

# 伴超高水平血清游离轻链的轻链型淀粉样变患者临床特征和预后分析

苗会蕾<sup>1</sup> 沈恺妮<sup>1</sup> 苏薇<sup>2</sup> 张路<sup>1</sup> 曹欣欣<sup>1</sup> 周道斌<sup>1</sup> 李剑<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科 100730; <sup>2</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院检验科 100730

通信作者:李剑, Email:lijian@pumch.cn

**【摘要】** 目的 探讨伴超高水平血清游离轻链(FLC)的轻链型(AL型)淀粉样变患者的临床特征及预后。方法 回顾性分析2009年1月至2020年1月北京协和医院确诊的595例AL型淀粉样变患者的临床资料,按FLC水平将其分为两组:超高FLC组[FLC差值(dFLC) > 500 mg/L, 124例]与非超高FLC组(dFLC ≤ 500 mg/L, 471例),比较两组患者的临床特征和预后。结果 超高FLC组患者与非超高FLC组相比,心脏受累比例更高(82.3%对70.1%,  $P=0.007$ ),2004梅奥分期Ⅲ期比例更高(41.8%对33.8%,  $P=0.029$ ),肾脏受累比例更低(59.7%对71.8%,  $P=0.009$ )。超高FLC组患者与非超高FLC组相比,血液学缓解率降低(72.4%对82.3%,  $P=0.048$ ),心脏缓解率降低(37.3%对54.7%,  $P=0.016$ ),中位总生存期缩短(13.0个月对未达到,  $P<0.001$ ),3个月内早期死亡率升高(28.2%对11.3%,  $P<0.001$ )。dFLC > 500 mg/L是影响AL型淀粉样变患者预后的独立危险因素( $HR=2.279$ , 95%  $CI$  1.685~3.083,  $P<0.001$ )。结论 初诊时FLC超高AL型淀粉样变患者的心脏受累更多见,临床分期更晚,预后极差。

**【关键词】** 轻链型淀粉样变; 血清游离轻链; 血液学缓解; 器官缓解; 预后

**基金项目:**国家自然科学基金(81974011);北京市自然科学基金(7182128);首都卫生发展科研专项基金(2018-2-4015)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.004

## Clinical presentation and prognosis in patients with light-chain amyloidosis with an ultra-high level of serum free light-chain

Miao Huilei<sup>1</sup>, Shen Kaini<sup>1</sup>, Su Wei<sup>2</sup>, Zhang Lu<sup>1</sup>, Cao Xinxin<sup>1</sup>, Zhou Daobin<sup>1</sup>, Li Jian<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Jian, Email: lijian@pumch.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical features and outcomes of patients with light-chain (AL) amyloidosis with an ultra-high level of serum free light-chain (FLC). **Methods** Five hundred and ninety-five patients with AL amyloidosis were retrospectively reviewed between January 2009 and January 2020 at Peking Union Medical College Hospital. We analyzed the clinical features and prognosis of patients with ultra-high FLC levels [difference between involved and uninvolved light chains (dFLC) > 500 mg/L;  $n=124$ ] and those without ultra-high FLC levels (dFLC ≤ 500 mg/L;  $n=471$ ). **Results** Patients with ultra-high FLC presented with more frequent cardiac involvement (82.3% vs 70.1%,  $P=0.007$ ), and a higher percentage of patients with 2004 Mayo III stage (41.8% vs 33.8%,  $P=0.029$ ), but less frequent renal involvement than patients without an ultra-high FLC (59.7% vs 71.8%,  $P=0.009$ ). Patients with an ultra-high FLC achieved a lower proportion of hematologic (72.4% vs 82.3%,  $P=0.048$ ) and cardiac response (37.3% vs 54.7%,  $P=0.016$ ) and had shorter overall survival (13.0 months vs not reached,  $P<0.001$ ) and a higher early death rate within 3 months (28.2% vs 11.3%,  $P<0.001$ ) than those without an ultra-high FLC. Ultra-high FLC independently predicted worse prognosis in patients with AL amyloidosis ( $HR=2.279$ , 95%  $CI$  1.685–3.083,  $P<0.001$ ). **Conclusions** Patients with an initially ultra-high FLC represented a subgroup with more common cardiac involvement, more advanced cardiac stages,

and extremely poor prognosis.

**【Key words】** Light-chain amyloidosis; Serum free light chains; Hematologic response; Organ response; Prognosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81974011); Beijing Natural Science Foundation (7182128); The Capital Health Research and Development of Special Fund (2018-2-4015)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.004

轻链型(AL型)淀粉样变是一种异常折叠的单克隆免疫球蛋白轻链沉积于组织或器官,最终造成器官衰竭的罕见浆细胞病<sup>[1]</sup>。血清游离轻链(FLC)检测在AL型淀粉样变患者的诊断、治疗和预后评估中均有重要价值<sup>[2-4]</sup>。FLC水平与疾病严重程度相关,如FLC < 50 mg/L的AL型淀粉样变患者的预后较好<sup>[5-7]</sup>。尽管AL型淀粉样变的中位FLC水平为160~220 mg/L,但仍有约20%的患者有超高水平的FLC<sup>[3-5,8]</sup>。目前尚无关于超高水平FLC的AL型淀粉样变患者的临床特征及预后研究。因此,我们回顾性分析本中心595例初诊AL型淀粉样变患者的临床资料,以探讨超高水平FLC患者的临床特征及预后。

## 病例与方法

1. 病例:本研究共纳入595例自2009年1月至2020年1月在北京协和医院确诊的AL型淀粉样变患者。所有患者均符合以下诊断标准:①活检组织经刚果红染色阳性;②病变组织经免疫组化法、免疫荧光法或激光显微切割联合质谱蛋白质方法鉴定为轻链沉积<sup>[9]</sup>;③除外多发性骨髓瘤<sup>[10]</sup>、华氏巨球蛋白血症和其他惰性淋巴瘤。收集患者的临床资料,包括器官受累情况、血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳、尿免疫固定电泳、血清FLC、治疗方案、疗效及生存情况等。FLC差值(dFLC)定义为受累FLC值减去未受累FLC值。依据基线dFLC水平将患者分为两组:超高FLC组(dFLC > 500 mg/L)与非超高FLC组(dFLC ≤ 500 mg/L)。

2. 受累器官评估:根据文献<sup>[11]</sup>的标准评估器官受累。心脏受累:超声心动图示平均室壁厚度 > 12 mm,无其他心脏疾病、肾功能衰竭、房颤所引起的N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)增高(> 332 ng/L)。肾脏受累:24 h尿蛋白 > 0.5 g,且主要是白蛋白。肝脏受累:除外心衰导致的肝脏增大,且肝脏长径 > 15 cm或碱性磷酸酶(ALP) > 1.5倍正常值上限;神经系统受累:双下肢对称的感觉运动神经障碍或与直接器官浸润无关的胃排空障碍、假性

梗阻、排泄紊乱。

3. 梅奥分期:2004梅奥分期标准如下,I期:肌钙蛋白I(cTnI) < 0.1 μg/L及NT-proBNP < 332 ng/L; II期:cTnI ≥ 0.1 μg/L或NT-proBNP ≥ 332 ng/L; III期:cTnI ≥ 0.1 μg/L及NT-proBNP ≥ 332 ng/L<sup>[12]</sup>。2012梅奥分期包括3个危险因素:cTnI ≥ 0.08 μg/L,NT-proBNP ≥ 1800 ng/L,dFLC ≥ 180 mg/L<sup>[3]</sup>。按照危险因素数目对患者分期,I期:无危险因素;II期:1个危险因素;III期:2个危险因素;IV期:3个危险因素。

4. 血清FLC检测方法:利用FLC试剂盒(英国Binding Site公司产品),通过散射免疫比浊法测定患者的基线及治疗后FLC水平。

5. 随访:通过电话及门诊病历系统进行随访,末次随访时间为2020年3月31日,中位随访时间28.6(1.0~107.5)个月。早期死亡定义为诊断3个月内的死亡。总生存(OS)期定义为自诊断至末次随访或因任何原因死亡的时间。

6. 疗效评价:血液学疗效及器官疗效评价分别依据文献<sup>[4,13]</sup>。完全缓解(CR)定义为血、尿免疫固定电泳阴性且FLC比值(FLCR)正常;非常好的部分缓解(VGPR)定义为dFLC < 40 mg/L;部分缓解(PR)定义为dFLC下降 ≥ 50%;总体血液学缓解为CR、VGPR、PR之和;其他为无反应(NR)。

心脏缓解:基线NT-proBNP水平 ≥ 650 ng/L者的NT-proBNP水平下降 > 300 ng/L且 > 30%;或基线纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级3或4级者心功能改善 ≥ 2个级别。

肾脏缓解:基线24 h尿蛋白 > 0.5 g患者的24 h尿蛋白水平下降 > 50% (≥ 0.5 g),且血清肌酐水平增加不超过25%或血清肌酐较基线值有所下降。

肝脏缓解:ALP下降 > 50%或经影像学评价肝脏缩小2 cm。

7. 统计学处理:采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。分类变量采用例数和百分比描述,连续变量采用中位数和范围描述。分类变量采用卡方检验及Fisher精确检验比较组间差异,连续变量采用

Mann-Whitney *U* 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-rank 法比较生存曲线差异。采用 Cox 比例风险回归模型进行单因素和多因素分析, 单因素分析中  $P < 0.1$  的变量纳入多因素分析。所有检验为双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般特征: 595 例 AL 型淀粉样变患者中, 124 例 (20.8%) 在超高 FLC 组, 基线数据见表 1。超高 FLC 组患者的中位年龄为 60 (33 ~ 85) 岁, 76 例 (61.3%) 患者为男性。自出现症状至诊断的中位时间为 10 (1 ~ 231) 个月。超高 FLC 组中  $\lambda$  型轻链患者占 64.5%, 明显低于非超高 FLC 组的 78.5% ( $P = 0.001$ )。此外, 超高 FLC 组的中位骨髓浆细胞 (BMPC) 比例明显高于非超高 FLC 组 (6.5% 对 3.5%,  $P < 0.001$ )。

2. 脏器受累与分期: 多器官 ( $\geq 2$  个器官) 受累的患者比例在两组间的差异无统计学意义 (表 1)。超高 FLC 组患者的心脏受累比例为 82.3%, 明显高于非超高 FLC 组的 70.1% ( $P = 0.007$ )。超高 FLC 组患者 NYHA 心功能分级较非超高 FLC 组高 ( $P = 0.002$ ), 而超高 FLC 组患者的肾脏受累比例明显低于非超高 FLC 组 (59.7% 对 71.8%,  $P = 0.009$ )。无论是 2004 梅奥分期还是 2012 梅奥分期, 超高 FLC 组的分期均高于非超高 FLC 组 (表 1)。

3. 治疗及疗效: 595 例患者中有 540 例接受治疗, 45 例患者因不能耐受或经济原因等未接受化疗, 选择对症支持治疗。超高 FLC 组患者中, 有 83 例 (66.9%) 接受以硼替佐米为主的治疗, 9 例 (7.3%) 接受以美法仑为主的治疗, 8 例接受以免疫调节剂 (来那度胺或沙利度胺) 为主的治疗, 另有 4 例 (3.2%) 接受了 auto-HSCT。非超高 FLC 组患者中, 313 例 (66.5%) 接受硼替佐米治疗, 另有 56 例 (11.9%)、33 例 (7.0%)、34 例 (7.2%) 分别接受美法仑、免疫调节剂、auto-HSCT 治疗。

在接受治疗的 540 例患者中, 有 431 例 (79.8%) 患者进行了血液学及器官疗效评估 (表 2)。超高 FLC 组患者的总体血液学缓解率低于非超高 FLC 组 (72.4% 对 82.3%,  $P = 0.048$ ), 其中至少获得 VGPR (VGPR+CR) 的比例也低于非超高 FLC 组 (44.7% 对 73.8%,  $P < 0.001$ )。此外, 超高 FLC 组的心脏缓解率同样低于非超高 FLC 组 (37.3% 对 54.7%,  $P = 0.016$ )。

4. 生存及预后: 共 200 例患者死亡, 包括超高

FLC 组 63 例 (50.8%), 非超高 FLC 组 137 例 (29.1%)。88 例患者发生早期死亡, 其中超高 FLC 组 35 例, 非超高 FLC 组 53 例, 超高 FLC 组的早期死亡率显著高于非超高 FLC 组 (28.2% 对 11.3%,  $P < 0.001$ )。非超高 FLC 组的中位 OS 时间尚未达到, 而超高 FLC 组患者的中位 OS 时间仅为 13 个月 (图 1)。

将性别、年龄、轻链类型、dFLC、2004 梅奥分期、受累器官数目等因素纳入 Cox 比例风险回归模型, 分析对患者 OS 的影响。多因素分析显示, dFLC  $> 500$  mg/L、2004 梅奥分期  $\geq$  II 期、 $\geq 2$  个器官受累是影响患者 OS 的独立预后不良因素, dFLC  $> 500$  mg/L 组的死亡风险是 dFLC  $\leq 500$  mg/L 组的 2.279 倍 (95% CI 1.685 ~ 3.083) (表 3)。

## 讨 论

血清 FLC 检测在 AL 型淀粉样变的诊断、预后评估和疗效监测方面均有重要作用。首先, 国内外多项研究报道上述传统检测方法联合 FLC 检测可显著提高 M 蛋白阳性检出率至 95% 以上<sup>[14-15]</sup>; 其次, 治疗后 FLC 水平的变化是目前国际共识规定的血液学疗效评价的重要参考指标<sup>[4]</sup>; 第三, dFLC  $\geq 180$  mg/L 作为三个危险因素之一已被纳入 2012 梅奥分期系统<sup>[3]</sup>。近年的研究也提出 FLC 水平低于 50 mg/L 的患者预后更好<sup>[5-7]</sup>。约 20% 的 AL 型淀粉样变患者在诊断时具有超高的 FLC 水平 ( $\geq 500$  mg/L)<sup>[3-4]</sup>, 这部分患者的临床特征及预后尚未被单独报道。

Bochtler 等<sup>[16]</sup>提出高水平 FLC 可能与心脏受累有关。部分研究也证实 FLC 水平低于 50 mg/L 的患者心脏受累的比例和严重程度都更低, 而肾脏受累比例更高<sup>[5-7]</sup>。与这些研究相似, 我们的研究也表明超高 FLC 组的患者心脏受累的比例和严重程度较非超高 FLC 组显著升高, 而肾脏受累比例更低。这可能与超高 FLC 组更高的浆细胞克隆数、更低的尿轻链排泄率有关, 因此轻链更多地沉积在其他器官如心脏, 而非肾脏。Sidana 等<sup>[17]</sup>的研究也发现更高的 dFLC 与更高的心脏、肝脏、胃肠道受累率相关, 该推测仍有待研究证实。同时, 超高 FLC 组患者的血液学缓解率更低, 无论是深度血液学缓解 (至少 VGPR) 率还是总体血液学缓解率, 说明超高 FLC 负荷造成更严重的临床表现, 且更加难治。超高 FLC 组的早期死亡率显著升高, 中位生存期显著缩短, 仅为 13 个月, 预后极差。

超高 FLC 患者的不良预后与其高肿瘤负荷及

表1 超高血清游离轻链(FLC)组和非超高FLC组轻链型淀粉样变患者的基线临床特征比较

临床特征	超高FLC组(124例)	非超高FLC组(471例)	$\chi^2/Z$ 值	<i>P</i> 值
年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	60(33~85)	58(37~84)	-0.523	0.601
男性[例(%)]	76(61.3)	303(64.3)	0.393	0.531
诊断时间[月, <i>M</i> (范围)]	10(1~231)	9(1~146)	-1.185	0.236
$\lambda$ 型轻链[例(%)]	80(64.5)	368(78.5)	10.329	0.001
器官受累[例(%)]				
心脏	102(82.3)	330(70.1)	7.338	0.007
肾脏	74(59.7)	338(71.8)	6.731	0.009
肝脏	28(22.6)	98(20.8)	0.185	0.667
周围神经系统	20(16.1)	47(10.0)	3.716	0.054
$\geq 2$ 个器官受累	100(80.6)	343(72.8)	3.157	0.076
实验室指标				
cTnI [ $\mu\text{g/L}$ , <i>M</i> (范围)]	0.07(0~1.92)	0.05(0~11.8)	-1.878	0.060
NT-proBNP [ $\text{ng/L}$ , <i>M</i> (范围)]	3828.5(26.0~103 277.0)	2029.5(7.0~39 556.0)	-3.784	<0.001
NT-proBNP > 8500 $\text{ng/L}$ [例(%)]	31(25.4)	66(14.4)	8.369	0.004
24 h尿蛋白 [ $\text{g}$ , <i>M</i> (范围)]	1.13(0~11.00)	2.52(0~27.92)	-3.507	<0.001
eGFR [ $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ , <i>M</i> (范围)]	88.6(5.0~177.0)	91.5(0.1~158.9)	-0.333	0.739
eGFR < 60 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ [例(%)]	14(11.4)	69(14.7)	0.896	0.344
ALB [ $\text{g/L}$ , <i>M</i> (范围)]	36(16~50)	32(11~52)	-4.093	<0.001
ALP [ $\text{U/L}$ , <i>M</i> (范围)]	83(36~2637)	87(25~1734)	-0.143	0.886
BMPC [% , <i>M</i> (范围)]	6.5(0~34.5)	3.5(0~24.0)	-5.014	<0.001
dFLC [ $\text{mg/L}$ , <i>M</i> (范围)]	836.1(502.6~12 402.7)	115.5(0.5~496.8)	-17.146	<0.001
2004梅奥分期[例(%)] <sup>a</sup>			7.115	0.029
I期	19(15.6)	123(27.0)		
II期	52(42.6)	179(39.3)		
III期	51(41.8)	154(33.8)		
2012梅奥分期[例(%)] <sup>a</sup>			72.756	<0.001
I期	0(0)	155(34.0)		
II期	36(29.5)	100(21.9)		
III期	32(26.2)	120(26.3)		
IV期	54(44.3)	81(17.8)		
NYHA分级[例(%)] <sup>b</sup>			14.932	0.002
I期	30(25.9)	181(42.8)		
II期	34(29.3)	121(28.6)		
III期	37(31.9)	93(22.0)		
IV期	15(12.9)	28(6.6)		

注:cTnI:心肌肌钙蛋白I;NT-proBNP:N末端B型利钠肽前体;eGFR:估算肾小球滤过率;ALB:白蛋白;ALP:碱性磷酸酶;BMPC:骨髓浆细胞;dFLC:FLC差值;NYHA:纽约心脏病协会;<sup>a</sup>17例患者因数据缺失无法评估2004及2012梅奥分期,其中2例为超高FLC组,15例为非超高FLC组;<sup>b</sup>56例患者缺乏NYHA分级数据,其中8例为超高FLC组,48例为非超高FLC组

相应器官损伤有关,因此亟需能快速降低FLC水平的治疗手段。目前基于硼替佐米的联合化疗为AL型淀粉样变的标准一线治疗,其有效性被广泛证实<sup>[18-19]</sup>,但本研究中超高FLC患者的治疗效果及预后并不令人满意。近期多项研究报道达雷妥尤单抗在高肿瘤负荷、复发难治性AL型淀粉样变患者的治疗中取得较为迅速且良好的疗效<sup>[20-22]</sup>,其在初治患者中的安全性和高效性也被初步证实<sup>[23]</sup>。因此达雷妥尤单抗有望成为超高FLC患者的有效

治疗方案,但仍需更多研究证实。

综上,初诊时伴有超高水平FLC的AL型淀粉样变患者的心脏受累更多见,临床分期更晚,肾脏受累比例更低,血液学缓解率和器官缓解率更低,预后极差。此类患者迫切需要更有效的治疗药物。

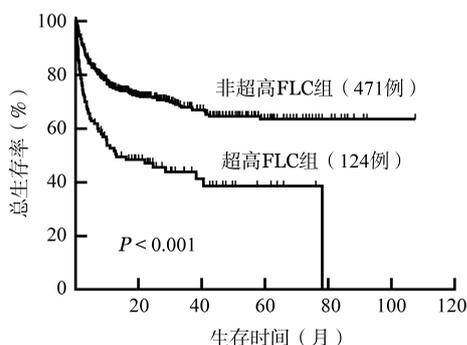
#### 参考文献

- [1] Cohen OC, Wechalekar AD. Systemic amyloidosis: moving into the spotlight [J]. *Leukemia*, 2020, 34 (5):1215-1228. DOI: 10.1038/s41375-020-0802-4.

**表2** 超高血清游离轻链(FLC)组和非超高FLC组轻链型淀粉样变患者的血液学与器官疗效

疗效	超高FLC组 (76例)	非超高FLC组 (355例)	$\chi^2$ 值	P值
<b>最佳血液学疗效</b>				
CR	29(38.2)	162(45.6)	1.418	0.234
VGPR	5(6.6)	100(28.2)		
PR	21(27.6)	30(8.5)		
NR	21(27.6)	63(17.7)		
CR+VGPR	34(44.7)	262(73.8)	24.585	<0.001
总体血液学缓解 <sup>a</sup>	55(72.4)	292(82.3)	3.898	0.048
<b>器官缓解<sup>b</sup></b>				
心脏缓解	22(37.3)	133(54.7)	5.783	0.016
肾脏缓解	19(45.2)	143(54.0)	1.107	0.293
肝脏缓解	3(20.0)	27(36.5)	1.517	0.218

注:CR:完全缓解;VGPR:非常好的部分缓解;PR:部分缓解;NR:无反应;<sup>a</sup>CR、VGPR、PR之和;<sup>b</sup>超高FLC组中接受心脏、肾脏、肝脏疗效评估的患者分别有59、42、15例;非超高FLC组接受心脏、肾脏、肝脏疗效评估的患者分别有243、265、74例



**图1** 超高血清游离轻链(FLC)组与非超高FLC组轻链型淀粉样变患者的总生存曲线

[2] Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine [J]. Clin Chem, 2009, 55 (3):499- 504. DOI: 10.1373/clinchem.2008.117143.

[3] 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.

[4] 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.

[5] Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis [J]. Blood, 2017, 130(5): 632-642. DOI: 10.1182/blood-2017-02-767475.

[6] Nguyen VP, Rosenberg A, Mendelson LM, et al. Outcomes of patients with AL amyloidosis and low serum free light chain levels at diagnosis [J]. Amyloid, 2018, 25 (3):156- 159. DOI: 10.1080/13506129.2018.1490261.

[7] Qiu Y, Zhang CL, Shen KN, et al. Clinical presentation and prognosis of light-chain amyloidosis patients with unmeasurable free light-chain levels [J]. Ann Hematol, 2018, 97 (12):2465-2470. DOI: 10.1007/s00277-018-3460-0.

[8] Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (34):4319-4324. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.8499.

[9] 沈恺妮, 孙维绎, 孙健, 等. 利用激光显微切割联合质谱蛋白质组学方法进行系统性淀粉样变性分型 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(2): 99-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.003.

[10] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma [J]. Leukemia, 2009, 23(1):3-9. DOI: 10.1038/leu.2008.291.

[11] 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, Tours, France, 18-22 April 2004 [J]. Am J Hematol, 2005, 79(4):319-328. DOI: 10.1002/ajh.20381.

**表3** 影响595例轻链型淀粉样变患者总生存的单因素及多因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
性别(男,女)	1.217(0.906 ~ 1.650)	0.191	-	-
年龄( $\geq 65$ 岁, <65岁)	1.452(1.069 ~ 1.972)	0.017	1.299(0.951 ~ 1.774)	0.101
轻链类型( $\lambda, \kappa$ )	0.816(0.598 ~ 1.113)	0.198	-	-
dFLC(dFLC > 500 mg/L, dFLC $\leq$ 500 mg/L)	2.377(1.762 ~ 3.207)	<0.001	2.279(1.685 ~ 3.083)	<0.001
2004梅奥分期( $\geq$ II期, I期)	5.375(3.168 ~ 9.117)	<0.001	4.399(2.545 ~ 7.603)	<0.001
器官受累(受累器官 $\geq 2$ 个, 受累器官 < 2个)	2.845(1.857 ~ 4.360)	<0.001	1.584(1.017 ~ 2.467)	0.042

注:dFLC:血清游离轻链差值;- :单因素分析不满足 $P < 0.1$ 的变量未纳入多因素分析,故无相应HR及P值

- [12] Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2004, 104 (6):1881-1887. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0390.
- [13] Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (11):2317-2325. DOI: 10.1038/leu.2012.100.
- [14] Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, et al. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice [J]. *Clin Chem*, 2005, 51(5):878-881. DOI: 10.1373/clinchem.2004.046870.
- [15] 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.
- [16] Bochtler T, Hegenbart U, Heiss C, et al. Evaluation of the serum-free light chain test in untreated patients with AL amyloidosis [J]. *Haematologica*, 2008, 93 (3):459-462. DOI: 10.3324/haematol.11687.
- [17] Sidana S, Tandon N, Dispenzieri A, et al. Clinical presentation and outcomes in light chain amyloidosis patients with non-evaluable serum free light chains [J]. *Leukemia*, 2018, 32 (3):729-735. DOI: 10.1038/leu.2017.286.
- [18] Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib [J]. *Blood*, 2019, 134 (25):2271-2280. DOI: 10.1182/blood.2019000834.
- [19] Shen KN, Feng J, Huang XF, et al. At least partial hematological response after first cycle of treatment predicts organ response and long-term survival for patients with AL amyloidosis receiving bortezomib-based treatment [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96 (12):2089-2094. DOI: 10.1007/s00277-017-3132-5.
- [20] Schwotzer R, Manz MG, Pederiva S, et al. Daratumumab for relapsed or refractory AL amyloidosis with high plasma cell burden [J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37 (5):595-600. DOI: 10.1002/hon.2677.
- [21] Milani P, Fazio F, Basset M, et al. High rate of profound clonal and renal responses with daratumumab treatment in heavily pretreated patients with light chain (AL) amyloidosis and high bone marrow plasma cell infiltrate [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95 (8):900-905. DOI: 10.1002/ajh.25828.
- [22] Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis [J]. *Blood*, 2017, 130 (7):900-902. DOI: 10.1182/blood-2017-01-763599.
- [23] Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA [J]. *Blood*, 2020, 136 (1):71-80. DOI: 10.1182/blood.2019004460.

(收稿日期:2020-09-02)

(本文编辑:律琦)

·读者·作者·编者·

## 作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。
2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。
3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。
4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部