

探锁的心

1)

无论来源如何，既然断定是炎症的原因，那么针对炎症的治疗手段呢？

传统的有激素

新型的有非激素抗炎药物（NSAID）（难怪阿司匹林治百病，太多的炎症性慢性疾病了）

另外某些化疗药物似乎更有效（靠的是直接把炎症白细胞都杀死了）

最后我们发现有些免疫因子好像具有下调炎症的功能

激素是最终发现可以救活非典病人的药物。

阿司匹林只是非甾醇类抗炎药的最低一级。

胰腺癌的死因是恶液质（炎症），洁西他宾是发现的诸多化疗药物中相对最有效的药物，不会是巧合吧？

什么药都有个用法问题，中医更是如此说。

2)

回答你的问题：

1) T 细胞亚群的数量变化不足以判断特异的抗肿瘤预存免疫是否存在。道理是这个应答即便存在，也只能在众多 T 细胞当中占有微不足道的比例（比如说从百万分之一到万分之一）。但如果 T 细胞亚群总数都很低了，那就不只是抗肿瘤的特异性免疫没有了，连抗病毒的免疫（记忆）都会失去。恶液质的炎症就是这个结果。

2) 肿瘤抗原是一个非常个体化的东西，跟结肠癌的某个致癌基因是否突变几乎不可能有关（除非那个突变蛋白本身就是抗原，但这个可能是很低的）。所以如果一个病人如果有抗肿瘤特异免疫，识别的抗原是及其个性化的（只在这个人身上是抗原），不会受某个致癌基因是否突变的影响。

3) 现代社会的医疗条件导致了大多数癌症病人不会死于肿瘤占位的直接后果，所以增加了死于恶液质的机会。即便是肺癌，大多数病人也是死于肺部的炎症而不是肿瘤占位。我们曾经也以为肺部肿瘤的直接占位是导致呼吸衰竭的原因。但是在肺扩散肿瘤模型中，当我们使用了抗炎症的手段后发现肿瘤负担可以大到占肺部 90% 的体积都是肿瘤的时候宿主还是可以“正常”活动，只要没有炎症！在病人的情况下，不可能有这么大的肿瘤负担，病人很早就会死于肺部的炎症。所以我的回答是：那些你认为是死于肺部肿瘤负担的病人还是死于炎症。与恶液质不同的是这个炎症是局部的，还没来得及扩散到全身（但很多病人是有恶液质的）。

3)

一直没有时间回答你关于致癌物如何致癌的疑问，致歉。

癌细胞的形成需要一些基因的突变。突变的原因大致有三个：遗传，药物和复制。遗传是说好几个需要突变的致癌基因都从父母那里传下来了，随时可以形成癌细胞。只不过是是不是变成病灶要看有没有供血，免疫是不是很快识别并歼灭。再一个是药物的直接作用，比如说修饰 DNA。很多致癌物有这个能力。但是光是修饰本身不会形成癌细胞，还需要修饰后的 DNA 继续复制。否则一个不再分裂的细胞你就是把 DNA 全变了也没用。最后一个就是不停地复制，在复制中凭概率出现 DNA 错误（突变）。这最后一个因素恐怕是最大的致癌因素。所以，任何物理或者化学的手段，只要是能够破坏体细胞，逼迫体细胞不断修复（生长，DNA 复制），就会致癌。比如说喝酒致癌。不是酒精直接致癌，是酒精伤肝，肝细胞复制多了，早晚出错。喝粥也致癌。是因为喝的粥太烫，每次都把食道的表皮细胞烫死，强迫修复。时间多了早晚出错。同样的道理，吃辣椒也会致癌。吸烟通过杀死肺表皮细胞也会致癌等等。病毒感染致癌大多数情况也是通过杀死体细胞，逼迫修复造成的，比如肝炎。大多数情况下我相信形成的癌细胞或者无法形成血供，或者形成血供后被免疫识别消灭。但少数情况下就会有漏网之鱼。漏网这件事表明免疫对这个肿瘤的识别不会太好（否则就出不来了）。

4)

楼主你好，请问一、ca 不是慢性病吗？？ 二、

对于免疫调节向是胸腺五肽，日达仙之类的，用于 ca 没有效果吗？现在有很多人都在用，有的用了 3 年、4 年的都有！

答：

1) 癌症往往是慢性病，只是大多数情况下我们看到的是最后那一程，显得太快了。我觉得医学上要解决一个目标的修改，不要总是向着怎么毒杀绞杀癌细胞，应该多想想如何带瘤生存，就是把癌症控制在慢性病的范围内。

2) 我所提到的抗肿瘤免疫是抗原特异的过继免疫应答，不是靠胸腺肽之类的所谓免疫调节剂就能维持或者增强。维持和增强这个免疫应答的最好手段是肿瘤抗原，但这个是个体化的十分特异的，也是病人最不愿意有的（所以都切掉了）。你说有些病人好几年用了这些调节剂达到了带瘤生存，你没看见更多的用了这些制剂的病人都死了吗？难道我可以因此说这些要是致死的？所以说，伴同不一定是因果，就像这些用胸腺肽的病人都喝粥一样，我能因此说喝粥会增加抗肿瘤免疫力吗？

过继免疫区分敌我的方法是靠危险信号。有了危险信号，被化疗释放的肿瘤抗原激活的过继免疫就“误”认为肿瘤是外源入侵抗原，就不会耐受。只要不耐受，就有机会。但是如果机体把肿瘤抗原“正确”地识别为自身抗原以后产生了耐受，那就没有这个机会了。

有人忽悠病人什么打破耐受。这个几乎是不可能做到的。举个例子：母婴传播的乙肝病毒会由于“天生”而产生免疫耐受。这么多年了，这么多钱也花了，这么多研究也试了，有谁能打破这个抗原特异的耐受？可见之难。但我说过，免疫这能这样才能保护自身，否则动不动就把耐受打破了还不死人？

5)

我是外行，我的理解是不是就像疫苗接种，一点病毒羞射到身体，先天免疫发现后启动炎症，比如孩子接种疫苗后羞射部位红肿，发烧，之后启动后天免疫，炎症消失，并使后天免疫记住这个病毒，以后有感染这个病毒时，后天免疫立即识别它并消灭之，注射疫苗的目的就达到了！

@探锁的心 183 楼 2013-04-12 11:16:38

免疫的一个完整过程就是这样的。但有的人不发烧，有的人发一点低烧，还有倒霉的发高烧。发烧的程度多少反映了过继免疫是否有效启动，启动的速度以及对炎症的下调。过继免疫越早启动，对炎症的下调越早，炎症越低（没发烧）。

6)

是否可以理解为不发烧的人没有得到免疫。

不是这样的。我的原话说的是过继免疫启动得越早，对炎症的下调就越快，发烧就越低。有些乙肝大三阳的配偶往往在糊里糊涂当中就感染并“痊愈”了，知道查体检的时候才发现已经有抗体了（抗原阴性）。他们没有经过一个“肝炎”的过程（发烧，恶心等），但过继免疫已经建立了记忆，可见启动很早。

7)

楼主我看您的帖子很久了。想请教什么样的情况是抗肿瘤免疫耐受呢？肿瘤能够在病人体内存在是不是因为免疫对其耐受呢？否则可能早就被消灭了？还是多次放化疗无效才算是耐受呢？另一个问题是问什么治疗选择化疗加危险信号呢？对化疗不敏感的肿瘤类型如胆管癌怎么办呢？消融之类的可以用吗？

回答：

1) 什么情况下耐受会发生？我们的观察表明多是在 T 细胞强烈激活后得不到危险信号的时候。如果仅仅是 T 细胞识别了原发灶形成共存，往往不是耐受。

2) 肿瘤存在的事实本身是否代表耐受？否。抗肿瘤免疫只能在肿瘤形成之后才会形成。由于形成的时间晚一步，抗原的供给不充分，这个免疫常常与肿瘤共存。但不一定（经常不会）耐受。早就被消灭的那些肿瘤是因为抗原极强，必定是死路一条。存活下来的说明免疫原性不那么强罢了。

3) 多次化疗无效不说明耐受，有可能是每一次都没有抗原释放（不是说死了就一定会放抗原）。倒是如果第一次化疗有效，之后好几个月之后复发的那种有可能耐受。二次化疗不再有效基本上就证实了耐受（目前临床上说是耐药了）。

4) 什么治疗选择化疗加危险信号呢？我理解你是问什么病人应该选择化疗加危险信号的治疗。当然最好的选择是有预存免疫的病人。

5) 对化疗不敏感的肿瘤类型如胆管癌怎么办呢？对化疗不敏感这个说法本身就预示着免疫不太参与化疗后的过程。肝癌和胆管癌（肝内）属于所谓对化疗不敏感。主流的解释是这些肿瘤细胞不太容易被药物杀死。我看不到这方面过硬的证据。什么是过硬的证据？那好，我就说两个。一个是直接的药物敏感度测试。把病人的胆管癌以及其他各种癌细胞在体外培养，然后进行各种化疗药的杀伤对比。如果胆管癌总是排在最耐药的那一群里，说明这个很可能是主要原因。另一个证据是把胆管癌细胞和扩散到肝内的结肠癌细胞以及造成扩散的结肠癌原发灶的癌细胞进行体外杀伤对比。为什么要这么做？因为扩散到肝脏的转移灶对化疗也不敏感，但我们知道这个不是由于细胞本身耐药，而是免疫不再参与攻击。肝癌和胆管癌作为原发灶很难在肝脏内直接启动一个过继免疫，因为肝脏本身就是一个免疫豁免器官，不支持免疫识别。所以这些癌的免疫识别多是在肝外才有可能。但即便是识别了，免疫进入肝脏对原发灶（扩散灶）进行攻击的力度也是十分有限。倒是这些肿瘤扩散出来的扩散灶会被绞杀。这也许就是为什么肝癌，胆管癌虽然在肝内很凶险，但在肝脏外往往很少发现扩散灶的原因。所以不一定化疗不敏感是因为化疗药杀不死肿瘤细胞，而是因为免疫很难在肝内启动。至于是否可以换成消融要看目的是什么。对于姑息减负来说是必须的，但如果指望这样可以在肝内启动过继免疫应答就要看肝外的情况了：如果没有远端转移，那么就类似于我前面讲过的肝移植的道理，射频消融可以狠狠地把外周抗肿瘤免疫上调一下，为移植后的一段时间扫平复发的可能。

8)

小鼠试验中化疗的作用是造成肿瘤死亡并释放抗原？那“危险信号”的作用是什么呢？是一种可以降低炎症的可控炎症（例如某种病毒）？是强化过继免疫对抗原的识别？或者是什么呢？

化疗本身可以激活很高的预存免疫（已经与肿瘤共存的免疫），这个力度常常是足矣对肿瘤造成很大抑制和杀伤。但是问题是很快机体就会发现这个攻击针对的是自身抗原（的确是），所以就会下调攻击的力度甚至做出耐受的決定。“危险信号”就是欺骗机体说这个肿瘤抗原是类似于细菌病毒之类的外源侵入，所以对这个抗原的攻击要赶尽杀绝，千万不要停止。历史上有利用危险信号

的例子。最早的 Coley 毒素（肿瘤免疫的起源）就是这个道理。当然后来的一些细菌的脂多糖（内毒素），病毒的双链 RNA 等都有人用过。后来发现这些物质本身不能修饰 T 细胞，而是会导致抗原呈递细胞(DC 细胞)分泌一些白介素因子，有这些因子修饰 T 细胞，完成外源与自身的区别对待。所以我试验直接用这一类的因子（比如白介素 12）就可以了。

9)

曾经看过一则报道，说癌细胞不能移植。比如一个人体内的癌细胞如果通过输血等方式传到另外一个人体内，通常不会存活？不知道这个说法是不是正确的？如果是正确的，那您所说的 CA 患者器官移植后，接受者出现了 CA 就很奇怪了。

您的观点新颖精彩，我继续顶起来！

能否建立一个 QQ 群之类的，方便大家交流和咨询，惠泽一方功德无量呀！

一个人体的癌细胞如果通过输血等方式传到另外一个人体内，通常不会存活：正确。因为异体排斥反应很强。但是器官移植往往使用了免疫抑制剂，抑制了这种排斥。另外移植的器官往往是免疫耐受型的，比如肝脏。最后，大量器官异体细胞的存在对受体的排斥反应也是一个“再教育”的过程。只要没有危险信号，受体免疫有可能想耐受肿瘤那样接受移植来的器官。

10)

楼主,怎么能让过继免疫知道“危险信号”是来自肿瘤抗原呢?总不会在化疗时,病人正好得了病毒性感冒,感冒病毒抗原里的“危险信号”也能激活肿瘤抗原的过继免疫应答吧。非常疑惑，期待楼主的回复

免疫无法知道危险信号来自肿瘤抗原。只要 T 细胞激活后等待危险信号的时候出现了危险信号就会被修饰，就会走入坚决攻击到底的不归路。

化疗激活的抗肿瘤过继免疫也不会例外。至于如何得到危险信号，是不是可以来自病毒或细菌感染，答案是肯定的。我以前讲过肿瘤免疫的起源就是来自类似的观察（被一起封杀了）。下面我再讲一次吧。

11)

楼主说到抗炎，现在临床用萘普生来给癌热退烧，这算一个例子吗？

非甾醇类抗炎药也可以抗一点恶液质，但是作用往往不够强。我们试验中发现要是早用可那个更有效，可以推迟恶液质的进展。

12)

能够依靠末端血管扩散出来的氧气和养分从一个变成两个，甚至多个”，这里的末端血管是什么意思。

没有促成血管生成能力的扩散肿瘤，当细胞数多到处于细胞团内部的细胞得不到充分养分和氧气的时候，细胞会垮塌死亡。这个状态的肿瘤细胞虽然有可能无限期地活下去，但对宿主应该没有危害。

血管为什么破裂？因为肿瘤细胞，特别是扩散到外周的单个细胞不具备完美的供血程序。血管在这些细胞当中生长会有很多不完.....

不能形成血供的扩散肿瘤细胞不管是单个还是小的团块（几十个细胞到头了），都是没有危害的，这个不用再讨论。

要讨论的是为什么不能形成血供的扩散细胞后来形成了血供，并且是不太好的血供（垮塌）。我们也不清楚为什么本来不能形成血供的癌细胞后来形成了血供。可能的原因有几种（但不一定对）。有些人 10 年都没有出现扩散灶，突然一天就出来了。基因突变是一个可能，另外为环境改变（感染？）也是一个可能。总之，即便是实现了血供，这个血供也不完美，所以边长边漏，边垮塌（因为肿瘤长的快于血管）。

13)

不少医生都说，癌症病人如果发烧高达 38 度以上，往往就会形成病情的急速恶化，此时用萘普生也就是退一下烧？

是的，这时候用只能是退烧，不能阻止恶液质的其他作用（凝血异常或者多器官衰竭）

14)

既然萘普生对恶液质有点作用，那么病人也完全可以在没有发烧的时候服用此药，推迟恶液质的进展？

是的。我的建议是根据各人体质的不同（肠胃反应）使用不同的非甾醇类抗炎症药。阿司匹林，布洛芬，施乐葆等）。

15)

请教楼主，为什么原发癌细胞还能靠过继免疫维持一定时间，复发后就几乎不可能再激发过继免疫了？

原因是原发肿瘤启动了最初的过继免疫识别，导致了一个肿瘤与抗肿瘤免疫之间的弱平衡（指的是肿瘤总是占上风）。在原发肿瘤被切除以后，如果这个免疫存在，就不会有扩散灶和复发（一出来就被免疫消灭了）。反过来，如果扩散和复发出来了，说明这个免疫已经不存在了。到底为什么这个免疫不能再起来还不清楚（也许不是一个原因，也是因人而异），可能的原因包括衰竭和耐受。曾经有报道说扩散灶形成的原因是免疫逃逸，即扩散的癌细胞不再有原发灶被识别的抗原。这个解释有可能适用于还带着原发灶就出现了扩散灶的情况，不太像能解释没有了原发灶才出现扩散灶的情况。

16)

有个问题，胰腺癌患者确诊 2 个月无任何治疗的前提下原发灶缩小，是否预示后继免疫启动？

一个月后转移灶增大原发灶还是缩小预示什么？

患者若不是肝转移而是腹腔转移，4 个多月相安无事但一直有腹水能否说明达到一种弱平衡？

吃一些有抗癌效果的食物可以激发后继免疫吗？

按说我一般不会公开对一个病例发表治疗意见。但这个病例有特殊性，有推理意义，所以想多说几句，权当教学案例吧。

1) 确诊 2 个月无治疗原发灶缩小：我上面专门就胰腺癌发表过很细的分析，其中有有可能回答这个问题的钥匙。建议回去找。这里简单说几句：原发灶之所以被发现，很可能是症状引起。而症状很可能来自免疫对原发灶（很大）的攻击。所以原发灶缩小符合免疫攻击接近尾声的情况。

2) 在转移灶生长的情况下原发灶还是缩小：两个可能，一个是原发灶的继续缩小是个“吸收”过程，不代表免疫正在攻击（看代谢或者活检应该可以判断），而扩散灶仍有癌细胞，但免疫不够强大到完全控制转移灶（这种情况我往往能看到转移灶不诱发恶液质，有较完整的薄膜）。第二个可能是转移灶是强抗原逃逸株。由于把最强的那个抗原丢了，所以识别原发灶肿瘤的特异性免疫，不完全识别转移灶。

3) 这个腹腔转移的现象支持以上的第二种可能。因为胰腺癌基本上都是肝转移，就是有其他转移，也是在肝转移之后（免疫崩溃后）才出来的。肝转移容易建立的原因以前讲过，回去找吧。但没有肝转移而有腹腔转移暗示有一个原发灶特异的免疫还存在并且能消灭肝转移。但是不能消灭这个单独的腹腔转移（因为最强的抗原在这个转移灶上不存在）。但是 4 个月虽然有腹水但仍“相安无事”表明那个看住了肝转移的免疫还可以通过识别其他相对较弱的抗原而与转移灶形成弱平衡。

4) 什么是“抗癌效果”的食物呢？这个我不知道。从中医的角度来看，最正常的食物就是保证一个人最正常的健康，因而也是最“抗癌”的。

5) 如果要激发已经处于弱平衡的免疫只需要杀死一部分肿瘤（比如说化疗，放疗，射频等等手段）。关键是没人能知道使用哪个手段最好。可以选两个很不同的办法（比如说化疗和放疗，射频和化疗，等等）试试。再有就是如果我判断的正确，那么最好的办法还是在激活免疫后尽快手术拿掉转移灶。一般情况下外科医生不可能试图去切除胰腺癌的转移灶，但你这病例特殊。道理是如果这是一个突变造成的抗原逃逸选择，那么这只是一个孤立克隆，就是说是个别情况。这个转移灶所以不被消灭。除非它再扩散的细胞仍有能力产生供血，否则拿掉这个单一病灶就不会再看到其他跟它一样的病灶了。而没有抗原逃逸的其他转移灶还在受那个控制了原发灶的免疫控制，一年半载不应该出来。

17)

请问楼主，如何来判断肿瘤模型是强免疫原性还是弱免疫原性？在人身上又如何判断？

强免疫原性的肿瘤在建立的过程中会启动一个抗肿瘤的免疫应答。这个免疫应答的强度与肿瘤的抗原强度相关。如果抗原非常强，应答也会很强，甚至强到把长起来的肿瘤完全压下去（比如很多紫外线诱导的小鼠肿瘤）。如果抗原不是非常强，那么与之共存的那个免疫应答就会处于下风，但还是存在。这个应答不能过把不断长大的肿瘤压下去，但可以把原发灶之外的新生灶杀死。在动物模型中，我们可以通过在“原发灶”的远端接种同样肿瘤是否成功来判断宿主是否已经启动了一个共存的抗肿瘤免疫应答。但这个办法无法在人体来应用。很难想象把病人的肿瘤接种到皮下试试长不长来判断病人体内是否有与肿瘤共生的抗肿瘤免疫应答对吧。所以目前在病人体内我们没有现成的已经建立的办法来准确测试抗肿瘤共存免疫是否存在。我本人一般只能是通过间接的病史和病情发展以及扩散灶是否存在等现象综合推测病人抗肿瘤共存免疫是否存在，是否可以控制扩散灶的出现等。我希望有一天我们能够开发一个检测办法来准确判断病人体内的抗肿瘤特异应答的水水平。但目前，这还是个看不见出路的梦想。

18)

楼主，请问危险信号是在化疗同时进行的吗？是皮下注射还是口服一些药物？

危险信号在自然感染的时候是在抗原出现的同一地点出现，可以修饰抗原附近引流的淋巴结里面的T细胞。根据这个，最理想的当然是能够给到肿瘤附近的淋巴结。那样的话，很小的剂量就足够了。但是真正实施的时候不一定容易做到。比如说结肠癌，很难直接把因子送到原发灶附近的淋巴结。

所以真正实施的时候只能根据情况尽量局部化。实在不方便就只好全身给。但那样的话剂量就要高，副作用也会高。

危险信号一般是指抗原呈递细胞（树突细胞）上的陀样受体受到特殊外源物质刺激是释放的一些蛋白质因子。由于是蛋白质，这些因子不能口服，只能注射（包括静脉或者皮下，或者穿刺到肿瘤部位）。

19)

楼主多次提到胰腺癌的肝转移，是否可以说，出现肝转移就意味着胰腺癌晚期，没有肝转移，就是胰腺癌早期呢？还有手术的价值？

胰腺癌病人在急剧消瘦后 CT 检查没有肝转移，但是左侧锁骨下出现了淋巴结肿大，不痛不痒，这种情况属于远端转移吗？

大部分胰腺癌病人死于肝转移，这个是事实。怎么解释这个事实，我前面有过详细分析，可以参考。

CT 检查可以参考，但有没有远端转移还是代谢标记（PET-CT）敏感度更高，建议做一个。

胰腺癌很多即便是没有远端转移，手术机会也没有了，原因是肿瘤占位复杂，包裹胰腺部位血管，所以根本不可能切除干净。再说几乎很少有胰腺癌病人是死于原发灶的，所以手术基本上就是姑息。如果没有非要手术的情况最好不要手术（因为不解决肿瘤的浸润，更谈不上解决已经存在的扩散）。

胰腺癌的晚期还是以恶液质的程度来界定概念更准确。如果出现严重消瘦，厌食，萎靡再加上炎症血象，基本上就是晚期了。

20)

请问楼主，胰腺癌的危险信号具体是那种蛋白质？或者是那种具体的药品？

具体的蛋白质有兴趣的朋友可以查查陀样受体有关的资料就知道了。但目前还没有上市的危险信号类的药品。

21)

初次化疗既然造成炎症大幅上升，那么如何降低这个炎症呢？

有两个思路：一个是在做化疗的同时控制炎症。这个其实很多化疗的同时也在做。比如说很多病人的化疗组合中会含有地塞米松或者其他激素（或者非甾醇类抗炎症药）。所以这个办法对一般情况

好的病人可以，但已经或即将进入系统炎症（恶液质）的病人就不管用了。第二个办法是先控制炎症再做化疗。这个目前临床上不懂，没有实践。需要用到一些还处于研究水平的手段。比如说低剂量的化疗用来控制炎症，而不是杀死肿瘤。对胰腺癌吉西他滨化疗来说，还有一种用药的办法可以即控制炎症，又杀肿瘤。但临床上不知道这个办法。总之，在系统炎症的影响下做任何针对肿瘤减负的治疗都需要首先考虑如何防止治疗本身造成的炎症推高（和损伤）。这个是创新，剩下的是手段。

22)

楼主对皮肤纤维瘤了解吗？该怎么治疗？

不太了解。我只是希望大家看完我的思路能在自己亲人治病过程中加以应用，帮助作出正确的决定。说到底，就是再看癌症的时候心里总是想着两个问题：

- 1) 这个病人有没有与肿瘤共存的抗肿瘤免疫应答？
- 2) 这个治疗会如何影响扩散灶的出现？

23)

楼主好，从头看下来你的贴子，觉得很有道理，能与我的想法产生共鸣-尽管我对医学知之甚少。但是有一点我没有看明白，就是这个危险信号是指什么？是你在文中所说的 Coley 毒素？还是一类药品或制剂？我们在给家人治疗癌症的时候或者在住院治疗的时候，是不是也能与住院医师协商应用这种方法呢？或者是医院里就有这些东西呢？请原谅在下的愚钝，盼赐复

危险信号是一类由抗原呈递细胞受外源细菌或者病毒类入侵物质刺激产生的白介素因子。Coley 毒素就是能刺激抗原呈递细胞产生危险信号的外源物质（主要成分为内毒素）。

医院目前没有可以公开使用的危险信号类因子。

24)

我外婆直肠癌+肝转移+肺部有炎症（几十年难消），近一个月前住院。楼主你看手术能成么？谢谢！

直肠癌有了肝转移表明抗肿瘤免疫已经不能控制转移灶的出现。所以预后一般不好。一般医生不会愿意直接手术，因为没有多少生存的意义。但我总是建议尽量切除原发灶，以避免晚期复发后的一系列梗阻麻烦。不过不是现在做手术，而是在尝试了化疗之后再手术。化疗越有效，手术后生存的时间就会越长，甚至有可能超过 3 年。

24)

單純化療對免疫反應的作用其實很小，它有相關機制來抑制抗體產生，所以，殺死的腫瘤細胞會被清除而基本不會有強的免疫激活作用。同時，不是腫瘤細胞可以自己產生耐藥的作用，而是化療中殺死了藥物敏感的腫瘤細胞，而不敏感的細胞就會生存下來，並用自己的力量進行增值，長出新的腫瘤。

这个解释其实不对。我们的研究已经证明化疗如果真的有效（时间上讲），一定是激活了抗肿瘤免疫。而所谓耐药不是由于选择了耐药的肿瘤细胞，而是由于免疫在第一次激活后没有得到适当的外源危险信号变成衰竭或者耐受了。第二次就不会再启动。既然疗效来自免疫应答，不能启动这个应答表面上看就是用药不灵了，所以说耐药了。其实直接杀伤的水平在第一次和重复用药之间不会有那么大的差别。

25)

请问楼主，1、化疗中如果激活了抗肿瘤免疫，是不是意味着白细胞会上升。我妈去化疗的时候，虽然血液中肿瘤指标下降跟增强 CT 显示肿瘤缩小，当然白细胞也在下降，除了有轻微感冒外白细胞有所上升，这种情况是不是意味着化疗没有能激活抗肿瘤免疫。

2、鳞癌与腺癌，楼主是否都适用你的上述理论，是否存在你说的免疫识别的差异（某一种癌如果被免疫识别，某一种癌不容易被免疫识别），到底这两者是否有所区别？

抗肿瘤免疫激活与否从白细胞总数看不出来。一个单独的免疫应答只占体内白细胞总数的不到千分之一，所以很难从数量变化上看起来。

化疗激活了抗肿瘤免疫之后即便是持续化疗下去造成白细胞总数的明显下降也不一定就会完全抑制抗肿瘤的特异免疫应答（这个是实验证实了的）。

至于鳞癌与腺癌是否存在免疫识别差别我不敢说。我觉得还是因人而异。

26)

楼主，我的父亲无法承受化疗，前几天出现持续 5 天低烧，一般 37`5 — 38 度左右，最高 38`9 度，退烧后这几天全身乏力，手脚冰冷，跪问楼主我们现在该怎样将我父亲的身体免疫力提高，求求大家了，呜呜…

化疗后的难受作用有两类，往往混在一起了。一类是真正的所谓“副作用”，就是说会出现在正常人身上的来自化疗药的直接毒性作用。最简单的就是白细胞抑制（血象低）。其他的比如说掉头发。术后没有肿瘤负担的情况下化疗基本上就是这一类副作用。但另一类貌似“副作用”的难受不是来

自化疗药的直接毒性，而是来自其对肿瘤的杀伤。杀死的肿瘤会促成先天免疫的应急反应（炎症），而如果这个应急反应得不到过继免疫的调控则会演变成系统炎症（恶液质就是其表现之一）。表现在临床上，应该可以看到化疗不但不抑制白细胞，反而会推高白细胞的数量造成典型的炎症血象。在持续化疗的情况下，这个高涨的炎症在接下来的化疗中一般会被打压（对白细胞的直接杀伤）。但是如果大家注意看一下初次化疗的血象，会看到这个暂时的炎症上升。这个就像是感冒，会让病人感到浑身无力，萎靡，恶心，呕吐，发低烧。在有过继免疫参与和激活的情况下，这个炎症很快得到下调，一般不会对病人造成严重的伤害。另一个不会造成炎症血象的原因是化疗不对路子，对肿瘤没有明显大规模杀伤。但是在没有了抗肿瘤过继免疫支持的情况下，化疗越能杀死肿瘤，对病人造成的伤害就越大（所以才有了癌症很多是治死的一说）。

27)

没有放化疗，只是每周打爱比妥，本周开始发低烧，显示有细菌感染

爱比妥是靶向化疗药的一种，本质上杀肿瘤的，而且还不抑制白细胞（炎症）。所以病人的低烧和炎症更多的可能性来自大量死亡的癌细胞造成的系统炎症。这个我再讲放化疗的时候专门讲过靶向药在晚期大肿瘤负担下的危险性。

至于“感染”，我的看法要么是“被认定”，要么是继发。

不过血象显示粒细胞比例不高，应该不是坏事。过几天看退烧以后的血象怎么走就知道了。可以用一些常见的感冒退烧药（泰诺或者布洛芬）减少发烧的难受。

28)

癌细胞没有转移之前，手术割掉肿瘤，为什么会复发呢？任何发芽都需要种子，切除了肿瘤，没有种子还怎么发芽？

扩散早在肿瘤发生供血以后就可能（几乎是一定）发生。扩散到外围的癌细胞不一定就有能力“成活”。有了能力成活也不一定有能力形成稳定供血。所以看不见扩散灶不代表没有扩散的肿瘤细胞，只不过没有形成病灶罢了。手术只能保证将来不再扩散，但已经扩散出去的癌细胞手术本身是没有办法的，只能靠残存的抗肿瘤免疫与将来发生供血的病灶之间孰先孰后的运气。

29)

楼主提到的免疫，具体是由什么细胞或者组织来承担的呢？化疗杀死癌细胞，有可能激活免疫，但是化疗也杀死了大量的正常细胞，抑制骨髓，这是否也抑制了免疫？

化疗最初是激活免疫的，但大剂量做下去就“前功尽弃”了。我们的观察表明 2—3 个疗程之内免疫还是可以“生存”的，特别是钻到肿瘤局部的如果 T 淋巴细胞有一定的抗打击能力。但持续的化疗特别是放疗对局部淋巴细胞的杀伤是早晚的事。所以我们不建议拼命和连续化疗。

30)

@张三 100 1143 楼 2013-11-20 09:29:04

你说的连续化疗，是按照一次静脉滴注，还是一个疗程来算的？

是指连续 6 个月一个接一个疗程不停地化疗

31)

按照楼主的理论，是不是可以理解：在已经发生转移的情况下，如果原发灶不危及生命，比如乳腺癌，最好还是把原发灶保留下来治疗更好？

更准确地说，是在急着拿掉原发灶之前想想后面怎么办？

原发灶最大的用处在于它滋养着那个能够控制转移灶的免疫。但原发灶又会造成很多直接的危害，比如说梗阻。所以不是保留原发灶，而是在拿掉它之前尽量利用它。

32)

楼主还想问您，对于我父亲的病，放疗科的大夫跟我联络的时候热情非常，对于一个病患的家属，习惯了大夫的冷言冷语，这样一热情，还真不知道该怎么办了

1) 当然不能根据医生的热情程度来决定是否治疗。那样的话我敢保证做最昂贵治疗的医生热情最高（比如说细胞治疗）。

2) 你要做的是搞清楚放疗的目的是什么？是杀死局部残留肿瘤？为什么要杀？杀死这个局部肿瘤对将来的复发和转移是什么影响？然后你要搞清局部到底残留肿瘤没有？如果没有，你杀谁呢？如果有，证据在哪里？位置在哪里？肿瘤负担多大？能不能杀干净？

3) 同样的问题要问之前的化疗。然后拿答案来套放疗，看看是不是相互矛盾？

24)

@候鸟 2014 1190 楼 2013-12-18 08:39:30

楼主好，有原发灶人体能产生过继免疫，人自身的过继免疫又不能消灭过于强大的原发灶，这时切除原发灶，那不是正好可以集中力量消灭剩余的癌细胞吗？好像楼主不这么认为，没明白。

这位朋友搞错了两点。1) 抗肿瘤免疫不会因为原发灶存在就导致了“力量不足”无法杀死转移灶。恰恰相反，原发灶维持着抗肿瘤免疫，而抗肿瘤免疫可以抑制转移灶。如果没有用了原发灶就没有了抗原供应，抗肿瘤免疫就会逐渐衰竭。2) 原发灶切除后免疫也无法“集中力量”对付剩余的癌细胞。这是因为免疫细胞看不见剩余的癌细胞，除非形成有血管的转移灶。既然看不见就不存在什么集中力量的问题。多大力量都看不见。那么等到免疫由于看不见抗原而衰竭后再出现新形成的转移灶的话也就没有任何力量了

25)

我很高兴看到你的回帖。如果能够通过这个帖子给病人和家属一些启发当然很好。但是我想强调以下几点，让其他看贴但是有些着急并未真正看懂，但有病急乱投医的家属特别要注意。

1) 癌症是个体化疾病，每个人都不同，最好不要照别人的方案抄袭。

2) 需要先搞清化疗的目的，然后在设计方案。如果是为了防止复发和转移，还要看是哪一种癌症，历史上是否急性，什么时候容易高发转移等等。然后再来设计化疗的间歇。

3) 抗肿瘤免疫是最好的手段，永远应该放在首位考虑。能够借用一定要用。能够长用就尽量长用。具体到每个病人，要看当时则个共存免疫处于什么水平，什么阶段。因为还不能准确测量，所以判断上只能综合和辩证考虑。用间歇化疗来控制转移灶是在失去了对免疫的充分依赖前提下不得以的做法，不要完全迷信。

4) 我个人不敢凭肿瘤标记物的变化来决定是否下一次的化疗。原因是已经太晚了。就像是凭CT复查，查出来的时候没见几个可以治好的。所以我说明靠检测指标理决定化疗间歇时间不是我的发明，更不是我的建议。但这不代表在你母亲的这个案例行不通。

26)

想请教下，肿瘤的免疫原性的强弱和肿瘤的分化程度相关吗？谢谢

我的观察是好像有关：低分化肿瘤更加近胚胎状态，因而胚胎抗原肯定多。临床上对化疗应答总体好于高分化肿瘤，表明免疫介入更多。但是低分化肿瘤恶性高也是事实。怎么解释呢？我的解释来自所谓的额“过山车”现象：应答好但是一旦过了应答阶段病情加速更快。总体生存期没有优势。道理我说过，越强的应答有可能免疫介入越深，回答自身还是外源的问题就越清楚，免疫耐受的机会就越高。

27)

以前还听到过一种说法，说原发肿瘤会分泌一种物质，抑制转移肿瘤的生长，所以切除原发的肿瘤，会造成转移的微肿瘤疯长。不知先生如何看待这种观点？

是Falkman教授发现的血管抑制因子（angiostatin, endostatin, 即国内的恩度）。只是出了最初他们试验的动物模型，在其他动物/肿瘤模型以及人体都没有这类因子起作用的证据。比如说用血管抑制因子理论来看原发灶切除对转移灶的影响，应该是原发灶没有了很快会出现转移灶（因为分泌的抑制因子马上也没了）。但实际上不是这样，而是大多数情况下的1-3年间隔。用残留免疫我可以解释这个逐渐的衰竭。但是用血管抑制因子就解释不通了。

当年我怀疑恩度抗肿瘤的作用当中夹杂了免疫的作用，可惜最关键的排除试验在他们的论文中只是提了一句：类似的抗肿瘤结果在裸鼠（没有T细胞过继免疫）也可以看到。我一直不信他们这句话。不是说血管抑制因子不抗肿瘤，而是说与其他杀死肿瘤的方式类似，最终需要的是死掉的肿瘤释放出可识别抗原，激活抗肿瘤免疫。

后来临床上的那些血管抑制因子药物（包括阿瓦斯汀和靶向小分子药物）与其他化疗药的最大区别就是毒副作用，不是应答范围和深度广度。这符合我多化疗的免疫学解释：1）任何药物不可能“通吃”，原因是每个肿瘤的抗原不同，所以同一个死法不能保证所有的抗原都能释放；2）应答一旦失效（耐药），肿瘤发展更迅速（免疫耐受的结果）。

28)

我想问楼主的是，有没有心脏癌？我似乎没有听说过周围人有得心脏癌的。如果没有心脏癌，主流医学对这个问题是怎么解释的呢？

有心脏肿瘤，大多数是继发，极少数原发。

解释就是没有细胞复制就没有错误机会就没有癌变。身体里没有肿瘤的地方不止心脏一处，很多肌肉都不会生成肿瘤。想头发指甲这一类分化终点的细胞更是不会再形成肿瘤。

29)

楼主怎么看 SAg (superantigen) 和巴西蜂胶

均属于危险信号的诱导物质。我这里阐述的主要是危险信号本身的作用，而不是如何诱导出危险信号。所以这些物质连同一些细菌制剂，真菌制剂等都可能体内诱导出危险信号。我早另一个专门讨论病例的帖子有更多的探讨，你可以看看。

30)

有人说，胶质瘤对放疗不敏感！。

但一些未做手术的，放化疗后，原瘤体是个显示的坏死区，而复发却是在坏死区四周，这么能说胶质瘤细胞对放疗不敏感呢？不敏感怎么会有坏死区？

问题太多了，不意思！

脑瘤大多数不在我所阐述的肿瘤与免疫的关系之内。原因是脑瘤大多数不扩散转移，只是局部发作。再有脑血屏障好像也影响免疫细胞的参与。

所以我对脑瘤中的原发肿瘤，包括胶质瘤，不是多么了解。我只能说说我对上面这个病例不成熟的解释。

我认为形成外围肿瘤生存圈的原因有两个：一个是由于胶质瘤的代谢导致了对放疗直接杀伤不敏感。所谓不敏感就是说需要高剂量才能完全杀死。在一个是来自于这一特点的衍生顾虑：除非是照射肿瘤，否则不敢用超大剂量（造成对正常脑组织的杀伤）。这样在执行放疗的时候就不得不尽量把高剂量照射范围限制在肿瘤中心区，而对边缘区则只能减小剂量。这样的结果就是中间的都杀死了，边上的不一定。反映在影像上就是我们在上面看到的情况。

31)

有几个问题请教楼主：

- 1、化疗靠杀死癌细胞激发特异性免疫，为什么癌细胞死了之后才能成为抗原，而活着的时候不行？
- 2、既然都是靠杀死的癌细胞来激发免疫，那只要能毒死癌细胞的就可以，为什么存在只针对某些癌症有效的化疗药？
- 3、按照楼主的理论，术后长期服用化疗药物应该对预防癌症复发有好处，但是服用的剂量和周期应该怎么控制，楼主有没有一些 insight？

回答问题：

1) 肿瘤细胞只有死了才能释放抗原是因为抗原一般是细胞内任何一个蛋白质其中的一小段。在蛋白质完整的情况下，这个其中的一小段不能做抗原被识别，只有当蛋白质被降解的时候才最有可能把其中的一小段作为抗原嵌入每个人特异的 HLA 分子中送到相比表面去接受 T 细胞识别。

2) 当然是只要是能杀死肿瘤细胞的手段都有可能释放抗原。比如说烧死（射频），毒死（化疗），冻死（冷冻），固定（酒精），射线（放疗），饿死（血管封闭）等等手段都证明在一部分病人身上有效。所谓有效，除了免疫接入外，直接的杀伤都不会长久，甚至往往极大地刺激肿瘤细胞反弹疯狂增长。至于为什么存在只针对某些肿瘤的阿化疗药一说是不对的。没有证据表明肺癌常用的化疗药就不会在结肠癌有效。只不过是有效率低一些罢了。对于某个病人的癌细胞来说，也许最不着边的某个杀死肿瘤的方式就是最有可能释放抗原的机会。只是我们几乎无法预测罢了。总结来说：没有只能针对某一个癌症的化疗药。

3) 我说过术后化疗的道理，但同时也明确指出目前的用法不可能长期使用。没有人能扛过 8 个疗程不间断的化疗。间歇化疗的想法建立在消灭刚刚形成血供的扩散灶这一假设上。但实际应用起来需要大量的临床摸索才能找到规律（或者无规律）。我的想法是最好能把化疗在 2 年内合理分配，前紧后松。但具体实行起来能不能做到要看具体是什么药，有没有积累剂量限制等逐项因素，不能一概而论。

32)

楼主，按照你的说法，脑转移的病人就不能接受放疗了，因为脑转移已经是晚期，并且一般都有脑水肿等，但是如果脑转移后不治疗，生存时间太短，而脑部的放疗可以延长患者生命，又是怎么解释了？

脑转移的病人一般情况下是免疫监控丧失的标志，所以整体上其他减负治疗不会有长期效果。这个临床上已经是普遍观察，不再赘述。

但是脑转移本身往往需要姑息放疗来控制，否则压迫神经，造成很多症状。在治疗的时候的确会造成炎症，这个在临床上是靠调节渗透压给与减压处理。由于脑学屏障的存在，脑部的死亡细胞一般不容易进入循环系统，所以脑部放疗与其他部位放疗相比，诱发急性系统炎症（恶液质）的情况要少很多。但即便如此，还是有一些病人会在脑部放疗后病情“恶化”。就是因为在那些情况下死亡的细胞还是通过肿瘤内部血管进入了脑外循环。

脑部放疗之所以能够延长病人生存是因为把一个急性的致死原因排除或者推迟了。剩下的就是其他部位转移灶诱发的恶液质最终导致病人死亡。

33)

我不是学医的，但是我觉得恶液质不一定只有炎症才能够引起。我们注意到这样一个事实：在地震中有很多被压在废墟里面等待救援的人，这些人并没有外伤，也没有内伤，只是某个部位被压的太久了，比如压了 3 天以上，也许是压住胳膊了，也许是压住腿了。这些人在被救出之前一直是好好的，但是一旦被救出，很快就死去了，这应该是被长期压制的部位在除去外力以后释放出了某种毒素，也许这就是楼主说的恶液质，是这种毒素使得病人快.....

恶液质和系统炎症是一个东西，只是在不知道的人眼里是两个东西。

你举的例子确实就是系统炎症的结果。压住的部位肯定有缺血死亡的细胞，一旦恢复供血就会释放到循环系统诱发系统炎症。这本质上与器官的缺血再灌注是一样的。

34)

您好，从昨天开始看你的帖子，真的感觉使自己对癌症有了新的认识。再次谢谢楼主的讲解。

以下主要是我的几个问题，望楼主帮忙解答一下：

1，后天过继免疫如果在第一次化疗后没有实施危险信号或者抗原预存（为后期保持后天过继免疫的攻击性）等措施或者说手段。那么病人经过前期化疗（比如化疗 4 个月），又经过放疗，或者吃靶向药等一些治疗（这些措施 14 个月）。此时的后天过继免疫就已经耐受了？

2，如果在上面的基础上首先最重要的要下调系统炎症对把？其次就是问题了，如果想重新激起后天过继免疫，有哪些措施？（后天免疫未耐受）

1、如果是经过了这几个治疗阶段，根据以往的病例，免疫基本上耐受或者被抑制了（过度放疗对局部免疫的杀伤有可能远高于全身化疗）。

2、如果是耐受，那应该没有已知的办法来打破。如果是衰竭，在抗原刺激下有可能恢复。但前提是不再有放化疗的抑制存在。也没有系统炎症的抑制存在。要满足这两个条件似乎很难。因为状态还好的话临床上会拼命治疗。状态不好了。恶液质也上来了。

35)

LZ, 肺癌病人在后期出现剧烈咳嗽，喘不出气也是系统炎症引起的吗？

看看血常规有没有炎症就知道了。临床认为炎症来自肺部感染，我认为主因不是感染，甚至大多数时候真的没有感染。少数时候有感染，但那是次生的，是系统炎症在先，感染在后。所以培养出少数菌群并不能证明感染是主因。一个判断的办法是抗生素：一上抗生素马上缓解的情况是感染，上了抗生素仍然炎症不消的情况是系统炎症。

36)

想请教几个先天免疫的问题。看到过继免疫应答如此难以启动或激发，却又如此容易衰竭或耐受，如果非特异性免疫能可靠的工作该多好。

1. Yamamoto 在 2007 年报道了巨噬细胞活化因子（GcMAF）抗肿瘤的方法，100%治愈率。直到现在，主流学界和媒体都对此沉默。虽有质疑，但是还没见主流学界站出来说这是伪科学。现在日本有出售第二代 GcMAF。想听听免疫专家您的看法。

2. 占白细胞大多数的嗜中性粒细胞能否识别和有足够的力量杀伤肿瘤？据报道 FDA 批准崔征博士的超级免疫粒细胞抗癌治疗进入二期临床。这是否意味着嗜中性粒细胞有希望成为对抗肿瘤的一大力量？

3. 同样，被广泛视作肿瘤杀手的 NK 细胞能否识别所有的肿瘤且有足够的力量杀伤肿瘤？

4. 非特异性免疫应答是否仅能对付低肿瘤负荷或无实体瘤的病情？

回答你的问题：

1、Yamamoto 的研究我只看到早期有一篇动物试验是 99 年的。从实验模型来看，GcMAF 的作用很有限，需要在肿瘤接种后马上使用，这与巨噬细胞杀伤的特点相符，也与其他类似研究相符。另

外，他用的是腹水模型，肿瘤直接与巨噬细胞在一起很合生长。这与临床上的实体瘤有一定差别。我没有看到之后的关于医治动物实体瘤的报到，但从熟悉动物试验的角度，我猜测他们是做了，但是没有好的疗效，所以没有发表。他们的临床试验是从早期动物试验开始的，到 07, 08 年报道出来。仔细看，所有的病人都是在术后没有或者几乎没有肿瘤负担的情况下治疗的，但是都是获得了长期生存（7 年）。我个人感觉应该是有效，但由于结果太整齐，我反而不敢相信了。倒是后来看到最近日本 300 多病例的总结，包括了大多数混合治疗，而结果是混合的，就是说有好有坏。这个更符合预想。主流不接受的原因是道理说不通，与动物试验结果不符合，所以有很多怀疑。我的经验是单靠这种增加巨噬细胞非特异杀伤的手段不会比特异性免疫应答好。

2、粒细胞跟巨噬细胞比起来有差了一大块。粒细胞是抗细菌的，不太抗肿瘤。崔征的研究是建立在一个突变的粒细胞基因上，这个基因至今是不是分离出来了不知道？但是临床上是没有这个突变的粒细胞存在，激活的手段也有限。一期临床就是安全性，不评估效果。但是如果有效，也会吵得满城风雨了。

3、NK 是老话题了。从美国早期的 Rosenberg 实验室的 LAK，到后来的 CIK，美国人试了很多，还是放弃了。只是中国和日本还在做（且有滥用之嫌）。从动物实验角度来说，抗肿瘤特异 T 细胞的治疗效果（比如说 Rosenberg 教授的 TIL）远好于非特异的 LAK，NK 或者 NKT。

4、非特异性应答与特异性应答的差别不仅仅是杀伤力，更重要的（也是我帖子里的重点之一）是免疫调控。如果是依靠非特异杀伤，说明特异应答没有了。而没有了特异应答前提下的任何杀伤都会推高系统炎症，给病人造成更大伤害以及缩短生存。

37)

扩散的肿瘤细胞是怎么到达远离血管的地方的吧？难道这些肿瘤细胞不是通过血管扩散的吗？怎么会不在血管附近？

转移的癌细胞只有出了血管才会生存。出了血管的细胞是在血管附近，否则扩散营养达不到不行。但“附近”这个概念就模糊了，差一点距离浓度梯度就很大。

38)

学习天涯论坛“探锁的心”关于抗癌中免疫问题的心得

1、探锁的理论架构着眼于癌症治疗过程中的免疫问题，其中的重点在放化疗中的免疫所起的作用。我认为他所观察和证实的“免疫现象”并不适合靶向药治疗的实际情况，靶向治疗如果有效，不存在化疗那种“肿瘤细胞大量死亡并流进循环从而引起剧烈的先天免疫炎症反应和接着的过继免疫反应”，因为靶向药物不像化疗药物那样毒杀肿瘤细胞，靶向药物只切断肿瘤细胞信号的传递从而终止肿瘤细胞的因信号激活各种基因分子从而增殖发展，信号传递被切断后，增殖停止，随着时间，原有的肿瘤细胞缓慢地逐渐地死亡，肿瘤细胞的尸体在一个时间段里数量很有限，不足以刺激剧烈的免疫反应；从服用靶向药的副作用与接受放化疗的副作用截然不同的现象看，也证明靶向治疗不引起免疫反应，也就不引起炎症，即使引起免疫反应，也十分轻微，不足以成为炎症，我靶向药治疗 6 年多每月一次的血象检查也证明不存在免疫反应和炎症。因此，探锁的免疫理论与靶向药

治疗无关。因此，靶向药耐药的原因与探锁理论下的化疗耐药的原因完全不同，靶向药耐药的原因在于基因；探锁的放化疗耐药原因在于免疫。

2、探锁关于恶病质的本质认识大部分是正确的，但可能不完全。他认为放化疗治疗之后因为免疫的亢奋而产生系统炎症，系统炎症就是恶病质，是大多数致死的原因；然而癌症病人进入恶病质期不一定都是因为炎症，也有血象很正常的。而且，即使因为存在炎症而恶病质，也不一定全是免疫引起，尤其是接受靶向药治疗的病人，他们进入恶病质期只是因为靶向药治疗失败，或耐药无效，或主动或被动停药空窗，或受其他疾病干扰，无法用靶向药控制肿瘤的发展，因肿瘤发展引起的不适而体质逐渐衰弱；至于中药治疗肿瘤的，更不会引起免疫反应而进入恶病质，倒是中药或将体质摧毁，或助长肿瘤发展，到后来便迅速衰弱。

如果是在没有很大肿瘤负担情况下，传统的化疗药与靶向药都不会推高炎症。在肿瘤负担很大的情况下，传统化疗与靶向药都会因为杀死大量肿瘤细胞推高应激炎症。

这位朋友本人的靶向药治疗经历是在没有多大肿瘤负担的情况下完成的，与我说的情况不符。他的血常规自然不会显示应激炎症。就是同样的情况下使用传统化疗也会是这个结果。就是说，我们不是在谈同一件事。

另外，在没有肿瘤负担的情况下，不论是靶向药，还是传统的化疗药都不可能激活免疫，原因是没有抗原释放出来。

最后关于肝移植的排斥率，我的数据来自用猪做的实验（没有猴子实验可以参考）。因为不敢用人来做试验，所以只能是推测。我说的试验条件是从一开始就不用免疫抑制剂，而不是先用一段时间然后减量或停止。那样的话确实太容易造成排斥反应的强力反弹，还不如从一开始就不用。

总之对靶向药，我的看法是作为药物本身毒副作用小于传统化疗，有可能长期使用而不会造成骨髓抑制（化疗不能长期进行的最大原因）。但是单靠靶向药的杀伤不会对建立的实体瘤有效。就是加上了免疫的参与，也是存在如何持续激活的免疫这个问题。所以靶向药总体对生存期的贡献没有明显好于传统的化疗（因为不能保持激活的免疫，不能防止免疫耐受）。

就我个人来说，靶向药是诸多治疗手段当中的一个，甚至往往都不是首选（因为昂贵）。如果能够激活并维持住抗肿瘤免疫，有没有靶向药都不重要了。同时我也看到了在我们这位朋友身上，有可能靶向药是唯一的选择，因为传统的化疗药不可能长期使用。不过，我们这样想一想：如果我们在最初就把治疗做到最佳，提升免疫的话，后面这些年也许根本不需要任何药了。

如果没有完全回答朋友的疑问，请接着提出来，我再回复就是了。

39)

化疗后的肺炎发烧是否可以理解成被杀死的肿瘤细胞激活了免疫力，就像我们都知道的发烧就是白细胞升高杀病毒造成的，可以这么简单理解吗

发烧一般是激活应激炎症的结果，不一定表明有特异免疫启动。癌症病人晚期肿瘤负担大的情况下不能做化疗的道理就是这个应急炎症，会要命的。

40)

这次想请教 2011 年诺贝尔生物医学奖得主, Rockefeller University 的 Steinman 教授的免疫治疗过程。Steinman 在 1973 年发现了 DC。他在 2007 年确诊胰腺癌后, 坚信并坚持用 3 种 DC 疗法。制药公司还专门为 Steinman 制作了 DC 疫苗。Steinman 有着世界上最好的治疗条件, 但最终还是未能战胜癌症。

很想听您的看法。 是否 3 年前免疫治疗有很大局限性? 能坚持 4 年之久, 说明治疗还是有效的, 启动了过继免疫, 但未能维持? 即便是个体化的疫苗也不能保证什么? Steinman 的治疗, 给了免疫学界什么启示?

Steinman 教授的治疗过程没有办法了解详情, 我只能是根据公开报道来推测。从他尝试了几种 DC 疫苗的事实, 我知道他的原发灶一定做了切除。这个可能很重要, 因为一般情况下, 普通人是没有医生给你做这个手术的。之所以 Steinman 教授能有机会一个是因为他的学生就是在进行免疫临床试验的外科医生, 另一个是手术的目的从一开始就是“获取抗原”, 而不是根治。之所以替 Steinman 做是因为有下一步的 DC 疫苗等着, 而我们普通人没有这下一步, 所以也就没有了手术机会。如果我们假定手术了, 那么根据过去临床的经验, 有少数一部分手术的病人可以获得接近早期病理的生存。这也许就是为什么学术界尽管对 Steinman 教授的研究和治疗一片赞扬, 但是不能下结论说就是他的 DC 疫苗导致了生存期延长。我个人对这个现象的解释是在一部分有共存免疫的病人体内, 特别是一些假 IV 期的病人(我怀疑 Steinman 教授就是这样的), 拿掉原发灶有助于剩下的免疫在对付转移灶上相对占上风。但是事实证明这个颠覆性改变也不能达到治愈的效果, 特别是肝转移(我看不到 Steinman 教授是否有肝转移的报到, 但从描述他预计生存期不长这一事实我估计一定有)。

再来看 Steinman 教授的治疗。总的来说, 有报道说他对健择的应答出奇的好。那么我的推测是他体内有预存免疫应该是大概率事件。现在不知道的是术前做了化疗没有。从对他生病初期的描述推测应该是确诊就是 IV 期(我认为是假 IV 期)。按照常规, 应该尽快上化疗。如果是术前, 那么就更有可能会提升抗肿瘤免疫。术后几年能够维持化疗应答的原因是什么? 我的解释就在那个假 IV 期上。术后肝转移缓慢发展的时候, 化疗会导致一些抗原释放的肝外, 维持那个抗肿瘤免疫。但是这个免疫从来就不能强大到完全杀死肝内的转移灶, 而是处于一个水涨船高的状态, 并时不时得到化疗的提升。直到最后肝内的转移灶发展到全肝, 造成肝功能的衰竭导致死亡。

如果病情的走势如我所推测, 那么怎么来看那些 DC 疫苗呢? 首先, 既然没有报道说他对疫苗有明显的应答, 我假设他们观测了, 但没有看到。这个不奇怪。就像我在帖子里说的, 疫苗的作用就是增加预存/共存免疫, 但这本身直接效果有限。但是如果有了, 在这个基础上在用化疗释放抗原来提升就会加强。我们的做法是通过配合危险信号使用来教育免疫留长期作战并下记忆。Steinman 教授做过抗 CTLA-4 的抗体治疗, 但是没有与 DC 疫苗联合。这个说明了疫苗在很早期就用完了(原发灶抗原量有限, 在体外或者动物身上扩增很难)。如果是上面说的假 IV 期, 那么对生存贡献最大的因素就不会是疫苗, 而是手术和术前的化疗。当然术后的各种化疗在后来的抗原释放提升肝外免疫上一定是有贡献的, 但前提一定是有足够的抗原, 而这个来源就是肝转移灶。只有假 IV 期的肝转移灶才会不诱发恶液质并持续提供大量的抗原。

如果我推测的情况是真的, 这个病例我怎么治呢? 最大的不同在三点: 1) 术前术后化疗时一定要配合危险信号; 2) 一旦确立有较强的肝外免疫就考虑肝移植; 3) 疫苗要留到没有了肿瘤负担时再用(比如说肝移植之后或者靠化疗加危险信号达到完全应答之后)

41) 看到楼主说的血象问题，就是白细胞高，中性粒细胞大于 90%，淋巴细胞小于 10%，就是典型晚期血象，不能再做针对肿瘤的治疗。想问一下，如果白细胞正常，就在 4-6 之间，但是中性粒细胞 80%左右，淋巴细胞小于 10%，这个血象说明什么？

也还有可能是系统炎症，不过是有骨髓抑制下的系统炎症。

42)

1. 您提到肝免疫豁免特点是无免疫识别但有免疫攻击。APC，如 DC，在肝外干的好好的，为什么一进肝就无法识别？

2. 脑免疫豁免来自血脑屏障，免疫效应细胞无法通过。这是否意味着过继免疫无法对付脑瘤或脑转移灶？

3. 针对 PD1 和 CTLA-4 的封闭抗体治疗总应答率好像不超过 30%和 20%。无法保证过继免疫应答是否为主要原因？

回答你的问题：

1、肝内不能启动免疫应答的原因我说过了，是太多的肠道外源物质，进化上不允许。免疫的启动过程是一个微循环：抗原被 DC 吞噬，DC 到引流淋巴结等 T 细胞经过的时候识别抗原，激活的 T 细胞马上跑到 DC 吞噬抗原的地方去攻击并分泌因子吸引更多的 DC 来吞噬抗原并运送到引流淋巴结进行识别和放大应答的效果。由于肝脏内没有淋巴结，所以没有 DC 引流，没有 T 细胞经过来识别。但是肝脏的炎症会让经过的 T 细胞看到表达在表面 HLA 上的抗原，因而攻击这个细胞，但是由于抗原不是呈递在专业的 DC 细胞上，所以对 T 细胞的刺激作用有限。

2、脑血屏障不是绝对的，但肯定影响免疫对脑转移的攻击。只是一些情况下，肿瘤内的血管网没有脑血屏障，所以免疫细胞可以进入这些肿瘤内部。从胶质瘤会有一部分经过其他中医调节手段“自愈”的现象，我相信免疫在脑部肿瘤的控制上有一定的意义。

3、PD1 和 CTLA-4 封闭这些手段属于“干预”，而不是引导。作用有限可能是干预是人在与自然对抗，而引导则是人尝试按照自然地规律来调节，可能更胜一筹。比如说，封闭了 PD1 和 CTLA-4 有可能延缓 T 细胞的衰竭，但是能延缓多久呢？要看能封闭多久对吧？但是如果用危险信号“教育”激活的 T 细胞，这个效果就是长效的。另外我总是怀疑这种分子干预的结果是按下葫芦起了瓢，在延缓了 T 细胞衰竭的同时阻碍了 T 细胞形成记忆。而免疫记忆在抗肿瘤当中的作用恐怕一点不比靶效应细胞低。

43)

“化疗对肿瘤的直接杀伤导致了肿瘤抗原的集中释放，从而刺激了抗肿瘤免疫升高”。但关于这一点我觉得不好理解。既然肿瘤抗原被杀死，抗肿瘤免疫应该降低才对，为什么会升高呢？

还有一个问题：抗肿瘤免疫如果不工作了，再用化疗要就效果就不好了，也就是临床出现的耐药。但为什么事实上才临床上采用另外一种化疗药，有时也会有效呢？是肿瘤本身激发了体内的抗肿瘤免疫，还是化疗药也能刺激产生抗肿瘤免疫呢？

我记得关于乙肝的治疗有这个一个规律：急性乙肝患者虽然发病急，发病严重，但预后较好；那种慢性乙肝患者，虽然病情不严重，但不容易彻底康复，反而转变成肝癌的风险比较大。这可能是由于急性乙肝患者容易激起自身的免疫，且免疫作用比较强大，所以相反好得快。那癌症患者是否有类似的现象？也就是肿瘤比较大、病情严重的患者相反好得快些？

还有就是：肿瘤负荷其实和抗肿瘤免疫是相互作用的。当肿瘤负荷非常大时，自身的抗肿瘤免疫力也比较强。这时就算手术前不进行化疗，直接拿掉肿瘤负荷，这时自身的抗肿瘤免疫能力也是很强的，可以维持病人一段时间内不复发。是这样吗？

回答你的问题：

“化疗对肿瘤的直接杀伤导致了肿瘤抗原的集中释放，从而刺激了抗肿瘤免疫升高”。但关于这一点我觉得不好理解。既然肿瘤抗原被杀死，抗肿瘤免疫应该降低才对，为什么会升高呢？

答：肿瘤的抗原是肿瘤内的某些蛋白质当中的一段。只有在肿瘤死亡的时候，才会有体内的专门呈递抗原的树突状细胞（树突细胞）来吞噬肿瘤的碎片残骸，导致吞噬进去的肿瘤抗原得以被免疫T细胞识别。所以我讲的是杀死肿瘤，释放抗原，而不是杀死肿瘤抗原（肿瘤抗原是个死东西，没有所谓的杀死一说）

还有一个问题：抗肿瘤免疫如果不工作了，再用化疗要就效果就不好了，也就是临床出现的耐药。但为什么事实上才临床上采用另外一种化疗药，有时也会有效呢？是肿瘤本身激发了体内的抗肿瘤免疫，还是化疗药也能刺激产生抗肿瘤免疫呢？

答：换一个药的确有的时候会管用，但是大多数情况下不管用。道理是第一次的抗原释放一旦让机体的免疫当做了自身（实际上的确是自身）抗原，那么就会产生耐受（就是不要应答）。下一次不管是什么药，只要是同样的抗原放出来，免疫就不会激动了。大多数情况下不同的药释放的抗原都相同，所以无效（就是所谓的耐药）。但少数情况下，换一个死法，肿瘤的其他某个抗原可能变成能识别了，就会激活没有耐受的针对那个抗原的特异免疫应答。反映在临床上就是不耐药。

我记得关于乙肝的治疗有这个一个规律：急性乙肝患者虽然发病急，发病严重，但预后较好；那种慢性乙肝患者，虽然病情不严重，但不容易彻底康复，反而转变成肝癌的风险比较大。这可能是因为急性乙肝患者容易激起自身的免疫，且免疫作用比较强大，所以相反好得快。那癌症患者是否有类似的现象？也就是肿瘤比较大、病情严重的患者相反好得快些？

答：就乙肝来说，应答强的情况下的确症状“严重”，但是清除病毒的机会自然高。当然急性乙肝和慢性乙肝最大的区别还在于前者本身没有耐受，所以当感染的病毒蔓延到一定程度时，免疫开始识别并且反应强烈。98%的机会感染会痊愈，说明不耐受的免疫基本上可以清楚乙肝病毒。慢性乙肝的绝大多数是天生感染，就是说病毒从一生下来就有，机体已经早早就耐受了。即便是后来反复多次的激发，抗乙肝病毒的免疫只能针对病毒的变异株，捎带扫一下没有变异的病毒（误杀），所以应答不会强烈。极个别情况下，变异株的病毒诱导了一个很强的应答，有可能靠误杀清除了野生株。这就是每年小三阳自发转阴的那1%。回到癌症，不敢说病情严重的更容易好。倒是很多根本没有症状的情况下免疫已经清除了我们体内的肿瘤（只是我们看不见，所以不觉得）。

还有就是：肿瘤负荷其实和抗肿瘤免疫是相互作用的。当肿瘤负荷非常大时，自身的抗肿瘤免疫力也比较强。这时就算手术前不进行化疗，直接拿掉肿瘤负荷，这时自身的抗肿瘤免疫能力也是很强的，可以维持病人一段时间内不复发。是这样吗？

答：原则上是这样。只是实践上往往肿瘤长大的同时进犯周围血管，神经等组织，造成了无法切干净的状态。而如果不切干净的话，手术本身的供血刺激又会促进残留肿瘤的快速生长，造成局部复发。所以在临床上，我们很难看到这个肿瘤越大，术后保护越好的现象。但只要有心，有经验的外科医生都会有这个观察。特别是当肿瘤有包膜，可以完整切除的情况下，更是有这个趋势

您谈到以毒攻毒更多的是靠极其外源的物质诱导了危险信号。按照这个分析，口服一般无效，除非造成肠道系统“泄露”（比如腹泻严重），才可能把肠道里的外源物质送到体内刺激危险信号。想问一下为什么严重腹泻会造成肠道系统“泄露”，从而把肠道里的外源物质送到体内。如果腹泻是由细菌或病毒感染引起，那么细菌或病毒就是外源物质吧？如果腹泻是由胃肠功能紊乱，肠蠕动加快而引起的，也会造成肠道的“泄露”吗，相应的外源物质是什么？第二种腹泻对我们这些不得不接受肿瘤药物治疗的病患，更为常见。另外，肠道系统的“泄露”应该是小肠部位吧？

简单地讲，更多的是这些外源有毒物质造成了肠道的泄露（腹泻）。所以如果伴随着这些毒素还有能够诱导危险信号的物质，那么就有机会进入机体。有时候造成腹泻的毒素不一定是能诱导危险信号的物质，而能诱导危险信号的物质往往不造成腹泻。所以这些中药就给人时好时坏，漂浮不定的感觉。

45)

您谈到结合抗原的树突状细胞迁移到淋巴结，在淋巴结中激活肿瘤特异性 CD4+Th1 细胞，活化的 CD4+Th1 细胞通过协助交叉提呈树突状细胞 MHCII 类分子提呈的抗原肽，活化 CD8+T 细胞。但是，如果器官（比如肺）内的淋巴结被肿瘤组织大量侵占，前述的淋巴结中激活过程会否无法实现？

另外，看了免疫编辑学说的免疫清除、免疫对抗、免疫逃逸，心里凉嗖嗖的。神通广大的肿瘤细胞有这么多手段逃脱免疫系统的攻击，甚至能将对手（如巨噬细胞）转为帮凶。我们还能指望自体的免疫系统做为最后的守护神吗？我们有反制免疫逃逸的手段吗？免疫逃逸株产生的概率高吗？

1、关于引流淋巴结的关键作用。我的看法是，有引流淋巴结的话，免疫一定会利用这个结构来完成抗原的识别和 T 细胞的增值。但是没有了这个淋巴结，其他淋巴结能不能替代？应该可以。我们动物试验的那些肿瘤，有的巨大（超过 2.5 公分，相当于人体里一个篮球大小），腹股沟淋巴结早就破坏了。但是只要我们开始治疗，这么大的肿瘤一样被完全治愈（帖子第一页的图片就是证明）。

2、肿瘤细胞在免疫攻击不强大的情况下怎么都逃逸，但是只要抗肿瘤免疫足够强大，肿瘤几乎没有逃逸的可能。就像我上面给出的例子。那么大的肿瘤也没见能逃脱免疫的攻击。在我这里肿瘤细胞没有什么神通，无非就是抗原不强。只要强了，免疫必胜。

46)

看了您关于化疗启动特异免疫的理论，有个疑问请教。

t 淋巴细胞亚群该是反映免疫状态的吧，为什么化疗之后几乎是全面数量降低的，CD4/CD8 比值是反映免疫抑制状况的重要参考，为什么化疗之后变为免疫耐受状态成倒置，临床上出现的大多是化疗后免疫抑制且很长时间的抑制，为什么没能出现您所说的免疫启动现象？

抑或是上述不是免疫启动，那么免疫启动的观察指标又是什么呢？

化疗激活抗肿瘤免疫不是靠扶持 T 细胞，而是靠杀死了肿瘤，释放了抗原。化疗也会杀死 T 细胞，所以也会抑制免疫。要综合看问题，不是说因为化疗药抑制白细胞就肯定不能激活抗肿瘤免疫。但是过度的，持续的化疗肯定最终会抑制所有的免疫功能。

免疫启动的后果是持续的疗效。比如说停药后还会有一点时间肿瘤继续变小。动物试验中可以直接测试抗肿瘤免疫是否激活，但是在人体内这个测试不能做。但不能做，看不见不代表不存在。这个贴子里的很多临床现象描述就是为了说明应该也是这个道理。

47)

还有个问题：脑瘤患者一般经过治疗后，如果在复发级别一般会升高，是怎么回事？（脑瘤一般不会转移）

抗肿瘤免疫对胶质瘤是否有很大作用是有争议的，我个人认为在有些病人体内是有肿大作用（包括自愈）的，但在其他病人身上可能不那么明显。在有免疫控制的病人体内，复发预示着免疫失灵，反映在临床上就是升级。

48)

我们怎样判断患者免疫是否启动？

首先目前的技术无法测试，只能推测。

一般来说，免疫一旦启动并掌握局面，肿瘤的代谢会降低到一个缓慢水平，这最终会导致肿瘤生长缓慢。在有化疗杀伤的情况下，直接杀伤加上免疫杀伤和抑制，肿瘤会萎缩，而且是持续的萎缩（就是停了化疗后仍在继续）。PET-CT 是监控肿瘤代谢程度的直接手段，其他如术后组化分析（比如 Ki67 阳性度，免疫细胞浸润程度等）都可以提供一个间接判断。最重要的还是病人状态，持续的好转一般支持免疫掌控局面的判断。

49)

有一个疑问，理性的术前化疗（加危险信号）可能激活过继免疫应答，但是不管多小的化疗，毕竟对病人身体造成伤害，与没有进行任何创伤治疗相比，会不会伤害到病人的整体抵抗力（免疫力），从而也可能不利于病情的好转。我的意思是除了能否激活过继免疫这个层面，还有个整体免疫能力的层面，而后面这个能力是基础能力，中医治疗确实是身体状况好的（那些从未进行过西医治疗的）治疗效果明显优于身体条件差的。所以用中医的方法，一方面扶正，增强免疫力，另一方面用某种中药取得化疗同样的效果，那么治愈的可能性是不是大些？

目前临床上的化疗剂量一般不会马上造成对免疫系统的抑制（这个是摸索出来的，否则不可能用了）。如果以胃癌，结肠癌的术前化疗和手术观察来看，1-2 次化疗不会影响整体免疫功能（从术后恢复来判断）。

我一向赞成中医的配合，特别是调理性的中医配合。

50)

1. 老师曾提到，致癌物更多倾向于重复性地进行“损伤-修复”的步骤，可加大细胞基因突变的概率，而事实上，人每时每刻都在进行组织细胞修复，每日全身细胞修复的总量似乎以和局部刻意损伤（如烫口食物破坏食管黏膜、烟碱毒害支气管上皮、酒精毒害肝脏细胞等）的总量大致相当，那应该是二者基因突变的概率相当吧？但为何致癌物产生的突变往往更不可控呢？

答：虽然每天全身的细胞复制量有可能等同甚至超过局部（比如说食道烫伤修复），但是有一个关键的成瘤条件你可能忽略了：独立血供。没有这个，任何单独的癌细胞都不能对宿主形成威胁。而供血是要靠供血因子的存在。一个或者几十个成团的癌细胞（有人称之为“微病灶”）生成的供血因子不过多，不能形成独立血供，是不能继续生长的。在正常的细胞替换当中当然产生同样的突变和癌细胞，但这些细胞一辈子都没有血供的条件。但在局部损伤中，最大的供血因子最初不是来自肿瘤，而是炎症细胞（伤口愈合）。这也是我解释多年后出现的肝肺转移灶的机理：偶然的炎症帮着癌细胞形成了独立的血供，一旦癌细胞数量超过一个阈值，他们自己生成的供血因子就足够继续了。

2. 慢性非特异性炎症为何难以被人体自身免疫清除？靠人体自身免疫能否实现慢性非特异性炎症的清除？

答：先天炎症和后天过继免疫是进化中发展出来的“两条腿”。先天免疫是必要的，因为它帮着后天免疫的快速启动。后天免疫启动后下调先天免疫，完成左右腿走路的平衡。但是进化并不是非常严谨，并不是需要照顾的方方面面。慢性炎症的特点一般都是有刺激，没抗原。炎症起来以后没有抗原导致过继免疫接班。所以先天免疫得不到下调的信号，得以继续。但是刺激又不是很强，导致了不上不下的局面。清除慢性非特异炎症需要首先解决刺激源的问题，然后解决调控的问题。我的经验是调控不难解决（因为我们现在知道什么能够调控），刺激源难解决。以吸烟导致的咽炎为例，没有抗原，只有刺激，而且只要不断地吸烟，刺激就不停，炎症就不止。只要能行终止刺激源，我想靠过继免疫或者过继免疫分泌的某些因子完全可以解决长期慢性炎症的问题。我在帖子里举了中医治炎症的例子和道理：炎症转移。这也是一条思路，简单而有效。

3. 过敏是怎样的异常免疫机制和过程？能否纠正和调节？当前是否有已上市药物可彻底干预？或可指出具体药物？

答：过敏是非细胞特异免疫（抗体免疫一类）。如果想真正解决最好从免疫耐受入手。只要原则上提供大量过敏原，抑制症状，免疫是有可能获得耐受的。另一个尝试是把抗体免疫（Th2）转成细胞免疫（Th1），做法是在提供抗原刺激的同时提供危险信号调控。这还是在实验室阶段（估计搞实验的都没有过敏病，所以不着急）。不过耐受的治疗在西方是已经在应用（打超敏针）。就我所知上市药物统统是治标不治本。

4. 楼主在谈到恶液质时，曾提到凝血的机制，也就是配体在血液内，受体在血管外壁上，只有血管破裂了，血液溢出，受体与配体结合才会诱发炎症。这与营养医学中的“自体免疫反应”发病机制有极高的相似之处。王涛博士在其著作《失传的营养学》原文描述如下：

【我们身体很多器官中的一些成分是不与免疫系统接触的，比如软骨、甲状腺腺泡内储存的胶样物质、睾丸内的生精上皮、细胞膜以内的细胞成分，尤其是健康的活的细胞核内的成分，都是不与免疫系统接触的。另外，上皮组织也有潜在危险，因为上皮细胞会产生一些物质，这些物质不与免疫系统接触，而是直接排到体外或空腔脏器的腔内。由于某种原因，这些物质与免疫系统接触了，就有发生自身免疫性疾病的危险。比如外伤破坏了睾丸组织的严密性，导致免疫系统与那些不该接触的成分接触了，就会引发免疫系统攻击睾丸，导致自身免疫性睾丸炎的发生。】

那么，请教老师，诸如类风湿、系统性红斑狼疮、白塞病等自体免疫性疾病，其确切发病机制能否用老师您的免疫“隔离-接触”理论解释？另外，学生还大胆假设，上火是否也是由于人体由

于情绪异常引发的内分泌及神经调节障碍、进而造成黏膜或皮下的自体免疫反应，最后导致口角破溃、口腔溃疡、疖肿等？如果上述机制成立，这些疾病当前是否有成型药物可以显著干预？甚或可具体指出药物？（如老师您提到的阿司匹林、布洛芬等）

答：除了血管破裂造成炎症，细胞内物质进入血液也会造成炎症，就是上面你引用的那个意思。但是自身免疫疾病很多是抗原特异的炎症（或者严格地讲不是我们说的那种慢性炎症）。解决这些病有解决过敏相似，要从促成免疫耐受入手（或者起码明白为什么不可以，现在连这个都不知道）。这些病的发病原理不是“隔离-接触”，而是对相似抗原的免疫攻击（antigen spread）。每个人免疫组成不同（HLA），一个病毒片段在我这里什么多不是，但在你那里有可能是抗原。在我们当中的一些人体内，那个病毒抗原片段与他们身体中某个蛋白片段只差一个氨基酸序列。结果识别病毒抗原并启动攻击后，免疫把那个差一个氨基酸的片段也当成了病毒抗原来进行攻击。这就是很多自身免疫疾病发病的道理。治疗上目前没有办法，就是激素抑制免疫（当然不好，但是管用，起码不要命，所以没人关心）。用布洛芬一类药物不会有超过激素的效果，但也管些用（关节炎）。

西医对上火基本上没有认识（你去国外医院看医生，说上火了，他完全不懂）。我的感觉是上火和上火也不一样。有的上火是代谢紊乱（比如便秘），而其他上火则是急性免疫抑制导致的潜藏病毒复发（包括口舌生疮）。但是究其原因都是精神性的，着急才上火对吧。

5. 营养医学指出，疾病源于细胞受损，损伤需要人体自我修复，而修复的原料就是人体必需营养素。因此营养医学提倡给予人体充足的营养素（给予量往往是推荐摄入量的 2-10 倍），供给人体自我修复（如肝细胞、动脉硬化、支气管上皮、消化道黏膜等）。那么想请教老师：①如果人体自身营养素充足，能否及时强化免疫，遏制慢性炎症？②如果人体营养素充足，是否有助于正常的后天过继免疫尽早建立、尤其是肿瘤共生免疫不走向衰竭？同时，是否有助于后天过继免疫出现后、先天应急免疫的偃旗息鼓？③营养医学提出，很多肿瘤细胞恶性程度低，在营养充足的情况下可以通过自我修复转化为正常细胞；而恶性程度高的肿瘤细胞可被营养素实现凋亡基因的诱导和激活，这一观点是否成立？

答：对此我没有研究，不敢瞎说。

6. 关于肿瘤启动恶液质的理论。肿瘤细胞大量死亡而死体进入循环，所谓进入血液内的死体应该是肿瘤细胞已经完全溶解之后的、近似于细胞碎片的一些（具有特异性、可激活创伤假信号的）高分子物质吧？

答：应该是的。特别是核内大分子（染色体复合大分子 HMGB1 是最典型的）。

7. 肿瘤的后天过继免疫（特异性免疫）对癌灶发生免疫耐受，就是因为体内缺乏危险信号吧？如果假设危险信号充足，后天过继免疫是否能源源不断直至最终将癌灶铲除呢（除了那些远端零散的孤立无血供癌细胞）？

答：只要有充分的危险信号保持不耐受，免疫对肿瘤的攻击是可以坚持到弹尽粮绝的。再能保持不断提供有效抗原（放化疗杀伤），基本上没有免疫不能清除的肿瘤。以我们的试验为例，一个本来就很大的肿瘤由于抗原性较弱，共存免疫不高，第一次化疗加上危险信号不足以撼动肿瘤的大小。治疗后甚至还在继续变大。但是由于有了危险信号的帮助，在第一次治疗后再一次做治疗时就可能出现免疫占上风的情况。我们见过甚至超过 3 次以上才在肿瘤已经到达“巨大”的情况下免疫终于追上肿瘤，将其彻底消灭的“奇迹”。但其中的道理并不奇怪对吧。

51)

1. 老师您提到了变异形成癌细胞之所以能恶化，与正常组织修复的细胞相比，它是具有独立血供的。细胞进行分裂和生长，都是源于毛细血管将营养释放到组织液中，由细胞自行汲取自身所需。

那么，也可以说正常组织细胞生长、分裂及修复的原料也是源于血供的。可正常细胞的血供与癌灶的独立血供有什么区别呢？是不是癌灶的独立血供是自己生成了与较粗的小血管直接联通起来的VIP通道、使癌灶血管进行更高效的营养原料供应？

答：肿瘤的血供是专门为肿瘤生成的血管。

2. 老师您提到了解决抗体免疫所引发的过敏需从解决免疫耐受入手。有坊间传言，常年以冷水充分灌洗鼻腔，能够治愈过敏性鼻炎，而且不乏现身说法者。如果该学说成立，是否冷水能达到与粉尘、花粉等过敏源相似强度的刺激效果、使抗体免疫获得耐受了呢？该方法是否可行？或老师您也有一些有效的干预方向、方法？

答：我不清楚凉水的道理。凉水抑制局部免疫炎症等是事实，但是为什么能治愈过敏我不敢说。除非能治愈的只是其中的一种，非抗原特异的。就像感冒后久咳不止，不是真正的抗原特异攻击，而是炎症导致的刺激，刺激导致咳嗽，咳嗽导致创伤，再导致炎症，如此往复。这个时候只要在这个恶性循环的任意一点干预就可以把这个过程终止。西医的诨办法是激素，中医的办法是炎症转移（刮痧）。你说的凉水抑制炎症也可以理解为激素效果。这样经过一段时间的抑制，局部炎症不再造成刺激，没有了刺激就可能修复以前的创伤，没有了创伤炎症就不会再来，这就是治愈了。但是这个办法不应该能解决抗原特异的攻击。对于过敏，我没有好的手段。我只知道年轻时因为在麦场脱粒，鼻子和口腔里充满了来自小麦的各种成分。我后来自嘲是彻底耐受了。但是对于过敏病人的观察我倒是有一些心得。比如谁谁能够解释为什么很多中国人在国内不过敏，到美国 5-7 年后开始花粉过敏？这个现象很普遍，很有启发性，说明耐受也是一个主动地过程，会在消失了抗原之后慢慢退化。

3. 老师您提到了自体免疫疾病是人体自身对相似抗原的免疫攻击（antigen spread）。但是这些相似抗原应是人出生后就存在的，那为什么在出生多年后甚至几十年后才发病？难道是自身免疫组成或免疫识别发生了变异？或是后天病理因素导致了相似抗原的暴露？

答：是后天感染时有一个与之相似的抗原出现了，造成的“误伤”。

4. 关于上火的精神性诱因，也就是情志的异常或可导致的急性免疫抑制，不知老师您对这一病理过程有成型的确切机制可供传授吗？

答：没有成行的东西可以证明，只是观察。说急性是因为口舌生疮在西医看一般是潜在感染的病毒在免疫丧失监控的时候的复发。既然从突发事件到出现口舌生疮的时间一般只有几天，而病毒复发怎么也需要一两天的复制放大，所以我估计免疫的下调是急性的，但是是短暂的，因为马上又开始了对病毒的攻击（溃疡），表明免疫已经恢复工作。

5. 学生自己在 2004 年 7 月 14 日罹患发源于右纵隔下部的肿瘤，后经中国医学科学院附属肿瘤医院的病理学专家刘复生教授确诊为大细胞间变型非何杰金氏淋巴瘤。而后的两年里，共进行了 8 周（40 天）的直线加速器治疗及 10 个疗程的化学治疗，方案为 CHOP、COP 及 BACOP，所用过的药物有【长春新碱，环磷酰胺，阿霉素，表阿霉素，柔红霉素，泼尼松，白介素-2】。直至 10 疗程完成后，肿瘤未显著缩小（8×9 变成了 7×8）。而后一直未继续治疗，仅心包积液仍持续增长，隔 2-4 年就不得不返院行心包穿刺抽吸干净。但今年年初，我去处理心包积液，CT 发现纵隔占位已只剩下右侧心膈角下方的淋巴结。我体质并不好，每年都得感冒几次，而且感冒很不爱好，必须得静点 3 天头孢类药物才能痊愈。同时我的肠道也不好，连吃几顿带馅的或是出去吃一顿烤肉、肉串等就会腹泻。我的瘤体自愈，是否与我经常上呼吸道感染或肠道感染激发免疫危险信号而激活过继免疫有关？

答：肿瘤自愈了是事实。怎么解释是各有说法。我的看法是当初的放化疗还是激活了一个与肿瘤对抗的共存免疫，谁未能把肿瘤杀死，但肿瘤的生长也得到了控制。后来应该是因为某个未知因素保证了这个共存免疫不耐受，不衰竭，直到慢慢地占了上风导致了自愈。你说的感冒和感染有这个可能性（历史上的Coley毒素），只是不能确定。

52)

探索老师，我通过新闻报导检索到一篇论文：复旦大学附属肿瘤医院妇科创建了晚期卵巢癌术后满意细胞减灭术的三步化疗法。觉得他们的方法与老师的新思路有些可以相互验证。但我也有些疑问。

3步化疗法其实第一步就是标准的6次到8次的标准化疗，然后做换另外两种化疗药小剂量做6次（依托泊甙+环磷酰胺）。这两个疗程大约用一年，然后再换一种化疗药两个月一次做共6次。共经历两年。结果复发率下降到20%。

这个方法的前提也是手术后病人完全缓解，也就是自身免疫启动良好。然后正如老师所提示的，在两年内用小剂量的化疗药防止转移灶形成血管后复发。因此有这么好的疗效。

但论文中也提到这样的问题：国内外经过多项临床试验（维持治疗或巩固治疗）虽有一定进展，但未能提高5年DFS。Markman等报道的结果显示，患者接受手术+紫杉醇卡铂(TC)标准化疗后，再接受每4周1次紫杉醇维持治疗12个月，比维持治疗3个月的患者其PFS仅延长7个月。

这是为什么呢？巩固治疗12个月也相当于手术后化疗时间持续1.5年到2年，按理可以很好地防止转移灶形成血管，防止复发。而且楼主说过，所谓化疗耐药主要是指化疗后自身抗体免疫下降造成的，而化疗药本身对新生转移灶还是有效的。那为什么这种巩固化疗不起作用呢？

复旦大学他们的创新在于他们将巩固化疗换用了其他的化疗药物。早年他们在一线化疗后采用与一线化疗不同作用机制的药物作维持治疗，结果显示提高了3年DFS(75% vs 28.6%)，也提高了3年总生存率(83.6% vs 29.8%)。虽然多数病例最终难免复发，但从中得到了启发。

我的问题是：为什么立即援用先前的化疗药不能有效应对新生的转移灶？这跟耐药有关吗？当然老师的方法可能不存在这个问题，因为按老师的方法可以在手术后不用化疗一年左右。

我的假设是这样的：可能每个病人的体内的癌细胞并不是单一的一种，而是多种。我们说化疗药有效，可能是指这种化疗药对其中主要的一种或几种癌细胞有较好的杀伤作用，启动的自身免疫也可能只对这几种癌细胞有效。

而化疗的联合用药可以同时杀死更多种癌细胞同时有效，所以疗效较好。而总有一种或者多种癌细胞没有被消灭。所以当主要的癌细胞被杀死后一段时间，没有被杀死的癌细胞占了优势，也就是复发，而再用原来的化疗药效果就不好了。所以换化疗药，并且在不占优势的癌细胞形成血管前，就换化疗药继续化疗，可能可以预防复发。

所以化疗可能也需要像鸡尾酒疗法一样，用多种化疗药同时进行，可能当时不会看到更好的疗效，但对预防复发有效。

其实你的问题引申到一个我还没有仔细解释的用药原则。

首先，我的思路是建立在依靠免疫功能上，而复旦的做法是单纯靠化疗药物的直接杀伤。我在帖子里说过，原则上只要能化疗一辈子，我们就治愈了癌症。但是这不可能。道理是要保持足够的毒性就必然造成严重的副作用，就必然不能持久。这就是为什么用完了联合化疗，然后靠维持化疗（这里你举的是紫杉醇加卡铂后用紫杉醇单药来维持）也没有能够出奇迹的原因。但是我的办法需要对每一个病人因病情作出判断，而又没有数据可以依赖，所以主流目前不可能这么做（担责任），

我们也就不再讨论优劣了。回来说化疗药的选择：我的看法是不再是否有耐药（没有耐药），在于你要防的是什么？记住一点：不是原发灶。那么就是肝转移，肺转移，脑转移，骨转移，腹腔转移这几类了。那么我的想法就是我不可能都防住，只能捡重点。比如说肝转移，我们就应该找对肝转移有较好杀伤的药（健择）。再说肺转移，我们可以选铂类或者环磷酰胺。其他类推。这就是我对复旦目前做法更加有效的解释：他们选的要对转移灶更有效而副作用小。沿用原发灶化疗方案不可取。

53)

老师，我这段时间一直在一个宫颈癌康复群里观察记录，近 2 个月发现了 10 多个转移和复发的，而且正如您所说的大概都在术后一年左右，多数是一年多，而且还有一期的也复发了，术后大多也都是放疗了 25 次，大化了 4 次。

这 10 多个复发转移的人中，多数是盆腔复发(阴道残端，降结肠，等)，有两个锁骨淋巴转移，还有骨转的，肺转的。

请问老师宫颈癌复发转移途径很多，盆腔复发占多数，用什么化疗药好呢？铂类可以吗？其他的我们又应该用什么化疗药预防好呢？或者我们要以什么复发部位为主呢？

就这个话题再说说我的防术后转移的治疗思路。

首先不是术后用什么化疗药就能防转移了。很多药都可以，关键是能防多久？很多宫颈癌都是确诊时有抗肿瘤免疫与原发灶平衡的。我的看法是宫颈癌的癌变多数来自病毒感染，光病毒本身就足够提供新的免疫原了，所以一般宫颈癌都会有不错的免疫识别。但是，在原发灶没有了的情况下，免疫能维持多久呢？我们没法测试，只能凭历史病例来推断。大致上是数月到一年为多数情况。就算中间期一年吧。那么就是说免疫本身随着没有了抗原慢慢衰竭，有的病人呢本来免疫就弱，半年就衰竭完了，有的病人免疫强一些，还能维持到一年。那么有必要在这个期间靠化疗药的直接毒杀来防止转移灶吗？要看具体情况，对局部浸润高的，没有包膜的，局部转移明显的，免疫本来就不强，手术本身也不可能“干净”，术后的放化疗可以帮助延长保护期到 6-8 个月。这对那些本来 2-3 个月就会复发的病人来说，明显是有益。但对那些本来靠自身免疫就能保护 1-2 年的来说，过度的放化疗，特别是放疗，会严重地抑制抗肿瘤免疫，导致过早衰竭。那么就是无益的。回到你说的那些病人，如果先采取免疫保护一年，再利用间歇化疗 1-2 年，我想她们当中的一些人是有可能平安过渡的。至于用什么药来做化疗，我的想法是针对盆腔病灶，铂类肯定可以，另外就是有可能，甚至可以做个腹腔置管，直接用 VP16 灌注化疗应该更好。

54)

那楼主能否解释一下原发肿瘤和扩散肿瘤的最大区别是什么？除了表面有无存在抗原和存在抗原的多少，还有什么区别，尤其是从细胞构造的角度来说，是变异程度更高么？并且为何原发肿瘤的血供和结构比较稳定，而扩散肿瘤就容易自发坏死呢？是否是因为扩散肿瘤的细胞结构更加不稳定才导致容易自发坏死呢？

原发灶和转移灶的最大区别不是抗原的区别，而是有没有抗肿瘤免疫共存的区别。这个之外，还有对死亡贡献最大的就是供血结构了。原发灶往往供血稳定，血管结构完整，而推迟出现的转移灶往往血管结构紊乱。这个血管的破损有可能是造成局部炎症和最终导致系统炎症的根本原因。而缺乏抗肿瘤免疫来调控系统炎症就造成了炎症的正反馈和逐步升高。至于为何转移灶供血不足，容

易坏死的原因我在帖子里有详细的解释。简单地讲就是一个时间选择造成的：早出现的转移灶都是供血好的，不坏死的，但是都被免疫或者化疗消灭了。剩下供血不好的偶然成了气候还是会保持供血因子不足的“本色”，生成的血管不完整。加上转移灶没有免疫分泌的抗生长因子控制会生长过快，相对更加供血不足，造成经常性坏死。

55)

您在帖子里提到“我给个例子。我们把能够诱发恶液质的肿瘤细胞接种到小鼠皮下。10 天后肿瘤长到黄豆大小的时候，宿主就会出现典型的恶液质症状，包括体重快速下降，竖毛，萎靡以至于在几天后死亡。”

我想问：在把能够诱发恶液质的肿瘤细胞接种到老鼠体内后，在没有对老鼠进行任何治疗措施从而杀死癌细胞，癌细胞自身又不会大量死亡的情况下，怎么会引发恶液质呢？

我们的观察认为炎症来自两个渠道：1) 大量不完整的血管处于经常地崩溃和生长；2) 大量的肿瘤自发坏死（缺血或者血管流血造成肿瘤丧失附着地）

56)

老鼠体内的这块肿瘤内部到底发生了什么可怕的事从而会自我瓦解而和宿主同归于尽？

血供赶不上生长。血管不好可能是晚期扩散灶的共同特点，这就是我提出的解释。

57)

肿瘤细胞虽然是接种到老鼠体内，但对于老鼠来说，这块肿瘤其实就是原发灶，在肿瘤生长的 10 天时间里，老鼠自身的免疫系统难道失效了吗？

照理说这种情形下不会出现免疫耐受的，肿瘤和免疫系统之间应该处于一种相对平衡态啊？

问得好。这个模型是个特例，大多数情况下，我们故意让局部炎症早于过继免疫的建立之前发生，这样一旦恶液质启动，正常的过继免疫受到挤压，就更不能形成。所以大多数发病的情况下，没有一般情况下的原发灶与抗肿瘤免疫的平衡存在。

少数情况下，比如肿瘤接种量低一些，长得慢一些时，过继免疫有可能赶在恶液质之前建立，这时尽管有同样形成恶液质的条件（局部血管破溃，肿瘤细胞坏死），不会形成系统炎症。

58)

作者你好～很高兴看到你对于癌症治疗地新颖理解～～～有没有听说过热疗？单独热疗不化疗有没有效果？

听说过热疗。有两种，一种是极端加热，说白了还是射频一类的“烧死”；另一类是加热到40度，把肿瘤部位供血提高，导致对其他杀伤的敏感度，和免疫浸润的提升，属于辅助治疗。如果是前一种，当然和放化疗等手段一样，只要能杀死肿瘤细胞，就有可能释放抗原，激活免疫。

59)

楼主，想请教下：癌在脑部的话，现今主流的治疗手段一般如何操作？它与其在其它脏器的治疗之不同在哪里？若如乳腺癌术后脑转移，化疗对其是否会产生一定的应答效应呢，听医生说大脑的血脑屏障会令化疗药效大打折扣？楼主本贴的免疫治癌思路，在大脑转移癌里是否也可起效？盼复，谢谢。

对脑部转移肿瘤放疗是主要控制手段。不同于其他脏器的肿瘤，但同于骨转移，脑部的肿瘤对放疗的应答不错，大多数情况下一次性就能控制。

对于脑部的原发肿瘤，手术一直是首选。但又临床观察表明保守治疗时自愈的可能性很高。

化疗对原发的脑部肿瘤似乎效果不好，是不是因为脑血屏障不好说，但有可能。化疗对脑部转移瘤效果不好不一定是因为脑血屏障（因为肿瘤的血供是很杂乱的，形不成脑血屏障）。

另外，有实验模型证明免疫对付脑部的原发肿瘤是可能的。否则就会出现脑部转移灶频发了。

60)

另外，楼主为了解释一个专业名词“恶液质”，又搬出来一个新名词“系统性炎症”，并说艾滋病，非典等等致人死亡的恐怖疾病都是炎症所导致的。

在我看来，并没有清晰得解释导致恶液质的根本原因。

我做出的说明是把恶液质的本质归结到系统炎症。

诱发系统严重的原因是有应激先天炎症反应，但无法过渡到过继免疫应答。

先天免疫之所以 bewitched 激活来自于大量的细胞死亡和血管破碎。

大量的细胞死亡来自于快速生长与供血不足的矛盾。血管破碎来自于血管生成因子的不足和不全面。这些都是多年研究发现的局部现象，我只是把它们放到了全局来解释肿瘤恶液质的原因。

这个原因难道不是很清晰？

61)

如果脑部转移瘤的位置较深，在不适合手术的前提下考虑了行伽马刀治疗（MR显示只有一个），但施行后的第四个月开始出现较严重的脑水肿现象。

这里想请问，这里的脑水肿可否看作为楼主本贴中提及的炎症现象（经最新CT显示，转移瘤中间出现模糊区域），这会不会有可能是免疫已启动？

另外，放疗控制的脑转移瘤，预后时间从统计意义上大概是在怎样的范围内？

正因为脑部的位置特殊，很多情况下都不能手术，所以放疗成为首选。

放疗后的水肿几乎是必然，原因是死亡的细胞会诱导应激反应（炎症）。但是水肿是否说明抗肿瘤免疫的启动则没有定律。我的感觉是大多数情况下没有抗肿瘤免疫的启动才会有严重的水肿。如果过继免疫启动了，水肿反而不会严重。

由于脑转移往往不是最后的致死因素，所以很难说放疗控制的脑转移对预后的影响。就是说，即便是脑转移靠放疗控制住了，病人几乎还会死于其他转移灶的影响。

62)

从这个例子上是否我可以理解，即使有时免疫耐受了，但某些意外的也可能唤醒并记起免疫因子？不过真的听说很多在肝功能异常时更有机会达到“治愈”的可能。

肿瘤与病毒不同在于出现新抗原的几率和速度远低于病毒。虽然理论上有可能抗肿瘤免疫耐受以后再出现对新曾抗原的识别和攻击，但时间上几乎来不及了，病人已经死于那个造成耐受的肿瘤了。

63)

仔细看了博主的帖，发现博主的思想跟民科韩少坤的疾病理论非常接近，而且韩少坤已经通过发明红螺菌开始了试验

http://blog.sina.com.cn/s/blog_553f36f30101gojx.html

http://www.cdzscq.gov.cn/art/2012/7/19/art_5599_1055605.html

的确有相似之处，比如说癌症的恶液质是系统炎症（类似于韩先生的 IV 型变态反应？）

韩先生的理论来自已经取得的应用（红螺菌，或者口服内毒素）。他先看到口服红螺菌对很多炎症疾病（包括癌症）有效，然后总结出口服内毒素一定是可以导致系统对炎症诱导不敏感（耐受）这一关系。

当然我还是想指出：除此之外我们之间就有很大不同了。韩先生是集中在炎症和抗炎症的非特异免疫领域。跟癌症的特异抗肿瘤免疫应答还不是一回事。

64)

现在癌症治疗需要有大的突破。

楼主能不能预测在不久的将来，癌症治疗将在哪些方面可以取得较大突破？

我似乎有种感觉：这些突破本来可以早点到来，是不是一些利益集团另有所考虑？因为我能开到的研究还是在一些传统领域，比如新的化疗药的研发等。

有些事情其实就是一层窗户纸，要人去捅破。

你要我说说突破的预测，其实癌症治疗早就需要有突破了。要是从是否人类有能力突破这一点来说，早在 30 年前就具备了。从我看来，上个世纪的 70 年代末期就具备了突破的**历史**性发现，只需要抓住问题继续问下去就可能在 10 年内得到我今天认识的绝大部分观点。比如说 70 年代中期就认识到抗肿瘤免疫和肿瘤共存，并怀疑这个免疫是术后抑制转移灶的原因。70 年代中后期之后更是认识到了化疗与抗肿瘤免疫之间的而相互依赖关系，奠定了用免疫参与解释化疗疗效的“因人而异”的基础。更有甚者，70 年代初期就发现了内毒素抗肿瘤的免疫机理，中期发现内毒素通过

诱导体内产生肿瘤坏死因子，而如果继续追下去，晚期的研究水平很可能发现除了肿瘤坏死因子，内毒素还会诱导其他后来我们称之为“危险信号”的因子（包括白介素 12 这个最关键的因子）。虽然肿瘤坏死因子（TNF）没有能够实现奇迹，但是当时就已经知道 TNF 的另一个身份：恶液质因子。如果我们追问一下为什么这两者是一个因子，其中有什么联系，我们就可能发现其他导致恶液质，特别是肿瘤诱发恶液质的元素，以及恶液质的炎症本质。剩下的就基本上是康庄大道了。。。。。

但是为什么我们没有走到正确的道路上？而是走了弯路，甚至是死路？我可以从我个人的经历上做出推测，而这个推测基本上符合《财富》杂志主稿人 Clifton Leaf 去年出版的《我们为什么败在与癌症的战争》（The truth in Small Doses——Why we are losing the war on cancer）一书中的结论：我们的科学家基本上是优秀的，但是我们的科研体制逼迫他们为了发表文章，而不是治好癌症疲于奔命。我们的资助体制强迫短期行为，强迫追逐热点，强调吸引眼球。我们的商业体制更是不允许长期的思索和探索。就像当今的好莱坞，不再崇尚好的剧本，仅借助于声色光特技等技术手段吸金。美国在尼克松宣布对癌症开战的时候（上世纪 60 年代）有一个契机成立一个癌症攻坚的类似“曼哈顿”计划（美国的两弹一星计划），但是美国的科学家出于自身的习惯性思维进行了最大程度的阻碍，使得这个计划最终成了人人有小钱花的撒钱计划直到今天。到了今天，美国已经不可能再次启动任何形式的攻坚计划了：科学家的游说力量如此强大，他们基本上挟持了国会的很多议员（因为他们都有生病的亲属），使得任何改变现状，影响既得利益的改革早在进入法案讨论前就夭折了。美国的现状是体制内的人都明白这个体制的无效，但没有人呢能够有足够的能力和勇气去抗争。而体制外的人还在盲目地相信科学的力量。

所以基于上面对失败的分析，我认为在今天的世界上任何癌症治疗的真正意义上的突破不可能是研究，更多的是体制和做法。从这一点，我更看好任何“曼哈顿计划”（两弹一星）式的国家攻坚。有能力或者有基础进行这一计划的有三个地方：一个是俄国。俄国人向来厌恶欧美的任何体制性东西，所以有可能突破欧美的科研体制标准来进行国家攻坚。但是俄国目前没有这方面的人才。俄国在肿瘤免疫研究上几乎是空白，别说跟美国比，连中国都比不了。所以俄国有政治环境但缺少科研基础。第二个是中国，政治上有一定的环境。前些年学欧美造成了科学上造假，骗钱盛行，国家意识到了这个体制逼良为娼，不是什么好的东西。但一时还找不到替代，处于顾不过来的境地。科研上由于骗钱的缘故，起码肿瘤免疫是热点（就凭多少医院做免疫治疗就看出来了）。多少年来，毕竟也训练了一批会跟风的匠才，缺的是领军。第三个是古巴。政治上历来反美，体制上习惯国家项目，科研上一直偏重肿瘤免疫，领先于很多国家（不亚于中国）。只是古巴市场太小，病人不多，没有钱做大。

总结起来，我对突破的预测是第一必须是研究体制的突破；第二要有一定的基础；第三要有一定的财力和病人资源。综合考虑，当然是中国最有可能。别人不知道，以我现在的研究和临床水平，完全有能力在国内做一个肿瘤专科医院按照我在这个帖子里的思路进行综合治疗。根据以往的经验，这个医院的疗效怎么都会比其他医院好。要是做成国家公关就更有法律的保障，进展就会更快。当然这样做会有很多既得利益者不爽（凭什么给他？），这就要看代表国家利益的领导人是什么态度了。

65)

多几种死法？有具体可实施的办法吗？

临床上就是通过不同的化疗药造成不同的死亡方式以及放疗，射频，冷冻，无水酒精等物理化学方法导致的不同方式的肿瘤细胞死亡来达到的。举例来说，如果对到同一个原发灶肿瘤，实施一个化疗，同时在实施一个放疗就增加了肿瘤死亡后能够释放有效抗原的机会。加入仅仅是做了放疗

或者化疗，就可能虽然也杀死了大批的肿瘤细胞，但是有效的能被识别的抗原可能由于这个特定的死法而不能够释放出来（比如说降解掉了）。这样就只能看到直接杀伤，而看不到免疫激活了。

我认为化疗的同一种药，疗效在不同的人有差别的原因之一就是这个有效抗原释放是因人而异的，不是因药而异的。

66)

还有个矛盾，化疗放在手术前做，可以防止原发灶切除以后没有抗原来源，无法启动后天过继免疫；可是现在肿瘤负担不减，手术后容易产生恶液质，那么术后再化疗就不容易产生系统炎症了。。可是如果想达到后面的目的，那么意味抗原就会很弱，或者有些免疫已经受损的，压根儿就不产生有效抗原了。那么化疗这个东西，到底是手术前还是手术后呢

现在的问题是 只要是进入化疗的程序，最开始的时候肯定没有损害到免疫系统。但是化疗的效果是一次比一次差的。对于很多复发的人就更加明显了。所以关于抗原可以弱，只要有，但是危险因子，，，这个体内危险信号越到后面就没有体现了。怎么刺激到这个危险信号才是关键。只有一直保持有充分的危险信号，不要免疫认定是自己家的人，方可不耐受，方可一直攻击。所以这个危险因子？你怎么让它不缺？？

化疗放到术前是为了提升抗肿瘤免疫，跟肿瘤减负没有太大的关系。当然如果能减下来会对手术有帮助，但是即便是不减也没有重大影响。至于手术容易产生恶液质，那是在出现恶液质的前提下。正常情况下术后不会出现恶液质。所以在临床实践上不会有你说的矛盾。只要是有一个与原发灶共存的抗肿瘤免疫，病人在术前都最好是做一次抗原释放和免疫提升。化疗是相对最容易的手段。

说到化疗的效果一次一次差和危险信号的关系，我觉得大多数化疗情况下根本就没有危险信号出来（原因是肿瘤是自身）。一次比一次差的原因是不断地有抗肿瘤免疫应答细胞衰竭或者耐受。危险信号的存在可以防止这个过程。所以怎么能保持不断提供危险信号是一个关键，但不是难题，只要按时注射危险信号因子就是了。不知道这样是否回答了你的问题？

67)

你说的 “我觉得大多数化疗情况下根本就没有危险信号出来（原因是肿瘤是自身）。” 这个话是你原来说的，免疫认为抗原是自身的，所有就停止攻击了撒，有点敌我不分的状况。

我的意思是让免疫敌我能分开的另外一个条件，危险信号这个条件，可以通过注射危险因子使免疫看到敌我分开撒。

那么为什么化疗的效果还是一次比一次差呢？大部分时候。

效果不好是因为起码最初一次就缺少危险信号，所以第一次应答最好，但免疫启动后得不到危险信号的修饰就会很快衰竭，甚至耐受。这样第二次即便是还有抗原，缺少了应答的 T 细胞，第三，第四次就更差，以此类推。

反过来，如果既看到抗原，又看到危险信号，可能第一次就能杀死所有供血的肿瘤。即便不能，也可以在第二次甚至第三次完成这个任务。有点像上台阶，逐步把免疫拱到高位，直到完胜。

68)

瘤塔特斯与最新的免疫调节点的靶向治疗如 CTLA-4, PD-1 等相比, 或是通过直接改造 T 细胞识别受体来解决癌抗原不能识别的 CART 疗法相比, 在于它能有效提供病人的抗原信息, 并且能全面激活免疫系统进行免疫杀伤。此外, 瘤塔特斯引发的是机体的一个自然的免疫反应, 没有任何副作用。

它这个药物算不算是一直识别物质。。能够让抗原有效, 然后激活免疫。

我叔叔骨癌去世已经过了 6 年, 但是不管任何时候, 我都很关注癌症的.....

钱博士对 ATATEST 的原理没有详细的描述, 因为涉及保密技术。这个我可以理解。根据他们的描述, 我的猜测是他们使用了多抗体混合物可以与肿瘤表面结合。抗体与肿瘤结合后进一步与第二阶段裂解物质(皂化?)结合, 导致肿瘤细胞破裂并形成大脂质体。脂质体内包含着肿瘤细胞内蛋白。脂质体在体内被巨噬细胞或者树突细胞吞噬后导致其中的肿瘤蛋白释放并被分解。其中如果有肿瘤抗原就可能(只能说可能)被呈递到这些细胞的表面给抗肿瘤的特异 T 细胞。

如果能够有效地利用这个技术制备肿瘤疫苗当然很好, 也给我们的治疗思路添加了一个有力的武器。但是根据我对小鼠和人肿瘤的接触经验, 他们的这个技术对癌细胞占体积比例 90%以上的肿瘤块(小鼠肿瘤)会非常好用, 但对占体积比例 30%以下的很多人体肿块就很不好用了。道理是人的癌细胞在肿块当中被太多的细胞外分泌物(纤维蛋白等)严密包裹, 很难跟任何浸泡试剂结合, 自然不会破裂而形成脂质体。人的原发性肝癌是例外, 癌细胞占体积比例很高, 制备抗原很容易。但对这种肿瘤, 只需要冻融数次也可以拿到很有效的疫苗材料(土办法)。当然从临床上的标准操作考虑, 还是使用试剂来得安全。

69)

你看下上面钱博士的微博, 然后你比较下。。看看你们的区别, 我需要知道他的原理。然后我们也探讨下这个行不行的通。。哈哈

钱博士的疫苗制备道理我上面讲了。至于是否行得通我谈谈我的看法:

应答应答, 一一应答, 没有应就没有答。而应是需要两个方面: 一个是抗原的存在, 而另一个是能识别抗原的 T 细胞, 两者缺一不可。癌症治疗的困难我在帖子里列举过, 有的时候是缺抗原, 有的时候是缺识别抗原的 T 细胞。钱博士的办法是解决缺抗原的情况, 不能解决缺 T 细胞的情况, 特别是不能解决免疫耐受后 T 细胞主动不应答反而保护的情况。所以钱博士的疫苗最好是用在术后一段时间后没有了抗原, 免疫失去支持和存在的理由的时候。可你看到钱博士这样认为吗? 当然没有。就是说钱博士并没有认识到它的产品到底应该怎么用。比如说, 最不该和最有可能无效的情况就是在不缺少肿瘤负担, 但免疫已经不再工作的情况下还去提供抗原, 指望免疫能够应答。这就违背了免疫学的根本原理。比如说, 对一个免疫放弃后出现转移的病人使用疫苗会有用吗? 很大可能不会。因为识别肿瘤抗原的 T 细胞已经没有了。体内缺的根本不是抗原(有很大肿瘤负担)。那么怎么解释钱博士典型病例中的某些病例呢? 比如说那个乳腺癌“晚期”转移的病例。我的猜测是那个病例的描述中隐藏了某些治疗。比如说没有交代他们为病人制作疫苗的肿瘤来自哪里? 当然只能是肝脏(因为原发灶在一个月以前就切掉了, 又没有其他转移灶。他们如果是用乳腺肿瘤制备了疫苗, 会在术后开始注射疫苗。那么如何解释 4 个月后肝脏的 4 公分转移灶呢?)。就是说三个可见的肝转移起码被手术切掉一个(全切的可能性更大, 谁愿意留一个不切呢?)用来制备疫苗。可是描述中给人的印象这些肝转移都是被疫苗治好了。试想: 一个真正的四期是免疫放弃的结果, 怎么可能还能再次应答呢? 再说了, 即便是有外周的免疫(靠疫苗启动的), 到了肝脏也是强攻之末, 怎么可能消灭那么大的转移灶? 我的解释是那是一个假四期的病例。原发灶的早期转移导致了肝脏的转移灶。原发灶从 1 公分长到 4 公分仅用了 2 个月, 说明那个时候没有抗肿瘤免疫的建立和与原发灶的平衡, 所以肝脏出现转移灶不足为奇。另外肝脏转移是在术后不久就发现了, 说明术前很可

能就存，只是没有引起注意。但是原发灶在术前不久启动了抗肿瘤免疫（因为长大了，肿瘤自发坏死增加）。在第一次手术前就形成了有两个原发灶地点和一个与这两个原发灶都能平衡的抗肿瘤免疫的假四期。第一次手术切掉了乳腺原发灶，第二次手术切掉了肝脏的“原发灶”，剩下没有新的转移灶（因为已经建立了抗肿瘤的免疫应答）。反映在临床上就是“治愈”了。我的判断是即便是不给疫苗治疗只要手术切掉了两处的病灶也会是这个结果。当然是否真的治愈了要看3年内的情况。就这个病例，如果能够在一年后开始使用疫苗并能延续3年的话，治愈的可能性极高。否则如果他们早早就把疫苗打光了，明后年出现新的转移灶就很有可能。当然，我是在谈我的看法，不一定是事实。如果钱博士有争议，可以澄清，我诚心道歉。

我记得在病例专贴里有一个病例就是使用了他们的疫苗，好像只能用有限的次数，而且疫苗进行中病人就迅速恶化了（是典型的不缺抗原却应答T细胞的案例）。另外有病人家属在网上或者钱博士的微博里质疑疫苗的疗效。当然不能指望这个治疗就真能像钱博士网站上宣传的那样横扫大多数癌症了，但我更看重的是为什么有的时候可以，有的时候不行。了解这个比糊里糊涂治好一两个病人更有价值。我最担心的是他们的商业压力造成了急功近利的心态，导致虚假宣传，夸大疗效的等行为，一旦被举报会导致一个本来可能有帮助的治疗手段的封杀（他们没有药监局的临床试验批文，这本身就是违法的，会被病人利用来敲竹杠）。

我真心希望钱博士能看看我的帖子，肯定会对他的治疗策略有帮助。

70)

癌塔特斯球体内的抗原产生物被分解成抗原，自体抗原在小淋巴结，淋巴结，大淋巴结和脾脏中被去除，癌抗原被呈递和记忆，并产生癌细胞特异性多克隆抗体。。。强迫免疫系统产生癌细胞特异性多克隆抗体，只杀癌细胞，不误伤任何正常细胞。

多年的研究早就证实真正有效的抗肿瘤免疫应答是细胞应答（Th1型）。早在上世纪70年代就知道肿瘤诱导的特异抗体一般情况下是抑制抗肿瘤免疫应答和保护肿瘤生长的。钱博士说的抗肿瘤特异多克隆抗体不知道有没有试验证据？

71)

可是目前关于应答的t细胞，似乎就停滞在这里了。要t细胞应答，肯定细胞要发现危险才会应答。但是我每次提及的危险因子，临床是没有这种注射药物。那不就是死结嘛？

1、概念上，T细胞的应答由抗原支配，不由危险信号支配。危险信号的作用是在T细胞应答后修饰这个T细胞，使之能够持续地战斗下去，并在抗原消失之后转化为长期记忆。

2、目前临床上没有危险信号因子可以使用不代表这个因子不存在（我们做研究就会经常用到）。但只要主流认识到这个因子的重要性，自然就可以在临床上使用了。

这个帖子的意义之一也在次，何谈死结？

72)

化疗效果越到后面越不好因为：1）使癌细胞突变为恶性程度更高的癌细胞（8个化疗的癌症的癌细胞癌基因分析充分说明了这一点），2）破坏了免疫系统，主要是对骨髓的抑制作用，3）对正常细胞的灭杀，4）可能诱导正常细胞变异成癌细胞。他认为化疗效果越来越差的原因。他这个观点也是对的

这些也都是贡献因素之一。我强调的是最重要的那个因素：免疫参与的缺失。道理和事实我都在帖子里讲过了。

最重要的，是我们用实验证明只要在危险信号因子的配合下，我们可以看到化疗疗效越做越好的现象：就是一个肿瘤第一次化疗时不能治愈，然后反弹到更大后再次化疗，也许还不能治愈，反弹后更大（比如是起始治疗是的 3-4 倍体积），再次化疗居然就出现奇迹了：肿瘤彻底治愈。当然前提是每一次化疗都需要危险信号因子的配合。试想，一个小一点的肿瘤第一次化疗治不好，一个 3-4 倍体积更大的肿瘤反而在后来几次化疗时治好了，区别仅在于是否使用了危险信号因子。这不就把把以上那些因素都排除了吗？

73)

我希望是这么简单，实际上复杂很多。数千种癌抗原，数十至百亿种 T 细胞。。。不但要有全部癌抗原，还要有免疫系统（包括免疫器官，免疫组织，免疫细胞和免疫分子）的全部结构和功能的协同作用。。。才能治愈癌症！钱博士最后总结。在我的认为里，他肯定知道 t 细胞应答的重要性

我相信他知道 T 细胞应答的重要性，只是我怀疑他不知道 T 细胞应答会在肿瘤发展的过程中，特别是出现转移灶的情况下失去对抗原的应答。否则他就不会去收治晚期没有了免疫支持的病人。

74)

这个危险因子目前在动物身上注射的有些什么东西？

我们试验中使用的是白介素 12，也是我们看到的最有效的因子。白介素 12 平时在体内不表达，只有当抗原呈递细胞表面受体看到某些细菌和病毒外源物质（比如说脂多糖，内毒素，病毒 RNA 之类）刺激时会产生出来。

75)

那类似红螺菌 口服内毒素，巴西蜂胶，台湾褐藻，SAG（SUPERANTIGEN）这些东西跟你用的白介素 12. 是什么关系呢？还是类似的东西呢？只是白介素以因子存在。我说的那些都是笼统的大的东西，不是细胞类的东西而已。

这些外源物质有可能诱导体内抗原呈递细胞分泌危险信号，但是需要在一定的条件下，不是简单地口服进去就可以（否则我们每天吃山珍海味就危险了）。大多数情况下这些东西口服不会诱导危险信号因子（比如说口服内毒素），除非有肠道泄漏。中药导致腹泻，然后貌似有效的例子也有。有人提到过有中医用一锅药熬出一碗口服的例子，如果不是靠肠道泄漏，估计不会有效。

我在帖子里解释过香菇多糖有可能诱导危险信号就是其中的一种。但是我不信香菇多糖口服会有效。注射应该可以，但静脉注射就难说了，皮下应该最符合模拟感染的环境。

76)

癌症免疫治疗的一大分支，以暴露抗原为主的瘤苗治疗，正走向低谷。GSK 术后辅助瘤苗的 MAGRIT 研究，在 ESMO 大会宣布失败，生存曲线完全与安慰剂重叠。结合之前默克的放疗后瘤苗试验的铩羽而归，瘤苗的大门对肺癌关起。肺癌的免疫，关键在抑制，这注定所有仅以暴露抗原或提高免疫细胞的试验都难于成功。

中國吳一龍

09-28 21:45 来自三星 Galaxy Note II

ESMO 早期肺癌大会报告，我介绍了中国 24 个中心的手术肺癌非干预性研究 ICAN。这是来自中国真实世界的的数据，肺癌辅助化疗并不能给患者获益。问题是，临床试验的结果为什么不能在现实世界中重现？其实临床试验也是严格选择患者的。也就是说，如果临床实践不按照试验条件进行的话，治疗效果就会大打折扣了。

关于第一个疫苗试验的结果，我在帖子里说过，能手术的都是有共存免疫的情况，术后一段时间（1-3 年）都会得到这个术前就存在的抗肿瘤免疫的保护。真正需要维持这个免疫的时间不是术后半年内，而是术后一年外。但据我所知，没有一个疫苗试验是这样设计的。

关于第二个术后辅助化疗的试验，还是同样的问题：大多数可以手术的病人，术后半年内并不需要化疗来帮着控制转移灶，所以紧接着手术后做化疗基本上没用。如果把化疗放到免疫衰竭之后再去做就会有帮助了。

77)

如果没有扩散灶，那么原发灶的抗原加危险因子可以防止不转移？？？

答：应该可以。其实不用抗原疫苗，大多数术前由于有共存免疫而没有转移灶的病人术后不用疫苗也能保护一段时间。说明转移灶一定是与原发灶有着同样的抗原，否则谈不上保护。用疫苗是为了保持这个没有了原发灶支持的抗肿瘤免疫长期不衰竭。最好在最需要的时候再用。大致是在术后一年后再说。当然如果疫苗材料很多，也可以每 2-3 个月一次一直注射数年。这样就是最佳方案了。我要是钱博士，我就这么用。

可是现在很多病人已经是又扩散灶了。现在他们确实发现了抗原不类似的这个东西了。你再回去去看那个肺癌的病例吧。。。

他们不是拿原发灶的组织做疫苗，对于转移了的，人家也是用转移的扩散灶的组织做呀。。。。很多人连原发灶都切除的干净了。

答：就那个病例我上面有详细的分析：失败的原因不是抗原不同，而是抗肿瘤的免疫 T 细胞在出现转移之前没有了（衰竭或者耐受）。所以转移的出现就已经告诉我们：已经没有应答的 T 细胞了，即便是提供了抗原没有用。我要是钱博士，我就根本不会针对这种晚期的病人开展疫苗治疗。疫苗的最佳用途不是在转移灶之后，而是之前，是不要让转移灶发生，所谓事半功倍的道理。

78)

但是目前实验室用到的这个白介素 12。。。在原发灶没有切除，抗原存在的情况下，配合化疗的效果是：肿瘤消失了。。。

你这个观点是经过好多次试验验证的结果？？

我想知道你们实验室针对的这个危险因子，是仅仅停留在原发灶，没有扩散灶出现的情况下？？？

还是你使用这个危险因子，配合化疗，运用到各种转移灶上。它还是有同样效果。

你的试验的情况？结果？次数？针对的是哪些癌症？？？

但是目前实验室用到的这个白介素 12。。。在原发灶没有切除，抗原存在的情况下，配合化

疗的效果是：肿瘤消失了。。。

答：在实验室的动物模型上是这样。帖子第一页就有治疗前后效果的图（不是说由于有真相吗？）。

你这个观点是经过好多次试验验证的结果？？？

答：在实验室动物模型里是很多次。

我想知道你们实验室针对的这个危险因子，是仅仅停留在原发灶，没有扩散灶出现的情况下？？？

还是你使用这个危险因子，配合化疗，运用到各种转移灶上。它还是有同样效果。

答：原则上要想危险信号因子起作用，就必须要在免疫激活的情况下。道理是只有当 T 细胞最初活化的一两天内细胞会表达危险信号因子的特异受体。如何这些受体在这段时间看不到危险信号，尽管 T 细胞继续繁殖，也不会再表达受体了，而得到的回答就是看到的抗原不是来自外源。面嘤嘤大最终会衰竭或者耐受。根据这个道理，T 细胞激活就是先决条件，而如果 T 细胞不活化，就不会表达高亲和受体，自然就没有了危险信号的作用。所以前提必须是有 T 细胞应答。那么什么时候才会有 T 细胞应答呢？就是在原发灶与抗肿瘤免疫达成平衡的条件下使用放化疗集中释放了抗原，造成了免疫收到刺激激活。但是如果有肿瘤但是没有了与肿瘤平衡存在的抗肿瘤免疫的情况下，即便是抗原释放了，也不会有 T 细胞激活。这就是我在帖子里说了无数次的放化疗有效的前提必须是在有“预存免疫”的前提下。如果有预存/共存免疫，怎么会有转移灶呢（除非是假四期）？所以有转移灶往往预示着抗肿瘤免疫不再工作，所以放化疗很难有效，所以是肿瘤晚期，任何肿瘤减负造成的伤害（系统炎症）大于缓解。在这种情况下，危险信号因子怎么会有效？

你的试验的情况？结果？次数？针对的是哪些癌症？？？

答：我们的试验是做了 10 几年了，很多次。但是结论就是上面说的：只要有预存免疫，就可能靠杀伤释放抗原，就可能激活免疫，就可能靠危险信号因子修饰免疫，就会提升抗肿瘤免疫到新的高度，最终就可能靠免疫的攻击治愈肿瘤。当然，如果在激活了免疫，用危险信号修饰了以后补充免疫减负，而是靠手术拿掉病灶，则这种真正 Th1 型的免疫会因此留下一个长期（终身）有效的记忆。这就是临床治疗的最佳方案了。

79)

可很多时候，等你发现有原发灶的时候，其实也已经扩散了，因为你的原发灶在被发现或者切除前就已经扩散出很多爱心包了。至于生成或者没有生成新的病灶。很多时候最开始根本没有发现。

这个我在帖子里说了很多次：不要以为今天确诊，明天早上上手术台就能躲过扩散和转移。癌细胞在有供血的那一刻起就开始转移了。我举的最有名的例子就是多年治愈的癌症病人是不能捐献器官的。

但是扩散不代表就能建立转移灶。两个因素限制着转移灶的建立：一个是抗肿瘤免疫的存在。另一个是形成独立血供的能力。供血的条件是很难达到的，限制了绝大部分扩散的癌细胞。在去掉了原发灶的那一刻起，以往的扩散癌细胞是否形成供血的转移灶没有准，但应该是遵循一个 L 型曲线随时间迅速下降。就是根据这个原则，我认为任何能把免疫保护期延长的手段都是最经济实惠的。而疫苗就是延长这个保护期的最佳手段之一。但是疫苗不能术后用光了，而是要留在最关键的时候用。

80)

可是怎么解释有些病人术后三个月左右就扩散呢？

首先，这些情况是少数，大多数是术后 1-3 年内出现转移灶。

然后我认为是两个可能：

1) 手术的时候转移灶已经建立，不过是漏诊了。这就是为什么我总是建议病人做 PET-CT 来判断术前转移，而不是仅仅靠 CT 扫描。即便是 PET，敏感度也很低，根本看不到上百万癌细胞形成的微病灶。

2) 抗肿瘤免疫在手术的时候已经不工作了。即便是不手术，转移灶也会在数月内出现。

81)

原则上要想危险信号因子起作用，就必须要在免疫激活的情况下。道理是只有当 T 细胞最初活化的一两天内细胞会表达危险信号因子的特异受体。

化疗是肯定能激活免疫的呀。那么这个意思是。T 细胞最初活化的一两天没能发现危险因子的话，T 细胞就不会攻击肿瘤细胞了？

重点问题在上面。。。如果已经有转移灶的。。。你们这个方法还有效不？

化疗不一定能激活免疫。

化疗要想激活免疫需要符合两个关键的条件：

1) 预存免疫（这个在大多数转移灶的情况下已经失去了）。

2) 抗原释放（不是只要肿瘤细胞死了就一定会释放某个抗原，关键还要看怎么死的，抗原是不是保存下来了）

正因为这两个变数，才会有临床上的同一种癌症，对同一个化疗方案的不同应答

82)

抗肿瘤免疫在手术的时候已经不工作了。即便是不手术，转移灶也会在数月内出现。

这点，在手术前可以确认吗？怎么确认这个抗肿瘤免疫还在运做没有？没有运作了，手术就失去意义了

的确是这样。有一些病人的确是术后不久就出现转移灶了（给人的感觉是还不如不手术呢）。对于抗肿瘤免疫是否存在，目前在人体没有直接测试手段（在动物身上可以），所以只能凭一些间接证据判断。临床上用了最直观的一个：有没有转移灶。还有其他的一些办法，比如说原发灶代谢程度，病史，症状等经验性的判断。

目前最需要的就是一个更为直观的而临床监测手段。

83)

但是如果有肿瘤但是没有了与肿瘤平很存在的抗肿瘤免疫的情况下，即便是抗原释放了，也不会有 T 细胞激活。

你怎么判断这个免疫存在不存在呢？因为肿瘤生长的速度肯定快过免疫防止增长的速度。。。现在是手术前，你如何判断这个手术还有没有意义。。。

是不是发现已经都有转移灶的出现了，那就证明免疫不存在了，就等于没救了，等死了？

还是怎么有办法把这个抗肿瘤免疫调整起来？？？

怎么判断我上面回复了。

很多转移灶的确表明抗肿瘤免疫已经失效了。但是还有一些情况，转移灶的出现早于抗肿瘤免疫的启动，结果即使是看上去有转移灶，但实际上还是有共存免疫的。这种情况我在帖子里，特别是另一个病例讨论的专贴，称之为“假四期”。这种情况就等于两个原发灶与一个抗肿瘤免疫的平衡。手术可以把两个不在一起的病灶都去掉，结果跟一个病灶下手术一样。但是目前临床上不区分这一类情况，统统不给手术。导致了一部分本来有救的病人给排斥在外了。

再回答有什么办法的问题。直白地说，如果是抗肿瘤免疫耐受了，那就真的没有办法了。很多真四期（晚期）就是这么一个情况，所以任何减负治疗（包括化疗加上危险信号）也不会有效。唯一剩下的，就是控制炎症，推迟恶液质这一手段了。

转移灶如果是免疫耐受后发生的，我们的治疗也是无效的。因为我多次强调：只要有预存免疫。。。。这是重中之重的先决条件，也是我提供治疗建议前首先要搞清楚的条件。没有这个前提，直接的治疗肯定不行。再接下来看免疫不存在的原因。一般有三个：

- 1) 衰竭了。一般是长期不用的结果，符合术后没有了抗原的情况。
- 2) 耐受了。一般是肿瘤持续生长的最终结果。
- 3) 还没启动。一般是初期病灶（体检发现的很多属于这个情况），原发灶太小，供血完善的情况。

第一种情况我一般建议病人“养”转移灶，不要急着化疗（因为急着也没用）。

第二种情况我没有办法。什么时候我们能真的打破免疫耐受的时候才会有希望。但我严重怀疑这个可能。因为非特异打破免疫耐受的结果就是自杀，迅速的免疫自身攻击死亡。

第三种情况除了等，还可以“挑”，比如说靠放化疗杀死一些肿瘤，或者靠手术后制备疫苗等手段。但有时候没有那么多时间等待。我看到一个胰腺癌的病例，是假四期，原发灶只有1公分多一点，完全符合手术条件，但肝转移多发且很大。这个情况下等原发灶长大启动抗肿瘤免疫根本来不及。虽然采取了化疗杀伤肿瘤的办法，但是肿瘤负担绝大多数在肝脏内，不能启动免疫应答，所以还是无效。

《自然》杂志研究月刊

《自然生物技术》(Nature Biotechnology)
《自然细胞生物学》(Nature Cell Biology)
《自然化学生物学》(Nature Chemical Biology)
《自然遗传学》(Nature Genetics)
《自然免疫学》(Nature Immunology)
《自然材料》(Nature Materials)
《自然医学》(Nature Medicine)
《自然神经科学》(Nature Neuroscience)
《自然结构生物学》(Nature Structural Biology)

评论周刊

《癌症自然评论》Nature Reviews Cancer (2001)
《药物发现自然评论》Nature Reviews Drug Discovery (2002)
《遗传学自然评论》Nature Reviews Genetics
《免疫学自然评论》Nature Reviews Immunology (2001)

《分子和细胞生物学自然评论》Nature Reviews Molecular and Cell Biology

《神经系统科学自然评论》Nature Reviews Neuroscience

84)

人工冬眠疗如果可以实施应该不止对恶液质，甚至对控制肿瘤的发展都可能有用。我举个病例，有个白血病的朋友白细胞过一段时间会升高的数万，还可以靠化疗控制。然后他跟着别人去辟谷（不是为了治疗癌症，只是修行），结果白细胞自发降了下来。第一次我还没在意，觉得是偶然因素，但第二次我相信是真实的来自辟谷的调解。我所以想，辟谷跟别动挨饿不一样，前者是主动性的饿，是不饿的，后者是被动的，是不情愿的。辟谷的极端就用该是冬眠了。因为冬眠不饿，所以是一种主动的自身调节，我认为会有某种信号释放出来，然全身的细胞代谢降到很低。正常细胞会受到调解而且会生存下来。但癌细胞可能只接受降低代谢的指令，但不能活下来，固有白细胞下降的结果。炎症是白细胞亢奋，自然也会受到这个因子的调控。当然冬眠也好辟谷也好，需要心灵修炼，一般人很难做到（因为不信）。但如果能发现这个假象的调解因子，是不是能用来治疗癌症就不好说了。

85)

被发现的早期肿瘤选择不手术后还能自愈的案例是绝少的，发现后手术并治愈的案例相比之下多多了。“早发现早治疗”原则的推翻不能只建立在“其实没早发现，早就在那里很久了”的假想上，有人半年一次体检，绝对是发现早的。

早发现早治疗这一原则在乳腺癌早期诊断（每两年一次的乳腺影像检查）和治疗的 20 多年实践中未能得到证明，这个是事实。至于怎么解释就是另一个问题了。我给出的“其实没早发现，早就在那里很久了”是其中一个解释，一个统计学上对“早发现”的修正，不是推翻这个原则的根据。推翻这个原则的根据是综合修正之后的统计事实。比如说，表面上早发现的病人组从发现到死亡的时间要长于晚发现的病人组，但要真正判断生存期和治疗效果就需要做一个时间上的修正，把由于没看见而增加的生存时间刨除。刨除之后发现就没有多少统计学意义上的生存优势了。

85)

另外，特罗凯、易瑞沙这类靶向药那么精准，其治疗作用应该还是以直接抑制肿瘤为主，而耐药性的形成也应该是传统机理吧，这和传统化疗药不同。

如果靶向药最佳疗效也是来自激活免疫而非直接抑制作用，那么表面上的耐药也很可能是来自免疫不再参与。

在没有免疫参与的情况下，靶向药有其独特的分子机制和直接耐药机制是肯定的。我想说的是跟免疫的耐受比，这些都不是主要矛盾了。

86)

低分化肿瘤恶性程度高难道不是因为它因为和正常细胞差距大，长的本来就快嘛……

低分化肿瘤长得快，特别是晚期比较明显。但是在早期有共存免疫的情况下会发展缓慢（比如

说局部不容易手术的情况可以观察病灶进展)。一旦免疫衰竭或者耐受,肿瘤生长不受限的情况下,低分化肿瘤倾向于发展迅速。

87)

你认为化疗耐药性并不存在,但是靶向药物的耐药性是实验早已证实存在的啊?靶向药物阻断了一条血管生成通路,造成肿瘤缩小,但是肿瘤很快建立了另外一条通路,这不就是抗药性吗?

我是认为大多数情况下的化疗或者靶向“耐药”来自免疫耐受。这是我的观点,有一些动物试验证明,也有一些临床观察的支持。这些在帖子里有很多论述。

传统化疗或者靶向药的耐药机制有很多文章,但我看来看去没看到真正的证明,总是模棱两可,排除不了免疫的作用。

比如说,你说的肿瘤会建立另一条供血通路是临床“耐药”现象(给药不管用了),但不是机理。如果免疫看不住了,肿瘤又开始生长,建立血供是不可避免的后果。

88)

我说的建立另外一条通路,是另一种生长血管的机制(由另一种特定蛋白表达和控制),不是观察到的另外一条血管。原来的机制被破坏后,肿瘤迅速缩小,如果不找到另一种生长血管的机制,即使没有免疫肿瘤也很难活下去。

靶向药对于基因测试成功的人,非常有效,而且中晚期有效的例子也很多,只不过很少有人拖到终末期才开始用上靶向药,能用早就用了。

其实很晚使用靶向药的个例也不少,特别是中国(因为昂贵,医院会推荐给有经济条件的病人)。但是你见过成功的抑制了晚期病情发展甚至逆转肿瘤负担的案例吗?几乎没有,否则就可以宣布靶向药已经解决了癌症的治疗。其实不是靶向药对晚期肿瘤没有杀伤和抑制,而是杀生太多,造成了病人无法承受的炎症。为什么早期有效,晚期没效?这一点和传统的化疗不是很一致吗?道理就是内在的真正疗效(长期)大部分来自对免疫的提升和免疫的参与。

89)

首先实验证明的是双乳切除术不比保守治疗好,并没说什么都不治和双乳切除术一样好。“迄今为止,对于该问题最大规模的研究发现:在提高患者的生存率上,双侧乳房切除术与通过放疗手段进行的保乳手术相比,并没有任何优势。”

现在几乎没人什么都不治,你认为什么都不治也和手术一样纯属猜想啊。

试问,难道不是只有拿“发现了不治”和“发现了治”对比,才能得出乳腺癌早发现没用的理论吗?但显然不存在这样的大规模对比,就算有也是治占优势,否则指南不会写。这里只有发现了手术和发现了放化疗进行对比。

什么都不治的少数例子,大多数最好的情况是缓慢恶化,“自愈”的非常罕见,绝对比手术治愈率低很多。乳腺癌如此,其他癌更是如此。即使恶化非常缓慢,终究也会恶化。

而你所说的“车祸后 40%的健康人都发现有肿瘤”更绝对是以讹传讹,毫无根据。尸检并不会比体检的 B 超和 CT 更细。

当然并不是说你的理论没有道理，还是有一定说服力的，特别是在癌症致死机制上，但是有些夸大和谬误的地方是影响严谨性的。

早发现，早治疗就最好的观点在乳腺癌上证明了是不对的。不是说跟发现了不治疗比，而是跟晚发现晚治疗比。就是说急着早发现早治疗不会因此延长生存期。

我也不是提倡发现了不治疗，而是要认识到有很多情况下，肿瘤在不知不觉当中发生和消失，所以最好搞清楚是什么情况再治疗。如果是一个免疫可以造成自愈的情况非要人为打破，使得免疫失去了本来应有的作用，那么肿瘤在形成过程中已经扩散的癌细胞将来一旦形成血供出现转移灶怎么办？一些早发现早治疗的病人术后出现转移灶可以用这个推理来解释。

在乳腺癌的例子，我说的是单侧乳房切除与双侧切除的对比，这个是事实，不是我的推断。我只是从免疫的角度上给出一个解释。如果你觉得解释不成立，可以提出你的解释。

就正常人体内存在超乎预料的肿瘤和自愈的现象上不是以讹传讹，而是有一些早期的解剖观察支持。总的结论是：在其他死亡的情况下尸检看到了体内有各种肿瘤，比例远超正常人群的癌症确诊率，所以认为这些肿瘤一定是自生自灭，否则无法解释。

至于你说尸检不会比B超和CT更细我不敢苟同。首先普通人没事不去做CT，体检也是走过场的多。再者拿个不知道看什么的CT片子，别说是普通医生了，就是影像医师也是迷迷糊糊的。而打开身体，是不是肿瘤一眼就知道。

90)

我说的建立另外一条通路，是另一种生长血管的机制（由另一种特定蛋白表达和控制），不是观察到的另外一条血管。原来的机制被破坏后，肿瘤迅速缩小，如果不找到另一种生长血管的机制，即使没有免疫肿瘤也很难活下去。

靶向药对于基因测试成功的人，非常有效，而且中晚期有效的例子也很多，只不过很少有人拖到终末期才开始用上靶向药，能用早就用了。

从狭义上讲，如果还是同样的靶向药物，在抑制了一段时间的供血后发现不能再抑制，而原因是原来受抑制的通路不再受抑制，这就是狭义上的“耐药”，即分子机制上的耐受（比如说靶向蛋白突变）。

如果是你说的，是出现了一个新的生长血管机制，那就不是狭义上的耐药，而是临床耐药。这一现象恰恰支持我说的是免疫不再控制肿瘤，但原靶向药仍然可以抑制那个老的血管生成机制，所以逼出新的通路。这本质上是耐药吗？当然不是主流说的那个耐药。但是临床上怎么看都像是耐药了（因为给以前有效的要无效了），所以以为是狭义耐药了，研究上尽量去往这个思路靠。所以有那些我说的“模棱两可”的文章，有分子耐药的存在，但不能证明分子耐药可以造成整个的局面失控。

91)

现在这个耐受的问题，我们两个接着谈下。

医院在最初确定癌症的时候，怎么能看出是不是已经耐受了呢？就是不用药的话，癌症细胞可能耐受了吗？

这个观察得要好久时间？？

最简单的耐受指标就是免疫消失之后出现的转移灶。医院当然给出 IV 期的诊断。即便是化疗，应答也不会好（所谓晚期难治）。这个不需要时间观察，如果原发灶足够大（比如说 3,5 公分以上）基本上可以判定是耐受的结果。

但如果是假四期就不一定了，化疗会有应答的。只是应答一次之后在复发就耐药了。

92)

“化疗药物的毒性很强，只要滴几滴到你的手上，就可能造成严重的灼伤。如果滴到水泥地上，会烧出洞来。在将这些毒药运往医院或者其它地方的途中，如果不慎出现泄漏事故，会被认定为重要等级的生化危害事故，得由穿生化服的专家来处理。这些现代药物不能对抗疾病，它们对抗的是身体。疾病是身体自疗的方法，而现代治疗则会减弱甚至毁坏这种能力。加州大学癌症研究者琼斯教授：“我的研究已证实，拒绝化疗和放疗的癌症病人，包括乳腺癌患者，实际上存活的时间比接受治疗者多了 4 倍。” ”

对化疗能做到什么，不能做到什么，怎么通过激活免疫做到的，我想这个帖子恐怕是给出了最全面的论述了。

至于说毒性强的药，不是没有。比如说常见的阿霉素，滴在手上肯定是要烧坏的（水泥地上就不知道了，估计是夸张）。但是直接给在静脉里是不会烧伤血管的。

引用加州大学教授的话我怀疑其真实性和客观性。这个四倍肯定是瞎说：用化疗的就算不怎么有效，平均也能坚持 2 年左右。难道说不用化疗可以坚持 8 年？大多数肯定不行，极个别肯定存在。

有人可能没注意看我的帖子的全部就误认为我是反对化疗的。这当然不对。我是要明白化疗在一个具体的病例里是不是最好的选择。是的话当然要化疗（比如说很多肿瘤的术前化疗）。晚期肿瘤负担大，病人处于恶液质状态下当然不要化疗，会缩短生存的。

93)

老师说的我明白，但是曾经看过像很多抗氧化剂可以轻易的穿透脑血屏障，说不定对缓解肿瘤有帮助！

脑学屏障是治脑部组织血管正常状态下的一层组织学屏障（由细胞排列组成），但是在很多脑部转移灶甚至原发灶的情况下，由于肿瘤供血不正常，血管的生成也不正常，因此有可能这个屏障也是断断续续的，起不到完全封闭的作用。

94)

顶级遗传学家 Science 子刊发布优质抗癌方案

编辑推荐：

来自芝加哥大学等处的研究人员研发出了一种新型抗癌药，命名为 OTS964，这种药物被证明能消除抑制在小鼠体内的侵袭性人肺癌组织。研究人员指出，其作用机理在于 OTS964 能抑制一种蛋白的活性，这种蛋白在包括肺癌和乳腺癌在内的多种癌症中过量表达，在健康成人组织中却鲜有表达。

——通过注射或者服用药丸，抗癌药物能抑制一种许多癌症类型中都会激活的酶的作用

生物报道：来自芝加哥大学等处的研究人员研发出了一种新型抗癌药，命名为 OTS964，这

种药物被证明能消除抑制在小鼠体内的侵袭性人肺癌组织。研究人员指出，其作用机理在于 OTS964 能抑制一种蛋白的活性，这种蛋白在包括肺癌和乳腺癌在内的多种癌症中过量表达，在健康成人组织中却鲜有表达。

这一研究成果公布在 Science Translational Medicine 杂志上，领导这一研究的是来自芝加哥大学医学教授 Yusuke Nakamura 博士，这位原属于东京大学人类基因组中心的日本顶尖遗传学家曾领导了日本一些最大的科研项目，同时他也是一位成功的生物技术企业家，创立了 OncoTherapy Science 公司。由于 Nakamura 博士的努力，日本在国际 HapMap 项目中大约完成了四分之一的工作。

Nakamura 教授说，“十年前，我们就发现了这种药物的分子靶标，但却花费了近十年的时间才找到抑制它的有效方法。我们最初筛选出了 300,000 个化合物，然后合成了其中的 1,000 多个，再从中找到了一些在人体中发挥作用的化合物。最后我们定位在最有效的一个，我认为现在我们终于找到了非常有前景的东西。”

OTS964 可以口服，可以注射入人体，其一大特点就是 毒 性低，采用注射的方式比口服的 毒 性还可以降低一些（因为前者包在一种脂质体中），Science Translational Medicine 杂志详细介绍了这两种方法，结果表明这两种方法均能完全消除抑制的肿瘤。

从原理上说，OTS964 的靶标是 TOPK（T-lymphokine-activated killer cell-originated protein kinase），这是一种多种人类癌症都会表达的蛋白，其作用被认为是促进肿瘤生长。高表达 TOPK 与乳腺癌和肺癌患者的预后不良有关。

OTS964 的前生是 OTS514，后者也能有效杀死癌细胞，但是却会干扰新生血红细胞和白细胞的生成，而且还会增加血小板的数量。后来研究人员将药物封存在脂质体中后，就发现这种副作用消失了，这一方法“完全避免了造血 毒 性”，作者写道。

之后研究人员分别检测了 OTS964 单独使用和脂质体中使用的效果，他们将高侵袭性人类肺癌 LU-99 移植入小鼠体内，令其生长到 150 立方毫米，大约为一粒葡萄干的大小，然后通过静脉注射给六只小鼠进行药物治疗，一周两次，为期三周。

结果研究人员发现肿瘤迅速地收缩了，并且在治疗中止后也持续收缩，这六只小鼠中有五只肿瘤完全消失，其中三只肿瘤在开始治疗后的第 25 天就完全消失了，两只小鼠肿瘤在 29 天内消失，小鼠检测证明没有出现 毒 副作用。

此外，研究人员也证明了这种药物在大剂量口服方面的有效性。六只带有 LU-99 肺癌的小鼠，两周内每日服用 100 毫克/公斤的 OTS964 药物，同样在肿瘤持续收缩了，直至完全消失，不过所有的小鼠在治疗后都出现了低白血细胞计数现象，但它们在两周内也恢复了正常。

TOPK 可作为多种类型癌症的药物靶标。这项研究涉及的主要是肺癌，但这一基因在乳腺癌，脑癌，肝癌，膀胱癌等实体肿瘤，以及某些类型的白血病中出现了增加。目前研究人员正在与肿瘤学家共同努力，希望能在 2015 年开展 I 期临床试验。

@like8272 2011 楼 2014-10-25 07:38:39

老师，这则新闻看这挺靠谱的，不知您有何评价？

TOPK 是一个正常激酶。所谓正常，就是在非癌细胞当中也会表达的，由人类正常非突变基因编码的蛋白质。那么这个蛋白质有什么用呢？貌似跟细胞分裂有关。其实从名字就猜到了：源自 TLAK 细胞的蛋白激酶——就是说最初是从激活的 TLAK 细胞中发现的。TLAK 细胞是什么？就是体外激活的没有抗原特性的 T 细胞组合。我想问的是：既然体外非抗原特性的活化 T 细胞表达这个激酶，复制活跃的肿瘤也表达这个激酶，那么这个激酶是不是会同样在体内免疫应答时高度活化的 T 细胞内表达？没有这方面的报到，但这个可能性极高对吧。所以，这个药作为一个免疫抑制剂的应用我很看好，但作为一抗肿瘤的杀伤药我觉得与免疫激活对抗，不会像报道的那样成功。文章中的试验

都是在裸鼠（没有免疫功能）中进行的，看不到对抗肿瘤免疫的影响。但既然有那么多的老鼠肿瘤模型，我相信在过去的十几年内不会是没有试过。

再一个是要看试验细节。文章用了两个人的肿瘤株。靶向药的抑瘤作用有差别，一个好一些，另一个差一些。但是仔细的读者会看到每次如果与化疗药紫杉醇同比，疗效都是很接近的。意思就是这个药达到的疗效，给紫杉醇也可以达到。那要是把同样的结果换个题目报道：一个与紫杉醇有类似疗效的新靶向药，谁还会感冒？但这是事实。当然，你可以说这个药的毒性低。那就是另一个问题了。紫杉醇不是神药也并不是单纯因为它的毒性大。同样 OTS964 不会是神药也并不是因为它的毒性小。能不能控制肿瘤生长是第一位的，毒副作用是第二位的。如果 OTS964 真的是抑制活化 T 细胞的，那么你觉得它会在抗癌的应用中成为媒体报道的神药吗？其实我的看法是虽然只是用了紫杉醇的实验数据，换了其他化疗或者靶向药很可能一样有效。比如说环磷酰胺，一个古老的基于细胞高分裂的化疗药。既然是越分裂活跃的细胞越敏感，那环磷酰胺一定高度有效。但这样比下去，这个药就没法看了。从发文章的角度我理解作者的苦衷，但是从治病的角度，我不会同情他们的夸大。这就是我与主流一贯的纷争之一：发文章是为了宣传真实的发现，不是为了骗人眼球，拿基金。如果我要来审查这个文章是否可以发表，我会要求他们在有免疫功能，且依靠免疫功能的老鼠肿瘤模型中进行试验。即便是无效，也可以在没有免疫参与的条件在再试，看看不用顾忌 T 细胞激活的情况下（比如说晚期肿瘤病人免疫耐受的情况下）是不是药物的直接杀伤真的有生存意义。我觉得不管是什么结果都值得发表，只是如果不出奇迹的话，作者和媒体也就不会炒作了。但对于癌症治疗探索本身，完整的真话比什么都宝贵（会少死很多人的）。

95)

转发最近一个研究结果，也算是探锁的心的理论的一个佐证吧：

当然作者的解释角度不同。

研究要点

?应用白细胞介素-2+吉非替尼方案治疗的患者的缓解率是吉非替尼单药治疗组患者的 3 倍。

?吉非替尼的安全性貌似不受同时应用白细胞介素-2 的影响。

应用联合治疗的患者的总生存期（20 个月）明显比应用吉非替尼单药治疗的患者（7 个月）要长。

Bersanelli 等发表于癌症杂志上的一篇研究显示，晚期非小细胞肺癌患者的吉非替尼方案中增加白细胞介素-2 后，患者的缓解率增加为原来的 3 倍。增加白细胞介素-2 可以加强吉非替尼的疗效，而对不良反应没有负面影响。

随着免疫治疗的新的治疗靶点的出现，利用肺癌患者的免疫系统的概念也出现了新的兴趣点，主要集中在白细胞介素-2 在肺癌患者 T 淋巴细胞生长、增殖和分化中的作用。确实，以前应用白细胞介素-2 治疗非小细胞肺癌患者的研究显示了相对较长的生存期。最近的研究关注于表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂治疗和细胞因子（例如白细胞介素-2）的作用。其中一个这种类型的治疗的例子涉及吉非替尼的应用。

最近的研究应用吉非替尼联合白细胞介素-2 进行治疗，这样有可能消除非小细胞肺癌患者对酪氨酸激酶抑制剂的抵抗。因此，研究者试图评估应用白细胞介素-2 是否能够增加吉非替尼对晚期非小细胞肺癌患者的疗效。

就像你说的，事实是一个，解释不同。

他们认为是“消除非小细胞肺癌患者对酪氨酸激酶抑制剂的抵抗”，我认为是延长免疫攻击，防止免疫耐受。

同样的道理，如果换成是另一个我们常用的危险信号因子效果应该会好很多。没有用这个因子不是因为这个因子不管用，而是研发体制，专利保护，临床试验模式等等一系列问题造成的历史原因，以至于至今无法应用。

96)

想向先生请教，

1. 为什么膀胱癌很容易复发，但相对地比较少远端转移？

2. 手术后 BCG 灌注是否提高了免疫？按先生的观点（如果我没有理解错），手术后没有了抗原，是没有作用的。但从临床统计，BCG 灌注确实能减少复发机率，原理是什么？

3. 现在普遍的做法是术后一个月马上就灌注，每三个月膀胱镜检查有没有复发。是否应该一年后再灌注比较好？有很多三个月或半年就复发的患者，应该如何治疗？

4. 复发的患者，如果没有肌层浸润，可以再做电切 + 术后灌注。如果没有肌层浸润，是否意味免疫还在？这种情况下，先生建议如何治疗？

首先抱歉我对膀胱癌关心不多。既然问了，我就仅我知道的回答，不对的可以商榷。

1、膀胱癌的高复发是事实。而且大多数是膀胱内复发和近端转移。我的解释是不容易出现远端转移与这个癌细胞的生存要求可能有关（就是说很少膀胱癌细胞能在远端独立生存下来并生成血供），而跟免疫控制没关。

2、术后 BCG 灌注的确可以防止复发。那么怎么从免疫角度解释？首先我想强调一点：不是说术后 BCG 灌注会是最好的时间。就像你说的，术后连抗原都没了，免疫提升怎么落实？我倒是觉得术前在有抗原的情况下配合化疗做 BCG 灌注应该最合理（可惜没人做过）。最接近这个思路的是术前的新辅助化疗，对于恶性程度稍高的病例已经证明是明显有效的。恶性程度低的病例怎么做都看不到效果（90%的生存率还怎么提高？）。说完这个看法，再来回答你的问题：没有了抗原，BCG 怎么起的作用？我的推测是既然是有作用，一定是有免疫激活。看看膀胱癌的复发特点：有两个时间区间一个是术后三个月内；另一个是接近术后 2 年。我估计 BCG 的效果就是在术后残余免疫清理第一波复发和转移灶的时候起了作用（需要灌注很长时间对吧，总有一次赶上的机会）。只要赶上一次，把免疫变成长久记忆，那么自然就把保护期延长了。第二波在两年的时候就是典型的没有了抗原，免疫最终衰竭后产生的。这个可以从复发后再也不像第一次那样容易治疗看出来。

3、根据刚才的分析，BCG 灌注是要赶在有抗原和免疫攻击的时候，而不是没有了抗原，免疫也衰竭的时候。所以推迟 BCG 灌注的思路不对。那些三个月半年复发的病例估计是要么没抗原，要么没有赶上抗原清理时间。真要是说理想化治疗就术前化疗加 BCG，基本上术后就是治愈了。

4、如果是膀胱内复发，且没有肌肉层浸润，有可能再切一次甚至数次。但是从抗肿瘤免疫的角度来看，很可能复发的“没有肌层侵犯”，与原发灶的没有肌肉层侵犯不是一回事。前者反映了免疫的控制，而后者只是“及时发现”。所以治疗的预后也一定不同：前者远远好于后者。因此对于复发的病例，我的看法与其他肿瘤类似：没有了免疫治疗都很难凑效。还是把精力花在术前就计划好怎么样才能术后不复发这一点上。这是王道，也是我的治疗思路和主流医学的区别。

97)

系统研究过探锁老师的理论，受益良多，在此拜谢了。

在此也提供本人掌握的一些信息作为对探锁理论的支持吧，以期更多的人受益。

协和的某胸外主任医师的收治晚期非小细胞肺癌病人的中位生存期长的让人震惊（美国某胸科大牛的评价，美国人很感兴趣）。本人有机会跟该主任探讨过，觉得值得思考的做法有如下几点：

1. 术前化疗，根据病人免疫组化结果凭多年经验选择化疗组合，化疗有效后争取机会手术
2. 打破手术禁忌，很多 IIIB 和 IV 都有效实施了手术。
3. 化疗的同时进行辅助治疗，比如香菇多糖注射，榄香烯的使用，也不排斥中药的使用。

该主任未必明白这些有效做法的理论基础为何，其实都是多年探索积累而来。这些做法用探锁兄的理论解释一下子就迎刃而解了。

富有探索精神的人的智慧在此殊途同归，理论跟实践获得了统一。

98)

“... 与原发灶共生的抗肿瘤的特异性过继免疫杀死了任何的新生病灶。这个免疫在术后的一段时间内还可以存在。存在多久要看这个免疫的性质，强度，是否有记忆等等，肯定是因人而异的。”

为何人体的许多免疫如天花等是终身有效的，而抗肿瘤的特异性过继免疫只能存在一段时间？.....

如果真的没治疗过，那么很可能抗肿瘤与免疫是存在的，只是在肝外（所以没有转移灶），对肝内的巨大肿瘤负担无法起到控制。提升肝外抗肿瘤免疫可以靠射频消融。

接下来的办法是移植。但是必须把原肝脏的肿瘤留下做成疫苗，在移植后用来维持肝外那个抗肿瘤免疫。

99)

CAR-T 的具体案例好于它的理论根据，有点出乎意料。

不管怎么说，CAR-T 是基于对肿瘤特异表面蛋白知晓的情况下才能实施。比如说在 B 细胞肿瘤表面的 CD19 蛋白就可以做为靶子。对于很多实体瘤，没有表面特意的蛋白分子可供选择，因此 CAR-T 做不出来。

100)

“肿瘤细胞的死亡是释放抗原的前提条件，但怎么死和方什么抗原是说不准的事。” 你的意思是肿瘤细胞的死亡才能释放抗原，是吗？

是的。我这里讲的都是细胞免疫，抗原不是抗体识别的那种表面抗原，而是细胞内蛋白分子中的一个片段。这些片段一般是要由抗原呈递细胞（比如说树突细胞）吞噬了死亡的癌细胞残骸后才能呈递给免疫 T 细胞来激活。所以需要细胞的死亡前提。肿瘤长大的自发坏死是一个，放化疗的杀伤是另一个常见的艾斯堡死亡途径。但是死亡也有数种，最常见的有坏死和凋亡两种。死得方式不一样，有些本来可能被吞噬后呈递的蛋白质片段就在死亡的时候破坏掉了。所以说怎么死很重要。

还有人之间的抗原呈递分子不同（HLA 表型不同），所以，同一个蛋白质片段在张三是抗原，到了李四就不是了。也就是说，同一个化疗药，杀死肿瘤的的途径是固定的，肿瘤的死亡方式也基本上不变，但是在张三身上有可能导致了抗原的释放，到了李四身上就不能放出抗原了。结果可能就是同一个药，张三对化疗有应答，李四没有。

101)

人工冬眠疗如果可以实施应该不止对恶液质，甚至对控制肿瘤的发展都可能有用。我举个病例，有个白血病的朋友白细胞过一段时间会升高的数万，还可以靠化疗控制。然后他跟着别人去辟谷（不是为了治疗癌症，只是修行），结果白细胞自发降了下来。第一次我还没在意，觉得是偶然因素，但第二次我相信是真实的来自辟谷的调解。我所以想，辟谷跟别动挨饿不一样，前者是主动性的，是不饿的，后者是被动的，是不情愿的。辟谷的极端.....

辟谷这个，我还真的听说过。一位脑转的病人治好病以后，建议过我爸爸去做，但是他自己觉得不科学拒绝了。我也查过关于 fasting，知道一个 clinical trial 无效也没有继续查下去了，但是又看到了这个：<https://news.usc.edu/63669/fasting-triggers-stem-cell-regeneration-of-damaged-old-immune-system/>。我们可以继续考虑一下这个做法。

102)

我给你发信息你没有回我，我就此请教吧： 你能评论一下患者静脉注射光敏剂同时辅助静脉激光照射，杀死血液中癌细胞，同时提高吞噬细胞数量提高免疫能力，降低恶液质？再进一步，癌细胞代谢快囤积的光敏剂多，激光直接定点照射，杀死癌细胞，盼复！

我认为原理上可行。具体做起来要看其他血液细胞吸收光敏剂的水平（以及由此而来的副作用）。你说的提高吞噬细胞数量我不明白是如何做到的，能细说一下吗？

103)

看了老师的文章，心中又些疑问：1. 老师说免疫分为两种，先天和过继，而对癌症起作用的是过继免疫，这种免疫为什么在查血，或其他什么检查能查出来呢，这样就能为大夫的治疗提供依据和帮助。

2. 前面看到老师说对于脑癌和骨癌的原发病灶用放疗比较好，如果是转移病灶又该怎么办呢？

1、过继免疫是血液里的一小部分 T 细胞来执导的免疫应答。其卷入的细胞数量与全身免疫细胞数量相比微不足道。因此，我们如何能通过数数来判断是不是抗肿瘤免疫发展壮大了呢？其他检测手段在实验室可能，在临床上目前不现实。

2、对这些肿瘤，是多年的临床实践表明放疗的杀伤不但强于化疗，更可能释放抗原，激活免疫。这个是观察出来的，不是推算。

104)

探索老师，请问您现在所说的过继免疫和现在又的医院用的免疫细胞治疗有什么相同和不同吗，还是这两者的原理是相近的，请指点，谢谢。

现在医院里用的细胞治疗是把血液里的各种不同抗原特性的 T 细胞统统靠非特异刺激扩增起来，然后回输到病人体内。虽然他们说是抗原特异的，但实际上基本上做不到（因为没有肿瘤抗原的添加）。

我说的过继免疫应答是在病人体内产生的，专门针对肿瘤的。没有那么多数量，但是作用可以很强大。这些免疫细胞无法靠现在的技术拿出体外扩增后回输，是自然界从千万年的进化中发展起来的。

105)

抱歉，刚才没打完字就碰到了发送。我的问题如下：

1. 黑色素瘤为何恶性程度如此高？我的想法是，因为它的细胞互相“粘合性”比其它癌细胞更差，生存能力又强，不需要太多血液和营养。因此极早期就已经形成多处转移灶，这些转移灶快速向外扩散。无论转移灶还是原发灶都来不及长大，或者由于粘合性太差根本无法长大？导致免疫看不到它们，所以不能攻击它们。那么能否想个办法，让某个病灶长到足够大呢？

2. 肿瘤生长过程中，可以侵蚀正常器官，比如食管癌，可能食管壁上某处的正常细胞已完全被肿瘤替代，那么如果肿瘤被免疫攻击至死，食管不就漏掉了么？其它部位，肝脾胃膀胱等等同理。那会不会更快致人死亡？

3. 部分肿瘤的发生是不是本身是人体的一种自我保护机制？人体某处细胞反复自我修复，正常细胞复制次数是有限的，当修复次数过多，总有无法复制的那一条，如果停止复制，那器官就坏了，人很快会出问题，但是如果癌变，反而可以暂时让器官可以用下去。那么，为什么不能说癌症其实是人体的自我保护呢？如果癌症是人体的自我保护机制，那么我们一直以来只想着消灭它，思路是不是可以更加多元一些？

楼主，我不是学医的，只是瞎琢磨的，请不要见笑，还望您不吝赐教。

你的问题超出了免疫的范围，有的甚至触及了哲学的范围，我不敢说能够给出甚至令我自己满意的答复，更不要说别人了。我只是把我的想法简单说一下：

1. 黑色素瘤为何恶性程度如此高？我的想法是，因为它的细胞互相“粘合性”比其它癌细胞更差，生存能力又强，不需要太多血液和营养。因此极早期就已经形成多处转移灶，这些转移灶快速向外扩散。无论转移灶还是原发灶都来不及长大，或者由于粘合性太差根本无法长大？导致免疫看不到它们，所以不能攻击它们。那么能否想个办法，让某个病灶长到足够大呢？

答：你提到的松散还真的是一个因素。这个因素的确造成肿瘤“长不大”，很早就由于破溃诱发恶液质。所以黑色素瘤的病人呢很少有大的肿瘤负担，而且很早就有严重的恶液质。但是黑色素瘤也很可能能够诱发足够的免疫识别，这个在最近的临床使用封闭 PD-1 受体上就能看出来。所以不一定需要让肿瘤长大，但需要能促成能与原发灶平衡的抗肿瘤免疫，然后开始治疗。目前临床上抗 PD-1 的最大问题就是达到了一个与原发灶平衡的抗肿瘤免疫，但没有了后续治疗（因为需要验证抗 PD-1 单一的效果，所以不允许使用联合治疗）。

2. 肿瘤生长过程中，可以侵蚀正常器官，比如食管癌，可能食管壁上某处的正常细胞已完全被肿瘤替代，那么如果肿瘤被免疫攻击至死，食管不就漏掉了么？其它部位，肝脾胃膀胱等等同理。那会不会更快致人死亡？

答：虽然听着是这么回事，我好想还真的没见过这种情况。大多数情况是免疫也好，药物也好，都很难做到消灭原发灶部位的肿瘤。当然，肠癌原发化疗完全应答的病例可以检验你的想法：事实是没有人因为肿瘤死了，肠子就漏了。为什么？估计是肿瘤分泌太多的结缔组织和纤维蛋白，即便

是肿瘤细胞都死了，结疤的剩余物质也保住了肠管不漏。

3. 部分肿瘤的发生是不是本身是人体的一种自我保护机制？人体某处细胞反复自我修复，正常细胞复制次数是有限的，当修复次数过多，总有无法复制的那一条，如果停止复制，那器官就坏了，人很快会出问题，但是如果癌变，反而可以暂时让器官可以用下去。那么，为什么不能说癌症其实是人体的自我保护呢？如果癌症是人体的自我保护机制，那么我们一直以来只想着消灭它，思路是不是可以更加多元一些？

答：我不觉得是这样，但我无法反驳你的说法。

106)

老师，系统炎症用中草药是否会更适合

@探锁的心 2015-01-21 13:59:25

一定可以，但是我对草药是外行，不能提供一个有效的方子（而且可能不是一个方子就会搜有的恶液质有效）。

黄芩苷类或许是与抗生素类不同的另一类消炎药

107)

请教楼主，同样是癌症，为什么胰腺癌预后这么差、转移快、恶性高。是因为胰腺本身的生理结构，还是有其它什么原因，谢谢！

胰腺癌的位置特殊的确是一个原因。因为胰腺附近有丰富的血管和神经，所以胰腺肿瘤总是包绕和侵犯血管。这就造成了手术的困难，所以大多数胰腺癌无法手术。既然是无法手术，肿瘤的控制就只能通过化疗（放疗因为有血管和神经比较危险）。就算化疗能够杀死肿瘤细胞，所造成的局部炎症足以导致更严重的症状。比如说，即便是化疗杀死了 90% 的胰腺肿瘤细胞，这死后的肿瘤细胞会导致结疤，而结疤不愈导致更多的结疤，就是说最好的情况下，占位都会“发展”，不是因为肿瘤生长，而是因为要消灭结疤的炎症导致了更多的巨噬细胞的炎症细胞死在这个地区。我举个大家可能都见过的类似现象：武士肩。得过的都知道，最初有个伤害契机导致了疼痛和炎症，但是后来即便是不再伤害，即便是尽量养着不动，肩关节也会越来越“僵硬”，以至于最后完全不能动了。大多数人在经过了 1-3 年的漫长反复后会在某个时期突然自然好转，以至于最后基本上恢复了。当然这里有的时候是某个中医推拿的结果，但我认为大多数情况都是自愈的。发生了什么？当然不是这么长时间去回复最早的那个拉伤，而是在这过程中上演了一场本来已经没有伤害，不需要炎症帮助的错误闹剧：炎症不断地在死亡的炎症细胞尸体上“前赴后继”，造成了严重的局部伤疤组织的堆积，导致了关节的完全僵化。最终某一天，身体明白了这个错误，开始一场“清淤”的活动，最终把堆积在关节的死细胞尸体和分泌物都分解并运走了，关节恢复了活动空间，病也就好了。可惜在胰腺癌的情况下病人根本熬不到身体认识自身错误的那一天，即便不是肿瘤，持续的局部炎症就导致了一系列的紊乱，病人很快就会因衰竭而死亡。

这是最好的情况了，如果出现肝转移，大多数病人（包括手术病人）就是死在这个上面了。道理我想应该是因为胰腺癌的免疫原性也不高，一半以上甚至不能维持一个有任何肿瘤控制意义的抗肿瘤免疫应答。很多免疫识别启动晚于肝转移的建立，形成了假四期。这样的情况即便是能够靠化疗激活一些抗肿瘤免疫，维持一段时间（1-2 年），最终会因为免疫衰竭而死于肝转移诱发的恶液质。

另外是不是胰腺癌细胞“容易”转移？我并不这么认为（起码没有证据让我这么认为）。大多数胰腺癌病人的肝转移在早期也就是 1-3 个，并没有遍地开花的现象。但是胰腺癌的转移灶（包括原发灶）好像更容易导致局部炎症和恶液质，这个仅仅是个观察和感觉。

108)

对于放化疗不敏感的肿瘤治疗怎么看？例如某些肾肿瘤分型。

由您的办法看来不形成大量坏死，就会让抗原释放不足够？那么新辅助化疗的意义远大于现在我们所知的？那么术前放疗也具有同等意义？

另可不可以短一下危险信号使用办法和副作用？

研究一下

我也一直在思考放化疗不敏感的肿瘤是怎么与免疫达成平衡的。但我目前没有一个自己满意的解释。

术前化疗的道理我帖子里有很多的阐述，不知道你看到没有。如果没有就找找看，基本上可以解释临床观察。意义当然是超出了目前主流的认识。术前放疗（如果不过度）也是有同等的意义。

危险信号的使用办法最好是结合病例。副作用肯定也是和病例相关的。比如说，在一个看着正常的病人身上配合化疗用，基本上不会有什么明显的副作用，顶多是发低烧，浑身没劲（萎靡）。但在一个本来就已经高炎症的病人身上，短期会出现病情恶化的表象。而且如果医院真的由于人为病人病危而放弃营养和其他关键（输血）的支持，病人真有可能衰竭致死。

109)

早就想跟您交流下了。根据我理解的您的观点和我爸的病情，有几个问题想请教下。（主要是小细胞肺癌化疗的情况）

您说化疗主要通过人体的免疫起作用，当肿瘤出现转移的时候说明人体对肿瘤细胞没有特异性免疫应答。

我爸经过 6 个疗程的化疗和 30 次放疗，肺部肿瘤（小细胞肺癌）已经没有大碍（第二次和第三次化疗后效果不明显，第四次化疗开始换药同时放疗），在家修养不到一个月就出现贲门、腹膜转移，又一个疗程化疗后仍有较好效果。

为什么我爸化疗后的免疫有效时间这么短，几十天就转移，为什么在转移后化疗仍有效果？

打扰了，望指点，谢谢！

按说这里不讨论具体病例。那我只当是在讨论一般的小细胞肺癌的化疗好了。

小细胞肺癌在实体瘤当中对化疗的应答是一个例外。从应答率来看，疗效堪比血液肿瘤，高达 60-80%，远非其他实体瘤能达到的。这其中的原因我也一直好奇。有证据表明小细胞肺癌化疗的临床应答也是跟免疫有紧密关系的，但是也有证据表明化疗单纯的直接杀伤在小细胞肺癌也是非常有效的。我的感觉是长期疗效应该是依赖抗肿瘤免疫的，而短期疗效可以很好，但有可能不需要免疫的参与。在你的这个病例中似乎有这个痕迹。首先是初期化疗疗效不显，这说明既没有免疫介入的长期疗效，也没有化疗直接杀伤的短期疗效。至于免疫不介入的原因，起码可以是缺乏直接杀伤（对化疗药不敏感）。但是换了药之后再加上放疗就有了明显的应答。我无法判断这其中有多少是化疗的直接杀伤，有多少是放疗的直接杀伤。但是从停药后马上复发来看，肯定是没有免疫的参与了。从再化疗仍有应答来看，起码化疗的直接杀伤可以达到明显的短期疗效。我有个直觉：小细胞

肺癌化疗初期应该是有抗肿瘤免疫激活的，否则达不到完全应答的疗效。但是奇怪的是这个免疫很快就没有了，不知道是耐受了，还是耗竭了。

110)

楼主，再请教个问题，如果一个原发肿瘤，对局部放疗有一定的应答，那么就是说预存免疫还在，只是和肿瘤增长相比处于下风。那么此时对肿瘤进行一个局部放疗，肿瘤缩小，那么无论免疫能否得到增强，免疫和肿瘤之间的差距都会被缩小，按照这个思路，如果反复放疗，两者之间差距会进一步缩小直至免疫反超，占上风。那么肿瘤问题就解决了。可事实上一定没这么简单，我不明白为什么呢？请楼主赐教。

难道说此时的免疫只能暂时吞掉癌细胞，却分解不了，只能再“吐”出来，起到延缓肿瘤发展的作用？越想越觉得可怕。

道理上是这样，但是需要考虑具体实践的方案。放疗是把致死剂量的射线聚集在病灶区，而免疫攻击也是在病灶区聚集。需要防止的是在免疫聚集病灶区的时候受到射线的杀伤。考虑到目前临床上的做法，这一点很难避免。如果能够做到真正意义上的间歇放疗（两个月一次集中杀伤），我认为是可以达到提升免疫减小病灶的。

当然，最重要的不是放疗治疗的靶向病灶，是利用这个病灶的抗原来防止以后的转移。很多放疗作为姑息治疗来说效果很好（比如说控制骨转移），但是对整体的影响到目前还没有引起注意。这就是你的说法：事实没有这么简单。如果真正考虑到这些因素，根据免疫的运行规律来放疗，事情可能就真的简单了。

111)

看了帖子，学到了很多。但还有一些不明之处：特异性免疫是控制肿瘤进展的根本因素，如果出现转移那么就说明特异性免疫已经耐受了，很快就会进入恶液质状态，病人的预后就很差生存期就不长了。这与指南认为一旦有远端转移不论原发多小都认为进入了晚期，预后就很差了，在以前差不多就宣布快了。

但现在靶向药来了，我在与另外的网上看到很多做过手术不带瘤的（有少数手术时有骨转手术一并做掉，其实也是晚期），或者没有手术的带瘤生存的。这些人有不少存活多年，靠的是靶向药的轮换来控制。可是这些人都是晚期的有远端转移的，有些是边吃药又出来新的转移。

这些人按理：由于转移说明其特异性免疫已经耐受了，但却也没有很快进入恶液质而靠靶向轮换获得了2~3年还在的很多，而7~8年还在的也有。不知道这种原理是什么？

在没有肿瘤负担的情况下，靠靶向药的直接抑制作用应该可以不断杀死新生的转移灶。所以道理是一样的：如果化疗能用数年就不会出现转移了。但是因为越来越大的副作用用不了那么久，所以连续用几个月停药以后转移灶还会出来。这个问题可以靠间歇化疗来对付，也可以靠靶向药来对付。靶向药的副作用小，可以连续长期用。缺点是昂贵和作用范围狭小。但对于对症的，有钱的，术后靠靶向争取3年内不出现转移灶还是可能的。

我们这里讨论的问题不牵扯免疫，纯粹是药物的直接杀伤途径。

112)

这个对于没有肿瘤负担时是非常容易理解的，就象您之前说的守河原理，靶向不断作用，新发微小灶演变为转移灶是很难的。

但现在是一些带瘤的，很多是同时带有原发及转移的患者，用靶向药控制也有不少坚持了三三年以上的，还在交流靶向轮换的经验。要坚持时间长关键是轮换，这样就避免了耐药的问题，而且最有成效的那些个案是 CEA 敏感的，一般一个月测一次 CEA，一旦 CEA 上涨较大就换药，这样快不用等 CT 的结果。当然这些也是非主流的。但这样做法是否提示对于已经转移的患者，恶液质的出现还主要是肿瘤进展或活动程度高所致，只要控制了肿瘤的进展或使其进展很慢，就不容易出现恶液质。关键还是要控制肿瘤的进展。

也就是说恶液质是当肿瘤进展或活跃时引发了先天免疫，而转移患者一般后天免疫已经耐受，所以先天免疫一旦起来，很容易过度，从而恶液质就来了。这样看来对于已经转移的患者，是否压制原发及转移灶使其进展慢或不进展甚至缩小才是不出现恶液质的关键所在？

我怀疑这些你描述的带有“转移灶”的病例很可能是假四期，就是免疫启动晚于转移灶的建立，之后也不能去掉转移灶和原发灶了。就是说相当于两个原发灶维持着一个共存免疫。治疗上靶向药的作用有可能是独立于免疫的，有可能是依赖的。所谓独立于免疫的就是在免疫所能做到的平衡之上再加一点对肿瘤的抑制，导致总体对肿瘤的抑制力量大于单凭免疫所能达到的水平。反映在临床上就是稳定（甚至肿瘤负担有所下降）。所谓依赖，就是通过靶向的杀伤释放抗原来维持甚至激活免疫。具体要看每个病例的情况才能判定。

另外恶液质是否出现跟肿瘤负担一般没有正比关系，跟肿瘤的内部结构和供血能力有很大关系。我前面说过，越出现晚的转移灶越倾向于诱发恶液质，原因是供血不好（所以很难建立，建立了也是磕磕绊绊长起来很费劲）

假四期一定是供血好的转移灶（出来的早于免疫建立），自然不太会诱发恶液质。

控制恶液质最好的办法不是抑制肿瘤大小，是提升免疫。当然，最好不要让容易形成恶液质的转移灶出来。

113)

您提到的假四期这个很符合我家的情况。在 12 年体检时 CT 发现双肺多发磨玻璃样的结节，最大的有 1.6CM，边缘较清。半年后再查，基本无变化。再过了一年再查这些磨玻璃样结节基本仍无变化，但在这一年的时间里新长了一个实性的非磨玻璃的 1.5CM 的结节，边缘毛糙，有长毛刺。

PETCT 那些磨玻璃无高代谢，新长的 SUV7.2。手术切除一叶肺，新长的有 2.5CM（CT 只显示 1.5CM），有一个支气管淋巴转移，这一叶肺上还有一个磨玻璃。磨玻璃为贴壁生长为主的腺癌，野生型。而新长的为微乳头状为主的腺癌，有 EGFR19 突变。两者都为原发的。也就是说这个新长的不是那些磨玻璃造成的肺内转移，也就是说假四期。

现在的问题是否可以基本判断仍然存在的那些多发的磨玻璃都是不相关的？但是这些长期不进展是否说明对这些免疫达成平衡。而还能再长出一个新的，说明对于这个新的不能形成免疫，也就是说对磨玻璃形成的过继免疫不能识别这个新的类型，造成一年时间就长到 2.5CM，而且还形成了一个淋巴转移（术前 PETCT、MRI 确认无其它转移）。这说明过继免疫的特异性非常的强。

后生的这个有转移倾向，说明对这个已经是免疫耐受了？那么新的转移灶随时都有可能出现，风险很大，手术后一直吃靶向控制，到现在有大半年了，没有出现问题，您认为对于我们这种情况需要注意什么？恳请一些建议！

这个帖子不讨论具体病例的治疗建议。

纯粹从探讨理论的角度我可以澄清一下概念：

我说的假四期是特指由于原发灶未能很早激活一个免疫识别，导致在生长早期转移出去的癌细胞在远端形成了转移灶，之后原发灶启动了抗肿瘤的免疫识别。但是这个应答已经不能消灭原发灶和个别早期转移灶了。不过这个应答有能力消灭任何新生的转移灶。因此虽然凭影像学检查有原发灶带转移灶，但这个状态与原发灶没有了或者免疫耐受了之后出现的转移灶（真四期）完全不同。预后也应该完全不同。

你说的这个病例其实是两个独立的肿瘤：早期的那个有共存免疫，抑制没有进展。而后来的那个不一定有共存免疫（还未启动？）这个支持抗原和应答的高度特异性，符合免疫规律。

114)

楼主，因为原发肿瘤切除导致的抗肿瘤过继免疫失效，最后导致恶液质。是不是不切除，就不会导致恶液质？

直接回答是的。但是不缺掉原发灶会导致其他问题，比如说梗阻啊，压迫啊等等。所以原发灶不去掉不行，去掉了也不行，这就是癌症治疗的难点（当然主流连这个悖论都不明白）。

但是搞明白为什么去掉了不行就可以补救了：去掉了会导致免疫衰竭。那么只要去掉了免疫不衰竭就可以去掉了。所以剩下的就是要解决去掉了原发灶抗原的供应之后免疫不衰竭的问题。这个不难，很多终身免疫的疫苗都是小时候打的，管一辈子，不是也没有抗原吗？只要学会做到疫苗的效果就是了。

105)

老师辛苦了，这么晚还在忙于回复。从回复中明白了假四期就是说在转移灶出现之后启动了过继免疫，也就通常再不会出现新的转移灶了，这种称为假四期，与真四期的不同之处是真四期是在过继免疫启动之后耐受了再出现转移灶或者过继免疫一直都没有出现的情况下再出现转移灶就是真四期。

我家的情况抛开那些磨玻璃的有过继免疫不说。这个新发的独立的一年之内从 CT 看不到而长到 CT1.5CM，切出来是 2.5CM。而且有脉管瘤栓，浸润到脏层胸膜下。而且有支气管旁的一个淋巴转移。那么很可能就是过继免疫还没有启动，当时没有任何症状，如果不是 CT 发现的话，很可能出症状时就已经出现实质性的转移灶了。

现在的问题是切掉了之后，抗原没有了，过继免疫不会维持多久（更大的可能是根本就还没有启动过）。那些已经播散到别处的随时都有可能会形成转移灶，如果形成了就算真四期了？这种危险其实很大，不出现就算命好。那现在只有守河。间歇靶向或化疗维持，除此之外还有别的办法吗？

没有原发灶就没有了抗原来源，这个道理看似简单，实则十分难以深入人心。病人不愿意留着原发灶（在他们眼里，癌症就是那个原发灶，没了就好了）；医生不愿意留着那个原发灶（病人求医生为的不就是把那个可见的病灶拿掉？）；家属不愿意留着原发灶（将来发展了谁负责？）。现实是就只剩下我一个人在呼吁：留着原发灶先不要切！

原因是：如果没有了原发灶和抗原，我也没有办法把免疫调试好留住。但是，如果先不切原发灶，我就可以做一些激活免疫，教育免疫的事了。都做完了再切就没有后顾之忧了。

真的就是像你说的：切了以后就只好看命了。当然，推算一个保护期，之后用间歇化疗或者靶向药看着就是唯一的办法了。

106)

楼主，对于术后间歇性化疗，比如一次只化一回，三个月或半年左右再进行，这样的疗法是否能够保证足够的药物浓度呢？

药物的浓度是每一次化疗给药后的短期内来保证的。如果浓度不够，自然杀不死肿瘤细胞。所以我建议只要是做预防性间歇化疗，标准方案是必要的，不应该减量。

107)

恶液质形成的原因是耐受吗？T 细胞未能识别抗原，导致过继免疫未能启动。从而导致恶液质。

恶液质形成的原因主要是局部炎症原因，比如说细胞坏死，血管破溃等。

但是在有抗肿瘤过继免疫存在并控制肿瘤生长的情况下，局部的炎症不会扩大到全身（系统炎症）。所以恶液质是否发生有两个限制性条件：一个是肿瘤局部环境本身是不是会造成炎症；另一个是有没有过继免疫控制炎症。

108)

恶液质的存在是不是代表过继免疫很难再启动？

恶液质的存在表明过继免疫不工作了，一般情况下不会自发起来（但有特例）。

但是如果在没有耐受的情况下，有可能通过下调系统炎症促进过继免疫的恢复。在这种情况下，恢复的过继免疫往往强于没有恶液质的情况，导致临床上发生的起死回生。这是我解释一些临床上看到的中医治疗“奇迹”的道理。

109)

楼主，我看到的现象就是患上癌症的人，都是心理压力比较大的人，不知道人的心理与人体的免疫力有多大的关联。

这个是已知的，有很多研究。各种神经递质对免疫的影响可以说是巨大的，甚至是绝对控制。

110)

再来回答你的问题。其实主要就是关于对目前主流热衷的免疫治疗热点谈谈看法。当然，一谈到主流热点，免不得言语多有得罪，大家过滤着看吧。

1、肿瘤免疫治疗是一个 100 多年的老话题了，主流医学和制药为什么最近突然对肿瘤免疫治疗大感兴趣呢？说到底就是遵循了那一条不成文的规则：疗效重于一切。或者翻译成网络语言：眼见为实，其他都是浮云。我的意思是说主流突然激动绝不是因为这些治疗背后的理论多么诱人。再进一步，是说主流才不在乎什么研究，假说和前景。他们只在乎疗效。

2、那么让主流激动的疗效是什么？首先说 CAR-T。目前成功的例子主要集中在 B 细胞淋巴瘤（急性或者慢性）。这是因为 CAE-T 的本质是用一段特意识别癌细胞某个表面分子的抗体连接到 T 细胞下游激活通路上，而 B 细胞上的 CD19 看起来可以做靶子。虽然正常 B 细胞也会被杀死，但是由于 B 细胞不是生命必须的，一时半会儿没有了只是影响抗体的生成，可以用回输正常人血清抗体来弥补。所以针对 B 细胞（不是癌症 B 细胞，是所有 B 细胞）的 CAR-T 会有效杀死肿瘤加上正常细胞，达到抗肿瘤的目的。在个别临床试验中，抗 B 细胞的 CAR-T 甚至达到了 90% 的完全应答。是不是因为这个数字让主流如此激动？再来说 PD-1/PDL-1。临床上目前看到最好的疗效是在黑色素瘤。因为黑色素瘤是非常恶性的肿瘤（类似胰腺癌），很小的肿瘤都很难靠手术治愈，而且是一旦术后转移就会迅速导致恶液质和死亡。另外就是很多病人发现时已经有了转移，所以不适合手术治疗，只能化疗。在这种前提下，特别是在经过了一系列治疗后已经没有其他办法的前提下，PD-1 的治疗居然能过在 20-30% 的病人当中产生抗肿瘤疗效，效果当然值得关注。另外就是除了黑色素瘤，PD-1 在其他实体瘤当中，特别是肺癌当中也有类似黑色素瘤实验的表现，这就等于预示这个治疗会在很多其他实体瘤上有效。这就与 CAR-T 只能在 B 细胞肿瘤上有效有了很大的不同。所以个大药厂都在追这个药的开发和上市。有人把这个情况描述为八仙过海，但在我看来其实是千军万马过独木桥。

3、再来看看疗效。要看怎么衡量和比较。CAR-T 能不能高效几乎全部取决于那个靶向分子的特异性。就像上面提到的，在淋巴瘤的情况下，CAR-T 不是没有副作用，而是很严重：杀死所有的 B 细胞。只是这个不致命罢了。但是换了别的靶向分子就没有那么幸运了。如果 CAR-T 识别了正常细胞，对正常组织产生攻击，后果很可能是十分严重的（死亡）。所以目前几乎没有人敢于积极尝试 CAR-T 在实体瘤（比如说肺癌，乳腺癌等）当中的治疗。其实看透了，CAR-T 还是人为的杀伤手段，只不过是披上了 T 细胞的外衣。另外跟化疗比，其实只要不在乎副作用，化疗在淋巴瘤里的应答率也会死很高的。那么相比之下，PD-1 的疗效就要更加理想了，肯定比其他常规手段强。但是也只有不到 30% 的应答率。从应答率上看不比其他治疗好很多，但是在应答的人群里，疗效要比化疗等好很多。就是说，要么不管用，管用就很管用。另外，虽然没有报道，但是从小道消息可以判断 PD-1 对于术后复发和转移的病例不会有效。最后，从公开报道和小道消息知道，PD-1 与其他免疫或者化疗的结合没有明显的增效，从一个方面否定着对 PD-1 作用机理的解释。

4、这两个治疗为什么比以前的一些免疫治疗有效，道理是什么？拿 CAR-T 来说，最直接的比较是 TIL。TIL 来自肿瘤浸润 T 细胞，在体外通过肿瘤抗原刺激扩增，然后回输体内。TIL 是美国免疫治疗大师 Rosenberg 教授当年出名的代表作。虽然真的救活了十几条生命，但是在临床上从来也没能普及的程度。不仅仅是操作困难（CAR-T 其实更困难），更是因为疗效不佳。为什么？不知道（也没有人要知道）。CAR-T 也是靶细胞特异的 T 细胞，也是体外扩增的，可凭什么 CAR-T 就能如此有效？这里有个不可比因素，那就是 TIL 都是针对实体瘤的，从来没有针对淋巴瘤的实验。但如果针对淋巴瘤做了 TIL 也会向 CAR-T 那样有效吗？我的判断是不会。为什么不会呢？这就牵出了为什么 TIL 的治疗不那么有效的问题。对比着 CAR-T 的有效和机理，我现在可以肯定多年来我的怀疑了：TIL 由于在激活和扩增当中没有受到危险信号的修饰，到了体内很快就耗竭或者衰竭了。CAR-T 就不会衰竭，因为它么有走 T 细胞受体激活和表达危险信号受体的整个通路，二是绕过了这个通路直接接到了下游的功能通路。这就是说，CAR-T 不会问自身还是外源的问题，只要是触到了靶向分子就会激活，就会攻击，绝不耐受，可能耗尽，但绝不衰竭。这也就是为什么 CAR-T 一旦出现自身抗原识别就会产生严重的自身免疫攻击，如不赶紧停止有可能导致死亡的原因。所谓成也萧何，败也萧何。PD-1 的机理目前主流的解释是类似于免疫的“刹车”。看似简单，但根据后来的实验结果并不支持这一解释。如果是刹车，那么解除刹车的状态下，免疫对肿瘤的攻击就顺坡而下了。实际上只有很少一部分临床应答看着像是如此。在实验室模型中，几乎看不到能过证明这个解释的实验根据发表。既然没有发表，又是如此热门，我只能推测做了很多试验但都失败了。就是说

动物肿瘤模型里没有支持这个解释的现象。其实这与临床上最新的一些观察也是吻合的，比如说看不到与其他免疫治疗结合的增效效果。按说如果 PD-1 是刹车，其他免疫治疗是推动，那么在增加推力的同时解除刹车，能不出奇迹吗？可的确就是没有。我不知道会不会有人去关心为什么，但我的猜测是不会有。这就是我说的 PD-1 早晚还是会死在主流手里。

5、我对为什么这两个药有效感兴趣，但对为什么不能都有效更感兴趣。从我以往的经历判断，最好的研究突破口是问一个好的治疗为什么只在有些病人身上有效而在其他病人身上无效？因为只有知道为什么无效才能真正知道疗效的前提是什么，能不能选择甚至创造。拿 CAR-T 来说，我估计主流根本就不去关心它不能下调功能的危险，一味地追求选择各种靶点来尝试。几年后的结局就是在花费了大量的人力物力（和几条生命）之后，得到与我上面分析一样的结论：这个 T 细胞不可调，有太大的危险。难道今天坐下来好好想想就不能明白吗？可以的，但是没人这样做。在大量的金钱和市场诱惑面前，我看到的就是一群挖金子的盲人。这一切都源于主流不探讨失败，与时俱进的研究风格。这个风格所带来的结果就是追踪热点，一哄而散，周而复始，永远走不出磨道。在这个过程中错过了一次又一次的机会，忽视了一次又一次的提示，失去了大量的金钱，损失了更多的生命。

我知道对主流医学多有不敬了。但话说回来了，在开始我就说了，其实主流俗气得很，就认疗效，不在乎机理和研究。既然如此，咱们还是拿疗效来对话吧。真有把我捧上天的那一天一定是因为我比他们更能救命，而不是因为我在这里的理论探讨。

111)

我理解你的感受，但有三点我需要告诉你以及其他有类似想法的朋友：

1、白介素 12 作为危险信号有可能下调系统炎症，甚至进一步激发更高的抗肿瘤应答。但是需要某种特殊环境。这个环境中起码的一点就是需要有一个抗肿瘤免疫由于炎症起的急，可能来不及控制局面，以至于恶液质占了上风。在很多晚期肿瘤免疫耐受或者衰竭的情况下，白介素 12 未必能出奇迹。

2、白介素 12 目前没有临床使用批文，所以没有医院能过提供。即便你能找到生产厂家，他们也不敢提供的（因为会影响将来的申报）。

3、白介素 12 是一个很强大的免疫因子，用不好会产生严重的副作用甚至死亡。另外这个因子的应用应该是因人而异，因病情而异。我知道国内没有任何医生有足够的经验。所以即便是你能找到白介素 12，请务必不要轻易使用。

112)

危险信号什么时候提供给免疫细胞比较好？ 有么有临床的症状或者检测可以提供这个依据？

在肿瘤抗原集中释放后造成免疫跳起来的的数天内。

我非专业人员，在这个实际操作上还不明白：

- 1、危险信号的实际来源怎么获取？
- 2、判段免疫跳起来的指征是什么？
- 3、将危险信号提供给免疫细胞的操作是什么？

我们的研究表明危险信号在免疫激活的第一时间给是有效地。如果推迟到数天之后就可能无效了。在临床上就是推测免疫细胞什么时间激活，在这个时间前后给一段时间就可以覆盖了。免疫激活一定是抗原造成的，抗原一定是癌细胞死亡后出来的。所以我的推测是化疗要杀死癌细胞的 2-7

天内免疫应该是处于激活状态的。

至于如何利用危险信号的具体操作不是也不应该是这个帖子的内容。这不等于说了白说，帖子本身阐述的道理更重要。也许现在在临床上还不能落实，不能救命。但不把道理讲明，永远都不能救命。

113)

但是如果留下原发灶在我们知道要对付的是个恶性肿瘤的时候还有原发灶，那我就有机会利用这个原发灶来提高免疫了。就是积极地改变这个病的进程了。

如何提高免疫？太高科技的手段一般人接触不到，能够自救的只有中医的方法，像刮痧，按摩，针灸，中药扶正调理，通经络，排毒等，这些方法有用吗？

这个帖子的宗旨是从免疫的角度反省癌症治疗。为什么要这样做我在开篇时有阐述。

这里牵扯到的道理大的方面一般人应该可以看懂，技术术语我尽量解释，但肯定还是有很多人似懂非懂。只要你想看懂还是可以做到的。

看懂这个帖子后可以用来掌握癌症治疗关键选择的一些原则。这个意义远大于通过具体手段来自主治疗。所以我并不是想教大家如何不去医院自己在家治病，也不可能做到。

你说的那些中医手段不是没有作用，但单独使用对付癌症显得不够。

114)

探索老师好！一直关注您的理论，谢谢！！我有 3 个问题：

- 1, 人参皂苷 RH2 和破壁灵芝粉, 哪一个对提高免疫作用大？
- 2, 癌症病人血液里提取的癌细胞, 在体外能培养繁殖吗？
- 3, 特异性免疫功能被激活后, 非特异性免疫系统是不是也一起参与了对炎症的攻击？

回答你的问题：

- 1, 人参皂苷 RH2 和破壁灵芝粉, 哪一个对提高免疫作用大？

答：都没有看到令人信服的实验证据。要是但从危险信号诱导来说，真菌孢子粉上有多糖，可以诱导危险信号。

- 2, 癌症病人血液里提取的癌细胞, 在体外能培养繁殖吗？

答：基本上不可以。

- 3, 3, 特异性免疫功能被激活后, 非特异性免疫系统是不是也一起参与了对炎症的攻击？

答：参与，特别是巨噬细胞。会进入一种高度即获得状态，非抗原特异杀伤力极大。

115)

再次请教探锁先生，关于肿瘤指标和肿瘤抑制免疫之间的关系问题。

还是拿结直肠癌为例，目前结直肠癌在手术前的癌胚抗原 CEA 值，一般来说有三种情况：1，正常值； 2，高于正常值但不算很高，比如 10-25 左右；3，远远高于正常值。

这三种情况，第一种情况，目前的主流解释是部分病人的体质对肿瘤指标不敏感。而对于后两种情况，有资料 and 统计数据表明，CEA 呈阳性数值的差异，也体现了一定程度的预后水平，还有术后远处器官转移的几率差异，简单的说，就是阳性数值越低，相对预后较好，且术后发生远处转移

的几率也相对小。不知道 LZ 怎么看？

在此基础上，是否可以认为，手术前肿瘤指标的数值，能否在一定程度上反映了肿瘤抑制免疫的状态？举个例子，假如有一位结肠癌病人，手术前的 CEA 指标呈现一个波动，比如 18-23-14（以月为时间间隔），是否反映了其原生灶肿瘤抑制免疫的状态？对于判断其是否容易产生术后转移灶的生产具备意义？

谢谢探锁先生。

回答你的问题：

还是拿结直肠癌为例，目前结直肠癌在手术前的癌胚抗原 CEA 值，一般来说有三种情况：1，正常值；2，高于正常值但不算很高，比如 10-25 左右；3，远远高于正常值。

这三种情况，第一种情况，目前的主流解释是部分病人的体质对肿瘤指标不敏感。而对于后两种情况，有资料和统计数据表明，CEA 呈阳性数值的差异，也体现了一定程度的预后水平，还有术后远处器官转移的几率差异，简单的说，就是阳性数值越低，相对预后较好，且术后发生远处转移的几率也相对小。不知道 LZ 怎么看？

答：肿瘤标记物最大的困惑在于不知道这个标记物的高低与那些因素有关。极高的情况容易判断，肯定不好。但是不高时，特别是正常值就不好判断了。的确有很多 CEA 不高但肿瘤负担不但大，而且代谢还高的情况。这只能说明肿瘤标记物 CEA 一定不是肿瘤细胞平均分泌的，积累性，正相关的。但是除此之外别的我们就无法下结论了。但是，[历史](#)的观察也表明肿瘤标记物如果已经高启的情况下，对治疗有应答会降下来，所以是可以用来判断疗效或者免疫介入平衡的。如果非要总结一点“规律”，我的感觉是：如果肿瘤标记物数值高，那就跟踪来判断疗效。另一个规律是术后复发和转移时肿瘤标记物大多数情况下是有指标性质的，也就是说可以提前告诉我们转移灶的建立。比影像发现要早数月。

在此基础上，是否可以认为，手术前肿瘤指标的数值，能否在一定程度上反映了肿瘤抑制免疫的状态？举个例子，假如有一位结肠癌病人，手术前的 CEA 指标呈现一个波动，比如 18-23-14（以月为时间间隔），是否反映了其原生灶肿瘤抑制免疫的状态？对于判断其是否容易产生术后转移灶的生产具备意义？

答：根据上面的看法，如果 CEA 从高位下来并稳定在一个中等值我认为有判断免疫介入的价值。没有大规模的数据支持，是下范围的经验和我个人的解释。

116)

也许你们有把帖子看全：这个帖子不会讨论具体病例，原因我早就给出，不赘述。

但是你也提到了一些原则性，普遍性的问题我可以试着回答。

1、术后 1-3 年后出现了转移灶，抗肿瘤免疫是衰竭了，还是耐受了？这种情况几乎不可能是耐受了。耐受的前提是抗原持续，没有危险信号。术后没有了抗原，自然不会耐受。所以是衰竭了，就是总得不到抗原的刺激慢慢没有了。

2、转移灶出现能不能靠杀伤加上危险信号来提升抗肿瘤免疫？杀伤能提升免疫的前提是两个：一个是预存免疫，另一个是释放抗原来刺激这个预存免疫。术后转移灶往往远小于原发灶就被发现了。这时候做放化疗第一没有预存免疫，第二没有大量抗原。所以无法提升抗肿瘤免疫。这也是很

多情况下我宁愿建议等转移灶肿瘤长大，自发唤回以前衰竭的那个抗肿瘤免疫后再治疗的道理。表面上看是“耽误”时机，但实际上想想：急着化疗的情况下，哪里来的“时机”呢？很多人问：那么如果等着也没有结果呢？我反问：那么治疗就有结果？

3、再说说危险信号应用的前提条件。其实就一个：免疫刚刚激活，等着回答自身还是外源这个问题。如果你看不到这个条件，那就不要想着使用危险信号了，没用的。

4、且不说白介素 12 不是临床批准的药物，就连这个因子是不是危险信号恐怕都查不到。我不可能在这里讨论是不是应该或者怎么使用这个因子。我还想提醒其他有这个念头的朋友：白介素 12 有严重的毒副作用，在美国早期临床试验中有病人死亡，至今还未结案。

117)

请教探锁老师，按照老师加入危险信号的做法，免疫被激发后，会不会出现免疫强大到不可控的地步，比如 CART 疗法，病人会出现严重的免疫风暴，老师的方法会不会也同样出现类似的情况，或许没有像 CART 那样明显。有没有什么方法可以使强大的免疫回归正常那？强大的免疫一样会让人出现各种问题

CART 不听调节的问题我前面解释过，主要就是不再走正常的 T 细胞受体抗原识别途径，绕过了正副激活和下调通路，导致一旦识别抗原就不再受耐受或者其他保护性抑制调节，而抗原不可能是 100% 肿瘤特异。只有在完全牺牲某个细胞群体（比如 B 细胞）的情况下好使。其他情况下，如果 CART 细胞攻击了不能损失的细胞（比如肝细胞），那就要命了。

抗肿瘤的免疫应答至今看来不能说没有副作用。拿抗黑色素瘤的应答来说，有些情况就导致了一部分皮肤色素细胞受损，变成了白斑（但好像不疼不痒）。

另外一个可能的免疫攻击“副作用”就是局部的炎症和水肿。即便是抗原特异的应答也有这个可能。我们在动物模型实验中可以见到这个肿瘤先变大然后垮塌变小的例子。在最近 PD-1 封闭临床试验中也见过这个现象：肿瘤提及迅速变大，然后变小。

一般情况下，当肿瘤位置特殊的时候，比如说肠道，靠近胃的幽门，十二指肠壶腹区，胰腺头部，肝门静脉，其他神经和血管包绕等，这种水肿就可能造成暂时性压迫。甚至表面上看是病情突然恶化。但是如果处理和支持适当，很可能过了几天自己就好了。

118)

这种炎症和水肿跟普通的炎症一样吗，用抗生素，地塞米松来缓解症状可以吗，或者用拔罐艾灸方法转移免疫的注意力，还是什么都不做，等着免疫恢复正常？

老师的看法那？

我认为应该干预。但是不能用激素（抑制抗肿瘤免疫），用非激素累得抗炎症药应该可以控制或者帮助缓解。

中医的办法我不知道有没有用（应该有用）。

119)

首先感谢您的回复，让我们增长了许多知识，消除了心中疑惑。现在，每当我有朋友有疑问，自己又百思不解时，就说，不用担心，我们可以请教探锁老师这位世界级专家。像探锁老师这样级别的专家，愿意在网上为大家提供咨询的，应该是这世上独一无二的。

这次我想请教探锁老师几个关于癌症疫苗的问题。在美国临床试验官网上有这么一则癌症疫苗临床试验的信息

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02140996?term=MUC-1&rank=5>

疫苗是以弱化的腺病毒为载体，融和 MUC1 黏蛋白和 CD40L 配体。通过两次皮下注射，在 100% 的试验鼠身上出现肿瘤抑制。

默克的 MUC1 疫苗 (L-BLP25) 三期在 2014 年 9 月不得不中止了。现在 MicroVax 又推出 MUC1 疫苗 (Ad-sig-hMUC1 ecdCD40L)，应当有所改进，为改良疫苗。我想试着分析一下，当作 Homework，请探锁老师指正。

首先改良疫苗注射后，会进入引流淋巴结，然后 MUC1 蛋白会降解为不同的肽片段，作为第一信号被树突状细胞摄取提呈。活化的 DC 进一步教育淋巴 T 细胞识别肿瘤表面高表达的 MUC1 糖蛋白的某些部位作为靶抗原。

改良疫苗与默克的 L-BLP25 不同的是加入了 CD40L 配体。CD40L 与 CD40 是一对共刺激分子，CD40L 表达于 T 细胞，CD40 表达于 DC。因此，疫苗中额外引入的 CD40L 用于刺激 DC 的 CD40，强化共刺激信号，活化 CD4⁺ 亚群，即辅助 T 细胞，包括 Th1, Th2, Th17 等。其中，辅助细胞免疫的 Th1 主要有两种效应。一是直接接触诱导 CTL 分化。二是释放细胞因子诱导细胞免疫反应。

默克的 L-BLP25 是将肿瘤特异性抗原 MUC-1 包裹在脂质体中，加入佐剂单磷酸脂 A，而改良疫苗用腺病毒载体。腺病毒作为外源性病原体可刺激 DC 的陀样受体 (TLR)，起到危险信号作用。同时，外源性病原体诱导初始 CD4⁺ 向 Th1 分化。

看起来这改良疫苗设计比老的要合理些。或许这是今后的研究方向，尝试肿瘤、病毒、细菌、免疫系统刺激物和抗原的多种不同组合，找到能够产生令人满意的免疫反应的组合。

我还有些疑问，想进一步请教。

1. 改良疫苗中用的 hMUC1 是合成的人黏蛋白，还是人源肿瘤蛋白？
2. 无论是合成的还是人源肿瘤蛋白，和患者肿瘤蛋白会有很大不同吗？这异体蛋白差别是导致默克的 L-BLP25 效果不佳的主因？
3. 同样是黏蛋白，是否有组织形态学差异？比如鳞状细胞和腺体细胞上的黏蛋白会有差别吗？
4. 改良疫苗应属蛋白疫苗，一般需要佐剂吧。从官网信息中看不出是否有佐剂？还是 CD40L 与腺病毒起到了佐剂作用？
5. 弱化 (weakened) 病毒是减毒活病毒还是灭活病毒？
6. 改良疫苗临床信息中特别提到鼠试验中没有用到白介素 2。这有特别意义吗？
7. 白介素 2 能促进刺激 Th1 和 CTL 的增殖分化，但也能促进调节性 T 细胞的增殖。其综合作用是促进还是促退 T 细胞免疫应答？
8. 癌症疫苗治疗是否应该加入白介素 2？注射注射白介素 2 的时机应是癌症疫苗后第三天，就像您建议化疗 3 天后那样？
9. 癌症疫苗治疗开始后是否还要加入危险信号？
10. 和其它病毒相比，采用腺病毒有什么特点或优点？
11. L-BLP25 的佐剂单磷酸脂 A 是否也有危险信号作用以及诱导 Th0 向 Th1 分化？

12. 腺病毒作为载体，主要作用是用来融合 CD40L 和 MUC1，还是用于靶向引流淋巴结？

13. 改良疫苗的注射量为 50 亿 VP，数量够吗？

14. 为什么肺癌疫苗如 MAGE-A3、L-BLP25 在二期尚可，到三期就不行了？总的来说癌症疫苗是目前研发风险最大的领域，基本是谁碰谁死。是否树突状细胞在抗肿瘤免疫反应中的抗原呈递地位被高估了？还是抗原呈递过程有太多的不确定性，比如癌细胞的主要组织相容性复合体 MHC-I 表达过低，造成免疫细胞找不到肿瘤相关抗原？

1. 改良疫苗中用的 hMUC1 是合成的人黏蛋白，还是人源肿瘤蛋白？

答：应该是正常人的 MUCIN1 基因重组，表达出来就是正常的人黏蛋白。

2. 无论是合成的还是人源肿瘤蛋白，和患者肿瘤蛋白会有很大不同吗？这异体蛋白差别是导致默克的 L-BLP25 效果不佳的主因？

答：和肿瘤上的差别是多糖，不是蛋白质。默克公司疫苗效果不佳的原因很多，但不会是这个。

3. 同样是黏蛋白，是否有组织形态学差异？比如鳞状细胞和腺体细胞上的黏蛋白会有差别吗？

答：没有蛋白序列差别，差别都在多醣上，很大。

4. 改良疫苗应属蛋白疫苗，一般需要佐剂吧。从官网信息中看不出是否有佐剂？还是 CD40L 与腺病毒起到了佐剂作用？

答：佐剂就是 CD40L 和腺病毒本身。

5. 弱化 (weakened) 病毒是减毒活病毒还是灭活病毒？

答：是活的，只是复制很差。

6. 改良疫苗临床信息中特别提到鼠试验中没有用到白介素 2。这有特别意义吗？

答：我觉得没有特别意义。儿童疫苗那么多哪个也没用白介素 2，还不是照样有效。

7. 白介素 2 能促进刺激 Th1 和 CTL 的增殖分化，但也能促进调节性 T 细胞的增殖。其综合作用是促进还是促退 T 细胞免疫应答？

答：到目前看，弊大于利。

8. 癌症疫苗治疗是否应该加入白介素 2？注射注射白介素 2 的时机应是癌症疫苗后第三天，就像您建议化疗 3 天后那样？

答：你是说白介素 12 吧。我认为应当加上。其实 CD40L 的另一个功能是促进 DC 释放白介素 12。所以我认为他们可以得到体内白介素 12 的帮助。

9. 癌症疫苗治疗开始后是否还要加入危险信号？

答：如果疫苗本身没有危险信号有道德佐剂辅助，当然需要外加。但是一般疫苗都会有佐剂的，所以不一定需要在给危险信号因子。

10. 和其它病毒相比，采用腺病毒有什么特点或优点？

答：没有优势，只是技术成熟。其他病毒一样可以达到同样目的，只是没人做。

11. L-BLP25 的佐剂单磷酸脂 A 是否也有危险信号作用以及诱导 Th0 向 Th1 分化？

答：不知道。

12. 腺病毒作为载体，主要作用是用来融合 CD40L 和 MUC1，还是用于靶向引流淋巴结？

答：两个作用都有。就像我说的，感染本身还是刺激危险信号的方法。

13. 改良疫苗的注射量为 50 亿 VP，数量够吗？

答：这个要看是不是能有限复制。能复制的话，一个 cycle 就可以放大 100 倍。不能的话显得有些少了。但这是一期实验，安全性更重要吧。

14. 为什么肺癌疫苗如 MAGE-A3、L-BLP25 在二期尚可，到三期就不行了？总的来说癌症疫苗是目前研发风险最大的领域，基本是谁碰谁死。是否树突状细胞在抗肿瘤免疫反应中的抗原呈递地

位被高估了？还是抗原呈递过程有太多的不确定性，比如癌细胞的主要组织相容性复合体 MHC-I 表达过低，造成免疫细胞找不到肿瘤相关抗原？

答：我的感觉是看谁来选病人。就像我来选合适的病人证明我的理论，我挑的都是有预存免疫的。没有这个顺序选，我也做不出来。二期是 PI 自己选，三期是碰上谁算谁。DC 的作用不容置疑，但是没有预存免疫光有 DC 不管用啊。所以还是我说的需要预存免疫，但直到今天有几个人明白这里的道理呢？恐怕除了我们自己实验室以外就没有了（以前有一个我最推崇的老学者 Dr. Robert North 是真懂这个概念的，只是太早了，技术条件有限，没能突破）。但是我怎么就能找到有预存免疫的病人？靠的是一些间歇推断和感觉（就像那个病例讨论专帖里的而那些病例分析）。比如说肿瘤负担和状态不符，暗示一定有免疫暗中扶持。。。做试验的 PI 有心，自然会不自觉地挑选“合适”的病人，结果就变成只有二期能做出来，三期就不行了这种屡战屡败的现象。关键是主流竟然从不追究为什么如此？只要追问下去，一定早就发现我说的预存免疫这个看不见的手了。你说的肿瘤细胞 MHC-1 的高低不太要紧，因为不是肿瘤抗原呈递的载体，呈递还是要靠 DC。

120)

1. 癌症病人最后死于系统炎症, 是因为自身的先天免疫过激反应导致的. 这个先天免疫就是我们平时验血可以看到的白血球数吗? 一般讲一个人白血球低就说他免疫力低, 容易感染, 所以我理解的是验血的白血球数=先天免疫力. 这样理解对吗?

答：白细胞总数是先天和后天免疫的总和。先天免疫不包括淋巴细胞，只要是粒细胞和巨噬细胞等其他非淋巴细胞。但是炎症的时候白细胞总是由于粒细胞总是升高而升高。不是说粒细胞就是炎症的推手或者杀手，只是一个指标。其实粒细胞本身可能是保护炎症伤害的。

2. 若一个癌症病人本身先天免疫不是很强, 例如: 验血时血象不高, 白血球较少, 但并没有影响其正常生活, 无任何不适, 还是生龙活虎的, 看起来很健康. 是否就表明这个人较不容易因先天免疫过激反应而引发系统炎症? 至少比那些先天免疫很强的人较不易引发系统炎症吧?

答：血象不高的癌症病人几乎没有生命危险是事实。但是原因是什么我不敢说。是不是有人天生先天免疫就不容易激活，所以就不容易死于炎症？这个我说不好，但我从个别病例来看不是这样。我见过炎症很低的人在临终前几天炎症开始上升，到死也没有达到很多其他病人的水平（比如说白细胞高于 14000，粒细胞高于 94%），但还是死了。所以有可能像高血压，低血压这种概念是相对的，因人而异的。要自己跟自己比，不跟正常值比。

121)

问个比较奇怪的问题吧，可能我搜索不当，帖子里没有发现原理来，就是楼主的采用危险信号教育免疫系统的办法，同时也提到免疫起来的时候肿瘤细胞的死法越多样，（可能释放出来的抗原的异性就越丰富），那么假设危险信号成功和受体结合了，整个免疫系统是如何决定这个信号归谁呢？如果危险信号是感染引发的，还包含并非肿瘤的异体抗原的话，这个信号是会导致当前时刻的所有能检出的抗原全部认定为外源，还是先建立一个 snapshot，根据某种优先级，依次处理，处理完一个，再下一个，还是只随机或者按照距离（比如危险信号产生的地方最近的淋巴结周围最近的抗原发现点）选定一个，无法信号“共享”？

从楼主的意愿推测，可能是哪种抗原的数量多算那种，也可能全部都算，那免疫系统有那么笨吗？毕竟越看免疫的各种保险措施就感觉根本不是人类的技术能实现的有一定智商的“系统”，你骗他多了，他不信了或者学精了又会怎样

多问一句 先天和后天免疫系统都有决定权吗？帖子描述里面那个“先天”免疫系统似乎没有智商，没有记忆能力

可能楼主觉得这种问题属于小学生研究高数，不先学习基础就来问是不尊重双方时间，不过网上那些做过 SEO 的科普信息太多，比如搜 google 搜卡介苗 肺腺癌，第一个网站打开上面就有“在线客服”，我自己曾经吃过这种网站大亏

这个问题是确实存在的。在自然感染的情况下，危险信号总是出现在感染源，而受危险信号修饰的激活 T 细胞也在附近淋巴结，所以所谓的特异性是靠地域来实现的。

对免疫系统来说，只要是新鲜激活的 T 细胞表达了危险信号受体又看见了危险信号，那么这个 T 细胞就一定会被修饰，哪怕它并不是“应该”被修饰的。这种“窜行”的错误不是没有，比如说感染导致的自身免疫病的恶化。但是从进化的角度来说，这个仅仅靠地域来实现的抗原特异性分配基本上足矣。

但是现在如果我们不分局部全身给予危险信号因子会是什么样？起码所有的新鲜激活的，等待决定免疫方向的 T 细胞都会被修饰。这个当然不是最佳途径，但是仔细想想：在化疗释放肿瘤抗原情况下，体内会有多少机会存在新鲜激活的，等待免疫方向的其他 T 细胞呢？估计很少或者没有。所以即便是系统给了因子，往往也就修饰了抗肿瘤的 T 细胞。换句话说，你提到的那个免疫需要区分到底该给谁危险信号因子修饰的问题是靠区域的限制和 T 细胞激活并需要决定走向这两个因素来共同解决的。

122)

LZ 的观点有些我觉得是正确的，比如化疗后，癌细胞大量死亡，身体内先天免疫启动，后天免疫如果没有应答，会出现恶液质。这个我是赞同的。

我觉得不能理解的是，早期肿瘤被外膜包裹着，与人体免疫平衡。免疫与之应答，进而全身转移灶也被压制，一旦原发灶切除，身体内的转移灶会很快出现。如果后天免疫在肿瘤切除后能够维持长时间不衰退，则可以长期不复发。这个理论，我觉得不太可能。免疫如果对死亡的癌细胞有应答，那.....

免疫对肿瘤的应答不只是死细胞，当然也攻击活细胞（这是主要目的）。但是对免疫提升的刺激更多是来自于抗原呈递细胞，而往往只有死亡的癌细胞才会被吸收。所以从刺激免疫启动和激活来说，死亡的癌细胞最有效。但是，根据我们对疫苗和之后感染的认识，形成了记忆的记忆是可以二次攻击活体抗原的时候不需要抗原呈递直接激活提升。应用到抗肿瘤免疫术后控制转移灶上，只要是真正的记忆应答，那么在识别活细胞时不但会杀死，还会激活。这就是我解释术后不能那个形成正确的记忆，靠原来的刺激逐渐衰竭的免疫控制与形成那个了记忆，看到新的转移灶马上再次激活的差别了。

你说的抗原消失也好，突变也好等免疫选择的结果不是不存在，但多年来的各种观察似乎不支持这是晚期病人复发和转移的主要原因。另外动物实验也不支持这个看法。比如说，吧晚期耐药的肿瘤转接到新的宿主身上去。如果是抗原消失，那么新的宿主就不会像原来的宿主那样形成免疫应答。可是事实是没有差别，说明肿瘤没有变，是原来的宿主变了（免疫耐受或者衰竭了）。

123)

按说我不会讨论白介素 12 的用途和用法，因为这是一个没有被批准上市的因子。但是你的担心十分有道理：很多家属会不择手段去获取这个因子并尝试使用。对此我想根据我个人的经验给出忠告：

1、国内没有任何一家白介素 12 的厂家有临床批文，起码没有做肿瘤的批文。

2、白介素 12 在美国很早就做了临床试验，但是由于出现了死亡和；疗效不佳，这个药物的研发商 10 年前就已经放弃了进一步的研发，至今还处于僵死的状态。

3、最近发现白介素 12 的新型应用主要是直接作用于骨髓造血干细胞，有刺激干细胞复制，帮助存活，抵抗放射的作用。但是仔细看看研究试验的细节不难发现白介素 12 的有效剂量范围很窄，几乎很难说对所有人适用。是不是真的有用都难说。现在是为了“战备”，不是正规治疗。而且最关键的是白介素 12 的应答细胞表达的似乎是低亲和受体，与 T 细胞的高亲和受体不是一回事。剂量上两者完全不通。不能以外国做放射试验的计量来做肿瘤。

4、使用不当的话，白介素 12 的毒副作用不会低。少说是重感冒，多说就是死亡。切不可滥用，毁了这个因子将来的机会。

124)

化疗激发后天免疫我能理解，原因是死亡的癌细胞抗原激活。早期肿瘤并没有大量死亡，如何能激活后天免疫，以至于控制转移灶不出现呢？我还是不能理解这个问题

原发灶大到一定程度基本上都会出现供血不足，炎症攻击等造成的自发坏死。见过肿瘤组织的人都能见到。另外你要是看多了 CT 或者 PET-CT 检查结果，也会注意到经常有肿瘤坏死的描述。你说的“早期”不会有肿瘤死亡，所以不该有免疫启动其实是正确的。大多数肿瘤在最初发展的时候的确不会马上被免疫识别，原因就是没有死亡释放的抗原。只是很多临床上出现了症状的病例已经不是“早期”，已经受到免疫识别和攻击了。

125)

如果“早期”不会有肿瘤死亡，所以不该有免疫启动其实是正确的。那如何解释你一开始说的，早期未出现转移灶是被免疫压制住了，手术切除原发灶后，转移灶很快出现或一段时间出现，与后天免疫的衰退快慢有关呢？

“早期”在建立抗肿瘤免疫之前其实是可能出现转移灶的，就成了我说的“假四期”。我说的是如果术前没有看到转移灶，那么最好的解释就是因为免疫的控制。反过来，如果看到了，有可能就是因为是在免疫建立之前就建立的，有可能是免疫衰竭或者耐受之后建立的，要看具体情况。

126)

那早期术后，短时间出现转移灶和较长时间出现转移灶，这个与死亡癌细胞激活后天免疫，以至于后天免疫控制复发。这个还是难以解释的

术后间隔一段时间才出现的转移灶基本上都是免疫衰竭的结果，但是术后早期出现的转移灶要分两种情况：一种是术前就没有发现，术后继续缓慢发展。另一种是术后新出现的。前一种不能说是没有免疫控制转移灶才出现的，而后一种是没有了免疫控制才出现的。至于为什么术前有抗肿瘤免疫，没有转移灶，而术后抗肿瘤免疫就快速衰竭了进而就出现了转移灶没有准确的答案。我只

是知道即便是在动物模型中，两种情况都碰见过：有的模型中且掉了原发灶会保留与之平衡的免疫数月；而有的模型中带着肿瘤是免疫也强，且掉了肿瘤，免疫很快就看不到了。估计是和抗原的特性有关。

127)

拜读了两遍帖子。对楼主所说的危险因素激发免疫有两点疑惑。1. 危险因素激发 dc 细胞分泌细胞因子修饰 t 细胞从而应答免疫，必须免疫处于非耐受状态，这里的耐受是不是就是目前免疫检查点抑制？（例如 pd1、ctl-4 对 t 细胞的反向抑制），能靠危险信号激活的免疫是否就解除了上述的抑制，还是体内另外的 t 细胞生成了一套免疫体系呢？2. 再次激活的免疫对付脑部转移瘤有没作用？

没有很确定的答案，但是有些试验结果显示一旦被危险信号因子修饰，就不再收到诸如 TGF-1b 以及 Treg 一类下调机制的调控。我个人认为涉及到 PD-1 的调控可能会因人而异，因抗肿瘤应答的类型而异。比如说，如果是 Th1 型免疫应答利用激活的巨噬细胞为主要杀伤手段的情况下，PD-1 调控好像不会导致耐受。但如果是 T 细胞本身做主要杀伤，那么 PD-1 的调控就比较明显了。

128)

老师，我曾听我大伯讲过，以前有个亲属腰里面长了个脓包（没听说是外伤导致的），疼得厉害，一直没治好，以为就这样要死人了。后来过来了老医生，老医生直接开刀，然后弄了个棉条（浸泡有药物）把里面脓引了出来，后来就好了。你看啊，肿瘤如果内部坍塌，也会死亡，瘀血，毁脓。如果对这里引流，把这些东西引导到体外，再加上创伤，恶液质会不会减轻，免疫工作后，肿瘤痊愈了。。

你说的应该对抑制恶液质正确，只是没有人这么做过（开刀只引流，不切肿瘤）。

129)

2015 年 4 月 4 日 讯 /生物谷 BIOON/ 免疫检查点疗法 (immune checkpoint therapy) 是一类通过调节 T 细胞活性来提高抗肿瘤免疫反应的治疗方法。在最新一期的《科学》杂志中，来自美国 MD. Anderson 癌症中心的 Padmanee Sharma 与 James P. Allison 通过一篇综述文章分析了免疫检查点疗法的发展趋势。

目前，免疫检查点疗法已经加入了由手术，放疗，化疗，靶向治疗等组成的“抗癌大军”中。由 FDA 批准的三种免疫疗法药物中，一种是特异性结合 T 细胞表面 CTLA-4 受体的抗体类药物，叫做 ipilimumab，于 2011 年得到批准。另外两种是特异性结合 T 细胞表面 PD-1 受体的抗体类药物，分别叫做 pembrolizumab 与 nivolumab，于 2014 年得到批准。

与之前的药物相比，这三种药物在抗癌方面具有完全不同的特性。

首先，它们并不直接作用于肿瘤细胞，而是通过作用于 T 细胞类间接杀伤肿瘤细胞；另外，它们并不是针对肿瘤表面的某些特定物质，而是系统性地增强了全身的抗肿瘤免疫反应。具体来讲，在一小部分特定的癌症类型中，CTLA-4 抗体类药物已经能够有效延长患者寿命长达十年。

过去 20 年来基础科学的飞速发展使得一部分癌症的治疗手段发生了明显提升。我们通过高通量测序筛查找到特定患者体内癌细胞的特定突变，这些特定的突变可以被认为是患者携带的“癌症分子标记”。通过设计特异性药物可以实现癌症的“个体化医疗”。比如通过设计一些小分子药物阻断癌细胞的一些必需的信号传递通路。举例来说：黑色素瘤患者携带 BRAF V600E 的突变，从而使得 BRAF 信号通路持续开启。这些患者可以使用 BRAF 抑制剂药物来进行治疗。事实证明，这种治疗方式能够明显延长患者的寿命。

高通量的全基因组测序技术为癌症治疗带来的便利也将被应用于更多类型的癌症与更多的治疗手段中。同样，如何引导机体产生高效的抗肿瘤免疫反应也依赖于对 T 细胞激活过程的更为系统的理解。然而，与高通量筛选得到的癌症分子标记不同，免疫反应通常是高度动态的。这意味着提高抗肿瘤免疫反应并不能够像阻断某一两个特定的突变分子那样简单。

肿瘤微环境：肿瘤细胞与宿主免疫反应

肿瘤由许多不同的细胞类型组成，包括发生遗传变异后的原始细胞与大量的其它类型细胞，比如表皮细胞，成纤维细胞等。另外，肿瘤中还包括一部分的免疫细胞。最初可能仅有少量的免疫细胞进入肿瘤内部，但慢慢地会出现 NK 细胞与巨噬细胞，之后会出现 T 细胞。T 细胞是杀伤表达肿瘤特异性抗原的肿瘤细胞的重要成分。主要的作用方式是通过其表面的 TCR 与肿瘤细胞表面的 MHC-抗原复合体相互作用。肿瘤特异性抗原可能是由致癌病毒、分化抗原，表观遗传调控分子，以及致癌过程中产生的新抗原等构成。T 细胞通过筛查、寻找肿瘤特异性抗原，然后开始分裂增殖，最终杀灭这部分细胞。不过，T 细胞的激活过程要比描述的复杂得多，因为涉及到许多正向与负向调控的分子。

TCR 与 MHC-抗原复合体的相互作用本身还不足以激活 T 细胞，还需要辅助刺激因子的存在。T 细胞表面的 CD28 分子能够与抗原呈递细胞表面的 CD80/CD86 发生特异性结合，它们提供了一项非常重要的共刺激信号。CD80/CD86 的表达仅限于特定的细胞类型（如抗原呈递细胞），而肿瘤细胞表面一般不表达此类分子，因此，肿瘤细胞常常能够躲避 T 细胞的攻击。这一难题能够通过诱导炎症反应来解决。在炎症反应中，抗原呈递细胞（APC）能够吞噬肿瘤细胞，从而将肿瘤抗原表达在自身表面，进而激活特定的 T 细胞类型。

在共刺激信号激活之后，T 细胞获得了有效的功能，可以到达肿瘤附近发挥杀伤作用。激活后的 T 细胞如何进入肿瘤微环境中又是一项难题。即使 T 细胞成功进入了微环境，还需要克服物理屏障，表皮细胞的阻挡，调节性 T 细胞的抑制作用，抑制性细胞因子等来发挥功能。

早在 1980 年，就有研究人员曾经将人黑色素瘤特异性抗原分离出来进行预防接种。这类疫苗包含多肽类物质或 DNA 类物质以及一些刺激性细胞因子。然而，临床试验却没有获得成功。这一失败使得人们对于抗肿瘤的免疫疗法产生了长久的怀疑。

T 细胞反应的调节

此后，一些对于 T 细胞复杂调控机制的深入研究帮助解释了为什么简单的接种模式并不能起到治疗癌症的效果。

90 年代中期，人们逐渐了解了 T 细胞的激活受到多种复杂的信号调节。CTLA-4，一类与 CD28 高度同源的分子，同样表达在 T 细胞表面。CTLA-4 能够与 CD80/CD86 结合，而且结合的要高

于 CD28。在此之上，又有科学家证明 CTLA-4 与 CD28 的作用完全相反，它能够抑制 T 细胞的活化。之后的线索变为：T 细胞激活后会高表达 CTLA-4，这类分子在细胞膜上积累，之后通过与 CD80/CD86 的结合阻断了 T 细胞的进一步活化。

基于对 CTLA-4 功能的了解，人们开始猜想是否通过解放内源的 T 细胞活化程度就能够起到光谱地杀伤肿瘤的效果，而不需再去考虑特异性的抗原物质。很多实验室均通过小鼠模型验证了这一猜想，并最终促成了 CTLA-4 阻断抗体 ipilimumab 的问世。

ipilimumab 的问世开辟了免疫检查点疗法的方向。现在我们知道了更多的免疫检查点分子，其中包括 PD-1。PD-1 也有两种配体，分别叫做 PD-L1 与 PD-L2，它们在各类型细胞表面均有表达。与 CTLA-4 不同，PD-1 并不阻断共刺激信号，而是直接抑制 TCR 下游的信号。

免疫检查点疗法的临床效果

Ipilimumab 是一个抗人 CTLA-4 的抗体药物，它于 90 年代末进入临床试验。与预期相符，Ipilimumab 能够抑制多种肿瘤类型患者的病情恶化。I 期/II 期临床试验结果显示：Ipilimumab 能够有效抑制黑色素瘤，肾细胞癌，前列腺癌，尿道癌以及卵巢癌的恶化。III 期临床中，Ipilimumab 被用于治疗晚期黑色素瘤患者，结果显示患者的寿命明显延长。重要的是，在 20% 以上的寿命 4 年以上的患者中发现了免疫反应的唤起。

同样，anti-PD1 的抗体药物也获得了明显的治疗效果。

由于 CTLA-4 与 PD-1 的作用机理不同，那么也就意味着两种药物联合使用或许会获得更佳的治疗效果，在小鼠模型上的实验也确实验证了这一假设。2013 年，I 期临床试验的结果证明：anti-CTLA-4 (ipilimumab) 与 anti-PD-1 (nivolumab) 联合用药能够抑制 50% 晚期黑色素瘤患者的肿瘤恶化情况。

组织检测筛选适用人群

之后，作者还对免疫检查点药物的适用人群如何进行甄别进行了讨论，主要是通过特异性分子标记对患者进行筛选，在此不再赘述。

你要我评论 Alison 教授发在顶级科研杂志上的综述。我觉得像是莫扎特的同代人要他来评论萨列里的音乐创作。这就是个突然出现在我心里的比喻（不了解的朋友建议去看看电影《莫扎特转》），我可不想像莫扎特那样怀才不遇地死去（也不会的，我有足够的饭钱）。当然话说了，还需要拿出具体的意见才能服人。

首先来说说把这两个药放在整个癌症治疗的大框架下是个什么地位：

如果它们是通过解除了对 T 细胞的抑制来达到效果的，那么我们是否必须假设前提是 T 细胞必须已经识别了肿瘤呢？就是说前提是存在一个预存/共存免疫？否则谈不上解除抑制。既然是这样，那么任何没有预存免疫建立的病人都不会受益。而癌症的最大问题是什么？是复发和转移对吧？为什么出现复发和转移？因为有了抗肿瘤免疫的监控。在没有了监控的前提下何来的预存免疫？又何来的解除对预存免疫的抑制？所以说，从这个大视角来看，这两个药不会对术后的复发和转移有治疗效果。

那么这两个药会占据什么地位呢？目前看是对非手术癌症病人的治疗上有应用。是什么机理呢？

根据主流的看法：肿瘤诱发了免疫识别，然后出现了对肿瘤的攻击与反攻击。这个反攻击就是所谓的“免疫检查点”。在不干预的情况下，检查点抑制了抗肿瘤免疫的发挥和壮大，因此肿瘤继续发展。现在我们把检查点的抑制解除，抗肿瘤免疫应答就进一步激活，对肿瘤的攻击就会进一步加强。那么如果我们持续地保持接触抑制（持续使用抗体），我们是不是就可以消灭肿瘤了？没有。

那为什么呢？为什么给药的最初有效，后来就没有了？我更关心这个原因，因为这里包含着真正的秘密。如果是像主流说的那样，在解除了抑制的情况下，免疫得到了提升，看到了肿瘤的应答，那为什么不能应答到底，直到肿瘤消失呢？我估计是预存的免疫虽然激活但后续无人，在肿瘤负担大的时候都拼光了，后面再继续解除抑制也没用，没有兵了。就是说，属于一次性的。这同化疗啊，放疗啊等其他治疗最初一次有效类似。所以这两个药也不但不解决启动和持续启动抗肿瘤免疫应答的难题，还有可能把已经启动的免疫用光（比如说攻击大的肿瘤负担），造成后来的免疫衰竭。

那么如何来弥补这两个药的缺点呢？首先就是要解决预存免疫建立和持续的问题。这个大多数病人自身可以解决。在原发灶稳定没有转移灶的情况下，说明抗肿瘤免疫得到肿瘤的自发维持。我的思路是在这个基础上还可以进一步放大免疫应答，那就是要靠集中抗原释放（放化疗）。免疫激活后需要防止耐受和下调，我个人认为危险信号的介入是最好的（进化所致）。但是也可能通过这两个检查点药物来推高免疫。关键是之后要做什么。如果是手术，那么就会留下一个相对强大的抗肿瘤免疫去形成记忆。但是，是不是会形成记忆没有人知道，要靠将来的临床观察验证，我们现在说的是理想状态。

最后，这两个药还有一个独特的优势就是在晚期免疫处于高度抑制的状态下可以最后一次激活，争取最后一次机会。这个往往是多次治疗并有应答的病人到了最后很难再次应答。道理是每一次治疗都使用了免疫激活，但都没有危险信号，所以都遭遇了免疫抑制的下调。这时候如果去掉免疫抑制，就会看到一个免疫的再次激活。特别是在肿瘤负担和坏死能够持续供应抗原的情况下，就会出现一个相对长期的免疫与肿瘤的再次平衡。我认为这里也许就是这两个药的最佳使用时期和机遇。在这个状态下，有点像恢复了原发灶的情况，是有可能对其他减负治疗有良好应答的。比如说一个多次治疗最后没有其他手段的病人如果在使用了这两个药物之后出现应答，肿瘤受到控制，那么我的猜测是再次化疗应该恢复应答。甚至有可能提供二次手术的机会。

你们一定想知道是不是这两个药可以和危险信号一起用？答案是根据主流的解释似乎有可能，但是实际上看不到共振。如果非要打擂，在非耐受情况下是危险信号的效力远大于这两个检查点药物。为什么呢？我的猜测是进化上，危险信号是用来对付入侵的，而检查点抑制是用来保护自身的。与绞杀入侵的进化机制相比，解除自身免疫攻击是人为。过去几十年来人类总是想当老天爷，创造一些类似“导弹”，“靶向”之类的看似聪明的治疗手段，但是每一次跟老天爷的手段比较都败下阵来。这一次是不是会例外？我没看到主流有任何的“反省”，所以还是不会。所以才有了我的“再次成为体制牺牲品”的评论。

当然了，等这两个药容易使用和廉价的时候，我会在合适的情况下实用的，但就目前来看，我认为把握这个帖子里的拿点东西吃透就能救不少命了，有没有这两个药不是大问题。

130)

最近也看了少于文献。可以肯定以前认为的免疫的自我非我模式已经被危险信号模式解释所取代。以前认为不是对就是错，现在发现对错可以相互转换。免疫是复杂的，是高度受调控和反调控的，是处于始终运动变化中的。不是站那里不动受牵线的木偶！不是找到几个点位，就可以翻云覆雨吧。

西医就是抗生素之后的西医。杀灭去除一切有害的细菌细胞组织，主导至今。想想整个科技发展也冠名为征服自然而去！

人和自然就是相互进化相互存在的。彼此少了谁都会大崩溃。

免疫与抗原之间也是这个关系。

任何事物都应该用运动和发展的角度看。现在的主流西医带着更重的中世纪宗教习气！

危险信号模式对免疫的解释，不敢说就是真理，起码目前为止离真理最近。用来解释肿瘤发病，以及如何在治疗时的合理运用，探老师点起了路灯指明了方向。

水平有限，有感而发。

其实你说的这些话已经是触到了中医的真谛。如果你说你不懂中医，现在我告诉你，你已经比中医里面的 90% 更懂中医了。这也是说，中医很多情况下更接近自然（我说的是实践，不是理论）。

在治疗癌症上：顺其自然，见招拆招，因势利导，少犯错误。做到这几条，生存期一定会延长，临床治愈率一定会上升。顶不济死也死个明白，防止人财两空。

131)

探紫老师好！问老师两个问题：

1. 肝移植前的射频能更好地释放抗原，释放抗原就能够放大抗肿瘤免疫，但是肝移植后，肯定是用免疫抑制剂的，那么，移植前提高抗肿瘤免疫有什么用呢？

2. 化疗只能杀死刚刚形成血供的微小转移灶，那么手术后无实体瘤的癌症患者是否就不能用化疗+危险信号的办法了呢？有实体瘤——化疗——释放抗原——加入危险信号——放大特异免疫，有前才有后，一环扣一环，没有了实体瘤，间歇化疗还有意义吗？

回答你的问题：

1、肝移植厚的免疫抑制剂不是绝对的，否则病人岂不只能生活在超净室里了？抑制剂一般是尽量减少，以不影响正常生活为准。所以这诡异之极不足以完全抑制抗肿瘤免疫的左右。

2、间歇化疗当然不是为了释放抗原，提升免疫。在你选择做间歇化疗的时候就不再指望免疫还能继续保护你了。所以间歇化疗的左右就是杀死偶尔形成的新生病灶。如果没有这些病灶，那就白做了。但是这是没有办法的办法对吧。不是上策，但总比干等着转移灶出现强。

132)

恶性肿瘤跟良性肿瘤本质区别是什么？

我认为有两个：

1) 极端强的免疫原性，不耐受，永远受到免疫的控制。

2) 极差的侵犯和转移能力。或者由于不能窜出血管，或者是落地后没有独立供血能力。由于这些，造成了良性肿瘤局部也不能侵犯穿透组织。

133)

今天带家人去看一位针灸大夫，家人女性，61 岁，患有膝关节退行性病变，肿胀疼痛，并伴有腰部和肩部酸痛，夜间加重。大夫经过检查后，觉得可以用针灸治疗。这位大夫的针灸不是用那种细长的银针（扎满全身那种），而是《黄帝内经》里面的“古九针”，九种长短粗细圆扁不一的针，而且大夫每次扎进去后，拧扭片刻后就拔出，期间针口几乎不出血，只是渗出一些透明的液体。

治疗完毕后，病人表示局部疼痛感减轻，关节活动比之前要轻松，范围增大。大夫交代一个疗

程需要 7 次治疗，每次治疗后当天不能洗澡，避免针口感染。

根据我的理解，这种治疗，是否属于人为创造一个可控的局部创伤，来转移原本在患处的炎症，属于“围魏救赵”的思路？降低了局部炎症之后，创造了肌体自身修复的窗口时机？

但是大夫也说了，治疗只能起到临床效果，无法逆转关节的退行性改变。

这围魏救赵，也是我的解释。当然，全身某些叫做穴位的点对转移疼痛貌似更有效。

比如说落枕或者肩疼是用手掐住小腿肚子的穴位，越酸疼，对上边疼痛的解救越明显。往往那个掐一两次就“治好”了。貌似有一类疼痛是可以在全身经络之间调动的。

134)

请教楼主是否听说过日本的 AHCC 和 GCP。

这种是否能像香菇多糖那样当危险信号使用，或是像胸腺肽那样起“保健作用”呢。
万分感谢！

不熟悉，只是听说过。既然是蘑菇的提取物，如果是口服的话大多数情况下不会有多大效果（否则老祖宗早就治愈癌症了）。

135)

请教探索先生，上面是我转帖的关于 CAR-T 免疫疗法的信息。从字面上理解，CAR-T 和过往的细胞免疫疗法相比，增加了“使用特定肿瘤抗原对 T 细胞进行修饰再回输患者体内”的做法，似乎有所进步。

那么，在一个体内存在肿瘤抗原，而又能获得被修饰了的 T 细胞进入体内的情况下，患者体内的抗肿瘤免疫是否有希望被激活？这里是否还要区分患者本身的抗肿瘤免疫是衰竭还是耐受的情况？

CAR-T 是不会受自然耐受机理调控的。这是它能在晚期免疫耐受病人身上有效的原因。当然也是一旦识别了正常细胞也会不客气地杀伤的原因。由于 CAR-T 都是识别细胞表面抗原，所以肿瘤特异性不会强。不像是正常的肿瘤细胞通过抗原呈递识别的抗原，是特异的（比如说是胚胎期的某个蛋白的一个片段）。

CAR-T 一般只有一个问题：抗原不特异（造成对正常组织的攻击）。持续性不是问题，可以再回输。

136)

1、既然靶向、化疗、放疗都会杀伤癌细胞释放抗原，那么有没有可能盲试呢？当然可以。当年的靶向药在有突变的人群里貌似有更好疗效只是在亚洲临床试验发现的一个现象，在欧美没有看到。至于原因和道理更是不清楚。这是个统计学的结论，对个体不适合。一定会有突变的不应答，不突变的应答的个体存在，且不是小数。

2、靶向药穿插化疗：这个我觉得可行（也尝试建议过）。靶向即便是不能那个直接刺激免疫，也有可能短期控制住肿瘤的发展来给改变化疗方案提供时间窗口。

137) ???

老师，术后没做免疫组检查。那我母亲以后间歇化疗几次？多久一次？需要什么药水？需要下picc管吗？请老师给予帮助回答，谢谢您！

-----那我的建议就是顺铂单药，标准剂量（50毫克/平米体表面积）就可以。t

@探锁的心?2015-01-22 09:51:31

化疗的目的是什么要搞清。如果是激活免疫，那就最好不要过分。单药能做到就不要多药。到了用化疗预防转移灶的时候原则是第一要有效；第二要能承受（对身体的打击）

有效的概念主要是能看住。健择对肝转移的抑制强于铂类，后者对肺转移的抑制强于健择，而腹腔转移则有数个犹豫这两类药的其他药（比如VP16）。

考虑用什么药应该考虑每个病人的治疗史，肿瘤的转移规律以及治疗目的。

方案不同主要还是每个病例的具体情况不一样，属于个性判断。只要能做间歇化疗就会比不做强。病人承受力是一定要考虑的，必须能过做至少一年，否则没有意义。所以如果你们和医生都觉得病人不能承受双药，那就用单药。

.....

主要是考虑两个因素：

1) 如果用顺铂，一般给药一次，不建议短期内两次。而紫杉醇可以1，8天给药。这样的好处是能在两次给药之间尽量达到对新生转移灶的灭活。如果是一次给药，剂量需要足量，承受是问题，个别逃逸也是问题。

2) 以前用过这个药，承受没问题。

138)

最近曾伟刚刚才QQ空间里面做了更新：他父亲的肿标检测结果都正常。

病灶增大了3倍，肿标却正常了，真是很有意思。不知道这个怎么解释？

我也看了央视的节目，相信增伟父亲的病例和治疗都是真实地。关键是怎么解释。

其实这个帖子的一个核心论点就是病人不是死于肿瘤负担本身，而是死于肿瘤诱发的恶液质（系统炎症）。增伟父亲5年带瘤生存，肿瘤持续发展，但是没有恶液质的事实与这个论点是一致的。我记得前面提到过一个动物实验的极端例子：在没有炎症的情况下，我们看到小鼠肺部肿瘤负担高达实体部分90%的情况下都不会表现出明显的病态。

另外我在解释一些中医治病方式的时候提出过“炎症转移”的概念。我举的例子包括刮痧，放血。记得也提到过一下癌症病人在接受艾灸后炎症得到暂时缓解的例子。我对蜂疗在增伟父亲这个病例中的作用（也包括其他蜂疗的治疗实例）的解释就是炎症转移。蜂蜇是急性炎症诱因，在慢性炎症与急性炎症只能取一个的前提下，急性炎症优先。这样的结果就是增伟父亲的肺部肿瘤没有机会诱导局部炎症，也就不会升级为系统炎症。而蜂蜇由于存在外源物质，只诱发局部炎症，不会导致系统炎症。

当然，除了炎症转移，是不是也通过诱导危险信号扶持了一定的抗肿瘤过继免疫应答？这个可能性也有，但从节目本身看到的资料还不能判定。病人如果做一个现在的PET-CT，与5年前的PET-CT（节目里好像有）比较一下就可以得出结论了。增伟的微博里虽然展示了最新的肿瘤标记物

测试结果，但是因为没有原来的结果做对比，加上测试的几个标记物都不是肺癌敏感的，所以不足以得出结论。

最后我想指出来，我一直说医生不明白炎症与死亡的关系，央视的节目组请教了湘雅医学院胸外科的主任医生，他也不明白为什么，并称其为“医学奇迹”，可见主流医学在这方面的空白。

139)

可惜主流医学漠视了这些有价值的案例。

蜂疗为何有效？什么病例有效，什么病例无效，这些线索都值得深挖下去。

老师提出的“炎症转移”的概念可能有道理，但是我也之前问过曾伟，蜂疗对一些早期的癌症（可能并无炎症迹象）的病例也有效，是不是蜂毒这种危险信号激发了抗肿瘤过继免疫应答？

之前关注过外媒的一些报道，貌似是英国和意大利的一些科学家发现了蜂毒可以选择性的识别并附着在癌细胞上，对正常细胞却一概放过，真是有趣的现象，这个现象是不是也在揭示着某种利用蜂毒的可行的治疗？

另外，很多病人在接受蜂毒治疗的短期内，均出现面色红润，食欲增加，体力改善的迹象，立竿见影，貌似是蜂毒诱导了非特异性的免疫反应？

病人状态的好转主要还是抑制（转移）了针对癌症病灶部位的炎症和与之相关的代谢紊乱。

除非是肿瘤缩小，否则主流不会重视。但是非要以肿瘤大小来评判癌症生存有点过于简单化和漠视了很多临床观察。

其实蜂疗的基础之上要加上积极地减负治疗才是最大程度利用了这个治疗手段。我在帖子里说过：晚期癌症没有好的治疗是因为任何减负和对肿瘤的杀伤都造成了病情恶化。而在转移或者抑制了炎症的前提下，减负治疗有可能就不会推高炎症，恶化病情。所以如果是我的话，我会先用蜂毒控制炎症，再用其他常规减负手段来减小肿瘤负担。

140)

老师您好！看到这里有几个疑惑请教。

1. 诱发恶液质的炎症是失去调控，没有过继免疫来下调的。假设抛开恶液质不谈，或者说单纯化疗后出现这个炎症在没有后继免疫强力参与下，对肿瘤的增殖和转移是不是也应该有一定抑制作用的？

炎症本身对肿瘤的生长是双面效果：对小的，供血差的肿瘤貌似有助长的作用，对大的肿瘤有杀伤（更多坏死，更高炎症）。

有解剖学证据表明，癌症病人在死于恶液质之后，体内的肿瘤基本上也 90%以上坏死了。

141)

晚期的话，我理解下来是：并不是时间意义上的晚。而是抗肿瘤免疫已经衰竭或者耐受了。如果只是暂时转移炎症，接着传统如手术减负，那么术后虚弱期，转移灶应该更容易形成？、接着继续转移炎症，而延长生存期？

答：你对晚期的理解正确。转移炎症最大的潜在好处还在于在没有恶液质的情况下，放化疗有可能通过杀死肿瘤释放抗原而启动免疫。在恶液质的条件下，过继免疫受到抑制起不来。

142)

有几个问题一直没有找到答案，希望得到您的指导：

1) 转移灶一般在临床影像学上是如何表达的。原发灶外的影像可见的结节是否就是转移灶？

2) 您所说的“晚期”和临床的“晚期”定义是否相同或相似。临床上，医生见到“晚期”病人，会建议先做两、三次化疗再评估手术条件。看似您说的“晚期”更多的是快要或已经进入恶液质阶段。我的理解这两个“晚期”不是相同的含义。

3) 您说对于“晚期”病人使用化疗会诱发恶液质，因为大量癌细胞死亡。但另一方面说可以使用化疗药控制恶液质，我理解是因为化疗药直接杀死了中性粒细胞，以至于暂时控制了先天免疫的亢奋。我觉得这两层面有些矛盾，或者在操作层面难以把握。

回答你的问题：

1) 转移灶一般在临床影像学上是如何表达的。原发灶外的影像可见的结节是否就是转移灶？

答：是原发灶之外的其他可见占位。当然如果是 PET-CT，可以看见是活跃的转移灶。否则光是占位不代表就处于活跃状态。很多情况下（腹膜后肿大淋巴结，胃窦淋巴结，纵隔淋巴结），肿大的淋巴结是已经被免疫灭活后的炎症结节）

2) 您所说的“晚期”和临床的“晚期”定义是否相同或相似。临床上，医生见到“晚期”病人，会建议先做两、三次化疗再评估手术条件。看似您说的“晚期”更多的是快要或已经进入恶液质阶段。我的理解这两个“晚期”不是相同的含义。

答：我所说的晚期大多数指的是免疫不工作以后出现的恶液质有关的病态，不是临床上的 IV 期。

3) 您说对于“晚期”病人使用化疗会诱发恶液质，因为大量癌细胞死亡。但另一方面说可以使用化疗药控制恶液质，我理解是因为化疗药直接杀死了中性粒细胞，以至于暂时控制了先天免疫的亢奋。我觉得这两层面有些矛盾，或者在操作层面难以把握。

答：临床上使用化疗时总是先杀死一批肿瘤，推高炎症，之后如果继续用药会通过杀死白细胞来控制炎症。但是大多数晚期病人连最初的高炎症都过不去，抗不到后面的免疫抑制人就不行了。时宜临床上可以掌握，就是不要去杀肿瘤。但可以用低剂量，双击化疗来直接抑制炎症。这就是把握两者区别的关键。但是临床医生不懂这个道理，也不知道这个用法。

143)

那是不是说 CT 中报告“腹膜及大网膜增厚，部分呈结节状；腹膜后未见肿大淋巴结”，表明特异性免疫被激活（或激活过）而把转移癌细胞杀死了呢？

不能这么说。肿大淋巴结有可能是活跃的转移灶，有可能是灭活的转移灶。

144)

探锁先生您好，拜读了您的帖子感触很深，或许真理有时候就是在少数人身上，支持您在帖子里的观点和理论，虽然我不是学医出身的，以前在学校学过生物化学，对您讲解的这套理论还是能理解的，想向您请教几个问题：

1、如何准确判断肿瘤患者体内是否存在特异性免疫应答？如果有肿瘤患者血常规、肿瘤标志物、强化 ct 检验结果（条件有限没有做 pet-ct），这些检查结果够不够判断患者免疫情况？

2、看完您的理论，貌似“危险信号”在特异性肿瘤免疫应答的产生、持续和耐受中起着关键的作用，请问楼主您在实验过程中（动物或小白鼠实验）或者具体临床使用中是如何使用“危险信号”的，是在化疗过程中使用吗？您的理论是在肿瘤细胞大量死亡释放大量抗原的时候，可是这是时间怎么判断准确，医疗人员又该怎么使用？（静脉注射或者肌肉注射？直接给到淋巴部位？剂量多少？）

3、根据您的理论我理解另一种解决问题的方法是，把患者肿瘤组织切除下来，将肿瘤细胞杀死，然后利用反复冻融等手段使肿瘤细胞释放抗原蛋白，然后接种到患者皮下可激发免疫应答，间歇注射可激发并维持更强大的免疫，楼主有没有在动物上做类似的实验？实验结果如何？如果应用到临床上有没有可能性？

4、最后一个问题就是探锁先生的这套理论有没有借鉴国外同行的文献或报道，还是完全是您自己的思维，另外您的研究成果有没有发表论文，可否列举一下您的论文情况？

以上就是我的全部问题，再次还是要对探锁先生表示致敬，对版主能把该帖子保留下来表示感谢，毕竟这个帖子还是能够帮助到很多在痛苦中的患者和家属，按照佛教的说法，探锁先生和版主应该是功德无量！

回答你的问题：

1、如何准确判断肿瘤患者体内是否存在特异性免疫应答？如果有肿瘤患者血常规、肿瘤标志物、强化 ct 检验结果（条件有限没有做 pet-ct），这些检查结果够不够判断患者免疫情况？

答：目前临床上没有准确判断的手段，实验室可以准确判断。所以很多推测来自实验室的研究和临床上的逻辑分析。虽然不准确，但貌似好于简单的指南。PET-CT 是一个很有帮助判断免疫应答状态的检查，远强于 CT。道理我在另一个病例专帖中有很多实践分析。其他检查结果要结合病人的状态。我特别强调要重视和利用病人的发病历史，症状情况进行分析。道理是免疫攻击往往是造成症状的第一原因。另外，要从动态的角度来看和猜测免疫的状态。就是说不要只盯着一个点，一个数据，而是要看两个点，看趋势。学会这些有助于判断免疫的状态。不管怎么说，目前没有可靠的临床检验特异性免疫的手段（特别到肿瘤领域就更是没有办法）。

2、看完您的理论，貌似“危险信号”在特异性肿瘤免疫应答的产生、持续和耐受中起着关键的作用，请问楼主您在实验过程中（动物或小白鼠实验）或者具体临床使用中是如何使用“危险信号”的，是在化疗过程中使用吗？您的理论是在肿瘤细胞大量死亡释放大量抗原的时候，可是这是时间怎么判断准确，医疗人员又该怎么使用？（静脉注射或者肌肉注射？直接给到淋巴部位？剂量多少？）

答：我们在试验中主要是使用细胞因子。由于还没有临床批准，担心病人非法乱用造成事故，这里不提具体因子。关于细胞大量死亡，实验室看到的是化疗后两三天内发生。放疗的话要看积累剂量，比如说 40 个 Grey 的灭活剂量，大致上 20 个 Grey 不到的时候是不会有大量的死亡和抗原释放，30 个 Grey 以后就应该开始了。所以判断上是灵活的，要熟悉实用的杀伤手段以及物理化学原理。

3、根据您的理论我理解另一种解决问题的方法是，把患者肿瘤组织切除下来，将肿瘤细胞杀死，然后利用反复冻融等手段使肿瘤细胞释放抗原蛋白，然后接种到患者皮下可激发免疫应答，间歇注射可激发并维持更强大的免疫，楼主有没有在动物上做类似的实验？实验结果如何？如果应用到临床上有没有可能性？

答：我们做过这方面的研究，结论是有效。临床上也可以做，但我指出以前的类似临床试验都

犯了一个致命的错误：疫苗使用的时间太早。没有留到最关键的免疫快要衰竭掉的时候。

4、最后一个问题就是探锁先生的这套理论有没有借鉴国外同行的文献或报道，还是完全是您自己的思维，另外您的研究成果有没有发表论文，可否列举一下您的论文情况？

答：我多年从事肿瘤免疫研究，当然借鉴了很多前辈和同事的文献。比如说，肿瘤休眠和供血就不是我的直接研究，借鉴 Folkman 教授的研究成果就可以了。其他类似例子很多。但是别人的大量研究摆在那里，每个人都看得见（只要他想看）。我也有我自己的独立思维和独立解释，这个帖子里的内容就是我个人的消化和反刍，你在任何其他杂志和网络上不会看到一样的东西（这也是我发帖的原因之一：证明原创的时间早于我的同行）。我既愿意承认我那些研究前辈的贡献，也不愿意抹杀了我本人对癌症作为一个整体事件的出自免疫角度的理解。更是不得不面对现阶段主流的无知，盲目与功利所带来的诟病。如果我有哪里地方显得有些尊重主流，那是因为我有时只能靠自身的拔高来坚持真理。我们的一些研究成果有报道，但远少于你在这里看到的内容的引申。原因是很难得到我同行的认可（更谈不上欣赏）。为了个人隐私和生活节奏平稳，请原谅我不列举出来。

145)

最近因为一个亲属的胃癌病例，读了一些胃癌术中术后化疗的文献。我看到的研究表明原发灶侵犯浆膜层（穿透了整个胃壁）的病例一般术后预后不会好，原因应该是肿瘤的高度侵犯也和多发转移是相关的，所以术后出现转移灶的概率大于其他早期病例。事实是局部进展严重的胃癌即便是手术且干净了，预后由于转移，特别是腹腔转移，高发也不好。医学主流的解释是这种局部进犯造成了腹腔多发转移，在手术室看不见，但是术后就成气候了。所以如果采取了术中化疗，直接把腹腔的微病灶杀死就可以抑制术后转移灶的出现，延长生存。事实也是采用了术中化疗的情况下，的确生存期延长了。所以我估计不会有人来挑战这个解释。但是当我从免疫的角度来看这个问题时，特别是术后生存曲线对比时，就产生了问题：按说如果主流的解释正确，那么我应该看到与不做术中化疗对比，术中做了化疗的病人应该在术后的最近一段时间（比如说半年到8个月内）明显减少转移灶，减少死亡。但在过了一段时间后，比如说1年后，这个术中化疗的暂时性效果就会过去了。反映到生存曲线上，就是发病率（曲线斜率）应该与不做化疗的病人类似。但实际上我看到的发病与生存曲线的形状不是这样的：做不做术中化疗在术后前一年内基本上看不出差别。真正的差别出在这段时间之后。不做化疗的病人术后转移集中在1-3年，3年后明显减少（符合我说的3年内有能力独立供血的转移癌细胞都出来了，出不来的除非搭顺风车或者突变就不会出来了）。但做了术中化疗的病人在2年后就明显不发病了，就是说曲线在两年以后就停止快速下降而变平坦了。所以3年或者5年生存期明显延长。问题就出在这里：明明是一个术中临时措施，为了减少腹腔种植转移和抑制已经转移的病灶，为什么不能在当时凑效要等2年后显出效果呢？这个显然是与主流想当然的解释矛盾。我怎么解释呢？我的看法是术中化疗一定没有能够影响术后近期转移灶的出现。既然差别发生在两年以后，就说明本来该两年后出现的转移灶出不来了。有两个可能：要么是出来了但是被杀死了，要么是根本没有出来（出不来了）。前一个可能牵扯到免疫变强，保护期长。但是从术后2年内没有差别这一点看不对：要是免疫增加了的话曲线会变得从一开始斜率就小（死亡率就低），不会等到两年后再变。所以是第二种可能：那些本该在两年后出现的转移灶没有出来。哪里去了呢？我的看法是提前出来了。为什么提前出来？应该是术中化疗造成的。怎么造成的？注意看了一下，发现一个不太提起的现象：术中化疗有严重的副作用，其中之一就是腹腔出血，而且很多病人会有这个副作用。这些就对了：供血改变。转移灶本来出不来，要等机会，结果机会提前来了就出来了。那为什么不会增加死亡呢？我的解释是既然转移灶在免疫保护期之内无法建立，那么这些提前出现的转移灶基本上都落到免疫保护期内了，不但不会建立，反而会刺激免疫延长保护，给后期的抗转移提供支持。这个解释与实际生存曲线是一致的。

你们看：一个简单的想当然的做法虽然貌似达到了想象的效果，实际上可能完全不是想象的机理。不但不是，而且还提供了一个“荒诞”的悖论：术后促进转移灶的供血和建立不但不会增加死亡，反而会通过减少将来转移灶在免疫衰竭后出现的机会而延长生存！真的如此吗？一个间接的试验是看看术后并发症严重的病人是不是长期预后反而好于没有并发症的病人？我带着这个问题询问了我的外科合作教授。答案是没有确切问过这个问题，但是回想他个人一生的病例来看还真的有可能是如此。这个不起眼的疑问有可能用来重新解释肿瘤外科若干现象。比如说，为什么都是切除干净了，妇科肿瘤做盆腔根治手术的预后好于不做的。真的是因为多切了一些微转移灶，还是说手术本身的重创和术后恢复产生的高生长因子促成了转移灶的提前建立？

146)

多数肿瘤都是出现明显的原发灶，然后我们根据监测原发灶的大小改变来判断治疗效果，或者按照楼主的理论通过化疗使原发灶释放抗原激发免疫，有些患者一开始就早不到原发灶，比如说病人胸水发现了肺腺癌，医生就诊断为肺腺癌，但是 ct 检查并没有找到原发灶。但是病人的发病前的症状符合肺腺癌的症状，比如说大量血性胸水，手指关节杵状。因此想请教楼主如果检查结果没有原发灶是不是就可以说病人体内的抗肿瘤免疫存在，并且长期对肿瘤的生长进行着抑制，导致原发灶没有生长起来，但是原发灶也一直存在，共存共生。病人开始发病出现胸水就说明免疫对肿瘤的抑制平衡打破，肿瘤开始占上风，或者说免疫开始走向了耐受？第二个问题是这种找不到原发灶（或者说原发灶太小 ct 尚未检测出来）的病人，如果进行化疗的话也不会释放太多的抗原（肿瘤太小，量不够），更不会激发更高的免疫？

你的解释基本上靠谱。关于没有原发灶的情况文献没有解释，但我一直都认为最早原发灶应该是有的，只是后来没有了。比如说，一个“自愈”的情况，原发灶被后来启动的免疫完全杀死了。但是这个原发灶在免疫启动前因该也是散发了转移癌细胞。大多数情况下，一个能够“自发”杀死原发灶的免疫表明这个肿瘤免疫的抗原性较强，免疫在灭活肿瘤之后有可形成很长时间的记忆，导致临床治愈。但在少数情况下，有可能这个免疫后来衰竭了，然后在特殊条件下（比如肺部感染或者基因突变），处于休眠的转移癌细胞成了气候，造成了没有原发灶的现象。

147)

1、免疫在灭活原发灶肿瘤之后有可形成很长时间的记忆，后来形成的转移灶发生了基因改变，表达的抗原也发生了改变，导致即便是形成了免疫记忆的免疫系统仍然对转移灶没有效果，会不会有这种情况？那这种情况下是不是就需要激发另一种免疫？

2、如果扩散的癌细胞形成了气候，又没有了原发灶，是不是就可以认为这种扩散的癌细胞形成的病灶就是原发灶，因为按照您说的理论，没有原发灶的肿瘤负担，化疗+危险信号就没有意义，基本释放不了抗原，这种情况下是不是就只能等扩散的癌细胞形成的病灶养大以后，再进行化疗+危险信号效果更好，因为这时候转移灶的症状已经显露出来了，说明免疫可能发生了耐受或失效，只能想办法启动新的免疫，或者还有其他办法？

1、如果是因为突变就能形成免疫逃逸，那么期望能再次启动新的免疫识别就有些不切实际了。

所以这种情况基本上是很难再靠免疫控制局面了。

2、转移灶当然有可能成为原发灶，只是往往因为出来的太迟，供血不好，很早就诱发炎症（恶液质），不会给免疫再次启动的机会了。但是，少数情况下转移灶只要不坏死，有可能长到比较大也不诱导炎症，最终像原发灶那样启动免疫识别。当然，前提是以前的免疫是衰竭而非耐受了。我讲的这种情况在转移灶可以二次手术的案例中多有发生。

148)

在手术前行新辅助化疗，可能因为过继免疫的不参与而无效，表现为“抗药”，一般医生都会尝试换药或使用二线方案。

但如果是术后预防化疗，是否还有“抗药”一说呢？因为这时已无预存免疫，更多的是使用化疗药清扫刚形成血供的转移灶，我理解各种化疗药都能达到这个目的。

术前化疗的“抗药”当然有的是真的抗药（杀伤不够，抗原释放不够），有的是假的抗药（杀伤够了，但是由于癌细胞死的方式不对，抗原没有释放出来），甚至因为没有预存免疫就不可能激活免疫了。反映在临床上都是肿瘤应答不明显（甚至还在进展）。

但术后化疗是针对微小新供血转移灶的直接杀伤，不存在抗药。这个说法是得到临床观察支持的。比如说，乳腺癌术后做8个疗程的大化疗是经常的。在一些后来出现转移灶并且“可以”做化疗的病人当中（没有恶液质，肿瘤负担明显），化疗应答率与原发灶类似，说明不存在由于术后使用了长期化疗就一定会产生抗药性的现象。

149)

另外想问一下探锁先生，如果是肿瘤免疫发生耐受的病人，如果这时候被感冒病毒侵犯了，免疫还会不会正常工作？

耐受是一个抗原特异的概念，只是针对肿瘤抗原，不针对感冒病毒抗原。因此对肿瘤耐受的病人感冒了也会照样清除感冒病毒的。

150)

探锁先生，在你这个帖子的确学到了很多知识，癌症病人大多数会出现胸腹水症状，能不能通过这些症状解释一下病人目前的免疫状态，比如说是不是说出现胸水就说明抗肿瘤免疫已经不再工作了？

依我的观察，胸腹水的出现有两类：一类是早期，就是确诊前因为各种症状去医院的病人。这一类一般来说胸腹水经过一段时间的“治疗”，自己就下去了，然后就进入了一个相对平稳的时期来进行其他各种治疗甚至手术。另一类是晚期出现的，极其顽固，一般只有到临终前几天才会下降甚至消失。我的理解，这两类胸腹水都是先天炎症的表现，只不过头一类炎症的结果是抗肿瘤免疫的建立和达成与原发灶的平衡，接着下调了先天炎症。而后一类的炎症结果是越来越高（恶液质，系统炎症），最后杀死了宿主。

所以但从胸腹水的出现本身只能推论出现了局部炎症（而且比较严重）。还要看是在病程的阿什么阶段出现，之前是否有肿瘤减负治疗（化疗等）。

151)

嗯，问题没说清楚，其实想问的是一些症状代表着什么，比如肿胀，疼痛，发热，胸腹水，肝腹水。。。。这其中可能会是先天炎症，但是也可能是特意异性免疫的结果，特异性免疫工作的基础是不是先天免疫存在那个局部环境中，并相对完全正常是有增强，并在一定程度上，越激烈的特异性免疫反应伴随着越强大的先天免疫表现。或者是问先天免.....

后天免疫攻击的时候一般是隐藏在先天免疫炎症之下，所以没有人知道有什么特异的症状。咱们就拿感冒来说吧，一定是先天免疫起来，造成了大量的症状，然后是后天免疫的攻击，最后病毒没有了，症状也没有了。那么这些症状当中，哪些是先天的炎症，那些是后天的特异免疫攻击呢？目前没有答案。

但就个人的一些动物实验与肿瘤病人经验来说，一般特异免疫攻击会先造成肿瘤体积的“膨胀”，也就是水肿，然后缩小。既然是有膨胀，就会有疼痛加剧的可能。至于胸腹水，我认为基本上是先天免疫炎症造成的，特异免疫可以控制消退。

152)

按照楼主的理论，在没有远处转移的情况下，手术切除后，间歇化疗可以有效阻止复发和转移，那么楼主能不能解释下有些没有远处转移的病人，会在术后化疗过程中边化疗，边转移的原因呢？

这种是很少数的情况。我的看法是有两个原因：

1) 转移在术前就存在，只是没看见。如果是做了 PET-CT 都没看见，那就不是术前的。如果仅靠 CT 判断，那就会有遗漏。

2) 转移灶直接耐药，杀不死。不是所有的肿瘤对某种化疗药都敏感。

不管是哪一种情况，起码都说明抗肿瘤免疫在术前就没有建立（没有共存免疫）。这个在没有症状的“早发现”情况下是完全可能的。

153)

还有，我理解你的意思是没有建立共存免疫，则化疗很难预防复发和转移么？那按照您间歇化疗可以杀死影像学无法发现的转移灶，即小于 5 毫米，间歇化疗就是已经不打算靠共存免疫控制转移灶了。这样是否矛盾呢，因为边化疗边转移的病人都是影像学无法发现的情况，难道是在术后和术后化疗期间，这一个月内成长为化疗无法杀死的转移灶？

化疗靠直接杀伤可以杀死任何靠近血供的肿瘤细胞（远低于 5 毫米）。这个既是试验结果（比如说接种肿瘤多长时间后化疗就很难控制肿瘤发展了，大约是 1 毫米以上就不行了），也是临床观察（在化疗期间很少出现转移灶）。

另外你上面对我观点的理解有误：化疗直接控制转移灶不需要免疫的参与。化疗之所以很难控制转移灶不是因为不能杀死新生的转移灶，而是因为不能长期做下去，一旦停下来，转移灶还是会出来。结合到一起来说，就是没有了免疫的控制，单凭化疗很难长期控制转移灶的建立，不是说化疗要通过抗肿瘤免疫来控制转移灶。

性质跟抗肿瘤免疫是否存在无关。但是没有免疫控制的情况下单独考化疗需要不断地做下去病人的承受是大问题，所以大多数情况下是化疗停下来之后，转移灶就出来了。

154)

那结合到实际病例，分期能够很好的反应共存免疫的状况，只是由于存在影像学无法判断的情况，所以 m 分期很难有效判断而已，假设 t4n1m0，由于肿瘤侵及外膜，很有可能除原发灶外，存在影像学无法发现的转移灶？也可能是术前病理切片导致的侵及外膜么？

分期的确很多时候是反映了免疫的状态，特别是有近端远端转移。但最好结合病史，否则假四期就是例子。

至于影像学无法判断的转移灶，我相信在局部进犯严重的肿瘤情况下几乎是肯定的，而且是动态的。比如说有可能看到数个肿大淋巴结，认为是转移灶。但是这些转移灶是不是还活跃？是不是有些是过去的，有些是当前的？这些都有助于判断免疫的状态。如果淋巴结肿大都是过去的，明摆着是免疫存在并且杀死了这些转移灶，也说明这些转移灶出现在免疫启动之前。但如果这些转移灶都是活跃的，明摆着不存在共存免疫。

155)

学习了您的理论，我自己设定术后化疗方案的话，就是先根据术前术后肿瘤指标物选择敏感的观察，术后尽量较快的适应一次标准化疗方案，观测指标物，然后根据指标物进行间歇性化疗，实行前紧后密的原则，再结合往来直肠癌术后化疗多久复发为基本间隔，比如多数是化疗后 4 个月复发，则最小间隔设定为 2 个月，实行间歇化疗比较有效呢？

术后化疗时还出现新的转移灶肯定是表明没有残存免疫控制转移灶了。免疫之外，靠化疗如果不能控制住，最大的可能性是肿瘤直接对某个化疗药不敏感。马上换药是一个选择。但如果术前曾经显示有共存免疫，术后衰竭的情况下，我宁愿等免疫回来再治疗，否则只要影像上能看到的大小，化疗效果一般不会好。

156)

想问老师，免疫组化 90%，是肿瘤活跃么？但是肿瘤活跃的情况下，没发现远处转移是不是表明共存免疫较好？

你要是指 Ki-67 细胞染色 90%，那就是肿瘤极端活跃（很少见，一般到 70%已经是极端了）。即便是没有远端转移，也表明没有免疫控制。

为什么呢？真正的 Th1 型细胞免疫应答有两个部分：一个是生长抑制，主要是伽玛干扰素以及其他未知的因子。少数几个 T 细胞在瘤区分泌这些因子就可能把肿瘤的代谢控制在很低（<30%）的水平；另外才是杀伤和清除，把肿瘤细胞杀死。所以肿瘤代谢的强弱很可能反映抗肿瘤免疫的存在与否。这也是看 PET-CT 的一个原因。

157)

探锁老师，在医院做 petct, 医院提出免费给病人做锎 99 标记的 3PRGD2，说是国外好多这样的研究，您觉得这种免费附加的检查该做吗？

这个放射性标记物对探测肺癌灵敏度不错，免费当然可以用。

158)

由于这个帖子不讨论具体病例（避免封杀），所以我们不就这个病例本身来找原因。

从原则上讲：没有转移，原发灶活跃这两个现象很难放在一起。不应该“长期”共存。在一个点上是不是存在？有可能。比如说一个与原发灶达成平衡的免疫最终衰竭或者耐受了，那么转移灶早晚要出现。是不是在原发灶开始活跃那个时候就一定会出来？应该不一定吧。

总之，原发灶的极度活跃（特别是通过动态的葡萄糖代谢 PET-CT 看到的）应该说是没有受到抗肿瘤免疫的控制，反映这个免疫不存在。

159)

老师，这个免疫组化一定代表原发灶极度活跃么，求求您了，给个站内给点意见和建议吧

免疫组化就是片子染色。到底其中有多少肿瘤细胞不知道。如果只是零星可见，90%能说明什么呢？所以我总是建议做个 PET-CT 更准确。还是先去核实一下片子本身好了。

160)

我有个问题想咨询，既然老师强调原发才能释放抗原，激发过继免疫，重点是治疗转移灶。

如果转移灶大大严重于原发的情况下，其实养原发变成了一件很难的事。比如肺原发很小，而有脑转，也大面积骨转。区别对待转移灶而放任原发变成了一件很棘手的事，请问老师，从理论层面，转移大大严重于原发，应该是此前是有强大的免疫在维持着和肿瘤的平衡，所以原发一直不大，但是大面积转移预示着免疫是耐受或者衰竭，那么反过来想“养”原发，如何才能够做到抑制转移放过原发呢？我理解靶向和化疗都很难选择性攻击，放疗可能是唯一的方法，但是大面积骨转移的话，放疗也不现实。

我只是在此咨询从理论角度如何看待原发和转移灶的区分，应该不算是具体治疗。如有违规，我换去治疗贴咨询。

我强调利用原发控制转移主要还是基于大多数情况下，原发的肿瘤负担较大，也是启动免疫识别的主要抗原来源。只要能够造成免疫识别，转移灶可以当原发灶看待。

就拿你说的肺癌来说，有些假四期就是因为骨转移的疼痛才发现了肿瘤。其中有些还没有启动免疫识别，加上生长环境不一样，的确有可能是转移灶负担大于原发灶。但是是不是转移灶能够有足够的自发肿瘤坏死，造成免疫识别是个未知数。只要可以，那么就等于转移灶起到了供养抗肿瘤免疫应答的作用，就相当原发灶。但是大多数情况下，我看不到这个现象。加上有的时候转移灶所在的位置不允许充分免疫识别（比如肝脏，脑，骨骼），就更指望不上了。

就你说的转移灶太多，太大的情况，我觉得也只有尽量控制转移灶这个选择了。控制的办法无非是放疗（脑转，骨转）。靶向我认为不理想，因为也触及原发灶，会更抑制原发灶启动抗肿瘤免疫识别了。但是控制转移灶的过程不一定不启动抗肿瘤免疫识别，只要负担足够大就是在肝脏里也能把抗原释放到肝脏外，得到免疫识别（大肝癌的例子）。不管怎么说，总要试一下。选择一两个最大负担的转移灶进行灭活（放疗，射频，冷冻，无水酒精），然后看看效果，看看又能没有免疫启动的迹象好了。

161)

楼主您好，非常诚意的向您请教一个问题：您认为穿刺或者内镜取活检会不会加速肿瘤发展的速度呢，或者导致扩散加速呢。

就像你想的，活检的确存在加速种植转移的风险，但是实际情况是很少有发生。相对活检对确诊的贡献，它的风险是不大的。

现在来看为什么。因为活检的主要副作用是造成种植转移，不是促进已经扩散的转移癌细胞形成病灶。而这后者往往是更关键的步骤。估计活检造成的种植绝大多数不能形成病灶。一个是着床就很困难，再有就是独立供血的要求达不到。最后还有与原发灶共存的抗肿瘤免疫。

相比活检，手术造成的种植转移就明显多了。因为手术改变了局部和全身的生长因子水平，给种植转移的癌细胞提供了搭顺风车的机会。不只是种植转移，已经埋在外面的转移相比都有这个机会，也都会乘机建立起来。只是如果有抗肿瘤免疫存在，这些术后一两个月出现的转移灶很少能逃过免疫的控制。所以大多数情况下，我们看不到这个术后遍地开花的局面。不过，如是对转移灶动手术你就会经常看到这个遍地开花了。这就是为什么外科不给转移灶做手术的根本原因：不带来更大的伤害！（外科叫没有手术指证）

最后直接回答你的问题：

用穿刺活检来定性早期肿瘤，这个办法安全吗？回答是相对安全，收益大于风险。

有没有更好的办法不做活检？我觉得有。大多数情况下，我宁愿通过 PET-CT 家肿瘤标记物加症状来定性。

162)

昨晚我又温习帖子，老师对于靶向和化疗在激发免疫方面提到肿瘤的死法不同。感觉有点理解了，无论是抑制表皮生长因子受体、是内皮生长因子受体还是针对血管生成，都是在“抑制”这个层面，这也和靶向的停药反弹现象能对照，毕竟你在抑制，不抑制了能量还是会集中反弹的。而化疗和放疗都是破坏性的，也正因为抑制不太容易大量释放抗原，所以老师会倾向于用放、化疗来杀伤肿瘤，短期集中释放大量抗原。不知我的理解是否正确？.....

其实靶向药不仅仅是抑制，一样杀伤肿瘤（否则就没有肿瘤影像学应答了）。但是我很少看到靶向药激活免疫的案例。道理不好说。以前我以为是靶向药的肿瘤死亡也会诱发炎症，但现在看多了，发现靶向药有效造成的大量肿瘤死亡有可能诱发炎症，但是中低程度的死亡好像不诱发炎症。拿肺部肿瘤的靶向治疗来说，经常是肿瘤死了很多也没有症状（咳嗽，疼痛等）。

会不会是靶向药对肿瘤的杀伤较为缓和，所以抗原释放量少而缓慢，而免疫对抗原的识别有一个”阈值“，靶向药突破不了”阈值“，而化疗比较激烈，大量抗原集中释放，突破“阈值”而启动了免疫。

这个也是我的感觉，有点类似口服 5FU，慢慢地，很少看到免疫激活。2001 年的时候免疫界有过关于免疫通过抗原的地点，时间长短，波动大小来区别自身还是外源的争论。多年来不了了之，还是放在那里没有定论。我的看法是，除了危险信号，抗原的释放渠道和持续性的确会影响到抗肿瘤免疫应答的强弱和性质。但是回过来说，不管什么情况，很多病人体内这个应答还是起来了，与

原发灶平衡了。那么剩下的就是通过抗原释放多一些来激活这个免疫，修饰这个免疫，然后人为拿掉抗原创造免疫记忆条件。从这个过程看，靶向药好像不符合动力学的规律。

163)

1. 在出现应急免疫，且无过继免疫耐受的情况下，采用肉毒素（或白介素 12，网友提供的蟾蜍皮、蝎子、蜈蚣粉等中药方剂）刺激唤醒过继免疫的情况下，在实验中有否发生免疫风暴的情况（对自身的免疫攻击）？

2. 对于晚期病人，已经出现较差的状况（比如低烧、乏力、昏迷），弥留之际，有采用加量盲试靶向药物刚好生效，起死回生的多个病例。采用化疗在这种情况下起死回生的没有见到。应该如何理解靶向药物在这种情况下作用？按照控制恶液质的方向，这个时候应采取激素、低剂量化疗直接杀灭白细胞或阿司匹林等大家俗称的退烧药来控制系统炎症。但是采用靶向药物且中靶的情况下，加上白蛋白等营养支持治疗，却能让病人在 24-72 小时起死回生。

3. 靶向药物在中靶的情况下，往往起到非同凡响的作用，甚至对晚期病例也达到像早期手术那样的 CR 效果。靶向药物的方向，能否用来补充先生的理论？

回答你的问题：

1、在试验中看不到自身免疫的现象。但是不代表不会发生，我认为关键还是要看抗原本身的性质。肿瘤毕竟是自身组织。

2、靶向药在一些情况下能够明显下调肿瘤诱发的炎症，其机理并不清楚（不可能是直接抑制炎症）。我怀疑是通过抑制了最初诱发炎症的肿瘤因素。很多晚期肿瘤症状不是肿瘤本身，而是肿瘤诱发的炎症（甚至是过继免疫攻击）造成的。你提到的靶向药起死回生应该也可以通过大剂量激素做到（只是无法在同一个个体同时验证这个判断）。与激素不同的是靶向药是通过肿瘤减负达到的，而激素不是。这样靶向药的效果就会长于激素，副作用也小。我感兴趣的是病情救过来之后的走势：是不是能够继续向好不反弹？

3、从上面我提到靶向药降低炎症的现象，我的推测是有可能靶向药不支持先天免疫和过继免疫。如果是这样，长期使用靶向药的结果就是剥夺了维持过继免疫的抗原供应。最终的结果还是脱离了免疫来治疗肿瘤。在没有肿瘤负担的情况下有可能通过靶向药抑制新生转移灶，但是在有肿瘤负担的情况下，一旦不能过长期控制，分子耐药就会发生。到了那个时候，免疫不存在了，靶向药也失灵了，病情进展就会出现像过山车那样的恶性反弹。当然，对少数人来说，术后用靶向药控制新生转移灶是有可能的。我之所以不推荐主要是基于两点：第一，没有人知道谁的肿瘤很可能对靶向药敏感，可以在术后用；第二，靶向药价格昂贵，不太可能长期使用。如果这两点都能解决，我建议用靶向药来控制术后转移灶的。靶向药是否有效是需要有肿瘤负担的时候实际测试出来的。但做这件事本身是可能间接抑制抗肿瘤免疫的。比如病例我们可以断定没有启动抗肿瘤免疫，那么就可以先做一期靶向，断定有效后马上手术去掉可见病灶（原发加上转移淋巴结），然后用靶向控制手术造成的转移灶高发以及术后长期（3 年）的控制。

164)

1，肿瘤扩散是在肿瘤变成病灶时就已经发生了的，那肯定是通过血管扩散的吧？

2，在抗肿瘤免疫存在的条件下，通过血管扩散出去的肿瘤细胞肯定能被血液中的免疫细胞发现吧，此时拥有抗肿瘤免疫存在的免疫细胞来说，看到血管里扩散的肿瘤细胞，肯定会杀灭肿瘤细胞的吧？难道血液里看到扩散的肿瘤细胞，不会去进攻么？

3，假设进攻，那么可不可以得出这样的结论，对于那些原发灶存在时间较长，且无远处转移

的病人来说，扩散出去的肿瘤细胞在这个过程中，监视免疫建立之前的，能形成转移灶的，被干掉了，剩下的是后期比较难形成转移灶的，而监视免疫建立之后扩散的肿瘤细胞，到血液中，就被监视免疫干掉了，即这种监视免疫建立时间较长，比如1年2年，且无远处转移灶的病人来说，他要对付的仅仅是监视免疫建立之前扩散出去的肿瘤细胞，可能术后即使不化疗，或者只化疗一年，就可以达到那些刚建立监视免疫就手术的人，术后化疗二年，三年的效果？不知道有没有针对症状出现拖了1年才去手术，且无远处转移的病人的调查，是不是这些人预后较好？

4，假如监视免疫建立之后，扩散到血管里的肿瘤细胞免疫不去进攻？这是为什么呢？监视免疫建立，应该就能识别肿瘤细胞了啊？就因为单个或者才几个就不去进攻？只进攻较大的原发灶？原发灶不是这些很多的肿瘤细胞形成的么？

回答你的问题：

扩散肿瘤是在血管里，但是基本上抗肿瘤免疫在外周（有炎症的地方）。加上数量对比，就像是大海捞针，谁也看不见谁。另外，杀伤机制不是T细胞直接杀，而是T细胞激活巨噬细胞来杀，所以在血里存在的肿瘤细胞不会直接被免疫杀死。但那感染在血里肿瘤细胞存活不了多久，必须附着生长，否则自己就死了。

监视免疫建立后的监控也是在外周发生。就是说，只有在转移灶形成之后才会发生免疫攻击。原发灶的扩散照样进行。不拿掉原发灶，扩散这一步不会停止。所以计算术后保护期不是从监视免疫建立那时候计算，而是从手术拿掉原发灶计算。

165)

唤醒你的免疫记忆

2015-06-23

正当大家准备拥抱更新的细胞免疫技术时，英国“自然”杂志最近的一篇报道让大家对ACT技术又重新燃起了希望。

ACT (Adoptive Cell Transfer) 是最近这一波免疫治疗的先行者。ACT采用的是一种叫做“树突细胞” (Dendritic Cell, DC) 的免疫细胞。树突细胞被称为是我们免疫系统的“佐剂”。他们的作用就是将外源性细菌，病毒，以及内源性癌细胞等处理后，把有关信息传送给相应的T-细胞和B-细胞。从而激活特异性的免疫反应。在患者免疫功能不足的情况下，ACT技术通过体外处理，让树突细胞挂带特定的抗原信息。经过处理的树突细胞会和免疫刺激因子被一起回注到体内，希望能由此刺激特异性的T-细胞和B-细胞，从而达到抗癌的作用。美国杜克大学研究人员发表的这篇文章回答了这个问题。他们的工作发现促进免疫细胞向淋巴结转移的方法在于“唤醒免疫记忆”。

研究人员进行了一次小规模临床实验。癌症病人被分成两组。一组接受标准的ACT治疗，而另一组则在治疗前预先注射了一针“破伤风-白喉”疫苗。实验结果让很多人大大为振奋。常规治疗组的平均总存活期为18个月，而经过“预处理”的治疗组平均总存活期达到36个月，其中一名患者在试验结束时依然活着。用实验者自己的话来说，“经过‘破伤风-白喉’疫苗预处理的患者的存活率远远超过了未处理组 (Td-treated patients exceeded expected survival times by a far greater degree than did DC-treated patients)”。

为什么一针看起来毫不相干的疫苗，会对癌症治疗起到如此大的作用呢？这是因为一针“老疫苗”唤醒了我们自身免疫系统的“回忆”。通过刺激对“破伤风-白喉”抗原原有记忆的免疫记忆细胞，我们的免疫系统产生了强大的免疫反应，包括释放相关的免疫因子。其中有些免疫因子，如

CCL3（又称为巨噬细胞炎症蛋白 1a, MIP1a），可以促进免疫细胞向淋巴结的转移。从而达到免疫治疗的目的。

一百多年前，科雷医生开始对癌症患者使用免疫治疗时，患者是否对“结核”疫苗有一定的“回忆”曾经是一个重要的疗效指针。今天，在现代科技的条件下，我们可以用更先进的研究方法和手段来认识这一现象，并通过临床实验来验证。

事实是事实，但是解释不一样。论文作者认为是通过提高了树突细胞聚集淋巴结。而我认为是诱导了危险信号。看过实验的细节，我的看法是实验本来不是这样设计的，但是后来根据结果反过来解释（打哪指哪）。破伤风针的作用可以认为是在激活预存免疫的关键时刻诱导了危险信号（有兴趣的可以去看看实验细节就知道我说的对不对了）。

不过这个试验结果很有意义。首先，这个结果支持我对危险信号一次就可以起到长期效果的判断。这个实验中只是用了一次破伤风针，而效果是术后 3 年还有 50% 的病人完全保护没有复发转移。另外，这个实验使用的肿瘤疫苗不是肿瘤细胞制备的而是巨细胞表面抗原 pp65。这说明胶质瘤的确是巨细胞病毒诱导，同时具备病毒的高免疫原性，因而适合免疫控制。这个推测可以解释为什么胶质瘤病人不手术而通过中药控制炎症居然可以自愈。道理是这些病人不是死于肿瘤，而是死于免疫对胶质瘤（其实是巨病毒）的攻击。通过下调免疫攻击（但不停止），让肿瘤慢一点下去就可以保住生命。从这两点看，这个实验很有意义。

166)

探索老师的理念是危险信号+间隙化疗，那么我的问题来了，一些早期 Ca 患者术后可不可以通过间歇刷卡介苗，破伤风，白喉疫苗来刺激免疫细胞分泌危险信号，来（有可能）扼制体内残余的 Ca 细胞，有没有这方面的试验？

因为我了解到一位老医生一直在为一群生存了 8, 9 年的 Ca 患者在刷卡介苗，是否就是这个危险信号原理？

我最核心的建议是在术前有肿瘤负担的时候想办法激活免疫并在关键的那几天使用危险信号因子（可能通过诱导产生）修饰激活的免疫。我不认为术后再来使用危险信号因子可以达到防止转移灶建立的目的。道理是那个时候没有免疫激活，也自然不会有危险信号的需求。你问到这方面是否有试验。我看到很少（一两个）术后给 BCG 的临床研究，似乎没有明显效果。动物实验有直接术前术后用外源物质诱导危险信号加上化疗的对比。效果是术前的好。

如果有一天我们可以准确测量一个病人体内的抗肿瘤免疫到了什么水平，那么回答你的问题就是等到免疫激活到高峰进入持续的状态就是手术时机了。免疫激活是肿瘤细胞死亡导致的，所以大致是在死亡后的一两个星期

在没有这个能力之前的今天，判断要看具体病例。当然临床上也采用了一下标准治疗的程序，但是我觉得这个不合适，最好是根据每个病例但是具体情况来设计。为了说明我这么说不是诡辩，我就拿个具体病例来回答你这个问题。

病例是胃癌。发现是因为多年的胃溃疡明显加重不得不去医院。影像看到占位（大约 2-3 公分靠近小弯）。之后胃镜取活检确诊为胃癌。做了 PET-CT 看到了原发灶 2 公分左右，代谢中等水平

(SUMAX 在 5 以下)，肿瘤的局部侵犯达到浆膜层。另外有一个病灶近端的淋巴结转移，肿瘤大小和代谢均大于原发灶（3 公分，SUMAX 在 6 以上）。确诊后采用了针对胃酸和炎症的姑息治疗发现抗炎症治疗对止痛十分有效，说明疼痛不是来自胃酸过多，而主要是来自病灶本身的水肿炎症。根据这些情况，我的判断是确诊前病情严重时代表了抗肿瘤免疫的启动和攻击。这个攻击导致了对肿瘤生长和代谢的抑制，但是也导致了局部炎症和疼痛。如果要划分临床分期，肿瘤的局部侵犯和近端转移应该是 III 期。历史上这样的胃癌预后不好，特别是如果手术发现局部侵犯穿浆膜层。即便是手术了，术后两年内腹腔和肝脏转移的可能性很大（高于 70%）。那么这样的情况就符合术前化疗加危险信号来提升免疫，以保术后免疫能长久控制转移灶的设想。但是具体如何提升免疫，是否提升了免疫就成了你的问题。这个病例做了第一的标准一线化疗（奥沙利铂加 S1）配合了危险信号因子。一个半月后看肿瘤标记物变化评估发现 CEA 和 CA199 都同比例加倍了，说明控制效果不好。所以就不应该只是走了个术前化疗的过场就去手术。于是只好推迟手术，再次换成非一线的键择加 S1 配合危险信号因子再试。一个月到一个半月后再次评估效果仍然不理想，CEA 与 CA199 再一次翻倍。为了证实控制不好而不是肿瘤大量死亡造成的肿瘤标记物持续上升，再次行 PET-CT。发现间隔 5 个月，原发灶和转移灶大小基本上没有多少变化，但是代谢均有增高。这种情况下也说明术前化疗没有达到预想的效果（提升免疫）。我再次建议推迟手术更换肿瘤杀伤手段再试一次。于是采取了对转移灶（而非原发灶）进行伽马刀杀伤配合危险信号因子的治疗。在做完了伽马刀之后的一个月，肿瘤标记物开始大幅下降，从最高点降至 10% 左右。由于伽马刀没有处理原发灶，所以肿瘤标记物的下降不能完全由转移灶（占肿瘤总负担大小和代谢的 60%）物理灭活解释，预示免疫启动。根据这个决定尽快手术。虽然 PET-CT 证实只有一个近端转移淋巴结，我还是建议了深度淋巴结清扫（D2），道理是这个做法在 III 期病例中有着明显的术后延长生存作用。我的解释是创伤大造成了转移灶早发，提高了免疫保护期的清理效率或者刺激了免疫保护延长。术后发现附近其实有 3 个肿大淋巴结，看着和那个 PET-CT 上看到的一模一样。但是从第一次 PET-CT 到第二次 PET-CT 均没有看到有任何代谢活性，说明它们在第一次 PET-CT 之前已经“灭活”。病例切片看到原发灶有很多 T 细胞浸润，支持免疫识别和攻击的术前判断。这个病例因此没有做术后化疗。

167)

早就想就这个帖子补充和扩展一下内容，今天闲下来，就说说免疫之外的思路，免得很多人干脆认为我就是个思路：靠免疫控制癌症。虽然这个思路没错，但不是唯一的应对办法。在没有免疫参与可能的情况下不一定就放弃，要看具体情况。

还是先结合一个具体病例：病人体检查出来肺占位，没有任何症状。肿瘤标记物显示鳞癌指标偏高（不是很高）。PET-CT 显示原发灶（3 公分）代谢高度活跃，并有两个同侧附近肿大淋巴结代谢高度活跃和一个对侧肺门附近淋巴结代谢活跃。考虑到病人常年的吸烟史，怕是鳞癌就做了穿刺证实了是鳞癌。但做了基因检测发现 EGFR 有突变，并且切片染色证实了高表达。在这些情况都已经掌握的情况下我们判断抗肿瘤免疫估计不存在，最大可能没有启动（因为还没有过症状）。

现在的问题是怎么治？先说主流怎么治（指南）。原发灶带对侧转移淋巴结，这个分期上基本上靠近四期了，按说失去了手术指征。道理是如果这时候做手术，切掉原发灶和几个淋巴结容易，但很可能术后多发双肺内转移集中爆发，病人会缩短生存。所以指南不让做手术，但也讲不出道理，就知道做了不如不做。所以指南肯定建议化疗或者靶向药治疗。正好病人有表皮生长因子受体高表达和基因突变，符合靶向药可能应答的规律（有 50% 以上可能）。所以肯定是应该用靶向药。但是就病人现有的肿瘤负担和鳞癌的背景下，靶向药能控制 2 年以上吗？估计不行。所以如果主流治疗，这个病例可以预见的预后不好（一年左右？）。也不排除有好一点的医生会建议先靶向做一段时间然后根据情况手术。这样的话生存会长一些。

现在来看我们的思路。要是单独从免疫的角度来治疗，肯定是要等，等到症状出来，监控肿瘤

标记物，再做 PET-CT 证实代谢下降，然后化疗提升免疫，然后手术拿掉肿瘤，促成免疫记忆，防止转移灶。如果原发灶启动最初的抗肿瘤共存免疫成功，剩下的相对可行，成功的把握也很大。但是目前的难题时没有免疫启动，什么时候启动不知道。在知道了病情的情况下，有多少病人和家属能接受等待这个选择呢？当然很难。所以家属提出不管怎么样，还是需要积极治疗。我们只好顺着这个方向去努力。我的建议是分几步走。先试试靶向药，如果有效，就停了靶向药留着将来术后用。然后用放疗处理对侧淋巴结，一是减少手术难度（只剩同侧原发灶和淋巴结），二是希望通过制造肿瘤死亡和炎症启动抗肿瘤免疫的最初活化（这一步最难，最不受控制）。放疗后一个月做 PET-CT，一是为下一步手术提供肿瘤分布；二是看看是否影响了原发灶和其他转移灶的代谢（间接判断免疫是否启动）。如果情况允许就手术切掉所有的可见病灶。术前术后开始靶向药控制新生转移灶。术后监控肿瘤标记物。两个月后如果没有新生转移灶，可以考虑拉开靶向药的间隔，变成间歇，持续尽量长。如果出现副作用过大，停靶向换化疗接着维持。总之靠化疗和靶向轮换坚持术后 3 年以上，则病人有可能达到临床治愈。当然，这个病例有可能走到中间有不如意的地方，走不到我说的这么好。另外这个病例恰好有可能用靶向药，很多情况下不可以。

从这个病例我想体现的不是靠免疫治疗这一条路，更不是其他类似病例就可以这么治，而是基于对癌症特点和个性的深刻理解见招拆招的风格。我早就说这个帖子不仅是关于癌症的免疫治疗论述。从很多人告诉我说某某处有个说法与我说的类似（往往是忽悠人的假免疫治疗宣传），某某杂志发表了抗肿瘤免疫研究好像跟我的思路一样。其实这些人没有看懂这个帖子的真正精髓。我早就在帖子里说过，这个帖子不仅是关于肿瘤的免疫治疗，更深层的是关于对癌症过程本身的理解以及肿瘤与免疫之间的关系阐述。只有明白了这些精髓，才会在具体治疗上辨证施治。比如说，都知道靶向药副作用小，可以长期用，也知道靶向药如果杀不完肿瘤，会造成分子耐药。那么具体到这个病例，我即用了靶向的长处（术后长期控制转移灶），又避免了靶向的短处（由于肿瘤负担过大杀不完造成的分子耐药）。但是需要其他方面的灵活，比如说手术。指南是不允许手术的，如果医生死活不配合手术，我也没有办法实施。但是指南不允许手术不是因为手术本身，而是因为在没有免疫监控的条件下手术造成的供血和生长因子改变会促进更多转移灶，病人生存更短。如果能够解决后面的转移灶搭顺风车的问题（靠靶向），为什么不手术？那才是见死不救呢。还有放疗，不照原发灶，仅仅处理转移灶有什么意义？放疗科不理解，但我们说是手术医生要求的他们就理解了。可见要能讲得出道理来，医生有可能配合治疗。

168)

老师，一直在想一种可能，您曾经说过当共存免疫看到大量抗原的时候，有 2 种办法让免疫不耐受和衰竭，就是加入危险信号和去掉肿瘤，那有没有可能病人由于服用了某些保健品，或者其他东西，正好导致了肿瘤的坏死或者在外因素导致肿瘤破溃，从而造成一定量的肿瘤细胞坏死，然后正好手术了，那就是看到抗原加大进攻的时候肿瘤不见了，这样的话，免疫是永久或者长期记忆么？但是您又说过抗肿瘤免疫是聚集在肿瘤附近的，手术切除又是按照要求尽量多切除的，那不是免疫细胞也被清除了么？这样能否还像您说的，形成有效记忆？

你说的其实就是术前化疗（或者放疗）的道理：服用了某些东西（毒药），造成了肿瘤死亡，免疫激活，然后正好手术了，抗原没了，免疫剩下了，就形成记忆。只是这最后一步不完美，在没有危险信号修饰的情况下，免疫未必形成长久记忆。所以一两年后免疫就没有了。

多于你说的，手术把免疫细胞也拿掉了肯定是存在的，只是事实上拿不光，总能剩下一些。原则上，身体各部位的淋巴结会存放（流动）一些抗肿瘤免疫细胞。但是最多的还是在肿瘤附近的淋巴结。有人做个一个很漂亮的动物实验：找一个有共存免疫的荷瘤鼠做手术，证明术后有免疫保护

残留下来。这个不奇怪。但是接着如果把肿瘤附近的淋巴结都切了，结果术后的免疫保护就降低了很多。

不过呢，有人也许要挑战这个结果所带来的推论了：为什么胃癌的淋巴结深度清扫术会获得明显好于不深度清扫的临床生存呢？

169)

我也正想问老师这个问题，另外比如说有的胃癌病人，术前胃周有小淋巴结影，术后清扫出来的淋巴结却看不到癌细胞，而是慢性淋巴结炎，这是不是说明这个病人共存免疫比较强，清除了转移出来的癌细胞？同时也说明这些淋巴结上的免疫细胞比较多，在手术时都尽可能除了，理论上病人的免疫力也减弱了？

那我猜术前看到的淋巴结影都是转移灶，术后看不到肿瘤说明术前影像看到的是灭活的转移灶。共存免疫肯定启动了并且灭火了几个淋巴结转移，但到了术前还有多强不知道。以一般规律有了症状就去医院来判断，应该离免疫启动不远。

且掉了淋巴结有可能影响免疫，但是临床观察是切了比不切的好很多。可见切了也不会把免疫都丢了。

170)

是因为老鼠相对于人来说，淋巴结比人少？所以老鼠切除部分相对于人来说占较大比例？不是很懂，还是因为胃的特殊性？但是其他肿瘤的手术要求也是尽量清扫淋巴结，可能特殊性不是主要原因，照老师的看法深度清扫淋巴结是制造了大的血供，使晚出来的转移灶提前出来了，从而对免疫也是一种刺激，老鼠深度清扫对这个现象难道不支持么？

是的，在这个研究中，小鼠身上“清扫”淋巴是皮下肿瘤附近的淋巴结，一是不造成深度创伤，二是这个肿瘤模型的免疫平台太多依赖这个淋巴结。

历史上有过小鼠手术促进转移瘤生成的观察，可见手术促进供血改变，促进休眠肿瘤复苏建立供血病灶是一个常见的现象，不仅仅是胃癌。在没有了免疫的情况下（比如说很多胰腺癌），手术一做，原发灶不能切都可能造成术后广泛腹腔转移和肝转移。

171)

如果说胃手术后病理发现有胃周围淋巴转移，即使没有其他地方转移，也说明共存免疫没建立起来或者共存免疫没有了，在这种情况下，只能一做完手术就开始间歇化疗来维持，在这种情况下无论是术前化疗加危险信号或术后化疗加危险信号都不会有用了？预后堪忧了？

不对。淋巴结转移如果有灭活的说明抗肿瘤免疫存在。但是可能启动较晚，有的转移灶已经太大（比原发灶都大），杀不死了。总之，不是说只要有转移的淋巴结就说明免疫不存在。但是有转移淋巴结说明这个肿瘤比较容易扩散转移，预后当然也高风险。但是只要免疫在，转移出来的早，有可能能平安。术前化疗就是为了把平衡向提高免疫方向推。

172)

“划痕疗法主要就是提高癌症病人的免疫能力”，划痕疗法唯一的传人，建中中医院主任熊超医生告诉记者，现在也用于哮喘病人身上，效果也不错。现场，她也为记者展示一遍如何进行划痕疗法。病人躺下之后，熊医生拿起一根一次性小针，蘸取少量的卡介苗滴在大腿内侧，然后轻轻在病人在该部位轻轻滑动，直到该部位微微出血，使组织液与药液接触。整个治疗过程用时 2、3 分钟。

“癌症病人在接受完化疗、放疗后，根据其免疫状况，一个星期可做一到两次的划痕治疗”，熊主任告诉记者，方法很简单，原理就是通过少量多次的异体蛋白的接触，来提高自身免疫力。

“价格很便宜，几年前只要 3 元一次，现在是 5 元一次，我刷医保卡也就两毛五分钱，常年治疗也很便宜”，现场，另一患者告诉记者。

“我一辈子就做了这么一件事，这个疗法并不神秘，我也不指望它挣钱”，年过 9 旬的江老笑称道，这个疗法是“非主流”。江老告诉记者，在靶向治疗、基因药物等众多新肿瘤疗法面前，这个方法看起来有点“土”，但江老也毫不介意，“这个疗法早就记载在一些外文医疗书里，对一部分患者提高癌症治疗后的免疫力是十分有效的，我也希望它继续存在下去”。

http://health.xinmin.cn/jkzx/2014/01/26/23363032_2.html

173)

人体内的细胞不断的复制凋亡，复制过程中难免产生复制错误的细胞，这些错误的细胞被免疫系统杀掉，侥幸逃过免疫系统猎杀的细胞，慢慢的成长，就变成了肿瘤。

正解。但是不说明免疫识别不了，只是没有那么强，不能达到全歼。

证据就是很多假四期确诊是因为症状（而症状往往是免疫炎症造成的），有经验的专家看影像本身会看到除了原发灶，周边肿大淋巴结，增厚的各种脏器壁/膜等。当然是一塌糊涂，无法手术了。其实如果看代谢，往往只看到原发灶加上一个转移灶（甚至没有转移灶）是活跃的，其他都没有代谢了。怎么解释？就是我说的识别了，攻击了，但不能全歼。

174)

楼主谈到危险信号的使用时机非常重要，对这个时机把握不是谁都能做到的，我就想能不能用一个笨方法，也就是频繁的提供危险信号去盲试，提供危险信号选择可以用没副作用的或者副作用很小的方法，虽然不能确定共存免疫是否存在，不能确定什么时候免疫发问，但是通过不停提供危险信号，总会有碰到的时候。还请老师能帮忙解惑啊，多谢了

按理说可以，但是实际上机体对频繁出现的危险信号也有“耐受”，就是说狼来了不能多喊，后面就不信了。当年为了减少某个危险信号因子的“毒性”就曾用过这一招（当然，有效性可能也受影响）。所以为了真正有效，最好是抓住时机。时机不那么难判断，一般肿瘤集中死亡时就会有免疫起跳，这个时候也是最需要危险信号的时候。而 T 细胞只要见到危险信号一次就完成了这个细胞的“再教育”，让它一条路走到黑了。既然癌细胞是集中死亡的，抗原是集中释放的，免疫是集中激活的，危险信号当然就可以集中供给（比如说一周内）。这样就避免了耐受，下一次（两个月后）还能故伎重演。

175)

我也问老师一个问题：免疫的启动一般都会伴随一个发烧、感冒或者其他症状。很多人不知不觉中有了肿瘤又不知不觉被免疫干掉了。

那么我最近时常在想：有的人十几年没感冒发烧过了，是不是很危险啊？至少说明免疫没有启动过，万一肿瘤悄悄的来过就很可怕了。

我们现在看到的临床上的“症状”多半来自免疫对肿瘤有效和无效的攻击，无效或者半效的时候更多。但是自愈的情况往往看不到这一明显症状。我个人的理解是目前临床上犯病时的自发免疫攻击雷声大，雨点小（症状大，疗效小）。而没有症状的免疫攻击恐怕是更有效的。

在动物实验中多少有一点类似观察：凡是特别有效地抗肿瘤免疫应答，在很短的时间里就可以看到肿瘤的“塌陷”式萎缩，动物状态良好。而不是很有效的免疫应答会伴随肿瘤的“水肿”，溃烂以及动物生活状态的恶化（萎靡，厌食，体重下降）。

回到临床上，我举例某些胶质瘤的治疗当中也可能有类似的现象：由于胶质瘤有巨细胞病毒的感染，免疫原性应该不差，但是由于个体巨细胞病毒感染史不同，有的人身上出现的是有效的免疫攻击。特别是放化疗一做，马上应答并且症状是减轻的（水肿），肿瘤萎缩到消失。但其他人可能启动的是无效或者半效的免疫应答。放化疗会加剧这个应答，造成症状进一步“恶化”，病人往往死在肿瘤灭亡之前。要区别那个是有效应答容易，但是要区别那个是治疗带来的无效免疫攻击造成的症状恶化不容易。

176)

1 体内破裂大出血会不会引发系统炎症，体内出血也是没有抗原存在的 所以理论上出血如果止不住应该会引发炎症的，对吗

2 原病灶切除后，癌细胞免疫因为没有抗原而熄火，为什么之后出现新的转移病灶，癌细胞免疫不会再次根据新的癌细胞激活呢？ 前边您也说了，如果癌细胞免疫正在攻击时切除，它会误认为这是有效的，这癌细胞是体外的， 那它再次出现时应该会一样发起攻击的对吗？

回答你的问题：

1、出血本身不是炎症的诱因，而血管破溃是（原因是血管外壁的受体暴露给血管内因子就是创伤的反映）。所以是不是有炎症要看怎么出血。

2、熄火的免疫不一定完全丧失，碰到新的肿瘤抗原可以恢复，但是需要时间和肿瘤抗原的数量两个因素。临床上往往是转移灶在面议能恢复之前就诱发了恶液质，而恶液质抑制过继免疫，所以基本上没有恢复的机会了。如果控制了恶液质是有助于免疫恢复的，但控制恶液质不是件容易的事（主流医学连恶液质是什么都还没有搞清）。我在帖子里讲过去年年底我们的一个试验，用危险信号因子下调了恶液质，导致了远比没有恶液质时还要强的抗肿瘤免疫反弹和治愈。但这些都还处于研究阶段，临床还没有开展。

另一方面，如果复发或者转移灶不诱发恶液质，而肿瘤能够长大直到再次诱发免疫攻击，则等于又回到了原发灶和一个共存免疫的状态。治疗上可以参照原发灶的治疗就是了（当然不要再犯上一次的错误）。

177)

虽然我想你是带着病例发问，但是在不讨论具体病例的前提下我试着回答，不一定对症。

1. 您说在免疫细胞发问时注入危险信号是最佳时间，那么它发问的信号什么呢？血常规可以看出来吗，还是说在放化疗期间立马加入危险信号呢？如若加危险信号， 加多少合适呢？

答：发问的方式是在激活的 T 细胞表面表达危险信号因子的受体。由于数量太低，目前临床没

有办法可以检测。所以就只好凭推测（根据体外试验）：肿瘤死亡会激活免疫，大约需要 1-2 天时间。化疗杀死肿瘤大约 1-2 天时间，所以免疫最快也要化疗 3 天后激活表达受体。最慢大约不会拖过一周。所以危险信号因子在 3-7 天出现最有可能修饰激活的抗肿瘤免疫。

2. “原发灶可以用中性福尔马林保存” 对比例有要求吗？如若制作出来疫苗，是不是在抗肿瘤免疫过程是联合危险信号一起注射呢，注射在哪（是不是在肿瘤附近比较好？），一次注射多少，间隔多久比较好呢（使用频率）？

答：这是关于手术获得的肿瘤标本如何保存并制备疫苗的方法之一。中性福尔马林就是医院病理科用的泡制组织的标准液，只要能够把切成大小 1-2 公分见方的肿瘤块泡上就可以。多了没关系，不能太少。制成疫苗（这里不讨论具体过程）后注射到皮下，最好有佐剂（比如说与短杆菌制剂或者灭活的卡介苗混合）。一般不会有肿瘤了（且掉了）。频率跟要达到的目的有关。以刺激残存的抗肿瘤免疫，以达到防止转移灶的目的来说，一次有效注射可以管半年。注射多少是个难题：越多越好（比如说相当于 5 百万个肿瘤细胞的内容）。

3. 您说过为了保持免疫 可以在免疫攻击时 1. 放危险因子 2. 切除。这个切除的时间怎么把握呢？此时若放化疗有效（可以释放出抗原），应该比手术切除效果好吧？

答：切除原发灶或可见肿瘤负担是为了帮助残存免疫形成记忆。因为那些不可见的，将来会出现的转移癌细胞才是大患。所以去掉肿瘤负担的时间最好是免疫高峰附近，不要等着免疫拼光了再切。原则上就是化疗后的一个月左右（3-6 周）。化疗即便有效也没必要让宝贵的免疫都消耗在可见的肿瘤负担上。这就是为什么很多免疫治疗（包括现在最热门的 PD1 治疗）不能持续的原因。原则是只要免疫起来，马上减负。

4. 如果原发灶 5cm，放化疗加危险信号 1 个月后切除，隔 1-2 年后的治疗手段只有放化疗这个办法了吗？

答：如果知道免疫肯定起来了，估计以后都不用做什么了。即便是做，就是间歇化疗（或者靶向药，如果知道靶向有效的前提下）。

5. 最好的办法是不是一直留着原发灶，时不时放化疗一下加危险信号，直到 5 年后再切除呢。

答：这个不太可能。如果免疫起来，要么肿瘤死，要么免疫拼光。最稳妥的办法是用其他手段包括手术减负，把免疫留下。

6. 肝移植后吃降低免疫的药物，是不是正好压制了因为手术而引起的系统炎症呢？

如果是这样，理论上降低系统炎症是不是可以靠移植后的药物来降低呢？

答：肝移植后的免疫抑制剂主要针对特异免疫，对先天炎症是不是有效不太清楚。

7. 如果原发灶包膜完整，免疫启动只是出于下风，这时对原发灶处理（放化疗等），没释放出抗原，但是压制住了抗肿瘤免疫，引发转移，但是转移灶很稳定（单个且包膜完整），这时候是应该选择哪种方式比较好？：1. 对原发灶换一种处理方式 2. 两个一起处理 3. 切除一个制成疫苗后连同危险信号一起注射？4. 其他方法？

答：我想应该先换个办法，直到找到一个可以激活免疫的办法。然后把两个病灶都切掉，留下免疫。因为是两个病灶，可以做一个局部处理一个病灶，看看是不是影响到另一个病灶。是的话就是免疫激活了，不是就是直接杀伤。还需要再找其他办法。

178)

1、手术病理肿瘤周围都未见癌，那癌细胞是否 也可能已在身体扩散？

答：是的。这个是很多观察和试验证实的，也符合术后看不到肿瘤但是转移灶还会出现的现象。

2、您在帖子里提过，如身体未见转移灶，可靠自身免疫坚持一阵。再行放化疗。不过您也说过，如果出现仪器检测到的转移灶，那治疗上的难度就很大了。我理解的对吗？如果是这样，那怎么把握这个免疫监控尺度。既不过早破坏，又不耽误，避免转移扩散的风险？

答：目前没有一个标准。我的经验是要判断术前免疫的水平。如果比较高可以多等一些时间，如果不高就少等一些时间。同时参考这个肿瘤历史上是怎么表现的，术后转移的规律。

3、是不是只要确诊癌症，本着确保安全的目的，都要进行放化疗？

答：不是。化疗只有在免疫参与的情况下最有效。要结合运用免疫来决定怎么治疗。

4、您提过，可以不按照指南的要求，避免过度治疗。而采用间歇化疗，例如将化疗时间拉长为两个月，将原本半年到一年的化疗期，尽量延长。这样，随着时间的延长，扩散癌细胞的成灶几率会成级数递减。我理解的对吗？

答：对。

5、那些 10 年以后复发、转移的是不是属于个例？

答：是的。两个解释：一个是但顺风车，借着局部有感染或者创伤长起来；二是基因突变导致供血因子分泌增高。

6、排除中晚期情况，靶向药的疗效和副作用是不是要比一般的化疗药好？

答：全面对比靶向药不比一般化疗药效果好。少数个体情况下靶向药可以非常有效。靶向药的副作用总是小于化疗药。

179)

一、说说我从此贴中理解到的知识，求指点：

1、以前我所了解的是癌症之所以发生就是癌细胞逃脱了免疫的监控，现在看是癌症患者体内并非没有免疫监控，只是通常免疫唤起比较晚，压不住成型的肿瘤，总处于下风，但还是能和肿瘤形成弱平衡。我在网上看过一个病例，20 多岁体检的时候发现肺部有阴影但无症状，诊断不出是不是肿瘤（未活检），就让观察，3 年内大小未变，3 年后进展了，确诊是肺癌。这种情况符合您的免疫监控理论，一开始免疫能监控住，3 年后免疫衰竭。

2、早期也有转移，并非早期发现肿瘤切除后就不会复发。有很高比例的人早期切除后很多年不复发，按您的解释是肿瘤切除后还有很强的免疫监控在 1-2 年内阻止了新扩散灶的生成，只剩下不能形成供血的癌细胞，没有突发情况基本不会复发了。但也有人术后 1-2 年内复发，是因为抗肿瘤免疫在术后衰竭（非耐受）了，此时最好等待肿瘤长大，能提供足够抗原后再通过局部或全身的杀伤手段激活衰竭的免疫。

3、术前化疗比术后化疗疗效好。原因在于术前化疗通过杀伤肿瘤释放抗原提升了抗肿瘤免疫，提升后的免疫能在术后维持较长一段时间，杀死新生成的微型扩散灶。

4、癌症患者很少死于肿瘤负担，多数死于扩散灶形成后发生的恶液质。因为扩散灶供血不好，癌细胞会大量死亡引发系统炎症，而扩散灶形成时一般已经没有了抗肿瘤免疫。发生系统炎症时首先要考虑的是下调炎症，否则炎症会妨碍过继免疫的气功。当然如果抗肿瘤免疫衰竭就无力回天了。

5、下调系统炎症的方法有：激素治疗、危险信号因子、某些化疗药和免疫抑制剂。

6、维持住过继免疫需要有抗原持续程度、刺激强度和有危险信号。缺少任何一个都会导致免疫衰竭或耐受。

二、再提一些问题，求解答：

1、我想知道您提出的先天免疫后天过继免疫理论是假说还是已经得到证实的？

2、看资料说一个肿瘤里面的癌细胞也是不一样的（比如说癌细胞基因突变不同），如果切下肿瘤制备抗原，能制备出不同基因突变的癌细胞抗原么？我觉得难度比较大。

3、您试验中说把能诱发恶液质的肿瘤移植到小鼠上，这种能诱发恶液质的肿瘤是那种供血不

好的肿瘤么，但供血不好一般都会死，能移植么？

4、我看资料都说肿瘤移植后会被宿主当成外源入侵，宿主激活免疫杀死肿瘤，不知道试验中是怎么移植的？您贴中说是移植到了小鼠皮下，为什么移植到皮下呢？

5、还有器官移植禁止使用得过肿瘤的人的器官，为什么他们的器官移植后，癌细胞没被宿主杀死反而发展成肿瘤？

6、帖子提到出车祸后成年人尸检 40%体内有肿瘤，可不可能这些肿瘤是死亡后才出现的？

7、您帖子中说术后化疗如果能做一年，就可以算是治愈癌症了。我听说有晚期没做手术做了40 几期化疗的，请问为什么术后不能做一年化疗呢？

8、临床上是否有这种情况：只有原发灶，但原发灶不活跃被免疫杀死，再后来出现了扩散灶？这种情况意味着免疫虽然杀死了原发灶但却没有留下记忆，为何？

9、看报道都说对症的靶向药有明显延长生存期的效用，您好像不同意？现在一些癌症治疗如果发现对症的靶向药，靶向药会是一线治疗。而且吃靶向药比起化疗，病人的生存质量大不一样。而且有时候靶向药能够力挽狂澜，起死回生（已经在准备后事的时候，死马当活马医），虽然终会耐药。

10、帖子中提到有人使用靶向药的同时试用了危险信号，不知效果如何，您是否有消息？

11、您提到很少看到吃靶向药会有炎症的发生，我觉得会不会靶向药抑制肿瘤只让肿瘤细胞凋亡，而非杀死肿瘤细胞，这样可解释不产生炎症。但如果是凋亡的话，会不会不释放抗原呢，这样使用危险信号也是不能激活免疫的。

12、我父亲肺腺癌，因为出现大量胸水才发现，检查时颈部淋巴结肿大。化疗（培美加顺铂）一次后淋巴结缩小，然后吃易瑞沙2个月身体状况明显好转（EGFR19 外显子突变）。您帖子中提到有淋巴结肿大可能是肿瘤灭活也可能是活跃，而有胸水一般是比较严重的情况。是否表明我父亲淋巴结是活跃的转移灶，意味着免疫已经衰竭了？

13、维持抗肿瘤免疫需要使用危险信号，比如内毒素、白介素 12 还有其他网友提到的一些，我想问一下，使用危险信号因子的时候是在有抗原大量释放时，静脉注射还是注射到皮下组织，还是其他方式？我父亲这种吃靶向药的情况以后该怎么处理？如果此条不方便公开回答，麻烦短站给我。

你的提问部分我回答如下：

1、先天和后天免疫是早就提出来的观点，非我原创。内容大部分也是证实的。我的贡献就是提出先天免疫一定可以靠后天免疫下调的（这个目前还没有人研究，或者有也不成气候）。但是下调的前提是后天免疫必须启动。启动的前提是必须要有抗原（也不能耐受）。这个假说也好，解释也好主要基于动物实验的观察：是要有过继免疫活跃，恶液质就起不来。

2、这个问题我不理解：肿瘤本身虽然是混杂的，但切下来的肿瘤包含了包括各种基因突变导致的抗原，为什么制备不全呢？跟单一抗原比有什么难度呢？但如果是转移灶是否能包涵全部原发灶的混杂抗原的确是有争议的。有动物试验发现有抗原逃逸转移灶，但在临床上还没有证据表明那些术后转移灶的建立是由于突破了免疫监控产生的。我想不排除有这样的情况，但估计不普遍。

3、恶液质肿瘤的早期坏死和炎症诱发的确是恶液质模型很罕见的最主要原因。据我所看到的，动物模型大约历史上可靠就 4-5 个。但随着时间的推移，这些模型都变化了，估计现在很难再现真正有临床意义的表现了。这个与必须不断传代有关。就像你指出来的，如果早早就恶液质了，怎么将肿瘤株传下去？我的模型还是处于第一代冻存。我们试验过传代，会有明显的衰竭（减少恶液质，推迟发生，肿瘤负担增大等）。所以等我们现在的第一代冻存用完以后就会面临同样的无法保持肿瘤株的命运。好在我们在此之前已经充分了解了恶液质的很多特点（包括很多这个帖子里的内容）。就人的恶液质肿瘤模型来说，到目前没有见过报道。私下交流我听说只要是来自胰腺癌的肿瘤接种

到裸鼠，只要出现肿块，很小的时候（<5 毫米）小鼠就死了（他们不知道为什么死，还以为是动物质量问题）。

4、动物试验一般用皮下肿瘤接种，道理是便于测量和治疗。肿瘤必须是来自同一个种系，否则就排斥了。比如说小鼠最常见的有 C57, BALB/c 等纯种，而用于实验的肿瘤必须是这些小鼠中诱导出来的。

5、器官移植的前提就是不能有异体排斥。这个是通过先抑制免疫应答，后造成免疫耐受达到的。来自供体的肿瘤同样受到这层保护，所以会在受体内不受排斥。不过不是绝对的，有过在受体内肿瘤受到排斥的报道。也有最著名的异体骨髓移植来杀死受体血液肿瘤的成功实践。

6、这个我不明白，你是说人都死了就开始长肿瘤？从车祸死人到尸体解剖没有多少时间，怎么会长出肉眼可见的肿瘤来？

7、你的理解有误。几种大型实体肿瘤术后大约都是 1-3 年的转移高发期，过了这个时间转移就会少很多。所以如果能保护住在 3 年内不出转移灶，3 年以上就不用保护也基本上不容易出转移灶了。那么很多有术后免疫残留的病人如果能过靠免疫保护 1-2 年，在通过间歇化疗保护 1 年（或者两年，但是一般身体承受做不到这么久），只要度过 3 年就有治愈的希望了。

8、我怀疑一些没有原发灶的转移灶癌症就是你说的情况。我想大多数情况下原发灶如果自愈，转移灶在免疫衰竭后出现的可能性很低（否则就变成常见的肺转移，肝转移而没有原发了）。至于为什么这个情况下免疫没有了，我想不是应该追的问题。应该追的问题是：为什么这些转移灶后来出来了（早干嘛去了）？

9、针对少数有应答的病人靶向药可以直接杀死大量的肿瘤而不造成由于化疗杀伤造成的高炎症。这也是靶向药“副作用”小的一个原因。我到目前看不到靶向药能过像放化疗那样激活免疫的普遍效应。而没有免疫参与的治疗往往不能长效。所以我认为在治疗原发灶的时候靶向药不是第一选择。如果是晚期的姑息治疗，或者是术后的预防转移灶建立。靶向药会有意义。

10、这可以类问题一般都是在患者的各种社交群里讨论，这个帖子肯定不是地方。

11、靶向药都是偏向于肿瘤凋亡，也许是不造成炎症的原因。但是凋亡不一定就不释放抗原。有文献专门说凋亡而不是坏死释放了抗原。但也有文章专门说，坏死而不是凋亡释放了抗原。我说两种死法（还有多种其他介于两者之间的死法）都有可能释放抗原。但是凋亡不诱发炎症是个问题：先天免疫反应就是为了探路产生的，后天免疫应答一般会在没有先天免疫先启动的情况下就自己披挂上阵。这大概就是免疫在靶向治疗当中总是不那么积极的原因之一？

12-13：不在公开讨论范围，恕不能回答。

180)

1、MHC (major histocompatibility) 在人体叫做 HLA (human leukocyte antigen), 是免疫系统进化出来的个体化呈递抗原的平台。可以简单理解为一只手，形状多变，抓捏的东西（抗原多肽片段）万千形状，但本质上一看就是手，手里抓着东西给 T 细胞看。不管是 I 型还是 II 型，都是一样的。

2、肿瘤细胞与身体大多数细胞一样都表达 I 型 MHC (HLA 里面细分的 ABC)，是供 T 细胞识别细胞内抗原的平台。比如说病毒藏在某个细胞内，病毒中的一段抗原（在每个人可能序列不一样）就被“呈递”到细胞表面的 I 型 MHC 上了。这样就可以被激活的，抗病毒的特异 T 细胞看到，进而限制这个被感染细胞的代谢，或者索性杀死这个细胞。细胞内的任何能够装进 MHC 的肽段都会被呈递到细胞表面来让 T 细胞识别。绝大多数是自身抗原，没有与之对应的 T 细胞存在（早在出胸腺时灭掉了），自然不识别。但少数自身抗原存在能识别的 T 细胞，有可能有应答。不过在发生了初期应答之后不久机体得出自身抗原的结论而进入耐受，今后不再攻击了。肿瘤抗原有很多是可以识别的，但是是不是受到攻击要看最初的识别是什么性质。

3、免疫的启动除了 MHC 呈递一个新的抗原，还要看是谁呈递的。真正的免疫应答应该是由抗原呈递细胞来呈递抗原，同时给 T 细胞一个关于这个抗原可能来源的提示，T 细胞根据收到的所有信号来作出应答。最强的外源抗原来势凶猛（指抗原量的爆发式增长），伴随高炎症和危险信号，免疫的应答也是迎头痛击，当仁不让。最弱的自身抗原有极小的炎症（甚至没有），抗原量不变，没有危险信号。免疫的应答也是温吞水，不死不活的，最后不了了之。其他介入两者之间。由于肿瘤在每个人身上的位置不同，大小不同，抗原量不同，生长速度不同，供血机制不同，肿瘤坏死不同，局部炎症不同。。。。最后反映到免疫面前的呈递状态就可以是从白到黑当中的任何一个位置了。所以有的病例免疫识别很强，攻击很猛；而其他病例免疫识别很弱，攻击很弱，甚至耐受很早（自身抗原）。虽然有特例，但是大原则应该是免疫的启动不是靠肿瘤细胞本身的 MHC 表达，而是靠抗原呈递细胞上的 MHC 表达。至于肿瘤的抗原是怎么进到抗原呈递细胞的就是一个复杂多变的过程了。肿瘤破碎和局部炎症是最容易达到这个效果的。肿瘤上面的 MHC 是用来标记攻击对象的。

4、肿瘤有些时候 MHC 表达不高，有人认为是肿瘤逃逸免疫攻击的一个机制。这个说了几十年了，到今天也无法完全确认在哪一个病人身上发生过。因为就像是你说的，不表达 MHC 就可能遭到 NK 细胞攻击。但是这个也没有体内证明：NK 到底是干什么的至今都不清楚。我个人的看法倾向于认为 NK 是帮助免疫控制外源细胞的一个手段。这些细胞不表达 MHC，所以可以认定为外源。只是进化当中这类危险很少，所以 NK 的功能也不那么强大。到了今天，基本上可有可无。

181)

作者：胶质瘤家属 2014 时间：2015-08-04 15:44:55

@hzwrr2015 2015-08-04

15:03:51

知道探索老师贴子的人的确很少，就拿我的老师和亲戚来说吧，他们都是中学校长，妻子是曾经是银行行长和中学老师，也算是有文化的人，我老师因为年纪大，70 多了，至今已经化疗超过 30 次，还射频消融，但还是边化疗边转移。告诉他探锁老师的治疗方法，总是将信将疑，还是听医生的，坚持了四年，还要化疗下去，不知何时时尽头，我亲戚才 46 岁，想按危险信号方法化疗，但医生不同意，想回老家治疗，因为老家医院的医生护士不是同学.....

我在说服医生时也是失败的。当然是自己学习、自己动手、自己做方案、自己实施方案方便！不过自己操作确实不易，不仅需要理解探锁老师的理论和方法，还有有生理卫生尤其是解剖学方面的基本知识，加上一些临床经验如病人状态的把握，发烧的含义，内在的表明免疫处于什么情况，把握这些东西确实不易，也怕搞错了没有效果，甚至出问题，比如危险信号诱导剂的使用，需要搞清楚使用条件（免疫没有耐受且被激活）、使用时机（化疗当天使用）、注射部位（流经肿瘤的附近淋巴结皮下）、副作用如何及其处置，等等。

182)

关于靶向药，目前最为成熟的是 EGFR 和 VEGF 方面的。当靶向药靶点吻合时，往往收到奇效，副作用远小于放化疗，实体瘤会大面积缩小直至消失，但是会遇到耐药。耐药后反弹，但是耐药只要间隔一个足够长的时间往往可逆（有一个论文进行体外实验，药液环境导致肿瘤细胞 T970M 突变耐药，撤掉药液，经过 6-12 代后失去耐药突变重新有效）。以易瑞沙和特罗凯为例，病人实际经验也显示出耐药可逆性，通过轮换不同靶点、穿插化疗、甚至使用免疫调节剂，均有可能或长或短的恢复药物有效性，但是个体差异显著。靶向药单药长期使用耐药的时间长短、有效性的强弱也都有显著的个体差异。

最近有一个论文说，靶向药物将晚期肺癌的中位生存期，从几个月提高到了 3.5 年。我们可以从网络上看到很多手术复发、放化疗已经无计可施的病例，甚至医院拒收的濒死病人，通过靶向药妙手回春，在靶向有效期内保持接近正常人的生活质量。当然，无论采用何种手段拖时间，当靶向药最终全部耐药时，会再次陷入困境，最终进入恶液质。

靶向药物目前遇到的最大问题，就是会耐药，包括再次突变、其他基因扩增或过表达等方式耐药。耐药后就会急速进展，除非有另外一个有效的靶向药物或化疗接替。和传统放化疗一样，靶向一样很少有听到治愈的案例。

所以，从这些现象来说，靶向药是最难用危险信号、免疫耐用来解释的。靶向药论和您的方法论或许属于非常不同的行列，您怎么看待这种“不相容”

还有一个小的问题请教：有没有必要通过免疫组化检测相关蛋白来指示化疗药物敏感性，还是一般来说不用检测或即便检测也不具有准确的临床意义，直接试验就可以了？

对于靶向药与化疗药对免疫的作用不同，我的看法是把靶向药与化疗药的优势和劣势分清楚就知道什么情况该用靶向药，什么情况该用化疗药。

化疗药的最大限制是毒副作用，因此不能常用。我在帖子里说过几次：要是化疗药能常用下去癌症就治愈了。因为术后只要服用 5 年的化疗药就可以了。这个做不到对吧。但是靶向药就不同了，真有可能服用 5 年（间歇加上穿插）。那为什么不用？目前的问题在两个方面：一个是理念；另一个是费用。理念是主要原因，因为几乎所有人都认为靶向药用久了会耐药。这个是个误区，主要来自靶向药用于可见肿瘤负担的情况，而我刚才说的，是靶向药用于预防新生转移灶的情况。对付可见病灶靶向药比化疗药没有优势，甚至有劣势。原因是是否可以激活共存免疫。靶向药的杀伤方式特别，细胞死的时候好像炎症不如化疗明显，加上细胞死的时间是平缓的，即使是释放抗原（这个本身就有疑问），抗原出现的动力学形态也与感染等急性抗原放大不同，有可能不激活免疫。如果化疗药可以激活免疫，靶向药不可以，那么对着一个单独原发灶，可以手术的病例如何选择？其实都可以。但各有各的道理。选择化疗提升免疫，然后手术，促成免疫记忆，形成保护是传统的做法，也是经过证实的可行方案。唯一不确定因素，也会死最重要的因素是必须要有共存免疫。对很多可以手术的病人，这个基本上具备。如果选择靶向，需要先证实靶向药有效。之后马上手术，术后用靶向药防止转移灶的出现。这个方案的好处是不需要知道有没有共存免疫，有最好，没有也行。不好的地方是还会有一定的副作用，费用高。当然只是对证明了靶向药有效地病人适用。术前如果找不到可用的靶向药就不敢在术后指望随便选一个靶向药来防转移。

关于体外选择适应的化疗药，抑制很多年也在做这个尝试。但是最关键的是选了的药用了还是不管用，跟临床收益不符。所以基本上就是和忽悠人的收费项目了。我不建议做这个测试。

183)

憨豆精神是很多癌症患者的精神支柱，这下不好办了！

贴中谈过他的问题，他没实体瘤，和老师讨论的免疫不一方向！想请老师谈谈这种情况该如何是好！

以下是他的观点，再转一次！

1、探锁的理论架构着眼于癌症治疗过程中的免疫问题，其中的重点在放化疗中的免疫所起的作用。我认为他所观察和证实的“免疫现象”并不适合靶向药治疗.....

1、8年后还会出现转移灶的确是大概率时间，即便是有免疫保护的也保不了那么长时间。这件事再次说明非供血的癌细胞是终身现象，靠毒杀是不可能完全消灭的，只能等建立起来才能杀死。而建立是怎么决定的？有各种因素，但是无非是两大类：基因突变和局部炎症。

2、憨豆的理论和实践早有人在这个帖子里跟我探讨过。我的看法是两个：1) 憨豆没有可见病灶，所以可以用靶向药靠直接杀伤控制新的转移灶。这个跟我们探讨的最大限度利用原发灶维持和提升共存免疫不是一件事；但很多人包括憨豆本人好像看不明白。2) 憨豆的病例我没有分析过，提出来希望他放上来分析，但是没有做。那么既然是没有可见病灶，就是做了手术，既然是可以手术，就是没有远端转移。即便是有个别近端转移，是不是假四期？这些都直接影响到判断是否存在一个术前共存免疫。如果他的情况属于有术前共存免疫的（我倾向于这么认为），那么术后的生存在多大程度上是免疫保护，多大程度上是药物保护就值得探讨。

3、关于靶向药的看法最近很多人问过，我也回复了，就不再赘述。看到憨豆的观点理也有认为缓慢死亡，所以不造成炎症的看法，这个我们是一致的。倒是我想是不是因为这个，所以靶向药激活免疫的效果总是不如化疗明显？在肿瘤晚期超大肿瘤负担的情况下使用靶向药既可以看到推高炎症，越治越差；也可以看到起死回生，惊天逆转。这背后当然是免疫的不同应答导致，跟靶向药本身的特性已经无关，因人而异。

4、全面接受我的理论不是放弃靶向药而是知道什么时候用，什么时候不要用。把我对癌症作为一个疾病的全面理解简单地解释为什么时候都要采取免疫治疗是憨豆的误解，请大家甄别。我当然希望憨豆和支持者们能指出我的理论有那些是错误的。原因就一个：错误的理论和实践就可能耽误生命的救治。“人命关天”就是这个道理。同样，如果看不出错误之处，只是为了打压别人的思路随便一说就请先想想这四个字。

184)

帖子里提到放疗激发免疫的内容比较少，所以这个问题我想了想，还是不在病例帖里探讨，因为还是理论层面居多。也能让大家不再单纯的认为仅仅是化疗+危险信号。

拿主流医院的放疗来看，肿瘤大概在放疗进行到 2/3 时开始发生死亡，也就是说抗原开始流出，免疫开始启动。那么这时候就应该停止放疗，让免疫工作、观察。

我理解不透的是，剩下的 1/3 次数怎么办？是彻底放弃不做了，还是等免疫壮大后继续做？我这么想的原因有 2，第一是组织的总耐受剂量是有限的，如果不把肿瘤彻底杀死，将来一旦反弹，

这个部位也没法再做完整剂量了。第二，是否可以有这种解释？肿瘤也是照射多次才发生死亡，做到 2/3 时给免疫一段壮大的机会，甚至免疫会全身复制，然后再择机做完剩下的 1/3，把肿瘤彻底杀死，1/3 次的剂量也不至于把免疫彻底摧毁。

昨天在群里讨论，大家的思路有分歧，有人认为就是做到 2/3 就彻底放弃后续了，有人认为是给免疫一段时间工作再继续放疗。还请老师在理论的角度明示，这对于大家将来选择放疗的启发会很大。

免疫细胞激活后对射线敏感（DNA 复制活跃），有可能死在持续的放疗当中。所以为了保住免疫应答不受放射的抑制，我们不得不放弃一部分放疗对肿瘤的杀伤。对于剩下的剂量，我的理解是放弃了。

因为是积累剂量，将来肿瘤反弹再接着照还是需要 30Grey 以上才能杀死，剩下的剂量也不够。

其实换个角度来看这个问题就释然了：医院为了激活抗肿瘤免疫用放疗来杀死一部分肿瘤。杀死的方式最好是集中完成，这样释放的抗原也集中，符合感染时抗原变化的动力学规律。这样的医院从给方案的时候就不会给 60 个 Grey，还分成 30 次，而是会给 35-40 个 Grey，分 7-8 次。

185)

看到了卡介苗 4 级副反应的病例，仅仅因为一个溃烂，或者一个腋下小肿块，就导致不治身亡。这是否是一种系统炎症？是否和很小的肿瘤诱发系统炎症类似？如果是的话，是否能够提示我们，使用激素或危险信号可以下调炎症，治愈这类严重的 4 级副反应？

这种病例的前提是过继免疫连 BCG 都不能识别，这样的情况极少见。BCG 在全球过去几十年用了很多，包括肿瘤，副作用很低。我觉得因为癌症相比之下是远大于 BCG 感染的威胁，不用过多担心卡介苗的副作用。就像是出行，死于交通事故的概率极低，但是肯定有。不能因为交通事故就不出行了。

186)

对于符合米兰标准的要尝试建立肝外免疫再移植，最好能制备疫苗。群里今天讨论有人已经做完移植也没制备疫苗，靶向和化疗都控制不住甲胎的持续升高，但是又没实体瘤。肝移植病人还得吃排异药。这种情况下免疫应该是彻底没机会了，只能间歇化疗？

如果肝内转移灶出现（AFP 上升），说明肝外免疫衰竭。在没有抗原的前提下没有办法激活免疫。

化疗对待原发肝癌一般效果不好，原因之一是肝细胞本身就是解毒的，对那些化疗药的降解远高于其他细胞。所以肝细胞对很对化疗药的敏感度很低。没有尝试过间歇化疗防止肝移植后的复发（估计效率不会好）。

187)

分享：在非实验室环境下，卡介菌多糖核酸注射液这种细菌提取物诱导产生细胞因子的机会渺茫，无法达到卡介苗（整菌）的诱导效果。

188)

老师，我们又有了新的问题想向您提问，希望您能在空闲时间里抽出点点时间为我们解答，不胜感激：癌细胞因分化不全，必然是有人体胚胎早期蛋白，这就是胚胎蛋白。这个蛋白在人体出生以后，免疫建立以前不存在了，对于免疫来说，这个就是外源性质。应该被免疫作为外源性危害予以识别并进行攻击。但是免疫没有如此。相反，越是低分化肿瘤，胚胎蛋白越充分，越容易被识别，但谁都知道低分化肿瘤恰恰是免疫原性弱，难以被免疫识别，这和您的理论不冲突吗？

我估计这里有一个概念的混淆：

谁都知道低分化的肿瘤不好治，预后差。但是没有人知道低分化的肿瘤免疫是否有识别。而我说有识别，而且一般超过度高分化的识别。在免疫识别的条件下，低分化肿瘤的化疗应答优于高分化肿瘤（这个也是临床观察），只是应答归应答，预后还是不好。所以很多人误以为低分化肿瘤的免疫识别不好。

那么现在来看为什么低分化肿瘤有应答反而预后差呢？以小细胞肺癌为例：分化程度是肺癌中最低的，但是化疗应答是肺癌中最高的。预后也是最差的。其他非小细胞肺癌也有这个规律，只是没人注意，都盯着看预后了。应答好的原因我认为除了药物敏感度高（因为代谢旺盛，对很多药敏感），还有就是免疫参与。我怎么知道不是仅仅因为药敏感度高呢？有这样的试验：把从多个小细胞肺癌病人身上得到的肿瘤接种到裸鼠（没有过继免疫，所以可以接受异体移植）形成皮下肿块。给小鼠和病人做同样的化疗。在小鼠身上的应答和在病人身上的应答没有一致性。就是说，有的荷瘤鼠对化疗应答不错，可是同样的肿瘤在原来的病人身上应答不好，也有反过来的情况：在人身上是完全应答，在荷瘤鼠身上只是微弱应答，还有都应答的情况，但很少（我不记得）有在荷瘤鼠身上不应答的情况。我对这个实验观察的解释就是 1）小细胞肺癌由于高速的增殖，对化疗的直接杀伤总是敏感的（这就是为什么不管在病人身上有没有应答，在荷瘤鼠身上的肿瘤总有应答）；2）对化疗药物的敏感是应答的必要条件，但不是充分条件（所以会有在荷瘤鼠身上有应答而在病人身上可能没有的情况发生）；3）化疗应答的充分条件是抗肿瘤免疫的参与。由于裸鼠没有免疫，所以不可能参与化疗的应答。在裸鼠身上几乎看不到完全应答。不仅如此，一个在荷瘤鼠身上马马虎虎的应答到了病人身上可以是完全应答，差别就在有没有免疫参与。那么为什么有免疫应答（甚至是完全应答）预后还不好呢？这个跟小细胞肺癌的快速生长速度有关：一旦反弹就是极速进展，根本不给治疗的机会（也治不了）。另外就是免疫不再参与的可能。往往越是应答程度深的病例，复发后对化疗的耐药越明显。同样有试验把复发的肿瘤接种到裸鼠，希望看到直接耐药。但实际结果是乱的，得不出直接耐药的结论。相反，如果引入免疫的参与因素就可以解释。免疫不再参与有两个可能：被连续打化疗抑制和针对肿瘤抗原的免疫耐受。我想两个情况都会发生。避免化疗抑制容易做到：拉开间隔就可以。但是防止耐受比较难：需要危险信号因子的参与（自身应答过程不产生这个因子）。

189)

1. 前边帖子有新闻报道的自愈病例、网络可打听到病友以及病友亲属的自愈病例（或称为停止治疗后完全缓解），这些病例大多都有转移灶。如果是免疫耐受后再次激活，应比免疫耐受还要罕见，不应高概率的出现在自愈病例中。是否提示，免疫耐受是非常难发生的，甚至几乎不会发生？或者是否提示，癌细胞是抗原多变的或多抗原的，间接导致几乎不会免疫耐受？这一点可能会极大的影响众多病友的诊疗方案选择。

答：但就你给出的那个病例来说，跟免疫耐受没有关系。那是一个比较容易判断的假四期：转

移灶大于原发灶+发现时没有原发灶肺部症状+淋巴结肿瘤快速生长+最初免疫启动后转移灶最先消失。我帖子里分析过这些因素为什么告诉我我是个假四期，这里不再重复。至于自愈，我想这个病例因为看见了，所以惊奇。

2. DC-CTL 疗法，引入抗原在体外刺激 T 细胞，以求诱导出特异性 Tc 细胞。这个思路和老师的思路相近，不同的是，我们用体内更完整多样的抗原在体内完成了这个工作。

答：体外想扩增抗肿瘤的特异性 T 细胞是个合理的设想，但目前技术上做不到（很多环节）。过程走一遍没用，出来的基本上是没用的细胞，非特异，甚至是 Treg。

3. 帖子多次谈到了靶向药问题，病友也十分关心，毕竟靶向药是目前最有效的晚期药物了。有文献指出，细胞的正常程序性死亡，是不释放细胞内的物质的。是否因为靶向药的主要作用途径是抑制新生和诱导正常的程序性死亡，不通过裂解方式导致细胞非正常死亡，所以靶向一般不释放抗原，也不推高炎症。

答：有这个可能，但不应该统统认为程序死亡不释放抗原。我在帖子里反复提到过，有人专门发文章说肿瘤是程序死亡才会放抗原；然后又有人发文章说肿瘤必须坏死才能放抗原。我们当然知道他们都对，只是他们自己不知道。靶向最大的问题是缓慢杀伤，就像口服化疗药，总是不如静脉一次性打击来得集中。免疫看抗原，除了看序列，也看扩增方式（比如说感染）。缓慢地多半是自身抗原，免疫往往不搭理。

4. 恶液质是因肿瘤破溃腐烂式死亡，向机体释放了大量细胞碎片和内容物。这可以由肿瘤进展内部死的越来越多导致，也可以由很小的特殊血供的不断放“尸毒”的肿瘤导致，还可以由特异性细胞免疫过快过强的攻击过大的肿瘤负荷导致。靶向药可以通过消除源头逆转肿瘤进展或“尸毒”型小病灶导致的恶液质。th1/th2 免疫的动态调节，可以避免或下调特异性细胞免疫过于强烈引起的恶液质。非甾体抗炎药、激素和环磷酰胺类免疫抑制剂可以缓解各类恶液质，但若源头不解决，则无法逆转。

答：恶液质本质是先天炎症，是帮助后天过继免疫快速启动的第一步。炎症的源头是肿瘤（或者其他细胞坏死），这个去不掉的前提下必须考虑调控炎症。除了激素的那个老手段（不怎么好使），应该向自然界学习：过继免疫正常启动的情况下没有恶液质，道理是自然调控。但是是怎么调控的不知道。目前为止那么多不可控炎症（脓毒症，创伤，烧伤，组织缺血再灌注等），大量 ICU 死亡，就是因为我们不明白怎么在没有过继免疫的情况下把致死性炎症调控下去。我年底的时候给大家讲过我们的一个试验，靠高剂量危险信号因子在动物模型中逆转了肿瘤恶液质，并导致了其后自发的强大抗肿瘤应答（肿瘤完全自愈）。这个观察非常宝贵，不是说要用危险信号因子在每一个不可控炎症试试，而是说到今天终于有了一个靠一个已知单一自然因子促成炎症的逆转的成功模型，剩下的就是找出来这件事是怎么做到的。

5. 治疗核心流程可否简述为：释放抗原→Th1 极化→细胞免疫杀伤肿瘤细胞？

答：是的。

6. 动物实验、体外培养、人体临床多份论文均一致性的指出，卡介菌多糖核酸（BCG-PSN，卡介菌细胞多糖和 DNA）是 th1 极化诱导剂，可以提高体内 IL-12 的水平，大约可以让体内 IL-12 的水平提高 10%约 5pg/ml，呈现剂量依赖性。同时也有论文指出，在阻碍性肺部疾病中又可下调 th1，显示出具有 th1/th2 的双向调节性。也有论文提出卡介苗（不是卡介菌多糖核酸注射液，不是笔误）可以增高 NO，而 NO 可以增强癌细胞的转移。这些论文综合起来，可能提示：卡介苗和卡介菌多糖核酸，都是 th1/th2 双向调节剂，在更多的条件下促进 th1 极化，在少量的条件下促进 th2 极化？或者极化方向取决于身体状态？至少，不是任何条件下，卡介苗和卡介菌多糖核酸都能促进 th1 极

化。

答：一个复杂的体外物质可能诱导的体内变化，在不同的环境下很可能是不同的。还是上面那个例子：到底那种死法是释放肿瘤抗原的？

7. 结合疫苗制备知识，卡介菌多糖核酸是死的，想达到更强的效果需要免疫佐剂。最容易获得的免疫佐剂是红霉素，也有红霉素促进 th1 的人体临床论文。红霉素是否能达到期望的 th1 极化？

答：不清楚。

8. 在卡介菌多糖核酸注射液的临床试验论文中，对于有慢性阻塞性肺部疾病（COPD）的病人，它是促进 th2 极化的。肺癌病人广泛存在长期的阻塞性肺炎，那么卡介苗及卡介菌多糖核酸注射液，是否就无法达到危险信号的目的了？与此同时，如果我们使用更明确的强力 th1 极化诱导剂，是否会加重肺癌病人的阻塞性肺炎？老师也曾经谈到过炎症阻塞和癌性阻塞，解剖证实多数是炎性阻塞。这里涉及了一个选择，是 th2 极化治疗炎症优先，还是 th1 极化攻击癌细胞优先？

答：作为外源物质，需要通过体内抗原呈递细胞来分泌其他因子。那么抗原呈递细胞的状态有可能决定它在看见了某一个外源物质后会分泌什么因子。另外就是应答 T 细胞的状态：表达什么受体？BCG 免疫同时可以激活 Th1 或者 Th2，要看具体环境，炎症性质。我们期望能促进 Th1，但是有可能达不到，促进了 Th2。我很怀疑有些随着肿瘤应答症状加剧的案例就是应答的类型不好，也杀肿瘤，但是也造成各种症状。根据 GCG 使用的[历史](#)，如果能直接送到瘤区的淋巴结，我的判断是化疗后促进 Th1 型的可能性更高。

9. 制备疫苗需要大量的组织样本，而手术不仅带来较大身体创伤，同时为癌细胞增值和转移提供了必要的血供。由于制作工艺的问题，穿刺样本太少无法制作疫苗。那么是否可以通过石蜡切片技术，切成薄片后直接再去蜡，做成疫苗？不知石蜡切片技术中的固定、透明、脱水、去蜡、抗原修复等工艺，是否会导致疫苗失去抗原性？应该不影响吧，不然那一堆的免疫组化就无法通过切片检测了。若可，通过此技术+危险信号佐剂，即可制成高效疫苗。

答：最大的障碍还是需要肿瘤组织量。不要说石蜡块里的一点点肿瘤细胞不够，就是把整个原发灶都用了也未必能获得多少有效抗原。这个是技术问题，但绝对数量不能少。一个原发灶如果不到 2 公分以上，我怀疑目前的技术能制备出能够用一年的疫苗。

10. 考察自愈病例，以及老师谈到的局部炎症也是释放抗原的最佳方式之一，那么穿刺是否是一种非常优秀的、对免疫无损伤的抗原释放方式？若是，可否通过动物实验验证？若可，穿刺抗原释放方式，结合穿刺疫苗制备方式，相得益彰。

答：穿刺本身一般不会导致自愈，不但不会，还有可能导致种植转移（没有共存免疫的情况下很有可能）。但如是能够通过穿刺到瘤区实施射频等更大范围的杀伤，应该有助于启动或者提升已经存在的免疫。

190)

分化低，识别越好，越容易耐受，因为需要内源还是外源的判断更强烈，但是有些强免疫原性的，比如你说过的放疗更容易治好的鼻癌，乳腺癌，或者某些由病毒引起的癌症，或者肝癌到了肝外不容易生存一样，这些强免疫原性的，通过识别后，更容易被治好，那为什么低分化的就更早耐受了呢？既都有更好的识别，同样都不产生危险信号，为什么低分化的更早耐受了？是低分化比那些容易治好的癌种，更早的引起了免疫的识别，或者从一开始就有识别，一开始就进攻了，而得不到外源判断，那些鼻癌啊什么的，虽然有较好的识别性，但还达不到那种低分化的识别效果？

机理是什么不知道，我想其中一个差别还是有的：大部分高免疫原性的肿瘤还是病毒寄生的（鼻咽癌，宫颈癌，肝癌等）。是不是这些肿瘤能够多少诱导免疫识别向着外源倾斜？

191)

多种手段都能造成肿瘤的集中死亡，集中死亡就容易诱发炎症，炎症就会刺进抗原呈递，如果有预存免疫就会有免疫进一步激活。这就是一切肿瘤治疗往往那个最终变成了免疫治疗的道理。具体到某一个手段，我们可以反过来判断：这个手段是否在临床有效？如果有效，又是集中杀死肿瘤的，基本上就可以认为是促进抗原释放的，否则不可能激活免疫，不激活免疫不可能长效，没有长效临床上没有意义，没有意义不可能存活下来。倒着推就知道了。

具体到某一个病例就难说了：可能没有有效杀伤，可能死伤了但没有释放出可以读取的抗原，释放了抗原可能没有应答的 T 细胞（预存免疫）。这就是同一个治疗手段最好变得难以预料的原因。不像牙疼感染，抗生素上去药到病除。

192)

如果癌症病人精神崩溃，会不会导致病人的免疫系统崩溃，然后死亡呢？

会的。神经递质与免疫调节的关系有不少研究结果，基本上是可以看到神经高度紧张是导致推高炎症的。

193)

我是一名浆细胞性乳腺炎或称肉芽肿性小叶性乳腺炎的患者，也是属于自身免疫系统引起的非细菌性炎症的范畴。目前没有什么好的治疗方法，医院里西医就让手术把炎症肿块做掉，中医就是喝汤药等化脓。期间也有全身性的反应，咳嗽和身上起红斑，关节疼。对于这种自身免疫系统引起的炎症，有什么样的治疗思路？

其实你这个病一旦明白是自身免疫就可以划到其他自身免疫疾病的范畴里了。对这些病目前西医只能抑制免疫（激素），中医也是各种抑制炎症的老方子。但都是只能对症，无法去根。而根是什么？是自身抗原。不可能都切了，也不可能不表达。唯一的希望是耐受，可就是奇怪在这一点上了：识别和攻击肿瘤抗原的应答那么容易耐受，而攻击自身免疫疾病抗原的应答又那么难耐受，这是为什么？好像很少有人这么对着去分析。我想想吧，如果有思路我发上来（但请不要指望过高）。

194)

请教：

1、对于肺腺，假 4 期的情况，转移灶已经消失，原发灶存在，尺寸小于 2 公分且部分钙化。如果使用化疗+危险信号，这种尺寸的原发灶能否释放足够多的抗原，以激发特异性免疫？

2、原发灶是否需要“养”大些，效果才好。那多大尺寸会好些？

我估计你说的情况是前期治疗已经显示有效，转移灶灭活了，原发灶也有应答。这种情况下再进一步提升免疫需要足够的抗原释放。从肿瘤大小来说，2公分不算小，但是这两公分理有多少是能够倍杀死释放抗原的？这个需要有个估计。但是如果箐口乡你说的那样，原发灶已经有应答就难说了。PET-CT有可能告诉你到底还有多少活跃的肿瘤负担。如果很低，化疗也放不出抗原了。这种情况应该是提前设计，应答时配合危险信号，一旦应答立即手术。现在的情况如果PET-CT显示原发灶已经处于免疫控制，代谢很低那就直接手术好了，怎么也比耗下去强。

195)

可不可以做这样一种设想，在原发灶内，植入一个非常理想的缓释杀剂，非常理想的意思是，这个缓释杀剂，不会一瞬间杀死全部原发灶，只会根据原发灶的细胞数量，分批次杀死，以此逐步释放抗原。（或许可以考虑放射性物质的半衰期）。释放抗原后，不断的激活特异性免疫，维持平衡。当这种平衡的时间能达到100年或者更久，那就可以说是“治愈”了。

你这个建议的对应临床手段就是粒子植入，当然实际效果是不可预测，有关用的案例，但大多数时候不管用。关键是要明白为什么？

很多人都把预存免疫当成天生就存在的条件了：这个事最大的误区。我不会是形成这个误解的源头，因为我在帖子里肯定说过数次，应到不管是需要抗原，还需要认识抗原的T细胞。衰竭或者耐受的情况下，再多的抗原也没用。这个就是大多数杀伤手段不能奏效的最根本原因。只有在先满足了这个条件之下，才会有抗原的供应（杀伤），和免疫的修饰（危险信号）。总的来说，杀伤和抗原释放不是大问题，预存免疫是。有没有，什么时候启动，还剩多少。。。这些都是在每一个病例开始时我要问的问题。

196)

1、我的理论和方法是什么？是加入免疫角度后对每个病人具体病情的具体分析。一个连基本免疫条件都不具备的病人，我给出的分析就是没治。在这个基础之上，如何避免过度治疗的经济和身心损失就成了当务之急。在尽可能的情况下延长有质量的而生存就成了唯一的选择。但这些都是基于我的理论和方法。你说我到底救活多少人？

2、现代医学总是费尽全力想找出一套精准的、确定无误的方法，你觉得可能吗？-----我觉得不可能。我现在连病人的免疫与肿瘤之间的准确关系都无法测试，何谈精准与确定无误？这也许就是我的理论和解释能让很多人相信的原因：我不像主流医学里的那些得意者大言不惭地夸大小小的不具代表性的所谓“突破”，我不忽悠，我实话实说。我的理论朴实无华但扎扎实实。换句话说，我不是你眼里的那个“现代医学”。建议你看完所有的内容再来品评。起码是对我码了几十万字的尊重。

3、白细胞介素-12、Y-干扰素等用了多少年，征服癌症了吗？-----没有。但为什么？你看完我的理论再回去看看他们的做法你也许就明白为什么了。思路错了，时机错了，再好的药也不一定显出效力来。机械地把成败压在一个因子上，而不是这个因子的最佳作用范围上，就是失败的开始。最好再次纠正一下你的概念：什么叫征服癌症？把一个根本不具治疗条件的病例与一个完全可以治愈的病例放到一起宣称哪一种方法可以治愈这两个才可以称得上征服癌症，这个是伪命题。既不是我追求的目标，也不是来这里看帖的病人和家属所关心的。在我眼里，现在的征服癌症就是让每一个能成功治疗的病例得到成功的最佳治疗。起码不要犯错误，导致丧失正确治疗机会。能做到这一点，千千万万有可能被错误治疗误伤的病例就可能治愈。

197)

慢性乙型肝炎，有和前述综述描述的类似免疫问题。

慢性肝炎局部病灶 PD-L1 高表达，微环境 Th2 极化，迁延不愈。

但是慢性乙型肝炎，也有自愈的，特别是自愈病例，往往不伴随肝脏损伤。

老师，慢性乙型肝炎的临床表现，能否对癌症的免疫理论提供一些启迪？

慢性乙肝比肿瘤还要难对付，原因是免疫耐受。肿瘤如果耐受了就没办法了。乙肝从一开始就没办法。本来也许还能借着“发病”时的炎症推一下过继免疫，利用针对相似抗原而启动的 Th1 应答争取多几个自然转阴，但是口服抗病毒药（乙肝的靶向药）基本上灭了这个机会。与肿瘤一样：看似进步有时候是退步。

你问到是可以借鉴临床表现，一定可以。哪一个有真的免疫治疗突破的那一天都会自然应用到另一个。

198)

帖子里提到假四期。我理解的您的表述你如下：由于原发进展缓慢，导致抗肿瘤免疫没有及时启动。而转移灶长到一定程度后，免疫才起来。就是免疫晚于转移灶的出现。

假四，那么既然免疫起来了，这时应该会形成一个全面的和肿瘤对抗的局面。由于许多的因素导致个体免疫强度的差异。假如看 pet，假四是否会看到如下情况？

1. 有些病例强到可以自愈。2. 有些可以吃掉所有的转移灶，并和原发拉锯。3. 有些只能灭活转移灶，一定程度限制原发。

这三个免疫强度的阐述，可能不正确，也并不代表所有假四的免疫状态。如果假四免疫起来，我想它的强度应该是一开始（短时间内）就是暴风骤雨（自愈）而不会是一个渐增强的过程。如果是逐渐（长时间，具体不知）增强，一个假四期最终会自愈的病人，就会在不同的阶段有上述三个（可能更多，不止三个）的 pet 表现。前提是我理解的免疫激活以后，产生了相应量的特异性杀伤 t 细胞并使病灶充分应答的时间是短暂的。

是的，大多数人不能承担养大肿瘤的方式。但是即便是人为肿瘤杀伤可以促进抗肿瘤免疫应答的启动，还有个抗原释放量的问题。转移灶刚一发生就急着化疗肯定不行。还是需要把肿瘤负担提高到一定大小才可以做，所以也是等。

另外，靠化疗杀伤肿瘤来促进免疫启动在动物试验模型中总是远不如自发启动的预存免疫。其实你想想，要是化疗能容易启动免疫应答，还谈什么预存免疫？直接一杀免疫就起来了，就不需要预存了。

但是转移灶的确在病人身上是可以启动（恢复）免疫识别的。只是这些都是在非人为的基础上做到的（比如说没复查，再发现已经出现了症状）。专门等到的也有（病例专帖里就有一个）。