专家述评

神经系统调控肿瘤:从环路机制到靶向干预的交叉前沿

张 毅,熊斯怡 陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院乳腺甲状腺外科,重庆市卫生健康委员会乳腺癌微创与精准诊疗重点实验室,重庆

［摘要］ 传统肿瘤学研究长期聚焦于遗传、免疫与血管机制。近年来,随着多学科深度交叉,“癌症神经科学”迅速崛起,成为揭示肿瘤发生发展机制的前沿领域。本文系统梳理了神经-肿瘤互作的研究脉络:从早期观察到的肿瘤神经浸润现象,到近年突破性发现——神经系统通过多种机制主动调控肿瘤进程。在颅内肿瘤中,胶质瘤细胞可与神经元形成功能性突触,“劫持”谷氨酸等神经信号以驱动自身增殖;在外周实体瘤中,大脑特定神经环路(如杏仁核-交感神经通路)能够远程调控乳腺癌等进展;同时,交感、副交感和感觉神经通过释放去甲肾上腺素、乙酰胆碱、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等递质与神经肽,直接作用于肿瘤细胞或通过重塑免疫微环境影响肿瘤演进。这些发现共同构成了“神经-免疫-肿瘤”调控轴,为理解肿瘤生物学提供了全新视角。结合本课题组既往工作,我们认为:神经系统是肿瘤微环境中不可或缺的活跃组分,通过电信号、化学递质及神经环路等多层次方式,广泛参与肿瘤发生、发展、转移及免疫调节。靶向神经-肿瘤互作(如应用β受体阻滞剂、调控特定神经环路等)已展现出协同现有疗法的显著转化潜力。本述评通过整合该领域关键进展,系统阐述了从基础发现到临床探索的转化路径,剖析了当前面临的技术与临床挑战,并对跨学科合作与精准干预的未来方向进行展望,从而为深化理解肿瘤系统性调控机制、开拓神经靶向治疗新策略提供理论参考与框架指引。

［关键词］ 癌症神经科学;神经系统;肿瘤;肿瘤微环境;神经-免疫

［中图法分类号］ R730.2;R338;R392.11 ［文献标志码］ A

Neurological regulation of tumors: An interdisciplinary frontier from circuit mechanisms to targeted intervention

ZHANG Yi, XIONG Siyi Department of Breast and Thyroid Surgery, Key Laboratory of Chongqing Health Commission for Minimally Invasive and Precise Diagnosis and Treatment of Breast Cancer, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, China

［Abstract］ Traditional oncology research has long focused on genetic, immunological, and vascular mechanisms. In recent years, with the deepening interdisciplinary convergence, “cancer neuroscience” has

［基金项目］ 国家自然科学基金(82403678);重庆市自然科学基金重点项目(CSTB2023NSCQ-ZDX0002);重庆市重大医学研究计划(重庆市卫生健康委与科技局联合项目,2024DBXM001)

［通信作者］ 张 毅,教授,主任医师,博士研究生导师,重庆市卫健委乳腺癌微创外科及精准诊疗重点实验室主任,“重庆英才·创新创业领军人才”。主要从事乳腺癌的临床和基础研究。主持国家及省部级重点课题等10余项;在JAMA Surgery、JCI和Neuron等期刊发表论文70余篇;副主编及参编专著6部;获国家发明专利授权10项;作为第一完成人获重庆市科技进步一等奖1项,华夏医学科技奖二等奖1项;作为主要完成人获重庆科技进步一等奖1项,军队医疗成果奖一等奖1项,中华医学奖一等奖1项,军队医疗成果奖二等奖1项,中华医学奖三等奖1项。E-mail:yzhang@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2026, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:张毅,熊斯怡. 神经系统调控肿瘤:从环路机制到靶向干预的交叉前沿[J]. 陆军军医大学学报,2026,48(06):663-669. DOI:10.16016/j.2097-0927.202601070.

Citation:ZHANG Y, XIONG S Y. Neurological regulation of tumors: An interdisciplinary frontier from circuit mechanisms to targeted intervention[J]. J Army Med Univ,2026,48(06):663-669. DOI:10.16016/j.2097-0927.202601070.

rapidly emerged as a cutting-edge field for deciphering the mechanisms of tumor initiation and progression. In this article, we systematically review the research trajectory of neural-tumor interactions: from the early observations of neural infiltration within tumors to recent breakthroughs revealing that the nervous system actively regulates tumor processes through multiple mechanisms. In intracranial tumors, glioma cells can form functional synapses with neurons, "hijacking" neural signals such as glutamate to drive their own proliferation. In peripheral solid tumors, specific brain circuits (*e. g.*, the amygdala-sympathetic nerve pathway) can remotely regulate the progression of cancers such as breast cancer; meanwhile, sympathetic, parasympathetic, and sensory nerves directly act on tumor cells or reshape the immune microenvironment through releasing neurotransmitters and neuropeptides, such as norepinephrine, acetylcholine, and calcitonin gene-related peptide (CGRP), thereby influencing tumor evolution. These findings collectively constitute a "neuro-immune-tumor" regulatory axis, providing a novel perspective for understanding tumor biology. Building upon our group′s previous work, we propose that the nervous system represents an indispensable and active component of the tumor microenvironment, extensively participating in tumor initiation, progression, metastasis, and immune regulation through multi-level mechanisms involving electrical signals, chemical neurotransmitters, and neural circuits. Targeting neural-tumor interactions (*e. g.*, using β-blockers or modulating specific neural circuits) has already demonstrated significant translational potential for synergizing with existing therapies. Through integrating key advances in this field, we systematically elaborate the translational pathway from basic discoveries to clinical exploration, analyze current technical and clinical challenges, and prospect a forward-looking perspective on interdisciplinary collaboration and precision intervention, thereby, providing theoretical reference and framework for deepening the understanding of systemic tumor regulation and developing novel neuro-targeted therapeutic strategies.

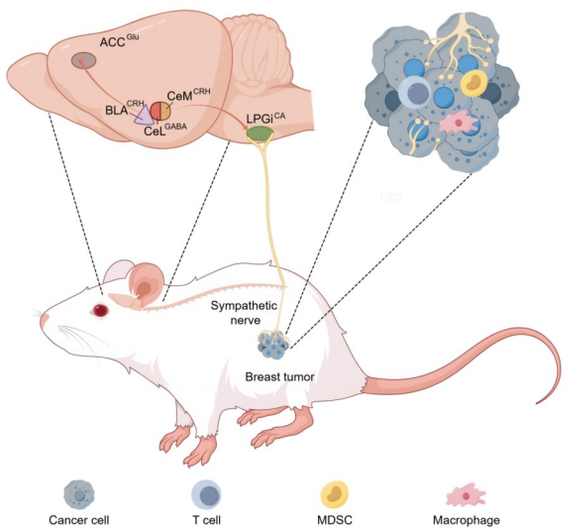
[**Key words**] cancer neuroscience; nervous system; tumor; tumor microenvironment; neuroimmunity

Supported by the National Natural Science Foundation of China (82403678), the Key Project of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTB2023NSCQ-ZDX0002) and the Project of Major Medical Research Plan of Chongqing (Joint Project of Chongqing Health Commission and Chongqing Science and Technology Commission, 2024DBXM001). Corresponding author: ZHANG Yi, E-mail: yzhang@tmmu.edu.cn

众所周知,中枢神经系统与外周神经系统通过神经冲动、递质释放及神经-体液调节等方式在机体生理活动和内环境稳态维持中发挥核心作用。然而,在肿瘤学领域,过往研究主要集中在遗传突变、免疫逃逸以及血管生成等方面,神经系统在肿瘤发生、发展和肿瘤微环境调控中的作用长期被忽视[1]。近年来,癌症神经科学(cancer neuroscience)作为一个新兴学科迅速崛起,它整合了神经科学、肿瘤生物学、免疫学和系统生物学等多学科视角,推动神经系统在癌症中的作用成为研究热点,相关进展受到广泛关注[1-3]。最近,著名专家MONJE和WINKLER[4]提出,2025年是癌症神经科学从新兴学科走向成熟学科的里程碑年份,体现其从边缘到主流的转变。众多研究表明,神经系统通过递质信号传递、神经-免疫-肿瘤轴等多种机制,参与肿瘤发生、发展及转移的整个过程[5]。其中一些关键发现显示了神经-肿瘤互作的复杂性,例如在前列腺癌研究中,发现交感神经纤维激活β肾上腺素能受体驱动血管生成促进肿瘤进展[6];在胶质瘤中,神经元与瘤细胞形成功能性突触,肿瘤"劫持"谷氨酸能信号促进肿瘤增殖[7-8];光遗传或化学遗传激活大脑CeM^{CRH}神经元及其交感神经环路促进调控乳腺癌进展[9];胰腺癌中感觉神经释放降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)抑制$CD8^+$T细胞功能形成免疫逃逸微环境[10]等。这些发现拓展了我们对肿瘤发生发展的传统认知。临床上,神经浸润(如胰腺癌神经周围浸润)已成为侵袭性肿瘤的独立预后标志,同时,神经精神药物、β受体阻滞剂、迷走神经刺激等协同疗法在临床试验中显示抗癌潜力,可增强放化疗、免疫疗法的效果[11]。鉴于神经系统和肿瘤的复杂性和异质性,神经-肿瘤互作仍然存在很多未知领域。本文从研究历史、现状、挑战以及未来发展方向等方面对神经-肿瘤互作进行系统综述,为肿瘤学与神经科学交叉研究提供全方位的参考,并从神经调控的角度为肿瘤治疗提供新的策略和理论。

1 神经调控肿瘤的发现历史

回顾文献提示,现代肿瘤学是在19世纪后期逐步建立起来的,PAGET提出“种子与土壤”理论,强调肿瘤微环境的重要性,但未具体阐述微环境中是否有神经成分以及神经成分的作用。在后续发展中,神经系统在肿瘤中的作用一直未受到重视[1-3,12]。随着显微镜技术的进步,研究人员在肿瘤组织中发现神经纤维浸润现象,YOUNG等科学家在多种外周肿瘤中发现大量神经纤维。癌细胞可以在神经周围生长并最终侵袭它们,这个过程被称为神经周围浸润(perineural invasion,PNI)[13]。PNI的出现通常与不良预后有关,例如PNI提示胰腺癌进展迅速、高复发率和预后不良。然而,传统上认为在PNI过程中神经是被动的,它们基本上只是为癌细胞的扩散提供了一条途径。理论上,神经系统可能在恶性肿瘤形成的早期阶段就发挥作用,因为神经和血管在发育过程中是平行的,肿瘤可能像募集血管一样,通过分泌神经营养因子主动募集神经纤维[12]。有关神经-肿瘤关系研究的转折点出现在21世纪初,特别是2013年前后,有多项突破性的研究成果发表。2004年,MAGNON等[6]在前列腺癌模型中发现交感神经纤维密度与肿瘤血管生成相关。2013年,该课题组在《Science》杂志发表里程碑性的研究,首次证实前列腺癌组织中存在自主神经纤维,其中交感神经促进肿瘤发生,副交感神经促进肿瘤侵袭和转移。通过交感神经切除术或去除β2-肾上腺素能受体(β_2-AR)可以阻止肿瘤早期发生,交感神经分泌的儿茶酚胺促进前列腺肿瘤的生长和转移。对前列腺腺癌患者切除组织标本的分析也显示交感神经密度与预后不良相关。随后,自主神经系统在外周实体瘤中的调控作用相继在胃癌、胰腺癌等[3,14]得到进一步证实。2019年,斯坦福大学MONJE团队和德国海德堡大学KUNER团队在《Nature》杂志发表背靠背论文,首次揭示了胶质瘤与大脑神经元之间存在功能性的“神经元-胶质瘤突触”[7,15],这项工作从机制上阐明了大脑神经活动如何通过α-氨基-3羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体直接调控胶质瘤生长。至此,癌症与神经系统互作的研究受到极大关注,并诞生了新兴的研究领域——癌症神经科学[16]。近期该领域在神经科学、肿瘤学以及免疫学等交叉学科专家的共同努力下发展迅猛。我们课题组前期通过多种神经调控技术证实中枢CeM核团和交感神经环路参与乳腺癌小鼠肿瘤生长调控,首次为大脑通过神经环路直接影响外周实体瘤提供了重要的实验证据(图1)[9,17]。



Activation of glutamatergic neurons in the anterior cingulate cortex inhibits sympathetic activity and attenuates breast cancer progression *via* the neural circuit ACC^{Glu}→BLA^{CRH}→CeL^{GABA}→CeM^{CRH}→$LPGi^{CA}$

图1 大脑中枢神经环路调控外周乳腺癌示意图

Figure 1 Schematic diagram of central neural circuits in the brain regulating peripheral breast cancer

2 神经调控肿瘤的研究现状

2.1 神经系统对颅内原发肿瘤的调控

过去十多年,科学家在神经系统对颅内原发性肿瘤的调控方面取得了重要突破,揭示了神经元与胶质瘤之间复杂而独特的调控网络[7,15]。神经元活动不仅是大脑发育的关键因素,也是胶质瘤进展的关键调控因子。研究表明,神经元通过旁分泌信号以及神经元-胶质瘤传导两种机制影响胶质瘤的发展。在成年胶质母细胞瘤和儿童弥漫性中线胶质瘤中,首次证实了神经-胶质瘤之间的谷氨酸能突触通过AMPA受体介导的信号传递[7,18],这类突触在肿瘤微环境中形成双向调控网络,胶质瘤细胞不仅能接收谷氨酸信号促进增殖,也通过分泌神经营养因子诱导神经元轴突发芽[19],进而形成恶性循环。后续研究显示它们具有典型的化学性突触结构,AMPA受体被谷氨酸激活后,引起Ca^{2+}内流增加,导致肿瘤侵袭。这种双向交互机制具有高度特异性,表现在胶质瘤细胞分泌的神经营养素可诱导神经元轴突发芽以增加局部神经密度,而肿瘤微环境中的神经递质则通过重塑神经环路导致神

经元过度兴奋,形成神经-肿瘤互作-神经重构的正反馈循环,显著加速肿瘤恶性进展[7,15]。

近年研究还发现,胶质瘤的神经调控具有明显亚型特异性。胆碱能神经元通过毒蕈碱型乙酰胆碱受体促进肿瘤生长,而且这种作用具有空间异质性。一方面既可在胆碱能神经元胞体附近局部增强肿瘤活性,另一方面也能通过长程投射影响远端肿瘤微环境。电生理证据表明,胆碱能突触信号传递在胶质瘤进展中起核心作用,而突触外乙酰胆碱信号传递也可能通过非经典通路促进肿瘤转移[20-21]。进一步的研究显示,γ-氨基丁酸(GABA)能神经元与弥漫性中线胶质瘤形成的功能性突触,因肿瘤细胞高表达NKCC1导致细胞内氯离子浓度异常升高,使GABA信号从抑制性转变为去极化效应,从而加速肿瘤生长[18]。苯二氮䓬类药物通过增强$GABA_A$受体信号进一步放大去极化电流,导致DIPG模型小鼠生存期明显缩短。由此提示,肿瘤亚型特异性是神经调控时必须要考虑的因素。相关发现深化了我们对胶质瘤生物学特性的认知,也为靶向神经-肿瘤提供了可能的新靶点[7]。临床前试验中,AMPA受体拮抗剂吡仑帕奈(perampanel)和深度麻醉策略已经显现抑制肿瘤增殖的潜力[15]。

2.2 中枢神经系统对外周实体瘤的调控

近年来,神经科学与肿瘤学的学科交叉研究揭示了大脑通过复杂神经回路精准调控中枢和外周肿瘤发展的多维机制[16]。我们课题组率先揭示了大脑通过特定神经环路调控乳腺癌进展的关键机制[9]。研究基于乳腺癌小鼠模型(如4T1移植瘤和MMTV-PyMT自发瘤模型),发现肿瘤负荷作为一种慢性应激源,可诱导小鼠出现显著的焦虑样行为,并激活内侧中央杏仁核(medial central amygdala,CeM)的促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)神经元(CeM^{CRH})。免疫荧光和c-Fos表达分析表明,CeM^{CRH}神经元在肿瘤小鼠中活性升高。通过伪狂犬病毒(PRV)逆向跨多突触病毒示踪技术,证实肿瘤中新形成的交感神经纤维与脑内CeM和外侧旁巨细胞核(LPGi)建立突触连接。鉴于光遗传学/化学遗传学在神经环路中的精准调控作用,我们采用这些调控技术特异性抑制CeM^{CRH}神经元或CeM^{CRH}→LPGi回路,发现明显降低肿瘤组织去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)浓度、缓解焦虑样行为以及减缓肿瘤生长;反之,激活该回路则促进焦虑和肿瘤进展。机制上,该回路通过调节肿瘤内交感神经活性,影响NE释放,进而调控抗肿瘤免疫力,如减少$Ki67^+$增殖细胞、增加$TUNEL^+$凋亡细胞,并改变$CD4^+$/$CD8^+$T细胞浸润和巨噬细胞极化。重要的是,抗焦虑药物阿普唑仑可通过抑制CeM^{CRH}神经元活性减缓肿瘤进展,凸显神经调节的治疗潜力。基于这些发现,我们后续研究聚焦社交互动(social interaction,SI)的抗肿瘤效应[17]。发现SI可激活前扣带皮层(anterior cingulate cortex,ACC)谷氨酸能神经元(ACC^{Glu})及其向基底外侧杏仁核(BLA)的投射(ACC^{Glu}→BLA^{Glu})。通过光纤记录和c-fos染色,SI其间ACC^{Glu}神经元钙信号显著升高。化学/光遗传抑制ACC^{Glu}神经元或ACC^{Glu}→BLA回路可消除SI的抗焦虑和抗肿瘤作用,而激活该回路则能模拟SI的效应,表现为NE水平下降、免疫细胞浸润增加如提升$CD4^+IFN\text{-}\gamma^+$和$CD8^+IFN\text{-}\gamma^+$T细胞以及肿瘤生长减缓。通过逆行病毒追踪和单细胞RNA测序证实,SI激活的ACC^{Glu}→BLA回路可抑制CeM^{CRH}神经元活动,从而降低交感神经输出,改善肿瘤微环境。上述研究揭示了杏仁核等情绪调节核团通过神经-免疫轴调控乳腺癌进展的神经机制,为癌症神经科学这一学科的发展提供了新的实验证据。

下丘脑室旁核(paraventricular nucleus,PVN)是调控应激反应和多种生理病理活动的关键脑区[22]。近期研究发现在乳腺癌模型小鼠中,肿瘤可导致PVN^{CRH}神经元的兴奋/抑制平衡失调。具体表现为兴奋性突触后电流(mEPSC)增加,抑制性突触后电流(mIPSC)降低,这种E/I失衡与糖皮质激素昼夜节律紊乱相关。采用化学遗传技术激活PVN^{CRH}神经元,发现瘤内$CD8^+$T细胞浸润的增加以及肿瘤生长的减缓只发生在糖皮质激素的峰值时间段。而外源性糖皮质激素注射反而促进肿瘤进展,这提示PVN^{CRH}神经元抑制肿瘤依赖于神经环路的激活,而非糖皮质激素的直接作用[23]。其他脑区如外侧隔核(lateral septum,LS)也通过不同神经环路参与外周实体瘤的调控。在结直肠癌模型中,LS^{GABA}神经元通过多突触通路与肠道胆碱能神经元连接,释放GABA递质激活肿瘤细胞上含ε亚基的$GABA_A$受体,上调Tspan1表达,促进肿瘤生长。慢性束缚应激可激活LS^{GABA}-LH环路,增加肿瘤内GABA浓度,加速肿瘤进展,而化学遗传抑制LS^{GABA}神经元则减缓肿瘤生长,表明大脑通过肠脑轴调控胃肠道肿瘤的机制依赖于GABA能信号[24]。

2.3 外周神经系统与肿瘤的相互作用

外周神经系统与肿瘤的相互作用极为复杂,早期发现自主神经系统(交感/副交感神经)通过多种机制影响肿瘤进展。近期,感觉神经在肿瘤中的作用也逐渐得到重视。外周神经通过调控肿瘤微环境或者直接调控肿瘤细胞来控制肿瘤的进展和转移[25]。在前列腺癌中,交感神经通过β_2-AR激活下游cAMP-PKA

信号通路,促进肿瘤血管生成和细胞增殖[6],而NE等儿茶酚胺类神经递质不仅能直接刺激癌症细胞迁移和侵袭,还能通过调节免疫微环境(如抑制$CD8^+$T细胞功能、增加髓源性抑制细胞浸润)间接促进肿瘤进展[25];相反,副交感神经在胃癌中通过胆碱能毒蕈碱受体(如M1受体)增强肿瘤侵袭能力,迷走神经切断术可显著降低胃癌发病率,提示胆碱能系统起关键作用[3, 14]。交感神经浸润是肿瘤发生的早期事件,在乳腺癌模型小鼠中,我们课题组发现交感神经在植入后仅5 d即可浸润肿瘤,且酪氨酸羟化酶阳性(TH^+)纤维的密度随肿瘤发展而增加[9]。交感神经释放NE,通过与肿瘤细胞和多种免疫浸润细胞上β_2-AR结合发挥调控肿瘤的作用。感觉神经通过神经肽类物质参与肿瘤调控,例如在胰腺癌中,伤害性感受器释放的CGRP通过RAMP1受体抑制$CD8^+$T细胞功能,促进免疫逃逸[10],而P物质则通过NK1R受体增强癌症细胞增殖、迁移和血管生成[26-27]。除神经肽外,感觉神经元与癌细胞形成功能性伪突触释放谷氨酸促进肿瘤生长[28]。此外,外周胶质细胞-施万细胞可以通过多种策略调控肿瘤微环境的免疫反应以及诱导代谢性免疫抑制[29]。应激诱导的交感神经过度激活可通过β-肾上腺素能信号促进肿瘤神经招募(如轴突发生),并与较差预后相关,而β受体-阻滞剂等神经靶向治疗在临床前模型中显示出抑制肿瘤生长的作用。

2.4 神经-免疫-肿瘤轴的调控机制以及神经靶向治疗的临床探索

神经系统通过神经递质释放、突触样通讯等多种途径调节肿瘤免疫微环境[30-32]。交感神经末梢释放的NE可通过β_2-AR信号通路,促进髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cell,MDSC)的PD-L1表达,抑制$CD8^+$T细胞功能,引起T细胞耗竭[33]。慢性应激状态下,交感神经激活导致NE水平升高,通过β-AR-cAMP-PKA信号通路诱导T细胞代谢重编程和Treg细胞分化,从而削弱抗肿瘤免疫[34]。神经递质也可以直接调控免疫细胞功能,例如,副交感神经释放的乙酰胆碱通过M1受体抑制$CD8^+$T细胞产生IFN-γ,而血小板来源的5-羟色胺可通过血清素化上调肿瘤细胞PD-L1,间接抑制T细胞活性[32]。感觉神经释放的P物质通过NK1R激活巨噬细胞NF-κB通路,促进炎症因子释放。胰腺癌的神经调控也涉及免疫逃避机制,研究显示感觉神经元通过释放CGRP抑制NK细胞活性,而癌细胞分泌神经生长因子招募疼痛神经元,共同抑制杀伤性免疫细胞功能[10]。临床相关数据显示,肿瘤神经浸润密度(如$CGRP^+$感觉神经)与$CD8^+$T细胞减少、复发风险升高和疼痛程度加重明显相关,这也为解释胰腺癌对免疫治疗普遍耐药提供了新的视角[32]。

目前针对肿瘤的神经调控治疗已进入临床试验阶段[35-36],多项研究支持其转化潜力。例如,β2-AR阻滞剂(如普萘洛尔)与免疫检查点抑制剂(如抗PD-1抗体)的联合疗法在Ⅱ期临床试验中显示出抗肿瘤作用,如抑制黑色素瘤进展[16, 36]。普萘洛尔在乳腺癌模型中可增加肿瘤内$CD8^+$T细胞浸润,并通过抑制β2-AR信号通路增强新辅助化疗的疗效。交感神经信号在前列腺癌中通过神经生长因子促进肿瘤神经支配和进展。临床前研究提示β2-AR阻滞剂可抑制该过程,减少肿瘤相关神经纤维密度并延缓癌症恶化[6]。靶向神经生长因子例如抗NGF抗体tanezumab在动物实验中显示抑制肿瘤生长[10]。靶向感觉神经元策略是近年重要进展,例如抑制CGRP-RAMP1信号通路,或者通过感觉神经消融逆转T细胞耗竭,在黑色素瘤中增强免疫治疗的疗效[26, 37]。在胰腺癌模型小鼠中,激活迷走神经或者联合使用胆碱能药物与免疫检查点抑制剂可减少MDSCs并增强$CD8^+$T细胞应答,显示出协同抗肿瘤效应[38]。此外,将神经-精神药物(如抗抑郁药、抗癫痫药)这些传统老药新用于癌症治疗,并进行广泛临床试验。例如,丙戊酸(抗癫痫药)与化疗联合用于结直肠癌,或伊米帕明(三环类抗抑郁药)用于乳腺癌的试验[16]。

3 神经与肿瘤研究面临的挑战和未来发展方向

尽管神经与肿瘤关系的研究近年受到极大关注,神经与肿瘤研究仍然面临很大的挑战[2]。首先,技术瓶颈与神经-肿瘤互作机制复杂性是一个重要问题。外周神经在肿瘤微环境中具有很强的异质性分布,科学家直接精确操控和检测外周神经和肿瘤互作的动态关系很困难。神经元与肿瘤细胞之间的突触连接和电信号传递需要超高分辨率成像和电生理技术验证。动物模型与人体存在差异,小鼠模型中的发现需在人体中验证。肿瘤微环境的复杂性使细胞间相互作用网络不易解析,神经、免疫、肿瘤细胞之间的三方对话机制尚待阐明。其次,临床转化与个体化治疗面临挑战。虽然临床前研究结果令人鼓舞,但神经靶向治疗的临床转化面临挑战。β受体阻滞剂等药物在回顾性研究中结果可能因肿瘤类型、分期和患者特异性而不一致。神经靶向药物可能影响正常神经功能,治疗窗口需要精确界定。神经-肿瘤相互作用的时空动态变化增加了治疗难度。肿瘤发展不同阶段,神经浸润模式和信号通路都可能发生变化。个体间神经系

统和肿瘤特征的差异对个性化治疗策略有较高的要求。

神经与肿瘤互作作为一个新兴研究领域,在2025年步入快速发展轨道,并展现出广阔的应用前景[4,39]。从相关技术发展来说,高时空分辨技术、多组学整合以及多学科交叉技术将有利于揭示神经-肿瘤互作机制。在体钙成像、光/化学遗传学等技术可用于实时监测和操控特定神经环路活动,例如在胶质瘤以及外周实体瘤中采用它们观察对肿瘤生长的影响。结合单细胞测序和空间转录组学,可揭示神经-肿瘤互作的细胞和分子机制。未来基于神经影像、电生理和分子标志物,选择最优神经靶向治疗,可实现对神经环路的精准干预。联合治疗也是一个重要策略,神经靶向药物与化疗、放疗、免疫治疗联合可产生协同效应,目前在胶质瘤临床试验中已展示良好前景[40]。最后,跨学科研究平台构建也是非常重要的方面。有条件的单位建立专门的癌症神经科学研究中心,整合神经科学、肿瘤学、免疫学专家团队,结合基础和临床研究,制定标准化实验流程和临床治疗方案,促进基础和临床数据共享。另外,培养跨学科复合型神经-肿瘤研究专门人才,从基础研究和临床实践转化2个方面推动癌症神经科学的发展。

机体神经系统通过神经递质、内分泌和免疫等多种机制广泛参与肿瘤发生发展过程。癌症神经科学这一新兴领域正在快速发展,为肿瘤治疗提供新的策略。我们相信未来通过技术创新和跨学科合作,针对神经-肿瘤互作的治疗策略有望成为肿瘤治疗的一个新支柱。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] MONJE M, BORNIGER J C, D'SILVA N J, *et al*. Roadmap for the emerging field of cancer neuroscience[J]. Cell, 2020, 181(2): 219-222. DOI:10.1016/j.cell.2020.03.034.

[2] HWANG W L, PERRAULT E N, BIRBRAIR A, *et al*. Integrating priorities at the intersection of cancer and neuroscience[J]. Cancer Cell, 2025, 43(1): 1-5. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.09.014.

[3] WINKLER F, VENKATESH H S, AMIT M, *et al*. Cancer neuroscience: State of the field, emerging directions[J]. Cell, 2023, 186(8): 1689-1707. DOI:10.1016/j.cell. 2023.02.002.

[4] MONJE M, WINKLER F. Key developments in the cancer neuroscience field[J]. Nat Cancer, 2025, 6(12): 1928-1929. DOI:10.1038/s43018-025-01082-2.

[5] KEOUGH M B, MONJE M. Neural signaling in cancer[J]. Annu Rev Neurosci, 2022, 45: 199-221. DOI: 10.1146/annurev-neuro-111020-092702.

[6] MAGNON C, HALL S J, LIN J, *et al*. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression[J]. Science, 2013, 341(6142): 1236361. DOI: 10.1126/science.1236361.

[7] VENKATESH H S, MORISHITA W, GERAGHTY A C, *et al*. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits[J]. Nature, 2019, 573(7775): 539-545. DOI: 10.1038/s41586-019-1563-y.

[8] ZENG Q Q, MICHAEL I P, ZHANG P, *et al*. Synaptic proximity enables NMDAR signalling to promote brain metastasis[J]. Nature, 2019, 573(7775): 526-531. DOI: 10.1038/s41586-019-1576-6.

[9] XIONG S Y, WEN H Z, DAI L M, *et al*. A brain-tumor neural circuit controls breast cancer progression in mice[J]. J Clin Invest, 2023, 133(24): e167725. DOI: 10.1172/JCI167725.

[10] ZHI X F, WU F J, QIAN J, *et al*. Nociceptive neurons promote gastric tumour progression *via* a CGRP-RAMP1 axis[J]. Nature, 2025, 640(8059): 802-810. DOI: 10.1038/s41586-025-08591-1.

[11] SHI D D, GUO J A, HOFFMAN H I, *et al*. Therapeutic avenues for cancer neuroscience: translational frontiers and clinical opportunities[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(2): e62-e74. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00596-9.

[12] ZAHALKA A H, FRENETTE P S. Nerves in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(3): 143-157. DOI:10.1038/s41568-019-0237-2.

[13] BAPAT A A, HOSTETTER G, VON HOFF D D, *et al*. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(10): 695-707. DOI: 10.1038/nrc3131.

[14] ZHAO C M, HAYAKAWA Y, KODAMA Y, *et al*. Denervation suppresses gastric tumorigenesis[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(250): 250ra115. DOI:10.1126/scitranslmed.3009569.

[15] VENKATARAMANI V, TANEV D I, STRAHLE C, *et al*. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression[J]. Nature, 2019, 573(7775): 532-538. DOI:10.1038/s41586-019-1564-x.

[16] MAGNON C, HONDERMARCK H. The neural addiction of cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23(5): 317-334. DOI: 10.1038/s41568-023-00556-8.

[17] WEN H Z, XIONG S Y, LOU Y X, *et al*. Social interaction in mice suppresses breast cancer progression *via* a corticoamygdala neural circuit[J]. Neuron, 2025, 113(20): 3374-3389.e9. DOI:10.1016/j.neuron.2025.07.002.

[18] BARRON T, YALÇıN B, SU M H, *et al*. GABAergic neuron-to-glioma synapses in diffuse midline gliomas[J].

Nature, 2025, 639(8056): 1060-1068. DOI: 10.1038/s41586-024-08579-3.

[19] VENKATESH H S, JOHUNG T B, CARETTI V, *et al*. Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin-3 secretion[J]. Cell, 2015, 161(4): 803-816. DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.012.

[20] DREXLER R, DRINNENBERG A, GAVISH A, *et al*. Cholinergic neuronal activity promotes diffuse midline glioma growth through muscarinic signaling[J]. Cell, 2025, 188(17): 4640-4657.e30. DOI:10.1016/j.cell.2025.05.031.

[21] YANG Y, YANG C Y, CHEN X Z, *et al*. Long-range cholinergic input promotes glioblastoma progression[J]. Cancer Cell, 2025, 43(11): 2089-2105.e10. DOI:10.1016/j.ccell.2025.07.024.

[22] FRANCIS N, BORNIGER J C. Cancer as a homeostatic challenge: the role of the hypothalamus[J]. Trends Neurosci, 2021, 44(11): 903-914. DOI: 10.1016/j.tins.2021.08.008.

[23] GOMEZ A M, WU Y, ZHANG C, *et al*. Aberrant hypothalamic neuronal activity blunts glucocorticoid diurnal rhythms in murine breast cancer[J]. Neuron, 2025: S0896-S6273(25)00892-X. DOI:10.1016/j.neuron.2025.11.019.

[24] LI Y, YU H, LI Z M, *et al*. Colorectal cancer cells hijack a brain-gut polysynaptic circuit from the lateral septum to enteric neurons to sustain tumor growth[J]. Nat Cancer, 2025, 6(11): 1800-1820. DOI: 10.1038/s43018-025-01033-x.

[25] GYSLER S M, DRAPKIN R. Tumor innervation: peripheral nerves take control of the tumor microenvironment[J]. J Clin Invest, 2021, 131(11): e147276. DOI:10.1172/JCI147276.

[26] BALOOD M, AHMADI M, EICHWALD T, *et al*. Nociceptor neurons affect cancer immunosurveillance[J]. Nature, 2022, 611(7935): 405-412. DOI:10.1038/s41586-022-05374-w.

[27] SUR D, ZENG Y, KOBAYASHI H, *et al*. Entangled cellular and molecular relationships at the sensory neuron-cancer interface[J]. Neuron, 2025, 113(20): 3491. DOI: 10.1016/j.neuron.2025.09.030.

[28] REN L, LIU C F, ÇIFCIBAŞı K, *et al*. Sensory neurons drive pancreatic cancer progression through glutamatergic neuron-cancer pseudo-synapses[J]. Cancer Cell, 2025, 43(12): 2241-2258.e8. DOI:10.1016/j.ccell.2025.09.003.

[29] DEBORDE S, GUSAIN L, POWERS A, *et al*. Reprogrammed schwann cells organize into dynamic tracks that promote pancreatic cancer invasion[J]. Cancer Discov, 2022, 12(10): 2454-2473. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1690.

[30] SCHILLER M, BEN-SHAANAN T L, ROLLS A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where?[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(1): 20-36. DOI:10.1038/s41577-020-0387-1.

[31] YAMAN I, AĞAÇ ÇOBANOĞLU D, XIE T X, *et al*. Advances in understanding cancer-associated neurogenesis and its implications on the neuroimmune axis in cancer[J]. Pharmacol Ther, 2022, 239: 108199. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108199.

[32] AMIT M, EICHWALD T, ROGER A, *et al*. Neuro-immune cross-talk in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2025, 25(8): 573-589. DOI:10.1038/s41568-025-00831-w.

[33] GLOBIG A M, ZHAO S, ROGINSKY J, *et al*. The β_1-adrenergic receptor links sympathetic nerves to T cell exhaustion[J]. Nature, 2023, 622(7982): 383-392. DOI: 10.1038/s41586-023-06568-6.

[34] KHANMAMMADOVA N, ISLAM S, SHARMA P, *et al*. Neuro-immune interactions and immuno-oncology[J]. Trends Cancer, 2023, 9(8): 636-649. DOI: 10.1016/j.trecan.2023.05.002.

[35] DEMIR I E, MOTA REYES C, ALRAWASHDEH W, *et al*. Future directions in preclinical and translational cancer neuroscience research[J]. Nat Cancer, 2021, 1: 1027-1031. DOI:10.1038/s43018-020-00146-9.

[36] GANDHI S, PANDEY M R, ATTWOOD K, *et al*. Phase I clinical trial of combination propranolol and pembrolizumab in locally advanced and metastatic melanoma: safety, tolerability, and preliminary evidence of antitumor activity[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(1): 87-95. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-2381.

[37] DAVIS B M, MCILVRIED L A, SALOMAN J L, *et al*. Rethinking relief: Targeting sensory neurons to combat cancer and pain[J]. Cancer Cell, 2025, 43(10): 1777-1782. DOI:10.1016/j.ccell.2025.07.019.

[38] RAVINDRANATHAN S, PASSANG T, LI J M, *et al*. Targeting vasoactive intestinal peptide-mediated signaling enhances response to immune checkpoint therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6418. DOI:10.1038/s41467-022-34242-4.

[39] THIEL V, SUR D, PICOLI C C, *et al*. Next-gen tools in cancer neuroscience[J]. Cell Rep, 2025, 44(9): 116258. DOI:10.1016/j.celrep.2025.116258.

[40] VENKATARAMANI V, YANG Y, ILLE S, *et al*. Cancer Neuroscience of Brain Tumors: From Multicellular Networks to Neuroscience-Instructed Cancer Therapies[J]. Cancer Discov, 2025, 15(1): 39-51.

(收稿:2026-01-10;修回:2026-02-02)

(编辑 栾 嘉)