

# 我如何治疗系统性轻链型淀粉样变性

杜鹃 侯健

**How I treat immunoglobulin light chain amyloidosis** Du Juan, Hou Jian

Corresponding author: Hou Jian, Department of Hematology, The Myeloma & Lymphoma Center, Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China. Email: houjian@medmail.com.cn

淀粉样变性(Amyloidosis)是由于淀粉样蛋白沉积在细胞外基质,造成沉积部位组织和器官损伤的一组疾病,可累及肾脏、心脏、肝脏、皮肤软组织、外周神经、肺、腺体、血管等多种器官和组织<sup>[1-2]</sup>。至今发现,大约有31种不同蛋白质沉积导致不同类型淀粉样变性疾病的发生,而系统性轻链型(immunoglobulin monoclonal light chain amyloidosis, AL型)淀粉样变性是临床最常见的一种类型,西方国家报道约占所有淀粉样变性的70%左右,而我国单中心数据显示所占比例高达93%<sup>[3-6]</sup>。

近年来国际上以美国梅奥医学中心和英国血液病学会标准委员会为代表的几个研究机构,已从机制上不断探索,治疗上不断改进,使得更多的患者能够获得更好的疗效、更长的生存期,拥有更高的生活质量。目前我国对AL型淀粉样变性的认识也得以深化,2016年9月和11月两个诊治指南相继发布<sup>[7-8]</sup>,促进了临床医师规范化诊治水平的全面提升。提高对AL型淀粉样变性的认识,尽量做到早发现、早诊断进而早治疗,是临床医师需要格外关注的临床课题。我们将通过1例AL型淀粉样变性患者的诊治经过,阐述笔者对AL型淀粉样变性的治疗思路 and 理念。

患者,男,65岁。因“间断性水肿3年余,反复晕厥发作4个月”于2014年8月25日就诊于我院心内科。患者3年前因“尿路感染”时查尿常规提示尿蛋白(++),后间断出现双下肢水肿,口服中药等对症治疗未好转。4个月前在家中做家务时突发晕厥,意识丧失,四肢抽搐,持续3~4 min后意识恢复。当地医院行心电图检查示室性早搏,完全左束支传导阻滞;行冠脉造影未见狭窄,造影术中窦性停搏,后自行恢复窦性心律;动态心电图检查:窦性心律,偶见房性早搏,多源室性早搏5次,广泛前壁异常Q波,室内传导阻滞,ST-T改变。而后院外晕厥再发作数次,为进一步诊治收治我院心内科。入院后完善检查,心电图示胸导Q波改变(V1-V5),完全性室内传导阻滞,ST短提高(V1-V3),T波改变,Q-T间期延长;心脏彩超示左心室肥厚(室间隔厚度13.1 mm,左心室后壁厚度12.8 mm),二尖瓣退行性变伴轻度关闭不全,主动脉瓣退行性变伴轻度关闭不全,左心室舒张功能减退,LVEF 61%;行血常规、肝肾功能、凝血功能、甲状腺功能、肿瘤标志物、抗可溶性抗原自身抗体、红细胞沉降率、病毒相关指标、心功能、腹部超声、肺部CT等相关检查,结果显示:白蛋白22 g/L,N端脑钠肽前体(NT-proBNP)8 570 ng/L,肌钙蛋白I(cTnI) 0.076 μg/L,肌钙蛋白T(cTnT)0.01 ng/ml,肾小球滤过率估计值(eGFR)72 ml/min(1.73 m<sup>2</sup>),24 h尿蛋白总量4 634 mg,其中尿白蛋白3 987 mg,余未见异常。结合低蛋白血症、大量尿蛋白考虑“肾病综合征”明确,请肾内科会诊,肾脏穿刺活检病理:肾淀粉样变的肾脏病理改变;刚果红染色阳性;免疫组化λ(+),κ(-);诊断为肾脏AL型淀粉样变性。在此过程中给予利尿等纠正心功能不全治疗,再次晕厥发作2次,同时请我科会诊。结合患者心脏表现及相关检查结果,追问病史患者存在长期血压偏低[85/55 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)],考虑同时存在心脏淀粉样变性。但由于无心肌活检设备无法行心肌活检,考虑需尽快缓解患者晕厥情况,同时也为了降低化疗风险及不可预知不良预后,建议行心室永久起搏器,同时进一

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.06.002

基金项目:国家自然科学基金(81470360)、上海市卫计委卫生系统第二批重要疾病联合攻关重点项目(2014ZYJB0004)、“十二五”国家科技支撑计划(2014BAI09B12)

作者单位:200003 上海,第二军医大学长征医院血液科、全军骨髓瘤与淋巴瘤疾病中心

通信作者:侯健,Email:houjian@medmail.com.cn

步完善M蛋白鉴定、血清免疫球蛋白定量、24 h尿轻链、血清游离轻链(sFLC)、骨髓象、骨髓活检(刚果红染色)、骨髓免疫组化检查,结果显示:血清和尿M蛋白鉴定未见异常;sFLC  $\kappa$  36.9 g/L,  $\lambda$  197.46 g/L,  $\kappa/\lambda$  0.180;尿  $\kappa$  62.2 mg/L,  $\lambda$  97.6 mg/L,  $\kappa/\lambda$  0.637;骨髓浆细胞比例 0.010,形态正常;免疫组化未见明显异常;FISH检查未见异常;骨髓活检刚果红染色阴性;全身骨骼X线平片未见异常。综上明确诊断为系统性AL型淀粉样变性(累及心脏、肾脏),分期Ⅲ期(2012梅奥分期修订版<sup>[9]</sup>)。于2014年9月15日安置心室永久起搏器,术中突发Ⅲ度房室传导阻滞,继而发生室颤,立即体外360J除颤,后窦性停搏,给予胸外按压10 min,恢复窦性心律,股静脉植入临时心室起搏器,右心室心尖部植入心室永久起搏电极。术后10 d转入我科。2014年10月10日首先给予VD(硼替佐米1.0 mg/m<sup>2</sup>,静脉给药;地塞米松20 mg;第1、4、8、11天)方案,同时给予利尿等对症支持治疗。患者接受VD方案治疗2个疗程后达部分缓解(PR),4个疗程后达非常好的PR(VGPR)。评估靶器官缓解程度,肾脏24 h尿蛋白总量2 270 mg/L,下降达到50%;心脏NT-proBNP降至4 270 ng/L,复查心脏超声示左心室肥厚(室间隔厚度12.7 mm,左心室后壁厚度11.9 mm),左心室射血分数(LVEF)66%,较治疗前均有改善。但患者在第4个疗程后出现水样腹泻每日10次,考虑硼替佐米不良反应可能性大,但肠道淀粉样变性不能排除,患者不接受肠镜及病理等检查。此时患者希望能尽可能口服治疗,因此拟定更改以免疫调节剂来那度胺为主方案,但需兼顾患者耐受性,综合考虑后给予RCP(来那度胺10 mg/d第1~21天,环磷酰胺50 mg/d,泼尼松隔日30 mg)方案。经过4个疗程RCP方案治疗,获血液学完全缓解(CR),靶器官进一步缓解,在10个疗程后血清白蛋白升至30 g/L,24 h尿蛋白总量1 608 mg/L,其中白蛋白降至424 mg/L;NT-proBNP降至645 ng/L,一般状况明显改善,未曾发生晕厥、腹泻等不适,血压稳定在90/60 mmHg,生活自理,左心室肥厚(室间隔厚度11.5 mm,左心室后壁厚度11.2 mm),LVEF 78%,美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级2级,生活质量明显提高,目前仍接受RCP方案治疗,每3个月随访1次。

该患者是1例病程较长但起病急骤、诊断有难度的系统性AL型淀粉样变性患者,其中以肾脏和

心脏受累严重。在诊断明确后,先后接受硼替佐米和来那度胺为主的方案治疗,疗效较好。尽管诊断时为Ⅲ期,但本例患者目前总生存(OS)时间已达到26个月,靶器官功能仍在进一步缓解中,是治疗比较成功的病例。但回顾患者起病过程,曾“间断水肿3年余,并有尿蛋白”,由于对此病的认识不足,无论当地医师和患者均忽略此状况,延误诊断。反复晕厥发病,危险度极高,若不及时置入心脏起搏器及后续衔接系统化疗,很难想象患者预后情况。因此就本例患者的整个诊治过程,有较多值得深入思考和讨论的问题:

一、哪些症状出现时需警惕AL型淀粉样变性的可能

AL型淀粉样变性可累及多个脏器,因此临床表现形式多样,2/3的患者以乏力起病,这主要归因于纳差、厌食导致营养不良,约50%的患者在就诊时体重下降明显<sup>[10]</sup>。有些患者起病隐匿,出现不明原因的眼眶周围和颈部皮肤松弛部位的皮肤紫癜和瘀斑、舌体肥大,指甲萎缩脱落和毛发脱落等,尽管所占比例不超过20%,均需要警惕本病的可能。肾脏、心脏是受累频率最高的器官,其次为肝脏、周围神经、胃肠道等。如果患者出现肢体水肿和尿中泡沫增多,大量蛋白尿且以白蛋白为主,或表现为肾病综合征,多不伴血尿;或者活动后气短、肢体水肿、腹水、晕厥等限制性心功能不全表现,非缺血性心肌病变或不伴充血性心力衰竭、不明原因的血cTnT/I和NT-proBNP升高;轻微肝区不适或疼痛,或无症状而影像学发现肝大,血清胆管酶(例如碱性磷酸酶和谷氨酰转氨酶)升高;对称性的四肢感觉和(或)运动性周围神经病,低血压尤其是体位性低血压,或既往高血压而近期血压正常或偏低;上腹不适、消化不良、腹泻、便秘、吸收不良综合征和消化道出血等,以上涉及各个脏器的临床表现,均应考虑AL型淀粉样变性的可能<sup>[8]</sup>。

本例患者因“间断性水肿3年余,反复晕厥发作4个月余”外院多次就诊,未能明确原因。追溯病史,患者来我院就诊前的3年已出现蛋白尿,进而出现不明原因反复晕厥,且存在左心室、室间隔肥厚,心电图多导联病理性Q波,LVEF降低,长期低血压病史,经过利尿、改善心功能等治疗同时仍发生晕厥,应该考虑到本病的可能,且尿中存在大量蛋白,白蛋白为主,更需高度怀疑AL型淀粉样变性的可能。尽管本患者明确诊断后疗效较好,但能更早诊

断,也必将有着更好的预后。

## 二、诊断AL型淀粉样变性需要进一步完善哪些检查

本例患者肾脏病理活检结果提示淀粉样变性,而后完善免疫固定电泳、尿轻链及sFLC等相关检查。尽管免疫固定电泳阴性,尿轻链均升高,比值未见异常,但是sFLC异常证实了单克隆浆细胞的存在,且受累的 $\lambda$ 轻链接近200 mg/L,提示预后不良<sup>[5]</sup>。在AL型淀粉样变性的发生中 $\lambda$ 轻链受累与 $\kappa$ 轻链受累发生频度比为4:1,该患者为 $\lambda$ 轻链型增高为主,提示AL型淀粉样变性诊断的可能性更大。进一步行骨髓检查示浆细胞比例为0.010,且形态正常。骨髓免疫表型和活检未见异常,由于骨髓浆细胞较低FISH结果未见异常。根据累及的靶器官为肾脏和心脏的临床表现,应完善心肌活检进行刚果红染色,这也是心脏淀粉样变性诊断的金标准。但目前全国能开展的单位非常有限,而且也要根据患者的耐受性来定,而心脏MRI检查,由于需要相关软件分析,目前常规开展的单位也有限。结合本例患者临床表现,心电图、心脏彩超以及血清NT-proBNP检查均异常,从一元论考虑心脏病变应由淀粉样变性所致。

AL型淀粉样变性作为一种全身系统性疾病,必须对患者进行全面的评价,无论是国外还是国内指南,均有较为明确的规定,尤其是国内发布的共识与指南中,明确规定了所需进行的必查项目和选查项目<sup>[7,8,11-14]</sup>。值得强调的是,在选查项目中,强烈建议有条件的单位开展骨髓瘤的流式细胞术及FISH。

## 三、AL型淀粉样变性的组织生物学特征

AL型淀粉样变性组织病理特征是由于淀粉样蛋白沉积器官所致。淀粉样蛋白在电镜下表现为直径8~14 nm、无分支、排列紊乱的纤维丝状结构,典型的特征是经过刚果红染色呈砖红色,偏振光显微镜下呈现苹果绿色双折光,在X线衍射显微镜下可见其 $\beta$ 片层结构<sup>[1]</sup>。在活检组织的轻链 $\kappa$ 或 $\lambda$ 抗体免疫组化或免疫荧光检查结果为单一轻链阳性。

AL型淀粉样变性浆细胞克隆通常相对惰性,且在骨髓中的比例并不高(中位比例为9%)<sup>[15]</sup>,而且进展到多发性骨髓瘤(MM)患者的比例不足1%<sup>[16]</sup>,因此意味着AL型淀粉样变性与MM在分子生物学特征存在较大的差异。最近,美国梅奥医学中心对692例初诊AL型淀粉样变性患者行FISH检

测,发现AL型淀粉样变性患者较MM患者出现异常的比例更高(88%对66%~69%)<sup>[17-18]</sup>,其中近一半的AL型淀粉样变性患者出现t(11;14)(49%),其次为13/del(13q)(36%)和染色体三体(26%);另外20%的患者出现1q21染色体异常,并且提示预后不良<sup>[19]</sup>。尽管全外显子测序并未观察到AL型淀粉样变性的基因突变特征,但两类疾病的突变高频基因均位于RAS和NF- $\kappa$ B信号通路上<sup>[20-21]</sup>。淀粉样蛋白可变区的VL基因突变与受累器官高度相关,相关研究发现IGVL6-57克隆易累及肾脏,IGVL1-44易累及心脏,上述错误折叠轻链的异常表位可能是抗淀粉样蛋白抗体的靶点,二者结合后形成纤维样沉积<sup>[22-23]</sup>,由此可见分子基因的检测对AL型淀粉样变性的诊断具有重要意义。就本例患者而言,若能进行IGVL6-57突变检测,无疑将对判断心脏累及提供更大的帮助。

## 四、治疗时机和目的是什么

在我国大部分AL型淀粉样变性患者就诊时均有不同程度靶器官受累,对于有脏器损害、软组织损害及凝血功能异常的患者,均需尽快全身治疗。然而对于受累器官未表现出功能障碍,或者说病变程度未确定的意义不明的单克隆免疫球蛋白血症患者不需要立即治疗。治疗的目的在于使受累器官功能获得尽可能深程度的改善;但是现有的治疗都只是靶向于克隆性浆细胞,降低血清单克隆免疫球蛋白水平,并最终通过人体的自我清除机制获得器官缓解。因此,现阶段的治疗目标是高质量的血液学缓解,即达到VGPR及以上的血液学缓解。器官缓解往往发生在获得血液学缓解的3~12个月后<sup>[24-25]</sup>。另外,还要注意区分局灶性和系统性淀粉样变,如果缺乏单克隆免疫球蛋白证据,单纯发生在上呼吸道、泌尿道、胃肠道或皮肤的淀粉样变性称为局灶性淀粉样变,以局部治疗为主。

## 五、如何治疗

本例患者病程较长,心脏、肾脏受累严重,治疗难度大。到底采用何种化疗方案比较合适,的确需要格外慎重。在制订方案时首先要与患者及家属充分沟通,不仅要根据患者病情、危险度分期、合并症进行评估,也要了解患者的经济承受能力,尽量减小治疗的不良反应,降低治疗相关病死率。患者短期内频繁晕厥发作,外院行冠脉造影过程中出现心脏停搏,可见患者心脏受累严重,存在较高的心脏猝死风险,因此在化疗前给予双向植入永久心脏

起搏器,尽管在植入心脏起搏器手术过程中,再次出现心脏停搏,经抢救复律,而后未再发生晕厥及心脏骤停情况,也为化疗提供了前提保障。

目前AL型淀粉样变性的治疗主要是抗浆细胞治疗,因此大多参考类似于MM的治疗方案,但是AL型淀粉样变性的患者相关并发症明显高于MM,因此部分患者需要剂量调整。目前国际上尚无标准的治疗方案推荐,无论是对于新诊断的还是复发/难治性的AL型淀粉样变性患者,含有硼替佐米、来那度胺和沙利度胺等新药的治疗方案都表现出了一定的疗效,而以马法兰为主的方案在临床中也有其应用价值。由于该患者心功能差,顽固低蛋白血症,大量蛋白尿,靶器官受累严重分期较晚,但患者经济状况良好,依从性良好,因此综合考虑首先硼替佐米为主方案,且给予低剂量 $1.0\text{ mg/m}^2$ 、静脉给药(考虑到水肿严重),再联合用药时给予小剂量地塞米松(总剂量 $80\text{ mg}$ )。患者接受VD方案治疗2个疗程后达PR,4个疗程后达到VGPR,但再4个疗程后出现腹泻,考虑与硼替佐米的不良反应相关,同时不排除肠道淀粉样变性可能。此时患者也希望能采用方便用药的治疗,因此既要兼顾疗效,又要考虑患者的耐受性,何种方案更合适?此时,我们借鉴了小剂量环磷酰胺联合泼尼松持续给药治疗老年难治复发MM患者的经验(这一方案对心功能差、体能状况差的MM患者表现出不俗的效果<sup>[26-27]</sup>),联合新药来那度胺组成RCP方案,同时考虑到心脏淀粉样变性患者具有心内血栓风险,因此在进行化疗的同时,加强利尿、抗凝等对症支持治疗,保持电解质稳定,尽量避免使用 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂以防止加重患者的病情<sup>[28]</sup>。患者接受RCP方案治疗4个疗程后,首先获得血液学CR,而后靶器官也在逐渐缓解中。最近Nijhof等<sup>[29]</sup>同样观察到对于既往硼替佐米或者来那度胺治疗的多药耐药复发/难治性MM患者,RCP方案仍是具有良好疗效的治疗选择。

目前国际上较多中心将自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)作为一线治疗方案推荐,适应证包括年龄 $\leq 65$ 岁,体能状态评分(ECOG) $\leq 2$ 分,cTnT $< 0.06\text{ }\mu\text{g/L}$ ,收缩压 $\geq 90\text{ mmHg}$ ,eGFR $\geq 30\text{ ml/min}$ ( $1.73\text{ m}^2$ )(不含长期透析患者),心功能NYHA分级1~2级,严重受累的重要器官(肝、心脏、肾或自主神经) $\leq 2$ 个<sup>[13]</sup>,但是对于骨

髓浆细胞比例 $\geq 0.100$ 的患者在ASCT前建议诱导治疗至少2个疗程。目前我国大多患者对ASCT接受程度有限,而且国内只有较大的中心能进行移植治疗,而且对于重要靶器官,由于检测手段的限制,低估了其受累程度,增加了移植相关风险,因此将ASCT作为一线治疗的患者比例较低。经过诱导治疗,肿瘤负荷降低,并且在治疗过程中能观察到患者治疗反应及不良反应,可为后续移植做更加充分的准备。因此对于没有经过充分病情评估及浆细胞比例高的患者,建议先进行诱导治疗2个疗程,评估疗效后进而考虑ASCT。

#### 六、疗效评估

AL型淀粉样变性的治疗力争达到血液学和器官水平的缓解,这是治疗最大的目的。但往往血液学的缓解较早出现,而器官缓解往往发生在获得血液学缓解的3~12个月后<sup>[24-25]</sup>。血液学缓解分为CR、VGPR、PR、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。器官缓解主要评价心脏、肾、肝及外周神经这4种主要的受累器官<sup>[5,13]</sup>。在治疗期间建议每个疗程进行疗效评估,若3个疗程后不能达到PR及以上的疗效应及时更改治疗方案。获得VGPR及以上缓解后再巩固2个疗程。

对于AL型淀粉样变性的治疗,目前认为达到VGPR以上疗效再巩固2个疗程,也并未明确提出如同MM类似的巩固强化及维持治疗模式。但从本例患者治疗过程可见,RCP方案的持续治疗无疑更进一步提高了患者疗效,因此对于AL型淀粉样变性治疗也应更多参考和借鉴MM治疗经验和理念。

#### 七、分期及预后

本例患者诊断时根据2012年梅奥医学中心修改分期中为III期,提示预后差,但整体治疗疗效显著,且诊断时骨髓浆细胞比例不高,无不良细胞遗传学预后,因此对于预后分期除临床应用广泛的美国梅奥临床分期(2004分期或者2012分期)所列指标外<sup>[5,13]</sup>,也应结合肾脏分期系统,以及其他相关指标,包括sFLC、iFISH及流式细胞术等。sFLC的预后价值已整合到2012梅奥分期中,来自我国北京协和医院血液内科回顾性分析有完整sFLC数据的126例AL型淀粉样变性患者的临床资料,更进一步证实高水平dFLC是影响患者预后的独立危险因素<sup>[30]</sup>。iFLSH在MM中的预后指导价值已非常明确<sup>[31-32]</sup>,然而对于AL型淀粉样变性是否有独特的

iFISH 特征,尚不清楚。最近来自美国梅奥医学中心的数据显示:692 例初诊 AL 型淀粉样变性细胞遗传学比例最高的 t(11;14) 患者,一线接受基于硼替佐米为主或免疫调节剂为主治疗方案时,其获得 VGPR 以上疗效比例均低于接受马法兰或 ASCT 为主方案的患者(硼替佐米:52%对 77%, $P=0.004$ ;免疫调节剂:13%对 54%, $P=0.040$ ),其 OS 分析中观察到同样的现象<sup>[18]</sup>。然而与 MM 完全不同的是三体型患者无论一线治疗接受任何治疗方案其疗效和预后均较差;对于 13/del(13q) 患者由于与其他染色体异常患者伴行出现比例较高,因此较难独立分析其预后,这在 MM 患者中也较为常见。因此,iFISH 遗传学特征的迥异,更加说明 MM 和 AL 型淀粉样变性具有本质上不同的生物学特征,如何更加全面和深入地认识其机制,是今后需要深入探寻的方向。随着检测技术的进步,多参数流式细胞术检测骨髓克隆细胞比例已成为评估血液肿瘤疗效和预后的重要方法<sup>[33]</sup>。尽管在 AL 型淀粉样变性研究较少,但来自西班牙的学者观察到 AL 型淀粉样变性患者骨髓中单克隆浆细胞比例大于 0.010 提示预后不良<sup>[34]</sup>,而美国梅奥医学中心的学者对 173 例 AL 型淀粉样变性患者研究发现,诊断时克隆浆细胞比例  $\geq 0.025$  的患者无论是疾病无进展生存时间还是 OS 时间均较浆细胞比例  $< 0.025$  的患者短<sup>[35]</sup>。

综上,随着对 AL 型淀粉样变性认识的深入,对该病的临床关注程度也逐步提高。但早期诊断仍是提高疗效的前提。目前我国临床治疗仍以 MM 治疗的三个骨架药物为主并联合 ASCT,但这些新药的更新换代产品及靶向单抗 CD38 或 CS-1 已在国外进入临床试验阶段<sup>[5]</sup>,必将推动 AL 型淀粉样变性治疗理念的更新。同时器官移植及心脏辅助装置也为器官严重受累患者带来新的希望。

#### 参考文献

- [1] Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(6): 583-596. DOI: 10.1056/NEJMr023144.
- [2] Merlini G, Palladini G. Amyloidosis: is a cure possible?[J]. *Ann Oncol*, 2008, Suppl 4:iv63-66. DOI: 10.1093/annonc/mdn200.
- [3] Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 2012: 595-603. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.595.
- [4] Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989[J]. *Blood*, 1992, 79(7):1817-1822.
- [5] Dispenzieri A, Merlini G. Immunoglobulin Light Chain Systemic Amyloidosis[J]. *Cancer Treat Res*, 2016, 169: 273-318. DOI: 10.1007/978-3-319-40320-5\_15.
- [6] Huang XH, Liu ZH. The Clinical Presentation and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis in China[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2016, 2(1): 1-9. DOI: 10.1159/000444287.
- [7] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.原发性轻链型淀粉样变的诊断和治疗中国专家共识(2016年版)[J].*中华血液学杂志*, 2016, 37(9): 742-746. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.003.
- [8] 中国系统性淀粉样变性协作组,国家肾脏疾病临床医学研究中心.系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南[J].*中华医学杂志*, 2016, 96(44): 3540-3548. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.44.002.
- [9] Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(9): 989-995. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
- [10] Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, et al. Nutritional status independently affects quality of life of patients with systemic immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(3): 399-406. DOI: 10.1007/s00277-011-1309-x.
- [11] Palladini G, Verga L, Corona S, et al. Diagnostic performance of immuno-electron microscopy of abdominal fat in systemic amyloidosis[J]. *Amyloid*, 2010, 17: 59-60.
- [12] de Larrea C F, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidosis [J]. *Blood*, 2015, 125(14): 2239-2244. DOI: 10.1182/blood-2014-11-609883.
- [13] Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement[J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(8): 1054-1081. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.06.009.
- [14] Muchtar E, Derudas D, Mauermann M, et al. Systemic Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis-Associated Myopathy: Presentation, Diagnostic Pitfalls, and Outcome [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(10): 1354-1361. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.06.027.
- [15] Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. The plasma cell labeling index: a valuable tool in primary systemic amyloidosis [J]. *Blood*, 1989, 74(3): 1108-1111.
- [16] Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma [J]. *Cancer*, 1998, 82(8): 1501-1505.
- [17] Hu Y, Chen W, Chen S, et al. Cytogenetic abnormality in patients with multiple myeloma analyzed by fluorescent in situ hybridization[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 1145-1149. DOI: 10.2147/OTT.S95818.

- [18] Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category[J]. *Leukemia*, 2016, DOI: 10.1038/leu.2016.369.
- [19] Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone[J]. *Amyloid*, 2014, 21 (1): 9-17. DOI: 10.3109/13506129.2013.854766.
- [20] Weinhold N, Försti A, da SFMI, et al. Immunoglobulin light-chain amyloidosis shares genetic susceptibility with multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (11): 2254-2256. DOI: 10.1038/leu.2014.208.
- [21] Boyle EM, Walker BA, Rowczienio D, et al. Exome sequencing to define a genetic signature of plasma cells in systemic AL amyloidosis [J]. *Blood (American Society of Hematology Annual Meeting)*, 2014, 124: 21.
- [22] Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL, et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain-associated amyloidosis (AL) [J]. *Blood*, 2003, 101 (10): 3801-3808. DOI: 10.1182/blood-2002-09-2707.
- [23] Perfetti V, Palladini G, Casarini S, et al. The repertoire of  $\lambda$  light chains causing predominant amyloid heart involvement and identification of a preferentially involved germline gene, IGLV1-44 [J]. *Blood*, 2012, 119(1): 144-150. DOI: 10.1182/blood-2011-05-355784.
- [24] Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36): 4541-4549. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7614.
- [25] Girmius S, Seldin DC, Cibeira MT, et al. New hematologic response criteria predict survival in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis treated with high-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (21): 2749-2750. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.7736.
- [26] Zhou F, Ling C, Guo L, et al. Continuous low-dose cyclophosphamide and prednisone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with severe heart failure [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55 (10): 2271-2276. DOI: 10.3109/10428194.2014.887711.
- [27] Zhou F, Guo L, Shi H, et al. Continuous administration of low-dose cyclophosphamide and prednisone as a salvage treatment for multiple myeloma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010, 10(1): 51-55. DOI: 10.3816/CLML.2010.n.005.
- [28] Perlini S, Mussinelli R, Salinaro F. New and Evolving Concepts Regarding the Prognosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2016, 13(6): 267-272. DOI: 10.1007/s11897-016-0311-y.
- [29] Nijhof IS, Franssen LE, Levin MD, et al. Phase 1/2 study of lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone in lenalidomide-refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2016, DOI: 10.1182/blood-2016-07-729236.
- [30] 张聪丽, 冯俊, 沈恺妮, 等. 血清游离轻链检测在原发性轻链型淀粉样变中的诊断及预后价值[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (11): 942-945. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.003.
- [31] Ooi MG, de Mel S, Chng WJ. Risk Stratification in Multiple Myeloma [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11 (2): 137-147. DOI: 10.1007/s11899-016-0307-4.
- [32] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (26): 2863-2869. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [33] Béné MC, Le BY, Robillard N, et al. Flow cytometry in hematological nonmalignant disorders [J]. *Int J Lab Hematol*, 2016, 38 (1): 5-16. DOI: 10.1111/ijlh.12438.
- [34] Paiva B, Vidriales MB, Pérez JJ, et al. The clinical utility and prognostic value of multiparameter flow cytometry immunophenotyping in light-chain amyloidosis [J]. *Blood*, 2011, 117(13): 3613-3616. DOI: 10.1182/blood-2010-12-324665.
- [35] Muchtar E, Jevremovic D, Dispenzieri A, et al. The prognostic value of multiparametric flow cytometry in AL amyloidosis at diagnosis and at the end of first-line treatment [J]. *Blood*, 2017, 129(1): 82-87. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721878.

(收稿日期:2017-01-03)

(本文编辑:刘志红)