


# 多发性骨髓瘤问答

路瑾 李娟 陈文明 主编



 人民卫生出版社

# 多发性骨髓瘤问答

主 审 黄晓军 侯 健 马 军

主 编 路 瑾 李 娟 陈文明

编 委 (以姓氏笔画为序)

王桐桐 (首都医科大学附属北京朝阳医院)

王峰蓉 (北京大学人民医院)

田 颖 (首都医科大学附属北京朝阳医院)

冯 佳 (北京大学人民医院)

刘 扬 (北京大学人民医院)

刘爱军 (首都医科大学附属北京朝阳医院)

闫 岩 (首都医科大学附属北京朝阳医院)

李 悦 (北京大学人民医院)

李 娟 (中山大学附属第一医院)

陈文明 (首都医科大学附属北京朝阳医院)

赵祎婧 (北京大学人民医院)

徐婷婷 (首都医科大学附属北京朝阳医院)

殷佳慧 (首都医科大学附属北京朝阳医院)

黄蓓晖 (中山大学附属第一医院)

韩 星 (首都医科大学附属北京朝阳医院)

喻小娟 (北京大学第一医院)

路 瑾 (北京大学人民医院)

蔡 真 (浙江大学医学院附属第一医院)

颜 霞 (北京大学人民医院)

人民卫生出版社

·北 京·

版权所有，侵权必究！

图书在版编目(CIP)数据

多发性骨髓瘤问答 / 路瑾, 李娟, 陈文明主编. —  
北京: 人民卫生出版社, 2020.8  
ISBN 978-7-117-30356-9

I. ①多… II. ①路… ②李… ③陈… III. ①多发性  
骨髓瘤-诊疗-问题解答 IV. ①R733.3-44

中国版本图书馆CIP数据核字(2020)第148099号

人卫智网 [www.ipmph.com](http://www.ipmph.com) 医学教育、学术、考试、健康,  
购书智慧智能综合服务平台  
人卫官网 [www.pmph.com](http://www.pmph.com) 人卫官方资讯发布平台

多发性骨髓瘤问答

Duofaxing Gusuilu Wenda

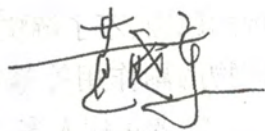
主 编: 路瑾 李娟 陈文明  
出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)  
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号  
邮 编: 100021  
E-mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)  
购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830  
印 刷: 保定市巾画美凯印刷有限公司  
经 销: 新华书店  
开 本: 787×1092 1/32 印张: 7 字数: 97千字  
版 次: 2020年8月第1版  
印 次: 2020年9月第1次印刷  
标准书号: ISBN 978-7-117-30356-9  
定 价: 32.00元  
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)  
质量问题联系电话: 010-59787234 E-mail: [zhiliang@pmph.com](mailto:zhiliang@pmph.com)

## 序

随着我国人口老龄化的加剧以及诊断水平的提高,多发性骨髓瘤的确诊人数在近十年不断增加,其已经成为严重危害中老年人健康的疾病之一。自20世纪末以来,治疗多发性骨髓瘤的新药不断涌现,极大地改善了病人的预后及生存质量,使得多发性骨髓瘤可以同糖尿病、高血压等慢病一样,在门诊进行治疗。

虽然如此,由于对本病的不了解,导致病人一旦罹患多发性骨髓瘤,病人及家属往往会很迷惘和束手无策。不了解症状出现的原因、不了解疾病的整体预后、不了解药物的副作用等等导致事倍功半,尤其这一疾病老年病人多,居家治疗多,需要常期门诊随诊,只有对疾病有一定的认识才可以与医护配合,达到最好的治疗效果,以期最长的生存。

为了做好多发性骨髓瘤病人的健康教育，中国医师协会血液科医师分会组织数位国内长期从事多发性骨髓瘤研究的知名专家编写了本书。本书采用浅显易懂的语言，全方位介绍了多发性骨髓瘤的临床表现、诊断、治疗及护理等。本书主要面向多发性骨髓瘤的病人和家属，他们可以从书中了解如何正确地认识自己的疾病，如何配合医师治疗，出院后如何进行疾病的护理、康复，以及如何树立战胜疾病的信心等。对于刚进入临床的住院医师，也可从本书快捷方便地了解骨髓瘤的基本知识。希望本书能够为病人及其家属和相关的临床医师提供参考和指引。



2020年8月

## 第一章

多发性骨髓瘤的一般知识 / 1

## 第二章

多发性骨髓瘤的诊断 / 8

## 第三章

多发性骨髓瘤的治疗 / 30

## 第四章

多发性骨髓瘤骨病 / 97

## 第五章

多发性骨髓瘤肾脏损害 / 115

第六章

多发性骨髓瘤神经损害 / 134

第七章

多发性骨髓瘤合并感染 / 144

第八章

多发性骨髓瘤其他并发症 / 151

第九章

多发性骨髓瘤新药及途径 / 161

第十章

多发性骨髓瘤的护理 / 167

# 第一章

# 多发性骨髓瘤的一般知识

## 1 什么是浆细胞疾病？



浆细胞疾病指浆细胞异常克隆性增生的一组疾病。浆细胞是B淋巴细胞在抗原刺激下分化增殖的一种终末细胞，可合成和分泌免疫球蛋白。正常人体内有许多不同的浆细胞克隆，而浆细胞疾病则是由单克隆浆细胞异常增殖浸润及分泌M蛋白，同时正常浆细胞功能受到抑制导致的一组疾病，包括意义未明单克隆免疫球蛋白血症、多发性骨髓瘤、系统性轻链型淀粉样变性、髓外浆细胞瘤和孤立性骨髓瘤、POEMS综合征、浆细胞白血病、有肾脏损害意义的单克隆免疫球蛋白病等。

## 2 什么是多发性骨髓瘤？



多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性增殖性疾病，其发病率在欧美国家为(5~6)/10万人，中国人群的发病率可能稍低。欧美国家的中位诊断年龄为65岁左右，中国的中位诊断年龄约年轻10岁。其特征为异常浆细胞浸润骨骼和/或软组织，并产生大量单克隆免疫球蛋白或轻链(M蛋白)，同时正常

浆细胞功能受抑制，引起一系列的器官功能障碍和症状。极少数的病人可以不产生M蛋白。最常见的临床表现为骨质破坏、肾功能不全、贫血、高钙血症、反复感染以及高黏滞血症等。



## 3 多发性骨髓瘤是良性还是恶性疾病？



多发性骨髓瘤属于浆细胞的恶性增殖性疾病，也即癌症和/或恶性肿瘤。由于浆细胞属于分化成熟的细胞，所以大多数多发性骨髓瘤是一种疾病进展相对缓慢、恶性程度相对较低的恶性肿瘤。但也有少数病情进展快，恶性程度较高。



## 4 多发性骨髓瘤的病因是什么？



目前多发性骨髓瘤的病因尚未明确，可能与以下因素有关。①种族：流行病学调查发现，不同人种、不同民族的多发性骨髓瘤发病率不同。亚洲人发病率较欧美人低；美国多发性骨髓瘤的发病率以黑人为多。②职业暴露：有调查发现金属、木材、橡胶、农业、纺织工业等相关领域工作者多发性骨髓瘤的发病率较一般人群高。

③遗传因素:虽然MM不是一种遗传性疾病,但是其发病有一定的家族聚集性。在有MM病史的病人一级家属中,MM的发病风险呈3~6倍增加。④慢性抗原刺激和免疫功能紊乱:长期反复慢性抗原刺激或免疫功能紊乱可以促进浆细胞增殖,比如患有乙肝、牙龈炎等慢性感染可能与MM发病有关。

### 5 多发性骨髓瘤会遗传吗?

所谓遗传病,是指由于父亲和/或母亲的异常基因遗传给下一代导致的疾病。多发性骨髓瘤不是因为父亲或母亲基因遗传所致,因此不属于遗传病。但是在有MM病史的病人一级家属中,MM的发病风险呈3~6倍增加,因此多发性骨髓瘤发病有一定的家族聚集性。

### 6 多发性骨髓瘤会传染吗?

不会。所谓的传染,是指病原体(如细菌、真菌、病毒等)从有病的生物体侵入别的生物体。而多发性骨髓瘤的发病并未明了,所以没有明确传染。

### 7 多发性骨髓瘤能够预防吗?

目前多发性骨髓瘤的病因未明,但可以肯定的是某些因素容易诱发肿瘤,这些因素包括:①病毒感染,如HHV8、EB病毒及肝炎病毒等。②放射性物质及有毒化学物质。③自身免疫性疾病。④慢性炎症性疾病等。所以日常生活中应该尽可能避免这些因素。

### 8 目前多发性骨髓瘤病人的生存状况与以往有何不同?

目前多发性骨髓瘤的治疗进入了新药时代,生存状况与以往比较有了质的飞跃。在传统化疗年代,多发性骨髓瘤病人的平均生存时间仅有33个月。随着自体造血干细胞移植的广泛应用以及蛋白酶体抑制剂(硼替佐米、伊沙佐米)和免疫调节剂(沙利度胺、来那度胺)等新药的普遍使用,多发性骨髓瘤病人的生存时间明显延长。经规范化治疗,目前国际报道的中位生存时间可长达103个月,中山大学附属第一医院2018年统计的65岁以下新诊断MM病人经新药诱导-自体移植-维

持治疗的整体治疗,中位生存时间也可达95.4个月。将来单抗、CART等措施广泛应用于临床后,生存状况将更令人鼓舞。



9 为什么说多发性骨髓瘤可能成为一种可治可控的慢性病?



随着自体造血干细胞移植的广泛应用以及蛋白酶体抑制剂(硼替佐米、伊沙佐米)和免疫调节剂(沙利度胺、来那度胺)的普遍使用,多发性骨髓瘤病人的生存时间有了明显延长,生存期延长了两倍以上。目前多发性骨髓瘤的治疗强调整体治疗,即包括诱导治疗、移植或巩固治疗及维持治疗,诱导和移植或巩固治疗使病人肿瘤负荷达到较低水平后,病人还需要接受长期的维持治疗,以控制病情,延缓复发时间。通过这种规范化治疗策略,多发性骨髓瘤病人有望实现将骨髓瘤从恶性肿瘤变成一种慢性病。将来单抗和CART在临床中广泛应用后,结果可能更加乐观。



10 多发性骨髓瘤病人初次确诊后如何面对疾病?



多发性骨髓瘤病人初次确诊后病人可以从以下四个方面调整心态,面对疾病:

(1) 心态平和:情绪与免疫系统互相影响,良好的情绪更容易拥有良好的免疫力,而多发性骨髓瘤病人体内的免疫功能与疾病的控制密切相关。因此心态平和有助于保证体内免疫系统的稳定,有助于控制病情。

(2) 充足信心:初次确诊时需要知道,尽管多发性骨髓瘤是一种恶性疾病,但目前该病已经有许多新药和新的治疗手段,生存时间越来越长;且随着医学的发展,有更多的新药逐渐应用到临床,多发性骨髓瘤的治疗效果将越来越好。

(3) 学习多发性骨髓瘤相关知识:病人通过病友会交流或书籍等,增加对疾病的了解,认识到多发性骨髓瘤是一个可以控制的疾病,有助于更好地配合医师的治疗,以及预防疾病相关的并发症。

(4) 配合医师:规范化的治疗是获得最佳疗效的基础。病人要听从主管医师的指导和治疗,定期检查及规范化治疗。

(李娟 蔡真)



## 第二章

# 多发性骨髓瘤的诊断

1 出现哪些症状时需要警惕多发性骨髓瘤？

当中老年开始出现以下情况时需要警惕：

(1) 不明原因骨痛：严重时出现病理性骨折。

(2) 乏力、头晕，活动耐力下降，化验发现贫血，并且排除营养性贫血。

(3) 反复感冒、发热等，血生化检查发现免疫球蛋白水平升高或降低。

(4) 尿沫增多，颜面及下肢水肿明显，化验发现白蛋白水平降低。

(5) 食欲缺乏、嗜睡、反复鼻出血，化验发现血钙升高。

(6) 病理性骨折、截瘫等，经过 CT/磁共振检查发现脊髓压迫。

(7) 反复心律失常、顽固性心力衰竭等情况。

当发现以上情况时，请及时到血液科就诊，完善相关化验及检查。

2 多发性骨髓瘤有哪些临床表现？



(1) 骨病:骨髓瘤病人 80% 左右会有不同程度的骨病,轻者可以仅表现为局部的骨质破坏,重者可以出现截瘫、病理性骨折、高钙血症等。

(2) 贫血:贫血是常见的临床表现,可以表现为头晕、乏力、疲劳、心慌、气促及活动耐力下降。

(3) 肾功能损害:肾功能异常最主要的机制是由于骨髓瘤细胞分泌的 M 蛋白沉积在肾小管中造成的管型肾病,其他也包括合并肾脏淀粉样变等情况。严重者需要透析治疗,应用蛋白酶体抑制剂是合并肾功能不全病人的一线治疗方案,可以使得部分病人肾功能恢复甚至逆转。

(4) 感染:感染的主要原因为正常免疫球蛋白受到抑制、体液免疫能力下降,细菌感染最为常见,此外治疗后也容易出现带状疱疹病毒的感染。

(5) 高黏滞血症:高免疫球蛋白会造成血流瘀滞,主要影响脑、眼、肾和心血管系统,表现为头晕、耳鸣、鼻出血、视力异常、肢体麻木等。

(6) 出血:大量的 M 蛋白可以影响凝血因子的功能,造成牙龈渗血、皮下瘀斑等。

(7) 淀粉样变性:少数骨髓瘤可以合并轻链淀粉样变性,是由于淀粉样物质结构变异、沉积在组织器官造成的临床表现,包括心力衰竭、肾病综合征、舌体肥大、周围神经麻木等。



③ 初发的多发性骨髓瘤病人可能首先去哪些科室就诊?



初发的多发性骨髓瘤病人可以首先去以下科室就诊:

(1) 骨科:骨痛是骨髓瘤病人经常首发的症状,因此误以为颈椎腰椎疾病等。

(2) 肾内科:病人可以出现泡沫尿、化验肌酐异常就诊于肾内科。

(3) 心内科:病人有贫血,活动后气促,心悸等就诊于心内科。

(4) 呼吸内科:骨髓瘤病人容易出现上呼吸道感染或者肺炎就诊于呼吸内科。

(5) 神经科:病人有四肢麻木等就诊于神经科。

(6) 急诊科:严重者因截瘫或严重感染等就诊于急诊科。



4 为什么病人会因泡沫尿或肾功能不全就诊于肾内科?



克隆性浆细胞产生的过多单克隆免疫球蛋白是导致肾病的主要原因。正常的浆细胞合成游离轻链及重链,两者组装成完整的免疫球蛋白,但合并轻链的速度更快。异常克隆浆细胞产生更多的游离轻链,这部分轻链因为过量所以从肾小球分泌后堵塞在小管中造成急性肾小管坏死,也就是“管型肾病”。此外,单克隆轻链对于肾小管具有直接毒性,还有部分病人同时合并淀粉样变性或轻链沉积病,即轻链结构异常沉积于肾小球、肾间质小动脉、肾小管等中。



5 为什么病人会因肺部反复感染就诊于呼吸内科?



骨髓瘤是一种克隆性浆细胞疾病,克隆性浆细胞的不断增殖导致正常免疫球蛋白的产生受到抑制、体液免疫功能下降;此外,T细胞及NK细胞、树突细胞等功能也受到抑制。病人的天然免疫系统和适应性免疫系统均受抑从而反复感染。

部分病人因骨折、骨痛长期卧床导致容易发生肺炎。由于呼吸系统与外界直接相通,因此最常见的为呼吸系统感染,轻者为上呼吸道感染,重者可出现肺炎。



6 为什么病人会因骨痛、骨折等就诊于骨科或中医正骨科?



骨组织中有动态平衡的破骨细胞和成骨细胞。破骨过程和成骨过程在正常人群中是动态平衡的,但骨髓瘤病人因为骨髓瘤细胞可以分泌破骨激活因子和成骨抑制因子,所以导致疾病破骨活跃、成骨受到抑制,从两方面造成平衡打破。通过影像学可以发现穿凿样骨破坏。轻度外力作用下即可以发生骨折,如肋骨骨折、腰椎压缩性骨折。病人因骨痛就诊骨科,有经验的骨科医生会进行血清和尿免疫固定电泳的筛查,若认识不足,很可能延迟诊断和治疗。





7 为什么病人会因手脚麻木就诊于神经科?





神经系统病变的原因之一为骨髓瘤造成的脊柱压缩性骨折或者髓外包

块引起的下肢神经麻木、二便障碍、截瘫等。其他原因包括高黏滞血症引起的头晕、嗜睡、手足麻木；合并高钙血症引起的嗜睡、昏迷；合并淀粉样变引起的周围神经受累；少数病人可出现颅内髓外浆细胞瘤，从而导致颅高压及认知障碍。


 8 为什么病人会因反复心力衰竭或严重心律失常就诊于心内科？


 骨髓瘤病人常有贫血，表现为乏力、心悸、活动耐力下降，若基础有心脏疾病如冠心病则会大大加重心脏负担引起心力衰竭等，因此就诊于心内科。此外，当病人合并心脏淀粉样变性时，可以出现限制性心功能不全，也会有各种类型的心律失常。严重者可无任何预兆地猝死。累及心脏的淀粉样变，尤其是心肌肌钙蛋白及N端B型脑钠肽前体明显升高的病人，极容易出现反复心力衰竭及严重心律失常。

 9 为什么病人会因顽固性腹泻就诊于消化内科？

 部分骨髓瘤病人合并胃肠道淀粉样变，此时容易出现腹泻/便秘，或者

两者交替出现。行胃肠镜检查病理活检可见淀粉样物质沉积、刚果红染色阳性。对于明确诊断的病人硼替佐米的应用会有胃肠道神经病变的副作用，病人可以有便秘或腹泻等情况就诊消化内科。应用沙利度胺可以造成便秘。

 10 怀疑多发性骨髓瘤需要做哪些检查？

 怀疑骨髓瘤时应首先完善血清和尿免疫固定电泳、血常规、血生化检查，因为超过90%的多发性骨髓瘤会有血清和尿免疫固定电泳至少一项阳性，这种简单的抽血化验可以最大程度地筛查疾病，具有很高的阴性预测值。此外，还应该进行M蛋白定量的评估，包括血清蛋白电泳、24h尿轻链定量，必要时完善血清游离轻链。当高度怀疑时，骨髓检查是必不可少的，包括骨髓涂片、免疫分型、G显带及荧光原位杂交。生化检查应该包括LDH、 $\beta_2$ 微球蛋白、血白蛋白等重要的危险分层的指标。外周血涂片评估外周血里的浆细胞是很有必要的，外周血浆细胞比例大于5%的病人预后不佳，需要更积极的治疗。

骨髓瘤的骨损害及是否有髓外包块也十分重要,建议行全身低剂量 CT 或者全身 MRI 或者 PET-CT 检查,若所在医疗机构无法完善一次性上述检查,需要完善中轴骨及骨盆磁共振检查。

### 11 如何诊断多发性骨髓瘤?

诊断多发性骨髓瘤需要满足:骨髓中单克隆浆细胞比例  $\geq 10\%$  或者经过活检病理证实为浆细胞瘤。且存在以下 1 项或者 1 项以上的骨髓瘤相关事件。①高钙血症:血钙大于  $2.75\text{mmol/L}$ 。②肾功能不全:肌酐  $>177\mu\text{mol/L}$  或者肌酐清除率  $<40\text{ml/min}$ 。③贫血:血红蛋白小于  $100\text{g/L}$ 。④骨质破坏。⑤骨髓单克隆浆细胞为  $\geq 60\%$ 。⑥血清游离轻链比值  $\geq 100$  或者  $\leq 0.01$ 。⑦骨骼 MR 检查发现 1 个以上  $\geq 5\text{mm}$  病灶。

### 12 多发性骨髓瘤有哪几种类型?

按照免疫球蛋白分类,包括 IgG、IgA、IgM、IgD、轻链  $\kappa$  (kappa)、轻链  $\lambda$  (lambda),包括任一轻链和重链的组合或者游离轻链型。其中最常见为 IgG  $\kappa$  型或

者 IgG  $\lambda$  型。按照是否血清和尿免疫固定电泳均阴性分为不分泌型或分泌型。

### 13 不同类型的多发性骨髓瘤临床症状有何不同?

IgD 型多发性骨髓瘤在亚洲的比例比欧美更高,其骨骼破坏程度和肾功能损害更重。游离轻链型的病人更容易出现肾功能不全。而  $\lambda$  型的病人合并淀粉样变的比例更高。

### 14 不同类型的多发性骨髓瘤检测项目有区别吗?

(1) 对于 IgD 型或者不分泌型多发性骨髓瘤,一定要进行血清游离轻链的评估,游离轻链的变化是疾病评估的重要手段。

(2) 对于不分泌型多发性骨髓瘤,治疗后要多次进行骨髓穿刺检查。

(3) 对于基线存在髓外浆细胞瘤且直径大于  $1\text{cm}$ ,治疗后要多次进行髓外包块处的影像学检查。

(4) 基线评估可测量 M 蛋白十分重要:

①血清蛋白电泳显示 M 蛋白大于  $10\text{g/L}$ 。

② 24h 尿轻链大于 200mg。若基线血清蛋白电泳及 24h 尿轻链均满足以上要求需要每次评估进行两者的检测,若均未达到,需要进行血清游离轻链的检测。

### 15 多发性骨髓瘤如何分期?

骨髓瘤的分期主要为 DS 分期、ISS 分期和 R-ISS 分期。传统的 DS 分期由 Durie 和 Salmon 教授根据肿瘤负荷测算得出,能反映肿瘤负荷,活动性的骨髓瘤大部分均为 DS 分期Ⅲ期,故 DS 分期在新药治疗时代对于疗效预测欠佳。分期标准如下:

(1) I 期:符合以下所有条件:血红蛋白  $>100\text{g/L}$ ;血钙正常;无骨质破坏;M 蛋白  $\text{IgG}<50\text{g/L}$ 、 $\text{IgA}<30\text{g/L}$ ;尿轻链  $<4\text{g}/24\text{h}$ 。

(2) 既不符合 I 期也不符合Ⅲ期。

(3) Ⅲ期符合以下一项或一项以上:血红蛋白  $<85\text{g/L}$ ;高钙血症;进展性溶骨质病变;M 蛋白  $\text{IgG}>70\text{g/L}$ 、 $\text{IgA}>50\text{g/L}$ ;尿轻链  $>12\text{g}/24\text{h}$ 。

再根据肾功能分为两组亚型:A 亚型血肌酐  $<2\text{mg/dl}$ ;B 亚型血肌酐  $>2\text{mg/dl}$ 。

ISS 分期能很好地预测预后,分期标准

如下:

(1) I 期:血清  $\beta_2$  微球蛋白  $<3.5\text{mg/L}$ ,白蛋白  $\geq 35\text{g/L}$ 。

(2) II 期:介于 I 期和Ⅲ期之间。

(3) Ⅲ期:血清  $\beta_2$  微球蛋白  $\geq 5.5\text{g/L}$ 。

R-ISS 分期为在 ISS 分期基础上加入 LDH 及高危细胞遗传学 (FISH 证实存在至少以下之一:  $\text{del}(17\text{p})$ 、 $\text{t}(4;14)$ 、 $\text{t}(14;16)$ 。


R-ISS 分期 I 期:ISS- I 期 +LDH 正常 + 不存在高危细胞遗传学。


R-ISS 分期 II 期:介于 I 期和Ⅲ期之间。


R-ISS 分期 III 期:ISS- III 期 +LDH 高或者 ISS- III 期 + 存在高危细胞遗传学。


### 16 多发性骨髓瘤的分期有何意义?

骨髓瘤的分期最重要的是 ISS 分期及 R-ISS 分期,这两种分期一方面能很好地预测疾病预后。另一方面,对于高危的病人应该强化治疗,如双次自体移植或临床试验等。DS 分期 B 组也就是合并肾功能不全早期应更积极选择含有硼替佐米的治疗方案,以最大限度地尽快改善肾功能。

 17 哪些是常见的多发性骨髓瘤遗传学异常?

 绝大部分骨髓瘤病人都存在细胞遗传学异常,且多为复杂异常克隆。细胞遗传学异常往往都与预后及治疗效果密切相关,是MM危险度分层的重要因素。多发性骨髓瘤最常见的细胞遗传学异常包括免疫球蛋白重链(IgH)重排及易位;1q21扩增及13q14缺失、17q缺失等异常,还包括超二倍体及亚二倍体等。

 18 通过哪些指标可以判断病人的预后及危险分层?


-  (1) 病人年龄是疾病的危险因素,年纪越大总体耐受性越差。
- (2) 病人合并症:如合并心血管系统疾病等。
- (3) ISS分期:ISS III期的病人中位生存显著短于I期及II期病人。
- (4) 高危细胞遗传学:存在del(17p)、t(4;14)、t(14;16)的病人预后不佳。
- (5) LDH反映浆细胞增殖活跃程度,LDH越高预后越差。


(6) 浆细胞增殖指数:部分单位可以开展此类检查,也是反映肿瘤增殖活跃的一项指标。

(7) 外周血涂片浆细胞比例:当外周血浆细胞比例大于20%时可以诊断为浆细胞白血病,其预后很差;有研究显示比例介于5%~20%之间的病人预后类似于浆细胞白血病。

(8) 非骨旁髓外浆细胞瘤:合并与骨质不相连的浆细胞瘤预后极差。

(9) 染色体亚二倍体是高危因素,超二倍体预后较好。

 19 多发性骨髓瘤需要和哪些疾病进行鉴别?

 与骨骼病变的鉴别诊断:

(1) 肿瘤骨转移:同样可以表现为多发骨质破坏。肿瘤骨转移是成骨活跃、破骨活跃,而多发性骨髓瘤是成骨抑制、破骨活跃,反映在生化上,ALP包括骨源性ALP,肿瘤骨转移时可以升高,而骨髓瘤不合并淀粉样变性时很少升高,是鉴别点之一。影像上PET-CT有助于寻找原发灶,利于鉴别。

(2) 原发于骨的淋巴瘤:有时骨的病变

特点类似骨髓瘤,尤其合并 MGUS 时需要依赖病理鉴别。

(3)其他原发于骨的肿瘤:如尤文氏瘤,有特征性的影像学特点,明确诊断需要病理。

(4)甲状旁腺功能亢进:可以表现为高钙血症、骨质破坏,化验甲状旁腺激素有利于鉴别。

以上鉴别诊断均需要同时完善血清和尿免疫固定电泳及骨髓涂片及免疫分型,尤其当骨髓浆细胞比例小于 10% 的时候更应积极完善骨病变处活检,取得病理学证据方才可以明确诊断。

与 M 蛋白相关疾病的鉴别:因为 MGUS 在老年人中的发病率高,所以不能轻易认为有 M 蛋白一定是骨髓瘤,当无靶器官损害时,MRI 显示有超过 1 处有 5mm 以上局灶性骨质破坏存在游离轻链比值  $\geq 100$ ,或者浆细胞比例  $\geq 60\%$  时可以诊断活动性骨髓瘤,其余情况需要仔细鉴别临床表现,如肾功能不全、贫血、高钙血症、骨破坏是否存在且是否有其他可能因素,有无如营养性贫血等其他合并因素,以免造成误诊。



20

X 线照片在多发性骨髓瘤诊断中有何意义?



X 线检查是既往推荐的骨髓瘤骨骼评估的廉价、方便的影像学检查,如头颅及骨骼平片。但因为其敏感性及特异性都不高,所以结果需要根据临床情况具体分析,对于 X 线片上出现可疑病灶的情况要进一步完善其他检查。



21

CT 在多发性骨髓瘤诊断中有何意义?



CT 检查是骨骼评估的一种有效手段,2019 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 推荐用全身低剂量 CT 进行骨骼检查。全身低剂量 CT 优于普通 X 线,是基线和常规骨监测的首选办法。此外,CT 检查可以评估病人是否有感染表现(如肺炎等),是治疗前评估的有效手段。



22

磁共振在多发性骨髓瘤诊断中有何意义?





磁共振(MRI)是骨髓瘤骨骼破坏评估的最佳影像学手段,对于溶骨性骨破坏的识别是最明确的。部分单位可以开展全身骨骼磁共振检查,可以一次性完成骨骼破坏的评估,若无法进行一次性低剂量磁共振检查,可以选择颈、胸腰椎、骶椎三段磁共振检查。



### 23 PET-CT 在多发性骨髓瘤诊断中有何意义?



PET-CT 是国际骨髓瘤工作组推荐用于骨髓瘤骨骼评估的重要手段,可以一次性进行全部骨骼骨损害的评估,其敏感性接近全身骨磁共振;同时,PET-CT 对是否存在髓外浆细胞瘤的敏感性是最高的。其对诊断及个体化治疗也十分重要。



### 24 骨 ECT 对于诊断多发性骨髓瘤有作用吗?



骨 ECT 检查是一种利用放射性核素的检查方法,将放射性药物引入人体,可以在成骨细胞中浓聚后显影。但是骨髓瘤是一种溶骨细胞活跃、成骨受到抑制的疾病,所以骨 ECT 检查的敏感性很低,

并不作为常规推荐。



### 25 什么是骨髓穿刺和活检?



骨髓穿刺是局部麻醉后,用穿刺针刺入骨膜下,抽取骨髓液后进行染色及后续检查。通常的穿刺点为脊柱两侧骨盆的髂后上棘,也可以选择髂前上棘,并非脊柱正中位置。骨髓活检是局部麻醉后用骨髓活检针取得一条骨髓组织,固定包埋后进行切片,后完善其他病理学检查。骨髓活检通常选择骨盆的髂后上棘。



### 26 骨髓穿刺有风险吗?



骨髓穿刺的风险极低,是血液科的常规操作之一。但是仍然可能有以下风险:

(1) 局麻药过敏:属禁忌证,操作前需要询问病人是否对麻醉药品过敏。

(2) 穿刺部位局部出血、血肿:尤其是对于出血风险高的病人,且同时病人体型肥胖预期穿刺难度大,可以选择进行髂前上棘等位置减少反复穿刺。

(3) 心血管症状:穿刺期间可能发生高血压、脑血管意外、心律失常、心跳呼吸骤


停等,对于胸骨穿刺有极少概率出现心包填塞。

(4) 由于疾病原因或病人自身因素导致的穿刺失败,可能需要再次穿刺。

(5) 术中、术后发生出血、渗液、渗血,损伤周围神经、动脉、静脉,致出血、血肿形成。

(6) 穿刺针折断。

### 27 什么是冒烟型骨髓瘤?

 冒烟型骨髓瘤是指未达到活动性骨髓瘤的标准,但具有向活动性骨髓瘤转化的风险,是介于“意义未明的单克隆免疫球蛋白血症”与活动性骨髓瘤之间的一种疾病状态,对于此类情况需要定期随访,当达到活动性骨髓瘤标准后可以开始治疗。其诊断标准如下:


(1) 血清 M 蛋白  $\geq 30\text{g/L}$ , 或者尿单克隆 M 蛋白  $\geq 500\text{mg}/24\text{h}$ , 或者骨髓中的克隆性浆细胞介于  $10\% \sim 60\%$  之间。

(2) 不存在骨髓瘤相关事件(贫血、肾功能不全、高钙血症、骨质破坏)或者淀粉样变。


(3) 血清游离轻链比值介于  $0.01 \sim 100$

之间。


### 28 什么是孤立性浆细胞瘤?

 孤立性浆细胞瘤是病理证实为浆细胞瘤,但仅仅累及一处与骨质不相连的软组织(孤立性髓外浆细胞瘤)或者骨旁包块(孤立性骨浆细胞瘤)。诊断孤立性浆细胞瘤需要骨髓浆细胞比例  $< 10\%$ , 经过全身影像学检查仅仅一处病灶,外周血游离轻链比值介于  $0.01 \sim 100$  之间。

### 29 什么是意义未明的单克隆免疫球蛋白血症?


 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症是指血中存在单克隆免疫球蛋白,定量小于  $< 30\text{g/L}$ , 但是骨髓浆细胞比例  $< 10\%$ , 无骨髓瘤相关终末脏器损伤的一类疾病,并且游离轻链比值介于  $0.01 \sim 100$  之间。


### 30 什么是髓外浆细胞瘤?

 髓外浆细胞瘤是指软组织包块,病理证实为浆细胞瘤,包括与骨质相连(骨旁)及与骨质不相连(非骨旁)两种类型。

其中非骨旁浆细胞瘤侵袭性高,预后差。


### 31 什么是系统性轻链型淀粉样变?

 系统性免疫球蛋白轻链型淀粉样变性 (amyloidosis, AL) 是由于大量免疫球蛋白轻链或可变区以淀粉样纤维形式在体内各脏器和细胞间沉积,致使受累脏器功能逐渐衰竭的一种临床综合征。常见的受累器官包括心血管、肾、肝、胃肠道、外周和自主神经系统。98%的AL是浆细胞恶性增殖引起,还有2%是由于B淋巴细胞恶性增殖引起。AL淀粉样变性是最常见的一种淀粉样变性(占有淀粉样变性的85%),每百万人中每年有8~14.4个新诊断病例。近年来随着经济和社会的发展、人们生活方式的改变以及社会的老龄化,该病的发病率逐年增加。

 简单来说,淀粉样变就是正常存在的蛋白质发生了空间的结构变异,衍变成容易沉积于脏器的结构,因此早期识别淀粉样变是至关重要的。对于累及心脏程度很轻的,即梅奥分期早期的病人心脏影响不大,总体预后很好;但是对于心脏受累很严重的梅奥分期晚期的病人会因各种心脏疾

病,包括心律失常、心功能衰竭等预后不佳。

### 32 什么是继发性浆细胞白血病?

 浆细胞白血病是指外周血浆细胞比例>20%,计数 $>2 \times 10^9/L$ ,且为克隆性浆细胞时可以诊断。若前有骨髓瘤病史,后出现外周血达到浆细胞白血病的标准则为继发性白血病。

(刘扬)

## 第三章

# 多发性骨髓瘤的治疗

### 1 多发性骨髓瘤能否根治？

迄今为止多发性骨髓瘤仍然是一种不可治愈的疾病，目前的主要治疗策略是诱导巩固治疗及维持治疗。主要治疗方法包括化疗、造血干细胞移植，都是尽可能把骨髓瘤细胞减少到最低，但仍不能治愈。异基因造血干细胞移植理论上可以治愈骨髓瘤，但适合异基因造血干细胞移植的病人极少（低于 10%）且移植相关死亡率很高（40%~50%），异基因造血干细胞移植后仍有较大比例病人复发，因此异基因移植在 MM 的应用有限。随着新药出现和自体造血干细胞移植的应用，骨髓瘤的疗效明显提高，中位生存延长至 6~7 年以上，生活质量也明显提高。

### 2 初诊多发性骨髓瘤的病人应该如何治疗？

初诊多发性骨髓瘤病人目前的主要治疗手段是含新药的化疗和造血干细胞移植。对于适合移植的病人（中国定义为年龄  $\leq 65$  岁且无明显合并症的病人），治疗以最大限度延长生命乃至治愈为目

的;对于老年不适合移植的病人,则主要以改善生活质量为主,在此基础上尽可能延长生存。对于适合移植的病人,采用含新药的三药诱导治疗,达到部分缓解后序贯自体干细胞移植、移植后巩固治疗并监测微小残留病,及进入维持治疗至少两年或一直到疾病进展。对于年老不适合移植病人,再分为身体状态良好和身体状态较差两类。身体状态良好者建议给予2~3种药诱导巩固治疗,然后进入维持治疗;身体状态较差者可给予含新药的两药诱导巩固治疗,然后进入维持治疗。

### 3 多发性骨髓瘤在化疗中的“足疗程”是指几个疗程?



对于适合造血干细胞移植病人,应用含新药的三药诱导治疗一般为3~4个疗程。诱导治疗达到部分缓解及以上疗效者,进行自体造血干细胞移植,移植后3个月评估,微小残留病阳性则巩固治疗2~4个疗程,之后进入维持治疗。对于不适合移植的病人,身体状态好者采用含新药的2~3种药诱导治疗8~12个月,进入维持治疗。身体状态差者采用含新药的两药诱导巩固

治疗,尽量达到8~12个月再进入维持治疗。



### 4 多发性骨髓瘤的疗效评估标准是什么?



2017年版中国多发性骨髓瘤诊治指南规定:传统疗效标准包括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)。MRD疗效评价标准包括持续MRD阴性、流式MRD阴性、测序MRD阴性和原有影像学阳性的MRD阴性。MRD检测在病人治疗达到CR及以上疗效的基础上进行。

传统的IMWG疗效标准:

(1) sCR(严格意义的完全缓解):满足CR标准的基础上加上血清游离轻链(FLC)比值正常以及经免疫组化证实骨髓中无克隆性浆细胞。骨髓克隆性浆细胞的定义为应用免疫组化方法检测连续两次 $\kappa/\lambda > 4:1$ 或 $< 1:2$ (分别针对 $\kappa$ 型和 $\lambda$ 型病人,计数 $\geq 100$ 个浆细胞)。

(2) CR(完全缓解):血清和尿免疫固定电泳阴性,软组织浆细胞瘤消失,骨髓中浆

细胞  $<5\%$ ;对仅依靠血清 FLC 水平作为可测量病变者,除了满足以上 CR 标准外,还要求血清 FLC 的比值连续两次评估均恢复正常(0.26 ~ 1.65)。

(3) VGPR(非常好的部分缓解):血清蛋白电泳检测不到 M 蛋白,但血清和尿免疫固定电泳仍阳性;或 M 蛋白降低  $\geq 90\%$  且尿 M 蛋白  $<100\text{mg}/24\text{h}$ ;在仅依靠血清 FLC 作为可测量病变的病人,除满足以上 VGPR 的标准外,还要求连续两次受累和未受累血清 FLC 之间的差值缩小  $>90\%$ 。

#### (4) PR(部分缓解)

1) 血清 M 蛋白减少  $\geq 50\%$ , 24h 尿 M 蛋白减少  $\geq 90\%$  或降至  $<200\text{mg}/24\text{h}$ 。

2) 如果血清和尿中 M 蛋白无法检测,则要求受累与未非受累血清 FLC 之间的差值缩小  $\geq 50\%$ ,以替代 M 蛋白标准。

3) 如果血清和尿中 M 蛋白以及血清 FLC 都不可测定,并基线骨髓浆细胞比例  $\geq 30\%$  时,则要求骨髓内浆细胞数目减少  $\geq 50\%$ 。

4) 除了上述标准外,如果基线存在软组织浆细胞瘤,则要求可测量病变 SPD(最大垂直径乘积之和)缩小  $\geq 50\%$ 。以上指

标均需连续两次评估,同时应无新的骨质病变发生或原有骨质病变进展的证据。

(5) MR(微小缓解)(仅用于难治/复发 MM 的评价):血清 M 蛋白减少  $25\% \sim 49\%$ ,并且 24h 尿轻链减少  $50\% \sim 89\%$ 。如果基线存在软组织浆细胞瘤,则要求可测量病变 SPD 缩小  $25\% \sim 49\%$ 。溶骨性病变的数量和大小没有增加(可允许压缩性骨折的发生)。

(6) SD(疾病稳定):不符合 CR、VGPR、PR、MR 及 PD 标准,同时无新的骨质病变或原有骨质病变进展的证据。

(7) PD(疾病进展):符合以下 1 项即可(以下所有数据均与获得的最低数值相比):

1) 血清 M 蛋白升高  $\geq 25\%$ (升高绝对值  $\geq 5\text{g/L}$ )或 M 蛋白增加  $\geq 10\text{g/L}$ (基线血清 M 蛋白  $\geq 50\text{g/L}$  时)。

2) 尿 M 蛋白升高  $\geq 25\%$ (升高绝对值  $\geq 200\text{mg}/24\text{h}$ )。

3) 如果血清和尿 M 蛋白无法检出,则要求受累与非受累血清 FLC 之间的差值增加  $\geq 25\%$ (增加绝对值  $>100\text{mg/L}$ )。

4) 如果血清和尿 M 蛋白以及血清 FLC 都不可测定,则要求骨髓浆细胞比例

升高 $\geq 25\%$ (增加绝对值 $\geq 10\%$ )。

5) 出现新的软组织浆细胞瘤病变:原有1个以上的可测量病变 SPD从最低点增加 $\geq 50\%$ ,或原有的 $\geq 1\text{cm}$ 的病变其长轴增加 $\geq 50\%$ 。

6) 循环浆细胞增加 $\geq 50\%$ (在仅有循环中浆细胞作为可测量病变时应用,绝对值要求至少为200个细胞/ $\mu\text{l}$ )。

(8) 临床复发 (clinical relapse),符合以下1项或多项:

1) 出现新的骨病变或者软组织浆细胞瘤(骨质疏松性骨折除外)。

2) 明确的(可测量病变 SPD增加 $50\%$ ,且绝对值 $\geq 1\text{cm}$ )已有的浆细胞瘤或骨病变增加。

3) 高钙血症。

4) Hb下降 $\geq 20\text{g/L}$ (与治疗或非MM因素无关)。

5) 从MM治疗开始血肌酐上升 $\geq 176.8\mu\text{mol/L}$ ( $2\text{mg/dl}$ ),并且与MM相关。

6) 血清M蛋白相关的高黏滞血症。

(9) CR后复发 (relapse from complete response),符合以下1项之一:

1) 免疫固定电泳证实血或尿M蛋白

再次出现。

2) 骨髓浆细胞比例 $\geq 5\%$ 。

3) 出现PD的任何其他表现。

IMWG MRD 疗效标准(以下疗效评估标准目前国内很多单位尚无法开展):

(1) 持续MRD阴性(sustained MRD-negative):新一代流式(new generation flow,NGF)或新一代测序(new generation sequencing,NGS)检测骨髓MRD阴性并且影像学检测阴性,至少间隔1年两次检测均为阴性。进一步的评估用MRD阴性持续时间描述。

(2) 流式MRD阴性(flow MRD-negative):NGF检测显示骨髓无表型异常的克隆性浆细胞,流式采用Euro Flow标准操作规程(或者应用经过验证的等效方法),最低检测敏感度为 $10^5$ 个有核细胞中可检测出1个克隆性浆细胞。

(3) 测序MRD阴性(sequencing MRD-negative):NGS检测显示骨髓无克隆性浆细胞,克隆定义为应用Lympho SIGHT平台(或者经过验证的等效方法)进行DNA测序,未发现有两个相同的序列。最低检测敏感度为 $10^5$ 个有核细胞中可检测出1个

克隆性浆细胞。

(4) 原有影像学阳性的 MRD 阴性 (imaging-positive MRD-negative): 要求 NGF 或 NGS 检测 MRD 阴性, 并且原有 PET-CT 上所有高代谢病灶消失, 或者病灶标准摄取值 (SUV) 低于纵隔血池, 或者低于周围正常组织的 SUV 值。

(5) MRD 阴性后复发 (relapse from MRD negative): 失去 MRD 阴性状态 (NGF 或者 NGS 证实存在克隆性浆细胞, 或影像学提示 MM 复发); 固定电泳或蛋白电泳检测血清或尿中 M 蛋白再现; 骨髓中克隆浆细胞  $\geq 5\%$ ; 出现任何其他疾病进展情况 (例如新的浆细胞瘤、溶骨性破坏或高钙血症)。

### 5 什么是微小残留病检测?

微小残留病 (MRD) 是指多发性骨髓瘤病人按目前的疗效标准经过治疗取得完全缓解 (CR) 后体内残存微量骨髓瘤细胞的状态。MRD 可作为预后评价的敏感指标。MRD 阴性复发可能性小, 失去 MRD 阴性状态 (NGF 或者 NGS 证实存在克隆性浆细胞或者影像学提示 MM 复发)

提示疾病复发可能性大, 且 MRD 值越低, 无复发生存期越长。所以必须进行缓解后的巩固治疗, 来降低临床复发风险及复发率。随着巩固治疗次数的增加、治疗时间的延长, 骨髓 MRD 水平总体呈下降趋势。MRD 阴性: 通过流式 (NGF) 和测序 (NGS) 检测不到克隆性浆细胞 (最低检测敏感度为  $10^5$  个有核细胞可检测出 1 个克隆性浆细胞)。原有影像学阳性的 MRD 阴性: NGF 或 NGS 检测 MRD 阴性, 并且原有的 PET-CT 上所有高代谢病灶消失, 或低于周围正常组织的 SUV 值。

### 6 什么是疾病进展和复发?

疾病进展 (PD) 即符合以下 1 项即可 (以下所有数据均与获得的最低数值相比):

(1) 血清 M 蛋白升高  $\geq 25\%$  (升高绝对值  $\geq 5\text{g/L}$ ), 或 M 蛋白增加  $\geq 10\text{g/L}$  (基线血清 M 蛋白  $\geq 50\text{g/L}$  时)。

(2) 尿 M 蛋白升高  $\geq 25\%$  (升高绝对值  $\geq 200\text{mg}/24\text{h}$ )。

(3) 如果血清和尿 M 蛋白无法检出, 则要求受累与非受累血清 FLC 之间的差值



增加 $\geq 25\%$ (增加绝对值 $>100\text{mg/L}$ )。

(4) 如果血清和尿中 M 蛋白以及血清 FLC 都不可测定,则要求骨髓浆细胞比例升高 $\geq 25\%$ (增加绝对值 $\geq 10\%$ )。

(5) 出现新的软组织浆细胞瘤病变:原有 1 个以上的可测量病变 SPD 从最低点增加 $\geq 50\%$ ,或原有的 $\geq 1\text{cm}$ 的病变其长轴增加 $\geq 50\%$ 。

(6) 循环浆细胞增加 $\geq 50\%$ (在仅有循环中浆细胞作为可测量病变时应用,绝对值要求至少为 200 个细胞/ $\mu\text{l}$ )。

临床复发即符合以下 1 项或多项:

(1) 出现新的骨病变或者软组织浆细胞瘤(骨质疏松性骨折除外)。

(2) 明确的(可测量病变 SPD 增加 50% 且绝对值 $\geq 1\text{cm}$ )已有的浆细胞瘤或骨病变增加。

(3) 高钙血症。

(4) Hb 下降 $\geq 20\text{g/L}$ (与治疗或非 MM 因素无关)。

(5) 从 MM 治疗开始血肌酐上升 $\geq 176.8\mu\text{mol/L}$ ( $2\text{mg/dl}$ ),并且与 MM 相关。

(6) 血清 M 蛋白相关的高黏滞血症。

CR 后复发即符合以下 1 项:

(1) 免疫固定电泳证实血或尿 M 蛋白再次出现。

(2) 骨髓浆细胞比例 $\geq 5\%$ 。

(3) 出现 PD 的任何其他表现。

MRD 阴性后复发(relapse from MRD negative):失去 MRD 阴性状态(NGF 或者 NGS 证实存在克隆性浆细胞,或影像学提示 MM 复发);固定电泳或蛋白电泳检测血清或尿中 M 蛋白再现;骨髓中克隆浆细胞 $\geq 5\%$ ;出现任何其他疾病进展情况(例如新的浆细胞瘤、溶骨性破坏或高钙血症)。



7 诱导治疗或移植后如何定期复查监测病情?



有症状的骨髓瘤即诱导巩固治疗或移植后进入维持治疗阶段。每 2~3 个月进行 1 次疗效评估,不分泌型骨髓瘤的疗效评估需行骨髓检查;血清 FLC 有助于疗效评估,尤其是不分泌型骨髓瘤的疗效评估;骨骼检查每 6 个月进行 1 次,或根据临床症状进行。



8 为什么获得严格意义的完全缓解(sCR)具有重要意义?



严格意义的完全缓解即满足完全缓解(血清和尿免疫固定电泳阴性,软组织浆细胞瘤消失,骨髓中浆细胞瘤 <5%)的基础上,血清游离轻链比值正常,以及免疫组化证实骨髓中无克隆性浆细胞。严格意义的完全缓解的病人缓解深度更深,更不容易复发,无进展生存期及总生存期会更长。



9 不同时间段获得完全缓解(CR)对于评估总生存期意义一样吗?



移植前状态是 OS 的独立影响因素,移植前疗效为 CR 病人 OS 时间长于其他疗效病人。一般来说越早获得 CR, OS 时间越长。不同时间获得 CR 的病人生存时间的关系:诱导后 > 移植后 > 维持后。但 CR 病人仍需进行巩固维持治疗。目前认为下一代流式或下一代测序评估微小残留病(MRD)比 CR 更具预后意义。



10 诊断骨髓瘤后一定要立即开始治疗吗? 什么时候开始治疗?



并不是所有骨髓瘤病人一经诊断都需要治疗,对于有如高钙血症、肾功

能损害、贫血、骨骼损害(CRAB)、反复感染等症状和 SLIM 表现(骨髓克隆性浆细胞 >60%,血清游离轻链比值 >100, MRI 发现 >1 处超过 0.5cm 的溶骨性病变)的病人,应接受系统治疗。如果是冒烟性骨髓瘤,即使具有高危遗传学异常,目前不建议立刻化疗,除非进行临床试验。建议每 3 个月复查:包括血清免疫球蛋白定量、血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳、24h 尿蛋白定量、尿蛋白电泳、尿免疫固定电泳、尿轻链定量、 $\beta_2$ -微球蛋白、血常规、生化白蛋白、乳酸脱氢酶、肌酐、血钙等。骨骼检查每半年至一年 1 次或在有临床症状时进行。如果在随访期间出现骨髓瘤相关的器官功能损害 CRAB 症状,则需开始接受系统治疗。



11 孤立性浆细胞瘤如何治疗?



孤立性浆细胞瘤根据受累部位分为骨浆细胞瘤和骨外浆细胞瘤,“孤立”顾名思义就是只有一处浆细胞瘤。必须进行全身影像学检查,比如 PET-CT 仔细排除骨髓瘤方能诊断孤立性浆细胞瘤。孤立性骨髓瘤仅需对受累部位进行局部放疗,不需化疗,如果浆细胞瘤治疗后 M 蛋白完全

消失后应每3~6个月进行1次相关指标检测,或在有临床症状时进行相关检查。如M蛋白持续存在,持续每4周监测1次。每6~12个月进行影像学检查。若疾病进展为多发性骨髓瘤者则按多发性骨髓瘤治疗。

### 12 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症需要治疗吗?

据美国梅奥中心的报道,意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)占引起M蛋白的疾病50%以上,MGUS可以向多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、系统性轻链型淀粉样变、淋巴瘤等疾病转化,平均每年的转化率为1%。目前观点认为MGUS在未向这些疾病转化前不需要治疗,即使是高危MGUS仍不主张治疗,除非进入临床试验。但需要每隔3~6个月进行M蛋白相关检测,必要时进行骨髓检查和骨骼照片等检查。

### 13 不同年龄的骨髓瘤病人治疗有区别吗?


中国多发性骨髓瘤病人以65岁作为分界,分为适合移植病人( $\leq 65$ 岁)


和不适合移植病人( $>65$ 岁)。对于 $\leq 65$ 岁的初治病人,建议予含新药(硼替佐米、来那度胺)的三药诱导治疗,3~4个疗程达到较好疗效(部分缓解及以上)时给予自体造血干细胞移植治疗,之后进入巩固治疗及维持治疗。对于 $>65$ 岁的病人,建议给予含新药的2种或3种药诱导巩固治疗8~12个月,再进入维持治疗或给予持续治疗。

### 14 病人身体虚弱能耐受化疗吗?

首先要区别是由于多发性骨髓瘤本身导致的身体虚弱,还是病人存在较严重的其他基础疾病。若是多发性骨髓瘤本身导致,比如多发性骨髓瘤导致的肾功能不全,建议采用含硼替佐米的诱导治疗积极化疗,才能使肾功能不全好转甚至逆转;如反复肺部感染,则需要在积极抗感染的基础上进行针对多发性骨髓瘤的化疗,可以在治疗初期适当减低药物剂量,只有多发性骨髓瘤得到有效控制,反复的肺部感染才可能控制好。但如果病人除了多发性骨髓瘤之外,还合并严重的心脏疾病、与多发性骨髓瘤无关的严重肾功能损害(如高血压、糖尿病导致的肾损害)、肝功能损

害无法耐受化疗等,可先处理全身状况,再根据实际情况酌情选择毒副作用小、作用温和的药物治疗多发性骨髓瘤。

 15 如果不做骨髓移植,需要化疗几个疗程?

 对于不做自体干细胞移植的体能状态好的初治病人而言,有以下几个治疗方案。


(1) 低危组  $t(11;14)$ ,  $t(6;14)$  和染色体 3 体:VRD 方案治疗 12 个月,年龄  $>75$  岁 RD 方案治疗 12 个月,来那度胺维持治疗直到疾病进展或最少维持 1 年。对于不能选择 VRD 方案的初治病人亦可选择含新药的其他组合方案。


(2) 标危组  $t(4;14)$ :VRD 方案治疗 12 个月,硼替佐米为基础的化疗维持治疗直到疾病进展或无法耐受。


(3) 高危组  $del(17p)$ ,  $t(14;16)$  和  $t(14;20)$ :VRD 方案治疗 12 个月,硼替佐米 ± 来那度胺为基础维持治疗直到疾病进展或无法耐受。


对于不做自体干细胞移植的体能状态差的初治病人:可选用含新药的两药联合


方案诱导治疗尽量达到 8~12 个月,达到部分缓解及以上疗效,之后维持治疗。


 16 如果做移植,移植前化疗几个疗程?


 自体造血干细胞移植治疗前的诱导化疗作用是降低肿瘤负担,提高肿瘤细胞的清除率,增加植入的可能性,同时保留对正常造血细胞的最大耐受能力和最小的可能毒性。具体诱导化疗的疗程数目,目前推荐进行 3~4 个周期的诱导治疗,达到部分缓解及以上疗效即可采集自体干细胞。


 17 诱导治疗的疗效是否影响移植效果?

 自体造血干细胞移植可进一步加深疾病缓解的深度,是有自体干细胞移植治疗指征病人初始诱导治疗后的标准治疗。诱导治疗后的疗效越好,自体干细胞移植的效果越好。一般诱导治疗达到部分缓解及以上疗效即可采集干细胞进行自体干细胞移植。


 18 前期治疗不能达到 VGPR 以上疗效适合做骨髓移植吗？

 可以。自体造血干细胞移植可进一步加深疾病缓解的深度，移植后会有大量病人继续提高疗效，达到完全缓解甚至微小残留病阴性。自体造血干细胞移植前诱导治疗疗效越好，预后越好；但一般诱导治疗达到部分缓解即可采集干细胞进行自体干细胞移植。

 19 治疗多发性骨髓瘤的药物有哪些？

 目前治疗骨髓瘤的药物分为新药、传统治疗药物。新药是指 1999 年以后大多与传统治疗药物作用机制不同的药物，包括免疫调节剂来那度胺和沙利度胺、蛋白酶体抑制剂硼替佐米和伊莎佐米。CD38 单克隆抗体目前在国内已经上市。新药层出不穷，国外已应用于临床的药物还有二代蛋白酶体抑制剂卡非佐米 (carfilzomib)、第三代免疫调节剂泊马度胺 (pomalidomide)、抗 CS1 单克隆抗体依洛珠单抗 (elotuzumab) 靶向 AKT 药物哌立福

新 (perifosine)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂如 Panibinostat、伏立诺他 (vorinostat) 等。传统治疗药物一般是指以往的细胞毒药物，包括美法仑 (苯丙氨酸氮芥)、环磷酰胺、长春碱类 (长春新碱、长春地辛)、阿霉素 (吡柔比星、表柔比星及脂质体阿霉素等)、依托泊苷、铂类、糖皮质激素 (地塞米松、泼尼松)。苯达莫司汀作为一种老药仍具有一定抗骨髓瘤效应。

 20 传统治疗药物和方案有哪些？

 传统治疗药物是指作用机制和普通的抗肿瘤药物相似，且应用于临床的时间较长的药物，在骨髓瘤是指 1999 年沙利度胺应用于 MM 治疗前的药物。传统治疗药物的方案有 MP (美法仑 + 泼尼松) 方案、大剂量地塞米松、VAD (长春新碱 + 多柔比星 + 地塞米松)、DVD (脂质体阿霉素 + 长春新碱 + 地塞米松)、M2 (长春新碱 + 卡莫司汀 + 美法仑 + 环磷酰胺 + 泼尼松)、COMP (环磷酰胺 + 长春新碱 + 美法仑 + 泼尼松) 方案、DECP (地塞米松 + 依托泊苷 + 环磷酰胺 + 顺铂) 方案、DPACE (地塞米松 + 顺铂 + 阿霉素 + 环磷酰胺 + 依托泊苷)

方案。中山大学附属第一医院血液科应用 VADM(长春新碱+吡柔比星+地塞米松+美法仑)方案也取得了很好的效果。

### 21 传统治疗药物的治疗效果如何?

VAD 方案的总有效率为 60% ~ 80%，完全缓解率在 10% 以下，其主要优点为起效较为迅速，对 MM 临床血液学指标改善较快，3 ~ 4 个疗程达到明显疗效，对于肾功能不全病人不需调整药物剂量，由于该方案的 3 种药对造血干细胞均无毒性蓄积作用，因此在新药问世前该方案是经典的移植前诱导方案。DVD 方案同 VAD 方案相比主要区别在于蒽环类药物改为脂质体阿霉素，疗效相似。副作用降低，主要表现为心脏毒性、骨髓抑制毒性和脱发等副作用。MP 方案的总有效率约为 60%，完全缓解率一般小于 10%。此方案优点是口服给药，骨髓抑制较轻，病人容易耐受，可不住院。一般用于年老体弱不适合移植且无明显肾脏功能损害的病人。缺点是起效缓慢，一般 3 ~ 4 个疗程才能见到疗效，因此对于合并高钙血症、肾功能不全病情进展快的病人不宜采用该方案。由于

美法仑有对造血干细胞毒性蓄积作用，不适合移植前作诱导方案。

### 22 传统治疗药物的副作用有哪些?

(1) 消化道反应：消化道反应是传统化疗药物最常见不良反应。化疗药物可引起食欲减退、恶心、呕吐等反应。一般在化疗前都常规给予止呕药以减轻胃肠道副作用。

(2) 便秘：MM 病人由于长期卧床、化疗前止呕药的应用往往会出现便秘。可通过改善饮食结构，临时应用缓泻药如乳果糖、酚酞(果导)、开塞露等处理。

(3) 骨髓抑制：大多数的传统化疗药物会引起骨髓抑制，化疗后可出现白细胞、中性粒细胞、血红蛋白和血小板减少。一般在化疗结束的第 7 ~ 10d 骨髓抑制达到高峰，在此期间，病人很容易合并感染、自发出血，严重时合并感染性休克、重症肺炎、重要脏器出血尤其脑出血而危及生命。在化疗期间及化疗结束后要密切注意血象的改变。

(4) 静脉炎：化疗药物外渗或局部刺激可引注射部位静脉炎。表现为局部红肿、

疼痛、血管变硬。

(5) 周围神经炎:长春新碱、铂类等化疗药物均可引起周围神经炎,脂质体阿霉素可引起手足综合征,表现为四肢麻木、感觉障碍、疼痛甚至功能障碍。

(6) 其他:葱环类药物有心脏毒性、环磷酰胺可引起出血性膀胱炎,烷化剂可引起脱发、第二肿瘤等,几乎所有化疗药物都具有肝肾功能损害的副作用。



23 糖皮质激素在化疗方案中有什么作用?



多发性骨髓瘤细胞是由骨髓中 B 淋巴细胞终末阶段的浆细胞恶变而来,而糖皮质激素可以杀死淋巴系统的肿瘤细胞。故糖皮质激素能够杀死恶性浆细胞。常用抗多发性骨髓瘤的糖皮质激素是地塞米松和泼尼松。大多数抗 MM 化疗方案都以大剂量糖皮质激素作为基础用药,在此基础上联合其他作用机制的药物。



24 糖皮质激素的副作用有哪些?



(1) 消化系统并发症:可诱发或加剧胃、十二指肠溃疡,甚至造成消化道

出血或穿孔,对少数病人可诱发胰腺炎或脂肪肝。

(2) 诱发或加重感染:可诱发感染或使体内潜在病灶扩散,尤其骨髓瘤病人本身免疫功能低下更易发生各种感染。

(3) 心血管系统并发症:长期应用可由于水钠潴留和血脂升高引起高血压和动脉粥样硬化。

(4) 骨质疏松、肌肉萎缩、伤口愈合延缓:这与糖皮质激素促进蛋白质分解抑制其合成和增加钙磷排泄有关。

(5) 血糖升高:应用激素期间可出现血糖升高,尤其是餐后血糖。在糖尿病的病人尤其明显,因此要注意血糖的监测。

(6) 其他:长期应用激素可引起满月脸、水牛背、皮肤变薄、多毛、水肿、低血钾、痤疮、失眠等,个别病人可出现精神异常。

由于 MM 病人中糖皮质激素不是持续使用,因此以上毒性作用即使出现,也是短暂的,大多可逆转。



25 糖皮质激素应用期间注意事项有哪些?



糖皮质激素可导致消化性溃疡、血压升高、血糖升高、容易感染等副作用，因此在应用激素期间要注意以下几点。

①胃黏膜的保护：应用激素期间，同时应用质子泵抑制剂如奥美拉唑或者  $H_2$  受体拮抗剂法莫替丁等药物，防止消化性溃疡的发生。②监测血压：应用激素期间每天监测血压至少两次，对于血压升高者可临时应用利尿剂以减轻水钠潴留。③监测血糖：应用激素期间注意监测血糖，包括空腹和三餐后血糖，对于血糖升高者要予饮食控制，少进食碳水化合物，必要时予口服降糖药物甚至应用胰岛素治疗。④感染的预防：应用激素期间注意个人卫生，饮食清洁，并注意病房的消毒，予漱口、坐盆等防止口腔和肛周感染。激素应用期间病人容易有精神兴奋，甚至失眠，因此在激素应用期间可适当使用镇静药物帮助睡眠。



26 合并糖尿病的病人使用糖皮质激素的注意事项有哪些？



糖皮质激素是MM化疗的基础药物，激素可通过增加胰岛素抵抗、糖异生、肝糖原分解、减少胰岛素的产生和分泌

而升高血糖。因此，糖尿病病人在化疗期间血糖控制难度明显增加甚至影响到化疗的进行。因此在化疗期间注意饮食控制，根据糖尿病的要求合理安排饮食、适当运动，并加强血糖的监控，原来口服降糖药物的病人在化疗期间可能需要注射胰岛素，原来应用胰岛素的病人需要加大胰岛素用量。血糖升高是各种类型感染尤其是真菌感染的高危因素，在化疗期间要特别注意感染的防护。化疗期间由于化疗药物的消化道副作用导致食欲下降、进食量减少，这时还要严密监测血糖变化，适当调整降糖药物应用以防止发生低血糖。



27 合并高血压的病人使用糖皮质激素的注意事项有哪些？




血压受情绪激动、劳累、饮食不当等多种因素影响。化疗期间，骨髓瘤病人应用大剂量激素，可使水钠潴留而导致血压升高。故病人在化疗期间饮食要清淡，低盐低脂饮食，控制食盐的摄入量，每天食盐摄入控制在 2 ~ 5g，最多不超过 8g；还要保持心态平和，忌情绪激动，充足睡眠。同时规律口服平日有效的降压药物，需监测




血压,每天1~2次;如在激素应用期间出现血压升高不易控制,需调整降压药,也可适当应用利尿药物。

### 28 现阶段的新药和治疗方案有哪些?


 在多发性骨髓瘤中所指的新药是指1990年沙利度胺应用于复发难治MM治疗以后的药物,是指与传统治疗药物作用机制不同的药物。新药包括免疫调节剂来那度胺和沙利度胺、蛋白酶体抑制剂硼替佐米和伊莎佐米。目前CD38单克隆抗体在国内已经上市。适合移植病人,首选VRD方案(硼替佐米+来那度胺+地塞米松),次选VCD方案(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松),也可选择PAD方案(硼替佐米+脂质体阿霉素/阿霉素+地塞米松)、VTD方案(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)、TAD方案(沙利度胺+脂质体阿霉素/阿霉素+地塞米松)、VAD方案(长春新碱+脂质体阿霉素/阿霉素+地塞米松)、TCD方案(沙利度胺+环磷酰胺+地塞米松)、VD(硼替佐米+地塞米松)、RD(来那度胺+地塞米松)等;对于不适合移植的


病人除了可以选择上述方案,还可有以下方案选择:MPV方案(美法仑+泼尼松+硼替佐米)、MPR(美法仑+泼尼松+来那度胺)、MPT(美法仑+泼尼松+沙利度胺)、MP(美法仑+泼尼松)等。


### 29 硼替佐米是哪种类型的药物?


 硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂。2006年进入中国,并批准用于多发性骨髓瘤的治疗。硼替佐米的单药有效率30%左右,与地塞米松或其他化疗药物联合具有疗效高、起效快的特点。


### 30 如何应用硼替佐米?


 硼替佐米的推荐剂量为单次注射 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ ,3~5s静脉推注或皮下注射,用于每个疗第1、4、8、11d,每21d为一个疗程,两次给药至少间隔72h;或 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ ,3~5s静脉推注或皮下注射,用于每个疗程的第1、8、15、22d,每28d为一个疗程。皮下注射大大减轻了周围神经炎的发生。若出现严重周围神经炎可考虑硼替佐米减低剂量甚至停药。


 31 硼替佐米的疗效如何？


 硼替佐米用于多发性骨髓瘤病人显示出良好的疗效。IMF09-01 (International Myeloma Foundation) III期临床研究显示含硼替佐米的三药诱导方案VRD方案在初治病人总有效率可达98%，非常好的部分缓解以上疗效为85%；含硼替佐米的三药诱导方案在复发难治病人总有效率也可达到43%，非常好的部分缓解以上疗效达到15%。


 32 硼替佐米能否应用于合并肾功能不全的病人？


 能。硼替佐米对肾功能无影响，使用时不需要调整剂量。由于透析会降低本药的浓度，故应该在透析结束后再给药。硼替佐米起效快，疗效好的病人肾功能会在治疗后3个月左右恢复，故尤其适用于合并肾功能不全的多发性骨髓瘤病人。


 33 硼替佐米能否应用于合并肝脏疾病的病人？

 能。轻度肝功能损害病人不需要调整剂量，中、重度肝功能损害病人使用时起始剂量应降为 $0.7\text{mg}/\text{m}^2$ ，根据第一个疗程的耐受性，随后的剂量可增加至 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 或进一步降至 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ 。


 34 如何处理硼替佐米引起的腹泻？


 腹泻是硼替佐米治疗的常见毒副作用，腹泻次数在3次/d以下时，可不必特殊处理，如超过3次/d，特别是水样便时，首先需要排除感染性腹泻；可加用洛哌丁胺(易蒙停)，每天洛哌丁胺剂量不超过8片，效果不佳者可使用生长抑素，同时补充水及电解质，防止脱水和电解质紊乱。


 35 如何处理硼替佐米引起的发热？


 治疗中出现发热，原因最可能是合并感染，包括病毒、细菌或真菌感染。应通过胸部CT、血培养等检查积极查找感染部位、病原体，予以相应抗感染治疗。另一个常见原因是药物引起的非感染性发热，多发生于用药后24h内，无明确感染病灶，可予退热药对症处理，严重者需予糖皮质激素。若判断为后者仍需密切观察病人


病情变化,以防将感染引起的发热误当非感染性发热处理。


 36 硼替佐米副作用还有哪些,如何处理?


 硼替佐米的常见副作用还有乏力、恶心、呕吐、食欲缺乏、肝功能损害、带状疱疹、血小板和白细胞减少等,多数症状轻微,对症治疗后好转。周围神经炎是硼替佐米治疗的常见毒副作用,表现为手脚麻木,甚至疼痛,严重者影响休息。治疗上最主要是将硼替佐米的间隔改为每周一次或用药途径改为皮下注射来减轻症状,症状严重者硼替佐米可减量或停药;可以补充维生素 B<sub>1</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 等 B 族维生素营养神经,应用抗焦虑药、细胞保护剂及针灸等。肝功能损害加用护肝治疗;一般在应用硼替佐米时均加用阿昔洛韦等预防病毒感染,带状疱疹的发生已明显减少。但仍会有带状疱疹出现,出现时给予加强抗病毒治疗。出现血小板  $<20 \times 10^9/L$  时,可输注同型血小板;中性粒细胞  $<0.5 \times 10^9/L$  时,可予粒细胞集落刺激因子皮下注射。


 37 沙利度胺属于哪种类型的药物?

 沙利度胺属于一代免疫调节剂,其作用机制有免疫调节、抑制血管新生的作用。多发性骨髓瘤在化疗方案的基础上联合沙利度胺可以提高缓解率,此外沙利度胺也用于多发性骨髓瘤维持和复发难治性骨髓瘤。

 38 沙利度胺的副作用有哪些?


 沙利度胺在化疗过程中抑制肿瘤细胞的同时会对机体正常组织细胞产生不同程度的不良反应,根据沙利度胺的说明书,它的副作用主要表现为倦怠、嗜睡、眩晕、皮疹、恶心、腹胀、便秘、面部水肿、周围神经炎、变态反应、血细胞减少、心动过缓,还可能会引起深静脉血栓形成、继发第二肿瘤及严重的致畸性。所以孕龄期妇女在沙利度胺治疗前、后应注意避孕。

 39 服用沙利度胺期间出现的腹胀、便秘如何处理?


 腹胀和便秘是沙利度胺常见不良反应,呈剂量相关性。轻者可予改善生

活习性,如为促进肠道蠕动可适当增加活动量;食用多富含纤维素食物;若腹胀、便秘仍未好转,可适当服用缓泻类药物,如乳果糖或麻仁等中成药等。但因个人体质差异,缓泻药物应从小剂量开始,效果不佳再逐渐加量,以免用药过多而造成腹泻。但因服用沙利度胺期间严重便秘是一种常见问题,也可预防性使用泻药。

#### 40 服用沙利度胺为何引起胸闷不适?


 沙利度胺可引起心动过缓,故可造成胸闷等不适症状;若病人出现胸闷等不适时,应计数心率,警惕阿-斯综合征(即心率过慢而导致的心排量锐减,心脏严重供血不足,产生脑缺血,甚至神志丧失,可危及生命)。出现这种情况应及时停药。服用沙利度胺时心率 < 50 次 /min 的病人应及时就医,由医师判断是否应该停药或调整用量。

#### 41 来那度胺属于什么类型的药物?


 来那度胺是一种沙利度胺类似制剂,与沙利度胺相似,它被认为可多靶位

攻击浆细胞微环境,使其凋亡、抑制其血管生成和细胞因子环路,并产生其他诸如免疫调节、抗肿瘤等作用。来那度胺被称为二代免疫调节药物,目前已被批准应用于多发性骨髓瘤的诱导化疗和维持治疗中。


#### 42 来那度胺的疗效如何?


 来那度胺已通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准,用于初治、复发难治多发性骨髓瘤病人的诱导治疗和维持治疗中。2017年的 SWOGS0777 (Southwest Oncology Group, SWOG) 和 IMF09-01 的研究结果显示,来那度胺、硼替佐米联合地塞米松的诱导治疗方案可显著加深初治病人缓解深度,带来无进展生存时间获益。来那度胺联合地塞米松用于复发难治多发性骨髓瘤病人,总缓解率为 60%,中位总生存期约 38 个月。采用来那度胺维持治疗若达到 2 年以上,也可以在总生存期上获益。


#### 43 来那度胺是否也会出现周围神经炎?


 来那度胺所致周围神经炎的发生率远低于沙利度胺及硼替佐米,3 级及

以上周围神经炎的发生率在 0% ~ 1.4%。周围神经炎早期表现为手足麻木、麻刺感或灼烧样疼痛感,服药来那度胺期间若出现上述症状要告知医生,及时采取干预措施,避免造成不可逆损害。

 44 来那度胺应用期间出现白细胞及血小板减少,如何处理?


 服用来那度胺期间,若出现轻度白细胞、血小板减少,可暂不予特殊处理,密切观察即可。但当中性粒细胞  $<0.5 \times 10^9/L$  时,应暂停来那度胺应用,给予皮下注射粒细胞集落刺激因子直至粒细胞恢复;血小板  $<20 \times 10^9/L$ ,应暂停来那度胺应用,且嘱病人卧床休息,予升血小板药物治疗,若存在出血倾向可予输注血小板;血小板  $<10 \times 10^9/L$  即使无出血倾向亦应预防性输注血小板,直至血小板恢复。


 45 来那度胺可以用于合并肾脏功能不全的病人吗?


 来那度胺在很大程度上是由肾脏排出的,但合并肾功能不全的病人也可以应用来那度胺,其剂量需按肾小球滤过


率调整。


诱导治疗根据 NCCN 指南:


 (1) 肾功能正常或轻度肾功能不全者(肌酐清除率  $\geq 60\text{ml/min}$ ):来那度胺建议剂量为 25mg/d。


 (2) 中度肾功能不全者( $30\text{ml/min} < \text{肌酐清除率} < 60\text{ml/min}$ ):来那度胺建议剂量为 10mg/d。


 (3) 重度肾功能不全(肌酐清除率  $<30\text{ml/min}$ )且无需透析者:来那度胺建议剂量为 15mg/隔天服用(或 7.5mg/d)。


 (4) 终末期肾病(肌酐清除率  $<30\text{ml/min}$ )且需要透析者:来那度胺建议剂量为 5mg/d;且透析当日,药物应在透析结束后服用。来那度胺服用天数根据不同方案决定。


 46 来那度胺会引起继发肿瘤吗?


 目前已有研究表明,新诊断多发性骨髓瘤接受来那度胺治疗的第二原发恶性肿瘤的风险增加,其中包括血液和实体恶性肿瘤,但来那度胺在延长无进展生存期(PFS)方面存在显著益处,故其整体的受益要高过这一风险。


 47 伊莎佐米属于哪种类型的药物？

 伊莎佐米是全球首个口服蛋白酶体抑制剂,通过选择性抑制 20S 蛋白酶体发挥治疗 MM 的作用。伊莎佐米在体外可诱导多发性骨髓瘤细胞系凋亡,对经硼替佐米、来那度胺和地塞米松等多种药物治疗后复发病人的骨髓瘤细胞仍具有细胞毒作用。其突出优点是周围神经炎明显低于硼替佐米。


 48 伊莎佐米的疗效如何？


 伊莎佐米对初治 MM 治疗效果良好,起效迅速,安全性高,其与来那度胺和地塞米松组成的全口服方案 (IRd) 为病人提供了便利,也为初发 MM 病人提供了“无化疗”的治疗选择。目前正在进行的硼替佐米为基础方案序贯为伊莎佐米的临床研究使得以蛋白酶体抑制剂的持续治疗得以实现,持续治疗可进一步加深疾病缓解的深度。


 49 怎样应用伊莎佐米？


 伊莎佐米与来那度胺、地塞米松联用,治疗已接受过至少一种既往治疗


的多发性骨髓瘤成人病人。


 伊莎佐米 + 来那度胺 + 地塞米松 (在 28d 治疗周期中) 使用方案如下:


 伊莎佐米起始剂量:第 1、8、15d,每周 1 次,每次口服给药 4mg。


 来那度胺起始剂量:第 1 ~ 21d,每天 1 次,每次给药 25mg。


 地塞米松起始剂量:第 1、8、15、22d 给药,每次 40mg。

 伊莎佐米 + 地塞米松 (在 28d 治疗周期中) 使用方案如下:

 伊莎佐米起始剂量:第 1、8、15d,每周 1 次,每次口服给药 4mg。


 地塞米松起始剂量:第 1、8、15、22d 给药,每次 40mg。

 50 伊莎佐米主要有哪些副作用？


 使用伊莎佐米的副作用有以下几个方面。①血液系统:血小板减少。②胃肠道毒性:恶心、呕吐、腹痛、腹泻。③皮肤病变:皮疹;周围神经病变。④眼部疾病:视力模糊、结膜炎、白内障。⑤带状疱疹。全球 C16010 临床研究中提示不良反应所有等级超过 20% 的是血小板减少

(78%,  $\geq 3$ 级 26%), 中性粒细胞减少(67%,  $\geq 3$ 级 26%), 周围神经病变(28%,  $\geq 3$ 级 2%), 腹泻(42%,  $\geq 3$ 级 6%), 便秘(34%,  $\geq 3$ 级不足 1%), 恶心(26%,  $\geq 3$ 级 2%), 呕吐(22%,  $\geq 3$ 级 4%), 背痛(21%,  $\geq 3$ 级不足 1%), 外周水肿(25%,  $\geq 3$ 级 2%)。

### 51 什么是造血干细胞移植?


 造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是指对病人进行包含放疗、化疗及新型药物的预处理,清除肿瘤细胞、异常造血及免疫系统后,将自身或供者来源的造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)经血管输注到病人体内,使之重建正常造血和免疫系统的一种治疗方法。

### 52 造血干细胞移植有哪些类型?


 造血干细胞移植有多种不同的分类方法。根据输注干细胞的类型进行分类可以分为骨髓移植、外周血干细胞移植和脐带血干细胞移植;也可以根据干细胞来源于病人自身或者其他健康供者而分为自体造血干细胞移植和异体造血干细胞

移植。异体造血干细胞移植又可以根据供受者主要组织相容性抗原是否一致分为配型相合与配型不相合的移植。如果供者与受者被证实为同卵双胞胎,由于二者基因型完全相同,这种移植方式被称为同基因移植,而其他异体供者的移植均被统称为同种异基因移植。

### 53 什么是自体造血干细胞移植?


 自体造血干细胞移植是指在病人接受高剂量化疗或/和放疗后,为防止因深度治疗带来的致命性骨髓抑制,输注事先保存的自体干细胞,以恢复正常造血和免疫功能的治疗方法。应用这一技术可以尽可能清除体内残留的或对常规治疗耐药的恶性细胞,用于治疗多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、急性白血病等恶性肿瘤,也用于清除异常的自身免疫细胞,用于治疗多发性硬化、硬皮病等自身免疫病。

### 54 什么是异基因造血干细胞移植?


 当进行造血干细胞移植时,干细胞来源于其他健康个体,这种移植被称为异体造血干细胞移植。由于通常情况下供

者与受者所携带的遗传基因不同,又可以称为异基因造血干细胞移植。仅在供者与受者被证实为同卵双胞胎时,二者基因型完全相同,此时被称为同基因移植。


### 55 什么是非清髓造血干细胞移植?

 选择降低强度的放、化疗作为预处理方案的异基因造血干细胞移植被称为非清髓移植。此时预处理的主要目的是抑制受者免疫系统功能,使受者对供者细胞产生免疫耐受,从而保障供者干细胞顺利植入,而不以清除受者骨髓细胞为主要目的。在供者植入形成供受者嵌合状态后,可以通过逐步递增剂量的供者淋巴细胞输注来促进转变为完全供者嵌合状态,利用植入后的供者淋巴细胞攻击受者体内残留的肿瘤细胞来实现治疗目的。简单说,这种移植方式降低了预处理强度,减少了治疗相关合并症,病人耐受性好,同时保留了移植物抗骨髓瘤作用。


### 56 什么是骨髓移植?

 输入病人体内的造血干细胞来自骨髓时,这种移植方式被称为骨髓移植。

### 57 什么是微移植?

 近年,国内学者艾辉胜教授提出了“微移植”的概念。与传统意义上的异基因造血干细胞移植不同,病人不接受“预处理”(超大剂量的放/化疗),仅接受(常规强度)化疗,化疗后间断多次回输经体外处理后的供者造血干细胞。这种治疗方法的特点是:①输注供者造血干细胞可以促进造血恢复,有助于病人度过骨髓抑制期。②仅有微量供者细胞在病人体内植入,形成微小嵌合,但可以发挥供者细胞的免疫治疗作用。③供者不受HLA配型限制,配型不合供者也可以进行。与传统的异基因移植不同,病人体内的造血及免疫系统仍源自病人本人,而非完全转变为供者来源。因避免了预处理,毒副作用低,不受年龄限制,不需要应用免疫抑制剂,方便易行,但其疗效尤其是远期疗效仍无定论,有待进一步研究。

### 58 如何选择自体或异基因造血干细胞移植?

 所有新诊断的骨髓瘤病人,只要身体条件允许,均推荐在诱导治疗获得疗



效后进行自体造血干细胞移植。未曾接受过自体移植的病人复发时,经再诱导治疗获得疗效后,也可行挽救性自体造血干细胞移植。原发耐药、难治、自体移植后复发的病人,如果条件允许,有合适的供者可以考虑进行异基因造血干细胞移植;部分具有高危因素的年轻病人,如果有强烈的根治愿望,也可以选择有经验的移植中心行异基因造血干细胞移植,或者参与包含异基因移植在内的临床试验。



59 自体造血干细胞移植在治疗多发性骨髓瘤中的意义是什么?



通过多项大型随机对照研究结果证实,对于适合移植的新诊断的多发性骨髓瘤病人,在包含新型药物的初始诱导治疗后,早期接受高剂量治疗+自体干细胞移植,可以进一步提高缓解率,达到更深层次的缓解;与非移植组比较延长无疾病进展生存时间,甚至部分病人可改善总体生存,因此目前推荐将自体移植纳入一线治疗。对于复发、原发进展或耐药的病人,挽救性自体移植也可以使部分病人获得治疗反应,甚至缓解,但缓解期短,还需要考

虑衔接有效的后续治疗手段。



60 异基因造血干细胞移植在治疗多发性骨髓瘤中的意义是什么?



异基因造血干细胞移植不仅可以通过高强度的预处理来清除恶性肿瘤,而且输入的干细胞避免了被肿瘤污染的可能,同时植入的供者淋巴细胞可以攻击人体内残留的肿瘤细胞,通过移植物抗骨髓瘤作用来实现减少复发、治愈肿瘤的目的,是目前唯一能够治愈骨髓瘤的治疗方法。但是异基因移植的移植相关合并症发生率较高,有较高的死亡率,存在移植物抗宿主病等也影响远期生活质量,对于高龄骨髓瘤病人应慎重选择。目前主要用于原发耐药、难治、自体移植后复发的年轻病人,或者具有高危因素、有强烈的根治愿望的年轻病人。减低剂量预处理方案可以减少治疗相关合并症,耐受性较好。



61 什么情况下需要做二次自体造血干细胞移植?



序贯二次移植适用于单次移植后或巩固治疗后没有达到完全缓解或非

常好的部分缓解,或者伴有高危细胞遗传学异常的病人,二次移植一般选择在首次移植后3~6个月进行。如果病人在首次移植后获得理想的疗效,且疗效较为持久(一般建议超过18个月),可以在复发时选择进行二次移植。



62

双次自体造血干细胞移植与自体移植序贯非清髓异基因造血干细胞移植有何区别?



从治疗过程上讲二者的区别在于首次自体干细胞移植后,于6个月内序贯进行的第二次移植干细胞来源不同,分别为自体干细胞和异体干细胞。序贯双次自体移植适用于首次移植后或巩固治疗后没有达到完全缓解或非常好的部分缓解,或者伴有高危细胞遗传学异常的病人,可以进一步清除肿瘤,提高缓解率,获得更深层次缓解,延缓疾病复发。

非清髓异基因造血干细胞移植不适合单独用于肿瘤负荷大、疾病处于进展状态的病人。自体移植序贯非清髓异基因造血干细胞移植可以结合两种移植方式的优势,自体移植尽最大可能降低肿瘤负荷,然

后进行非清髓异基因造血干细胞移植,通过供者淋巴细胞攻击残留的肿瘤细胞,从而实现延缓疾病复发、治愈肿瘤的目的。总体而言,这两种治疗方式各有所长,但根据目前临床试验的结果,孰优孰劣并无统一的结论。





63


自体骨髓移植与自体外周血造血干细胞移植有何区别?





二者的区别在于造血干细胞来源不同。自体骨髓干细胞采集由于存在失血、疼痛、需要麻醉、采集物被肿瘤细胞污染的可能性较高等缺点,目前已很少使用,但对于多次使用烷化剂的、预计外周血干细胞动员困难或者存在采集失败的病人,以及不能应用细胞因子(如过敏等)的病人可以考虑。外周血干细胞采集方便、安全、便于体外深低温保存,采集物被肿瘤污染可能性小,已成为自体移植干细胞的主要来源,但是动员需借助相应药物、采集需要特殊的仪器进行,部分病人存在动员困难,干细胞采集数量不足的缺点。


 64 大于 65 岁的多发性骨髓瘤病人就一定不能做移植了吗？

 高龄并不是移植的禁忌证,可以根据病人的一般情况、重要脏器功能、其他伴随基础疾病的情况等进行综合判定,并适当调整预处理方案。目前国内外均有 70 岁以上的病人接受自体造血干细胞移植的实例。


 65 如何动员和采集造血干细胞？

 正常情况下,造血干细胞存在于骨髓中,与周围的骨髓基质细胞、成骨细胞、内皮细胞等紧密连接,而在外周血中的含量极低,必须经过一定“处理”才能使造血干细胞脱离骨髓进入外周血循环,这种使造血干细胞自骨髓释放至外周血的过程即称为“动员”。通过血细胞分离采集技术可将外周血循环中的干细胞收集、富集,获得足够数量造血干细胞以满足临床应用,进行移植。

 66 如何采集骨髓？

 骨髓中含有充足的造血干细胞,一般在局部麻醉或者联合静脉麻醉下,选

择髂前上棘和 / 或髂后上棘为穿刺点,抽取骨髓和血液的混合物。必要时,也可加采胸骨。采集骨髓的同时需要进行细胞计数,通过测定骨髓血中的细胞数来确定最终所需要采集的骨髓血量,通常需要 400 ~ 800ml。由于采集过程中存在失血,可能需要输血或提前准备自体血。

 67 哪些是常用的造血干细胞动员方案？

 干细胞动员方案总体上包含三大类。

①化疗联合细胞因子 [ 如粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) ] 动员,在骨髓瘤病人以环磷酰胺单药化疗最为常用,于骨髓抑制期予 G-CSF 注射,在外周血细胞回升至一定水平时,进行外周血干细胞采集。

②细胞因子单药动员:以 G-CSF 最为常用,病人每天注射 G-CSF,5d 后行干细胞采集。

③新型动员剂普乐沙福联合 G-CSF 动员:病人每天注射 G-CSF,于采集前一天晚上应用普乐沙福,可以明显提高动员效果,单次采集可以获得更高的干细胞数量,减少单采的次数。根据病人的具体情况选择动员方案,也可以将上述 3 种动员方式相结

合。3种动员方案优缺点比较见表3-1。

表3-1 不同动员方案比较

动员方案	优点	缺点
细胞因子单药	门诊用药 低毒性 采集时间可预测	与联合方案相比, CD34 <sup>+</sup> 细胞的采集量更低 单采次数更多
化疗联合细胞因子	与细胞因子单药动员比, CD34 <sup>+</sup> 细胞的采集量更多 单采次数更少 具有抗肿瘤活性	需要住院治疗 采集时间不可预测 化疗相关毒性大和并发症
细胞因子联合普乐沙福	CD34 <sup>+</sup> 细胞采集量更多 单采次数更少 成功动员和采集的可能性更高(尤其对有双次自体移植需求的病人更适用)	费用高, 医保无覆盖
沙福	CD34 <sup>+</sup> 细胞达到峰值的时间可预测	

### 68 造血干细胞动员期间为什么要监测尿 pH?

在动员过程中,可出现尿酸增高的情况,应用碳酸氢钠碱化尿液,以预防尿酸结晶。监测尿 pH,可以反映碱化的程度。此外应用环磷酰胺动员的病人,环磷酰胺的代谢产物丙烯醛需经尿路排泄,在酸性环境下易形成结晶,沉积在肾脏、膀胱

中,引起肾功能损害及出血性膀胱炎,因此碱化尿液可预防环磷酰胺的毒副作用。一般维持尿 pH 在 7.0 ~ 8.0 之间。

### 69 造血干细胞动员期间为什么要持续大剂量水化?

采用环磷酰胺动员的病人容易合并出血性膀胱炎,持续水化、多排尿可以预防此合并症。


### 70 骨髓瘤病人可以在什么时间开始动员?


一般建议适合移植的骨髓瘤病人,在 3 ~ 4 个疗程诱导治疗后,开始干细胞动员。在动员前应尽量减少应用对干细胞有损害的药物,如避免应用烷化剂,减少来那度胺使用的疗程等。


### 71 造血干细胞采集一般在动员后第几天进行?


开始造血干细胞采集的时间因动员方案不同而异。化疗联合细胞因子动员,一般于化疗结束后 8 ~ 14d。用细胞因子单药或者联合普乐沙福动员方案,一般

于开始细胞因子治疗的第 5d 开始采集。在细胞数量上一般要求:在外周血白细胞计数超过  $5 \times 10^9/L$  时开始采集,近年来主张通过监测外周血  $CD34^+$  细胞水平来确定采集时机,当  $CD34^+$  细胞  $>20 \times 10^6/L$  时开始。


 72 造血干细胞通常需要采集几次?

 在采集外周血干细胞时,应尽量以最少的采集次数获得临床所需要的目标治疗量,通常需要 1~3 次干细胞采集。一般一次动员期间,不超过 4 次采集。如经 4d 采集仍未获得目标治疗量,可考虑让病人休息后,再次动员。


 73 采集多少数量的细胞能够满足移植的需要?

 以  $CD34^+$  细胞数作为检测外周血采集物中干细胞数的可靠指标已获得公认,但是迄今为止,能够快速恢复持久造血功能的  $CD34^+$  细胞最低阈值尚未确定。目前推荐单次自体移植所需采集的外周血干细胞最低标准为  $CD34^+$  细胞  $\geq 2 \times 10^6/kg$  (受者体重),优质动员标准为  $CD34^+$  细胞  $\geq 5 \times 10^6/kg$  (受者体重)。自体骨髓移植时,

如果不进行体外处理,有核细胞数达到  $1.0 \times 10^8/kg$  体重即可,如低温保存,需分离骨髓中的单个核细胞,则所采集的骨髓有核细胞数量应不低于  $2.0 \times 10^8/kg$  体重;如果需要进行体外净化,则建议有核细胞数达到  $3.0 \times 10^8/kg$  体重以上。

 74 造血干细胞动员期间有哪些常见的毒副作用?

 包含化疗的动员方案会出现化疗相关毒副反应如恶心、呕吐、重要脏器功能损害、骨髓抑制、血细胞减少、发生感染和出血的风险增加等;应用细胞因子可能出现低热、皮疹、肌肉酸痛、骨痛、尿酸增高、乳酸脱氢酶升高等副作用,一般较轻微,可以耐受,罕见有变态反应发生;普乐沙福最常见的不良反应是腹泻、腹痛,多数轻微,可以予对症处理。血管条件不好的病人,在干细胞采集期间需建立静脉通路,需行深静脉置管,以股静脉置管最常用,应注意插管相关局部出血、血肿、疼痛、血栓等情况。

 75 造血干细胞动员期间有哪些注意事项?



采用包含化疗动员方案的病人,在化疗期间注意清淡饮食、减少呕吐,需要特别注意预防感染:①做好门户部位的清洁,如戴口罩、勤洗手、勤漱口、刷牙、擦澡,便后清洁肛周、坐浴等。②保持环境卫生,开窗通风,减少探视避免交叉感染。③粒细胞缺乏期可以预防性使用抗感染药物;骨髓抑制还可以导致血小板减少和贫血,可能需要输注相应血制品支持治疗。应用细胞因子或其他新型动员后,外周血白细胞上升快,出现低热、皮疹、肌肉酸痛、骨痛、尿酸增高、乳酸脱氢酶升高等副作用,注意多饮水、休息,避免剧烈运动防止脾破裂等。



76 造血干细胞移植为什么要在层流病房进行?



造血干细胞移植期间,因病人会出现严重骨髓抑制、粒细胞减少、免疫系统被破坏,处于严重免疫功能缺陷状态,容易合并感染。层流病房是通过空气净化设备保持室内无菌的病房,且进入层流病房的物品也需要经过无菌处理,这样层流病房可以给予病人全环境保护,减少感染的

发生,保护病人度过粒细胞缺乏期。



77 什么是预处理?



在病人进行造血干细胞回输前,需要接受一个疗程的大剂量化疗和/或放疗,这个治疗过程被称为预处理。预处理的目的是尽可能有效清除病人体内的肿瘤细胞;其次对于异基因移植,通过预处理来破坏病人的免疫系统,使病人处于免疫抑制状态,以便于供体的造血干细胞能顺利植入。根据病人原发病的病情和伴随基础疾病的不同,以及移植的种类选择适合的预处理方案。



78 哪些是常用的预处理方案?




骨髓瘤病人行自体干细胞移植时,高剂量美法仑(MEL)是最为常用的预处理方案,一般推荐采用  $200\text{mg}/\text{m}^2$  的剂量,根据年龄、脏器功能及合并症情况等,可进行剂量调整( $140 \sim 200\text{mg}/\text{m}^2$ )。也有应用美法仑联合白消安(MEL/BU)方案、包含环磷酰胺、白消安、依托泊苷的BCV方案、以及美法仑联合全身放疗(MEL/TBI)的方案等进行预处理。异基因造血干

细胞移植目前无统一推荐预处理方案,以白消安/环磷酰胺(BU/CY)方案,全身放疗/环磷酰胺(TBI/CY)方案较为常用,也有应用MEL/TBI、美法仑/氟达拉滨(MEL/FLU)方案,白消安/氟达拉滨(BU/FLU)方案等多种选择。



79

### 造血干细胞移植期间有哪些注意事项?

 造血干细胞移植是一项高强度治疗,建议病人及家属事先充分了解整个治疗过程,以及常见不良反应,并与移植医生做好充分沟通,如实而且详细告知医生既往病史,以便对移植过程中可能发生的合并症做好提前应对。移植前查体可以协助筛查移植禁忌证及伴随疾病,提前予以相应处理。移植期间遵循医生及护士的指导,积极配合治疗。如存在胃肠道反应,除了应用止吐药物,还可以尝试做深呼吸进行调整减少呕吐次数,清淡饮食等;做好个人护理及清洁,规律服用预防性抗感染药物,减少感染的发生;如有血小板严重减少,建议卧床,避免剧烈活动,减少出血风险;如有口腔黏膜炎,避免食用刺激性或粗

糙的食物,待食物降温后食用。住院及出院后,病人应按要求完成相关化验及检查,出院后定期门诊,以便医生及时了解病情变化,调整治疗方案。




80


### 造血干细胞移植期间可能出现哪些副作用?





在预处理期间,由于预处理方案不同,药物相关副作用各不相同,但病人往往都会出现恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,另外还可能出现发热、腹痛、腹泻、皮肤红疹、小便疼痛、次数增多等伴随情况,医生会采取相应的预防措施。部分病人可能会对某些药物出现过敏等反应,出现头晕、心慌、低血压、喘憋等紧急情况,医生和护士会随时关注病人的变化,进行及时的调整和抢救。由于自体外周血干细胞在体外冻存时需要加入冻存保护剂,回输期间可能发生过敏、喘憋、寒战、发热、心律失常、低血压、肾功能损害等不良反应。此外因病人会经历骨髓抑制和免疫抑制,需要特别注意预防感染:①做好门户部位的清洁,如戴口罩、勤洗手、勤漱口、刷牙、擦澡,便后清洁肛周、坐浴等。②保持环境卫生,


开窗通风,减少探视避免交叉感染。③粒细胞缺乏期可以预防性使用抗感染药物;骨髓抑制还可以导致血小板减少和贫血,可能需要输注相应血制品支持治疗。


 81 造血干细胞移植后白细胞和血小板重建需要多长时间?


 造血干细胞移植术后,白细胞(粒细胞)植入较快,一般在移植后 10 ~ 20d,不超过 28d;血小板植活时间变异较大,快者在移植后 2 周,慢者可以延时至移植后数月甚至 1 年。自体移植术后血小板恢复的快慢与输注干细胞数量相关。


 82 自体造血干细胞移植期间为什么容易出现口腔溃疡?


 口腔黏膜炎,也就是平时所说的口腔溃疡,是大剂量化放疗的常见合并症之一,大剂量美法仑可以导致严重的黏膜炎高发,最高可达到 70% 的发生率。为降低口腔黏膜炎的发生率可以采用冷疗法防治,即在输注美法仑期间采用冰水漱口,减少黏膜相应部位的药物分布。


 83 造血干细胞移植后多长时间可以出层流病房?


 一般在病人获得中性粒细胞重建后即可出层流病房,通常在自体干细胞回输后的 10 ~ 20d。


 84 造血干细胞移植后多长时间需要回院首次复查?

 自体干细胞移植后首次出院后 1~2 周需要回院复查,此后根据情况每 1 ~ 3 个月回院复诊 1 次。

 85 化疗或移植后病情稳定是否可以停止治疗?

 病人在化疗或移植后病情稳定,可开始维持治疗,而不建议停止治疗。维持治疗可以延长疗效持续时间,以及无进展生存时间,延迟复发。


 86 什么是巩固治疗及其必要性?

 不同年代对巩固治疗有不同含义。在传统化疗年代,诱导治疗后行移植称为巩固治疗。而在新药年代,巩固治疗




指移植后的 2~4 个疗程的治疗,大多方案同诱导治疗阶段。其目的在于进一步减少瘤细胞,增加微小残留病变转阴的概率。但该概念仅在欧洲较为接受,美国则不然。我们的经验是移植后巩固治疗可能增加感染、死亡的风险。

### 87 什么是维持治疗和治疗时机?


 对移植后的病人而言,维持治疗是指病人在移植后进行的长期药物治疗。一旦在移植后造血恢复即开始进行,多数在移植后 1 个月左右进入维持治疗,一般不超过 3 个月。对于不移植病人而言,维持治疗是指病人接受诱导巩固治疗后的长期药物治疗,即病人使用含新药方案 8~9 个疗程后开始进行。选择药物的原则是有效、给药方便、价格便宜、病人耐受性好。维持治疗目的是维持缓解水平、降低复发风险和延长生存时间。

### 88 为什么需要长期坚持维持治疗?


 多发性骨髓瘤迄今为止仍然是一个不可治愈的疾病。维持治疗的目的是指通过长期给药,维持缓解水平、降低复

发风险和延长生存时间。维持治疗使用不同于诱导方案作用机制的药物时,可能继续发挥杀灭不同克隆瘤细胞的作用。有许多原未达完全缓解的病人,经过一段时间维持治疗后疗效可以得到进一步提高,这说明维持治疗有进一步提高疗效的作用。目前大多研究均支持长期持续治疗疗效优于固定疗程的维持治疗,因此多发性骨髓瘤病人应坚持长期维持治疗,不规律治疗或擅自停药可能会导致疾病进展。

### 89 维持治疗有哪些方案?

 早期维持治疗的药物有糖皮质激素、干扰素、沙利度胺等;目前主要有来那度胺、硼替佐米、伊沙佐米等;将来可能有单克隆抗体。以上药物均可以单独或联合使用。

### 90 不同类型的病人维持治疗方案相同吗?

 目前根据不同类型的病人维持治疗方案有所不同。分类的方法可以是病人的危险度分层,也有些单位是根据病人的 M 蛋白类型分类。若根据危险度分层

进行分类,对高危的病人可选择含蛋白酶体抑制剂的方案进行维持治疗,对低危病人可选择免疫调节剂进行维持治疗。若是根据不同 M 蛋白类型进行分类,中山大学附属第一医院血液科的经验是 IgG 型骨髓瘤采用沙利度胺维持治疗,IgA 型或 IgD 型骨髓瘤采用沙利度胺联合干扰素维持治疗,轻链型骨髓瘤采用干扰素维持治疗。

### 91 干扰素有哪些副作用?

我们利用干扰素抗恶性细胞增殖和免疫调节等作用,用于 MM 的维持治疗。常见副作用包括发热、头痛、肌乏力、肌痛、流感样症状、寒战、胃纳减退、恶心、血细胞减少等。

### 92 如何处理使用干扰素后出现的发热,还能继续用吗?

使用干扰素后出现发热是干扰素的一个常见副作用,用药后可多喝水,如果体温超过 38℃,可以服用解热镇痛药退热(但 MM 病人使用解热镇痛药要慎重,有加重肾损害的可能),在下次使用前也可以预防性使用解热镇痛药。但大部分病人

在使用干扰素一段时间后这种发热症状会减轻或消失。

### 93 应用沙利度胺或来那度胺期间需要进行抗凝治疗吗?


在国外的临床研究中,发现接受沙利度胺或来那度胺治疗的病人深静脉血栓和肺栓塞的风险明显升高,用药期间需密切注意血栓的症状和体征,同时主张预防性使用抗凝药物。但预防性使用抗凝药物的最佳疗程和方案目前尚无定论。由于人种的差异,中国病人使用沙利度胺或来那度胺后血栓的发生率极低,不主张所有病人预防性使用抗凝药物,但需评估其发生深静脉血栓的风险,如风险高者则主张预防。

### 94 如何处理病人对起始的化疗无效?

如果起始的化疗方案为传统药物,可考虑换用含新药的化疗方案,包括含免疫调节剂的方案(如沙利度胺或来那度胺)和 / 或含蛋白酶体抑制剂的方案(如硼替佐米或伊沙佐米)。如果起始的化疗为


含新药的方案,可换用不同作用机制的药物。若起始方案为两药联合方案,可换用三药联合方案。若起始方案为含新药的三药联合方案,可选择既往没有使用过的新的药物组合方案,也可考虑选择 CD38 单抗进行治疗。若符合临床试验的病人,也可考虑进入临床试验。

### 95 病人复发后应该选择哪些治疗方案?

 对于未移植病人复发的病人而言,若是在半年以内复发,需要换用以前未用过的新方案。若是在半年以上复发,可试用原诱导有效的方案再治疗;或直接换用以前未用过的新方案。条件合适者的病人应考虑行挽救性造血干细胞移植(自体或异基因造血干细胞移植)。对于移植后复发的病人,如果是异基因造血干细胞移植后复发,可选择供者淋巴细胞输注、使用以前未使用过的含新药的方案或尝试 CART 治疗。若是自体造血干细胞移植后复发,根据复发时间、高危因素等进一步选择。若移植后 2 年以后复发,可采用原来诱导治疗有效的方案诱导治疗后,进行挽

救性第二次自体干细胞移植(不伴高危因素)或选择异基因干细胞移植(伴高危因素)。若在移植 2 年内复发,可选择以前未使用过的方案再诱导治疗,后序贯异基因造血干细胞移植或尝试 CART 治疗。如果病人条件不能接受移植,则考虑既往未使用过的新药或进入临床试验。

### 96 如何治疗复发难治性多发性骨髓瘤?

 对于复发难治性多发性骨髓瘤病人,需要根据病人自身情况、肿瘤生物学特征和既往治疗情况等三方面因素来综合考虑治疗方案。病人自身情况方面需考虑病人的年龄、体能状态、虚弱程度、肾功能水平等。肿瘤生物学特性主要是根据病人的危险度进行分层,选择不同的治疗方案。对于复发性多发性骨髓瘤病人,需要再次复查细胞遗传学指标,以明确肿瘤的危险分层是否发生改变。既往治疗情况则包括既往的化疗方案、复发时间、是否接受过自体 and / 或异基因造血干细胞移植等因素综合分析,同时还要考虑以往治疗的毒副作用。

97 什么是药物临床试验？

药物临床试验是指涉及人体受试者的科学研究,用来研究试验药物的有效性、安全性、药代动力学等问题,以判断其能否可以用于特定人群的临床试验。

98 病人参加药物临床试验能够受益吗? 有风险吗?

病人参加药物临床试验有一定的受益:①有机会了解目前国际上针对自身疾病的最新治疗水平和治疗进展。②获得免费的试验药物或治疗。③试验药物或治疗可能可以提高病人疗效、延长病人的生存或减少药物毒副作用等。④参加临床试验的病人大多都有医生专门跟进,可以得到更好的病情监测。

但参加药物临床试验也有一定的风险:①临床试验的药物可能有一定毒副作用。②试验药物可能无效。③随机分组不确定(有可能被分到对照组,接受非试验药物的常规治疗)。④由于需要多次随访,比普通治疗需要花费更多的时间和精力。

99 什么是血浆置换?

血浆置换(plasma exchange, PE)是指通过细胞分离机将病人血液分离为血浆和细胞成分,将病理血浆去除,细胞成分及适量替代液(胶体液和晶体液)回输。血浆置换的目的是清除血浆中的致病物质,如抗原、抗体、免疫复合物、M蛋白、内毒素或药物等,以达到治疗疾病的目的。可用于治疗由多发性骨髓瘤或华氏巨球蛋白血症导致的高黏滞血症、血栓性血小板减少性紫癜、重症肌无力、药物中毒、系统性红斑狼疮等疾病。

100 在何种情况下多发性骨髓瘤病人需要做血浆置换?

多发性骨髓瘤病人合并高黏滞血症时需要做血浆置换。在初治或复发难治MM病人中,M蛋白异常增多,可导致血液黏滞度增加,血流不畅;同时M蛋白可以包裹红细胞,减低细胞表面负电荷排斥而引起红细胞聚集,导致微循环障碍。M蛋白也可黏附于血管壁、凝血因子和血小板上,影响出血和凝血功能。病人可以

出现头晕、头痛、视物模糊、四肢乏力、肢体麻木等一系列临床表现,严重者可出现重要脏器出血、心或脑血管梗死和昏迷等危及病人生命。一般对于血 IgG>80g/L、IgA>50g/L 或 IgM>30g/L,或有明显出血倾向的病人,应尽早做血浆置换,清除过高的 M 蛋白,保护脏器功能不受损,缓解相应的症状。但血浆置换只能暂时改善高黏滞血症的临床表现,后续仍需选择起效快速的化疗方案尽快治疗。

(陈文明 王峰蓉 刘爱军 徐婷婷  
殷佳慧 韩星)

## 第四章

# 多发性骨髓瘤 骨病



## 1 多发性骨髓瘤病人骨痛的原因是什么？



骨骼破坏是多发性骨髓瘤最常见的并发症之一,70%以上的MM病人在疾病的进展过程中会出现多发性骨髓瘤骨病(MBD),并且出现骨痛、骨质疏松、病理性骨折及相关神经压迫症状等。MBD严重影响着病人的自主活动能力和生活质量,同时与疾病的预后密切相关。多发性骨髓瘤骨病可引发骨相关事件(skeletal related events,SREs)。骨髓瘤所致的骨骼病变及骨相关事件,不仅严重影响病人的生活能力和生活质量,甚至影响病人的生存。

正常的骨骼由成骨细胞和破骨细胞相互作用的动态平衡维持。破骨细胞功能活化与成骨细胞成熟受抑制,导致了骨吸收和骨形成平衡失调,最终导致了MBD的发生。参与破骨细胞功能活化的机制包括:①骨髓瘤细胞直接分泌一些细胞因子,如NF- $\kappa$ B受体激活蛋白配体(RANKL)、巨噬细胞炎症因子蛋白(MIP1- $\alpha$ 和MIP-1 $\beta$ )、基质衍生因子-1 $\alpha$ (SDF-1 $\alpha$ )等。②骨髓瘤细胞通过黏附分子与基质细胞紧密结合,刺

激RANKL的表达,进而促进基质细胞产生多种OAFs(如IL-1、IL-3、IL-6、IL-11、TNF等)。③骨髓瘤细胞抑制骨保护蛋白的产生,使骨代谢平衡倾向骨质破坏,最终造成RANKL/RANK/OPG系统失衡,破骨细胞激活。

成骨细胞受抑的参与机制包括:①骨髓瘤细胞产生细胞因子(如IL-6、TNF、IL-3等)直接作用。②骨髓瘤细胞通过产生DKK-1、sFRP等阻止Wnt信号途径的激活,促进成骨细胞前体的凋亡,抑制成骨细胞的分化及成熟,并减少骨保护素(OPG)的产生,最终导致成骨受抑,骨代谢失衡。



## 2 多发性骨髓瘤骨病的临床表现有哪些？



多发性骨髓瘤骨病多导致病人骨痛和多种骨并发症的发生。骨痛为疾病的首发症状,是病人就医的主要原因之一,其部位包括腰骶部、胸背部、四肢以及无法描述具体部位的全身骨骼疼痛,以腰骶部、胸背部最为常见,约占90%。早期疼痛较轻,可为游走性或间歇性,临床上常被误诊为神经痛、腰肌劳损、腰椎间盘突出及

风湿痛所致疼痛;后期疼痛较剧烈,活动、负重或咳嗽时加重。早期骨病变可无骨痛,仅存在影像学改变,但骨质破坏在疾病的整个病程中持续发生。骨并发症包括骨损害所致的病理性骨折、脊髓压迫症状和高钙血症等。病理性骨折发生在肋骨和胸椎可导致胸廓畸形,发生在胸椎、腰椎可导致脊髓压迫症状。骨髓瘤细胞由骨髓向骨质、骨膜及邻近组织浸润时还可致局部形成肿块,导致骨骼变形。



### 3 多发性骨髓瘤骨病诊断及检查方式有哪些?



对确诊为症状性多发性骨髓瘤的病人,推荐下列检查明确骨髓瘤骨病的诊断:

(1) 影像学检查:包括 CT 检查及低剂量全身 CT 检查、磁共振成像(MRI)检查和 PET-CT 检查等,X 线摄片由于漏诊率较高,目前推荐越来越少。这些检查方法各有其优缺点。

(2) 生化指标检查:骨代谢生化指标是近年来探索用于肿瘤骨转移诊断及病情监测的新方法。反映溶骨性骨代谢的指标包

括:抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)、I 型胶原羧基末端肽(CTX)、I 型胶原氨基末端肽(NTX)、尿 CTX、尿 NTX、尿吡啶啉(Pyr)等。反映成骨性骨代谢的指标包括:总碱性磷酸酶(ALP)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)、I 型前胶原氨基末端肽(PINP)等。但目前此类指标不能明确诊断骨转移的发生。

(3) 骨组织计量学检查及骨密度测定:骨组织计量学检查能够提供给出骨组织中骨基质、骨小梁等各种参数值,用于评估骨病的病理变化和动力学特征,对骨丢失的程度做出正确判断,为疾病的诊治提供标准。但其为侵入性操作,骨受累的程度具有不均一性,且检查结果需专业人员的判读,因此该方法的应用受到了限制。骨密度测定(双能 X 线吸收测定法)通过扫描的方式对受试者对骨矿物质含量进行测定,是一种无创面、无痛苦的检查项目,便于判断病人的骨骼强度,但因其敏感性不高,临床应用不多。



### 4 伴有脊髓压迫的多发性骨髓瘤病人还能恢复站立吗?



多发性骨髓瘤合并脊髓压迫多见于合并胸、腰椎的压缩性骨折或髓外浆细胞瘤的病人,临床表现为感觉障碍、肢体肌力减退或截瘫,病人需长期卧床。针对引起脊髓压迫的不同病因,需要及时进行手术治疗或放、化疗。如果脊髓压迫持续时间较短,造成脊髓压迫的原因得到解除,则不会影响日后的行动和自主生活能力。



### 5 多发性骨髓瘤骨病病人如何正确选择止痛药物?



多发性骨髓瘤病人骨痛是常见的并发症。可根据癌症的三阶梯止痛法进行止痛。

**轻度疼痛:**如果轻度的骨痛,能耐受可不使用镇痛药,随着原发病的治疗和控制,骨痛可逐渐缓解。如果骨痛明显,无法忍受,可适当使用止痛药。

**中度疼痛:**给予弱阿片类加减非甾体抗炎药和辅助止痛药。常用药物有可待因、布桂嗪、曲马多、曲马多缓释片(奇曼丁)、可待因控释片(双克因)等。

**重度疼痛:**给予阿片类加减非甾体抗炎药和辅助止痛药。常用药物有吗啡片、

吗啡缓释片(美菲康)、吗啡控释片(美施康定,可直肠给药)等。但是,哌替啶这一以往常用的止痛药,由于其代谢产物毒性大等因素,未被推荐用于控制慢性疼痛。

主要的注意事项,有高血压、溃疡,尤其合并肾脏病变的病人,应避免使用非甾体抗炎药,以免导致急性肾衰竭、胃溃疡出血。无创给药,以口服、外贴、塞肛为主。阿片类药物有嗜精神错乱、便秘等副作用,因此,阿片药物用于持续性疼痛病人需在镇痛和副作用之间取得平衡。随着骨髓瘤治疗有效,骨痛症状会得到逐渐缓解,从而可以减少或降阶梯用药,甚至停药。



### 6 骨痛如何治疗能够获得缓解?



骨痛通常与肿瘤负荷相关。多发性骨髓瘤病人的骨病经过有效的靶向药物治疗、化疗及自体造血干细胞移植,辅以双膦酸盐治疗后,骨痛1个多月就能够得到控制或缓解。骨痛缓解后仍需维持治疗以巩固疗效,双膦酸盐治疗一般需坚持两年或以上。



### 7 病人骨痛时如何进行自我调节?





多发性骨髓瘤病人发生骨痛难忍除使用药物外,自我调节也很重要。

(1) 音乐止痛法:可通过欣赏自己喜欢的乐曲缓解疼痛。可以边听边唱,也可闭目静听,并伴手脚随节拍轻微活动。这样,既可分散注意力,又可缓解紧张情绪。

(2) 转移止痛法:当疼痛时,可通过多种形式分散对疼痛的注意力,从而起到减轻疼痛的作用,如看电视、讲故事、读书、阅报、相互交谈等。

(3) 松弛止痛法:疼痛病人如能解除心理紧张、肌肉松弛,就会减轻或阻断疼痛反应,从而起到止痛作用。松弛的方法很多,如吸气、打哈欠、深呼吸、闭目静思等。

(4) 自我暗示法:当病人疼痛难忍时,鼓励自己与病魔进行斗争。这样通过自我暗示,其心理上的疼痛感觉也就随之减轻了。



#### 8 病人骨痛时,家属如何帮助?



当病人发生骨痛难忍时,除使用适当的止痛药物,家属可以帮助其缓解部分疼痛。如给病人播放轻音乐或欢乐歌曲也可使病人分散注意力,缓解紧张情绪;与病人聊天、讨论病人感兴趣的话题等分散



病人对疼痛的注意力,从而起到减轻疼痛的作用;可以通过刺激疼痛对侧的健康皮肤以分散患处的疼痛感觉,如左臂痛,可刺激右臂皮肤。刺激方法如按摩、提挤、冷敷、涂清凉油等。



#### 9 为什么不建议骨病病人绝对卧床?



多发性骨髓瘤骨病病人当出现骨痛、高钙血症、广泛骨质疏松、溶骨性骨损害、病理性骨折等骨相关事件时,生活质量均会不同程度受到影响。由于对自身病情的认知度不足,甚至出现恐惧心理,导致病人的长期卧床。一些病人往往因为骨痛而长期保持某一姿势,最终可能导致压疮;部分病人担心发生新的骨折或截瘫而长期卧床,必然会加重骨质疏松和肌肉萎缩,甚至导致坠积性肺炎的发生。长期卧床还会使下肢深静脉血栓的发生率增加,增加治疗花费。以适当的护理为基础,提高病人的自我管理能力和有助于病人并发症的减少,有利于后续的治疗。



#### 10 多发性骨髓瘤骨病如何治疗?



骨髓瘤骨病的治疗方法包括针对多发性骨髓瘤的治疗以及针对骨损害所致并发症的治疗。

(1) 有效治疗多发性骨髓瘤: 化疗及骨髓造血干细胞移植是治疗原发疾病的基础, 从根本上遏制了骨髓瘤细胞的增殖。免疫及靶向治疗可以增强机体的抗骨髓瘤能力, 蛋白酶体抑制剂(如硼替佐米、伊莎佐米)、免疫调节剂(如来那度胺、沙利度胺)以及单克隆抗体(抗 CD38 单抗)等已广泛应用于临床。双膦酸盐是骨髓瘤骨病的基础药物, 早期应用能够延迟严重并发症的发生以及减轻骨痛。

(2) 积极治疗骨损害所致并发症: 骨髓瘤骨病是多发性骨髓瘤的严重并发症, 骨骼损害严重的病人常由于活动受限导致生活质量下降甚至死亡。保守治疗对这种情况的改善能力有限, 往往需要手术治疗。



11 多发性骨髓瘤骨骼损害需要外科手术吗?



虽然靶向药物治疗、化疗、放疗等针对骨髓瘤的治疗手段是治疗骨髓瘤骨病的关键, 但当病人出现明显骨痛及病

理性骨折时, 外科手术治疗能够迅速缓解局部症状。如出现长骨骨折、脊髓压迫或椎体不稳等情况, 需矫形外科协助治疗。针对长骨病理性骨折, 可行骨固定术; 针对脊椎压缩性骨折引起腰背部疼痛及脊髓压迫症状, 保守治疗无效或效果不明显的情况, 可行椎体成形术或椎体后突成形术。



12 骨骼损害需要放疗吗?



骨髓瘤骨病的治疗策略是靶向药物治疗、化疗辅以双膦酸盐治疗, 放射治疗不是首选。放射治疗主要适用于单发于局部的浆细胞瘤、骨髓瘤骨病引起持续骨痛等情况, 还可作为化疗、外科手术的辅助疗法。




13 补钙对多发性骨髓瘤骨病有帮助吗?




多发性骨髓瘤骨病发病初期, 由于破骨细胞的功能活跃, 成骨细胞的活性受抑, 骨代谢处于失衡状态。大量骨质破坏导致骨骼中的钙被动员出来, 血中游离钙增多, 此时不宜补充钙剂。随着疾病得到控制, 骨质破坏减少, 游离钙减少, 此时

补充钙剂可以改善骨骼的钙不足,有助于多发性骨髓瘤骨病的治疗。

#### 14 为什么多发性骨髓瘤病人要应用双膦酸盐治疗?

 按照国际骨髓瘤工作组(IMWG)的最新推荐,所有有治疗指征需接受抗骨髓瘤治疗的多发性骨髓瘤病人,无论是否存在骨病变,均应常规接受双膦酸盐治疗,只有这样才能使多发性骨髓瘤骨病减少和获得长期无病生存。


#### 15 常见的双膦酸盐类药物是什么?

 双膦酸盐(BPs)是用于各类骨疾患及钙代谢性疾病的一类新药物,与骨质有高度的亲和力,能够抑制破骨细胞对骨小梁的溶解和破坏,因此,有阻止多发性骨髓瘤引起的溶骨性病变、减少骨吸收、减轻疼痛等作用。


不同双膦酸盐药物的作用也存在差别。第一代不含氮的双膦酸盐药物包括氯膦酸盐、依替膦酸和替鲁膦酸盐,代表药物为氯膦酸二钠;第二代是含氮的双膦酸盐,代表药物为帕米膦酸二钠;第三代含氮杂


环结构的双膦酸盐药物包括阿仑膦酸盐,利塞膦酸盐,伊班膦酸盐和唑来膦酸盐,代表药物为唑来膦酸。第二代药物在改善恶性肿瘤的骨转移方面起到了较好的作用;第三代双膦酸盐药物能够显著降低高钙血症,降低尿钙的吸收,并增加骨密度,纠正骨代谢紊乱,对病人生存期的延长有重要意义。伊班膦酸对预防骨髓瘤骨病疗效欠佳。唑来膦酸含有特有的含氮杂环结构,疗效上具有优势,在静脉用药中给药最方便,4mg/次,静脉点滴,持续至少15min,但同时下颌骨坏死(ONJ)的发生率也是最高的。不同给药途径也影响着骨骼对不同双膦酸盐的用药摄取。口服双膦酸盐吸收很差,且生物利用度不到1%,而静脉注射可达到100%生物利用度。


#### 16 双膦酸盐类药物的毒副作用有哪些?


 双膦酸盐类药物的常见副作用包括感冒样症状、胃肠道症状(主要是口服制剂)、颌骨坏死、贫血、衰弱和肾功能异常。其中颌骨坏死和肾损害尤其应引起临床医师的重视。在应用双膦酸盐治疗过程

中如果病人需要补牙、拔牙,需要在牙科手术的前后脱离双膦酸盐至少3个月时间。


 17 应用双膦酸盐类药物如何治疗肾脏功能不全的病人?


 应用双膦酸盐药物可发生肾功能不全不良事件。推荐每次使用双膦酸盐前以及在用药过程中动态监测肾功能,尤其是在每次给药前、后要保持水化状态,建议所有病人均定期(3~6个月)监测尿蛋白,推荐每个月监测病人的肌酐清除率(CrCl),根据CrCl调整药物剂量。双膦酸盐应避免滴注速度过快。如出现不明原因的尿蛋白升高>500mg(24h)应考虑停药,直到病人的肾功能恢复正常;在双膦酸盐使用过程中尽可能避免或减少使用非甾体类等可能损害肾功能的药物,如果不能避免,应在使用双膦酸盐24h后使用。

 18 应用双膦酸盐类药物期间能够拔牙吗?

 因为双膦酸盐应用期间易发生下颌骨坏死(ONJ),故应用双膦酸盐治疗期间不能进行口腔侵袭性操作。双膦酸盐

具有抗血管生成作用,改变骨内血供,可能是导致骨坏死发生的机制;双膦酸盐作为破骨细胞抑制剂,抑制骨骼重塑,从而影响新骨形成;并且更有研究认为ONJ的发生与基因易感性有关。一般需要牙科手术的多发性骨髓瘤病人需在手术前后停用双膦酸盐至少3个月。

 19 多发性骨髓瘤病人下颌骨坏死如何预防和治疗?

 所有含氮双膦酸盐都存在颌骨坏死(osteonecrosis of the jaw, ONJ)的发生风险。文献报告长期使用双膦酸盐治疗的多发性骨髓瘤病人的ONJ发病率为1.8%~12.8%,其差异较大,可能与ONJ的概念的普及和预防有关。

与ONJ发生的相关危险因素包括:

药物相关性因素,主要是指双膦酸盐的种类、用量以及总疗程。在众多的危险因素中,药物相关性因素是至关重要的。静脉应用双膦酸盐的病人发生ONJ的风险增加。

局部因素:①牙槽外科手术,如拔牙、牙周手术以及牙种植术。②口腔局部感染,

如牙周脓肿。这类病人发生 ONJ 的概率明显增加。

全身性因素:①高龄。②局部发生浆细胞瘤。③局部发生骨质破坏或严重骨质疏松。

ONJ 的临床症状包括下颌沉重、发麻、钝痛或刺痛,口腔颌骨溃疡、窦道形成及流脓,反复发作并长期不愈合。体征包括颌骨面软组织肿胀、口腔内骨暴露伴恶臭分泌物或感染,溃疡无法愈合,牙齿松动等。若出现相应症状或体征并进行适当治疗后 6 周末愈,且无颌骨浆细胞瘤或放射性骨坏死证据,应考虑诊断双膦酸盐应用相关的颌骨坏死。根据疼痛、骨质暴露及牙龈肿胀程度、对抗生素冲洗的反应、是否需应用清创术及静脉抗生素,将 ONJ 分为三期。I 期:骨暴露无临床症状无软组织感染。II 期:骨暴露有临床症状,如疼痛或肿胀有或无软组织/骨感染。III 期:病理性骨折骨暴露软组织感染。

ONJ 的治疗:对于 ONJ 尚无标准化治疗手段。抗生素、口腔清洗剂、暂时停用双膦酸盐和去除松动的坏死骨片对一些病人有一定效果,但坏死组织外科切除或清创

术到目前为止证明是无效的,甚至是有害的。I 期病人可以予保守治疗,推荐每天用 0.12% 葡萄糖氯己定溶液漱口,至少每 3 个月复查一次。II 期病人需要根据培养结果抗感染,并予止痛治疗。III 期病人因骨坏死的量较大,仅抗感染治疗难以控制,需要外科清创术/切除术减少坏死骨数量,同时应给予营养支持治疗或者鼻饲。目前认为暂时停用双膦酸盐可能对 ONJ 的愈合是有效的,相关文献也证实停用双膦酸盐至少 6 个月可改善预后。

ONJ 的预防:病人在接受双膦酸盐治疗期应进行口腔治疗,去除化脓的不能修复的牙齿和受损的牙周组织,检查义齿是否合适等。在治疗过程中要保持良好的口腔卫生,所有病人均应被告知可能发生的并发症和避免有创的牙科操作,积极处理牙齿感染等。条件允许的情况下,任何有创性的口腔科治疗,包括拔牙和外科手术,均应在应用双膦酸盐治疗前进行。一旦开始持续的双膦酸盐治疗,病人应定期进行口腔检查。对怀疑发生颌骨坏死的病人,无论是否存在活动性感染,抗生素治疗通常是有益的,如果佩戴了可移动的义齿,夜

间应去掉,也应随时调整义齿以减少对软组织的损伤和刺激。

20 双膦酸盐类药物应用多长时间?

多发性骨髓瘤骨病在诊断后立即进行每月一次的双膦酸盐治疗。根据中国多发性骨髓瘤骨病诊断指南,应使用2年,2年之后可根据病人具体情况进行调节。

21 疾病复发或进展后,还需要再次双膦酸盐类药物治疗吗?

多发性骨髓瘤为不可治愈性疾病,一旦多发性骨髓瘤复发或疾病进展,需立即治疗原发病,同时应用双膦酸盐治疗。

(陈文明 刘爱军 王桐桐)

## 第五章

# 多发性骨髓瘤 肾脏损害



1 为什么多发性骨髓瘤病人容易出现泡沫尿?



泡沫尿提示很可能存在蛋白尿,因蛋白可使尿液表面张力升高,从而出现泡沫,并且泡沫持久不消散。

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性浆细胞异常增生性疾病,异常增生的单克隆浆细胞可分泌大量单克隆免疫球蛋白,可为完整的免疫球蛋白,但一般都伴有轻链(LC)和重链比例异常,从而血中出现大量游离轻链,游离轻链分子量偏小,可从肾小球漏出至尿液形成本周蛋白尿。同时,单克隆免疫球蛋白可在肾小球沉积,引起多种病理类型的肾小球疾病(如淀粉样变、轻链沉积病等),出现以白蛋白为主的大量蛋白尿。几乎所有MM病人都会出现蛋白尿,但可能出现在疾病的各个阶段;部分病人仅表现为本周蛋白尿,部分病人可合并存在大量白蛋白尿。



2 为什么多发性骨髓瘤病人容易合并肾脏损害? 其原因是什么?



肾损害是多发性骨髓瘤(MM)最常见和严重的并发症之一,初诊时20%~50%以上病人存在急性肾损伤或者慢性肾脏病,诊断后2个月内肾功能不全病人达到75%,约12%病人需要透析治疗。既往研究表明,肾功能改善的病人比肾功能持续不恢复病人生存期更长。

MM肾损害的原因,包括:①轻链被近端肾小管上皮细胞重吸收后,促进炎症因子释放、损伤DNA,对近端肾小管上皮细胞的直接毒性。②结晶型轻链近端肾小管病:轻链被近端肾小管上皮细胞吞噬后不能被降解,反而在胞浆内形成各种几何形状的结晶,进而损伤近端肾小管上皮细胞。前两种情况病人可能会出现全或者部分范可尼综合征。③轻链在远端肾小管和集合管形成特殊蛋白管型,堵塞肾小管,炎症细胞聚集,引起管型肾病(即骨髓瘤肾病),逐渐出现肾小管萎缩和肾间质纤维化。④淀粉样变性,轻链异常折叠后形成淀粉样物质沉积在肾脏。⑤轻链沉积病:轻链在肾小球和肾小管基底膜沉积,引起轻链沉积病。⑥白细胞介素-6(IL-6)是骨髓瘤细胞的主要生长因子,可能参与了增生性肾炎

的病变进展。

此外,还有非轻链介导的肾损害因素,包括:①高钙血症。②高黏滞血症。③急性尿酸性肾病。④肾盂肾炎。⑤脱水和造影剂。⑥药物等。

总之,骨髓瘤病人的肾脏损害是多因素造成的。



### 3 多发性骨髓瘤肾脏损害的临床表现有哪些?



多发性骨髓瘤(MM)病人肾脏损害常见,有时为该病首发表现,但易误诊和漏诊。肾脏损害常见临床表现包括:①蛋白尿:60%~90%不等,很少伴有血尿、水肿、高血压,部分病人尿常规蛋白阴性或少量,但24h尿蛋白定量可 $\geq 1\text{g}$ ,呈现定性和定量不匹配状态。②肾病综合征(nephrotic syndrome, NS):MM中NS并不常见,但在轻链(LC)型、IgD型MM中NS可见,提示肾脏淀粉样变或轻链沉积病。③慢性肾小管间质病:可有口渴、多饮、夜尿增多、尿液浓缩和尿液酸化功能障碍,部分病人表现为范可尼综合征(氨基酸尿、葡萄糖尿、磷酸盐尿、碳酸氢盐尿、肾小管酸中毒及尿酸

等有机酸尿,尿钠和尿钾排出增加,过多电解质、酸碱丢失,引起低磷血症、代谢性酸中毒、低钾血症、脱水等临床表现)。④慢性肾衰竭(CRF):发生率为40%~70%,半数以上病人就诊时已存在肾功能不全。⑤急性肾损伤(AKI):发生率约为10%,常因脱水致血容量不足(如呕吐、腹泻、利尿剂等)、感染、高尿酸血症、高血钙、药物等诱发,病理上可为管型肾病、急性肾小管坏死,病死率高。⑥代谢紊乱:高钙血症引起多尿、脱水,并促进肾功能恶化;高尿酸多发生于化学治疗(化疗)后。



### 4 多发性骨髓瘤病人排尿及尿液出现哪些异常应尽快就医?



多发性骨髓瘤肾损伤最常见、最主要的临床症状是排尿异常,甚至可能是某些多发性骨髓瘤病人的首发就诊原因。

出现以下症状提示可能存在肾脏损害,需进一步仔细评估:①24h尿量减少,伴或不伴体重增加、水肿,提示可能存在肾脏损伤、水排出减少。②夜尿增多,指夜间睡眠过程中,总是被尿憋醒,夜尿总量增加,提示可能存在肾小管损伤。对于未入



睡时尿频、每次排尿量不多、夜尿总量不多,多数情况是其他疾病,如泌尿系感染、前列腺增生、失眠、心理因素等。③出现聚集较多、细密并持久不消散的泡沫尿,多提示蛋白尿、肾小球疾病。④肉眼血尿或者洗肉水样、浓茶色尿,多发性骨髓瘤会罕见继发增生性肾小球肾炎,从而出现明显血尿。



5 为什么多发性骨髓瘤病人出现下肢水肿时应尽快就医?



下肢水肿最常见的原因是体内水分过多、血白蛋白降低、心功能不全或者下肢静脉出现血栓;前3种情况一般为双下肢对称性水肿,最后一种情况一般为双下肢非对称性水肿。

上述情况均可能发生在多发性骨髓瘤病人身上。①多发性骨髓瘤肾小管损伤时,水排出障碍,尿量减少,会出现下肢水肿,严重者伴憋气等心功能不全症状。②多发性骨髓瘤病人出现肾小球疾病(如轻链型淀粉样变、轻链沉积病)时会出现大量蛋白尿、低白蛋白血症,会出现下肢水肿,可伴胸腔积液、腹水。③多发性骨髓瘤伴发心脏淀粉样变,心功能下降,会继发出现下肢

水肿,多数病人伴颈静脉怒张、憋气等其他心力衰竭症状。④多发性骨髓瘤病人如果出现肾病综合征、低白蛋白血症,或者使用免疫调节化疗药物(如来那度胺、沙利度胺)、卧床,容易出现深静脉血栓,如下肢股静脉、下腔静脉、肾静脉等,如果是一侧股静脉血栓形成,表现为非对称性下肢水肿,如果是下腔静脉血栓,双下肢水肿可为对称,严重者可伴发肺栓塞。

上述情况均是比较严重的并发症,甚至可能会危及生命,如果出现,需尽快就诊,及时相应处理。



6 如何治疗多发性骨髓瘤合并肾脏损害及肾衰竭?



MM 肾病治疗原则是:延长生存时间,促进急性肾损伤(AKI)恢复,延缓慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)的进展、减少进入维持性透析比例、延长到透析的时间,提高生活质量。

治疗措施主要包括以下几个方面。  
①去除诱因:纠正脱水,尽早发现和控制高血钙,避免使用造影剂、利尿剂、非甾体抗炎药(NSAIDs)等肾毒性药物,积极控制感

染。②水化:分次摄入足够液量,保证尿量 $>2\sim 3\text{L/d}$ ,如遇脱水时更应予多饮水,甚至静脉补液,部分急性肾损伤病人只需摄入足够液体( $>3\text{L/d}$ )就可逆转肾功能。③碱化尿液:口服和静脉注射碳酸氢盐,维持尿 $\text{pH}>7$ 。④防治高血钙:及时补液,适当使用肾上腺皮质激素、降钙素等,严重高血钙可低钙透析。⑤降低高尿酸血症:口服抑制尿酸合成的药物,如别嘌醇。⑥选择不影响肾功能,尤其是不经肾脏代谢的MM治疗药物,只有积极治疗原发病,才能最有效的改善肾脏功能,在其中优先推荐含有硼替佐米的方案进行治疗,对于经济不允许的病人可以使用VAD(长春新碱+阿霉素+地塞米松)或是单独地塞米松治疗。⑦对于肾活检确诊管型肾病、血游离轻链显著升高病人,可考虑使用高截留透析器帮助清除游离轻链、促进肾功能恢复。

透析疗法适用于严重肾损伤病人,并可治疗高钙危象。长期血液透析已成为MM合并终末期肾脏病的维持性治疗手段,早期透析可减少尿毒症并发症和避免大剂量糖皮质激素引起的高代谢状态。腹膜透析对清除游离轻链可能较血液透析为

好,但腹膜透析易并发感染。

肾脏移植只是极少数病人的一种选择。可用于终末期肾衰竭病人的治疗MM病人行肾移植治疗。



### 7 多发性骨髓瘤合并肾脏损害能够被纠正吗?



部分可以被纠正。

肾脏损伤的逆转,被定义为血清肌酐水平下降到 $<1.5\text{mg/dl}$ ( $133\mu\text{mol/L}$ )。早期诊断和治疗是促进肾损伤恢复最重要的因素。近年来,随着更有效的治疗药物出现和支持治疗水平的提高,MM伴肾脏损伤的病人得到很大改善。肾脏损伤逆转的可能性,从过去的20%达到了最近的73%。

硼替佐米是一种治疗MM的安全、有效的新型药物,在相当一部分病人中可使肾脏损伤发生逆转,是目前联合治疗的基石。来那度胺通过肾脏清除,对严重肾脏损伤病人有更大毒性,需要进行剂量调整。传统化疗(MP或VAD方案) $\pm$ 地塞米松方案的肾脏缓解率为47%;免疫调节剂为基础的方案为51%,而硼替佐米为基础的方案高达82%。硼替佐米在肾脏损伤病人

不用调整剂量,能为众多病人的肾功能恢复带来希望。

但是对于肾脏损害时间较长,肾小球硬化比例高、肾小管萎缩和间质纤维化范围广的病人,肾脏损伤已不可逆,即使是强有力的治疗措施也不能恢复。



### 8 如何避免或慎用能够加重肾脏损害的药物?



骨髓瘤病人与其他病人类似,可能加重肾脏损害的高危药物主要包括非甾体抗炎药、静脉对比剂、抗感染药物等。另外,改善高钙血症时应慎用袪利尿剂,急性肾衰竭病人应避免使用二磷酸盐类药物。

非甾体抗炎药是一类我们常用的药物,比如阿司匹林、布洛芬、对乙酰氨基酚等,此类药物具有解热、镇痛、抗炎的作用,少数药物还有抑制血小板聚集、防止血栓形成等作用。由于非甾体抗炎药可以使肾血流量减少,肾小球滤过率下降,引起肾脏缺血性损伤、急性肾小管坏死。另外,非甾体抗炎药还可能引起急性间质性肾炎,引起急性肾损伤。对于基础存在肾脏损伤的

骨髓瘤病人,使用此类药物易加重肾脏损害。因此,骨髓瘤病人应谨慎使用非甾体类抗炎药物。

很多抗感染药物都具有潜在肾毒性,部分药物的损害作用随剂量增大、疗程延长而加重。氨基糖苷类抗生素是最常见的导致肾脏损害的抗感染药物,临床上常用的比如链霉素、庆大霉素、卡那霉素等,这类药物可以导致肾小管上皮细胞变性坏死,甚至引发肾衰竭。其他抗感染药物包括部分 $\beta$ -内酰胺类抗生素(如青霉素、头孢类)、磺胺类抗生素、抗真菌药(如两性霉素B)等。

临床CT检查中常用到对比剂,对比剂可减少肾脏血流,引起肾小管损伤,导致肾功能损害,是对比剂最严重的并发症之一。因此,骨髓瘤病人,尤其是伴有肾脏损害的病人,应谨慎使用对比剂。



### 9 什么是肌酐清除率? 其有何意义?



肌酐清除率是估计肾功能状态非常重要的一个指标。

肾脏的主要功能是血液流经肾小球后

滤过,然后肾小管把有用物质重吸收利用、排出废物的过程。反映肾小球滤过功能使用的指标是肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR),正常值为 $90 \sim 120\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ,正常人随着年龄的增长,每年下降大约 $1\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 。当出现肾脏损伤时,其中一个突出表现是肾小球滤过率下降。人体实际的GFR无法测量,但可通过多种方法估计。临床最常用的方法包括测定肌酐清除率(Ccr)和测定血肌酐后用公式计算估计肾小球滤过率。

血液中的血肌酐是一种小分子物质,来源于人体骨骼肌中肌酸代谢产生及饮食中肉类的摄入,以相对恒定的速率释放入血。肌酐可通过肾小球自由滤过,不被肾脏重吸收和代谢,尿液中的小部分肌酐是近端肾小管分泌。在稳定情况下,肌酐生成量和排出量保持基本一致,所以血清血肌酐浓度保持稳定。24h尿液中肌酐排出量约等于24h肾小球滤过的肌酐,通过测定血肌酐浓度、24h尿肌酐量可计算出血清肌酐清除率( $\text{ml}/\text{min}$ ),从而估测肾小球滤过率。当肾小球滤过率下降时,其中突出表现就是血肌酐上升、肌酐清除率下降。

肌酐清除率留取方法:检查前一日早6点排尿弃去,以后所有尿均留在事先备好的尿桶中,至检查当天早6点留取最后一次尿亦留在尿桶中。用量杯准确测量24h尿量,并记录之。所有24h尿摇匀后取10ml尿液放在贴有病人姓名的大试管中(夏天化验时尿桶中应放防腐剂),并于检查当天抽血查血肌酐。抽血留尿要同一天送检。



10

为什么多发性骨髓瘤病人尽量避免做增强CT?



CT检查即为计算机体层摄影,是利用X线成像的原理,区分不同密度的组织或病灶。CT得到的影像非常清晰,没有重叠结构。然而,某些病变在平扫CT不能或不易被发现,这时就需要使用增强CT来对病变进行定性诊断,比如冠心病要做冠脉CTA,脑部动脉瘤要做CTA,肾肿瘤要做泌尿系统三维重建等。

增强CT与平扫CT的不同之处就在于“增强”上,即通过静脉注射含碘对比剂来提高血液的密度,显示组织及器官的血流情况,判断病变与血管的关系、病变血供

情况等。一般来说对比剂(造影剂)对人体是安全的,但是由于个体差异性,在特定的情况下,有些人会对对比剂产生一些不良反应,包括过敏、神经毒性、血管毒性和肾毒性等,其中肾毒性为严重不良反应之一。对比剂可减少肾脏血流,肾脏缺血缺氧,引起急性肾小管损伤,表现为对比剂肾病,增加死亡率与治疗成本。

骨髓瘤病人常伴有肾功能障碍,使用有肾毒性的对比剂会加重肾脏负担,甚至引发急性肾衰竭等严重后果,影响病人生存。另外,骨髓瘤病人接受化疗、干细胞移植后身体状况差,更容易对对比剂产生不良反应。因此骨髓瘤病人应尽量避免使用增强 CT 检查,尽量采用其他对肾脏影响小的替代手段进行诊断。但是,对比剂肾病一般都能自行恢复,做好预防措施,比如水化、必要时增强 CT 检查后血液透析,可减少对比剂的发生率、严重程度,在确实需要增强 CT 检查的病人,可慎重权衡利弊使用。



11 合并肾脏损害对化疗有影响吗?



合并肾脏损害会影响到化疗药物的使用与疗效。

肾功能损害是机体康复的一个十分不利的因素,与肾功能正常病人相比,体质普遍比较虚弱,易出现营养不良和精神不振。肾功能下降可导致化疗药物代谢减慢、毒性代谢产物蓄积,增加药物毒性。经化疗杀灭大部分骨髓瘤细胞获得缓解后,合并肾功能不全的病人血细胞恢复速度慢、程度低。因此,在制订化疗方案药物组成、剂量及用药时间等方面必须充分考虑病人的肾功能情况,药物组成不宜过多,剂量不宜过大,时间亦不宜过长。

多数研究表明,是否合并肾脏损害并不影响病人对化疗的反应,但肾功能无法恢复正常的病人治疗效果明显更差,生存期更短。因此肾功能能否恢复正常是提示治疗效果的重要指标。大多数病人的肾脏功能损害是可以通过治疗而恢复正常的,一些化疗药物如美法仑、来那度胺等,由于部分经肾脏排出,使用时需考虑减量而影响疗效,此时优先选择不经肾脏代谢并能促进肾功能恢复的化疗药物。



12 合并肾脏损害的病人应用化疗药物需要注意什么?



合并肾脏损害的病人应用化疗药物时应注意选择合适的治疗方案以及药物根据肾功能调量。

(1) 传统化疗药物: 传统化疗方案如 VAD (长春新碱 + 阿霉素 + 地塞米松) 已很少使用, 但这方案中的化疗药物在肾功能不全时无需调整剂量。美法仑代谢需要依靠肾脏, 肾功能下降的病人使用常规剂量时会增加毒性反应, 因此需要减少剂量。肾功能下降时环磷酰胺毒性也增加, 肌酐清除率  $<30\text{ml}/\text{min}$  时需减量使用。

(2) 新型化疗药物: 硼替佐米是合并肾脏损害病人比较合适的化疗药物。硼替佐米起效快, 在体内的清除不依赖肾脏, 在肾功能下降或透析病人中无需调整剂量。此外硼替佐米还可以起到保护肾脏、恢复肾脏的作用。沙利度胺因缺乏足够的临床证据, 不建议在临床试验范围之外使用。来那度胺主要经肾脏清除, 使用时需要根据病人肾功能调量, 急性肾损伤病人通常避免使用来那度胺。



13 合并肾脏损害还能够做自体造血干细胞移植吗?



在过去, 肾功能明显下降 (如血肌酐  $>176\mu\text{mol}/\text{L}$ ) 的骨髓瘤病人通常不会进行自体干细胞移植, 因为这些病人移植时出现感染、脑病、黏膜炎、肺毒性、药物毒性 (如美法仑) 等风险增高, 甚至可能导致死亡。

然而, 越来越多的临床证据表明, 相比于只进行化疗, 大剂量化疗后自体干细胞移植可延长 MM 病人总体生存 (OS) 和无事件生存 (EFS), 是多发性骨髓瘤的标准治疗方案。其中对于合并肾脏损害的病人, 采用自体干细胞移植治疗的缓解情况和生存率与肾功能正常的病人相近, 治疗的毒性可接受; 另外, 自体干细胞移植还有利于部分或完全恢复肾脏功能, 约 1/3 的病病人的肾功能得到显著改善, 对于依赖透析的病人仍然适用。


从目前研究看, 肾功能不全对于采集的干细胞质量以及自体移植后干细胞的植活无明显不良影响, 自体干细胞移植可以改善肾功能, 提高伴有肾衰竭 MM 病人的缓解率、无事件生存 (EFS) 及总体生存 (OS)。在中国, 肾功能下降也并非自体干细胞移植的禁忌证。


能正常的病人无明显差别；而未摆脱透析的多发性骨髓瘤病人1年生存率约为30%，3年生存率约为10%。

随着新型药物的出现，骨髓瘤病人的生存期显著延长，合并肾损害的病人也从中获益。新型药物如硼替佐米等，在有效控制骨髓瘤症状的同时还可以改善病人肾脏功能，进一步改善病人生存；尽管如此，透析依赖的多发性骨髓瘤病人中位生存时间(28个月)仍然比非透析病人(90个月)短。

(路瑾 喻小娟)

因此，合并肾脏损害的病人采用自体干细胞移植治疗安全可行，但需减少预处理中美法仑的剂量，在需要透析病人中不使用。

 14 合并肾脏损害对病人的总生存期有何影响？

 多发性骨髓瘤目前仍然无法治愈。在化疗出现以前，病人的中位生存期不到1年。经过几十年的不断探索与实践，如今病人的中位生存期接近6~8年，低危病人甚至更长。

多发性骨髓瘤有无肾功能异常、异常程度及治疗后是否好转与病人的生存时间相关。在新型抗骨髓瘤药物应用之前，肾功能正常病人的中位生存时间为34~36个月，而中至重度肾衰竭病人的中位生存时间仅为9~13个月。但是，对于肿瘤负荷较重、高危病人而言，有无肾功能减退或减退程度对其生存时间可能无不良影响。

国内外研究已证实，接受同样治疗方案下，治疗后肾功能好转病人的中位生存期(28个月)比未好转的病人(4个月)明显延长，肾功能可恢复病人的生存期与肾功

## 第六章

# 多发性骨髓瘤 神经损害

### 1 多发性骨髓瘤病人有哪些周围神经损害临床症状?

第一,感觉神经病变。MM 疾病相关周围神经病变(PN)主要为远端对称性、长度依赖性感觉神经病变,表现为四肢末端麻木、刺痛、感觉异常、烧灼感等,通常呈手套或袜套样分布。症状通常较为温和,但少数情况下可致残,甚至危及生命。

药物相关 PN 中,病变多在四肢远端,由于最长的神经最早受累,所以脚部的症状最早出现,从远端向近端扩散,呈手套和长袜样分布。长春新碱、沙利度胺和硼替佐米治疗期间,脚趾和手指的感觉减退(麻木)、感觉异常(麻刺感、针刺感)和感觉过敏是最常见的症状。这种神经源性疼痛可能是锐痛,也可能是烧灼样疼痛,位于脚趾和脚跟,但也会累及指尖和手掌。硼替佐米治疗相关 PN(bortezomib-induced peripheral neuropathy, BiPN)疼痛通常发生于静息时,可能会致残,它主要是小的神经纤维受损所致,与冷热感觉的改变有关。

第二,运动神经病变。MM 治疗药物,较少单纯引起运动障碍。如果有运动神经



病变,往往发生于已有重度外周感觉神经病变的情况下,可表现为肌肉痉挛、震颤或远端肌肉无力。手无力会影响精确运动,包括书写、转动钥匙和缝纽扣等活动;下肢远端肌肉的肌力下降会加重不稳定性。此外,病人由于共济失调和步态障碍而有受伤的风险。

第三,自主神经病变。自主神经也称植物神经(交感、副交感神经),分布在全身各器官,因此可表现心血管自主神经症状:直立性低血压、晕厥、冠状动脉舒缩功能异常等。消化系统自主神经症状,如便秘、腹泻、上腹饱胀、胃部不适、吞咽困难、呃逆、肠梗阻等。泌尿生殖系统自主神经症状:排尿障碍、尿潴留、尿失禁、尿路感染、性功能障碍、月经紊乱等。其他自主神经症状,如体温调节和出汗异常,表现为出汗减少或不出汗,从而导致手足干燥开裂等等。

第四,其他原因所致的神经损害。MM病人继发带状疱疹病毒感染所致神经损害,表现为累及神经的感觉过敏或神经痛,极少出现双侧或同侧数支不同神经分布的损害。



② 什么原因造成多发性骨髓瘤病人神经损害的?



可以从以下四大原因来考虑:

第一,多发性骨髓瘤(MM)原发疾病所致。初发MM有1%~20%的病人可发生周围神经病变(PN)。MM导致PN的确切病因尚不清楚,可能和淀粉样蛋白沉积、免疫球蛋白M抗体作用于髓磷脂相关糖蛋白、施万细胞(schwann cell)和轴突相互作用形成糖缀合物、细胞因子介导的损伤、神经病学并发症等多个方面等有关。另外,MM细胞浸润、压迫以及导致的骨骼破坏均可导致神经组织损害。

第二,化疗药物所致。常见有硼替佐米治疗相关PN(bortezomib-induced peripheral neuropathy, BiPN)、沙利度胺治疗相关PN(thalidomide-induced PN, TiPN),另外长春新碱、顺铂等治疗药物相关的PN也不少见。药物因素是目前MM病人发生PN的最主要原因。

第三,病原微生物感染所致。MM病人自身免疫力低下,应用化疗药物可进一步影响病人的细胞免疫及体液免疫功能,可继发病毒、细菌和真菌感染;其中带状疱疹病毒感染可产生明显神经损害,如果不及时治疗或治疗不当还会遗留神经后遗症。

伴随其他疾病如糖尿病,亦可导致 PN。



### 3 多发性骨髓瘤神经损害如何预防? 治疗有哪些?



对于 MM 疾病本身相关和治疗相关的 PN 应注意在基线评估、定期监测、提前预防及治疗等多方面进行。

第一,问卷调查和神经功能评估。NCI-CTC (National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria) 的 PN 评估常结合特异性神经病变调查问卷,包括 FACT/GOG-NTX、欧洲研究组织和癌症治疗 CIPN20 问卷及 CI-PERINOMS 工具,以便在不良事件发生前识别 PN 症状,可供参考。所有病人应该在诊断时、诱导巩固治疗阶段每疗程后,维持治疗阶段每隔 3 个月进行筛查一次 PN,一旦诊断,应该积极防治。

第二,预防。由于药源性外周神经病变目前没有有效的治疗方法,预防仍是保证生活质量、避免治疗中断而影响骨髓瘤治疗效果的最有效策略。目前已应用于临床的预防 MM 相关 PN 的措施包括:补充维生素(维生素 B<sub>1</sub>、维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub>、叶酸、维生素 E 等),补充镁,增加膳食钾摄

入量、营养补充剂(鱼油、 $\omega$ -3 脂肪酸、月见草油、亚麻种子油等),应用阿米福汀(氨磷汀)。另外,还要加强足部、双下肢、双上肢及手部护理等。同时,通过调整药物剂量、给药时间及给药方式,是目前降低相关 PN 的发生率及严重程度的最好方法。

#### 第三,治疗。

(1) 原发病治疗:对于骨髓瘤疾病导致的 PN,关键在原发病的控制。而药物治疗相关 PN,通过药物剂量、给药时间及给药方式的调整,可以减缓 PN 的发生。

硼替佐米剂量、给药时间及给药方式的调整可详见 BiPN 治疗。多个研究结果显示,在总用药剂量相近的情况下,比较每周两次与每周一次给药,其两组间治疗反应率无显著差异,而 PN 发生率显著下降。另外,硼替佐米皮下注射给药方式,较静脉注射具有更好的耐受性、安全性,明显减低不良事件的发生率。沙利度胺剂量和给药时间的调整建议详见 TiPN 治疗。

(2) 对症治疗:首先应及时使用神经保护剂尽可能修复神经的病理变化,减轻各种感觉异常(麻木、疼痛等),减轻周围神经损伤程度。选择药物包括 B 族维生素(维

生素 B<sub>1</sub>、维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub>、腺苷钴胺、叶酸)等神经营养剂,联合神经妥乐平等促进神经修复药物,以及谷胱甘肽抗氧化剂( $\alpha$ -硫辛酸)等。以上不同种类的药物可以选择使用或联合使用。若症状改善不明显,可考虑采用传统抗惊厥药丙戊酸钠和卡马西平;新一代抗惊厥药普瑞巴林和加巴喷丁对于疼痛的病人效果较好。对于疼痛程度较重的病人可考虑选用阿片类止痛药羟考酮和曲马多等。同时也可局部止痛治疗。



4

应用硼替佐米所致的神经损害, BiPN 怎样治疗?



BiPN 一般在病人接受硼替佐米累积剂量为 16.3 ~ 26.0mg/m<sup>2</sup> 时出现, 剂量累积到 42 ~ 45mg/m<sup>2</sup> 时, BiPN 的发生将达到平台期, 但个别病人例外。硼替佐米再治疗的 PN 发生率为 16% ~ 40%, 其中 3 级 PN 为 5% ~ 9%。多数 BiPN 在停药后具有可逆性, VISTA 研究结果显示, 79% BiPN 在降低剂量或停药后时间 1.9 个月时至少改善 1 个等级, 60% BiPN 在降低剂量或停药后时间 5.7 个月时症状完全消失或缓解至基线水平。

BiPN 的处理主要有以下几个方面:

第一, 硼替佐米剂量给药时间、给药方式的调整, 具有剂量依赖性, 并多数可逆的特征, 因此可严格遵照药物说明书中的剂量调整方案, 包括改变剂量和频率。有研究显示, 在总剂量相近的情况下, 每周两次与每周一次给药方式的组间缓解率无显著差异。而每周一次给药可使 PN 发生率显著下降。根据神经病变评估疾病情况, 减量、延长间隔或暂停硼替佐米的应用, 仍是目前治疗神经炎最基本的方法。根据 BiPN 程度的硼替佐米剂量调整具体可参考以下建议: 神经病变 1 级(感觉异常、无力或反射消失), 无疼痛或功能损失, 不调整剂量; 神经病变 1 级伴疼痛或 2 级(干扰功能, 但不影响日常生活活动), 硼替佐米剂量减少至 1.0mg/m<sup>2</sup>。神经病变 2 级伴疼痛或 3 级(干扰日常生活活动), 则停止治疗, 直至毒性症状缓解, 一旦毒性症状得到缓解, 可以重新开始本品的治疗, 剂量减少至 0.7mg/m<sup>2</sup>, 并改变用药方案为每周一次。神经病变 4 级(致残性感觉神经病变或危及生命的运动神经病变或导致瘫痪), 停用硼替佐米。

第二, 对症药物。及时使用神经保护

剂尽可能修复神经的病理变化,减轻PN损伤程度,药物包括钙通道 $\alpha_2$ - $\delta$ 配体(加巴喷丁、普瑞巴林等);选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(卡马西平、度洛西汀和文拉法辛等);三环类抗抑郁药(去甲替林、阿米替林等);阿片类镇痛药;局部利多卡因的使用以及外用止痛药、激素、非甾体抗炎药(NSAIDs)等。以上药物的作用结果不一,疗效不确定。

第三,营养神经药物和维生素等。如维生素B<sub>1</sub>、维生素B<sub>12</sub>等B族维生素、维生素C、神经营养药以及丙种球蛋白等。

第四,其他辅助治疗(如针灸)。针灸对于部分病人能有效改善周围神经所致的疼痛。

第五,护理。穿着舒适宽松、透气性好的衣裤和鞋袜;睡眠时足部盖轻被子以免足趾血管被压迫;适当行走以保持足部血液循环;冰水泡脚,按摩足部缓解暂时性的疼痛。



5

应用沙利度胺治疗期间出现神经损害, TiPN 怎样治疗?



TiPN 的影响因素尚不清楚。TiPN 的发生率和严重程度呈剂量累积效应。TiPN 通常在沙利度胺用药几个月后出现,沙利度胺维持治疗时间超过1年以上时 TiPN 的发生率为 75%。TiPN 的发生可能与沙利度胺抗血管新生作用相关,致使神经纤维缺血、TNF- $\alpha$  表达下调、NF- $\kappa$ B 通路阻断,进而诱发神经纤维的损伤、促发神经细胞死亡等。TiPN 发生率和严重程度呈剂量累积效应,沙利度胺 200mg/d 使用约 14 周(累积剂量低于 20g)即可出现 TiPN,长期使用 PN 将逐渐加重。TiPN 剂量调整建议如下,当出现 1 级 PN 不伴有神经性疼痛时无需调整剂量;出现 1 级 PN 伴神经性疼痛或 2 级 TiPN 时需减少沙利度胺剂量 50% 或暂停使用,直至 PN 恢复到 1 级或消失,再治疗时沙利度胺剂量调整至原来的 50%;对于 2 级 PN,需停止沙利度胺的使用,直至 PN 恢复到 1 级或消失,再治疗时沙利度胺剂量调整至原来的 50%;4 级 PN 需终身停止沙利度胺的治疗。

另外,对症药物处理和护理等可参见 BiPN 的相关处理。

(陈文明 刘爱军 田颖)

## 第七章

# 多发性骨髓瘤合并感染

1 为什么多发性骨髓瘤病人容易合并感染？


多发性骨髓瘤病人体内大量异常的克隆性浆细胞，这些浆细胞虽然可以产生大量的免疫球蛋白，但是这些球蛋白是无功能的，而体内正常的浆细胞由于受到异常浆细胞的抑制明显减少，无法产生正常的、有功能的免疫球蛋白，因此MM病人的体液免疫功能是缺陷的。此外，MM病人体内的T细胞功能存在异常，同时也存在细胞免疫缺陷。因此多发性骨髓瘤病人免疫功能极其低下，容易合并各种感染。

2 如何预防，减少感染？


感染包括细菌感染、病毒感染、真菌感染及其他病原体感染。预防感染包括日常防护和药物预防。日常防护对骨髓瘤病人预防感染的作用很大，主要包括：清洁的居住环境及就医环境，洁净饮食，减少探视，避免到人群密集的地方活动，房间通风干燥及紫外线消毒等。多发性骨髓瘤病人一般不常规使用抗细菌、抗真菌药物

预防感染,对于有真菌感染病史且近期需要接受削弱免疫力的治疗时,可考虑预防性(或二级预防)使用抗真菌药物。


### 3 为什么多发性骨髓瘤病人最常见的是肺部感染?

 多发性骨髓瘤病人由于免疫力低下,容易合并各种感染,其中以肺部感染最为常见。肺部感染是机体免疫力低下的结果。局部因素可能与肺部可以通过上呼吸道与外界交连,病原体容易通过上呼吸道进入肺部有关;其次MM病人长期卧床,通气受障,局部血流不畅,也是造成MM病人肺部感染的常见原因。


### 4 肺部感染有哪些临床症状和危害?

 典型的肺部感染可以有发热、咳嗽、咳痰等临床症状,但部分病人症状可能不典型,可表现为胸闷、呼吸困难、胸痛、食欲缺乏、恶心、呕吐、乏力、心悸等症状。多发性骨髓瘤病人免疫力低下,一旦合并肺部感染需要尽快治疗,否则容易因感染扩散导致呼吸衰竭,威胁生命。

### 5 如何治疗肺部感染?

 多发性骨髓瘤病人长期卧床,容易合并肺部感染。一旦病人出现肺部感染,需要及时治疗。肺部感染可以是细菌感染、病毒感染或真菌感染,可以结合病人病史和用药史、血常规、痰培养、PCT、G实验、GM实验、病毒血清学检查以及影像学检查等结果,综合分析病人可能是哪种病原体感染而对因治疗。此外,教育病人须勤翻身、拍背;对可以坐立或行走的病人,鼓励坐立和行走,这样可以大大减少肺部感染的概率。

### 6 长期卧床的老年病人如何防止尿路感染?

 老年骨髓瘤病人由于严重骨痛,长期卧床,容易合并尿路感染,而女性病人的尿道比男性短、直、宽,更容易合并尿路感染,因此需要及时预防。要教育病人多饮水、促进尿液排泄,养成及时排尿的习惯,保持局部清洁等。

### 7 为什么多发性骨髓瘤病人会感染带状疱疹?



带状疱疹是一种由潜伏在神经节中的水痘-带状疱疹病毒感染导致的疾病,其发生与细胞免疫功能下降有关。多发性骨髓瘤病人本身存在细胞免疫缺陷,此外化疗药物对T细胞功能有一定的抑制作用,所以多发性骨髓瘤病人容易合并病毒感染,最常见的病毒感染是带状疱疹病毒感染。



### 8 如何治疗带状疱疹?



①抗病毒治疗:应用抗病毒药物,口服或者静脉应用阿昔洛韦、伐昔洛韦等抗病毒药,疗程7~14d。②增强机体免疫力:可应用丙种球蛋白或者胸腺肽。③局部处理:保持局部清洁干燥,避免合并细菌感染。④在此期间尽量避免应用可明显降低机体免疫功能的化疗。局限的带状疱疹病毒感染一般无生命危险,仅抗病毒或局部处理即可;播散性带状疱疹病毒感染病情重,可能威胁生命,需以上综合治疗。



### 9 如何预防带状疱疹?



带状疱疹是水痘-带状疱疹病毒引起的急性感染性皮肤病。儿童感染后发生水痘,感染后病毒可长期潜伏在脊髓神

经后根神经节的神经元内,免疫力低下的时候可再次繁殖,导致带状疱疹的发生。多发性骨髓瘤病人由于自身免疫力低下,且治疗过程使用的药物进一步削弱其免疫力,容易合并带状疱疹。但目前对于带状疱疹的药物预防仍无定论,有些人主张常规使用抗病毒预防。但由于带状疱疹病毒感染以局限性为主,大多无生命危险,发生后往往也有特效的抗病毒药物治疗。因此本人认为不应所有病人常规使用抗病毒预防,以减少抗病毒药物本身带来的血细胞减少等副作用。



### 10 多发性骨髓瘤病人需要注射疫苗预防感染吗?



多发性骨髓瘤病人存在细胞和体液免疫缺陷,注射疫苗不仅不能达到预防感染的目的,在注射活疫苗时还可能感染该疾病。因此,多发性骨髓瘤病人一般不建议接受注射疫苗预防感染。



### 11 乙肝表面抗原阳性时化疗期间需要服用抗病毒药物吗?



乙肝表面抗原阳性表明体内有乙肝病毒存在。常规的化疗有可能激活

乙肝病毒的复制,因此化疗期间需要使用抗病毒药物预防,一般要求使用至停止化疗 12 个月以上。

12 移植后乙肝表面抗原阳性需要服用抗病毒药物吗?

如果乙肝病毒表面抗原阳性,造血干细胞移植后需要常规服用抗病毒药物,时间至移植后 12 ~ 18 个月以后,但如果病人既往有慢性乙型病毒性肝炎病史,预防用药的时间需要进一步延长。

13 核心抗体阳性而乙肝表面抗原阴性时需要治疗吗?

乙肝表面抗原阴性但核心抗体阳性说明既往曾经感染过乙肝病毒,在病人免疫功能低下或化疗期间,可能会引起病毒的复制。应该定期(每疗程治疗前)检查 HBV-DNA 的量以确定是否有 DNA 复制。对于接受普通化疗的病人,由于乙肝再激活发生率低,可以不常规预防使用抗病毒药物;但对于接受自体或异基因造血干细胞移植的病人,则需要预防性使用抗病毒治疗 12 ~ 18 个月。

(李娟 黄蓓晖)

## 第八章

# 多发性骨髓瘤 其他并发症



## 1 骨髓瘤为什么容易合并贫血？

由于骨髓瘤病人骨髓内大量的浆细胞增殖，导致红系造血减少；合并自身免疫性溶血性贫血造成红细胞破坏、肾功能损害导致内源性促红细胞生成素减少、出血造成失血性贫血等因素，导致多发性骨髓瘤病人就诊时 60% ~ 80% 有贫血症状。在骨髓瘤治疗的过程中，化疗、放疗、维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸缺乏，还会进一步加重贫血。贫血随着骨髓瘤的缓解会逐步改善，而病情恶化时贫血也会加重。

## 2 多发性骨髓瘤病人如何配合医务人员接受输注红细胞治疗？

多发性骨髓瘤常见症状之一是贫血，出现贫血的病人需要适当减少活动。当血红蛋白低于 60g/L 时需要卧床休息以减少器官缺血带来的不良事件。由于血源相对紧张，血红蛋白低于 60g/L 输注红细胞。若合并心绞痛、心肌梗死、心力衰竭等心脏疾病，或合并出血性疾病可适当提高输血指征。输注红细胞前需要配合医护人员完成输血前乙肝、丙肝、艾滋病、梅毒等

病原学检测，完成交叉配血。输注红细胞前需注射地塞米松、苯海拉明等预防输血反应，若在红细胞输注过程中出现任何不适需及时告知医护人员。

## 3 发生中度及以上贫血时，在日常生活中应注意什么？


骨髓瘤病人发生中度及以上贫血首先需要治疗原发疾病。同时需要完善相关检查寻找是否合并缺铁、缺叶酸及维生素 B<sub>12</sub>，找到原因针对原因进行治疗。


饮食上首先考虑优质蛋白饮食，建议多吃瘦肉和猪肝、蛋黄、牛奶、鱼虾、贝类、大豆、豆腐和血。进食富含维生素 B<sub>12</sub>、维生素 C 和叶酸的食物，包括粗粮、动物内脏、新鲜蔬菜水果。减少脂肪摄入，因脂肪可抑制人体造血功能。少食含盐食物可减少水肿。中度及以上贫血时以卧床休息为主，严重者需要输血治疗。

## 4 骨髓瘤为什么容易合并出血？原因有哪些？


多发性骨髓瘤是一种以骨髓中单克隆浆细胞大量增生为特征的恶性疾


病,其容易出血的原因包括:①血管因素:单克隆免疫球蛋白异常分泌导致血液黏滞度增加,损害血管壁及发生血管壁淀粉样变性。②血小板数量及功能异常:骨髓中单克隆浆细胞大量增生抑制巨核细胞系统正常生长,导致血小板数量异常;异常分泌的单克隆免疫球蛋白覆盖于血小板表面造成血小板功能异常。③凝血功能异常:异常分泌的单克隆免疫球蛋白包裹黏附于各种凝血因子表面导致凝血因子相对下降,凝血因子功能受到抑制导致出血。


 5 当血小板低于  $20 \times 10^9/L$  时,应警惕哪些生命危险并及时就医?


 血小板低于  $100 \times 10^9/L$  就会有出血风险。血小板迅速下降,即使血小板数量不是很低也可能出血。血小板低于  $20 \times 10^9/L$ ,有自发出血的风险;发生内脏出血,比如消化道、泌尿道、呼吸道、生殖系统的出血风险明显增加,特别是发生脑出血。脑出血的出现常危及生命。血小板低于  $20 \times 10^9/L$  应减少活动,以卧床休息为主。出现较多皮肤出血、内脏出血应及时就医。

血小板低于  $10 \times 10^9/L$ ,即使无出血情况也应预防性输注血小板。

 6 血小板或凝血功能异常时如何防止牙龈及鼻腔出血?

 血小板和凝血功能异常都能导致鼻腔出血和牙龈出血。如果血小板异常和凝血功能异常同时存在,出血的风险更大。反复出血可能导致局部感染概率增加。存在牙龈出血,刷牙时最好用软毛刷或者改用淡盐水、漱口水漱口。反复出血易合并牙周疾病,使牙龈更易出血。建议口腔科就诊治疗牙周疾病。鼻黏膜疾病和鼻腔干燥均会加重鼻出血。尽量不掏鼻腔或用力擤鼻子。如果鼻腔过于干燥,建议适当涂抹植物油防止局部干裂。

 7 输注血液制品时出现哪些不适应需及时告知医务人员?

 输注血制品常见的副作用是变态反应和发热,还有少见的溶血反应等:  
①变态反应:轻者只发生单纯的荨麻疹,皮肤瘙痒、发红,重者出现喉头水肿,表现为喉部紧缩感、呼吸困难,严重者可发生过敏

性休克乃至死亡。②发热反应:是输血后最为常见的不良反应,发热同时常伴有寒战。③溶血反应:出现高热、寒战、腰背痛、心悸、气短、头痛等。故在输注血液制品时出现上述症状需及时告知医护人员。



### 8 骨髓瘤合并高黏滞血症有哪些症状? 如何治疗?



**骨髓瘤合并高黏滞血症:**高黏滞综合征的主要原因是血清中存在大量 M 蛋白,多见于 IgA、IgM 型和高浓度 M 蛋白的 IgG 型多发性骨髓瘤。视网膜、脑、肾、肢端最易受累,临床症状包括视力模糊、头晕、目眩、耳鸣、眼花、手足麻木,严重者发生突然意识障碍、充血性心力衰竭、呼吸困难。少数病人 M 蛋白属冷球蛋白,可有雷诺现象和循环障碍。存在高黏滞综合征症状和体征的骨髓瘤病人可进行血浆置换,血浆置换后宜尽早进行针对骨髓瘤的原发病治疗。



### 9 多发性骨髓瘤病人出现高钙血症,有哪些临床症状?



高钙血症约见于 15% 的骨髓瘤病人。主要由于广泛的溶骨改变和肾

功能不全所致。少数病人是由于骨髓瘤细胞产生甲状旁腺激素相关蛋白而诱发,如骨痛、畸形以及病理性骨折等。

常见症状包括:

(1) 神经精神症状:轻者只有乏力、倦怠、淡漠;重者有头痛、肌无力、腱反射减弱、抑郁、易激动、步态不稳、语言障碍、听力、视力和定向力障碍或丧失、木僵、行为异常等精神神经症状。高钙危象时可出现谵妄、惊厥、昏迷。

(2) 心血管和呼吸系统症状:可引起血压升高和各种心律失常。心电图可见 Q-T 间期缩短、ST-T 改变、房室传导阻滞和低血钾性 u 波,如未及时治疗,可引起致命性心律不齐。因高钙血症可引起肾排尿增多和电解质紊乱,使支气管分泌物黏稠,黏膜细胞纤毛活动减弱,支气管分泌物引流不畅,易导致肺部感染、呼吸困难,甚至呼吸衰竭。

(3) 消化系统症状:表现为食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、便秘,重者发生麻痹性肠梗阻。钙可刺激胃泌素和胃酸分泌,故高钙血症者易发生消化性溃疡。钙异位沉积于胰腺管,且钙刺激胰酶大量分泌,故可引

发急性胰腺炎。

(4) 泌尿系统症状:高血钙可致肾小管损害,使肾小管浓缩功能下降,加之大量钙从尿中排出,从而引起多尿、烦渴、多饮,甚至失水、电解质紊乱和酸碱失衡。钙在肾实质中沉积可引起间质性肾炎、失盐性肾病、肾钙质沉积症,最终发展为肾衰竭,也易发生泌尿系感染和结石。

(5) 钙的异位沉着表现:高钙血症易发生异位钙沉着,可沉着于血管壁、角膜、结合膜、鼓膜、关节周围和软骨,可分别引起肌肉萎缩、角膜病、红眼综合征、听力减退和关节功能障碍等。

(6) 血液系统症状:因钙离子可激活凝血因子,故可导致广泛性血栓形成。高血钙危象是血钙增高至  $4\text{mmol/L}$  以上时,表现为多饮、多尿、严重脱水、循环衰竭、氮质血症。如不及时抢救,病人可死于肾衰竭和循环衰竭。少数严重的病例可有神经系统的表现,包括嗜睡、乏力和反射减弱。心电图 Q-T 间期缩短提示高钙血症。心动过缓和 I 度房室传导阻滞也有报道。急性高钙血症可出现明显的血压升高。胃肠道表现包括无力性便秘和厌食,在严重病例可

有恶心和呕吐,不同原因的高钙血症都可伴随急性胰腺炎。



### 10 多发性骨髓瘤合并高钙血症如何治疗?



针对多发性骨髓瘤治疗的同时积极水化和必要时透析治疗对大部分病人有效。使用双膦酸盐类药物可抑制破骨细胞的活性,减少骨质破坏,缓解骨痛。

(1) 含新药化疗:多发性骨髓瘤骨病的基础和最重要的部分是规范化化疗。通过含新药化疗,延缓多发性骨髓瘤疾病的病理进程,避免骨质破坏进一步加重,达到治疗骨病的作用。许多病人在接受化疗后,骨痛可以明显减轻。硼替佐米能有效抑制破骨细胞分化和骨质吸收、刺激骨形成,从而可能减少骨并发症。

(2) 水化、利尿:日补液  $2\ 000 \sim 3\ 000\text{ml}$ ;保持尿量  $>1\ 500\text{ml/d}$ ,若尿量偏少可给予利尿剂如静脉推注呋塞米促进钙离子排出。

(3) 双膦酸盐:双膦酸盐有助于快速降低血钙,但静脉用双膦酸盐均有肾毒性,需根据肌酐清除率调整剂量。

(4) 糖皮质激素:可静脉给予地塞米松 20mg/d,连用 3~4d,不仅可以降低血钙,对原发病也有治疗作用。

(5) 鲑鱼降钙素:鲑鱼降钙素鼻喷剂适用于轻症高钙血症,严重高钙血症可采用鲑鱼降钙素 5~10U/kg 分次肌肉注射或皮下注射。

(6) 透析治疗:若病人合并肾衰竭、急性心功能不全或顽固重度高钙血症可考虑透析治疗。



11 多发性骨髓瘤合并高钙血症,纠正血钙怎样计算药物剂量?



校正钙浓度(mg/dl)=总钙(mg/dl)- $0.8 \times [4.0 - \text{血清白蛋白浓度(g/dl)}]$ ,  
或校正钙浓度:校正钙[修正值(mmol/L)]=  
总血钙[测量值(mmol/L)]+ $0.02 \times [40 - \text{病人白蛋白浓度(g/L)}]$ 。

(陈文明 刘爱军)

## 第九章

# 多发性骨髓瘤 新药及途径

### 1 什么是第二代蛋白酶体抑制剂？

第一代蛋白酶体抑制剂硼替佐米具有显著的抗骨髓瘤效应，但是部分病人会出现药物相关的神经病变，从而限制了药物的应用。此外部分病人会对其原发或者继发耐药，静脉/皮下用药也带来了不便。因此，为减少硼替佐米的缺点并提高药物的安全性，第二代蛋白酶体抑制剂已上市/处于临床试验(国内)阶段。

伊沙佐米为第二代蛋白酶体抑制剂，相比第一代硼替佐米，优势在于为口服制剂，神经系统不良反应少。此药物的用法需要注意在进餐前至少 1h 或者进餐后至少 2h 服用，以免与食物相互作用。伊沙佐米可以与地塞米松以及免疫调节剂(来那度胺、沙利度胺等)联合使用。

卡非佐米对于复发/难治的多发性骨髓瘤疗效显著。2012 年已获美国 FDA 批准用于治疗至少经过两种治疗(包括硼替佐米和免疫调节剂)，并已证实疾病进展或在最后一次治疗后 60d 内病情恶化的多发性骨髓瘤病人。卡非佐米的少见但严重副作用之一为心脏损伤。卡非佐米对于高危

细胞遗传学病人疗效显著。

### 2 什么是第三代免疫调节剂？

泊马度胺(pomalidomide)是继沙利度胺和来那度胺后的第三代免疫调节剂，通过多重作用机制来抑制多发性骨髓瘤，2013 年经美国 FDA 批准用于治疗至少经过两种治疗无效(包括来那度胺和硼替佐米)和最后一次治疗后 60d 内病情恶化的多发性骨髓瘤病人。在体外细胞学试验，泊马度胺能够抑制来那度胺-耐药多发性骨髓瘤细胞株的增殖，与地塞米松协同作用诱导来那度胺-敏感、来那度胺-耐药细胞株肿瘤细胞凋亡。泊马度胺治疗伴有不良细胞遗传学的多发性骨髓瘤病人，如 del(17p) 同样有效。

### 3 什么是单克隆抗体？

骨髓瘤细胞表面表达 CD38 抗原，针对 CD38 抗原的单克隆抗体对于骨髓瘤细胞有极强的破坏作用。目前在中国上市的药物为达雷妥尤单抗是 IgG1 $\kappa$  人单克隆抗体，通过补体依赖性细胞毒效应、抗体依赖性细胞介导的细胞毒效应和抗体依

赖细胞吞噬作用发挥抗骨髓瘤效应。达雷妥尤单抗联合硼替佐米、地塞米松或者达雷妥尤单抗联合来那度胺、地塞米松对于复发的多发性骨髓瘤显示出良好的生存获益。

CS1 (SLAMP7) 是信号淋巴细胞激活分子 (SLAM) 家族成员 7, 是一类跨膜糖蛋白。在 MM 肿瘤细胞上存在 CS1 的高度表达, 靶向 CS1 的单克隆抗体依洛珠单抗 (Elotuzumab) 显示出对于复发多发性骨髓瘤病人的良好疗效。依洛珠单抗通过与免疫系统的自然杀伤细胞上的 CD16 受体 (FcγRIIIa) 结合来刺激抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 起作用。依洛珠单抗联合来那度胺和地塞米松已被欧盟批准用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤病人。



4

什么是 CAR-T?



CAR-T 全称为嵌合抗原受体 T 细胞, 这是一类经过改造的 T 细胞, 其表面蛋白域融合了抗原识别域和 T 细胞信号传导域。这使得该类经过基因改造的 T 细胞可以更快速、更精确地识别抗原, 从而消灭肿瘤细胞。CAR-T 细胞 (CAR-Ts) 最早

在对抗白血病和淋巴瘤显现出卓越成效。这促进了多发性骨髓瘤 CAR-T 治疗的研发。

CAR-T 治疗多发性骨髓瘤尚处于研究阶段。靶向 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 的 CAR-T 在临床试验中已显示出显著的抗骨髓瘤活性, 例如 CD19 CAR-T 靶向特定的 CD19 阳性的骨髓瘤干细胞。除此之外, CD138、CD38、信号转导淋巴细胞激活分子 7 和  $\kappa$  轻链正在作为多发性骨髓瘤 CAR-T 治疗的靶标进行研究。多发性骨髓瘤在基因和表型上具有异质性。因此, 使用 CAR-T 治疗多发性骨髓瘤通常可能需要靶向多个不同抗原。同样, CAR-T 与其他骨髓瘤疗法的整合是未来研究的重要方向。CAR-T 疗法将会为多发性骨髓瘤的治疗带来新的希望。



5

是否还有其他新药及途径?



Selinexor 是核输出化合物的一种口服选择性抑制剂。Selinexor 通过结合并抑制核输出蛋白 XPO1 起作用, 导致肿瘤抑制蛋白在细胞核中的积累。这重新启动并放大了肿瘤抑制蛋白的肿瘤抑制功

能,导致癌细胞中凋亡的选择性诱导,同时在很大程度上保留了正常细胞。对于多线耐药的骨髓瘤细胞仍有作用。

苯达莫司汀是一种兼具烷化剂和抗代谢作用的双功能氮芥衍生物,与其他烷化剂无交叉耐药,在其他烷化剂耐药的基础上,仍具有杀伤肿瘤细胞作用。Kumar 等人开展的临床研究中,均为至少接受过 1~4 种治疗方案的复发难治多发性骨髓瘤病人。该研究结果表明,苯达莫司汀联合来那度胺及地塞米松治疗,总体有效率为 49%,中位 PFS 和 OS 分别为 11.8 个月和 23 个月。


(刘扬)

## 第十章


# 多发性骨髓瘤的 护理



## 1 多发性骨髓瘤病人的亲属如何支持病人进行治疗？

 多发性骨髓瘤病人的亲属应给予病人经济及心理方面的支持。首先,病人亲属应在家庭经济状况允许的情况下给予经济支持,在物质基础上避免后顾之忧。其次,在病人面前应尽量避免谈到经济状况、治疗费用等问题,以免加重病人的心理负担。病人患病后,随着家庭角色的转变,会产生一些不同的心理变化,如焦虑、恐惧、悲伤、绝望等。此时病人亲属的心态和对待病人的态度,会对病人的情绪及治疗的信心等产生直接的影响。所以亲属在病人面前尽量避免表露悲观等负面情绪。作为病人亲属应给予病人更多的心理支持,耐心倾听病人感受,陪伴病人听音乐、外出散步等,以帮助病人缓解心理压力。同时,鼓励病人表达自己的想法和情绪。通过鼓励与安慰缓解病人紧张与焦虑等负面情绪。还可以引导病人多了解身边治疗效果良好的实例,以引导病人保持良好心态,增强治疗的信心。同时,当发现病人有负面情绪时,可引导病人进行心理咨询。

## 2 为什么需要重视多发性骨髓瘤病人的心理健康？

 有许多资料证明,不良情绪对机体免疫系统有抑制作用,促进肿瘤发生和发展。而肿瘤本身,又对病人产生严重的心理影响。患病后,病人要经过复杂的心理适应过程来面对和接受患病的事实。这时,病人通常同时承受着疾病本身带来的生理痛苦和由于疾病诊断、治疗所产生的心理压力。而良好的心境是肿瘤康复的重要条件。临床心理学研究表明,良好的心理状态可以使病人积极主动配合治疗,有助于坚持进行治疗,从而提高治疗效果。同时有助于提高生存质量和机体免疫力,促进康复。为帮助病人重建健康心态,需要病人及其亲属与医务人员之间的相互理解、配合,共同面对疾病,以期取得良好效果。病人本人应保持良好的心理状态,积极乐观地对待治疗和生活,坚持从事以往的生活习惯及力所能及的日常生活,树立治疗的信心,积极配合治疗。

## 3 多发性骨髓瘤病人应当如何调整心态和克服不良情绪？



多发性骨髓瘤是血液系统恶性肿瘤，很多病人确诊后会认为自己的生命即将走向终结，从而产生悲观消极情绪。病人要正确了解多发性骨髓瘤相关的疾病知识，因为多发性骨髓瘤并不意味着死亡，目前的医学发展可以通过科学规范的诊疗制止或延缓疾病的进展。通过与医生的配合获取更多的治疗信息，减轻对疾病的恐惧和焦虑。面对疾病，采取积极有效的应对策略，如适当的情感宣泄、放松心情、进行自我激励等，也可以通过丰富生活，如进行绘画、听音乐、冥想等活动，不断对自己的心态进行调整，积极主动配合治疗，以达到最佳治疗效果。



#### 4 面对疾病，何种心态是健康和有益的？



病人不要沮丧绝望，要勇敢地面对疾病。培养积极乐观的心态，建立信心和勇气，相信疾病是可战胜的，保持情绪的稳定，对生活充满希望，能够促进病人的身心健康。保持坚定的与疾病斗争的精神，即使在病情发生波动时，也要保持情绪稳定，采取积极的应对方式，配合治疗，与医

护人员相互信任，共同抵御疾病。



#### 5 多发性骨髓瘤病人病情稳定后能正常工作及回归社会吗？



多发性骨髓瘤病人在病情稳定后，可以进行一些体力消耗较轻的家务劳动，如买菜、做饭、简单的清扫房间等活动。若回归工作岗位应选择自己能够适应的工作强度，循序渐进，逐渐过渡。在疾病稳定的情况下重返工作岗位回归社会，有利于促进病人身心健康。



#### 6 多发性骨髓瘤病人的总体饮食原则是什么？



多发性骨髓瘤病人饮食应牢记“新鲜、干净、卫生”的原则。有研究显示，营养不良与血液系统肿瘤的发生、治疗效果、预后均存在相关性。所以，充足均衡的营养是保证病人顺利进行疾病治疗的重要条件。病人应选择高热量、高蛋白、高维生素的饮食。如鸡蛋、牛奶、瘦肉等含有丰富的优质蛋白，而蔬菜和水果则富含维生素。但当病人出现肿瘤相关性营养不良时，应寻求专业医生的营养治疗。

## 7 多发性骨髓瘤病人需要“忌口”吗？

多发性骨髓瘤病人应根据自己的病情有选择地限制饮食。化疗期间,应避免干硬、油腻、辛辣等刺激性食物,以免引起胃肠道不适。伴有肾功能损害的病人,应避免高盐、高钠、高脂、高磷及高嘌呤食物,应慎选动物肝脏、坚果类、豆干类等食品。伴有高尿酸血症的病人避免高脂、高蛋白、高嘌呤食物,如动物肝脏、海鲜等。高钙血症时,应避免高钙的食物,如海带、虾米皮、豆类、牛奶等。

## 8 多发性骨髓瘤伴肾功能不全的病人饮食上应注意什么？


此类病人的饮食在总体上应平衡膳食、干净卫生。除此之外,应该注意低盐饮食,避免高盐饮食引起血压升高,高钠引起水钠潴留,加重肾脏负担,钠摄入量应小于2 000mg/d。当病人病情需要限制含磷高的食品时,应慎选动物肝脏、坚果类、豆干类等含磷的食品,磷摄入量低于800mg/d。当病人血钾高时,应限制钾的摄


入量,应慎选水果、马铃薯、绿叶菜等。适当提高碳水化合物的摄入,以满足身体所需总能量,但应选用富含淀粉的食物代替普通米类、面类等植物蛋白的摄入作为主食,如白薯、藕、山药、芋头、南瓜、粉条等。另外,应注意限制蛋白质的摄入,尤其是植物蛋白(如豆类),适当食用动物蛋白(如瘦肉、蛋清、牛奶等),每天摄入量建议在0.6~1.3g/(kg·d);病人出现水肿、尿少(每天尿量少于400ml)或合并严重心血管疾病时,需适当限制水的摄入量,以维持出入平衡。


## 9 多发性骨髓瘤伴高尿酸血症的病人饮食上应注意什么？


注意:①低嘌呤饮食。尿酸由嘌呤代谢而来,减少高嘌呤食物摄入,就减少了血尿酸的增量。常见的高嘌呤食物有动物内脏、虾蟹类海鲜、肉汤等,病人应避免食用。②限制烟酒。酒精可升高血乳酸水平,而乳酸会抑制尿酸排泄,对高尿酸血症病人不利。③避免高果糖食物摄入。由于高果糖能促进内源性尿酸的生成,所以高尿酸血症病人也不宜吃甜食,不建议喝各种甜饮料,包括甜味的果汁。④多喝水,

促进尿酸排出。保证 2500ml/d 的饮水量,可以有效促进尿酸排出体外,其中白开水最宜。⑤蛋白质摄入以牛奶、鸡蛋为主。由于高尿酸血症病人对高嘌呤的肉类食物摄入有限制,牛奶和鸡蛋为低嘌呤食物,且营养丰富,对病人特别有利,所以日常蛋白质的补充可以牛奶和鸡蛋为主。


 10 多发性骨髓瘤伴高钙血症的病人饮食上应注意什么?


 注意低钙饮食,防止缺水。全天食物含钙量应不超过 150mg/d,可选用如豆芽、胡萝卜、瘦肉等,禁食含钙高的食物,如牛奶、花生仁、紫菜、海鱼等,以减少食物中钙的摄取。多吃新鲜蔬菜及水果,宜供给充足的维生素 D 及维生素 C,因其在骨骼代谢上起着重要的调节作用。忌辛辣、过咸、过甜等刺激性食品。病人宜多饮水,至少 2 500ml/d 以上,促进尿钙排泄。

 11 多发性骨髓瘤病人对生活环境有何要求?


 一方面多发性骨髓瘤是起源于骨髓中恶性浆细胞的血液系统肿瘤,浆细


胞一旦恶变,便会在骨髓中增殖并产生大量的异常免疫球蛋白,正常免疫球蛋白受抑制,导致机体免疫缺陷,抵抗力下降。另一方面,病人的治疗进一步抑制骨髓造血功能,使机体抵抗力进一步下降。所以对病人的居家及周边环境有一定的要求。病人居住房间光线柔和、室温 22 ~ 24℃,湿度 50% ~ 60%,每天开窗通风 2 次(室外空气污染除外),每次通风时间 15 ~ 30min,注意通风时保暖;病人少去人群密集的地方,如集市、商场、会场等,外出时戴口罩,并每 4h 更换一次。多发性骨髓病人有溶骨性病变,易发生骨折,所以家中物品摆放要合理,不能有障碍物,地面防滑,浴室最好有防滑倒的扶手;病人宜睡硬板床或偏硬的床,以减轻体重对骨骼的压力。


 12 多发性骨髓瘤病人为什么应尽量避免去人员密集的场所?


 因多发性骨髓瘤发病机制导致正常的免疫功能受损,并且进行的化疗等治疗会进一步导致病人的抵抗力减弱,因此极易发生感染。多发性骨髓瘤病人应尽量避免去人员密集的场所,如集市、商场、

会场等,如果避免不了,应正确佩戴口罩,且每 4h 更换一次。


 13 多发性骨髓瘤病人为什么宜多晒太阳?


 溶骨性病变是多发性骨髓瘤的基本病变之一,出现此病变,病人易发生骨折,因此需要补充维生素 D 以降低骨折的概率。而维生素 D 可促进肠道对钙磷的吸收以及肾小管内钙的重吸收,在人体的钙磷代谢和骨骼钙化过程中发挥着重要的作用。人体内的维生素 D 仅少量来源于食物,主要由皮肤中的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射后生成。所以多发性骨髓瘤病人晒太阳是有益的。


 14 多发性骨髓瘤病人应该如何有效进行体育锻炼?


 多发性骨髓瘤基本病变可导致发生溶骨性病变,病人没有发生骨折或没在骨折的急性期,建议进行适度运动。运动形式选择持续的低强度的运动,例如太极拳、散步、节奏较舒缓的交谊舞等;运动强度不宜过大,运动时间不宜过长,以自己

不感到乏力为好,但是要注重运动的质量与周身各个肌肉的协调。


 15 多发性骨髓瘤病人伴椎体损害时能下床活动吗?


 如果病人没有椎体不稳时,不要求绝对卧床,但当伴有椎体不稳时,应绝对卧床休息。除非已经过手术处理或腰椎保护固定,并且在医生的指导下进行适度活动。


 16 多发性骨髓瘤病人伴椎体损害时如何正确地更换体位?


 当病人伴有椎体不稳时应绝对卧床休息,需照护者协助其 1 ~ 2h 更换体位,在翻身时务必维持脊柱在同一直线位,即一人固定病人的头部,沿纵轴方向使头、颈部与脊柱在同一直线上,另一个人将双手分别置于肩部、腰部,第三个人将双手分别置于腰部、臀部。使头、颈、肩、腰、髋保持同一水平线上,翻转至侧卧位。病人两膝自然屈曲,并在两膝间放软枕,背部放软枕或被子以支撑身体。辅助病人进行轴线翻身,大家要注意协调配合,避免在操作中


拖、拉、拽等,防止对病人脊柱的二次伤害。


 17 为什么有椎体损害时需要使用腰椎保护带?

 多发性骨髓瘤病人确诊椎体损害时,易发生骨折,当使用腰椎保护带时,塑料或金属板条连接骨盆和胸廓,使腰椎得到支撑,并改善了腰椎的生物力学和振动特性从而起到了保护腰椎的作用。所以,有椎体损害的病人应选型号合适、透气性能良好、表面有防滑功能的腰椎保护带。


 18 如何防止夏季使用腰椎保护带造成的皮肤损伤或热疹?


 首先在购买腰椎保护带时,应选择轻薄透气的材质;在佩戴时,尤其在炎热的天气,先穿一件纯棉质的衣服后再佩戴保护带;勤换洗衣物,必要时可以涂抹婴儿痱子粉。


 19 多发性骨髓瘤病人为什么不宜睡过软的床?


 骨病是多发性骨髓瘤基本病变之一,病人易发生溶骨性病变,易发生骨

折。睡硬板床,可以保持病人骨骼的生理弯曲,以减少体重对骨骼的压力,而睡过软的床,不能保持骨骼的生理弯曲,加重体重对骨骼的压力,易发生骨折。

 20 多发性骨髓瘤病人压疮有何症状及危害?

 压疮一般会出现红、肿、热、痛等局部炎症反应,严重时会出现伤口化脓、坏死,不仅加重了经济负担,还增加了病人的痛苦,甚至还会因继发性感染引起败血症而危及生命。

 21 睡卧硬板床时如何防止骨突部位发生压疮?

 睡卧硬板床时预防骨突部位发生压疮,需要定时翻身,一般1~2h更换一次体位,但如果在1~2h内病人受压部位出现皮肤发红,应缩短翻身时间,以皮肤不出现压红为基本根据。下面介绍一下各种体位需要注意的骨突部位:

(1)平卧位:枕骨粗隆、肩胛骨、肘部、脊柱凸起处、骶尾部、足跟部。

(2)侧卧位:耳郭、肩峰、肘部、肋骨、髌

关节、膝关节的内外侧、内外足踝。

(3) 俯卧位:耳郭、颊部、肩部、女性乳房、男性生殖器、髻嵴、膝关节、脚趾。



## 22 压疮分几度?



目前国际上将压疮统称为压力性损伤,压力性损伤分为四期和两个阶段(不可分期、深部组织损伤)。

(1) I 期压力性损伤:指压时红斑不会消失,局部组织表皮完整,出现非苍白发红,深肤色人群可能会出现不同的表现。局部呈现出红斑,感觉、温度和硬度变化,可能会先于视觉的变化。颜色变化不包括紫色或褐红色变色,若出现这些颜色变化则表明可能存在深部组织损伤。

(2) II 期压力性损伤:部分真皮层缺损,伤口床有活力,基底面呈粉红色或红色,可能呈现完整或破裂的血清性水疱,但不暴露脂肪层和更深的组织,不存在肉芽组织、腐肉和焦痂。在不良的环境中,骶尾骨、足跟等处受剪切力的影响通常会导致 II 期压力性损伤。该期应与相关性皮肤损伤如失禁性皮炎、擦伤性皮炎、医用胶粘剂相关的皮肤损伤或创伤性伤口(皮肤撕裂、烧伤、

擦伤)鉴别。

(3) III 期压力性损伤:皮肤全层损伤,溃疡面可呈皮下脂肪组织和肉芽组织伤口边缘卷边(上皮内卷)现象;可能存在腐肉和/或焦痂;深度按解剖位置而异;皮下脂肪较多的部位可能呈现较深的创面,在无皮下脂肪组织的部位(包括鼻梁、耳郭、枕部和踝部)则呈现为表浅的创面;潜行和窦道也可能存在;但不暴露筋膜、肌肉、肌腱、韧带、软骨和骨。如果腐肉或坏死组织掩盖了组织缺损的程度,即出现不明确分期的压力性损伤。


(4) IV 期压力性损伤:全层皮肤和组织的损失,溃疡面暴露筋膜、肌肉、肌腱、韧带、软骨或骨溃疡。伤口床可见腐肉或焦痂。上皮内卷、潜行,窦道经常可见。深度按解剖位置而异。如果腐肉或坏死组织掩盖了组织缺损的程度,即出现不明确分期的压力性损伤。

(5) 不可分期:全层组织被掩盖和组织缺损。全层皮肤和组织缺损,其表面的腐肉或焦痂掩盖了组织缺损的程度,一旦腐肉和坏死组织去除后,将会呈现 III 期或 IV 期压力性损伤。在缺血性肢体或足跟存在

不明确分期的压力性损伤。当焦痂干燥、附着(贴壁)、完整、无红斑或波动感时不应将其去除。


(6) 深部组织损伤: 皮肤局部出现持久性非苍白性发红、褐红色或紫色, 或表皮分离后出现暗红色伤口床或血性水疱, 颜色发生改变前往往会有疼痛或温度变化。在骨隆突处强烈的和/或持续的压力及剪切力会致使该损伤的出现。伤口可能会迅速发展, 呈现真正的组织损伤, 经过处理后或可能无组织损伤。如果出现坏死组织、皮下组织、肉芽组织、筋膜、肌肉或其他潜在结构, 表明全层组织损伤(不明确分期, III期或IV期压力性损伤)。

### 23 出现压疮时如何处理?


 病人居家时, 如果发现身体局部受压组织皮肤, 在解除压力 30min 后, 皮肤颜色不能恢复正常, 这有可能发生了 I 期压疮。此时皮肤的完整性未破坏, 为可逆性改变, 如果及时去除导致受压的原因, 就可阻止压疮进一步的发展, 必要时也可选择去医院就医。如果发现局部皮肤出现水泡或破损, 甚至是感染坏死、皮肤组织发

黑、有异味等, 那么这时必须选择就医, 否则病人可能发生脓毒血症, 造成全身感染, 危及生命。医生会及时纠正导致发生压疮的原因, 并对病人做全面的评估后, 采取清创、手术、改善病人营养状况等措施, 治疗此阶段的压疮。与此同时压疮会产生痛感, 无论在静息状态和操作时均可出现。因而需做好压疮相关性疼痛的评估、预防和管理, 尤其是预防和减轻治疗及护理操作所致的疼痛至关重要。

### 24 长期卧床导致压疮病人应多长时间变换体位?

 长期卧床的病人为预防压疮, 一般 1 ~ 2h 更换体位一次, 但如果在 1 ~ 2h 的时间内出现皮肤压红, 应缩短翻身时间, 按需更换体位, 以身体受压部位的皮肤不出现压红为时间节点。


### 25 跌倒和坠床危险度评估是什么?

 对病人进行跌倒和坠床风险评估, 可对一些高危风险的人群提前做好防范措施, 减少跌倒和坠床的发生。目前所用的 Morse 跌倒风险评估表及坠床与跌倒




危险因子评分法主要从病人有无跌倒史、慢性病史、服药的种类,病人的意识、视力情况、生活自理能力及活动能力、有无照顾者等方面来进行分析评估,具体如下:①年龄:70岁以上评分为2分。②既往史:发生过跌倒、坠床、昏迷等,达其中一项评分为2分。③药物应用:使用镇静药、麻醉药、降压药、利尿药等,达其中一项评分为2分。④身体障碍:骨、关节异常,听力、视力障碍等,达其中一项评分为3分。⑤排泄:如厕困难、大小便失禁等,达其中一项评分为1分。⑥精神障碍:痴呆、意识混乱等,达其中一项评分为4分。⑦活动状况:活动时使用辅助工具、移动时需陪护等,达其中一项评分为4分。⑧高估自己或忘记自己受限制评分为15分。把各项评分相加,得分越高,那么发生跌倒或坠床的风险越大。

### 26 病人发生跌倒和坠床带来的不良后果有哪些?

 跌倒和坠床轻者可造成病人皮肤擦伤、小的撕裂伤、不影响日常活动的扭伤,我们进行简单的处理及观察就可以。但多发性骨髓瘤病人常伴有溶骨性的骨质

病变,跌倒或坠床极易造成骨折,给病人带来疼痛甚至引起更严重的骨折。如果骨折发生在脊柱、骨盆等部位,可导致病人长期卧床,这些后果不仅给病人带来痛苦,增加病人的住院天数,费用增多,同时还增加病人肺部感染、压疮、深静脉血栓等风险,甚至由这些并发症导致病人的死亡。如果病人在跌倒或坠床时,不慎头部着地或撞击地面等坚硬物体,有可能引起脑出血,导致病人死亡。

### 27 多发性骨髓瘤病人如何防止跌倒和坠床?

-  ①卫生间及走廊最好有安全扶手。  
②避免长时间卧床后起床过猛,要三步起床法:平卧30s,坐起后保持坐位30s,站起后保持站位30s。③避免久蹲后突然改变体位。④避免快速转身及转头。⑤避免站着穿裤子。⑥病人活动时及沐浴时必须有家属陪同。⑦居住环境物品摆放合理,病人活动时没有障碍物。⑧地面保持清洁干燥,病人穿防滑鞋。⑨加强与病人及家属的沟通,提高安全防范意识。

## 28 多发性骨髓瘤病人如何正确漱口?

将漱口水含在口内,闭上口腔,然后鼓动两腮与唇部,使漱口液在口腔内能充分与黏膜及牙齿接触,并利用水力反复地冲洗口腔各个部位,使口腔内的细菌数量相对减少,达到清洁口腔的目的,最后把漱口液吐出。

## 29 多发性骨髓瘤病人可以选用哪些漱口液?

- ① 生理盐水:清洁口腔预防感染。
- ② 5% 碳酸氢钠:预防真菌感染。
- ③ 0.02% 醋酸氯己定:清洁口腔,广谱抗菌。
- ④ 0.02% 呋喃西林溶液:清洁口腔,广谱抗菌。

## 30 对多发性骨髓瘤病人来说,什么是“强力”漱口?

强力漱口可以让漱口液与口腔黏膜充分接触,及把残留在口腔黏膜或牙齿上的食物残渣充分清洁干净。具体做法为口腔含满漱口水,牙齿紧闭,鼓动两腮,

然后用力把漱口水喷出。


## 31 多发性骨髓瘤病人如何选择合适的牙具?


选择牙刷时应选用外形较小,表面光滑,质地柔软的软毛牙刷,且使用前需用热水烫,在使用期间保持牙刷的清洁干燥,每月更换新牙刷。另外牙线虽然可有效地清洁相邻两个牙齿之间的牙垢,但当病人血小板减少或凝血功能异常时慎用,以免引起牙龈的出血。


## 32 多发性骨髓瘤病人如何做好肛周护理?


勤换内裤,保持床单位清洁干燥;保持大便通畅,指导病人合理饮食和适度运动,预防便秘和腹泻;叮嘱病人注意饮食卫生,进食清淡、易消化食物,少食多餐,多饮水;在床上进行翻身活动,按摩下腹部,鼓励病人每天下床活动 2~3 次,每次大便后清水清洁肛门;如果是白细胞减少或痔疮病人,每次大便后给予 1% 碘伏水冲洗,冲净肛周的污物,局部涂抹 2% 碘仿软膏,防止肛周皮肤感染和破溃;若病人肛

周外痔伴疼痛,每天用中药艾草水(配制方法:50g艾草+1 000ml水,文火20min,取其上清液灌入煮沸好的空瓶中)坐浴两次,每次15~30min,叮嘱病人做提肛、缩肛运动,以提高肛门括约肌的肌力,防止外痔脱垂;痔疮出血或肛裂,大便后用0.005%碘伏水冲洗肛周,冲洗干净后可用痔疮膏或痔疮栓;肛门如有破溃,便后给予0.005%碘伏水冲洗,冲洗干净后局部用2%碘仿软膏外涂。


 33 多发性骨髓瘤病人如何配制坐浴用的碘伏溶液?


 碘伏坐浴溶液浓度为0.005%,具体配制方法为:将0.5%碘伏溶液10ml加到1 000ml水温为40~46℃温水中稀释。


 34 使用碘伏溶液坐浴时如何避免意外?


 0.5%碘伏溶液10ml加到1000ml水温为40~46℃温水中稀释,坐浴时间一般每次20~30min,但体弱病人坐浴时间以自己不感到乏力为好,坐浴后缓慢站起,以免眩晕;还应注意地面是否湿滑,


不要滑倒。


 35 女性病人在月经期间能用高锰酸钾液坐浴吗?

 女性在月经期子宫内膜有创面,并且阴道的天然屏障功能减弱,如果坐浴,有可能导致逆行性感染,所以不建议经期坐浴。

 36 女性病人在月经期如何做好肛周及会阴护理?


 女性病人月经期会阴部及肛周皮肤充血、瘙痒、肿胀,勤换卫生巾,用温水冲洗外阴保持清洁干燥;少食辛辣刺激的食物,多饮温开水及多食用新鲜蔬菜、水果,保持大便通畅;禁止坐浴。

 37 病房为什么要限制探视及陪护人数?


 因多发性骨髓瘤发病机制导致正常的免疫功能受损,并且进行的化疗等治疗会进一步抑制免疫功能,因此病人存在很严重的免疫功能低下,很容易增加各种感染的概率。一旦感染不仅延长住院天

数,增加经济负担,还会增加病人的痛苦及耽误下次周期性化疗。探视人员可能携带的病原微生物极有可能传染给多发性骨髓瘤病人,所以应限制探视及陪住人数,且所有人员佩戴口罩。

### 38 保持房间通风和清洁为什么具有重要意义?


 多发性骨髓瘤病人因为疾病及治疗因素,病人免疫力减弱,易引起感染。房间通风可以有效地减少空气里的病原微生物的数量,保持空气清新,降低呼吸系统的感染风险。房间里的物品及地面存在尘埃微粒,每天擦拭保持清洁,减少室内尘埃微粒数量,从而降低室内细菌含量,有效地减少病人感染风险。

### 39 可以用含氯消毒液擦拭家居物品及拖地吗?


 病人居住环境是否卫生,对其预防感染意义重大。其居住环境除定时通风保持空气的清洁之外,居住环境里的家具、地面也应保持清洁卫生。病人住院期间,病房会有专业人员保持病房的通风次

数、物品及地面的清洁消毒;病人离院期间,可能居住环境打扫的一尘不染,但仍有大量的病原微生物定植在家具及地面上,可用含氯消毒剂擦拭家居物品及拖地,同时不要每天使用含氯消毒剂,每周使用1~2次即可,并注意擦拭完毕后应开窗通风避免呼吸道的刺激。

### 40 多发性骨髓瘤病人为什么要认真洗手?


 俗话说病从口入,因为日常生活中我们的手接触各种物品,是各种病原微生物的携带者,所以保持手部的清洁干净,对于预防感染意义重大。当带有病原微生物的手接触到病人的食物及用品时,就有可能导致病人的感染。所以病人及家人在接触病人的一切物品前后,处理病人排泄物前后,与外人接触后及就餐前都应正确洗手。

### 41 多发性骨髓瘤病人如何正确洗手?


 正确洗手有口诀,只要大家记住要领就能保证手卫生的安全。内外夹弓

大立腕即：手掌、手背、十指交叉、手指屈曲、大拇指、十指指尖、腕部，充分搓洗，每一步骤不少于 15s，应注意用流动水冲洗。


#### 42 多发性骨髓瘤病人如何处理口腔内的血痂？

 当口腔内有出血时，如牙龈、口腔黏膜等可能会形成结痂，血痂虽然有助于止血，不能随意去除，但又为病原微生物提供了繁殖的培养基，易诱发口腔感染，所以应及时就医，由医生用专业手段去除血痂。平时也应做到保持口腔清洁卫生，遵医嘱用指定漱口水或药物漱口，做到餐前、餐后、睡前漱口。

#### 43 多发性骨髓瘤病人如何处理鼻腔内的鼻痂或血痂？

 鼻腔内有流涕或出血时都有可能结痂，但不影响呼吸时，不用特殊处理；当影响呼吸时，可以将棉签蘸用生理盐水软化后去除，不易去除时及时就医，由医生用专业手段去除血痂。平时应保持鼻腔清洁卫生，可以定期使用鼻腔清洗器冲洗鼻腔。

#### 44 长期卧床的多发性骨髓瘤病人如何防止便秘？

 便秘表现为排便次数减少、粪便干硬和 / 或排便困难。排便次数减少指每周排便 < 3 次。排便困难包括排便费力、排出困难、排便不尽感、排便费时和需手法辅助排便。便秘可造成病人腹胀、腹痛、痔疮加重或发炎、肛裂等，给病人带来痛苦。病人由于患病身体衰弱、乏力，又因为长期卧床活动减少，导致肠蠕动受到了抑制，进而造成便秘发生。在治疗疾病过程中使用的一些药物，如某些抗肿瘤药物或止吐药物也会引起便秘。卧床病人首先要正视目前的病情，摆脱心理负担，要逐渐适应在床上排便的方式，并养成定时排便的习惯。在病情允许的情况下，每天保证充分的饮水量，多食用新鲜的水果、蔬菜、富含粗纤维的食物如苹果、葡萄、芹菜、韭菜、小米、燕麦等，促进肠道蠕动，利于排便。学会评估每次排便情况，包括次数、性状、每次排便间隔时间、有无排便困难等，提早发现便秘征象，早预防、早干预。



#### 45 多发性骨髓瘤病人如何防止和护理肛裂?



肛裂通常由于病人大便干燥、痔疮等原因,排便时过度用力而导致肛门破裂。肛裂表现为肛周疼痛、出血、局部感染,并且可能会因惧怕疼痛而不愿排便从而加重便秘。

病人可以采取一些措施来预防肛裂的发生。首先,要保持大便的通畅,避免便秘。可以选择进食一些能够润滑肠道及软化粪便的食物,如新鲜的水果、蔬菜、富含粗纤维的食物如苹果、葡萄、芹菜、韭菜、小米、燕麦等。如果患有痔疮,要保持肛门局部的清洁,排便后清洗肛门及肛周皮肤。

当病人已经发生肛裂的情况时,应该放松情绪,努力保持排便通畅,不要因惧怕排便带来的疼痛而不愿排便,这样会导致或加重便秘的情况,而便秘又会加剧肛裂带来的疼痛,形成恶性循环。同时,注意保持肛门清洁。其次,遵医嘱进行药物坐浴、局部用药,适当应用止痛药物。



#### 46 多发性骨髓瘤病人化疗期间怎样安排饮食?



为了更好地提高病人的化疗耐受性,病人化疗期间要多摄入高热量、高蛋白、富含维生素饮食,如肉、蛋、奶、新鲜的水果蔬菜等,改善营养状况。饮食安排上可考虑病人口味,以提高食欲。尽量选择清淡易消化,避免油腻、辛辣等刺激食物。提供舒适的就餐环境,避免烹调异味。对于食欲较差的病人,合理安排进食时机,可以选择在胃肠道症状最轻时进餐,少吃多餐,避免在应用化疗药物前后进食过多。发生呕吐的病人,可在呕吐间歇期间进食,并保持口腔清洁。




#### 47 多发性骨髓瘤病人化疗期间出现口腔溃疡如何护理?




口腔黏膜炎指口腔或口咽部位的炎症和溃疡性反应。可以表现为口腔黏膜干燥、红斑、水肿和溃疡。是病人应用抗肿瘤药物的毒性反应之一。严重的口腔溃疡会导致疼痛、影响进食,降低生活质量,延长住院时间,增加经济花费,如果继

发感染还会影响到治疗的进程。当病人发生口腔溃疡时,除了可以遵医嘱应用抗生素、口腔黏膜保护剂及细胞生长因子来治疗口腔溃疡外,也可以应用紫外线物理治疗仪进行局部照射治疗,也可以在应用化疗前给予口含冰块,以降低口腔温度,减轻药物对口腔黏膜的损伤。冷疗过程中加强观察对病人对冷疗的耐受性,防止冻伤。同时做好口腔护理,保持口腔清洁,应用软毛牙刷。症状严重时可停止刷牙而改为口腔护理。饮食方面进食清淡易消化的软食、半流食或流食,避免刺激性及干硬的食物,以免对口腔黏膜造成损伤。


#### 48 多发性骨髓瘤病人化疗期间会出现恶心、呕吐吗?

 多发性骨髓瘤病人化疗期间出现的恶心、呕吐是常见的用药不良反应,主要由于化疗药物直接刺激胃肠道引起。其发生率及严重程度与化疗药物的种类、剂量、用药频率、病人体质等相关。如病人治疗方案中含有阿霉素、环磷酰胺、顺铂等致吐性强的药物时,病人恶心呕吐的情况可能更明显。

#### 49 多发性骨髓瘤病人化疗期间的恶心、呕吐如何护理?

 多发性骨髓瘤病人化疗期间如发生恶心、呕吐,应了解病人恶心、呕吐的时间、次数、呕吐物的性质及量,找出发生的原因及规律以便治疗及护理。如出现血性呕吐物时立即通知医生。同时病人应保持口腔清洁,进食后应用温水漱口,增加病人舒适度。在饮食方面,可以适当调整饮食的色、香、味。同时注意给予营养丰富、清淡易消化的饮食,如鸡蛋、牛奶、新鲜的蔬菜水果等。呕吐严重的病人严格记录出入量,监测电解质,避免因严重呕吐引起电解质紊乱。遵医嘱应用止吐药物及补液治疗。病人可以通过听轻音乐、冥想等来分散注意力。

#### 50 病人化疗后为什么会现手足麻木、冰凉感?

 多发性骨髓瘤的原发病及其治疗相关的周围神经病变可出现手足麻木、冰凉感。化疗后病人出现的周围神经病变多为药物相关,多表现为四肢末端感觉异

常,如手足麻木、冰凉感等。能够引起周围神经病变的药物有硼替佐米、沙利度胺、长春新碱、顺铂等药物。

手足麻木、冰凉感是由于感觉神经病变和自主神经病变引起,其原因既可以与疾病相关也可能与药物副作用相关,当病人出现这些情况时应及时到医院就诊,寻求专业的诊治。



51 病人出现手足麻木、冰凉感可以用热水烫吗?



出现手足麻木、冰凉感等周围神经病变的症状时,可以使用温水浸泡,温度在  $43 \sim 46^{\circ}\text{C}$ ,以不烫手为宜。温水浸泡不仅可以缓解病人的不适症状,同时能够改善血液循环,并对促进神经恢复有益。但要注意水温的适宜,不要选择用“热水烫”的方法。发生周围神经病变的病人会有温度觉的改变,对温度感知的敏感度下降。如果水温过高,容易发生烫伤。故病人进行温水浸泡时,应由他人将水温调节至合适的温度。浸泡过程中应注意观察病人局部皮肤,听取其主诉,随时调节水温。



52 多发性骨髓瘤病人发热时如何降温?



多发性骨髓瘤病人发热时可以应用物理降温和药物降温的方式。物理降温分为局部和全身降温。局部降温可以选择冷毛巾、冰袋、化学致冷袋置于腋窝、颈部等处,通过传导方式散热降温。全身降温措施包括温水拭浴、乙醇拭浴、冰毯降温等。拭浴部位包括双上肢、腰背部、双下肢。心前区、腹部、后颈、足底为拭浴的禁忌部位。多发性骨髓瘤病人慎用、血小板低或凝血功能障碍病人禁用乙醇拭浴的降温方式。另外,病人应用药物降温时,务必遵医嘱选择抗生素,慎用肾脏毒性的药物及糖皮质激素类药物。




53 病人发热如何使用冰袋?





一般病人发热超过  $38.5^{\circ}\text{C}$  时可使用冰袋物理降温。应用冰袋前,检查冰袋有无破损,将冰袋装入布套或进行包裹,避免冰袋与病人直接接触,且有助于吸收冷凝水气。应用冰袋过程中应观察用冷部位的局部情况,皮肤颜色,防止冻伤。询问




征,如降温效果不好及时请示医生是否需要结合药物降温。


 56 多发性骨髓瘤病人发热时可以用药物降温吗?


 多发性骨髓瘤病人发热时应遵医嘱应用药物降温,但肾功能不全病人应避免使用非甾体抗炎药。糖皮质激素类药物可能会导致或加重感染,并且可能会掩盖真实病情,应谨慎使用。

 57 采取降温措施后大量出汗的病人如何补液?


 采取降温措施后大量出汗,出现体液丢失,造成体液容量不足。临床中注意出入量变化,监测血电解质指标,依据失水的性质、程度和机体状况决定补液方案。补液量应包括已丢失液体量及继续丢失液体量两部分,同时还要考虑到每天的不显性失水量。高热后大量出汗多考虑高渗性失水,补水为主,补钠为辅。轻度失水可经口服补液,严重者应给予静脉补液。静脉补液可以选择 5% 葡萄糖液、5% 葡萄糖氯化钠液、0.9% 氯化钠液。并适当补钾及碱性液体。


病人有无不适,有异常立即停止用冷。冰袋放置时间不超过 30min,以防继发效应。使用冰袋降温后 30min 需复测体温,及时观察、记录生命体征,当体温降至 38℃ 以下时可取下冰袋。

 54 人体哪些部位可以放置或禁止放置冰袋降温?


 人体可用于降温放置冰袋的部位有前额、头顶部和体表大血管流经处(颈部两侧、腋窝、腹股沟等)。


人体禁止放置冰袋降温的部位有:枕后、耳郭、阴囊处,易引起冻伤;心前区用冷易引起反射性心率减慢、心房纤颤、心室纤颤及房室传导阻滞;腹部易引起腹泻;足底可导致反射性末梢血管收缩,影响散热或引起一过性冠状动脉收缩。


 55 采用冰袋降温后多长时间可以复测体温?


 使用冰袋降温后不能立即在放置冰袋的腋窝部位进行复测体温,以免影响真实的测量结果。应在使用冰袋降温后 30min 复测体温,并及时观察、记录生命体


对于低血容量或合并低蛋白血症的病人,可用白蛋白溶液或血浆进行扩充血容量。


 58 病人高热降温、大量出汗时,应注意哪些生命体征?


 观察病人的体温、脉搏、心率、呼吸、血压和神志,如出现心率加快、脉搏细速、血压下降、神志模糊、情绪烦躁、全身湿冷、四肢温度下降等休克症状时,及时告知医师予以处理。


 59 多发性骨髓瘤病人化疗期间如何饮水?


 多发性骨髓瘤病人化疗期间应用环磷酰胺、顺铂、氨甲蝶呤等药物或肿瘤负荷较大时,鼓励病人多饮水,24h尿量应大于3 000ml。建议病人少量多次饮水,避免一次性摄入过多液体,以白水为主,避免刺激性饮料。但是当病人存在肾功能不全或心力衰竭时应严格控制水和钠的摄入量。


 60 为何病人大剂量水化时需要观察出入量的变化?

 为保持出入量的平衡,需要详细记录出入量。这是因为,如果入量过多而出量少易发生水钠潴留、心力衰竭等,如果出量过多而入量不足则会出现体液不足的脱水表现。

 61 大剂量水化的病人主诉头痛、心悸,应注意什么?

 出现上述症状时要考虑病人出入量是否平衡,可能存在入量多出量少导致的心力衰竭。应注意观察病人的血压、心率,严格记录24h出入量,必要时行心电图检查、心电监测、血氧饱和度监测,予以鼻导管吸氧等。及时告知医师,根据病人病情给予利尿、扩血管及强心等治疗。严密监测电解质及出入量变化。

 62 如何辨识病人化疗期间排出的红色尿液?

 当病人所应用的化疗方案中有阿霉素、表柔比星、柔红霉素、去甲氧柔红霉素等红颜色的药物时,病人接受给药1~2d内,可能会出现药物所致非血性的红色尿液。医护人员应告知病人,此情况

属于正常现象,不必紧张。出现红色尿液是由于输注红色药物后,其原型或代谢产物经肾脏排出所致,尿液一般呈清亮透明,一般无需特殊处理。如尿液出现浑浊、红色尿液颜色不均匀等特殊情况时可遵医嘱行尿液相关检查进行鉴别诊断。

### 63 多发性骨髓瘤病人有哪些化疗给药途径?

多发性骨髓瘤病人可供化疗给药途径有静脉给药、皮下注射、肌内注射、口服给药、腔内化疗、鞘内化疗等。

### 64 病人分别有哪些经静脉化疗的途径?

静脉化疗给药的途径有外周静脉通路、中心静脉通路,中心静脉通路包括锁骨下中心静脉导管、经外周静脉穿刺中心静脉置管(单腔、双腔、三腔导管)、植入式静脉输液港(PORT)。应根据药物性质、病人的治疗方案、治疗需求来选择合适的静脉通路给药。

### 65 病人可以用外周静脉留置针化疗吗?

主要根据化疗方案、药物性质、病人病情、自身静脉条件(由专科护士判断)。发泡性药物(例:柔红霉素、阿霉素、长春新碱等)及  $\text{pH} < 5$ 、 $\text{pH} > 9$  或渗透压  $> 900\text{mOsm/L}$  不建议选择外周静脉留置针化疗,非发泡性药物可以使用外周静脉留置针化疗,但要观察静脉情况,出现不适要立即更换穿刺部位。

### 66 使用外周静脉留置针出现静脉炎时,有哪些临床表现?

血管穿刺部位初期会有发红、疼痛/触痛,进而穿刺处皮肤灼热、肿胀、疼痛明显,继续发展则沿穿刺静脉走向会有条索状红线,严重者可出现静脉血栓、局部组织硬化、化脓、坏死并伴有全身发热。

根据美国静脉输液护理学会将静脉炎分为5级。0级:没有症状。1级:穿刺部位发红,伴有或不伴有疼痛。2级:穿刺部位疼痛伴有发红和/或水肿。3级:穿刺部位疼痛伴有发红,条索状物形成,可触及条

索状的静脉。4级:穿刺部位疼痛伴有发红疼痛,条索状物形成,可触及条索状的静脉,其长度大于1英寸(2.54cm),有脓液流出。

### 67 如何预防和处理外周静脉炎?

#### (1) 外周静脉炎的预防

1) 做好健康宣教,告知病人所用化疗药是否具有刺激性,告知病人输液时不要随意调节速度,输液肢体尽量减少活动,注射部位疼痛肿胀不适异常感觉及时告知护士。

2) 严格无菌操作,化疗药现用现配。

3) 合理选择血管:不宜选用手背小血管,避开关节、神经、韧带处的血管,避免使用病变部位及淋巴回流障碍的肢体,不选用下肢静脉输液;在治疗过程中交替使用血管,如果经济条件允许,请尽量选用外周静脉置入的中心静脉导管(PICC)或静脉港等中心静脉输注方式,能有效预防静脉炎发生。

#### (2) 静脉炎处理措施


1) 发生静脉炎时听从护士建议,由护士做相应处理,不要擅自冰敷或热敷。

2) 一般处理:静脉炎发生部位停止输

液,更换血管,避免同一根血管再穿刺。

3) 药物选择:50%硫酸镁纱布湿敷,利用药物高渗透性能迅速消除局部炎性水肿;黏多糖软膏(喜辽妥)主要成分是多磺酸黏多糖,快速渗透皮肤,促进水肿和血肿的吸收,抑制血栓形成和生长;中药治疗:中药有解毒营养肌肤作用,还有清热、消肿作用,如芦荟、田七、新鲜马铃薯片、如意金黄散等外敷都可预防和缓解静脉炎的发生;也可外敷水胶体敷料,保护皮肤治疗。


### 68 如何避免病人经外周静脉化疗时的药物外渗?

 ①明确药物性质并取得病人配合:化疗前对病人进行健康宣教。化疗药具有不同程度刺激性,一旦外渗可能引起溃疡、坏死等严重并发症,嘱病人输注前排空大小便,输注侧肢体尽量减少活动,如出现疼痛肿胀及时告知护士给予相应处理。


②合理选择输液工具:根据化疗方案,使用非发泡性及非刺激性药物,3d以内的静脉治疗,可选用留置针;5d以上的静脉治疗,可以考虑置入PICC导管,对于频繁输注发泡性药物或刺激性强的药物时,必须使用

PICC 导管或静脉港,以最大程度地保护外周血管,以提高病人生活质量。

### 69 如何配合护士处理药物外渗?

 输注化疗药过程中:穿刺处出现疼痛、肿胀、灼热感或红斑以及发热等表现时,考虑有药物外渗可能,要马上告知护士及时处理:①立即停止输液,由护士利用原针头接一无菌注射器进行多方向强力抽吸,并保持一定负压再拔针。②抬高患肢,局部制动,避免受压,保持局部血液循环畅通。③局部封闭:根据外渗液性质由医护人员针对肿胀部位做多点环形封闭,操作时严格无菌技术原则。④局部外敷:可用 50% 硫酸镁纱布湿敷促进肿胀消退,再参考外渗药物说明书,适当给予冷敷或热敷,消肿及加快渗出吸收治疗。⑤心理护理:医护人员与病人多沟通,消除病人紧张情绪,耐心解答病人一切疑虑。

### 70 哪些部位的外周血管不宜注射刺激性强的化疗药?


 切忌在关节、肌腱、韧带处静脉注射,以免造成局部损伤,刺激性强的化疗

药不宜选手背小血管,一般不选用下肢静脉建立静脉通路。

### 71 多发性骨髓瘤病人如何保护生命通道——静脉血管?

 ①在医护人员的专业指导下,合理选择输液工具:发疱性药物及强刺激性药物,要使用 PICC 或静脉港,严禁用外周静脉输注;非发疱性药物要选用留置针,禁止使用头皮钢针。②在用外周静脉输注化疗药期间,尽量减少输液侧肢体运动,一旦出现药物外渗如疼痛、肿胀,沿血管走向条索状红线,及时告知护士给予相应处理,不能私自给予冷敷或热敷。③保持皮肤干燥、清洁,避免使用强刺激性护肤品,穿宽松纯棉衣物,避免摩擦皮肤。④每次输液后建议可沿静脉走向贴敷一些马铃薯片、芦荟片,也可用一些保护皮肤的水胶体敷料。

### 72 什么是 PICC 导管?

 PICC 即外周静脉置入的中心静脉导管。由获得相关专业培训的护士操作,经 B 超引导下由外周静脉(贵要静脉、肘正中静脉、头静脉)穿刺插管,PICC 导管

头端位于上腔静脉,此处静脉粗大、血流速度快,可以迅速冲稀化疗药物,防止药物对外周血管的刺激和损伤,防止药物外渗,因此能够有效地保护上肢静脉,减少静脉炎的发生。

### 73 PICC 导管可以保留多长时间?

依据中华护理学会输液治疗专业委员会《输液治疗护理实践指南与实施细则》中指出:PICC 正常使用及维护下,无任何并发症时,留置时间不宜超过 1 年或遵照各厂商产品使用说明书建议来保留。

### 74 多发性骨髓瘤病人什么情况下需要留置 PICC 导管?

根据化疗药对血管刺激性可分为:强刺激性、弱刺激性、无刺激性三种,当多发性骨髓瘤病人输注强刺激性药物时,建议留置 PICC;多发性骨髓瘤病人准备进行造血干细胞移植,入仓前需要留置 PICC,因病人进入移植病房后输注造血干细胞,要求快速、顺利、及时地将造血干细胞输入病人体内,从而保证病人移植效果。

### 75 多发性骨髓瘤病人留置 PICC 导管有哪些好处?

多发性骨髓瘤病人留置 PICC 导管,输注的药物可直接到达血流丰富的上腔静脉,药物被快速稀释,可避免各类化疗药物对外周血管内膜的损伤,输注高浓度、强刺激性药物时,如果没有置入 PICC,药物会对外周血管造成损伤,如静脉炎、渗出及组织坏死,这些药物对静脉造成的损伤是不可逆的,同时置入 PICC 导管可保留 6 个月至 1 年,在骨髓瘤漫长的疾病过程中,大大减少了病人多次静脉穿刺的痛苦和不适,提高病人舒适度。

### 76 多发性骨髓瘤病人留置 PICC 导管有哪些缺点?

PICC 的留置虽然有效地保护了外周血管,为治疗提供了便利,但其也存在并发症(缺点):PICC 导管是可以带出院的,但在院外携管期间,病人至少每 7d 要去有维护资质的医院进行导管维护,增加了病人往返医院的次数,病人的行动自由度受到一定的限制;在携管期间,给病人的居家

生活造成了很多的不便,如洗澡、运动、出行等日常生活均受到一定程度的限制。另外,留置 PICC 时还会出现穿刺部位出血,穿刺时误伤了周围神经、肌肉引起疼痛,误伤淋巴管,导致淋巴液渗出,导管在体内断裂,导管长期留置维护不当或因病人免疫力下降,引起穿刺局部或全身的感染(败血症),静脉血栓的形成等。但上述缺点在医护人员的关注下,会将发生率控制在最低点。

### 77 病人留置 PICC 导管应注意哪些事项?

 病人留置 PICC 导管应注意以下几点:

(1) 保持局部清洁干燥,不得擅自取下贴膜,贴膜出现卷边、松动、潮湿有汗渍时,应及时找专业护士重新进行维护。

(2) 病人在携管期间可简单进行日常活动、家务劳动,如散步、打太极、扫地;置管侧肢体不能负重(<10kg 重量),不能剧烈运动,如游泳、引体向上、打羽毛球,活动不便病人行走时置管侧肢体不能架拐杖。


(3) 洗澡:携管期间只能淋浴不能盆浴,淋浴时用保鲜膜将置管区域包裹严密,上下用胶带贴紧,再用干毛巾包裹手臂,淋浴

后检查敷料有无浸湿,如贴膜潮湿要立即重新维护。

(4) 留置 PICC 导管期间,每 7d 要由专业护理人员对导管进行维护(更换输液接头、冲封管、更换贴膜、全面评估管路等),维护时记得携带“维护手册”,请维护人员做好记录。

(5) 留置 PICC 侧肢体不能测量血压,做造影检查时只能使用耐高压导管推注造影剂(如增强 CT、MR、PET-CT),非耐高压 PICC 导管不得推注造影剂。

### 78 留置 PICC 导管时出现哪些不适,需及时告知护士处理?

-  ①贴膜:潮湿、卷边、脱落、污染时。  
②穿刺点:红、肿、疼痛、渗血、渗液、脓性分泌物时。  
③穿刺侧上肢:肿胀、热、痛、活动障碍,皮肤颜色与对侧肢体不同时。  
④导管:脱出、漏液、断裂、输液接头处有血液反流时。  
⑤使用时:输液过程中疼痛、滴速缓慢甚至不滴时。

### 79 病人在什么情况下可以拔除 PICC 导管?



①病人完成所有化疗疗程,或病人不再使用发疱性药物及强刺激性化疗药物时,应及时拔管。②当多发性骨髓瘤病人完成造血干细胞移植后,出院前应拔管。③当出现严重并发症,导管断裂,危及生命时,立即拔出导管。



80 拔除 PICC 导管后多长时间可以揭开按压的敷料?



拔除 PICC 导管后,穿刺点予无菌方纱加压止血,透明敷料覆盖,48h 后穿刺点自然结痂方可揭开按压敷料。



81 为什么说病人移植前动员期间,最重要的是避免感染?



病人移植前动员是否成功,是之后造血干细胞移植是否成功至关重要的一步,很多骨髓瘤病人本身的免疫力低下,中性粒细胞减少,再加上药物因素,非常容易招致感染,对很多骨髓瘤病人而言,都存在感染的风险,因为治疗期间感染是血液病常见并发症,加强感染的防治,对骨髓瘤病人而言非常重要。



82 病人进入无菌层流室前需要做哪些准备工作?



病人进入无菌层流室前需要准备:  
①各种生活用物。②遵医嘱做好各项体检(口腔、眼科、耳鼻喉、肺部、肛门、女病人妇科相关体检等),如有异常,遵医嘱治疗好方可进入下一步诊疗。③剃除毛发。④根据各移植中心要求置入中心静脉导管。



83 病人在移植前及移植过程中,心理上应注意什么?




(1)病人在移植前心理要求:①移植前先与主管医生沟通,初步了解一下移植的整个过程,可消除疑虑。②在护士的引导下,可提前到无菌移植室外参观,熟悉环境,可消除陌生感。③多与已经成功移植的病人交流,了解他们的移植感受,可消除恐惧感,增强自信心。

(2)病人在移植过程中心理准备:进入无菌移植室初期,病人会感觉孤寂,可通过电视、电话、互联网、书籍等来度过时间;骨髓重建期内,会出现粒细胞减少、血小板不升、血红蛋白较低的情况,这时切不可对治




疗失去信心,因为骨髓重建需要一个过程,这个过程根据每个人身体差异有快有慢,要保持良好的心态,安心配合医生、护士的各种治疗及护理,不必焦虑;整个移植过程中要多与移植室护士沟通,了解移植所需配合每一步,随时说出自己的感受,以便更好地接受各项治疗。

#### 84 如何在病人进入无菌层流室药浴时保证安全?


 药浴时会有护士或医生陪伴,如出现乏力、眩晕时不可勉强坚持,要告知护士,提前结束药浴。如携带PICC药浴时,PICC侧肢体不能泡在水里,以防贴膜脱落甚至穿刺点感染。

#### 85 病人如何适应无菌层流室内的生活?


 进入移植室后,在护士的指导下尽快熟悉环境及适应移植室的衣、食、住、行。病人在无菌层流室内是一人一室,独立房间,在移植室内所用枕套、床单被罩及病人衣服都是经过高压灭菌后送入室内供病人使用,医生、护士查房治疗进入移植室所


穿隔离衣是一室一套,不会交叉使用;病人所吃的食物在家煮熟,送入层流室后需再经微波炉高温加热后再给病人食用,但经过上述过程食物口感欠佳;在整个移植过程中,病人沟通方式是通过探视窗或电话与外界沟通,不得随意走出自己房间去别的房间探视其他病人,直到指标允许出层流室为止。


#### 86 病人在无菌层流室接受大剂量化疗时应注意什么?


 病人在无菌层流室接受大剂量化疗时,最明显的不良的反应是胃肠道反应,如恶心、呕吐、食欲差。此时,即便食欲差,病人也应强迫自己吃一些米汤、面汤等流质饮食,少食多餐,以补充呕吐量。如果病人滴水不进,反而会加重呕吐,造成恶性循环。由于化疗剂量大,化疗药作用及呕吐过程对口腔、食管、胃黏膜造成刺激,个别病人会出现上述黏膜溃疡脱落,这时细菌很容易侵入,所以必须严格遵医嘱做好漱口,配合治疗口腔黏膜炎。在无菌层流室接受大剂量化疗的目的是将体内残留的肿瘤细胞杀灭,使体内腾出空间来迎接动员后所采集的干细胞,所以每一个艰难的初期都是好的


开始,病人不必紧张,做好身体、心理准备。


 87 病人进行骨髓移植时,骨髓是如何输入体内的?

 病人自身采集出来的干细胞经过处理复温后通过预先留置好的 PICC 或静脉港就像正常输液一样输入体内。

 88 输注造血干细胞时出现哪些不适应,需及时告知医务人员?

 ①呼吸困难、心悸不能平卧。②发热、寒战。③皮肤瘙痒、荨麻疹。④腰痛或尿液为酱油色。

 89 家属如何给无菌层流室内的病人准备饮食?

 家属可根据病人平时饮食习惯准备家常便饭即可,不要刻意准备各种香料调制的补品。在家煮好的食物,进入无菌层流室后还需要微波炉高温加热,饭与菜要分开器皿装;水果准备新鲜易剥皮水果,如苹果、橙子、梨,不要带难剥皮的葡萄、不能剥皮的草莓等,或将水果蒸熟后食用。

(闫岩 颜霞 李悦 冯佳 蔡真)



关注人卫健康  
提升健康素养

策划编辑 海珊  
责任编辑 海珊  
封面设计 水长流文化  
尹岩  
版式设计 赵丽

人卫智网  
[www.ipmph.com](http://www.ipmph.com)  
医学教育、学术、考试、健康,  
购书智慧智能综合服务平台

人卫官网  
[www.pmph.com](http://www.pmph.com)  
人卫官方资讯发布平台

销售分类 / 血液病

ISBN 978-7-117-30356-9



9 787117 303569 >

定价: 32.00 元