

- [9] Tang WW. Glomerular extracellular matrix accumulation in experimental anti-GBM Ab glomerulonephritis[J]. *Nephron*, 2000, 84(1): 40-50.
- [10] Graham LD. Comparison of the heparanase enzymes from mouse melanoma cells, mouse macrophages and human platelets[J]. *Biochem Mol Biol*, 1996, 39:563-57114.
- [11] Vlodavsky I, Elkin M, Pappo O, *et al*. Mammalian heparanase as a mediator of tumor metastasis and angiogenesis[J]. *Jar Med Assoc J*, 2000, 2 (Suppl): 37-45.
- [12] Miao HQ, Ornitz DM, Angom E, *et al*. Modulation of fibroblast growth factor-2 receptor binding, dimerization, signaling, and angiogenic activity by synthetic heparin-mimicig polyanionic compound [J]. *J Clin Invest*, 1997; 99(7): 1565-1575
- [13] Ikuta M, Podyma KA, Maruyama K. Expression of heparanase in oral cancer cell lines and oral cancer tissues[J]. *Oral Oncol*, 2001 37(2): 177-184.
- [14] Welch ET, Marchetti D. Role of neurotrophins and neurotrophin receptors in the in vitro invasion and heparanase production of human prostate cancer cells[J]. *Clin Exp Metastasis*, 1999, 17(4): 307-314
- [15] Whitelock JM, Murdoch AD, Iozzo RV, *et al*. The degradation of human endothelial cell-derived perlecan and release of basic fibroblast growth factor by stromelysin, collagenase, plasmin, and heparanases[J]. *J Biol Chem*, 1996; 271(17): 10079-10086
- [16] Parish CR, Freeman C, Brown KJ, *et al*. Identification of sulfated oligosaccharide-based inhibitors of tumor growth and metastasis using novel in vitro for angiogenesis and heparanase activity[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(14): 3433-3441
- [17] Bentollla A, Vlodavsky I, Ishai MR, *et al*. Poly (N-acetyl amino acids): A New class of biologically active polyanions[J]. *J Med Chem*, 2000, 43:2591-2600
- [18] Miao HQ, Elkin M, Angom E, *et al*. Inhibition of heparanase activity and tumor metastasis by laminarin sulfate and synthetic phosphorothioate[J]. *Int J Cancer*, 1999, 83(3):424-431

(收稿日期:2001-01-18 修回日期:2001-05-14)

心理神经免疫学与癌症

王建平¹综述 林文娟²审校

(1. 北京师范大学心理系, 北京 100875;

2. 中国科学院心理研究所, 北京 100101)

摘要:心理社会因素与癌症的发生和转归之间的关系,是近十几年来研究者们关注的热点问题。研究发现,心理行为因素与人的神经、免疫、内分泌系统有关(即心理神经免疫学);心理行为干预技术能够改变癌症病人的免疫功能,从而改善其生活质量和延长生存期。但研究的结论不尽相同,争论的焦点主要是影响的机制。以后的研究应该注意健康行为对肿瘤生长的调节作用。

关键词:心理社会因素;免疫功能;癌症;心理干预

中图分类号:R730.231+.5

文献标识码:A

文章编号:1000-8225(2001)05-0364-03

1 脑与身体的关系

癌症是威胁人类生命最严重的疾病之一。近20年来其发病率呈上升趋势,发病年龄下降,死亡率在整个疾病谱中占居2~3位,仅次于心脑血管病。癌症的诊断和治疗给大多数病人带来广泛的心理社会的负性影响,不仅引起病人悲痛和生活质量的下降,而且足以引起其生物学改变^[1]。

Ader 1974年的实验表明,大脑可以影响免疫系统。他的工作包括 Pavlov 的条件性实验,即给兔子喝糖水后注射环磷酰胺使之产生恶心。正常情况下,一次注射足以使兔子将糖精水和恶心建立联系而回避糖水;然而,Ader运用传统的条件作用,在只有糖精

水而没有免疫抑制剂环磷酰胺的情况下,降低了兔子的T淋巴细胞。由此,他创立了心理神经免疫学(PNI)的术语。

大家都在探讨PNI的详细机制,研究结果不尽相同,但有一点是明确的,大脑与淋巴器官有直接的神经联系,同时也存在免疫对大脑反应的反馈机制。大脑不仅可以与免疫器官发生联系,还可以直接与神经肽和淋巴细胞的激素受体联系^[2],淋巴细胞也可以产生这一类的化学物质,说明大脑和免疫系统是相互联系的。

2 心理社会因素与肿瘤的发生发展

最常见的观点是,心理社会因素引起激素的变化,激素的变化影响免疫功能,从而增加或减少肿瘤发生发展的机会。这个结论是有争议的

2.1 生活事件与肿瘤的发生

作者简介:王建平(1961-),女,山西人,副教授,博士,研究方向为医学心理学。

生活事件与肿瘤发生之间的关系已有许多研究报告,但始终没有得到一致的结论。有研究表明,生活事件与肿瘤的发展有关;生活事件体验越多,肿瘤复发的几率越高,存活时间越短。有研究反对这种相关。近年研究认为,结论的分歧可能与追踪时间的长短不同有关,追踪比较长的(20年,7~9年)发现二者有关,追踪短的(3~4年)则发现没有关系³。生活事件对病人的影响是否起作用与社会支持系统有关,较多的社会支持,癌症发生和死亡的比率低,无症状生存期较长。

2.2 负性情绪与癌症发展

负性情绪与癌症发展之间的关系是一个非常复杂的课题,许多研究认为两者之间有关,也有研究否认。最新的研究发现两者之间的关系与第三个变量:负性情绪的压抑(repression)或不表达(non-expression)有关。即低水平的焦虑和高水平的防卫。负性情绪的压抑在癌症发展中其作用是明显的,但在肿瘤发生中的作用还没有比较一致的意见⁴。

2.3 应对风格与疾病过程

有学者¹⁵研究了乳腺癌患者对所患疾病的判断和存活期之间的关系。追踪5年、10年和15年后发现,具有斗争精神和应对风格的病人,比那些被动接受或无助感的病人手术后存活期长;然而也有不同的研究认为斗争精神和无助感以及相关概念(无望感和悲观主义者)与疾病的发展没有关系。具有积极应对风格、外向性格的病人存活时间较长,但研究结果没有在其它研究中得到证实¹⁶。

2.4 应激失调与DNA修复

最近对应激失调与DNA修复关系的研究发现,情绪失调者在面对X-线情况下,其修复被损坏细胞的DNA能力降低;抑郁程度重的病人其修复能力比抑郁程度轻者低。应激通过改变DNA的修复,对肿瘤基因有直接的作用,同时由于不能清除结构差或变异细胞,对肿瘤基因起间接的作用。由于下丘脑-肾上腺皮质轴和自主神经系统对应激的反应都很敏感,可能有一种或几种“应激”激素会调节这些反应。

心理社会因素对癌症发生和发展的影响作用,不同的研究其结论也各异。研究结果的不一致可能与研究方法有关,有的缺乏同期对照组,有的没有控制社会人口学和生物学危险因素等变量;还有一个可能的原因是,没有考虑心理因素与生物学危险因素的相互影响,使心理因素的作用被掩盖或被忽略。

3 心理干预与肿瘤的转归

3.1 心理干预与癌症病程

一项为期6周的心理干预研究,既评价了干预后

的即时效果,又评定了干预后的长期效应。干预内容包括:健康教育、提高与疾病有关的问题解决的能力、应激处理技术等。干预对象是临床分期为I和II期的黑色素瘤病人,全部病人在手术后没有接受过任何治疗。研究结果显示,干预组与对照组比较,心理应激失调明显降低,NK细胞数和NK细胞活性明显增加。干预后6年中,对照组病人的复发率和死亡率明显高于干预组。

另一项为期1年的干预研究也得到比较好的结果,支持性心理治疗与生存期延长有关。但不知道是免疫变化影响了癌症的病程,还是其它因素。正如研究者所描述的那样,干预组的病人可能有比较好的健康行为,比如锻炼和科学饮食,这些行为的差异可能对研究结果有影响。

3.2 行为干预技术与条件性免疫抑制

化疗期间,骨髓抑制的毒性是影响化疗药物剂量的一个主要因素,药物的攻击性越强,抑制越明显,病人感染的几率越高。最近的研究表明⁷,癌症病人表现出免疫系统的预期性反应,包括免疫功能和免疫细胞数量的改变。这种出现在化疗之前的免疫抑制叫做条件性免疫抑制,与这种条件性免疫抑制相伴随的是条件性的恶心。许多研究证实,行为干预方法比如放松训练、引导性想象加放松练习等,能够预防恶心的发生和减轻其程度。放松训练也可以改善由治疗引起的胃肠道反应,比如NK细胞活性得到明显提高。放松训练对免疫系统的影响可能是通过以下几种途径:下丘脑-肾上腺皮质轴释放的改变,调节交感神经的生理唤醒水平,改变可以影响免疫参数的内啡肽水平⁸。

4 可能的机制

4.1 心理因素与生活习惯和生理状态

某些心理因素可能与维护健康的习惯有关,比如很好的坚持治疗,戒烟或少吸烟,少喝酒和少滥用药,广泛的食谱,对疾病的征象保持客观的警惕态度,及时寻求医学的帮助等。令人奇怪的是,心理肿瘤学研究者很少去注意这些健康行为的个体差异对研究结果的影响。某些心理因素可能与生理状态有关或可以导致某种生理状态,从而增加和降低了肿瘤的发生和发展。比如:焦虑与生理唤醒水平增高有关,而情绪压抑又导致唤醒水平的恢复减慢。唤醒水平的提高,将通过神经内分泌通路,促使免疫系统发生改变。癌症的发生是一个复杂的多阶段的过程,心理因素在癌症的发生中到底起什么样的作用,还需要进一步的探讨。

4.2 多系统的观点

心理因素与癌症发展之间的关系可能与五个系统有关,即心理因素、中枢神经系统、内分泌系统、免疫系

统和肿瘤本身,亦与五个系统之间的相互作用有关。任何单独的心理因素的作用是不确定的。将来应该研究心理因素、人口学资料以及医学危险因素之间的相互作用。研究表明有说服力的心理因素包括:低水平的社会支持、无望感倾向、负性情绪的压抑(不表达)、目前可能存在的应激性生活事件。这些因素可能导致生理上的变化,为肿瘤的繁殖提供了基础^[3]。以后的研究应该注意健康行为对肿瘤生长的调节作用,从而提供一个相对简单和容易研究的途径。

参考文献

- [1] Baum A, Poslusny DM. Health psychology: mapping biobehavioral contributions to health and illness[J]. *Annu Rev Psychol*, 1999, 50: 137-163.
- [2] Greer S. Mind-body research in psychooncology[J]. *Adv Mind Body Med*, 1999, 15(4): 236-244.
- [3] Garssen B, Goodkin K. On the role of immunological factors as medi-

- ators between psychosocial factors and cancer progression[J]. *Psychiatry Res*, 1999, 85(1): 51-61.
- [4] Gonzalez Quijano ML, Martin M, Millan S, *et al*. Lymphocyte response to mitogens: Influence of life events and personality[J]. *Neuropsychobiology*, 1998, 38(2): 90-96.
- [5] Fife A, Beasley PJ, Fertig DL. Psychoneuroimmunology and cancer: historical perspectives and current research[J]. *Adv Neuroimmunol*, 1996, 6(2): 179-190.
- [6] Kiecolt Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology and cancer: fact and fiction[J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35(11): 1603-1607.
- [7] Exton MS, von Harsenb S, Strubel T, *et al*. Conditioned alterations of specific blood leucocyte subsets are recodifiable[J]. *Neuroimmunol Modulation*, 2000, 7(2): 106-114.
- [8] Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system[J]. *Lancet*, 1995, 345(8942): 99-103.

(收稿日期:2001-02-08 修回日期:2001-05-21)

细胞因子在胶质瘤免疫治疗中的作用

李 昱综述 米 聚审校

(重庆医科大学病理学教研室,重庆 400016)

摘要:胶质瘤是中枢神经系统一种常见肿瘤。目前在胶质瘤的综合治疗方案中,包含细胞因子在内的免疫治疗倍受关注。通过皮下或颅内细胞因子输入,尤其进行联合细胞因子基因转染对胶质瘤生长的抑制以及改善胶质瘤患者的预后具有重要作用。

关键词:细胞因子;胶质瘤;免疫治疗

中图分类号:R730.51 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8225(2001)05-0366-04

近年来,随着对免疫学研究的不断深入,肿瘤的免疫治疗也取得了突破性进展。除了抗体治疗、过继细胞免疫治疗、中草药治疗以外,细胞因子对肿瘤的治疗也倍受关注。胶质瘤是中枢神经系统一种常见肿瘤,极大地危害着人们的健康,目前已有研究表明细胞因子在胶质瘤治疗方面有着重要作用。现将细胞因子在胶质瘤免疫治疗中的作用作一简要综述。

1 细胞因子的分类

细胞因子是由细胞分泌的可溶性介质,是一个介导天然免疫和获得性免疫的蛋白质或多肽类因子的家族,对其他细胞具有不同的免疫效应。根据细胞因子的主要功能,将其归纳为以下四类^[1]。

1.1 介导和调节天然免疫的细胞因子

包括:①抗病毒的细胞因子,如 I 型干扰素

(IFN α)、白介素-12(IL-12)、白介素-15(IL-15);②前炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)以及趋化因子;③调节性细胞因子,如白介素-10(IL-10)。这些分子的主要细胞来源是单核吞噬细胞。

1.2 由抗原刺激的 T 淋巴细胞衍生、介导和调节特异性免疫的细胞因子

包括 IL-2(主要是 T 细胞生长因子)、IL-4(IgE 合成的主要调节因子)、转化生长因子- β (能抑制淋巴细胞的免疫应答)、干扰素- γ (单核吞噬细胞的主要激活因子)、淋巴毒素(中性粒细胞的激活因子)、IL-5(嗜酸性粒细胞激活因子)。此外,其他细胞因子如 IL-13、IL-16、IL-17 及 MIF 也介导特异性免疫。通过以上这些作用及其他效应细胞因子,这种特异性免疫应答可以引起强烈的天然免疫应答。

1.3 刺激造血的细胞因子

这组因子统称为集落刺激因子,由骨髓基质细胞

作者简介:李昱(1973-),女,四川台川人,重庆医科大学病理学讲师,博士生,研究方向为肿瘤病理。