

热疗对肿瘤免疫的影响及联合免疫治疗的研究进展

杨 宁¹, 刘柏杨¹, 章思偲², 王浩强¹, 周 娟¹, 谢 波^{1*}

1. 南部战区总医院 肿瘤科, 广东 广州 510010

2. 南部战区总医院 放射治疗科, 广东 广州 510010

摘 要: 近年来, 随着肿瘤发病率和死亡率的显著上升, 寻找新的治疗模式以提高疗效成为肿瘤学领域的重要研究方向。热疗是继手术、化疗、放疗和免疫治疗之外的一种肿瘤治疗手段, 逐渐受到关注。热疗通过提高肿瘤组织温度, 诱导肿瘤细胞坏死, 释放肿瘤抗原, 改变肿瘤免疫微环境, 清除免疫抑制性细胞, 从而增强机体的抗肿瘤免疫反应。此外, 热疗还可上调肿瘤细胞表面的黏附分子和热休克蛋白的表达, 激活细胞毒性 T 淋巴细胞和其他免疫效应细胞, 进一步促进免疫反应。热疗与免疫治疗的联合在多种肿瘤模型中显示出协同效应, 显著提高抗肿瘤治疗效果。系统总结热疗对肿瘤免疫功能的作用机制及其与免疫治疗的联合策略, 旨在为未来肿瘤治疗的研究和应用提供理论依据和新思路。

关键词: 热疗; 抗肿瘤; 肿瘤微环境; 联合治疗; 细胞因子; 免疫治疗

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)01-0250-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.024

Effects of hyperthermia on tumor immunity and progress of its combination with immunotherapy

YANG Ning¹, LIU Baiyang¹, ZHANG Sica², WANG Haoqiang¹, ZHOU Juan¹, XIE Bo¹

1. Department of Oncology, General Hospital of Southern Theater Command, Guangzhou 510010, China

2. Department of Radiotherapy, General Hospital of Southern Theater Command, Guangzhou 510010, China

Abstract: In recent years, with the significant increase in cancer incidence and mortality rates, finding new treatment modalities to improve efficacy has become an important research direction in the field of oncology. Hyperthermia, as a cancer treatment method following surgery, chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy, has gradually attracted attention. Hyperthermia enhances the body's anti-tumor immune response by raising the temperature of tumor tissues, inducing tumor cell necrosis, releasing tumor antigens, altering the tumor immune microenvironment, and eliminating immunosuppressive cells. Additionally, hyperthermia can upregulate the expression of adhesion molecules and heat shock proteins on the surface of tumor cells, activating cytotoxic T lymphocytes and other immune effector cells, thereby further promoting the immune response. Current research indicates that the combination of hyperthermia and immunotherapy shows synergistic effects in various tumor models, significantly improving treatment outcomes. This paper systematically summarizes the mechanisms of hyperthermia's effects on tumor immune function and its research progress in combination with immunotherapy, aiming to provide theoretical basis and new insights for future cancer treatment research and applications.

Key words: hyperthermia; anti-tumor; tumor microenvironment; combination therapy; cytokines; immunotherapy

近年来, 肿瘤的发病率和死亡率呈现明显的上升趋势。2022 年全球新发癌症病例 2 000 万, 死亡病例 970 万; 基于人口统计预测, 到 2050 年, 新发癌症病例数将达到 3 500 万^[1]。肿瘤严重影响居民

平均寿命及生活质量, 探索新的治疗模式、提高效率是肿瘤治疗的发展方向之一。

热疗是继手术、化疗、放疗和免疫治疗之外的一种肿瘤治疗手段, 临床中根据作用范围可分为局

收稿日期: 2024-06-18

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金委员会资助项目 (2021A1515220040)

作者简介: 杨 宁 (1992—), 硕士研究生。E-mail: junyiyangning90@163.com

*通信作者: 谢 波, 副主任医师, 主要从事肿瘤免疫与热疗的相关研究。E-mail: 2913216904@qq.com

部、区域及全身热疗。区域或全身热疗涉及范围较大,可能引起相关的心脏、血液不良反应发生;局部热疗作用于肿瘤,对周围正常组织影响较小,目前应用更为普遍^[2]。局部热疗主要借助超声、微波、射频等相关物理能量产生热效应,传达并作用于肿瘤组织及其微环境,使其温度上升至有效治疗温度水平,引起肿瘤萎缩,同时增加其他治疗的敏感性^[3]。

作为一种疗效确切的肿瘤治疗手段,热疗正在获得越来越多的关注和认可。基础研究及临床实践已证实,在导致蛋白失活甚至变性、直接杀伤肿瘤细胞的同时,热疗还可增加血流及供氧,提高其他治疗敏感性,并通过多种途径调节免疫,激发抗肿瘤免疫反应^[4]。热疗与放疗、化疗、免疫治疗等的联合治疗,在部分瘤种中已经显示出协同作用^[5]。免疫治疗是一种新兴的肿瘤治疗手段,通过激活人体免疫反应来识别、攻击和杀伤肿瘤细胞,可使患者获得持久的免疫应答,获得长期的生存,在部分患者甚至实现肿瘤根治,但在整体人群中单药的有效率往往不足 20%^[6]。通过联合其他治疗手段提高免疫治疗应答率已成为目前的研究热点,热疗对抗肿瘤免疫的促进作用,使其具有与免疫治疗联合应用的前景。

本文就目前局部热疗对肿瘤患者免疫功能影响的研究进展进行总结,以探讨其在免疫调节方面的作用机制,展望其与免疫治疗联合的可能性,为肿瘤免疫联合治疗提供理论基础和依据。

1 热疗对肿瘤免疫的影响

热疗可引起肿瘤细胞坏死,肿瘤负荷降低,肿瘤细胞产生的免疫抑制性因子水平下降;坏死的肿瘤细胞释放多种物质,可作为抗原激发机体免疫系统产生免疫应答,攻击肿瘤细胞。热疗的免疫效应具体包括以下几个方面。

1.1 热疗改变肿瘤免疫微环境

肿瘤免疫微环境是肿瘤细胞及浸润免疫细胞,以及分泌的多种细胞因子和细胞外基质等共同构成的复杂网络。浸润免疫细胞中主要的抑制性成分包括调节性 T 细胞 (Tregs)、肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 和骨髓来源的抑制细胞 (MDSCs),可分泌转化生长因子- β (TGF- β),白细胞介素-10 (IL-10) 等抑制性细胞因子,诱导程序性死亡蛋白-1 (PD1) 及细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4 (CTLA4) 等抑制性受体表达,限制抗肿瘤免疫反应^[7]。Tregs 介导肿瘤相关抗原免疫耐受,抑制 T 细胞抗肿瘤活性,

从而促进肿瘤细胞生长;TAMs 具有免疫抑制作用,同时具有促进炎症发生、血管形成以及肿瘤转移等促瘤特性,并通过表达抑制性受体的配体促进肿瘤的免疫逃逸;MDSCs 则是具有异质性及免疫抑制作用的骨髓源性细胞群。这些抑制性免疫细胞亚群形成抑制性的肿瘤免疫微环境,阻碍 CD8⁺T 细胞识别和清除肿瘤细胞^[8]。热疗产生的高温破坏肿瘤细胞结构,导致肿瘤细胞死亡及抗原释放,清除部分抑制性免疫细胞,使其产生的抑制性细胞因子减少,从而减轻患者肿瘤微环境的免疫抑制状态^[9]。研究表明,热疗可以提高 IL-6 水平,促进 Tregs 细胞转化为辅助性 T 细胞 17 (Th17),抑制 TAMs,促使 MDSCs 分化为树突状细胞 (DCs),改变肿瘤微环境的免疫抑制状态,促进抗肿瘤作用^[10]。在晚期实体肿瘤患者中发现,热疗后外周血中 MDSCs、Tregs 等免疫抑制性细胞数目明显下降^[11]。

1.2 热疗提高免疫效应细胞活性

研究表明,热疗可以上调肿瘤细胞表面 B7、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 等分子的表达,激活细胞毒性 T 细胞 (CTLs) 识别并杀伤肿瘤细胞;在宫颈癌中,热疗与放化疗联合可以提高患者淋巴细胞转化指数、Th 数目及 CD4⁺/CD8⁺ 值,减轻外周免疫细胞和免疫因子的抑制状态^[12]。高温可提高热休克蛋白 (HSP) 表达,促进 B 细胞的增殖和活化,激活的 B 细胞释放 IL-2、 γ 干扰素 (IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等,直接杀伤肿瘤细胞或募集激活巨噬细胞、自然杀伤细胞 (NK)、DCs,从而诱导抗肿瘤免疫^[13]。研究发现经过腹腔镜射频消融治疗,晚期肝癌者血清中免疫球蛋白 (Ig) A、IgG 及 IgM 浓度明显升高,CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞水平提高^[14]。在淋巴瘤小鼠模型中,高强度聚焦超声 (HIFU) 治疗促进肿瘤组织内 DCs 的活化,并降低了免疫抑制细胞因子 IL-10 和 TGF- β 的表达水平^[15]。

1.3 热疗促进免疫正向细胞因子表达

在提高免疫细胞活性的同时,热疗还可以促进免疫正向细胞因子的表达。通过近红外辐射热疗,在 43 °C 下小鼠肿瘤细胞增殖活性显著降低,并伴有丰富的热休克蛋白 70 (HSP70) 表达,并在肿瘤组织中检测到较高的 IFN- γ 和 IL-2 分泌^[16]。研究发现,IL-6 作为一种对热敏感的转运效应因子,它能够调控淋巴细胞与内皮细胞之间的黏附作用。热疗通过 IL-6 传递信号,直接作用于淋巴细胞,激活 MEK1-ERK1/ERK2 信号通路,促进 L-选择素的黏

附作用, 以及细胞骨架中的肌动蛋白、 α -肌动蛋白和 L -选择素胞浆尾部之间的分子相互作用^[17]。热疗通过改善肿瘤氧合来充当放射增敏剂, 与放疗联合可以显著增加巨噬细胞和 DCs 细胞的吞噬率, 提高促炎细胞因子 IL-8 和 IL-12 的分泌^[18]。细胞因子的变化影响免疫功能, 而热疗和细胞因子联合对抗肿瘤具有协同作用, 如热疗联合 IL-2 能够增加肿瘤微环境中细胞表面的 HSP70 和 CD4、CD8 表达, 增强肿瘤细胞与免疫细胞之间的抗原表达及识别, 促进抗肿瘤作用^[19]。多种干扰素 (IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ)、Th1 细胞因子 (IL-2、IL-12、IL-15、IL-18)、Th2 细胞因子 (IL-4)、DCs 细胞诱导的细胞因子 (IL-3) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等组成的细胞因子鸡尾酒, 具有增强热疗的抗肿瘤活性、抑制肿瘤细胞向淋巴结转移的作用^[20]。

1.4 热疗诱导 HSP 表达上调

细胞在高温或其他理化因素作用下, 可以启动 HSP 基因并进行选择性表达。HSP 与多种肿瘤抗原形成复合物, 通过诱导免疫细胞发育和活化、抗原提呈、补体系统激活等多种方式参与抗肿瘤免疫反应, 其丰度与肿瘤免疫原性的强弱密切相关。研究显示低温热疗时, HSP70 诱导 MDSC 分化为成熟的 DCs, 减轻 MDSC 介导的免疫抑制, 激活抗肿瘤免疫应答^[21]。作为“分子伴侣”, HSP70、HSP90、gp96 等 HSP 成员在肿瘤抗原的加工转运中发挥重要作用。HSP70 和 HSP90 携带肿瘤抗原肽以复合物的形式暴露于肿瘤细胞表面, 并部分释放于肿瘤微环境中, 诱导免疫原性细胞死亡; HSP70 可通过诱导巨噬细胞、单核细胞、DCs 和 NK 细胞活化, 激活 Th1 细胞释放 IL-2、INF- γ 、TNF- α 等细胞因子, 促进细胞免疫, 达到抗肿瘤的作用^[22]。热应激诱导肿瘤细胞产生的 HSP 是热疗促进机体抗肿瘤免疫应答的关键分子, 有望成为独立的治疗靶点之一。林慧云等^[23]报道了热休克可以抑制组蛋白脱乙酰酶 6 (HDAC6) 和 HSP90 之间的相互作用, 将热疗与 HDAC 抑制剂联合使用可产生更好的抗癌效果。

2 热疗联合免疫治疗策略

尽管热疗能促进抗肿瘤免疫, 但其单独诱导的免疫反应尚不足以控制肿瘤^[24]。近年来, 以检查点抑制剂为主的免疫治疗广泛应用于多个瘤种, 但单药有效率较低, 且缺乏明确的标志物, 获益人群有限。通过联合治疗提高免疫治疗有效率已成为研究的热点方向之一。热疗与免疫治疗的协同作用已在

多个瘤种中得到证实。经过肿瘤细胞的加工, 肿瘤抗原通常难以被免疫系统识别, 而热疗可诱导肿瘤细胞凋亡或坏死, 释放肿瘤抗原进入血液循环, 抗原提呈细胞 (APCs) 识别并捕获抗原, 提呈给 T 细胞并分泌细胞因子, 激活效应 T 细胞分化, 并聚集至热疗消融病灶周边, 形成免疫细胞浸润性肿瘤微环境, 使免疫“冷”肿瘤变为免疫“热”肿瘤, 提高免疫治疗起效的可能性^[25]。

2.1 热疗与免疫检查点抑制剂 (ICI) 联合治疗

临床中发现部分患者接受 HIFU 等治疗原发灶后, 远处转移病灶也得到一定的控制, 其机制可能类似于放疗的远隔效应, 即局部热疗诱导的抗肿瘤免疫反应可作用于全身。但热疗对局部及远处病灶均难以达到清除的作用, 提示局部热疗引起的抗肿瘤免疫反应强度不足。抗肿瘤免疫反应受限的常见原因之一为免疫细胞激活所需的“第二信号”, 即 APCs 与 T 细胞之间协同刺激信号不足^[26]。局部高温导致肿瘤细胞死亡, 释放大量的肿瘤抗原, 被 APCs 获取处理形成抗原肽复合物 (MHC), “第一信号”即 T 细胞受体 (TCR) 信号充足, 而肿瘤微环境中的 T 细胞常表达 PD-1、CTLA-4 等抑制性受体, 与协同刺激分子 CD28 竞争性结合 APCs 表面相应配体 CD80/86, 导致“第二信号”缺失, 限制 T 细胞活化。因此, 抑制 T 细胞表面的免疫检查点, 恢复“第二信号”, 是提高热疗疗效的可能途径。

ICI 阻断 T 细胞表面抑制性受体, 恢复 T 细胞表面共刺激分子与 APCs 表面配体的结合, 促进 T 细胞活化^[27-28]。近年来 ICI 与放疗、化疗、抗血管生成治疗的联合应用多个瘤种中获得了疗效的提高。热疗提高肿瘤免疫原性、重塑肿瘤免疫微环境, 与 ICI 联合在理论上具有可行性, 且越来越多临床前研究及临床研究证实了其联合应用的价值。研究表明^[29], 在 39、41、44 °C 下进行为期 120 h 的热刺激, 与单独放疗相比, 放疗结合热疗能够显著增强乳腺癌细胞中 PD-L1、PD-L2 和疱疹病毒侵入介质 (HVEM) 的表达水平。这提示热疗可能通过促进肿瘤细胞表面 PD-L1 的表达, 增强肿瘤对 ICI 的敏感性。在对免疫治疗不敏感的乳腺癌 C3H 小鼠模型中, 联合 42.5 °C 热疗后肿瘤对 CTLA-4 单抗治疗敏感性提高^[30]。在结肠癌肝转移小鼠模型中, 射频消融后肿瘤细胞 PD-L1 表达上调, 肿瘤 T 细胞浸润增加, T 细胞介导的免疫反应增强, 但肿瘤迅速通过抑制 CD4⁺T 及 CD8⁺T 细胞功能逃避免疫。

通过联合射频消融与 PD-1 单抗,可促进 CD8⁺T 细胞免疫反应,并带来生存延长^[31]。曹启珍等^[32]发现基于近红外光吸收的纳米颗粒和激光脉冲的光热疗法,结合 ICI 抗 PD-1 抗体,在 B16-OVA 小鼠模型中增加了 APCs 和 CD8⁺T 淋巴细胞的肿瘤浸润。

目前,不同方式的热疗与 ICI 联合应用在多个瘤种中疗效初显。热消融仍然是临床实践中使用最广泛和最成熟的热疗形式,多数相关研究及应用集中在肝细胞癌上。Lyu 等^[33]对 33 例既往在索拉非尼治疗期间失败的肝细胞癌患者进行了抗 PD-1(纳武利尤单抗+帕博利珠单抗)联合热消融术联合治疗,客观缓解率(ORR)增加 2.4 倍,无进展生存期(PFS)和中位总生存期(mOS)分别达到 5 个月和 16.9 个月,这些指标高于单独使用卡培他滨化疗的患者(PFS 和 mOS 分别为 4 个月和 8 个月)。Duffy 等^[34]将 tremelimumab(抗 CTLA-4)与射频消融术相结合治疗肝细胞癌,PFS 为 1 年的占比为 33.1%;mOS 为 12.3 个月。杨蜜等^[35]在前瞻性研究中探索了免疫治疗联合热疗加放疗治疗老年中晚期宫颈癌的疗效及安全性,结果显示,热免疫放疗组和热放化疗组疗效相当,且热免疫放疗组不良反应发生率更低。

2.2 热疗与免疫佐剂联合治疗

除第一信号、第二信号以外,由活化的免疫细胞分泌的细胞因子构成的第三信号,对于抗肿瘤免疫也具有重要作用。因此免疫佐剂可提高机体对抗原的反应性,从而改善疗效和预后。IL-2、活化的 DCs 细胞、GM-CSF 以及巨噬细胞炎症蛋白等免疫活性因子的联合在动物模型中获得了理想的肿瘤消退效果。然而细胞因子以及其他自体免疫活性因子佐剂,往往价格高昂且采集及回输过程复杂、耗时长,限制了临床的广泛应用。经过模拟细菌 DNA 合成的含有非甲基化 CpG(cytosine-phosphate-guanosine)序列的 CpG-ODNs(CpG oligodeoxynucleotides)能直接激活单核细胞、巨噬细胞和 DCs,诱导 IL-12、TNF- α 等 Th1 样细胞因子的分泌,刺激 MHC-II、B7-1、B7-2 等细胞表面分子的表达,与热疗在抗肿瘤免疫方面可进行一定的互补^[36]。在小鼠黑色素瘤模型中,CpG-ODNs 与热疗联合显示出良好的疗效^[37]。另外,光热分解是一种很有前途的介入技术,它与免疫活性因子、ICI 协同作用,可以增强肿瘤中的远隔效应^[38]。在小鼠肝癌模型中,热消融治疗之后 iv 巨噬细胞炎症蛋白 1 α 变异体(EC1301)可以显著增强热消融诱发的特异性抗肿瘤免疫反应,在消融与未消融的病灶中均可发现效应性

免疫细胞浸润^[39]。免疫佐剂的引入可增加消融后病灶的免疫原性、提高免疫应答,然而热疗联合免疫佐剂的临床应用仍存在许多挑战,免疫佐剂在体内的稳定性、与热疗的协同作用机制、安全性等均有待进一步研究。

2.3 热疗与细胞过继疗法联合治疗

过继性免疫疗法(ACI)是指从肿瘤患者体内分离免疫细胞,在体外进行激活和扩增,然后回输到患者体内的治疗方法,已在血液系统肿瘤(如急性淋巴细胞白血病)的治疗中取得一定进展。然而实体肿瘤普遍存在抑制性肿瘤免疫微环境,阻碍过继的免疫细胞浸润病灶,使 ACI 应用受限。通过热疗改变肿瘤免疫微环境为提高 ACI 在实体瘤的疗效提供了新的思路。

研究发现,高温聚焦超声治疗可以显著增强小鼠模型中的抗肿瘤免疫反应,增加 CTL 的细胞毒性和 IFN- γ 、TNF- α 的分泌。通过回输高温聚焦超声激活的 CTL,可以显著抑制肿瘤生长和进展,并延长小鼠的生存期^[40]。细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)具有 T 淋巴细胞的抗瘤活性、NK 细胞的主要组织 MHC 非依赖性的优点,已广泛应用于多种恶性肿瘤的临床治疗^[41]。临床研究发现,热消融联合 CIK 治疗肝癌显著改善患者无进展生存、肝功能,不良反应发生率低,且联合治疗 6 个疗程获得的生存效益优于 3 个疗程^[42]。与单独微波消融相比,自体 DC-CIK 联合微波消融治疗更显著降低外周血 Treg 细胞数目,提高外周血淋巴细胞数目及亚群数量,降低患者血清甲胎蛋白(AFP)水平,改善患者生存状态。

近年来,嵌合抗原受体修饰 T 细胞(CAR-T)治疗显示出应用前景,瘤内注射 AFP-CAR-T 细胞显著抑制小鼠 Hep-G2 肝癌中 Hep-G2 和 AFP 的表达,对肿瘤的快速生长具有明显的抑制作用^[43]。另外,研究者们开发了一种基于聚焦超声的基因控制技术,通过局部热疗,利用 HSP 启动子调控 CAR 基因,实现 CAR-T 细胞的远程热激活^[44]。目前 CAR-T 联合热疗的研究报道多集中于临床前研究阶段。热疗对肿瘤微环境的影响使其具有与 CAR-T 联合的潜力。

3 结语与展望

热疗在肝癌、妇科肿瘤、胰腺癌和非小细胞肺癌等肿瘤治疗中显示出显著效果,其机制在于促进肿瘤抗原释放、降低免疫抑制成分、增强抗肿瘤免疫反应,有助于将“冷肿瘤”转变为“热肿瘤”。尽管如此,热疗的临床应用仍受限于设备精准度不足、无创性肿瘤内测温技术不完善以及深部肿瘤加

热的挑战。此外，热疗与免疫治疗的最佳联合方式和时机尚待明确。展望未来，随着技术创新和前瞻性临床研究的不断推进，热疗有望成为肿瘤综合治疗中的关键环节，推动肿瘤治疗向绿色化和精准化方向发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Petra K H, Cressman Erik N K, Wim C, et al. Heating technology for malignant tumors: A review [J]. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol N Am N Hyperth Group*, 2020, 37(1): 711-741.
- [3] Thomsen A R, Sahlmann J, Bronsert P, et al. Protocol of the HISTOTHERM study: Assessing the response to hyperthermia and hypofractionated radiotherapy in recurrent breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1275222.
- [4] Yang Y C, Huangfu L K, Li H Z, et al. Research progress of hyperthermia in tumor therapy by influencing metabolic reprogramming of tumor cells [J]. *Int J Hyperth*, 2023, 40(1): 2270654.
- [5] Dunne M, Regenold M, Allen C. Hyperthermia can alter tumor physiology and improve chemo- and radio-therapy efficacy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 163/164: 98-124.
- [6] Chen Y, Pei Y Q, Luo J Y, et al. Looking for the optimal PD-1/PD-L1 inhibitor in cancer treatment: A comparison in basic structure, function, and clinical practice [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1088.
- [7] Kao K C, Vilbois S, Tsai C H, et al. Metabolic communication in the tumour-immune microenvironment [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(11): 1574-1583.
- [8] Park J, Hsueh P C, Li Z Y, et al. Microenvironment-driven metabolic adaptations guiding CD8⁺ T cell anti-tumor immunity [J]. *Immunity*, 2023, 56(1): 32-42.
- [9] Molaei M J. Magnetic hyperthermia in cancer therapy, mechanisms, and recent advances: A review [J]. *J Biomater Appl*, 2024, 39(1): 3-23.
- [10] Chang M Y, Hou Z Y, Wang M, et al. Recent advances in hyperthermia therapy-based synergistic immunotherapy [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(4): e2004788.
- [11] 王仲, 周新伏, 唐铁钢, 等. 热化疗对晚期恶性肿瘤患者外周血 CD8⁺CD28⁺ T 细胞表达的影响及临床意义 [J]. *肿瘤防治研究*, 2011, 38(12): 1405-1408.
- Wang Z, Zhou X F, Tang T G, et al. Influence and clinical significance of thermochemotherapy on expression of CD8⁺CD28⁺ T subtype cells in peripheral blood of patients with advanced malignant tumors [J]. *Cancer Res Prev Treat*, 2011, 38(12): 1405-1408.
- [12] 韩凤, 李妮. 同步热放化疗对晚期宫颈癌患者肿瘤标志物及 miR-21、miR-130 表达的影响 [J]. *临床医学研究与实践*, 2024, 9(20): 59-63.
- Han F, Li N. Effects of concurrent hyperthermia and radiochemotherapy on tumor markers and expressions of miR-21 and miR-130 in patients with advanced cervical cancer [J]. *Clin Res Pract*, 2024, 9(20): 59-63.
- [13] Kassis S, Grondin M, Averill-Bates D A. Heat shock increases levels of reactive oxygen species, autophagy and apoptosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(3): 118924.
- [14] Sun Q, Wang A Q, Chang H. Contrast-enhanced ultrasound guidance improves the therapeutic efficacy of radiofrequency ablation in liver cancer patients [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(6): 3856-3863.
- [15] van den Bijgaart R J E, Mekers V E, Schuurmans F, et al. Mechanical high-intensity focused ultrasound creates unique tumor debris enhancing dendritic cell-induced T cell activation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1038347.
- [16] Wan Mohd Zawawi W F A, Hibma M H, Salim M I, et al. Hyperthermia by near infrared radiation induced immune cells activation and infiltration in breast tumor [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10278.
- [17] Lin C D, Chen J F. Regulation of immune cell trafficking by febrile temperatures [J]. *Int J Hyperth*, 2019, 36(sup1): 17-21.
- [18] Vaupel P, Piazena H, Notter M, et al. From localized mild hyperthermia to improved tumor oxygenation: Physiological mechanisms critically involved in oncologic thermo-radio-immunotherapy [J]. *Cancers*, 2023, 15(5): 1394.
- [19] Hu R L, Ma S L, Ke X F, et al. Effect of interleukin-2 treatment combined with magnetic fluid hyperthermia on Lewis lung cancer-bearing mice [J]. *Biomed Rep*, 2016, 4(1): 59-62.
- [20] Kushida S, Ohmae H, Kamma H, et al. Artificial cytokine storm combined with hyperthermia induces significant anti-tumor effect in mice inoculated with Lewis lung carcinoma and B16 melanoma cells [J]. *Int J Hyperth*, 2006, 22(8): 699-712.
- [21] Guo X Y, Zhang M M, Qin J, et al. Revealing the effect of photothermal therapy on human breast cancer cells: A combined study from mechanical properties to membrane

- HSP70 [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023, 15(18): 21965-21973.
- [22] Regimbeau M, Abrey J, Vautrot V, et al. Heat shock proteins and exosomes in cancer theranostics [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 1): 46-57.
- [23] Lin H Y, Song Y H, Song L J, et al. Inhibition of heat shock-induced H3K9ac reduction sensitizes cancer cells to hyperthermia [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(15): 4849-4864.
- [24] 白诗婷, 吴亚军, 吴稚冰. 全身热疗抗恶性肿瘤的研究进展 [J]. 浙江临床医学, 2024(2): 293-296.
- Bai S T, Wu Y J, Wu Z B. Research progress of whole body hyperthermia against malignant tumor [J]. Zhejiang Clin Med J, 2024(2): 293-296.
- [25] Li Z H, Deng J, Sun J H, et al. Hyperthermia targeting the tumor microenvironment facilitates immune checkpoint inhibitors [J]. Front Immunol, 2020, 11: 595207.
- [26] You M S, Xie Z L, Zhang N, et al. Signaling pathways in cancer metabolism: Mechanisms and therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 196.
- [27] Bagchi S, Yuan R, Engleman E G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: Clinical impact and mechanisms of response and resistance [J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 223-249.
- [28] He X, Xu C Q. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy [J]. Cell Res, 2020, 30(8): 660-669.
- [29] Sengedorj A, Hader M, Heger L, et al. The effect of hyperthermia and radiotherapy sequence on cancer cell death and the immune phenotype of breast cancer cells [J]. Cancers, 2022, 14(9): 2050.
- [30] Ibuki Y, Takahashi Y, Tamari K, et al. Local hyperthermia combined with CTLA-4 blockade induces both local and abscopal effects in a murine breast cancer model [J]. Int J Hyperth, 2021, 38(1): 363-371.
- [31] Shi L, Chen L, Wu C, et al. PD-1 blockade boosts radiofrequency ablation-elicited adaptive immune responses against tumor [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(5): 1173-1184.
- [32] Cao Q Z, Wang W Q, Zhou M, et al. Induction of antitumor immunity in mice by the combination of nanoparticle-based photothermolysis and anti-PD-1 checkpoint inhibition [J]. Nanomedicine, 2020, 25: 102169.
- [33] Lyu N, Kong Y N, Li X X, et al. Ablation reboots the response in advanced hepatocellular carcinoma with stable or atypical response during PD-1 therapy: A proof-of-concept study [J]. Front Oncol, 2020, 10: 580241.
- [34] Duffy A G, Ulahannan S V, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2017, 66(3): 545-551.
- [35] 杨蜜, 张加勇, 张欣平, 等. 免疫治疗联合热疗加放疗治疗老年中晚期宫颈癌的疗效及安全性 [J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(1): 125-129.
- Yang M, Zhang J Y, Zhang X P, et al. Efficacy and safety of immunotherapy combined with hyperthermia and radiotherapy in the treatment of advanced cervical cancer in the elderly [J]. J Mod Oncol, 2024, 32(1): 125-129.
- [36] Lin A Y, Choi B, Sim T, et al. Enhanced systemic antilymphoma immune response by photothermal therapy with CpG deoxynucleotide-coated nanoparticles [J]. Blood Adv, 2022, 6(15): 4581-4592.
- [37] Wang X X, Li B H, Jing H M, et al. MWCNT-mediated combinatorial photothermal ablation and chemo-immunotherapy strategy for the treatment of melanoma [J]. J Mater Chem B, 2020, 8(19): 4245-4258.
- [38] Sun H S, Wang X, Guo Z Y, et al. Fe₃O₄ nanoparticles that modulate the polarisation of tumor-associated macrophages synergize with photothermal therapy and immunotherapy (PD-1/PD-L1 inhibitors) to enhance anti-tumor therapy [J]. Int J Nanomed, 2024, 19: 7185-7200.
- [39] Iida N, Nakamoto Y, Baba T, et al. Antitumor effect after radiofrequency ablation of murine hepatoma is augmented by an active variant of CC Chemokine ligand 3/macrophage inflammatory protein-1alpha [J]. Cancer Res, 2010, 70(16): 6556-6565.
- [40] Ran L F, Xie X P, Xia J Z, et al. Specific antitumour immunity of HIFU-activated cytotoxic T lymphocytes after adoptive transfusion in tumour-bearing mice [J]. Int J Hyperth, 2016, 32(2): 204-210.
- [41] Liang S J, Sun M L, Lu Y L, et al. Cytokine-induced killer cells-assisted tumor-targeting delivery of Her-2 monoclonal antibody-conjugated gold nanostars with NIR photosensitizer for enhanced therapy of cancer [J]. J Mater Chem B, 2020, 8(36): 8368-8382.
- [42] Wang L, Li X, Dong X J, et al. Dendritic cell-cytokine killer combined with microwave ablation reduced recurrence for hepatocellular carcinoma compared to ablation alone [J]. Technol Health Care, 2024, 32(3): 1819-1834.
- [43] Chakraborty E, Sarkar D. Emerging therapies for hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. Cancers, 2022, 14(11): 2798.
- [44] Wu Y Q, Liu Y H, Huang Z L, et al. Control of the activity of CAR-T cells within tumours via focused ultrasound [J]. Nat Biomed Eng, 2021, 5(11): 1336-1347.