

- pain: associations of two interrelated homeostatic processes[J]. Biol Psychol, 2008, 77(2): 174-182.
- [4] Logier R, De Jonckheere J, Dassonneville A. An efficient algorithm for R-R intervals series filtering[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2004, 6: 3937-3940.
- [5] Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use[J]. Europ Heart J, 1996, 17(3): 354-381.
- [6] Verlinde D, Beckers F, Ramaekers D, et al. Wavelet decomposition analysis of heart rate variability in aerobic athletes[J]. Auton Neurosci, 2001, 90(1/2): 138-141.
- [7] Logier R, Jeanne M, Tavernier B, et al. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis [J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2006, 1: 4303-4306.
- [8] Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, et al. Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes[J]. J Appl Physiol (1985), 1999, 86(3): 1081-1091.
- [9] Mathieu J, Clement C, De Jonckheere J, et al. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery[J]. J Clin Monit Comput, 2012, 26(4): 289-294.
- [10] Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, et al. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia[J]. Auton Neurosci, 2009, 147(1/2): 91-96.
- [11] Tuncali B, Karci A, Bacakoglu AK, et al. Controlled hypotension and minimal inflation pressure: a new approach for pneumatic tourniquet application in upper limb surgery[J]. Anesth Analg, 2003, 97(5): 1529-1532.
- [12] Mathieu J, Clement C, De Jonckheere J, et al. Analgesia nociception index online computation and preliminary clinical test during cholecystectomy under remifentanyl-propofol anaesthesia[J]. J Clin Monit Comput, 2011, 25: 33-43.
- [13] Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, et al. The analgesia nociception index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor[J]. Int J Obstet Anesth, 2012, 21(2): 146-151.
- [14] Ursulet L, Cros JJ, Jonckheere D, et al. Bedside analysis of Heart rate variability with Analgesia Nociception Index(ANI) predicts hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery[J]. Europ J Anaesthes, 2012, 29(10): 5.
- [15] Gall O, Champigneulle B, Schiweitzer B, et al. Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index[J]. Br J Anaesth, 2015, 115(6): 890-895.
- [16] Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, et al. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl[J]. Paediatr Anaesth, 2013, 23(2): 149-155.
- [17] Constant I, Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception[J]. Paediatr Anaesth, 2015, 25(1): 73-82.
- [18] Ledowski T, Tiong WS, Lee C, et al. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain[J]. Br J Anaesth, 2013, 111(4): 627-629.
- [19] Boselli E, Daniela-Ionescu M, Begou G, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI) [J]. Br J Anaesth, 2013, 111(3): 453-459.
- [20] Boselli E, Jeanne M. Analgesia/nociception index for the assessment of acute postoperative pain[J]. Br J Anaesth, 2014, 112(5): 936-937.
- [21] Guldem T, Arzu Y, Yildiz K, et al. Analgesia Nociception Index for perioperative analgesia monitoring in spinal surgery[J]. Rev Bras Anesthesiol, 2016, 66(6): 557-571.
- [22] Ledowski T, Averbhoff L, Tiong WS, et al. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2014, 58(1): 74-79.

(收稿日期:2016-12-26 修回日期:2017-02-19)

• 综 述 •

免疫检查点 PD-1 及其抗体在肿瘤中的研究进展

谢璐鸿¹综述, 张文玲^{2△}审校

(中南大学湘雅医学院: 1. 2013 级医学检验技术专业; 2. 检验系, 长沙 410000)

关键词: 程序性死亡受体-1; 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4; 单克隆抗体; 肿瘤; 免疫治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 09. 058 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)09-1353-04

程序性死亡受体-1(PD-1)是继细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTAL-4)之后的又一免疫检查点, 免疫检查点是人体免疫系统中的调节点, 可调控 T 细胞的相关应答使其维持相应稳定, 防止 T 细胞过度活化。由于免疫检查点亦可表达于

肿瘤细胞中, 故肿瘤细胞可通过表达过度免疫检查点分子来抑制相关免疫反应, 逃避机体免疫监视和清除而促进更多的肿瘤细胞生成。在病理状态下, T 细胞表面的 PD-1 受体与其配体 PD-L1、PD-L2 相互作用, 可抑制 T 细胞的增殖活化, 从而使得

△ 通信作者, E-mail: zhangwenling73@126. com。

肿瘤可发生免疫逃逸。故阻断 PD-1 及其相关通路可抑制肿瘤细胞的过度生成,在抗肿瘤免疫治疗中有着重要意义。作为 PD-1 免疫检查点抑制剂的两种 PD-1 抗体, Pembrolizumab 和 Nivolumab, 已获得 FDA 批准, 在多种类型肿瘤中产生显著的临床疗效。

1 PD-1 和 PD-1 配体及其作用机制

PD-1, 也称 CD279, 是一个属 CD28/CTLA-4 免疫球蛋白超家族的免疫抑制性受体, 其结构类似于细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4), 是由 268 个氨基酸组成的 I 型跨膜糖蛋白。PD-1 的结构主要包括胞外免疫球蛋白可变区、跨膜区以及胞内区, 在胞内区的 C 端和 N 端氨基酸残基中, 含有 2 个独立的磷酸化作用位点, 分别称为免疫受体酪氨酸抑制基序 (ITIM) 和免疫受体酪氨酸转换基序 (ITSM)。在人体内, PD-1 主要表达于 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、NK 细胞、NKT 细胞以及巨噬细胞表面。近年来研究发现^[1], 被抗原激活的 T 淋巴细胞表面会短暂地表达 PD-1, 而 PD-1 的持续表达可能会导致 T 细胞功能紊乱。故 PD-1 在维持 T 细胞相关作用中起关键性作用。PD-1 有两个配体: PD-L1 (B7-H1) 和 PD-L2 (B7-DC)。PD-L1 的 mRNA 几乎可在所有器官中检测到, 而 PD-L1 蛋白仅在抗原呈递细胞、活化 T 细胞和其他免疫细胞甚至肿瘤细胞中表达, PD-L2 仅在巨噬细胞、树突状细胞和 B 细胞中表达。PD-1 与其配体 PD-L1、PD-L2 相互作用抑制 T 细胞增殖、活化以及相关细胞因子的分泌。

当 T 细胞受体激活后^[1], PD-1 与 PD-L1/PD-L2 结合, 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3k) 后进一步激活蛋白激酶 B (Akt) 和其他刺激性 T 细胞信号通路, 通过增加新陈代谢使 T 淋巴细胞得以分裂和分泌细胞因子。PD-1 和 PD-L1 相互作用不仅可调节 T 细胞, 而且可影响其他相关配体细胞的信号表达的传导, 如树突状细胞和自然杀伤细胞。在外来抗原刺激下 PD-1 途径可得以激活, 过度免疫反应可致免疫逃逸。

2 PD-1 抗体

2.1 Pembrolizumab 和 Nivolumab

以 PD-1 途径为靶向的抗体已在多种肿瘤类型中显示临床反应。Pembrolizumab 是一种抑制 PD-1 免疫检查点的人源化 IgG-4k 单克隆抗体。在一个大型一期阶段临床试验中^[2], Pembrolizumab 可使晚期黑色素瘤患者中有 37%~38% 的反应率, 随后研究报道, 患者中有 26% 全面的反应率, 这些患者在优先使用单克隆抗体 Ipilimumab 治疗后患进行性疾病。Pembrolizumab 在 2014 年 9 月被 FDA 批准使用。

Nivolumab 是一种完全人源化的 IgG4 PD-1 免疫检查点抑制剂单克隆抗体, 在转移性黑色素瘤的患者的一项三期临床试验中也显示了临床效益。在这个试验中, 用 Nivolumab 治疗的患者其客观反应率是 40.0% 以及整体存活率是 72.9%, 而对于使用 dacarbazine 化学疗法的患者来说其客观反应率为 13.9%, 整体存活率为 42.1%。Nivolumab 在 2014 年 9 月获 FDA 批准作为转移性黑色素瘤患者的治疗。此外, Nivolumab 在 2015 年 5 月获得 FDA 批准用于基于三期临床试验晚期或转移性非小细胞肺癌患者的早期治疗。Nivolumab 也可用于 BRAF 野生型黑色素瘤患者的治疗, 可用于 Ipilimumab 和 BRAF 抑制剂治疗无效的 BRAF 突变型黑色素瘤患者, 其可产生更小的毒性效果。Nivolumab 代表一种有临床意义的持久客观反应的治疗新选择。

2.2 PD-1 抗体与 CTLA-4 抗体联合

CTLA-4、PD-1 免疫检查点是 T 细胞免疫功能的负调控物^[3], 下调 T 细胞活化来提高免疫耐受同时也被肿瘤细胞利用来诱导抗免疫状态, 从而使得肿瘤细胞能生长和发展而不被免疫系统清除。抑制这些免疫检查点, 可增强免疫系统的激活, 从而实现让黑色素瘤、非小细胞肺癌和其他肿瘤类型患者有新的免疫治疗方法。双阻断 PD-1 和 CTLA-4 可使 CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞功能紊乱恢复正常以及阻断肿瘤生长^[4], 且可促进抗原特异性效应 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞的增殖, 抗原特异性细胞因子的释放, 调控性 T 细胞功能的抑制以及上调决定 T 细胞功能的主要信号分子。

Ipilimumab 和 CTLA-4 的抑制剂已被批准用于晚期的或不可切除的黑色素瘤的治疗。Nivolumab、Pembrolizumab 和 PD-1 的抑制剂被批准用于晚期的或转移性黑色素瘤患者和转移性难治性非小细胞肺癌患者的治疗。CTLA-4 和 PD-1 在抑制免疫反应包括抗肿瘤反应中的作用很大程度上是不同的。CTLA-4 在免疫反应中主要在淋巴结调节 T 细胞早期增殖, 而 PD-1 在免疫反应中主要在外周组织抑制 T 细胞滞后。它们机制的不同提示这两种组合治疗可能会比某种单独使用更有效, 在小鼠模型的前临床研究中确实如此^[2]。2013 年, 在 Ipilimumab 联合 Nivolumab 的一期临床试验中已证明约 50% 接受治疗的晚期黑色素瘤患者肿瘤退化^[2]。另外, Ipilimumab 和 Nivolumab 的联合已经被批准用于 BRAF WT 转移性或不可切除的黑色素瘤患者的治疗。

CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 双阻断作为一种新的免疫治疗形式, 在黑色素瘤患者中可产生持久的临床效益^[5]。在其他肿瘤类型中正在进行的抗 CTLA-4 加抗 PD-1 或抗 PD-L1 的临床试验中, 初始结果数据也表明联合治疗的希望, 其强调这种创新组合可作为一种免疫治疗策略提供给肿瘤患者。在 PD-1 和 CTLA-4 双阻断且联合肿瘤疫苗的研究中也得出其在肿瘤中可有效地恢复 T 细胞的功能^[4]。其他研究中的 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 抑制剂在积极的临床开发中, 有可能为更多晚期癌症患者的治疗方案, 带来生命的希望。

3 PD-1 抗体在肿瘤中的应用

3.1 PD-1 与黑色素瘤

在预先未经治疗的转移性黑色素瘤患者中^[6], Nivolumab 单独使用或联合 Ipilimumab 比 Ipilimumab 单独使用可显著延长无进展生存期。同时, PD-L1 阴性的肿瘤患者, 同时阻断 PD-1 和 CTLA-4 更有效。同样, 在预先未经治疗的晚期黑色素瘤患者中^[7], Nivolumab 联合 Ipilimumab 治疗比 Ipilimumab 单一治疗的客观反应率和无进展生存期有更显著的增强。在预先未经治疗的 BRAF 野生型转移性黑色素瘤的患者中^[8], Nivolumab 比 Dacarbazine 化学疗法在总生存期和无进展生存期中有显著改善。并且在耐 Ipilimumab 的转移性黑色素瘤的患者中^[8], 相关三期临床试验显示 Nivolumab 比化疗有较高的客观反应率。在晚期黑色素瘤患者中 PD-1 抗体 Pembrolizumab 可延长无进展生存期和总生存率且比 Ipilimumab 毒性更低^[9], 产生的副作用可被接受; 在直接接受 Ipilimumab 治疗的晚期黑色素瘤患者包括疾病恶化患者^[10], Pembrolizumab 治疗在主要的一级或二级毒性反应中可导致高的持久肿瘤转化率。研究也发现^[11], Pembrolizumab 可作为耐 Ipilimumab 的黑色素瘤患者的治疗的一个新标准。在错配修复缺陷的肿瘤中, 用 Pembrolizumab 阻断 PD-1 亦有

临床效益^[12]。

抗 PD-1 免疫疗法为黑色素瘤患者提供了非常显著的临床效果。但是也有一些患者对该方法存在天然抗性,患者对抗 PD-1 免疫疗法的不同应答情况可能对应着不同的基因组学和转录组学特征。在近期一项研究中^[13],在预处理黑色素瘤活检来确定影响抗 PD-1 疗法天然敏感度和抵抗性的因素的试验中,结果表明高突变负荷与患者生存率改善存在相关性,同时产生治疗应答效应的患者肿瘤组织中还存在 DNA 修复基因 BRCA2 的突变富集情况。发现具有天然抗性(IPRES)的肿瘤本身存在一种转录特征,参与多个生物学即间质细胞转换、细胞黏附、细胞外基质重构、血管生成以及创伤愈合调节等的基因都出现了表达上调的情况。丝裂原活化蛋白激酶 MAPK 靶向治疗在黑色素瘤中可诱导相似的转录特征,这也就说明 MAPK 抑制剂疗法可能与抗 PD-1 疗法存在交叉抵抗现象。针对不同晚期癌症类型也进行研究,定义了相应转录组学分组。可见,若抑制 IPRES 相关的生物学过程可能有助于进行抗 PD-1 治疗的癌症患者产生更高的免疫应答。

3.2 PD-1 与非小细胞肺癌 在以铂为基础的晚期非鳞状非小细胞肺癌患者的化疗期间或之后^[14],使用 Nivolumab 比使用 Docetaxel 化疗来说其总生存期更长。同样,在已治疗过的晚期鳞状非小细胞肺癌患者中结果也亦如此^[15]。在 Nivolumab 作为一线和二线治疗的三期临床试验^[16]所得数据说明 Nivolumab 在难治性鳞状非小细胞肺癌患者中有临床意义的活性以及可控制的安全性。Pembrolizumab 在晚期非小细胞肺癌患者中的治疗中同样具有抗肿瘤活性^[17],Pembrolizumab 具有良好的耐受性且提供强大的抗肿瘤活性,可作为局部晚期或转移的非小细胞肺癌患者的一线治疗方案^[18]。

免疫检查点抑制剂可发动患者自身 T 细胞杀伤肿瘤,使肿瘤治疗处于新的改革阶段,为解开这种疗法反应的基因决定因素。一项为探索非小细胞肺癌突变谱对抗 PD-1 治疗疗效的影响的试验中^[19],对用 Pembrolizumab 抗体靶向 PD-1 治疗的非小细胞肺癌的全部外显子组测序。非同义突变负荷高的肿瘤患者,其客观反应率,长期临床效益,以及无进展生存均有提高。同时,该研究也得出,抗 PD-1 疗效与吸烟分子特性、高癌抗原负荷及 DNA 修复通路突变等正相关。

3.3 PD-1 与霍奇金淋巴瘤 前期临床研究显示 Reed-Sternberg 细胞利用 PD-1 途径来逃避免疫监测。在霍奇金淋巴瘤中,Reed-Sternberg 细胞因含有染色体 9p24.1 可编码 PD-L1 和 PD-L2 以及介导他们基本表达^[20]。染色体 9p24.1 的改变增加了 PD-1 配体(PD-L1 和 PD-L2)的数量,以及可通过 JAK 激酶信号转换器 和 转 录 激 活 因 子 信 号 (STAT) 促 进 他 们 的 感 应。Nivolumab 在复发或难治性霍奇金淋巴瘤的患者中能抑制肿瘤免疫逃避,有实质的治疗活性以及可接受的安全性。所以,在霍奇金淋巴瘤以及可能的其他恶性肿瘤中,染色体 9p24 的放大或正调节 PD-L1 或 PD-L2 可显示一个致癌信号,配体的表达可能确实充当预测生物标志物。

3.4 PD-1 与 HPV-HNSCC HPV 相关的头颈部鳞状细胞癌 (HPV-HNSCC),在恶性转化和发展期间 HPV 病毒可逃避免疫清除。研究发现 PD-L1 为最初的病毒感染创造一个可逃避免疫清除的特殊位置以及协助后续适应性免疫抵抗^[21],故提出在 HPV-HNSCC 患者中一个阻断这条途径治疗来治疗该疾病的基本原理。在 HPV 相关的头颈部肿瘤中^[22],HPV 阳性

肿瘤比 HPV 阴性肿瘤可产生更有利的临床效益。HPV 阳性的头颈部癌可被大量 PD-1 阳性 T 细胞浸润,而且 PD-1 阳性 T 细胞水平与临床效益密切相关。故 PD-1 表达的肿瘤浸润 T 细胞是一个有利的预示性生物标志物。

4 小 结

免疫检查点阻断作为癌症免疫治疗的新希望已在大量的临床试验中证明其对临床癌症患者的重要价值,并已逐渐投入临床的治疗中,为多种癌症患者带来生的希望。PD-1 抑制性受体作为免疫检查点的代表,在调节 T 细胞活性及维持外周免疫耐受性中具有重要作用,PD-1 抑制剂的问世为不仅在黑色素瘤、非小细胞肺癌中得到良好的治疗效果,在肾癌膀胱癌等抗癌治疗中也得出相应临床效益,为更多的肿瘤治疗提供了新的策略。同时,也已证明 PD-1 抗体与其他免疫检查点抑制剂的联合使用能起到更好的疗效作用。不仅如此,对各种免疫检查点抑制治疗与化学治疗、靶向治疗以及放射治疗等之间存在协同治疗机制的研究也在不断地进行中,新型联治疗方法为以后的抗肿瘤研究提供新的策略。

参考文献

- [1] Hawkes EA, Grigg A, Chong G. Programmed cell death-1 inhibition in lymphoma[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): e234-e245.
- [2] Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 56-61.
- [3] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(1): 98-106.
- [4] Duraiswamy J, Kaluza KM, Freeman GJ, et al. Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(12): 3591-3603.
- [5] Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19): 5300-5309.
- [6] Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma REPLY[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13): 1270-1271.
- [7] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2006-2017.
- [8] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320-330.
- [9] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532.
- [10] Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 134-144.
- [11] Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy (下转第 1362 页)

败血症, HAS 发生率已经上升到占全部败血症的 30% ~ 60%, 感染部位常见有肺部感染、手术部位感染、腹腔及尿路感染等。邓明卓等^[10]总结 52 例 HAS 患者的资料, 发病前施行动静脉插管 21 例、各类手术 16 例、静脉穿刺 12 例、静脉高营养 10 例、泌尿道插管 6 例等。妊娠期败血症以革兰阴性细菌败血症为主, 妊娠期发生败血症的高危因素为先兆早产、前置胎盘反复出血、胎膜早破, 而感染是先兆早产的诱因之一^[11]。患者 1 考虑盆腔脓肿、菌血症可能性大, 血培养提示大肠埃希氏菌, 诊断明确。患者 2 患者寒战发作后, 除对症治疗外未予抗炎等其他治疗即好转, 不除外输液不良反应, 但因为其血培养见到洋葱伯克霍尔德氏菌, 仍不除外一过性菌血症可能。患者 3 胎膜早破 3 周后剖宫产分娩, 寒战后出现低氧血症, 但检查除外肺栓塞, 随后出现肺部感染症状, 血培养见到粪肠球菌, 考虑为宫内感染引起的 HAS。患者 4 患者胎膜早破并且多日引产, 患者疲劳, 抵抗力下降, 出现咳嗽咳痰症状, 咽培养见到肺炎克雷伯菌亚种, 血培养阴沟肠杆菌, 考虑为肺部感染引起的 HAS。败血症虽然发生率低, 但后果严重, 对于具有感染高危因素的患者应加强监测及检验, 血液细菌或真菌培养是关键性诊断手段, 临床医师应该在启用抗菌药物前完成病原学检查, 及早明确感染源和应用针对性抗菌药物。临床医生工作中应严格无菌操作、加强防范、减少医院获得性败血症, 则不会因此发生寒战或抽搐。

产科发生抽搐或寒战的部分原因如上述, 其他如颅脑疾病、癫痫及瘧病, 低血糖或低血钙等也可引起抽搐, 临床处理前也应考虑到这些因素。

参考文献

[1] 陈惠丽. 羊水栓塞致孕产妇死亡 41 例相关因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(36): 5130-5131.

(上接第 1355 页)

for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(8): 908-918.

[12] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with Mismatch-Repair deficiency [J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2509-2520.

[13] Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, et al. Genomic and transcriptomic features of response to Anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma[J]. Cell, 2016, 165(1): 35-44.

[14] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639.

[15] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123-135.

[16] Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(3): 257-265.

[17] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the

[2] 孙炳云, 刘婧, 向丽平. 米索前列醇与催产素预防产后出血临床效果对比研究[J]. 中国实用医药, 2014, 9(22): 166-167.

[3] 梅晓云. 米索前列醇与缩宫素在产后出血防治中临床意义探讨[J]. 医药与保健, 2014, 22(9): 62-63.

[4] 王冬梅, 盛莉. 静脉滴注维生素 C 注射液致过敏一例报告[J]. 中国疗养医学, 2009, 18(8): 757.

[5] 梁小岩, 雷桂华, 曾伟强, 等. 输液不良反应原因的系统分析与控制对策[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(1): 111-113.

[6] 梁战备, 陈慧珍, 刘浩, 等. 比重小剂量布比卡因腰硬联合麻醉在剖宫产手术中应用[J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(9): 1016-1018.

[7] 周雪峰. 100 例剖宫产术中发生寒颤的原因分析及护理干预[J]. 中国医药指南, 2014, 12(14): 315-316.

[8] 全伟斌, 劳诚毅, 朱云峰, 等. 硫酸镁和曲马多预防腰硬联合麻醉下剖宫产患者术中寒战效果观察[J]. 海南医学, 2012, 23(23): 52-53.

[9] 陈胜芬, 刘启敏, 周建敏, 等. 不同剂量布托啡诺治疗剖宫产围术期寒战的临床观察[J]. 海南医学, 2011, 22(8): 45-46.

[10] 邓明卓, 陈惠清, 尚华. 医院感染败血症病原菌分布及感染危险因素 52 例分析[J]. 国际外科学杂志, 2010, 37(8): 519-521.

[11] 余海燕, 周容, 刘兴会. 妊娠合并败血症 19 例分析[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(6): 763-766.

(收稿日期: 2016-12-17 修回日期: 2017-01-22)

treatment of non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2018-2028.

[18] Rizvi NA, Garon EB, Patnaik A, et al. Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2014, 32: 8007.

[19] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. Science, 2015, 348(6230): 124-128.

[20] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(4): 311-319.

[21] Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma [J]. Cancer Res, 2013, 73(6): 1733-1741.

[22] Badoual C, Hans S, Merillon N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer [J]. Cancer Res, 2013, 73(1): 128-138.

(收稿日期: 2016-12-21 修回日期: 2017-01-29)