

# 硼替佐米为基础化疗对多发性骨髓瘤患者 认知和情绪的影响

孙小梅<sup>1</sup>, 夏海龙<sup>1,2</sup>, 李丹丹<sup>1</sup>

(1.安徽医科大学附属巢湖医院血液科,安徽 巢湖 238000;

2.安徽医科大学第一附属医院血液科,安徽 合肥 230022)

**摘要:**目的 探讨硼替佐米为基础化疗对多发性骨髓瘤患者认知功能和情绪的影响。方法 选取2020年11月-2021年7月安徽医科大学第一附属医院收治的多发性骨髓瘤患者130例作为研究对象,根据是否使用硼替佐米化疗分为未化疗组(31例)和化疗组(99例),其中化疗组根据使用硼替佐米化疗疗程分为化疗 $\leq 4$ 疗程组(58例)及化疗 $> 4$ 疗程组(41例)。比较各组蒙特利尔量表(MoCA)评分、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分及血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的水平,并分析化疗组TNF- $\alpha$ 水平与MoCA、HAMA、HAMD评分的相关性。结果 化疗 $\leq 4$ 疗程组、化疗 $> 4$ 疗程组MoCA、HAMA、HAMD评分低于未化疗组,血清TNF- $\alpha$ 水平高于未化疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );化疗 $\leq 4$ 疗程组MoCA评分高于化疗 $> 4$ 疗程组,血清TNF- $\alpha$ 水平低于化疗 $> 4$ 疗程组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组HAMA和HAMD评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );Pearson相关性分析显示,化疗组血清TNF- $\alpha$ 水平与MoCA评分呈负相关( $P < 0.05$ ),与HAMA、HAMD评分无相关性( $P > 0.05$ );HAMA评分与HAMD评分呈正相关( $P < 0.05$ )。结论 硼替佐米为基础化疗会影响多发性骨髓瘤患者认知功能,但不会影响患者情绪,且多发性骨髓瘤患者的认知功能与血清TNF- $\alpha$ 水平密切相关。

**关键词:** 硼替佐米;认知功能;多发性骨髓瘤;肿瘤坏死因子- $\alpha$

中图分类号:R733.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.02.034

文章编号:1006-1959(2022)02-0136-04

## Effect of Bortezomib-based Chemotherapy on Cognition and Emotion in Patients with Multiple Myeloma

SUN Xiao-mei<sup>1</sup>, XIA Hai-long<sup>1,2</sup>, LI Dan-dan<sup>1</sup>

(1.Department of Hematology, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Chaohu 238000, Anhui, China;

2.Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of bortezomib-based chemotherapy on cognitive function and emotion in patients with multiple myeloma. **Methods** A total of 130 patients with multiple myeloma admitted to the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from November 2020 to July 2021 were selected as the research objects. They were divided into the non-chemotherapy group (31 cases) and the chemotherapy group (99 cases) according to whether or not to use bortezomib chemotherapy. The chemotherapy group was divided into the chemotherapy  $\leq 4$  courses group (58 cases) and the chemotherapy  $> 4$  courses group (41 cases) according to the course of bortezomib chemotherapy. The Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Hamilton Depression Scale (HAMD) and serum tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels were compared among the groups, and the correlation between TNF- $\alpha$  level and MoCA, HAMA and HAMD scores in the chemotherapy group was analyzed. **Results** The scores of MoCA, HAMA and HAMD in chemotherapy  $\leq 4$  courses group and chemotherapy  $> 4$  courses group were lower than those in non-chemotherapy group, and the serum TNF- $\alpha$  level was higher than that in non-chemotherapy group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The MoCA score of chemotherapy  $\leq 4$  courses group was higher than that of chemotherapy  $> 4$  courses group, and the serum TNF- $\alpha$  level was lower than that of chemotherapy  $> 4$  courses group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference in HAMA and HAMD scores between the two groups ( $P > 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the serum TNF- $\alpha$  level in the chemotherapy group was negatively correlated with the MoCA score ( $P < 0.05$ ), there was no correlation with HAMA and HAMD scores ( $P > 0.05$ ); HAMA score was positively correlated with HAMD score ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Bortezomib-based chemotherapy can affect the cognitive function of patients with multiple myeloma, but does not affect the mood of patients. The cognitive function of patients with multiple myeloma is correlated with the level of serum TNF- $\alpha$ .

**Key words:** Bortezomib; Cognitive function; Multiple myeloma; Tumor necrosis factor- $\alpha$

多发性骨髓瘤(multiple myeloma)是一种克隆浆细胞异常增殖的恶性肿瘤,为血液系统常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,多发于老年人。该病无法治愈,患者的生存时间从几个月到几年不等<sup>[2]</sup>。目前,硼替佐米(bortezomib, BTZ)是治疗多发性骨髓瘤的一线用药,主要不良反应之一是周围神经病变<sup>[3]</sup>。相关研究发现<sup>[4]</sup>, BTZ诱发的周围神经病变与TNF- $\alpha$ 相关,且

随着BTZ药物累计量的增加,患者血清中TNF- $\alpha$ 水平增加。另有研究显示<sup>[5-8]</sup>, TNF- $\alpha$ 与认知功能障碍有关, TNF- $\alpha$ 病理性过度释放可通过神经毒性作用参与神经细胞的凋亡增加、神经可塑性降低等过程,进而导致认知功能损害<sup>[9]</sup>。现阶段, BTZ对于中枢神经系统的毒性大多数为个案报道,其中包括可逆性后部脑病综合征、中枢性发热等<sup>[9,10]</sup>,而对于硼替佐米为基础化疗影响认知功能和情绪的研究较少。但临床准确评估患者认知功能和情绪至关重要,因其会导致患者治疗依从性、生活质量下降等,进而影响患者预后。本研究旨在探讨硼替佐米为基础化疗

作者简介:孙小梅(1992.6-),女,安徽阜阳人,硕士,住院医师,主要从事恶性血液病诊治工作

通讯作者:夏海龙(1967.9-),男,安徽合肥人,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事恶性血液病诊治工作

对多发性骨髓瘤患者认知功能和情绪的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 11 月-2021 年 7 月安徽医科大学第一附属医院收治的多发性骨髓瘤患者 130 例作为研究对象,纳入标准:①符合多发性骨髓瘤的诊断标准;②年龄 $\leq 75$  岁;③无认知障碍,可以配合完成检查。排除标准:①既往诊断焦虑、抑郁,严重认知及精神障碍者;②有中枢神经系统疾病或

药物依赖者;③伴有其他恶性肿瘤者;④有自身免疫或慢性炎症者。根据是否使用硼替佐米化疗分为未化疗组(31 例)和化疗组(99 例),其中化疗组根据使用硼替佐米化疗的疗程长短分为化疗 $\leq 4$  疗程组(58 例)及化疗 $>4$  疗程组(41 例)。三组性别、学历、年龄、ISS 分期比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者知情同意并签署知情同意书。

表 1 三组一般资料比较[n(%)]

项目	化疗组( $n=99$ )		未化疗组( $n=31$ )	$\chi^2$	$P$
	化疗 $\leq 4$ 疗程组( $n=58$ )	化疗 $>4$ 疗程组( $n=41$ )			
性别				1.771	0.413
男	32(55.17)	20(48.78)	20(64.52)		
女	26(44.83)	21(51.22)	11(35.48)		
学历				0.759	0.684
初中及以下	45(77.59)	29(70.73)	22(71.97)		
初中以上	13(22.41)	12(29.27)	9(29.03)		
年龄(岁)				4.381	0.112
$\leq 65$	38(65.52)	19(46.34)	15(48.39)		
$>65$	20(34.48)	22(53.66)	16(51.61)		
ISS 分期				1.112	0.892
I	14(24.14)	7(17.07)	7(22.58)		
II	19(32.76)	13(31.71)	11(35.48)		
III	25(43.10)	21(51.22)	13(41.94)		

## 1.2 方法

1.2.1 血清 TNF- $\alpha$  水平检测 所有患者于入院第 2 天抽取静脉血,送至我院检验科,应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 TNF- $\alpha$  水平。

1.2.2 认知功能评估 于入院后第 1 天采用蒙特利尔量表(MoCA)评估患者的认知功能,量表由 13 个任务组成,包括 8 个方面的测试(注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力)。总分是将 13 项任务的分数相加得出,最高分是 30 分,其中 $\geq 26$  分属于认知正常。教育年限 $<12$  年,在测试结果上加 1 分以校正受教育程度的偏倚,测试时间为 15~20 min。

1.2.3 情绪(焦虑、抑郁)测试 于入院后第 1 天采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估患者焦虑、抑郁程度。HAMA 量表总共包括 14 个项目,每个项目采用 0~4 分的 5 级评分法,每个条目评分相加得到总分,总分越高表明被调查者焦虑状态越严重。HAMD 量表总共包括 17 个项目,每个条目的计分分别对应选项的数字,总分为各条目分值相加,总分越高表明被调查者抑郁程度越严重。

1.3 观察指标 比较各组 MoCA、HAMA、HAMD 评分

及血清 TNF- $\alpha$  的水平,并分析化疗组 TNF- $\alpha$  水平与 MoCA、HAMA、HAMD 评分的相关性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较采用两独立样本  $t$  检验或单因素方差分析;计数资料以[n(%)]表示,比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 确切概率法;相关性分析中参数检验采用 Pearson 相关分析。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组 MoCA、HAMA、HAMD 评分及血清 TNF- $\alpha$  水平比较 化疗 $\leq 4$  疗程组、化疗 $>4$  疗程组 MoCA、HAMA、HAMD 评分低于未化疗组,血清 TNF- $\alpha$  水平高于未化疗组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );化疗 $\leq 4$  疗程组 MoCA 评分高于化疗 $>4$  疗程组,血清 TNF- $\alpha$  水平低于化疗 $>4$  疗程组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组 HAMA 和 HAMD 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

2.2 化疗组 TNF- $\alpha$  水平与 MoCA、HAMA、HAMD 评分的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,化疗组血清 TNF- $\alpha$  水平与 MoCA 评分呈负相关( $P<0.05$ ),与 HAMA、HAMD 评分无相关性( $P>0.05$ );HAMA 评分与 HAMD 评分呈正相关( $P<0.05$ ),见表 3。

表2 三组 MoCA、HAMA、HAMD 评分及血清 TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	MoCA 评分(分)	HAMA 评分(分)	HAMD 评分(分)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)
未化疗组	31	23.48 $\pm$ 3.88	13.90 $\pm$ 6.49	14.10 $\pm$ 6.32	13.79 $\pm$ 8.00
化疗 $\leq$ 4 疗程组	58	21.36 $\pm$ 4.01	11.19 $\pm$ 3.87	9.45 $\pm$ 4.11	18.31 $\pm$ 9.99
化疗 $>$ 4 疗程组	41	18.20 $\pm$ 4.66	11.44 $\pm$ 4.76	10.20 $\pm$ 4.42	28.17 $\pm$ 11.56
F		14.730	3.410	9.880	20.070
P		$<0.05$	$<0.05$	$<0.05$	$<0.05$

表3 化疗组 TNF- $\alpha$  水平与 MoCA、HAMA、HAMD 评分的相关性分析(r)

项目	TNF- $\alpha$	MoCA 评分	HAMA 评分	HAMD 评分
TNF- $\alpha$	1	/	/	/
MoCA 评分	-0.690*	1	/	/
HAMA 评分	0.020	-0.090	1	/
HAMD 评分	0.090	-0.190	0.670*	1

注: \* $P<0.05$ 

### 3 讨论

研究发现<sup>[11,12]</sup>, 15%~75%恶性肿瘤患者化疗后会出现认知功能受损,即化疗相关性认知功能损害(chemotherapy related cognitive impairment, CRCI),患者可出现记忆力、学习能力、注意力、推理处理速度、执行功能和视觉空间技能的损害。随着肿瘤患者的生存期延长, CRCI 也越来越备受临床关注。本研究结果发现, 化疗 $\leq$ 4 疗程组、化疗 $>$ 4 疗程组 MoCA 评分低于未化疗组( $P<0.05$ ),提示以 BTZ 为基础化疗可能会损害多发性骨髓瘤患者的认知功能。一项关于恶性血液病患者化疗后认知功能相关性研究发现<sup>[13]</sup>,接受以 BTZ 为基础治疗方案患者的执行功能和抽象功能显著降低。本研究中化疗 $\leq$ 4 疗程组 MoCA 评分高于化疗 $>$ 4 疗程组( $P<0.05$ ),与 Khan MA 等<sup>[14]</sup>研究结果一致,提示随着化疗周期的增加,患者认知功能评分持续下降,分析认为随 BTZ 用药时间的延长,药物积累加重了对神经的损伤,导致患者认知功能损害更加严重。

本研究结果显示,化疗 $\leq$ 4 疗程组、化疗 $>$ 4 疗程组 HAMA、HAMD 评分低于未化疗组( $P<0.05$ ),提示与未化疗患者相比,以 BTZ 为基础化疗患者焦虑、抑郁症状改善,考虑原因可能是心理适应过程。化疗 $\leq$ 4 疗程组与化疗 $>$ 4 疗程组 HAMA 和 HAMD 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与 Vardy JL 等<sup>[15]</sup>研究结果相一致,提示 BTZ 为基础化疗疗程的长短对多发性骨髓瘤患者情绪无明显影响。此外,本研究结果发现,化疗 $\leq$ 4 疗程组、化疗 $>$ 4 疗程组血清 TNF- $\alpha$  水平高于未化疗组,且化疗 $\leq$ 4 疗程组血清 TNF- $\alpha$  水平低于化疗 $>$ 4 疗程组( $P<0.05$ ),提示与未化疗患者相比,以 BTZ 为基础化疗患者血清中 TNF- $\alpha$  水平升高,并且随着 BTZ 化疗疗程的延长, TNF- $\alpha$  水平也随之增高。既往研究表明<sup>[16,17]</sup>,

TNF- $\alpha$  影响海马体的体积和神经再生,而成人海马神经元生成与学习记忆、空间意识等生理功能密切相关。海马体的结构和功能被破坏,损害了海马神经再生,导致认知功能损害。另外,有研究发现<sup>[18]</sup>,炎症因子 TNF- $\alpha$  水平升高会导致血脑屏障通透性改变, TNF- $\alpha$  进入脑内诱导小胶质细胞活化,在大脑中进一步释放 TNF- $\alpha$ ,导致神经元功能障碍。Shi DD 等<sup>[19]</sup>研究发现,化疗组小鼠认知功能下降,血清中 TNF- $\alpha$  明显升高,内侧前额叶皮质的树突棘显著丧失,表明化疗诱导的认知功能障碍与细胞因子失调和神经可塑性障碍有关。本研究中 Pearson 相关性分析显示,化疗组血清 TNF- $\alpha$  水平与 MoCA 评分呈负相关( $P<0.05$ ),与 HAMA、HAMD 评分无相关性( $P>0.05$ ); HAMA 评分与 HAMD 评分呈正相关( $P<0.05$ )。治疗剂量 BTZ 虽不能穿透血脑屏障,但 BTZ 治疗后患者血清中 TNF- $\alpha$  升高,由此推断 BTZ 可能通过炎症因子途径破坏血脑屏障,再进入中枢直接对神经细胞产生影响;并且现有的基础研究也表明 BTZ 可以通过激活 p38 及 caspase-3 诱发大鼠大脑皮质神经元凋亡,与剂量效应密切相关<sup>[20]</sup>。

综上所述, BTZ 为基础化疗方案治疗多发性骨髓瘤可能会损害患者认知功能,对患者情绪无明显影响。随着 BTZ 用药周期的延长,患者认知功能进一步下降。

### 参考文献:

- [1] Wang S, Xu L, Feng J, et al. Prevalence and Incidence of Multiple Myeloma in Urban Area in China: A National Population-Based Analysis[J]. Front Oncol, 2020(9):1513.
- [2] Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014[J]. Leukemia, 2017, 31(9):1915–1921.
- [3] Li T, Timmins HC, King T, et al. Characteristics and risk factors of bortezomib induced peripheral neuropathy: A systematic re-

view of phase III trials[J].Hematol Oncol,2020,38(3):229-243.

[4]Zhao W,Wang W,Li X,et al.Peripheral neuropathy following bortezomib therapy in multiple myeloma patients: association with cumulative dose, heparanase, and TNF- $\alpha$ [J].Ann Hematol, 2019,98(12):2793-2803.

[5]Zhao J,Zuo H,Ding K,et al.Changes in plasma IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-4 levels are involved in chemotherapy-related cognitive impairment in early-stage breast cancer patients [J].Am J Transl Res,2020,12(6):3046-3056.

[6]朱峰,袁廉,邹思蕴,等.卒中后抑郁患者血清 TNF- $\alpha$  水平及其与认知功能的相关性[J].国际精神病学杂志,2021,48(2): 241-244.

[7]安佩林,马菲,周莹,等.外周炎症因子水平与老年人轻度认知功能障碍认知表现的关联分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2018,22(7):687-691.

[8]Dib P,Zhang Y,Ihnat MA,et al.TNF-Alpha as an Initiator of Allodynia and Anxiety-Like Behaviors in a Preclinical Model of PTSD and Comorbid Pain[J].Front Psychiatry,2021(12):721999.

[9]刘佳慧,樊慧守,邓书会,等.硼替佐米中枢神经系统毒性五例报告并文献复习[J].中华血液学杂志,2021,42(1):63-69.

[10]任振波.多发性骨髓瘤累及中枢神经系统 2 例[J].人民军医,2015,58(9):1109.

[11]Rodríguez Martín B,Fernández Rodríguez EJ,Rihuete Galve MI,et al.Study of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment in Women with Breast Cancer [J].Int J Environ Res Public Health,2020,17(23):8896.

[12]Lange M,Licaj I,Clarisse B,et al.Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey[J].Cancer Med,2019,8(5):2654-2663.

[13]Soliman A,Ibrahim RI,Kotob MG.Chemotherapy Induced Cognitive Impairment in Hematological Malignancies[J].Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia,2018(18):S191-S192.

[14]Khan MA,Garg K,Bhurani D,et al.Early manifestation of mild cognitive impairment in B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients receiving CHOP and rituximab-CHOP chemotherapy [J].Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol,2016,389(12):1253-1265.

[15]Vardy JL,Dhillon HM,Pond GR,et al.Cognitive Function in Patients With Colorectal Cancer Who Do and Do Not Receive Chemotherapy: A Prospective, Longitudinal, Controlled Study [J].J Clin Oncol,2015,33(34):4085-4092.

[16]Kesler S,Janelins M,Koovakkattu D,et al.Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors [J].Brain Behav Immun,2013,30 Suppl(0):S109-S116.

[17]Goncalves JT,Schafer ST,Gage FH.Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior [J].Cell, 2016,167(4):897-914.

[18]Hayley S,Hakim AM,Albert PR.Depression, dementia and immune dysregulation[J].Brain,2021,144(3):746-760.

[19]Shi DD,Huang YH,Lai CSW,et al.Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment Is Associated with Cytokine Dysregulation and Disruptions in Neuroplasticity [J].Mol Neurobiol, 2019,56(3):2234-2243.

[20]尹怡婷.硼替佐米诱发周围神经病变的作用及其机制探讨 [D].济南:山东大学,2018.

收稿日期:2021-09-14;修回日期:2021-09-28

编辑/杜帆