

# 血清游离轻链 $\kappa/\lambda$ 比率在初诊多发性骨髓瘤患者诊断和预后中的作用

王攀峰 徐云 颜霜 姚颖 郑慧菲 马玲 金松

徐杨 龚斐然 周佳子 常惠荣 傅铮铮

**【摘要】** 目的 分析血清游离轻链(sFLC) $\kappa/\lambda$ 比率(sFLCR)在初诊多发性骨髓瘤(MM)患者诊断和预后中的作用。方法 回顾性分析 2012 年 9 月至 2015 年 7 月收治的 82 例初诊 MM 患者的临床资料,采用血清蛋白电泳(SPE)和免疫固定电泳(IFE)法检测血清单克隆蛋白(M 蛋白)的表达,采用免疫比浊法检测 sFLC $\kappa$ 、 $\lambda$ 的表达水平,分析初诊时 sFLCR 在 MM 患者诊断和预后中的作用。结果 初诊时 82 例患者中 SPE 法检测 M 蛋白阳性率为 85.5%, IFE 法检测 M 蛋白阳性率为 93.9%, sFLC 异常以及 sFLCR 异常者占 96.3%。初诊时高比率组(sFLCR $\geq 100$ 或 $\leq 0.01$ , 42 例)与低比率组( $0.01 < \text{sFLCR} < 100$ , 40 例)患者 40 个月的总生存率分别为 87% 和 61%, 差异有统计学意义( $P=0.034$ )。与低比率组患者比较,高比率组患者初诊时肌酐值、浆细胞数、 $\beta_2$ 微球蛋白增高,血红蛋白降低,肾功能不全及需要透析者、DS 分期 III 期 B 组者、ISS 分期 III 期者、FISH 检查异常者、 $\lambda$ 轻链异常者较多, $\kappa$ 轻链异常者较少( $P$ 值均 $< 0.05$ )。两组患者经过 3~4 个疗程诱导治疗后,高比率组和低比率组患者的治疗有效率(非常好的部分缓解及其以上)差异有统计学意义(45.2%对 72.5%,  $P=0.012$ )。初诊肾功能不全者(肌酐 $\geq 178$   $\mu\text{mol/L}$ , 14 例)与肾功能正常者(68 例)的 2 年总生存率差异无统计学意义(85.7%对 91.2%,  $P=0.894$ )。结论 初诊时 sFLC 的检测相对于 SPE 和 IFE 法检测 M 蛋白对诊断 MM 有更高的敏感性;初诊时 sFLCR 明显异常的患者可能具有更高的肿瘤负荷和更强的侵袭性,可提示患者预后不良;初诊时伴有肾功能不全的 MM 患者经积极治疗后可获得与肾功能正常患者同样的疗效。

**【关键词】** 血清游离轻链比率; 多发性骨髓瘤; 诊断; 预后

**基金项目:**国家自然科学基金(81302046);江苏省临床医学中心项目(ZX201102);国家临床重点专科建设项目;卫生公益性行业科研专项(201202017)

**The roles of serum free light chain ratio in the diagnosis and prognosis of newly diagnosed multiple myeloma** Wang Panfeng, Xu Yun, Yan Shuang, Yao Ying, Zheng Huiwei, Ma Ling, Jin Song, Xu Yang, Gong Feiyan, Zhou Jiazi, Chang Huirong, Fu Chengcheng. First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of thrombosis and hemostasis of Ministry of health, Hematology Collaborative Innovation Center, Suzhou 215006, China  
Corresponding author: Fu Chengcheng, Email: fuzhengzheng@suda.edu.cn

**【Abstract】 Objective** The roles of serum free light chain ratio (sFLCR) in the diagnosis and prognosis of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients were analyzed. **Methods** The clinical data was retrospectively analyzed for 82 newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients in the first affiliated hospital of Soochow University from September 28, 2012 to July 18, 2015. The serum free light chain levels were measured and  $\kappa/\lambda$  ratios were calculated, so we could analyze the roles of sFLCR in the diagnosis and prognosis of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients. **Results** It was 85.5% (70/82) positive of M protein by serum protein electrophoresis (SPE) and 93.9% (77/82) by serum immunofixation electrophoresis (IFE). Both sFLC and sFLCR abnormalities were 96.3% (79/82). The estimated 40-months overall survival was 87% for the high free light chain ratio group (sFLCR  $\geq 100$  or  $\leq 0.01$ ) and 61% for the low free light chain ratio group ( $0.01 < \text{sFLCR} < 100$ ), respectively, with a

statistical significance ( $P=0.034$ ). Compared with low sFLCR group, high sFLCR group had elevated levels of serum creatinine, bone marrow plasma cells and  $\beta_2$ -MG; lower level of hemoglobin; higher proportion of patients with renal dysfunction and selecting hemodialysis; more patients with DS stage III B and ISS stage III; higher proportion of abnormal fluorescence in situ hybridization (FISH) and  $\lambda$  chain isotype. The low risk group had a rise of  $\kappa$  chain isotype (all  $P<0.05$ ). And the difference was not statistically significant when compared with the age, sex, TP, ALB, CRP, LDH,  $Ca^{2+}$ , M protein and chromosome. After 3-4 courses of induction chemotherapy, based on the response criteria formulated by the IMWG for patients who could reach the Very Good Remission or better (VGPR+), the responses of VGPR+ were 45.2% (19/42) in high sFLCR group and 72.5% (29/40) in low group ( $P=0.012$ ). Among them, there were 14 cases (17.1%) of NDMM with renal dysfunction. The 2-year survivals in patients with renal insufficiency and normal renal function were 85.7% and 91.2% ( $P=0.894$ ), respectively. **Conclusion** sFLC assay is much more sensitive than the common methods used, such as SPE and IFE for the diagnosis of MM. The patients with significantly abnormal sFLCR have more tumor burden, higher aggressive progression, and adverse prognosis. Compared with the patients who have normal renal function, the patients with renal insufficiency acquire the same effect after receiving reasonable treatment actively.

**【Key words】** Free light chain ratio; Multiple myeloma; Diagnosis; Prognosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81302046); Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX201102); National Clinical Key Subject Project; National Public Health Grand Research Foundation(20120207)

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖性疾病,其特征为骨髓中克隆性浆细胞异常增生,分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白),并导致相关器官或组织损伤。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全和感染等<sup>[1]</sup>。自2001年起,血清游离轻链(sFLC)的检测开始应用于临床,欧洲骨髓移植协作组(EBMT)和国际骨髓瘤工作组(IMWG)均将sFLC检测引入MM的诊疗指南中,用于疾病的诊断和疗效评判<sup>[1-2]</sup>。有研究者报道sFLC  $\kappa/\lambda$ 比率(sFLCR)异常提示MM患者预后不良<sup>[3-7]</sup>,国内亦有专家学者呼吁应重视sFLC检测在MM中的应用<sup>[8]</sup>。在本研究中我们回顾性分析了单中心82例初诊MM患者的临床资料,旨在对sFLCR在初诊MM患者中的诊断、预后作用进行初步探讨。

### 病例与方法

1. 病例:收集2012年9月28日至2015年7月18日确诊并入住我院接受治疗的82例MM患者的临床资料。入组患者参照2013年修订的《中国MM诊治指南》<sup>[1]</sup>进行诊断和治疗。82例患者中接受以硼替佐米为基础化疗方案治疗者70例(85.4%),接受以沙利度胺为基础化疗方案者8例(9.8%),接受以卡菲佐米为基础化疗方案者4例(4.8%)。22例(26.8%)患者在诱导化疗后行自体造血干细胞移植治疗。

2. 血清蛋白电泳(SPE)和免疫固定电泳(IFE)法检测血清单克隆免疫球蛋白(M蛋白)的表达:开

始治疗前30 d内采集患者外周血2 ml,收集血清样本。SPE和IFE法均采用法国SEBIA公司生产的HYDRASYS2全自动电泳仪进行检测,SPE和IFE试剂盒均为法国SEBIA公司产品,按试剂盒说明书操作。由专业技师判断结果并出具检测报告。

3. 免疫比浊法检测sFLC  $\kappa$ 、 $\lambda$ 的表达水平:样本采集同上。采用美国贝克曼库尔特IMMAGE 800特定蛋白分析系统进行检测, $\kappa$ 、 $\lambda$ 轻链检测试剂盒为英国Binding Site公司产品,按照试剂盒说明书进行操作。sFLC的正常值范围为试剂盒自带,取值为: $\kappa$ 轻链3.3~19.4 mg/L, $\lambda$ 轻链5.71~26.3 mg/L,sFLCR 0.26~1.65。参考文献[4-5,9],结合我中心的实际经验,将sFLCR $\geq 100$ 或 $\leq 0.01$ 定义为高比率组,0.01<sFLCR<100定义为低比率组。

4. 随访和疗效评估:随访截止时间为2015年8月17日,中位随访时间为13.6(2.1~51.9)个月。采用门诊、住院病历查阅及电话联系方式进行随访。总生存(OS)时间定义为从患者诊断明确到死亡或随访截止日期。治疗后疗效评价采用文献[9]标准,分为完全缓解(CR)、严格意义的CR(sCR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)、CR后复发。

5. 统计学处理:采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料比较用两独立样本的非参数检验(Mann Whitney U检验),计数资料的比较用独立样本R $\times$ C列联表资料的卡方检验。生存分析应用Kaplan-Meier检验,组间比较应用Log-rank检验,单

因素分析和多因素分析应用Cox比例风险回归模型,采用Pearson相关系数进行简单相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般特征:82例患者中,男47例,女35例,中位年龄为59(29~73)岁,年龄 $\geq 65$ 岁者19例(23.2%)。M蛋白分型:完整Ig型63例(76.8%)、轻链型18例(22.0%)、双克隆型1例(1.2%);以 $\kappa$ 轻链增高为主型36例(43.9%),以 $\lambda$ 轻链增高为主型46例(56.1%);Durie-Salmon(DS)分期:Ⅲ期A组者62例(75.6%)、Ⅲ期B组者15例(18.3%),Ⅱ期者4例(4.9%),Ⅰ期者1例(1.2%);国际分期体系(ISS)分期:Ⅲ期者30例(36.6%),Ⅱ期者34例(41.4%)。Ⅰ期者18例(22.0%)。

2. sFLC检测的敏感性分析:82例患者中初诊时SPE法M蛋白阳性检出率为85.5%(70/82),IFE法M蛋白阳性检出率为93.9%(77/82),免疫比浊法

检测sFLC $\kappa$ 或 $\lambda$ 异常以及sFLCR异常者占96.3%(79/82),SPE法与sFLC检测阳性检出率比较,差异有统计学意义( $P=0.015$ );IFE法与sFLC检测阳性检出率比较,差异无统计学意义( $P=0.717$ ),但有5例患者初诊时IFE法检测为阴性,而免疫比浊法检测sFLC $\kappa$ 或 $\lambda$ 值均高于正常值范围,sFLCR均不在正常值范围。

3. 不同sFLCR分组患者临床特征比较:按初诊时不同sFLCR分组患者的临床特征比较结果见表1。与低比率组患者比较,高比率组患者初诊时血肌酐值、浆细胞比例、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)增高,血红蛋白降低,肾功能不全及需要透析者、DS分期Ⅲ期B组者、ISS分期Ⅲ期者、FISH检查异常者、 $\lambda$ 轻链异常者较多, $\kappa$ 轻链异常者较少( $P$ 值均 $< 0.05$ )。初诊时两组患者年龄、性别、血清总蛋白、血清白蛋白、C反应蛋白(CRP)、LDH、 $Ca^{2+}$ 、M蛋白水平、染色体异常发生率差异均无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ )。

4. 不同sFLCR分组患者的治疗方案和疗效比

表1 初诊时不同血清游离轻链 $\kappa/\lambda$ 比率(sFLCR)分组多发性骨髓瘤患者的临床特征比较

临床特征	高sFLCR组(42例)	低sFLCR组(40例)	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	59.5 $\pm$ 9.5	59.0 $\pm$ 9.3	0.820
性别(男/女,例)	26/16	21/19	0.389
Ig分型(完整Ig型/轻链型/双克隆型,例)	31/11/0	32/7/1	0.325
分型( $\kappa$ 增高为主型/ $\lambda$ 增高为主型,例)	12/30	24/16	0.004
DS分期(ⅠA/ⅡA/ⅢA/ⅢB期,例)	0/3/26/13	1/1/36/2	0.005
(ⅠA+ⅡA+ⅢA期/ⅢB期,例)	29/13	38/2	0.002
ISS分期(Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ期,例)	4/18/20	14/16/10	0.016
(Ⅰ+Ⅱ期/Ⅲ期,例)	22/20	30/10	0.034
HGB(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	84.5 $\pm$ 22.8	94.5 $\pm$ 30.4	0.031
血清总蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	86.8 $\pm$ 21.2	85.4 $\pm$ 19.8	0.603
血清白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	34.3 $\pm$ 8.5	33.8 $\pm$ 7.7	0.507
C反应蛋白[mg/L,M(范围)]	4.90(0.03~13.70)	5.40(0.05~15.00) <sup>a</sup>	0.544
LDH[U/L,M(范围)]	175.5(93.0~3 740.0)	159(89~338) <sup>a</sup>	0.430
血肌酐[ $\mu$ mol/L,M(范围)]	82.5(24.0~1 563.0)	68.5(39.0~204.0)	0.003
$Ca^{2+}$ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.24 $\pm$ 0.40	2.08 $\pm$ 0.3	0.056
单克隆免疫球蛋白[g/L,M(范围)]	28.2(0~98.5)	27.0(0~94.0)	0.766
骨髓浆细胞比例[M(范围)]	0.355(0.080~0.860)	0.215(0.010~0.740)	0.043
$\beta_2$ 微球蛋白[mg/L,M(范围)]	5.5(1.5~20.1)	3.5(1.3~20.0)	0.002
染色体核型检查[异常例数/检测例数(%)]	7/38(18.4)	2/37(5.4)	0.169
FISH检查[异常例数/检测例数(%)]	28/38(73.7)	14/35(40.0)	0.004
肾功能不全[例(%)]	13(31.0)	1(2.5)	0.001
血液透析术治疗[例(%)]	10(23.8)	0	0.003

注:DS分期:Durie-Salmon分期;ISS:国际分期体系;FISH检查异常:检测13q14/Rb1/P53/1q21/IgH重排,定义:13q14/Rb1/P53缺失阳性率大于等于20%为阳性;1q21扩增大于等于20%为阳性;IgH重排大于等于10%为阳性,未再加做IgH重排;以上5项中任意一项阳性定义为FISH检查异常,5项均阴性者定义为FISH检查正常;a:检测例数为39例

较:高比率组42例患者中有38例接受以硼替佐米、地塞米松为基础的化疗方案,有3例接受以沙利度胺、脂质体阿霉素、地塞米松为主的方案,有1例接受以卡菲佐米、马法兰、地塞米松为主的化疗方案。低比率组40例患者中有32例接受以硼替佐米、地塞米松为基础的化疗方案,有5例接受以沙利度胺、脂质体阿霉素、地塞米松为主的方案,有3例接受以卡菲佐米、马法兰、地塞米松为主的化疗方案。两组患者经过3~4个疗程诱导治疗后,高比率与低比率组患者比较,CR率差异无统计学意义(21.4%对35.0%, $P=0.171$ ),VGPR以上有效率差异有统计学意义(45.2%对72.5%, $P=0.012$ )。

5. 高比率与低比率组患者生存情况比较:中位随访时间为13.6(2.1~51.9)个月。高比率组与低比率组患者40个月的OS率分别为87%和61%,差异有统计学意义( $P=0.034$ )(图1)。应用Cox比例风险回归模型分析sFLCR异常对患者生存时间的影响,高比率组与低比率组比较,HR为3.821,95%CI为0.92~15.85, $P=0.065$ 。

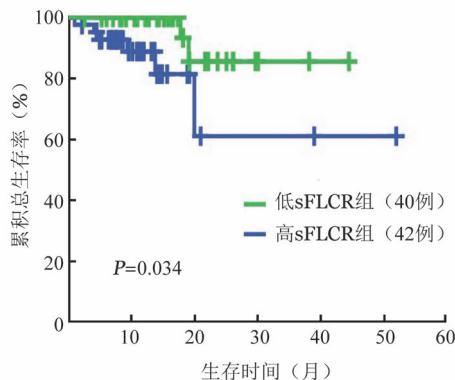


图1 血清游离轻链 $\kappa/\lambda$ 比率(sFLCR)对多发性骨髓瘤患者总生存的影响

6. 初诊时sFLC值与肌酐值的关系分析:82例患者中, $\kappa$ 轻链增高为主型36例(43.9%), $\lambda$ 轻链增高为主型46例(56.1%)。结果显示初诊时 $\kappa$ 轻链值( $r^2=0.973$ , $P=0.000$ )、 $\lambda$ 轻链值( $r^2=0.421$ , $P=0.004$ )均与肌酐值呈正相关。

7. sFLCR与肾功能不全的关系分析:82例患者中,初诊时肾功能不全者(肌酐 $\geq 178 \mu\text{mol/L}$ )14例(17.1%),10例患者在治疗初期需要联合血液透析治疗(4例接受硼替佐米联合地塞米松治疗,5例接受硼替佐米、沙利度胺联合地塞米松治疗,1例接受沙利度胺、脂质体阿霉素联合地塞米松治疗)。14例患者中,6例接受硼替佐米、沙利度胺联合地塞

米松治疗,5例接受硼替佐米联合地塞米松治疗,2例接受沙利度胺、脂质体阿霉素联合地塞米松治疗,1例接受硼替佐米、脂质体阿霉素联合地塞米松治疗。

初诊时肾功能不全的14例患者中有13例属于高比率组,仅1例属于低比率组。治疗早期行化疗联合血液透析治疗的10例患者中,4例接受化疗1个疗程后无需血液透析治疗,2例治疗早期(3个月内)死亡,4例目前仍需要血液透析治疗。肾功能不全患者(14例)与肾功能正常患者(68例)的OS时间(33.4个月对43.1个月, $P=0.433$ )和2年OS率(85.7%对91.2%, $P=0.894$ )差异均无统计学意义。初诊时高sFLCR合并肾功能不全患者(13例)与初诊时低sFLCR合并肾功能正常患者(39例)的中位OS时间分别为33.1(95%CI为25.6~40.5)个月和40.6(95%CI为35.8~45.5)个月,差异无统计学意义( $P=0.154$ )。

## 讨 论

尿本周蛋白、SPE、IFE检测均是诊断MM常用的方法。尿本周蛋白常用于筛查,其敏感性较低;SPE的检测敏感性为500~2 000 mg/L<sup>[7]</sup>;IFE的检测敏感性为100~150 mg/L;而sFLC检测敏感性较高,可达2~4 mg/L<sup>[11-13]</sup>,Yan等<sup>[9]</sup>对121例初诊MM患者的sFLC值及sFLCR进行分析,发现初诊时SPE阳性率为81.9%(86/105),IFE阳性率为89.3%(108/121),sFLC $\kappa$ 或 $\lambda$ 异常者占97.5%(118/121),sFLCR异常者占99.2%(120/121),均验证了sFLC检测在诊断MM时较SPE、IFE有更高的敏感性。

有报道称 $\kappa$ 或 $\lambda$ 轻链增高伴随sFLCR异常间接反映了克隆性浆细胞扩增的出现<sup>[7]</sup>。在本研究中我们发现与低比率组患者比较,高比率组患者初诊时浆细胞数和 $\beta_2\text{-MG}$ 水平高、FISH检查异常者人数多。浆细胞数、 $\beta_2\text{-MG}$ 水平增高提示有更高的肿瘤负荷和肿瘤细胞高增殖率<sup>[14]</sup>;FISH检查异常者人数增多提示骨髓浸润程度重、抑制程度深,贫血程度更严重。同时我们还发现高比率组患者肌酐值较高,患者sFLC $\kappa$ 或 $\lambda$ 值均与肌酐值呈正相关。因高比率组患者肿瘤负荷重,其克隆性的浆细胞分泌更多的轻链,这些过多分泌的轻链经肾小球过滤时损伤了肾小管,造成肾功能不全或衰竭<sup>[7]</sup>,因此高比率组有更多的肾功能不全及需要血液透析治疗的患者,DS分期Ⅲ期B组患者人数增多。

此外在本研究中我们还发现低比率组较高比

率组患者更易获得 VGPR 以上的缓解,可能与低比率组患者肿瘤负荷及肿瘤细胞增殖率低、侵袭性小有关,治疗缓解率相对较高。

国外研究报道异常的 sFLCR 是意义未明的单克隆丙种球蛋白血症、冒烟性骨髓瘤、孤立性骨髓瘤进展的不良因素, sFLCR 异常可作为独立的不良预后因素<sup>[3,5,7,15-19]</sup>。2007 年 Kyrtonis 等<sup>[4]</sup>对 94 例初诊 MM 患者 sFLCR 与预后的关系进行研究,将 sFLCR $\leq$ 3.57 mg/L 或 $\geq$ 45.09 mg/L 者定义为高比率组,余定义为低比率组,发现两组患者 5 年 OS 率分别为 82% 和 30%,首次报道了 sFLCR 异常是 MM 独立的不良预后因素。2008 年, Snozek 等<sup>[5]</sup>检测了 790 例初诊 MM 患者的 sFLC 值,将 sFLCR < 0.03 或 > 32 者定义为高比率组(479 例), 0.03 $\leq$ sFLCR $\leq$ 32 者定义为低比率组(311 例),发现两组患者中位 OS 期分别为 30 和 39 个月,表明初诊时 sFLCR 为患者重要的预后因素,并建议将 sFLCR 与 ISS 分期联合进行患者的预后评估。之后有报道得出相似的结论<sup>[6,9]</sup>。此外,有研究者报道治疗后 sFLCR 正常化是 MM 患者预后良好的指标<sup>[20-22]</sup>,从另一方面说明了治疗后 sFLCR 正常化与预后的关系。本研究组患者的中位随访时间为 13.6 个月,有 8 例死亡,高、低比率组患者的中位 OS 时间均未达到,两组患者 40 个月时的 OS 率差异有统计学意义( $P=0.034$ ),与文献<sup>[4-6,9]</sup>报道相符。

有研究报道初诊时伴有肾功能不全的 MM 患者预后差,而以硼替佐米为基础的化疗对伴有肾功能不全的 MM 患者疗效显著<sup>[14,23-26]</sup>,硼替佐米联合血液透析术治疗严重肾损伤的患者可明显改善肾功能及预后<sup>[27]</sup>。本研究中,14 例伴肾功能不全的患者中仅有 2 例死亡,可能的原因为 14 例患者中有 13 例接受了含有硼替佐米为基础的联合方案,有 10 例患者早期还联合了血液透析术治疗,提示初诊时伴有肾功能不全的 MM 患者经积极治疗后可获得与肾功能正常患者同样的疗效。

总之,初诊时 sFLC 检测对 MM 的诊断、预后评估均有很高的临床价值;初诊时 sFLCR 明显异常者可能有更高的肿瘤负荷和更强的侵袭性,可提示患者预后不良;初诊时伴有肾功能不全者经积极治疗后可获得与肾功能正常患者同样的疗效。

#### 参考文献

[1] 中国医师协会血液科医师分会,中国医学会血液学分会,中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013 年修

订)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(9): 791-795. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.09.026.

- [2] Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Multiple myeloma, version 1.2013 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(1):11-17.
- [3] Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology [J]. Br J Haematol, 2008, 141(4): 413-422. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07079.x.
- [4] Kyrtonis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2007, 137(3): 240-243. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06561.x
- [5] Snozek CL, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system [J]. Leukemia, 2008, 22(10): 1933-1937. doi: 10.1038/leu.2008.171.
- [6] Maltezas D, Dimopoulos MA, Katodritou I, et al. Re-evaluation of prognostic markers including staging, serum free light chains or their ratio and serum lactate dehydrogenase in multiple myeloma patients receiving novel agents [J]. Hematol Oncol, 2013, 31(2): 96-102. doi: 10.1002/hon.2026.
- [7] Bhole MV, Sadler R, Ramasamy K. Serum-free light-chain assay: clinical utility and limitations [J]. Ann Clin Biochem, 2014, 51(Pt 5): 528-542. doi: 10.1177/0004563213518758.
- [8] 侯健, 樊建玲. 重视血清游离轻链在多发性骨髓瘤中的检测 [J]. 中国实用内科杂志, 2008(11): 1003-1005.
- [9] Xu Y, Sui W, Deng S, et al. Further stratification of patients with multiple myeloma by International Staging System in combination with ratio of serum free  $\kappa$  to  $\lambda$  light chains [J]. Leuk Lymphoma, 2012, 54(1): 123-132. doi: 10.3109/10428194.2012.704033.
- [10] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. Leukemia, 2006, 20(9): 1467-1473. doi: 10.1038/sj.leu.2404284.
- [11] Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function [J]. Cancer, 2005, 103(6): 1195-1200. doi: 10.1002/ncr.20888.
- [12] Mori S, Crawford BS, Roddy JV, et al. Serum free light chains in myeloma patients with an intact M protein by immunofixation: potential roles for response assessment and prognosis during induction therapy with novel agents [J]. Hematol Oncol, 2012, 30(3): 156-162. doi: 10.1002/hon.1019.
- [13] Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(6): 1129-1136. doi: 10.1681/ASN.2010080857.
- [14] 朱婉秋, 卢静, 路瑾, 等. 初诊多发性骨髓瘤合并肾功能不全患者的临床分析 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(10): 741-744. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.10.005.
- [15] David D, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Immunoglobulin free

- light chains and solitary plasmacytoma of bone [J]. Blood, 2006, 108(6): 1979-1983. doi: 10.1182/blood-2006-04-015784.
- [16] Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma [J]. Blood, 2008, 111(2): 785-789. doi: 10.1182/blood-2007-08-108357.
- [17] Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) [J]. Blood, 2005, 106(3): 812-817. doi: 10.1182/blood-2005-03-1038.
- [18] 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.
- [19] Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Presence of monoclonal free light chains in the serum predicts risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance [J]. Br J Haematol, 2004, 127(3): 308-310. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05169.x
- [20] Iwama K, Chihara D, Tsuda K, et al. Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma [J]. Eur J Haematol, 2013, 90(2): 134-141. doi: 10.1111/ejh.12050.
- [21] 孟庆齐, 王建宁, 宋敏, 等. 多发性骨髓瘤治疗后血清游离轻链比值正常化对预后的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(6): 1640-1643. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.06.026.
- [22] Yağcı M, Karakaya F, Suyanı E, et al. Serum free light chain response after 2 courses of induction chemotherapy predicts prognosis in myeloma patients [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15(2): 98-102. doi: 10.1016/j.clml.2014.08.007.
- [23] Khan R, Apewokin S, Graziutti M, et al. Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma [J]. Leukemia, 2015, 29(5): 1195-1201. doi: 10.1038/leu.2015.15.
- [24] Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(30): 4635-4641. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1238.
- [25] Morabito F, Gentile M, Ciolli S et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA [J]. Eur J Haematol, 2010, 84(3): 223-228. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01385.x.
- [26] Yang G, Chen W, Wu Y. Bortezomib, dexamethasone plus thalidomide for treatment of newly diagnosed multiple myeloma patients with or without renal impairment [J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(2): 155-160. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.03.07.
- [27] 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.

(收稿日期:2015-11-20)

(本文编辑:刘志红)

·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://www.cma.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