

多发性骨髓瘤患者并发肾损害的危险因素及临床疗效分析

程家凤 张薇薇 郑茜茜 王晓培

【摘要】目的 分析多发性骨髓瘤(MM)患者合并肾损害(RI)患者的危险因素、临床疗效及预后情况。**方法** 选取2014年2月至2021年8月于安徽理工大学附属医院收治的MM患者60例,对未合并RI和合并RI的患者分为非RI组($n=34$)和RI组($n=26$),对两组患者临床特征及治疗反应进行回顾性分析。**结果** RI组Durie-Salmon分期及国际分期体系(ISS)分期Ⅲ期的患者比例高于非RI组($P<0.05$);RI组患者初诊时白细胞、血钙、尿酸、 β_2 -微球蛋白水平均高于非RI组,受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,上述指标预测RI发生的曲线下面积分别为0.674、0.679、0.709、0.776;多因素分析结果显示, β_2 -微球蛋白为MM并发RI的独立危险因素($P<0.05$);生存分析显示,RI组较非RI组总生存期(OS)缩短。对于老年MM伴RI患者,硼替佐米联合化疗总体反应率为91.67%、RI总体反应率为91.70%,传统化疗总体反应率为30.00%、RI总体反应率为40.00%,联合化疗优于传统化疗($P<0.05$)。**结论** MM患者初诊时白细胞、血钙、尿酸、 β_2 -微球蛋白水平对于RI的发生有一定预测价值,其中 β_2 -微球蛋白预测价值最高,且为独立危险因素,以硼替佐米为主的化疗方案相对传统化疗可显著改善老年MM合并RI患者的疗效。

【关键词】 多发性骨髓瘤;肾损害;硼替佐米; β_2 -微球蛋白

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.09.023

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种常见的浆细胞恶性肿瘤,因恶性浆细胞异常增殖并分泌大量单克隆免疫球蛋白而引起,其发病隐匿,临床表现多样,可出现贫血、骨质破坏、高钙血症、感染、肾损害等^[1-2],其中,肾损害(renal impairment, RI)是新诊断MM患者常见的严重并发症,发生率可达20%~50%,其中2%~4%需要透析治疗^[3-4]。部分MM患者的首发临床表现为肾脏损害,可能导致这部分MM患者的早期误诊,RI对MM患者的预后和生活质量有重要影响。有研究^[5]显示,部分血清标志物如血钙、尿酸、 β_2 -微球蛋白等与RI的发生具有相关性,本研究对60例初发MM患者临床特征进行回顾性分析,探究MM患者发生肾损害的危险因素,并通过绘制受试者工作特征(received operating characteristic curve, ROC)曲线评价各指标的预测价值,同时分析不同化疗方案对合并RI的MM患者临床疗效的差异及其对预后的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年2月至2021年8月于安徽理工大学附属医院首次确诊的MM患者临床资料,共60例。根据是否合并RI分为非RI组34例,RI组26例。

纳入标准:按国际骨髓瘤工作组(International My-

eloma Working Group, IMWG)MM诊断标准^[6]确诊为MM的患者。排除标准:①合并可引起肾损害的其他诱因,如药物等;②存在原发肾脏疾病;③合并可能引起肾损害的各种原发性、继发性(除mm外)肾脏疾病。

1.2 方法

1.2.1 分期及定义 采用Durie-Salmon(DS)分期体系^[7]及国际分期体系(International Staging System, ISS)^[8]进行分期。根据IMWG关于MM相关RI的诊断和处理建议将RI定义为肌酐 $\geq 176.8 \mu\text{mol/L}$ 或内生肌酐清除率 $<40 \text{ mL/min}$ 。

1.2.2 观察指标 收集患者初诊时临床资料,包括年龄、性别、实验室检查(血尿常规、血清总球蛋白、血清清蛋白、M蛋白、免疫球蛋白及轻链、 β_2 -微球蛋白、血清钙浓度、尿酸、乳酸脱氢酶、血沉、24 h尿蛋白定量)、影像学检查(肾脏超声、CT、MRI、骨扫描等)及骨髓检查(骨髓细胞学、免疫表型、染色体核型分析),分析两组患者各指标是否存在差异。

1.2.3 治疗方案 合并RI且在本院接受治疗的老年患者(年龄 >60 岁)22例,按治疗方案分为含硼替佐米的联合化疗组和不含硼替佐米的传统化疗组。其中12例患者接受以硼替佐米为基础的化疗方案,包括VCD(硼替佐米、地塞米松、环磷酰胺)、PAD(硼替佐米、地塞米松、表柔比星)、PTD(硼替佐米、地塞米松、沙利度安)、BD(硼替佐米、地塞米松),硼替佐米按

1.3 mg/m²皮下注射,第 1、4、8、11 天应用,有 1 例为周方案应用。10 例采用传统化疗方案,包括 TCD(沙利度安,地塞米松,环磷酰胺),MPT(马法兰,泼尼松,沙利度安),TD(沙利度安,地塞米松),VAD(长春新碱,表柔比星,地塞米松),MP(马法兰,强的松)。1 例患者因肾衰竭行血液透析治疗,一疗程化疗后,患者肾功能部分缓解,停止透析,其他患者肾损伤未达治疗标准,未予特殊处理。

1.2.4 疗效评估及随访 诱导治疗 3~4 个疗程后按照中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订)^[9]进行疗效评估,分为完全缓解、非常好的部分缓解、部分缓解,总体反应率为完全缓解率、非常好的部分缓解率、部分缓解率之和。根据 IMWG 关于 MM 相关 RI 诊断和处理建议^[3]将抗骨髓瘤治疗后肾脏反应分为完全反应、部分反应和微小反应,总体反应率为完全反应率、部分反应率、微小反应率之和。总生存期(overall survival, OS)定义为自确诊至患者死亡或末次随访的时间间隔。

1.3 统计学方法 数据处理采用 SPSS 20.0 软件,计数资料以频数和/或率表示,两组间对比应用 χ^2 检验

(理论频数 1~5 之间采用连续校正 χ^2 检验),有序等级资料采用 Wilcoxon 检验;计量资料服从正态分布者选择独立样本 *t* 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从正态分布者选择 Mann-Whitney *U* 检验,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。有统计学差异的多项危险因素通过 GraphPad Prism 软件绘制 ROC 曲线,计算 Jordan 指数,确定临界值;单因素 $P < 0.05$ 纳入多因素二元 logistic 回归分析。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 log-rank 检验比较组间 OS 差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征比较 60 例 MM 患者包括男性 40 例、女性 20 例,中位年龄 69.5(37.0,88.0)岁。DS 分期Ⅲ期者在 RI 组中占 88.46%,非 RI 组中占 76.57%,差异有统计学意义($P < 0.05$),ISS 分期Ⅲ期者 RI 组占 80.76%,非 RI 组占 50.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者性别、免疫球蛋白分型、有无血尿、肾脏体积、骨质破坏程度、免疫表型、染色体核型比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 MM 患者合并 RI 组与非 RI 组一般资料比较

项目	非 RI 组(<i>n</i> = 34)	RI 组(<i>n</i> = 26)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	68.5(64.25,73.25)	72(65.00,77.25)	1.770	0.077
性别[例(%)]			0.034	0.845
男性	23(67.60)	17(65.40)		
女性	11(32.40)	9(34.60)		
免疫球蛋白分型[例(%)]			1.262	0.738
IgG	21(61.76)	13(50.00)		
IgA	5(14.70)	6(23.08)		
IgD	0(0.00)	0(0.00)		
轻链	6(17.66)	6(23.08)		
不分泌型	2(5.88)	1(3.84)		
血尿 ^① [例(%)]			0.636	0.503
有	5(17.90)	6(27.30)		
无	23(82.10)	16(72.70)		
肾脏体积[例(%)]			2.058	0.076
体积缩小	0(0.00)	2(7.69)		
体积正常	34(100.00)	24(92.31)		
骨质破坏[例(%)]			0.242	0.785
≥3 处	23(67.60)	16(61.50)		
<3 处	11(32.40)	10(38.50)		
免疫表型 ^① [例(%)]			0.138	0.711
CD56 ⁺	21(61.76)	20(76.92)		
CD117 ⁺	3(8.82)	2(7.69)		
染色体核型 ^① [例(%)]			0.465	0.496
正常核型	11(32.35)	20(76.92)		
复杂核型	1(2.94)	4(15.39)		

续表 1

项目	非 RI 组(<i>n</i> = 34)	RI 组(<i>n</i> = 26)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
DS 分期[例(%)]			11.049	0.004
I	1(2.94)	0(0.00)		
II	7(20.59)	3(11.54)		
III	26(76.57)	23(88.46)		
ISS 分期[例(%)]			6.737	0.034
I	3(8.82)	0(0.00)		
II	14(41.18)	5(19.23)		
III	17(50.00)	21(80.76)		

注：^①部分患者临床数据缺失；MM 为多发性骨髓瘤，RI 为肾损害。

两组患者实验室检查资料比较结果显示，RI 组白细胞、血钙、血尿酸、β₂-微球蛋白水平均高于非 RI

表 2 MM 患者合并 RI 组与非 RI 组实验室检查资料分析

临床指标	非 RI 组(<i>n</i> = 34)	RI 组(<i>n</i> = 26)	<i>t/Z</i> 值	<i>P</i> 值
白细胞(×10 ⁹ /L)	4.45(3.35,6.70)	6.17(4.75,8.62)	2.290	0.022
血小板(×10 ⁹ /L)	139.00(88.00,187.75)	134.00(86.00,185.00)	0.142	0.887
血红蛋白(g/L)	88.12±24.63	77.11±23.79	1.740	0.087
β ₂ -微球蛋白(mg/L)	5.20(3.42,7.35)	9.34(6.53,17.54)	3.640	<0.001
血钙浓度(mmol/L)	2.22(1.97,2.36)	2.35(2.21,2.75)	2.358	0.018
血尿酸(μmol/L)	379.00(271.50,482.50)	551.50(390.25,655.25)	2.760	0.006
乳酸脱氢酶(U/L)	133.00(110.50,180.75)	167.00(125.25,194.25)	1.156	0.248
血沉(mm/h)	131.00(41.75,148.50)	101.50(48.50,145.00)	0.104	0.917
球蛋白(g/L)	59.50(34.50,97.00)	50.00(29.75,69.50)	1.209	0.227
清蛋白(g/L)	31.74±5.83	32.73±7.72	0.570	0.571
M 蛋白比例(%)	27.46(14.18,38.73)	20.30(4.08,26.64)	1.851	0.064
24 小时尿蛋白(g)	0.67(0.28,1.34)	1.57(0.26,3.17)	1.847	0.065
骨髓浆细胞比例(%)	31.75(10.50,50.00)	32.00(12.25,61.00)	0.291	0.771

注：MM 为多发性骨髓瘤，RI 为肾损害。

以非 RI 组为阴性样本，RI 组为阳性样本，进行 ROC 曲线分析，白细胞、血钙、血尿酸、β₂-微球蛋白单独预测 MM 患者合并 RI 的曲线下面积分别为0.674、0.679、0.709、0.776，其临界值分别为白细胞 >4.865 × 10⁹/L，血钙 >2.415 mmol/L，血尿酸 >501.0 μmol/L，β₂-微球蛋白 >7.930 mg/L。见表 3、图 1。

表 3 MM 患者合并 RI 危险因素 ROC 曲线分析结果

检验项目	曲线下面积(95% CI)	临界值	<i>P</i> 值	灵敏度	特异度	Jordan 指数
白细胞(×10 ⁹ /L)	0.674(0.535~0.812)	4.865	0.022	0.769	0.387	0.387
血钙(mmol/L)	0.679(0.541~0.816)	2.415	0.018	0.462	0.853	0.315
血尿酸(μmol/L)	0.709(0.566~0.853)	501.0	0.006	0.654	0.824	0.478
β ₂ -微球蛋白(mg/L)	0.776(0.654~0.898)	7.930	<0.001	0.615	0.853	0.468

注：MM 为多发性骨髓瘤，RI 为肾损害。

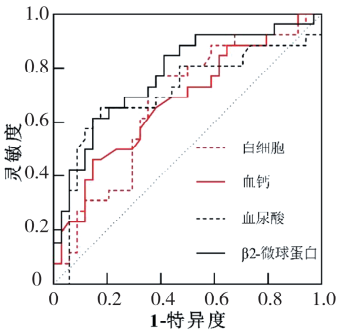


图 1 白细胞、血钙、血尿酸、β₂-微球蛋白预测 MM 患者合并 RI 的 ROC 曲线

将单因素分析结果 *P* < 0.05 的指标纳入多因素 logistic 回归分析，由于 DS 分期及 ISS 分期与部分实验室检查结果相关，因此未纳入多因素分析。多因素分析结果发现 β₂-微球蛋白水平升高是 MM 患者合并 RI 的独立危险因素(*P* < 0.05)。见表 4。

2.2 疗效及生存分析 自确诊之日起至 2021 年 12 月 31 日，RI 组和非 RI 组中位随访时间分别为 17.5 个月和 28 个月，RI 组中位 OS 估计值(20.0 ± 5.7) 月(95% CI:8.774 ~ 31.226)，非 RI 组中位 OS 估计值(36.0 ± 4.4) 月(95% CI:27.356 ~ 44.644)，RI 组 OS

低于非 RI 组($P < 0.05$)。见图 2。

表 4 多发性骨髓瘤多因素 logistic 回归分析

检验项目	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
β_2 微球蛋白 (mg/L)	0.198	0.070	8.107	0.004	1.219	1.064 ~ 1.397
钙 (mmol/L)	0.112	0.700	0.026	0.873	1.119	0.284 ~ 4.414
尿酸 (μ mol/L)	0.003	0.002	2.523	0.112	1.003	0.999 ~ 1.008
白细胞 ($\times 10^9/L$)	0.254	0.135	3.561	0.059	1.260	0.990 ~ 1.679

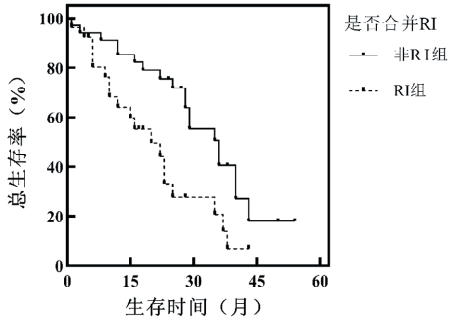


图 2 非 RI 组与 RI 组患者生存曲线比较

22 例老年 MM 合并 RI 患者,12 例接受含硼替佐米的联合化疗方案(联合化疗组),10 例接受不含硼替佐米的传统化疗方案(传统化疗组),两组患者中位 OS 估计值分别为 (37.0 ± 17.4) 月 (95% CI: 2.894 ~ 71.406) 和 (10.0 ± 0.8) 月 (95% CI: 8.482 ~ 11.518),

两组 OS 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 3。联合化疗组 MM 总体反应率为 91.67%,RI 总体反应率为 91.7%,传统化疗组分别为 30%、40%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

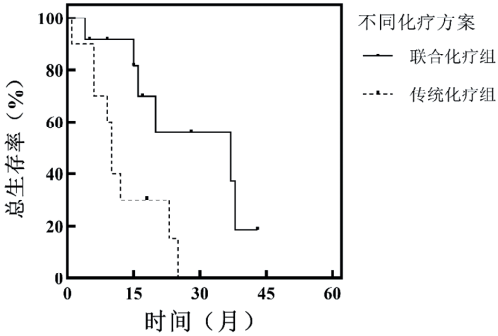


图 3 联合化疗组与传统化疗组患者生存曲线比较

表 5 年龄 >60 岁 MM 患者合并 RI 治疗反应分析[例(%)]

治疗结果	联合化疗组($n=12$)	传统化疗组($n=10$)	Z/χ^2 值	P 值
MM 治疗反应			-2.953	0.003
完全缓解	3(25.00)	0(0.00)		
非常好的部分缓解	6(50.00)	2(20.00)		
部分缓解	2(16.67)	1(10.00)		
无效	1(8.33)	7(70.00)		
总体反应率	11(91.67)	3(30.00)	6.497	0.011
RI 治疗反应			-2.402	0.016
完全反应	3(25.00)	0(0.00)		
部分反应	3(25.00)	2(20.00)		
微小反应	5(41.70)	2(20.00)		
无效	1(8.33)	6(60.00)		
总体反应	11(91.67)	4(40.00)	4.541	0.033

注:MM 为多发性骨髓瘤,RI 为肾损害。

3 讨论

MM 是由克隆性浆细胞异常增殖引起的一种血液系统恶性肿瘤,可累及肾脏、心脏、骨骼、造血系统等重要器官,其中肾脏损害是新诊断 MM 患者常见的并发症之一,RI 发生率可达 20% ~ 50%^[3],在传统化疗时代,RI 的发生与较差的预后相关,中位生存期仅 2 年左右^[10],随着新型抗骨髓瘤药物如蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等出现,MM 合并 RI 患者的长期预后有明显

改善,但 RI 的发生仍然与早期死亡风险增加有关^[11-12]。本研究通过寻找 MM 患者发生 RI 的最佳预测指标、探究不同化疗方案对其临床疗效及预后的影响,可为 MM 合并 RI 的诊断和治疗提供有力的临床依据。

本研究中,合并 RI 的患者初诊时白细胞计数、血钙浓度、血尿酸、 β_2 -微球蛋白水平较未合并 RI 的患者明显升高,ROC 曲线分析提示上述指标预测 RI 发生的曲线下面积均 > 0.5 ,具有较好的临床预测价值。

RI 组患者白细胞计数较未合并 RI 患者明显升高,考虑可能与 RI 组患者免疫功能下降致感染发生率增加有关。血清钙水平异常升高与 MM 患者发生 RI 有一定相关性,与国内外研究结果一致^[5,13]。血清钙水平升高可增强肾传入小动脉收缩能力,导致肾血流量减少,肾小球滤过率降低,从而引起肾前性氮质血症^[14]。有研究发现,高钙血症引起的肾损伤是可逆的^[15],另一项诊断 MM 相关性肾损伤的研究结果^[5]也显示,血清钙水平得到成功控制时,肾功能可得到显著改善。因此,将血清钙水平控制在临界值以下,或许可一定程度上改善 MM 患者的肾功能损害。本研究发现,合并 RI 的 MM 患者尿酸水平显著升高。尿酸结晶可沉积于肾小管引起机械性小管阻塞、炎症发生,随时间进展可导致浸润性小管间质损伤从而引起肾功能损害^[16]。已有研究发现,治疗前血尿酸水平升高与 MM 患者不良预后相关^[17],而 RI 是 MM 预后不良特征之一,结合本研究血尿酸对 MM 患者合并 RI 的预测价值,在临床治疗中监测、控制血尿酸水平是有必要的。 β_2 -微球蛋白是许多血液系统肿瘤尤其是 MM 肿瘤负荷的血清标志物^[18-19],在 MM 患者 ISS 分期中起到重要作用^[8]。MM 患者恶性浆细胞异常增殖,使 β_2 -微球蛋白合成及分泌增加,而 β_2 -微球蛋白极易透过肾小球滤过膜,因此可较敏感的反应肾损伤。多项研究^[5,13,20]显示, β_2 -微球蛋白与 MM 患者发生 RI 有相关性,本研究通过 ROC 曲线分析发现 β_2 -微球蛋白 > 7.930 mg/L 时发生 RI 的风险显著增加,且为独立危险因素。

本研究还发现,RI 组患者有较高的 DS 分期和 ISS 分期,OS 较未合并 RI 的患者明显缩短,因此,早期识别并治疗对合并 RI 的 MM 患者长期预后非常重要。

MM 是一种临床和生物学异质性强的血液系统肿瘤,其预后与多种因素有关^[21-22]。研究^[23]表明,基于硼替佐米的治疗可以克服特定细胞遗传学异常对患者预后的不利影响。因此,随着新型抗骨髓瘤药物的出现,DS 和 ISS 分期系统无法准确预测患者的预后^[24]。2013 年,R-ISS(Revised International Staging System)分期系统^[25]被 IMWG 建议采用,用于预后评估。本组 60 例患者均进行了染色体核型分析,RI 组和非 RI 组 MM 患者间的遗传学发展特征差异均没有显著差异,这与 Nakaya 等^[26]的一项回顾性研究结果类似。

在早期传统治疗时代,MM 伴 RI 患者的中位生存期较短,特别是高龄合并重度肾功能不全者早期死亡率明显较高。随着新型抗肿瘤药物的出现,MM 合并

RI 患者的预后显著改善,在一项基于 1 773 例患者的大型回顾性研究^[11]中,尽管老年患者数量不断增加,在过去 10 年中,合并严重 RI 的 MM 患者的 OS 有了明显改善(从 1990 ~ 1994 年的 18 个月到 2005 年的 32 个月),然而,出现严重 RI 的患者早期死亡风险仍然很高,尤其是老年人。硼替佐米是一种组织蛋白酶体抑制剂,通过抑制轻链的产生、抑制 NF-KB(Nuclear Factor Kappa-B)活性、控制炎症反应来促进肾功能恢复。硼替佐米联合地塞米松因具有较好的耐受性和疗效而成为优选的一线治疗方案之一,在其基础上可添加第 3 种药物,这些药物包括环磷酰胺、沙利度胺、阿霉素或达雷妥尤单抗等^[4,27]。国内有报道^[28],含硼替佐米化疗方案在初发 MM 伴肾损害取得了良好的疗效。相对于年轻患者,老年患者合并症较多,分期较晚,治疗反应较差,面临更大的死亡风险。有研究^[29]表明,含硼替佐米的化疗在老年患者中也取得良好治疗效果。本组资料中,MM 合并 RI 的 26 例患者,其中 22 例大于 60 岁,本研究统计了硼替佐米联合化疗和传统化疗的 2 种方案对初发老年患者的诱导治疗反应,结果显示,在 MM 治疗反应、肾损害治疗反应及中位 OS 中,含硼替佐米的联合化疗组均显著优于传统化疗组,并且本组病例未出现严重不良反应引起治疗中断。因此对于老年 MM 肾损害患者,含硼替佐米的联合化疗相对于传统化疗无论从疗效、不良反应和耐受性方面均为更优选择。本研究为回顾性研究,且样本量较小,部分患者随访时间较短,后续仍需进行大样本、长期随访的研究进一步证实。

综上所述,合并 RI 的 MM 患者初诊时白细胞、血钙、血尿酸、 β_2 -微球蛋白水平显著升高,对于 RI 的发生有一定预测价值,其中 β_2 -微球蛋白水平升高为 RI 发生的独立危险因素,密切监测以上指标,早期诊断、规范治疗可一定程度上改善肾功能、减少病死率。对于老年 MM 合并 RI 患者,以硼替佐米为基础的化疗方案相对传统化疗可显著提高疗效、改善预后。

参考文献

- [1] GORSANE I, BARBOUCH, MAYARA, et al. Renal impairment in multiple myeloma: a single center experience[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016, 27(3): 480-485.
- [2] KUMAR S K, RAJKUMAR V, KYLE R A, et al. Multiple myeloma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 1-20.
- [3] DIMOPOULOS M A, SONNEVELD P, LEUNG N, et al. International myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impair-

- ment[J]. *J Clin Oncol*,2016,34(13):1544-1557.
- [4] FOTIOU D, DIMOPOULOS M A, KASTRITIS E. Managing renal complications in multiple myeloma[J]. *Expert Rev Hematol*,2016,9(9):839-850.
 - [5] LING W, YU W, SUN H, et al. Analysis of related risk factors and reversal value of renal injury in elderly patients with multiple myeloma[J]. *J BUON*,2017,22(3):735-740.
 - [6] RAJKUMAR S V, DIMOPOULOS M A, PALUMBO A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(12):e538-e548.
 - [7] DURIE B G, SALMON S E. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival[J]. *Cancer*,1975,36(3):842-854.
 - [8] GREIPP P R, SAN MIGUEL J, DURIE B G, et al. International staging system for multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*,2005,23(15):3412-3420.
 - [9] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J]. *中华内科杂志*,2022,61(5):480-487.
 - [10] AUGUSTSON B M, BEGUM G, DUNN J A, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 - Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(36):9219-9226.
 - [11] DIMOPOULOS M A, DELIMPASI S, KATODRITOU E, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents[J]. *Ann Oncol*,2014,25(1):195-200.
 - [12] KHAN R, APEWOKIN S, GRAZZIUTTI 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.
 - [13] 马岩,林玉梅,卢振霞,等. 多发性骨髓瘤肾损害临床特征及危险因素分析[J]. *中华内科杂志*,2009,48(2):152-153.
 - [14] AURON A, ALON U S. Hypercalcemia: a consultant's approach[J]. *Pediatr Nephrol*,2018,33(9):1475-1488.
 - [15] AURON A, TAL L, SRIVASTAVA T, et al. Reversal of hypercalcemic acute kidney injury by treatment with intravenous bisphosphonates[J]. *Pediatr Nephrol*,2009,24(3):613-617.
 - [16] PARK J H, JO Y I, LEE J H. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia[J]. *Korean J Intern Med*, 2020,35(6):1291-1304.
 - [17] 徐孙秋,赵攀,王智慧,等. 治疗前血尿酸水平在初诊多发性骨髓瘤患者预后判断中的价值[J]. *中国实验血液学杂志*,2021,29(4):1216-1223.
 - [18] BATAILLE R, MAGUB M, GRENIER J, et al. Serum beta-2-microglobulin in multiple myeloma: relation to presenting features and clinical status[J]. *Eur J CancerClin Oncol*, 1982,18(1):59-66.
 - [19] CASSUTO J P, KREBS B P, VIOT G, et al. Beta 2 microglobulin, a tumour marker of lymphoproliferative disorder[J]. *Lancet*,1978,2(8087):476.
 - [20] 秦小琪,徐燕,安刚,等. 肾功能对 $\beta 2$ 微球蛋白水平作为多发性骨髓瘤国际分期系统预后因素的影响——单中心666例临床分析[J]. *中华血液学杂志*,2015,36(5):393-397.
 - [21] 朱太岗,董漫玉,张飞虎,等. 多发性骨髓瘤患者合并贫血的危险因素分析[J]. *安徽医学*,2022,43(1):53-55.
 - [22] 陈曦,杜鹃. 多发性骨髓瘤预后风险的精准评估[J]. *诊断学理论与实践*,2021,20(6):522-528.
 - [23] AVET-LOISEAU H, LELEU X, ROUSSEL M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p)[J]. *J Clin Oncol*,2010,28(30):4630-4634.
 - [24] KURODA J, SHIMURA Y, OHTA K, et al. Limited value of the international staging system for predicting long-term outcome of transplant-ineligible, newly diagnosed, symptomatic multiple myeloma in the era of novel agents[J]. *Int J Hematol*,2014,99(4):441-449.
 - [25] 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.
 - [26] NAKAYA A, KOHARA T, SHIBAYAMA H, et al. Retrospective multi-center study of Adolescent and Young Adult (AYA) Multiple Myeloma in Kansai Myeloma Forum registry[J]. *Int J Hematol*,2020,112(4):435-438.
 - [27] GAVRIATOPOULOU M, TERPOS E, KASTRITIS E, et al. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma[J]. *Expert Opin Pharmacother*,2016,17(16):2165-2177.
 - [28] 钱震,钱军,冷加燕,等. 基于硼替佐米的VCD方案治疗初发多发性骨髓瘤合并肾功能不全的效果观察[J]. *现代医药卫生*,2021,37(21):3678-3680.
 - [29] 芮明忠,王子妍,芦苇. 硼替佐米联合地塞米松治疗老年多发性骨髓瘤的临床效果及对血小板生成素和免疫细胞水平的影响[J]. *中国当代医药*,2021,28(22):55-58.

(2022-03-03 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)