

Research on the Correlation between Autoimmune Regulatory Function and the Risk of Tumor Recurrence and Metastasis

Shan Su

Shanghai International Medical Center - Cancer Rehabilitation (Clinical) Research Center, Shanghai, 200135, China

Abstract

The immune mechanism is composed of three operational modes: holism, periodicity, and volatility. Immune regulation refers to the process of self-healing adjustment and intervention in various diseases of the body through the principle of immune cyclical fluctuations. The immune mechanism of cancer rehabilitation patients is generally lower than the normal standard offline operation for a long time, and the immune regulatory mechanism is sluggish and low. The expansion of cancer cells is assumed to be in a state, resulting in the so-called "immune escape" phenomenon in clinical practice. After the end of radiotherapy (preferably 1-2 rounds of chemotherapy), T cells should be activated immediately, and strong nutrition should be provided to allow T cells to produce NK and Tc cells normally, gradually restoring the cyclical fluctuations of immune function, restoring normal immune regulatory mechanisms, and allowing cancer cells to continue to rest and decrease. After multiple cyclic immune fluctuations, the immune regulatory mechanism is fully restored, and the monitoring and clearance effect on cancer cells continues for 3~5 years, allowing cancer cells to slowly apoptosis in a long-term resting state, achieving the goal of complete recovery is completely feasible.

Keywords

tumor rehabilitation; immune mechanism; immune activation; overall association; immune regulation

自身免疫调节功能与肿瘤复发转移风险的相关性研究

苏山

上海国际医学中心-肿瘤康复(临床)研究中心, 中国·上海 200135

摘要

免疫机制,是由整体性、周期性、波动性三重运作模式构成。免疫调节是指通过免疫周期性波动原理,对身体多种疾病进行自愈调整和干预的过程。肿瘤康复患者一般免疫机制长期低于正常标准线下运行,免疫调节机制迟滞低下,癌细胞的数量扩增到默认状态,造成了临床上所谓的“免疫逃逸”现象。放疗结束后(最好是1~2次化疗结束),立即激活T细胞,同时强营养,使T细胞可以正常产生出NK细胞、Tc细胞,逐渐恢复免疫正常的周期性波动,恢复正常的免疫调节机制,让癌细胞持续性的静息和减少。经过多次周期性免疫波动,完全恢复免疫调节机制,对癌细胞的监控清除作用持续进行3~5年,使癌细胞在长期的静息状态中慢慢凋亡,达到完全康复的目标是完全可行。

关键词

肿瘤康复; 免疫机制; 免疫激活; 整体关联; 免疫调节

1 引言

肿瘤康复是一项综合性课题,免疫治疗是一条行之有效的道路,这已经被广大业内专家、医生所接受。免疫治疗又出现多种细分,本文所介绍的是依据十几年临床实践和大量检测数据研究,通过非药物方法,激活T细胞,恢复正常免疫机制,激发正常免疫功能,使得癌细胞长时期静息,逐步减少,最终达到不转移、不复发、完全康复的目的的一项临床应用技术。

免疫调节及其临床应用肿瘤治疗和肿瘤康复,是一个极为复杂的系统工程。

免疫应用于人类的免疫机制,是由整体性、周期性、波动性三重运作模式构成。免疫调节是指通过免疫周期性波动原理,对身体多种疾病进行自愈性调整和干预的过程。免疫调节以免疫平衡为标准,并不是越高越好。许多疾病(如各种感染、病毒以及许多内源性炎症等),都会在免疫机制周期性下调或周期性上行的波动过程中,被识别、修复和清理,使生命健康得以正常维护。所以,保持免疫机制在平衡范围内进行正常的周期性波动,保持免疫机制自身强大的自愈调节功能,达到临床治疗难以企及的效果。

2 自身免疫调节的运动模式

2.1 周期性与波动性

身体的每一个细胞,无时无刻不在依照自己的规律运

【作者简介】苏山(1955-),女,中国山东济南人,博士,正高级研究员,从事免疫研究。

动, 诚如已知的交感神经和副交感神经交替运动, 对全身神经系统进行平衡性控制一样, 免疫机制同样以自己的方式周期性的上行和下调, 以使得身体机能保持在平衡运行的状态。以全天 24 小时为例, 在交感神经处于兴奋的白天, 免疫机制受到兴奋的交感神经的影响, 处于柔弱性状态, 整个免疫机制就处于下行的状态。而在副交感神经主导下的夜间睡眠状态里, 免疫机制则积极活跃, 呈上行状态, 这是小周期、小幅度的上行下调运动, 而大的上行下调运动, 则以一个月为一周期, 上行的幅度在一个月的时间里达到上行的免疫峰值, 又在另外一个相对的时间点达到下行的峰值。

免疫分子的产生和释放也是如此: 免疫系统中的细胞因子和免疫调节分子, 如白细胞介素、干扰素和趋化因子等, 其产生和释放同样随着免疫系统的运行呈现出周期性变化。这些免疫分子的波动性可以调节免疫细胞的功能, 影响免疫应答反应的强度和类型。

这种免疫机制的运动周期和运动模式与中医的阴阳调和、相生相克理论十分吻合。一旦上行运动超越了平衡性边缘, 就会造成亢奋性免疫失衡, 持久下去, 就会出现众多自身免疫性疾病(如常见的各种过敏, 牛皮癣, 系统性红斑狼疮, 强直性脊髓炎等)。如果下调运动超越了平衡性边缘, 长此以往, 就会出现众多免疫低下性疾病, (如各种炎症泛滥, 经常性的上呼吸道感染, 息肉、肿瘤, 甚至癌症等)。所以掌握这种上行下调的免疫运动规律, 有意识地进行各种手段的干预, 使之保持正常的运动周期和运动轨迹, 才会保障免疫机制的正常状态, 使得许多疾病在萌芽阶段就会被自身免疫功能发现, 修复和治愈^[1]。

2.2 整体关联性

2.2.1 免疫机制自身的整体关联性

免疫系统是生命进化史上最杰出的事件, 它是人体内一套高度智能化、高度关联化、高度秩序化的系统。之所以称为系统, 就是由免疫细胞、免疫器官组成的整体运行机制, 从来就不是孤立运行的。它们相互配合, 相互支持、相互抑制, 最大效应地发挥免疫机制的功能。最近几年的一项研究表明: CD4 和 CD8-T 细胞就是相互抑制的关系, CD4-T 细胞接受 MHC1 递呈的外源性多肽信号, 这是一些来自外界的病毒或其他微生物的信号。而 CD8-T 则接受 MHC2 递呈的内源性信号, 这些信号来源于肿瘤信号或是编码错误的自身蛋白或多肽信号。一旦 CD4 接受的外源性病毒信号刺激, 处于 T 细胞初始阶段的 CD4-T 细胞就会迅速被激活, 同时抑制与它同时处于初始阶段的 CD8-T 细胞的继续活化。而相反, CD8- 细胞在被肿瘤细胞信号激活的同时, 也会抑制 CD4-T 细胞的继续活化。

另外一项研究表明: T 细胞一旦被肿瘤信号激活, 首先产生快速反应性 Tc 和 NK 细胞去杀灭肿瘤细胞。但是 Tc 细胞和 NK 细胞是在癌细胞处于早期阶段时发挥主要作用, 如果肿瘤细胞持续发展, TH 细胞就会被激活, 接收到 TH

细胞递呈信息的 B 细胞也被激活, 只是 B 细胞并不是自身去直接攻击肿瘤细胞, 而是产生抗体, 去标记那些肿瘤细胞, 肿瘤细胞一旦被 B 细胞标记过, 补体就会被激活, 产生细胞毒, 杀灭肿瘤细胞, 巨噬细胞也会直接吞噬被标记肿瘤细胞, 所有的免疫细胞都会产生免疫作用。

仅仅一个 T 细胞和与它相关的肿瘤免疫机制, 是一个非常复杂的、高度秩序化的、高度程序化的整体关联体系。

2.2.2 免疫、神经、内分泌三大系统间的整体关联

人体神经、内分泌、免疫三大系统是相互关联、相互依存、相互制约、相互影响的整体调控系统。所以免疫系统的失衡一定会影响神经系统失衡, 神经系统的应激必定引起内分泌系统紊乱, 内分泌系统的紊乱一定会导致免疫系统调节机能失衡, 三者任何一方出现紊乱必然造成各种疾病的发生。

20 世纪初, 科学家们提出了情绪性应激可导致免疫抑制的观点。他们在对结核病人的流行病学调查时发现, 结核病人由于长期的情绪挫折, 使得他们的免疫机制被削弱, 免疫学检测证实了他们机体中的巨噬细胞对结核杆菌的吞噬能力大大降低。古罗马医生盖伦也早就注意到, 那些容易抑郁的女性比乐观的女性更容易罹患癌症, 长期处于情绪消极、精神紧张或是情绪剧烈波动状态的人群, 免疫系统都会受到抑制和干扰, 引起疾病发生。

证实内分泌系统对免疫系统的影响, 是 1936 年 Stanley 发现了肾上腺皮质激素过度分泌是由应激所致。这之后神经、内分泌因素对免疫机制的影响, 甚至对肿瘤的影响研究进展速度很快。1969 年英国一位科学家发现心理应激会造成免疫防御系统损伤。他们的研究显示: 那些失去女伴的鳏夫死亡率高达惊人, 他们往往在女方去世后 6 个月内相继去世。澳大利亚的研究者对 26 名男女丧偶者进行的血液实验, 结果显示 6 周以后他们的免疫细胞反应性快速下降。

20 世纪 50 年代, 科学家发现了大脑中枢神经核团参与了免疫调节, 改变了单核细胞的吞噬能力。20 世纪 70 年代苏联科学家发现人体在接受抗原刺激后, 大脑神经元放电发生了改变。1979 年 brain 证明了 T 细胞上存在阿片肽受体, 可以特异性调节淋巴细胞的功能, 证明了神经系统与免疫系统存在功能联系。之后, 科学家相继从下丘脑组织中分离纯化出了促甲状腺激素释放激素等九个肽类激素。从而认识到了神经内分泌两个系统在功能上实质上是一个相互依存的整体。科学的进步不断证实无论在体或离体条件下, 各种神经递质、神经肽及激素, 在免疫细胞上都有它们的受体, 可以直接影响免疫细胞, 并参与免疫应答以及免疫调节的各个环节。免疫细胞也可以合成某些神经肽和激素, 神经细胞及内分泌细胞也可合成及分泌免疫分子。同时也证明了神经、内分泌及免疫三大系统间存在双向往返的反馈联系。

这些结果表明: 看似独立存在的神经、内分泌和免疫三大系统, 实际上是一个有着广泛的内在联系的有机整体,

它们组成神经、内分泌、免疫网络，共同调节机体内环境的平衡与稳定，其中某一环节的疾病必然会影响另外两个环节功能的正常发挥。

2.2.3 免疫在整体关联的周期性波动中祛除疾病

免疫机制不仅具有识别、清除和修复功能，而是具有更加强大的、整体关联的、周期性波动的特性，正是这种特性，才能协同神经系统、内分泌系统一起祛除疾病，保障人体健康长寿。作者团队，在过去十年间，对 1165 位经过免疫激活持续 1--12 个月，对其 26 个脏器的病理生理状态以及 26 个脏器的生化指标的变化的研究表明：第一个月 26 个脏器免疫机制同时波动率 39%，第二个月为 41.5%，第三个月 56%，第四个月 62%，第五个月 69%，第 6 个月 75%，第 7 个月 83%，第 9 个月达到 93%，之后的三个月持续在 93%~98% 之间。第一，说明人体的免疫调节机制是周期性波动的。第二，免疫一旦被激活，并逐步进入人体内外环境平衡稳定的状态，免疫机制就会充分发挥其祛除疾病的自愈功能，人体的健康机制就会逐渐完善，肿瘤康复者的免疫机制一旦重建，生存率和生存质量就会大大提高^[2]。

3 建立自身免疫调节机制的必要性

2011 年诺贝尔医学奖证明 90% 疾病与免疫相关，已成为业内共识。也就是说，无论何种疾病的发生，都与免疫调节机制出现缺失和紊乱有关。失去调节的免疫机制如果长期在上行线上运行，或是长期性在下调线下运行，是各种疾病包括肿瘤发生的重要原因^[3]。

3.1 亢奋敏感性免疫状态

这是免疫机制在上调线上运行的免疫失衡现象。一项 2013 年开始的针对人群中免疫机制状态进行的大数据研究显示：免疫调节机制迟钝低下占 38%，而免疫调节亢奋敏感的免疫状态类型已经占到 47%。近三分之一 42 岁以下的女性，至少在五个脏器中存在致系统性红斑狼疮疾病的狼疮因子。24~42 岁以下男性 72% 有轻度的强直性脊椎炎抗体。这些数据不代表这些人群患有系统性红斑狼疮或是强直性脊椎炎的疾病，但是可以清晰表明，他们的机体已经受到免疫自身攻击，免疫机制已经严重偏离平衡运行轨迹。同时也会出现风湿性关节炎，风湿性心脏病，I 型糖尿病，多发性硬化症，重症肌无力，桥本氏甲状腺炎，自身免疫性贫血，自发性不育症，强直性脊髓炎，硬皮病，系统性红斑狼疮，慢性溃疡性结肠炎，慢性萎缩性胃炎，胆汁性肝硬化等临床性疾病。过敏性疾病会出现：过敏性鼻炎、支气管哮喘，花粉过敏，食物过敏，荨麻疹，湿疹、血管性水肿，过敏性胃肠炎，过敏性休克，过敏性紫癜等。

3.2 迟钝低下的免疫状态

迟钝低下的免疫状态是免疫机制长期在免疫标准线下运行的一种失衡现象。由于长期处于消极低迷的情绪，脑神经分泌减弱，不能产生足够的神经递质推动内分泌和免疫系

统的正常运行，T 细胞的激活机制就会是迟钝的，识别、清除和修复能力就会是低下的，与其相关的疾病就会产生，如：感冒，肝炎、新冠肺炎、脑膜炎、乳腺炎、前列腺炎、支原体感染、子宫体内膜炎、尿道炎、骨膜炎、心肌炎、脊髓灰质炎等。对体内修复监视防御不够，就会易得功能性疾病，加速衰老、癌细胞泛滥、肿瘤发生^[4]。

4 免疫调节在肿瘤康复过程中的重要作用。

肿瘤康复患者一般都是免疫机制长期低于正常标准线下运行，免疫调节机制迟滞低下，癌细胞的数量扩增被默认状态，任其发展生长。局部癌细胞以及癌细胞的生存环境抑制了正常的免疫机制运动，造成了临床上所谓的“免疫逃逸”现象。其实逃逸的概念并不确切，更确切的表述应该是造成了免疫机制失衡，功能失效，免疫调节无法行使正常的功能，肿瘤细胞才会肆无忌惮地疯狂生长。

肿瘤康复患者在经过了手术、化放疗治疗之后，随着癌细胞的被杀灭，免疫细胞也同样遭受灭杀，整体免疫机制和与之相关联的神经系统和内分泌系统也同时受到伤害。化疗后的骨髓抑制，免疫细胞成熟和释放的场所遭受损坏，等同于免疫系统遭受了灭顶之灾。加之，免疫细胞行使功能的主要场所黏膜系统，同样遭受致命打击。整个免疫机制几乎处于瘫痪状态。一项针对 378 位肿瘤化放疗治疗后免疫机制研究结果显示，他们的 B 细胞在两个月后仅仅恢复 10%。癌细胞被杀灭后，监控癌细胞的免疫机制尚未恢复，癌细胞转移和复发也就自然顺理成章了。

如果肿瘤患者在化放疗治疗后第一时间，能够恢复免疫细胞的活性，逐步恢复整体免疫机制的调节功能，就可能使与之关联的内分泌系统、神经系统逐步恢复正常运行，肿瘤康复才具备了不复发、不转移，延长生命，提高生存质量的根本条件。

5 免疫调节对肿瘤的转移复发具有明显的监控抑制效果

大部分肿瘤患者的免疫状态，都是长时期的免疫调节机制运行迟滞，长期停留在免疫机制标准线下运行。加之手术化疗放疗对于本来已经十分脆弱的免疫机制，更是雪上加霜。所以大部分放化疗后的肿瘤患者，都严重营养不良，严重代谢紊乱，免疫机制更加无力恢复。T 细胞处于长期的静息状态和迟滞状态，没有能力生成正常的 NK 细胞 Tc 细胞，使得肿瘤细胞处于完全的自由生长和泛滥的微环境下。一旦放疗耐药，肿瘤细胞一定会疯狂生长，泛滥成灾，出现全身性转移。所以放疗结束后（最好是 1~2 次化疗结束），应该立即激活 T 细胞，同时加强营养，使 T 细胞可以正常产生出 NK 细胞、Tc 细胞，能够逐渐恢复免疫正常的周期性波动，恢复正常的免疫调节机制，让癌细胞持续性的静息和减少。对于肿瘤康复患者来说，这是一条不依赖药物而依赖自身免疫调节能力，对癌细胞进行监控和清除的康复方法之一。经

过多次周期性免疫波动,完全恢复免疫调节机制,对癌细胞的监控清除作用持续进行3~5年,使癌细胞在长期的静息状态中慢慢凋亡,达到完全康复的目标是完全可行的^[5]。

6 健康的免疫调节机制在临床上的表现

无论术后还是化放疗后的病人,在刚刚结束化疗后的1~2周内,癌细胞大部分处于静息状态,但是通常2~4周后,癌细胞开始重新活跃起来。一般临床治疗就会马上重启多次化疗,直到产生耐药,癌细胞肆意泛滥,全身性转移。根据178例临床观察,在第一次或第二次化疗之后,免疫机制还没有受到严重损伤的时候,利用天然的免疫激活因子,激活T细胞,重建免疫机制,其癌细胞的静息时间会持续,代谢会增强。这时候需要比一般病人更多更大量的维生素补充、蛋白补充,使得NK细胞、Tc细胞大量增殖,免疫机制的调节能力增强,并且持续化、正常化,慢慢建立起免疫机制对于癌细胞的识别、清除、修复、杀灭功能。

恢复健康的免疫调节功能初期会伴有短期性低烧,出现介导性炎症现象。而影像学上也会发现肿瘤原发部位和周边部位出现不同程度的密度影,糖类抗原也会增高,这在传统临床经验中会被判定为复发转移现象。其实这种现象大部分是免疫机制启动后,在修复过程中出现的介导性炎症。采用一些常规的消炎措施,症状即可慢慢消失。这个时候应尽量避免重启化疗,避免刚刚开始恢复的免疫机制,再一次遭受化疗药物的损伤。通常1~2个月后,也就是1~2个完整的免疫调节周期结束之后,低烧就会消失,而糖类抗原也会恢复正常,影像检测密度影也会减弱,或者消失。持续完成三个月免疫调节周期之后,免疫调节机制就会越来越趋于平衡和稳定,癌细胞静息率大大提高,部分部位的癌细胞由静息转为消失。

值得注意的是,有个别患者在此期间,因为恐惧和担忧,再次甚至多次恢复化疗,使得刚刚建立起的免疫机制还没有来得及发挥正常功能,就又一次遭到化疗药物的打击,导致肿瘤康复失败。

案例1:XXX先生,48岁,肾癌,入院时癌细胞静息率评估只有23%,已经全身转移。在等待胸椎转移手术期间,使用了剂量较大的免疫激活因子,两周后癌细胞静息率显著提高达到71%。手术后发烧至39.8度持续4个小时,免疫应答活跃,一周后癌细胞静息率上升到89.4%。可是,患者因为需要延续之前的化疗方案,于是,又一次重启化疗,结果,癌细胞静息率断崖式下降至51%。尽管同时辅助性使

用免疫调节因子,但是刚刚启动的免疫机制受到化疗药物的抑制和损伤,始终不能像第一个治疗周期一样,癌细胞静息率直线上升。尽管后期化疗与免疫因子交替进行,癌细胞静息率也反反复复,始终没有达到理想指数。

案例2:XX胰腺癌,男,65岁,胰腺癌胰尾部及脾脏切除术8周后放化疗联合治疗6期。治疗结束后第二天开始接受免疫康复治疗,入院癌细胞及微环境评估,由于刚刚结束化放疗,癌细胞静息率达到72%。二周后,癌细胞静息率下降到61%。第三周下降至52.6%,说明体内癌细胞已经开始活跃。免疫激活因子加大使用量,加上较大剂量的全营养素治疗,第四周癌细胞静息率逐步回升至59%,第五周67%,第六周71%,第七周83%,第八周已经达到90%,后面的三个月里,癌细胞静息率基本在81%~91%之间波动。第6周后NK细胞和Tc细胞的数量开始逐步升高,转移复发基本已经得到控制。免疫康复治疗一年后,癌细胞的静息率始终保持在75%~89%之间,基本达到缓转移、不转移的康复目标。

通过免疫调节功能,对于术后小剂量、少次数化疗的肿瘤患者,是可以达到缓转移、不转移的康复目的的^[6]。

7 结语

重建免疫机制,恢复免疫功能,让自身免疫调节成为监控和杀灭残留癌细胞的重要手段,使癌细胞长期处于静息状态,并且逐渐减少。这一康复技术是明显有效的,希望加强探索,扩大临床应用,使更多的肿瘤患者可以延长生命,提高生存质量,重新回归社会和正常生活。

参考文献

- [1] Diana Mahdessian et al. Spatiotemporal dissection of the cell cycle with single-cell proteogenomics[J]. Nature, 2021(2).
- [2] Mark, T. W., Saunders, M. Primer to the Immune Response[M]. 吴玉章等,译.北京:科学出版社,2012.
- [3] 李冬璇,韩秋菊,张建. TLR2免疫调节作用的研究进展[J]. 现代免疫学, 2022, 42(1): 82-85.
- [4] 杜冰,钱旻,黄洪军,等. Kisspeptin/GPR54 signaling restricts antiviral innate immune response through regulating Calcineurin phosphatase activity[J]. Science Advances, 2018(8).
- [5] T cell-engaging therapies - BiTEs and beyond[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(7): 418-434.
- [6] 李增宁,宋世明,薛红妹,等. 肿瘤营养治疗示范病房建设现状调查与分析[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2023, 10(5): 658-666.