·专题论著·



刘红，医学博士，副主任医师，现任复旦大学附属中山医院肾内科肾小球疾病与检验亚专科主任。担任上海市临床病理质量控制中心肾脏病理专业组副组长，上海市医学会肾脏病分会肾脏病理学组常委，上海市抗癌协会肿瘤肾脏病学专业委员会副主任委员及*Renal Failure*、*Scientific Reports*、*Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*、《中华肾脏病杂志》等多本期刊的审稿专家。从事肾脏病理学诊断及肾小球疾病的研究与诊疗工作近30年，累计完成肾脏病理学诊断2万余例。承担科技部国际肾脏病理与肾小球疾病诊治培训班、上海市肾小球疾病与质控学习班等项目。累计发表学术论文100余篇，其中在SCI收录的期刊上发表论文34篇，以第一作者或通信作者身份发表论文56篇。作为主要执笔人参与编写《糖皮质激素在肾脏疾病治疗中应用的专家共识》，参编《内科学》《实用内科学》及国内肿瘤肾脏病相关指南，获上海市科技进步奖二等奖、上海市医学科技奖二等奖等多项省部级奖项。

达雷妥尤单抗治疗轻链型淀粉样变性肾病的效果及安全性分析：一项单中心回顾性队列研究

沈子妍[1, 2, 3, 4]，杨　悦[1, 2, 3, 4]，袁双新[1, 2, 3, 4]，陈雅菲[1, 2, 3, 4]，丁小强[1, 2, 3, 4]，章晓燕[1, 2, 3, 4]，刘　红[1, 2, 3, 4]

1. 复旦大学附属中山医院肾内科，上海200032；
2. 上海市肾病透析研究所，上海200032；
3. 上海市肾脏疾病临床医学研究中心，上海200032；
4. 上海市肾脏疾病重点实验室，上海200032

［**摘要**］ **背景与目的：**达雷妥尤单抗已成为轻链型淀粉样变性的一线核心治疗方案。本文拟分析轻链型淀粉样变性肾病患者使用达雷妥尤单抗治疗的效果及安全性。**方法：**单中心回顾性临床队列研究，回顾性分析2023年8月1日—2025年9月30日在复旦大学附属中山医院肾脏科经临床及肾脏病理学检查确诊的轻链型淀粉样变性肾病、接受达雷妥尤单抗治疗的患者。所有患者均排除合并其他类型的肾脏疾病，无论是否为单克隆免疫球蛋白相关。队列建立时间为2023年8月1日，随访起止时间为队列建立时间至2026年6月30日，主要结局指标为血液学、肾脏、心脏缓解情况。通过电子病历系统，收集患者人口统计学资料、血液学诊断及分期、合并症、治疗方案，以及克隆性浆细胞病相关实验室检查、肾功能、蛋白尿、心脏标志物数据。本研究获得复旦大学附属中山医院伦理委员会批准（批件编号：B2025-720R）并获得所有患者的知情同意。本文已在国家全民健康保障信息平台—医学研究登记备案信息系统上注册（注册号：MR-C-31-26-000161）。**结果：**入组18例患者，中位肾活检年龄71（63，72.3）岁，男性8例（44.4%），男女比例0.8∶1。受累轻链κ型5例（27.8%），λ型13例（72.2%）。受累器官中位数2（1，2）个，肾脏受累Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期分别为5、11、2例（占比分别为27.8%、61.1%、11.1%）；心脏受累11例（61.1%），Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲa期、Ⅲb期分别为1、2、6、2例（占比分别为9.1%、18.2%、54.5%、18.2%）。初始治疗方案：5例（27.8%）为达雷妥尤单抗联合地塞米松，6例

基金项目：复旦大学附属中山医院院级专病队列建设项目“上海市慢性肾小球疾病专病队列”（ZSZBDL202401）
利益冲突：所有作者均声明无利益冲突。
伦理批件：B2025-720R。
知情同意：已获得。
IIT研究备案：MR-C-31-26-000161。
引用本文：沈子妍, 杨悦, 袁双新 等. 达雷妥尤单抗治疗轻链型淀粉样变性肾病的效果及安全性分析:一项单中心回顾性队列研究[J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(10): 998-1013.
CC协议：CC BY-NC-ND 4.0。

Funding: Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University Institute-level Special Disease Cohort Construction Project "Shanghai Chronic Glomerulopathy Specialized Disease Cohort" (ZSZBDL202401).
Conflicts of interest: All authors declare no conflicts of interest.
Ethical approval: B2025-720R.
Informed consent: Acquired.
IIT Research Registration: MR-C-31-26-000161.
Cite this article: Shen Z Y, Yang Y, Yuan S X, et al. Efficacy and safety analysis of subcutaneous daratumumab in the treatment of light chain amyloidosis nephropathy: a single-center retrospective cohort study[J]. Chin Oncol, 2026, 36(10): 998-1013.
CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

（33.3%）为达雷妥尤单抗联合BD方案，5例（27.8%）为达雷妥尤单抗联合CyBorD方案，其中后续1例接受造血干细胞移植；其余2例（11.1%）为达雷妥尤单抗单药治疗。中位随访40.5（1~122）周，随访时间≥12周共14例患者，其中治疗12、24、36、52、104周血液学总缓解比例分别为84.6%、91.7%、90.0%、100.0%、66.7%，血液学总缓解率为84.6%（95% CI: 54.6%~98.1%）；12、24、36、52、104周肾脏总缓解比例分别为21.4%、38.5%、30.0%、57.1%、100.0%，肾脏总缓解率为50.0%（95% CI: 23.0%~77.0%）。18例患者中，4例（22.2%）患者因心力衰竭死亡，3例（16.7%）患者进入透析，2例（11.1%）患者合并肺部感染。**结论：**达雷妥尤单抗治疗轻链型淀粉样变性肾病可有效地清除血液中致病游离轻链，肾脏应答较好。

［**关键词**］ 轻链淀粉样变性；肾脏缓解；达雷妥尤单抗；疗效；安全性

中图分类号：R737.11 **文献标志码：**A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.10.003

Efficacy and safety analysis of subcutaneous daratumumab in the treatment of light chain amyloidosis nephropathy: a single-center retrospective cohort study

SHEN Ziyan[1, 2, 3, 4], YANG Yue[1, 2, 3, 4], YUAN Shuangxin[1, 2, 3, 4], CHEN Yafei[1, 2, 3, 4], DING Xiaoqiang[1, 2, 3, 4], ZHANG Xiaoyan[1, 2, 3, 4], LIU Hong[1, 2, 3, 4] (1. Department of Nephrology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Shanghai Institute of Nephrology and Dialysis, Shanghai 200032, China; 3. Shanghai Clinical Research Center for Kidney Diseases, Shanghai 200032, China; 4. Shanghai Key Laboratory of Kidney Disease, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LIU Hong E-mail: liu.hong@zs-hospital.sh.cn

［**Abstract**］ **Background and purpose:** Daratumumab has become the first-line core treatment regimen for light chain-type amyloidosis. This study aimed to analyze the efficacy and safety of subcutaneous daratumumab-based treatment regimens in patients with light chain amyloidosis nephropathy. **Methods:** A single-center retrospective clinical cohort study was conducted, reviewing cases of light chain amyloidosis nephropathy first diagnosed and treated with daratumumab at the Department of Nephrology, Zhongshan Hospital, Fudan University from August 1, 2023, to September 30, 2025. All patients were excluded from having comorbidities of other types of kidney diseases, regardless of whether they were associated with monoclonal immunoglobulin. The cohort was established on August 1, 2023, and the follow-up period spanned from the establishment of the cohort to June 30, 2026. The outcome indicators were hematologic, renal, and cardiac remission. Electronic medical records were reviewed to collect demographic data, hematological diagnosis and staging, comorbidities, treatment regimens, renal function, and proteinuria. This study was approved by the Ethics Committee of Zhongshan Hospital, Fudan University (No. B2025-720R) and obtained informed consent from all patients. This article has been registered on the National Health Security Information Platform-Medical Research Registration and Record-filing Information System (No. MR-C-31-26-000161). **Results:** Eighteen patients were enrolled, with a median renal biopsy age of 71 (63, 72.3) years, including 8 males (44.4%) and a male-to-female ratio of 0.8 *vs* 1. Five cases (27.8%) involved κ-type light chains, while 13 cases (72.2%) involved λ-type light chains. The median number of involved organs was 2 (1, 2), with kidney involvement in all 18 cases (100.0%), and renal involvement in stages Ⅰ, Ⅱ, and Ⅲ was 5, 11, and 2 cases (27.8%, 61.1%, 11.1%), respectively. Cardiac involvement was observed in 11 cases (61.1%), with 1, 2, 6, and 2 cases in stages Ⅰ, Ⅱ, Ⅲa, and Ⅲb (9.1%, 18.2%, 54.5%, 18.2%), respectively. Regarding initial treatment regimens, 5 cases (27.8%) received daratumumab + dexamethasone, 6 cases (33.3%) received daratumumab + BD regimen, 5 cases (27.8%) received daratumumab + CyBorD regimen, and among Dara+CyBorD group, 1 case also received ASCT, the rest 2 cases (11.1%) received Dara alone. The median follow-up duration was 40.5 (1-122) weeks. Among the 14 cases with follow-up ≥12 weeks, the overall hematologic response rates at 12, 24, 36, 52 and 104 weeks of treatment were 84.6%, 91.7%, 90.0%, 100.0%, and 66.7%, respectively. The overall hematological response rate was 84.6% (95% CI: 54.6%-98.1%). The total renal remission rates at 12, 24, 36, 52 and 104 weeks were 21.4%, 38.5%, 30.0%, 57.1%, and 100.0%, respectively. The overall renal response rate was 50.0% (95% CI: 23.0%-77.0%). At the last follow-up, 4 patients (22.2%) died due to heart failure, 3 patients (16.7%) entered dialysis, and 2 patients (11.1%) had severe infection. **Conclusion:** Subcutaneous daratumumab treatment effectively clears pathogenic free light chains from the blood in patients with AL amyloidosis nephropathy, and demonstrates favorable renal response.

［**Key words**］AL amyloidosis; Renal remission; Daratumumab; Efficacy; Safety

系统性轻链型（light-chain，AL）淀粉样变性是一类罕见的克隆性浆细胞疾病，发病机制为骨髓异常克隆的浆细胞大量分泌单克隆免疫球蛋白轻链，轻链片段错误折叠可形成淀粉样原纤维沉积于全身多器官，造成组织结构破坏与靶器官功能损伤[1]。肾脏为AL淀粉样变性最常受累的脏器，受累比例高达57.5%~74.0%，患者常以肾病综合征为首发表现，若未能快速有效地抑制浆细胞克隆、清除致病游离轻链（free light chain，FLC），病情可逐步进展至肾衰竭，需要接受肾脏替代治疗，显著缩短患者的生存期[2-3]。

AL淀粉样变性的治疗既往以硼替佐米为基

础方案，但因该方案血液系统完全缓解率不足、脏器功能改善速度偏慢，目前靶向CD38单克隆抗体达雷妥尤单抗（daratumumab，Dara）治疗已得到越来越广泛的认可。Dara可通过直接杀伤、免疫效应及免疫调节多重机制清除病变浆细胞，显著改善患者临床症状、延长生存期，已被国内外诊疗指南列为AL淀粉样变性一线核心用药[4-6]。Dara的给药途径分为静脉输注与皮下注射两种标准方案，其中皮下剂型相较静脉剂型可大幅降低输注相关不良反应、提升治疗便捷性，且无需根据肾功能情况和透析情况调整用药，更适合长期治疗、高龄及肾功能不全的患者[7]。但是，国内关于Dara皮下注射治疗AL型肾淀粉样变患者的临床研究较少。本研究旨在通过回顾性队列设计，描述Dara一线治疗AL型肾淀粉样变患者的血液学、肾脏及心脏缓解率，并初步分析不同给药途径及治疗方案的疗效差异。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析2023年8月1日—2025年9月30日在复旦大学附属中山医院肾内科首次诊断并予Dara作为一线治疗方案的初治轻链型淀粉样变性肾病患者，入组标准为：① 年龄大于18岁，性别不限；② 临床及肾脏病理学检查确诊轻链型淀粉样变性肾病；③ 基线资料完整。入组时排除已死亡患者，所有患者均在基线时存活。AL型淀粉样变性诊断标准和器官受累标准依据美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）肿瘤临床实践指南（2026年第2版），综合肾穿刺活检病理形态学特征、克隆性浆细胞病实验室证据以及器官受累实验室指标[4]。排除标准为：① 既往肾移植；② 合并其他类型的肾脏疾病，无论是否单克隆免疫球蛋白相关，如轻链沉积病、轻链近端肾小管病、糖尿病肾病、膜性肾病等。队列建立时间为2023年8月1日，随访起止时间为队列建立时间至2026年6月30日，结局事件判定依据为克隆性浆细胞病实验室检查、24 h蛋白尿定量、心脏标志物等。本研究获得复旦大学附属中山医院伦理委员会批准（批件编号：B2025-720R）并获得所有患者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料

回顾电子病历系统，收集患者性别、诊断时年龄，以及是否伴有糖尿病、高血压；收集肝肾功能、心脏指标及各项血液学检测指标及骨髓穿刺活检病理学诊断结果。根据外周血游离轻链κ和λ的检测结果，计算游离轻链差值（difference between involved and uninvolved free light chains，dFLC）。各实验室指标根据Westgard多规则进行质量控制，具体检测内容如下：① 肝功能：丙氨酸氨基转移酶（男性参考范围为9～50 U/L；女性为7～40 U/L）、天门冬氨酸氨基转移酶（男性参考范围为15～40 U/L；女性为13～35 U/L），检测仪器为罗氏cobas c 702全自动生化分析仪（瑞士Roche公司，货号05850797190）；② 肾功能：肌酐（参考范围44～115 μmol/L），检测仪器为瑞士Roche公司cobas c 702全自动生化分析仪（瑞士Roche公司，货号05168589190）；③ 血液学检测：血清游离轻链κ和λ（游离轻链κ参考范围：6.7～22.4 mg/L；游离轻链λ参考范围：8.3～27.0 mg/L）；BNⅡ特定蛋白分析仪购自德国Siemens公司（产品货号：FLC κ型，OPJA03；FLC λ型，OPJB03；FLC补充试剂，OPJC03，检测方法为免疫散射比浊法），免疫固定电泳仪、Hydrasys LC琼脂糖凝胶电泳仪及配套试剂（免疫固定电泳试剂盒PN4309，免疫固定电泳抗体试剂盒PN4315）购自法国Sebia公司。根据肾脏预后分期，评估肾功能、尿蛋白定量以确定肾脏受累程度；根据梅奥2004分期，评估心脏指标以确定心脏受累程度（表1）[8-9]。记录受累器官数量。采用连续入组策略减少选择偏倚；数据提取采用双人独立录入并交叉核对的方式以降低信息偏倚。

1.2.2 治疗与随访

分析住院期间治疗方案，随访外周血游离轻链、免疫固定电泳、肝肾功能、心脏标志物、尿蛋白定量。随访时间截至2026年6月30日。治疗方案：① Dara联合地塞米松；② Dara联合BD方案（硼替佐米+地塞米松）；③ Dara联合CyBorD方案（环磷酰胺+硼替佐米+地塞米松）；④ 在Dara联合的化疗方案基础上，联合造血干细胞移植；⑤ Dara单药治疗。Dara给药方案：16 mg/kg（静脉滴注）或1 800 mg（皮下注射），前8周每周给药1次，第9~24周每2周1次，25周起维持每4周1次。地塞米松根据病情，常用剂量为20 mg或40 mg qw。硼替佐米为1.3 mg/m^2（体表面积）qw。血液系统、肾脏及心脏疗效评估参考NCCN肿瘤临床实践指南（2026年第2版）及国内外权威共识（表2）[6, 10]。基线dFLC <20 mg/L者根据骨髓微小残留病灶（minimal

表1 轻链淀粉样变性器官受累分期标准

Tab. 1 Staging criteria for organ involvement in light chain amyloidosis

Involved organ and stage	Staging criteria
Kidney	
Ⅰ	eGFR>50 mL·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$ and urinary protein <5 g/24 h
Ⅱ	eGFR<50 mL·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$ or urinary protein >5 g/24 h
Ⅲ	eGFR<50 mL·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$ and urinary protein >5 g/24 h
Heart	Risk factors: ① NT-proBNP ≥332 ng/L(pg·mL^{-1}); ② cTnT ≥0.035 μg/L(ng·mL^{-1})
Ⅰ	No risk factor
Ⅱ	1 risk factor
Ⅲa	2 risk factors and NT-proBNP <8 500 ng/L (pg·mL^{-1})
Ⅲb	2 risk factors and NT-proBNP ≥8 500 ng/L (pg·mL^{-1})

eGFR: Estimated glomerular filtration rate; NT-proBNP: N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide; cTnT: Cardiac troponin T.

residual disease，MRD）评估。总缓解率定义为完全缓解（complete remission，CR）率、非常好的部分缓解（very good partial remission，VGPR）率、部分缓解（partial remission，PR）率之和。不良反应以美国国立癌症研究所（National Cancer Institute，NCI）常见不良反应术语评定标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）5.0版进行评估。通过统一随访方案、标准化数据提取表格、双人核对控制随访偏倚。对失访患者记录失访原因及时间。

表2 轻链淀粉样变性血液系统及脏器临床缓解标准

Tab. 2 Clinical hematology and organ remission criteria for light chain amyloidosis

Clinical remission category for organs	Criteria
Hematology	
Complete remission (CR)	Both criteria must be met: ① Negative serum and urine IFE; ② The serum FLC ratio is within the reference range or the uninvolved FLC concentration is greater than the involved FLC concentration (regardless of whether the FLC ratio is abnormal)
Very good partial remission (VGPR)	Reduced dFLC to<40 mg/L
Partial remission (PR)	① For baseline dFLC>50 mg/L: a decrease of over 50% in dFLC; ② For baseline dFLC 20-50 mg/L: dFLC<10 mg/L
No remission (NR)	Did not reach PR and did not meet PD criteria
Disease progression (PD)	① From CR: any detectable M protein or abnormal FLC ratio (light chain must be doubled); ② From PR: serum M protein increased by 50% to>0.5 g/dL or urine M protein increased by 50% to>200 mg/day (a visible peak must be present); ③ FLC increases by 50% and>100 mg/L
Kidney	
Renal complete remission (RenCR)	Urinary protein≤0.2 g/24 h and eGFR decline≤25%
Renal very good partial remission (RenVGPR)	Proteinuria reduced by>60% from baseline, but did not reach RenCR
Renal partial remission (RenPR)	Proteinuria decreased by 31%-60% compared to baseline, but did not reach RenCR
Renal no remission (RenNR)	Proteinuria decreased by≤30% compared to baseline or eGFR decline>25%
Heart	
Cardiac complete remission (CarCR)	NT-proBNP≤350 pg/mL
Cardiac very good partial remission (CarVGPR)	NT-proBNP has decreased by more than 60% compared to baseline, but did not reach CarCR
Cardiac partial remission (CarPR)	NT-proBNP decreased by 31%-60% compared to baseline, but did not reach CarCR
Cardiac no remission (CarNR)	NT-proBNP decreased by≤30% compared to baseline

IFE: Immune fixation electrophoresis; FLC: Free light chain; dFLC: Difference between involved and uninvolved free light chains; NT-proBNP: N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide

1.3 缺失值处理

关键变量［dFLC、肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）、24 h尿蛋白定量、氨基末端脑利钠肽前体（N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP）］在基线及各随访时间点（12、24、36、52、104周）的原始数据缺失率见表3。临床实践中受法定节假日及门诊预约安排影响，部分患者无法严格在预定随访时间点完成采血或24 h尿液标本留取。因此本研究分析前预设分阶段时间窗规则，与Dara给药周期相匹配：前24周为诱导治疗阶段（前8周每周给药1次，第9~24周每2周给药1次），采用±7 d时间窗；24周后为维持治疗阶段（25周起每4周1次维持给药），采用±14 d时间窗。若目标随访时间点无对应检测结果，可采用对应阶段时间窗范围内已经完成的同指标实测结果替代该时间点的分析数据；超出对应时间窗则判定该指标缺失。经上述分阶段时间窗处理后，本研究在时间窗内各随访时间点dFLC、eGFR、24 h尿蛋白定量、NT-proBNP数据缺失率均为0。

本研究属于回顾性病例研究，无法通过统计学手段验证缺失机制，假设原始关键变量缺失为完全随机缺失，该假设无法被证实，仍存在非随机缺失的可能性。本研究不采用多重插补、均值/中位数填充等方法生成虚拟观测值。

表3 关键变量在基线及各随访时间点原始数据的缺失率

Tab. 3 Missing rate of key variables at baseline and each follow-up time point

n(%)

Item	Baseline (*n*=18)	12 weeks (*n*=14)	24 weeks (*n*=13)	36 weeks (*n*=10)	52 weeks (*n*=7)	104 weeks (*n*=3)
dFLC	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (20.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
eGFR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
UTP	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (15.4)	4 (40.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
NT-proBNP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (14.3)	0 (0.0)

UTP: Urine total protein.

1.4 变量定义

1.4.1 暴露因素

本研究暴露因素为以Dara为基础的治疗，部分患者在此基础上联合其他治疗药物，依据联合用药差异进行亚组分层，仅用于描述性亚组分析，不同治疗亚组不作为本研究的核心暴露因素，不开展组间因果效应比较。

1.4.2 主要结局指标

主要结局指标包括血液学缓解、肾脏缓解及心脏缓解（表2）。

1.4.3 次要结局指标

① 无进展生存期（progression-free survival，PFS）：Dara治疗启动至疾病血液学进展、器官进展或任一原因死亡的时间；② 安全性结局：包括治疗期间感染事件、肝功能损伤、血常规异常及其他不良事件。所有不良事件依据病历记录及实验室检查结果判定，严重程度根据美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准CTCAE 5.0版本进行分级，统计治疗周期内总体不良事件发生情况。

1.5 变量处理

本研究对各临床分析变量明确变量类型与处理方式。年龄、dFLC、NT-proBNP、24 h尿蛋白定量、血肌酐等指标以连续变量形式纳入分析；其中dFLC、NT-proBNP、24 h尿蛋白定量随访检测采用本研究预设的分阶段时间窗规则处理，具体见1.3。性别、Mayo心脏分期、肾脏分期、治疗方案、血液学缓解状态、肾脏和心脏缓解状态作为分类变量。Mayo心脏、肾脏分期的分类界值采用国际AL淀粉样变性公认分期标准；血液学及器官缓解的判定界值参照国际AL淀粉样变性诊疗共识标准，具体见1.2.1及1.2.2。本研究所有分类界值均为数据分析前预先设定。

1.6 统计学处理

采用GraphPad Prism 10.1.2进行数据分析。计量资料用$\bar{x}\pm s$（符合正态分布时）或［M（Q1， Q3）］（不符合正态分布时）表示，计数资料用［*n*（%）］表示。对于计量资料，首先应进行正态性检验和方差齐性检验：① 符合正态分布且方差齐，采用*t*检验；② 符合正态分布但方差不齐，采用校正*t*检验；③ 不符合正态分布，采用非参数检验。对于计数资料，两样本组间比较应采用χ^2检验（总例数$n\geq40$且所有理论频数$T\geq5$）或Fisher精确概率法（总例数$n<40$或存在理论频数$T<1$）。鉴于本研究为回顾性描述性队列，主要采用时点分析法报告各随访时间点的累积缓解率。同一受试者基线和各随访时间点的计量指标采用单因素重复测量方差分析（RM-ANOVA）分析时间整体效应，检验水准$\alpha=0.05$；

Mauchly球形性检验不满足时采用Greenhouse-Geisser校正。若时间主效应具有统计学意义，采用配对样本 t 检验进行预设两两比较：各随访时间点分别与基线对比。所有统计分析均采用双侧检验，均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。本研究为回顾性小样本真实世界研究，纳入特定研究期间内所有符合条件的连续病例，未进行前瞻性样本量估算。鉴于样本量较小，本研究未进行多因素回归分析，但已通过限制性纳入标准（初治患者、一线Dara方案）在设计阶段控制了部分混杂。采用Kaplan-Meier分析PFS，PFS定义为自治疗启动至发生疾病血液学进展、器官进展或任意原因死亡的时间；对未发生终点事件的病例进行截尾，估计中位PFS及其95% CI。

2 结　果

2.1 患者一般情况及临床特征

2023年8月1日—2025年9月30日，本院肾内科共确诊AL淀粉样变性肾病患者26例，经排除标准筛选后，最终纳入18例进入分析（图1）。中位肾活检年龄71（63，72.3）岁，男性8例（44.4%），男女比例0.8∶1。8例（44.4%）合并高血压，3例（16.7%）合并糖尿病。受累轻链κ型5例（27.8%），λ型13例（72.2%）。骨髓浆细胞比例为3.0%（2.0%， 5.0%），外周血dFLC中位数106.1（56.7，164.6）mg/L。基线情况请见表4。

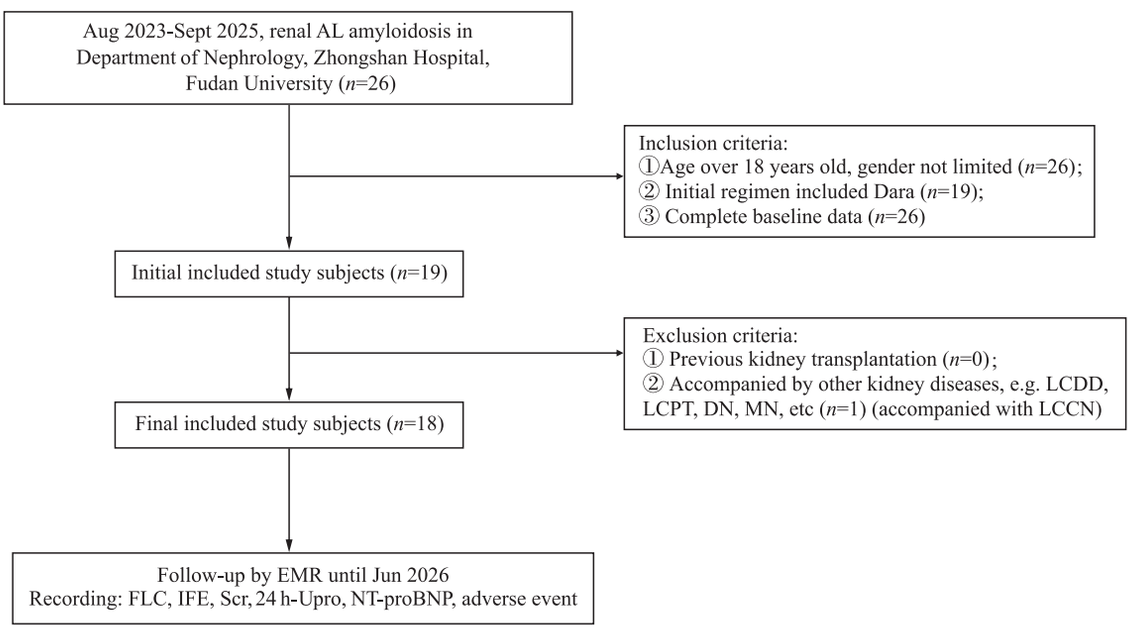


图1　患者纳入和排除标准的流程图

Fig. 1　Flow diagram of participant selection

LCDD: Light chain deposition disease; LCPT: Light chain proximal tubulopathy; DN: Diabetic nephropathy; MN: Membranous nephropathy; LCCN: Light chain cast nephropathy; FLC: Free light chain; IFE: Immune fixation electrophoresis; Scr: Serum creatinine; 24 h-Upro: 24 h urine protein; NT-proBNP: N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide; EMR: Electronic medical records.

受累器官中位数2（1，2）个，其中肾脏受累18例（100.0%），Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期分别为5、11、2例（27.8%、61.1%、11.1%）；中位血肌酐84.5（61.5，116.5）μmol/L，其中eGFR<60 mL·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$共5例（27.8%）；平均蛋白尿6.49±3.51 g/d，其中≥5 g/d共10例（55.6%）。心脏受累共11例（61.1%），Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲa期、Ⅲb期分别为1、2、6、2例（9.1%、18.2%、54.5%、18.2%），中位cTnT 0.056（0.03，0.1）ng/mL，中位NT-proBNP 4 489（819，8 170）pg/mL，中位室间隔厚度12.5（9.8，14.0）mm，平均LVEF 62.8%±5.2%。肝脏受累1例（5.6%）。

2.2 治疗与随访

18例患者中，初始治疗方案5例（27.8%）为Dara联合地塞米松（根据病情为20 mg或40 mg qw），6例（33.3%）为Dara联合BD方案，5例（27.8%）为Dara-CyBorD方案，Dara-CyBorD方案中1例治疗24周后达CR，于第36周给予ASCT治疗，后序贯原化疗方案，其余2例（11.1%）为达雷妥尤单药治疗。12例（66.7%）患者全疗程均为皮下给药；4例（22.2%）患者初始为静脉给药，于2025年1月—2025年2月切换为皮下给药；2例（11.1%）患者全疗程为静脉给药。

表4 18例患者基线人口学及临床特征

Tab. 4 Baseline demographic and clinical characteristics of 18 patients

Clinical index	Data
Median age (range)/year	71 (63,72.3)
Male *n*(%)	8 (44.4)
Hypertension *n*(%)	8 (44.4)
Diabetes *n*(%)	3 (16.7)
Involved light chain isotype *n*(%)	
κ	5 (27.8)
λ	13 (72.2)
dFLC/(mg·L^{-1})	106.1 (56.7, 164.6)
Plasma cell percentage in bone marrow/%	3.0 (2.0, 5.0)
Involved organ *n*(%)	
1 organ	7 (38.9)
2 organs	10 (55.6)
3 organs	1 (5.6)
Cardiac involvement only *n*(%)	11 (61.1)
Albumin/(g·L^{-1})	27.5±6.4
UTP/(g·L^{-1})	6.49±3.51
Scr/(μmol·L^{-1})	84.5 (61.5, 116.5)
cTnT/(ng·mL^{-1})	0.056 (0.03, 0.1)
NT-proBNP/(pg·mL^{-1})	4 489 (819, 8 170)
LVEF/%	62.8±5.2
IVS thickness/mm	12.5 (9.8,14.0)
Renal stage *n*(%)	
Ⅰ	5 (27.8)
Ⅱ	11 (61.1)
Ⅲ	2 (11.1)
Heart stage *n*(%)	
Ⅰ	1 (9.1)
Ⅱ	2 (18.2)
Ⅲa	6 (54.4)
Ⅲb	2 (18.2)
Treatment *n*(%)	
Dara+dexamesthaone	5 (27.8)
Dara+BD	6 (33.3)
Dara+CyBorD	5 (27.8)
Dara	2 (11.1)
Route of administration *n*(%)	
s.c.	12 (66.7)
i.v. converted to s.c.	4 (22.2)
i.v.	2 (11.1)

dFLC: Difference between involved and uninvolved free light chains; UTP: Urine total protein; Scr: Serum creatinine; cTnT: Cardiac troponin T; NT-proBNP: N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide; LVEF: Left ventricular ejection fraction; IVS: Interventricular septal.

中位随访40.5（1~122）周，随访时间≥12周、24周、36周、52周和104周的患者分别为14、13、10、7、3例。随访时间<12周的患者共4例，均为多脏器累及（1例为心、肾、肝，3例为心、肾）。4例患者中，1例为心、肝、肾累及的患者，治疗前cTnT 0.065 ng/mL，NT-proBNP 686 pg/mL，心脏超声检查示室间隔厚度11 mm，LVEF为64%，合并黄疸、大量腹水，一般情况差，多学科讨论后，考虑患者常规治疗可能耐受性差、疗效差，予Dara 1 800 mg s.c+Dex 10 mg治疗，但患者心衰仍持续加重，NT-proBNP升高至17 425 pg/mL，1周后进入透析，连续床旁透析3次后，夜间突发胸闷胸痛伴血压下降，窦性心律不齐，ST段在V1~V3抬高≤2 mm，心内科会诊考虑急性冠脉综合征不除外，予大剂量血管活性药升压等积极抢救后仍因循环衰竭而死亡。1例心、肾累及的患者，治疗前cTnT为0.049 ng/mL，NT-proBNP为5 978 pg/mL，心脏超声检查示室间隔厚度16 mm，LVEF 67%，EKG：窦性心律、偶发房性期前收缩、Ⅰ度房室传导阻滞、左室肥大伴ST-T改变、QTc间期延长，予Dara 1 800 mg s.c.+Dex 40 mg化疗3次，心脏症状无改善，心功能不全持续加重，NT-proBNP进行性升高，最高达23 934 pg/mL，反复发作短阵房速，心脏超声复查示室间隔16 mm，LVEF为29%，化疗过程中患者血压降低，并出现心室颤动，最终在当地因循环衰竭而死亡。1例心、肾累及的患者使用Dara 700 mg iv.+BTZ 1.76 mg+Dex 20 mg qw，首次治疗后2周发现肺部感染、泌尿道感染，停止化疗，20周时在当地因心力衰竭死亡。1例心、肾受累患者，首次治疗4 d后进入透析，治疗8周后回当地继续Dara治疗，不在本院规律随访，故不纳入疗效分析；末次随访时仍存活，血液学完全缓解，肾脏、心脏无缓解。随访时间≥12周的14例患者的基线情况见表6。

2.2.1 血液系统疗效分析

随访时间≥12周的14例患者中，启动Dara治疗后dFLC在12、24、36、52、104周呈显著下降趋势（*P*=0.022，图2A），在12、24、36、52周均显著低于基线水平（*P*=0.004，*P*=0.007，*P*=0.017，*P*=0.011），在104周与基线水平差异无统计学意义（*P*=0.123）。治疗期间，13例患者可进行血液学疗效评估。除1例基线dFLC<20 mg/L、随访期间MRD阳性外，其余13例在12、24、36、52、104周血液学总缓解比例分别为84.6%、91.7%、90.0%、100.0%、66.7%，非常好的部分

缓解及以上比例分别为46.2%、83.3%、90.0%、100%、66.7%（表5）。最佳血液学反应评估中，7例（7/13，54%）患者达到完全缓解，4例（4/13，31%）患者达到非常好的部分缓解，2例（2/13，15%）患者未达到血液学反应，血液学总缓解比例达84.6%（95% CI: 54.6%~98.1%）。患者达到最佳血液学反应的中位时间为24周（12~52周），dFLC较基线中位下降94.8%（78.8%，97.8%；图2B）。Kaplan-Meier分析显示，患者的中位无进展生存期为104.6周（图2C）。肾脏受累Ⅰ期、Ⅱ期患者在12周血液学缓解率高于Ⅲ期患者（P=0.051），差异无统计学意义。eGFR不同分期患者在12周、24周血液学和心、肾缓解率差异无统计学意义（表6）。

表5 Dara治疗AL型淀粉样变性肾病在血液学、心脏及肾脏方面的效果

Tab. 5 Follow-up of hematological, renal and cardiac remission in the treatment of AL amyloidosis nephropathy by daratumumab

Item	12-week follow-up (n=14)	24-week follow-up (n=13)	36-week follow-up (n=10)	52-week follow-up (n=7)	104-week follow-up (n=3)
Hematological remission n(%)					
CR	0 (0.0)	4/12 (33.3) *	5/10 (50.0)	4/7 (57.1)	1/3 (33.3)
VGPR	6/13 (46.2)*	6/12 (50.0) *	4/10 (40.0)	3/7 (42.9)	1/3 (33.3)
PR	5/13 (38.5)*	1/12 (8.3) *	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NR	2/13 (15.4)*	1/12 (8.3) *	1/10 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1/3 (33.3)
Renal remission n(%)					
RenCR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1/3 (33.3)
RenVGPR	0 (0.0)	3/13 (23.1)	2/10 (20.0)	2/7 (28.6)	2/3 (66.7)
RenPR	3/14 (21.4)	2/13 (15.4)	1/10 (10.0)	2/7 (28.6)	0 (0.0)
RenNR	11/14 (78.6)	8/13 (61.5)	7/10 (70.0)	3/7 (42.9)	0 (0.0)
Cardiac remission n(%)					
CarCR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CarVGPR	0 (0.0)	0 (0.0)	1/5 (20.0)	2/3 (66.7)	0 (0.0)
CarPR	1/7 (14.3)	4/6 (66.7)	1/5 (20.0)	0 (0.0)	1/1 (100.0)
CarNR	6/7 (85.7)	2/6 (33.3)	3/5 (60.0)	1/3 (33.3)	0 (0.0)

*: One patient had a baseline dFLC<20 mg/L and was MRD-positive during follow-up, this patinet was not included in the hematological efficacy analysis.

2.2.2 肾脏疗效分析

随访时间≥12周的14例患者中，启动Dara治疗后尿蛋白定量在12、24、36、52、104周均呈较基线显著下降趋势（P<0.05，图3A），其中12、24、36周与基线水平差异不显著（P均>0.05），52、104周与基线水平达显著性或边缘显著差异（P<0.05）。至末次随访，蛋白尿定量较基线平均下降35.8%±43.1%，其中11例（78.6%）患者较基线下降。14例患者在治疗过程中eGFR较基线差异无统计学意义（P>0.05，图3B）。末次随访时，eGFR较基线平均变化为（-4.4±9.2）$mL\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$，5例（35.7%）eGFR较基线升高。至末次随访，18例患者中有3例（16.7%）患者进入透析，诊断时均为多脏器受累，1例累及心、肾、肝脏，2例累及心、肾，肾脏病变均在Ⅱ期以上。

启动Dara治疗后12、24、36、52、104周肾脏总缓解比例分别为21.4%、38.5%、30.0%、57.1%、100.0%，非常好的部分缓解及以上比例分别为0、23.1%、20.0%、28.6%、100%（表5）。末次随访时，CR 1例，VGPR 5例，PR 1例，总缓解比例7/14（50.0%，95% CI: 23.0%~77.0%；图3C）。

随访末期，肾脏缓解及未缓解的两组患者对比，血液系统缓解情况无差异。肾脏缓解组的7例患者中，4例达血液学CR，2例达血液学VGPR，1例因基线dFLC<20 mg/L未评估。肾脏未缓解的7例患者中，3例达血液学CR，2例达血液学VGPR，2例为血液学NR。

2.2.3 心脏疗效分析

随访时间≥12周的14例患者中，心脏受累共7例，启动治疗后12、24、36、52、104周，心脏总缓解比例分别为14.3%、66.7%、40.0%、66.7%、100%（表5）；随访末期，NT-proBNP较基线中位变化-95（-1 018，4 126）pg/mL，3例（42.9%）NT-proBNP较基线升高；达VGPR 2例，达PR 3例，总缓解比例5/7（71.4%，95% CI: 29.0%~96.3%；图4）。

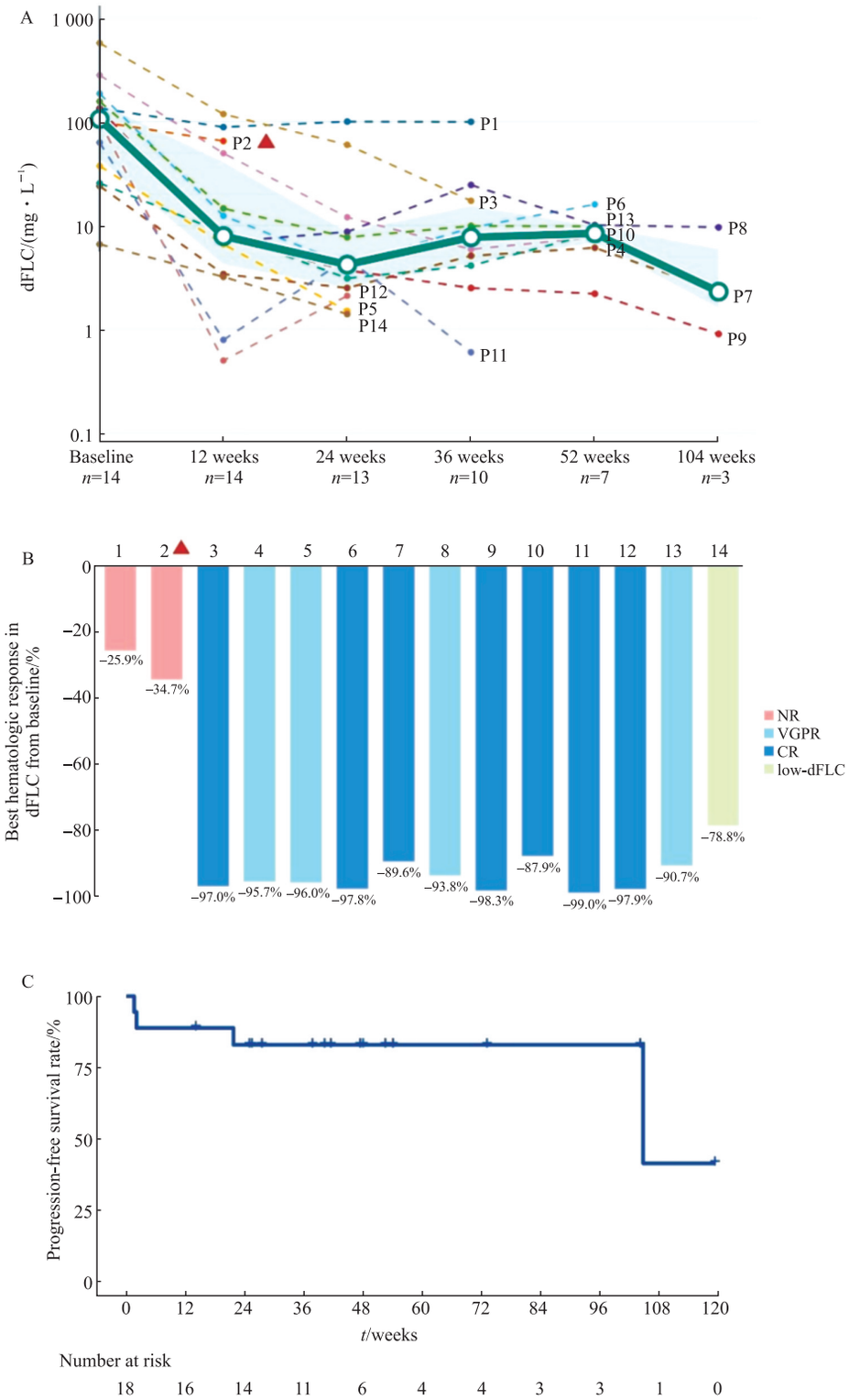


图2　AL淀粉样变性肾病患者Dara治疗后血液学效果

Fig. 2　Hematological efficacy of patients with AL amyloidosis nephropathy treated with daratumumab

A: dFLC changes; B: Changes in dFLC from baseline to the best hematological efficacy; C: Kaplan-Meier analysis of progression-free survival. Red arrow showed received maintenance hemodialysis. NR: No remission; VGPR: Very good partial remission; CR: Complete remission; low-dFLC: Low difference between involved and uninvolved free light chains; P: Patient.

2.2.4　不同给药方案治疗效果

14例患者中，初始应用Dara+BD、Dara+CyBorD、Dara+Dex、Dara单药4种不同治疗方案亚组末次随访血液学和心肾总疗效见表7。12周随访时，血液学缓解率分别为100%（5/5）、100%（5/5）、100%（1/1）、0（0/2），差异有统计学意义（P=0.013），1例因基线dFLC<20 mg/L未予评估；12周肾脏缓解率分别为0（0/5）、60.0%（3/5）、0（0/2）、0（0/2），差异无统计学意义（P=0.121）。

表6 Dara治疗不同肾脏分期的AL型淀粉样变性肾病在血液学、心脏及肾脏方面的效果

Tab. 6 The 12- and 24-week follow-up of hematology, renal and cardiac efficacy of AL amyloidosis treated with daratumumab in different renal stages

Item	12-week follow-up			24-week follow-up		
	Hematologic remission (*n*=13)	Renal remission (*n*=14)	Heart remission (*n*=7)	Hematologic remission (*n*=13)	Renal remission (*n*=14)	Heart remission (*n*=6)
Kidney stage						
Ⅰ	3/4	1/4	0/1	3/4	1/4	0/1
Ⅱ	8/8	3/9	1/5	8/8	4/9	4/5
Ⅲ	0/1	0/1	0/1	NA	NA	NA
P value	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
eGFR						
<15	0/1	0/1	0/1	NA	NA	NA
15-29	NA	NA	NA	NA	NA	NA
30-60	2/2	0/2	0/2	2/2	0/2	1/2
61-90	5/5	2/5	0/2	5/5	3/5	2/2
90-120	5/6	2/6	1/2	5/6	2/6	1/2
P value	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

eGFR: Estimated glomerular filtration rate.

2.3 安全性分析

本队列安全性可评价病例共18例。治疗相关不良事件及严重程度如下：肺部感染2例（CTCAE 3级），其中1例第2次Dara治疗后1周因发现肺部感染永久停止Dara治疗；另1例第9次Dara治疗后诊断变态反应性支气管肺曲霉病，予暂停Dara治疗3次，予伊曲康唑抗真菌治疗后感染好转，继续接受Dara治疗。发生带状疱疹2例（CTCAE 2级），经对症抗病毒治疗后好转，未中断抗肿瘤治疗。肝功能不全1例（CTCAE 2级），于启动治疗51周后出现，遂将Dara+CyBorD方案调整为Dara+BD，肝功能改善；随访5个月后进一步转换为Dara单药维持。共发生心力衰竭相关死亡4例（CTCAE 5级），该类事件难以完全区分是AL淀粉样变性基础心脏器官损伤进展抑或治疗相关（表8）。4例患者诊断时均为多个脏器累及。启动治疗后2周内死亡患者2例，骨髓浆细胞比例均较高，肾脏表现为中等量-大量蛋白尿，心脏受累均为Ⅲa期；启动治疗后20周、39周分别死亡1例，血液系统有好转，骨髓浆细胞比例较低，但肾功能差，1例进入透析，心脏受累均为Ⅲb期。不良事件及CTCAE分级见表9。

3 讨 论

Dara是治疗AL淀粉样变性的新型药物，在本单中心回顾性队列中，初治AL型肾淀粉样变患者接受Dara一线治疗后，血液学总缓解率为84.6%（95% CI: 54.6%~98.1%），肾脏和心脏总缓解率分别为50.0%（95% CI: 23.0%~77.0%）、71.4%（95% CI: 29.0%~96.3%）。在纳入388例初治患者、中位随访61.4个月的Ⅲ期ANDROMEDA临床试验中，Dara治疗6个月、18个月肾脏缓解率分别为53%、58%，其中亚裔亚组（含中国患者）6个月、18个月肾脏缓解率分别为57.1%、62%，展现出肾脏治疗有效性[7, 11-12]。目前国内已积累较多Dara静脉剂型治疗肾脏受累AL淀粉样变性的真实世界数据，证实其可快速降低游离轻链差值、提升肾脏缓解率[13-17]，但Dara皮下制剂在临床实践中是否也可获得相似的血液学及肾脏缓解率，目前国内尚未见相关报道。

本研究纳入初次诊断并使用静脉或皮下Dara一线治疗的AL型肾淀粉样变患者，中位随访40.5周（随访区间1~122周），结果显示血液学总缓解比例达11/13（84.6%），均达到血液学VGPR及CR，剩余1例基线dFLC<20 mg/L，但MRD持续阳性；肾脏和心脏总缓解率分别为7/14（50.0%）、5/7（71.4%），与现有文献报道结果相近。多项Dara真实世界研究显示血液学总缓解率为72%~90%，其中一项纳入33例AL淀粉样变性患者的真实世界研究报道血液学总缓解率达90%，2/3患者获得深度血液学缓解，肾脏、心脏缓解率分别为61%、55%[18]；另一项纳入22例患者的Ⅱ期临床研究报道血液学总缓解率同样为90%，VGPR及以上缓解率86%，肾、心缓解率分别为67%、50%[19]；国内一项纳入18例患者的研究报道血液学总缓解比例为13/13（100%），

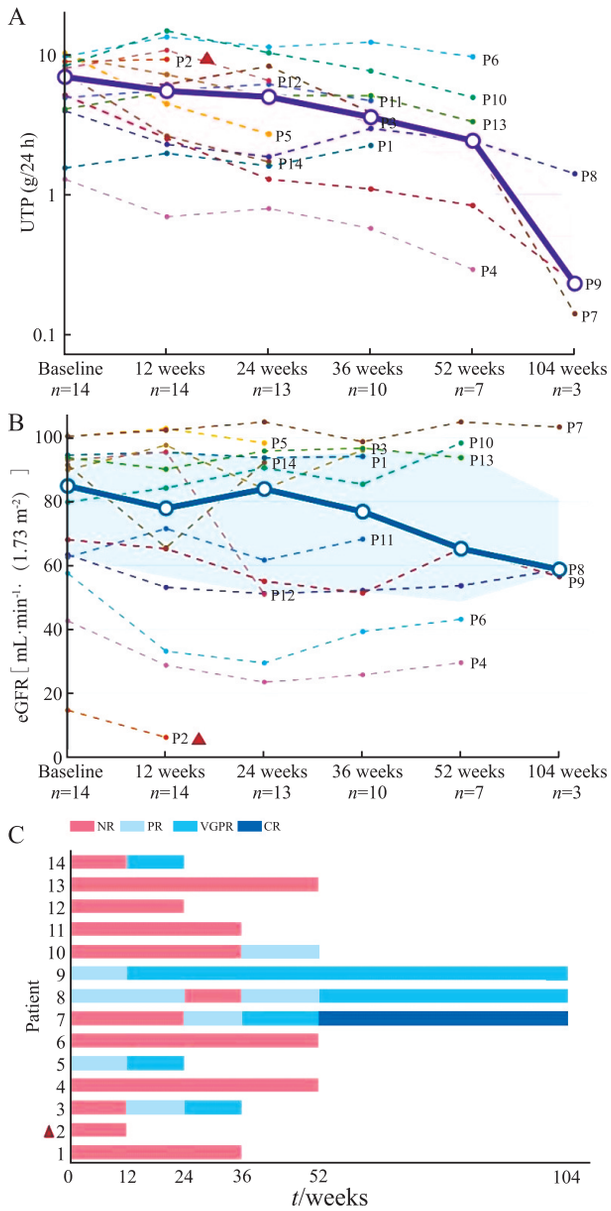


图3　Dara治疗AL型淀粉样变性肾病在肾脏方面的效果

Fig. 3　Renal efficacy of patients with AL amyloidosis nephropathy treated with daratumumab

A: 24 h urine protein changes; B: eGFR changes; C: Renal efficacy. Red arrows show received maintenance hemodialysis. NR: No remission; PR: Partial remission; VGPR: Very good partial remission; CR: Complete remission; UTP: Urine total protein; eGFR: Estimated glomerular filtration rate.

肾、心缓解率分别为13/18（72.2%）、4/4（100%）[13]；国内另一项纳入123例AL淀粉样变肾病患者的研究报道血液学总缓解率94.3%，肾脏、心脏总缓解率分别为60.3%、39.3%[15]。本研究结果与文献报道一致，血液学缓解率高于器官缓解率，同时血液学缓解先于肾脏缓解及心脏缓解数月；而在1例患者出现血液学复发时，肾脏、心脏可能仍处于缓解状态，提示器官反应存在滞后性。同时，基线器官受累程度也与血液学缓解相关，肾脏受累轻中度患者的12周血液学缓解率高于重度患者。既往有学者认为对于仅出现血清轻链指标轻度升高、无脏器受累加重的患者，可延迟治疗，而对于伴随心肌损伤、肾功能快速下降、严重脏器相关症状、高风险梅奥分期的患者，需立即启动挽救治疗，但该策略仍值得商榷[20]。循环中高浓度dFLC可直接损伤靶器官，而血液学复发到器官功能恶化存在中位6个月窗口期，极早期干预可快速深度清除FLC，从而最大程度地保留脏器功能、延长生存期[21]。本研究样本量较小，随访时间有限，需进一步开展大样本、长时间随访的研究，观察器官缓解率与患者生存预后的关联。

本研究中总死亡率（22.2%）略高于Dara Ⅲ期试验中D-VCd组总死亡率（15.9%），与对照

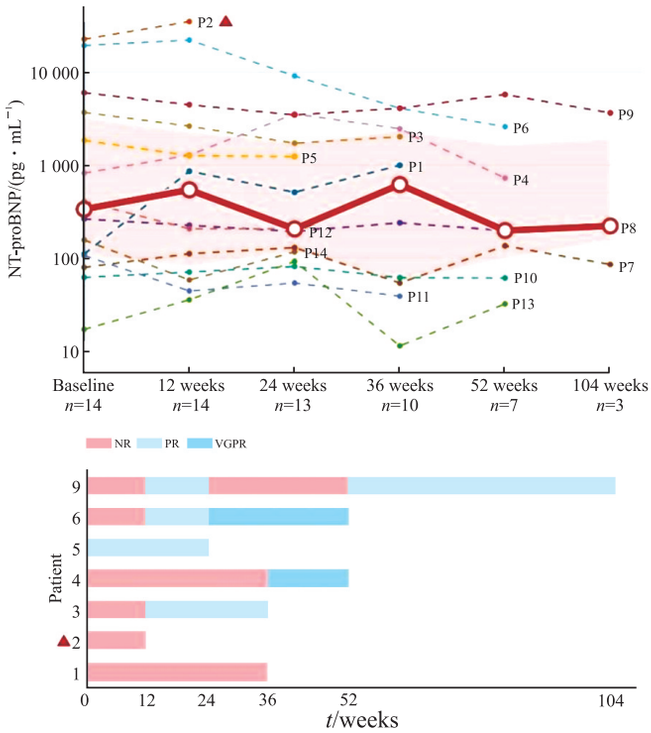


图4 AL淀粉样变性肾病患者经Dara注射治疗后在心脏方面的效果

Fig. 4 Cardiac efficacy of patients with AL amyloidosis nephropathy treated with daratumumab

A: NT-proBNP changes; B: Cardiac efficacy. Red arrows show received maintenance hemodialysis. NR: No remission; PR: Partial remission; VGPR: Very good partial remission; NT-proBNP: N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide.

VCd组总死亡率（20.7%）相当[11]。这是由于Dara Ⅲ期临床试验排除了心脏受累Ⅲb期患者，而本队列中患者心脏受累较普遍（61.1%）且严重（Ⅲa期6例、Ⅲb期2例，死亡患者中2例为Ⅲa期、2例为Ⅲb期）。既往少量在心脏高危初治患者中使用Dara治疗的小样本Ⅱ期研究报道的总死亡率也较高：Ⅲa期1月死亡率5%，Ⅲb期1~2月死亡率22%~40%，但这些研究中肾脏受累患者不如本研究普遍（100%）[22-24]。虽然Dara Ⅲ期试验的事后分析显示，心脏受累至Ⅲa期的患者是使用Dara受益最多的人群[25]，但是本研究中观察到2例Ⅲa期患者在启动化疗后2周内即因心血管事件死亡，可能的机制是：淀粉样变心脏受累患者接受Dara治疗初期，肿瘤细胞大量快速破坏可产生“轻链风暴”，导致心脏电生理和代谢改变，在极差的心脏储备功能基础上易诱发致命性心律失常，而非Dara直接毒性造成，因为心肌细胞不表达CD38，而Dara的作用靶点为浆细胞表面的CD38。因此这也促使临床医师反思：对于此类心脏受累终末期以及多脏器受累恶病质患者，即使目前指南提出Dara联合方案是唯一获批的方案，对整个人群而言可带来更长期的生存获益，但对于患者个体来说，Dara是否是最佳治疗方案？硼替佐米和地塞米松何种情况下可以与Dara联合，联合时剂量应该如何调整，治疗反应如何、是否可有效地减少心律失常相关死亡？对于晚期心肾受累且接受挽救性治疗概率较低的患者，可能只有一次有效治疗的机会，而在部分极高危患者中，即使及时积极干预，可能也无法逆转器官功能衰竭，甚至可能加速不良转归。因此需进一步开展大样本、长时间随访的真实世界队列分析，研究预后不良的高危因素，同时细化肾功能、心功能分层，对患者根据危险度分层进行个体化规范诊治。此外，本研究中4例死亡患者肾脏受累Ⅱ期2例、Ⅲ期1例，其中2例接受透析治疗，在这类患者中Dara疗效是否会减弱？虽然本研究随访的14例患者中未观察到不同肾脏分期的疗效差异，但应注意到肾脏Ⅲ期仅有1例，而有学者提出，大量蛋白尿情况下（>5 g/d），Dara可能随尿液排出而降低疗效[26]。

本研究8例心脏受累Ⅲa、Ⅲb患者中，仍有4例Ⅲa期患者至末次随访时仍存活，提示我们对于晚期患者仍应积极治疗，治疗中需最大程度避免风险。定期评估血液学和器官缓解情况，调整治疗用药并安排造血干细胞移植等。对于心脏受累重度的患者，用药过程中应行心电监测，除随访FLC判断疾病缓解情况外，同时需密切随访肾功能和心脏功能，并进行水电解质、血气、心脏

表7 AL型淀粉样变性患者的基线特征与不同治疗方案末次随访时在血液学、心脏及肾脏方面的效果

Tab. 7 Hematology, renal and cardiac efficacy of AL amyloidosis treated with daratumumab in different regimens at last follow-up

Item	Dara+BD (*n*=5)	Dara+CyBorD (*n*=5)	Dara+Dex (*n*=2)	Dara (*n*=2)	*P* value
Age/year	70.0 (63.6, 78.0)	64.0 (63.0, 69.5)	72.0 (72.0, 72.0)	73.0 (72.0, 74.0)	0.246 5
Male *n*(%)	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0.600 4
Involved organ number *n*	2 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 1)	2 (2, 2)	0.242 4
Renal stage *n*(%)					0.356 6
Ⅰ	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	
Ⅱ	4 (80.0)	4 (80.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	
Ⅲ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	
Heart stage					0.714 3
Ⅰ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	
Ⅱ	1 (33.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Ⅲa	2 (66.6)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Ⅲb	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	
Baseline dFLC/(mg·L^{-1})	186.9 (44.4, 427.2)	101.1 (30.8, 122.0)	81.9 (6.6, 157.1)	117.3 (99.8, 134.8)	0.635 4
Hematological remission *n*(%)					0.054 4
CR	4 (80.0)*	3 (60.0)*	0 (0.0)	0 (0.0)	
VGPR	1 (20.0)*	2 (40.0)*	1 (100.0)*	0 (0.0)	
PR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
NR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)*	
Renal remission *n*(%)					0.700 3
RenCR	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
RenVGPR	1 (20.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	
RenPR	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
RenNR	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	
Cardiac remission *n*(%)					0.066 7
CarCR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
CarVGPR	2/3 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
CarPR	1/3 (33.3)	2/2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
CarNR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2/2 (100.0)	

*: One case had a baseline dFLC<20 mg/L and was MRD-positive during follow-up; this case was not included in the hematological efficacy analysis. dFLC: Difference between involved and uninvolved free light chains. NR: No remission; PR: Partial remission; VGPR: Very good partial remission; CR: Complete remission.

标志物、心电图、心脏超声、出入水量等检查，如有内科治疗无法纠正的容量过负荷、电解质酸碱平衡紊乱，及时行血液净化治疗支持，从而最大程度避免恶性心律失常、充血性心力衰竭的发生。

在ClinicalTrials.gov数据库中，以Dara干预AL淀粉样变性登记的临床试验合计31项，其中15项为正在开展的临床研究。代表性的在研项目包括NCT05898646（EMILIA维持治疗）、NCT06022939（移植对比D-VCd）、NCT06629818［t（11；14）亚组维奈克拉联合方案］，项目预计完成时间2024—2026年[27-29]。另外，北京协和医院牵头的NCT05277493多中心登记注册研究、南京大学医学院附属鼓楼医院牵头的NCT06376214研究、北京大学人民医院牵头的NCT07335887/NCT06627309研究、北京安贞医院牵头的NCT07743957研究、本院牵头的NCT07638683研究，均纳入中国人群，待完成后可与本单中心回顾性队列形成互补验证。中国临床试验注册中心登记有ChiCTR2200056786、ChiCTR2600123540、CTR20222330等研究，探索皮下剂型及新药联合方案[30-32]。上述研究未来公布结果后，将进一步验证本单中心回顾性队列关于Dara治疗肾脏受累AL淀粉样变性的疗效及安全性的发现。在临床指南与卫生政策层面，本研究结果为国内指南将Dara皮下制剂纳入AL淀粉样变性肾病一线治疗提供了真实世界证据支持。目前国内AL淀粉样变性诊疗指南主要引用国外Ⅲ期临床试验以及国内静脉剂型真实世界数据，皮下Dara的国内肾脏受累亚组专门证据仍较为匮乏。皮下给药方式相比静脉输注，可显著缩短给药时长、降低输注相关反应发生率，提升高

表8 死亡患者分析

Tab. 8 Analysis of deceased patients

Item	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Gender	Male	Male	Female	Female
Age/year	63	72	86	74
Involved organs	Kidney, heart, liver	Kidney, heart	Kidney, heart	Kidney, heart
Plasma cell percentage in bone marrow/%	10% with Kappa restriction	15% with Kappa restriction	2% with lambda restriction	1% with lambda restriction
Renal stage	Ⅱ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
Cardiac stage	Ⅲa	Ⅲa	Ⅲb	Ⅲb
Scr/(μmol·L^{-1})	85	82	224	284
UTP(g·d^{-1})	6.65	2.5	4.51	8.87
cTnT/(ng·mL^{-1})	0.065	0.049	0.1	0.318
NT-proBNP/(pg·mL^{-1})	686	5 978	9 293	22 622
LVEF/%	64	67	58	67
IVS thickness/mm	11	16	13	20
Regimen	Dara 1 800 mg s.c.+Dex 10 mg	Dara 1 800 mg s.c.+Dex 40 mg	Dara 700 mg i.v.+BTZ 1.76 mg+Dex 20 mg	Dara 1 800 mg.c.
HD support	Received CRRT after Dara-D initiation	NA	NA	Entered HD after 4 doses of Dara
Prognosis	Three CRRT sessions later, abrupt chest pain accompanied by blood pressure decline and then the patient died	During the third dose of Dara, ventricular fibrillation developed, advanced life-support was successful, but family discontinued treatment and then the patient died	After 2 doses, pneumonia developed and the patient suspended chemotherapy. The patient died 20 weeks later because of heart failure	The patient received Dara for 15 weeks, died at 39-week because of heart failure

Scr: Serum creatinine; UTP: Urine total protein; LVEF: Left ventricular ejection fraction; IVS: Interventricular septal; HD: Hemodialysis; CRRT: Continuous renal replacement therapy. NA: Not available.

表9 不良事件及CTCAE 分级

Tab. 9 Adverse events and CTCAE grading

Adverse event	Number of patients	CTCAE grade	Management and outcome	Relationship to daratumumab-based therapy
Heart failure	4	5	Death	Causal attribution indeterminate; events may result from underlying cardiac amyloid infiltration or treatment-related effects
Pulmonary infection	2	3	One patient with permanent discontinuation of daratumumab; one case with temporary daratumumab interruptions, improved after itraconazole therapy and resumed daratumumab	Possibly related
Hepatic dysfunction	1	2	Regimen switched from Dara-CyBorD to Dara-BD with liver function improvement; transitioned to daratumumab monotherapy after 5-month follow-up	Possibly related; cytotoxic agents in combination regimen may contribute
Herpes zoster	2	2	Symptomatic antiviral treatment, full continuation of anti-amyloid therapy	Probably related

龄、多器官受损体弱患者治疗可及性与依从性，也有利于减轻医院输液中心医疗资源压力。

本研究存在一定局限性：① 单中心小样本回顾性设计，各治疗方案亚组样本量小、亚组统计效能不足，无法开展RR、交互作用检验；剔除随访<12周病例后样本进一步损耗，亦不能完成

敏感性分析。亚组结果仅作描述性展示，解读应当十分谨慎；受样本量较小限制，中位PFS的95% CI较宽，该结果解释需谨慎；② 存在数据记录不全、失访问题，选择偏倚可能导致入组患者病情重于一般人群；失访偏倚可能使疗效被高估；信息偏倚可能来自回顾性病历记录的不完整；采取时间窗策略用于处理节假日、门诊预约冲突造成的随访时间偏移，尽管经时间窗处理后关键数据集无缺失，但原始随访节点仍存在检测缺失，而即使在时间窗范围内，替代检测结果仍可能与目标随访时间点真实状态存在偏差，带来测量偏倚；③ 随访时间较短，无法充分评估器官缓解与长期生存关系；④ 样本来源于三甲综合性教学医院，入组病例多经过专科筛选，配套多学科评估与完善随访条件，基线患者器官功能、合并症、支持治疗条件与基层、地市级医疗机构存在差异，因此结果推广至其他级别医疗机构需谨慎。仍需进一步开展大样本、长时间、多中心的真实世界研究，系统性评估Dara在AL淀粉样变性肾病患者中的使用策略，并采用多因素Cox回归或倾向性评分法调整年龄、性别、基线器官受累程度等混杂因素，进一步回答不同方案、分层因素、交互效应相关科学问题。

综上所述，本研究通过单中心回顾性队列分析，发现Dara作为初治AL淀粉样变性肾病一线治疗方案，可有效清除血液中致病游离轻链，肾脏反应较佳，为中国AL淀粉样变性肾病患者选择便捷、安全的皮下制剂治疗方案提供本土化真实世界依据。

致谢：

感谢於佳炜、张函、龚劭敏、徐夏莲、石一沁等医师对诊断、治疗以及随访的辛勤付出。

第一作者：

沈子妍（ORCID: 0000-0002-8161-2687），医学博士，主治医师。

通信作者：

刘红（ORCID: 0000-0002-8044-4781），医学博士，副主任医师，E-mail: liu.hong@zs-hospital.sh.cn。

作者贡献声明：

沈子妍：统计分析、撰写论文；杨悦：图表制作、统计分析；袁双新：数据收集及随访；陈雅菲：统计分析、图表制作；丁小强：研究的构思与设计，基金提供；章晓燕：研究的构思与设计；刘红：修改与审核论文。

［参 考 文 献］

［1］ Bianchi G, Kumar S. Systemic amyloidosis due to clonal plasma cell diseases[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2020, 34(6): 1009-1026.

［2］ Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(9): 1460-1466.

［3］ Gertz M A, Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review[J]. JAMA, 2020, 324(1): 79-89.

［4］ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Systemic Light Chain Amyloidosis[J]. NCCN.org, 2026, Version 2. 2026.

［5］ Wechalekar A D, Cibeira M T, Gibbs S D, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group[J]. Amyloid, 2023, 30(1): 3-17.

［6］ 中国系统性轻链型淀粉样变性协作组, 国家肾脏疾病临床医学研究中心, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 等. 系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南(2021年修订)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(22): 1646-1656.
China Systemic Light Chain amyloidosis Collaborative Group, National Clinical Research Center for Kidney Disease, National Clinical Research Center for Hematological Diseases, etc. Guidelines for diagnosis and treatment of systemic light chain amyloidosis (revised in 2021)[J]. Natl Med J China, 2021, 101(22): 1646-1656.

［7］ Kastritis E, Palladini G, Minnema M C, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis[J]. N Engl J Med, 2021, 385(1): 46-58.

［8］ Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis[J]. Blood, 2014, 124(15): 2325-2332.

［9］ Wechalekar A D, Schonland S O, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage Ⅲ AL amyloidosis[J]. Blood, 2013, 121(17): 3420-3427.

［10］ Muchtar E, Dispenzieri A, Wisniowski B, et al. Graded cardiac response criteria for patients with systemic light chain amyloidosis[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(7): 1393-1403.

［11］ Kastritis E, Palladini G, Minnema M C, et al. Daratumumab-bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone for newly diagnosed amyloidosis: ANDROMEDA final survival analysis[J]. Blood, 2026, 148(9): 1097-1107.

［12］ Suzuki K, Wechalekar A D, Kim K, et al. Daratumumab plus bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in Asian patients with newly diagnosed AL amyloidosis: subgroup analysis of ANDROMEDA[J]. Ann Hematol, 2023, 102(4): 863-876.

［13］ 任贵生, 郭锦洲, 赵亮, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发难治性系统性轻链型淀粉样变性的疗效和安全性观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(3): 205-210.
Ren G S, Guo J Z, Zhao L, et al. Efficacy and safety of daratumumab in treatment of relapsed/refractory systemic light chain amyloidosis[J]. Chin J Nephrol Dial Transplant, 2021, 30(3): 205-210.

［14］ 薛韩, 王耀敏, 陈亮亮, 等. 达雷妥尤单抗联合地塞米松治疗

轻链型淀粉样变性肾病疗效及安全性的单中心回顾性分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(1): 4-10.
Xue H, Wang Y M, Chen L L, et al. Single-center retrospective analysis of efficacy and safety of daratumumab plus dexamethasone for light chain amyloidosis nephropathy[J]. Chin J Nephrol, 2024, 40(1): 4-10.

[15] Li Z, Guo J Z, Chen W C, et al. Serum free light chain level-based and non-fixed cycle daratumumab treatment strategy for patients with light chain amyloidosis[J]. Ann Med, 2025, 57(1): 2442075.

[16] Zheng W T, Zhou M L, Xing Y, et al. Frequency-adjusted daratumumab-based regimen versus bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched-cohort study[J]. Ann Med, 2026, 58: 2617767.

[17] Wang J H, Li M Y, Liao P J, et al. Outcomes of patients with systemic light chain amyloidosis treated with DVD front-line therapy[J]. Cardio-Oncology, 2026, 12(1): 34.

[18] Sammartano V, Antonioli E, Buda G, et al. Daratumumab in AL amyloidosis: a real-life experience of the "RTM" (regional Tuscan myeloma network)[J]. J Pers Med, 2022, 12(3): 484.

[19] Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study[J]. Blood, 2020, 135(18): 1541-1547.

[20] Sanchorawala V. Delay treatment of AL amyloidosis at relapse until symptomatic: devil is in the details[J]. Blood Adv, 2019, 3(2): 216-218.

[21] Palladini G, Merlini G. When should treatment of AL amyloidosis start at relapse? Early, to prevent organ progression[J]. Blood Adv, 2019, 3(2): 212-215.

[22] 沈恺妮, 苗会蕾, 高雅娟, 等. 达雷妥尤单抗治疗晚期轻链型淀粉样变的疗效和安全性[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(1): 31-34.
Shen K N, Miao H L, Gao Y J, et al. Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of advanced light chain amyloidosis[J]. Natl Med J China, 2022, 43(1): 31-34.

[23] Shen K N, Gao Y J, Chang L, et al. Efficacy and safety of daratumumab plus bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed Mayo 2004 stage ⅢA or ⅢB light-chain amyloidosis: a prospective phase Ⅱ study[J]. Haematologica, 2024, 109(7): 2355-2358.

[24] Oubari S, Hegenbart U, Schoder R, et al. Daratumumab in first-line treatment of patients with light chain amyloidosis and Mayo stage Ⅲb improves treatment response and overall survival[J]. Haematologica, 2024, 109(1): 220-230.

[25] Minnema M C, Dispenzieri A, Merlini G, et al. Outcomes by cardiac stage in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: phase 3 ANDROMEDA trial[J]. JACC CardioOncol, 2022, 4(4): 474-487.

[26] Kimmich C R, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria[J]. Blood, 2020, 135(18): 1517-1530.

[27] Mayo Clinic. Daratumumab maintenance therapy for improving survival in patients with light chain amyloidosis, EMILIA trial. [DB/OL]. [2026-03-30]. ClinicalTrials. gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05898646.

[28] SWOG Cancer Research Network. Comparing Dara-VCD chemotherapy plus stem cell transplant to Dara-VCD chemotherapy alone for people who have newly diagnosed AL amyloidosis[DB/OL]. [2026-08-31]. ClinicalTrials. gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06022939.

[29] Peking Union Medical College Hospital. Daratumumab combined with venetoclax and dexamethasone for newly diagnosed light-chain amyloidosis with translocation (11; 14)[DB/OL]. [2026-08-31]. ClinicalTrials. gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06629818.

[30] 华中科技大学同济医学院附属同济医院. 塞利尼索联合达雷妥尤单抗以及低剂量地塞米松治疗系统性轻链型淀粉样变性的开放性、单臂、观察性真实世界研究[DB/OL]. [2026-08-31]. 中国临床试验注册中心. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=153321.
Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology. An open-label, one-arm, real-world study of selinexor with daratumumab and low-dose dexamethasone in patients with systemic light-chain amyloidosis[DB/OL]. [2026-08-31]. Chinese Clinical Trial Registry. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=153321.

[31] 昆明医科大学第一附属医院. 基于利沙托克拉的联合方案治疗系统性轻链淀粉样变(AL)的单中心、前瞻性、非劣效性临床研究[DB/OL]. [2026-08-31]. 中国临床试验注册中心. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=311883.
The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University. Single-center, prospective, non-inferiority clinical trial of a lisatoclax-based combination regimen for the treatment of systemic light-chain (AL) amyloidosis [DB/OL]. [2026-08-31]. Chinese Clinical Trial Registry. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=311883.

[32] Janssen Research & Development, LLC, 强生(中国)投资有限公司, CILAG AG. A phase Ⅱ, multi-cohort study evaluating therapies containing daratumumab in subjects with light chain (AL) amyloidosis: CTR20222330[DB/OL]. [2026-08-31]. 中国药物临床试验登记与信息公示平台. https://www.chinadrugtriugs.org.cn/.
Janssen Research & Development, LLC, Johnson & Johnson (China) Investment Co., Ltd., Cilag AG. A phase Ⅱ, multi-cohort study evaluating therapies containing daratumumab in subjects with light chain (AL) amyloidosis: CTR20222330 [DB/OL]. [2026-08-31]. China Drug Trials. https://www.chinadrugtrials.org.cn/.

(收稿日期: 2026-08-08 修回日期: 2026-10-25)
(责任编辑: 王琳辉)