

多发性骨髓瘤中西医结合诊疗专家共识 (2019)



扫一扫下载指南原文

中国医药教育协会血液学专业委员会 中国中西医结合学会血液学专业委员会骨髓瘤专家委员会

通信作者:陈文明,首都医科大学附属北京朝阳医院血液科,北京 100020, Email: 13910107759@163.com;徐瑞荣,山东中医药大学附属医院血液科,济南 250011, Email: xrr18@sina.com

基金项目:“重大新药创制”科技部重大专项(2018ZX09733003);北京市医管局“登峰”人才计划项目(DFL20180301)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.28.004

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是克隆性浆细胞异常增殖性疾病,临床以骨痛、病理性骨折、贫血、蛋白尿及肾功能不全等为主要症状。可归属于中医“骨痹”“骨蚀”“骨瘤”“虚劳”“血证”“癥瘕”等范畴。中医将其命名为“骨髓瘤”^[1]。随着对 MM 的深入了解、新的检测项目及新药的开发应用,有必要进一步规范 MM 的诊断与治疗。中医中药作为祖国医学,在 MM 的支持治疗中具有重要作用。为此,由中国医药教育协会血液学专业委员会及中国中西医结合学会血液学专业委员会骨髓瘤专家委员会共同编写了此共识,供临床参考。

一、诊断

(一)实验室检查

1. 血常规:同时查网织红细胞计数、白细胞手工分类;如果贫血伴网织红细胞增多,应该考虑为溶血性贫血,不能定义为 CRAB [即高钙血症(C)、肾功能不全(R)、贫血(A)、骨病(B)]。外周血浆细胞比例与预后相关,并可以确定是否有浆细胞白血病(外周血浆细胞>5%)^[2]。

2. 血清免疫球蛋白定量、免疫固定电泳及血清蛋白电泳:检查免疫球蛋白定量应该与球蛋白定量值比对,如果二者差异较大,应该复检血免疫球蛋白,如果出现不能解释的结果差异应该考虑是否有冷球蛋白血症。血清蛋白电泳有助于判断升高的免疫球蛋白是否为单克隆,并计算单克隆免疫球蛋白(M蛋白)的量;如果血免疫球蛋白量很低[即患者达到非常好的部分缓解(VGPR)或接近完全缓解(nCR)],血清蛋白电泳计算的 M 蛋白定量结果是

不准确的,测血清重轻链有助于判断疗效。免疫固定电泳仅用于确定单克隆免疫球蛋白的类型,以及是否达到完全缓解;对于达到≥VGPR 疗效(特别是干细胞移植后)的患者出现微量的单克隆免疫球蛋白应该慎重判断是否为复发,需要与寡克隆免疫重建鉴别。

3. 尿液检查:应该查尿常规及尿沉渣流式分析;24 h 尿轻链定量(不建议测临时尿轻链定量及尿游离轻链定量);24 h 尿总蛋白及白蛋白定量;尿蛋白电泳有助于判断蛋白尿的组成、尿 M 蛋白测定及肾脏损伤程度。

4. 血清游离轻链(FLC)及重轻链检查:所有类型 MM 在发病时均建议检查血清 FLC,特别是对非分泌型 MM。血 FLC 有助于疾病诊断(非分泌型、轻链型)、疗效预测(IgG 型)、疗效判断(各型)及复发的预测(特别是轻链逃逸)。重轻链用于 FLC 比值正常以及治疗后达到≥VGPR 疗效的 IgG、IgA 及 IgM 型 MM 的疗效监测及复发预测。

5. 血生化检查:至少应该包括白蛋白、球蛋白、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶、血肌酐及钙、血氨基末端脑钠尿肽(NT-proBNP)及心肌肌钙蛋白 I(cTnI)等。

6. 骨病的检查:(1)常规 X 线检查:主要使用于四肢长骨、头颅及骨盆骨病变的检查。(2)CT 检查:适用于肋骨病变的检查。全身低剂量 CT 可提高骨病变检查的敏感性,同时减少 X 线对患者的危害。(3)MRI 检查:适用于颈椎、胸椎、腰椎及骨盆骨病变检查,并可发现浆细胞瘤及脊髓病变。由于造影剂可能会导致肾功能受损,故 MM 患者不建议行增

强 CT 或增强 MRI 检查。PET-CT 有助于了解全身骨病变及是否有浆细胞瘤,同时可以用于治疗后的疗效监测。ECT 主要检查成骨性病变,而多发性骨髓瘤骨病以破骨为主,成骨活性低,故 ECT 不适用于 MM 骨病的评估。

7. 骨穿刺:仅用于诊断及到达缓解后疗效评估。没有达到完全缓解的患者不需要常规行骨穿刺检查;非分泌型骨髓瘤需要定期做骨穿刺及活检检查评估疗效。对患者出现不能解释的情况(如贫血、衰弱等)也需要行骨穿刺检查。

8. 流式细胞免疫表型分析:有助于判断骨髓中出现的浆细胞是否为克隆性浆细胞。浆细胞表型应该以 CD45^{dim}CD38⁺ 细胞设门,同时应该包括 CD138、CD56、CD19、CD27、CD20、CD81、CD117 及胞质 κ 和 λ 。采用双管 8 色的二代流式技术可以提高检测的敏感性,用于微小残留病(MRD)的监测。

9. 细胞遗传学检测:包括 G 带染色及荧光原位杂交(FISH)检查,有条件者可以加做基因表达谱(GEP)。由于克隆性浆细胞增殖活性较低,已很少应用 G 带检查 MM 细胞遗传学异常。FISH 是常用的检测 MM 遗传学异常的方法,应该先行 CD138 富集后检测,以提高敏感性。FISH 至少应该包括:1q21 扩增、17p 缺失、t(4;14)、t(11;14)、t(14;16),有条件者可以加做 1p 缺失、t(6;14)、t(14;20)。

10. 心电图、心脏及肝脏、肾脏超声:重点排查是否伴有淀粉样变性。

(二)诊断标准

参照国际骨髓瘤工作组(IMWG2014)^[3]MM 诊断标准制定。具体标准如下:

1. 冒烟性(无症状性)骨髓瘤(SMM):(1)骨髓克隆性浆细胞 $\geq 10\%$;(2)血单克隆 IgG 或 IgA ≥ 30 g/L 或 24 h 尿轻链 ≥ 500 mg;(3)无 SLiMCRAb(见下文)。须满足第(3)条及第(1)~(2)条中 1 或 2 条。

2. 活动性(症状性)多发性骨髓瘤(简称 MM):
(1)骨髓克隆性浆细胞 $\geq 10\%$ 或活检证实为浆细胞瘤;(2)骨髓中克隆性骨髓浆细胞 $\geq 60\%$ (S);(3)血清游离轻链比值 ≥ 100 (Li);(4)MRI 显示 1 处以上局灶性病变(M);(5)高钙血症(C):血钙超过正常值上限 >0.25 mmol/L 或 10 mg/L;或者血钙 >2.75 mmol/L 或 110 mg/L;(6)肾功能不全(R):肌酐清除率 <40 ml/min 或血肌酐 >177 μ mol/L 或 20 mg/L;(7)贫血(A):血红蛋白低于正常值下线 20 g/L 或者 <100 g/L;(8)骨病(B):通过 X 线、CT 或 PET-CT 发现一处或多次溶骨性骨损害。以上简称

SLiMCRAb,须满足第(1)条及(2)~(8)中的 1 条或多条。

需要注意的是:(1)IgD 型 MM:血固定电泳 IgD 克隆蛋白阳性及 24 h 尿轻链(≥ 500 mg)以及骨髓克隆性浆细胞 $\geq 10\%$ 。非分泌型 MM 需要骨髓克隆性浆细胞 $\geq 10\%$ 伴有 SLiMCRAb,并排除其他疾病。IgM 型 MM:血 IgM >30 g/L 并流式检测为浆细胞表型,且无 MYD88 突变。(2)如果伴有低白蛋白血症,血钙需要通过以下公式校正:血清钙(mmol/L)=血清总钙(mmol/L)-0.025 $\times$ 血清白蛋白浓度(g/L)+1.0(mmol/L),或校正血清钙(mg/dl)=血清总钙(mg/dl)-血清白蛋白浓度(g/L)+4.0(mg/dl)。(3)肌酐清除率:cCR=[140-(年龄)] $\times$ 体质重(kg)/72 $\times$ sCR(mg/dl);或者为:cCR=[140-(年龄)] $\times$ 体质重(kg)/[0.818 $\times$ sCR(μ mol/L)]。女性按照计算结果 $\times 0.8$ 。

(三)中医病名、分型原则

中医病名:中医典籍中无多发性骨髓瘤的病名记载,根据其发病特点及临床表现,可归属于“骨痹”“骨蚀”“骨瘤”“虚劳”“血证”“癥瘕”等范畴。2009 年国家中医药管理局全国中医血液病重点专科协作组将其命名为“骨髓瘤”。分型原则:中医治疗的方法包括辨证论治和辨病论治,因本次专家共识的制定以中西医结合治疗 MM 为主,为更好的推广、方便使用,本共识以辨病论治治疗为主。根据多发性骨髓瘤主要的临床表现、常见并发症及化疗后不良反应,将本共识分为骨病、肾病、贫血、感染、化疗致消化道不良反应、周围神经病变六部分,方便执行、易于中西医临床工作者应用。

二、分期

MM 有多个分期系统,最常用的有 Durie-Salmon(DS)分期系统、国际分期系统(ISS)及修订的国际分期系统(R-ISS)。DS 分期主要判断体内肿瘤负荷,对预后判断的价值有限,临床已很少使用;ISS 适用于非新药时代的预后判断,而不太适合新药时代疾病预后的判断;R-ISS 可以较好预测 MM 患者的预后。ISS 标准:(1)I 期:血 β_2 -MG <3.5 mg/L 和白蛋白 ≥ 35 g/L;(2)II 期:不符合 I 和 III 期的标准;(3)III 期:血 β_2 -MG ≥ 5.5 mg/L。R-ISS 标准:(1)I 期:ISS I 期和标危细胞遗传学同时 LDH 正常水平;(2)II 期:不符合 R-ISS I 和 III 期的标准;(3)III 期:ISS III 期伴有高危细胞遗传学或者 LDH 高于正常水平^[4]。本标准中高危细胞遗传学是指间期 FISH 检出 del(17p)、t(4;14)、t(14;16)中

的 1 个或多个异常。

三、预后评估

多个因素与多发性骨髓瘤的预后相关,包括年龄(老年预后差)、性别(男性预后差)、伴随疾病、合并软组织浆细胞瘤、合并心脏淀粉样变性、伴有不可逆转的肾功能不全、G 带核型分析(包括奇数染色体三体、13 号染色体缺失、亚二倍体)(复杂核型预后不明)、高危 FISH 异常、高 S 期浆细胞比、基因表达谱(GEP)、浆细胞标记指数(PLI)、乳酸脱氢酶(LDH)以及骨髓原始、幼稚浆细胞比例等。基于此,国际上有多项 MM 的预后评估体系,而且各预后分层体系差异较大。建议采用 2014 年 IMWG 的预后评估体系^[5],具体分层标准如下:(1)低危:ISS I/II 期且没有 t(4;14)、17p13- 和 1q21+,患者 <55 岁。中位总生存期(OS)>10 年;(2)标危:不符合低危及高危标准者,中位 OS 7 年左右;(3)高危:ISS II/III 和 t(4;14)或 17p13-,中位 OS 2 年左右。

需要注意的是:(1)任何指标均是相对的,比如伴有 t(4;14)的患者,如果接受蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂联合的化疗,其预后就不一定差;17p13 缺失的预后价值与缺失比例相关,缺失比例越高患者预后越差。(2)FISH 检测的异常比例与预后也有很大的关系,比例越高,预后价值越大。(3)单个异常的预后价值不如多个异常的预后价值大。

四、西医治疗

1. 新诊断患者的诱导治疗:不论是标危还是高危 SMM 均不需要治疗,除非进行临床试验。目前仍根据骨髓克隆性浆细胞比例及克隆性浆细胞占总浆细胞比例、是否伴有高危细胞遗传学异常、M 蛋白的类型(IgA 型)及浓度、是否有免疫麻痹(非克隆性免疫球蛋白降低>25%)、血清游离轻链比值、是否有 PET 高代谢(无骨破坏)、MRI 有 1 处孤立骨病变、外周血是否有克隆性浆细胞等因素决定 SMM 进展的风险。骨髓克隆性浆细胞>20%、血 FLC 比>20、M 蛋白>20 g/L 为预测 SMM 进展风险的关键指标。

SMM 细胞遗传学异常对预测疾病进展有一定的价值,但不能作为是否需要治疗的指标(即使是伴有高危遗传学异常的患者);需要注意的是 SMM 细胞遗传学异常(特别是 FISH 的异常)与活动性 MM 的遗传学异常的预后意义往往不同^[6]。应对 SMM 患者每 3 个月监测相关指标一次,待疾病进展为活动性 MM 后再治疗。

MM 的诱导治疗原则上选用含新药(蛋白酶体

抑制剂,如硼替佐米、伊沙佐米;免疫调节剂,如来那度胺、沙利度胺)的 3 药联合化疗;含 2 种新药化疗的疗效优于 1 种新药。含 4 药的化疗疗效优于 3 药,但不良反应增加而不能长期使用,仅适用于年轻高危患者;含 2 药的化疗常用于患者体质差不能耐受较强化疗的患者。糖皮质激素常用地塞米松,其疗效优于甲泼尼龙和泼尼松;地塞米松可以通过血脑屏障,尤其适合伴有中枢病变的患者。环磷酰胺与蒽环类药物(阿霉素、表阿霉素)疗效相似;如果伴有浆细胞瘤建议使用蒽环类药物,但是要注意蒽环类药物的心脏毒性;脂质体阿霉素的心脏毒性明显降低,适应于有潜在心脏病变的患者。老年患者可以根据患者的体能状态评分(GA 评分)确定治疗药物及剂量^[7-8]。

不论患者是否适合移植,其常用的诱导化疗方案有:硼替佐米-来那度胺-地塞米松(BRD)、硼替佐米-沙利度胺-地塞米松(BTD)、硼替佐米-阿霉素-地塞米松(BAD)/硼替佐米-脂质体阿霉素-地塞米松(BDD)、硼替佐米-环磷酰胺-地塞米松(BCD)、沙利度胺-阿霉素-地塞米松(TAD)/沙利度胺-脂质体阿霉素-地塞米松(TDD)、沙利度胺-环磷酰胺-地塞米松(TCD)、伊沙佐米-来那度胺-地塞米松(IRd)/伊沙佐米-沙利度胺-地塞米松(ITd)、伊沙佐米-环磷酰胺-地塞米松(ICD)、硼替佐米-地塞米松(BD)、来那度胺-地塞米松(Rd)、沙利度胺-地塞米松(TD)。

对于适合造血干细胞移植的患者,常用 4~6 疗程诱导化疗,之后行干细胞动员、采集及移植;如果不适合造血干细胞移植,常用 6~9 疗程或更长时间诱导化疗;一般每 2 疗程评估疗效。

2. 干细胞移植:(1)干细胞动员:干细胞动员常用环磷酰胺联合 G-CSF 动员;也可以用 G-CSF 单药动员。建议动员适合 2 次移植的干细胞的量。对于干细胞动员前化疗疗程数较多(>4 疗程)或骨髓增生低下者,可以联合普乐沙福动员,以提高动员效果。(2)干细胞移植的方式:治疗后获得 PR 及以上疗效患者就可以接受干细胞移植。一般选用自体干细胞移植;异基因干细胞移植不作为常规使用,建议用于年轻、伴有高危细胞遗传学异常、有 HLA 配型相合供者的 MM 患者;或者具有较好设计的临床试验。自体干细胞移植序贯非清髓异基因移植也是值得考虑的移植方式。(3)预处理:建议采用大剂量马法兰。

二次移植一般于首次移植后 6 个月左右进行,

适用于单次移植后或巩固治疗后没有达到 CR 或伴有高危细胞遗传学异常的患者;否则二次移植可以推迟到患者复发时进行。

3. 巩固治疗:指自体干细胞移植后采用与诱导治疗强度相似的化疗,适应于移植后没有获得 CR 的患者,一般使用 2~4 疗程的化疗。推荐的巩固治疗方案为 BRD、BTD 及 IRD。

4. 维持治疗:常用硼替佐米、伊沙佐米、来那度胺、沙利度胺单药或联合地塞米松维持治疗;硼替佐米(伊沙佐米)联合来那度胺或沙利度胺维持治疗推荐用于伴有高危细胞遗传学异常的患者。维持治疗的时间至少 2 年;建议维持治疗至疾病复发、进展。

5. 复发难治骨髓瘤(RRMM)患者的治疗:2016 年 IMWG 关于 MM 复发定义^[9]为:血清 M 蛋白水平升高超过 25%(绝对值升高 ≥ 5 g/L),或尿轻链绝对值增加 ≥ 200 mg/24 h;骨髓浆细胞比绝对值增加 $\geq 10\%$;出现新的浆细胞瘤或原有瘤的短径 ≥ 1 cm 的病变其长轴增加 $\geq 50\%$ 或高钙血症;受累与非受累血清游离轻链差值 $\geq 25\%$ (绝对值 > 10 mg/dl)。

复发分为侵袭性复发和非侵袭性复发,非侵袭性复发又分为生化复发及症状性复发。生化复发定义为:M 蛋白增加达到复发的标准,没有相关的症状或 MM 相关的器官功能不全。症状性复发定义为:(1)临床症状进展缓慢或 M 蛋白增长缓慢;(2)疾病进展伴有明显症状和(或)有意义的器官损害。须满足以上 2 条。侵袭性复发定义为:(1)新出现不良的细胞遗传学异常,如:t(4;14), 17p-, 1q21+, 亚二倍体;(2)高 $\beta 2$ 微球蛋白(≥ 5.5 mg/L)或低白蛋白(< 35 g/L);(3)髓外软组织浆细胞瘤;(4)高 LDH;(5)缓解期短或治疗中出现疾病进展;(6)侵袭性临床表现,包括:快速出现症状;实验室、放射学或病理性发现广泛的疾病进展;疾病相关的器官功能不全;外周血有循环克隆性浆细胞;复发时为 ISS 分期 II/III 期;免疫球蛋白类型转化(轻链逃逸,浆细胞分泌活性降低)。满足以上 6 条中的任何一条均定义为侵袭性复发。

并不是所有复发均需要治疗,只有症状性复发、侵袭性复发的患者才需要治疗。对于非侵袭性的无症状的生化复发患者,疾病进展速度缓慢,不需要常规化疗,建议每 3 个月随访一次。临床上对于快速生化复发[M 蛋白在连续 2 个月检测翻倍(基线需 5 g/L);连续 2 次检测,下列任何一项增加:血 M 蛋白绝对值 ≥ 10 g/L、24 h 尿轻链 ≥ 500 mg、受累

FLC 增加 ≥ 20 mg/dl(并比例异常)或增加 25%(不管多高)]者,尽管没有症状,也建议治疗。

对于复发 MM 患者需要进行的相关检查包括:血常规、血免疫固定电泳(IFE)、血免疫球蛋白定量、血清游离轻链、肝肾功能、钙浓度和血乳酸脱氢酶等;尿常规、24 h 尿总蛋白定量、24 h 尿轻链定量;如果有条件可以加做尿免疫固定电泳;骨穿刺细胞形态学分析(如果初诊断时细胞遗传学是标危的患者,复发时应该再次做细胞遗传学检查;如果新诊断时为细胞遗传学高危的患者,就不需要再次复查)。

对于生化复发或惰性复发,如果患者强烈要求治疗,可以先增加维持治疗药物的剂量,比如硼替佐米由每周 1 次调整为每周 2 次;来那度胺由 10 mg 调整为 25 mg;沙利度胺由 100 mg 调整为 150 mg。如果疾病仍不能得到有效控制,可以在此基础上加用地塞米松;如果仍不能得到控制,可以在此基础上使用多种药物联合化疗。

对于复发患者如果有符合入组条件的临床试验优先推荐加入临床试验。

硼替佐米、伊沙佐米、来那度胺、沙利度胺目前仍是复发/难治 MM 治疗的关键药物,常与蒽环类、烷化剂、激素联合使用。对于复发的 MM 患者,再诱导的疗程数至少为 6 个月,即使是患者在 1~2 疗程就获得较深程度的缓解。

再诱导治疗方案选择原则与初次诱导治疗相似;可以选择与初次诱导治疗相同的方案,或换用不同作用机制的药物联合化疗。还可以选择:地塞米松-环磷酰胺-依托泊苷-顺铂 $\pm$ 硼替佐米(DCEP $\pm$ B)、地塞米松-沙利度胺/来那度胺-顺铂-阿霉素-环磷酰胺-依托泊苷 $\pm$ 硼替佐米[DT(R)-PACE $\pm$ B]、苯达莫司丁-地塞米松等。

对于复发的患者,根据患者的耐受性、既往药物的疗效(缓解的深度及缓解的持续时间)、患者的器官功能(心脏、肺、肾功能等)、血细胞(白细胞、血小板)等因素决定药物的选择及使用剂量与强度。对复发的患者再次诱导缓解后行 ASCT、Allo-SCT 也是复发难治 MM 的选择之一。抗 CD38 单克隆抗体单药或联合化疗、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)也可以用于 RRMM 患者的治疗。

6. 支持治疗^[10]

(1)贫血:有效的化疗是纠正贫血的关键。如果疾病得到有效控制仍伴有中、重度贫血,可考虑加用促红细胞生成素。

(2)骨病:水化、利尿及大剂量糖皮质激素是治疗高钙血症的最有效手段。有效的化疗是缓解骨痛的关键,如果效果不佳可以使用吗啡类止痛剂。双膦酸盐(包括氯膦酸、帕米膦酸和唑来膦酸)主要用于多发性骨髓瘤骨病的预防,伊班膦酸对预防MM骨病无效。双膦酸盐的使用建议在疾病的前2年每个月1次,2年之后可以停用,或者根据需要每3个月1次。如果疾病进展,应该重新计算使用时间。使用双膦酸盐期间应该监测其不良反应,包括颌骨坏死及肾脏毒性。发生长骨骨折需要外科手术治疗。脊柱骨折往往不需要手术治疗,除非有神经压迫症状。应该鼓励患者积极下地活动、少卧床,脊柱骨折患者一般不会发生截瘫。

(3)肾病:应该水化及利尿,优选含硼替佐米的化疗;需要透析的患者应该积极透析,透析期间应该保证足够的入量及尿量,避免肾前性肾功能不全;避免使用非甾体抗炎药(NSAIDs)及静脉造影剂;使用双膦酸盐时应该根据肌酐清除率调整用量。不建议把血浆置换作为常规治疗手段,除非患者伴有较高浓度的血清游离轻链或者高黏综合征。

(4)感染:不建议预防性使用抗菌或真菌治疗。发生感染后可以根据需要适当选择抗菌药物。使用含蛋白酶体抑制剂化疗,建议加用抗病毒治疗,预防带状疱疹。化疗期间预防接种往往无效,不建议使用。

(5)血栓:血栓风险高危患者应接受低分子量肝素或华法林预防性抗凝治疗;血栓风险低危患者可以接受阿司匹林或其他抗血小板药物预防血栓。

(6)周围神经炎:MM常有神经淀粉样变性伴有一定程度的神经炎,因此在使用硼替佐米、沙利度胺等药物前、期间应该监测神经炎;每次用药之前应该评估是否有神经炎及严重程度,根据相关指标适当调整用药。硼替佐米皮下注射可以减轻神经炎发生的严重程度。

五、中医治疗

1. 骨病:以全身骨痛,溶骨性病变及骨折为主要表现。多为瘀血阻滞,不通则痛。治则:活血化瘀,通经止痛。主方:身痛逐瘀汤加减^[11-12](本方出自清代王清任《医林改错》)。

常用药:秦艽、川芎、桃仁、红花、甘草、羌活、没药、当归、五灵脂、香附、牛膝、地龙。加减:若身体重着、舌苔厚腻等湿热偏重者,可加苍术、黄柏以清热燥湿;若见面白、眩晕耳鸣、心悸气短、动则汗出、语声低微、倦怠乏力等,可于方中加黄芪、丹参、熟

地黄以益气养血;若大便干燥者,可于方中加大黄,既能通腑,又加强活血化瘀之作用;若瘀血之症严重突出,疼痛剧烈,痛如针刺者,可于方中加入三棱、莪术、虻虫等以加强活血破血之功;或有口干者,可加天花粉、生地以生津止渴;若全身疼痛剧烈难忍,夜不能寐者,可加之元胡、乳香、生蒲黄、萆薢等,以加强行气活血止痛的效果。

2. 肾病:以尿少、尿中多泡沫、水肿为主要表现。多由肾阳虚、水湿内停所致。治则:温补肾阳,化气行水。主方:金匱肾气丸加减^[13](本方出自东汉张仲景《金匱要略》)。

常用药:熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、牡丹皮、桂枝、附子(制)、牛膝、车前子、大腹皮、五加皮。加减:伴有血尿者,加白茅根、藕节、仙鹤草、茜草、小蓟等。

3. 贫血:以面白无华、眩晕耳鸣、倦怠乏力、心慌胸闷为主要表现。多气血不足为主。治则:温补气血。主方:十全大补汤加减^[14](本方出自宋代《太平惠民和剂局方》)。

常用药:熟地黄、山药、当归、川芎、党参、茯苓、白术、甘草、黄芪、肉桂。加减:若见纳呆、腹胀,可加焦山楂、炒麦芽、神曲。

4. 感染:多以反复高热、口渴,可累及全身各个部位,受累部位一般红肿热痛,也可出现肿痛不红。一般为热毒蕴结所致。治则:清热泻火、凉血解毒。主方:清瘟败毒饮加减^[15-16](本方出自清代余师愚《疫疹一得》)。

常用药:生石膏、水牛角、生地黄、栀子、黄芩、连翘、知母、丹皮、黄连、赤芍、玄参、竹叶、桔梗、甘草。加减:伴有咳嗽、咽痛,加桔梗、牛蒡子、板蓝根等;伴咳嗽咳痰,加黄芩、天花粉、芦根、鱼腥草;伴憋喘者,加杏仁、桑白皮、葶苈子等;伴高血压,眩晕头痛者,加生龙骨、生牡蛎、白芍、菊花等;伴见出血时,加仙鹤草、茜草、侧柏叶、女贞子、墨旱莲等;伴神昏谵语者,可口服安宫牛黄丸。

5. 化疗致消化道不良反应:化疗后患者常出现恶心呕吐、食欲不振。由胃气上逆所致。治则:理气和胃、降逆止呕。主方:小半夏汤(出自东汉张仲景《金匱要略》)或温胆汤(出自唐代孙思邈《千金要方》)加减^[17]。

常用药:半夏、生姜、茯苓、甘草、陈皮、枳实、黄连、竹茹。加减:若偏于阴虚,五心烦热者,可加石斛、花粉、知母养阴清热;若偏于阳虚,畏寒肢冷者,加干姜、附子;若呕吐较甚,可加橘皮、竹茹、旋覆

花、枇杷叶以降逆止呕;若兼见便秘,可加火麻仁、瓜蒌仁、白蜜润肠通便。

6. 周围神经病变:以手足麻木、冷痛为主要表现。多由正气不足、邪滞经络,经络不通所致。治则:补气活血通络。主方:黄芪桂枝五物汤^[18-19](出自东汉张仲景《金匮要略》)或补阳还五汤(出自清代王清任《医林改错》)加减。

常用药:黄芪、芍药、桂枝、生姜、大枣;或黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁。加减:伴有筋骨不利者,加伸筋草、千年健、续断、牛膝;两胁疼痛者,加延胡索、川楝子、香附等;麻木疼痛者,加全蝎、蜈蚣。

中医外治法:(1)艾灸:通常选取手足三里、肾俞等穴位,1次/d,20 min/次,以达温经化痰通络;(2)穴位注射:选用丹参注射液,根据经络循经理论取穴,通常可选取手足三里,隔天1次,10次为1疗程;(3)穴位敷贴+穴位定向透药,通常选用化痰化瘀中药制成透皮药物粉末,选取脾俞、膈俞,每次定向为30 min,敷贴以6 h为宜,1次/d;(4)中药熏洗:选用化痰化瘀中药制成药物粉末,1次/d,溶于温水中足浴熏洗,以盖过足背为宜,每次30 min。

7. 静脉血栓预防:菲牛蛭冻干粉0.3 g/次,隔日一次。静脉血栓治疗:菲牛蛭冻干粉0.6 g/次,每日2~3次。血栓消失后停药^[20-21]。

六、疗效评价

1. 西医疗效标准:参照2016 IMWG多发性骨髓瘤疗效标准及微小残留病评估共识^[22],疗效分为:严格意义的完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。将复发分为:临床复发、CR后复发、MRD阴性后复发。残留病分为:持续MRD阴性、流式MRD阴性、测序MRD阴性、流式或测序MRD及影像学MRD阴性。

2. 中医疗效标准将多发性骨髓瘤各个并发症要素进行分级,分级下降至少1级评定为有效,分级无下降评定为无效。一般按照美国肿瘤研究所常见不良反应术语标准(NCI-CTCAE)确定。

西医专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):蔡真(浙江大学第一附属医院血液科)、陈文明(首都医科大学附属北京朝阳医院血液科)、房佰俊(河南省肿瘤医院血液科)、付蓉(天津医科大学总医院血液科)、傅卫军(上海长征医院血液科)、傅琤琤(苏州大学附属第一医院)、侯健(上海交通大学医学院仁济医院血液科)、李娟(中山大学附属第一医院血液科)、路瑾(北京大学人民医院血液病研究所)、糜坚青(上

海交通大学医学院附属瑞金医院血液科)、牛挺(四川大学华西医院血液科)、邱录贵(中国医学科学院血液病医院淋巴瘤中心)、夏忠军(中山大学附属肿瘤医院血液科)、杨同华(云南省第一人民医院血液病医院)、杨威(中国医科大学盛京医院血液科)、周明(湖南省人民医院血液科)、庄俊玲(北京协和医院血液科)

中医专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):程伟民(广西中医学院第一附属医院血液科)、段赞(甘肃省肿瘤医院血液科)、古学奎(广州中医药大学第一医院血液科)、胡琦(上海市中医医院血液科)、胡晓梅(中国中医科学院西苑医院血液科)、李晓红(河北省中医院血液科)、刘朝霞(山东中医药大学附属医院血液科)、秦兰(新疆自治区中医院血液科)、史哲新(天津中医药大学第一附属医院血液科)、夏小军(甘肃省肿瘤医院血液科)、徐瑞荣(山东中医药大学附属医院血液科)、许亚梅(北京中医药大学东直门医院血液科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 陈信义, 麻柔, 李冬云. 规范常见血液病中医病名建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 1040-1041. DOI: 10.3321/j.issn:1003-5370.2009.11.020.
- [2] Ravi P, Kumar SK, Roeker L, et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma[J]. Blood Cancer J, 2018, 8(12):116. DOI: 10.1038/s41408-018-0140-1.
- [3] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): e538-548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [4] 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. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [5] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2014, 28(2):269-277. DOI: 10.1038/leu.2013.247.
- [6] Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria[J]. Blood Cancer J, 2018, 8(6):59. DOI: 10.1038/s41408-018-0077-4.
- [7] Giralt S, Seifter E. Case-based roundtable on treatment approach for young, fit, newly diagnosed multiple myeloma patients[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1):103-109. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.103.
- [8] Usmani SZ, Seifter E. Treatment approach for young, fit, newly diagnosed multiple myeloma patients[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1):97-102. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.97.
- [9] Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017(1): 508-517. DOI: 10.1182 /asheducation-2017.1.508.
- [10] Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications[J]. Haematologica, 2015, 100

- (10):1254-1266. DOI: 10.3324/haematol.2014.117176.
- [11] 王世轩. 身痛逐瘀汤治疗骨伤病 120 例[J]. 中医药学刊, 2003, 21(3): 443-443, 454. DOI: 10.3969 / j. issn.1673-7717.2003.03.058.
- [12] 韩崇涛, 张继伟. 身痛逐瘀汤治疗腰腿痛的临床疗效分析[J]. 中医临床研究, 2015, 7(36): 93-94. DOI: 10.3969 / j. issn.1674-7860.2015.36.045.
- [13] 张向伟, 柳红芳, 王养忠, 等. 金匱肾气丸在慢性肾功能不全治疗中应用探讨[J]. 中华中医药杂志, 2017(7):3106-3108.
- [14] 王福庆. 十全大补方加减治疗癌性贫血临床观察[J]. 北京中医药, 2012, 31(8):598-599.
- [15] 王檀, 赵东凯. 清瘟败毒饮治疗高热患者 52 例疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(22): 288-289. DOI: 10.3969 / j. issn.1671-8194.2012.22.213.
- [16] 罗燕. 清瘟败毒饮配合治疗脓毒症 49 例疗效观察[J]. 四川中医, 2009(5):71-73.
- [17] 蒋淳琪, 刘文奇, 山广志. 小半夏汤治疗化疗后呕吐临床研究[J]. 黑龙江中医药, 2013, 42(2): 20-21. DOI: 10.3969 / j. issn.1000-9906.2013.02.013.
- [18] 孙章艳, 肖天宝. 黄芪桂枝五物汤对化疗后周围神经病变临床及机制的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017 (24):23-25+27.
- [19] 孙中平, 王庆海, 赵建勇, 等. 补阳还五汤治疗周围神经病变的研究概况[J]. 河北中医, 2013, 35(10):1583-1585. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2013.10.077.
- [20] 李慧园, 王东才, 杨同华. 水蛭中药口服饮片治疗化疗性静脉炎的临床观察[J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(2):81-83. DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.02.022.
- [21] 张冬, 何杏仪. 含水蛭制剂对下肢深静脉血栓形成预防作用及安全性的 Meta 分析[J]. 山东医药, 2017, 57(9): 71-73. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.09.024.
- [22] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(8):e328-328e346. DOI: 10.1016/S1470-2045 (16)30206-6.
- (收稿日期: 2019-01-14)
(本文编辑: 周阳)

·读者·作者·编者·

本刊“急重症抢救”栏目征稿

对危、重、急症患者的抢救是临床医学中永恒的,也是最具有挑战性的领域,特别是近年来各医学专科诊断、抢救水平的发展,为危、重、急症患者的综合救治水平的提高提供了巨大的潜在可能性。为了提高临床医生对急重症的诊断、各发展阶段主要矛盾和制约因素的分析及治疗的综合抢救水平。这一栏目将较详细地介绍对急重症抢救的成功经验及临床体会,以期使临床工作者得以借鉴,提高对急重症的抢救水平,其性质等同于“论著”。

1. 病例的选择: (1) 治疗过程复杂的急重症病例; (2) 涉及多学科、多领域的疑难病例; (3) 在抢救过程中或诊断中有经验、教训可以借鉴的病例; (4) 其他: 对临床工作, 尤其

是对基层医院的急诊抢救工作有提示或重要的指导意义的病例。以上病例最终获得明确诊断及成功的经验。

2. 写作格式及要求: (1) 文题可以用主要的诊断或主要体征命名; (2) 论文主要分“临床资料”和“分析与讨论”两部分, 还可以有参考文献; (3) 可以配有相应的图表资料, 如: “生命指标监测图”; (4) “临床资料”部分要交代病例的一般情况(包括主诉、病史、体格检查、实验室检查)及抢救过程; (5) “分析与讨论”部分要求逻辑性强, 条理清楚, 能较好地体现正确的临床思维, 对临床工作有实际借鉴及启迪作用; (6) 字数一般在 4 000 字以内。

欢迎广大读者、作者向本栏目踊跃投稿并进行评议。

本刊“临床医学影像”栏目征稿

医学影像学检查是临床常用的诊断手段。影像学改变是病理改变的反映, 但不同的病理改变往往有相似的影像学表现, 这给诊断带来很大困难。为了促进临床影像诊断经验的交流和诊断、鉴别诊断水平的提高, 中华医学杂志自 2001 年第 1 期开辟“临床医学影像”栏目, 为特殊的、少见的、但具有临床启发意义的影像学表现提供一个展示园地, 使局部的、个人的经验尽快地为广大临床医师借鉴, 为临床医学影像诊断积累宝贵的第一手资料。本栏目是一个以图

片展示为主的栏目, 要求提供高质量的影像图片, 图片必须清晰、对比度好、病变特征显示明确。每篇文章可提供 2~4 幅不同影像技术的图片, 如 X 线、CT、磁共振成像、超声、核素显像或病理图片等。文字部分则宜简练, 描述患者的简要病史, 主要影像学表现, 经病理或临床科学手段确定的最后诊断结果, 不进行讨论, 不引用参考文献, 字数在 400 字以内。欢迎踊跃投稿。