

情志应激促进肿瘤转移机制的研究进展

刘洋^{1,2}, 吴燕萍^{1,3}, 罗祥^{1,2}, 梁磊^{1,3}, 何蓉蓉^{1,2}

(1. 广东省疾病易感性及中医药研发工程技术研究中心, 广州市疾病易感性与中医药防治重点实验室, 广东省粤港澳高校联合实验室, 生物活性分子与成药性优化全国重点实验室, 教育部中药与创新药物研究国际合作联合实验室, 广东省中药药效物质基础及创新药物研究重点实验室, 暨南大学, 广东广州 510632; 2. 暨南大学药学院, 广东广州 510632; 3. 暨南大学中医学院, 广东广州 510632)

摘要:情志应激与多种疾病的“易感性”相关, 肿瘤的发展转移受情志因素的影响明显。在中医理论指导下, 分析了情志应激诱导脏腑功能失调进而导致的气血紊乱状态对癌毒转移扩散的影响; 介绍了常用的情志应激模型并讨论其优点和不足, 以期更好地运用现代生物学技术来研究情志应激导致的机体病理变化。结合现代医学研究进展, 综述了情志应激对肿瘤转移影响的现代生物学调控机制, 涉及多靶点和复杂机制, 其中神经内分泌系统与免疫系统发挥关键作用。持续激活的下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴和交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)导致糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等激素的释放及其受体的激活, 进而改变了肿瘤微环境, 促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭; 不仅如此, 激活的神经内分泌系统产生的应激激素也能够通过作用免疫系统, 影响免疫细胞数量和功能; 同时, 情志应激诱导的氧化应激状态和肠道菌群失调等, 也能造成机体的免疫抑制和炎症反应, 从而加剧肿瘤细胞的免疫逃逸和转移。旨在深入研究情志应激与肿瘤转移的关系, 为发掘中医药治疗肿瘤靶点和策略提供参考。

关键词:情志应激; 慢性应激; 脂质过氧化; 肿瘤转移; 综述

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2024)10-0144-10

Research Progress on Mechanisms of Psychological Stress Promoting Tumor Metastasis

LIU Yang^{1,2}, WU Yanping^{1,3}, LUO Xiang^{1,2}, LIANG Lei^{1,3}, HE Rongrong^{1,2}

(1. Guangdong Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine & Disease Susceptibility, Guangzhou Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine & Disease Susceptibility, Guangdong-Hong Kong-Macao Universities Joint Laboratory for the Internationalization of Traditional Chinese Medicine, State Key Laboratory of Bioactive Molecules and Druggability Assessment/International Cooperative Laboratory of Traditional Chinese Medicine Modernization and Innovative Drug Development of Chinese Ministry of Education, Guangdong Province Key Laboratory of Pharmacodynamic Constituents of TCM and New Drugs Research, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, China; 2. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou, 510632, Guangdong, China; 3. College of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou, 510632, Guangdong, China)

Abstract: Psychological stress has been associated with an increased “susceptibility” to various diseases and its impact on tumor development and metastasis is particularly pronounced. This article, guided by principles of traditional Chinese medicine, examines how dysfunction of visceral organs induced by psychological stress leads to disturbances in Qi and blood, subsequently influencing the spread and metastasis of malignant tumors. We also present commonly utilized models for studying psychological stress, discussing their respective advantages and limitations. The objective is to enhance the application of modern biological techniques in investigating stress-induced pathological changes within the body. Drawing from advancements in contemporary medical research, we provide a comprehensive review of the biological mechanisms through which psychological stress influences tumor metastasis, highlighting multiple targets and complex pathways involved. Notably, both the neuroendocrine system and im-

基金项目:国家自然科学基金杰出青年科学基金项目(82125038);国家自然科学基金面上项目(81973718, 82374327);国家自然科学基金青年科学基金项目(82004231, 82305063);中国博士后科学基金第4批特别资助(站前)项目(2022TQ0112);广东省自然科学基金项目(2021A1515011297);广东省基础与应用基础研究基金区域联合基金青年项目(2020A1515110388);广东省粤港澳高校联合实验室项目(2023LSYS002)

作者简介:刘洋(1999-),男,江西萍乡人,硕士在读,研究方向:疾病易感性与中医药干预。

通讯作者:何蓉蓉(1983-),女,江西吉安人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:疾病易感性与中医药干预。E-mail:rongronghe@jnu.edu.cn。

梁磊(1978-),女,山西定襄人,研究员,博士,研究方向:中医病因病机和中药药理。E-mail:leiliang@jnu.edu.cn。

immune system play critical roles in this process. Sustained activation of the hypothalamic - pituitary - adrenal (HPA) axis and the sympathetic nervous system (SNS) lead to the release of hormones such as glucocorticoids (GCs) and norepinephrine (NE), along with the activation of their receptors. Consequently, these events lead to alterations in the tumor microenvironment, promoting the proliferation, migration and invasion of tumor cells. Furthermore, stress hormones produced by the activated neuroendocrine system can impact the immune system, affecting the quantity and function of immune cells. Simultaneously, psychological stress - induced oxidative stress and dysbiosis in the gut microbiota can lead to immune suppression and inflammatory responses, exacerbating the immune escape and metastasis of tumor cells. The aim of this article is to delve into the relationship between psychological stress and tumor metastasis, providing reference for exploring tumor targets and strategies in traditional Chinese medicine treatment.

Keywords: psychological stress; chronic stress; lipid peroxidation; tumor metastasis; review

情志,是机体对外界环境刺激不同情绪反应的传统描述,是人在不同活动下的正常精神表现^[1]。在中医理论中,情志包含了七情和五志,即七种不同的情感——喜、怒、忧、思、悲、惊、恐以及对应的五脏功能——“心在志为喜、肝在志为怒、脾在志为思、肺在志为忧、肾在志为恐^[1-2]”。《医醇剩义·劳伤》中写道:“夫喜、怒、忧、思、恐、悲、惊,人人共有之境。若当喜而喜,当怒而怒,当忧而忧,是即喜怒哀乐而皆中节也。”因此情志有节则属正常,但持久、剧烈的情志变化为病之始也。早在《金匱要略》中就有“千般灾难,不越三条”的说法,情志致病就是其中之一。当情志过极,机体气机不畅,脏腑阴阳、气血失调^[2],我们把这种情志不遂的状态称为“情志应激”^[3]。情志应激将引起机体功能下降,促进疾病的发生和发展。我们课题组在多项国家基金的资助下,长期从事情志致病理论的生物学基础研究。我们提出情志应激是导致“内热”的关键因素,会造成机体内部环境紊乱的“疾病易感”状态,导致机体对多种重大疾病的“易感性”增加^[4]。中医对于情志的调控首先归于“肝主疏泄”功能,当情志应激时肝失疏泄,造成肝郁气结,是一种病理性的心理应激反应^[5]。中医中的郁证、不寐、脏躁、癫狂,对应于现代医学领域中的心理应激、心理失调与精神障碍^[6]。现代心理应激是指机体在通过认识、评价进而意识到应激原所造成的威胁时所产生的心理与生理功能改变的过程^[5],急性心理应激是一种有益的过程,而慢性心理应激则会损害健康^[7]。中医和现代医学都认为,情志应激和慢性应激会对身体产生负面影响。慢性心理应激的病理生理过程与中医情志病证形成过程相似,因其病因和临床特点也被归于情志致病的范畴^[8-9]。肿瘤是对人类健康的最大威胁之一,目前已有一些有效的肿瘤治疗方法,但恶性肿瘤的转移往往会导致肿瘤治疗的失败,有90%因肿瘤死亡的病人是因肿瘤转移导致^[10]。越来越多证据表明情志应激是导致疾病发生、发展的重要因素,也是导致各类肿瘤转移的重要因素,本文通过综述情志应激与肿瘤转移之间的关系,旨在为情志应激促进肿瘤转移机制提供科学现代生物学研究进展参考,为抗肿瘤转移的情志治疗提供理论参考。

1 情志应激促进肿瘤转移的中医病因病机阐释

我们前期研究提出,情志应激会扰乱机体阴阳平衡,阳盛或阴虚则出现“上火”,这种情绪应激导致的“上火”也称为“五志过极化火”,进而导致神经内分泌紊乱和免疫、代谢功能失调,增加肿瘤等重大疾病的“易感性”^[3-4]。《灵枢·百病始生》记载:“若内伤于忧怒,则气上逆,气上逆则六俞不通,温气

不行,凝血蕴里而不散,津液涩渗,著而不去,而积皆成矣”,可以看出情志因素与肿瘤生成的关系^[11]。根据情志与五脏的关系,情志失宜主要通过干扰脏腑气机导致疾病发生^[12],而肝失疏泄是气机紊乱的关键。肝疏泄异常包括疏泄不及和升发太过,前者往往导致肿瘤发生和加重,后者则导致肿瘤转移,梁芳等^[13]同样认为肝是情志致病病机的核心,肝升发功能过于活跃,致病理产物随经脉流动,于是癌毒流窜,导致肿瘤的转移。少阳维系气机升降出入,调畅津液情志,占向阳等^[14]从少阳理论讨论了大肠癌转移的病因病机,即少阳化不利、运转失常和枢机不利、机体内外不通,主要的病机仍是气机外泄致使癌毒无所限制。在肿瘤转移过程中,正气亏虚、正不抑邪是本因,肝气郁结是启动机关,气机不畅起到推波助澜的作用,李玉来等^[15]认为情志导致气机逆乱,使邪生并随气而动,同时情志应激会导致机体正气不足,即防御外邪能力降低,脏气失于固摄,而癌毒,致局部气机紊乱,易于聚湿生痰成毒发生肿瘤转移^[16]。徐爽等^[17]从“脱营”讨论了乳腺癌发生骨转移的病因病机,“脱营”是由于情志不遂、血脉虚减所致的病证,情志抑郁,则会耗伤伤精,打破骨髓微环境稳态,癌毒趁虚而入。除此之外,心在情志变化中也起关键作用,《素问·灵兰秘典论篇》中曰:“心者,君主之官也,神明出焉。”《医门法律·先哲格言》中言:“故忧动于心则肺应,思动于心则脾应,怒动于心则肝应,恐动于心则肾应,此所以五志唯心所使也”。心主宰思维、意识等精神活动,同时情志应激变化也会影响心的正常功能,张潇潇等^[18]提出“心主不明”的概念,即心主神明、主血脉功能发生紊乱,情志失调则会导致该状态,癌肿生长必以血脉为基础,心主血脉功能失常,则脉道分布无序、血液循行失节,血行瘀滞、失其正道,不能奉养身心则促进了肿瘤的生长。总之,目前的研究表明情志应激主要导致脏腑功能失调,进而影响气血运行,导致气机紊乱、血瘀等病机为肿瘤转移创造了条件。

2 情志应激诱导肿瘤转移研究中常用动物模型

情志应激作为中医理论概念,建立和选择恰当的动物模型进行科学研究十分重要。西方现代心理应激学说和中医的情志致病理论在认识上存在共同点,加拿大内分泌学家 Hans Selye 的心理应激理论认为人体的应激反应以神经 - 内分泌 - 免疫网络为核心而表现出的一系列临床证候,表现为下丘脑 - 垂体 - 肾上腺 (hypothalamic - pituitary - adrenal, HPA) 轴、交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 激活持续释放去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 等激素并激活相应受体,从而影响神经 - 免疫系统功能。

在目前的科学研究中,往往通过动物的慢性心理应激(如慢性束缚应激、社交失败应激、慢性不可预测性温和应激等^[19])模拟情志应激^[1],可通过现代生物学手段检测相应标志物从而确定情志应激模型造模是否成功,来阐释情志致病的部分过程^[20]。虽然不同的慢性心理应激模型均能诱发动植物产生情志应激^[21],其最终检测相关指标均能够显著升高,但目前尚未有具体的标准建立,并且根据中医整体观念来看,不同的造模方法对机体的影响有所偏差,研究认为“肝主疏泄”功能的紊乱是情志应激影响的关键^[8-9]。通过慢性束缚应激方法诱导的“情志异常,肝失疏泄”的动物模型是目前应用最为广泛的情志造模方法^[1],该方法可以较好地反映情志致病的病理变化,与人类压力形成的过程较为相似,同时也符合应激由急性转入慢性的发展趋势^[22-23],与人的心理应激反应最为接近,被认为是可重复、量化的实验模型^[20]。慢性束缚应激模型操作描述如下:将动物固定于无盖圆锥形塑料管、金属丝网或有机玻璃锥中,使其自由呼吸但限制其运动,根据不同实验需要,单次束缚时间和束缚天数有所不同,一般为每天拘束2 h,持续14~21 d,造模结束后可通过检测神经递质(如5-羟色胺)、糖皮质激素产生的含量,以及机体内活性氧自由基等的表达水平来确定模型是否建立成功^[23]。除此之外,情志异常状态具有不同的证候,也可以通过“以方测证”的手段对模型进行检验。值得注意的是,已有研究表明在同样的慢性束缚应激下,不同性别动物的神经-内分泌系统功能受到的影响不同,雌性的糖皮质激素负反馈更敏感^[24],因此在选择该模型时应考虑性别不同带来的影响。另外,动物品系、年龄、拘束时间和季节等也会影响动物的拘束应激反应^[20]。由于不同的造模方法对机体的影响是不同的,且应激反应和证候都为动态过程,往往无法完全模拟情志应激的复杂性和多样性,为了更加科学地通过动物模型研究情志应激相关疾病,需更加深入研究情志失调时的病因病机以及情志与疾病的联系,在研究不同疾病时采用不同的情志致病模型以更加科学、准确地模拟疾病发生、发展情况。

“肝失疏泄”状态对肿瘤的进展影响密切^[25-26],因此慢性束缚应激模型适合于情志应激影响肿瘤进展的研究,在本课题组的前期研究中已通过建立慢性束缚应激动物模型,揭示了情志应激与肿瘤等多种疾病进展的关联性及其机制,并进行了中药复方药效评价^[20,27-28]。可根据实验目的在肿瘤细胞接种前或接种后对动物施加情志应激干预,或根据情志应激动物模型中筛选得到的效应分子[如GCs、肾上腺素(adrenaline, Ad)、脂质过氧化物]等干预体外培养的肿瘤细胞或组织模型,通过观察和检测动物肿瘤生长和转移情况、细胞侵袭能力、迁移能力的影响以及与肿瘤转移相关的信号通路的变化等,从而探讨情志应激对肿瘤转移机制。基于中医理论建立适合中医药评价的体内外情志应激模型,是研究情志应激导致肿瘤转移机制以及解析传统中医药缓解肿瘤转移作用机理的有力手段。然而,个体差异和肿瘤异质性是在探究情志应激与肿瘤转移关系时不可忽视的因素,在研究过程可能导致实验结果的偏差,并且肿瘤转移是一个长期过程,需要长期的观察和跟踪才能全面评估情志应激对转移的影响,而大部分情志应激与肿瘤转移的模型研究往往集中在短期内的效应观察,因此这些研究也存在一些局限性。

3 情志应激促进肿瘤转移的现代生物学机制

情志应激对于肿瘤转移的调控是一个复杂的过程,涉及多个靶点和多个机制。此外,它也是一个全身性的过程,情志应激可以通过神经系统、内分泌系统等途径直接或间接地调节全身组织器官。其主要作用在于调节肿瘤微环境和改变肿瘤细胞转移的能力,包括促进相关通路肿瘤血管的生成、肿瘤细胞增殖迁移、肿瘤免疫逃逸、诱导生成细胞因子和炎症因子等。

3.1 情志应激导致神经内分泌系统过度激活 情志应激对于神经内分泌系统的过度激活产生深远影响。其主要表现为持续性过度激活HPA轴,导致激素分泌紊乱,尤其是GCs。这些激素可以分泌到血液中或局部输送到肿瘤微环境中,促进肿瘤的发展^[29]。慢性束缚应激是被广泛认为造成小鼠和大鼠抑郁样行为的造模方法,其结果包括应激激素的释放以及与抑郁症和孤独症相关的行为^[30-31],这一模型属于情志应激的范畴。慢性拘束应激诱导可诱导HPA轴产生糖皮质激素,通过糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)信号通路抑制肿瘤组织中抑癌基因p53的功能,从而促进肿瘤的生长^[32]。此外,一些研究还表明糖皮质激素分泌水平增加激活了远处转移部位的GR,导致了远处转移位点受体酪氨酸激酶孤儿受体1(Receptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor 1, ROR1)的上调,从而促进乳腺癌细胞的定植转移^[33];刘斌^[11]研究了拘束应激对卵巢癌转移的影响,发现应激激活了卵巢癌肿瘤细胞的GR,促进YES相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)转录因子入核,并促进核蛋白1(nuclear protein 1, NUPR1)的表达,进而激活下游通路促进卵巢肿瘤细胞发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT);催产素是一种由下丘脑-垂体分泌的激素,纪昊一^[34]发现通过慢性束缚应激后的小鼠血浆中催产素水平升高,并且证明催产素导致了恶性黑色素瘤的迁移、侵袭,其具体机制为催产素通过与细胞表面催产素受体结合,激活 β -arrestin-2-细胞外信号调节酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)1/2信号通路,从而促进了恶性黑色素瘤转移。

情志应激还可以刺激交感神经系统,导致释放儿茶酚胺类应激激素,如Ad、NE等,激活 β 肾上腺素能受体,作用于肿瘤微环境、血管生成和肿瘤细胞迁移等过程,已被证实能够促进多种肿瘤的转移^[35-36]。肿瘤微环境与肿瘤的转移有着密切联系,CHEN H Y等^[37]发现对乳腺癌小鼠慢性心理应激如笼子倾斜、隔离、拥挤、快速的光暗变化等能够明显促进小鼠癌细胞的肺转移,同时用6-羟基多巴胺(6-OHDA)消除交感神经功能或用普萘洛尔阻断 β -肾上腺素能信号可以显著逆转这一效果,提示慢性应激导致了 β -肾上腺素能信号的激活,后研究发现其上调了肺基质细胞和单核细胞/巨噬细胞中趋化因子(C-C基元)配体[chemokine(C-C motif) ligand, CCL]2和趋化因子(C-C基元)受体[chemokine(C-C motif) receptor, CCR]2的表达使巨噬细胞在转移部位聚集浸润,来影响肿瘤微环境促进乳腺癌的肺转移,受到应激后ADRB2也将在乳腺癌和胃癌组织中过表达,促进肿瘤的转移。ZHI X F等^[38]发现慢性拘束应激的小鼠NE水平显著增加并激活了肿瘤细胞中的 β 2-肾上腺素能信号,后通过磷酸腺苷活化蛋白激酶[Adenosine'-monophosphate(AMP)-activated protein kinase,

AMPK] - Unc51 样自噬激活激酶 1 (unc - 51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 通路诱导肿瘤细胞自噬, 进而促进胃癌的转移, 另外肿瘤细胞基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的产生也是影响肿瘤微环境中的关键因素, 可由肿瘤相关巨噬细胞 (tumor - associated Macrophages, TAMs) 分泌, MMPs 通过降解细胞外基质蛋白, 破坏基底膜, 使癌细胞侵入相邻的基质, 从而重塑细胞外基质, 提高肿瘤细胞的侵袭能力^[39], 同时也能促进肿瘤血管的生成^[40]。张轩^[41]进行了慢性应激后胃癌小鼠肿瘤转移研究, 发现慢性应激激活 $\beta 2$ - 肾上腺素能受体 ($\beta 2$ - adrenergic receptor, ADRB2) 信号通路, 增强肿瘤组织中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、MMP2、MMP7、MMP9 的表达, 导致了肿瘤细胞转移能力增加, 除此之外, NE 通过激活白细胞介素 (interleukin, IL) - 6 依赖的信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路上调 MMP - 2 和 MMP - 9 的表达, 促进卵巢癌细胞的转移, ZHANG B W 等^[42]研究了慢性应激下 NE 促进口腔癌转移, 发现 NE 在口腔癌中主要作用于 ADRB2, 从而激活 ERK 和环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP - response element binding protein, CREB) 信号通路, 可能是上调了 MMP - 2 的表达, 促进口腔癌的增殖与转移。VEGF 是一种直接促血管生成分子, 能够刺激内皮细胞迁移和增殖, 为肿瘤转移提供条件^[43], 在前列腺癌小鼠模型中 NE 能够激活 β - 肾上腺素能信号抑制前列腺内皮细胞氧化磷酸化, 促进血管的生成, 增加了肿瘤的侵袭能力^[44 - 45]; IL - 6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor - α , TNF - α) 等也是促肿瘤血管生成的关键因子, STAT - 3 则是关键通路, 而 Src 通过磷酸化参与癌细胞中 VEGF 和 IL - 6 的产生从而促进肿瘤的转移, ARMAIZ - PENA G N 等^[46]发现慢性拘束应激导致的 NE 增加能够诱导肿瘤细胞 Src 磷酸化信号激活, 介导下游的 ADRB/cAMP/PKA 信号通路, 并且 Src 与 NE 刺激的脂肪细胞产生 VEGF 有关, 也与 NE 刺激的癌细胞产生 IL - 6 有关, 进而导致卵巢癌的转移, 刘莹等^[47]发现通过 ADRB2 激动剂异丙肾上腺素 (isoprenaline, ISO) 模拟体外慢性应激过程, 发现应激后胃癌

细胞 Plexin A1 - JAK2 - STAT3 信号通路激活刺激了 VEGF 分泌, 促进胃癌血管生成。肿瘤细胞的转移除了依赖 MMP 和 VEGF 的作用外, 主要是通过细胞的骨架重塑和 EMT, 使细胞获得更多的侵袭能力。宦宏波^[35]对应激激素导致肝癌转移的机制研究, 发现慢性应激通过激活交感神经系统调控 ADRB2/ β - catenin/LEF1/Vimentin 信号通路活化, 促进肝癌细胞骨架重塑和 EMT, 进而导致肝癌转移; 在慢性应激下胃癌细胞 ADRB2 过度激活促进 ERK 通路磷酸化, 也进而导致了胃癌细胞发生 EMT, 促进肿瘤的迁移和侵袭^[48], 而 LIU Y 等^[49]又发现了 PlexinA1 是 ADRB2 的重要下游靶点, ADRB2 通过激活 JAK - STAT3 信号促进人胃癌细胞 EMT; 另外并非只有癌细胞上的 ADRB2 激活会导致肿瘤的转移, 在共培养条件下, 黄志斌^[50]发现 ISO 刺激成骨细胞 ADRB2 信号的激活, 促进了前列腺癌细胞发生 EMT, 进而促进前列腺癌的骨转移, 有趣的是这个现象与前列腺癌细胞上的雄激素受体无关。值得注意的是, 许多研究表明 $\beta 1$ - 肾上腺素能受体 ($\beta 1$ - adrenergic receptor, ADRB1) 被抑制时并不能影响肿瘤细胞的侵袭和增殖^[51], 因此推测应激激素导致肿瘤转移的机制并非通过 ADRB1 通路。在肿瘤转移的机制中少有单一机制导致就可导致肿瘤的转移, 往往存在多个机制相互且协同作用, 比如 EMT 能促进肿瘤微环境中的炎症过程^[39], 肿瘤微环境的改变也能促进细胞发生 EMT^[52]。另外 $\beta 2$ - 肾上腺素能信号通路的激活也能拮抗抗肿瘤药物的效应, LIU D 等^[53]研究表明儿茶酚胺诱导的 ADRB2 激活能够激活曲妥珠单抗耐药依赖的磷脂酰肌醇 - 3 - 激酶 (phosphatidylinositol - 3 - kinase, PI3K)/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路, 进而抑制曲妥珠单抗的抗肿瘤增殖作用。总之, 目前对于情志应激影响神经内分泌系统的研究已经揭示了神经内分泌系统如何介导肿瘤的发展, 包括激素的释放、受体的激活、信号转导通路的调节等方面的研究, 并且发现主要是来自 GCs 和 NE, 并激活了肿瘤细胞上 GR 和 ADRB2, 这对肿瘤的药物治疗与研究具有参考意义, 同时能够帮助寻找情绪、应激和神经内分泌系统与肿瘤发展相关的生物标志物, 如激素水平、神经递质、炎

表1 情志应激调控神经内分泌系统促进肿瘤转移的机制

情志应激作用部位	主要机制	肿瘤	参考文献
下丘脑 - 垂体	激活 β - arrestin, 2 - ERK1/2 信号通路	恶性黑色素瘤	[34]
下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴	激活 GR, 抑制 p53 的功能	-	[32]
	激活 GR, 上调远处转移位点 ROR1	乳腺癌	[33]
交感神经系统	激活 GR, 促进 NUPR1 蛋白表达, 发生 EMT	卵巢癌	[11]
	活化 ADRB2/ β - catenin/LEF1/Vimentin 信号通路	肝癌	[35]
	激活 β - 肾上腺素能信号并促进巨噬细胞在转移部位的聚集浸润	乳腺癌	[37]
	$\beta 2$ - 肾上腺素能信号激活, 进一步激活 AMPK/ULK1 通路诱导肿瘤细胞自噬	胃癌	[38]
	激活 ADRB2 信号通路, 激活 IL - 6 - STAT3 通路, 上调 MMP - 2 和 MMP - 9 的表达	卵巢癌	[41]
	激活 ADRB2 信号通路, 增强肿瘤组织中 VEGF、MMP2、MMP7、MMP9 的表达	胃癌	[41]
	激活 ADRB2, 激活 ERK 和 CREB 信号通路, 上调 MMP2 表达	口腔癌	[42]
	激活 β - 肾上腺素能信号, 抑制内皮细胞氧化磷酸化促进血管生成	前列腺癌	[43 - 44]
Src 磷酸化信号激活, 介导下游的 ADRB/cAMP/PKA 信号通路, 分泌 VEGF	ADRB2 激活, 促进 ERK 通路磷酸化和 EMT	卵巢癌	[46]
	ADRB2 激活 Plexin A1 - JAK2 - STAT - 3 信号通路刺激了 VEGF 分泌或促进 EMT	胃癌	[48]
	成骨细胞 ADRB2 信号激活, 促进 EMT	胃癌	[47, 49]
	激活 ADRB2, 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制曲妥珠单抗的抗增殖作用	前列腺癌	[50]
	激活 ADRB2, 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制曲妥珠单抗的抗增殖作用	乳腺癌	[53]

症标志物等。详见表1、插页XXIII图1。

3.2 情志应激导致免疫系统紊乱 肿瘤是一种以神经-内分泌-免疫系统功能紊乱为表现的全身性疾病^[54],情志应激会直接或间接抑制免疫系统功能,许多研究表明情志应激产生的应激激素可以通过调节免疫细胞群来改变免疫功能促进肿瘤的转移。TAMs是肿瘤微环境中主要的免疫细胞,这类细胞可通过抑制杀伤肿瘤免疫细胞、诱导血管生成和促进转移^[39,55]。 β -肾上腺素能信号的调节能够影响TAMs的功能,本课题组前期研究中,采用拘束应激模拟情志应激,GC可以抑制低密度脂蛋白受体相关蛋白的表达,调控“吃我”和“不吃我”细胞信号受体,并通过miRNA-4695-3p调控配体信号调节蛋白 α 蛋白,抑制了巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用并促进肿瘤细胞的免疫逃逸^[28,56]。刺激ADRB2能够促进TAMs向具有免疫抑制作用的M2表型转化^[57],QIN J F等^[58]通过社会隔离的方法诱导小鼠慢性应激,发现能够通过肾上腺素受体和ADRB2促进乳腺癌内M2巨噬细胞的极化,进而促进肿瘤的进展和转移,这也是第一次在动物模型上证实慢性应激对肿瘤微环境中巨噬细胞表型转化的影响。M2型巨噬细胞能分泌许多免疫抑制的细胞因子、趋化因子等,同时募集具有免疫抑制功能的骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)和调节T细胞(regulatory T cell, Treg)^[59-60],MDSC是一种主要的免疫抑制髓系细胞群,并且在慢性应激条件下MDSC可通过抑制T细胞、NK细胞、巨噬细胞等细胞的免疫活性来促进肿瘤转移^[61],JIANG W等^[62]对肝癌小鼠进行慢性拘束应激,增加了肿瘤组织中CD11b⁺Gr-1⁺MDSC、降低CD3⁻NK1.1⁺NK和CD3⁺NK1.1⁺NKT的比例,降低血液中CD3⁺CD4⁺T淋巴细胞和CD3⁺CD8⁺T淋巴细胞的百分比,增加CD11b⁺Gr-1⁺MDSC的百分比,但通过切除脾脏可以减弱慢性应激引起的血液中CD3⁺CD4⁺T淋巴细胞、CD3⁺CD8⁺T淋巴细胞和CD11b⁺Gr-1⁺MDSC的变化,而姜维等^[63]也发现慢性应激能够增加肝癌小鼠外周血和肿瘤组织CD11b⁺Ly6C⁺CCR2⁺单核细胞的比例,从而加速肝癌转移,而切除脾脏后能够缓解这一影响,可能是通过交感神经影响了脾脏免疫功能。脾脏是T淋巴细胞增殖、分化的主要场所,同样也有研究表明慢性应激能够缩小脾脏体积,降低脾脏指数,影响机体免疫功能^[64]。慢性应激也可通过诱导慢性炎症引起免疫改变,增强许多促炎因子、促肿瘤因子的生成和迁移^[39,65]。LIU Z X等^[66]发现了在应激后的M2型TAMs中炎症细胞因子CCL13的表达明显增加,促进了口腔癌的转移。AQUINO-ACEVEDO A N等^[67]通过每日束缚应激导致TAMs向卵巢肿瘤微环境中浸润,应激激素代谢产物在肿瘤微环境中导致了促炎细胞因子的增加,如IL-6、VEGF、单细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein, MCP)-1等,与肾上腺素和NE呈正相关,同时导致了T细胞功能的减弱,进而促进了肿瘤的侵袭和转移,揭示了应激导致肿瘤微环境炎症反应从而导致免疫抑制的机制。而ANTONIM H等^[68]对早期乳腺癌患者的消极情绪应激管理可以逆转循环白细胞中与压力相关的促炎基因的上调,如编码促炎细胞因子的基因IL-1A、IL-1B、IL-6,炎症趋化因子及其受体CCL2、CCL3、CCL3L1、CCL3L3、CCL4L1、CCL4L2、CCL7、趋化因

子(C-X-C基元)配体[chemokine(C-X-C motif)ligand, CXCL]1、CXCL2、趋化因子(C-X-C基元)受体(Recombinant Chemokine C-X-C-Motif Receptor 7, CXCR)7等,可能与GR受体敏感性有关。树突状细胞(dendritic cell, DC)、细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)、辅助性T(Helper T, Th)细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)也是肿瘤微环境的重要组成部分^[39,69]。慢性应激后能够通过HPA轴促进分泌GCs,并激活GR抑制NK细胞、Th细胞、自然杀伤T细胞、巨噬细胞和DC细胞的活性和功能^[29],本课题组有研究表明拘束应激后抑制了CTL细胞的功能促进肿瘤的转移^[70],另外,其中也涉及众多细胞因子、细胞表面受体和效应分子的表达,如主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-I和MHC-II分子、细胞表面抗原分化簇(cluster differentiation, CD)11、CD18、IL-6、IL-10、IL-12、MCP-1和TNF- α ^[55,71-72]等,有利于肿瘤的转移。除此之外,慢性应激可导致细胞代谢紊乱进而导致免疫抑制促进肿瘤转移,慢性应激后可降低线粒体的能量生产能力并改变线粒体形态,导致免疫激活供能不足,使得免疫功能被抑制^[73];肿瘤细胞以有氧糖酵解为主要供能方式,对乳腺癌小鼠进行慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild Stress, CUMS)能提高乳腺癌细胞的糖酵解能力,应激上调了原癌基因c-Myc、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)A的表达,促进了磷酸肌醇依赖性蛋白激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)1的磷酸化^[74],进一步的慢性应激还能通过提升糖酵解水平进而增强MDSC的功能,减少免疫细胞的浸润,从而帮助肿瘤细胞产生免疫逃避^[73,75]。

因此,情志应激能够导致免疫功能的紊乱,影响免疫细胞的活性、增殖和细胞毒性等功能,进而影响肿瘤的免疫监视和免疫杀伤作用,主要通过抑制肿瘤微环境中的免疫细胞的免疫能力、增强肿瘤免疫逃逸、促进免疫细胞释放或活化细胞因子和影响免疫细胞之间的相互作用来促进肿瘤转移。深入研究情绪和应激如何通过分子机制调节免疫细胞的功能,包括免疫细胞的激活、增殖、迁移和分泌免疫因子的能力,有助于揭示情绪和应激对免疫细胞功能的直接影响,另外也可以结合应激对免疫系统的影响,优化肿瘤免疫治疗策略,来增强免疫治疗的效果或开发新的免疫治疗策略,以提高免疫细胞对肿瘤的杀伤作用。详见表2、插页XXIII图2。

3.3 情志应激诱导氧化应激状态 活性氧(reactive oxygen species, ROS)是介导氧化应激的重要介质,研究表明ROS能够影响肿瘤微环境和降低免疫细胞的功能,促进肿瘤的发展和转移^[76-77]。白沛松等^[78]研究发现伴有抑郁的乳腺癌患者与不伴抑郁的相比,血浆氧化应激标志物髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和丙二醛(malonaldehyde, MDA)的水平显著升高,说明抑郁状态会提高乳腺癌患者的氧化应激水平,实际上抑郁患者的氧化应激水平普遍会更高^[79],前期研究也表明拘束应激18h后的小鼠肝脏氧化应激水平明显升高,并诱发肝损伤^[80]。目前氧化应激可导致癌症的发展已被广泛证明^[81-83],其机制包括上调血管生成因子和VEGF促进血管生成,调节细胞运动的细胞间黏附蛋白(intercellular cell adhesion

表2 情志应激影响肿瘤免疫促进肿瘤转移的机制

主要机制	肿瘤	参考文献
抑制巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用,促进肿瘤细胞的免疫逃逸	乳腺癌	[28,56]
刺激肾上腺素受体和 ADRB2 促进肿瘤内 M2 巨噬细胞极化	乳腺癌	[58]
增加肿瘤和血液中 MDSC 比例,降低 NK、NKT 等免疫细胞比例和活性	肝癌	[61-63]
降低脾脏指数	大肠癌	[64]
增加 M2 型 TAMs 中炎性细胞因子 CCL13 的表达	口腔癌	[66]
TAMs 向卵巢肿瘤微环境中浸润,应激激素增加 IL-6、VEGF、MCP-1,抑制 T 细胞免疫功能	卵巢癌	[67]
促进白细胞编码促炎细胞因子、炎症趋化因子及受体的基因表达	乳腺癌	[68]
糖皮质激素受体激活,影响细胞因子、细胞表面受体和效应分子的表达,抑制免疫细胞功能	-	[55,70-72]
降低线粒体的能量生产能力,抑制免疫细胞功能	-	[73]
提高糖酵解水平,进而增强 MDSC 的功能,减少免疫细胞浸润	-	[74]

molecule, ICAM) - 1 表达,通过调节趋化因子和趋化因子受体、激活 Ras 基因或丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen - activated protein kinase, MAPK) 家族成员 ERK1/2、p38、应激活化蛋白激酶 (c - Jun N - terminal kinase, JNK) 上调 MMP - 13、MMP - 3 和 MMP - 10^[84]。本课题组研究表明拘束应激能显著增加免疫细胞中 ROS 的生成^[85],ROS 主要攻击细胞线粒体造成氧化损伤,使细胞发生凋亡或坏死^[3],也有研究发现抗氧化剂如维生素 E 能够降低游离血红素水平和 ROS 水平,进而稳定了一种转录调节蛋白 BACH1 的表达,促进了肿瘤中的糖酵解和血管生成,造成肺癌的转移,有趣的是当过表达 BACH1 后会提高抗血管生成疗法敏感性^[86-87],因为已有较多研究表明抗氧化剂具有抗肿瘤和辅助抗肿瘤治疗的作用^[88-89],这揭示了在体内存在的“氧化 - 抗氧化”平衡的重要性,我们发现情志应激可导致机体细胞发生脂质过氧化和氧化应激^[90-91],影响细胞正常功能,特别是影响细胞膜上含有大量不饱和脂肪酸的免疫细胞,造成免疫细胞的“氧化 - 抗氧化”平衡失调,降低机体免疫功能,促进肿瘤的转移^[92],本课题组建立了国内领先的基于液相色谱与串联质谱 (liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC - MS/MS) 的氧化脂质组学分析技术,可快速鉴定和定量细胞中的氧化型脂质,对于情志应激影响细胞脂质代谢及细胞内发生脂质过氧化具有良好的实验基础,可以通过鉴定各类与情志应激相关的氧化脂质、研究脂质信号通路探究其对于肿瘤发展的作用,另一方面能够通过氧化脂质的定量分析,评估和筛选出情志应激导致肿瘤进展的生物标志物。铁死亡是铁离子依赖性的脂质过氧化物大量积累导致的细胞死亡,氧化应激条件下,细胞内的铁离子释放增加,导致铁积累并进一步加剧氧化应激程度,两者相互促进发展^[93],因此情志应激也能加速导致铁死亡的发生。目前研究人员希望通过提高肿瘤细胞铁死亡敏感性,诱导肿瘤细胞发生铁死亡从而抑制肿瘤发生发展^[94-95],但肿瘤细胞也具备了一些癌基因、肿瘤抑制因子等介导不同的机制来逃逸铁死亡^[96],肿瘤细胞内铁死亡相关信号通路改变、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 代谢和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 4 活性的增加都能够抑制铁死亡发生^[97],这解释了情志应激可诱导铁死亡但肿瘤仍持续进展的原因,这给铁死亡诱导剂治疗肿瘤的方案带来挑战,因此探索具体确切的机制以调节肿瘤细胞铁死亡敏感性、特异性具有重要意义,另外细胞发生铁死亡损伤也会在肿

瘤微环境中引发炎症相关的免疫抑制,影响肿瘤相关细胞、免疫细胞和血管生成,反而有利于肿瘤生长^[98],这对免疫系统的功能和肿瘤免疫治疗具有重要影响,需更深入研究氧化应激与肿瘤微环境的关联,揭示参与机体内“氧化 - 抗氧化”平衡的信号通路、细胞因子和免疫调节因子调节机制,以帮助评估针对氧化应激相关机制的肿瘤治疗策略在临床应用中的可行性、安全性和疗效。

3.4 情志应激导致肠道菌群失调 情志应激状态下会导致便秘症状和肠道菌群失调,使机体免疫功能降低和产生炎症反应^[3,99],肠道菌群的组成和功能受到情志的调控而影响抗肿瘤免疫功能和肿瘤微环境^[100-102],其中结直肠癌与肠道菌群关系最为密切,ZHANG Z Z 等^[103]探究了逍遥散对慢性束缚应激结直肠癌异种移植小鼠的影响,发现能够缓解抑郁的逍遥散能够通过改善肠道菌群失调和炎症,逆转慢性应激导致的血清分泌性免疫球蛋白 A 水平下调和促炎细胞因子 IL - 6 和 TNF - α 水平的上调,SHAO S Y 等^[104]发现慢性束缚应激后的结直肠癌异种移植小鼠出现肠道菌群失调,并导致 IL - 1 β 、IL - 6 和 TNF - α 等细胞炎症因子生成,其机制可能是激活了肠道菌群介导的 TLR4/MyD88/NF - κ B 信号通路。菌群失调还会导致小神经胶质细胞形态和功能,产生有利于肿瘤发展的免疫反应和炎症反应,另外还能够刺激巨噬细胞向 M2 表型极化,以及增加肠道内毒素的释放促进肿瘤的发展^[69]。肠道菌群代谢物也能够影响肿瘤的转移,如短链脂肪酸、次级胆汁酸能够调节肠道抗肿瘤免疫,同时影响肿瘤微环境来抑制肿瘤发展^[105],因此通过微生物和益生菌调节肠道菌群也可以对肿瘤的发展产生积极影响,增强免疫系统的功能,并减少肠道炎症反应,从而抑制肿瘤的转移,但具体的生物学分子与肿瘤相互作用的机制仍缺乏确切具体的研究。

4 总结与展望

大量研究表明情志应激对机体的影响是持续且广泛的,中医对于情志相关疾病的研究与治疗已有丰富经验,具有其明显优势。情志应激对肿瘤的转移具有明显的促进作用,其中涉及了绝大部分的肿瘤转移机制,包括神经内分泌系统、免疫系统、肠道菌群、氧化应激等方面,其机制复杂且交叉,多系统、多机制、多靶点协同仍是情志促进肿瘤转移的特征。需进一步巧妙运用现代生物研究技术、创新更多模拟情志应激模型并紧密结合中医基础理论研究,更深入地挖掘情志与疾病的关联性和关

联机制;同时还需加强跨学科合作,将神经科学、内分泌学、肿瘤生物学和心理学等领域的研究人员共同参与到情志应激与肿瘤转移的研究中,整合不同学科的知识和技术,提高对复杂的“情志应激-肿瘤转移”关系的理解。现代生物机制方法和中医理论相结合,深入研究和了解情志因素与肿瘤转移的关系及机制,探索中医药在情志应激与肿瘤转移中的潜在作用,寻找有效方式对其进行干预,对于显著提高肿瘤治疗效果,减少转移及复发,提高肿瘤患者生活质量具有重要意义。

参考文献

- [1] 赵宏波,陈家旭,姜幼明. 情志致病研究进展[J]. 中华中医药杂志,2013,28(9):2683-2686.
- [2] 倪红梅,何裕民,王颖晓,等. 情志致病及中医情志医学相关“理论建构”探析[J]. 上海中医药杂志,2014,48(6):3-6.
- [3] 朱思睿,罗祥,李怡芳,等. 情志“上火”增加“疾病易感性”的研究[J]. 中国中药杂志,2018,43(8):1529-1535.
- [4] PAN M H, ZHU S R, DUAN W J, et al. "Shanghuo" increases disease susceptibility: Modern significance of an old TCM theory[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 250:112491.
- [5] 严灿,徐志伟. 肝失疏泄调畅情志功能的中枢神经生物学机制探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2005(5):459-462.
- [6] 史亚飞,张荣,杨蕾. 肝失疏泄情志病证结合研究新思考[J]. 山东中医药大学学报,2018,42(3):192-195.
- [7] 李悦,康欣梅. 干预慢性应激在癌症治疗中的作用[J]. 中国肿瘤临床,2022,49(7):372-376.
- [8] 史亚飞,张荣. 基于生命早期应激探讨情志内伤肝失疏泄病证机理[J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(6):726-729.
- [9] 王浩,王少贤. 慢性心理应激肝郁脾虚证与微生物-脑-肠轴相关性及逍遥散干预机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(24):193-200.
- [10] JIAN Y, CUIJIE L, JUNCHENG W, et al. Abstract 1526: KPNA4 promotes prostate cancer metastasis through TNFA/B mediated cytokine crosstalk in tumor microenvironment [J]. *Cancer Research*, 2016, 76(14):1526.
- [11] 刘斌. 情志应激通过 GR/NUPRI 促进卵巢肿瘤转移的研究[D]. 广州:暨南大学,2019.
- [12] 李皓月,杜松,李金霞,等. 情志致病与恶性肿瘤[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(3):312-314.
- [13] 梁芳,孙珏,张勇,等. 肝气郁结-情志致病与恶性肿瘤[J]. 实用中医内科杂志,2016,30(5):42-44.
- [14] 占向阳,金敬云,李琦,等. 从少阳理论探讨大肠癌转移[J]. 中国医药导报,2021,18(27):121-124.
- [15] 李玉来,周丽萍,柳强龙,等. 恶性肿瘤从气而治[J]. 中医药临床杂志,2022,34(3):399-403.
- [16] 许博文,朱广辉,高瑞珂,等. 基于气机升降理论以升降散辨治肿瘤病[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(2):90-92.
- [17] 徐爽,李然,刘立萍,等. 从“脱营”论疏肝健脾和营方对乳腺癌患者骨稳态的影响[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(6):57-59.
- [18] 张潇潇,许博文,李杰,等. 基于“心主不明”探讨心在肿瘤发生发展中的作用[J]. 世界中医药,2022,17(8):1101-1104.
- [19] WANG Q, TIMBERLAKE M N, PRALL K, et al. The recent progress in animal models of depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 77:99-109.
- [20] 何蓉蓉,姚新生,栗原博. 拘束应激动物模型的研究现状与应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2008(11):80-83.
- [21] 胡明会,李亚琼,张浩,等. 基于抑郁动物模型炎症机制的研究进展[J]. 医学综述,2019,25(12):2294-2298.
- [22] 王炎,李琦. 压力应激动物模型在肿瘤中的应用和研究现状[J]. 中国比较医学杂志,2013,23(9):75-79.
- [23] 魏佑震,张杨杨,倪庆宾. 医学动物实验科学[M]. 北京:科学出版社,2023.
- [24] ZAVALA J K, FERNANDEZ A A, GOSSELINK K L. Female responses to acute and repeated restraint stress differ from those in males[J]. *Physiol Behav*, 2011, 104(2):215-221.
- [25] 潘璠,陈维铭,钱涯邻. 从五脏辨治乳腺癌[J]. 实用中医内科杂志,2017,31(5):43-45.
- [26] 李军,王庆学,王镜辉,等. 肝主疏泄理论对中医药防治肿瘤的意义[J]. 中医杂志,2018,59(19):1705-1707.
- [27] 吴燕萍,罗祥,周青青,等. 逍遥散降低情志应激诱导的乳腺癌“易感性”的作用机制研究[J]. 世界中医药,2023,18(7):973-978.
- [28] WU Y P, LUO X, ZHOU Q Q, et al. The disbalance of LRP1 and SIRPalpha by psychological stress dampens the clearance of tumor cells by macrophages [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1):197-209.
- [29] RUBAYET A, ABDULLAH M, MAHBUB E S, et al. Biomolecular basis of the role of chronic psychological stress hormone "glucocorticoid" in alteration of cellular immunity during cancer[J]. *Memo - Magazine of European Medical Oncology*, 2013, 6(2):127-136.
- [30] SHUICHI C, TADAHIRO N, MIDORI N, et al. Chronic restraint stress causes anxiety - and depression - like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain - derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex [J]. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2012, 39(1):112-119.
- [31] 李晓娟,白晓晖,李娜,等. 逍遥散对慢性束缚应激抑郁模型大鼠 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2016,31(5):1700-1704.
- [32] FENG Z, LIU L, ZHANG C, et al. Chronic restraint stress attenuates p53 function and promotes tumorigenesis [J]. *Nutr Rev*, 2012, 109(18):7013-7018.
- [33] OBRADOVIĆ M M S, HAMELIN B, MANEVSKI N, et al. Glucocorticoids promote breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2019, 567(7749):540-544.
- [34] 纪昊一. 缩宫素在应激导致的抑郁样行为及肿瘤转移中的作用及其机制[D]. 济南:山东大学,2018.
- [35] 宦宏波. 慢性应激激活交感神经系统促进肝癌转移的分子机制研究[D]. 重庆:第三军医大学,2017.
- [36] ANGELA E, MARCO E. Adrenergic regulation of innate immunity: a review [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2015, 6:171.
- [37] CHEN H Y, LIU D, GUO L, et al. Chronic psychological stress promotes lung metastatic colonization of circulating breast cancer cells by decorating a pre - metastatic niche through activating β - adrenergic signaling [J]. *Journal of Pathology*, 2018, 244(1):49-60.

- [38] ZHI X F, LI B W, LI Z, et al. Adrenergic modulation of AMPK dependent autophagy by chronic stress enhances cell proliferation and survival in gastric cancer[J]. *International Journal of Oncology*, 2019, 54(5):1625-1638.
- [39] COLON - ECHEVARRIA C B, LAMBOY - CARABALLO R, AQUINO - ACEVEDO A N, et al. Neuroendocrine regulation of tumor - associated immune cells[J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9:1077.
- [40] 李可, 汪璟, 胥婧, 等. 慢性应激对卵巢癌的影响及其机制研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(2):243-246.
- [41] 张轩. ADRB2介导慢性应激调控胃癌发展的机制研究[D]. 南京:南京医科大学, 2018.
- [42] ZHANG B W, WU C Z, CHEN W, et al. The stress hormone norepinephrine promotes tumor progression through β_2 - adrenoreceptors in oral cancer[J]. *Archives of Oral Biology*, 2020, 113 (prepublsh):104712.
- [43] 邓德厚, 沈敏鹤. 慢性应激对癌症生长及转移的影响[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(4):205-207.
- [44] ZAHALKA A H, ARNALESTAPÉ A, MARYANOVICH M, et al. Adrenergic nerves activate an angio - metabolic switch in prostate cancer[J]. *Science*, 2017, 358(6361):321-326.
- [45] HUBERT H, PHILLIP J. The sympathetic nervous system drives tumor angiogenesis[J]. *Trends in Cancer*, 2018, 4(2):93-94.
- [46] ARMAIZ - PENA G N, ALLEN J K, CRUZ A, et al. Src activation by beta - adrenoreceptors is a key switch for tumour metastasis[J]. *Nature Communications*, 2013, 4(1):1403.
- [47] 刘莹, 程蝶, 彭禹桥, 等. 慢性应激介导 Plexin A1 - JAK2 - STAT3 通路刺激 VEGF 分泌促进胃癌血管生成[J]. *军事医学*, 2022, 46(10):737-743.
- [48] LU Y J, ZHANG Y, ZHAO H Z, et al. Chronic stress model simulated by salbutamol promotes tumorigenesis of gastric cancer cells through β_2 - AR/ERK/EMT pathway[J]. *Journal of Cancer*, 2022, 13(2):401-412.
- [49] LIU Y H, HAO Y, ZHAO H Z, et al. PlexinA1 activation induced by β_2 - AR promotes epithelial - mesenchymal transition through JAK - STAT3 signaling in human gastric cancer cells[J]. *Journal of Cancer*, 2022, 13(7):2258-2270.
- [50] 黄志斌. 异丙肾上腺素介导的成骨细胞 HIF - 1 α - CXCL12 信号轴调节前列腺癌细胞 EMT、侵袭和迁移及机制[D]. 广州:南方医科大学, 2019.
- [51] ZHANG X, ZHANG Y, HE Z Y, et al. Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis; an essential role for ADRB2[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(11):788.
- [52] LIU C Y, XU J Y, SHI X Y, et al. M2 - polarized tumor - associated macrophages promoted epithelial - mesenchymal transition in pancreatic cancer cells, partially through TLR4/IL - 10 signaling pathway[J]. *Laboratory Investigation*, 2013, 93(7):844-854.
- [53] LIU D, YANG Z, WANG T, et al. β_2 - AR signaling controls trastuzumab resistance - dependent pathway[J]. *Oncogene*, 2016, 35(1):47-58.
- [54] JIANG S H, ZHANG X X, HU L P, et al. Systemic regulation of cancer development by neuro - endocrine - immune signaling network at multiple levels[J]. *Frontiers Cell Developmental Biology*, 2020, 8:586757.
- [55] ENG J W, KOKOLUS K M, REED C B, et al. A nervous tumor microenvironment; the impact of adrenergic stress on cancer cells, immunosuppression, and immunotherapeutic response[J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2014, 63(11):1115-1128.
- [56] 吴燕萍. 情志应激抑制巨噬细胞功能增加肿瘤“易感性”机制及逍遥散的保护作用研究[D]. 广州:暨南大学, 2019.
- [57] LAMKIN D M, HO H Y, ONG T H, et al. beta - Adrenergic - stimulated macrophages: Comprehensive localization in the M1 - M2 spectrum[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 57:338-346.
- [58] QIN J F, JIN F J, LI N, et al. Adrenergic receptor beta2 activation by stress promotes breast cancer progression through macrophages M2 polarization in tumor microenvironment[J]. *BMB Rep*, 2015, 48(5):295-300.
- [59] MANTOVANI A, SICA A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2):231-237.
- [60] LOCATI M, CURTALE G, MANTOVANI A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15(1):123-147.
- [61] VINIT K, SIMA P, EVGENII T, et al. The nature of myeloid - derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. *Trends in Immunology*, 2016, 37(3):208-220.
- [62] JIANG W, LI Y, WEI W, et al. Spleen contributes to restraint stress induced hepatocellular carcinoma progression[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 83(C):106420.
- [63] 姜维, 李宇, 韦巍, 等. 脾脏在慢性应激促肝癌进展中的作用[J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42(5):520-524.
- [64] 张兆洲. 慢性应激对大肠肠肠道微生态的影响及逍遥散的作用机制研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- [65] HANKE M L, POWELL N D, STINER L M, et al. Beta adrenergic blockade decreases the immunomodulatory effects of social disruption stress[J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2012, 26(7):1150-1159.
- [66] LIU Z X, RUI T, LIN Z Y, et al. Tumor - associated macrophages promote metastasis of oral squamous cell carcinoma via CCL13 Regulated by Stress Granule[J]. *Cancers*, 2022, 14(20):5081.
- [67] AQUINO - ACEVEDO A N, KNOCHENHAUER H, CASTILLO - OCAMPO Y, et al. Stress hormones are associated with inflammatory cytokines and attenuation of T - cell function in the ascites from patients with high grade serous ovarian cancer[J]. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 2022, 26:100558.
- [68] ANTONI M H, LUTGENDORF S K, BLOMBERG B, et al. Cognitive - behavioral stress management reverses anxiety - related leukocyte transcriptional dynamics[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(4):366-372.
- [69] 程蝶, 赵翰铮, 鲁艳杰, 等. 慢性应激 - 肿瘤微环境对肿瘤影响的研究进展[J]. *河北医学*, 2022, 28(2):342-344.
- [70] TANG S H, HE R R, HUANG T, et al. The protective effect of Schisandra lignans on stress - evoked hepatic metastases of P815 tumor cells in restraint mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(1):

- 141-146.
- [71] ELFTMAN M D, NORBURY C C, BONNEAU R H, et al. Corticosterone impairs dendritic cell maturation and function[J]. *Immunology*, 2007, 122(2): 279-290.
- [72] ELFTMAN M D, NORBURY C C, BONNEAU R H, et al. #34 Corticosterone impairs dendritic cell maturation and function in vitro [J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2005, 19(4): 17-18.
- [73] ZHANG L Y, PAN J, CHEN W Z, et al. Chronic stress - induced immune dysregulation in cancer: implications for initiation, progression, metastasis, and treatment [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(5): 1294-1307.
- [74] 郑轶枫, 詹丹丹, 洪时萃, 等. 四逆散调节糖酵解抑制慢性心理应激介导乳腺癌进展的作用机制研究[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2022, 4(5): 50-59.
- [75] GANAPATHY - KANNIAPPAN S. Linking tumor glycolysis and immune evasion in cancer: Emerging concepts and therapeutic opportunities [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(1): 212-220.
- [76] 李晓凤, 王圆, 韦淑颖, 等. 活性氧对肿瘤免疫检查点的调控作用及机制研究进展[J]. *药理学报*, 2022, 57(6): 1565-1573.
- [77] PRASAD S, GUPTA S C, TYAGI A K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals[J]. *Cancer Lett*, 2017, 387: 95-105.
- [78] 白沛松, 肖菊香, 孔莺. 乳腺癌伴抑郁与神经内分泌激素和氧化应激指标水平的关系研究[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2018, 10(9): 56-60.
- [79] BHATT S, NAGAPPA A N, PATIL C R. Role of oxidative stress in depression[J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(7): 1270-1276.
- [80] LI W X, LI Y F, ZHAI Y J, et al. Theacrine, a purine alkaloid obtained from *Camellia assamica* var. *kucha*, attenuates restraint stress - provoked liver damage in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(26): 6328-6335.
- [81] 唐珍, 王含彦, 郭冬梅. 抗氧化剂与自由基对肿瘤的调节研究进展[J]. *四川医学*, 2022, 43(9): 932-935.
- [82] LAOUKILI J, SCHELVEN S, KÜÇÜKKÖSE E, et al. BRAFV600E in colorectal cancer reduces sensitivity to oxidative stress and promotes site - specific metastasis by stimulating glutathione synthesis [J]. *Cell Reports*, 2022, 41(9): 111728.
- [83] LEONE V, ALI A, WEBER A, et al. Liver inflammation and hepatobiliary cancers[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(7): 606-623.
- [84] REUTER S, GUPTA S C, CHATURVEDI M M, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(11): 1603-1616.
- [85] DUAN W J, LI Y F, LIU F L, et al. A SIRT3/AMPK/autophagy network orchestrates the protective effects of trans - resveratrol in stressed peritoneal macrophages and RAW 264.7 macrophages [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 95: 230-242.
- [86] WANG T, DONG Y, HUANG Z, et al. Antioxidants stimulate BACH1 - dependent tumor angiogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(20): 1-2.
- [87] WIEL C, LE GAL K, IBRAHIM M X, et al. BACH1 stabilization by antioxidants stimulates lung cancer metastasis [J]. *Cell*, 2019, 178(2): 330-345.
- [88] QI X C, JHA S K, JHA N K, et al. Antioxidants in brain tumors: current therapeutic significance and future prospects [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 204.
- [89] ZARI A T, ZARI T A, HAKEEM K R. Anticancer properties of eugenol: a review [J]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7407.
- [90] 周青青, 吴燕萍, 栗原博, 等. 柴胡疏肝散对情志应激致小鼠肝损伤的保护作用[J]. *药理学报*, 2021, 56(11): 2968-2976.
- [91] 姜珊, 牛杰, 欧阳淑桦, 等. 清热消炎宁抑制潜伏 I 型单纯疱疹病毒激活的作用研究[J]. *药理学报*, 2022, 57(6): 1641-1648.
- [92] PU H J, CAO Y F, HE R R, et al. Correlation between antistress and hepatoprotective effects of schisandra lignans was related with its antioxidative actions in liver cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 161062.
- [93] 欧阳淑桦, 吴燕萍, 孙万阳, 等. 铁死亡主要检测方法及其应用的研究进展[J]. *药理学报*, 2022, 57(6): 1544-1556.
- [94] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN B T. Targeting ferroptosis to iron out cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830-849.
- [95] YANG W S, STOCKWELL B R. Ferroptosis: death by lipid peroxidation [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 165-176.
- [96] LEI G, ZHUANG L, GAN B Y. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381-396.
- [97] WANG H Y, CHENG Y, MAO C, et al. Emerging mechanisms and targeted therapy of ferroptosis in cancer [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(7): 2185-2208.
- [98] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5): 280-296.
- [99] 程耀坤. 基于肠道菌群探究野菊花水提取物对食物诱发的炎性“上火”的干预作用[D]. 湛江: 广东海洋大学, 2021.
- [100] TAYLOR A M, THOMPSON S V, EDWARDS C G, et al. Associations among diet, the gastrointestinal microbiota, and negative emotional states in adults [J]. *Nutr Neurosci*, 2020, 23(12): 983-992.
- [101] QI X Q, LIU Y J, HUSSEIN S, et al. The species of gut bacteria associated with antitumor immunity in cancer therapy [J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3684.
- [102] CREMONESI E, GOVERNA V, GARZON J, et al. Gut microbiota modulate T cell trafficking into human colorectal cancer [J]. *Gut*, 2018, 67(11): 1984-1994.
- [103] ZHANG Z Z, SHAO S Y, ZHANG Y R, et al. Xiaoyaosan slows cancer progression and ameliorates gut dysbiosis in mice with chronic restraint stress and colorectal cancer xenografts [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 132: 110916.
- [104] SHAO S Y, JIA R, ZHAO L, et al. Xiao - Chai - Hu - Tang ameliorates tumor growth in cancer comorbid depressive symptoms via modulating gut microbiota - mediated TLR4/MyD88/NF - κ B signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 88: 153606.
- [105] LUU M, SCHÜTZ B, LAUTH M, et al. The impact of gut microbiota - derived metabolites on the tumor immune microenvironment [J]. *Cancers*, 2023, 15(5): 1588.