

《高危多发性骨髓瘤诊断与治疗中国专家共识 (2024年版)》解读

赵倩,李敏,孙碧文,邢丽静,伊力亚·阿洪江,田晨*

(天津医科大学肿瘤医院血液科,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,
天津市肿瘤防治重点实验室,天津 300060)

[摘要] 高危多发性骨髓瘤(high risk multiple myeloma, HRMM)因其显著的生物学异质性、较高的早期复发率及极差的预后,已成为当前多发性骨髓瘤治疗中的关键挑战之一。针对其定义不统一、分层体系不完善及治疗策略缺乏针对性等临床难点,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会与中国临床肿瘤学会多发性骨髓瘤专家委员会联合发布了《高危多发性骨髓瘤诊断与治疗中国专家共识(2024年版)》。本文将结合国际主流指南(如IMWG 2016版、NCCN 2024 V2版、IMS/IMWG 2025版),对该共识的核心内容进行系统解读,旨在为临床医生提供HRMM识别与治疗的实践指南,推动我国HRMM诊疗水平的提升。

[关键词] 多发性骨髓瘤;诊断;治疗;共识解读

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.10.001

[中图分类号] R733.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-3205(2025)10-1117-05

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种异质性显著的浆细胞恶性克隆性疾病,随着新型治疗手段的不断涌现,整体预后已显著改善。近年来,新诊断多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者的中位总生存期(overall survival, OS)已超过10年,其中可移植患者的OS超过12年,是10年前诊断患者的2倍^[1]。然而,这一进展主要集中于标准风险患者,高危多发性骨髓瘤(high risk multiple myeloma, HRMM)患者仍呈现出治疗反应差、疾病进展快和早期复发等不良特征。尽管已有多项研究尝试对HRMM进行定义并构建风险分层体系,但至今尚未形成全球公认的统一标准^[2]。基于此,我国专家结合国内临床特点和最新研究进展,制定了本共识^[3]。本文将围绕HRMM的定义、识别方式及治疗策略进行深入分析,并对其在临床中的潜在应用价值进行探讨。

1 HRMM的定义

HRMM的定义目前尚未完全统一,不同指南或研究基于临床结局、生物学特征或治疗反应等提

出了多样化的标准^[4-5]。2016年国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)归纳了大多数研究者对HRMM的定义,我国专家委员会参考IMWG的建议,指出HRMM定义:在规范治疗情况下,接受自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)患者OS<3年,未移植患者OS<2年;同时将接受患者OS<2年定义为超高危多发性骨髓瘤(ultra-high risk MM, UHRMM)患者^[6-7]。

2 根据预后因素识别HRMM

根据MM肿瘤细胞的生物学特征早期识别HRMM极其重要,随着新的预后因素不断加入,以及目前已确定的高危预后因素可能会被新的治疗方式所克服,使得HRMM的识别因素也在不断变化。

2.1 MM的静态预后因素

2.1.1 遗传学高危因素 随着分子遗传学的深入研究,HRMM的静态高危特征逐步从传统染色体异常向基因组层面延伸。我国专家共识提出满足以下条件的MM可被认为是HRMM,初诊时具有以下1种及以上高危细胞遗传学异常(high risk cytogenetics abnormalities, HRCAs): t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)、del(17/17p)、1q21获得/扩增、del(1p32)、以及TP53突变。其中,对于1q21获得是否单独构成HRMM,各国际指南分歧较大。IMWG 2016版、NCCN 2024 V2版将其列入高危,

[收稿日期]2025-05-21

[基金项目]新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01A09)

[作者简介]赵倩(2001-),女,山西吕梁人,天津医科大学肿瘤医院医学硕士研究生,从事血液肿瘤疾病诊治研究。

*通信作者。E-mail:tianchen@tjmuch.com

我国专家持更加谨慎态度,认为孤立性 1q21 获得(尤其是 ≥ 3 拷贝)的预后价值仍然存在争议^[8-10],因此在初诊阶段不单独将其纳入 HRMM 定义,这一观点与 mSMART4.0 指南、IMS/IMWG 2025 版共识保持一致,但若合并其他高危因素[如 t(4;14)、t(14;16)],则明确归为 HRMM。已有研究指出,1q21 的拷贝数显著影响预后,Schmidt 等^[8]指出 1q21 扩增(≥ 3 拷贝)显著关联于不良预后,提示应该在临床评估中区分拷贝数量。此外,共识还强调,对于在治疗阶段新出现的 1q21 获得/扩增,视为克隆演化的重要标志,可定义为 HRMM,以强化疾病动态监测对预后管理的意义。值得注意的是,在最新的 IMS/IMWG 2025 版共识中,风险分层全面纳入分子水平的共识基因分期(Consensus Genomic Staging,CGS)系统^[11],建议通过 NGS 及 FISH 联合检测评估以下高危特征:① del(17p)克隆比例 $\geq 20\%$ 和(或)TP53 突变;② IgH 易位[t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)]合并 1q21 扩增和(或)del(1p32);③ 单等位基因 del(1p32)合并 1q21 扩增,或双等位基因 del(1p32);④ $\beta 2$ -微球蛋白 ≥ 5.5 mg/L 且肾功能正常(肌酐 < 106 $\mu\text{mol/L}$)。相比之下,我国专家共识更强调诊疗可及性与动态演变特征,而国际指南则更重视基因型的初始判定,贴近现代治疗的背景。

2.1.2 非遗传学高危因素 我国专家认为满足下列任何一项即可诊断为 HRMM:修订版国际分期系统(revised international staging system,R-ISS)Ⅲ期、非骨旁髓外病变、存在循环浆细胞(外周血浆细胞比例 $\geq 5\%$,定义为浆细胞白血病)以及髓外复发/继发浆细胞白血病。IMWG 虽认可 R-ISS 分期的预后价值,但未将其直接纳入 HRMM 定义;梅奥诊所 mSMART3.0 指南也将 R-ISS Ⅲ期纳入高危标准,值得注意的是,其 4.0 版去除了此标准,聚焦于遗传学异常,提高了分层的特异性和动态性,从而实现更精准的预后评估和治疗选择。

2.2 MM 的动态预后因素

2.2.1 初始治疗的缓解持续时间 初始治疗的缓解持续时间是识别 HRMM 的关键动态预后因素,对于接受 ASCT 并序贯维持治疗的 MM 患者,若从开始治疗到复发/进展时间 < 2 年,则定义为 HRMM;而未接受 ASCT 的患者,从开始治疗到复发 < 18 个月,同样属于 HRMM。此外,诊断时无已知的遗传学异常等高危因素,但开始治疗后 18 个月内早期进展的患者,称为功能性 HRMM^[12-13]。国际指南中,IMWG 和 NCCN 专家组虽认可早期复发的预后意义,但未将其直接纳入 HRMM 定义,而我

国专家共识通过量化时间阈值,将其明确列为独立高危标准,凸显了对动态因素的重要性。

2.2.2 初始治疗的缓解深度 初始治疗的缓解深度是 MM 的另一重要动态因素。治疗后达到微小残留病(minimal residual disease,MRD)阴性持续状态已成为公认的深度缓解指标^[14],且骨髓与影像学联合检测 MRD 阴性的患者生存结局最佳。我国专家共识进一步扩展了动态因素内涵,将复发时新发遗传学异常纳入识别 HRMM 的标准,即若疾病进展时出现 1q21 获得/扩增、del(17p)/TP53 突变(即使初诊未检出),直接定义为 HRMM,此外,若出现髓外复发/继发浆细胞白血病也可诊断为 HRMM,此类侵袭性复发事件常提示克隆演化加速,国际指南未将复发时遗传学演变或髓外复发独立为高危标准,而我国专家共识通过动态监测疾病进展特征,进一步完善了 HRMM 的精准分层体系。

3 HRMM 的治疗

我国专家共识根据上述识别 HRMM 的不同预后因素提出了分层化、动态化的治疗策略,通过强化诱导、巩固及维持治疗实现 HRMM 的深度缓解。

3.1 初始治疗 初始治疗的目标是通过不同作用机制药物的联合,快速降低肿瘤负荷,尽可能争取并维持骨髓内外 MRD 阴性。

3.1.1 适合移植的 HRMM 治疗

3.1.1.1 诱导治疗 需要兼顾快速控瘤与 MRD 阴性潜力,我国专家共识推荐首选 CD38 单克隆抗体联合蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂为基础的方案:Dara+KRd(达雷妥尤单抗+卡非佐米+来那度胺+地塞米松)方案;Isa+KRd(艾沙妥昔单抗+卡非佐米+来那度胺+地塞米松)方案;Dara+VRd(达雷妥尤单抗+硼替佐米+来那度胺+地塞米松)方案;Isa+VRd(艾沙妥昔单抗+硼替佐米+来那度胺+地塞米松)方案,大量研究证实,在标准三联方案基础上联合 CD38 单克隆抗体(如达雷妥尤单抗或艾沙妥昔单抗)可显著提升疗效^[15-17]。GRIFFIN 研究显示,达雷妥尤单抗联合 RVd 方案(D-RVd)组较单纯 RVd 组严格完全缓解率显著提升(62.6% vs. 45.4%; $P=0.018$);D-RVd 组 MRD 阴性率(阈值 10^{-5})达 51.0%,较对照组(20.4%)提高 1.5 倍($P<0.001$)^[16];GMMG-CONCEPT II 期研究显示,Isa-KRd 方案在 HRMM 患者中可诱导显著的深度缓解。巩固治疗后,MRD 阴性率达 67.7%(适合移植组)和 54.2%(不适合移植组);适合移植组中 81.8%患者在任一时间点达到 MRD 阴

性,62.6%持续 ≥ 1 年。中位随访分别为44个月和33个月,2组中位无进展生存率(progress free survival,PFS)均未达到,提示该方案具有持久疾病控制潜力^[18]。如果患者不能接受四药方案,可选用KRd方案。一项纳入348例HRMM患者的荟萃分析显示,与VRd比较,KRd与PFS的显著改善相关($HR=0.7,95\%CI:0.50\sim 0.97,P=0.030;I^2=0\%$),并且OS有更高的趋势($HR=0.42,95\%CI:0.17\sim 1.02$)^[19]。此外,对有软组织或外周血侵犯的患者,可在此基础上加用细胞毒性药物,必要时可联合放疗。而NCCN专家组倾向于将三药方案作为适合移植HRMM患者的诱导治疗,常用的方案有KRd、VRd;对于身体虚弱的患者可刚开始采用两药方案,待体能状态好转后添加第三种药物。IMWG指南更加强调根据遗传学异常选择诱导方案。可以看出,我国专家共识更强调CD38单抗的早期介入,以快速实现深度缓解并改善长期生存。

3.1.1.2 自体移植 自体移植是适合移植患者的核心环节。与国际指南类似,我国共识推荐在诱导治疗后尽早行ASCT,并建议在患者无明显不良反应的前提下,于移植后半年内实施串联自体移植。多项研究表明,双次自体移植在延长生存方面优于单次移植^[20-21]。EMN02/HO95 III期研究表明,在HRMM患者中,与单次移植相比,串联移植可显著提高5年总生存率(80.3% vs. 72.6%)及PFS(53.5% vs. 44.9%), $P=0.022,0.036$ 。国内一项回顾性研究观察到,双次自体移植组2年总生存率达90.0%,显著优于单次自体移植组(78.75%),进一步验证了串联移植在HRMM中的应用前景^[22]。

3.1.1.3 巩固治疗 移植后需巩固治疗以清除残留病灶,对于体能状态良好,尤其是肿瘤负荷较大的患者,推荐如上所述串联双次自体移植;对于未行串联移植的患者,推荐使用原诱导治疗方案继续巩固治疗2~4个疗程。通过巩固治疗进一步提升MRD阴性率,从而降低早期复发的风险。

3.1.1.4 维持治疗 持续控制肿瘤复发的关键是维持治疗,我国专家共识推荐蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂以及CD38单抗联合的两药或三药方案,直到疾病进展或不耐受。GRIFFIN研究的最终分析(中位随访49.6个月)显示,4年PFS在D-RVd组达87.2%,显著优于RVd组的70.0%($HR=0.45,95\%CI:0.21\sim 0.95,P=0.032$),尽管D-RVd组3~4级中性粒细胞减少发生率较高(46% vs. 23%),但严重不良事件(46% vs. 52%)及致死性事件(各1例,均与治疗无关)差异无统计学意义($P<0.05$),

支持长期维持治疗的可行性^[23]。NCCN指南类似地建议对存在del(17p)、t(4;14)等遗传学高危因素者,可考虑来那度胺联合硼替佐米或伊沙佐米来改善预后。

3.1.1.5 异体移植 异基因造血干细胞移植通过移植抗骨髓瘤效应为HRMM患者提供潜在治愈可能,但其临床应用受限于供体来源匮乏、移植相关并发症(如移植物抗宿主病)^[24-25]。随着治疗策略的不断优化,自体-异体串联造血干细胞移植(auto-allo-SCT)在部分HRMM患者中展现出潜在疗效。一项荟萃分析表明,与串联双次自体移植相比,auto-allo-SCT可改善患者的PFS和完全缓解率,但未能显著延长OS,且治疗相关病死率和非复发病死率显著升高。因此,auto-allo-SCT的临床应用需严格评估风险获益比^[26]。我国专家共识指出,异基因造血干细胞移植目前并非HRMM治疗的常规推荐,但对于特定患者(如疾病高度进展或对标准治疗不敏感)仍具有探索价值。

3.1.2 不适合移植的HRMM治疗 对于不适合移植的HRMM患者,我国专家共识建议依据体能状态制定分层治疗策略[国际骨髓瘤工作组老年综合评估(IMWG Geriatric Assessment,IMWG GA评分)];对于体能状况良好或中等的患者(GA评分 ≤ 2 分),可参照适合移植人群的治疗策略(如Isa+VRd),持续治疗至疾病进展。一项III期随机对照研究显示,在不适合移植的初诊MM患者中,Isa-VRd方案在18个月时的MRD阴性率显著高于三药方案(Isa-Rd),且并未显著增加治疗相关毒性^[27];对于体能虚弱的患者(GA评分 > 2 分),优先考虑毒性更低的减量联合方案,以维持生活质量与延缓疾病进展,如减量使用达雷妥尤单抗联合来那度胺(Dara-Rd)或达雷妥尤单抗联合硼替佐米(DVd)。其中,Dara-Rd方案已在MAIA研究中显示出对虚弱NDMM患者良好的缓解深度,目前也被NCCN(2024 V2版)推荐用于不适合移植的高龄或虚弱患者。治疗过程中需动态评估毒性及疗效变化,必要时调整剂量或改为支持治疗。此外,近年来以BCMA蛋白为靶点的细胞免疫治疗技术不断取得突破,为HRMM患者提供了新的治疗可能。我国首个获批上市的BCMA CAR-T产品——福可苏在复发HRMM患者中展现出总缓解率超过90%的优异疗效^[28]。此外,靶向BCMA/CD3的双特异性抗体特立妥单抗在III期MajesTEC-7研究中证实可显著延长PFS。我国今年批准的同类药物塔奎妥单抗也为晚期患者提供新选择,通过免疫治疗突破耐

药瓶颈,显著改善生存预后。有研究^[29]表明双抗联合方案(塔奎妥单抗+特立妥单抗)在复发难治骨髓瘤中展现出高缓解率(80%)和持久应答(18个月持续缓解率86%),表现出较大的应用潜力,但其 ≥ 3 级感染率(64%)和血液学毒性(96%)显著高于单药治疗,应严格管理临床应用。IMWG指南亦建议结合年龄、并发症及功能状态,制定以新型药物为基础的个体化治疗方案,力求在疗效与安全性之间取得平衡。

3.2 复发 HRMM 的治疗 根据动态危险因素定义的 HRMM 患者,传统方案疗效有限,参与临床研究不仅为患者提供新型治疗机会,更对个体生存和医学进步具有重大意义。我国专家共识推荐选择新一代药物或不同作用机制药物的联合方案,且鼓励复发 HRMM 患者参加 CAR-T 细胞治疗或双特异性抗体等免疫治疗临床研究。

4 总 结

HRMM 生存期短、预后极差,一直是 MM 治疗领域的难点与挑战。目前,其定义尚未完全统一,国际指南多基于静态指标(如高危遗传学异常、ISS 分期)分层,而中国专家共识(2024)创新性地整合动态预后因素(如治疗后早期复发、MRD 阴性持续状态、复发时新发遗传学异常),构建了“静态+动态”多维分层体系。在治疗策略上,共识提出以强化多药联合方案为核心,结合自体移植优化(如串联移植)、MRD 驱动的动态调整及新型免疫疗法(如 CAR-T、双特异性抗体)的全程管理路径。这一方案突破传统治疗框架,推动中国 HRMM 诊疗迈入精准化与个体化的新阶段。

[参考文献]

- [1] Rees MJ, Kumar S. High-risk multiple myeloma: Redefining genetic, clinical, and functional high-risk disease in the era of molecular medicine and immunotherapy[J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(8): 1560-1575.
- [2] Mohan Lal B, van Rhee F, Al Hadidi S. Current state of evidence on definitions and management of high-risk multiple myeloma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2025, 27: 258-277.
- [3] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会骨髓瘤与浆细胞疾病学组, 中国临床肿瘤学会多发性骨髓瘤专业委员会. 高危多发性骨髓瘤诊断与治疗中国专家共识(2024年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(5): 430-435.
- [4] Paszekova H, Kryukov F, Kubiczko L, et al. High-risk multiple myeloma: Different definitions, different outcomes? [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14(1): 24-30.
- [5] Abu Za'nouneh FJ, Ababneh O, Schinke C, et al. Variability of definition of high-risk multiple myeloma across phase III clinical trials[J]. *EJHaem*, 2023, 4(2): 454-458.
- [6] Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: A consensus of the International Myeloma Working Group[J]. *Blood*, 2016, 127(24): 2955-2962.
- [7] Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: An analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group[J]. *Blood*, 2008, 111(8): 4039-4047.
- [8] Schmidt TM, Fonseca R, Usmani SZ. Chromosome 1q21 abnormalities in multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(4): 83.
- [9] Li X, Chen W, Wu Y, et al. 1q21 gain combined with high-risk factors is a heterogeneous prognostic factor in newly diagnosed multiple myeloma: A multicenter study in China [J]. *Oncologist*, 2019, 24(11): e1132-e1140.
- [10] Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: Incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation[J]. *Blood*, 2006, 108(5): 1724-1732.
- [11] Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, et al. International myeloma society/international myeloma working group consensus recommendations on the definition of high-risk multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(24): 2739-2751.
- [12] Mateos MV, Martínez BP, González-Calle V. High-risk multiple myeloma: How to treat at diagnosis and relapse? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2021, 2021(1): 30-36.
- [13] Soekhojo CY, Chung TH, Furqan MS, et al. Genomic characterization of functional high-risk multiple myeloma patients[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(1): 24.
- [14] Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(23): 5988-5999.
- [15] Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, et al. Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): Final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(11): e890-e901.
- [16] Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: The GRIFFIN trial[J]. *Blood*, 2020, 136(8): 936-945.
- [17] Touzeau C, Perrot A, Hulin C, et al. Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone with tandem transplant for high-risk newly diagnosed myeloma[J]. *Blood*, 2024, 143(20): 2029-2036.
- [18] Leyoldt LB, Tichy D, Besemer B, et al. Isatuximab,

- carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for the treatment of high-risk newly diagnosed multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(1): 26-37.
- [19] Costa BA, Costa TA, Pak K, et al. Comparative efficacy of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) in newly-diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(7): 1411-1414.
- [20] Cavo M, Gay FM, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single auto transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: An analysis of phase 3 EMN02/HO95 study[J]. *Blood*, 2017, 130 (Suppl1): 401.
- [21] Hari P, Pasquini MC, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of post autologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 8506.
- [22] 付远瑶, 欧阳桂芳, 盛立霞, 等. 二次自体造血干细胞移植治疗高危多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. *中华器官移植杂志*, 2024, 45(6): 399-407.
- [23] Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): Final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(10): e825-e837.
- [24] 潘攀, 王佳丽, 翟卫华, 等. 异基因造血干细胞移植治疗≤50岁高危多发性骨髓瘤患者14例临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(1): 28-34.
- [25] Dhakal B, Vesole DH, Hari PN. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: Is there a future? [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(4): 492-500.
- [26] Wei M, Xie C, Huang J, et al. Autologous followed by allogeneic versus tandem-autologous transplantation in high-risk, newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2269509.
- [27] Leleu X, Hulin C, Lambert J, et al. Isatuximab, lenalidomide, dexamethasone and bortezomib in transplant-ineligible multiple myeloma: The randomized phase 3 BENEFIT trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(8): 2235-2241.
- [28] Li C, Zhou K, Hu Y, et al. Equecabtagene autoleucel in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: The FUMANBA-1 nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(12): 1681-1688.
- [29] Cohen YC, Magen H, Gatt M, et al. Talquetamab plus teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(2): 138-149.

(本文编辑:赵丽洁)