。手、面、舌、腿并不是按照真实身体比例整齐排列在皮层上。某些精细感觉和运动需要更大的皮层代表区域，于是著名的“皮层小人”被画成一个嘴唇巨大、双手夸张的人形。它很怪，却把一个核心思想说得非常直观：皮层资源分配反映功能需求，而不是身体几何尺寸。

更令人不安的是颞叶刺激。有些患者在特定刺激下报告极其生动的声音、音乐、场景或似乎来自过去的体验。Penfield非常谨慎地记录这些现象，不把每一次主观报告都当成完整的“记忆存储点”。可对站在旁边的我来说，只要一次就足够震撼：一个极小的电流落在皮层上，人的内部世界突然多出一个别人看不见的场景。

我终于明白“脑功能定位”为什么会让十九、二十世纪的科学家如此着迷。它像一种巨大的承诺：如果损伤、结构边界和电刺激都能把某些功能反复指向特定区域，那么思想、语言、动作、感觉这些看似无形的东西，也许真的能被放回物质的大脑。

可同一间手术室也让我看见定位论的边界。患者说一句完整的话，需要听觉、语言理解、词汇提取、发音计划、面口运动和注意等多种过程协作。刺激一个小区域可以让其中某一环短暂失败，却不意味着“整句话”住在那个点里。地图越精细，我反而越不愿意把复杂功能压缩成一个坐标。

有一次手术结束后，我问Penfield：“如果我把每一种功能都找到位置，是不是就理解大脑了？”他正摘手套，停了一下。“你能在地图上找到所有城市，”他说，“但那不等于你知道一座城市每天在做什么。”

我记住的不是那幅地图，而是手术台旁一阵短暂的安静。地图上可以标出一座城市，可从一个地名推测整座城市每天怎样生活，仍然太快了。我们能够较准确地指出一个脑区的位置，却不能因此说清它在怎样处理信息。



史料插页｜从Broca到Penfield的功能定位证据链教学性重绘。
病例损伤、功能分解、细胞构筑与直接刺激彼此补充，却回答的是不同层次的问题。

那天晚上，我把自己从1861到二十世纪中叶的笔记摊在桌上，在每一张脑图旁重新标出取得证据的方法。Broca用自然损伤寻找必要节点；Wernicke通过不同症状的分离，把一个巨大功能拆成组件；Brodmann从组织结构建立可重复的空间边界；Penfield则直接扰动活着的皮层，看行为和体验怎样改变。

四种方法都不完美。病灶可能太大，症状分解可能过度简化，组织边界不必然等于功能边界，电刺激也会影响局部网络而不只是单个点。但当不同证据从不同方向收敛时，我们对一个结论的信心才真正增加。

我给四种方法分别留了一栏，才发现自己原先放在一起的证据，其实各有看不见的地方。十个相关分析可能仍然只是同一种证据；而病灶、刺激、解剖和单细胞记录即使样本不同，却可能共同围住一个机制。

我想起自己最初那张功能连接图。导师问“然后呢”，我当时以为他只是希望我多做几个机制分析。现在我开始怀疑，他问的也许是另一件事：你知道差异在哪里了，可这个位置到底在处理什么信息？

知道“视觉皮层在枕叶”，并不等于知道视觉皮层为什么能让我们看见一条线。

手术室里那盏灯突然熄灭。黑暗里先出现一个很轻的噪声，随后是扬声器里稀疏的脉冲。有人把一个小光点投到猫的视网膜上。扬声器没有反应。又换一个位置，仍然没有反应。

我听见一个人用带笑意的语气说：“也许它根本不喜欢我们的点。”

史实与创作说明

1861年Paul Broca报告Louis Victor Leborgne（“Tan”）病例，并将严重言语产生障碍与左额叶后部病变联系起来。1874年Carl Wernicke描述另一类以语言理解受损和流利但无效言语为特征的失语综合征，并推进了语言区域与连接的模型。Korbinian Brodmann在1909年系统总结基于细胞构筑的皮层分区；Wilder Penfield则在蒙特利尔通过清醒开颅和皮层电刺激，在治疗癫痫的同时积累了运动、感觉、语言及部分体验性反应的功能定位资料。

本章的学习线索是“问题分解—多证据收敛—地图不等于机制”。复杂概念如语言、记忆、情绪不能直接作为单一机制处理，需要拆成可测量的组成过程。病灶、组织学、刺激和现代成像各有偏差；真正可靠的结论往往来自不同证据类型相互支持。定位回答where，但不能自动回答区域内部如何处理信息。

本章参考文献

[7.1] Broca P. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d’ une observation d’ aphémie. Bulletin de la Société Anatomique de Paris. 1861.

[7.2] Wernicke C. Der aphasische Symptomencomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Breslau: Cohn & Weigert; 1874.

[7.3] Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: Barth; 1909.

[7.4] Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain. 1937;60(4):389–443. DOI: 10.1093/brain/60.4.389.

[7.5] Penfield W, Rasmussen T. The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Macmillan; 1950.

[7.6] Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT, Cabanis EA. Paul Broca’ s historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. Brain. 2007;130:1432–1441.

第八章　一条斜线

Hubel × Wiesel：大脑不是照相机，它在计算世界

扬声器里仍然没有传来放电声。房间的遮光帘拉得很紧，只有仪器的指示灯和投影的一小片亮点，像两处不肯睡去的眼睛。1958年的约翰斯·霍普金斯，Hubel和Wiesel守着一根插入视觉皮层的微电极，听扬声器里有没有神经脉冲。我把手插进口袋，不敢告诉他们：几十年以后，教科书会把这间阴暗的实验室印成神经科学最明亮的一页。

David Hubel正在调电极。他有一种明显的器械癖。很多人面对坏掉的装置会先找技术员，他更像那种会先拆开看看里面到底为什么坏的人。此前在Walter　Reed工作时，他已经改进过用于单细胞记录的微电极和推进装置。Torsten　Wiesel站在另一侧，检查视觉刺激的位置。和Hubel相比，他给我的第一印象更平稳，更善于把注意力留在生物学问题上，而不是立刻被装置本身吸走。

两个人并不是经过多年规划才组成“诺奖搭档”。Hubel本来准备去Vernon　Mountcastle的实验室，但实验室恰好装修，Stephen　Kuffler让他暂时和已经在Wilmer工作的Wiesel合作。一个原本像过渡安排的决定，最后持续了二十多年。科研史里有些合作看起来像命中注定，真正发生时可能只是“你的房间现在还不能用，要不先和他一起做几个月”。

他们当时的问题并不神秘：视网膜和外侧膝状体的神经元对光斑已经有相当清楚的反应规律，那么再往上一级，视觉皮层里的单个神经元究竟喜欢什么？直觉上，最自然的做法就是继续用简单的亮点和暗点去探。

结果非常挫败。光点移来移去，很多细胞几乎没有稳定反应。换大小，换位置，换亮度，扬声器依旧安静。做过单细胞实验的人会知道这种安静多么折磨人：你无法立刻判断“细胞对刺激不响应”是一个生物学事实，还是麻醉深度不合适、电极没在正确位置、刺激没有落在感受野、细胞已经受损，或者整个装置里某根线接触不好。

“再找一次感受野。”Wiesel说。Hubel调整刺激。还是没什么。几小时过去，猫没有给他们任何“即将改变神经科学”的暗示。

我越来越焦躁，甚至开始替他们排故障：先确认电极，再看眼位，再校准投影位置。Hubel倒没有显得失望。他一边移动玻璃片，一边听扬声器。就在某一次把黑色圆点所在的玻片推进检眼镜时，玻片的边缘意外扫过视网膜。

扬声器突然炸开了。

不是一两个脉冲，而是一串像机关枪一样密集的放电。

房间里三个人几乎同时停住。Hubel先把玻片退回去，又慢慢推进。那条边缘再次经过某个位置时，扬声器又响。Wiesel没有说“成功了”，而是马上问：“刚才到底是什么刺激？”

他们很快发现，真正有效的不是圆点本身，而是玻片边缘形成的一条细长阴影。更奇怪的是，线条角度稍微改变，反应就显著减弱；转到某个特定方向时，这个神经元几乎像被打开了开关。

我当然知道这叫orientation selectivity，方向选择性。可当一个概念还没有名字时，看见它第一次从噪声里长出来，和在教材里读到它完全是两回事。教材会画四根不同角度的线，再配几条放电曲线，让结论看上去像设计好的课堂演示。真实实验里，最先出现的是几小时“不工作”的刺激，以及一块玻璃片移动时留下的意外边缘。

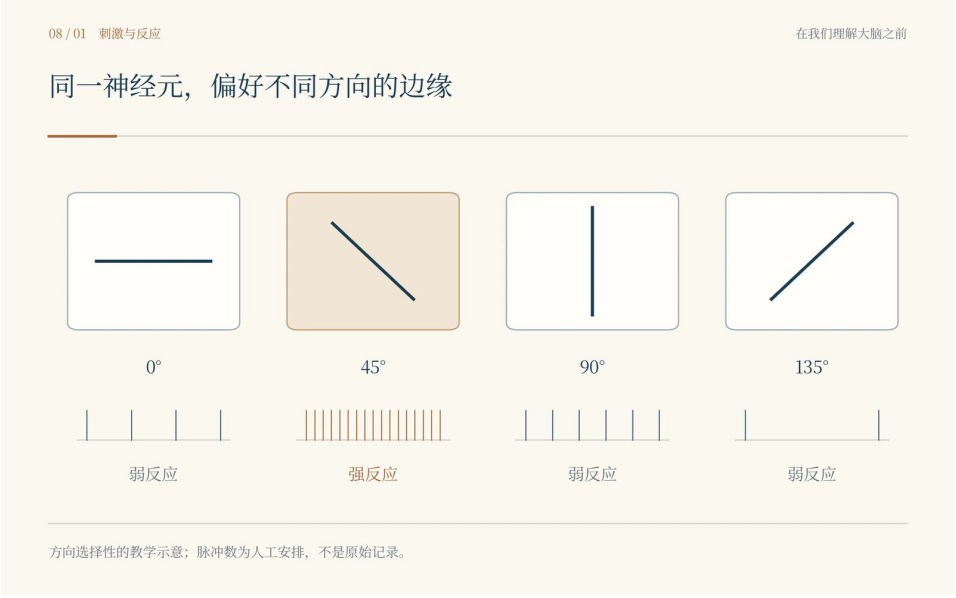
“所以它不是不响应。”我说，“是我们一直没问对问题。”Hubel笑了一下：“这两件事在实验室里经常长得很像。”

这句话对我打击很大。组学和脑影像时代，我们拥有极多变量，常见做法是把能测的都测出来，再寻找显著关系。Hubel和Wiesel这里恰恰相反：真正的突破来自找到“这个细胞把什么变量当成重要维度”。光强不是唯一问题，空间位置不是唯一问题，边缘的方向本身就是一个被编码的特征。

我又把那一串放电听了一遍。它不是给一个神经元贴标签，说“这个细胞负责斜线”。更准确的说法是：在一定条件下，这个细胞的放电概率对某类输入特征有系统选择性。要证明这一点，就需要改变刺激维度，测量响应函数，并确认这种选择性在不同细胞和不同位置具有可重复结构。

Hubel和Wiesel开始系统旋转线条。水平，倾斜，垂直，再倾斜。某些细胞只在狭窄方向范围内强烈放电；有些细胞不仅关心方向，也关心线条在特定位置出现；另一些所谓复杂细胞对位置更宽容，却仍然偏好特定方向和运动。视觉皮层不再像一块只负责“接收视觉”的区域，而像一个逐层提取结构的计算系统。

我想到Penfield说过的那句“知道城市在哪里，不等于知道城市每天在做什么”。Hubel和Wiesel现在做的，正是试图进入城市内部。V1在枕叶这个事实本身没有消失，但问题从“哪里”推进到“变换”：输入到达这一层以后，被怎样重新表示?



史料插页｜方向选择性的教学性重绘。
最初的突破来自一个“意外刺激”：玻片边缘形成的线状阴影扫过视网膜，某个皮层神经元突然强烈放电。

如果故事只停在“发现方向选择性”，仍然低估了他们后来的工作。随着记录不断积累，他们发现视觉皮层具有惊人的空间组织。偏好相似方向的细胞并不是完全随机散落；沿着皮层移动电极，最佳方向会以某种有序方式变化。来自左右眼的输入也形成规律性的优势分布。后来，“orientation columns”和“ocular dominance columns”成为视觉皮层组织的经典概念。

我第一次看到这些柱状结构示意图时，脑子里出现了一个词：模块。局部皮层像在重复布置一套小型计算单元，每个位置需要同时保留不同方向信息、双眼信息和视野位置。Hubel在后来诺奖演讲里把这种局部组织形容成处理特定视野位置和特征的小机器。那并不意味着大脑真的由一模一样的硬件模块拼起来，而是说明“空间组织本身可能就是计算的一部分”。

这件事对今天做脑网络的人尤其重要。我们很容易把“网络结构”和“功能”分开写：先算拓扑，再讨论行为。可神经系统里，结构经常就是计算约束。谁和谁更容易连接，信息从哪一层到哪一层，局部横向连接能走多远，都会决定一个回路能够实现什么变换。

更漂亮的是，Hubel和Wiesel并没有因为发现有序结构就走向“全部天生固定”的极端。相反，他们很快把问题推进到发育：这种视觉皮层组织出生时就已经完成了吗？经验在什么时候可以改变它？

这一次，我立刻想到Sperry。Sperry的旋转眼球实验告诉我，神经连接并不是随意搭好以后靠经验无限重学。可Hubel和Wiesel后来关于视觉剥夺的实验又清楚表明，早期经验能够深刻塑造皮层。幼年动物在关键发育窗口中，如果一只眼长期得不到正常视觉输入，对应的皮层代表会显著减弱，另一只眼的输入占据更多资源。

两组发现看上去像在打架，其实它们把问题变得更精确了。神经系统既不是完全预先写死的电路，也不是一张任何连接都能靠经验重写的白纸。发育先提供结构约束和初步地图，经验在特定时间窗内选择、加强、削弱和精细化这些连接。真正重要的问题从“先天还是后天”变成“哪些部分由什么机制预设，哪些部分在什么时间范围内对经验开放”。

很多争论之所以持续，是因为问题问得太粗：遗传还是环境？局部还是网络？结构还是功能？微生物还是宿主？真正可以实验回答的问题通常要加上时间、尺度和条件：在什么阶段、什么组织、什么扰动强度下，哪一部分变异主要由哪个机制解释。

Hubel和Wiesel的合作也越来越让我着迷。两个人共同工作二十多年，却很难把所有想法精确分配给某一个人。Hubel后来回忆，很多念头是在讨论里同时形成的，有时一个人说过，另一个人过几天又重新提出来，谁最先想到反而不再重要。这样的合作和“贡献百分比”之间存在一种天然张力。现代科研需要明确署名和责任，这是必要的；可真正好的合作又常常会把思想揉到难以拆分。

我问他们有没有争过谁的想法。Wiesel笑了，说当然会争，但更常见的争论是某个细胞到底算哪一类、某个模型是不是太漂亮、某个结果值不值得再多做一只动物。Hubel补了一句：“如果我们花时间争谁先想到，就没时间知道它是不是对的。”

二十多年里，坏掉的仪器和失败的记录在两人之间来回。谁先发现问题，并不总是记得清；下一次实验要改哪里，他们却都知道。看着他们交换那张记录纸，我才觉得“合作”这个词有了分量。



史料卡｜第八章：从1959年感受野到关键期与1981年诺奖。
依据Hubel–Wiesel系列经典论文与诺奖资料重绘。

1981年12月，斯德哥尔摩。

我已经不止一次来到这座城市。第一次看Golgi和Cajal共享一个奖却坚持相反解释；后来见过别的获奖者在几十年后重新回看年轻时做过的实验。可这一次对我特别奇怪，因为台上的三个名字，我已经在不同年代分别见过。

这一年的生理学或医学奖，一半授予Roger Sperry，表彰他关于大脑半球功能专门化的发现；另一半由David Hubel和Torsten Wiesel共同分享，表彰他们关于视觉系统信息处理的发现。按奖金份额算，Sperry是一半，Hubel和Wiesel各四分之一。

Sperry因为健康原因没有亲自完成自己的诺贝尔演讲，演讲由诺贝尔委员会成员代读。我坐在会场里听到他的名字时，脑海里却先出现了1943年那只永远朝错误方向扑击的青蛙。诺奖证书没有写“旋转眼球”，没有写“化学亲和”。可没有那些早期实验，我很难想象后来那个不断追问系统组织原则的Sperry。

Hubel的演讲则更像一次对二十多年实验思路的回看。他没有把视觉皮层描述成一张静态地图，而是不断讲细胞反应、感受野、柱状结构和信息逐步变换。Wiesel的部分特别强调发育和经验。三个人的工作被放在同一个奖项年份里，像是无意中组成了一句话：连接有组织原则，皮层有计算结构，而经验能够在特定阶段改变这套结构。

晚宴灯光很亮。我看着Hubel和Wiesel坐在人群里，突然想起他们最初那间没有窗的地下实验室。那时一只猫的视觉皮层对圆点几乎不理不睬，谁也不知道一块玻璃片的边缘会把问题改写。二十多年后的奖章并没有让那个瞬间更“必然”。如果当时他们只是记录一句“无反应”，换下一只动物，也许历史会晚一点。

我在笔记本上写：一次没有反应的实验，可能是装置出了问题，也可能是刺激并没有碰到细胞真正关心的东西。两种解释必须用下一次实验分开。

写完以后，我停了一会儿，又在旁边补了一句：知道某个脑区亮起来，只是where；知道某类细胞对什么特征响应，才开始接近what；真正的how，还要继续往下走。

我想起离开实验室前，导师留下的那三个字。“然后呢？”当时我觉得那是对结果的不满意。现在我第一次听懂了一点。他不是让我把图做得更多。他是在问：这张图里的大脑，到底在计算什么？

史实与创作说明

1958年David Hubel与Torsten Wiesel在Johns Hopkins开始长期合作，1959年发表猫纹状皮层单神经元感受野经典论文。早期实验中，普通光点常不能有效驱动某些皮层神经元；移动刺激玻片时形成的边缘意外引起强烈放电，促使他们系统发现视觉皮层神经元对线条方向、位置和运动等特征具有选择性，并进一步描述方向柱、眼优势柱及视觉发育关键期。1981年二人与Roger Sperry共同分享诺贝尔生理学或医学奖，Hubel和Wiesel的获奖理由为视觉系统信息处理。

本章的学习线索是“从无反应中重新定义变量”。数据不符合预期时，首先要排除技术错误；若技术可靠，则应考虑系统真正编码的变量可能不同于实验者最初设定的变量。科学发现不仅来自得到强信号，也来自理解为什么在你以为应该有信号的地方没有信号。

本章参考文献

[8.1] Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields of single neurones in the cat’s striate cortex. J Physiol. 1959;148(3):574–591. DOI: 10.1113/jphysiol.1959.sp006308.

[8.2] Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat’s visual cortex. J Physiol. 1962;160(1):106–154. DOI: 10.1113/jphysiol.1962.sp006837.

[8.3] Wiesel TN, Hubel DH. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. J Neurophysiol. 1963;26:1003–1017. DOI: 10.1152/jn.1963.26.6.1003.

[8.4] Hubel DH. Evolution of Ideas on the Primary Visual Cortex, 1955–1978. Nobel Lecture, 8 December 1981.

[8.5] Wiesel TN. The Postnatal Development of the Visual Cortex and the Influence of Environment. Nobel Lecture, 8 December 1981.

[8.6] Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1981: Roger W. Sperry; David H. Hubel; Torsten N. Wiesel.

第三部

世界怎样抵达我

第九章　电话那头的人

贝凯西：声音进入耳朵以后

一枚硬币掉在宴会厅外面的地板上，先是脆响，接着一连串越来越轻的滚动声。我没有低头，却知道它大概停在左边那只黑皮鞋附近。前面的人正排队取外套，后面有人笑得很大声。刚才我还在想视觉皮层怎样从光里找出一条斜线，现在却被一枚硬币提醒：世界并不只从眼睛进来。

取外套的时候，我听见有人叫了一个很像我名字的音节。我回头，身后的女人正在找她的丈夫。她朝我抱歉地笑了笑，走过去挽住另一个人的胳膊。我把外套搭在手上，摸到了笔记本。那里面已经有许多人的名字，却没有一个人能替我告诉家里，我现在在哪里。

我想起离开实验室那晚，手机亮过两次。我回过一句忙完打给你，后来还没有打。以前我也常常这样拖着。并不是有什么大事，多半是正在跑程序，或者不愿意把“最近怎么样”再回答一遍。我会发一条消息，说忙完了打回去。有时忙完了，也没有打。现在我忽然很想听她问这句话。只要能听见，我甚至愿意把分析失败的细节从头讲完。

走廊尽头有电话。我知道拨号大概没有用，还是拿起了听筒。里面先是一阵细细的沙响，随后传来一个男人的声音。他没有问我找谁，而是说：“别捏住那里，你把接点弄松了。”我低头，看见掌中的听筒已经被拆开。一截线垂在桌沿，铜丝末端亮得像新露出的伤口。

窗外没有雪。一个穿着旧外套的男人正把螺丝分放进几个小碟子。他抬头看我，指了指空着的那一个。我把刚从手里掉下来的螺丝放进去。这才看见桌上写着日期的记录纸：布达佩斯，1928年。

那个人是格奥尔格·冯·贝凯西。他当时在匈牙利邮政系统的实验研究部门工作，还不是以耳蜗研究闻名的诺贝尔奖获得者。电话线路、接收器和声音传输中的问题，都是他每天会碰到的事。几十年后回头看，这段经历容易被写成一个科学家走向命运的起点；在我面前，它首先是一只还没有修好的听筒。[9.1,9.4,9.15]

他把膜片装回去，让我说一句话。我说：“喂。”他听了听，叫我再说一次。我便又说了一次。第三遍以后，我觉得自己像在证明还活着。他却只在纸上记了几个数，又把听筒拆开。声音在我的生活里总属于某个人，在他手里，它暂时属于振动、阻尼和接触不良。

“你们研究电话，为什么会研究耳朵？”我问。

他把最后一枚螺丝放稳，才说：“电话总得送到耳朵这里。”

我等着更大的解释，他没有继续。隔壁传来锉刀磨金属的声音。一个被大家叫作马顿的修理工进来，问这只听筒下午能不能交还。贝凯西说还不行。马顿望了望桌上的零件，说用户未必愿意等到我们把耳朵也弄明白。贝凯西没有笑，只把拆下来的旧膜片递给他，请他别扔。

午饭时，马顿把一小包面包摊在工作台最干净的一角。他说妻子不喜欢他把实验室里的螺丝带回家，洗衣服时总要从口袋里捡出来。我摸了摸自己的口袋，里面除了笔记本，竟也有一枚螺丝。我不知道它什么时候进去的，便悄悄放在了桌上。马顿看见了，往自己那边拨了一下，像是很熟悉这种事情。

耳朵不是一只缩小的电话接收器。外面的声音使鼓膜振动，中耳的小骨头把机械运动送向内耳，镫骨作用于卵圆窗；再往里，振动面对的是装着液体、盘旋起来的耳蜗。听起来没有哪一步神秘，可这串说明没有告诉我们，同样进入耳朵的声音，为什么有的低沉，有的尖细。

贝凯西让我看一个耳蜗标本。它比我在课件上见过的模型小得多。模型总把事情做得很大，螺旋展开，颜色鲜明，每一部分都把自己的名字写在旁边。真正的组织没有这些好意。细小的结构藏在骨头里，附近多碰一下，就可能改变原来需要观察的东西。

我想到琴弦。不同长度的弦响应不同音调，耳朵里是否也有许多这样的小弦？这是一个诱人的想法。它能把熟悉的乐器搬进不熟悉的身体，而且听上去像是已经解释完了。贝凯西没有立刻反驳。他把一张纸推给我，问，如果真是这样，给它一个频率固定的声音，我打算看见什么。

我在纸上画了一排短线，其中一根画得特别黑。他看了看，又在旁边留出一块空白。“那就看它是不是这样动。”他说。我们随后做的许多事情，都只是为了给这片空白补上一个不由人决定的形状。

最难的不是把声音送进去，而是在尽可能少破坏机械条件的情况下，看见里面怎样运动。骨壁挡着视线，组织会变化，微小的气泡也可能使事情走样。贝凯西用过细小的标记颗粒和频闪照明，让原本快得无法追踪的位移成为可见的过程。我这才明白，显微镜再清楚也未必有用；如果观察者面对的是运动，还得有办法处理时间。[9.2,9.3]

第一次轮到我帮忙时，我只负责把记录纸排好。后来我多做了一件事。我觉得窗口不够清楚，挪了一下位置，又碰了碰附近的组织。动作很轻，当时也没有什么东西明显断裂。下一次观察时，图像反而更容易辨认。我很高兴，画出一条整齐的曲线，递过去时还解释说，这次终于没有那么乱了。

贝凯西没有看曲线，先看标本。他问我动过哪里。我把刚才的动作比给他看。他沉默了一会儿，把那张漂亮的记录纸从正式记录旁边拿开，另放在桌角。我有点不服气，指着曲线说，变化比上一张清楚。他说：“我看见了。我们还不知道清楚的是耳朵，还是你的手。”

这句话并不重，反而使我更难受。我宁愿他发火，那样还可以把一部分不愉快归到他的脾气上。我坐回椅子上，把自己碰过的位置补画出来。原先我只记录“看到了什么”，现在不得不补上“为了看见，我对它做了什么”。

傍晚马顿来收工具，看见我还盯着那张纸，问是不是数字算不对。我说，数字可能没错，标本错了。他不知道这有什么好发愁的，便说那就写上标本错了。我告诉他，原先的结果比现在好看。他把工具箱合上，说坏掉的电话有时也比好电话声音大。

那张纸没有被扔掉。贝凯西让我在上面注明改动，夹到另外一组记录里。失败并不是从此不许再看，而是不该再装成没有发生。我很久以后整理自己的笔记，仍能认出那一页。上面最醒目的不是曲线，是我后来添上的一个很小的箭头，指向被碰过的位置。

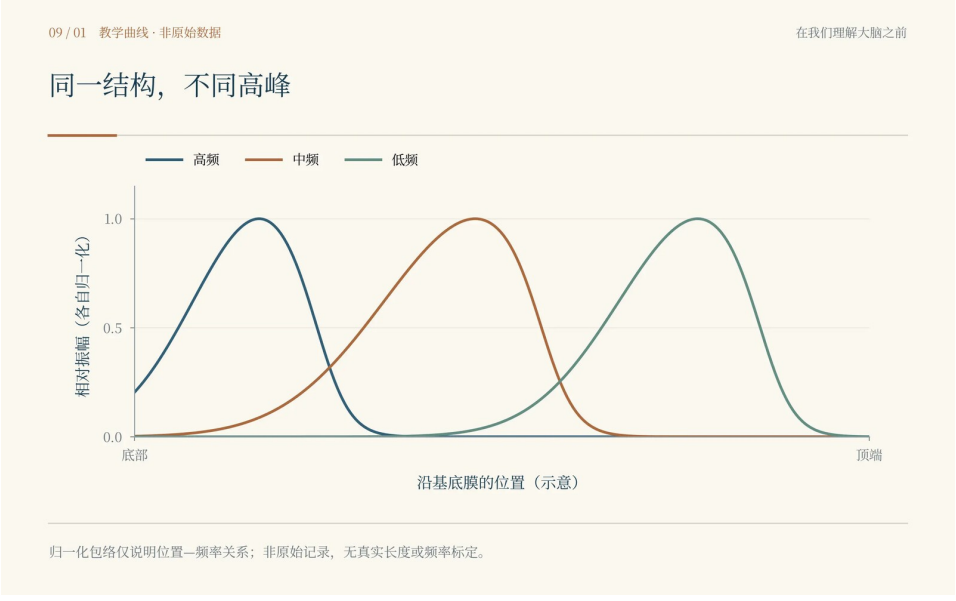


图9-1　同一结构，不同高峰。
三条归一化包络仅用于说明基底膜上的位置—频率关系：高频刺激的峰值较靠近底部，低频较靠近顶端。图中曲线由数学函数构造，不是贝凯西原始记录，也未按真实耳蜗长度或频率标定。参见[9.1–9.3]。

在一次条件较好的观察里，我终于看见振动不只是停在某一个点。它沿着基底膜传播，振幅逐渐变化，在一定位置附近达到高峰，又很快衰减。提高声音的频率，高峰更靠近耳蜗底部；降低频率，它向更远的顶端移动。并不是每一根想象中的小琴弦各自等候自己的音调，而是一道运动在结构中行进，结构又限制它在哪里变得突出。[9.1,9.2,9.3]

贝凯西换了一个音调。我沿着标记寻找刚才的高峰，却在原来的地方找不到它。我一开始以为光偏了，调过以后才发现，真正该改的是我的预期。高峰没有义务留在我已经记熟的位置。这种错很轻，不至于毁掉标本，却让我看见“熟悉”有时会怎样妨碍观察。

我问，那是不是只要知道最强振动在哪里，就知道人听见了什么。他把音调又换了一次，问我刚才的记录有没有写完。我说写完了。他接过纸，指着一栏没有填写的条件。我低头补上。等我写好，他才回答：“先把这个知道。”

我原先不太喜欢这样的回答。它像一扇只开了一条缝的门，总不让人痛快走进去。但在他的工作台旁待久了，我开始明白，那不是拒绝大问题。他很清楚自己测到了哪一段，也知道从这一段走到全部听觉，中间还隔着许多不曾测量的东西。问题很大，并不会使证据自动变大。

频闪灯使观察带上一种不真实的感觉。照明与振动的节奏配合以后，飞快的运动仿佛慢下来，甚至停住。改变一点相位，标记又出现在新的位置。我盯着它看，想起小时候坐车经过栅栏，轮子有时看起来在倒转。视觉给人的确定感很强，强到我们容易忘记，所见还取决于怎样照明、怎样取样。[9.2,9.3]

“它不动了？”我说。

“灯在等它。”贝凯西答道。

我把这句话记下，又自己补了一行解释：我们只是每次在相似的时刻看它。后来我做时间序列分析，常把采样间隔当成表格里一项普通参数。到了这里，间隔忽然有了形状。看得太少，看得恰好，都可能把一个活跃的过程变成看似安静的图。

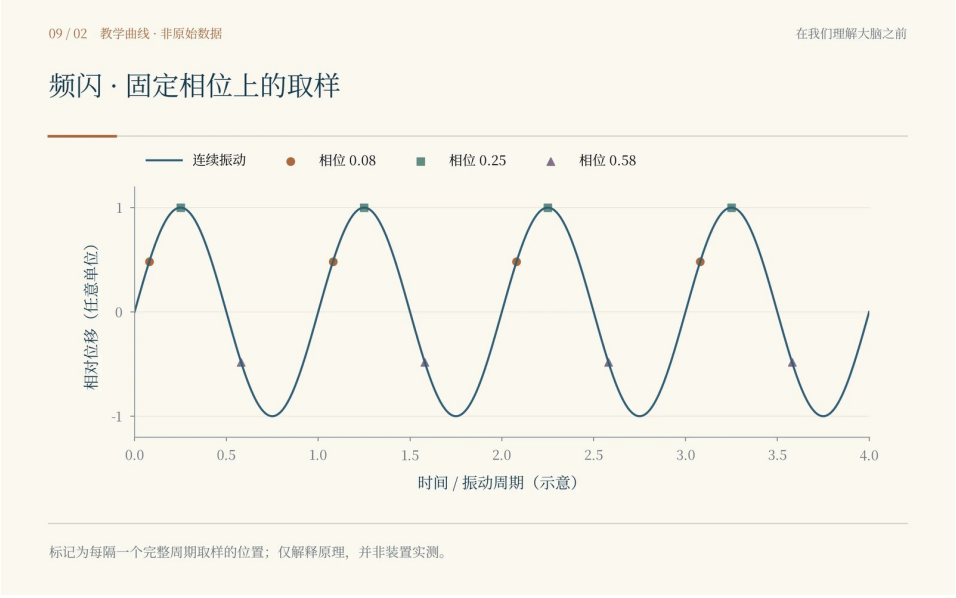


图9-2　频闪如何使运动显现。
连续曲线表示理想化振动；标记表示每隔一个完整周期、在同一相位取样的位置。三组不同取样相位可能分别呈现不同的“静止位置”。示例只解释取样原理，不是频闪装置实测数据。参见[9.2–9.3]。

有时我们不看真正的耳蜗，而看放大的机械装置。它们不像人体，长得笨重，线、膜和固定架都露在外面。我第一次见到这种东西，仍带着做生物研究的戒心：一个模型和耳朵差得那么远，能告诉我们什么？贝凯西关心的却是，这样的装置能不能把某一种机制单独拿出来。他甚至把触觉用于辨认模型中的振动分布，让眼睛之外的感觉也成为观察工具。[9.3,9.15]

我把手臂靠近相应的接触位置，感觉到振动沿着不同地方传来。那并不是听觉，我也没有因此知道音乐是什么。但一个原先藏在骨头深处的机械问题，忽然可以借另一种感觉被察觉。模型没有复制整只耳朵，却使我能比较：改变一处条件，哪里随之改变。

马顿在旁边看了一会儿，问这个东西最后能不能放回电话里。贝凯西说不需要。马顿点头，把架子松动的地方拧紧。他不太关心装置叫什么，关心的是放手以后会不会晃。在那些日子里，我越来越不敢把“技术问题”说得像一件次要的事。理论可以写得很高，最后仍要落在一只不晃的架子上。

再见到贝凯西时，他已经老了。1961年，斯德哥尔摩。人们向他祝贺，我站得稍远，看见他把别人递来的纸接过去，仔细看清姓名以后才回应。那双曾在显微镜旁调整标记的手，现在要处理签名和正式场合中的礼节。

这一年的生理学或医学奖由他独自获得，表彰的是耳蜗内刺激传递的物理机制。颁奖说明没有说他解释了全部听觉，更没有说他找到了声音之所以成为某个人声音的全部原因。我以前读获奖理由，常嫌它太短；这一次，却觉得其中的限定很重要。[9.5]

十二月十一日的诺贝尔演讲，把观察的乐趣和内耳的力学放在同一个题目里。我想起自己毁坏的那份标本，觉得“乐趣”两个字并不总是轻松。有时候它要经过几个下午的沉默，经过别人已经回家而你还不愿承认当天没有结果，才慢慢显露出来。[9.3]

散场以后，我向他提起当年那张曲线。他没有立刻想起来。我说，就是我碰过组织，图像反而变得很好看的那一次。他看了我一会儿，或许记起来了，也或许只是明白我在说哪一类事。他问：“你后来写上了吗？”我说写上了。他点点头，没有再问曲线好不好看。

我带着一点失望离开。他没有谈荣誉，只问我有没有把当年的改动记上。到了门口，我把那页纸又翻出来看了一遍。

晚餐时，几个人隔着桌子同时说话。我能分辨面前的人，也能听见后面杯子轻碰的声音。贝凯西解释的机械过程正在每个人的耳中发生，但耳朵收到声音，并不意味着注意会平均分给它们。后来读到关于双耳听取和语音辨认的研究，我才更清楚地意识到，穿过耳蜗还只是开始。我们不仅接收振动，还得从混杂中选择。[9.14]

我又想起衣帽间那个像自己名字的音节。一个错误的辨认，竟能让我在那样多声音里转过头。如果把所有事情都交给耳蜗上的振动高峰，我就没有办法解释，为什么偏偏是那个声音使我放下了手里的外套。

奖章之后，故事没有合上。许多年以后，我在另一间实验室看见有人把很小的声音送入耳道，再等待耳朵向外返回的信号。最初我以为那不过是装置的回声。听觉不就是把外面的声音收进去吗？为什么现在还要认真寻找由耳朵向外传出的声音？

1978年，大卫·肯普报告了从人的听觉系统测到的诱发声发射。这个结果要求实验者十分小心：来自耳内的生理性响应，必须与声学装置、耳道反射以及其他伪迹区分开。一个微弱信号只有在这些可能性被逐步检查以后，才有资格迫使人重新考虑耳蜗做了什么。[9.9]

我想起贝凯西的死后标本。它们提供了极其重要的机械观察，却不能保留活体中的所有过程。后来在活体耳蜗中完成的测量，发现了更精细、依赖生理状态的响应。原先看上去较宽的振动分布，不能被不加区别地当作活着的耳朵在全部条件下的表现。[9.7,9.8]

“所以以前错了？”我差点又问出这句省事的话。它会把许多年的工作简单分成旧的错误和新的正确，仿佛后面的人只需要把前面的人擦掉。但眼前的研究并没有取消行波，也没有让那些标本白白存在。它只是指出，测量过的系统和想解释的系统之间，还少了一部分会消耗能量、依赖细胞状态的活动。

早在1948年，托马斯·戈尔德已经从理论上讨论过耳蜗中主动过程的可能性。理论在纸上等待，证据在不同实验室以不同形式出现，并不是每个人都按同一份日程工作。我第一次觉得，科学史中的“后来证明”几个字太轻了。它往往把几十年压成一个逗号，也把没有等到认同的人压在了逗号下面。[9.6]

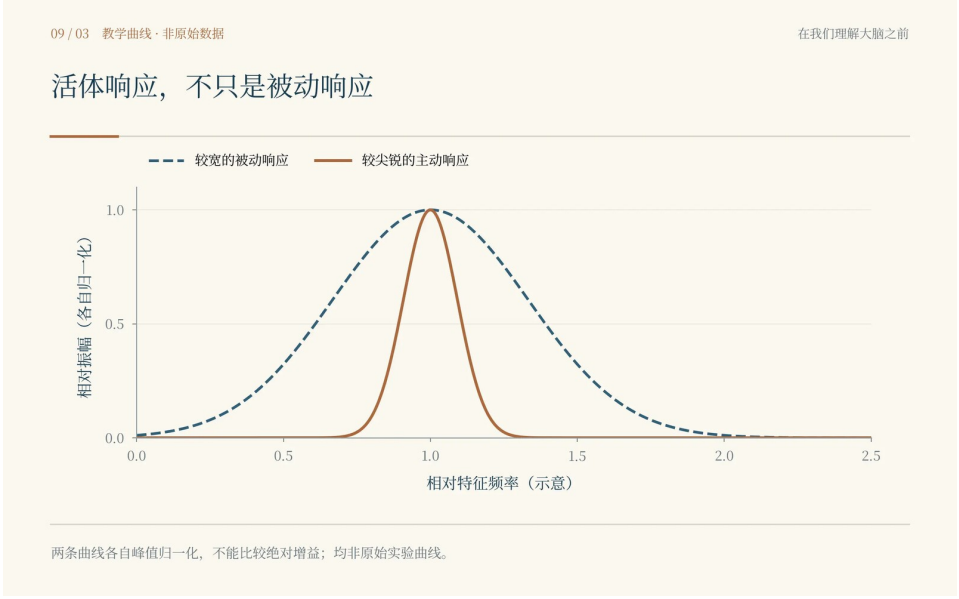


图9-3　被动响应不是活体响应的全部。
两条教学性曲线分别示意较宽的被动响应和更尖锐的主动响应；各自峰值已归一化，不能用来比较绝对增益。主动过程的发现补充、而非取消了行波机制。非原始实验曲线。参见[9.6–9.11]。

1985年的研究把外毛细胞的快速机械响应清楚展示出来；再后来，研究者找到了与这种电驱动运动密切相关的蛋白prestin。耳蜗不再只是接收和耗散机械能的被动结构，其中某些细胞还能参与机械反馈，影响灵敏度和频率选择。[9.10,9.11]

我看着这些结果，没有急着想象耳朵里长着一台小型音响。比喻总能使人迅速明白一点，也迅速误会一点。这里说的放大不是把所有声音一律拧大，它与频率、输入强度和细胞状态有关。那是一套活着的机械过程，不是有人躲在耳后转动音量旋钮。

可机械运动怎样进入神经系统，仍需跨过另一道门。毛细胞的机械刺激能够改变膜上的电导，这才把位移与电信号连接起来。听到这里，我终于重新认出前几次旅行的线索：膜并不是细胞的一层包装，它既把内外隔开，又在某些条件下允许信号通过。Hodgkin和Huxley当年追问的离子，现在在另一种感觉的入口处出现了。[9.12]

这些线索使我高兴，也使我警惕。我很想说，原来一切终于连上了。但“连上”不等于解释完了。外毛细胞的机械作用、内毛细胞的信号输出、中枢通路里的比较和选择，不能因为都参与听觉，就被写成彼此可以替代的同一步。

有一天，我对着两组神经放电记录犯了一个熟悉的错误。我先数脉冲，一组十个，另一组也是十个，就在笔记旁边写了“相同”。写完以后才看见，那十个脉冲出现的时间并不一样。一组对着刺激周期较有规律地排列，另一组分散得多。

在一定频率范围内，听觉神经的活动可以与声音周期保持相位关系。位置有用，时间也有用；而这种时间关系有其生理限制，并不能被推广成神经元对任意高频振动都一拍不落地跟随。我把“相同”划掉，改成“计数相同”。只多了两个字，原来许多没有交代的事便露了出来。[9.13]

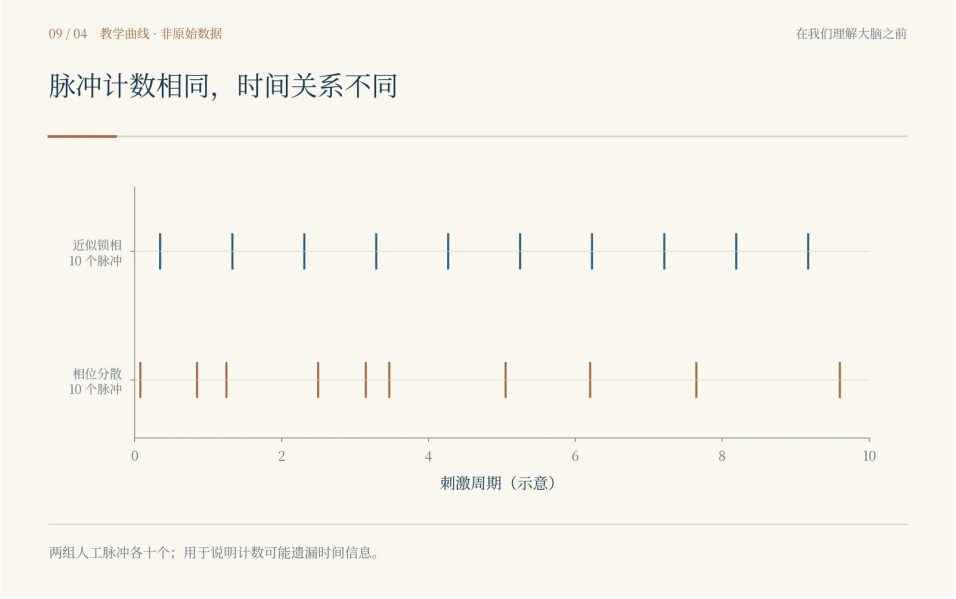


图9-4　计数相同，时间关系不同。
两组人工构造的脉冲各十个：上组出现在相近刺激相位，下组较分散。它们说明平均计数可能遗漏时间信息，不代表两只真实神经元的记录；锁相能力有频率范围等限制。参见[9.13]。

我想起实验室里那些被我平均过的数据。平均不是错，必要时还很有用。问题是，我有时在决定保留什么以前，没有认真想过一个系统可能把信息放在哪里。空间图做得很漂亮，并不保证时间没有被我轻易抹掉；保留了时间，也不保证我就知道其中哪一种关系有意义。

离开时，我又经过一间有电话的屋子。这回听筒没有拆开。我把它拿起来，听见很轻的底噪。人可以测出这点噪声的频谱，找出线路里的某种缺陷，也可以追踪振动怎样抵达耳蜗，最后变成一串脉冲。这些事都是真的。可我握着听筒等了一会儿，仍然不是在等一个频谱。

我想起母亲说话前常有一个很短的停顿。她不知道我这边是不是已经开始听，就先叫一下我的名字。过去我嫌这个停顿慢，嫌她总要确认同一件事。如今没有人叫我，我才发现，那点多出来的时间是她给我的。

电话没有接通。我放回听筒，手掌压在冰凉的桌面上。窗外有人推着车经过，轮轴一边转一边响。我没有替每一种声音寻找意义，只站着听了一会儿。贝凯西让我知道了声音怎样在耳朵里行走，却没有替我解释思念。我不再觉得这是他的研究留下的缺陷。

下楼时，一股气味先于人声迎面过来。有人在热面包，烤焦的边沿带着一点苦味。那气味让我想起一间并不在这条街上的厨房。声音还需要等一个电话，气味却已经越过年代，在我毫无准备的时候，把另一个地方带到了面前。

史实与创作说明

史实边界。贝凯西在邮政研究环境中的工作、基底膜行波观察及1961年获奖有相应史料。1928年代表其早期发表节点，不意味着正文所有观察都完成于那一年；正文把跨年积累集中成若干可阅读的场景。银标记、频闪观察与机械模型依据其著作和演讲；具体实验顺序及对话不作为历史记录。

虚构范围。马顿为虚构的合成人物，不对应一位被确认的历史助手；听筒维修、面包、标本受扰、未接电话、与母亲有关的记忆及主角的穿越均为原创情节。贝凯西的手势、语气和对话为人物塑造，不是有来源的逐字引语。

解释的边界。行波和位置编码并不穷尽音高、声音识别或注意。正文把死后标本与活体分开，把理论上的主动过程、活体测量、耳声发射、外毛细胞机械响应及prestin按历史层次排列，不将后来的发现倒写成1961年已经全部完成。毛细胞机械电转导与外毛细胞电驱动运动相关但不同。

阅读线索。优先读[9.3]理解研究者如何讨论观察，再读[9.9]、[9.10]、[9.11]追踪主动耳蜗证据；[9.13]用于理解“脉冲数相同”为什么不代表编码相同。比较时分别记下制备、刺激、读数与排除过的替代解释，比仅比较结论更有用。

文献说明。[9.1]保留原始德文报告书目，所附链接是可追溯该书目的传记档案入口；[9.2]链接为书目背景入口，不是全书下载。在线档案统一按2026年10月9日核对；未将无法取得的历史原件称作已逐页核读。

本章参考文献

[9.1] von Békésy G. Zur Theorie des Hörens; die Schwingungsform der Basilarmembran. Physikalische Zeitschrift. 1928;29:793–810.

[9.2] von Békésy G. Experiments in Hearing. Wever EG, ed. and trans. New York: McGraw-Hill; 1960.

[9.3] von Békésy G. Concerning the Pleasures of Observing, and the Mechanics of the Inner Ear. Nobel Lecture, 11 December 1961. 在线档案

[9.4] von Békésy G. Biographical. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1961. NobelPrize.org. 在线档案

[9.5] Nobel Foundation. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1961: Summary and award motivation. 在线档案

[9.6] Gold T. Hearing. II. The physical basis of the action of the cochlea. Proceedings of the Royal Society of London B. 1948;135:492–498. DOI: 10.1098/rspb.1948.0025

[9.7] Rhode WS. Observations of the vibration of the basilar membrane in squirrel monkeys using the Mössbauer technique. Journal of the Acoustical Society of America. 1971;49:1218–1231. DOI: 10.1121/1.1912485

[9.8] Russell IJ, Sellick PM. Intracellular studies of hair cells in the mammalian cochlea. Journal of Physiology. 1978;284:261–290. DOI: 10.1113/jphysiol.1978.sp012540

[9.9] Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. Journal of the Acoustical Society of America. 1978;64:1386–1391. DOI: 10.1121/1.382104

[9.10] Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, de Ribaupierre Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. Science. 1985;227:194–196. DOI: 10.1126/science.3966153

[9.11] Zheng J, Shen W, He DZ, Long KB, Madison LD, Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. Nature. 2000;405:149–155. DOI: 10.1038/35012009

[9.12] Hudspeth AJ, Corey DP. Sensitivity, polarity, and conductance change in the response of vertebrate hair cells to controlled mechanical stimuli. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1977;74:2407–2411. DOI: 10.1073/pnas.74.6.2407

[9.13] Palmer AR, Russell IJ. Phase-locking in the cochlear nerve of the guinea-pig and its relation to the receptor potential of inner hair-cells. Hearing Research. 1986;24:1–15. DOI: 10.1016/0378-5955(86)90002-X

[9.14] Cherry EC. Some experiments on the recognition of speech, with one and with two ears. Journal of the Acoustical Society of America. 1953;25:975–979. DOI: 10.1121/1.1907229

[9.15] von Békésy G. Some biophysical experiments from fifty years ago. Annual Review of Physiology. 1974;36:1–18. DOI: 10.1146/annurev.ph.36.030174.000245

第十章　没有名字的气味

巴克与阿克塞尔：鼻子怎样分辨世界

咖啡已经热过两遍，壶底只剩一圈发苦的深色液体。我推门进去时，一个女人正在洗杯子。她把杯子倒过来，等最后几滴水落进池里，问我是不是打算把那壶东西再煮一次。我说不敢。她笑了，把壶移开，指给我看门口的名字：Linda Buck。走廊里贴着1988年的研讨会通知，纸边卷了起来。

她把旧咖啡倒掉，带我走进隔壁房间。水池里的杯子还在滴水，外面的走廊已经有人匆匆经过。这里是纽约，哥伦比亚大学。

在课件里，琳达·巴克通常和理查德·阿克塞尔并列。两个名字下面放一张鼻腔示意图，再写“嗅觉受体”。这一刻，她并没有带着那张图走路。她一只手拿着洗净的杯子，另一只手翻找夹在本子里的纸。找到以后，她把杯子放在一旁，先看纸。杯子一直空着，直到我午饭以后再经过那个位置。

她已经在阿克塞尔的实验室工作了一段时间，而寻找气味识别机制，是她认真选定的新方向。后来她在自述中回忆，正是那种大量不同气味如何被识别的问题，使她不断回头思考。说“她对气味感兴趣”很容易，真要把兴趣变成研究，桌子上却还缺少一样重要的东西：一个足以开始寻找的具体对象。[10.13]

阿克塞尔到来的时候，手里拿着几页纸。他边走边读，走到门口才抬头。他的说话方式比我刚见过的贝凯西宽一些，常把一个细节牵到更大的问题上。巴克不急着跟过去。她先把刚才没有说清的一项条件补完，再回答他。这使他们的谈话不像一个人提问、另一个人领命，更像两个人不断调整同一张还看不见的地图。

我坐在边上听，慢慢发现他们并没有现成的“嗅觉受体基因列表”。这件事使我有些恍惚。在我的时代，输入一个缩写，数据库会返回序列、家族、表达和许多参考文献。我以为那是知识，到了这里才意识到，很多时候我手里拿着的是别人已经找到知识以后留下的地址。

“你会从哪儿开始？”巴克忽然问我。

我差点回答，先把所有受体基因提出来。话到嘴边才停住。她要找的，恰好就是这份名单。我低头看见纸上几个问号，感到一种没有设备故障可以推卸的窘迫。电脑即使就在手边，也不能从一个还没有建立的注释库里替我调出答案。

鼻腔上部的嗅上皮并不大，却直接面对十分复杂的化学世界。面包、溶剂、花、汗、雨后泥土，其中许多日常气味本身就是混合物。分子抵达感受细胞，某些过程使这些细胞活动起来，再把消息送进脑内。说到这里，好像只剩下找到那个“开关”，实际上连开关有多少种、长得是否相似，当时都需要提出假设。

已有研究给过一些方向：嗅觉细胞的纤毛存在受环核苷酸调节的电导，嗅觉信号过程还与特定的G蛋白有关。这些线索没有直接把受体交出来，却使寻找具有相应结构特征的蛋白家族成为有根据的选择，而不只是从所有基因里随便挑。[10.2,10.3]

巴克把几条设想摆在桌上。假如大量气味需要由多种受体识别，那么候选者可能来自一个很大的家族；假如它们具有某些共同的传递方式，序列中可能保留相似结构；假如它们参与鼻子里的识别，就应当能在相应组织中找到表达证据。每一条都能缩小范围，每一条也都可能把真正的答案排除在外。[10.11,10.13]

我很喜欢这样的筛选，甚至忍不住把它画成三个相交的圆。巴克看了一眼，问，为什么交集一定有东西。我说，理论上应该有。她没有接这句话，只把一张没有出现预期结果的记录放在图边。三个圆画得很匀，旁边那张纸却没有给它们留面子。

我们接着翻检不同尝试留下的材料。有些结果很干净，却不符合设想；有些看起来值得追踪，走下去才发现不是要找的东西。我习惯把这些过程叫“前期探索”，好像一旦放在正式研究前面，就可以不占篇幅。可一个研究者的大量生活，恰恰被这些没有进入摘要的尝试占据。



图10-1　从假设缩小候选范围。
示意矩阵将家族性、结构相容性、嗅上皮表达三类筛选依据并列。A—F是虚构候选，勾号不代表真实基因结果；筛选条件自身也必须接受检验，满足条件不等于已证实功能。参见[10.1–10.3、10.11、10.13]。

有一天下午，我把一页结果整理得很漂亮，沿着自己认为合理的顺序排好。巴克看了一会儿，抽出其中一张，问它为什么放在这里。我说，它和下一张大概属于同一类。她问“大概”根据什么。我把序列的一小段指给她。她把纸转过来，指向另一处我没有检查的差别。

这让我想起在贝凯西那里被挪开的曲线。我的错误换了外衣：上一次把受了扰动的标本当成原来的系统，这一次把符合局部印象的候选者当成同一家族。巴克没有给这件事加上人格判断。她让我把原先的排列保留，旁边另做一份。过了一会儿，她自己也改掉了其中一个判断。

我看见她划掉那行字的时候，心里松了一下。此前我总觉得，跟在这些人的身边，要么立刻聪明起来，要么尽量少说话。现在我第一次愿意把还没弄懂的地方摆出来。不是因为错误突然值得赞美，而是因为这里容许一条记录经过检查以后变成另一条记录，不需要谁先假装自己从没想错。

夜里，走廊已经安静，我帮着把用过的东西归回原位。有人忘了取外套，有人把午饭纸袋放到了晚饭时间。巴克终于喝上了一杯新咖啡。她看了看我，说这次只热过一遍。我笑了一下，才发现自己饿了。一个庞大的基因家族尚未出现，人的胃却已经按时提出了要求。

寻找没有靠一张特别漂亮的图立即结束。后来真正显露线索的，是一批既有相似处、又保留差别的序列。分子实验在这里有一点像辨认一群说相近方言的人：只听一个词，可能把他们当成一个人；听得多一些，才发现相似性背后还有不同的身份。

扩增结果尤其会给人这种错觉。落在相近位置的一条带，不等于只来自一种序列。把混在一起的东西进一步分开，再逐一检查，才可能发现那里面不止一个成员。我以前看实验图，总先看有没有预期的条带；现在才知道，条带的整齐有时会掩住研究真正需要的差异。巴克与阿克塞尔后来识别出一个具有共同结构特点的大型候选家族，1991年的论文报告了十八个克隆成员，并由此推断家族规模远不止这些。[10.1]

那一回，巴克没有把每一张纸都立刻推到桌子最显眼的位置。她重新对照，看相似究竟落在哪里，差异又是否只是测序或整理造成的。我等得有些急，问这是不是终于找到了。她仍低着头，说，至少现在知道应该再检查什么。

我承认，这样的回答曾使我失望。在书里，发现往往需要一个明确的时刻，像灯啪地亮起，之前和之后由此分开。可真实材料不会按照叙事习惯交到人手上。它们一张一张来到桌面，逼着人决定，是继续沿这条路走，还是承认自己只看到了一次相似。

1991年的《Cell》论文终于出现时，标题里保留着一个词：may。这个新发现的多基因家族“可能”编码气味受体。那不是作者故意使结果显得谦虚，而是命题还分着层次：序列属于一个合适的大家族，与每一个成员究竟识别何种分子，并不是同一项已经完成的证明。[10.1]

我把标题抄进笔记本，没有把那个词翻成更肯定的中文。这一次没有人叫我改。我只是想起自己写论文时，有多少次为了让摘要显得更完整，悄悄把一个“提示”移成了“揭示”。那些词在屏幕上只差一点，在证据里却可能相隔几年的工作。

阿克塞尔把一张图转到我这边，谈起更大的问题：假如可以给不同受体的细胞辨认身份，就不只知道鼻子里有什么，还能沿着它们追踪，看看相同身份的神经元把信息送去哪里。我听见“哪里”，忽然想起布罗德曼的切片，也想起斯佩里的动物。我们又回到了地图，不过这一次，地图的入口是一段序列。[10.12]

这一年以后，两人的研究生活没有继续待在同一间实验室里。巴克去了哈佛，建立自己的研究方向；阿克塞尔留在哥伦比亚。后来他们共同获得诺贝尔奖，照片把两张面孔放得很近，容易使人忘记，中间有很长时间，他们带领不同团队，从各自的位置推进同一个领域。[10.13,10.14]

我到哈佛时，先注意到的是巴克要回答的问题变多了。仪器、人员、空间、实验，还有谁需要帮助，什么该先做。以前我想象独立研究，总想象一个人终于可以只做自己喜欢的问题。现在我看见，要让一个问题继续有人做，许多并不写在论文标题里的事情也必须有人处理。

走廊里，我遇见了一位熟悉的面孔。那一瞬间，我几乎以为自己又回到那间等待神经放电的暗室。巴克在回忆中提到过休伯尔和威泽尔等同事给予的支持；在这次旅行里，他们让我第一次感到，以前遇见的人还在各自的生活里继续工作。一个人去做新问题的时候，另一群人已经在这里，知道实验为何会失败，也知道沉默并不总等于没有东西可研究。[10.13]

关于受体表达的研究逐渐表明，嗅上皮并不是把不同受体类型排列成一排整齐的专柜。在一定区域内，表达某种受体的细胞可以散在分布。后来追踪这些细胞伸出的轴突，又发现同类输入会在嗅球中汇聚到数目有限的神经小球。外周看上去分散的来源，到了下一站却出现了有组织的聚合。[10.4,10.5,10.6]

我拿起铅笔，先画了一片散乱的点，再给相同身份的点连线。线很快交叉起来。我问，这是不是气味的地图。巴克没有否认，只提醒我，在这里首先被标出的，是输入细胞的受体身份，不是我闻到的“苹果”或者“雨”。我把画边上刚写的几个日常词擦掉了。

1996年，蒙巴茨、Fan Wang、杜拉克等人与阿克塞尔合作，利用遗传标记将特定嗅觉输入的投射显示出来。对着那类图像，我终于有了从分子名单走到神经线路的实感。纸上的作者并不止两个姓氏。有人建立标记，有人处理组织，有人追踪那些细得容易丢失的路径。后来奖章只能落在少数人手里，但图像里没有哪一根线会替我们自动删去其余人的工作。[10.7]

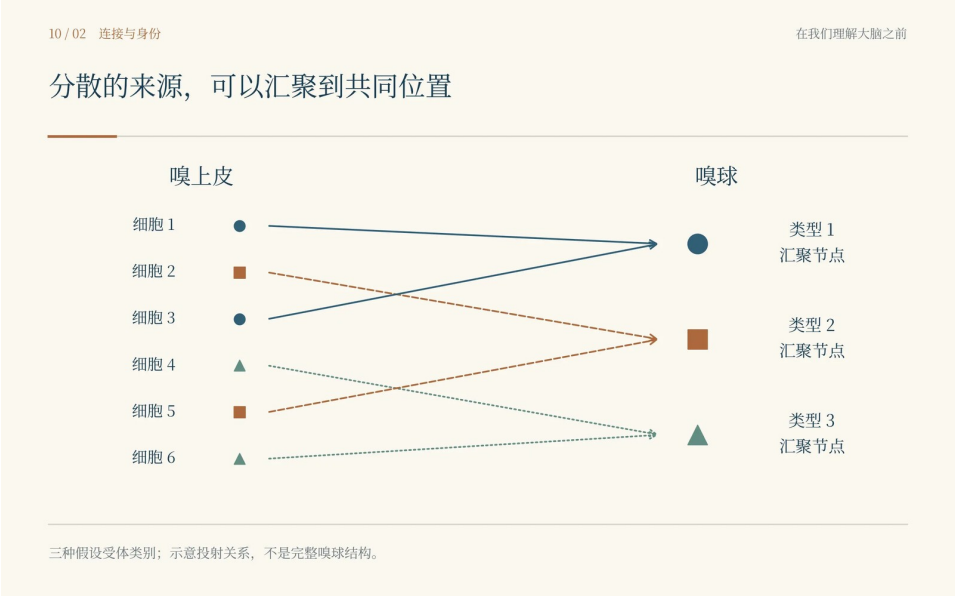


图10-2　分散来源可以有共同的汇聚位置。
不同线型表示三种假设的受体类别，同类细胞投射到对应的示意汇聚节点。图只表达输入身份与投射组织的联系，不是完整嗅球，也不表示每种气味仅对应一个神经小球。参见[10.4–10.7、10.15]。

我想起Sperry那只眼球被倒置的动物，又想起休伯尔和威泽尔关于经验的研究。生长、寻找伙伴、形成输入组织，这些问题并没有只属于某一个感觉系统。新的分子工具使其中一部分可以被重新问得更具体，却没有使旧的生理和解剖观察过时。

最容易画错的，是把每一种气味都送到一个专门的圆圈里。我差一点也这样画。它很整洁，我一眼就能懂：玫瑰去这里，咖啡去那里。可是受体不是气味的日常名字。复杂的气味混合物能影响不止一类受体，一个受体也不必只对一种分子发生反应。把生活中的一个词直接安放进一个小球，得到的是一幅好记的图，不一定是一幅可靠的图。

后来的一个下午，桌上摆着数种编号的气味刺激。我以为研究者会先问它们像什么，实际先要弄清的却是，同一个细胞对哪些刺激有反应，强弱怎样变化，再进一步确认这个细胞表达的受体身份。

1998年，Haiqing Zhao、伊维奇、尾崎等人的功能表达研究，为特定哺乳动物气味受体与刺激反应之间提供了更直接的实验联系。1999年，马尔尼克、平野、佐藤与巴克把细胞反应和受体识别结合起来，展示了气味的组合式受体编码。原先那批候选序列，并没有因为名字得到承认就可以停止验证；研究仍需要把“是哪一个”与“对什么发生反应”接到一起。[10.8,10.9]

我看着排列成行的结果，突然明白为什么很少的一组字符可以写出许多句话。可这个比喻刚出现，就被新的结果限制住了。受体的组合不像印刷字母那样只有有或没有；反应有强弱，随浓度变化，混合物中的成分还可能相互影响。纸上的比喻用到这里就不够了。我把它放在旁边，重新写下浓度和反应强弱。

“那我闻到这个，为什么会觉得熟悉？”我问。

巴克指着刺激瓶的编号，让我先说清楚“这个”究竟是什么。我说的是闻起来像旧木柜的一种气味，可实验记录要求的是成分、浓度和条件。她不是不承认我的熟悉，而是不让熟悉替代可重复的输入。同一个词可以来自不同人的不同记忆；要比较细胞，我们先得知道它们面对的是不是同一件事。

我忽然想起家里一只旧柜子。里面放过棉被，也放过樟脑丸。天气潮的时候，打开柜门会有一种略闷的气味。现在我说它像“童年”，并不是瓶子里装着一种童年分子，而是许多后来发生的事被我一起放进了这个词里。

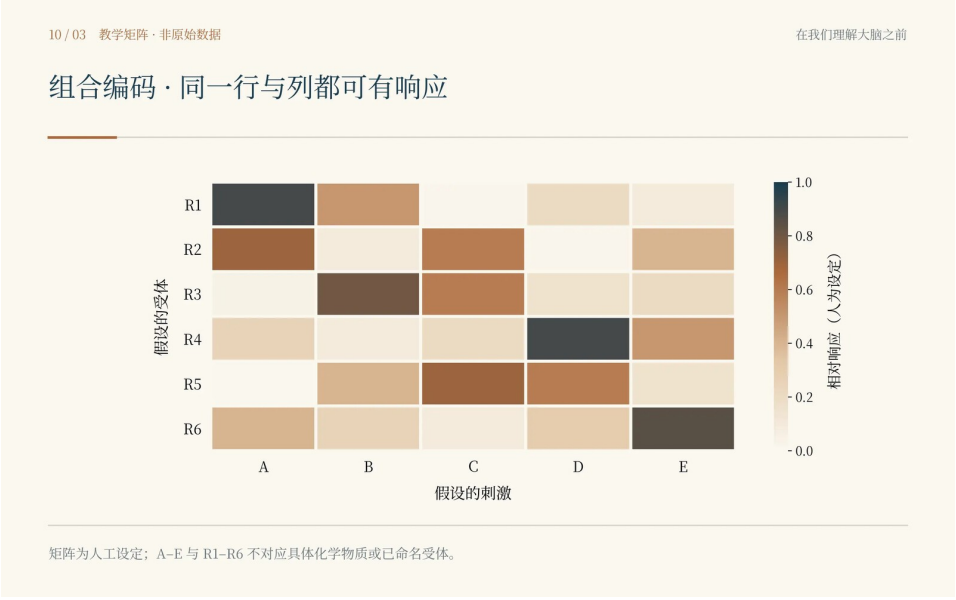


图10-3　组合，而非一对一的标签。
人工响应矩阵说明，一种刺激可影响多个受体，一种受体也可对多个刺激响应。所有数字均为教学设定，A—E不对应具体化学物质，R1—R6不对应已命名受体；不能用于推断任何实际气味的受体谱。参见[10.9]。

我们把一个刺激逐渐稀释。我最初觉得这只是让同一种气味变弱，观察结果却提醒我，不同受体的反应范围可能不同。随着浓度变化，组合中的强弱关系乃至参与范围都可能改变。鼻子并不是把一个固定图案整体调暗，再把同一张图交给大脑。[10.9]

我把自己的想法画成几条随浓度改变的曲线。巴克看过以后，让我注明“示意”。我知道她的意思：画图帮助理解，可以画得平滑；实验到底是不是这样，仍然要有单独的数据。图里没有噪声，不代表生物也答应没有噪声。于是我在图下加了一行，说明这不是任何一组细胞的测量结果。

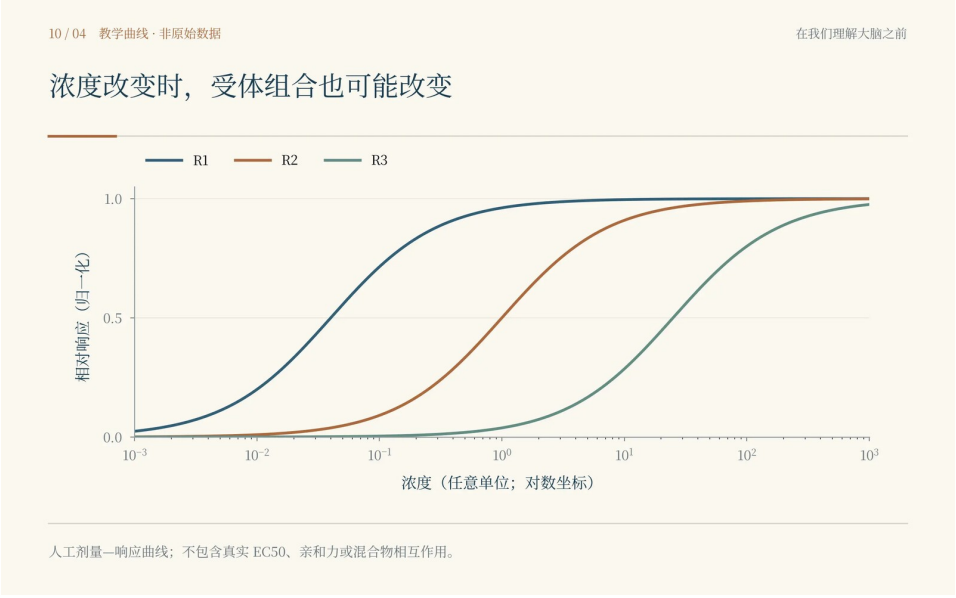


图10-4　浓度变化可能改写组合。
三条人工构造的剂量—响应曲线具有不同敏感范围，因此同一种输入增强时，各受体的相对参与会改变。图不包含真实EC50、亲和力或混合物相互作用，仅演示一个概念。参见[10.9]。

关于人和动物的数量，也需要同样的克制。1991年论文面对的材料和估计，不能被随手搬成人类鼻子里精确不变的数字。后来对人类受体家族的分析揭示了功能性成员与假基因并存的情形；物种、统计口径和是否有功能证据，都改变一句“有多少种受体”究竟指什么。[10.10]

我曾在笔记里写过“人有上千种嗅觉受体”，如今只好回去改。修改的地方很多，纸边渐渐有点毛。过去我觉得书写完以后才需要统一校对，现在发现，理解每向前走一点，前面那句太省事的话就会回来找我。

甚至那幅空间地图也没有就此变成永远不动的答案。早期所谓区域组织，后来得到更细致的描述，表达范围可以连续、相互重叠。2005年的相关研究让我更清楚地看到，示意图中的几块整齐颜色只是对某个阶段知识的压缩，不该被认作组织自己画出的边界。[10.15]

这件事和我的脑影像研究很近。我过去常从模板中提取一块区域，便自然地以为它有一圈清楚的边缘。模板当然有用，没有共同坐标，很难比较。但工具的边界和生物学的边界不是必然重合。我没有因此把地图扔掉，只在使用它的时候，多问一句：这条线根据什么画出来，换一种问题，它还合适吗？

2004年十二月，我又到了斯德哥尔摩。这一次我已经学会不把所有场面都想象成胜利的同一个晚上。演讲、颁奖和交谈各有时间，人也要赶路、等候和回答重复的问题。十二月八日，巴克与阿克塞尔分别回顾了研究；十日的颁奖则把这一年的奖项交到他们手中。两人各获一半，表彰气味受体和嗅觉系统组织方面的发现。[10.11,10.12,10.14]

我在会场里听见1991年的工作时，先想起来的不是那十八个克隆，而是没有喝完的咖啡，以及我把候选序列过早排成一类的下午。这些小事没有进入奖项说明，并不因此显得无关紧要。它们没有单独制造发现，却构成了研究者与问题相处的日子。

巴克站在人前时，我想起她后来建立自己的实验室。把她写成“在阿克塞尔帮助下找到受体”的人，故事会简单许多，也会丢掉她的选择、坚持和独立推进的工作。把阿克塞尔写成一个只提供房间与经费的人，同样不准确。他们共同完成关键的起点，又在各自团队中扩展问题。一个奖项容得下两个人的名字，不表示两个人的一生必须被压成同一种角色。

阿克塞尔谈到分子识别怎样接向神经系统的组织。我翻到自己的图，看见那些已被擦去、仍留着灰痕的“咖啡”“苹果”。灰痕下面是输入的身份，上面却曾经被我直接写上经验。我忽然庆幸没有用力把它们擦干净，纸把我走得太快的地方保留下来了。

散场后，有人从旁边走过，身上带着很淡的洗涤剂气味。我一瞬间想起母亲晒好的床单。那个人当然不是母亲，气味也未必相同到可以在实验室里重现。我却已经想起了一整件事：阳台上有风，床单的边角碰着我的脸，我嫌它挡路，从下面钻过去。

我没有再问哪一个受体装着那条床单。我们已经知道得多了：某些分子怎样被识别，同类输入怎样汇聚，不同反应怎样组成可区分的模式。但模式怎样与一段生活关联，怎样因经历而带上亲近或厌恶，仍然需要往更深处走。把下一道问题留着，并不会减少已经完成的工作。

晚饭上来时，我正想着这些，随手夹了一口菜。辣味很快使我停住。我端起水杯，才发现那道菜并不烫。口腔却仿佛坚持另一种说法。我吸着气坐了一会儿，周围的人没有因此停止谈话，一位服务员替我添了水。

我摸了摸杯沿。温度很普通，压力却清楚，杯子正稳稳地待在手指之间。我刚从鼻子里追出一条通向大脑的路，身体已经在别处发来消息。它们没有问我准备好了没有。香味使我想起家，辣使我无法继续吃，杯沿让我知道手还抓得住东西。这些感觉挨得很近，却未必从同一扇门进去。

我把筷子放下，在笔记末页画了一个小小的问号。一个不热的东西，为什么会使身体报出灼热？在我找到答案以前，舌头已经又替我确认了一遍。

史实与创作说明

史实边界。1988年是巴克在自述中明确提及转向气味识别研究的时期；1991年论文发现一个大型候选受体家族，而功能联系、输入投射和组合编码依靠后续工作继续建立。十八个克隆成员是该论文的报告规模，不是人的功能性受体总数。

人物与合作。巴克于1991年开始在哈佛独立工作，阿克塞尔团队也继续推进。两人2004年共同获奖，不应写成巴克始终只是助手，也不应忽略阿克塞尔与其他合作者的实质贡献。休伯尔、威泽尔等同事支持巴克的背景据其自述；主角在走廊相逢的场面、咖啡及具体争论为虚构。

解释的边界。受体身份图不等于日常气味名称图；“一类受体——一个神经小球”只是危险的过度简化。早期区域划分与后来的连续、重叠表达描述并存，应按研究年代理解。受体组合有助于区分输入，并未独自解释气味引起的记忆和情感。

阅读线索。将[10.1]标题里的“may”与[10.8]、[10.9]的功能证据对读；把[10.4–10.7]与[10.15]对读，观察空间图谱怎样被逐步细化。记录“候选识别、功能证明、线路追踪、经验形成”四种不同问题，避免一幅图包办所有解释。

图示边界。四幅新增图均为原创教学示意，不是实验室原片，不含真实气味配方、受体测量值或嗅球解剖比例。图10-3与图10-4中的人为数值只服务于组合及浓度依赖的说明。

本章参考文献

[10.1] Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell. 1991;65:175–187. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90418-X

[10.2] Nakamura T, Gold GH. A cyclic nucleotide-gated conductance in olfactory receptor cilia. Nature. 1987;325:442–444. DOI: 10.1038/325442a0

[10.3] Jones DT, Reed RR. Golf: an olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. Science. 1989;244:790–795. DOI: 10.1126/science.2499043

[10.4] Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. Cell. 1993;73:597–609. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90145-G

[10.5] Vassar R, Chao SK, Sitcheran R, Nuñez JM, Vosshall LB, Axel R. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. Cell. 1994;79:981–991. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90029-9

[10.6] Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. Cell. 1994;79:1245–1255. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90015-9

[10.7] Mombaerts P, Wang F, Dulac C, et al. Visualizing an olfactory sensory map. Cell. 1996;87:675–686. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81387-2

[10.8] Zhao H, Ivic L, Otaki JM, Hashimoto M, Mikoshiba K, Firestein S. Functional expression of a mammalian odorant receptor. Science. 1998;279:237–242. DOI: 10.1126/science.279.5348.237

[10.9] Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. Combinatorial receptor codes for odors. Cell. 1999;96:713–723. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80581-4

[10.10] Malnic B, Godfrey PA, Buck LB. The human olfactory receptor gene family. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2004;101:2584–2589. DOI: 10.1073/pnas.0307882100

[10.11] Buck LB. Unraveling the Sense of Smell. Nobel Lecture, 8 December 2004. 在线档案

[10.12] Axel R. A Molecular Logic of Olfactory Perception. Nobel Lecture, 8 December 2004. 在线档案

[10.13] Buck LB. Biographical. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2004. NobelPrize.org. 在线档案

[10.14] Nobel Assembly at Karolinska Institutet. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2004: Press release. 4 October 2004. 在线档案

[10.15] Miyamichi K, Serizawa S, Kimura HM, Sakano H. Continuous and overlapping expression domains of odorant receptor genes in the olfactory epithelium determine the dorsal/ventral positioning of glomeruli in the olfactory bulb. Journal of Neuroscience. 2005;25:3586–3592. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0324-05.2005

第十一章　身体先知道

朱利叶斯与帕塔普蒂安：温度、触觉，以及手为什么没有丢

那口辣菜很久没有放过我。我已经离开了桌子，它还留在口腔里，像一个没有听见散场的人。等我终于觉得好一点，眼前的餐厅也变了。窗外有一段起伏的街道，远处的光被雾压低。有人把一盒食物推到旁边，说别放在记录纸上。

我面前的人叫大卫·朱利叶斯。九十年代的旧金山，他正在把一个许多人吃饭时会遇到的问题，变成可以从细胞和分子层面回答的研究：辣椒中的活性成分，究竟怎样使感觉神经产生反应？他后来关于温度感受的工作，就从这类看似日常的刺激进入身体。[11.1,11.13]

“它明明已经凉了。”我说。

他看了看食物，问我是想讨论午饭，还是讨论研究。我说，两件事好像撞在一起了。他笑了，随即把纸移得更远一点。那笑容没有把问题带走。一个并不热的分子刺激，为何能引出灼热般的感觉，确实是身体给人的一个可以利用的矛盾。

我原先以为，研究疼痛的人一定有一种沉重的神情。朱利叶斯并不符合这种想象。他谈问题时很快，也愿意从植物、天然物质和日常经验绕进去。实验桌上的材料却不因为来源熟悉而变得容易。他要找的不是一句“辣椒刺激神经”，而是细胞究竟凭借什么，对这种刺激作出反应。

他把我带到另一张桌前，那里有人正在看记录。迈克尔·卡特里纳抬头打了个招呼，又回去检查结果。后来我见到的1997年论文，第一作者就是他，后面还有舒马赫、富永等人的名字。我在本子上先记下了眼前人的姓名，没有急着翻看后来那张领奖合影。[11.1]

细胞会响应，未必说明人已经知道它凭借哪一种分子响应。感觉神经中有许多不同的蛋白，若把每一种都先叫作候选，名单可以长得令人不想开始。研究者采用的策略，是让原本不以这种方式响应辣椒素的细胞获得来自感觉神经的遗传信息，再追踪到底哪一份信息使反应出现。[11.1]

我喜欢这类策略，觉得它比盯着一串相关基因排序更直接。朱利叶斯却问我，万一没有反应，打算怎么办。我说，就排除那个候选。他摇了摇头，指向培养装置。原本没有响应，可能因为候选不对；也可能因为没有正确表达，或者需要的条件缺了一项。阴性结果并不会主动写出自己的原因。

这让我想起视觉实验里的沉默。此前，休伯尔和威泽尔需要分清楚，细胞不响到底因为装置坏了，还是刺激问错了。在这里，问题换成了分子，困难仍有些相像。一个寻找答案的系统，必须先被证明还有能力回答，否则漫长的筛选也可能只是反复收集同一种沉默。

筛选没有谁替人画好的寻宝图。大批材料要先被分组，出现响应的组再继续拆开，一次又一次，直到那点变化能够与更明确的候选联系起来。等待结果时，我常盯着最有希望的一项，等得久了，甚至觉得自己已经记住了它应当出现的样子。

一次结果出现以后，我下意识把响应较明显的部分圈起来。卡特里纳看见，先问旁边那个对照如何。我把纸往他那边推，说那边没什么。他没有让“没什么”过去，仍然回看了条件。我有些惭愧，也有点厌烦。每次眼看要到激动的地方，总有人把我拉回一个不起眼的角落。

直到我自己帮着整理过几批结果，才渐渐知道，那个角落常常决定正中央的结果是否还能成立。基因送进去了没有，细胞是否仍然健康，换一个条件会不会自行出现类似信号，空白又是否真的空白。把这些问题都移进补充材料，并不等于发现时可以不经过它们。

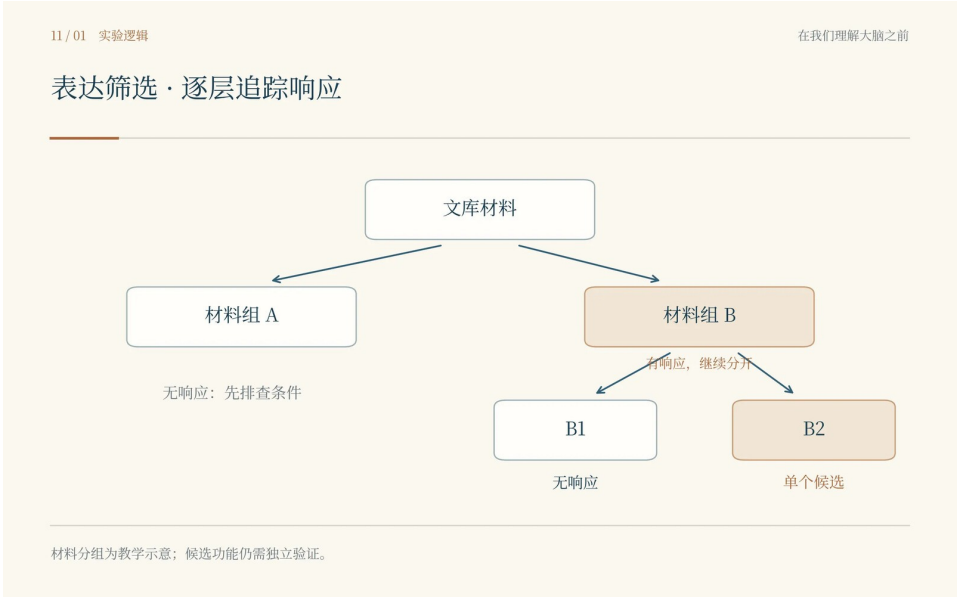


图11-1　把响应追踪到更小的材料集合。
树状图是表达克隆筛选的逻辑示意，所画分组数为教学选择，不是1997年实验的真实文库规模或筛选路线。阳性分支仍需表达、重复和特异性等检查。参见[11.1]。

最终被识别出的通道，在当时被称作VR1，后来纳入TRP家族的命名，称为TRPV1。把相应基因放进合适的表达系统，就能赋予细胞对辣椒素的反应。更引人注意的是，它还对热作出响应。辣椒素没有把培养皿真的烧热，却使同一类分子入口参与了两种看起来不同的刺激。[11.1]

我忍不住说，原来辣椒骗了身体。朱利叶斯看着我，问，分子哪里骗了我们。我愣了一下。他没有接着谈哲学，只把两种刺激条件放在一起。对通道来说，化学刺激和温度可以是不同的开启条件；“被骗”是人从日常感觉出发作的解释，不是分子必须接受的描述。

我把那句话收了回去。原先我以为研究终于给了我一句通俗的答案，现在却不得不多写几个字。辣椒引起的灼热感，并不是凭空出现的想象；但也不能说口腔里的物理温度因此已经等同于接触了一个烫东西。身体中有一部分信号过程相通，外部事件却仍然不同。

后来关于克隆受体的研究进一步显示，它能整合不止一种与伤害相关的刺激，反应还受环境条件影响。实验中常提及的温度响应范围，不是一条可以拿来指导所有人的绝对安全线。组织状态、化学环境、刺激方式以及更完整的神经系统，都会使现实情况比一条图线复杂。[11.2]

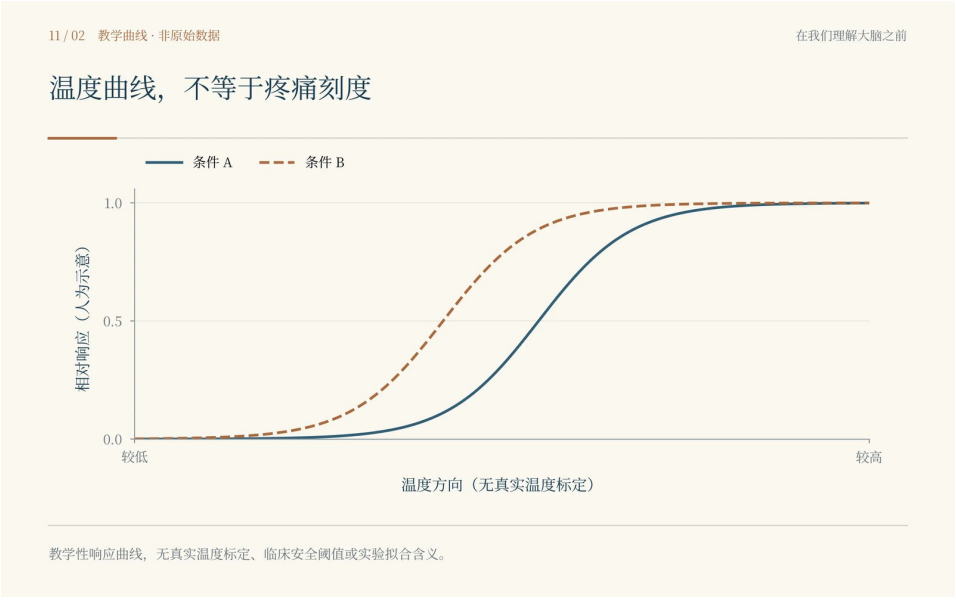


图11-2　一个温度曲线不等于疼痛刻度。
教学性曲线示意某些环境条件下温度相关通道活动的变化。温度轴不作真实标定，没有临床安全阈值含义，亦不是TRPV1实验拟合；化学环境等因素可改变反应。参见[11.1–11.2]。

我曾想把这条曲线画成一个干净的门槛，左边安全，右边疼痛。铅笔停在纸上时，忽然觉得不对。曲线描述的是在特定条件下测到的通道活动，不是一个人的全部感受，更不是一种临床判断。我把“疼痛”两个字移到纸边，留了空白，没有再让它与电流曲线重合。

卡特里纳看过那张纸，问我为什么不写了。我说，前面还隔着神经元、通路和人。他点头，接着看实验。这个回答没有使我们离通道更远，反而使我知道，眼前这件事到底完成到了哪里。

有了“放进去会出现”的证据，还会自然地想知道，“去掉以后会怎样”。2000年发表的缺失该受体的小鼠研究，提供了另一类证据：动物对辣椒素以及某些热和炎症相关刺激的反应改变，但不能据此说所有伤害感受都被取消。机械性刺激等方面仍需分别观察。[11.3]

我以前很喜欢敲除这个词。它听上去干脆，像把问题中多余的一件东西拿掉，答案就会留在桌上。真正读数据时才发现，一个基因被去除，并不保证动物只少了我想研究的那一个功能。系统可能有补偿，发育过程可能已改变，行为读数也受运动和状态影响。实验需要被一层一层地解释，不能因为干预明确，就把解释也认作明确。

朱利叶斯问我，细胞里加上一个基因后出现电流，是否意味着我们让细胞感到了痛。我摇头。他又问，动物缩足是否就完整等同于人报告的疼痛。我没有立刻答。前面的反射实验在这一刻回来找我。身体可以对伤害作出反应，而对主观疼痛的理解，不能只用一个反射动作替代。

那天下班很晚。出门时，我碰到一扇还没完全停下的门，手指夹了一下。我缩手，皱眉，然后才低头看。那几个动作连在一起，太快，以至于我无法把每一步分清。我当然痛，却不能把这种亲身感受倒过来，当作所有实验读数都等于疼痛的证明。

同伴问我要不要紧。我说没事。他没有拿出任何电流图，只等我把手松开。这使我想起布罗卡病房里的人。科学可以拆开一个过程，却不能把一个人只当作拆开后的剩余部分。研究里的谨慎和人与人之间的关切，有时要在同一个房间里同时存在。

冷又从另一个方向把问题推进。薄荷能使人觉得凉，却不是因此把皮肤真的冻到同样程度。2002年，朱利叶斯团队与帕塔普蒂安团队分别报道了对冷与薄荷醇敏感的相关TRP通道工作。德里克·麦凯米等人，以及阿里·派尔等人，是这些研究中具体做事的名字。冷、热、化学物质，开始沿着可以辨认的分子路径被分开研究，而不是统统塞进“感觉”这个词。[11.4,11.5]

我在地图上标出另一间实验室的位置。那里的人也在问身体怎样知道世界发生了变化，不过他的下一道问题，会从温度走向一件更难逃开的日常事情：碰一下。

到斯克里普斯时，我先碰到的是门把手。我把门推开，一个男人抬头叫我稍等，他正在看一份记录。我便扶着门等。过了一会儿，他看向我的手，说门会自己关，不用一直替它撑着。我松手，那点维持姿势的用力随之消失。这样普通的一个变化，就是他实验室里长期追问的事情之一。

阿德姆·帕塔普蒂安的自述中写到，他在黎巴嫩长大，1986年前往美国，随后走上新的学习和研究道路。这些事实可以被年表清楚排列，却不该由我替他补成未经记录的内心独白。在我这段虚构的相逢里，他首先是眼前这个人：讲话并不急，愿意让一页不理想的结果在桌上多停一会儿。[11.14]

我带来的问题很简单：压力怎样成为神经信号？前面已经知道离子通道可以受电压、化学物质和温度影响，机械力似乎只需要加在名单最后。但说“还有机械力”，没有告诉我们，哪一种分子真的承担了这件事。

在这里，我认识了贝特朗·科斯特。他把注意力留在记录系统和细胞上。要筛候选基因，首先得有一种能稳定报告机械刺激的细胞模型；否则每次看不见电流，都无法知道该怪候选还是怪实验条件。团队选择了具有合适机械响应的细胞系统，再以一系列候选逐步追踪。这条研究路线中，七十二个候选的筛查成为后来常被提及的细节。[11.6,11.12]

七十二这个数字在故事里很好用。它可以被写成七十二次失败，最后一次成功，也可以被写成连续七十二个不睡觉的夜晚。但坐在科斯特旁边，我知道数字不应该替人虚构日历。每个候选可能需要重复和检查，一次异常也未必立即构成发现。它们不是排成一行、轮流说一个“不”就退场的人。

有一次我看见响应变小，几乎立刻想把它归到候选基因的作用。科斯特却先回到细胞的状况和记录条件。那天我有些急，忍不住问，为什么每次有变化都先不相信。他没有说不相信，只让我把别的解释也写下来。纸上多出来的几行，使原先那点兴奋失去了独占桌面的权利。

我写：细胞状态不好，刺激没有一致，记录失稳，处理影响了别的过程。写到最后才是：候选确实参与机械反应。它仍在名单上，并没有被怀疑赶走，只是不再享有优先被相信的待遇。

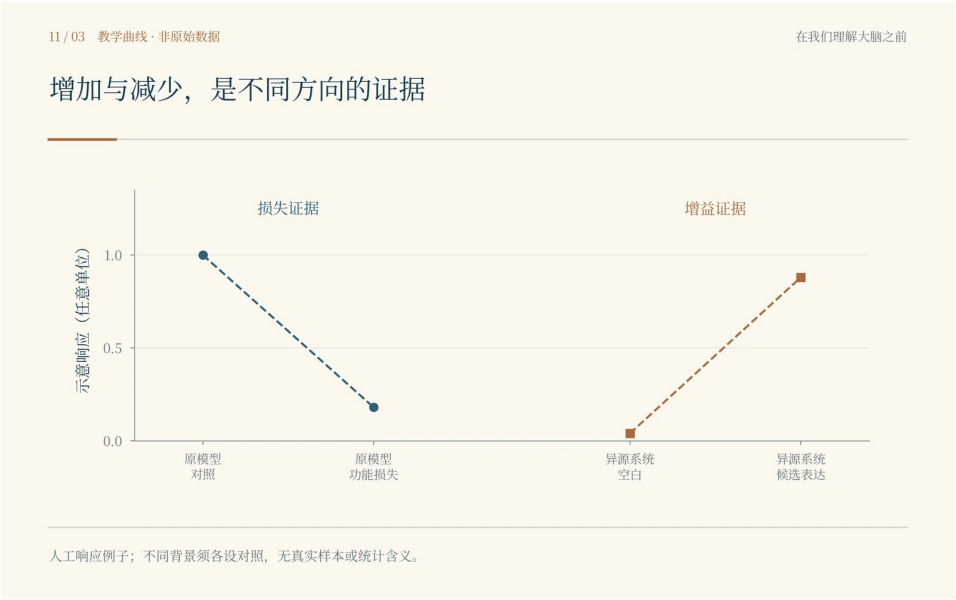


图11-3　增加和减少，是不同方向的证据。
人工响应例子对照正常模型、功能损失、异源空白和异源表达；不同背景必须各自设置对照。图无真实样本、统计检验或效应量含义，单凭这种模式也不能证明候选就是成孔蛋白。参见[11.6–11.7]。

他们最后找到了后来被命名为Piezo的关键分子。2010年的论文将Piezo1和Piezo2称作不同机械激活阳离子通道的必要组分。这个称呼很重要。抑制一个基因使响应减弱，增加表达使某种响应出现，已经能形成强证据，却还需要进一步区分：它是否直接构成通道，还是通过别的环节使通道工作。[11.6]

直到2012年的进一步研究，关于Piezo蛋白作为成孔亚基的证据才更完整地摆出来。若把2010年的故事写成从此一切都已确定，后面那篇论文就仿佛只是重复领奖前的结论。我翻看两篇题目，发现词语变动很少，背后却是新的实验承担了更强的命题。[11.7]

帕塔普蒂安把两份材料放在一起时，我想起巴克论文里的“可能”。那些谨慎的字眼并不是为了让句子显得谦虚。它们标出一个人愿意让证据承担多大重量。后来的人知道结局，很容易替前面的人提前宣布；可那样一来，研究真正艰难的部分就被删掉了。

我问，是不是现在可以说找到了触觉。他摇头，提醒我Piezo1与Piezo2并不是一回事，不同组织、不同功能还要继续分辨。一个名称里装了两种分子，并不意味着它们在身体里可以互相替代。至于触觉，也远比培养细胞里某一条机械电流更大。

午后我们下楼买吃的。我拎起纸袋时才注意到，手指一直在细小地调整力度。抓得太松会掉，太紧会把里面的东西挤坏。我没有逐次命令手指，身体却已经在做这项工作。研究没有给我增加一种新感觉，只使我开始察觉原先从不需要留意的过程。

接下来的年份里，Piezo2的作用被放进越来越具体的生理情境。2014年关于小鼠触觉的研究，2015年关于本体感觉的研究，使机械感受不再只是一条细胞电流。尤其是后者，迫使我认真对待一个很久被自己忽略的问题：眼睛闭上以后，我为什么仍然知道手在哪里？[11.8,11.9]

我闭眼，把手抬起来。我没有看见它，仍然大致知道肘部怎样弯曲，指尖在哪边。过去说到感觉，我总先列视觉、听觉、嗅觉，然后匆匆把触觉放在最后。至于肌肉、关节和身体姿势的信息，仿佛只是一套应该自动工作的后台，不值得像音乐或颜色那样被认真描写。

帕塔普蒂安等人的工作使这套后台露出了一部分。身体需要不断取得与牵拉、运动和接触有关的信息，才能维持动作与姿势。这里不是一个受体替整个大脑完成定位，而是某些关键的机械感受环节为更大的整合过程提供输入。少了它们，平常不费心的动作可能变得十分困难。[11.9]

后来我读到切斯勒及同事2016年关于两名携带PIEZO2相关变异者的研究。文中的检测显示，触觉和身体位置感受到明显影响，而不同类型的机械性和伤害性刺激并不是整齐地一起消失。这个结果需要按测试内容分别理解，不能简化成“她们没有感觉”。[11.10]

我没有去替这两个人编一段痛苦的独白。论文让我们知道某些测量，不使我们拥有她们全部生活。只是在读到身体位置感的困难时，我又把眼睛闭上，试着慢慢移动手指。过去我只在动作出错时注意身体，现在才知道，动作没错的那些时刻，已经有很多信息在默默抵达。



图11-4　不同尺度能回答不同问题。
矩阵中的勾号表示该类研究通常能够直接测得的对象，横线表示不能仅凭该层测量直接得到；它不是各研究方法能力的穷尽分类。通道电流、行为与人的报告相关，但不能直接等同。参见[11.1、11.3、11.6–11.10]。

我后来又去看了那张实验记录。细胞电流能够回答某种机械转导是否发生；动物实验把问题推向功能；人的研究又提供与生活能力相连的证据。它们之间有联系，却不是用后面的一项盖章，前面的所有解释就都自动正确。每换一个尺度，都要重新交代输入是什么、结果是什么、还可能有哪些别的原因。

我在脑影像里做过许多跨尺度关联。基因、受体、区域、网络、症状，有时被我连成很长的一串，写到最后，甚至觉得箭头多了就更像机制。此刻回看，那些箭头里有多少只是相关，我心里比以前清楚了一点。我没有因此觉得自己的数据没用，却不愿再让一条统计联系冒充已经走通的生理道路。

身体的位置感还让我想到另一件事。此前，我总问世界怎样进入大脑，仿佛大脑独自坐在一间屋里，等外面的东西送信。可手臂的位置、肌肉的牵拉、杯子的重量，都在提醒我，那间屋不是悬空的。它本来就有一个身体，需要站稳，需要行动，也会疲倦。

2021年的颁奖与我以前见过的场面不同。我原本准备在脑中寻找斯德哥尔摩的冬天，等景象清楚起来，才发现自己站在加利福尼亚。因为疫情，这一届获奖者并不是全都聚在惯常的现场领受奖章。十二月八日，朱利叶斯和帕塔普蒂安在尔湾的仪式中接受了奖章与证书。[11.15]

这使时间忽然有了一个离我很近的边沿。前面的战争、迁徙和实验室变动，常常隔着历史的距离；疫情却是我能在自己生活里找到位置的事情。会议改成屏幕里的方格，计划一再调整，人要先确认彼此是否平安，再讨论本来应该完成的工作。

仪式没有因为规模和地点变化而失去意义。一个问题从辣椒的灼热感走到离子通道，另一个从细胞对压力的响应走向触觉和身体位置。2021年的生理学或医学奖把温度与触觉感受器的发现放在一起，交给了两位研究者。获奖理由清楚，却没有宣告温度、痛觉、触觉和自我已经成为同一个被完全解释的东西。[11.11]

我看见他们站在那里，想到的却是卡特里纳盯着对照的那张脸，是科斯特把可能的替代解释一项项留在纸上的下午。讲一个发现时，只写后来获奖的人，当然比较省事；但那样的实验室不像我待过的实验室。真正的房间有其他椅子，有人提前来，有人最后关灯，有人把关键结果写在一页此后会被引用很多次的纸上。

帕塔普蒂安的经历还使我想到，人可以从一个地方来到另一个地方，在陌生环境里重新学习如何生活，问题也会随着人穿过边界。可我不想用一枚奖章把这段经历轻易解释成一切苦难最终都有回报。没有获奖的生活同样需要过下去，而科学的价值也不能只由斯德哥尔摩替所有人结算。[11.14]

仪式以后，我去洗手。水从指间流过去，我能觉察凉意和压力，也知道手没有离开身体。镜子里的脸仍然疲倦，看上去不像一个已经拜访许多获奖者的人。我用纸擦干手，忽然发现，自己不再急着在每一趟旅行结束时找一句能写进序言的话。

有些变化已经发生在更小的地方。我会在一张漂亮图出现时问它怎样得到，会把“无响应”和“不能响应”分开，会在论文标题里认真看一个“可能”。我也会在想起一位科学家的时候，记起与他一起工作的人，而不只记起奖项的年份。

从洗手间出来，我掏出手机。屏幕亮了一下，像在犹豫应该属于哪个年代。通讯录还在，家里的号码也还在。我按下去，没有立刻把它放回口袋。那边先是空着，随后传来一个很轻的声音。我不敢确认是不是接通，只说了一声“喂”。

“吃饭了吗？”

我不知道这句话究竟穿过了多少年的线路。它很普通，普通到母亲过去每次问，我总觉得没有必要。我站在走廊里，握着手机，先说吃了，又改口说还没有好好吃。她问怎么回事，我说最近在外面。我没有试着解释那个外面有多远。

电话很快断了。我看着恢复安静的屏幕，没有再拨。日期仍停在离开实验室的那一天，刚才的通话却没有留在记录里。我把她问过的话写进本子，旁边空着日期。手心贴着手机，温度一点点升起来。现在我知道一些分子怎

样参与温热的感受，知道手指如何取得压力信息，也知道声音怎样使耳蜗振动。这些知识没有把刚才那句话弄得更小。它仍然使我想找一个地方坐下来，好好吃一顿饭。

桌上有一杯水。我伸手去拿，忽然停了一下。前面走过的路，已经能帮助我解释杯沿的凉、重量和手臂的位置；却还不能仅凭这些，解释为什么是现在伸手，为什么想喝，为什么在一句问候以后，比几分钟前更想照顾自己。

杯子一直在那里。改变的是我。

我把它拿起来，喝了一口，在笔记本的下一页写下一个新的问题。写完以后，我没有急着翻过去。窗外有人说话，远处有车经过，身体在安静地维持姿势。它已经把许多事情告诉了我，接下来要问的，是这些消息怎样变成一次行动。

史实与创作说明

史实边界。TRPV1的早期名称为VR1；1997年的克隆研究、1998年的多刺激研究与2000年的缺失实验是不同证据节点。2002年冷／薄荷相关通道由两个团队独立研究，正文分别列出；不把共同问题写成单一实验室的独占发现。

Piezo证据层次。2010年论文把Piezo1与Piezo2识别为机械激活通道的关键组分；2012年的工作进一步提供成孔亚基证据。七十二个候选来自官方研究背景，但正文不把这一数字虚构成连续七十二夜或机械化的“最后一次必然成功”。

人体与动物。通道电流、反射性撤回、动物行为与人的主观疼痛不能直接互换。本体感觉是对身体位置和运动的感知；人的PIEZO2研究按原文具体测试理解，不能概括为没有一切感觉。正文没有伪造2016年研究参与者的对话、私人生活或心理。

颁奖地点。2021年疫情改变了颁奖安排；朱利叶斯和帕塔普蒂安于12月8日在美国加利福尼亚州尔湾接受奖章和证书，不能套写成两人当年共同参加斯德哥尔摩常规宴会。[11.15]另可参看Julius同年同名页面。

虚构与阅读线索。实验室相逢、饮食、夹手、电话接通以及母亲对白属于主角故事，不是获奖者档案。阅读[11.1]和[11.3]可比较增益与损失证据；阅读[11.6]和[11.7]可比较“参与功能”与“构成通道”；[11.8–11.10]把细胞机制带向动物和人，但保留不同尺度的解释限制。

本章参考文献

[11.1] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature. 1997;389:816–824. DOI: 10.1038/39807

[11.2] Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron. 1998;21:531–543. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80564-4

[11.3] Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science. 2000;288:306–313. DOI: 10.1126/science.288.5464.306

[11.4] McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature. 2002;416:52–58. DOI: 10.1038/nature719

[11.5] Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. Cell. 2002;108:705–715. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00652-9

[11.6] Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. Science. 2010;330:55–60. DOI: 10.1126/science.1193270

[11.7] Coste B, Xiao B, Santos JS, et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. Nature. 2012;483:176–181. DOI: 10.1038/nature10812

[11.8] Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. Nature. 2014;516:121–125. DOI: 10.1038/nature13980

[11.9] Woo SH, Lukacs V, de Nooij JC, et al. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. Nature Neuroscience. 2015;18:1756–1762. DOI: 10.1038/nn.4162

[11.10] Chesler AT, Szczot M, Bharucha-Goebel D, et al. The role of PIEZO2 in human mechanosensation. New England Journal of Medicine. 2016;375:1355–1364. DOI: 10.1056/NEJMoa1602812

[11.11] Nobel Assembly at Karolinska Institutet. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021: Press release. 4 October 2021. 在线档案

[11.12] Nobel Assembly at Karolinska Institutet. Scientific Background: Discoveries of Receptors for Temperature and Touch. 2021. 在线档案

[11.13] Julius D. Biographical. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021. NobelPrize.org. 在线档案

[11.14] Patapoutian A. Biographical. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021. NobelPrize.org. 在线档案

[11.15] Nobel Foundation. David Julius / Ardem Patapoutian: Prize presentations, Irvine, California, 8 December 2021. 在线档案

第四部

身体开始行动

第十二章　那杯水为什么要喝

赫斯：一个身体怎样把需要变成行动

杯子搁下去，水还在晃。我刚挂断母亲的电话，她那句“吃饭了吗”却仿佛还搁在耳边。口袋里只有手机和一本越来越厚的笔记，我想不出一个能向家里解释的地址。窗外的车声渐渐远了，玻璃上忽然有雨。等我再伸手去拿杯子，杯底的形状已经变了，木桌上留下一个擦不掉的水印。

一个女人站在门边，手里拿着一块折好的布。她先看我的脸，再看桌上的笔记，问我是不是来帮忙的。我说是。她把布递给我，说先把椅子擦干净，教授不喜欢记录纸放在湿的地方。

这是二十世纪三十年代的苏黎世。女人叫安娜·尧西。后来我在大学保存的材料里读到，她曾经照料赫斯家的孩子，后来长期帮助他记录和整理实验。奖项介绍里的句子很短，只要半行，就能装下一个人二十年的工作。房间里却不是半行。桌上有成摞的纸，有写到一半的表，有等待晾干的器皿，还有她刚刚递给我的布。[12.2]

瓦尔特·鲁道夫·赫斯进门时，没有先看我。他停在动物观察区前，把一扇没有扣好的小门重新扣上。那只猫正低头整理前爪，既不理会他，也不理会我。我站得太近，它抬起眼睛，耳朵向后转了一点。赫斯让我退到旁边。“先让它习惯你在这里。”他说。我照做了。那是这一天我学到的第一件事，不关于大脑，而关于自己并不是一个透明的观察者。

我原以为，到这里会接着看见一张新的脑图。经过布罗卡、彭菲尔德、休伯尔和威泽尔，我已经知道研究者怎样把一个部位和一种反应联系起来。可赫斯的记录纸没有只给手、脚、眼睛留下位置。上面还有呼吸、瞳孔、身体姿势以及动物对周围事物的反应。我指着一列问：“这些都要记吗？”安娜把一支削好的铅笔放在我面前，说教授会来问。

赫斯听见了，便把椅子转向我。“你来这里以前，刚做过什么？”我说喝水。“为什么？”我说口渴。他又问，那杯水在不渴的时候，形状是不是也一样。我看着桌子，没有马上回答。他没等我给出术语，只把杯子推远一点。水没有改变，想把它拿过来的人变了。前面那些关于视觉、温度和触觉的解释，能够告诉我杯子怎样被看见、怎样被握住，却没有独自回答这个改变。

观察开始之前，赫斯花的时间比我预想得长。他看记录，等动物安静，又让安娜记下它刚才是否活动过。我想帮忙，便把上一页尚未填完的两格补成“无明显变化”。他走过来看见了，问我这是不是观察到的。我说那一阵看着没有什么。他把纸转回来，让我将刚才的动作按次序说一遍。我说到一半，发现自己只记住了猫有没有叫，却没有注意它原来的姿势。

赫斯没有把纸撕掉。他在那两个格子旁边画了一道线，让我在旁边写“未记录”。这两个词使表格不那么整齐，却保住了一件更重要的东西：后来读这张纸的人，仍然能够知道我们当时不知道什么。我想起自己的数据表。有些空白被我当成格式问题，有些缺失被软件轻易补齐。它们并不全都不能处理，但处理过以后，空白不应该伪装成从未存在。

他的研究要观察的是清醒、能够活动的动物。用于放置电极的操作与随后的行为观察不是同一个时刻；麻醉、恢复和动物状态会影响我们能看见什么。在某些位置给予刺激后，变化也不只是某一块肌肉抽动：姿势、呼吸以及防御样反应能够一道改变。赫斯试图把这些成组出现的变化同间脑的组织联系起来，而不是在脑里寻找一排与日常词语一一对应的按钮。[12.1]

我看见猫忽然抬起头。那动作很小，随后身体绷紧了，背部的线条与刚才不同，声音也变了。我往后让了一步，在纸上写“愤怒”。赫斯把笔尖停在这个词上，没有立刻划掉。“你记的是它做了什么，还是你以为它感到什么？”他问。我重新看那一行，改写为耳朵、背部、发声和朝向。改完以后，那个笼统的词被拆开了，动物却没有因此变得更容易理解。

这不是说动物没有感受，也不是说一个研究者只要不使用情绪词，就可以不在意动物的处境。恰恰相反，我越看得具体，越无法把它当作纸上一根线。它会警觉，会试探一个陌生人的位置，也会在观察间隙低头舔爪。实验带来的不适，并不因为我们给现象取了准确名字就消失。那天我第一次把对结果的兴奋与对实验的迟疑同时留在心里，没有急着让其中一个替另一个辩护。

在赫斯之前，坎农和巴德已经把身体反应、情绪表达以及脑的不同部分放到一起研究。巴德1928年的工作表明，某些防御样表现的组织不能仅由外周反应解释；但能够观察一组行为表现，不等于能够直接进入动物的主观体验。后来的人很容易把几代实验压缩成一句“这里控制愤怒”，像给房间钉上一块门牌。我现在看见，门牌遮住了门后不少东西。[12.4]

赫斯也不是从研究情绪起步的。他做过眼科医生，研究过血液和循环，后来回到生理学。身体各部分怎样配合，是他带进脑研究里的老问题。一个人面对危险时，腿要动，心血管和呼吸也要跟上；一个人休息时，身体的安排又会改变。脑的作用不是独自表演，而是使许多不同的活动不至于彼此妨碍。[12.2]

我在另一页画了一个圆，把大脑写在中央，箭头朝外射去。赫斯看了一眼，问器官传回来的消息在哪里。我加上反向箭头，纸立刻乱了。他并不嫌乱，只让我给每一条线写出自己究竟在指什么。坎农关于内稳态的讨论给这件事提供了一个重要出发点：维持身体内部条件，不是让它永远不变，而是依靠调节，在不断变化的生活中保住能够继续生活的范围。[12.3]

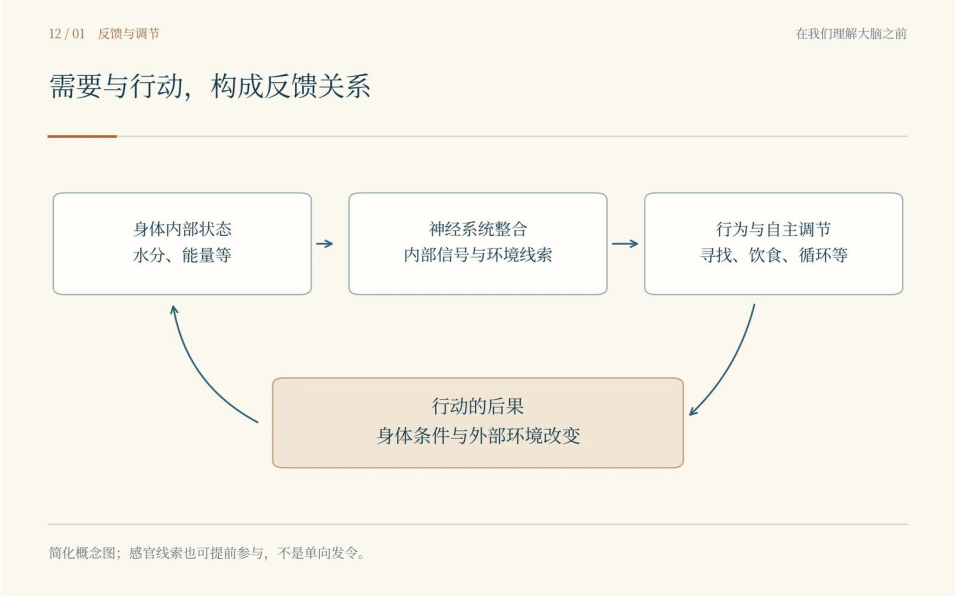


图12-1　需要与行动构成反馈关系。
此图是组织概念的简化示意，不把大脑看成脱离身体的单向发令处；不同环节由不同回路共同完成。参见[12.1、12.3、12.9–12.11]。

到了午间，安娜把几张散开的纸按顺序收好，才去拿吃的。我问她怎样记住这么多编号。她说记不住，所以每一张都要写。我笑了一下，觉得这话不像伟大发现的秘密，更像任何一间办公室都会说的话。可桌上那些后来能被画成地图的观察，正是靠这样的事留下来的。猫不会替我们补上遗漏，历史也不会。

午后的一次观察里，最使我不安的变化不是紧张，而是安静。动物逐渐松下来，挪到合适的位置，蜷起身体。它不是被一个姿势钉住，而像在完成入睡以前那些小小的安排。赫斯格外注意这样的过程。他不满足于在纸上写“不动”，因为不动可能有太多理由：睡眠、疾病、动作受限，或者对环境暂时失去反应。[12.1]

我问他是不是找到了睡眠所在的地方。他说先把“所在”放一放，看看“睡眠”在这里有什么可辨认的表现。怎样进入，能不能被唤起，刺激停止后怎样变化，都需要分开记录。我本想用一个很大的词表扬这个实验，他却把我带回更小的事情。房间没有因为他说得谨慎而失去发现的气息，反而变得更认真了。

那天我在椅子上打了一会儿盹。醒来时，安娜正在将一张纸从我的胳膊下抽出来。我连忙道歉，她只把纸压平，说这张还要用。我看了一眼赫斯，发现他根本没注意我。他在看猫。我忽然觉得，我们三个以及那只动物，都在同一个下午里经历疲倦，却各自占有不同的记录位置：猫的变化写在表里，教授的耐心写在工作里，安娜的疲倦没有单独的栏目。

我想起在学校时，经常把睡觉当作工作剩下来的部分。分析没有跑完，就晚睡一点；第二天做不动，就再用咖啡顶一会儿。我知道那些安排并不理想，却总觉得可以先欠着。坐在这里，看见研究者为了区分不同的安静花掉许多日子，我才意识到，身体并不是一台随时可以停止、随时原样启动的机器。疲倦也不是意志在偷懒。

赫斯的工作没有把睡眠研究做完。1949年，莫鲁齐和马贡关于脑干网状结构与脑电活动的实验，给理解觉醒状态提供了另一条重要证据；更晚的研究又在睡眠相关的视前区神经元中找到新的线索。它们没有简单地把赫斯从地图上擦去，却使任何一个“睡眠只在这里”的说法都显得过窄。一个状态可以由多处组织共同维持，其中不同细胞、不同通路承担不同环节。[12.5,12.15]

我把这一段后来读到的结果写在笔记边上，并没有拿给那天下午的赫斯看。过去的人有自己的问题，不需要一个从未来来的博士生替他们抢答。尤其是，当我自己也说不清这张更大的图时，带来的几个缩写并不构成帮助。眼前更需要我的，是把记录里的时间重新核对一遍。



图12-2　观察一种状态，不能只记录动物有没有动。
干预前后的时间关系、多种身体反应以及恢复过程共同限定解释；表格不是赫斯原始实验记录。参见[12.1、12.5、12.15]。

接下来几次穿行，带我离开了苏黎世，却没有离开那杯水提出的问题。1951年，阿南德与布罗贝克关于下丘脑和摄食的研究，将损伤部位与动物进食变化联系起来；1953年，德尔加多与阿南德又研究电刺激对进食的影响。实验使某些位置越来越重要，也使“摄食中枢”这类说法很容易进入脑海。[12.6,12.7]

我在一张图旁边画上碗，又立刻停住。损伤以后不吃，究竟是没有需要，还是动作、唤醒、寻找食物或者吞咽的某一环出了问题？刺激以后吃，又能否排除附近纤维被一起影响？这些疑问并不否定实验，却决定它能承受多大的解释。一个改变行为的部位，是继续追问的地方，不是所有问题的终点。

一个午后，我守着桌上那份已经凉下来的午餐，发现自己并没有因为饿就马上动手。我还想看完一页，还怕错过接下来的记录，也不愿在别人忙碌时先离开。身体的需要确实存在，却没有独占行动。母亲电话里的“吃饭了吗”又出现了一次。我在纸页中间放好书签，起身去找勺子。这不是什么理论的验证，只是我终于吃了那顿饭。

到了二十一世纪，问题可以被问得更细。阿庞特、阿塔索伊与斯特恩森2011年的研究，在特定实验条件下激活AgRP神经元，能够迅速引出摄食，而不必先训练动物。这使“哪一类细胞可以推动某种行为”不再只依赖一枚电极覆盖的区域。不过，充分性并不是独占性；能推动行为，不表示自然生活中的每一次进食都只由这一类细胞单独决定。[12.8]

更使我吃惊的，是Chen与同事2015年的记录。饥饿状态下相关神经元的活动，能够在食物真正进入身体、纠正能量缺口以前，就因食物的感官线索而迅速改变。看到食物与吃下食物不再只是同一事件的早一点和晚一点，它们成为可以分开的实验环节。[12.9]

我想起赫斯让我补回去的那些反向箭头。身体向脑报告需要，环境又告诉脑需要有没有可能得到满足。于是，大脑不仅等待血液里的某种指标慢慢改变，也会利用眼前的线索。这并不意味着看一眼食物就已经吃饱，更不意味着一类细胞的活动下降以后，随后的行为必须立即停止。记录说明了调节发生在哪里、什么时候，至于它怎样持续影响行为，还要另做实验。

关于口渴的研究也在拆开看似完整的一件事。奥卡（Yuki　Oka）与同事在2015年区分出能够推动或抑制饮水的不同神经元群体；齐默尔曼与同事2016年的研究进一步显示，相关活动可以在血液中的缺水状态完全纠正以前，响应饮食带来的信息。身体不能每次都等水慢慢被吸收以后才决定停止喝，否则调节可能来得太迟。[12.10,12.11]

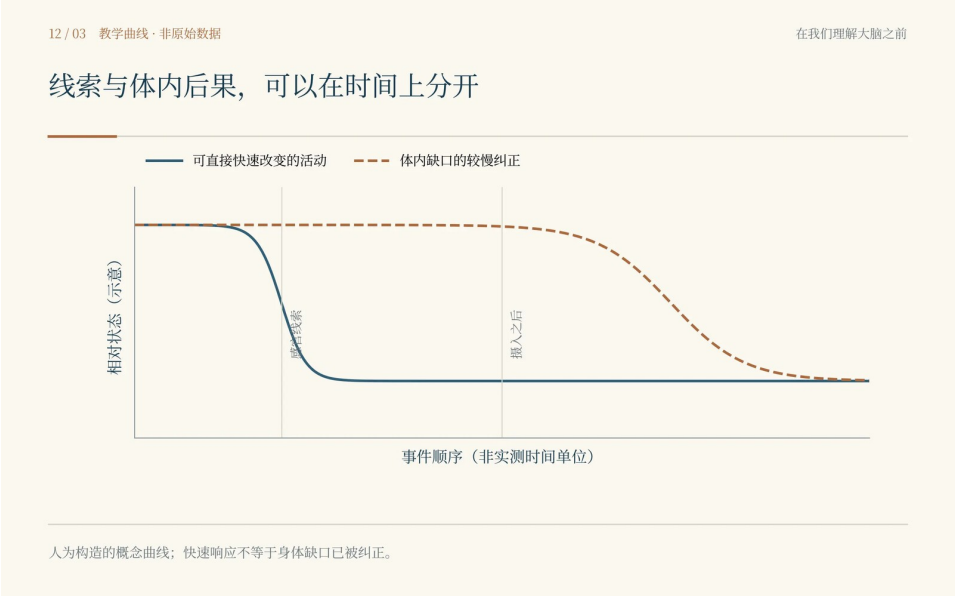


图12-3　线索与体内后果可以在时间上分开。
两条曲线是人为构造的概念示意，不是特定细胞或动物的测量；快速响应不等于身体缺口已被纠正。参见[12.9–12.11]。

这些研究没有使我的口渴消失。它们只使喝水这件小事变得稍微不一样：我知道杯子还没放下时，有些关于接下来会发生什么的消息，已经开始参与调节。此前我见过感官把世界送进神经系统，现在它们不再只是送来一幅图、一种味道，也参与告诉身体，等待是不是快结束了。

贝特利与同事2015年的实验还提示，饥饿和口渴相关的某些神经活动可以带有负性价值，推动动物学习如何减轻这样的状态。可是“推动学习”“使动物寻求改变”与“我们已经测到了它全部的不舒服”，仍然不是同一句话。研究者需要行为任务来定义自己在说什么，而不是借一个贴近日常经验的词省掉证据。[12.13]

从这个方向回看，奥尔兹与米尔纳1954年的脑刺激强化研究，也不该被简单写成“发现快乐按钮”。动物愿意重复获得一种刺激，是重要的行为事实；至于这种事实怎样对应动机、学习和愉悦，要继续区分。彼得·米尔纳不是后来研究人类记忆的布伦达·米尔纳，名字相近，也不能把两个人的椅子合并成一把。[12.12]

我把“需要”“寻求”“动作”和“感觉”写成四行。它们在生活中经常紧挨着，研究时却不能随便互换。过去我喜欢把一个临床量表总分同一个脑区相关起来，再给这条线安上一个很大的解释。现在我开始愿意多问一句：究竟是哪一部分行为改变了？哪一种状态被测到了？剩下的部分，是没有改变，还是没有测量？

1949年的斯德哥尔摩重新出现在眼前时，我已经不会把奖项的年份误认作实验发生的年份。赫斯六十八岁，带来的不是那天下午一只猫的变化，而是许多年里反复累积的观察。这一年的生理学或医学奖，一半授予他，表彰间脑作为内脏活动协调者的功能组织研究。另一半授予莫尼兹。[12.14]

我看见那个名字，心里停了一下。前额叶白质切开术的历史，还在后面等着我。此刻我不愿把两项工作因为同年获奖就写成同一种成就，也不愿让颁奖礼替后来所有的证据和伦理判断作决定。奖项说明当时怎样评价一项工作，不替人类取消重新评价的责任。

赫斯在人群中整理了一下手上的纸。那动作没有实验室里那么急，仍然很熟悉。我想起安娜压平记录页的手，想起一格没有填写的表，也想起教授问过我：写下的到底是看见的，还是猜到的。站在这里，这句话并没有被奖章换成另一句更响亮的话。它仍然适用，包括对台上的人。

在宴会以外的一个安静角落，我翻开笔记。苏黎世的杯子、猫、铅笔与后来那些细胞类型，已经被写进同一册纸里。它们不是同一种证据，却都在逼我放弃一个过于方便的想象：大脑坐在身体之外，收到完整信息以后才发布命令。真实的身体持续反馈，周围的线索提前到来，行动改变环境，也改变下一刻的需要。

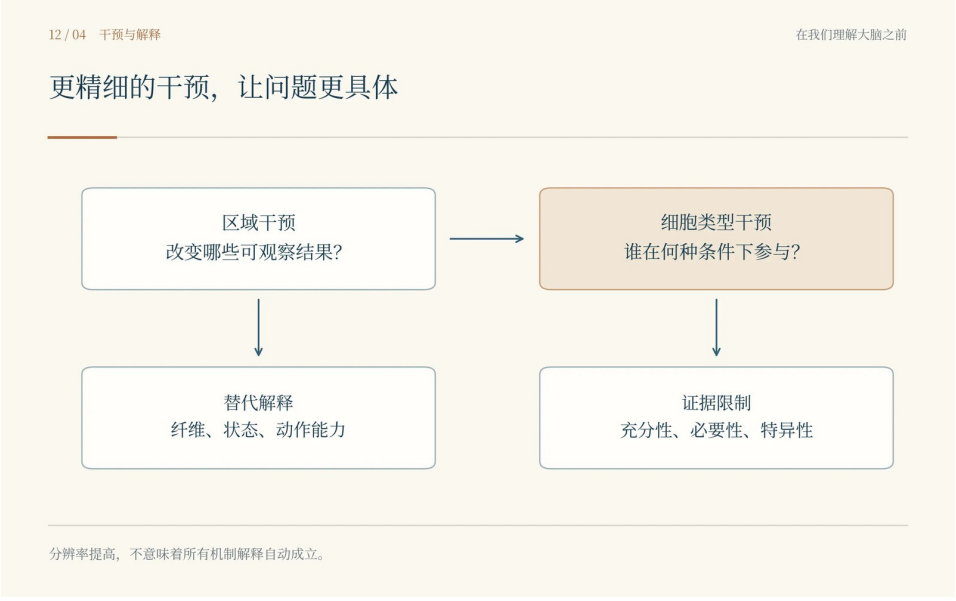


图12-4　从区域到细胞类型，变化的不只是分辨率，也包括可以区分的假说。
此图不是各方法优劣的评分表。参见[12.6–12.11]。

我离开时又饿了。那种饥饿没有因为我会说“内稳态”就显得庄严。我找地方坐下，把一小块面包掰开，先吃掉了靠近边缘的那部分。吃过以后，我想写几句话，却发现笔尖停在纸上，迟迟没有动。想写，手知道在哪里，笔也没有坏，可一个动作从准备到真正开始，中间仍有距离。

门外有人把椅子往后推。我抬起头，看见下一张桌面上放着几只试管。一只动物安静得过分，旁边的年轻人正核对记录。我以为他在等它醒来。他没有看我，只说还要再等一会儿。那句话把我带到了另一个年代。纸页上出现的地名，是隆德。

史实与创作说明

史实与虚构。赫斯的研究方向、1949年获奖事项，以及安娜·尧西长期协助实验的背景，依据诺贝尔奖和苏黎世大学材料。到访日期、擦椅子、记录纠错、午餐、对白与“我”的心理活动为原创小说场景；不是赫斯或同事的逐字回忆。现代摄食与饮水研究作为叙述者后来的知识进入，不表示赫斯在当年已经知道细胞类型研究的结果。

解释边界。电刺激同时可能影响局部神经元与经过的纤维，行为表现不能直接等同主观情绪。损伤与刺激有互补价值，但必要性、充分性以及干预特异性应分别讨论。AgRP、饮水相关神经元和觉醒／睡眠系统均有内部差异，正文不把一种细胞或一个部位写成普遍的饥饿、快乐或睡眠按钮。

阅读线索。可顺着[12.1]看“多项身体反应怎样共同改变”，再比较[12.8–12.11]如何把区域细化为细胞群，把摄入细化为感官线索、动作与体内后果。后来的实验不仅提高了测量精度，也改变了问题的划分方式。

插图说明。图12-1至12-4均为原创教学示意；图12-2没有复刻赫斯的原始记录，图12-3的曲线也不是发表数据。它们只帮助辨别证据与解释。1949年另一位获奖者莫尼兹在本章仅作历史伏笔，不构成对相关手术的推荐。

本章参考文献

[12.1] Hess WR. The Central Control of the Activity of Internal Organs. Nobel Lecture, 12 December 1949. Source

[12.2] University of Zurich. Walter Rudolf Hess: The Puzzle of Sleep. University of Zurich historical research booklet; n.d. Source

[12.3] Cannon WB. Organization of physiological homeostasis. Physiological Reviews. 1929;9:399–431. DOI: 10.1152/physrev.1929.9.3.399

[12.4] Bard P. A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. American Journal of Physiology. 1928;84:490–515. DOI: 10.1152/ajplegacy.1928.84.3.490

[12.5] Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1949;1:455–473. DOI: 10.1016/0013-4694(49)90219-9

[12.6] Anand BK, Brobeck JR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. Yale Journal of Biology and Medicine. 1951;24:123–140. Source

[12.7] Delgado JMR, Anand BK. Increase of food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus. American Journal of Physiology. 1953;172:162–168. DOI: 10.1152/ajplegacy.1952.172.1.162

[12.8] Aponte Y, Atasoy D, Sternson SM. AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. Nature Neuroscience. 2011;14:351–355. DOI: 10.1038/nn.2739

[12.9] Chen Y, Lin YC, Kuo TW, Knight ZA. Sensory detection of food rapidly modulates arcuate feeding circuits. Cell. 2015;160:829–841. DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.033

[12.10] Oka Y, Ye M, Zuker CS. Thirst driving and suppressing signals encoded by distinct neural populations in the brain. Nature. 2015;520:349–352. DOI: 10.1038/nature14108

[12.11] Zimmerman CA, Lin YC, Leib DE, et al. Thirst neurons anticipate the homeostatic consequences of eating and drinking. Nature. 2016;537:680–684. DOI: 10.1038/nature18950

[12.12] Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 1954;47:419–427. DOI: 10.1037/h0058775

[12.13] Betley JN, Xu S, Cao ZFH, et al. Neurons for hunger and thirst transmit a negative-valence teaching signal. Nature. 2015;521:180–185. DOI: 10.1038/nature14416

[12.14] Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1949: Walter Rudolf Hess and António Egas Moniz. Official award record. Source

[12.15] Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. Science. 1996;271:216–219. DOI: 10.1126/science.271.5246.216

第十三章　重新迈出的那一步

卡尔松：多巴胺、运动，以及“想要”为什么不等于“快乐”

试管先把我带到了隆德。桌上的编号排得很整齐，一只动物几乎不动，旁边的人没有马上宣布什么。他只抬起纸，看着某一格的时间，又抬头望向装置。我问是否还要等，他说：“要等到有东西值得记下来。”纸角被水浸湿了。他没有换纸，只把时间记在干燥的地方。

这是1957年。阿尔维德·卡尔松三十四岁，比我熟悉的诺奖照片年轻得多。他的脸上还没有后来那些年留下的松弛，看人时很直接，但并不急于把话说完。我问眼前的动物是不是睡着了，他反问我怎样知道是睡着。我刚从赫斯那里过来，终于没有第二次犯同样的错误，只说它现在活动很少。

旁边的玛吉特·林德奎斯特抬起头，问我有没有看处理以前的记录。我说没有。她把前面几页翻给我，又让我把刚才那页夹在后面。她说话不高，安排事情却不留模糊的余地。我后来读到她与卡尔松长期合作，名字出现在那些关键论文的作者栏里。可在这一天，她并不是一个等着被写进致谢的人。没有她手里那些按顺序保存的记录，我连眼前的安静从什么时候开始都不知道。[13.1,13.13]

卡尔松正在研究利血平引起的变化。这种药物能使动物出现明显的活动减少和镇静样表现，同时影响脑内单胺。问题不是简单地问药有没有效，而是问：这样的行为变化究竟经过了哪一个化学环节？一个外观相似的安静，可以由不同原因造成，不能因为动物不动，就把每一种不动都放进同一个解释。[13.1,13.12]

我在纸上写下“药物、分子、行为”，用两根箭头连起来。卡尔松看见了，问中间那个“分子”指什么。我说可以测几种都看看。他笑了一下，让我把“都”划掉，先写出不同结果各自会使我们相信什么。我拿着笔，感到一点难堪。在自己的实验室里，“尽可能全面”是一个很方便的回答，到了这里，却未必能替代一个可以区分解释的实验。

托尔·马格努松从另一张桌子旁过来，带着要核对的记录。卡尔松后来的自传说，他有化学工程背景，熟悉分析、实验操作和统计。此刻他没有显示出需要别人称赞的样子，只指着一个编号，问这个样本到底属于哪一组。我们三个人都停下来，直到林德奎斯特从原记录里找到对应关系，才继续往下做。[13.13]

我本来准备把这件事写成发现前的一个小插曲，后来却没有删掉。一个样本接错位置，足够制造一条貌似很有解释力的线。我们喜欢记住异常数据怎样开辟新领域，很少记住更多的异常必须先被查明是不是标签弄错了。那一天没有人把这件事说得深刻，大家只是等那张纸被找出来。

他们比较了不同的前体补充。DOPA与5-羟色氨酸不是可以随意互换的名字，它们通往不同的化学路径。在利血平处理后的条件下，DOPA能够逆转某些显著的活动减少，而5-羟色氨酸没有产生同样的恢复。1957年的那篇短文，把这种差别留在了纸上。[13.1]

第一次看见动物重新活动，我比他们表现得更急。我往前靠了一点，差点挡住林德奎斯特的视线。她让我移开，我退回原处。动物的动作并不带着“突破”的姿态，只是先有了一点变化，随后继续发生。我想说它恢复了，卡尔松却还在看别的记录。对于我来说，结局来自未来；对于他们，眼前仍然只是需要重复的一次观察。

我问是不是已经证明去甲肾上腺素很重要。按照我脑中那条合成路径，DOPA可以变成多巴胺，多巴胺又可以在相应的细胞中参与生成去甲肾上腺素。既然补上前体以后动物重新活动，似乎很容易把答案交给当时更受重视的后者。卡尔松说，路径里有一个位置，不等于我们已经知道在那里发生了什么。

后续分析的要紧之处正在这里：行为恢复时，去甲肾上腺素并没有按那个简单解释相应恢复。问题于是落到此前常被当作中间产物的多巴胺身上。它不只是通向另一种分子的过道，可能自己就承担重要功能。这个判断需要化学检测、组织分布与药理学结果共同支持，不能由动物迈出的那一步单独完成。[13.2,13.12]

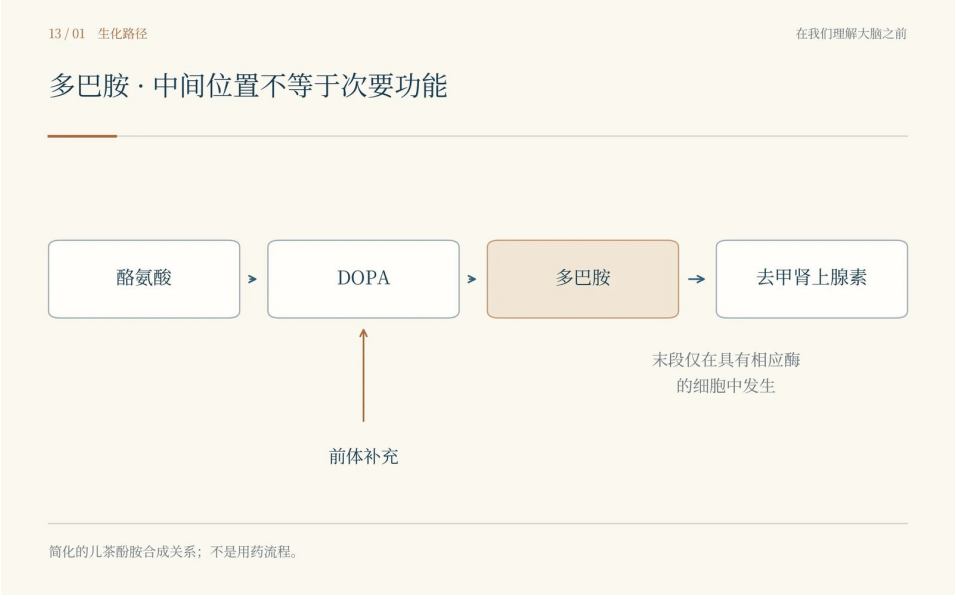


图13-1　简化的儿茶酚胺合成关系。
多巴胺既可参与后续合成，也具有自身的信号功能；图不表示所有神经元都具备整条路径，也不是用药流程。参见[13.1–13.4、13.12]。

那天傍晚，我们还没有结束。房间里一种气味持续了很久，久到我不再注意，直到出去拿东西回来才重新闻见。林德奎斯特把同一组结果看了两遍，我问是不是不相信。她说相信与不相信都不影响我们明天还要做什么。我本来想问他们觉得这项工作能发在什么地方，听完便没有问。

我看见卡尔松在一张纸上改了一个词。原来的句子写得更满，改后少承担了一点。他没有因此显得退缩。那种谨慎与不愿服从已有解释的性格，在他身上并不是两回事：他可以坚持一个不受重视的问题，同时要求自己的结果不要走到证据前面去。

第二天我仍然想看动物，却被叫去看仪器。贝蒂尔·瓦尔德克正在处理测量的问题。与其说他在等一个神奇信号，不如说他在分辨几种容易混在一起的东西。卡尔松和瓦尔德克后来发表的荧光测定方法，利用不同条件下的荧光特征，使微量多巴胺在其他相关物质存在时也能够被辨认。[13.15]

我盯着装置，忽然有一点想念今天的分析软件。把文件导进去，峰的形状、数值与统计结果会相继出现，人因此很容易把测量当成一扇干净的窗。这里没有那种干净。背景、空白、样本处理和化学反应都挤在窗前。想知道脑里某种物质有没有变，先得知道这扇窗会不会把另一种东西认作它。

瓦尔德克让我指一下，哪一个结果足以说明我们测到的是多巴胺。我指了最高的那个。他没有笑，只把旁边一项对照推过来。最高并不自动意味着最可靠。我看着那些需要逐个排除的可能性，想起自己过去在热图上挑颜色最深的格子。数据会给人一种很快找到重要事情的感觉，而测量的身份常常比数值的大小更早需要确认。



图13-2　行为救援、化学测量与临床转化回答不同问题。
将结果串联时，需要保留各自的对照与限制，而不是让一个阳性结果替其他环节背书。参见[13.1、13.5–13.7、13.15]。

多巴胺并不是在这间房里凭空诞生的。蒙塔古1957年关于不同动物脑组织中儿茶酚类物质的报告，也是这段历史的一部分；卡尔松团队后来把生化测量与行为功能联系起来。把一个分子何时被检测到、何时被赋予新的功能地位、何时成为治疗线索混成一个“发现”，会使故事省事，却容易把其他人的工作省掉。[13.2,13.3]

1959年，贝特勒与罗森格伦关于多巴胺在脑和其他组织中分布的研究，又使它的地位具体了一些。某些脑区的分布特点并不能只用“去甲肾上腺素合成过程中的一点剩余”解释。地图不再只是细胞构筑的地图，也可以是某种化学信号的分布。但含量多仍然不是一句完整的功能说明，它只是使一些问题更值得问。[13.4]

那篇旧论文没有几页，我却读得很慢，中途还回去核对了一次数字。短并没有替我省掉推理。一个结果为什么值得写下来，要回到当时的解释里才看得见。我过去读论文，常常先找作者最后认为自己证明了什么；现在开始往前多停一步，看看他原本也可能得到怎样不同的结果。

从隆德到维也纳，纸张的语言变了，问题却没有断。1960年，埃林格与霍尼凯维奇在人脑组织中测定相关物质，报告了帕金森病患者纹状体中显著的多巴胺减少。此前药物处理动物的安静，与人的疾病之间，终于出现了一条更具体的联系。但这条联系不允许我们倒过来说：那只动物患的就是同一种疾病。[13.5]

我跟着一名护士走进病房。靠窗坐着一个男人，膝上放着外套。他想把右边袖口拉平，手停了一会儿才动。我伸手要帮，他抬起眼睛，示意等一下。我便把手收回去。他花了比我预期更久的时间，终于把那一点折痕拉开。护士把椅子放在适当的位置，没有催他站起来。

他的名字没有来自任何一张历史病历。对于这趟旅行，他只是一个让我不能再把“运动迟缓”当作方便名词的人。我想问他最想恢复什么，又怕问得过大。他却先问我，门外那件深色外套是不是他家人的。我出去看了看，说不是。他点头，继续等。人的生活并不会因为一项测量而只剩下那项测量。

1961年，比尔克迈尔与霍尼凯维奇报道DOPA用于帕金森病运动不能的效果。对研究者而言，那是从化学缺失走向临床干预的重要一步；对于某些患者，首先变化的可能是能不能起身、转身、走过房间。这些朴素的动作，有时比任何一个关于机制的长句都更接近治疗的意义。[13.6]

但我没有看见所有人都在同一个下午恢复，也不能把初期报告写成从此疾病被治愈。效果能持续多久，怎样稳定获得，哪些表现不改善，伴随什么不良反应，都要在后续研究中继续面对。科齐亚斯与同事1967年的工作，把口服DOPA的长期治疗探索向前推进。动物救援、人体组织测量、短期临床反应与长期治疗，原来是四种不同的困难。[13.7]

傍晚，那位男人终于等到家人。对方没有先问今天走了几步，而是从袋子里拿出一件衣服，问冷不冷。他说不冷，却伸手去接。我站在门边，听见这句简单的问话，想起母亲在电话里问吃饭没有。照料一个人时，有些话经常被认为重复；没有听到的时候，人才会发现它原来不是多余。

我在笔记里给那只隆德的动物和维也纳病房各留了一页，没有把它们合成同一个“成功案例”。它们在科学上需要被连接，在叙事里却也应该保有不同的位置。前者让一种解释受到检验，后者还牵涉一个人的期待和每天必须继续的生活。机制有时能帮忙，有时尚不能，但不该把尚不能的部分藏起来。

后来，我发现自己对多巴胺的另一个印象同样过于省事。在进入这些实验室以前，我常听人把它叫作快乐的分子。这个说法很容易记，也容易解释购物、游戏和成功后的兴奋。可如果它只负责快乐，为什么前面首先看见的，是一个人想站起来却站不起来？

在一间更晚年代的实验室里，我看见研究者把“主动去获得食物”与“食物进入口中后的反应”分开。贝里奇、维尼尔与罗宾逊1989年的研究表明，严重的多巴胺相关损伤能够影响自主进食，但某些对味道的愉悦性反应并不按同样方式一并消失。这里对“喜欢”的判断有具体的行为定义，并不等于研究者直接读到了动物全部的主观感受。[13.10]

我把纸翻过来，又停住了。桌上有一块食物，我知道自己尝到时可能喜欢，却仍然可以因为疲倦不愿起身去拿。反过来，一个人也可能不断追逐某样东西，得到以后并没有想象中愉快。日常体验不能代替实验，但它使我明白，寻求、付出努力、学习线索与得到以后的感受，确实不该靠一个名字全包下来。

舒尔茨、阿皮切拉与永贝里的单细胞记录又把问题引向学习。随着任务被学会，某些多巴胺神经元的反应不只与最终奖励相关，也会同能够提示它的线索发生联系。要理解这些反应，必须知道动物已经经历了什么，而不是只看这一刻放进了什么刺激。相同的东西，在第一次出现与许多次以后，可以进入不同的预期。[13.9]

我听着记录设备里的声音，想起阿德里安第一次让我听见神经脉冲。那时我只急着知道这根纤维有没有工作，后来学会问它对什么响应。现在又多了一件事：同一输入究竟发生在一段什么样的经历之后。一个实验若把过去全部删掉，眼前的变化就很容易显得没有原因。

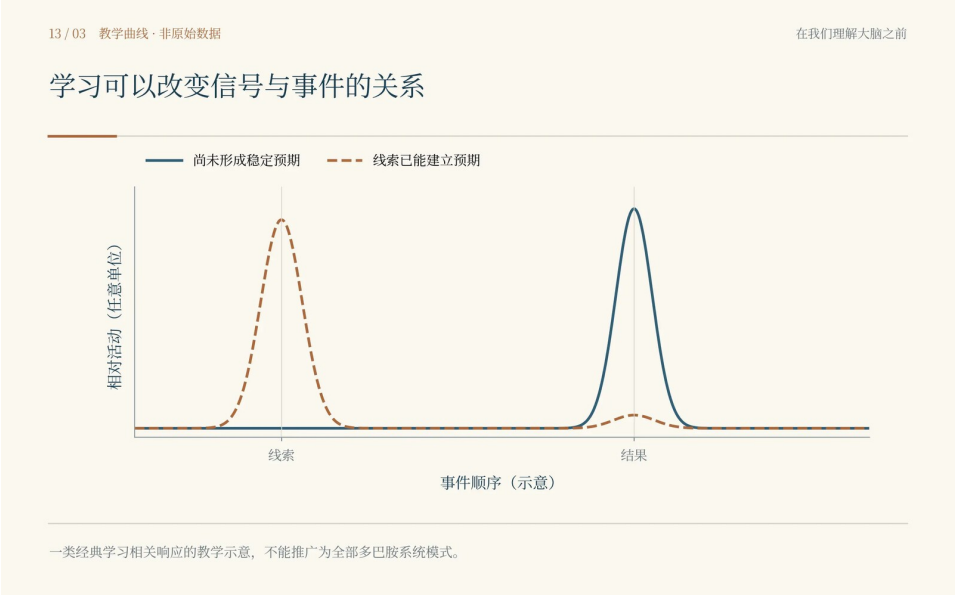


图13-3　学习可以改变信号与事件之间的关系。
曲线仅示意一类经典学习相关响应，不是原始单细胞数据，不能推广为全部多巴胺系统的统一模式。参见[13.9、13.11]。

我在图旁边写“奖赏预测误差”，写完又划出一道括号。这个词概括了一条重要的研究方向，却不该被用来替所有多巴胺信号安排同一份工作。不同细胞、投射、测量位置和时间尺度，并不必然给出整齐相同的信号。莫赫比与同事2019年的研究将学习相关的放电与动机相关的释放动态作了进一步区分，也提醒人们不要把一个地方测到的变化当成整个系统。[13.11]

卡尔松把多巴胺从一个过于安静的中间位置里带出来，后面的人又不得不把它从过于热闹的万能解释里分开。科学似乎常常这样：先发现一件东西比想象中重要，随后花更长时间说明它究竟在哪些事情上重要。我不再觉得后一段比前一段缺少戏剧性。因为真正能落到实验和治疗里的，往往正是那些越来越窄、越来越具体的区别。

1972年，凯巴比安、佩措尔德与格林加德关于多巴胺敏感腺苷酸环化酶的工作，把视线推进到细胞内部。化学信号抵达以后，不只是让膜电位立即改变，还可以经由细胞内过程发挥作用。那个名字使我抬起头：格林加德。前面的历史已经把我带到一个门口，而这个人似乎正在门后继续拆开问题。[13.8]

我开始分开记四件事：一种物质在组织里有多少，什么时候被释放，受体及细胞内部怎样响应，最后动物或人做了什么。过去它们在我的图里经常只隔着一根箭头。现在每根箭头都变成一小段需要重新走的路。我仍然需要整合，却不愿再让整合省略了中间的测量。



图13-4　把多巴胺研究拆成四个测量层次。
这里的箭头表示待检验的联系，不表示仅凭前一项测量就能推断后一项。参见[13.4、13.8–13.11、13.15]。

2000年的斯德哥尔摩，卡尔松已经七十七岁。这次生理学或医学奖由他、保罗·格林加德与埃里克·坎德尔共同分享，表彰神经系统信号传导相关发现。三个人的名字排在一起，并不是三个相同答案，而像三个相邻的问题：什么物质在传递，细胞怎样接住，经历又怎样留下较为持久的改变。[13.14]

我看着卡尔松，想起隆德那页被水打湿一角的记录。四十多年的距离，藏在台上一个人整理衣袖的动作里。获奖理由没有写那天谁先去找标签，谁等着结果，谁检查了空白。他的演讲与回忆却让我重新看见林德奎斯特、马格努松和瓦尔德克的名字。科学可以由一个人站在台上讲述，不意味着只发生在那一个人身上。[13.12,13.13]

我没有挤进祝贺的人群。卡尔松正听别人说话，我在本子里找到了隆德那一页，把卷起的纸角压平。

宴会之后，我在门边看见一个人慢慢扣外套。那不是维也纳的病人，只是一个普通的晚归者。我却没有像往常那样从他身边急着挤过去。等他扣好，才跟着出了门。过去我常把行动想成一个完成意图的动词；现在它又重新有了时间，有迟疑，有身体真正开始配合的那一点距离。

手机安静地躺在口袋里。我拿出来，想给家里报个平安，又不确定那里现在几点。屏幕显示的数字可以告诉我一个钟正在怎样走，不能保证母亲此刻醒着。这样简单的顾虑，以前靠看一眼时间就能解决，到了这里，却突然像一个没有被我认真研究过的问题。

我白天已经吃过东西，也走了很长一段路，可此刻并没有按自己认为应该的方式困倦。有几次恰好相反，明明还有事情要做，眼睛却很难睁开。身体不仅问值不值得动、能不能动，似乎还在用自己的办法判断：现在是不是该动的时候。

我将手机收好，在页边补了一个词：时间。窗外的灯逐个熄灭，纸上的字却没有消失。等我再听见房间里的声音，已经不是宴会后的脚步，而是一只很小的动物碰到管壁时发出的细微响动。有人提醒我不要随手开灯。我站在门口，手仍然停在开关旁边。

史实与创作说明

史实与虚构。林德奎斯特、马格努松与瓦尔德克为真实合作研究者，贡献依据论文署名和卡尔松自述。具体实验室对白、样本标签插曲、维也纳病房中的匿名男子、护士及其家人为虚构或综合性人物；不对应任何特定受试者，不是对原始病历的改写。

证据与优先权。脑内多巴胺的检测、功能地位的确立、帕金森病相关生化证据和DOPA临床应用是不同历史节点。正文同时保留蒙塔古及其他研究者的位置，不把所有节点归于一位获奖者。利血平动物模型不是帕金森病全貌，症状改善也不是根治。历史药物实验仅用于科学史讨论，不提供诊疗或用药方案。

概念与尺度。“想要”与“喜欢”在实验中须借助各自的行为定义；奖赏相关放电也不能概括全部多巴胺功能。可将[13.1]的行为救援、[13.15]的测定方法、[13.5–13.7]的转化研究与[13.9–13.11]的学习／动机研究分开阅读，再检查它们之间实际建立了哪些联系。

插图说明。图13-1是简化生化路径，不表示所有细胞都具备全部转化步骤。图13-2为文字性证据比较；图13-3为理想化的学习相关响应示意，不是论文中的单细胞记录，不说明每个多巴胺神经元都按此模式响应。图13-4用于提醒含量、释放、细胞反应与行为之间仍需独立证据。

本章参考文献

[13.1] Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. Nature. 1957;180:1200. DOI: 10.1038/1801200a0

[13.2] Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. Science. 1958;127:471. DOI: 10.1126/science.127.3296.471.a

[13.3] Montagu KA. Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. Nature. 1957;180:244–245. DOI: 10.1038/180244a0

[13.4] Bertler Å, Rosengren E. Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. Experientia. 1959;15:10–11. DOI: 10.1007/BF02157069

[13.5] Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Klinische Wochenschrift. 1960;38:1236–1239. DOI: 10.1007/BF01485901

[13.6] Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. Wiener Klinische Wochenschrift. 1961;73:787–788. Source

[13.7] Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. New England Journal of Medicine. 1967;276:374–379. DOI: 10.1056/NEJM196702162760703

[13.8] Kebabian JW, Petzold GL, Greengard P. Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the "dopamine receptor". Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1972;69:2145–2149. DOI: 10.1073/pnas.69.8.2145

[13.9] Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. Journal of Neuroscience. 1993;13:900–913. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.13-03-00900.1993

[13.10] Berridge KC, Venier IL, Robinson TE. Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. Behavioral Neuroscience. 1989;103:36–45. DOI: 10.1037/0735-7044.103.1.36

[13.11] Mohebi A, Pettibone JR, Hamid AA, et al. Dissociable dopamine dynamics for learning and motivation. Nature. 2019;570:65–70. DOI: 10.1038/s41586-019-1235-y

[13.12] Carlsson A. A Half-Century of Neurotransmitter Research: Impact on Neurology and Psychiatry. Nobel Lecture, 2000. Source

[13.13] Carlsson A. Arvid Carlsson. In: Squire LR, ed. The History of Neuroscience in Autobiography. Vol. 2. Academic Press; 1998:28–66. Source

[13.14] Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2000: Arvid Carlsson, Paul Greengard and Eric R. Kandel. Official award record. Source

[13.15] Carlsson A, Waldeck B. A fluorimetric method for the determination of dopamine (3-hydroxytyramine). Acta Physiologica Scandinavica. 1958;44:293–298. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1958.tb01628.x

第十四章　关了灯，天还会亮

霍尔、罗斯巴什与扬：时间怎样进入一个细胞

我没有按下开关。那只手停在墙边，忽然变得多余。房间里的人说还不到可以开灯的时候。我以为里面有人睡觉，便把脚步也放轻。他听见我的解释，摇了摇头，说他们等的是果蝇。我站在门口，感到刚才的谨慎有一点用错了地方，却不知道接下来应该把它放在哪里。

没有灯的时候，时间并不会完全不见。有人翻动纸页，走廊尽头的门开过一次，窗外的车声时近时远。我本来可以凭这些判断夜深了，可箱子里面的动物没有同样的条件。若不把白天和黑夜送进去，它们还有没有自己的早晨？这个问题比我最初听见的“果蝇”两个字大得多。

当我终于看清桌上的记录，已经到了1971年前后的加利福尼亚理工学院。罗纳德·科诺普卡正在研究果蝇的节律，西摩·本泽是他的导师。纸上有一条又一条活动的痕迹，像有人连续许多天，在同一处记下什么时候出门、什么时候回来。我伸手想沿着某一行看下去，他提醒我，不要把一天的结果看成全部。

这些果蝇提供了三种让人不能轻易略过的变化。有的节律比通常更短，接近十九小时；有的更长，接近二十八小时；还有的失去了清楚的昼夜节律。科诺普卡与本泽1971年的论文，将这些改变与同一遗传区域联系起来。所谓不再有稳定节律，并不意味着动物已经死去，也不意味着它从此一动不动，而是活动不再以原来的方式组织在时间里。[14.1]

我第一次看那几张记录时，差点把不整齐的一张挑出来，认为它大概没有做好。科诺普卡把它放回其他记录中间，说先看它是不是反复如此。那句问话很轻，却阻止我丢掉最重要的一部分。在我的数据表里，不整齐常被当作等待处理的问题；在这里，恰恰有可能是问题开始的地方。

我问本泽，研究一种昆虫什么时候活动，怎样走到人的生活。他没有先许诺疾病或治疗，只让我看看短周期与长周期是否能稳定传下去。一个行为特征若能与遗传改变联系，便可能为继续寻找机制提供入口。这不是说基因里藏着一只已经装好的钟，而是说我们终于得到一个可以拆开的故障。[14.1]

他们并不是通过把所有果蝇熬累，才得到这几种不同的日子。要把内在节律与外界的直接驱动分开，就需要在受控的光暗条件以及持续条件下记录，观察改变是否仍然存在。一个人听见每天的铃声才起床，与没有铃声仍然按近似的周期醒来，看上去都很规律，背后的解释却不一样。

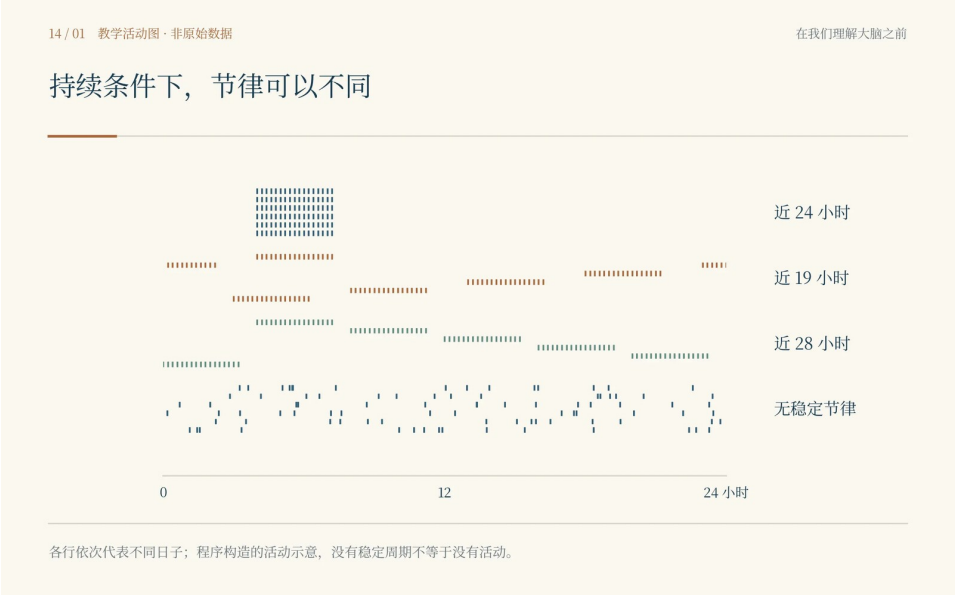


图14-1　持续条件下的不同活动节律。
所有点为程序生成的示意，行与行依次代表不同日子；没有稳定周期不等于没有活动。概念依据[14.1]，不是原论文的活动图。

我在纸边画了两只钟，一只在箱外，一只在箱内。画完以后，本泽看了一眼，问里面那只钟是怎样被发现的。我说从行为推出来的。他点头，没有让我把画擦掉，只提醒我里面那只目前还是一个要被解释的东西。我又一次把一个方便的比喻画得太像实体，好像给它画上指针，就知道它为什么会走。

许多年以后，我到布兰代斯大学时，桌上已经不只有活动记录，还有基因与分子实验的纸张。杰弗里·霍尔关心果蝇表现得怎样，迈克尔·罗斯巴什把问题带向分子。他们说话的节奏不同。霍尔先问某个品系到底有没有稳定表型；罗斯巴什会追问，手上的材料是否足以找到那一段DNA。两个人有时互相打断，争论的却是同一件事应该从哪里下手。

我问能不能直接测所有的表达变化，罗斯巴什抬头看我，像在判断这个建议究竟有多不合时宜。我这才想起年份。在我的时代，许多技术把寻找变成了筛选；在这里，研究者还需要一点点缩小范围，确认哪个片段与哪个表型对应。手里那张泛黄的图，不是一条已经被数据库标注好的道路，而是正在留下的足迹。

我先将恢复节律与未恢复的记录分开，抄上品系和日期。霍尔走过来，抽出其中一张，问我为什么把它放在这里。我说它只恢复了一部分，还不能和另外几张合在一起。他看了原始记录，另取一张纸，给这一组留出位置。

1984年，来自不同研究团队的结果先后把问题推进了一大步。霍尔与罗斯巴什团队的Zehring等人，以及洛克菲勒大学迈克尔·扬团队的Bargiello等人，分别通过基因转移，使相关突变体重新出现节律。这比找出一段与表型相邻的DNA更进一步：把候选区域带回去，能够让某种失去的功能回来。[14.2,14.3]

“救回来了”这四个字，在不同实验室里有不同的样子。卡尔松那边，动物重新活动；这里，是纸上跨越许多天的痕迹重新带上周期。它们都没有因这个词而省掉对照。转入什么、转到哪里、有没有真正表达、恢复了哪些表现，仍然需要分开说明。我盯着那些记录，第一次觉得长时间等待也可以像一瞬间的动作那样让人紧张。

当天最后一项工作结束以后，罗斯巴什还在与人讨论一个片段的边界。霍尔已经把另一份行为记录带过来，两张纸压住了桌上本来放杯子的地方。我捧着杯子，不知道应该往哪里放。没人注意到我的困境。我只好站着喝完。那并不庄严，却比后来那张三人领奖的照片更能使我记住合作是什么样子。

在扬的实验室，问题同样没有因成功的转移而结束。一个名字叫period的基因，怎样让一个动物的行为以近似一天的周期重新出现？基因并不是每隔一天才存在一次。如果从DNA到蛋白质只是一路向前，为什么最后会不断回到起点？我沿着纸上的箭头走了一遍，发现自己的图里没有给返回留下位置。

夜间取样很快使我知道，研究时间的人也得服从时间。我原以为实验既然已经安排好，剩下只是定点来取材料。真到那个时刻，困倦、走廊里找不到的钥匙、刚刚才想起的记录纸，都能使“定点”成为一种需要努力保住的东西。一个样本迟了，不能只在表里把它写回原来的时间。

我遇见研究PER蛋白变化的那些材料，也看见后来保罗·哈丁参与的工作。Siwicki等人1988年的研究，借助抗体观察PER的分布与节律性变化；哈丁、霍尔和罗斯巴什1990年的研究，则使蛋白质与自身信使RNA周期变化之间的反馈关系成为关键问题。不同时间点不再只是重复，它们本身构成证据。[14.4,14.5]

一个深夜，我把一份数值很低的结果递给哈丁，问是不是样本出了问题。他先问几点取的。我说与上一批相同，他便让我再核对一次记录。检查以后才发现，我用的是上一批的文件顺序，实际采样的时段并不一样。我想把这个错误藏在后面的整理里，他让我把两种时间都保留下来，再判断哪些结果还能比较。

我从来没有觉得凌晨的一刻钟那么长。等它的时候，眼睛总往钟上看；错过它以后，又会希望它没有发生。我的科研生活常由截止日期安排，时间像一种外来的要求。到了这里，它却进入了现象本身：提前与延后，不只是做事是否守时，还可能使同一个系统在纸上显得很不一样。

PER的产生、积累、进入合适的细胞位置以及后来降解，使反馈有了发生的次序。一个产物能够参与限制前面的过程，等限制减弱，新的周期再开始。可如果把它画成PER直接伸手关掉自己基因的开关，仍然太省事；实际调控涉及蛋白伙伴、转录调节和时间延迟，不能让一根箭头替代所有中间环节。[14.5,14.13]

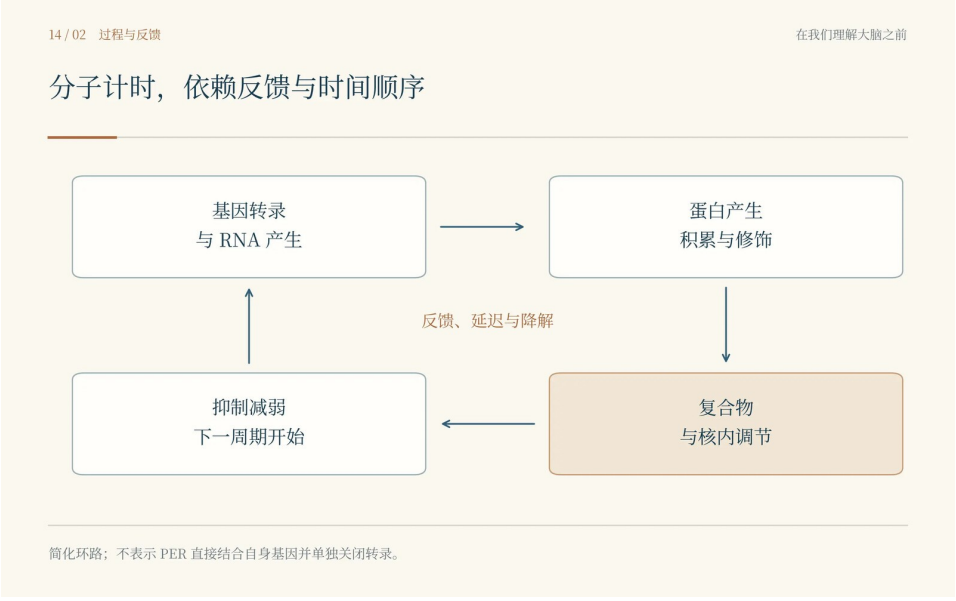


图14-2　分子计时依赖反馈与时间顺序。
此图省略多个调节因子，只呈现概念关系；PER、TIM和DOUBLETIME在实际机制中承担不同作用。参见[14.5–14.10、14.13]。

1994年，扬团队关于timeless的两篇研究，使“东西有没有做出来”与“做出来以后去了哪里”成为可以分开的事情。一方面，相关突变影响行为与per　RNA的周期；另一方面，PER蛋白正常的核内定位也受到影响。莱斯莉·沃斯霍尔、阿米塔·塞加尔与同事的名字出现在这些实验里，而不是等到后来故事写完才附在末尾。[14.6,14.7]

我看着核外与核内的区别，想起前面一路都在问分子有多少。此刻数量不再独自够用。同样的一种蛋白，若进不去相应的位置，就未必能按预想的方式完成工作。这让我对“表达升高，所以功能增强”这类熟悉句子有了更深的迟疑。表达、定位、相互作用和真正发生的过程之间，仍然需要逐个建立联系。

塞兹与扬1996年的工作进一步研究PER与TIM进入细胞核的调节。桌上的图因此不再只是两个名字挨在一起，而开始有等待、结合与位置变化。延迟不是实验里讨厌的噪声，它可能是振荡之所以能够持续的组成部分。我在纸上把原来紧靠的两个箭头拉开，第一次给“还没到时候”留出正式的位置。[14.8]

到了1998年，Price等人与Kloss等人的研究把double-time带进这幅图。它编码的蛋白与酪蛋白激酶I相关，并影响PER的积累与稳定性。那只钟并不靠一种东西从早到晚越堆越高而工作；有些材料需要在适当的时候被处理掉，下一次循环才有可能出现。[14.9,14.10]

我问这样的工作是不是总能在同一天看到结果。旁边的人看了一眼记录，又看看我，没有说话。我知道自己问得不好。要证明存在一个周期，有时需要经历许多个周期；要证明变化与基因有关，还要等待下一代。果蝇的日子比一个课题的日子短得多，而研究者常常同时活在这两种速度里。

在洛克菲勒的走廊里，我又拿出手机。那个家里的号码还在，只是没有拨出去。我现在知道，时钟显示午夜，不代表身体里的每个过程都刚刚整齐地走到零点。它们有各自的时相，也会受环境影响。我不能用这点知识替所有疲倦作诊断，却开始不再把身体不肯听话都归给意志。

一个同样的问题，换到哺乳动物身上，需要新的证据。拉尔夫及同事1990年的仓鼠研究，在宿主自身相关中枢受损后移植视交叉上核区域组织，恢复出的行为周期跟随供体的特征。这使一个脑区的起搏作用得到强有力的实验支持：不仅是移植以后“又有活动”，而是恢复的周期带着供体的信息。[14.11]

但中央时钟重要，并不意味着其余组织全是没有节律的钟表指针。Yoo等人2004年用PERIOD2与荧光素酶构成实时报告系统，在离体的小鼠外周组织中观察到持续的振荡。测量使不同组织的时间变化能够被跟踪，而不是只能在某一个时刻取样，再想象其余时刻发生了什么。[14.12]

我把“中央协调”和“局部振荡”写在同一页，没有让它们互相擦掉。赫斯让我看见内脏活动需要协调，如今协调又有了时间维度。一个身体里的各个部分不必完全相同，也不能彼此毫无关系。果蝇里的分子机制给出了重要原则，人的生活却还需要在自己的组织、环境和行为层面继续研究。

这使我想到自己做过的一次分析。两组样本的某些数值不同，我曾经急着寻找表达异常和通路改变。我没有在这里替那项真实研究下新的结论，只在本子上画了两条假想曲线：它们振幅相同，一天的平均水平也相同，只是高峰到来的时间不同。若只在上午同一时刻取一点，差别会很明显；换个时刻，差别甚至可能倒过来。

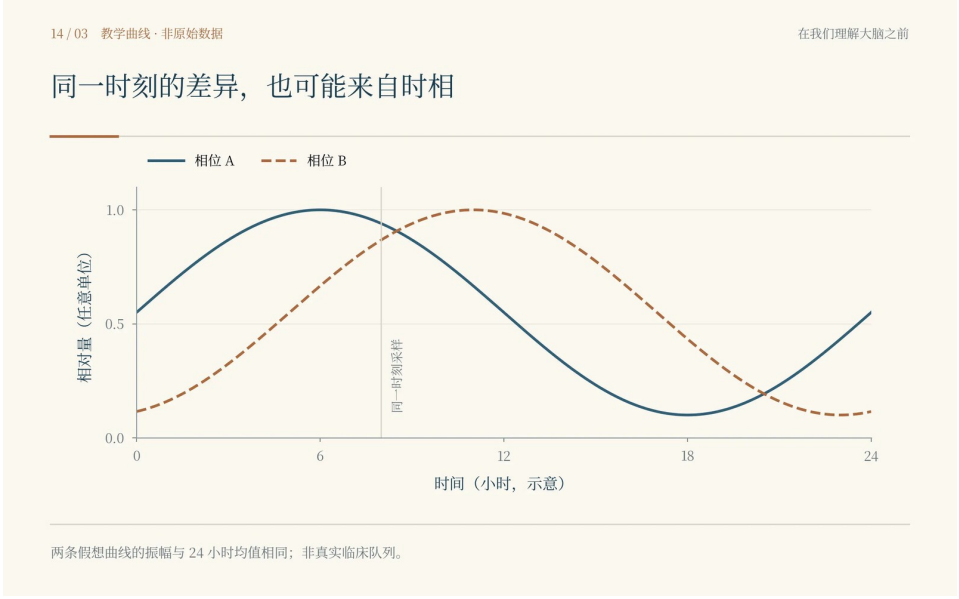


图14-3　同一时刻的差异不一定来自平均水平不同。
两条假想曲线的振幅和24小时均值相同，仅时相不同；这是采样解释的逻辑例子，不指向任何真实临床队列。时间序列测量可参见[14.4–14.5、14.12]。

我看着那两条自己画出的线，心里沉了一下。它们不是我的数据，不能拿来证明过去的结果错了；但它们指出一种过去没有充分考虑的可能。疾病组与对照组的生活节律、采样时段、睡眠和进食安排，可能影响我们测到的状态。时间有时是需要控制的条件，有时又正是被研究的变化，不能只在方法学里补上一个词就算处理完了。

过去我很喜欢一张整齐的图：上午采样，下午测量，最后得到一组数字。现在我开始想到，采样之前已经发生了很多事。一个人何时睡下，何时起床，身体里的过程进行到哪里，并不会因为进入采样室就被重置。研究者把事情放进同一张表，不表示被研究的身体也自动站到了同一个起点。

夜间那一批记录终于整理完时，有人问我要不要出去吃点东西。我说可以，随后又问现在是什么时间。他告诉我一个数字，我竟然笑了一下。这趟旅行给了我许多关于时间的知识，却没有使我不再需要别人告诉我几点。知道机制与过好一个晚上，仍然是两件需要分别完成的事。

2017年十二月，斯德哥尔摩的灯亮起来。我看见霍尔、罗斯巴什与扬的名字并排出现在同一个奖项中，三人共同获得生理学或医学奖，表彰控制昼夜节律的分子机制相关发现。授奖并没有说人的每一种失眠都已经有了同一个答案，它承认的是一段从遗传改变走向分子计时机制的重要工作。[14.13,14.14]

我在会场里想起最先看到的那张不整齐的果蝇活动图。那时候没有三个人同台的场面，只有一个表型反复表现得不一样。后来出现基因片段、转移、蛋白、核定位、反馈与降解，每一项都使“它里面有一只钟”少一点比喻，多一点可以检验的过程。

罗斯巴什在宴会发言中谈到移民与外国研究者对科学生活的重要性。听到这里，我想起前面那些经过不同国家、在不同制度中继续工作的人。人来到实验室并不只带来一种技术，还带着口音、家庭和过去。最后获得一项共同结果，不意味着这些来路都可以被一张统一的照片抹平。[14.15]

我又想到林德奎斯特、安娜，以及那些论文作者栏上的名字。奖项有自己的人数限制，实验室却不会因此只剩下三把椅子。哈丁的夜间取样，沃斯霍尔与塞加尔追问蛋白和行为的变化，许多没有被我遇见的人维持品系、核对记录，都使那个看上去宏大的机制能够留在纸上。

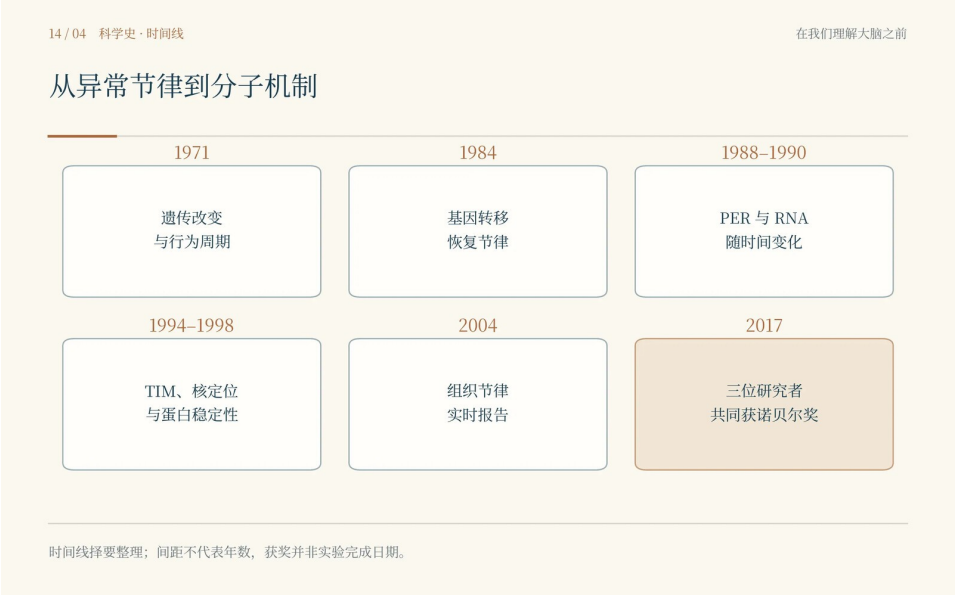


图14-4　从异常节律到分子机制的若干节点。
时间线为择要整理，间距不对应年数；诺奖是后来的评价节点，不是实验完成的日期。参见[14.1–14.15]。

仪式结束以后，我没有立刻去寻找下一位科学家。我在一张空椅子上坐下来，把前三页新的记录翻了一遍。赫斯问身体为什么需要改变，卡尔松让我看见愿望与动作之间还有化学过程，眼前这些研究又使行动获得了一个时间。知道外面有什么，已经不足以决定接下来做什么；身体的状态、可以走通的回路和过去一段时间里的安排，都在参与。

我终于给家里拨了电话。这次先听见的是很长的等待声，随后母亲说话了。我问有没有打扰她。她说刚起来，正准备烧水。我看了看手机，日期仍旧没动。她那边的早晨已经到了，我便不再拿屏幕上的数字推算她的作息。

我本想告诉她，我最近学到了身体里面怎样计时，话到嘴边，却先问她昨晚睡得怎样。她回答得很普通，我听得也比过去慢。电话里没有出现任何一个基因名字，那些知识却没有白学。

挂断以后，我把手机放在椅子旁边，没有立即打开别的东西。身体还需要休息。我终于不再把每一次停下来都当成一段没有产出的空白。房间外有人经过，鞋底落在地上的声音很轻。我听了一会儿，忽然想起小时候在家，自己也曾在一片脚步声里认出母亲来了。

同样的声音，别人可能只听见有人经过，我却会抬头。今天学到的时钟不能独自解释这件事，前面的感觉通道也不能。经历已经在身体里留下什么，使一个原本普通的信号改变了分量。我翻到下一张空白页，没有先写科学家的名字，只记下刚才那一步。

窗外慢慢亮了。没有人按下我最初伸手去找的那个开关。

史实与创作说明

史实与虚构。1971年周期突变、1984年基因转移恢复节律、PER／TIM与double-time相关结果及2017年获奖节点据原始论文和官方档案。房间、杯子、纸页错放、夜间核对时间、研究者具体对话和主人公电话均为原创叙事，不是实验记录摘录。霍尔—罗斯巴什团队与扬团队的成果分别标明，未合并为同一实验室的工作。

机制边界。行为无稳定节律不等于没有活动；基因恢复实验支持因果联系，却不独自解释全部分子步骤。图中反馈环路是简化模型，PER并非凭一个直接结合DNA的动作完成自我抑制。果蝇分子机制、哺乳动物视交叉上核和外周组织节律来自不同研究体系，不作无条件的跨物种等同。

阅读线索。比较[14.1]的遗传扰动、[14.2–14.3]的恢复实验、[14.4–14.10]的分子动态，以及[14.11–14.12]的组织尺度证据。研究节律需要记录时间序列；某一时点的组间差异，也可能与时相不同有关，但不能仅凭这种可能性否定一项真实研究。

插图说明。图14-1的活动时段、图14-3的曲线均由程序生成，只表达概念，不代表原始动物数据或任何临床队列。图14-4是择要时间线，未试图覆盖整个时间生物学史。正文中的日常疲倦与作息讨论不构成睡眠障碍诊断或治疗建议。

本章参考文献

[14.1] Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of Drosophila melanogaster. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1971;68:2112–2116. DOI: 10.1073/pnas.68.9.2112

[14.2] Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in Drosophila. Nature. 1984;312:752–754. DOI: 10.1038/312752a0

[14.3] Zehring WA, Wheeler DA, Reddy P, et al. P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic Drosophila melanogaster. Cell. 1984;39:369–376. DOI: 10.1016/0092-8674(84)90015-1

[14.4] Siwicki KK, Eastman C, Petersen G, Rosbash M, Hall JC. Antibodies to the period gene product of Drosophila reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. Neuron. 1988;1:141–150. DOI: 10.1016/0896-6273(88)90198-5

[14.5] Hardin PE, Hall JC, Rosbash M. Feedback of the Drosophila period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. Nature. 1990;343:536–540. DOI: 10.1038/343536a0

[14.6] Vosshall LB, Price JL, Sehgal A, Saez L, Young MW. Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. Science. 1994;263:1606–1609. DOI: 10.1126/science.8128247

[14.7] Sehgal A, Price JL, Man B, Young MW. Loss of circadian behavioral rhythms and per RNA oscillations in the Drosophila mutant timeless. Science. 1994;263:1603–1606. DOI: 10.1126/science.8128246

[14.8] Saez L, Young MW. Regulation of nuclear entry of the Drosophila clock proteins Period and Timeless. Neuron. 1996;17:911–920. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80222-6

[14.9] Price JL, Blau J, Rothenfluh A, Abodeely M, Kloss B, Young MW. double-time is a novel Drosophila clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. Cell. 1998;94:83–95. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81224-6

[14.10] Kloss B, Price JL, Saez L, et al. The Drosophila clock gene double-time encodes a protein closely related to human casein kinase Iε. Cell. 1998;94:97–107. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81225-8

[14.11] Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. Science. 1990;247:975–978. DOI: 10.1126/science.2305266

[14.12] Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, et al. PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2004;101:5339–5346. DOI: 10.1073/pnas.0308709101

[14.13] Nobel Committee for Physiology or Medicine. Discoveries of Molecular Mechanisms Controlling the Circadian Rhythm. Advanced information, 2017. Source

[14.14] Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017: Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young. Press release, 2 October 2017. Source

[14.15] Rosbash M. Banquet speech. Nobel Banquet, 10 December 2017. Source

第五部

过去如何留在身体里

第十五章　脚步声先到了

巴甫洛夫：还没有发生的事，怎样改变现在

我先听见一串脚步，才看见走廊。声音从一扇门外过去，停了一下，又折回来。我下意识抬起头，以为有人来找我。门没有开，身旁却传来玻璃轻轻相碰的声音。一个穿旧围裙的年轻人正低头看细管，他把手举起来，示意我别说话。屋里另有一双眼睛也望着门。那是一只狗，耳朵已经竖起来，身体没有移动，嘴边的收集装置里却出现了变化。

“食物还没进来。”年轻人说。他不是在向我解释什么伟大的发现，更像在提醒一个不熟练的帮手，不要把时间记错。我看了一眼桌上的纸，日期已经不属于刚才的斯德哥尔摩。窗外的街道很窄，屋里有洗过的布、金属架和食物混合的气味。我来到了二十世纪初的圣彼得堡。桌边那位胡须浓密的生理学家，正拿着一支削得很短的铅笔。他就是伊万·彼得罗维奇·巴甫洛夫。

我几乎马上去找铃。小时候听过的故事太牢了：一个人，一只狗，一只铃，然后就是诺贝尔奖。我从桌头看到桌尾，没有找到自己想象中的那件东西，倒看见许多需要洗、需要连接、需要逐一标记的器具。巴甫洛夫抬眼问我在找什么。我说想知道今天用哪一种声音。他没有立即回答，先把记录纸转过来，指着上面一处被改过的数字。“先把已经发生的事说清楚。”

那张纸比我预想的细。什么时候开始，收集了多久，呈现什么，动物此前是否进食，都分开记录。年轻人叫米沙，给我搬来一把椅子，椅子的一条腿短些，坐下会晃。他在下面垫了一块折起来的纸。我想把自己的本子也放到桌上，他拦了一下，腾出干燥的一角。两个人对我的到来都没有显得特别惊讶。这里似乎永远缺一个肯把杂事做对的人。

我是在后来翻看文献时，才把眼前的实验室和那枚奖章摆到正确的位置。巴甫洛夫长期研究的是消化腺及其神经调节，1902年的英文版《消化腺的工作》把此前的工作带给了更多读者。1904年的诺贝尔生理学或医学奖表彰的也是消化生理研究，不是一个后来被缩写成“摇铃喂狗”的课堂故事。条件反射的问题，是从这条研究道路中长出来的。[15.1，15.3]

屋里的动物不是突然从教科书跳到实验台上的。能够反复记录分泌，依赖当年的慢性实验准备，也意味着动物承受过手术和长期实验。米沙整理器具时，我看见它把头稍稍偏开。我把手收回去，没有再为了看清楚而靠近。后来描述技术时，我常觉得一句“收集唾液”写得太容易。那句话省略了怎样取得读数，也省略了读数之前一个活着的身体经历了什么。

起初让我帮忙做的事，只是记下谁进了房间。这项工作很不像科研。我受过的训练使我更愿意坐在数据前，给变化找一个合适的模型；现在我得留心门把手什么时候动了，走廊里什么时候有人说话。半个上午过去，纸上出现的尽是零碎事情，没有一项像结果。我问米沙这些到底有什么用。他把记录从头指到尾，说，至少明天不会把今天的零碎又叫成偶然。

下午，我自己成了其中一项。轮到我拿器具时，我顺手把托盘端近了些。狗抬起头，收集管里开始有液体。我没有等到规定的呈现时刻，就在相应那格旁边画了一个记号。巴甫洛夫看见以后，把铅笔搁下，问我什么时候开始记的。我指向纸。他却看着托盘。“我问的是，你什么时候走进去的。”

我这才明白，自己以为还没开始的实验，对动物而言可能早已开始。托盘碰桌面的声音，我身上的气味，门打开的次序，都可能与过去的进食经历有关。我在电脑上习惯把某一行命名为“基线”，好像起了名字，它就真的没有历史。眼前这只狗不接受我的命名。它带着此前的经历进来，也一直看着我们做什么。

巴甫洛夫的讲演后来详细讨论过这类困难。实验者的动作、脚步、邻室声音甚至环境中的细小变化，都可能干扰所研究的反应。逐渐把观察者与动物隔开、使刺激与记录更可控制，并非为了制造一间神秘的房子，而是为了知道，究竟什么在起作用。隔离仍然不能让一个生命变成没有过去的仪器，却能减少某些原本混在一起的影响。[15.2]

米沙没有趁机笑我。他把错记的那一页留下，另取了一张，说这次把我的出现也写进去。我问旧的为什么不扔。他反问我，扔掉以后明天怎么知道这一项为什么重做。我以前保存失败结果，多半为了日后有人问起时能够解释。现在那张纸就放在面前，直接改变了接下来怎样安排一天。

那天真正开始前，我们等了很久。没有宏大的对话。巴甫洛夫检查装置，米沙换过一块布，我坐在门外，努力不再成为自己刚刚学会识别的干扰。等声音终于按安排出现时，我反而有些紧张。我知道将要发生什么，却仍怕自己错过那一点很小的变化。这种感觉与知道未来毫无关系；只要还需要记录，一个人就必须老老实实待在现在。

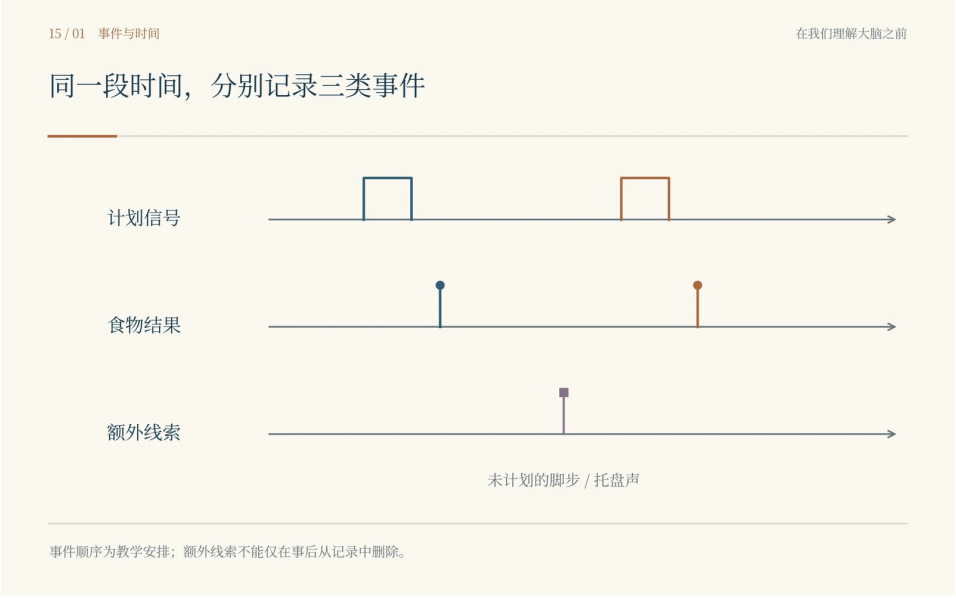


图15-1　把意外线索留在记录里。
信号、结果与研究者造成的声音分列于同一时间轴；事件顺序为教学安排，不是某次历史实验的原始时间表。多余线索可能改变解释，不能只在事后删除“不好看”的试次。参见[15.2，15.5]。

声音原先未必能可靠地引出所测的分泌反应。经过它与进食事件的某种安排后，再单独呈现，反应却会出现。对于食物入口所引出的反应，以及后来由信号引出的反应，巴甫洛夫作了不同命名。把它们区分开，重要的并不是多了两个术语，而是身体开始能够对一件尚未真正到来的事情有所准备。[15.2]

我忍不住说，它记住了吃饭。巴甫洛夫没有否认，也没有接过我替它写好的那一段心事。他问，记录里哪一项叫“记住”？我说，声音以后分泌增加。他点了一下纸，意思是先写这个。我被问得有些扫兴，仿佛一句有生命的描述被他拆掉了。但当我试着把“它记住了”交给另一个人重复时，才发现自己没说训练怎样安排，也没说反应怎样测。

午饭时，米沙把面包分开，较平的一半给了我。我问他是不是每次实验都要这样小心。他说，并不是每次都做得到。说完又去找落下的一件东西。后来我总记得这个回答。实验室里的严格不是一种永远维持着的姿态，更多时候是有人已经累了，还得回头看一眼自己刚才是否弄错。

我吃着面包，想到赫斯实验室里那杯水。身体的需要并不是等食物真正入口才开始起作用，环境中某些被学会的信号，也能参与准备。再往前想，是母亲的脚步。那声音从没有规定的节拍，却曾经在许多个晚上带来饭菜、催促，或者一件我忘了做的事。眼前的实验没有解释母亲，只让我明白，她还没走到门口，我已经有了反应，这并不是一件没有来由的事情。

后来一次记录不如前一天明显，我立刻怀疑信号失效了。米沙却先翻到前面，看那只狗此前经历了什么。我有点不耐烦，觉得每次出现差异都去查过去，仿佛永远不能得到一个干净答案。他没有争，只把两天的纸放在一起。今天不是昨天的复制品。身体状态变了，经历累积了，实验者也已经做过几次自己以为无关的事情。

巴甫洛夫的书里并不只有一个响起来便永远有效的信号。分化、抑制、消退、恢复，占了相当多的篇幅。不同刺激的作用会受到训练安排与情境影响；已经建立的反应，也会在后来不再伴随相应结果的呈现中减弱。那个我以为只要学会便固定下来的世界，比几条教科书箭头更不安定。[15.2]

我把“忘了”写在一次减弱的反应旁边。写完觉得还不够准确，就在后面加了一个问号。巴甫洛夫看过，没有替我把问号变成句号。他要求的仍然是后面的观察。我得等下一次呈现，等经过一段时间以后，再看同样的反应能否重新出现。一个零，并不肯交代自己究竟是没有学会、暂时没有表现，还是后来受了别的影响。

反应重新出现时，我没有像预想的那样高兴，反而先去检查条件。那几天我渐渐习惯了这种不舒服：很想马上给现象一个名字，手里却总有一两项还没有完成。记录里保留下来的不是“忘掉之后又记起”的完整故事，只是

一种需要进一步区分的恢复。后来有关消退和反应恢复的研究，将这道问题继续拆开：时间、情境，以及无条件刺激的重新出现，并不是同一种安排。[15.11，15.12]

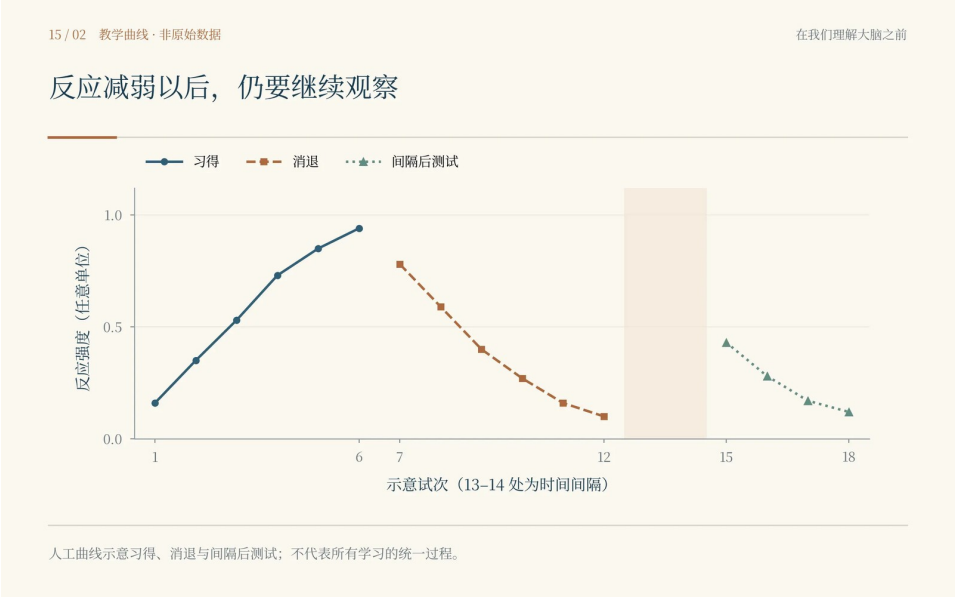


图15-2　反应减弱不等于经历被擦除。
曲线示意习得、消退和间隔后可能出现的部分恢复，数值均为人工构造，没有真实样本与统计含义。恢复大小取决于条件，此图不表示所有学习都遵循同一曲线。参见[15.2，15.11–15.12]。

等动物休息时，我和米沙在走廊里坐了一会儿。隔壁有人在找东西，抽屉一遍遍拉开。米沙问我从前做什么。我说研究大脑，常常把人的表现和许多测量联系起来。他问能不能帮人好一些。我说有时候研究离那一步很远。他没有失望，只把手里的布翻了个面。那是一个很普通的问题，我却发现自己已经很久没有这么直接回答过。

晚上我独自走出去，经过一扇门，听见里面的杯子碰了一下。身体先停住，我才知道自己误以为有人叫我。声音没有变成一滴唾液那么容易计量的东西，它只是让我在路上多站了片刻。我没有把这个片刻叫作某种疾病，也没有急着归入某一条通路。过去的经历可以改变今天的反应，并不意味着每一次变化都该被诊断。

旅行中有一种不体面的方便：当问题难住我时，往往可以往后翻几十年，去看后来的人怎样处理。我在巴甫洛夫桌前问不清的事情，到了罗伯特·雷斯科拉的论文里，就被重新写成了实验条件。纸上不再只是信号与结果出现多少次，还问结果在信号没有出现的时候，有多大机会发生。[15.5, 15.6]

最初我不明白这多出来的一列为什么重要。信号已经与结果配对了，训练次数也没有减少，还能差到哪里去？我在本子上画了一间想象的食堂。第一种安排里，每逢响声，开饭的机会就大大增加；平时却很少有饭。另一种安排里，响声出现时常有饭，没响时也差不多。对一个想知道什么时候可以吃饭的人，两种响声显然不值同样的钱。

我不是把食堂当成了雷斯科拉的真实实验。他1968年的研究使用的是大鼠、信号和厌恶性事件，检验信号在不同事件概率安排下的作用。食堂只是我为了不再忘记比较基准而画的草图。在那些实验条件中，仅仅维持信号出现期间的事件概率，并不能保证同样的条件反应；信号之外发生什么，也会影响学习。[15.6]

我把两种安排写成很小的表，忽然想到自己过去做过的许多相关分析。一个指标在某种状态下出现，并不足以说明它为那种状态提供了特别的信息；还要问不处在那个状态时，它出现得怎样。这个类比没有把观察研究自动变成条件作用实验，却让我看见自己的习惯：我经常只盯着想解释的那一格，把其余几格当成背景。

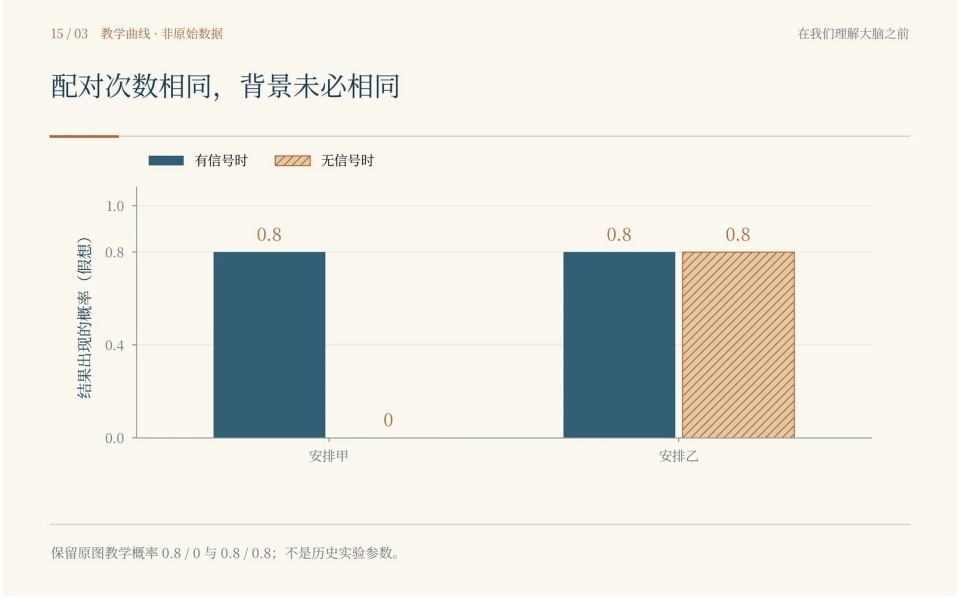


图15-3　配对次数之外，还要看背景。
两种假想安排中，信号存在时结果概率都为0.8，而无信号时的概率不同；同样的表面配对可以有不同的信息价值。概率为教学数值，不是1968年原始实验参数。参见[15.5–15.6]。

另一道问题更使我不自在。假如旧信号已经足以说明结果什么时候到来，再加入一个新的信号，后来只拿新信号去测试，它未必会像我按配对次数所期待的那样起作用。卡明关于阻断的工作，以及雷斯科拉与瓦格纳后来的理论，把“已经知道什么”带进了学习的解释。它们并没有给所有学习现象一个永远正确的公式，却让学习不再只是累计同时出现的次数。[15.7, 15.8]

我曾经希望从每间实验室带走一种能够反复使用的诀窍。走得越久，这种愿望越难满足。一个理论能够解释某些实验，也可能在新的条件下碰到边界。雷斯科拉后来甚至专门提醒人们，巴甫洛夫式条件作用并不是许多人想象中的那种简单过程。听起来像是在纠正一本旧教材，其实是在保护一个问题，不让它被自己的名声提前做完。[15.15]

还有一次，我把“只要安排足够多次，任何信号都能和任何结果联系起来”写得很满。读到加西亚与科林的研究时，又不得不擦掉。动物对不同线索和不同后果的学习，并不是完全可互换的。味觉、视听线索与身体不适或外部厌恶事件之间，可以表现出不同的关联倾向。研究对象的身体与演化来路没有因为进入实验室就消失。[15.9]

那张纸被我擦得起毛。我看着它，有些想念米沙。假如他在，大概会先拿来一张新的，而不是听我长篇解释理论怎样进步。我又写了一遍，这次写得少些：先说明是哪一种动物，哪一种信号，哪一种结果；再谈自己学到了什么。少了几个漂亮的“所有”，句子并没有因此失去用处。

再回到巴甫洛夫身边时，他正同一个助手核对记录。两个人说得快，我没听清全部，只看出他对一个含混说法很不满意。助手没有立即让步，而是把前一日的纸找出来。巴甫洛夫低头看了一会儿，又把位置让给他继续说。这不是我想象中的温和导师，也不是只会发火的权威。他的注意力来回摆动，一会儿落在结果上，一会儿落在表达结果的那句话上，房间里的人需要跟上这种速度。

我在旁边待久了，也会厌烦。他问得太细，有时使一件本来可以结束的事又拖到很晚。我想回去吃饭，想到尚未完成的书，想到自己从前也被别人这样问过。只是这次我没办法把对方归入“不懂我工作”的那一类。他正站在工作的源头，照样不肯让解释比观察跑得快。

后来看到他的传记，我才知道，这种漫长的实验生活并不是从一个条件优越的位置平直开始的。他从宗教教育转向自然科学，经过不同机构与研究阶段，才逐渐形成自己的道路。但我没有让那些履历替眼前每一次脾气找到一个原因。一个人可以有很多来处，也仍然会在某个下午，因为数字写错而不高兴。[15.4]

米沙有一天端来吃的，我先听见了他的脚步。等门开时，我已经把桌角清出来。他见状笑了一下，问我是不是也学会了。我说这个恐怕不用等你们研究。说完，两个人都觉得轻松了一些。那一刻没有使我们与狗变成同一种经验，也没有把我对一个人的熟悉解释干净。但身体确实早了一步，替一件还没抵达的事情预备好了地方。

我也不再把条件作用写成一根从声音直接接到动作的固定电线。后来改变结果本身的作用，再看旧信号的反应怎样变化，是另一种区分解释的办法。雷斯科拉1973年的研究便用结果的习惯化来追问信号究竟取得了什么作用。实验不是把动物的想法读出来，而是让不同解释必须对后续测试承担不同的预测。[15.10]

这些后来读到的工作，不能倒过来变成巴甫洛夫当年已经完成的结论。我在本子上分开标了日期。第一次这么做，是怕写错科学史；后来才发现，日期还能防止我对过去的人太苛刻。他们不知道几十年后用什么名词，也没有义务提前拥有我从别人的论文里学来的那些控制。

1904年十二月的斯德哥尔摩，我又坐进一间亮着灯的会场。每次走到这里，我都能认出某些相似的东西：礼服、等待、被反复念到的姓名。只是这一次，听见授奖理由中的“消化生理”，我没有觉得它与刚才那些学习实验不相干。巴甫洛夫研究的从来不是一本教材替他单独切出来的章节；一个器官的问题，已经把他带到了整个动物与环境的关系前。[15.3]

他的诺贝尔讲演也讨论了神经系统对消化活动的调节，并涉及已经引起他注意的条件性反应。我坐在那里，没有努力把每一句都抄下来，只记了几个与实验室相连的地方。会场里说出的“分泌”，让我想到细管里一点点移动的液体；“条件”让我想到自己端早的托盘。那些词终于不再只属于纸。[15.3]

散场后，有人忙着找自己的外套。我站在人群边上，才发现铅笔忘在座位上，又逆着人流回去取。

我想起米沙垫在椅脚下的纸。它并不重要，当然不该因为我记住了就成为一件科学史文物。可它提醒我，那间实验室不是只有教授与动物。还有人洗器具，照看身体，整理旧记录，使明天仍然能够开始。把工作压缩成一个姓氏，读起来是快了，房间却会因此空掉一半。

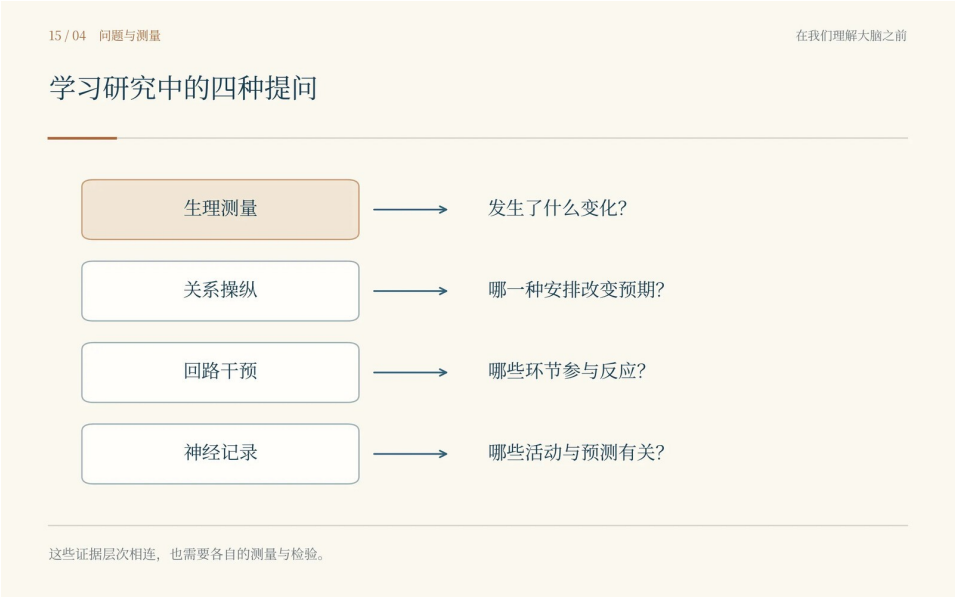


图15-4　同一种“学习”，有不同证据层。
生理测量、关系操纵、回路干预与神经记录回答相连但不同的问题；图为择要的证据导航，不代表线性学科继承或所有学习的统一机制。参见[15.1–15.3，15.5–15.8，15.13–15.15]。

此后几十年的研究把某些条件反应推进到可以更直接研究的神经回路。麦考密克和汤普森研究小脑与条件性眨眼反应的关系，结合损伤、记录和刺激等不同证据，追问学习后的反应怎样实现。这些工作把问题往脑内推进，却没有让所有条件作用都变成同一个小脑实验。研究一种反应所得的机制，需要在别的任务里重新检验。[15.13]

再往后，我又读到舒尔茨、达扬与蒙塔古关于奖赏预测的研究。隆德实验室里多巴胺留下的问题，以另一种形式回来：某些神经信号与预期、结果及两者的差异有关。这与眼前“信号为什么有用”的问题相通，却不能让巴甫洛夫的每一滴唾液都直接等于一种多巴胺信号。[15.14]

我把那几篇论文夹在本子的不同位置，没有画一支贯穿所有年代的粗箭头。它们彼此有关，可相隔的地方仍然需要实验。我从前容易被这样一支箭头安慰，好像把开头和结尾画在同一页，中间的路就已经有人走过。

离开之前，我又去了一次原来的实验室。那张不稳的椅子还在，纸已经换过。我向米沙告别，他正在洗一件器具，没法腾手，就用手腕碰了碰我的袖子。巴甫洛夫在里间叫他，他应了一声，随后问我还回来不回来。我说不知道。这不是故作神秘。我从来没有真正掌握过这些旅行，只是越来越知道，走之前该向谁说一声。

门外有人经过。我已经能分辨出哪一段脚步多半会停在这里，哪一段会继续往前。可要我把这种熟悉说清楚，又并不容易。我不是只保存了一个声音。还有它来过的时刻、随后发生的事，以及自己当时坐在哪一把椅子上。一本条件反射的书，使我开始问其中一些联系；它没有因此把我的全部过去收进去。

我在走廊尽头拿出手机，翻到母亲的号码，没有拨。并不是不想她，而是忽然想看看，自己能否记起上一次通话她说了什么。我记得她刚起床，准备烧水，也记得自己先问了睡得怎样。声音已经过去，房间也换了许多间，我却还能把那次相逢从其他通话里分出来。

这和听见熟悉的脚步便抬头，又不完全相同。一个信号可以改变身体的准备；一个人也可以记得自己昨天在哪里，谁坐在对面，说过哪一句话。假如其中一种能力丢了，另一种是否还能留下？我把问题写在纸上，刚写完，面前就响起椅子被拉开的声音。

一个女人将文件放到桌边，先向房间里的人问好，再介绍自己的名字。她说得不急，像是并不介意这句话已经说过很多次。对面的人也礼貌地回应，给她让出放东西的位置。我正要解释我们先前是否见过，她轻轻抬了一下手，让我等她把这一回介绍说完。

那张文件的右上角只有两个字母。H.M.。

史实与创作说明

史实与虚构。本章以巴甫洛夫1902年英文版消化生理讲演集、1927年条件反射著作、1904年诺奖档案及后来原始研究为依据。圣彼得堡实验室的具体相逢、面包、托盘提前进入、记录涂改、主人公与研究者的对白均为文学重构；助手米沙为虚构合成人物，不对应一位已确认的历史助手。

获奖与发现不是同一时间线。1904年的诺奖表彰消化生理研究，不是所谓“摇铃实验”。条件反射研究涉及多种刺激和实验安排；本章没有将铃声写成唯一刺激，也没有将后来雷斯科拉、卡明等人的发现提前归给巴甫洛夫。

学习线索。区分相邻发生与预测关系；记录没有信号时的背景事件；将条件反应、动作能力与主观体验分开。消退后反应可以在一定条件下恢复，不等于已经直接证明一种单一的永久存储机制。阻断与预测误差只是理解学习的重要证据和模型，不能覆盖所有范式与物种。[15.5–15.15]

配图与阅读。四幅图均为原创教学图，不是历史记录、真实动物数据或可直接实施的实验操作方案。图15-2的反应值和图15-3的概率为人为选择；不含效应量、样本量或统计显著性。建议先读[15.2]了解当时的提问，再对读[15.5–15.8]辨认后来改变的问题。

本章参考文献

[15.1] Pavlov IP. The Work of the Digestive Glands. Thompson WH, trans. London: Charles Griffin & Company; 1902. 1902年英文版扫描本

[15.2] Pavlov IP. Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex. Anrep GV, trans. London: Oxford University Press; 1927. 原著英文转录

[15.3] Pavlov IP. Physiology of Digestion. Nobel Lecture, 12 December 1904. Nobel Prize archive. 诺贝尔演讲档案

[15.4] Nobel Prize. Ivan Pavlov: Biographical. Nobel Prize archive. 人物档案

[15.5] Rescorla RA. Pavlovian conditioning and its proper control procedures. Psychological Review. 1967;74(1):71–80. DOI: 10.1037/h0024109

[15.6] Rescorla RA. Probability of shock in the presence and absence of CS in fear conditioning. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 1968;66(1):1–5. DOI: 10.1037/h0025984

[15.7] Kamin LJ. Predictability, surprise, attention, and conditioning. In: Campbell BA, Church RM, eds. Punishment and Aversive Behavior. New York: Appleton-Century-Crofts; 1969:279–296. 章节扫描本

[15.8] Rescorla RA, Wagner AR. A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. In: Black AH, Prokasy WF, eds. Classical Conditioning II: Current Research and Theory. New York: Appleton-Century-Crofts; 1972:64–99. 原始理论章节

[15.9] Garcia J, Koelling RA. Relation of cue to consequence in avoidance learning. Psychonomic Science. 1966;4:123–124. DOI: 10.3758/BF03342209

[15.10] Rescorla RA. Effect of US habituation following conditioning. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 1973;82(1):137–143. DOI: 10.1037/h0033815

[15.11] Rescorla RA, Heth CD. Reinstatement of fear to an extinguished conditioned stimulus. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes. 1975;1(1):88–96. DOI: 10.1037/0097-7403.1.1.88

[15.12] Bouton ME, Bolles RC. Role of conditioned contextual stimuli in reinstatement of extinguished fear. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes. 1979;5(4):368–378. DOI: 10.1037/0097-7403.5.4.368

[15.13] McCormick DA, Thompson RF. Cerebellum: Essential involvement in the classically conditioned eyelid response. Science. 1984;223(4633):296–299. DOI: 10.1126/science.6701513

[15.14] Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. Science. 1997;275(5306):1593–1599. DOI: 10.1126/science.275.5306.1593

[15.15] Rescorla RA. Pavlovian conditioning: It's not what you think it is. American Psychologist. 1988;43(3):151–160. DOI: 10.1037/0003-066X.43.3.151

第十六章　他又向我问好

米尔纳与H.M.：记不起的经历，为什么仍能留下学习

文件右上角只写着两个字母：H.M.。我拿着它站在门口，迟迟没有坐下。屋里的人却先替我挪开一把椅子，问是不是需要放本子的地方。布伦达·米尔纳向他道谢，他又向我问好，语气平稳而客气。那一瞬间，我想起所有写过这两个字母的论文，也突然觉得自己对眼前这个人知道得太少。

我原以为严重失忆应该一眼就能看出来。人会迷惘，话会说不下去，或者反复问一个令人难过的问题。眼前这个男人却能够交谈，听懂安排，也留意别人是否方便。他看见我把本子放得离桌边太近，还提醒我往里收些。我照做了，心里有一种说不清的尴尬：我带着一个结论进门，几乎忘了先向一个人问好。

米尔纳没有急着纠正我。她从文件里取出几张纸，问过对方是否愿意继续，便开始说明。她的声音清楚，不把同一句话说成对方应当感激的照顾。遇到不明白的地方，她换一种说法，而不是单纯提高音量。我坐在侧面记录，努力不让自己对历史的兴奋占据这间房。

他在研究中被称为H.M.。1953年，为处理长期而严重的癫痫，他接受了双侧内侧颞叶手术。术后出现的持久记忆困难，后来由斯科维尔与米尔纳等人系统研究。1957年的报告并非只写他一个人，还比较了其他接受不同范围相关手术的患者。那篇文章既提出了有关记忆的重要证据，也明确提醒后来者注意这类手术可能造成的风险。[16.1]

在论文里，手术、测验和随访可以紧接着排在一起。坐在房间里，我才发现它们之间隔着生活。人要起床，要用餐，要找到放东西的地方；旁边的人也得反复解释日程。某次测验表现不好，结束后纸可以收起来，困难却不会跟着收进抽屉。眼前的人不是为了给我们一个清楚的脑功能定位结果，才过这样的日子。

米尔纳让我把椅子往后挪一点，免得挡住光。我挪完，她又问对方是不是舒服些。他说可以。我忽然喜欢上她这种做事方式。她没有对我讲一段关于尊严的话，只是让一个准备参加测试的人先坐得舒服。这件事并不需要知道他以后会不会记住。

最先使我吃惊的不是遗忘，而是有些东西能够暂时留下。只要事情还在注意之中，H.M.并非每隔几秒就把周围全部重置。他可以保持一些简单信息，也能够跟着眼前的交谈继续。但当注意转向别处，或者要求在更长间隔后重新提取刚才的经历时，困难就会非常明显。早期报告与后来的随访，都把这种差别记录下来。[16.1，16.4]

我看到他顺利完成一项任务，立刻在本子上写“短时记忆正常”。米尔纳看过，问我这一行能代表多少种任务。我把笔停住了。她并没有说我眼前看到的成功不算数，而是让我把成功发生的条件留下：材料是什么，维持多久，有没有干扰，需要简单复述还是重新组织。省去这些，四个字看上去明确，实际上可能把另一种困难也盖住。

她自己问问题时，也很少满足于一句“记得”或“不记得”。同一件事可以换一种要求：是否能够说出来，是否能在几个选项里认出来，给线索以后又怎样。改变提问不等于替患者找一个更漂亮的成绩，而是分辨我们原先混在一起的过程。没有想到合适的任务以前，一个很大的判断往往只是研究者词汇里的方便。[16.10，16.12]

中间有人敲门，我出去取了一件东西，回来时顺口接上刚才的话。我说：“我们前面已经说到……”还没讲完，就看见米尔纳把手轻轻压在纸上。她重新交代了正在做什么，又介绍了一次我的名字。H.M.礼貌地点头，像对待一个刚刚到来的客人。

我脸上有点发热，不知道应该道歉，还是若无其事地再说一遍。他并没有为难我，是我自己被那个“已经”绊住了。我拥有刚才的那几分钟，所以随手把它递给他，好像我们都把同一段经历带到了现在。米尔纳等他理解以后才继续，没有把重来一次变成一场考验。

休息时，我问她会不会觉得累。她先问我指哪一件。我说总要重新介绍。她看了看那几张纸，说今天需要介绍，就先介绍。我有一点失望，本来以为她会说出能够写进书里的话。过了一会儿，我又庆幸她没有。对那个房间里的人而言，实在不需要我们把每次普通的礼貌都过成一次感动。

米尔纳不是因为遇见这个著名病例，才第一次走到脑损伤与行为的关系前。在蒙特利尔，她已经参与彭菲尔德相关的临床研究，比较不同颞叶手术后出现的变化；彭菲尔德与她1958年的论文也讨论了双侧海马区域受损相关的记忆问题。我在彭菲尔德那间手术室里见过的工作，又在这里接上了。[16.2，16.15]

她早年的训练又有别的来处。数学、心理学以及后来与赫布的联系，并没有在她开始临床研究时全部消失。我在她的自述与访谈里读到这些经历，才理解她为什么不满足于给病例贴一个症状名称。她既关心具体的人怎样表现，也关心这些表现是否迫使我们改变对心理过程的划分。两件事在她这里，并不需要轮流成为主角。[16.11]

我曾经在桌角画过一颗简化的大脑，准备把“记忆”写进海马旁边。写到一半，又想起彭菲尔德。知道某个结构参与某种功能，并不表示这种功能像一件物品，被完整装在那个位置。米尔纳看见那张图，没有替我继续画，只问：“哪一种记忆？”我说，记住刚才发生的事。她点了一下头，让我把整句话写上去。

一句很长的话占了很大地方，不像一个标签整齐。但这点不整齐有用。知道旧家的名字，与记住今天谁坐在面前，不完全是一件事；听完一句话暂时保持它，与第二天能够回忆出当时的情景，也不一样。H.M.的困难使某些差别变得显眼，保留的能力同样重要，不能只在损伤图上涂出一块颜色就把它们一并略过。[16.4，16.13]

到六十年代初那组让我最想停留的场景时，桌上出现了一面镜子。没有新的扫描设备，也没有一台比此前更大的机器。纸上是一颗双线勾出的星形，受试者需要在不能直接看自己手的条件下，利用镜中反射的信息沿着两条线之间描画。这个装置简单得使我有些怀疑，为什么此前没有想到要这样问。[16.3]

米尔纳先让我坐下试一试。我从一处尖角开始，手一动，线就跑到不该去的地方。我本来想向左修正，镜子里的反馈却使动作更加别扭。几次以后，我开始慢一点，也开始觉得这项测试多少带着一点捉弄。H.M.看着我停笔，问是不是不容易。我说是。他笑了笑，那一刻我才发现，房间里并不是只有我在观察他。

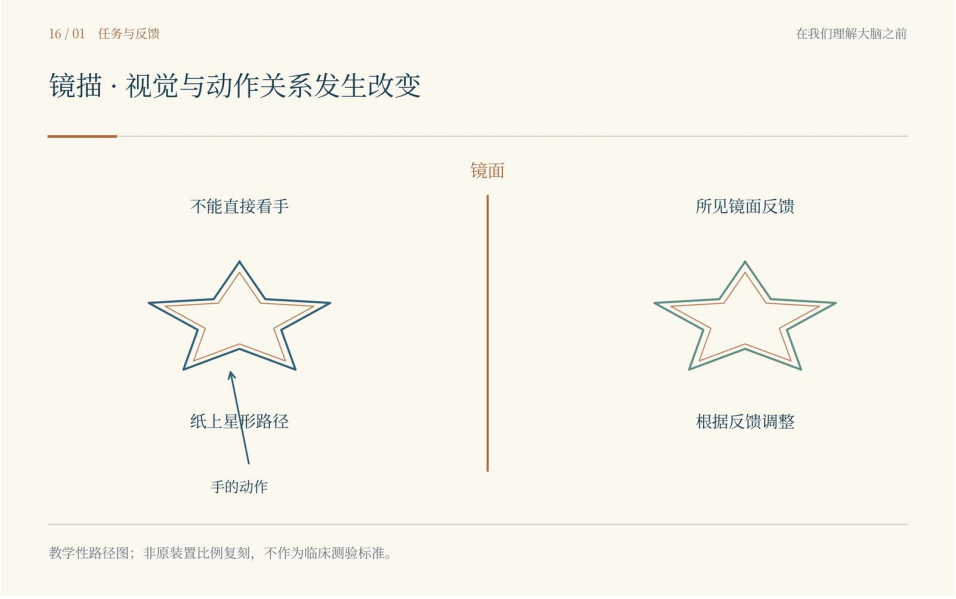


图16-1　镜描改变了视觉与动作的关系。
读者可从镜面反馈理解任务难点；这里仅展示星形路径、视线与遮挡逻辑，非原装置比例复刻，也不提供临床测验标准。参见[16.3，16.5]。

正式记录时，米尔纳把每次练习的位置和结果分别留下。她不会因为某一次画得特别好，就把它当成整天的代表；也不会因为动作又出错，便立即宣布之前的改善是假象。我帮忙整理纸页，看到同样的星形一张张堆起来。它们乍看差不多，沿着日期与试次排好以后，却能慢慢显出不同。

我后来已经知道那个著名结论：在这类镜描任务中，H.M.的表现能够经过多次练习改善，并跨天保留，尽管他不能正常回忆自己此前参与过这些练习。米尔纳1962年的报告使这种反差成为理解记忆的重要节点。可在桌前真正等待时，我没有办法把结论直接放到还没完成的那一张纸上。[16.3]

第二天再开始，H.M.照样需要听说明。我的心先沉了一下，以为昨天做过的都白做了。等笔开始移动，我又看出自己想得太快。对练习经历的回忆没有像通常那样出现，并不意味着每一个与昨天有关的改变都被拿走。手在镜面反馈里走得怎样，需要另记一份证据。

第三天把记录排好时，我在两张纸之间看了很久。一边是任务表现的变化，另一边是对练习经历的报告。我以前习惯把它们放在同一个词下，叫作“记住”。现在它们没有一起变好，也没有一起变坏。若仍然只允许那个词有一个总分，我就只能漏掉其中一半。

“所以他记得。”我说。话一出口，又觉得不对。米尔纳没有立刻替我选一个答案。我换了一句：“练习对后面的表现留下了影响。”她这才让我把这句话连同测量方法一起写下去。我仍然想问他是否知道自己变熟练了，但没有再拿一个关于练习过程的回答，取消纸上已经出现的学习。

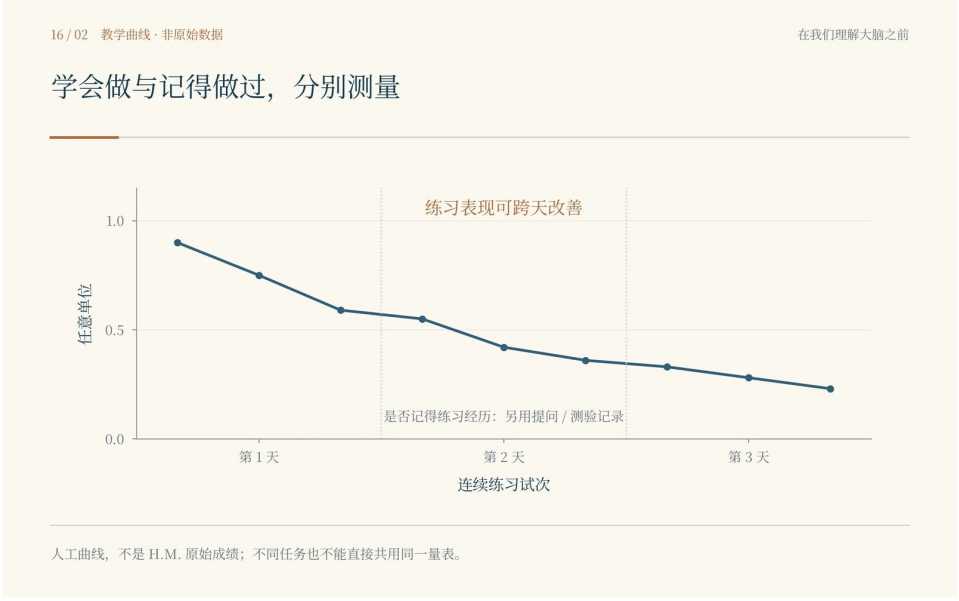


图16-2　学会做与记得做过，必须分别测量。
人工曲线只说明跨天技能改善与练习经历回忆困难可以分离，既不是H.M.原始成绩，也不是不同任务可直接比较的共同量表。参见[16.3–16.6]。

我必须反复提醒自己，镜描变好不等于手指脱离大脑偷偷保存了一份记忆。它说明的是神经系统里有些支持技能学习的过程，与使人能够正常回忆一段事件的过程，并非完全依赖同一套条件。生活里两者常常一同工作，因此看起来像一件事；在特定损伤与任务面前，它们的差别才变得难以忽视。[16.3–16.6]

午后收拾时，我发现一张纸被放反了。日期看不见，单凭线条好坏，我竟然想把它放到自己认为合适的位置。我马上停住，把纸翻过来。只差一个动作，我就会让已经知道的结局替记录排序。米尔纳没有看见这件小事，我也没有特意告诉她。那张纸回到原来的地方以后，我安静了很久。

后来的研究并没有停在那颗星上。苏珊娜·科金继续研究H.M.，1968年的工作检验了若干运动技能的学习；同年她与米尔纳、托伊伯共同发表长期随访，把十多年积累的表现重新放到一起。一个病例之所以重要，不只是因为第一次观察惊人，也因为后来有人肯在新问题面前反复回来。[16.4, 16.5]

我见到科金整理材料时，桌上的页数已经不像一篇论文那么容易放进一个文件夹。她需要知道哪些测试做过，什么时候做的，当时有什么条件，不能把所有年份当成一批同时收集的样本。对我而言，时间旅行把年代翻过去很容易；对研究者，随访意味着那些年真的要一点点过完。

我问她，既然现象已经这么清楚，为什么还要再试不同任务。她把两种测试放到一起，让我看它们分别要求什么。一次失败可能来自看不清、听不懂、维持不住材料、动作困难，或者提取不出来；一次成功也需要知道是否依赖仍然保留的路径。不能因为病例有一个著名名称，就让所有新结果自动带着相同解释。

这句话在我脑里停了很久。做队列研究时，我也常把某个诊断当成已经解释完的起点。分组的必要性没有消失，可组名里面仍然有不同能力、不同经历和不同难处。把它们平均起来，能够回答一类问题；回到一个人身上，往往会看见平均数没有告诉我们的那部分。

1980年，科恩与斯夸尔关于镜像阅读的研究，把保留的技能学习推进到另一种材料。参与者并不是用手去描那颗星，而是学习辨认镜像文字，某些遗忘症患者仍然能够取得并保留这类技能。研究使“知道怎样做”与“能够报告知道了什么”的区分获得新的支持，却也没有宣布所有未被意识报告的学习都由一个统一的小盒子完成。[16.6]

我试着照镜子读自己刚写下的几个字，读得很慢。大脑既在处理当下的视觉，也在借用此前熟悉的文字规则。一项任务看起来很小，内部却可能同时有很多过程。要说哪一种能力受损、哪一种保留，就得先知道测试到底让人用什么办法完成它，而不是只按任务的名字分类。

米尔纳在这方面的谨慎，有时使我觉得她不愿让故事好好结束。每当我以为可以总结了，她总还能找到下一项需要区分的条件。但若没有这种不肯过早收尾的习惯，H.M.恐怕只会被写成一个“不会再学习的人”。那个简单结论看似符合严重失忆的印象，却会错过改变理论的那一面。

有一次，我在整理材料时把“海马切除”写得很大，旁边画了一个空白区域。后来看到更精细的解剖研究，那张图又显得草率。H.M.接受的不是只在海马上干净取下一个独立零件的操作；病变涉及内侧颞叶的多种结构。早期对范围的估计，也不能替代后来真正获得的影像与组织学证据。[16.1，16.8，16.9]

1997年的磁共振研究重新描述手术影响的范围，显示仍有部分后部海马组织保留，同时其他内侧颞叶结构也受到影响。2014年基于身后脑组织的切片与数字重建，又提供了更细的解剖资料。那些结果不是让前面的行为观察作废，而是使我们更清楚，究竟什么样的组织改变与这些观察共存。[16.8，16.9]



图16-3　解剖解释可以被新证据修订。
早期手术估计、后来的MRI和去世后组织学提供不同分辨率的证据；图不标未经核对的病灶轮廓，不把H.M.简化为“只缺海马”。参见[16.1，16.8–16.9]。

我一直靠脑图工作，原以为走到MRI这里终于可以轻松一点。结果恰恰相反。多了一种能看见的东西，就多了一组需要解释的关系。损伤范围、仍保留的组织、连接受扰以及多年后的变化，并不能统统折算成一个“海马缺失”的标签。图越精细，越不应该让一句粗略结论来替它发言。

1986年，佐拉－摩根、斯夸尔与阿马拉尔报道的另一位患者R.B.，在缺血事件后出现持续记忆障碍，身后检查发现突出的双侧海马CA1损伤。这类更局限病变的研究，为海马与记忆的联系增加了重要证据。它与H.M.互相补充，却不是在另一个人身上照抄了同一场手术。[16.7]

我把两种病例放在一起，第一次不再追求把它们排成完全相同的两行。不同来路的证据，可以指向共同问题，也可以显示不同条件。损伤研究、长期随访、技能测试、影像和组织学，并不是谁更先进就替其他人作最后裁决；它们各自看见一部分，也各自留下看不见的地方。

后来有人问我，这样一个重要病例的样本量为什么只有一。我很熟悉这种问题，也知道不能用“经典”两个字就让它失去效力。单个病例无法估计一个人群中所有人的表现，更不能取消重复和比较的必要。但一个可靠的反例，可以迫使一个宣称适用于所有记忆的解释修改边界。关键在于观察是否扎实，替代原因排除了多少，以及后续证据是否继续支持。[16.4，16.7，16.12]

这些话我没有拿到H.M.面前说。他没有义务听我们用自己的困难讨论研究范式。我回到房间时，先看他是否想继续。那天他有些累，我们便收起一部分材料。少做几项，意味着计划表没那么整齐；可一张计划表并不是需要疲倦的人迁就的理由。

我与他相处的时间越长，越不愿意用“永远活在现在”概括他。那句话似乎很容易让人明白严重的顺行性记忆困难，却也让他的过去、性格和保留下来的学习能力一并消失了。不同年代、不同任务给出的结果要复杂得多。我不想让一个方便的说法代替继续了解这个人。[16.4，16.13]

他可以礼貌，可以觉得事情有趣，也可以对周围的安排作出反应。我没有办法因为他后来未必记起某次谈话，就认为谈话发生时不重要。人若只有能够在第二天清楚讲述的经历才算经历，那么许多没有留下完整叙述的时刻，都将被我们从别人的生活中随手划掉。

有一天，我在他面前把茶水放得太远。他伸手去够，我赶紧推近，碰得杯子响了一下。他说谢谢。我也说谢谢，随后觉得自己回答得莫名其妙。他看着我笑了一下，没有追问。那个很小的错位使我突然难过，不是因为他做错了什么，而是因为我总想从这里带走一种关于人和记忆的总结，他却只是在过这一分钟。

回到外面的走廊，我翻看自己的本子。那里写满了别人怎样忘记，我却想不起昨日究竟是哪一次主动替他把椅子挪近。我的记忆没有因为属于所谓健康的一方，就自动准确而完整。它也选择，也重组，也把某些细节留给下一次叙述。研究者拥有记录，依旧需要防备自己把后来知道的事写进早先的回忆。

米尔纳在后来与克莱因共同回看这段研究时，仍把记忆当作一个可以继续追问的问题，而不是一座已经落成的纪念碑。我读那些文字，想到的不是一位早已获众多荣誉的学者，而是她低头看记录、要求我把条件写全的样子。真正反复出现的，是那种不肯把一个人的表现压成一句话的耐心。[16.14]



图16-4　先写任务，再写“记忆”。
即时维持、事件回忆、技能改善与旧知识的测量要求不同；方框表示提问方式，不是相互独立、互不交流的脑模块，也不是H.M.保留能力的穷尽目录。参见[16.4–16.6，16.10–16.13]。

这一次，时间没有把我带到斯德哥尔摩。我在房间外站了一会儿，原本以为所有重要发现最后都会被一张奖状收好。但米尔纳还在工作，H.M.还要吃饭、休息，还会再向我问好。他们之间发生的事，不因为没有一枚对应的奖章，就变得次要。我的笔记本里总该留一个地方，记下这样的房间。

离开那天，她在文件上补完最后一项，合好笔，抬头问我是不是要走。我说是。她问东西是否拿齐。我摸了一下口袋，手机和本子都在，突然又觉得还有别的东西没有收好。我想向她说，我已经不再把记忆当成一种只有有无之分的能力，可这句话太像交作业。最后只是帮她把桌上的纸排整齐。

H.M.看见我站起来，又向我问了一次好。那一瞬间，我差点用“我们见过”来纠正他。话到了嘴边，停住了。我重新介绍自己，说很高兴见到你，也谢谢你今天的时间。他认真听完，点了点头。对我而言，这是告别；对他而言，未必需要承担同一种先后。

后来我知道他的全名：亨利·莫莱森。他于2008年去世后，公众得以将一个人的姓名与那两个长期用于保护隐私的字母联系起来。姓名并没有取消科学文献中H.M.的意义，却提醒我，那个符号背后不是为某种理论而存在的例子。[16.9，16.13]

我在楼外站了很久，终于给母亲写了一条消息，没有写今天见到了谁。只问她小时候我学骑车，究竟摔过多少次。消息没有发出去。也许那台手机还没找到能够接通的年代，也许我只是忘了按下最后那个按钮。我看着屏幕，想起自己已经记不清每一次练习，身体却还保留着会做的事情。

那颗镜中的星也留在本子上。我翻过去，纸背没有奇迹，只有上一次用力太大透过来的笔迹。经历要留下影响，终究需要有某种能够改变、又能在此后继续起作用的东西。神经系统究竟改了哪里？如果不能把一个人的整个过去放到实验台上，有没有一条更小的路，可以让我们看见变化怎样发生？

我把本子合上时，闻到一点海水的气味。起初以为是风里带来的，抬头才看见面前有一只水槽。一个卷起袖口的男人弯腰看着里面，神情认真得像在等一位迟迟不肯答应的同事。他招手让我过去，说今天先不要问一个人能记住多少，我们先看看它能学会什么。

史实与创作说明

史实与虚构。1953年手术、1957年研究报告、镜描学习、长期随访、1997年MRI与2014年组织学研究均有相应来源。主人公参加测验、椅子、茶水、纸张放反、告别与全部对白为原创情节，不是临床逐字记录；不同年份与地点的访问在叙事中作了压缩。

对病例的限定。H.M.的损伤不等于孤立而完整的“双侧海马删除”；解剖范围随成像和组织学证据得到修订。特定任务中的维持与技能学习相对保留，不代表所有工作记忆、所有内隐学习和所有过去记忆均完整。R.B.病例与其他任务提供补充证据，不替代各自的损伤和测量说明。[16.1，16.4–16.10]

学习线索。用不同任务拆分“记忆”；将能报告一段练习与练习改变后续表现分别测量；比较行为、解剖与不同病例。一个关键病例能够挑战过度简单的理论，却不能独自给出人群效应、所有功能边界或完整因果网络。尊重受试者不取决于对方以后能否记住研究者。

配图与文献版本。镜描装置为逻辑示意，非原装置复刻；图16-2使用人工曲线，不是H.M.原始成绩；图16-3不绘制未经逐项配准的病灶边界。参考文献[16.11]按原刊卷期记为2006年，期刊网页所列2020年为数字平台记录日期，不将其当作访谈最初发生的年份。

本章参考文献

[16.1] Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1957;20(1):11–21. DOI: 10.1136/jnnp.20.1.11

[16.2] Penfield W, Milner B. Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. AMA Archives of Neurology & Psychiatry. 1958;79(5):475–497. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1958.02340050003001

[16.3] Milner B. Les troubles de la mémoire accompagnant des lésions hippocampiques bilatérales. In: Passouant P, ed. Physiologie de l’ hippocampe. Paris: Centre National de la Recherche Scientifique; 1962:257–272.

[16.4] Milner B, Corkin S, Teuber HL. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. Neuropsychologia. 1968;6(3):215–234. DOI: 10.1016/0028-3932(68)90021-3

[16.5] Corkin S. Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal-lobe excision. Neuropsychologia. 1968;6(3):255–265. DOI: 10.1016/0028-3932(68)90024-9

[16.6] Cohen NJ, Squire LR. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. Science. 1980;210(4466): 207–210. DOI: 10.1126/science.7414331

[16.7] Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. Journal of Neuroscience. 1986;6(10):2950–2967. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.06-10-02950.1986

[16.8] Corkin S, Amaral DG, González RG, Johnson KA, Hyman BT. H.M.'s medial temporal lobe lesion: Findings from magnetic resonance imaging. Journal of Neuroscience. 1997;17(10):3964–3979. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-10-03964.1997

[16.9] Annese J, Schenker-Ahmed NM, Bartsch H, et al. Postmortem examination of patient H.M.'s brain based on histological sectioning and digital 3D reconstruction. Nature Communications. 2014;5:3122. DOI: 10.1038/ncomms4122

[16.10] Milner B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. Clinical Neurosurgery. 1972;19:421–446. DOI: 10.1093/neurosurgery/19.cn_suppl_1.421

[16.11] Xia C. Understanding the human brain: A lifetime of dedicated pursuit. Interview with Dr. Brenda Milner. McGill Journal of Medicine. 2006;9(2):165–172. DOI: 10.26443/mjm.v9i2.464

[16.12] Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron. 1998;20(3):445–468. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80987-3

[16.13] Corkin S. What's new with the amnesic patient H.M.? Nature Reviews Neuroscience. 2002;3(2):153–160. DOI: 10.1038/nrn726

[16.14] Milner B, Klein D. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions: Memory and memories—looking back and looking forward. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2016;87(3):230. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311092

[16.15] The Neuro, McGill University. Brenda Milner. Institutional biographical archive. 麦吉尔大学人物档案

第十七章　海水留下的东西

坎德尔与格林加德：一次经历怎样改变突触

水槽里的动物并没有理会我们。它贴在那里，身体柔软，颜色不鲜亮，头部附近的突起使我明白为什么人们叫它海兔。假如没有刚才那间房里的记忆，我大概只会看上一眼。现在却觉得有些不公平：我带着一个人几十年的生活走来，问题最后落到一只不能告诉我们昨日发生过什么的动物身上。

埃里克·坎德尔把袖口往上折了折，问我是不是觉得它太简单。我说，不知道能从它这里得到多少。他看着水槽，没有急着替海兔辩护。过了一会儿，他让我先把本子挪开，边缘已经快碰到水。我往后收了一点，纸上那颗从米尔纳那里带来的星形便露出来。他问是什么，我说是一个人不能正常回忆练习，却仍然能够学会的东西。

他听完，点了点头，说那就先不要要求这里回答全部。水槽、记录装置、需要辨认的细胞，以及一个可以反复观察的动作，已经足够使一间实验室忙很久。这里并不是因为海兔像人，才值得研究；重要的是，人类提出的一个大问题，能不能在这里被分成可以确实追问的部分。

坎德尔后来回顾自己的经历时，说到青年时期对历史、精神分析与记忆的兴趣，也说到自己如何逐步转向生物学。他在研究哺乳动物神经元之后，把注意力投向一个能辨认细胞、又能观察简单学习的系统。这样的转向并不等于放弃人的心智，而是承认，从整个人直接走到每一个分子之间，还有许多尚未铺好的路。[17.1，17.13]

我很熟悉那种想一步走完的急切。做跨尺度研究时，我常把基因、微生物、代谢物、脑区和症状排成一条很长的线，排列妥当以后，就觉得它们已经开始互相解释。眼前的海兔却不理会线画得多长。要说明它为什么比刚才少缩了一点鳃，仍然得先把今天的水、刺激和记录一一弄清楚。

最初几天，我记住的名字比记住的通路更多。哈罗德·平斯克、欧文·库普弗曼、文森特·卡斯特卢奇，还有后来参与不同阶段工作的同伴。他们轮流走到实验台前，各自有熟悉的任务，也会在同一个结果旁边停下来。坎德尔来到这里时并不自带答案；问题在几个人的手里换过以后，常常已经不像最开始那么省事。

我先看的是一个收缩动作。轻触某些部位，海兔的鳃会缩回；在相应实验条件下，反复出现的温和刺激，会使这种反应逐渐减弱。平斯克等人1970年的论文研究了这一反射的习惯化与去习惯化。若把过程剪成几张图，它很容易变成一句话：重复以后，动物习惯了。[17.2]

我也差点这样写。卡斯特卢奇看见，问我凭什么知道不是肌肉累了。我说，可以歇一会儿再看。他接着问，若是感觉输入本身变弱了呢，若是动物状态不好呢。我把刚写好的结论往旁边移，底下添了几行。每添一行，原先那个简单的动作就更难解释一点，但也开始能够真正被研究。

实验台上没有“习惯”这个东西，只有可控制的刺激、能测到的反应，以及一段发生在它们之间的经历。研究者要比较的不只是第一次和最后一次，还要知道反应减弱以后，系统是否仍有能力产生动作，其他输入怎样，记录条件是否维持。给现象起名字只是开始；名字本身不会替我们排除疲劳和适应。

有一次我负责抄写时间，急着赶上下一项，便把两个间隔记成一样。平斯克回来看见，问是不是确实一样。我本来想说差不多，忽然想到谢灵顿实验室里的旧事，又低头去核对。最后两处数字被改开了。坎德尔经过，没有表扬我，只把旁边一张湿了的纸移走。他们并不把这些事叫作科学精神，只把它们算作今天还没做完的工作。

海兔的一个好处，是某些神经元较大，位置和性质能够在不同个体间被辨认，研究者得以把行为问题接到较明确的细胞上。但是“可以辨认”不意味着回路只有两颗细胞，也不表示每一种反应变化都由同一个位置独自承担。感觉细胞、运动细胞与其他中间环节仍然需要分别研究。[17.3，17.13]

当一项适当的感觉输入经由回路影响运动输出时，我们能够在相关细胞之间记录突触效应。如果相近的输入，经过不同训练历史以后引出不同强度的突触后响应，问题就开始离开“动物好像不在意了”这种说法，进入可以测量的传递变化。1970年的细胞研究正是在行为观察之外，进一步追踪这些改变。[17.3]



图17-1　从动作追到部分连接。
简化图保留感觉输入、感觉—运动传递和调节输入；完整海兔回路还有其他中间环节。观察到收缩改变，仍需区分感觉适应、传递变化、肌肉状态与记录条件。参见[17.2–17.4]。

我第一次把行为记录和细胞记录放到一起时，非常想画一根粗箭头，把下面那条电位曲线直接接到上面那个动作。我甚至已经把箭头画好。库普弗曼看了一眼，问中间还有什么。我把笔拿回来，箭头旁边又多出几个问题：是不是同一训练条件，这条连接在完整回路里承担多少作用，还有没有其他环节也在变。

这些问题使图不那么漂亮，却没有取消它的价值。米尔纳教我把“哪一种记忆”写清楚，这里的人又逼我把“哪一部分变化”写清楚。神经科学里的小并不等于窄。把一件很小的事情说准确，有时反而比把许多大词连在一起走得更远。

到量子分析那一组工作时，桌上出现了更多需要比较的记录。卡斯特卢奇与坎德尔1974年的研究，将相关突触的传递按递质释放的统计特征进一步拆开。在所研究的习惯化条件下，证据支持突触前递质释放减少，是传递减弱的重要原因。这比只说“突触弱了”，又往里走了一层。[17.4]

我听到“释放减少”时，忽然想起最早那两颗蛙心。洛维让一份液体把神经作用带到另一颗心上，证明了可以转移的化学作用；现在，同一种“靠化学交流”的原则里，又出现了一个能随经历改变的量。神经元并不是每次都以完全不变的分量把消息交出去。

这不意味着每次学习都只需要少放一点递质。研究对象、训练方式和观察时程换了，机制也可能不同。可眼前已经出现一个真实的可能：不必拆掉全部线路，也不必让细胞重新生长成另一个形状，原有连接的传递效能就能够改变。斯佩里的接线地址没有因此失效；一条接到适当地方的线路，仍然可以在使用中改变它的作用。

我在旁边等一份记录，越等越困，手指沿着桌边敲。卡斯特卢奇让我停下，说那不是我们今天准备加入的刺激。我收回手，笑了一下，又觉得自己有点可笑。来到这里以前，我总把噪声想成软件里需要滤去的一段波动；实际工作时，它也可能是一个无事可做、正在敲桌子的博士生。

另一类经历又会使动物对某些输入的反应增强。敏化不是习惯化反过来画一遍，更不能把所有反应恢复都叫作同一种机制。研究者需要交代较强刺激发生在哪里、随后测试什么、多久以后测试，以及没有经历同样处理的动物怎样。一个系统变得更警觉，与它学会某个特定信号预告什么，并不是天然相同的问题。[17.2，17.5]

布鲁内利、卡斯特卢奇与坎德尔1976年的工作，把五羟色胺和环磷酸腺苷引入对突触易化与行为敏化的解释。这里的五羟色胺不是一句关于心情的泛泛说法，而是在特定细胞、受体和实验条件中参与调节的化学信号。细胞内的第二信使，使一次外来的作用得以改变随后突触交流的效率。[17.5]

我曾经很自然地问，海兔是不是变得紧张了。坎德尔没有因这个词来自日常生活而责备我，只让我看自己究竟测到了什么。记录里有收缩，有电位，有特定处理前后的差别；“紧张”若要作为另外一个层面的判断，就得有自己的依据。我把它从结果栏拿走，留在脑子里，作为还没有被证明的问题。

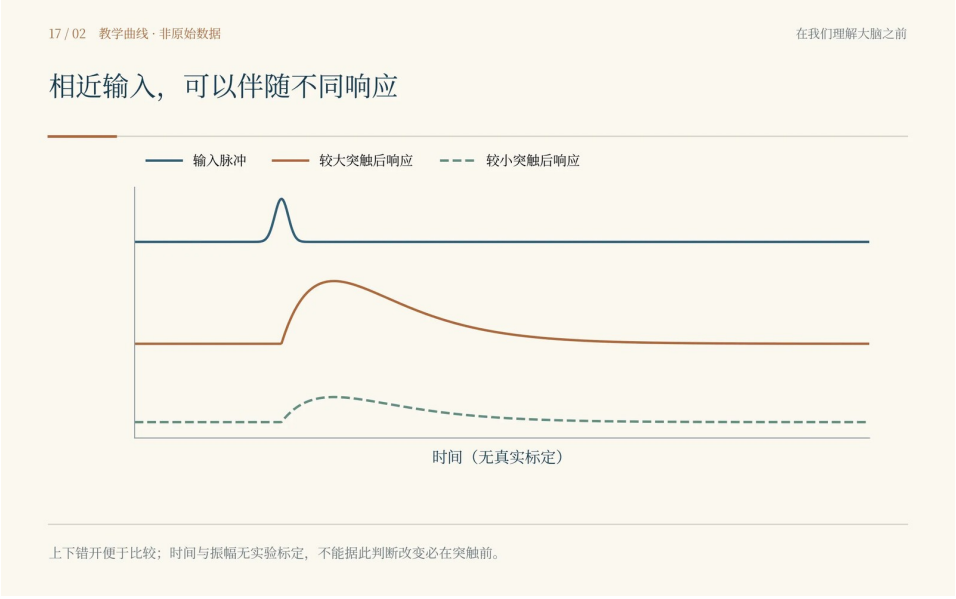


图17-2　相近输入可以伴随不同突触后响应。
上下错开的示意曲线用于区分输入与传递结果，时间与振幅均无实验标定，并非真实电生理记录。不能仅凭这一示意判断改变必然位于突触前。参见[17.3–17.5]。

保罗·格林加德的房间与海水的气味不同。这里的问题不首先表现为一只动物缩不缩鳃，而是神经递质作用以后，细胞内部接着发生什么。我带着刚学到的环磷酸腺苷过去，以为终于有一个缩写能够帮我站稳。等他把蛋白激酶、磷酸酶和不同靶蛋白放在一起，我又得重新找一张空纸。

他不像我那样急着把慢过程翻译成慢反应。我问这些变化是不是因为电信号不够快，他看了看我画的图，说快的过程也需要知道自己该以多大效力工作。我只好把那根从递质直通动作的箭头拆开，在旁边留出一条调节的路。

格林加德关于慢突触传递的研究，强调了第二信使、蛋白质磷酸化与去磷酸化等细胞内过程，怎样调节神经元和突触的功能。同一种递质也可能因受体与细胞条件不同，参与不同时间尺度的作用，不能只按分子名字把世界永远分成快、慢两箱。[17.12]

有一回我把“加上磷酸”说成打开，把“去掉磷酸”说成关闭。他让我把具体蛋白写上，再看究竟改变什么。我才明白，这套过程不是所有地方都朝同一个方向。分子修饰改变的是某个对象的性质或相互作用，不能把一个方便的开关比喻当成通用的答案。

在卡尔松的实验室里，我看过动作如何与某种递质的变化联系起来。如今格林加德使我看见，递质到达并不是句号。接收它的细胞还有自己的生化状态，能够改变一个信号造成多大影响、维持多久，并怎样影响后来的活动。2000年的奖项会把这些不同层面的工作放在一起，但在此刻，它们仍是不同研究者逐步打通的道路。[17.12，17.14]

这天离开时，我把一张写错的纸塞进口袋。纸上最初只有“信号到达”四个字，后来被我添得几乎没有空白。天气有点凉，我把手也放进去，摸到那些折痕，突然想起自己以前总觉得机制图越整齐越好。现在有些整齐需要付出的代价，我已经不那么愿意忽略。

回到海兔那边，托马斯·凯鲁等人的实验把巴甫洛夫重新带进房间。同样是收缩反射，研究者不再只问重复或较强刺激能否改变它，而是问：一种刺激能否因为与另一种刺激的关系，获得不同的作用？凯鲁、沃尔特斯与坎德尔1981年的论文，研究了海兔简单回缩反射中的经典条件作用。[17.6]

我这次没有先去寻找一只铃。坐下以后，先看两种事件以什么顺序出现，相隔多久，哪一组经历了配对，哪一组接触了相应刺激却没有同样的关系。巴甫洛夫留下的问题并没有因为动物换了、细胞变大了，就允许我们省去对照。

凯鲁把几组记录并排摆开。我看见某一组更强，差点脱口说它学得更好，随后又回去看记录前的安排。单独的敏化、输入本身的变化以及配对关系，可能在同一张行为图上留下相似的外观。要把关联学习从其中分辨出来，实验不能只重复一个看上去很有效的组合。

霍金斯、艾布拉姆斯、凯鲁与坎德尔1983年的工作，进一步提出并检验了与活动相关的突触前易化放大机制，使行为层面的配对效应与细胞活动发生了联系。这里重要的不只是两种刺激都来过，而是相关细胞活动与调节信号以怎样的关系相遇。它为特定范式提供细胞解释，却不是宣称所有学习都被缩成同一套过程。[17.7]

我想到母亲的脚步声。那声音之所以使我抬头，不只是耳朵接到振动，也带着过去发生过的关系。但我不能因为在海兔身上看到一种配对机制，就认定自己的整个童年也只靠这一条生化路线保存。跨物种的价值，在于找到值得在新系统里继续检验的原则，而不是让相似的词替我们取消距离。

午饭时，我们把几张纸从桌上挪开，给食物腾地方。有人一边吃一边问刚才某个结果是不是还要重复，另一个人说先看对照那边。没有人宣布他们正在把心理学与分子生物学连接起来。那件大事就在这些不太完整的话里发生，伴着面包屑、冷掉的饮料和下午仍要回去的实验。

“明天呢？”我问。坎德尔正准备离开记录装置，听见又回过头来。我指着一条已经变强的响应，说现在能看见变化，可明天还在不在？这个问题终于不只是我自己的。对一次短暂作用与能够维持更久的改变，实验需要分别安排时间，也要分别检验它们依赖什么。

蒙塔罗、戈莱、卡斯特卢奇、摩根、坎德尔与沙赫特1986年的研究，利用感觉神经元与运动神经元的培养系统，比较短时与长期异突触易化。重复的五羟色胺处理能够引出维持较久的改变，相关实验还追问大分子合成在什么时间窗口内是必要的。它把“持续很久”变成一个需要在下一时点实际测量的结果。[17.8]

培养系统少了完整动物的许多复杂性，也因而更方便操纵具体细胞与条件。但简化并不会自动增加结论的范围。这里记录的是相应突触的传递变化，不是一只海兔是否记得谁来过，更不是一个人的某段往事。把研究对象说清楚，并不妨碍我们认真理解它与记忆机制的联系。

我在等待下一次记录时，把“长期”两个字写到旁边。沙赫特经过，让我补上测量间隔。我写了，又想到米尔纳曾让我把材料、保持时间和干扰一起留下。原来不同实验室用不同仪器做的事，有时在最朴素的地方相通：不能让一个形容词把尚未测量的时间占完。

干扰蛋白质合成以后，某些长期变化难以形成或维持，这给出了重要的机制线索。但是它也带来很普通的麻烦：细胞是否仍健康，基础传递有没有被广泛破坏，短时效应是否保留，处理发生的时机是否关键。如果一种干预使整个系统都不再正常，消失的长期效应就不能独自告诉我们记忆用了哪一环。[17.8]

那天下午，有一项记录不如预期。基础状态的检查还没结束，我已经想好了“抑制起作用了”该怎么写。卡斯特卢奇回去看前面的读数，我只好等着。我知道该查什么，只是太想在收工以前得到一个能带走的结果。



图17-3 “长期”需要下一时点与适当对照。
条件表示意短时作用、重复处理及分子合成干预的比较逻辑；具体结论须结合细胞状态、处理时机与测量结果，不用于推出人体记忆训练次数。参见[17.8–17.9]。

我曾想把重复刺激画成一份学习建议：多做几遍，蛋白质就替你留下记忆。画到一半又停了。培养皿中的给药次数、间隔与细胞变化，并不能不经验证地换算成一个人背书该重复多少遍。科学的启发可以走得很远，具体建议却需要在对应的对象和任务里重新取得证据。

夜里收工，我在纸袋里找到上午剩下的面包，边缘已经硬了。我咬了一口，想起此前多少次把同样的事情忘在桌角。能解释一种长期易化，并不使研究者的生活从此井井有条；知道人会疲倦，也不会自动替人安排好睡觉。坎德尔看见我拎着空杯站着，指了指水，说先把杯子装满。

再往后走，问题到了细胞核。达什、霍赫纳与坎德尔1990年的实验，把含环磷酸腺苷响应元件的DNA材料注入海兔感觉神经元的细胞核，干扰相应调控过程，发现长期易化受到阻断。这里不是把一个名为“记忆”的基因拿掉，而是用一种干预追问，转录调节是否参与了持久变化的形成。[17.9]

我差点把实验画成一个叉号，直接划掉CREB。仔细看过方法，才把叉号擦去。注入响应元件的策略与删除一个基因不是同一件事；它利用相关结合过程进行竞争，解释也要按这样的干预来限定。不同操作可能引出看似相近的结果，但它们能够支持的推断并不因此完全相同。

这些实验使从膜表面到细胞核的联系变得具体：外来的调节，经过细胞内信号过程，影响后来需要的基因表达和蛋白质。但每多走一层，问题也多一层。哪些变化是必要的，哪些只是伴随，作用发生在哪个时间，是否改变了基础状态，都要继续被安排进实验，而不能让一条从左画到右的箭头独自负责。

贝利与陈1983年的形态学研究还显示，长期习惯化与敏化可以伴随相关突触结构的改变。在适当训练条件下，连接不只是传递效能有所不同，其结构也可能出现可测的变化。这让我想起卡哈尔画过的黑色枝条。它们并非一张等待后来者填入功能的静止底图；有些连接的形态，也会带上经历留下的痕迹。[17.10]

我在显微图旁停了很久，几乎想指出其中一个地方，说那就是某一次训练。贝利没有这样说，图也没有这样说。结构差异可以支持长期可塑性的解释，却没有把一次具体经历按照片的方式封进一颗突触。想看见“那一天”是我的愿望，不是这张图已经完成的测量。

还有一个问题一直不肯离开：一个神经元只有自己的细胞核，却可以与许多伙伴联系。如果信号进入细胞核以后制造出某些东西，为什么不是所有连接都一起改变？一段经验要留下相对特定的影响，细胞范围内的过程与局部突触之间又怎样分工？

马丁、卡萨迪奥、朱等人与坎德尔团队1997年的研究，用分叉的感觉神经元联系不同运动神经元的培养安排，追踪局部处理与长期易化之间的关系。研究表明，细胞核相关过程与局部蛋白质合成可以共同参与突触特异性的长期改变。那篇论文没有使问题变小，反倒让我明白，一个细胞内部也需要认真区分位置。[17.11]

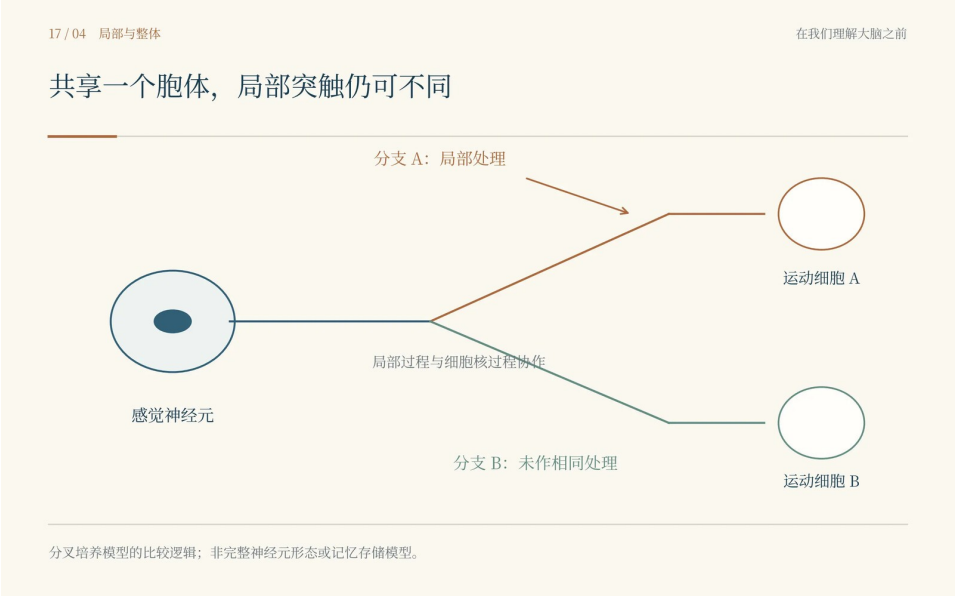


图17-4　一个细胞，共享资源，局部改变。
分叉培养模型有助于区分细胞范围内的信号与局部突触过程。示意图只画选择性刺激与相关联系，不表示所有蛋白都来自细胞核，亦不是完整的记忆存储模型。参见[17.11，17.13]。

我将分叉的线画在本子上，一支在上，一支在下。最初觉得它们既然属于同一细胞，应该像同一间屋子的两扇窗，同时亮起来。等实验条件与结果分别写上去，这个比喻就不够用了。局部经历能够使某些连接与另一些连接不同；细胞共享一些资源，却不表示所有位置都接到完全一样的指令。

现在回看米尔纳那颗星形，我不再急着问它存在哪一个点里。人的技能与事件记忆需要不同系统参与；系统中的神经元又能够在不同时间尺度上改变彼此的作用；有些变化需要细胞核，也需要局部过程。把这些证据连起来，是为了让后面的问题更准确，不是为了假装从一只海兔已经直达一个人的全部人生。

2000年十二月，我又来到斯德哥尔摩。卡尔松的名字先使我停了一下。此前在隆德见过的实验，与这些年海水、培养细胞和蛋白质的工作，竟在同一个年份被放到一起。阿尔维德·卡尔松、保罗·格林加德与埃里克·坎德尔共同获得生理学或医学奖，各占三分之一，表彰神经系统信号转导方面的发现。[17.14]

这不是一项由三个人共同完成的单一实验。卡尔松把递质及其功能推到更清楚的位置，格林加德追问细胞怎样把化学消息转成不同的作用，坎德尔等人的工作则把信号过程与学习留下的可塑变化联系起来。三个方向在奖项上汇合，不意味着此前漫长的分工、不同团队与争论都被合并成一个房间。

我想起凯鲁把对照摆在桌上的下午，想起卡斯特卢奇问基础状态有没有变，也想起马丁那套需要分别处理两支连接的实验。那些人的姓氏在原始论文上挨着排过，却不会全部出现在奖章正面。庆祝一个人的贡献，与记得和他一起把事情做出来的人，并不冲突。

坎德尔的诺贝尔演讲把基因与突触放在同一个题目里。后来整理发表的文章回看了从简单学习、细胞传递到持久改变的研究，也明确把这些工作看作继续理解记忆的一条路。我听的时候，脑海里反复出现的不是某幅最整齐的通路图，而是第一次到水槽边，他让我把本子拿远一点。[17.13]

到十二月十日的宴会，灯光把杯沿照得很清楚。坎德尔在发言中谈到理解自己的追求。我没有替这句话续上一个夸大的结尾。我们确实更能解释经历怎样在神经系统中留下影响了，却仍然需要研究它们如何被组织、提取，如何带上时间、地点与情感，又怎样成为一个人能够讲述的过去。[17.15]

我在桌边坐了一会儿，忽然发现本子的封面起了翘角。它经过显微镜、镜子、海水和许多杯来不及喝完的水，已经不像刚开始那样整齐。我以前总担心书里没有足够有分量的话，此刻倒想把那些看似没分量的事情留下：有人等一次记录，有人洗器具，有人指出一个不合适的词，有人问旁边那个人是否坐得舒服。

科学没有把母亲的声音变成一条失去意义的电流。它使我知道，声音到来以后，身体会用过去的经历改变它的分量；这些经历不靠一种单独的东西留存，也不会因为被拆成可以研究的过程，就不再属于我的生活。解释需要往下走，生活仍然在整个身体和人与人的关系里发生。

离开会场，我没有马上给母亲打电话。我先站在路边看了一会儿方向。雪后的街道很像，灯的位置却各不相同。我忽然想起小时候回家，走到一个熟悉的路口，脚就知道该往哪里转；想起骑车经过那只旧柜子所在的屋门，怎样不用计算，也知道自己到了。

镜中的星解释了练习留下的一部分改变，海兔解释了突触留下的一部分改变。可一条路怎样在脑子里有了位置？门口在哪里，自己在哪里，再往前一步又会到哪里？我把本子翻到新的一页，画了一条拐弯的线。线很短，还没有写上“家”。

身后传来一阵细小的响动。我回过头，已经没有看见雪。另一间实验室的地面上，有只动物正沿着边缘走，头顶的细线随着它移动。我刚想问这里是哪一年，旁边的人先把手抬起来，让我看记录：它又走到了同一个地方。

史实与创作说明

史实与虚构。本章据海兔行为、细胞记录、分子干预、结构与局部蛋白质合成研究展开。水槽旁的对话、主人公敲桌、记录间隔写错、午餐和会场相遇为原创文学场景；未把这些细节当作研究者留下的逐字史料。研究年代与实验结果各按对应文献标明。

机制的适用范围。习惯化、去习惯化、敏化与关联学习不能相互替代。所述递质释放、第二信使和长期易化机制来自特定范式，不宣称单独解释所有记忆。CRE响应元件注入不是删除“记忆基因”；分子合成干预须结合基础状态、毒性、短时效应与干预时间来理解。[17.2–17.11]

从局部到整体。海兔培养突触的长期易化是研究可塑性的实验对象，不等同于人的自传体回忆。结构改变也不是把某次经历拍照后存入一颗突触。细胞内共享过程与突触局部过程可以共同参与相对特异的改变；格林加德的慢信号研究补充了这一层次，而非与坎德尔所有实验出自同一团队。[17.10–17.13]

奖项与图像。2000年三位得主各获三分之一，官方表彰神经系统信号转导相关发现。诺贝尔演讲、颁奖与宴会为不同活动。四幅图均为原创教学示意；曲线为人工构造，节点与条件作了简化，不能视为原始实验数据或完整回路。

本章参考文献

[17.1] Kandel ER. Eric R. Kandel: Biographical. Nobel Prize archive. 研究者自述

[17.2] Pinsker H, Kupfermann I, Castellucci V, Kandel E. Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia. Science. 1970;167(3926):1740–1742. DOI: 10.1126/science.167.3926.1740

[17.3] Castellucci V, Pinsker H, Kupfermann I, Kandel ER. Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia. Science. 1970;167(3926):1745–1748. DOI: 10.1126/science.167.3926.1745

[17.4] Castellucci VF, Kandel ER. A quantal analysis of the synaptic depression underlying habituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1974;71(12):5004–5008. DOI: 10.1073/pnas.71.12.5004

[17.5] Brunelli M, Castellucci V, Kandel ER. Synaptic facilitation and behavioral sensitization in Aplysia: Possible role of serotonin and cyclic AMP. Science. 1976;194(4270):1178–1181. DOI: 10.1126/science.186870

[17.6] Carew TJ, Walters ET, Kandel ER. Classical conditioning in a simple withdrawal reflex in Aplysia californica. Journal of Neuroscience. 1981;1(12):1426–1437. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.01-12-01426.1981

[17.7] Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER. A cellular mechanism of classical conditioning in Aplysia: Activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. Science. 1983;219(4583):400–405. DOI: 10.1126/science.6294833

[17.8] Montarolo PG, Goelet P, Castellucci VF, Morgan J, Kandel ER, Schacher S. A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in Aplysia. Science. 1986;234(4781):1249–1254. DOI: 10.1126/science.3775383

[17.9] Dash PK, Hochner B, Kandel ER. Injection of the cAMP-responsive element into the nucleus of Aplysia sensory neurons blocks long-term facilitation. Nature. 1990;345:718–721. DOI: 10.1038/345718a0

[17.10] Bailey CH, Chen M. Morphological basis of long-term habituation and sensitization in Aplysia. Science. 1983;220(4592):91–93. DOI: 10.1126/science.6828885

[17.11] Martin KC, Casadio A, Zhu H, et al. Synapse-specific, long-term facilitation of Aplysia sensory to motor synapses: A function for local protein synthesis in memory storage. Cell. 1997;91(7):927–938. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80484-5

[17.12] Greengard P. The neurobiology of slow synaptic transmission. Science. 2001;294(5544):1024–1030. DOI: 10.1126/science.294.5544.1024

[17.13] Kandel ER. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. Science. 2001;294(5544):1030–1038. DOI: 10.1126/science.1067020

[17.14] The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2000: Press release. 9 October 2000. 2000年官方授奖说明

[17.15] Kandel ER. Banquet speech, 10 December 2000. Nobel Prize archive. 宴会发言档案

第十八章　地图上还没有家

奥基夫与莫泽尔夫妇：位置、方向，以及回家的路

老鼠又绕回了那个角落。它沿墙走了一段，鼻子在围挡旁停了停，头顶的细线随着身体晃动。扬声器响起几声短促的点击。桌边的人用手指按住记录纸上一处位置，没有喊我，也没有笑，只等它走开。等声音安静下来，他才问我刚才看见了什么。我说，老鼠经过那里了。他说：“还有呢？”

那是伦敦，六十年代末到七十年代初的一间实验室。约翰·奥基夫没有告诉我，这里正在寻找大脑里的地图。他只是让动物走，让记录继续。我以前看见一条曲线，习惯先找变化最大的部分；他却同时看着地上的位置。老鼠在我以为值得注意的地方什么也没做，到了另一个角落，扬声器又响起来。这一次，他没有提醒我。我自己在纸上点了一下。

多斯特罗夫斯基过来检查装置。他先看线有没有妨碍动物，再看信号。我站得有些靠前，影子落进围挡。他请我退开，不是因为我挡住了一个未来的发现，而是房间里的东西若随意变动，比较就会变得麻烦。我退到墙边，发现那里已经有人留下了一把椅子。椅子腿有一点不平，坐上去会晃。我试了两次，最后站着等。

等候比我想象的长。那只老鼠没有义务照着人的问题走。有时它停下来梳理，有时贴着边缘绕一圈，也会在我刚准备记录的时候转身。我开始羡慕前面那些固定在装置上的标本：刺激是什么，什么时候给，研究者大体说了算。可如果要知道一个动物怎样认得自己的位置，就不能把它只留在原地。

1971年，奥基夫与多斯特罗夫斯基发表了一篇很短的论文，题目把海马与空间地图联系起来，但保留了“初步证据”几个字。他们记录到，自由活动大鼠海马中的某些细胞，会在动物处于环境的特定位置时表现出明显活动。这不是把一张已经存在的城市图从脑里取出来，而是看见了神经活动与空间位置之间的一种关系。[18.1]

我没有在记录旁写“它认出了角落”。那句话太方便，一旦写下去，就会替接下来许多问题作答。角落里可能有味道，动物在那里可能转头，可能走得更慢，也可能常在那里停留。一个地点带着许多同时发生的事情。奥基夫要知道的，是其中哪些足以解释眼前的信号。

有一次，我把不同位置出现的脉冲数粗略加在一起，最高的一格果然落在那个角落。我以为自己已经帮上忙，把纸递了过去。多斯特罗夫斯基问，动物在每一格待了多久。我回头看另一份记录，心里顿时不那么稳了。它在有些地方只经过一下，在另一些地方停得很久。待得久，自然有更多机会听见放电。

我把椅子拉近，这回不再介意它晃。我们把停留时间和脉冲数放在一起，重新看各处单位时间里的活动。问题没有因此消失，反倒变得能够认真比较了。过去我在大表格里做过许多标准化，却很少像这天一样清楚地感觉到：分母不是最后补上的数学修饰，它可能就是一种解释能不能站住的地方。

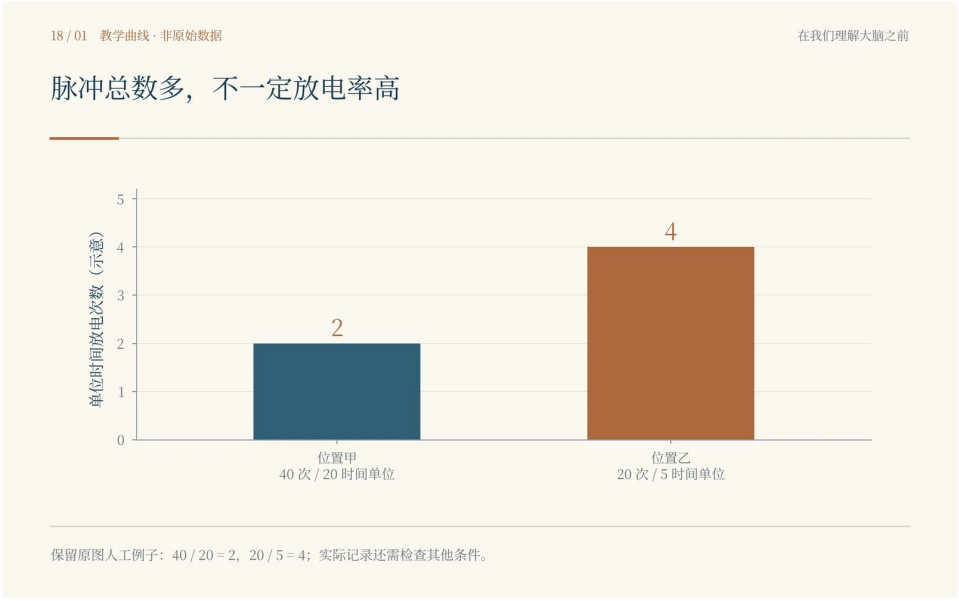


图18-1　停留时间是必要的分母。
两处脉冲数与停留时间均为人工例子，归一化后关系可以改变；实际空间记录还需检查覆盖、速度、方向与信号稳定性。参见[18.1、18.3]。

那天快结束时，老鼠又走回同一个位置。扬声器的声音在我耳朵里已经熟悉。我忍不住提前抬起笔，奥基夫却仍然看着动物。等它真正走到那里，记录才落下来。我把笔放低一点，没有让期待比它先到。我们后来清理桌面时，他捡起一张被我折了角的记录，把角慢慢压平。纸比结论留下得久，需要好好放。

在伦敦的那些日子，我开始分得清两件过去总混在一起的事：一个细胞与位置有关系，不等于它独自知道这是什么地方。后来被称作位置细胞的神经元，在某个环境里可以有较集中的放电区域；换一个环境，原来的关系又可能改变。一个细胞并不是终身保管某个街角的房契。[18.1–18.3]

房间里有一张明显的视觉标记。我帮着整理的时候，想把它放得更正一些，手已经伸出去，又收了回来。前几趟旅行以后，我终于开始在碰东西之前问一句。对研究者而言，那是一张纸；对动物而言，它也许参与了“这里是哪边”的判断。人的整齐与实验中的不变，并不是同一回事。

奥基夫把环境、动物的行进和神经记录并排放着。需要比较方向时就比较方向，需要看位置时，不能让所有动物都恰好朝同一边走。我慢慢理解，控制并不总是使世界越少越好，有时是让原本绑在一起的因素有机会各自变化。只有它们分开了，信号才可能告诉我们自己跟着哪一个走。

我后来读到穆勒和库比关于环境改变的实验。某些空间线索的变化可以带动放电图变化，环境之间也可能出现重新组织。那些结果使“地图”不像我最初画的那样僵硬：它能够参考外界，又会随情境改变；它不是贴在脑子里的一张永不更新的纸。[18.3]

一天傍晚，奥基夫和纳德尔讨论到很晚。我没有听见他们宣布一种已经完成的理论，只看见同一个问题被搬到不同材料上：海马损伤后的表现、空间任务、单细胞记录。1978年出版的《作为认知地图的海马》把这些思考组织起来。书很厚，而我最先见到的那篇报告只有几页。薄纸并没有因为后来变成厚书，就变得不需要当时那些等待。[18.2]

离开时，我在街上走错了一个路口。我记得转弯，记得门的颜色，却把先后次序弄反。兜了一圈回到原处，看到那把熟悉的门把手，才知道自己刚才一直在附近。我没有因为学了位置细胞而变得更会认路。知识告诉我有些事情值得分开看，并不会立刻替我把路认熟。

我想起自己的本子。上一页那条弯线还没有写上家。即使在每一个转弯处都标出坐标，也仍然缺一点东西：怎样知道两个地方相隔多远，自己刚刚走了多少，往前一步又意味着什么。只靠一些分别亮起的位置，是否就足以让整个空间连起来？

下一间实验室里，先让我注意到的不是仪器，而是地上的空间。它比我刚才待过的地方大，边缘留得很清楚，线缆被安排在不会随便绊人的位置。迈布里特·莫泽尔蹲下来，查看动物能不能顺畅经过一处边角。爱德华·莫泽尔在桌边看图。两个人隔着房间说话，内容很实际：这一趟有没有走到那边，另外一组记录能不能一起比。

在特隆赫姆，空间不是一个只存在于论文题目中的词。箱子多大，墙放在哪里，动物怎样走，都会改变你能够看到什么。莫泽尔夫妇早期研究过海马，也与奥基夫有过学术联系；后来他们在自己的实验室追问空间信息如何沿内嗅皮层与海马的联系组织起来。2002年的回路研究与2004年的内嗅皮层记录，分别提供了新的入口，并不是2005年那张漂亮网格的附带准备。[18.5–18.6,18.14–18.15]

我问迈布里特，是不是只要把位置细胞往前追一站，就能找到地图从哪里开始。她没有立刻回答，只让我看不同记录。一个回路里有来路，也有回路；哪一层首先被人看见，不保证它就是全部信息的起点。这句话以后不再只是提醒。我看着几间实验室的论文摆在一起，明白一根画成单向的箭头，有时只是纸上空间不够。

哈夫廷与菲恩拿来更多图，莫尔登也在记录和分析的工作中。他们的名字后来并列在网格细胞的原始论文上。那天在房间里，我先认识的是谁正在整理哪一份材料。有人进来问午饭，有人说再看一张。午饭于是往后推了一点，图却没有因为饿而变得简单。

我最初在一张空间图上看到好几个活动较强的位置，以为把两个细胞混到了一起。这个怀疑并不愚蠢，记录里确实需要检查信号是不是来自可以稳定辨认的单元。但检查以后，那些相隔一段距离的活动区域仍然在。同一个细胞，好像在不同地方反复认出某种相似条件。

如果场地太小，看到的只是几处散开的点，很难说是什么形状。把更多空间纳入观察以后，规律才逐渐显出来：相邻的放电区域呈现近似规则的关系，多个位置排列出三角格点式的结构。2005年，哈夫廷、菲恩、莫尔登与莫泽尔夫妇把这种空间周期性报告出来，网格细胞由此成为一类可以继续研究的对象。[18.7]

我盯着图看了很久，像看一块刚刚露出图案的旧布。最容易犯的错误也在这时出现。我差点说，那只老鼠走出了一串六边形。迈布里特让我回去看轨迹。它走得很不规整，停停走走，有时还绕路。规则的是某个神经元在空间中的活动分布，不是动物按着一条蜂窝形路线表演。

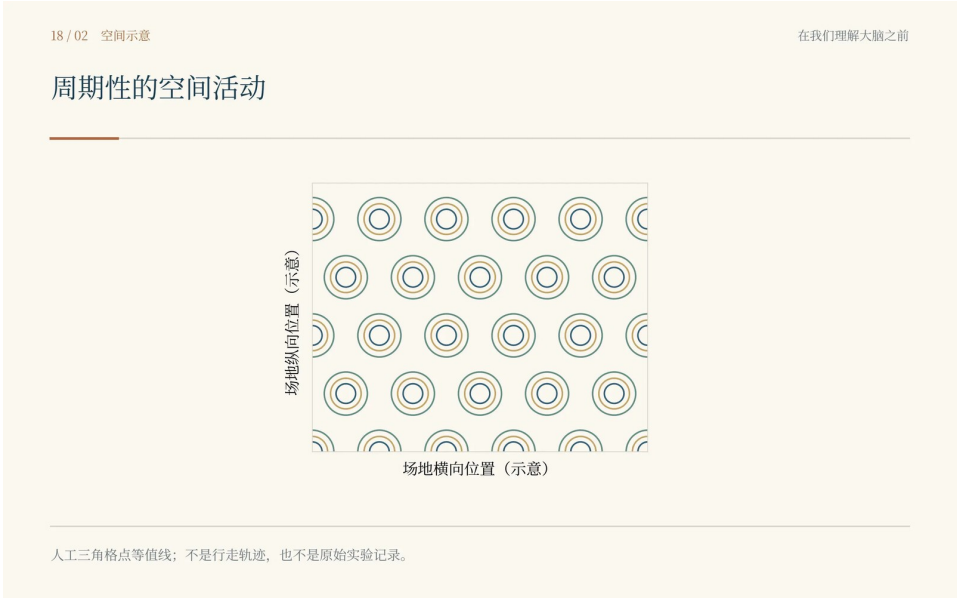


图18-2　同一细胞的空间活动，可以在多个位置出现周期性。
等值线来自人工构造的三角格点分布，不是动物的行走轨迹，不是2005年论文的实测数据。参见[18.7]。

爱德华把图旁边的空处留给比较。他关心的并不只是一张图像不像六边形，还要看不同记录之间的间距、方向与相对位置怎样变化。一个图案要成为科学对象，不能仅靠人的眼睛说它漂亮。它需要一个能被别人拿走、照着检验的描述。我的本子上于是多了几项以前没有写过的量，也多了一句提醒：平滑可以让图看起来更整齐，但不能替数据制造秩序。

那次收工以后，我们在门口停了一会儿。天色使我分不清应该叫傍晚还是更晚。迈布里特把另一件日常事务记在纸上，实验室的问题没有因为人要回家而解决。她把纸折好，问我住在哪里。我拿出自己的路线图，才发现上面画的是伦敦的街道。她没有笑我，只说，那你今天得重新画一张。

我在新纸上写下门口的方向。前面几次旅行里，我总是被问题带着走，很少承认自己也需要被指路。现在有人告诉我怎么回住处，这一点帮助比知道她后来获得什么奖更接近眼前的生活。

我后来陆续见到更多“位置”旁边的量。陶布、穆勒与兰克关于头方向细胞的记录，让动物朝向哪边得到独立的描述；萨尔戈利尼等人的内嗅皮层研究，则显示位置、方向与运动相关信息可以在细胞活动中结合。一个人在屋里走，不只需要知道自己在哪，也要不断处理面对哪边、正在怎样移动。[18.4,18.8]

但我没有把这些细胞画成一个整齐的导航部门，每一类坐一间办公室。真实记录常常比名字宽，也比名字窄：有些细胞对不止一个变量敏感，某个特征又分散在许多细胞的活动里。命名让人能够开始讨论，不能规定自然以后必须照着分类工作。

索尔斯塔德等人后来报告的边界相关活动，使我重新留意围挡。场地的边缘不只是防止动物跑远的木板，也可能是空间表征的重要条件。围挡移动，几何关系改变，实验便有机会区分一个细胞究竟跟着外界哪种结构。德尔迪克曼等人关于多分隔环境的研究又提醒我，局部结构能够改变网格的表现，不能把规则图案想成不受场景影响的永恒坐标。[18.9,18.11]

有一回，我主动把环境改变前后的材料分开，另外留出恢复原条件的一组。我没有先画出期待中的变化。旁边的研究者问我为什么多留一列，我说，若图改变了，我还想知道它能不能随条件回来。这一次，别人没有替我纠正问题，只把另一份记录放到旁边。我第一次感到，自己不再只是占一把椅子。

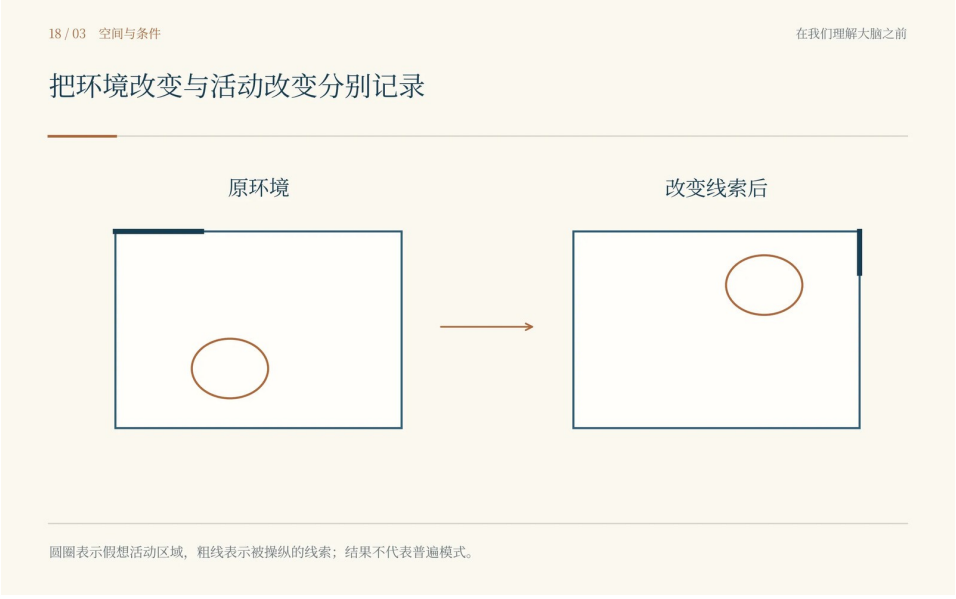


图18-3　把环境改变与神经活动变化分别记录。
圆圈只是某个假想细胞的活动区域，粗线表示被操纵的线索；此图不宣称每次改变都会产生同一种重映射。参见[18.3、18.9、18.11]。

我们也说到没有明显外部标记的时候。动物能够利用自身运动信息估计位置，但误差会积累，环境线索又能参与校准。这样的组织方式比“脑里装了全球定位系统”更耐读。那种比喻很容易懂，可人的脑里没有卫星传来的经纬度，也没有一名缩小的司机坐在里面看屏幕。[18.2,18.7–18.9]

把结果带到人身上，还需要新的研究。雅各布斯与同事2013年在因临床需要接受颅内记录的参与者中，结合虚拟导航任务，报告了类似网格的神经活动。重要的不只是终于写上“人”，还包括这些记录来自什么人、能采到哪些位置、任务怎样安排。患者参与的机会珍贵，所能提供的证据也有自己的边界。[18.10]

斯滕索拉等人2012年的结果又使网格的组织不再像一块从头到尾均匀拉开的布。不同网格可以表现出分组的尺度与组织关系，研究者需要比较许多细胞，而不能只靠最整齐的那一张图。我在本子上把一把长尺换成几组不同间距的短线，随后提醒自己，这仍然是便于理解的画法，不是从脑里取出的测量工具。[18.12]

我没有因为看到“人类”两个字，就把老鼠和人的图叠成一张。虚拟环境里的移动与真实身体行走不同，临床电极的位置也不是为了满足一本书的完整性。证据能够相互照应，却不能因为我急着回家，就被省掉中间的路。

2014年十二月，斯德哥尔摩又把几段不同的时间放到同一个地方。奥基夫获得这一年生理学或医学奖的一半，迈布里特与爱德华·莫泽尔各获四分之一，官方表彰构成大脑定位系统的细胞发现。奖项的分法我能够准确记下，发现发生时谁坐在哪把椅子，却不是这些分数能够完整分配的。[18.13]

掌声响起来时，我想起多斯特罗夫斯基要我退开半步，想起哈夫廷、菲恩与莫尔登的图。那些名字都还在本子里。

奥基夫年纪大了，台上的灯让他头发的颜色更浅。我记得年轻时的他怎样等一只动物重新走过角落。那种等待没有被奖项取消，甚至没有被之后的技术取消。仍然需要有人对着一段不完整的记录，分清是位置变了，还是动物在那儿停得更久。

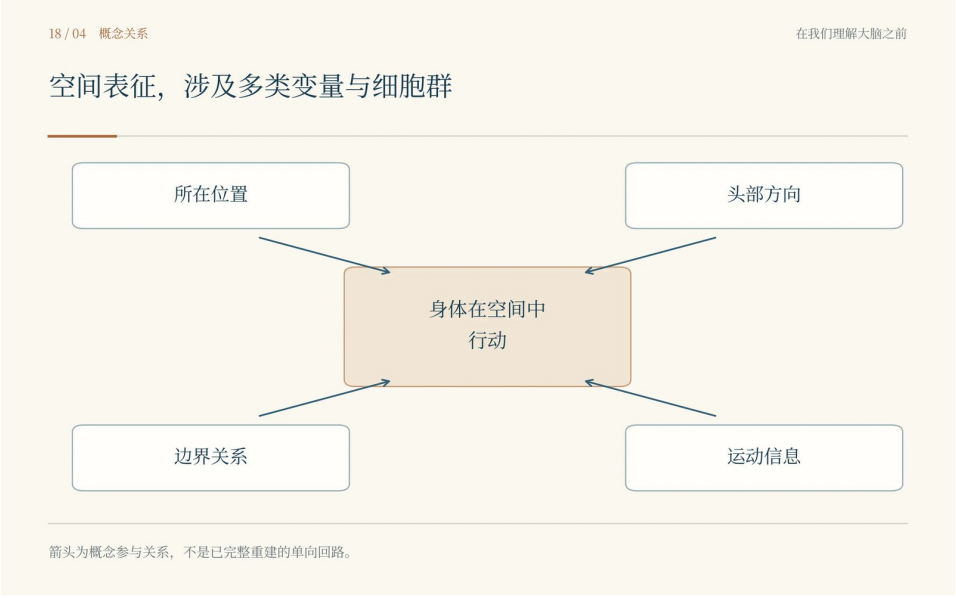


图18-4　空间表征涉及多类变量与细胞群。
箭头表示概念上的参与关系，不是已完整重建的单向回路；不同尺度、情境及经验仍需分别研究。
参见[18.4、18.7–18.12]。

我在会场外再次拿出本子，那张图已经有了好几条路。伦敦的一个转弯，特隆赫姆实验室门口的位置，还有我凭记忆画下的老家街道。我原想把它们整理成一张漂亮总图，后来没有。它们不在同一个坐标里，纸也没有义务把不同地方强行接在一起。

给家里打电话的时候，母亲问我什么时候回来。我先说快了，随后觉得这个回答太容易，就说还有一点路。她没有问那一点是几公里，只提醒我走到巷口时别从以前那边绕，那里最近在修。她把一个新的变化加进我的旧地图，语气和以前一样。

我按她说的地方补了一笔。家没有移动，回去的方法却可以改变。位置细胞、网格细胞与许多其他信号，帮助一个身体在空间里活动；而电话那头的人，给这张图加上了此刻该怎么走的消息。我忽然意识到，认路并不总是独自完成的事。一个人可以借另一个人的经验，走一段自己还没走过的路。

会场的门开着，有人走出去。我的本子被风掀动，停在刚才没有压好的那页。本子上的路比先前长了，仍然不足以写完“家”的意思。我没有急着补一个定义，只在旁边留了一小块空白。

随后，耳边传来低低的嗡鸣。不是仪器，也不是手机。阳光落在一只木箱上，箱子入口挤着一些小小的身体。一个戴帽子的老人弯下腰，说不要挡住它们回来。我往旁边退了一步，看见一只蜜蜂钻进蜂群，开始走一段奇怪的路。

史实与创作说明

史实与虚构。位置细胞、网格细胞、头方向与边界相关活动的历史节点依原始研究和诺贝尔奖档案整理。伦敦与特隆赫姆的具体房间、椅子、午饭、研究者私下对白、主角整理记录与母亲指路均为原创叙事；不视为实验笔记摘录或研究者逐字引语。

证据的尺度。空间活动图必须考虑停留时间、采样覆盖、运动及感觉线索等因素。位置细胞不是一个地点的永久标签；网格是神经活动的空间周期性，不是动物走出蜂窝形轨迹。网格、头方向与边界等命名不能穷尽细胞响应，亦不能单独解释自传体记忆或“家”的意义。[18.1–18.12]

学习线索。把位置、方向、停留时间与线索变化分开；区分回路联系、神经编码和行为能力；比较环境改变与恢复条件。人类颅内记录来自有临床记录机会的特定人群，不能直接当作一般人群的全脑抽样。[18.3–18.12]

奖项与图像。2014年奥基夫占奖金一半，迈布里特与爱德华·莫泽尔各占四分之一。四幅图为原创教学示意，其中活动值、网格点位和环境图均为人工构造；不是原论文数据、历史照片或完整定位回路。[18.13]

本章参考文献

[18.1] O’Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Research. 1971;34:171–175. DOI: 10.1016/0006-8993(71)90358-1

[18.2] O’Keefe J, Nadel L. The Hippocampus as a Cognitive Map. Oxford: Clarendon Press; 1978. 在线档案

[18.3] Muller RU, Kubie JL. The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. Journal of Neuroscience. 1987;7:1951–1968. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.07-07-01951.1987

[18.4] Taube JS, Muller RU, Ranck JB Jr. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. Journal of Neuroscience. 1990;10:420–435. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.10-02-00420.1990

[18.5] Brun VH, et al. Place cells and place recognition maintained by direct entorhinal-hippocampal circuitry. Science. 2002;296:2243–2246. DOI: 10.1126/science.1071089

[18.6] Fyhn M, Molden S, Witter MP, Moser EI, Moser MB. Spatial representation in the entorhinal cortex. Science. 2004;305:1258–1264. DOI: 10.1126/science.1099901

[18.7] Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser MB, Moser EI. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. Nature. 2005;436:801–806. DOI: 10.1038/nature03721

[18.8] Sargolini F, et al. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. Science. 2006;312:758–762. DOI: 10.1126/science.1125572

[18.9] Solstad T, Boccara CN, Kropff E, Moser MB, Moser EI. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. Science. 2008;322:1865–1868. DOI: 10.1126/science.1166466

[18.10] Jacobs J, et al. Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation. Nature Neuroscience. 2013;16:1188–1190. DOI: 10.1038/nn.3466

[18.11] Derdikman D, et al. Fragmentation of grid cell maps in a multicompartment environment. Nature Neuroscience. 2009;12:1325–1332. DOI: 10.1038/nn.2396

[18.12] Stensola H, Stensola T, Solstad T, Frøland K, Moser MB, Moser EI. The entorhinal grid map is discretized. Nature. 2012;492:72–78. DOI: 10.1038/nature11649

[18.13] Nobel Assembly. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2014: Press release. 2014. 在线档案

[18.14] Moser MB. May-Britt Moser: Biographical. Nobel Prize archive. 研究者自述。 在线档案

[18.15] Moser EI. Edvard I. Moser: Biographical. Nobel Prize archive. 研究者自述。 在线档案

第六部

我们怎样成为自己

第十九章　蜂群没有带地图

弗里施、洛伦茨与廷伯根：行为发生在身体与世界之间

蜜蜂背上有一点颜色。起初我以为是花粉，老人说那是他给它做的记号。蜂箱旁的空气热烘烘的，许多蜜蜂从同一个入口钻进钻出，倘若不做记号，人比蜂更容易认错伙伴。卡尔·冯·弗里施把本子翻到新的一页，记下时间和食物的位置，再让我看那只刚回来的蜜蜂。它没有停下来休息，而是在巢脾上走起一段奇怪的路。

他让出一点地方，我低头看。蜜蜂在垂直的巢脾上走出一段摇摆的直线，转回来，再重复。旁边有别的蜜蜂靠近，触角和身体随着它移动。我很想问它在说什么，话到嘴边，又觉得自己来得太快。上一间实验室里，我们还在分清活动图与动物路线；到了这里，我不能刚看见一段动作，就替它安上一句人话。

弗里施没有急着解释。他要我先跟着同一只看。过了一会儿，我认丢了，指向另一只。他说不是。再过一会儿，我又认丢了。蜜蜂没有因为我读过生物学而变得容易区分。等我终于在一阵拥挤中认出那一点颜色时，他已经把下一条记录写完了。

桌上放着糖水，盖子要及时盖好。我帮着把一只小碟移到干净的地方，才发现“干净”也不是随便挑的位置。食物在哪里，蜜蜂从哪里来，附近留下什么气味，都可能成为实验的一部分。几乎每次穿越，我都要重新学习某一种不能随手移动的东西。

弗里施最初研究蜜蜂的感觉能力时，就得面对这种困难。蜜蜂在一块有颜色的材料上取食，并不足以证明它能分辨颜色：也可能只是材料比周围更亮或更暗。把不同明暗的灰色一起放进比较，调换位置，去掉食物后再测，才能使问题逐渐离开人的直觉。颜色在研究者眼里鲜明，并不自动等于动物正在按颜色作答。[19.1–19.2]

我在一张小纸上画了几个格子，把训练时的糖水位置标出来，另画一张不放糖水的测试图。弗里施看完，用指甲在格子边缘敲了两下：“这块材料用过没有？”我把图拿回来，再记上残留气味这一项。

等到中午，我已经蹲得腿麻。弗里施仍在看那些小小的身体。他并不总是显得温和，尤其当一条本来能记清的记录被说成“大概”的时候；但一只蜜蜂迟迟不来，他也没有替它着急。他会转去看另一项，把等待留在那里，仿佛等待也是仪器中不能拿掉的一部分。

我从自己的研究想到另一种情形：我们经常在一个物种身上定义出方便的测试，就拿同一套安排去问另一个物种。得不到反应时，便说它能力有限。弗里施的蜂箱让我意识到，测试也有自己的感觉世界。动物若根本没有按我们的方式看见条件，安静就不是一个足够明确的答案。

真正令人惊讶的并不是一只蜜蜂能找到糖水，而是其他蜜蜂也会陆续来。它们之前没有与我一起走过那段路，却似乎获得了某种消息。我跟着一名助手来到取食地点，回头已经看不见蜂箱。那些小小的身体从空中出现，落下来，像到一个并不陌生的地方。

“也许跟着气味。”我说。助手没有反驳。这个解释值得认真对待，而不是为了使舞蹈故事更好看就先扔掉。食物有气味，采集者可能带回气味，同伴到了附近也可能用气味寻找。若一种行为发生以后另一种行为跟着发生，还不能直接说前者已经传递了我想象中的全部内容。

弗里施研究的办法，是改变食物位置，再观察回来的蜜蜂怎样行动。1946年的重要报告以及后来不断扩展的实验，把摇摆舞与方向、距离之间的联系展示出来。垂直巢脾上摇摆段相对于竖直方向的角度，可以对应飞行方向相对于太阳方位的关系；舞蹈中的时间特征又与距离信息有关。这里的编码有条件、有误差，也不是每一种舞都能用同一个简单刻度概括。[19.1,19.3]

我把蜂箱前后的两张纸对照着看。一张在地面上，画的是太阳、蜂箱与食物；另一张立起来，画的是巢脾。最难想清的不是角度本身，而是同一个方向关系怎样从一种空间换到另一种空间。那只蜜蜂没有摊开地图给同伴看，它用身体上的动作，把一段外面的路带进黑暗的蜂群。

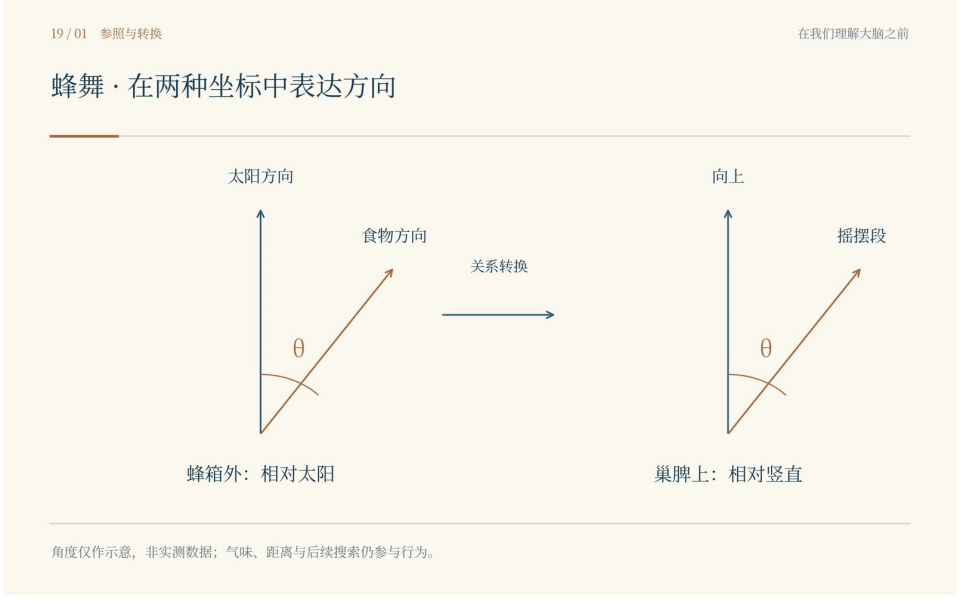


图19-1　摇摆舞将蜂箱外相对太阳的方向关系转换到垂直巢脾上的动作方向。
示意不涵盖所有舞蹈条件，也不把气味、距离与后续搜索排除在外。参见[19.1、19.3–19.5]。

那天我们没有在纸上写“蜜蜂说：向左飞”。我们记动作的角度、持续时间和食物的位置，再看这些量怎样相互对应。我越来越喜欢这种朴素的写法。它没有急着减小现象，也没有急着把现象抬成人类独有的东西。一个可以检验的关系，比一句漂亮的翻译更能被后来的研究接住。

后来关于舞蹈与招募的争论，没有因为弗里施得到诺奖就全部停下。气味能解释多少，方向信息又能解释多少，仍然需要使不同解释产生不同预测。古尔德1975年的实验讨论，以及赖利等人2005年利用谐波雷达追踪被招募蜜蜂的研究，把证据进一步推向实际飞行。不能只在蜂箱门口记“它出去了”，还要尽可能知道出去以后朝哪里走。[19.4–19.5]

我在那些后来出现的轨迹前面，想到奥基夫实验室里单位时间的放电。只看最后到没到，可能把途中最有区分力的部分丢掉。蜜蜂可以先按收到的方向信息飞，再在附近搜索；气味仍可能帮助最后找到目标。两种机制并不一定争夺同一段路。研究把路分清，争论才有机会离开非此即彼。

这让我想起母亲在电话里说巷口修路。我先照着她给的方向走，到附近再看门牌。别人若只记录我最后敲开了门，可以说我靠记忆，也可以说我靠视觉，还可以说我听了指路；这些说法都有一点道理，却没有说清各自在什么时候发生。

林道尔来时，我正把几条轨迹排在一起。他讨论蜂群里的分工与交流，不把蜂箱想成一个小小的王国，再让一只蜂替所有同伴作决定。很多事情在个体彼此接触、交换信息和调整行为中形成。后来他的《社会性蜂类的交流》让我读得很慢，因为每一章都在提醒我，群体结果需要回到可以观察的相互作用里。[19.11]

傍晚收拾糖水时，我问弗里施，研究一个小脑子的动物，是否比研究人的大脑轻松。他抬头看看蜂箱，又看看已经认丢许多次蜜蜂的我。我们都没有接着说。那一刻，不需要一段哲学解释，工作已经替他回答了一半。

在沙地上等蜂狼回巢，比在蜂箱旁等蜜蜂又是另一种安静。尼古拉斯·廷伯根蹲得很低，注意力落在一个并不起眼的洞口附近。我站远一点，终于没有先问仪器在哪里。松果、沙地、一个被记住的位置，都可以成为实验材料，只是它们不会自动告诉人该怎样使用。

廷伯根观察到蜂狼离巢和返巢的行为，把巢口附近的视觉标志纳入实验。在1932年发表的研究中，改变巢旁标志物的位置，使动物返航后的搜索发生偏移，为视觉地标参与定位提供了证据。关键不是把整个巢搬走，而是让原来常常一起出现的巢和地标分开。[19.6]

我在本子上画了一个洞，又在周围画圈。他问我哪个动了。我说，圈动了，洞还在。他便让我把箭头只画在真正移动的东西旁边。那幅图很简单，可在纸上，差一点就被我画成另一个实验。我们经常把示意图当作最终说明，很少想到它也会犯一种比文字更安静的错。

动物回来时，在被移动的标志附近搜索。我没有笑它认错。它是在一个平常可靠的世界里学会寻找，现在这个世界被人拆开了一部分。错误暴露了它利用的线索，也暴露了实验者对环境拥有的权力。要让这种权力变成知识，就得把改变了什么、没改变什么和怎样判断反应交代清楚。

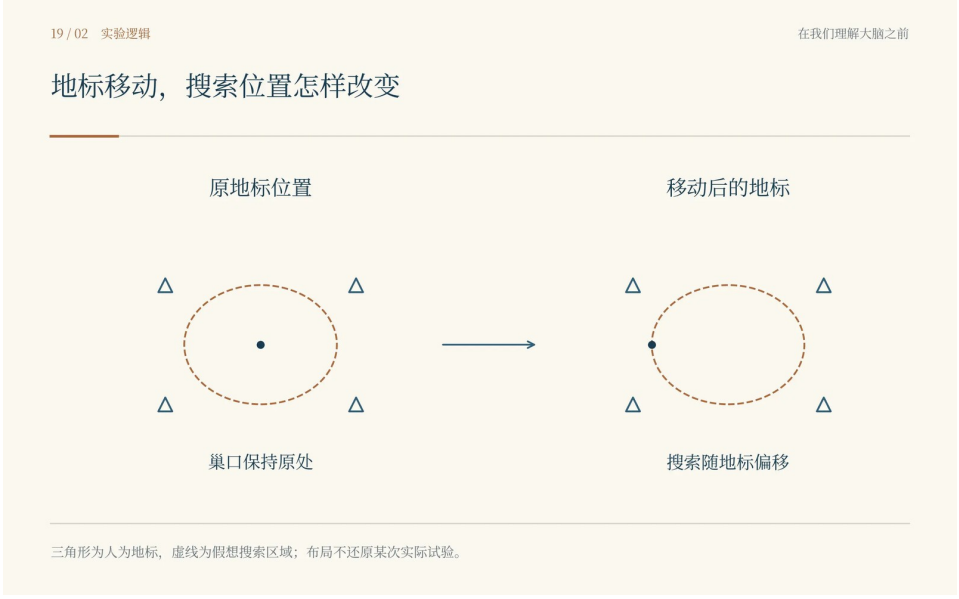


图19-2　地标移动实验的逻辑。
三角形表示人为布置的标志，虚线表示假想搜索区域；具体空间布局为教学重绘，不能据此还原一次实际试验。参见[19.6]。

太阳慢慢移过去，沙地并不适合久久不动。我把外套垫在膝盖下面，廷伯根仍然盯着洞口。有人带来食物，我们轮流吃，不能所有人同时走开。科学史里一张整齐的实验图，背后也许有这样的午饭：一个人低头吃，另一个人替他看着。

后来走到海鸟的实验现场，我看到纸板与模型。它们并不都像真正的鸟，有些甚至粗糙得让我想伸手修一修。廷伯根与珀德克研究幼年银鸥的乞食反应时，改变模型的不同特征，询问究竟哪些刺激更容易引出啄击。重要的不只是一个红色标记，而是把颜色、形状、位置、动作与动物状态放进可比较的条件里。[19.7]

我以前读这种实验，很容易记成一句话：小鸟天生会啄红点。可一句话很快，动物的发育并不那么快。怎样孵化，此前见过什么，测试时是否饥饿，模型怎样呈现，都会影响我们有资格说多大的话。一个显著的特征可以成为入口，不能因此占满整个动物。

“它为什么这样做？”我问。廷伯根抬起头，像需要先知道我在问哪一种为什么。眼前的刺激如何引出反应，是一个问题；这只动物在成长中怎样形成这种反应，是另一个；行为在自然环境中有什么作用，它在不同物种的历史中怎样演变，又需要不同材料。1963年，他把这些问题系统写出来。它们可以相互帮助，却不能拿其中一个答案替另外几个结账。[19.8–19.9]

我在纸上写了四个空处，原本想填得整整齐齐，最后发现同一个词会跨过去。经验参与发育，也影响此刻；生理机制发生在现在，却有演化的历史。四个问题不是四堵墙，它们更像四种需要分别负责的问法。以前我喜欢在结果后面补一句“具有适应意义”，现在开始知道，那是另一项需要证据的工作。



图19-3　廷伯根四问的阅读框架。
四类问题相互关联，却不能凭其中一种答案替代其余三种；图中没有暗示每一行为都已有适应性解释。参见[19.8–19.9]。

那天夜里，我把自己的课题翻出来看。它在本子里只占几行，我却能想起当初写得多急：一个差异，一个脑区，一条可能的机制，再往后便接上疾病和进化。廷伯根没有让我放弃远处的问题，只让我看见中间还隔着哪些不同的证据。我把最后那根箭头擦短了一点，纸没有因此显得更空。

康拉德·洛伦茨出现的时候，身边先有了鸟。它们绕着人的腿移动，使人的步子也不得不改变。我早就见过那类著名照片，却从没想过一群动物会怎样占用一个家庭的门口和时间。洛伦茨说话时常转头去看它们，像有一部分谈话并没有只对着人进行。

关于鸟类社会关系与印刻的工作，使早期经验、物种特征和跟随行为之间的联系成为重要问题。1935年的研究把许多长期观察组织起来。后来的人很容易把它改写成“睁眼看见谁，就永远把谁当母亲”，但不同物种、不同条件和不同发育阶段，并不服从这句过分简便的话。[19.10]

我没有问他，小鸟是不是爱他。那种问法会使我忘记眼前需要测什么。我看的是它们跟随哪一个对象，怎样接近，离开后又怎样寻找。人的情感词可以使旁观者靠近动物，也可能在不知不觉中把本来需要回答的部分提前写完。

洛伦茨有时让我感到亲近，有时又使我不安。他对动物的注意很具体，谈到更大的判断时却可能走得很快。我后来读他的自传材料，看见他对自己曾受国家社会主义吸引及相关写作的交代。这不能被一群跟在身后的鸟冲淡。一个人在观察上的才华，不会使他的政治判断自动可靠，更不会替那些有害思想免去责任。[19.14]

我把那页材料留在书里，没有夹进最不容易看见的地方。前面我见过战争怎样把人赶出大学，见过丽塔在卧室里继续工作；到这里，不能为了使一位获奖者显得完整而删掉另一种完整。科学家不是只有领奖那一天，也不是只有最值得喜爱的那张照片。

廷伯根的战时经历与洛伦茨不同。他在自己的生平叙述中写到被德国占领者拘禁的岁月。两份材料摆在桌上，没有彼此交谈。它们不能替我安排一场和解，也不允许我因为喜欢某些实验，就把另外的事情翻过去。到了1973年，他们与弗里施在同一奖项中被表彰，也不意味着此前各自的选择与遭遇从此相抵。[19.12,19.15]

我开始不再喜欢“天才都有缺点”这句话。它有时只是让人更容易把具体的事放过。实验结论需要证据，历史责任也需要证据；既不因厌恶一个人就删去别人能够重复的发现，也不因佩服一个发现就替那个人的全部人生作保。

1973年的诺贝尔生理学或医学奖，授予弗里施、洛伦茨与廷伯根，表彰他们关于个体与社会行为的组织和诱发机制的发现。这一次，我想起的不是一个能够在脑图上圈出的单点，而是蜂箱、沙地、模型、标记过的个体与许多年观察。行为本身终于不必先被改写成某个分子，才有资格成为严肃的问题。[19.12]

弗里施未能亲自到场作诺贝尔演讲，诺贝尔奖档案保留了那场演讲的材料。我听到这些资料时，想到站在蜂箱旁那位要求我认清同一只蜜蜂的老人。我在会场材料旁留出一个位置，记着那个不在眼前的人。后来得到奖项，并不能使所有等待都在同一天结束。[19.13]

我在住处把一天的东西摊在桌上。纸上既有神经元，也有整只动物，还有动物与环境的关系。过去我总以为研究越深入，桌上的东西就会越小；现在它们有时小到一个分子，有时又必须大到一片会变化的沙地。深，并不总是向内缩。有些问题只有把周围的世界放回来，才会显出自己原来的形状。

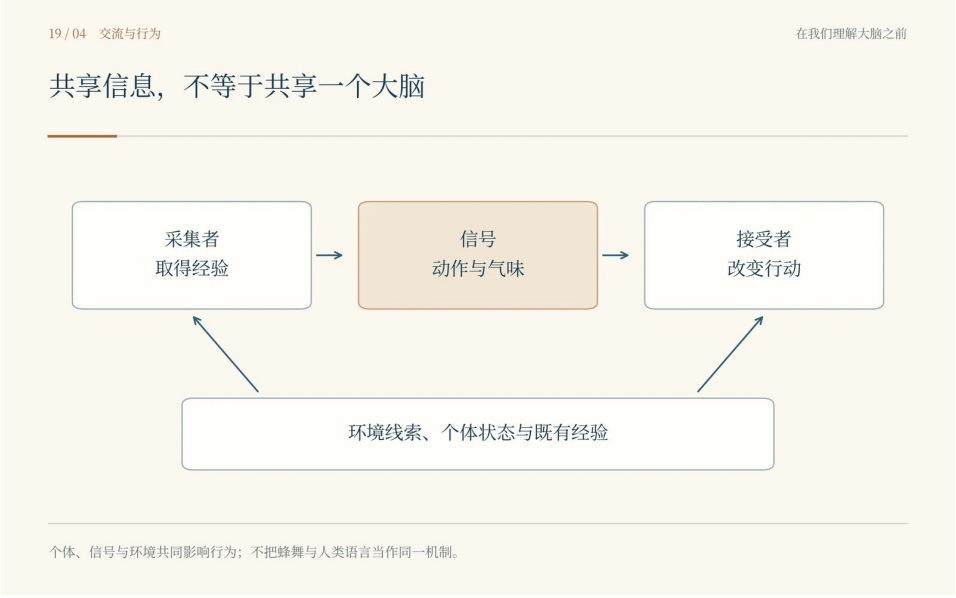


图19-4　行为中的交流关系。
个体输入、信号、接受者与环境共同决定可观察结果；该图是问题组织方式，不把蜂舞与人类语言当作同一机制。参见[19.1、19.4–19.5、19.11]。

母亲又给我讲了一遍回家的路。我说我记住了，她仍然从那个修路的巷口讲起。我听着，忽然想到蜂群里那些反复的舞。人的话当然不等同于蜂舞，可一种经验能够改变另一个身体的行动，这件事在此刻使我感到真实。我没有打断她，也没有把这种联系告诉她。

说完方向，她问我有没有带厚一点的衣服。我低头看见外套的袖口沾着沙，口袋里还有一张画着巢口的小纸。这些日子里，我一直想知道脑怎样保存世界；如今，别人还会把我没见过的变化送进来。我的世界从来不只由我独自取得。

挂断电话后，我把手机放在左手，又用右手拿笔。两只手各做各的事，我没有觉得自己被分成两个人。这个平常的协调，却在我合上本子时变得陌生：这么多不同来源的消息，怎样最后都变成“我知道”？如果有一部分消息不能传到说话的地方，没说出来的那一部分又属于谁？

房间里的光暗了一下，再亮起来时，桌上多了一块挡板。有人让我坐到旁边，不要抢着提示。挡板后面是一双手，一双属于完整生活中的人的手。那个人向我问好。我也向他问好，然后把关于蜂群的那张纸收了起来。

史实与创作说明

史实与虚构。蜂舞、蜂狼定位、银鸥乞食与鸟类印刻依据原始工作及研究者档案展开。主角认错蜜蜂、移动食物、垫外套、电话与现场对白为文学情节。对洛伦茨的历史责任依据其自述材料交代，不为人物编造未记录的忏悔或对质。

解释边界。蜂舞编码与气味、搜索、环境线索可以共同参与招募。动物的学习与感知条件应按物种、发育阶段和任务区分；印刻不等于一切物种“睁眼看见谁就永远认谁”。观察到反应模式也不能直接赋予人类式主观情感。[19.1–19.11]

学习线索。让竞争解释给出不同预测；改变地标而保留巢位；分别回答即时机制、个体发育、适应功能与演化历史。廷伯根的四问是互相补充的研究视角，不是彼此封闭的四种现象。[19.6–19.9]

文献与图像说明。参考文献[19.7]常以1950年引用，部分数据库或出版平台记为1951年；卷页与DOI指向同一篇文章。四幅图为概念重绘，未复用历史照片；蜂舞角度、地标位置与流程均为说明逻辑而设，不是真实追踪轨迹。[19.7,19.12–19.15]

本章参考文献

[19.1] von Frisch K. The Dance Language and Orientation of Bees. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1967.

[19.2] von Frisch K. Der Farbensinn und Formensinn der Biene. Jena: Fischer; 1914. 原著数字化版本。 在线档案

[19.3] von Frisch K. Die Tänze der Bienen. Österreichische Zoologische Zeitschrift. 1946;1:1–48.

[19.4] Riley JR, Greggers U, Smith AD, Reynolds DR, Menzel R. The flight paths of honeybees recruited by the waggle dance. Nature. 2005;435:205–207. DOI: 10.1038/nature03526

[19.5] Gould JL. Honey bee recruitment: the dance-language controversy. Science. 1975;189:685–693. DOI: 10.1126/science.1154023

[19.6] Tinbergen N. Über die Orientierung des Bienenwolfes (Philanthus triangulum Fabr.). Zeitschrift für vergleichende Physiologie. 1932;16:305–334. DOI: 10.1007/BF00338750

[19.7] Tinbergen N, Perdeck AC. On the stimulus situation releasing the begging response in the newly hatched herring gull chick (Larus argentatus argentatus Pont.). Behaviour. 1950;3:1–39. DOI: 10.1163/156853951X00197

[19.8] Tinbergen N. The Study of Instinct. Oxford: Clarendon Press; 1951.

[19.9] Tinbergen N. On aims and methods of Ethology. Zeitschrift für Tierpsychologie. 1963;20:410–433. DOI: 10.1111/j.1439-0310.1963.tb01161.x

[19.10] Lorenz K. Der Kumpan in der Umwelt des Vogels. Journal für Ornithologie. 1935;83:137–213. 第一部分。 DOI: 10.1007/BF01905355

[19.11] Lindauer M. Communication among Social Bees. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1961.

[19.12] Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1973: Summary. 1973. 在线档案

[19.13] von Frisch K. Decoding the Language of the Bee. Nobel Lecture, 12 December 1973. 演讲材料与现场记录。 在线档案

[19.14] Lorenz K. Konrad Lorenz: Biographical. Nobel Prize archive. 研究者自述与历史责任相关材料。 在线档案

[19.15] Tinbergen N. Nikolaas Tinbergen: Biographical. Nobel Prize archive. 研究者自述。 在线档案

第二十章　说不出来的那一半

斯佩里再度出现：信息、语言与一个人的完整生活

挡板后的人问我们还要多久。他外面有人等，回去还要办事。加扎尼加看了一眼表，说可以休息。我原先在记录纸上写着“裂脑患者”，忽然觉得这四个字太方便了：它没有写出一个人今天要赶的路，也没有写出他可能已经饿了。我把那张纸翻过去，先问他想不想喝水。

斯佩里站在稍远的地方。我已经见过他年轻时怎样等待视神经重新长出，也在1981年的奖项资料里见过他的名字。这一次，年代回到了六十年代。他没有认出我去过哪些未来，只问我挡板的位置是否合适。他仍然不急着解释。与其说他相信一句话，不如说他相信让一句话遇到一个无法绕开的实验。

加扎尼加年轻得多，讲话也快。他检查呈现装置，搬开一件会挡住手的东西，然后请参与者注视中间的小点。我问为什么一定要盯住那里，他让我自己坐下试一次。我以为目光很稳，刺激刚在旁边闪过，眼睛就追了过去。他停下装置，说，这一次不算。我刚到这里，就先成为了一个没有遵守条件的人。

这些研究中的参与者，因为难治性癫痫接受了切断部分大脑半球间联系的治疗性手术。博根与沃格尔等外科医生参与临床工作；斯佩里、加扎尼加与同事随后研究手术后的功能。研究者不是为了制造两个心灵，才把一个健康人的脑切开。1962年的论文首先记录的是，在这样的临床背景下，某些信息交换出现了特殊困难。[20.1,20.2]

“切断了联系”也不是一句无需核对的总括。手术范围、剩余通路、术前病情与术后时间都可能不同。看到同一个名称，不代表面对的是完全相同的一组脑。博根翻看记录时，我忽然明白，论文方法里那些我过去读得很快的解剖说明，在这里不是手续；它们决定我们接下来能够怎样理解这个人。[20.1–20.3]

我在本子上画了两只眼睛，再把注视点两侧的视野分开。加扎尼加俯身看了一眼，让我把交叉的线画清楚。在通常的视觉通路中，两眼的左侧视野主要通向右半球，右侧视野主要通向左半球。刚才我的眼睛追了过去，原本分开的输入就可能重新混在一起。

于是那颗小点有了重量。如果刺激出现得太久，眼睛来得及转动，本来要限制在一侧的信息就可能被另一侧取得。要研究信息不能怎样传过去，首先得保证它没有从别的路绕过去。我从来没有觉得一次眨眼与一次转头之间的区别，能够这样直接地改变一项理论。

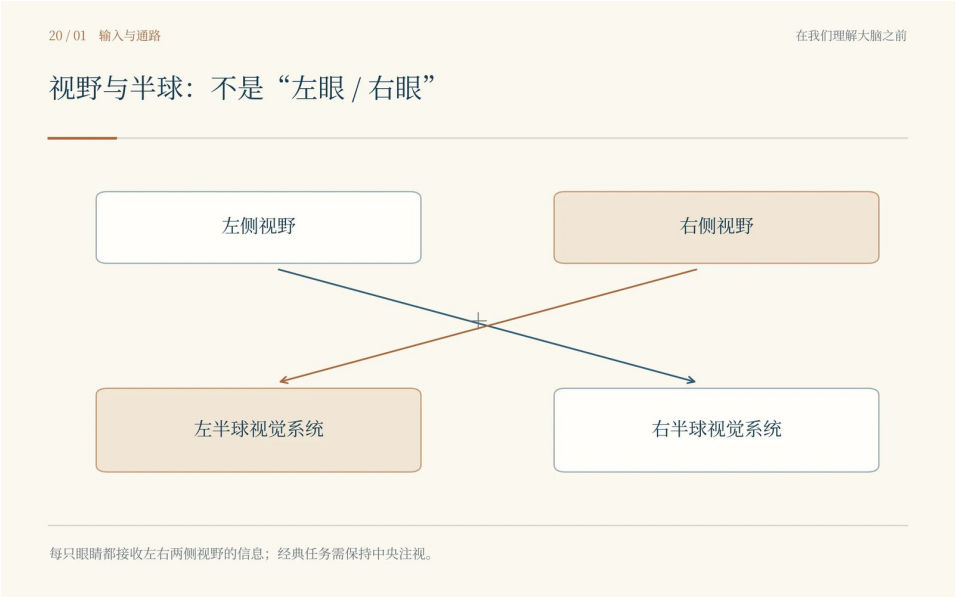


图20-1　视野与半球的基本对应关系。
只保留经典侧化任务需要的关系，不显示完整视网膜和视路结构；眼睛转动或呈现过久会改变信息可达性。参见[20.1、20.3]。

在经典任务里，某些短暂呈现在左侧视野的材料，参与者用语言难以报告，却能够在适当条件下用左手选择相应物品；换到右侧视野，口头命名又可以完成。左右手、语言和不同输入方式，需要分别安排测试。1965年关于视觉知觉的研究，使这种分离得到更系统的描述。[20.3]

我第一次看见类似的任务结果时，先想到的是“不知道”。那个人说不出刚才的东西，我就已经准备把结果记在这一栏。可他的手在挡板后面找到了一件东西，选择与刚才呈现的材料相合。我握着笔，迟迟没有落下去。如果我只给他说话的机会，就会把另一种能够显现的能力写没。

他问是不是选错了。加扎尼加没有让我的惊讶变成他的责任，只说我们在比较不同的做法。我跟着点头，把那一栏改成“口头报告”。三个字比“知道”窄，却更接近我们刚才实际做过的事。房间并没有因此变得简单，只是少了一种过早的判断。

休息时，我们把挡板撤开。刚才需要严格控制的两只手，现在一起处理一个普通的纸袋。一只手扶住，另一只把开口撑大。那个人和我们说路上哪一段不好走，谈话没有像实验记录那样裂成两列。我感到困惑。若把刚才的几次选择写成两个人住在同一具身体里，这个下午剩下的生活又该怎样安放？

斯佩里没有否认实验中的分离。他只是让我把观察发生的条件也留下。日常生活允许眼睛移动，允许说话，允许身体和环境不断提供线索；实验却会主动限制这些线索，好使某些困难显露出来。两种情况不是互相推翻，而是共同界定了一种功能怎样依赖信息的流通。

我想起那只眼睛被旋转的动物。那里是把世界的坐标打乱，看连接怎样恢复；这里是限制通路，看哪些任务还能完成。斯佩里一生中不同的问题，忽然显出一种相近的做法：先找出通常被整合得看不见的过程，再创造一个能让它们分别留下痕迹的条件。

但人比那幅简图更难处理。他会疲倦，会猜测研究者希望得到什么，也会寻找自己的办法。某一次试验中，我不自觉地朝正确物品看了一眼。加扎尼加立刻示意重新安排。我有些窘，辩解自己没说话。他指着我的眼睛。我只好把“没有提示”改成“没有口头提示”，然后又将整次记录标记出来。

一次成功的选择，可能来自待研究的路径，也可能来自实验者没留意的线索。要证明一条路存在，得排除别的路；要证明一条路受阻，也不能先把尚未控制的条件当成已经消失。我想到自己做过的预测模型。把结果藏在一个看似无关的变量里，并不比用目光暗示答案更神秘。

视觉不是唯一入口。1963年的躯体感觉研究也把手所取得的信息与回答方式分开，安排在遮挡视觉等条件下进行比较。我看到一位参与者在挡板后摸索，才明白桌上那块木板并非普通隔板；它要暂时拿走一条生活中本来能够帮忙的路。研究需要这样的限制，解释却不能忘记限制曾经存在。[20.15]

与手的动作有关的研究还显示，有些任务在不同反应方式之间出现特殊困难。1967年关于连合切断后失用表现的论文，并不是给左手或右手贴上“聪明”和“笨”的标签，而是追问某类指令、学习和运动组织怎样跨过半球之间的联系。[20.4]



图20-2　不同输出方式可以揭示不同的信息可达性。
表格仅概括部分经典任务，参与者、手术范围、学习史及刺激条件会改变表现。参见[20.1、20.3–20.7、20.15]。

我原先想画一个总分，说这一侧保留多少能力，那一侧又保留多少。画着画着发现，任务不同，那个总分就会换一个样子。命名、匹配、理解词语、安排动作，不能简单按成功次数加成一个“心灵的重量”。同一个人在哪种任务里显得无能，有时取决于我们准许他用哪条道路回答。

这使我想起米尔纳与H.M.。不能讲述做过的练习，不等于没有从练习中改变；这里，不能说出某种输入，也不等于一切与它有关的信息都不存在。两个故事没有相同的病灶或机制，却都要求研究者把一个过大的词拆开，看看它曾经把多少不同能力盖在下面。

后来的年代里，我见到勒杜与加扎尼加讨论新的患者材料。某些参与者的右半球呈现出比早先个案更丰富的语言理解或表达能力。1977年的工作记录到，一位术后参与者的非言语半球能够理解一些名词和动词，并通过适当的动作、字母排列或左手书写表现出能力。这些结果没有允许人把所有患者当成同一个人。[20.5]

我问右半球是不是从此也会说话。勒杜让我重新看任务：理解一个指令、拼出一个词与流利口语，不是同一项测量。不同个案的能力也并不整齐。那一页结果好像一直在把我想缩短的句子拉长。可字多出来的地方，恰恰保住了人的差别。

有些研究还尝试分别向两侧提供问题，从回答的差异讨论主观过程。勒杜、威尔逊与加扎尼加1977年的另一篇报告，将一个个案的结果放进关于分离半球意识性质的讨论。论文提出了强烈的解释，但解释仍要和任务、个案条件以及能够取得的行为证据放在一起。[20.6]

我没有坐在病人面前追问他到底是一个人还是两个人。这个问题在我的笔记里很大，落到对面的人身上却可能变得冒犯。研究者可以仔细设计测试，不能要求一个参与者用一段临时的自述替哲学结账。那天下午，他先问的仍然是几点结束。

更令我不安的是关于解释的研究。有时，一侧取得的信息引出了动作，负责口头作答的系统却没有获得同样的信息；当被问到原因时，参与者仍可能给出一个听起来连贯的说明。加扎尼加与同事由此发展出关于解释者的思考：我们能够说出的行动理由，未必总等同于产生行动的全部过程。[20.5,20.6]

我不愿把这种情况记成“人都在撒谎”。撒谎通常意味着知道另一种事实，却有意隐瞒；这里恰恰是在不完整的信息中形成一个似乎合情合理的说明。解释者这个概念也不意味着左脑包办一切推理，更不意味着右脑只负责艺术。它首先来自特定条件下信息、动作和报告之间的差别。

一旁的纸杯倒了。我赶紧扶住，说是桌面不平。加扎尼加看了看我的袖口，那里还压着刚才碰倒杯子的那支笔。我笑了，随后又有点尴尬。这当然不构成一个裂脑实验，只是使我在生活里看见自己有多急着给一件事安排一个顺耳的原因。

那天回去，我翻出一页过去论文讨论的草稿。上面几条相关性被我连成一个很流畅的机制故事，每一步都有一个熟悉的神经科学名词。我没法从这张旧纸判断哪一条解释一定错，却看见了另一个问题：我可能先看到了结果，再替它找出一条听起来像事先知道的路。语言能把不连续的证据接得很平，可平整不是道路真的走通过的证明。

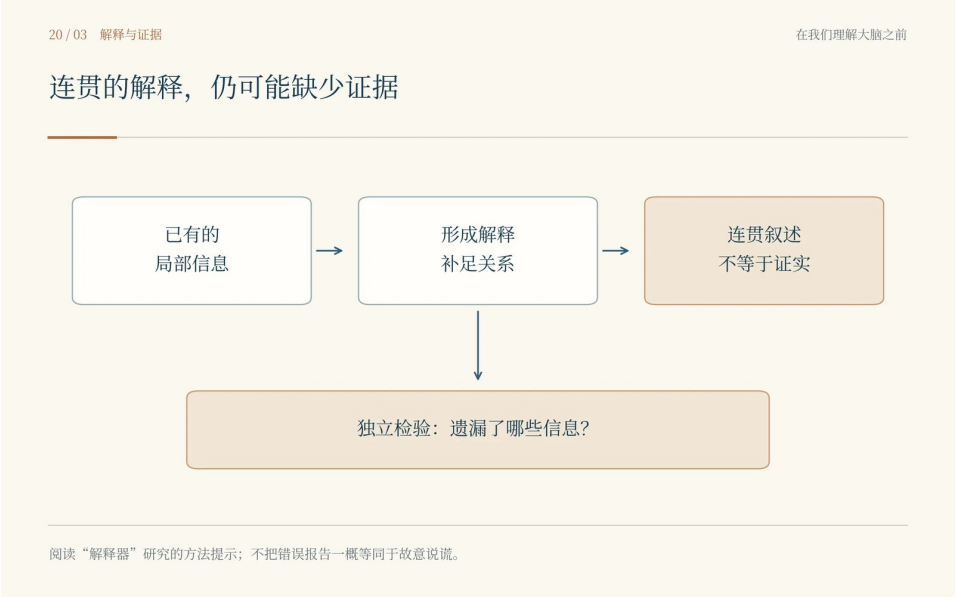


图20-3　连贯解释与完整证据并不是同一回事。
此图是阅读“解释器”相关工作的方法提示，不把合理化或错误报告一概等同于故意说谎。参见[20.5–20.6、20.9]。

时间继续向前。有些患者在手术后的长期观察中出现了语言组织或表现的变化。1979年的研究讨论了连合切断以后言语组织的可塑性。一个人的脑不是在手术结束时凝固下来，测试也不是只需要做一次。失去的联系、保留的通路、练习和生活，都可能使后来的表现与最初不同。[20.7]

到2017年，我读到平托与同事对两位长期术后参与者的研究。他们仍发现跨视野比较的困难，却在某些检测和反应任务中看见比经典简图更统一的表现，并据此质疑把分离知觉直接等同于两个独立意识主体的解释。这个结果并没有让前面的全部记录失效，也没有凭两个人就替所有裂脑情形作出结论。[20.8]

新的研究必须问：哪些任务不同，参与者术后经历了多久，信息是否有其他可利用途径，什么叫作“统一”又被怎样测量？围绕相关结果的讨论，以及后续关于跨视野整合的实验，都说明这不是换一篇论文就能把旧答案一笔划掉的事。[20.9,20.10]

我把几份题目放在一起。早期论文中的分离、个案里的复杂语言、长期变化与较新的整合结果，看起来不够整齐，反而更像一个真正被持续研究的问题。研究的价值并不只在于替世界保留一句永远不改的格言；它也在于让那句格言一次次变得有条件、有范围，最后不再伤害它原本想描述的东西。

斯佩里1981年的诺贝尔奖所表彰的是大脑半球功能专门化方面的发现，不是宣布一个脑里必然住着两个完整的人格。他的演讲讨论分离意识的可能性，奖项却不替其中每一种哲学延伸作担保。我此前随休伯尔与威泽尔来到过同一年的斯德哥尔摩，现在重读这些材料，才知道自己那时有多少问题尚未听懂。[20.11–20.13]

关于左右半球的故事太容易流传了。把一边叫逻辑，另一边叫创造，把一个人用一半脑的倾向来解释，听上去省力，也容易做成一张图。但一张图若让人忘记两侧的广泛协作、个体差别与任务要求，就不是把发现说清楚，而是重新造出一个更好记的误解。斯佩里自己的研究与后来的工作，远比这种人格测验复杂。[20.12,20.14]



图20-4　观察、机制推断与意识命题的距离。
虚线不是否认后一个问题，而是标明它不能仅凭前一个结果自动解决。参见[20.8–20.14]。

我最后一次从测试房间出来时，那个人正穿外套。刚才参与任务的手伸进袖子，另一只手拉住衣襟。他问我是不是第一次来，我说不是第一次看这样的研究，但第一次这么认真地注意自己的问法。他笑了一下，没有追问。我也没有把关于两个自我的困惑塞给他。

母亲打来电话，问我路记清楚没有。我说记清了。话说出口才知道，自己记得的是好几个版本：童年的转弯，她刚告诉我的新路，还有实验室里画出的坐标。它们没有在脑子里整齐地各占一半，也没有因为来源不同就不能一起带我回去。我站在门外，让她把话说完。

挂断以后，我看着玻璃上自己的倒影。两侧眼睛都在，面孔没有显出一条可供划分的线。我不再急着把“我”放到哪一个半球，也不觉得只有所有问题都回答了，才可以承认一个人过着完整的生活。此刻更具体的愿望，是看看这些联系在活着的大脑里怎样显现，而不必等到一次病变或一次手术以后。

走廊尽头传来一种低沉的机械声。我认得它。许多年后，我自己的研究生涯也常在类似的声音中安排一个扫描时段。可当门打开时，里面并不是我熟悉的磁共振室，桌上放着的也不是一张完整脑图。

是两小管水。有人说，先要知道，哪一管在哪里。

史实与创作说明

史实与虚构。连合切断手术的临床背景和后续认知研究分开书写。挡板后的参与者为匿名合成人物，不等同于某一位历史病人；私下交谈、衣物、杯子、主角违反注视要求等为原创情节。

关键区分。左右视野不是左右眼。经典任务中的口头报告与非语言选择分离依赖注视、呈现时长、刺激材料、手术范围和参与者能力；不能普遍归结为“左脑逻辑、右脑艺术”。说不出来不等于完全没有处理信息，更不自动证明一个身体里存在两个完整人格。[20.1–20.7,20.15]

学习线索。限定输入可达性、输出通路和任务要求；分别处理神经断连、功能分离与意识统一等命题。2017及2023年的研究和讨论提供新的任务与解释，不是对全部早期现象的一次性推翻；病例数量及个体差异仍需认真对待。[20.8–20.10]

奖项与图像。斯佩里1981年获奖所表彰的是大脑半球功能专门化，非“证明有两个灵魂”。四幅图是有限任务条件下的逻辑示意，不是临床诊断表、全部视觉通路或真实个体的能力评分。[20.11–20.14]

本章参考文献

[20.1] Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. Some functional effects of sectioning the cerebral commissures in man. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1962;48:1765–1769. DOI: 10.1073/pnas.48.10.1765

[20.2] Bogen JE, Vogel PJ. Cerebral commissurotomy in man: preliminary case report. Bulletin of the Los Angeles Neurological Societies. 1962;27:169–172.

[20.3] Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. Observations on visual perception after disconnexion of the cerebral hemispheres in man. Brain. 1965;88:221–236. DOI: 10.1093/brain/88.2.221

[20.4] Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. Dyspraxia following division of the cerebral commissures. Archives of Neurology. 1967;16:606–612. DOI: 10.1001/archneur.1967.00470240044005

[20.5] Gazzaniga MS, LeDoux JE, Wilson DH. Language, praxis, and the right hemisphere: clues to some mechanisms of consciousness. Neurology. 1977;27:1144–1147. 在线档案

[20.6] LeDoux JE, Wilson DH, Gazzaniga MS. A divided mind: observations on the conscious properties of the separated hemispheres. Annals of Neurology. 1977;2:417–421. DOI: 10.1002/ana.410020513

[20.7] Gazzaniga MS, Volpe BT, Smylie CS, Wilson DH, LeDoux JE. Plasticity in speech organization following commissurotomy. Brain. 1979;102:805–815. DOI: 10.1093/brain/102.4.805

[20.8] Pinto Y, et al. Split brain: divided perception but undivided consciousness. Brain. 2017;140:1231–1237. DOI: 10.1093/brain/aww358

[20.9] Volz LJ, Gazzaniga MS. Interaction in isolation: 50 years of insights from split-brain research. Brain. 2017;140:2051–2060. DOI: 10.1093/brain/awx139

[20.10] Pinto Y, et al. Visual integration across fixation: automatic processes are split but conscious processes remain unified in the split-brain. Frontiers in Human Neuroscience. 2023;17:1278025. DOI: 10.3389/fnhum.2023.1278025

[20.11] Nobel Assembly. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1981: Press release. 1981. 在线档案

[20.12] Sperry RW. Some Effects of Disconnecting the Cerebral Hemispheres. Nobel Lecture, 8 December 1981. 在线档案

[20.13] Sperry RW. Roger W. Sperry: Biographical. Nobel Prize archive. 研究者自述。 在线档案

[20.14] Sperry RW. Cerebral organization and behavior. Science. 1961;133:1749–1757. DOI: 10.1126/science.133.3466.1749

[20.15] Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. Laterality effects in somesthesis following cerebral commissurotomy in man. Neuropsychologia. 1963;1:209–215. DOI: 10.1016/0028-3932(63)90016-2

第二十一章　图像亮起来以前

劳特伯与曼斯菲尔德：从核磁共振到活人的脑图

桌上并排放着两小管水。劳特伯把纸翻过来，在背面画下两个位置，问我怎样才能分清它们。我说给它们贴标签。他笑了，把两管水挪到看不见标签的地方。几秒后，我就明白自己答错了。磁共振装置只肯交出一堆信号，不会替我们记住每一滴水原来坐在哪里。

我站在纽约州立大学石溪分校的实验室里，面前没有可以让患者躺下的长床，也没有门上那种熟悉的安全警示。七十年代初，磁共振成像还没有成为我每天使用的图像文件。它首先是一个需要解决的分离问题：怎样使不同位置的信号带上可以辨认的差别。

劳特伯不像急着给学生看成品的人。他讲到某个地方，会忽然回头改图，仿佛纸上的线也有责任跟上他的想法。我把本子摊开，习惯性想记一个标准流程，写了几行才发现，他正在做的并没有被整理成流程。今天觉得理所当然的编码，在这里仍需要问，究竟能不能用。

核磁共振并不是从这两管水开始的。1946年，布洛赫等人与珀塞尔、托里、庞德等人的研究分别使凝聚物质中的核磁共振测量取得突破。某些原子核在外加磁场与适当射频条件下表现出的响应，后来为测量物质、研究分子以及成像提供了基础。若跳过这一层，劳特伯的纸上就好像凭空出现了一种会发出消息的水。[21.1,21.2]

我小时候见过收音机转动旋钮。这个记忆帮我理解不同条件对应不同频率，却也很容易使我误以为每个位置天生都有一个频道。劳特伯真正利用的是有意安排的磁场梯度：让磁场随位置改变，从而使共振条件携带空间信息。位置不是自己报上来的，是实验者为它建立了可以区分的编码关系。[21.3]

我说这是不是故意把磁场弄得不均匀。他点头。我曾经在仪器故障说明里反复见到“不均匀”三个字，总觉得它只是一种需要消除的东西。现在，同一种物理差异在被控制、被定量之后，竟成为新的测量办法。我把“误差”两个字划去，旁边写上“已知的变化”。

一组投影仍不足以还原任意的空间分布。改变梯度方向，取得不同方向的信息，再通过重建把它们联系起来，才可能让物体的位置逐渐显现。1973年的那篇短文给出了这样的成像实例。今天看来很简陋的图，在当时跨过的是从一份综合信号到空间分布的一道门。[21.3]

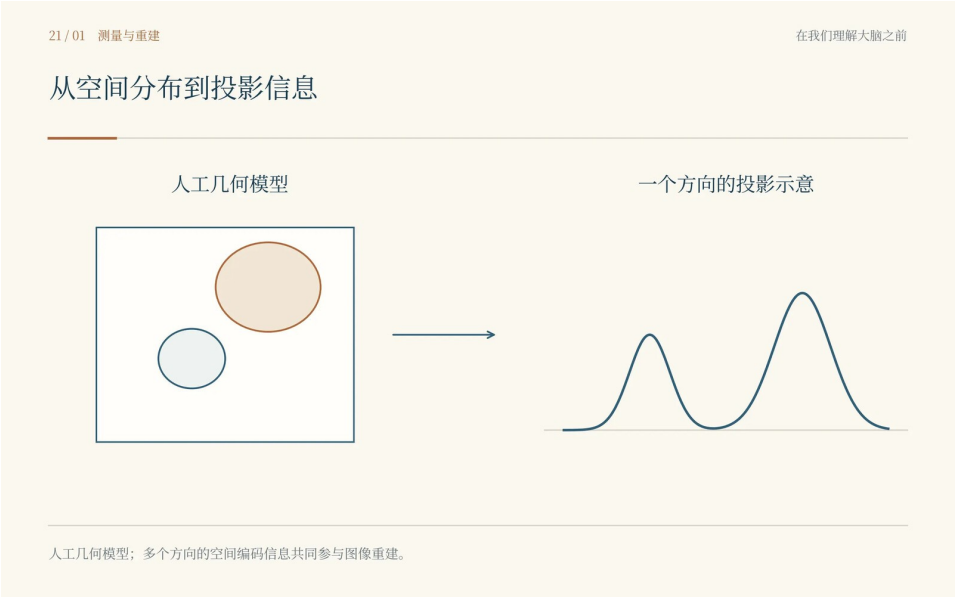


图21-1　从空间分布到投影信息的示意。
左侧两圆与右侧曲线均人工构造，非劳特伯1973年的原始图；实际MRI重建包含更完整的采集与数学过程。参见[21.3]。

我盯着结果，忍不住想把边缘描得圆一些。劳特伯问原始信号是否允许那样做。我说只是为了看起来更像两管水，他把纸拉近，重新对照记录。我第一次觉得，一个人知道物体是什么，反而会使他更容易把自己的知识画进图像。图该与物体接近，但不能靠研究者替缺少的证据补齐。

这使我想起卡哈尔的画。那时候我担心手绘不够客观，以为机器会使这个问题消失。来到这里才知道，机器取得的信号也要经过编码、重建和显示。问题不是有手就主观、没有手就客观，而是每一步改变都应该知道根据什么，并使别人有机会检查。

到了诺丁汉，彼得·曼斯菲尔德把我注意的事情又推向另一边。他和格兰内尔从磁场梯度下的信号关系出发，研究空间信息怎样被提取。1973年关于核磁“衍射”的论文，后来与成像发展发生了重要联系。它并不是劳特伯房间里同一张图的另一份署名，而是一条具有自己物理出发点的研究道路。[21.4]

曼斯菲尔德看装置时很专注。我问以后是不是能看见完整的大脑，他没有立即谈人体，只问取得这些信息要多久。我的第一个念头是，慢一点也没关系，总能等。话说出口以后，我想到参与者在扫描里的一次吞咽、一点转头，还有无法永远屏住的呼吸。活着的身体不会为了等一幅图而彻底静止。

速度不是写在机器宣传页上的另一项指标。若采集期间物体改变，信息就不再像我们假定的那样来自一个稳定对象。若要追踪活动，太慢又会使变化混在一起。曼斯菲尔德后来提出的回波平面成像思路，推动了快速取得图像的可能性。1977年的工作是这条路上的关键节点之一，但从想法到可靠使用，还需要许多人的技术改进。[21.5]

有一天，我等一组结果，越等越困。旁边的研究者去检查装置，我守着纸，心里只想赶快结束。等他回来，先问刚才有没有出现不寻常的声音。我说好像没有，随即又不确定。疲倦使我的“没有”听起来比观察实际支持的更肯定。我把那一段标注出来，第一次不再把等待仪器的时间全当成空白。

图像与医学的联系，还经过其他人的研究。达马迪安1971年的论文比较组织的核磁共振弛豫特性，并提出肿瘤检测方面的可能。这与利用空间编码形成图像不是同一个命题。评价不同贡献时，既不能把组织差异直接写成已经完成全身成像，也不能因后来的奖项只列出部分名字，就假装其他问题从未被提出。[21.6]

我以前很喜欢问谁是某项技术的发明者，仿佛找到一个名字就能给整段历史关门。可是眼前既有基础物理，有材料测量，有空间编码，又有快速采集、重建、线圈与系统工程。最后形成一种日常技术，并不意味着此前所有道路从一开始都通向同一扇门。

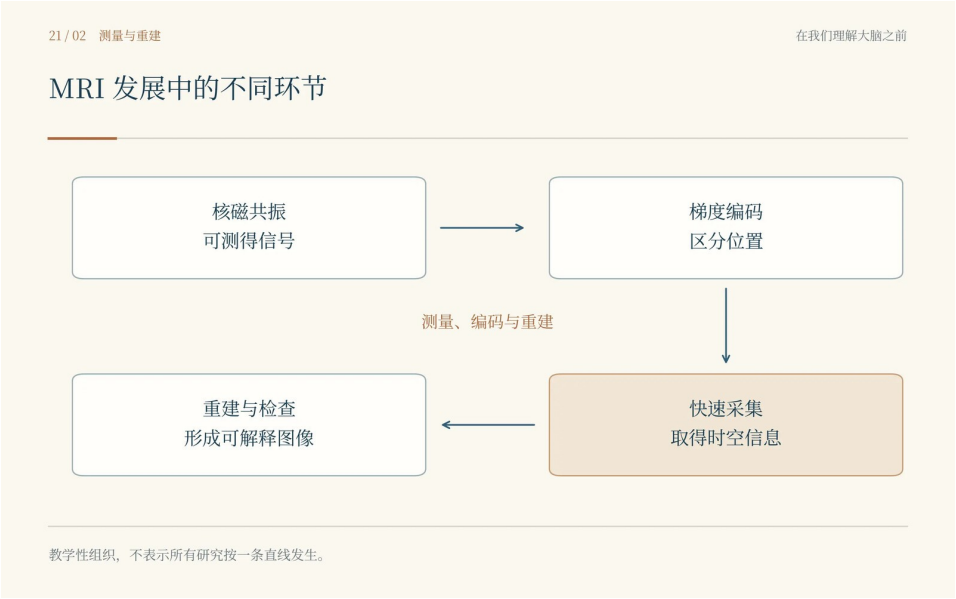


图21-2　MRI发展中的若干不同环节。
流程是教学组织，不表示所有研究按一条直线发生，也不把2003年奖项等同于整套后续功能成像方法。参见[21.1–21.7]。

2003年，劳特伯与曼斯菲尔德因磁共振成像方面的发现共同获得诺贝尔生理学或医学奖，各占一半。奖项所说的是成像的发展，并没有把后来我常用的功能磁共振分析全部算作两个人在七十年代已经完成的工作。看到那个获奖理由时，我特意没有在旁边补上“读懂思想”四个字。[21.7]

在那一年的资料里，我再次看见两人的名字，想到的却是等待中的装置和两小管水。它们还没有脸，没有疾病名称，也没有一个病人躺在里面。但使位置能够被看见，已经改变了后来无数人提出问题的方式。基础研究有时并不在开始的那一页就说出自己最终会帮助谁。

我以为看见活着的大脑以后，最初那张功能连接图终于快有答案了。可结构图像只是第一层。脑区在什么地方、组织看起来怎样，与某一时刻神经系统正在怎样活动，并不是同一种问题。若要跨过去，需要一个会随着生理过程改变、又能够被测量的信号。

这条路上出现了一个我早已见过的名字。1890年，罗伊与谢灵顿发表关于脑血液供应调节的研究。谢灵顿没有在那时发明功能磁共振，但他所参与的问题，使神经活动与局部循环之间的联系早早进入研究。后来出现在电脑屏幕上的亮点，仍然带着这一层生理关系。[21.8]

我在纸上写“神经元放电”，又写“血流”。两者之间留了一段距离。过去我常把它们用一个箭头连上，写完就往下走；现在那个空白里多出了供氧、耗氧、血容量、血管反应和时间。它们并不互相无关，却也不是同一个东西换了一个名字。

到小川诚二与同事的工作中，这段联系获得了可以用于成像的重要入口。1990年的研究表明，血液氧合状态能够影响磁共振图像对比；脱氧血红蛋白的磁性质在其中发挥关键作用。后来被称为血氧水平依赖的信号，便来自这类生理与物理过程的交会，而不是神经元自己在图上发出彩色的光。[21.9]

我坐在旁边，先看见的是血管附近的对比，不是一块已经命名的认知功能区。小川把不同条件放在一起，像是在听一个微小却重复出现的差别。我问这样是不是能看见思考。他没有先回答那个大词，只让我们看看哪些条件改变时，对比也会随之改变。

如果一个信号会受氧合影响，那么血管和生理状态便不能永远作为无关背景被清除。它们既使测量成为可能，也可能影响解释。能够间接反映一个过程，不表示它只是那个过程的透明副本。我想起贝凯西的标本，想起离子通道旁的电极，原来每一种看见都要经过自己的媒介。

1992年，匡、班德蒂尼、小川及各自合作者的研究，从不同实验安排推动了人脑功能磁共振的发展。视觉刺激、运动任务与快速成像，使神经活动相关的动态信号能够在活体中被研究。这里有多个团队，不是一位科学家看见一张图以后，整个领域就同时完成了。[21.10–21.12]

我跟着一位参与者进入检查前的房间。她先问要躺多久，又问声音大不大。研究者检查相关安全事项，解释任务和中止方式。我站在旁边，忽然想起自己写方法学时那句“所有受试者均完成扫描”。一句话里，耳塞、等待、紧张、保持不动与被认真告知的过程，全都看不见了。

扫描开始以后，机器的声响使我难以继续想那些抽象问题。我看着任务时间表，第一次清楚地感觉到，某一幅后来被我平均进组图的图像，曾经对应一个人正在努力配合的几分钟。若没有人听清指令，或中途出现了困难，一张看起来完整的文件并不能独自证明实验完整。

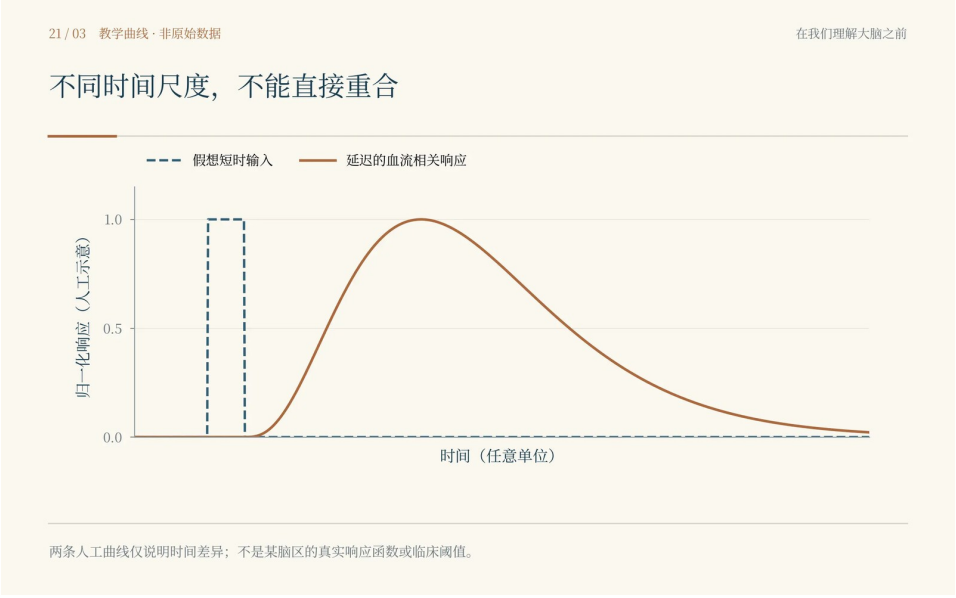


图21-3　不同时间尺度不能直接重合。
两条人工曲线只说明神经相关过程与血流响应存在时间差异，不是某一脑区的真实响应函数，也无固定临床阈值含义。参见[21.8–21.13]。

2001年，洛戈塞蒂斯与同事把电生理和功能磁共振联系起来，在特定实验条件下比较局部神经信号与血氧水平依赖响应。研究发现，局部场电位与所测血氧信号的关系，比简单把它看成单个神经元放电计数更值得重视。这个结果使解释更具体，却不应被推广为所有脑区、任务和状态都只有同一种对应。[21.13]

我把原来写的“这里放电更强”改成“这里的血氧相关响应不同”。改完以后，句子显得不那么有气势。我盯着它，忽然想笑。穿越这么多次，似乎总有人在帮我把最响亮的词拿走。但留下的并不是软弱，而是一种更能承受追问的描述。

接着出现了我最熟悉的研究背景：安静躺着，没有明确外加任务，信号仍在变化。比斯瓦尔与同事1995年的工作，在静息状态的运动相关区域观察到时间波动的相关性，为后来功能连接研究提供了重要起点。休息并不是大脑关机，相关波动也不自动等于两区之间有一根被直接测到的纤维。[21.14]

我看着那几条曲线，几乎觉得自己已经回到2026年。相关系数、时间序列、区域，我可以立刻接下去说许多话。可经历过前面那些房间以后，熟悉不再使我放心。我开始问，两条线为什么一起变，可能共同受到什么影响，测量与预处理又改变了什么。

鲍尔与同事2012年的研究明确显示，头动能够在功能连接结果中引入系统性影响。这并不是说所有连接都是头动，也不是只要在模型里放进一个运动参数就保证问题消失。它说明一些看似有空间结构的差异，可能部分来自参与者怎样移动以及数据怎样被处理。[21.15]

我又想起离开实验室前的那张脑图。那时候我检查头动，是为了确定结果还能显著；现在我更想知道，结果在什么合理的处理下保持什么部分，在哪些条件下变得不稳。一个不方便的敏感性结果，不该被当成妨碍故事的纸张。它可能在告诉我，故事究竟站在哪里。

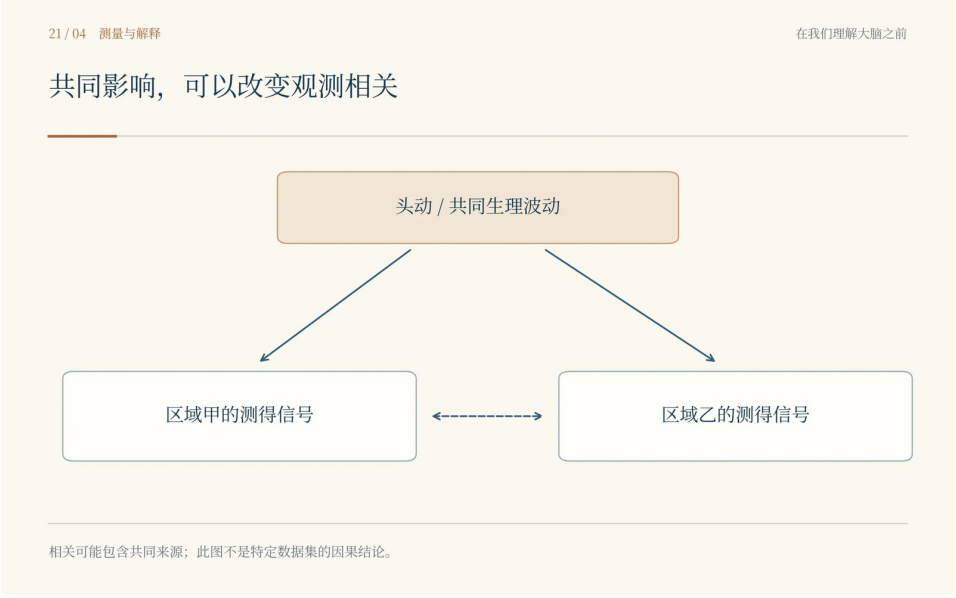


图21-4　共同影响可以造成或改变观测相关。
图中不否认真实神经协作，只强调需要检查混杂与测量过程；并非一个特定数据集的因果结论。参见[21.14–21.15]。

我没有因此讨厌脑图。恰恰相反，知道它经过多少层测量以后，我更珍惜它能够提供的东西。非侵入地观察活人的脑结构与活动相关变化，使许多此前难以安排的问题能够被研究。限制不是使一种技术失去价值，而是使研究者知道怎样把价值用在能够支持的地方。

那天最后一位参与者离开时，研究者把灯调亮，整理下一次要用的材料。我看见椅子上留了一根头发，便用纸巾收起来。图像已经进了文件夹，人却回到自己的生活。我忽然想起裂脑房间里的那位参与者：他们不是为了让我们拥有更好的图，才拥有自己的身体。

我在本子上画了一座桥。一端是氢核和梯度，一端是人在机器里完成一次任务，中间写上血管、重建、统计和许多需要核对的条件。桥很长，但不是虚假的。只是走到了桥的另一端，还不能直接跳进一个人的全部思想。

门外有人拿着检查单等候。他问医生，看见问题以后能不能治。医生把纸接过去，没有立刻说可以。我站在那里，发现这比我以前对脑科学的想象更直接。人们并不只想知道哪一块组织不同；他们还想知道，能不能少受一点苦，能不能恢复自己想过的生活。

从看见到解释，还有一段路。从解释到改变一个人，路更长。我把桥的另一端留空，没有先画上一把手术刀。可走廊的光已经变了，另一份纸在我面前展开，上面写着一个我在1949年的奖项里见过的名字。

莫尼兹。

史实与创作说明

史实与虚构。核磁共振的基础发现、空间编码、快速成像、BOLD及静息态研究按不同年代与团队交代。两管水旁的对话、主角描边、临床参与者与工作现场为文学重构，不能当作获奖者的现场记录。

关键区分。MRI成像不是直接拍摄神经元，BOLD也不是神经放电的等量读数。神经—血流关系随组织、状态和实验条件而变化；相关信号的联系不能直接等同于解剖纤维、信息因果传递或被试的全部心理内容。[21.8–21.15]

学习线索。追问信号怎样产生、怎样取得空间信息、怎样被重建和统计。了解头动、共同生理波动与分析选择可能带来的影响，同时保留非侵入成像在对应问题上的实际价值；限制不是否定技术的理由。

奖项与图像。2003年劳特伯与曼斯菲尔德各获一半，奖项理由为MRI相关发现，并未将其等同于后来所有fMRI工作。四幅图含人工几何模型、概念时间曲线和因果结构，不是历史仪器照片、真实影像或患者结果。[21.1–21.15]

本章参考文献

[21.1] Bloch F, Hansen WW, Packard M. Nuclear induction. Physical Review. 1946;69:127. DOI: 10.1103/PhysRev.69.127

[21.2] Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. Physical Review. 1946;69:37–38. DOI: 10.1103/PhysRev.69.37

[21.3] Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. Nature. 1973;242:190–191. DOI: 10.1038/242190a0

[21.4] Mansfield P, Grannell PK. NMR “diffraction” in solids? Journal of Physics C: Solid State Physics. 1973;6:L422–L426. DOI: 10.1088/0022-3719/6/22/007

[21.5] Mansfield P. Multiplanar image formation using NMR spin echoes. Journal of Physics C: Solid State Physics. 1977;10:L55–L58. DOI: 10.1088/0022-3719/10/3/004

[21.6] Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. Science. 1971;171:1151–1153. DOI: 10.1126/science.171.3976.1151

[21.7] Nobel Assembly. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2003: Press release. 2003. 在线档案

[21.8] Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood-supply of the brain. Journal of Physiology. 1890;11:85–158. DOI: 10.1113/jphysiol.1890.sp000321

[21.9] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1990;87:9868–9872. DOI: 10.1073/pnas.87.24.9868

[21.10] Kwong KK, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1992;89:5675–5679. DOI: 10.1073/pnas.89.12.5675

[21.11] Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. Magnetic Resonance in Medicine. 1992;25:390–397. DOI: 10.1002/mrm.1910250220

[21.12] Ogawa S, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1992;89:5951–5955. DOI: 10.1073/pnas.89.13.5951

[21.13] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature. 2001;412:150–157. DOI: 10.1038/35084005

[21.14] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magnetic Resonance in Medicine. 1995;34:537–541. DOI: 10.1002/mrm.1910340409

[21.15] Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. NeuroImage. 2012;59:2142–2154. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.018

第二十二章　安静不等于康复

莫尼兹与后来者：改变大脑以后，谁来定义成功

我先看见一只没有扣好的鞋。等候椅上的女人低着头，试图把鞋带穿回扣眼；旁边陪她来的家属蹲下帮忙。走廊里有人催促，她把脚缩了一下，像不愿让这么小的麻烦耽搁别人。我本来是来寻找一段有关脑外科的历史，却在病房门口停住了。那只鞋最后扣好了，屋里的人仍然没有得到关于下一步的回答。

陪伴者叫玛丽亚，病人是她的姐姐。她带来一个布袋，里面放着换洗衣物和几份折了多次的纸。姐姐问今晚能不能回家，她回答还要等医生。这个“还要等”说得很熟。我以前在医院听过，在自己家里也听过；人们常常不知道下一步会怎样，却仍然要用一句话把眼前的几分钟接起来。

我来到三十年代的里斯本。莫尼兹的名字出现在正在讨论的治疗尝试中。前额叶白质切除术在1935年前后开始进入他的临床研究，阿尔梅达·利马参与实施相关手术。1936年的专著与1937年的论文报告了早期病例及研究者对效果的判断。那些纸不是后来为警示历史才写的，当时它们承载着改变困境的期待。[22.1,22.2]

我知道后来发生了什么，因而比房间里的人多一层不安。但知道后来的评价，并不表示我可以假装当时的所有困难都容易解决。严重精神疾病给患者及照护者带来的痛苦是真实的，能够使用的治疗也远不如以后丰富。问题在于，困境可以解释为什么有人迫切寻找办法，却不能单独证明一种办法足够有效，也不能替代患者应当得到的保护。

莫尼兹提出改变某些脑内联系，以影响被认为过于固定的精神活动。这是一种机制设想，并不是我们今天所说的一张已被充分证实的疾病回路图。由设想走到不可逆的干预，中间需要承担的证据分量极大。可在早期报告里，观察到的变化与对它们的评价紧紧挨着，未必具有后来临床试验所要求的比较条件。[22.1,22.2]

我在桌旁看见“改善”这个意思的词，心里先松了一点。一个词能使人迅速找到方向，我也不例外。随后我想到玛丽亚姐姐刚才问能不能回家，又回头看那页纸：改善的是哪一件事，谁来判断，持续多久？一个人少了让旁人难以应付的表现，与她自己重新得到想过的生活，是同一个结局吗？

我问负责整理材料的人，记录里有没有她希望恢复的事情。他指着几项表现给我看。我又问，能不能照顾自己，能不能作决定，能不能感到原来在意的东西。他停了一下，说这里写不下所有事情。我知道一张表永远写不下一个完整的人，但若重要的事不在表里，后来的“有效”就可能先少了一部分。

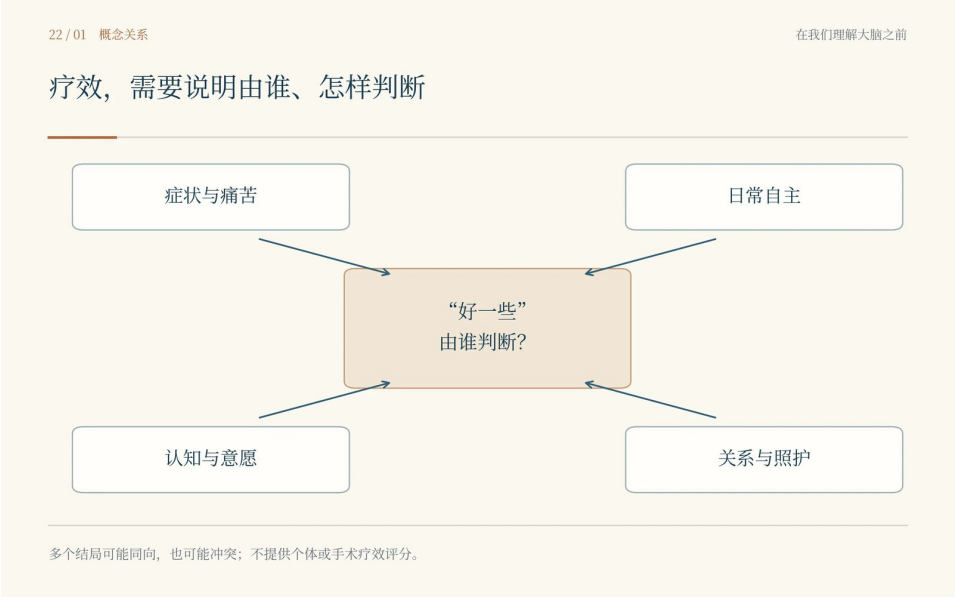


图22-1　疗效不是一个未经说明的词。
多个结局可能同向，也可能冲突；该图组织评估问题，不给出任何手术或个体的疗效评分。参见[22.1–22.3、22.8–22.10]。

玛丽亚来取一张纸，顺便问我是不是也在等医生。我说我在看研究。她点头，并没有因此觉得我更能帮忙。她最想知道的是姐姐会不会好些，会不会再整夜受苦，以及自己还能做什么。我无法把一段未来的历史结论当成她眼前问题的完整回答，只能把椅子挪开，让她坐下。

姐姐从另一边走回来，坐下以后又问今晚回不回去。玛丽亚把布袋抱到膝上，还是说要等。那一刻，我不愿把她的等待写成愚昧，也不愿把研究者的愿望写成证据。在这条走廊里，每个人都有想尽快结束的东西；科学最难守住的一部分，正是不能因为大家都渴望一个答案，就让答案先于可靠的判断出现。

后来在美国，弗里曼与沃茨的工作推动了精神外科的扩展。他们1942年的书，把智力、情绪与社会行为都放进术后讨论。那些原始材料需要作为当时研究者的观察与解释来读，不能把每个评价词都直接认作后来已经证实的治疗效果，也不能把各种手术方式和时期不加区分地合成同一次操作。[22.3]

我没有再把注意力放在器具的形状上。它们当然重要，却很容易使故事只剩惊骇。更让我停下的是记录方式：谁被带来，哪些人后来还能被追踪，如何区分病程自身变化、照护环境改变与手术作用，认知和人格方面的代价又被怎样记下。若随访只在某些人身上留下完整材料，看起来整齐的比例可能掩住另一部分生活。

一个午后，我帮忙把抄录卡按时间放好，发现有一栏空着。我在旁边记下“未取得资料”。负责整理的人问，这样还能不能和其他病例一起算。我说，要先找原记录。他翻了翻柜子，告诉我今天找不到，原定的汇总却还等着这一页。

我把那张卡单独夹好，留下需要补查的日期。汇总得晚一点交。我仍想起玛丽亚那只布袋，不愿替一个没有再见到的人写下“没有变化”。

我又回到最初那个问题：谁在定义成功？医生关心症状，照护者关心一天是否能够维持，患者关心的可能是能不能读完一封信，能不能工作，能不能仍然愿意靠近家人。这些目标有交集，却不保证完全相同。任何一方的困难都不应被抹去，但患者本人不能因为更难表达，就在结果表里被别人代替。

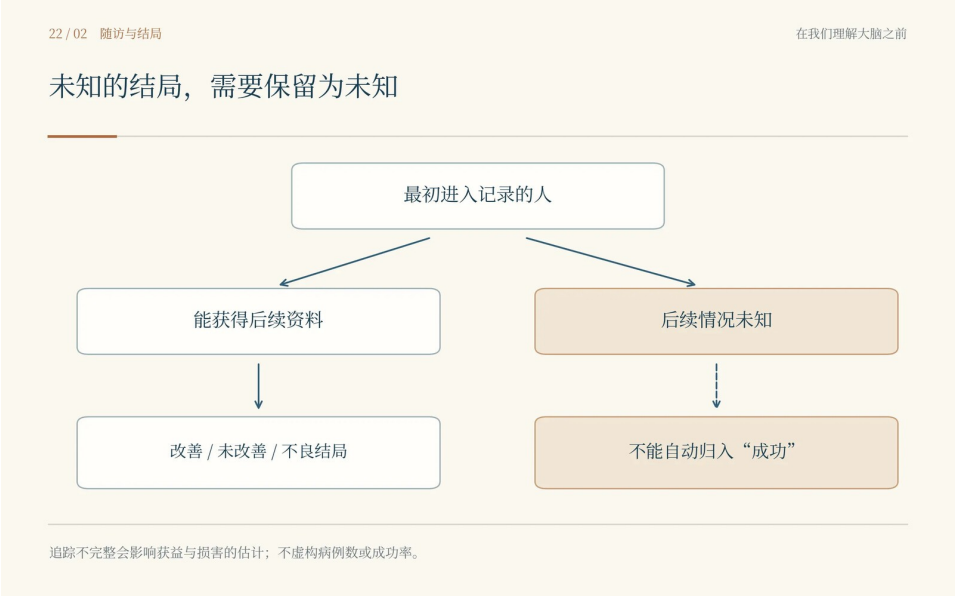


图22-2　未知的结局需要保留为未知。
追踪不完整可以改变对获益与损害的估计，不能把没有收到坏消息当作康复。图中没有虚构病例数或成功率。参见[22.1–22.3、22.8–22.9]。

到1949年，我再次看见赫斯与莫尼兹的名字并列。此前赫斯的研究使我关注身体内部活动怎样协调；同一年，诺奖的另一半授予莫尼兹，表彰前额叶白质切除术在某些精神病中的治疗价值。两项工作共享年份，却不是同一个项目，也不能因赫斯的基础研究可靠，就替另一项临床评价增加一份不应有的保证。[22.4,22.5,22.15]

莫尼兹没有亲自出席那年的诺贝尔宴会。官方档案保留的致辞与相关说明，使这场缺席能够被核对。我没有再给他安排一个站在灯下的身影。前面几次穿越，我总期待看到获奖者年轻时的难题怎样终于换来掌声；这一回，掌声没有替我解决那张表里的问题。[22.6]

奖项不是从此禁止追问的印章。它是一段历史里的评价，由当时的人根据当时能够取得和重视的证据作出。后来发现的损害、证据上的不足与权利方面的问题，仍然能够改变我们对一项实践的判断。若把诺奖写成永远不会犯错的裁判，整本书就会在这里开始说谎。

但我也不愿轻易说，从此不该再尝试改变大脑。前面那些病人并不会因为我的反省就少受一点苦。需要回答的是，怎样把改变的愿望放进更可靠的研究、更清楚的同意、更充分的保护与更长期的责任里，而不是在无条件赞美和无条件放弃之间挑一边。

再往后翻，我见到《纽伦堡法典》。1947年以后，人体研究中的自愿同意、风险和科学依据等要求，以清楚的文字进入历史。它们来自特定的严重伤害与审判背景，不能简单说成只为精神外科而制定；可当我从那些走廊回来，这些原则不再只是考试中的几个条目。[22.7]

同意不是把一支笔交给一个人，再让签名负责此后全部问题。一个人需要得到能理解的信息，需要在没有不当压力的情况下作决定，也需要知道哪些仍然不确定。疾病可能影响决定能力，研究者因此更需要恰当保护，而不是顺势把人的意见当成可以省略的麻烦。

1977年，美国相关国家委员会发表关于精神外科的报告和建议。这份材料本身也处于当时的争论之中。它至少提醒我，技术能否实施与制度怎样约束，并不是两张互不相干的纸。对用途、研究条件、审查和保护措施的讨论，不是把科学挡在外面，而是在追问科学的行动如何不使人变成工具。[22.9]

《贝尔蒙报告》把尊重人、有利与公正作为人体研究伦理的重要原则。这些原则涉及自主与保护、风险收益的审视，以及谁承担研究的负担、谁有机会得到益处。我逐渐知道，合理的研究不能只问总体上可能得到多少知识，还要问那些代价为什么落在这些人身上。[22.8]

我坐在一场讨论的旁边，听到有人说程序会拖慢进度。另一个人没有立刻反驳，只把随访安排翻出来，问研究结束以后设备谁管、出现困难找谁、远道来的人能不能继续来。那些问题听上去不够辉煌，却决定一项介入在论文以外是否仍有人负责。我把自己的本子合上，先听他们把路费和电话说完。

世界医学会《赫尔辛基宣言》的后续修订继续强调参与者权利、独立审查、科学质量与透明等要求。这里引用的2024年版本，并不是倒写成三十年代已经存在的规定。把不同时代的文本分别摆好，才能既看清历史的限制，也看清哪些保护经过反复争取才进入今天的研究。[22.10]



图22-3　伦理文本来自不同年代和背景。
时间线只列本文使用的节点，不表示此前没有伦理讨论，也不是现行法规的完整目录。参见[22.7–22.10]。

现代的脑内干预没有因历史留下伤害就全部失去研究的理由，但也不能因为仪器更精细，就自动免于检验。2000年关于严重震颤的随机比较研究，将丘脑持续刺激与丘脑毁损治疗放在明确的临床背景下，比较功能与不良影响。它讨论的是特定症状与特定人群，不是证明任何电刺激都能够安全解决任何精神问题。[22.14]

2005年，梅伯格与同事报告了面向难治性抑郁的脑深部刺激探索，提供了重要的早期临床线索。2017年的多中心随机假刺激对照试验，在其设定的盲法阶段却没有得到相同强度的组间疗效证据。两类研究面对不同设计和条件，不能把早期希望当成无需再检验的结论，也不能只凭一个未达到预期的阶段便宣布所有后续研究都没有价值。[22.11,22.12]

我在两份材料之间停了很久。若只选择自己喜欢的一份，故事都很好讲：一个是新技术救人的故事，一个是所有希望终于落空的故事。可真正有用的问题在中间：纳入了谁，怎样选择位置，比较多久，哪些结局事先确定，哪类风险出现，哪些新的解释值得用更好的研究去区分。

长期随访同样重要。肯尼迪与同事2011年的报告追踪了早期难治性抑郁脑深部刺激参与者数年的情况。开放随访能够带来维持性、过程与安全方面的资料，却不能获得随机盲法比较完全相同的推断能力。它不是一类研究替另一类盖章，而是每一种设计承担不同的证据任务。[22.13]

“可调整”也不等于“没有风险”。植入、装置、长期维护、情绪与行为变化、决定能力和研究结束后的安排，都需要被认真对待。我没有在纸上把现代技术与早期白质切除术画成同一种东西；同样也没有用“现代”两个字，把那些仍然需要承担的责任擦掉。

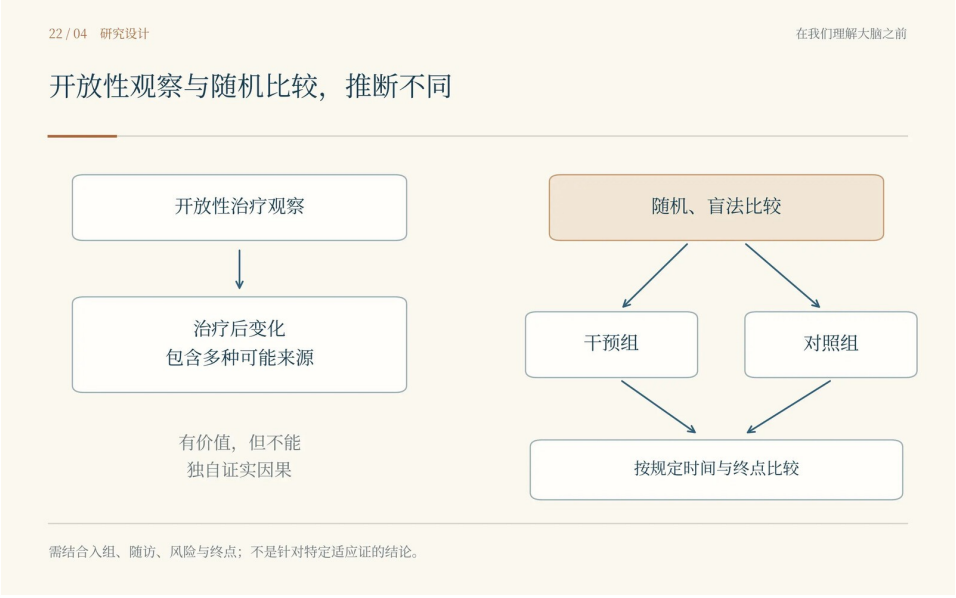


图22-4　开放性观察与随机盲法试验支持的推断不同。
示意不对任一临床适应证给出结论；随访时长、入组条件、风险与终点须结合原论文。参见[22.11–22.14]。

离开讨论室时，我在走廊里又想起玛丽亚的布袋。我并不知道她的姐姐后来怎样了。翻过许多材料，仍然没有找到能够确切属于她的那一页。这个空白使我难受，却不能靠希望或者害怕把它填满。我只记得她把鞋往回收的动作，以及那个被反复问过的晚上能不能回家。

那种不知道并没有减轻我的责任。相反，它使我更想把人的愿望留进研究的问题里：不是只让量表变小，也不是只让房间变安静，而是尽可能帮助一个人恢复自己愿意拥有的生活。怎样衡量这种恢复仍会有争论，但至少不能先让最难说话的人从定义中消失。

母亲打来电话时，我正在一张长椅上坐着。她听出我不太愿意说话，问是不是累了。我说有些事看明白一点以后，反而不知道该怎么办。她没有问什么理论，只说不知道的时候，先别替别人作决定。我知道这句话不是完整的医学伦理，却在那个晚上替我把心里的急躁压住了一点。

挂断后，另一位家属从病房里出来。他问身边的医生，里面的人能不能听见自己说话。医生没有随便许诺，也没有把没有动作直接说成什么都没有。他说，需要结合检查，一次结果未必能说明全部情况。我听到这里，忽然想起斯佩里实验中那只能够选中东西、却不能把答案说出来的手。

如果一个人不能按我们习惯的方式回应，我们怎样知道他取得了什么？如果所有亮点与曲线都还隔着测量，他自己的体验又怎样进入研究？这些问题不只在哲学书里，也坐在眼前的长椅上，等着一个小心而具体的回答。

我把本子翻开。这一次，没有先写“意识是什么”。我先写：怎样才能让一个尚未被听见的回答，有机会留下证据。

史实与创作说明

史实与虚构。早期前额叶白质切除术、1949年获奖、后续伦理文本与现代神经调控研究依据列出的原著、官方记录和临床论文。玛丽亚及其姐姐是明确的虚构合成人物，日常动作与担忧不是某个真实患者档案。其结局不作为可核验的史实。

患者与疗效。症状减少、安静、照护负担降低、认知与自主生活能力不是可互换的终点。历史观察性报告不能据此获得现代对照试验的证据地位；失访或无法表达也不能归入痊愈。1949年的授奖记录是历史事实，不构成今天的疗效背书。[22.1–22.6]

研究设计与伦理。纽伦堡法典、贝尔蒙报告、1977年精神外科报告和2024版赫尔辛基宣言分别属于不同背景与年代。现代脑深部刺激与早期破坏性手术不应混同；开放性试验、长期随访与随机盲法比较又回答不同问题。正文不是个人治疗建议，亦不概括所有适应证的获益或风险。[22.7–22.14]

图像与阅读。四幅图从结局、缺失信息、伦理年代与比较设计帮助阅读，没有虚构成功率或个体诊断。患者的需要和知情参与是持续责任，不只是取得一个签名。赫斯与莫尼兹共享获奖年份，不是共同完成同一项研究。[22.15]

本章参考文献

[22.1] Moniz E. Tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses. Paris: Masson; 1936. 在线档案

[22.2] Moniz E. Prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders. American Journal of Psychiatry. 1937;93:1379–1385. DOI: 10.1176/ajp.93.6.1379

[22.3] Freeman W, Watts JW. Psychosurgery: Intelligence, Emotion and Social Behavior Following Prefrontal Lobotomy for Mental Disorders. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1942. 在线档案

[22.4] Nobel Prize. Egas Moniz: Facts. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1949. 在线档案

[22.5] Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1949: Award ceremony speech. 10 December 1949. 在线档案

[22.6] Moniz E. Banquet speech. 10 December 1949. Nobel Prize archive. 莫尼兹未出席，由葡萄牙使馆人员代为宣读。 在线档案

[22.7] Nuremberg Military Tribunal. The Nuremberg Code. 1947. 美国卫生与公众服务部研究诚信办公室所载文本。 在线档案

[22.8] National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. 1979. 在线档案

[22.9] National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Psychosurgery: Report and Recommendations. Washington, DC: DHEW; 1977. Publication No. (OS) 77-0001. 在线档案

[22.10] World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. 2024 revision. 在线档案

[22.11] Mayberg HS, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron. 2005;45:651–660. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.02.014

[22.12] Holtzheimer PE, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. The Lancet Psychiatry. 2017;4:839–849. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30371-1

[22.13] Kennedy SH, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. American Journal of Psychiatry. 2011;168:502–510. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10081187

[22.14] Schuurman PR, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. New England Journal of Medicine. 2000;342:461–468. DOI: 10.1056/NEJM200002173420703

[22.15] Hess WR. The Central Control of the Activity of Internal Organs. Nobel Lecture, 12 December 1949. 在线档案

第二十三章　没有说出的回答

从单通道到意识研究：测量怎样接近一个人的经验

纸上写着“怎样让一个没有说出的回答被听见”。我以为下一站会是病房，睁眼却看见一张拥挤的实验桌。玻璃管细得几乎看不出来，电流记录中偶尔跳起很小的一格，又立刻归于平静。我站在旁边看了一会儿，开始怀疑自己是不是走错了年代。走了那么远，为什么又回到一条细线、一小段电流？

厄温·内尔没有理会我失望的表情。他在有些嘈杂的记录旁画了记号，保留了一段我本来准备略过的背景。贝尔特·萨克曼则把注意力放在标本和玻璃管的接触上。两个人说话不多，其中一人改变一点条件，另一人便回到曲线前。房间里最经常发生的事，是刚准备继续，又停下来检查。

我在霍奇金与赫胥黎那里见过整段膜电流，也见过怎样用模型解释它。模型需要某些门控过程，能够很好地组织观察，却不是直接拍到了每一扇分子之门。如今的问题更小也更难：能不能分辨单个离子通道开放时产生的电流，而不只看到许多通道活动的总和？

1976年，内尔与萨克曼报告从去神经支配的蛙肌纤维膜记录到单通道电流。它不是人的大脑，也不是一段记忆，却使原先主要从总体行为推断的微观事件，以离散电流变化的方式进入直接测量。后来关于膜片钳的技术改进，又使高分辨率记录能够在更多细胞和不同实验安排中进行。[23.1,23.2]

我问曲线上那一次跃迁是不是一个离子过去了。内尔看向我，摇了摇头。一个通道开放期间可以有许多离子通过，记录到的电流台阶不是逐一数过路的离子。我把刚写的比喻改掉，又一次发现，尺度越小，日常语言越容易把不同东西挤成同一件事。

萨克曼示意我听一段记录。背景中有波动，电极、封接、漏电、噪声、带宽和标本状态都要检查，才可能把通道开放同装置制造的变化分开。[23.2]

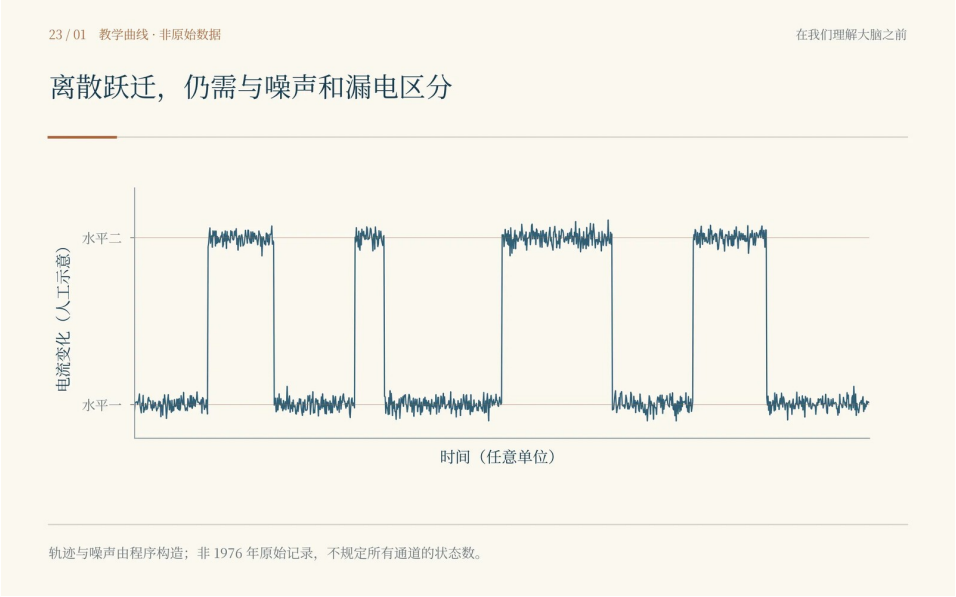


图23-1　单通道记录中的离散电流变化示意。
轨迹和噪声由程序构造，不是1976年原始实验，也不以此规定所有通道的状态数或电流幅度。参见[23.1–23.2]。

一段曲线格外干净，萨克曼仍回去看前后的条件。我等他检查完，才在那一段旁边落笔。

1991年，两人因单离子通道功能方面的发现共同获得生理学或医学奖。回看那段历史，我终于不再觉得这是从“我”退回分子的岔路。它教会我一种非常重要的精确：一个问题可以被回答得很深，但不能因此宣称与它相连的所有问题也同时得到了解答。[23.3]

我把记录纸合好，重新翻到病房里写下的问题。一个通道的电流已经能被分辨，那个无法开口的人仍需要另一种测量。

在克里克与科赫关于意识的研究设想中，我又遇见另一种把大问题缩小的努力。1990年的工作尝试把关于意识的追问推进到可研究的神经机制，视觉成为一个重要入口。它不是说只要找到某一种频率或某一处脑区，就可以不再解释体验，而是试图让原本容易停在争论里的问题获得实验落点。[23.4]

我翻着那些页，想到休伯尔与威泽尔。视觉刺激、细胞反应、人的报告，看似已经挨得很近，可注意、识别、作决定、准备说话和真正的经验仍可能混在一起。若在“看见”后面总安排一次按键，那么研究中多出的信号也可能属于按键前的准备，而不是看见本身。

桌上的钟已经走过一圈，我却没有继续往下翻。我试着把那几个词分开：醒着，有体验，能够理解指令，能够表达。它们在正常的一天里经常一起出现，到了睡眠、麻醉或严重脑损伤中，却未必整齐地一起改变。若把所有情形只排成一条从无到有的直线，可能会错过最需要区分的地方。

真正使这些词变得迫切的，是下一间医院。家属把椅子放得很近，讲话很轻，像怕打扰一位正在睡的人。病床旁的仪器没有替他们回答那个问题：里面的人取得了什么，还有没有办法把自己的反应送出来？我站在门边，突然不想再使用“什么都没有”的句子。

2006年，欧文、科尔曼、博利及同事报告了一位在行为评估中被诊断为植物状态的参与者，在接受特定想象指令时，表现出与任务相应的脑活动模式。想象打网球与想象在熟悉环境中行走，要求的不是仅仅被声音刺激，而是按不同指令维持不同的内部任务。[23.5]

我先以为关键是找到某块亮起来的地方。看到两种任务与时间安排以后才明白，关键更在于选择性的、与指令相合的改变。被动听到一个词可能引起响应；按要求在一段时间里持续一种想象，并在另一指令下切换，则支持更强的推断。不能把前者与后者随意合并。

准备实验的人反复核对指令的可听性与时间表。有人重新试耳机，有人检查记录，家属在门外等。没有人宣布机器已经看见一个完整的思想。实验要提供的是特定能力的证据，不是未经询问便取得一个人全部生活的权利。

2010年，蒙蒂与合作者进一步研究了这类自主调节脑活动的可能，并在特定参与者中探索利用两种想象任务回答问题。能在某次安排中形成可靠区分，才可能将其用于沟通。它不是把所有无行为反应者都变成能通过扫描对话的人，更不等于他们的身体功能已经恢复。[23.6]



图23-2　主动任务提供一条让能力显现的通路。
阴性结果不能不检查中间条件就等同于没有意识；可靠信号也不是任意读心。参见[23.5–23.7、23.15]。

我在走廊里听见有人轻声问，若没有信号，是不是就没有意识。这个问题比出现阳性结果时更难。听觉、语言理解、注意、疲倦、任务能力、信号质量和当时的状态，任何一处都可能使结果不出现。我们设计了一条让回答出来的路，路没有走通，还要弄清楚堵在何处，不能立即说路的另一头什么也没有。

反过来，检测到符合指令的脑活动，也不许可研究者随意猜测一个人的全部偏好和痛苦。能力的证据重要，具体的沟通内容仍需要验证。尊重不是用自己最希望的答案替别人开口，也不是因为一时没有获得回答，就把别人从谈话中删除。

2024年，博迪恩与多个中心的合作者将这种问题放到更大规模的研究中。部分在床旁无法按指令表现出明确行为的参与者，在脑电或功能磁共振任务中出现了认知运动分离的证据。研究使用的是特定纳入条件下的一组人，所得比例不能直接变成全世界所有意识障碍患者的统一数字。[23.7]

标准化的床旁评估同样不能被一张新图轻易替代。贾奇诺与同事关于昏迷恢复量表修订版测量特性的研究，代表了另一条使行为观察更系统的道路。反复评估、临床背景和不同工具取得的证据需要联系起来，而不是互相争夺唯一有资格解释一个人的位置。[23.15]

我忽然想起自己总担心论文不够新。新工具当然可以打开新的门，却不代表旧门里面什么都没做过。若把研究写成一台机器独自找回了一个人，床旁那些长期观察、护理、家属参与与临床判断就会像从来没有存在。一个人的处境通常需要许多人共同托住，不能只留下最好看的那幅图。

不是所有研究都要求参与者主动听懂并完成想象任务。马西米尼与同事2005年的工作，比较清醒与非快速眼动睡眠等状态下，皮层受到扰动后的活动传播。刺激之后的响应怎样扩展或局限，为理解脑内有效相互作用的状态变化提供了线索。这与单纯看静息时哪些点相关，又是不同的证据。[23.8]

卡萨利与同事2013年提出的扰动复杂性指标，尝试利用受刺激后脑活动的时空复杂性，研究不同意识相关状态。它减少了对外部感觉输入和明确行为反应的某些依赖，却并不使一个数字自动等同于某个人此刻具体体验到了什么。指标的判别能力、适用人群和误差仍须分别验证。[23.9]

我在记录旁边画了一条横线，想把清醒写在右边，把睡眠写在左边。刚写完就想起自己做过的梦：外面的人看我一动不动，我却可能正在另一个场景里走。2017年，西克拉里与同事将睡眠中的脑活动与唤醒后的梦境报告联系起来，使“睡着”和“没有经验”不能被简单划为同义。[23.10]

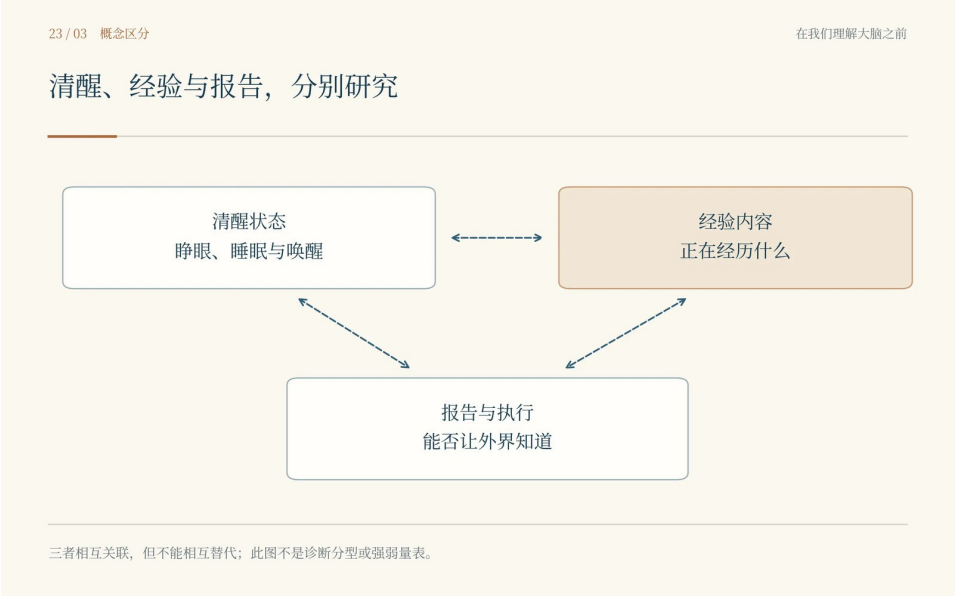


图23-3　清醒、经验与报告能力需要分别研究。
图为概念区分，不是诊断分型、意识强弱量表或患者的分类结果。参见[23.5–23.10、23.15]。

梦也给测量带来自己的困难。醒后报告不可能是对刚才全部过程毫无损失的直接抄写，记住与忘记都在其中。可有局限并不表示研究只能停止。人们可以比较不同条件，改进报告与记录的时间安排，检验哪些结果能够重复。承认媒介的限制，是为了把问题问得更准确，而不是让问题永远留在雾里。

我开始理解一个以前经常被自己跳过的区别：取得与意识相关的信号，建立能够区分状态的指标，解释某种经验为什么出现，是相互联系却不完全相同的目标。一个方法在其中一项目标上成功，不能被自动兑换成另外两项也成功；也不应该因为还没完成全部目标，就否认已经得到的那一部分。

理论的房间和病房不同，但同样需要认真听别人说了什么。德阿纳、克尔兹贝格与尚热1998年的模型，将需要努力的认知任务与广泛可用的工作空间机制联系起来。托诺尼2004年的理论，则从信息整合等问题出发提出解释框架。它们不是同一句话换两个名字，各自承担着不同的主张和需要面对的困难。[23.11,23.12]

我最初读它们时，也想赶快挑一边。选好一个理论，以后每看见结果就知道应该放在哪里，似乎会省掉许多犹豫。可斯佩里的挡板、洛伦茨的历史、莫尼兹的奖项已经让我无法那么放心。我更想知道，一种理论会在什么样的结果面前承认自己需要改变。

这件事在2025年发表的一项对抗性合作研究中变得格外具体。不同理论支持者事先参与约定可检验的预测，研究团队结合不同测量方式，比较全局神经工作空间与整合信息理论的相关预测。结果既呈现与部分预测相合的证据，也对双方某些关键预期提出挑战，并没有产生一个可以不加条件宣布的最终胜者。[23.13]

我坐在屏幕前，看见其中最值得留下的并不是谁输了，而是研究者愿意在结果出来以前，把哪些观察会支持、哪些会构成困难说得更清楚。这样，解释便不那么容易在每一种结果之后都自动获胜。理论仍可修改，但修改发生过，就该能在记录里找到痕迹。

后续由纳卡什等人发表的回应又表明，对理论怎样被操作化、任务究竟触及哪种主张，研究者仍有分歧。回应也需要回到具体方法和预测，而不是只凭谁在一个领域里更有声望。一次对抗性研究不会自动消灭争论，它能够做的，是让争论不再只有各自熟悉的口号。[23.14]

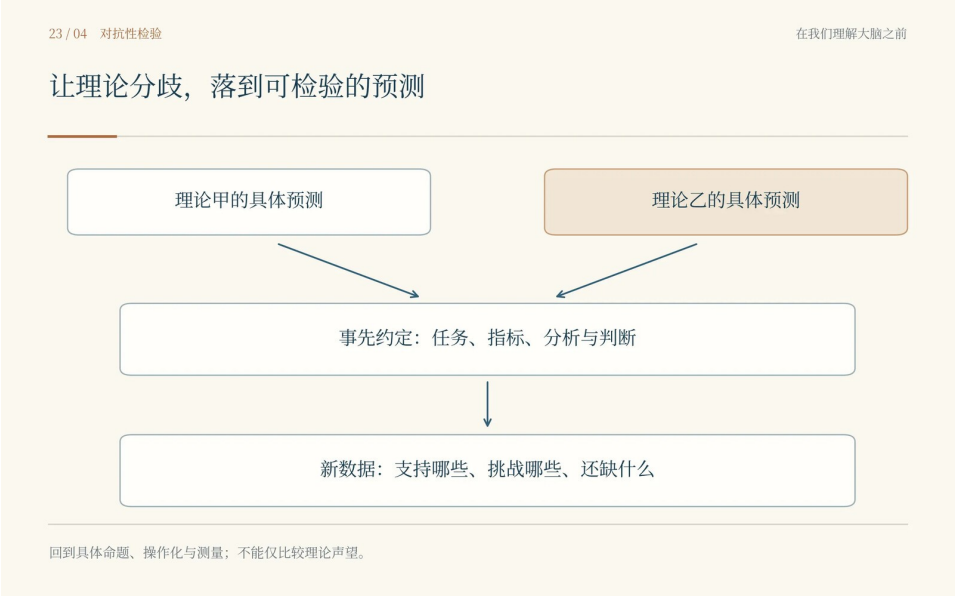


图23-4　对抗性检验需要把分歧落到可检验的预测。
研究结果及理论回应均需回到操作化和测量；此图不表示2025年的研究已经终结意识理论争论。参见[23.11–23.14]。

我想到当年同台领奖的高尔基与卡哈尔。他们共享奖项，却不共享同一个解释。如今的研究工具已经完全不同，某些困难却仍能认出旧的形状：人容易爱上自己曾经借以看清世界的理论，也容易把修正它误认为否定自己。真正值得尊重的，不是一个人从不改口，而是他愿意让证据参与决定什么时候该改。

这并没有使我得到一套能把意识全部写清楚的公式。我也没有因此失望到不愿再研究。眼前已经有可以继续推进的工作：怎样区分报告与体验，怎样在不同状态下测量整合，怎样验证跨任务和跨人群的预测，怎样让不能说话的人更有机会表达。未知并不是一块均匀的黑色，它已经被许多具体的问题分出边缘。

从医院出来时，天色将暗。我看见一位家属把外套搭在椅背，伸手替病床上的人调整衣领。没有一张图告诉我那个人此刻的全部经验，可这种没有全部答案的处境，并不妨碍我们认真对待他的身体和可能的感受。证据的谨慎与照护的温柔，不需要互相取消。

我把本子最后几页翻到前面。神经元、脉冲、通道、地图、记忆、血流、选择与同意，一页接着一页。我以前以为，走到最后会有人拿走这些不完整的页，交给我一个完整的答案。如今这些页仍然不完整，却比任何一句未经检验的大话更值得带回去。

有人在走廊另一端叫了一声。我抬起头，以为是在叫我，随即发现他在叫另一个人。我坐下，等那种熟悉的灯光变化。没有新的科学家走进来，手机倒先亮了。屏幕上是一条很久以前就应该读到的消息。

“明天组会，你那张图再讲一遍。”

我盯着它，忽然听见了自己实验室的空调声。

史实与创作说明

史实与虚构。1976年单通道记录、1981年技术论文和1991年诺奖是独立的历史节点，不因放入意识章节而被重新定义为“意识发现”。病房、家属、主角旁观、研究者私下对白与跨年代衔接均属原创叙事。

输出与意识。主动想象任务中的自主脑活动提供特定能力证据，不能等同于任意读心或恢复运动功能。阴性结果受感知、理解、注意、任务能力与信号质量等条件影响；行为、脑电及成像需要在临床与研究背景中综合解释。入组样本中的比例不外推为所有意识障碍者的比例。[23.5–23.7,23.15]

理论与检验。睡眠、梦境与扰动研究区分清醒水平、经验内容与报告能力。全局神经工作空间和整合信息理论包含不同版本和命题；2025年对抗性检验及随后回应说明操作化与具体预测仍需检验，不宣布任何理论已经被一项实验完整证实或消灭。[23.8–23.14]

四幅图为人工电流轨迹与概念图，不含真实患者数据、意识阈值或已验证的诊断算法。问题仍有未解决部分；进一步测量、比较与可证伪的预测是正文保留的研究方向。

本章参考文献

[23.1] Neher E, Sakmann B. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. Nature. 1976;260:799–802. DOI: 10.1038/260799a0

[23.2] Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflügers Archiv. 1981;391:85–100. DOI: 10.1007/BF00656997

[23.3] Nobel Assembly. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1991: Press release. 1991. 在线档案

[23.4] Crick F, Koch C. Towards a neurobiological theory of consciousness. Seminars in the Neurosciences. 1990;2:263–275. 在线档案

[23.5] Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. Science. 2006;313:1402. DOI: 10.1126/science.1130197

[23.6] Monti MM, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. New England Journal of Medicine. 2010;362:579–589. DOI: 10.1056/NEJMoa0905370

[23.7] Bodien YG, et al. Cognitive motor dissociation in disorders of consciousness. New England Journal of Medicine. 2024;391:598–608. DOI: 10.1056/NEJMoa2400645

[23.8] Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. Science. 2005;309:2228–2232. DOI: 10.1126/science.1117256

[23.9] Casali AG, et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. Science Translational Medicine. 2013;5:198ra105. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006294

[23.10] Siclari F, et al. The neural correlates of dreaming. Nature Neuroscience. 2017;20:872–878. DOI: 10.1038/nn.4545

[23.11] Dehaene S, Kerszberg M, Changeux JP. A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1998;95:14529–14534. DOI: 10.1073/pnas.95.24.14529

[23.12] Tononi G. An information integration theory of consciousness. BMC Neuroscience. 2004;5:42. DOI: 10.1186/1471-2202-5-42

[23.13] COGITATE Consortium, Ferrante O, Gorska-Klimowska U, et al. Adversarial testing of global neuronal workspace and integrated information theories of consciousness. Nature. 2025;642:133–142. DOI: 10.1038/s41586-025-08888-1

[23.14] Naccache L, et al. GNW theoretical framework and the “adversarial testing of global neuronal workspace and integrated information theories of consciousness”. Neuroscience of Consciousness. 2025;2025:niaf037. DOI: 10.1093/nc/niaf037

[23.15] Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2004;85:2020–2029. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.02.033

第二十四章　回到那张脑图

然后呢：一个博士生回到自己的问题

空调的出风口还在头顶轻轻作响。我坐在熟悉的椅子上，没敢马上动。显示器停在那张全脑功能连接图，红线和蓝线仍旧挤在一起，右下角的日期没有变化。杯子里还有半杯水，杯沿留着干掉的茶渍。我先摸了摸桌面，才伸手去摸键盘。它没有替我多运行一次分析，也没有因为我去了别的年代，就生出一份能让导师满意的解释。

我点开文件的修改记录，最后一次保存仍在昨夜。鼠标往下滚，导师的批注露出来。我看了一会儿，先把没看完的两行读完。

我翻过通话记录，途中打给母亲的几次电话都不在。离开前那条“忙完打给你”还留着。我不知道她会记得多少，先回了一条：我很好，周末回去。

本子倒在。我把它从手肘下面拿出来，封面翘起的角碰到杯沿，里面夹着画过又改过的路线。纸上有一些我认得的字，也有匆忙时留下的细小污迹。我没有急着用这些东西证明时间发生过什么。它们至少证明，有些问题已经被我认真写过，再也不能假装自己没有见过。

手机上的组会通知是真的。下一条消息来自同组的小周，问我明天是不是还讲连接那部分。我回了一个“是”，又添上一句，会有一点调整。他很快问，是不是终于找到机制。我看着那句话，想了好一会儿，只回复：先把我们已经知道的和还不知道的分开。

以前这句话会使我觉得进展不够。凌晨写论文时，我常想让一条结果再向前走一步：关联变成机制，机制变成干预，干预再变成某种改变临床的可能。每一步都不是不能追求，只是它们需要新的证据。我曾经让连词做了许多实验才应该做的工作。

我重新打开那张图的说明。第一句写着“表明某网络功能增强”。光标停在“表明”前面，我没有整句删除，而是先找到它实际对应的指标。信号是什么，比较是什么，模型估计的又是什么？有些词仍然可以留下，有些必须缩小范围。修改不是把文章写得一无是处，而是使每句话与它真正拥有的证据重新站到一起。

我想起卡哈尔追踪一根突起时的耐心，想起谢灵顿把一个动作放回整合中的办法，也想起廷伯根不肯用一种答案替代所有问题。那些工作没有给我一把万能钥匙，却使我知道，结构、功能、发生过程和意义不应被挤进同一个未经区分的句子。[24.1–24.3]



图24-1　同一个大脑可以对应不同层次的问题。
并列不意味着层次彼此断开，也不意味着从上到下的所有因果联系已经得到证实。参见[24.1–24.5]。

天亮前，我列了两页东西。第一页是现有资料已经能支持的结论，第二页是我曾经写得过快的解释。第二页比想象中长。我没有把它扔掉，因为其中仍有值得研究的问题；只是从这一天开始，它们需要以问题的身份留在桌上，而不是提前穿上答案的衣服。

组会开始时，我没有先换封面。第一页仍是原来的研究问题，第二页也还是那张脑图。小周坐在靠窗的位置，看见图没有变，抬头看了我一眼。导师把笔放下，等我讲。我忽然有一点像第一次坐到阿德里安的装置旁：熟悉的名词还在，却不能指望它们替我把事情解释完。

我先说这张图怎样得到，哪些步骤属于采集，哪些属于处理，哪些才是统计上的比较。然后说明，血氧相关信号不是直接的神经元放电计数，区域间相关也不是已经测出的突触联系。洛戈塞蒂斯等人的工作帮助我们理解某些生理对应，却不能不顾脑区与条件就把所有指标互相替代。[24.5]

导师没有像我预想的那样失望。他问，那你现在最想检验什么。我把第二页的几句话放出来，其中一条只要求明确一个可测量的行为过程与相关指标之间的关系。它比原来的标题小，也没有许多箭头。我说，先弄清这个过程是否稳定存在，再讨论更远的解释。

小周问，某个区域以前不是已经和这种情绪有关吗。我说，那说明它值得作为线索，却不能只凭区域被激活，就倒过来认定某一种心理过程必然发生。波尔德拉克关于反向推断的讨论，提醒研究者考虑一个区域对不同过程的选择性、先验与具体证据。不是所有反向推断都无效，只是它没有我们在写作时用得那么轻巧。[24.6]

这一次我没有在说完以后偷偷观察导师是否满意。我低头看了一眼本子，那里画着米尔纳那颗星。说得出与学得到不一样，找得到区域与解释得了过程也不一样。一个词拆开以后，研究未必更容易，但至少知道哪一种困难是自己真正面对的。

导师问，能不能拿现在筛出的区域，再证明它们和现在这组数据高度相关。我几乎顺口答可以，随后停住。这正是需要警惕的地方：若选择与检验重复使用同一份随机波动，却按独立验证解释结果，证据便可能被夸大。克里格斯科特等人关于循环分析的研究，把这种问题说得很明确。[24.7]

我把原先准备好的一个验证图撤到后面，标注它仍属于探索。会议室安静了一下，我心里又有那种熟悉的羞耻，好像承认一个图不承担那么强的结论，就等于前面的工作全白做。导师只说，把它的位置写清楚。小周指了指原定的提交日期：这样改，还来得及吗？我算了一下要重跑的分析，说这一轮赶不上。那张表需要他再核一次，我来重做图和说明。散会以后，他没有马上答应，我们留在会议室里，把各自能挪出的时间一项项对上。

我们讨论新的材料应当怎样取得，哪些分析可以事先约定，哪些发现仍需探索。预注册不是把研究者的思考锁死，也不保证研究自然正确；它有助于区分结果出现前的预测与结果出现后的解释，并让改变计划的地方能够被追踪。诺塞克及同事的工作使这条边界成为可讨论的方法问题。[24.9]

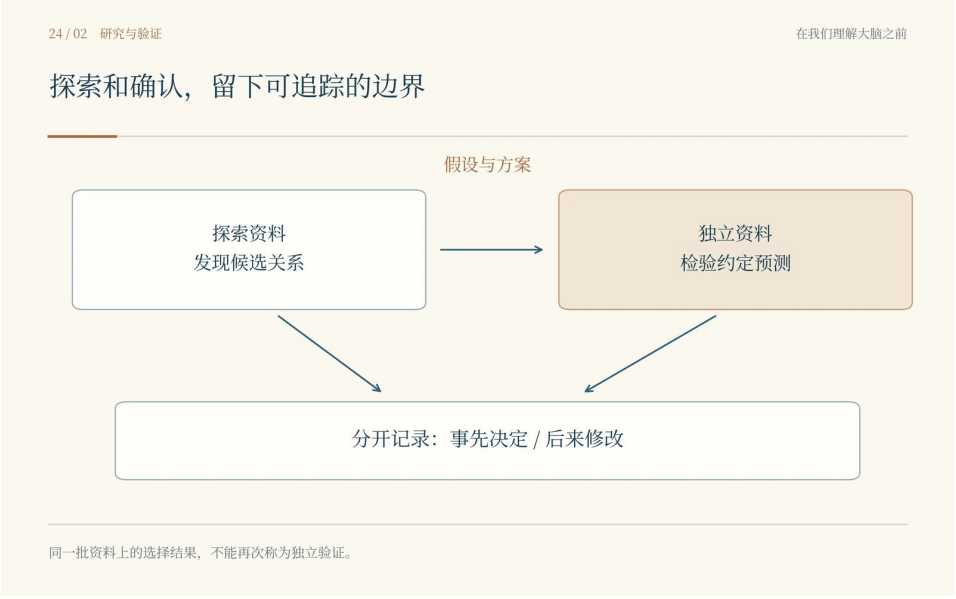


图24-2　探索和确认应留下可追踪的边界。
实际验证设计包括数据划分、跨研究验证等不同方式；简单画出两组资料，并不能保证无泄漏或模型正确。参见[24.7–24.10]。

散会时，导师没有说我终于像一位诺奖得主。他把一页纸递回来，圈住两个过大的词，让我再想清楚其中一个变量怎样测量。我接过纸，竟然觉得安心。世界并没有因为一次漫长的旅行变成不会被追问的地方；我只是比以前更知道，追问不一定是在阻止我往前走。

接下来的几天，我没有新的穿越。门把手只是门把手，停电时也只是去看配电箱。小周把新的核对表发给我，末尾问，这次能不能按说好的日子交。我回了可以，把原来排在周五晚上的另一件事挪开。我知道他说的是什么：以前一个结果出来，我很快就能找到一段顺畅的讨论；现在有些句子停得更久，需要返回数据和方法旁边。

变慢也有不好的时候。我会因为见过太多限制，几乎不敢提出一个新想法。后来整理水槽边的笔记时，我又想到坎德尔：选择一个能够操作的模型，不是因为已经知道所有问题都能由它回答，而是因为它为某一部分问题提供了可以推进的入口。谨慎若变成什么都不尝试，也会背离那些实验真正教给我的东西。[24.4]

我把过长的风险清单分成两类，一类是现在就能处理的，一类是结论需要带着走的限制。前者去做，后者说明，然后继续研究。我不再要求一个实验独自装下全部人类，也不因此满足于一条没有经过核对的相关。研究的尺度可以有限，诚实不能只做到一半。

我们把不同合理分析安排下的结果放在一起。有些部分稳定，有些会变。2020年博特维尼克－内泽与许多合作者的研究，让多个团队分析同一神经影像数据，显示了分析选择能够带来的差异。它没有证明数据毫无意义，却使“这一条管线给了这个结论”不再容易被当成唯一可能的读法。[24.10]

小周最初不愿把不一致的部分放进去。他不是想欺骗，只是担心文章显得散。我把前后两组结果摊在桌上，没有替他作道德判断。我们一起找差异来自哪里，哪些选择有预先依据，哪些只是看过结果以后才变得诱人。研究者自由度带来的风险，西蒙斯等人的方法研究也曾以清楚的演示提醒过我们。[24.8]

头动的问题则使我重新听见扫描室的声音。一个人不舒服、困倦或没有完全理解任务，最后都可能留下不同的测量质量。鲍尔等人的研究指出了头动与功能连接中的系统性影响。处理这些影响，不只是为了保住几条线，也是为了不把一个人在机器里经历的困难错误写成他的脑功能特征。[24.13]

关于样本量，我们也不再只问一个足以让人放心的数字。马雷克等人2022年的工作提示，某些脑广泛关联在常见的小效应条件下，需要很大样本才能稳定估计和复现；后续关于多变量设计的讨论又说明，任务、信号质量、模型与目标会改变所需条件。不能把某篇题目直接变成所有神经科学研究一律相同的门槛。[24.11,24.12]

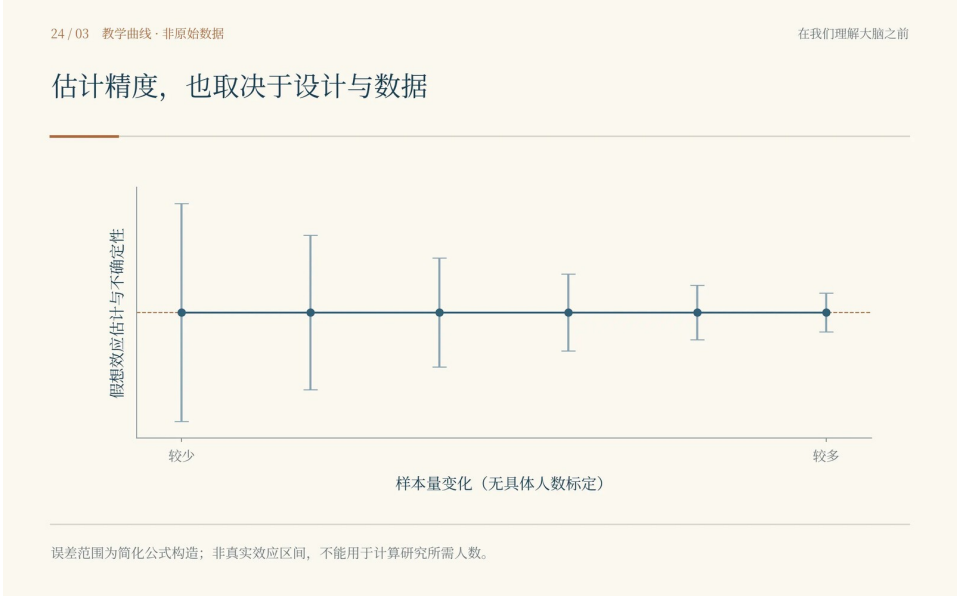


图24-3　样本与估计精度的人工逻辑例子。
误差范围按简化公式构造，不是任何真实效应的置信区间，也不能用来计算某项研究所需人数。参见[24.11–24.12]。

我仍然需要计算资源，仍然需要申请数据、安排合作、面对时间有限的学位。我没有因为知道历史就突然不担心毕业。有一晚，我看着未完成的清单，心里很烦，甚至想把那些复杂的说明都删了，恢复成以前的写法。后来只是站起来喝了水，回来把最重要的一项继续做完。

那一刻没有人教我，也没有奖项在远处等着给出保证。我开始明白，科研观的改变未必总表现为一个高尚决定。它有时只是已经疲倦的时候，仍然把真实的采样时间留下；一个结果不漂亮的时候，没有悄悄换掉原先的主要问题；写到自己很喜欢的解释时，还愿意补上它尚未得到检验的地方。

有一天，一位参与我们研究的人在离开前问，做完这些检查，能不能告诉他到底为什么难受。我看见他手里捏着一张预约单，纸角被反复折过。那动作使里斯本的布袋又回到我面前。我没有把研究项目说成已经能提供的诊断，也没有因眼前尚不能给出个体答案，就显得他的时间不重要。

我说明研究现在能够做什么，哪些结果不能直接用于个人判断，临床问题应由相应的专业评估继续处理。他听完，点头说知道了，又问自己的资料以后怎样使用。这个问题过去容易被我放进标准说明里，此刻我停下来，把相关安排重新讲清楚，确认他还有什么疑问。

《贝尔蒙报告》里关于尊重、风险与公正的原则，没有替我完成这段谈话。它们使我知道这段谈话为什么不能省略。一个人在研究里提供的不只是一个样本或一段信号，还有时间、隐私、信任与可能的负担。知识从这些条件中取得，就不能在写进论文后假装自己与条件无关。[24.14]

他离开以后，我坐回电脑前，第一次想把论文中的“受试者”读慢一点。这个词有工作上的必要，却不是一个人的全部名称。本子里有H.M.、Tan，也有许多没有被奖章记下的参与者、技术员、合作者和家属。我把那些名字一页页翻过去，发现自己记得的早已不只是台上的人。有时是一把让出来的椅子，有时是一个没有被及时听见的问题。

我开始整理旅途的纸页，没有照获奖年份从小到大排。神经元之后是信号，信号之后有感觉与回路，身体带着需要和时间行动，经验又在其中留下记忆，地图使人认路，别人的信息进入我们的世界，最后才走到怎样理解和改变一个人。年份可以来回，问题却应当一步步接得上。

有些人没有获得诺奖，仍然必须留在里面。有些获奖者的重要早期工作并不是授奖理由，有些贡献晚了多年才受到表彰，也有些历史评价需要继续受到审视。诺贝尔遗嘱中关于使人类受益的愿望，可以作为一条价值线索，却不能由一枚奖章替每个人衡量自己的全部工作。[24.15]

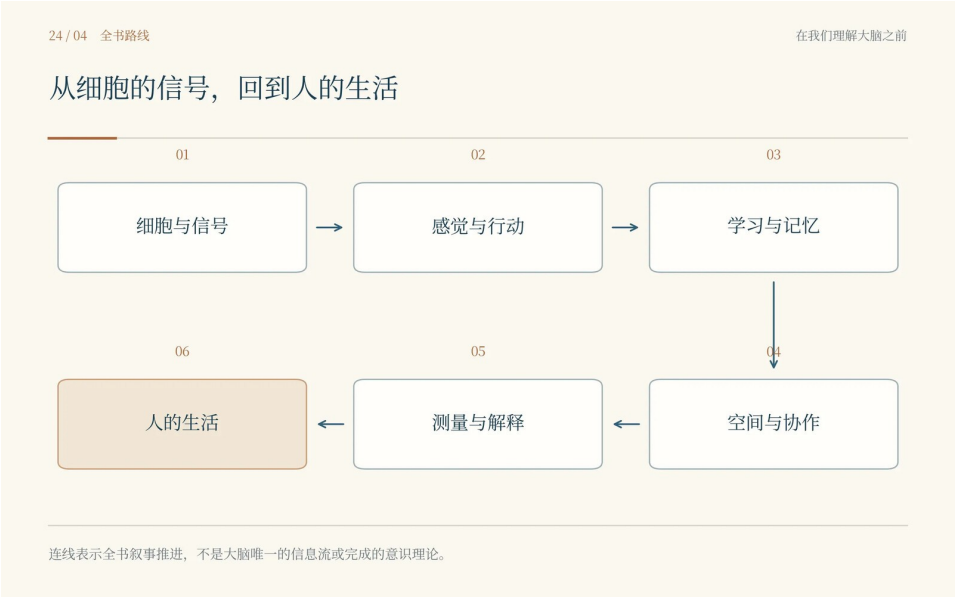


图24-4　全书的问题路线。
连线表示叙事推进，不是大脑唯一的信息流，也不构成一个已经完成的意识理论；结尾回到现实中的研究与相处。参见[24.1–24.6、24.14–24.15]。

我在最后一页看见很早写下的一个问题：怎样做出诺奖级的研究？那一行字没有错到必须擦去。一个年轻人想做重要的事，并不值得被嘲笑。只是现在，重要不再只等于最后由谁来宣布。能不能把一个一直说不清的问题问得清楚，能不能让一个容易被忽略的人得到更合适的理解，也可能使一项工作值得完成。

我又写了一行：从一个神经元，到一个“我”。写完以后，把引号留着。它不是一条已经完全走通的传送带，也不是说找到最后一个分子，就能把人的生活还原成一个可替换的零件。它记录的是许多层次怎样一点点成为可以研究的问题，以及研究者怎样在获得能力时学会承担责任。

周末，我回了一次家。

巷口果然在修路。围挡把原来的转弯挡住了，我站了片刻，想起母亲在电话里说过的另一条道。手机地图给出一条线，我照着走，到一个小路口却还是抬起头，看那棵小时候就有的树。树比记忆里粗，旁边的店换了招牌。我不是在拿脑子里的照片覆盖眼前，而是在一边走，一边把旧路与新路接起来。

快到门口时，我听见有人在里面挪椅子。还没有看见她，我已经知道大概是谁。这种知道并不是没有来处的魔法：声音进入耳朵，经历改变它的分量，位置与期待使我在这里停下。但知道这些过程，并没有使眼前那扇门失去意义。我仍然有一点不知该先说什么。

母亲开门，第一句话问我是不是又没好好吃饭。我说吃过一些，她看了我一眼，转身进厨房。我把包放到椅子上，看到那只旧柜子还在。柜门开了一条缝，里面的气味和我记住的不完全一样，可能是新放了东西，也可能是季节不同。我没有为了证明记忆可靠，就要求它必须与过去一模一样。

吃饭时，她问最近忙什么。我可以说单通道、海马、脑血流，可以把三十年的研究压缩成一段别人未必听得懂的话。最后我说，最近在想，怎么才能把一个问题真正弄明白。她夹了一筷子菜，问是不是又卡住了。我笑了，说还有很多没弄明白，但比原来知道该怎么做一点。

她没有夸我，也没有问那些科学家是谁。她说，弄不明白的时候也要睡觉。我想起霍尔实验室里不开灯的房间，想起研究者夜间取样的脚步，又想起自己曾经把熬夜当作唯一能够证明认真工作的方式。这一次我没有反驳，只把碗往自己这边拉近了一点。

饭后，她洗碗，我在旁边擦。水从手指间流过去，我知道一些感觉从怎样的分子过程开始，也知道这个动作需要身体不断取得位置与压力信息。可我没有给她讲。我把一只碗擦干，放好，又接过下一只。那些知识没有消失，它们只是终于不必在每一刻都用说出来证明自己存在。

晚上回到住处，我给导师发了修改稿。邮件不长，没有说自己已经找到贯通全部尺度的解释，只交代调整了什么，下一步准备怎样检验。比原定日期晚了六天。发给导师以前，小周已经核过表，我也把答应他的说明逐项补齐。附件发出去以后，我没有反复刷新。我把桌子上的杯子洗净，把本子合上，给第二天留了一页空白。

灯亮着。没有显微镜从黑暗里出现，也没有人把我带去下一场颁奖。窗外有车经过，楼道里有人轻声说话。这些声音来到身体里，唤起记忆，改变注意，让我知道自己正在一个具体的夜晚，而不是一幅已经完成的脑图中。

桌角还压着导师退回来的那页纸，两个被圈住的词没有消失。我把它挪到明天最先看得见的地方，又在旁边记下要问同伴的一件事。那些走过的实验室没有替我完成这个课题。灯光落在纸上，接下来这一步，仍然要由我自己做。

手机又亮了一下，是母亲问到没有。我回了“到了”，随后把这两个字看了好一会儿。我走过许多年代，到过许多实验室，最后仍然需要用这样普通的话，告诉另一个人自己平安。

本子里那条没有标完的路线还在。我翻到它，把很久以前留下的最后一点补上。线没有变长，纸也没有变新。只是在拐弯的地方，我终于写下了那个字。

家。

史实与创作说明

叙事性质。回到2026年的实验室、导师、小周、临床参与者、家人及本章全部具体数据处理情节均为虚构。这些情节延续主人公的成长，不对应任何特定的现实研究或临床队列。

回读与方法。经典发现帮助区分结构、功能、学习、信息与人的体验；方法文献用于讨论反向推断、循环分析、分析自由度、预注册与复现。探索有正当价值，确认也有局限，二者需要清楚标记而不是互相取代。[24.1–24.10]

规模与应用。所需样本量取决于效应、任务、信号质量、分析目标和验证设计。脑广泛关联研究中对大样本的发现，与多变量模型的条件化讨论并存；本文不据此为所有神经科学项目设定统一人数门槛。群体相关也不自动形成个体诊断。[24.11–24.14]

结尾与图像。诺贝尔遗嘱作为价值回读，而非对主人公未来成就的预言。四幅图是本书的概念总结与人工统计例子，不是新的科研结果。24章的叙事在本章完成，书中仍保留继续研究的具体问题。[24.15]

本章参考文献

[24.1] Ramón y Cajal S. The Structure and Connexions of Neurons. Nobel Lecture, 12 December 1906. 在线档案

[24.2] Sherrington CS. The Integrative Action of the Nervous System. New York: Charles Scribner’s Sons; 1906.

[24.3] Tinbergen N. On aims and methods of Ethology. Zeitschrift für Tierpsychologie. 1963;20:410–433. DOI: 10.1111/j.1439-0310.1963.tb01161.x

[24.4] Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science. 2001;294:1030–1038. DOI: 10.1126/science.1067020

[24.5] Logothetis NK, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature. 2001;412:150–157. DOI: 10.1038/35084005

[24.6] Poldrack RA. Can cognitive processes be inferred from neuroimaging data? Trends in Cognitive Sciences. 2006;10:59–63. DOI: 10.1016/j.tics.2005.12.004

[24.7] Kriegeskorte N, Simmons WK, Bellgowan PSF, Baker CI. Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. Nature Neuroscience. 2009;12:535–540. DOI: 10.1038/nn.2303

[24.8] Simmons JP, Nelson LD, Simonsohn U. False-positive psychology: undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. Psychological Science. 2011;22:1359–1366. DOI: 10.1177/0956797611417632

[24.9] Nosek BA, Ebersole CR, DeHaven AC, Mellor DT. The preregistration revolution. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2018;115:2600–2606. DOI: 10.1073/pnas.1708274114

[24.10] Botvinik-Nezer R, et al. Variability in the analysis of a single neuroimaging dataset by many teams. Nature. 2020;582:84–88. DOI: 10.1038/s41586-020-2314-9

[24.11] Marek S, et al. Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. Nature. 2022;603:654–660. DOI: 10.1038/s41586-022-04492-9

[24.12] Spisak T, Bingel U, Wager TD. Multivariate BWAS can be replicable with moderate sample sizes. Nature. 2023;615:E4–E7. DOI: 10.1038/s41586-023-05745-x

[24.13] Power JD, et al. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. NeuroImage. 2012;59:2142–2154. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.018

[24.14] National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. 1979. 在线档案

[24.15] Nobel A. Full text of Alfred Nobel’s will. 27 November 1895. Nobel Prize archive. 在线档案