



食管癌中迷走神经主导的神经-免疫交互: 从机制到治疗启示

慕逢春^{1,2†}, 赵丫卉^{1†}, 杨明^{2*}, 刘芝华^{1*}

1. 国家癌症中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 分子肿瘤学全国重点实验室, 北京 100021

2. 国家癌症中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院神经外科, 北京 100021

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: yangming@cicams.ac.cn; liuzh@cicams.ac.cn

收稿日期: 2026-04-30; 接受日期: 2026-05-21; 网络版发表日期: 2026-06-18

国家自然科学基金(批准号: 82188102, 82273453)、CAMS医学创新基金(批准号: 2021-I2M-1-018, 2023-I2M-2-004, 2024-I2M-3-014)、北京市科技新星计划(批准号: 20230484383)、青年托举计划(批准号: 2023QNRC001)和创新药物研发国家科技重大专项(批准号: 2025ZD1800400)资助

摘要 食管癌是全球范围内高发病率和高死亡率的恶性肿瘤之一, 主要包括食管鳞状细胞癌和食管腺癌两种病理类型, 中国食管鳞状细胞癌占食管癌总病例的90%以上. 免疫检查点抑制剂联合化疗已成为晚期食管癌的重要治疗策略, 但仍有很多患者无法从中获益, 提示肿瘤微环境中仍存在尚未被充分研究的关键调控机制. 近年来, 肿瘤神经科学的兴起揭示了神经系统在塑造肿瘤微环境中的核心地位, 食管具有贯穿全程的迷走神经支配, 并同时受到交感神经、肠神经系统及感觉神经的共同调控, 因此为研究神经免疫交互提供了独特模型. 本文在概述食管神经解剖学基础与节段性差异的基础上, 以迷走神经为主轴, 重点综述其通过胆碱能抗炎通路调节炎症和免疫稳态的潜在抗肿瘤作用, 以及肿瘤相关应激和微环境改变对迷走神经功能的抑制. 在此基础上, 进一步整合交感神经- β -肾上腺素能受体轴、神经周围侵犯和感觉神经肽通路在免疫抑制、慢性炎症及肿瘤侵袭中的作用, 并简要讨论迷走神经电刺激、迷走神经保留手术及 β 受体阻滞剂等策略在重塑自主神经平衡和优化食管癌治疗中的潜在价值. 旨在从迷走神经主导的神经-免疫视角重新审视食管癌肿瘤微环境, 为后续基础研究和临床转化提供理论参考.

关键词 食管癌, 迷走神经, 肿瘤微环境, 神经-免疫交互, 神经周围侵犯

食管癌(esophageal cancer, EC)是全球第七大常见恶性肿瘤和第六大癌症死亡原因, 2022年全球新发病例约51.1万例, 死亡约44.5万例^[1]. 食管癌主要包括两种病理类型: 食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adeno-

carcinoma, EAC). 在中国, ESCC占食管癌总病例的90%以上, 其高发病率和高死亡率构成了严重的公共卫生负担^[2-4]. 食管癌的治疗长期以手术联合放化疗为主, 但局部晚期和转移性患者的预后极差. KEY-NOTE-590和CheckMate-648等关键Ⅲ期临床试验确立

引用格式: 慕逢春, 赵丫卉, 杨明, 等. 食管癌中迷走神经主导的神经-免疫交互: 从机制到治疗启示. 中国科学: 生命科学

Mu F C, Zhao Y H, Yang M, et al. Vagus nerve-dominated neuro-immune interactions in esophageal cancer: from mechanisms to therapeutic implications (in Chinese). Sci Sin Vitae, doi: 10.1360/SSV-2026-0111

了帕博利珠单抗(pembrolizumab)和纳武利尤单抗(nivolumab)联合化疗作为晚期食管癌一线治疗的新标准^[5,6]。然而, 一线免疫联合化疗方案的客观缓解率(objective response rate, ORR)为30%~50%, 二线单药治疗的ORR通常仅10%~20%, 即使在免疫联合化疗时代, 晚期食管癌患者的5年总生存率仍处于较低水平(KEYNOTE-590五年随访数据中, 免疫联合化疗组约为10.6%)^[5~7]。此外, 原发性和继发性耐药在免疫检查点抑制剂治疗中广泛存在, 总体获益人群仍然有限^[8]。因此, 从肿瘤生物学层面深入理解食管癌的发病机制和免疫逃逸机制, 对于开发新的治疗策略具有紧迫的现实意义。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是决定肿瘤演进和治疗响应的关键“生态系统”。传统上, TME研究主要聚焦于免疫细胞、基质细胞及细胞外基质等成分^[9,10]。近年来, 肿瘤神经科学(cancer neuroscience)的兴起使神经系统成为TME研究中不可忽视的重要维度^[11,12]。这一认识建立在一系列关键研究基础之上: 2013年, Magnon等人^[13]首次证实自主神经纤维浸润可直接促进前列腺癌发生和转移, 其中交感神经驱动肿瘤早期发展, 副交感神经促进侵袭和播散。2014年, Zhao等人^[14]进一步发现去神经化可显著抑制胃肿瘤发生和进展, 提示神经支配在消化道肿瘤中同样具有重要作用。在此基础上, 2020年Monje等人^[11]系统提出肿瘤神经科学这一新兴研究方向。2023年, Hanahan和Monje^[12]指出癌症标志与神经科学的交汇已成为肿瘤研究的重要前沿, 并提出神经元及其轴突可作为诱导癌症标志的肿瘤微环境组成成分。同年, Winkler等人^[15]对该领域的研究现状和新兴方向进行了系统总结。2026年, Hanahan^[16]在更新的“癌症的特征(Hallmarks of Cancer)”中将神经支配纳入肿瘤新兴特征框架, 指出肿瘤内交感神经、副交感神经及感觉神经的轴突投射可通过神经递质调控癌症特征, 部分肿瘤甚至存在神经元-癌细胞突触连接, 从而进一步凸显了神经系统在肿瘤微环境中的关键作用。基于此, 从神经-免疫交互视角审视食管癌肿瘤微环境, 对于阐明其恶性进展机制及挖掘潜在治疗靶点具有重要意义。

食管作为一个从颈部延伸至腹部的连续性管道, 具有复杂而独特的神经解剖学特征, 其功能调控并非依赖单一神经系统, 而是受到自主神经系统、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和躯体神经系统的

三重支配^[17~19]。更为重要的是, 食管神经调控具有明显的节段性特征: 近端食管和上食管括约肌区主要受迷走神经相关运动通路, 尤其是喉返神经(recurrent laryngeal nerve, RLN)支配; 远端食管及食管括约肌区则更多依赖迷走-ENS回路维持运动与括约功能, 并伴有瞬时受体电位香草素1型(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)相关感觉传入参与酸和炎症刺激感知。在肿瘤相关神经-免疫交互层面, 交感神经相关的 β -肾上腺素能信号可促进食管癌细胞增殖, 并可能参与食管癌进展^[20,21]。

然而, 与胃癌、胰腺癌和前列腺癌等已有较系统神经-肿瘤研究基础的癌种相比, 食管癌, 尤其是中国高发的食管鳞癌, 在神经-免疫交互方面的证据仍较零散, 尚缺乏以特定神经轴为线索的系统性整合^[22]。目前已有综述多聚焦于免疫微环境、免疫治疗或手术技术等单一维度, 而较少将迷走神经、交感神经、感觉神经及神经周围侵犯(perineural invasion, PNI)置于同一框架下讨论。

鉴于迷走神经贯穿食管全程, 既参与局部运动与感觉调节, 又通过胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)影响全身炎症和免疫稳态^[23], 其在食管癌神经-免疫网络中可能更适合作为“主轴”, 而交感神经、感觉神经和PNI等则视为在不同节段和病程阶段发挥协同或拮抗作用的“辅助通路”。基于这一考虑, 本文在概述食管神经解剖及节段性差异的基础上, 以迷走神经为核心线索, 重点讨论: (i) 迷走-CAP轴在食管癌中的潜在抗肿瘤和免疫稳态维持作用及肿瘤诱导的迷走功能抑制; (ii) 在迷走主轴框架下, 交感神经- β -肾上腺素能受体(β -adrenergic receptor, β -AR)、PNI和感觉神经肽通路在免疫抑制、慢性炎症和局部侵袭中的作用; (iii) 围绕“重塑迷走-交感平衡”的转化设想, 包括迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)、迷走神经保留手术, 以及 β -受体阻滞剂等策略在食管癌综合治疗中的潜在应用前景。为便于读者准确理解证据强度, 本文在论述各类机制时, 将尽可能区分“已有食管癌直接证据”“来自其他癌种的间接证据”及“基于机制的合理推测”三类, 以避免将假说性结论误读为已被临床验证的事实。本文不试图穷尽所有相关机制, 而是希望为后续以迷走神经为切入点的基础与临床研究提供一个整合性的神经-免疫分析框架。

1 食管神经解剖学基础与节段性差异

1.1 食管的神经支配体系

食管的神经调控体系较为复杂, 主要由外在神经支配(extrinsic innervation)和内在神经支配(intrinsic innervation)两部分组成^[24,25].

外在神经包括三大组分. 第一是副交感神经(以迷走神经为主), 其运动纤维起源于延髓的疑核(nucleus ambiguus, NA)和迷走神经背运动核(dorsal motor nucleus of the vagus, DMV). 疑核发出的运动纤维主要支配食管上段横纹肌, 而DMV发出的纤维主要支配食管下段平滑肌. 迷走神经的感觉传入纤维胞体位于结状神经节(nodose ganglion), 中枢投射至孤束核(nucleus tractus solitarius, NTS), 主要传递如食管扩张感和蠕动反射等非伤害性感觉信息. 第二是交感神经, 其节前神经元起源于脊髓胸腰段中间外侧柱(intermediolateral cell column, IML; 通常为T1-L2/L3), 经交感干换元后发出节后纤维, 并多沿食管周围血管分布至食管各段. 第三是脊髓感觉传入神经, 其胞体位于背根神经节(dorsal root ganglion, DRG), 投射至脊髓后角, 负责传递高阈值伤害性感觉信息(如疼痛)^[26].

食管的内在神经主要由ENS介导, ENS由位于肌层间的肌间丛(Auerbach丛)和黏膜下层的黏膜下丛(Meissner丛)组成^[18]. ENS常被称为消化道的“第二大脑”, 具有相对独立的自主调节能力, 在消化道运动、分泌和血流调控中发挥重要作用^[27]. 值得注意的是, 食管ENS的组织结构及其功能调控方式与胃肠道其他平滑肌性肠段存在明显差异: 在上段横纹肌区域, 食管运动主要受迷走神经运动纤维的直接支配, 而在下段平滑肌区域, ENS在蠕动及食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)功能调控中发挥更为重要的自主作用. Drokhlyansky等人^[28]在2020年利用单细胞RNA测序技术首次绘制了人和小鼠ENS的单细胞图谱, 揭示了ENS神经元亚型的多样性, 也为后续探索食管ENS及其相关疾病机制提供了方法学参考. 此外, 食管还具有独特的“肌内阵列(intramuscular arrays, IMAs)”, 即位于肌层内的特殊感觉神经终末结构, 它们在LES区域特别密集, 与Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)形成功能耦联, 共同参与LES张力的精细调控^[29]. Seguela和Gulbransen系统阐述了肠胶质细胞(enteric glial cells)在胃肠道疾病中的细胞间信

号传导和调控作用, 提示ENS中的非神经元细胞同样可能参与食管局部神经微环境的稳态维持与病理重塑^[18].

1.2 节段性神经分布差异及其在食管癌中的临床-免疫学意义

食管神经支配具有明显的节段性特征, 这种差异随解剖节段、肌层构成及神经回路类型而变化, 并进一步影响不同部位食管癌在神经侵犯、局部免疫重塑和手术风险上的主要矛盾^[30]. 迷走神经沿食管全程连续分布, 兼具传入与传出功能, 是理解食管节段性神经调控的主轴: 近端食管及上食管括约肌区以疑核相关运动通路和喉返神经(recurrent laryngeal nerve, RLN)支配的横纹肌控制为主, 而远端则逐渐转为DMV经ENS介导的平滑肌调节^[17,31]. 这种由“直接运动控制”向“网络性调节”递变的过程, 决定了不同节段食管癌与神经系统建立联系的方式并不相同.

近端食管的核心问题主要表现为迷走-RLN轴相关的解剖风险和手术边界: 喉返神经沿气管食管沟上行, 并与喉返神经旁淋巴结链紧密伴行, 使其既是胸段食管癌淋巴转移和分期评估的重要结构, 也是根治术中神经损伤、声带麻痹、误吸及肺部并发症的重要风险来源^[32-36]. 上胸段则处于横纹肌向平滑肌、直接支配向网络调节过渡的界面, 迷走神经干及其分支与食管壁空间关系密切, 肿瘤突破黏膜下层后更易沿神经周围间隙扩展并形成PNI^[37]. PNI已被认为是食管癌不良预后相关因素, 与复发和生存下降有关^[38], 神经周围微环境及施万细胞重塑还可能为肿瘤纵向扩散提供低阻力通道^[39]. 此外, 食管早期病变多由低阈值迷走传入传递扩张和通过等内感受信息, 典型疼痛往往需深层组织受侵并激活脊髓高阈值传入后才出现, 这也解释了部分食管癌症状出现滞后于病变进展的现象^[40,41].

相较于近端以解剖通路、转移路径和神经保护为主要矛盾, 中下胸段食管更突出神经递质对肿瘤免疫微环境的调控. 该区域以平滑肌为主, 迷走传出更多通过DMV-ENS轴间接维持局部运动、炎症稳态和屏障功能, 但就目前证据而言, 中下段食管癌中较明确的神经-免疫机制主要集中于交感- β -AR信号. 去甲肾上腺素能输入可通过 $\beta 1/\beta 2$ -AR影响T细胞耗竭、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、

巨噬细胞及CD8⁺ T细胞功能, 促进免疫抑制细胞积聚并削弱抗肿瘤免疫效应, 因此构成该区域相对较清晰的免疫抑制通路^[42-45]。同时, 食管感觉传入终末, 包括肌间神经节内层状终末(intraganglionic laminar endings, IGLEs)和远端更具功能意义的IMAs, 可感知牵张、机械刺激及炎症状态^[46]。TRPV1/TRPA1瞬时受体电位锚蛋白1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)相关伤害性感受亚群还可感知酸和炎症介质, 释放P物质(substance P, SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等神经肽, 参与神经源性炎症和免疫细胞浸润调节^[47-49]。这一机制在腹段食管及食管胃结合部尤为重要。该区域是食管腺癌和食管胃结合部腺癌的高发部位, 其神经学特征与胃食管反流(gastroesophageal reflux disease, GERD)、Barrett食管和慢性黏膜炎症密切相关^[50,51]。酸反流可激活TRPV1相关感觉通路并放大神经源性炎症反应^[52], 而下食管括约肌区高度发达的肠神经系统一旦失衡, 则可通过动力异常、反流、黏膜损伤和持续炎症形成“反流-炎症-癌变”病理回路^[53]。

总体而言, 食管不同节段的神经差异并不是静态的解剖学知识点, 而是决定肿瘤如何与神经系统和免疫系统建立联系的前提条件。近端病变更多体现为迷走-RLN轴相关的转移路径与功能保护冲突, 上胸段突出迷走主轴转换背景下的PNI和症状滞后, 中下胸段集中表现为迷走-ENS背景中交感介导的免疫抑制与神经源性炎症, 而远端食管则与迷走感觉输入、反流相关炎症及ENS失衡联系最为紧密。也正因为如此, 食管癌的神经相关研究不宜继续沿用“全食管统一模型”, 而应转向分段、分癌种、分神经类型的分析框架, 这也是后续讨论迷走神经作用、神经-免疫机制及神经靶向治疗策略的逻辑起点(图1和表1)。

2 迷走神经在肿瘤中的核心作用

迷走神经是人体最长的脑神经, 也是副交感神经系统最重要的组成部分。在食管癌中, 迷走神经因其独特的解剖分布、多元化的功能特性以及在手术中保留与否的长期争议而备受关注。近年来的研究表明, 迷走神经在食管癌中的角色远非一个简单的手术解剖标志, 而可能是一个深度参与肿瘤免疫调控、兼具抗肿瘤与促肿瘤潜能的复杂调节器, 但相关结论仍需食管

癌特异性研究加以验证。

2.1 胆碱能抗炎通路: 迷走神经的抗肿瘤免疫机制

胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)是迷走神经介导抗炎和免疫调节的核心机制, 主要通过效应器乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)激活巨噬细胞、T细胞等免疫细胞上的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR), 抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号, 减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等促炎因子的释放, 从而维持免疫稳态^[54,55]。CAP通路在肿瘤免疫调控中的潜在意义逐渐受到关注: 动物模型和综述研究提示, 迷走神经-CAP轴的激活可通过限制慢性炎症性肿瘤促进信号, 在部分实体瘤中发挥一定的保护性作用^[56]。

在食管癌中, 直接证据相对有限, 但现有研究提示迷走神经活性增强可能通过以下机制产生抗肿瘤效应: (i) 调节肿瘤相关巨噬细胞的炎症状态, 可能部分拮抗M2免疫抑制性极化; (ii) 在炎症和肿瘤动物模型中提示可有助于维持NK细胞效应活性^[57]; (iii) 通过脾脏ACh-T细胞回路间接维持效应T细胞的功能稳态^[58]。上述效应主要来自跨癌种或动物模型研究, 其在食管癌中的临床意义有待专门研究进一步验证。值得注意的是, 迷走神经的免疫调控具有亚型特异性: $\alpha 7$ nAChR介导的信号通路主要发挥抗炎和潜在抗肿瘤作用, 而M3型毒蕈碱受体(muscarinic receptor type 3, M3R)介导的信号通路在某些肿瘤中可能促进肿瘤干细胞增殖^[59,60]。这种双面性提示, 靶向迷走神经的治疗策略需要精准调控特定受体亚型, 而非简单地激活或抑制整个迷走神经系统。

2.2 肿瘤诱导的迷走神经抑制

近年来研究发现, 肿瘤微环境可能通过多种机制诱导迷走神经功能失调, 从而削弱CAP的保护效应^[61,62]。肿瘤相关的慢性应激和HPA轴激活可抑制迷走神经的张力, 进一步削弱CAP通路^[63]。慢性应激通过激活交感神经系统和HPA轴, 抑制迷走神经活性, 从而削弱CAP的抗炎和抗肿瘤效应。此外, B细胞分泌的GABA可诱导IL-10⁺巨噬细胞, 限制抗肿瘤免疫, 提示TME中神经递质的复杂调控网络可能间接影响迷

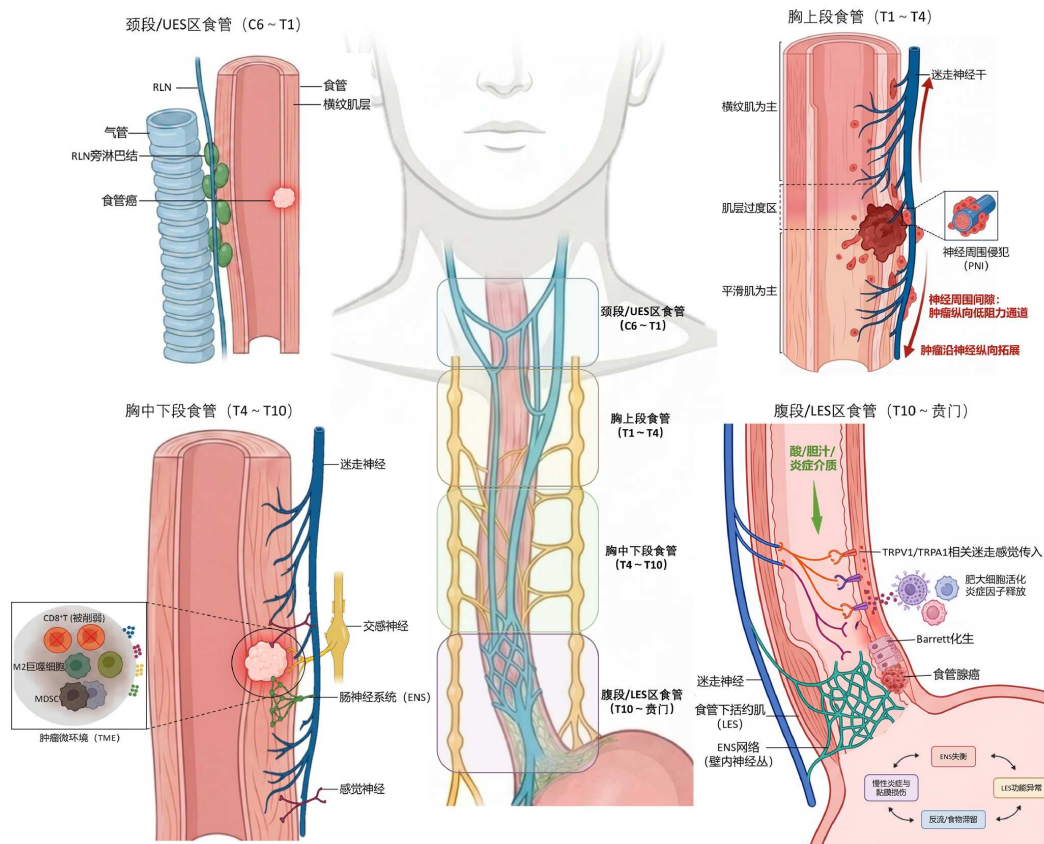


图 1 食管癌节段性神经-免疫互作模式示意图。食管神经支配具有明显的节段性差异，迷走神经贯穿食管全程并构成主要神经调控主轴。颈段/上食管括约肌(UES)区(C6~T1)以迷走-喉返神经(RLN)相关运动支配为主，食管壁与RLN及其旁淋巴结链解剖关系密切，提示近端食管癌的淋巴转移路径及术中神经保护风险；胸上段食管(T1~T4)位于横纹肌向平滑肌过渡区域，肿瘤突破黏膜下层后可沿神经周围间隙纵向扩展并形成神经周围侵犯(PNI)；胸中下段食管(T4~T10)以平滑肌为主，在迷走神经-肠神经系统(ENS)调控背景下，交感神经及感觉神经共同参与肿瘤微环境(TME)重塑，表现为 $CD8^+$ T细胞效应受抑、髓源性抑制细胞(MDSCs)和M2型巨噬细胞积聚等免疫抑制特征；腹段/下食管括约肌(LES)区食管则富含ENS网络及TRPV1/TRPA1相关感觉传入，酸/胆汁反流及炎症介质可诱导神经源性炎症、促进Barrett食管形成及食管腺癌发生，并形成“ENS失衡-LES功能异常-反流/食物滞留-慢性炎症与黏膜损伤”的病理环路。该图从节段性角度概括了迷走神经主轴下交感神经、感觉神经、ENS及PNI在食管癌发生发展中的协同作用。本图为概念性整合示意，并非按实际解剖比例绘制，使用BioRender.com中的素材制作。ENS：肠神经系统；LES：下食管括约肌；MDSCs：髓源性抑制细胞；PNI：神经周围侵犯；RLN：喉返神经；TME：肿瘤微环境；TRPA1：瞬时受体电位锚蛋白1；TRPV1：瞬时受体电位香草素1型；UES：上食管括约肌

Figure 1 Schematic diagram of segmental neuro-immune interaction patterns in esophageal cancer. Esophageal innervation exhibits distinct segmental differences, with the vagus nerve traversing the entire length of the esophagus and forming the primary neural regulatory axis. The cervical segment/upper esophageal sphincter (UES) region (C6–T1) is predominantly innervated by motor fibers associated with the vago-recurrent laryngeal nerve (RLN). The close anatomical relationship between the esophageal wall and the RLN, as well as its adjacent lymph node chains, indicates the lymphatic metastasis pathways of proximal esophageal cancer and the risks of intraoperative neuroprotection. The upper thoracic esophagus (T1–T4) is located in the transition zone from striated to smooth muscle; once tumors penetrate the submucosa, they can spread longitudinally along perineural spaces and develop perineural invasion (PNI). The middle and lower thoracic esophagus (T4–T10) consists mainly of smooth muscle. Under the regulatory background of the vagus nerve-enteric nervous system (ENS), sympathetic nerves and sensory nerves jointly participate in the remodeling of the tumor microenvironment (TME), manifesting as immunosuppressive features such as inhibited $CD8^+$ T cell effector function and accumulation of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and M2 macrophages. The abdominal segment/lower esophageal sphincter (LES) region is rich in ENS networks and TRPV1/TRPA1-related sensory afferents. Acid/bile reflux and inflammatory mediators can induce neurogenic inflammation, promote the formation of Barrett's esophagus, and the development of esophageal adenocarcinoma, forming a pathological loop of “ENS imbalance-LES dysfunction-reflux/food retention-chronic inflammation and mucosal injury”. This figure summarizes the synergistic roles of sympathetic nerves, sensory nerves, ENS, and PNI under the vagus nerve axis in the occurrence and development of esophageal cancer from a segmental perspective. This figure is a conceptual integrated schematic, not drawn to an actual anatomical scale, and was created using materials from BioRender.com. ENS: enteric nervous system; LES: lower esophageal sphincter; MDSCs: myeloid-derived suppressor cells; PNI: perineural invasion; RLN: recurrent laryngeal nerve; TME: tumor microenvironment; TRPA1: transient receptor potential ankyrin 1; TRPV1: transient receptor potential vanilloid 1; UES: upper esophageal sphincter

表 1 食管各段神经分布差异及其在食管癌中的功能对比^{a)}
Table 1 Segmental differences in esophageal innervation and their functional comparison in esophageal cancer^{a)}

食管分段	主导神经与神经回路	节段神经学特征	肿瘤类型	核心神经-癌症机制	临床意义	食管癌证据等级
颈段/UES (C6~T1)	迷走-RLN轴	以横纹肌控制为主, RLN沿气管食管沟上行, 与喉返神经旁淋巴结链紧密伴行	食管鳞癌	神经本身多作为解剖风险结构, 决定淋巴结转移路径和手术边界, 而非典型的递质驱动免疫抑制	核心权衡为淋巴结清扫强度与神经功能(声带/防误吸)保护; 微创/机器人手术可优化结局	高(解剖学和外科证据充分, RLN旁淋巴结转移与术后并发症均有大样本研究支持)
上胸段 (T1~T4)	迷走主轴+低阈值传入	横纹肌向平滑肌过渡; 迷走干及分支与食管壁空间关系极为紧密	食管鳞癌	空间邻近性使肿瘤极易突破黏膜下层沿神经周围间隙纵向侵袭, 形成PNI; 低阈值传入导致症状发作迟缓	PNI是独立于T/N分期的不良预后标志; 早期发现不能依赖症状, 需主动内镜筛查	中(PNI与预后关系在食管癌中有较多回顾性研究支持, 但其分子机制大多沿用胰腺癌等模型)
中下胸段 (T4~T10)	DMV-ENS轴+交感(β2-AR)+感觉神经肽	平滑肌为主, 迷走传出经ENS间接调控; 神经递质重塑微环境的特征最为突出	食管鳞癌	交感神经: β2-AR驱动MDSCs/M2积聚, 削弱CD8 ⁺ T; 迷走神经: 潜在稳态维持减弱; 感觉相关神经: CGRP/SP维持慢性神经源性炎症	神经-免疫干预的潜在核心区, 可评估β受体阻滞剂及神经肽拮抗剂在重塑TME中的价值	低~中(食管癌中的交感-免疫机制多为跨癌种外推, 直接证据有限; MDSCs/M2极化等表型在食管癌组织中虽有报道, 但与神经递质的因果关系尚需验证)
腹段/LES (T10~贲门)	TRPV1/TRPA1传入+ENS网络+IMAs	感觉输入密集, LES区ENS网络高度发达; 极易受反流及机械刺激影响	食管腺癌/食管胃结合部腺癌	酸反流激活TRPV1释放SP/CGRP, 诱导持续神经源性炎症; ENS失衡导致动力异常, 形成“反流-炎症-癌变”病理回路	TRPV1-神经炎症轴是干预GERD-Barrett-腺癌演进的潜在靶点; 该区PNI多受长期化机刺激驱动	中(GERD-Barrett-EAC演进过程证据充分; 但TRPV1/CGRP在该过程中的具体驱动作用主要来自动物和体外研究, 临床直接证据有限)

a) β-AR: β-肾上腺素能受体; CD8⁺T: CD8阳性T细胞; CGRP: 降钙素基因相关肽; DMV: 迷走神经背运动核; ENS: 肠神经系统; GERD: 胃食管反流病; IMAs: 肌内阵列; LES: 下食管括约肌; M2: M2型巨噬细胞; MDSCs: 髓源性抑制细胞; PNI: 神经周围侵犯; RLN: 喉返神经; SP: P物质; TME: 肿瘤微环境; TRPA1: 瞬时受体电位锚蛋白1; TRPV1: 瞬时受体电位香草素1型; UES: 上食管括约肌

走神经功能^[61].

在食管癌中, 迷走神经功能状态与预后的直接关联目前仍缺乏高质量前瞻性证据, 但来自消化系统肿瘤和系统性研究的间接数据提示, 副交感张力下降与肿瘤预后不良存在显著相关性. Kloter等人^[64]的系统综述表明, 恶性肿瘤患者普遍呈现心率变异性(heart rate variability, HRV)和高频功率(high-frequency power, HF)降低, 即副交感活动减弱、交感优势增强的自主神经失衡状态, 且这一改变与促炎因子升高、免疫抑制细胞聚集及总体生存期缩短相关. 一项纳入11项队列研究、共2539例癌症患者的系统综述和Meta分析显示, 高HF-HRV组患者的总生存期显著优于低HF-HRV组(HR=0.59, 95%CI: 0.43~0.80, $P=0.006$), 高正常心跳间期标准差(standard deviation of NN intervals, SDNN)同样是总生存的独立保护因素(HR=0.59, 95%CI: 0.46~0.75, $P<0.0001$), 提示迷走神经活性水平可

作为癌症患者预后的预测指标^[65]. 此外, 2025年发表于*Cell Reports*的综述, 整合了消化系统肿瘤神经免疫轴的多项研究, 进一步支持“系统性迷走张力降低可能通过加剧慢性炎症和免疫抑制状态, 间接促进肿瘤进展”这一假说^[66].

需要强调的是, 目前尚无食管癌患者HRV与5年生存率关系的大样本研究, 相关证据主要来自其他实体瘤(包括乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌等)的小样本队列或汇总分析^[67-69]. 因此, 将HRV/迷走神经张力作为食管癌预后或免疫治疗应答的生物标志物, 目前主要属于假说生成阶段, 亟需食管癌特异性的前瞻性研究加以验证. 上述证据虽来自消化道肿瘤的整体视角, 尚无专门针对食管癌患者以HRV评估迷走张力与5年生存率关系的大样本队列研究, 但为将迷走神经功能状态纳入食管癌的预后生物标志物体系提供了重要的理论基础和可行性依据, 相关前瞻性研究亟待开展.

2.3 迷走神经与免疫治疗应答的潜在关联

随着免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在食管癌多个治疗场景中的应用, 如何识别能够预测其疗效的生物标志物, 已成为临床与转化研究的重点. 尽管免疫治疗已显著改变部分食管癌患者的治疗格局, 但总体获益仍存在明显异质性, 提示除肿瘤内在分子特征外, 宿主免疫状态及其上游调控因素也可能参与决定ICIs的治疗窗口^[5,6]. 在这一背景下, 自主神经功能尤其是迷走-交感平衡, 理论上可能成为连接系统性炎症状态、肿瘤免疫微环境与免疫治疗应答的重要上游调节环节, 但这一推论在食管癌中尚缺乏直接临床证据.

从机制上看, 迷走神经-胆碱能抗炎通路通过乙酰胆碱/ $\alpha 7$ nAChR信号调节单核-巨噬细胞、树突状细胞和T细胞的功能, 是连接神经系统与免疫系统的关键枢纽. 迷走神经活性增强可抑制慢性炎症、改善抗原呈递和效应T细胞功能, 从而可能为ICIs发挥作用创造更有利的肿瘤微环境^[54,70]. 相反, 慢性应激通过交感-HPA轴主导的高儿茶酚胺状态和迷走张力下降, 可促进MDSCs, Treg和M2型巨噬细胞积聚, 削弱CD8⁺ T细胞效应功能^[71]. 这些研究提示迷走-交感平衡可能通过塑造肿瘤免疫微环境, 间接影响ICIs的治疗窗口.

在直接证据方面, 目前尚缺乏专门针对食管癌的迷走神经功能状态与ICIs疗效的临床队列研究, 但来自其他肿瘤类型和动物模型的结果提供了重要线索. 一项研究发现, 通过迷走神经电刺激或药理性激活 $\alpha 7$ nAChR, 可以抑制炎症因子释放, 调节巨噬细胞和树突状细胞的极化状态, 并改善效应T细胞功能, 从而在多个动物模型中增强机体的抗感染和抗肿瘤免疫潜能^[72]. 这些工作多以概念性和机理性研究形式发表, 强调“调节炎症反射(inflammatory reflex)”有望成为提高ICIs反应率的一条辅助通路, 但是目前仍不能作为单独的抗肿瘤疗法.

另一方面, 自主神经平衡与ICIs应答的临床关联, 在 β -肾上腺素能阻断方面已有初步数据. 在乳腺癌患者中开展的II期随机对照试验显示, 围手术期应用普萘洛尔可显著下调原发肿瘤组织和外周血中多种促转移、促炎相关生物标志物, 并减少循环肿瘤细胞, 提示交感神经阻断可能改善术后微转移控制^[73]. 在结直肠癌患者中进一步证实, 围手术期联合环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂和 β -阻滞剂可减轻

术后炎症反应, 改善NK细胞和T细胞等免疫细胞谱系, 并降低肿瘤组织中促转移相关转录标志物的表达, 提示围手术期交感-炎症双重阻断有望改善长期转移风险^[74]. 虽然上述研究尚未直接联合ICIs, 但从“交感抑制及免疫功能改善”的角度, 间接支持了通过调节自主神经平衡干预TME的可行性.

综合目前的证据, 可以谨慎地提出以下三点假说, 仍需食管癌特异性研究加以验证: 第一, 较高的迷走神经活性(例如, 通过HRV指标反映)通常与较低的系统性炎症水平和更有利的免疫状态相关, 这对于ICIs的发挥可能是有利的. 第二, 迷走-CAP轴在动物模型中被证明能够增强T细胞介导的抗肿瘤免疫, 理论上与抗PD-1抗体之间存在协同潜力. 第三, 交感- β -AR轴的过度激活会促进免疫抑制和治疗抵抗, β -阻滞剂在若干肿瘤类型中表现出与免疫或转移相关标志物改善相一致的信号.

在食管癌的相关研究中, 上述跨癌种证据尚不足以支持将迷走神经功能评估或VNS/ β -阻滞剂联合ICIs直接写入指南或推荐意见, 但足以作为假说基础, 支撑开展以下类型的研究:

(1) 前瞻性观察队列, 使用HRV或其他自主神经指标评估迷走-交感平衡, 与ICIs反应率和生存结局进行关联分析.

(2) 小规模探索性临床试验, 在标准ICIs基础上联合taVNS或 β -阻滞剂, 观察安全性、免疫学终点和初步疗效信号.

(3) 基于食管癌样本的空间多组学研究, 解析迷走神经标记、交感神经标记与PD-L1, TILs和免疫抑制细胞浸润的空间关系.

在此基础上, 迷走神经功能状态不仅有望被视为潜在的ICIs应答调节因素和预后标志物, 也为围绕迷走神经主轴的临床转化提供了理论依据; 相关干预策略, 包括迷走神经保留手术、迷走神经电刺激及其与免疫治疗的联合设想, 将在第4章“治疗策略与研究展望”中集中讨论.

3 迷走神经主轴下的其他神经-免疫机制

虽然迷走神经可能是食管癌神经-免疫交互的重要调节轴, 但其作用并非孤立存在. 交感神经、感觉神经和PNI共同构成了食管癌TME的多层次神经-免疫网络.

3.1 交感神经-β-AR轴: 目前食管癌中证据相对最充分的神经-免疫通路

交感神经与迷走神经分别代表自主神经系统的两大主要分支, 在免疫稳态调控中通常发挥方向相反的作用: 前者通过儿茶酚胺-AR信号重塑肿瘤微环境, 后者则主要经炎症反射和胆碱能抗炎通路抑制过度炎症反应. 在食管癌及其他实体瘤中, 现有研究普遍认为交感神经主要通过β-AR, 促进MDSCs积聚、巨噬细胞免疫抑制性极化及CD8⁺ T细胞功能低下, 从而推动免疫抑制性肿瘤微环境形成(表2)^[42,75]. 相比之下, 迷走神经更多通过炎症反射和胆碱能抗炎通路维持局部免疫稳态, 因此交感-β-AR轴在本文中主要作为迷走神经主导框架之外的对照性通路加以讨论.

3.2 PNI: 神经-肿瘤的物理交互

PNI是食管癌中较为稳定的不良病理特征之一, 其存在与更深的肿瘤浸润、更高的淋巴结转移风险以及较差的总生存和无病生存相关^[76,77]. 现有系统评价与荟萃分析提示, PNI在食管癌患者中的预后价值具有较好一致性, 但其发生率受肿瘤分型、病理取材和判定标准差异的影响, 在不同队列间仍存在明显异质性^[78].

从机制上看, PNI并非单纯的“肿瘤沿神经被动蔓延”, 而是肿瘤细胞、神经元、施万细胞以及免疫和基质成分共同参与的动态互作过程^[79]. 在这一过程中,

神经营养因子及其受体被认为是重要的分子基础之一, 包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)/原肌球蛋白受体激酶A(tropomyosin receptor kinase A, TrkA)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)/GFRα1及相关轴突导向信号在内的多条通路, 可增强肿瘤细胞的迁移、存活和对神经微环境的趋向性. 不过, 就食管癌而言, 上述分子机制目前更多借鉴于胰腺癌、头颈肿瘤及其他消化系统肿瘤的研究结果, 仍缺乏足够多的食管癌特异性功能验证.

施万细胞在PNI过程中并非被动结构, 而是周围神经微环境中的主动调节者^[80]. 近年的研究和综述表明, 施万细胞可通过与癌细胞直接接触、重塑迁移轨迹、分泌趋化和炎症介质以及重构细胞外基质等方式, 促进癌细胞沿神经播散, 并在局部形成更有利于肿瘤侵袭的神经-免疫生态位^[81]. 因此, PNI更应被理解为一种包含神经胶质细胞参与、免疫细胞募集和肿瘤细胞定向迁移在内的综合性生物学过程, 而不仅仅是传统病理学意义上的神经周围浸润.

除神经营养因子外, 轴突导向因子1(Netrin-1)等轴突导向分子也越来越被认为与肿瘤侵袭、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和治疗抵抗相关, 并可能参与神经相关转移生态位的形成^[82,83]. 目前, 靶向Netrin-1的单克隆抗体NP137已进入早期临床研究, 在部分实体瘤中显示出抑制EMT、调节肿瘤

表 2 交感神经与迷走神经功能对比^{a)}

Table 2 Functional comparison between sympathetic and vagal nerves^{a)}

特征	交感神经	迷走神经
主要递质	NE	Ach
核心受体	β-AR; 部分情境涉及α1-AR	α7nAChR(CAP相关); 毒蕈碱受体在上皮/肿瘤细胞中的作用存在肿瘤类型差异
在肿瘤中的密度/功能变化	常表现为神经活性增强或肿瘤相关神经重塑增加	更适合表述为功能失衡或保护性调控减弱; 食管癌中“密度降低”证据不足
对免疫细胞的效应	促进MDSCs积聚; 促进巨噬细胞向免疫抑制表型偏移; 抑制CD8 ⁺ T细胞和NK细胞效应功能	主要通过CAP抑制TNF-α, IL-1β, IL-6等促炎因子释放并维持免疫稳态; 对NK/M1增强作用在食管癌中证据仍有限
对肿瘤细胞的效应	可上调VEGF, MMP等并促进增殖、侵袭和血管生成	直接效应具有肿瘤类型依赖性; 在食管癌中尚无统一结论, 不宜笼统写成“抑制增殖”
对TME的整体效应	免疫抑制; 促血管生成; 促肿瘤进展	相对保护性, 偏向抗炎与免疫稳态维持, 但食管癌特异证据仍有限
治疗靶向策略	β-受体阻滞剂; 围手术期应激阻断	VNS; α7nAChR相关干预(仍需更多临床验证)

a) Ach: 乙酰胆碱; α1-AR: α1肾上腺素能受体; α7nAChR: α7烟碱型乙酰胆碱受体; β-AR: β肾上腺素能受体; β2-AR: β2肾上腺素能受体; CAP: 胆碱能抗炎通路; CD8⁺T: CD8阳性T细胞; IL-1β: 白细胞介素-1β; IL-6: 白细胞介素-6; M1: M1型巨噬细胞; MDSC: 髓源性抑制细胞; MMP: 基质金属蛋白酶; NE: 去甲肾上腺素; NK: 自然杀伤细胞; taVNS: 经皮耳迷走神经电刺激; TME: 肿瘤微环境; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; VEGF: 血管内皮生长因子; VNS: 迷走神经电刺激

微环境及与系统治疗联用的潜力,但其是否能够特异性抑制PNI仍缺乏直接临床证据^[84].

对于食管癌而言,PNI的临床意义不仅体现在其预后指示价值上,也可能反映了肿瘤与纵隔神经结构之间更紧密的解剖学和功能学联系.考虑到食管周围存在丰富的迷走神经分支和神经丛,肿瘤相关神经侵犯理论上可能影响局部神经传导、神经-免疫信号交换以及纵向解剖间隙扩展,但目前这一推断仍主要基于解剖学和神经-肿瘤交互研究的间接证据.因此,在迷走神经主轴框架下,PNI可被视为食管癌神经-免疫互动中最具“结构性”特征的表现形式之一,其不仅提示肿瘤侵袭能力增强,也可能为理解神经损伤、局部免疫失衡与疾病进展之间的联系提供新的切入点.

3.3 感觉神经肽: 连接炎症与癌变的桥梁

感觉神经来源的神经肽,尤其是CGRP和SP,可分别通过CGRP受体复合体和神经激肽-1受体(neurokinin-1 receptor, NK1R)参与神经-免疫互动,并在肿瘤微环境中影响炎症反应与免疫细胞功能^[48,85].

目前,感觉神经肽在食管癌中的直接机制证据仍较有限,现有研究提示,感觉神经信号可能是连接局部炎症、免疫逃逸与肿瘤进展的重要桥梁^[86].在黑色素瘤模型中发现,伤害性感觉神经元释放的CGRP可直接增强细胞毒性CD8⁺ T细胞耗竭,限制其清除肿瘤的能力;而TRPV谱系神经元消融、局部抑制伤害感受器或拮抗CGRP受体活性修饰蛋白1(receptor activity-modifying protein 1, RAMP1),均可减少肿瘤浸润白细胞的耗竭表型并抑制肿瘤生长^[48].这一结果提示,在肿瘤微环境中,感觉神经CGRP-RAMP1轴可能构成重要的免疫抑制性神经-免疫通路,并为“感觉神经调控+免疫治疗”的联合策略提供了概念依据.另一方面,SP/NK1R系统在多种肿瘤中与肿瘤细胞增殖、迁移、抗凋亡、血管生成及治疗抵抗相关,且多类肿瘤存在NK1R过表达,因此该通路被认为兼具促癌和肿瘤微环境调节意义^[85].不过,现有证据更充分地支持SP/NK1R参与广义肿瘤进展与肿瘤微环境重塑,而其在食管癌中是否直接驱动MDSCs招募或M2型巨噬细胞极化,仍缺乏足够的专门研究,因此现阶段不宜表述为定论.另外,在屏障组织研究中证明,TRPV1⁺感觉神经元能够触发保护性17型先天免疫应答,提示感觉神经信号对免疫系统具有明显的情境依赖性^[86].因此,同

一类神经肽通路在感染、组织修复和肿瘤中的效应可能并不完全相同.

3.4 神经-免疫交互的整合视角

综合现有证据,食管癌肿瘤微环境中的神经-免疫交互更适合被理解为以迷走神经为主轴、其他神经因素共同参与塑形的调控网络.为帮助读者准确把握当前证据强度,本文所讨论的各类机制大致可分为以下三类:(i)已有食管癌直接证据的部分,主要包括食管神经解剖的节段性特征、食管癌中PNI与不良预后的关联以及RLN旁淋巴结转移的临床意义;(ii)跨癌种间接证据,包括交感- β -AR轴介导的免疫抑制、CAP通路的抗炎及潜在抗肿瘤作用、感觉神经肽(CGRP/SP)对肿瘤微环境的调节等,这些机制在乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、黑色素瘤等模型中已有较为充分的证据,但在食管癌中尚需直接验证;(iii)基于机制的合理推测,包括迷走神经张力与食管癌免疫治疗应答的关系、VNS/taVNS联合ICIs的潜在协同效应等,这些方向目前主要属于假说生成阶段.其中,迷走神经及CAP通路可能具有维持免疫稳态和限制肿瘤进展的保护性作用,交感神经- β -AR轴更倾向于驱动免疫抑制,感觉神经肽信号参与炎症与免疫调节,而PNI则体现了神经-肿瘤之间的结构性侵袭互动.这些通路并非彼此孤立,而可能通过中枢-外周神经回路和局部肿瘤微环境相互影响.然而,迷走神经是否能够直接抑制PNI的发生,目前仍缺乏食管癌层面的直接证据.基于此,未来的治疗策略可优先围绕迷走神经主轴及自主神经平衡重塑展开,并在此基础上探索联合阻断促瘤性神经信号,以实现更具针对性的神经-免疫干预.

4 治疗策略与研究展望

基于前文机制,食管癌当前较具潜力的转化方向可概括为:以重建迷走神经主导的免疫稳态为核心,并在此基础上联合调节交感神经、感觉神经及PNI相关促瘤信号,而非围绕各类神经轴平均展开干预.需要强调的是,本节所讨论的多数干预策略在食管癌中仍处于假说生成或前瞻性研究设计阶段,相关临床证据有限,不应被误读为已被指南推荐或临床验证的治疗方案.

4.1 迷走神经相关干预

除药物层面的胆碱能抗炎通路调节外, 当前更接近临床转化的策略主要包括迷走神经保留手术和VNS. 前者关注术中神经保护与功能保留, 后者着眼于围手术期和术后阶段的神经-免疫调节.

其中, 迷走神经保留手术的核心问题在于, 如何在保证肿瘤学安全性的前提下, 尽可能减少迷走神经切断所致的术后胃肠功能障碍和生活质量下降. 传统的McKeown和Ivor Lewis食管癌根治术以完整切除胸段食管及广泛纵隔淋巴结清扫为目标, 手术过程中通常伴随双侧迷走神经干切断, 这在肿瘤学上被视为保证切除完整性和淋巴结清扫彻底性的代价, 但也可能带来胃排空障碍、倾倒综合征、消化功能受损及生活质量下降等问题^[87,88].

为减轻上述功能代价, 近年来出现了以保留迷走神经干或其重要分支为目标的功能保留食管切除术. 既往研究显示, 在Barrett食管、早期腺癌及部分局限性病变中, 保留迷走神经的食管切除术(vagal-sparing esophagectomy, VSE)可在不明显影响肿瘤学安全性的前提下改善术后胃排空、营养状态及生活质量^[89,90]. 但目前相关证据仍主要来自样本量较小、随访时间有限的单中心研究或系列病例. 对于中晚期食管鳞癌患者, 在广泛纵隔和腹腔淋巴结清扫基础上保留迷走神经的长期肿瘤学安全性, 仍缺乏高质量随机对照试验证据. 因此, VSE现阶段更适合作为严格筛选早期病变中的功能保留策略, 或在前瞻性研究框架下进一步评估, 而非作为所有食管癌患者的常规术式.

除手术保留外, VNS代表了另一类更具延展性的神经调控策略. VNS通过激活“炎症反射”和CAP以重塑免疫稳态的潜力日益受到重视, 因而被认为可能为肿瘤免疫治疗提供新的辅助调控手段. 目前VNS主要包括有创颈部迷走神经电刺激(cervical VNS, cVNS)和非侵入性经皮耳迷走神经电刺激(transcutaneous auricular VNS, taVNS)两类.

cVNS可直接、精准地激活迷走通路, 在概念上被认为有望通过下调IL-6, TNF- α , IL-1 β 等炎症因子并改善免疫微环境, 可能增强免疫检查点抑制剂的治疗效应, 但其在肿瘤学中仍属实验性策略, 且受限于有创性和植入相关风险^[91~93]. 相比之下, taVNS具有无创、低成本和易操作等优势, 动物实验及早期转化研究提

示其可调节心率变异性、下调外周促炎因子, 并在一定程度上重塑肿瘤免疫微环境^[94,95].

在肺癌和乳腺癌等模型中, taVNS单独或联合放疗、化疗可增强CD8⁺ T细胞活化、减轻治疗相关炎症损伤, 并显示出一定的抗肿瘤协同潜力^[95,96]. 同时, taVNS的刺激参数在临床研究中已逐渐趋于集中, 但不同物种和疾病模型下的参数设置仍高度异质, 这在一定程度上限制了基础研究结果的可比性和临床转化^[97~99]. 在食管癌中, 无论cVNS还是taVNS, 目前均处于探索阶段, 迄今尚无专门针对食管癌患者的VNS临床研究证实其能够直接降低肿瘤负荷或改善生存结局, 相关疗效设想主要建立在跨癌种的临床前研究及机制推断之上, 需要食管癌特异性的前瞻性临床试验加以验证. 不过, 考虑到食管癌根治术常涉及纵隔操作甚至迷走神经切断, 围手术期或术后恢复阶段应用taVNS, 理论上可能部分补偿CAP功能减弱所致的炎症-免疫失衡, 并改善机体应激反应和局部免疫微环境. 此外, taVNS在改善失眠、情绪障碍和自主神经功能紊乱方面已显示出一定优势, 因此也可被视为围手术期辅助干预或晚期患者综合管理的一部分^[100].

总体而言, 围绕迷走神经主轴的治疗启示主要包括两方面: 一是通过VSE等策略尽可能保留生理性迷走调控, 二是通过taVNS/cVNS等神经调控手段重建CAP. 不过, 这两类策略在食管癌中的临床证据仍然有限, 其适应证、最佳时机、长期肿瘤学安全性及与ICIs的联合获益均有待进一步明确, 目前不宜作为常规临床推荐.

4.2 其他神经-免疫靶向策略

在神经-免疫靶向策略中, 交感神经- β -AR轴是目前证据相对最成熟的方向. 乳腺癌和结直肠癌的围手术期研究提示, β -阻滞剂单用或联合COX-2抑制剂可改善与应激和免疫抑制相关的生物标志物, 食管/胃食管结合部肿瘤中 β -阻滞剂联合免疫治疗的临床试验也已启动. 需要指出的是, 目前尚无确切证据表明 β -阻滞剂在食管癌中能够直接提高ICIs的应答率, 相关结论仍需多中心、前瞻性随机对照研究加以确认. 相较之下, 抗NGF、Netrin-1拮抗剂、CGRP受体拮抗剂等靶向感觉神经或PNI的策略, 目前更多停留在其他肿瘤类型的前临床和早期研究阶

段, 在食管癌中的适用性仍需谨慎. 因此, 从临床转化角度看, 未来更现实的路径可能不是孤立阻断单一促瘤神经信号, 而是在迷走神经主轴框架下, 将交感抑制、感觉神经调节和局部侵袭控制纳入联合干预策略.

4.3 未来研究重点

未来研究的关键任务可归纳为四点: (i) 利用单细胞和空间转录组学构建包含神经组分的食管鳞癌微环境图谱, 精细解析神经纤维与免疫细胞的空间互作关系. (ii) 在前瞻性队列中验证心率变异性、迷走神经张力等指标作为预后与免疫治疗应答标志物的价值. (iii) 将taVNS, VSE, β -阻滞剂等具有一定转化基础的神经-免疫干预纳入规范化的食管癌临床试验, 明确最佳治疗时机、联合方式及获益人群, 并进一步评估其对肿瘤控制、免疫应答、术后恢复和生活质量的长期影响. (iv) 建立食管癌神经-免疫交互的公开数据库或组织图谱, 依托多中心协作整合临床资料、病理特征、单细胞与空间转录组数据、自主神经功能指标及治疗应答信息, 并完善数据共享与质量控制规

范, 为机制研究、生物标志物筛选和精准干预开发提供支撑.

5 结论

总体来看, 食管癌中的神经-免疫交互更适合被理解为以迷走神经为主轴、并受交感神经、感觉神经及神经周围侵犯等因素共同塑形的动态调控网络. 现有证据提示, 迷走神经相关通路可能在维持免疫稳态中具有相对保护作用, 而交感神经、感觉神经信号及PNI更可能参与免疫抑制、慢性炎症和肿瘤侵袭过程. 基于此, 围绕迷走神经主轴、兼顾自主神经失衡和局部神经-肿瘤互作的神经-免疫干预, 有望为食管癌治疗提供新的转化方向, 但其临床价值仍有赖于食管癌特异性机制研究、前瞻性队列和规范化临床试验进一步验证. 但需要再次强调的是, 本文所讨论的多数机制和干预策略在食管癌中仍处于假说生成阶段, 其临床价值仍有赖于食管癌特异性的机制研究、前瞻性队列和规范化临床试验进一步验证, 不宜在缺乏充分证据的情况下直接推广至临床实践.

参考文献

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74: 229–263
- Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022. *J Natl Cancer Center*, 2024, 4: 47–53
- Qi L, Sun M, Liu W, et al. Global esophageal cancer epidemiology in 2022 and predictions for 2050: a comprehensive analysis and projections based on GLOBOCAN data. *Chin Med J*, 2024, 137: 3108–3116
- Li S, Chen H, Man J, et al. Changing trends in the disease burden of esophageal cancer in China from 1990 to 2017 and its predicted level in 25 years. *Cancer Med*, 2021, 10: 1889–1899
- Sun J M, Shen L, Shah M A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, 2021, 398: 759–771
- Doki Y, Ajani J A, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2022, 386: 449–462
- Metges J P, Kato K, Sun J M, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy for advanced esophageal cancer: 5-year extended follow-up for the randomized phase III KEYNOTE-590 study. *ESMO Open*, 2025, 10: 105854
- Karasarides M, Cogdill A P, Robbins P B, et al. Hallmarks of resistance to immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10: 372–383
- de Visser K E, Joyce J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*, 2023, 41: 374–403
- Bejarano L, Jordão M J C, Joyce J A. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. *Cancer Discov*, 2021, 11: 933–959
- Monje M, Borniger J C, D'Silva N J, et al. Roadmap for the emerging field of cancer neuroscience. *Cell*, 2020, 181: 219–222
- Hanahan D, Monje M. Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 2023, 41: 573–580

- 13 Magnon C, Hall S J, Lin J, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science*, 2013, 341: 1236361
- 14 Zhao C M, Hayakawa Y, Kodama Y, et al. Denervation suppresses gastric tumorigenesis. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 250ra115
- 15 Winkler F, Venkatesh H S, Amit M, et al. Cancer neuroscience: state of the field, emerging directions. *Cell*, 2023, 186: 1689–1707
- 16 Hanahan D. Hallmarks of cancer—then and now, and beyond. *Cell*, 2026, 189: 2254–2277
- 17 Prescott S L, Liberles S D. Internal senses of the vagus nerve. *Neuron*, 2022, 110: 579–599
- 18 Spencer N J, Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17: 338–351
- 19 Bai L, Mesgarzadeh S, Ramesh K S, et al. Genetic identification of vagal sensory neurons that control feeding. *Cell*, 2019, 179: 1129–1143.e23
- 20 Stavropoulos I, Sarantopoulos A, Liverezas A. Does sympathetic nervous system modulate tumor progression? A narrative review of the literature. *J Drug Assess*, 2020, 9: : 106–16.
- 21 Liu X, Wu W K, Yu L, et al. Epinephrine stimulates esophageal squamous-cell carcinoma cell proliferation via beta-adrenoceptor-dependent transactivation of extracellular signal-regulated kinase/cyclooxygenase-2 pathway. *J Cell Biochem*, 2008, 105: : 53–60.
- 22 Martinez P, Sabatier J M. Malignant tumors in vagal-innervated organs: exploring its homeostatic role. *Cancer Lett*, 2025, 617: 217539
- 23 Pavlov V A, Tracey K J. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8: 743–754
- 24 Prescott S L, Umans B D, Williams E K, et al. An airway protection program revealed by sweeping genetic control of vagal afferents. *Cell*, 2020, 181: 574–589.e14
- 25 Kim M, Heo G, Kim S Y. Neural signalling of gut mechanosensation in ingestive and digestive processes. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23: 135–156
- 26 Zheng Q, Dong X, Green D P, et al. Peripheral mechanisms of chronic pain. *Med Rev*, 2022, 2: 251–270
- 27 Furness J B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9: 286–294
- 28 Drokhlyansky E, Smillie C S, Van Wittenberghe N, et al. The human and mouse enteric nervous system at single-cell resolution. *Cell*, 2020, 182: 1606–1622.e23
- 29 Sanders K M, Santana L F, Baker S A. Interstitial cells of Cajal-pacemakers of the gastrointestinal tract. *J Physiol*, 2026, 604: 3548–3562
- 30 Dantas Machado A C, Brown S D, Lingaraju A, et al. Diet and feeding pattern modulate diurnal dynamics of the ileal microbiome and transcriptome. *Cell Rep*, 2022, 40: 111008
- 31 Zhang M, Wu X, Liu D, et al. Sleep disturbance triggers aberrant activation of vagus circuitry and induces intestinal stem cell dysfunction. *Cell Stem Cell*, 2026, 33: 306–324.e8
- 32 Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Long-term efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: the NEOCRTEC5010 randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 2021, 156: 721
- 33 Yang Y, Liu Z, Li C, et al. Robot-assisted versus conventional minimally invasive oesophagectomy for oesophageal squamous cell carcinoma (RAMIE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2026, 11: 452–462
- 34 van der Sluis P C, van der Horst S, May A M, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg*, 2019, 269: 621–630
- 35 Yang P, Xue B, Liu T, et al. Prognostic impact of recurrent laryngeal nerve lymph node metastatic status in thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*, 2025, 38: doaf052
- 36 Wu F, Luo C, Zhou S, et al. Recurrent laryngeal nerve lymph nodes status prediction after neoadjuvant therapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Insights Imag*, 2026, 17: 95
- 37 Amit M, Na'ara S, Gil Z. Mechanisms of cancer dissemination along nerves. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16: 399–408
- 38 Chen S H, Zhang B Y, Zhou B, et al. Perineural invasion of cancer: a complex crosstalk between cells and molecules in the perineural niche. *Am J Cancer Res*, 2019, 9: 1–21
- 39 Deborde S, Gusain L, Powers A, et al. Reprogrammed schwann cells organize into dynamic tracks that promote pancreatic cancer invasion. *Cancer Discov*, 2022, 12: 2454–2473
- 40 Grundy D. Neuroanatomy of visceral nociception: vagal and splanchnic afferent. *Gut*, 2002, 51: i2–i5
- 41 Zhang S, Shen Y, Zhu L, et al. Esophageal cancer: from pathogenesis to precision therapies. *Sig Transduct Target Ther*, 2026, 11: 134
- 42 Globig A M, Zhao S, Roginsky J, et al. The β 1-adrenergic receptor links sympathetic nerves to T cell exhaustion. *Nature*, 2023, 622: 383–392
- 43 Mohammadpour H, MacDonald C R, Qiao G, et al. β 2 adrenergic receptor-mediated signaling regulates the immunosuppressive potential of

- myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest*, 2019, 129: 5537–5552
- 44 Qiao G, Chen M, Mohammadpour H, et al. Chronic adrenergic stress contributes to metabolic dysfunction and an exhausted phenotype in T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9: 651–664
 - 45 Pu T, Sun J, Ren G, et al. Neuro-immune crosstalk in cancer: mechanisms and therapeutic implications. *Sig Transduct Target Ther*, 2025, 10: 176
 - 46 Brock C, Gregersen H, Gyawali C P, et al. The sensory system of the esophagus—what do we know? *Ann New York Acad Sci*, 2016, 1380: 91–103
 - 47 Baral P, Udit S, Chiu I M. Pain and immunity: implications for host defence. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 433–447
 - 48 Balood M, Ahmadi M, Eichwald T, et al. Nociceptor neurons affect cancer immunosurveillance. *Nature*, 2022, 611: 405–412
 - 49 McIlvried L A, Atherton M A, Horan N L, et al. Sensory neurotransmitter calcitonin gene-related peptide modulates tumor growth and lymphocyte infiltration in oral squamous cell carcinoma. *Adv Biol*, 2022, 6: e2200019
 - 50 Que J, Garman K S, Souza R F, et al. Pathogenesis and cells of origin of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 2019, 157: 349–364.e1
 - 51 Souza R F, Spechler S J. Mechanisms and pathophysiology of Barrett oesophagus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19: 605–620
 - 52 Kim J J, Kim N, Choi Y J, et al. Increased TRPV1 and PAR2 mRNA expression levels are associated only with the esophageal reflux symptoms, but not with the extraesophageal reflux symptoms. *Medicine*, 2016, 95: e4387
 - 53 Imura T, Miyagawa-Hayashino A, Honda M, et al. Disease-specific alterations of the enteric nervous system in precancerous colonic mucosa and their implications for mucin regulation. *Sci Rep*, 2025, 15: 40719
 - 54 Pavlov V A, Tracey K J. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 156–166
 - 55 Andersson U, Tracey K J. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 313–335
 - 56 Zhao Y, Sui J, Wu D, et al. Immuno-neural mechanisms in gastrointestinal tumorigenesis: bridging inflammation, neural regulation, and therapeutic innovation. *Front Immunol*, 2025, 16: 1682356
 - 57 Caravaca A S, Gallina A L, Tarnawski L, et al. Vagus nerve stimulation promotes resolution of inflammation by a mechanism that involves Alox15 and requires the $\alpha 7$ nAChR subunit. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119: e2023285119
 - 58 Rosas-Ballina M, Olofsson P S, Ochani M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*, 2011, 334: 98–101
 - 59 Felton J, Hu S, Raufman J P. Targeting M3 muscarinic receptors for colon cancer therapy. *Curr Mol Pharmacol*, 2018, 11: 184–190
 - 60 Schledwitz A, Xie G, Raufman J P. Exploiting unique features of the gut-brain interface to combat gastrointestinal cancer. *J Clin Invest*, 2021, 131: e143776
 - 61 Zhang B, Vogelzang A, Miyajima M, et al. B cell-derived GABA elicits IL-10⁺ macrophages to limit anti-tumour immunity. *Nature*, 2021, 599: 471–476
 - 62 Magnon C. Role of the autonomic nervous system in tumorigenesis and metastasis. *Mol Cell Oncol*, 2015, 2: e975643
 - 63 Eckerling A, Ricon-Becker I, Sorski L, et al. Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 767–785
 - 64 Kloter E, Barrueto K, Klein S D, et al. Heart rate variability as a prognostic factor for cancer survival—a systematic review. *Front Physiol*, 2018, 9: 623
 - 65 Huang W B, Lai H, Long J, et al. Vagal nerve activity and cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2025, 25: 579
 - 66 Zhang Y, Chen J, Zhou Y, et al. Neuroimmune axis in gastrointestinal cancers: from mechanisms to therapeutic breakthrough. *Cell Rep*, 2025, 44: 116059
 - 67 Petrescu M, Udriștoiu I, Militaru F, et al. The assessment of heart rate variability in patients with pancreatic cancer. *Curr Health Sci J*, 2023, 49: 172–178
 - 68 Arab C, Dias D P M, Barbosa R T A, et al. Heart rate variability measure in breast cancer patients and survivors: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 68: 57–68
 - 69 McGovern J, Leadbitter S, Miller G, et al. The relationship between heart rate variability and TNM stage, co-morbidity, systemic inflammation and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Sci Rep*, 2023, 13: 8157
 - 70 Kelly M J, Breathnach C, Tracey K J, et al. Manipulation of the inflammatory reflex as a therapeutic strategy. *Cell Rep Med*, 2022, 3: 100696
 - 71 Ma Y, Kroemer G. The cancer-immune dialogue in the context of stress. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24: 264–281

- 72 Chavan S S, Pavlov V A, Tracey K J. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity*, 2017, 46: 927–942
- 73 Hiller J G, Cole S W, Crone E M, et al. Preoperative β -blockade with propranolol reduces biomarkers of metastasis in breast cancer: a phase II randomized trial. *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 1803–1811
- 74 Halder R, Ricon-Becker I, Radin A, et al. Perioperative COX2 and β -adrenergic blockade improves biomarkers of tumor metastasis, immunity, and inflammation in colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Cancer*, 2020, 126: 3991–4001
- 75 Huang S, Zhu J, Yu L, et al. Cancer-nervous system crosstalk: from biological mechanism to therapeutic opportunities. *Mol Cancer*, 2025, 24: 133
- 76 Xiong J, Lu S, Liang S, et al. Impact of perineural invasion in thoracic esophageal squamous cell carcinoma—a retrospective study with long-term follow-up outcomes. *J Thorac Dis*, 2025, 17: 2989–3003
- 77 Griffin N, Rowe C W, Gao F, et al. Clinicopathological significance of nerves in esophageal cancer. *Am J Pathol*, 2020, 190: 1921–1930
- 78 Xiong J, Liang S, Lu S, et al. The impact of perineural invasion on prognosis in esophageal cancer patients after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*, 2025, 15: 1629335
- 79 Pang J Y, Jin R Y, Zhang H X, et al. Perineural invasion in digestive tract tumors: immune system interactions and therapeutic strategies. *World J Clin Oncol*, 2026, 17: 113674
- 80 Zhang S, Chen J, Cheng F, et al. The emerging role of schwann cells in the tumor immune microenvironment and its potential clinical application. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 13722
- 81 He Y, Chen Z, Yang L, et al. The supporting role of Schwann cells in perineural invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1540027
- 82 Cassier P A, Navaridas R, Bellina M, et al. Netrin-1 blockade inhibits tumour growth and EMT features in endometrial cancer. *Nature*, 2023, 620: 409–416
- 83 Yin K, Wang L, Xia Y, et al. Netrin-1 promotes cell neural invasion in gastric cancer via its receptor neogenin. *J Cancer*, 2019, 10: 3197–3207
- 84 Roth G, Pascal A, Williet N, et al. LAP-NET1: phase 1b study investigating the association of NP137 with mFOLFIRINOX in locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2026, 44: 713
- 85 Coveñas R, Muñoz M. Involvement of the substance P/neurokinin-1 receptor system in cancer. *Cancers*, 2022, 14: 3539
- 86 Cohen J A, Edwards T N, Liu A W, et al. Cutaneous TRPV1⁺ neurons trigger protective innate type 17 anticipatory immunity. *Cell*, 2019, 178: 919–932.e14
- 87 Booka E, Takeuchi H, Kikuchi H, et al. Recent advances in thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. *Asian J Endoscop Surg*, 2019, 12: 19–29
- 88 Chen X, Luo P, Xie H, et al. Safety and efficacy of vagus nerve preservation technique during minimally invasive esophagectomy. *Ann Transl Med*, 2022, 10: 336
- 89 Banki F, Mason R J, DeMeester S R, et al. Vagal-sparing esophagectomy: a more physiologic alternative. *Ann Surg*, 2002, 236: 324–336
- 90 Li Y, Daoud A, Zheng Y, et al. Vagus nerve preservation during minimally invasive esophagectomy with 2-field lymphadenectomy for esophageal carcinoma: a more physiological alternative. *Multimed Man Cardiothorac Surg*, 2018, 2018
- 91 Brem S. Vagus nerve stimulation: novel concept for the treatment of glioblastoma and solid cancers by cytokine (interleukin-6) reduction, attenuating the SASP, enhancing tumor immunity. *Brain Behav Immun-Health*, 2024, 42: 100859
- 92 Amit M, Eichwald T, Roger A, et al. Neuro-immune cross-talk in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25: 573–589
- 93 Zhang Z, Yu Q, Zhang X, et al. Electroacupuncture regulates inflammatory cytokines by activating the vagus nerve to enhance antitumor immunity in mice with breast tumors. *Life Sci*, 2021, 272: 119259
- 94 Liu C, Chen S, Zhang Y, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) for insomnia disorder: a narrative review of effectiveness, mechanisms and recommendations for clinical practice. *Nat Sci Sleep*, 2025, 17: 1327–1344
- 95 Reijmen E, De Mey S, Van Damme H, et al. Transcutaneous vagal nerve stimulation alone or in combination with radiotherapy stimulates lung tumor infiltrating lymphocytes but fails to suppress tumor growth. *Front Immunol*, 2021, 12: 772555
- 96 Xie M, Guo F, Song L, et al. Noninvasive neuromodulation protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity and inhibits tumor growth. *iScience*, 2024, 27: 109163
- 97 Farmer A D, Strzelczyk A, Finisguerra A, et al. International consensus based review and recommendations for minimum reporting standards in research on transcutaneous vagus nerve stimulation (Version 2020). *Front Hum Neurosci*, 2021, 14: 568051

- 98 Musselman E D, Raha I, Pelot N A, et al. Scaling of vagus nerve stimulation parameters does not achieve equivalent nerve responses across species. *Bioelectron Med*, 2025, 11: 11
- 99 Thompson S L, O'Leary G H, Austelle C W, et al. A review of parameter settings for invasive and non-invasive vagus nerve stimulation (VNS) applied in neurological and psychiatric disorders. *Front Neurosci*, 2021, 15: 709436
- 100 Yap J Y Y, Keatch C, Lambert E, et al. Critical review of transcutaneous vagus nerve stimulation: challenges for translation to clinical practice. *Front Neurosci*, 2020, 14: 284

Vagus nerve-dominated neuro-immune interactions in esophageal cancer: from mechanisms to therapeutic implications

MU FengChun^{1,2†}, ZHAO YaHui^{1†}, YANG Ming^{2*} & LIU ZhiHua^{1*}

¹ State Key Laboratory of Molecular Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

² Department of Neurosurgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

† Contributed equally to this work

* Corresponding authors, E-mail: yangming@cicams.ac.cn; liuzh@cicams.ac.cn

Esophageal cancer is one of the malignant tumors with high incidence and mortality worldwide, and it is mainly classified into two histological subtypes: esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma. In China, esophageal squamous cell carcinoma accounts for more than 90% of all esophageal cancer cases. The combination of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy has become an important treatment strategy for advanced esophageal cancer. However, many patients still fail to benefit from this approach, suggesting that critical regulatory mechanisms within the tumor microenvironment remain insufficiently understood. In recent years, the emergence of cancer neuroscience has revealed the central role of the nervous system in shaping the tumor microenvironment. The esophagus is innervated by the vagus nerve throughout its entire course and is also co-regulated by the sympathetic nervous system, the enteric nervous system, and sensory nerves, thereby providing a unique model for investigating neuroimmune interactions. Based on an overview of the anatomical foundations and segmental differences of esophageal innervation, this article takes the vagus nerve as the main focus and reviews its potential antitumor effects in regulating inflammation and immune homeostasis through the cholinergic anti-inflammatory pathway, as well as the suppression of vagal function by tumor-related stress and changes in the microenvironment. On this basis, it further integrates the roles of the sympathetic nerve- β -adrenergic receptor axis, perineural invasion, and sensory neuropeptide pathways in immunosuppression, chronic inflammation, and tumor invasion, and briefly discusses the potential value of strategies such as vagus nerve stimulation, vagus nerve-preserving surgery, and β -blockers in reshaping autonomic nervous system balance and optimizing the treatment of esophageal cancer. The aim is to re-examine the esophageal cancer tumor microenvironment from a vagus nerve-centered neuroimmune perspective and to provide a theoretical reference for future basic research and clinical translation.

esophageal cancer, vagus nerve, tumor microenvironment, neuro-immune interaction, perineural invasion

doi: [10.1360/SSV-2026-0111](https://doi.org/10.1360/SSV-2026-0111)