

综 述

初诊多发性骨髓瘤治疗模式演变及进展

钟立业

暨南大学附属第一医院血液科, 广东广州 510630

摘要 随着新药的涌现,初诊多发性骨髓瘤(NDMM)的治疗模式发生显著变革。诱导治疗中,四联方案(如 Dara-VRd)逐渐取代传统三联方案,分层治疗策略因高危患者生存获益需求而动态调整;自体造血干细胞移植(ASCT)在新药时代仍具重要地位,但其时机选择(早期或延迟)及串联移植的适用人群仍需循证支持;维持治疗的个体化趋势显著,来那度胺联合硼替佐米成为高危患者的优选治疗方案。本文结合最新指南及临床试验,系统阐述 NDMM 治疗模式的演变及未来方向。

关键词 多发性骨髓瘤; 治疗; 模式

中图分类号 R551.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250213

Evolution and development of treatment paradigms in newly diagnosed multiple myeloma ZHONG Li-ye. *Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangdong Guangzhou 510630, China*

Corresponding author: ZHONG Li-ye, E-mail: Liyezhong@jnu.edu.cn

Abstract With the emergence of new drugs, the treatment paradigm for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) has undergone significant transformation. In induction therapy, quadruplet regimens (e. g., Dara-VRd) have gradually replaced traditional triplet regimens, and stratified treatment strategies are dynamically adjusted to meet the survival benefit needs of high-risk patients. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) remains crucial in the era of novel agents, though its optimal timing (early vs. delayed) and the appropriate patient population for tandem transplantation still require evidence-based support. The trend toward individualized maintenance therapy is prominent, with lenalidomide combined with bortezomib becoming the preferred choice for high-risk patients. This article systematically reviews the evolution of the NDMM treatment paradigm and future directions, integrating the latest guidelines and clinical trial findings.

Key words Multiple myeloma; Treatment; Paradigm

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞疾病,近年来随着新药的不断涌现和治疗策略的优化,患者的生存期和生活质量得到了显著改善。本文聚焦近十年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和梅奥诊所等权威指南的更新,结合关键的临床试验,分析初诊 MM 在诱导、移植及维持治疗中的策略优化与争议。

一、诱导治疗

1. 指南中诱导模式的变化:初诊多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者的诱导治疗是整体治疗策略的核心环节,直接影响患者的缓解深度和长期预后。近年来, NCCN 指南和梅奥诊所的治疗策略不断更新,反映了新药和治疗策略的最新进展。

在 2015 至 2020 年期间,三药的诱导方案逐渐成为适合移植的 NDMM 患者的一线标准方案,从 NCCN 指南更新中可以看出,这期间 1 类推荐方案从硼替佐米联合阿霉素和地塞米松(Bortezomib combined with Adriamycin and Dexametha-

sone, PAD)方案、硼替佐米联合环磷酰胺和地塞米松(Bortezomib combined with Cyclophosphamide and Dexamethasone, VCD)方案转变为只保留硼替佐米联合来那度胺和地塞米松(Bortezomib combined with Lenalidomide and Dexamethasone, VRD)的 1 类推荐地位^[1-3];而梅奥诊所通过遗传学对 NDMM 进行危险度分层治疗,对于高危 MM 患者推荐使用以卡非佐米联合来那度胺和地塞米松(Karfizomib combined with Lenalidomide and Dexamethasone, KRd)方案进行诱导,中低危患者则将 VRD 方案作为一线推荐,其目的在于通过分层治疗提升高危患者的生存^[4]。2020 年的 ENDURANCE 研究结果直接改变了梅奥诊所对 NDMM 的治疗策略:该研究显示作为一线诱导治疗,与 VRD 对比, KRd 方案并未提升中低危 NDMM 患者的无进展生存期(progression free survival, PFS),甚至毒性更高^[5];因此, KRd 方案从一线的位置上被删除,梅奥诊所的诱导分层治疗模式也随之被取消, VRD 方案一枝独秀^[6]。2022 年以后,多个以 CD38 单抗为一线的诱导方案的临床试验结果出炉,挑战了 VRD 的三药诱导地位,

迎来了现在 CD38 单抗联合 VRD 方案的四药时代;梅奥诊所的治疗策略再次发生变化,分层治疗模式再现,不同的是只分成高危与标危两组,高危 MM 的诱导治疗推荐达雷妥尤单抗联合 VRD 的四联方案,对标危仍然以 VRD 或者达雷妥尤单抗联合来那度胺和地塞米松 (Daratumumab combined with Lenalidomide and Dexamethasone, DRd) 的三联方案^[7,8];而 NCCN 指南的一线诱导治疗推荐则是从三药时代逐步发展至目前的四药时代^[9]。

对于不适合移植患者的诱导治疗,梅奥的治疗策略呈现了与适合移植患者模式相似的演变,虽然也经历了按危险度的分层治疗到无分层治疗,再到目前的高危和标危的分层原则;但鉴于此类患者的虚弱状况差异显著,至今为止,三联方案仍是其一线的首选治疗,不同的是这种三联方案中 CD38 单抗的地位明显提升^[4,6-8]。与梅奥的策略对比,NCCN 指南的变化步伐会更大,从 10 年前的来那度胺和地塞米松 (lenalidomide and dexamethasone, RD) 方案到现今含有 CD38 单抗 (伊沙妥昔单抗或达雷妥尤单抗) 的四药及三联方案均被放到了 1 类推荐中,这种不适合移植 NDMM 一线诱导治疗方案的更新提示 MM 的诱导时代更迭^[1-3,9]。

2. 适合移植的 NDMM 患者的诱导治疗

四联方案:达雷妥尤单抗联合 (Dara-VRd, VRd) 的四药联合方案已成为目前适合移植的 NDMM 患者的标准治疗选择。PERSEUS 试验显示,与 VRd 组比较,Dara-VRd 组 48 个月的 PFS 率较高 (84.3% vs. 67.7%),且微小残留病灶 (minimal residual disease, MRD) 阴性率提升 (75.2% vs. 47.5%)^[10]。伊沙妥昔单抗联合 VRd (Isa-VRd) 在 NDMM 中的疗效同样令人印象深刻^[11,12]。当然,Dara-VRd 和 Isa-VRd 两种四联方案的选择要取决于临床可及性和可用性。

三联方案:作为近 10 年来的经典三联方案,VRD 的诱导治疗被多个临床试验证实能够显著提高患者的缓解率并延长 PFS,甚至总生存期 (overall survival, OS)^[13-15];而且鉴于国家医保政策、法规以及经济因素等影响,在无法获得四药联合方案的情况下,三联方案仍然是适合移植患者的一线选择。当然,鉴于 DRd 方案高效低毒的良好临床效果也是合适的初始治疗选择^[16]。

其它选择和要求:对于以来那度胺为诱导治疗的患者中,单用粒细胞刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 进行干细胞采集可能受影响。接受超过 4~6 个周期来那度胺治疗的患者可能需要使用普乐沙福进行干细胞动员。所有接受来那度胺治疗的患者均需抗血栓预防。阿司匹林适用于大多数患者,但对于血栓高危患者,需要使用低分子肝素、华法林或其它口服抗凝药 (如利伐沙班) 进行预防性抗凝治疗。若来那度胺无法用于初始治疗,或患者合并急性肾衰竭,可选择其他含硼替佐米的方案,如达雷妥尤单抗 + 硼替佐米 + 环磷酰胺 + 地塞米松 (Dara-Vcd)、硼替佐米 + 环磷酰胺 + 地塞米松 (Vcd) 或硼替佐米 + 沙利度胺 + 地塞米松 (VTd) 等方案。对于因硼替佐米出现的严重周围神经病变患者,除改变其用药间隔外,也可考虑更换为卡非

佐米^[8,17]。

3. 不适合移植的 NDMM 患者的诱导治疗:对于因年龄或其他合并症被认为不适合移植的 NDMM 患者,主要的初始治疗方案是 VRd 或 DRd (针对虚弱患者),对于非虚弱患者,可以选择 Dara-VRd 或 Isa-VRd。

三联方案:DRd 已被批准用于 NDMM 患者,其依据来自国际多中心随机试验结果,该试验显示 DRd 的疗效远优于 Rd 方案,且全部年龄段患者均有生存的显著获益^[16]。另一种替代方案是 VRd,相关的研究显示该方案与 Rd 相比也有生存获益^[13]。根据目前的循证学证据,VRd 方案通常约 8~12 个周期,之后进行维持治疗。与 VRd 不同的是,DRd 方案被建议三种药物长期使用至进展,因此其长期成本较高。在考虑到治疗的方便性,对于部分患者可考虑用伊沙佐米代替硼替佐米。对于虚弱的老年患者,建议使用降低来那度胺和地塞米松剂量。

四联方案:Isa-VRd 和 Dara-VRd 都可以作为不适合干细胞移植的初始治疗方案,前提是患者不属于虚弱患者。最近的数据表明,四联方案相比三联方案,在缓解率、MRD 阴性率和 PFS 方面具有优势,甚至在 65 岁以上的患者中也表现出优越性^[10,11]。然而,大多数在这项试验中被认为不适合移植的患者,在美国会被视为移植的候选者。因此,在决定使用三联或四联方案时,虚弱程度比移植适应证更为关键。

NDMM 推荐使用的主要诱导治疗方案,见表 1。

二、造血干细胞移植

1. 造血干细胞移植的应用:在新药治疗时代,仍未能取代自体干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 在 NDMM 治疗中的价值,ASCT 能使 MM 患者的中位 OS 提高 12 个月^[18-20]。然而,随机试验一致发现,早期 ASCT (在 4 周期诱导治疗后立即进行) 与延迟 ASCT (复发时作为挽救治疗) 在 OS 方面没有显著差异^[20]。法国多发性骨髓瘤研究组 (Intergroupe Francophone du Myélome, IFM) 试验的更新结果显示,早期 ASCT 在 PFS 方面显著优于延迟 ASCT,但在 8 年时,延迟 ASCT 组的 OS 与早期 ASCT 组几乎完全一样。美国最近的 DETERMINATION 试验也未能证明早期 ASCT 能显著提高生存率^[21]。基于这些结果,对于标准风险的 MM 患者,考虑延迟 ASCT 也是合理的选择,尤其是那些因个人及可及性等原因的患者倾向于延迟治疗。

关于串联 (双次) ASCT 的作用尚不明确。在欧洲骨髓瘤网络 (European Myeloma Network, EMN) 早期的随机试验中,高危患者首次移植未达完全缓解 (complete remission, CR) 时,串联 ASCT 可改善 PFS 和 OS (5 年 OS 率提高 15%);但其他研究未能显示此类改善^[22-24]。欧洲一项试验显示,在标准风险和高风险患者中,串联 ASCT 能改善 PFS 和 OS^[25];EMN 建议,伴 del(17p)/t(4;14) 的高危患者首次移植后未达 CR,可考虑串联 ASCT。然而,在美国由骨髓移植临床试验网络 (Blood & Marrow Transplant Clinical Trials Network, BMT-CTN) 进行的随机试验 (BMT-CTN 0702 试验) 中,标危和高危的 MM 患者均未显示生存获益^[26],这反映在现代治

表 1 NDMM 推荐使用的主要诱导治疗方案

方案	具体药物用法
VRd	硼替佐米 1.3 mg/m ² 皮下注射(第 1、8、15 天);来那度胺 25 mg 口服(第 1~14 天);地塞米松 20 mg 口服(硼替佐米当天及次日),每 3 周重复
VCD/CyBord	环磷酰胺 900 mg/m ² 静脉注射(第 1 天)或者 300 mg/m ² 口服(第 1、8、15、22 天);硼替佐米 1.3 mg/m ² 皮下注射;地塞米松 40 mg 口服,每 4 周重复
DRd	达雷妥尤单抗 16 mg/kg 静脉注射(前 8 周每周 1 次,后续每 2 周或每月 1 次);来那度胺 25 mg 口服(第 1~21 天);地塞米松 40 mg 口服,每 4 周重复。
VTd	硼替佐米 1.3 mg/m ² 皮下注射(第 1、8、15 天);沙利度胺 100~200 mg 口服(第 1~21 天);地塞米松 20 mg 口服(硼替佐米当天及次日),每 4 周重复。
D-VRD	达雷妥尤单抗 16 mg/kg(第 1、8、15 天);硼替佐米 1.3 mg/m ² 皮下注射(第 1、4、8、11 天);来那度胺 25 mg 口服(第 1-14 天);地塞米松 20 mg 口服,每 3 周重复。
IRd	伊沙佐米 4 mg 口服(第 1、8、15 天);来那度胺 25 mg 口服(第 1~21 天);地塞米松 40 mg 口服(第 1、8、15、22 天);每 4 周重复。
移植预处理	马法兰 200 mg/m ² ,分 1~2 天静脉注射(肾功能不全者,剂量减至 14 mg/m ²)
R 维持	来那度胺 10~15 mg 口服(第 1-21 天),每 4 周重复。
VR 维持	硼替佐米 1.3 mg/m ² 皮下注射(第 1、15 天);来那度胺 10~15 mg 口服(第 1~21 天),每 4 周重复

疗背景下,新的挽救治疗方案可能影响了串联 ASCT 的作用。因此,在临床试验之外,通常不推荐常规进行串联 ASCT。

2. 移植后巩固治疗:巩固治疗指在长期维持治疗开始前,短期给予两种或以上药物的治疗。BMT-CTN0702 试验设有一个研究分组,比较移植后巩固联合来那度胺维持治疗与单纯来那度胺维持治疗的获益,结果提示,ASCT 后给予 VRd 巩固治疗未显示出显著获益^[26]。与早期试验不同,BMT-CTN 0702 试验特异性地分离了巩固治疗的作用,比那些无法明确巩固治疗对 PFS 和 OS 具体贡献的试验更具说服力。但是,对于高危患者且首次移植后未达到 CR 的患者,则可考虑巩固治疗。然而,在临床试验之外,ASCT 后的常规巩固治疗并不被推荐,大多数患者应直接接受标准的低强度维持治疗。

3. 异基因移植:异基因移植及非清髓性异基因移植在 MM 中的作用仍存在争议,不同研究的结果存在矛盾^[27,28]。其治疗相关死亡率(treatment-related mortality, TRM)(10%~20%)和移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)发生率均较高^[29]。随着嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor-t cell, CAR-T)及双抗疗法进展,异基因移植的适应证可能进一步缩小,目前仅推荐用于年轻高危复发患者(如 BCMA CAR-T 失败后)。

三、维持治疗

1. MM 维持治疗的选择:MM 的维持治疗指使用有别于诱导治疗方案的单药或两药联合的方法,对达到一定缓解深度的患者给予长期治疗的一种模式,希望保障在低的不良反应情况下,使患者获得更长的有质量的生存。临床试验的荟萃分析显示,无论是 ASCT 后还是未接受 ASCT 治疗且已完成 8~12 周期初始治疗的患者,接受维持治疗将显著延长患者的 PFS^[30,31];因此,对所有 NDMM 患者均推荐给予维持治疗。

来那度胺是大多数患者维持治疗的标准方案。随机试验的荟萃分析显示,与安慰剂或无治疗相比,来那度胺维持治疗可显著改善 PFS 和 OS^[32,33]。但需注意,来那度胺维持治疗可能使患者的第二肿瘤风险增加,应充分告知患者并加强监测。对于高危 MM 患者的维持治疗目前仍有争议,来那度胺在高危患者维持治疗中的疗效尚不明确,此类亚组患者未见显著 OS 获益^[34]。研究发现,隔周使用硼替佐米可改善伴 del(17p)的高危患者的 OS^[35]。故而,各种指南均推荐高危患者采用硼替佐米联合来那度胺维持治疗;若患者无法耐受硼替佐米,伊沙佐米可作为替代方案^[36]。目前有大量的研究正在探索卡非佐米或者达雷妥尤单抗等为基础的联合方案用于维持治疗,结果显示达雷妥尤单抗联合来那度胺或者卡非佐米联合来那度胺的维持方案在相应的临床试验人群中均显示出生存获益^[10,37];但因研究分组或者随访时间等因素,其结论仍需进一步证实,目前不推荐这些联合方案作为常规的一线维持。

2. 治疗持续时间:目前,尽管 MM 维持治疗的益处已得到证实,且临床实践中建议患者维持治疗时间超过 2 年,但关于最佳治疗持续时间的数据仍缺乏。而且,我们还需要考虑无限期维持治疗带来的经济负担、毒性反应以及治疗不便等问题。许多患者渴望获得无需药物治疗的间期。美国东部肿瘤合作组织(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)正在开展一项临床试验(NCT03941860),对比使用来那度胺维持至疾病进展与限定 2 年治疗周期的疗效差异;如 GEM-CESAR 等试验正在探索是否可以根据 MRD 检测结果调整维持治疗的持续时间^[8]。

综合各项研究的循证结果,对于标危患者推荐在 ASCT 后或未接受 ASCT 在完成 8~12 个周期治疗后,采用来那度胺维持治疗,时限 2 年以上;对于高危患者推荐采用硼替佐米联合来那度胺的维持治疗方案直至疾病进展。

四、总结

NDMM 的治疗已迈入精准分层与多药联合的新纪元。CD38 单抗的引入彻底革新诱导及维持治疗格局,高危患者的生存获益显著提升;ASCT 的时机选择更趋灵活,延迟移植策略为部分患者提供新选择;维持治疗的个体化路径逐步清晰,MRD 监测有望成为调整疗程的核心依据。然而,四联方案的长期毒性、高危亚型的耐药机制及新型免疫治疗的整合仍需进一步探索。未来,基于分子分型的动态治疗策略、可及性优化及多学科协作将是突破生存瓶颈的关键方向。

参 考 文 献

1 Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, et al. Multiple myeloma version 2. 2016: clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(11): 1398-1435.

2 Kumar SK, Callander NS, Alsina M, et al. NCCN guidelines insights: multiple myeloma version 3. 2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(1): 11-20.

3 Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple myeloma version 3. 2021 NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(12): 1685-1717.

4 Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2016, 91(7): 719-734.

5 Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre open-label phase 3 randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1317-1330.

6 Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2020, 95(5): 548-567.

7 Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis risk stratification and management [J]. Am J Hematol, 2022, 97(8): 1086-1107.

8 Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2024, 99(9): 1802-1824.

9 Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple myeloma version 2. 2024 NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(12): 1281-1301.

10 Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab bortezomib lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2024, 390(4): 301-313.

11 Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, et al. Isatuximab bortezomib lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2024, 391(17): 1597-1609.

12 Leleu X, Hulin C, Lambert J, et al. Isatuximab lenalidomide dexamethasone and bortezomib in transplant-ineligible multiple myeloma: the randomized phase 3 BENEFIT trial [J]. Nat Med, 2024, 30(8): 2235-2241.

13 Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autolo-

gous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2017, 389(10068): 519-527.

14 Nørgaard JN, Moore KLF, Slørdahl TS, et al. VRD versus VCD as induction therapy before autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a nationwide population-based study [J]. Blood Cancer J, 2024, 14(1): 60.

15 Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, et al. Treatment regimens for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic literature review and network meta-analysis [J]. Adv Ther, 2022, 39(5): 1976-1992.

16 Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma [J]. N Engl J Med, 2019, 380(22): 2104-2115.

17 Mina R, Musto P, Rota-Scalabrini D, et al. Carfilzomib induction consolidation and maintenance with or without autologous stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: pre-planned cytogenetic subgroup analysis of the randomised, phase 2 FORTE trial [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(1): 64-76.

18 Rocchi S, Zannetti BA, Marconi G, et al. Multiple myeloma: the role of autologous stem cell transplantation in the era of immunotherapy [J]. Cells, 2024, 13(10): 853.

19 Ricciuti G, Falcone A, Cascavilla N, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma [J]. Panminerva Med, 2020, 62(4): 220-224.

20 Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide bortezomib and dexamethasone with transplantation for myeloma [J]. N Engl J Med, 2017, 376(14): 1311-1320.

21 Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. Triplet therapy transplantation and maintenance until progression in myeloma [J]. N Engl J Med, 2022, 387(2): 132-147.

22 Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(17): 2434-2441.

23 Femand J-P, Desseaux K, Marolleau JP, et al. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: long-term results of a two by two designed randomized trial in 225 young patients with multiple myeloma (MM) [J]. Blood, 2009, 114(22): 2320.

24 Goldschmidt H. Single vs. tandem autologous transplantation in multiple myeloma: the GMMG experience [J]. Hematol J, 2003, 4(Suppl 1): S61.

25 Cavo M, Gay FM, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study [J]. Blood, 2017, 130: 401.

26 Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation consolidation and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(7): 589-597.

- 27 Schmidt WM, Perera ND, Buadi FK, et al. Long-term outcomes of allogeneic stem cell transplant in multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1): 126.
- 28 Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(11): 1110-1120.
- 29 Stewart AK. Reduced-intensity allogeneic transplantation for myeloma: reality bites[J]. *Blood*, 2009, 113(14): 3135-3136.
- 30 Attal M, Palumbo A, Holstein SA, et al. Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): A meta-analysis (MA) of overall survival (OS) [C]. *American Society of Clinical Oncology*, 2016.
- 31 Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(10): 906-917.
- 32 Balitsky AK, Karkar A, McCurdy A, et al. Maintenance therapy in transplant ineligible adults with newly-diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Haematol*, 2020, 105(5): 626-634.
- 33 Gupta RK, Gupta A, Hillengass J, et al. A review of the current status of lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma in 2022 [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(5): 457-469.
- 34 Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 57-73.
- 35 Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(24): 2946-2955.
- 36 Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10168): 253-264.
- 37 Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CAS-SIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10): 1378-1390.

(2025-02-14 收稿)

(上接第 159 页)

- 3 Caceres DH, Forsberg K, Welsh RM, et al. Candida auris: a review of recommendations for detection and control in healthcare settings[J]. *J Fungi (Basel)*, 2019, 5(4): 111.
- 4 Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, et al. The pathophysiological basis and consequences of fever[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 200.
- 5 Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia[J]. *Am J Med*, 1982, 72(1): 101-111.
- 6 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(12): 969-978.
- 7 See E, Ronco C, Bellomo R. The future of continuous renal replacement therapy[J]. *Semin Dial*, 2021, 34(6): 576-585.
- 8 Claire-Del Granado R, Clark WR. Continuous renal replacement therapy principles[J]. *Semin Dial*, 2021, 34(6): 398-405.
- 9 Tonelli M, Wanner C. Kidney disease: improving global outcomes lipid guideline development work group members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2013 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(3): 182.
- 10 León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Value of β -D-glucan and Candida albicans germ tube antibody for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(8): 1315-1325.
- 11 Boers SA, Jansen R, Hays JP. Understanding and overcoming the pitfalls and biases of next-generation sequencing (NGS) methods for use in the routine clinical microbiological diagnostic laboratory[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(6): 1059-1070.
- 12 明茜, 黄丽芳, 肖毅, 等. 重视抗菌药物治疗前病原学检查的规范性[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(2): 140-143.
- 13 Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(9): 1535-1546.
- 14 Liu Y, Wu Q, Wu X, et al. Structure, preparation, modification, and bioactivities of β -glucan and mannan from yeast cell wall: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 173: 445-456.
- 15 Yoshida M, Roth RI, Grunfeld C, et al. Soluble (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan purified from candida albicans: biologic effects and distribution in blood and organs in rabbits[J]. *J Lab Clin Med*, 1996, 128(1): 103-114.
- 16 Schlecht LM, Peters BM, Krom BP, et al. Systemic Staphylococcus aureus infection mediated by Candida albicans hyphal invasion of mucosal tissue[J]. *Microbiology (Reading)*, 2015, 161(Pt 1): 168-181.
- 17 Lobo CIV, Rinaldi TB, Christiano CMS, et al. Dual-species biofilms of Streptococcus mutans and Candida albicans exhibit more biomass and are mutually beneficial compared with single-species biofilms[J]. *J Oral Microbiol*, 2019, 11(1): 1581520.
- 18 Kraneveld EA, Buijs MJ, Bonder MJ, et al. The relation between oral Candida load and bacterial microbiome profiles in Dutch older adults [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42770.

(2023-05-09 收稿 2023-06-26 修回)