• 科学论坛 •
DOI: 10.3724/BNSFC-2025-0081

癌症神经科学关键基础科学问题*

姚 刚[1] 刘 强[2] 刘 冲[3] 胡泽平[4]
胡 霁[5] 袁逖飞[6] 朱 波[7**] 卞修武[8**]

1. 国家自然科学基金委员会 医学科学部,北京 100085
2. 中山大学 肿瘤防治中心 华南肿瘤学国家重点实验室,广州 510060
3. 浙江大学 附属第二医院,杭州 310058
4. 清华大学 药学院,北京 100084
5. 上海科技大学 生命科学与技术学院,上海 201210
6. 上海交通大学 心理学院,上海 200030
7. 陆军军医大学 第二附属医院(新桥医院),重庆 400037
8. 陆军军医大学 第一附属医院(西南医院),重庆 400038

[**摘 要**] 癌症神经科学作为近年来快速崛起的新兴交叉学科领域,聚焦肿瘤与神经系统之间的复杂交互机制,为揭示肿瘤演进规律以及开发新的诊断和治疗策略提供了全新视角,已经成为肿瘤学基础、临床及转化研究的前沿战略要地。为进一步提高我国癌症神经科学领域的研究水平以及成果转化效率,国家自然科学基金委员会举办了“肿瘤演进中神经调控与干预策略”学术研讨会。此次会议对癌症神经科学领域的研究现状、发展趋势以及所面临的机遇与挑战进行了全面总结,并凝练出了一系列亟待解决的关键基础科学问题。与此同时,会议还就未来5~10年该领域的重点发展方向以及科学基金资助机制进行了研讨,为推动我国癌症神经科学的高质量发展以及科学基金的前瞻性战略布局提供理论支撑与决策参考。

[**关键词**] 癌症神经科学;神经支配;神经感知;神经重塑;临床转化

肿瘤学研究在过去百年间持续发展,已经构建起多维理论体系。该体系表明,肿瘤属于系统性疾病,其演进过程不仅由肿瘤细胞及其所处微环境的特征所决定,还受到宿主免疫、代谢以及神经等系统性因素的调控。神经系统作为机体最重要的整合中枢,是维持机体生命活动稳态的核心调节系统,理应成为系统性研究的关键切入点。传统观点认为,神经系统在肿瘤演进过程中仅为被动响应者,其作用局限于传导癌性疼痛,或者为肿瘤神经周围转移提供解剖学通道。然而,越来越多的证据显示,神经系统在肿瘤进程中所发挥的主动调控作用,远超出过往认知。具体而言,神经活动不仅能够直接对肿瘤微环境(Tumor Microenvironment,TME)进行调控,还可通过对内分泌、免疫等系统功能的调节,间接塑造有利于肿瘤发展的机体宏环境。与此同时,肿瘤在演进过程中能够主动对神经系统的结构与功能进行重塑,而神经系统也可感知肿瘤的动态变化,形成双向互作的复杂关系。神经与肿瘤之间的交互作用参与了肿瘤进展的恶性循环,是肿瘤演进过程中不容忽视的重要环节。随着对神经与肿瘤交互作用研究的持续深入,癌症神经科学(Cancer Neuroscience)这一新兴领域应运而生。该领域的突破性贡献在于颠覆了“神经系统仅作为肿瘤旁观者”的传统观念,为肿瘤学研究和癌症诊疗策

收稿日期:2025-09-29; 修回日期:2025-11-21

* 本文根据国家自然科学基金委员会“肿瘤演进中神经调控与干预策略”学术研讨会讨论的内容整理。

** 通信作者,Email:bo.zhu@tmmu.edu.cn;bianxiuwu@263.net

引用格式: 姚刚,刘强,刘冲,等. 癌症神经科学关键基础科学问题. 中国科学基金,2026,40(1):164-177.
Yao G,Liu Q,Liu C,et al. Key fundamental scientific questions in cancer neuroscience. Bulletin of National Natural Science Foundation of China,2026,40(1):164-177.(in Chinese)

略的创新提供了新的维度，更为突破当前肿瘤防治的瓶颈提供了新的视角。

1　癌症神经科学的发展历程

从最初观察到肿瘤组织中存在神经纤维的伴随现象，到逐步揭示神经系统与肿瘤间复杂的双向调控机制，再到发展成为新兴学科领域并推动临床转化，癌症神经科学正迅速兴起，成为肿瘤学研究的前沿领域。回顾其发展历程，大致可以划分为三个关键阶段(图1)。

1.1　早期探索阶段(2010年以前)：神经与肿瘤关联现象的发现

癌症神经科学的雏形可以追溯至19世纪。1835年，法国解剖学家和病理学家Jean Cruveilhier[1]首次描述了乳腺癌细胞的神经周围侵袭案例。1897年，Hugh H. Young医生[2]在*Journal of Experimental Medicine*报道，在多种非神经系统来源的人类肿瘤样本中观察到丰富的神经纤维分布；1928年，Horst Oertel[3]进一步提出肿瘤组织可能存在“神经支配”的概念。直至2001年，Gustavo Ayala等[4]通过小鼠感觉神经元与前列腺癌细胞的共培养体系，首次观察到神经突起主动向癌细胞延伸，并显著促进肿瘤细胞增殖，提供了神经调控肿瘤的功能性证据。随后，2006年，一项基于小鼠卵巢癌模型的研究发现，慢性应激可通过激活β-肾上腺素能受体(β-Adrenergic Receptor，β-AR)信号促进肿瘤组织的血管生成和肿瘤生长，首次证实了交感神经活动与肿瘤进展之间的因果关联[5]。这一阶段的研究，主要通过病理观察、体外培养及动物模型等方法，初步发现了神经可调控肿瘤的现象，为癌症神经科学的发展奠定了基础。

1.2　理论体系构建阶段(2010至2020年)：神经与肿瘤相互作用理论的确立

进入21世纪第二个十年，癌症神经科学取得了实质性突破。2013年，Paul Frenette等[6]在*Science*发表了具有里程碑意义的研究成果，该研究基于小鼠前列腺癌模型在体揭示了神经在肿瘤演进中的直接调控作用。此后，在胶质瘤[7]、胃癌[8,9]、胰腺癌[10,11]、宫颈癌[12]、基底细胞癌[13]等多个瘤种中，均证实了神经系统对肿瘤演进的调控作用。与此同时，肿瘤对神经系统的“反向调控”现象也逐渐被揭示：胶质瘤能够改变神经元兴奋性并诱发癫痫样活动[14]；乳腺癌则通过干扰下丘脑功能影响代谢与昼夜节律[15]。基于系列研究发现，提出了神经—肿瘤双向调控的理论框架。值得一提的是，*Nature*杂志于2019年同期发表3篇背靠背研究，首次在异种移植瘤模型

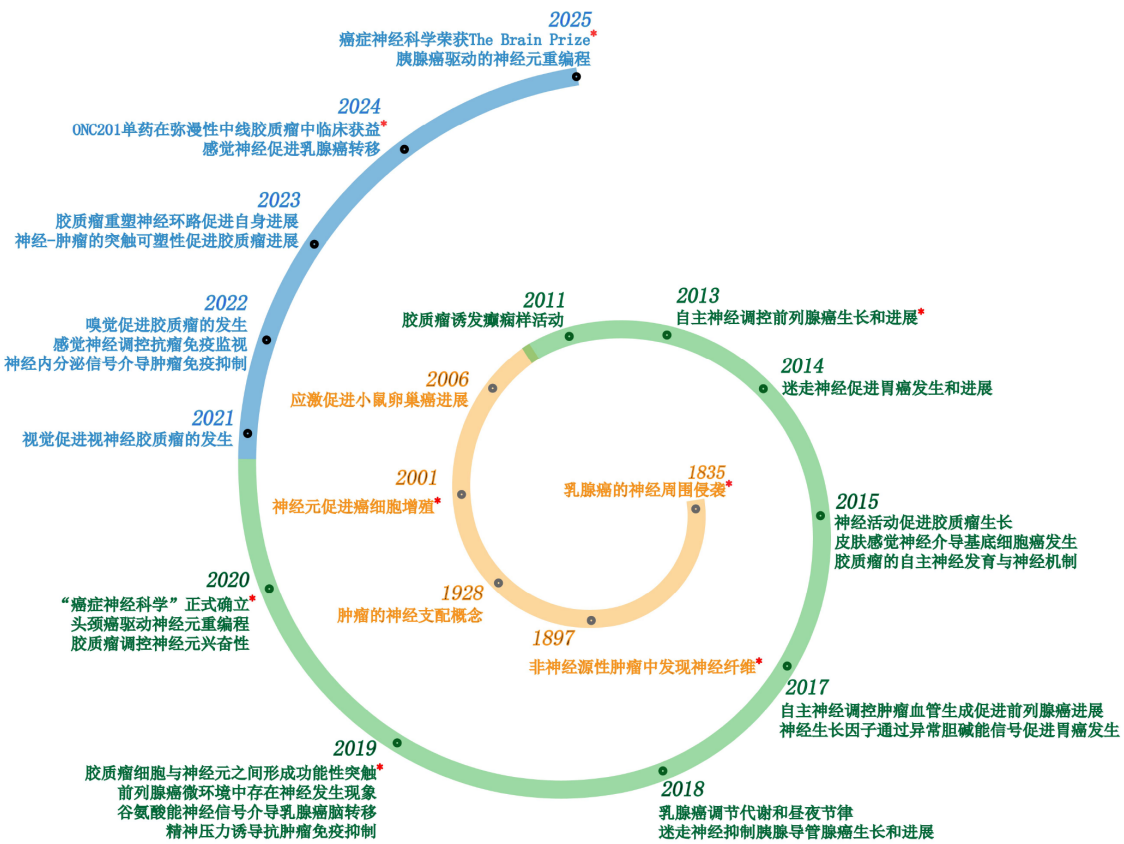


图1　癌症神经科学发展历程中的重要科学发现或进展(红色星号为具有里程碑意义的事件)

Fig.1　Key Scientific Discoveries and Advances in the Development of Cancer Neuroscience

和人类胶质瘤中揭示了肿瘤细胞能够通过电化学突触或三突触结构整合到神经环路中，劫持并利用神经元细胞增强其增殖和侵袭能力[16-18]。同年，美国冷泉港实验室班伯里中心成功举办了首届癌症神经科学会议，主题为“The Nervous System in Cancer”，并于2020年在*Cell*联合发表题为“Roadmap for the Emerging Field of Cancer Neuroscience”的前沿述评[19]，正式提出“癌症神经科学”这一全新领域。

1.3 蓬勃发展阶段（2020年至今）：基础研究与临床转化的快速突破

自2020年起，癌症神经科学进入快速发展阶段。越来越多研究揭示，神经系统不仅是感知外界环境的通路，还通过其可塑性的生理特性，深度介入肿瘤演进过程。例如，视觉与嗅觉等感官刺激可通过调控神经活动，影响胶质瘤的演进[20,21]；肿瘤也可通过诱导突触可塑性变化和重塑神经环路，实现对宿主神经网络的“反向调控”，从而构建有利于自身存活和进展的神经生态[22-24]。与此同时，研究视角也从局部神经—肿瘤互作逐步拓展至神经系统对免疫、代谢以及内分泌功能等方面的系统性调控，如感觉神经调控肿瘤免疫监视以及神经内分泌信号介导肿瘤免疫抑制等[25-27]，推动了“神经—免疫—肿瘤”交叉研究领域的兴起，不仅拓宽了对癌症神经科学的认识，也对跨学科研究范式提出新的挑战。

在上述基础研究成果的驱动下，多项基于神经—肿瘤互作机制的临床转化探索正在稳步推进。2024年，*Journal of Clinical Oncology*杂志公布了ONC201（dordaviprone，多巴胺受体D2/3拮抗剂）单药治疗组蛋白H3K27M突变型弥漫性中线胶质瘤数据：整体客观缓解率达到30%[28]。此外，目前已有多项基于神经调控的肿瘤治疗临床试验正在进行中，涵盖抑制神经依赖性肿瘤生长与转移、逆转治疗耐药与应激适应性、协同增敏免疫治疗疗效等多个方面[29]。这些尝试不仅验证了神经调控肿瘤演进的理论体系，更为未来抗癌药物研发指明了新方向。Michelle Monje与Frank Winkler因在该领域的开创性研究，共同荣获2025年度神经科学领域的“大脑奖”（The Brain Prize），该奖项被誉为“神经科学界的诺贝尔奖”，充分彰显了癌症神经科学的重要科学价值和发展前景。

2 癌症神经科学的前沿进展

神经系统与肿瘤之间存在复杂且动态的双向调控关系，在肿瘤演进过程中发挥至关重要的作用。一方面，神经系统能够通过自主神经、感觉神经等途径，直接调控肿瘤细胞、免疫细胞和基质细胞；下丘脑—内分泌轴以及大脑皮层中枢环路，能够通过调节激素分泌、昼夜节律以及精神情绪等，间接影响肿瘤的演变。另一方面，神经系统具备感知来自肿瘤细胞、TME、机体宏环境乃至外界环境的多维信号的能力，进而发生结构与功能的重塑。这些研究不仅阐释了神经—肿瘤互作的细胞和分子机制，还为发展肿瘤防治策略提供了全新视角（图2）。

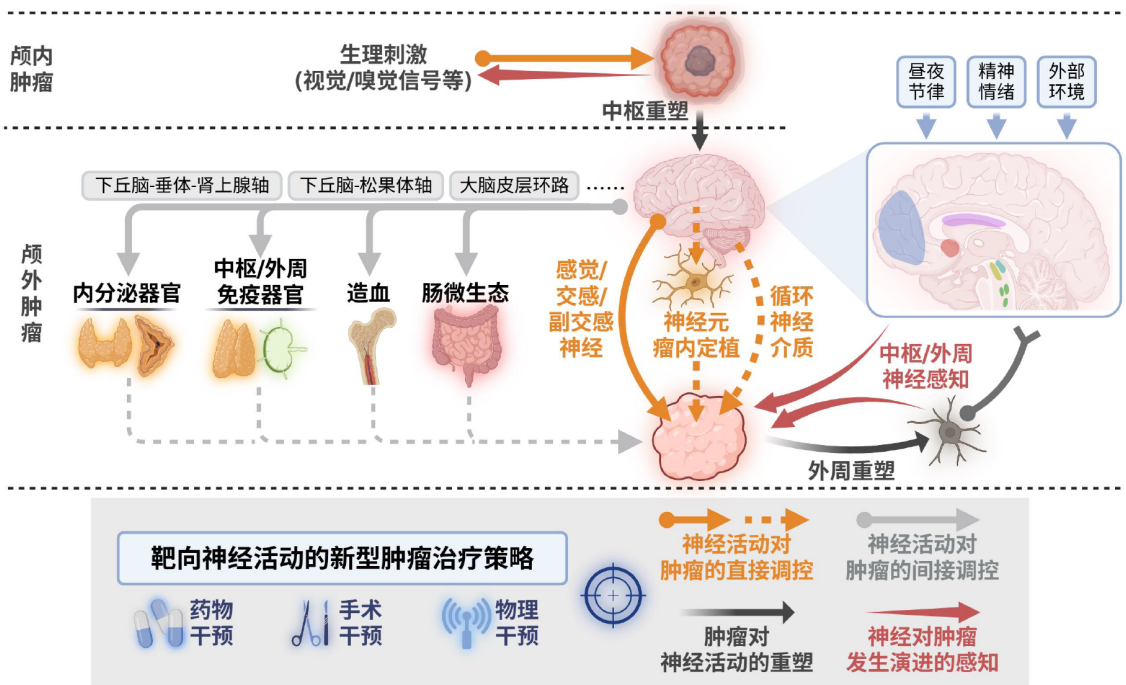


图2 神经—肿瘤双向调控与靶向干预策略

Fig.2 Bidirectional Regulation between Nerves and Tumors and Targeted Intervention Strategies

2.1　神经活动对肿瘤微环境的直接调控

神经活动对TME的直接调控作用是癌症神经科学研究领域最为活跃的研究方向之一。中枢神经系统、交感神经系统、副交感神经系统以及感觉神经系统，通过释放神经递质和神经肽，直接调控肿瘤细胞的恶性行为及其微环境，形成一个高度复杂的“神经—肿瘤”调控网络。

（1）中枢神经系统的调控作用：在中枢神经系统中，特定的脑区能够通过长程神经投射调控外周肿瘤的发生和发展。例如，源自脑室下区的双皮质素阳性神经祖细胞可以迁移到前列腺原发肿瘤及其转移部位，并分化为肾上腺素能神经元，促进肿瘤的生长和远处转移[30]。在药物刺激或电生理调控下，腹侧被盖区中的多巴胺能神经元能够通过中枢—外周环路对肺癌和肝癌的转移扩散能力产生影响[31-33]。在情绪应激状态下，前额叶皮层、海马及杏仁核中谷氨酸能神经传递的异常与胶质瘤的进展及乳腺癌脑转移密切关联[16,17]。

（2）交感神经系统的调控作用：交感神经系统通过释放去甲肾上腺素（Norepinephrine，NE），激活肿瘤细胞及TME中多种细胞表面的β-AR，从而诱导肿瘤细胞增殖和侵袭转移[11]。在前列腺癌小鼠模型中，通过阻断交感神经输入，能够显著抑制肿瘤进展[6]；NE则通过β2-AR调节髓源性抑制细胞（Myeloid-derived Suppressor Cells，MDSCs）的增殖及其免疫抑制功能，抑制抗瘤免疫反应[34]；交感神经还能够促进肿瘤相关淋巴管的形成，为肿瘤细胞的转移提供结构性通道[35]。

（3）副交感神经系统的调控作用：副交感神经主要通过胆碱能神经纤维释放乙酰胆碱（Acetylcholine，ACh），作用于肿瘤组织中的毒蕈碱型ACh受体，影响肿瘤的演进过程[9]。在胃癌小鼠模型中，实施迷走神经的去神经支配操作可以显著抑制肿瘤发生，表明副交感神经的活性对肿瘤具有促进作用[8]。相反，在胰腺导管腺癌模型中，阻断副交感神经却加速肿瘤进展[36]。以上发现提示副交感神经对肿瘤演进的调控作用具有瘤种特异性。

（4）感觉神经系统的调控作用：感觉神经系统具备感知外部环境刺激的能力，并能将其转化为影响肿瘤生长的生物学信号。例如，视神经活动的增强可促使神经连接蛋白-3（Neuroligin-3，NLGN3）的分泌，进而促进儿童视神经胶质瘤的生长[7]；相反，视觉剥夺则能显著抑制肿瘤的发生[20]。嗅觉感受神经元在接收到气味刺激后，会激活其下游的神经环路，诱导胰岛素样生长因子1（Insulin-like Growth Factor 1，IGF1）释放，促进高级别胶质瘤的发生[21]。这些研究揭示了感觉神经在“环境感知—神经环路—肿瘤发生”这一因果链条中发挥重要作用。

2.2　神经活动对肿瘤微环境的间接调控

神经系统除了对TME中肿瘤细胞及其周围细胞产生直接影响外，还可能通过下丘脑—内分泌轴以及大脑皮层的中枢环路等途径，间接调控免疫、造血以及代谢等宿主宏环境，从而影响肿瘤的演进过程。

（1）神经—内分泌轴的介导作用：特定脑区，包括下丘脑室旁核（Paraventricular Nucleus，PVN）、下丘脑外侧区（Lateral Hypothalamus，LH）、视交叉上核（Suprachiasmatic Nucleus，SCN）、垂体以及松果体等，通过激素分泌与昼夜节律调控，在多个层面上影响肿瘤演进。PVN中的肾上腺素能神经元能够调控松果体褪黑素的分泌，影响固有免疫与适应性免疫反应[37]。LH区的食欲素能神经元通过分泌下丘脑分泌素与 PVN 的自主神经神经元建立功能连接，共同调控代谢与免疫[38]。SCN是调控昼夜节律与睡眠—觉醒周期的中枢，其功能紊乱被认为与多种实体瘤的发生密切相关[39-41]。此外，下丘脑—垂体—肾上腺轴（Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis，HPA）在应激状态下可引起糖皮质激素水平升高，抑制抗瘤免疫[27]。

（2）神经活动调控免疫系统：1）神经调控胸腺与骨髓造血。在胸腺中，交感神经释放NE，激活胸腺上皮细胞表面β2-AR，抑制T细胞发育并促进其凋亡；副交感神经则通过释放ACh来维持胸腺微环境的稳态，进而支持T细胞的生成与选择。在骨髓中，神经纤维同样调控造血干细胞（Hematopoietic Stem Cell，HSC）的定位以及髓系谱系的分化。交感神经通过β3-AR促进HSC动员进入外周循环[42]，β2-AR则促进MDSC的扩增，抑制肿瘤免疫[34]。感觉神经释放降钙素基因相关肽（Calcitonin Gene-related Peptide，CGRP）维持HSC的静息状态[43]。迷走神经则可以通过α7型烟碱型ACh受体（α7nAChR）-NF-κB信号通路抑制骨髓炎症反应，维持造血稳态[44]。2）神经调控淋巴器官的免疫功能。在急性应激状态下，红核区域的神经元兴奋性降低，导致颈部淋巴结中趋化因子CCL5（C-C Motif Chemokine Ligand 5）的表达增强，进而促进免疫细胞异常募集，引发免疫抑制[45]；来自脊神经节的痛觉神经纤维能够精确地调控淋巴结内免疫细胞功能[46]；应激状态下PVN的促肾上腺皮质激素释放激素神经元（Corticotropin-releasing Hormone Neuron，CRH）被激活，通过交感神经通路增强脾脏神经活动，促进抗原刺激后脾脏浆细胞生成，调控体液免疫[47]；迷走神经通过调节T细胞释放ACh，间接地抑制脾脏巨噬细胞分泌促炎因子，有助于在慢性炎症条件下维持免疫稳态[48]。

（3）神经活动调控肠道微生态：神经系统通过“脑—肠轴”实现与肠道微生态的双向交流，进而调控抗肿瘤免疫反应。交感神经能够调节肠上皮细胞分泌抗菌肽，

以保持肠道菌群的昼夜节律与生态平衡[49];同时,神经递质如5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine,5-HT)不仅参与胃肠蠕动的调控,还能够影响肠道微生物群落的结构和多样性[50]。肠道菌群产生的代谢产物,尤其是短链脂肪酸,能够通过激活肠神经元或肠道G蛋白偶联受体,形成反馈调节回路,进一步调控神经功能和宿主免疫反应[51]。研究发现,当肠道菌群发生失衡时,可以通过迷走神经传递异常信号,激活与肿瘤相关的神经—免疫轴[52],诱导免疫抑制性细胞浸润并增强血管生成,从而促进结直肠癌的发生与发展。

2.3 肿瘤演进中神经系统的感知与重塑

神经系统感知能力是指神经系统对内外环境变化进行实时监测并作出响应的能力,而神经系统重塑则是指神经系统在结构或功能上所进行的适应性调整。在肿瘤演进过程中,多种机制能够影响神经系统对肿瘤的感知能力,并且能够重塑中枢神经系统和外周神经系统。

(1)神经系统的感知机理:1)中枢神经系统对肿瘤的感知。研究表明,不同的中枢脑区可能参与感知并调控肿瘤的演进。乳腺癌诱发的小鼠焦虑可激活中央内侧杏仁核[53];下丘脑催产素神经元和腹外侧延髓区(Ventrolateral Medulla,VLM)儿茶酚胺能神经元均参与结肠癌的神经感知与调控[54,55]。2)外周神经系统对肿瘤的感知。外周神经系统在肿瘤感知及调控过程中具有至关重要的作用。研究发现,胃癌等实体瘤能够与邻近的背根神经节(Dorsal Root Ganglion,DRG)及迷走神经节肽能感觉神经元建立功能性电连接,诱导神经元钙离子波动和神经肽(如CGRP)的释放[56]。在胰腺癌研究中,研究人员发现痛觉神经元通过释放CGRP与癌症相关成纤维细胞(Cancer-associated Fibroblast, CAF)相互作用[57]。此外,大量研究已证实交感神经及副交感神经在感知调控肿瘤发展中发挥着重要作用[36,58]。

(2)神经系统的重塑机理:1)中枢神经系统的重塑。首先,肿瘤能够直接侵入并破坏中枢神经系统结构[59]。胶质瘤细胞通过分泌基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases,MMPs)降解细胞外基质,促进肿瘤侵袭并压迫邻近的神经组织[60,61]。转移性脑肿瘤通过破坏血脑屏障(Blood Brain Barrier,BBB),释放促炎因子,激活小胶质细胞和星形胶质细胞,引发神经炎症和神经元损伤[62,63]。此外,肿瘤细胞通过代谢重塑及其产物导致中枢神经系统功能失调[64-67]。2)外周神经系统的重塑。胰腺癌、前列腺癌等实体肿瘤通过分泌神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)、脑源性神经营养因子(Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF)以及轴突导向因子-1(Netrin-1)、信号素3A(Semaphorin 3A)等,促进感觉神经和交感神经向TME定向生长[68]。

2.4 神经活动的靶向干预与临床转化

肿瘤神经活动干预策略的转化与临床应用尚处于起步阶段。当前,神经活动的干预策略主要包括药物干预和神经调节两个方面:在药物干预方面,特别是β受体阻滞剂和谷氨酸能阻滞剂已进入临床试验研究阶段;神经干预主要包括经颅磁刺激、迷走神经刺激以及经颅直流电刺激等,这些方法仍在探索中。

(1)干预神经活动的药物靶点和临床研究:近年来,研究人员已经鉴定出多个在神经与肿瘤相互作用中具有重要作用的分子靶点,包括神经递质及其受体、神经营养因子、神经—肿瘤突触调控因子、神经元胞内信号通路分子,以及介导神经—免疫与神经—代谢互作中起关键调控作用的因子。针对这些靶点,相关小分子药物的开发已经取得了初步进展,并在多种肿瘤模型中展现出积极的转化潜力(表1)。多个针对神经—肿瘤互作的靶向药物已进入临床试验阶段,显示初步疗效:普萘洛尔(β受体阻滞剂)与常规治疗方法联合显著提升治疗效果[69];多巴胺D2受体抑制剂(dordaviprone)在治疗H3K27M突变型弥漫性胶质瘤方面显示出显著的疗效,其III期临床试验正在全球范围内进行[28]。目前,更多的神经活动靶向新药正处于研发阶段(表2),未来需要优化联合治疗方案,精准识别潜在受益人群。

(2)神经调控技术:经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation,TMS)能够通过电磁场调节大脑皮质的兴奋性,进而促进多种脑部疾病的恢复[70]。迷走神经刺激(Vagus Nerve Stimulation,VNS)通过激活副交感神经系统,有助于减轻炎症反应并促进神经保护作用,已被批准用于辅助治疗缺血性脑卒中后上肢功能障碍[71]。经颅直流电刺激(transcranial Direct Current Stimulation,tDCS)通过阳极或阴极电流的调节,能够控制特定脑区的活性,目前用于治疗精神分裂症[72]。将这些已获临床应用批准的神经调控技术应用于肿瘤治疗领域,可能是未来极具潜力的研究方向。

3 癌症神经科学领域的关键基础科学问题

癌症神经科学作为典型的多学科交叉前沿领域,当前仍面临诸多挑战:神经系统结构与功能的高度复杂性、跨学科知识体系之间的整合壁垒、研究模式与技术平台尚未形成成熟体系,以及精准且具可操作性的神经靶向干预策略尚未完全建立等,这些因素均限制了该领域基础研究与临床转化的深度融合与协同发展。结合当前研究进展,本次研讨从5个方面进行讨论,凝练出癌

表1 干预神经活动的药物靶点汇总

Table 1 Summary of Drug Targets for Neural Activity Intervention

神经递质及受体	谷氨酸能信号(AMPA/NMDA受体)	兴奋性神经元与脑内肿瘤细胞形成电化学突触或三突触结构,并通过分泌谷氨酸激活肿瘤细胞上的AMPA或NMDA受体,促进肿瘤增殖、侵袭和转移。抑制AMPA受体(如吡仑帕奈)或NMDA受体(如美金刚)可抑制肿瘤进展[16-18]
	肾上腺素能受体(β-AR)	交感神经释放的去甲肾上腺素(NE)通过β2/β3-AR激活肿瘤细胞内cAMP-PKA通路,促进乳腺癌、前列腺癌转移。β受体阻滞剂可显著降低转移风险[73,74]
	毒蕈碱型胆碱能受体(CHRM1/CHRM3)	副交感神经通过CHRM1促进前列腺癌侵袭和耐药性,CHRM3激活可增强去势抵抗性前列腺癌的治疗抵抗。靶向毒蕈碱受体可抑制肿瘤迁移[6,75]
神经营养因子	神经生长因子(NGF/TrkA)	肿瘤细胞分泌NGF诱导感觉神经和交感神经浸润,促进前列腺癌、胰腺癌的神经周围侵袭。抗NGF抗体可阻断神经支配,缩小肿瘤体积[76,77]
	Netrin-1/DCC轴	胰腺癌通过Netrin-1吸引表达DCC受体的神经轴突,形成“肿瘤—神经突触”。靶向Netrin-1(如单抗NP137)可抑制神经侵袭[78, 79]
突触形成及神经—肿瘤交互分子	神经连接蛋白-3(NLGN3)	胶质瘤细胞通过NLGN3激活致癌通路(如PI3K/ AKT),促进增殖。阻断NLGN3可抑制肿瘤生长[7]
	SPARCL1	胶质瘤分泌SPARCL1促进神经元—肿瘤突触(NGS)形成,增强侵袭性。抑制SPARCL1可减少突触重构,延缓进展[80]
神经细胞内信号通路靶点	AP-1/BTG通路	神经活性药物(如抗抑郁药沃替西汀)通过抑制钙驱动的AP-1/BTG通路,阻断胶质母细胞瘤增殖,并与化疗协同增效[81]
	WNT10A/FZD1/JNK-cJun轴	胶质母细胞瘤分泌WNT10A激活FZD1受体,经JNK-cJun通路促进肿瘤恶性进展。WNT分泌抑制剂LGK974可抑制肿瘤微环境重塑[82]
神经—免疫交互靶点	Cdk5-MHC-I通路	星形胶质细胞诱导脑转移瘤过表达Cdk5,抑制MHC-I抗原呈递,逃避免疫识别。Cdk5抑制剂(如罗斯科维汀)联合免疫检查点抑制剂可恢复T细胞杀伤功能[83]
	TLR7/PI3K通路	感觉神经元释放的P物质诱导肿瘤细胞凋亡,但凋亡产物激活TLR7/PI3K信号,促进乳腺癌转移。靶向TLR7可阻断促转移信号[84]
代谢与微环境调控靶点	酸敏感离子通道(ASIC)	肿瘤乳酸微环境激活ASIC,刺激背根神经节释放CGRP和VEGF,促进血管生成和疼痛。ASIC抑制剂可缓解癌痛并抑制肿瘤生长[85-87]
	乳酸信号	肿瘤糖酵解产生的乳酸通过单羧酸转运体(MCT)影响神经元活性,促进神经重塑。靶向乳酸代谢或转运可破坏神经—肿瘤互作[88]

表2 近年靶向神经干预肿瘤的相关临床试验(截至2025年6月22日)

Table 2 Clinical Trials of Neural-targeted Tumor Intervention in Recent Years (as of June 22,2025)

临床试验号	肿瘤类型	登记年份	靶向神经的药物	分期	国家	状态	研究目标/结果
ACTRN12615000889550	乳腺癌	2015	普萘洛尔	II	澳大利亚	完成	术前普萘洛尔治疗乳腺癌可促进$CD68^+$巨噬细胞和$CD8^+$ T细胞浸润,并在转录组水平下调瘤内间充质基因表达和转移相关生物标志物Snail/Slug、NF-κB/Rel和AP-1表达[89]
NCT00627978	乳腺癌	2024	伊沙匹隆	II	美国	完成	伊沙匹隆剂量依赖性诱导乳腺癌患者皮肤临床总神经病变分数增加,导致进行性感觉轴突丢失和线粒体异常形态占比增加[90]
NCT02624128	头颈鳞癌	2015	丙戊酸钠	II	意大利	预注册	评估丙戊酸联合顺铂和西妥昔单抗治疗头颈鳞癌的疗效
NCT02596867	乳腺癌	2015	普萘洛尔	II	美国	终止	“机会窗”临床试验评估普萘洛尔治疗乳腺癌的生物学效应
NCT02962947	黑色素瘤	2017	普萘洛尔	II	意大利	未知	评估80 mg/日普萘洛尔治疗黑色素瘤的疗效和安全性

(续表)

临床试验号	肿瘤类型	登记年份	靶向神经的药物	分期	国家	状态	研究目标/结果
ChiCTR-OIh-17012140	胃肠道肿瘤	2017	普萘洛尔	I	中国	预注册	评估普萘洛尔术前治疗胃肠癌的疗效
NCT04074460	实体瘤	2017	普萘洛尔	IV	澳大利亚	完成	评估不同麻醉方式对实体瘤患者长期生存的影响
NCT03245554	胃肠道肿瘤	2018	普萘洛尔	I	中国	未知	评估普萘洛尔治疗胃肠道肿瘤的疗效
NCT03384836	黑色素瘤	2018	普萘洛尔	I	美国	入组中	评估盐酸普萘洛尔联合帕博利珠单抗治疗不可手术的IIIC-IV期黑色素瘤的疗效/最佳剂量/毒性
NCT03323710	肾细胞癌	2018	普萘洛尔	II	波兰	撤销	评估普萘洛尔联合舒尼替尼一线治疗转移性肾癌的疗效/安全性
NCT04310176	结直肠癌	2019	丙戊酸钠	II	意大利	入组中	评估丙戊酸联合贝伐珠单抗和奥沙利铂/氟嘧啶方案治疗Ras突变转移性结直肠癌的疗效
NCT03919292	实体瘤	2019	丙戊酸钠	I	美国	入组中	评估来那替尼联合丙戊酸钠治疗晚期实体瘤的安全性
NCT03919461	结直肠癌	2019	普萘洛尔	II	以色列	入组中	评估围手术期普萘洛尔联合依托度酸治疗原发性结肠癌和直肠癌对肿瘤复发和生存的影响
NCT04005365	胃癌	2019	普萘洛尔	II	中国	未知	评估普萘洛尔治疗胃癌的疗效/安全性
NCT03838029	胰腺癌	2019	普萘洛尔	II	以色列	入组中	评估围手术期普萘洛尔联合依托度酸治疗胰腺癌对肿瘤复发的影响
NCT03152786	前列腺癌	2019	普萘洛尔	II	美国	终止	评估术中盐酸普萘洛尔治疗前列腺癌的生物学效应
NCT04493489	膀胱癌	2020	普萘洛尔	II	美国	预注册	评估普萘洛尔辅助治疗膀胱癌对肿瘤复发的影响
NCT04848519	膀胱癌	2021	普萘洛尔	II	美国	入组中	评估免疫检查点抑制剂联合盐酸普萘洛尔治疗尿路上皮癌的安全性/疗效
NCT04682158	食管腺癌	2021	普萘洛尔	II	美国	入组中	评估普萘洛尔联合标准放化疗治疗食管腺癌的安全性/疗效
ChiCT-R2100047864	胆管癌	2021	普萘洛尔	II	中国	预注册	评估卡瑞利珠单抗+甲磺酸阿帕替尼联合普萘洛尔治疗晚期胆管癌的疗效
2022-001184-28	前列腺癌	2022	普萘洛尔	II	挪威	完成	评估围手术期普萘洛尔治疗中高危前列腺癌对术后复发的影响
NCT05694936	结直肠癌	2023	丙戊酸钠	II	澳大利亚	入组中	评估丙戊酸钠联合EGFR单克隆抗体治疗转移性结直肠癌的疗效
NCT05821556	胰腺癌	2023	丙戊酸钠	II	西班牙	入组中	评估丙戊酸/辛伐他汀联合吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇治疗未经治转移性胰腺癌的疗效
NCT02944201	前列腺癌	2023	Carvedilol	II	美国	未知	“机会窗”临床试验评估普萘洛尔治疗前列腺癌的生物学效应
NCT05651594	食管或食管-胃连接处肿瘤	2023	普萘洛尔	II	美国	入组中	评估普萘洛尔联合帕博利珠单抗和标准化疗治疗无法切除的局部晚期或转移性食管或胃食管连接部腺癌的疗效/安全性
NCT05451043	肝癌，胆管癌,胰腺癌	2023	普萘洛尔	II	加拿大	入组中	评估度伐鲁单抗和曲美木单抗联合普萘洛尔和化疗治疗晚期肝胰胆管肿瘤的疗效
NCT05968690	黑色素瘤	2023	普萘洛尔	I	美国	入组中	评估纳洛酮和普萘洛尔联合Ipilimumab和Nivolumab标准治疗方案治疗黑色素瘤的安全性
NCT05979818	非小细胞肺癌	2023	普萘洛尔	I	中国	预注册	评估盐酸普萘洛尔联合辛替利单抗及含铂化疗一线治疗非小细胞肺癌的疗效/安全性
NCT05679193	前列腺癌	2023	普萘洛尔	II	挪威	完成	评估围手术期普萘洛尔治疗前列腺癌对术后复发的影响
NCT01265576	肝癌	2023	VT-122	II	美国	未知	评估索拉非尼联合VT-122治疗肝癌的疗效
NCT03122444	乳腺癌	2024	丙咪嗪	I	美国	完成	“机会窗”临床试验评估丙咪嗪治疗乳腺癌的生物学效应
NCT06145074	胰腺癌	2024	普萘洛尔	II	丹麦	入组中	评估术前普萘洛尔治疗胰腺癌的疗效/安全性
NCT05741164	乳腺癌	2024	普萘洛尔	II	美国	预注册	评估普萘洛尔联合派姆单抗治疗难治性转移性

(续表)

临床试验号	肿瘤类型	登记年份	靶向神经的药物	分期	国家	状态	研究目标/结果
							或不可切除三阴性乳腺癌的疗效
NCT06150898	乳腺癌	2025	普瑞巴林	II	美国	入组中	评估围手术期普瑞巴林联合酮咯酸治疗对乳腺癌术后复发的影响
ChiCTR2500101907	乳腺癌	2025	右美托咪定	N/A	中国	预注册	评估术中右美托咪定治疗乳腺癌的生物学效应

症神经科学领域亟待解决的关键基础科学问题(表3)。

3.1　神经活动与肿瘤发生

(1)神经活动参与癌前病变恶性转化。慢性应激或神经损伤可能引发局部微环境的交感神经过度激活,肠道菌群失调可以引发迷走神经信号传导异常,而情绪等因素亦可对中枢神经活动产生影响[91]。目前,关于上述神经活动变化是否参与肿瘤发生,以及其参与方式,尚缺乏充分的深入研究。因此,有必要系统研究不同神经活动(如感觉神经、自主神经等)对肿瘤起源细胞或癌前病变细胞的影响,包括内源性因素(如细胞周期调控、谱系分化、增殖与凋亡平衡、基因组稳定性等)和外源性因素(如微环境重塑、系统性稳态失调等),深入解析其潜在的促癌机制,为肿瘤的精准筛查和早期干预提供理论支持。

(2)神经活动参与不同肿瘤发生的偏好性。大量研究表明,存在多种神经元来源的分泌因子或神经递质可以影响不同组织器官中特定类型的肿瘤发生[6,10,92]。尤其,胶质瘤的空间分布呈现出更为显著的特定倾向性,并且不同区域的肿瘤所携带的驱动突变也表现出一定的特征性[93]。揭示这种偏好性对于临床精准防治具有重要意义。

(3)“神经—肿瘤起源细胞—微环境”的互作规律。在胰腺导管腺癌(Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, PDAC)的研究中,观察到神经元与肿瘤起源细胞和成纤维细胞间复杂的相互作用[24]。因此,有必要将研究视野从神经元—肿瘤起源细胞两方互作,拓展到神经—肿瘤起源细胞—微环境三方互动,深入解析神经—肿瘤起源细胞/癌前病变—微环境在肿瘤发生早期阶段的互作规律。

3.2　肿瘤演进中神经的感知与重塑

(1)肿瘤演进中中枢脑区的感知机制。当前研究表明,下丘脑室旁核(Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus, PVN)、外侧下丘脑(Lateral Hypothalamus,LH)、中脑腹侧被盖区(Ventral Tegmental Area, VTA)等中枢脑区通过神经内分泌轴(HPA/SAM)、神经递质以及免疫—代谢调控网络感知肿瘤信号[94],但其分子机制及多脑区协同作用尚未完全阐明。未来需深入解析中枢—外周双向通讯的具体通路、时空动态调控规律,据此开发靶向神经—肿瘤交互网络的新型干预策略。

(2)肿瘤演进中外周神经的感知机制。尽管已有大量研究发现外周神经可以通过交感神经和感觉神经感知肿瘤并重塑肿瘤微环境,进而影响肿瘤增殖、血管生成及免疫抑制微环境形成,但其具体机制仍未充分阐明。未来需明确外周神经异质性(包括交感神经、副交感神经、感觉神经)对肿瘤的差异化感知机制、神经递质释放的时空动态规律,并探究肿瘤微环境中神经—免疫—间质网络的协同作用。

(3)肿瘤演进中中枢和外周神经感知与重塑的检测体系。神经系统在肿瘤演进中的感知机制,主要借助功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)等技术,检测中枢脑区代谢活动与功能连接的异常现象;通过组织病理学手段定量分析神经浸润的密度,血液或脑脊液中检测神经递质/因子;单细胞测序技术和空间转录组学解析神经与肿瘤相互作用机制[75,76]。未来需突破当前技术在时空分辨率方面的瓶颈,开发无创技术以动态监测外周神经的活性、建立多模态数据整合模型,实现从静态描述到动态调控规律的转变。

表3　癌症神经科学领域的关键基础科学问题
Table 3　Key Fundamental Scientific Questions in Cancer Neuroscience

关键基础科学问题
1. 神经活动与肿瘤发生
(1)神经活动参与癌前病变恶性转化
(2)神经活动参与不同肿瘤发生的偏好性
(3)“神经—肿瘤起源细胞—微环境”的互作规律
2. 肿瘤演进中神经的感知与重塑
(1)肿瘤演进中中枢脑区的感知机制
(2)肿瘤演进中外周神经的感知机制
(3)肿瘤演进中中枢和外周神经感知与重塑的检测体系
3. 神经活动对肿瘤演进的直接调控
(1)神经活动对肿瘤细胞的调控
(2)神经活动对免疫微环境的直接调控
(3)肿瘤演进中神经活动调控的时空规律
4. 神经活动对肿瘤演进的系统调控
(1)“脑—肠”轴调控肿瘤演进的作用与机制
(2)神经—内分泌轴调控肿瘤演进的作用与机制
(3)神经活动调控免疫/造血在肿瘤演进中的作用与机制
(4)神经活动调控远端器官在肿瘤演进中的作用与机制
5. 靶向神经的肿瘤诊疗新策略
(1)靶向神经活动药物的筛选、递送与临床前评估
(2)物理干预神经活动治疗肿瘤的技术方法的建立与临床前验证
(3)肿瘤患者神经活动评价体系的构建与临床验证

3.3 神经活动对肿瘤演进的直接调控

(1)神经活动对肿瘤细胞的调控。目前研究表明,自主神经通过释放多种神经递质直接作用于肿瘤细胞,促进增殖、侵袭及转移[94],但确切的分子机制以及调控的时空异质性规律仍不明确。未来需解决的关键问题包括:神经递质如何实现时空特异性调控肿瘤细胞亚群、神经—肿瘤互作的微环境依赖性,以及中枢神经系统信号如何远程调控外周肿瘤的机制等。

(2)神经活动对免疫微环境的直接调控。需要阐明神经递质对免疫细胞和基质细胞亚群的精准靶向机制,明确免疫细胞和基质细胞亚群是否表达特异性神经递质受体亚型,其激活如何差异化地调控细胞功能;明确是否存在神经—肿瘤间的双向调控环路;探究神经信号与代谢/表观遗传网络的交互作用等。

(3)肿瘤演进中神经活动调控的时空规律。神经纤维的时空异质性与肿瘤恶性程度相关,且中枢神经系统通过HPA轴和自主神经远程调控肿瘤演进。未来需解决的关键问题包括:肿瘤不同阶段神经活动的动态变化规律及其分子开关;特定神经亚群(如不同脑区投射或神经递质类型)在肿瘤空间定位中的特异性作用。

3.4 神经活动对肿瘤演进的系统调控

(1)“脑—肠”轴调控肿瘤演进的作用与机制。需要系统解析菌群代谢物激活神经受体的分子路径,阐明神经信号反馈调控菌群生态的时空规律(如昼夜节律协同性、肠道区域特异性及病理扰动下的动态失衡)。与此同时,还需要开发多组学整合技术与神经调控工具(如光遗传学、类器官模型),以揭示“脑—肠”轴互作的核心机制。

(2)神经—内分泌轴调控肿瘤演进的作用与机制。需解决的关键科学问题包括:神经—内分泌信号如何时空特异性调控肿瘤细胞异质性亚群;不同激素受体是否介导差异化的促瘤效应;神经—内分泌轴如何与肠道菌群代谢物协同调控肿瘤免疫;肿瘤是否反馈增强HPA/SAM轴活性;中枢神经核团如何通过特定神经环路远程调控;神经节律调控肿瘤的核心机制等。

(3)神经活动调控免疫/造血在肿瘤演进中的作用与机制。需解决的关键科学问题包括:不同神经亚型(交感/副交感/感觉)如何特异性调控免疫/造血细胞亚群;神经活动如何特异性影响骨髓造血微环境;肿瘤分泌的神经因子如何劫持神经—免疫互作;神经信号是否通过表观遗传重塑稳定免疫细胞抑制表型;中枢神经如何调控脾脏造血生态位;神经刺激能否调控肿瘤相关造血谱系分化等。

(4)神经活动调控远端器官在肿瘤演进中的作用与机制。探究神经系统如何通过调控远端器官(如肝、肾)功能来影响肿瘤演进;肿瘤重塑的机体宏环境如何被神经系统感知,其神经活动又如何进一步调控远端器官的功能变化;跨器官通讯过程如何影响肿瘤微环境的形成与演化等。

3.5 靶向神经的肿瘤诊疗新策略

(1)靶向神经活动药物的筛选、递送与临床前评估。如何精准设计多靶点药物以同时阻断神经—肿瘤—免疫串扰;递送系统如何时空动态响应神经活性波动;临床前模型如何模拟患者异质性(如神经密度、受体亚型分布)以预测疗效;如何量化神经递质释放的实时动态以优化给药窗口;纳米载体的免疫原性是否干扰神经—免疫调控疗效;如何整合人工智能(Artificial Intelligence,AI)预测神经靶点—药物亲和力及脱靶风险等。

(2)物理干预神经活动治疗肿瘤的技术方法的建立与临床前验证。如何实现神经活动调控的时空精准性(如区分促瘤/抑瘤神经亚群);物理干预参数(频率、强度、时序)与肿瘤响应的剂量—效应关系;如何实时监测神经活动变化对肿瘤代谢/免疫的动态影响;不同肿瘤类型对神经干预的敏感性差异机制;物理干预对正常神经功能(如认知、自主调节)的潜在副作用评估等。

(3)肿瘤患者神经活动评价体系的构建与临床验证。如何整合中枢与外周神经活动的多模态数据,建立普适性强、可动态监测的量化标准;阐明肿瘤微环境中神经—免疫—代谢网络的时空协同规律;开发高灵敏度、无创的实时监测技术,实现神经活动的单细胞水平追踪;不同肿瘤类型的神经依赖特征是否存在共性靶点,个体化评价体系如何构建等。

4 癌症神经科学面临的机遇与挑战

在肿瘤学领域,癌症神经科学研究近年来呈现出迅猛的发展态势,作为肿瘤防治新策略创建的重要领域,其研究不仅蕴含着巨大发展潜力,同时也面临着众多亟需克服的重大挑战。

4.1 癌症神经科学的重大发展机遇

癌症神经科学的发展深度依赖于肿瘤学、神经科学、免疫学、生物学等多个学科的交叉融合。我国在上述学科领域均拥有深厚的研究积淀和学科优势,为癌症神经科学的发展奠定了坚实基础。在平台建设方面,我国已构建起一个全面覆盖肿瘤学、神经科学、免疫学、创新药物研发等领域的基础与临床转化研究网络,为系统深入地开展癌症神经科学研究提供了全链条的核心平台体系。在人才团队方面,神经科学、肿瘤学、免疫学均是我国具有国际竞争力的优势学科,国内已有多个科研团队率先布局癌症神经科学领域,不仅为癌症神经科学的系统性研究奠定了坚实的人力资源基础,而且通过多

团队协作网络的构建,为开展重大科学问题联合攻关提供了有力支撑。在技术层面,癌症神经科学研究需要借助跨尺度、多模态的前沿技术,尤其是在组织结构可视化、神经信号调控与记录、单细胞与空间组学以及基因编辑等方面,我国在这些技术体系方面逐步走向成熟,具备开展原创性研究的能力。

当前,我国众多学者正密切关注癌症神经科学领域,并已取得了一系列高水平的原创性科研成果,促进了该领域的快速发展。例如:陆军军医大学卞修武团队揭示了白质束与肿瘤起源细胞之间互作在胶质瘤演进中的作用[95]。浙江大学刘冲团队发现嗅觉感知可通过激活特定神经环路直接调控胶质瘤进程[21];中山大学刘强团队揭示了肿瘤"劫持"微环境交感神经获得干性的机制[96];中国科学技术大学周荣斌团队揭示了下丘脑—垂体—肾上腺轴在肿瘤诱导的髓系免疫抑制中的关键作用[26];南通大学支小飞联合国外团队阐明了感觉神经元促进胃癌进展的细胞与分子机制[56];中国医学科学院马瑜婷团队揭示了精神压力相关神经—内分泌紊乱对抗肿瘤免疫的影响[27];天津医科大学郝继辉团队揭示了伤害感受神经元抑制抗瘤免疫应答并促进胰腺癌进展[57];北京大学杨竞团队揭示了肿瘤可通过共享信号机制"劫持"中枢神经并激活神经—免疫通路[64];上海交通大学季彤团队发现,饥饿环境下肿瘤对伤害性感觉神经的"劫持"机制[97];清华大学胡泽平团队阐明了神经递质ACh在介导肺癌靶向治疗耐药中的作用机制等[98]。这些来自国内科学家的前沿突破显著提升了我国在该新兴领域的国际影响力,使我国达到了与国际同行"并驾齐驱"的状态,并为未来做出引领性贡献奠定了坚实基础。

4.2　癌症神经科学面临的挑战

在癌症神经科学领域迅猛发展的同时,其基础架构的不足也日益凸显出来:一方面,针对神经—肿瘤互作复杂性的高精度、多尺度研究技术体系尚未完全成熟,难以全面揭示神经—肿瘤间复杂的交互机制;另一方面,整合神经生物学、肿瘤学、免疫学等多学科知识的研究范式仍需系统探索,当前的研究模式往往局限于单一学科,难以形成全面、系统的理论框架和实践指导,这在一定程度上制约了癌症神经科学领域的整体发展和突破。

因此,为了推动癌症神经科学领域的进一步发展,必须重视并解决这些基础架构上的不足。首先,加大对高精度、多尺度研究技术的投入,鼓励技术创新与突破。这包括:(1)优化适用于神经—肿瘤互作的单细胞和空间转录组等多组学技术方法;(2)发展能实时记录神经元活动对肿瘤细胞生理状态的膜片钳和钙成像技术,以及包括双光子显微镜、超分辨成像、组织透明化与多模态荧光标记,可视化TME中神经网络的动态变化;(3)改进光遗传学和化学遗传学等方法,实现特定神经元亚群的精确调控,探究神经环路在肿瘤进展中的功能定位与重塑模式;(4)构建能够模拟人类神经—肿瘤互作的转基因动物模型、人源异种移植模型、脑/肿瘤类器官等,以及开发更加精准的计算模型和仿真平台。同时,推动跨学科合作成为当务之急。需要建立跨学科的科研团队,融合神经科学、肿瘤学、免疫学、病理学、计算生物学等多学科理论与方法,通过多维度交叉创新,拓展肿瘤演进研究的视野。在研究策略上,更加强调分子机制与临床实践的双向反馈,既深入探讨神经活动如何驱动肿瘤细胞增殖、侵袭、转移等生物学行为,又致力于将机制研究成果转化为临床诊断、治疗及预后评估策略。通过临床实践反馈,不断优化和完善基础研究的理论框架和技术体系,形成良性循环。总之,癌症神经科学领域的发展离不开基础架构建设的加强和完善。只有通过持续的技术创新和跨学科合作,才能揭示神经—肿瘤间复杂的互作机制,为癌症的预防、诊断和治疗提供更为全面、系统的理论指导和实践依据。

5　未来5~10年癌症神经科学研究的发展目标和建议重点方向

癌症神经科学从系统生物学视角揭示肿瘤调控网络及其复杂生态系统,其核心目标是阐明癌症与神经系统的局部及系统性互作对癌症演进全过程的调控规律,发掘神经系统影响癌症发生发展的具体机制,并构建基于神经调控的肿瘤诊疗新策略。针对该领域关键基础科学问题及所面临的重大挑战,本次研讨建议未来5~10年以下方面应作为重点发展方向:

5.1　功能机制解析

(1)解析神经—肿瘤互作的肿瘤表型特征。包括不同癌症共性的内在神经特征、信号转导及表型调控,潜在的具有神经元样结构的肿瘤细胞亚群及其分子特征,肿瘤微环境的神经支配与重塑等。

(2)解析神经—肿瘤互作的神经结构基础。包括神经-肿瘤局部互作中普遍存在的神经元结构、分子特征及其空间分布规律,神经—肿瘤系统互作中可能存在的生物电信号、神经递质、神经肽等物质的演变规律等。

(3)解析神经—肿瘤互作的调控机制规律。包括神经—肿瘤细胞间通讯机制,肿瘤微环境神经支配的时空动态演变机制及治疗响应调控机制等,重点关注肿瘤细胞—神经元—免疫细胞间的互作网络及其对疾病进展的调控机制。

5.2　技术平台革新

(1)开发更贴合临床特征的神经—肿瘤相互作用研

究模型。例如,模拟肿瘤—神经—血管等相互作用的类器官模型、器官芯片系统、人源化小鼠模型以及神经支配可视化模型等。

(2)研发更为精细化的用以表征神经—肿瘤相互作用的检测监测技术。例如,外周神经系统的监测与操控技术、用于表征神经元异质性及空间分布特征的大尺度、高分辨率、高通量活体成像技术,以及人工智能辅助解析技术等。

(3)搭建肿瘤神经调控研究的资源共享平台。例如,整合包含神经影像、电生理、肿瘤基因组、单细胞测序数据以及临床结局的多模态数据库,构建融合神经科学、肿瘤学、生物信息学等专业的跨学科协作网络。

5.3 精准干预策略

(1)开展神经干预靶点的发现及靶向策略的研究。其中涵盖内源性活性小分子的发现与衍生、特异性靶向神经—肿瘤互作的药物及其联合治疗策略,以及针灸、植入式电极等神经系统调控干预策略等。

(2)鉴定神经干预的特异性生物标志物。包括生物电信号等在体指征肿瘤与神经系统相互作用的标志物,神经递质、神经肽、神经营养因子等离体指征神经系统病变的标志物等。

6 结 语

癌症神经科学是肿瘤学发展的前沿新兴领域,其突破性研究成果有望带来肿瘤学理论体系的重构与临床诊疗模式的革新。更为重要的是,癌症神经科学的研究方法与经验总结不仅从根源上证明了“肿瘤是一种系统性疾病”的核心理论,更通过系统性揭示神经—肿瘤互作网络,为肿瘤演进机制解析、治疗靶点发掘及临床转化策略创新提供了全新视角,推动肿瘤学从单一局部干预转向系统整合的跨学科研究新范式。未来,科学基金将进一步强化对这一领域的战略性、前瞻性、体系化布局,聚焦关键基础科学问题,加强顶层设计与团队建设,全面提升我国在癌症神经科学领域的国际影响力与竞争力。

致谢 衷心感谢参加“肿瘤演进中神经调控与干预策略”学术研讨会的专家。感谢陈德高副研究员、刘记研究员、贾馨竹副主任医师、肖毅副研究员在综述起草中做的内容梳理。感谢王斐研究员、邢晓芳教授、程也副教授对会议筹办及会议成果梳理给予的支持。

参 考 文 献

[1] Jean C. Anatomie pathologique du corps humain. Paris:J.-B. Baillière,1835.

[2] Young HH. On the presence of nerves in tumors and of other structures in them as revealed by a modification of ehrlich's method of “vital staining” with methylene blue. The Journal of Experimental Medicine,1897,2(1):1—12.

[3] Oertel H. Innervation and tumour growth:A preliminary report. Canadian Medical Association Journal,1928,18(2):135—139.

[4] Ayala GE,Wheeler TM,Shine HD,et al. *In vitro* dorsal root Ganglia and human prostate cell line interaction:Redefining perineural invasion in prostate cancer. The Prostate,2001,49(3):213—223.

[5] Thaker PH,Han LY,Kamat AA,et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. Nature Medicine,2006,12(8):939—944.

[6] Magnon C,Hall SJ,Lin J,et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. Science,2013,341(6142):1236361.

[7] Venkatesh HS,Johung TB,Caretti V,et al. Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin-3 secretion. Cell,2015,161(4):803—816.

[8] Zhao CM,Hayakawa Y,Kodama Y,et al. Denervation suppresses gastric tumorigenesis. Science Translational Medicine,2014,6(250):250ra115.

[9] Hayakawa Y,Sakitani K,Konishi M,et al. Nerve growth factor promotes gastric tumorigenesis through aberrant cholinergic signaling. Cancer Cell,2017,31(1):21—34.

[10] Saloman JL,Albers KM,Li DJ,et al. Ablation of sensory neurons in a genetic model of pancreatic ductal adenocarcinoma slows initiation and progression of cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2016,113(11):3078—3083.

[11] Renz BW,Takahashi R,Tanaka T,et al. β2 adrenergic-neurotrophin feedforward loop promotes pancreatic cancer. Cancer Cell,2018,34(5):863—867.

[12] Lucido CT,Wynja E,Madeo M,et al. Innervation of cervical carcinoma is mediated by cancer-derived exosomes. Gynecologic Oncology,2019,154(1):228—235.

[13] Peterson SC,Eberl M,Vagnozzi AN,et al. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. Cell Stem Cell,2015,16(4):400—412.

[14] Buckingham SC,Campbell SL,Haas BR,et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. Nature Medicine,2011,17(10):1269—1274.

[15] Borniger JC,Walker WH II,Surbhi,et al. A role for hypocretin/orexin in metabolic and sleep abnormalities in a mouse model of non-metastatic breast cancer. Cell Metabolism,2018,28(1):118—129.e5.

[16] Zeng QQ,Michael IP,Zhang P,et al. Synaptic proximity enables NMDAR signalling to promote brain metastasis. Nature,2019,573(7775):526—531.

[17] Venkataramani V,Tanev DI,Strahle C,et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. Nature,2019,573(7775):532—538.

[18] Venkatesh HS,Morishita W,Geraghty AC,et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. Nature,2019,573(7775):539—545.

[19] Monje M,Borniger JC,D'Silva NJ,et al. Roadmap for the emerging field of cancer neuroscience. Cell,2020,181(2):219—222.

[20] Pan Y,Hysinger JD,Barron T,et al. NF1 mutation drives neuronal

activity-dependent initiation of optic glioma. Nature,2021,594(7862):277—282.

[21] Chen PX,Wang W,Liu R,et al. Olfactory sensory experience regulates gliomagenesis *via* neuronal IGF1. Nature,2022,606(7914):550—556.

[22] Krishna S,Choudhury A,Keough MB,et al. Glioblastoma remodelling of human neural circuits decreases survival. Nature,2023,617(7961):599—607.

[23] Taylor KR,Barron T,Hui A,et al. Glioma synapses recruit mechanisms of adaptive plasticity. Nature,2023,623(7986):366—374.

[24] Thiel V,Renders S,Panten J,et al. Characterization of single neurons reprogrammed by pancreatic cancer. Nature,2025,640(8060):1042—1051.

[25] Balood M,Ahmadi M,Eichwald T,et al. Nociceptor neurons affect cancer immunosurveillance. Nature,2022,611(7935):405—412.

[26] Xu YL,Yan JX,Tao Y,et al. Pituitary hormone α-MSH promotes tumor-induced myelopoiesis and immunosuppression. Science,2022,377(6610):1085—1091.

[27] Yang H,Xia L,Chen J,et al. Stress–glucocorticoid–TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity. Nature Medicine,2019,25(9):1428—1441.

[28] Arrillaga-Romany I,Gardner SL,Odia Y,et al. ONC201 (dordaviprone) in recurrent H3 K27M-mutant diffuse midline glioma. Journal of Clinical Oncology,2024,42(13):1542—1552.

[29] Shi DD,Guo JA,Hoffman HI,et al. Therapeutic avenues for cancer neuroscience:translational frontiers and clinical opportunities. The Lancet Oncology,2022,23(2):e62—e74.

[30] Mauffrey P,Tchitchek N,Barroca V,et al. Progenitors from the central nervous system drive neurogenesis in cancer. Nature,2019,569(7758):672—678.

[31] Lundy J,Lovett EJ 3rd,Conran P. Pulmonary metastases,a potential biologic consequence of anesthetic-induced immunosuppression by thiopental. Surgery,1977,82(2):254—256.

[32] Simon RH,Lovett EJ 3rd,Tomaszek D,et al. Electrical stimulation of the midbrain mediates metastatic tumor growth. Science,1980,209(4461):1132—1133.

[33] Peraino C,Fry RJ,Staffeldt E. Effects of varying the onset and duration of exposure to phenobarbital on its enhancement of 2-acetylaminofluorene-induced hepatic tumorigenesis. Cancer Research,1977,37(10):3623—3627.

[34] Mohammadpour H,MacDonald CR,McCarthy PL,et al. β2-adrenergic receptor signaling regulates metabolic pathways critical to myeloid-derived suppressor cell function within the TME. Cell Reports,2021,37(4):109883.

[35] Le CP,Nowell CJ,Kim-Fuchs C,et al. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. Nature Communications,2016,7:10634.

[36] Renz BW,Tanaka T,Sunagawa M,et al. Cholinergic signaling *via* muscarinic receptors directly and indirectly suppresses pancreatic tumorigenesis and cancer stemness. Cancer Discovery,2018,8(11):1458—1473.

[37] Carrillo-Vico A,Lardone PJ,Álvarez-Sánchez N,et al. Melatonin:Buffering the immune system. International Journal of Molecular Sciences,2013,14(4):8638—8683.

[38] McAlpine CS,Kiss MG,Rattik S,et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis. Nature,2019,566(7744):383—387.

[39] Pinheiro SP,Schernhammer ES,Tworoger SS,et al. A prospective study on habitual duration of sleep and incidence of breast cancer in a large cohort of women. Cancer Research,2006,66(10):5521—5525.

[40] Kakizaki M,Kuriyama S,Sone T,et al. Sleep duration and the risk of breast cancer:the Ohsaki Cohort Study. British Journal of Cancer,2008,99(9):1502—1505.

[41] Thompson CL,Larkin EK,Patel S,et al. Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma. Cancer,2011,117(4):841—847.

[42] Maryanovich M,Zahalka AH,Pierce H,et al. Adrenergic nerve degeneration in bone marrow drives aging of the hematopoietic stem cell niche. Nature Medicine,2018,24(6):782—791.

[43] Gao X,Zhang DC,Xu CL,et al. Nociceptive nerves regulate haematopoietic stem cell mobilization. Nature,2020,589(7843):591—596.

[44] Wu YJ,Wang L,Ji CF,et al. The role of α7nAChR-mediated cholinergic anti-inflammatory pathway in immune cells. Inflammation,2021,44(3):821—834.

[45] Shi DD,Zhang YD,Zhang S,et al. Stress-induced red nucleus attenuation induces anxiety-like behavior and lymph node CCL5 secretion. Nature Communications,2023,14:6923.

[46] Huang SY,Ziegler CGK,Austin J,et al. Lymph nodes are innervated by a unique population of sensory neurons with immunomodulatory potential. Cell,2021,184(2):441—459.e25.

[47] Zhang X,Lei B,Yuan Y,et al. Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation. Nature,2020,581(7807):204—208.

[48] Rosas-Ballina M,Olofsson PS,Ochani M,et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. Science,2011,334(6052):98—101.

[49] Brooks JF,Behrendt CL,Ruhn KA,et al. The microbiota coordinates diurnal rhythms in innate immunity with the circadian clock. Cell,2021,184(16):4154—4167.e12.

[50] Touhara KK,Rossen ND,Deng F,et al. Topological segregation of stress sensors along the gut crypt–villus axis. Nature,2025,640(8059):732—742.

[51] Dalile B,Van Oudenhove L,Vervliet B,et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology,2019,16(8):461—478.

[52] Muller PA,Schneeberger M,Matheis F,et al. Microbiota modulate sympathetic neurons *via* a gut–brain circuit. Nature,2020,583(7816):441—446.

[53] Xiong SY,Wen HZ,Dai LM,et al. A brain-tumor neural circuit controls breast cancer progression in mice. The Journal of Clinical Investigation,2023,133(24):e167725.

[54] Pan SS,Yin KL,Tang ZW,et al. Stimulation of hypothalamic oxytocin neurons suppresses colorectal cancer progression in mice. eLife,2021,10:e67535.

[55] Zhang Z,Li YH,Lv XY,et al. VLM catecholaminergic neurons control tumor growth by regulating $CD8^+$ T cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2021,118(28):e2103505118.

[56] Zhi XF,Wu FJ,Qian J,et al. Nociceptive neurons promote gastric tumour progression via a CGRP–RAMP1 axis. Nature,2025,640(8059):802—810.

[57] Wang KY,Ni B,Xie YJ,et al. Nociceptor neurons promote PDAC progression and cancer pain by interaction with cancer-associated fibroblasts and suppression of natural killer cells. Cell Research,2025,35(5):362—380.

[58] Beatty GL,Werba G,Lyssiotis CA,et al. The biological underpinnings of therapeutic resistance in pancreatic cancer. Genes & Development,2021,35(13/14):940—962.

[59] Giese A,Bjerkvig R,Berens ME,et al. Cost of migration:Invasion of malignant gliomas and implications for treatment. Journal of Clinical Oncology,2003,21(8):1624—1636.

[60] Farin A,Suzuki SO,Weiker M,et al. Transplanted glioma cells migrate and proliferate on host brain vasculature:A dynamic analysis. Glia,2006,53(8):799—808.

[61] Nakada M,Nakada S,Demuth T,et al. Molecular targets of glioma invasion. Cellular and Molecular Life Sciences,2007,64(4):458—478.

[62] Schwartz H,Blacher E,Amer M,et al. Incipient melanoma brain metastases instigate astrogliosis and neuroinflammation. Cancer Research,2016,76(15):4359—4371.

[63] Adler O,Zait Y,Cohen N,et al. Reciprocal interactions between innate immune cells and astrocytes facilitate neuroinflammation and brain metastasis *via* lipocalin-2. Nature Cancer,2023,4(3):401—418.

[64] Xu Q,Cao Y,Kong FN,et al. Multiple cancer cell types release LIF and Gal3 to hijack neural signals. Cell Research,2024,34(5):345—354.

[65] Fong MY,Zhou WY,Liu L,et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. Nature Cell Biology,2015,17(2):183—194.

[66] Ye ZC,Sontheimer H. Glioma cells release excitotoxic concentrations of glutamate. Cancer Research,1999,59(17):4383—4391.

[67] Rothhammer V,Borucki DM,Tjon EC,et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. Nature,2018,557(7707):724—728.

[68] Cervantes-Villagrana RD,Albores-García D,Cervantes-Villagrana AR,et al. Tumor-induced neurogenesis and immune evasion as targets of innovative anti-cancer therapies. Signal Transduction and Targeted Therapy,2020,5(1):99.

[69] Liang XY,Li PW,Qin YW,et al. Beta-adrenergic receptor blockers improve survival in patients with advanced non-small cell lung cancer combined with hypertension undergoing radiotherapy. Scientific Reports,2025,15:10702.

[70] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation:A primer. Neuron,2007,55(2):187—199.

[71] Dawson J,Liu CY,Francisco GE,et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB):A randomised,blinded,pivotal,device trial. Lancet,2021,397(10284):1545—1553.

[72] Valiengo LDCL,Goerigk S,Gordon PC,et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation for treating negative symptoms in schizophrenia:A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry,2020,77(2):121—129.

[73] Montoya A,Varela-Ramirez A,Dickerson E,et al. The beta adrenergic receptor antagonist propranolol alters mitogenic and apoptotic signaling in late stage breast cancer. Biomedical Journal,2019,42(3):155—165.

[74] Cole SW,Sood AK. Molecular pathways:Beta-adrenergic signaling in cancer. Clinical Cancer Research,2012,18(5):1201—1206.

[75] Goto Y,Ando T,Izumi H,et al. Muscarinic receptors promote castration-resistant growth of prostate cancer through a FAK–YAP signaling axis. Oncogene,2020,39(20):4014—4027.

[76] Peng T,Guo Y,Gan Z,et al. Nerve growth factor (NGF) encourages the neuroinvasive potential of pancreatic cancer cells by activating the Warburg effect and promoting tumor derived exosomal miRNA-21 expression. Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2022,2022(1):8445093.

[77] Di Donato M,Giovannelli P,Migliaccio A,et al. The nerve growth factor-delivered signals in prostate cancer and its associated micro-environment:When the dialogue replaces the monologue. Cell & Bioscience,2023,13(1):60.

[78] Dudgeon C,Casabianca A,Harris C,et al. Netrin-1 feedforward mechanism promotes pancreatic cancer liver metastasis *via* hepatic stellate cell activation,retinoid,and ELF3 signaling. Cell Reports,2023,42(11):113369.

[79] Mille F,Llambi F,Guix C,et al. Interfering with multimerization of netrin-1 receptors triggers tumor cell death. Cell Death & Differentiation,2009,16(10):1344—1351.

[80] Li Y,Wang Y,Han XY,et al. Glioma-derived SPARCL1 promotes the formation of peritumoral neuron–glioma synapses. Journal of Neuro-Oncology,2025,173(3):515—526.

[81] Lee S,Weiss T,Bühler M,et al. High-throughput identification of repurposable neuroactive drugs with potent anti-glioblastoma activity. Nature Medicine,2024,30(11):3196—3208.

[82] Xue ZW,Zhang XH,Mao B,et al. Dual role of WNT10A in promoting the malignancy of glioblastoma and remodeling the tumor microenvironment. Neuro-oncology,2025,27(9):2232—2249.

[83] Yuzhalin AE,Lowery FJ,Saito Y,et al. Astrocyte-induced Cdk5 expedites breast cancer brain metastasis by suppressing MHC-I expression to evade immune recognition. Nature Cell Biology,2024,26(10):1773—1789.

[84] Padmanaban V,Keller I,Seltzer ES,et al. Neuronal substance P drives metastasis through an extracellular RNA–TLR7 axis. Nature,2024,633(8028):207—215.

[85] Toda M,Suzuki T,Hosono K,et al. Neuronal system-dependent facilitation of tumor angiogenesis and tumor growth by calcitonin gene-related peptide. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2008,105(36):13550—13555.

[86] Chen YJ,Zhang Y,Huo YH,et al. Adrenomedullin mediates tumor necrosis factor-α-induced responses in dorsal root Ganglia in rats. Brain Research,2016,1644:183—191.

[87] Zhu S,Zhou HY,Deng SC,et al. ASIC1 and ASIC3 contribute to acidity-induced EMT of pancreatic cancer through activating Ca^{2+}/RhoA pathway. Cell Death & Disease,2017,8(5):e2806.

[88] Suzuki A,Stern SA,Bozdagi O,et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. Cell,2011,144(5):810—823.

[89] Hiller JG,Cole SW,Crone EM,et al. Preoperative β-blockade with propranolol reduces biomarkers of metastasis in breast cancer:A phase II randomized trial. Clinical Cancer Research,2020,26(8):1803—1811.

[90] Ebenezer GJ,Carlson K,Donovan D,et al. Ixabepilone-induced mitochondria and sensory axon loss in breast cancer patients. Annals of Clinical and Translational Neurology,2014,1(9):639—649.

[91] Siopi E,Galerne M,Rivagorda M,et al. Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote depressive-like behaviors in mice. Molecular Psychiatry,2023,28(7):3002—3012.
[92] Huang-Hobbs E,Cheng YT,Ko Y,et al. Remote neuronal activity drives glioma progression through SEMA4F. Nature,2023,619(7971):844—850.
[93] Mandal AS,Romero-Garcia R,Hart MG,et al. Genetic,cellular,and connectomic characterization of the brain regions commonly plagued by glioma. Brain,2020,143(11):3294—3307.
[94] Magnon C,Hondermarck H. The neural addiction of cancer. Nature Reviews Cancer,2023,23(5):317—334.
[95] Wang J,Xu SL,Duan JJ,et al. Invasion of white matter tracts by glioma stem cells is regulated by a NOTCH1–SOX2 positive-feedback loop. Nature Neuroscience,2018,22(1):91—105.
[96] He B,Gao R,Lv SS,et al. Cancer cell employs a microenvironmental neural signal trans-activating nucleus-mitochondria coordination to acquire stemness. Signal Transduction and Targeted Therapy,2023,8:275.
[97] Zhang Y,Lin CZ,Liu ZQ,et al. Cancer cells co-opt nociceptive nerves to thrive in nutrient-poor environments and upon nutrient-starvation therapies. Cell Metabolism,2022,34(12):1999—2017.e10.
[98] Nie M,Chen N,Pang HH,et al. Targeting acetylcholine signaling modulates persistent drug tolerance in EGFR-mutant lung cancer and impedes tumor relapse. The Journal of Clinical Investigation,2022,132(20):e160152.

Key Fundamental Scientific Questions in Cancer Neuroscience

Gang Yao[1] Qiang Liu[2] Chong Liu[3] Zeping Hu[4]
Ji Hu[5] Ti-Fei Yuan[6] Bo Zhu[7*] Xiuwu Bian[8*]

1. *Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China*
2. *Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou 510060, China*
3. *The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*
4. *School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China*
5. *School of Life Science and Technology, Shanghai Tech University, Shanghai 201210, China*
6. *Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China*
7. *Institute of Cancer, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China*
8. *Department of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China*

Abstract Cancer neuroscience,as an emerging interdisciplinary field that has rapidly risen in recent years,focuses on the complex interactions between cancer and the nervous system. It provides a novel perspective for uncovering the mechanisms of cancer evolution and developing new diagnostic and therapeutic strategies,making it a strategic frontier in basic,clinical,and translational oncology research. To further enhance China's research prowess and translational efficiency in cancer neuroscience,the National Natural Science Foundation of China hosted an academic symposium titled "Neural Regulation and Intervention Strategies in Cancer Evolution". The conference comprehensively summarized the current research landscape,opportunities,and challenges in the field of cancer neuroscience,while crystallizing a series of critical fundamental scientific questions that urgently need to be addressed. Additionally,the symposium explored key research directions and funding strategies for the next 5 to 10 years,providing theoretical support and decision-making references to promote high-quality development in cancer neuroscience and facilitate strategic planning for scientific funding.

Keywords cancer neuroscience;innervation;neural sensing;neural remodeling;clinical translation

卞修武 中国科学院院士,陆军军医大学全军临床病理学研究所所长,主任医师、教授、博士生导师。主要从事肿瘤病理特征、发生机制及精准诊疗相关研究。

朱 波 教授、主任医师、博士生导师,陆军军医大学第二附属医院肿瘤科主任。围绕"肿瘤免疫调控细胞分子机制与精准免疫治疗"开展研究。

姚 刚 博士,研究员,现任国家自然科学基金委员会医学科学部医学七处肿瘤科学项目主任。

(责任编辑 张 勇)

* Corresponding Authors,Email:bo.zhu@tmmu.edu.cn;bianxiuwu@263.net