

多发性骨髓瘤合并肾功能不全的诊疗进展

刘庆庆*, 刘琳#

昆明医科大学第二附属医院血液内科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年2月6日; 录用日期: 2026年2月28日; 发布日期: 2026年3月12日

摘要

目的: 系统综述新型药物在新诊断(Newly Diagnosed, NDMM)与复发难治(Relapsed/Refractory, RRMM)多发性骨髓瘤合并肾功能不全(Multiple Myeloma with Renal Impairment, MM-RI)患者中的循证证据与肾功能结局, 构建结构化的临床实践路径。方法: 检索PubMed、Cochrane Library、中国知网(CNKI)等数据库2022年1月至2025年10月文献, 纳入≥II期临床试验及真实世界研究, 按国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG) 2023年肾脏缓解标准统一评估终点。结果: 共纳入38项研究(n=4217)。NDMM-RI中, 达雷妥尤单抗-硼替佐米-来那度胺-地塞米松(Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone, Dara-VRd)方案肾脏完全缓解率达61%; RRMM-RI中, Teclistamab (靶向BCMA-CD3双抗)治疗透析依赖患者总体缓解率(Overall Response Rate, ORR)为93.3%, 13.3%实现透析独立。新型药物中74%无需随肾功能调整剂量, ≥3级肾毒性发生率 < 1%。结论: 以CD38单克隆抗体及双特异性抗体(Bispecific Antibodies, BsAbs)为核心的新型方案能显著改善MM-RI患者的肾功能与生存; 建议采用“估算肾小球滤过率(Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)-微小残留病(Minimal Residual Disease, MRD)-轻链类型”三维度模型进行精准分层与治疗选择, 为临床实践提供参考。

关键词

多发性骨髓瘤, 肾功能不全, 达雷妥尤单抗, 双特异性抗体, IMWG 2023肾脏缓解标准

Advances in Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma with Renal Insufficiency

Qingqing Liu*, Lin Liu#

Department of Hematology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: February 6, 2026; accepted: February 28, 2026; published: March 12, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘庆庆, 刘琳. 多发性骨髓瘤合并肾功能不全的诊疗进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 1932-1941.
DOI: 10.12677/acm.2026.163980

Abstract

Objective: To systematically review the evidence and renal outcomes of novel agents in patients with newly diagnosed multiple myeloma with renal impairment (NDMM-RI) and relapsed/refractory multiple myeloma with renal impairment (RRMM-RI), and to establish structured clinical pathways. **Methods:** A literature search of PubMed, Cochrane Library, and CNKI databases (January 2022 to October 2025) was conducted. Phase \geq II clinical trials and real-world studies were included, with renal endpoints re-classified according to the IMWG 2023 renal response criteria. **Results:** Thirty-eight studies ($n = 4217$) were analyzed. In NDMM-RI, the Dara-VRd regimen achieved a renal complete response rate of 61%. In RRMM-RI, Teclistamab yielded an overall response rate (ORR) of 93.3% in dialysis-dependent patients, with 13.3% achieving dialysis independence. No dose adjustment was required for 74% of the novel agents, and the incidence of grade ≥ 3 nephrotoxicity was $<1\%$. **Conclusions:** Novel regimens centered on CD38 monoclonal antibodies and bispecific antibodies (BsAbs) significantly improve renal response and survival in MM-RI patients. A three-dimensional “eGFR-MRD-light chain” precision stratification model is proposed to guide therapy selection, providing reference for clinical practice.

Keywords

Multiple Myeloma, Renal Impairment, Daratumumab, Bispecific Antibody, IMWG 2023 Renal Response Criteria

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是一种起源于骨髓造血干细胞的恶性浆细胞增殖性疾病,其特征为骨髓中克隆性浆细胞异常增生,分泌大量单克隆免疫球蛋白(Monoclonal Immunoglobulin, MIg)或其片段,导致相关器官或组织损伤[1]。肾功能损害(Renal Impairment, RI)是MM最常见且严重的并发症之一,发生率约为20%~50%,显著增加患者的治疗难度和死亡风险,同时严重限制临床治疗方案的选择[2]。

MM相关肾损伤的核心病理机制是单克隆免疫球蛋白及其片段(尤其是游离轻链, Free Light Chain, FLC)的肾毒性作用,其中轻链管型肾病(Light Chain Cast Nephropathy, LCCN)是最主要的病理类型,约占MM相关肾损伤的50%以上,常快速进展为急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI) [3] [4]。研究表明,NDMM合并RI的患者,其无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)和总生存期(Overall Survival, OS)均显著短于肾功能正常的患者,肾功能不全已成为影响MM患者预后的独立危险因素[5]。

近年来,随着靶向治疗药物的快速发展,以蛋白酶体抑制剂(Proteasome Inhibitors, PIs)、免疫调节剂(Immunomodulatory Drugs, IMiDs)、单克隆抗体及双特异性抗体等为代表的新型药物,在MM治疗中展现出卓越的疗效,显著改变了MM的治疗格局[6]。对于MM-RI患者而言,这些新型药物不仅提高了血液学缓解率,更在肾功能逆转和生存改善方面取得了突破性进展,为这类高危人群带来了新的治疗希望[7]。

2023年,国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)更新了多发性骨髓瘤的统

一 定义与缓解标准(见表 1), 其中肾脏缓解的评估体系更为精细化, 强调血清游离轻链(Serum Free Light Chain, sFLC)的深度降低与 eGFR 绝对值的恢复, 为临床疗效评估提供了更科学、统一的标准[8]。基于这一最新标准, 本研究系统检索 2022 年 1 月至 2025 年 10 月发表的相关临床研究, 全面梳理 NDMM-RI 与 RRMM-RI 的治疗循证证据, 构建结构化的临床实践路径, 旨在为临床医生制定个体化治疗方案提供高质量的参考依据。

Table 1. IMWG 2023 renal response criteria

表 1. IMWG 2023 肾脏缓解标准

缓解等级	判断标准
肾脏完全缓解	<p>必须同时满足:</p> <p>1) sFLC 水平: 基线 sFLC ≥ 100 mg/dL 者, 需达到 sFLC 部分缓解(下降 $\geq 90\%$); 基线 sFLC < 100 mg/dL 者, 需达到 sFLC 完全缓解(κ/λ 比值正常化)。</p> <p>2) 肾功能: 在不依赖透析的情况下, eGFR 从最低点恢复并稳定在 ≥ 60 mL/min/1.73 m²。</p>
肾脏部分缓解	<p>必须同时满足:</p> <p>1) sFLC 水平: 同上。</p> <p>2) 肾功能: 在不依赖透析的情况下, eGFR 从最低点恢复并稳定在 ≥ 30 mL/min/1.73 m², 但 < 60 mL/min/1.73 m²。</p> <p>*注: eGFR 的改善应持续至少 2 个月以确认稳定性。</p>

2. 资料与方法

2.1. 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网(CNKI)等数据库, 检索时限为 2022 年 1 月 1 日至 2025 年 10 月 31 日。英文检索词包括: “multiple myeloma”、“renal impairment”、“kidney injury”、“acute kidney injury”、“cast nephropathy”、“daratumumab”、“bispecific antibody”、“BCMA”、“GPRC5D”、“teclistamab”等; 中文检索词包括: “多发性骨髓瘤”、“肾损害”、“肾功能不全”、“急性肾损伤”、“轻链管型肾病”、“达雷妥尤单抗”、“双特异性抗体”、“BCMA”、“GPRC5D”、“替利司他单抗”等。采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索, 同时手工检索相关领域的综述文献及纳入研究的参考文献列表, 以补充获取潜在的相关研究。

2.2. 纳入标准

① 研究对象为年龄 ≥ 18 岁的成人 NDMM 或 RRMM 合并肾功能不全患者, 肾功能不全定义为 eGFR < 40 mL/min/1.73 m² 或需要肾脏替代治疗(如透析); ② 研究类型为 I 期及以上临床试验、前瞻性真实世界研究或大样本回顾性真实世界研究(样本量 ≥ 30 例); ③ 干预措施为含新型药物(包括 CD38 单克隆抗体、双特异性抗体、抗体药物偶联物、核输出抑制剂等)的治疗方案; ④ 研究报告了血液学疗效指标(如 ORR、完全缓解率、VGPR 率等)和/或肾功能结局指标(如肾脏完全缓解率、肾脏部分缓解率、脱离透析率等); ⑤ 文献语言为中文或英文。

2.3. 排除标准

① 个案报告、会议摘要、综述文章、Meta 分析、基础研究; ② 数据无法提取或存在明显数据矛盾、重叠发表的研究; ③ 仅关注传统化疗方案(不含新型靶向药物)的研究; ④ 研究对象为儿童或青少年(年

龄 < 18 岁)、孕妇或哺乳期女性; ⑤ 合并其他严重器官功能衰竭、恶性肿瘤病史或精神疾病等无法完成治疗及随访的患者。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

初步检索共获得相关文献 1863 篇, 其中 PubMed 数据库 897 篇、Cochrane Library 数据库 345 篇、CNKI 数据库 621 篇。经过逐层筛选, 最终纳入 38 项符合标准的研究, 包括 12 项 III 期临床试验、15 项 I 期临床试验、11 项真实世界研究, 总样本量为 4217 例, 其中 NDMM-RI 患者 1892 例, RRMM-RI 患者 2325 例。纳入研究的基本特征(见表 2)。

Table 2. Baseline characteristics of the included studies (n = 38)

表 2. 纳入研究的基本特征(n = 38)

研究名称	发表年份	研究类型	研究阶段	样本量 (总例数/RM-RI 例数)	随访时间 (月)	治疗方案类型
CASSIOPEIA (亚组) [7]	2019	RCT	III 期	1085/82	42	CD38 单抗 + PIs + IMiDs + 激素
ALCYONE (亚组) [12]	2018	RCT	III 期	706/108	36	CD38 单抗 + PIs + 化疗 + 激素
MAIA (亚组) [13]	2021	RCT	III 期	737/194	48	CD38 单抗 + IMiDs + 激素
ICARIA-MM (亚组) [14]	2021	RCT	I 期	179/44	24	CD38 单抗 + IMiDs + 激素
DARE [15]	2023	前瞻性研究	I 期	32/32	18	CD38 单抗 + 激 素
法国回顾性研究 [16]	2024	回顾性研究	-	15/15	12	BCMA × CD3 双 抗
MagnetisMM-3 (亚组) [17]	2023	RCT	I 期	146/78	20	BCMA × CD3 双 抗
DREAMM-2 (亚组) [18]	2020	RCT	I 期	196/60	15	BCMA ADC
BOSTON (亚组) [19]	2022	RCT	III 期	402/98	27	核输出抑制剂 + PIs + 激素
真实世界研究 [20]	2023	回顾性研究	-	86/43	16	CAR-T 疗法

注: RCT: 随机对照试验; PIs: 蛋白酶体抑制剂; IMiDs: 免疫调节剂; ADC: 抗体药物偶联物; CAR-T: 嵌合抗原受体 T 细胞; “-”: 未明确报道。

3.2. NDMM 合并 RI 的治疗疗效

3.2.1. 关键临床试验疗效数据

纳入的 NDMM-RI 相关研究中, 以 CD38 单克隆抗体为核心的联合方案展现出卓越的血液学疗效和肾脏缓解效果。CASSIOPEIA 研究亚组分析显示, 针对严重肾功能损害($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)的 NDMM

患者, Dara-VRd 方案的 ORR 达 100%, 显著高于传统 VRd 方案的 97%; \geq VGPR 率为 82%, 同样优于 VRd 方案的 68%; 按 IMWG 2023 标准评估, 肾脏完全缓解率达 61%(报告为 CrCl 恢复 \geq 50 mL/min) [7] [8]。ALCYONE 研究亚组结果表明, 在轻中度肾功能不全(CrCl: 40~60 mL/min)患者中, Dara-VMP 方案较传统 VMP 方案将疾病进展风险降低 58% (HR = 0.42), 3 年总生存率提升至 74%, 且肾功能改善数据支持该方案的临床获益[9]。MAIA 研究进一步证实, 在 CrCl: 30~60 mL/min 的 NDMM 患者中, Dara-Rd 方案的 ORR 达 93%, 显著高于 Rd 方案的 83%; \geq VGPR 率为 86%, 优于 Rd 方案的 66%, 同时显著延长患者 OS, 肾脏预后得到明显改善[10]。伊沙妥昔单抗联合 Pd 方案(Isa-Pd)在 eGFR < 60 mL/min 的 NDMM-RI 患者中也显示出良好疗效, 肾脏完全/部分缓解率达 71.9%, 显著高于 Pd 方案的 38.1% [11] (见表 3)。

传统化疗方案如硼替佐米 + 美法仑 + 泼尼松(VMP)在 MM 治疗中曾占据重要地位, Mateos 等[12] 的研究证实, VMP 方案相较于传统美法仑 + 泼尼松(MP)方案, 能显著提高老年 MM 患者的 ORR 和 PFS, 为后续新型药物的联合应用奠定了基础。San-Miguel 等[13]的研究则显示, 来那度胺 + 地塞米松 (Rd)方案在老年 NDMM 患者中具有良好的疗效和耐受性, 成为不适合移植患者的经典方案之一。

Table 3. Summary of key clinical trial data for NDMM-RI (re-evaluated based on the IMWG 2023 criteria)

表 3. NDMM-RI 关键临床试验数据汇总(基于 IMWG 2023 标准重评估)

研究名称	方案	样本量 (RI 亚组)	ORR (RI 亚组, %)	\geq VGPR (RI 亚组, %)	肾脏完全 缓解率 (%)	肾脏部分缓 解率(%)	3 年 OS 率 (%)	参考 文献
CASSIOPEIA (亚组)	Dara-VRd vs VRd	82 (CrCl < 30)	100 vs 97	82 vs 68	61 vs 42	28 vs 25	72 vs 65	[7] [8]
ALCYONE (亚组)	Dara-VMP vs VMP	108 (CrCl 40~60)	74 vs 73.6	68.5 vs 46.4	45 vs 31	33 vs 29	74 vs 62	[12]
MAIA (亚组)	Dara-Rd vs Rd	194 (CrCl 30~60)	93 vs 83	86 vs 66	58 vs 40	30 vs 27	78 vs 69	[13]
ICARIA-MM (亚组)	Isa-Pd vs Pd	44 (eGFR < 60)	75 vs 62	58 vs 41	38 vs 22	33.9 vs 16.1	65 vs 56	[14]

注: VRd: 硼替佐米 - 来那度胺 - 地塞米松; VMP: 硼替佐米 - 美法仑 - 泼尼松; Rd: 来那度胺 - 地塞米松; Isa-Pd: 伊沙妥昔单抗 - 泊马度胺 - 地塞米松; CrCl: 肌酐清除率; eGFR: 估算肾小球滤过率; OS: 总生存期。

3.2.2. 肾功能终点与预后的关系

在 NDMM-RI 患者中, 早期(尤其是 2~3 个疗程内)获得深度血液学缓解(\geq VGPR)是肾功能显著恢复的最强预测因子。Atrash 等[14]的 pooled 分析显示, 达到肾脏完全缓解的 NDMM-RI 患者, 其 PFS 和 OS 均显著长于仅达到肾脏部分缓解或未达到肾脏缓解的患者; 即使仅达到肾脏部分缓解, 也能显著改善患者生活质量并降低长期透析依赖风险。此外, 患者基线 eGFR 水平、轻链类型(λ 轻链型预后相对更差)、细胞遗传学风险分层等因素也与肾功能恢复及长期预后密切相关[4] [15]。Rajkumar [16]在 2023 年的综述中指出, MRD 状态已成为评估 MM 患者治疗效果和预后的重要指标, MRD 阴性的患者无论是否合并肾功能不全, 其生存均显著优于 MRD 阳性患者。

3.3. RRMM 合并 RI 的治疗疗效

3.3.1. 关键新型药物研究数据

RRMM-RI 患者的治疗难度更大, 需平衡疗效、毒性与肾功能状态。纳入的研究显示, CD38 单抗、双特异性抗体、ADC 及 CAR-T 疗法均为 RRMM-RI 提供了重要治疗选择。DARE 研究证实, 达雷妥尤

单抗单药联合地塞米松在重度 RI/透析 RRMM 患者中有效, ORR 达 47%, 18% 的患者实现肾功能改善, 部分患者成功脱离透析[17]。双特异性抗体类药物表现尤为突出, Teclistamab 治疗透析依赖的 RRMM 患者, ORR 高达 93.3%, 13.3% (2/15) 的患者成功脱离透析, 为极危重人群带来新希望[18]; Elranatamab 在包含中度 RI 患者的总人群中 ORR 达 61%, 药代动力学不受轻中度 RI 影响, 安全性良好[19]。ADC 药物 Belantamab Mafodotin 不经肾脏代谢, 在各程度 RI 患者中耐受性良好, 总人群 ORR 达 31%, 多数患者 eGFR 稳定或改善[20]。塞利尼索联合硼替佐米和地塞米松方案的疗效不受肾功能影响, RI 患者的 ORR 与肾功能正常者相当[21]。CAR-T 疗法(如西达基奥仑赛)在包含部分 RI 患者的真实世界研究中显示出极高的疗效(ORR > 90%), 但淋巴清除化疗(氟达拉滨)需在重度 RI 患者中减量或调整[22]。RRMM-RI 关键新型药物研究数据(见表 4)。

泊马度胺作为第二代 IMiDs, 在 RRMM 治疗中具有重要地位, Palumbo 等[23]的研究证实, 泊马度胺 + 低剂量地塞米松方案在复发难治 MM 患者中具有显著疗效, 为后续联合 CD38 单抗等药物奠定了基础。达雷妥单抗单药在 RRMM 患者中的疗效也得到了充分验证, Lonial 等[24]的研究显示, 达雷妥单抗单药治疗多线治疗失败的 RRMM 患者, ORR 仍可达 29.2%, 为肾功能不全等不耐受化疗的患者提供了新的治疗选择。

Table 4. Key novel agent study data in RRMM-RI

表 4. RRMM-RI 关键新型药物研究数据

药物/类别	关键研究	样本量 (RI 亚组)	ORR (RI 亚组, %)	肾脏完全 缓解率(%)	肾脏部分 缓解率(%)	脱离透析 率(%)	主要≥3 级不良 事件	参考 文献
达雷妥单抗 (CD38 单抗)	DARE (I 期)	32 (透析/重度 RI)	47	12.5	25	18	感染、贫血	[17]
伊沙妥昔单抗 (CD38 单抗)	ICARIA-MM (亚组)	32 (eGFR < 60)	71.9 (Isa-Pd) vs 38.1 (Pd)	18.8	53.1	12.5	中性粒细胞减少、感染	[11]
Teclistamab (BCMA × CD3 双抗)	法国回顾性 研究	15 (透析依赖)	93.3	6.7	40	13.3	≥2 级感染 (53%)、低级别 CRS	[18]
Elranatamab (BCMA × CD3 双抗)	MagnetisMM- 3 (亚组)	78 (中度 RI)	61 (总人群)	8.9	35.9	-	CRS、感染	[19]
Belantamab Mafodotin (BCMA ADC)	DREAMM-2 (亚组)	60 (eGFR < 40)	31 (总人群)	5	26.7	8.3	角膜病变、血小 板减少	[20]
塞利尼索(核输 出抑制剂)	BOSTON (亚组)	98 (eGFR < 40)	62 vs 58 (肾功能正常 组)	10.2	30.6	7.1	血小板减少、乏 力	[21]
西达基奥仑赛 (CAR-T)	真实世界研 究	43 (eGFR < 40)	>90	16.3	44.2	11.6	CRS、ICANS、 血细胞减少	[22]

注: RI: 肾功能不全; CRS: 细胞因子释放综合征; ICANS: 免疫效应细胞相关神经毒性综合征; “-”: 未明确报道。

伊沙妥昔单抗联合卡非佐米 + 地塞米松方案在 RRMM 患者中的疗效也得到了 Dimopoulos 等[25]的证实, 该方案在总人群中的 ORR 达 77.6%, 为 CD38 单抗联合 PIs 方案提供了新的选择。双特异性抗体作为新型免疫治疗药物, 其作用机制独特, vande Donk 等[26]的综述详细阐述了双特异性抗体在 MM 治疗中的作用机制与临床进展, 为其在 RRMM-RI 患者中的应用提供了理论依据。

ADC 药物在 MM 治疗中具有靶向性强、毒性可控等优势, Chari 等[27]的综述总结了 ADC 药物在 MM 治疗中的临床数据与未来方向, 为 Belantamab Mafodotin 等药物在 RI 患者中的应用提供了参考。CAR-T 疗法作为新兴的治疗手段, 在 RRMM 治疗中展现出惊人的疗效, Anderson 等[28]的综述探讨了 CAR-T 疗法在 MM 治疗中的当前状态与未来方向, 为其在 RI 患者中的应用提供了重要参考。

3.3.2. 不同治疗线数的疗效差异

对于 RRMM-RI 患者, 治疗疗效与治疗线数密切相关。一线治疗失败后的早期复发患者, 采用含 CD38 单抗的联合方案或双特异性抗体方案, 仍有望获得较高的肾脏完全缓解率和长期生存; 而多线治疗后复发的患者, 治疗目标多转为疾病控制和维持肾功能稳定, 延缓进入终末期肾病, 此时 ADC 药物、核输出抑制剂或 CAR-T 疗法可作为重要选择[19] [22]。

3.4. 新型药物的剂量调整与安全性

3.4.1. 剂量调整建议

新型药物的肾脏排泄途径各异, 其剂量调整策略是临床安全应用的关键。本研究汇总分析显示, 大多数新型靶向药物无需因肾功能不全调整起始剂量, 包括所有 PIs (硼替佐米等)、CD38 单克隆抗体(达雷妥尤单抗、伊沙妥昔单抗等)、双特异性抗体(Teclistamab、Elranatamab 等)及 ADC 药物(Belantamab Mafodotin 等); 而来那度胺在严重 RI 或透析患者中需谨慎使用并调整剂量, 泊马度胺在重度 RI 患者中可考虑适当减量; 塞利尼索在轻中度 RI 患者中无需调整剂量, 重度 RI 患者需根据肾功能情况个体化调整[11] [17] [20] [21]。

3.4.2. 安全性分析

纳入研究的安全性数据显示, 新型药物在 MM-RI 患者中的总体耐受性良好, ≥ 3 级肾毒性发生率 $< 1\%$, 未出现因肾毒性导致的治疗中断或死亡事件。主要不良反应为血液学毒性(中性粒细胞减少、贫血、血小板减少等)和各自特有的非血液学毒性, 如双特异性抗体相关的细胞因子释放综合征(多为低级别)和感染风险, ADC 药物相关的眼毒性(角膜病变等), CD38 单抗相关的输注反应(多为轻度至中度) [17]-[20] [22]。这些不良反应多可通过对症处理或剂量调整得到有效控制, 未显著影响患者的治疗依从性。

4. 讨论

多发性骨髓瘤肾损害是临床常见的危重症, 其治疗一直是血液科和肾内科医生面临的重大挑战。随着新型靶向药物的不断涌现和治疗理念的更新, MM-RI 患者的治疗已进入精准化、个体化的新时代。本研究通过系统梳理 2022 年 1 月至 2025 年 10 月的最新循证证据, 结合 IMWG 2023 肾脏缓解标准, 对 NDMM-RI 和 RRMM-RI 的治疗策略进行了全面总结, 并提出了“eGFR - MRD - 轻链类型”三维度精准分层模型, 为临床实践提供了重要参考。

4.1. NDMM-RI 的治疗策略优化

新诊断多发性骨髓瘤肾损害(NDMM-RI)的治疗目标是快速清除致病性游离轻链, 逆转肾损伤并获得高质量血液学缓解[3] [7]。研究显示, CD38 单抗为核心的四联方案(如 Dara-VRd)在严重肾功能损害患者中表现出色, ORR 达 100%, 肾脏完全缓解率达 61%, 已成为首选方案[7] [8]。对于不适合移植的患者, Dara-VMP 或 Dara-Rd 方案可显著改善预后[9] [10]。

早期深度血液学缓解(\geq VGPR)是肾功能恢复的关键预测因素[14]。因此, 治疗初期应选择强效方案快速降低游离轻链水平。同时, 自体干细胞移植(ASCT)对适合的患者仍是重要的巩固治疗手段[15]。此外, 支持治疗(如水化、碱化尿液、高截留量透析)对肾功能恢复至关重要[29]。

4.2. RRMM-RI 的治疗选择与挑战

复发难治多发性骨髓瘤肾损害(RRMM-RI)治疗难度大, 需综合考虑疗效、毒性及肾功能状态[17] [19]。CD38 单抗难治患者可选择双特异性抗体(如 Teclistamab)或 CAR-T 疗法, 这些药物在透析依赖患者中表

现出高 ORR, 部分患者可脱离透析[18] [22]。ADC 药物(如 Belantamab Mafodotin)和核输出抑制剂(如塞利尼索)也是重要选择[20] [21]。

然而, RRMM-RI 治疗仍面临诸多挑战, 如双特异性抗体和 CAR-T 疗法相关不良反应在肾功能不全患者中可能更突出[18] [22]。对于多线治疗后复发、肾功能严重受损的患者, 目前缺乏特效方案, 亟需开发新的治疗策略。

4.3. 新型药物的安全性与剂量管理

新型药物显著改善了 MM-RI 患者的预后, 但剂量调整和管理是关键[11] [17]。74%的新型药物无需随肾功能调整剂量。来那度胺和泊马度胺需根据肾功能调整剂量[10] [11]。塞利尼索在轻中度肾功能不全患者中无需调整剂量, 但重度患者需个体化调整[21]。

安全性方面, 新型药物总体耐受性良好, ≥ 3 级肾毒性发生率低[17]-[20] [22]。临床应用中需加强不良反应监测与管理, 确保治疗的安全性和有效性。

4.4. 新型免疫疗法在 RI 患者中的特殊毒性管理

随着双特异性抗体和 CAR-T 细胞疗法在 MM-RI 患者中的广泛应用, 其特有的毒性管理成为临床关注的重点。

CRS 相关的肾损伤管理: 细胞因子释放综合征是此类疗法最常见的急性毒性, 严重时可导致急性肾损伤。对于 RI 患者, 其基线肾功能储备差, 对低血压及炎症因子风暴导致的肾脏灌注不足更为敏感。管理策略包括: ① 预防性使用托珠单抗或皮质类固醇, 并根据肾功能调整剂量; ② 密切监测血压、尿量及液体平衡, 积极纠正低血容量; ③ 发生严重 CRS 时, 除标准抗细胞因子治疗外, 应强化支持治疗, 包括肾脏替代治疗的适时启动。需注意, CRS 相关 AKI 多为肾前性或炎症性损伤, 积极控制原发病因后肾功能常可恢复, 避免过早诊断为不可逆损伤。

透析患者使用双抗时的感染预防: 透析依赖患者免疫功能低下, 使用双特异性抗体后 B 细胞深度耗竭, 感染风险显著增高。建议采取综合预防措施: ① 治疗前筛查并预防性治疗潜伏感染(如 HBV、CMV); ② 治疗期间及治疗后定期监测免疫球蛋白水平, 必要时给予静脉注射免疫球蛋白替代治疗; ③ 强化感染监测, 对发热等症状及时评估并经验性抗感染治疗; ④ 与肾内科团队紧密协作, 确保透析充分性及通路护理, 降低导管相关感染风险。

4.5. 精准分层模型的临床意义

本研究提出的“eGFR-MRD-轻链类型”三维度精准分层模型, 为 MM-RI 患者的治疗选择提供了新的思路。eGFR 是评估肾功能损害程度的核心指标, 直接影响药物剂量调整和治疗方案耐受性; MRD 状态反映了肿瘤负荷的深度控制情况, 是预测患者长期预后的重要指标, MRD 阴性的患者往往具有更长的 PFS 和 OS [6] [14]; 轻链类型与肾损伤的病理机制和预后密切相关, λ 轻链型 MM 患者更易发生严重肾损伤, 预后相对更差[4] [15]。通过这三个维度的综合评估, 可更精准地判断患者的疾病风险和治疗应答潜力, 制定个体化的治疗方案, 如对于 eGFR ≥ 30 mL/min、MRD 阳性、 κ 轻链型的 NDMM-RI 患者, 可选择 Dara-VRd 方案联合 ASCT 进行深度治疗; 对于 eGFR < 30 mL/min、MRD 阴性、 λ 轻链型的 RRMM-RI 患者, 可选择双特异性抗体或 CAR-T 疗法争取进一步缓解。未来需开展更多前瞻性研究验证该模型在临床决策中的价值, 为 MM-RI 患者的精准治疗提供更坚实的证据支持。

4.6. 研究局限性

本研究存在一定的局限性: ① 纳入的研究类型包括临床试验和真实世界研究, 不同研究的设计、样

本量、随访时间存在差异,可能存在选择偏倚;②部分早期研究的肾脏终点指标未采用 IMWG2023 标准,虽已进行对应转换,但仍可能存在一定的测量偏倚;③纳入的研究中,部分新型药物(如 GPRC5D 靶向药物)的相关数据较少,其在 MM-RI 患者中的疗效和安全性仍需更多研究验证;④本研究为系统综述,未进行 Meta 分析,无法进行定量合并分析,疗效和安全性结论主要基于描述性统计。

4.7. 未来研究方向

未来 MM-RI 的研究应聚焦于以下几个方面:①开展更多大样本、前瞻性临床试验,验证“eGFR-MRD-轻链类型”三维模型在临床决策中的价值,进一步优化精准治疗策略;②深入探索 MM 相关肾损伤的分子机制,开发针对特定病理机制的靶向药物,如游离轻链降解抑制剂、肾小管损伤保护剂等,为肾损伤的逆转提供新的治疗靶点;③优化双特异性抗体、CAR-T 等新型疗法在重度 RI 患者中的全程管理策略,降低感染、细胞因子释放综合征等不良反应的发生风险,提高治疗的安全性和可及性;④开展真实世界研究,评估新型药物在广泛人群中的疗效、安全性和经济性,为临床实践提供更贴近真实情况的证据支持。

5. 结论

多发性骨髓瘤肾损害的治疗已进入以新型靶向药物和免疫治疗为核心的时代,以 CD38 单克隆抗体及双特异性抗体为核心的新型方案能显著改善 MM-RI 患者的肾功能与生存。临床实践中,应根据患者的疾病状态(NDMM 或 RRMM)、eGFR 分层、MRD 状态、轻链类型及既往治疗史,采用“eGFR-MRD-轻链类型”三维模型进行精准分层,制定个体化治疗方案,并加强支持治疗和不良反应管理。未来通过多学科协作、机制研究的深入和精准医疗的推进,MM-RI 患者的预后有望得到进一步改善。

参考文献

- [1] Kumar, S.K., Rajkumar, V., Kyle, R.A., van Duin, M., Sonneveld, P., Mateos, M., *et al.* (2017) Multiple Myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17046. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46>
- [2] Bridoux, F., Leung, N., Belmouaz, M., Royal, V., Ronco, P., Nasr, S.H., *et al.* (2021) Management of Acute Kidney Injury in Symptomatic Multiple Myeloma. *Kidney International*, **99**, 570-580. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.010>
- [3] Dimopoulos, M.A., Merlini, G., Bridoux, F., Leung, N., Mikhael, J., Harrison, S.J., *et al.* (2023) Management of Multiple Myeloma-Related Renal Impairment: Recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*, **24**, e293-e311. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00223-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00223-1)
- [4] Cesar, B.N., Braga, W.M.T., Hamerschlak, N. and Junior, M.d.S.D. (2024) Kidney Function in Newly Diagnosed Myeloma Patients: Factors Associated with Kidney Impairment and Recovery. *BMC Nephrology*, **25**, Article No. 344. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03717-5>
- [5] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024 年修订) [J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(4): 277-285.
- [6] Mikhael, J., Bhutani, M., Cole, S., *et al.* (2024) A Contemporary Standard for Response and Remission in Multiple Myeloma: The International Myeloma Working Group Consensus Criteria 2023. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 319-332.
- [7] Moreau, P., Attal, M., Hulin, C., *et al.* (2019) Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone with or without Daratumumab before and after Autologous Stem-Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CASSIOPEIA): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet*, **394**, 29-38.
- [8] Harvey, R.D., Franz, J., Joseph, N.S., Kaufman, J.L., Hitron, E., Collins, H., *et al.* (2023) A Phase 2 Evaluation of Daratumumab-Based Induction Therapy in Patients with Multiple Myeloma with Severe Renal Insufficiency. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 8057-8057. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.8057
- [9] Cavo, M., Dimopoulos, M.A., San-Miguel, J., Jakubowiak, A.J., Suzuki, K., Yoon, S., *et al.* (2018) Impact of Baseline Renal Function on Efficacy and Safety of Daratumumab plus Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplantation (ALCYONE). *Journal of Clinical Oncology*, **36**, e20024. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e20024

- [10] Usmani, S.Z., Kumar, S., Plesner, T., Orłowski, R.Z., Moreau, P., Bahlis, N.J., *et al.* (2021) Efficacy of Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Impaired Renal Function from the Phase 3 MAIA Study Based on Lenalidomide Starting Dose. *Blood*, **138**, Article No. 1646. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146940>
- [11] Dimopoulos, M.A., Leleu, X., Moreau, P., Richardson, P.G., Liberati, A.M., Harrison, S.J., *et al.* (2020) Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment: ICARIA-MM Subgroup Analysis. *Leukemia*, **35**, 562-572. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0868-z>
- [12] Mateos, M.V., Cavo, M., Richardson, P.G., *et al.* (2007) Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma in Elderly Patients. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 1879-1890.
- [13] San-Miguel, J.F., Schlag, R., Khuageva, N.K., *et al.* (2008) Lenalidomide plus Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Elderly. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 906-917.
- [14] Atrash, S., Mhlanga, J., Voorhees, P.M., *et al.* (2024) Impact of Renal Response on Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Renal Impairment: A Pooled Analysis of Three Clinical Trials. *Leuk Lymphoma*, **65**, 217-225.
- [15] Li, A.Y., Atenafu, E.G., Bernard, R.S., Masih-Khan, E., Reece, D., Franke, N., *et al.* (2019) Toxicity and Survival Outcomes of Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma Patients with Renal Insufficiency: An Institutional Comparison between Two Eras. *Bone Marrow Transplantation*, **55**, 578-585. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0697-8>
- [16] Rajkumar, S.V. (2023) Multiple Myeloma: 2023 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *American Journal of Hematology*, **98**, 371-391.
- [17] Kastritis, E., Terpos, E., Symeonidis, A., Labropoulou, V., Delimpasi, S., Mancuso, K., *et al.* (2023) Prospective Phase 2 Trial of Daratumumab with Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment or on Dialysis: The DARE Study. *American Journal of Hematology*, **98**, E226-E229. <https://doi.org/10.1002/ajh.27001>
- [18] Lebreton, P., Lachenal, F., Bouillie, S., Pica, G.M., Aftisse, H., Pascal, L., *et al.* (2024) Teclistamab for Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients on Dialysis. *British Journal of Haematology*, **205**, 2077-2079. <https://doi.org/10.1111/bjh.19772>
- [19] Lesokhin, A.M., Tomasson, M.H., Arnulf, B., Bahlis, N.J., Miles Prince, H., Niesvizky, R., *et al.* (2023) Elranatamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 2 MagnetisMM-3 Trial Results. *Nature Medicine*, **29**, 2259-2267. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02528-9>
- [20] Lee, H.C., Cohen, A.D., Chari, A., Hultcrantz, M., Nooka, A.K., Callander, N.S., *et al.* (2020) DREAMM-2: Single-Agent Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Patients with Relapsed/refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Renal Impairment. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, Article No. 8519. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.8519
- [21] Delimpasi, S., Mateos, M.V., Auner, H.W., Gavriatopoulou, M., Dimopoulos, M.A., Quach, H., *et al.* (2021) Efficacy and Tolerability of Once-Weekly Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone in Comparison with Standard Twice-Weekly Bortezomib and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma with Renal Impairment: Subgroup Analysis from the BOSTON Study. *American Journal of Hematology*, **97**, E83-E86. <https://doi.org/10.1002/ajh.26434>
- [22] Hansen, D.K., Sidana, S., Peres, L.C., Colin Leitzinger, C., Shune, L., Shrewsbury, A., *et al.* (2023) Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience from the Myeloma CAR T Consortium. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 2087-2097. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01365>
- [23] Palumbo, A., Chanan-Khan, A.A., Weisel, K., *et al.* (2012) Pomalidomide plus Low-Dose Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood*, **120**, 2486-2492.
- [24] Lonial, S., Dimopoulos, M.A., Joshua, D., *et al.* (2015) Daratumumab Monotherapy in Patients with Treatment-Refractory Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 1207-1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506348>
- [25] Dimopoulos, M.A., Oriol, A., Plesner, T., *et al.* (2021) Isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (IKEMA): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet*, **397**, 787-798.
- [26] van de Donk, N.W., Schetelig, J., Yakoub-Agha, I., *et al.* (2022) Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Clinical Data and Future Directions. *Blood Reviews*, **49**, Article ID: 100807.
- [27] Chari, A., Voorhees, P.M., Usmani, S., *et al.* (2021) Antibody-Drug Conjugates in Multiple Myeloma: Current Status and Future Directions. *American Journal of Hematology*, **96**, 1464-1478.
- [28] Anderson, K.C., Carrasco, R.D., Ghobrial, I.M., *et al.* (2022) Current and Future Directions for CAR T Cell Therapy in Multiple Myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **19**, 151-166.
- [29] Tarragón, B., Ye, N., Gallagher, M., Sen, S., Portolés, J.M. and Wang, A.Y. (2020) Effect of High Cut-Off Dialysis for Acute Kidney Injury Secondary to Cast Nephropathy in Patients with Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Kidney Journal*, **14**, 1894-1900. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa220>