

DOI : 10.12151/JMCM.2025.02-09



多发性骨髓瘤骨病临床诊疗指南（2024年版）

中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会，中国临床肿瘤学会白血病专家委员会，中国临床肿瘤学会骨髓瘤专家委员会，北京慢性病防治与健康教育研究会

【摘要】 多发性骨髓瘤骨病（multiple myeloma bone disease, MBD）是多发性骨髓瘤患者的常见并发症，严重影响其生活质量和生存期。2021年，中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织专家组，在2014版MBD专家共识的基础上进行了更新补充，发表了《多发性骨髓瘤骨病临床诊疗专家共识（2021）》，有力推动了我国MBD的规范诊疗。近年来，随着MBD领域的诊疗发展，以及强调多学科协作模式和MBD的全流程管理，优化了MBD的治疗。基于此，中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会、中国临床肿瘤学会白血病专家委员会、中国临床肿瘤学会骨髓瘤专家委员会和北京慢性病防治与健康教育研究会组织专家对既往共识进行了更新，升级为《多发性骨髓瘤骨病临床诊疗指南（2024年版）》，以更好地指导MBD诊疗的临床实践。

【关键词】 多发性骨髓瘤骨病；骨相关事件；临床诊疗；双膦酸盐；地舒单抗

Expert consensus on the diagnosis and management of multiple myeloma-related bone disease (version 2024)

Lymphoma Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Leukemia Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Myeloma Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Beijing Research for Chronic Diseases Control and Health Education
Corresponding author: Ma Jun, E-mail: majun0322@126.com; Gong Tiejun, E-mail: arac@sina.com

【Abstract】 Multiple myeloma bone disease (MBD) is a common complication in patients with multiple myeloma, which seriously affects their quality of life and survival. In 2021, the Guidelines Committee of Chinese Society of Clinical Oncology organized an expert group to update and supplement the 2014 version of the MBD expert consensus, and published the *Expert consensus on the diagnosis and management of multiple myeloma-related bone disease (version 2021)*, which strongly promoted the standardized diagnosis and treatment of MBD in China. In recent years, with the development of diagnosis and treatment in the field of MBD, as well as the emphasis on multidisciplinary collaboration mode and the whole process management of MBD, the treatment of MBD has been optimized. Based on this, the Lymphoma Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Leukemia Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Myeloma Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Beijing Research for Chronic Diseases Control and Health Education organized experts to update the previous consensus and upgrade it to *Expert consensus on the diagnosis and management of multiple myeloma-related bone disease (version 2024)*, which to better guide the clinical practice of MBD diagnosis and treatment.

【Keywords】 Multiple myeloma bone disease; Bone-related events; Clinical diagnosis and treatment; Bisphosphonate; Denosumab

1 概述

多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）是浆细胞异常增生并分泌单克隆免疫球蛋白及其片段（M蛋白），进而引发相关组织及器官损伤的一种血液系统恶性肿瘤^[1]。多发性骨髓瘤骨病（multiple myeloma bone disease, MBD）是其进展的重要临床表现，MBD是指由MM细胞所致的骨破坏病变，临床表现为骨质疏松、高钙血症、溶骨性破坏及病理性骨折等。2014年国际骨髓瘤工作组（International Myeloma Working Group, IMWG）更新了MM的诊

断标准，其中MBD的定义为骨放射学检查[X线、计算机断层扫描（computed tomography, CT）、全身低剂量CT（whole body low dose CT, WBLD CT）、磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）或正电子发射断层扫描/CT（positron emission tomography/CT, PET/CT）]上可见 ≥ 1 个穿凿样溶骨性骨破坏病灶（ $\geq 5\text{ mm}$ ）^[2]。这些患者发生骨相关事件（skeletal-related event, SRE）的风险高，包括病理性骨折、脊髓压迫等，需要手术或放射治疗（以下简称放疗）干预，增加了患者的疾病负担，

通信作者：马军 E-mail: majun0322@126.com；贡铁军 E-mail: arac@sina.com

降低了患者的生活和生存质量^[3]。中华医学会血液学分会与中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会于2011年制定了《多发性骨髓瘤骨病诊治指南(2011版)》^[4]，国际骨髓瘤基金会中国多发性骨髓瘤工作组外科治疗专家委员会2016年制订了《多发性骨髓瘤骨病外科治疗中国专家共识》^[5]，中国临床肿瘤学会指南工作委员会2021年制定了《多发性骨髓瘤骨病临床诊疗专家共识2021》^[6]，中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会与中华医学会血液学分会2022年制定了《中国多发性骨髓瘤骨病诊疗指南(2022年版)》^[7]，有力推动了我国MBD的规范诊疗。近年来，随着MBD领域的诊疗发展，以及强调多学科协作模式和MBD的全程管理，优化了MBD的治疗。中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会、中国临床肿瘤学会白血病专家委员会、中国临床肿瘤学会骨髓瘤专家委员会、北京慢性病防治与健康教育研究会组织专家对既往共识进行了更新，升级为《多发性骨髓瘤骨病临床诊疗指南(2024年版)》，以更好地指导MBD诊疗的临床实践。

2 多发性骨髓瘤骨病的诊断

MBD的影像学检查方法包括X线检查、CT、MRI、PET/CT等，其中X线检查因敏感度低，骨量丢失达到30%~50%才能被检出，其已逐步被其他手段取代。目前认为WBLD CT是评估MBD的首选影像学检查，MRI是评价骨髓浸润程度和脊髓压迫的首选手段，PET/CT主要用于髓外病变的范围和骨髓微小残留病变(minimal residual disease, MRD)的评估以及对疾病预后的判断^[8]。

2.1 X线检查

X线检查敏感度低，据统计，约20% X线检查阴性的患者，通过其他检查可发现MM活动的证据^[9]。由此X线检查已经逐步被其他检查取代。专家组建议仅在其他影像学手段不可及的情况下，推荐使用X线检查作为MBD的诊断。

2.2 CT

CT可发现早期骨质破坏，对于溶骨性病变尤其敏感，对于脊柱、肋骨和骨盆的病灶检出率高于X线检查，费用相对较低，可及性较好，故专家组建议将WBLD CT作为MBD诊断和治疗后评估的主要手段。

2.3 MRI

MRI是检测MM骨髓浸润的“金标准”，对于可疑病灶是否存在肿瘤浸润有重要的鉴别价值。对于存在脊柱压缩性骨折的患者，MRI检查可以了解脊髓压迫情况。上海交通大学医学院附属瑞金医院的临床研究数据显示，弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)能有效反映骨髓血管形成和细胞增生程度，表观扩散系数的变化与缓解深度明确相关，可作为预测深度缓解的有效手段^[10]。

2.4 PET/CT

PET/CT可有效检测MM细胞的代谢活性，对于溶骨性病灶和骨质破坏非常敏感，且易检测出髓外病灶，在整体MBD的诊断方面有重要作用。但在无骨质破坏的情形下，如仅有代谢活性增强，不足以诊断MBD。同时，作为影像学MRD评估的检测手段，残留的局部病灶对于MM患者的预后有判断价值，有临床研究推荐在骨髓瘤患者诱导治疗后或维持治疗前进行PET/CT检查。但受到高昂费用和可及性差的影响，专家组建议应当根据具体情况决定是否采用PET/CT用于MBD诊断的各类影像学检查的优点和缺点比较见表1。

表1 用于MBD诊断的各类影像学检查的优点和缺点比较

检查方式	优点	缺点
X线检查	费用低，可及性高，对于四肢等长骨病灶的检出率与CT一致	敏感度低
WBLD CT	费用较低，耗时短，敏感度高；尤其对于脊柱和骨盆病灶的检出率高于X线检查；可重复性高，适合作为治疗后对比评估效果	存在放射性暴露
MRI	评估骨髓浸润情况；DWI加权能反映骨髓血管形成和细胞增生程度	费用较昂贵，耗时长，可及性较差
PET/CT	髓外病灶检出率高；对肿瘤负荷评估更准确；作为影像学MRD评估更全面，是骨髓MRD评估的补充，有判断预后价值	费用昂贵，可及性差，放射性暴露高

注：MBD为多发性骨髓瘤骨病；CT为计算机断层扫描；WBLD CT为全身低剂量计算机断层扫描；MRI为磁共振成像；PET/CT为正电子发射断层扫描/计算机断层扫描；DWI为弥散加权成像；MRD为骨髓微小残留病变。

2.5 实验室诊断

在MBD的实验室诊断方面，高特异度和敏感度的实验室指标还有待进一步的研究。MBD患者存在骨吸收亢进和骨转换率增高，国内研究者发现，β-异构化的C-端肽 I 型胶原片段(β-CTX)(反映骨

吸收能力)、骨钙素(反映骨转换率)可有效反映MBD患者的骨损伤程度,在广泛型骨损伤的MBD患者中, β -CTx、骨钙素含量及 β -CTx与总I型胶原氨基端延长肽TP1NP(反映骨合成能力)的比值显著增加。尤其是 β -CTx对广泛型骨损伤MBD患者的诊断具有重要价值^[11-12]。而国外学者研究发现,在达到缓解的患者中,治疗6个月时 β -CTx水平与基线时无明显差异,而在治疗无效的患者中,治疗6个月时 β -CTx水平对比基线时显著升高,提示监测 β -CTx变化有助于判断患者对治疗的反应^[13]。

指南推荐意见:

(1) MBD的诊断是活动性MM全面诊断的重要组成部分。凡是考虑诊断为活动性MM患者均应进行影像学检查。同时对于无靶器官损害的患者,MRI检查出现 >1 处且 >5 mm的局灶性骨质破坏也是需要启动治疗的指征。

(2) 普通X线检查:推荐在其他检查不可及时,作为MBD的筛查;对颅骨、四肢长骨病灶敏感度好,可作为其他检查手段的补充。

(3) WBLD CT检查:推荐作为诊断和评估MBD的常规检查手段,肋骨CT三维成像有助于发现肋骨病变。

(4) MRI检查:推荐作为评估骨髓浸润的“金标准”,可以鉴别可疑溶骨性病灶和骨质疏松部位是否存在骨髓浸润。对于CT未检出明显骨质破坏的患者,可考虑行脊柱和骨盆MRI检查以排查符合骨髓瘤定义事件的局部病灶。MRI同时适用于颈椎、胸椎、腰椎、骨盆病变及脊髓压迫等检查。

(5) PET/CT检查:推荐对于存在可疑髓外浆细胞瘤的患者进行检查。对于达到骨髓MRD阴性的患者,推荐作为影像学MRD检测。

(6) 不再推荐骨密度和发射型计算机断层成像(emission computed tomography, ECT)作为诊断MBD的常规检查手段。

3 多发性骨髓瘤骨病预防与治疗

标准化、规范化的抗MM治疗是治疗MBD的基础和最重要的部分。通过抗肿瘤治疗可以延缓MM的病理进程,避免进一步加剧骨质破坏,达到治疗骨病的作用。此外,针对MBD的预防和治疗还包括减少骨质破坏、减轻骨痛症状以及降低骨病并发

症的发生率。骨靶向药物是治疗骨病、延缓SRE发生的常用药物。

3.1 一般治疗

除外脊椎骨骨折的急性期,一般情况下不建议患者绝对卧床,否则更易发生脱钙。鼓励患者进行适当的活动,如步行、游泳等,但应避免剧烈运动或对抗性运动。存在脊柱病变的患者应卧加有软垫的硬板床,预防脊椎骨骨折导致的脊髓压迫。

3.2 骨靶向药物

专家组推荐临床应用骨靶向药物的适应证包括:①所有活动性MM患者,无论在影像学检查中是否存在MM相关骨病证据,均应接受骨靶向治疗,包括双膦酸盐或地舒单抗^[14]。②MM伴高钙血症:中、重度高钙血症(校正后血钙 ≥ 2.9 mmol/L)需要立即使用骨靶向药物,同时给予静脉水化,加用呋塞米等利尿药,并使用糖皮质激素。③孤立性浆细胞瘤、意义未明单克隆免疫球蛋白血症、冒烟型MM:仅在伴有骨质疏松的情况下推荐使用骨靶向药物^[14-15],应用方法应参照骨质疏松指南^[16]。

临床用于MBD预防和治疗的骨靶向药物的适应证以及禁忌证见表2。其中第一代不含氮的双膦酸盐以氯屈膦酸为代表;第二代含氮双膦酸盐以帕米膦酸钠为代表;第三代双膦酸盐延长了侧链,药物活性进一步增强,如加入饱和羟链的伊班膦酸钠、环状结构的唑来膦酸和环庚胺衍生的因卡膦酸二钠^[17],相比前两代,除减轻症状、延缓SRE获益外,还可显著降低高钙血症风险、提升骨密度、改善骨代谢,例如:因卡膦酸相比其他第三代双膦酸盐,发热、肾毒性及下颌骨坏死等不良反应发生率更低^[18]。目前,尚缺乏确凿的循证医学证据支持伊班膦酸钠在预防和治疗MBD方面的有效性。

3.2.1 双膦酸盐药物的选择 双膦酸盐是一类焦膦酸盐分子的稳定类似物,被破骨细胞内吞后,可诱导破骨细胞凋亡,抑制溶骨^[19]。多项临床试验表明,应用双膦酸盐可有效降低MM的SRE、病理性骨折的发生和缓解骨痛。双膦酸盐类药物化学结构不同,因此其临床活性和功效亦有不同。目前在MM中研究较多的双膦酸盐主要有氯屈膦酸、帕米膦酸、唑来膦酸等。选择双膦酸盐时应综合考虑不同药物的

优缺点，尤其应注意双膦酸盐可能引起的肾毒性和颌骨坏死（osteonecrosis of the jaw，ONJ）。

一项大型双盲、随机临床试验表明，每月静脉注射帕米膦酸钠较安慰剂可以减轻患者疼痛和骨相关并发症，并改善MM DS III期患者和≥ 1处溶骨性病变患者的生活质量^[20]。另一项III期研究中，研究人员对比了唑来膦酸和帕米膦酸在乳腺癌及MM患者中的长期疗效和安全性。结果显示，唑来膦酸组和帕米膦酸组在预防≥ 1次SRE发生率上无显著差异（ $P = 0.593$ ），且至首次发生SRE的时间也相似（ $P = 0.538$ ），从而证实了唑来膦酸和帕米膦酸在骨病治疗方面的疗效和安全性^[21]。III期MRCIX研究比较了在抗MM治疗基础上加入唑来膦酸对比氯屈膦酸的疗效。研究结果显示，相比氯屈膦酸，唑来膦酸能明显降低SRE发生风险（ $P = 0.0004$ ），显著延长MM患者中位无进展生存（progression-free survival, PFS）时间（19.5个月比17.5个月， $P = 0.07$ ）和中位总生存（overall survival, OS）时间（52个月比46个月， $P = 0.04$ ）^[22]。进一步的安全性数据显示，唑来膦酸与氯屈膦酸不良事件发生率相当。但研究显示，唑来膦酸的ONJ发生率高于氯屈膦酸（3.7%比0.5%）^[23]。

以上研究表明，唑来膦酸治疗MBD疗效优于氯屈膦酸，与帕米膦酸相当。鉴于唑来膦酸简明的给药程序和与降低死亡率相关联的显著效果，可能在临床选择上优于帕米膦酸。一项单中心回顾性队列研究表明，与持续双膦酸盐治疗相比，连续接受> 3个月双膦酸盐治疗后转为地舒单抗治疗的患者SRE风险显著降低（ $HR = 0.47$ ， $P = 0.019$ ）^[24]。

这些证据表明，从双膦酸盐转换至地舒单抗治疗可能带来临床上的益处，双膦酸盐转换治疗也是骨转移患者治疗的一种选择。另一项研究显示，双膦酸盐转换治疗可以为进展性骨转移患者带来生存获益，接受双膦酸盐转换治疗的患者OS时间显著延长（ $P < 0.01$ ）^[25]。

3.2.2 地舒单抗 地舒单抗作为首个全人源化的IgG2单抗，通过特异性结合核因子κB受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor-κ B Ligand, RANKL），阻断其与RANK的相互作用，抑制破骨细胞的活化，减少了骨质吸收并促进了骨骼的重建。地舒单抗的适应证和禁忌证见表2。

一项III期研究评估新诊断MM患者接受地舒单抗对比唑来膦酸治疗的疗效和安全性，在推迟首次发生SRE时间上地舒单抗不劣于唑来膦酸（ $HR = 0.98$ ， $P_{非劣效} = 0.01$ ），地舒单抗组较唑来膦酸组可显著延长患者中位PFS时间（46.1个月比35.4个月， $P = 0.036$ ）。药物安全性显示，地舒单抗组患者肾毒性发生率明显低于唑来膦酸组（10%比17%，）^[26]。对该研究的亚洲人群（ $n = 196$ ）分析显示，地舒单抗组和唑来膦酸组的SRE发生率分别为38.8%和50.5%（ $HR = 0.77$ ，95%CI为0.48 ~ 1.26），治疗过程中地舒单抗组的肾毒性发生率明显低于唑来膦酸组（8.8%比21.7%），而两组间ONJ和低钙血症的发生率相近^[26-27]。

地舒单抗在预防SRE方面的效果与唑来膦酸相当，为MM患者提供了一种具有新颖作用机制的治疗选择。相比唑来膦酸，地舒单抗不仅能显著延长患者的PFS时间，还具有给药便利性和较低的肾毒

表2 骨靶向药物的适应证和禁忌证

种类	作用机制	中国获批适应证	禁忌证
氯屈膦酸	第一代双膦酸盐	- 恶性肿瘤并发的高钙血症； - 溶骨性癌转移引起的骨痛； - 可避免或延迟恶性肿瘤溶骨性骨转移	- 对本品过敏者禁用； - 严重肾损害者，骨质疏松症患者禁用
帕米膦酸钠	第二代双膦酸盐	恶性肿瘤并发的高钙血症和溶骨性癌转移引起的骨痛	对帕米膦酸钠或其他双膦酸盐制剂有过敏史者禁用
唑来膦酸	第三代双膦酸盐	- 与标准抗肿瘤药物治疗合用，用于治疗实体肿瘤骨转移患者和MM患者的骨骼损害； - 用于治疗恶性肿瘤引起的高钙血症	- 对唑来膦酸及其他双膦酸盐或本品任何成分过敏者，孕妇和哺乳期妇女禁用； - 严重肾功能不全患者不推荐使用
因卡膦酸	第三代双膦酸盐	恶性肿瘤引起骨转移疼痛	对本品过敏者禁用；妊娠期和哺乳期女性禁用
地舒单抗	核因子κB受体活化因子配体抑制剂	实体肿瘤骨转移患者和MM患者的治疗，以延迟或降低SRE（病理性骨折、脊髓压迫、骨放疗或骨手术）的发生风险	- 低钙血症：在开始地舒单抗治疗前必须纠正原先存在的低钙血症； - 超敏反应：禁用于已知对地舒单抗的任何成分发生具有临床意义的超敏反应的患者； - 牙科或口腔术后切口未愈合患者

注：MM为多发性骨髓瘤；SRE为骨相关事件。

性发生率。此外，在中重度肾功能不全的患者群体中，地舒单抗的使用剂量无需调整。基于以上数据，地舒单抗被获批用于MM患者SRE的预防，《多发性骨髓瘤骨病临床诊疗专家共识2021》^[6]、美国国家综合癌症网络《多发性骨髓瘤指南（2024第4版）》^[28]、美国临床肿瘤学会临床实践《骨修饰剂在多发性骨髓瘤中的作用》^[15]及国际骨髓瘤工作组骨工作组的建议《多发性骨髓瘤相关骨病的治疗》^[14]均将地舒单抗更新为MBD的治疗推荐，对于肾功能不全的患者优先推荐使用地舒单抗。

3.3 骨靶向药物在肾功能不全患者的应用

骨靶向药物的剂量和在肾功能不全患者中的用法用量调整见表3。

3.4 骨靶向药物的治疗疗程以及停药后管理

（1）骨靶向治疗的持续时间：从MM初始治疗即开始持续使用骨靶向治疗（双膦酸盐或地舒单抗）直至满2年。2年后是否继续用药应根据临床判断而定。

（2）治疗间隔：骨靶向治疗的用药频率（每月1次或每3个月1次）取决于患者的个体标准、对治疗的反应以及所使用的药物。接受唑来膦酸治疗的患者，建议1次/月治疗，至少持续12个月；若12个月后获得非常好的部分缓解（very good partial response, VGPR）或以上的疗效，可以降低给药频率为每2～3个月1次，或根据骨病严重程度适当延长给药间隔；若12个月时仍未达到VGPR，则需持续每月应用唑来膦酸直至疗效达到VGPR或以上，然后可以考虑降低给药频率或停用。停用双膦酸盐前需全面评估骨折的发生风险，包括性别、年龄、人种、体重指数、与继发性骨质疏松相关的全身疾病状态（MM以外）、每日及累积糖皮质激素剂量。接受地

舒单抗治疗的MBD患者，建议每月1次，持续至给药后2年。

（3）停药后的管理：接受地舒单抗治疗的患者如果随后中断治疗，应维持性每6个月应用1次地舒单抗，或应用1次双膦酸盐，以降低骨质疏松反弹的风险^[29]。停止骨靶向治疗后建议密切随访，一旦随访期间疾病出现生化复发，则需重新开始骨靶向治疗以降低新的SRE风险。

指南推荐意见：

（1）建议使用骨靶向药物（双膦酸盐或地舒单抗）治疗MBD。地舒单抗对于SRE的预防效果与唑来膦酸相似。与唑来膦酸相比，地舒单抗的肾毒性更小，因此对于肾功能不全的患者优先推荐使用地舒单抗。

（2）初诊治的MM应静脉注射双膦酸盐和/或皮下注射地舒单抗，无论骨病状态如何。

（3）双膦酸盐和地舒单抗起始治疗间隔：1次/4周。

（4）双膦酸盐1次/月，治疗至少持续12个月；若12个月后达VGPR或以上疗效，可考虑3个月的治疗间隔，总疗程满2年。

（5）地舒单抗1次/月治疗应至少持续2年。

（6）使用双膦酸盐应每月监测肌酐清除率、血钙及维生素D水平。

（7）地舒单抗不需要监测肾功能，但需每月监测血钙及维生素D水平。

（8）肾功能不全患者优先推荐地舒单抗。

4 多发性骨髓瘤骨病多学科管理

4.1 MBD多学科管理

MBD治疗的目标包括：①缓解疼痛，降低血钙水平，改善生活质量；②治疗和预防SRE；③控

表3 骨靶向药物的剂量和在肾功能不全患者中的用法用量调整

种类	用法	剂量	给药时间	肾功能不全患者的用法用量调整	
				轻/中度肾功能不全	重度肾功能不全
氯屈膦酸	口服/静脉注射	1 600 mg/d 或300 mg/d, 5 d/月	口服，服药后2 h内不进食	口服：CrCL 30～50 ml/min常规剂量75% 静脉注射：CrCL 50～80 ml/min常规剂量75%～100%；CrCL 12～50 ml/min常规剂量50%～75%	口服：常规剂量50% 静脉注射：CrCL < 12 ml/min常规剂量50%
帕米膦酸	静脉注射	90 mg/月	持续至少2 h	90 mg/月	60～90 mg/月，输注时间需延长至4～6 h
唑来膦酸	静脉注射	4 mg/月	持续至少15 min	CrCL 50～60 ml/min, 3.5 mg/月；CrCL 40～49 ml/min, 3.3 mg/月；CrCL 30～39 ml/min, 3 mg/月；	不推荐
因卡膦酸	静脉注射	10 mg/月	静脉注射2～4 h	CrCL > 30 ml/min, 10 mg/月，CrCL < 30 ml/min, 5 mg/月	5 mg/月
地舒单抗	皮下注射	120 mg/月	—	120 mg/月	无需调整剂量，密切监测

注：CrCL为肌酐清除率。

制肿瘤进展,延长生存期。因此,需要血液科、放射科、放疗科、骨科、疼痛科等多学科综合治疗(multi-disciplinary treatment, MDT),全程参与共同管理。建议有条件的三级甲等医院成立MBD患者的MDT组。

4.2 血液科

血液科在MBD的全程管理中,需肩负治疗原发疾病以及治疗骨病的内科药物治疗责任。大部分情况下还需要决定发起MDT的时机及参加科室。

4.3 放疗科

在MBD治疗的全程管理中,协助处理MBD相关事宜,帮助决定是否予以放疗以及放疗后可能带来的不良反应及其处理方法。

4.3.1 适应证 放疗可用于孤立性浆细胞瘤、早期脊髓压迫症、药物无法缓解的严重骨痛,并用于预防病理性骨折。

4.3.2 治疗剂量及注意事项 局部放疗可有效控制疼痛,并有可能促进骨折愈合^[30-32],推荐剂量为8~10 Gy/次。专家组特别提醒:对放射区域和放射技术的精心规划尤为重要,以减少对脊髓、大脑、骨髓以及邻近风险器官的毒性。应限制放射野范围以减少辐照对造血干细胞采集的影响或对未来潜在治疗的影响。例如:对于严重症状性脊髓压迫,通常更倾向于采用中等分割剂量方案,即20~25 Gy分为8~10次疗程,而非更高剂量(如30 Gy),以减少不必要的毒性,并降低对邻近/重合器官(如脊髓)未来治疗可能带来的风险^[33]。

放疗不应延后至全身治疗后再开始,可与全身治疗同步进行,放疗期间需密切监测以评估和控制潜在的毒性反应^[34]。

4.4 骨科

骨髓瘤外科治疗的目的是不是根治疾病,而应以缓解症状、提高生存质量为重点,通过手术早期干预治疗潜在的或已经发生的病理性骨折、解除脊髓与神经根压迫,缓解疼痛,重建骨连续性、脊柱、骨盆等重要结构的稳定性,为患者后续的治疗创造条件。

4.5 疼痛科

若患者出现严重疼痛时需选择镇痛药物。镇痛药的用药剂量应作为临床治疗正式记录的一部分。

这些记录可以作为疼痛治疗评估的1个半定量指标。镇痛需求的减少往往意味着治疗有效。处方类镇痛药的应用应遵照世界卫生组织的“镇痛阶梯”原则^[35-42],但应尽量避免使用或谨慎使用非甾体抗炎药,因为其有肾功能损害及胃肠道刺激等不良反应。

5 多发性骨髓瘤骨病患者随访与管理

在MM的治疗过程中,MBD的管理至关重要。MBD不仅影响患者的生活质量,还可能导致严重的并发症。因此,制定一个全面的管理策略,包括基线评估、治疗过程管理、监测和随访等,对于提高治疗效果和改善患者预后具有重要意义。

5.1 基线评估

基线评估是MM治疗中至关重要的一步,其为后续治疗提供了重要的参考信息。这一阶段的评估应包括以下内容。

(1) 影像学评估:全身PET/CT、WBLD CT和非增强MRI等方法,能提供MBD的详细影像学特征。这些影像学检查不仅有助于诊断,还能监测疾病的进展和治疗效果(见MBD诊断相关章节)。

(2) 肾功能评估:基线肾功能的评估对于后续治疗中药物剂量的调整至关重要。双膦酸盐药物的肾毒性是治疗中需要特别关注的毒副作用。

(3) 牙科情况评估:牙科健康状态的评估有助于预防和管理ONJ。良好的口腔卫生和定期的牙科检查是预防ONJ的基本措施。

(4) 维生素D水平评估:维生素D水平的检测有助于评估和预防骨靶向治疗引起的低钙血症。维生素D对于钙的吸收和骨重塑过程至关重要。

5.2 治疗过程中的管理策略

5.2.1 MBD的随访 建议每年进行1次,或根据临床指征调整监测频率。影像学方法的选择应与诊断时保持一致(如全身PET/CT、WBLD CT和MRI等方法),以便于对比。

5.2.2 毒副作用的监测

(1) 应用双膦酸盐期间肾功能的监测:在MM的疾病进程中经常伴随着肾功能不全。双膦酸盐类药物有可能导致急性肾功能不全,其肾毒性的发生率为9%~15%。肾毒性具有剂量和时间依赖性^[21,43]。双膦酸盐未经代谢通过尿液排出体外,因

此可与肾小管中的钙形成不溶性沉淀物，目前认为急性肾小管坏死是肾毒性的一个常见发病机制。因而推荐每次使用双膦酸盐前以及在使用药过程中动态监测尿常规及肾功能（应用唑来膦酸期间每月进行1次肌酐清除率和血清电解质检测，帕米膦酸还需每月进行1次尿白蛋白检测），用药前后保持水化状态，根据肌酐清除率调整药物剂量，且在使用过程中尽可能避免或减少使用非甾体类药物、造影剂等可能损害肾功能的药物^[14]。如联合用药不可避免，应至少在双膦酸盐给药后24 h使用，以降低肾脏不良反应发生风险。因卡膦酸给药后在肾脏沉积量更少，且易被快速清除，与唑来膦酸相比，可在一定程度上降低肾毒性风险。相比唑来膦酸，地舒单抗分子量大于肾小球滤过阈值，几乎不经肾脏消除，展现出较低的肾毒性，使用时无需特别监测肾功能，也无需调整剂量，因此，在肾功能不全患者中优先推荐地舒单抗^[14,28]。

（2）ONJ的防治：双膦酸盐及地舒单抗均可引起ONJ，最常累及的部位为上、下颌骨。影响ONJ风险增加的因素包括牙槽外科手术、口腔局部感染、诊断时发生骨质破坏或骨质疏松。建议通过保持良好的口腔卫生、定期口腔检查（每年1次或出现症状时）和避免侵入性操作来预防ONJ的发生。日本一项对连续3年收集到的临床常用双膦酸盐颌骨坏死/骨髓炎的报道中，其中因卡膦酸仅有18例（中位时间1 095 d）、唑来膦酸290例（中位时间592 d）、帕米膦酸41例（中位时间867 d）^[44]，因卡膦酸较其他双膦酸盐颌骨坏死的发生率更低、中位时间更长。颌骨坏死一旦发生则不可逆，随着肿瘤患者生存期的不断延长，可选择颌骨坏死风险更小的药物。在侵入性牙科操作前后应暂停双膦酸盐及地舒单抗6个月（操作前3个月及操作后3个月），考虑到MM患者由于疾病本身以及长期抗骨髓瘤治疗导致的免疫抑制状态，建议操作前1 d至操作后3 d应用抗生素预防性抗感染治疗^[45]。发生ONJ的患者应停止使用双膦酸盐/地舒单抗。大多数ONJ中位4个月（2～6个月）能够获得愈合，后续可以重新开始双膦酸盐/地舒单抗治疗^[29]。患者教育对于坚持牙科卫生以及早期识别和报告不良事件至关重要。

（3）低钙血症的防治：维生素D为钙吸收及

正常骨重塑所必需，维生素D缺乏在MM患者中常见^[46]，双膦酸盐及地舒单抗的常见不良反应包括低钙血症。由此补充钙和维生素D对于预防严重的低钙血症非常重要，接受双膦酸盐及地舒单抗治疗的患者在高钙血症纠正后建议补充钙片及维生素D。专家组建议在骨靶向药物治疗期间，每月监测血清钙、维生素D、磷及镁的水平，以评估是否需要额外补充^[14]。具体剂量参照健康老年人推荐的钙摄入量：51～70岁的男性1 000 mg/d，> 50岁女性及> 70岁男性1 200 mg/d，最大剂量2 000 mg/d。维生素D：51～70岁600 IU/d，> 70岁800 IU/d，最大剂量4 000 IU/d。

6 总结与展望

MM的规范化治疗是MBD治疗的基石和关键所在。随着MBD的诊断完善和相关指南的推广，可以帮助血液科根据实际情况规范使用双膦酸盐和地舒单抗。目前新型三代双膦酸盐因卡膦酸二钠^[47-48]及IgG4亚型全人源化抗RANKL抑制剂纳鲁索拜单抗^[49]治疗MBD的研究正在进行。纳鲁索拜单抗是我国原研的全球首个全人源IgG4 RANKL抑制剂，是国家1类生物制品，其Fab段采用S228P突变改造，避免IgG4抗体的Fab臂交换，抗体更加稳定^[50]。一项评价纳鲁索拜单抗治疗不可切除或手术困难的骨巨细胞瘤患者疗效和安全性的单臂、开放、多中心、I b/II期临床研究中，纳鲁索拜单抗12周的肿瘤反应率高达93.3%，整体安全可耐受^[51]。另外，纳鲁索拜单抗对比地舒单抗治疗MBD的多中心、随机对照、非劣效性研究阶段性结果公布，纳鲁索拜单抗组和地舒单抗组尿肌酐校正的尿I型胶原原交联N端肽（urinary N-terminal telopeptide of type 1 collagen corrected for urine creatinine, uNTx/uCr）较基线时均呈明显的下降趋势，并在治疗期间持续维持骨破坏抑制作用。首次给药后至第13周，纳鲁索拜单抗组uNTx/uCr较基线时降幅> 65%的患者比例达87.5%，地舒单抗组患者为79.7%。纳鲁索拜单抗组与地舒单抗组患者所有等级不良事件发生率分别为47.1%和65.4%。两组患者中均有4例患者发生≥ 3级低钙血症，治疗期间均予钙剂和/或维生素D补充治疗。未观察到首次SRE发生，也未报告颌骨坏死病例^[52]。同时MBD患者的全程管理和包

括血液科、骨外科、放疗科、疼痛科等MDT团队的密切合作也同样至关重要。

随着近年来对于MM骨髓微环境的深入研究,发现骨髓基质细胞可以分泌白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、RANKL等因子促进破骨细胞活性^[12];同时上调Dickkopf相关蛋白1(DKK1)表达,通过抑制Wnt/ β -catenin通路从而影响成骨细胞分化^[53]。这些研究也为寻找MBD新治疗靶点提供了思路。

作者利益冲突声明: 全体作者均声明无利益冲突。

参考文献

- [1] COLEMAN R E. Skeletal complications of malignancy[J]. *Cancer*, 1997, 80(8 Suppl):1588-1594.
- [2] RAJKUMAR S V, DIMOPOULOS M A, PALUMBO A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12):e538-e548.
- [3] TERPOS E, BERENSON J, COOK R J, et al. Prognostic variables for survival and skeletal complications in patients with multiple myeloma osteolytic bone disease[J]. *Leukemia*, 2010, 24(5):1043-1049.
- [4] 中华医学会血液学分会. 多发性骨髓瘤骨病诊治指南(2011版)[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2011.
- [5] 国际骨髓瘤基金会中国多发性骨髓瘤工作组外科治疗专家. 多发性骨髓瘤骨病外科治疗中国专家共识[J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(4):193-199.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 多发性骨髓瘤骨病临床诊疗专家共识(2021)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(1):65-72.
- [7] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤骨病诊疗指南2022[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(12):979-985.
- [8] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(8):1086-1107.
- [9] WU F, BERNARD S, FAYAD L M, et al. Updates and ongoing challenges in imaging of multiple myeloma: AJR expert panel narrative review[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 217(4):775-785.
- [10] WU C, HUANG J, XU W B, et al. Discriminating depth of response to therapy in multiple myeloma using whole-body diffusion-weighted MRI with apparent diffusion coefficient: preliminary results from a single-center study[J]. *Acad Radiol*, 2018, 25(7):904-914.
- [11] 王广洲, 王正芳, 王军, 等. 血清骨转换标志物在骨髓瘤骨病患者中的应用价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(5):1618-1624.
- [12] 褚彬, 陆敏秋, 吴梦青, 等. 多发性骨髓瘤骨病临床特点及监测骨代谢标志物的临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(18):1424-1429.
- [13] AUZINA D, ERTS R, LEJNIECE S. Prognostic value of the bone turnover markers in multiple myeloma[J]. *Exp Oncol*, 2017, 39(1):53-56.
- [14] TERPOS E, ZAMAGNI E, LENTZSCH S, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3):e119-e130.
- [15] ANDERSON K, ISMAILA N, FLYNN P J, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8):812-818.
- [16] GREGSON C L, ARMSTRONG D J, BOWDEN J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis[J]. *Arch Osteoporos*, 2022, 17(1):58.
- [17] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组, 中国抗癌协会国际医疗交流分会. 骨改良药物用于恶性肿瘤骨转移治疗的安全性共识(2024版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(7):637-645.
- [18] D'ADDARIO G, FELIP E, ESMO Guidelines Working Group. Non-smallcell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(Suppl 4):68-70.
- [19] VAN BEEK E, PIETERMAN E, COHEN L, et al. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 264(1):108-111.
- [20] BERENSON J R, LICHTENSTEIN A, PORTER L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(2):593-602.
- [21] ROSEN L S, GORDON D, KAMINSKI M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial[J]. *Cancer*, 2003, 98(8):1735-1744.
- [22] MORGAN G J, DAVIES F E, GREGORY W M, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9757):1989-1999.
- [23] JACKSON G H, MORGAN G J, DAVIES F E, et al. Osteonecrosis of the jaw and renal safety in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Medical Research Council Myeloma IX Study results[J]. *Br J Haematol*, 2014, 166:109-117.
- [24] MJELSTAD A, ZAKARIASSON G, VALACHIS A. Optimizing antiresorptive treatment in patients with bone metastases: time to initiation, switching strategies, and treatment duration[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(10):3859-3867.
- [25] BAL O, OKSUZOGLU B, DOGAN M, et al. Long-term outcomes of prolonged bisphosphonates more than 2 years in bone metastatic breast cancer: risk vs benefit[J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(3):805-810.

- [26] RAJE N, TERPOS E, WILLENBACHER W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19:370-381.
- [27] HUANG S Y, YOON S S, SHIMIZU K, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, randomized controlled phase 3 study-Asian subgroup analysis[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(7):3404-3416.
- [28] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-multiple myeloma (2024 Version 4)[EB/OL]. (2024-03-08)[2024-12-12]. <https://bookcafe.yunts.com/ueditor/jsp/upload/file/20240319/1710826999573016338.pdf>.
- [29] BADROS A, TERPOS E, KATODRITOU E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(36):5904-5909.
- [30] RUDZIANSKIENE M, INCIURA A, GERBUTAVICIUS R, et al. Single vs multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma: a prospective randomised study[J]. *Strahlenther Onkol*, 2017, 193(9):742-749.
- [31] LEE J W, LEE J E. Local radiotherapy for palliation in multiple myeloma patients with symptomatic bone lesions[J]. *Radiat Oncol J*, 2016, 34(1):59-63.
- [32] MATUSCHEK C, OCHTROP T A, BÖLKE E, et al. Effects of radiotherapy in the treatment of multiple myeloma: a retrospective analysis of a Single Institution[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10:71.
- [33] ELHAMMALI A, AMINI B, LUDMIR E B, et al. New paradigm for radiation in multiple myeloma: lower yet effective dose to avoid radiation toxicity[J]. *Haematologica*, 2020, 105:e355-e357.
- [34] GUERINI A E, TUCCI A, ALONGI F, et al. RR Myelo POINT: a retrospective single-center study assessing the role of radiotherapy in the management of multiple myeloma and possible interactions with concurrent systemic treatment[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9):2273.
- [35] ISSACK P S, BARKER J, BAKER M, et al. Surgical management of metastatic disease of the proximal part of the femur[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014, 96(24):2091-2098.
- [36] KYRIAKOU C, MOLLOY S, VRIONIS F, et al. The role of cement augmentation with percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures in multiple myeloma: a consensus statement from the International Myeloma Working Group (IMWG)[J]. *Blood Cancer J*, 2019, 9(3):27.
- [37] MUSTO P, PETRUCCI M T, BRINGHEN S, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma[J]. *Cancer*, 2008, 113(7):1588-1595.
- [38] PATCHELL R A, TIBBS P A, REGINE W F, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2025, 366(9486):643-648.
- [39] DIMOPOULOS M A, KASTRITIS E, ANAGNOSTOPOULOS A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid[J]. *Haematologica*, 2006, 91(7):968-971.
- [40] RAJE N, TERPOS E, JANDIAL D D. Response to comment-osteonecrosis of the jaw in myeloma patients receiving denosumab or zoledronic acid[J]. *Dent J (Basel)*, 2019, 7(2):54.
- [41] ENNEKING W F, DUNHAM W, GEBHARDT M C, et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1993(286):241-246.
- [42] World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability[M]. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996.
- [43] WEIDE R, KOPPLER H, ANTRAS L, et al. Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs ibandronate: a retrospective medical records review[J]. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6:31-35.
- [44] PMDA. Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information No. 272[EB/OL]. (2010-09)[2024-12-12]. <https://www.pmda.go.jp/files/000153394.pdf>.
- [45] MONTEFUSCO V, GAY F, SPINA F, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(11):2156-2162.
- [46] BADROS A, GOLOUBEVA O, TERPOS E, et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency in multiple myeloma patients[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(3):492-494.
- [47] OCHIAI N, YAMADA N, UCHIDA R, et al. Nitrogen-containing bisphosphonate incadronate augments the inhibitory effect of farnesyl transferase inhibitor tipifarnib on the growth of fresh and cloned myeloma cells in vitro[J]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46(11):1619-1625.
- [48] OCHIAI N, YAMADA N, UCHIDA R, et al. Combination therapy with thalidomide, incadronate, and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Int J Hematol*, 2005, 82(3):243-247.
- [49] AdisInsight. A multicenter, randomized, controlled, non-inferiority study of narlumosbart compared with denosumab in the treatment of bone disease in patients with multiple myeloma[EB/OL]. (2024-03-20)[2024-12-12]. <https://adisinsight.springer.com/trials/700372020>.
- [50] RISPENS T, HUIJBERS M G. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(11):763-778.
- [51] DHILLON S. Narlumosbart: first approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(1):105-109.
- [52] HUANG H, LI F, XU Y, CHEN W, et al. CLO25-072: a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority study of narlumosbart compared with denosumab in the treatment of bone disease in patients with multiple myeloma. *J Natl Compr*

Canc Netw[J]. 2025, 28, 23(3.5):CLO25-072.
[53] POP V, PARVU A, CRACIUN A, et al. Modern markers for evaluating bone disease in multiple myeloma (Review)[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(5):1329.

《多发性骨髓瘤骨病临床诊疗指南（2024年版）》
编写专家委员会

专家组组长：

马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所
贡铁军 哈尔滨血液病肿瘤研究所

主审专家：

沈志祥 上海交通大学医学院附属瑞金医院
秦叔逵 南京中医药大学临床学院

撰写小组组员（以姓氏拼音为序）：

蔡 真 浙江大学医学院附属第一医院
陈文明 首都医科大学附属北京朝阳医院
杜 鹃 海军军医大学附属长征医院
范圣瑾 哈尔滨医科大学附属第一医院
贡铁军 哈尔滨血液病肿瘤研究所
侯 健 上海交通大学医学院附属仁济医院
贾垂明 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
江泽飞 解放军总医院第五医学中心
金 洁 浙江大学医学院附属第一医院

隗 佳 华中科技大学同济医学院附属同济医院
李 剑 中国医学科学院北京协和医院
李 娟 中山大学附属第一医院
林 颖 温州医科大学第二附属医院
刘 澎 复旦大学附属中山医院
刘 耀 重庆大学附属肿瘤医院
路 瑾 北京大学人民医院
马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所
牛 挺 四川大学华西医院
牛晓辉 北京积水潭医院
秦叔逵 南京中医药大学临床学院
邱录贵 中国医学科学院北京协和医学院血液病医院
沈志祥 上海交通大学医学院附属瑞金医院
孙春艳 华中科技大学同济医学院附属协和医院
吴德沛 苏州大学医学院附属第一医院
吴远彬 广东省中医院
肖浩文 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
徐 燕 中国医学科学院北京协和医学院血液病医院
阎 骅 上海交通大学医学院附属瑞金医院
余 莉 南昌大学第二附属医院
战 榕 福建医科大学附属协和医院
张 曦 陆军军医大学新桥医院
张东华 华中科技大学同济医学院附属同济医院
周道斌 中国医学科学院北京协和医院

收稿日期：2024-11-13

引用本文：中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会，中国临床肿瘤学会白血病专家委员会，中国临床肿瘤学会骨髓瘤专家委员会，等．多发性骨髓瘤骨病临床诊疗指南（2024年版）[J/CD]．肿瘤综合治疗电子杂志，2025，11（2）：85-94．