

自体外周血造血干细胞移植与硼替佐米联合地塞米松治疗原发性轻链型淀粉样变性的疗效和安全性比较

赵茜 王利平 宋萍 李锋 周小钢 于亚平 安志明 王旭丽 翟勇平

【摘要】 目的 比较大剂量马法兰预处理的自体外周血造血干细胞移植(auto-PBSCT)与硼替佐米联合地塞米松(VD方案)治疗原发性轻链型淀粉样变性的疗效和安全性。方法 回顾性分析2004年9月至2012年9月38例原发性轻链型淀粉样变性患者的临床资料,其中auto-PBSCT组15例,VD组23例。结果 所有患者的中位随访时间为34(1~112)个月,auto-PBSCT组为38(5~112)个月,VD组为31(1~108)个月。38例患者中15例(39.5%)获得器官缓解,auto-PBSCT组和VD组器官缓解率差异无统计学意义[33.3%(5/15)对43.5%(10/23), $P=0.532$],达到器官缓解的中位时间差异有统计学意义[6(3~10)个月对3(1~6)个月, $P=0.032$]。两组患者的3年总生存率分别为72.0%和66.9%,预期总生存期分别为84.7个月和75.9个月($P=0.683$)。auto-PBSCT组Ⅲ/Ⅳ级骨髓抑制($P<0.001$)、发热($P<0.001$)和恶心、呕吐($P=0.006$)的发生率高于VD组,而肺感染($P=0.069$)、血流感染($P=0.059$)的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 auto-PBSCT和VD方案治疗原发性轻链型淀粉样变性患者的器官缓解率相当,生存时间无明显差异,但auto-PBSCT组不良反应更多见。

【关键词】 淀粉样变性; 免疫球蛋白轻链; 造血干细胞移植; 回顾性研究; 硼替佐米
基金项目:南京军区医学科技创新项目(10MA096)

Comparison analysis of outcomes in primary light chain amyloidosis patients treated by auto peripheral blood stem cell transplantation or bortezomib plus dexamethasone Zhao Qian, Wang Liping, Song Ping, Li Feng, Zhou Xiaogang, Yu Yaping, An Zhiming, Wang Xuli, Zhai Yongping. Department of Hematology, Jinling Hospital, Nanjing 210002, China
Corresponding author: Zhai Yongping, Email: ypzhai@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the feature of primary light chain amyloidosis patients treated with high-dose melphalan with auto peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT) and bortezomib plus dexamethasone (VD). **Methods** Thirty-eight patients diagnosed from September 2004 to September 2012 were analyzed retrospectively, including 15 cases received auto-PBSCT, 23 cases exposed with VD. **Results** The median follow-up duration for the patients was 34 months (range, 1-112 months), including auto-PBSCT group of 38 months (range, 5-112 months) and VD group of 31 months (range, 1-108 months). The organ response rate in all the patients was 39.5% (15/38), and the organ response rate between these two groups has no significant difference [33.3% (5/15) vs 43.5% (10/23), $P=0.532$]. However, the median time of organ response was significant difference [6(3-10) months vs 3(1-6) months, respectively ($P=0.032$)]. The 3-year overall survival (OS) rates in the two groups were 72.0% and 66.9%, and their average survival were 84.7 months and 75.9 months, respectively ($P=0.683$). In the patients with auto-PBSCT, the occurrence of Ⅲ-Ⅳ grade of bone marrow suppression ($P<0.001$), fever ($P<0.001$), nausea and infection ($P=0.006$) were obviously higher than those with VD, but there was no statistically significant difference in pulmonary infection ($P=0.069$) and bloodstream infection ($P=0.059$). **Conclusions** The preliminary results have presented that primary light chain amyloidosis patients treated with auto-PBSCT or VD had similar organ response rate and survival. However, more adverse

events occurred in the group of auto-PBSCT.

【Key words】 Amyloidosis; Immunoglobulin light chains; Hematopoietic stem cell transplantation; Retrospective studies; Bortezomib

Fund program: Medical Science and Technology Innovation Project of Nanjing Military Region (10MA096)

原发性轻链型淀粉样变性是一种浆细胞克隆增殖性疾病,单克隆免疫球蛋白轻链(κ 或 λ)以异常淀粉样物质形式沉积于细胞外和全身组织器官,最终引起多脏器功能衰竭^[1]。该病疾病进展十分迅速,未治疗患者的中位生存期仅为10~14个月^[2]。早期马法兰联合泼尼松(MP方案)的缓解率仅为30%。大剂量马法兰预处理的自体外周血造血干细胞移植(auto-PBSCT)将经过筛选患者的血液学缓解率提高至68%^[3],但移植相关死亡率偏高^[4]。近年来蛋白酶体抑制剂硼替佐米治疗该病的血液学缓解率达到70%且安全性良好^[5]。我们对本中心应用auto-PBSCT和硼替佐米联合地塞米松(VD方案)治疗的小样本病例进行回顾性分析,旨在初步比较两种治疗方法的疗效和安全性。

病例与方法

1. 病例资料:自2004年9月至2012年9月我院血液科收治的38例初诊原发性轻链型淀粉样变性患者纳入本研究,依据文献[6]标准进行诊断。所有病例均经肾活检和(或)肠黏膜活检证实存在淀粉样物质,并通过免疫组化、血清免疫固定电泳和或血清游离轻链证实免疫球蛋白为单克隆性。排除意义未明单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)、多发性骨髓瘤等疾病。按照文献[7]标准进行器官累及的判断。按照文献[8]标准对患者进行危险分层:①标危: ≤ 2 个器官累及(不包括心脏)、肌酐清除率 ≥ 51 ml/min;②中危:年龄 < 71 岁并满足以下两项中的一项: ≤ 2 个器官累及(必须包括心脏或者肾脏肌酐清除率 < 51 ml/min)或无症状性或代偿性心脏病;③高危:累及3个器官或严重心脏受累者。

2. 治疗方案及分组:①auto-PBSCT组(15例):入组标准:年龄 < 70 岁,室间隔厚度 < 15 mm,心脏射血分数 $> 55\%$,肌酐 < 176.8 $\mu\text{mol/L}$,碱性磷酸酶 $<$ 正常值3倍以及直接胆红素 < 34.2 $\mu\text{mol/L}$ 。15例患者中,14例移植前未接受原发病治疗,1例移植前曾接受MP方案治疗3个月。自体外周血造血干细胞采集:以G-CSF 5 $\mu\text{g/kg}$ 每12 h 1次进行干细胞动员,于动员的第5、6天采集外周血造血干细胞,采集

物置于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。干细胞回输前24 h给予马法兰预处理:标危组(7例): ≤ 60 岁者(5例)马法兰剂量为200 mg/m^2 ,61~70岁者(2例)为140 mg/m^2 ;中危组(8例): ≤ 60 岁者(8例)马法兰剂量为140 mg/m^2 。②VD组(23例):入组标准:患者无严重肺、心功能障碍(包括室性心动过速、心室颤动、心肌梗死、NYHA心功能分级 \leq IV级),无严重外周神经病变。具体方案:硼替佐米1.3 mg/m^2 ,第1、4、8、11天静脉注射;地塞米松20~40 mg,第1、4、8、11天静脉滴注。每次用药前复查血常规,PLT $\leq 30 \times 10^9/\text{L}$ 或有感染、腹泻等2级以上不良反应者暂停用药,好转后继续使用,但硼替佐米减量10%(最低1 mg/m^2),如患者仍不能耐受或出现危及生命的并发症则停用。

3. 疗效评价:参照文献[7]标准每3个月进行1次器官疗效评估。①肾脏:肌酐清除率未增加($< 25\%$)、24 h尿蛋白降低50%以上为缓解,24 h尿蛋白增加50%以上(> 1 g)为进展。②心脏:室间隔厚度下降2 mm、射血分数提高20%为缓解,室间隔厚度比基线值增加2 mm为进展。③肝脏:碱性磷酸酶降低 $\geq 50\%$ 或肝脏缩小 ≥ 2 cm为缓解,碱性磷酸酶上升 $\geq 50\%$ 为进展。④神经系统:通过肌电图神经传导速度的改变来判断缓解或进展。

4. 不良反应评估:按美国国家癌症协会(NCI)部分常见毒性标准(CTC)分级(版本3.0)进行判定。

5. 随访:采用门诊、电话对患者进行随访,截止日期为2015年8月30日,中位随访时间为34(1~112)个月。总生存(OS)期为确诊至死亡或末次随访的时间。

6. 统计学处理:应用SPSS 16.0软件进行统计学处理。采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验进行生存分析,采用独立样本成组 t 检验进行两组治疗后器官缓解时间的分析,auto-PBSCT与VD组治疗相关不良反应发生率的比较使用Fisher精确分析法进行分析。

结 果

1. 临床特征:38例患者中男23例,女15例,中

位年龄 53 (39~72) 岁; 器官受累: 肾脏 97.3% (37/38)、胃肠道 63.2% (24/38)、心脏 55.3% (21/38)、肝脏 21.1% (8/38)、软组织 21.1% (8/38)、骨髓 10.5% (4/38) 及神经系统 7.9% (3/38)。单器官受累 4 例 (10.5%), 2 个器官受累 12 例 (31.6%), 3 个器官受累 22 例 (57.9%)。首发症状依次为泡沫尿 (84.2%)、水肿 (78.9%)、乏力 (52.6%) 及紫癜 (13.1%)。38 例患者中 34 例 (89.5%) 因双下肢水肿、蛋白尿等症状首诊于肾脏科, 只有 4 例 (10.5%) 以消瘦、皮肤紫癜等原因首诊于血液科。活检组织的免疫组化显示免疫球蛋白轻链 κ/λ 染色阳性比为 1:8.5; 血清免疫固定电泳阳性者 17 例: IgG- λ 11 例, IgA- λ 2 例, IgA- κ 1 例, IgG- κ 1 例, λ 2 例; 22 例患者行血清游离轻链检测, 17 例数值升高且比例异常。接受 auto-PBSCT 和 VD 两种治疗方案患者的基线一般资料见表 1。VD 组中位治疗的疗程数为 3 (2~7) 个疗程。

2. 疗效: 38 例患者中 15 例 (39.5%) 获得器官缓解, auto-PBSCT 组和 VD 组分别为 5 例 (33.3%)、10 例 (43.5%), 差异无统计学意义 ($P=0.532$), 中位达缓解时间分别为 6 (3~12)、3 (1~6) 个月, 差异有统计学意义 ($P=0.032$)。

auto-PBSCT 组累及心脏的 7 例患者中, 缓解 1 例, 稳定、进展各 3 例; 累及肾脏的 15 例患者中, 缓解 5 例, 稳定 3 例, 进展 7 例, 中位缓解时间为 6 (3~12) 个月。

VD 组 14 例心脏累及患者均未获得缓解, 仅 2 例心脏稳定; 22 例累及肾脏者中 9 例获得缓解

(40.9%), 4 例肾脏稳定 (18.2%); 2 例神经和 2 例肝脏累及者均在 1 个月获缓解。

3. 进展后治疗: auto-PBSCT 组 7 例患者疾病进展, 其中 5 例为治疗无效, 2 例为疾病复发。7 例患者中 5 例更换 VD 方案治疗, 其中 3 例死亡, 2 例存活 60 个月; 另 1 例采用亚砷酸治疗后死亡; 1 例接受雷那度胺联合环磷酰胺和地塞米松及透析等治疗, 生存 70 个月。

VD 组有 10 例患者疾病进展, 其中 6 例为治疗无效, 4 例为疾病复发, 这些患者换用沙利度胺或马法兰为主的治疗方案, 其中 6 例死亡, 3 例失访, 1 例存活 84 个月。所有进展期患者均未再达到器官缓解。

4. 生存分析: 至随访截止, 38 例患者 1、2、3 年 OS 率分别为 84.9%、72.8%、69.2%, 中位 OS 期未达到。auto-PBSCT 组和 VD 组 3 年 OS 率分别为 72.0% 和 66.9%, 中位 OS 期未达到, 平均预期 OS 期分别为 84.7 和 75.9 个月, 差异无统计学意义 ($P=0.683$)。在随访期间, 38 例患者中 10 例 (26.3%) 死亡, 诊断至死亡的中位时间为 7 (2~32) 个月。auto-PBSCT 组 4 例死亡患者中, 3 例死于肾脏持续进展所致肾功能衰竭, 1 例死于心脏进展所致心功能衰竭。VD 组死亡 6 例, 死亡原因: 急性上呼吸道感染诱发心肾功能衰竭、肾脏病变进展所致的肾功能衰竭、脑梗死、原发病进展所致的肝脏衰竭各 1 例, 心源性休克 2 例。

5. 不良反应: auto-PBSCT 组和 VD 组分别有 93.3% (14/15) 和 60.9% (14/23) 的患者发生不良反应

表 1 38 例原发性轻链型淀粉样变性患者的基线临床特征

临床特征	auto-PBSCT 组 (15 例)	VD 方案治疗组 (23 例)
例数 (男/女)	9/6	14/9
年龄 [岁, M (范围)]	50 (39~64)	55 (43~72)
发病到诊断时间 [月, M (范围)]	6 (0.5~72)	4 (1~36)
免疫球蛋白轻链类型 [例 (%)]		
κ	1 (6.7)	3 (13.0)
λ	14 (93.3)	20 (87.0)
器官累及 [例 (%)]		
≤ 1	1 (6.7)	3 (13.0)
≥ 2	14 (93.3)	20 (87.0)
心脏累及 [例 (%)]	7 (46.7)	14 (60.9)
室间隔厚度 [mm, M (范围)]	10.0 (7.5~14.5)	11.0 (6.9~17.0)
左室射血分数 [%, M (范围)]	67 (56~78)	62 (35~73)
肾脏累及 [例 (%)]	15 (100.0)	22 (95.6)
肾衰竭 [例 (%)]	3 (20.0)	5 (21.7)
24 h 尿蛋白 [g, M (范围)]	4.53 (0.59~13.19)	3.84 (0.33~20.19)
骨髓浆细胞比例 [M (范围)]	0.035 (0.005~0.065)	0.035 (0.005~0.150)
HGB [g/L, M (范围)]	128 (80~146)	125 (66~175)

注: auto-PBSCT: 自体外周血造血干细胞移植; VD 方案: 硼替佐米+地塞米松

($P=0.056$)。auto-PBSCT组Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制($P<0.001$)、发热($P<0.001$)和恶心、呕吐($P=0.006$)的发生率高于VD组,而肺感染($P=0.069$)、血流感染($P=0.059$)的发生率差异无统计学意义(表2)。血流感染中2例为肺炎克雷伯杆菌,1例为铜绿假单胞菌。VD组还有便秘、带状疱疹、四肢麻木和视物模糊等不良反应,其中1例患者因四肢剧烈麻木伴疼痛在第3疗程化疗时停用硼替佐米。

表2 auto-PBSCT和VD组治疗相关不良反应[例次(%)]

不良反应	auto-PBSCT (15例)	VD组 (23例)	P值
Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制	15(100)	5(21.7)	<0.001
发热	13(86.7)	2(8.7)	<0.001
腹泻	9(60.0)	8(34.8)	0.185
恶心、呕吐	8(53.3)	1(4.3)	0.006
肺感染	4(26.7)	1(4.3)	0.069
血流感染	3(20.0)	0	0.059
低血压休克	2(13.3)	2(8.7)	1.000
肾功能衰竭	2(13.3)	1(4.3)	0.554
心律失常	2(13.3)	2(8.7)	1.000
丙氨酸转氨酶升高	1(6.7)	0	0.395
便秘	0	1(4.3)	1.000
带状疱疹	0	1(4.3)	1.000
感觉性神经病(四肢麻木)	0	3(13.0)	0.264
视物模糊	0	1(4.3)	1.000

注:auto-PBSCT:自体外周造血干细胞移植;VD:硼替佐米+地塞米松

讨 论

原发性轻链型淀粉样变性是少见的浆细胞疾病。在西方,患者平均发病年龄为65岁,只有约10%的患者小于50岁^[9],年龄大于65岁是影响生存的独立预后因素^[10]。中国患者的中位发病年龄为53~56岁^[11-13]。本组患者的中位发病年龄为53(39~72)岁,与以往研究结果一致。

原发性轻链型淀粉样变性临床表现的异质性给早期诊断带来了一定的困难。国外文献报道,乏力、气喘为最常见症状,若患者伴有免疫球蛋白增高、不明原因的水肿消瘦及神经症状时应考虑本病^[14]。在国内,这些症状可能被忽视而延误诊治,因此本研究中的患者大多累及多个脏器。

原发性轻链型淀粉样变性的治疗目标是抑制异常浆细胞产生游离轻链而逆转疾病发展、改善器官功能^[15],主要借鉴多发性骨髓瘤的治疗经验。auto-PBSCT自20世纪90年代中期开始被用于治疗该病,已积累了大量经验,可获得较高而持久的缓

解率^[16-17]。接受移植患者的中位OS期为20~47个月^[4]。本组15例移植患者的中位OS未达到,2年OS率为72.8%,与文献^[4]结果(72%)基本一致。但移植对患者是有选择的,早期的移植相关死亡率达40%,而经筛选后患者的移植相关死亡率低于10%^[4,18]。本研究中,auto-PBSCT组的患者按标准筛选入组,同时行移植风险评估,马法兰预处理的剂量为140~200 mg/m²,未出现移植相关死亡。据报道只有25%的患者可进行造血干细胞移植^[4],且不适合移植患者的疗效较差^[19]。近年来VD方案可使70%~90%的患者获得缓解^[20],且起效快,中位缓解时间为1.2个月^[22]。同时VD方案也可联合马法兰、环磷酰胺、雷那度胺等药物,此类方案的不良反应较轻,耐受性良好,器官缓解率可高达78%以上^[5,22-23]。本组病例auto-PBSCT组和VD组生存率、器官缓解率差异均无统计学意义(P 值分别为0.683和0.532)。但VD组获得器官缓解早于auto-PBSCT组(3个月对6个月),其中VD组肝脏和神经获得缓解的时间为1个月;而auto-PBSCT组中肾脏获得缓解的中位时间为6个月,比文献^[21]报道的9.7~12个月更快。本组病例总体器官缓解率(39.5%)低于文献^[12,24]的结果(55%),可能与患者器官累及较多有关。

本研究中两组患者治疗相关不良反应都是可控的。auto-PBSCT组最常见的不良反应为Ⅲ/Ⅳ度骨髓抑制(100%)、发热(86.7%)、腹泻(60.0%)和恶心呕吐(53.3%),与文献^[8]结果类似,但未见黏膜炎、肠道出血。Leung等^[25]报道移植时急性肾功能不全的发生率达21%,约50%可逆转,主要与马法兰的不良反应有关。本组有1例患者在移植后第13天出现肺感染和血流感染,继而引发感染性休克和急性肾功能损伤,经持续透析等治疗后好转,至今生存时间已达118个月。本研究VD组不良反应发生率低于auto-PBSCT组,最常见的不良反应是腹泻(34.7%)、血小板减少(21.7%),与Kastritis等^[21]报道的神经病变(40%)、水肿(30%)、体位性低血压(36%)稍有不同。

本研究结果显示,auto-PBSCT和VD方案治疗原发性轻链型淀粉样变性的器官缓解率和OS率无明显差异,但auto-PBSCT组不良反应更多见。

参 考 文 献

- [1] Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones[J]. Blood, 2006, 108(8):2520-2530. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164.

- [2] Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis [J]. *Blood*, 1999, 93 (3):1062-1066.
- [3] Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2004, 103 (8):2936-2938. doi: 10.1182/blood-2003-08-2788.
- [4] Schönland SO, Dreger P, de Witte T, et al. Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(7):895-905. doi: 10.1038/bmt.2011.152.
- [5] Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide- bortezomib- dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis [J]. *Blood*, 2012, 119(19):4391-4394. doi: 10.1182/blood-2011-11-390930.
- [6] Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum, British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis [J]. *Br J Haematol*, 2004, 125(6):681-700. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04970.x.
- [7] Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis [J]. *Am J Hematol*, 2005, 79(4):319-328. doi: 10.1002/ajh.20381.
- [8] Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis [J]. *Blood*, 2002, 99 (12): 4276-4282. doi: 10.1182/blood.V99.12.4276.
- [9] Desport E, Bridoux F, Sirac C, et al. AL amyloidosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7:54. doi: 10.1186/1750-1172-7-54.
- [10] Michael M, Kastiris E, Delimpassi S, et al. Clinical characteristics and outcome of primary systemic light-chain amyloidosis in Greece [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010, 10(1):56-61. doi: 10.3816/CLML.2010.n.006.
- [11] 翟勇平, 宋萍, 李锋, 等. 血清游离轻链检测在原发系统性淀粉样变性中的临床意义 [J]. *中华内科杂志*, 2011, 50 (5): 404-407. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.05.012.
- [12] Huang X, Wang Q, Chen W, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial [J]. *BMC Med*, 2014, 12: 2. doi: 10.1186/1741-7015-12-2.
- [13] 路瑾, 王辉, 黄晓军. 硼替佐米联合地塞米松、环磷酰胺治疗原发系统性淀粉样变性疗效观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34 (4): 345-348. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.04.021.
- [14] Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (14): 1924-33. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2271.
- [15] Cibeira MT, Sanchowala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients [J]. *Blood*, 2011, 118 (16):4346-4352. doi: 10.1182/blood-2011-01-330738.
- [16] Sanchowala V, Skinner M, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation [J]. *Blood*, 2007, 110 (10):3561-3563. doi: 10.1182/blood-2007-07-099481.
- [17] Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA, et al. Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary systemic amyloidosis is a favorable prognostic factor for survival [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(14):3350-3356.
- [18] Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (11):1083-1093. doi: 10.1056/NEJMoa070484.
- [19] Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study [J]. *Blood*, 2004, 103 (10):3960-3963. doi: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-12-4192>.
- [20] Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(12):1132-1140. doi: 10.1002/ajh.23828.
- [21] Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (6):1031-1037. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8220.
- [22] Zonder JA, Sanchowala V, Snyder RM, et al. Melphalan and dexamethasone plus bortezomib induces hematologic and organ responses in AL-amyloidosis with tolerable neurotoxicity [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009, 114:746.
- [23] Chari A, Barley K, Jagannath S, et al. Safety and efficacy of triplet regimens in newly diagnosed light chain amyloidosis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13 (1):55-61. doi: 10.1016/j.clml.2012.09.011.
- [24] Landau H, Hassoun H, Bello C, et al. Consolidation with bortezomib and dexamethasone following risk-adapted melphalan and stem cell transplant in systemic AL amyloidosis [J]. *Amyloid*, 2011, 18 Suppl 1:135-136. doi: 10.3109/13506129.2011.574354050.
- [25] Leung N, Slezak JM, Bergstralh EJ, et al. Acute renal insufficiency after high-dose melphalan in patients with primary systemic amyloidosis during stem cell transplantation [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(1):102-111. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.09.015.

(收稿日期:2015-09-17)

(本文编辑:徐茂强)