

· 标准与讨论 ·

多发性骨髓瘤肾损伤诊治指南(2024 版)

中国医师协会血液科医师分会 中国老年医学学会血液学分会 中国研究型医院学会肾脏病学专委会

通信作者:黄晓军,北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044,Email:huangxiaojun@bjmu.edu.cn;杨莉,北京大学第一医院肾内科 北京大学肾脏病研究所 卫生部肾脏疾病重点实验室 慢性肾脏病防治教育部重点实验室(北京大学) 中国医学科学院免疫介导肾病诊治创新单元,北京 100034,Email:li.yang@bjmu.edu.cn

【摘要】 肾损伤是多发性骨髓瘤(MM)的常见合并症。所有 MM 患者均应评估是否存在肾损伤及其严重程度。MM 肾损伤临床病理表现复杂多样,轻链管型肾病在临床表现典型时一般不需肾活检即可诊断,余患者应尽可能行肾活检明确诊断。所有 MM 肾损伤患者应尽早给予水化等支持治疗。指南详细列出了治疗 MM 的主要药物在肾损害时的减量原则,包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体、小分子抑制剂、烷化剂、抗骨病治疗药物等。自体造血干细胞移植(ASCT)及嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(CAR-T)在中度肾损伤患者有较好的耐受性及有效性。中国医师协会血液科医师分会、中国老年医学学会血液学分会及中国研究型医院学会肾脏病学专委会组织专家检索 MM 合并肾损伤相关的最新临床研究进展,并结合国外最新指南、共识及临床实践制订了本指南。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 肾损伤; 诊断; 治疗; 指南

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台,PREPARE-2024CN216

Guideline for the diagnosis and management of multiple myeloma-related renal impairment (2024 version)

Chinese Hematology Association; Chinese Geriatrics Association, Society of Hematology; Chinese Research Hospital Association, Society of Nephrology

Corresponding authors: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn; Yang Li, Renal Division, Peking University First Hospital, Institute of Nephrology, Peking University, Key Laboratory of Renal Disease, Ministry of Health of China; Key Laboratory of CKD Prevention and Treatment, Ministry of Education of China, Research Units of Diagnosis and Treatment of Immune-Mediated Kidney Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100034, China, Email: li.yang@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Renal impairment is a common complication of multiple myeloma (MM). All patients with MM should be assessed for the presence and severity of renal impairment. The clinicopathological manifestations of MM-related renal impairment are diverse and complex; accordingly, except for light-chain nephropathy, which can often be diagnosed without biopsy based solely on clinical criteria, a renal biopsy is needed for an accurate diagnosis. Supportive care, such as adequate hydration, is required for all patients with MM-related renal impairment. The guideline provide the principles for dose adjustment of the drugs used for MM with renal impairment,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240111-00027

收稿日期 2024-01-11 本文编辑 赵景辉

引用本文:中国医师协会血液科医师分会,中国老年医学学会血液学分会,中国研究型医院学会肾脏病学专委会.多发性骨髓瘤肾损伤诊治指南(2024 版)[J].中华内科杂志,2024,63(4):343-354. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240111-00027.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



including proteasome inhibitors, immunomodulators, monoclonal antibodies, small molecule inhibitors, and alkylating agents, as well as those used for myeloma bone disease. Autologous stem cell transplantation (ASCT) and chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy (CAR-T) are effective in patients with moderate renal impairment and are tolerated by the patients. The Chinese Hematology Association; the Chinese Geriatrics Association, Society of Hematology; and the Chinese Research Hospital Association, Society of Nephrology asked experts to collate information on current progress in clinical research relating to MM with renal impairment. This guideline was developed based on the gathered data combined with the latest international consensus and clinical practice guidelines.

【Key words】 Multiple myeloma; Renal impairment; Diagnosis; Treatment; Guideline

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE-2024CN216

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种克隆浆细胞异常增殖的恶性疾病,在很多国家是血液系统第2位常见恶性肿瘤^[1-3],多发于中老年,目前仍无法治愈。肾损伤是其常见临床表现,初诊MM中20%~40%出现肾损伤^[3],2%~4%需肾脏替代治疗^[4],影响患者生存质量^[5-6],及时识别MM引起的肾损伤并根据肾损伤情况调整治疗对改善患者的整体预后至关重要。

为提高临床医师对MM肾损伤的认识,协助规范化诊断和治疗,特制订《多发性骨髓瘤肾损伤诊治指南(2024版)》。本指南的目标人群为诊断及治疗MM的临床医师,由中国医师协会血液科医师分会、中国老年医学学会血液学分会及中国研究型医院学会肾脏病学专委会组织专家联合统计专家建立指南制订工作组,于Pubmed、Embase、Cochrane数据库及美国血液学会(ASH)、欧洲血液学协会(EHA)等国际大会摘要中检索2017至2023年MM合并肾损伤相关的最新临床研究进展,并结合国外最新指南共识及临床实践制订本指南。本指南采用牛津证据分级系统对证据质量和推荐强度进行分级(表1)。

一、MM临床表现

MM临床表现形式多样,主要由骨髓瘤细胞浸

润或异常单克隆免疫球蛋白升高引起。典型特征可表现为高钙血症(hypercalcemia)、肾功能不全(renal insufficiency)、贫血(anemia)及骨病(bone disease),即“CRAB”症状。此外,MM还可出现髓外肝、脾、皮肤软组织等浸润相关症状,可在初诊时伴发,也可在治疗过程中随着疾病进展出现。异常升高的单克隆免疫球蛋白可合并免疫麻痹,引起反复感染,还可继发淀粉样变性、高黏滞综合征等相关临床表现。

二、MM肾损伤的临床表现与诊断

(一)临床表现

MM肾损伤表现多样,主要包括急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)。MM肾损伤患者中20%~39%需要肾脏替代治疗^[7-9]。

1. AKI: AKI占MM肾损伤的20%~55%^[8, 10],包括在CKD基础上出现的肾功能急性减退。MM导致AKI最常见原因为轻链管型肾病,其次为急性肾小管坏死,其他原因还包括急性间质性肾炎、浆细胞浸润、高黏滞血症、结晶储积性组织细胞增生症、血栓性微血管病、容量不足及药物相关肾损伤等。轻链管型肾病可以是MM首发表现,也可在病程中

表1 基于牛津循证医学中心的证据及推荐等级

推荐意见	证据级别	描述
A	1a	同质性较好的多项随机对照研究的系统综述
	1b	单项随机对照研究
	1c	传统治疗全部无效;系列病例报告全部死亡或全部生存
B	2a	同质性较好的队列研究的系统综述;回顾性队列或对照组为空白对照的随机对照研究的系统综述
	2b	单项队列研究及质量较差的随机对照研究;单项回顾性队列或对照组为空白对照的随机对照研究
	2c	结局研究,生态学研究
	3a	同质性较好的病例对照研究的系统综述
	3b	单项病例对照研究
C	4	病例系统研究
D	5	基于经验未经严格论证的专家意见



出现,多数患者血清游离轻链超过 1 000 mg/L^[11]。

2. CKD: MM 患者中 CKD 的发生率可高达 50%^[10]。MM 所致的 CKD 主要表现为小分子蛋白尿、混合型蛋白尿和肾小管功能损害,部分肾小球受累患者可出现肾病综合征。小分子蛋白尿,其实质为大量轻链蛋白从尿液中排出所导致的溢出性蛋白尿,尿液检查呈现尿总蛋白和尿白蛋白分离,即尿中蛋白定性(白蛋白)阴性或者弱阳性,而尿总蛋白定量较多甚至>2 g/d。尿蛋白电泳显示小分子蛋白(免疫球蛋白轻链)比例超过 40%,尿白蛋白占尿总蛋白比例<50%^[8]。少数表现为近端肾小管功能受损的范可尼综合征^[11]。混合型蛋白尿常多提示肾小球损伤机制的参与,尿常规检查中除可检出小分子蛋白(免疫球蛋白轻链)外,还可检测出不同程度的尿白蛋白、大分子蛋白。MM 所致的 CKD 患者贫血出现较早并且与肾功能受损程度不成比例,双肾体积一般无明显缩小,多无血尿。

3. 疑似 MM 肾损伤的临床表现:下述临床表现提示可能存在 MM 肾损伤,建议进一步检查:(1)年龄>40 岁患者出现不明原因肾功能不全;(2)尿蛋白定性(较少)与定量(较多)不平行;(3)贫血(较重)与肾功能受损(相对较轻)程度不平行;(4)肾功能不全伴高钙血症;(5)肾脏病合并血清球蛋白或总蛋白升高;(6)骨痛(较重)与肾功能受损(相对较轻)程度不平行。

(二)肾损伤评估及检测项目

所有 MM 患者均应在诊断和疾病评估时进行肾损伤的评估,实验室检查可辅助鉴别潜在的肾损伤原因,检测项目详见表 2。

(三)诊断标准

国际骨髓瘤工作组(IMWG)关于 MM 肾损伤诊断与管理的推荐中,症状性 MM 肾损伤定义为:由 MM 导致的血清肌酐>177 μmol/L(2 mg/dl)或肌酐

清除率<40 ml/min^[12]。上述诊断标准仅限于轻链管型肾病,其他类型常需要经过肾穿刺活检确诊。对肾功能稳定的 MM 患者,推荐基于血清肌酐检测并应用慢性肾脏病流行病学合作研究(CKD-EPI)或肾脏病饮食改良试验(MDRD)公式估算的肾小球滤过率(eGFR),并依据 2013 年改善全球肾脏疾病预后组织(KDIGO)制订的 CKD 指南进行分期^[13]。对肾功能急剧减退的 MM 患者,参照 2012 年 KDIGO 指南进行 AKI 诊断和分期^[14]。

(四)鉴别诊断

MM 患者也可合并其他类型肾脏病(如 IgA 肾病、糖尿病肾脏病等),必要时可经肾活检明确诊断。

MM 肾损伤的肾脏表现与具有肾病意义的单克隆免疫球蛋白病(monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS)具有相似性,区别在于后者不伴有 MM 的其他临床表现以及血液学检查不符合 MM 的诊断标准。

MM 肾损伤还需与意义未明的单克隆丙种球蛋白病(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)合并其他肾脏病进行鉴别,后者除不伴有 MM 临床表现以及不符合 MM 的血液学诊断标准外,肾脏的损伤表现亦与单克隆免疫球蛋白无关,肾活检可明确诊断。

推荐意见 1:对 MM 肾损伤患者推荐进行 CKD 或 AKI 分期评估肾损伤程度(未分级)

三、MM 肾损伤的肾活检指征与肾脏病理表现

(一)肾活检指征

MM 肾损伤最常见的病理类型是轻链管型肾病,临床表现典型时一般不需肾活检即可做出初步诊断^[15]。当患者存在以下情况时建议肾活检:(1)尿液检查显示以肾小球损伤为主,如出现畸形红细胞尿、明显的白蛋白尿;(2)MM 血液学平稳或

表 2 多发性骨髓瘤肾损伤的检测项目

项目	具体内容
多发性骨髓瘤相关检查	血常规、血清蛋白电泳(包括 M 蛋白含量)、免疫固定电泳(必要时加做 IgD)、外周血涂片(浆细胞百分数)、血清免疫球蛋白定量(包括轻链)、血清游离轻链;β ₂ -微球蛋白 骨髓细胞学涂片分类、骨髓活检;骨髓免疫组化(CD19、CD20、CD38、CD56、CD138、κ 轻链、λ 轻链染色),骨髓流式细胞术(可鉴定其轻链 κ/λ 限制性表达);骨髓荧光原位杂交 全身 X 线平片(可发现广泛骨质疏松和/或溶骨损害);局部或全身低剂量 CT,或全身或局部 MRI(包括颈椎、胸椎、腰椎、头颅),正电子发射断层显像(PET)-CT
肾损伤相关检查	尿常规、尿蛋白成分分析、24 h 尿蛋白及尿 M 蛋白定量、尿蛋白电泳、尿免疫固定电泳、尿游离轻链定量;肾功能(肌酐、估算的肾小球滤过率、肌酐清除率),肾小管功能,电解质,肾脏超声检查
其他检查	补体水平、C 反应蛋白、冷球蛋白定性及定量试验;胸部 CT、心电图;怀疑心脏病变可行心脏超声、心脏 MRI 检查;怀疑淀粉样变性者可行皮下脂肪或受累器官活检,刚果红染色



缓解时出现 AKI, 或出现与轻链管型肾病不相关的 AKI; (3) 怀疑存在除 MM 外的肾脏病。近期有研究显示对于轻链管型肾病, 肾脏病理中管型数量和肾小管间质慢性病变的程度可作为肾脏预后的独立指标^[16], 且约 20% MM 肾损伤者为两种以上的肾脏病理类型并存^[7]。因此, 建议无肾活检禁忌证的 MM 患者尽可能行肾活检。

(二) 肾脏病理类型及其特征

MM 因克隆性肿瘤浆细胞产生的单克隆免疫球蛋白或其成分通过直接沉积或间接损伤机制可引起多种肾损伤。依据损伤机制、累及部位和引起肾损伤的免疫球蛋白成分等, 可将 MM 肾损伤进行病理分类。MM 肾损伤的病理表现以肾小管间质损伤最多见, 也可累及肾小球及血管等其他部位。常见的病理类型依次为轻链管型肾病、淀粉样变和单克隆免疫球蛋白沉积病 (monoclonal immunoglobulin deposition disease, MIDD)^[7-8]。其他类型包括轻链近端肾小管病、冷球蛋白血症性肾小球肾炎、增生性肾小球肾炎伴单克隆免疫球蛋白沉积 (proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits, PGNMID), 以及少见的免疫触须样肾小球病和纤维样肾小球病等。极少数病例表现为结晶储积性组织细胞增生症和结晶球蛋白肾病等。罕见骨髓瘤肿瘤性浆细胞肾间质浸润。间接机制导致的肾损伤包括 C3 肾小球病和血栓性微血管病等。常见肾脏病理类型及特征如下。

1. 轻链管型肾病: 临床表现为 AKI, 病理以肾小管腔大量浓稠、干裂的蛋白管型为主要特征, 多数分布于远端肾小管和集合管, 通常 PAS 染色为淡染或阴性, 可见骨折纹或分层状改变, 其周围常见单个核细胞或多核巨细胞包绕。少数管型可呈棒状或几何状结晶, 偶见管型边缘有刚果红染色阳性的淀粉样物质。免疫荧光或免疫组织化学染色显示管型为单一轻链阳性; 电镜下管型为高密度颗粒样, 少数可见纤维样结构或针状结晶形成。

2. 淀粉样变 (amyloidosis): 临床表现以大量蛋白尿, 部分达肾病综合征为主要特点, 病理以轻链型 (AL 型) 淀粉样变最常见, 光镜下表现为均质、粉染物质沉积于细胞外基质, 刚果红染色呈砖红色, 偏振光下见苹果绿双折光, 沉积部位以肾小球和小动脉壁最常见, 可见肾小球节段毛细血管壁“睫毛征”, 少数病例也可在鲍曼囊壁及肾间质沉积, 晚期

病例肾脏各个部位均可受累。免疫荧光可见淀粉样物质呈轻链限制性表达, 以轻链 λ 型为最常见。若表现为单一重链或单一轻重链阳性时, 则诊断为重链型 (AH 型) 或轻重链型 (AHL 型)。电镜下淀粉样物质由僵硬、无分支的纤维丝 (直径 8~14 nm) 构成。

3. MIDD: 临床表现以大量蛋白尿、镜下血尿及部分伴肾功能不全为主要特点, 病理光镜下表现为不同程度的肾小球系膜增生性病变, 典型表现为肾小球系膜结节状硬化, 少数可见新月体形成; 常见肾小管基底膜增厚伴 PAS 阳性的条带样沉积物, 肾小管萎缩伴肾间质炎细胞浸润及纤维化较常见。免疫荧光可见单克隆免疫球蛋白轻链、轻重链或重链呈线样/条带样沿肾小管基底膜、肾小球基底膜、系膜结节和血管壁等广泛沉积, 并根据沉积的单克隆成分分为轻链沉积病 (LCDD)、轻重链沉积病 (LHCDD) 或重链沉积病 (HCDD)。其中 LCDD 最常见 (κ 型轻链为主), 约 1/3 的病例可合并轻链管型肾病^[17-18]; LCDD 也可与 AL 型淀粉样变同时合并存在。MIDD 在电镜下可见泥沙样或絮状电子致密物沉积于肾小球基底膜内侧缘、系膜区、鲍曼囊壁和肾小管基底膜外侧缘以及血管壁。

4. 轻链近端肾小管病: 较少见, 临床表现以部分或完全性范可尼综合征为主要特点, 病理光镜下可见近端肾小管上皮细胞胞质肥大, 部分胞质内见针状裂隙或结晶, 严重损伤时可见肾小管上皮细胞刷状缘脱落及细胞崩解; 免疫荧光显示肾小管上皮细胞胞质内单克隆轻链表达, 以 κ 轻链为主, 石蜡切片酶消化后免疫荧光染色更敏感; 电镜下可见近端肾小管上皮细胞内溶酶体增多, 通常呈密度不均一的花斑状, κ 轻链常形成多种形态的结晶体^[19]。

5. 其他类型: 以肾小球受累为主的病理类型, 主要包括冷球蛋白血症性肾小球肾炎、PGNMID, 以及 C3 肾小球病等, 极其少见的类型包括免疫触须样肾小球病和纤维样肾小球病。病理表现以增生性肾小球肾炎为特征, 结合常规免疫病理、IgG 亚型和轻链染色和电镜检查等, 可进行上述疾病的诊断与鉴别诊断。导致肾小管间质损伤的其他类型包括高钙血症、高尿酸血症等, 分别可见钙盐结晶或尿酸盐肉芽肿等病理改变。

推荐意见 2: 建议无肾活检禁忌证患者尽可能行肾活检明确诊断 (未分级)



四、MM 肾损伤的治疗

(一)MM 治疗

1. 支持治疗

对于所有患者均需给予充分的支持治疗。在抗 MM 治疗的同时应进行水化,液体摄入 $\geq 3\text{ L/d}$ 或 $\geq 2\text{ L}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[20-21],以利于游离轻链、尿酸和钙盐的排泄,防止肾小管和集合管内管型形成(2 级证据)。对于轻链管型肾病患者,目标尿量为 3 L/d ^[20]。补液的同时应谨慎评估患者的容量状态,对于老年患者以及心力衰竭患者,可能需要进行中心静脉压等中心血流动力学检测以指导补液量^[22-24]。对已经发生少尿的患者,给予上述补液方案后如未出现尿量增加,应再次评估容量状态,根据情况调整或中止补液,以防止容量超负荷,并考虑是否需要肾脏替代治疗。

碱化尿液有助于减少尿酸和游离轻链在肾内沉积^[25],常与水化联合使用,可选择口服或静脉使用碳酸氢钠。不合并高钙血症者目标尿 pH >7 ^[26-28];对合并高钙血症者,过分碱化会促使钙盐沉积,应尽量保持尿 pH 在 6.5~7 之间^[29]。在少数病例报告中,碱化尿液可促进 MM 患者肾损伤恢复^[30-31],然而该结论尚未在随机对照试验中得到验证^[20-21]。

应仅在容量超负荷的 MM 肾损伤患者中考虑使用利尿剂,但利尿剂特别是襻利尿剂可能通过增加尿钠浓度促进 Tamm-Horsfall 糖蛋白的分泌,进而促进管型形成及阻塞^[32-34],因此应谨慎使用,尤其在轻链管型肾病患者中。阿米洛利的尿钠排泄活性相对较弱^[35],且在动物实验中显示了抗 MM 活性^[36];托伐普坦不增加尿钠排泄,可改善合并抗利尿激素分泌异常综合征的 MM 患者中的水潴留状态^[37-38],可考虑作为利尿药选择使用。

双膦酸盐可快速降低血钙,但帕米膦酸二钠与

唑来膦酸均不可用于肌酐清除率 $<30\text{ ml/min}$ 者;地舒单抗不经肾脏代谢,与唑来膦酸相比肾脏不良事件更少,可作为 MM 肾损伤患者高钙血症治疗优选^[39](2 级证据),但尚无肌酐清除率 $<30\text{ ml/min}$ 者的安全性数据,使用过程中需监测血钙。

推荐意见 3:对于所有 MM 肾损伤患者均需给予支持治疗,应进行充分水化(B 级推荐),但需要注意评估患者容量状态

MM 肾损伤患者优先选择地舒单抗纠正高钙血症(肌酐清除率 $\geq 30\text{ ml/min}$ 时为 B 级推荐),但缺乏在肌酐清除率 $<30\text{ ml/min}$ 时的用药证据

2. MM 的治疗药物剂量调整

来那度胺、美法仑在肾损伤患者中需要根据肌酐清除率进行剂量调整,伊沙佐米仅在肌酐清除率 $<30\text{ ml/min}$ 者需调整剂量,具体药物剂量调整方案见表 3。阿霉素、环磷酰胺、硼替佐米、沙利度胺、泊马度胺、达雷妥尤单抗、伊沙妥昔单抗、维奈托克不需要依据肾功能调整剂量。

推荐意见 4:卡非佐米在肾损伤患者安全有效,无需进行剂量调整(肌酐清除率 $\geq 15\text{ ml/min}$ 为 A 级推荐,肌酐清除率 $<15\text{ ml/min}$ 为 B 级推荐),但需注意卡非佐米潜在的肾毒性。硼替佐米(A 级推荐)、沙利度胺(A 级推荐)、泊马度胺(在肌酐清除率 $\geq 45\text{ ml/min}$ 为 A 级推荐,肌酐清除率 $<30\text{ ml/min}$ 为 B 级推荐)、达雷妥尤单抗(A 级推荐)、伊沙妥昔单抗(A 级推荐)、维奈托克(D 级推荐)不需要依据肾功能调整剂量。来那度胺需要根据肌酐清除率进行剂量调整(B 级推荐)

对于 MM 肾损伤患者,在使用沙利度胺、来那度胺及泊马度胺等免疫调节剂类药物时,需注意药物使用引起的高钾血症和高凝状态;长期使用硼替佐米、卡非佐米及沙利度胺等药物时需要关注神经毒性及心肌毒性(未分级)

表 3 肾损伤时多发性骨髓瘤治疗药物剂量调整

药物名称	肌酐清除率 >60 ml/min	肌酐清除率 30~59 ml/min	肌酐清除率 15~29 ml/min	肌酐清除率 <15 ml/min	透析
美法仑	口服 $0.15\sim 0.25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	口服量减少 25%	口服量减少 25%	口服量减少 50%	口服量减少 50%
伊沙佐米	4 mg	4 mg	3 mg	3 mg	3 mg
来那度胺	25 mg/d	10 mg/d, 如果无毒性反应发生可升高至 25 mg/d	15 mg 每隔 1 天或 10 mg/d, 如果无毒性反应发生可升高至 15 mg/d	5 mg/d, 如果无毒性反应发生可升高至 15 mg/d	透析后 5 mg/d, 如果无毒性反应发生可升高至 15 mg/d
塞利尼索	80 mg	无需剂量调整	无需剂量调整	不确定	不确定
帕米膦酸二钠	无需剂量调整	无需剂量调整	不推荐使用	不推荐使用	不推荐使用
唑来膦酸	无需剂量调整	无需剂量调整	不推荐使用	不推荐使用	不推荐使用



3. 不同药物组合在 MM 肾损伤中的疗效

不同药物组合方案对于新诊断 MM (NDMM) 伴有肾损伤患者的疗效^[40-45]见表 4。不同药物组合方案对于复发难治 MM (RRMM) 伴有肾损伤患者的疗效^[46-62]见表 5。

推荐意见 5: 在诱导治疗中使用地塞米松 40 mg 连续 4 d (≥ 75 岁地塞米松 20 mg 连续 4 d), 间隔 4 d 后再次使用, 连续使用 3 次; 之后可根据方案进行治疗 (B 级推荐)。首选含有硼替佐米方案 (A 级推荐), 含硼替佐米的三药方案可能优于两药方案 (C 级推荐), 伊沙佐米 4 mg 联合来那度胺-地塞米松 (Rd) 在肌酐清除率 ≥ 30 ml/min 安全 (A 级推荐), 肌酐清除率 < 30 ml/min 需将伊沙佐米起始剂量减至 3 mg (B 级推荐)。达雷妥尤单抗 (Dara) 为基础的方案在 NDMM 伴肾损伤患者中安全有效 [B 级推荐, 包括 Dara-VMp (硼替佐米+美法仑+泼尼松) 及 Dara-VTd (硼替佐米+沙利度胺+地塞米松) 在肌酐清除率 > 40 ml/min、Dara-Rd 在肌酐清除率 > 30 ml/min 时]

PVD (泊马度胺+硼替佐米+地塞米松)、KRD (卡非佐米+来那度胺+地塞米松) 在 RRMM 肌酐清除率 30~60 ml/min 患者中安全有效 (B 级推荐),

达雷妥尤单抗 (Dara) 为基础的方案在 RRMM 伴肾损伤患者中安全有效 [B 级推荐, 包括 Dara-Vd (硼替佐米+地塞米松)、Dara-Kd (卡非佐米+地塞米松)、Dara-Rd (来那度胺+地塞米松)、Dara-Pd (泊马度胺+地塞米松) 在中度肾功能损伤时]

4. 自体造血干细胞移植

自体造血干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 是适合移植 MM 患者的一线治疗选择^[41, 63-64] (2 级证据), MM 肾损伤患者的肾功能经诱导治疗后部分可以完全恢复正常或明显改善, 不影响后续 ASCT。即使诱导治疗后肾功能无法完全恢复或透析依赖者, 也并非行 ASCT 的绝对禁忌证。但需注意肾功能不全使移植相关的毒副作用如黏膜炎、感染等并发症增加, 因此, 需要根据肾功能下降程度相应降低预处理药物的剂量^[65] (3 级证据)。ASCT 可以克服轻中度肾功能不全所带来的不良预后, 但如果患者合并严重的肾功能不全 (肌酐清除率 < 30 ml/min) 或需要透析治疗, 此时 ASCT 相关毒副作用增加, 应在经验丰富的治疗团队和多学科会诊进行仔细评估后再考虑进行。

MM 患者如在外周血造血干细胞动员前肾功能仍未恢复, 动员方案推荐采用粒细胞集落刺激因

表 4 不同药物组合方案对新诊断多发性骨髓瘤 (NDMM) 伴有肾损伤患者的疗效分析

试验名称	肾损伤界值 (肌酐清除率)	治疗方案分组	PFS	
			中位 PFS 期 (月)	HR 值
OCTANS 和 ALCYONE ^[40] (2 级证据)	30~<60 ml/min	Dara-VMp 组 (n=213)	NR	0.41
		VMp 组 (n=178)	17.6	
CASSIOPEIA ^[41] (2 级证据)	40~<90 ml/min	Dara-VTd 组 (n=212)	NA	0.37
		VTd 组 (n=226)	NA	
CLARION ^[42] (2 级证据)	15~<30 ml/min	KMp 组 (n=42)	NA	0.77
		VMp 组 (n=37)	NA	
	30~<50 ml/min	KMp 组 (n=113)	NA	0.94
		VMp 组 (n=126)	NA	
ENDURANCE ^[43] (2 级证据)	<2 mg/dl	KRd 组 (n=520)	NA	1.04
		VRd 组 (n=506)	NA	
	≥ 2 mg/dl	KRd 组 (n=36)	NA	0.75
		VRd 组 (n=25)	NA	
MAIA (来那度胺 25 mg) ^[44] (2 级证据)	30~<60 ml/min	DRd 组 (n=60)	NR	0.42
		Rd 组 (n=62)	35.4	
MAIA (来那度胺 <25 mg) ^[44] (2 级证据)	30~<60 ml/min	DRd 组 (n=98)	49.1	0.56
		Rd 组 (n=75)	24.9	
TOURMALINE-MM2 ^[45] (2 级证据)	≤ 60 ml/min	IRd 组 (n=148)	40	0.625 ^a
		Rd 组 (n=150)	19.4	

注: Dara 为达雷妥尤单抗; V 为硼替佐米; M 为美法仑; p 为醋酸泼尼松; T 为沙利度胺; d 为地塞米松; K 为卡非佐米; R 为来那度胺; D 为达雷妥尤单抗; I 为伊沙佐米; PFS 为无进展生存; HR 为风险比; NR 为未达到; NA 为不可及; ^a 为整体队列中, PFS 差异无统计学意义, 在肾损伤患者亚组中, PFS 差异具有统计学意义



表5 不同药物组合方案对复发难治多发性骨髓瘤(RRMM)伴有肾损伤患者的疗效分析

试验名称	肾损伤 阈值(肌 酐清 除率, ml/min)	治疗方案分组	治疗线数 [中位数 (范围)]	PFS		OS		ORR (%)	MRD 率(灵 敏度 10 ⁻⁵) (%)
				中位 PFS 期 (月)	HR(95%CI)	中位 OS期 (月)	HR(95%CI)		
APOLLO ^[46] (2级证据)	30~≤60	Dara-Pd组(n=40)	2(1~5)	12.1	0.59(0.35~0.99)	NA	NA	69	9
		Pd组(n=47)	2(1~5)	6.1		NA		46	2
ASPIRE ^[47-48] (2级证据)	30~<60	KRd组(n=79)	2(1~3)	NA	NA	NA	0.72(0.51~1.02)	87.1	NA
		Rd组(n=82)	2(1~3)	NA		NA		66.7	NA
BOSTON ^[49-50] (2级证据)	20~<40	XVd组(n=21)	(1~3)	7.62	0.62 ^a (P=0.129)	NR	0.74(P=0.264)	81.0 ^b	NA
		Vd组(n=26)	(1~3)	4.30		19.6		53.8 ^b	NA
CANDOR ^[51-52] (2级证据)	15~<50	Dara-Kd组(n=38)	2(1~2)	NA	0.41(0.19~0.90)	NE	0.75(0.49~1.13)	84	14
		Kd组(n=27)	2(1~2)	7.4		NE		75	3
CASTOR ^[53-54] (2级证据)	20~<60	Dara-Vd组(n=57)	2(1~9)	13.1	0.37(0.22~0.61)	50.0	0.81(0.50~1.30)	82.9	14
		Vd组(n=70)	3(1~10)	6.2		28.8		63.2	2
ENDEAVOR ^[55-56] (2级证据)	15~<50	Kd组(n=85)	(1~3)	14.9	0.49(0.32~0.76)	42.1	0.66(0.44~0.99)	74.1	NA
		Vd组(n=99)	(1~3)	6.5		23.7		49.5	NA
LEPUS ^[57-58] (中国人群,2级 证据)	20~<60	Dara-Vd组(n=41)	2(1~11)	11.1	0.43(0.23~0.82)	NA	NA	84.7	32.6
		Vd组(n=18)	2(1~7)	6.3		NA		66.2	4.2
OPTIMISM ^[59-60] (2级证据)	30~<60	PVd组(n=91)	2(1~2)	NA	0.77(0.52~1.14)	NA	NA	91.4 ^b	NA
		Vd组(n=76)	2(1~2)	NA		NA		53.6 ^b	NA
POLLUX ^[61-62] (2级证据)	30~<60	Dara-Rd组(n=80)	1(1~11)	33.6	0.41(0.26~0.65)	52.0	0.60(0.41~0.89)	91	30.4
		Rd组(n=65)	1(1~8)	11.3		28.4		68	5.3

注: Dara 为达雷妥尤单抗; P 为泊马度胺; d 为地塞米松; K 为卡非佐米; R 为来那度胺; X 为塞利尼索; V 为硼替佐米; PFS 为无进展生存; OS 为总生存; HR 为风险比; 95%CI 为 95% 置信区间; NA 为不可及; NR 为未达到; NE 为数据待完善, 当前结果不可评估; ORR 为客观缓解率; MRD 为微小残留病变; ^a 为当肌酐清除率为 20~40 ml/min 时, PFS 差异无统计学意义, 但肌酐清除率 40~60 ml/min 亚组的 PFS 差异有统计学意义; ^b 为肾损伤亚组数据

子(G-CSF)的单药方案,建议采集的CD34⁺细胞计数至少为2×10⁶/kg体重。可考虑加用趋化因子受体4(CXCR4)拮抗剂普乐沙福以增加动员成功率。

美法仑目前仍被推荐为MM患者标准的预处理方案^[66](2级证据),对于肌酐清除率<60 ml/min的患者,美法仑剂量应减为140 mg/m²,可获得与200 mg/m²相近的疗效且并不增加移植相关的毒副作用^[65](3级证据)。不推荐更小剂量如100 mg/m²美法仑用于预处理,在此剂量美法仑预处理下ASCT的获益尚不确定。

维持治疗根据患者的危险分层进行,可使用来那度胺、沙利度胺、硼替佐米、伊沙佐米等进行维持治疗,维持治疗阶段使用的药物剂量一般低于诱导治疗阶段。

推荐意见6: ASCT可以安全用于伴有肾损伤MM的治疗(B级推荐)。推荐采用美法仑进行MM患者的预处理(B级推荐),剂量推荐140 mg/m²或200 mg/m²(C级推荐)

5. 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法

建议在进行嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-Cell immunotherapy, CAR-T)前对肾损伤与MM的关系、损害程度、持续时间进行仔细评估,审慎选择可能获益的患者,并充分考虑清瘤方案以及肿瘤溶解综合征、细胞因子释放综合征等对肾脏功能的影响,并准备好应对预案。

伴肾损伤的MM往往被临床试验排斥在外。真实世界中MM肾损伤的CAR-T治疗报道极少。徐州医科大学附院曾报道7例RRMM伴严重肾损伤患者,采用靶向B细胞成熟抗原(BCMA)或联合靶向CD19及BCMA的CAR-T细胞治疗,结果显示7例患者中4例获得严格意义完全缓解,总有效率86%,肾脏缓解率100%,5例完全缓解,2例部分缓解^[67](3级证据)。武汉同济医院的结果显示,在RRMM患者中CAR-T治疗可改善肾功能,轻链型RRMM较其他类型改善更加明显^[68](3级证据)。

推荐意见7: MM肾损伤患者可进行CAR-T治疗(C级推荐)

(二)MM 肾损伤的治疗

MM 肾损伤根据病程可分为 AKI 及 CKD。对于 MM 肾损伤,无论临床表现为 AKI 还是 CKD,以及何种病理类型,首先需要针对病因进行治疗,即控制原发病 MM,减少血清游离轻链的生成。AKI 是 MM 的急症情况,应根据尿量及肾功能变化等尽快进行诊断及处理。CKD 患者如进展至终末期肾病,在治疗原发病同时需要肾脏替代治疗。

1. 急性期的血液净化治疗

MM 肾损伤导致 AKI 的透析指征主要参考 KDIGO 急性肾损伤指南(2012 年版)^[14]及更新(2020 年版)^[69];当 MM 病程中出现可能危及生命的水、电解质或酸碱平衡紊乱,超过肾脏代偿的能力,则需要开始肾脏替代治疗。肾脏替代治疗的开始时机需要考虑患者整体情况、治疗潜在获益以及实验室检查结果的变化趋势来综合制定。严重 AKI 患者,如无尿超过 24 h、少尿超过 72 h 或血尿素氮浓度高于 40 mmol/L,需要尽快开始肾脏替代治疗^[70]。

透析方式可以选择间断性血液透析(intermittent hemodialysis, IHD)、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)或间断性延长肾脏替代治疗,尽量选择生物相容性较好的透析膜。

透析抗凝方式需要评估患者的出血风险,因 MM 患者常合并高凝状态,如无明确出血风险,IHD 推荐使用肝素、低分子肝素抗凝;CRRT 推荐使用局部枸橼酸抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA),也可以选择肝素或低分子肝素等其他抗凝剂。如有出血风险,可选择 RCA、肝素/低分子肝素减量、阿加曲班或甲磺酸萘莫司他等抗凝方法^[71]。

超滤量需结合患者尿量、水钠潴留情况等综合判断,单次透析应尽可能避免超滤量过多,以免导致血液浓缩而出现血栓栓塞事件。

当 MM 患者肾功能恢复至能够满足体内维持水电解质及酸碱平衡的需要时,可以终止肾脏替代治疗^[1],具体指标可参考^[72]:(1)没有明显高钾血症、酸中毒或容量负荷;(2)肌酐清除率>15 ml/min;(3)24 h 尿量>400 ml,或使用利尿剂后 24 h 尿量>2 000 ml。

对于疑诊管型肾病,或合并高黏滞血症,或血液游离轻链明显升高(≥ 500 mg/L)的 MM 患者,在化疗基础上进行血液净化治疗有助于清除血液游离轻链,有助于逆转 MM 患者肾损伤^[73-74],降低透析

依赖率^[75-77],但对于改善 MM 患者生存率作用有限^[78](2 级证据)。可清除血液游离轻链的血液净化方式包括:血浆置换、高通量透析(high-flux hemodialysis, HFHD)与高截留量透析(high-cutoff dialysis, HCO-HD)、Supra 内源性超滤液回输血液透析滤过、中截留量透析等。其中 HCO-HD 通过增加透析膜孔径以滤过相对分子质量 60 000~65 000 的分子,可同时有效清除游离 κ 和 λ 轻链。两项较大规模的随机对照研究(MYRE 研究^[79]与 EuLITE 研究^[80])比较了在硼替佐米基础上联合 HCO-HD 或 HFHD 对于 MM 肾损伤患者的治疗效果,二者均未发现在治疗后第 3 个月时不同组别患者的透析依赖率具有显著差异(2 级证据),但是 HCO-HD 组患者第 6 及第 12 个月时摆脱透析的比例高于 HFHD 组。

推荐意见 8:血液净化治疗联合化疗可能会降低 MM 患者透析依赖率(C 级推荐)。HCO-HD 与 HFHD 在治疗开始后 3 个月时的透析依赖率改善无显著差异(B 级推荐)

2. 终末期肾病的肾脏替代治疗

约 2%~12% 的 MM 肾损伤患者进展为终末期肾病,需要维持性肾脏替代治疗。肾脏替代治疗的方式首选血液透析,也可行腹膜透析^[81]。对于治疗后或造血干细胞移植成功且达到严格的血液学完全缓解的患者,可考虑进行肾移植。

3. MM 肾损伤的疗效评估标准

MM 患者的血液学缓解标准参考 IMWG 疗效标准(2016)^[82],分为传统的疗效标准和微小残留病变(minimal residual disease, MRD)标准;肾脏缓解标准见表 6^[20]。

表 6 多发性骨髓瘤肾损伤治疗的肾脏缓解标准^[20]

肾脏缓解标准	治疗前 eGFR ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot$ 1.73 m^{-2})	治疗后最好的 肌酐清除率(ml/min)
完全缓解	<50	≥ 60
部分缓解	<15	30~59
微小缓解	<15	15~29
微小缓解	15~29	30~59

注:eGFR 为估算的肾小球滤过率

MM 肾损伤患者诊治需要多学科协作,尽管在部分临床研究中探讨了不同治疗方法对 MM 肾损伤患者血液及肾脏的疗效,但是何为最佳治疗方案,尤其在 RRMM 中何为最佳治疗方案仍有待进一步的探讨。



执笔专家(按姓氏拼音排序):陈晓农(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏内科)、侯健(上海交通大学医学院附属仁济医院血液内科)、李娟(中山大学附属第一医院血液内科)、路瑾(北京大学人民医院 北京大学血液病研究所)、王胜锋(北京大学公共卫生学院)、王素霞(北京大学第一医院电镜室)、谢院生(解放军总医院肾脏内科)、杨莉(北京大学第一医院肾脏内科)、曾彩虹(解放军东部战区总医院肾脏内科)、赵占正(郑州大学第一附属医院肾脏内科)、周福德(北京大学第一医院肾脏内科)

参与共识制订和讨论的专家(按姓氏拼音排序):陈孟华(宁夏医科大学总医院肾脏内科)、陈葳(中山大学附属第一医院肾脏内科)、陈文明(首都医科大学附属北京朝阳医院血液与肿瘤科)、程虹(首都医科大学附属北京安贞医院肾脏内科)、董玉君(北京大学第一医院血液内科)、杜鹃(上海长征医院血液内科)、房佰俊(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院血液内科)、傅琤琤(苏州大学附属第一医院血液内科)、付蓉(天津医科大学天津总医院血液内科)、郝传明(复旦大学附属华山医院肾脏内科)、黄文荣(解放军第五临床医学中心血液内科)、黄晓军(北京大学人民医院 北京大学血液病研究所)、蒋红利(西安交通大学第一附属医院血液净化科)、李雪梅(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肾脏内科)、廖爱军(中国医科大学附属盛京医院血液内科)、林洪丽(大连医科大学附属第一医院肾脏内科)、刘必成(东南大学附属中大医院肾脏内科)、刘章锁(郑州大学第一附属医院肾脏内科)、梅长林(海军军医大学第二附属医院肾脏内科)、糜坚青(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液内科)、孙春艳(华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科)、王莉(四川省人民医院肾内科)、王鲁群(山东大学齐鲁医院血液内科)、王荣(山东省立医院肾脏内科)、王亚非(天津医科大学肿瘤医院血液内科)、王悦(北京大学第三医院肾脏内科)、姚丽(中国医科大学附属第一医院肾脏内科)、查艳(贵州省人民医院肾脏内科)、张春(华中科技大学同济医学院附属协和医院肾脏内科)、赵景宏(陆军军医大学第二附属医院肾脏内科)、赵明辉(北京大学第一医院肾脏内科)、郑茜子(北京大学第一医院肾脏内科)、钟玉萍(青岛市市立医院血液内科)、左力(北京大学人民医院肾脏内科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

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*, 2019, 9: 1513. DOI: 10.3389/fonc.2019.01513.
- [2] Liu W, Liu J, Song Y, et al. Mortality of lymphoma and myeloma in China, 2004-2017: an observational study[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 22. DOI: 10.1186/s13045-019-0706-9.
- [3] Lu J, Lu J, Chen W, et al. Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: results of a multicenter analysis[J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4(8): e239. DOI: 10.1038/bcj.2014.55.
- [4] Song J, Jiang F, Liu H, et al. Effect factors related to a high probability of hemodialysis independence in newly diagnosed multiple myeloma patients requiring hemodialysis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(2): e23057. DOI: 10.1002/jcla.23057.
- [5] Chen J, Liu H, Li L, et al. Clinical features and treatment outcome of elderly multiple myeloma patients with impaired renal function[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(5): e22888. DOI: 10.1002/jcla.22888.
- [6] Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(36): 9219-9226. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.2086.
- [7] Lin ZS, Yu XJ, Zhang X, et al. Monoclonal immunoglobulin-associated renal lesions in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a report from a single center[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 3879-3888. DOI: 10.2147/CMAR.S301818.
- [8] Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(6): 786-794. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.12.028.
- [9] Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A, et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(6): 1438-1445. DOI: 10.1093/ndt/13.6.1438.
- [10] Qian Y, Bhowmik D, Bond C, et al. Renal impairment and use of nephrotoxic agents in patients with multiple myeloma in the clinical practice setting in the United States[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(7): 1523-1530. DOI: 10.1002/cam4.1075.
- [11] Leung N, Nasr SH. Myeloma-related kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21(1): 36-47. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.08.009.
- [12] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): e538-e548. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70442-5.
- [13] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(1): 1-150. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
- [14] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(1): 1-138. DOI: 10.1038/kisup.2012.8.
- [15] Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1544-1557. DOI: 10.1200/jco.2015.65.0044.
- [16] Royal V, Leung N, Troyanov S, et al. Clinicopathologic



- predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study[J]. *Blood*, 2020, 135(21): 1833-1846. DOI: 10.1182/blood.2019003807.
- [17] Zand L, Nasr SH, Gertz MA, et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(12): 3357-3364. DOI: 10.3109/10428194.2015.1040011.
- [18] 李丹阳, 喻小娟, 刘刚, 等. 肾脏轻链沉积病合并管型肾病的临床病理特点[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(5): 329-335. DOI: 10.3760/cmaj.issn.1001-7097.2019.05.002.
- [19] Li X, Xu F, Liang D, et al. Clinicopathologic characteristics of light chain proximal tubulopathy with light chain inclusions involving multiple renal cell types[J]. *Clin Nephrol*, 2018, 89(2): 83-92. DOI: 10.5414/CN109108.
- [20] Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(7): e293-e311. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00223-1.
- [21] Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial. MRC working party on leukaemia in adults[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984, 288(6428): 1411-1416. DOI: 10.1136/bmj.288.6428.1411.
- [22] Hamzaoui O, Teboul JL. Central venous pressure (CVP)[J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(10): 1498-1500. DOI: 10.1007/s00134-022-06835-6.
- [23] 中国医师协会急诊医师分会, 中国医师协会急诊医师分会循环与血流动力学学组, 中华医学会急诊医学分会, 等. 中心静脉压急诊临床应用中国专家共识(2020)[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(5): 369-376. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2020.05.001.
- [24] Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(9): 1529-1537. DOI: 10.1007/s00134-015-3850-x.
- [25] Holland MD, Galla JH, Sanders PW, et al. Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat[J]. *Kidney Int*, 1985, 27(1): 46-50. DOI: 10.1038/ki.1985.8.
- [26] Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, et al. Kidney disease and multiple myeloma[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(11): 2007-2017. DOI: 10.2215/CJN.12231212.
- [27] Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(3): 570-580. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.010.
- [28] Sanders PW. Pathogenesis and treatment of myeloma kidney[J]. *J Lab Clin Med*, 1994, 124(4): 484-488.
- [29] 王海燕, 赵明辉. 肾脏病学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 1336.
- [30] Saravu K, Kumar S, Shastry AB, et al. Spontaneous tumour lysis syndrome in a case of multiple myeloma-A rare occurrence[J]. *Australas Med J*, 2013, 6(3): 168-171. DOI: 10.4066/AMJ.2013.1592.
- [31] Huzmeli C, Eliacik E, Saglam M, et al. Spontaneous tumour lysis syndrome in a multiple myeloma[J]. *Case Rep Med*, 2016, 2016: 9620520. DOI: 10.1155/2016/9620520.
- [32] Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats[J]. *Kidney Int*, 1998, 54(4): 1150-1156. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00117.x.
- [33] Ray SC, Patel B, Irsik DL, et al. Sodium bicarbonate loading limits tubular cast formation independent of glomerular injury and proteinuria in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(11): 1179-1197. DOI: 10.1042/CS20171630.
- [34] Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins[J]. *J Clin Invest*, 1992, 89(2): 630-639. DOI: 10.1172/JCI115629.
- [35] Rose BD. Diuretics[J]. *Kidney Int*, 1991, 39(2): 336-352. DOI: 10.1038/ki.1991.43.
- [36] Rojas EA, Corchete LA, San-Segundo L, et al. Amiloride, an old diuretic drug, is a potential therapeutic agent for multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(21): 6602-6615. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0678.
- [37] O'Connor-Byrne N, Glavey S, Tudor R, et al. Bortezomib-induced hyponatremia: tolvaptan therapy permits continuation of lenalidomide, bortezomib and dexamethasone therapy in relapsed myeloma[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2019, 8: 4. DOI: 10.1186/s40164-019-0128-y.
- [38] Carreño A, Hernández B, Mayoralas Á, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) due to bortezomib in a case of light chain multiple myeloma. Treatment with tolvaptan[J]. *Nefrologia*, 2017, 37(5): 558-559. DOI: 10.1016/j.nefro.2016.10.015.
- [39] Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3): 370-381. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X.
- [40] Hou J, Fu W, Bang S, et al. Daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, melphalan, and prednisone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: pooled analysis of OCTANS and ALCYONE[J]. *Blood*, 2021, 138 (Suppl 1): 1661. DOI: 10.1182/blood-2021-146974.
- [41] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 29-38. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1.
- [42] Facon T, Lee JH, Moreau P, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Blood*, 2019, 133(18): 1953-1963. DOI: 10.1182/blood-2018-09-874396.
- [43] Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1317-1330. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30452-6.
- [44] Usmani SZ, Kumar S, Plesner T. Efficacy of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma and impaired renal function from the phase 3 MAIA study based on lenalidomide starting dose[J]. *Blood*, 2021, 38



- (Suppl 1): 1646. DOI: 10.1182/blood-2021-146940.
- [45] Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Blood*, 2021, 137(26): 3616-3628. DOI: 10.1182/blood.2020008787.
- [46] Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 801-812. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.
- [47] Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 728-734. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.5032.
- [48] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(2): 142-152. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321.
- [49] Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10262): 1563-1573. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32292-3.
- [50] Delimpasi S, Mateos MV, Auner HW, et al. Efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in comparison with standard twice-weekly bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma with renal impairment: Subgroup analysis from the BOSTON study [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(3): E83-E86. DOI: 10.1002/ajh.26434.
- [51] Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2020, 396(10245): 186-197. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0.
- [52] Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 65-76. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00579-9.
- [53] Pieter Sonneveld, Asher Chanan-Khan, Katja Weisel. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone alone in patients with previously treated multiple myeloma: overall survival results from the phase 3 CASTOR Trial[C]. the 3rd European Myeloma Network (EMN) Meeting, 2022.
- [54] Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: three-year follow-up of CASTOR[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(8): 509-518. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.623.
- [55] Dimopoulos M, Siegel D, White DJ, et al. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR[J]. *Blood*, 2019, 133(2): 147-155. DOI: 10.1182/blood-2018-06-860015.
- [56] Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(1): 27-38. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7.
- [57] Fu W, Li W, Hu J, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in chinese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of LEPUS[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2023, 23(1): e51-e58. DOI: 10.1016/j.clml.2022.10.007.
- [58] Lu J, Fu W, Li W, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in chinese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: phase 3 LEPUS (MMY3009) study[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(9): e699-e709. DOI: 10.1016/j.clml.2021.04.012.
- [59] Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 781-794. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
- [60] Richardson PG, Schjesvold F, Weisel K, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISM by clinical characteristics[J]. *Eur J Haematol*, 2022, 108(1): 73-83. DOI: 10.1111/ejh.13706.
- [61] Meletios A, Dimopoulos, Albert Oriol, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with previously treated multiple myeloma: overall survival results from the phase 3 POLLUX trial[C]. 3rd European Myeloma Network (EMN) Meeting, 2022.
- [62] Moreau P, Oriol A, Kaufman JL, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on prior treatment history, renal function, and cytogenetic risk: subgroup analyses of POLLUX[J]. *Blood*, 2017, 130 Suppl 1: 1883. DOI: 10.1182/BLOOD.V130.SUPPL_1.1883.1883.
- [63] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(2): 91-97. DOI: 10.1056/nejm199607113350204.
- [64] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(10): 895-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1402888.
- [65] Lee CK, Zangari M, Barlogie B, et al. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant[J].



- Bone Marrow Transplant, 2004, 33(8): 823-828. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704440.
- [66] Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial[J]. *Blood*, 2002, 99(3): 731-735. DOI: 10.1182/blood.v99.3.731.
- [67] Li H, Yin L, Wang Y, et al. Safety and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma with renal impairment[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(11): 2215-2218. DOI: 10.1038/s41409-020-0930-5.
- [68] He SL, Cheng YH, Wang D, et al. Anti-BCMA CAR-T cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(3): 474-481. DOI: 10.1007/s11596-021-2373-7.
- [69] Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(2): 294-309. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.020.
- [70] Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10281): 1293-1300. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0.
- [71] 共识专家组. 抗凝技术在危重症肾脏替代治疗应用的中国专家共识(2023 年版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2023, 39(2): 155-164. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220809-00815.
- [72] Kelly YP, Waikar SS, Mendu ML. When to stop renal replacement therapy in anticipation of renal recovery in AKI: The need for consensus guidelines[J]. *Semin Dial*, 2019, 32(3): 205-209. DOI: 10.1111/sdi.12773.
- [73] Pozzi C, Pasquali S, Donini U, et al. Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: a review of 50 cases. Report of the Italian Renal Immunopathology Group[J]. *Clin Nephrol*, 1987, 28(1): 1-9.
- [74] Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, et al. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma[J]. *Kidney Int*, 1988, 33(6): 1175-1180. DOI: 10.1038/ki.1988.127.
- [75] Curti A, Schwarz A, Trachsler J, et al. Therapeutic efficacy and cost effectiveness of high cut-off dialyzers compared to conventional dialysis in patients with cast nephropathy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159942. DOI: 10.1371/journal.pone.0159942.
- [76] Gerth HU, Pohlen M, Görlich D, et al. Impact of high-cut-off dialysis on renal recovery in dialysis-dependent multiple myeloma patients: results from a case-control study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154993. DOI: 10.1371/journal.pone.0154993.
- [77] Zannetti BA, Zamagni E, Santostefano M, et al. Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(7): 647-652. DOI: 10.1002/ajh.24035.
- [78] Pendón-Ruiz de Mier MV, Ojeda R, Álvarez-Lara MA, et al. Hemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration reduces free light chains without albumin loss in multiple myeloma patients[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 227. DOI: 10.1186/s12882-020-01885-8.
- [79] Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(21): 2099-2110. DOI: 10.1001/jama.2017.17924.
- [80] Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(4): e217-e228. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30014-6.
- [81] Ahmad M. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with renal failure due to multiple myeloma[J]. *Int Urol Nephrol*, 2007, 39(2): 629-633. DOI: 10.1007/s11255-006-9160-z.
- [82] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): e328-e346. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30206-6.

· 消息 ·

参与本刊“临床一线中的实践好伙伴”栏目答题 赢取 II 类继续教育学分

经全国继续医学教育委员会办公室批准,《中华内科杂志》作为 II 类学分继续医学教育培训试点期刊,2024 年第 1 期至第 10 期在“临床一线中的实践好伙伴”栏目中开展继续教育项目,每期讲座文章后均设有 5 道单选题,本刊订户均可参与,参与答题者可获得 0.5 分/期,全年最多获 5 分。欢迎订阅本刊纸质版及电子版期刊(中华医学会杂志社读者俱乐部会员或期刊年卡用户)积极参与。

