

北京大学人民医院血液病研究所路瑾教授主要从事多发性骨髓瘤、系统性免疫球蛋白轻链淀粉样变性等浆细胞疾病的基础和临床研究,是国内多部浆细胞疾病领域指南的主要执笔者。作为主要执笔人完成了《中国多发性骨髓瘤诊治指南》第一版以及六次修订版,《系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南(2021年修订)》,《中国多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植指南(2021年版)》,并承担每年的巡讲任务。除此之外,组织制订了《多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识》、《嵌合抗原受体T细胞治疗多发性骨髓瘤中国血液临床专家共识(2022年版)》,为多发性骨髓瘤领域政策的研究、制订、执行和实施方面做出了突出贡献。

北京大学人民医院路瑾教授为患者多想一点儿、多做一点儿

易忽视的血液病 多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(MM)是恶性浆细胞病中最常见的一种类型,又称浆细胞骨髓瘤。其临床表现多种多样,以广泛骨质破坏、反复感染、贫血、高黏滞性综合征和肾功能不全最为典型,易与一些老年常见病混淆,很多患者因此而频繁地穿梭于感染科、内分泌科、骨科、风湿免疫科、肾内科等科室,造成了误诊、漏诊,其过程可谓是一波三折。北京大学人民医院路瑾教授、美国梅奥医学中心 Nelson Leung 教授等在 Science Bulletin 上发表专家评论文章,对系统性淀粉样变目前的问题以及研究热点进行了总结和讨论。

为什么会得多发性骨髓瘤?

目前多发性骨髓瘤的发病机制仍然不清楚。电离辐射、接触化学毒物、慢性抗原刺激、自身免疫性疾病、遗传和病毒等因素都可能与多发性骨髓瘤的发病有关。

如何发现多发性骨髓瘤?

多发性骨髓瘤起病缓慢,早期可无任何表现,容易被误诊。经调查发现,到血液内科作为首诊科室的患者不到三分之一,大部分患者是到其他科室就诊。比如因骨痛、骨折就诊骨科;因肾功能不全、小便异常就诊肾内科;因咳嗽、咳痰就诊呼吸内科;因心功能不全就诊心内科。那么,鉴于多发性骨髓瘤的“隐蔽性”,如果出现以下情况,需要提高警惕性:

1. 血钙升高:可无明显表现,也可表现为极度口渴、小便增多、脱水、虚弱、昏昏欲睡,甚至意识不清等;2. 肾脏受损:早期可无症状,晚期可出现水肿、泡沫尿等,生化肌酐升高;3. 贫血:轻者无症状,重者可出现头晕、活动耐力下降、心悸等;4. 骨质破坏:不明原因的骨痛、病理性骨折;5. 心脏受累:反复心律失常、顽固性心力衰竭;6. 免疫力低下:反复感冒、发热等,血生化提示免疫球蛋白升高或降低,白蛋白低下;7. 其他:如舌头肥大、嗜睡、肢端感觉异常等。

当发现以上情况时,应警惕本病可能,但值得注意的是,这些表现对多发性骨髓瘤并非特异,应及时到血液内科就诊,完善相关检查明确诊断。

如何诊断多发性骨髓瘤?

骨髓涂片细胞学、骨髓活检病理及血清免疫固定电泳检查是诊断多发性骨髓瘤的必检项目。当然为了明确其分期及评估治疗指征,应进一步完善血常规、肾功能电解质、乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白、血尿游离轻链、尿蛋白定量及全身多处骨骼 X 线片或 MRI 或 PET/CT 检查。多发性骨髓瘤的发生有一定的遗传学异常,且不同的染色体或基因改变的患者治疗或预后也不同,所以还应对每一个患者进行相关的遗传学检查。

如何治疗多发性骨髓瘤?

系统性免疫球蛋白轻链(amyloid light chain, AL)型淀粉样变是淀粉样变中常见的类型,是由于大量免疫球蛋白轻链以淀粉样纤维形式在体内各脏器沉积,致使受累脏器功能逐渐衰竭的一种临床综合征。

目前的治疗主要针对产生致病轻链的浆细胞或 B 细胞,使血中致病轻链产生减少,器官功能逐渐自我平衡或部分恢复。

北京大学人民医院血液病研究所路瑾教授团队于 2021 年 11 月在 Clinical And



Translational Medicine 杂志上对新诊断的 AL 型淀粉样变性患者,达雷妥尤单抗联合环磷酰胺、硼替佐米和地塞米松治疗前后的 T 细胞进行单细胞 RNA 测序,首次揭示了达雷妥尤单抗治疗 AL 型淀粉样变性前后 T 细胞的动态图谱特征。研究观察到,达雷妥尤单抗治疗后 CD8 阳性 T 细胞的快速提升, I 型干扰素和细胞因子的升高,以及驻留 T 细胞抑制分子的下降。这项研究首次揭示了淀粉样变性患者 CD38 单抗治疗后的 T 细胞谱系变化。此外,研究结果显示骨髓和外周血中的 T 细胞谱系变化基本一致。通过采集外周血进行单细胞测序相比于骨髓穿刺创伤性更小,为 AL 型淀粉样变患者中 T 细胞变化的转录特征监测提供了一种侵入性较小的方法。

2023 年 4 月,路瑾教授团队在国际期刊 Annals of Hematology 发表了 III 期 ANDROMEDA 研究亚洲患者的最新数据。ANDROMEDA 是一项随机对照、多中心的国际 III 期临床研究,也是首个针对初治淀粉样变性的国际多中心试验。作为一种罕见病,淀粉样变性随机对照研究的开展具有一定挑战性。然而,令人意外的是,该研究的入组过程非常顺利,提前一年多即在全球范围内完成招募,这从侧面反映出淀粉样变性的患病率可能高于预期,另一方面,药物也为研究者们带来了极大的信心。该研究共入组了 388 例新诊断 AL 型淀粉样变性患者,按 1:1 随机分配至 D-VCd(达雷妥尤单抗+硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)组和 VCd(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)标准治疗组。此次 Annals of Hematology 的报道收集了 60 例亚洲(包括韩国、日本和中国)患者的数据,中位随访时间为 11.4 个月。结果显示,相较于 VCd 组,D-VCd 组患者的血液学完全缓解率(CR 率 58.6% vs 9.7%)和 6 个月主要器官缓解率(心脏缓解率 46.7% vs 4.8%, $P=0.0036$;肾脏缓解率 57.1% vs 37.5%, $P=0.4684$)均显著更高。此外,与 VCd 相比,D-VCd 治疗显著延长了患者的主要器官恶化无进展生存期(MOD-PFS),两组风险比(HR)为 0.21,这是迄今为止在淀粉样变性治疗中获得的最佳数据。

安全性方面,共有 12 例患者死亡,主要原因可能是血液学进展或脏器无法耐受等。在本次亚洲组分析中,有两个方面值得关注。一方面,亚洲人群既往乙肝病毒感染率较高,然而,这项研究结果表明,在 22 例既往乙肝病毒暴露的患者中,达雷妥尤单抗治疗期间没有出现乙肝病毒再激活的情况,安全性良好。另一方面,ANDROMEDA 研究中患者出现淋巴细胞减少症的情况,但患者感染发生率并没有明显增加。这提示我们,在未来的研究和临床实践中,需要更多关注病毒感染和真菌感染,因为淋巴细胞减少可能会增加这些感染的发生风险。

基于在轻链淀粉样变性中的深入研究,路瑾教授对如何进一步提高整体疾病的早期诊断率提出了以下意见:由于 AL 淀粉样变是全身受累疾病,对内科、外科、神经科等多学科进行知识普及是提高淀粉样变早期诊断的重要手段,亟须加强医学教育;MGUS 是系统性淀粉样变的前期阶段,对 MGUS 随访中增加 NT-proBNP(N 末端 B 型钠尿肽前体)等敏感指标的监测是提高早期诊断的方法之一;心脏疾病患者中重视 M 蛋白的筛查,尤其是室间隔增厚伴有其他异常临床及实验室特征的患者;研发新的早期诊断方法。对于治疗节奏和治疗终点的把握,与活动性多发性骨髓瘤不同,AL 淀粉样变的治疗节奏更为积极,尤其对于心脏受累较为严重的患者。CD38 单抗是系统性淀粉样变的支柱药物,能够起到快速清除克隆浆细胞的目的,联合硼替佐米及地塞米松是标准一线推荐,其完全缓解率接近 60%。CD38 单抗、硼替佐米的中位起效时间分别是 7 天及 1 月,故对于疗效不佳患者应该及早进行药物调整。自体造血干细胞移植是巩固治疗的方式之一,受限于患者的脏器功能,自体移植需要注意禁忌症问题。AL 淀粉样变治疗的血液学最低目标是非常好的部分缓解(VGPR)。从 VGPR 到 MRD(微小残留病灶)阴性,血液学疗效越深刻、脏器缓解比例越高,疾病的复发风险越低。对疾病的前景进行了展望,提出 AL 淀粉样变作为一种肿瘤负荷低于活动性骨髓瘤的疾病,可能成为首个可治愈的浆细胞疾病,原因不仅在于该病的骨髓免疫微环境与骨髓瘤不同,骨髓中的浆细胞比例也与骨髓瘤存在差异,还因为在新药不断涌现的时代,新药对淀粉样变性的疗效往往优于骨髓瘤,随着早期诊断率的提高、达雷妥尤单抗、BCMA 单抗、双抗以及维奈克拉等药物在淀粉样变性治疗中的早期应用,该病的治愈率有望得到更大的提高。

供稿/北京大学人民医院血液病研究所路瑾

名医出诊



1994 年毕业于北京医科大学医疗系临床医学专业,2000 年于北京大学医学部获临床医学内科学博士学位,博士学位攻读期间主要进行脐带血冷冻、脐带血造血干细胞培养扩增及相关特性的研究。2007 年在美国 Emory 大学以及 M.D. Anderson 肿瘤中心做访问学者。

自 1994 年开始从事血液病临床及实验研究,对恶性血液病的诊断治疗有丰富的临床经验,主要专业方向为多发性骨髓瘤等浆细胞疾病的诊治,恶性血液病的细胞免疫治疗以及出血性疾病。在对恶性血液病的诊断及鉴别诊断经验丰富,具备较强的临床教学能力,对学生的教学不仅包括在对专业知识掌握的严格要求,更在身体力行中教育学生日后成长为为患者考虑的好医生。行医过程中注重医疗质量安全,秉持“为患者多想一点,多做一点,才能真正成为一名好医生”的理想信念,加强自身学习,真正为患者考虑,把临床工作放在第一位:在出门诊以及去病房看病人时总是细心回答病患问题并给予其鼓励,给无数因恶性血液病困扰的家庭以安慰,赋予病人及其家属极大的精神力量,门诊及病房中总能看到病患们对疾病控制好转的喜悦,甚至病情恶化时对医生的信任与坚定。