

osteotomy for osteonecrosis with collapse of the femoral head in young patients [ J ]. J Bone Joint Surg Am; 2005; 87(3): 514-520.

[ 28 ] Herceg MB, Cutright MT, Weiner DS. Remodeling of the proximal femur after upper femoral varus osteotomy for the treatment of Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. JPediatrOrthop; 2004; 24(6): 654-657.

[ 29 ] Ishida A, Kuwajima SS, Laredo-Filho J et al. Salter innominate osteotomy in the treatment of severe Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. J Pediatr Orthop; 2004; 24(3): 257-264.

[ 30 ] Kumar D, Bache CE, O'Hara N. Interlocking triple pelvic osteotomy in severe Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. Pediatr Orthop; 2002; 22(4): 464-470.

[ 31 ] Herrings JA, Kim HT, Browne R. Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. Bone Joint Surg Am; 2004; 86-A(10): 2121-2134.

[ 32 ] Lins RE, Barnes BC, Callaghan JJ et al. Evaluation of uncemented total hip arthroplasty in patients with avascular necrosis of the femoral head [ J ]. Clin Orthop Relat Res; 1993; (297): 168-173.

[ 33 ] Matsusaki H, Noguchi M, Kawakami T et al. Use of vascularized pedicle iliac bone graft combined with transtrochanteric rotational osteotomy in the treatment of avascular necrosis of the femoral head [ J ]. Arch Orthop Trauma Surg; 2005; 125(2): 95-101.

[ 34 ] Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head [ J ]. Bone Joint Surg Am; 1995; 77(3): 459-474.

[ 35 ] Dean GS, Kime RC, Fitch RD et al. Treatment of osteonecrosis in the hip of pediatric patients by free vascularized fibular graft [ J ]. Clin Orthop Relat Res; 2001; (386): 106-113.

[ 36 ] 吉士俊. 依据病理演变特点设计 Perthes病治疗方案 [ J ]. 中华小儿外科杂志, 1994; 15(3): 183.

[ 37 ] 马胜忠, 张结, 许圣献, 等. 胎儿软骨移植治疗儿童 Legg-Calve-Perthes病 [ J ]. 中国矫形外科杂志, 1996; 3(3): 181.

[ 38 ] Gangji V, Hanzour JP, Matos C et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone marrow cells [ J ]. Bone Joint Surg Am; 2004; 86-A(6): 1153-1160.

[ 39 ] 陈振光. 介绍一种治疗儿童股骨头缺血坏死的新术式 [ J ]. 现代手术学杂志, 1998; 3(4): 266-269.

[ 40 ] 肖玉周, 周建生, 刘振华, 等. 带旋髂深血管骨膜瓣移植治疗儿童股骨头缺血坏死 [ J ]. 中华显微外科杂志, 2005; 28(1): 24-25.

[ 41 ] 潘少川. 对股骨头缺血性坏死 (Legg-Calve-Perthes) 治疗之我见 [ J ]. 中华骨科杂志, 1994; 14(8): 451-452.

[ 文章编号 ] 1000-2200(2007)01-0119-04

· 综 述 ·

## 环氧合酶、舒林酸对胃癌防治作用机制的研究近况

周 蕾 综述, 于东红 审校

[ 关键词 ] 胃肿瘤; 环氧合酶; 舒林酸; 综述

[ 中国图书资料分类法分类号 ] R 735.2 [ 文献标识码 ] A

流行病学资料显示, 风湿性关节炎患者定期口服非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 后, 不论男女, 包括胃癌在内的消化道肿瘤的发病率明显下降<sup>[1]</sup>。近年来国内外对这类药物在肿瘤的预防、治疗及其作用机制方面进行了大量的基础和临床研究, 舒林酸 (sulindac) 属于非甾体类抗炎药, 是临床上常用的解热抗炎药, 其抗肿瘤作用的机制主要与抑制环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 的活性有关。本文就 COX-2、COX-2 与胃癌以及舒林酸对胃癌作用的机制作一综述。

### 1 环氧合酶 (COX) 的生物学特性

环氧合酶, 又名前列腺素内过氧化物合成酶, 是一种膜结合蛋白, 存在于核膜和线粒体膜<sup>[2]</sup>, 具有环氧合酶和过氧化物合成酶的双重功能。通过其 COX 的活性催化花生四烯酸 (AA) 转化成前列腺素 G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), 通过其过氧化物酶的活性催化 PGG<sub>2</sub> 转化成 RGH<sub>2</sub>, 是前列腺素合成的关键酶, 其主要产物是前列腺素类物质 PGs, 如 PGE<sub>2</sub>、PGE<sub>1</sub>、PGD<sub>2</sub> 等。20 世纪 80 年代初, COX 被证实有两种异构体, 由不同的基因编码, 但有 60% 的氨基酸序列相同<sup>[3]</sup>。1991 年, 通过对 COX 分子生物学的研究发现, 它有两种形式的同工酶, 即环氧合酶 1 (COX-1) 与 COX-2, 它们分别催化合成不同的前列腺素。

COX-1 为结构型酶, COX-1 基因位于第 9 位染色体, 基因较小, 编码 2.8 kb mRNA。COX-1 被认为是“看家基因”, 可见于几乎所有的正常组织, 尤其血小板、内皮细胞、胃肠道、肾血管等, 合成的前列腺素调节机体正常生理功能和保持机体内环境的稳定, 如控制血小板凝集、调节肾血流量、促进胃肠道黏膜修复等。

COX-2 为诱导型酶, COX-2 基因位于第 1 位染色体, 基因较大, 编码 4 kb mRNA。主要分布于胞质、核膜, 其基因结构具有高度可调节基因的特征, 在启动子区有 TATA 和 CAAT 顺序, 并具有转录因子的结合位点, 具有可持续转录和稳定表达的特征。COX-2 在大多数正常组织中不表达, 只有当细胞接受相应的刺激后才开始合成, 这些刺激因素包括许多类型的炎症细胞因子、生长因子和各种促癌因素等, 均可诱导体内组织产生 COX-2。如血小板源性生长因子 (PDGF)、血小板活化因子 (PAF)、神经生长因子 (NGF)、肿瘤生长因子 (TGF)、表皮生长因子 (EGF)、碱性纤维母细胞生长因子 (bFGF)、白细胞介素-1 (IL-1) 等, 其机制是通过蛋白激酶 C (PKC) 和 RAS 基因信号传导系统介导, 促进 COX-2 的表达<sup>[4]</sup>。近年研究表明, COX-2 表达增高往往提示炎症或肿瘤的存在。

### 2 COX-2 与胃癌

大量临床病理研究显示, 胃腺癌组织中 COX-2 表达增加。Lin 等<sup>[5]</sup>采用免疫组织化学法检测 104 例胃癌组织标本, 发现 70.2% 的患者有 COX-2 蛋白的高表达, 而正常黏膜没有 COX-2 表达。Ristimaki 等<sup>[6]</sup>采用 Northern blot 法检测

[ 收稿日期 ] 2005-12-03

[ 基金项目 ] 安徽省教育厅自然科学研究资助项目 (2003K257); 安徽省蚌埠市 2003 年第一批科技项目 (10)

[ 作者单位 ] 蚌埠医学院 病理学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[ 作者简介 ] 周 蕾 (1974-), 女, 硕士, 助教。

12例胃腺癌新鲜标本的 COX-1和 COX-2 发现胃癌组织中 COX-2 mRNA水平明显高于正常胃黏膜,而 COX-1 mRNA水平在胃癌组织中未升高。Ramasinghe 调查了 34例中国胃癌患者,发现 COX-2在 36%的胃贲门癌和 60%的胃体癌中表达呈阳性。同一患者的正常胃黏膜组织中未见其表达。Saukkonen等<sup>[7]</sup>报道 58% (25/43)肠型胃癌组织有 COX-2 表达,而弥漫型胃癌 COX-2表达仅为 6% (1/18);同时还发现分化程度高的胃癌细胞株 (MKN-28, MKN-74)其 COX-2 表达水平高于分化程度低的胃癌细胞株 (MKNHSC-39, KATO III)。另有研究发现,不表达 COX-2的胃癌细胞,与其 COX-2 的 CPG岛甲基化有关<sup>[8]</sup>,脱甲基化治疗能恢复对 COX-2 的表达<sup>[9]</sup>。除了胃癌组织中有 COX-2 高表达外,胃癌前病变中亦有 COX-2 的表达。Saukkonen等<sup>[7]</sup> 研究显示 44% (4/9)胃黏膜异型增生的组织中有 COX-2 表达。Yamagata 等<sup>[10]</sup> 检测 18例癌旁组织伴肠化的胃黏膜组织及其腺体隐窝中 COX-2蛋白表达为  $60.2 \pm 24.2$  (计算 100个细胞中 COX-2蛋白阳性染色细胞数量)。Uefuji等<sup>[11]</sup> 研究显示,20%的腺癌中有 COX-2 mRNA表达。一些资料显示,胃黏膜从活动性炎症到重度肠化的过程中其上皮细胞及细胞间质中的 COX-2免疫阳性颗粒表达逐渐增加。因此,COX-2 在胃黏膜中的表达可能是胃癌发生的早期事件,在胃癌的发生发展中可能起到一定作用。抑制 COX-2 的表达可能有助于肿瘤的早期预防和治疗。

COX-2 的表达可能还与胃癌的发展、浸润和转移有关。Uefuji等<sup>[11]</sup> 用 RT-PCR 检测 337例胃腺癌组织中 COX-2 mRNA表达,结果显示有淋巴结转移的胃癌患者肿瘤组织中 COX-2 mRNA表达明显高于无淋巴结转移者,且 COX-2 表达与胃癌病灶的大小呈正相关,提示 COX-2 参与了胃癌的侵袭和转移。

### 3 舒林酸对胃癌抑制作用的机制

舒林酸作为一种 NSAIDs 在体内被代谢为两种产物,即硫化舒林酸和砒化舒林酸。体内外抑制肿瘤的实验证实,硫化舒林酸(能活跃抑制 COX-2)的作用为舒林酸原药的 6 倍<sup>[12]</sup>,是砒化舒林酸(无 COX 抑制活性)的 4 倍<sup>[13]</sup>,因此前者被临床广泛采用。舒林酸抗肿瘤作用的途径主要有 COX-2 途径和非 COX-2 途径。

#### 3.1 COX-2 途径

3.1.1 抑制前列腺素 (PG)的合成 COX 是前列腺素合成过程中重要的限速酶。前列腺素  $E_2$  (PGE<sub>2</sub>) 可通过以下机制促进肿瘤生长: (1) PGE<sub>2</sub> 可抑制抗肿瘤免疫反应,通过抑制巨噬细胞、T 杀伤细胞、自然杀伤细胞的活性以及抑制肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ )、L-1、L-2 等淋巴因子的产生而有利于肿瘤细胞的生长。(2) 可刺激纤维母细胞的有丝分裂,从而诱导血管生成,在胃癌的基质形成、血管形成和维持方面有重要作用。(3) 可与细胞膜受体结合或直接进入核内与核内受体 (PPAR $\delta$ ) 结合,诱导 Bcl-2、H-ras、K-ras 等促癌基因的表达,并可通过旁分泌的方式作用于周围细胞<sup>[14]</sup>。(4) PGE<sub>2</sub> 还可以提高细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 的浓度而抑制凋亡,在肿瘤形成的早期就发挥作用。舒林酸通过抑制 COX-2 而减少 COX-2 来源的 PGE<sub>2</sub> 的合成,从而逆转肿瘤形成。

3.1.2 抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡 舒林酸通过抑制

COX-2 的生成而抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡。Sawaoka 等<sup>[15]</sup> 用 MKN45 胃癌细胞接种于裸鼠,观察 COX-2 抑制剂对胃癌动物模型的抑制作用,发现 COX-2 抑制剂具有诱导细胞凋亡和抑制肿瘤生长的作用。Zhu 等<sup>[16]</sup> 通过对 COX-2 抑制剂诱导胃癌细胞凋亡相关癌基因和 PKC 的研究发现,COX-2 抑制剂可抑制胃癌细胞生长,诱导细胞凋亡,并且有时间和剂量依赖关系。孙波等<sup>[17]</sup> 的研究也证明这一点,他们用舒林酸抑制胃癌细胞株 MKN45 和 MKN28 结果显示,舒林酸对两种胃癌细胞的杀伤率均随着剂量的增大和作用时间的延长而增加,对高分化的 MKN28 细胞的杀伤率小于 MKN45 细胞。Uefuji 等<sup>[18]</sup> 研究显示选择性 COX-2 抑制剂 JTE-522 能使胃癌细胞株 MKN45、MKN28 的 G<sub>1</sub> 期细胞增加, S 期细胞减少,从而阻断细胞增殖周期,增加 c-myc 表达,减少 Bcl-2 蛋白表达而诱导细胞凋亡。COX-2 促进肿瘤细胞增殖的机制可能有: (1) 通过其下游的各种前列腺素及血栓素结合于相应受体 (包括膜受体和核内受体) 而发挥作用。(2) Bcl-2 在调控细胞增殖的众多因子中表达其水平与细胞凋亡呈反向关系,而 COX-2 可以增加 Bcl-2 的表达,降低凋亡蛋白 Bax 和 Bcl-1 表达,从而抑制细胞凋亡。(3) COX-2 还可以通过减弱和抑制一氧化氮 (NO) 信号途径来抑制细胞凋亡。

3.1.3 抑制肿瘤新生血管形成 肿瘤是血管依赖性病变,血管形成在肿瘤的发生发展中起重要作用。舒林酸通过抑制 COX-2 的生成,进而抑制肿瘤新生血管生成,起到抑制肿瘤生长的作用。Uefuji 等<sup>[19]</sup> 通过研究 COX-2 在肿瘤中的定位表达发现,除肿瘤细胞表达 COX-2 外,肿瘤邻近的新生血管亦有 COX-2 的过表达。Uefuji 等<sup>[19]</sup> 通过对 42 例原发性胃癌患者的研究发现,COX-2 过表达的患者与 COX-2 表达不增高者相比,微血管密度明显增加。Uefuji 将转染 COX-2 基因的结肠癌细胞株 Caco-2 细胞和人脐静脉内皮细胞株 (HUVEC) 混合培养,发现 Caco-2 细胞在高表达 COX-2 的同时,促血管生成因子 VEGF、bFGF 和 PDGF 等均明显上调,并促进 HUVEC 在 I 型胶原凝胶中增殖、变形,且向肿瘤细胞迁移,形成网状内皮细胞索,而 COX-2 抑制剂则可使血管生长因子的量恢复至正常水平, HUVEC 排列重新趋于紊乱。目前认为 COX-2 促进肿瘤血管生成的机制为: (1) COX-2 诱导 VEGF、bFGF 等血管生长因子的表达,从而促进肿瘤血管的生成。(2) 通过基质金属蛋白酶 (MMPs) 促使血管生成。MMPs 是一类依赖金属锌离子的蛋白水解家族, MMP-2 和 MMP-9 在多种实体肿瘤中均有较强的表达,并且促进肿瘤血管生成,敲除实验动物的 MMP-2 基因后,肿瘤血管生成减少。MMP-9 亦被证实和肿瘤生成有关,被认为是血管生成素激活的“开关”之一<sup>[20]</sup>。COX-2 高表达的细胞可使 MMPs 增加<sup>[21]</sup>。(3) 通过整合素  $\alpha\beta_3$  促使血管生成。Domond 等<sup>[22]</sup> 发现,舒林酸等 NSAIDs 抑制内皮细胞 COX-2 表达,并伴有整合素家族中  $\alpha\beta_3$  活性降低,在体外可抑制内皮细胞的播散和迁移,在体内可抑制由纤维母细胞生长因子 2 诱导的血管生成,提示 COX-2 可通过整合素  $\alpha\beta_3$  促使血管生成。(4) 与诱导型一氧化氮合酶协同作用促使血管生成。

3.2 非 COX-2 途径 舒林酸对于肿瘤细胞的抑制并不完全依赖 COX-2 另外还有独立的途径,在此过程中合成 PGE<sub>2</sub> 并不重要。Chiu 等<sup>[23]</sup> 发现舒林酸抑制 95% 的小鼠肿瘤生长,

但并不影响这些动物黏膜的 PGE<sub>2</sub> 合成。非 COX-2途径主要有: (1)舒林酸可以调节促癌与抑癌基因的表达, 促使其达到平衡。APC基因是一种抑癌基因, 通过调节  $\beta$ -catenin 浓度而调节细胞增殖和黏附。 $\beta$ -catenin 是细胞黏附系统的重要调节因素, 正常时位于细胞边界的膜上, 与胞膜结合或与 APC 结合成复合体被降解。如 APC 发生变异, 则  $\beta$ -catenin 与其解离进入细胞核, 激活 PPAR $\delta$  或直接促进一些促癌基因如 c-myc、cyclinD10 的表达<sup>[24]</sup> 从而诱导肿瘤发生。Kishimoto 等<sup>[25]</sup> 学者证实偶氮甲烷诱导的结肠腺癌小鼠模型中 APC mRNA 明显低于正常水平, 而包括舒林酸在内的 NSAIDs 均可使 APC mRNA 水平增高, 并且还可以直接破坏 PPAR $\delta$  与 DNA 的结合能力, 从而阻止了基因的激活而发挥抗癌效应。(2)舒林酸还可以促进活性氧的生成, 增加半胱天冬酶的活性, 抑制核因子 NF- $\kappa$ B 的活性, 上调 c-myc 和野生型 B3 表达, 从而起到抗肿瘤作用。

#### 4 舒林酸对胃癌治疗的问题和展望

大量流行病学研究证明, COX-2 已成为胃癌化学预防和治疗的靶点。COX-2 抑制剂舒林酸也将成为胃癌化学预防和治疗的途径之一。最近 Christopher 等<sup>[26]</sup> 研究发现, 舒林酸和表皮生长因子受体激酶 (EGFR-kinase) 抑制剂联合应用, 不但能提高舒林酸对胃肠道肿瘤的预防作用, 而且可降低其用量, 减少因长期使用而导致的副作用。因此, 舒林酸与其它抗癌药物合用也可能成为预防胃肠道肿瘤及癌前病变的有效化学预防途径。尽管舒林酸预防肿瘤的发生及抑制肿瘤的生长、转移在动物实验中取得了较好的效果, 临床预防消化道肿瘤也取得了一定的成绩, 但在临床上要有更广泛的应用, 还有许多问题尚待解决, 如: (1)舒林酸用于胃癌治疗的临床用药资料和经验还缺乏; (2)舒林酸对胃癌发生、发展的抑制作用, 除通过抑制 COX-2 外, 其它途径 (即非 COX 途径) 仍须在今后的研究中进一步证实; (3)舒林酸对胃癌发挥作用的具体下游分子事件也有待进一步阐明。因此, 还有许多更深入的工作要做。人类肿瘤的发展是多基因、多因素、多步骤的协调作用, 尤其是消化道肿瘤的发生发展, 涉及基因突变、免疫学改变、生理生化改变、激素调节异常等多方面因素, 对舒林酸的深入研究, 有可能从另一方面揭示肿瘤发生、发展的机制。

#### [ 参 考 文 献 ]

- Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase<sub>2</sub> and carcinogenesis [ J ]. *Biochim Biophys Acta* 2000 1 470(2): M69-M78
- Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, et al. Expression of cyclooxygenase<sub>1</sub> and -2 in human colorectal cancer [ J ]. *Cancer Res* 1995, 55( 17): 3 785-3 789
- Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, et al. The induction and suppression of prostaglandin H<sub>2</sub> synthase (cyclooxygenase) in human monocytes [ J ]. *J Biol Chem* 2002 265(28) 16 737-1 6740
- Smith WL, Dewitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, cellular and molecular biology [ J ]. *Annu Rev Biochem* 2000, 69 ( 1): 145-182
- Lin HY, Joo HJ, Choi JH, et al. Increased expression of cyclooxygenase<sub>2</sub> protein in human gastric carcinoma [ J ]. *Clin Cancer Res* 2000 6( 2): 519-525.
- Ristimaki A, Honkanen N, Jankala H, et al. Expression of cyclooxygenase<sub>2</sub> in human gastric carcinoma [ J ]. *Cancer Res* 1997 57(7): 1 276-1 280
- Saukkonen K, Nieminen O, Van Rees B, et al. Expression of cyclooxygenase<sub>2</sub> in dysplasia of the stomach and in intestinal-type gastric adenocarcinoma [ J ]. *Clin Cancer Res* 2001, 7( 7): 1 923-1 931.
- Kikuchi T, Itoh F, Toyota M, et al. Aberrant methylation and histone deacetylation of cyclooxygenase<sub>2</sub> in gastric cancer [ J ]. *Int J Cancer* 2002 97( 3): 272-277
- Song SH, Jung HS, Choi HH, et al. Transcriptional silencing of cyclooxygenase<sub>2</sub> by hypermethylation of the 5' CpG island in human gastric carcinoma cells [ J ]. *Cancer Res* 2001, 61( 1): 4 628-4 635
- Yamagata R, Shimoyama T, Fukuda S, et al. Cyclooxygenase<sub>2</sub> expression is increased in early intestinal-type gastric cancer and gastric mucosa with intestinal metaplasia [ J ]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002, 14( 4): 359-363
- Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Expression of cyclooxygenase<sub>2</sub> in human gastric adenomas and adenocarcinoma [ J ]. *J Surg Oncol* 2001, 76( 1): 26-30
- Shiff SJ, Qiao L, Tsai LL, et al. Sulindac sulfide, an aspirin compound, inhibits proliferation, causes cell cycle quiescence, and induces apoptosis in HT-29 clone Cyclooxygenase<sub>2</sub> gastric cancer gastric mucosa adenocarcinoma cells [ J ]. *Clin Invest* 1999 96 ( 5): 491-503.
- Piazza GA, Rahm AL, Krutzsch M, et al. Antineoplastic drugs sulindac sulfide and sulfone inhibit cell growth by inducing apoptosis [ J ]. *Cancer Res* 1995, 55( 14): 3 110-3 116
- Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase<sub>2</sub> and carcinogenesis [ J ]. *Biochim Biophys Acta* 2000 1 470(2): M69-M78
- Sawaoaka H, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase<sub>2</sub> inhibits suppress the growth of gastric cancer xenografts via induction of apoptosis in nude mice [ J ]. *Am J Physiol* 1998, 274( 6 Pt 1): G1 061-G1 067.
- Zhu GH, Wong BC, Eggo MX, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced apoptosis in gastric cancer cells is blocked by protein kinase activation through inhibition of c-myc [ J ]. *Br J Cancer* 1999 79(3-4): 393-400
- 孙波, 吴云林, 张学军, 等. 舒林酸抑制人胃腺癌细胞增殖及诱导凋亡 [ J ]. *世界华人消化杂志*, 2001 9(9): 997-1 002
- Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H, et al. Induction of apoptosis by JJE-522, a specific cyclooxygenase<sub>2</sub> inhibitor, in human gastric cancer cell lines [ J ]. *Anticancer Res* 2000 20( 6 B): 4 279-4 284.
- Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Cyclooxygenase<sub>2</sub> expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer [ J ]. *Clin Cancer Res* 2000 6( 1): 135-138.
- Beggs G, Brekken R, McMahon G, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis [ J ]. *Nat Cell Biol* 2000 2( 10): 737-744
- Li XL, Heslin MJ, Johnson MR, et al. Coexpression of arix metalloproteinase-7 and cyclooxygenase<sub>2</sub> in human colorectal carcinoma [ J ]. *Proceedings AACR* 2001, 42( 25): 3 302-3 310
- Domond Q, Folett AJ, Paroz C, et al. NSAIDs inhibit a P $\beta$ hV beta 3 integrin-mediated and Cdc42/Rac dependent endothelial cell spreading, migration and angiogenesis [ J ]. *Nat Med* 2001, 7( 9): 1 041-1 047
- Chiu CH, McEntee ME, Whelan J. Sulindac cause rapid regression of preexisting tumors in M $\mu$  + mice independent of prostaglandin biosynthesis [ J ]. *Cancer Res* 1997, 57( 19): 4 267-4 273

- [ 24 ] Boland CR, Sriniope FA, Brenner DE, et al. Colorectal cancer prevention and treatment. *J. Gastroenterology* 2000; 118 ( 2 Suppl 1 ): S15—S28
- [ 25 ] Kishimoto Y, Takata N, Jinai T, et al. Sulindac and a Cyclooxygenase-2 inhibitor etodolac increase APC mRNA in the

colon of rats treated with azoxymethan. *J. Gut* 2000; 47 ( 6 ): 812—819

- [ 26 ] Christopher JT, Pera EJ, Elizabeth M, et al. Combinatorial chemoprevention of intestinal neoplasia. *J. Nat Med* 2000; 6 ( 9 ): 1024—1028

[ 文章编号 ] 1000-2200( 2007) 01-0122-03

· 综 述 ·

## 恶性肿瘤的心理治疗

夏志华

[ 关键词 ] 肿瘤 / 治疗; 心理治疗; 综述

[ 中国图书资料分类法分类号 ] R 730.5 [ 文献标识码 ] A

对于恶性肿瘤这类危及到患者生命的疾病,在药物和手术进行的支持治疗(症状治疗)和姑息性治疗的同时,我们还应该或还可以采取其它什么措施以期达到延长患者的生存时间和生活质量(quality of life, QOL),心理治疗便成了我们的选择之一<sup>[1]</sup>。本文就心理治疗在恶性肿瘤中的应用作一综述。

### 1 心理治疗对恶性肿瘤的作用机制

Richardson等<sup>[2]</sup>认为心理治疗能有效的促进患者配合医生的常规治疗。恶性肿瘤患者的恶性不配合在治疗中时有发生,良好的顺应性是完成既定疗程的不可或缺的因素之一。Fawzy等<sup>[3-5]</sup>认为合理的心理治疗能够在一定程度上提高患者的免疫力。通过人类的应激系统和改变免疫系统的机能而起到作用<sup>[6,7]</sup>。如紧张刺激使人陷于抑郁、沮丧时,促肾上腺皮质激素及肾上腺皮质激素分泌增加,乃至抑制免疫系统的正常的生理功能<sup>[8]</sup>。而心理治疗正是通过改善心理状态而起作用的。心理状态的好坏影响着恶性肿瘤的各个发展阶段<sup>[9-11]</sup>。

### 2 心理治疗在恶性肿瘤中的不可替代性

心理状态的变化会影响到人的自主系统、脑的各级组织和内分泌系统的活动<sup>[11]</sup>。尤其是其中脑的各级组织和内分泌系统的活动,与个体体内的各种激素生物因子的含量密切相关。(2)外来生物因子对人体有害有利与否,是暂时有利,还是长久的。(3)目前对人的各类的激素的作用机制尚不完全清晰,尚有许多有待解决的疑点和难点,更何况仍有许多我们尚未发现的生物因子和尚未知道的功能在机体中大量存在。

在以上几个问题未能较好解决之前,心理治疗的优势仍然十分明显。因心理治疗是一种自身的调节,它可以调节人的心理状态,使之处于一种良好状态,从而调动各种生物因子(包括一些未知因子)共同作用产生一种良好的内环境,一定程度上增加细胞免疫水平,增强人体的抗肿瘤能力,从而达到有效抑制肿瘤细胞甚至杀灭肿瘤细胞的效果。一些对激素免疫敏感的恶性肿瘤如恶性黑色素瘤(malignant melanoma)、乳腺癌(breast cancer)和一些病毒诱导的恶性肿

瘤如子宫颈癌(cancer of the cervix)等心理治疗会起到更好的疗效<sup>[12]</sup>。医疗水平的局限性要求我们目前必须重视心理治疗<sup>[12,13]</sup>。

另外现今的医学模式(medical mode)已经从过去纯粹的生物模式(biomedical mode)发展到现在的生物—心理—社会模式(bio-psycho-social mode)。医学模式的发展也要求我们应该注重一些心理方面关照和治疗以求达到延长患者的生存时间和生活质量的目的。医疗水平的发展也要求我们需要应用心理治疗。

### 3 恶性肿瘤患者的心理状态

由于恶性肿瘤的预后较差和治疗上的不足,患者在得知患上恶性肿瘤后一般会产生比较复杂的心理反应(psychic reaction),或正常的、适应性的,或异常的、适应不良的<sup>[14]</sup>。而要使对恶性肿瘤患者的心理治疗对症,各种不同心理反应是其重要的切入点。根据恶性肿瘤患者在患病之后的不同状态可以将之分为以下几类:

3.1 乐观型(optimistical character)对疾病持乐观态度。这一类型的性格对恶性肿瘤的治疗和康复有着积极的作用<sup>[15]</sup>。其中又可以分为以下两个亚型:(1)绝对乐观型(absolute optimistical character),这类患者在得知自己患上恶性肿瘤之后一般都会较坦然的接受,而且对于自己这类疾病的病程和预后都十分的了解,甚至能够不需要外界的帮助就能够很快的独立的从获知患病、病情恶化等震惊中恢复过来,会很快的调整自己,使心理状态保持在一种良好状态。(2)条件乐观型(conditional optimistical character),这类患者之所以乐观是因为自己有所寄托,把自己的康复以及积极配合治疗的动力完全寄托在一件事情或几件事情,当这个支柱消失,该患者就转为消极。因此积极的引导十分重要,在可能的情况下尽量维持该患者所依托的支柱。

3.2 消极型(negative character)这类患者当得知自己患上恶性肿瘤之后,就一蹶不振。这种消极有很大的程度是因为死亡阴影的笼罩。患者觉得患上恶性肿瘤之后,随之而来的便是死亡。整天提心吊胆,总觉得死神在不停的向他(她)招手,担心在某个时间会突然的死去。甚至治疗中的一些正常反应都会以为是死亡将近,长久将很容易发展为神经质(nervousness),严重影响身体的各项正常机能。

### 4 恶性肿瘤中心理治疗可采取的具体措施

4.1 增加与患者的交流 即一般心理疗法,保持良好的医

[ 收稿日期 ] 2005-11-18

[ 作者单位 ] 上海交通大学医学院,上海 200025

[ 作者简介 ] 夏志华(1980-),男,硕士(现工作于上海第六人民医院)。