

轻链沉积病合并肾脏损害的临床特点及预后分析

田秀娟¹,何娟¹,柳红昌^{2△}

(西京医院:1.肾脏内科;2.麻醉科,西安 710032)

[摘要] **目的** 分析轻链沉积病(LCDD)的临床特点及预后情况。**方法** 回顾性分析西京医院 2015—2020 年收治的经肾活检证实的 LCDD 患者的其临床资料、肾脏病理类型、治疗及预后情况。**结果** 共纳入 13 例患者,男女比例为 3.3:1.0,年龄 53.77(36.00~68.00)岁。临床表现为肾病综合征范围蛋白尿(46.1%)、肾功能不全(76.9%)、高血压(84.6%)。30.8%合并多发性骨髓瘤。血清游离轻链检测显示,免疫固定电泳阳性率分别为 84.6%。光镜下可见弥漫性肾小管基底膜增厚(100.0%)、结节性肾小球硬化(84.6%),荧光下肾小管基底膜可见线性轻链限制性染色(κ 染色阳性 10 例, λ 染色阳性 3 例),电镜下均可见肾小管基底膜外和(或)肾小球基底膜内可见粉末状电子致密物沉积。13 例患者,除 1 例起病时已透析外,8 例接受了以硼替佐米为基础的治疗方案,4 例给予其他治疗。平均随访(27.3±17.76)月,中位肾脏存活率为 5.5 年;1 年、3 年的肾存活率分别为 67%、54%,以硼替佐米为基础的治疗,与其他治疗相比,1 年肾脏存活率明显升高(87% vs. 25%, $P=0.04$)。**结论** 基于硼替佐米的方案治疗 LCDD 可获得持续的血液学反应,明显改善肾脏存活率。

[关键词] 轻链沉积症;硼替佐米;肾脏;存活率**[中图分类号]** R552**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)14-2423-06

Analysis on clinical characteristic and prognosis of light chain deposition disease complicating renal damage

TIAN Xiujuan¹, HE Juan¹, LIU Hongchang^{2△}

(1. Department of Nephrology; 2. Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics and prognostic situation of light chain deposition disease(LCDD). **Methods** The clinical data, renal pathology type, treatment and prognosis situation in the patients with LCDD verified by renal biopsy in Xijing Hospital during 2015—2020 were retrospectively analyzed. **Results** Thirteen patients were included, the ratio of male to female was 3.3:1.0, with an average age of 53.77 (36.00—68.00) years old. The clinical manifestations were nephrotic syndrome range proteinuria (46.1%), renal insufficiency (76.9%) and hypertension(84.6%). 30.8% of patients were complicated with multiple myeloma. The serum free light chain detection showed that the positive rate of immunofixation electrophoresis was 84.6% respectively. The microscope showed the diffuse thickening of renal tubular (100.0%) and nodular glomerulosclerosis(84.6%). The linear light chain restricted staining in renal tubular basal membrane could be seen under fluorescence(κ positive staining in 10 cases, λ positive staining 3 in 3 cases). Electron microscopy showed the deposition of powdered electron density outside the renal tubule basement membrane and/or inside the glomerular basement membrane. Among 13 cases, except 1 case conducted the dialysis in disease onset, 8 cases received the treatment scheme with bortezomib as base, and 4 cases were given other treatment. The average follow up was (27.3±17.76) months. The median renal survival rate was 5.5 years. The 1-year and 3-year renal survival rates were 67.5% and 54.0% respectively. Bortezomib served as the basic treatment, compared with other treatment, the 1-year renal survival rate was significantly increased(87% vs. 25%, $P=0.04$). **Conclusion** The bortezomib-based scheme for treating LCDD can achieve the sustained hematological response and significantly improve the renal survival rate.

[Key words] light chain deposition disease; bortezomib; kidney; survival rate

轻链沉积病(LCDD)是单克隆免疫球蛋白轻链产生过多并沉积在细胞外引起的系统性疾病。自

RANDALL 于 1976 年报道以来,不断有病例发现,国内也有少数病例报道。其特征为非淀粉样免疫球蛋白轻链颗粒样沉积,单链轻链主要为 κ 型(92%),大多数属于 V κ IV 亚组,通过疏水侧链和糖基化位点,导致轻链沉积及与基质相互作用,刚果红染色为阴性^[1-2]。有研究显示,LCDD 患者被诊断时中位年龄为 58 岁,男女比例为 2.5:1.0,约 65% 与多发性骨髓瘤有关,3% 与其他淋巴增生性疾病(慢性淋巴细胞白血病)有关,32% 是特发性的^[3-4]。

免疫球蛋白轻链(LC)经肾小球滤过,通过受体介导的内吞作用在近端肾小管重吸收;肾脏是 LC 沉积的主要靶器官,其次为肝脏、心脏、皮肤、神经系统等^[5-7]。本病常表现为肾病范围蛋白尿、镜下血尿、高血压和肾功能不全,罕见合并孤立性肾小管间质性肾炎^[8]。特征性病理学特点包括光镜下结节性肾小球硬化、免疫荧光下肾小管基底膜(TBM)和肾小球基底膜(GBM)弥漫性单一轻链染色,而电子显微镜下则可检测到 TBM 和 GBM 中非纤维丝“粉末状”沉积物^[9]。

LCDD 患者如果不进行治疗,最终会在数月数年进展至终末期肾病(ESRD),病死率明显增加。治疗 LCDD 的主要方法是控制潜在的单克隆浆细胞克隆,改善肾功能。积极的治疗可以阻止甚至逆转肾功能的恶化,深度的血液学反应与肾脏结果的改善明显相关。本文探讨轻链沉积病合并肾脏损害的临床特点及预后分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2015—2020 年在西京医院诊断为 LCDD 患者的临床资料。诊断标准:(1)肾组织刚果红染色阴性;(2)免疫荧光显示单克隆轻链沿肾小管基底膜外侧和(或)肾小球内侧沉积;(3)在电子显微镜下出现相应的点状、“粉末状”电子致密沉积物。

1.2 方法

1.2.1 临床检查

所有患者在初次登记时进行全血计数、血液化学分析,以及标准的多发性骨髓瘤相关血清学和尿液检测,以确定血清存在的单克隆蛋白的性质。组织活检包括肾穿刺活检术、骨髓穿刺活检术。收集为 24 h 尿液测量蛋白尿。肾病范围蛋白尿定义为 24 h 蛋白尿 ≥ 3.5 g。肾小球滤过率(GFR)采用改良肾病饮食(MDRD)公式估算。在患者开始治疗前,进行常规心电图、腹部超声及心脏超声检查。

1.2.2 治疗方案

BD 方案:35 d 为 1 个疗程,用 4 周,停 1 周,硼替佐米(1.3 mg/体表面积,皮下注射 1 次/周)+地塞米松(40 mg/d,第 1、8、15、22 日,口服)。CTDa 方案:28 d 为 1 个疗程,环磷酰胺(500 mg,第 1、8、15 日静脉滴注)+沙利度胺(200 mg/d,口服)+地塞米松(20

mg/d,第 1~4、15~18 日口服)。

1.2.3 疾病定义

(1)血液学反应:参照原发性轻链型淀粉样变的血液学疗效标准。完全缓解(CR),血清游离轻链水平及比值正常,血清免疫固定电泳阴性;非常好的部分缓解(VGPR);血轻链差值(dFLC)下降到 ≤ 40 mg/L;部分缓解(PR),dFLC 下降超过 50%;无反应(NR),缓解未达以上标准者。(2)肾脏反应:完全缓解(CR),尿蛋白定量下降 $> 50\%$,且 ≤ 0.5 g/24 h,Scr 水平稳定或升高 $\leq 20\%$;部分缓解(PR),尿蛋白定量下降 $> 50\%$ 且 ≤ 2 g/24 h,Scr 水平稳定或升高 $\leq 20\%$;无反应(NR),缓解未满足以上标准。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。满足正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不满足正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,计数资料以频数或百分率表示,采用 χ^2 检验。肾脏生存率分析应用 Kaplan-Meier 法,组间比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况及浆细胞克隆特征

2015—2019 年共诊断 LCDD 患者 13 例。患者年龄 53.77(36.00~68.00)岁,男女比例为 3.3:1.0,69.2%(9/13)合并具有肾脏意义的单克隆免疫球蛋白病(MGRS),30.8%(4/13)合并多发性骨髓瘤(MM)。

2.2 临床特征

12 例患者 24 h 尿蛋白定量均大于 0.5 g,其中 6 例(46.1%)为肾病范围蛋白尿;8 例(61.5%)骨髓出现镜下血尿;11 例(84.6%)骨髓血压升高;10 例(76.9%)骨髓起病时表现为肾功能不全,Scr 值为 303(88~1 062) $\mu\text{mol/L}$,eGFR 为 34.48(4.55~89.36) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$;5 例(38.5%)为慢性肾脏病 1~3 期,8 例(61.5%)为慢性肾脏病 4~5 期,其中 1 例(7.7%)在诊断时已行肾脏替代治疗。蛋白尿/Scr 升高与 LCDD 诊断之间的间隔时间为 6(2~16)个月。

2.3 肾外受累

心脏受累发生率为 46.2%。最常见的心电图异常为心房颤动占 33.0%,超声心动图检查提示室间隔增厚 12~14 mm,舒展功能受损 I~II 级,射血分数下降(EF $< 50\%$)的患者占 15.4%,心脏受累 LCDD 患者氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和肌钙蛋白 T 的均值分别为 9 431.35 pg/mL、0.073 $\mu\text{g/L}$,与非心脏受累 LCDD 患者相比明显升高。

2.4 血液学检查

5 例(38.5%)血清免疫固定电泳阳性;8 例(61.5%)患者骨髓浆细胞比例小于 10%,3 例(23.1%)骨髓浆细胞比例 10%~30%,2 例(15.4%)骨髓浆细胞比例大于 30%。11 例(84.6%)患者血游

离轻链比值异常,5 例(38.5%)明显异常(>8)。10 例(76.9%)患者 κ 升高,3 例(23.1%)患者 λ 升高。诊断时 $GFR < 30.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 或透析依赖的患者轻链浓度高(500.67 mg/L),当 $GFR > 30.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时轻链浓度较低(103.8 mg/L),差异无统计学意义($P = 0.087$)。12 例患者免疫球蛋白 IgG 下降,6 例患者免疫球蛋白 IgA 下降,8 例患者免疫球蛋白 IgM 下降,9 例患者血清补体 C3 下降,1 例患者血清补体 C4 下降。

2.5 肾脏病理特点

光镜下可见 13 例(100%)弥漫性 TBM 增厚、11 例(84.6%)结节性肾小球系膜硬化,呈 PAS 染色强阳性,9 例(69.2%)中重度间质纤维化,7 例(53.8%)弥漫性肾小管萎缩。12 例出现小动脉病变,包括内膜纤维化、小动脉中膜沉积。免疫荧光显示所有患者的 TBM 均可见线性(κ 染色阳性 10 例, λ 染色阳性 3 例)轻链限制性染色,9 例出现肾小球系膜和(或)毛细血管壁沉积。所有患者 TBM 的外部(或)GBM 的

内部均显示出无定形的“粉末状”电子致密物沉积。所有患者均未见铸型肾病及轻链淀粉样变性。

2.6 治疗及随访情况

13 例患者中,1 例起病时已进入 ESRD,行腹膜透析,余 12 例患者中,其中 8 例接受以硼替佐米为基础的一线治疗(6 例采用硼替佐米+地塞米松,2 例采用环磷酰胺+硼替佐米+地塞米松);4 例患者接受了其他治疗,其中 2 例患者接受 CTDa 方案,1 例患者接受雷公藤多甙治疗,1 例给予慢性病二级预防治疗,见表 1。

2.7 肾脏存活率

平均随访(27.3 ± 17.76)个月,随访截止对所有患者均存活。排除基线水平已透析的 1 例患者,中位肾脏生存时间为 5.5 年。1 年、3 年的肾脏存活率分别为 67%、54%。以硼替佐米为基础的治疗,与其他治疗相比,1 年肾脏存活率明显升高(87% vs. 25%, $P = 0.04$),见图 1。

表 1 治疗方案与随访

序号	诊断及分期	化疗			随访(月)	血液学反应	肾脏反应	ESRD		eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	
		硼替佐米为基础的治疗	CTDa	其他				是/否	个月	初始	最终
1	MM	是	否	否	10	PR	ESRD	是	0	4.5	13.3
2	MM	是	否	否	10	NR	ESRD	是	10	12.0	6.9
3	MGRS	是	否	否	11	CR	CR	否	—	89.4	95.9
4	MM	是	否	否	40	CR	CR	否	—	82.0	108.7
5	MGRS	是	否	否	30	VGPR	NR	否	—	53.6	23.1
6	MM	否	否	是	34	NR	NR	是	5	23.6	8.3
7	MGRS	是	否	否	17	CR	PR	否	—	38.1	52.9
8	MGRS	否	是	否	53	VGPR	CR	否	—	34.5	51.1
9	MGRS	是	否	否	13	NR	NR	否	—	24.6	9.7
10	MGRS	否	是	否	23	PR	NR	是	6	32.6	8.7
11	MGRS	否	否	是	14	NR	NR	是	2	14.9	7.9
12	MGRS	是	否	否	66	VGPR	CR	否	—	19.1	45.3
13	MGRS	是	否	否	34	VGPR	CR	否	—	19.0	39.4

—:患者未进入 ESRD。

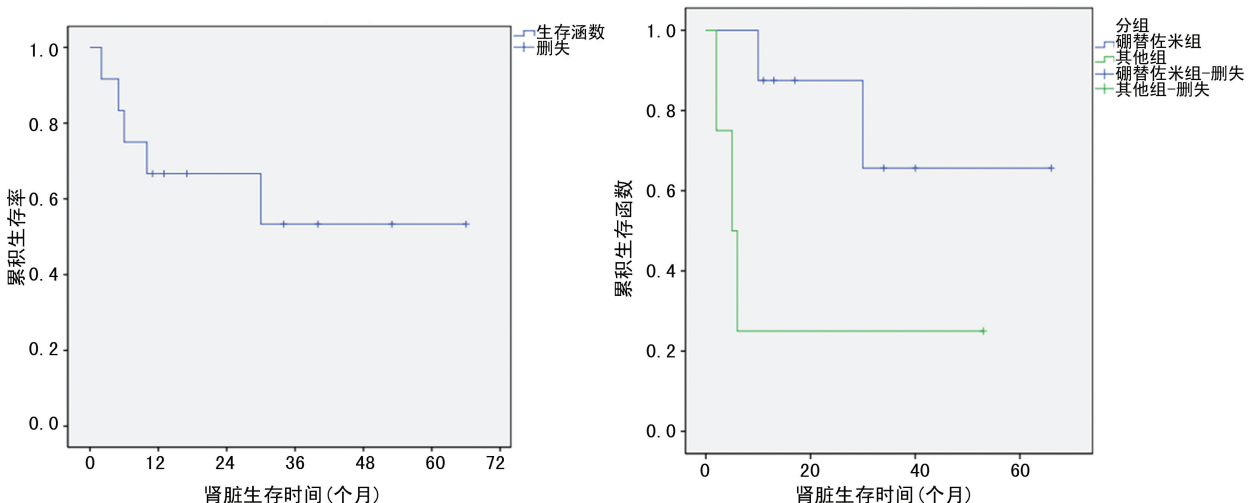


图 1 肾脏生存率

3 讨 论

单克隆免疫球蛋白沉积病(MIDD)是一种罕见的与浆细胞或 B 淋巴细胞异常克隆性增殖有关的疾病。分为 LCDD、重链沉积病(HCDD)、轻重链沉积病(LHCDD),其中 LCDD 最常见^[10-11]。LCDD 克隆性浆细胞浸润比例较少,多低于 10%,单克隆轻链以 κ 为主,占 80%~85%。几乎所有病例均会影响肾脏,其他器官,包括心脏、肝脏、肺和神经系统受累的频率很低^[3,5]。如果未治疗,常常会导致肾功能快速下降,高达 20% 患者起病时需要肾脏替代治疗。

在本研究中,LCDD 患病率为 0.14%,低于 NASR 等^[12]的报道(0.7%)。临床表现以中年男性为主,中位年龄为 53.77 岁,既往文献中报道的骨髓瘤管型肾病(MCN)诊断时中位年龄为 66.00 岁^[13],而轻链淀粉样变性病(AL)为 62.00 岁^[14]。所有患者均以肾脏受累为首发症状,表现不同程度的蛋白尿、镜下血尿、高血压及肾功能不全,46.1% 有肾病综合征,76.9% 出现肾功能不全,其中 61.5% 的患者 $GFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,符合慢性肾脏病 IV 和 V 期,7.7% 患者依赖透析,诊断时 $GFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 或依赖透析的患者往往血游离轻链浓度较高。MM 的发病率为 30.8%,低于既往报道的 53%~65%。6 例患者 LCDD 病例合并心脏受累,表现为心脏舒张功能受损或限制性心肌病。LCDD 可累及中枢及周围神经系统,临床表现格林巴利综合征或末梢神经感觉消退、自主功能丧失。此外,还可累及肝脏、皮肤、肺、脾脏、内分泌腺等,但本报道中未见相关病例出现。

M 蛋白检测阳性率在不同研究中有差异。NASR 等^[12]研究显示,血清免疫固定电泳阳性率为 69%,而血 κ/λ 异常率 100%。Mayo 诊所报道的 88 例患者,血清免疫固定电泳阳性率高达 64%,尿免疫固定电泳阳性率 68%,且 99% 患者血清游离轻链比值异常^[15]。LI 等^[16]报道的 48 例患者,仅 26.2% 出现血清免疫固定电泳阳性,血清游离轻链比值异常患者比例为 84.4%。本研究中 38.5% 出现血清免疫固定电泳阳性,而血清游离轻链比值异常比例为 84.6%,其中显著异常比例为 38.5%。血清游离轻链水平变化对评估治疗反应最有价值,同时是预测肾功能及总体生存的独立预后因素^[10,17]。M 蛋白检测阴性,考虑与免疫球蛋白数量和(或)电荷少、疏水性、与特殊基质相互作用的高组织亲和力等因素相关。

在本研究中,10 例(76.9%)患者血清 C3 和(或) C4 水平较低,但无肝脏受累,提示血清补体水平低不能归因于肝脏合成不足,可能与循环补体激活和调节失调有关,免疫球蛋白可能干扰补体系统,但不足以引起临床意义重大的补体介导疾病,如 C3 肾小球疾病或血栓性微血管病(TMA)^[18]。

肾脏病理检查是 LCDD 诊断的金标准。典型病

理特征为肾小球系膜结节性硬化,伴有系膜轻度增生,PAS 染色呈强阳性,但刚果红阴性。几乎所有患者均有慢性肾小管间质病变,肾小管基底膜增厚、皱缩、分层,肾小动脉病变也较为常见。免疫荧光检测具有决定性诊断意义,轻链 κ 或 λ 沿肾小管基底膜、肾小球基底膜及小血管壁呈线性沉积。超微结构改变为无结构的颗粒状电子致密物沿肾小管基底膜外侧、肾小球基底膜内侧、系膜区、Bowman 囊壁、小血管壁沉积。本研究中 84.6% 肾小球呈结节硬化性改变,100.0% 肾小管基底膜增厚,69.2% 间质中重度纤维化,53.8% 弥漫性肾小管萎缩,均为 LCDD 典型特点。

既往 LCDD 治疗选择非常有限,通常血液学反应差,生存期(OS)为 4.0~7.5 年,5 年生存率为 70%,肾脏存活率仅为 37%^[19],往往发展为慢性肾功能衰竭,最终需要肾脏替代治疗。SAYED 等^[2]研究提示约 62% 的患者需要肾脏替代治疗,36% 的患者死于感染、缺血性心肌病、脑血管意外、胃肠道出血、多发性骨髓瘤等。随着抗浆细胞治疗的不断进展,尤其是 HDM/SCT 和基于蛋白酶体抑制剂的治疗,患者平均生存期和肾脏存活率明显改善,特别是对治疗有良好反应(CR/VGPR)的患者往往可以获得持续血液学反应,无病生存期明显延长,中位 OS 长达 14.0 年,中位肾脏生存时间为 5.4 年,1 年、5 年和 10 年患者生存率分别提高了 95%、78% 和 65%^[2,20]。治疗反应的深度与速度与肾脏结局相关。

蛋白酶体抑制剂硼替佐米可以降低 LC 负荷,此外,可通过抑制核因子- κB (NF- κB),降低转化生长因子- β (TGF- β)水平,减少胶原生成,减轻肾小球硬化程度,延续肾功能不全的进展,保护肾脏,目前已成为 LCDD 的一线治疗药物^[21]。治疗的不良反应主要包括周围神经病变和肺炎,可以通过减少剂量或延长剂量间隔进行控制^[22]。本研究中,以硼替佐米为基础的治疗可以达到快速深度的血液学反应,75% 达到 VG-PR 或者 CR,均未进展至 ESRD,而 PR 或者 NR 患者中 33.3% 依赖透析。COHEN 等^[23]的一项回顾性研究提示,在接受以硼替佐米为基础治疗的 MIDD 患者中,血液学应答率较高(91%),CR/VGPR 为 70%,深度血液学反应与更好的肾脏预后有关。MAYO 诊断研究发现,蛋白酶体抑制剂或者 ASCT 更容易达到血液学反应 CR,肾脏反应更好^[15]。与此相同,英国 NAC 研究认为,与大多数 ESRD 患者相比,至少获得 VGPR 的患者的 eGFR 有显著改善,在达到 CR/VG-PR 的 21 例患者中,GFR 从基线的 $26.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 平均每年改善 $6.1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,而 PR/NR 患者则从基线 $34.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 每年下降 $6.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ($P=0.005$)^[2]。

尽管患者存活率有所升高,但由于诊断延迟或初

始治疗失败,肾脏存活率不高,多达 52% 患者需要透析。法国最新一项回顾性研究发现,在 166 例 MIDD 患者中,诊断时 $eGFR > 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 患者的肾脏存活率明显高于 $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者(17.4 年 *vs.* 7.3 年)^[17]。诊断时的肾功能损害程度是生存率的重要不良预测指标。有研究发现, $GFR > 30.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的 7 年生存率为 61.4%,而 $GFR < 30.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者 7 年生存率为 44.9%,透析患者的 7 年生存率最低,为 31.2%^[24]。本研究显示,LCDD 患者诊断时 $eGFR$ 中位数为 $34.48 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,肾脏中位存活时间 5.5 年,1 年、3 年肾脏存活率分别为 67%、54%,部分由于 LCDD 诊断延迟,使得轻链在肾实质中的沉积随着时间推移而增加,最终导致肾脏明显纤维化,器官反应差。LCDD 应早期诊断和治疗,达到血液学反应 CR 或 VGPR 可延长肾脏存活时间,即使出现晚期肾功能损害也要积极进行治疗,延缓肾功能进展至 ESRD,同时也可防止肾移植后患者因 LCDD 复发而导移植肾失功。

本研究存在一定的局限性:(1)作为一项回顾性研究,缺乏标准化的治疗,随访时间相对较短,缺乏统计效应;(2)样本量小,限制了组间差异性比较,部分患者无尿免疫固定电泳及游离轻链检测结果。需要对 LCDD 患者进行前瞻性、多中心、对照研究,以确定最佳治疗方案。LCDD 是一种罕见的 MIDD,多见于中年男性,其特征是肾病范围蛋白尿、肾功能不全、高血压、血清游离轻链比值异常。早期诊断及基于硼替佐米的治疗,可以获得持续的血液学反应及更好的肾脏存活率,但仍需要多中心的前瞻性研究建立 LCDD 的标准化治疗方法。

参考文献

- [1] WANG Q,JIANG F,XU G. The pathogenesis of renal injury and treatment in light chain deposition disease[J]. *J Transl Med*,2019,17(1):387.
- [2] SAYED R H,WECHALEKAR A D,GILBERTSON J A, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease [J]. *Blood*,2015,126(26):2805-2810.
- [3] JIMENEZ-ZEPEDA V H. Light chain deposition disease;novel biological insights and treatment advances[J]. *Int J Lab Hematol*,2012,34(4):347-355.
- [4] GHARWAN H,TRUICA C I. Bortezomib-based chemotherapy for light chain deposition disease presenting as acute renal failure[J]. *Med Oncol*,2012,29(2):1197-1201.
- [5] SOUTO FILHO J T,MONTERIO J M,ANDRADE I B. Treatment of idiopathic light chain deposition disease: complete remission with bortezomib and dexamethasone[J]. *J Bras Nefrol*,2016,38(4):450-454.
- [6] MERCADO J J,MARKERT J M,MEADOR W, et al. Primary CNS nonamyloidogenic light chain deposition disease: case report and brief review[J]. *Int J Surg Pathol*,2017,25(8):755-760.
- [7] HENDRICKS C,FERNANDEZ FIGUERAS M T,LIERSCH J, et al. Cutaneous light chain deposition disease: a report of 2 cases and review of the literature[J]. *Am J Dermatopathol*,2018,40(5):337-341.
- [8] SICARD A,KARRAS A,GOUJON JM, et al. Light chain deposition disease without glomerular proteinuria: a diagnostic challenge for the nephrologist [J]. *Nephrol Dial Transplant*,2014,29(10):1894-1902.
- [9] LIN J,MARKOWITA G S,VALERI A M, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease;the disease spectrum[J]. *J Am Soc Nephrol*,2001,12(7):1482-1492.
- [10] KANZAKI G,OKABAYASHI Y,NAGAHA-MA K, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease and related diseases[J]. *J Nippon Med Sch*,2019,86(1):2-9.
- [11] SETHI S,RAJKUMAR S V,D'AGATI V D. The complexity and heterogeneity of monoclonal immunoglobulin-associated renal diseases[J]. *J Am Soc Nephrol*,2018,29(7):1810-1823.
- [12] NASR S H,VALERI A M,CORNELL L D, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease;a report of 64 patients from a single institution [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2012,7(2):231-239.
- [13] MONRSENY J J,KLEINKNECHT D,MEYRIER A, et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies [J]. *Nephrol Dial Transplant*,1998,13(6):1438-1445.
- [14] GERTA M A,RAJKUMAR S V. Primary systemic amyloidosis[J]. *Curr Treat Options Oncol*,2002,3(3):261-271.
- [15] KOURELIS T V,NASR S H,DISPENZIERI A, et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease[J].

- Am J Hematol, 2016, 91(11):1123-1128.
- [16] LI X M, RUI H C, LIANG D D, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of light chain deposition disease: an analysis of 48 patients in a single Chinese center[J]. Ann Hematol, 2016, 95(6):901-909.
- [17] JOLY F, COHEN C, JAVAUGUE V, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study[J]. Blood, 2019, 133(6):576-587.
- [18] YU X J, ZHANG X, LI D Y, et al. Renal pathologic spectrum and clinical outcome of monoclonal gammopathy of renal significance: a large retrospective case series study from a single institute in China[J]. Nephrology (Carlton), 2020, 25(3):202-211.
- [19] HEILMAN R L, VELOSA J A, HOLLEY K E, et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease[J]. Am J Kidney Dis, 1992, 20(1):34-41.
- [20] ANGEL-KORMAN A, STERN L, ANGEL Y, et al. The role of kidney transplantation in monoclonal ig deposition disease[J]. Kidney Int
- Rep, 2020, 5(4):485-493.
- [21] ZIOGAS D C, KASTRITIS E, TERPOS E, et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(8):1832-1839.
- [22] WADA Y, IYODA M, SAITIO T, et al. Light-chain deposition disease successfully treated with bortezomib in an elderly patient: a case report and review of the literature[J]. Int Med, 2015, 54(22):2893-2898.
- [23] COHEN C, ROYER B, JAVAUGUE V, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease[J]. Kidney Int, 2015, 88(5):1135-1143.
- [24] MOHAN M, BUROS A, MATHUR P, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease[J]. Am J Hematol, 2017, 92(8):739-745.

(收稿日期:2020-10-22 修回日期:2021-03-16)

(上接第 2422 页)

- [9] 孙正怡,冷金花,郎景和,等. 妇科腹腔镜手术后疼痛的影响因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2004, 20(5):299-301.
- [10] 王丽晶,程旭丽. 舒芬太尼对开胸术后不同性别患者自控镇痛的效果比较[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(1):51-53.
- [11] 效小莉,陈醒,白文佩. 妇科微创手术围术期疼痛管理的进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(9):641-644.
- [12] 王晶晶,吴治敏,王卉. 快速康复外科护理模式在卵巢癌患者术后护理的作用[J]. 重庆医学, 2020, 49(14):2334-2337.
- [13] MAKARY M A, OVERTON H N, WANG P. Overprescribing is major contributor to opioid crisis[J]. BMJ, 2017, 359:j4792.
- [14] 朱凌馨,陈金娜,陈小芳. 快速康复外科护理对卵巢癌患者术后胃肠功能恢复及舒适度的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2020, 26(2):38-40.
- [15] 赵剑英. 妇科治疗的微创理念与微创手术[J]. 中医药管理杂志, 2017, 25(5):125-126.
- [16] 赵鹏,李华英. 围手术期液体管理的研究进展[J]. 护士进修杂志, 2017, 32(11):1006-1008.
- [17] 黄亚薇. 快速康复护理理念在妇科恶性肿瘤患者围手术期护理中的应用[J/CD]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5(4):40, 46.
- [18] 初桂伟,赵月,田春燕,等. 上皮性卵巢癌术后复发影响因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(1):30-32.
- [19] 张赛英,商宇红. 妇科术后快速康复中存在的问题及对策[J]. 医学与哲学, 2020, 41(3):71-74.
- [20] 王俊青,闫利芳,李丽萍. 疼痛和情绪管理应用于卵巢癌术后患者的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(88):207.
- [21] ARTHUR J, BRUERA E, 金雨颖. 平衡癌症病人中阿片类药物镇痛与非医学目的使用的风险[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(2):81-84.

(收稿日期:2020-11-02 修回日期:2021-04-15)