

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 09. 022

综 述

“慢性应激—免疫微环境重塑”视角下的乳腺癌肝郁证治解读

刘磊 李冰冰综述 林家茂审校



基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81703038 ,81904186 ,82104920); 山东省自然科学基金(ZR2021QH129); 山东省中医药重点学科建设项目(鲁卫中医药科教字[2022]4 号); 山东省中医药科技项目(2021Q066)

作者单位: 272067 山东济宁 济宁医学院中西医结合学院(刘磊、李冰冰); 250017 济南 山东第一医科大学附属肿瘤医院 肿瘤内科(林家茂)

通信作者: 林家茂 ,E-mail: linjiamao_@126. com

【摘 要】 乳腺癌是女性恶性肿瘤之首 现代研究发现“慢性应激—免疫微环境重塑”是乳腺癌发生发展的重要机制。中医认为肝郁是乳腺癌的核心病机 肝郁与“慢性应激”具有本然的一致性; 中医通过疏肝方药干预“慢性应激—免疫微环境重塑”能够改善乳腺癌预后。文章分析乳腺癌肝郁病机与“慢性应激—免疫微环境”的关联, 试从“慢性应激—免疫微环境重塑”角度解读乳腺癌病机、探索中医疏肝方药的作用机制。

【关键词】 慢性应激; 免疫微环境; 乳腺癌; 肝郁; 中医证治

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

Interpretation of the treatment of liver depression in breast cancer from the perspective of “chronic stress immune micro-environment remodeling” Liu Lei^{*}, Li Bingbing, Lin Jiamao. ^{*} College of Integrated Chinese and Western Medicine, Jining Medical University, Shandong Province Jining 272000, China

Corresponding author: Lin Jiamao, email: linjiamao_@126. com

Funding program: National Natural Science Foundation Youth Program (81703038 ,81904186 ,82104920); Shandong Natural Science Foundation (ZR2021QH129); Shandong Key Discipline Construction Project of Traditional Chinese Medicine ([2022]No. 4); Shandong Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project(2021Q066)

【Abstract】 Breast cancer is the first female malignant tumor. Modern research has found that “chronic stress-immune microenvironment remodeling” is an important mechanism for the occurrence and development of breast cancer. Traditional Chinese medicine believes that liver depression is the core pathogenesis of breast cancer, and there is a natural consistency between liver depression and “chronic stress”; Traditional Chinese medicine can improve the prognosis of breast cancer by intervening in “chronic stress-immune microenvironment remodeling” through liver soothing prescriptions. This article analyzes the relationship between the pathogenesis of liver depression in breast cancer and the “chronic stress immune microenvironment”, tries to interpret the pathogenesis of breast cancer from the perspective of “chronic stress immune microenvironment remodeling”, and explores the mechanism of the liver soothing prescriptions of traditional Chinese medicine, hoping to provide a useful reference for the study of integrated traditional and western medicine in breast cancer.

【Key words】 Chronic stress; Tumor immune microenvironment; Breast cancer; Liver-qi depression; Traditional Chinese medicine treatment

2020 年乳腺癌全球新发 226 万, 我国新发 42 万, 均居女性恶性肿瘤之首^[1]。乳腺癌属于中医“乳岩”“乳石痛”等范畴, 肝气郁结贯穿乳腺癌发生发展的整个病程, 肝郁是乳腺癌的病变基础、核心病机^[2-3]。近年来, 现代医学逐渐认识到慢性应激在乳腺癌发病、进展、转移和治疗中的重要性, “慢性应激—免疫微环境重塑”已成为近年肿瘤研究的热点。本文试从“慢性应激—免疫微环境重塑”角度解读乳腺癌病机、探索中医疏肝方药的作用机制, 为乳腺癌的中西医结合研究提供有益参考。

1 “慢性应激”导致肝郁引发乳腺癌

乳腺癌中医肝郁病机与现代医学“慢性应激”有关。慢性应激是由手术、环境和心理社会等一系列应激因素引起的机体长期过度的神经递质及激素的释放, 主要包括下丘脑—垂体—肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 与交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)。慢性应激与恶性肿瘤发生、进展的关系近 20 年才逐渐被揭示。越来越多的证据表明, 不良生活事件刺激、长期焦虑情绪等慢性应激显著增加乳

腺癌患病风险并促进疾病恶化。研究发现,“慢性应激”机体长期处于失稳状态,会产生抑郁、不安和焦虑负面情绪等,增加肿瘤发生的风险^[4]。流行病学和循证医学数据表明慢性心理应激是乳腺癌发展和转移的危险因素,长期处于慢性应激状态的乳腺癌患者预后更差^[5-6]。与血清肾上腺素水平低的乳腺癌患者相比,肾上腺素水平高的患者总生存率和无病生存率显著降低;并且与邻近的非癌组织相比,具有高水平激素的女性在活检乳腺癌组织中也具有高水平的乳酸脱氢酶^[7]。

“慢性应激”与肝郁有着本然一致性。中医认为,肝主疏泄,调畅情志,情志病因的实质是不良生活事件所形成的心理应激,情志反应太过或不及,超越了人体生理、心理的适应与调节能力,就会损伤脏腑精气,导致气血失调,临床上常将反复长期的精神刺激归属于“肝郁证”范畴^[8]。应用慢性不可预见性应激方法模拟中医肝气郁滞动物模型已经得到学术界的广泛认可^[9]。情志失调与乳腺癌的发生发展甚至转移,复发及生存期缩短存在密切关联^[10]。“忧怒抑郁,所夕积累”是乳腺癌重要病因,“肝郁”是乳腺癌发病的首要病机。慢性心理应激促进乳腺癌的发生发展,与中医理论认为乳腺癌为“七情致伤之症”不谋而合^[11]。慢性应激可诱发肿瘤发生并促进肿瘤演进,特别是对机体的免疫功能和肿瘤微环境的重塑具有重要影响^[12]。因此,慢性应激是抑郁、焦虑等情志因素与乳腺癌之间的一个重要中介因素,与乳腺癌的发病、预后密切相关,中医乳腺癌肝气郁滞的病机实质或与慢性应激引起的肿瘤微环境变化有关^[13]。

2 “慢性应激—免疫微环境重塑”是乳腺癌发生、发展的重要机制

慢性应激可导致交感神经元和肾上腺髓质、皮质释放儿茶酚胺、糖皮质激素,主要包括去甲肾上腺素、肾上腺素、皮质醇等。乳腺癌肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)是指浸润到乳腺癌内部的免疫细胞及其所分泌的细胞因子与肿瘤细胞共同构成的局部内环境,是一个双向、动态、错综复杂的相互作用网络^[14]。TIME与肿瘤免疫逃逸、血管生成、侵袭转移及局部耐药等显著相关,对乳腺癌预后及疗效影响巨大。肿瘤浸润的免疫细胞主要包括巨噬细胞、髓源抑制性细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)、T细胞、B细胞及树突细胞(dendritic cells, DCs)等。多项研究表明TIME中淋巴细胞及髓系细胞上均有应激相关激素的受体^[15-16]。应激激素大量分泌可通过抑制机体免疫反应、重塑肿瘤免疫微环境,促进乳腺癌的发生、发展^[17]。

2.1 慢性应激调节巨噬细胞重塑 TIME 巨噬细胞通常极化为两种类型:经典活化的 M1 型巨噬细胞和替代性活化的 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞主要功能是激活 Th1 免疫应答,介导炎症反应及通过吞噬作用杀死肿瘤细胞^[18]; M2 型巨噬细胞可产生 IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子抑制抗肿瘤免疫反应,分泌金属蛋白酶诱导组织重塑,通过 VEGF 促进血管生成,促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),在肿瘤的血管重构、增殖、侵袭、免疫逃逸等方面起着重要的作用^[19]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)与肿

瘤患者预后呈负相关,在肿瘤生长过程中, TAMs 被强制表露出 M2 型巨噬细胞的特点。研究证实, M1 型和 M2 型巨噬细胞都具有高度的可塑性,维持巨噬细胞的 M1 样表型及促进 M2 向 M1 转化是改善 TIME 重塑的研究方向之一^[20]。

抑郁症状与巨噬细胞浸润到肿瘤微环境中呈正相关^[21]。Bower 等^[22]通过全基因转录组法分析发现,社会孤立的早期乳腺癌的肿瘤标本中 EMT 和 M2 型巨噬细胞的基因表达上调,从而加速乳腺癌的侵袭和转移。体外实验表明^[23],去甲肾上腺素及肾上腺素通过激活 β_2 肾上腺素受体促进巨噬细胞向 M2 型转化。Chen 等^[24]通过构建慢性应激诱导的乳腺癌肺转移小鼠模型,发现 β 肾上腺素能信号持续激活可导致肺组织中巨噬细胞浸润,并上调单核/巨噬细胞表达 CCR2,从而促进乳腺癌细胞的肺定植转移。Wu 等^[25]通过构建拘束应激/应激激素皮质酮负荷的小鼠荷瘤模型,发现皮质酮可通过调节 LRP1/SIRP α 的表达平衡抑制巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的作用,并证实 miR-NA-4695-3p 可能是调控 LRP1/SIRP α 表达的潜在靶点。

2.2 慢性应激增加骨髓来源抑制细胞重塑 TIME 骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, DSCs)起源于骨髓祖细胞和未成熟髓细胞,主要分为粒细胞/多形核细胞 MDSCs (PMN-MDSCs)和单核细胞 MDSCs (M-MDSCs)两大细胞亚群,在乳腺癌原发性和转移灶中均大量存在^[26]。MDSCs 增殖的原因主要是肿瘤导致的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 S100 蛋白等慢性炎症因子的大量释放^[27]。研究证实, DSCs 主要发挥免疫抑制功能,可以抑制由 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞介导的免疫应答,还能加强乳腺癌细胞侵袭与迁移能力、影响 EMT、诱导转移前微环境形成^[24, 28]。

慢性应激预暴露可导致荷瘤小鼠中 MDSCs 升高,促进乳腺癌转移。MDSCs 过继转移可显著增加肺转移灶。相反,用 Gr-1 抗体消耗内源性 MDSCs 可减轻肺转移。慢性应激可使血清去甲肾上腺素浓度和骨髓酪氨酸羟化酶表达显著升高。此外, β -肾上腺素能信号通路抑制剂普萘洛尔可抑制乳腺癌转移,防止慢性应激诱导的 MDSCs 的扩张^[29]。还有研究发现,小鼠慢性应激可上调 IL-6 和 JAK/STAT3 信号通路的表达,而通过普萘洛尔阻断 IL-6 信号或抑制 JAK/STAT3 信号通路的激活可通过减少体内 MDSCs 的积累来减少肿瘤的生长和转移。此外,普萘洛尔抑制异丙肾肾上腺素诱导的 4T1 细胞上清液中 IL-6 的表达,降低体外诱导的 MDSCs 比例^[30]。

2.3 慢性应激作用肿瘤浸润性 T 细胞重塑 TIME 肿瘤浸润性 T 细胞主要包括 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞、CD4⁺ 辅助性 T 淋巴细胞,后者已经确定包括 Th1、Th2、Th17 和 Tregs 细胞 4 个细胞亚群, Th1/Th2 和 Th17/Treg 两个稳态平衡在乳腺癌肿瘤免疫微环境中发挥关键作用^[31]。目前研究显示慢性应激对乳腺癌肿瘤浸润性 T 细胞主要体现在 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞、Th1/Th2 失衡方面。

肿瘤免疫应答中, CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞是抗肿瘤免疫的关键效应细胞;研究证实,存在 CD8⁺ T 细胞浸润的乳腺癌术后患者无病生存时间(DFS)及总生存时间(OS)更长^[21]。慢性应激促进皮质醇分泌,血清高皮质醇水平与乳腺癌术后患者

复发风险成正相关^[32]。皮质醇与糖皮质激素受体(GR) 结合发挥免疫抑制作用, Gandhi 等^[33]使用单细胞测序数据集来分析免疫细胞和肿瘤细胞之间的 GR 表达差异, 结果显示免疫细胞上 GR 的表达高于肿瘤细胞和基质细胞, GR 与 CD8⁺ T 细胞绝对分数呈正相关, GR 的表达与 B 细胞、树突状细胞、CD4⁺ T 细胞和中性粒细胞之间的相关性较弱, 高 GR 患者中 T 细胞衰竭基因 PD-1、PD-L1、CTLA-4 等表达亦显著升高。

CD4⁺ 辅助性 T 淋巴细胞中 Th1 亚群可活化、促进 CD8⁺ T 细胞及 NK 细胞免疫效应; Th2 亚群主要促进 B 细胞成熟, 活化体液免疫应答^[32]。研究显示, 乳腺癌肿瘤组织中 Th1/Th2 比值小者预后更差, 主要原因是 Th1 浸润少于 Th2 浸润, 细胞免疫受抑制所致^[35]。研究显示, 心理应激可选择性抑制 Th1 细胞, 促进 Th1 向 Th2 漂移, 造成 Th1 和 Th2 细胞因子失衡, 从而抑制细胞毒性 T 细胞介导的细胞免疫, 削弱免疫监视, 促进乳腺癌多的发生、发展^[36]。还有研究发现, 皮质醇能抑制 Th1 细胞介导的细胞免疫反应的释放, 导致机体肿瘤防御破坏^[37]。

2.4 慢性应激抑制 NK 细胞免疫监视重塑 TIME NK 细胞来源于骨髓淋巴样干细胞, 其分化、发育依赖于骨髓及胸腺微环境, 主要分布于骨髓、外周血、肝、脾、肺和淋巴结。NK 细胞能非特异性杀伤肿瘤细胞, 在肿瘤微环境中具有免疫监视的作用。

研究发现抑郁与 NK 细胞功能之间存在强烈的负相关性, 患有严重心理应激的乳腺癌患者的 NK 细胞毒性减低, 导致乳腺癌细胞免疫逃逸, 具体机制与杀伤免疫球蛋白样受体 CD158b 的表达改变有关^[38]。慢性应激状态下 NK 细胞对肿瘤的免疫监视作用可被糖皮质激素减弱, 进而引发乳腺癌^[39]。乳腺癌患者中, 高水平的压力与通过 IFN- γ 刺激的低 NK 细胞毒性和低 NK 细胞反应相关, 在乳腺癌应激动物模型的血样中也观察到类似的 NK 细胞毒性功能受损^[40]。此外, 慢性应激介导的血清素、多巴胺、儿茶酚胺等的改变均可抑制 NK 活性, 从而影响机体正常保护性免疫^[41]。

2.5 慢性应激影响 B 细胞重塑 TIME 以往对恶性肿瘤相关的免疫性因子的探寻多集中在 T 细胞研究上, 但近些年的研究提示 B 细胞对恶性肿瘤的预后、疗效也至关重要。B 细胞起源于骨髓, 然后迁移至脾脏、淋巴结等次级淋巴结构, 与抗原相互作用并产生抗原特异性抗体。

研究显示, B 细胞产生特异性抗体的能力可能会受到慢性应激诱导的 Th1/Th2 失衡的影响, 且精神压力刺激也会影响 B 细胞的再分配及其存活^[14]。与 CD20⁺ B 细胞浸润程度较低的三阴性乳腺癌患者相比, CD20⁺ B 细胞在浸润程度较高的患者中肿瘤核心、边缘及间质均分布较多, 且预后较好^[42]。乳腺癌患者儿童时期不良事件经历与肿瘤 B 细胞浸润增加显著相关^[21]。

2.6 慢性应激抑制树突状细胞重塑 TIME 树突状细胞(DCs) 是功能最强的专职抗原呈递细胞, DCs 能够特异性刺激 B/T 细胞成熟, 激活适应性免疫应答, 是启动与维持对恶性肿瘤细胞免疫反应的基础^[43]。DCs 分为未成熟态和成熟态, 未成熟 DCs 主要发挥免疫监视功能, 具有极强的抗原吞噬能力。成熟 DCs

功能完善, 表达高水平的共刺激因子和粘附因子, 经由 MHC-I 或 MHC-II 类途径将肿瘤抗原转运至引流淋巴结内, 激活细胞毒性 T 淋巴细胞。另外, DCs 能促进 Th 细胞、NK 细胞活化, 产生抗肿瘤免疫反应^[44]。

研究发现, 慢性应激可通过阻碍 DCs 成熟抑制 Th1 细胞和 CD8⁺ T 细胞。慢性应激促进糖皮质激素升高, 诱导免疫抑制转录调节因子 TSC22D3 表达, 从而抑制 DCs 活性^[45]。糖皮质激素抑制 DCs 活化和迁移, 促进 DCs 凋亡, 并诱导耐受性 DCs 类型的产生; 耐受性 DCs 主要通过抑制效应 T 细胞及诱导 Tregs 发挥免疫耐受作用。还有研究表明慢性应激通过 β_2 -肾上腺素能受体调节 IL-10 和 IL-13 产生抑制 DCs 迁移^[46]。

3 疏肝解郁方药调节“慢性应激—免疫微环境重塑”改善乳腺癌预后

乳腺癌的发生、发展是一个复杂的生物学过程, 肝郁是其基本病机, 疏肝解郁是其对应的基本法则^[47]。中医治疗乳腺癌方剂整体以疏肝解郁为主, 临床常用的疏肝解郁经典方剂主要有四逆散、柴胡疏肝散、逍遥散等, 疏肝方药对抗乳腺癌慢性应激疗效确切。研究发现^[48], 慢性心理应激显著促进了小鼠乳腺癌生长转移, 四逆散不仅可以减轻小鼠的抑郁样行为, 而且还能抑制慢性心理应激诱导的乳腺肿瘤生长和肺转移, 显著降低乳腺癌细胞有氧糖酵解蛋白 c-Myc、LDHA、PKD1 的表达。另一项研究也表明^[49], 四逆散可以显著抑制慢性心理应激诱导的小鼠乳腺癌异种移植瘤生长和转移, 荧光素酶报告基因分析筛选出柚皮素是四逆散中触发肝细胞雌激素硫转移酶活性的最具生物活性的化合物。慢性束缚应激法复制的肝郁证模型大鼠的乳腺出现增生样变且伴有癌前相关因子的异常表达, 柴胡疏肝散对模型大鼠肝郁证相关指标有较好的改善作用, 还可缓减其乳腺增生及调节促癌/抑癌因子的表达^[50]。慢性应激损伤能刺激大鼠血清肿瘤标志物升高, 有直接诱发肿瘤发生的可能性。逍遥散能够有效降低慢性应激诱发的肿瘤标志物升高, 有望预防慢性应激诱发的癌变^[51]。

疏肝理气法在肿瘤免疫编辑重塑过程中也起着重要作用, 疏肝解郁方药可通过调节 T 细胞相关细胞因子以调整免疫功能, 从而发挥免疫监视; 还能够激活单核巨噬细胞及 NK 细胞活性, 调节 MDSC^[52]。游紫萱等^[53]研究发现逍遥萎贝散可调节乳腺癌根治术后辅助化疗患者的血液 T 淋巴细胞亚群水平以增强免疫功能, 抑制术后引流液 IL-8、TNF- α 含量, 以减轻炎症反应, 利于患者康复。常彦祥等^[54]研究发现疏肝解郁之要药柴胡的有效成分柴胡皂苷 D 可调节大鼠外周血 T 淋巴细胞亚群水平, 提高细胞免疫功能, 有助于改善机体抗肿瘤能力。杜家豪等^[55]研究发现小柴胡汤可通过促进淋巴细胞的转化, 诱发细胞进一步分泌干扰素, 提高 CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgA、IgM 水平, 抑制 CD8⁺ 表达, 提高机体细胞免疫及体液免疫的能力, 发挥抗癌效应。Lu 等^[56]通过接种乳腺癌细胞诱导乳腺癌模型, 慢性应激刺激诱导抑郁模型, 两者结合建立抑郁癌模型, 探讨疏肝健脾方预防乳腺癌发展的机制。结果表明抑郁障碍和肿瘤生长可不同程度地抑制小鼠的免疫功能, 疏肝健脾方可通过降低 CD8⁺ 调节免疫微环境 T 淋巴细胞凋亡和肿瘤细胞活性, 增强

免疫监视能力,抑制 MDSC 增殖,从而延长乳腺癌荷瘤小鼠的生存时间。

综上,疏肝解郁方药可通过干预“慢性应激—免疫微环境重塑”改善乳腺癌预后,其具体作用机制将是中西医结合研究乳腺癌的重要内容。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin* 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 杨静, 高文仓, 庞德湘. 庞德湘从肝论治乳腺癌经验介绍 [J]. *新中医* 2023, 55(3): 168-171. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.03.037.
- [3] 谢婷, 李杰, 胡金辉, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中医药治疗乳腺癌的用药规律及作用机制 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(1): 144-152. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2022.01.027.
- [4] Wang C, Shen Y, Ni J, et al. Effect of chronic stress on tumorigenesis and development [J]. *Cell Mol Life Sci* 2022, 79(9): 485. DOI: 10.1007/s00018-022-04455-3.
- [5] Wang X, Wang N, Zhong L, et al. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis of 282,203 patients [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(12): 3186-3197. DOI: 10.1038/s41380-020-00865-6.
- [6] Li J, Zhang F, Wang W, et al. Prevalence and risk factors of anxiety and depression among patients with breast cancer: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(2): e041588. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041588.
- [7] Cui B, Luo Y, Tian P, et al. Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1030-1046. DOI: 10.1172/JCI121685.
- [8] 岳滢滢, 赵映前, 刘松林, 等. 《伤寒杂病论》中慢性应激致胃肠功能紊乱相关证候浅析 [J]. *时珍国医国药* 2021, 32(2): 394-396. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.02.41.
- [9] 罗畅, 孙有智, 赵益, 等. 气郁状态对乳腺癌模型大鼠发病的实验研究 [J]. *江西中医药* 2021, 52(11): 27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3250.2020.06.041.
- [10] 桑毅婷, 李杰, 李杰运用疏肝健脾法辨治乳腺癌临床经验 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(6): 844-846. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3250.2020.06.041.
- [11] 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. DOI: 10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2022.09.009.
- [12] 刘明心, 谢雪梅, 李强, 等. 慢性应激与肿瘤的发生与演进 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2021, 52(1): 39-44. DOI: 10.12182/20210160203.
- [13] 刘雪梅, 刘慧敏, 马乐乐, 等. 基于心理应激视角探讨中医七情内伤与乳腺癌发病机制的相关性 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(24): 6377-6386. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20210712.601.
- [14] 李德辉, 苏伊璠. PD-1/PD-L1 与 PI3K/AKT 交叉对话与乳腺癌免疫微环境 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(1): 215-218. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.01.057.
- [15] Steinberger KJ, Bailey MT, Gross AC, et al. Stress-induced norepinephrine downregulates CCL2 in macrophages to suppress tumor growth in a model of malignant melanoma [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2020, 13(9): 747-760. DOI: 10.1158/1940-6207.CCR-19-0370.
- [16] Colon Echevarria CB, Lamboy Caraballo R, Aquino Acevedo AN, et al. Neuroendocrine regulation of tumor associated immune cells [J]. *Front Oncol* 2019, 9: 1077. DOI: 10.3389/fonc.2019.01077.
- [17] Domblides C, Lartigue L, Faustin B. Metabolic stress in the immune function of T cells, macrophages and dendritic cells [J]. *Cells* 2018, 7(7): 68. DOI: 10.3390/cells7070068.
- [18] Diwanji N, Bergmann A. Basement membrane damage by ROS- and JNK mediated Mmp2 activation drives macrophage recruitment to overgrown tissue [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3631. DOI: 10.1038/s41467-020-17399-8.
- [19] Yao X, Tu Y, Xu Y, et al. Endoplasmic reticulum stress induced exosomal miR-27a-3p promotes immune escape in breast cancer via regulating PD-L1 expression in macrophages [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(17): 9560-9573. DOI: 10.1111/jcmm.15367.
- [20] Wellenstein MD, de Visser KE. Cancer-cell-intrinsic mechanisms shaping the tumor immune landscape [J]. *Immunity* 2018, 48(3): 399-416. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.004.
- [21] Castro-Figueroa EM, Acevedo KI, Pena-Vargas CI, et al. Depression, anxiety and social environmental adversity as potential modulators of the immune tumor microenvironment in breast cancer patients [J]. *Med Sci (Basel)* 2021, 9(2): 46. DOI: 10.3390/medsci9020046.
- [22] Bower JE, Shiao SL, Sullivan P, et al. Prometastatic molecular profiles in breast tumors from socially isolated women [J]. *JNCI Cancer Spectr* 2018, 2(3): 29. DOI: 10.1093/jncics/pky029.
- [23] Qin JF, Jin FJ, 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. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.5.008.
- [24] Chen H, 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]. *J Pathol* 2018, 244: 49-60. DOI: 10.1002/path.4988.
- [25] Wu Y, Luo X, Zhou Q, et al. The disbalance of LRP1 and SIRP α by psychological stress dampens the clearance of tumor cells by macrophages [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(1): 13. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.06.002.
- [26] Ma X, Wang M, Yin T, et al. Myeloid-derived suppressor cells promote metastasis in breast cancer after the stress of operative removal of the primary cancer [J]. *Front Oncol* 2019, 9: 855. DOI: 10.3389/fonc.2019.00855.
- [27] Li K, Shi H, Zhang B, et al. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 362. DOI: 10.1038/s41392-021-00670-9.
- [28] Ostrand Rosenberg S, Fenselau C. Myeloid derived suppressor cells: immune suppressive cells that impair anti-tumor immunity and are

- sculpted by their environment [J]. *J Immunol* 2018 200(2) : 422-431. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1701019.
- [29] Dawes RP ,Burke KA ,Byun DK ,et al. Chronic stress exposure suppresses mammary tumor growth and reduces circulating exosome TGF- β content via β -adrenergic receptor signaling in MMTV-PyMT mice [J]. *Breast Cancer (Auckl)* 2020 ,14: 1178223420931511. DOI: 10. 1177/1178223420931511.
- [30] An J ,Feng L ,Ren J ,et al. Chronic stress promotes breast carcinoma metastasis by accumulating myeloid-derived suppressor cells through activating β -adrenergic signaling [J]. *Oncoimmunology* 2021 ,10(1) : 2004659. DOI: 10. 1080/2162402X. 2021. 2004659.
- [31] Antoni MH ,Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer [J]. *Cancer* 2019 ,125(9) : 1417-1431. DOI: 10. 1002/encr. 31943.
- [32] Obradovic MMS ,Hamelin B ,Manevski N ,et al. Glucocorticoids promote breast cancer metastasis [J]. *Nature* 2019 ,567: 540-544. DOI: 10. 1038/s41586-019-1019-4.
- [33] Gandhi S ,Elkhanany A ,Oshi M ,et al. Contribution of immune cells to glucocorticoid receptor expression in breast cancer [J]. *Int J Mol Sci* 2020 21(13) : 4635. DOI: 10. 3390/ijms21134635.
- [34] Cao Y ,Trillo-Tinoco J ,Sierra RA ,et al. C. ER stress-induced mediator C/EBP homologous protein thwarts effector T cell activity in tumors through T-bet repression [J]. *Nat Commun* 2019 ,10(1) : 1280. DOI: 10. 1038/s41467-019-09263-1.
- [35] Rudak PT ,Choi J ,Parkins KM ,et al. Chronic stress physically spares but functionally impairs innate-like invariant T cells [J]. *Cell Rep* , 2021 35(2) : 108979. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2021. 108979.
- [36] Kamiya A ,Hiyama T ,Fujimura A ,et al. Sympathetic and parasympathetic innervation in cancer: Therapeutic implications [J]. *Clin Auton Res* 2021 31(2) : 165-178. DOI: 10. 1007/s10286-020-00724-y.
- [37] Assaf AM ,Al-Abbassi R ,Al-Binni M. Academic stress-induced changes in Th1- and Th2-cytokine response [J]. *Saudi Pharm J* 2017 25(8) : 1237-1247. DOI: 10. 1016/j. jsps. 2017. 09. 009.
- [38] Razeghian E ,Kameh MC ,Shafiee S ,et al. The role of the natural killer (NK) cell modulation in breast cancer incidence and progress [J]. *Molecular Biology Reports* 2022 49(11) : 10935-10948. DOI: 10. 1007/s11033-022-07865-5.
- [39] Canas Gonzalez B ,Fernandez-Nistal A ,Ramirez JM ,et al. Influence of stress and depression on the immune system in patients evaluated in an anti-aging unit [J]. *Front Psychol* 2020 ,11: 1844. DOI: 10. 3389/fpsyg. 2020. 01844.
- [40] Capellino S ,Claus M ,Watzl C. Regulation of natural killer cell activity by glucocorticoids ,serotonin ,dopamine ,and epinephrine [J]. *Cell Mol Immunol* 2020 ,17(7) : 705-711. DOI: 10. 1038/s41423-020-0477-9.
- [41] Andersen BL ,Goyal NG ,Westbrook TD ,et al. Trajectories of stress , depressive symptoms ,and immunity in cancer survivors: Diagnosis to 5 years [J]. *Clin Cancer Res* 2017 23(1) : 52-61. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-16-0574.
- [42] Schumacher TN ,Thommen DS. Tertiary lymphoid structures in cancer [J]. *Science* ,2022 ,375 (6576) : eabf9419. DOI: 10. 1126/science. abf9419.
- [43] 宋雪莲 ,李湘奇. 乳腺癌细胞与树突细胞在免疫过程中的相互作用 [J]. *中国老年学杂志* ,2022 ,42(13) : 3344-3349. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2022. 13. 062.
- [44] Peng X ,He Y ,Huang J ,et al. Metabolism of dendritic cells in tumor microenvironment: For immunotherapy [J]. *Front Immunol* 2021 ,12: 613492. DOI: 10. 3389/fimmu. 2021. 613492
- [45] Yang H ,Xia L ,Chen J ,et al. Stress-glucocorticoid-TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity [J]. *Nat Med* , 2019 25(9) : 1428-1441. DOI: 10. 1038/s41591-019-0566-4.
- [46] Colon-Echevarria CB ,Lamboy-Caraballo R ,Aquino-Acevedo AN ,et al. Neuroendocrine regulation of tumor-associated immune cells [J]. *Front Oncol* 2019 9: 1077. DOI: 10. 3389/fonc. 2019. 01077.
- [47] 王利勤 ,唐晓玲 ,郭健 ,等. 探析柴胡疏肝散加减治疗乳腺癌的理论渊源 [J]. *实用中西医结合临床* 2020 20(7) : 111-112 ,146. DOI: 10. 13638/j. issn. 1671-4040. 2020. 07. 057.
- [48] 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. DOI: 10. 19811/j. cnki. ISSN2096-6628. 2022. 09. 009
- [49] Zhang J ,Wang N ,Zheng Y ,et al. Naringenin in Si-Ni-San formula inhibits chronic psychological stress-induced breast cancer growth and metastasis by modulating estrogen metabolism through FXR/EST pathway [J]. *J Adv Res* 2023 ,47: 189-207. DOI: 10. 1016/j. jare. 2022. 06. 006.
- [50] 钱梦 ,谢鸣 ,张媛凤 ,等. 肝郁证雌性大鼠乳腺组织癌前因子的表达及柴胡疏肝散的干预作用 [J]. *广州中医药大学学报* 2019 ,36(9) : 1398-1405. DOI: 10. 13359/j. cnki. gzxbtcm. 2019. 09. 021.
- [51] 郭维 ,孙琪 ,桂牧微 ,等. 逍遥散对慢性应激大鼠模型血清肿瘤标志物的影响 [J]. *时珍国医国药* 2017 28(4) : 807-809. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-0805. 2017. 04. 014.
- [52] 刘瑞 ,李杰 ,张玉人. 疏肝理气法防治肿瘤转移的作用及分子机制探讨 [J]. *中医杂志* 2012 53(10) : 886-890. DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2012. 10. 021.
- [53] 游紫萱 ,郝晓筱. 逍遥萎贝散对乳腺癌根治术患者外周血 T 淋巴细胞及引流液炎症指标的影响 [J]. *陕西中医* 2021 4(2) : 183-186. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7369. 2021. 02. 012.
- [54] 常彦祥 ,孙利平. 柴胡皂苷 D 对肝癌大鼠肿瘤生长和免疫功能的影响 [J]. *中国临床药理学杂志* 2020 36(14) : 2059-2062. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001-6821. 2020. 14. 041.
- [55] 杜家豪 ,金军 ,吴衍伟. 小柴胡汤辅助化疗对乳腺癌免疫功能及生命质量的影响 [J]. *世界中医药* ,2018 ,13(6) : 1452-1455. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-7202. 2018. 06. 035.
- [56] Lu YT ,Li J ,Qi X ,et al. Effects of Shugan Jianpi Formula on myeloid-derived suppression cells-mediated depression breast cancer mice [J]. *Chin J Integr Med* ,2017 ,23(6) : 453-460. DOI: 10. 1007/s11655-016-2734-4.

(收稿日期: 2023 - 05 - 19)