

探锁的心

认识我的朋友和病人们都知道我早在年初当古巴公布查韦斯术后合并肺部感染的时候就预测了他在今后2—3个月的衰竭和死亡。这件事使得我早就想在一个大众平台提出对癌症以及治疗的最新理解这一想法更加强烈。所以今天开始发帖讲课。知道我研究内容的朋友们请你们替我保守身份，否则我将无法应付铺天盖地而来的病人即家属。

首先就查韦斯的病回顾一下这个病例的事实，再提几个问题，然后说说判断。查韦斯患的是癌症。这个是事实。初次之外，具体是什么癌没有官方报道，但从三次手术这一事实来看，不会是肝癌和胰腺癌这一类极恶性肿瘤，有可能是结肠癌（有报道说是前列腺癌，也有可能，但这对我们的讨论内容并不重要）。查韦斯从11年6月发现癌症到去年共接受了起码3次手术治疗。第一次是11年6月；第二次是12年2月；第三次是12年11月。从癌症临床治疗的共识来看，如果可以做手术，就说明病灶是“单一”或者局部。特别是去年年底的手术前，查韦斯刚刚参加完大选。从手术前的视频可见查韦斯并没有由于肿瘤的复发到卧床不起的地步，也就是说肿瘤本身并没有给他造成严重功能性障碍（梗阻，内出血等）。这就进一步暗示他最后这一次的手术是基于“减负”的考虑，而不完全是“姑息”。然后就是最后一次手术后的“并发感染”导致肺部炎症。我打引号是因为我不认为感染是事实，但肺部炎症一定是事实。顺便强调一下：肺部炎症不是因为肺部手术，手术还是在盆腔。从公布术后肺部炎症到死亡近三个月，其中有几天貌似查韦斯状况有好转（甚至有照片在媒体上公布）。这些基本上是事实。是世人皆知的事实。其他病情的细节你不知道，我也不知道。

提几个问题：查韦斯是什么人？卡斯特罗的客人，VIP中的VIP。你见过几个老百姓术后肺部感染的？更不要说是VIP了。感染是什么？细菌对吧。对付细菌在今天的医院里和手术室简直就是小菜一碟。这个有人质疑吗？再说对这样一个VIP，如果医生真的马虎到细菌感染，敢问他们有几颗脑袋？再退一步，即便是真的术后感染了，那知道了感染还不控制可能吗？有三个月啊，抗生素都干什么去了？中间不是好转了吗？既然控制了，怎么又感染死了呢？可能吗？所以，不用说在查韦斯这样的VIP身上不可能，就连普通老百姓都不会答应医院这样对待他们的病人对吧。难道是古巴医院撒谎？也不可能。撒个什么谎也比说死于肺部感染这样的低级错误好看多了。他们完全可以说肿瘤晚期不治（如果这个真相）。历史上多少政要死于癌症晚期，不丢人啊。那么他们为什么不说死于癌症呢？因为查韦斯没有死于癌症。既然能做手术，说明肿瘤是局部的，可以切除的，而且也切除了。到查韦斯死，他们也不能说他的肿瘤负担太大了，不行了。那么查韦斯死于什么？首先不要说什

么死于美国人的暗算，那是网路上的 YY，不经推敲。而且古巴和委内瑞拉也正愁找不到替罪羊呢，但凡有点证据也会闹到满城风雨的。

有高手的话就说说见解。没有的话，就听我慢慢道来把。。。。。

查韦斯死于炎症，就像很多很多癌症晚期病人一样死于炎症。这个炎症不是一般人理解的那种感染性炎症，而是非感染性炎症，也叫系统炎症。从本质上讲，这个炎症是免疫的一个分支（先天性免疫）的亢奋，造成了免疫的紊乱。由此而导致机体多器官衰竭，凝血紊乱以至于死亡。那么这个炎症是从哪里来的呢？最先来自于肿瘤诱发，但诱发之后可能不再依附于肿瘤，而是自身越滚越大，加上手术本身就是对炎症的巨大推动（创伤和细胞死亡都是），以至于不可收拾。所以说，查韦斯还是死于癌症。但绝不是肿瘤负担本身（因为手术已经把最大的负担去掉了）。

人们都认为癌症病人是死于不堪肿瘤负担，其实不是。造成这个错觉的原因是因为大多数情况下，病人临终前肿瘤往往发展迅速，给人一种肿瘤导致病人迅速死亡的印象。但也有很多情况下，特别是病人死于转移灶，肿瘤负担既不大，也不直接干扰器官功能（比如说肠道梗阻，呼吸，肝代谢等）。甚至有些病例是只能看到肿瘤标记物，找不到肿瘤位置，而病人体重和体质直线下降死亡。以今天的外科技术，姑息手术可以防止肿瘤负担直接治死，但这些手术本身虽然解除了肿瘤的“压迫”，但病人术后基本上恢复不了，还是会死于衰竭。任何一个有经验的医生都知道在肿瘤“晚期”的时候最好不要做任何巨大的针对肿瘤的减负治疗，病人只会死的更快。

癌症为什么会导致系统炎症和与之而来的死亡？最迷惑不解的是癌症为什么在晚期才会出现炎症。而早期往往不出现？癌症“晚期”是什么意思？由肿瘤负担界定？当然不是。原因是很多病人的早期发现时的原发灶往往是肿瘤负担最大的时候，但并不会很快危及生命。既然不是肿瘤负担本身造成的，那么是什么呢？再进一步，是晚期导致了炎症，还是炎症标志了晚期？这些，包括更多的对癌症的全面理解就是我希望在这个帖子里讲述的内容。很多观点是完全颠覆性的（即与当前主流认识格格不入的），但却是基于事实而且能够解释临床疑惑的。

癌症为什么难治？据说是因为扩散了。我初入行的时候开会讨论病例，我看到的远比想象的要“轻”。比如说一个病人有肝或者肺转移，我以为有多严重，其实 Ct 片子上看到的就是模模糊糊的一两个不大的阴影。就因为这个死人？所以问同龄的年轻医生：为什么不切了？答：切不干净。再问：那我有钱，一次不行两次，两次不行三次。总之出来一个切掉一个就是了。为什么不行？年轻医生语塞。。。。于是再去问老医生。老医生上下仔细看了我一眼，显然是受了打动：这个问题还真的没法回答。我的老师告诉我出了扩散就不要想手术的可能了。至于到底为什么没说，我猜是因为做了手术死得更快。我也只是这样告诉我的学生。我再问：为什么

死得更快？不是把病灶拿掉了吗？老医生语塞。。。。即便是到了今天，我还是喜欢拿这个问题考问年轻医生，也不指望他们能答上来。我到是期望着哪一天会有个年轻学生也会这样来问我，但我等了很多年了，至今没有。当然如果有，我今天是能够回答的。可惜没有。。。。。

一个像癌症这样的大病，一个人类每年花费几十上百亿金钱研究的大病，连为什么致命，怎么死的都不清楚，是不是有很大问题？我觉得是走错了路，看错了方向。在错误的道路上越花钱就越不着调，以至于成了皇帝的新衣，无人敢于指出我们在癌症研究上的固执与偏见。比如说目前绝大多数的努力都是花在研究和寻找怎么去杀死肿瘤细胞上了。这是基于一个直线思维：只要杀死肿瘤细胞，癌症就控制和治好了。杀死的肿瘤细胞越多，对癌症的控制就越好。真的如此吗？你们去问问临床医生：晚期癌症病人可以承受任何大量杀死他们体内的癌细胞的治疗吗（手术，放化疗及其他减负治疗）？如果哪个医生回答说可以，那么他要么是无知，要么是黑心。因为多年的临床观察早就表明癌症晚期病人几乎不会对肿瘤减负治疗有积极意义上的应答。相反，他们只会死得更快。就拿查韦斯来说，他的肿瘤减掉了（否则不会进行无意义手术），但命还是没了。但有人会争辩说如果查韦斯不做减负手术，他会活下去吗？我的估计是他有可能不会这么快死，但也不会长期活下去。你看，这就代表了癌症的难题：不治是死，治了也是死，甚至是更快的死。那为什么我们还要拼命地寻找杀死肿瘤细胞的各种手段呢？难道说我们可以找到一个只杀死肿瘤不杀死病人的办法？

这个办法有，但好像不会是目前大家热衷的各种化学和物理手段。也不是各种更加 fancy 的靶向药物和抗体。这个办法我后面会重点讲到，但现在还是先搞清楚癌症传统治疗的原理吧。首先是手术。手术可以治愈的道理是大多数人直观可以接受的：切干净了。真的如此吗？讲个病例吧。世界最权威的《新英格兰医学杂志》曾刊登过一篇文章，讲的是一系列“痊愈”的肿瘤病人后来由于其他原因（车祸）死后捐献器官导致受体体内出现癌症最终死亡。其中一个妇女，19年前诊断出黑色素瘤早期，手术治疗后19年无复发转移。后由于车祸死亡后肾脏移植到一个受体，导致黑色素瘤在移植的肾脏复发，导致新的宿主死亡。从这个病例，我们可以这样问：癌症在原来那个女人身体内治愈了吗？应该说治愈了，因为19年都没有问题。但肯定是没有真正治愈，因为到了新的受体就复发了。这个事实说明癌症细胞早就转移了（黑色素肿瘤的原发灶是在皮肤），但转移本身并不致命，但却可以在探测不到的状态下存活多年。类似的病例全球有过多报道，以至于现在的器官移植指南禁止使用任何来自肿瘤病人的器官。既然癌细胞早在手术前就会转移，那么为什么手术拿掉了原发灶之后，有些病人就“治愈”了呢？他们身体内转移的癌细胞在哪里？为什么不会致命？

这里的奥秘就在于一个关键的概念：扩散灶。在很多人脑子里，扩散的肿瘤与扩散灶是等义的。错！肿瘤扩散多半是以单个或者几个肿瘤细胞为单位发生的。而大多数扩散到身体其他部位的肿瘤细胞也应该是以单个或者几个细胞长期存活的。这些细胞有分裂的能力，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。但不一定有促成血管生成的能力。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，内部的细胞就会死掉，整个细胞团就会垮塌回到几个细胞的状态，再次开始一个繁殖，生长，缺氧（养），死亡，垮塌的循环。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，除非它们形成自身的血管系统，长成一个病灶。病人死就死在扩散病灶上。这就是为什么临床上只要看到远端出现病灶就基本上放弃了治愈的希望。可是有人知道为什么原发病灶往往负担大于扩散灶，却往往不会致死，而扩散灶有可能负担不大就能致死的原因吗？先留下这个问题请高手回答。

在一团肿瘤细胞的诱导下生成新的，专为肿瘤供血的血管应该是个很大的挑战。关于这方面的研究有很多，最有名气的当属美国 Folkman 实验室。但我这么说还是因为我看到了那些多年都没有形成病灶的扩散肿瘤的存在。如果血管是那么容易就形成的，岂不是早早就在扩散扎根的那一刻就完成了吗？当然也会有早早就形成血供的扩散。从动力学角度看，基本上会是一个 S 型曲线：所有有能力诱导血管生成的扩散肿瘤细胞都在相应的时刻做到了这件事。所有没有强大或者独立能力形成血供的扩散肿瘤细胞会在宿主体内的突发事件，或者突变条件成熟之后开始做这件事。还有一些扩散的肿瘤细胞几乎没有机会做这件事。从时间发生频率上看，就是一个开始很频繁，但随着时间的推移越来越不容易发生的过程。具体到临床上，我们可以理解为从原发肿瘤被手术拿掉的那一刻，新的肿瘤扩散不再发生，剩下的就是已经扩散出去的肿瘤，要看这些细胞什么时候形成病灶。从时间角度讲，最容易形成病灶的扩散最早形成病灶。最不容易形成病灶的肿瘤细胞也许到最终都不会形成病灶。如果扩散灶的出现仅仅是由这个物理规律决定的，那天下的所有癌症病人都会在手术后的很短时间内出现多发的转移灶。可事实却不是这样的：大多数病人的扩散灶出现是在术后几个月到一两年内发生的，而且往往不是多发。这又是为什么？

在众多的解释当中，最有证据因而最具说服力的应该是免疫监控的解释。具体来说，就是在病人体内生长的原发肿瘤在某个时间会引发机体免疫系统的识别与攻击。为什么会有免疫识别？因为肿瘤细胞与正常细胞还是有很多的不同，起码要制造相当多的所谓胚胎抗原（就是在机体发育最早期才需要生产的蛋白质，后来成型后不再生产，在肿瘤细胞中再次生成）。对免疫系统来说，这些蛋白就是潜在的“抗原”，会诱发免疫识别和攻击。除此之外，还会有一些突变的蛋白质分子，也是抗原的潜在原因。总之，不必担心免疫系统看不到肿瘤。但是看到了又会如何呢？在很多情况下，我们每个人一生中都会在体内生成肿瘤，但又在不知不觉当中被免疫干掉了。

我这么说是因为早年对很多死于车祸的成年人做尸检时就发现相当高(>30%)的人体内可以找到肿瘤。但这些人如果不是死于车祸,可能一辈子都不知道有些肿瘤在他们体内曾经生长过,但有悄悄地消失了。消失的最大可能就是被免疫系统当成了外源入侵给干掉了。对于一个肿瘤来说,表达的抗原越多,免疫识别就会越厉害,被彻底消灭的机会就会越大。我们就把这种在免疫眼里很“外源”的肿瘤称之为“强免疫性肿瘤”。相比之下,如果一个肿瘤在免疫系统眼里不那么“外源”,免疫对其识别和攻击就会弱一些,我们就说这一类肿瘤是“弱免疫原性”。如果一个肿瘤根本免疫系统眼里是自身,没有可见抗原,则我们就说这个肿瘤是“非免疫原性”。从以上讲到的车祸解刨发现来看,大多数人类的肿瘤应当是“强免疫原性”的。表现在临床上其实就是“良性”的,不会致死。但少数情况下,有些肿瘤的免疫原性弱,结果就逃避了免疫的绞杀,形成了“病灶”,开始制造麻烦。但即使是这些肿瘤,变成了癌也还是可以被免疫识别和攻击的,只不过免疫的攻击太晚,太弱,不足以消灭原发肿瘤。但不代表没有攻击,只是不仔细看,表现不出来罢了。对攻击这个肿瘤的免疫来说,这个肿瘤越大,它产生(释放)的抗原总量就越多,对免疫的刺激也就越大,而免疫对这个肿瘤的攻击也就越大。只不过这个攻击的力度永远也无法超越肿瘤的生长速度。于是即便是在有免疫识别和攻击的情况下,这个肿瘤也会继续发展下去,只不过会比没有免疫攻击要慢一些。但就是这个不太有效的免疫攻击防止了扩散灶的发展。对这个免疫应答来说,原发灶太大了,但扩散灶很小,很容易就杀死了。不过,要记住一点:免疫能够攻击和消灭的只能是形成了血供的扩散灶,而不是单独存在的非供血肿瘤细胞。也就是说,只要不形成病灶,免疫也是看不见那些扩散到外周依靠扩散营养生存的肿瘤细胞的。

今天看电视上的专家讲癌症的各种诊断和治疗。简直难以相信这种利益驱使的媒体和医院合谋欺骗患者的把戏。具体人物不提,只是点评一下专家拿到现场炫耀的病例吧。

某大妈自摸到乳房肿块,开始以为是增生,后来感到肿块还在长大,就去医院检查;结论是乳腺癌早期。手术切除后在病房停室友“推荐”找到专家,吃中药9年至今健康,对专家极为感谢。专家乘机猛推“依存性”,什么坚持就是胜利之类的都上来了。

首先,这个病人术后是否复发完全取决于她本身的抗肿瘤免疫的存活期与扩散出去的肿瘤是否在早期出现血供被免疫歼灭。吃中药可以阻断扩散灶出现?可能吗?

再说如果这个病人怎么样都是个痊愈，那么她 9 年来吃中药的费用与辛苦对得起谁？你说病人有恐惧心理不敢不从，还有情可原。要说那个专家心理不明白那就是昧良心了！

中国目前就是这种状态：医生吓唬病人拼命花钱尝试各种几乎没有意义的治疗。以后有时间单独讲病例是我会再狠狠批这些庸医。

这个免疫监控的学说可以解释为什么手术能治愈某些癌症病人，但不能治愈所有的癌症病人。首先我们知道如下的事实：1) 原发灶从有了自身的血供就会开始扩散；2) 癌症的根本难题不在于原发灶，而在于扩散灶。仔细想想：既然原发灶早就扩散了，而手术只能切除原发灶，那我们就应该奇怪手术为什么不能彻底解决癌症的扩散难题。相反倒是奇怪为什么有些病人可以通过手术治愈？医学界从来不予解释（因为解释不了）。医生们的态度总是让人觉得如果今天不做手术，明天有可能就扩散了。。。。是不是医生自己也这么觉得我不知道，反正我总是对病人解释整个肿瘤的扩散机制，同时告诉他们：癌症的扩散是已经发生的事，现在我们只能想办法不让这个扩散变成病灶。我对手术治愈癌症的解释是基于免疫监控的道理。记得上面讲过的肿瘤与抗肿瘤免疫的共生吗？答案就在这个共生的免疫上。

手术切除原发肿瘤是做了两件事。一件是好事：最大的扩散源去掉了。但另一件就不好了：维持抗肿瘤免疫的最大抗原来源也去掉了。那些原发灶切除之前就扩散出去的癌细胞是会按照某个规律在一定的时间内形成或者不形成新的病灶的。这个一定的时间内就是变数了。对于一个强大而有效的免疫应答来说，这个“一定时间”会很长。在这个时间内出现新的病灶后会招致免疫的有效识别和消灭。扩散的肿瘤细胞有些有独立诱发血供的能力。凡是有这个能力的细胞也会在第一时间形成血供，生成病灶。但恰恰由于这些细胞形成病灶早，是以它们被免疫消灭的机会也高。而每一次消灭一个新的病灶都会给免疫一个刺激，使得免疫能够再持续一段时间。对于一个“幸运”的病人来说，所有能形成血供的扩散细胞都在抗肿瘤免疫消失前形成了血供，因而被免疫识别和歼灭。剩下的扩散细胞基本上没有独立诱发血供的能力，因而静静地潜伏在体内一辈子也没有机会形成病灶，除非是借着机体的某个局部“事件”发酵（但那是小概率事件，可以用来解释 5—10 年后转移灶出现的情况）。相比对于一个“不幸”的（大多数）病人来说，术后免疫本来就不强，而且随着时间的推移，抗原越来越少，刺激频率越来越慢。。。。抗肿瘤的免疫就会衰竭，甚至消失。到了那个时候，如果一个肿瘤细胞形成了血供，一个病灶就会在没有了免疫监控的条件下生成。这就是为什么扩散总是在术后一段时间后才集中出现：它们是等抗肿瘤的免疫衰竭！对于手术医生来说，他们只是知道某些形态的肿瘤往往可以手术治愈。比如常说的“早期”肿瘤。其实早期晚期并本质上不是一个

时间概念，而是一个肿瘤与免疫的共存关系概念。早期的真正意思是说免疫还可以很好地控制原发灶慢长，控制扩散灶不出现。反映在临床上就是我们看到的原发肿瘤不大，被免疫包围着（包膜完整），没有浸润到周围组织。很多人误以为这是因为肿瘤还刚开始长，其实也可能这个肿瘤已经形成数年了，只不过是对抗它的免疫很强，让它长不起来罢了。甚至有一些做体检查出来的小肿瘤，本来是可以靠免疫攻击自愈的，做不做手术就不会有什么差别（都会治愈）。反过来说，一个临床上不能手术的肿瘤往往生长不受限（发散，浸润），没有清楚的边界和包膜。这样的肿瘤也许并没有生长多久，但免疫原性很弱，跟它共生的抗肿瘤免疫也弱，不能够保证术后能够长期存活并消灭扩散出去的新病灶。有时候甚至原发灶还在的时候扩散灶就出来了（胰腺癌），说明几乎没有抗肿瘤免疫的共存。这种情况下手术自然失去了意义。所以临床上实用的 TNM 分期虽然是基于经验，但却与免疫的背后支持一致。

同样是这个肿瘤与抗肿瘤免疫的共生可以解释为什么放化疗的疗效在不同病人身上会有如此差别。到目前为止，我们大家对放化疗的理解是很简单的：照射死或者毒死癌细胞以取得疗效对吧？你们这么理解的证据是什么呢？一个是体外试验中可以看到化疗药直接毒死癌细胞。用的药量越高，癌细胞死得就越快。另一个是动物实验中可以看到给荷瘤的小鼠打化疗药，小鼠的肿瘤生长就可能受抑制（长得慢），或者萎缩。总体来说也是药量越大，疗效越好。所以科学家告诉医生就按这个理解来治病人。放疗的实验思路也是一样的，我就不重复了。那么到了病人身上是不是完全按照这个规律呢？似乎不是。读这个帖子的人当中我相信不乏亲人或者患上癌症，或者已经因癌症离去。他们可以鉴定我说的对不对。我总结几个临床现象：1）放化疗对大多数病人来说是经常无效的；2）放化疗在晚期病人身上实施的时候往往造成加速死亡；3）放化疗的“毒副作用”与疗效没有正相关的关系，医生也不会因为某个病人可以承受住化疗的药量就去增加药量到承受不住为止；4）放化疗一旦使用一次不见效或者复发就不会再次有效。医生可能会换一个化疗药方案，但见效的机会比第一次还要小。医生说是癌细胞产生了抗药性；5）放化疗对某些癌症似乎更有效，甚至治愈（比如说放疗对鼻咽癌，化疗对某些儿童白血病）。这些现象背后的解释是什么？

比如说如果真的像体外试验那样使用的化疗药量越大，杀死的肿瘤细胞就越多，疗效就越好。我们为什么不按照承受力来做化疗呢？就是说哪个病人副作用越小，给他就该用更高的药量（好让体内药物浓度更高，杀死的肿瘤更多啊）。当然这样明显的推理在我之前很久就会有人想到了，也做了。现在不用这个定量的方法可见是行不通。大剂量化疗从来都是某些不甘心的医生们的梦想，但他们还是一次又一次地败在了无情的事实面前。这个事实就是疗效（生存期和生存质量）不会因为提高药量得到改善（往往相反）。再比如，既然癌细胞对很多药物的敏感度不同，我们

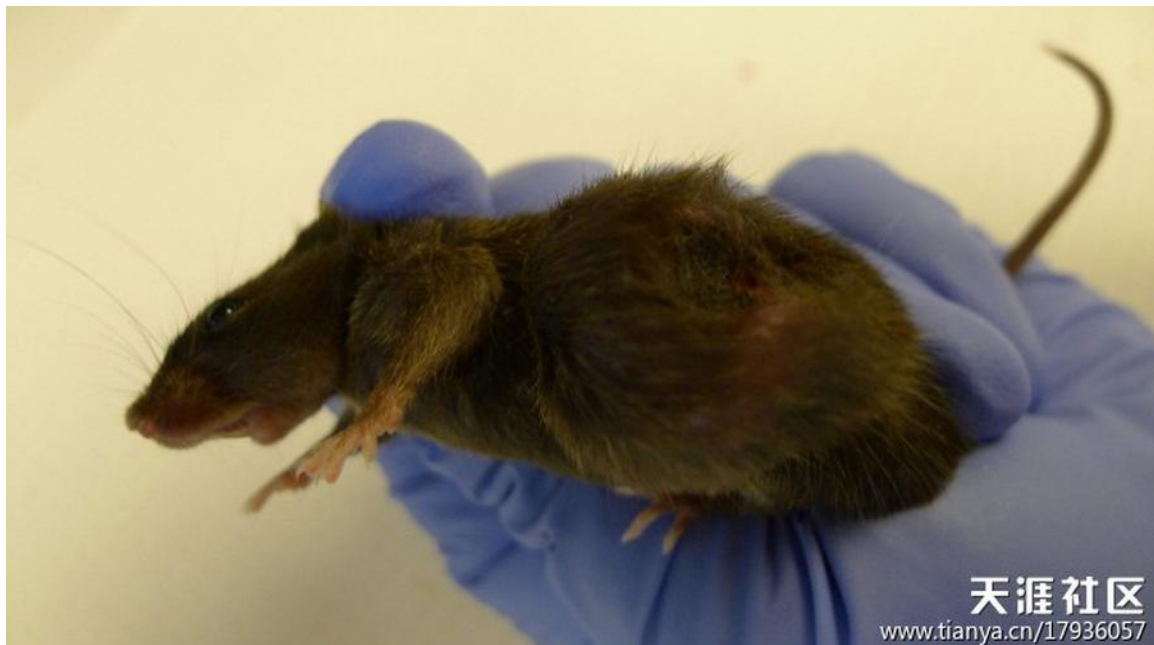
何不把病人的癌细胞放在体外用几十种不同的化疗药来筛选一下呢？哪个药杀得最狠我们就该用哪个药对吧？不用我来卖弄聪明，很多科学家早就试过了。但结果呢？既然你们没有看到每个医院都是推销这个项目的，说明一定不管用。我这么总结一下：凡是肿瘤细胞抗拒的化疗药，用了效果基本上可以预测不会好（也见过个别例外）。但杀伤最好的那个药往往也是不怎样。倒是有一定杀伤，但不一定最好的药有可能有效。但这种不是最好但也不错的药太多了（起码十几种不止），你选哪一个呢？所以做了筛选也是白费劲。再说放化疗在晚期病人身上慎用的原则。这是拿人命换来的医训，到了今天医生主任直接就告诉下面的年轻医生不要再尝试了。但这个现象已经从另一面说明疗效跟多杀肿瘤不是直线关系。最后就是这个最著名的抗药性解释。我一直在寻找那个最直接的试验证据：直接对比化疗前后肿瘤细胞在体外的药物敏感度。如果真的有这个耐药性存在，那么我们就看到凡是体内二次化疗应答不好的，都会显示化疗后取的肿瘤细胞有明显的耐药性，不应该有例外。因为例外就无法把耐药性说成是根本原因了。这个试验结果到今天我还没有看到。看到的仅仅是在样品当中有相关性（就是说好像有那个倾向）的报道，没有绝对关系（即有 A 必有 B，没 A 比没有 B）的报道。当然哪位如果看到了务必给个信息。

那么我凭什么说抗肿瘤免疫可以解释这些临床疑惑呢？说个最简单的试验。如果我们假设化疗仅仅是靠药物的毒性保证了最终疗效，那么同样的化疗在带有同样肿瘤，但不同免疫状态的宿主身上是应该没有差别的对吧？当然我们无法刻意在人身上进行这个对比。但是我们可以用动物肿瘤模型中准确地制造出同样的宿主和肿瘤，一样的化疗，唯一不同的是在其中一个宿主中我们把免疫的淋巴 T 细胞用技术手段去掉了（不影响代谢和生存等活动）。那么疗效是否一样呢？答案是在免疫原性强的肿瘤模型中做这个对比有很大差别，有免疫存在的宿主对化疗的应答远好于没有免疫的时候。但在非免疫原性的肿瘤模型中，有没有 T 淋巴细胞存在对化疗的疗效影响不大（疗效比起免疫原性强的肿瘤模型来说总要差）。那病人的情况是更像有免疫存在还是没有呢？后面我们再回来讨论这个评价标准，但这里我先告诉你们，大多数做放化疗的病人是有抗肿瘤免疫存在的。其他试验进一步证实是对肿瘤有特异识别的 T 细胞（也就是前面提到的那个与肿瘤共生存的抗肿瘤免疫）才是导致这一差别的决定性的因素。这些试验结果因此清楚表明化疗的最终疗效肯定是掺进了抗肿瘤免疫的贡献。那么免疫识如何参加到化疗的疗效当中呢？另外比起化疗的直接毒杀效果，免疫抗肿瘤的贡献有多大呢？

前面我讨论过肿瘤与抗肿瘤免疫共存的原因和结果。在没有外界干扰的情况下，肿瘤会慢慢生长，抗肿瘤的免疫也会随着加强。但这是一种免疫总是处于下风的“平衡”，即免疫的强度和对肿瘤的攻击一般不会突然强大到完全压制肿瘤使其萎缩。但化疗却是有可能打破这个平衡的外界干扰。化疗的作用是在短期（48 小时？）杀死了许多肿瘤细胞。如果肿瘤的死亡方式“合适”（因为肿瘤细胞有数种死法，

结果是不定的），那么会突然有很多能刺激抗肿瘤免疫的抗原出现。对于处于平衡状态的免疫，见到大量抗原必然“兴奋”，强度上升，攻击也上升。很快一个原来老的平衡就被彻底打破了：首先化疗杀死了一部分肿瘤，接着免疫又得到刺激进一步加强了对肿瘤的攻击。这个净结果就是表面上看肿瘤走下坡路了。临床上就是有应答了。因为应答是打了化疗药之后出现的，大家就误认为一定是化疗要毒死癌细胞的直接作用。当然，用上面说的那个对比试验我们已经知道，在没有了免疫的情况下，化疗的直接毒杀不会受影响，但效果不会好到哪里（如果能看到一点点的话）。

这就回到另一个问题：难道化疗药的直接毒杀对化疗的最终疗效没有多大贡献吗？的确可能。我讲个试验吧。如果一个小鼠身上左右有两个一样的肿瘤，那么如果我只给其中一边注射脂质体包裹的化疗药，那我能指望看到什么结果呢？打了药的那个肿瘤由于局部化疗药的高浓度，一定是会受到直接毒杀，它的生长肯定是要受到影响的。那么对面那个没有打药的肿瘤会怎么样？在没有了直接毒杀的情况下，对面的肿瘤只能接受来自抗免疫提高带来的疗效。在没有免疫支持的情况下，我们看到的结果是打药一边的肿瘤生长受抑制（但还是要长），另一边与对照组一样。但是当引入了免疫因素后，特别是免疫被放大以后，我们就看到两边的肿瘤几乎以同样的速度萎缩以至治愈。这个试验很好地说明了在有免疫介入的情况下，化疗的直接毒性贡献可以忽略不计！当然，不是说化疗的直接毒性没用，只是说毒杀肿瘤的最大作用在于释放抗原，不在于减负。真要是把抗肿瘤免疫激活了，那个减负的作用才是惊天动地的。多惊天动地？不是说有图有真相吗，我就给大家一个靠化疗激活免疫加其他免疫干预手段所能达到的极端效果看看。



上面这个是治疗前的肿瘤负担。在小鼠肿瘤已属罕见，相当于人体四分之一都是肿瘤。治疗上我们采取了化疗激活免疫的手段。但是我们还使用了后面会提到的“危险信号”来保障了免疫不熄火。下面这张图是治疗后一个月的情况，肿瘤已经萎缩了，只剩下皮肤的疤痕。这样治愈的肿瘤永远都不再复发。不但如此，即便是再接种同样的肿瘤，也不会再长，所谓免疫记忆。



那很多朋友马上就会问了：既然化疗可以通过杀死肿瘤，释放抗原来激活免疫，而激活的免疫会增加对肿瘤的攻击，导致肿瘤萎缩。那为什么我们在临床上看不到很多这样的情况？为什么我们要么看不到明显的疗效，要么肿瘤早晚复发，并且不再对重复化疗应答？当前的临床理论对此的解释完全基于个体肿瘤对化疗的差异性，就是说你的肿瘤细胞和他的肿瘤细胞对那个化疗药敏感度不一样：你的细胞很容易就毒死了，他的轻易毒不死。。。。。我不太想直接扒这个主流学说，免得挨封杀（如果天涯斑竹敢保证不封杀，我自然愿意拿出证据在这里摆个擂，跟主流叫叫板）。所以还是自说自话，就算百家争鸣好了。其实循着前面的结论很容易就可以得到解释：既然免疫是贡献了疗效的最佳部分，那么免疫不启动就意味着没什么疗效。所谓“耐药”，是根据复发肿瘤不再对化疗应答说的，本质上还是没疗效，也就是说可以由免疫不再参与造成。这个假说可以由实验来验证。第一次做化疗之后，我们是可以通过各种检测手段看到抗肿瘤免疫的激活。使用同样的标准，我们看到在复发的肿瘤宿主体内进行第二次化疗后免疫的激活明显低下。这个结果也就解释了为什么再次化疗的疗效总是不如第一次。当然大家马上就问了：那为什么第二次化疗就不再激活抗肿瘤免疫呢？一个解释是肿瘤细胞产生了抗药性，所以化疗药不

能再杀死它，所以就不会再释放抗原。没有抗原的刺激，那么免疫就不会跳起来了。是不是这么回事呢？咱们来检验一下。根据细胞耐药的解释，肿瘤细胞在一次化疗后变得耐药了。也就是说如果我们这时候把这个耐药的肿瘤细胞拿出来种到一个新的宿主身上，那么这个宿主从一开始就不会受到化疗药的杀伤而激活免疫，因而不会有好的疗效（连直接杀伤带免疫攻击都启动不了）。事实上呢？我们曾经把一次、二次甚至三次化疗耐药的肿瘤细胞收集后接种到新的小鼠身上，然后再给这些小鼠化疗，观察疗效。结果是所有这些肿瘤都对化疗有良好的应答，跟没有耐药的原始肿瘤细胞没差别。于是这个试验否定了肿瘤细胞直接耐药这个解释。

那么另一个解释是与肿瘤共存的那个免疫出问题了。因为如果这个免疫不存在的话，放不放抗原都不能启动免疫应答，疗效自然不会好。但这个免疫以前是存在的，并且经过了第一次化疗后抗原释放的刺激有所放大激活，怎么就会不在了呢？这就要提起免疫的另一个不为平常百姓所知道的性质了。原来人体的免疫不光是攻击入侵的细菌和病毒等外源物质，也会攻击来自人体自身的内源性抗原。这样虽然有些“敌我不分”的危险，好处还是为应付抗原的多样性提供了最大的可能。那么不能真的敌我不分吧。当然不能，所以免疫从进化上设计了另一套平行检测来区分敌我。简单地说，就是当免疫受到抗原刺激放大开始攻击时，它在等待一些“危险信号”。这些危险信号不是抗原，但是来自受到外界极端非人类物质刺激后的抗原呈递细胞。说得通俗一点，就是细菌和病毒等微生物上有一些人身上怎么也找不到的化学物质，像细胞壁上的脂多糖结构（内毒素）等。这些物质导致了吞噬它们的抗原呈递细胞分泌出大量的某一类细胞因子，等于“危险信号”。如果看到抗原的同时也看到这些细胞因子，那么免疫就认定看到的抗原是“外源”的，要对其进行彻底歼灭。如果看到大量抗原的同时没看到这些细胞因子，免疫就会认为这个抗原有可能是自身的，那么攻击起来就显得有气无力，甚至早早结束攻击。当然有些时候事情不是绝对地黑或者白。肿瘤就是这个情况：你说肿瘤是不是自身的？肿瘤在生长过程造成了一系列局部组织的不和谐（炎症，水肿，坏死等），这些事件有可能刺激抗原呈递细胞生成低量的危险信号（毕竟是真的有危险）。所以在免疫那里，这个肿瘤总是似乎是外源的，又似乎是自身的，很难拿定主意，直到化疗。。。。。

化疗打破了长期的肿瘤与宿主免疫之间的平衡。短期内大量的抗原释放导致免疫占了上风，肿瘤占了下风。但是接下来呢？如果免疫不停止地攻击下去，肿瘤就会越来越小直到消失。临床上看到的就是所谓的“完全缓解”。但是实际上大多数肿瘤即便是有应答（变小），也是“部分缓解”，不会完全消失。如果按照我们对化疗疗效的免疫解释，如何来理解这个现象呢？最直观的理解就是免疫没有把战斗进行到底，否则肿瘤就不会复发了。一个已经启动并占了上风的免疫应答未能进行到底（以抗原彻底消失为标准），很可能是在自身和外源的判断上出了问题。在没有化疗之前，免疫和肿瘤处于平衡，使得免疫没有迫切要选择方向的需要。化疗造成的

抗原释放使得免疫强力上升，在这个过程中自然就会出现对自身还是外源的选择（因为一个强大的抗自身免疫是十分危险的，必须下调）。这个所谓的选择是通过 T 细胞表面某些细胞因子受体的表达达到了。刺激越厉害，T 细胞机会程度越高，表面细胞因子受体的表达就越清晰，T 细胞命运受这个选择的影响就越清楚（要么死战到底，要么鸣金收兵）。对于大多数肿瘤来说，其自身的本质很难让免疫把它看作是外源。所以当免疫启动一个强大的应答后并进行自身或者外源的鉴别时，大多数都会因为没有危险信号的同时出现而被判为“自身”。一旦判为自身，免疫对肿瘤的攻击就会减弱，衰竭甚至最可怕的耐受。与衰竭相比，耐受是一种主动的免疫行为，就是不但停止攻击肿瘤，还会把肿瘤抗原记住，从此再也不攻击。这就意味着将来不管用什么其他手段来释放这些被耐受的肿瘤抗原，免疫将再也不会跳起来了。悲剧就是这么发生的。。。。。

耐受能不能打破？不是经常听到很多关于打破乙肝耐受的宣传吗。应该说外周抗原耐受一旦形成就基本上无法打破了。如果谁说有本事把一个外周抗原耐受打破请告诉我你的办法和试验结果。但就我所知，针对特异性抗原（比如说乙肝抗原）的多年努力均以失败告终（也包括疫苗）。从机理上看，耐受是机体保护自身不受免疫攻击的最有效办法，一旦形成，终身受益，岂有随便就打破的道理？实验室中有人曾尝试着把一般耐受破坏，看看有什么结果。结果基本上都是严重的自身免疫导致实验动物几天内的急性死亡，可见保护的重要。耐受由抗原特异的 T 细胞控制。每当看到相关抗原的时候，这些 T 细胞就开始分泌大量的免疫下调因子，不允许免疫攻击的形成。但肿瘤不是只有一个抗原，因此这种针对抗原特异的耐受只能压住释放了被耐受抗原，不能阻止免疫对其他肿瘤抗原的应答和攻击。这也就解释了为什么会有个别病人在改换了化疗药（二线化疗药）之后还会出现临床应答。在这些病人身上，肿瘤的其他抗原由于使用的药物不同，细胞的死法不同而在二线化疗释放出来，激活了只能识别这些抗原的免疫，启动了对肿瘤的攻击，造成了临床应答。仔细看，这还是第一次化疗应答的道理，不过是换了抗原，换了应答的 T 细胞。但这种一次应答了，复发后二次还能应答的概率还是很低的（不到原来病人总数的 3%）。这里有很多的不定因素：是不是有能够在抗原出现时被激活的 T 细胞存在？是不是有多重抗原？这些抗原能不能在所选择的化疗药作用下释放出来？不是说只要杀死就能释放抗原。死的方式不同抗原可能释放不出来。所以你们看，像不像是场命运的赌博呢？

今天刚看到新型禽流感 H7N9 三人感染两人死亡的报道，可见致死率还是很高的。

本来后面说到恶液质和炎症时会顺便提及禽流感和非典一类的死因（医学界目前并不知道真正的死因，只是看到心肺衰竭）。但鉴于目前的形势紧迫，这里先讲一下，但愿有缘人能看到。

流感造成死亡的根本原因在于诱发了过高的系统炎症（就是杀死查韦斯的那个炎症）。其实病毒复制本身并没有多大直接威胁。但病毒复制一波又一波可以在一周从一个单个病毒感染一个细胞到成千上亿的病毒感染上亿的细胞。感染集中发生，感染后的细胞集中死亡。当大量突然死亡的细胞进入循环系统的时候问题就出来了。先天应急免疫看到的是全身感染，启动急性全身炎症，为的是替后天抗病毒的特异免疫应答创造条件。但是后天特异的抗病毒免疫似乎起不来（因为看不到很强的抗原）。这个流感病毒很小，潜在抗原很少，在有些特定的人群（某些 HLA 表型）中甚至更是很难“看到”。如果后天免疫不能在先天免疫上升到失控之前启动，则很可能就启动不了了。这是我们就只会看到先天免疫炎症的不断高升，直至失控变成亢奋，杀死宿主。至于如何杀死宿主因为后面专门要讲到，这里就不再讨论了。大家只需要知道如果万一感染了禽流感，最重要的就是抗炎症，只有抑制住炎症，后天特异性抗病毒免疫才有可能启动。到了那个时候才能说是脱险了。

抗肿瘤的免疫一旦熄火（或者耐受），预后就很不好了。最直接的可能就是肿瘤诱发的恶液质。很多原发灶切除后一段时间发生“转移”的病人往往就是这个情况。他们的转移灶并不大，但病情发展很快，病人迅速衰竭死亡，中间几乎没有治疗的机会。为什么原发灶肿瘤负担往往大于转移灶，但病人状况相对远好于复发转移的病人？其根本原因在于是否出现肿瘤恶液质。那么到底什么是恶液质？前面有个高手发言说查韦斯其实是死于肿瘤诱发的恶病质（也叫恶液质），我说能认识到这一点已经是医学界的少数高人了。但这个还不够。我这里说了好几遍恶液质了，你们明白是什么吗？就跟整一堆英文字母出来一回事，这个名字不能告诉我们多少东西，只有明白恶液质的本质才有用。恶液质是个描述性词汇，是一系列临床症状的总结。见过晚期临终癌症病人的朋友会明白这个字的恐怖：消瘦，厌食，萎靡，疼痛，弓背，气短，神情恍惚，精神压抑。。。。这些都是恶液质的一部分。从临床检测上恶液质的出现伴随着发烧（癌烧），炎症血象，代谢紊乱，免疫低下。。。。。。总之丧失了一个正常人的正常，是一种明显的“死相”。人类对恶液质的认识自从有了癌症就开始了，但至今没看明白。比如说，医学界普遍是这么想的：恶液质是癌症晚期出现的综合性问题，是癌症晚期的伴随现象。就是说，从心底里他们认为癌症生长到一定的时候就进入晚期了。到了晚期，各种问题就出来了。不进入晚期，也不会有恶液质。但实际上不是这么回事。首先什么叫“晚期”，哪个医生能界定？

肿瘤分期上的三期，四期是“晚期”吗？晚期跟肿瘤负担有关系吗？再有，到底是恶液质导致进入“晚期”，还是晚期导致了恶液质？谁是因，谁是果？

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。。。。。

但炎症怎么就会死人？炎症死人主要是三板斧：1) 凝血异常；2) 多器官衰竭；3) 体能耗竭。前两个是急性的，最后一个慢一些。先说说凝血异常吧。有高凝和低凝两个方向的异常。一般先是高凝随炎症升高而出现，结果是大规模血管和器官内凝血，堵塞器官（肝脏，肾脏）影响功能。如果这个不能致死，那么接下来是凝血因子与原料（纤维蛋白原）耗尽，再无能力短期内正常凝血，结果是器官内（肠道）出血不止，导致死亡。其实，也不光是炎症影响了凝血，凝血异常也是启动炎症的机制之一。比如说出血。血管外皮上有一些可以启动炎症的信号受体。这些受体的配体（就是可以激活它们的蛋白）是血流内的蛋白。平时隔着血管壁，配体看不见受体，自然是相安无事。但当血管破裂的时候，血管内的物质释放到血管外，看见了炎症受体，激活了炎症。炎症的目的之一也是为了帮助血管修复，所以要加强凝血（堵住破裂的血管对吧）。但是什么事一旦放大的全身就麻烦了，就成了系统凝血异常，要死人的。再说器官的急性功能衰竭，主要集中在心肺和肝肾。很多人知道肺部感染会死人，但那么知道是怎么死的吗？是“感染”致死吗？非也。其实还是感染造成的急性炎症导致了心肺衰竭死亡。这些器官的衰竭不一定直接是这些部位的原因。比如说，有些病人放疗来缓解腰椎附近的扩散灶造成的疼痛，但放疗后可能造成病人很难受，甚至出现肝昏迷症状（难受，迷糊）。其实就是因为大量死亡的肿瘤细胞进入了全身，造成系统炎症。炎症很高的时候会影响肝脏的功能，血

氨上升，造成大脑的障碍。炎症致死机制中最常见的和相对最多发的还是心肺衰竭。炎症厉害的时候肺部会涌入大量白细胞（中性粒细胞），机械性堵塞肺部，加上白细胞分泌的各种炎症因子，可在肺部造成呼吸困难。为什么肺部会突然涌入大量炎症细胞呢？这就是目前临床上认识出错误的地方了。临床上的主流见解是说因为有感染，所以有炎症。我们的看法是反过来：因为有炎症所以有感染，然后是感染推高了炎症。证据是什么呢？临床上经常发现很多高炎症血象的肿瘤病人找不到肺部“感染”的过硬证据。痰（细胞）培养的结果经常是半阴半阳，就是说有也有，说没有就没有（变成了想怎么说就怎么说）。但是抗生素用一下似乎也有效。当然也有很多临终期的癌症病人经常合并出现明显的肺感染（黄痰）。我怎么解释这些现象呢？首先，前面已经说过，出了高炎症基本上是有两个前提条件，其中之一就是没有抗原。更进一步，在系统炎症的环境下，T淋巴细胞亚群的数量和功能都受到严重挤压。比如说那么有机会看看晚期癌症病人的血常规：白细胞总数很高代表炎症，其中90%的粒细胞，不到10%的淋巴细胞。这个血象表明机体的特异性免疫不太工作了，抗病毒和细菌以及其他记忆中的感染源的能力大大降低。这个血象本身就是感染的最佳机会。肺部呼吸总是会有个别细菌带进来。平时正常的时候没问题，但高炎症的情况下就不同了。这点细菌真的有可能造成小规模感染。但是这个感染会导致已经处于亢奋阶段的先天免疫更加亢奋（因为它们天生就是为了应急感染而准备的！）。这样的结果就是一个正反馈：炎症造成抵抗力下降，促进肺部感染；感染造成了更高的炎症，而更高的炎症几乎全部封闭了过继免疫的存在和功能。。。。结果看上去是肺部感染，但抗生素治疗已经没有意义了，因为系统炎症已经起来了，肺部已经塞满了白细胞。于是就出现了急性的肺功能衰竭，病人可以在数小时之内死亡。其他的器官功能性衰竭有大同小异之处，但同样是炎症过高的结果。最后，如果炎症抑制处于不太高的水平，那么仅仅靠炎症烧掉的脂肪和肌肉也会最终把一个正常的机体烧光。其实我们很多人没注意，但如果注意的话，那么会发现有时几天的感冒发烧看上去不起眼，但可以在某些时候（浑身酸疼的那一种）在几天内烧掉你好几斤的肌肉和脂肪。试想，一个连续发烧一两个月的病人究竟有多少肌肉和脂肪可以当燃料呢？当肌肉和脂肪烧光的时候（癌症病人晚期的皮包骨），炎症就会开始烧器官了，那时离死亡就很近了。

外行的朋友们看不懂是因为对免疫系统是个什么东西不了解。我试着给大家用比较通俗的语言解释一下看看是否有用。

人的免疫系统是防御用的，否则完全可以去掉而不会影响到代谢和生存。免疫系统不是天生的，是出生之后几个月内建立的。免疫系统有两个大的分支：就是我在讨论炎症时常提到的先天应急免疫和后天过继免疫（过继这个字眼来自英文直译，实际上更贴切的翻译应该是适应，就是指根据抗原来对症应答）。先天免疫管应急，比如创伤，出血等情况。先天免疫没有对某个抗原的识别，启动与否完全靠应急信

号。一个比喻就是先天免疫有点一窝蜂涌上去先看看的意思。我们平时受伤的时候伤口马上出现红肿就是应急反应，也叫炎症。相比之下，后天过继免疫是抗原特异的，针对性非常强，但如果启动效率极高，且副作用很小。当然是后天免疫好使，但后天免疫自己很难启动，需要先天应急免疫那个一窝蜂帮忙。所以人类进化上一个最典型的免疫应答应该是这样的：一个野人在狩猎中被野兽抓伤。伤口马上招致先天应急反应。伤口处的细菌（来自野兽的爪子）会开始繁殖。但伤口的炎症呼唤主管抗原特异的淋巴细胞来看看有没有抗原（当然有）。淋巴细胞看到细菌的抗原，于是开始启动后天过继免疫应答。针对细菌抗原的淋巴细胞迅速增殖扩大数量，在一两天内开始显示攻击的力量。同时这些激活和增殖的淋巴细胞通过细胞之间交流的方式“告诉”先天免疫的应急细胞可以熄火了，这里有后天免疫来处理。于是先天免疫熄火，不再造成疼痛和红肿。而后天免疫则开始打扫战场，将最后一点点抗原彻底消灭。之后，后天免疫通过保留一部分特殊的细胞留下一个“记忆”，以便下一次再次发生同样感染的时候能够更快启动应答。这样就完成了一个完美的防御战。

但是如果先天免疫应急（不需要抗原，只需要创伤和细胞死亡）之后，后天免疫看不到抗原怎么办？这就是很多问题的原因。

什么问题呢？举个最切实的例子：当今的禽流感。为什么死人？首先，禽流感致死的根本原因不是病毒感染的直接伤害，而是感染诱发的应急炎症。由此而来，对于有严重症状的病人，临床干预的根本出发点不是抗病毒而是抗炎症。这话放在这里等着验证。下面是道理，不那么好懂。但听得懂听不懂是你们的事，讲的出来讲不出来是我的事。

为什么黑手不是病毒感染杀死的细胞而是炎症呢？因为病毒感染杀死的细胞数不足以造成多大的直接伤害，最多就是呼吸道的表皮细胞大量死亡。但是这个大量细胞死亡会引起先天免疫的应急反应（也就是炎症）。如果这个炎症得不到后天过继免疫的接班和下调就会出现我们看到的临床症状（心肺衰竭）。但禽流感感染后宿主会不会及时启动后天的过继免疫呢？那就说不定了，因人而异。从目前的情况看，肯定是在一些人群中不能启动这个应答。为什么在有些人体内就不能启动后天过继免疫应答呢？这里有两个因素会影响到应答的启动。一个是每个人免疫构成的不同，识别的抗原序列不同。比如说，流感病毒N蛋白的某一段在你的免疫看是抗原，在我的免疫看就不是，我的免疫有可能看到H蛋白上的一段序列是抗原。这个是天生的，不可改变，有点“命”的成份。总的说，禽流感病毒很小，潜在能够提高抗原的病毒序列很少，相对来说免疫原性不高，不容易很快启动一个后天特异的抗病毒免疫应答。另一个影响因素就是炎症的高低了，这个几乎跟死了多少宿主细胞成正比。而死多少细胞跟上一个复制循环后放了多少自由病毒出来，这些病毒又再次感

染了多少细胞有关。要知道，每一次循环的放大率可以是成千上万的。就是说上一个循环病毒杀死了我身上一百万个细胞（不算多），我的应急免疫没有因为这一点小小的“创伤”而大兴问罪之师。但这一百万死细胞里会放出多少新的病毒吗？至少一千倍。就是说一天之后，当这新放出来的病毒再次感染的时候，它们有可能感染一个亿的细胞，杀死这些细胞并释放一千个亿的病毒颗粒。当一个亿的细胞集中死亡的时候，你的应急免疫系统就疯了。于是就有了高烧以及其他一系列的症状。这个炎症是帮助特异性免疫启动的，但如果不能启动，则会造成越来越高的炎症以至于失控。对于有些人，如果病毒的复制循环正好造成了少量细胞死亡，但又没有少到应急反应看不见，那么他就有更多的时间来启动过继免疫而不至于炎症过高。但对于另一些人，前一个循环处于应急反应的警戒线之下，下一个循环又放大太多，造成了应急反应亢奋，那他就悲剧了。总得来说，后天特异的抗病毒应答启动得越早，病人下调先天炎症的时间就越充分，整个感染清理过程就越平稳。这就解释了为什么有些人同样是感染了 H7N9，但发一点烧就好了（昨天上海报道的那个 4 岁小孩子），跟普通感冒没有多大差别，但另一些人就会丧命。

今天发布的疫情公告想必大家都关注了：2 个患者还是在“全力”抢救无效后死亡。这其实也验证了我说的对严重患者，抢救的重点不应该是抗病毒，而是抗炎症。我可以断定这两个病人是接受了最新抗病毒药物治疗的。我们能就此说是我们国家最新的抗病毒药物有假？当然不是。那么真的有效的抗病毒特效药怎么会不管事呢？从我上面讲的道理就可以得出这个结论来。

癌症肯定是可以吓死人，但不是看到萎靡的患者就该认定是吓的。我讲到小鼠接种了恶液质肿瘤，哪怕是在皮下根本不会妨碍生理机能的位置都会死于恶液质（包括其中的萎靡症状）。可见癌症晚期病人的精神状态不好，有些是主观的，有些不是。

上面讲了很多炎症致死的机理。那么癌症是怎么诱发恶液质（炎症）的呢？以前很多年研究人员都是在假设癌细胞可能分泌一种诱发恶液质的因子。曾经也有过数个怀疑对象。比如说著名的肿瘤坏死因子（TNF- α ）的前身就叫“恶液质因子”，原因是发现恶液质体液中常常会有这个因子。后来另一队研究人员发现内毒素可以诱导血里产生能使肿瘤坏死的因子，最后一定性：两个蛋白质是一个东西。按说看到这件事太重要了，顺藤摸瓜的话今天就不是这个局面了。但令我惊奇的是这个 30 年前的重要发现居然就没有人去追踪。为什么这两个完全不同的因子却是同一个东

西？难道说肿瘤的坏死跟恶液质之间有什么关联？到今天我可以有把握地告诉你们：在缺失了抗肿瘤特异性免疫调解的前提下，肿瘤坏死将直接导致恶液质！我奇怪的是：如果我们在 40 年前就得出这个结论，如果我们知道肿瘤细胞的死亡很可能导致致命的恶液质，我们还会拼命地去搜寻各种人为杀死肿瘤细胞的方法吗？这里跑开多说几句题外话吧。我们人类的癌症研究走了几十年的弯路（甚至是死路），为什么？我今天站在山顶上，望着山下另一边还在忙忙碌碌地追求创造“奇迹”与财富的癌症研究大军，心里已经很清楚他们走到弯路上的原因。不是其他的研究人员不够聪明，我相信单独地拿出来，他们每一个人都是思维敏锐。也不是他们不够勤奋，他们当中的绝大多数都比我勤奋有余。从一个“过来人”的角度看，我深知把他们“逼”入歧途的是当今流行的研究基金审查制度，是世俗和功利的诱惑，是既得利益集团的把持与胁迫，更是人性在生存压力下的软弱与无奈。当吃饭和生存必须靠发表论文才能保障的时候，可以想象结果是什么吧：最能造假的才最有饭吃，靠造假上去的不会承认错误。。。。你们知道西方科学的起源来自什么人吗？是每天要靠劳动才能果腹的穷人，还是吃饱了撑得没事干受好奇心驱使的贵族？一个不需要靠造假欺骗得到下一年食物的贵族干嘛要不顾事实变造实验结果呢？所以，从人性上讲，今天的饭碗与实验结果直接挂钩的制度是注定要失败的。正是这个失败的制度导致了当年过度追求“肿瘤坏死”，而不是恶液质，导致了完全不去追踪为什么两个看似不着边的东西却是同一个。因为 TNF 的临床商业潜力太大了，大到你给不出一个数字来。所以所有的人都盯着肿瘤坏死因子不放，都希望发现下一个肿瘤坏死因子，都因此而名利双收。。。。但是我告诉你们：科学不可能名利双收。科学可以允许出名，但决不该导致发财，那样就是误导了，几十年的误导至今还在发生。。。。好了，回来讲我们的科学吧（这个是最让人踏实的感觉）。除了肿瘤坏死因子，后来还有人报道说是其他白介素，比如白介素-1B 和白介素-6 等，是导致恶液质的关键因子。所有这些因子都不能单独稳定地在正常实验动物身上复制出恶液质，所以按照科学的逻辑，都不能算是恶液质因子。再后来看到的各种因子多了，大家好像明白了一个道理：恶液质不一定是一个因子的问题，而是一堆因子的问题，有时候只这个多一些，有时候是那个高一点，但都不是单一的，而是一个复杂的，由各种免疫因子推动的现象。由于这些免疫因子也会在各种炎症中出现，有人也使用了“炎症”这个字来描述恶液质。但是仔细看，这些人的本意不是我今天说的炎症，而还是由于某个白介素因子异常导致的简单免疫紊乱。由于思路不对，应对的方法自然不管用。恶液质的研究进行了几十年（处于冷门），没有实质性的进展，这个你们可以从至今临床上对癌症晚期恶液质病人的束手无策就可以判断。

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。

炎症不是应激的后果，而是过程。后果可能是正常的，比如帮助过继免疫启动。也可能是不正常的，比如落入系统炎症。从概念上，我使用了炎症和系统炎症两个概念。炎症基本上属于“正常”的先天免疫应急反应的一系列现象。但如果这个炎症不能帮助启动后天过继免疫，就成了我说的亢奋。而亢奋的结果之一就是从局部过渡到全身，变成了系统炎症。系统炎症的特点之一就是不但不帮助过继免疫启动，甚至阻碍过继免疫的启动。就是说，如果赶不上局部炎症的时期，即便是有了抗原，过继免疫也越来越难以启动。而过继免疫越不启动，系统炎症就越自我推高。推高的原因目前不是十分清楚，但我一直怀疑与杀死肌肉脂肪等自身细胞有关。

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？

这个答案在临床试验的病人选择上。一般肿瘤药物的临床试验都是选择身体状况较好的病人进行。这等于把晚期癌症病人基本上排除在外，特别是继续救治的那些晚期绝望病人。但是我前面讲过，病人的状态好往往是因为他们的肿瘤与免疫还处于平衡期。在这个时候任何肿瘤减负的结果除了释放死亡的肿瘤（会诱发炎症），还有来自死亡肿瘤的抗原。抗肿瘤的过继免疫受这些抗原的刺激就会升高，对肿瘤进行攻击，表面上造成药物治疗有效的现象。同时升高的过继免疫会下调炎症，不会发展成系统炎症。但这些事件在晚期肿瘤病人（特别是已经进入恶液质状态的病人）身上不会发生，因为他们的抗肿瘤过继免疫已经熄火。所以治疗造成的癌细胞死亡会诱发炎症，并推高已经很高的炎症。在缺乏过继免疫调解的状态下，这个高启的炎症往往就会致病人与更加糟糕的境地，也就是我们常看到的越治越坏的情况。那么大家会问：为什么不开发对晚期恶液质病人有效的抗肿瘤药物呢？回答是第一没有动物模型；第二没人觉得会有这个必要。杀肿瘤有效的药物哪有对病人不好的？我知道有相当一些貌似十分有效的杀药物都死在了临床试验上，而失败的原因往往令药物的开发商大为不解。其实秘密还是在病人的选择上。只要是用到体内还有抗肿瘤过继免疫的病人就很可能成功，反之就是失败。可惜就这个道理至今那些每天花费成千上万开发经费的药厂根本不明白。

这个答案在临床试验的病人选择上。一般肿瘤药物的临床试验都是选择身体状况较好的病人进行。这等于把晚期癌症病人基本上排除在外，特别是继续救治的那些晚期绝望病人。但是我前面讲过，病人的状态好往往是因为他们的肿瘤与免疫还处于平衡期。在这个时候任何肿瘤减负的结果除了释放死亡的肿瘤（会诱发炎症），还有来自死亡肿瘤的抗原。抗肿瘤的过继免疫受这些抗原的刺激就会升高，对肿瘤进行攻击，表面上造成药物治疗有效的现象。同时升高的过继免疫会下调炎症，不会发展成系统炎症。但这些事件在晚期肿瘤病人（特别是已经进入恶液质状态的病人）身上不会发生，因为他们的抗肿瘤过继免疫已经熄火。所以治疗造成的癌细胞死亡会诱发炎症，并推高已经很高的炎症。在缺乏过继免疫调解的状态下，这个高启的炎症往往就会致病人与更加糟糕的境地，也就是我们常看到的越治越坏的情况。那么大家会问：为什么不开发对晚期恶液质病人有效的抗肿瘤药物呢？回答是第一没有动物模型；第二没人觉得会有这个必要。杀肿瘤有效的药物哪有对病人不好的？我知道有相当一些貌似十分有效的杀药物都死在了临床试验上，而失败的原因往往令药物的开发商大为不解。其实秘密还是在病人的选择上。只要是用到体内还有抗肿瘤过继免疫的病人就很可能成功，反之就是失败。可惜就这个道理至今那些每天花费成千上万开发经费的药厂根本不明白。

我想专门再说说化疗。一是因为在这个治疗上存在一些误区；二是因为太多的病人需要这方面的咨询。如果是顺着我前面的帖子看下来的，应该记得我专门讲过免疫应答是化疗真正有效的原因。但天下人对化疗的理解专注于化疗药物的毒性和对肿瘤细胞的直接杀伤。那也没关系，我们就先顺着这个理解说。既然是毒杀，那就需要一定的药物浓度才可以，也就是俗称的药量。多少算是合适呢？当然是多多益善。但又不能太多，会毒死人的。就是说有一个上限，不能超过。那我问你：要是到了上限药量还不够怎么办？我相信每个有正常思维能力的人都知道答案，只是不愿面对罢了。但你凭什么认为你给的最高药量就可以把所有的（注意是“所有”的）癌细胞都泡在里面杀死呢？如果你不这样认为，那就等于承认有些癌细胞你的药“够不着”对吧？好了，问题就出在这里了。哪些癌细胞你的药够不着？当然是离血管越远，越够不着（因为迅速递减的扩散浓度梯度）。所以那些扩散出去，没有形成血供，靠扩散营养活着的癌细胞就可能是药量不可能够得着的癌细胞。即便是在一个实体瘤里，也不是每一个癌细胞都分布在血管的边上。那些离得远的可以靠扩散营养活着，只不过会代谢较低。这些相比离血管近，代谢高的癌细胞很可能就需要更高的药量才能杀死。就算我们退一步，只求尽量杀死一个实体瘤当中能被毒死的癌细胞，以求肿瘤总负担的下降（也许根本没有中长期意义）。那我们如何靠化疗来清除那些根本没有血供的扩散癌细胞呢？比如说，乳腺癌术后发现有淋巴结转移，医生一定会告诉你进行6—8个疗程的化疗，以清除扩散。这个治疗的效果是经过临床试验证明了的，我不怀疑它的真实。但我想说的是对它效果的解释。说白了，就是我们真的可以认为是术后化疗把已经扩散到外围的那些散在的癌细胞都杀死了吗？如果真的如此，那我们不是已经解决了癌症的问题（扩散）了吗？所以我一方面不相信化疗可以清除所有的扩散出去的癌细胞，另一方面又必须承认病人术后化疗会明显减少复发和转移。必须有一个解释能满足这两个看似矛盾的事情。我的解释如下。

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）。

其实术后化疗在某种意义上代替了免疫。我前面讲过，手术是否“治愈”要看已经扩散出去的癌细胞是否可以产生供血，形成病灶。在没有任何干预的情况下，我们可以比较有把握地认定有些扩散肿瘤细胞是可以生成病灶的。这些远端扩散灶之所以没有在原发灶存在的情况下出现的一个最大可能就是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。从很多病人在一年内，两年内出现扩散病灶的普遍现象来推断，这个免疫在大多术后情况下只能维持数月到一年。道理是缺少了抗原（肿瘤）的滋养，免疫也会衰竭。如果采用了大剂量的术后化疗，一部分本来靠免疫可以维持的病人可能由于高强度化疗对免疫的打击而失去保护。而另一部分本来就缺少免疫监控的病人会弥补这个缺陷。所以是有人得益，有人失益。这就可以解释为什么不做术后化疗也会有相当一部分病人能够不出现扩散，而做了化疗也不敢保证就不出现扩散。免疫控制与化疗扫荡的区别在于前者没有副作用，少数情况下甚至可以长期有效。后者涵盖面广，但只是在扫荡时期内有效。关键还是要看一个病人的扩散肿瘤形成病灶（独立供血）的能力以及时间。对于集中在数月内形成独立供血的扩散肿瘤来说，化疗的6个月保障也许足够把所有能形成病灶的扩散源都清干净了。但如果有些扩散肿瘤可能在

一年甚至更长的时间后才形成独立供血，化疗的涵盖不过来了。但如果有一个很好的免疫监控在术后能够长期存活，那么在一两年后还能清除供血的病灶就是最“硬”的命了。只是仅凭自然，在恶性肿瘤的情况下，这个概率是很小的。

炎症不一定来自感染，因此抗生素不一定“消炎”。所以抗生素不能治疗癌症。

与上面讲得术后化疗相比，术前化疗（也叫新辅助化疗）的道理则完全不同，且非常有探讨意义。我先提个现象供大家思考：大家都听说过肝癌是很“恶性”对吧。为什么呢？一定是因为死亡率高，治愈率低才会有如此的名声。但是在原发肝癌当中有一个比较普遍的现象，就是很多病人在初诊时都没有远端扩散（肺，脑等部位）。甚至有很多大肝癌病人的原发肿瘤负担超过 10 公分直径。但是一旦手术，术后不久都会出现肝内以及肝外复发转移，然后迅速导致恶液质和死亡。既然没有远端扩散，那么采取肝移植不是可以“完整”地把原发灶拿走吗。这个想法没错，也的确救了很多，但早期不计选择的肝移植结果是术后不久有些病人就会在新的肝脏内出现“复发”以及远端转移（肺，脑等）。后来意大利米兰医院的外科医生们主意总结了一下，发现如果挑选肿瘤负担在 5 公分一下的病人进行肝移植，术后 4 年内不出现复发转移的概率可以高达 70%。这个规律后来得到多家医院的证实，演变成了著名的米兰指南。这个指南的结果就是只给符合这个指南“标准”的病人进行肝移植，“超标”的病人只能寻找其他办法。但什么办法能比得上把原发肿瘤以最干净的手段拿走的肝移植手段呢？所以大家自然就“拼命”想挤进移植的允许范围，于是就生出一些肿瘤“减负”的尝试。出发点是这样的：既然你规定肿瘤不得大于 5 公分，那我就先把大于 5 公分的肿瘤减负的 5 公分一下不就可以了吗。实际执行起来是八仙过海，五花八门的办法都有人试过。其中最成功的就是射频消融减负，来自美国加州大学的旧金山医学院。这个办法是用肿瘤局部微波加热把肿瘤烧死，然后观察肿瘤在两个月后的情况，如果肿瘤稳定在 5 公分以下就可以做肝移植了。按说这是个“自欺欺人”的做法。难道为了符合米兰标准，把肿瘤强行暂时弄小就可以了？那每一个病人都符合移植条件：只要把肿瘤切一块下去不就小了？癌症的问题永远是扩散的问题，这种在原发肿瘤上做手脚的办法怎么解决扩散的问题？然而证据是确凿的：射频减负后符合移植条件的病人真的就不会出现移植后复发和转移，疗效甚至好于没做过射频，但原发灶符合米兰移植标准的病人。这就演变成了当今肝移植的米兰标准旧金山操作和指南。这又是什么道理呢？这里的秘密在 2 个月的判断期上。就是说，不是射频减负之后马上就可以做移植，而是要等两个月后看肿瘤是否一直稳定在 5 公分之下，并且不出现新病灶。只有符合这个标准的病人才能取得良好的移植结果。也就是说还有不符合这个条件的病人。不符合是因为原发灶在两个月内或者长回原来的大小，或者有新的病灶出现。如果是简单地切一块下去，估计大多数熬不过这两个月的观察期便会出现反弹或者新病灶。那么这两个月的观察期到底考验了什么？表面上看是检验了肿瘤是否会疯长，但骨子里

是检测了共存/预存免疫的强度。大家可以设想，直接对原发灶大开杀戒的后果之一就是杀死很多肿瘤，释放很多抗原，激活了那个与原发灶平衡的抗肿瘤免疫（如果有这个免疫的话）。激活的结果是这个免疫对原发灶进行攻击，限制其生长，对外周扩散灶进行清扫。在两个月的时间内，如果原发灶不能迅速生长，没有扩散灶出现，不就是间接地告诉我们，这个激活免疫的治疗是有效的吗？如果在这样一个有着免疫监控的条件下做肝移植，等于手术对原发灶进行了彻底切除，同时保障了一个术后免疫监控的存在。当然有可能比完全依赖原发灶大小而选择病人的方法来得可靠。讲过这个例子，大家就不难理解术前化疗之所以有效的道理了：在切除原发灶之前利用抗原释放狠狠地把抗肿瘤免疫放大一下，让它能存活更长时间，在术后发挥更大的清楚扩散灶的作用。既然是这个道理，那么就不难理解只有当肿瘤死亡的方式能够释放抗原的时候，减负才会激活免疫。也就是说，不是所有的肿瘤减负手段都能达到射频减负的效果。比如说，在射频方法之前就尝试过介入化疗的手段来减负，然后做肝移植，但效果不明显。仔细看，只要是在进行这个试验的时候有些医院没有实施两个月的观察期。但就个体病例来看，介入化疗减负后实施肝移植的最有效的病人一般都是减负后两个月内原发灶稳定在指南标准以下的。也就是说，是间接显示了抗肿瘤免疫存在的病例。我知道很多晚期肝癌，肝转移的病人也做介入化疗，但身体根本吃不消。前面讲过是炎症被极大地推高造成了器官和功能衰竭。所以说，不是哪一种减负手段就一定有效，而是因人而异，因癌症发展的阶段而异。

在我看，中医的强项是慢性病以及其他一些“疑难杂症”。而这些恰好是西医的弱项。这个不应该是巧合，更像是中医生存的夹缝。硬碰硬地来对比，西医在大多数疾病上有比中医更有效的治疗效果，所以大多数现代人选择西医。然后就是那些挺中医的“案例”，我不用一一例举，只是想指出来那些都是西医多次看不好的病。当然了，否则怎么证明中医 NB 呢？但这个对比也不“公平”，因为我们也可以想象让病人先去看中医，效果不好的时候再看西医，结果一个小手术结解决问题。我们能因此证明西医 NB 吗？其实这个选择在过去的 100 年西医不断壮大，中医不断萎缩就已经完成了。所以讨论中医西医最好不要用“某个病看了多少家大医院也没好，吃了两幅中药就好了”这一类论据。我只关心为什么西医治不好那些病，可是到了中医那里就治好了。比如说慢性病，为什么西医治不好？我的看法是西医没搞清楚是什么病，所以治不好。那中医就搞清楚了？有可能。因为等西医看不好的时候，中医已经排除了很多最有可能的可能，只需要去想那些不大可能的可能，所以“猜中”的可能性就大大地提高了。慢性病常常是西医最头疼的，比如说腰酸背痛。还有一些慢性内脏异常，拉肚子，咳嗽等西医很难定论，只能治标，不能治本。要说中医可以治百病我信，但百病的根本病因很可能就是一类：局部炎症。中医常说“痛则不通”，然后就“通”一下，就不痛了。有的时候真的很管事。感冒都好了

可是咳嗽还是不止，有时甚至咳得脑袋疼。你就去刮痧，绝大多数时候第二天都没注意就好了，不咳了。西医有办法吗？也不能说没有，可以上激素。但值得吗？所以西医表示没治，自己慢慢恢复吧。你看看中医的止疼药物，是不是可以清热泻火？尤其是以牛黄麝香系列为君药的方子，肯定是抗炎症的。一个慢性局部疼痛与硬伤不同，往往是炎症造成（多重机理，但是离不开炎症）。中医说不通了，有点炎症（肿胀）堵住了的意思。但中医抗这个炎症的思路跟西医不同，多用疏导。怎么疏导呢？举个例子。感冒造成上呼吸道受损，所以有炎症。炎症刺激咳嗽。咳嗽的后果是呼吸道上皮脱落，造成创伤。创伤呼唤炎症。。。。也如此往复。西医一般不予理睬，希望早晚这个恶性循环会被打断，然后就自愈了。实在要治，那就只好抗炎（不是抗生素）。肯定可以凑效，但效果一般，因为用大剂量抗炎药不值当。中医不是这样对着干，而是采取在身体的其他部位制造另一个急性炎症（但是可控），把在呼吸道的那个炎症“吸引”过去。在炎症离去的那一段时间（一夜），呼吸道上皮不再受到咳嗽的机械剥离，可以彻底愈合。一旦愈合，炎症就不会再回来，咳嗽也就结束了。对中医来说，他并没有在那个咳嗽的部位做任何治疗，而是在远端进行了“疏通”。你瞧，这就是典型的中医治疗思路。就这一招就可以缓解甚至终止病人体内诸多的陷在炎症循环当中不可自拔的状态，治疗诸多慢性病。至于说用什么办法来制造一个可控炎症就灵活多了，低等的有刮痧拔罐，高等的有针灸艾灸。当然了，看透了本质就明白这也不是中医的专利，人家欧洲贵族也有类似的办法：放血。不论哪一种，基本原理都是类似的，都是在远端制造一个临时的，可控的急性炎症中心。所以在我看来中医的强项是在对免疫，特别是对炎症的调节上。但恰恰是这个免疫的强项，也决定了中医在癌症治疗中有一定作为，但又不会超过西医的现状。为什么这样说呢？我前面讲过，抗肿瘤的过继免疫是决定癌症发生发展的关键制衡因素。但这个免疫应答面临敌我之分的困境且在无外力干预的情况下最终滑向衰竭及耐受。就我所知，目前还没有什么证据可以证明中医可以打破抗原特异的耐受（当然西医也不行）。而不解决这个问题，治疗就无从谈起。这就是中医与西医一样的无奈。但中医由于其特有的对炎症的调节手段，在晚期恶液质炎症高启的情况下，有着超过西医的治疗优势。这些手段（当然要正确判断和使用，不是一般的江湖中医能掌握的）包括对恶液质的下调，也包括减少由于炎症造成的身体基本面的失衡（比如说失阴）。即便是不能直接减少肿瘤负担，也可以减少炎症造成的疼痛和其他功能丧失，延长生存。这就是我说的中医在肿瘤治疗当中的有所作为。

那么如何解释一些西医已经判为晚期放弃治疗后转为中医治疗然后缓解甚至治愈的现象呢？首先在承认这种现象的确存在的同时也应该明白这不是普遍现象，只是个别案例，否则还有谁会去看西医呢？我能想到的解释有两个，一个是中药的“外源性”；另一个是对炎症的下调不仅可以恢复过继免疫的功能，还比没有炎症的时候

要更容易启动过继免疫。什么是中药的“外源性”？中药，特别是对付肿瘤的中药，有许多外源物质（蝎子，蜈蚣，蟾蜍等动物毒素，还有一些植物毒素）。这些东西对免疫来说都可能是个刺激。中医说以毒攻毒，我觉得更像是强力启动一个抗外源物质的应答，捎带把抗肿瘤的免疫激活了。也就是与 ai 共舞网友说的踩到蛇尾巴了。从中医以毒攻毒的诸多尝试来判断，这个办法的成功率肯定很低。另一个更可能的解释是下调炎症后抗肿瘤过继免疫的“反弹”。我前面说过，炎症过高的结果是对淋巴细胞亚群的严重挤压（<10%），造成过继免疫全面萎缩。我们在试验模型中看到如果这时候抑制/下调炎症，过继免疫会反弹。由于炎症本身的原始功能是帮助过继免疫的启动，加上炎症时肿瘤的大量坏死，抗肿瘤过继免疫对肿瘤的攻击超过了没有恶液质时候的能力，如果配合上其他免疫因子，可以直接做到治愈的效果。根据这个观察，我觉得如果某个晚期病人是由于恶液质过高（而不是由于抗肿瘤过继免疫已经耐受）造成表面上很绝望，在中药用的合适能够下调炎症之后有可能出现我说的那种过继免疫强力反弹，在最没有希望的时候出现生机。当然，中药不单纯是下调炎症，其扶正的效应也是很重要的。在这种一推一拉的作用下有可能促进抗肿瘤过继免疫的反弹。但是大家不要断章取义地理解为只要吃中药就行了。不是那么回事。我说的情况有个重要的先决条件，就是病人的抗肿瘤免疫没有耐受，只是受到恶液质的挤压暂时失效。还是那句话，如果耐受了，中药也没有办法。这也许就是很多中医都不愿收治屡次放化疗之后病情恶化的病人：长期的经验告诉他们，中医也没有办法逆转病情，顶多是延缓。

说到这里，我觉得可以回过头来说说我一直想说的一句话：当西医上升到新的高度之后就会中医转化。在癌症的治疗上，我太多地体会到了这一点。具体地说，中医讲究个性化治疗，辨证治疗。原因在于中医大多数情况下是在和免疫打交道（帮着免疫工作），而免疫是一个非常个性化的组成，太多的因人而异，所以就决定了中医治疗的因人而异。癌症虽然不是免疫系统疾病，但癌症的发生，发展，治疗以及死亡都与宿主的免疫系统有着很紧密的依靠和联系，因此造成了癌症一定是一个个性化的疾病。或者更准确地讲，是癌症的治疗一定是个性化的，视其背后的免疫状态而定的东西。主流医学至今在这一点上是茫然的，认为癌症是同一个疾病（因此对治疗的应答也必然同等）。他们觉得胰腺癌和肺癌是可以不同的，但胰腺癌和胰腺癌应该是相同的，因此应当对某个治疗方案做出相同应答。但事实是对几乎任何癌症的治疗（手术，放化疗等），相同肿瘤病人之间应答就从来没有相同过。即便是在这样过硬的事实面前，主流医学仍然坚持为某一个癌症找一个共同的治疗这一思路。反映在临床研究上，就是一个药总是要在一个癌上来试验，暗示成功与否的标准是是否能够达到普效。从抗肿瘤免疫个性化的角度来看，这个出发点就错了：只要是疗效必须通过免疫来实现的情况下（比如说化疗），普效就是不可能的。当一个药获得批准的时候，你们看到的资料是什么呢？是对这个要有效率的描述。比

如与对照组相比，可以推迟复发时间 2 个月，延长生存期 3 个月等等。你们问没问过：什么叫延长生存期 3 个月？是大多数受试者都多活了 3 个月？还是大多数受试者没有效果，少数受试者多活了 3 年？还是在这中间的什么位点？这种表达方式（统计学方法）本身就已经告诉你他们是从非个性化的角度来分析看待治疗效果的。中医不可能这样来表达，只能是个性化的。某个人，某个病，某个方子。。。。。在我们的动物模型中，基因完全相同的一组小鼠都会在接种了同一个肿瘤之后出现不通的免疫识别，造成对后期化疗应答的不同，何况不同的人！所以在我的眼里，一个病人不是什么癌，而是他的预存/共存免疫在什么位置。一个一般来说很容易治愈的鼻咽癌可能由于个体化的过继免疫不启动而死于扩散。同样，一个一般来说很难治的胰腺癌可能会由于个体化的过继免疫强大而顽强地活下去。西医对此会感到莫名其妙而中医却不会，因为这是事物的本质，就该这么回事。再多说一句：在我看来，中医的发展方向不该是“弃医保药”。我宁愿弃药保医（当然不必要），把中医的真髓（不是那个八卦的阴阳五行学说）保住。而中医的真髓之一就是个性化治疗，辩证治疗。在癌症的治疗上，什么时候主流医学承认了个性化，什么时候病人才有希望。

我多次提到“危险信号”，好几位朋友也想知道这个危险信号到底是什么？如何实现的？既然是这样，我就说说历史吧。以前讲过一部分，没讲完。这里再讲一次。大家都听说过历史上有些癌症病人因为其他感染而肿瘤消退的传说。真正意识到这个现象的重要性并对此进入实质性探讨的是 100 多年前的一位名叫 Coley 的美国年轻外科医生。Coley 刚刚从医学院毕业不久在纽约医院外科做住院医就碰到一个不到 18 岁的叫 Dashiell 的年轻女孩子来看手伤。Dashiell 在几个月前出游时手被火车座椅挤了一下，从此就一直肿胀难消。Coley 无法理解 Dashiell 的手伤为什么不能消肿。最后在老医生的帮助下，Coley 确诊 Dashiell 患的是手部软组织癌。当时唯一的办法就是截肢，于是 Coley 很快为 Dashiell 做了截肢手术。但是术后不久就看到 Dashiell 的癌细胞已经扩散到全身，并出现了迅速衰竭。最终 Dashiell 在度过了 18 岁生日不到两个月就死于癌症。Dashiell 的死震撼了 Coley：一个如此年轻的女孩子怎么就这么快死于一个软组织癌？Coley 于是专门去查了纽约医学院所有软组织癌病例。其中一个 6 年前的病例吸引了他的注意。一个叫 Stein 的病人患有颈部软组织癌，三次手术后都复发了，最后一次手术无法全部切除，并造成术后感染。但奇怪的是 Stein 的颈部肿瘤随着感染的发作开始崩溃，数周后出院时他的肿瘤完全消失了。Coley 的好奇心促使他找到 Stein，证实他的肿瘤的确没有了。这个案例使 Coley 想到感染可能促成了机体对肿瘤的攻击。于是他决定尝试一下这个疗法。第二年 5 月，Coley 开始了美国历史上第一次的免疫治疗。他选择了一个濒临绝境（小于 3 个月的预计生存期）的颈部软组织癌患者。Coley 给他皮下接种了细菌，最终造成了感染和高烧。但是随着感染，病

人脖子上的肿瘤开始崩溃。两周后病人痊愈出院。后来这个病人在美国一直活了8年直到离开回意大利失去联系。这个成功鼓励了Coley继续这个尝试。但是后来的刻意在病人身上制造感染也造成了伤害。于是Coley转而追求不会造成感染但仍然可以得到抗肿瘤疗效的细菌培养液，后人称之为“Coley毒素”。后来Coley追求这个免疫治疗40多年直到死去。他的一些治疗效果就是拿今天的标准来衡量也是超群的。但是治疗有很成功的时候，也有很失败的时候。为什么有的很成功有的很失败？这个是Coley，也是后来相信Coley疗法（免疫疗法）的很多人想知道的，但是一直没有答案。就连Coley毒素到底是什么也没有定论。上世纪40年代曾经向答案迈进了一步，证明了Coley毒素的最关键因子是细胞壁上的一个脂多糖，后人称之为内毒素。但内毒素本身对肿瘤细胞没有任何作用，是通过机体复杂的免疫系统发挥抗肿瘤效果的。但是怎样调动免疫系统的还是不清楚。70年代曾以为找到了答案，就是发现了内毒素可以诱导所谓的肿瘤坏死因子（TNF- α ）。但实际上大多数情况下纯肿瘤坏死因子不能替代内毒素或者Coley毒素的抗肿瘤疗效，而且毒副作用极高，临床上根本无法大规模使用。所以Coley毒素的工作机理仍然是个迷。在离开历史回到危险信号这个话题之前，插一句题外话。当年守护在Dashiehl临终床前的还有一位历史上的名人，就是后来成为美国工业大王的小洛克菲勒。他后来出资建立了纽约的洛克菲勒医学院就是他对医学研究渴望和期望的体现。

免疫到底是怎么识别敌我的？这个问题很早好像就解决了，所以一直没有人重视。很早就知道的敌我识别机制是所谓的胸腺再教育。T细胞是免疫的抗原识别细胞，T细胞都是从胸腺成熟后再进入循环。在胸腺内的时候未成熟的T细胞可以接触到各种自身抗原。凡是这个时候看到了抗原变得激活的细胞统统自杀——这就是免疫淘汰识别自身抗原T细胞的主要途径。认识这个过程之后，很长一段时间大家就不再关心免疫区分敌我的问题了。直到后来发现了还存在所谓的外周耐受机制来区分敌我。原来并不是所有的自身抗原都能在胸腺内表达。比如说有些只在个别器官表达的蛋白质，有些只在机体发育当中某个时期表达的蛋白质等等。这些都是潜在的抗原来源，都有可能被T细胞识别，但这些也确实是自身抗原，不可以允许攻击的。所以免疫一定还有一套解决识别和保护这些外周（相对于胸腺而言）自身抗原的机制。早期有些工作认为与抗原的“强度”有关。的确这些外周的自身抗原强度往往不高，也许可以用来作为一个识别标准。但这个假说解释不了有些著名的强抗原的外周耐受。比如说乙肝病毒是含有很多强抗原的病毒，非常容易被正常成年人的免疫识别并且歼灭。但是在免疫建立之前进入体内的病毒（母婴传播）就不但不被清除，还会自然产生免疫耐受。那么是什么机制使得机体能分清外周的敌我呢？于是就有了所谓的危险信号的假说。最早的危险信号假说认为抗原呈递细胞的激活程度在外源入侵与自身抗原之间有差别，造成刺激T细胞的时候有差别：外源入侵

会使得抗原呈递细胞表达一个共刺激因子，怎加了对 T 细胞的信号输入。但接下来还是发现这个机制不够，增加了共刺激因子也会是会耐受。最近一些年发现了另一个外源入侵物专用的识别系统，称之为陀样受体。陀样受体在树突细胞（抗原呈递细胞的主角）表面表达，专门识别一些细菌和病毒特有的物质，比如说内毒素。在受到这些物质刺激的时候，树突细胞会分泌出一些免疫调节因子，用来修饰 T 细胞，告诉 T 细胞这些被识别的抗原来自入侵。相对于外源和危险信号，如果 T 细胞受到抗原刺激激活后没有受到某些调节因子的刺激，那么就认为这些被识别的抗原是自身。这套机制现与以前发现的胸腺再教育以及共刺激因子表达等结合在一起在似乎可以解释免疫分清敌我的机制了。实际上仔细来看一下的话，这一套机制也还是不可能完全涵盖各种情况。就拿乙肝病毒的感染来说，儿童特别是婴儿感染很多造成免疫不完全识别，最后沦为慢性长期感染。但当成年人感染时，98%以上能够识别病毒并做到临床治愈。到底是什么让成年人，但不是婴儿，能够识别乙肝病毒为外源入侵？如果说乙肝病毒本身成分或者它的感染可以释放危险信号，那么为什么在婴儿感染就造成了耐受？如果说婴儿本身的危险信号机制不健全，那么为什么乙肝疫苗（有佐剂，就是危险信号）可以在婴儿体内启动抗乙肝病毒应答，达到临床治愈？这些问题目前似乎没有答案（有谁知道可以告诉我）。总之，我们目前对免疫是如何决定到底对一个抗原是攻击还是保护这一过程还不是完全了解。

启动和激活在免疫学上是两个概念，澄清一下。启动是指过继免疫最初识别肿瘤。这是一个不清楚的过程。但是一旦这个识别完成，机体免疫和肿瘤就会出于一个平衡。放化疗等减负治疗直接杀死大量肿瘤细胞，有可能集中释放被那个处于平衡的过继免疫识别的肿瘤抗原，结果就是一个强刺激和免疫应答激活和之后对肿瘤的攻击。

病人是我的亲属，基本情况我再另一个发在天涯医院板块的帖子里有交代。为了大家方便，我在这里再说一下：病人女，71 岁。2012 年 9 月因为饭后胀气以及消瘦（3 个月掉了 10 斤），到医院检查。最后腹部 CT 发现胰腺占位（5x8cm），包裹血管。另外虽然没有黄疸，但肝脏内胆管扩张比较严重。片子拿到几个大医院外科都说胰腺癌晚期没跑，不能做根治手术，只有化疗。姑息手术可以做胃肠姑息吻合，但预后也就是 6 个月。不过那时病人胆红素只有 13，肝功基本上正常，肿瘤标记物 CA199=87。做了 PET-CT，看不到任何扩散，胰腺部位代谢也只有 2.1，弥散，没有聚焦点。再做病理。三块组织均没有看到任何肿瘤细胞，也没有典型胰腺结构。这个结果造成医院无法确诊。但所有咨询过的外科医生都认定是胰腺癌。我也认定是胰腺癌。为什么呢？因为这个病例符合胰腺癌的诸多症状（恶液质，厌食，体重下降，萎靡等），又有胰腺占位的影像（很严重，可以说是一塌糊涂）以

及胆管扩张等肝脏症状。当然，胰腺炎也有以上症状。但是胰腺炎的占位有一定的规律，远比我亲属的这个占位要轻。最重要的，是我在几年前接触到一个朋友的类似病例（但是占位比我亲属的要小很多，与胰腺炎相似）。病人因为已经黄疸而导致检查。当时某个国内权威医院会诊，外科认为胰腺癌没错，内科认为没有病理不能确诊。结果做了支架，和术中局部化疗（5Fu）。数月后病人恢复正常。内科结论是误诊，外科坚持胰腺癌的诊断。要求病人每三个月到半年复查。一年半后出现肝转移以及原发灶复发，在国外做化疗以及其他靶向治疗无效，之后去世。这个先例让我不敢轻视我亲属的病情。我的态度是：持最好的愿望，做最坏的打算。最好的愿望就是希望是胰腺炎；最坏的打算就是估计是胰腺癌。如果是胰腺癌（就像我以前看到的那个例子），需要解释的是为什么看不到肿瘤代谢以及病理？事实一是严重的胰腺弥漫占位；事实二是看不到肿瘤细胞。有些人说胰腺癌是乏血供肿瘤，所以看不到 PET-CT 强代谢信号。首先我不认为胰腺癌都是 PET-CT 看不到的，我见过很清楚的胰腺部位 PET-CT 信号，只是在“复发”的时候。但这足以说明胰腺癌不是乏血供。有可能看到的信号低的确反应没有癌细胞代谢。加上看不到病理，就更说明诺大的一个占位区没有什么癌细胞。这不是矛盾了吗？既然认定是癌，那么大的一个占位肯定是癌细胞长成的。但怎么就找不到癌细胞呢？必须有一个解释能同时满足这两个看似矛盾的事实才行。至于说穿刺不成功，还要再穿我就不讨论了，那不是大医院每天做很多穿刺的医生会犯的低级错误。再说了，我那个朋友就穿了两次，还不是没有看到病理？辩证地看，这两个事实不矛盾：先有癌细胞长大，后来死了，所以看不到了，留下一堆“死肉”（或纤维化组织）。接下来就是要解释怎么长了那么大又死了。我考虑了没有远端扩散这一事实认为是过继免疫攻击造成了原发灶的死亡，同样消灭了扩散灶。这个解释也与局部的炎症现象（胰腺水肿，胆管扩张等）吻合。如果这个解释正确，那么这个能过杀死那么大原发灶的过继免疫只要存在就一定可以轻易杀死扩散灶。也就是说一段时间内病人不应该出现肝转移。但是参考以前的那个病例，这个过继免疫似乎不能长久保持下去，最多一年后就要衰竭（或者耐受）。这些就是我去年 10 月份的想法和判断。基于这些判断，我们可以先不管胰腺癌那一边（有过继免疫看着短期不会有问题）。我们先尝试降低胰腺局部的炎症。目的是两个：一个是看看是不是胰腺炎；再一个是减少病人的局部堵塞。按照常规的做法，我让医院给病人做了 2 周的激素治疗先看看。效果最初还是明显的，胆红素有所下降，堵塞感减轻。但是接下来再做 2 周的应答就不像胰腺炎那缓解明显了。所以我更加坚定了胰腺癌的诊断。在这种情况下应该怎么治？我也让亲属把这个病例拿到几个最权威的医院去会诊了一圈，想听听他们的建议。得到的信息基本上一致：没什么办法，可以尝试标准的系统化疗或者更激进一点的，建议局部对原发灶展开各种杀伤（我就不一一列举了）。对于我看到的看似矛盾的事实，专家们认为不矛盾，穿不到再穿，直到穿到。但当问及有没有穿了多次也没看到病理的情况时，他们只是说有可能。我的看法是：第一，胰腺癌基本上没有死

于原发灶的，都是死于转移（肝转移占 90%），而且都是死于恶液质。既然原发灶是一推死肉，我就没有必要咬着它不放。我的注意力还是要放在怎么防止肝转移上。第二，既然在我们看到之前过继免疫就已经启动并杀死了原发灶，我就丧失了获得维持这个免疫必须的抗原来源。也就是说我没有把握保证让目前还在工作的抗肿瘤免疫长期维持下去。但我有很大的把握认为这个免疫起码还可以在维持一段时间，比如说半年。半年以后我们必须想其他办法防止肝转移的出现。唯一可行的办法就是化疗。第三，在没有原发灶生存肿瘤的前提下，化疗的目的就是为了杀死刚刚形成血供的微小转移灶。化疗即杀不死已经形成扩散营养的大肿瘤，也杀不死没有形成血供的扩散单细胞。出于这个考虑，化疗的“疗程”就可以间歇化。这样的好处是可以长期进行下去。就像是看守一条河，如果过河需要一小时，那么我只需要在不到一小时的时候打开照明发现渡河的敌人并扫射消灭。第四，以扩散灶出现频率呈 L 曲线递减的动力学规律，最初的半年到一年是关键，后面的频率会急速下降。最初的半年有过继免疫看着，接下来的半年有化疗辅助过继免疫。所以频率上我考虑可以做一个月，休息一个月，先做 4 个月评估一下效果再说。这样如果能过扛过一年，我的感觉后面的情况会更好。如果能扛过两年，就有可能长期存活。即便将来出现单个转移灶，也有可能是孤立偶然现象造成（偶然形成血供），不会轻易形成二次扩散（因为缺少血供因子）。这样就可以尽快打掉单独的扩散灶，再次争取长期生存。这就是我在去年 10 月份做的计划。

半年过去了，情况基本上符合我的判断（但也有出乎意料的地方）。首先激素治疗一个月后停止。到了 12 月底的时候胆红素不断升高，有黄疸的危险，病人状态也开始恶化。我们采取了引流措施。不放支架的原因是考虑到病人长期生存，支架寿命可能不够。另外支架可以在以后随时放置。病人状态在引流后转好。春节后，我们决定根绝 PET-CT 是否显示肝转移开始化疗。结果是没有肝转移（原发灶大小代谢稳定）。化疗采取标准建择单药（1，8 天方案）。第一个疗程期间病人出现高炎症（以及相应的“副作用”）。这个出乎我的预料，说明有相当数量的肿瘤细胞死亡。这个当然有助于过继免疫的激活，但也有造成耐受的危险。为了防止耐受，我们采取了危险信号的配合。一个月后，我们开始了第二次建择的化疗。这一次没有了炎症，白细胞最低降到了 1.2（没有生白，采取了抗生素预防治疗）。一周后血象回升到 2.3。这个血型的缓慢回升暗示已经没有肿瘤细胞死亡以及其他促进炎症的因素存在。于此对应，病人自我感觉良好。下一次的化疗应该是在 6 月了。之后在 7 月会再做一次 PET-CT 观察肝转移是否出现。从第一次化疗出现炎症的情况来看，有可能过继免疫得到了一次“喂养”，但愿可以再坚持半年。

抗肿瘤的免疫最初是如何启动的？我对这个问题一直感兴趣，但也没有好的令我满意的答案。曾经有过一个闪了一下火花的实验，讲的是在小鼠身上接种肿瘤时如果用培养的细胞，小鼠很快在接种后产生免疫识别（priming, 也就是启动的概念），但如果是直接移植一小块已经长成的肿瘤组织，则机体不产生明显的识别。这个观察的潜台词是说成块的肿瘤无法释放抗原或者无法被抗原呈递细胞抓住，所以免疫看不见它。这个可以解释如果一个单个的细胞癌化了，开始从一个变两个这个过程，即便有再多潜在的抗原存在，只要不死，免疫就看不见，就成了我们临床上的原发灶。我虽然觉得这个试验很漂亮，观察也很“干净”，但我们重复不出来这个结果。在我们的肿瘤模型中，无论是培养的细胞，还是已经长成的肿块，都可以在宿主身上很快启动一个识别。如果我也必须相信那边的试验结果的话，就只能得出识别与否与培养或者肿块接种无关，而是与肿瘤模型有关的结论。我现在的看法是出来有没有抗原这个最大前提之外，抗原必须释放出来。也就是说必须有死亡。在单细胞集合接种的时候，大多数接种的细胞都会死掉（没有营养和血供），造成局部创伤的假象及炎症，帮助了特异性免疫识别的启动。在肿块接种的时候，因为不同的肿瘤有不同的血供条件，所以我想人家当初试验用的那个模型一定是肿块接种的时候死亡很少，所以免疫看不见。我们的模型在使用肿块的时候死亡很多，启动了识别。把这个解释应用到病人身上就会有各种可能了。有的肿瘤原发灶生成不久由于血供不好，血管坍塌等因素很小的时候就会出现癌细胞死亡及炎症，导致了早期识别和攻击。也有的肿瘤从开始血供就很“工整”，很少细胞死亡，直到长到一定程度实在供血不足的时候出现中心坏死，造成炎症和识别。当然也有供血如此之完美，原发灶巨大而没有坏死的情况。大家一定要问到底哪一种情况预后好呢？其实按照每种情况具体分析一下就可以看出没有直接可比性。就拿很晚才会识别的肿瘤来说，一旦识别，抗原量就是很大的，启动的应答就会更强，加上坏死的局部环境可能诱发一些危险信号，这个抗肿瘤免疫的存在强度很可能远高于那些肿瘤很小时就启动的应答。我前面讲过，减负治疗时激活的免疫强度直接与预存的强度成正比。所以这时候对一个大的原发灶的治疗效果因为强大的免疫参与反而会优于对一个小原发灶的治疗效果。我们的动物实验中经常可以看到同一个实验组的荷瘤鼠当中有的大肿瘤对治疗的应答反而好于小肿瘤。临床上类似的观察也很多，所以医生不敢说谁的肿瘤小，谁的应答就好。反过来说，一个很早由于供血差肿瘤死亡多造成免疫识别的原发灶，可能早早就在我们不知不觉当中被免疫消灭了（我相信这类情况在每个人身上都发生过）。所以说还是具体情况具体分析，不是一个病。从大多数病人带着原发灶可以生存至少一两年的事实判断，每个人都在不同的时期由于不同的环境启动了不同程度的免疫识别，转化成共存免疫，为后来的治疗埋下了伏笔。开玩笑地讲，一个病人的命就是这样决定了。

借着最近（4月25日）纽约时报网站上的一篇专门讨论乳腺癌早期发现，早期治疗的文章来看看如何从免疫的角度来解释这个困境。文章的作者是一位16年前通过每年一次的乳腺X光检查发现了早期乳腺癌，做了手术和放疗，目前仍然安好的癌症“幸存者”。前些年，她一直都是乳腺癌（以及其他任何癌症）早期发现/诊断的积极倡导者。直到最近几年当她看到了一个又一个临床研究表明乳腺癌的早期发现并不能降低死亡率，还带来了很多的不必要的恐惧与痛苦（放化疗副作用）之后，她开始转变了看法。她目前不认为简单的早期诊断就可以阻断那些致命的恶性肿瘤。作为一个全球最知名的报刊，纽约时报敢于发表这样的文章也是有点令人吃惊：毕竟在美国，所谓的“粉色丝带”运动（代表妇女争取乳腺癌诊断和治疗的权力运动）是如此之“powerful”（中文怎么翻译？声势浩大？权势浩大？），连国家卫生院都不敢逆着他们的要求取消乳腺癌早期诊断的建议（曾经试过，被闹了一回，吓得不敢再试）。但文章列举的事实是不容争辩的：早期诊断并没有达到想象的（预期的？）目标：降低乳腺癌的死亡率。但是为什么回事这样呢？没有解释。从我的思路来看，这个事是有解释的。我一直强调：不是肿瘤长到晚期才会扩散。扩散是一个不以人们意志为转移的事实，不管是否能够作为病灶反应出来。扩散灶的出现与否要看两个关键的因素：供血和清除。清除当然主要是指免疫清除（除非我们在讨论化疗）。如果我们承认免疫清除的重要性，那么抗原的重要性就不能忽视。如果承认抗原的重要性，就必须承认原发灶存在的意义以及切除了原发灶后对特异性免疫的“打击”。早期诊断的后果之一就是有可能导致了早期切除原发灶，造成了本来可以消灭原发灶与扩散灶的特异性免疫应答由于突然中断了抗原供应而导致的夭折。这样的结果就是一旦扩散灶形成供血将没有任何制衡。或者说，过早手术的结果可能在救了一部分人的同时“误”了一部分人。这个解释并不是只适合乳腺癌。以我的亲属的胰腺癌来说，如果早期没有症状的时候在体检发现，占位不是很严重，可以手术，那么会是什么结果呢？难道在那种情况下我能劝阻任何人不做手术？做了手术切除了原发灶会不会影响免疫对扩散灶的监管？当然我们不知道肯定的答案，但是太多的临床案例令我们不得不怀疑早期诊断一定导致提高治愈的假设。其实事实都在，关键还是怎么解释。

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？

比如说回答这个问题：为什么原发肝癌有些很大也没有严重的疼痛和梗阻（胆管），肝外转移以及恶液质死亡等经常在继发性肝癌（肝转移）中看到的现象。难道同样大小的肿瘤和肿瘤不同？为什么原发性肝癌可以做肝移植而继发性肝转移就“禁止”做肝移植？当然是临床发现继发性肝癌根本就治不了。化疗不行，介入不行，肝移植也不行。但这只是个观察，不是解释。我问过多个肝胆外科的专家们，没人能给我一个合理的答案。现在你们都看了我的帖子，如果真看懂了，你们就能够回答这个问题了（千万不要去医院卖弄，会吓着医生的，以为碰上高人，就不管你的病人了）。那么原发性肝癌最大的问题是什么？还是复发和转移对吧。那为什么不做手术的时候几年都没死人，做了手术只要出现复发和转移很快（3—6个月）就会死人？我的解释（在讲肝移植射频减负的时候讲过）是肝脏是免疫豁免器官，不允许启动免疫识别，只允许免疫攻击。所以原发的肝癌在肝脏内不会启动免疫识别。但是有可能大多数肝癌由于没有这个免疫压力选择，所以可以有非常高的免疫原性。高到只要出了肝脏在外周很快就被识别了。但是仅靠扩散出去的癌细胞数量不够，抗原量不够，不能维持一个强大到可以回到肝内彻底消灭原发灶的免疫应答，但又可以维持一个在肝外消灭扩散灶的应答。这样就形成了一个肿瘤躲在肝内，免疫看住肝外的平衡。但是肝内肿瘤的生长最终会造成机械梗阻和压迫，所以必须减负。

肝移植之前如果使用射频等手段大量杀死一批肿瘤，造成抗原流失到肝外刺激一下肝外的过继免疫，结果就是这个激活的免疫回到肝内可以控制原发灶的反弹。反映到临床上就是所谓的病灶缩小并稳定在缩小的状态。那么了解了这个情况，现在来看一个理想化的治疗应该可以怎么做。既然切除原发灶以后最大的隐患是免疫失去抗原变成失效，那么我们就可以把切除的原发灶肿瘤并通过某种手段杀死然后保存。在术后的一段时间我们应该把保存的抗原（杀死的肿瘤）和疫苗佐剂混合后注射到皮下去维持原来就存在的那个肝外的抗肿瘤免疫应答，使之长期处于激活状态，随时消灭新出现的复发和转移。人体的皮肤是最好的抗原呈递器官，也是最敏感的激活免疫的位置。所以有可能使用很少一点肿瘤的碎片就能维持住肝外的抗肿瘤应答。根据扩散灶自发供血呈L曲线下降的规律，只要能在最初的一年到两年维持住过继免疫不衰亡，临床治愈的可能性就变得很大了。其实发表的文献中已经有过类似的尝试，只不过做试验的研究人员那时不是太清楚到底要干什么，所以做的有些欠考虑（抗原量和注射频率等考虑）。即便是这样，临床效果还是比较明显的。你们看，我不是反对手术，只是说手术要有目的，要清楚地明白手术的原因和目的（比如说取得抗原）。那样的话，有时候有些本来指南不认为该做的手术从取得抗原的角度来看就变得有意义了。

1) 肝脏的功能之一就是来自肠道的营养物质分解/合成。肠道里的外源蛋白如此之多，不应该在分解过程中启动免疫应答。所以肝脏里面不容易启动免疫应答（没有淋巴结）。这个也是为什么肝脏是最容易移植而不造成异体排斥的原因（70%以上的肝脏移植并不需要免疫抑制剂就可以存活）。

2) 肝脏内的肿瘤除非大量死亡，很难把抗原送到肝外去。即便大量死亡，也要看是不是能吸引血液里的抗原呈递细胞进入肝脏肿瘤地区。死的方式似乎对抗原呈递细胞的来去有很大影响。介入似乎就很差（把血供断了，抗原呈递细胞怎么过去），射频似乎很有效（烧伤诱发的炎症？）

很多病人和家属不懂癌症诊断的办法和道理以及可信程度，我想在这里简单讲讲。凭什么说一个人癌症？大家都知道做CT，看占位，另外还有更粗一些的影像诊断，比如说X—光片，B超。再有就是所谓肿瘤标记物（像cea，ca-19-9等胃肠肿瘤指标物）。90%以上的情况，医生凭着影像，肿瘤标记物和症状基本上可以判定癌症与否。如果说误判，顶多是把良性当恶性，很少有反过来把恶性肿瘤漏掉的时候。从这么多年的积累来看，如果只是想知道是否有恶性肿瘤生长，这些常见的诊断基本上够了。但是如果想知道病情到底处于什么状态以便决定重大治疗方案（手术，

化疗等) 还需要加上 PET-CT 和穿刺病理两项检查。为什么必要? 这两项检查各有特点, 回答某个专门问题。PET-CT 的原理是用放射性标记的葡萄糖来标记体内高度代谢的点位。正常人体内的葡萄糖代谢比较均衡, 唯一强烈的部位是大脑和心脏(肾脏和膀胱由于还贮存着喝下去的放射性葡萄糖液体所以会有非常高的信号)。如果有高度生长的肿瘤, 就会显示在肿瘤的部位有代谢信号升高的情况。如果同时伴随 CT 上能看到的占位(或者骨组织损毁), 那就八九不离十了。但是仅仅是有高代谢信号不一定是肿瘤, 炎症中心的代谢信号有时甚至高过肿瘤。很多医生不知道这个现象是因为不会有医生要求有炎症的病人去做 PET-CT, 所以他们往往看到高代谢就认定全部是肿瘤。那么怎么知道到底是炎症还是肿瘤呢? 这就要靠病理了。病理就是取假定是肿瘤部位的样品做切片在显微镜下找癌细胞(或者其他细胞)。所以病理如果是阳性才是最有权威性的诊断。但病理如果没有看到癌细胞是不是就没有癌症? 临床经验证明往往不是的(很多病理阴性的最终都死了), 就是说病理只有在阳性结果的情况下完全可信, 阴性结果的情况下不一定。为什么会有阴性结果呢? 有两个可能: 一个是人为因素, 医生经验不足, 取样的地方不对(比如说进到大肿瘤的坏死内核就拿不到活细胞)。第二就是拿到的样品位置应该没问题(在生长表面), 但确实看不到癌细胞或者正常组织(不该看到)。不只是一次, 有写做了两次也还是没有看到。就是说, 一个是假阴性, 另一个是真阴性。但即便是真阴性, 不代表整个肿瘤团块里就没有活着的癌细胞, 只是很少, 很难抓到就是了。单凭 PET-CT 或者病理都不能得到一个完整的图画, 但是如果两个的检测结果结合起来与症状和病史综合考虑就可以得出正确的结论。比如说我接触的一个病人做过结肠癌切除。两年后在腹腔有一个包膜完整的肿块出现了。做 PET-CT 显示原发灶切口和腹腔肿块有高代谢信号, 符合转移加复发的判断。如果属实, 这个病人的预后会非常不好, 预计生存期不应超过半年。但是原发灶手术吻合口做穿刺发现大量的炎症/免疫细胞。加上病人没有任何系统炎症和体重下降, 不符合癌症复发转移后的常见情况。另外 PET-CT 显示其他部位(肝脏, 肺部, 骨骼)没有转移灶。我们的综合判断就是两个: 1) 吻合口有复发, 腹腔有转移; 2) 这个腹腔转移灶自发启动了新的抗肿瘤过继免疫应答, 导致了对这个转移灶的围剿(包膜)以及对吻合口复发的免疫清剿。在我们检测的时候, 高代谢信号在转移灶那里是肿瘤和抗肿瘤免疫打仗的总和, 在吻合口基本上只剩下免疫攻击和炎症细胞了。这样的判断符合病人没有恶液质等复发转移常见的症状, 与过继免疫可以调控系统炎症的规律也是符合的。腹腔的转移灶切除后病理确诊为结肠癌扩散灶。传统的选择一般是术后大剂量化疗 6 个月。我根据综合判断认为一个能够控制转移灶不诱发系统炎症并基本上清光了复发部位肿瘤的免疫应答足以靠惯性支撑一年, 没有必要用大剂量术后化疗去破化它。倒是在这个应答最终由于失去了抗原支撑衰竭以后应该采取间歇化疗的手段再延长一年的保护期。这个例子就是为了说明为什么我总是强调要综合分析(特别是要看高质量的 PET-CT 来判断肿瘤负担和位置), 不能只看 CT 占位就下

定论。再有就是对肿瘤标记物数值的解释。大家查一下网上都有对这些标记物的解释，往往都会提到不完全准确，但一般不讲为什么。大家在临床实践上看到的是肿瘤标记物一般是跟着病人情况恶化升高，随着手术切除原发灶，化疗应答等治疗下降，自然认为是很准的。我想说的是，这些指标肯定有的时候代表了肿瘤发展的情况，有的时候不代表。关键的是要知道什么时候应该相信这些指标什么时候不要过于看重。我的观察表明这些肿瘤标记物在较低的数值时可以反应肿瘤（特别是扩散灶）的发展。在很高的情况下基本上反应局部炎症而非肿瘤的情况。什么是较低？我觉得大概是正常数值的10倍以下。什么是很高？100倍以上。所以大家不必看到某个检查一下子肿瘤标记物很高就吓晕了（当然病人实际感觉也一定会不舒服，跟高炎症有关），不一定是坏事呢。免疫攻击肯定会造成局部炎症和标记物上升很高，能说是坏事吗？化疗一般情况下会把炎症压下去，所以一般降低肿瘤标记物的数值。化疗之后的那个读数多少才会反应肿瘤实际负担，但那些数值一般不是很高，所以我觉得没什么意义去计较每一次化验数值上20%的波动。

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的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（当然前提是有免疫记忆）。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。在老鼠身上，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），给下一次的化疗铺好了台阶，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。

你给我出了难题。乔布斯是名人，但治病这个东西还是有隐私的，不可能旁人都能知道。如果仅仅根据公开报道的治疗经历做出评判，对治疗医生不公平（因为也许有些治疗和诊断做了，但没有报道呢？）。但是乔布斯的病例跟我们接触过的一个病人的情况很类似（特别是确诊后拒绝手术和后来的肝移植的情况），倒是可以分享一下。

这个病人也是确诊为胰腺神经内分泌肿瘤。这是胰腺癌里预后比较好的肿瘤大约占胰腺癌的 7%，但是绝大多数病人还是会死于这个肿瘤的转移灶，只不过比较慢（3—7 年）罢了。我们这个病人最初的诊断是普通胰腺癌，没有手术机会，病人因此放弃治疗多达两年。但后来确诊为无功能的神经内分泌肿瘤（因为病人的肿瘤发展很慢，不像典型的胰腺癌），认为可以手术，于是做了胰腺和十二指肠的切除手术（根治手术）。手术后 3 年出现了肝转移。于是做了半年化疗，疗效显著。停药一年后肝部肿瘤再次复发，于是再次化疗，应答仍然有，但已经不完全，于是继续了维持性化疗加阿瓦斯汀进行控制。肿瘤在这个过程中缓慢发展，负担高达肝脏的 50%。但奇怪的是病人没有肝外的其他转移，也只有轻度的恶液质。我们怀疑病人有较好的肝外共存抗肿瘤免疫，也做过一些不成熟的测试（结构阳性）。我们考虑过给病人进行化疗加危险信号的治疗，但由于各种原因未能实施。这时病人找到国外一家临床试验准备接受最新的抗体靶向治疗。这个治疗的原理是在识别内分泌肿瘤的特异抗体上加装了高射线分子。由于病人的测试表明抗体与他的肿瘤结合“完美”，这个办法不失为最佳治疗方案了。但是病人接受一个疗程的靶向治疗之后很快出现严重的恶液质以及腹水，程度超过任何以前的化疗（我们都认为病人即将死亡）。但在 ICU 的支持下病人居然在两周后起死回生。肿瘤负担有明显下降，但没有完全缓解。在这种情况下，只好放弃继续靶向治疗，转而考虑肝移植。在肝移植的时候，病人的肿瘤负担高达肝脏体积的 80% 以上（但肝外无其他转移灶）。病人开始出现恶液质，肝区疼痛以及其他并发症。如果没有移植，病人预计生存期不会超过 3 个月。移植后病人情况稳定，但一年后出现肝外以及肝内病灶。再次化疗效果不好，两年后病人死于恶液质（心肺衰竭）。从最初的诊断发现到死亡，病人一共生存了 9 年多。

这个病例里我觉得病人得益于最初的“误诊”，就是没有“及时”手术。首先这带瘤生存的两年并没有造成任何明显的生活质量下降。再者这两年未必就“耽误”了他的时机。其他更多的在已发现就进行了手术的病人存活期也就是 3—5 年，说明早手术不一定就能治愈（同济事实是基本上不能治愈）。那么从免疫的角度来看

这两年抗原的持续扩大维持了一个相对高的抗肿瘤共存免疫，使得手术后的无病生存期（就是转移灶出来的时间）由于这个相对较强的过继免疫而得以延长（3 年）。不仅如此，这个过继免疫也是后来两次化疗得以应答完好的根基。没有前两年的“养”，我不敢说结果会更好。那么乔布斯拖延手术是不是也是他生存期超过其他类似病人的原因之一呢？只有天知道了。

另外这个病例的三大遗憾如下：1）我们没有能够收集到原发灶的组织来制备抗原；2）我们没有能够在最初的化疗进行免疫干预（比如说加上危险信号）；3）我们没有能够利用肝移植留下的大量肿瘤组织制备抗原并在移植后进行免疫。我不是说乔布斯的医生什么都没做，更不会有你所谓的“不当措施”。他们是严格按照“指南”行事（否则会有股民诉讼和法律责任），所以我怀疑会进行我说的这些额外的治疗手段。但我相信乔布斯的医生已经是世界最好的了，斯坦福医学院也是世界著名学府，有众多的临床试验在进行。也许他们给了他其他试验治疗而我们不知道罢了。不过作为一个大上市公司的董事长，他的治疗是要董事会“批准”的，基本上不可能接受风险高的试验治疗。道理是如果他死于试验治疗，股票暴跌，股民会告董事会瞎闹不是？如果是“标准”治疗，死了人没有责任，股民也不能打官司。当然，有些股民曾喊着要告苹果不早点督促乔布斯手术，如果做了就好了。那个官司基本上不成立，除非乔布斯的不尽快手术造成了他的短命（恰恰相反）。

楼上的引用了很多中西医的争论。既然有些人认为我的理念有很多中医的成分，那么我就说说为什么。首先在我眼里，这些否定和肯定中医的争论之所以发生，在于争论的双方没有搞清楚争论的是不是一个东西。我们通常说不应该拿苹果和梨做比较，中西医的比较跟这个很相似。我拿国医老前辈张锡纯举的例子来说明一下：火车能跑是因为有车轮和其他硬件；火车能跑也是因为有能量。车轮是可见的，是个“器物”（形而之下谓之器），动能是无形的，不可见的（形而之上谓之道）。但是火车离了车轮不行，离了能量也不行。你能把衡量车轮的一套数据法（尺寸和重量）拿来衡量能量吗？你量不出来就说不存在吗？人是注重眼见为实的，西方科学就是基于这个最朴素的唯物主义基础之上的，也是最直接，最容易被接受的直观学说。而中医或者西方哲学是基于由所见而推及所不见的一套方法之上的，就像能量学是基于热量和功的单位衡量。中医的理论和行医思路是基于对身体运行“规律”的探索、至于用什么符号（或者语言）来描述这个看不见摸不着的规律，那是另一回事。难道说我把金木水火土五个符号换成 ABCDE 来描述就更合理？难道说中医说“气”你就非要理解为空气的气？批中医只能在中医的概念里来批才会服人。至于治病，目前的事实是西医的普遍疗效超过中医。但这个是有原因的，不代表最好的中医比最好的西医疗效差，只是代表一般的中医比一般的西医疗效差。谁都知道近代已经没有什么真正意义上的中医了，大多数中医科的医生并没有掌握中医的真谛，而是随着西医“对症下药”的原则，照着指南开中药方的技师而已。要是取缔这一

类中医，我觉得也无可厚非。但是如果认为整个中医就是骗人，是玄学那就是另一回事了。有些疑难症，慢性病还真的是中医更有优势。就是急症，像落枕，腰肩扭伤，包括上火造成的牙疼中医都有远比西医要快的疗效（我指的是高手）。最后说一下我对中医的评判。中医里有三个水平。低级的是对症下药的，网上搜搜都能开药。比如说搜一下“便秘吃什么中药”。这个水平只是用了中药，根本没明白什么是中医。中级的知道治病的关键不在于治标（症状）而在于判断机体的系统出现什么样的偏差（比如说阳盛的症状是由于阳盛，还是失阴？）并尝试着“扶正”。这个水平已经触及到中医的思路了，但用药上还是有“八股”之风。碰到难症也是束手无策，不明白为什么就扶不正？高手是不仅知道偏差在哪里，还知道如何拉回来。要做到这一步往往因人而异，并且还是需要首先对症，只是在对症的同时或者之后开始扶正。

癌细胞表达一些胚胎基因是事实，也是为什么癌细胞会有抗原的一个重要来源（因为这些胚胎蛋白质早在免疫建立之前就不再表达了，所以免疫从来就“没见过”。没见过就意味着有可能被识别成抗原）。

但是这个发现并不一定就指明了消灭癌细胞的最佳途径。比如说封闭无氧代谢途径这一思路，如何实现呢？葡萄糖永远在血液里并高于一定浓度（所以我们不会休克）。你如何让血液里的葡萄糖不进入癌细胞呢？与其说找个办法在癌细胞内阻断葡萄糖的利用，不如直接下毒得了。要不干脆把血管掐死。可这些手段都试过了，不好使。

我喜欢 Coley 医生的那句话：（大意是）大自然总是向我们揭示她深层的秘密。只要我们认真去追寻（大自然的揭示），我们就可以找到解决癌症的办法。Coley 说这句话的场合是在讨论那个由于术后感染而导致了癌症自愈的病例。相比之后一个多世纪以来人们的各种治癌“发明”，我还是更看好大自然已经证明给我们的解决办法。

恶液质除了症状（恶心，厌食，体重下降，特别是肌肉和脂肪）还可以根据血常规看出来：白细胞高，粒细胞比例高（>85%），淋巴细胞比例低（<10%）。

就这个病例我说说癌症的“确诊”。

一般人以为癌症是非常容易确定的，因为“长了一个东西”。但是实际上不那么容易。有很多时候虽然 CT 看到了占位（就是有个东西），但占位不一定是癌症，甚至不一定是肿瘤。所以临床上以病理切片看到癌细胞为最终确诊依据。这个没有什么不对。只要看到了癌细胞那就一定是癌。但反过来不一定成立：即看不到癌细胞就不是癌症。我觉得对癌症的认定不一定就要规定“硬指标”，不一定非

要拿到病理结果才承认是恶性肿瘤。起码作为临床医生应该尝试综合判断。除了占位（CT），代谢的活跃程度（PET-CT），肿瘤标记物的水平（验血），临床症状等都可以作为判断的辅助依据。

从免疫的角度来解释一些不活跃的原发灶就会认为原发灶受到了免疫的识别甚至强烈的攻击，结果大部分癌细胞死了，剩下的少部分不一定靠穿刺就能碰上。结果可能看不到癌细胞。这种情况往往也会反映在以放射性葡萄糖标记的 PET-CT 检查当中，即看不到明显的，有焦点的代谢升高病灶。那我们可以认为不是癌症吗？临床实践证明不可以。有些凭穿刺看不到癌细胞病理的病人一样会在稍晚些时候出现转移灶而迅速死亡。那么道理是什么？为什么看不到癌细胞还是癌症？我认为原因就在扩散发生于原发灶死亡之前。即便是原发灶不再活跃，过了一段时间后当杀死原发灶的抗肿瘤免疫由于看不到抗原而衰竭之后，扩散灶就可能出现并迅速导致恶液质以及死亡。所以如果因为原发灶没有看到癌细胞就不予确诊，那么除了等待就不会采取任何手段。在发现扩散灶以后很多治疗基本上就已经无效了。

当然，很多情况下凭着影像上的占位，验血中肿瘤标记物的大幅度升高以及放射性葡萄糖标记 (PET-CT) 基本上大多数癌症是可以确定的。是否在这些检验都是明确指向癌症的情况下还要穿刺呢？我认为可以商榷。

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？

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。

其实以前帖子里有明确的论述，这里不过是简单归结一下。

继发性肝转移和原发性肝癌在免疫的状态上有可能（非常有可能，几乎是一定）存在天地之别。原发性肝癌往往是没有转移灶，而继发性肝癌本身就是来自转移灶。就癌细胞本身来说，虽然不是一类，但是对化疗和其他物理杀伤的抵抗不会有多大的区别。就是说，原发性肝癌病人体内往往有一个很好的与肿瘤平衡的抗肿瘤免疫。而继发性肝癌病人体内几乎已经丧失了平衡。任何靠激活免疫的治疗（包括了所有已知的传统治疗）都会在治疗继发性肝癌的时候由于没有免疫的参与而显得十分的无力。

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重要的目标。

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。

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？

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，那我们已经有很多药物，可以把免疫压制下去，是否这样就可以避免恶液质出现呢？

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、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？

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。

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）。

儿童神经母细胞瘤我不熟悉，不好评论。

说说转移灶的出现与免疫的关系可以。首先大多数转移灶与原发灶相比肿瘤负担小一些，所以容易理解是继发的，且比原发灶的生长要落后一点。出现转移灶一定代表抗肿瘤的共存免疫不存在吗？我认为是一定的。但是这个“不存在”只代表转移灶新生期的时候。那个时候肿瘤负担小，免疫如果存在必杀无疑。既然没有杀，所以推断是“那个时候”不存在。但那个时候不代表这个时候，也就是说不代表后来不存在。我认为有两种情况：一种是与原发灶平衡的抗肿瘤免疫经过长期的“磨合”，最终认定肿瘤抗原为自身而放弃。转移灶在这之后形成。这样的情况在后来也几乎不可能再次启动抗肿瘤免疫应答了（因为已经认定是自身攻击，受到了下调）。因此，这种情况属于此一时等于彼一时，都没有免疫可以依靠了。这样的情况与病情的迅速发展一致，基本上是我们看到的很多晚期临终时的肿瘤发展与恶液质并行的状况。但也有些转移灶不是在免疫衰竭之后出来的，而是由于原发灶的扩散肿瘤相比具有较强的供血能力，且原发灶未能很早得到免疫的识别，所以早期扩散出去的癌细胞很快在没有抗肿瘤免疫剿灭的情况下发展出转移灶，几乎与原发灶在时间上平行发展。在肿瘤大小上甚至经常超过原发灶很多（搞得转移灶看上去像是原发灶了）。但是随着时间和原发灶的发展，最终唤醒了免疫识别，形成了大多数病人体内可见的与肿瘤的弱平衡。可是由于免疫启动的晚，转移灶的肿瘤长的远大于免疫可以剿灭的新生灶，所以就形成了原发灶，转移灶加抗肿瘤免疫三方的共同存在。在临床上就是要判断到底是哪一种情况。这第二种情况的预后包括对治疗

的应答应该好于第一种情况。从这个分析也可以看出，癌症是一个很不“规范”的疾病。转移灶的存在虽然经常伴随着较差的预后，但还是不敢说绝对。原因就是癌细胞的扩散存在着不确定因素，扩散的肿瘤是否可以形成供血存在着不确定性，供血的病灶是否被免疫识别进而剿灭又存在着不确定性。免疫是否识别肿瘤，什么时候识别都存在不确定性。众多的不确定性造成了这个疾病的多变和难以预测。我说这些实际上是想说在癌症的治疗上，我们也许应该放弃去建立一个“金标准”的想法。那样的话还可以鼓励个性化治疗的探索，否则就更难接受和开展个性化治疗了。

上面的这个病例的确复杂，但我想在最初的治疗上有一定“普遍性”，我试着提出我对这个病例的看法，抛砖引玉，大家（包括对手）可以争论。

1) 11 年的胃癌和今年的直肠癌是否有联系是理解这个病例的关键。支持有联系的根据有三个：第一是概率。从概率上讲几乎很碰到在一个人身上在 2 年内出现同属于消化系统的两个原发腺癌（及转移灶）。第二是扩散。胃癌的存在是证实了的，即便是不太大，但从扩散角度来说足以很早就发生了，只不过在原发灶以及预支平衡的抗肿瘤免疫共存的情况下，转移灶无法建立（所以看不到）。在去掉原发灶以后的一段时间（1—2 年），除了免疫由于缺少了抗原的支持逐渐衰竭这一因素，还多了一个由于术后大出血等后遗症造成的机遇性促进转移的非供血癌细胞进入供血状态，形成独立生长病灶。这些时间和环境因素可以解释直肠病灶的出现。第三是肝脏扩散肿瘤的供血。虽然直肠癌晚期已有肝转移的情况也常见，但是这些转移灶一般是是可以界定的。以你父亲的这种只见肿瘤标记物指标大幅升高而看不见转移灶的情况应该是转移灶处于“满天星”的状态（看不见，但对 CEA 贡献是叠加的）。这个状态可能来自肝脏手术造成的局部人为改变了供血环境，造成了很多本来没有能力形成单独血供的扩散细胞由于环境的改变而同时得到了供血，形成了很多未必真的能成气候的微病灶，同时大大贡献了 CEA 指标。

2) 如果以上分析是对的，那么从免疫的角度来看，起码最近一段时间抗肿瘤免疫应答不起作用。原因很可能是已经衰竭，而非耐受。这个已经衰竭的免疫应答是否可以重启是个未知数。从病人可以接受手术的事实来判断，应该是没有明显的恶液质。没有恶液质，病情（不是说肿瘤负担）发展就不会很快，免疫就不会受到挤压。从时间上来说就有可能把衰竭的免疫再次激活。但是最大的障碍在于目前没有集中的抗原供应。直肠的原发灶已经却掉了，而又没有其他有可能产生自发坏死的大病灶存在。因此我的判断是免疫在这个状态下起不来。

3) 那么如何看预后呢？在没有抗肿瘤特异免疫建立的情况下，肝脏里的肿瘤总有一些会发展成可见病灶的。那时的情况类似于典型的直肠癌术后出现的肝转移。最关键的要看看这些病灶是否诱发恶液质。如果不诱发，则有可能带瘤生存到一定大小，直到肿瘤负担过大，影响肝功能和供血。但如果诱发恶液质，则病人状态很快

出现衰竭，并进入晚期。有人会问那么为什么肝脏的肿瘤不能支持抗肿瘤免疫的建立呢？回答是不一定不支持。根据对原发肝癌很少转移的规律判断，肝脏肿瘤是不能维持一个抗肿瘤免疫应答，只是这个应答如果存在也只是局限于肝外，在肝内作用有限（不足以很好控制肿瘤的生长）。

4) 但也存在两个肿瘤无关的可能。如果是这样，我们就可以不再考虑以前的胃癌以及后来一系列的并发症以及应对措施，只把目前的病情看作是一个单独的直肠癌，从肠镜确诊来看。从病例描述上来看，原发灶是确定的，但转移灶是不是确定呢？要看以什么标准来判断。如果以眼见来判断，手术的病理显示有转移的淋巴结。要是以肿瘤标记物来判断，术前就已经转移了（因为 CEA 高才开始的查找直肠癌）。这个假定的支持根据是术后 CEA 更高，符合手术恢复刺激机体（以及肿瘤增生）的现象。以这个标准来看，这就是一个四期的直肠癌，有远端转移，缺少免疫控制。奇怪的是大多数直肠结肠癌的病人是从有了症状开始确诊的，这个病例是从“体检”确诊的，没有直肠癌的症状（潜血，大便不正常等）。我在想：如果根本就没有监控 CEA 这件事，这个病例的发展会是什么结果呢？由于在确诊的时候看不到扩散灶，只有肿瘤标记物的升高，说明扩散灶处于微小状态（但有可能很多）。这时候如果免疫启动了对原发灶肿瘤的识别，建立起一个共存免疫，这个免疫是不是有可能清除那些还没有长起来的微扩散灶呢？也就是说，如果我们等到病人出现临床症状的时候再来看，是不是我们只能看见原发灶，反而看不见扩散灶和由此产生的 CEA 升高呢？当然，在这个病例上我们不可能得到肯定或者否定的答案了。但毕竟给我留下一个疑问。如果我们可以选择（当然对大多数病人和医生，几乎没有选择，病人和家属所做的也是在那个情况下和他们最大认知范围内所能做的最好选择了），是不是等到建立了共存免疫之后再考虑去掉原发灶是一个更长久的方案呢？这也是我想讨论这个病例的原因之一。就像我常常对医生朋友说的：做任何治疗一定要考虑这个治疗对将来转移灶的出现是个什么影响？

5) 回来说说如何应对的选择。这要看想达到的目标是什么。如果是想不管将来怎样，先把眼前吓人的 CEA 指标降下来，那么最简单的就是强力化疗，应该可以在两三个疗程之后达到效果（比如说 CEA 明显下降）。但是之后呢？化疗不可能把肝脏的所有转移灶杀死。在停下来之后肿瘤就会发展，并且很可能更快。最后的生存期估计比起不做任何治疗好不到哪里去。但是如果是想尽量减少痛苦，争取生活质量。那么最简单的做法就是放弃治疗。当然还有其他选择。比如说，争取最大限度地利用免疫来延长生存（控制恶液质甚至肿瘤的发展）。这样做需要明白一个道理：免疫的建立需要抗原，而抗原的来源是肿瘤。所以要想建立免疫，必须允许肿瘤发展。免疫可能在肿瘤发展过程中“自发”建立（这个是很多病人都经历的），也可能通过人工释放抗原推动。但无论怎么做，都需要先把肿瘤“养”起来。对你父亲来说，肝外其他地方再次出现转移灶的可能性不高，主要还是考虑肝脏的转移

灶。在目前根本看不到转移灶的情况下，唯一的办法就是等，等到任何影像学能定义的转移灶出现再说。接下来对病人状态和肝脏转移灶发展的观察有可能提供免疫是否建立的线索。比如说病人出现明显的恶液质则可以判断过继免疫没有建立（并且很可能无法再建立）。这个状态会伴随着肝脏病灶的快速和“全面”发展。但是，如果在看到肝脏转移灶的时候病人并没有出现典型的恶液质，也没有疼痛，则表明过继免疫还有建立的希望。如果在接下来的一段时间病人的状态“稳定”，那么就需要对在肝脏病灶的分布进行对比：如果大的扩散灶持续缓慢发展，但很多小的扩散灶消失，那么就有可能是抗肿瘤免疫已经建立并正在发挥一定的平衡作用。这就具备了下一步治疗的最关键条件。

化疗后白细胞暂时上升几乎是普遍现象，但因为发生在一周以内，医院不做血常规跟踪的话是看不到的。白细胞升高是因为化疗杀死很多肿瘤（或者非肿瘤）细胞后形成的应急反应。所以简单地以白细胞在化疗后是否升高判断不了过继免疫是否存在。但是如果接下来的两周病人持续出现病情恶化（恶液质），状态不能恢复，则往往是过继免疫不再有效的证据。如果抗肿瘤的过继免疫有效，它会下调炎症的程度和持续的。

这个判断标准不适用于连续化疗的情况，因为大量的化疗药早晚必然把炎症打压下去，把白细胞降到很低。当然，对抗肿瘤的过继免疫也是一样会抑制的。这就回答了后面关于是否可以持续对恶液质病人实施化疗来争取启动抗肿瘤过继免疫的问题。

网友 chhu0802 的问题是：我看了一些卵巢癌的新辅助疗法的文章。如果按照您的文章的逻辑，新辅助疗法应该比手术再化疗优越得多。但好像情况并非如此。总的生存率并没有增加。

题目：新辅助化疗治疗晚期卵巢癌的临床疗效评价

内容提要：目的 对新辅助化疗治疗Ⅲ～Ⅳ期卵巢癌的疗效进行评价。方法 回顾性分析 204 例晚期卵巢癌患者的诊治情况。2003 年之前收治的 99 例Ⅲ～Ⅳ期卵巢癌患者为 A 组，行一期手术治疗。2003 年之后收治的 105 例Ⅲ～Ⅳ期卵巢癌患者为 B 组，其中有 39 例在进行 1～3 个疗程新辅助化疗的基础上行肿瘤细胞减灭术，为 B1 组，另 66 例行一期手术治疗，为 B2 组。入组患者术后均行 6～8 个疗程卡铂、环磷酰胺联合干扰素的化疗。结果 B1 组患者围手术期一般状况优于 B2 组 ($P < 0.05$)。B 组患者手术满意率高于 A 组 ($P < 0.05$)。B1 组和 B2 组在手术满意率方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。B 组患者 3 年生存率高于 A 组 ($P < 0.05$)。B1 组和 B2 组

在 3 年生存率方面差异无统计学意义($P>0.05$). 结论 对 III~IV 期卵巢癌患者而言, 有选择性的应用新辅助化疗可以提高其手术满意率、围手术期一般状况以及 3 年生存率. 满意的肿瘤细胞减灭术即残留病灶 $<2\text{ cm}$ 可以提高晚期卵巢癌患者的生存率.

我的理论认为术前化疗的最大意义在于提高共存免疫, 以便在术后(没有了抗原供应的时候)能持续更长时间。当然, 术前化疗在这个研究中也展示了其改善手术前后病人状态的作用(应该与过继免疫参与有关)。但是作重要的一点是在术后要靠提高的预存免疫, 而不是化疗, 来防止转移灶的发生。落实到临床上, 就是首先要比较完全切除的情况下, 一组做了术前化疗, 一组不做, 术后都不做化疗。这个对比显然不在这项研究中。为什么说术后不要急着化疗呢? 因为对于有预存免疫, 特别是术前提升了的情况, 免疫是最好抑制转移灶出现的手段。如果不用而是用高剂量化疗铺盖 6 个月, 那么这个有效的免疫活着直接被化疗干掉, 或者由于找不到转移灶的刺激而衰竭。所以术后化疗基本上就把是否有术前化疗造成的差异抹掉了。这也是我对这个研究结果的解释。虽然如此, 从这个研究好事可以“推断”术前化疗一定是有意义的。原因是因为做术前化疗的 B1 组做的是非完全切除, 而 B2 组是完全切除。但就手术差别来说, 历史上很多研究已经证明完全切除的生存率从统计效果上要好于不完全切除, 也就是如果 B1 和 B2 之间没有术前化疗, 那么我们可以判断 B2 的生存率要好于 B1。但现在的结果是相似, 就是说术前化疗弥补了那一部分差别。

1) 人当然也有像动物实验那样靠化疗(激活的免疫)完全杀死肿瘤的。化疗最早能治愈的一种罕见的生殖系统肿瘤就是例子。

2) 化疗激活的免疫为什么是一过性的我给出了两个原因: 一个是自身攻击; 另一个是缺少了抗原刺激而又未能形成记忆的情况下的衰竭。

3) 原发灶如果不去掉, 扩散就会不断发生, 所以靠减慢原发灶消失来维持免疫对扩散灶的监控不是根本办法。最好的办法是去掉原发灶而维持住免疫。

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。

但是以这个病例为例，可以说几句我在做任何治疗建议之前的综合考虑。

就像前面说过的一样，我总是要问几个问题：

1) 目前最要命的是什么？说白了就是：原发灶是不是必须马上解决掉？否则有生命危险？如果是，那么就赶紧考虑除掉原发灶的手段。

2) 如果解决了原发灶，是不是就可以放心了？如果是，那就回到上面的问题，赶紧解决原发灶就是了。但如果不是，那么会是什么问题？当然大多数情况下是将来转移和复发的問題。那么现在我们做的治疗对将来的转移和复发是什么影响？特别是从免疫的角度考虑（以前你们可以说没人告诉我们要这么考虑，但现在你们是看了我的帖子的，没有不这么考虑的道理）。

3) 如果医生建议的治疗手段不能防止将来出现转移，那就要考虑别的办法和治疗。

都考虑好了再动手不迟。大家也许觉得有一种迫切感，恨不得今天确诊明天早上进手术室。可以理解但不明智，也没有用。我要说的是最主要的是要判断免疫和肿瘤之间的关系处于什么状态。这个判断有了，对策（或者没有对策）就有了。以这个病例来说，朋友之所以茫然是因为对病情没有准确判断，不知道到底做什么治疗最有可能获益。而这个没有准确判断可能来自不得以的仓促（比如说这里碰到的突发情况），也可能是主动的“病急乱投医”。比如说，我想知道为什么手术医生描述的肿瘤“一夹就碎”？既然大多数肿瘤不是这样的，那么这个肿瘤为什么这样？

（暗含的意思是说：既然跟大多数肿瘤不一样，为什么要像大多数肿瘤那样来治疗呢？）肿瘤是坏死了，还是构造上不同？我个人怀疑是严重的坏死，因为除了“破碎”不成形，还有前面“炎症”的活检结果支持这个判断。如果是坏死了，那么为什么别人的肿瘤不坏死，这个肿瘤基本上坏死了？其实如果有肿瘤代谢的检查结果，应该提供更加准确的判断。如果这个判断可以得到支持，那么应对措施就比较清楚了。

但是我想“纠正”一个以前可能没有说清楚的概念：即所谓的晚期。

晚期，也就是 IV 期，一般是按照 TNM 来定义的。大多数情况下有规律，但有些情况下比一定准确。所以要看每个病人的具体情况。

比如说有的病人原发灶还没有来得及启动一个有效的共存免疫。由于原发灶很早就扩散出去了一些肿瘤细胞，有可能就形成了一些转移灶。在共存免疫启动较早的情况下（大多数），转移灶刚刚出现不久或者还没有出现，所以共存免疫可以起到消灭转移灶的作用。但如果原发灶由于种种原因发展缓慢而没能启动一个共存免

疫，就会出现转移灶和原发灶几乎“齐头并进”。即便是后来原发灶启动了共存免疫，转移灶已经过大，超过了免疫可以消灭的范围，这样就成了免疫与原发灶以及转移灶共同存在的局面。这个我称之为“假四期”，即不是由于免疫崩溃或者耐受之后出现的转移。这个可以看成是免疫与多个“原发灶”共存。这个假四期的特点之一就是虽然有转移灶，但不形成恶液质（因为有共存免疫的调控）。当然不能说没有恶液质一定是假四期，还是要看其他证据是不是支持这个判断。

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。

在我看来，形成转移灶与否最关键的一个能力是能不能形成独立的供血。而目前对肿瘤干细胞的定义根本没有强调这一最重要的生化学功能。反而是一些看似重要的性质：比如说抗药性，抗低氧，善于休眠之类的。从实践的角度来说，任何形成了

肿瘤转移灶的原始扩散肿瘤细胞应该就是合格的干细胞。但是以为干细胞就能抗药，抗辐射就没什么意义了。只要有能力形成独立的供血，一个肿瘤细胞就是不抗药一样会形成转移灶而致死。在这个肿瘤细胞形成供血之前，你就是再多的毒药也未必能在这个扩散细胞周围达到一定的浓度。原因很简单：没有血供！就是因为没有血供，所以成不了气候。也正是因为没有血供，所以你怎么也杀不掉这个癌细胞。所谓的抗药性来自这个细胞可以远离血管而生存的能力。这个能力跟抗药不抗药可以完全不沾边。所以寻找能杀死肿瘤“干细胞”的毒药不会再临床上有什么作用。只要没有血供，任你什么药也到不了它身边。正路子还是应该放到解决怎样在这个癌细胞生成供血之后灭掉它上面。

血管抑制剂一直都有，但很难使用。为什么呢？转移癌细胞不供血我们基本上没有任何办法杀死它（当然它也不会伤害我们）。如果能够不让他供血就不会有转移灶，但是如果只是在大剂量使用血管抑制剂的时候才有效，不用了还是不行，那又怎么能保一辈子呢？你总不能不停地用下去吧？只要你一停，癌细胞分泌的血管生成因子还在，血供还是要形成对不对？

另外我倒是担心用了血管抑制剂推迟了本来应该出来的转移灶，反而加速了残余的抗肿瘤免疫应答的衰竭。根据我们的研究，在抗肿瘤免疫衰竭前，转移灶的出现对这个应答有刺激和维持的作用。如果把转移灶的出现推迟到免疫彻底衰竭之后岂不成事不足，败事有余？

但是对原发灶的治疗，血管抑制剂应该有用武之地。但那时完全不同的机理了。

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。

我说的这个朋友是乳房体检先看到占位，然后找到北京几大医院的专家们咨询，最后定在 301 手术。

PET 没有代谢并是事实，怎么解释是人为。我从来没有认为这个占位一定不是恶性肿瘤。仔细看一下我的辩证分析，我两方面都考虑了。是怎么样，不是怎么样。综合起来还是认为不管是不是都不该马上手术。这个分析仅限于我朋友的病例，不可以标准化。就说你拿你家的病例来问我，我可能得出应该尽快手术的结论。

我个人认为，PET 有假阳性的时候多，但没有假阴性。医生说的假阴性意思是说后来证明病人的确有癌症。这个也是事实。你如果看一下我讲的我家亲戚胰腺癌的病历就知道我是怎么看 PET 阴性结果的：我并没有认为我家亲戚没有胰腺癌。只是我得出了她的免疫把原发灶基本上杀死了的推论。这个推论是一年半之前的，当时北京几家最好的医院给出的诊断和预测都是胰腺癌晚期，6-9 个月生存。现在证明我是正确的，PET 的检测结果显示帮助我下这个推断。否则没有 PET 的阴性结果，我无法认为免疫的高度介入。

再说一次：因人而异，不要拿着我的话去套其他病例。有病例拿到另一个帖子上我们可以详细分析。

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？

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。

除了你说的无法抑制转移灶（真正致命的原因）外，即便是对处理了的肿瘤也不一定能转化为临床受益。道理就是我说的系统炎症。在恶液质的状况下（大多数病人晚期基本上都是出于恶液质状态），大量肿瘤死亡推高炎症，造成病人扛不住这个炎症而死亡（所谓杀敌 800 自残 10000 的道理）。

其实靶向药，抗体药特异性都很高，毒副作用都很小。但至今没有转化为突破性的临床受益（生存期）已经说明了这个方向不一定能突破。

具体应用恐怕不能讨论，但是就着你的这个话题就说说危险信号调节炎症的道理。这个道理明白了，应用起来就可以灵活和辩证了。

对于炎症，特别是系统炎症（恶液质），我在这里有很多阐述。其对生存的威胁和危害到目前临床上也还没有充分的认识（死于癌症而不是死于炎症的流行看法就是证明）。我把系统炎症的发生机理归结为免疫紊乱，最根本的核心观点是紊乱来自先天免疫与后天免疫之间的脱节，即先天免疫启动后得不到后天免疫（过继免疫）

的承接与调控，变成了独腿蹦，越蹦越高，最后崩溃（死亡）。脱节的最根本原因是没有后天免疫可以识别的抗原（或者以前可以识别的抗原变成了耐受源）。那么在一个正常的先天和后天免疫完美承接的免疫应答当中，先天免疫的炎症是如何得到调控的呢？可惜目前还没有看到直接针对这个问题的研究内容（因为还没有人认识到这个问题，所以自然谈不上回答）。我们在做恶液质肿瘤模型的研究室曾发现一个现象：直接给进入恶液质状态的荷瘤鼠注射危险信号因子可以不但缓解恶液质，而且产生强大的抗肿瘤免疫应答。为了看看这个强烈的抗肿瘤效果是否一定是后天免疫启动的结果，我们做了一组对照试验：把荷瘤鼠的 T 细胞拿掉后用危险信号因子，对比不去掉 T 细胞的同样治疗。如果说抗恶液质与抗肿瘤是一致的，均来自后天过继免疫应答，那么在去掉了 T 细胞的那一组荷瘤鼠身上（不会发生过继免疫），同样的危险信号因子治疗就不再有效了。那么结果是什么呢？结果是我们看到这一组荷瘤鼠的肿瘤没有应答。这个不奇怪，因为没有 T 细胞的情况下，不可能有特异的抗肿瘤免疫应答。但是奇怪的是我们看到了明显的抗恶液质效果，也就是在肿瘤继续生长的情况下延长了生存。这个怎么解释呢？我的解释是炎症的调控一直以为是靠后天免疫，靠 T 细胞分泌的某种因子（比如说伽马干扰素）。但其实不一定，也可以靠先天免疫自身分泌的危险信号因子来自我调节。在我们的试验里，虽然没有过继免疫存在，但我们注射的危险信号因子有可能直接下调了炎症。这个炎症调控和过继免疫的分离给癌症病人提供了一个延长生存的机会。因为很多晚期病人都是因为抗肿瘤的特异性免疫不再存在才会病情恶化，甚至进入恶液质，所以如果验证的调控职能通过过继免疫的话，这些病人就几乎没有机会了。但是如果可以通过危险信号因子下调炎症，那么或者靠诱导，或者直接注射危险信号因子就可以完成。中医的一些药物，包括上面来自台湾的朋友提到了两种外源物质也许就可以通过诱导危险信号而使得一些因为恶液质严重，奄奄一息的病人得到缓解，在临床上看着有效。

最后申明一点，这个假说有些基于试验，大部分还是假说，大家不能当成定律来使用。但起码这个假说能够解释一些试验观察，更重要的是能够解释中医的对一些晚期患者的个例治疗案例。

就我的理解，癌细胞虽然有干细胞的一些特点，比如说生长，但是不具备干细胞的完全分化功能。这是由基因突变造成的，很难想象可以靠外界的调控来改变。

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。

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）。

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认识不会太好（否则就出不来了）。

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？

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）。

@tademajia 369 楼 2013-05-06 20:03:58

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。

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,但如果指望这样就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。

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。

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: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。

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。

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。

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）。

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？

@探锁的心 416 楼 2013-05-10 14:38:42

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。

@张三 100 424 楼 2013-05-10 23:13:03

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）

@张三 100 429 楼 2013-05-11 11:32:40

就是说，主流医学也不是完全忽视了炎症？

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）。

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。

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。

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。

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）。

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。

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。

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。

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？

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。

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!

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。

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。

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出来。

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。

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）。

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。

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。

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。

@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

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。

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？

@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

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。

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。

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）。

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。

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。

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。

昨天美国各大媒体都转载了乳腺癌确诊后预先切除双乳并不能延长生存的结论。这是一个长达 20 多年的总结，是事实。怎么解释呢？我在这个帖子里说过：癌细胞的转移是很早就发生的。病人最终不会是死于乳腺的病灶，而是转移灶（肺部，骨骼，脑部等）。既然是这样，确诊后把另一个乳房也切除难道就会逆转你赢转移出去的癌细胞吗？当然不会。但这么简单的道理难道那么多顶级医学机构就不明白？还真的是这样。切除双乳的初衷是因为乳腺癌的转移灶最容易在另一个乳房出现，这个不奇怪：乳腺肿瘤很多是雌激素依赖型的，当然是在乳房环境下容易生长。但仅仅因为最先看到另一个乳房容易出现转移灶就认定把另一个乳房切了就能躲过其他转移灶有点幼稚了。那为什么能这么做了十几二十年才在事实面前承认失败呢？这里有个假象：因为切掉了另一个乳房，所以表面上看这些切除了双乳房的病人转移灶出现的较其他保留了另一侧乳房的病人要晚。但是由于最终的生存是由其他转移灶的出现决定的，所以尽管如此，病人的生存期是没有多少区别。

还是那句话：一个治疗是不是应该做要看这个治疗对 2-3 年后可能出现的转移灶是什么影响。我希望这一原则能变成每一个肿瘤医生的实践。新年了，讲点我们自己新的研究发现（以表明我还是在做研究啊）。

先说试验现象：我前面介绍过我们有一个恶液质的肿瘤模型，生长在皮下的肿瘤居然能在负担并不大的情况下就诱发了恶液质。以体重开始明显下降开始，恶液质在短短的几天就会造成宿主死亡。死亡时肿瘤负担并不大，有时候甚至会萎缩。但是我们发现如果在这个时候给了外源的危险信号因子，炎症会受到下调，小鼠状态会回升。但是同时肿瘤也会继续生长到更大。奇妙的是在经过了 10 天左右的炎症“缓解”和肿瘤持续的瘤生长，在没有任何后续治疗的前提下，我们开始看到很强烈的抗肿瘤应答。远大于恶液质发生时的肿瘤负担会在在今后的 1-2 周内自发萎缩，以至于最后全部“自愈”。而这种强大的抗肿瘤疗效只有在恶液质的荷瘤鼠身上可以看到，在没有恶液质的荷瘤鼠身上，即便是小的肿瘤负担也不能通过给外源危险信号因子治愈。就是说，最没希望的临死时候恰恰是最佳的治疗时机。为什么是这样呢？我先留个悬念。

恶液质的本质是系统炎症，而系统炎症的发生与肿瘤的死亡，血管的破坏局部炎症因素有关。我的解释是在动物进化史上，免疫进化出两个先后顺序的协同程序，即所谓的先天免疫和后天免疫（也叫过继或者固有免疫）。先天免疫是抗原非特异的，由创伤或者其他微环境改变诱发，其表现特征是大量免疫细胞（粒细胞，巨噬细胞，抗原呈递细胞，淋巴细胞）在短期聚集到事发地点。这些细胞除了直接歼灭和吞噬细菌和异物，还会分泌各种因子限制病毒和细菌的繁殖。同时最大限度地汲取任何抗原。这个先天免疫是为了为下一步的过继免疫启动铺垫，而且大多数时候两者的衔接是完美的。过继免疫启动和发展的时候往往就是先天免疫下调的时候。我们因此一直认为一定是过继免疫通过某种手段调控先天免疫。到底是怎么下调先天免疫的没有人知道（知道了就不会有恶液质了）。

单独从肿瘤抗原释放和汲取来说，局部炎症应该是非常有效的才符合先天免疫的进化意义。然而，这个先天免疫在肿瘤的情况下常常过度到亢奋，以至于变成了系统炎症和恶液质以及多器官衰竭和死亡。这又是为什么呢？我在前面分析过，主要原因是如果过继免疫不能很快放大，先天免疫就可能持续放大到过激，进一步导致了对淋巴细胞种群的严重挤压，以至于虽然有大量的抗原和抗原呈递，但是缺少了来应答这些抗原的 T 细胞。那为什么其他感染时后天免疫能迅速启动并下调先天免疫炎症，而在肿瘤的情况下往往不行呢？抗原的免疫原性不强以及缺少强大的预存免疫是可能的原因。特别是在抗肿瘤免疫衰竭或者已经耐受的情况下就更如此了。但是我上面讲的那个模型里，肿瘤的免疫原性不强，又不是耐受的情况，为什么还是会有先天免疫炎症占上风的情况呢？我们一直有这个疑问，但是没有答案或者线索。

但是我们知道：在这个前提下，如果我们能够把过激的先天免疫调控下来就会给后天免疫的超强启动和放大创造条件。下调炎症可以通过药物（比如说化疗药）。如果给恶液质的荷瘤小鼠低剂量化疗药（健择），我们可以看到明显的炎症抑制和症状的逆转（体重上升）。有的时候我们甚至可以看到推迟的抗肿瘤效果。只是这些抗衡肿瘤效果不如给危险信号因子那么明显。我们可以理解化疗药抑制炎症的机理（直接杀伤），但是为什么给危险信号因子也会下调炎症呢？我们以前的研究都证明单独危险信号因子一般对肿瘤治疗没有效果，原因是没有免疫激活的前提下缺少受体在 T 细胞上的表达。现在这个试验观察肯定表明在高炎症的情况下，有某种细胞表达了危险信号因子的受体，能够受到危险信号因子的调控。那么这个接受调控信号的细胞是不是 T 细胞？就我们所知，T 细胞在这个高炎症的情况下已经萎缩很严重，所剩无几了。如果不是 T 细胞，就说明存在一个未知的细胞群。这个细胞群有强大的下调整体炎症的本事，需要的就是某种信号，而危险信号因子就是这些信号中的一个。从生物学的角度来看，我们现在这个推测已经打破了原来我们认为的“过继免疫下调先天免疫”的认识，而变成了先天免疫可以自我调控。那么有人会问如果先天免疫可以自我调控，为什么癌症病人会死于高炎症呢？仔细分析，答案可能就在有没有危险信号的出现这一点上。我前面讲过在病菌感染的时候，这些外源生物体都会有某些特殊化学成分（比如说香菇多糖）诱发抗原呈递细胞生成危险信号。所以在真正的感染过程中，先天免疫炎症可以通过释放危险信号来下调。由于这个时候也是过继免疫启动的时候，给人的印象就成了过继免疫一旦启动，先天免疫就收兵了。

危险信号不能“激活”过继免疫，而是可以修饰激活的过继免疫，使之变成对抗原不停止攻击，并在抗原消失之后存下记忆。这个我有很多论述。但是现在这个研究结果表明危险信号有可能下调炎症（而且不通过过继免疫）。反而是过继免疫的恢复或者叫反弹有赖于危险信号下调先天免疫炎症。

我对这个结果的主要兴趣在两点上：

- 1、如果危险信号本身有下调炎症的能力，而且是不通过过继免疫，有可能我们能因此找到危险信号因子的靶细胞。以后在需要下调炎症的时候就直接干预这个靶细胞就可以了。要知道太多的炎症疾病目前处于无奈无解的地步。能够随意调控炎症的医学意义不亚于治愈癌症。
- 2、如果我们能够很好地把握在高炎症的情况下利用危险信号因子逆转炎症并间接达到促进抗肿瘤过继免疫应答的效果，就给癌症的治疗新开了一条路。

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，术后由于转移，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？