

热疗对肿瘤微环境及免疫治疗影响的研究进展

谢晓虹¹, 骆玉霜^{2*}, 郭翠萍²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月27日

摘要

近年来, 放化疗仍然是肿瘤治疗的不可或缺的手段, 然而肿瘤细胞产生放化疗原发性或者继发性耐受往往是癌症治疗失败的主要原因。热疗在临床应用中显示具有无毒、安全、耐受性好等优势, 其不仅对放化疗增敏, 而且与肿瘤免疫及微环境相关机制密切相关, 热疗不仅可以改变肿瘤生存和生长所必需的因素, 如肿瘤微环境(Tumor Microenvironment)、免疫反应、血管形成和供氧, 而且也可以通过调节肿瘤免疫环境中相关蛋白表达、细胞因子来调节免疫环境发挥杀死肿瘤细胞的作用。随着肿瘤诊疗研究的深入, 热疗影响免疫治疗的机制及其在临床上的应用引起了关注, 并成为一个新的研究领域。本文将肿瘤热疗与放化疗、肿瘤免疫及微环境和免疫治疗之间的研究进展作一综述。

关键词

热疗, 免疫治疗, 肿瘤微环境, 热休克蛋白, 细胞因子

Research Progress on the Effect of Hyperthermia on Tumor Microenvironment and Immunotherapy

Xiaohong Xie¹, Yushuang Luo^{2*}, Cuiping Guo²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 27th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 谢晓虹, 骆玉霜, 郭翠萍. 热疗对肿瘤微环境及免疫治疗影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 12062-12068. DOI: 10.12677/acm.2023.1371691

Abstract

In recent years, chemoradiotherapy is still an indispensable means for tumor treatment. However, primary or secondary tolerance to chemoradiotherapy produced by tumor cells is often the main reason for the failure of cancer treatment. Hyperthermia is called green therapy because it is nontoxic, safe and well-tolerated in clinical application. It not only increases the sensitivity to chemoradiotherapy, but also is closely related to the related mechanisms of tumor immunity and microenvironment. Hyperthermia can not only change the factors necessary for tumor survival and growth, such as tumor microenvironment, immune response, angiogenesis and oxygen supply, but also regulate the immune environment to play the role of killing tumor cells by regulating the expression of related proteins and cytokines in the tumor immune environment. With the deepening of tumor research, the mechanism of immunotherapy by tumor hyperthermia and its clinical application have attracted people's interest and become a new research field. In this paper, we review the advances in the study of the relationship between hyperthermia, chemoradiotherapy, tumor microenvironment and immunotherapy.

Keywords

Hyperthermia, Immunotherapy, Tumor Microenvironment, Heat Shock Protein, Cytokine

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 热疗方法之一：肿瘤体外高频热疗概述

热疗是指应用射频、微波、超声和激光等不同的物理因子提高肿瘤组织和(或)全身的温度,是一种利用高温杀伤及其继发效应治疗肿瘤的手段[1]。其中体外高频热疗利用体外容性平板电极产生既有交变电场又有交变磁场的“聚集式”电磁场,使肿瘤组织处于电磁场内接受均匀电流密度的电磁波渗透,并在电场与磁场的双重作用下,让肿瘤组织中的细胞(或)分子震荡,自发运动产生热能起到治疗作用[2] [3] [4],依据正常组织和肿瘤组织对温度耐受能力的差异,达到既能使肿瘤细胞凋亡又不损伤正常组织的治疗目的[5]。体外高频热疗时,需保证每次有效治疗温度时间维持在45~60 min,如治疗需要可适当延长至90 min,相邻2次传统高温(瘤内43~45℃),热疗之间要求间隔72 h。如合并其他抗肿瘤治疗,可酌情调整温度(亚高温 < 41℃)与频次,但2次热疗间隔应≥24 h [6]。其优点有以下几点:第一,非介入治疗模式、无创、无痛,让患者享受舒适治疗;第二,独特的高频输出功能,使其透热作用深,适合治疗不同深度的肿瘤组织;第三,治疗范围广泛、疗效显著、有效改善临床症状,提高患者生活质量;第四,有效缓解癌性疼痛,促进胸腹水吸收等。当然,体外高频热疗也存在副作用,主要可能导致目标部位疼痛、出血、感染、肿胀、烧伤、皮下硬结,还可能对治疗区域周围的皮肤、神经和肌肉造成损伤以及导致恶心、呕吐和腹泻,在严重情况下,会导致与心脏、血管和其他主要器官相关的问题,但一般来说,体外高频热疗相关的问题并不严重,在临床可控范围内[7]。

2. 热疗对放化疗增敏机制

放化疗作为肿瘤治疗的传统方式一直占据着主导地位,但因其原发性或者继发性耐受,并治疗周期

长, 相关不良反应较大, 使得其疗效并未达到理想状态[8]。目前已有研究表明热疗可以增加机体对放化疗的敏感性, 提高其治疗疗效, 就其机制主要有以下几方面: 第一, 血液中药物的存在和肿瘤中活性血管的存在是向患者给药达到最好疗效的两个最重要因素。人体接受热疗后最显著的生理反应为增加机体血流量和血液流动速度, 从而有利于增加血药浓度, 同时热疗可改变毛细血管血流灌注, 增加细胞膜的通透性, 促进化疗药物进入肿瘤细胞吸收代谢, 从而诱发肿瘤细胞凋亡; 第二, 热疗能利用高温抑制癌细胞 RNA、DNA 的合成, 使细胞增殖时所必须的蛋白质变性, 从而阻止癌细胞的分裂周期进程, 癌细胞增殖受到抑制[9]; 第三, 与正常组织相比, 肿瘤微环境往往呈酸性, 这主要是由于肿瘤微环境经常缺氧, 癌细胞通过无氧酵解产生能量, 即使在有氧条件下, 许多癌细胞也将葡萄糖代谢为乳酸, 使得肿瘤微环境酸化。正常细胞在酸性环境中不能有效地维持跨膜 pH 梯度, 会导致 pH 降低, 最终让细胞死亡。因此肿瘤组织微环境中缺乏活细胞和较低的 pH 值, 为邻近的癌细胞侵袭创造了一个理想的环境。然而, 热疗可通过在肿瘤组织中心部位达到较高的温度, 使肿瘤中心部位在酸性环境下更易诱发癌细胞凋亡, 从而起到更好的抗肿瘤作用[10] [11]。

3. 热疗对肿瘤微环境的影响

肿瘤微环境是由肿瘤细胞、免疫细胞、微血管系统、成纤维细胞、其他间质细胞和细胞外基质组成的细胞环境[12]。肿瘤微环境的炎症状态几乎在所有实体肿瘤的发生、进展和转移中都起着关键作用[13]。在肿瘤发生发展的过程中, 肿瘤细胞通过特定方式募集并诱导免疫细胞、间充质细胞和内皮细胞发挥促进肿瘤生长的作用, 这些细胞一方面直接促进肿瘤的生长增殖, 另一方面营造免疫抑制微环境, 帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸。因此, 这些细胞有可能成为肿瘤免疫治疗中的重要靶点。然而, 热疗引起抗肿瘤免疫的具体机制尚不完全清楚, 目前国内外已有各方面研究正在进一步探讨, 并尝试着从各种视角探讨热疗促进免疫反应的可能机制[14] [15] [16], 本文主要概况以下几点。

3.1. 热疗刺激肿瘤细胞产生热休克蛋白

热休克蛋白(Heat Shock Proteins, HSPs)是位于细胞质的一个大分子伴侣家族, 其通过应激诱导转录因子热休克因子 1 (HSF1)发挥细胞保护和抗凋亡特性[17]。HSPs 可以帮助维持细胞稳态, 特别是在热休克、缺氧和降解等多种应激源下参与蛋白折叠和成熟过程。Kus-Liskiewicz [18]等人报道 HSF1 的激活与基因表达上调显著相关。除此之外, HSPs 参与多种癌症相关活动, 如细胞增殖、转移、免疫反应和抗癌耐药性等[19]。研究表明, 通过热疗肿瘤细胞可以启动自身的 HSPs 基因表达, 从而引起机体肿瘤微环境中 HSPs 的表达增加, 尤以 Hsp90 最为显著, 其机制为: 第一, Hsp90 抑制剂结合到 Hsp90 的 ATP 端抑制其伴侣活性的化合物, 从而抑制癌细胞复制周期中的 G2 和 S 期并干扰 DNA 损伤信号传导; 再者, DNA 损伤检查点激酶 ATR 和 CHK1 是 DNA 单链断裂诱导后细胞信号的主要调节因子, Hsp90 抑制剂诱导其耗竭并使活化减少, 起到抑制 DNA 单链断裂后的修复作用; 最后, Hsp90 相关因子中还有同源重组修复因子 Rad51 和 BRCA2, Hsp90 抑制剂可降低哺乳动物细胞系中这两种蛋白的活性和水平, 影响 DNA 修复过程[20]。以上机制中热疗通过上调 Hsp90 在肿瘤微环境中的表达从而干预细胞损伤后的 DNA 修复, 从而阻止肿瘤的发生发展。Hsp70 在大多数非应激正常细胞中表达水平较低或无法检测到, 但大量研究表明, 不同类型的肿瘤细胞在质膜上表达 Hsp70, 包括循环肿瘤细胞。已经证实, 肿瘤细胞上的 Hsp70 在白细胞介素-2 (Interleukin-2, IL-2)等促炎细胞因子存在的情况下可激活 NK 细胞[21]。此外, Hsp70 通过调节主要组织相容性复合物 II 类分子和上调 CD86、CD83、CD40 等共刺激分子来诱导 DC 细胞(Dendritic Cells, DC)的成熟。Hsp70 C 端结构域的部分肽参与了 DC 细胞的产生和成熟, 一旦被激活, 成熟 DC 细胞与 CD8+细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)相互作用, 从而启动并形成适应性免疫反应有利于抗肿瘤反应[22]。

3.2. 热疗促进细胞因子分泌

细胞因子(Cytokine)是丝裂原、免疫原或其他刺激剂诱导肿瘤微环境中的免疫细胞和肿瘤细胞产生的发挥调节细胞生成、生长以及损伤组织修复等多种功能的低分子量可溶性蛋白质,具有多效性、重叠性、拮抗性、协同性等多种生理特性,形成十分复杂的细胞因子调节网络,参与人体多种重要的生理病理变化[23]。细胞因子通过多种方式参与肿瘤演进转归过程,尽管它们自身并不具备明确的抗肿瘤或者抑制肿瘤的能力,但却是肿瘤微环境与肿瘤细胞信息交换的桥梁。因此,针对细胞因子的合理引导可能是抗肿瘤免疫治疗的重要环节[24]。上述热疗引起 HSPs 表达增加,而 HSPs 的表达使得多种免疫效应细胞如 T 细胞、巨噬细胞及 DC 细胞浸润肿瘤组织,诱导 Th1 细胞产生多种细胞因子如 IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12 等[25]。TNF 在体内、外均能杀死某些肿瘤细胞或抑制其增殖。IFN- γ 通过促进 T 细胞的增殖和分化从而抑制肿瘤细胞增殖,并加强 NK 细胞杀伤病毒感染细胞的能力[26]。IL-6 是一种常见的多功能细胞因子,除能够刺激参与免疫反应的细胞增殖、分化并提高其功能外,还与某些恶性肿瘤的形成和发展有关,研究表明 IL-6 一方面可直接作用于肿瘤细胞,调节肿瘤细胞的生长,另一方面也可通过影响宿主微环境,如诱导急性期反应、产生炎症介质及新生血管生成等间接促进肿瘤细胞的生长[27]。IL-10 可下调机体的抗肿瘤效应,主要体现为抑制 T 淋巴细胞的增殖分化、抑制单核细胞及 NK 细胞的生物学活性及 Th1 细胞产生 IL-2、IFN- γ 等细胞因子,从而影响肿瘤细胞的增殖分化[28]。此外,IL-12 在增强 CTL 和淋巴因子激活的杀伤细胞(Lymphokine-activated Killer Cell, LAK 细胞)生成的同时,通过诱导编码细胞毒颗粒相关分子基因的转录和上调黏附分子的表达,增加 CTL 和 LAK 细胞的细胞毒活性,阻碍肿瘤细胞的浸润和转移。最后,有研究表明化疗联合热疗能够调节机体的炎症细胞因子如 IL-10、IL-12 分泌,减轻化疗后的毒副反应,提高患者的生活质量[29]。

3.3. 热疗改变肿瘤细胞免疫原形

根据 TME 的免疫状态,肿瘤可分为“冷”型和“热”型,即免疫沙漠型和免疫炎症型。免疫炎症型肿瘤,也称为“热肿瘤”,其特点是高 T 细胞浸润、增加 IFN- γ 的信号转导、程序性死亡受体配体 1 (Programmed Cell Death Ligand 1, PD-L1)表达和高肿瘤突变负荷[30]。在免疫沙漠型肿瘤中,肿瘤及其周围 CD8+T 淋巴细胞浸润少,“冷肿瘤”还具有低突变负荷、低 MHC-I 类分子表达和低 PD-L1 表达的特征,而富集免疫抑制细胞群(包括肿瘤相关巨噬细胞、Treg 细胞(Regulatory cells, Tregs)和 MDSCs (Myeloid derived suppressor cells, MDSCs))。“冷”型肿瘤对程序性死亡受体 1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1)/PD-L1 抑制剂的应答率往往较低,原因是 T 细胞浸润少,PD-L1 表达少,在驱使 T 细胞进入肿瘤的过程中,有许多因素可以影响 T 细胞启动和 T 细胞归巢至肿瘤附近,导致抗肿瘤免疫失败[31]。热疗通过升高 HSPs 以及免疫系统激活来调节 TME 的免疫状态,这种免疫调节作用使热疗成为一种可靠的能够干预癌症的治疗方法,它可以创造一个 I 型肿瘤微环境,即 PD-L1 的过表达和肿瘤浸润淋巴细胞富集的 TME,并作为对免疫检查点抑制剂增强的补充[32]。

4. 热疗与免疫治疗的联合应用

免疫系统在维持生物体的完整性方面起着关键的作用。除了对病原体的杀伤外,它还积极参与了癌症的预防、发展和预后[33]。先天性免疫应答是人体抵御病原体的第一道防线,其中 NK 细胞是主要的杀伤细胞。NK 细胞表达多种激活和抑制受体来调控对肿瘤细胞的杀伤作用,其中 MHC I 类分子作为效应 T 细胞对肿瘤细胞识别靶点的同时,也是 NK 细胞的抑制配体,部分肿瘤细胞为躲避 T 淋巴细胞的杀伤作用而上调 MHC I 类分子抗原的表达,但却激活了 NK 细胞对它们的识别与杀伤作用,然而热疗主要是通过上调 NK 细胞表面激活受体 2D (Natural Killer Cell Receptor Group 2D, NKG2D)及其配体 MHC I 类链

相关蛋白 A (Major Histocompatibility Complex class I-Related Chain A, MICA) 的表达来促进 NK 细胞对肿瘤的杀伤作用[34] [35]。再者, Treg 细胞可表达 CD4、CD25 和叉头框蛋白 P3 (Forkhead Box P3, FOXP3), 其可以通过抑制免疫细胞增殖而负向调节先天性和获得性免疫应答[36]。Treg 细胞通常占 CD4+T 细胞的 5%~10%, 但在 TME 中却可以高达 20%~30%, 导致多种肿瘤患者的预后不良[37], 热疗可以降低 TME 中 Treg 细胞水平, 从而增强免疫细胞发挥杀死肿瘤的作用。此外, PD-L1 作为分子“防御”机制, 可以保护肿瘤细胞免受效应 T 细胞的杀伤作用, 但是热疗选择性的使肿瘤细胞系 PD-L1 表达下调, 表明热疗有利于改善肿瘤免疫微环境中 PD-L1 选择性表达, 促进 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤[38] [39]。免疫治疗的目的是重新激活抗肿瘤免疫细胞, 克服肿瘤的免疫逃逸机制, 而热疗的以上作用可以增强免疫治疗疗效, 故热疗有利于提高肿瘤患者免疫治疗疗效并改善患者预后。

5. 总结与展望

本文简述了热疗, 尤其是体外高频热疗, 对放化疗增敏的机制以及对肿瘤微环境的影响, 并对抗肿瘤免疫主要组成部分细胞群的研究进展及免疫治疗与热疗联合的基础理论做了简要的总结。目前, 热疗已广泛应用于临床实践, 在多种恶性肿瘤的临床试验中取得了良好的疗效。许多研究者倾向于探索热疗与其他疗法的联合治疗。未来热疗与其他疗法相结合时, 应当关注最佳精准温度、持续时间、间隔和具体适应症等知识, 利用通过增加更多抗癌治疗提供的交叉协同作用, 以获得新的多模态治疗组合, 开发能够更精确温控的新加热策略, 使热疗得到最佳利用, 并且热疗是一种值得关注的新治疗模式, 未来需要更多的探索。

参考文献

- [1] 肖绍文, 吴稚冰, 张珂. 肿瘤热疗中国专家共识[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1): 1-10.
- [2] Stephen, Z.R. and Zhang, M. (2021) Recent Progress in the Synergistic Combination of Nanoparticle-Mediated Hyperthermia and Immunotherapy for Treatment of Cancer. *Advanced Healthcare Materials*, **10**, e2001415. <https://doi.org/10.1002/adhm.202001415>
- [3] Paulides, M.M., Dobsicek Trefna, H., Curto, S. and Rodrigues D.B., (2020) Recent Technological Advancements in Radiofrequency- and Microwave-Mediated Hyperthermia for Enhancing Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **163-164**, 3-18. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.03.004>
- [4] Kok, H.P., Wust, P., Stauffer, P.R., et al. (2015) Current State of the Art of Regional Hyperthermia Treatment Planning: A Review. *Radiation Oncology*, **10**, Article No. 196. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0503-8>
- [5] 尹竺晟, 梁新军. 肿瘤热疗与抗肿瘤免疫的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(8): 827-831.
- [6] 於姜安, 王彬彬. 实体肿瘤热疗最新研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(1): 221-224.
- [7] Jha, S., Sharma, P.K. and Malviya, R. (2016) Hyperthermia: Role and Risk Factor for Cancer Treatment. *Achievements in the Life Sciences*, **10**, 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.als.2016.11.004>
- [8] Li, K., Zhang, A., Li, X., Zhang, H.T. and Zhao, L.M. (2021) Advances in Clinical Immunotherapy for Gastric Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188615. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188615>
- [9] Oei, A.L., Vriend, L., Krawczyk, P.M., et al. (2017) Targeting Therapy-Resistant Cancer Stem Cells by Hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, **33**, 419-427. <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1279757>
- [10] Oei, A.L., Kok, H.P., Oei, S.B., et al. (2020) Molecular and Biological Rationale of Hyperthermia as Radio- and Chemosensitizer. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **163-164**, 84-97. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.01.003>
- [11] Lassche, G., Crezee, J. and Van Herpen, C.M.L. (2019) Whole-Body Hyperthermia in Combination with Systemic Therapy in Advanced Solid Malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **139**, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.04.023>
- [12] Arneth, B. (2019) Tumor Microenvironment. *Medicina*, **56**, Article 15. <https://doi.org/10.3390/medicina56010015>
- [13] Dunne, M., Regenold, M. and Allen, C. (2020) Hyperthermia Can Alter Tumor Physiology and Improve Chemo- and Radio-Therapy Efficacy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **163-164**, 98-124.

- <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.007>
- [14] Nan, S., Tao, L. and Xue, Z. (2014) Immune Cells in Tumor Microenvironment. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, **41**, 1075-1084.
- [15] 王安来, 刁波, 袁紫林, 等. 肿瘤微环境中免疫细胞的生物学功能及其在癌症免疫治疗中的作用进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(8): 894-897.
- [16] 任仪鹏, 步荣发, 张蕾, 等. 肿瘤微环境中的相关免疫细胞[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2011, 9(6): 361-364.
- [17] 黄思佳, 邱旭东, 李文彦, 等. 肿瘤微环境中的细胞调控网络及促瘤机制[J]. 生命科学, 2020, 32(4): 315-324.
- [18] Ahmed, K., Zaidi, S.F., Mati-ur-Rehman, Rehman, R. and Kondo T., (2020) Hyperthermia and Protein Homeostasis: Cytoprotection and Cell Death. *Journal of Thermal Biology*, **91**, Article ID: 102615. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2020.102615>
- [19] Kus-Liškiewicz, M., Polańska, J., Korfanty, J., et al. (2013) Impact of Heat Shock Transcription Factor 1 on Global Gene Expression Profiles in Cells Which Induce Either Cytoprotective or Pro-Apoptotic Response Following Hyperthermia. *BMC Genomics*, **14**, Article No. 456. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-456>
- [20] Sauvage, F., Messaoudi, S., Fattal, E., et al. (2017) Heat Shock Proteins and Cancer: How Can Nanomedicine Be Harnessed? *Journal of Controlled Release*, **248**, 133-143. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.013>
- [21] Eppink, B., Krawczyk, P.M., Stap, J. and Kanaar, R. (2012) Hyperthermia-Induced DNA Repair Deficiency suggests Novel Therapeutic Anti-Cancer Strategies. *International Journal of Hyperthermia*, **28**, 509-517. <https://doi.org/10.3109/02656736.2012.695427>
- [22] Gross, C., Hansch, D., Gastpar, R. and Multhoff, G. (2003) Interaction of Heat Shock Protein 70 Peptide with NK Cells Involves the NK Receptor CD94. *Biological Chemistry*, **384**, 267-279. <https://doi.org/10.1515/BC.2003.030>
- [23] Vostakolaei, M.A., Hatami Baroogh, L., Babaei, G., et al. (2021) Hsp70 in Cancer: A Double Agent in the Battle between Survival and Death. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 3420-3444. <https://doi.org/10.1002/jcp.30132>
- [24] Liu, C., Chu, D.W., et al. (2021) Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Advanced Science*, **4**, Article ID: 2004433. <https://doi.org/10.1002/adv.202004433>
- [25] 王姗, 郑金华, 孟琰, 等. 从细胞因子角度看肿瘤微环境对免疫细胞及肿瘤细胞的影响[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(3): 237-241.
- [26] 刘亚岚, 颜赞芳, 石书红, 等. 热疗联合胸腹腔灌注化疗与免疫相关因子[J]. 中国临床研究, 2015, 28(12): 1669-1671.
- [27] Chia, C.S., Tan, W.J., Wong, J.F.S., et al. (2014) Quality of Life in Patients with Peritoneal Surface Malignancies after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology*, **40**, 909-916. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.12.028>
- [28] Johnson, D.E., O'Keefe, R.A. and Grandis, J.R. (2018) Targeting the IL-6/JAK/STAT3 Signalling Axis in Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 234-248. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.8>
- [29] Ni, G., Zhang, L., Yang, X., et al. (2020) Targeting Interleukin-10 Signalling for Cancer Immunotherapy, a Promising and Complicated Task. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **16**, 2328-2332. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1717185>
- [30] Ruffell, B., Chang-Strachan, D., Chan, V., et al. (2014) Macrophage IL-10 Blocks CD8⁺ T Cell-Dependent Responses to Chemotherapy by Suppressing IL-12 Expression in Intratumoral Dendritic Cells. *Cancer Cell*, **26**, 623-637. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.09.006>
- [31] Wang, M., Wang, S., Desai, J., et al. (2020) Therapeutic Strategies to Remodel Immunologically Cold Tumors. *Clinical & Translational Immunology*, **9**, e1226. <https://doi.org/10.1002/cti2.1226>
- [32] Anderson, K.G., Stromnes, I.M. and Greenberg, P.D. (2017) Obstacles Posed by the Tumor Microenvironment to T Cell Activity: A Case for Synergistic Therapies. *Cancer Cell*, **31**, 311-325. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.02.008>
- [33] Li, Z., Deng, J., Sun, J. And Ma, Y.L. (2020) Hyperthermia Targeting the Tumor Microenvironment Facilitates Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 595207. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595207>
- [34] Candeias, S.M. and Gaipf, U.S. (2016) The Immune System in Cancer Prevention, Development and Therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **16**, 101-107. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150824153523>
- [35] 智晓玉, 李卫威, 王少伟, 等. 热疗及热休克蛋白对肿瘤免疫应答的影响[J]. 癌症进展, 2021, 19(15): 1513-1516.
- [36] Ostberg, J.R., Dayanc, B.E., Yuan, M., et al. (2007) Enhancement of Natural Killer (NK) Cell Cytotoxicity by Ever-Range Thermal Stress Is Dependent on NKG2D Function and Is Associated with Plasma Membrane NKG2D Clustering and Increased Expression of MICA on Target Cells. *Journal of Leukocyte Biology*, **82**, 1322-1331.

- <https://doi.org/10.1189/jlb.1106699>
- [37] Zininga, T., Ramatsui, L. and Shonhai, A. (2018) Heat Shock Proteins as Immunomodulants. *Molecules*, **23**, Article 2846. <https://doi.org/10.3390/molecules23112846>
- [38] Oleinika, K., Nibbs, R.J., Graham, G.J. and Fraser, A.R. (2013) Suppression, Subversion and Escape: The Role of Regulatory T Cells in Cancer Progression. *Clinical and Experimental Immunology*, **171**, 36-45. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04657.x>
- [39] Makuku, R., Khalili, N., Razi, S., *et al.* (2021) Current and Future Perspectives of PD-1/PDL-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Journal of Immunology Research*, **2021**, Article ID: 6661406. <https://doi.org/10.1155/2021/6661406>