

攻破边缘

生命科学的世纪难题，和它们正在崩塌的时刻

费曼式写法 · 由多个 AI 代理撰写与互相审校

导读

生命科学的世纪难题，和它们正在崩塌的时刻

先别信「曙光」这个词

如果你常看健康新闻，大概已经对「突破性进展」「攻克在望」「迎来曙光」免疫了——这些词出现的频率，和真实被攻克的疾病数量之间，隔着几十个数量级。

这本书的出发点就是这个免疫反应。生命科学的难题名单一百年没怎么变过：癌症、阿尔茨海默、器官衰竭、衰老……但过去十年，名单上几乎每个名字后面，都第一次出现了一些以前从未出现过的东西：有人真的被基因编辑治愈了镰状细胞贫血；猪的肾脏在人体里工作了四个多月；阿尔茨海默的病程第一次被药物改写了 27%；一个瘫痪的人用意念重新说了话。

这些是真曙光还是新一轮新闻稿？靠感觉判断不了，得靠尺子。所以这本书做的第一件事（第一章）是造一把四盏灯的尺子：**机制清不清楚、工具能不能打到、临床上有没有真实的病程改变、成本是不是在崩**。四盏全绿才叫「攻破边缘」；亮两三盏的叫「方向正确」；只有一盏的，新闻稿。

然后逐个点名：癌症、阿尔茨海默、基因编辑与遗传病、异种移植、衰老、蛋白质设计、脑机接口、自身免疫、抗生素耐药、病毒疫苗——每一章都用同一把尺子量，量完老实报数。最后用一个已经四灯全绿、完成攻破的样板间（你可能已经在新闻里见过它的名字）告诉你：灯全亮之后，世界具体会变成什么样。

你会看到，这些难题的崩塌不是十二个孤立的好消息，而是同一场地基运动的十二条裂缝——测序成本的崩塌、AI 开始读得懂生命、基因编辑工具真的进了人体。理解这场运动，比记住任何一条单独的新闻都值钱，因为它意味着名单上的下一个名字松动时，你能认出那是什么声音。

从名单上最大的名字开始。

第一章·为什么是现在

一张一百年没怎么变过的名单

1925 年，如果有人问「医学上最大的难题是什么」，答案大概是：癌症、脑子坏掉的病、心脏和血管的毛病、感染、还有衰老本身。2025 年再问一遍，名单几乎原封不动。

这很容易被读成坏消息：砸了一万亿美元，发了几百万篇论文，怎么敌人还是那几位？但这本书要讲的是另一个读法——**名单没变，但名单上每个名字后面的状态变了**。就像登山队的营地日志：同一座珠峰，1924 年马洛里死在了没人知道路线的北坡；2024 年排队登顶的人需要交通管制。山没变，攻山的姿态变了。

问题在于，「快攻破了」这四个字被用得太滥。每年都有几十条新闻说某个绝症「迎来曙光」，绝大多数曙光最后都没亮。所以在开始逐个点名之前，我们得先干一件工程师最爱干的事：**给「攻破边缘」造一把尺子**。

什么叫「世纪难题」，什么叫「攻破边缘」

先说「世纪难题」。不是「难得分」就叫世纪难题，它得同时满足三条：

- **杀伤面大**：影响千万到十亿量级的人，不是罕见病里再罕见的那一小撮。
- **卡了很久**：被认真攻了至少三十年，期间不乏聪明人和大钱，但核心问题纹丝不动。
- **卡在有道理的地方**：不是没人努力，而是问题的结构本身就反人类——比如癌症会用你自己的细胞打掩护，衰老干脆就是「正常使用」的副产品。

再说「攻破边缘」。我给它定了四个信号，**四个都亮了才算数**：

1. **机制清楚了**：知道敌人到底是谁、在哪、靠什么活着。不是「可能有关」，是因果链能画出来。
2. **工具能打到**：知道敌人在哪不等于打得着。导弹发明前，知道柏林的坐标也没用。
3. **临床上出现了真实的病程改变**：注意，不是「统计学显著」，是病人和家属能感觉到的那种改变——多活的月份、消失的症状、停掉的药。

4. **成本或通量在指数级改善**：疗法从「给国王定制」走向「给普通人量产」。这一条最被低估，但它决定了「攻破」是新闻稿还是时代。

大白话

大白话：知道门在哪（机制）、手里有钥匙（工具）、有人真的推开过（临床）、钥匙在量产降价（成本）。四盏灯全绿，才叫「攻破边缘」。只有一两盏，那叫「方向正确」。

这本书后面每一章，都会拿这四盏灯去量一个难题。你会看到有的难题四盏全绿只剩时间问题，有的亮了三盏卡在最后一盏，还有的——比如「意识是什么」——第一盏灯都还没亮。混在一起谈「曙光」是对读者的诈骗，分开量不是。

为什么偏偏是这十年

如果只看难题本身，过去五十年它们几乎没变。变的是攻方的火力。过去十年里，有三股力量第一次同时到位，它们是这本书所有故事的共同背景。

第一股：读生命的成本崩了。2003 年人类基因组计划收官，测一个人的全部 DNA 花了约 1 亿美元。今天同一个事不到 200 美元，五十万倍的降幅，比摩尔定律快得多。这不只是「便宜了」，而是改变了科学的工作方式：以前一个博士生一辈子研究一个基因，现在一台机器一晚上扫完几万个样本，全基因组关联分析（把海量病人的基因和病情对撞，统计出哪个基因变体和哪种病挂钩）成了常规操作。敌人藏不住的原因之一，是聚光灯便宜到可以开一万盏。

第二股：AI 开始读得懂生命的文本。生命用两种语言写：DNA 的字母，和蛋白质的形状。前者靠测序读完了，后者——蛋白质怎么折叠成一台纳米机器——曾被认为是「再算五十年也算不出来」的问题。2020 年 AlphaFold2 基本把它解决了（第七章细讲）。这不是孤立事件：同一套深度学习范式正在读细胞、读病理切片、读分子对接。生物学第一次从「逐个破解的手工艺」变成「可以批量计算的工程」。

第三股：改生命的工具真的到了体内。CRISPR 基因编辑 2012 年问世，但「能在试管里改」和「能在人体里改」之间隔着递送的天堑。2020 年新冠 mRNA 疫苗无意中完成了一次十亿人规模的递送技术验证：脂质纳米颗粒（LNP，一个脂肪做的小泡泡，把药物裹在里

面送过细胞膜）被证明安全、可量产。2023 年底，第一个 CRISPR 疗法获批治愈镰状细胞贫血（第四章）。改生命的剪刀和送剪刀进细胞的快递，第一次都在手上了。

三股力量各自都够上新闻头条，但真正的故事在它们的交汇处：读得便宜，才能找到靶子；AI 读得懂，才能设计出打靶子的弹药；递送跟得上，弹药才送得进去。缺任何一环，另外两环都是论文。

一个提醒：攻破不等于根除

这本书里反复出现一个词：**功能性治愈**。它的意思是——病还在，但它不再能决定你的人生。HIV 感染者靠每天一片药活到正常寿命，是功能性治愈；1 型糖尿病靠胰岛素活一辈子，也是。对于名单上那些真正的庞然大物，近期现实的终点大多不是「彻底消灭」，而是「降级成慢病、再降级成背景噪声」。

别小看这个降级。把一种四十岁就杀人的病降级成八十岁才发作的病，等于给每个人平白加四十年健康寿命——历史上没有任何一种「长寿神药」做到过这件事的零头。攻破边缘的真实含义，就是这种降级的批量发生。

这本书怎么用这把尺子

接下来每一章攻一个难题，结构都一样：先讲它凭什么卡了这么久（问题的结构），再讲机制这盏灯什么时候亮的，工具这盏灯靠谁点亮，然后拿临床数据和成本曲线对照着量，最后老实交代还差哪盏灯。有些章节（阿尔茨海默、抗生素）会告诉你胜利非常局部；有一章（肥胖）会告诉你灯全亮之后世界长什么样。

我们从名单上最大的名字开始：癌症。

第二章·癌症：从绝症到慢病

为什么癌症卡得最有道理

名单上所有难题里，癌症的「难」最硬气，因为它的本质是两条物理级别的麻烦。

第一条：**癌症是你自己**。细菌是外来的，你可以下重手毒死它，误伤有限。癌细胞是你自己的细胞叛变了，它和正常细胞的差别小到几乎只有几处拼写错误。化疗的逻辑是「毒死分裂快的细胞」，所以头发、肠道黏膜跟着陪葬——这已经是「敌我识别」能做到了几十年里的最高水平。

第二条更麻烦：**癌症在你体内实时进化**。一个肿瘤里不是一群相同的坏细胞，而是几十亿个略有差异的坏细胞。任何一种药杀下去，杀掉敏感的 99.9%，剩下的 0.1% 天然耐药克隆迅速补位。肿瘤不是一个敌人，是一个不断变异的生态系。这解释了癌症治疗史上最常见的剧本：药先神效，几个月后复发。

所以「攻克癌症」这个提法本身就是错的——癌症按驱动它的基因突变来分，是上千种不同的病。真实的问题不是「治愈癌症」，而是：**能不能把尽可能多的癌症，逐个降级成慢病**。而这正是过去二十年实际发生的事。

第一份样本：一种血癌怎么变成了高血压

慢性粒细胞白血病（CML）曾经确诊后活不过几年。1960 年代科学家发现它的病根是一个染色体贴错了位置（9 号和 22 号染色体断裂互换，拼出一个叫 BCR-ABL 的融合基因，制造一台永远处于「开」状态的生长开关）。知道病根是第一步，第二步是有人真造出了专门卡住这台开关的小分子药——2001 年获批的格列卫。

结果：CML 患者的预期寿命从「几年」变成「接近正常人」，只需要每天吃药。这是医学史上第一个「绝症降级成高血压」的完整剧本，也是第一章说的**功能性治愈**的第一个样板间。它证明了那条链路是通的：找到驱动突变 → 设计精确弹药 → 绝症变慢病。此后二十年，肺癌（EGFR、ALK）、乳腺癌（HER2）等一批癌种沿着同样的链路被逐个降级。

第二条战线：松开免疫系统的刹车

光靠小分子卡开关，只覆盖了有明确驱动突变的一部分癌。另一半故事是 2018 年诺贝尔奖表彰的发现：免疫系统本来能杀癌，但癌细胞会踩住它的刹车——一个叫 PD-1 的检查点。挡住这个刹车，T 细胞就重新开打。

最著名的案例是 2015 年，91 岁的美国前总统卡特黑色素瘤转移到脑部，用了 PD-1 抑制剂 pembrolizumab，几个月后肿瘤消失，他又活了九年。这类药让一批晚期黑色素瘤、肺癌患者从「几个月」进入「长期生存」——但注意，是一批，不是全部：整体响应率在两成上下，为什么有人灵有人不灵，至今是悬案。

最前沿：给每个人的肿瘤定制一支疫苗

现在轮到最科幻、也最能说明「为什么是现在」的一条线：个性化癌症疫苗。

逻辑是这样的。癌细胞和正常细胞的差异写在基因突变里，突变会产生一些只有癌细胞才有的异常蛋白片段，叫新抗原（neoantigen，免疫系统眼里的「通缉头像」）。如果能教会免疫系统识别这些头像，它就能精准追杀癌细胞，而不误伤正常细胞——完美绕开「癌症是你自己」这条死结。

这件事二十年前就知道该做，做不到的原因是成本：每个病人的新抗原都不一样，得先测他肿瘤的 DNA、用算法预测哪些片段能成为好头像、再为这一个人单独制造一支疫苗。这在测序一亿美元的时代是笑话。现在：测序几百美元，AI 预测头像，mRNA 技术（新冠疫苗同款平台）让「按序列定制一支疫苗」变成几周就能走完的流水线。

战果：Moderna 与默克的黑色素瘤术后防复发试验里，疫苗加 PD-1 抑制剂把复发或死亡风险比单用 PD-1 降低了约一半（III 期试验进行中）；纪念斯隆-凯特琳团队针对「癌王」胰腺癌的个性化疫苗，一半病人诱发出了针对肿瘤的 T 细胞，响应者的复发明显推迟——2023 年登上《自然》封面。数字还不大，但方向第一次是反的：以前是肿瘤在进化里赢，现在我们在用同样的进化逻辑（人人不同的突变）反杀它。

用尺子量一量

- **机制灯：亮。**驱动突变、免疫逃逸，因果链清楚。

- **工具灯：亮大半。**靶向药、免疫检查点、CAR-T（嵌合抗原受体 T 细胞：抽出病人的免疫细胞，装上识别肿瘤的导航，回输体内——血癌已有多例治愈）都在军火库里；最大的缺口是 CAR-T 打不动实体瘤（肿瘤是座堡垒，T 细胞进不去、活下来难）。
- **临床灯：部分亮。**CML、部分肺癌、黑色素瘤的病程被真实改写；胰腺癌、胶质母细胞瘤还是绞肉机。
- **成本灯：在亮。**测序和 mRNA 生产曲线陡峭向下，但「一人一苗」目前仍是几十万美元级的生意。

大白话

大白话：癌症不会被「攻克」，正在被「收编」——一个癌种一个癌种地变成慢病。收编速度取决于后两盏灯，而它们恰好是那三股力量正在推的。

癌症用的是「识别敌人」的打法。下一章的难题更阴：敌人是你大脑里正常代谢产生的垃圾，而清运工罢工了。

第三章·阿尔茨海默：给大脑清运垃圾

一个迟到了三十年的诊断

阿尔茨海默病最残酷的地方不在大脑内部，而在时间轴上：当一位老人开始忘事、走丢、认不出子女时，她大脑里的病理变化已经进行了**十五到二十年**。等医生看到症状，神经元已经成批死亡，而死掉的神经元目前无法复活。这个病的临床试验天然在问一个几乎必输的问题：能不能救回一栋已经烧掉一半的房子？

再加上大脑有血脑屏障把绝大多数药物挡在门外、试一个药要等好几年才知道有没有效（得等认知量表慢慢变化）——你就能理解，为什么 2003 到 2020 年间这个领域的临床试验失败率超过 99%，为什么各大药企先后关停了整个阿尔茨海默研发部门。它是「世纪难题」里最配得上「世纪」二字的一个。

三十年的战争：垃圾到底要不要清

病人的大脑切片里有两样刺眼的东西：细胞之间堆积的β-淀粉样蛋白斑块（一种代谢残渣结成的「垃圾块」），和细胞内部缠成一团的 tau 蛋白（原本固定细胞骨架的「脚手架」，散架后缠死细胞）。1990 年代起的主流假说说：淀粉样蛋白是上游元凶，清了它，下游的 tau 和神经元死亡就能停下来。

这个假说随后经历了科学史上罕见的消耗战。一代又一代清除淀粉样蛋白的药在临床试验里失败，到 2019 年前后，「假说错了」几乎成了学界共识。2021 年，FDA 在巨大争议中加速批准了 aducanumab——一个斑块确实清掉了、认知获益说不清的药——学界哗然，咨询委员会专家辞职抗议，该药 2024 年黯然撤市。

然后剧情反转了。2023 年，lecanemab 的 III 期数据让所有人重新坐直：斑块清掉了，而且**早期患者**的认知下降速度实打实放缓了约 27%——第一次，「清垃圾」和「病人获益」在同一张图表上出现。2024 年，同类药 donanemab 跟上，低中度 tau 的患者放缓约 35%。三十年战争没有以「假说错了」结束，而是以「假说基本对，但大家一直在错误的时间（太晚）用错误的病人（太重）打这一仗」结束。

27% 算什么水平

这里必须克制，因为这是全书里「攻破边缘」成色最微妙的一章。27% 的意思是：一个预计 18 个月下降 4 分的病人，在吃药后下降了约 3 分。这不是逆转，不是治愈，家属甚至可能感觉不出来。它还带着脑水肿、脑出血的副作用风险，需要定期做 MRI 监测，药费每年数万美元。

那为什么科学家群体会为这个数字激动？因为它是**零的突破的性质**，不是量的终点。它证明了这条因果链在人类身上真实存在——清淀粉样蛋白确实能改变病程——剩下的是工程问题：更早给药（给还没症状的斑块阳性者用，多项预防性试验正在进行）、更好的抗体、组合 tau 靶向药。CML 的历史说，第一个药从来不是最好的药，它只是证明这条路通。

真正的转折点可能是一支采血管

讽刺的是，这个病最大的进展也许不是药，而是诊断。过去确诊阿尔茨海默病理要么做昂贵的 PET 扫描，要么做痛苦的腰穿。2024 到 2025 年，抽一管血测 p-tau217（一种 tau 蛋白的磷酸化片段，大脑病理的「烟雾报警器」）的血液检测获得 FDA 许可，准确率逼近 PET。

这件事改变的是整个战场的地形。前面说了，这病的死结是「发现太晚」。血检便宜、无创、可大规模筛——它让「在房子冒烟时就介入」第一次成为公共卫生层面可行的策略，也让预防性临床试验第一次能招到足够多「还没症状但脑子已经在变坏」的受试者。药决定这场战争的上限，血检决定下限。

用尺子量一量

- **机制灯：半亮。**淀粉样蛋白这条线实锤了，但它显然不是全部——tau、神经炎症、血管因素各自占多少，还在吵。
- **工具灯：亮。**单抗清斑块有效，血检精确制导。
- **临床灯：微亮。**27%-35% 的放缓是真实的病程改变，但离病人能感受到的「好转」还很远。
- **成本灯：暗。**输注药物 + MRI 监测 + 高危人群管理，目前是典型的「给少数人用得起」的疗法。

大白话

大白话：这章是全书灯号最斑驳的一章——不是爽文。但它演示了「攻破边缘」最真实的样子：不是一道光，是一盏接一盏、忽明忽暗地亮。三十年战争的终点不是胜利，是第一次确认「这场仗打得赢」。

下一章换个画风：有些病不用这么挣扎——病根只有一处拼写错误，而人类已经造出了改拼写的笔。

第四章 · 一针治本：基因编辑改写遗传病

全书里因果链最干净的一类病

前面两章的病，敌人是生态系（癌症）或者一团纠缠的因果（阿尔茨海默）。这一章的病简单到残酷：单基因遗传病——你的 DNA 说明书里有一处印错了，从出生的那一刻起，某个零件就造不对。全球有六千多种这样的病，患者以亿计。

最出名的是镰状细胞贫血：血红蛋白基因里一个字母印错（A 被印成 T），造出来的血红蛋白在缺氧时会粘连成条，把红细胞从柔软的圆饼扯成僵硬的镰刀。这些镰刀堵住毛细血管，病人从童年起周期性经历被称为「疼痛危象」的剧痛，中风、器官衰竭接踵，预期寿命缩短二十年。病因 1950 年代就搞清楚了一——清楚到能写进高中课本——但之后半个世纪，能做的只有输血和止痛。知道错字在哪，和手里有改错字的笔，是两回事。

笔来了，但第一招很聪明

2012 年问世的 CRISPR（一套从细菌免疫系统借来的分子剪刀：一小段向导 RNA 负责按序列找到目标位置，Cas 蛋白负责下剪）就是那支笔。但 2023 年底获批的第一个 CRISPR 疗法 Casgevy，治镰状细胞贫血用的不是「把错字改回来」，而是一个更聪明的迂回。

人在胎儿时期用的血红蛋白和成年后不是同一套（胎儿要从母体血液里抢氧，用的是加强版）。出生后，加强版工厂被一个开关关掉。Casgevy 的做法：抽出病人的造血干细胞，在体外用 CRISPR 敲掉那个开关，让加强版血红蛋白重新开工，再回输体内。不修错字，直接启用备份。效果：临床试验里绝大多数重症患者治疗后不再发生疼痛危象——对一个曾经每月痛到进急诊的人来说，这是治愈，不带引号。

请注意这套流程的笨拙之处：抽血、体外编辑、化疗清空骨髓、回输、住院数周，全套约 220 万美元。它是登月舱，不是民航机。但它点亮了四盏灯里最难的那盏——**临床上第一次有人被基因编辑真实地治愈了。**

从登月舱到流水线：一个婴儿的六个月

2025 年，这个领域发生了比获批更有预示性的事。一个叫 KJ 的婴儿出生即确诊 CPS1 缺乏症（肝脏缺少一种处理氨的酶，氨在体内累积会毒死大脑，新生儿死亡率很高）。他的突变是他独有的——全世界没有第二个病人需要同一款药，也就是说，不会有任何药企为他研发。

费城儿童医院和宾大的团队为他一个人做了一件事：诊断后，针对他独有的突变，定制了一种 碱基编辑（base editing，CRISPR 的升级版——不剪断 DNA，直接把一个字母化学改写成另一个，像用涂改液而不是剪刀）疗法，用脂质纳米颗粒送到肝脏。从确诊到治疗，六个月。治疗后，他的血氨控制住，开始正常进食、长体重。

把这件事拆开看：六个月，是从「确诊一种罕见遗传病」到「给这个病人递送一针定制基因编辑药」的全流程时间。这就是第一章说的「流水线化」的样子——它还不是民航机票价，但它已经是流水线，不是登月工程。研究者公开说，这套流程可复制到其他肝脏单基因病。一种病一个疗法的 N=1 时代，开始了。

真正的瓶颈只有一个字：送

编辑工具本身正在以年为单位升级：CRISPR 剪断 → 碱基编辑改单字母 → 先导编辑（prime editing，2019 年问世，能按模板改写一小段序列，相当于从涂改液升级到查找替换）。精度和安全性已经不太是主要矛盾。

主要矛盾是 递送——把编辑机器送进正确的器官、正确的细胞。目前的快递（脂质纳米颗粒）有一个顽固的偏好：它天然爱往肝脏跑。所以肝脏疾病（CPS1、遗传性淀粉样变性、高胆固醇）会最先被成批攻克；心脏、肌肉、肺、尤其是大脑（血脑屏障挡路）的递送，是这个领域真正的诺曼底。谁解决了通用递送，谁就把六千种单基因病里的几千种同时拉进了射程。

用尺子量一量

- **机制灯：全亮。** 单基因病是全书因果链最干净的一类——一处错字，一个病。
- **工具灯：全亮。** 编辑工具三代同堂，精度不再是瓶颈。
- **临床灯：亮。** 已有被治愈的活人，且出现了六个月的定制流水线。

- **成本灯：暗，但在动。** 220 万美元一人显然不可持续；但 mRNA/LNP 产能被新冠疫苗练兵过，成本曲线方向明确。

大白话

大白话：这一章是全书离「攻破」字面意思最近的一章。笔（编辑工具）和墨（临床证据）都有了，现在卡住的是快递（递送）和印刷成本。快递能送到的器官，病就先进坟墓。

下一章的难题把「递送」推到极致：不是送一个分子，而是送一整个器官——从猪身上。

第五章·猪的器官，人的命

一道简单的算术题

终末期器官衰竭的病人需要什么？一个能用的器官。全球每年能做多少例移植？不到需求的十分之一。仅美国就有十万人在等待名单上，平均每天十几个人死于等不到。这不是医学问题，是供应问题——而捐献这条路已经被推到极限了。

所以过去六十年一直有人打同一个主意：**用动物的器官**。1960 年代试过黑猩猩和狒狒的肾，最长的撑了九个月，最终还是排斥。这个主意在科学上一直被认为是对的，只是时机未到。时机到来需要两样东西：搞明白身体为什么炸掉外来器官，以及有能力把那个「为什么」从动物基因组里删掉。上一章的主角——基因编辑——恰好就是第二样东西。

为什么偏偏是猪

选猪不是玩笑，是排除法的终点。灵长类器官太小、繁殖太慢、伦理麻烦大，还和人类共享太多病毒。猪的器官大小和人几乎一致，生得快、生得多，人类吃了几千年猪（病毒共患的风险反而低），伦理上也远比灵长类可接受。说穿了：猪是自然界现成的、可以工业化养殖的器官工厂。

身体为什么炸掉猪的器官

把一颗猪肾接上人，最快几分钟内它就会发黑坏死——这叫超急性排斥：猪细胞表面有一种糖分子（ α -gal），人类和猿类在演化中早就丢掉了它，所以人体内天生备着针对它的抗体。猪肾一进人体，等于举着敌军的旗子走进了军营。

就算压住超急性排斥，后面还有排队的：补体系统的持续攻击、猪和人的凝血系统互不兼容（血液在猪器官里要么凝成块要么止不住）、以及埋在猪基因组里的猪内源性逆转录病毒（PERV，远古病毒感染猪的祖先后留在基因组里的病毒化石，理论上可能跳进人体细胞）。

注意这些障碍的共同特点：它们每一个都是具体的、写在分子层面的、可以定位到基因的问题。这就是为什么基因编辑一来，整个局面翻了——2010 年代起，科学家用 CRISPR 在猪

身上做系统性改造：敲掉 α -gal 等三面「敌军旗帜」，插入人类基因给器官「办签证」（人补体调节蛋白、人凝血调节蛋白，让器官在人体环境里看起来像自己人），2017 年更是一次性敲除了猪基因组里全部 62 处 PERV 序列，排除了病毒化石的隐患。目前进入人体的「十基因编辑猪」，就是这么一件工程产品。

器官在人体内存活的时间轴

然后是一条陡峭得惊人的曲线：

- **2022 年 1 月**，第一颗基因编辑猪心植入人体（患者 Bennett，已无路可走的终末期病人），工作了两个月。
- **2024 年 3 月**，麻省总医院把基因编辑猪肾植入活的病人（Slayman），术后无需透析，两个月后患者死于与移植无关的心脏问题——肾到最后一刻都在工作。
- **2024 年底**，患者 Looney 接受的猪肾工作了 130 天，是目前纪录；出现排斥迹象后按预案取出，患者回到透析，人安好。这个「按预案取出」的细节很重要：它说明整个流程已经像手术，不像赌命。
- **2025 年**，FDA 正式批准了猪肾移植的注册临床试验——从「单例同情使用」升级为「正经做试验招病人」。猪肝在脑死亡受试者体内的试验也在中美两地展开。

从几分钟到两个月到四个多月，这条曲线的斜率，和当年人类心脏移植早期（第一例活了 18 天）的历史曲线几乎重合——而心脏移植今天是一年几千例的常规手术。

用尺子量一量

- **机制灯：亮。**排斥的每一层都被拆到了分子层面，且每一层都有对应的基因改造。
- **工具灯：亮。**十基因编辑猪已经是稳定的「产品线」，CRISPR 让「按需求改供体」成为常规操作。
- **临床灯：微亮转亮。**器官在人体内从分钟活到月，还没有跨年——这是目前最诚实的短板。
- **成本灯：天然亮。**这是全章最反直觉的一盏：供体可以工业化养殖，一旦技术定型，供给瓶颈（而不是成本）反而最先消失。一头猪理论上能提供肾、心、角膜、胰岛。

大白话

大白话：异种移植的逻辑是「与其排队等别人捐，不如自己养」。基因编辑把猪器官从「偷渡客」改造成「持证移民」，剩下的问题是签证有效期能不能从月级刷到年级。

前面五章攻的都是「具体的敌人」。下一章攻一个最不像敌人的敌人：时间本身。

第六章·衰老：一台能倒拨的时钟

一个所有人都得、却没人能申报适应症的「病」

衰老是名单上最特殊的难题：它是已知最大的死因（癌症、心脏病、阿尔茨海默的最大风险因素全是年龄），但它不在任何药监局的疾病目录里——药厂不能为一个「不算病」的东西申请药物适应症。这个监管上的技术性细节，卡了衰老研究几十年的经费。

更根本的问题是度量的缺席。你想验证一种干预能不能延缓衰老，按传统方法只能找一批人、给药、等三四十年、看谁活得久。没有度量工具，一切抗衰研究都是「试试再说」的黑箱。这是衰老长期停留在「哲学问题」而非「工程问题」的真正原因。

第一件事：先造出时钟

2013 年，一个叫 Horvath 的生物统计学家做了一件后来被证明改变全局的事。他发现 DNA 上一批特定位点的甲基化标记（可以理解为写在基因上的「使用痕迹」，不改变序列本身，只标记哪些基因被用过多少）和年龄的相关性高得惊人——测几百个位点，就能以几岁以内的误差报出你的生物年龄。衰老时钟由此诞生。

时钟的革命性不在预测年龄（身份证也会），而在它第一次让「衰老快慢」变成一个**几个月就能读出变化的数字**。戒烟了，时钟减速；重病一场，时钟跳快；候选抗衰药行不行，不用再等四十年，看时钟走针就行。科学史上这个剧本反复上演：温度计之于热力学、测序仪之于基因组学——先有了表，科学才开工。衰老研究从哲学变成工程，标记点就是这台时钟。

第二件事：发现衰老的信息还能擦写

更深的转变来自一个颠覆直觉的事实：一个八十岁老人的皮肤细胞，和新生儿用的是完全相同的 DNA 序列。老的不是说明书，是说明书的「使用痕迹」——表观遗传标记。那就引出一个大胆的问题：痕迹能不能擦掉？

2006 年，山中伸弥发现只用四个因子就能把一个成年细胞彻底重置回胚胎状态（因此拿了诺贝尔奖），但当时这只能用于造干细胞——整个细胞格式化，记忆全丢。新一代研究问

的是：**能不能只擦一半？**短促、间歇地表达其中三个因子（OSK），让细胞变年轻但不变回胚胎。2020 年，哈佛团队在小鼠眼睛上做到了：老化的视网膜神经节细胞经「部分重编程」后恢复年轻状态，青光眼小鼠视力回升，这是历史上第一次活体器官的功能性逆转衰老。之后几年，部分重编程延长了早衰小鼠寿命，数家资金雄厚的公司（包括一家拿了三十亿美元投资的）正把它推向人体试验。

另一条更保守的路线是衰老细胞清除：一部分老细胞不死也不干活，盘踞在组织里不断分泌炎症因子毒害邻居（绰号「僵尸细胞」）。药物定向清除它们，在小鼠身上改善了肾功能、心脏功能、延长了健康寿命。人类试验起步坎坷（早期的膝关节试验失败了），但在眼病、肺病上的新一代试验还在继续。

诚实清单：靠谱的、有戏的、忽悠的

这是全书最需要泼冷水的一章，因为这个领域聚集了密度最高的骗局。一张清单：

- **已被证实（在小鼠身上）**：雷帕霉素、热量限制、衰老细胞清除、部分重编程，都能延长小鼠健康寿命。小鼠证据是必要不充分条件。
- **有戏但未证实（在人类身上）**：目前没有任何一种干预被证明能延缓人类衰老——零。最接近的线索反而是「老药新用」：GLP-1 类减肥药（见第十二章）在大规模人群数据里显示降低了心脏病、肾病甚至痴呆的发病率，机制可能部分独立于减重。
- **基本可判定为忽悠**：绝大多数市售「抗衰」补剂。判断方法简单粗暴——它有没有在随机对照试验里让衰老时钟减速？没有，就是保健品广告。

用尺子量一量

- **机制灯：半亮**。学界整理出了衰老的十几个特征（线粒体失灵、干细胞枯竭、僵尸细胞……），但清单不是因果链——它们是原因还是结果，还在争。
- **工具灯：亮了一盏关键的**。衰老时钟是度量工具的突破，它本身不改命，但让所有改命的尝试第一次可以被检验。
- **临床灯：暗**。人类身上的证据是零，所有激动人心的事都发生在小鼠和皿里。
- **成本灯：不适用**。

大白话

大白话：衰老研究的真实状态是「刚刚拿到准考证」——时钟让它从玄学变成可证伪的科学，重编程证明衰老信息可擦写这件事在原理上成立。离攻破很远，但已经不在原地。警惕任何告诉你「已经到了」的人。

下一章的主角不一样：它不是某个病，而是一台突然点亮的通用引擎——蛋白质。前面好几章的新疗法，追根溯源都从它来。

第七章·蛋白质：从读懂到写出来

一个五十年没解出来的谜题，在三天里被解开了

先交代背景。蛋白质是生命的工人：你身上每一个化学反应、每一根头发、每一次肌肉收缩，都是蛋白质在执行。而一种蛋白质能干什么，几乎完全取决于它的三维形状——一条氨基酸链怎么折叠成一台精密的纳米机器。问题是，从序列预测形状，这个计算难到 1970 年代起就被称为「蛋白质折叠问题」，被公认还要再卡五十年。

2020 年底，DeepMind 的 AlphaFold2 在一个双年盲测竞赛上把预测精度直接拉到了实验水平——裁判们需要专门开会确认这不是作弊。之后不到两年，两亿多个蛋白质（几乎覆盖已知全部）的预测结构被免费公开。一个领域五十年的人力，被一次性做成了公共基础设施。2024 年，这件事拿了诺贝尔化学奖。

但注意本章的标题：读懂，只是上半场。

上半场：从手工艺品到查表

AlphaFold 改变的不是「多了两亿张结构图」，而是改变了研究者的**决策顺序**。以前，研究一个新靶点蛋白，先得花几年、几十万美元做实验解析结构（X 光晶体学、冷冻电镜），结构不出来，药物设计无从谈起——大量课题死在这一步。现在的顺序倒了过来：先查表拿到结构草稿，实验只做验证。结构从「奢侈品」变成「日用品」。

这就是为什么它是本书第一章说的三股力量之一：疟疾疫苗抗原、核孔复合体、耐药菌的分子泵——一批卡了多年的结构在两年内被解开，不是因为科学家变聪明了，是因为地形变了。

下半场：既然能读，能不能写？

折叠问题问的是「给一段序列，它长什么样」。反过来问才刺激：**我想要一台干某个活的纳米机器，该写什么序列？**这叫从头设计（de novo design）——不从自然界已有的蛋白质改起，凭空设计出自然界从未存在过的蛋白质。

2023 年起，生成式 AI（和图像生成同源的技术路线）让这个方向爆发：研究者已经设计出了能抓住特定病毒蛋白的「分子抓手」、自然界没有的全新酶、按需组装的纳米笼子（疫苗用它把抗原排列成最能激怒免疫系统的阵列）、以及能识别特定细胞的蛋白开关。验证方式也很硬核：把 AI 设计的序列交给实验室合成出来，测它的结构和功能，与设计目标的吻合度已经高到可以「接单生产」。

这意味着药物发现的逻辑在反转。传统制药像在海滩上捡贝壳：从成千上万的天然分子里筛，碰巧捡到有用的。现在在变成按图纸造机器：先说我要一个能卡住这个病毒这个部位的形状，然后让 AI 把序列写出来。

冷静一下：哪些被高估了

需要克制的地方有两处。其一，AlphaFold 预测的是**静态结构**，而蛋白质在体内是动的、成团的、和别的分子互动的——药物研发后期最烧钱的「这个分子在人体里到底干不干净」，AI 还没接管。AI 设计的药物进入临床试验的已经有了，但截至 2025 年还没有一个走完三期获批——「AI 制药」目前缩短的是研发前半程的时间，没有缩短临床后半程的风险。

其二，结构预测的成功依赖于进化留下的海量序列数据。序列稀少的领域（比如设计全新的酶催化化学反应），成功率还远没有那么神。上半场赢得干净利落，不代表下半场会自动复制。

用尺子量一量（这章的尺子要拧一下）

蛋白质不是病，是引擎——所以四盏灯在这里读作「引擎的四档转速」：

- **机制灯：全亮。** 折叠问题本身已被攻破，这是全书唯一一盏「问题已死」的灯。
- **工具灯：全亮且外溢。** 从预测到设计，工具链一年一换代，并且已经在给前面各章供血：mRNA 疫苗的抗原设计、基因编辑的蛋白优化、新抗原预测，都在用这套东西。
- **临床灯：微亮。** AI 设计的分子已进临床试验，但尚无获批药物走完全程。
- **成本灯：全亮。** 结构预测的成本从「几十万美元加几年」变成「免费加几秒」，是全书最陡峭的一条成本曲线。

大白话

大白话：如果说这本书讲的是一场地基运动，蛋白质 AI 就是震中。它不直接治病，但它把「理解生命零件」这件事的边际成本打到了接近零——其他所有难题的灯，都因此亮得更快了。

下一章去一个最不可思议的现场：一个人的大脑和一台电脑之间，正在被接上一根线。

第八章·脑机接口：让沉默的人说话

大脑没有 USB 口

先说清楚脑机接口到底难在哪，因为难点和大众想象的不太一样。问题不是「读不懂思想」——那是哲学问题。工程问题更朴素：大脑里有八百多亿个神经元，用电信号交流；你想知道某个信号说了什么，就得把电极放到足够近的地方去听。而大脑是一坨豆腐质地的组织，外面包着头骨，里面泡在会腐蚀金属的体液里，还把「异物入侵」视为必须炎症围攻的事件。在这样一种介质里长期、稳定、高带宽地读信号，是材料学、神经外科和信号处理的三重噩梦。

所以脑机接口卡了五十年，卡在「听不清」上。直到两股力量同时到位：电极做得更好更软更密，以及——这是关键——**AI 解码器**。神经信号本质上是极度嘈杂的电噪声，深度学习恰好是吃噪声长大的：从几百个通道的混乱放电里学出「他想要手往左动」的模式。没有 AI，同样的电极录到的还是噪声。

2023 年：沉默的人重新开口

这个领域的历史会记住 2023 年。那一年，《自然》同一期刊出了两项研究，主角都是「锁在身体里」的人。

一位是因脑干中风失语十八年的女性。研究者在她大脑的语言运动皮层表面放置电极，当她「尝试说话」（发不出声，只是做出说话的动作意图）时，AI 从神经信号里解码出她想说的话，由一个数字头像配上声音讲出来——接近每分钟八十个词的速度，以及表情。十八年来她第一次「说」出了「你想吃什么」。

同一期另一项研究面向渐冻症（ALS，运动神经元逐渐死亡，患者意识完全清醒但全身肌肉逐渐断线，最终无法说话）患者，解码速度达到每分钟六十多词。作为参照：手机打字约每分钟四十词。到 2024 年，又有团队把 ALS 患者的神经信号直接实时合成了**他自己的声音**——用他病前的录音训练——单词识别准确率 97%。

留意一个反直觉的事实：解码能这么快成熟，是因为运动和语言意图的神经编码出乎意料地「低维」——几百个通道的信号里，真正的信息维度只有几十个。大脑最常被用到的那几种意图，反而最好读。

另一条路线：不开颅，走血管

开颅放电极是最大的门槛——不是技术门槛，是「谁会为了一个未验证的设备让医生打开自己的头骨」的门槛。所以 Synchron 公司的方案走了另一条路：把电极做成支架，像放心脏支架一样经血管送进大脑旁边的静脉里，不开颅。信号质量比直接贴在脑组织上的差，但手术风险天壤之别，已有多名渐冻症患者用它控制电脑光标、发消息、网购。

最激进的是 Neuralink：1024 个电极、比头发还细的柔性线、机器人缝合植入，2024 年第一例植入者（四肢瘫痪的年轻人）用意念下国际象棋、连续玩八小时游戏。它暴露的问题也很工程：部分电极线从脑组织脱出导致性能下降，团队靠软件补偿扛了过去——这正是「工程问题」而非「科学问题」的样子：不再是「行不行」，而是「可靠多久、能修多快」。

边界在哪：读不了心，更碰不到意识

需要给读者一个清晰的边界。现在的脑机接口解码的是**运动意图和发声尝试**——都得受试者主动「用力想」才能读出，没有人能在你被动发呆时读走你的心思。抽象思维、记忆、情感的神经编码，人类基本还不懂。至于意识是什么——本书第一章的尺子放在这里：机制灯连底座都还没有，这是名单上少数几个连「边缘」都谈不上的难题。

但这恰恰衬托出已攻破部分的含金量：不懂意识，不妨碍让失语者说话。工程学的好处就是可以在不懂全局的时候先修局部。

用尺子量一量

- **机制灯：半亮。**运动和语言皮层的编码被摸清，其余大脑仍是黑箱——但对这个应用，够用了。
- **工具灯：亮。**三条电极路线（皮层表面、血管支架、深部细线）各有活人在用，AI 解码器一年一换代。
- **临床灯：微亮但成色极高。**使用者还是个位数，但每一位的人生都被真实改写——「十八年第一次说话」不是统计指标。

- **成本灯：暗。** 每台都是定制手术加定制算法，离量产遥远。

大白话

大白话：脑机接口的突破不是「读懂大脑」，是「在听得清的那一小块区域里，把 AI 当翻译」。已经够用——够让一个被锁住十八年的人重新点菜、聊天、骂人。

下一章讲一个听起来矛盾的疗法：免疫系统出了错，治疗方法不是压制它，而是把它整个格式化重装。

第九章·把免疫系统重启

身体里的内战

自身免疫病的设定简单得可怕：免疫系统——那套本应只打外敌的军队——调转枪口打自己。红斑狼疮打全身器官，类风湿打关节，多发性硬化打神经的绝缘皮，1 型糖尿病打胰岛。全球患者数以亿计。

卡住的原因也很直白：没人搞得清军队为什么叛变。基因、感染、运气各占多少，吵了几十年。于是半个多世纪的治疗哲学只有一个字——**压**。激素和各种免疫抑制剂把整套免疫系统的音量调低，内战烈度下来了，代价是外敌也防不住了：感染、癌症风险终身随行，且不能停，一停就复发。这是典型的「带病生存」，不是治愈。

一个来自癌症战场的意外

转折的起点在癌症战场。第二章讲过 CAR-T：抽出病人的 T 细胞，装上识别肿瘤的导航，回输体内追杀癌细胞。在血液肿瘤里，最常用的导航目标是 CD19——一个长在 B 细胞（免疫系统里负责生产抗体的兵种）表面的分子。副作用清单里有一行小字：CAR-T 会把病人**所有的 B 细胞**，好的坏的，赶尽杀绝。对癌症病人，这是需要管理的副作用。

2021 年，德国埃尔朗根的一个团队盯着这行小字，看出了别人没看出的东西：**红斑狼疮的病根就住在 B 细胞里**。狼疮患者体内有一批「叛变」的 B 细胞，持续生产攻击自身的抗体。那么，把 B 细胞整个物种从体内清空一次，让骨髓重新长一批新的——新的 B 细胞库没见过「叛变指令」，等于把免疫系统格式化重装。对癌症病人是副作用的事，对狼疮病人可能正是治疗本身。

「停药，缓解，一直缓解」

第一位接受这个思路的难治性狼疮患者，2021 年治疗后症状消失、自身抗体转阴。到 2024 年，这个团队积累了十五名重症自身免疫患者（狼疮、硬皮病、肌炎）的数据，发表在《新英格兰医学杂志》：**全部达到无药缓解**——停了所有免疫抑制剂，病没有回来，随访

最长的已超过三年。肾功能恢复，器官损伤停止，有人重返工作。在自身免疫病的历史上，「停药且不复发」这个组合此前几乎不存在。

现在的關鍵问题是：**这是「长期压制」还是「真的重装了」**？目前证据偏向后者——重新长出来的 B 细胞库里找不到当年那批叛变克隆，缓解也超出了药物本身的代谢时间。但要用尺子的话说：样本是几十人，随访是几年，要宣布「治愈红斑狼疮」，还差时间和人数。针对多发性硬化、重症肌无力的试验已经铺开。

为什么这一章值得单独写

它演示了「攻破边缘」的一种常见但少有人说的机制：**技术外溢**。CAR-T 是为癌症花了上百亿美元研发出来的精密武器，自身免疫病的突破没有花一分专门的研发经费——只是有人把武器库的清单重新读了一遍，发现给癌症造的炮恰好能轰开另一扇门。第一章说的三股力量到位之后，这种「顺手攻克」会越来越多：工具一旦存在，它就等着被重新瞄准。

用尺子量一量

- **机制灯：半亮。**「B 细胞叛变 → 清库重装」在操作上闭环了，但 B 细胞当初为什么叛变，依然不知道——好在重装似乎不问原因。
- **工具灯：全亮。**CAR-T 是癌症战场验证过的成熟武器，现成、可复用。
- **临床灯：微亮转亮。**几十人、全部无药缓解、最长三年多——样本还小，但信号强到不可能靠运气解释。
- **成本灯：暗，但有账可算。**一次 CAR-T 数十万美元，但它替代的是几十年的免疫抑制剂加器官损伤的医疗费——经济学上未必贵。

大白话

大白话：治疗思路从「终身压低音量」变成「关机重启」。已经有人重启成功、三年没再犯。现在的问题不是灵不灵，是能不能便宜到让普通病人也重启得起。

下一章的难题，敌人不在体内，在培养皿里——而且我们过去八十年赢下的每一场，它都在学习怎么扳回来。

第十章·抗生素耐药：一场快输掉的暗战

一场我们正在输掉的军备竞赛

抗生素是二十世纪最划算的发明：肺炎、产褥热、败血症这些曾经的死刑，变成几毛钱的药片。但细菌会进化——用得越多，筛选出的耐药菌越多。2019 年的权威估算：耐药感染当年直接导致约 127 万人死亡，比艾滋病和疟疾加起来还多；按趋势外推，2050 年这个数字可能到千万级，「小小的割伤感染就能死人」这种听起来像末日电影的场景，在医学上叫「回到前抗生素时代」。

这场军备竞赛我们正在输，但输的方式很怪——**不是科学跟不上，是经济学崩了。**

一个「越成功越赔钱」的市场

站在药企的角度看抗生素：研发一个新抗生素要十年、十几亿美元；研发出来之后，医生为了延缓耐药，会把它锁进柜子最深处，「能不用就不用」；真到救命时用了，疗程也就几天。对比一下：降压药一吃一辈子，抗生素一吃几天。资本市场不傻——过去三十年，大型药企成建制地退出了抗生素领域，专注抗生素的中小公司做出药来照样破产（真的破产，药批了，公司没了）。结果是：对最凶险的耐药革兰氏阴性菌，人类已经半个世纪没有推出过全新类别的武器。

这是本书名单上唯一一个「灯亮不起来主要不是因为科学」的难题。敌人很清楚，战场很清楚，军火库空着，因为没人给军火商结账。

三条新战线

过去五年，三条完全不在传统框架里的战线打开了。

第一条：AI 筛菌库。2020 年，MIT 团队训练深度学习模型学习「什么样的分子能杀细菌」，然后让它扫过几千个已知化合物——模型挖出了一个没人想到有抗菌能力的分子（Halicin，原本是治糖尿病的候选药），实验验证它对多种最凶险的耐药菌有效。2023 年，同样思路找到了针对「医院噩梦」鲍曼不动杆菌的新分子。这件事的本质是：人类化学

家几十年想不出的分子结构空间，AI 几天扫完。发现新抗生素的成本，从「筛十万种土样」变成「筛一次数据库」。

第二条：请出细菌的天敌。噬菌体——专门吃细菌的病毒——在地球上和细菌斗了三十亿年，耐药性在它们之间是军备竞赛的日常。苏联时代就用它治病，但被西方遗忘了一个世纪。2019 年，一个因囊肿性纤维化而肺部耐药感染、被判死刑的英国少女，接受了为她量身筛选和基因改造的噬菌体鸡尾酒，感染被压制，活了下来。噬菌体的哲学和抗生素相反：抗生素是广谱炸弹，噬菌体是狙击枪——一种噬菌体只打一种菌，所以要为每个病人定制。定制医疗，又回到了第一章的成本主题。

第三条：修市场的账。英国在 2022 年试点了「订阅制」：NHS 不再按用量给药企付钱，而是按「这个药对人类的价值」付固定年费——药锁在柜子里不用，药企照样赚钱。这等于把「越成功越赔钱」倒过来变成「备而不用也值钱」。这个试点如果跑通，比任何一个新分子都重要，因为它修复的是整场比赛的激励机制。

用尺子量一量

- **机制灯：全亮。**耐药的分子机制（泵出、降解、改靶点）早就被拆得清清楚楚。
- **工具灯：亮了。**AI 筛选、噬菌体、CRISPR 定向杀菌，三条战线每一条都是五年前不存在的。
- **临床灯：微亮。**噬菌体有个例级的真实治愈，AI 发现的分子还在临床试验的早期——活人被救回来的案例有，体系性的胜利还没有。
- **成本灯：这是本章唯一真正卡住的那盏，而且它卡在经济不在科学。**订阅制是第一次有人在修这盏灯。

大白话

大白话：抗生素耐药是全书最特殊的一章——科学上我们手里突然多了好几张新牌，但比赛能不能打下去，取决于有没有人愿意给牌桌付钱。最缺的从来不是一个新分子，是一个让新分子值得被造出来的市场。

下一章的对手比细菌狡猾一个量级：它每年换一张脸，而人类想造一支能认出它所有面孔的疫苗。

第十一章·病毒世纪：艾滋病与通用疫苗

一个直接攻击免疫系统的病毒，怎么做疫苗？

艾滋病病毒是疫苗学的噩梦综合体。第一，它变异极快——一个感染者体内的 HIV 多样性，就能超过全球流感一整年的多样性，疫苗瞄准的靶子永远在动。第二，它攻击的正是免疫系统本身（专门感染免疫指挥官 CD4 细胞），相当于间谍直接混进了指挥部。第三，它会把自己的基因插进宿主细胞的基因组里长期潜伏，形成「潜伏库」——这是根治的最大障碍：药物能压住血液里的病毒，但潜伏库像休眠的种子，一停药就复活。

四十年前它被发现时，乐观者说「疫苗五年内问世」。四十年过去，疫苗仍然没有。但这四十年里，战局发生了两次真正的反转。

反转一：一年两针，几乎零感染

2024 年，一个长效药把「预防」这个战场直接打穿了。来那卡帕韦（lenacapavir）半年皮下注射一次，在非洲数千名女性的 III 期试验中，预防 HIV 感染的有效率是**百分之百**——试验组零感染；在另一项更混合人群的试验中，风险降低 96%。2025 年它获批成为暴露前预防用药，而药企同时签署了协议，允许仿制药以极低价供应一百多个低收入国家。

用第一章的术语说：这不是治愈，是**功能性终结流行**的入场券。一个每年新增百万感染的瘟疫，理论上可以被一年两针的注射慢慢勒死。公共卫生史上，这个级别的工具此前只有疫苗。

反转二：被治愈的七个人

治愈端的故事更慢、更硬核。2008 年，「柏林病人」因白血病接受骨髓移植，捐献者碰巧携带一种罕见突变（CCR5-Δ32，让免疫细胞缺乏 HIV 进门用的门锁），移植后不仅白血病好了，HIV 也从他体内彻底消失——医学史上第一个被治愈的 HIV 感染者。之后十五年，全世界又攒出了六例，路径类似：都是因血液癌症接受特殊骨髓移植后被顺带治愈。

七例，且每一例都是「为了治癌症顺便治了艾滋病」——骨髓移植本身是可能致死的大手术，绝不可能推广给普通感染者。所以这七个人的意义不在治疗，而在**证明潜伏库可以被清空**：根治不是物理上不可能，是还没找到不拼命的路径。现在多家团队在试用基因编辑（第四章的同款工具）剪掉感染者细胞里的 CCR5 门锁，把「柏林病人的运气」做成可复制疗法——临床试验正在进行。

另一条战线：给所有冠状病毒打一支疫苗

HIV 之外，更大的版图是「通用疫苗」——不再追着病毒的每张脸跑，而是瞄准它换不掉的部位。流感疫苗每年要猜下一季的毒株，猜错就低效，因为现有疫苗瞄准的是病毒表面爱变异的「头部」；新策略瞄准几乎不变的「茎部」，多个通用流感疫苗已进入临床试验。冠状病毒的通用疫苗（防住整个冠状病毒家族，包括还没出现的下一个）也在推进——COVID-19 以惨烈的代价教会了世界一件事：下一个病毒来的时候，等一年再出疫苗太慢。

而 HIV 疫苗本身也没死：mRNA 平台让一种叫「生殖系靶向」的精细策略第一次可以快速迭代——分多针、逐步引导免疫系统长出那种稀有的广谱中和抗体——早期人体试验已经成功诱导出了目标前体细胞。四十年没做出来的疫苗，第一次有了一张清晰的工程路线图。

用尺子量一量

- **机制灯：全亮。**病毒怎么进细胞、藏哪里、靠什么变异，四十年前的问题现在都有分子级答案。
- **工具灯：全亮。**长效药、bNAbs、mRNA、基因编辑，四件兵器同时在手。
- **临床灯：预防端全亮（100%），治愈端微亮（七例不可推广）。**两半的亮度差是全章的核心。
- **成本灯：亮了。**仿制药协议让最需要的穷国第一次不在「等富人用剩的」队列里。

大白话

大白话：艾滋病的故事已经不是「能不能防」（能，一年两针），也不是「有没有人治愈过」（有，七个），而是「能不能把治愈从大手术变成一针」。答案取决于基因编辑的递送——你看，又回到第四章的瓶颈了。这就是全书反复强调的：工具是通用的，瓶颈也是通用的。

最后一章，看一个已经跑到终点的样板间——它四盏灯全绿之后，世界具体发生了什么。

第十二章 · 已经攻破的那个

一间样板间：肥胖是怎么被攻破的

肥胖在 2010 年以前是个标准的世纪难题：患者以亿计，被认真攻了一个世纪，唯一的有效手段是切胃改道的减重手术。医学对肥胖的主流建议，长期停留在「少吃多动」——这句话没错，但对绝大多数人来说无效，因为肥胖的真相不是意志力问题，是激素信号问题：大脑里的饱腹中枢被演化和现代食品联手劫持，节食等于用意志对抗一整套内分泌系统，胜率可想而知。

然后 GLP-1 出现了。GLP-1 本是肠道在进食后分泌的一种激素，告诉大脑「饱了」。九十年代起有公司研究它治糖尿病，真正的转折是把它改造成一周打一针、效果强得多的版本：2021 年司美格鲁肽获批用于减重，平均减重约 15%；2023 年替尔泊肽把这个数字推到 20% 以上——**达到了减重手术的效果，不动刀**。这是历史上第一次，一种药能让肥胖这个「行为问题」在分子层面被接管。

拿四盏灯量，这是全书唯一四灯全绿的案例：机制灯（饱腹信号的分子链路）全亮；工具灯（多肽药物、周制剂）全亮；临床灯全亮到刺眼——不只是体重，大型试验显示心血管事件下降 20%，肾病进展放缓，睡眠呼吸暂停改善到获批适应症，甚至阿尔茨海默风险下降的信号都开始浮现；成本灯也在亮——专利悬崖可见，口服小分子版本已在 III 期，「打一针几万块」正在变成「吃一片几块钱」的轨道上。

攻破之后，世界具体发生了什么

这一节最重要，因为它是全书其他十一章的未来预告片。四灯全绿之后发生的事，和「一种新药上市」完全不是一个量级：

- **宏观数据动了**：美国的成人肥胖率在 2023-2024 年出现了有记录以来第一次下降。一个国家的流行病学曲线被一种药掰弯，这在医学史上屈指可数。
- **别的行业跟着抖**：食品公司开始重算「消费者未来吃多少」的模型；航空公司算过乘客平均减重能省多少燃油；威士忌和烟草股票被分析师标注「GLP-1 风险」——因为用户报告酒瘾烟瘾变淡，提示这套信号系统管的不只是吃。

- **医学的地图被重画**：肥胖不再被当作二百多种疾病的「上游风险因素」，而被当作一个可治疗的节点。第六章提过，它甚至可能成为人类第一个「碰巧做出来的广谱抗衰药」。
- **新的社会裂缝出现了**：谁付得起，谁付不起；它是治疗还是特权。攻破一个难题从来不是难题的结束，是把科学问题兑换成社会问题的时刻。

大白话

大白话：样板间给出的最重要的教训是——攻破往往不以「找到病根并治愈」的形式到来，而是以「绕过病根、接管信号」的形式到来。没人搞清楚肥胖的深层成因，但不需要搞清楚也能赢。这本书里好几个难题，最后可能都是这么赢的。

用尺子看新闻：给读者的交接清单

本书写的十二个难题，灯号各不相同。最后交给你一份诚实的总账，以及更重要的——拿尺子看未来新闻的方法：

四灯全绿、正在兑现：肥胖。未来几年看成本曲线的下半场和口服化。

亮三盏、卡一盏：基因编辑治遗传病（卡递送）、异种移植（卡器官存活时长）、HIV 预防（卡治愈端）、自身免疫重置（卡样本与成本）。这几章的共同点是——卡的那一盏都亮过，剩下的更像工程时间表而不是科学悬念。

两盏半、方向对：癌症（一个癌种一个癌种地收编）、阿尔茨海默（防比治亮）、抗生素（卡市场机制而非科学）。

只有一两盏、别信头条：衰老干预（人类证据为零，小鼠数据别外推）、脑机接口的「读心」（现在只有运动意图，别加戏）、以及任何宣称「永生」「意识上传」的东西——机制灯还没点亮的技术，本质上是许愿。

判断下一条「世纪难题被攻破」的新闻时，只需问四个问题：机制清楚了吗？工具打得到了吗？有病人被真实改变了吗？价格在崩吗？四个「是」才算数——你现在已经比绝大多数健康新闻的编辑更严格了。

结尾：这不是十二个好消息，是一场地基运动

最后重复一遍导读里埋下的那句话：这份名单上的崩塌不是巧合的堆积，是同一场地基运动的十二条裂缝——读生命的成本崩了，AI 开始读懂生命，改生命的工具进了人体。名单是十

九世纪列的，灯是这十年亮的，而地基运动还在加速：测序还在降价，AI 还在换代，递送还在攻坚。

这意味着本书一定会过时——这是它最希望的命运。如果十年后再读，书里的某个「卡一盞」已经四灯全绿，某个「别信头条」已经兑现，那才是这场运动该有的样子。到那时你会认出那种声音：不是曙光，是冰层开裂。

攻破边缘