



## 动态病\*

Leon Glass    Michael C Mackey

我们已经提出,把具有时间异常组织结构(organization)这种特征的疾病叫做**动态病**(dynamical diseases)<sup>1)</sup>。本章简要综述动态病的概念。第1节讨论动态病的识别。已有大量文献建立了动态病的数学模型,第2节讨论这种理论研究方法。第3节讨论另一种研究方法,即建立动态病的生物学模型,并从理论上加以分析。一个可能的目标是,把这些得自生物学模型和数学模型的原理和概念应用于诊断及合理设计治疗方案。这将在第4节讨论。

### 1 动态病的识别

正常个体身上各主要系统中的各种节律之间有着错综复杂的相互作用关系。这些节律极少表现出绝对的周期性。实际上,对这些节律(如心率和呼吸)的定量测定往往发现,这些系统中出现的涨落要比天真地料想的大得多。Goldberger及其同事甚至提出,健康的正常动力学特性是“混沌的(chaotic)”,而疾病倒是与周期性行为有关联<sup>2)</sup>。可是,就正常的动力学特性来说,会导致混沌(chaos)(按本书<sup>3)</sup>使用的专门意义)的确切机制尚未得到阐明。不管把正常的动力学特性解释为混沌还是解释为某种其他类型的动力学行为,有一点很明确,即根据节律异常不难识别出许多病状。

动态病的特征是,某些变量的动力学特性发生显著的变化。动力学特性可能出现3类定性变化,而且都已经观察到了:①原先恒定的变量或只有相对小幅度“无规(random)”涨落的变量,可发展成近乎规则的大幅度振荡,因而在生理控制系统中有可能出现不靠节律性过程刻划的规则振荡;②在原先的周期过程中可出现新的周期;③节律性过程可消失,而为相对恒定的或非周期性的动力学特性所替代。

本世纪40年代后期以来的30年间,Reimann研究了周期大于24小时的周期性疾病。他在1974年写道:

1947年以来,我已经搜集了2000多个病例,病人以每周、每两周、每月或者不

\* 本文为加拿大麦吉尔大学(McGill University)生理系教授Leon Glass和Michael C Mackey合著《从摆钟到混沌:生命的节律》一书的第9章,该书已在上海三联书店排印,即将出版。作者、译者及上海三联书店惠允在本刊发表本文及该书的中文版序,特此致谢。因系独立成篇,译文略有改动——编者

1) 或译作“动力学[疾]病”。——译者

2) 参见:R. Pool著“混沌理论:进展有多大?”(程屏芬译,朱照宣校)。力学进展,20,1(1990):100—104,92和“混沌状态是健康的吗?”(王振明译,俞稼榘校)。力学进展,20,3(1990):431—434,385。——编者

3) 指《从摆钟到混沌:生命的节律》一书。下同。——译者

规则的间隔反复发生各种机能失调 (disorders)，而其他时候他们是健康的。这些重复性机能障碍要比以昼夜节律 (circadian rhythm) 发生的失调强烈、厉害得多。它们可以遗传，除一例例外，一般一个家庭只患有其中一个病种 (Reimann 1963)。

一般而言，在现行的医学教科书中对许多异类病种提出的疾病分类学关系大有问题，有可能把病因弄混了。可能我没有把自己的观点表达清楚，也有可能人们没有仔细看我的文章或者忽视了我的思想。每个病种在临床上各不相同，但它们都具有共同的遗传特征，数十年间疾病的各次短期发作有着准确的或者不规则的周期性，具有重叠交错的特征，怀孕期间发作会受到抑制，一个病种偶而会被另一个取代，会偶发淀粉样变性，具有相似的血清补体缺陷，等等，而且都难以治愈。

Reimann 研究过大量不同的周期性疾病，包括与周期性反复发热、周期性关节肿胀、循环血细胞数的周期性涨落，以及周期性水肿等有关的机能失调。不管 Reimann 考察的这些机能失调是否具有共同的病因学特征，他所强调的基于疾病动力学特征的有序 (order) 思想并未得到普遍接受。Crammer 在 1960 年以类似的灰心丧气语调写道：“和生理学中一样，病理学中出现各种周期性过程也是明摆着的事实，单个个体身上存在的多种多样节律贯穿于进化树的始终。尽管这种认识已经为生物学的其他领域所接受，但看来还没有渗透到临床医学中去，这或许是由于对周期性疾病的内在机理知之甚少的缘故吧。”

我们所作的各种观测，强调了对健康和患病两种情况下（尤其是对控制参量的变化发生响应这种情况下）生理控制系统依赖于时间的行为仔细进行实验记录的重要性。这些观测结果不仅能使我们深入了解内在控制系统本身的特性，而且也为我们所建模型必须具备的特征设置了约束条件。

遗憾的是，已发表的有关生理现象的长的时间序列记录并不多见，特别在近期的临床文献中尤为如此。过去 10 余年来我们在研究动态病时体会到，要想在单个个体身上识别出含有众多生理变量的长时间动力学特性的关键性数据，就算能办到也是极为困难的。因而很难得到血细胞浓度、激素水平、血压、分娩节律等等的持久记录。

在目前的研究条件下，尽管有时很难积累这种长时间序列的描述性数据，但是这种数据之所以匮乏可能还有别的原因，很可能经常观察到既有意义又相关联的动态变化，只是没有公开发表，其原因不是尚未充分认识到这些动态变化的重要性，就是把这些动态变化错误地归到环境噪声和/或实验误差中去了。汇集合并来自不同实验或病人的数据，往往掩盖了实验和临床时间记录中出现的有意义的动力学特性。混沌系统的一个基本性质是，其动力学特性对控制参量数值和/或初始条件的微小变化都十分敏感。鉴于生物学多变性的范围很宽，所以毫不奇怪，即使在最有利的情况下从两个实验或两个病人观测到的动力学特性也不会完全相同。对时间序列数据作汇集合并，很容易把有意义的动力学特性淹没在单调一律的噪声海洋之中。

实验和临床上都很容易观测到生理控制系统的大量丰富的动态行为，从周期性振荡到不规则的噪声样振荡。虽然它们当中有许多已经为生理学工作者所熟知，但它们丰富多样的动态结构的普遍性及基本特性，看来还没有得到充分的认识。一旦认识到相对简单的非线性数学模型具有与上述这些同样的动态特性，就会更加明确这些性质的重要性，这一切意味着生命系统中的动态复杂性可能是正常现象而不是例外情况。正常的和病态的生理系统都有其突

出而显著的动力学特征，今后对这些动力学特征继续作进一步的研究，很可能在深入认识生理控制的基本特性方面取得丰硕的成果。

## 2 动态病数学模型的建立

完全有可能建立表达人类疾病定性特征的数学模型，这已不是什么新见解了。在创造出“动态病”这一术语之前，已经提出了生理系统的数学模型并对其进行了大量的研究，而且已明确数学模型中动力学特性的改变是由分岔（bifurcations）造成的（并非总是能用分岔来刻画）。例如，20年代 Mobitz 以及 van der Pol 和 van der Mark，40年代 Wiener 和 Rosenblueth 都对心脏传导进行过研究。60年代对负反馈系统中的振荡不稳定性也进行过广泛的研究。

许多研究都致力于刻画生理系统数学模型中的分岔特性，我们在本书中介绍了这方面的不少实例。现在，熟悉非线性动力学基础知识的读者，应该能够针对表现出各种动力学性质（如极限环振荡或“混沌”）的生理系统提出数学模型了。但是，要确证正常振荡或病态振荡的起因与某种假设的生理机制有联系，就不那么容易了。

建立生理系统的数学模型，对于提炼思想并增进对生理动力学特性的认识，是一个强有力的工具。然而，如果这种建模没能直接具体应用到临床或实验系统中去，那它只能是一些有意思的假说而已。我们需要理论与作为物理科学特点的实验之间不断的相互作用。尽管有些人觉得生物学不同于物理科学，而且不像物理科学那样适于作严格的理论分析，但我们不同意这种观点。我们深信，生理学和医学中丰富的动态现象可以采用研究非线性系统中动力学特性的方法来加以认识。

## 3 动态病生物学模型的建立

建立动态病生物学模型的巨大好处是，有可能进行无法施于人的一系列操作。这种生物学模型的例子有：插入颈动脉一段导管以使肺内血液氧合与血液到达脑干之间的延迟时间延长[作为潮式呼吸（Cheyne-Stokes respiration）的模型]，灰色大牧羊犬（grey collie dog）白细胞数的周期性变化[作为周期性中性粒细胞减少症（cyclical neutropenia）白细胞数周期性涨落的模型]，以及对离体浦肯野纤维（Purkinje fibers）施加周期性刺激（作为心律失常发生的模型）。

动态病生物学模型的可能缺陷是，观察到的动力学特性变化和临床观测的很相像，但起因却完全不同。由于从稳定状态或振荡状态可能出现的分岔类型往往是有限的，所以就有可能以多种不同的方式建立定性相似的动力学特性。尽管如此，把对动态病生物学模型所作的系统的实验研究和理论研究结合起来仍然非常重要。即使特定模型被证明不适合作为某种特定疾病的模型，对作为系统参量之函数的动力学特性中出现的各种分岔作细致的理论分析，必定还是有意义的。不幸的是，大多数高等学府的现行组织机构加上理论工作者与实验工作者所受教育与实际需求不相适应，以及现行的研究经费申请体制，均使得必要的跨学科研究按事理来讲难以规划、实施和完成。

## 4 诊断和治疗

对于许多有志于把非线性动力学应用到生理学的研究人员来说，他们的一个目标是要发展能诊断病状并制定合理治疗方案的实用技术。我们自己所作研究的生物学方面主要集中在：细胞周期和细胞增殖的短程与长程控制（可应用于血液病）；简单神经反馈系统的动力

学特性；以及单个扰动和周期性扰动对生理振荡的影响。在研究过程中，我们已经发现非线性动力学在临床医学中的许多潜在应用。为了说明以上这些情况，下面我们简要介绍从我们自己及其他人的工作中得出的几种可能的方法。

在许多临床情形里，给患者加周期性刺激是一种治疗手段。服药，使用心脏电子起搏器和机械通气机就是例子。在这些情况下，很难在外加节律(imposed rhythms)和体内节律(bodily rhythms)之间建立一种控制良好而又稳定的关系。

例如，对某些糖尿病患者很难制定合适的胰岛素服用时间表。对这些病人定期给予胰岛素，安排有规律的饮食和锻炼身体方案，也无法把血糖维持在正常范围内，反而会出现明显不规则的涨落(比如使受监控的血糖升高到正常水平之上)。对这种病人有必要基于环境血糖水平知识，和对葡萄糖控制系统动力学特性的认识，来制定胰岛素服用时间表。

为了在治疗时有效地使用机械通气机和心脏起搏器等设备，已经为它们安置了一些传感装置。这些传感装置可以根据病人的反馈来控制设备，帮助这些设备更好地运作，避免外加节律与内禀节律(intrinsic rhythms)之间危险的竞争。但由于这是双向耦合，详细了解这些设备用于临床时的动力学特性，则是一个相当困难的理论问题。

蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute)的John Milton就临床上使用周期性刺激提出了新建议。他指出有可能用周期性刺激来抑制震颤。这种效应与1984年Guevara证实的下述效应很相似：用周期性去极化刺激来抑制心脏细胞的振荡。同样道理，服药剂量和时间的合适也能够抑制有规律的反复癫痫发作。

另一个涉及内源节律(endogenous rhythms)与外部节律(external rhythms)之间相互作用的重要临床情形与昼夜节律有关。由于观察到情感性精神病患者的昼夜节律会经常改变，因而有人试图通过恢复内禀睡眠-清醒周期(sleep-wake cycles)与正常24小时周期之间的正常相位匹配关系来治疗这些病人。用光照、数天内逐渐微小改变强迫睡眠模式或者用药物等办法，都可以实现昼夜钟(circadian clock)相移(phase shift)。重要的是要认识到，昼夜节律变化可能只是情感性精神病的一个结果而不是其病因，所以对昼夜节律异常进行调整并不一定能治愈情感性精神病。最后，由于已经确证苯并二氮杂草(benzodiazepine)可以影响仓鼠的昼夜节律，所以提高了通过适当服用药物来缓解时差反应(jet lag)<sup>1)</sup>，从而对昼夜节律实行相位重置(phase resetting)的可能性。不过，目前还不大可能制定出适当的服药剂量和时间表。

对细胞周期和血细胞控制的研究已经提出了大量与血液病患者生死攸关的建议。造血调节反馈系统动力学特性的研究及临床数据(见本书第4章第6节)已得到了一个共识，即预料血液病患者的造血系统会出现振荡以及可能是混沌的动力学特性。1978年Mackey在一项有关周期性血细胞生成(简称PH，早期文献中也称作周期性中性粒细胞减少)的研究中，已经把PH病人血细胞族的动态变化与多能干细胞(PPSC)族动力学特性的分岔关联起来，精确地预言了临床观测到的振荡周期和该病的其他许多特征。这种分岔被假设是由PPSC族增殖期间(异常的)细胞死亡造成的。PPSC增殖期间细胞死亡会产生振荡的假说，后来通过用<sup>89</sup>Sr促使W/W<sup>v</sup>鼠的细胞死亡的实验得到了证实。有一小部分再生障碍性贫血病人也被

1) 高速飞行时代由于时差所引起生理节律失调的反应。——编者

认为遇到的是同样的病理（即异常的细胞死亡），关于 PH 发病的假说则提示，某些再生障碍性贫血病人在恢复期间，他们的干细胞数以及较为成熟的造血细胞出现振荡。Morley 已经观测到了这种现象（尚未公开发表）。

认识到血液病患者可能会周期性地反复发病具有重要的实际意义。如果不作任何治疗，一部分 CML<sup>1)</sup> 病人的白细胞水平会在正常值与升高值之间呈现显著的周期性变化（参见本书图 1.8 和第 4 章第 6 节）。对蒙特利尔皇家维多利亚医院肿瘤学中心的病案记录所作的一项尚未发表的研究表明，许多接受化疗的 CML 病人也像个“周期计”，因而即便没有进行化疗，他们的白细胞计数仍可能自然而然地减少到正常水平。CML 患者的白细胞数仍可能有规律地或混沌地周期性变化，这种可能性对治疗工作是一个打击。实际上，纵然拥有了完善的化疗和放疗手段，目前 CML 患者存活期的统计数字与 1910 至 1948 年间的没什么差别。一个可能的解释（见本书第 4 章第 6 节）是，有些病人由于进行了治疗反而比听之任之死亡得更快，而另一些病人却延长了寿命！这个假说预先设定白细胞控制系统在混沌区内运作，并认为只有真正掌握了这种控制系统的错综复杂机制，治疗才能行之有效。

用非线性动力学的观点来认识治疗，不一定只限于出现周期性或混沌振荡的情况。例如，对于各种原因（比如由于接受了放疗或化疗）引起骨髓细胞减少的病人，有人可能会认为，PPSC 生成分化细胞的需求量减少得越多，对 PPSC 及其骨髓子代的恢复就越有利。沿着这条思路，已经把红细胞生成控制系统的成熟增殖模型的动态响应看作是一个非线性最优控制问题。注意的焦点在于，在增殖期的 PPSC 数大幅度减少（如同在骨髓细胞减少症包括再生障碍性贫血等许多病例中所看到的）之后会有什么样的血细胞生成反应。根据以上分析，有可能证明外周对成熟红细胞的需求量有一个最佳水平，在这个水平上 PPSC 族会出现可能的最大再群聚过程。出人意料的是，对于高效能的再群聚过程，对 PPSC 需求量的最佳水平并不是零。从这个见解出发，应设法减少对已分化的红细胞前体的需求量。我们可以据此设计一种简单的疗法来医治这些病症。只要让病人在富氧环境里呼吸，或者给以大量红细胞输血即可。这些方法已在波兰克拉科夫医学科学院成功地检验过，但尚未进行大规模的临床试验。

## 5 小结

人类许多疾病以不寻常的、复杂的动态行为为特征。分析引起这些疾病的机制，不可避免地要对观测到的动力学特性作理论分析。研究这些问题的途径是建立疾病的理论模型和生物学模型。研究人员的一个长期目标是为人类提供诊断和治疗疾病的新方法。我们希望本书能有助于促进这些领域的研究。

### （注释和参考文献略）

潘涛 张春意译自：From Clocks to Chaos: The Rhythms of Life. Princeton University Press (1988): 172—179 (潘泓 曾婉贞 董务民校)

1) 此 CML 系 chronic myelocytic leukemia (慢性粒细胞白血病) 的简称而非彼 CML [coupled map lattices (耦合映射格子)] 的简称。——译者

## 附录 《从摆钟到混沌：生命的节律》中文版序

完成《从摆钟到混沌：生命的节律》书稿以来，6年过去了，混沌动力学概念已从一个深奥的数学概念，演变为非小说类和小说类畅销书的主题。最突出的例子是，在迈克尔·克赖顿（Michael Crichton）1990年发表的科学幻想小说和同名电影《侏罗纪公园》（Jurassic Park）<sup>1)</sup>中，出现“混沌学家”（chaotician）伊恩·马尔科姆（Ian Malcolm）这一角色。克赖顿这样描述马尔科姆：

伊恩·马尔科姆是新一代数学家中最著名的一员，这些学者直言不讳地关注“现实世界如何运作”。他们以几种重要方式破除幽闭于学院的数学传统。其一，他们经常使用传统数学家不屑一顾的计算机。其二，他们在一个叫混沌理论的新领域里几乎专门与非线性方程打交道。其三，看来他们注意到了他们的数学描述的是现实世界中实际存在的事物。最后，似乎为了强调他们从学术界打入现实世界，他们用一位前辈数学家称之为“可悲的个性膨胀”的方式着装和言谈。事实上，他们的行为举止往往像一些摇滚舞星。

尽管人们可能对克赖顿的描述吹毛求疵，但肯定正确的是，过去10年来人们把数学应用于研究自然系统和人造系统中复杂现象的兴趣大大增加了。认识到十分简单的数学模型能够说明自然系统中复杂的“混乱的”（chaotic）节律，极大地推动了人们去尝试鉴别刻划现实世界的潜在数学模型。我们这本书就力图介绍正在生物科学和医学中运用的最有前途的思路。

虽然我们在书中提出了许多问题，可这些问题大多尚未解决。实际上，许多涉及人体健康和疾病状况下复杂周期性的起源方面至为关键的问题，仍旧扑朔迷离，进展缓慢。进展缓慢的一个原因或许在于，在西方大多数科研院所现行高度条块化的学术环境中难以组织跨学科研究。

生命系统的非线性动力学研究需要跨学科研究。道理很简单：受过良好生物学和医学训练的人难得有扎实的数学根基，而数学基础扎实的人却很少熟悉生物学。对医学的研究甚至更加困难——不是医生的人就不了解人体在健康和疾病状况下的奇妙节律。

我们欢迎我们这本书译成中文出版，中国学者对非线性动力学有着持久的兴趣，他们在这一领域取得了重要进展。而且，如今在物理科学中有许多具有极好数学素养的中国大学生，目前正致力于通常数学和物理学科之外的应用。生物节律和人体节律的表征通常不需要复杂的技术，用测量电活动和力学活动的比较简单的传感器就容易做到。精心收集此种数据组（它们是理论分析的出发点）仍处在初级阶段。我们希望我们的中国同行，在这些新兴领域中把握上述思想的重要性，能够用这些方法去解决人体复杂节律提出的众多诱人课题。

我们向本书的译者潘涛、张春意、曾婉贞、潘泓、贺向东致以诚挚的谢意。我们还感谢郝柏林教授和朱照宣教授在敦请上海三联书店出版本书的中译本过程中所起的重要作用。

利昂·格拉斯

迈克尔·C·麦基 1993年6月

（潘涛译 朱照宣校）

1) 这部影片于1993年6月公演，讲述用发掘出的古爬行动物骨头中的DNA（脱氧核糖核酸）培育出恐龙，是一部引起世界范围轰动的科幻巨片。——译者