

# 肿瘤患者共病抑郁的研究进展

姚瑶<sup>1,2\*</sup>, 王培霖<sup>3</sup>, 刘可智<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>西南医科大学临床医学院, 四川 泸州

<sup>2</sup>西南医科大学附属医院心身医学中心, 四川 泸州

<sup>3</sup>成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都

收稿日期: 2026年5月16日; 录用日期: 2026年6月9日; 发布日期: 2026年6月18日

## 摘要

肿瘤患者中抑郁障碍的患病率显著高于普通人群, 且与全因死亡及肿瘤特异性死亡风险升高独立相关。不同系统来源的肿瘤在抑郁患病率及死亡风险上存在显著差异, 提示其生物学机制具有系统特异性。本文从人体八大系统(呼吸、消化、生殖、泌尿、内分泌、血液、神经、运动系统)出发, 系统综述肿瘤患者共病抑郁的流行病学特征、临床表现差异、相关生存结局, 并重点探讨其多轴生物学机制, 包括下丘脑-垂体-肾上腺轴、交感-肾上腺髓质轴、肠脑轴、神经递质信号轴、免疫炎症轴及代谢相关轴等。此外, 本文还总结了肿瘤患者抑郁的筛查诊断工具及干预策略, 如心理治疗、抗抑郁药物、重复经颅磁刺激及运动疗法等。深入理解不同系统肿瘤与抑郁交互的特异性机制, 有助于实现个体化筛查与精准干预, 改善肿瘤患者的整体预后。

## 关键词

肿瘤, 抑郁, 共病

# Research Progress on Comorbid Depression in Cancer Patients

Yao Yao<sup>1,2\*</sup>, Peilin Wang<sup>3</sup>, Kezhi Liu<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medical, Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

<sup>2</sup>Center of Psychosomatic Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

<sup>3</sup>School of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: May 16, 2026; accepted: June 9, 2026; published: June 18, 2026

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 姚瑶, 王培霖, 刘可智. 肿瘤患者共病抑郁的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1344-1357.

DOI: 10.12677/acm.2026.1662345

## Abstract

The prevalence of depressive disorder in cancer patients is significantly higher than that in the general population, and it is independently related to the increased risk of all-cause death and tumor-specific death. There are significant differences in the prevalence of depression and the risk of death among tumors from different systems, suggesting that their biological mechanisms are system-specific. Based on the eight systems of human body (respiratory system, digestive system, reproductive system, urinary system, endocrine system, blood system, nervous system and motor system), this paper systematically reviews the epidemiological characteristics, clinical manifestations and related survival outcomes of comorbid depression in cancer patients, and focuses on its multi-axis biological mechanism, including hypothalamus-pituitary-adrenal axis, sympathetic-adrenal medullary axis, intestinal brain axis, neurotransmitter signal axis, immune inflammatory axis and metabolism. In addition, this paper also summarizes the screening and diagnosis tools and intervention strategies for depression in tumor patients, such as psychotherapy, antidepressants, repetitive transcranial magnetic stimulation and exercise therapy. A deep understanding of the specific mechanism of interaction between tumor and depression in different systems is helpful to realize individualized screening and accurate intervention and improve the overall prognosis of tumor patients.

## Keywords

Cancer, Depression, Comorbidity

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

抑郁障碍是肿瘤患者最常见的心理共病之一。近年来,随着肿瘤治疗手段的不断进步,患者生存期显著延长,“带瘤生存”已经成为常态,肿瘤幸存者的心理健康问题日益受到关注。早在1970年Feinstein提出“共病”概念时即指出,伴随原发疾病的其他疾患会显著影响疾病进程与临床结局[1]。据估计,全球肿瘤幸存者的抑郁总患病率约为33% [2],显著高于普通人群3.8%的平均患病率[3]。与此同时,抑郁又可能通过复杂的生物学机制等影响肿瘤的发生、发展及治疗反应,形成恶性循环。大量流行病学研究证实,抑郁不仅损害肿瘤患者的生活质量,还与更高的全因死亡率和肿瘤特异性死亡率独立相关,其对死亡风险增加幅度在23%至83%之间,因癌种而异[4]。

值得注意的是,不同系统来源的肿瘤在抑郁患病率及死亡风险上存在显著差异。这种差异提示,各系统肿瘤可能通过不同的生物学机制影响抑郁的发生与发展。从人体各大系统角度进行分层分析,有助于更精准地理解肿瘤与抑郁共病的本质,为个体化干预提供理论依据。

## 2. 八大系统肿瘤患者抑郁的流行病学

### 2.1. 呼吸系统肿瘤

呼吸系统肿瘤,尤其是肺癌,是抑郁风险最高的癌种之一。研究显示,肺癌患者的抑郁患病率高达11.0%,在十大常见癌症中居首位[5]。肺癌患者不仅承受着疾病本身带来的沉重症状负担,还面临着与吸

烟行为相关的社会耻辱感，以及总体预后不佳带来的心理绝望。一项系统综述揭示，在肺癌确诊之前，抑郁等心理因素可能就已经在疾病发生过程中扮演着某种角色[6]。从临床角度看，肺癌患者一旦合并抑郁，其呼吸困难感和癌因性疲乏往往相互叠加、彼此放大，形成难以破解的症状群，严重削弱患者的功能状态和生活质量[7]。

## 2.2. 消化系统肿瘤

消化系统肿瘤涵盖食管、胃、结直肠、肝、胰腺等多个部位，其抑郁流行病学呈现多样化特征，但总体患病率维持在较高水平。其中，胰腺癌的抑郁风险尤为突出，抑郁患病率范围为 7.4%至 51.8%[8]。对于消化道肿瘤而言，治疗带来的长期后遗症是抑郁的重要风险来源，例如食管癌和胃癌术后患者的进食困难与营养不良，结直肠癌患者肠道功能改变甚至永久性造口对身体形象和社交生活的冲击，以及肝癌患者在原位肝病基础上叠加肿瘤诊断的双重心理负担。

## 2.3. 生殖系统肿瘤

生殖系统肿瘤，包括乳腺癌、妇科肿瘤和前列腺癌，构成抑郁研究的另一重要领域。一项针对中国女性乳腺癌患者的荟萃分析显示，抑郁症状的检出率高达 42.26%，意味着每十名患者中就有超过四人受到抑郁困扰[9]。这一惊人数字的背后是一系列相互交织的风险因素，对于妇科肿瘤患者而言，治疗对生育能力的剥夺、卵巢功能早衰带来的类更年期症状，以及夫妻亲密关系和性功能的改变，都是抑郁的重要催化剂。

而在前列腺癌领域，一项横断面研究显示，35%的患者抑郁筛查量表得分高于临界值，8.3%被诊断为重性抑郁障碍[10]，凸显了该人群中共病抑郁的重要性。老年男性前列腺癌患者常伴有多种合并症，社会支持不足以及认知功能下降，使其更易发生抑郁。

## 2.4. 泌尿系统肿瘤

泌尿系统肿瘤如膀胱癌和肾癌的抑郁患病率为 15.2%~26.8%，表明了其同样伴随着不容忽视的抑郁负担[11]。膀胱癌患者若需接受膀胱全切加尿流改道术，术后佩戴造口袋带来的异味、渗漏风险、皮肤刺激以及由此引发的社交回避，都是抑郁的直接诱因。肾癌患者则可能面临术后肾功能不全、长期随访监测的心理压力，以及靶向药物或免疫治疗带来的慢性副作用。

## 2.5. 内分泌系统肿瘤

内分泌系统肿瘤在抑郁流行病学上呈现出独特的双重特征：一方面，部分肿瘤因预后较好而带来“被忽视的心理痛苦”；另一方面，功能性肿瘤可直接通过激素紊乱诱发抑郁。甲状腺癌虽然常被视为预后良好的“懒癌”，但其抑郁负担不容低估。一项针对甲状腺癌患者的追踪研究发现，患者在确诊初期即表现出显著的心理困扰，其严重程度与低社会经济地位、缺乏社会支持、肿瘤分期较晚及联合治疗密切相关[12]。

肾上腺肿瘤则更直接地揭示了肿瘤与抑郁的生物学关联。一项全国性队列研究对超过 1.7 万名无功能性肾上腺肿瘤患者进行了追踪，发现即使在诊断时被定义为“无功能”，这些患者既往患有精神障碍的比例已显著高于对照组；确诊后，其新发精神障碍的风险仍高出对照组 92%，即便接受肿瘤切除，这一风险依然持续[13]。

## 2.6. 血液系统肿瘤

研究指出，这类患者在整个疾病轨迹中都暴露于抑郁的高风险之下——从确诊时的震惊与恐惧，到

治疗期间长期隔离与严重并发症带来的痛苦,再到生存期的康复适应,乃至生命终末期的存在性困扰[14]。血液系统肿瘤患者通常需要经历长期、高强度化疗及频繁地住院,加之血液肿瘤治疗的特殊性,例如造血干细胞移植需要数周甚至数月的无菌隔离,化疗导致的严重骨髓抑制、口腔黏膜炎和难以忍受的疲乏,以及疾病本身对免疫系统的摧毁,共同塑造了一个高度致抑郁的环境。

## 2.7. 神经系统肿瘤

与身体其他部位的肿瘤不同,颅内占位可直接侵犯或压迫与情绪调节密切相关的神经解剖结构,使得抑郁有时不再是单纯的心理反应,而是肿瘤本身的直接神经系统表现。韩国研究显示,脑癌患者的精神障碍总患病率高达 50.1% [15]。一项针对神经肿瘤患者的回顾性分析表明了肿瘤累及额叶的患者术后抑郁评分显著高于肿瘤位于其他脑叶的患者,这与此前关于额叶在情绪调节中核心地位的神经心理学证据高度一致[16]。

神经系统肿瘤直接影响情绪调节中枢,其对边缘系统、前额叶皮质的浸润可直接导致抑郁症状,伴发的颅内高压、癫痫发作等并发症也会进一步加重心理负担,同时神经外科手术对脑组织的损伤也可能导致持续性情绪障碍。

## 2.8. 运动系统肿瘤

运动系统肿瘤主要指骨与软组织肉瘤,这类肿瘤好发于青少年及中青年,且常发生于四肢,治疗往往涉及截肢或保肢手术带来的功能损毁,对患者的身心发展轨迹产生深远影响。从流行病学数据来看,肉瘤患者的抑郁负担相当沉重。更为严峻的是,一项系统综述提示,肉瘤患者的自杀发生率可能高于普通人群,这与其诊断带来的创伤性心理冲击密切相关[17]。

运动系统肿瘤常导致活动能力受损、肢体残缺,这些对生活质量和功能状态的直接影响是抑郁的重要风险因素。

# 3. 肿瘤患者抑郁的临床表现及生存结局

## 3.1. 肿瘤患者抑郁的临床表现

肿瘤患者抑郁的临床表现兼具抑郁障碍的核心特征与系统特异性,均包含情绪、认知、意志行为、躯体四大维度症状,但躯体症状因系统差异呈现显著不同,这也是临床漏诊的主要原因。

情绪症状以持续情绪低落、兴趣减退、无望感、无助感为主;认知症状表现为注意力不集中、记忆力下降、思维迟缓;行为症状为社交退缩、活动减少、治疗依从性下降,严重时出现自杀意念或行为。躯体症状则因系统不同而有所区别。呼吸系统肿瘤以胸闷、气短、睡眠时憋醒为特征性躯体症状,与呼吸困难导致的睡眠障碍密切相关;消化系统肿瘤抑郁患者的躯体症状以食欲减退、恶心呕吐、腹痛、腹泻或便秘为主,常与肿瘤本身的消化道症状叠加,易被误认为肿瘤进展;生殖内分泌系统肿瘤以潮热、盗汗、乏力、性功能减退为主,与激素水平紊乱相关;泌尿系统肿瘤以尿频、尿急、腰痛、水肿为主;神经系统肿瘤以头痛、头晕、肢体麻木、睡眠节律紊乱为核心;血液系统肿瘤以面色苍白、乏力、发热所致的全身不适为主;运动系统肿瘤以肢体疼痛、活动受限、术后伤口不适为特征;皮肤系统肿瘤则以皮肤溃疡、疼痛、容貌损伤所致的躯体不适感为主。

## 3.2. 肿瘤患者抑郁的生存结局

抑郁显著增加肿瘤患者的全因死亡风险与肿瘤特异性死亡风险。一项涵盖 65 项队列研究的荟萃分析显示,抑郁使肿瘤患者的全因死亡风险增加 38% [4]。在不同瘤种中,合并抑郁的结直肠癌患者肿瘤特异

性死亡风险显著升高,其5年标准化总生存率低于无精神疾病史的患者[18]。此外,抑郁也与肺癌、乳腺癌及前列腺癌患者的更高肿瘤特异性死亡风险相关[4]。不同系统来源的肿瘤抑郁发生率、抑郁相关全因死亡及肿瘤特异性死亡风险的显著异质性,提示了抑郁与肿瘤预后的关联是生物学机制特异性与临床表型深度耦联的结果,二者共同驱动了不同系统肿瘤在患病风险与死亡结局上的分层差异。神经系统肿瘤患者的抑郁发生率显著高于其他系统,且抑郁相关死亡风险显著,可能跟该类肿瘤直接破坏中枢神经结构有关,它绕过了外周神经内分泌调控的间接通路,通过神经递质失衡与局部炎症微环境直接诱发抑郁,又借抑郁引发的神经内分泌紊乱加速肿瘤进展,放大死亡风险。反观消化、生殖等系统肿瘤,其抑郁发生则更多依赖肠脑轴紊乱与全身免疫炎症的间接传导,而抑郁引发的躯体代谢异常、治疗依从性下降,既增加感染、脏器衰竭等非肿瘤性死亡可能,又通过炎症通路直接推动肿瘤进展。

## 4. 肿瘤患者抑郁的生物学机制

长期以来,抑郁对肿瘤的影响被认为是单纯的心理应激反应。然而,近年来的研究揭示,抑郁能够通过神经、内分泌、免疫等多系统途径,直接或间接地调控肿瘤细胞的生物学行为,重塑肿瘤微环境,从而在分子和细胞水平上推动肿瘤的进展。

### 4.1. 经典神经内分泌核心轴

#### 4.1.1. 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)

HPA轴是抑郁与肿瘤关联中最经典、证据最充分的轴系,是所有相关机制研究的基础,也是肠脑轴紊乱的重要上游诱因[19]。抑郁通过引发HPA轴持续亢进,导致糖皮质激素等皮质醇分泌异常升高且昼夜节律消失,并通过以下三重途径促肿瘤:①抑制NK细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞等抗肿瘤免疫细胞活性,削弱肿瘤免疫监视;②直接结合肿瘤细胞的糖皮质激素受体,激活PI3K/Akt、JAK-STAT3、MAPK等通路,促进肿瘤增殖、侵袭和转移;③破坏肠道屏障完整性,导致菌群失调,并增加肠道通透性,进一步放大全身炎症[20]。

这在结直肠癌、乳腺癌、肺癌中均有明确的临床研究证据,是抑郁增加癌症死亡率的核心生物学机制[21]。

#### 4.1.2. 交感-肾上腺髓质轴(SAM轴)

SAM轴是HPA轴的“协同轴”,介导抑郁的急性应激反应向慢性促肿瘤效应转化,也是自主神经系统功能异常的核心体现[22]。抑郁通过激活交感神经,促使肾上腺髓质大量分泌肾上腺素、去甲肾上腺素等儿茶酚胺类激素,通过结合肿瘤细胞或肿瘤微环境中的 $\beta$ -肾上腺素能受体来发挥作用:①激活肿瘤细胞的MAPK/ERK、NF- $\kappa$ B通路,促进增殖和转移;②重塑肿瘤微环境,促进血管或淋巴管生成、招募肿瘤相关巨噬细胞如M2型巨噬细胞,诱导神经肽Y分泌,远程动员MDSCs并使之分化为肿瘤相关巨噬细胞,在靶器官建立“转移前微环境”;③抑制去甲基化酶ALKBH5,促进肿瘤干细胞的自我更新能力,降低化疗、免疫治疗的敏感性,增加肿瘤耐药性和肿瘤复发风险[23]。④交感神经末梢释放的去甲肾上腺素可直接作用于肠道,促进致病菌生长、抑制蠕动,参与肠脑轴紊乱的形成[24]。 $\beta$ -受体阻滞剂如普萘洛尔,可阻断该轴的促肿瘤作用,目前已有多项临床试验探索其对抑郁肿瘤患者的预后改善效果[25]-[27]。

### 4.2. 肠脑轴

肠脑轴(Gut-Brain Axis)是指胃肠道与中枢神经系统之间的双向通信网络,近年研究揭示,肠脑轴在抑郁与肿瘤的相互作用中扮演核心枢纽角色——它既是上游神经内分泌轴紊乱的接受者,又是下游免疫

炎症与代谢重编程的驱动者,同时自身也受抑郁和肿瘤的双向调控,成为多轴系网络中的核心放大器[28]。

抑郁激活 HPA 轴和 SAM 轴,导致皮质醇、儿茶酚胺升高,一方面抑制益生菌生长、破坏肠屏障(“肠漏”),另一方面促进致病菌增殖、改变菌群结构。其中,菌群失调进一步引发:① 肠源性神经递质(5-HT, GABA)合成异常;② 短链脂肪酸生成减少;③ 色氨酸代谢向促炎方向偏移;④ 肠屏障与血脑屏障通透性增加,形成“漏肠-漏脑”状态[28]-[30]。

### 4.3. 核心神经递质信号轴

#### 4.3.1. 5-羟色胺(5-HT)信号轴

肠道是人体 95%的 5-HT 合成场所,中枢 5-HT 缺乏是抑郁的经典病理基础,5-HT 轴是抑郁药物治疗与肿瘤交互的最关键通路[31]。它使中枢 5-HT 降低、外周即肿瘤微环境的 5-HT 异常升高,后者结合肿瘤细胞的 5-HT 受体,激活增殖、抗凋亡通路[32]。而 SSRI 类抗抑郁药虽升高中枢 5-HT 改善抑郁,但会改变肿瘤微环境的 5-HT 浓度,部分研究发现其诱导的肠道 5-HT 升高可通过 RUNX2/PTHrP/RANKL 通路促进乳腺癌骨转移[33]。

#### 4.3.2. 多巴胺(DA)信号轴

多巴胺是调控情绪、奖赏的关键神经递质,抑郁患者存在中脑-边缘系统多巴胺能通路功能低下的情况,同时多巴胺受体在多种肿瘤细胞中异常表达[34]。作用机制有:① 抑郁使多巴胺分泌减少,解除其对肿瘤细胞的“增殖抑制作用”,现已表明多巴胺 D2 受体在乳腺癌、肺癌细胞中为抑癌靶点;② 多巴胺能通路紊乱会激活交感神经,间接放大 SAM 轴的促肿瘤效应[35]。

#### 4.3.3. $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)信号轴

GABA 是中枢主要的抑制性神经递质,抑郁患者大脑的 GABA 水平降低。肠道菌群可合成 GABA,且在肿瘤细胞中广泛表达的有 GABA 受体[36]。作用机制有:① 抑郁导致 GABA 合成不足,失去对肿瘤细胞的迁移抑制作用,研究表明 GABA-A 受体可抑制结直肠癌、乳腺癌细胞的侵袭;② 肿瘤细胞可“劫持”GABA 信号通路,通过分泌 GABA 抑制肿瘤微环境中的免疫细胞活性,形成免疫抑制[37]。

### 4.4. 免疫炎症相关轴

免疫炎症相关轴是所有上游轴系的共同下游通路,抑郁相关的慢性应激可重塑整个肿瘤免疫微环境,其引发的各类紊乱最终均通过激活免疫炎症轴放大促肿瘤效应,使其从“抑癌”转向“促癌”[38]。

#### 4.4.1. IL-6/TNF- $\alpha$ -NF- $\kappa$ B 轴

IL-6/TNF- $\alpha$ -NF- $\kappa$ B 轴是抑郁与肿瘤相互作用中最关键的炎症轴[39]。抑郁通过上述神经内分泌轴系等,激活单核细胞、巨噬细胞,分泌大量 IL-6、TNF- $\alpha$ ,二者结合肿瘤细胞或免疫细胞的受体,激活 NF- $\kappa$ B 通路,致使:① IL-6 结合受体后激活 JAK-STAT3 信号,上调抗凋亡蛋白(如 Mcl-1、Bcl-2)和细胞周期调节因子(如 cyclin A1),促进肿瘤细胞存活和增殖,同时 STAT3 激活可诱导 S100A9 表达,后者是肿瘤侵袭和转移的关键介质;② 抑制抗肿瘤免疫,诱导 T 细胞耗竭、M2 型巨噬细胞极化;③ 升高氧化应激水平,破坏 DNA 修复,增加肿瘤突变风险;④ IL-6 等促炎因子可穿过血脑屏障,激活中枢神经炎症,加重抑郁症状[40]。已有研究发现抑郁肿瘤患者的血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平显著高于非抑郁患者,且与死亡率呈正相关[41]。

#### 4.4.2. 髓系来源抑制细胞(MDSC)-T 细胞轴

MDSC 是肿瘤微环境中主要的免疫抑制细胞,抑郁通过多种通路诱导 MDSC 扩增,进而抑制 T 细胞的抗肿瘤功能[42]。抑郁引发的皮质醇、儿茶酚胺升高,会促进骨髓中的髓系细胞向 MDSC 分化,MDSC

进入肿瘤微环境后,通过分泌精氨酸酶、活性氧(ROS)等物质,抑制 CD8+ T 细胞的增殖和细胞毒性,使得肿瘤逃避免疫[43]。

## 4.5. 代谢相关轴

肿瘤的核心特征是代谢重编程,即指细胞在特定生理或病理状态下通过调控代谢通路以适应能量和生物合成需求的动态过程[44]。就像肿瘤细胞的 Warburg 效应——即便氧气充足,肿瘤细胞也偏好通过效率较低的糖酵解来快速获取能量,为快速增殖提供物质基础[45]。抑郁通过调控代谢轴,改变肿瘤细胞和肿瘤微环境的代谢状态,进而促进肿瘤进展,这类轴系与肠脑轴、免疫炎症轴深度交织。

### 4.5.1. 短链脂肪酸(SCFAs)-GPR43/GPR41 轴

SCFAs(丁酸、丙酸、乙酸)是肠道菌群的核心代谢物,它们通过 GPR43/GPR41 受体调控免疫、代谢功能[46],抑郁患者的肠道 SCFAs 水平显著降低[47]。作用机制有:① SCFAs 是组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,可通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路发挥抗炎作用,其缺乏导致 NF- $\kappa$ B 通路失去抑制,放大全身炎症反应;② SCFAs 通过 GPR43 受体激活 CD8+ T 细胞、NK 细胞的抗肿瘤活性,其缺乏会直接削弱免疫功能;③ SCFAs 可抑制肿瘤细胞的糖酵解(Warburg 效应),其缺乏会促进肿瘤的代谢重编程,为快速增殖提供能量基础。④ SCFAs 是肠上皮细胞的主要能量来源,其缺乏导致肠屏障完整性下降,促进 LPS 等促炎物质进入血液循环[48] [49]。

### 4.5.2. 氧化应激-Nrf2 轴

抑郁引发的慢性应激会导致机体氧化应激水平升高,而 Nrf2 是调控氧化应激的核心转录因子,肿瘤细胞常通过激活 Nrf2 抵抗氧化应激、促进耐药[50]。作用机制有:① 抑郁导致 ROS 大量产生,损伤正常细胞 DNA,同时促进肿瘤细胞的增殖和转移;② 肿瘤细胞激活 Nrf2 通路,抵抗氧化应激的同时,降低化疗药物的细胞毒性,增加耐药性;③ 氧化应激会进一步破坏肠屏障、激活 HPA 轴,形成多轴系的恶性循环[51]。

## 4.6. 其他新兴研究轴系

### 4.6.1. 下丘脑 - 垂体 - 性腺轴(HPG 轴)

抑郁会导致 HPG 轴紊乱,使得雌激素、睾酮分泌异常,而雌激素受体在乳腺癌、卵巢癌中,睾酮受体在前列腺癌中均为关键调控靶点,二者的异常分泌会直接影响激素依赖性肿瘤的进展。同时性激素可调控肠道菌群组成,参与肠脑轴调节[46] [47] [52]。

### 4.6.2. 腺苷 - 腺苷受体(A2AR)轴

抑郁导致肿瘤微环境中腺苷水平升高,结合 A2AR 受体抑制 T 细胞功能,目前 A2AR 抑制剂已用于肿瘤免疫治疗,其与抗抑郁治疗的联合应用正在探索[53]。

### 4.6.3. 褪黑素(MT)-MT1/MT2 轴

褪黑素是调控睡眠、情绪的激素,抑郁患者的褪黑素分泌节律紊乱,而褪黑素可通过 MT1/MT2 受体抑制肿瘤细胞的增殖、诱导凋亡,同时调节肠道菌群稳态[54]。

### 4.6.4. PARP-1 轴

聚 ADP 核糖聚合酶-1 (PARP-1)是 DNA 损伤修复的关键酶,在多种肿瘤中过表达并促进肿瘤进展。近年研究发现,PARP 抑制剂在临床前模型中不仅显示出抗肿瘤活性,还能改善抑郁样行为[55]。抑郁导致的慢性应激和炎症反应会增加 ROS 水平,引起 DNA 单链断裂,过度激活 PARP-1,而 PARP-1 过度活

化会消耗 NAD<sup>+</sup>和 ATP, 导致细胞能量危机和功能障碍, 同时促进炎症因子释放。PARP-1 还是 NF- $\kappa$ B 转录复合物的共激活因子, 通过促进 NF- $\kappa$ B 介导的炎症因子表达来放大免疫炎症轴效应[56]。PARP 抑制剂如奥拉帕利、尼拉帕利等, 已获批用于 BRCA 突变肿瘤的治疗, 目前已有研究开始评估 PARP 抑制剂对肿瘤患者情绪症状的影响[57]。

## 5. 肿瘤患者抑郁的筛查及诊断

肿瘤患者的抑郁筛查因其症状与肿瘤本身或其治疗副作用高度重叠而颇具挑战性。因此, 单纯依靠躯体症状难以准确识别抑郁, 必须依赖标准化的心理评估工具和临床访谈。

### 5.1. 通用筛查工具

#### 5.1.1. 医院焦虑抑郁量表(HADS)

由 14 个条目组成(焦虑和抑郁各 7 项), 其最大优势在于剔除了躯体症状条目如疲劳、失眠, 可有效避免肿瘤本身或治疗副作用对筛查结果的干扰, 因此在肿瘤患者中具有较高的特异度和敏感度, 是国际肿瘤心理学领域最常用的工具之一[58] [59]。

#### 5.1.2. 患者健康问卷-9 (PHQ-9)

该量表基于 DSM-5 抑郁障碍诊断标准制定, 简洁高效。研究表明, PHQ-9 在肿瘤患者中具有良好的信效度, 且其评分可动态监测抑郁严重程度的变化[60]。

#### 5.1.3. Zung 氏抑郁自评量表(Zung SDS)

包含 20 个条目, 覆盖情感、躯体、心理运动等症状。该量表在中国文化背景下应用广泛, 操作简便, 但其部分躯体条目易受肿瘤本身症状干扰, 在解读时需谨慎[61] [62]。

#### 5.1.4. 流行病学研究中心抑郁量表(CES-D)

该量表由 20 个条目组成, 侧重评价抑郁情感或心境, 主要用于流行病学调查和科研。其在肿瘤幸存者中的长期心理监测应用广泛, 对识别亚临床抑郁状态具有较高价值[63]。

#### 5.1.5. 贝克抑郁量表(BDI)

包含 21 个条目, 侧重于评估抑郁的认知维度, 如无望感、自罪感和自我否定。BDI 对识别重度抑郁及自杀意念具有较高敏感度, 在临床心理评估及心理治疗疗效评估中应用广泛[64]。

#### 5.1.6. 心理痛苦温度计(DT)

由美国国立综合癌症网络(NCCN)推荐, 采用 0~10 分的视觉模拟评分, 快速识别患者的整体心理痛苦水平。常与问题列表联合使用, 以明确痛苦来源, 是一种高效的筛查工具[65]。

## 5.2. 临床诊断性评估

所有筛查工具均为辅助手段, 而非诊断金标准。对于筛查阳性者, 必须由精神心理专科医师或经过系统培训的肿瘤心理医师进行基于 DSM-5 或 ICD-11 诊断标准的半结构化或结构化临床访谈(如 SCID、MINI), 以明确抑郁障碍的类型及其严重程度。鉴别诊断需重点排除肿瘤本身所致的“生物学症状”、治疗副作用、谵妄早期的情绪改变、其他精神障碍共病如焦虑障碍、创伤后应激障碍等。

## 6. 肿瘤患者抑郁的干预及治疗

### 6.1. 心理治疗

心理治疗是肿瘤相关抑郁的一线干预手段。认知行为疗法(CBT)对肿瘤患者的抑郁具有明确疗效[66]。

支持性心理治疗有助于患者适应疾病状态、增强应对策略[67]。正念减压疗法(MBSR)对应激管理和总体幸福感有益[68]。对于晚期肿瘤患者,意义中心疗法和尊严疗法可有效缓解存在性困扰[69][70]。

## 6.2. 药物治疗

当患者被确诊为中重度抑郁障碍,或心理治疗反应不佳时,抗抑郁药物治疗是必要且有效的选择。SSRIs 因其相对温和的副作用谱和较少的药物相互作用,通常被推荐为一线用药。其中,舍曲林和艾司西酞普兰因其对细胞色素 P450 酶系统的干扰较小,是肿瘤患者中的常用选择[71][72]。但需注意某些帕罗西汀、氟西汀,可能干扰他莫昔芬的代谢,因此在乳腺癌患者中应谨慎使用[73]。对于伴有明显焦虑、失眠或疼痛的患者,SNRIs 如度洛西汀、文拉法辛也是有效的选择,尤其对化疗诱导的周围神经病理性疼痛有改善作用[74]。药物治疗应遵循“低剂量起始、缓慢增量”的原则,密切监测潜在的不良反应如恶心、乏力、QTc 间期延长等及与抗肿瘤药物的潜在相互作用。

## 6.3. 重复经颅磁刺激治疗

重复经颅磁刺激治疗(Repeated Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)是一种无创性的神经调控技术。近年来,rTMS 开始被探索应用于肿瘤患者。一项研究初步证据表明 rTMS 在肿瘤患者中具有良好的耐受性和应用前景,但目前仍需更多高质量的随机对照试验来验证确切疗效和安全性[75][76]。

## 6.4. 运动疗法

运动疗法作为一种低成本、少副作用的辅助治疗手段,已证实能有效减轻肿瘤患者的抑郁症状。不同类型的运动对情绪的改善效果略有侧重。研究表明,身心运动(如瑜伽、太极、气功)在改善抑郁症状方面效果最为显著;有氧运动(如步行、慢跑)同样对抑郁有明确的改善作用[77][78]。

## 6.5. 其他

美国整合肿瘤学会(Society for Integrative Oncology, SIO)与美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)联合发布的指南推荐,在肿瘤治疗期间使用音乐疗法、放松技巧和反射疗法能有效减轻抑郁。此外,中医治疗如针灸等可能在稳定肿瘤生长、改善心理健康方面发挥协同作用[79][80]。

## 7. 讨论

现有肿瘤患者共病抑郁研究仍存在诸多局限。在研究设计上,以横断面、回顾性研究为主,大样本、长时程、多中心前瞻性队列相对匮乏,难以明确抑郁与肿瘤发生发展的因果时序及双向作用强度;多数研究仅采用量表筛查,精神科结构化诊断较少,导致抑郁患病率数据异质性较高。机制层面,现有研究多聚焦 HPA 轴、免疫炎症等通用通路,针对人体八大系统肿瘤的系统特异性机制对比不足,不同瘤种驱动抑郁发生的核心通路与关键靶点尚未被系统阐明。干预研究方面,心理治疗、药物、rTMS、运动等策略多为小样本探索,缺乏按瘤种、分期、年龄分层的高质量随机对照试验,抗抑郁药与抗肿瘤药物联用的相互作用及长期安全性尚不明确。此外,现有研究多集中于单一中心及发达国家,老年、青少年、晚期及终末期肿瘤患者等特殊人群数据不足,且随访周期较短,无法全面评估抑郁对肿瘤复发、长期生存及生活质量的持续影响。

当前领域仍存在大量知识空白与研究争议。手术、放化疗、靶向及免疫治疗对抑郁发生的独立贡献与剂量效应缺乏量化证据;可用于早期筛查、预后分层及疗效监测的外周血炎症因子、肠道菌群、神经递质、代谢物等生物标志物体系尚未建立,前述均为肿瘤心理学领域尚显空白之处。主要争议点有:抑郁是肿瘤发生的独立危险因素,还是肿瘤所致躯体痛苦与心理应激的继发反应,二者双向因果关系仍需

夯实；SSRIs 等抗抑郁药在改善情绪的同时，是否通过调控 5-HT 等信号通路影响肿瘤增殖、转移及治疗敏感性，现有结论相互矛盾。

基于本综述，不同系统来源的肿瘤可能通过优势神经-免疫-代谢轴的差异化激活介导抑郁发生，其中呼吸系统肿瘤以交感-肾上腺髓质轴与免疫炎症轴紊乱占主导，消化系统肿瘤以肠脑轴与代谢轴异常为核心环节，神经系统肿瘤以中枢结构损伤与神经递质信号失衡为关键通路，内分泌系统肿瘤则以下丘脑-垂体-肾上腺轴及下丘脑-垂体-性腺轴协同紊乱为主要特征，且各通路均存在瘤种特异性的关键分子调控节点。值得注意的是，抗抑郁药物与抗肿瘤药物之间可能存在双向交互调控效应，同一药物既可通过调节神经递质、炎症与代谢通路改善抑郁症状，也可直接作用于肿瘤细胞信号通路影响增殖、侵袭与药物敏感性，反之部分抗肿瘤药物也可能通过调控中枢神经微环境间接改善或加重情绪障碍。未来可依托人体八大系统分型开展多中心前瞻性队列研究，统一抑郁筛查工具与临床诊断标准，结合多组学技术系统解析肿瘤与抑郁交互作用的系统特异性机制，明确二者的因果关联与效应强度；围绕不同系统肿瘤的优势致病机制，建立系统特异性的精准干预策略，通过大样本随机对照试验验证心理治疗、药物治疗、物理治疗及联合模式的疗效与安全性，推动肿瘤患者共病抑郁的个体化诊疗与临床转化。

## 8. 总结

肿瘤患者抑郁障碍的患病率显著高于普通人群，且为全因死亡与肿瘤特异性死亡升高的独立危险因素，不同系统肿瘤在抑郁发生风险、临床表型及预后影响上存在明显异质性，提示肿瘤与抑郁的共病机制具有系统特异性。本文基于人体八大系统分层梳理，明确了呼吸、消化、神经及生殖内分泌系统肿瘤为抑郁高发癌种，其躯体症状与肿瘤本身症状高度重叠，易造成临床漏诊。在生物学机制方面，抑郁与肿瘤通过 HPA 轴、SAM 轴、肠脑轴、神经递质轴、免疫炎症轴及代谢轴构成多维度、网络化的双向调控通路，各系统肿瘤依托优势通路驱动抑郁发生并加速疾病进展。当前抑郁筛查以量表评估为主，干预策略涵盖心理治疗、抗抑郁药物、神经调控及运动疗法等，但仍缺乏针对不同癌种的个体化、精准化方案。现有研究在设计、机制解析、干预验证及特殊人群覆盖上仍存在局限，抗抑郁药与抗肿瘤药的双向交互效应、系统特异性机制及生物标志物开发等方向尚存争议与空白。未来以系统特异性为核心，开展多中心前瞻性队列研究、构建生物标志物预测模型、探索药物联用与精准干预策略，将为实现肿瘤共病抑郁的早期识别、个体化诊疗及整体预后改善提供关键支撑。

## 参考文献

- [1] Feinstein, A.R. (1970) The Pre-Therapeutic Classification of Co-Morbidity in Chronic Disease. *Journal of Chronic Diseases*, **23**, 455-468. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8)
- [2] Yuan, D., Huang, Y., Wu, J., Guo, Z., Li, S. and Zhang, Y. (2023) Anxiety and Depression in Lung Cancer: Effect of Psychological Interventions—Network Meta-analysis. *BMJ Supportive & Palliative Care*, **13**, e554-e560. <https://doi.org/10.1136/spcare-2022-003808>
- [3] Dogan, O., Sahinli, H., Yazililas, D. and Kantarci, S. (2025) The Unseen Struggle—Depression and Associated Factors in Geriatric Cancer Patients. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1603515. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1603515>
- [4] Ungvari, Z., Fekete, M., Buda, A., Lehoczki, A., Fekete, J.T., Varga, P., et al. (2025) Depression Increases Cancer Mortality by 23-83%: A Meta-Analysis of 65 Studies across Five Major Cancer Types. *GeroScience*, **48**, 293-309. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01676-9>
- [5] Park, B., Youn, S., Yi, K., Lee, S., Lee, J. and Chung, S. (2017) The Prevalence of Depression among Patients with the Top Ten Most Common Cancers in South Korea. *Psychiatry Investigation*, **14**, 618-625. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.618>
- [6] Pereira, M.A., Araújo, A., Simões, M. and Costa, C. (2022) Influence of Psychological Factors in Breast and Lung Cancer Risk—A Systematic Review. *Frontiers in Psychology*, **12**, Article 769394. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.769394>
- [7] Li, H., Jin, X., Ng, M.S.N., Mann, K.F., Wang, N. and Wong, C.L. (2022) Effects of Acceptance and Commitment Therapy

- on Fatigue Interference and Health-Related Quality of Life among Patients with Advanced Lung Cancer: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, **9**, Article ID: 100102. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2022.100102>
- [8] Hein, M. and Bouchart, C. (2025) Impact of Depression on Mortality in Patients with Pancreatic Cancer: A Systematic Review. *Current Oncology*, **32**, Article 511. <https://doi.org/10.3390/curroncol32090511>
- [9] Zhang, Q., Wu, G., Chen, J., Fang, K., Liu, Q., Zhang, P., *et al.* (2024) Factors Influencing Depressive Symptoms in Chinese Female Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, **15**, Article 1332523. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1332523>
- [10] Holtman, A.L., van Leersum, S., van den Berg, K.S., Dijkman, L.M., Freeze, W.M., Scheltema, M.J.V., *et al.* (2025) Prevalence of Unipolar Major Depression in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: The Impact of Age, Treatment Duration and Prostate Cancer Stage. *Journal of Psychosomatic Research*, **197**, Article ID: 112350. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2025.112350>
- [11] Greco, F., Altieri, V.M., Esperto, F., Mirone, V. and Scarpa, R.M. (2021) Impact of COVID-19 Pandemic on Health-Related Quality of Life in Uro-Oncologic Patients: What Should We Wait For? *Clinical Genitourinary Cancer*, **19**, e63-e68. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.07.008>
- [12] Liu, X., Shi, J., Gu, H. and Wang, X. (2025) Psychological Impacts of Thyroid Cancer Diagnosis and Treatment—A Retrospective Study. *Frontiers in Psychology*, **16**, Article 1697978. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2025.1697978>
- [13] Mirzaei, H., Lindh, J.D., Mannheimer, B. and Falhammar, H. (2026) Psychiatric and Sleep Disorders in Patients with Non-functional Adrenal Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **111**, e705-e714. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf525>
- [14] Kuczmariski, T.M., Roemer, L. and Odejide, O.O. (2024) Depression in Patients with Hematologic Malignancies: The Current Landscape and Future Directions. *Blood Reviews*, **65**, Article ID: 101182. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2024.101182>
- [15] Singer, S., Schranz, M., Hippler, M., Kuchen, R., Weiß Lucas, C., Meixensberger, J., *et al.* (2025) Frequency and Clinical Associations of Common Mental Disorders in Adults with High-Grade Glioma—A Multicenter Study. *Cancer*, **131**, e35653. <https://doi.org/10.1002/cncr.35653>
- [16] Kang, X., Ge, Y., Zhang, X., Yang, T., Xia, Y., Wang, Y., *et al.* (2024) Brain Tumor and Mood Disorders: A Retrospective Analysis of Anxiety and Depression in Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgical Review*, **48**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1007/s10143-024-03169-3>
- [17] Bulotiene, G. and Pociute, K. (2019) Interventions for Reducing Suicide Risk in Cancer Patients: A Literature Review. *Europe's Journal of Psychology*, **15**, 637-649. <https://doi.org/10.5964/ejop.v15i3.1741>
- [18] Osterman, E., Syriopoulou, E., Martling, A., Andersson, T.M. and Nordenvall, C. (2025) Mental Illness and Non-Metastatic Colorectal Cancer Treatment and Survival, a Nationwide Study of Almost 70,000 Patients. *Acta Oncologica*, **64**, 585-594. <https://doi.org/10.2340/1651-226x.2025.42710>
- [19] Spiegel, D. and Giese-Davis, J. (2003) Depression and Cancer: Mechanisms and Disease Progression. *Biological Psychiatry*, **54**, 269-282. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00566-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00566-3)
- [20] Chrousos, G.P. (1992) The Concepts of Stress and Stress System Disorders. Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. *JAMA*, **267**, 1244-1252. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480090092034>
- [21] Antoni, M.H., Lutgendorf, S.K., Cole, S.W., Dhabhar, F.S., Sephton, S.E., McDonald, P.G., *et al.* (2006) The Influence of Bio-Behavioural Factors on Tumour Biology: Pathways and Mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, **6**, 240-248. <https://doi.org/10.1038/nrc1820>
- [22] Sloan, E.K., Priceman, S.J., Cox, B.F., Yu, S., Pimentel, M.A., Tangkanangnukul, V., *et al.* (2010) The Sympathetic Nervous System Induces a Metastatic Switch in Primary Breast Cancer. *Cancer Research*, **70**, 7042-7052. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-0522>
- [23] Thaker, P.H., Han, L.Y., Kamat, A.A., Arevalo, J.M., Takahashi, R., Lu, C., *et al.* (2006) Chronic Stress Promotes Tumor Growth and Angiogenesis in a Mouse Model of Ovarian Carcinoma. *Nature Medicine*, **12**, 939-944. <https://doi.org/10.1038/nm1447>
- [24] Lyte, M., Vulchanova, L. and Brown, D.R. (2011) Stress at the Intestinal Surface: Catecholamines and Mucosa-Bacteria Interactions. *Cell and Tissue Research*, **343**, 23-32. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-1050-0>
- [25] Barathova, M., Grossmannova, K., Belvoncikova, P., Kubasova, V., Simko, V., Skubla, R., *et al.* (2020) Impairment of Hypoxia-Induced CA IX by Beta-Blocker Propranolol—Impact on Progression and Metastatic Potential of Colorectal Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 8760. <https://doi.org/10.3390/ijms21228760>
- [26] Puzderova, B., Belvoncikova, P., Grossmannova, K., Csaderova, L., Labudova, M., Fecikova, S., *et al.* (2023) Propranolol, Promising Chemosensitizer and Candidate for the Combined Therapy through Disruption of Tumor Microenvironment Homeostasis by Decreasing the Level of Carbonic Anhydrase IX. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article

11094. <https://doi.org/10.3390/ijms241311094>
- [27] Cavalu, S., Saber, S., Amer, A.E., Hamad, R.S., Abdel-Reheim, M.A., Elmorsy, E.A., *et al.* (2024) The Multifaceted Role of  $\beta$ -Blockers in Overcoming Cancer Progression and Drug Resistance: Extending beyond Cardiovascular Disorders. *The FASEB Journal*, **38**, e23813. <https://doi.org/10.1096/fj.202400725rr>
- [28] Priego-Parra, B.A. and Remes-Troche, J.M. (2024) Bidirectional Relationship between Gastrointestinal Cancer and Depression: The Key Is in the Microbiota-Gut-Brain Axis. *World Journal of Gastroenterology*, **30**, 5104-5110. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i48.5104>
- [29] Cao, R., Jiang, H., Chen, P. and Dai, C. (2025) Role of Depression-Mediated Alterations in Pro-Inflammatory Cytokines in Carcinogenesis. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1659153. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1659153>
- [30] Yan, X., Shi, L., Zhu, X., Zhao, Y., Luo, J., Li, Q., *et al.* (2025) From Microbial Homeostasis to Systemic Pathogenesis: A Narrative Review on Gut Flora's Role in Neuropsychiatric, Metabolic, and Cancer Disorders. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 8851-8873. <https://doi.org/10.2147/jir.s531671>
- [31] Gershon, M.D. (2013) 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) in the Gastrointestinal Tract. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **20**, 14-21. <https://doi.org/10.1097/med.0b013e32835bc703>
- [32] Cole, S.W., Nagaraja, A.S., Lutgendorf, S.K., Green, P.A. and Sood, A.K. (2015) Sympathetic Nervous System Regulation of the Tumour Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **15**, 563-572. <https://doi.org/10.1038/nrc3978>
- [33] Dong, Z., Wang, Y., Li, W. and Jin, W. (2024) Neurobiology of Cancer: Adrenergic Signaling and Drug Repurposing. *Pharmacology & Therapeutics*, **264**, Article ID: 108750. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108750>
- [34] Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M. and Caron, M.G. (1998) Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews*, **78**, 189-225. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.1.189>
- [35] Eckerling, A., Ricon-Becker, I., Sorski, L., *et al.* (2021) Stress and Cancer: Mechanisms, Significance and Future Directions. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 767-785. <https://www.bohrium.com/paper-details/stress-and-cancer-mechanisms-significance-and-future-directions/811823450724237313-8794>
- [36] Watanabe, M., Maemura, K., Kanbara, K., Tamayama, T. and Hayasaki, H. (2002) GABA and GABA Receptors in the Central Nervous System and Other Organs. *International Review of Cytology*, **213**, 1-47. [https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(02\)13011-7](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(02)13011-7)
- [37] Young, S.Z. and Bordey, A. (2009) Gaba's Control of Stem and Cancer Cell Proliferation in Adult Neural and Peripheral Niches. *Physiology*, **24**, 171-185. <https://doi.org/10.1152/physiol.00002.2009>
- [38] Franceschi, C. and Campisi, J. (2014) Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **69**, S4-S9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- [39] Grivennikov, S.I., Greten, F.R. and Karin, M. (2010) Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, **140**, 883-899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- [40] Karin, M. (2006) Nuclear Factor- $\kappa$ B in Cancer Development and Progression. *Nature*, **441**, 431-436. <https://doi.org/10.1038/nature04870>
- [41] Osimo, E.F., Pillinger, T., Rodriguez, I.M., Khandaker, G.M., Pariante, C.M. and Howes, O.D. (2020) Inflammatory Markers in Depression: A Meta-Analysis of Mean Differences and Variability in 5,166 Patients and 5,083 Controls. *Brain, Behavior, and Immunity*, **87**, 901-909. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.02.010>
- [42] Gabrilovich, D.I. and Nagaraj, S. (2009) Myeloid-Derived Suppressor Cells as Regulators of the Immune System. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 162-174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>
- [43] Mundy-Bosse, B.L., Thornton, L.M., Yang, H., Andersen, B.L. and Carson, W.E. (2011) Psychological Stress Is Associated with Altered Levels of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Breast Cancer Patients. *Cellular Immunology*, **270**, 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2011.04.003>
- [44] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [45] Warburg, O. (1956) On the Origin of Cancer Cells. *Science*, **123**, 309-314. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>
- [46] Liu, L., Wang, H., Chen, X., *et al.* (2023) Gut Microbiota and Its Metabolites in Depression: From Pathogenesis to Treatment. *eBioMedicine*, **90**, Article ID: 104527. <https://www.bohrium.com/paper-details/gut-microbiota-and-its-metabolites-in-depression-from-pathogenesis-to-treatment/849055774385635330-7194>
- [47] Yu, S., Wang, L., Jing, X., Wang, Y. and An, C. (2023) Features of Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Patients with First-Episode Depression and Their Relationship with the Clinical Symptoms. *Frontiers in Psychology*, **14**, Article 1088268. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1088268>

- [48] Ge, M., Zhang, W., Zhang, W., Zhang, Z., Zeng, X., Deng, L., *et al.* (2025) Depression Remodels Tumor Microenvironment to Drive Tumor Progression: Bio-Behavioural Signalling Pathways and Clinical Interventions. *Journal of Advanced Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.11.001>
- [49] Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P. and Bäckhed, F. (2016) From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, **165**, 1332-1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- [50] Itoh, K., Chiba, T., Takahashi, S., Ishii, T., Igarashi, K., Katoh, Y., *et al.* (1997) An Nrf2/small Maf Heterodimer Mediates the Induction of Phase II Detoxifying Enzyme Genes through Antioxidant Response Elements. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **236**, 313-322. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6943>
- [51] DeNicola, G.M., Karreth, F.A., Humpton, T.J., Gopinathan, A., Wei, C., Frese, K., *et al.* (2011) Oncogene-Induced Nrf2 Transcription Promotes ROS Detoxification and Tumorigenesis. *Nature*, **475**, 106-109. <https://doi.org/10.1038/nature10189>
- [52] Matin, S. and Dadkhah, M. (2024) BDNF/CREB Signaling Pathway Contribution in Depression Pathogenesis: A Survey on the Non-Pharmacological Therapeutic Opportunities for Gut Microbiota Dysbiosis. *Brain Research Bulletin*, **207**, Article ID: 110882. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2024.110882>
- [53] Sitkovsky, M.V., Lukashev, D., Apasov, S., *et al.* (2004) Physiological Control of Immune Response and Inflammatory Tissue Damage by Hypoxia-Inducible Factors and Adenosine A2A Receptors. *Annual Review of Immunology*, **22**, 657-682.
- [54] Davoodvandi, A., Asemi, R., Sharifi, M., Reiter, R.J., Matini, S.A., Mirhashemi, S.M., *et al.* (2024) Melatonin as a Promising Agent for Cancer Treatment: Insights into Its Effects on the Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *Current Medicinal Chemistry*, **31**, 1315-1331. <https://doi.org/10.2174/0929867330666230409141957>
- [55] Kyle, S., Thomas, H.D., Mitchell, J. and Curtin, N.J. (2008) Exploiting the Achilles Heel of Cancer: The Therapeutic Potential of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in BRCA2-Defective Cancer. *The British Journal of Radiology*, **81**, S6-S11. <https://doi.org/10.1259/bjr/99111297>
- [56] Ba, X. and Garg, N.J. (2011) Signaling Mechanism of Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP-1) in Inflammatory Diseases. *The American Journal of Pathology*, **178**, 946-955. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.004>
- [57] Cerrato, A., Morra, F. and Celetti, A. (2016) Use of Poly ADP-Ribose Polymerase [PARP] Inhibitors in Cancer Cells Bearing DDR Defects: The Rationale for Their Inclusion in the Clinic. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **35**, Article No. 179. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0456-2>
- [58] Annunziata, M.A., Muzzatti, B., Bidoli, E., Flaiban, C., Bomben, F., Piccinin, M., *et al.* (2020) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Accuracy in Cancer Patients. *Supportive Care in Cancer*, **28**, 3921-3926. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05244-8>
- [59] Mitchell, A.J., Meader, N. and Symonds, P. (2010) Diagnostic Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Cancer and Palliative Settings: A Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, **126**, 335-348. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.01.067>
- [60] Thekkumpurath, P., Walker, J., Butcher, I., Hodges, L., Kleiboer, A., O'Connor, M., *et al.* (2011) Screening for Major Depression in Cancer Outpatients: The Diagnostic Accuracy of the 9-Item Patient Health Questionnaire. *Cancer*, **117**, 218-227. <https://doi.org/10.1002/cncr.25514>
- [61] Zung, W.W.K. (1965) A Self-Rating Depression Scale. *Archives of General Psychiatry*, **12**, 63-70. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01720310065008>
- [62] Passik, S.D., Lundberg, J.C., Rosenfeld, B., Kirsh, K.L., Donaghy, K., Theobald, D., *et al.* (2000) Factor Analysis of the Zung Self-Rating Depression Scale in a Large Ambulatory Oncology Sample. *Psychosomatics*, **41**, 121-127. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.41.2.121>
- [63] Hann, D., Winter, K. and Jacobsen, P. (1999) Measurement of Depressive Symptoms in Cancer Patients: Evaluation of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D). *Journal of Psychosomatic Research*, **46**, 437-443. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(99\)00004-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(99)00004-5)
- [64] Berard, R.M.F., Boermeester, F. and Viljoen, G. (1998) Depressive Disorders in an Out-Patient Oncology Setting: Prevalence, Assessment, and Management. *Psycho-Oncology*, **7**, 112-120. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1611\(199803/04\)7:2<112::aid-pon300>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1611(199803/04)7:2<112::aid-pon300>3.0.co;2-w)
- [65] Holland, J.C., Andersen, B., Breitbart, W.S., Buchmann, L.O., Compas, B., Deshields, T.L., *et al.* (2013) Distress Management. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **11**, 190-209. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0027>
- [66] Greer, J.A., Traeger, L., Bemis, H., Solis, J., Hendriksen, E.S., Park, E.R., *et al.* (2012) A Pilot Randomized Controlled Trial of Brief Cognitive-Behavioral Therapy for Anxiety in Patients with Terminal Cancer. *The Oncologist*, **17**, 1337-1345. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0041>
- [67] Jacobsen, P.B. and Jim, H.S. (2008) Psychosocial Interventions for Anxiety and Depression in Adult Cancer Patients:

- Achievements and Challenges. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **58**, 214-230. <https://doi.org/10.3322/ca.2008.0003>
- [68] Carlson, L.E., Beattie, T.L., Giese-Davis, J., Faris, P., Tamagawa, R., Fick, L.J., *et al.* (2015) Mindfulness-Based Cancer Recovery and Supportive-Expressive Therapy Maintain Telomere Length Relative to Controls in Distressed Breast Cancer Survivors. *Cancer*, **121**, 476-484. <https://doi.org/10.1002/cncr.29063>
- [69] Breitbart, W., Rosenfeld, B., Pessin, H., Applebaum, A., Kulikowski, J. and Lichtenthal, W.G. (2015) Meaning-Centered Group Psychotherapy: An Effective Intervention for Improving Psychological Well-Being in Patients with Advanced Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 749-754. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.2198>
- [70] Chochinov, H.M., Kristjanson, L.J., Breitbart, W., McClement, S., Hack, T.F., Hassard, T., *et al.* (2011) Effect of Dignity Therapy on Distress and End-Of-Life Experience in Terminally Ill Patients: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **12**, 753-762. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70153-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70153-x)
- [71] Grassi, L., Caruso, R., Hammelef, K., Nanni, M.G. and Riba, M. (2014) Efficacy and Safety of Pharmacotherapy in Cancer-Related Psychiatric Disorders across the Trajectory of Cancer Care: A Review. *International Review of Psychiatry*, **26**, 44-62. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.842542>
- [72] Caraci, F., Crupi, R., Drago, F. and Spina, E. (2011) Metabolic Drug Interactions between Antidepressants and Anticancer Drugs: Focus on Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Hypericum Extract. *Current Drug Metabolism*, **12**, 570-577. <https://doi.org/10.2174/138920011795713706>
- [73] Kelly, C.M., Juurlink, D.N., Gomes, T., Duong-Hua, M., Pritchard, K.I., Austin, P.C., *et al.* (2010) Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Breast Cancer Mortality in Women Receiving Tamoxifen: A Population Based Cohort Study. *BMJ*, **340**, c693-c693. <https://doi.org/10.1136/bmj.c693>
- [74] Smith, E.M.L., Pang, H., Cirrincione, C., Fleishman, S., Paskett, E.D., Ahles, T., *et al.* (2013) Effect of Duloxetine on Pain, Function, and Quality of Life among Patients with Chemotherapy-Induced Painful Peripheral Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **309**, 1359-1367. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2813>
- [75] Tateishi, H., Mizoguchi, Y. and Monji, A. (2022) Is the Therapeutic Mechanism of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cognitive Dysfunctions of Depression Related to the Neuroinflammatory Processes in Depression? *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article 834425. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.834425>
- [76] Tian, S., Huangfu, L., Fanan, Y., Gao, X., Chen, J., Li, H., *et al.* (2025) Pilot Randomized Controlled Trial of Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Insomnia in Cancer Survivors: An Efficacy, Safety, and Feasibility Therapy. *International Journal of Cancer*, **157**, 1055-1063. <https://doi.org/10.1002/ijc.35482>
- [77] Wu, P., Qian, M., Chen, X., Zhu, M. and Liu, J. (2025) Impact of Different Exercise Types on Depression and Anxiety in Individuals with Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Psychosomatic Research*, **192**, Article ID: 112107. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2025.112107>
- [78] Fari, G., Fai, A., Quarta, F., Pitruzzella, M., Sconza, C., Leoni, M.L.G., *et al.* (2025) The Effects of Physical Exercise on Depression and Anxiety in Cancer Patients: A Systematic Review. *Clinics and Practice*, **15**, Article 180. <https://doi.org/10.3390/clinpract15100180>
- [79] Yu, P., Liu, F., Jiao, Y., Zhao, Y. and Liu, Y. (2025) Depression in Gastric Cancer Patients: Integrated Therapeutic Strategies and Clinical Implications. *World Journal of Clinical Oncology*, **16**, Article ID: 106229. <https://doi.org/10.5306/wjco.v16.i6.106229>
- [80] Carlson, L.E., Ismaila, N., Addington, E.L., Asher, G.N., Atreya, C., Balneaves, L.G., *et al.* (2023) Integrative Oncology Care of Symptoms of Anxiety and Depression in Adults with Cancer: Society for Integrative Oncology-ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 4562-4591. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00857>