



心理压力诱导的免疫失衡：削弱有氧运动拮抗肿瘤进程的关键因素*

周 昕^{2)**} 张 华^{1)**,**} 刘晶晶²⁾ 潘慧心²⁾ 张 婧²⁾ 王清路²⁾

(¹⁾ 广东科学技术职业学院, 珠海 519090; ²⁾ 山东体育学院研究生教育学院, 济南 250102)

摘要 肿瘤作为当今世界最致命、最沉重的疾病之一, 其进展不仅对机体造成不可逆转的伤害, 还因复杂的预后问题给患者带来巨大的心理负担。作为肿瘤微环境异常演变的核心特征, 免疫失衡能够从多个层面削弱机体抵抗肿瘤侵袭的能力, 包括抑制效应免疫细胞活性、增强免疫抑制网络以及扰乱细胞因子稳态等, 进而加速肿瘤侵袭转移, 并成为限制免疫治疗疗效的关键障碍。与传统的放化疗干预方式相比, 有氧运动凭借较为温和的免疫调节途径, 展现出拮抗肿瘤的潜力。规律的有氧运动一方面通过提升 CD8⁺T 细胞等关键效应免疫细胞的数量与活性, 强化其对肿瘤细胞的识别及杀伤能力以改善免疫失衡, 另一方面促进肿瘤血管正常化, 同时分泌鸢尾素等抗炎肌肉因子重塑肿瘤微环境, 缓解肿瘤内免疫抑制状态, 从而干预肿瘤进展。但是, 心理压力及应激作为拮抗肿瘤进程的关键因素, 使得有氧运动在临床试验中拮抗肿瘤的效果大打折扣。心理压力作为慢性应激源一方面通过调控免疫细胞亚群的功能与表型, 促进肿瘤细胞免疫逃逸并加速肿瘤转移, 另一方面通过过度激活下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 以及交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS), 诱使 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、谷氨酸 (glutamate, Glu) 等中枢神经递质稳态失衡, 进一步引发“神经-内分泌-免疫”轴失衡, 最终削弱有氧运动拮抗肿瘤的作用。因此, 本综述围绕心理压力与“神经-内分泌-免疫”轴的交互作用, 具体探讨心理压力通过诱导免疫失衡削弱有氧运动拮抗肿瘤进展的具体机制, 旨在阐明心理压力在肿瘤进展过程中的重要作用, 为找寻更多实体瘤治疗的新靶点、优化有氧运动辅助干预肿瘤的临床应用效果及改善肿瘤患者预后提供新的思路。

关键词 有氧运动, 肿瘤微环境, 免疫失衡, 心理压力, 中枢神经递质

中图分类号 R730.1, R737.9

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0021

CSTR: 32369.14.pibb.20260021

肿瘤的发生发展不仅是细胞周期与基因调控失衡的结果, 更是肿瘤细胞与机体免疫系统长期对抗的必然结局^[1]。免疫失衡作为肿瘤微环境的核心特征, 通过诱使效应性免疫细胞功能减退、免疫抑制性细胞异常浸润与活化、细胞因子失衡及免疫检查点通路异常激活等途径加速肿瘤侵袭, 同时成为免疫治疗难以突破的核心瓶颈^[2]。值得关注的是, 有氧运动凭借着与免疫调节密切的联系, 展现出极大的抑制肿瘤增殖的潜力。规律的有氧运动不仅可以提升关键效应免疫细胞的数量与活性, 强化其对肿瘤细胞的识别和杀伤能力从而改善免疫失衡, 还可以促进血管正常化, 提高血管成熟度并分泌相关抗炎肌肉因子重塑肿瘤微环境, 缓解肿瘤内免疫抑制并干预肿瘤的进展。然而大量临床研究结果表

明, 与动物实验相比, 有氧运动对肿瘤的拮抗作用却并不显著。这种差异可能受到多种因素的共同影响, 包括肿瘤异质性、肿瘤分期、治疗方案差异、合并用药以及心理因素等。其中心理因素不仅是独立的干扰因素, 还能够串联和放大其他因素的影响如降低患者治疗配合度等, 因此心理因素被认为是干扰有氧运动拮抗肿瘤转化效应的关键因素之一^[3]。心理因素可包括肿瘤确诊后的应激、慢性焦虑、抑郁状态等多种负性心理应激状态。相较于

* 中央引导地方科技发展计划 (YDZX2022091) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 17660409602, E-mail: 83680843@qq.com

收稿日期: 2026-01-14, 接受日期: 2026-04-10

短暂的抑郁样情绪反应, 持续性的抑郁状态更易表现为下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴异常激活、交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 异常兴奋以及中枢神经递质包括 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、谷氨酸 (glutamate, Glu) 等稳态失衡为特征的慢性“神经-内分泌-免疫”失衡状态。该状态不仅可以调控不同免疫细胞亚群的功能及表型, 促进肿瘤细胞免疫逃逸并加速肿瘤细胞转移侵袭, 还可以通过加重炎症反应、扰乱内分泌调节等方式进一步影响有氧运动拮抗肿瘤的正向效应。考虑到不同心理状态在持续时间、情绪特征及神经内分泌反应模式方面可能存在差异, 且肿瘤确诊后长期应激是患者最常见且与后续治疗过程密切相关的心理压力状态, 本文主要聚焦肿瘤确诊后长期应激这一心理状态, 并探讨其如何通过影响免疫细胞功能及“神经-内分泌-免疫”网络稳态, 发挥有氧运动对肿瘤微环境的正向调节作用。

因此, 本综述将详细探讨心理压力与“神经-内分泌-免疫”轴之间的交互作用, 特别是心理压力通过诱导免疫失衡来削弱有氧运动拮抗肿瘤进展的具体途径, 有利于阐明心理压力加速肿瘤进展的机制, 并为提升有氧运动辅助干预肿瘤的临床效果以及改善肿瘤预后提供新的思路。

1 肿瘤微环境与免疫失衡

1.1 肿瘤微环境的构成与特征

肿瘤是指机体细胞在各种促进因素下异常分化与增殖而产生的细胞团^[4]。肿瘤可以分为良性和恶性两类。其中良性肿瘤生长较为缓慢且边界明显, 基本不会转移到机体其他部位, 且切除后复发的概率相对较小。而恶性肿瘤, 生长迅速, 并可以通过血液和淋巴系统扩散到机体的任何部位, 引起程度较深的病变甚至死亡^[5-6]。研究表明, 癌症是由基因突变和细胞稳态破坏造成的, 这些改变产生的细胞外环境称为肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME), 影响肿瘤的发展进程^[7-8]。TME 主要由巨噬细胞、中性粒细胞、骨髓源性抑制细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞等天然免疫细胞以及 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等适应性免疫细胞、间质成纤维细胞、血管淋巴管网络以及它们产生的炎症因子和趋化因子等组成^[9]。TME 并不是一个朝向维持机体稳态推进的静态环境, 而是

组织修复的成分, 在肿瘤进展的驱动下发生功能逆转, 成为加速肿瘤增殖侵袭与免疫逃逸的“温床”。

功能层面的转变使得 TME 形成了区别于正常组织微环境的显著特征: 缺氧、酸性环境以及炎症反应。缺氧是 TME 的核心特征之一, 肿瘤细胞的快速生长以及高代谢活动不断增加其对氧气和其他能量底物的需求, 导致缺氧。缺氧一方面增强红细胞生成素和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 加速了肿瘤血管内皮细胞的生长^[10-11], 另一方面激活低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等相关信号通路, 进一步降低细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTLs) 等免疫细胞的活力, 降低肿瘤免疫能力, 最终加速肿瘤侵袭^[12]。与此同时, TME 长期的缺氧状态迫使肿瘤细胞更依赖于糖酵解来满足能量需求, 导致乳酸大量堆积, 引起 Warburg 效应, 使得 TME 整体呈酸性^[13-14]。酸性环境可以通过诱导如程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 等抑制性受体在 T 淋巴细胞上的表达, 进而抑制 CD8⁺T 细胞活性, 促进肿瘤免疫逃逸^[15]; 还可以使得高水平的乳酸影响组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 和 DNA 甲基转移酶活性, 通过表观遗传的方式降低与 T 细胞密切相关的基因表达, 进一步削弱了免疫细胞的抗肿瘤能力^[16]。不仅如此, 肿瘤细胞在缺氧和酸性环境的发育过程中, 会通过细胞凋亡、释放细胞碎片的形式进一步吸引炎症细胞, 并促使炎症细胞在微环境内累积, 继而引发强烈的炎症反应^[17]。其中, 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 为 TME 中主要的炎症细胞类型^[18]。TAMs 通过上调炎症分子 (如 IL-10、TGF- β) 和分泌趋化因子成分 (如 CCL2、CCL5、CCL7、CXCL8、CXCL12) 来诱导其从 M1 极化转变为 M2 极化, 从而维持免疫抑制表型, 加速肿瘤增殖^[19]。这些特征进一步使得微环境内免疫细胞失调, 从“免疫监视”转变为“免疫逃逸”, 并引起细胞外基质及血管系统的改变重组, 最终导致免疫失衡, 加速肿瘤的侵袭。

1.2 肿瘤免疫失衡及免疫逃逸

在肿瘤的发生发展以及转移的过程中, 机体免疫系统固有的“免疫激活-免疫抑制”动态平衡网

络被打破,导致机体免疫识别、免疫应答及免疫清除功能发生紊乱,该状态也被称为免疫失衡^[20]。免疫失衡以效应性免疫细胞功能减退、免疫抑制性细胞异常浸润与活化、细胞因子失衡以及免疫检查点通路异常激活等为核心特征^[21]。自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)作为效应性免疫细胞的代表,在抗肿瘤进程中起着关键的作用。随着肿瘤细胞的增殖, TME 中精氨酸酶(arginase, ARG)和一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)水平不断升高,同时吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)的表达上调,进而促进色氨酸分解代谢,抑制NK细胞的增殖并削弱其抗肿瘤功能^[22]。髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是免疫抑制性未成熟的骨髓细胞,在炎症性免疫反应中发挥关键作用^[23]。MDSC不但可以通过产生NOS、IL-10、TGF- β 以及CD274等因子间接增强自身的抗肿瘤免疫效应,促进调节性T细胞的生成,还可以持续释放抗炎细胞因子、活性氧类(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric oxide, NO)等,直接促进肿瘤血管生成,加速肿瘤细胞的侵袭与转移^[24]。随着肿瘤进程的加快,机体免疫失衡状态也逐渐加重,肿瘤细胞借此获得充足的进化机会,通过进一步抑制效应性免疫细胞的功能、激活促癌通路等方式摆脱免疫控制,快速增殖,最终导致免疫逃逸。

研究显示,大量实体瘤的转移及发展与免疫失衡密切相关。在结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)患者中发现其炎症因子,如IL-6及IL-8,异常升高使得程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)过度表达,阻碍CD8⁺T细胞募集导致免疫失衡,加速肿瘤进展^[25]。在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中,细胞因子TGF- β 进一步诱导上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),增强了肿瘤侵袭能力^[26]。在乳腺癌患者中发现,除常见的炎症因子失调以外,局部交感神经纤维的特异性刺激通过抑制去甲肾上腺素的分泌进一步促进原发性乳腺肿瘤的生长,进而加强了PD-1和PD-L1的表达,影响BDNF-TrkB信号轴的活性,使得炎症反应不断加深,最终促进了肿瘤发生发展^[27]。总之, TME 与肿瘤免疫失衡之间是动态的“恶性循环”,这种双向作用既是肿瘤免疫逃逸和进展的核心,也是治疗干预肿瘤进程的关键靶点,因此调节

免疫成为肿瘤干预的可行策略。

2 有氧运动调节免疫拮抗肿瘤进程

2.1 有氧运动改善肿瘤微环境

作为抗肿瘤的“多维调节枢纽”,有氧运动已被证实可以促进特定免疫细胞亚群的动员,并增强其细胞毒性、分化和迁移能力,从而改善TME,减缓肿瘤的发展速度^[28-29]。缺氧作为TME的显著特征会持续性加速肿瘤的进展,而有氧运动可以通过促进血管正常化,提高血管成熟度及血流灌注来改善缺氧,进而干预肿瘤的发生进展^[30-31]。研究显示,在黑色素瘤小鼠模型中,17 d有氧运动可以下调与缺氧相关的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)表达从而改善缺氧状态,并且减少了糖酵解并增强了氧化代谢能力,还使得IFN- γ 、穿孔素(perforin, PF)和颗粒酶B(granzyme B, GrzB)水平显著上升,IL-10水平显著降低,增强了免疫微环境,缓解了免疫抑制^[32]。不仅如此,线粒体中的形态变化由线粒体融合与裂变之间的平衡控制,是塑造T细胞休眠以及激活代谢重编程的主要信号,而肿瘤细胞中线粒体超微结构和氧化能力的下降与正常线粒体明显不同^[33-34]。有氧运动可以通过促进相关蛋白质(如MFN2、OPA1)的表达加速线粒体蛋白质合成,提高氧化能力,改善TME^[35]。研究显示,久坐CRC小鼠的CD8⁺TILs中线粒体含量和功能显著下降,而13 d中等强度运动不仅能诱导CRC小鼠线粒体含量的增加,还能改善线粒体氧化磷酸化(mitochondrial oxidative phosphorylation, OXPHOS)功能,并促使CD8⁺T细胞分泌更高水平IFN- γ ,提高杀伤肿瘤能力^[36]。除此之外,有氧运动还能够在一定程度上提高乳酸代谢水平并使得TME中的乳酸浓度降低,防止其大量堆积,并且调节包括丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)及乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)在内的乳酸代谢酶,平衡糖酵解和氧化磷酸化,稳定HIF-1 α 以适应氧水平波动,增强代谢灵活性和乳酸清除率,从而改善TME^[37-38]。

2.2 有氧运动调节肿瘤免疫

正如前文所说,效应免疫细胞的活性下降以及免疫抑制细胞的过度增殖正是免疫失衡的核心^[39-40]。有氧运动可以提升关键效应免疫细胞的数量与活性,强化其对肿瘤细胞的识别和杀伤能力,进而辅助抑制肿瘤发展^[41]。研究显示,在胰

腺癌小鼠模型中, 无论在肿瘤起始阶段还是进展阶段, 有氧运动均能够减少MDSC的数量, 并且显著激活CD8⁺T细胞, 促使其分泌大量GrzB、IFN- γ 等抗炎因子, 提高肿瘤杀伤能力^[42]。不仅如此, 在小鼠乳腺癌模型中发现, 对照组巨噬细胞更多地向促肿瘤M2表型分化, 而运动组巨噬细胞更多地向抗肿瘤的M1表型分化, 在化疗后的乳腺癌患者中, 12周有氧运动后的患者CD4⁺T细胞以及CD9⁺T细胞所占百分比均显著增加^[43]。在黑色素瘤小鼠模型中同样证实, 有氧运动可以使小鼠T细胞数量增加, 肿瘤生长速度降低60%, 肺转移数量减少一半^[44]。

有氧运动除了通过调节免疫细胞干预肿瘤进程以外, 还可以通过诱导肌肉因子影响肿瘤免疫。纤连蛋白III型结构域蛋白5 (fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5) 是一种I型

膜蛋白, 裂解后可以通过形成一种新的激素——鸢尾素参与肿瘤细胞的增殖和侵袭^[45]。研究证明, 运动可以通过诱导FNDC5刺激鸢尾素的产生, 继而通过AMPK-ULK1信号通路诱导自噬, 抑制NF- κ B的活化, 发挥抗炎作用干预肿瘤的进程^[46]。运动还可以通过刺激肿瘤抑制素 (oncostatin M, OSM) 的分泌, 抑制肿瘤的发展。研究显示, 乳腺癌小鼠模型在有氧运动干预后, 血清中OSM mRNA表达显著升高, 继而通过上调胱天蛋白酶 (cysteine aspartic acid specific protease, caspase) 活性, 抑制了乳腺癌细胞的增殖^[47]。总之, 有氧运动作为“多维调节枢纽”能够针对TME的免疫失衡进行调控重塑, 但心理压力会通过多种形式加剧TME免疫失衡, 进而削弱有氧运动的抗癌效果 (图1)。

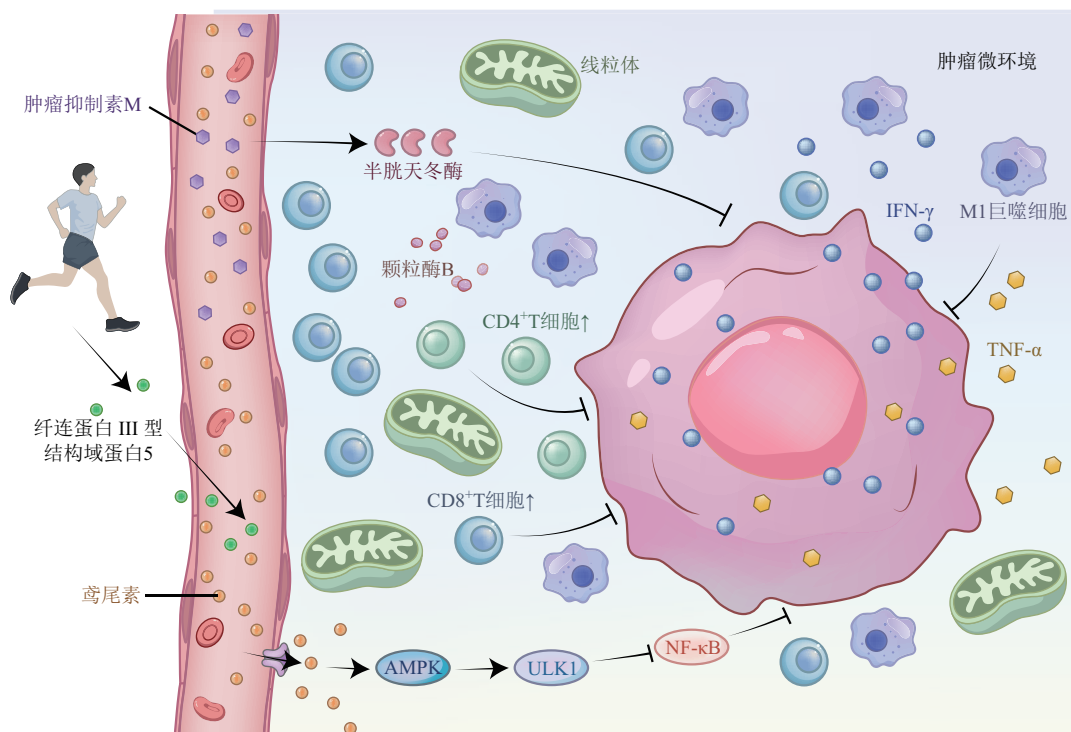


Fig. 1 Aerobic exercise reshapes the tumor microenvironment to inhibit tumor progression

图1 有氧运动重塑肿瘤微环境抑制肿瘤进展

有氧运动通过促进骨骼肌分泌纤连蛋白III型结构域蛋白5 (fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5) 进一步刺激鸢尾素进入循环系统, 鸢尾素及相关因子一方面增强CD4⁺、CD8⁺T细胞数量与活性, 加速线粒体的合成, 促进颗粒酶B (granzyme B, GrzB)、胱天蛋白酶 (cysteine aspartic acid specific protease, caspase) 释放并抑制肿瘤细胞生长, 另一方面诱导M1型巨噬细胞极化, 上调IFN- γ 和TNF- α , 同时激活AMPK/ULK1通路抑制NF- κ B信号, 协同重塑肿瘤微环境, 从而抑制肿瘤进展。IFN- γ : γ 干扰素 (interferon-gamma); TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-alpha); AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase); ULK1: 自噬相关蛋白1 (Unc-51 like autophagy activating kinase 1); NF- κ B: 核因子- κ B (nuclear factor-kappa B)。

3 心理压力与肿瘤

3.1 心理压力的生物学效应

压力,是指个体在面对可能影响自身表现结果的挑战时,产生的适应性反应过程,传统上一直被视为是人类及哺乳动物特有的现象^[48]。压力又可分为慢性压力与急性压力,其中慢性压力是指持续数月或数年的长期压力状态,通常会对认知功能、免疫反应和心理状态产生负面影响^[18, 49]。在认知功能方面,早在1950年就有研究指出,个体在面对压力源时会产生应激反应,而应激诱导的激素包括皮质醇和糖皮质激素的长期失调,会引起关键的压力反应通路“下丘脑-垂体-肾上腺”轴失衡,而这一过程则会导致 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)和tau蛋白在大脑中的积累,最终导致阿尔茨海默病等神经退行性疾病的发生^[50]。更重要的是,近年来越来越多的研究表明,心理压力与人体的免疫系统之间存在着密切的联系。研究显示,布氏腺体在维持肠道健康和免疫防御中发挥着重要作用,移除小鼠的布氏腺体会使其对感染更加敏感,而在慢性压力下,即使布氏腺体未被移除,小鼠的炎性水平也会持续上升最终导致死亡^[51]。除此之外,在压力小鼠模型中发现,长期的压力会使小鼠释放出更高水平的肾上腺素,激活转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路,进而抑制了成纤维细胞的活性,加剧了炎症反应与免疫失调^[52]。而这种由心理压力引发的“神经-内分泌-免疫”轴的失衡,并非仅停留在神经退行性疾病与基础免疫紊乱的层面,更会以“免疫失衡”为核心纽带,与肿瘤的进程形成复杂的双向调控关系,使得TME逐步向利于肿瘤增殖、侵袭的方向恶化,最终成为加速肿瘤进程的重要因素之一。

3.2 心理压力诱导免疫失衡削弱有氧运动拮抗肿瘤进程

3.2.1 心理压力影响TME

正如前文所说,TME是一个动态复杂的“细胞-分子相互作用网络”,其中免疫细胞不仅是调控TME免疫功能与肿瘤进程的核心功能组分,还是受心理压力影响最为显著的部分^[53]。心理压力通过调控不同免疫细胞亚群的功能及表型,一方面抑制抗肿瘤免疫效应细胞的活化与功能执行,另一方面加速促肿瘤免疫细胞的增殖,最终打破TME的免疫稳态,促进肿瘤细胞免疫逃逸并加速肿瘤细胞

转移侵袭。

a. T细胞

T细胞是免疫系统杀伤肿瘤细胞的主力军,主要通过识别肿瘤抗原、调节免疫微环境等方式来抵御肿瘤^[54-55]。慢性心理压力会削弱免疫促进型T细胞的活性及杀伤肿瘤的能力,并增加免疫抑制性T细胞在微环境中的富集,最终削弱抗肿瘤免疫屏障,促进肿瘤细胞免疫逃逸。研究显示,在黑色素瘤小鼠中,长期的束缚应激会使得小鼠体内糖皮质激素大量分泌,进而削弱先天性T细胞激活IL-4及IFN- γ 的能力,并且增强其对 α 半乳糖神经酰胺(α -galactosylceramide, α -GalCer)的炎症反应,从而促进黑色素瘤进展^[56]。不仅如此,慢性压力还会使得结肠癌小鼠糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)表达增加,抑制了T细胞受体(T cell receptor, TCR)信号转导并且增加PD-1、T细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域蛋白3(T-cell immunoglobulin and mucin domain 3, TIM-3)和淋巴细胞活化基因3(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)的表达,进一步引起CD8⁺T细胞功能失调,最终加速了结肠癌侵袭转移^[57]。

b. NK细胞

NK细胞是先天免疫细胞之一,具有强大的细胞溶解活性,可以通过释放穿孔素、颗粒酶以及细胞因子等参与早期肿瘤免疫监视,提高肿瘤杀伤能力^[58-59]。但是在慢性压力下,机体持续升高的皮质醇会改变NK细胞的工作模式。研究显示,在肺癌患者中,当皮质醇浓度达到15 nmol/L时,NK细胞对肺癌细胞的杀伤效率下降62%,当浓度升至30 nmol/L时杀伤活性几乎完全消失,不仅如此,这种抑制效应会持续至压力源消失后的2~4周,持续削弱NK细胞活性,从而加速肺癌进展^[60]。更重要的是,NK细胞表面还分布着 β 2肾上腺素能受体,能直接响应神经系统释放的去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)。而慢性压力则会分泌大量NE,使其与受体结合,进一步触发cAMP/PKA信号通路,减少NK细胞的数量并抑制IFN- γ 合成,并且加速C-X-C趋化因子受体3(C-X-C chemokine receptor 3, CXCR3)内吞,使NK细胞无法定位感染部位,最终加速胰腺导管腺癌转移及侵袭^[61]。

c. 巨噬细胞(macrophage)

巨噬细胞是重要的先天免疫效应细胞之一,来源于单核细胞,并且可以根据环境刺激获得不同的表型,早期定义为两个类别:一种是由脂多糖

(lipopolysaccharide, LPS) 和 IFN- γ 驱动的炎症表型 (M1 型), 另一种是由 IL-4 及 IL-13 驱动的替代激活极化状态的免疫抑制表型 (M2 型)。后来, 更多的研究表明, 巨噬细胞表型可以同时表现出 M1 和 M2 极化状态的特征, 以及独特且不稳定的 TME 的新特征^[62-64]。TAMs 是在肿瘤发展中被募集到肿瘤微环境且具有促进肿瘤细胞的转移以及增殖功能的一种巨噬细胞^[65]。它们会根据肿瘤内乳酸水平的变化不断进行代谢重编程并且转向类似于 M2 表型的免疫抑制表型^[66]。心理压力与 TAMs 也存在着密不可分的关系。在前列腺癌小鼠模型中发现, 慢性压力使得 NE 大量分泌, 进一步诱导 MyC-CaP 细胞释放神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 促进了巨噬细胞的运输以及 IL-6 的释放, 从而激活前列腺癌细胞中的 STAT3 信号通路, 最终促进了 CD68⁺TAM 的浸润率, 并加速了前列腺癌进展^[67]。除此之外, 在与心理压力关系更为密切的乳腺癌研究中发现, 与低风险组相比, 心理压力指数较高的患者以 M2 极化巨噬细胞为代表的免疫抑制细胞比例明显较高^[68]。更重要的是, TAMs 还可以通过分泌相关细胞因子如 IL-10、TGF- β 以及增加趋化因子如 (CCL2、CCL3、CCL4 等) 的释放来促进调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg cells) 向 TME 的募集, 最终加速乳腺癌的增殖侵袭^[69]。

心理压力除了通过调控 TME 内免疫细胞的表型及功能引起免疫失衡以外, 还能够影响 TME 内相关细胞因子及血管生成从而加速肿瘤侵袭。研究显示, 在口腔癌、卵巢癌以及肺癌等大量实体瘤的应激小鼠模型中均发现其 VEGF、IL-6、TGF- β 、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 等促血管生成因子均过度表达, 提示慢性应激可能通过增强肿瘤血管生成而促进上述肿瘤进展^[70]。同时在肝细胞癌应激小鼠模型中同样观察到慢性压力使得 β 肾上腺素能信号高表达, 进一步通过组蛋白去乙酰酶 2 (histone deacetylase 2, HDAC2) 介导的血小板反应蛋白 1 增强了肝细胞癌上皮血管生成^[71]。综上所述, 心理压力可以通过靶向 TME 中的免疫细胞亚群及功能以及调控相关细胞因子及血管生成等方式进一步诱导免疫失衡, 打破有氧运动对 TME 的改善作用, 从而加速肿瘤细胞的免疫逃逸与侵袭转移。然而, 心理压力并非仅局限于对 TME 内免疫细胞的直接调控, 还可以通过激活神经-内分泌轴以及调控相关神经递质信号等途径进一步加剧免疫失衡状态。

3.2.2 心理压力介导“神经-内分泌”紊乱诱导免疫失衡

心理压力作为一种复杂的应激源, 除了直接调控免疫细胞对机体免疫系统产生影响外, 还可以通过激活神经-内分泌调控网络诱导系统性的免疫稳态失衡^[72-73]。神经-内分泌系统作为心理压力与肿瘤进展之间的关键“信号转导通路”, 与肿瘤的发生发展存在着密切的关系。心理压力主要通过引起 HPA 轴的过度激活、SNS 的异常兴奋以及中枢神经递质稳态失衡来激活神经-内分泌调控网络, 最终诱导免疫失衡加速肿瘤进程。

a. HPA 轴的过度激活

HPA 轴由下丘脑、垂体和肾上腺组成, 主要调节机体对应激的适应性反应^[74]。正常情况下, 下丘脑会释放促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH) 及精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP), 促使垂体分泌促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH), 进而刺激肾上腺分泌糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 如皮质醇以及矿物皮质激素, 这些激素最终从肾上腺皮层释放到血液循环中, 帮助机体应对压力源^[75]。但当机体长期处于压力状态下时, HPA 轴会被持续激活, 使得糖皮质激素水平异常增高, 进而引起炎症性细胞因子大量分泌, 最终导致免疫失衡。糖皮质激素因其对葡萄糖代谢的影响而得名, 是维持代谢稳态、细胞增殖与存活生长、认知与行为、免疫功能等的关键调控因子以及名副其实的“压力激素”^[76]。更重要的是, 长时间高水平的糖皮质激素的积累反而会抑制适应性免疫反应, 包括抑制多种免疫细胞的产生, 包括 NK 细胞、T 细胞和巨噬细胞在内以及它们的细胞因子, 从而诱导免疫失衡, 加速肿瘤的侵袭^[77]。研究显示, 在非小细胞癌小鼠模型中发现, 心理压力提升了小鼠血浆中皮质酮水平, 并且刺激糖皮质激素诱导因子 Tsc22d3 的表达, 进而减少树突状细胞和 T 细胞的数量及活性, 并且抑制了 IFN- γ 的释放, 从而加速了肿瘤的转移^[78]。不仅如此, 在胰腺癌中, 压力导致的糖皮质激素水平持续增高, 高水平的糖皮质激素进一步抑制了趋化因子 CXCL9 及 CXCL10 的表达, 并降低了效应 T 细胞杀伤肿瘤的能力, 最终导致了肿瘤的进一步发展^[79]。总之, 长期的心理压力通过激活 HPA 轴刺激糖皮质激素持续分泌, 维持较高水平, 从而抑制炎症趋化因子和免疫细胞的募集, 诱导机体免疫失

衡, 最终加速肿瘤的侵袭与发展。

b. SNS异常兴奋

交感神经系统是自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 的重要组成部分, 分为节前神经元、交感神经节和节后神经元3个基本层次, 主要负责应对外界刺激、调控器官功能以维持机体稳态^[80]。近几年的研究显示, SNS不仅仅局限于应对压力源的“战斗或逃跑”, 还与代谢调控、免疫调节等多个生理过程有着密切的关系。面对压力时, SNS会通过释放肾上腺素 (epinephrine, EPI) 和NE作用于靶器官上的 α 和 β 受体, 进一步调节机体的代谢活动^[81]。但长期的压力会使得机体大量分泌NE, 进一步破坏TME的免疫平衡、削弱免疫细胞杀伤肿瘤的能力, 加速肿瘤的进展。在对胰腺癌小鼠的研究中发现, 心理压力使得SNS异常兴奋从而大量分泌NE, 而肾上腺素通过与NE受体ADRB2结合显著降低H3K27ac乙酰化水平, 导致*Alkbh5*基因表达被抑制, 进一步调节肿瘤的神经支配, 最终加速肿瘤侵袭^[82]。在CRC中同样证明, 心理压力使得NE大量堆积, 进一步诱导了miR-373基因的表达, 最终通过靶向肿瘤抑制因子组织抑制剂金属蛋白酶2 (tissue inhibitor of metalloproteinase 2, TIMP2) 和腺瘤性结肠息肉病蛋白 (adenomatous polyposis coli protein, APC) 蛋白来加速CRC细胞的增殖和侵袭^[83]。综上所述, 心理压力作为慢性应激源驱动SNS异常兴奋并诱导NE大量分泌且堆积, 进一步干扰TME中的免疫稳态并削弱免疫效应细胞的杀伤能力, 最终加速了肿瘤的恶性进展。

c. 中枢神经递质稳态失衡

除HPA轴过度激活和SNS异常兴奋可直接导致免疫失衡外, 中枢神经递质作为“神经-内分泌-免疫”网络中的上游信号分子, 还可以通过直接和间接两类机制调控肿瘤免疫反应。一方面中枢神经递质通过结合免疫细胞表面表达的神经递质受体进一步调控免疫细胞的增殖、活化及相关细胞因子的表达从而影响TME的免疫稳态, 另一方面中枢神经递质还可以通过调节HPA轴和SNS活性, 从而诱导糖皮质激素及NE等应激激素异常分泌, 间接造成免疫功能紊乱^[84]。其中5-HT和Glu为神经中枢主要的神经递质, 长期的心理压力通过诱使二者水平失调而引起免疫稳态失衡, 加速了肿瘤的发生进展。5-HT是一种调节中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 信号转导的神经递质, 主

要通过激活靶细胞细胞膜上的5-HT受体发挥其生物学功能。除了神经元干预及调节多种代谢功能外, 它还提供神经元信号与免疫反应之间的连接, 并在体内建立明确的神经-免疫通信网络^[85]。当机体处于长期压力状态下时, 体内5-HT水平会持续下降以至耗竭, 通过与T细胞表面受体5-HT_{2a}结合, 降低cAMP/PKA通路的活性, 进一步削弱CD8⁺T细胞等抗肿瘤免疫细胞的活化和效应功能, 并促进免疫抑制性微环境形成, 最终有利于肿瘤免疫逃逸^[86]。研究发现, 在黑色素瘤小鼠模型中使用选择性血清素再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 从而降低血清素转运蛋白 (serotonin transporter, SERT) 的水平, 恢复小鼠血清内血清素的表达, 进一步激活MAPK-NF- κ B通路增强了CD8⁺T细胞的活性从而减缓了肿瘤的进展^[87]。Glu是神经系统中另一个主要的兴奋性神经递质, 在神经系统中的大多数神经元以及各种外周器官和组织中的非神经元细胞 (如免疫细胞) 中广泛分布^[88]。此外, Glu及其相关代谢过程还参与细胞能量代谢、增殖和生物合成调控。由于这些过程与免疫细胞功能维持及肿瘤细胞适应性生长密切相关, 因此Glu稳态失衡可能同时影响肿瘤代谢重编程和免疫微环境稳态^[89]。在长期的压力状态下, 机体的血浆、脑脊液以及脑组织中Glu水平会显著增高。高水平的Glu一方面可以通过结合代谢型谷氨酸受体4 (metabotropic glutamate receptor 4, mGluR4) 抑制BMDC中促炎细胞因子TNF- α 、IL-6的分泌以及共刺激分子CD40、CD80的表达, 从而抑制树突状细胞的成熟, 进一步削弱CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞杀伤肿瘤细胞的活性导致免疫抑制^[90]。另一方面还可以通过参与代谢重编程不断为肿瘤细胞提供能量, 以维持其快速生长并适应恶劣的TME^[91]。不仅如此, 高水平的Glu还可以使得位于下丘脑室旁核的CRH神经元过度激活, 进一步引起HPA轴过度活化, 从而间接加重免疫失衡^[89]。研究发现, 在肝癌小鼠模型中, Glu可通过N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 途径抑制zeste同源增强子2 (enhancer of zeste 2, EZH2) 的表达, 从而促进CCL2趋化因子表达, 调节CCL2启动子上H3K27me3水平, 增强肿瘤细胞招募TAM的能力, 诱导TME免疫失衡, 最终加速肿瘤细胞的增殖^[92]。在胰腺导管腺癌 (PDAC) 中同样发现, Glu通过与肿瘤细胞上谷氨酸能N-甲基-D-天冬氨

酸受体 (NMDAR) 亚基 NMDAR2D 结合产生反应, 促进肿瘤细胞的增殖与扩散^[93]。因此, 长期的心理压力通过引起神经递质的稳态失衡, 从而调

控免疫细胞的功能, 进而干扰 TME 的免疫稳态, 最终加速肿瘤的增殖与进程 (图2)。

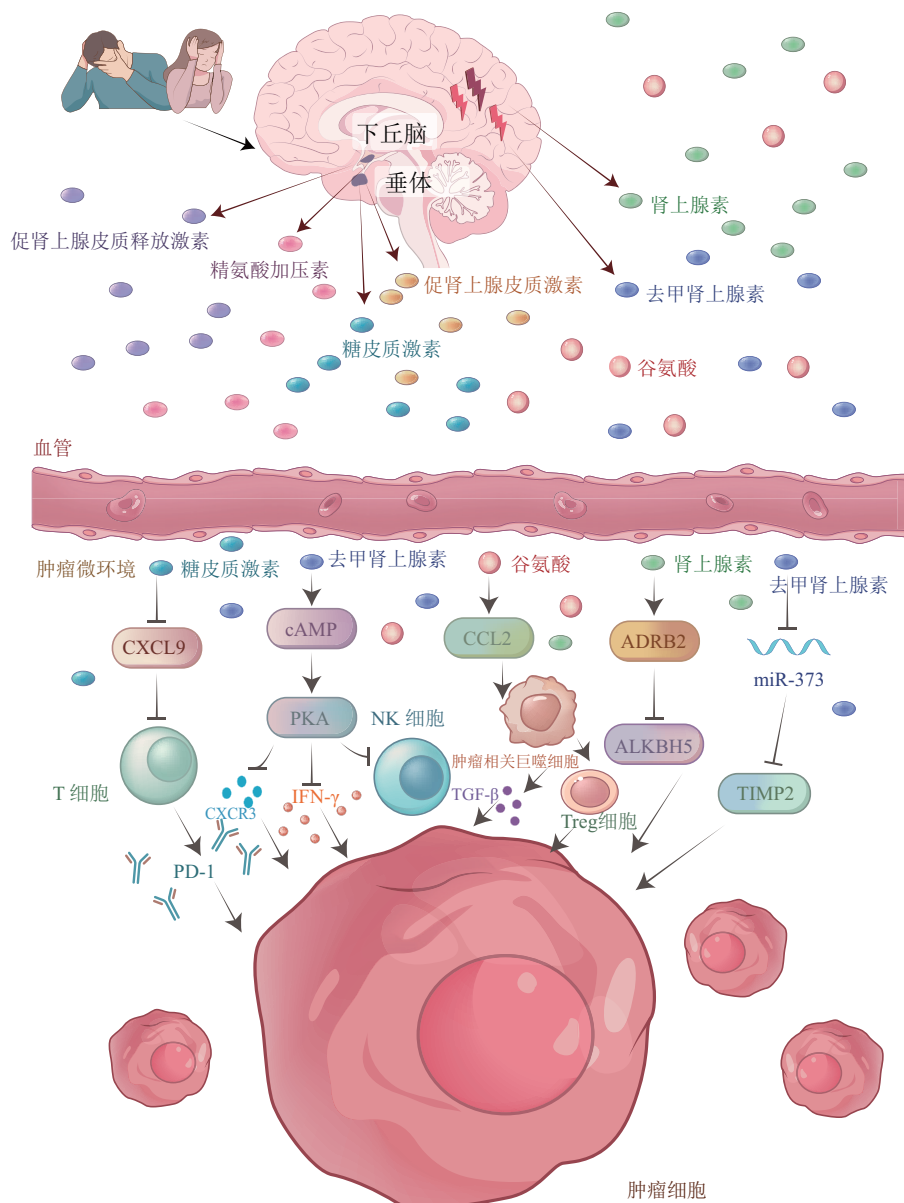


Fig. 2 Psychological stress induces immune imbalance and accelerates tumor progression

图2 心理压力诱导免疫失衡加速肿瘤进展

心理压力一方面通过激活HPA轴加速促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 及精氨酸加压素 (AVP) 的释放, 促使垂体分泌促肾上腺皮质激素 (ACTH), 从而刺激肾上腺分泌大量糖皮质激素 (GC), 通过血液循环进入肿瘤微环境, 抑制炎症趋化因子如CXCL9和免疫细胞如T细胞的募集, 诱导了机体免疫失衡, 最终加速了肿瘤的侵袭与发展。另一方面异常兴奋SNS, 促使EPI和NE大量分泌, 进一步抑制了 *Alkbh5* 基因及TIMP2因子的表达, 加速了肿瘤的侵袭进程。除此之外, 还诱导中枢神经递质稳态失衡, 使得高水平的Glu通过促进CCL2的表达, 增强肿瘤细胞招募TAM的能力, 诱导TME免疫失衡, 最终加速了肿瘤细胞的增殖。总之, 心理压力通过诱导肿瘤微环境免疫失衡, 从而加速肿瘤进展。CXCR3: C-X-C趋化因子受体3 (C-X-C chemokine receptor 3); CCL2: C-C趋化因子配体2 (C-C motif chemokine ligand 2); ADRB2: β 2肾上腺素能受体2 (β 2-adrenergic receptor 2); TGF- β : 转化生长因子 β (transforming growth factor-beta); IFN- γ : γ 干扰素 (interferon-gamma); NK细胞: 自然杀伤细胞 (natural killer cell); Treg细胞: 调节性T细胞 (regulatory T cell)。CXCL9: C-X-C基序趋化因子配体9 (C-X-C motif chemokine ligand 9); cAMP: 环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate); PKA: 蛋白激酶A (protein kinase A); ALKBH5: AlkB同源蛋白5 (AlkB homolog 5); TIMP2: 组织金属蛋白酶组织抑制因子2 (tissue inhibitor of metalloproteinases 2); PD-1: 程序性死亡受体1 (programmed death 1)。

3.2.3 心理压力削弱有氧运动拮抗肿瘤进程

心理压力除了通过介导“神经-内分泌”紊乱诱导免疫失衡加速肿瘤进展外,还可以通过扰乱TME稳态,抑制抗肿瘤免疫应答等多种途径进一步削弱有氧运动对肿瘤生长、侵袭、转移的抑制作用。

正如前文所说,有氧运动可以通过促进血管正常化、提高灌注效率等方式改善部分肿瘤区域缺氧状况从而减缓肿瘤发展进程,而长期的心理压力则会进一步诱导肿瘤血管结构紊乱、促进异常血管生成,使得肿瘤细胞耗氧与代谢需求增加,进而削弱有氧运动对TME氧供改善的作用^[18]。早在2006年就有研究显示,长期的心理压力使得小鼠体内儿茶酚胺水平显著升高,进一步活化由ADRB2编码的 β_2 肾上腺素能受体,异常激活cAMP/PKA信号通路,使得VEGF、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 2和MMP9表达增强,促进了小鼠异常肿瘤血管的生成,最终加速了卵巢癌的进展^[94]。不仅如此,在乳腺癌和黑色素瘤小鼠模型中同样证实,持续的心理压力通过激活DRD2/HIF-1 α 通路上调了HIF-1 α 的表达,促进肿瘤细胞耗氧并增强了肿瘤细胞的EMT,最终驱动了乳腺癌及黑色素瘤的进展^[95]。除了通过诱导血管异常等方式干扰TME稳态从而削弱有氧运动对肿瘤的拮抗作用外,心理压力还可以通过代谢重编程促使肿瘤细胞向高糖酵解、高乳酸的恶性代谢模式转变,从而削弱有氧运动的代谢矫正功能。研究显示,持续的心理压力通过诱导肾上腺素大量分泌,激活LDHA生成乳酸,进一步增强USP28介导的去泛素化,上调MYC蛋白的表达,随后激活SLUG启动子,最终加速了乳腺癌的进展^[96]。在肝细胞癌中同样证实,心理压力通过使得SNS系统异常兴奋,促进肾上腺素大量分泌,随后激活ADRB2/c-Myc轴上调USP10蛋白的表达,USP10蛋白的去泛素化进一步激活了PLAGL/USP10信号回路,最终上调了转录因子PLAGL2的表达,促进了肝细胞癌的进程^[97]。

除了诱导免疫失衡、扰乱TME稳态、削弱有氧运动对肿瘤的拮抗作用以外,心理压力还可以通过促进免疫抑制性细胞积聚、诱导慢性炎症、抑制关键抗肿瘤效应免疫细胞的数量与功能等方式促进肿瘤细胞免疫逃逸,从而削弱有氧运动对肿瘤的抑制效应^[98]。研究显示,在脑胶质瘤中,慢性压力抑制了趋化因子CCL3的分泌以及胶质瘤中M1型

TAM及CD8⁺T细胞的招募,并降低了胶质瘤中促炎细胞因子水平,最终导致免疫抑制微环境的形成,加速了胶质瘤进展^[99]。乳腺癌中同样证实,慢性压力扰乱中性粒细胞正常的昼夜节律,并通过刺激糖皮质激素大量释放从而引起中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NET)的形成,进一步增加小鼠肺部中性粒细胞浸润,减少T细胞的浸润,最终在小鼠肺部形成诱导转移的抑制性微环境,促进了乳腺癌的远端转移^[99]。因此,长期的心理压力可以通过干扰TME稳态、抑制抗肿瘤免疫应答并促进肿瘤细胞免疫逃逸等多种方式,进一步削弱有氧运动对肿瘤的拮抗作用,最终加速肿瘤的生长、侵袭与转移(图3)。

4 总结与展望

由于对身体机能的强大破坏力,癌症已经成为了本世纪最昂贵、最致命和最沉重的疾病之一^[100]。同时肿瘤的难以治愈性及复杂的预后问题使得整个社会和卫生系统面临着重大挑战。预计未来50年内,癌症的发病率及死亡率会不断攀升,低收入国家甚至会增长400%^[101]。更重要的是,肿瘤的确诊冲击、治疗相关的躯体负担以及预后问题均构成了慢性应激源,使高达20%的肿瘤患者出现符合创伤后应激障碍临床标准的症状,严重者出现焦虑、抑郁等“肿瘤相关抑郁状态”,这进一步通过多途径诱导机体免疫失衡加速了肿瘤的发生进展^[102]。因此,充分了解肿瘤发展过程中“神经-内分泌-免疫”协作网络有利于更好地干预肿瘤进程。长期的心理压力不仅可以抑制CD8⁺T细胞、NK细胞等效应免疫细胞的活化与杀伤肿瘤细胞的能力,还通过诱导细胞因子分泌失衡、增强免疫检查点分子表达及促进肿瘤血管异常与炎症反应,进一步推动肿瘤免疫逃逸、侵袭与转移。此外,心理压力还通过过度激活HPA轴以及SNS,进一步扰乱5-HT、Glu等中枢神经递质稳态,持续放大“神经-内分泌-免疫网络”紊乱,进而加重TME免疫失衡。因此,在靶向干预肿瘤的进程中心理压力的影响不容小觑。

当前在临床靶向干预肿瘤的治疗中,心理干预药物愈发受到重视。以选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)为代表的心理干预药物不仅能够改善肿瘤患者焦虑、抑郁等负性情绪,还可以通过调节肿瘤免疫微环境增强抗PD-1等免疫治疗效果。最新研究显示,SSRI中帕罗西汀可以通过诱导细胞焦亡

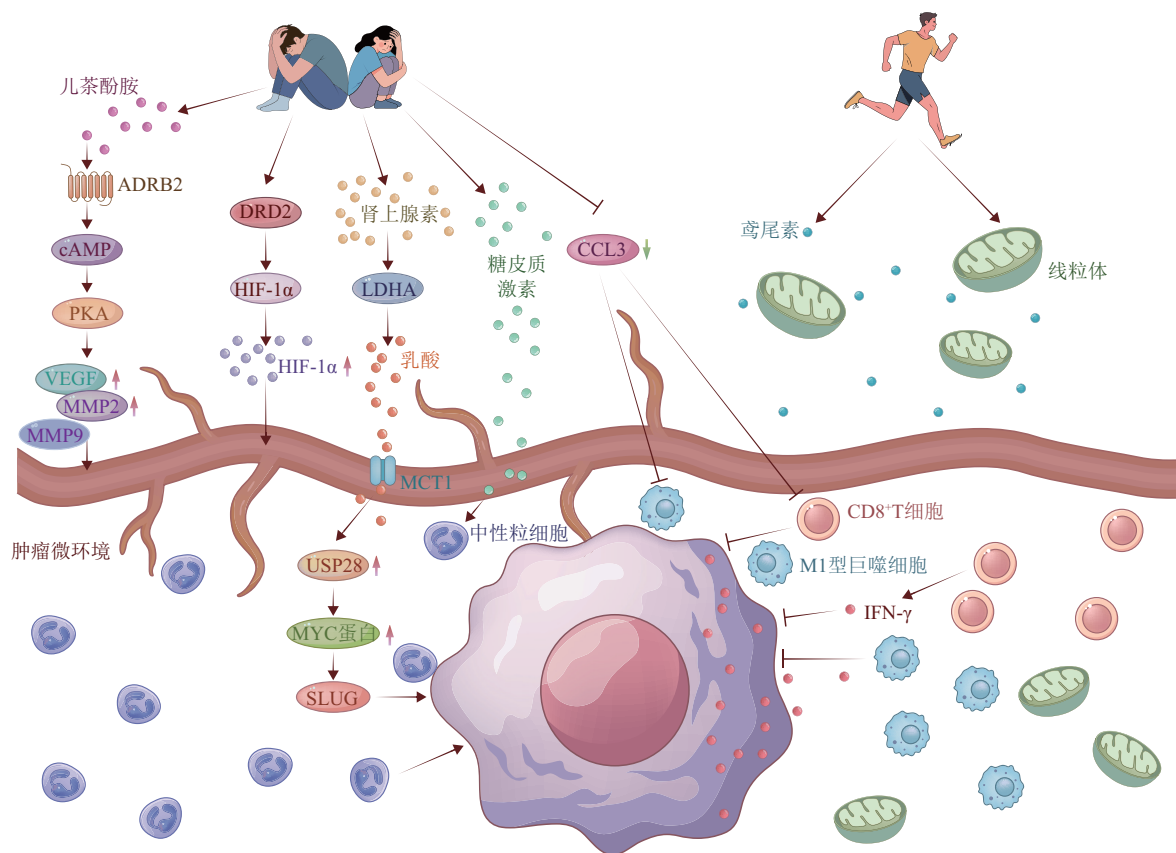


Fig. 3 Psychological stress impairs the antagonistic effect of aerobic exercise on tumor progression

图3 心理压力削弱有氧运动拮抗肿瘤进程

心理压力通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA轴) 以及异常兴奋交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS), 加速肿瘤微环境免疫失衡, 进一步干扰有氧运动拮抗肿瘤进程。一方面, 心理压力通过激活cAMP/PKA信号通路及DRD2/HIF-1 α 通路促进异常肿瘤血管的生成及增强肿瘤细胞的上皮-间充质转变加重肿瘤微环境缺氧状态; 另一方面促使乳酸过表达并激活USP28/MYC/SLUG通路促进肿瘤细胞增殖。此外, 心理压力通过抑制CCL3趋化因子分泌、减少CD8⁺T细胞和M1型巨噬细胞募集, 并诱导NET形成及免疫抑制微环境建立, 进一步促进肿瘤免疫逃逸, 最终加速肿瘤生长、侵袭与转移。ADRB2: β 2肾上腺素受体 (β 2-adrenergic receptor); cAMP: 环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate); VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor); MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase); HIF-1 α : 低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α); LDHA: 乳酸脱氢酶A (lactate dehydrogenase A); USP28: 泛素特异性蛋白酶28 (ubiquitin-specific peptidase 28); SLUG: 蜗牛锌指转录因子 (snail family transcriptional repressor 2); MYC: MYC原癌基因蛋白 (MYC proto-oncogene protein)。PKA: 蛋白激酶A (protein kinase A); DRD2: 多巴胺受D2 (dopamine receptor D2); CCL3: C-C基序趋化因子配体3 (C-C motif chemokine ligand 3)。

进一步杀伤黑色素瘤细胞, 同时还能重塑肿瘤免疫微环境, 使“冷肿瘤”变为“热肿瘤”, 增强抗PD-1免疫疗法的效果^[103]。不仅如此, 在乳腺癌、前列腺癌、结肠癌和膀胱癌的人类肿瘤模型中同样证实SSRI作为最常见的心理干预药物, 可使肿瘤平均体积减小超过50%, 并使CD8⁺T的杀伤能力显著提高^[87]。总之, 心理干预药物解除了免疫细胞内在的自我抑制, 抗肿瘤免疫疗法则消除了肿瘤细胞施加的外在束缚, 二者联合使免疫系统恢复杀伤

能力, 同时为扩大免疫治疗受益人群提供了新思路, 表现出潜在的协同抗肿瘤效应, 为肿瘤患者带来新希望。更重要的是, 有氧运动除了多方面调控肿瘤免疫微环境以及改善肿瘤相关的能量代谢紊乱以外, 还可以促进大脑分泌血清素、内啡肽等与情绪调节相关的中枢神经递质, 在使用心理干预药物的基础上进一步缓解肿瘤患者产生的抑郁和焦虑情绪。同时有氧运动还可以降低长期使用心理干预药物可能引发的代谢紊乱等副作用, 并且通过调节多

种细胞因子,影响转录途径,重编程脂质代谢过程等,促进抗肿瘤免疫并增强免疫检查点抑制剂的疗效,增强心理干预药物联合免疫治疗抑制肿瘤进展的效果。若心理干预药物进一步与有氧运动联合,二者或许可以从“心理应激缓解-神经内分泌调节-免疫稳态重建”多个层面形成协同作用,为肿瘤免疫治疗提供新的干预思路。

我们认为心理干预联合有氧运动可以增强免疫治疗杀伤肿瘤的能力并减缓相关不良情况,为改善肿瘤预后提供了新的视角。虽然心理干预联合有氧运动增强免疫治疗的具体分子交互机制尚不清晰,但二者对“神经-内分泌-免疫”网络的协同调节效应,以及对肿瘤微环境免疫稳态的正向重塑,已经预示其作为免疫治疗增效的临床应用潜力。相信随着更深入的分子机制被揭开,能够通过整合内分泌调控、免疫调节等措施,找寻到更多的实体瘤治疗的新靶点,从而开辟出一条对实体瘤治疗更有效的新道路,为改善肿瘤预后提供新的途径和方向。

参 考 文 献

- [1] Kuang L, Wu L, Li Y. Extracellular vesicles in tumor immunity: mechanisms and novel insights. *Mol Cancer*, 2025, **24**(1): 45
- [2] Liu Z, Zuo L, Zhou Z, *et al.* Targeting immunosenescence for improved tumor immunotherapy. *MedComm*, 2024, **5**(11): e777
- [3] Pan H, Liu Y, Zhang J, *et al.* Comment on “Prehabilitation during neoadjuvant chemotherapy results in an enhanced immune response in esophageal adenocarcinoma tumors: a randomized controlled trial”. *J Sport Health Sci*, 2025, **15**: 101076
- [4] Jiang C, McKay R M, Le L Q. Tumorigenesis in neurofibromatosis type 1: role of the microenvironment. *Oncogene*, 2021, **40**(39): 5781-5787
- [5] Patel A. Benign vs malignant tumors. *JAMA Oncol*, 2020, **6**(9): 1488
- [6] Mo J, Anastasaki C, Chen Z, *et al.* Humanized neurofibroma model from induced pluripotent stem cells delineates tumor pathogenesis and developmental origins. *J Clin Invest*, 2021, **131**(1): e139807
- [7] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*, 2022, **12**(1): 31-46
- [8] Tiwari A, Trivedi R, Lin S Y. Tumor microenvironment: barrier or opportunity towards effective cancer therapy. *J Biomed Sci*, 2022, **29**(1): 83
- [9] de Visser K E, Joyce J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*, 2023, **41**(3): 374-403
- [10] Li R Z, Pan G Q, Xiong C, *et al.* Hypoxia-induced creatine uptake reprograms metabolism to antagonize PARP1-mediated cell death and facilitate tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2025, **85**(19): 3671-3688
- [11] 张志慧, 安彩艳. 肿瘤胞外酸性微环境与缺氧交互调控肿瘤细胞的研究进展. *中国细胞生物学学报*, 2025, **47**(7): 1723-1728
Zhang Z H, An C Y. *Chin J Cell Biol*, 2025, **47**(7): 1723-1728
- [12] Bailey C M, Liu Y, Liu M, *et al.* Targeting HIF-1 α abrogates PD-L1-mediated immune evasion in tumor microenvironment but promotes tolerance in normal tissues. *J Clin Invest*, 2022, **132**(9): e150846
- [13] Peña-Romero A C, Orenes-Piñero E. Dual effect of immune cells within tumour microenvironment: pro- and anti-tumour effects and their triggers. *Cancers*, 2022, **14**(7): 1681
- [14] Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *J Physiol*, 2021, **599**(6): 1745-1757
- [15] Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, *et al.* Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell*, 2022, **40**(2): 201-218.e9
- [16] Zhang Q, Zhao Q, Li T, *et al.* Lactobacillus plantarum-derived indole-3-lactic acid ameliorates colorectal tumorigenesis via epigenetic regulation of CD8⁺ T cell immunity. *Cell Metab*, 2023, **35**(6): 943-960.e9
- [17] Fernandes Q, Inchakalody V P, Bedhiafi T, *et al.* Chronic inflammation and cancer; the two sides of a coin. *Life Sci*, 2024, **338**: 122390
- [18] 贺丹增, 吴川清. 消极压力与情绪障碍在肿瘤中作用的研究进展. *华中科技大学学报: 医学版*, 2025, **54**(5): 734-737
He D Z, Wu C Q. *Acta Med Univ Sci Technol Huazhong*, 2025, **54**(5): 734-737
- [19] Yang Y, Li L, Xu C, *et al.* Cross-talk between the gut microbiota and monocyte-like macrophages mediates an inflammatory response to promote colitis-associated tumorigenesis. *Gut*, 2020, **70**(8): 1495-1506
- [20] Sellars M C, Wu C J, Fritsch E F. Cancer vaccines: building a bridge over troubled waters. *Cell*, 2022, **185**(15): 2770-2788
- [21] Alicea Pauneto C D M, Riesenber B P, Gandy E J, *et al.* Intratumoral hypoxia promotes CD8⁺ T cell dysfunction via chronic activation of integrated stress response transcription factor ATF4. *Immunity*, 2025, **58**(10): 2489-2504.e8
- [22] Klingemann H. The NK-92 cell line-30 years later: its impact on natural killer cell research and treatment of cancer. *Cytotherapy*, 2023, **25**(5): 451-457
- [23] Wu Y, Yi M, Niu M, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy. *Mol Cancer*, 2022, **21**(1): 184
- [24] Wang H, Zhou F, Qin W, *et al.* Metabolic regulation of myeloid-derived suppressor cells in tumor immune microenvironment: targets and therapeutic strategies. *Theranostics*, 2025, **15**(6): 2159-2184
- [25] Zhang L, Bonomi P D. Immune system disorder and cancer-associated cachexia. *Cancers*, 2024, **16**(9): 1709
- [26] Xin X, Cheng X, Zeng F, *et al.* The role of TGF- β /SMAD signaling in hepatocellular carcinoma: from mechanism to therapy and

- prognosis. *Int J Biol Sci*, 2024, **20**(4): 1436-1451
- [27] Mancusi R, Monje M. The neuroscience of cancer. *Nature*, 2023, **618**(7965): 467-479
- [28] Fiuza-Luces C, Valenzuela P L, Gálvez B G, *et al.* The effect of physical exercise on anticancer immunity. *Nat Rev Immunol*, 2024, **24**(4): 282-293
- [29] Jee Y S. Cancer and exercise immunity: 6th series of scientific evidence. *J Exerc Rehabil*, 2021, **17**(3): 151-152
- [30] Nash D M, Terry L V, Febbraio M A. Exercising through cancer: physical activity as medicine for cancer care. *Cancer Cell*, 2025, **43**(12): 2175-2180
- [31] Bettariga F, Taaffe D R, Galvão D A, *et al.* Effects of short- and long-term exercise training on cancer cells *in vitro*: insights into the mechanistic associations. *J Sport Health Sci*, 2025, **14**: 100994
- [32] Yan H, Jiang A, Huang Y, *et al.* Exercise sensitizes PD-1/PD-L1 immunotherapy as a hypoxia modulator in the tumor microenvironment of melanoma. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1265914
- [33] Huang C, Xie Z, Li J, *et al.* Mitochondria and tumorigenesis: molecular basis and therapeutic implications. *Genes Dis*, 2026, **13**(1): 101806
- [34] 杨锦怡, 史晶晶, 赵聪慧, 等. 线粒体在肿瘤中的多重作用及其靶向治疗策略研究进展. *中国医院药学杂志*, 2026. <https://link.cnki.net/urlid/42.1204.R.20260203.1718.013>
- Yang J Y, Shi J J, Zhao C H, *et al.* *Chin J Hosp Pharm*, 2026. <https://link.cnki.net/urlid/42.1204.R.20260203.1718.013>
- [35] Gao L, Yang J, Liu J, *et al.* Activities of daily living and depression in Chinese elderly of nursing homes: a mediation analysis. *Psychol Res Behav Manag*, 2023, **16**: 29-38
- [36] Voltarelli V A, Amano M T, Tobias G C, *et al.* Moderate-intensity aerobic exercise training improves CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes effector function by reducing mitochondrial loss. *iScience*, 2024, **27**(6): 110121
- [37] Ren H, Zhang D. Lactylation constrains OXPHOS under hypoxia. *Cell Res*, 2024, **34**(2): 91-92
- [38] Chang J, Wu W, Qian P, *et al.* Multi-omics study on the effect of moderate-intensity exercise on protein lactylation in mouse muscle tissue. *Front Cell Dev Biol*, 2024, **12**: 1472338
- [39] Spiljar M, Steinbach K, Rigo D, *et al.* Cold exposure protects from neuroinflammation through immunologic reprogramming. *Cell Metab*, 2021, **33**(11): 2231-2246.e8
- [40] Hou F, Xiao J, Wang H, *et al.* Alveolar macrophage-derived TGF- β promotes acute lung injury recovery by regulating inflammatory monocyte-derived macrophages. *J Adv Res*, 2025: S2090-S1232 (25)00869-0
- [41] Jin Y, Yang Z, Li Z, *et al.* Physical activity decreases cancer burden by alleviating immunosenescence-related inflammation and improving overall immunity. *Cell Rep Med*, 2025, **6**(12): 102484
- [42] Kurz E, Hirsch C A, Dalton T, *et al.* Exercise-induced engagement of the IL-15/IL-15R α axis promotes anti-tumor immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell*, 2022, **40**(7): 720-737.e5
- [43] Schmidt M E, Hiensch A E, Depenbusch J, *et al.* Impact of exercise on sexual health, body image, and therapy-related symptoms in women with metastatic breast cancer: the randomized controlled PREFERABLE-EFFECT trial. *Int J Cancer*, 2025, **157**(3): 490-503
- [44] Phelps C M, Willis N B, Duan T, *et al.* Exercise-induced microbiota metabolite enhances CD8 T cell antitumor immunity promoting immunotherapy efficacy. *Cell*, 2025, **188**(20): 5680-5700.e28
- [45] Cebulski K, Piotrowska A, Kmiecik A, *et al.* The role of irisin/FNDC5 expression and its serum level in breast cancer. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(10): 8628
- [46] Larson E A, Dalamaga M, Magkos F. The role of exercise in obesity-related cancers: current evidence and biological mechanisms. *Semin Cancer Biol*, 2023, **91**: 16-26
- [47] Kim J S, Taaffe D R, Galvão D A, *et al.* Exercise in advanced prostate cancer elevates myokine levels and suppresses *in-vitro* cell growth. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022, **25**(1): 86-92
- [48] Sosnowski M J, Brosnan S F. Under pressure: the interaction between high-stakes contexts and individual differences in decision-making in humans and non-human species. *Anim Cogn*, 2023, **26**(4): 1103-1117
- [49] Guan Y, Yao W, Yu H, *et al.* Chronic stress promotes colorectal cancer progression by enhancing glycolysis through β 2-AR/CREB1 signal pathway. *Int J Biol Sci*, 2023, **19**(7): 2006-2019
- [50] Noushad S, Ahmed S, Ansari B, *et al.* Physiological biomarkers of chronic stress: a systematic review. *Int J Health Sci*, 2021, **15**(5): 46-59
- [51] Chan H, Li F, Dokoshi T, *et al.* Psychological stress increases skin infection through the action of TGF β to suppress immune-acting fibroblasts. *Sci Immunol*, 2025, **10**(106): eads0519
- [52] Trinh-Minh T, Chen C W, Tran Manh C, *et al.* Noncanonical WNT5A controls the activation of latent TGF- β to drive fibroblast activation and tissue fibrosis. *J Clin Invest*, 2024, **134**(10): e159884
- [53] Ma Y, Kroemer G. The cancer-immune dialogue in the context of stress. *Nat Rev Immunol*, 2024, **24**(4): 264-281
- [54] Mellman I, Chen D S, Powles T, *et al.* The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. *Immunity*, 2023, **56**(10): 2188-2205
- [55] 李华域, 李春阳, 马春红. 肿瘤免疫治疗的新视角: T细胞代谢调控. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, **32**(7): 673-680
- Li H Y, Li C Y, Ma C H. *Chin J Cancer Biother*, 2025, **32**(7): 673-680
- [56] Rudak P T, Choi J, Parkins K M, *et al.* Chronic stress physically spares but functionally impairs innate-like invariant T cells. *Cell Rep*, 2021, **35**(2): 108979
- [57] Acharya N, Madi A, Zhang H, *et al.* Endogenous glucocorticoid signaling regulates CD8⁺ T cell differentiation and development of dysfunction in the tumor microenvironment. *Immunity*, 2020, **53**(3): 658-671.e6
- [58] Liu S, Galat V, Galat Y, *et al.* NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development. *J*

- Hematol Oncol, 2021, **14**(1): 7
- [59] 罗欣怡, 刘宝瑞. 记忆性NK细胞在肿瘤免疫治疗研究和应用进展. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2025, **32**(5): 531-537
- Luo X Y, Liu B R, Chin J Cancer Biother, 2025, **32**(5): 531-537
- [60] Sivori S, Della Chiesa M, Carlomagno S, *et al.* Inhibitory receptors and checkpoints in human NK cells, implications for the immunotherapy of cancer. Front Immunol, 2020, **11**: 2156
- [61] Liu X, Ding Q, Zhang H, *et al.* The CD39-CD73-adenosine axis: master regulator of immune evasion and therapeutic target in pancreatic ductal adenocarcinoma. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2025, **1880**(5): 189443
- [62] Siebeler R, de Winther M P J, Hoeksema M A. The regulatory landscape of macrophage interferon signaling in inflammation. J Allergy Clin Immunol, 2023, **152**(2): 326-337
- [63] Sanin D E, Ge Y, Marinkovic E, *et al.* A common framework of monocyte-derived macrophage activation. Sci Immunol, 2022, **7**(70): eabl7482
- [64] Mitsi E, Kamng'ona R, Rylance J, *et al.* Human alveolar macrophages predominately express combined classical M1 and M2 surface markers in steady state. Respir Res, 2018, **19**(1): 66
- [65] Yang J, Chen G, Wang R, *et al.* Navigating TAM receptor dynamics in tumour immunotherapy. Cancer Immunol Immunother, 2025, **74**(5): 146
- [66] Yan C, Yang Z, Chen P, *et al.* GPR65 sensing tumor-derived lactate induces HMGB1 release from TAM *via* the cAMP/PKA/CREB pathway to promote glioma progression. J Exp Clin Cancer Res, 2024, **43**(1): 105
- [67] Cheng Y, Tang X Y, Li Y X, *et al.* Depression-induced neuropeptide Y secretion promotes prostate cancer growth by recruiting myeloid cells. Clin Cancer Res, 2019, **25**(8): 2621-2632
- [68] Wang X, Wang N, Zhong L L D, *et al.* Development and validation of a risk prediction model for breast cancer prognosis based on depression-related genes. Front Oncol, 2022, **12**: 879563
- [69] Shi D, Wu X, Jian Y, *et al.* USP14 promotes tryptophan metabolism and immune suppression by stabilizing IDO1 in colorectal cancer. Nat Commun, 2022, **13**: 5644
- [70] Xie Y, Liu F, Wu Y, *et al.* Inflammation in cancer: therapeutic opportunities from new insights. Mol Cancer, 2025, **24**(1): 51
- [71] Wang M, Liao J, Wang J, *et al.* HDAC2 promotes autophagy-associated HCC malignant progression by transcriptionally activating LAPTM4B. Cell Death Dis, 2024, **15**(8): 593
- [72] Cappelli K, Hosseini-Ghaffari M, Lopreiato V, *et al.* Editorial: Physiological response to exercise-induced stress and stressful environmental stimuli: insights from systems biology. Front Vet Sci, 2024, **11**: 1369154
- [73] 刘洋, 吴燕萍, 罗祥, 等. 情志应激促进肿瘤转移机制的研究进展. 中华中医药学刊, 2024, **42**(10): 144-152, 281
- Liu Y, Wu Y P, Luo X, *et al.* Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, **42**(10): 144-152, 281
- [74] Zimmer C, Jimeno B, Martin L B. HPA flexibility and *FKBP5*: promising physiological targets for conservation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2024, **379**(1898): 20220512
- [75] Tofani G S S, Leigh S J, Gheorghe C E, *et al.* Gut microbiota regulates stress responsivity *via* the circadian system. Cell Metab, 2025, **37**(1): 138-153.e5
- [76] Beuschlein F, Else T, Bancos I, *et al.* European society of endocrinology and endocrine society joint clinical guideline: diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2024, **109**(7): 1657-1683
- [77] Verheijden R J, Burgers F H, Janssen J C, *et al.* Corticosteroids and other immunosuppressants for immune-related adverse events and checkpoint inhibitor effectiveness in melanoma. Eur J Cancer, 2024, **207**: 114172
- [78] Yang H, Xia L, Chen J, *et al.* Stress-glucocorticoid-TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity. Nat Med, 2019, **25**(9): 1428-1441
- [79] Ragnarsson O, Juhlin C C, Torpy D J, *et al.* A clinical perspective on ectopic Cushing's syndrome. Trends Endocrinol Metab, 2024, **35**(4): 347-360
- [80] Scott-Solomon E, Boehm E, Kuruvilla R. The sympathetic nervous system in development and disease. Nat Rev Neurosci, 2021, **22**(11): 685-702
- [81] Bellocchi C, Carandina A, Montinaro B, *et al.* The interplay between autonomic nervous system and inflammation across systemic autoimmune diseases. Int J Mol Sci, 2022, **23**(5): 2449
- [82] Chen Z, Zhou Y, Xue C, *et al.* Psychological stress-induced ALKBH5 deficiency promotes tumour innervation and pancreatic cancer *via* extracellular vesicle transfer of RNA. Nat Cell Biol, 2025, **27**(6): 1035-1047
- [83] Han J, Jiang Q, Ma R, *et al.* Norepinephrine-CREB1-miR-373 axis promotes progression of colon cancer. Mol Oncol, 2020, **14**(5): 1059-1073
- [84] Li G, Li F, Tang Y, *et al.* Neurotransmitters and immunity: molecular mechanisms, biological functions, diseases, and potential therapeutic targets. MedComm, 2025, **6**(12): e70556
- [85] Karmakar S, Lal G. Role of serotonin receptor signaling in cancer cells and anti-tumor immunity. Theranostics, 2021, **11**(11): 5296-5312
- [86] Zhang Y, Wang N, Zhang L, *et al.* Serotonin (5-hydroxytryptamine): metabolism, signaling, biological functions, diseases, and emerging therapeutic opportunities. MedComm, 2025, **6**(9): e70383
- [87] Li B, Elsten-Brown J, Li M, *et al.* Serotonin transporter inhibits antitumor immunity through regulating the intratumoral serotonin axis. Cell, 2025, **188**(14): 3823-3842.e21
- [88] Li D D, Jawale C V, Zhou C, *et al.* Fungal sensing enhances neutrophil metabolic fitness by regulating antifungal Glut1 activity. Cell Host Microbe, 2022, **30**(4): 530-544.e6
- [89] Wen H Z, Xiong S Y, Lou Y X, *et al.* Social interaction in mice suppresses breast cancer progression *via* a corticoamygdala neural circuit. Neuron, 2025, **113**(20): 3374-3389.e9
- [90] Ju X, Putz E M, Liu Y, *et al.* Metabotropic glutamate receptor 4-mediated glutamatergic signaling reshapes the tumor microenvironment by regulating dendritic cell maturation. Nat

- Commun, 2025, **16**(1): 5874
- [91] Yu T, van der Jeught K, Zhu H, *et al.* Inhibition of glutamate-to-glutathione flux promotes tumor antigen presentation in colorectal cancer cells. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, **12**(1): e2310308
- [92] Chen J, Sun H W, Wang R Z, *et al.* Glutamate promotes CCL2 expression to recruit tumor-associated macrophages by restraining EZH2-mediated histone methylation in hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology*, 2025, **14**(1): 2497172
- [93] Ren L, Liu C, Çifcibaşı K, *et al.* Sensory neurons drive pancreatic cancer progression through glutamatergic neuron-cancer pseudo-synapses. *Cancer Cell*, 2025, **43**(12): 2241-2258.e8
- [94] Thaker P H, Han L Y, Kamat A A, *et al.* Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med*, 2006, **12**(8): 939-944
- [95] Liu H, Yang J, Zhang Y, *et al.* Psychologic stress drives progression of malignant tumors *via* DRD2/HIF1 α signaling. *Cancer Res*, 2021, **81**(20): 5353-5365
- [96] Cui B, Luo Y, Tian P, *et al.* Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells. *J Clin Invest*, 2019, **129**(3): 1030-1046
- [97] Wang C, Ni J, Zhai D, *et al.* Stress-induced epinephrine promotes hepatocellular carcinoma progression *via* the USP10-PLAGL2 signaling loop. *Exp Mol Med*, 2024, **56**(5): 1150-1163
- [98] 蒋皓宇, 蒋贝贝, 金伟波, 等. 慢性压力影响肿瘤发生发展机制的研究进展. *中国细胞生物学学报*, 2025, **47**(8): 2032-2047
- Jiang H Y, Jiang B B, Jin W B, *et al.* *Chin J Cell Biol*, 2025, **47**(8): 2032-2047
- [99] Wang X, Zhang L, Zhou Y, *et al.* Chronic stress exacerbates the immunosuppressive microenvironment and progression of gliomas by reducing secretion of CCL3. *Cancer Immunol Res*, 2024, **12**(5): 516-529
- [100] Cordani M, Dando I, Ambrosini G, *et al.* Signaling, cancer cell plasticity, and intratumor heterogeneity. *Cell Commun Signal*, 2024, **22**(1): 255
- [101] Siegel R L, Kratzer T B, Giaquinto A N, *et al.* Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*, 2025, **75**(1): 10-45
- [102] Ge M, Zhang W, Zhang W, *et al.* Depression remodels tumor microenvironment to drive tumor progression: bio-behavioural signalling pathways and clinical interventions. *J Adv Res*, 2025: S2090-S1232(25)00875-6
- [103] Li A, Xu S, Fan J, *et al.* 5-HT reuptake blockade induces pyroptosis in BRAF^{V600E}-mutated melanomas *via* remodeling histone serotonylation. *Cell Rep Med*, 2026, **7**(1): 102537

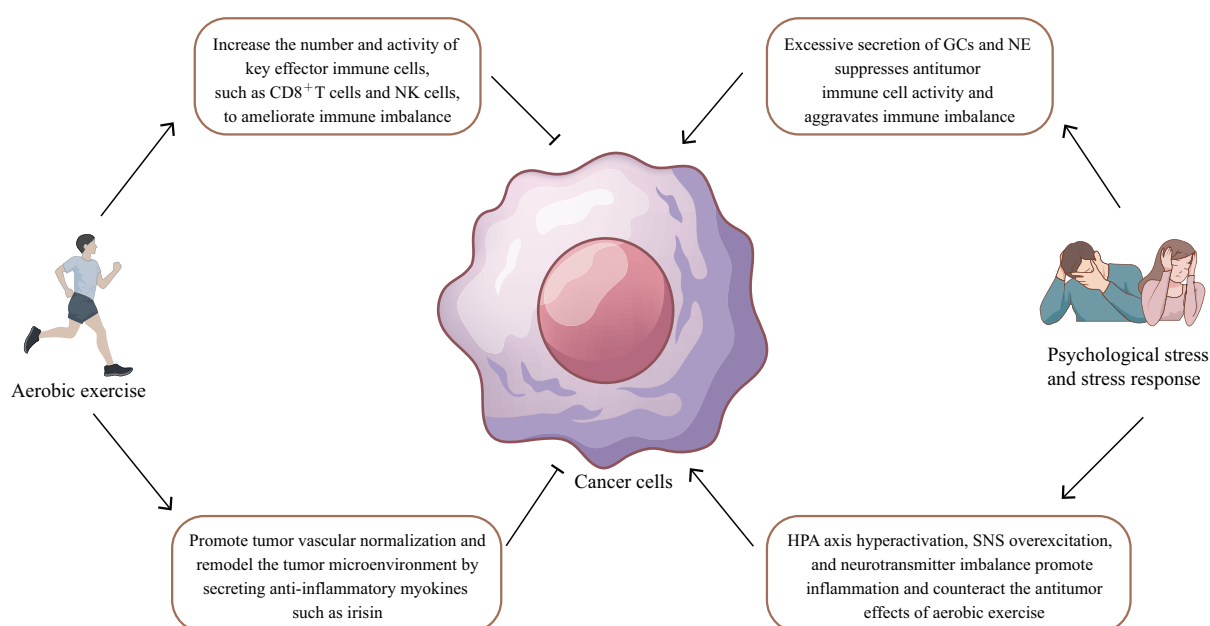
Psychological Stress-induced Immune Dysregulation: The Key Factor Undermining Aerobic Exercise's Antagonism Against Tumor Progression*

ZHOU Xin^{2)**}, ZHANG Hua^{1)**,**}, LIU Jing-Jing²⁾, PAN Hui-Xin²⁾, ZHANG Jing²⁾, WANG Qing-Lu²⁾

⁽¹⁾Guangdong Polytechnic of Science and Technology, Zhuhai 519090, China;

⁽²⁾Graduate School of Education, Shandong Sport University, Jinan 250102, China)

Graphical abstract



Abstract Cancer is one of the most lethal and burdensome diseases worldwide. Its progression not only causes irreversible damage to the body, but also imposes a substantial psychological burden on patients due to its complex prognosis. Immune imbalance, a hallmark of the tumor microenvironment (TME), accelerates tumor invasion and metastasis by impairing the function of effector immune cells, promoting the abnormal infiltration of immunosuppressive cells, and disrupting cytokine homeostasis, thereby constituting a major barrier to the efficacy of cancer immunotherapy. Compared with conventional chemotherapy and radiotherapy, aerobic exercise has shown considerable potential in antagonizing tumor progression through relatively mild but effective immunomodulatory mechanisms. On the one hand, regular aerobic exercise enhances the number and activity of key effector immune cells, such as CD8⁺ T cells, thereby strengthening their ability to recognize and eliminate

* This work was supported by a grant from Central Guidance Fund for Local Science and Technology Development Program (YDZX2022091).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-17660409602, E-mail: 83680843@qq.com

Received: January 14, 2026 Accepted: April 10, 2026

tumor cells and alleviate immune imbalance. On the other hand, aerobic exercise promotes tumor vascular normalization, improves vascular maturity, and stimulates the secretion of irisin and other anti-inflammatory myokines, thereby remodeling the TME and relieving its immunosuppressive state to delay tumor progression. However, psychological stress following a cancer diagnosis can not only act as an independent disruptive factor that exacerbates immune imbalance within the TME, but also amplify the effects of other detrimental factors, such as reduced treatment adherence, thereby further weakening the antagonistic effect of aerobic exercise on tumor growth. Psychological stress, as a chronic stressor, promotes the excessive secretion of emotion-related hormones, including glucocorticoids (GCs) and norepinephrine (NE), which further suppress the activation and effector functions of antitumor immune cells such as CD8⁺ T cells and natural killer (NK) cells, while facilitating the recruitment of protumor immune cells such as regulatory T cells (Tregs). These changes ultimately disrupt immune homeostasis in the TME, promote tumor immune evasion, accelerate tumor invasion and metastasis, and offset the beneficial effects of aerobic exercise on tumor control. In addition, psychological stress induces hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and abnormal excitation of the sympathetic nervous system (SNS), thereby maintaining elevated levels of GCs, NE, and related stress hormones, suppressing inflammatory chemokine expression and immune cell recruitment, and further disturbing immune homeostasis in the TME, which accelerates tumor progression. More importantly, prolonged psychological stress can also disrupt the homeostasis of central neurotransmitters, such as 5-hydroxytryptamine (5-HT) and glutamate (Glu). This not only directly inhibits the activation and effector functions of antitumor immune cells and promotes the establishment of an immunosuppressive microenvironment, but also impairs cellular energy metabolism and continuously provides energy for tumor cells through metabolic reprogramming, thereby sustaining rapid tumor growth and adaptation to a hostile TME. Ultimately, these alterations contribute to the dysregulation of “neuro-endocrine-immune” axis and weaken the protective effect of aerobic exercise against tumor progression. Therefore, this review focuses on the interaction between psychological stress and the “neuro-endocrine-immune” axis, with particular emphasis on the mechanisms by which psychological stress induces immune imbalance and weakens the antagonistic effect of aerobic exercise on tumor progression. We further highlight the important role of psychological stress in tumor progression and propose that combining psychotropic interventions, aerobic exercise, and clinical antitumor immunotherapy may help restore the tumor-killing capacity of the immune system. Such a multimodal strategy may exert synergistic effects at multiple levels, including psychological stress relief, neuroendocrine regulation, and reconstruction of immune homeostasis, thereby providing new perspectives for identifying therapeutic targets in solid tumors, enhancing the efficacy of cancer immunotherapy, and improving patient prognosis.

Key words aerobic exercise, tumor microenvironment (TME), immune imbalance, psychological stress, central neurotransmitters

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0021

CSTR: 32369.14.pibb.20260021