

极高危原发性轻链型淀粉样变患者的临床特征和预后分析

冯俊 黄栩芾 张聪丽 沈恺妮 张春兰 孙健
田庄 曹欣欣 张路 周道斌 李剑

【摘要】 目的 探讨极高危原发性轻链型淀粉样变(pAL)患者的临床特征及其预后。方法 回顾性分析2009年1月至2016年2月在北京协和医院确诊的205例pAL患者的临床资料,将梅奥2004分期Ⅲb期或梅奥2012分期4期的患者定义为极高危患者。结果 34例(16.6%)为极高危pAL患者,中位年龄57(20~84)岁,男性22例(64.7%)。所有患者均有心脏受累,15例(44.1%)患者的受累脏器 \geq 3个。27例(81.8%)患者的心功能分级为3~4级,中位血清肌钙蛋白I为0.25(0.08~1.23) $\mu\text{g/L}$,中位血清N末端B型利钠肽前体为11 733(1 892~103 277) ng/L ,中位血清游离轻链差值为403.0(18.1~1 911.6) mg/L ,8例(24.2%)患者的骨髓浆细胞比例 \geq 0.100。16例(47.1%)患者采用硼替佐米为主的化疗方案,总体血液学缓解率为58.3%。中位随访27(1~40)个月,14例(41.2%)患者在诊断后3个月内死亡,中位生存时间仅为4个月。3、6、12和24个月的预期生存率分别为51.3%、44.0%、35.2%和29.6%。一线化疗后获得血液学缓解、未获得血液学缓解以及姑息治疗的患者1年预计存活率分别为90.9%、11.1%及0($P<0.001$)。结论 极高危pAL患者的预后极差,早期病死率高,获得血液学缓解的pAL患者有着明显更好的预后。

【关键词】 原发性轻链型淀粉样变; 极高危; 硼替佐米

Analysis of clinical characteristics and outcome of patients with very high risk primary immunoglobulin light-chain amyloidosis Feng Jun*, Huang Xufei, Zhang Congli, Shen Kaini, Zhang Chunlan, Sun Jian, Tian Zhuang, Cao Xinxin, Zhang Lu, Zhou Daobin, Li Jian*. *Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

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

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical characteristics and outcomes of very high risk patients with primary immunoglobulin light-chain amyloidosis (pAL) at a single center in China. **Method** Clinical data, treatment and outcome of 205 pAL patients in Peking Union Medical College Hospital from January 2009 to February 2016 were retrospectively analyzed. A 'very high risk' group includes patients with Mayo 2004 stage III b and Mayo 2012 stage 4. **Results** Of 205 patients, 34 (16.6%) were defined as very high risk pAL patients. The median age at diagnosis was 57 (20 - 84) years, and 22 patients (64.7%) were male. All 34 patients were diagnosed with cardiac involvement, multi-organ involvement was observed in 15 patients (44.1%), and 27 (81.8%) had New York Heart Association Class III or IV. Median values of serum cTnI, NT-proBNP, and free light chains difference were 0.25 $\mu\text{g/L}$, 11 733 ng/L , and 403 mg/L , respectively. Eight (24.2%) had more than 10% plasma cell on the bone marrow aspirate. Sixteen (47.1%) patients received bortezomib based chemotherapy and overall hematologic response rate was 58.3%. Median overall survival (OS) was 4 months. The estimated OS at 3, 6, 12, and 24 months was 51.3%, 44.0%, 35.2%, and 29.6%, respectively. Fourteen (41.2%) patients died within 3 months after the diagnosis. The estimated 1-year survival rate for the patients who got hematologic response, without hematologic response, and palliative treatment was 90.9%, 11.1%, and 0, respectively ($P<0.001$).

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.02.005

作者单位: 100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科(冯俊、黄栩芾、张聪丽、沈恺妮、张春兰、曹欣欣、张路、周道斌、李剑), 病理科(孙健), 心内科(田庄)

通信作者: 李剑, Email: lijian@pumch.cn

Conclusion Patients with very high risk pAL had very poor prognosis and the early death rate remained high. Those patients who obtained hematologic remission would have significantly better outcomes.

【Key words】 Primary light chain amyloidosis; Very high risk; Bortezomib

原发性轻链型淀粉样变(pAL)是一种由免疫球蛋白轻链沉积于组织或器官并造成器官损害的克隆性浆细胞病^[1],年发病率约为(5~12)/100万^[2]。该病生存时间短,其预后与受累器官的数量及严重程度有关,尤其是与心脏受累相关^[3]。目前,pAL的危险分层与治疗选择主要基于梅奥临床分期^[4-5]系统,其中由于梅奥2004分期Ⅲb期^[6]及梅奥2012分期4期患者的中位存活时间不足6个月,因此被认为是极高危pAL患者^[7]。目前国内尚无针对极高危pAL的相关报道。因此,我们分析了本院极高危pAL患者的临床特征、治疗、生存及预后,以提高临床医师对此类患者的认识。

病例与方法

1. 患者:本研究共入选205例2009年1月至2016年2月在北京协和医院确诊的pAL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确认为淀粉样变;②病变组织经免疫组化法、免疫荧光法和(或)激光显微切割联合质谱蛋白质学方法鉴定为轻链型淀粉样变^[8];③除外多发性骨髓瘤或华氏巨球蛋白血症。

2. 梅奥分期及极高危定义:梅奥2004分期标准^[4]: I期:N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP) < 332 ng/L且肌钙蛋白I(cTnI) < 0.1 μ g/L; II期:NT-proBNP ≥ 332 ng/L或cTnI ≥ 0.1 μ g/L; III期:NT-proBNP ≥ 332 ng/L且cTnI ≥ 0.1 μ g/L,其中NT-proBNP $\leq 8\ 500$ ng/L为Ⅲa期, $> 8\ 500$ ng/L为Ⅲb期^[6]。梅奥2012分期标准^[5]:按照患者具有以下危险因素的数量(0~3个)将其分为1~4期:NT-proBNP $\geq 1\ 800$ ng/L、cTnI ≥ 0.08 mg/L、血清游离轻链差值[dFLC,异常游离轻链(FLC)值减去正常FLC值] ≥ 180 mg/L。其中将符合梅奥2004分期Ⅲb期以及梅奥2012分期4期的pAL患者定义为极高危组^[7]。

3. 基线评价:对患者进行全面的基线评价,包括全身查体、血常规、肝肾功能、血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳、尿免疫固定电泳、血清FLC、cTnI、NT-ProBNP或脑钠肽(BNP)、心电图、超声心动图和腹部超声。必要时行心脏MRI评价心脏结

构和功能。按照CKD-EPI公式法计算出内生肌酐清除率(eGFR)。

4. 受累器官的判定:参照文献^[9]方法,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:除心功能衰竭所致的肝脏增大(> 15 cm)或碱性磷酸酶(ALP)高于正常上限的1.5倍。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紊乱、假性梗阻、排泄紊乱。

5. 治疗:硼替佐米组采用VCD方案或VD方案化疗,具体为:硼替佐米 1.3 mg/m²,第1、8、15、22天;地塞米松 $20\sim 40$ mg,第1、8、15、22天;加或不加环磷酰胺 300 mg/m²,第1、8、15天。非硼替佐米组采用马法兰、沙利度胺或来那度胺为主的化疗。3~4个疗程如疗效不佳则更换方案。

6. 随访及疗效评价:对所有患者进行门诊或电话随访,记录详细的随诊数据。随访截止时间为2016年4月1日。血液学疗效评价及器官疗效评价标准参照文献^[10]。血液学评价:完全缓解(CR)定义为血、尿免疫电泳阴性且FLC比值正常,骨髓检查正常;特别好的部分缓解(VGPR)定义为dFLC < 40 mg/L;部分缓解(PR)定义为dFLC下降 $\geq 50\%$;其他为无反应(NR)。脏器评价:肾脏有效:24 h尿蛋白水平下降 $> 50\%$ 且eGFR升高 $\leq 25\%$ 或肌酐升高 ≤ 5 g/L;心脏有效:室壁厚度减少 2 mm,左室射血分数(LVEF)改善 20% ,心功能分级提高2级或未应用利尿剂下NT-proBNP水平较低 $\geq 30\%$ (至少 300 mg/L);肝脏有效:ALP下降 $> 50\%$ 或肝脏缩小 2 cm。

7. 统计学处理:采用SPSS22.0软件进行统计学分析。分类变量采用卡方检验及Fisher检验比较组间差异;符合正态分布的连续变量采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的采用Mann-Whitney U 检验或Wilcoxon秩和检验。总生存(OS)时间定义为诊断日至末次随访或任何原因死亡的时间。利用Kaplan-Meier法绘制患者的生存曲线,并采用Log-rank比较生存曲线差异。 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

结 果

1. 一般特征:205例pAL患者中,34例(16.6%)为极高危患者,基线数据见表1。包括男22例(64.7%)和女12例(35.3%),中位年龄57(20~84)岁。中位cTnI为0.25(0.08~1.23) $\mu\text{g/L}$,中位NT-proBNP为11 733(1 892~103 277) ng/L ,中位LVEF为49%(32%~72%),中位室间隔厚度(IVS)为14(9~21)mm,81.8%(27/33)患者的NYHA临床心功能分级为3~4级,与非极高危组的差异均有统计学意义(P 值均 <0.001)。中位24 h尿蛋白为1.28(0~10.00)g,中位eGFR为79.5(8.2~122.5) ml/min ,与非极高危组比较差异有统计学意义(P 值均 <0.05)。中位血清白蛋白(ALB)水平为31(11~53) g/L ,ALP为90(30~770) U/L ,与非极高危组比较差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。

25例(73.5%)为 λ 型AL。中位dFLC为403.0(18.1~1 911.6) mg/L ,其中85.7% dFLC ≥ 180 mg/L ,明显高于非极高危组的28.3%($P<0.001$)。骨髓浆细胞比例的中位数为0.060(0~0.200),其中24.2%(8/33)患者的骨髓浆细胞比例 ≥ 0.100 ,该比例明显高于非极高危组的11.6%($P<0.05$)。

2. 脏器受累:极高危组患者均有心脏受累。而肾脏、周围神经以及肝脏受累的比例分别为79.4%、23.5%和20.6%。从脏器受累数量来看,3例(8.8%)患者为单纯心脏受累,16例(47.1%)有2个脏器受累,15例(44.1%)患者的受累脏器数 ≥ 3 个,多脏器受累的比例明显高于非极高危组($P=0.003$)(表1)。

3. 治疗及疗效:16例(47.1%)患者选择硼替佐米为主的化疗,其中VD方案3例,VCD方案13例。另外8例(23.5%)患者选择了非硼替佐米的化疗,包括3例马法兰、2例沙利度胺以及3例来那度胺为主的方案。10例(29.4%)未化疗,选择了对症支持或

表1 极高危原发性轻链型淀粉样变患者的临床特征

| 临床特征 | 总体患者 (205例) | 极高危组 (34例) | 非极高危组 (171例) | 检验值 | P 值 |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| 年龄[岁, M (范围)] | 57(20~84) | 57(39~81) | 57(20~84) | 0.008 | 0.994 |
| 男性患者[例(%)] | 130(63.4) | 22(64.7) | 108(63.1) | 0.029 ^a | 0.864 |
| λ 轻链型[例(%)] | 141(68.7) | 25(73.5) | 116(67.3) | 0.428 ^a | 0.514 |
| dFLC[mg/L , M (范围)/检测例数] | 106.4(0.6~4 263.0)/166 | 403.0(18.1~1 911.6)/28 | 88.7(0.6~4 263)/138 | -1.362 | 0.175 |
| PC[M (范围)/检测例数] | 0.040(0~0.200)/197 | 0.060(0~0.200)/33 | 0.035(0~0.200)/164 | -1.586 | 0.061 |
| cTnI[$\mu\text{g/L}$, M (范围)] | 0.07(0~1.23) | 0.25(0.08~1.23) | 0.04(0~1.19) | -4.945 | <0.001 |
| NT-proBNP[ng/L , M (范围)] | 2 094(32~103 277) | 11 733(1 892~103 277) | 1 633(64~29 835) | -4.058 | <0.001 |
| IVS[mm, M (范围)] | 12(6~26) | 14(9~21) | 12(7~26) | -3.654 | <0.001 |
| LVEF[% , M (范围)/检测例数] | 61(21~88)/194 | 49(32~72)/34 | 64(21~88)/160 | 4.820 | <0.001 |
| NYHA分级[例(%)/检测例数] | | | | 40.760 ^a | <0.001 |
| 1级 | 81(41.3)/196 | 2(6.1)/33 | 79(48.5)/163 | | |
| 2级 | 48(24.5)/196 | 4(12.1)/33 | 44(27.0)/163 | | |
| 3~4级 | 67(34.2)/196 | 27(81.8)/33 | 40(24.5)/163 | | |
| 24 h尿蛋白[g, M (范围)] | 2.71(0~22.0) | 1.28(0~10) | 2.88(0~22.00) | 3.315 | 0.022 |
| eGFR[ml/min , M (范围)] | 83.7(6.0~177.0) | 79.5(8.2~122.5) | 88.6(9.3~177.0) | 1.987 | 0.048 |
| ALB[g/L, M (范围)] | 31(11~53) | 31(18~42) | 31(11~50) | -0.869 | 0.386 |
| ALP[U/L, M (范围)] | 85(25~770) | 90(30~770) | 84(32~705) | 0.289 | 0.773 |
| 脏器受累[例(%)] | | | | | |
| 心脏 | 144(70.2) | 34(100) | 110(64.3) | 17.266 ^a | <0.001 |
| 肾脏 | 151(73.7) | 27(79.4) | 124(72.5) | 0.695 ^a | 0.406 |
| 肝脏 | 42(20.5) | 7(20.6) | 35(20.5) | 0.000 ^a | 0.987 |
| 周围神经系统 | 36(17.6) | 8(23.5) | 28(16.4) | 1.003 ^a | 0.318 |
| 脏器受累个数[例(%)] | | | | 10.087 ^a | 0.003 |
| 1个 | 65(31.7) | 3(8.8) | 62(36.3) | | |
| 2个 | 77(37.5) | 16(47.1) | 61(35.7) | | |
| ≥ 3 个 | 63(30.7) | 15(44.1) | 48(28.1) | | |

注:dFLC:血清游离轻链差值;PC:骨髓浆细胞;cTnI:血清肌钙蛋白I;NT-proBNP:血清N末端B型利钠肽前体;IVS:室间隔厚度;LVEF:左室射血分数;NYHA:心功能纽约分级;eGFR:肌酐清除率;ALB:血清白蛋白;ALP:血清碱性磷酸酶。检验值中^a为卡方值,余为 t 值

中药等姑息治疗。

硼替佐米组中1例失访,3例未进行血液学评价,中位疗程数为3(1~9)个,可评价血液学疗效的患者共12例,其中CR 6例、VGPR 1例,总血液学缓解率为58.3%,中位起效时间为1(1~5)个月;最终4例(33.3%)获得了器官缓解。非硼替佐米化疗组8例患者中,血液学CR 1例、VGPR 2例,总血液学缓解率为37.5%,中位起效时间为6(1~10)个月;2例(25.0%)获得器官缓解。12例化疗患者存活超过3个月,其中1例未评价疗效,11例可评价疗效的患者中,包括硼替佐米组7例和非硼替佐米组4例。硼替佐米组血液学CR 5例、VGPR 1例,总血液学缓解率为85.7%;非硼替佐米组血液学CR 1例、VGPR 1例,总血液学缓解率为50.0%。

4. 生存及预后:中位随访27(1~40)个月,2例(5.9%)患者失访。20例(58.8%)患者死亡,包括所有10例姑息治疗的患者。共有14例(41.2%)患者在诊断后3个月内死亡,包括8例姑息治疗的患者以及6例化疗的患者,死因均为心源性猝死或心功能衰竭。因此,极高危pAL患者的中位OS时间仅为4(0.2~40)个月,远低于非极高危患者的78(1~84)个月($P<0.001$)(图1)。极高危患者的预计3、6、12及24个月的存活率分别为51.3%、44.0%、35.2%和35.2%。对存活大于3个月的12例化疗患者进行landmark分析,中位OS时间尚未达到,预计6、12及24个月存活率分别为91.7%、81.5%和81.5%。化疗后获得血液学缓解、未获得血液学缓解以及姑息治疗的极高危pAL患者的中位OS时间分别为尚未达到、1个月及2个月,其预计1年存活率分别为90.9%、11.1%和0($P<0.001$)(图2)。

讨 论

各个报道的极高危pAL患者的比例各不相同。例如,Dispenzieri等^[4]及Kourelis等^[11]报道的pAL患者中梅奥2004 III期患者的比例分别为37%和43%。Wechalekar等^[6]报道的346例梅奥III期患者中IIIb期的比例为52%。Palladini等^[12]报道的230例pAL中IIIb期患者占20%。Kumar等^[5]及Kourelis等^[11]报道的pAL患者中梅奥2012分期4期患者的比例分别为23%和28.1%。Kastritis等^[7]总结的极高危组患者约占pAL患者的10%~15%。我们的研究结果显示,极高危患者的比例为16.6%,与文献报道大致相当。另外,虽然极高危患者的年龄和性别分

布与非极高危患者相似,但是极高危患者的心脏受累程度例如临床心功能、心肌酶学以及心脏超声指标等均比非极高危患者更为严重。同时,极高危患者的多脏器受累比例也明显高于非极高危患者^[5]。在“肿瘤负荷”方面,极高危患者中dFLC \geq 180 mg/L及骨髓浆细胞 \geq 0.100患者的比例也明显高于非极高危患者。

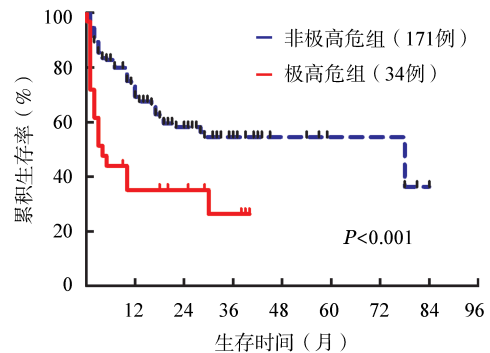


图1 极高危及非极高危原发轻链型淀粉样变患者的生存曲线

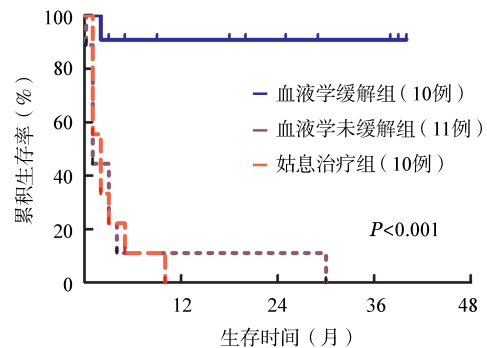


图2 化疗后获得血液学缓解、未获得血液学缓解以及姑息治疗的极高危原发轻链型淀粉样变患者生存曲线

近20年来,pAL患者的预后获得了显著改善。中位OS时间已由1~1.5年延长至4年^[3, 13-14]。梅奥III期患者的中位OS时间也由2004年的3~4个月提高到了7~9个月,但极高危pAL患者的早期病死率仍高达40%~50%,中位OS时间也仅为4~6个月^[5-6, 15]。同样,我们的研究也表明,中国极高危pAL患者的中位OS时间也仅为4个月,早期病死率高达41.2%,与国外文献报道相当。

抗浆细胞治疗是pAL治疗的基石。我们在研究中发现,化疗有效的极高危pAL患者明显有着更好的长期生存。Wechalekar等^[6]在2013年报道的一项针对346例梅奥III期pAL患者的欧洲多中心结果显示,获得PR及以上血液学疗效的NT-proBNP $>$ 8 500 ng/L且收缩压 $<$ 100 mmHg(1 mmHg=0.133

kPa)的高危患者的2年预计存活率超过50%,其中位OS时间长达24个月,远远高于化疗无效者的3个月。在另一项230例应用VCD方案治疗pAL的前瞻性研究^[12]中,对存活时间超过3个月的梅奥Ⅲb期患者的landmark分析发现,获得PR及以上血液学疗效患者的预计2年存活率约为66%,中位OS时间可达26个月,而无效患者的中位OS时间仅为6个月。在Jaccard等^[15]报道的一项60例初治梅奥Ⅲ期pAL患者应用硼替佐米治疗的回顾性研究中,存活超过3个月患者的血液学缓解率可达86%,其1、2年预计存活率分别为81%及72%。同时,研究还发现,尽管硼替佐米不能降低早期病死率,但可能使高危pAL患者获得更早、更深的缓解,进而转化为更长久的存活。我们的研究结果也显示生存时间超过3个月的化疗患者中位OS时间尚未达到,其2年预计存活率为81.5%;化疗后获得血液学缓解的极高危pAL患者中位OS时间则明显长于未获得血液学缓解以及姑息治疗的患者,其预计2年存活率可高达90.9%,远远高于未获得血液学缓解以及姑息治疗患者的11.1%及0。因此,有效的化疗明显改善生存时间超过3个月患者的预后。

综上所述,极高危组pAL患者早期病死率高,中位OS时间远低于非极高危组;早期获得血液学缓解可明显改善生存时间超过3个月患者的预后。

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/NEJMr-023144.
- [2] 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.
- [3] Kyle RA, Greipp PR, O'Fallon WM. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases[J]. *Blood*, 1986, 68(1):220-224.
- [4] Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18):3751-3757. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.029.
- [5] 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.
- [6] Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis[J]. *Blood*, 2013, 121(17): 3420-3427. DOI: 10.1182/blood-2012-12-473066.
- [7] Kastritis E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2):170-186. DOI: 10.1111/bjh.13805.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis[J]. *Blood*, 2015, 126(5):612-615. DOI: 10.1182/blood-2015-01-620302.
- [13] Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10038):2641-2654. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
- [14] Palladini G, Milani P, Folli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach[J]. *Haematologica*, 2014, 99(4):743-750. DOI: 10.3324/haematol.2013.095463.
- [15] Jaccard A, Comenzo RL, Hari P, et al. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naïve patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III)[J]. *Haematologica*, 2014, 99(9):1479-1485. DOI: 10.3324/haematol.2014.104109.

(收稿日期:2016-06-14)

(本文编辑:王叶青)