神经–肿瘤互作:生物学机制研究与临床转化前景

武健壮[1,2]，张维一[2]，孙皓宇[2]，闫 超[1,2]

1 南京大学医学院附属鼓楼医院 胰腺与代谢外科，江苏 南京 210008；2 南京大学 生命科学学院，江苏 南京 210023

摘要：神经系统可通过多种机制参与肿瘤的发生、发展及治疗响应，推动了肿瘤神经生物学这一新兴研究领域的发展。当前该领域的关键问题已从“神经是否影响肿瘤”转向“神经调控作用处于何种层级”。本研究从脑–体互作的整体视角出发，系统梳理了神经–肿瘤互作的研究进展，重点讨论局部结构性互作、功能性神经环路调控以及神经介导的免疫与代谢间接调控3种主要模式，并分析其研究基础与机制特性。并在此基础上，评估靶向神经–肿瘤互作的潜在治疗策略及其转化前景。明确不同神经调控模式在肿瘤进展中的系统作用，是推动该领域理性发展和临床转化的关键。

关键词：肿瘤；神经系统；肿瘤微环境；神经–肿瘤互作；神经环路；肿瘤治疗；临床转化

中图分类号：R730.3 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.T20260009

Neuro-cancer interaction: biological mechanisms and clinical translational perspectives

WU Jianzhuang[1,2], ZHANG Weiyi[2], SUN Haoyu[2], YAN Chao[1,2]

1 Department of Pancreatic and Metabolic Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China; 2 State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, School of Life Sciences, Nanjing University, Nanjing 210023, China.

Abstract: The nervous system participates in tumor initiation, progression, and therapeutic responses through various mechanisms, driving the rapid development of cancer neuroscience as an emerging field. The central focus of this area shifted from whether nerves influence tumors to the specific levels at which neural regulation operates. From a holistic brain-body interaction perspective, this review systematically examined recent advances in neural-tumor interactions, with emphasis on three main regulatory modes: local structural interactions, functional neural circuit regulation, and indirect neural modulation of immunity and metabolism, along with their research foundations and mechanistic characteristics. Furthermore, it evaluated potential therapeutic strategies targeting neural-tumor interactions and their translational prospects. This review underscored that clarifying the systemic roles of distinct neural regulatory modes in tumor progression is essential for guiding the rational development and clinical translation of this field.

Keywords: tumor; nervous system; tumor microenvironment; neural-tumor interactions; neural circuits; tumor therapy; clinical translation

肿瘤长期被视为一种主要由基因突变与局部微环境驱动的疾病。然而，近年来随着神经科学的发展，越来越多的研究表明，神经系统并非肿瘤进程中的被动旁观者，而是可能通过多种方式

收稿日期：2026-01-01 **修回日期：**2026-01-03 **接受日期：**2026-01-04

基金项目：国家自然科学青年科学基金资助项目（32525029）；中国博士后科学基金面上资助项目（2025M782074）；江苏省卓越博士后计划资助项目（2025ZB117）；南京鼓楼医院国家自然科学基金青年培育项目（2025-JCYJ-QP-077）

作者简介：武健壮，男，博士，获得江苏省卓越博士后资助，研究方向为肿瘤神经生物学，e-mail：wjzfor1996@163.com

闫 超，男，教授，博士研究生导师，博士，国家自然科学青年科学基金项目（A类）获得者，江苏省杰出青年科学基金获得者，入选国家级海外青年千人计划，中国神经科学学会中枢与外周互作分会副主任委员，研究方向为神经生物学，e-mail：yanchao@nju.edu.cn，通信作者

参与肿瘤的发生、进展与转移调控，也产生了肿瘤神经生物学这一受到广泛关注的新兴研究领域[1]。神经–肿瘤互作的早期研究主要关注神经及肿瘤的分泌活动对肿瘤微环境的影响；随着研究的深入，神经与肿瘤之间的功能性神经环路开始受到重视；肿瘤产生的细胞因子也可通过循环系统远距离激活相应脑区，进而影响全身免疫。

当前该领域面临的核心问题，已不再是神经是否影响肿瘤，而是神经系统究竟在哪些层级上调控肿瘤。换言之，神经信号主要作为局部肿瘤微环境的调控因子，还是在更高层次上参与了脑–体互作网络，进而对肿瘤产生系统性影响？这一问题的思考，对于准确理解现有研究结果、避免概念泛化以及推动临床转化具有基础性意义。

本研究结合近年来神经–肿瘤互作研究的代表性进展，从脑–体互作的整体视角出发，尝试对神经–肿瘤互作的证据进行系统梳理。

1 神经系统调控肿瘤的研究进展

1.1 神经通过功能性类突触结构调控肿瘤

神经与肿瘤可形成具备功能的结构，由于其只符合经典突触的部分定义，研究者通常将其定义为“类突触”、“伪突触”或“假性突触”（图1A）。神经–肿瘤之间的类突触结构首先在中枢神经系统肿瘤中被发现。2019年，Venkatesh等[2]、Venkataramani等[3]的开创性工作率先揭示了高级别胶质瘤细胞能够与突触前神经元形成真正的谷氨酸能突触，并具备完整的电生理活性：突触前神经元释放的谷氨酸，能够直接激活胶质瘤细胞膜表面的AMPA（α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor）受体，从而促进肿瘤生长。

接下来，在外周肿瘤的脑转移中，人们也发现了类似的神经–肿瘤突触。Zeng等[4]的研究表明，转移至脑的乳腺肿瘤细胞与谷氨酸能神经元形成“伪三方突触”。在该结构中，转移细胞并非与神经元直接形成典型的二元突触，而是插入神经元之间的突触间隙或贴近神经元胞体。这些肿瘤细胞表达NMDA（N-methyl-D-aspartate receptor）受体，并通过感知突触间隙中溢出的谷氨酸来接收神经信号。

最新发表的一系列研究[5]将神经–肿瘤类突触结构拓展到了外周实体肿瘤。在胃癌中，Zhi等[5]发现，感觉神经元与癌细胞之间可形成“类突触”结构。感觉神经元释放的降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide, CGRP）可结合至肿瘤细胞表面的RAMP1（receptor activity modifying protein 1）受体复合物，从而驱动增殖和转移。在胰腺导管腺癌中，Ren等[6]发现，浸润的感觉神经元可与肿瘤细胞形成“神经–肿瘤伪突触”。与中枢神经系统中的快速突触传递不同，这种独特的“伪突触”通过谷氨酸递质诱发肿瘤细胞内缓慢、持续的钙振荡，进而驱动肿瘤的侵袭与转移。

1.2 神经通过旁分泌效应调控肿瘤

肿瘤微环境中的神经纤维通过旁分泌效应释放信号分子对肿瘤进行调控，是已被反复证明的神经–肿瘤互作核心机制之一[7]。旁分泌信号以弥散方式作用于肿瘤微环境，涉及神经递质、神经肽、神经营养因子及细胞外囊泡等多种介质（图1B）。

在胶质瘤中，神经元可以通过脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）与突触黏附蛋白神经连接蛋白3两种因子直接调控肿瘤生长。神经元活动触发BDNF分泌，BDNF-TrkB信号的激活不仅直接促进肿瘤细胞增殖，还通过增加胶质瘤细胞表面AMPA受体的膜定位，增强肿瘤细胞对谷氨酸信号的敏感性，形成正反馈循环[8]。Pan等[9]的研究证实，经剪切释放至微环境中的可溶性神经连接蛋白3能激活胶质瘤细胞内的PI3K-mTOR等通路，从而促进肿瘤生长。更为重要的是，这种旁分泌功能可与“神经元–胶质瘤突触”的电化学信号产生协同作用，驱动胶质瘤恶性进展[2]。

在外周实体瘤中，交感、副交感和感觉神经纤维都可通过释放神经递质和神经营养因子等，形成促肿瘤微环境。交感神经释放的去甲肾上腺素通常通过β–肾上腺素能受体发挥促瘤作用。例如，在胰腺导管腺癌中，Renz等[10]发现，β–肾上腺素能受体信号的激活不仅能直接刺激肿瘤细胞增殖，还可诱导神经生长因子（nerve growth factor, NGF）和BDNF的高表达，形成一个“神经递质–神经营养因子”的正反馈循环，促进肿瘤中的神经浸润。副交感神经的作用则存在争议。在胃癌中，副交感神经来源的乙酰胆碱可通过激活

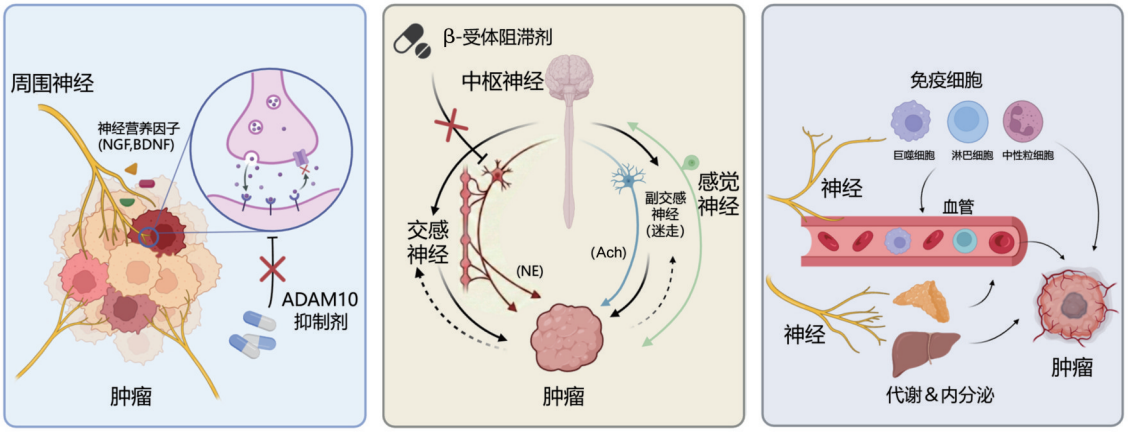
M3 型毒蕈碱受体，启动 Wnt 和 Hippo/YAP 等干细胞相关通路，促进肿瘤发生发展[11]。相反，在胰腺导管腺癌中，胆碱能信号通过 M1 型毒蕈碱受体抑制肿瘤进展，切断迷走神经反而会加速肿瘤生长[12]。

1.3　神经通过调控免疫和基质间接调控肿瘤微环境

肿瘤微环境是一个由肿瘤细胞、免疫细胞、细胞外基质、血管和神经等成分共同构成的复杂系统。神经系统通过释放递质和调质，可以重塑整个肿瘤微环境的生态，尤其在调节免疫反应和血管生成方面发挥关键作用，从而为肿瘤创造适宜生长或发生免疫逃逸的局部条件（图 1C）。

神经系统与免疫系统在肿瘤微环境中的串扰是导致免疫逃逸的重要原因之一[13]。不同神经类型影响肿瘤免疫微环境的机制也不同。例如，感觉神经可通过释放神经肽参与局部免疫抑制。Restaino 等[14]的研究发现，在黑色素瘤及头颈癌中，CGRP 通过与其受体（RAMP1/CALCRL）结合，直接抑制浸润性 $CD8^+$ T 细胞的功能，诱导其耗竭状态。而阻断 CGRP-RAMP1 信号轴则可恢复 T 细胞的杀伤功能，并与程序性死亡蛋白–1 抑制剂产生协同效应。交感神经则发挥更为广泛的系统性免疫抑制。其释放的去甲肾上腺素通过激活 β–肾上腺素能受体，能直接损害 $CD8^+$ T 细胞的代谢活性与效应功能，并促进其向耗竭表型分化[15]；还可增强髓系来源抑制细胞（myeloid-derived suppressor cell, MDSC）的免疫抑制能力及其在肿瘤部位的募集，从而进一步抑制 T 细胞的功能[16]。研究[17]还发现，这一过程甚至可受中枢神经系统的远程调控。例如，激活中脑腹侧被盖区的多巴胺能神经通路，能够通过调节骨髓的交感神经支配来改变 MDSC 的功能状态，进而影响远端肿瘤的生长进程。

血管生成与基质重塑是维持肿瘤微环境稳态及其浸润转移的核心环节。异常增生的血管网络为肿瘤细胞的快速生长提供了必需的氧气与营养物质，而细胞外基质则通过机械力学与生化信号调控肿瘤细胞的生物学行为。研究[18]表明，神经系统可通过直接与血管内皮细胞及基质细胞交互，主动重塑这一支持性微环境，从而驱动肿瘤的恶性进展。例如，在前列腺癌中，交感神经释放的去甲肾上腺素通过激活血管内皮细胞上的 β–肾上腺素能受体，进而抑制线粒体氧化磷酸化，迫使内皮细胞转向糖酵解供能。这种代谢模式的转变为其快速增殖和肿瘤新生血管的形成提供了支持，而阻断该通路则可有效抑制血管生成。肿瘤基质中的关键细胞同样受到神经信号的直接调控。研究[19]表明，在胰腺癌等肿瘤中，施万细胞可被肿瘤微环境招募并激活。这些细胞不仅能直接引导癌细胞在神经周围浸润，还可通过分泌白介素–6 等细胞因子募集 MDSC，从而加剧肿瘤局部的免疫抑制。最新研究[20]进展则进一步揭示了肿瘤相关成纤维细胞与施万细胞之间存在的复杂相互作用。Zhang 等[20]的研究发现，肿瘤相关成纤维细胞



A　局部结构性互作　　B　功能性神经环路调控　　C　神经介导的间接调控

NGF　神经生长因子；BDNF　脑源性神经营养因子；ADAM10　解整合素–金属蛋白酶 10；NE　去甲肾上腺素；Ach　乙酰胆碱。

图 1　神经系统调控肿瘤进展的 3 种方式及其靶向方法

通过分泌白血病抑制因子抑制施万细胞的活性，这一过程可能通过加剧神经损伤，促进更为恶性的神经浸润模式[20]。此外，交感神经信号还能直接激活肿瘤相关成纤维细胞，促进其分泌胶原蛋白，增加基质硬度，进而通过机械力学信号加剧肿瘤细胞的侵袭行为。

2 肿瘤调控神经系统的研究进展

肿瘤并非仅被动接受神经支配，而是能够主动影响神经的结构、功能及可塑性。

2.1 肿瘤细胞通过旁分泌效应招募神经

肿瘤常通过旁分泌效应招募神经以促进自身生长。神经营养因子是一类对神经元存活、分化、轴突生长及突触可塑性至关重要的分泌蛋白，其中以NGF和BDNF最为典型。多种实体瘤可异常分泌神经营养因子，并通过激活其对应的受体信号轴，诱导肿瘤周围神经的异常生长和过度支配，从而重塑肿瘤神经微环境。例如，在胰腺导管腺癌模型中，肿瘤来源的NGF通过旁分泌方式刺激交感神经纤维向肿瘤组织内生长，使得肿瘤局部出现过度交感神经支配[11]。在胃癌发生早期阶段，也观察到了类似的神经调控机制[21]。

除了神经营养因子外，肿瘤还可通过分泌轴突导向分子促进神经生长和重塑。在乳腺癌中，肿瘤细胞可分泌轴突导向分子SLIT2，从而促进感觉神经纤维向肿瘤组织的生长和浸润[22]。在前列腺癌中，肿瘤细胞被证实高表达信息素4F。在体外神经元–肿瘤细胞共培养体系中，信息素4F能显著诱导神经突起的发芽和延伸，暗示了其在促进肿瘤相关神经生成中的直接作用[23]。

2.2 肿瘤与神经系统形成功能性环路连接

除通过旁分泌方式直接作用于神经末梢外，肿瘤细胞还可通过构建单级或多级的功能性环路，诱导神经系统发生异常激活。这类环路并不局限于经典的解剖学神经回路，而是涵盖了肿瘤细胞与神经系统之间通过感觉输入、神经递质释放及中枢整合等方式形成的动态功能网络。

在外周肿瘤中，感觉神经往往作为肿瘤–神经环路的起始节点，直接感知肿瘤来源的刺激并迅速将信号传入中枢。在胃癌小鼠模型中，对胃癌细胞进行光遗传激活后，可在短时间内观察到颈静脉核复合体中伤害性感觉神经元胞体钙信号显著升高，提示肿瘤相关刺激可通过外周感觉神经被快速编码并传递至感觉神经节，这些被激活的感觉神经元在其外周末梢释放CGRP，作用于肿瘤细胞表面的受体，促进胃癌细胞的增殖与转移。该过程构成了一个以“肿瘤刺激–感觉神经激活–神经肽释放–肿瘤生物学增强”为核心的功能性环路，提示肿瘤可借助感觉神经通路实现对自身进展的正反馈调控[5]。

除感觉神经介导的外周环路外，部分肿瘤还能够与神经元形成更为紧密的功能性互作关系，直接改变神经元的兴奋性与突触结构。小细胞肺癌中的相关研究[24]显示，当小细胞肺癌细胞与神经元直接共培养时，神经元的突触数量显著增加，其网络活动明显增强。然而，当以小细胞肺癌细胞条件培养基替代直接共培养时，上述效应显著减弱。这一结果表明，小细胞肺癌对神经元兴奋性的调控并非主要依赖可溶性旁分泌因子，而更可能依赖于肿瘤细胞与神经元之间形成的功能性结构。这表明某些高度神经内分泌特征的肿瘤能够通过近距离细胞互作，诱导神经网络的结构与功能重塑，从而建立持续增强神经活动的功能性环路。

2.3 肿瘤对神经系统的远端调控作用

除局部旁分泌信号及通过环路对神经系统进行重塑外，肿瘤细胞还可通过释放进入循环系统的多种因子，实现对中枢神经系统的远程调控。血液循环与淋巴系统为肿瘤衍生信号提供了跨组织、跨器官运输的通路，使肿瘤能够突破局部微环境的限制，直接作用于大脑特定神经元群体或神经网络，从而系统性地重塑神经功能状态。

在多种循环性信号中，肿瘤细胞分泌的胞外囊泡被认为是介导远程调控的重要载体。如肿瘤细胞分泌的胞外囊泡携带转录因子Twist1，经循环系统进入大脑内侧前额叶皮层后，破坏神经元树突结构，诱导肿瘤宿主出现抑郁样行为，表明肿瘤可通过胞外囊泡介导的远程信号直接影响高阶情绪调控中枢[25]。

在部分肿瘤类型中，肿瘤–神经环路的影响范围还可进一步扩展至中枢神经系统，并通过多

级环路整合引发复杂的行为与情绪异常。以胰腺导管腺癌为例，研究[26]发现肿瘤来源的代谢物 S-腺苷甲硫氨酸可进入中枢，特异性激活外侧臂旁核中 METTL14 介导的肾上腺髓质素 m^6A 修饰过程。该表观转录调控显著增强外侧臂旁核内谷氨酸能神经元的兴奋性，进而激活外侧臂旁核–丘脑室旁核/下丘脑外侧区等下游神经环路，诱导小鼠出现疼痛敏感性升高和抑郁样行为等胰腺癌常见的中枢共病表型。

循环性炎症因子同样是肿瘤远程调控神经系统的重要媒介。在癌症恶病质发生过程中，肿瘤细胞持续释放白介素–6 进入循环系统，激活由极后区–臂旁核–腹侧被盖区–伏隔核构成的多级神经环路。该环路的异常激活导致伏隔核区域多巴胺释放显著下降，从而引发小鼠出现冷漠、动机缺失等典型行为表型，揭示了肿瘤循环因子通过精确神经环路调控情绪与行为状态的机制[27]。另一项研究[28]表明，在多种肿瘤模型中，白血病抑制因子和半乳糖凝集素–3 是诱导中枢神经反应的关键肿瘤衍生因子。白血病抑制因子和半乳糖凝集素–3 通过循环系统作用于下丘脑室旁核等特定脑区，激活中枢–交感神经轴，增强外周交感神经输出，从而促进 MDSC 的生成与扩增，抑制抗肿瘤免疫反应并加速肿瘤生长。

3　靶向神经治疗肿瘤的新策略

肿瘤神经生物学的相关发现为肿瘤治疗开辟了全新的视角。基于对神经–肿瘤互作机制的深入理解，研究者们设计出了多层次的靶向治疗策略。

3.1　靶向神经–肿瘤互作的关键分子通路

在高级别胶质瘤中，由神经元活动驱动释放、并经 ADAM10 蛋白酶切割的神经连接蛋白 3 是驱动肿瘤增殖的关键信号。靶向该通路的 ADAM10 抑制剂已进入针对儿童高级别胶质瘤的Ⅰ期临床试验（NCT04295759）[29]。此外，胶质瘤细胞通过 AMPA 受体接收谷氨酸信号，研究[2]提示 AMPA 受体调节剂（如他仑帕奈）或有延长生存的潜力，但疗效有待大规模试验证实。对于发生脑转移的肿瘤，如乳腺癌，其细胞通过形成“伪三方突触”劫持神经元释放的谷氨酸，激活 NMDA 受体以促进脑内定植[4]。这为使用 NMDA 受体拮抗剂（如美金刚）治疗提供了理论依据。针对外周实体瘤（如胃癌、胰腺癌）中介导“类突触”通信的关键配体–受体对（如谷氨酸–GRIN2D）进行抑制，亦是极具潜力的新药研发方向。

3.2　神经活性药物的老药新用

利用已知具有安全性的神经系统药物治疗肿瘤，是一条高效的转化路径。其中，研究最广泛的是 β–肾上腺素能受体阻滞剂（如普萘洛尔）。使用非选择性 β–阻滞剂与改善多种癌症（如黑色素瘤、乳腺癌、胰腺癌）的预后相关[30]，其机制在于阻断肿瘤微环境中交感神经释放的去甲肾上腺素所激活的 β2–肾上腺素能受体信号，该信号不仅能直接促进肿瘤进展，更能强烈抑制抗肿瘤免疫。因此，普萘洛尔与免疫检查点抑制剂（如帕博利珠单抗）的联合治疗已成为临床热点。此外，多巴胺受体拮抗剂 ONC201（靶向 DRD2/DRD3）在临床前研究中可诱导胶质瘤干细胞死亡，目前已进入针对弥漫性中线胶质瘤、子宫内膜癌等的Ⅱ期试验（如 NCT03295396）[31]。而常用于控制肿瘤相关癫痫的抗癫痫药物（如左乙拉西坦、丙戊酸），也可能通过降低神经元兴奋性间接抑制肿瘤生长[32]。

3.3　与现有治疗方案的协同治疗策略

靶向神经的策略与常规疗法联合，有望产生协同效应，克服治疗抵抗。例如，β–受体阻滞剂可通过解除对 $CD8^+$ T 细胞的抑制、减少 MDSC 的募集，从而显著增强免疫检查点抑制剂的疗效，对胰腺癌、前列腺癌等典型的“免疫冷肿瘤”尤为重要[30]。

临床前证据[33]表明，肾上腺素能信号会抑制放疗后产生的远隔效应。在结直肠癌、乳腺癌等模型中，联合使用 β–阻滞剂与局部放疗，不仅能改善局部控制，还能增强针对远端转移灶的全身性免疫反应，为临床转化提供了新思路[32]。在丝氨酸匮乏的微环境中，胰腺癌细胞会上 NGF 分泌，以“引诱”神经轴突为其输送丝氨酸。因此，联合使用 TRK 抑制剂（如拉罗替尼，靶向 NGF 受体）与低丝氨酸饮食，在临床前模型中有效抑制了肿瘤生长，揭示了靶向“肿瘤–神经代谢共生”的新途径[34]。

4 总结展望

4.1 神经–肿瘤互作的3种模式

4.1.1 局部结构性互作

局部结构性互作是目前证据最为充分的一类神经–肿瘤互作方式，多种实体瘤中均观察到神经纤维密度增加、轴突向肿瘤组织生长以及神经周围浸润等现象，部分研究[2-6]进一步提出肿瘤细胞可与神经末梢形成“突触样结构”，并通过神经递质或神经营养因子（如NGF、BDNF）实现双向信号交流。这一层级的互作研究具有2个显著特点：形态学与分子证据相对明确，因果干预（如神经切断或局部阻断）在动物模型中可重复表型；其作用范围局限于肿瘤局部微环境，难以解释远端效应或全身性影响。

4.1.2 功能性神经环路调控

相较于局部结构性互作，功能性神经环路层级的研究更具争议。相关工作主要聚焦于交感、副交感神经活动，感觉神经输入，以及应激、疼痛等状态通过中枢神经系统影响肿瘤进程的可能性[5, 24-28]。需要指出的是，严格意义上的“神经环路调控”应当同时具备明确的神经通路、可重复的神经调控手段，以及相对特异的肿瘤表型。然而，现有研究中，不少结论仍主要基于药理学干预或全身性神经损伤模型，难以排除免疫、代谢及内分泌的影响[26]。因此，该层级证据尚不完善：一方面，它为理解脑–体轴在肿瘤中的潜在作用提供了重要线索；另一方面，也最容易出现因果推断过度和概念外推的问题。

4.1.3 神经介导的间接调控

第三类互作模式并不依赖神经与肿瘤细胞的直接接触，而是通过免疫、代谢或内分泌途径间接实现。研究[13-17]表明，神经活动能够深刻影响免疫细胞功能、炎症状态以及全身代谢平衡，而这些因素本身又是肿瘤生物学的重要调控节点。这一层级的研究能够较好解释某些全身性或远端效应。其局限则在于，相关机制往往缺乏肿瘤特异性，且因果链条较长，实验验证难度较大。当前证据更多支持其作为“放大器”或“调制器”的作用，而非肿瘤发生的独立决定因素。

4.2 神经–肿瘤互作研究的临床转化前景

从转化角度看，神经–肿瘤互作并非所有方向都具有同等潜力。短期内，直接针对中枢神经环路的干预仍面临安全性与特异性挑战；长期来看，靶向局部微环境中的神经–肿瘤互作信号或神经介导的免疫调控，可能更具临床可行性。

尽管前景广阔，但靶向神经治疗肿瘤仍面临挑战，如治疗特异性和缺乏可靠的预测性生物标志物来筛选最适合“神经靶向疗法”的患者群体。目前，神经周围浸润评分是主要的病理学指标，S100β或PGP9.5等神经特异性蛋白的免疫组化染色是主要的辅助手段，但其评估标准不一，预测价值有待前瞻性研究验证。神经营养因子家族等分子标志物的检测则尚未成为临床常规检测手段。未来治疗策略的发展将依赖于更深入机制的解析、更高选择性的药物，以及更多的生物标志物以实现精准的患者分层。

5 结语

神经–肿瘤互作研究揭示了神经系统在肿瘤发生、发展及治疗响应中的主动调控作用。基于这些机制认识而提出的靶向策略，如干预神经支配、调节神经免疫信号等，正在为肿瘤治疗开辟全新方向。

然而，该领域的持续发展，关键在于能否将特定的神经调控机制准确置于脑–体互作网络的正确层级之中。未来研究的核心任务，是从机制描述转向临床转化，重点攻克以下科学问题：（1）解析不同肿瘤类型对特定神经信号的“生物学依赖性”；（2）将已知的神经–肿瘤互作机制转化为临床应用策略。可以预见，靶向神经的策略需与现有疗法协同应用，方有望破解如胰腺癌、胶质母细胞瘤等难治性肿瘤的治疗瓶颈。唯有明确不同神经调控机制在整体网络中的定位及其适用范围，才能最终驱动肿瘤神经生物学从理论突破迈向实质性的临床进步。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 武健壮：设计框架、文献调研、起草论文、修订论文；张维一、孙皓宇：文献调研、起草论文、修订论文；闫 超：提出综述主题和研究方向、审核论文、修订论文最终版本。

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.
[2] 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.
[3] 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.
[4] 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.
[5] 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.
[6] 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.
[7] ZHANG Y，LIAO Q L，WEN X Y，et al. Hijacking of the nervous system in cancer：mechanism and therapeutic targets[J]. Molecular cancer，2025，24（1）：44.
[8] TAYLOR K R，BARRON T，HUI A，et al. Glioma synapses recruit mechanisms of adaptive plasticity[J]. Nature，2023，623（7986）：366-374.
[9] PAN Y，HYSINGER J D，BARRON T，et al. NF1 mutation drives neuronal activity-dependent initiation of optic glioma[J]. Nature，2021，594（7862）：277-282.
[10] RENZ B W，TAKAHASHI R，TANAKA T，et al. β2 adrenergic-neurotrophin feedforward loop promotes pancreatic cancer[J]. Cancer cell，2018，33（1）：75-90.e7.
[11] RENZ B W，TANAKA T，SUNAGAWA M，et al. Cholinergic signaling via muscarinic receptors directly and indirectly suppresses pancreatic tumorigenesis and cancer stemness[J]. Cancer discovery，2018，8（11）：1458-1473.
[12] PUNDAVELA J，DEMONT Y，JOBLING P，et al. ProNGF correlates with gleason score and is a potential driver of nerve infiltration in prostate cancer[J]. The American journal of pathology，2014，184（12）：3156-3162.
[13] BALOOD M，AHMADI M，EICHWALD T，et al. Nociceptor neurons affect cancer immunosurveillance[J]. Nature，2022，611（7935）：405-412.
[14] RESTAINO A C，WALZ A，VERMEER S J，et al. Functional neuronal circuits promote disease progression in cancer[J]. Science advances，2023，9（19）：eade4443.
[15] QIAO G X，CHEN M H，MOHAMMADPOUR H，et al. Chronic adrenergic stress contributes to metabolic dysfunction and an exhausted phenotype in T cells in the tumor microenvironment[J]. Cancer immunology research，2021，9（6）：651-664.
[16] MOHAMMADPOUR H，MACDONALD C R，QIAO G X，et al. β2 adrenergic receptor-mediated signaling regulates the immunosuppressive potential of myeloid-derived suppressor cells[J]. The journal of clinical investigation，2019，129（12）：5537-5552.
[17] BEN-SHAANAN T L，SCHILLER M，AZULAY-DEBBY H，et al. Modulation of anti-tumor immunity by the brain's reward system[J]. Nature communications，2018，9：2723.
[18] ZAHALKA A H，ARNAL-ESTAPÉ A，MARYANOVICH M，et al. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer[J]. Science，2017，358（6361）：321-326.
[19] DEMIR I E，CEYHAN G O，LIEBL F，et al. Neural invasion in pancreatic cancer：the past，present and future[J]. Cancers，2010，2（3）：1513-1527.
[20] ZHANG X W，HE Y J，XIE S X，et al. Cancer-associated fibroblasts interact with schwann cells for tumor perineural invasion by oral squamous cell carcinoma[J]. Neuroscience bulletin，2025，41（6）：1003-1020.
[21] HAYAKAWA Y，SAKITANI K，KONISHI M，et al. Nerve growth factor promotes gastric tumorigenesis through aberrant cholinergic signaling[J]. Cancer cell，2017，31（1）：21-34.
[22] PADMANABAN V，KELLER I，SELTZER E S，et al. Neuronal substance P drives metastasis through an extracellular RNA-TLR7 axis[J]. Nature，2024，633（8028）：207-215.
[23] AYALA G E，DAI H，POWELL M，et al. Cancer-related axonogenesis and neurogenesis in prostate cancer[J]. Clinical cancer research，2008，14（23）：7593-7603.
[24] SAVCHUK S，GENTRY K M，WANG W G，et al. Neuronal activity-dependent mechanisms of small cell lung cancer pathogenesis[J]. Nature，2025，646（8087）：1232-1242.
[25] ZOU R S，HE J G，ZHAO Y，et al. Extracellular vehicles-mediated Twsit1 transferred from tumor cells to brain induces depressive-like behaviors via neuronal morphogenesis[J]. Theranostics，2025，15（17）：8985-9000.
[26] YANG X H，WANG X T，LU W C，et al. METTL14 integrates tumor-derived SAM to drive parabrachial epigenetic rewiring in pancreatic cancer[J]. Neuron，2026，114（2）：250-267.e8.

[27] ZHU X A, STAROSTA S, FERRER M, et al. A neuroimmune circuit mediates cancer Cachexia-associated apathy[J]. Science, 2025, 388(6743): eadm8857.

[28] XU Q, CAO Y, KONG F N, et al. Multiple cancer cell types release LIF and Gal3 to hijack neural signals[J]. Cell research, 2024, 34(5): 345-354.

[29] Pediatric Brain Tumor Consortium. A phase I study of the Adam-10 Inhibitor, INCB7839 in children with recurrent/progressive high-grade gliomas to target microenvironmental neuroligin-3. ClinicalTrials. gov identifier: NCT04295759.2020[EB/OL].(2025-07-28)[2026-01-04]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04295759.

[30] BRAGA P G S, DA SILVA VIEIRA J, GURGEL A R B, et al. β-blockers and statins: exploring the potential off-label applications in breast, colorectal, prostate, and lung cancers[J]. Frontiers in pharmacology, 2024, 15: 1423502.

[31] Jazz Pharmaceuticals Public Limited Company. A phase Ⅱ, open-label study of ONC201 in adults with recurrent high-grade Glioma. ClinicalTrials. gov identifier: NCT03295396.2017[EB/QL](2026-01-03)[2026-01-04]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03295396.

[32] WANG Z X, XU C, WANG Q, et al. Repurposing of nervous system drugs for cancer treatment: recent advances, challenges, and future perspectives[J]. Discover oncology, 2025, 16(1): 396.

[33] CHEN H M, GAO G X, HYLANDER B L, et al. Adrenergic stress constrains the development of anti-tumor immunity and abscopal responses following local radiation[J]. Nature communications, 2020, 11(1): 1821.

[34] BANH R S, BIANCUR D E, YAMAMOTO K, et al. Neurons release serine to support mRNA translation in pancreatic cancer[J]. Cell, 2020, 183(5): 1202-1218.e25.

(责任编辑: 王春燕)