·临床研究·

来那度胺联合地塞米松治疗伴单克隆免疫球蛋白沉积的增生性肾小球肾炎

周后安[1,2] 陈菁菁[2] 李曼娜[2] 王霞[2] 曾彩虹[2] 黄湘华[2] 陈朝红[2] 程震[2]
[1]南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)肾脏病科,南京 210016;[2]东部战区总医院 国家肾脏疾病临床医学研究中心,南京 210016
通信作者:程震,Email:chengzhen33@hotmail.com

【摘要】 **目的** 评估来那度胺(lenalidomide)联合地塞米松(dexamethasone)方案(LD方案)治疗伴单克隆免疫球蛋白(Ig)沉积的增生性肾小球肾炎(proliferative glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits,PGNMID)的疗效及安全性。 **方法** 回顾性分析2010年1月至2019年10月于东部战区总医院采用LD方案治疗的PGNMID患者的临床病理资料。 **结果** 于东部战区总医院行肾活检并接受LD方案治疗≥3个月的患者共6例。随访6~19个月,肾脏缓解3例,缓解率为50%(3/6)。所有患者肾脏病理光镜:膜增生性肾小球肾炎。免疫荧光:单一κ型IgG3沉积于系膜区和血管袢。在服用LD方案前,6例患者的中位尿蛋白量7.76(1.27,14.57)g/24 h,中位血肌酐118.5(70.7,289.1)μmol/L,中位血白蛋白34.5(22.4,37.5)g/L。5例血清游离κ、λ轻链浓度升高,但血清游离轻链比值均正常。2例血补体C3下降。6例行骨髓流式细胞学检查,2例单克隆浆细胞升高,所占比例分别为0.7%和0.5%。1例患者血M蛋白阳性,为κ型IgG3。末次随访时,6例患者的中位尿蛋白量3.33(0.33,11.23)g/24 h,中位血肌酐108.7(80.4,160.9)μmol/L,中位血白蛋白35.9(24.5,45.6)g/L。5例血清游离轻链浓度升高患者中,4例浓度较服药前下降。2例补体C3下降的患者升高至正常浓度,另2例患者补体C3略有下降。随访期间,1例患者的血M蛋白阳性未见转阴。所有患者血清游离轻链比值均正常。不良反应有贫血、中性粒细胞减少、四肢麻木感和上呼吸道感染。 **结论** 本文首次报道LD方案用于治疗PGNMID可能有效,但需进一步关注来那度胺的血液系统不良反应。

【关键词】 肾小球肾炎; 免疫球蛋白类; 地塞米松; 增生性肾小球肾炎; 来那度胺; 治疗结果; 药物相关性不良反应
基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC0904100)
DOI:10.3760/cma.j.cn441217-20191112-00083

Lenalidomide plus dexamethasone for proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits

Zhou Houan[1,2], Chen Jingjing[2], Li Manna[2], Wang Xia[2], Zeng Caihong[2], Huang Xianghua[2], Chen Zhaohong[2], Cheng Zhen[2]
[1]Department of Kidney, Jinling Hospital, Nanjing University, Nanjing 210016, China; [2]National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing 210016, China
Corresponding author: Cheng Zhen, Email: chengzhen33@hotmail.com

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone (LD) in patients with proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMID). **Methods** The clinicopathological data of PGNMID patients who were treated with LD protocol from January 2010 to October 2019 were retrospectively analyzed. **Results** All of 6 patients received LD treatment for≥3 months after renal biopsy in Jinling Hospital. During the follow-up period of 6 to 19 months, 3 patients achieved renal remission, and the renal remission rate was 50%(3/6). Light microscopy showed membranoproliferative glomerulonephritis and immunofluorescence showed

single kappa type IgG3 was deposited in the mesangial region and the vascular loop. Before taking LD scheme, the median urinary protein were 7.76(1.27, 14.57) g/24 h, the median serum creatinine was 118.5(70.7, 289.1) μmol/L, and the median albumin was 34.5(22.4, 37.5) g/L. The concentration of serum free kappa and lambda light chain was increased in 5 patients, but the serum free light chain ratio was normal. Hypocomplementemia was detected in two cases. Six patients underwent bone marrow flow cytometry, and 2 patients had elevated monoclonal plasma cells, accounting for 0.7% and 0.5%, respectively. Immunofixation electrophoresis suggested that 1 patient had positive serum M protein for kappa type IgG3. At the last follow-up, median urine protein was 3.33(0.33, 11.23) g/24 h, median serum creatinine was 108.7(80.4, 160.9) μmol/L, and median albumin was 35.9(24.5, 45.6) g/L. The concentration of serum free light chain in 4 patients from 5 patients with elevated serum free light chain was lower than that before taking the drug. Decreased level of serum complement in two cases returned to normal after treatment. The M spike did not turn negative during the follow-up in one patient. Adverse events included anemia, neutropenia, limb numbness and upper respiratory tract infection. **Conclusion** This study reports for the first time that LD protocol may be effective in treating PGNMID, but more attention should be paid to the hematological adverse events of lenalidomide.

【Key words】 Glomerulonephritis; Immunoglobulins; Dexamethasone; Proliferative glomerulonephritis; Lenalidomide; Treatment outcome; Drug-related adverse reactions

Fund program: National Key Research and Development Projects of China (2016YFC0904100)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20191112-00083

Nasr等[1]在2004年首次报道伴单克隆免疫球蛋白(Ig)G沉积的增生性肾小球肾炎,随后有伴单克隆IgA和IgM沉积的增生性肾小球肾炎的相关报道[2-3]。该病光镜以增生性肾小球病变为主,免疫荧光只有单一Ig亚型和单一轻链沉积于肾小球,电镜下可见颗粒状电子致密物沉积于系膜区和内皮下[4-6]。伴单克隆Ig沉积的增生性肾小球肾炎(proliferative glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits,PGNMID)的发病机制是B细胞或浆细胞分泌的单克隆Ig在肾脏异常沉积[7-8]。PGNMID容易进展为终末期肾脏病,预后差[9]。目前最佳治疗方案仍存在争议,以往报道以激素、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类或免疫调节治疗方案为主,肾脏缓解率不一(15.63%~88.00%)[1, 4, 10-12]。我们前期1项单中心回顾性对照研究表明沙利度胺+地塞米松(TD)方案治疗PGNMID的肾脏缓解率和血液缓解率明显高于非TD组[12],但是TD组半数以上患者出现不良反应。

来那度胺是沙利度胺的衍生物,是新一代免疫调节剂,疗效强并且不良反应少,广泛被应用于B细胞或浆细胞恶性增殖性疾病[13],但目前尚未见应用于PGNMID治疗的相关报道。本研究首次报道应用来那度胺联合地塞米松(LD方案)治疗PGNMID,现将具体情况总结如下。

对象与方法

1. 研究对象:2010年1月至2019年10月于东部战区总医院行肾活检确诊为PGNMID,同时接受LD方案治疗≥3个月的患者。本研究经东部战区总医院伦理委员会批准(批件号:2017NZKY-013-01)。

2. PGNMID诊断标准[10]:(1)免疫荧光为单一Ig亚型伴单一轻链沉积(若有两种重链或轻链沉积时需荧光强度相差≥1.5+)。(2)光镜为增生性肾小球病变。(3)电镜表现为高电子致密物沉积,无特殊结构。(4)排除冷球蛋白血症、感染性疾病、自身免疫性疾病、多发性骨髓瘤、单克隆Ig沉积病及纤维性肾小球肾炎。

3. 入选标准和排除标准:(1)入选标准:①确诊为PGNMID。②初始治疗为LD方案,或者其他方案无效/复发或无法耐受更换为LD方案。③规律随访≥3个月。(2)排除标准:接受LD方案前进入终末期肾脏病或透析维持治疗者。

4. 治疗方法:根据患者估算的肾小球滤过率(eGFR)及药物不良反应调整来那度胺及地塞米松剂量[13],见表1。来那度胺1次/d,服用21 d,停用7 d;地塞米松第1、8、15、22天服用。28 d为1个周期。治疗期间若出现以下情况需停药:(1)

表1 根据eGFR水平调整来那度胺剂量

eGFR水平	来那度胺	地塞米松(第1、8、15、22天)
eGFR≥60	25 mg/d	40 mg
30≤eGFR < 60	10 mg/d	40 mg
eGFR < 30	7.5 mg/d	40 mg

注:eGFR:估算的肾小球滤过率,单位为 $ml \cdot min^{-1} \cdot (1.73\ m^2)^{-1}$

按照世界卫生组织(WHO)抗癌药物常见不良反应分级标准评估,不良反应分级评估≥3级,药物减量后不能缓解。(2)LD方案治疗持续6个月,评估肾脏及血液无缓解。

5. 疗效判断:所有患者通过实验室结果评估疗效,疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无效(NR)或进展(PD),标准参考Gumber等[11]的相关定义。(1)CR:肌酐和eGFR保持稳定(±25%)或者有改善,尿蛋白量 < 0.5 g/24 h。(2)PR:肌酐保持稳定或者改善,但是未达到正常范围;尿蛋白量下降 > 50%,如果尿蛋白量在肾病综合征范围,需尿蛋白量下降 > 50%并且 < 3 g/24 h。(3)NR:未达到PR或者CR的标准。(4)PD:在达到PR或CR后出现肌酐或者尿蛋白量的恶化。因为没有正式的血液学缓解标准,同时PGNMID患者血M蛋白检出率低(30%~37%)[10-11],因此仅在研究中描述M蛋白变化情况。分别统计随访治疗6、12个月的缓解率(完全缓解+部分缓解)。不良反应分级依据WHO抗癌药物常见不良反应分级标准。

6. 统计方法:数据分析采用描述性方法,计量资料采用*M*(范围)描述,计数资料采用比例描述。

结　果

1. 一般资料:共有90例PGNMID患者,筛选后共随访6例患者。初始治疗为LD方案3例,复治时接受LD方案3例。LD方案为来那度胺25.0 mg/d(4例)、7.5 mg/d(1例)、10.0 mg/d(1例),同时联合地塞米松40 mg/周。男∶女=4∶2,中位确诊年龄为49.5(38.0~62.0)岁,中位随访时间为12.5(6~19)个月。6例患者肾活检光镜下均为膜增生性病变,免疫荧光均为IgG3-κ型。中位尿蛋白量7.76(1.27~14.57)g/24 h,中位血肌酐118.5(70.7~289.1)μmol/L,中位血白蛋白34.5(22.4~37.5)g/L,中位eGFR 62.5(19.0~93.0)$ml \cdot min^{-1} \cdot (1.73\ m^2)^{-1}$。5例患者血游离κ、λ轻链浓度升高,但是血清游离轻链比值均正常。2例补体C3下降。6例行骨髓流式细胞学检查,其中2例单克隆浆细胞升高,所占比例分别为0.7%和0.5%。1例患者血M蛋白阳性,为κ型IgG3。所有患者无乙肝、冷球蛋白血症及风湿病史。见表2,表3,表4。

2. LD方案疗效:患者随访6~19个月,其中6例随访≥6个月,4例随访≥12个月。在随访6个月时,缓解(CR+PR)4例,其中患者4在随访3个月时达到CR,因为出现3级贫血,将来那度胺减量后,尿蛋白量增多,随访6个月时评估为

表2 6例伴单克隆免疫球蛋白沉积的增生性肾小球肾炎患者的一般资料

项目	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5	患者6
性别	男	男	男	男	女	女
确诊年龄(岁)	40	62	51	61	48	38
肾脏沉积类型	IgG3-κ	IgG3-κ	IgG3-κ	IgG3-κ	IgG3-κ	IgG3-κ
Scr(μmol/L)	152.9	108.7	129.1	289.1	107.8	70.7
ALB (g/L)	36.4	37.3	32.7	27.1	22.4	37.5
eGFR	49	63	65	19	62	93
尿蛋白量 (g/24 h)	4.31	2.44	14.57	11.22	14.46	1.27
血清C3(g/L)	0.881	0.765	1.070	0.500	0.993	0.894
血清C4(g/L)	0.129	0.264	0.215	0.242	0.187	0.219
血清游离κ(mg/L)	14.1	25.4	20.1	66.2	23.8	21.8
血清游离λ(mg/L)	13.5	36.2	32.5	74.0	48.2	39.8
血清游离κ/λ比值	1.04	0.70	0.62	0.89	0.49	0.55
血M蛋白	–	–	–	–	–	IgG-κ
单克隆浆细胞(%)	0.7	–	0.5	–	–	–

注:Scr:血肌酐;ALB:血白蛋白;eGFR:估算的肾小球滤过率,单位为 $ml \cdot min^{-1} \cdot (1.73\ m^2)^{-1}$;–:阴性

表3　6例伴单克隆免疫球蛋白沉积的增生性肾小球肾炎患者的肾脏病理表现

项目	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5	患者6
IgG	2+	1+	1+	3+	2+	3+
IgG亚型	IgG3(2+)	IgG3(2+)	IgG3(2+)	IgG3(2+)	IgG3(2+)	IgG3(2+)
κ	2+	2+	1+	3+	2+	2+
λ	−	±	−	1+	−	±
病理类型	MPGN	MPGN	MPGN	MPGN	MPGN	MPGN
新月体比例(%)	10.8	0	0	13.3	0	6.1
硬化球比例(%)	18.9	62.9	0	60.0	30.3	9.1
节段硬化比例(%)	2.7	0	0	13.3	0	3.0
肾间质纤维化	±	1+	1+	±	±	1+

注：MPGN：膜增生性肾小球肾炎

表4　6例伴单克隆免疫球蛋白沉积的增生性肾小球肾炎患者治疗方案疗效

项目	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5	患者6
初始治疗方案	LD	LD	LD	P+Tw	BD	TD
更换原因				无效	停药复发	四肢麻木
目前治疗方案	LD	LD	LD	LD	LD	LD
来那度胺治疗剂量(mg/d)	10.0	25.0	25.0	7.5	25.0	25.0
末次随访肾脏缓解	CR	CR	NR	CR→PR	PR→PD	PD
开始缓解时间(月)	6	5		3	6	

注：LD：来那度胺+地塞米松；P+Tw：泼尼松+雷公藤；BD：硼替佐米+地塞米松；CR：肾脏完全缓解；PR：肾脏部分缓解；NR：肾脏无效；PD：肾脏进展

PR。肾脏缓解比为4/6(66.7%)。在随访12个月时，2例肾脏CR，2例肾脏PR，肾脏缓解比为4/4(100.0%)。末次随访时，2例肾脏CR，1例肾脏PR，1例肾脏NR，2例肾脏PD。患者5在治疗6个月后出现肾脏PR，接受LD方案12个疗程后自行停用3个月，尿蛋白升高，末次随访时评估为肾脏PD。1例患者因服药期间出现上呼吸道感染，尿蛋白、血肌酐升高后住院调整治疗方案。6例患者的中位尿蛋白量为3.33(0.33～11.23)g/24 h，中位血肌酐为108.7(80.4～160.9)μmol/L，中位血白蛋白为35.9(24.5～45.6)g/L。5例出现血清游离轻链浓度升高患者中，4例浓度较服药前下降。2例补体C3下降的患者末次随访时升高至正常浓度，2例患者补体C3略有下降。随访期间，血M蛋白阳性的患者未见转阴，所有患者血清游离轻链比值未见明显异常，见表4，图1，图2，图3。

3. 不良反应：治疗期间出现的不良反应见表5。最主要及最严重的不良反应为血液系统受累，3级及以上的不良反应有贫血4例(2例患者为服药前有中度贫血，分别为89 g/L和81 g/L)，粒细胞减少2例，血小板减少1例，余不良反应为

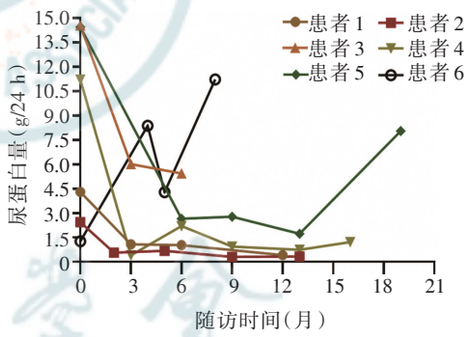
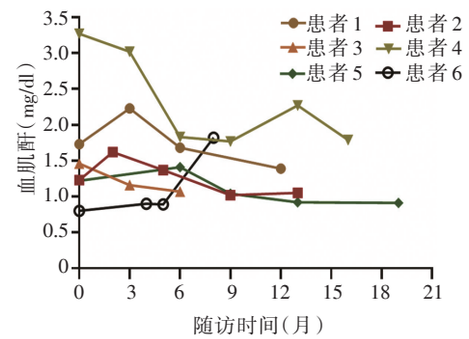


图1　治疗期间6例患者尿蛋白量变化情况



注：1 mg/dl Scr=88.4 μmol/L Scr

图2　治疗期间6例患者血肌酐变化情况

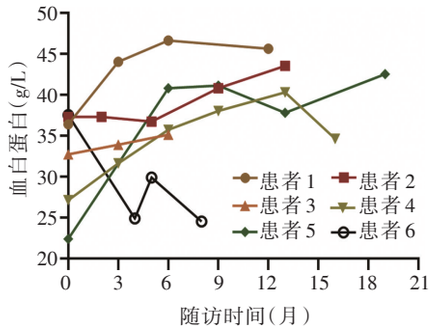


图3　治疗期间6例患者血白蛋白变化情况

表5　6例患者治疗期间出现的不良反应(例)

不良反应	1级	2级	3级	4级	总计
贫血	–	1	3	1	5
中性粒细胞减少	1	1	1	1	4
血小板减少	–	–	–	1	1
血肌酐一过性升高	4	–	–	–	4
皮肤干燥、瘙痒	–	2	–	–	2
皮肤瘀斑	1	–	–	–	1
皮肤色素沉着	1	–	–	–	1
黑痣	1	–	–	–	1
乏力	3	–	–	–	3
手抖	2	–	–	–	2
四肢麻木感	1	–	–	–	1
上呼吸道感染感染	–	1	–	–	1
关节不适	1	–	–	–	1
恶心、纳差	1	–	–	–	1

1～2级，减药后症状减轻或缓解，均可耐受。患者2在服药前血红蛋白为89 g/L，服药后同时出现4级贫血、中性粒细胞减少及血小板减少，在当地医院行输血治疗，目前血红蛋白、中性粒细胞及血小板均升高，开始小剂量LD方案治疗。患者6因上呼吸道感染，出现肾功能恶化，目前已经停用来那度胺治疗。患者5接受LD方案12个月后肾脏PR，后自行停用，末次随访时已停用3个月，复查提示尿蛋白升高。患者3无法耐受皮肤色素沉着停药。

讨　论

我们在国际上首次报道，LD治疗PGNMID可能有效。末次随访时，共有3例患者获得肾脏缓解，肾脏缓解比为3/6(50.0%)。1例患者因接受LD方案12个月后肾脏PR，后自行停用，末次随访时尿蛋白升高，评估为肾脏PD。无患者进入终末期肾脏病。1例患者血液学无缓解。Nasr等[10]在2009年对37例PGNMID患者平均随访30个月，治疗方案包括保守治疗、口服ACEI或血管紧张素受体阻滞剂及免疫调节治疗(激素、沙利度胺、硼替佐米、利妥昔单抗)，38%的患者达肾脏缓解。Gumber等[11]在2018年对19例PGNMID患者采用以靶向治疗(以利妥昔单抗或硼替佐米为基础，联合环磷酰胺及激素)为主要的治疗方案，肾脏缓解率为88%。我们前期研究发现采用TD治疗的肾脏缓解比例为6/12(50.0%)，采用非TD方案治疗的肾脏缓解比例为5/32(15.6%)[12]。接受LD方案的肾脏缓解比与TD方案相同，介于Nash等[10]和Gumber等[11]研究之间。但是与TD组相比，LD方案中有3例为复治时接受LD治疗，其中2例在接受LD治疗期间获得肾脏缓解。3例初始治疗即接受LD方案的患者有2例在随访9个月和12个月时获得肾脏CR。

PGNMID的发病机制主要与浆细胞或者B细胞有关，以往的研究证明靶向治疗可以获得较好的肾脏缓解。来那度胺作为第二代免疫调节剂，免疫调节能力是沙利度胺的5 000倍，同时不良反应少、服用方便[13]。治疗复发、难治性B细胞或者浆细胞疾病可获得满意的疗效。来那度胺主要通过以下机制发挥作用：(1)抑制炎性因子肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-12的分泌，上调表达细胞周期素依赖激酶抑制剂和增加TNF相关凋亡诱导配体的作用，促进肿瘤细胞的凋亡；(2)直接诱导T细胞CD28因子的酪氨酸磷酸化，促进初始T细胞的增殖及自然杀伤细胞的活化；(3)增强自然杀伤细胞介导的抗体依赖细胞介导的细胞毒作用；(4)通过调节骨髓微环境，抑制肿瘤细胞的生长[14]。

本研究中，LD方案治疗PGNMID的主要不良反应是贫血，可能与慢性肾脏病患者肾脏产生红细胞生成素(EPO)不足以及来那度胺的骨髓抑制作用有关。服用来那度胺25.0 mg/d，血红蛋白下降20～37 g/L；服用来那度胺7.5 mg/d，血红蛋白下降4 g/L。随访期间，患者开始出现贫血的时间主要在服用LD方案前3个月。一项来那度胺治疗复发、难治性多发性骨髓瘤的研究发现，血液系统受累最多，其中最常见的表现为中性粒细胞减少，其次是血小板减少，最后为贫血[15]，出现在服

药后的6个月内。建议首次服用LD的患者，前12周每2周复查血常规，之后每月复查一次血常规[16]。出现贫血时，来那度胺减量；贫血持续性加重则需要停药，同时注射EPO或输血进行对症支持治疗。

血液学无缓解可能与以下因素有关：(1)随访时间短，本研究中的1例患者的随访时间是8个月，来那度胺治疗多发性骨髓瘤的血液缓解时间为15.8个月[17]。(2)样本量少，本研究仅随访6例患者。

本研究首次证实LD方案治疗PGNMID可能有效，部分患者可获得肾脏缓解，但需关注来那度胺的血液系统不良反应。本研究不足之处：(1)单中心，样本量少，随访时间短，不能进行分组对照研究，无法获得长期疗效及患者预后的影响因素。(2)回顾性研究，存在偏倚，结论有局限性。因此，有待延长随访时间并开展对照性研究进一步阐明LD方案的疗效及不良反应。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

志谢　样本来自国家肾脏疾病临床研究中心生物样本库、江苏省重大疾病生物资源样本库

参 考 文 献

[1] Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune - complex glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2004, 65(1): 85 - 96. DOI: 10.1111/j.1523 - 1755.2004.00365.x.

[2] Yamaguchi Y, Maeda K, Nagatoya K, et al. A case report of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin M - kappa deposits without associated lymphoproliferative disorder or detectable paraproteinemia[J]. CEN Case Rep, 2018, 7(1): 55-61. DOI: 10.1007/s13730-017-0291-0.

[3] Vignon M, Cohen C, Faguer S, et al. The clinicopathologic characteristics of kidney diseases related to monotypic IgA deposits[J]. Kidney Int, 2017, 91(3): 720-728. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.026.

[4] 曾彩虹. 单克隆免疫球蛋白相关性肾小球疾病[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(6): 505 - 510. DOI: 10.19538/j.nk2018060104.

[5] 曾彩虹, 陈浩, 范芸, 等. 单克隆IgG沉积的增生性肾小球肾炎[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(5): 401-407. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2012.05.001.

[6] Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy - associated renal lesions[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016, 25(2): 127-137. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000201.

[7] Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance[J]. Kidney Int, 2015, 87(4): 698-711. DOI: 10.1038/ki.2014.408.

[8] Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant[J]. Blood, 2012, 120(22): 4292 - 4295. DOI: 10.1182/blood-2012-07-445304.

[9] 李娟, 张明超, 梁丹丹, 等. 232例膜增生性肾小球肾炎的重新评估[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(4): 301-305,325. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2018.04.001.

[10] Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(9): 2055 - 2064. DOI: 10.1681/ASN.2009010110.

[11] Gumber R, Cohen JB, Palmer MB, et al. A clone - directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits[J]. Kidney Int, 2018, 94(1): 199 - 205. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.020.

[12] 周伟, 李娟, 黄湘华, 等. 沙利度胺联合地塞米松治疗伴单克隆IgG沉积的增生性肾小球肾炎[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(2): 101-105,112. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2018.02.001.

[13] Dimopoulos MA, Terpos E, Niesvizky R. How lenalidomide is changing the treatment of patients with multiple myeloma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 88 Suppl 1: S23 - S35. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.05.013.

[14] 李新, 郭彩虹, 黄仲夏. 来那度胺在多发性骨髓瘤治疗中的应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(5): 36-40. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2013.05.009.

[15] Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. Leukemia, 2009, 23(11): 2147-2152. DOI: 10.1038/leu.2009.147.

[16] Stadtmauer EA, Lonial S, Vesole DH, et al. A practical guide to achieving and maintaining the best response to lenalidomide in multiple myeloma: roundtable proceedings[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2007, 5(10 Suppl 15): 7-19, quiz 21-22.

[17] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America [J]. N Engl J Med, 2007, 357(21): 2133-2142. DOI: 10.1056/NEJMoa070596.

（收稿日期：2019-11-12）
（本文编辑：杨克魁）