

# 多发性骨髓瘤的 护理与管理

主审 陈文明

主编 左丽宏 杨便红



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

# 多发性骨髓瘤的 护理与管理

主 审 陈文明  
主 编 左丽宏 杨便红  
副主编 南 虹 刘 超  
编 者 (按姓氏笔画排序)

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 王 丽 | 王 兵 | 王国蓉 | 左丽宏 |
| 刘 超 | 闫 岩 | 李燕郴 | 杨光忠 |
| 杨便红 | 陈文明 | 赵 张 | 南 虹 |
| 耿传营 | 徐莉杰 | 高 文 | 焦 倩 |

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

多发性骨髓瘤的护理与管理/左丽宏,杨便红主编. —北京:  
人民卫生出版社,2016

ISBN 978-7-117-22928-9

I. ①多… II. ①左… ②杨… III. ①多发性骨髓瘤-护理  
IV. ①R473.73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 279603 号

|      |               |                                |
|------|---------------|--------------------------------|
| 人卫智网 | www.ipmph.com | 医学教育、学术、考试、健康,<br>购书智慧智能综合服务平台 |
| 人卫官网 | www.pmph.com  | 人卫官方资讯发布平台                     |

版权所有,侵权必究!

多发性骨髓瘤的护理与管理

主 编:左丽宏 杨便红

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E - mail: pmph @ pmph. com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:中国农业出版社印刷厂

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/32 印张:7.5 插页:1

字 数:188 千字

版 次:2017 年 1 月第 1 版 2017 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-22928-9/R · 22929

定 价:32.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ @ pmph. com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

## 序 一

近年来,随着人们对多发性骨髓瘤的了解不断深入,新的靶向治疗药物的开发应用及造血干细胞移植的广泛开展,多发性骨髓瘤患者的完全缓解率明显提高,10年以上生存期患者逐渐增加,因此护理工作显得尤为重要。无论是患者住院化疗期间还是在家休养期间,提供正确的护理具有重要的作用,所以急需一本关于多发性骨髓瘤相关护理知识的专著,指导临床护理及居家护理,以减轻患者的痛苦,避免不必要的继发损伤,提高患者的生活质量,让患者幸福的生活着,然而目前尚无相关专著出版。

首都医科大学附属北京朝阳医院血液科,在多发性骨髓瘤的基础研究、疾病诊断、治疗及护理上具有丰富的经验,得到了国内、外同行的认可。左丽宏、杨便红两位老师是从事临床护理工作三十余年的血液病护理专家,其护理团队根据多年来对多发性骨髓瘤的临床护理实践,总结并编写了《多发性骨髓瘤的护理与管理》一书。此书内容丰富,具有较好的实用价值,对临床及家庭护理具有指导作用,值得广大的血液界护理同仁一读。

北京护理学会秘书长 李春燕

2016年8月

## 序 二

多发性骨髓瘤是骨髓浆细胞恶性增殖性疾病,据国外流行病学统计,其发病率已超过白血病,仅次于淋巴瘤,在血液系统恶性疾病中占第二位。多发性骨髓瘤好发于中老年人群,随着我国人口寿命的增长,多发性骨髓瘤在我国的发病率逐年增加,发病人群也不断增多,已成为血液科常见疾病之一,严重威胁着老年人的健康。

由于多发性骨髓瘤细胞在骨髓中大量增殖,并产生异常的免疫球蛋白,从而导致患者表现为贫血、肾功能受损、骨病变以及感染,严重影响患者的生活质量,甚至威胁患者的生命。在多发性骨髓瘤患者的诊、治过程(院内、院外)中,疾病及并发症的早期识别预防需要护理人员有高度责任心和扎实的专科知识基础,因此护理工作的地位非常重要。

首都医科大学附属北京朝阳医院血液科自 20 世纪 70 年代就开展针对多发性骨髓瘤的专病研究,获得了丰富的临床护理经验。本专著不仅是对国内、外临床护理经验的总结,也是对该科多年来对本病临床经验的总结。其内容不仅涵盖了多发性骨髓瘤的诊断及治疗进展,而且还重点介绍了多发性骨髓瘤相关并发症及药物治疗相关并发症的临床护理及家庭护理知识,具有较强的实用性,特别是对基层医院的护理实践具有指导价值。

相信,随着对多发性骨髓瘤认识的不断提高,多发性骨髓瘤

相关护理知识也会不断更新,北京朝阳医院护理团队定能为大家提供更多更有益的护理知识。

首都医科大学附属北京朝阳医院护理部主任

高凤莉

2016年8月



## 前言

多发性骨髓瘤是一种起源于浆细胞的恶性肿瘤,发病年龄高峰为 60~80 岁,近 10 余年来,多发性骨髓瘤的发病率呈逐年上升的趋势。我国人口基数大,而且社会人口趋于老龄化,发病人数逐年增加。多发性骨髓瘤并发症多,治疗效果差,是威胁中老年人健康的重要疾病之一,给家庭和社会带来沉重的负担。

首都医科大学北京朝阳医院血液科以治疗多发性骨髓瘤为特长,同时也是北京市多发性骨髓瘤医疗研究中心,在过去的 30 年中,经过血液科几代医护人员的不懈努力,多发性骨髓瘤的诊疗水平有了很大的提高,积累了丰富的医疗和护理经验,使多发性骨髓瘤患者的缓解率、生存期和生活质量有了大幅度的提高。

因此,我们总结工作经验,特编写了《多发性骨髓瘤的护理与管理》一书,本书共分为九章,内容包括:多发性骨髓瘤概述、并发症及护理、其他浆细胞增殖性疾病的护理、常用诊疗技术的护理、常用药物的护理、造血干细胞移植的护理、多发性骨髓瘤的外科治疗与护理、静脉管理及家庭护理等,本书在编写过程中,力求紧贴临床实际工作,即展示出了国内外多发性骨髓瘤最新研究进展,又有临床护理经验总结,内容真实可靠,对同仁有较强的指导作用,值得血液界广大护理人员和患者及家属一读。

本书全体编者在百忙之中以高度认真、负责的态度参与了编写工作,但由于编写者的水平限制,不足之处在所难免,望读者择其善而取之。

最后特别感谢李春燕秘书长和高凤莉主任为本书撰写了序言。感谢多发性骨髓瘤专家陈文明教授给予本书的指导。感谢人民卫生出版社老师为本书的成稿付出的努力,在此致以深切的谢意。

左丽宏 杨便红

2016年8月



# 目 录

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 第一章 多发性骨髓瘤概述 .....            | 1   |
| 第一节 多发性骨髓瘤的发病机制 .....         | 1   |
| 第二节 多发性骨髓瘤的临床表现 .....         | 8   |
| 第三节 多发性骨髓瘤的实验室检查 .....        | 11  |
| 第四节 多发性骨髓瘤的诊断、分型与分期 .....     | 20  |
| 第五节 多发性骨髓瘤的治疗 .....           | 32  |
| 第二章 多发性骨髓瘤并发症的护理 .....        | 54  |
| 第一节 多发性骨髓瘤骨病的护理 .....         | 54  |
| 第二节 多发性骨髓瘤高钙血症与高尿酸血症的护理 ..... | 67  |
| 第三节 多发性骨髓瘤肾脏损害的护理 .....       | 69  |
| 第四节 多发性骨髓瘤高黏滞综合征的护理 .....     | 70  |
| 第五节 多发性骨髓瘤贫血的护理 .....         | 72  |
| 第六节 多发性骨髓瘤出血与血栓的护理 .....      | 73  |
| 第七节 多发性骨髓瘤感染的护理 .....         | 76  |
| 第八节 多发性骨髓瘤周围神经病变的护理 .....     | 78  |
| 第三章 其他浆细胞增生性疾病的护理 .....       | 89  |
| 第一节 意义未名单克隆免疫球蛋白血症的护理 .....   | 89  |
| 第二节 原发性巨球蛋白血症的护理 .....        | 91  |
| 第三节 原发性系统性淀粉样变性的护理 .....      | 99  |
| 第四节 重链病的护理 .....              | 102 |
| 一、 $\alpha$ 重链病 .....         | 102 |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 二、 $\gamma$ 重链病 .....      | 103 |
| 三、 $\mu$ 重链病 .....         | 104 |
| 第五节 POMES 综合征 .....        | 105 |
| 第四章 多发性骨髓瘤常用诊疗技术的护理 .....  | 110 |
| 第一节 骨髓穿刺术 .....            | 110 |
| 第二节 骨髓活检术 .....            | 114 |
| 第三节 M 蛋白鉴定 .....           | 116 |
| 第四节 输血和输血反应 .....          | 120 |
| 第五章 多发性骨髓瘤常用药物的护理 .....    | 126 |
| 第一节 糖皮质激素 .....            | 126 |
| 第二节 长春新碱 .....             | 129 |
| 第三节 阿霉素 .....              | 134 |
| 第四节 脂质体阿霉素 .....           | 138 |
| 第五节 美法仑 .....              | 140 |
| 第六节 烷化剂 .....              | 142 |
| 第七节 蛋白酶体抑制剂 .....          | 144 |
| 一、注射用硼替佐米 .....            | 144 |
| 二、注射用卡非佐米 .....            | 148 |
| 第八节 抗血管新生药物 .....          | 150 |
| 一、沙利度胺 .....               | 150 |
| 二、来那度胺 .....               | 152 |
| 第九节 干扰素 .....              | 155 |
| 第十节 三氧化二砷 .....            | 157 |
| 第六章 多发性骨髓瘤造血干细胞移植的护理 ..... | 161 |
| 第一节 自体干细胞移植 .....          | 161 |
| 第二节 异基因造血干细胞移植 .....       | 178 |
| 第七章 多发性骨髓瘤骨病外科治疗的护理 .....  | 181 |

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| 第八章 多发性骨髓瘤的静脉管理 .....              | 193 |
| 第一节 化学治疗静脉的评估与选择 .....             | 193 |
| 第二节 化学治疗给药的准备 .....                | 200 |
| 第三节 经外周置入中心静脉导管 .....              | 202 |
| 第四节 PICC 置管及留置期间的并发症 .....         | 213 |
| 第九章 多发性骨髓瘤患者的有效家庭支持系统的<br>建立 ..... | 220 |
| 第一节 有效家庭支持系统的概述 .....              | 220 |
| 第二节 多发性骨髓瘤患者家庭护理中需注意的<br>问题 .....  | 221 |
| 参考文献 .....                         | 225 |

# 多发性骨髓瘤概述

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是骨髓浆细胞恶性增生性疾病,骨髓中克隆性浆细胞异常增生,并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白),导致相关器官或组织损伤(related organ or tissue impairment, ROTI)。常见临床表现为骨病(骨质疏松、骨痛、溶骨性骨损害、病理性骨折等)、贫血、肾功能不全、感染等。

## 第一节 多发性骨髓瘤的发病机制

### 【流行病学】

MM的年发病率为(1~4)/100 000,亚洲国家发病率略低。近十年来,随着社会人口平均寿命的延长、免疫电泳技术在临床的广泛应用和临床医生对该病认识的不断深入,MM的发病率呈上升趋势。其在所有肿瘤中所占比例约为1%,在血液系统肿瘤中约占10%,仅次于淋巴瘤。

MM主要见于老年人。欧美国家中位发病年龄约为67岁,男女比例约为1.5:1,诊断时年龄小于40岁者不到2%。我国尚无大样本的临床统计,根据北京朝阳医院等三家医院近1000例MM患者的资料统计,我国MM患者发病的中位年龄为59岁,较国外提前。

### 【起源】

大多数 B 细胞肿瘤,包括 MM,起源于生发中心(GC)或后生发中心 B 细胞。生发中心 B 细胞经过一系列体细胞突变、抗原选择以及免疫球蛋白重链(IgH)重排,独特地修饰它们的 DNA。后生发中心 B 细胞能够产生原浆细胞,在迁移到骨髓(BM)之前,原浆细胞已成功地完成体细胞高突变及 IgH 重排。在骨髓中基质细胞的作用下,原浆细胞最终分化为浆细胞。尽管浆细胞能从前生发中心或后生发中心 B 细胞中产生,但非 IgM 型意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)和 MM 都是起源于后生发中心、具有原浆细胞/浆细胞表型特征的单克隆疾病,分布在骨髓的多个位点。两者的增生率极低,通常少于 1%,但到了 MM 的终末阶段,肿瘤细胞的增生率升高。

克隆性浆细胞肿瘤,在产生的免疫球蛋白(Ig)足够通过血浆电泳而出现单克隆性 Ig“尖峰”(M-Ig)之前,它必须有  $10^9$  个以上细胞。MGUS 通常没有任何症状而处于稳定状态,其 M-Ig  $\leq 30\text{g/L}$ ,骨髓中的肿瘤细胞不超过 10%。每年有 0.6%~3%非 IgM 型 MGUS 患者发展成为表达相同 M-Ig 的 MM。目前尚未找到区别 MGUS 与 MM 肿瘤细胞的遗传学或表型标志,尚无法预测一个特殊的 MGUS 何时发展成 MM。临床上,常根据骨髓中瘤细胞  $>10\%$  来区别 MM 与 MGUS。髓内瘤细胞  $>10\%$  却没有溶骨性损害或 MM 其他症状的冒烟型 MM(SMM),极有可能进展成具有溶骨性损害和(或)肿瘤负荷逐渐增加的典型 MM。髓外 MM 更具有侵袭性,人类 MM 细胞系常来自髓外 MM(浆细胞白血病)。

### 【发病机制】

1. NF- $\kappa$ B 信号通路异常 核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)几乎存在于所有细胞中,是由 Rel 家族构成的同源二聚体或异源二聚体蛋白,其活化常常受到经典途径、旁路途径的调节。多数效应因子通过 NF- $\kappa$ B 信号通路发挥作用,NF- $\kappa$ B 是

MM 细胞在骨髓微环境中生长和存活的关键调节因子。NF- $\kappa$ B 调节 MM 细胞对白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、粒细胞-巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)、B 细胞活化因子(B cell activating factor belonging to the TNF family, BAFF)、巨噬细胞炎症蛋白 1a(macrophage inflammatory protein-1a, MIP-1a)等生长相关因子的表达。细胞周期蛋白 D1(cyclinD1)是调节细胞周期 G1 期的关键蛋白,其过度表达使细胞 G1 期明显缩短,细胞增生加快,最终导致恶变。CyclinD1 启动子上含有两个 NF- $\kappa$ B 结合位点,NF- $\kappa$ B 可促进 cyclinD1 的表达,抑制细胞分化,导致增生失控。IL-6 是 MM 细胞的生长因子,能够维持细胞生存和促进增生。IL-6 的分泌与 NF- $\kappa$ B 的激活有关,抑制 NF- $\kappa$ B 的活性,可抑制骨髓基质分泌 IL-6,诱导 MM 细胞凋亡。NF- $\kappa$ B 可上调 Bcl-2、细胞凋亡抑制蛋白(IAP)等抗凋亡分子表达,促进 MM 细胞的增生。NF- $\kappa$ B 的持续激活是 MM 细胞增生的关键,目前多项研究正开发靶向 NF- $\kappa$ B 的药物。

2. MAPK 信号通路异常 丝裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是丝/苏氨酸激酶,可将细胞外刺激信号转导至细胞核内,并引起细胞增生、分化等生物学效应。哺乳动物细胞中有 5 条并行的 MAPK 信号通路:细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun N-末端激酶(JNK/SAPK)、p38 激酶同工酶(p38A、p38B、p38C 和 p38D)、ERK3/ERK4、ERK5。IL-6、IGF-1、VEGF 和 TNF- $\alpha$  等多种细胞因子可激活 MAPK 级联反应,诱导细胞增生和存活。RAS 和 RAF 是 MAPK 的上游分子,可导致信号通路的激活。MM 细胞中,RAS/RAF、MEK、ERK 等分子持续活化,可使 MM 细胞持续增生。靶向 MAPK 信号通路的抑制剂可作为 MM 治疗的药物。

3. PI3K/AKT/mTOR 信号通路异常 磷酸肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)是肌醇与磷脂酰肌的重要激酶,能被细胞表面受体激活。蛋白激酶 B(protein kinase B,



Akt)是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,能够磷酸化多种蛋白,主要为两个进化保守的下游效应蛋白,即 FOXO 和哺乳动物西罗莫司靶体蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)。PI3K 激活可使膜磷酸肌醇磷酸化,催化肌醇环上 3 位羟基生成磷脂酰肌醇 4,5 二磷酸(Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate,PIP2)及 PIP3,作为第二信使在细胞中传递信号,激活 Akt。在卵巢癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤等多种肿瘤组织都有 Akt 的过度表达和活化。PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路,在促进 MM 细胞增生、抑制细胞凋亡等方面起重要作用。活化的 mTOR 可激活下游分子,进而促进 cyclin D 和 c-myc 表达,促进 MM 发生发展。抑制 PI3K 信号通路可诱导 MM 细胞停滞于 G1 期,提高激素诱导的凋亡的敏感性。通过 Akt 和 mTOR 抑制剂阻止 PI3K 信号通路过度活化,从而抑制 MM 细胞增生,是治疗 MM 的潜在靶点。

4. JAK/STAT 信号通路异常 Janus 蛋白酪氨酸激酶(Janus protein tyrosine kinase,JAK)是在细胞信号转导过程中起重要作用的非受体型蛋白酪氨酸激酶。细胞膜上的细胞因子受体与相应的配体结合后,形成同源或异源二聚体,使胞质内 JAK 磷酸化,活化后的激酶使受体酪氨酸残基磷酸化,进而激活信号转导和转录活化蛋白(signal transducer and activator of transcription,STAT)。活化后的 STAT 转位至胞核,促进基因表达。JAK/STAT 可迅速将信号从细胞外传至细胞核,通路激活对肿瘤的发生、发展有着重要影响。JAK 和 STAT 在多种肿瘤中表达或高表达,约 50%的原代 MM 细胞出现 JAK/STAT 信号通路的持续活化,与抗凋亡蛋白 Mcl-1 和 BclXL 的表达和活化相关。IL-6 可通过 JAK/STAT 信号通路促进 MM 细胞存活和增生,抑制 JAK/STAT 信号通路可抑制 MM 细胞的增生。MM 常见染色体 1q21 异常扩增,出现 CSK1B 高度表达,导致 STAT3 和 MEK/ERK 信号通路激活。针对此通路的特异性药

物可能会使 1q21 异常扩增的 MM 患者获益。

5. 泛素-蛋白酶体系统异常 泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome system, UPS)可依赖 ATP 特异性地降解细胞内 80%~90% 的蛋白质,是细胞内蛋白质降解的主要通路。UPS 广泛存在于真核生物细胞中,由泛素、泛素活化酶、泛素耦联酶、泛素-蛋白连接酶、26S 蛋白酶体及泛素再循环酶等组成。泛素是真核细胞内一种球形热稳定蛋白,序列高度保守,能够共价结合细胞中的受体蛋白。26S 蛋白酶体是由 20S 蛋白酶体与 19S 的帽状复合物装配形成,可识别泛素化的靶蛋白,将蛋白质降解为多肽,最后在泛素再循环酶的作用下,释放出泛素,以重新利用。UPS 可降解多种重要的调节蛋白,影响多种瘤细胞的发生、发展。UPS 可抑制 MM 细胞 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,稳定细胞周期调节蛋白 P21、P27 和 P53 的表达,抑制肿瘤细胞增生,诱导细胞凋亡。硼替佐米等蛋白酶体抑制剂可显著抑制 MM 细胞的增生,诱导细胞凋亡,增加放、化疗的敏感性。临床研究提示硼替佐米单药或联合化疗可有效治疗 MM,改善 MM 患者的生存。

6. 组蛋白去乙酰化酶活性异常 组蛋白乙酰基转移酶及组蛋白去乙酰化酶可分别乙酰化和去乙酰化组蛋白,共同调控组蛋白的乙酰状态。组蛋白乙酰化修饰后,染色质会发生表观遗传学改变,影响基因表达。正常条件下,细胞组蛋白乙酰化水平处于平衡状态,组蛋白去乙酰化酶的活性增强后,可使基因表达失衡,导致调控细胞增生的分子表达失衡,细胞产生恶变。组蛋白去乙酰化酶抑制剂能重新活化受抑的抑癌基因,阻断增生相关信号通路,调控细胞周期,诱导肿瘤细胞凋亡,具有潜在抗肿瘤作用。研究发现,组蛋白去乙酰化酶抑制剂帕比司他低于 10nM 的剂量可诱导 MM 细胞系损伤。帕比司他可诱导 MM 细胞 P21、P53 和 P57 蛋白表达上调,增加线粒体外膜通透性,诱导细胞色素 C 和 Apaf-1 表达上调, Bcl-2 和 Bcl-X 表达下调,

导致细胞凋亡。开放的Ⅱ期临床试验中, Berenson JR 等评价组蛋白去乙酰化酶抑制剂 Romidepsin 联合硼替佐米治疗难治性复发性 MM 的安全性和有效性, 第 1 批选择了 5 名 MM 患者, 初步结果显示, 2 名患者获得 MR, 2 名患者发生 3 级药物相关不良反应, 可见 Romidepsin 联合硼替佐米治疗难治复发的 MM 是安全有效的。

7. MYC 蛋白表达异常 MYC 癌基因家族包括 c-MYC、n-MYC 和 l-MYC, 可控制细胞增生、分化、凋亡等。MYC 可推动细胞周期的 G0/G1 向 S 期演进, 可消除细胞周期检查点基因的转录, 也可经 CyclinD1、CyclinD2、CyclinE1、CyclinA2、CDK4 等细胞周期分子的激活, 推动细胞周期, 促进细胞增生。MYC 蛋白可通过抑制抗凋亡蛋白的功能, 诱导细胞凋亡。同时, 还可通过线粒体突进促进细胞凋亡。MYC 癌基因可通过基因重排和基因扩增被激活, 在多种恶性肿瘤中, 已经发现有 MYC 基因的突变。15% 的 MM 细胞 c-MYC 表达上调, 与肿瘤细胞的侵袭有关。抑制 MCY 蛋白的表达可减低 MM 细胞的增生。转录调节因子 BET bromodomain 蛋白是 c-MYC 的调控因子, Delmore JE 等利用 BET 的抑制因子 JQ1 下调 MYC 蛋白的表达, 细胞和动物实验中发现, MM 细胞周期阻滞、细胞衰老, 增生受抑。

8. MAF 蛋白表达异常 转录因子肌腱纤维瘤蛋白 (muscle aponeurotic fibrosarcoma protein, MAF) 在多发性骨髓瘤细胞中高水平表达, 可通过下游蛋白 CCND2、ITGB7、CCR1、SPP1 和 ARK5 参与肿瘤细胞增生、黏附、侵袭和转移。染色体异常 t(16;14)MM 患者中, 20% 出现 MAF 高表达, 染色体异常 t(14;20)MM 患者中, 5%~10% 出现 MAF 蛋白高表达; 除 IgH 基因易位外, 其他机制也可导致 MM 细胞 MAF 蛋白表达增强。t(14;16)染色体异常可导致 c-MAF 蛋白水平上调, 而 t(14;20)染色体异常可导致 MAFB 蛋白水平上调。通过抑制