

探锁的心理理论整理版

(更新至 2015 年 9 月 19 日源自天涯论坛)

整理人：迷茫的洛克

探锁老师几十年的经验，如果能简述早就简述了，之所以循序渐进的开贴讲解，就是免疫的复杂性，理解了理论才能下一步指导治疗，否则，仅仅根据几句话就能确定治疗方法，那也太简单了。希望大家能仔细阅读，我们的目的是治病救人，不是应付考试（学知识和参加应试辅导班的区别）欢迎大家加入探锁的心 Q Q 群交流。群号：**457189526**

只有先搞清恶液质的病理本质才有可能回答上述问题。那么恶液质的本质是什么呢？是炎症。但这个炎症与那个你们都知道的炎症不一样。这个炎症是无感染性炎症。这个炎症虽然最初启动的时候是正常的免疫应急反应，但到了恶液质的水平就是亢奋了，失去了控制，开始杀死自身。为什么这个炎症会出现，这个炎症如何杀死宿主，以及上面那个问题到底是这个炎症来自癌症晚期还是这个炎症造成了癌症晚期？这些问题都会在后面讨论到。这里先提出来炎症的概念，并说说为什么它就是恶液质的本质。恶液质研究为什么多年来没有搞清楚这个炎症的本质，除了一些思维上的简单化倾向（癌症研究的通病），最重要的恐怕就是因为缺少模型。大家可能不信，但 70 多年来的癌症试验室研究基本上都是基于成百上千个根本不形成真正意义上恶液质的肿瘤动物模型。恶液质的模型由于动物极快的死亡很难建立模型。什么叫极快死亡？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。就在宿主死亡的前后，肿瘤也会出现大规模的死亡，几乎有同归于尽的趋势。大家想想，一个黄豆大小的皮下肿瘤，没有扩散，没有对机体任何主脏器的物理干预，没有代谢负担，居然可以致宿主于死地，可见恶液质是一个独立致死（跟肿瘤负担无关）的疾病，其致死的能力恐怕远超肿瘤负担（大家可以参考上面有图片的那个荷瘤鼠，肿瘤负担高到身体的 40% 都不会死）。小鼠没有人类的思维，也不太可能对肿瘤本身有任何“恐惧”，但还是很快死了。这个事实可以否定很多人传说的什么癌症病人都是吓死的。。。。小鼠不懂癌症的概念，不害怕，不是也很快死了吗？可见恶液质让宿主快速死亡不需要通过精神的作用。造成死亡的根本原因是失控的炎症。不要小看炎症（临床上基本上是忽视的态度），很多很多人历史上和最近就死于这个炎症。历史上最著名的例子就是流感的爆发和大规模（上千万人）死亡。老百姓一定以为那些人是死于病毒感染，错。那些人是死于病毒感染后诱发的超级炎症。最新的例子就是非典病毒感染。死的人一样是死于病毒感染诱发的超级炎症，而非病毒感染本身。当然还有一些只有医生才关注的临床疑难也是炎症造成的。比如说肝脏和其他脏器的缺血后灌注（恢复供血），一部分会出现严重的急性死亡。剩下的即便是当时不死，病人躺在 ICU 还是会在几周内衰竭死亡，炎症使然。还有急诊室的医生见过车祸或者枪伤的病人手术后无法恢复，躺在 ICU 数周后衰竭死亡，也是炎症使然。再说说慢性炎症的死亡疾病，肺结核，艾滋病，寄生虫病，慢性乙肝（丙肝等）。。。。。。当然癌症也

可以算是“慢性”之一了。

这么多“炎症”造成的疾病？怎么回事？这些看上去风马牛不相及的病怎么都是炎症为本呢？其实炎症性疾病起因就是两个根本条件：1）创伤或者细胞死亡从局部进入全身；2）缺少特异性抗原。所有我上面说的那些病都具备了这两条。拿肝脏的缺血灌注来说，缺血造成了大量肝细胞死亡。这个不要命，要命的是再恢复供血的时候，大量的死细胞以及释放的细胞内物质随血流进入循环，刺激了炎症应急反应。应急反应也不该要命，因为人类的进化上把防御分成了两步：先天应急免疫和后天过继免疫。这是有道理的。先天应急反应靠的是创伤和死亡所发出的信号来调集免疫的非抗原特异性应答。通俗地讲就是一窝蜂先冲上去看看，同时为后面的抗原特异应答启动创造条件。从原始进化角度来看，如果一个人身上出现了创伤和细胞死亡，接下来出现细菌感染的机会几乎是 100%。先天应急反应可以保证所有对付感染的因素都聚集到创伤的位置（炎症和红肿），时刻准备着感染的发生。当感染真的发生以后，抗原特异的免疫应答通过准确的抗原定位清剿感染源，完成一次完整的免疫防御战。这里关键的一步是后天过继免疫一定要启动。只有这个免疫启动才会自动下调先天免疫的炎症。如果后天的过继免疫应答由于缺少可识别的抗原不启动会出现什么情况？那就是我们看到的先天免疫的不断扩大最后变成了亢奋，导致了宿主的死亡。从这个角度看，现代医学的先进和抗感染有时候就打断了过继免疫介入创伤的机会，比如说车祸和枪伤。过去是必定要感染的。病人抗感染是通过过继免疫下调先天免疫的一个自然步骤。如果扛过感染就会康复。但现在的急诊处理重点在抗感染，使得抗感染的过继免疫因无感染而无法启动。但创伤本身又启动了很高的应急炎症。于是悲剧就发生了。。。。。

那么肿瘤到底是怎么启动恶液质的呢？我们目前还不敢说十分肯定，但是基本上不外是两种条件：一个是大量的肿瘤细胞死亡，类似于肝脏的缺血灌注，导致大量死细胞进入循环，是机体误认为是大创伤，产生应急炎症。但接下来特异性免疫起不来（没抗原，没有预存免疫，或者已经耐受），造成炎症不断上升，最后失控。第二种情况是先由局部炎症发展而来，最后变成系统炎症。局部炎症最有可能的是血管破裂和肿瘤死亡一起造成的“创伤”信号。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全性，比如说内外结构不完整，生长方向不确定。造成的结果就是血管一边长，一边垮塌，造成肿瘤内出血，诱发炎症。而肿瘤细胞由于供血不完美，也会不断生长，不断饿死或者被瘀血泡死。从解剖上看就是一个破破烂烂，血肉模糊的组织。这种局部炎症一旦变得越来越严重，就会向循环系统释放炎症信号。只要局部炎症不能帮助特异免疫启动，最终就可能扩散到全身，变成恶液质。

一个必须回答的问题是为什么原发肿瘤大多数时候不引起炎症（恶液质），但

复发或者扩散肿瘤大多数都会诱发恶液质呢？这个观察是临床事实，也是为什么原发肿瘤很少死人而复发或者转移癌很快死人的根本原因。但是为什么会是这样？我们从两个方面看到了可能的解释。一个是原发肿瘤一般供血相对稳定，肿瘤内血管和肿瘤细胞自发坏死的情况少。而扩散肿瘤则可能出现很高的血管与肿瘤细胞坍塌坏死的情况，容易诱发局部炎症（上面讲过这个道理）。再一个就是特异性抗肿瘤免疫是否存在。以前就讲过后天过继免疫可以调解先天应急炎症。反过来说，如果我们看到炎症很高，那么我们可以肯定后天过继免疫没有工作。原发肿瘤与特异性的抗肿瘤过继免疫之间有一个平衡，互相依赖，互相制衡。这个抗肿瘤的过继免疫是可以控制炎症水平的，所以原发肿瘤多数情况下看不到恶液质。当然少数情况比如说胰腺癌往往有恶液质存在，但那种情况几乎都是有远端转移的，也就是说是表明抗肿瘤过继免疫已经没有了。对于很多扩散肿瘤来说，它们的出现都是发生在原发肿瘤已经没有了，供养抗肿瘤过继免疫的抗原一旦没有了，这个免疫应答也会衰竭。当这个应答衰竭到不能再消灭新出现的扩散灶的时候，扩散灶就会发展，就有可能因为肿瘤和血管的微环境诱发炎症并发展成为恶液质。这就是我对这个问题的解释。

由于炎症的诱因是创伤，出血以及细胞死亡，那么在已经炎症的基础上进一步创造这些因素会是什么结果呢？当然最有可能加剧炎症。这个看似简单的道理恰恰是癌症治疗的最大误区之一。几乎所有的肿瘤减负治疗，包括手术，传统放化疗，靶向放化疗，介入化疗，射频，无水酒精，超低温冷冻，光动力等五花八门的治疗手段都会通过造成创伤或者肿瘤细胞死亡加剧炎症。在恶液质病人身上，越有效的肿瘤杀伤越可能释放大量的坏死的肿瘤细胞而激发更高的炎症。病人往往因为无法抵抗过高的炎症而迅速衰竭死亡。在临床上就表现为治疗后病人体质严重下降，反而不如治疗前。有些抗不过炎症的打击还会出现胸腹水，肝昏迷，呼吸困难，凝血异常等急性临床症状。严重的就升级为严重的系统炎症及多器官衰竭导致死亡。查韦斯的死就应该属于这种情况。他的癌症也许已经造成了很高的炎症，手术加剧了这个炎症，变成了系统炎症。当我在年初看到查韦斯术后合并肺部感染的报道时，我的判断就是查韦斯的根本问题是系统炎症而不是感染。也就是说肺部的炎症造成了次生感染（甚至没有感染）。如果是这样，那么抗生素解决不了问题。后来事情的发展支持这个判断：查韦斯在“宣布”术后肺部感染之后两个月才死亡。真的要是肺部感染不会拖这么久（要么好了，要么早死了），只有系统炎症是这么一个走势（ICU里那些创伤和脓毒症的病人就是最好的例子）。你们看，癌症晚期是不是给我们出了一个难题：不治的话，肿瘤会迅速发展，甚至开始造成除了恶液质以外的各种直接危害（比如疼痛，梗阻，神经压迫，血管压迫等）。但治疗就会推高炎症，加速死亡。就是说，不治不行，治也不行！这就是癌症的棘手之处。如果主流医学能够认识到这一点，难道还会拼命去寻找更加有效的杀死主流的药物吗？我可以预言，这类药物到了晚期癌症病人身上还是会失败，失败的原因恰恰是因为它们杀死癌细胞！多么具有讽刺意味。

有人可能抱有侥幸的心理：如果我找到一个药，可以把所有的肿瘤都杀死了，难

道还救不了病人的命？对这个问题，我想回答两点。第一，查韦斯的肿瘤也拿掉了（否则没有手术意义），他活下来了吗？他一个总统在古巴那么好的医疗条件下都救不过来，平常百姓有多少胜算呢？第二，看看脓毒症的例子。几乎没有脓毒症的病人死于感染。抗生素早已经把细菌清除了，但细菌本身以及清除细菌所造成的炎症最终还是会要命。为什么肿瘤就会是例外？我举个病例吧。一个患胰腺癌晚期肝转移的VIP病人去尝试最新的胰腺癌靶向药物。药物可以非常精准地识别胰腺癌细胞，进行杀伤。但是治疗的结果如何呢？病人很快出现肝腹水，几乎丧命。在我分析，这种靶向药物不是没有杀死癌细胞，而是杀死的太好，以至于大量死亡的癌细胞推高了本来就存在的恶液质（胰腺癌病人90%以上会有恶液质），出现了并发症。另外一个VIP病人尝试了另一种有抗体标记的特殊化疗药物。抗体的特异性如此只好，你可以用它在体内标记肿瘤的位置。但同样在治疗后出现了腹水。类似的例子也发生在肝脏介入治疗的病人身上。治疗后病人体质严重下降，很难受，以为是副作用。其实介入是很准确的局部治疗，哪里有什么副作用。病人感到的不适几乎全部来自介入对局部肿瘤和干细胞的杀伤。这些死细胞一旦进入循环，就会诱发系统炎症，出现那些症状。那么你们会问：既然这些治疗如此糟糕，为什么临床证明有效而得到批准使用呢？

首先术后化疗跟激活免疫完全没有关系。为什么这么说？手术把肿瘤抗原的最大来源切断了，化疗还怎么杀死肿瘤细胞，释放抗原？所以，术后化疗就是针对扩散的零星肿瘤而来。但依据上面说到的非供血扩散肿瘤的位置与化疗药物浓度梯度的关系，我不相信我们能把化疗药的浓度提高到能够直接毒死这些分布在外周，只能凭着扩散营养生存的“种子”（主流误把这些细胞堪称所谓“肿瘤干细胞”了）。到了能毒死这些细胞的浓度跟直接给人灌漂白粉没多大区别了。不说化疗药到不了，连免疫也因为没有血供到不了。可是术后化疗的确减少了这些扩散灶的形成。但这个作用不应该是靠直接毒杀这些“种子”，而是靠毒杀这些种子刚刚发芽的扩散灶。就是说，杀的是这些扩散肿瘤形成初始供血时候的病灶。因为只要有血，毒药也好，免疫也好就都运送到肿瘤细胞跟前了。由于肿瘤细胞数量少，最初形成供血的肿瘤团块所有的细胞都是近挨着血管，或者离得不远，且血管的状态也不稳定。这个肿瘤与血管之间的“磨合”过程也许需要一定的时间，而这个时期应该是毒杀肿瘤细胞的最佳时期。根据这个看法，实际上的化疗是两个过程的叠加。第一个过程是“有枣没枣打一竿子”的过程，化疗药下去也许能碰上一两个刚刚形成血供的微病灶，也许碰不到。第二个过程是不断地扫射，在半年之内怎么也会扫到最有能力独立形成血供的扩散源。而只要把这几个最有能力形成扩散灶的隐患拿掉，剩下的，不太容易独立形成血供的扩散细胞也许一辈子都不会在形成血供，也许要半年一年后才会在其他偶尔的条件下形成血供。反映到临床上，就是我们看到的减少了扩散的发生。根据这个解释，能不能形成血供，什么时候形成血供就会直接影响到术后化疗的“疗效”。另外根据这个解释，一个病人如果能够化疗一生，那么复发和转移将永远不会出现。其实不需要一生，只要最初的那一年就可以。因为最有可能形成独立供血的扩散细胞会在第一时间这么做，所以会出来的最早。而如果一年内都没有能力形成独立供血的扩散肿瘤，我们凭什么认为它会在下一个月“产生”这个能力呢？可惜我们的身体不可能经受住长期持续的化疗。所以根据这个解释，扩散的癌细胞在形成血供之

前是很难（或者根本无法）靠化疗药的直接毒性杀死。化疗如果能杀死癌细胞，一定是有直接血供的，守在血管边上的癌细胞。术后化疗能不能起作用全看能不能在化疗期间赶上扩散的癌细胞形成血供。如果癌细胞在化疗完成之后形成血供，那么就会有新的病灶出现。既然一般情况下看到病灶之后再行化疗已经无法消灭病灶，那我们可以判断化疗的完全有效界限是在肿瘤小于影像能够探测的范围（<5 毫米）。

楼主，看完你的帖子，还有几个不能理解的问题：

1，对于术后进行化疗的患者来说，术后已经把所有肉眼能看到的病灶都切干净了(肯定还有肉眼不可见的癌细胞)，也就是您说的肿瘤释放的抗原消失了，那么过继免疫也就失去了攻击目标而熄火。问：为什么还是有一部分病人术后化疗之后痊愈了呢？是化疗的作用还是免疫的作用？

2，恶液质是什么？为什么能触发那么严重的炎症？

3，楼主提到“第一次做化疗……”

回答：1) 有些病人的共存免疫术后存活的时间超过了所有能形成血供的扩散癌细胞形成了血供的时间。所以临床上看上去是痊愈了。对这些病人来说，没有大的机体变故（手术，感染等），那些不能形成血供的癌细胞也许就永远也不形成血供了。但我们也会偶尔见到 10 年后还会出现的扩散灶。除了肿瘤细胞的基因突变因素（我觉得不太可能），集体的某些变故恐怕是为最初的血供提供了“便利”。

2) 恶液质的本质是系统炎症。

3) 初次化疗后的免疫激活是可以测试的，我们有这方面的证据。

4) 我的想法大多数是由直接证据的（我们自己的），少数是有间接证据的（别人的）支持，不需要再做试验证实。

回答问题：

1) 有些病人的共存免疫术后存活的时间超过了所有能形成血供的扩散癌细胞形成了血供的时间。所以临床上看上去是痊愈了。对这些病人来说，没有大的机体变故（手术，感染等），那些不能形成血供的癌细胞也许就永远也不形成血供了。但我们也会偶尔见到 10 年后还会出现的扩散灶。除了肿瘤细胞的基因突变因素（我觉得不太可能），集体的某些变故恐怕是为最初的血供提供了“便利”。

2) 恶液质的本质是系统炎症。

3) 初次化疗后的免疫激活是可以测试的，我们有这方面的证据。

4) 我的想法大多数是由直接证据的（我们自己的），少数是有间接证据的（别人的）支持，不需要再做试验证实。

3 个问题：1；T 细胞亚群 CD4 的检测是否可以判断楼主所说的共存/预存免疫强度。2；过继免疫系统对于结肠癌野生型和基因突变型影响是否一样？3；并不是所有癌症都死于恶液质，象肺癌占位至无法呼吸而死的病人很多没有恶液质的表现。

回答：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）。

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也喝粥一样，我能因此说喝粥会增加抗肿瘤免疫力吗？

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决定。“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。历史上有很多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。

这个实验很有趣，有点象我的一个已去世的年轻女病友，她发现时结肠癌就已转肝转骨，她的导师曾尝试过鸡瘟病毒疗法，开始挺有效，后来失败了。但我觉得这是研究治愈癌症的一个重要方向：如何准确的激活或诱导楼主所说的过继免疫并保持不衰。

我知道那个病例。我认为鸡瘟病毒的作用更多地是下调了恶液质（她当时已经有很严重的恶液质），而非启动了抗肿瘤的过继免疫。

早期启动抗肿瘤过继免疫到不死什么难事（化疗往往就可以做到），关键还是如何维持，不要衰竭或者耐受。这个是我们区别于以往诸多免疫治疗的关键思路。

楼主为什么对我们家的两个病例完全忽视呢？

回答：我对 DC-CIK 的治疗了解很多，对其理论基础以及疗效也是清楚的。我已经说过 dc-CIK 的组成不是抗肿瘤特异过继免疫，与我所讲的不是一个东西。所以除了原理讨论，我不会过多地区品评一个正在实施的治疗手段。

对于你们家里的病例，我注意到除了 DC-CIK 还做了肿瘤杀伤的治疗（放化疗）。这个杀伤有可能释放了抗原，启动了抗肿瘤特异免疫。至于 DC-CIK 是否在这个过程中起了什么作用我说不好。但是如果单凭 DC-CIK 就可以达到这个疗效我是严重怀疑的。但是单凭放化疗在一个病人身上道道这个疗效我是见过诸多报道的（只是成功比例肯定很低）。

我在想，假如正好那个时候你家里的病人吃了写冬虫夏草一类的补药，说不定你们也会认为是那个药的作用呢。我的意思是很难判断，因为 DC-CIK 的本质不支持它在抗肿瘤的特异免疫应答里有什么重要作用。其实我们可以想想，CIK 和 DC 的鼻祖豆子啊美国，可是怎么美国就没有成型的 DC-CIK 治疗呢？不是不让搞，是效果不理想，所以推广不起来。

1) 多大样本对比试验？是指病人还是研究模型。要是指病人不在本帖讨论范围要是指动物模型试验很多很多（数不过来了）。

2) 化疗应答的定义是三个：抑制，缩小，治愈。只要是和对照组比较，任何一个指标都是有免疫参与的超过没有免疫参与的情况（直接杀伤）。

3) 化疗应答在有免疫参与的情况下优于没有免疫的情况下，你说这个说明不说明免疫参与了化疗的疗效呢？我认为参与了。

4) 具体机理我帖子里有描述(第一页道第二页)，自己看看吧。我的感觉是你并没有看帖子的描述，只是扫了一眼结论认为与你知道的不符。把帖子从头看

一遍没坏处，很多人都做到了，所以不会问这个已经阐述清楚的问题

5) 如何解释化疗药物对免疫的抑制呢？我其实也说过这个问题。但可以在多说几句。首先启动预存免疫是第一次化疗杀伤后马上发生的事，跟后面是否多次化疗甚至到抑制骨髓等免疫细胞数量无关。第二是一个激活的免疫主要集中在肿瘤部位与附近淋巴结之间循环，仅靠外周血数量不能完全反应出来。最好的证明还是在局部。我们的动物实验表明外周血已经很低的情况下也不会造成对已经启动的抗肿瘤免疫应答的抑制。当然持续的，大剂量的化疗肯定破坏免疫，也是我用来解释为什么高剂量化疗的多次临床试验基本上都以失败告终这一观察现象。

请问楼主，把从病人体内手术切出来的肿瘤杀死之后，重新注入人体，会被免疫系统识别为抗原吗？会激活过激免疫攻击体内剩余的癌细胞吗？

回答：制备合适的话应该可以。

外行，看了楼主的文章，有个小问题请教下：

后天特意免疫如何调节先天应急免疫呢？根据免疫两步走的方法，不论是何种类型的炎症，一旦后天特意免疫启动，就会调节先天应急免疫，那么，这种调节的手段是否相似呢？如果也是通过某种“因子”，那我们可否给病人提供这种“因子”来控制病人的炎症发展呢？或者我们模仿后天特意免疫调节先天应急免疫的机制来处理没有成功激发起后天特意免疫的病人，这样，虽然不能激.....

回答：我认为这个思路是正确的。关键是我们目前还不清楚后天免疫是如何下调先天免疫炎症的。一个可能的因子（或者因子之一）是伽玛干扰素（起码动物实验模型中是这样显示的），耽误直到光给伽玛干扰素肯定不行，还有其他因子或者是需要细胞间的直接接触调控也是可能的。

还有一个可能的调控办法就是转移炎症中心。曾经跟踪过几个尝试艾灸的胰腺癌的病人。办法就是利用艾灸在肚皮上熏，直到起泡。程度虽然不同，但我确实看到有几个病人血象和症状的短期改善。我想其中的道理恐怕就是在皮下制造一个炎症中心（烫伤？）来减轻/转移胰腺癌病灶（肝转移）造成的系统炎症。我不是在劝病人使用这个办法（因为胰腺癌造成的恶液质太强，不是这么简单的手段能控制的），而是在通过这个例子分析控制炎症的途径。

大家一直在等着看我是不是有什么“神招”，可以一揽子解决癌症的问题。怎么可能呢？我说过癌症不是一个病，每个病人都可能不同。怎么会有什么一揽子解决方案？如果到了今天还有谁幻想着找到一个药来杀死所有的癌细胞，我只好说他根本不知道临床上是个什么情况。恰恰就是这种严重的临床与研究的脱节造成了这几十年来弯路。试想一个在实验室里把各种药物加到培养瓶的肿瘤细胞里观察杀伤的博士生怎么会明白到了癌症晚期，越杀肿瘤越伤病人的道理呢？曾经有个笑话，说一个新进实验室的年轻人第一天做药物筛选就发现了好几个完全毒死了肿瘤细胞的合成化合物。他激动地跑去告诉导师，奇怪自己运气怎么就这么

好？导师并不激动，平淡地说你把漂白粉加到肿瘤细胞培养液里也能完全毒死这些细胞。其实这个杀死肿瘤=治愈癌症的直线思维方式过去统治了，现在还在统治着我们的研究方向，占据着我们有限的研究经费和人力物力。比如说你知道有多少生物技术公司在津津乐道地研究着给予抗体的各种特异靶向药物？你知道有多少大大小小的公司在不停地筛选各种针对某个蛋白激酶的小分子靶向药物？有多少公司在不停地被创立去探索任何一种新的物理杀伤办法（比如说光动力杀伤，前体药物特异杀伤）。这些研究背后的思路是什么？概括地说是两个部分：1）以前的各种杀伤不够“有效”，不够“彻底”，所以没有完成大业；2）我们的新发现就是要弥补这个缺陷，达到更准确，更有效，更彻底的杀伤（同时还没有对正常细胞的非选择性伤害）。就算有人成功地找到了一个“更有效”，“更彻底”，还不伤害正常细胞的杀伤手段，能解决我们的问题吗？他们明白他们面临的最大难题是什么吗？从这些研究的内容看，我不认为他们明白。那么难题是什么呢？我在这个帖子里已经探讨过，但是大家不一定看得懂。那我就再说一遍（或者N遍）：难题是扩散灶在不确定的时间出现并快速诱发系统炎症和恶液质以及死亡。就是说，是复发和转移。虽然别人也说是“复发和转移”，但他们不明白为什么复发和转移如此难对付，所以只是知道棘手，但不知道为什么棘手。我跟他们的区别就在这里：我知道为什么不好办。所以我知道要千方百计地去防止扩散灶的出现和诱发的炎症。而我们发现最好的办法还是要靠自身曾经存在的特异性抗肿瘤免疫应答。剩下的问题就是如何检测，保住，放大，利用这个应答的问题了。难道不是这么回事吗？

楼上的朋友说的似乎没有错，只是有些轻松了。

肿瘤抗原哪里来呢？如果一个人发现了一个1-2公分的肿瘤来找我，问我要不要手术，我也犯难：一方面，循证医学表明原发灶越小，手术治愈率越高。另一方面，手术不能保证就能治愈。如果这个肿瘤已经扩散了（99%的可能性），手术怎么能切干净扩散呢？如果这些扩散形成供血怎么办？谁来看它们？当然可以靠术后化疗，但化疗只能是做的时候有效，停下来就没作用了。就算化疗做了大半年，那以后怎么办？当然大家说你不是最相信免疫吗。那就靠免疫吧。好，我们就按照这个思路走走看。免疫需要抗原，抗原来自肿瘤（原发灶），所以原发灶越小，抗原量就会越小。我如果把原发灶切了，除去做病理必须的材料，能剩下多少肿瘤我可以做成抗原呢？肯定不多。对于一个1-2公分的肿瘤，做病理就给全用了，根本不会给我剩下什么。要不我就先不切，等肿瘤再长大一点（比如说5-6公分）？医生和病人没人会同意的（换成你你敢吗？）。再说了，肿瘤越大，扩散也会越多，将来要对付的负担也会增加。你们看，这就是治病时候要解决的很多具体问题，没有那么轻松。也不是掌握了原则就能马上套用的。当然了，如果你的肿瘤足够大，医生也急着手术，你也可以拿到足够的抗原，那就没有什么好犹豫的了。

但是即便是这样，头疼的事还在后面呢。

我一直也在怀疑为什么胰腺癌恶性程度高于其他肿瘤。直线思维认为胰腺癌免疫原性最低（就是没抗原），免疫无法识别控制它。但有些病例否认这个推断。胰腺癌在诊断的时候有两种情况：一种是原发灶伴随肝转移的；另一种是原发灶不

伴随肝转移的。这前一种情况的确预后极差（6—9个月）；但后一种情况会好一些（1—2年），但还是会死于胰腺癌，只是缓了一些时间。这两种胰腺癌难道不一样吗？好像也不是。后一种到了晚期病情发展跟前一种在确诊以后几乎一样，也是很迅速，很棘手，典型的系统炎症（恶液质）。那么我们能不能认为胰腺癌这两种貌似不同的情况其实是整个病情发展的不同阶段呢？就是说，第二种就诊时没有肝转移的胰腺癌是“早期”，就诊时已经肝转移的胰腺癌是“晚期”。听着像废话（因为好像大家都是这么认为的呀），其实不然。这个推断的结论就是胰腺癌并非没有抗原！（否则怎么会有早期无扩散灶呢？）“早期”的胰腺癌受到免疫的制衡，临床上的症状可能就是免疫对胰腺肿瘤的攻击造成的呢。一个间接支持这一推断的观察来自临床上很难区分胰腺炎与胰腺癌。这个是公开的“秘密”（因为每年都相当数量的误诊和由此导致的不必要手术）。要是胰腺癌都有肝转移，还会有什么分不开的，可见有相当一部分胰腺癌看着就像胰腺炎，甚至就是胰腺炎，只不过这个炎症的对象（或者说原因）就是肿瘤！但是这个免疫对肿瘤的攻击不一定能够完全消灭胰腺肿瘤，很多会在晚些时间丧失了免疫攻击和控制，病情随之迅速发展。那么我是不是也可以认为那些诊断时就已经肝转移的病例实际上已经在不知不觉当中走过了第一阶段的免疫控制，进入了丧失免疫控制的第二阶段呢？没有证据表明我这个推断不成立（有的话请指出来）。为什么免疫攻击不能彻底消灭病灶和转移呢？我觉得这个因人而异。不敢说所有的免疫攻击都没能彻底消灭胰腺肿瘤，那些胰腺炎彻底痊愈的病人当中我就怀疑有些就是胰腺癌自愈的。但我们现在要说的是不能自愈的。原因基本上还是因人而异，每个肿瘤抗原不同，免疫原性不同。一个强免疫原性的肿瘤会较早引起免疫的识别和攻击，比一个弱免疫原性的肿瘤来得更容易被歼灭。加上肿瘤小，扩散少等因素，反映到临床上就是“自愈”了。而免疫原性弱一些的肿瘤只有在长到一定程度才能提供足够多的抗原以供识别。在这之前，扩散出去的癌细胞也会大大多于小肿瘤。另外由于肿瘤体积很大的时候供血相对不足，免疫攻击时的覆盖面就有可能有死角（即少数离血管太远的癌细胞）。这个同化疗难以杀死所有实体肿瘤是一个道理，是个物理问题。这一类情况反映到临床上就是大肿瘤，高炎症。因为炎症高，所以黄疸，疼痛都出来了。那么假如前一种“静悄悄”的情况并没有能够清除原发灶全部的癌细胞（更不要说扩散出去的癌细胞了），那么等到免疫因为再也看不到抗原逐渐衰竭之后再复发的肿瘤就成了我们看到的那种一确诊就已经肝转移的病例了。从确诊到死亡也许只是6个月，但如果从肿瘤原发到死亡也许已经数年，比起另一种确诊时没有肝转移的病例，其实总生存期是更长，只是有一大段我们没有看到罢了。因为就诊后生存期短就认为这个病人的胰腺癌没有抗原就不对了。

想清楚了抗原的问题，现在再来回答是不是可以在这些晚期病人体内重启已经衰竭的抗癌过继免疫。原则上说，如果一个免疫在衰竭前留下了“记忆”，那么这个免疫就可以在有了抗原刺激的时候恢复。但是如果一个免疫没有留下记忆，甚至是留下了耐受（就是不准攻击的记忆），那么抗原是否存在就没有意义了。对于复发和转移的肿瘤来说，能不能启动原来的那个免疫受到两个方面的影响：一个是系统炎症是否存在？有恶液质就很难启动过继免疫。这一点不难判断。另一个是是否存有记忆？没有记忆或者耐受的情况就很难启动过继免疫。这一点不好判断，只能尝试之后有了正结果才能判断。那么有没有晚期胰腺癌病人重启了过

继免疫，受益于免疫的保护而延长了生存呢？肯定有。举个例子，大家都知道胰腺癌的化疗药物建择。建择之所以得到批准在胰腺癌病人身上使用，一定是因为证明了有效。什么叫“有效”？每个使用建择的病人都得到了2个月的延长生存叫有效；20%的病人使用了建择后大幅度延长了生存，而剩下的大多数病人只有暂时的缓解也叫有效。到底是哪一种？我专门就此跟胰腺癌的专家探讨过，被告知是第二种情况，即少数病人的十分有效给出了药物总体有效的临床结果。这个少数病人的十分有效（长期有效）除了免疫的启动以外就很难解释了。这个免疫是如何启动的？我的看法是靠建择的暂时抗恶液质效果来达到的。当然化疗药杀死了肿瘤，释放了更多的抗原也有作用，但关键是抗恶液质。我这么说是因为能杀死胰腺癌细胞的化疗药很多，直接杀伤不比建择差，可就是建择在胰腺癌晚期病人身上效果相对最好。这与晚期胰腺癌病人大多数都有恶液质，而建择比起其他化疗药抗恶液质的效果最明显应该有关系。我前面说过，恶液质的存在会妨碍过继免疫的启动。所以抑制了恶液质就可能为过继免疫的重启提供机会（当然前提是免疫记忆）。所以我认为那临床上对建择有明显应答的少数晚期胰腺癌病人即属于免疫重启的例子。

先缓解一下气氛，讲讲我们最近做完的一个试验吧。这个试验的初衷来自对化疗耐药现象的观察。所谓耐药就是同样的肿瘤一般第一次化疗有效但无法根治复发后，第二次再用同样的化疗方案效果就会明显下降（甚至无效）。这个是临床上的一个大问题。但是对这个现象的理解和解释却可能南辕北辙。比如说主流医学目前“流行”的解释是药物的毒性选择了耐药“株”的生存，进而导致了复发肿瘤由本身就耐药的肿瘤细胞组成，使用同样的药物自然不可能有效。我们的解释是既然化疗的疗效很大一部分来自被化疗杀死的肿瘤激活的免疫，那么化疗的没疗效也是由于免疫不再参与。不参与的最可能原因是衰竭或者耐受。以前已经试验证明了“耐药”的肿瘤其实不耐药，换个新的宿主照样敏感。所以我们要做的就是回答两点：1）免疫为什么在二次化疗时不再参与对肿瘤的攻击；2）有什么办法防范或者改变免疫在化疗中的走向，使之不再衰竭或者耐受。我们早先的化疗加危险信号的联合治疗已经证明我们可以把本来走不了多远的抗肿瘤免疫应答持续化，甚至达到治愈很大的肿瘤负担（第二页的图上有证明）。这个就可以用来防止第一次化疗后免疫的衰竭和耐受。但是临床上的情况是：大多数病人在接受一般化疗（没有危险信号的配合），往往达不到治愈的程度，只能达到部分缓解，然后就是复发和更快的恶化以及不再对二次治疗应答。对这种情况（即已经形成了部分衰竭和耐受），能不能在以后的治疗中逆转？这个答案直接与临床应用关系紧密。所以我们设计了这样一个试验：首先对较大的肿瘤进行一次化疗（不会治愈），然后在复发肿瘤上进行如下两组对比：一组是传统的二次化疗（敢肯定效果不好）；另一组是化疗再加上危险信号。试验结果表明加上危险信号的确可以治愈大约一半的肿瘤。但有些肿瘤对这个加了危险信号的二次治疗也几乎没有任何应答（与传统的二次化疗一样）。于是我们就对这些二次治疗无应答的肿瘤进行了第三次治疗。到了这个时候，肿瘤负担由于两次治疗后的反弹已经远远超过了第一次治疗的大小。我们做过的最大负担可以在24—28毫米直径大小。在小鼠身上，这个大小相当于身体的20%了，可以用“巨大”来形容。可是奇迹在这时候发生了：大多数接受屡次（有过四次治疗的）治疗的肿瘤虽然越治越大，但最终能够被治愈。由于我们以前就知道化疗前的预存免疫强度是决定化疗后抗

肿瘤免疫强度（因此疗效）的最重要因素，所以我们这个试验的解释就是随着每一次治疗，一个已经在第一次化疗后衰竭的预存免疫被之后的多次治疗再次抬起来并形成了上台阶式的记忆，给以后的治疗创造了条件。这样在化疗后免疫强度不够占上风的时候表面上没有应答，但实际上预存免疫被上高了数倍（或者数十倍），给下一次的治疗铺好了台阶，直到有一天这个预存免疫被激活后能够占上风，把巨大的肿瘤负担压下去并全歼。这个试验的结果有三个意义：1）结果再次表明所谓的直接耐药解释是不正确的，否则根本无法解释为什么在第三次甚至第四次化疗时能够达到一举全歼的效果。根据主流的理论，随着重复化疗的实施，肿瘤只能是更加耐药，更加不应答才对。2）我们有可能逆转一次化疗后造成的免疫疲软。3）肿瘤负担不是问题，只要免疫能起来多大都能解决。

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？

回答：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）。

胰腺尾部肿瘤，累及后腹膜淋巴结，腹主动脉附近淋巴结等等部位，一年前急剧消瘦的时候倒是没发现炎症血象，最近才出现炎症血象的。是否可以说，一年前病人还有手术的机会呢？

一年前也没有手术机会。但为什么总是盯着手术呢？原发灶即便是可以切除，扩散肿瘤怎么办？一旦出现肝转移还不是没办法？如果拖了一年，说明当时还是有免疫应答的（消瘦不是恶液质，而是一线功能损失造成的）。只是这个应答后来衰竭了，所以现在出现了恶液质。

回答：1）手术没有错。实践经验和数据都支持手术的治疗效果。我所做的就是解释为什么有的人手术了会“治愈”，而有的人不能。

2）我觉得应该做术前化疗，特别是你公公的情况，如果做了就更放心了。但为什么医院不是常规地做术前化疗呢？我的看法一是医院的分科制度有某种障碍（外科只做手术，不做化疗）；二是没有临床试验证据来支持（或者反对）这个思路。

3）化疗时间应该延长的问题比较复杂。往回看，你公公有可能靠免疫能抑制扩散灶一段时间（半年），然后再靠间歇化疗再坚持一年。但这个方案并不是对所有病人适用。比如说免疫弱的病人要靠化疗消灭新生的扩散灶，间隔过大有可能反而造成扩散灶漏网。但有没有很强的证据支持你公公有好的共存免疫存在呢？好像没有。所以当时的6个月连续化疗不能说是个错误。还是那句话，我不是反对术后几种化疗，我只是试图解释这个治疗手段的机理。

4）这个辅助危险信号的想法对你公公的情况不适用。危险信号是在化疗释

放了大量肿瘤抗原，激活了预存免疫的时候最有用。术后化疗不属于这一类情况，所以不适用。

5) 原发灶的保存和抗原制备还处于试验阶段，不是一般医院能够操作的(更不是他们能理解和接受的)。

6) 免疫力低下，会触发一系列慢性感染，也会导致应该可以被免疫杀死的扩散灶的漏网。如果劳累的确可以降低免疫力，那我想这个说法有一定的道理。但我怀疑实际上有多少癌症的复发转移是由于劳累过度造成了。

楼主说了这么多，辛苦了！看起来很厉害的样子。

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！

回答：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。

单纯化疗对免疫反应的作用其实很小，它有相关机制来抑制抗体产生，所以，杀死的肿瘤细胞会被清除而基本不会有强的免疫激活作用。同时，不是肿瘤细胞可以自己产生耐药的作用，而是化疗中杀死了药物敏感的肿瘤细胞，而不敏感的细胞就会生存下来，并用自己的力量进行增值，长出新的肿瘤。

回答：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。

讲个病例，为的是说明在碰到具体病人时我是如何考虑原发灶和转移灶之间关系的。

有个病人由于创伤长了肉瘤手术一年多后局部复发。肉瘤的特点是初诊时一般没有转移，原因我想是由于看得见，发现“早”的缘故。但是肉瘤很多不能够靠手术治愈。虽然手术病例表明切缘阴性（切干净了），但是往往会在1—3年出现复发。如果是截肢，那么就在截肢处出现“复发”（应该叫局部转移才对）。当然，肉瘤几乎不可能直接造成生命危险（比如肢体肉瘤），所以病人最终仍然是死于远端扩散转移灶。在给这个病人会诊当中，我问病人为什么不愿意再次手术？答曰：医生说还会复发。再问：如果不再复发呢？答曰：那就最好手术。下来后我问在场的医生们：你们认为最好的治疗是什么？回答也是跟病人的想法一样。那么我就看到从医生到病人都急着把一个几乎不会影响到任何生理功能的体表肿瘤拿掉的心态。我问医生们：就算我们可以把这个肿瘤切掉，这么做怎么防

止将来出现致命的转移灶呢？静场。。。。。

我看见肿瘤病人首先要弄清楚的两个问题：

- 1) 这个病人有没有抗肿瘤免疫应答？目前这个应答处于什么状态？
- 2) 做什么能防止将来转移灶的出现？

对这个病例，我看到的不光是身上的那个肿瘤，还是一个有着极易接触和操作的抗原来源。我还要搞清楚有没有全身扩散和转移，有没有恶液质，以前的治疗史和应答情况。把所有情况搞清楚以后，我还是要回答以上的那两个问题。首先是病人有没有一个抗肿瘤的共存免疫？按说原发灶手术后复发的事实应该是排除了原有抗肿瘤免疫能持续控制扩散灶的可能。但是考虑到肉瘤的恶性程度高，在没有免疫应答的情况下病情发展应该很快。现在虽然复发，但根据复发灶的大小和生长时间以及没有远端扩散和恶液质等情况，我认为目前很可能存在一个抗肿瘤的共存免疫。这个免疫是否是以前原发灶激活的那个免疫的再延续，还是复发病灶再次激活的另一个应答我不好说。但是由于复发病灶不诱发恶液质，所以有足够的时间可能再次启动一个免疫应答。如果是这样的话，那么表明原发灶激活的那个免疫没有耐受，只是衰竭了。现在的复发病灶如果伴有共存免疫，可以把它看成原发灶（从免疫角度看）。第二个问题就是如何来防止早晚要出现的扩散灶？在这种情况下，简单手术切除就不是最好的办法了。最理想的治疗应该是利用局部杀伤（比如说放疗）来释放原发灶的抗原，激活共存免疫。在激活的状态下使用危险信号来修饰免疫应答走向和留下长期记忆。如果治疗奏效，我们应该看到病灶的持续缓慢减负，同时不会出现转移灶。如果如此，那么在将来的某个时候再用手术最后清理干净病灶部位来完成整个治疗。由于治疗会留下一个相对长期的免疫记忆（就像疫苗一样），即便是不能根治，病人的无病灶生存应该远远高于普通手术的情况。当然，这是在谈理想的治疗和效果，实际上是否会是这样会因人而异。比如说，如果病人对抗原释放的免疫治疗不应答怎么办？原因可以是多重的，但主要应该是三个：一是没有共存免疫来应答抗原；二是没有释放出可以识别的抗原；三是免疫提升的水平还不够高，所以表面上看不出来巨大的疗效。对于第一种情况，病人本身根本不具备将来有可能控制扩散灶的免疫，最好的办法就是靠手术切除后用间歇化疗杀死新生的扩散灶来维持尽量长的时间。第二种情况可以靠换一种抗原释放的办法来再次尝试。第三种情况可以在下一次重复中得到解决（所谓的上台阶）。到底是由于哪一种情况造成的治疗应答不理想就要根据应答前后的表现具体分析了。但不论是将来使用何种手段，其中心思想依旧是如何防止转移灶的出现。就像我对医生朋友都强调的制定癌症治疗方案的三大优先考虑那样（如果非要罗列出三个的话）：1) 转移灶；2) 转移灶；3) 还是转移灶。也就是说如何解决（注意：不是利用）原发灶几乎不在我的考虑之内。再对比一下目前临床上的注意点：一是原发灶；二是原发灶；三还是原发灶。因为原发灶看得见，有症状，是引发病人忧虑的焦点。但是原发灶往往不是致死的原因。如果我换一个问法：你是愿意先把那个闹心的原发灶去掉然后在5年内死于看不见的扩散灶呢？还是愿意暂时先留着这个原发灶用来对付将来会出现的扩散灶呢？

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…

回答：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）。

按照楼主说的第二类副作用，化疗药物杀死了肿瘤，引起免疫的应激反应，那么在过继免疫没有激活的情况下，又该如何治疗呢？继续打化疗药物吗？这似乎是一个两难的困境，不化疗，癌细胞满身乱窜，会导致死亡；化疗，杀死肿瘤引起炎症，过继免疫还是没启动，最后死于炎症。

回答：这就是癌症晚期的难题。我的一贯思路是

1)不要把抗肿瘤特异性免疫的机会丢掉。丢了就再也没有机会“治愈”或者长期带瘤生存了。就是说，不要高到晚期去。

2)如果是晚期，说明系统炎症已经启动。在这种情况下不要再想着杀肿瘤，还是想着怎么抑制炎症

怎样的治疗是以控制炎症为目的呢？我从来都没有奢求我父亲的癌细胞被杀干净，我只希望能带瘤长期生存，我不想成为一个没有父亲的孩子，求求各位能多给点建议好吗？我的父亲今天检查：糖类抗原一 199 从上次的 308 上升到 600，癌胚抗原 CEA 从 119 升到 >500，癌抗原 125 从 271 上升到 900，前面使用的爱比妥+奥沙利铂(从前面检测结果和 CT 看对我父亲没什么效果)，现在医生告诉我赌一把换贝伐单抗，可是我父亲有心血管病和三高，心脏血管上了 8 个支架，我不知道该怎样选才是对的，请大家帮帮我好吗？因为结肠癌多发肝转移，我父亲肝区痛疼，有什么好一点的办法(不伤害身体的)

回答：看一下你父亲目前的血常规。如果白细胞较高（比如说大于 9 千），其中中性粒细胞比例高于 85%，那就不要再考虑做化疗或者靶向化疗（贝伐单抗）了。有可能会杀死过多的肿瘤而造成病情快速恶化。

楼主，我的父亲白细胞指标 6、84 中性粒细胞绝对值 4.53 中性粒细胞百分比 66、3%

这个血象近期（两个月内）没有生命危险。

上面作为晚期病人是否需要化疗的依据

有些网友多次问到关于化疗控制系统炎症的问题，我就专门讲一下。

这个道理是老道理了，只不过没有在临床上广泛使用罢了。道理上是很多化疗药的“副作用”之一就是抑制白细胞，特别是粒细胞之类的白细胞。在实验当中，我们看到一些常见的化疗药都有抑制系统炎症的作用。比如说最老的化疗药环磷酰胺，使用很低的剂量每天口服就可以较好地抑制系统炎症。再有像建择，是胰腺癌化疗的推荐药，其抑制系统炎症的功效也很强，特别是在系统炎症已经启动的情况下可以逆转。胰腺癌的很多病人在确诊时往往已经到了“晚期”，即有明显的恶液质（典型症状是体重下降明显），我们怀疑建择之所以对胰腺癌病人有比其他化疗药要好的疗效就是因为它的抗系统炎症导致了生存期的延长，而非对肿瘤负担的减小。化疗药虽然有抑制炎症的作用，但往往临床上不像我讲的这么用，而是用来杀死肿瘤细胞。在那种用法之下，往往由于对肿瘤细胞大量杀伤而造成了短期内炎症的冲高以及病人病情的“恶化”（即并非来自肿瘤的发展，而是来自肿瘤的死亡）。所以请大家注意和临床医生的交流。大多数（可以说所有的）临床医生不明白我说的这个系统炎症以及抑制系统炎症的意义，自然不会明白如何用合适的化疗药（剂量和频率）来对付炎症。

当然，我们的研究也表明，最好的抑制系统炎症的手段还是维持一个与肿瘤平衡的抗肿瘤特异性免疫应答，只有到了这个应答衰竭或者耐受的时候，才会转而靠其他药物手段来抑制炎症。

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。

几个典型问题

提几个问题：

1、早期发现癌症是为了早期治疗，也就是切除，而按照足下的理论，切除癌症原发病灶反而会导致抗原停止供应，继发病灶开始活动的恶果。所以早期发

现害多于益。甚至体检也不必要了。

但情况也不完全如此，众所周知，大多数癌症在早期切除之后，预后还是相当好的。这又是为什么？难道小的肿瘤就没有细胞沿着血循环转移吗？这同您的理论是有所差别的。

2、为何原发灶可以释放抗原，而转移灶就不行？本质上原发同继发，只有时间先后的差别，在细胞和蛋白质特征上极为相似。那么为什么 A 可以同免疫系统保持动态平衡，而 B 就无法再次激活免疫反应？是否免疫系统对于衰减后再出现的信号不敏感？

3、关于转移的问题：如果说保留原发灶，免疫压制和肿瘤生长的动态平衡会使转移病灶难以生长，那么为什么事实上还是会发生各种转移（不仅仅是肝转移），即使不做手术治疗，病人事实上也多活不了多久。

足下的理论的确让人耳目一新，可是，医学是一门纯粹的实践科学，在医学发展的道路上，我们很难想象有爱因斯坦这样的人物出现，彻底改变主流的世界观。您所叙述的用免疫治疗癌症的新思路，理路清晰，证据充分，一定有正确的内容值得吸取。但多半也包含着不足和盲区（这是个人力量的必然限制，大自然充满着 surprise），您能否谈一谈对这个理论您觉得尚有怀疑的地方，所谓自见者明，谢谢。

回答：朋友的几个问题其实帖子里都有答案，我这里再总结一下（抱歉不再详论）：

1) “早发现早治疗”这个原则已经在乳腺癌近 30 年的实践中证明了没有明显的意义。这个是事实，没有争论的必要。需要的是解释。我的解释是：早期干预在有的病人身上会有益处，但在另一些病人身上反而有害。是否得以要看每个人的抗肿瘤免疫与肿瘤之间的平衡关系。只有当免疫与肿瘤继续平衡下去会很快出现耐受或者免疫衰竭的情况下，提前干预（手术）可能可以保住免疫不耐受或者以衰竭代替耐受。但如果是一个本来可以“自愈”的免疫过程在完成之前突然失去肿瘤的平衡就很难说了。你说的很多癌症做了手术切除以后预后不错的情况不是典型的“早发现早治疗”，而是发现的时候免疫已经和肿瘤有一个较强的平衡（没有扩散，没有局部浸润）。至于是不是“早发现”很难说（从时间上看肿瘤小不扩散不代表生长的时间短）。体检发现的没有症状的肿瘤可以说是早发现，但我们证明不了这样发现并手术的病人等到晚一点出了症状再来手术预后就一定不如早发现早治疗。体检是否是发现肿瘤的好办法？我认为不是。道理就是我讲的：如果是恶性的，没有免疫控制的，再早发现也没用；如果是良性的，有很强免疫控制的肿瘤，不用治也会“自愈”。治了反而有可能坏事。再退一步，即便是要治，也最好在完全掌握了情况，做好了准备之后再动手也不迟。

2) 原发灶一般都是多年生，有足够的时间来唤醒免疫识别和平衡。而转移灶往往出现后进展极快（原因是因为没有了免疫的控制），不给免疫再次识别和建立的机会。这个是因为转移灶的出现往往是选择了那些供血不太好，不会很早形成独立供血并正常生长的扩散肿瘤。这样选择的结果是会形成局部创伤（血管和癌细胞的崩塌），导致局部炎症，导致系统炎症，导致恶液质和迅速的病人体

质衰竭。挤压正常的过继免疫应答，进一步失去抗肿瘤免疫建立的机会。所以，转移灶和原发灶的区别不在于抗原的释放，而在于是不是有能去识别这个抗原的 T 细胞存在。转移灶出现这件事本身就表明这个能够识别并控制肿瘤的 T 细胞已经不存在或者很弱了。

3) 这实际上是两个单独的问题。一个是为什么在原发灶存在的情况下还会出现转移灶？这个当然是要看与原发灶平衡的那个免疫处在什么状态。长期僵持下去的结果总是免疫会最终放弃。原因我说过是因为早晚免疫会意识到攻击肿瘤是一个自身免疫应答，属于不允许范围。转移灶的出现就代表这个平衡已经走到了晚期，免疫开始或者已经放弃。第二个问题是就算不去掉原发灶，病人也没法长期生存啊？是的。不去掉原发灶会造成一系列的机械梗阻问题，当然会影响到生存。这就是目前癌症治疗的“死结”：治了是死，不治也是死。我的帖子不是劝大家不治，不解决原发灶。而是更多地说明为什么原发灶不是根本问题（不死人）。真正要解决癌症当然要解决原发灶不断发展的的问题。但这不代表一定要手术。不切除，用免疫看住也不失为有效的带瘤生存手段对吧。即便要做切除，也是要在能够有效保住抗肿瘤的免疫不衰竭或者晚衰竭的基础上才会手术。总之，我的治疗思路不是说不管原发灶，而是说任何治疗都要问：这个治疗对将来的转移灶出现是个什么作用？能够最有效地控制转移灶出现的治疗应该是相对最好的选择。而不是仅仅去掉原发灶这样一个目前临床上最至关的目标。

最后是关于我的理论最薄弱的环节（谈不上怀疑）。我觉得应该是扩散肿瘤的供血过程与规律（或者无规律）。这个过程影响到那些过了一段时间才会出现的转移灶，也是最终造成免疫或者化疗“看不住”扩散灶的原因。但是到底为什么扩散肿瘤有的很快形成新的病灶，而有的却要等 10 年以上才形成病灶？其中的原因和具体的过程是什么？这些是解释和完善我的理论的关键，但目前没有合适的试验模型来研究这些内容。我只能根据一些已知的事实（比如说有的转移灶 10 年后才出现），一些公共的常识（比如说肿瘤必须有独立的血供才能生长）以及一些已有的研究（比如说肿瘤细胞可以分泌一些供血管生长的因子）等来拼凑出一个比较粗糙的图画。虽然我相信这个过程的正确性以及癌症治疗上的地位，但是由于对这个过程细节的不了解，使得我无法更精准地判断一个病人的预后或者更有效地防止一个病人身上转移灶的出现。如果有一天我们能够了解这个过程，那么一定会有更多的手段控制或者歼灭新生的转移灶。另外一个薄弱环节就是对具体病人体内抗肿瘤免疫应答的定量分析（检测）。关于这个原因我在前面多次谈过，这里就不再复述了。总之是个主流接受和临床应用的瓶颈，但一时半会不会有解决办法的。

谢谢您的指点，其实文章我拜读过两遍了，并在豆瓣上向友邻推荐，很受欢迎。您的理论一定被许多专业人士读过了，可是目前还没有像样的批评或者赞同出现，不知是何原因。我猜想，是否像很多行业一样，大家其实对深层理论和根治癌症并不感兴趣，只是混口饭吃。所以，越是专业人士越是懒得谈自己的专业，肿瘤被根治之日，或许我们是看不到了？

您的解释还没有完全打消我的疑问，因为作为理论支持的几个免疫机制的关键并没有说清，冒昧再请问：

1、免疫机制为什么会把肿瘤判断为自身组织？从免疫攻击到衰竭，最后发

生耐受，这些变化究竟是如何发生的？如果说所有恶性肿瘤最后都会发生免疫耐受，那么保留原发灶让它产生抗原，甚至体外保存抗原进行注射也没有意义了，因为这时候免疫系统已经投降了。您说很多肿瘤都会被免疫系统消灭，为什么免疫衰竭没有发生？仅仅是时间长短的关系吗？

2、按您的理论，恶液质是免疫系统过度激活导致的系统炎症，那我们已经有好多药物，可以把免疫压制下去，是否这样就可以避免恶液质出现呢？

（以我的感觉，恶液质的情形似乎不是这么简单，仅仅是全身性炎症而已。首先癌症晚期并不一定伴随着白细胞过高等炎症迹象；而很多病人一开刀之后就再也无法起床，常说的‘伤了元气’，按理说不应该那么快炎症就起来啊）

3、还是您开始的那个问题：为什么原发灶不可怕，可怕的是转移灶？您的解释是，因为转移灶的出现会导致应急免疫过度反应，而继发的后天免疫又无法启动，所以急性炎症就会导致死亡。那么能不能用问题2中压住免疫拖时间的办法，等后天免疫起来，同时再对转移点进行放疗之类？

4、转移的癌细胞在潜伏期，究竟是怎么生存的？癌细胞能到的地方，T细胞，白细胞也能去，如果说原发灶已经激活了自身特异免疫，那些流散出去的癌细胞是怎么躲过天罗地网活下来的？

在下对生命的本质特别感兴趣，癌细胞有一种非常接近于生命本源的感觉。我觉得癌细胞乃至癌块的生长，很类似于生命最初形成的进化过程，包括流动、进化、伪装、适应、分裂、聚合等等、无不在向我们展示生命的顽强。能够 admire 癌症，我们应该能从中学到许多东西。

1、免疫机制为什么会把肿瘤判断为自身组织？从免疫攻击到衰竭，最后发生耐受，这些变化究竟是如何发生的？如果说所有恶性肿瘤最后都会发生免疫耐受，那么保留原发灶让它产生抗原，甚至体外保存抗原进行注射也没有意义了，因为这时候免疫系统已经投降了。您说很多肿瘤都会被免疫系统消灭，为什么免疫衰竭没有发生？仅仅是时间长短的关系吗？

回答：免疫判断一个外周抗原的自身和外源靠危险信号的有无。危险信号是一类由外源物质刺激下机体产生的特殊免疫介质。由于肿瘤本质上是自身的一部分，不会诱导机体产生这些危险信号。所以免疫最终倾向于判断对肿瘤的攻击属于“自身免疫”。判断的过程主要是在免疫强烈激活时会表达某些特殊受体，专门识别是否有危险信号的存在。如果有，这些受体会传递一个细胞内信号，告诉T细胞不要耐受，不要停止攻击，并留下一个长期免疫记忆（在下次碰到同样抗原的时候全力启动攻击）。但如果没有这个信号，T细胞就会认为是在攻击自身而进入一个保护或者衰竭的途径。肿瘤病人对最初的放化疗如果有应答，就可能经历这个问答的过程而最终产生免疫衰竭或者耐受。

免疫治疗的机会就在于在机体还没有完成把肿瘤当成自身的时候进行干预。以原发灶作为抗原来说，只有当免疫还在识别这个抗原的时候有意义，否则就没

有意义。手术如果在免疫耐受之前切除了原发灶（一定应该如此，否则就会出现转移灶而放弃手术），保留的抗原就仍有可能被残留的免疫识别而保住这个免疫不衰竭（或者配合危险信号的使用而不耐受）。

2、按您的理论，恶液质是免疫系统过度激活导致的系统炎症，那我们已经有好多药物，可以把免疫压制下去，是否这样就可以避免恶液质出现呢？

回答：是的，任何抑制系统炎症的药物和手段都会帮助推迟和减弱恶液质的程度。我在帖子里给出过几种药物包括激素和非激素类抗炎药物，化疗药等，最有效的当然是过继免疫本身的调控。

癌症晚期一般都伴随炎症血象（白细胞高粒细胞高）。手术本身就是炎症的推手，所以术后病人大伤元气（没力气，萎靡等炎症症状）。我在帖子里专门讲过为什么癌症晚期病人不能接受传统的肿瘤减负治疗的道理。

3、还是您开始的那个问题：为什么原发灶不可怕，可怕的是转移灶？您的解释是，因为转移灶的出现会导致应急免疫过度反应，而继发的后天免疫又无法启动，所以急性炎症就会导致死亡。那么能不能用问题2中压住免疫拖时间的办法，等后天免疫起来，同时再对转移点进行放疗之类？

答案是可以。但要看缺乏过继免疫的原因是什么？如果是以前的免疫衰竭了，那么如果有足够的时间，免疫可以再次识别转移灶，这个现象在临床上经常发生，并不是不可能。特别是很多5年10年后出现的转移灶，往往由于本身具有良好的供血而不会诱发局部炎症。这些转移灶的走势类似原发灶。对于形成恶液质的转移灶，用抑制恶液质的手段应该可以争取到免疫对转移灶的再次识别（起码在动物实验可以做到），但如果是免疫耐受了就不可能再次识别了。所以答案是因人而异。

4、转移的癌细胞在潜伏期，究竟是怎么生存的？癌细胞能到的地方，T细胞，白细胞也能去，如果说原发灶已经激活了自身特异免疫，那些流散出去的癌细胞是怎么躲过天罗地网活下来的？

回答：这个问题我在帖子里讲过。扩散的肿瘤细胞作为单细胞可以在血管外靠扩散营养生存，但不发形成病灶（没有血供）。没有血流的地方T细胞和其他免疫细胞是不会轻易过去的（除非是受到炎症反应和某些特殊的吸引因子的呼唤）。当然化疗药也不会有多高的浓度（所以毒不死）。

5、关于这句话，还是有不解之处，原发灶初起之时，也没有特异免疫控制它，为什么就不会像转移灶那样疯长？同时，假如转移灶的位置不太多，那么只有一两处局部创伤，并不至于形成全身性的炎症，为什么免疫系统就不能再次激活？总之，原发和转移似乎有某种根本性的区别，就像两种完全不同的疾病一样。不是说时间先后，创伤与否那么简单，我读了几遍文章，还是不能理解为什么癌症一转移就那么致命的真正原因。还请详示

回答：原发灶初期如果没有免疫的控制，也应该生长较快，但生长较快就容易造成免疫识别，所以是相辅相成的事件。

转移灶的多少不重要，重要的是能不能诱发恶液质。一处转移灶肯定有诱发恶液质的能力，这个是事实。现在需要的是解释，为什么一个并不占据关键生理部位的转移灶会致死？我们的研究表明一个生长在小鼠皮下的恶液质肿瘤就可以致死，抑制了恶液质（炎症）就不死。你说这个结果能不能证明炎症就是致死

的原因呢？我认为可以。全身性的炎症来自局部，原因是没有抗原只有应急反应。至于为什么进化过程中局部炎症就会导致系统炎症我没有一个满意的解释，只是知道这是个事实。另外过继免疫在系统炎症状态下受到挤压也是事实。是什么机制导致如此我们也不清楚。

癌症一转移就容易致死是事实，解释是什么？首先我要说不是一转移就死。有很多转移灶走势类似原发灶，不会很快致死，甚至可以二次手术。但有更多的转移灶的确很致命，没有二次治疗的机会。我的观察是凡是诱发恶液质的转移灶都容易致死。所以我的解释是转移灶之所以麻烦在于诱发的恶液质。当然最根本的原因是失去了抗肿瘤免疫的监控（否则就不会出转移灶，因为一出来就有血供，免疫就看见了）。

在免疫不再监控的情况下，是不是说还能通过什么办法激起免疫，就比如放化疗，或者细胞免疫，但是这又跟您说的免疫不再监控，就不要做放化疗矛盾~能不能详细解释一下

回答：免疫不再工作有两个原因：衰竭和耐受。前者如果在复发和转移不造成恶液质的情况下还有可能再次恢复，而后者就是真的没有可能在回来了。一般多次杀伤性治疗（放化疗）的后果往往是耐受，而手术去掉了抗原的结果往往是衰竭。

1、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？

回答：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。

2、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？

回答：是指连续6个月一个接一个疗程不停地化疗

我父亲11.10做了结肠癌根治术，之后半年化疗；12.11复查肝上出现一个转移灶，做了微波消融，之后做了3个月化疗，现在一直看中医，精神体力各方面看起来都很好。但是13.11月复查发现cea, ca50, ca199都高于正常值，而之前（第一次手术之前到12.8月复查这些肿瘤指标都在正常范围内）。这种情况是不是继续中医治疗，让免疫系统发挥作用？

回答：这个情况比较典型，属于术后免疫衰竭后转移细胞形成供血变成病灶。

幸运的是上一次出现（去年11月）的转移灶没有诱发恶液质，而且是单一的。所以可以用射频杀死。根据这个病史，我猜这一次的转移灶也会是单一的，但诱发恶液质的可能性会高于上一次。

回答上面的问题：

1. 一次化疗药效能维持的时间是多久？如果是指直接杀伤，那么时效不长，一般也就是数周。但如果是免疫激活后形成新的平衡，那么可以是数月。肝脏的转移灶不能启动免疫攻击，但是可以接受免疫攻击。这个问题上我可能没有说清楚，所以大家有误解，认为只要是在肝脏的肿瘤免疫都不会攻击。由于肝转移很多是在没有了原发灶以后出现的，所以抗肿瘤免疫也不会启动。但是如果有肝外病灶并且维持了一个抗肿瘤免疫，肝内的肿瘤是可以受到抑制的。这就是为什么很多原发灶存在的情况下不出现肝转移的原因：不是肝转移不出现，只是出现后就被免疫杀死了，显不出来罢了。

2. 即便是化疗激活了抗肿瘤免疫，一般情况下这个免疫不能够完全消灭所有的肿瘤，特别是还没有形成独立供血的肿瘤。实际观察表明即便是完全应答的原发灶都会复发说明影像看不到不等于不存在残余肿瘤细胞。在机理上，我们的理解是抗肿瘤的应答在没有危险信号修饰的情况下很容易熄火，甚至耐受。结果就是完不成“赶尽杀绝”，更不会形成终身记忆，所以早晚肿瘤会回来。

3. 鉴于目前看应答不错，有可能是激活了抗肿瘤免疫。所以应该把化疗进行下去一段时间，以达到对肿瘤的最大杀伤。在知道仅凭这个激活不可能长久的前提下我提出一定要去掉原发灶，以防复发后的梗阻隐患。至于化疗到底进行多久，我提出了2—4个疗程后评估的建议，应该算最小猜测趋近合理了。另一个办法是把化疗的间隙拉从2周拉大到一个月，2个月后先做CT评估，根据情况在决定是否做PET-CT评估。手术的时间最好取肿瘤负担最低的时候进行。这个可以根据CT（只能看大小）或者PET（还能看死活）来综合判断。

说说最近关于癌症治疗的新闻吧。前天最新一期的英国医学期刊发表了另一个继加拿大之后的研究报告，结论是25年来乳腺癌的早期发现早期治疗并没有降低乳腺癌的实际死亡率。这个结论其实几年前就已经是公开的秘密了，只是美国的主流医学界还是迟迟不肯接受这个事实（也不愿意发表这些研究）。事实虽然是这样，但是道理是什么却没有一个满意的解释。我在帖子里已经解释过这个现象，这里乘着新闻再一次简单阐述一下：很多情况下，我们的身体会生成肿瘤，但是这些肿瘤大多数情况下自愈。我说大多数是基于一个事实，就是对车祸死亡的尸检发现高达40%以上的成年人都会在脏器和体内看到肿瘤。那么如果这些人不死于车祸，有多大可能他们会在之后的不久全都换上癌症呢？唯一的解释就是这些肿瘤会自发消失。而我认为这些肿瘤消失是抗肿瘤免疫的作用。那么如果在这一类的肿瘤和免疫的相互作用当中突然加入了认为的“治疗”，期结果应该怎样？我说过，追好的结果就是治愈了。但不要忘了，这一类的肿瘤本来是可以自愈的，所以治疗并不能贡献更好的结局。但是如果由于治疗的干预而导致了免疫的过早衰竭，那不是就把一个本来可以自愈的肿瘤治成了癌症吗？在乳腺癌的早期诊断中就会有一类是这样的情况，也会有真的就是早晚要发展成癌症的肿瘤。在不分青红皂白的情况下统一处理就造成了有得益的，也有倒霉的。最终的结果是拉个抽屉。这个解释很高深吗？但有几个顶级专家能说出来？如果说不出来，是因为什么？想想就连事实这些顶级专家都不愿意承认，你会指望他们去颠覆自己的学说和名气吗？

话说回来了，对不对要看是不是能救命才行。举个朋友的病例来说，体检发

现乳腺有占位。赶紧急着联系北京最好的医院和医生看片子。医生建议马上手术，床位都联系好了。手术前一周打电话告诉了我，我听了心里就怀疑这是不是一个体检发现的有可能自愈的情况。建议做了 PET-CT 检查，结论是占位没有代谢。我劝朋友不要先不要急着手术。道理是如果不是癌症，白挨一刀。如果是肿瘤，这一刀不能解决已经扩散的癌细胞，要看免疫的状态。从代谢看，如果是肿瘤，免疫的抑制作用很强，几乎没有生长。那么很可能就会自愈。这时候贸然干预既不会帮助将来对扩散肿瘤的控制，有可能打断免疫的一个自然自愈的过程。所以不论是这个占位是不是恶性肿瘤急着手术都不是最佳方案。好在朋友听了我的劝告取消了手术。这个不是赌，而是来自个性化的分析之后得出的最佳方案。有人问，要是病灶发展了怎么办？我的回答是：如何这个病灶早晚是要发展的（即免疫控制不住的，不能自愈的），那么提前手术不会改变将来扩散灶出现的必然性。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。所以我说这不是赌，是基于对这个病的深刻理解。

楼主，给解释一个问题，记得好像帖子前半部分提到过，先化疗再手术切除原发灶的问题。针对这个问题，我想请教一下楼主，化疗后的病人还能继续做手术吗？

回答：我最近刚刚在另一个案例讨论帖针对一个病例回答了这个问题。我转抄如下（你可以去那里看看那个病例）：

就着上面这个病例正好阐述一下最近美国对结直肠癌手术加入术前放化疗的道理。

目前美国比较好的科研型医院（好大学的医学院）正在尝试在每一次结肠癌手术之前加入一个月的放化疗。具体做法是口服希罗达加上 4 个每周 5 天的低剂量放疗。之后观察一个月，然后手术。这个做法来自越来越多的对术前化疗有提高术后防止肝转移的研究结果。对此的解释没有新意，还是说化疗可以杀死扩散的癌细胞。但事实是对病人有帮助。依照我的解释，术前化疗的作用不是杀死扩散的癌细胞，而是杀死原发灶释放抗原，提升共存免疫，延长术后保护期。否则照他们认为的那样是杀死扩散的癌细胞的话，术后化疗应该是一样的。但实际上肯定不一样。另外，根据做了术前化疗再手术的观察，手术时看到的原发灶很多几乎没有活细胞。所以一个月的放化疗就如此有效，干嘛要做 8 次？

根据楼主所说，癌细胞在死亡的时候会释放出抗原，不同的死法释放的抗原可能不同，这种特异性的抗原可以激活特异性的免疫，是不是可以这样理解，条件允许的情况下尽量想办法让癌细胞多几种死法激活特异性免疫的几率就会变大，效果更好呢

回答：正确。

回到楼上的问题（其实我帖子里都有答案）

楼主能否给推荐一些杀死癌细胞的而方法？

临床上的所有肿瘤杀伤手段都可以。

化疗本质上不都是细胞毒素吗，为什么换药的时候依然可能会有效？

这种死法不都是毒死的？难不成是化疗药破坏了一些抗原蛋白质？
不同的化疗药，细胞的死法会不同。最简单的额可以分成坏死和凋亡两种。

民间流传了很多以毒攻毒的配方是不是也是都可以去尝试一下，万一碰到一种可以引起特异性免疫呢？

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。给人造成的印象就是中毒越深可能越有效。其实明白这个道理把能诱导危险信号的物质用其他方式送到体内就可以了。

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。

lz 你好，我回头再看了一遍，有个问题不太理解，您在前面举了个例子，就是关于肝的米兰移植标准，您说有一个手段是在移植之前利用抗原释放狠狠地把抗肿瘤免疫放大一下。

但是我记得您不是说肝是免疫豁免器官，不支持免疫识别吗？这不就意味着原发肝癌的情况下，对肿瘤的杀伤无法启动免疫了？这跟之前不是矛盾了？我的理解哪里有问题呢？

回答：问得好。

首先我说原发肝癌都是高免疫原性的，就是说要不是因为在肝脏，早就被免疫灭了。

原发肝癌能启动免疫共存不是因为肝脏里的肿瘤，而是流出到肝外的肿瘤或者肿瘤死亡的产物。

术前射频能够提升免疫靠的是肝内肿瘤死亡后流出肝外的抗原。所以肝内肿瘤负担大的情况下反而释放到肝外的抗原就多。另外，把血管封死的办法（介入栓塞）虽然也杀肿瘤，但是后期效果就不好，原因可能是抗原流不出去。

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？

回答：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。这不等于是说了白说，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。

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。

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。

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？

回答：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。

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。

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？

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？

回答：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。但是不高是时候，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。

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，而且结合的强度要高于 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。

回答：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。

探索老师好!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。

恶性肿瘤跟良性肿瘤本质区别是什么？

回答：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。

很冒昧在上个月直接对@探索的心 老师提问，最近仔细把此贴从头看到尾，彻底理解了老师此贴的意义。就是想教会病人家属如何去看到整片森林，作为一个没有基础的病人家属，短短一个多月，从一开始恐慌，到比较医院，再到了解靶向药，再到最后对此贴如此入迷，只有一个原因，那就是用正常人的思维判断：我们目前的癌症治疗都是树叶。而老师让我们看到了森林。无论有没有基础，无论有没有具体的方法，感谢老师让我们了解了森林的轮廓，我们才能在治疗的过程中去做出有利的判断。

知道这里不能探讨病例 我就说一下我目前的认识（我会随后看治疗贴，并且再从头读此贴）

目前有基因突变的病人使用靶向药短期效果也很明显。对于停药反弹和化疗后耐药风险都是敏感的，但是不观察免疫应答又无法确认是否激活过继免疫。那么请问老师，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？很多靶向药没做基因检测盲试靶向药成功的。

免疫衰竭和恶液质可能是靶向药不可避免的结局，如果靶向药有效，穿插一次放疗或化疗，引入危险信号因子，尝试激发过继免疫。这种方法不知是否可行？毕竟很多来看此贴的患者和家属都是通过一些治疗手段让病情暂时被遏制，同时又希望免疫不会最终衰竭。如果观察到免疫应答 可能再停止以前的治疗方法（比如靶向药）这种思路希望得到确认。

我发现很多群里病人家属对靶向药的了解程度已经远超部分医院的所谓专家，这也说明了科学必将战胜体制，所以也希望老师能够让治疗贴里亲身经历的病人和家属能够成为传播者。久病成医，这种复制临床不会亚于医院的临床，也就是说传播的没有具体办法，只有工具和方法论。我目前就以浅薄的理解到处跟人交流，感觉和主流不一致的理论一开始是排斥，说清楚后大多数会认同。

不好意思啰嗦这么多，由于手机发布 很难通篇修改，我会再次阅读一遍 希望老师的方法能被更多的人理解和接受，最终能够唤醒更多的人，上升为国家意志来破解癌症难题。

回答：回答你的问题：

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。

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.....

回答： 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。

@探锁的心 老师，关于间歇化疗，我这样理解是否正确：只有在癌细胞获得供

血后，化疗药品才能对其形成杀伤，但是癌细胞获得供血不是随时都在发生，所以连续化疗有可能是无的放矢，得不偿失。但是主流之所以会连续化疗，不仅是他们没有意识到过继免疫的存在以及化疗对其的伤害，还由于主流认为化疗是可以杀伤游离在血液、淋巴、腹腔胸腔等身体各处的癌细胞的，所以才会安排连续化疗：杀一遍如果能杀 10%，杀两遍就是 20%……如此，除了大的治疗思路和您不一样，就是对化疗毒杀癌细胞的过程和原理也和您的看法不一致？

回答：你的理解正确。

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 V P 1 6）。

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。

关于央视节目：蜂毒治疗癌症的解释

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。

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……

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。

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？

回答：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。

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？

回答：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。

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。

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。上面的朋友问我的这些想法是不是借鉴了同事和前辈的研究以及观点，我回答说借鉴了很多人的研究成果，但是不是他们的观点。同一个结果，我从不同的视角来看有可能得出完全不同的结论。这么说很抽象，不好理解。所以正好手头有合适的例子，举出来说明。

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侵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。转移灶本来出不了，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。答案是没有人确切问过这个问题，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？

探索老师，您的这篇最新的回复非常深刻！（指上面这段，连起来看）

这确实是一个看起来显得“荒诞”的结论：术后某种条件下刺激转移灶提前出来，而又正好处于肿瘤抑制免疫比较旺盛的时期，反而降低了在术后 1-3 年，肿瘤抑制免疫衰竭时期的转移灶生成的几率，从而提高了生存率和延长了生存期！我这样的理解对吗？

如果真的是这样，那么问题来了，过去在肿瘤外科手术中，一直都是追求尽可能小的创伤，以有利于病人的术后恢复，因此，包括腹腔镜在内的各种新手段被大量采用。但是根据上面的推理，假如是手术中造成的创伤大一些，出血更多，机体的修复因子更旺盛，这样会更加促进转移灶“提前”出现，并且“提前”被免疫消灭，这样一来的话，创伤大的手术方式，长远的预后效果反而好于创伤小的手术，是这样的吗？

回答：当然前提是要看是不是有较好的预存免疫，能够在术后充分保护和杀死提前出现的转移灶。我就这个可能性问了外科合作教授：是不是术后有很多出血并发症的病人后来的预后证明好于一般其他同类病人？他的个人回忆似乎支持这个可能，但需要抽时间把病例整理一下看看统计学意义。

并不是说手术残酷一些就一定好，对于术前抗肿瘤免疫不强的病人，手术本身对免疫的抑制加术中种植转移相比微创应该会造成更大的危害。总的来说，还是微创好于大开刀。但是这其中的道理如果成立并不一定非要通过手术大小来落实。

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，或者是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？

回答：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发散转移癌细胞。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。

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？

回答：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。

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），化疗应答率与原发性灶类似，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。

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性灶，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，最终像原发性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。

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。

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性灶的平衡，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）。如果是第一种情况，病情稳定就预示着治疗时机的到来。

具体到危险信号以及诱导物质的使用办法，这里不方便讨论。

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。

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。

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。

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。

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，就相当于原发灶。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。

对于活检的评论： 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。

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.....

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，我建议使用靶向药来控制术后转移灶的。靶向药是否有效是需要在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。

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情况下，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，.....

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。

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。

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一个思路：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。但是目前的难题是没有免疫启动，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。

还想问老师两个问题

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？

学生愚笨 希.....

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）。

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。

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。

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有对症的靶向药，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。

你的问题很多的确有代表性，我会尽量解释，但篇幅有限，不明白的地方再讨论好了。

首先你的理解知识部分基本上正确，说明你是用心看了。

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是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。

关于靶向和化疗的应用时机

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，即使是可以释放抗原（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，可以手术的病例怎么选择？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。

关于憨豆骨转的思考（与癌共舞的标杆人物：憨豆精神）

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。

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.....

回答：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）。

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+淋巴结肿瘤快速增长+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，我想这个病例因为是看见了，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，解剖证实多数是炎症阻塞。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。

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.....

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？

回答：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。。。。这些都是每一个病例开始时我要问的问题。

靶向药的“耐药”原因和化疗药“耐药”一样吗，也是因为免疫衰竭或耐受了吗？换一种靶向药可能又有效，这是什么原因呢？可能不同靶向药攻击的目标不一样，释放的抗原不一样，是这个原因吗？

回答：靶向药的耐药是肿瘤本身的原因更多。由于靶向药激活免疫的情况少，所以大多数时候看到的靶向药耐药可以通过换药来解决。而化疗的耐药一般是广谱的耐药，是因为免疫耐受了。
