

The Important Role of “Immune Reconstitution” in Tumor Rehabilitation

Shan Su

Shanghai International Medical Center-Cancer Rehabilitation (Clinical) Research Center, Shanghai, 201702, China

Abstract

Immune reconstitution refers to a series of measures and methods to activate autoimmune cells in the process of tumor rehabilitation treatment to restore the autoimmune mechanism and enhance the ability of fighting tumor cells. And through the activated immune system, the balance of interdependence and mutual regulation of the three neural and endocrine systems can be rebuilt, so that the organs and tissues associated with the immune, nervous and endocrine systems can be repaired, and prevent the recurrence of tumor metastasis. Chemotherapy and radiotherapy in the process of tumor treatment can directly lead to bone marrow suppression, granulocytopenia and abnormal conditions such as platelets and hemoglobin. A large number of clinical studies have found that: after the end of tumor treatment, the resting cancer cells and residual tumor lesions are temporarily suppressed by chemotherapy and radiotherapy, and may be active again before the immune system recovers. This is the greatest risk of recurrence of tumor metastasis.

Keywords

tumor rehabilitation; immune reconstitution; immune activation; clinical application of immune reconstitution; immune activator

“免疫重建”在肿瘤康复中的重要作用

苏山

上海国际医学中心 - 肿瘤康复（临床）研究中心，中国 · 上海 201702

摘要

免疫重建是指肿瘤康复治疗过程中，通过激活自身免疫细胞的一系列措施和方法，以恢复自身免疫机制，增强对抗肿瘤细胞的能力。并通过被激活的免疫系统，重新构建神经和内分泌三大系统的相互依存、相互调节的平衡关系，使免疫、神经和内分泌系统相关联的脏器和组织得以修复，防止肿瘤转移复发。肿瘤治疗过程中的化疗放疗，会直接导致骨髓抑制，出现粒细胞减少和血小板、血红蛋白等异常状况。大量临床研究发现：肿瘤治疗结束后，被化疗放疗暂时抑制处于静息状态的癌细胞和残余的肿瘤病灶，在免疫系统尚未恢复之前，可能再次活跃。这是肿瘤转移复发的最大风险。

关键词

肿瘤康复；免疫重建；免疫激活；免疫重建的临床应用；免疫激活因子

1 引言

肿瘤康复是肿瘤患者能否提高生存率、能否保障生存质量的一个比肿瘤一期（手术）、二期（放化疗）治疗更为重要的综合性、长期性、多学科交叉融合的治疗康复阶段。在这一阶段中，免疫重建是一切治疗康复手段的基础和保障。因此，临床上采用怎样的办法激活免疫、重建免疫体系，既保证免疫重建完成，又不引发剧烈的免疫应答和不可控的免疫风暴，是关键中的关键因素。本文作者通过多年的免疫理论研究，结合多种类癌症免疫康复临床应用，选择自然免疫手段激活 T 细胞，循序渐进地重建患者的免疫系统，意在探索一条可以临床应用的有效路线。文中所涉理论、案例难免错误，敬希各位专家学者给予批评指正。

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

2 什么是肿瘤康复治疗中的免疫重建

免疫重建在肿瘤康复当中起到至关重要的作用。肿瘤治疗（如手术、放疗、化疗等）会严重损伤免疫系统，导致免疫功能下降，是造成肿瘤转移复发的重要原因之一。随着各种免疫疗法的不断出现，人们越来越意识到激活自身免疫系统，利用自身免疫系统识别和清除肿瘤细胞，是肿瘤康复的重要手段。

免疫重建是指肿瘤康复治疗过程中，通过激活自身免疫细胞的一系列措施和方法，以恢复自身免疫机制，增强对抗肿瘤细胞的能力。并通过被激活的免疫系统，重新构建神经和内分泌三大系统的相互依存、相互调节的平衡关系，使免疫、神经和内分泌系统相关联的脏器和组织得以修复，防止肿瘤转移复发。因此，免疫重建在肿瘤康复治疗中具有重要意义。

3 为什么肿瘤康复需要免疫重建

肿瘤治疗过程中的化疗放疗,会直接导致骨髓抑制,CASPIAN 对各类化疗药物骨髓抑制发生的比例研究显示,52%的肿瘤患者化疗后发生骨髓抑制症状,出现粒细胞减少和血小板、血红蛋白等异常状况(2022.V1版《NCCN 肿瘤学临床实践指南:小细胞肺癌》),这是人体生产和制造免疫细胞的源头和机制受到破坏的结果。一项研究显示,B细胞在化放疗之后两周内仅仅恢复5.4%。免疫系统的严重损伤,增加了肿瘤转移和复发的概率(2022.V1版《NCCN 肿瘤学临床实践指南:小细胞肺癌》)。

黏膜系统是人体第一道免疫防线,是大量的免疫细胞聚集的效应场所。肿瘤化放疗后黏膜下免疫细胞受到严重损伤,研究显示76%以上患者发生了3~4级口腔黏膜炎、黏膜充血、糜烂、溃疡。(张书丽《鼻咽癌患者放疗致口腔溃疡护理-世界最新医学信息文摘》2014.第14卷第1期)由于黏膜炎症和溃疡性病损,免疫系统无法及时修复损伤,造成患者口干、进食困难、口臭、出血、厌食甚至味觉障碍。胃肠道黏膜损伤后,患者出现恶心、呕吐、便秘、腹泻、腹胀。调查研究报告显示:肿瘤化疗后消化道黏膜损伤率高达95%。同时存在口腔和消化道黏膜损伤高达87.5%。由于消化系统损伤,导致患者出现严重营养摄入障碍,中国抗癌协会肿瘤营养与知识治疗专委会一项3万多人的调查显示,40%~80%的患者存在不同程度的营养不良,约20%的肿瘤患者因营养不良而死亡。

4 免疫重建对于肿瘤细胞的转移复发具有一定的控制作用

①肿瘤治疗结束后,被化疗放疗暂时抑制处于静息状态的癌细胞和残余的肿瘤病灶,在免疫系统尚未恢复之前,可能再次活跃。这是肿瘤转移复发的最大风险。免疫重建使T细胞尽快被激活,恢复整体免疫机制,才能持续地抑制癌细胞的活跃,降低复发和转移的风险,这是整个肿瘤康复过程中一个重要环节。

②骨髓微环境是由各种不同的骨髓细胞以及这些细胞分泌的各种细胞因子所构成。骨髓微环境和免疫系统之间复杂的细胞信号网络,调节着免疫细胞的增殖、分化、成熟、归巢和迁移活动,维持免疫系统的正常运行和免疫应答。免疫系统和骨髓微环境之间相互依赖、相互作用。肿瘤化放疗直接破坏骨髓微环境的平衡,导致造血功能受损,患者出现贫血、血小板减少和白细胞减少等症状,使得肿瘤康复雪上加霜。

正常的骨髓微环境可以抑制肿瘤细胞的增殖和扩散,骨髓微环境的破坏导致淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞等免疫细胞大量减少,造成肿瘤细胞的逃逸,成为肿瘤转移复发的主要因素。

免疫重建可以使骨髓微环境逐步改善,白细胞和红细胞

数量逐步回升,其他免疫细胞也获得正常增值效应,发挥正常免疫功能,为肿瘤康复打下坚实的免疫基础。

③免疫重建使得大量黏膜下免疫细胞得以恢复,逐渐发挥免疫效应,使得被破坏损伤的消化道黏膜系统开始逐渐恢复,吸收功能恢复正常,身体开始逐渐进入全面恢复状态。

综上所述,免疫重建在肿瘤康复中发挥着至关重要的作用,包括恢复免疫力、提高免疫治疗效果以及防止肿瘤复发和转移,为整个肿瘤康复全程,提供了坚强的免疫保障。

5 免疫重建可以提高免疫治疗的有效性

免疫治疗是通过激活患者自身免疫系统来识别和清除癌细胞,这种新的肿瘤治疗理念和方法已经在临床被广泛采用。免疫激活是一个复杂的整体系统,由于造成肿瘤的根本原因是免疫功能低下,患者免疫应答能力已经很弱,要想在迟钝的免疫基础上激活免疫系统,实属不易。因此现行的免疫治疗的效果受到了一定程度的限制。通过免疫重建达到逐步修复或增强患者的免疫功能,提升免疫的应答能力,提高免疫治疗的有效性和持续性。

5.1 提高免疫细胞的活性和调节功能

免疫重建可以增强各类免疫细胞的活性,并同时产生大量的细胞因子,促进免疫细胞的活化、增殖,自然产生NK细胞和自然杀伤性Tc细胞,并激活B细胞产生抗体标记肿瘤细胞,引发免疫细胞的整体联动反应,杀伤肿瘤细胞,协助免疫治疗产生最佳效果。

5.2 增强肿瘤标志物的表达

由于内部生物学信号通路异常或缺陷,使免疫细胞无法有效识别和杀伤肿瘤细胞。免疫重建可以通过改善肿瘤细胞微环境,改变和增强肿瘤细胞在基因水平上的整体特征表达模式,使肿瘤细胞中激活或抑制的信号通路恢复正常,免疫系统就可以有效识别和清除肿瘤细胞,提高免疫治疗的精确性和有效性。

5.3 改善免疫逃逸机制:

①免疫系统在正常情况下,会通过识别肿瘤细胞的表面抗原启动免疫应答。但是肿瘤细胞在受到化放疗抑制之后,产生某些基因突变,肿瘤抗原的表达降低或者丢失,造成了肿瘤细胞逃避免疫应答的机制。这种免疫逃逸机制降低了免疫系统对肿瘤细胞有效识别,使免疫系统失去应答能力。

②正常的免疫细胞分泌两类具有调节平衡的细胞因子,一类激活因子在识别了肿瘤抗原之后,快速促进免疫细胞增殖、分化,并产生免疫应答。另一类分泌抑制性细胞因子对过渡性免疫应答进行抑制性调节,抑制免疫应答。肿瘤细胞在受到化放疗抑制后,免疫系统的调节平衡机制被打乱。肿瘤细胞会产生免疫抑制的细胞因子(如调节性T细胞和抗炎性巨噬细胞),抑制免疫细胞的激活和增殖,从而实现免疫逃逸^[1]。

③免疫检查点是一种调节免疫应答的机制，它通过抑制免疫细胞的活性，防止过度的免疫应答，从而避免自身组织的损伤和炎症反应。但是，当肿瘤细胞逃逸免疫检测，免疫检查点被肿瘤细胞分泌的细胞因子所抑制，从而抑制了免疫细胞的活化功能，减弱或阻断了免疫应答对肿瘤的攻击。

综上所述，免疫重建可以与免疫治疗方法相结合，形成综合治疗策略。免疫重建可以提高免疫治疗的有效性，包括提高免疫细胞的活性、增加肿瘤标志物的表达、改善免疫逃逸机制。这些方法的应用可以增强免疫系统对肿瘤细胞的攻击能力，提高免疫治疗的成功率和持续性。

6 免疫重建案例

6.1 免疫重建防止转移复发案例

肿瘤患者在放疗后，严重地损伤免疫系统，是造成肿瘤转移复发的重要因素。根据中国肿瘤权威机构的数据统计：90%的肿瘤患者在3~6个月后转移或者复发。免疫重建可在手术化疗放疗结束后进行。在这个阶段，肿瘤细胞在化疗药物的作用下，正处于抑制状态，迅速激活免疫细胞恢复免疫自身机制，持续性控制肿瘤细胞的转移复发，是达到缓转移、不转移，甚至完全康复的最佳时机^[2]。

王XX先生，74岁，结肠腺癌。病人2015年3月诊断结肠腺癌晚期，半个月后行右半结肠根治性切除手术，术后病情稳定。2017年6月常规复检时，原发部位复发及腹膜轻度转移，中医治疗期间病情稳定。2019年2月常规复查肿瘤生化指标异常，影像检查发现骨转移、原发部位复发及腹膜转移病灶。7月份化疗结束之后，即接受免疫重建结合中医综合治疗的康复方案，入院后功能性免疫细胞临床检测显示免疫功能低下，T淋巴细胞低于250/uL，NK细胞低于20%，补体C3低于0.25g/L。采用细胞仪对原发部位癌细胞以及腹膜转移灶进行分析，分析结果：结肠癌细胞D=2.39，E=1，原发部位癌细胞被抑制处于静息状态，淋巴瘤细胞也已经稳定，但是腹膜癌细胞仍然比较活跃E=3，临床报告也显示了腹膜转移复发的可能性。

免疫重建结合中医治疗一个半月后，腹膜癌细胞指标从D=1.87降到D=2.12，癌细胞的活性从E=3降为2。免疫重建三个月后腹膜癌细胞的指标降到D=2.57，E=1癌细胞已经失去活性，脊椎转移癌细胞也进入静息状态，降为E=1。之后连续3年时间每三个月做一次细胞分析检测，原发部位、腹膜癌细胞和脊椎转移癌指标一直处于静息状态。2023年5月，临床功能性免疫细胞检测，T淋巴细胞达到正常值1100/uL，NK细胞达到正常值40%，补体C3达到正常1.0g/L。康复者目前精神状态和身体状况良好，复发和转移得到有效控制^[3]。

邹XX先生，64岁。患者2018年7月诊断肺癌晚期，一个月后进行右肺上叶切除并淋巴系统清扫，术后化疗6次之后持续服用仑伐替尼口服靶向药，病情基本稳定。2022

年3月常规复检，PET-CT检查发现原发部位指标异常，并伴有脊椎转移，为肿瘤早期转移复发。入院后采用细胞仪对原发部位细胞分析，结果：肺癌细胞D=2.17，癌细胞的活性很高E=3，这种指标的癌细胞的特点是转移复发的速度快，风险高。其形成的原因可能是长期服用口服靶向药物，尽管癌细胞受到抑制，但是同时自身的免疫系统受到损伤。骨转移细胞分析报告也显示，脊椎转移癌指标异常D=1.462 E=3，处于早期转移阶段。临床功能性免疫细胞检测结果显示免疫功能较差，T淋巴细胞低于450/uL，NK细胞低于20%，补体C3低于0.6g/L，即开始进行免疫重建。

免疫重建实施两个月后，原发部位肺癌细胞指标从两个月前的D=2.17降到D=2.54，癌细胞的活性从E=3降为2。免疫重建实施三个月后癌细胞的指标降到D=2.89，原发部位癌细胞活性和脊椎转移癌指标，第一次降为E=1进入静息状态。免疫重建持续进行九个月，期间连续进行4次细胞检测，原发部位癌细胞和脊椎转移癌指标一直处于静息状态。临床功能性免疫细胞检测T淋巴细胞、NK细胞和补体指标均恢复正常。2023年5月，临床影像常规复查显示，转移复发病灶消失^[4]。

6.2 免疫重建增强免疫治疗的有效性案例

由于肿瘤微环境的复杂性，癌细胞标志物表达往往不明显，免疫系统无法发挥效应，给常规免疫治疗带来困难。免疫重建可以协助免疫治疗改善肿瘤微环境，便于让已经进入效应期的免疫细胞杀伤肿瘤细胞，控制癌细胞的转移和复发，使免疫机制充分发挥作用。

李XX先生，45岁，肾癌，2022年9月确诊时已经淋巴转移、骨转移。入院后临床功能性免疫细胞检测报告显示免疫功能低下，T淋巴细胞低于300/uL，NK细胞低于27%，补体C3低于0.3g/L。采用细胞检测对全身27个部位癌细胞进行评估，结论：癌细胞静息率只有14%，27个部位癌细胞活性严重超标，为全身转移。确诊后治疗方案采用仑伐替尼联合免疫治疗。由于患者免疫低下，方案执行一个月后无明显效果，三次癌细胞静息率统计分析，分别是第一次14%，第二次32%，第三次18%。面对如此严重全身转移肿瘤患者，实施免疫重建联合免疫治疗三周后，癌细胞静息率第一次达到47%，癌细胞的活性大幅也同时降低。临床功能性免疫细胞监测，T淋巴细胞也第一次接近正常值，达到450/uL，补体C3达到了1.0g/L的正常值。免疫重建三个月之后，癌细胞静息率达到72%，T淋巴细胞达到1200/uL的正常值，补体C3持续在正常值。接下来5个月的免疫重建联合免疫治疗，患者的癌细胞静息率持续保持在65%~80%，免疫治疗的效果十分明显。

7 免疫重建的方法

目前，世界上尚无一种统一使用的免疫重建有效方法，

但是免疫重建的各种方式方法却在世界各地不断出现,并且获得了不同的效应。我们的免疫重建使用的主要是食品级的冬虫夏草提取物,我们暂时把它称为免疫因子。中国从20世纪50年代开始,就有许多的学者和研究工作者,通过中国中医典籍提供的使用方法和数量,利用不断更新的现代实验手段,对冬虫夏草启动免疫,尤其启动t细胞的功能进行新的科学实验和论证。许多著名学者柯传奎教授、李元院士、魏院士,包括日本免疫学家朝鲁智研都得出共同结论,即每人每天服用9~15克冬虫夏草,可以激活以t细胞为主的免疫细胞。对于肾移植排异病人使用的高达28克的剂量效果非常显著。免疫因子就是基于上述理论和实验结果,从冬虫夏草当中利用最先进的物理提纯技术提纯,又提取有效成分,在给予生物物理信号强化处理而制成。在我们所应用的1700例患者当中,其激活免疫达到免疫重建目标的高达90%以上。因此通过天然物质获得无毒无害免疫因子,启动免疫重建机制,促进肿瘤康复患者的有效康复是可行的^[5]。

肿瘤康复是一个多学科多专业共同协作的新学科,达

到真正康复大幅提升,肿瘤患者的生存率要走的路依然漫长。我们希望自然免疫疗法可以为免疫重建,为肿瘤患者提供一种有效方法。

参考文献

- [1] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines:2010 revision[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010,126(3):466-476.
- [2] Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper[J]. Allergy, 2014,69(7):854-867.
- [3] 张星煜,黄春龙,张丕华.氯雷他定与辛芩颗粒治疗过敏性鼻炎的临床分析中国临床研究,2015,3,28(3):377-379.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,2,57(2):106-122.
- [5] McDonnell J, Weller K, Pien LC. Safety of intranasal steroids: an updated perspective[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2020,20(11):69.