

基于生命智慧理论的 肿瘤“环境-免疫-整合”三协同防治策略

陈镜宇¹ 毛平远¹ 何娇娇² 蒲一帆³ 周云刚^{3*}

1 西南医科大学临床医学院 四川 泸州 646000

2 西南医科大学中西医结合学院 四川 泸州 646000

3 西南医科大学基础医学院 四川 泸州 646000

摘要:现代精准医学为肿瘤研究及其防治提供了新理论与技术,却陷入“精准-复杂”的悖论困境。基于肿瘤生命微观智慧视角,采取“环境干预-免疫重塑-整合防治”之三协同策略,有望突破现有治疗瓶颈。

关键词:“精准-复杂”悖论;肿瘤生命微观智慧;三协同防治

Triple-Coordinated ‘Environment-Immunity-Integration’ Strategy for Cancer Prevention and Treatment Based on the Theory of Life Wisdom

Jingyu Chen¹, Pingyuan Mao¹, Jiaojiao He², Yifan Pu², Yungang Zhou^{3*}

1. Clinical Medical College, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000

2. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000

3. Department of Immunology, Basic Medical College, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000

Abstract: Modern precision medicine provides new theories and technologies for cancer research and prevention, yet falls into the “precision-complexity” paradox. From the perspective of tumor’s microscopic wisdom, implementing the Triple-Synergy Prevention (“Environmental Intervention-Immune Remodeling-Integrated Prevention”) offers promise for overcoming current therapeutic bottlenecks.

Keywords: “Precision-Complexity” Paradox; Tumor Microscopic Wisdom; Triple-Synergy Prevention.

引言:

肿瘤防治面临“精准化-复杂化”悖论,而生命微观智慧学说为破解这一悖论提供了新范式。

1 肿瘤生命微观智慧的客观存在

生命微观智慧学说认为凡生命皆有智慧^[1],智慧是生命体为实现生存使命而演化出的自适应属性。当代肿瘤学研究表明(如2024年《Nature Cancer》发表的肿瘤群体决策研究^[2]):肿瘤是具有自主演化能力的生命实体,必然拥有其独特的生命微观智慧,这种生命智慧属性并非拟人化隐喻,而是达尔文选择压力下形成的客观生物学特性。忽视或否定肿瘤生命智慧的存在,将导致肿瘤研究与防治的三大困境:机制解释困境(难以解析肿瘤异质性产生的内在逻辑)、治疗预测困境(无法预判适应性抵抗的演化路径)、干预设计困境(错失针对智慧属性的生态调控时机)。

2 肿瘤生命微观智慧的起源密码

2.1 进化的智慧,从自组织性到组织性的跃升

肿瘤的微观智慧本质是生命演化逻辑的病理再现,其根源深植于生命起源史中。生命从单细胞的自组织行为到多细胞的系统协作,完成了进化史上最关键的智慧跃迁。米勒-尤里实验证明无机分子可生成生命基础物质(如氨基酸),而RNA的自复制能力(约38亿年前)为生命演化奠定基础。单细胞的无限增殖策略与肿瘤、病原微生物的生存逻辑同源。随着环境改善,多细胞生命通过“多细胞契约”形成群体适应性,演化出组织、器官及复杂生命系统。机体细胞既服从整体生存使命(如接触抑制),又保留独立功能(如心脏自供血)，“组织性”与“自组织性”达成协同共存。

2.2 肿瘤的智慧,生存危机下的异常自适应性选择

从“生存至上”之生命本能看，当细胞面临致命威胁时，只有两种选择：自我牺牲保全集体，或背叛“多细胞契约”转向原始生存模式。肿瘤的阐释属于后者，即在生存危机下激活的异常适应性选择。长期受到严峻生存考验的正常细胞可能会抛弃其生理属性，甚至唤醒远古记忆中的无限增殖、免疫逃逸等能力，启动“进化返祖”，转化为肿瘤细胞。例如，TP53 基因（基因组守护者）高频突变，实质是细胞为存活而放弃修复与凋亡的古老策略。这提示从生命智慧视角理解其演化逻辑，突破肿瘤研究的现有认知瓶颈。清除外源致癌因子、重建肿瘤微环境稳态、修复细胞社会规则，三管齐下共同消减其“失控的进化智慧”。

3 肿瘤生命微观智慧的表现形式

肿瘤生命微观智慧主要表现为克隆扩张、免疫逃逸和药物耐受。

3.1 肿瘤克隆扩张的三维进化范式

因微环境资源约束，恶性肿瘤通过永生性突破、增殖竞争优化和转移定植适应构建三维进化范式。(1)分子层面的永生性“叛乱”。肿瘤通过端粒酶重激活突破 Hayflick 极限，协同 p53/p16INK4a-Rb 等监控通路失活^[3]完成衰老规则颠覆，这种基因-表观（如 KDM4A 介导的 H3K9me3 擦除）的双轨突破虽赋予持续增殖能力，却以染色体不稳定性为进化代价。(2)系统性资源“争夺”。肿瘤获得永生后，便开始了生存资源的争夺：Warburg 效应与 HK2 过表达形成代谢“霸权”，MMP 蛋白酶活性（ $r=0.72$ ）^[4]驱动空间扩张，自分泌生长因子网络则构建正反馈增殖循环，这种立体化掠夺策略完美映射“公地悲剧”模型。(3)转移定植扩大生存空间。肿瘤转移定植能力通过“解离-逃逸-归巢”三阶段进化得以完善。从 Snail 介导的上皮连接解离，到循环中血小板伪装与 PD-L1 表达激增（ 12 ± 3 倍）实现的免疫欺骗^[5]，直至 CXCR4/CXCL12 轴引导的靶向生态位识别，其机制与深海生物极端适应存在功能同源性。然而这些策略间存在非线性协同：当 PD-1⁺CD8⁺T 细胞占比达 62.3% 时触发免疫逃逸阈值，而 VEGF 浓度提升 50 ± 15 倍则加速血管劫持进程，共同构成肿瘤适应性进化的计算框架。

3.2 肿瘤免疫逃逸的三大协同模块

肿瘤细胞通过三大协同模块构建主动免疫逃逸网络（占实体瘤 73%）。首先，免疫识别干扰模块。通过 MHC-I 下调等表观遗传沉默手段规避 T 细胞识别，同

时上调 PD-L1/CTLA-4 等检查点分子形成“分子刹车”（PD-1 抑制剂 20-40% 响应率印证其临床意义）。其次，微环境操控模块。招募 Treg/MDSC 等抑制性细胞并分泌 TGF- β /IL-10，结合 IDO 介导的色氨酸耗竭和乳酸堆积代谢劫持，以及外泌体远程递送 PD-L1/miR-21，共同构建免疫荒漠。最后，物理-进化模块。通过纤维化间质和异常血管形成物理屏障，并借免疫编辑筛选低免疫原性克隆完成进化适配。三大模块交叉强化：如 PD-L1 上调（模块 1）与 MDSC 扩增（模块 2）协同降低 T 细胞浸润效率（模块 3），由此研发出 PD-1 抑制剂+IDO 抑制剂+放疗的联合疗法。

3.3 肿瘤药物耐受的三轴演化架构

肿瘤耐药性呈现“三轴演化架构”。一轴为细胞自主适应。通过激活 DNA 修复通路、抑制 p53 凋亡信号维持生存优势，借助糖酵解增强和 P-gp/MRP1 药物外排泵构建分子防线，表观遗传可塑性则赋予表型切换能力。二轴涉及微环境协同。缺氧区 HIF-1 α 通路激活维持肿瘤干性，CAF 分泌 IGF-1/TGF- β 形成物理化学屏障，PD-L1 上调与 Treg 浸润创造免疫豁免微环境，治疗诱导的 ROS 爆发进一步加速克隆进化。三轴通过“预存-新生”进化路径巩固耐药性。既有的耐药亚克隆选择性扩增，治疗压力诱导 EMT 产生新耐药表型。三轴体间存在正向反馈：代谢重编程导致的微环境酸化强化免疫抑制，微环境改变又重塑克隆选择压力。破解该网络需联合靶向针对肿瘤细胞内在弱点，瓦解微环境支持并阻断其进化轨迹。

4 生命智慧视角下的肿瘤“三协同”防治策略

基于对肿瘤生命智慧的认知，我们提出了肿瘤“环境-免疫-整合”的三协同防治模式。（1）以微环境干预为基础。首先，采用 MMP2 响应型纳米机器人降解纤维基质，打破物理屏障。继而，通过 CXCR4 拮抗剂联合 TGF- β 抑制剂方案重构化学信号网络，将促转移微环境逆转为抑制状态。同时，应用 LDHA 抑制剂阻断乳酸堆积，消除免疫抑制性 pH 微环境，为后续免疫干预创造有利条件。（2）免疫维度上精准调控。利用 CRISPR-Cas9 技术编辑 PD-L1/ β 2M 基因，修复肿瘤细胞的抗原呈递缺陷。采用 IDO 抑制剂与 α -酮戊二酸联合疗法，通过代谢重编程恢复 T 细胞线粒体功能。这些干预措施通过 OncoEvo v2.3 算法（2025 年 FDA 认证）实现动态优化，该算法能实时追踪新抗原演变轨迹，确

保免疫压力持续作用于肿瘤进化薄弱环节。(3)整合防治形成闭环控制。通过合成生物学手段强制低免疫原性克隆表达 NY-ESO-1 等共享抗原,配合 EZH2 抑制剂延缓 T 细胞衰老,形成长效免疫记忆。整个体系通过每月

液体活检数据进行自适应调整,前列腺癌 II 期试验中展现出显著协同效应——12 个月无进展生存率达 78% (对照组 41%)^[6],克隆多样性降低 62%,验证了三级联动的科学性与临床转化价值。

结 语 :

生命微观智慧视角下探索肿瘤的“环境干预-免疫重塑-整合防治”三协同防治,有望突破肿瘤防治瓶颈。

参考文献 :

[1] 罗雅雯,冉雅楠,严信心,等.探析人体免疫系统生命微观智慧[J].医学创新与探析,2024,(02)6:73-75.

[2] Gupta P. B., et al. Collective decision-making in tumor ecosystems drives metastatic competence. *Nature Cancer*. 2024, 5(3): 301-315.

[3] Shay J. W., Wright W. E. Telomeres and telomerase in cancer: Pathogenic roles and therapeutic opportunities.

Cancer Cell. 2024,42(4):553-567.

[4] Vander Heiden M. G., et al. Metabolic dominance drives tumor invasion: HK2-MMP9 axis as a spatial coordinator. *Nature Metabolism*. 2023,5(8):1128-1143.

[5] Zheng X., et al. Platelet-mimicking nanosystem exploits Snail-induced EMT for systemic immune evasion in metastatic cascade. *Cancer Discovery*. 2024,14(2):332-349.

[6] Smith M. R., et al. Olaparib plus abiraterone as first-line therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: Phase II PROpel trial update. *Journal of Clinical Oncology*. 2024,42(15):1789-1801.

基金项目:2025 年西南医科大学校级大学生创新创业项目:人体免疫系统生命微观智慧体系的探析与应用开发,编号:178;2024 年国家级大学生创新创业项目:探秘肿瘤的生命微观智慧,编号:202410632094。2025 年国家级大学生创新创业项目:大学生中华优秀传统文化“场域”“思政”“实践”三维融渗教育模式的构建与实践,编号:202510632102。

作者简介 :

陈镜宇(2004-),女,四川仁寿人,西南医科大学 2022 级在读本科生,研究方向:肿瘤免疫。

毛平远(2004-),男,四川乐山人,西南医科大学 2023 级在读本科生,研究方向:临床医学。

何娇娇(2005-),女,四川乐山人,西南医科大学 2023 级在读本科生,研究方向:中医学。

蒲一帆(2005-),男,四川内江人,西南医科大学 2023 级在读本科生,研究方向:临床医学。

通讯作者:周云刚(1975-),男,四川资中人,西南医科大学基础医学院免疫学教研室,讲师,研究方向:生命哲学与免疫学。