

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.012

· 临床研究 ·

恶性黑色素瘤患者癌性疲劳与PD-1抑制剂之间的关系及其影响因素

高文华, 杨福利, 张金忠(济南市人民医院 肿瘤科, 山东 济南 271100)

[摘要] **目的:**探讨程序性死亡蛋白1(PD-1)抑制剂与恶性黑色素瘤患者癌性疲劳(CRF)之间的关系及其影响因素。**方法:**选取2019年4月至2024年4月期间在济南市人民医院接受治疗的100例恶性黑色素瘤患者作为研究对象,使用中文版Piper疲劳量表评估这些患者在接受首次PD-1抑制剂治疗前后3个月内的疲劳状况。**结果:**使用PD-1抑制剂前后的患者疲劳评分存在显著差异($P < 0.001$)。单变量分析发现,性别、吸烟史、肿瘤位置以及使用的PD-1抑制剂类型对于疲劳程度没有明显影响(均 $P > 0.05$),而与年龄、疾病分期、贫血状态、白细胞减少症、继发性甲状腺功能减退(甲减)、继发性肾上腺皮质醇功能减退(AI)、继发性促肾上腺皮质激素降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)相关联。进一步的多变量回归分析揭示,继发性甲减、继发性AI、贫血、白细胞减低是导致此类患者出现严重CRF的关键独立风险因素(均 $P < 0.05$)。**结论:**PD-1抑制剂的不良反应继发性甲减、继发性AI、贫血、白细胞减低是恶性黑色素瘤患者CRF的独立风险因素。

[关键词] 恶性黑色素瘤;PD-1抑制剂;癌性疲劳;免疫治疗

[中图分类号] R739.5; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 07-0761-04

Association between cancer-related fatigue and PD-1 inhibitors in patients with malignant melanoma and its influencing factors

GAO Wenhua, YANG Fuli, ZHANG Jinzhong (Department of Oncology, Jinan People's Hospital, Jinan 271100, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship between programmed death-1 (PD-1) inhibitors and cancer-related fatigue (CRF) in patients with malignant melanoma, and to identify associated influencing factors. **Methods:** A total of 100 patients with malignant melanoma treated at Jinan People's Hospital between April 2019 and April 2024 were included as study subjects. The Chinese version of the Piper Fatigue Scale was used to evaluate patients' fatigue levels within three months before and after the initiation of PD-1 inhibitor therapy. **Results:** There was a significant difference in CRF score before and after PD-1 inhibitor treatment ($P < 0.001$). Univariate analysis showed no significant association between fatigue severity and factors such as gender, smoking history, tumor site, or PD-1 inhibitor type (all $P > 0.05$). However, age, tumor stage, anemia, leukopenia, secondary hypothyroidism, secondary adrenal insufficiency (AI), and secondary adrenocorticotrophic hormone deficiency ($P < 0.05$ or $P < 0.01$ or $P < 0.001$) were significantly associated with CRF. Multivariate regression analysis identified secondary hypothyroidism, secondary AI, anemia, and leukopenia as independent risk factors for severe CRF in patients with malignant melanoma (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Adverse reactions of PD-1 inhibitors, including secondary hypothyroidism, secondary AI, anemia, and leukopenia, are independent risk factors for CRF in patients with malignant melanoma.

[Key words] malignant melanoma; programmed death 1 (PD-1) inhibitor; cancer-related fatigue (CRF); immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(7): 761-764. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.012]

美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)将癌性疲劳(cancer-related fatigue, CRF)定义为一种痛苦的、持续的、主观的有关躯体、情感和(或)认知方面的疲乏感或疲惫感,与近期的活动量不符,与癌症本身病理、生理或癌症治疗有关并妨碍日常生活。与一般性疲乏相比,CRF具有发生快、程度重、持续时间长、不可预知、不能通过休息或睡眠缓解等特点,严重影响肿瘤患者的自理能力和生活质量^[1]。研究^[2]表明,肿瘤幸存者中56%~95%会出现CRF,并可能持续数年。CRF的发

生和严重程度与肿瘤患者的抗肿瘤治疗密切相关,既往接受化疗的肿瘤患者更易发生严重的CRF^[3],65%~100%接受化疗的患者都会经历CRF^[4],CRF为化疗相关性恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)的独立危险因素,其中CRF程度与CINV程度密切相关^[5]。对于接受放疗的肿瘤患者来说,CRF逐渐加重是放疗剂量累积最严重的不良

[作者简介] 高文华(1988—),女,硕士,主治医师,主要从事肿瘤的化疗及免疫治疗

[通信作者] 高文华(扫码获取作者联系方式)



反应之一^[6]。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在肿瘤患者治疗中发展迅猛,已成为多种恶性肿瘤的新辅助、辅助、转移及复发治疗的热点和重要手段^[7]。程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)抑制剂作为ICI的一种,虽为肿瘤患者带来临床获益,但也伴有多项让患者困惑的免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)。免疫相关性疲劳是最常见的irAE,其发生率为18.3%^[8],严重影响肿瘤患者治疗信心和生存期,但临床上对其关注较少^[9]。本研究探讨恶性黑色素瘤患者在接受PD-1抑制剂单药治疗期间,CRF与PD-1抑制剂的内在联系,以期为缓解免疫治疗相关疲劳症状提供切实有效的干预策略,助力肿瘤患者在免疫治疗中实现最大程度获益。

1 材料与方法

1.1 调查对象

收集2019年4月至2024年4月期间济南市人民医院住院的100例恶性黑色素瘤患者作为调查对象。病例纳入标准:(1)经病理学诊断的恶性黑色素瘤患者;(2)年龄≥18岁,均为小学及以上文化程度;(3)随访期间内单用PD-1抑制剂治疗,无联合其他抗肿瘤药物;(4)既往无精神疾病和意识障碍病史,与调查人员沟通无障碍,可以理解问卷内容。病例排除标准:(1)随访期间因病情进展无法参与研究或死亡者;(2)随访中出现比较严重irAE导致患者要求停药退出研究者;(3)伴有其他终末期疾病,如心、肺、肾功能衰竭等;(4)出现两个或两个以上原发性恶性肿瘤者。本研究通过济南市人民医院伦理委员会的批准(批准文号:2025-1w-45),所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 调查方法

根据研究目的,由2名肿瘤科医生在进行访谈的基础上制订一般资料调查问卷,采用香港研究者翻译的修订版Piper疲劳量表中文版(Revised Piper Fatigue Scale-Chinese Version, RPFS-CV)^[10],其重测信度为0.98。该量表由22个条目构成,每项采用10分制,最终得分为22项的平均值,最终赋分为:无疲乏0分,轻度疲乏1~3分,中度疲乏4~6分,重度疲乏7~10分。随访时间点选择首次PD-1抑制剂治疗前及治疗后的3个月,必要时灵活调整随访时间。

1.3 统计学处理

采用SPSS27.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量数据以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示。PD-1抑制剂治疗前后疲劳评分的差异性比较采用配对 t 检验;不同性别、年龄、吸烟组等与免疫治疗后疲劳评分的差异性比较:两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差

分析;PD-1抑制剂治疗后疲劳评分的影响采用多因素的协方差分析,以PD-1抑制剂治疗前疲劳评分为控制的协变量。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD-1抑制剂治疗后疲劳评分较治疗前升高

对PD-1抑制剂治疗前后疲劳评分进行比较结果显示,PD-1抑制剂治疗前疲劳分值最低者0分,最高者6分;治疗后疲劳评分最低者0分,最高者10分,两者差异显著(2.88 ± 1.45 vs 5.12 ± 2.13 , $t = 15.277$, $P < 0.001$)。将两者进行秩相关分析显示,CRF患者PD-1抑制剂治疗前与治疗后疲劳评分存在正相关关系($r = 0.816$, $P < 0.001$)。结果表明,CRF患者PD-1抑制剂治疗后疲劳评分较治疗前明显升高。

表1 不同特征黑色素瘤患者PD-1抑制剂治疗后疲劳评分比较

临床特征	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
性别			1.165	0.247
男	52	4.42 ± 2.08		
女	48	4.95 ± 2.50		
年龄/岁			4.014	0.021
≤40	26	3.61 ± 2.68		
>40~≤60	53	5.02 ± 1.59		
>60	22	5.14 ± 2.88		
吸烟史			1.147	0.254
无	56	4.44 ± 2.11		
有	44	4.97 ± 2.51		
部位			0.901	0.370
皮肤	48	4.89 ± 2.18		
四肢	52	4.48 ± 2.40		
PD-1抑制剂			1.508	0.135
特瑞利珠单抗	82	4.84 ± 2.30		
帕博利珠单抗	18	3.94 ± 2.24		
分期			2.440	0.016
I~II	52	4.15 ± 2.00		
III~IV	48	5.25 ± 2.48		
继发性甲减			4.874	<0.001
无	64	3.92 ± 2.05		
有	36	6.03 ± 2.10		
继发性AI			7.755	<0.001
无	89	4.31 ± 2.13		
有	11	7.64 ± 1.21		
ACTH降低			2.545	0.013
无	87	4.46 ± 2.19		
有	13	6.15 ± 2.54		
白细胞减少			4.969	<0.001
无	49	3.63 ± 2.18		
有	51	5.69 ± 1.95		
贫血			25.142	<0.001
轻度	44	3.61 ± 2.01		
中度	50	5.08 ± 1.85		
重度	6	9.17 ± 0.75		

2.2 患者CRF与年龄、肿瘤分期、贫血、白细胞减少等不同特征明显关联

对不同特征患者PD-1抑制剂治疗后疲劳评分进行比较显示,恶性黑色素瘤患者CRF与性别、吸烟史、肿瘤部位、PD-1抑制剂种类的差异均无显著性(均 $P>0.05$),而与年龄、肿瘤分期、贫血、白细胞减少、继发性甲状腺机能减退(甲减)、继发性肾上腺皮质醇功能减退(adrenalcortical insufficiency, AI)、继发性促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$ 或 $P<0.001$)相关(表1)。结果表明,患者CRF与年龄、肿瘤分期、贫血、白细胞减少、继发性甲减、继发性AI、继发性ACTH降低相关联。

2.3 继发性甲减、继发性AI、白细胞减少、贫血是患者CRF的独立风险因素

对PD-1抑制剂治疗后疲劳评分影响的多因素分析,采用PD-1抑制剂治疗前3个月的疲劳评分作为协变量,对于单因素分析中显示有统计学意义的因素进行了多因素协方差分析。结果(表2)发现,继发性甲减、继发性AI、白细胞减少、贫血是为导致患者CRF的独立风险因素($F=4.789、5.236、11.926、4.455$,均 $P<0.05$)。

表2 不同因素黑色素瘤患者疲劳评分的多因素协方差分析					
因素	SS	<i>n</i>	MS	<i>F</i>	<i>P</i>
年龄	9.859	2	4.930	2.864	0.062
分期	1.064	1	1.064	0.593	0.443
继发性甲减	8.239	1	8.239	4.789	0.031
继发性AI	9.115	1	9.115	5.236	0.023
ACTH降低	4.005	1	4.005	2.270	0.135
白细胞减少	19.174	1	19.174	11.926	<0.001
贫血	14.873	2	7.436	4.455	0.014

3 讨论

随着肿瘤幸存者健康需求的提升,临床医生对患者生活质量重视程度逐渐提高,肿瘤本身及其药物治疗过程中所引发CRF仍然一直困扰着肿瘤幸存者^[11-13],严重影响患者的社交能力、情绪状态及认知能力^[14]。目前,PD-1抑制剂在肿瘤领域如火如荼地发展,几乎应用到每个肿瘤患者的免疫治疗中,免疫相关性CRF也随之而来,给医护人员带来了巨大挑战。PD-1抑制剂引起CRF作用机制尚不明确,IL-6、TNF- α 等细胞因子失衡及皮质醇水平降低^[15]与CRF的发生密切相关。临床中应尽早发现免疫药物

所引起的这些不良反应,如比较常见的甲状腺功能减退、皮质醇功能降低等,对其进行相应的治疗可能有助于显著降低这些药物的疲劳发生率^[16]。

本研究结果表明,恶性黑色素瘤CRF患者PD-1抑制剂治疗前后疲劳评分差异有统计学意义,并且PD-1抑制剂治疗前与治疗后疲劳评分呈正相关关系。研究结果说明,在接受免疫治疗前的疲劳评分高的黑色素瘤患者,PD-1抑制剂治疗后相应的疲劳评分会更高。在本研究中,恶性黑色素瘤患者CRF与性别、吸烟史、肿瘤部位、PD-1抑制剂种类无关,而与患者年龄、肿瘤分期、贫血、白细胞减少、继发性甲减、继发性AI、继发性ACTH降低有关。肿瘤分期为III~IV期的黑色素瘤患者绝大部分为高龄患者,这部分患者相对来说基础性疾病较多,PD-1抑制剂治疗前CRF评分较高,并且实际疗效往往不尽如人意,很有可能PD-1抑制剂带来的痛苦困惑远超过了该药物本来应该表现出来的治疗效果,使得治疗后CRF评分更高。还有PD-1抑制剂引发的一些不良反应如贫血和白细胞减少同样会加重CRF。众所周知,ICI最常见的irAE为甲状腺功能异常、垂体功能减退、皮质醇和ACTH降低,这些不良反应所引起的疾病也会引起疲劳症状的发生^[17],这与本研究结果相符。将治疗前的疲劳评分作为协变量后,对单因素分析中显著相关的因素进行多因素方差分析显示,继发性甲减、继发性AI、白细胞减少及贫血均为恶性黑色素瘤患者CRF的独立危险因素。值得注意的是,CRF本身也可能是一种由ICI触发的不良反应,虽然其确切机制尚待阐明,但据推测可能涉及免疫系统的激活过程^[18]。消化、呼吸系统等重要脏器出现的irAE,也可能在CRF中起着举足轻重的作用^[19-21]。总之,PD-1抑制剂及其不良反应对恶性黑色素瘤CRF患者的疲劳影响重大,应及时发现肿瘤患者的CRF并找出原因因地制宜,相信肿瘤患者的生活质量会越来越好。

对于所有的恶性肿瘤患者来说,除了免疫单药维持治疗外,鲜见免疫药物单药治疗肿瘤患者取得确定疗效的。本研究排除了放化疗药物等其他抗肿瘤药物的干扰,发现PD-1抑制剂能够影响恶性黑色素瘤CRF患者的疲劳评分,从而延伸出免疫联合治疗的肿瘤患者中免疫药物也在一定程度上影响着患者的疲劳程度。CRF的原因是多方面的,包括肿瘤本身、疼痛、化疗、精神心理因素等,但是鲜见PD-1抑制剂引起CRF。CRF的治疗方法亦多方面的,包括针对病因的治疗、体力活动、社会心理干预及联合中医中药治疗等,但是早期针对PD-1抑制剂的irAE进行治疗改善CRF的意识薄弱。在以后的临床工作中,对于应用PD-1抑制剂治疗的肿瘤患者,应早期筛查出PD-1抑制剂治疗后出现CRF的

患者,及时给予干预和治疗,减轻该药物所引起的CRF。鉴于免疫相关性CRF目前国内外的研究数据相对较少,本研究纳入患者数量有限,导致疗效有限,希望后续可以开展更多的免疫相关CRF的临床研究,以便得到更多的数据支持,为临床治疗肿瘤患者的CRF开拓新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] WU H S, MCSWEENEY M. Cancer-related fatigue: "it's so much more than just being tired"[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2007, 11(2): 117-125. DOI:10.1016/j.ejon.2006.04.037.
- [2] SUSANNE K, MICHAEL F, THOMAS S, *et al.* Predictors of fatigue in cancer patients: a longitudinal study[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(9): 3463-3471. DOI:10.1007/s00520-019-4660-4.
- [3] NOWICKI A, PIEKARSKA J, FARBICKA E. The assessment of cancer-related fatigue syndrome in patients with lung cancer during palliative chemotherapy[J]. *Adv Respir Med*, 2017, 85(2): 69-76. DOI:10.5603/ARM.2017.0013.
- [4] FOX R S, ANCOLI-ISRAEL S, ROESCH S C, *et al.* Sleep disturbance and cancer-related fatigue symptom cluster in breast cancer patients undergoing chemotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(2): 845-855. DOI:10.1007/s00520-019-04834-w.
- [5] 杜巧红, 廉莉, 吴瑞丽. 老年妇科恶性肿瘤患者化疗相关性恶心呕吐与癌因性疲乏的关系及其影响因素[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2024, 23(4): 276-280. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2024.04.059.
- [6] WANG X S, FAIRCLOUGH D L, LIAO Z X, *et al.* Longitudinal study of the relationship between chemoradiation therapy for non-small-cell lung cancer and patient symptoms[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27): 4485-4491. DOI:10.1200/JCO.2006.07.1126.
- [7] WOOD L S, MOLDAWER N P, LEWIS C. Immune checkpoint inhibitor therapy: key principles when educating patients[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2019, 23(3): 271-280. DOI:10.1188/19.CJON.271-280.
- [8] WANG Y C, ZHOU S H, YANG F, *et al.* Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1008-1019. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0393.
- [9] 张云, 周爽, 李榕. 质量管理在药物临床试验免疫治疗中的作用分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22): 3811-3813, 3822. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.22.056.
- [10] 超凡, 夏黎明. 消化道肿瘤患者癌因性疲乏及生活质量调查[J]. *中国当代医药*, 2016, 23(32): 142-149. DOI:CNKI:SUN:ZGUD.0.2016-32-045.
- [11] 艾月盈, 冯茹. 细胞程序性死亡受体-1/细胞程序性死亡配体-1抑制剂相关内分泌不良反应及处理现状[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(2): 142-144. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2022.02.005.
- [12] 兰东, 黄国华, 蓝建华, 等. 吉西他滨与吡柔比星对非肌层浸润性膀胱癌切除术后膀胱灌注不良反应与复发的差异性研究[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2021, 13(10): 67-70. DOI:10.12037/YXQY.2021.10-13.
- [13] POORT H, PETERS M J, VAN DER GRAAF W A, *et al.* Cognitive behavioral therapy or graded exercise therapy compared with usual care for severe fatigue in patients with advanced cancer during treatment: a randomized controlled trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(1): 115-122. DOI:10.1016/j.annonc.2019.09.002.
- [14] MUKHOPADHYAY S, DUTTA P, BANERJEE S, *et al.* Low-dose olanzapine, sedation and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a prospective randomized controlled study[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(16): 2041-2056. DOI:10.2217/fon-2020-0834.
- [15] GARCÍA-GONZÁLEZ D, ROMERO-ELÍAS M, ÁLVAREZ-BUSTOS A, *et al.* Cancer-related fatigue and circulating biomarkers in breast cancer survivors[J]. *Biol Res Nurs*, 2024, 26(2): 270-278. DOI: 10.1177/10998004231215777.
- [16] WANG B C, CAO R B, LI P D, *et al.* The effects and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors on head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(13): 5969-5978. DOI: 10.1002/cam4.2510.
- [17] ABDEL-RAHMAN O, HELBLING D, SCHMIDT J, *et al.* Treatment-associated fatigue in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Oncol*, 2016, 28(10): e127-138. DOI:10.1016/j.clon.2016.06.008.
- [18] CORTELLINI A, VITALE M G, DE GALITIIS F, *et al.* Early fatigue in cancer patients receiving PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors: an insight from clinical practice[J/OL]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 376[2024-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31730009/>. DOI:10.1186/s12967-019-02132-x.
- [19] WEI X L, REN C, WANG F H, *et al.* A phase I study of toripalimab, an anti-PD-1 antibody, in patients with refractory malignant solid tumors[J]. *Cancer Commun*, 2020, 40(8): 345-354. DOI:10.1002/cac2.12068.
- [20] 邱小英, 石泽亚, 张艳, 等. 1例免疫检查点抑制剂相关暴发性心肌炎患者的护理[J]. *中华护理杂志*, 2022, 57(14): 1744-1748. DOI:10.3761/j.issn.0254-1769.2022.14.012.
- [21] 秦莉媛, 侯晓婷, 杨萍. 肺癌患者症状群的研究进展[J]. *中华护理杂志*, 2019, 54(1): 119-124. DOI:10.3761/j.issn.0254-1769.2019.01.024.

[收稿日期] 2024-12-03

[修回日期] 2025-05-17

[本文编辑] 党瑞山