



肿瘤神经生物学的现状和展望

黄莹莹¹, 周鑫², 付卫², 杨竞^{1,2*}

1. 北京大学生命科学学院, 北京 100871

2. 北京大学第三医院, 北京 100191

* 联系人, E-mail: jing.yang@pku.edu.cn

收稿日期: 2024-10-02; 接受日期: 2024-12-04; 网络版发表日期: 2025-01-08

摘要 肿瘤神经生物学近年来迅速发展, 已经成为生物医学研究的前沿热点方向. 肿瘤神经生物学的研究旨在揭示肿瘤与神经系统的复杂相互作用及其分子信号机制. 本文综述旨在汇总这一领域的最新进展, 包括发生于中枢神经系统内的脑胶质瘤相关研究. 大量证据表明, 神经系统信号在脑胶质瘤的发生、发展及免疫逃逸过程中发挥关键调控作用. 同时, 对于外周肿瘤与神经系统互作的研究也揭示了神经信号对肿瘤微环境的重要影响. 最后, 本文展望肿瘤神经生物学的未来发展方向, 特别是靶向神经信号在肿瘤治疗中的应用前景, 以及在改善肿瘤治疗相关的神经损伤或癌性疼痛等方面的转化潜力.

关键词 肿瘤神经生物学, 脑胶质瘤, 外周肿瘤, 免疫微环境, 神经免疫互作

肿瘤目前是我国社会危害最为严重的人类疾病之一. 尽管已有手术、化疗、放疗、靶向治疗和免疫疗法等各类治疗手段, 肿瘤仍然是我国70岁以下人口的主要致死原因^[1]. 肿瘤病理学研究已积累了数十年的丰硕成果, 尤其是近年来在肿瘤免疫学(tumor immunology)和肿瘤代谢(tumor metabolism)方面的研究中揭示了肿瘤细胞与机体免疫系统、循环系统以及代谢系统之间复杂的相互关系. 越来越多的研究证据表明, 肿瘤的发生、发展和转移是机体复杂的整体病理过程, 唯有从系统整体的视角入手, 才能最终实现对肿瘤的有效诊断、治疗和预防^[2,3].

“肿瘤神经生物学”(cancer neuroscience)这一名词自2020年在领域内首次正式提出以来, 仅在短短几年间已迅速成为生物医学研究的前沿热点之一^[4-6]. 值得注意的是, 肿瘤神经生物学的发展实际上有着悠久的

学术历史传承, 反映了科学界对神经系统、免疫系统、循环系统、代谢系统及其他重要生理系统在肿瘤病理过程中复杂相互作用的不断深入理解.

在此基础上, 目前肿瘤神经生物学在多个研究方向上均取得了突破性进展, 为包括脑胶质瘤、前列腺癌、乳腺癌、肺癌等多种致命人类肿瘤的诊疗手段开发提供了新的推动力^[7-9]. 在本文中, 我们将汇总肿瘤神经生物学的起源及其最新成果, 并展望该领域未来的可能发展方向.

1 神经免疫调控概述

神经免疫学(neuroimmunology)在生物医学领域有着悠久历史. 神经免疫的概念最早可以追溯至20世纪30年代的欧洲, 当时瑞士、德国等国家的多所著名大

引用格式: 黄莹莹, 周鑫, 付卫, 等. 肿瘤神经生物学的现状和展望. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 912-921

Huang Y Y, Zhou X, Fu W, et al. Trends and the future of cancer neuroscience (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 912-921, doi: 10.1360/SSV-2024-0280

学(如苏黎世大学、日内瓦大学和慕尼黑大学)相继成立了神经免疫学系, 这些学术机构延续至今^[10].

神经免疫的概念源于在体外培养的皮肤组织或体内模型中对局部神经的刺激, 可以诱导皮肤内的免疫反应, 如肥大细胞的脱颗粒反应或髓系细胞的募集等. 这一现象被称为神经源性炎症(neurogenic inflammation), 提示神经系统与免疫系统之间可能存在复杂的相互调控作用^[11,12]. 正是基于这一现象, 神经免疫学的概念、框架和研究范畴在随后的几十年中逐渐清晰. 目前, 神经免疫的相关研究可以分为三个主要方向:

(1) 中枢神经系统与外周免疫系统之间的屏障结构. 众所周知, 为了保证中枢神经系统内环境的稳态, 存在有血脑屏障、血-脑脊液屏障和脑膜淋巴系统等多种重要免疫屏障. 这些屏障结构通过物理性或功能性方式隔离免疫系统与中枢神经系统, 确保神经元细胞及其构成的相关神经环路免受免疫系统的潜在损害^[13,14].

(2) 神经系统与免疫系统的内分泌激素调控机制. 这一领域的经典研究对象是下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis). 在应激情况下, 下丘脑的特定神经元通过旁分泌或神经环路激活垂体内释放促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone)的神经元. 促肾上腺皮质激素进入血液循环后作用于肾上腺皮质, 促使其分泌肾上腺皮质激素(cortisol), 而这一激素具有广泛的免疫抑制作用^[15]. 实际上, 皮质醇及其衍生物是目前临床中最常使用的抗炎药物之一. 作为与下丘脑-垂体-肾上腺轴并行的另一重要内分泌调控机制, 下丘脑激活后通过下行神经环路激活脊髓侧角区的节前胆碱能神经元(cholinergic neurons), 这些神经元控制肾上腺髓质中的嗜铬细胞(chromaffin cells)分泌肾上腺素(adrenaline)进入血液, 进而广泛调控机体的免疫反应^[16].

(3) 局部神经与免疫细胞的直接相互作用. 与上述内分泌激素调控机制形成鲜明对比的是, 基于早期的神经源性炎症理论, 局部组织中的神经分布(如感觉神经、交感神经、副交感神经以及消化道中的肠神经系统)可以直接与组织内的免疫细胞相互作用, 调控各类免疫反应. 这种神经免疫的直接作用机制具有显著的组织特异性. 例如, 多项研究表明人类和小鼠脾脏的局部交感神经通过释放去甲肾上腺素(noradrenaline), 调节脾脏的先天性和获得性免疫反应, 从而揭示了这

一重要免疫器官中的神经免疫机制^[17].

2 中枢神经系统的肿瘤神经生物学

如前所述, 中枢神经系统与外周免疫系统之间存在多种屏障结构. 因此, 中枢神经系统内的肿瘤微环境与外周肿瘤相比存在显著差异. 本节将首先综述以脑胶质瘤为代表的中枢神经系统肿瘤神经生物学的最新进展.

脑胶质瘤(glioma)主要起源于脑胶质细胞(如星形胶质细胞、寡突胶质细胞等), 是目前最为恶性的人类肿瘤类型之一, 约占所有肿瘤死亡人数的7%以上^[18]. 因此, 探究脑胶质瘤的病理机制对于有效治疗这一致命肿瘤具有重大意义, 而其中对于脑胶质瘤中的神经信号调控研究是最新热点. 已有成果表明, 神经信号通过多种机制影响脑胶质瘤细胞的存活及其免疫微环境. 首先, 神经元细胞可以通过旁分泌有丝分裂原(mitogens), 如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor)和神经连接蛋白-3(neurexin-3)等, 刺激脑胶质瘤内的PI3K-mTOR等关键致癌信号通路^[19,20]. 同时, 神经元来源的神经连接蛋白-3还能刺激脑胶质瘤自身的这一蛋白分泌, 从而通过自分泌机制强化致癌信号^[21]. 不仅如此, 上述信号通路还能促进脑胶质瘤细胞内, 如 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑烯丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)等突触相关蛋白表达, 强化肿瘤细胞与神经信号的关联. 事实上, 美国、欧洲等多个课题组在2019年独立发现脑胶质瘤细胞与神经元细胞之间存在直接的功能性突触^[22,23]. 这一突破性发现, 首次提示脑胶质瘤细胞通过劫持中枢神经系统内的神经环路活动而促进其生长和转移. 进一步的研究表明, 中枢神经系统的神经元细胞可以通过这些突触连接释放多种神经递质(如谷氨酸、 γ -氨基丁酸等), 直接刺激脑胶质瘤细胞的增殖及其免疫逃逸能力. 相应地, 阻断脑胶质瘤细胞的AMPA削弱神经-肿瘤突触连接或药理学方法(如AMPA阻断剂吡仑帕奈)阻断其下游效应通路, 均可以在小鼠疾病模型中有效抑制脑胶质瘤的病理过程^[23].

同时, 针对脑胶质瘤的研究进一步显示, 由于中枢神经系统特殊的免疫环境, 脑胶质瘤内浸润的免疫细胞类型与外周肿瘤存在显著差异. 以往研究主要集中

在肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages)和小胶质细胞(microglia)在脑胶质瘤中的重要作用^[24-26]. 这些细胞均源自髓系造血干细胞, 在脑胶质瘤免疫微环境中受到肿瘤细胞来源的巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor)等信号刺激^[27], 转变为“促肿瘤”的免疫抑制表型, 通过表达多种免疫抑制分子(如CD86、CD274、白细胞介素-10等)阻断CD8⁺ T细胞的肿瘤杀伤功能^[28-31]. 此外, 最新研究提示脑胶质瘤中还存在其他髓系来源免疫细胞, 特别是骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)和中性粒细胞^[31-33]. 例如, MDSCs在脑胶质瘤中的数量随着肿瘤进程逐渐增加^[34,35], 通过释放活性氧物质(reactive oxygen species)等抑制CD8⁺ T细胞和自然杀伤细胞(natural killer cells)的抗肿瘤免疫功能.

与此同时, 中性粒细胞在脑胶质瘤内受到转化生长因子- β (transforming growth factor beta)等信号刺激^[36], 表现出免疫抑制特征, 高表达免疫抑制分子(如CD274)或促进肿瘤生长和转移的血管内皮生长因子^[37]. 值得注意的是, 目前对于脑胶质瘤内中性粒细胞的研究尚处于起始阶段, 影响其表型转化的确切机制仍不明确. 但是, 这些前沿研究强调了髓系来源免疫细胞参与决定脑胶质瘤免疫微环境的整体概念. 因此, 中枢神经系统的肿瘤神经生物学研究重点是, 如何改变这些髓系来源免疫细胞的免疫抑制特性以增强CD8⁺ T细胞或自然杀伤细胞的肿瘤杀伤活性, 从而为脑胶质瘤的有效治疗提供新的切入点(图1).

令人鼓舞的是, 近年来基于中枢神经系统肿瘤神经生物学的研究成果, 已开始推动多项能够有效治疗

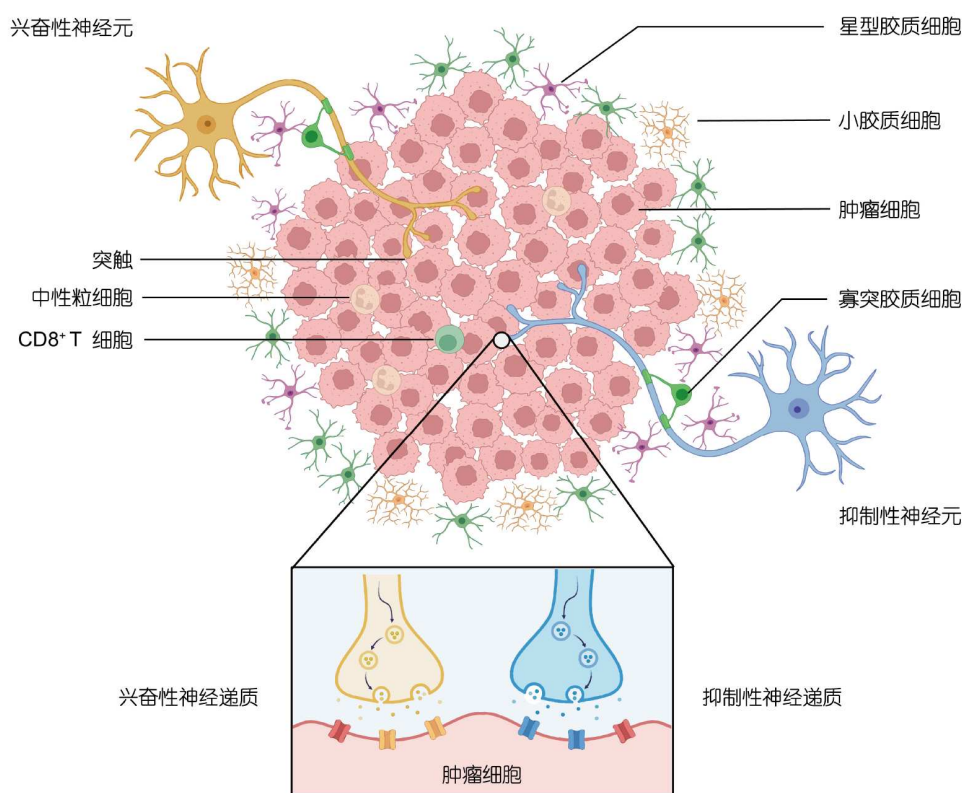


图1 中枢神经系统的肿瘤神经生物学. 以脑胶质瘤为代表的中枢神经系统肿瘤与神经元细胞和胶质细胞之间存在复杂互动. 特别是, 兴奋性或抑制性神经元细胞可以通过与肿瘤细胞之间形成突触连接, 实现神经活动与肿瘤病理过程的直接功能性关联. 与此同时, 脑胶质瘤内浸润的髓系来源免疫细胞(如小胶质细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等)及淋巴细胞(如CD8⁺ T细胞等)对于脑胶质瘤的病理进程发挥至关重要的作用

Figure 1 Cancer neuroscience in the central nervous system. Tumors in the central nervous system, represented by gliomas, interact intricately with both neuronal and glial cells. In particular, excitatory or inhibitory neurons can form synaptic connections with tumor cells, establishing a direct functional link between neuronal activity and tumor pathology. Meanwhile, myeloid-derived immune cells (e.g., microglia, macrophages, neutrophils, etc.) and lymphocytes (e.g., CD8⁺ T cells) infiltrating gliomas play a crucial role in the pathological progression of gliomas

恶性脑胶质瘤的全新药物。例如, 斯坦福大学Michelle Monje教授课题组^[7,38]开发的针对弥散性内生型脑桥胶质瘤(diffuse intrinsic pontine glioma)的嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell)免疫疗法, 在临床试验中已展现出完全杀灭新生儿恶性脑胶质瘤的惊人效果。同时, 北京天坛医院江涛教授课题组^[39]发现的针对复发性脑胶质瘤的特异性靶点细胞间质表皮转化因子(cellular-mesenchymal to epithelial transition factor)小分子抑制剂, 成为我国首个针对恶性脑胶质瘤治疗的原创性药物。综上, 中枢神经系统的肿瘤神经生物学具有广阔的研究需求和应用转化前景。

3 外周肿瘤的肿瘤神经生物学

近年来聚焦外周肿瘤的肿瘤神经生物学研究, 公认始于已故Paul Frenette教授在2013年对人类前列腺癌的开创性工作。在这项里程碑式的研究中, Frenette教授课题组系统性分析了大量前列腺癌临床样本, 发现肿瘤组织中存在大量的交感神经和副交感神经浸润。更为重要的是, 通过详细分析交感神经或副交感神经的密度与肿瘤病人预后的相关性, 该研究首次揭示交感神经或副交感神经的增加均与不良预后存在正相关性, 从而证明了神经信号在外周肿瘤病理过程中的关键作用^[40]。随后, 领域内进行的一项大规模流行病学调查包括了超过6万名脊髓损伤的男性患者, 发现由于脊髓损伤阻断交感神经和副交感神经向前列腺的信号传递, 这些患者的前列腺癌发生率较正常对照组降低了70%以上, 从而进一步确证了交感神经和副交感神经信号在前列腺癌发生与进展中的重要性^[41]。

正是基于这一发现, 目前外周肿瘤的肿瘤神经生物学研究主要聚焦在神经信号如何调控不同类型肿瘤的发生、发展和转移。已有大量证据表明, 神经信号在多种常见人类肿瘤(包括前列腺癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌和结直肠癌等)均发挥重要的调节作用。例如, 在乳腺癌中已发现交感神经信号对于肿瘤细胞的转移及其免疫抑制微环境的建立至关重要^[42-45]; 在非小细胞肺癌中局部交感神经投射可能通过作用于髓系来源的肿瘤相关巨噬细胞或中性粒细胞调节肿瘤免疫微环境^[46,47]; 在胃癌及其小鼠模型中神经信号的缺失已被证明可以有效抑制肿瘤的转移和复发^[48,49]。不仅如此, 临床回顾性分析表明使用交感神经信号阻断

剂(如 β 受体阻滞剂)可以增强多种肿瘤的治疗效果。例如, 在乳腺癌的手术、化疗、放疗及免疫治疗过程中, β 受体阻滞剂的使用可以显著改善肿瘤患者的治疗响应和生存^[8,50,51]。类似地, 长期使用 β 受体阻滞剂的女性患者中, 乳腺癌和卵巢癌的转移率和死亡率显著降低^[52-54]。此外, 在非小细胞肺癌患者中 β 受体阻滞剂的使用, 能够增强多种免疫疗法的临床效果^[9]。

正因如此, 外周肿瘤的肿瘤神经生物学研究重点在于探讨各类交感神经递质(如去甲肾上腺素)、副交感神经递质(如乙酰胆碱)和感觉神经递质(如谷氨酸)如何通过作用于各类免疫细胞来实现免疫调控。例如, 已有研究显示去甲肾上腺素可以广泛抑制 $CD8^+$ T细胞和NK细胞的肿瘤杀伤活性, 包括降低这些细胞所表达的颗粒酶(granzyme)、穿孔素(perforin)等直接参与细胞毒作用(cytotoxicity)的蛋白效应因子^[55-58]。同时, 感觉神经来源的多种神经肽类物质如神经肽Y(neuropeptide Y)、P物质(substance P)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide)等能够作用于MDSCs、肿瘤相关巨噬细胞、中性粒细胞或树突状细胞等而影响肿瘤免疫微环境的建立^[59-61]。值得注意的是, 感觉神经在不同类型肿瘤免疫微环境中可能发挥不同的调节作用。例如, 瞬时受体电位香草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid-1)阳性感觉神经分泌的降钙素基因相关肽通过诱导 $CD8^+$ T细胞的耗竭(exhaustion)而促进黑色素瘤的生长^[59]。反之, 在乳腺癌中这类感觉神经则可以通过释放P物质促进 $CD8^+$ T细胞的招募, 抑制乳腺癌细胞向肺部或肝脏的转移过程^[62](图2)。

4 肿瘤及其病理过程与神经系统的复杂交互

如前所述, 最新研究发现神经系统对多种肿瘤预后显著影响, 肿瘤神经生物学已成为研究热点。深入研究癌症与神经系统的关系可能揭示新的诊断和治疗策略。小鼠疾病模型的深入研究, 开始揭示神经系统对肿瘤的复杂作用机制。例如, 小鼠前列腺中交感神经或副交感神经的消融(ablation), 显示了两种不同类型神经在肿瘤发生和转移中的独立作用^[40]; 在小鼠胃癌模型中, 通过手术或药物阻断胃内的神经支配可以抑制Wnt信号通路介导的肿瘤细胞增殖^[48]; 在小鼠乳腺癌模型中, β 受体阻滞剂通过减少肿瘤相关巨噬细胞的浸润来减缓肿瘤转移^[63]; 在小鼠胰腺癌模型中, 抑

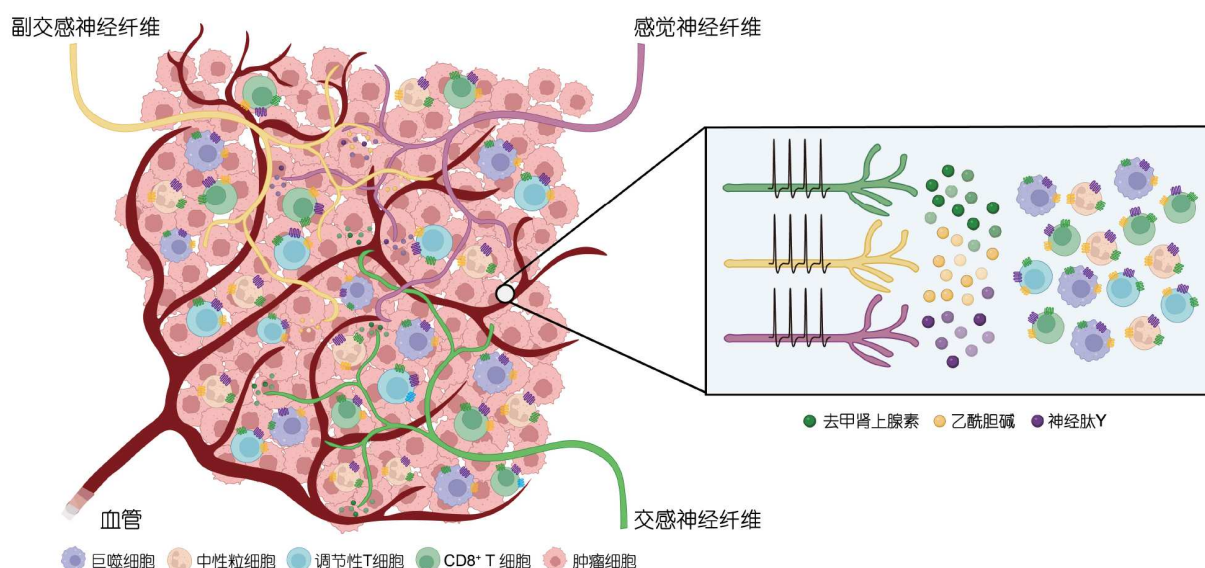


图 2 外周肿瘤的肿瘤神经生物学。外周肿瘤(如前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌等)存在着复杂的神经支配。其中, 交感神经、副交感神经、感觉神经等多种外周神经可以在肿瘤细胞的诱导作用下浸入至肿瘤微环境。这些局部神经可以通过释放各类神经递质(如去甲肾上腺素、乙酰胆碱等)或神经肽(如神经肽Y等)作用于肿瘤微环境内的各类免疫细胞(如肿瘤相关巨噬细胞、中性粒细胞、CD8⁺ T细胞等)。这些神经免疫交互对于外周肿瘤的发生、发展和转移过程均具有重要调控作用

Figure 2 Cancer neuroscience in peripheral tumors. Peripheral tumors (e.g., prostate cancer, breast cancer, colorectal cancer, non-small cell lung cancer, etc.) are characterized by complex neural innervation. Various peripheral nerves, including sympathetic nerves, parasympathetic nerves, and sensory nerves, can infiltrate the tumor microenvironment under the influence of tumor cells. These local nerves can affect immune cells within the tumor microenvironment (e.g., tumor-associated macrophages, neutrophils, CD8⁺ T cells, etc.) by releasing various neurotransmitters (e.g., norepinephrine, acetylcholine) or neuropeptides (e.g., neuropeptide Y). These neuroimmune interactions play a critical regulatory role in the initiation, progression, and metastasis of peripheral tumors

制神经递质谷氨酸信号可以减少神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor)的侵袭性^[64]。

虽然领域内已取得大量成果, 肿瘤与神经系统的复杂相互作用仍需全面深入探索。与肿瘤中的血管生成(angiogenesis)现象类似, 肿瘤细胞可以分泌各种神经营养因子招募神经纤维生长进入肿瘤微环境, 以促进肿瘤细胞生长及参与免疫调节。然而与血管生成不同的是, 神经元细胞胞体通常位于远离肿瘤的神经节(ganglia)。因此, 这些神经营养因子, 例如神经生长因子(nerve growth factor)、脑源性神经营养因子、胶质细胞衍生神经营养因子(glial cell derived neurotrophic factor)等, 需要经由神经元轴突的长距离运输至细胞胞体方能发挥促进神经纤维浸润的作用。例如, 胰腺导管腺癌的肿瘤细胞释放神经生长因子增强交感神经的浸润^[65]; 前列腺癌、结肠癌和胰腺癌的肿瘤细胞产生脑源性神经营养因子也导致交感神经或副交感神经的异常增长^[66]。值得注意的是, 神经元前体细胞(progenitor cells)可能通过血液循环迁移至原发性或转移

性前列腺癌内部, 分化形成新的肾上腺素能(adrenergic)神经元而促进肿瘤生长和转移^[67]。不仅如此, 肿瘤细胞还能分泌微小RNA(microRNA), 通过外泌体释放并作用于神经元细胞促进其生长分化和功能建立。例如, 在头颈癌(head and neck cancers), 肿瘤细胞来源的miR-34a能够引发感觉神经元细胞重编程为肾上腺素能神经元细胞^[68]。这些发现共同提示, 肿瘤细胞可以释放各类信号分子对神经系统产生广泛影响, 进而反馈参与肿瘤的病理学过程。

外周肿瘤与中枢神经系统的互动机制更为复杂, 相关研究尚处于起始阶段。北京生命科学研究所周晓东院士于2021年在国际上首次发现, 在多种外周荷瘤的小鼠模型中, 能够观察到小鼠脑干区儿茶酚胺能神经元的特异性激活; 并且, 这一跨癌种的中枢神经系统响应机制能够通过抑制外周CD8⁺ T细胞的功能而促进肿瘤的生长^[69]。随后, 中国科学技术大学周荣斌教授课题组在2022年的研究发现, 多种外周荷瘤小鼠模型会共同激活下丘脑及垂体的α-黑色素细胞刺激素

(α -melanocyte stimulating hormone)激素分泌,这一激素进而通过血液循环作用于骨髓内的髓系造血(myelopoiesis),促进肿瘤免疫微环境中的MDSCs募集;反之,阻断 α -黑色素细胞刺激素的信号作用,可以减缓小鼠肿瘤生长^[70].进一步地,北京大学生命科学学院杨竞教授课题组在2024年的最新研究,结合多组学分析鉴定多种小鼠肿瘤细胞均可以分泌白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor)和半乳糖凝集素-3(galectin-3)两种细胞因子,通过激活中枢神经系统内包括下丘脑室旁核(paraventricular nucleus)等多处脑区,触发外周交感神经信号而促进肿瘤生长^[71].综合以上,现有研究开始提示外周肿瘤的病理过程与神经系统的复杂互动,这一肿瘤神经生物学的最新研究方向将为肿瘤治疗提供新的靶点和视角.

5 展望

肿瘤神经生物学在过去几十年的学术积累基础上,近年来受到广泛关注并取得了一系列重要进展.然而,目前这一领域的研究处于早期阶段,其概念范畴和应用场景仍存在较大争议.肿瘤神经生物学的未来研究探索需着重关注以下多个关键科学问题:

(1) 肿瘤神经生物学的概念范畴.肿瘤神经生物学旨在解析肿瘤发生、发展和转移过程中肿瘤与神经系统的相互作用.然而,这一学科名称本身可能存在无意间的误导,未能体现机体内其他系统(如免疫系统、循环系统、代谢系统等)在肿瘤病理过程中的重要作用.因此有必要澄清,肿瘤神经生物学并非仅针对肿瘤和神经系统的相互作用,而是反映了肿瘤与全身多器官、多系统的复杂交互作用.如忽视这一关键概念,则将不利于肿瘤神经生物学乃至整个肿瘤研究领域的未来发展.

(2) 肿瘤神经生物学与经典肿瘤发生机制.肿瘤细胞的基因突变或表观遗传学突变是肿瘤发生的核心驱动因素.这一概念在过去几十年的肿瘤学领域经典研究中已得到充分证明^[72].正因如此,神经信号在肿瘤发生过程中的作用机制应被视为调节性(modulatory)而非决定性.过度强调神经信号对于肿瘤发生的影响,不利于对肿瘤病理过程及潜在治疗手段的正确理解而阻碍领域的发展前景.

(3) 肿瘤神经生物学的应用方向.这一领域研究应

充分考虑真实世界的肿瘤病理过程与神经系统互作的应用场景,具体可能包括:

(i) 调控神经信号在肿瘤治疗中的应用前景.大量研究已揭示,神经信号对于肿瘤病理过程有着多样性的调控作用.但是,目前靶向肿瘤-神经互作的药物研发极为有限,尚未有临床获批药物.未来靶向肿瘤-神经互作的重点方向之一,可能作为化疗、放疗、免疫疗法等现有肿瘤治疗的联合辅助方案,以改善治疗响应和生存期.事实上如前所述,广泛应用于心血管疾病治疗的交感神经阻断剂(如 β 受体阻滞剂),对于多种肿瘤治疗能够产生正面效果,提示了这些临床已批准药物可能作为“老药新用”(drug repurposing).这一策略可以显著降低新药研发成本和时间周期,加速靶向肿瘤-神经互作药物的临床应用.

(ii) 肿瘤治疗相关的神经损伤.在手术、化疗、放疗和免疫疗法过程中,常伴有局部或全身性的神经损伤^[73-75].因此,肿瘤治疗相关的神经损伤预防和干预是肿瘤神经生物学的一个重要应用方向.如能有效解决肿瘤治疗对神经系统的负面影响,将推动现有各类肿瘤治疗手段的进步.

(iii) 肿瘤相关疼痛.肿瘤发展和转移过程中,可能导致神经系统的病理变化而引发癌性疼痛(cancer pain),尤其是在晚期肿瘤患者中,这种神经病理性疼痛常难以通过现有止痛手段予以控制^[76].不仅如此,在肿瘤化疗过程中同样会出现神经病理性疼痛,例如紫杉醇导致的急性疼痛综合征或铂类药物导致的持续性慢性疼痛^[77,78].阐明肿瘤进展中所涉及的神经系统病理性变化如何引发持续性的、难以缓解的疼痛症状,也将是肿瘤神经生物学的未来重点方向之一.

(iv) 肿瘤相关的负面情绪.大量临床研究提示,乳腺癌、肺癌、结直肠癌等肿瘤疾病人群,有超过30%的患者表现出抑郁、焦虑等负面情绪,并且这些负面情绪可能对肿瘤预后产生不利影响^[79,80].因此,通过肿瘤神经生物学的研究,解析肿瘤对中枢神经系统高级认知环路的潜在病理影响,可能为改善肿瘤患者的心理健康和治疗效果提供新的思路.

综上所述,本文系统性回顾了肿瘤神经生物学的发展及其当前研究现状,并提出未来发展所需关注的关键科学问题.通过整合多器官、多系统的研究视角,期待能够对肿瘤发生、发展和转移的病理过程形成全面深入认识,为肿瘤诊疗提供重要的推动力.

参考文献

- 1 Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74: 12–49
- 2 Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*, 2022, 12: 31–46
- 3 Swanton C, Bernard E, Abbosh C, et al. Embracing cancer complexity: hallmarks of systemic disease. *Cell*, 2024, 187: 1589–1616
- 4 Zahalka A H, Frenette P S. Nerves in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20: 143–157
- 5 Hanahan D, Monje M. Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 2023, 41: 573–580
- 6 Winkler F, Venkatesh H S, Amit M, et al. Cancer neuroscience: state of the field, emerging directions. *Cell*, 2023, 186: 1689–1707
- 7 Majzner R G, Ramakrishna S, Yeom K W, et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature*, 2022, 603: 934–941
- 8 Montoya A, Amaya C N, Belmont A, et al. Use of non-selective β -blockers is associated with decreased tumor proliferative indices in early stage breast cancer. *Oncotarget*, 2017, 8: 6446–6460
- 9 Oh M S, Guzner A, Wainwright D A, et al. The impact of beta blockers on survival outcomes in patients with non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22: e57–e62
- 10 Kipnis J, Filiano A J. The central nervous system: privileged by immune connections. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 83–84
- 11 Black P H. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*, 2002, 16: 622–653
- 12 Steinhoff M, Ständer S, Seeliger S, et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol*, 2003, 139: 1479
- 13 Liddelow S A. Fluids and barriers of the CNS: a historical viewpoint. *Fluids Barriers CNS*, 2011, 8: 2
- 14 Da Mesquita S, Fu Z, Kipnis J. The meningeal lymphatic system: a new player in neurophysiology. *Neuron*, 2018, 100: 375–388
- 15 Sheng J A, Bales N J, Myers S A, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: development, programming actions of hormones, and maternal-fetal interactions. *Front Behav Neurosci*, 2021, 14: 601939
- 16 Carbone E, Borges R, Eiden L E, et al. Chromaffin cells of the adrenal medulla: physiology, pharmacology, and disease. *Compr Physiol*, 2019, 9: 1443–1502
- 17 Ding X, Wang H, Qian X, et al. Panicle-shaped sympathetic architecture in the spleen parenchyma modulates antibacterial innate immunity. *Cell Rep*, 2019, 27: 3799–3807.e3
- 18 Vigneswaran K, Neill S, Hadjipanayis C G. Beyond the world health organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma classification. *Ann Transl Med*, 2015, 3: 95
- 19 Venkatesh H S, Johung T B, Caretti V, et al. Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin-3 secretion. *Cell*, 2015, 161: 803–816
- 20 Pan Y, Hysinger J D, Barron T, et al. NF1 mutation drives neuronal activity-dependent initiation of optic glioma. *Nature*, 2021, 594: 277–282
- 21 Venkatesh H S, Tam L T, Woo P J, et al. Targeting neuronal activity-regulated neuroligin-3 dependency in high-grade glioma. *Nature*, 2017, 549: 533–537
- 22 Venkatesh H S, Morishita W, Geraghty A C, et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature*, 2019, 573: 539–545
- 23 Venkataramani V, Tanev D I, Strahle C, et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature*, 2019, 573: 532–538
- 24 Szulzewsky F, Pelz A, Feng X, et al. Glioma-associated microglia/macrophages display an expression profile different from M1 and M2 polarization and highly express Gpnmb and Spp1. *PLoS One*, 2015, 10: e0116644
- 25 Hambardzumyan D, Gutmann D H, Kettenmann H. The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 20–27
- 26 Gieryng A, Pszczolkowska D, Walentynowicz K A, et al. Immune microenvironment of gliomas. *Lab Invest*, 2017, 97: 498–518
- 27 Pyonteck S M, Akkari L, Schuhmacher A J, et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat Med*, 2013, 19: 1264–1272
- 28 Zhu Z, Zhang H, Chen B, et al. PD-L1-mediated immunosuppression in glioblastoma is associated with the infiltration and M2-polarization of tumor-associated macrophages. *Front Immunol*, 2020, 11: 588552
- 29 Peng P, Zhu H, Liu D, et al. TGFBI secreted by tumor-associated macrophages promotes glioblastoma stem cell-driven tumor growth via integrin $\alpha\beta 5$ -Src-Stat3 signaling. *Theranostics*, 2022, 12: 4221–4236
- 30 Qi L, Yu H, Zhang Y, et al. IL-10 secreted by M2 macrophage promoted tumorigenesis through interaction with JAK2 in glioma. *Oncotarget*,

2016, 7: 71673–71685

- 31 Gabrusiewicz K, Rodriguez B, Wei J, et al. Glioblastoma-infiltrated innate immune cells resemble M0 macrophage phenotype. *JCI Insight*, 2016, 1: e85841
- 32 Fossati G, Ricevuti G, Edwards S W, et al. Neutrophil infiltration into human gliomas. *Acta Neuropathologica*, 1999, 98: 349–354
- 33 Wang G, Wang J, Niu C, et al. Neutrophils: new critical regulators of glioma. *Front Immunol*, 2022, 13: 927233
- 34 Gielen P R, Schulte B M, Kers-Rebel E D, et al. Increase in both CD14-positive and CD15-positive myeloid-derived suppressor cell subpopulations in the blood of patients with glioma but predominance of CD15-positive myeloid-derived suppressor cells in glioma tissue. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74: 390–400
- 35 Raychaudhuri B, Rayman P, Ireland J, et al. Myeloid-derived suppressor cell accumulation and function in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology*, 2011, 13: 591–599
- 36 Wen J, Liu D, Zhu H, et al. Microenvironmental regulation of tumor-associated neutrophils in malignant glioma: from mechanism to therapy. *J Neuroinflamm*, 2024, 21: 226
- 37 Wang P F, Zhang Y X, Su J, et al. Neutrophil depletion enhances the therapeutic effect of PD-1 antibody on glioma. *Aging*, 2020, 12: 15290–15301
- 38 Monje M, Mahdi J, Majzner R, et al. Sequential intravenous and intracerebroventricular gd2-car t-cell therapy for h3k27m-mutated diffuse midline gliomas. *medRxiv*, 2024, 24309146
- 39 Bao Z S, Chen H M, Yang M Y, et al. RNA-seq of 272 gliomas revealed a novel, recurrent *PTPRZ1-MET* fusion transcript in secondary glioblastomas. *Genome Res*, 2014, 24: 1765–1773
- 40 Magnon C, Hall S J, Lin J, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science*, 2013, 341: 1236361
- 41 Rutledge A, Jobling P, Walker M M, et al. Spinal cord injuries and nerve dependence in prostate cancer. *Trends Cancer*, 2017, 3: 812–815
- 42 Kurozumi S, Kaira K, Matsumoto H, et al. β 2-Adrenergic receptor expression is associated with biomarkers of tumor immunity and predicts poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 177: 603–610
- 43 Liu D, Deng Q, Sun L, et al. A Her2-let-7- β 2-AR circuit affects prognosis in patients with Her2-positive breast cancer. *BMC Cancer*, 2015, 15: 832
- 44 Szpunar M J, Burke K A, Dawes R P, et al. The antidepressant desipramine and α 2-adrenergic receptor activation promote breast tumor progression in association with altered collagen structure. *Cancer Prevention Res*, 2013, 6: 1262–1272
- 45 Huang D, Su S, Cui X, et al. Nerve fibers in breast cancer tissues indicate aggressive tumor progression. *Medicine*, 2014, 93: e172
- 46 Kargl J, Busch S E, Yang G H Y, et al. Neutrophils dominate the immune cell composition in non-small cell lung cancer. *Nat Commun*, 2017, 8: 14381
- 47 Liu J, Qiu M, Wang W, et al. Sympathetic signals promote immunosuppressive neutrophils in lung tumors. *bioRxiv*, 2024, 2024.2002.2015.580434
- 48 Zhao C M, Hayakawa Y, Kodama Y, et al. Denervation suppresses gastric tumorigenesis. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 250ra115
- 49 Polli-Lopes A C, Zucoloto S, de Queirós Cunha F, et al. Myenteric denervation reduces the incidence of gastric tumors in rats. *Cancer Lett*, 2003, 190: 45–50
- 50 Liu D, Yang Z, Wang T, et al. β 2-AR signaling controls trastuzumab resistance-dependent pathway. *Oncogene*, 2016, 35: 47–58
- 51 Powe D G, Voss M J, Zänker K S, et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget*, 2010, 1: 628–638
- 52 Barron T I, Connolly R M, Sharp L, et al. Beta blockers and breast cancer mortality: a population- based study. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2635–2644
- 53 Melhem-Bertrandt A, Chavez-MacGregor M, Lei X, et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2645–2652
- 54 Watkins J L, Thaker P H, Nick A M, et al. Clinical impact of selective and nonselective beta-blockers on survival in patients with ovarian cancer. *Cancer*, 2015, 121: 3444–3451
- 55 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
- 56 Sun Z, Hou D, Liu S, et al. Norepinephrine inhibits the cytotoxicity of NK92-MI cells via the β 2-adrenoceptor/cAMP/PKA/p-CREB signaling pathway. *Mol Med Report*, 2018, 6: e19246

- 57 Inbar S, Neeman E, Avraham R, et al. Do stress responses promote leukemia progression? An animal study suggesting a role for epinephrine and prostaglandin-E2 through reduced NK activity *PLoS One*, 2011, 6: e19246
- 58 Estrada L D, Ağaç D, Farrar J D. Sympathetic neural signaling via the β 2-adrenergic receptor suppresses T-cell receptor-mediated human and mouse CD8⁺ T-cell effector function. *Eur J Immunol*, 2016, 46: 1948–1958
- 59 Balood M, Ahmadi M, Eichwald T, et al. Nociceptor neurons affect cancer immunosurveillance. *Nature*, 2022, 611: 405–412
- 60 Vats K, Kruglov O, Sahoo B, et al. Sensory nerves impede the formation of tertiary lymphoid structures and development of protective antimelanoma immune responses. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10: 1141–1154
- 61 Costa P A C, Silva W N, Prazeres P H D M, et al. Chemogenetic modulation of sensory neurons reveals their regulating role in melanoma progression. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9: 183
- 62 Erin N, Akman M, Aliyev E, et al. Olvanil activates sensory nerve fibers, increases T cell response and decreases metastasis of breast carcinoma. *Life Sci*, 2022, 291: 120305
- 63 Sloan E K, Priceman S J, Cox B F, et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res*, 2010, 70: 7042–7052
- 64 Li L, Zeng Q, Bhutkar A, et al. GKAP acts as a genetic modulator of nMDAR signaling to govern invasive tumor growth. *Cancer Cell*, 2018, 33: 736–751.e5
- 65 Renz B W, Takahashi R, Tanaka T, et al. β 2 adrenergic-neurotrophin feedforward loop promotes pancreatic cancer. *Cancer Cell*, 2018, 33: 75–90.e7
- 66 Jiang C C, Marsland M, Wang Y, et al. Tumor innervation is triggered by endoplasmic reticulum stress. *Oncogene*, 2022, 41: 586–599
- 67 Mauffrey P, Tchitchev N, Barroca V, et al. Progenitors from the central nervous system drive neurogenesis in cancer. *Nature*, 2019, 569: 672–678
- 68 Amit M, Takahashi H, Dragomir M P, et al. Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. *Nature*, 2020, 578: 449–454
- 69 Zhang Z, Li Y, Lv X, et al. VLM catecholaminergic neurons control tumor growth by regulating CD8⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2103505118
- 70 Xu Y, Yan J, Tao Y, et al. Pituitary hormone α -MSH promotes tumor-induced myelopoiesis and immunosuppression. *Science*, 2022, 377: 1085–1091
- 71 Xu Q, Cao Y, Kong F, et al. Multiple cancer cell types release LIF and Gal3 to hijack neural signals. *Cell Res*, 2024, 34: 345–354
- 72 Zhang S, Xiao X, Yi Y, et al. Tumor initiation and early tumorigenesis: molecular mechanisms and interventional targets. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 149
- 73 Sharp E, Roberts M, Żurada - Zielińska A, et al. The most commonly injured nerves at surgery: a comprehensive review. *Clin Anatomy*, 2021, 34: 244–262
- 74 Staff N P, Grisold A, Grisold W, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol*, 2017, 81: 772–781
- 75 Smart D D. Radiation toxicity in the central nervous system: mechanisms and strategies for injury reduction. *Semin Radiat Oncol*, 2017, 27: 332–339
- 76 Mantyh P W. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7: 797–809
- 77 Loprinzi C L, Reeves B N, Dakhil S R, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 1472–1478
- 78 Mols F, Beijers T, Lemmens V, et al. Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 2699–2707
- 79 Mazzocco K, Masiero M, Carriero M C, et al. The role of emotions in cancer patients' decision-making. *ecancermedicallscience*, 2019, 13: 914
- 80 Pitman A, Suleman S, Hyde N, et al. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ*, 2018, 361: k1415

Trends and the future of cancer neuroscience

HUANG YingYing¹, ZHOU Xin², FU Wei² & YANG Jing^{1,2*}

¹*School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China*

²*Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China*

* Corresponding author; E-mail: jing.yang@pku.edu.cn

Cancer neuroscience has rapidly advanced in recent years and is emerging as a new frontier of biomedical science. Research in cancer neuroscience aims to elucidate the complex crosstalk between tumors and the nervous system and its underlying molecular mechanisms. This review summarizes the current status of this field, including research on gliomas in the central nervous system. Accumulating evidence has indicated that neural signals can exert an essential role in the onset, progression, and immune evasion of gliomas. At the same time, studies on the reciprocal interactions between peripheral tumors and the nervous system have revealed the significant impact of neural signals on the tumor microenvironment. Finally, this review discusses the key future directions of cancer neuroscience, particularly the potential strategies of targeting neural signaling in cancer therapies, as well as alleviating cancer-related neurological damage or cancer pain.

cancer neuroscience, gliomas, peripheral tumors, immune microenvironment, neuroimmunology

doi: [10.1360/SSV-2024-0280](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0280)