神经心理应激通过血脑屏障重塑中枢神经系统肿瘤微环境促进复发的机制与干预策略

章蕙仪[1,2]，朱家祎[2]，鲁姿彤[1,2]，秦宁[2]，段应龙[1]，谢建飞[1]

(1. 中南大学湘雅三医院护理部，长沙 410013；2. 中南大学湘雅护理学院，长沙 410013)

[摘 要] 肿瘤复发是中枢神经系统(central nervous system，CNS)肿瘤治疗失败的主要原因，其机制尚未完全阐明。近年来研究发现，神经心理应激可通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感-肾上腺髓质系统，释放糖皮质激素、儿茶酚胺和炎症因子，可能参与神经血管单元的结构损伤，引起血脑屏障(blood brain barrier，BBB)结构破坏与通透性增加。BBB通透性的增加不仅为肿瘤细胞的侵袭提供了通道，还介导免疫抑制细胞脑实质浸润、促炎性细胞因子跨屏障入脑，重塑肿瘤微环境(tumor microenvironment，TME)并激活休眠肿瘤细胞，构成驱动CNS肿瘤复发的潜在调控轴。系统梳理“神经心理应激→BBB异常→TME重塑→CNS肿瘤复发”的潜在调控轴，阐述神经心理应激介导BBB损伤的分子机制，以及BBB异常如何调控CNS TME和休眠状态，并探讨基于BBB调控的血管正常化、屏障局部可逆性开放、主动跨屏障递送及心理干预等策略，有望为CNS肿瘤复发的防治提供理论参考与新视角。

[关键词] 神经心理应激；血脑屏障；中枢神经系统肿瘤；肿瘤微环境；肿瘤复发

Mechanisms and intervention strategies by which neuropsychological stress promotes central nervous system tumor recurrence through blood-brain barrier-mediated remodeling of the tumor microenvironment

ZHANG Huiyi[1,2], ZHU Jiayi[2], LU Zitong[1,2], QIN Ning[2], DUAN Yinglong[1], XIE Jianfei[1]

(1. Nursing Department, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013; 2. Xiangya Nursing School, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT Tumor recurrence is a major cause of treatment failure in central nervous system (CNS) tumors, although its underlying mechanisms have not yet been fully elucidated. Recent studies have suggested that neuropsychological stress may activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system, thereby inducing the release of glucocorticoids, catecholamines, and inflammatory mediators. These processes

收稿日期(Date of reception)：2025-05-29

第一作者(First author)：章蕙仪，Email: 247807005@csu.edu.cn, ORCID: 0009-0008-4579-0401

通信作者(Corresponding author)：谢建飞，教授，Email: xiejianfei@csu.edu.cn, ORCID: 0009-0005-1855-9333

基金项目(Foundation item)：湖南省科技计划项目(2023RC1034)；中南大学中央高校基本科研业务费专项资金资助(2026ZZTS0668)。This work was supported by the Hunan Provincial Science and Technology Program (2023RC1034) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities of Central South University (2026ZZTS0668), China.

开放获取(Open access)：本文遵循知识共享许可协议，允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式，在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

may contribute to structural damage to the neurovascular unit, resulting in structural disruption of the blood-brain barrier (BBB) and increased BBB permeability. Increased BBB permeability not only provides a route for tumor-cell invasion but also facilitates infiltration of immunosuppressive cells into the brain parenchyma and the passage of proinflammatory cytokines across the BBB. These changes may remodel the tumor microenvironment (TME) and reactivate dormant tumor cells, thereby forming a potential regulatory axis that drives the recurrence of CNS tumors. This review systematically summarizes the potential regulatory axis of "neuropsychological stress-BBB dysfunction-TME remodeling-CNS tumor recurrence", elucidates the molecular mechanisms underlying neuropsychological stress-mediated BBB injury, and discusses how BBB abnormalities regulate the CNS TME and tumor-cell dormancy. Potential strategies, including BBB-targeted vascular normalization, localized and reversible BBB opening, active trans-BBB drug delivery, and psychological interventions, are also discussed. These insights may provide a theoretical basis and new perspectives for the prevention and management of CNS tumor recurrence.

KEY WORDS neuropsychological stress; blood-brain barrier; central nervous system tumors; tumor microenvironment; tumor recurrence

在《“健康中国2030”规划纲要》[1]的指引下，肿瘤防治已成为提升全民健康水平的关键任务之一，规划纲要明确提出，要降低癌症的发病率和病死率，提高患者生存质量，加强癌症防治的科技研发与成果转化。肿瘤复发是癌症防治中的重大难题，也是癌症治疗失败和患者死亡的核心驱动因素。中枢神经系统(central nervous system，CNS)肿瘤主要涵盖脑原发肿瘤(如胶质瘤、髓母细胞瘤)和实体瘤脑转移(如肺癌、乳腺癌脑转移)，通常具有复发率高、预后差的特点。复发性恶性肿瘤患者的医疗资源利用负担随治疗次数增加而显著加重，肿瘤复发不仅给患者及其家庭造成沉重的经济负担，也给医疗系统的可持续性造成巨大压力[2]。

神经心理应激是指机体在面对内外环境威胁时产生的系统性适应反应，根据持续时间与性质，可分为急性应激与慢性应激。神经心理应激激活下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA)轴和交感-肾上腺髓质(sympathetico-adrenomedullary，SAM)系统，并引起糖皮质激素、儿茶酚胺及炎症介质的持续变化。这些变化可调节肿瘤细胞、免疫细胞和血管内皮细胞的功能，为神经心理因素参与肿瘤进展提供了生物学基础[3-5]。然而，现有临床研究尚未确立神经心理应激与癌症复发之间的因果关系，针对CNS肿瘤复发的直接证据尤其有限。

血脑屏障(blood brain barrier，BBB)是CNS与血液循环之间的重要生理屏障，由脑微血管内皮细胞及其紧密连接、周细胞、星形胶质细胞足突和基底膜等共同维持，是神经血管单元(neurovascular unit，NVU)的重要组成部分[6-8]。BBB功能异常被认为是连接神经心理应激与CNS肿瘤复发的潜在中介环节，神经心理应激可能通过破坏BBB的完整性，进一步改变CNS肿瘤微环境(tumor microenvironment，TME)的动态平衡，从而影响肿瘤的进展和复发。本文旨在综述神经心理应激如何通过调控BBB通透性，进而改变CNS的TME并激活休眠肿瘤细胞，以及其参与肿瘤复发的潜在机制网络，并探讨基于BBB调控的靶向治疗、物理方法、纳米递药系统和心理干预等策略，以期为CNS肿瘤复发的机制研究和综合管理提供理论参考。

1 神经心理应激介导BBB功能异常的机制

BBB的屏障功能主要由脑微血管内皮细胞的紧密连接、低水平胞吞转运及NVU各细胞间的相互作用共同维持[6-8]。神经心理应激可通过神经内分泌、炎症、氧化还原和血管生成等多条途径改变上述稳态。

1.1 HPA轴与SAM系统的激活

神经心理应激激活HPA轴，导致促肾上腺皮质

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

激素释放激素(corticotropin-releasing hormone，CRH)和糖皮质激素(glucocorticoid，GC)如皮质醇的分泌增加。CRH不仅能调节内分泌功能，还能激活脑内肥大细胞，释放组胺和炎症介质，增加BBB通透性[9]。同时，SAM系统兴奋释放的去甲肾上腺素(norepinephrine，NE)通过作用于脑血管内皮细胞的肾上腺素能受体，直接影响BBB功能。儿茶酚胺可通过肾上腺素能受体调节血管张力、内皮功能和免疫细胞动员，并可通过β-肾上腺素能信号促进髓系细胞生成及炎症基因表达[3]。GC对BBB具有时间和环境依赖性的双向作用。体外人脑微血管内皮细胞研究[10]显示，氢化可的松可上调闭合蛋白和密封蛋白(claudin)-5，增强跨内皮电阻，并部分抵抗肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha，TNF-α)介导的屏障损伤。另一方面，慢性神经心理应激所伴随的GC节律紊乱、炎症应激和内皮代谢异常可能间接促使NVU功能失衡。

此外，Dudek等[11]的研究发现，星形胶质细胞大麻素1型受体的激活可通过抑制Wnt信号通路，增强血管周围星形胶质细胞足突与内皮细胞的相互作用，从而抵消NE介导的BBB破坏。该结果说明，神经心理应激与BBB之间不仅存在损伤通路，也存在内源性保护和代偿机制。

1.2 炎症反应、氧化应激与肥大细胞激活

慢性神经心理应激可使神经内分泌反应与免疫调控发生偶联，促进外周髓系细胞动员、小胶质细胞应激及炎症介质释放[3, 12]。TNF-α、白细胞介素(interleukin，IL)-1β和IL-6可通过诱导紧密连接蛋白内化或降解、上调血管细胞黏附分子和细胞间黏附分子的表达水平，以及改变内皮细胞骨架和转胞吞作用，削弱BBB的完整性[12-16]。炎症性BBB损伤并不完全依赖细胞旁通路。脑血管内皮细胞中消皮素D的激活可诱导炎症性膜孔形成并介导BBB破坏，提示内皮细胞焦亡相关通路可能是系统性炎症信号进入脑组织的重要机制[17]。

神经心理应激还可通过触发线粒体功能异常、活性氧积聚和一氧化氮生物利用度下降诱导内皮氧化应激，继而激活p38丝裂原活化蛋白激酶、核因子-κB(nuclear factor kappa B，NF-κB)及基质金属蛋白酶等促炎信号通路，导致基底膜和紧密连接结构损伤[12-13]。此外，CRH介导的脑内肥大细胞激活可释放组胺和促炎性细胞因子，协同加重BBB损伤。Esposito等[9]在急性应激大鼠模型中观察到BBB示踪物的渗漏增加，且该变化与脑内肥大细胞激活有关。

1.3 血管内皮生长因子及表观遗传调控

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)是连接神经心理应激、内皮通透性和血管重塑的重要候选分子。Matsuno等[18]在慢性束缚应激模型小鼠中发现，血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2，VEGFR2)的特异性抗体DC101能够阻止应激诱导的BBB通透性增加和抑郁样行为的发生，提示VEGF/VEGFR2通路在应激相关BBB功能障碍中发挥关键作用。

慢性神经心理应激还可能通过表观遗传方式调节紧密连接蛋白。Menard等[19]在慢性社会挫败应激模型中发现，应激易感小鼠伏隔核内皮细胞中claudin-5的表达水平下降，并伴有外周IL-6进入脑实质；降低claudin-5的表达水平可进一步增加应激易感性。该研究为“神经心理应激–紧密连接改变–循环炎症信号入脑”提供了较直接的动物实验依据。

然而，值得注意的是，并非所有研究都一致认为应激会增加BBB的通透性。部分研究[20-21]并未发现应激对BBB通透性有显著影响，提示应激对BBB的影响可能因个体差异、应激类型和持续时间等因素而异。研究[22]发现，性别差异在炎症驱动的BBB完整性丧失中起重要作用，其中性激素是影响神经血管调节的重要因子。

2 BBB异常重塑CNS的TME并促进肿瘤复发

CNS肿瘤的TME由肿瘤细胞、脑血管内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、肿瘤浸润免疫细胞、成纤维样间质细胞、细胞外基质(extracellular matrix，ECM)及可溶性因子共同构成[23-27]。BBB既是TME的重要组成部分，也是循环系统与脑内TME间的调控界面。肿瘤生长可破坏BBB，而BBB异常又可反向改变免疫细胞迁移、炎症因子分布、组织液稳态和药物暴露，构成双向调控过程[7, 28-29]。

2.1 BBB-TME双向调控

BBB异常在原发性脑肿瘤和脑转移复发中的作用具有不同的病理基础。以脑肿瘤为例，对于原发性脑肿瘤，复发肿瘤细胞通常来源于原发灶周围浸润区域或治疗后残留病灶。肿瘤核心区血管常表现为异常增生和高通透性，而浸润边缘及散在残留细胞附近的BBB可保持相对完整，使这些区域同时具有免疫隔离和药物暴露不足的特征[29-30]。

在脑转移瘤形成过程中，循环肿瘤细胞需先在脑微血管内停留、黏附并完成跨内皮外渗。在此过

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

程中，肿瘤来源的蛋白酶、趋化因子和VEGF可重构claudin-5、闭合蛋白等紧密连接蛋白并改变基底膜，从而促进肿瘤细胞进入脑实质[28, 31]。进入脑实质后的肿瘤细胞可在血管周围生态位中进入休眠状态，并在血管芽生、神经炎症或ECM重塑等条件下重新增殖，分泌VEGF等因子以增加血管通透性，并引起周细胞覆盖减少、星形胶质细胞足突脱离和基底膜重塑；而血管渗漏、局部水肿和异常灌注又可加重缺氧及代谢紊乱，促进肿瘤细胞适应性进化和治疗耐受[7, 27, 29]。因此，在脑转移瘤中，BBB参与肿瘤细胞外渗、脑内定植、休眠维持及休眠后再生长等多个阶段。

2.2 炎症与免疫抑制性微环境的形成

BBB功能异常可改变外周免疫细胞及可溶性炎症介质进入脑内肿瘤区域的方式。TNF-α、IL-1β、IL-6等可加重内皮损伤并上调黏附分子，促进单核细胞及其他白细胞与脑血管内皮相互作用[13-15, 31]。BBB功能障碍通过免疫抑制细胞浸润、循环促炎性细胞因子跨屏障转运或渗入脑实质促进免疫抑制性TME形成。BBB异常及内皮黏附分子表达上调可改变外周免疫细胞的募集和迁移。进入肿瘤区域的调节性T细胞(regulatory T cell，Treg)和髓系细胞可与脑内小胶质细胞、肿瘤相关巨噬细胞及肿瘤细胞相互作用，共同形成炎症与免疫抑制并存的微环境。

神经心理应激通过β-肾上腺素能信号促进髓系细胞生成和炎症基因表达，可能增加外周炎症信号对脑TME的影响[3]。但BBB通透性增加不只是单向形成免疫抑制：屏障开放既可能促进免疫抑制性髓系细胞和Treg进入，也可能增加效应T细胞及治疗性抗体的可及性，其最终效应取决于肿瘤类型、局部趋化因子谱、免疫细胞组成和治疗背景。

2.3 血管周围休眠生态位及休眠肿瘤细胞再激活

肿瘤休眠是肿瘤细胞低增殖或非增殖的存活状态，是CNS肿瘤复发的重要生物学基础，可分为细胞休眠、血管性休眠及免疫性休眠。肿瘤细胞可通过低代谢、低增殖特性逃逸免疫杀伤与治疗，并可随微环境的改变恢复增殖[32-33]。脑内肿瘤细胞与微血管、胶质细胞及ECM相互作用，形成调控肿瘤休眠与增殖的血管周围生态位。

微血管稳态可抑制肿瘤细胞增殖。Ghajar等[34]在乳腺癌播散模型中发现，稳态条件下的稳定微血管内皮细胞可分泌血小板反应蛋白-1，阻滞肿瘤细胞增殖；而当血管发生活化、芽生时，产生的转化生长因子-β1、骨膜蛋白可解除原有的增殖抑制效应，激活休眠的肿瘤细胞。这表明血管周围生态位的结构状态，可直接调控肿瘤细胞休眠-增殖转换。

BBB的持续损伤可能通过破坏稳定的血管周围生态位，促进休眠肿瘤细胞的再激活。一方面，内皮细胞损伤、周细胞覆盖减少和星形胶质细胞足突脱离可削弱血管周围的抑制性信号；另一方面，血管芽生和ECM重塑可增加生长促进因子的暴露，为休眠肿瘤细胞的重新增殖提供条件。此外，BBB通透性的异常可改变外周炎症介质及免疫细胞进入脑实质的过程，IL-6、TNF-α等炎症介质可能通过激活NF-κB和信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3，STAT3)信号，增强肿瘤细胞存活并促进其重新进入细胞周期[13, 15, 31, 35]。因此，BBB异常对肿瘤休眠的影响并非单纯由通透性升高所致，而是涉及血管结构、ECM、炎症反应和免疫调控等多层次的改变。

综上，神经心理应激可能通过神经内分泌紊乱、炎症反应及氧化损伤影响BBB稳态，继而重塑脑内炎症、免疫及血管周围生态位，并促进CNS肿瘤复发，其潜在机制见附图1(https://doi.org/10.57760/sciencedb.xbyxb.00205)。

3 基于BBB通透性调控的CNS肿瘤干预策略

BBB在CNS肿瘤治疗中具有双重作用。病理性、持续性屏障损伤可加重血管渗漏、组织水肿、炎症反应和TME紊乱，而肿瘤浸润边缘相对完整的BBB又可限制系统治疗药物到达残留肿瘤细胞[7, 27, 29, 30, 36]。因此，基于BBB的干预不应局限于单向提高其通透性，而应根据肿瘤类型、病灶区域和治疗阶段，综合采取血管正常化、屏障局部可逆性开放、主动跨屏障递送及心理干预等策略。

3.1 血管正常化策略

VEGF/VEGFR2信号的持续激活可促进内皮细胞骨架重排、紧密连接破坏和异常血管生成，是脑肿瘤血管高通透性形成的重要机制。抗VEGF治疗可减少异常血管渗漏和瘤周水肿，并可能在一定时间窗内改善肿瘤血管结构及灌注状态[7, 18, 37]。贝伐珠单抗已用于部分胶质瘤和脑转移瘤患者的临床治疗，其在抑制异常血管生成、降低血管通透性和改善瘤周水肿等方面具有显著效果[37]。

3.2 屏障局部可逆性开放策略

特定受体通路可用于实现BBB的短暂开放。缓

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

激肽类似物及腺苷A2A受体激动剂可通过调节内皮细胞骨架和细胞连接，暂时增加药物的跨屏障转运[38-39]。该手段需注意控制开放的时间、范围和幅度，使抗肿瘤药物在目标脑区达到有效浓度，同时避免持续性屏障破坏所引起的脑水肿、神经炎症及非靶向毒性。

此外，物理手段为屏障局部干预提供了新维度。聚焦超声联合微泡可通过声空化效应暂时改变脑微血管内皮细胞连接和转胞吞过程，在影像引导下实现局部、可逆的BBB开放，从而促进化疗药物、抗体等进入目标脑区[40-41]。与肿瘤诱导的持续性血管渗漏不同，治疗性BBB开放具有空间可控和时间可逆的特点，有助于提高肿瘤浸润边缘和微小残留病灶的药物暴露水平。聚焦超声还可能通过改善局部灌注和改变免疫细胞迁移影响TME。Shan等[42]在胶质瘤模型小鼠中发现，聚焦超声联合程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1，PD-1)抑制剂可大幅增强$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞向脑肿瘤实质的穿透与浸润，从而激活局部抗肿瘤免疫应答，增强抗PD-1治疗对胶质瘤的抑制作用，提示该技术可能兼具递药增效和免疫微环境调节作用。由于现有证据仍以动物实验和早期临床研究为主，其声学参数、微泡剂量、重复开放间隔及长期神经安全性仍需进一步明确。

3.3 主动跨屏障递送策略

纳米递药系统可通过脂质体、聚合物纳米粒、蛋白纳米载体及细胞膜仿生纳米载体等形式包载化疗药物、核酸药物或免疫调节剂。通过在载体表面修饰转铁蛋白受体、低密度脂蛋白受体相关蛋白等BBB受体的靶向配体，可利用受体介导的转胞吞作用提高药物跨越BBB的效率[43-44]。此外，多组分纳米载体还可实现化疗药物与小干扰RNA或免疫调节剂的协同递送，增强对残留及耐药肿瘤细胞的综合干预。

BBB的空间异质性是影响纳米药物脑内分布的重要因素。肿瘤核心区的血管渗漏可增加部分纳米药物的蓄积，但浸润边缘和微小残留病灶周围相对完整的BBB仍可限制载体进入。因此，仅依赖肿瘤血管的增强渗透和滞留效应，难以实现对广泛浸润或休眠肿瘤细胞的均匀覆盖[29-30, 45]。

纳米载体的临床转化还受材料稳定性、生物降解性、免疫原性和长期蓄积等因素制约。阳离子聚合物和部分无机纳米材料虽可提高细胞摄取或跨屏障效率，但也可能诱发内皮损伤、补体激活和神经毒性。未来应发展可降解、可示踪并具有微环境响应特征的智能载体，并结合患者来源类器官和BBB器官芯片，系统评价其跨屏障效率、脑内分布及长期安全性[43, 45]。

3.4 心理干预策略

心理干预可从神经心理应激反应的上游环节调节HPA轴和SAM系统活动。正念减压疗法(mindfulness-based stress reduction，MBSR)、认知行为应激管理、放松训练和支持性心理治疗可改善患者对应激事件的认知评价及情绪调节能力，进而影响皮质醇节律、自主神经活动和儿茶酚胺释放[4-5]。神经内分泌负荷减轻后，GC和儿茶酚胺对脑血管内皮细胞及免疫细胞的持续性刺激可能随之降低，从而减轻内皮炎症、氧化损伤，为维持NVU的稳定提供有利条件。

心理干预还可能通过调节外周炎症和免疫功能影响BBB。Antoni等[46]发现，认知行为应激管理可下调乳腺癌患者外周血白细胞中的部分促炎和转移相关基因，并上调I型干扰素相关基因，其作用可能涉及NF-κB/Rel转录因子的活性下调。部分MBSR研究[47-50]亦观察到短期皮质醇、IL-6水平及免疫细胞功能的变化，但不同研究结果存在差异，提示心理干预可能促进神经内分泌-免疫调控恢复稳态，而非单向抑制某一种炎症介质。

现有针对脑肿瘤患者的心理干预研究[51-52]主要显示心理支持或冥想干预有助于缓解抑郁、应激和疾病相关症状，并改善部分生活质量指标。其对BBB的潜在作用主要基于“降低神经内分泌负荷—调节外周炎症—减轻脑血管内皮损伤”的机制推演，尚缺乏同时评价BBB功能、TME变化和肿瘤复发结局的直接证据。因此，心理干预可作为CNS肿瘤综合治疗的重要辅助措施，其保护BBB及调控肿瘤休眠生态位的作用仍需进一步验证。

4 干预策略临床转化面临的挑战与研究方向

首先，基于BBB调控的干预策略面临屏障异质性的挑战。不同患者、不同肿瘤类型及同一肿瘤不同区域的BBB状态存在显著差异。肿瘤核心区可能需要抑制病理性渗漏，而浸润边缘则可能需要短暂开放或主动跨屏障递送药物。因此，单一方向的屏障调控难以适用于所有CNS肿瘤患者，未来应结合动态对比增强磁共振、正电子发射断层成像及循环生物标志物，对BBB状态进行动态分层。

其次，BBB开放或跨屏障递药效率提高并不意味着药物必然到达肿瘤细胞并产生有效作用。药物

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

进入脑实质后仍受到组织间质扩散、细胞摄取、溶酶体捕获和外排转运等因素影响。同时，过度开放BBB可能增加脑水肿、出血、炎症和非靶向神经毒性风险。未来研究需同时评价屏障通透性、肿瘤内药物浓度、药效学反应和长期神经安全性。

最后，目前尚缺乏将神经心理应激、BBB动态变化、TME重塑和复发结局进行纵向关联的人体研究。未来可结合肿瘤特异性动物模型、患者来源类器官、BBB器官芯片、空间转录组和单细胞测序技术，阐明不同CNS肿瘤亚型中的“神经内分泌–NVU–免疫调控”网络；同时在前瞻性临床研究中联合评价心理应激状况、昼夜皮质醇水平、外周炎症水平、BBB影像指标及复发结局，为综合干预策略的精准实施提供依据。

5 结　语

神经心理应激通过调控BBB通透性，深刻影响CNS的TME与肿瘤休眠状态，进而参与肿瘤的复发和进展过程。本文从神经心理应激视角出发，系统梳理了应激相关激素、炎症因子及神经递质如何通过多条信号通路影响NVU的结构与功能，进而调控CNS TME及肿瘤休眠状态，初步形成了“神经心理应激→BBB异常→TME重塑→CNS肿瘤复发”的潜在机制网络。尽管现有基础研究展示了该机制网络的广阔前景，但其在人体内的确切因果机制及不同类型CNS肿瘤间的异质性仍有待大规模前瞻性临床队列及多组学研究的进一步验证。

针对BBB的干预应根据具体病理状态，在血管正常化、屏障可逆性开放和主动跨屏障递送之间进行选择。心理干预可通过调节神经内分泌和外周免疫状态，从上游减轻神经心理应激相关的生物学负荷，并与药物、物理及纳米递药策略形成互补。未来需在肿瘤特异性模型和前瞻性临床队列中同步评价神经心理应激、BBB功能、TME变化及复发结局，以推动该潜在调控轴由机制推演向精准干预转化。

作者贡献声明：章蕙仪　文献检索与筛选，论文撰写与修改；朱家祎、鲁姿彤、秦宁　文献整理与归类；段应龙　论文指导；谢建飞　论文指导与修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明：作者声称无任何利益冲突。

参考文献

[1] 中华人民共和国中央人民政府. 中共中央 国务院印发《“健康中国2030”规划纲要》[EB/OL]. (2016-10-25)[2025-05-20]. https://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm. Central People’s Government of the People’s Republic of China. Central Committee of the Communist Party of China and the State Council of the People’s Republic of China officially issue “Healthy China 2030” outline of the plan[EB/OL]. (2016-10-25)[2025-05-20]. https://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm.

[2] Shah B, Xue M, Furnback W, et al. A systematic literature review of the economic and healthcare resource utilization burden of relapsed/refractory follicular lymphoma[J]. PharmacoEconomics Open, 2025, 9(4): 541-570. https://doi.org/10.1007/s41669-025-00577-z.

[3] Powell ND, Sloan EK, Bailey MT, et al. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via β-adrenergic induction of myelopoiesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(41): 16574-16579. https://doi.org/10.1073/pnas.1310655110.

[4] Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(3): 240-248. https://doi.org/10.1038/nrc1820.

[5] Lutgendorf SK, Sood AK. Biobehavioral factors and cancer progression: physiological pathways and mechanisms[J]. Psychosom Med, 2011, 73(9): 724-730. https://doi.org/10.1097/psy.0b013e318235be76.

[6] Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. Neuron, 2017, 96(1): 17-42. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030.

[7] Wu D, Chen Q, Chen X, et al. The blood brain barrier: structure, regulation and drug delivery[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8: 217. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01481-w.

[8] Fong H, Zhou B, Feng H, et al. Recapitulation of structure-function-regulation of blood-brain barrier under (patho) physiological conditions[J]. Cells, 2024, 13(3): 260. https://doi.org/10.3390/cells13030260.

[9] Esposito P, Gheorghe D, Kandere K, et al. Acute stress increases permeability of the blood-brain-barrier through activation of brain mast cells[J]. Brain Res, 2001, 888(1): 117-127. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03026-2.

[10] Förster C, Burek M, Romero IA, et al. Differential effects of hydrocortisone and TNF on tight junction proteins in an in vitro model of the human blood-brain barrier[J]. J Physiol, 2008, 586(7): 1937-1949. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.146852.

[11] Dudek KA, Paton SEJ, Binder LB, et al. Astrocytic cannabinoid receptor 1 promotes resilience by dampening stress-induced blood brain barrier alterations[J]. Nat Neurosci, 2025, 28(4): 766-782. https://doi.org/10.1038/s41593-025-01891-9.

[12] Welcome MO, Mastorakis NE. Stress-induced blood brain barrier disruption: Molecular mechanisms and signaling

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

pathways[J]. Pharmacol Res, 2020, 157: 104769. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104769.

[13] Ni Y, Teng T, Li R, et al. TNFα alters occludin and cerebral endothelial permeability: Role of p38MAPK[J/OL]. PLoS One, 2017, 12(2): e0170346[2025-04-10]. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170346.

[14] Shen CK, Huang BR, Yeh WL, et al. Regulatory effects of IL-1β in the interaction of GBM and tumor-associated monocyte through VCAM-1 and ICAM-1[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 905: 174216. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174216.

[15] Yang J, Ran M, Li H, et al. New insight into neurological degeneration: Inflammatory cytokines and blood brain barrier [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 1013933. https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1013933.

[16] 吴佳玲, 李善斯, 张逸. 外泌体在精神障碍中作用的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(5): 771-781. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220379.
WU Jialing, LI Shansi, ZHANG Yi. Research progress in role of exosomes in mental disorders[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2023, 48(5): 771-781. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220379.

[17] Wei C, Jiang W, Wang R, et al. Brain endothelial GSDMD activation mediates inflammatory BBB breakdown[J]. Nature, 2024, 629(8013): 893-900. https://doi.org/10.1038/s41586-024-07314-2.

[18] Matsuno H, Tsuchimine S, O'Hashi K, et al. Association between vascular endothelial growth factor-mediated blood-brain barrier dysfunction and stress-induced depression[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(9): 3822-3832. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01618-3.

[19] Menard C, Pfau ML, Hodes GE, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression[J]. Nat Neurosci, 2017, 20(12): 1752-1760. https://doi.org/10.1038/s41593-017-0010-3.

[20] Shi W, Zhang S, Yao K, et al. Breakdown of the blood brain barrier in depressed mice induced by chronic unpredictable mild stress[J]. J Psychiatr Res, 2024, 180: 138-146. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.10.004.

[21] Zhang X, Wang Y, Xue S, et al. Chronic stress in adulthood results in microvascular dysfunction and subsequent depressive-like behavior[J]. Sci Rep, 2024, 14: 24022. https://doi.org/10.1038/s41598-024-74902-7.

[22] Dion-Albert L, Bandeira Binder L, Daigle B, et al. Sex differences in the blood–brain barrier: Implications for mental health[J]. Front Neuroendocrinol, 2022, 65: 100989. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100989.

[23] de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. Cancer Cell, 2023, 41(3): 374-403. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016.

[24] Baghban R, Roshangar L, Jahanban-Esfahlan R, et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 59. https://doi.org/10.1186/s12964-020-0530-4.

[25] Bozic I, Reiter JG, Allen B, et al. The brain tumor microenvironment and its role in cancer metastasis and therapeutic resistance[J]. Cells, 2021, 10(12): 3320. https://doi.org/10.3390/cells10123320.

[26] Liu Z, Chen J, Ren Y, et al. Multi-stage mechanisms of tumor metastasis and therapeutic strategies[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9: 270. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01955-5.

[27] Pasqualini C, Kozaki T, Bruschi M, et al. Modeling the interaction between the microenvironment and tumor cells in brain tumors[J]. Neuron, 2020, 108(6): 1025-1044. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.09.018.

[28] Guan Z, Lan H, Cai X, et al. Blood-brain barrier, cell junctions, and tumor microenvironment in brain metastases, the biological prospects and dilemma in therapies[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 722917. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.722917.

[29] Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(1): 26-41. https://doi.org/10.1038/s41568-019-0205-x.

[30] Sarkaria JN, Hu LS, Parney IF, et al. Is the blood-brain barrier really disrupted in all glioblastomas A critical assessment of existing clinical data[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(2): 184-191. https://doi.org/10.1093/neuonc/nox175.

[31] Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms[J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(1): 36-47. https://doi.org/10.1111/cns.13569.

[32] Tufail M, Jiang CH, Li N. Tumor dormancy and relapse: understanding the molecular mechanisms of cancer recurrence [J]. Mil Med Res, 2025, 12(1): 7. https://doi.org/10.1186/s40779-025-00595-2.

[33] Endo H, Inoue M. Dormancy in cancer[J]. Cancer Sci, 2019, 110(2): 474-480. https://doi.org/10.1111/cas.13917.

[34] Ghajar CM, Peinado H, Mori H, et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy[J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(7): 807-817. https://doi.org/10.1038/ncb2767.

[35] Fan Y, Mao R, Yang J. NF-κB and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer[J]. Protein Cell, 2013, 4(3): 176-185. https://doi.org/10.1007/s13238-013-2084-3.

[36] Peters JJ, Teng C, Peng K, et al. Deciphering the blood-brain barrier paradox in brain metastasis development and therapy[J]. Cancers, 2025, 17(2): 298. https://doi.org/10.3390/cancers17020298.

[37] 屈丽岩, 耿睿, 宋霞. 贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌脑转移的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(8): 515-518. https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2016.08.05.
QU Liyan, GENG Rui, SONG Xia. Advances in bevacizumab therapy for non-small cell lung cancer with brain metastases [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2016, 19(8): 515-518. https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2016.08.05.

[38] Whelan R, Hargaden GC, Knox A. Modulating the blood-brain

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

barrier: a comprehensive review[J]. Pharmaceutics, 2021, 13 (11): 1980. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111980.

[39] Wala K, Szlasa W, Saczko J, et al. Modulation of blood brain barrier permeability by activating adenosine A2 receptors in oncological treatment[J]. Biomolecules, 2021, 11(5): 633. https://doi.org/10.3390/biom11050633.

[40] Zhang F, Xu CL, Liu CM. Drug delivery strategies to enhance the permeability of the blood-brain barrier for treatment of glioma[J]. Drug Des Dev Ther, 2015, 9: 2089-2100. https://doi.org/10.2147/DDDT.S79592.

[41] Niazi SK. Non-invasive drug delivery across the blood-brain barrier: a prospective analysis[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(11): 2599. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15112599.

[42] Shan H, Zheng G, Bao S, et al. Tumor perfusion enhancement by focus ultrasound-induced blood brain barrier opening to potentiate anti-PD-1 immunotherapy of glioma[J]. Transl Oncol, 2024, 49: 102115. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.102115.

[43] Qu Z, Luo J, Li Z, et al. Advancements in strategies for overcoming the blood-brain barrier to deliver brain-targeted drugs[J]. Front Aging Neurosci, 2024, 16: 1353003. https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1353003.

[44] Wu P, Zhu M, Li Y, et al. Cascade-amplifying synergistic therapy for intracranial glioma via endogenous reactive oxygen species-triggered “all-in-one” nanoplatform[J]. Adv Funct Mater, 2021, 31(46): 2105786. https://doi.org/10.1002/adfm.202105786.

[45] Gonzales-Aloy E, Ahmed-Cox A, Tsoli M, et al. From cells to organoids: The evolution of blood brain barrier technology for modelling drug delivery in brain cancer[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2023, 196: 114777. https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114777.

[46] Antoni MH, Lutgendorf SK, Blomberg B, et al. Cognitive-behavioral stress management reverses anxiety-related leukocyte transcriptional dynamics[J]. Biol Psychiatry, 2012, 71 (4): 366-372. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.007.

[47] Bower JE, Irwin MR. Mind-body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review[J]. Brain Behav Immun, 2016, 51: 1-11. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.012.

[48] Ballesio A, Zagaria A, Vacca M, et al. Comparative efficacy of psychological interventions on immune biomarkers: a systematic review and network meta-analysis (NMA)[J]. Brain Behav Immun, 2023, 111: 424-435. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.05.006.

[49] Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, et al. A large randomized trial: effects of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for breast cancer (BC) survivors on salivary Cortisol and IL-6[J]. Biol Res Nurs, 2019, 21(1): 39-49. https://doi.org/10.1177/1099800418789777.

[50] Witek Janusek L, Tell D, Mathews HL. Mindfulness based stress reduction provides psychological benefit and restores immune function of women newly diagnosed with breast cancer: A randomized trial with active control[J]. Brain Behav Immun, 2019, 80: 358-373. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.012.

[51] Ownsworth T, Chambers S, Damborg E, et al. Evaluation of the making sense of brain tumor program: a randomized controlled trial of a home-based psychosocial intervention[J]. Psycho Oncol, 2015, 24(5): 540-547. https://doi.org/10.1002/pon.3687.

[52] Milbury K, Weathers SP, Durrani S, et al. Online couple-based meditation intervention for patients with primary or metastatic brain tumors and their partners: results of a pilot randomized controlled trial[J]. J Pain Symptom Manag, 2020, 59(6): 1260-1267. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.02.004.

（责任编辑　吴旭芳）

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.