

Breast Oncopsychology

乳腺肿瘤心理学

主审 任国胜

主编 孔令泉 吴凯南



科学出版社

乳腺肿瘤心理学

Breast Oncopsychology

主 审 任国胜
主 编 孔令泉



科学出版社

北京

内 容 简 介

本书为国内首部乳腺肿瘤心理学专著，较为全面地介绍了乳腺癌与社会心理因素的相互关系、相互作用机制及乳腺癌患者的心理问题防治，对乳腺癌患者的治疗和改善预后具有重要的临床意义。此外，书末附有多个焦虑、抑郁、疲劳和心理创伤后应激障碍评定量表供参考。

本书实用性强，适合肿瘤科、外科、乳腺科、精神心理科医师及相关科室的研究生阅读。

图书在版编目 (CIP) 数据

乳腺肿瘤心理学 / 孔令泉, 吴凯南主编. —北京: 科学出版社, 2016. 3

ISBN 978-7-03-047387-5

I. 乳… II. ①孔…②吴… III. 乳腺癌-精神疗法 IV. R737.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 033311 号

责任编辑: 沈红芬 / 责任校对: 包志虹

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

三河市骏杰印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 3 月第 一 版 开本: 720×1000 B5

2016 年 3 月第一次印刷 印张: 13

字数: 250 000

定价: 68.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

主编简介



孔令泉，主任医师、副教授，博士，硕士研究生导师，重庆医科大学附属第一医院教学督导，长期从事乳腺癌、甲状腺癌、甲状旁腺功能亢进症等普外科临床医学教研工作，并致力于乳腺癌激素增敏化疗（hormonal sensitizing chemotherapy）、乳腺癌新内分泌化疗（neoendocrinochemotherapy）、乳腺癌内分泌化疗（endocrinochemotherapy, chemhormonal therapy）、乳腺肿瘤糖尿病学（breast oncodiabetology）、乳腺肿瘤心理学（breast oncopsychology）、乳腺肿瘤甲状腺病学（breast oncothyropathy）、乳腺肿瘤肝病学（breast oncohepatology）、乳腺肿瘤内分泌学（breast oncoendocrinology）等有关乳腺癌的基础与临床研究和乳腺疾病与甲状腺疾病的科普宣传工作。2009年9月至2010年5月在法国斯特拉斯堡大学医院学习，2015年10月至2015年12月在法国图卢兹癌症中心学习。4次荣获重庆医科大学优秀教师称号，以第一作者或通讯作者发表医、教科研论文70余篇，SCI论文10余篇，主研国家自然科学基金1项、省级课题3项、校级课题1项、院级课题2项。主研课题获校级教学成果一等奖1项、二等奖2项；主编《医学英语词汇》、《乳腺肿瘤糖尿病学》等著作7部，副主编《外科手术学基础》，参编著作8部。

主编简介



吴凯南，主任医师、教授，中国抗癌协会乳腺癌专委会名誉顾问（原常委），历任四川省抗癌协会理事，中华医学会重庆外科分会委员、秘书，重庆市抗癌协会乳腺癌专委会委员，重庆医科大学省级重点学科“肿瘤学”学科带头人，重庆医科大学基础外科研究室副主任，重庆医科大学附属第一医院普外科副主任，内分泌乳腺外科主任，重庆市乳腺癌中心主任。曾任国内多家专业杂志编委及审稿专家。参与中国抗癌协会《乳腺癌诊治指南与规范》第一版的编写和审定。

从事外科临床、教学及科研工作 53 年，主要进行内分泌乳腺外科研究 37 年，在乳腺癌的病因探讨、保乳治疗、新辅助化疗、内分泌治疗及综合治疗的规范化、个体化方面进行了深入研究并有建树。曾多次参加国内外大型学术专业会议并担任主持人或做大会报告。已发表专业论文 260 余篇，其中以第一作者发表 160 篇，多篇论文被著名文摘库收录。主编《乳腺肿瘤糖尿病学》、《乳腺癌的生物学特性及临床对策》、《中西医诊疗方法丛书·外科学分册》、《外科手术学基础》（汉英对照），主审《医学英语词汇》、《乳腺癌的基础理论与临床研究》，参编《乳腺肿瘤学》（一、二版）、《临床外科学诊断》等 12 部专著。荣获市级科技进步二等奖 1 项；省（部）级科技进步三等奖 2 项、地厅级医学科技成果奖 2 项（均为第一完成人）；重庆医科大学教学成果一等奖、二等奖各 1 项，优秀教材奖二等奖 1 项。

编写人员

主 审 任国胜

主 编 孔令泉 吴凯南

副主编 厉红元 杨晓秋 范 尧 卢林捷

编 者 (以姓氏汉语拼音排序)

戴 威 范 尧 傅一笑 甘 露 孔德路

孔令泉 李 南 李 欣 李春燕 厉红元

卢林捷 罗清清 罗庆华 邱海棠 史艳玲

王 泽 魏余贤 吴凯南 吴玉团 武 赫

杨晓秋 赵春霞 郑安海

前 言

“有时去治愈 (to cure sometimes), 常常去帮助 (to relieve often), 总是去安慰 (to comfort always)。”美国医生特鲁多 (Trudeau) 的这句名言是众多医务工作者的座右铭。它对目前人类恶性肿瘤的治疗现状仍然是具有指导意义的。乳腺癌是严重影响女性身心健康的最常见的恶性肿瘤之一。乳腺癌患者心理社会因素与免疫系统之间有着密切的联系, 心理社会因素作用于免疫系统影响着肿瘤的发生与发展。乳腺癌一经确诊, 几乎所有的患者都要经历手术治疗, 绝大多数的患者要经历化疗和 (或) 内分泌治疗及放疗等综合治疗。治疗周期长, 治疗费用高昂。在乳腺癌诊治过程中, 发现患者不但具有一般恶性肿瘤患者的心理负担, 而且因为乳房的丧失而造成巨大的心理冲击, 其反应有时甚至于癌症本身, 这些影响贯穿在疾病的诊断、治疗、康复及随访的全过程, 也对患者的婚姻、家庭、工作及社会角色造成一系列严重的影响, 同时也对患者家庭成员的心理造成影响。

有研究发现乳腺癌患者普遍存在不同程度的抑郁、焦虑、绝望等心理困扰, 而且与患者的年龄、文化程度、城乡差异有明显关系。焦虑、抑郁等心理问题和负性情绪不但影响乳腺癌患者的机体状态和治疗后机体的恢复, 也会造成患者的行为退化及治疗中断, 导致患者出现更多的临床不适, 严重影响患者的生活质量和治疗效果, 甚至对疾病预后产生不良影响。有报道, 癌症患者的自杀风险是一般人群的 2.3 倍, 这一流行病学数据精神科和肿瘤科医生并不熟悉。此外, 癌症晚期患者, 在接受姑息治疗或在终末期时, 更容易自杀。通常认为, 癌性疼痛、抑郁、精神错乱、孤独和失去生存质量被认为是导致自杀的高风险因素。

随着医学技术的不断进步, 乳腺癌患者的生存期不断提高, 心理和行为问题日趋严重, 以及医学模式向生物-社会-心理模式的转换, 对于乳腺癌诊治中心理问题的正确认识和有效干预已经成为乳腺癌综合治疗中不可缺少的重要组成部分。在发达国家, 癌症治疗常成立一个治疗小组, 小组中有治疗肿瘤的医生、护士, 还配有专门的心理医生。目前我国已逐渐开展乳腺癌多学科协作 (multidisciplinary team, MDT) 的诊疗服务模式, 但国内多数医院对癌症患者的肿瘤治疗和心理治疗仍处于分割状态, 很少有对乳腺癌患者开展心理治疗服务的, 也缺少对乳腺癌患者进行心理诊断的相关记录, 因此有必要开展针对乳腺肿瘤心理学的 MDT 诊疗模式。

目前国内尚未见有关乳腺肿瘤心理学的专著。作者在多年来关注乳腺肿瘤心

理学的基础上，联合乳腺肿瘤学、心理学、疼痛治疗学和音乐治疗学等相关专家合力完成了国内首部阐述乳腺癌和心理学相互关系的专著——《乳腺肿瘤心理学》。希望本书对乳腺癌和心理学相互关系的探讨，会引起肿瘤科医师、外科医师、乳腺科医师、精神心理科医师及医学研究生们对乳腺肿瘤心理学的重视，进一步深入研究恶性肿瘤和心理学的相互关系及乳腺癌的心理治疗，以有利于乳腺癌的预防、治疗和改善预后。

参与本书编写与校对的人员有：重庆医科大学附属第一医院的吴凯南、厉红元、孔令泉、杨晓秋、甘露、傅一笑、邱海棠、罗庆华、李南、李春燕、魏余贤、孔德路、郑安海、罗清清、赵春霞、武赫、戴威、李欣、吴玉团、史艳玲，重庆医科大学公共卫生与管理学院的范尧，广西柳州市人民医院的卢林捷，河北医科大学的王泽等。由于目前尚无乳腺肿瘤心理学的专著可供参考，而有关二者关系研究的一般文献众多，学科跨度大、范围广，有些尚无定论，加之编者水平有限，书中错漏之处在所难免，我们殷切期待广大读者提出宝贵意见（联系邮箱：huihuikp@163.com），以便再版时修正和完善。

本书在编写过程中得到了重庆医科大学和重庆医科大学附属第一医院的支持与帮助，在此致以衷心的感谢！

编 者

2015年11月于重庆

目 录

| | |
|----------------------------------|------|
| 第一章 乳腺肿瘤心理学概述 | (1) |
| 第二章 精神神经内分泌与乳腺癌 | (5) |
| 第一节 神经内分泌系统 | (5) |
| 第二节 心理社会肿瘤学 | (12) |
| 第三章 乳腺癌患者心理状态对预后的影响 | (27) |
| 第四章 医患关系 | (34) |
| 第一节 医患关系概述 | (34) |
| 第二节 医患沟通的原则与技巧 | (37) |
| 第三节 乳腺癌患者病情告知的方法与技巧 | (41) |
| 第五章 乳腺癌患者心理问题的问诊及诊断 | (45) |
| 第一节 乳腺癌病程各阶段相关的心理问题 | (45) |
| 第二节 心理问题(心理反应和心理障碍)的诊断及问诊 | (47) |
| 第六章 乳腺肿瘤心理学的多学科队伍建设 | (54) |
| 第七章 乳腺癌患者心理状态及应对策略概述 | (61) |
| 第八章 乳腺癌患者常用的心理治疗方法 | (69) |
| 第一节 乳腺癌患者心理治疗的指征和目标 | (69) |
| 第二节 常用的心理治疗方法 | (69) |
| 第九章 乳腺癌患者各治疗期间的心理状态及应对措施 | (76) |
| 第一节 围术期乳腺癌患者的心理状态及应对措施 | (76) |
| 第二节 乳腺癌患者放、化疗期间的心理状态及应对措施 | (82) |
| 第三节 乳腺癌患者内分泌治疗期间的心理状态及应对措施 | (85) |
| 第四节 乳腺癌患者康复随访期间的心理状态及应对措施 | (87) |
| 第十章 音乐治疗在乳腺癌患者辅助治疗中的应用 | (90) |
| 第一节 音乐治疗概述 | (90) |

| | | |
|------|-------------------------|-------|
| 第二节 | 乳腺癌患者音乐治疗的应用现状 | (97) |
| 第三节 | 乳腺癌患者音乐治疗的实施方案 | (108) |
| 第四节 | 乳腺科室音乐治疗的设置 | (113) |
| 第十一章 | 乳腺癌患者睡眠障碍的处理 | (119) |
| 第十二章 | 乳腺癌患者中焦虑、抑郁的评估和处理 | (123) |
| 第一节 | 乳腺癌患者中焦虑、抑郁的评估 | (123) |
| 第二节 | 乳腺癌患者中焦虑、抑郁的防治 | (128) |
| 第十三章 | 乳腺癌患者中谵妄及病理性嫉妒综合征的诊治 | (136) |
| 第十四章 | 乳腺癌患者的疼痛管理 | (140) |
| 第一节 | 概述 | (140) |
| 第二节 | 癌性疼痛的评估 | (142) |
| 第三节 | 癌性疼痛的药物治疗 | (150) |
| 第四节 | 癌性疼痛的微创介入治疗 | (157) |
| 第五节 | 癌性疼痛的其他治疗 | (160) |
| 第十五章 | 乳腺癌治疗相关恶心、呕吐 | (163) |
| 第十六章 | 乳腺癌患者中癌症相关性疲劳的处理 | (170) |
| 第十七章 | 晚期乳腺癌患者的姑息治疗及临终关怀 | (174) |
| 第一节 | 晚期乳腺癌患者的姑息治疗 | (174) |
| 第二节 | 乳腺癌临终患者及其家属的心理反应和应对措施 | (176) |
| 第三节 | 晚期乳腺癌患者的临终关怀 | (178) |
| 附录 1 | 专业术语汉英对照 | (182) |
| 附录 2 | 祖氏 (Zung) 焦虑自评量表 | (185) |
| 附录 3 | 祖氏 (Zung) 抑郁自评量表 | (186) |
| 附录 4 | Beck 抑郁问卷 | (187) |
| 附录 5 | 汉密尔顿抑郁量表 | (191) |
| 附录 6 | 汉密尔顿焦虑量表 | (195) |
| 附录 7 | 疲劳量表 | (196) |
| 附录 8 | 疲劳严重程度量表 | (197) |
| 附录 9 | 心理创伤后应激障碍自评量表 (PTSD-SS) | (198) |

第一章 乳腺肿瘤心理学概述

“有时去治愈 (to cure sometimes), 常常去帮助 (to relieve often), 总是去安慰 (to comfort always)。”美国医生特鲁多 (Trudeau) 的这句名言是众多医务工作者的座右铭。它对目前人类恶性肿瘤的治疗现状仍然是具有指导意义的。乳腺癌是严重影响女性身心健康的最常见恶性肿瘤。乳腺癌患者心理社会因素与免疫系统之间有着密切的联系, 心理社会因素作用于免疫系统影响着肿瘤的发生与发展^[1-7]。乳腺癌患者不仅要承受来自癌症本身的打击, 而且还要面对乳房缺失所致躯体形象受损带来的心理打击, 给患者的生理和心理带来了严重影响, 加重了患者的抑郁、疑虑、恐惧、绝望等负性情绪反应。有研究发现, 乳腺癌患者普遍存在的上述心理困扰与患者的年龄、文化程度、城乡差异有明显关系, 患者年龄越轻、生活条件越好、受教育程度越高, 则受影响的程度越大。国外有研究对乳腺癌患者随访近 5 年发现, 45% 的乳腺癌患者有不同程度的精神心理问题, 其中 42% 为抑郁或焦虑障碍。1/5 的患者伴有两种以上的精神障碍^[8]。国内一些调查显示, 乳腺癌患者手术两年后仍有高达 45% 左右的焦虑及 60% 左右的抑郁存在, 在治疗期间患者焦虑的发生率更是高达 90% 以上^[9]。焦虑、抑郁等心理问题和负性情绪不但影响患者的机体状态和治疗后的康复恢复, 也会造成患者的行为退化及治疗中断, 导致患者出现更多的临床不适, 影响其生活质量和治疗效果, 甚至对预后产生不良影响。有报道, 癌症患者的自杀风险是一般人群的 2.3 倍, 这一流行病学数据并不被精神科医生和肿瘤科医生所熟知。此外, 癌症晚期患者, 在接受姑息治疗或在疾病终末期时, 更容易自杀。通常认为, 癌性疼痛、抑郁、精神错乱、孤独和失去生存质量被认为是导致自杀的高风险因素。癌症自杀的患者中, 50% 是抑郁症患者。另外研究还发现, 年龄是癌症患者自杀的一个重要因素, 在年轻的癌症患者中, 由于他们尚不成熟, 缺乏承受打击的能力或没有应对困难的经历, 在癌症面前也表现得更加脆弱。年龄越小的癌症患者, 越容易恐惧, 越难以承受癌症带来的打击, 自杀倾向越重。

研究表明, 某些精神心理因素如应激性负性生活事件, 特别是该事件未能获得社会支持, 可造成机体紊乱而诱发乳腺癌的发生。同样, 在乳腺癌的诊断、治疗、康复及随访过程中, 积极的心理干预可以改善其负性情绪, 提高患者对治疗的依从性, 减轻躯体症状如疼痛及化疗引起的恶心、呕吐, 甚至可以提高患者的

免疫功能，抑制癌症的发展。乳腺癌患者的心理障碍发生率远高于其他恶性肿瘤患者^[10]，提示心理因素对于乳腺癌的影响甚为重要。心理社会应激，包括心理应激、负性情绪的压抑和不表达等，可通过神经、内分泌抑制，使免疫系统受损，导致恶性肿瘤的生长并影响其病程和转归^[11,12]。有研究表明，不良的社会心理刺激因素是一种强烈的“促癌剂”^[13]。长期慢性的身心应激可通过下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统负向调节抑制机体的免疫功能^[14]。免疫功能的紊乱造成机体免疫监视和免疫清除功能下降，使机体易发感染、自身免疫病和肿瘤等疾病。

随着科学技术的发展，医学模式已经由原有的单一的生物医学模式转变为生物-心理-社会医学模式，对于肿瘤的研究也越来越重视社会心理因素在肿瘤的发生、发展、治疗和康复中的作用，从而逐步形成了一个新兴的肿瘤学分支——心理社会肿瘤学（psychosocial oncology），简称心理肿瘤学（psycho-oncology）。从心理学的角度阐述肿瘤的病因，对正常人群给予心理指导，以预防肿瘤的发生，给予肿瘤患者心理支持，以及进行康复指导，甚至是临终关怀。心理治疗是指利用人的心理活动对体内的生理、生化过程产生积极的效果，帮助患者向痊愈的方面发展。癌症是一种身心疾病，在对癌症患者的治疗中应该提高对心理治疗意义的认识，通过提高患者的信心，产生开朗、乐观的情绪和积极向上的精神，增强机体的免疫功能和抗病能力，通过调整，使体内各种组织细胞的功能恢复正常，各种器官间重新趋于协调。乳腺癌的治疗一般包括手术、化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗、生物细胞免疫治疗和中医药治疗等综合治疗，它明显提高了患者的治愈率。各种治疗在抗癌的同时也有不同程度的副作用和并发症，给患者带来了精神和物质上的压力。要渡过这些难关，患者需要相应的支持疗法。除了药物和营养等的支持，患者的心理治疗和心理支持也是乳腺癌综合治疗的一个重要组成部分。

心理医师或精神科医师的任务是帮助患者学习如何处理心中“颓丧”和“无助”的感觉。患者与“无助感”作斗争是重要的，因为有“斗争精神”的患者治疗效果要比“向癌症投降”的患者好得多。心理医师也帮助患者面对和处理癌症治疗中的并发症或副作用，例如心理医师用不同的心理技术，包括放松训练、催眠疗法、音乐疗法、分散注意力的方法等，来帮助患者减轻化疗过程中引起的恶心呕吐。有研究显示，选择性心理干预有提高化疗期间乳腺癌患者外周血T细胞亚群和降低焦虑抑郁情绪的功能^[15]。服用低剂量的抗抑郁症药物，可帮助部分患者减轻疼痛和改善心情。可鼓励乳腺癌患者寻求精神科医师或心理医师的帮助，以增强抗癌的信心和斗志，用正确的心态来面对逆境。

为此，中国抗癌协会肿瘤心理专业委员会（CPOS）于2006年在北京成立，

显示了我国肿瘤治疗已经开始重视患者的精神和社会属性,使肿瘤的临床治疗和护理更加完善,必将提高癌症患者的生活质量和整体健康水平,推动现代肿瘤学的发展。心理治疗是多方面和多层次的,需要医护人员、患者家属及患者本人的积极配合,单独一方是难以完成的。在发达国家,癌症治疗常成立一个治疗小组,有治疗肿瘤的医生、护士,还配有专门的心理医生。目前我国已逐渐开展乳腺癌多学科协作(multidisciplinary team, MDT)的诊疗服务模式,但国内多数医院对癌症患者的肿瘤治疗和心理治疗仍处于分割状态,很少有对乳腺癌患者开展心理治疗服务的,也缺少对乳腺癌患者进行心理诊断的相关记录。因此,有必要开展针对乳腺肿瘤心理学的MDT诊疗模式。心理治疗前还应对患者的生活习惯、文化水平、病情变化、思想情绪及家庭环境等作充分的评估,根据患者的文化程度、性格特征及心理特点,选择适当的心理治疗方式,因人而异。同时,心理治疗作为乳腺癌的综合治疗的一个重要组成部分,应该和其他治疗相互配合,互相促进。

目前在国内,尚未见有关乳腺肿瘤心理学的专著。作者在多年来关注乳腺肿瘤心理学的基础上,联合乳腺肿瘤学、心理学、疼痛治疗学和音乐治疗学等相关专家合力完成了这本国内首部有关乳腺癌和心理学相互关系的专著——《乳腺肿瘤心理学》。希望本书对乳腺癌和心理学相互关系的探讨,会引起肿瘤科医师、外科医师、乳腺科医师、精神心理科医师及医学研究生们对乳腺肿瘤心理学的重视,进一步深入研究恶性肿瘤和心理学的相互关系及乳腺癌的心理支持治疗,以有利于乳腺癌的预防、治疗和改善预后。

(孔令泉 厉红元 吴凯南)

参 考 文 献

- [1] 龚蕉椒,周颖清,吴凯南,等. 乳腺癌患者心理社会因素与免疫功能的变化及其相关性. 中国全科医学, 2008, 11 (5): 838-840.
- [2] 龚蕉椒,周颖清,吴凯南,等. 乳腺癌患者心理社会因素与免疫功能的相关性. 现代肿瘤医学, 2008, 16 (2): 320-322.
- [3] Walker AJ, Grainge M, Bates TE, et al. Survival of glioma and colorectal cancer patients using tricyclic antidepressants post-diagnosis. Cancer Causes Control, 2012, 23 (12): 1959-1964.
- [4] Graça Pereira M, Figueiredo AP, Fincham FD. Anxiety, depression, traumatic stress and quality of life in colorectal cancer after different treatments: A study with Portuguese patients and their partners. Eur J Oncol Nurs, 2012, 16 (3): 227-232.
- [5] Arshad B, Lingquan K, Bibi N. Psychotherapy for breast cancer patients. Int Res J Medical Sci, 2014, 2 (12): 15-18.

- [6] 唐丽丽, 王建平. 心理社会肿瘤学. 北京: 北京大学医学出版社, 2012.
- [7] 沈雁英. 肿瘤心理学. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [8] 王丕琳. 乳腺癌患者的心理康复. 中国康复理论与实践, 2010, 16 (6): 549-551.
- [9] 杨素香. 乳腺癌患者心理护理的探讨. 赣南医学院学报, 2013, 33 (6): 71-73.
- [10] Nagel S, Talbot NP, Mecinovic J, et al. Therapeutic manipulation of the HIF hydroxylases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2010, 12 (4): 481-501.
- [11] 洪炜. 医学心理学. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1996: 121-122.
- [12] 李少林, 周琦. 实用临床肿瘤学. 北京: 科学出版社, 2013: 730-740.
- [13] Gorlach A. Regulation of HIF-1 alpha at the transcriptional level. *Curr Pharm Design*, 2009, 15 (33): 3844-3852.
- [14] Semenza GL. HIF-1 inhibitors for cancer therapy: from gene expression to drug discovery. *Curr Pharm Design*, 2009, 15 (33): 3839-3843.
- [15] 龚蕉椒, 周颖清, 罗凤, 等. 选择性心理干预对乳腺癌患者 T 细胞亚群和情绪的影响. 重庆医科大学学报, 2008, 33 (7): 875-877.

第二章 精神神经内分泌与乳腺癌

第一节 神经内分泌系统

一、神经内分泌系统

神经系统由脑、脊髓、神经节及全身的神经组成，内分泌系统包括脑垂体、肾上腺、甲状腺、性腺等。两个系统各有其特点又密切相关，形成了统一的体系——神经内分泌系统。神经系统接受体内外各种刺激，并将刺激转变为神经冲动进行传导，调节机体各器官包括内分泌腺体的生理活动，以发生适宜的反应，使机体在保持内外环境稳定的情况下进行生命活动。

下丘脑-垂体系统是神经内分泌系统最重要的组成部分。此系统可分为两部分：①下丘脑-腺垂体系统。两者间是神经、体液性联系，即下丘脑促垂体区的肽能神经元通过所分泌的肽类神经激素（释放激素和释放抑制激素），经垂体门脉系统转运到腺垂体，调节相应的腺垂体激素的分泌。②下丘脑-神经垂体系统。有直接神经联系，下丘脑视上核和室旁核的神经内分泌细胞所分泌的肽类神经激素可以通过轴浆流动方式，经轴突直接到达神经垂体，并贮存于此，需要时再释放入血液循环。垂体激素通过直接作用于靶细胞或调节其靶腺，如甲状腺、肾上腺、性腺的激素分泌，使机体适应周围环境的变化。各种不同的刺激，均可引起机体的一系列相似的非特异性全身反应，即应激反应；其主要特征是下丘脑-垂体-靶腺轴（尤其是下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴，即HPA轴）和交感-肾上腺髓质系统的激活，HPA轴释放糖皮质激素，交感-肾上腺髓质系统释放儿茶酚胺发挥作用。

二、下丘脑-垂体-肾上腺轴与糖皮质激素

（一）下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic - pituitary - adrenal, HPA）是应激

反应最重要的系统,各种内、外刺激兴奋下丘脑室旁核神经元,合成与分泌促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)。CRH通过垂体门静脉循环运送至腺垂体,刺激促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)释放,ACTH经周围循环至肾上腺皮质,促进合成、释放糖皮质激素。糖皮质激素几乎在每个系统、器官发挥作用,维护机体内环境稳定,并反馈抑制下丘脑、垂体分泌CRH和ACTH。

(二) 糖皮质激素

糖皮质激素(glucocorticoid, GC)最早是以它具有葡萄糖调节作用而命名,实际上GC具有多种作用,涉及机体每一个器官、每一个有核细胞。人类GC以皮质醇为主,由肾上腺皮质分泌产生。肾上腺皮质释放皮质醇受HPA轴调节。GC的多种生物学效应与糖皮质激素受体(GR)有关。GR属细胞质受体,当它与甾醇类配基(如皮质醇)结合后发生构型改变,转移至胞核内,通过与DNA上糖皮质激素应答元件(glucocorticoid response element, GRE)结合或作用于转录因子调控靶基因的表达,调节机体代谢、行为、生长、免疫及细胞凋亡等。GR受体可以产生多种生物学效应,是因为GR存在多个转录和翻译异构体^[1],此外,GR的异构体翻译后进行包括Sumo化、泛素化、甲基化、乙酰化多种修饰作用^[1,2]。以下将着重阐述GC与肿瘤、机体免疫功能的关系。

1. 糖皮质激素与肿瘤

GC与GR结合后,在不同类型细胞产生显著差异。合成的GC,如地塞米松(dexamethasone, DEX),通常用于诱导淋巴瘤细胞凋亡;而对于上皮肿瘤细胞,则可产生完全相反的效果:GC刺激上皮肿瘤细胞表达抗凋亡基因,拮抗抗癌药物诱导的细胞凋亡^[3]。用无血清培养基培养永生化乳腺上皮细胞MCF10A和MCF10A-Myc,细胞发生凋亡,加入氢化可的松后,可使细胞通过激活PI3K和Akt信号通路而抵抗无血清诱导的凋亡^[4]。应用其他多个乳腺癌细胞系研究也证明了同样的结果^[5]。GR对抗无血清诱导的细胞凋亡,与糖皮质激素调节蛋白激酶1(SGK1)有关,SGK1是GR靶基因编码的蛋白激酶^[5,6]。微阵列分析使用地塞米松后,除了SGK1,促分裂素原活化蛋白激酶(MKP1/DUSP1)和I κ B α (编码NF κ B的蛋白)基因表达水平增高^[5]。地塞米松对抗紫杉醇或多柔比星诱导的乳腺癌细胞凋亡,需要MKP1/DUSP1或SGK1参与^[6]。研究发现,地塞米松可通过上调相关蛋白丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶及降低p53蛋白激酶的活化作用抑制顺铂诱导的细胞凋亡,通过RNA干预敲除可逆转地塞米松的抗凋亡作用^[7]。地塞米松能够上调GR的表达,使用GR抑制剂米非司酮(mifepristone)后,在一定程度上可以恢复经地塞米松作用后的肿瘤细胞对化疗的敏感性^[8]。

经动物实验证实,地塞米松可增强肿瘤细胞抗凋亡的作用,接种肺癌或宫颈癌细胞的动物,接受顺铂治疗,一部分动物的饮用水中加入地塞米松,发现摄入地塞米松的动物对顺铂耐药^[9]。地塞米松可促进肺癌小鼠肿瘤细胞的增殖,是通过 GR 和激活蛋白激酶 B 及丝裂原活化蛋白激酶 p38 的信号途径实现的^[10]。回顾性分析显示,使用了 GC 的乳腺癌、肺癌患者更易对化疗耐药,并增加患皮肤癌、淋巴瘤的风险^[11]。有作者通过 meta 分析发现,高表达的人类糖皮质激素受体基因 (NR3C1) 与早期雌激素受体阴性乳腺癌患者的无复发生存时间呈负相关;但在 ER 阳性乳腺癌患者,由于 GR 介导雌激素磺基转移酶上调,雌激素磺基转移酶参与雌激素的灭活,所以高水平 GR 表达的 ER 阳性乳腺癌患者预后更好^[12]。

2. 糖皮质激素与免疫

糖皮质激素对免疫过程的多个环节均有抑制作用,其具体机制如下:

(1) 重新分布周围血免疫细胞:GC 使淋巴细胞重新分布,从血循环转移到脾、淋巴结、胸导管和骨髓内。GC 对单核细胞有相似作用,但对粒细胞则作用相反,可增加周围血中粒细胞的含量,这是因为更多的粒细胞从骨髓内被动员出来而靠边和渗出减少。临床上表现为血中性粒细胞计数和比例明显增加而局部浸润明显减少。

(2) 抑制 T 细胞功能:GC 明显抑制 T 细胞功能和细胞免疫。在某些动物(如大鼠和小鼠),GC 可诱导特异核酸酶降解 DNA,致 T 细胞和胸腺细胞降解,但在人类此作用不明显。白细胞介素-2 (IL-2) 具有使激活的 T 细胞不断分裂增殖的作用,GC 能抑制 IL-2 编码基因的表达,从而抑制 T 细胞功能。

(3) 抑制 B 细胞功能:已激活的 B 细胞在 T 细胞合成的促生长因子(如白细胞介素-4)协助下,接收抗原激发而分化增殖,并合成免疫球蛋白。GC 主要作用于 B 细胞分化增殖阶段,既可直接作用于 B 细胞,又可通过抑制 T 细胞和巨噬细胞功能,从而再达到抑制 B 细胞的功能。已分化成熟的 B 细胞对 GC 不敏感。

(4) 抑制单核细胞和巨噬细胞功能:单核细胞和巨噬细胞内有特异性糖皮质激素受体,超生理量的甲泼尼龙可抑制它们处理和提呈抗原,生理量的糖皮质激素抑制单核细胞增殖和分化为巨噬细胞的过程,同时也抑制巨噬细胞吞噬和释放单核因子等功能。

(5) 抑制 NK 细胞功能:NK 细胞无须预先致敏即可非特异地杀伤肿瘤细胞,抵抗多种微生物感染及排斥移植的骨髓细胞。糖皮质激素可通过两种途径降低 NK 细胞活性:一是直接作用于 NK 细胞;二是拮抗 NK 细胞活性增强剂(如 γ -干扰素)。